

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7275130号
(P7275130)

(45)発行日 令和5年5月17日(2023.5.17)

(24)登録日 令和5年5月9日(2023.5.9)

(51)国際特許分類

C 0 7 D 215/36 (2006.01)	F I	C 0 7 D 215/36
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 31/496 (2006.01)		A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 47/14 (2017.01)		A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/26 (2006.01)		A 6 1 K 47/26

C S P

請求項の数 7 (全90頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-528129(P2020-528129)
 (86)(22)出願日 平成30年11月21日(2018.11.21)
 (65)公表番号 特表2021-504338(P2021-504338
 A)
 (43)公表日 令和3年2月15日(2021.2.15)
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/062197
 (87)国際公開番号 WO2019/104134
 (87)国際公開日 令和1年5月31日(2019.5.31)
 審査請求日 令和3年10月25日(2021.10.25)
 (31)優先権主張番号 62/589,822
 (32)優先日 平成29年11月22日(2017.11.22)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/691,709
 (32)優先日 平成30年6月29日(2018.6.29)
 最終頁に続く

(73)特許権者 511223394
 アジオス ファーマシューティカルズ、
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139, ケンブリッジ, シドニー ス
 トリート 88
 (74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74)代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74)代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74)代理人 230113332

最終頁に続く

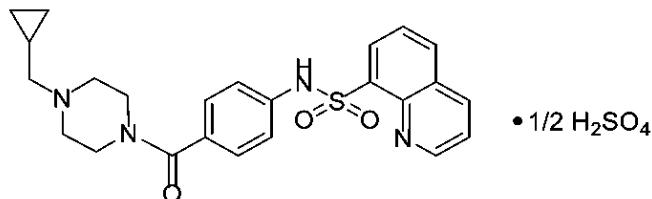
(54)【発明の名称】 N - (4 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キ
 ノリン - 8 - スルホンアミドの結晶性形態

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下:

【化1】



10

の式を有する化合物の結晶であつて、

ここで、前記結晶が、2 角度 (± 0.2°) 9.9°、15.8°、および 22.6°
 での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる形態 A の結晶である、
 結晶。

【請求項2】

前記化合物が溶媒和物である、請求項1に記載の結晶。

【請求項3】

前記結晶が、2 角度 (± 0.2°) 9.9°、15.8°、および 22.6° での X

20

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

【請求項 4】

前記結晶が、2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) 9.9° 、 11.4° 、 15.0° 、 15.3° 、 15.8° 、 17.1° 、 17.7° 、 21.3° 、 21.9° 、 22.6° 、および 23.5° での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる、請求項 3 に記載の結晶。

【請求項 5】

前記結晶が、2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) 4.9° 、 9.9° 、 11.0° 、 11.4° 、 11.7° 、 12.3° 、 12.8° 、 13.6° 、 13.9° 、 14.2° 、 15.0° 、 15.3° 、 15.8° 、 17.1° 、 17.4° 、 17.7° 、 18.8° 、 19.1° 、 19.8° 、 21.3° 、 21.9° 、 22.6° 、 23.0° 、 23.2° 、 23.5° 、 23.8° 、 24.1° 、 24.5° 、 25.3° 、 25.6° 、 26.1° 、 27.1° 、 28.1° 、および 29.8° での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる、請求項 4 に記載の結晶。

10

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の結晶、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項 7】

ピルベートキナーゼ欠損症 (PKD)、鎌状赤血球症 (SCD)、サラセミア (ベータサラセミア、輸血非依存性サラセミア、および輸血依存性サラセミアなど)、溶血性貧血、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、無ベータリボタンパク血症、バッセン・コルツヴァイク症候群、または発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療における使用のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の結晶を含む組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連する出願

この出願は、2017年11月22日に申請された米国仮出願第 62/589,822 号、および 2018 年 6 月 29 日に申請された米国仮出願第 62/691,709 号の優先権を主張し、これらの各々は、その全体が本明細書に組み込まれる。

30

【背景技術】

【0002】

ピルベートキナーゼ欠損症 (PKD) は、PKLR 遺伝子の劣性変異型によるピルビン酸キナーゼ R (PKR) 酵素の欠損によって引き起こされる赤血球の疾患である (Wijeket al. Human Mutation, 2008, 30(3) 446 - 453)。PKR 活性化因子は、PKD、サラセミア (例えば、ベータサラセミア)、無ベータリボタンパク血症またはバッセン・コルツヴァイク症候群、鎌状赤血球症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、貧血 (例えば、先天性貧血 (例えば、酵素異常症)、溶血性貧血 (例えば、遺伝性および / または先天性溶血性貧血、後天性溶血性貧血、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損によって引き起こされる慢性溶血性貧血、慢性疾患の貧血、非球状溶血性貧血または遺伝性球状赤血球症) を治療するのに有益であり得る。PKD の治療は、輸血、脾臓摘出術、鉄過剰症に対処するためのキレート療法、および / または他の疾患関連の罹患率への介入を含む支持的なものである。しかしながら現在、PKD の根本的な原因、すなわち生涯にわたる溶血性貧血の病因を治療する承認された薬は存在しない。

40

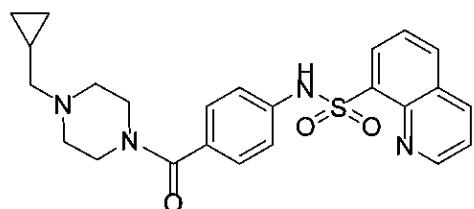
【0003】

本明細書で化合物 1 と称される、N - (4 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミドは、ピルベートキナーゼ (PKR) の赤血球アイソフォームのアロステリック活性剤である。例えば、WO 2011/002817 および WO 2016/201227 を参照されたく、その内容は、参照

50

により本明細書に組み込まれる。

【化 1】



(化合物 1)

【0004】

化合物 1 は、PKD を治療するために開発され、現在第 2 相臨床治験で調査中である。例えば、米国臨床治験識別子 NCT02476916 を参照されたい。その治療上の利点を考慮すると、単離、製造、および製剤開発を容易にするため、ならびに保存安定性を高めるために、化合物 1 の代替的な形態を開発する必要がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】国際公開第 2011/002817 号

国際公開第 2016/201227 号

【非特許文献】

【0006】

【文献】Wijk et al. Human Mutation, 2008, 30 (3) 446-453

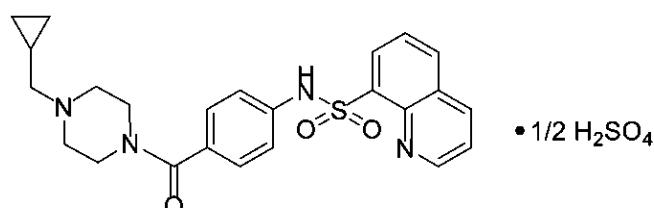
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本明細書では、式を有する化合物の非結晶性および結晶性ヘミ硫酸塩形態が提供される。

【化 2】



【0008】

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

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

の式を有する、化合物の結晶性形態。

10

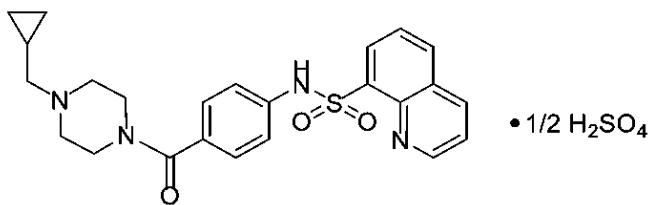
20

30

40

50

【化 1】



(項目 2)

10

前記化合物が溶媒和物である、項目 1 に記載の結晶性形態。

(項目 3)

前記化合物が水和物である、項目 2 に記載の結晶性形態。

(項目 4)

前記化合物がセスキ水和物である、項目 3 に記載の結晶性形態。

(項目 5)

前記化合物が無水である、項目 1 に記載の結晶性形態。

(項目 6)

前記化合物がエタノール溶媒和物である、項目 2 に記載の結晶性形態。

(項目 7)

20

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

(項目 8)

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

(項目 9)

30

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

(項目 10)

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

40

(項目 11)

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

(項目 12)

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

50

性形態。

(項目 13)

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

(項目 14)

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

10

(項目 15)

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

(項目 16)

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

(項目 17)

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

20

(項目 18)

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

(項目 19)

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

30

(項目 20)

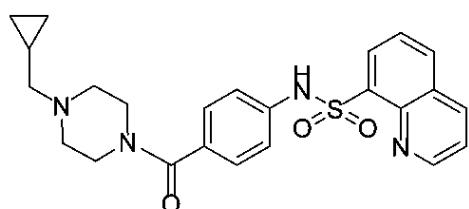
前記結晶性形態が、12.4°、13.2°、14.6°、20.4°、および23.7°から選択される2角度($\pm 0.2^\circ$)でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態Jである、項目1に記載の結晶性形態。

(項目 21)

の式を有する、化合物の結晶性遊離塩基。

【化2】

40



(項目 22)

前記結晶性形態が、6.9°、13.5°、19.8°、および20.3°から選択さ

50

れる 2 角度 ($\pm 0 . 2 ^\circ$) での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる、項目 2 1 に記載の結晶性遊離塩基。

(項目 2 3)

前記化合物が、少なくとも 60 重量 % の単結晶性形態、少なくとも 70 重量 % の単結晶性形態、少なくとも 80 重量 % の単結晶性形態、少なくとも 90 重量 % の単結晶性形態、少なくとも 95 重量 % の単結晶性形態、または少なくとも 99 重量 % の単結晶性形態である、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基。

(項目 2 4)

前記化合物形態が、式 (I) の非結晶性形態を実質的に含まない、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基。

(項目 2 5)

の式を有する、化合物のヘミ硫酸塩の非結晶性形態。

【化 3 】



10

20

(項目 2 6)

前記化合物が、式 (I) の結晶性形態を実質的に含まない、項目 2 5 に記載の非結晶性形態。

(項目 2 7)

結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目 2 5 もしくは 2 6 に記載の非結晶性形態、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

30

(項目 2 8)

結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目 2 5 もしくは 2 6 に記載の非結晶性形態、および薬学的に許容される担体を含む、錠剤組成物。

(項目 2 9)

前記担体が、微結晶性セルロース、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびステアリルフル酸ナトリウムのうちの 1 つ以上から選択される、項目 2 7 に記載の組成物または項目 2 8 に記載の錠剤組成物。

(項目 3 0)

前記組成物が、約 5 . 7 ~ 約 5 . 9 mg、約 23 . 4 ~ 約 23 . 6 mg、または約 58 . 7 ~ 約 58 . 9 mg の結晶性形態 A、62 % w / w ($\pm 2 \%$) の微結晶性セルロース 23 % w / w ($\pm 2 \%$) のマンニトール、3 % w / w ($\pm 2 \%$) のクロスカルメロースナトリウム、および 2 % w / w ($\pm 2 \%$) のステアリルフル酸を含む、項目 2 8 または項目 2 9 に記載の錠剤組成物。

40

(項目 3 1)

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

(項目 3 2)

ピルベートキナーゼ欠損症 (P K D) を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目 2 5 もしくは 2 6 に記載の非

50

結晶性形態、または項目 27～31 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 33)

鐸状赤血球症 (S C D) を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目 1～24 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目 25 もしくは 26 に記載の非結晶性形態、または項目 27～31 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 34)

サラセミア (ベータサラセミア、輸血非依存性サラセミア、および輸血依存性サラセミアなど) を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目 1～24 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目 25 もしくは 26 に記載の非結晶性形態、または項目 27～31 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

10

(項目 35)

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

(項目 36)

遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、無ベータリポタンパク血症、バッセン・コルツヴァイク症候群、および発作性夜間ヘモグロビン尿症から選択される疾患を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目 1～24 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目 25 もしくは 26 に記載の非結晶性形態、または項目 27～31 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

20

(項目 37)

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

30

(項目 38)

赤血球の野生型または変異 P K R を活性化する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目 1～24 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目 25 もしくは 26 に記載の非結晶性形態、または項目 27～31 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 39)

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

40

(項目 40)

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

50

することを含む、方法。

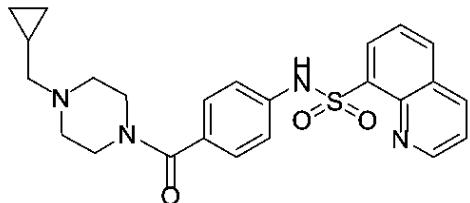
(項目41)

前記結晶性形態が、形態Aである、項目32～40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

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

【化4】



(1)

式1の化合物をアルコール溶液中でH₂SO₄と反応させることを含む、方法。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】結晶性ヘミ硫酸塩形態AのX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【図2】結晶性ヘミ硫酸塩形態Aの熱重量分析(TGA)サーモグラムおよび示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムの組み合わせを示す。

【図3】結晶性ヘミ硫酸塩形態Aの示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

【図4】結晶性ヘミ硫酸塩形態Aの動的蒸気吸着(DVS)等温線を示す。

【図5】(i) 11%、48%、75%の相対湿度および40℃に2週間曝露した後の結晶性ヘミ硫酸塩形態AのX線粉末回折パターン(XRPD)オーバーレイを示す。XRPDは、これらの3つの湿度条件下で2週間の試験後に変化しなかった。図5(ii)は、五酸化リン(P₂O₅)顆粒を室温および50℃で1週間、ならびにバイアル内の周囲温度で24時間曝露した後の結晶性ヘミ硫酸塩形態AのXRPDオーバーレイを示す。1週間後、室温でXRPDパターンに変化がなかったことが観察されたが、いくつかのピークは、50℃でわずかにシフトした。しかしながら、これらのピークは、周囲に24時間、曝露された後、元の位置に戻り、これは、これらの変化が可逆的であることを示す。

【図6】MeOH:EtOH(3:7)で得られた結晶性ヘミ硫酸塩形態BのX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【図7i】(i)結晶性ヘミ硫酸塩形態Bの熱重量分析(TGA)サーモグラムおよび示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムの組み合わせを示す。

【図7ii】図7(i)は、動的蒸気吸着(DVS)の前後の結晶性ヘミ硫酸塩形態BのXRPDを示す。DVS後に、形態Bは、異なる形態Kに変換された。

【図8】結晶性ヘミ硫酸塩形態DのX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【図9】結晶性ヘミ硫酸塩形態Dの熱重量分析(TGA)サーモグラムおよび示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

【図10】動的蒸気吸着(DVS)前後の結晶性ヘミ硫酸塩形態DのX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【図11】結晶性ヘミ硫酸塩形態EのX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【図12】結晶性ヘミ硫酸塩形態FのX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【図13】結晶性ヘミ硫酸塩形態Fの熱重量分析(TGA)サーモグラムおよび示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

【図14】結晶性ヘミ硫酸塩形態GのX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【図15】結晶性ヘミ硫酸塩形態Gの熱重量分析(TGA)サーモグラムおよび示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

【図16】結晶性ヘミ硫酸塩形態HのX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

10

20

30

40

50

【図17】結晶性ヘミ硫酸塩形態IのX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【図18】結晶性ヘミ硫酸塩形態Iの熱重量分析(TGA)サーモグラムおよび示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

【図19】結晶性ヘミ硫酸塩形態JのX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【図20】化合物1の非結晶性ヘミ硫酸塩形態のX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【図21】真空オーブン内において50度一晩乾燥させた化合物1の非結晶性ヘミ硫酸塩の熱重量分析(TGA)サーモグラムおよび示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

【図22】SDラット(N=6)における200mg/kgの異なる形態のPO用量後の結晶性形態Aの平均血漿濃度-時間プロファイルを示す。結晶性形態Aの用量は、200mg/kgの化合物1に対する同等性に基づいて計算される。

10

【図23】化合物1の非結晶性遊離塩基形態のX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【図24】化合物1の非結晶性遊離塩基形態のTGAおよびDSCサーモグラムを示す。

【図25】化合物1の結晶性遊離塩基形態のX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【発明を実施するための形態】

【0010】

定義

単独で使用する場合、「形態A」、「形態B」、「形態C」、「形態D」、「形態E」、「形態F」、「形態G」、「形態H」、「形態I」、「形態J」という用語は、化合物1の結晶性ヘミ硫酸塩形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、およびJのそれぞれを指す。「形態A」、「結晶性形態A」、および「化合物1の結晶性ヘミ硫酸塩形態A」という用語は、互換的に使用される。同様に、「形態B」、「結晶性形態B」、および「化合物1の結晶性ヘミ硫酸塩形態B」は、互換的に使用される。同様に、「形態C」、「結晶性形態C」、および「化合物1の結晶性ヘミ硫酸塩形態C」は、互換的に使用される。同様に、「形態D」、「結晶性形態D」、および「化合物1の結晶性ヘミ硫酸塩形態D」は、互換的に使用される。同様に、「形態E」、「結晶性形態E」、および「化合物1の結晶性ヘミ硫酸塩形態E」は、互換的に使用される。同様に、「形態F」、「結晶性形態F」、および「化合物1の結晶性ヘミ硫酸塩形態F」は、互換的に使用される。同様に、「形態G」、「結晶性形態G」、および「化合物1の結晶性ヘミ硫酸塩形態G」は、互換的に使用される。同様に、「形態H」、「結晶性形態H」、および「化合物1の結晶性ヘミ硫酸塩形態H」は、互換的に使用される。同様に、「形態I」、「結晶性形態I」、および「化合物1の結晶性ヘミ硫酸塩形態I」は、互換的に使用される。同様に、「形態J」、「結晶性形態J」、および「化合物1の結晶性ヘミ硫酸塩形態J」は、互換的に使用される。

20

【0011】

「パターンA」、「パターンB」、「パターンC」、「パターンD」、「パターンE」、「パターンF」、「パターンG」、「パターンH」、「パターンI」、および「パターンJ」は、結晶性ヘミ硫酸塩形態A、B、C、D、E、F、G、H、IおよびJのそれぞれのX線粉末回折パターン(XRPD)を指す。

30

【0012】

「結晶性遊離塩基」、「化合物1の遊離塩基結晶性形態」、「化合物1の結晶性遊離塩基形態」、および「化合物1の結晶性遊離塩基」は、互換的に使用され、化合物1の遊離塩基または非塩形態を意味し、結晶性形態で存在する。

40

【0013】

本明細書で使用される場合、「無水」は、参照された結晶性形態が、結晶格子中に実質的に水を有しないことを意味し、例えば、カールフィッシャー分析により決定されるように0.1重量%未満である。

【0014】

「非結晶性」という用語は、非結晶性状態または形態で存在する固体を意味する。非結

50

晶性固体は、分子の無秩序な配置であるため、識別可能な結晶格子または単位格子を有さず、定義可能な長距離秩序化を有しない。固体の固体状態の秩序化は、当技術分野で既知の標準的な技術により、例えば、X線粉末回折(X R P D)または示差走査熱量測定(D S C)により決定され得る。非結晶性固体は、例えば、偏光顕微鏡を使用する複屈折により、結晶性固体と区別することもできる。

【0015】

本明細書で使用される場合、化学的純度は、開示された形態が、異なる化学構造を有する材料を含まない程度を指す。開示された結晶形態内における化合物の化学的純度は、化合物の重量を、化合物の重量と、異なる化学構造を有する材料／不純物との合計に100%を掛けたもの、すなわち重量パーセントで割ったものを意味する。一実施形態において、開示された結晶性形態内における化合物は、少なくとも60重量%、少なくとも70重量%、少なくとも80重量%、少なくとも90重量%、少なくとも95重量%、または少なくとも99重量%の化学的純度を有する。

10

【0016】

本明細書で使用される場合、「結晶性」は、原子の位置に長距離原子秩序が存在する化合物の固体形態を指す。固体の結晶性性質は、例えば、X線粉末回折パターンを調査することにより確認できる。X R P Dが、X R P Dで鋭い強度ピークを示す場合、化合物は、結晶性である。

【0017】

「溶媒和物」という用語は、化学量論的もしくは非化学量論的な量の溶媒、または溶媒の混合物が、結晶構造に組み込まれている結晶性化合物を指す。

20

【0018】

「水和物」という用語は、化学量論的または非化学量論的量の水が、結晶構造に組み込まれている結晶性化合物を指す。水和物は、結晶構造に組み込まれた溶媒が水である、溶媒和物である。化合物に関して使用される場合、「無水」という用語は、結晶構造に組み込まれた溶媒を実質的に含まないことを意味する。

【0019】

開示される結晶性ヘミ硫酸塩の単結晶性形態は、N-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミドヘミ硫酸塩が、各結晶が同じ結晶形態を有する単結晶または複数の結晶として存在することを意味する(すなわち、形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、またはJ)。結晶形態が、化合物の1つの特定の単結晶性形態の特定のパーセンテージとして定義される場合、残りは、特定された1つ以上の特定の形態以外の非結晶性形態および/または結晶性形態で構成される。一実施形態において、結晶性形態は、少なくとも60重量%の単結晶性形態、少なくとも70重量%の単結晶性形態、少なくとも80重量%の単結晶性形態、少なくとも90重量%の単結晶性形態、少なくとも95重量%の単結晶性形態、または少なくとも99重量%の単結晶性形態である。特定の結晶形態の重量パーセントは、特定の結晶形態の重量を、存在する他の結晶形態の重量と、存在する非結晶性形態の重量とを足した特定の結晶の合計重量で割ったものに、100%を掛けることにより決定される。

30

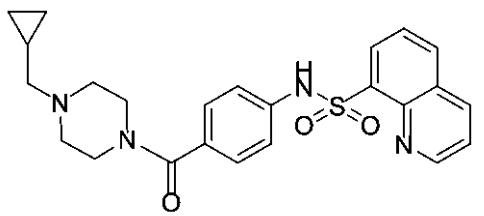
【0020】

本明細書で使用される場合、「N-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド」は、以下の構造を有する「化合物1」、「化合物1の遊離塩基」と互換的に使用される：：

40

50

【化3】



【0021】

10

本明細書に記載される結晶性形態のX線粉末回折パターンの2シータ値は、機器ごとにわずかに異なり得、かつ試料調製のばらつきおよびバッチごとのばらつきによても異なり得る。したがって、別段の定義がない限り、本明細書に記載されるXRPDパターン/割り当ては、絶対的なものとして解釈されるべきではなく、±0.2度で変化できる。本明細書で提供される2シータ値は、Cu K 1放射線を使用して取得された。

【0022】

例えば、本明細書のDSCピークの温度値は、機器ごとにわずかに異なり得、かつ試料調製におけるばらつき、バッチごとのばらつき、および環境要因にも依存する。したがって、別段の定義がない限り、本明細書に記載される温度値は、絶対的なものとして解釈されるべきではなく、±5度または±2度で変化できる。

20

【0023】

定義された図の「実質的に同じXRPDパターン」または「実質的に同様のX線粉末回折パターン」は、比較の目的で、示されているピークの少なくとも90%が存在することを意味する。さらに、比較の目的で、±0.2度など、示されているものからのピーク強度のある程度の変動が許容されることを理解されたい。

【0024】

本明細書に記載の化合物の「治療有効量」は、状態の治療において治療的利益を提供するか、またはその状態に関連する1つ以上の症状を遅延させるかもしくは最小限に抑えるのに十分な量である。「治療有効量」および「有効量」という用語は、互換的に使用される。一態様において、化合物の治療有効量は、単独でまたは他の治療と組み合わせた治療剤の量を意味し、状態の治療において治療的利益を提供する。「治療有効量」という用語は、全体的な療法を改善し、状態の症状、兆候、または原因を軽減または回避し、かつ/または別の治療剤の治療有効性を強化する量を包含し得る。特定の実施形態において、治療有効量は、野生型または変異PKRの測定可能な活性化を引き起こすのに十分な量である。特定の実施形態において、治療有効量は、制御することを必要とする血中の2,3-ジホスホグリセリン酸レベルを制御する、またはピルベートキナーゼ欠損症(PKD)、溶血性貧血(例えば、慢性溶血性貧血、遺伝性非球状貧血)、鎌状赤血球症、サラセミア(アルファサラセミア、ベータサラセミア、または輸血非依存性サラセミアなど)、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、無ベータリポ蛋白血症(またはバッセン-コーンツヴァイク症候群)、発作性夜間血色素尿症、後天性溶血性貧血(例えば、先天性貧血(例えば、酵素異常症))、慢性疾患の貧血の治療、または2,3-ジホスホグリセリン酸レベルの増加に関連する疾患または状態(例えば、肝臓疾患)を治療するのに十分な量である。特定の実施形態において、治療有効量は、野生型または変異PKRの測定可能な活性化を引き起こす、および制御することを必要とする血中の2,3-ジホスホグリセリン酸レベルを制御する、またはピルベートキナーゼ欠損症(PKD)、溶血性貧血(例えば、慢性溶血性貧血、遺伝性非球状貧血)、鎌状赤血球症、サラセミア(アルファサラセミア、ベータサラセミア、または輸血非依存性サラセミアなど)、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、無ベータリポ蛋白血症(またはバッセン-コーンツヴァイク症候群)、発作性夜間血色素尿症、後天性溶血性貧血(例えば、先天性貧血(例えば、酵素異常症))、慢性疾患の貧血の治療、または2,3-ジホスホグリセリン酸レベルの増加に関連

30

40

50

する疾患または状態（例えば、肝臓疾患）を治療するのに十分な量である。一態様において、治療有効量は、ベースラインから Hb 濃度を 1.0 g / dL 以上（1.5 g / dL 以上、または 2.0 g / dL 以上など）増加させる対象のヘモグロビン応答を生じさせるのに必要な量である。一態様において、対象のベースライン Hb 濃度は、本明細書で記載される化合物で治療する前の全ての利用可能な Hb 濃度の平均である。特定の態様において、治療有効量は、患者の輸血負担を減少させるために必要な量である。一態様において、治療有効量は、例えば、一日当たり 0.1 ~ 100 mg / 体重 kg など、提供される化合物の一日当たり 0.01 ~ 100 mg / 体重 kg である。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用される場合、輸血負担の減少とは、少なくとも 5 週間の治療で輸血された RBC 単位の数の少なくとも 20 % の減少を意味する。特定の実施形態において、輸血負担の減少とは、少なくとも 5 週間の治療で輸血された RBC 単位の数の 33 % の減少である。特定の実施形態において、輸血負担の減少とは、少なくとも 10 週間（例えば、少なくとも 20 週間または少なくとも 24 週間）の治療で輸血された RBC 単位数の 33 % の減少である。

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される場合、鎌状赤血球症（SCD）、ヘモグロビン SS 疾患、および鎌状赤血球貧血は、互換的に使用される。鎌状赤血球症（SCD）は、鎌状ヘモグロビン（HbS）の存在によって引き起こされる遺伝性の血液障害である。本明細書で使用される場合、輸血負担の減少とは、少なくとも 5 週間の治療で輸血された RBC 単位の数の少なくとも 20 % の減少を意味する。特定の実施形態において、SCD を有する人々は、体にヘモグロビン S を生成させる少なくとも 1 つの異常遺伝子を有する。特定の実施形態において、SCD を有する人々は、2 つのヘモグロビン S 遺伝子、ヘモグロビン SS を有する。

【 0 0 2 7 】

サラセミアは、遺伝性の血液疾患であり、1 つ以上のグロビン遺伝子における疾患を引き起こすバリアントによって、グロビン産生に対するグロビン産生の正常な比率が破壊する。特定の実施形態において、アルファ - グロビン凝集体（- サラセミアで見られるような）は、容易に沈殿し、これは、赤血球（RBC）膜を破壊し、酸化ストレスをもたらす。特定の実施形態において、ベータグロビン四量体（- サラセミアに見られる HbH）は、一般に溶解性が高いが、依然として不安定であり、沈殿を形成する可能性がある。グロビン鎖合成の不均衡は、Hb 濃度の正味の減少につながる可能性があり、RBC 前駆体の生存に劇的な影響を及ぼし、最終的に骨髄および髄外部位での早期の破壊をもたらす（Cappelli et al., 2014）。特定の実施形態において、障害は、多数の赤血球を破壊し、これが貧血につながる。特定の実施形態において、サラセミアは、アルファサラセミアである。特定の実施形態において、サラセミアは、ベータサラセミアである。他の実施形態において、サラセミアは、輸血非依存性サラセミアである。他の実施形態において、サラセミアは、ベータサラセミア中間体である。他の実施形態において、サラセミアは、HbE ベータサラセミアである。他の実施形態において、サラセミアは、1 つ以上のアルファ遺伝子の変異を伴うベータサラセミアである。

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用される「活性化する」という用語は、野生型ピルビン酸キナーゼ R (wt PKR) の活性を（測定可能なほど）増加させるか、もしくは野生型ピルビン酸キナーゼ R (wt PKR) 活性を wt PKR の基礎活性レベルよりも高いレベルに増加させる薬剤、または変異ピルビン酸キナーゼ R (m PKR) の活性を（測定可能なほど）増加させるか、もしくは変異ピルビン酸キナーゼ R (m PKR) 活性を、変異 PKR の基礎活性レベル、例えば、野生型 PKR の活性の 20 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 % もしくは 100 % よりも高いレベルに増加させる薬剤を意味する。

【 0 0 2 9 】

本明細書において使用される「濃厚赤血球」または PRBC という用語は、ほとんどの

10

20

30

40

50

血漿の遠心分離および除去によって全血の単位から生成された赤血球を指す。特定の実施形態において、P R B C 単位は、少なくとも約 9 5 % のヘマトクリットを有する。特定の実施形態において、P R B C 単位は、少なくとも約 9 0 % のヘマトクリットを有する。特定の実施形態において、P R B C 単位は、少なくとも約 8 0 % のヘマトクリットを有する。特定の実施形態において、P R B C 単位は、少なくとも約 7 0 % のヘマトクリットを有する。特定の実施形態において、P R B C 単位は、少なくとも約 6 0 % のヘマトクリットを有する。特定の実施形態において、P R B C 単位は、少なくとも約 5 0 % のヘマトクリットを有する。特定の実施形態において、P R B C 単位は、少なくとも約 4 0 % のヘマトクリットを有する。特定の実施形態において、P R B C 単位は、少なくとも約 3 0 % のヘマトクリットを有する。特定の実施形態において、P R B C 単位は、少なくとも約 2 0 % のヘマトクリットを有する。特定の実施形態において、P R B C 単位は、少なくとも約 1 0 % のヘマトクリットを有する。

【 0 0 3 0 】

「治療」、「治療する (t r e a t) 」、および「治療する (t r e a t i n g) 」という用語は、本明細書に記載されるように、疾患もしくは障害、またはその 1 つ以上の症状の進行の回復、緩和、発症の可能性の低減、または阻害を指す。いくつかの実施形態において、治療は、1 つ以上の症状が発症している後に、すなわち、治療的処置を施され得る。他の実施形態において、治療は、症状のない状態で施され得る。例えば、治療は、症状の発症前に（例えば、症状の履歴に照らして、および / または遺伝的もしくは他の感受性因子に照らして）感受性の高い個体に施され得、すなわち、予防的治療である。治療は、症状が回復している後も継続され得、例えば、再発の可能性を低減させる、または再発を遅延させる。

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用される場合、「対象」および「患者」という用語は、互換的に使用され得、治療を必要とする哺乳動物、例えば、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）、および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）を意味する。典型的には、対象は、治療を必要とするヒトである。特定の実施形態において、「対象」という用語は、疾患の治療を必要とするヒト対象を指す。特定の実施形態において、「対象」という用語は、P K D の治療を必要とするヒト対象を指す。特定の実施形態において、「対象」という用語は、サラセミアの治療を必要とするヒト対象を指す。特定の実施形態において、「対象」という用語は、鎌状赤血球症の治療を必要とするヒト対象を指す。特定の実施形態において、「対象」という用語は、疾患の治療を必要とする 1 8 歳を超えるヒトの成人を指す。特定の実施形態において、「対象」という用語は、疾患の治療を必要とする 1 8 歳以下のヒトの子供を指す。特定の実施形態において、対象は、定期的な輸血を必要とする患者である。本明細書で使用される場合、定期的な輸血は、治療前の 5 2 週間の期間における少なくとも 4 回の輸血エピソードを指す。特定の実施形態において、定期的な輸血は、治療前の 5 2 週間の期間における少なくとも 5 回の輸血エピソードを指す。特定の実施形態において、定期的な輸血は、治療前の 5 2 週間の期間における少なくとも 6 回の輸血エピソードを指す。特定の実施形態において、定期的な輸血は、治療前の 5 2 週間の期間における少なくとも 7 回の輸血エピソードを指す。特定の実施形態において、鎌状赤血球症、サラセミア、定期的な輸血下の P K D 、および輸血に依存しない P K D から選択される少なくとも 1 つの適応症を有する対象は、s o t a t e r c e p t (A C E - 0 1 1) 、l u s p a t e r c e p t (A C E - 5 3 6) 、ルキソリチニブ、または遺伝子治療に曝露されていない。特定の実施形態において、かかる対象は、チトクロム P 4 5 0 (C Y P) 3 A 4 の阻害剤、C Y P 3 A 4 の強力な誘導剤、P - 糖タンパク質 (P - g p) の強力な阻害剤、またはジゴキシンを服用していない。特定の実施形態において、かかる対象は、慢性的な抗凝固療法、同化ステロイド、造血刺激剤（例えば、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、トロンボポエチン）を受けておらず、またはスルホンアミドに対してアレルギー性でない。

【0032】

「薬学的に許容される担体」という用語は、それが製剤化される化合物の薬理学的活性に悪影響を及ぼさず、かつヒトの使用に対して安全である、無毒性担体、アジュバント、またはビヒクルを指す。

【0033】

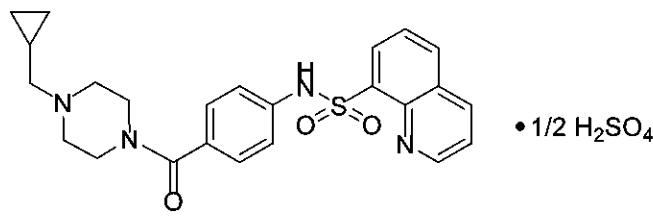
本明細書で使用される、化合物の特定の結晶性形態、非結晶性形態、またはそれらの混合物を特徴付けるために使用される数値または値の範囲と組み合わせて使用される場合の「約」および「およそ」という用語は、値または値の範囲が、特定の結晶性形態、非結晶性形態、またはそれらの混合物を説明しながら、当業者に合理的であるとみなされる程度まで逸脱し得ることを意味する。

10

【0034】

化合物

本明細書では、以下の式(I)を有する化合物のヘミ硫酸塩の結晶性形態Aが提供され、
【化4】



(I)

20

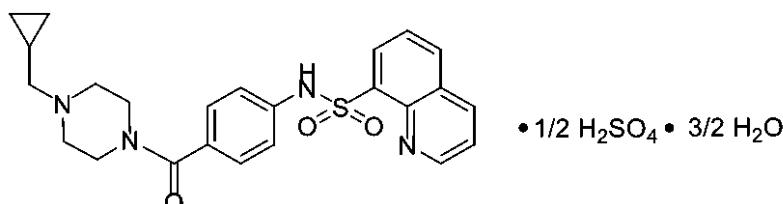
式中、結晶性形態A内における化合物のヘミ硫酸塩は、三水和物である。

【0035】

本明細書で使用される場合、結晶性形態Aは、化合物1のヘミ硫酸三水和物、N-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミドである。結晶性形態Aは、以下に示すような式Aを有する「1-(シクロプロピルメチル)-4-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)ピペラジン-1-イウムヘミサルフェートセスキ水和物」、または代替的に、以下に示すような式Bを有する「1-(シクロプロピルメチル)-4-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)ピペラジン-1-イウム硫酸三水和物」と命名され得ることを理解されたい：

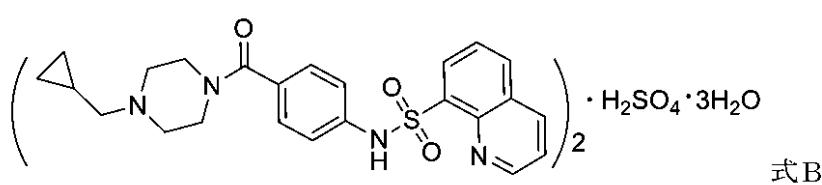
30

【化5】



式A

40



式B

【0036】

結晶性形態Aは、式Aまたは式Bのいずれかを互換的に指すことができるることを理解されたい。

【0037】

50

本明細書で使用する場合、「ヘミ硫酸」は、化合物 1 対 H_2SO_4 の化学量論的比率が、結晶性形態内において 2 : 1 であることを意味する（すなわち、結晶性形態は、1 分子の H_2SO_4 あたり 2 分子の化合物 1 を含む）。

【0038】

本明細書で使用する場合、「セスキハイレート」または「三水和物」は、化合物 1 対 H_2O の化学量論的比率が、結晶性形態 A 内において 2 : 3 であることを意味する（すなわち、結晶性形態 A は、3 分子の水あたり 2 分子の化合物 1 を含む）。

【0039】

一態様において、結晶性形態 A は、2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) $9.9^\circ, 15.8^\circ$ 、および 22.6° での X 線粉末回折ピークを特徴とする。特定の実施形態において、結晶性形態 A は、2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) $9.9^\circ, 15.8^\circ$ 、および 22.6° での粉末 X 線回折ピーク、ならびに $15.0^\circ, 17.1^\circ, 21.3^\circ$ 、および 21.9° から選択される 2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) での少なくとも 1 つの追加の X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる。特定の実施形態において、結晶性形態 A は、2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) $9.9^\circ, 15.8^\circ$ 、および 22.6° での粉末 X 線回折ピーク、ならびに $15.0^\circ, 17.1^\circ, 21.3^\circ$ 、および 21.9° から選択される 2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) での少なくとも 2 つの追加の X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態 A は、2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) $9.9^\circ, 15.8^\circ$ 、および 22.6° での粉末 X 線回折ピーク、ならびに $15.0^\circ, 17.1^\circ, 21.3^\circ$ 、および 21.9° から選択される 2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) での少なくとも 3 つの追加の X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる。特定の実施形態において、結晶性形態 A は、2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) $9.9^\circ, 15.0^\circ, 15.8^\circ, 17.1^\circ, 21.3^\circ, 21.9^\circ$ 、および 22.6° での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる。特定の実施形態において、結晶性形態 A は、2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) $9.9^\circ, 11.4^\circ, 15.0^\circ, 15.3^\circ, 15.8^\circ, 17.1^\circ, 17.7^\circ, 21.3^\circ, 21.9^\circ, 22.6^\circ$ 、および 23.5° での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる。特定の実施形態において、結晶性形態 A は、2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) $4.9^\circ, 9.9^\circ, 11.0^\circ, 11.4^\circ, 11.7^\circ, 12.3^\circ, 12.8^\circ, 13.6^\circ, 13.9^\circ, 14.2^\circ, 15.0^\circ, 15.3^\circ, 15.8^\circ, 17.1^\circ, 17.4^\circ, 17.7^\circ, 18.8^\circ, 19.1^\circ, 19.8^\circ, 21.3^\circ, 21.9^\circ, 22.6^\circ, 23.0^\circ, 23.2^\circ, 23.5^\circ, 23.8^\circ, 24.1^\circ, 24.5^\circ, 25.3^\circ, 25.6^\circ, 26.1^\circ, 27.1^\circ, 28.1^\circ$ 、および 29.8° での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる。特定の実施形態において、結晶性形態 A は、図 1 と実質的に同様の X 線粉末回折パターンにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態 A は、約 159 ± 5 および 199 ± 5 での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラフにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態 A は、図 2 に示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態 A は、最大 180 ± 2 までで、約 $4.5 \pm 0.5\%$ の重量損失を含む熱重量分析 (TGA) サーモグラムにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態 A は、図 2 に示されるものと実質的に同様の熱重量分析 (TGA) サーモグラムにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態 A は、図 3 に示されているものと実質的に同様の DSC により特徴付けされる。

【0040】

実施例において詳細に記載されるように、式 (I) を有する化合物のヘミ硫酸塩の結晶性形態 A は、高い結晶性、複数の溶媒系（例えば、特に水を含む）での安定性、比較的小さな粒径（例えば、顕微鏡下で $20 \mu m$ を下回り、その後の微粉化を回避できる可能性がある）、および湿度の安定性（例えば、少なくとも 20% RH または少なくとも 0.2 の水分活性）を含む、様々な好ましい物理化学的特性を有し、かつ好ましい血漿濃度 - 時間プロファイルおよび薬物動態パラメータを示すことが見出された。

10

20

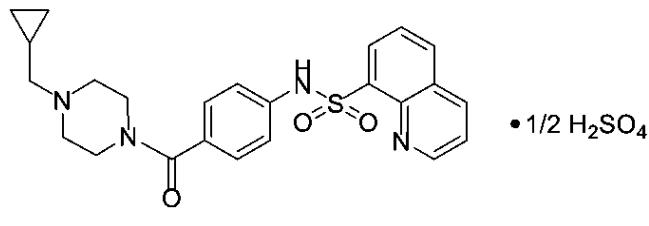
30

40

50

【0041】

また、本明細書では、以下の式を有する化合物のヘミ硫酸塩の結晶性形態Bが提供され、
【化6】



10

式中、結晶性形態B内における化合物のヘミ硫酸塩は、エタノール溶媒和物である。

【0042】

一態様において、結晶性形態Bは、9.9°、10.6°、12.7°、15.7°、16.9°、22.0°、および22.5°から選択される2角度(±0.2°)での少なくとも3つの粉末X線回折ピークにより特徴付けされる。代替的に、結晶性形態Bは、9.9°、10.6°、12.7°、15.7°、16.9°、22.0°、および22.5°から選択される2角度(±0.2°)での少なくとも4つの粉末X線回折ピークにより特徴付けされる。別の代替形態において、結晶性形態Bは、9.9°、10.6°、12.7°、15.7°、16.9°、22.0°、および22.5°から選択される2角度(±0.2°)での少なくとも5つの3つの粉末X線回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Bは、9.9°、10.6°、12.7°、15.7°、16.9°、22.0°、および22.5°から選択される2角度(±0.2°)での少なくとも6つの粉末X線回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Bは、2角度(±0.2°)9.9°、10.6°、12.7°、13.9°、14.6°、15.7°、16.9°、22.0°、22.5°、および27.6°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Bは、2角度(±0.2°)7.0°、7.8°、9.9°、10.6°、11.7°、12.7°、13.1°、13.5°、13.9°、14.6°、14.9°、15.3°、15.7°、16.1°、16.9°、17.6°、19.3°、19.7°、20.7°、21.2°、22.0°、22.5°、23.3°、24.0°、24.7°、25.1°、25.7°、26.1°、27.2°、27.6°、28.4°、29.3°、および29.8°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Bは、図6と実質的に同様のX線粉末回折パターンにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Bは、図7と実質的に同様のTGAまたはDSCパターンにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Bは、約154±5°での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラフにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Bは、最大200±2までで、約4.3±0.5%の重量損失を含むTGAにより特徴付けされる。

20

30

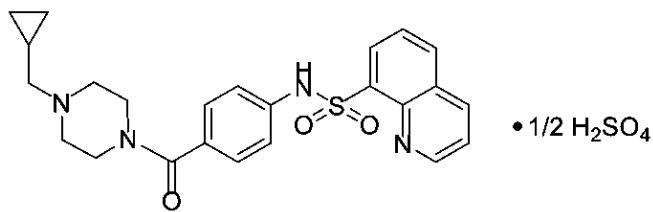
40

【0043】

また、本明細書では、以下の式を有する化合物のヘミ硫酸塩の結晶性形態Cが提供される：

50

【化 7】



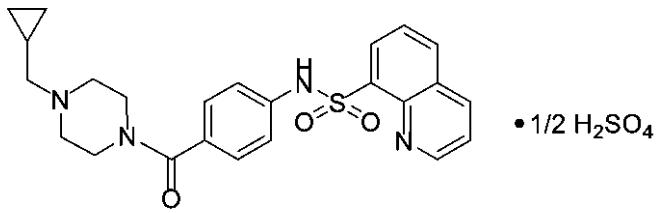
【0044】

10

一態様において、結晶性形態Cは、2角度($\pm 0.2^\circ$)6.9°、10.4°および12.0°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。

【0045】

また、本明細書では、以下の式を有する化合物のヘミ硫酸塩の結晶性形態Dが提供され、
【化8】



20

式中、形態D内における化合物のヘミ硫酸塩は、無水である。

【0046】

一態様において、結晶性形態Dは、5.8°、10.0°、10.2°、19.3°、22.9°、23.3°、および25.2°から選択される2角度($\pm 0.2^\circ$)での少なくとも3つの粉末X線回折ピークにより特徴付けされる。代替的に、結晶性形態Dは、5.8°、10.0°、10.2°、19.3°、22.9°、23.3°、および25.2°から選択される2角度($\pm 0.2^\circ$)での少なくとも4つのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。別の代替形態において、結晶性形態Dは、5.8°、10.0°、10.2°、19.3°、22.9°、23.3°、および25.2°から選択される2角度($\pm 0.2^\circ$)での少なくとも5つのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Dは、5.8°、10.0°、10.2°、19.3°、22.9°、23.3°、および25.2°から選択される2角度($\pm 0.2^\circ$)での少なくとも6つのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Dは、2角度($\pm 0.2^\circ$)5.8°、10.0°、10.2°、19.3°、22.9°、23.3°、および25.2°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Dは、2角度($\pm 0.2^\circ$)5.8°、10.0°、10.2°、12.2°、17.3°、17.6°、19.3°、22.9°、23.3°、23.6°、および25.2°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Dは、2角度($\pm 0.2^\circ$)5.8°、10.0°、10.2°、11.3°、11.5°、12.2°、11.5°、12.2°、13.6°、14.1°、14.7°、15.4°、16.0°、17.3°、17.6°、19.3°、20.0°、20.8°、22.1°、22.9°、23.3°、23.6°、24.4°、25.2°、26.4°、27.4°、28.3°、および29.6°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Dは、図8と実質的に同様のX線粉末回折パターンにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Dは、239.0 ± 2にピークを有する示差走査熱量測定(DSC)パターン

30

40

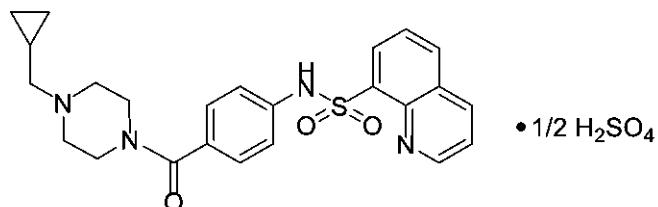
50

により特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Dは、図9と実質的に同様のDSCにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Dは、最大220 ± 2までで、約0.62 ± 0.5%の重量損失を含むTGAにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Dは、図9と実質的に同様のTGAにより特徴付けされる。

【0047】

また、以下の式を有する化合物のヘミ硫酸塩の結晶性形態Eが提供される：

【化9】



10

【0048】

一態様において、結晶性形態Eは、4.6°、9.0°、13.5°、および22.5°から選択される2角度(±0.2°)でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。別の態様において、結晶性形態Eは、2角度(±0.2°)4.6°、9.0°、13.5°、15.1°、18.5°、21.7°、および22.5°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。別の代替形態において、結晶性形態Eは、2角度(±0.2°)4.6°、9.0°、9.9°、11.0°、13.5°、15.1°、15.8°、18.5°、19.8°、20.4°、21.7°、22.5°、および28.1°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Eは、図11と実質的に同様のX線粉末回折パターンにより特徴付けされる。

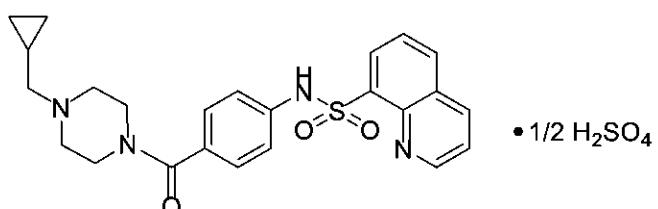
20

【0049】

また、本明細書では、以下の式を有する化合物のヘミ硫酸塩の結晶性形態Fが提供される：

【化10】

30



【0050】

一態様において、結晶性形態Fは、5.0°、9.9°、および14.7°から選択される2角度(±0.2°)でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。代替的に、結晶性形態Fは、5.0°、9.9°、14.7°、16.5°、19.6°、21.6°、および24.4°から選択される2角度(±0.2°)での粉末X線回折ピークにより特徴付けされる。別の代替形態において、結晶性形態Fは、2角度(±0.2°)5.0°、9.9°、11.1°、14.7°、16.5°、19.6°、21.6°、22.8°、および24.4°での粉末X線回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Fは、図12と実質的に同様のX線粉末回折パターンにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Fは、101.0 ± 2にピークを有するDSCパターンにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Fは、最大182 ± 2までで、約8.8 ± 0.5%の重量損失を含むTGAにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Fは、図13と実質

40

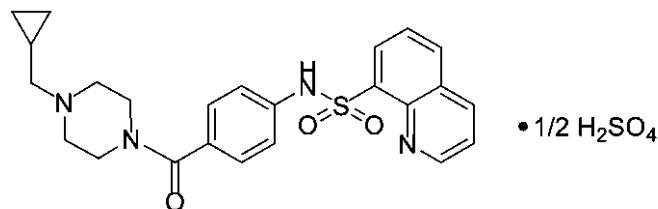
50

的に同様の TGA または DSC により特徴付けされる。

【0051】

また、以下の式を有する化合物のヘミ硫酸塩の結晶性形態 G が提供される：

【化11】



10

【0052】

一態様において、結晶性形態 G は、4.7°、9.4°、および 14.1° から選択される 2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる。代替的に、結晶性形態 G は、4.7°、9.4°、11.0°、14.1°、18.9°、21.2°、および 23.8° から選択される 2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) での粉末 X 線回折ピークにより特徴付けされる。別の代替形態において、結晶性形態 G は、2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) 4.7°、9.4°、11.0°、13.3°、14.1°、15.9°、16.2°、18.9°、21.2°、22.8°、23.8°、26.7°、および 28.5° の X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態 G は、156.7 \pm 2 にピークを有する DSC パターンにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態 G は、最大 176 \pm 2 までで、約 2.6 \pm 0.5% の重量損失を含む TGA により特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態 G は、図 15 と実質的に同様の TGA または DSC により特徴付けされる。

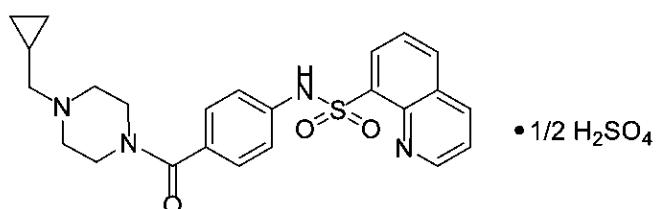
20

【0053】

また、以下の式を有する化合物のヘミ硫酸塩の結晶性形態 H が提供される：

【化12】

30



【0054】

一態様において、結晶性形態 H は、4.6°、7.4°、9.2°、11.1°、13.5°、14.9°、および 22.3° から選択される 2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) での少なくとも 3 つの X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる。代替的に、結晶性形態 H は、4.6°、7.4°、9.2°、11.1°、13.5°、14.9°、および 22.3° から選択される 2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) での少なくとも 4 つの X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる。別の代替形態において、結晶性形態 H は、4.6°、7.4°、9.2°、11.1°、13.5°、14.9°、および 22.3° から選択される 2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) での少なくとも 5 つの X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替案において、結晶性形態 H は、4.6°、7.4°、9.2°、11.1°、13.5°、14.9°、および 22.3° から選択される 2 角度 ($\pm 0.2^\circ$) での少なくとも 6 つの X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、

40

50

結晶性形態Hは、2角度($\pm 0.2^\circ$)4.6°、7.4°、9.2°、11.1°、13.5°、14.9°、および22.3°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Hは、2角度($\pm 0.2^\circ$)4.6°、5.4°、7.4°、9.2°、10.3°、11.1°、13.5°、13.8°、14.9°、16.9°、17.6°、18.4°、19.5°、20.7°、22.3°、22.9°、23.4°、24.1°、24.8°、26.5°、27.2°、および29.5°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Hは、図16と実質的に同様のX線粉末回折パターンにより特徴付けされる。

【0055】

また、以下の式を有する化合物のヘミ硫酸塩の結晶性形態Iが提供され、

【化13】



式中、結晶性形態I内における化合物のヘミ硫酸塩は、エタノール溶媒和物である。

【0056】

一態様において、結晶性形態Iは、2角度($\pm 0.2^\circ$)6.7°、9.5°、および19.7°での粉末X線回折ピークにより特徴付けされる。代替的に、結晶性形態Iは、2角度($\pm 0.2^\circ$)6.7°、9.5°、および19.7°での粉末X線回折ピーク、ならびに9.9°、12.6°、15.8°、21.9°、および22.3°から選択される2角度($\pm 0.2^\circ$)での少なくとも1つの追加のX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。別の代替形態において、結晶性形態Iは、2角度($\pm 0.2^\circ$)6.7°、9.5°、および19.7°での粉末X線回折ピーク、ならびに9.9°、12.6°、15.8°、21.9°、および22.3°から選択される2角度($\pm 0.2^\circ$)での少なくとも2つの追加のX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Iは、2角度($\pm 0.2^\circ$)6.7°、9.5°、および19.7°での粉末X線回折ピーク、ならびに9.9°、12.6°、15.8°、21.9°、および22.3°から選択される2角度($\pm 0.2^\circ$)での少なくとも3つの追加のX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Iは、2角度($\pm 0.2^\circ$)6.7°、9.5°、9.9°、12.6°、15.8°、19.7°、21.9°、および22.3°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶形態Iは、2角度($\pm 0.2^\circ$)6.7°、7.7°、9.5°、9.9°、10.5°、11.6°、12.6°、13.4°、13.8°、14.3°、15.2°、15.8°、16.8°、17.2°、19.0°、19.7°、20.5°、20.9°、21.9°、22.3°、23.9°、24.6°、25.5°、26.0°、27.5°、28.3°、および29.3°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Iは、図17と実質的に同様のX線粉末回折パターンにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Iは、134.7 \pm 2にピークを有するDSCパターンにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Iは、最大180 \pm 2

までで、約6.9 \pm 0.5%の重量損失を含むTGAにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、結晶性形態Iは、図18と実質的に同様のTGAまたはDSCにより特徴付けされる。

【0057】

また、以下の式を有する化合物のヘミ硫酸塩の結晶性形態Jが提供される：

10

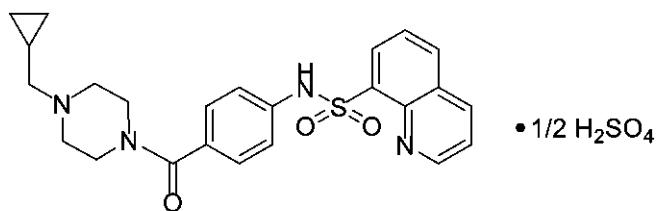
20

30

40

50

【化14】



【0058】

10

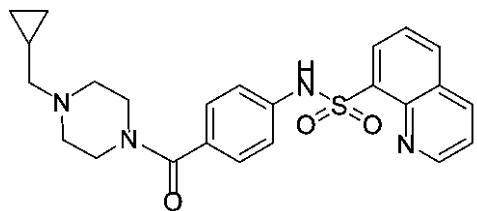
一態様において、結晶性形態Jは、12.4°、13.2°、14.6°、20.4°および23.7°から選択される2角度(±0.2°)でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。代替的に、結晶性形態Jは、12.4°、13.2°、14.6°、15.7°、20.4°、23.3°、および23.7°から選択される2角度(±0.2°)での粉末X線回折ピークにより特徴付けされる。別の代替形態において、結晶性形態Jは、2角度(±0.2°)12.4°、13.2°、14.6°、15.7°、20.4°、22.0°、23.3°、23.7°、および28.0°での粉末X線回折ピークにより特徴付けされる。別の代替形態において、結晶性形態Jは、図19と実質的に同様のX線粉末回折パターンにより特徴付けされる。

【0059】

20

また、本明細書では、以下の式を有する化合物1の遊離塩基結晶性形態が提供される：

【化15】



30

【0060】

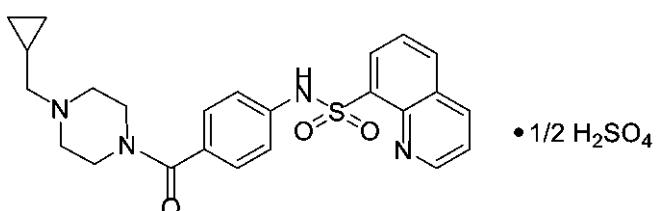
一態様において、化合物1の遊離塩基結晶形態は、6.9°、13.5°、19.8°、および20.3°から選択される2角度(±0.2°)でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる。代替的に、化合物1の遊離塩基結晶性形態は、6.9°、13.5°、19.8°、20.3°、および25.7°から選択される2角度(±0.2°)での粉末X線回折ピークにより特徴付けされる。別の代替形態において、化合物1の遊離塩基結晶性形態は、2角度(±0.2°)6.9°、13.5°、15.7°、15.9°、19.8°、20.3°、23.6°、および25.7°での粉末X線回折ピークにより特徴付けされる。さらに別の代替形態において、化合物1の遊離塩基結晶性形態は、図25と実質的に同様のX線粉末回折パターンにより特徴付けされる。

【0061】

40

また、本明細書では、以下の式を有する化合物のヘミ硫酸塩の非結晶性形態を提供する：

【化16】



50

【0062】

一態様において、本明細書に記載される化合物は、少なくとも60重量%の単結晶性形態、少なくとも70重量%の単結晶性形態、少なくとも80重量%の単結晶性形態、少なくとも90重量%の単結晶性形態、少なくとも95重量%の単結晶性形態、または少なくとも99重量%の単結晶性形態である。

【0063】

一態様において、本明細書に記載される化合物は、少なくとも60重量%、少なくとも70重量%、少なくとも80重量%、少なくとも90重量%、少なくとも95重量%、または少なくとも99重量パーセントの化学的純度を有する。

【0064】

一態様において、本明細書に記載される化合物は、非結晶性形態を実質的に含まない、すなわち、非結晶性形態の10%未満が存在する、例えば、非結晶性形態の5%未満、3%未満、2%未満、または1%未満が存在する。

【0065】

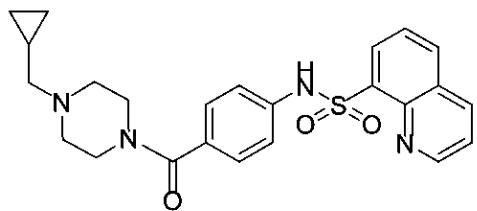
また、開示された結晶性形態および非結晶性形態を作製するためのプロセスも提供される。

【0066】

一態様において、本明細書で提供されるのは、結晶性形態Aを作製する方法であり、本方法は、

【化17】

10



(1)

式1の化合物をアルコール溶液中でH₂SO₄と反応させることを含む。一態様において、式1の化合物対H₂SO₄のモル比は、約2:1である。別の態様において、アルコール溶液は、水をさらに含む。一態様において、上述される結晶性形態Aを形成する方法は、H₂SO₄との反応後に、結晶性形態を沈殿させるのに十分な量の水を加えるステップをさらに含む。一態様において、アルコールは、メタノールまたはエタノールである。別の態様において、溶液は、芳香族溶媒をさらに含む。別の態様において、芳香族溶媒は、トルエンである。

30

【0067】

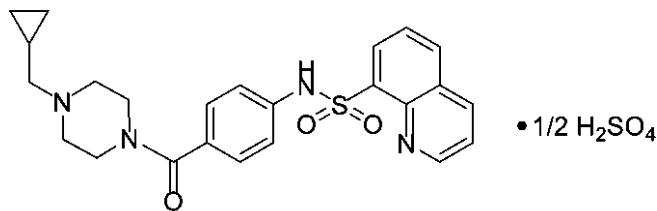
一代替形態において、結晶性形態Aは、アセトンおよび水を含む溶液中で化合物1をH₂SO₄と反応させることにより調製される。一態様において、溶液は、アセトン:水(9:1/v:v)である。

【0068】

40

また、以下の式を有する化合物のヘミ硫酸塩を形成する方法も提供され、

【化18】



本方法は、化合物1の非結晶性遊離塩基を、EtOAc中の硫酸の溶液と反応させること

50

を含む。一態様において、E t O A c 中の硫酸の濃度は、約 1 5 重量% ~ 約 3 0 重量% である。特定の実施形態において、E t O A c 中の硫酸の濃度は、約 2 4 重量% である。

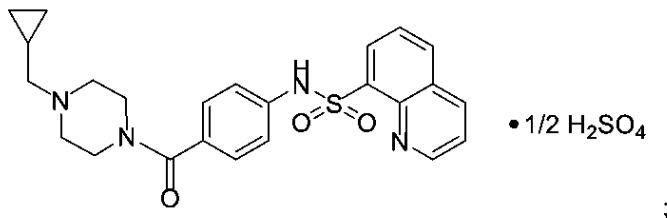
【 0 0 6 9 】

一代替形態において、ヘミ硫酸塩は、水およびM e O H またはE t O H などのアルコールを含む溶液中で化合物 1 を H₂ S O₄ と反応させることにより調製される。

【 0 0 7 0 】

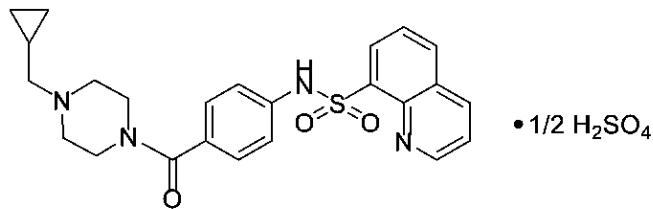
また、以下の化合物のヘミ硫酸塩の非結晶性形態を形成する方法も提供され、

【 化 1 9 】



本方法は、

【 化 2 0 】



上記の式を有する化合物のヘミ硫酸塩の形態 A を、M e O H からの蒸発を介して結晶化することを含む。代替的に、ヘミ硫酸塩の非結晶性形態は、ヘミ硫酸塩の結晶性形態 A を T H F から結晶化することにより調製できる。一態様において、蒸発結晶化は、約 5 0 °でメタノールまたは T H F 中で実行される。

【 0 0 7 1 】

組成物および投与

本明細書では、開示される結晶性形態（例えば、結晶性形態 A ）または開示される非結晶性形態の 1 つ以上を、薬学的に許容される担体と共に含む薬学的組成物が提供される。提供される組成物中の結晶性形態または非結晶性形態の量は、対象の P K R を測定可能に調節するのに有効であるような量である。

【 0 0 7 2 】

本明細書に記載される薬学的組成物は、薬理学の分野で既知の任意の方法により調製することができる。一般に、かかる調整方法は、1 つ以上の開示される結晶性形態（例えば、結晶性形態 A ）を担体および / または 1 つ以上の他の補助成分と会合させ、次に、必要および / または所望される場合に、生成物を所望される単回または多回用量単位に成形および / または包装するステップを含む。

【 0 0 7 3 】

提供される薬学的組成物の製造に使用される薬学的に許容される担体には、不活性希釈剤、分散剤および / または造粒剤、界面活性剤および / または乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、緩衝剤、潤滑剤、および / または油が含まれる。ココアバターおよび坐剤ワックスなどの担体、着色剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、および芳香剤も組成物中に存在し得る。

【 0 0 7 4 】

例示的な希釈剤には、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム乳糖、ショ糖、

10

20

30

40

50

セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトル、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスター、粉砂糖、およびそれらの混合物が含まれる。

【0075】

例示的な造粒剤および/または分散剤には、ジャガイモデンプン、コーンスター、タピオカデンプン、デンブングリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グーガム、柑橘パルプ、寒天、ベントナイト、セルロース、および木製品、天然スponジ、陽イオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸、炭酸ナトリウム、架橋ポリ(ビニルピロリドン)(クロスボビドン)、ナトリウムカルボキシメチルスター(ナトリウムスター-グリコレート)、カルボキシメチルセルロース、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース(クロスカルメロース)、メチルセルロース、アルファ化デンプン(デンプン1500)、微結晶デンプン、水不溶性デンプン、カルシウムメチルセルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(ビーガム)、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物、およびこれらの混合物が含まれる。

【0076】

例示的な界面活性剤および/または乳化剤には、天然乳化剤(例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、軟骨、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、ウール脂肪、コレステロール、ワックス、およびレシチン)、コロイド状粘土(例えば、ベントナイト(ケイ酸アルミニウム)およびビーガム(ケイ酸アルミニウムマグネシウム))、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール(例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、モノステアリン酸トリアセチン、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、およびモノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール)、カルボマー(例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、およびカルボキシビニルポリマー)、カラギーナン、セルロース誘導体(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース)、ソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(Tween 20)、ポリオキシエチレンソルビタン(Tween 60)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート(Tween 80)、ソルビタンモノパルミテート(Span 40)、ソルビタンモノステアレート(Span 60)、ソルビタントリステアレート(Span 65)、モノオレイン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン(Span 80))、ポリオキシエチレンエステル(例えば、ポリオキシエチレンモノステアレート(Myrj 45)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシル化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレート、およびSolutol)、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例えば、Cremophor(登録商標))、ポリオキシエチレンエーテル(例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル(Brij 30))、ポリ(ビニル-ピロリドン)、ジエチレングリコールモノラウレート、トリエタノールアミンオレイン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、Pluronilc F-68、Poloxamer-188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドキュセートナトリウム、および/またはこれらの混合物が含まれる。

【0077】

例示的な結合剤には、デンプン(例えば、コーンスターおよびデンプンペースト)、ゼラチン、糖類(例えば、ショ糖、ブドウ糖、ブドウ糖、デキストリン、糖蜜、乳糖、ラクチトール、マンニトールなど)、天然および合成ゴム(例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、panwarゴム、ghattiゴム、isapol殼の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチ

10

20

30

40

50

ルセルロース、微結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリ(ビニル-ピロリドン)、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(ビーガム)、およびカラマツアラボガラクタン)、アルギン酸、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコール、ならびに/またはそれらの混合物が含まれる。

【0078】

例示的な防腐剤には、抗酸化剤、キレート剤、抗菌防腐剤、抗真菌防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤、および他の防腐剤が含まれる。特定の実施形態において、防腐剤は、抗酸化剤である。他の実施形態において、防腐剤は、キレート剤である。

【0079】

例示的な抗酸化剤には、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムが含まれる。

【0080】

例示的なキレート剤には、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)およびその塩および水和物(例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸二ナトリウムカルシウム、エデト酸二カリウムなど)、クエン酸およびその塩および水和物(例えば、クエン酸一水和物)、フマル酸およびその塩および水和物、リンゴ酸およびその塩および水和物、リン酸およびその塩および水和物、ならびに酒石酸およびその塩および水和物が含まれる。例示的な抗菌防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ブロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミドウレア、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、およびチメロサールが含まれる。

【0081】

例示的な抗真菌防腐剤には、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびソルビン酸が含まれる。

【0082】

例示的なアルコール防腐剤には、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシ安息香酸、およびフェニルエチルアルコールが含まれる。

【0083】

例示的な酸性防腐剤には、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロチン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、およびフィチン酸が含まれる。

【0084】

他の防腐剤には、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム(SLES)、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Glydant Plus、Phenopenip、メチルパラベン、Germal 115、Germaben II、Neolone、Kathon、およびEuxylが含まれる。

【0085】

例示的な緩衝剤には、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グ

10

20

30

40

50

ルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、第二リン酸カルシウム、リン酸、第三リン酸カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、およびそれらの混合物が含まれる。

【0086】

10

例示的な潤滑剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、グリセリルベハネート、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフル酸ナトリウム、およびそれらの混合物が含まれる。

【0087】

例示的な天然油には、アーモンド、トウニン、アボカド、ババスト、ベルガモット、クロフサスグリ種子、ルリジサ、カデ、カモミール、キャノーラ、キャラウェイ、カルナウバ、キャスター、シナモン、ココアバター、ココナッツ、タラの肝臓、コーヒー、トウモロコシ、綿実、エミュー、ユーカリ、月見草、魚、亜麻仁、ゲラニオール、ひょうたん、ブドウ種子、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイナッツ、ラバンディン、ラベンダー、レモン、リトシーキューブバ、マカデミアナッツ、ゼニアオイ、マンゴー種子、メドウフォーム種子、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレンジラフィ、パーム、パームカーネル、ピーチカーネル、ピーナッツ、ケシの実、カボチャ種子、菜種、米ぬか、ローズマリー、ベニバナ、白檀、サスカナ、セイボリー、シーバックソーン、ゴマ、シアバター、シリコーン、大豆、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、ツバキ、ベチバー、クルミ、および小麦胚芽油が含まれる。例示的な合成油には、ステアリン酸ブチル、カブリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン360、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、およびそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0088】

30

本明細書に記載される組成物は、経口的、非経口的、吸入スプレーにより、局所的、直腸的、経鼻的、口腔内、経粘膜的、または眼科用製剤で投与され得る。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、くも膜下腔内、肝内、病変内、および頭蓋内への注射または注入技術を含む。一態様において、本明細書で提供される薬学的組成物は、カプセル剤、錠剤、エマルション、および水性懸濁剤、分散剤、および液剤を含むが、これらに限定されない、経口的に許容可能な剤形で経口的に投与される。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体はラクトースおよびトウモロコシデンプンを含む。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も典型的に添加される。カプセル形態での経口投与については、有用な希釈剤はラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンを含む。水性懸濁剤および/またはエマルションが経口投与されるとき、有効成分は、乳化剤および/または懸濁剤と組み合わせられた油相において懸濁または溶解することができる。所望の場合、ある特定の甘味剤および/または着香剤および/または着色剤を添加することができる。

40

【0089】

担体材料と組み合わせて単一剤形の組成物を生成し得る、提供される結晶性形態または非結晶性形態の量は、治療される対象および特定の投与様式に応じて変化する。例えば、任意の特定の対象に対する特定の用量および治療計画は、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄率、薬物の組み合わせ、治療する医師の判断、および治療

50

される特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存するであろう。組成物中の提供される結晶性形態の量は、組成物中の特定の形態（例えば、形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、またはJ）にも依存するであろう。一態様において、提供される組成物は、約0.001～約100mg/kg体重/日の化合物1と同等の用量（例えば、約0.5～約100mg/kgの化合物1）が、これらの組成物を受容する対象に投与され得るように製剤化され得る。代替的に、4～120時間ごとに1mg/kgおよび1000mg/kgの化合物1と同等の用量も許容される。本明細書で使用する場合、用量は、特定の結晶性形態内における化合物1の量を指す。特定の結晶性形態の量は、化合物1の遊離塩基形態との同等性に基づいて計算されるであろう。

【0090】

一態様において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約2mg～約3000mgの化合物1と同等の用量での投与のために製剤化される。特定の実施形態において、用量は、経口用量である。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約2mg～約3000mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約5mg～約350mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約5mg～約200mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約5mg～約100mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約5mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約10mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約15mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約20mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約25mg。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約30mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約40mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約45mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約50mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約60mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約70mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約80mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約90mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約100mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約110mgの化合物1と同等に製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、約120mgの化合物1と同等に製剤化される。

【0091】

特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、1日あたり約2mg～約3000mgの化合物1と同等の用量での投与のために製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、1日あたり約5mg～約500mgの化合物1と同等の用量での投与のために製剤化される。特定の実施形態において、開示される結晶性（例えば、結晶性

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

様において、例えば、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、1日おきに1回、約5mgの化合物1と同等の用量での投与のために製剤化される。一態様において、例えば、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、1日おきに1回、約20mgの化合物1と同等の用量での投与のために製剤化される。一態様において、例えば、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、1日おきに1回、約50mgの化合物1と同等の用量での投与のために製剤化される。一態様において、例えば、開示される結晶性（例えば、結晶性形態A）または非結晶性形態は、1日おきに1回、約100mgの化合物1と同等の用量での投与のために製剤化される。

【0092】

一態様において、開示される形態（結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、結晶性遊離塩基、または非結晶性形態）は、薬学的に許容される担体と共に錠剤組成物として製剤化される。一態様において、担体は、微結晶性セルロース、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびステアリルフル酸ナトリウムのうちの1つ以上から選択される。一態様において、担体は、例えば、50%w/w～70%w/w（±2%）、55%w/w～65%w/w（±2%）、58%w/w～62%w/w（±2%）、59%w/w（±2%）、60%w/w（±2%）、61%w/w（±2%）、62%w/w（±2%）、61%w/w、または62%w/wの量で存在する微結晶性セルロースである。別の態様において、担体は、例えば、15%w/w（±2%）～35%w/w（±2%）、20%w/w（±2%）～30%w/w（±2%）、22%w/w（±2%）～26%w/w（±2%）、22%w/w（±2%）、23%w/w（±2%）、24%w/w（±2%）、または23%w/wの量で存在するマンニトールである。別の態様において、担体は、例えば、1%w/w～5%w/w（±2%）、2%w/w～4%w/w（±2%）、2%w/w（±2%）、3%w/w（±2%）、4%w/w（±2%）または3%w/wの量で存在するクロスカルメロースナトリウムである。別の態様において、担体は、例えば、1%w/w～5%w/w（±2%）、2%w/w～4%w/w（±2%）、1%w/w（±2%）、2%w/w（±2%）、3%w/w（±2%）、または2%w/wの量で存在するフル酸ステアリルである。いくつかの実施形態において、結晶性形態Aは、約1～約200mgの化合物1と同等の量で錠剤組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、結晶性形態Aは、約1～約150mgの化合物1と同等の量で錠剤組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、結晶性形態Aは、約1～約100mgの化合物1と同等の量で錠剤組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、結晶性形態Aは、約5mgの化合物1と同等の量で錠剤組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、結晶性形態Aは、約20mgの化合物1と同等の量で錠剤組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、結晶性形態Aは、約50mgの化合物1と同等の量で錠剤組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、結晶性形態Aは、約75mgの化合物1と同等の量で錠剤組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、結晶性形態Aは、約100mgの化合物1と同等の量で錠剤組成物中に存在する。

【0093】

本明細書で使用される場合、結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または非結晶性形態の用量は、化合物1の遊離塩基形態との同等性に基づく。例えば、「約1.0mgの化合物1と同等の量で組成物中に存在する結晶性形態A」は、約1.18mgの結晶性形態Aが、組成物中に存在し、かつ約1.0mgの遊離塩基化合物1と同等であることを意味する。

【0094】

一態様において、錠剤組成物は、10%w/w（（±1%）の結晶性遊離塩基、62%w/w（±2%）の微結晶セルロース、23%w/w（±2%）のマンニトール、3%w/w（±2%）のクロスカルメロースナトリウム、および2%w/w（±2%）のステアリルフル酸を含む。

【0095】

10

20

30

40

50

一態様において、錠剤組成物は、11.78% w/w (±1%) の結晶性形態 A、6.2% w/w (±2%) の微結晶セルロース、23% w/w (±2%) のマンニトール、3% w/w (±2%) のクロスカルメロースナトリウム、および2% w/w (±2%) のステアリルフル酸を含む。

【0096】

特定の実施形態において、結晶性形態 A および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物が提供される。特定の実施形態において、化合物 I M - 1 および / または化合物 I M - 2 を実質的に含まない結晶性形態 A を含む薬学的組成物が提供される (実施例を参照されたい)。特定の実施形態において、形態 A を含む薬学的組成物は、化合物 1 のヘミ硫酸塩の他の結晶性形態を実質的に含まない。特定の実施形態において、

1つ以上の担体を処理し、一定のサイズの粒子を生成する。特定の実施形態において、粉末 (すなわち、結晶性形態 A) の処理は、所望される粒子サイズをもたらすのに適した時間で粉末を粉碎すること (「粉碎された粉末」) を含む。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 400 μm 未満である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 300 μm 未満である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 200 μm 未満である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 100 μm 未満である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 90 μm 未満である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 80 μm 未満である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 70 μm 未満である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 60 μm 未満である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 50 μm 未満である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 40 μm 未満である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 30 μm 未満である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 20 μm 未満である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 10 μm ~ 約 400 μm の範囲である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 10 μm ~ 約 300 μm の範囲である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 10 μm ~ 約 200 μm の範囲である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 10 μm ~ 約 100 μm の範囲である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 10 μm ~ 約 80 μm の範囲である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 10 μm ~ 約 70 μm の範囲である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 10 μm ~ 約 60 μm の範囲である。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の粒径は、約 20 μm ~ 約 60 μm の範囲である。粒径に関して本明細書で使用される「約」という用語は、± 5 μm を意味する。

【0097】

いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の代表的な試料の少なくとも 90% は、約 100、約 80、約 70、約 60、約 50、約 40、約 30、約 20、または約 10 μm 未満の粒径を有する。いくつかの実施形態において、粉碎された粉末の代表的な試料の少なくとも約 90% は、約 60 μm 未満の粒径を有する。

【0098】

化合物および組成物の治療ならびに使用の方法

一態様において、本明細書に記載される結晶性形態および非結晶性形態、ならびにその組成物は、PKR のアロステリック活性剤であり、一般に PKD の根本的な状態を治療するため有用である。

【0099】

したがって、ピルベートキナーゼ欠損症 (PKD) を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。ピルベートキナーゼ欠損症 (PKD) を治療するために、それを必要とする対象において使用する、結晶性形態 A、B、C、D、

10

20

30

40

50

E、F、G、H、I、もしくはJ、または式(I)の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物がさらに提供される。ピルベートキナーゼ欠損症(PKD)を治療するための医薬品の製造における、結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくはJ、または式(I)の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。PKDに関連する例示的な状態には、貧血、胆嚢結石、胆石、頻脈、血色素症、黄疸性強膜、脾腫、脚部潰瘍、黄疸、疲労、および息切れが含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載されるように、PKDは、PKRの欠損である。特定の実施形態において、PKRの欠損は、PKR変異と関連付けられる。

【0100】

ピルベートキナーゼ欠損症(PKD)は、生涯にわたる溶血性貧血を引き起こす解糖酵素症である。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、PKLR遺伝子に少なくとも2つの変異対立遺伝子を有する患者である。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、PKLR遺伝子に少なくとも2つの変異対立遺伝子を有する患者であり、少なくとも1つは、ミスセンス変異である。Canu. et. al, Blood Cells, Molecules and Diseases 2016, 57, pp. 100-109を参照されたい。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、10.0 g/dL以下のHb濃度を有する。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、定期的な輸血を受けていない(例えば、治療までの12ヶ月の期間に4回以下の輸血エピソードを有する)成人である。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、輸血非依存性の(例えば、治療前の12ヶ月の期間に輸血された3単位以下のRBCを有する)成人である。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、定期的な輸血を受けている(例えば、治療前の12か月間に少なくとも4回の輸血エピソード(例えば、少なくとも6回の輸血エピソード)を有していた)成人である。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、対象の生涯中に少なくとも5回の輸血エピソードの総数を有する。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、対象の生涯中に少なくとも10回の輸血エピソードの総数を有する。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、対象の生涯中に少なくとも15回の輸血エピソードの総数を有する。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、対象の生涯中に少なくとも20回の輸血エピソードの総数を有する。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、対象の生涯中に少なくとも25回の輸血エピソードの総数を有する。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、対象の生涯中に少なくとも30回の輸血エピソードの総数を有する。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、対象の生涯中に少なくとも40回の輸血エピソードの総数を有する。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、対象の生涯中に少なくとも50回の輸血エピソードの総数を有する。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、対象の生涯中に少なくとも60回の輸血エピソードの総数を有する。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、対象の生涯中に少なくとも70回の輸血エピソードの総数を有する。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、R479H変異についてホモ接合性ではないか、またはPKLR遺伝子に2つの非ミスセンス変異を有さない。特定の実施形態において、定期的な輸血下でPKDを有する対象は、治療前にヘモグロビン(Hb)12.0 g/dL(男性の場合)または11.0 g/dL(女性の場合)を有する。特定の実施形態において、定期的な輸血下でPKDを有する対象は、平均して3週間に1回以下の輸血を生じる。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、治療前に毎日(例えば、少なくとも21日間)少なくとも0.8 mg(例えば、少なくとも1.0 mg)の葉酸を受けている。特定の実施形態において、定期的な輸血下のPKDを有する対象は、治療の5週間、10週間、15週間、20週間、または24週間、28週間、または32週間の間に輸血負担の低減(例えば、輸血されたRBC単位数の少なくとも33%の低減)を達成する。特定の実施形態において、定期的な輸血を受けていない(治療前の12ヶ月の期間に4回以下の輸血エピソードを有する、および/または治療前の3ヶ月で輸血されていない)、PKDを有する対象は、治療前に性別に関係なく、ヘモグロビン(Hb)10.0 g/dLを有する。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、脾臓摘出

10

20

30

40

50

を受けています。

【0101】

特定の実施形態において、PKDを有する対象は、治療前のベースラインと比較して、治療後のHb濃度において少なくとも1.0 g/dLの増加のヘモグロビン応答を達成する。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、治療前のベースラインからのHb濃度において少なくとも1.5 g/dLの増加のヘモグロビン応答を達成する。特定の実施形態において、PKDを有する対象は、治療前のベースラインからのHb濃度において少なくとも2.0 g/dLの増加のヘモグロビン応答を達成する。

【0102】

一実施形態において、変異PKRは、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からなる群から選択される。これらの変異は、Canu et al., Blood Cells, Molecules and Diseases 2016, 57, pp. 100-109に記載される。一実施形態において、変異PKRは、G332S、G364D、T384M、K410E、R479H、R479K、R486W、R532W、R510Q、およびR490Wから選択される。特定の実施形態において、変異PKRは、A468V、A495V、I90N、T408I、およびQ421K、およびR498Hから選択される。特定の実施形態において、変異PKRは、R532W、K410E、またはR510Qである。特定の実施形態において、変異PKRは、R510Q、R486W、またはR479Hである。

【0103】

他の態様において、溶血性貧血、鎌状赤血球症、サラセミア、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、無ベータリポタンパク血症、バッセン・コルツヴァイク症候群、および発作性夜間ヘモグロビン尿症から選択される疾患を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしく

10

20

30

40

50

は J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。対象において溶血性貧血、鎌状赤血球症、サラセミア、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、無ベータリポタンパク血症、バッセン・コルツヴァイク症候群、および発作性夜間ヘモグロビン尿症から選択される疾患を治療するために使用する、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物がさらに提供される。溶血性貧血、鎌状赤血球症、サラセミア、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、無ベータリポタンパク血症、バッセン・コルツヴァイク症候群、および発作性夜間ヘモグロビン尿症から選択される疾患を治療する、それを必要とする対象における、医薬品の製造において結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。一態様において、治療される疾患は、溶血性貧血である。

【 0 1 0 4 】

他の態様において、サラセミア（例えば、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミア）を治療するための方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。サラセミア（例えば、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミア）を治療するに使用する結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物がさらに提供される。サラセミア（例えば、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミア）を治療するための医薬品の製造において結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

【 0 1 0 5 】

他の態様において、サラセミア（例えば、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミア）を治療するための方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。サラセミア（例えば、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミア）の治療に使用するための結晶性形態 A またはその薬学的組成物がさらに提供される。サラセミア（例えば、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミア）を治療するための医薬品の製造において結晶形 A またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

【 0 1 0 6 】

他の態様において、サラセミア（例えば、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミア）を治療するための方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 D、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。サラセミア（例えば、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミア）の治療に使用するための結晶性形態 D またはその薬学的組成物がさらに提供される。サラセミア（例えば、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミア）を治療するための医薬品の製造において結晶形 D またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

【 0 1 0 7 】

特定の実施形態において、対象は、サラセミアを有する成人対象である。特定の実施形態において、対象は、 - サラセミア中間体、H b E - サラセミア、 - サラセミア (H b H 疾患)、または 1 つ以上の 遺伝子の変異を伴う - サラセミアなどのサラセミアを有する。特定の実施形態において、対象は、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミアを有する。特定の実施形態において、対象は、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミアなどのサラセミアを有する成人男性対象である。特定の実施形態において、対象は、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミアなどのサラセミアを有する女性対象である。特定の実施形態において、対象は、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミアなどのサラセミアを有する成人女性対象である。特定の実施形態において、対象は、6 . 0 g / d L 以下のヘモグロビン濃度を有する。特定の実施形態において、対

10

20

30

40

50

象は、7.0 g / dL 以下のヘモグロビン濃度を有する。特定の実施形態において、対象は、8.0 g / dL 以下のヘモグロビン濃度を有する。特定の実施形態において、対象は、9.0 g / dL 以下のヘモグロビン濃度を有する。特定の態様において、輸血非依存性サラセミアを有する対象は、サラセミアの Hb S または Hb C 型の既知の病歴（例えば、過去に診断されている）を有していない。特定の実施形態において、「輸血非依存性」サラセミアという用語は、本明細書に記載される結晶性形態もしくは非結晶性形態の投与の最初の日までの 24 週間の期間に輸血される RBC の 4（例えば、5）単位以下を有するサラセミアを伴う、および / または本明細書に記載される結晶性形態もしくは非結晶性形態の投与の初日よりの前の 8 週間に RBC 輸血がない対象を指す。

【0108】

10

他の態様において、赤血球（RBC）の寿命を延ばす方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式（I）の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。赤血球（RBC）の寿命を延ばすために、それを必要とする対象において使用する、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式（I）の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物がさらに提供される。赤血球（RBC）の寿命を延ばすための医薬品の製造における、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式（I）の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物がさらに提供される。一態様において、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式（I）の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物は、体外で全血または濃厚赤血球に直接的に追加される。

【0109】

20

他の態様において、血中の 2,3-ジホスホグリセリン酸レベルを制御する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式（I）の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物と血液を接触させることを含む、方法が本明細書で提供される。血中の 2,3-ジホスホグリセリン酸レベルを調節するために、それを必要とする対象において使用する、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式（I）の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物がさらに提供される。血中の 2,3-ジホスホグリセリン酸レベルを制御するための医薬品の製造における、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式（I）の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

【0110】

30

他の態様において、貧血を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式（I）の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。貧血を治療するために、それを必要とする対象において使用する、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式（I）の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物がさらに提供される。貧血を治療するための医薬品の製造における、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式（I）の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。一態様において、治療される貧血は、赤血球異常性貧血である。

【0111】

40

特定の実施形態において、貧血は、先天性異常赤血球産生症の貧血 I、II、III、または IV 型などの異常赤血球産生症の貧血である。特定の実施形態において、貧血は、溶血性貧血である。特定の実施形態において、溶血性貧血は、PKD、鎌状赤血球症、サラセミア（例えば、アルファまたはベータまたは輸血非依存性サラセミアなど）、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症）、発作性夜間ヘモグロビン尿症、無ベータ - リタンパク血症（バッセン・コルツヴァイク症候群）などの先天性および / または遺伝性の溶血性貧血である。特定の実施形態において、溶血性貧血は、自己免疫性溶血性貧血、薬物性

50

溶血性貧血などの後天性溶血性貧血である。特定の実施形態において、溶血性貧血は、先天性赤血球新生紫斑病 (Congenital Erythropoietic Purpura)、ファンコニー、ダイアモンド・ブラックファン貧血などの多系統疾患の一部としての貧血である。

【0112】

本明細書で使用される場合、「貧血」という用語は、赤血球 (RBC) および / またはヘモグロビンの欠損を指す。本明細書において使用される場合、貧血は、例えば (これらに限定されないが) 、小球性貧血、鉄欠乏性貧血、異常ヘモグロビン症、ヘム合成障害、グロビン合成障害、鉄芽球性貧血、正球性貧血、慢性疾患の貧血、再生不良性貧血、溶血性貧血、大球性貧血、巨赤芽球性貧血、悪性貧血、二形性貧血、未熟児貧血、ファンコニー貧血、遺伝性球状赤血球症、鎌状赤血球症、温式自己免疫溶血性貧血、寒冷凝集素溶血性貧血、大理石骨病、サラセミア、および骨髄異形成症候群の貧血などすべての型の臨床貧血を含む。

10

【0113】

特定の実施形態において、貧血は、全血球計算で診断することができる。特定の実施形態において、貧血は、溶血の1つ以上のマーカーの測定値 (例えば、RBC数、ヘモグロビン、網状赤血球、分裂赤血球、乳酸脱水素酵素 (LDH)、ハプトグロビン、ビリルビン、およびフェリチン) および / またはヘモジデリン尿の平均赤血球体積 (MCV) および / または赤血球分布幅 (RDW) に基づいて診断することができる。本発明の状況下において、個体が、例えば14 g / dL未満のHb濃度、より好ましくは13 g / dL未満、より好ましくは12 g / dL未満、より好ましくは11 g / dL未満、または最も好ましくは10 g / dL未満などの望ましいレベルよりも少ないヘモグロビン (Hb) を有する場合、貧血が存在する。

20

【0114】

特定の実施形態において、ヘモグロビンの量を増加させる方法であって、対象において、本明細書に記載される有効量の結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくはJ、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を投与する、方法が本明細書で提供される。特定の実施形態において、ヘモグロビンの量を増加させる方法であって、サラセミアを有する対象において、有効量の結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくはJ、または結晶性遊離塩基、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書でさらに提供される。ヘモグロビンの量を増加させる方法であって、輸血非依存性サラセミアを有する対象において、本明細書に記載される有効量の結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくはJ、または結晶性遊離塩基、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法がさらに提供される。特定の実施形態において、提供される方法は、対象のヘモグロビン濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、例えば、10 g / dL超、より好ましくは11 g / dL超、より好ましくは12 g / dL超、より好ましくは13 g / dL超、または最も好ましくは14 g / dL超の望ましいレベルにHb濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、少なくとも約0.5 g / dL、Hb濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、少なくとも約1.0 g / dL、Hb濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、少なくとも約1.5 g / dL、Hb濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、少なくとも約2.0 g / dL、Hb濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、少なくとも約2.5 g / dL、Hb濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、少なくとも約3.0 g / dL、Hb濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、少なくとも約3.5 g / dL、Hb濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、少なくとも約4.0 g / dL、Hb濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、少なくとも約4.5 g / dL、Hb濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、少なくとも約5.0

30

40

50

g / d L、Hb濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、少なくとも約5.5 g / d L、Hb濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、少なくとも約6.0 g / d L、Hb濃度を増加させる。特定の実施形態において、Hb濃度の増加は、本明細書に記載される有効量の結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくはJ、または結晶性遊離塩基、または式(I)の化合物の非結晶性形態形態、またはその薬学的組成物を用いた治療の第1週目～第20週目の間(例えば、第2週目～第15週目の間、第3週目～第15週目の間、第4週目～第12週目の間)の1回以上の評価でのベースラインから決定される。特定の実施形態において、提供される方法は、サラセミア(例えば、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミア)を有する女性対象において上述されるようにHb濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、サラセミア(例えば、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミア)を有する女性対象において、Hb濃度をベースラインから約12 g / d Lに増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、サラセミア(例えば、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミア)を有する男性対象において上述されるようにHb濃度を増加させる。特定の実施形態において、提供される方法は、サラセミア(例えば、ベータサラセミアまたは輸血非依存性サラセミア)を有する男性対象において、Hb濃度をベースラインから約13 g / d Lに増加させる。

【0115】

いくつかの態様において、溶血性貧血を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくはJ、または式(I)の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。溶結性貧血を治療するために、それを必要とする対象において使用する、結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくはJ、または式(I)の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物がさらに提供される。溶結性貧血を治療するための医薬品の製造における、結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくはJ、または式(I)の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。一態様において、治療される溶血性貧血は、遺伝性および/または先天性溶血性貧血、後天性溶血性貧血、または多系統疾患の一部としての貧血である。

【0116】

いくつかの態様において、鎌状赤血球症を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくはJ、または式(I)の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。鎌状赤血球症を治療するために、それを必要とする対象において使用する、結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくはJ、または式(I)の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物がさらに提供される。鎌状赤血球症を治療するための医薬品の製造における、結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくはJ、または式(I)の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

【0117】

いくつかの態様において、サラセミア、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、無ベータリポタンパク血症、またはバッセン・コルツヴァイク症候群、鎌状赤血球症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、後天性溶血性貧血、または慢性疾患の貧血を治療するための方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくはJ、または式(I)の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。サラセミア、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、無ベータリポタンパク血症、またはバッセン・コルツヴァイク症候群、鎌状赤血球症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、後天性溶血性貧血、または貧血を治療するために使用する、それを必要とする対象における、結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくはJ、または式(I)の化合物の非結晶性形態

10

20

30

40

50

、またはその薬学的組成物がさらに提供される。サラセミア、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、無ベータリポタンパク血症、またはバッセン・コルツヴァイク症候群、鎌状赤血球症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、後天性溶血性貧血、または貧血を治療する、医薬品の製造において結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

【 0 1 1 8 】

いくつかの態様において、赤血球の野生型または変異 P K R を活性化する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。赤血球の野生型または変異 P K R を活性化するために、それを必要とする対象において使用する、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物がさらに提供される。赤血球の野生型または変異 P K R を活性化するための医薬品の製造における、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

【 0 1 1 9 】

本明細書に記載の提供される結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、および薬学的組成物は、野生型と比較して低い活性を有する P K R 变異体の活性化因子であり、したがって、本開示の方法に有用である。P K R におけるこのような变異体は、酵素活性 (触媒効率) 、制御特性 (フルクトースニリン酸による調節) (F B P) / A T P 、および / または酵素の熱安定性に影響を及ぼす可能性がある。このような变異体の例は、Valentini et al, J B C 2002 に記載される。本明細書に記載される化合物によって活性化される变異体のいくつかの例には、G 332S、G 364D、T 384M、R 479H、R 479K、R 486W、R 532W、R 510Q、および R 490W が含まれる。理論に束縛されるものではないが、特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、F B P 非応答 P K R 变異体を活性化すること、安定性が低下した变異体の熱安定性を回復すること、または障害のある变異体の触媒効率を回復することによって、P K R 变異体の活性に影響を及ぼす。P K R 变異体に対する本化合物の活性を活性化することは、実施例に記載の方法に従って試験されてもよい。本明細書に記載される化合物はまた、野生型 P K R の活性化因子である。

【 0 1 2 0 】

特定の実施形態において、本明細書に記載の提供される結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、および薬学的組成物は、P K R のホスホエノールピルビン酸 (P E P) への親和性を増加させる。特定の実施形態において、本明細書に記載の提供される結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、および薬学的組成物は、ピルビン酸および A T P に P E P および A D P をカバーする R B C の能力を回復する。

【 0 1 2 1 】

特定の実施形態において、輸血頻度を低減する方法であって、P K D を有する対象において、本明細書に記載される結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、および薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。特定の実施態様において、結晶性形態 A が投与される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 15 週間にわたって輸血される R B C 単位の数において少なくとも 5 % 低減される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 15 週間にわたって輸血される R B C 単位の数において少なくとも 10 % 低減される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 15 週間にわたって輸血される R B C 単位の数において少なくとも 15 % 低減される。特定の実施形態において、

10

20

30

40

50

輸血頻度は、少なくとも 15 週間にわたって輸血される RBC 単位の数において少なくとも 20 % 低減される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 15 週間にわたって輸血される RBC 単位の数において少なくとも 25 % 低減される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 15 週間にわたって輸血される RBC 単位の数において少なくとも 30 % 低減される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 15 週間にわたって輸血される RBC 単位の数において少なくとも 35 % 低減される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 20 週間にわたって輸血される RBC 単位の数において少なくとも 40 % 低減される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 20 週間にわたって輸血される RBC 単位の数において少なくとも 5 % 低減される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 20 週間にわたって輸血される RBC 単位の数において少なくとも 10 % 低減される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 20 週間にわたって輸血される RBC 単位の数において少なくとも 15 % 低減される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 20 週間にわたって輸血される RBC 単位の数において少なくとも 20 % 低減される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 20 週間にわたって輸血される RBC 単位の数において少なくとも 25 % 低減される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 20 週間にわたって輸血される RBC 単位の数において少なくとも 30 % 低減される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 20 週間にわたって輸血される RBC 単位の数において少なくとも 35 % 低減される。特定の実施形態において、輸血頻度は、少なくとも 20 週間にわたって輸血される RBC 単位の数において少なくとも 40 % 低減される。

10

20

【0122】

いくつかの態様において、本明細書で提供されるは、対象を評価する方法であり、本方法は、対象において、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を対象に投与することと、結晶性もしくは非結晶性形態のレベル、2,3-ジホスホグリセリン酸 (2,3-DPG) のレベル、アデノシン三リン酸 (ATP) のレベル、または PKR の活性の値を取得することにより、対象を評価することと、を含む。いくつかの態様において、レベルの値は、結晶性または非結晶性形態の血漿濃度を分析することにより取得される。いくつかの態様において、2,3-DPG のレベルは、2,3-DPG の血中濃度を分析することにより取得される。いくつかの態様において、ATP のレベルは、ATP の血中濃度を分析することにより取得される。いくつかの態様において、PKR の活性は、血中の ¹³C 標識の血中濃度を分析することにより取得される。いくつかの態様において、分析は、体液の試料分析により実行される。いくつかの態様において、体液は、血液である。いくつかの態様において、分析は、質量分析により実行される。いくつかの態様において、分析は、LC-MS により実行される。

30

【0123】

いくつかの態様において、本明細書で提供されるのは、対象を評価する方法であり、本方法は、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物のレベル、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を用いて治療されている、対象における 2,3-DPG のレベル、ATP のレベル、または PKR の活性の値を取得することにより、対象を評価することを含む。いくつかの態様において、取得することは、対象から試料を受け取ることを含む。いくつかの態様において、取得することは、値を別のパーティに伝達することを含む。いくつかの態様において、他のパーティは、結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を投与したパーティである。

40

【0124】

いくつかの態様において、本明細書で提供されるのは、対象を治療する方法であり、本方法は、対象において、治療有効量の結晶性形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、

50

もしくは J、または式 (I) の化合物の非結晶性形態、またはその薬学的組成物を対象に投与すること、結晶性もしくは非結晶性形態のレベル、2,3-ジホスホグリセリン酸 (2,3-DPG) のレベル、アデノシン三リン酸 (ATP) のレベル、または PKR の活性の値を取得することにより、対象を治療することと、を含む。

【 0125 】

別の態様において、ピルベートキナーゼ欠損症 (PKD) を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の化合物 1 の結晶性遊離塩基形態、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。特定の実施形態において、PKR の欠損は、PKR 変異と関連付けられる。ピルベートキナーゼ欠損症 (PKD) を治療するために、それを必要とする対象において使用する、化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物がさらに提供される。ピルベートキナーゼ欠損症 (PKD) を治療するための医薬品の製造における、化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

10

【 0126 】

他の態様において、溶血性貧血、鎌状赤血球貧血、サラセミア、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橈円赤血球症、無ベータリポタンパク血症、バッセン・コルツヴァイク症候群、および発作性夜間ヘモグロビン尿症から選択される疾患を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。一態様において、治療される疾患は、溶血性貧血である。

20

【 0127 】

他の態様において、溶血性貧血を治療する方法であって、有効量の化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法である。溶血性貧血を治療するために、それを必要とする対象において使用する、化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物がさらに提供される。溶血性貧血を治療するための医薬品の製造における、化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

【 0128 】

他の態様において、鎌状赤血球症を治療する方法であって、有効量の化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法である。鎌状赤血球症を治療するために、それを必要とする対象において使用する、化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物がさらに提供される。鎌状赤血球症を治療するための医薬品の製造における、化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

30

【 0129 】

他の態様において、サラセミア (例えば、ベータサラセミア) を治療する方法であって、有効量の化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法である。サラセミア (例えば、ベータサラセミア) を治療するために、それを必要とする対象において使用する、化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物がさらに提供される。サラセミア (例えば、ベータサラセミア) を治療するための医薬品の製造における、化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

40

【 0130 】

他の態様において、赤血球 (RBC) の寿命を延ばす方法であって、それを必要とする対象において、有効量の化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法である。一態様において、化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物は、体外で全血または濃厚赤血球に直接的に追加される。赤血球 (RBC) の寿命を延ばすために、それを必要とする対象において使用する、化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物がさらに提供される。赤血球 (RBC) の寿命を延ばすための医薬品の製造における、化合物 1 の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

50

成物の使用がさらに提供される。

【0131】

他の態様において、血中の2,3-ジホスホグリセリン酸レベルを制御する方法であつて、それを必要とする対象において、有効量の化合物1の結晶性遊離塩基形態、またはその薬学的組成物と血液を接触させることを含む、方法が本明細書で提供される。血中の2,3-ジホスホグリセリン酸レベルを制御するために、それを必要とする対象において使用する、化合物1の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物がさらに提供される。血中の2,3-ジホスホグリセリン酸レベルを制御するための医薬品の製造における、化合物1の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

【0132】

他の態様において、貧血を治療する方法であつて、それを必要とする対象において、有効量の化合物1の結晶性遊離塩基形態、またはその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一態様において、治療される貧血は、赤血球異常性貧血である。貧血を治療するために、それを必要とする対象の血中において使用する、化合物1の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物がさらに提供される。貧血を治療するための医薬品の製造における、化合物1の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

【0133】

特定の実施形態において、ヘモグロビンの量を増加させる方法であつて、対象において、有効量の化合物1の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物を投与する、方法が本明細書で提供される。ヘモグロビンの量を増加させるために、それを必要とする対象において使用する、化合物1の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物がさらに提供される。ヘモグロビンの量を増加させるための医薬品の製造における、化合物1の結晶性遊離塩基形態またはその薬学的組成物の使用がさらに提供される。

【0134】

いくつかの態様において、治療有効量の開示される形態（結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、結晶性遊離塩基、または非結晶性形態）は、本明細書の以下に記載されるものを含む様々な障害を治療、予防および／または診断するために、例えばインビトロもしくはエクスピボで培養中の細胞に、または例えば、インビボで対象に投与され得る

【0135】

一態様において、開示される形態（結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、結晶性遊離塩基、または非結晶性形態）は、葉酸の投与または使用をさらに含む。葉酸の投与または使用は、本明細書に記載される結晶性形態または非結晶性形態の投与または使用の前、最中、および／または後であり得る。しかしながら、一態様において、葉酸は、開示される形態結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、結晶性遊離塩基、または非結晶性形態）の前および／または同時に投与または使用される。したがって、一態様において、本明細書に記載される状態（例えば、PKD、溶血性貧血、後天性溶血性貧血、鎌状赤血球貧血などの貧血、サラセミア（例、ベータ-サラセミア、アルファ-サラセミア、非輸血依存性サラセミアなど）、鎌状赤血球症、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橈円赤血球症、無ベータリポタンパク血症、バッセン・コルツヴァイク症候群、および発作性夜間ヘモグロビン尿症）を治療する、RBCの寿命を延ばす、血中の2,3-ジホスホグリセリン酸レベルを制御する、赤血球の野生型または変異PKRを活性化する、ヘモグロビンの量を増やす、2,3-ジホスホグリセリン酸（2,3-DPG）のレベル、アデノシン三リン酸（ATP）のレベル、またはPKRの活性を評価する、2,3-ジホスホグリセリン酸（2,3-DPG）のレベル、アデノシン三リン酸（ATP）のレベル、またはPKRの活性を評価する方法であつて、それを必要とする対象において、有効な開示される形態（結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、結晶性遊離塩基、または非結晶性形態）および葉酸を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

10

20

30

40

50

【0136】

開示される形態（結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、結晶性遊離塩基、または非結晶性形態）の前に葉酸が投与または使用される態様において、葉酸は、開示される形態の投与または使用の少なくとも5日前、少なくとも10日前、少なくとも15日前、少なくとも20日前、もしくは少なくとも25日前に使用され得る。一態様において、葉酸は、開示される形態の投与または使用の少なくとも20日前、少なくとも21日前、少なくとも22日前、少なくとも23日前、少なくとも24日前、もしくは少なくとも25日前に投与または使用される。別の態様において、葉酸は、開示される形態の投与または使用の少なくとも21日前に投与される。別の態様において、葉酸は、開示される形態の投与または使用の1～30日前に投与または使用される。別の態様において、葉酸は、開示される形態の投与または使用の5～25日前に投与または使用される。別の態様において、葉酸は、開示される形態の投与または使用の10～30日前に投与または使用される。別の態様において、葉酸は、開示される形態の投与または使用の10～25日前に投与または使用される。別の態様において、葉酸は、開示される形態の投与または使用の15～25日前に投与または使用される。別の態様において、葉酸は、開示される形態の投与または使用の20～25日前に投与または使用される。

10

【0137】

開示される形態で投与または使用される葉酸の特定の量は、治療される対象および特定の投与様式に応じて変化するであろう。特定の態様において、葉酸の有効量は、毎日約0.1mg～約10mgである。特定の態様において、葉酸の有効量は、毎日少なくとも0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、または1.0mgである。一態様において、葉酸の有効量は、毎日少なくとも0.8mgまたは毎日少なくとも1.0mgである。

20

【0138】

葉酸の量は、本明細書に記載される任意の量の開示される形態と組み合わせることが企図される。したがって、特定の態様において、本明細書に記載される状態（例えば、PKD、溶血性貧血、後天性溶血性貧血、鎌状赤血球貧血などの貧血、サラセミア（例、ベータ-サラセミア、アルファ-サラセミア、非輸血依存性サラセミアなど）、鎌状赤血球症、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、無ベータリポタンパク血症、バッセン・コルツヴァイク症候群、および発作性夜間ヘモグロビン尿症）を治療する、RBCの寿命を延ばす、血中の2,3-ジホスホグリセリン酸レベルを制御する、赤血球の野生型または変異PKRを活性化する、ヘモグロビンの量を増やす、2,3-ジホスホグリセリン酸（2,3-DPG）のレベル、アデノシン三リン酸（ATP）のレベル、またはPKRの活性を評価する、2,3-ジホスホグリセリン酸（2,3-DPG）のレベル、アデノシン三リン酸（ATP）のレベル、またはPKRの活性を評価する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の開示される形態（結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、結晶性遊離塩基、または非結晶性形態）を対象に投与することを含み、葉酸は、開示される形態の前および/または同時に（例えば、少なくとも21日前）に投与され、開示される形態（例えば、形態A）は、5、20、または50mg BIDの量で投与され、葉酸は、少なくとも0.8mg/日の量で投与される、方法が本明細書で提供される。

30

【実施例】

【0139】

以下の実施例に示すように、結晶性および非結晶性形態を、以下の一般的な手順に従つて調製した。

40

【0140】

使用した代表的な略語を以下に示す。

50

【表 25】

溶媒	
名称	略語
1-プロパノール	1-PA
2-プロパノール	IPA
アセトニトリル	ACN
ベンジルアルコール	BA
ジクロロメタン	DCM
ジメチルスルホキシド	DMSO
エタノール	EtOH
酢酸エチル	EtOAc
酢酸イソプロピル	IPAc
メタノール	MeOH
酢酸メチル	MeOAc
メチルブチルケトン	MBK
メチルエチルケトン	MEK
メチルイソブチルケトン	MIBK
N, N-ジメチルアセトアミド	DMAc
N, N-ジメチルホルムアミド	DMF
N-メチルピロリドン	NPM
t e r t -ブチルメチルエーテル	MTBE
テトラヒドロフラン	THF
トリフルオロ酢酸	TFA
トリフルオロエタノール	TFE

単位	
名称	略語
摂氏	C
度	°
同等	eq.
グラム	g
時間	hr
ケルビン	K
リットル	L
ミリグラム	mg
ミリリットル	mL
分	min
秒	sec
体積	vol.
ワット	W
重量	wt.

【0141】

粉末X線回折を、Rigaku Miniflex 600を使用して行った。試料を、Siゼロ帰りウエハ上で調整した。典型的なスキャンは、4~30度の2°で、40kVおよび15mAで5分間にわたる0.05度のステップサイズである。高解像度スキャンは、4~40度の2°で、40kVおよび15mAで30分間にわたる0.05度のステップサイズである。XRDの一般的なパラメータを以下に示す。

【表 3 7】

反射モードのパラメータ	
X線波長	Cu K α 1, 1.540598 Å,
X線管設定	40 KV, 15 mA
スリット状態	変数+固定スリットシステム
スキャンモード	連続的
スキャン範囲 (° 2 TH)	4 ~ 30
ステップサイズ (° 2 TH)	0.05
スキャン速度 (° /分)	5

10

【0142】

示差走査熱量測定を、Mettler Toledo DSC³⁺を使用して行った。所望する量の試料を、ピンホールを有する密閉アルミニウムパンで直接的に計量した。典型的な試料質量は、3 ~ 5 mgである。典型的な温度範囲は、毎分10 °Cの加熱速度（合計27分）で30 °C ~ 300 °Cである。DSCの一般的なパラメータを以下に示す。

【表 3 8】

パラメータ	
方法	ランプ
試料サイズ	3 ~ 5 mg
加熱速度	10.0 °C /分
温度範囲	30 ~ 300 °C
ガスの方法	60.00 mL /分でのN ₂

20

【0143】

熱重量分析および示差走査熱量測定を、Mettler Toledo TGA / DSC³⁺を使用して行った。所望する量の試料を、ピンホールを有する密閉アルミニウムパンで直接的に計量した。測定のための典型的な試料質量は、5 ~ 10 mgである。典型的な温度範囲は、毎分10 °Cの加熱速度（合計27分）で30 °C ~ 300 °Cである。保護およびバージガスは、窒素である（20 ~ 30 mL /分および50 ~ 100 mL /分）。DSC / TGAの一般的なパラメータを以下に示す。

30

【表 3 9】

パラメータ	
方法	ランプ
試料サイズ	5 ~ 10 mg
加熱速度	10.0 °C /分
温度範囲	30 ~ 300 °C

40

【0144】

動的蒸気吸着 (DVS) を、DVS Intrinsic 1を使用して行った。試料を、試料パンに負荷し、微量天秤から吊り下げる。DVS測定のための典型的な試料質量は、25 mgである。蒸留水を通してバブリングされた窒素ガスは、望ましい相対湿度を提供する。典型的な測定は次のステップで構成される：

1. 50 % RHでの平衡化する
2. 50 % ~ 2 %。（50 %、40 %、30 %、20 %、10 %、2 %）
a. 各湿度で最小5分間、最大60分間保持する。合格基準は、0.002 %未満の変化である

3. 2 % ~ 95 %（2 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %）

50

%、80%、90%、95%)

b. 各湿度で最小5分間、最大60分間保持する。合格基準は、0.002%未満の変化である

4. 95%~2% (95%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、2%)

c. 各湿度で最小5分間、最大60分間保持する。合格基準は、0.002%未満の変化である

5. 2%~50% (2%、10%、20%、30%、40%、50%)

d. 各湿度で最小5分間、最大60分間保持する。合格基準は、0.002%未満の変化である

【0145】

プロトンNMRを、Bruker Avance 300 MHz分光計で行った。固体を、4 mLバイアル内の0.75 mL重水素化溶媒に溶解し、NMRチューブ(Will mad 5 mm薄壁8" 200 MHz、506-PP-8)に移す。一般的な測定は、通常16スキャンである。NMRの一般的なパラメータを以下に示す。

【表40】

パラメータ	
計器	Bruker Avance 300 MHz 分光計
温度	Bruker Avance 500 MHz 分光計
温度	300K
プローブ	5 mm PABBO BB-1H/DZ-GRD Z104275/0
	170
スキャン数	16
弛緩遅延	1.000秒
パルス幅	14.2500 μ s
取得時間	2.9999秒
分光計周波数	300.15 Hz
数	500.13 Hz
核	1時間

10

20

30

【0146】

水分測定のためのカールフィッシャー滴定を、6.0338.100ダブルプラチナワイヤ電極を備えた785 DMP Titriinoおよび703 Ti Standを使用して行った。試料をHPLCグレードまたは無水メタノールに溶解し、Hydralanal-Composite 5で滴定した。測定のための典型的な試料質量は、0.03~0.10 gである。Hydralanal 1重量%の水標準を校正に使用した。

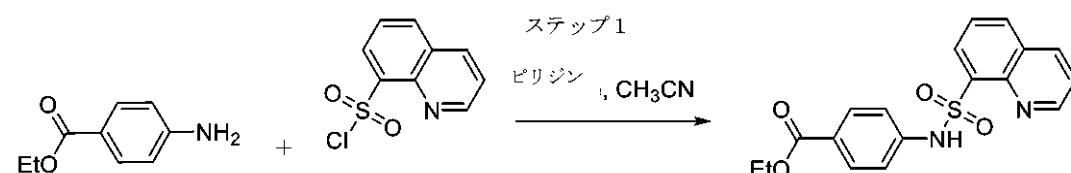
【0147】

化合物1、すなわち非結晶性遊離塩基は、以下に記載される手順に従って調製され得る。

【0148】

エチル-4-(キノリン-8-スルホニアミド)安息香酸の調製

【化21】



アセトニトリル(55 mL)中にエチル-4-アミノ安息香酸(16.0 g、97 mmol)およびピリジン(14.0 g、177 mmol)を含む溶液を、65 °Cで、無水アセトニトリル(100 mL)中のキノリン-8-スルホニルクロリド(20.0 g、88 mmol)と反応させ、ピリジンを蒸発させた後、アセトニトリルを減圧蒸留して溶媒を除く。残渣を水で抽出し、水層を酸性化してアミドを沈殿させ、水洗、乾燥して得る。

40

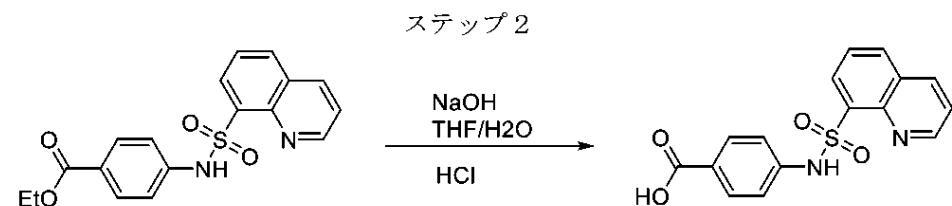
50

ミリモル)の搅拌懸濁液に、1.2時間かけて添加した。混合物を、65で3.5時間搅拌し、1.5時間かけて20に冷却し、水(140mL)を1時間かけて添加するまで保持した。固体を濾過により回収し、アセトニトリル/水(40/60wt%wt%)で2回(各100mL)洗浄し、85の真空オーブンで恒量になるまで乾燥させた。白色固体(30.8g、87mmol)の分析結果は、(A) HPLC純度=99.4%エチル-4-(キノリン-8-スルホンアミド)安息香酸、(B)構造と一致するLC-MS、(M+1)=357(95-5で溶出するC18カラム、CH3CN/水、ギ酸で修飾、2分以上)、(C)構造と一致する¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)=10.71(s、1H)、9.09(dd、J=4.3、1.6Hz、1H)、8.46(ddt、J=15.1、7.3、1.5Hz、2H)、8.26(dd、J=8.3、1.4Hz、1H)、7.84-7.54(m、4H)、7.18(dd、J=8.6、1.3Hz、2H)、4.26-4.07(m、2H)、1.19(td、J=7.1、1.2Hz、3H)を見出した。

【0149】

4-(キノリン-8-スルホンアミド)安息香酸の調製

【化22】

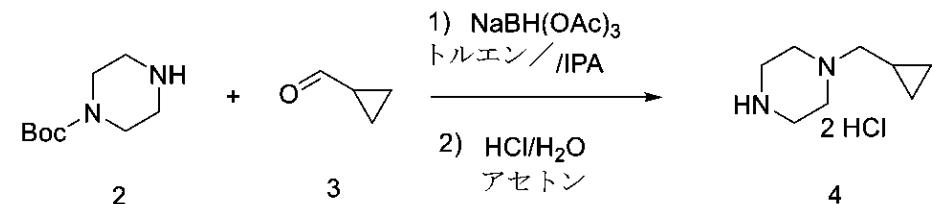


NaOH溶液(16.2g、122mmol)を、75°Cで、水(125mL)中のエチル-4-(キノリン-8-スルホンアミド)安息香酸(20.0g、56.2mmol)の搅拌懸濁液に30分かけて加えた。混合物を75~80°Cで3時間搅拌し、20°Cに冷却し、THF(150mL)を加えるまで保持した。塩酸(11%HCL、81mL、132mmol)を、>1時間かけて添加し、pH 3.0にした。固体を、5°Cでの濾過により回収し、水(2X 100mL)で洗浄し、85°Cの真空オーブンで恒量になるまで乾燥させた。白色固体の分析(16.7g、51ミリモル)は、(A) HPLC純度=>99.9%4-(キノリン-8-スルホンアミド)安息香酸、構造と一致するLC-MS(M+1)=329(95-5CH₃CN/水を溶出するC18カラム、ギ酸で修飾、2分以上)、構造と一致する¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)=12.60(s、1H)、10.67(s、1H)、9.09(dd、J=4.2、1.7Hz、1H)、8.46(ddt、J=13.1、7.3、1.5Hz、2H)、8.26(dd、J=8.2、1.5Hz、1H)、7.77~7.62(m、3H)、7.64(d、J=1.3Hz、1H)、7.16(dd、J=8.7、1.4Hz、2H)を見出した。

【0150】

1-(シクロプロピルメチル)ピペラジン二塩酸(4)の調製

【化23】



N₂下の1L反応器に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(2)(100.0g、536.9ミリモル)、シクロプロパンカルバルデヒド(3)(41.

10

20

30

40

40

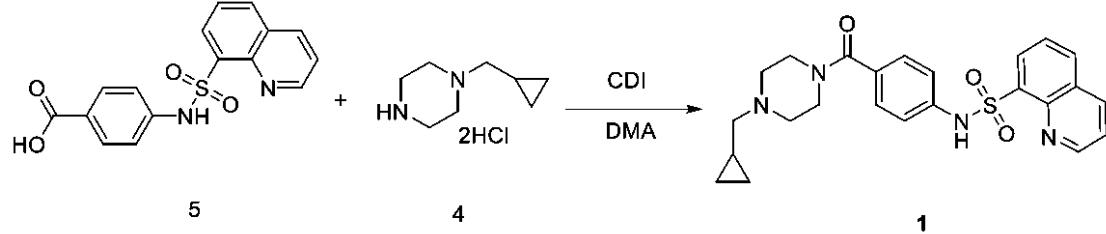
50

4 g、590.7ミリモル)、トルエン(500.0mL)、および2-プロパノール(50.0mL)を負荷した。得られた溶液に、NaBH(OAc)₃(136.6g、644.5mmol)を25~35°Cで少しづつ加え、混合物を、25°Cで2時間攪拌した。水(300.0mL)、続いてNaOH溶液(30%、225.0mL)を加えて、pHを12にした。層を分離し、有機層を水(100.0mL×2)で洗浄した。有機層に塩酸(37%、135.0mL、1.62mol)を加え、混合物を25°Cで6時間攪拌した。層を分離し、水層をアセトン(2.0L)に、25°Cで1時間かけて加えた。得られた懸濁液を0°Cに冷却した。固体を、0°Cで濾過し、アセトン(100.0mL×2)で洗浄し、乾燥させて、92%の単離収率で4(105.0g)を得た。LC-MS(2分かけて90-10CH₃/水で溶出するC18カラムは、(M+1)=141.¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 11.93(br. s, 1H)、10.08(br. s, 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を見出した。

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 5 & 1 \end{bmatrix}$$

N - (4 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (1) の調製

【化 2 4】

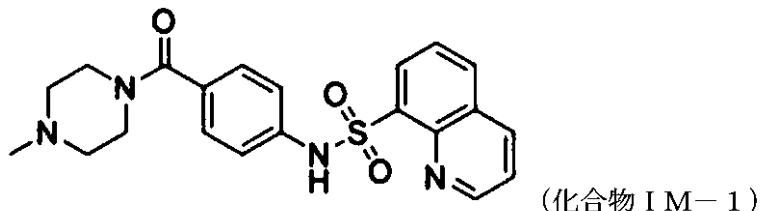


N_2 下の2 L反応器に、4-(キノリン-8-スルホニアミド)安息香酸(5)(100.0 g, 304.5 mmol)およびDMA(500.0 mL)を負荷した。得られた懸濁液に、25°CでCDI(74.0 g, 456.4 mmol)を少しづつ加え、混合物を、25°Cで2時間攪拌した。得られた懸濁液に、1-(シクロプロピルメチル)ピペラジン二塩酸(4)(97.4 g, 457.0 mmol)を25°Cで一度に加え、混合物を、25°Cで4時間攪拌した。水(1.0 L)を2時間で加えた。固体を、25°Cで濾過し、水で洗浄し、65°Cで真空下で乾燥し、単離収率90%で1(124.0 g)を得た。LC-MS(2分かけて90-10 CH_3 /水で溶出するC18カラムは、 $(\text{M} + 1) = 451$ 。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) 10.40 (br, s, 1 H)、9.11 (dd, $J = 4.3, 1.6$ Hz, 1 H)、8.48 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1 H)、8.40 (dt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1 H)、8.25 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1 H)、7.76-7.63 (m, 2 H)、7.17-7.05 (m, 4 H)、3.57-3.06 (m, 4 H)、2.44-2.23 (m, 4 H)、2.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H)、0.79-0.72 (m, 1 H)、0.45-0.34 (m, 2 H)、0.07-0.01 (m, 2 H) ppmを見出した。

【 0 1 5 2 】

この合成ステップでは、2つの不純物も特定される。第1の不純物は、以下の構造を有する化合物IM-1（代表的なHPLCに基づいて約0.11%のエリア割合）である：

【化 2 5】



化合物 I M - 1 は、化合物 2 中の不純物である N - メチルピペラジンの存在により生成され、化合物 5 と反応するために運搬された。LC-MS は、 $(M + 1) = 411.2$; $(M - 1) = 409.2$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.43 (br s, 1 H) 9.13 - 9.12 (m, 1 H)、8.52 - 8.50 (m, 1 H)、8.43 - 8.41 (m, 1 H)、8.26 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H)、7.73 - 7.70 (m, 2 H)、7.15 - 7.09 (m, 4 H)、3.60 - 3.25 (br s, 4 H)、2.21 (br s, 4 H)、2.13 (s, 3 H) を見出した。

[0 1 5 3]

第2の不純物は、以下の構造を有する化合物IM-2（代表的なHPLCに基づいて約0.07%のエリア割合）である：

【化 2 6】

化合物IM-2は、化合物2の脱保護により生成された不純物であるピペラジンの存在によるものであった。ピペラジン残基は、化合物5の2つの分子と反応して化合物IM-2を与えるために運搬された。LC-MSは、 $(M + 1) = 707$ 。¹H NMR (400 MHz, CF₃COOD) 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)を見出した。

(0 1 5 4)

溶解性実験

溶解性測定を、2つの温度（23°C および 50°C）で20種類の溶媒を用いた重量法により行った。その合成が以下に記載される、約 20 ~ 30 mg の形態 A を秤量し、0.75 mL の溶媒を加えてスラリーを形成した。次に、スラリーを特定の温度で2日間攪拌した。バイアルを遠心分離し、重量法を介した溶解度測定のために上清を収集した。飽和した上清を、事前に計量した 2 mL HPLC バイアルに移し、再び計量した（バイアル + 液体）。次に、蓋をしていないバイアルを 50 のホットプレート上に置いて、溶媒を一晩ゆっくりと蒸発させた。次に、バイアルを 50 のオーブン内の真空下に置いて残留溶媒を除去し、溶解した固体のみが残るようにした。次に、バイアルを計量した（バイアル + 固体）。これら 3 つの重量、バイアル、バイアル + 液体、およびバイアル + 固体から、溶解した固体および溶媒の重量を計算した。次に、溶媒密度を使用して、溶解性を、固体 mg / 溶媒の mL として計算した。溶解性データを表 1 に要約した。

【表1】

表1.

溶媒 (比率は体積的である)	溶解性、固体mg／溶媒mL	
	23°C	50°C
MeOH	393	>765
EtOH	0	1
IPA	0	2
アセトン	1	6
MtBE	1	3
EtOAc	0	2
アセトニトリル	4	6
シクロヘキサン	1	1
MEK:水(20:1)	0	2
トルエン:EtOH:水(10:5:1)	非混和性	非混和性
トルエン:EtOH:水(10:5:0.5)	1	4
トルエン	0	2
THF	2	26
IPA	0	1
アセトン:水(8:2)	5	16
THF:水(8:2)	14	77
IPA:DMSO(8:2)	11	(28)
IPA:DMSO:水(80:18:2)	1	6
IPA:DMSO:水(70:25:5)	2	9
IPA:DMSO:水(70:20:10)	1	8
DCM	2	該当なし

10

20

30

【0155】

メタノールへの溶解性が非常に高いため、測定を、メタノールと混合したより多くの溶媒系に拡張した。結果を表2に示す。20~30mgの形態Aを2mLバイアルに量り入れ、表に概説される500μLのMeOH溶媒系を追加した。溶解した場合、より多くの固体を追加してスラリーを形成した。次に、スラリーを2日間攪拌した。バイアルを遠心分離し、50°Cでの蒸発による重量法を介した溶解性測定のために上清を収集した、XRD分析を、スラリーの濾過後の固体に対して行った。

【0156】

水は、形態Aの溶解性に著しい影響を与えた。例えば、MeOH:水(1:1)系では、室温溶解性は、0体積%、1%、2.5%、5%でそれぞれ208mg/mL、118、39、5であった。したがって、5体積%の水を追加するだけで、溶解性は42倍減少した。MeOH:水(99:1v/o)、(98:2)、(95:5)の3つの溶媒組成を使用した。約25mgの形態Aを、2mLバイアルに量り入れ、6体積の溶媒を加え、ゆっくりと加熱して溶解した。5%の水を使用した実験では、8体積の溶媒を使用して追加の試験を行った。表3を参照されたい。

40

50

【表2】

表2

溶媒 (比率は体積的である)	溶解性、固体mg／ 溶媒mL	
	23°C	50°C
MeOH : 水 (1 : 1)	7	27
MeOH : 水 (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) および5体 積%の水	3	12
MeOAc : MeOH (1 : 1) および5体 積%の水	5	26
MeOAc : MeOH (1 : 1)	208	340
MeOAc : MeOH (1 : 1) および1体 積%の水	118	236
MeOAc : MeOH (1 : 1) および2. 5体積%の水	39	143

10

20

【表3】

表3

溶媒	溶媒体積	溶解時の温度° C	溶解性、固体 mg／溶媒mL	余分な水	X R P Dパタ ーン
MeOH : 水 (99 : 1)	6 体積	23	> 167	該当なし	B + 余分
MeOH : 水 (98 : 2)	6 体積	35	167	該当なし	B
MeOH : 水 (95 : 5)	6 体積	60	167	4 体積	A
MeOH : 水 (95 : 5)	8 体積	50	125	4 体積	A

30

【0157】

比較のために、化合物1、すなわち、非結晶性遊離塩基の溶解性も2つの溶媒系で測定して、水の影響を確認した。2.5体積%の水は、化合物1の溶解性にいかなる影響も与えなかった。表4を参照されたい。

40

【表4】

表4

溶媒	溶解性、固 体mg／溶 媒mL	
	2 3°C	5 0°C
MeOAc : MeOH (1 : 1)	15	34
MeOAc : MeOH (1 : 1) および2.5体積%の水	15	36

50

【0158】

スクリーニング実験

1 短期スラリー

X R P D 分析のために溶解性測定実験のスラリーから固体を収集し、表 5 を参照されたい。パターン A は、ほとんどの溶媒系で 2 日間のスラリーを使用しても変化しなかった。いくつかの事例において、その結晶化度が失われ、長時間攪拌すると形状が変化する可能性があることを示す。3 つの新しいパターンが観察された：R T および 50 °C の E t O H におけるパターン B、R T での I P A におけるパターン A + C、50 °C での I P A およびアセトニトリルにおけるパターン D。50 °C での I P A : D M S O (8 : 2) におけるパターン D + 結晶性遊離塩基。

10

【0159】

さらに、メタノール溶媒混合物で 2 日間のスラリーを実行し、結果を表 6 に示す。少なくとも 2.5 体積 % の水が存在する場合、パターン A は変化しなかった。水が 1 % しか存在しない場合、パターン A は、50 °C で結晶化度を失い、室温で 2 日間スラリーのまま変化しなかった。実質的にメタノールが存在する無水混合物では、パターン A は安定していなかった。

【表 5】

表 5

溶媒	2 日間のスラリー後の X R P D パターン	
	23 °C	50 °C
M e O H	A	低結晶性 A
E t O H	B	B
I P A	A + C	D
アセトン	A	A (約 5.8 での余分なピーク)
M t B E	A	A
E t O A c	A	A
アセトニトリル	A	D
シクロヘキサン	A	A
MEK : 水 (20 : 1)	A	A
トルエン : E t O H : 水 (10 : 5 : 0.5)	A	A
トルエン	A	A
T H F	A	A
I P A c	A	A
アセトン : 水 (8 : 2)	A	A
T H F : 水 (8 : 2)	A	A
I P A : D M S O (8 : 2)	A	D + 結晶性遊離塩基
I P A : D M S O : 水 (80 : 18 : 12)	A	A
I P A : D M S O : 水 (70 : 25 : 5)	A	A
I P A : D M S O : 水 (70 : 20 : 10)	A	A
DCM	A	該当なし

20

30

40

50

【表 6】

表6

溶媒	スラリー後のXPRDパターン	
	室温	50°C
MeOH : 水 (1 : 1)	A	A
MeOH : 水 (8 : 2)	A	A
EtOAc : MeOH (1 : 1)	B	D
EtOAc : MeOH (9 : 1)	A	A
EtOAc : MeOH (1 : 9)	A	低結晶性A
EtOH : MeOH (1 : 1)	B	B
EtOAc : MeOH (1 : 1) および5体積%の水	A	A
MeOAc : MeOH (1 : 1) および5体積%の水	A	A
MeOAc : MeOH (1 : 1)	A	低結晶性A
MeOAc : MeOH (1 : 1) および1体積%の水	A	低結晶性A
MeOAc : MeOH (1 : 1) および2.5体積%の水	A	A

10

20

【0160】

2. 結晶性遊離塩基スラリー実験

化合物1、すなわち、結晶性遊離塩基も、比較のためにヘミ硫酸塩が異なるXRDパターンを示したいいくつかの溶媒系でスラリー化された。遊離塩基は、2日間のスラリー後も変化しなかった。表7に結果を示す。

【表 7】

表7

溶媒	スラリー後のXPRDパターン	
	23°C	50°C
MeOAc : MeOH (1 : 1)	FB-A	FB-A
MeOAc : MeOH (1 : 1) および2.5体積%の水	FB-A	FB-A
EtOH	実行されていない	FB-A
ACN	実行されていない	FB-A
IPA : 水 (8 : 2)	実行されていない	FB-A

30

40

FB-Aは、化合物1の結晶性遊離塩基の形態を指す。

【0161】

3. 非結晶性生成実験

ACN : 水 (2 : 1体積)での凍結乾燥を行い、非結晶性材料を生成した。約250mgの形態Aを20mLバイアルに量り入れ、6mLの溶媒混合物を加え、混合物を40に加熱して0.5時間保持した後、冷凍庫(-20°C)に入れた。凍結した混合物の一部(約半分)を、溶解前にフィルターですくい、分析した。別の半分を溶解し、次に、1mLのACN : 水 (2 : 1体積)および1mLの水を加え、再び冷凍庫に入れた。最後に、

50

この混合物を凍結乾燥機内に一晩置いた。得られた固体に対して X R P D 分析を行った。表 8 を参照されたい。

【表 8】

表 8

溶媒	X R P D パターン	方法
6 mL A C N : 水 (2 : 1)	形態 E (直ちに湿潤、フィルター、および X R D、57-1-湿潤) 形態 F (乾燥真空オーブン、57-1-乾燥) 形態 E の湿潤ケーキをバイアルに一晩放置すると、形態 E が形態 A に変換される。	フィルター
1 mL A C N : 水 (2 : 1) + 2 mL 水	形態 A	凍結乾燥

【0162】

蒸発結晶化の結果に基づいて、非結晶性物質を T H F 中の試料で観察した。この実験を繰り返したが、代わりにパターン D を観察した。表 9 を参照されたい。

【表 9】

表 9

溶媒	溶媒体積、 μ L	X R P D パターン
T H F	1 3 3 8 0	形態

【0163】

M e O H 溶媒中の蒸発結晶化は、非結晶性物質を生成した。この実験を、55-1-5 体積のメタノールを追加して形態 A を溶解することにより繰り返した。次に、溶液を 50 mL の真空オーブンに一晩入れた。X P R D は、得られた固体が非結晶性であることを示した。T G A / D S C は、2.7% の段階的な重量減少を伴う小さな吸熱事象を示した。表 10 を参照されたい。

【表 10】

表 10

溶媒	溶媒容積、 μ L	X R P D パターン
M e O H	7 0	非結晶性

40

【0164】

化合物 1 の遊離塩基非結晶性形態を形成する方法を見出し、以下のように記載した。

【0165】

約 4 mL のアセトニトリルを、2 mL の水と混合した。20 mL のシンチレーションバイアルに、固体が完全に溶解しないように、過剰な化合物 1 の固体を、溶媒混合物に懸濁した。シンチレーションバイアルに蓋をし、システムを室温の超音波処理槽に 10 ~ 15 分間置いた。懸濁液を、0.45 μ m シリンジフィルターを通して 100 mL 丸底フラスコに濾過し、透明な溶液を得た。溶液を、ドライアイス / アセトン浴を使用して凍結し、凍結した溶液を、凍結乾燥機に少なくとも 18 時間入れて、化合物 1 の非結晶性形態を得

10

20

30

40

50

た。得られた非結晶性形態の X R P D を図 2 3 に示す。化合物 1 の非結晶性遊離塩基の T G A および D S C サーモグラムを図 2 4 に示す。

【 0 1 6 6 】

4 . 蒸発結晶化

様々な溶媒系中の形態 A の飽和溶液約 0 . 3 m L ~ 0 . 5 m L を蒸発させて乾固し、適応可能である X R P D 分析を実施した。蒸発を 5 0 の大気圧下で行った(表 1 1)。固体は、溶解性が低いため、多くの場合、非常に少なかった。X P R D パターンは、室温の M e O H 、室温および 5 0 のアセトン : 水 (8 : 2) 中において試料のパターン A のままであり、低結晶性遊離塩基は、室温および 5 0 の A C N 中において観察され、非結晶性は、5 0 C の M e O H 中および 5 0 C の T H F 中において生成された。

【表 1 1】

表 1 1

溶媒	蒸発結晶化による X R P D パターン	
	2 3 °C でスラリ 一化	5 0 °C でスラリー 化
M e O H	形態 A	非結晶性
E t O H	わずかな固体	わずかな個体
I P A	わずかな固体	わずかな固体
アセトン	わずかな固体	わずかな固体
M e B E	わずかな固体	わずかな固体
E t O A c	わずかな固体	わずかな固体
A C N	低結晶性遊離塩 基	低結晶性遊離塩基
シクロヘキサン	わずかな固体	わずかな固体
M E K : 水 (2 0 : 1)	わずかな固体	わずかな固体
トルエン : E t O H : 水 (1 0 : 5 : 1)	わずかな固体	わずかな固体
トルエン	わずかな固体	わずかな固体
T H F	わずかな固体	非結晶性
I P A c	わずかな固体	わずかな固体
アセトン : 水 (8 : 2)	形態 A	形態 A
T H F : 水 (8 : 2)	わずかな固体	低結晶性形態 A
I P A : D M S O (8 : 2)	わずかな固体	わずかな固体
I P A : D M S O : 水 (8 0 : 1 8 : 1 2)	わずかな固体	わずかな固体
I P A : D M S O : 水 (7 0 : 2 5 : 5)	わずかな固体	わずかな固体
I P A : D M S O : 水 (7 0 : 2 0 : 1 0)	わずかな固体	わずかな固体
DCM	わずかな固体	該当なし

【 0 1 6 7 】

蒸発結晶化を、溶解性測定後に、M e O H 溶媒系で実行した。結果を表 1 2 に示す。固体は、溶解性が低いため、非常に少ない事例があった。X R P D パターンは、5 0 の M e O H : 水 (1 : 1) 、室温および 5 0 の M e O H : 水 (8 : 2) 、ならびに 5 0 の E t O A c : M e O H : 水 (1 : 1 : 0 . 0 5) 中において試料のパターン A のままであり、パターン B は、5 0 の E t O H : M e O H (1 : 1) で見出され、パターン F は、

10

20

30

40

50

50 の MeOAc : MeOH (1 : 1 : 0.05) で観察され、非結晶性は、50 の EtOAc : MeOH (1 : 1)、ならびに室温および50 の MeOAc : MeOH (1 : 9) で生成された。

【表12】

表12

溶剤	蒸発結晶化によるXRPDパターン	
	23°Cでスラリ一化	50°Cでスラリ化
MeOH : 水 (1 : 1)	わずかな固体	形態A
MeOH : 水 (8 : 2)	形態A	形態A
EtOAc : MeOH (1 : 1)	わずかな固体	非結晶性
EtOAc : MeOH (9 : 1)	わずかな固体	わずかな固体
EtOAc : MeOH (1 : 9)	非結晶性	非結晶性
EtOH : MeOH (1 : 1)	わずかな固体	形態B
EtOAc : MeOH (1 : 1) および5体積%の水	わずかな固体	形態A
MeOAc : MeOH (1 : 1) および5体積%の水	わずかな固体	形態F

10

20

【0168】

5. 低速および高速冷却結晶化

低速および高速冷却実験を行い、形態Aの多形性挙動を調査した。低速冷却実験では、約20～35mgの形態Aを、55で様々な溶媒系に溶解し、5時間かけて室温(23°C)に冷却し、沈殿が観察されなかった場合は、試料を1時間かけて5°Cに冷却した。高速冷却実験では、バイアルを氷水浴に置いて、55の形態A溶液を、0°Cまで高速で冷却し、沈殿が無い場合は、試料を混合せずに-20°Cの冷凍庫に置き、さらに冷却した。

【0169】

高速および低速冷却の両方の実験で、IPA : DMSO (7 : 3) 中およびIPA : DMSO : 水 (65 : 30 : 5) 中で沈殿は観察されなかった。形態Aは、77体積のMeOH : EtOH (3 : 7) 中に溶解しなかった。MeOH : EtOH (3 : 7) 中のスラリーを、ろ過して分析すると、パターンBに変換されたことを示した。高速冷却実験では、アセトン : 水 (8 : 2) 中のパターンG、およびMeOH : EtOAc (1 : 1) 中のパターンHの2つの新しいパターンが得られた。低速冷却実験では、得られた固体パターンは、アセトン : 水 (8 : 2) 中のパターンA、およびMeOH : EtOAc (1 : 1) 中のパターンBであった。表13を参照されたい。

30

40

50

【表13】

表13

溶媒	溶媒体積	冷却結晶化によるXRPDパターン	
		高速	低速
アセトン:水(8:2)	72	形態G	形態A
I PA:DMSO(7:3)	14	沈殿しない	沈殿しない
MeOH:EtOAc(1:1)	17	形態H	形態B
I PA:DMSO:水(65:30:5)	196	沈殿しない	沈殿しない
MeOH:EtOH(3:7)	77	未溶解	未溶解(スラリーはパターンB)

10

【0170】

6. 抗溶媒結晶化

形態Aの多形性挙動をさらに研究するために、抗溶媒実験が行われた。直接的な抗溶媒実験では、抗溶媒を、 $25\text{ }\mu\text{L}$ の増分で毎回3体積のMeOHに溶解した $20\sim25\text{ mg}$ の形態Aの溶液に加えた。逆転追加実験では、溶液を、一度に6体積の抗溶媒に追加した。実験を室温で実施した。結果を表14に示す。実験の過程で、MeOH/EtOH系のみで固体が生成された。

20

【表14】

表14

溶媒 (3体積)	抗溶媒 (6体積)	抗溶媒結晶化		XRPDパターン	
		直接	逆転	直接	逆転
MeOH	EtOAc	急速に沈殿して溶解した(固体なし)	急速に沈殿して溶解した(固体なし)	該当なし	該当なし
MeOH	I PAc	沈殿した薄いスラリー、濾過後のわずかな固体	沈殿してゴム化した	該当なし	該当なし
MeOH	アセトン	沈殿しない	沈殿しない	該当なし	該当なし
MeOH	エタノール	沈殿した	ゴム化した	形態B	低結晶性 形態B
MeOH	水	沈殿しない	沈殿しない	該当なし	該当なし

30

40

【0171】

7. 塩パターンAの溶媒滴下粉碎実験

溶媒滴下粉碎実験を行って、形態Aの多形性挙動を評価した。約 25 mg の形態Aを、ボールミルカプセル内に計り入れ、次に $25\text{ }\mu\text{L}$ の溶媒を加えた。固体を、3回、毎回30秒間粉碎した。固化を防ぐために、毎回、個体をカプセル壁からこすり落とした。さらに、溶媒なしの形態Aの乾燥粉碎を、参照として設計した。XRPDは、形態Aの結晶化度が低く、ほぼ非結晶性である乾燥粉碎試料を除いて、得られた固体が、溶媒滴下粉碎

50

口セス後も変化しないことを示した。表15を参照されたい。

【表15】

表15

溶媒	溶媒体積、 μ L	X R P Dパターン
MeOH:水 (95:5)	25	形態A
アクチノ:水 (8:2)	25	形態A
MeOH:MeOAc (1:1)	25	形態A
IPAc	25	低結晶性形態A
アニソール	25	形態A
乾燥固体	溶媒なし	ほぼ非結晶性

10

【0172】

8. ヘミ硫酸塩の形成

塩形成を、化合物1、すなわち、非結晶性遊離塩基を様々な溶媒中でスラリー化し、続いて、EtOAc中の硫酸溶液を追加することにより行った。最初に、EtOAc中の硫酸溶液を調製した（およそ24重量%の濃度）。次に、化合物1の非結晶性遊離塩基の25~30mgを、2mLバイアルに量り入れ、続いて15体積の溶媒を加えた。次に、所望される同等の硫酸を加えた。スラリーを45°Cに加熱し、1時間保持した後、2時間かけて室温に冷却し、次に一晩保持した。スラリーを濾過し、次にXRDにより分析した。結果を表16に示した。

20

30

40

50

【表 16】

表 16

溶媒	観察		X R P D パターン	
	0. 5 e q. 硫酸	1. 0 e q. 硫酸	0. 5 e q. 硫酸	1. 0 e q. 硫酸
I P A	薄いスラリー およびわずかなゴム	薄いスラリー およびわずかなゴム	低結晶性 F B - A	低結晶性 F B - A
アセトニトリル	薄いスラリー およびわずかなゴム	溶液からスラリー	低結晶性形態 A	形態 D
M e O A c : M e O H (1 : 1)	溶液*	溶液*	非結晶性	非結晶性
E t O A c : M e O H (1 : 1)	溶液*	溶液*	非結晶性	非結晶性
M e O A c : M e O H (1 : 1) ; 5 %の水	溶液*	溶液*	低結晶性形態 A	非結晶性
E t O A c : M e O H (1 : 1) ; 5 %の水	溶液からスラリー	溶液*	形態 A	非結晶性
M e O A c : M e O H (1 : 1) ; 10 %の水	溶液*	溶液*	形態 A	非結晶性
アセトン	スラリー	薄いスラリー およびわずかなゴム	低結晶性 F B - A	形態 D
T H F	スラリー	スラリー	低結晶性 F B - A	低結晶性 F B - A
エタノール	スラリー	溶液からスラリー	形態 I	形態 D
I P A c	薄いスラリー およびわずかなゴム	薄いスラリー およびわずかなゴム	F B - A	低結晶性 F B - A
M e O A c : M e O H (1 : 1) ; 1 %の水	溶液*	溶液*	低結晶性 F B - A	非結晶性

* 3 ~ 4 時間の攪拌後に、沈殿はなく、次いで溶媒を蒸発させた。F B - A は、化合物 1 の結晶性遊離塩基形態を指す。

10

20

30

40

【0173】

ヘミ硫酸塩はまた、水を含むおよび含まない M e O A c : M e O H (1 : 1) 混合物中で形成した。43 重量 % (密度 : 1.3072 g / mL) の水中の硫酸溶液を調製し、ヘミ塩の形成に使用した。表 17 を参照されたい。

50

【表 17】

表 17 - 水 (40~50重量%) 中における 0.52 eq 硫酸溶液を含む MeOAc : MeOH 溶媒系の塩形成

硫酸、 eq	水中の硫酸溶液、 μ L	溶媒、 μ L	実験の説明	XPRD パターン -湿潤固体
0.52	19.4	578.4	室温で 6 体積の MeOAc : MeOH (1 : 1) を追加した; 0.52 eq. の酸を追加した; 一部の個体で達成された溶液 パターン A を種として追加した。 パターン B を種として追加した 1 時間保持した。厚くなつた。X R P D 用に採取した。 50°C に加熱した	形態 J
0.52	18.6	555	室温で 6 体積 MeOAc : MeOH (1 : 1) を追加した 0.52 eq. の酸を追加した; 一部の個体で達成された溶液 0.4 体積の水滴を追加した 2 時間保持した。厚くなつた。X R P D 用にフィルターした	形態 A
0.52	19.8	591	室温で 6 体積 MeOAc : MeOH (1 : 1) を追加した 45°C に加熱した 0.52 eq. の酸を追加した; 一部の個体で達成された溶液 0.4 体積の水滴を追加した 30 分間保持し、1 時間かけて室 温まで冷却した 1 時間保持した。厚くなつた。X R P D 用にフィルターした	形態 A
0.52	18.6	555.6	室温で 6 体積 MeOAc : MeOH (1 : 1) を追加した 0.52 eq. の酸を追加した; 一部の個体で達成された溶液 2 時間かけて 1 体積の水を追加し た。 1 時間保持した。厚くなつた。X R P D 用にフィルターした	形態 A

【0174】

ヘミ硫酸塩の形成はまた、化合物 1 をメタノール中でスラリー化し、続いて水中の硫酸溶液 (43 重量% 水溶液) を追加することにより行った。非結晶性遊離塩基である、約 100 mg の化合物 1 を、4 mL バイアル内に量り入れ、続いて 6 体積の溶媒を加えた。次に、0.52 同等の硫酸水溶液 (およそ 43 重量% の濃度) を追加し、室温で完全に溶解した。実験 1 では、最初に 1 容量の水を滴下し、種として少量のパターン A を追加し、次に 5 体積の水を 1 時間かけて追加し、実験 2 では、水を追加せず、パターン A および B の両方を種として追加し、実験 3 では、6 体積の水を 2 時間かけて追加したが、種は無かつた。すべてのバイアルを一晩 (O/N) 攪拌した。スラリーを濾過し、次に X R P D によ

10

20

30

40

50

り分析した。収率は、水を追加した実験で約 80 %、水を添加しない実験で約 60 % であり、表 18 を参照されたい。

【表 18】

表 18

溶媒	溶媒体積、 μ L	水中の硫酸 μ L	添加した水 μ L	最終的な組成物	追加した種	X R P D パターン	収率
MeOH	572	19.2	595	MeOH : 水 (50 : 50)	形態A	形態A	84 %
MeOH	552	18.4	水なし	MeOH : 水 (98.5 : 1.5)	形態A + B	形態B	63 %
MeOH	577	19.4	600	MeOH : 水 (50 : 50)	種なし	形態A	82 %

【0175】

ヘミ硫酸塩の形成は、遊離塩基および硫酸を使用して、メタノール : 水 (95 : 5) でも行った。約 150 mg の化合物 1 を、4 mL バイアル内に量り入れ、8 体積の溶媒を加えた。混合物を 500 rpm で攪拌し、次に 0.52 eq. の硫酸水溶液（およそ 43 重量 % の濃度）を加えた。この混合物を 45 °C に加熱し、完全に溶解し、続いて 0.5 体積の水を追加し、次に、室温に冷却して一晩保持した。これは流動性のあるスラリーをもたらした。次に 3.5 体積の水を加え、濾過した。X R P D 分析はパターン A を示した。収率は約 84 % であった。表 19 を参照されたい。

【表 19】

表 19

溶媒	溶媒 μ L	水中の硫酸 μ L	温度 (加熱) °C	最終的な組成物	X R P D パターン	収率
MeOH : 水 (95 : 5)	1200	30.2	45	MeOH : 水 (63 : 37)	形態A	84 %

【0176】

形態 A のスケールアップ実験が以下のように行った。

【0177】

約 1.0253 g の化合物 1 を 100 mL フラスコに加えた。次に、8 体積の MeOH : 水 (95 : 5 体積) 溶媒 (8.2 mL) を加え、混合物を、直径 3.5 cm の 4 - ピッチブレードタービン (4 - P B T) インペラを使用して 300 rpm で攪拌した。水中の 0.52 eq. の硫酸（約 43 重量 %）(206 μ L) を、手動で加え、混合物を、10 分間かけて 23 °C ~ 45 °C に加熱し、その結果、完全に溶解した。0.5 体積の水 (0.512 mL) を加え、溶液を、10 分間保持し、1 時間かけて 23 °C に冷却し、一晩攪拌しながら保持した。沈殿物は観察されなかった。その後、4 体積の水は 1 時間以上あり、溶液は室温での水の追加全体を通して透明のままであった。水の完了後にまもなく (15 ~ 30 分)、沈殿が開始した。試料を、X R P D を介して分析し、パターン A を示した。次に、混合物を、1 時間かけて 15 °C に冷却し、攪拌しながら 3 時間保持した後、濾過し、2 体積の MeOH : 水 (1 : 1) で洗浄した。湿潤ケーキの X R D はパターン A を示した。生成物を 50 の真空オーブンで一晩乾燥させた。X R P D によると 1.1143 g の塩パターン A の収率であった。残留メタノールは、N M R によると 0.18

重量%であった。濾液のpHは、pHメーターを用いて測定し、2.63の値を示した。

【0178】

9. ヘミ硫酸塩のスケールアップ

ヘミ硫酸塩は、以下に詳述するように2グラムスケールで製造した。得られた固体はヘミ硫酸塩形態Aであった。収率は約88%であった。

【0179】

約1.9581gの化合物1を100mLフラスコに加えた。8体積のMeOH:水(95:5 vol)溶媒(15.9mL)を加え、直径3.5cmの4-PBTインペラを使用して、混合物を300rpmで攪拌した。0.52eq.の硫酸水溶液(約43重量%)(399μL)を手動で加えた。混合物を、10分間かけて23~45に加熱し、完全に溶解した。0.5体積の水(0.993mL)を加え、溶液を10分間保持し、1時間かけて23°Cに冷却した。4体積の水を1時間かけて加え、攪拌しながら約45分間保持した後、核形成が観察された。混合物を、1時間かけて15に冷却し、攪拌しながら約30分間保持し、濾過し、2体積のMeOH:水(1:1)で洗浄した。湿潤ケーキのXRPDはパターンAを示した。生成物を50の真空オープンで一晩乾燥させた。これは、XRPDによると2.04g(88%)の塩パターンAの収率であった。残留メタノールは、NMRによると0.16重量%であった。

10

【0180】

10. 最適化された結晶性形態Aヘミ硫酸塩のスケールアップ手順

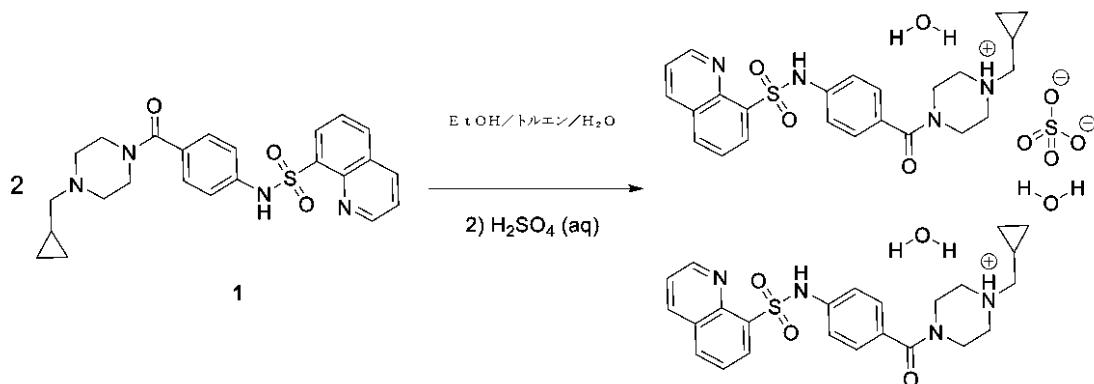
種ありおよびなしのヘミ硫酸セスキ水和物塩としての形態Aの最適化された調整を以下に示した。

20

【0181】

シーディングを伴う1-(シクロプロピルメチル)-4-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)ピペラジン-1-イウム硫酸三水和物(形態A)の調製

【化27】



30

N₂下の2L反応器に、N-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(5)(111.0g、246.4mmol)、ならびにエタノール(638.6g)、トルエン(266.1g)、および水(159.6g)の予め混合されたプロセス溶媒を負荷した。懸濁液を攪拌し、60°Cを超えて加熱して固体を溶解し、次に、得られた溶液を50°Cに冷却した。溶液に、H₂SO₄の水溶液(2.4M、14.1mL、33.8mmol)、続いて、1-(シクロプロピルメチル)-4-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)ピペラジン-1-イウム硫酸塩三水和物(6)(1.1g、2.1mmol)を加えた。1時間攪拌した後、懸濁液に、H₂SO₄の水溶液(2.4M、42.3mL、101.5mmol)を5時間かけて加えた。懸濁液を22°Cに冷却し、8時間攪拌した。固体を22°Cで濾過し、新鮮なプロセス溶媒(2×175g)で洗浄し、乾燥させて、94%の単離収率で生成物(121.6g)を得た。LC-MS(2分間かけて90-100CH₃/水で溶出するC18カラム)は、(M+1)=451.¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 10.45(s, 1H)、9.11(dd

40

50

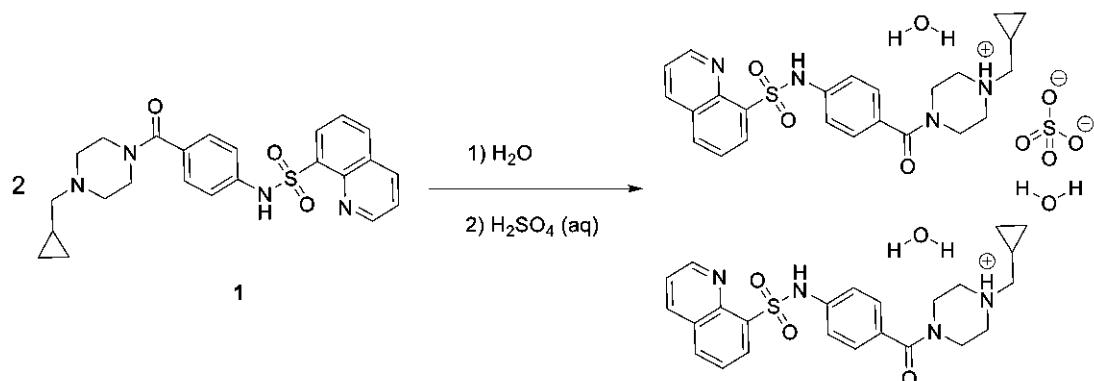
、 $J = 4.2, 1.7$ Hz、 1 H)、 8.50 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz、 1 H)、 8.41 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz、 1 H)、 8.27 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz、 1 H)、 7.79 - 7.60 (m, 2 H)、 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz、 2 H)、 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz、 2 H)、 3.44 (d, $J = 8.9$ Hz、 5 H)、 3.03 - 2.50 (m, 6 H)、 0.88 (p, $J = 6.3$ Hz、 1 H)、 0.50 (d, $J = 7.6$ Hz、 2 H)、 0.17 (d, $J = 4.9$ Hz、 2 H)を見出した。

【0182】

シーディングを伴わない 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (4 - (キノリン - 8 - スルホンアミド) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イウム硫酸三水和物 (形態 A) の調製

10

【化28】



20

50 L の反応器に、28 °C で N - (4 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (5) (1.20 kg、2.66 mol) および水 (23.23 L) を負荷した。懸濁液を攪拌しながら、H₂SO₄ の水溶液 (1.0 M、261 g) を 2 時間かけて滴下した。反応物を、25 ~ 30 °C で 24 時間攪拌した。固体を濾過し、30 °C を下回る真空下で 96 時間乾燥させて、90 % の単離収率で生成物 (1.26 kg) を得た。

【0183】

11. 様々なパターンの再現および調製

30

以前の実験中に観察されたパターンを、特性評価のために再現した。パターン B、D、E、F は、再現性があった。パターン G は、低結晶化度で再現された。パターン I は再現されたが、いくつかのピークが存在しなかった。表 20 を参照されたい。

40

50

【表 20】

表 20

標的パターン	実際のパターン	溶媒	方法	説明
形態B	形態B	E t OH	室温でスラリー	メタノールまたはエタノールを保持する。乾燥すると結晶性が失われる
形態C+A	形態A	I P A	室温でスラリー	パターンCは不安定でパターンAに変換する可能性があるため、再現できなかった。
形態D	形態A+D	A C N	50℃でスラリー	パターンDは無水である
形態B	形態B	E t OH : M e OH (3 : 7)	50℃でスラリー	パターンBが取得された
形態E	形態E	A C N : 水 (2 : 1)	-20℃の冷却結晶化	非常に低い収率 (5%) 乾燥すると不安定になり、Fに変換される
形態F	形態F	該当なし	パターンEを50℃および真空で乾燥して取得した	NMRに基づく水であるべきT G Aにおける約8重量%の損失
形態G	低結晶性形態G	A C N : 水 (8 : 2)	高速冷却結晶化および-20℃	NMRに基づく水であるべきT G Aにおける約5重量%の損失
形態H	ほぼ非結晶性固体。ほとんどどのピークがない	M e OH : E t o A c (1 : 1)	高速冷却結晶化および-20℃	非常に低い結晶性の溶媒和物の可能性
形態B	形態B	M e OH : 水 (99 : 1)	室温で溶解し、パターンAおよびBを用いてシードする	パターンBが取得された。
形態I	形態I-いくつかのピークがない	E t OH	E t O A c 中の遊離塩基および硫酸による塩形成	8.5重量%のE t OHを含有する。溶媒和物の可能性
形態D	形態D	A C N	E t O A c 中の遊離塩基および硫酸による塩形成	パターンDは無水である

10

20

30

40

【0184】

形態B

形態Bは、形態Bが得られるまで、形態Aを約10体積のエタノール中で、室温で数日間スラリー化することにより調製できる。形態Bを、典型的には、真空下で、50℃で乾燥した。形態Bを形成する他の方法は、例えば、表5、6、12~14、18、および20に記載される。

【0185】

形態C

形態Cは、約23℃で、2日間I P Aで形態Aをスラリー化した後、形態Aとの混合

50

物として形成される。例えば、表 5 を参照されたい。形態 C の X R P D ピークは、形態 A のピークを減算することから取得する。

【 0 1 8 6 】

形態 D

形態 D を、 1 5 体積のアセトニトリル、次に 0 . 5 2 e q . の硫酸を化合物 1 に加え、混合物を 5 0 に加熱することで形成する。次に、混合物を、 5 0 で 3 0 分間保持し、室温に冷却する。次に、得られた生成物である形態 D を濾過して乾燥した。代替的に、形態 A は、 I P A またはアセトニトリル内において 5 0 を超えて 2 日間スラリー化し、形態 D に変換することができる。後者の方法は、遊離塩基を使用する最初の手順ほど強固ではなかった。追加の方法は、例えば、表 5 、 6 、 9 、 1 6 、および 2 0 に記載される。

10

【 0 1 8 7 】

形態 E

形態 E は、 2 4 体積のアセトニトリル：水 (2 : 1) を形態 A に加え、混合物を 5 0 に加熱して材料を溶解することで調製できる。次に、溶液を - 2 0 まで冷却し、一晩放置する。次に、得られた生成物である形態 E を濾過する。例えば、表 8 および 2 0 を参照されたい。

【 0 1 8 8 】

形態 F

形態 F は、形態 E を 5 0 の真空下で乾燥することにより調製できる。例えば、表 2 0 を参照されたい。上述される追加の方法については、例えば、表 8 および 1 2 に記載される。

20

【 0 1 8 9 】

形態 G

形態 G は、 7 2 体積のアセトニトリル：水 (8 : 2) を形態 A に加え、混合物を 5 0 に加熱して個体を溶解することで調製できる。次に、溶液を - 2 0 まで急速に冷却し、一晩放置して形態 G を生成する。例えば、表 2 0 を参照されたい。追加の方法については、例えば、表 1 3 に上述される。

【 0 1 9 0 】

形態 H

形態 H は、 5 0 体積の M e O H : E t O A c (1 : 1) に溶解した形態 A を 5 0 で溶解し、次に溶液を氷に入れて溶液を激しく冷却し、次に溶液を - 2 0 に冷却することで調製できる。次に、得られた沈殿物、形態 H を、濾過し、湿潤ケーキとして分析する。例えば、表 2 0 を参照されたい。パターン H を再現すると、形態 H のピークを有しない非結晶性のような固体が得られた。追加の方法は、例えば、表 1 3 で上述される。

30

【 0 1 9 1 】

形態 I

形態 I は、化合物 1 に 1 5 体積のエタノールを加え、混合物を 4 5 に加熱してスラリーにすることで調製できる可能な溶媒和物である。次に、 E t O A c 中の 0 . 5 2 e q . の硫酸を加え、混合物を 1 時間保持し、次に 2 時間かけて室温に冷却し、 1 時間保持し、濾過する。次に、生成物である形態 I を、 5 0 および真空で乾燥した。例えば、表 1 6 および 2 0 を参照されたい。

40

【 0 1 9 2 】

形態 J

形態 J は、室温で化合物 1 および 6 体積の M e O A c : M e O H (1 : 1) を加えることにより形成することができる。次に、水中で 4 3 重量 % に希釈した 0 . 5 2 e q . の硫酸を加える。次に、スラリーを 6 0 に加熱して混合物を溶解し、溶液を室温に冷却して濾過する。形態 J は、乾燥すると形態 A に変換する室温ケーキとして得られた。例えば、表 1 7 を参照されたい。

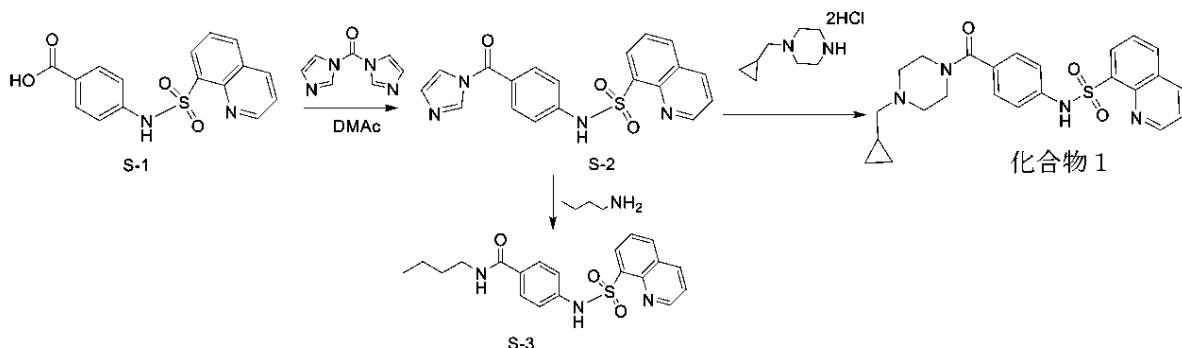
【 0 1 9 3 】

化合物 1 の結晶性遊離塩基形態

50

化合物1の結晶性遊離塩基形態は、以下の方法により調製することができる。

【化29】



10

【0194】

14.8 kgのS-1および120 kgのDMAcを、N2保護下で丸底に負荷し、反応物を、30°CのN2保護下で40分間攪拌して、透明な黄色の溶液を取得する。7.5 kgのCDI(1.02 eq.)を加え、反応物を、30°CのN2保護下で2.5時間攪拌した。30°Cの0.6 kgのCDI(0.08 eq.)を加え、混合物を、30°CのN2保護下で2時間攪拌した。反応を、材料消費について再度試験した。11.0 kg(1.14 eq.)の1-(シクロプロピルメチル)ピペラジンクロライドを30°Cで丸底に入れ、反応物を、N2保護下で6時間攪拌した(透明な溶液)。7.5 X H2Oを2時間かけて滴下し、いくらかの固体を形成し、反応物を30°Cで1時間攪拌した。16.8 X H2Oを2.5時間かけて追加し、反応物を2.5時間混ぜて攪拌した。3.8 kg(0.25 X)NaOH(30%, w/w, 0.6 eq.)を追加し、反応物を30°Cで3時間攪拌した。反応物を濾過し、湿潤ケーキをH2O/DMAc = 44 kg / 15 kgですすいだ。23.35 kgの湿潤ケーキを取得した(KF: 4%)。10.0 X DMAcを追加して試料を再結晶化し、70°Cで1時間攪拌して、透明な溶液にし、4.7 X H2Oを70°Cで2時間かけて追加し、反応物を70°Cで2時間攪拌し、12.8 X H2Oを3時間かけて滴下して追加し、70°Cで2時間攪拌し、反応物を5時間かけて30に調整し、30で2時間攪拌し、反応物を濾過し、湿潤ケーキをDMAc/H2O = 15 kg / 29 kgおよび150 kgのH2Oですすいだ。19.2 kgの湿潤ケーキを取得した。材料を、以下のように再び再結晶した。湿潤ケーキに10.0 X DMAcを加え、反応液を70で1時間、透明な溶液に攪拌した。16.4 X H2Oを70°Cで滴下して追加し、反応液を70°Cで2時間攪拌した。反応を5.5時間かけて30に調整し、30で2時間攪拌した。反応物を遠心分離し、21.75 kgの湿潤ケーキを取得した。材料を真空下、70で25時間乾燥した。16.55 kgの化合物1の結晶性遊離塩基形態を取得した。99.6%の純度であった。

20

30

【0195】

12. 水および模擬流体への溶解性

パターンA、B、およびDの水への溶解度を測定した。個体を流体中で2日間、37°Cでスラリー化した。上清をシリング濾過し、HPLC分析に使用した。パターンAおよびDの場合、溶解性測定を繰り返し、試料を1時間のスラリー後に採取した。検量線をパターンAを使用して作製した。これはアッセイ補正されていないため、溶解性の値はヘミ硫酸塩、セスキ水和物塩に基づく。

40

【0196】

パターンBおよびパターンDの両方は、2日間のスラリー化後にパターンAに変換された。パターンDはまた、絶食状態の模擬胃液(FaSSGF)または水で1時間以内にパターンAに変換された。絶食状態の模擬腸液(FaSSIF)でのみ、パターンAおよびBは、2日間のスラリー化後に結晶性遊離塩基に不均化し、溶解性が低下した。しかしながら、パターンDは、FaSSIFで不均化ではなく、代わりにパターンDに変換された

50

。3つのパターンの水および模擬流体への溶解性に有意差はなかった。これは、パターンBおよびDからパターンAへの変換が原因である可能性がある。測定後の溶解性データおよび結果のX R P Dパターンを表21に報告した。

【表21】

表21-37°Cでの模擬流体への溶解性

	パターン	溶解性 固体mg／溶媒mL	パターン	スラリ一時間
水	A	2. 69	A	2日間
水	B	3. 02	A	2日間
水	D	2. 71	A	2日間
F a S S I F	A	0. 24	F B	2日間
F a S S I F	B	0. 20	F B	2日間
F a S S I F	D	3. 49	A	2日間
F a S S G F	A	6. 80	X R P Dを実施するために十分な固体でない	2日間
F a S S G F	B	6. 53	A	2日間
F a S S G F	D	5. 94	A	2日間
水	A	3. 05	A	1時間
F a S S G F	A	7. 07	A	1時間
水	D	2. 62	A	1時間
F a S S G F	D	5. 43	A	1時間

F Bは、化合物1の結晶性遊離塩基を意味する。

10

20

30

【0197】

13. 競合性スラリー

競合性スラリー実験には、4つの異なる溶媒を使用した。2つの異なる温度で競合するスラリー用に、4つの溶媒系を選択した。溶媒は、アセトン、アセトン：水(9:1)、I P AおよびM e O H : 水(95:5)であり、温度は、23および50であった。パターンAを標的温度で約2時間スラリー化することにより、すべての溶媒が初期に飽和し、次に、攪拌棒を取り外し、バイアルを標的温度に保ち、固体を沈降した。次に、飽和した上清を、ホットプレートで標的温度にすでに加熱されている新しい空のバイアルに移した。次に、5~10mgのパターンA、B、およびDの各々を、これらの飽和した溶液に加えた。攪拌棒を使用して固体混合物をスラリー化し、第1の試料を2日間のスラリー化後に採取した。第2の試料を、1週間後に採取した。パターンAは、水を含む溶媒中で安定であった。パターンDは、特に高温の無水系で安定であった。無水有機溶媒を使用する場合、無水固体であるパターンDが最も安定した固体であることが示される。表22を参照されたい。

40

50

【表 2 2】

表 2 2

溶媒	初期パターン	X P R D パターン-2 日間		X P R D パターン-1 週間	
		室温	50°C	室温	50°C
アセトン	A+B+D	A+D	D	A+D	D
アセトン:水 (9:1)	A+B+D	A	A	A	A
I P A	A+B+D	D	D	D	D
M e O H : 水 (95:5)	A+B+D	A	X R P D に対する十分な試料でない	A	---

10

【0198】

4. 安定性試験

以下の3つの条件での形態Aの安定性試験では、分解を観察しなかった：40±2°C / 75±5%RH下で1ヶ月、25±2°C / 60±5%RH下で3ヶ月、30±2°C / 65±5%RH下で3ヶ月、40±2°C / 75%RH下で3ヶ月、25±2°C / 60±5%RH下で12ヶ月。

20

【0199】

15. 例示的な錠剤の組成

形態Aは、直接的なブレンド製剤の直接的な圧縮を通して、または乾式造粒または湿式造粒プロセスを介してのいずれかにより錠剤に製剤化されている。結合剤および/または界面活性剤、およびコーティングフィルムなどの他の賦形剤を追加して、錠剤の完全性、味覚マスキング、および美粧性を補助することができる。例示的な錠剤組成物は、以下の通りである：

30

【表 4 1】

成分	成分の%w/w
形態A	11.70%
微結晶性セルロースN F	60.18%
マンニトール	23.12%
クロスカルメロースナ トリウム	3.00%
ステアリルフルマル酸ナ トリウム	2.00%
合計%	100.00%

40

【0200】

15. 特性評価の概要

I) . 形態A

形態AのX R P D を図1に示し、ピークのリストを表23に示す。

50

【表 2 3 - 1】

表 2 3

角度、 $2 - \Theta$ θ	d 間隔 (\AA°)	高さ (カウ ント)	R e l. 強度
4. 9	1 7. 8 3 0 5	4 0	0. 2 8 %
9. 9	8. 9 5 4 5	9 3 6 3	6 6. 0 2 %
11. 0	8. 0 2 6 1 3	2 4 1 8	1 7. 0 5 %
11. 4	7. 7 3 1 3	4 1 7 7	2 9. 4 5 %
11. 7	7. 5 6 4 2 1	3 2 0 9	2 2. 6 3 %
12. 3	7. 1 6 1 6 3	6 3 5	4. 4 8 %
12. 8	6. 9 3 6 3 2	2 5 0 0	1 7. 6 3 %
13. 6	6. 5 1 5 3 9	2 2 8 6	1 6. 1 2 %
13. 9	6. 3 8 7 7 1	1 6 4 4	1 1. 5 9 %
14. 2	6. 2 3 1 3 6	3 5 2 0	2 4. 8 2 %
15. 0	5. 8 8 8 9 7	5 6 8 9	4 0. 1 1 %
15. 3	5. 7 8 7 5 2	4 0 8 5	2 8. 8 0 %
15. 8	5. 6 0 8 0 6	1 2 3 1 3	8 6. 8 2 %
17. 1	5. 1 7 0 1 8	7 4 0 0	5 2. 1 8 %
17. 4	5. 0 7 8 1 8	2 1 4 4	1 5. 1 2 %
17. 7	4. 9 9 4 6 3	4 1 4 6	2 9. 2 3 %
18. 8	4. 7 1 1 1 3	2 4 3 7	1 7. 1 8 %
19. 1	4. 6 3 8 8 4	1 1 7 7	8. 3 0 %
19. 8	4. 4 9 0 0 7	3 6 5 7	2 5. 7 9 %
21. 3	4. 1 7 6 9 4	6 5 7 7	4 6. 3 8 %
21. 9	4. 0 4 7 9 4	6 5 0 3	4 5. 8 5 %

10

20

30

40

50

【表 23-2】

22. 6	3. 928 53	14182	100. 0%
23. 0	3. 869 45	1915	13. 5 0%
23. 2	3. 822 74	2764	19. 4 9%
23. 5	3. 786 95	4288	30. 2 4%
23. 8	3. 738 13	2177	15. 3 5%
24. 1	3. 686 99	1723	12. 1 5%
24. 5	3. 633 74	2387	16. 8 3%
25. 3	3. 517 67	3957	27. 9 0%
25. 6	3. 476 37	2258	15. 9 2%
26. 1	3. 411 37	1463	10. 3 2%
27. 1	3. 282 58	3975	28. 0 3%
28. 1	3. 172 65	2581	18. 2 0%
29. 8	3. 000 49	2969	20. 9 3%

10

20

30

【0201】

形態 A の TGA は、最大 180 °C までに約 4.5 % の重量損失を示した。図 2 を参照されたい。カールフィッシュによる含水量は、約 5.3 % であった。2 つの熱事象は、第 1 のピークを 159.9 に、第 2 のピークを 199.1 に、DSC サーモグラムで観察した。図 3 を参照されたい。第 1 のピークもショルダーを示した。25 での塩形態 A の動的蒸気吸着は、固体が、2 % ~ 95 % の相対湿度から約 1.3 % の水分を吸収することを示した。図 4 を参照されたい。DVS は、10 % 未満の湿度で急速な重量減少を示し、これは、吸着サイクルで可逆的であった。40 で得られた DVS 等温線は、25 でのそれと本質的に同じであった。XRPD は、両方の温度で DVS 後も変化しなかった。湿度試験を、相対湿度 11 %、48 %、および 75 % に 40 で 2 週間暴露し、続いて XRPD 分析を伴って形態 A で実行した。XRPD は、2 週間の試験後も変化しなかった。図 5 を参照されたい。形態 A の結晶学的データは以下のとおりである：

実験式 : C₄₈H₆N₈O₁₃S₃

式量 : 1053.22

温度 : 173 (2) K

波長 : 1.54178

結晶系、空間群 : 単斜、C 2/c

単位格子寸法 :

a = 3.0748 (5)

b = 10.2638 (4)

c = 36.1371 (12)

40

50

= 90 度
 = 97.340 (3) 度
 = 90 度
 体積 : 4809.8 (3) mm^3
 Z = 4
 計算された密度 : 1.454 Mg / m 3
 吸収係数 : 2.046 mm $^{-1}$
 F(000) : 2224
 結晶サイズ : 0.171 x 0.156 x 0.061 mm 3
 データ収集のためのシータ範囲 : 2.47 ~ 72.03 度

10

限定的指数 :

-15 h 16
 -12 k 12
 -43 l 44

収集された反射 / 固有 : 16676 / 4532 [R(int) = 0.0767] 完全性
 : 95.6 %

精密化方法 : F^2 に対する完全行列最小二乗
 データ / 拘束 / パラメータ : 4532 / 0 / 336
 F^2 に対する適合度 : 1.096

20

【0202】

i i) . 形態 B

形態 B の X R P D を図 6 に示し、ピークのリストを表 24 に示す。

30

40

50

【表 24 - 1】

表 24

角度、 $2 - \Theta$ θ	d 間隔 (\AA°)	高さ (カウ ント)	R e l. 強度
7. 0	1 2. 5 7 5 3 5	1 0 8 3	8. 5 7%
7. 8	1 1. 2 7 5 8 3	1 7 4 8	1 3. 8 3%
9. 9	8. 8 9 9 2 1	1 0 9 1 2	8 6. 3 6%
1 0. 6	8. 3 3 2 8 3	3 6 1 9	2 8. 6 4%
1 1. 7	7. 5 5 3 4 1	2 3 1 3	1 8. 3 1%
1 2. 7	6. 9 5 6 3 2	7 7 3 9	6 1. 2 5%
1 3. 1	6. 7 6 9 4	1 6 0 9	1 2. 7 3%
1 3. 5	6. 5 3 4 2 3	2 4 9 0	1 9. 7 1%
1 3. 9	6. 3 8 6 3 6	3 2 1 6	2 5. 4 5%
1 4. 6	6. 0 6 4 1 3	3 4 4 6	2 7. 2 7%
1 4. 9	5. 9 4 9 8 1	2 7 5 1	2 1. 7 7%
1 5. 3	5. 7 9 3 1 3	2 4 7 1	1 9. 5 6%
1 5. 7	5. 6 2 4 8 5	4 3 9 3	3 4. 7 7%
1 6. 1	5. 5 1 0 8 6	1 5 3 6	1 2. 1 6%
1 6. 9	5. 2 3 3 2	7 4 6 2	5 9. 0 6%
1 7. 6	5. 0 2 9 8 5	2 7 2 2	2 1. 5 4%
1 9. 3	4. 6 0 3 8 1	2 7 8 7	2 2. 0 6%
1 9. 7	4. 5 0 0 8 7	2 5 0 3	1 9. 8 1%
2 0. 7	4. 2 9 5 6 1	2 4 5 4	1 9. 4 2%
2 1. 2	4. 1 8 0 4 9	1 5 4 0	1 2. 1 9%

10

20

30

40

50

【表 24-2】

22.0	4.035 72	8193	64.8 4%
22.5	3.956 19	12635	100. 00%
23.3	3.817 76	1530	12.1 1%
24.0	3.704 88	985	7.8 0%
24.7	3.601 11	2053	16.2 5%
25.1	3.542 05	2015	15.9 5%
25.7	3.464 51	521	4.1 2%
26.1	3.417 25	1020	8.0 7%
27.2	3.277 57	1417	11.2 1%
27.6	3.230 88	3271	25.8 9%
28.4	3.140 6	1887	14.9 3%
29.3	3.045 78	1720	13.6 1%
29.8	2.991 11	750	5.9 4%

10

20

30

【0203】

形態Bは、実質的な量の溶媒を保持する傾向がある。しかしながら、TGAデータは、有機溶媒のNMRデータに対応しておらず、これは、形態Bの吸湿性性質が原因である可能性がある。例えば、図7を参照されたい。形態BのDVSは、固体が2%~95%の相対湿度で約14%の水分を吸収することを示した。

【0204】

i v) . 形態D

形態DのXRPDを図9に示し、ピークのリストを表26に示す。

40

50

【表 2 6 - 1】

表 2 6

角度、 $2 - \Theta$ θ	d 間隔 (\AA°)	高さ (カウ ント)	R e 1 強度
5. 8	1 5. 2 8 0 5 8	4 9 7 1	7 0. 7 4 %
1 0. 0	8. 8 7 5 0 9	4 3 8 9	6 2. 4 6 %
1 0. 2	8. 6 5 7 5 1	6 0 4 3	8 6. 0 0 %
1 1. 3	7. 8 2 2 6 3	2 5 6 6	3 6. 5 2 %
1 1. 5	7. 6 6 9 7 1	7 4 9	1 0. 6 6 %
1 2. 2	7. 2 7 6 8 4	3 2 3 3	4 6. 0 1 %

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

13. 6	6. 513 88	2448	34. 8 4%
14. 1	6. 282 25	1365	19. 4 3%
14. 7	6. 019 24	2881	41. 0 0%
15. 4	5. 747 33	250	3. 5 6%
16. 0	5. 525 79	1652	23. 5 1%
17. 3	5. 130 37	3250	46. 2 5%
17. 6	5. 037 92	3136	44. 6 3%
19. 3	4. 599 18	5083	72. 3 4%
20. 0	4. 428 07	1495	21. 2 8%
20. 8	4. 263 77	1928	27. 4 4%
22. 1	4. 015 98	1363	19. 4 0%
22. 9	3. 880 59	4961	70. 6 0%
23. 3	3. 818 49	7027	100. 00%
23. 6	3. 767 07	3176	45. 2 0%
24. 4	3. 651 8	1755	24. 9 8%
25. 2	3. 526 44	4136	58. 8 6%
26. 4	3. 372 96	1305	18. 5 7%
27. 4	3. 252 11	610	8. 6 8%
28. 3	3. 150 78	553	7. 8 7%
29. 6	3. 014 82	615	8. 7 5%

10

20

30

40

【0205】

形態Dは、239に溶解ピークを有する無水であると決定された。例えば、図9を参照されたい。パターンDのDVSを実行し、固体を2%~95%の相対湿度から約2%の水分でピックアップした。図10を参照されたい。XRPDパターンはDVS後も変化せず、40で75%の相対湿度に1週間曝露しても形状は変化しなかった。

【0206】

v) . 形態E

形態EのXRPDを図11に示し、ピークのリストを表27に示す。

50

【表 2 7】

表 2 7

角度、 $2 - \Theta$ θ	d 間隔 (\AA°)	高さ (カウ ント)	R e 1. 強度
4. 6	1 9. 3 3 5 6 9	1 7 3 8. 6 8	4 2. 2 5 %
9. 0	9. 8 0 3 4	4 1 1 5. 2 6	1 0 0. 0 0 %
9. 9	8. 9 0 6 3 4	1 7 0. 1 7	4. 1 4 %
1 1. 0	8. 0 5 0 9 1	1 8 2. 6 7	4. 4 4 %
1 3. 5	6. 5 6 8 4 7	2 2 2 1. 9 3	5 3. 9 9 %
1 5. 1	5. 8 6 9 3 9	9 0 9. 8 3	2 2. 1 1 %
1 5. 8	5. 5 9 1 5 4	2 8 0. 5 5	6. 8 2 %
1 8. 5	4. 7 8 8 5 5	3 0 9. 9 9	7. 5 3 %
1 9. 8	4. 4 8 3 1 6	2 6 0. 1 2	6. 3 2 %
2 0. 4	4. 3 4 9 6 3	4 6 1. 7 1	1 1. 2 2 %
2 1. 7	4. 0 9 1 0 7	8 6 2. 8 5	2 0. 9 7 %
2 2. 5	3. 9 4 7 1 8	1 2 5 9. 9 7	3 0. 6 2 %
2 8. 1	3. 1 7 1 4	1 4 3. 1 4	3. 4 8 %

10

20

30

【0 2 0 7】

v i) . 形態 F

形態 F の X R P D を図 1 2 に示し、ピークのリストを表 2 8 に示す。T G A および D S C の組み合わせを図 1 3 に示す。

40

50

【表 28】

表 28

角度、 $2 - \Theta$ θ	d 間隔 (\AA°)	高さ (カウント)	Re 1. 強度
5. 0	1 7. 6 3 1 2 7	3 5 0 1. 1 5	6 8. 8 8%
9. 9	8. 9 5 3	5 0 8 3. 1 7	1 0 0. 0 0%
11. 1	7. 9 5 7 8 3	1 7 5. 5 4	3. 4 5%
14. 7	6. 0 2 1 2 9	1 1 4 4. 7 1	2 2. 5 2%
16. 5	5. 3 7 7 4	3 1 9. 6 4	6. 2 9%
19. 6	4. 5 2 5 5 9	5 5 7. 8 4	1 0. 9 7%
21. 6	4. 1 1 3 4 1	6 2 5. 7 8	1 2. 3 1%
22. 8	3. 8 9 9 9 6	3 8 3. 1 2	7. 5 4%
24. 4	3. 6 4 2 5 7	3 1 3. 0 8	6. 1 6%

10

20

30

【0208】

v i i) . 形態 G

形態 G の X R P D を図 14 に示し、ピークのリストを表 29 に示す。T G A および D S C の組み合わせを図 15 に示す。

40

50

【表 2 9】

表 2 9

角度、 $2 - \Theta$ θ	d 間隔 (\AA°)	高さ (カウ ント)	R e l. 強度
4. 7	1 8. 7 0 5 5 6	1 2 4 2. 6 2	5 9. 3 3 %
9. 4	9. 3 6 3 0 2	2 0 9 4. 3 3	1 0 0. 0 0 %
11. 0	8. 0 2 3 2 4	3 9 3. 1 1	1 8. 7 7 %
13. 3	6. 6 7 1 4 8	9 5. 3 7	4. 5 5 %
14. 1	6. 2 6 6 4	1 0 6 1. 5 7	5 0. 6 9 %
15. 9	5. 5 8 6 8 1	2 8 7. 2 5	1 3. 7 2 %
16. 2	5. 4 6 4 5 4	1 3 5. 2 6	6. 4 6 %
18. 9	4. 6 9 1 5 5	3 0 2. 2 7	1 4. 4 3 %
21. 1	4. 2 0 0 9 5	2 1 0. 6 2	1 0. 0 6 %
21. 2	4. 1 7 9 5 9	6 2 3. 9 5	2 9. 7 9 %
22. 8	3. 8 9 0 8 3	2 8 7. 7 5	1 3. 7 4 %
23. 8	3. 7 4 2 6 1	3 3 9. 4 1	1 6. 2 1 %
26. 7	3. 3 3 3 2	3 6. 9 6	1. 7 6 %
28. 5	3. 1 2 8 8 2	2 0 0. 9 3	9. 5 9 %

10

20

30

【0 2 0 9】

v i i i) . 形態 H

形態 H の X R P D を図 1 6 に示し、ピークのリストを表 3 0 に示す。

40

50

【表 3 0】

表 3 0

角度、 $2 - \Theta$ θ	d 間隔 (\AA°)	高さ (カウ ント)	R e l. 強度
4. 6	19. 00 577	2892. 58	100. 00%
5. 4	16. 21 955	656. 3 9	22. 6 9%
7. 4	11. 92 606	1637. 2	56. 6 0%
9. 2	9. 581 99	2031. 32	70. 2 3%
10. 3	8. 606 29	244. 9 3	8. 4 7%
11. 1	7. 968 34	1041. 86	36. 0 2%
13. 5	6. 533 26	1064. 3	36. 7 9%
13. 8	6. 390 8	495. 7 1	17. 1 4%
14. 9	5. 921 37	1640. 91	56. 7 3%
16. 9	5. 245 57	238. 8	8. 2 6%
17. 6	5. 030 79	330. 1 6	11. 4 1%
18. 4	4. 828 18	764. 4 7	26. 4 3%
19. 5	4. 554 26	201. 6 2	6. 9 7%
20. 7	4. 281 99	421. 5 7	14. 5 7%
22. 3	3. 981 73	914. 5 8	31. 6 2%
22. 9	3. 887 93	641. 5 9	22. 1 8%
23. 4	3. 804 22	445. 2 5	15. 3 9%
24. 1	3. 685 17	219. 3 7	7. 5 8%
24. 8	3. 580 24	766. 5 2	26. 5 0%
26. 5	3. 362 23	292. 2 9	10. 1 0%
27. 2	3. 271 75	129. 9 5	4. 4 9%
29. 5	3. 023 7	272. 4 8	9. 4 2%

10

20

30

40

【0 2 1 0】

i x) . 形態 I

形態 I の X R P D を図 1 7 に示し、ピークのリストを表 3 1 に示す。T G A および D S C の組み合わせを図 1 8 に示す。N M R 分析は、約 4 . 6 % の E t O H の存在を明らかにし、溶媒和物の可能性を示す。

50

【表 3 1 - 1】

表 3 1

角度、 $2 - \Theta$ θ	d 間隔 (\AA°)	高さ (カウ ント)	R e l. 強度
6. 7	1 3. 1 6 0 5 5	3 5 8 1. 4 9	9 6. 9 3 %
7. 7	1 1. 4 4 9 0 1	7 4 0. 1 6	2 0. 0 3 %
9. 5	9. 3 1 9	1 7 1 0. 5 5	4 6. 2 9 %
9. 9	8. 9 7 1 2 8	3 5 1 9. 1 9	9 5. 2 4 %
1 0. 5	8. 4 5 5 5 5	1 0 5 2. 2 4	2 8. 4 8 %
1 1. 6	7. 6 1 2 4 4	8 5 5. 2 5	2 3. 1 5 %
1 2. 6	7. 0 1 2 7 9	1 7 9 9. 1 4	4 8. 6 9 %
1 3. 4	6. 6 0 2 3 7	1 3 8 5. 6 2	3 7. 5 0 %
1 3. 8	6. 4 3 3 9 5	8 5 0. 0 3	2 3. 0 0 %
1 4. 3	6. 1 9 6 6 7	5 1 6. 2 3	1 3. 9 7 %
1 5. 2	5. 8 2 7 7	7 2 2. 0 4	1 9. 5 4 %
1 5. 8	5. 5 9 4 0 6	1 9 2 6. 1 1	5 2. 1 3 %
1 6. 8	5. 2 6 6 4 2	1 3 1 6. 9 2	3 5. 6 4 %
1 7. 2	5. 1 6 2 7	7 4 5. 5 5	2 0. 1 8 %
1 9. 0	4. 6 5 9 0 7	7 1 6. 2 8	1 9. 3 9 %
1 9. 7	4. 5 0 8 5 1	3 6 9 4. 9 8	1 0 0. 0 0 %
2 0. 5	4. 3 2 7 9 6	5 2 6. 5 6	1 4. 2 5 %
2 0. 9	4. 2 5 5 2 6	5 4 0. 8 8	1 4. 6 4 %
2 1. 9	4. 0 5 3 0 1	2 8 3 0. 0 8	7 6. 5 9 %
2 2. 3	3. 9 7 8 1 7	2 2 0 5. 6 9	5 9. 6 9 %

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 2】

23. 9	3. 719 63	1226. 09	33. 1 8%
24. 6	3. 610 51	976. 0 8	26. 4 2%
25. 5	3. 489 46	531. 1 7	14. 3 8%
26. 0	3. 420 73	440. 3 6	11. 9 2%
27. 5	3. 241 67	511. 6 8	13. 8 5%
28. 3	3. 152 03	747. 7 7	20. 2 4%
29. 3	3. 042 7	455. 2 7	12. 3 2%

10

【0211】

x) . 形態 J

形態 J の X R P D を図 19 に示し、ピークのリストを表 3 2 に示す。

20

【表 3 2】

表 3 2

角度、 2- Θ θ	d 間隔 (A°)	高さ (カウ ント)	R e l. 強度
12. 4	7. 142 09	722. 3 7	100. 00%
13. 2	6. 690 75	254. 5 4	35. 2 4%
14. 6	6. 065 22	348. 1 2	48. 1 9%
15. 7	5. 640 77	168. 8 9	23. 3 8%
20. 4	4. 343 13	213. 5 9	29. 5 7%
22. 0	4. 042 9	79. 01	10. 9 4%
23. 3	3. 807 6	179. 4	24. 8 3%
23. 7	3. 746 01	213. 9 7	29. 6 2%
28. 0	3. 184 75	87. 25	12. 0 8%

30

【0212】

x i) . 化合物 1 の結晶性遊離塩基

化合物 1 の結晶性遊離塩基形態の X R P D を図 25 に示し、ピークのリストを表 3 3 に示す。

40

50

【表 3 3】

表 3 3

角度、2- θθ	d 間隔 (A°)	R e 1. 強度 (%)
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

10

20

30

40

【0213】

薬物動態評価

方法：

結晶性形態 A の微粒子化および非微粒子化、ならびに化合物 1 の結晶性遊離塩基を使用した懸濁液中の単一用量を、200 mg / kg で雄の Sprague - Dawley ラットに投与した。K₂EDTA の存在下で血液試料を収集し、遠心分離して血漿を取得した。次に、血漿をこれらの化合物について LC / MS で分析した。

【0214】

ラットにおける懸濁液投薬のための試験物品の調製：

50

投薬スケジュールに関するすべての動物に重み付けし、番号を割り当てた。すべての懸濁液製剤を使用前に新鮮に作製した。各溶液を、0.5%メチルセルロース水溶液で40 mg / mLに調製した。チューブを2分間ボルテックスし、30分間超音波処理して、白色の均一な懸濁液を得た。

【0215】

すべての動物 (n = 6 / 群) を、5 mL / kg の体積で経口投与した。投薬後、各ラットを指定された各時点で採血した。血液試料を尾の空虚から採取した。血液アリコート (150 μ l) をK₂EDTAでコーティングしたチューブに収集し、穏やかに混合してから氷上に置き、収集から15分以内に2,000 gで、4で5分間遠心分離した。血漿層を収集し、さらに処理するまで -70 で凍結状態を維持した。

10

【0216】

生化学分析方法

HPLC / 三重四重質量分析法 (HPLC - MS) を使用した生化学分析定量を実行した。血漿中濃度およびT_{1/2}を計算し、報告した。

【0217】

血漿アッセイ：

DMSO中の1 mg / mLの標準溶液：メタノール (20 : 80、v / v) を50倍に希釈し、その後50%メタノール水に段階希釈した。標準曲線として使用するために、段階希釈のアリコート (10 μ l) を190 μ lの対照血漿と混合した。血漿試料 (50 μ l) および標準試料 (非希釈) を、内部標準として40 ng / mLのデキサメタゾンを含む氷冷アセトニトリルで10倍に希釈した。アセトニトリル沈殿試料および標準物を5 gで2分間ボルテックスし (IKAボルテックス) 、その後5000 gで10分間遠心分離した。

20

【0218】

10倍希釈の標準サンプルの場合、5 μ Lの試料のアリコートに45 μ Lの対照血漿を加えて、希釈した試料を取得した。50倍希釈の標準試料が必要な場合、10 μ Lの10倍希釈試料のアリコートに40 μ Lのブランク血漿を加え、最終的な希釈試料を取得した。次に、希釈試料の精密化手順は、非希釈試料の場合と同じであった。

【0219】

以下に記載するように、試料および標準 (10 μ l) をLC - MS系に注入した。用量溶液の濃度をmg / mLで報告した。

30

【0220】

LC - MS分析：

LC : 7.5 μ lの各試料および標準液を、UPLCにより0.6 mL / 分で Waters BEH C18 (2.1 x 50 mm、1.7 μ m、60に維持) カラムに注入した。カラムを10%アセトニトリルで平衡化した。化合物を95%アセトニトリルへの勾配で溶出した。すべての移動相には、0.025% (v / v) のギ酸および1 mMの酢酸アンモニウムが含まれていた。

【表34】

表34. クロマトグラフィー溶出条件。

40

時間 (分)	移動相B (%)
初期	10
0.20	10
0.60	95
1.10	95
1.15	10
1.50	10

50

【0221】

M S : カラム n 溶離液を、三重四重質量分析計系への電気噴霧イオン化により分析した。溶離液組成物を、内部標準および分析物それぞれに対してイオン対の特質について分析した。

【0222】

薬物動態分析

実験試料を標準曲線試料と比較して、化合物濃度を決定した。各化合物の平均化合物濃度 (ng / mL \pm 標準偏差) を、各時点で報告した。検出限界 (LLOQ) を、公称濃度の 20 % 未満の偏差を示す最低の検量線試料として報告した。PK 分析を、Phoenix WinNonlin で実行し、C_{max} を、所定のポイントで観察された最大平均濃度として決定し、曲線下面積 (AUC) を、t₀ から t_{最終時間} まで報告した。

【0223】

図 22 および表 35 に示すように、結晶性形態 A (微粒子化) および結晶性形態 A (非微粒子化) は、化合物 1 の結晶性遊離塩基と比較して、リン酸緩衝液 pH 7.4 により可溶性であることを示した。結晶性形態 A の血漿濃度時間プロファイルおよび薬物動態パラメータ (微粒子化および非微粒子化) は、絶食した雄の Sprague-Dawley ラットへの懸濁液としての経口投薬後の化合物 1 の結晶性遊離塩基と比較したところ、AUC および C_{max} は有意に異なっていた。結晶性形態 A の微粒子化および非微粒子化は、それぞれ、化合物 1 の結晶性遊離塩基と比較して、3.8 倍および 2.7 倍高い AUC を示した。同様に、結晶性形態 A の微粒子化および非微粒子化は、それぞれ、化合物 1 の結晶性遊離塩基と比較して、2 倍および 1.6 倍高い C_{max} を示した。対照的に、微粒子化および非微粒子化形態の結晶性 A の間で有意差は観察されなかった。

【表 35】

表 35 薬物動態試験で使用される化合物の特性評価の概要

材料	P S D
結晶性形態 A (微粒子化)	D 9 0 : 1 0 / D 5 0 = 4. 6 / D 1 0 = 1
結晶性形態 A (非微粒子化)	D 9 0 = 7 1 / D 5 0 = 3 2. 6 / D 1 0 = 1 1. 5 5
化合物 1 の結晶性遊離塩基	D 9 0 = 5 2 1 / D 5 0 = 2 0 6 / D 1 0 = 3 2

【表 36】

表 36 : Sprague-Dawley ラットへの PO 投与後の薬物動態パラメータ

化合物形態	結晶性形態 A (微粒子化)	結晶性形態 A (非微粒子化)	化合物 1 の結晶性遊離塩基
経口用量 (mg / kg) *	2 0 0	2 0 0	2 0 0
C _{max} (ng / mL)	3 6 7 0 0 \pm 6 8 0	2 9 8 0 0 \pm 5 3 0	1 7 9 0 0 \pm 3 6 0
AUC 0 ~ 最終 (ng / h / mL)	4 7 8 0 0 0 \pm 8 7	3 5 5 9 0 0 \pm 8 2	1 2 4 8 0 0 \pm 8 5

* 用量は、化合物 1 の遊離性塩基形態に対する同等性を示す。

【0224】

いくつかの実施形態が記載されているが、この開示の範囲は、添付の特許請求の範囲に

10

20

30

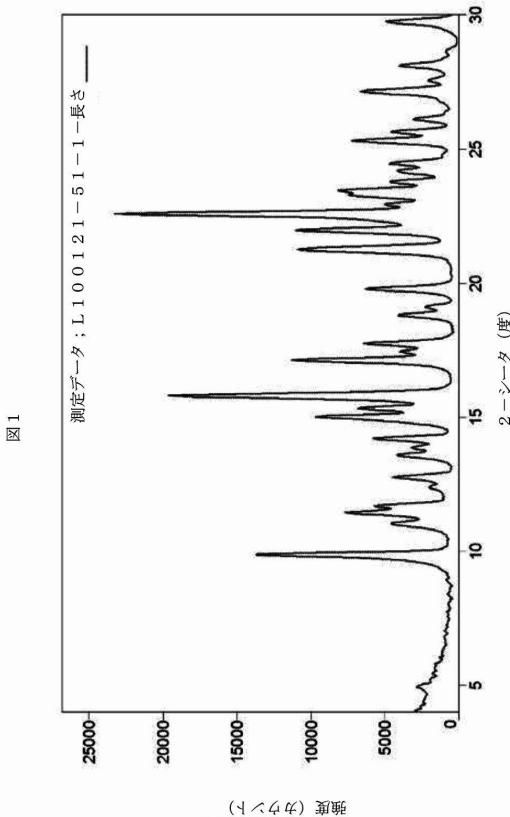
40

50

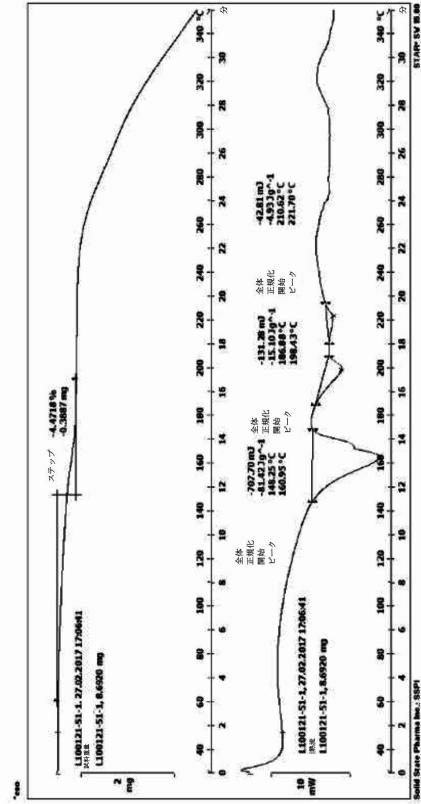
より定義されるものであり、例として表された特定の実施形態によっては定義されない。本出願全体を通して引用されたすべての参考文献（参考文献、発行された特許、公開された特許出願、および同時係属特許出願を含む）の内容は、参照によりその全体が本明細書に明示的に組み込まれる。別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者に一般に知られている意味が与えられている。

【 叴 面 】

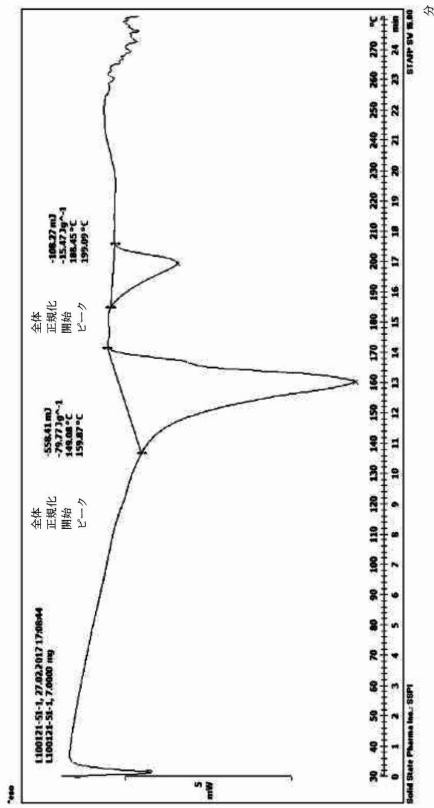
【 図 1 】



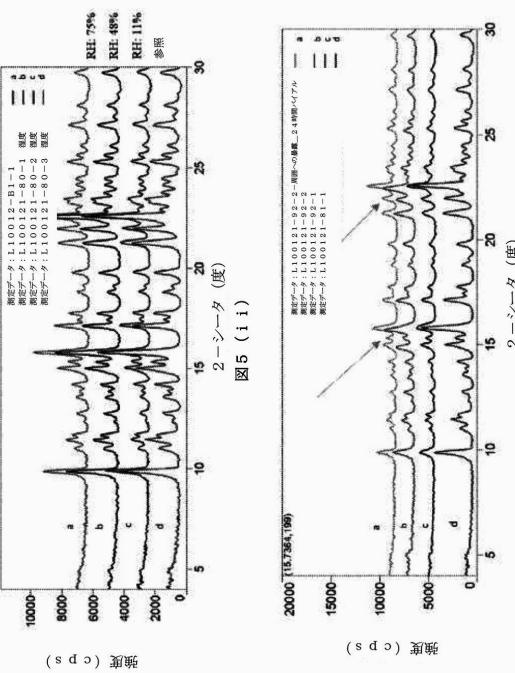
【 四 2 】



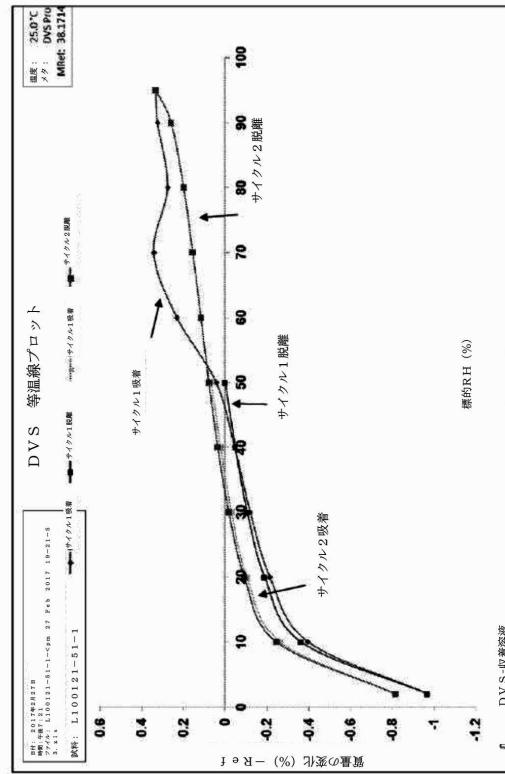
【図3】



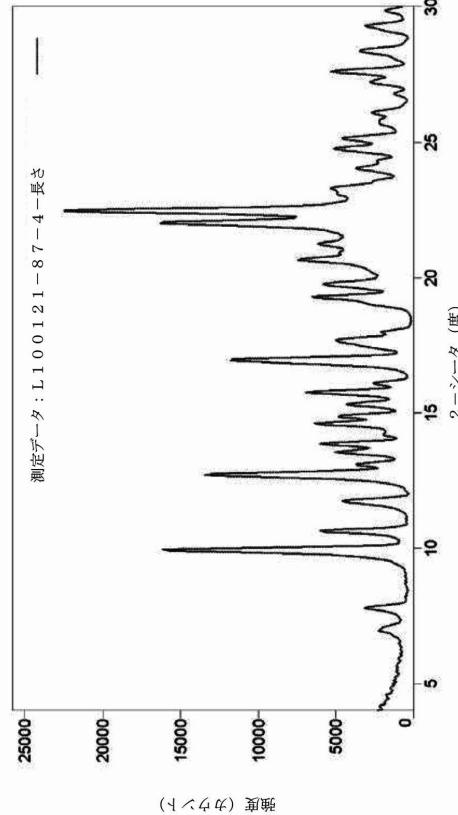
【図5】



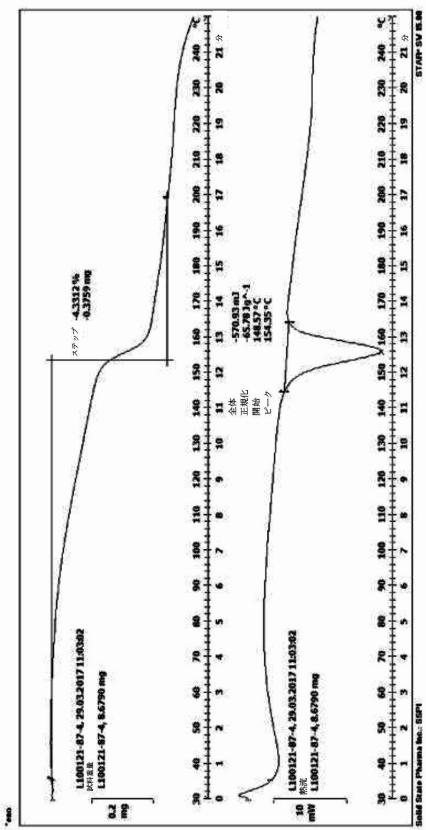
【 図 4 】



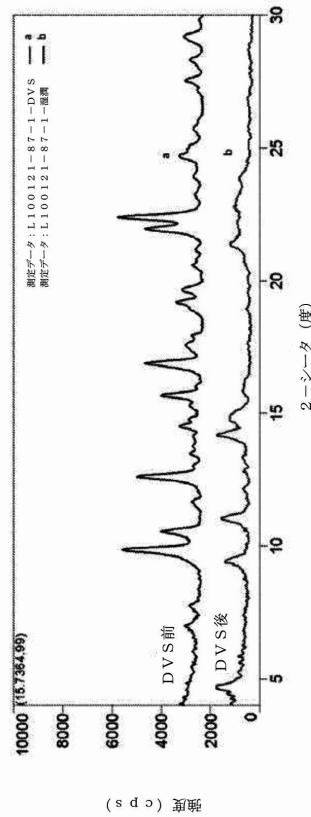
【図6】



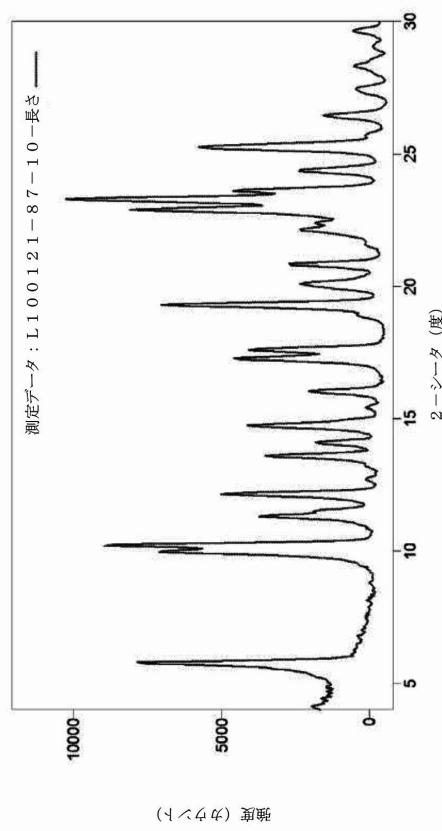
【図7-i】



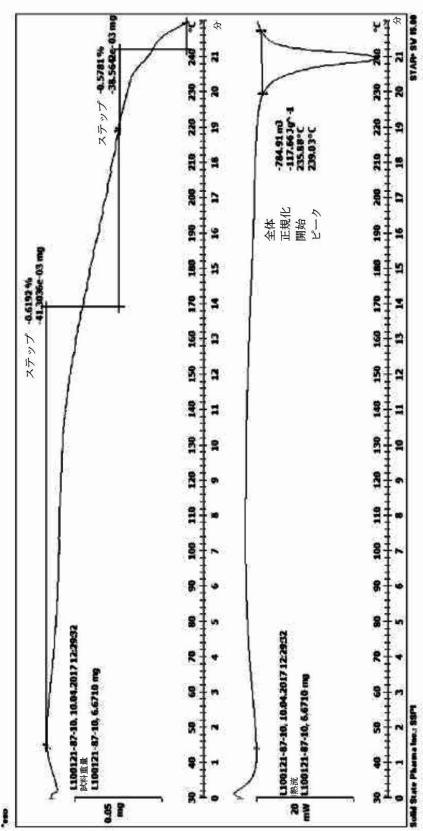
【図7iii】



【 図 8 】



【 四 9 】



71

10

20

30

40

50

【図 1 0】

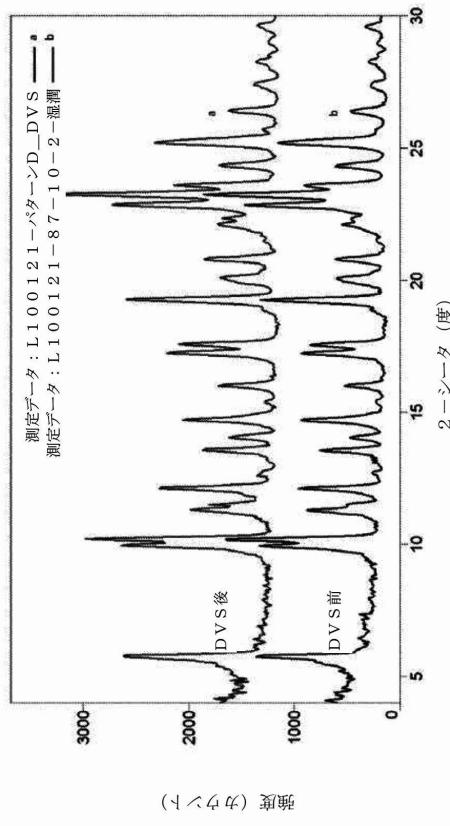
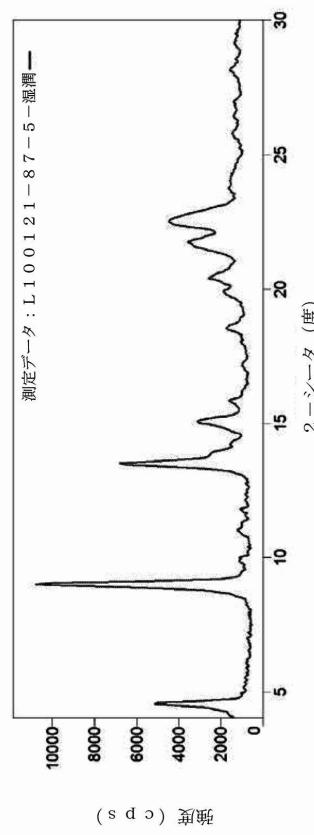


図 1 0

【図 1 1】



10

【図 1 2】

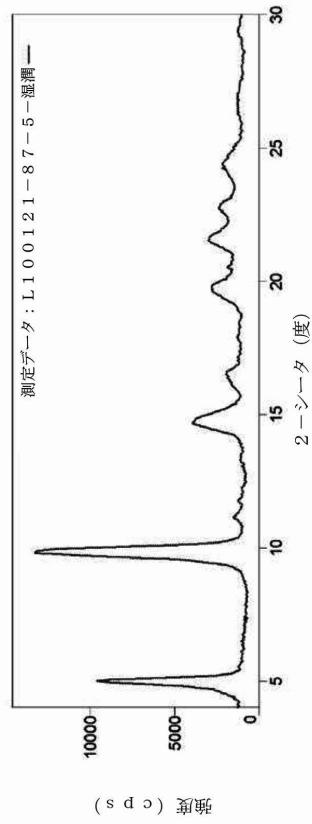
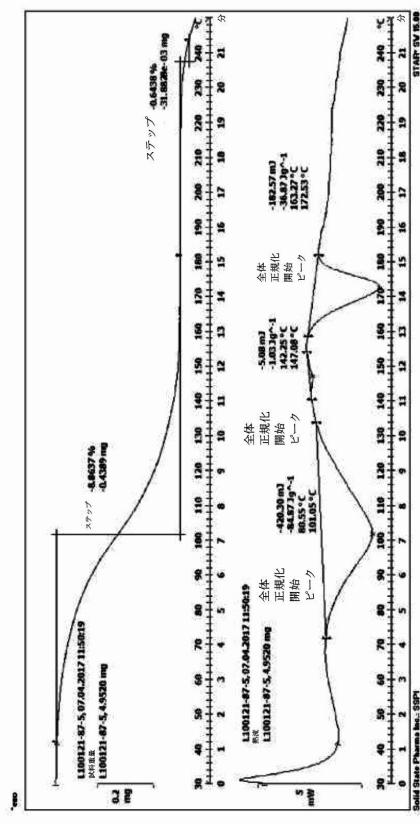


図 1 2

【図 1 3】



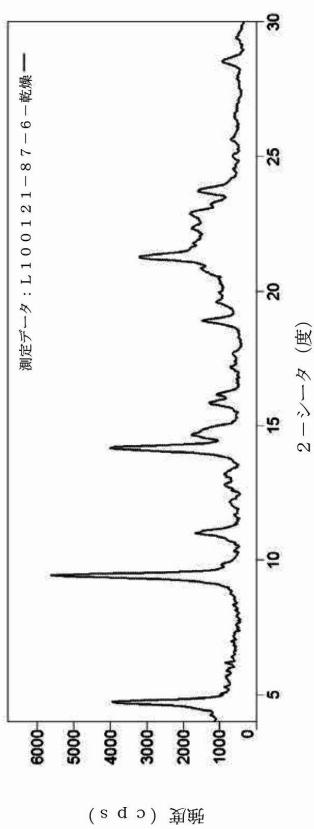
30

40

50

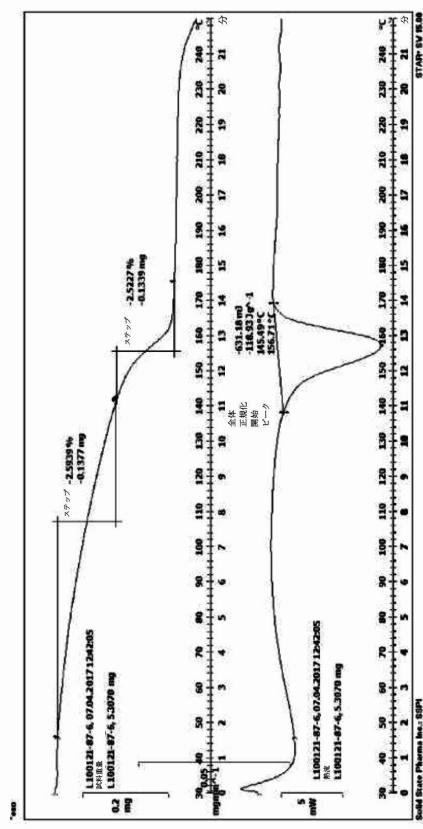
【図 1 4】

図 1 4



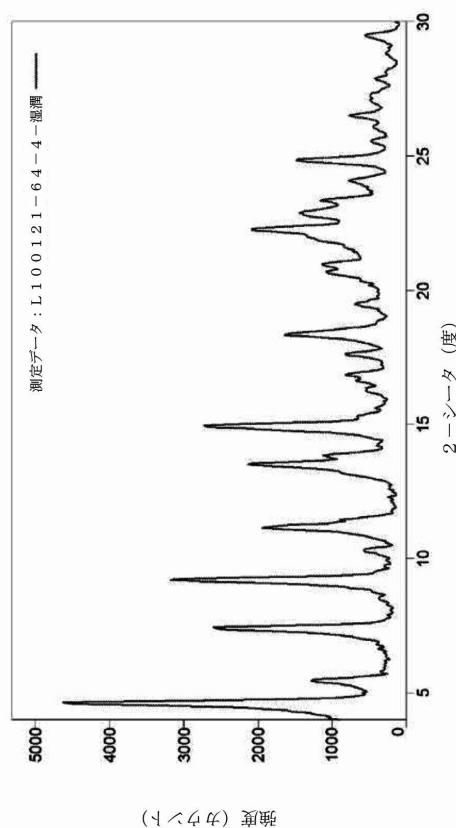
【図 1 5】

図 1 5



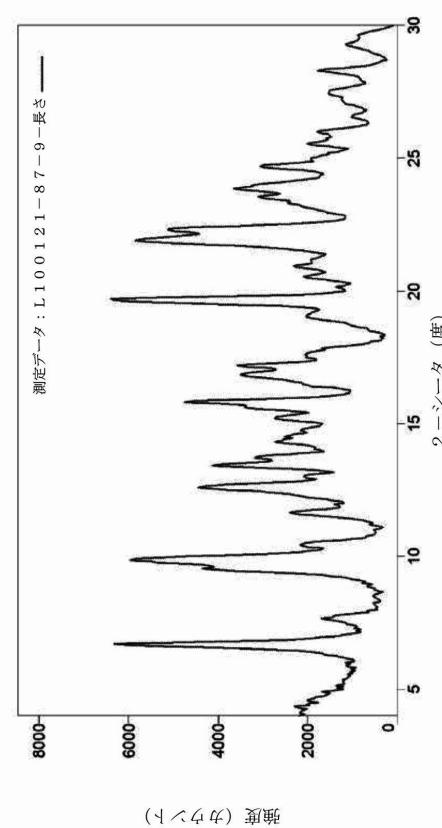
【図 1 6】

図 1 6



【図 1 7】

図 1 7



10

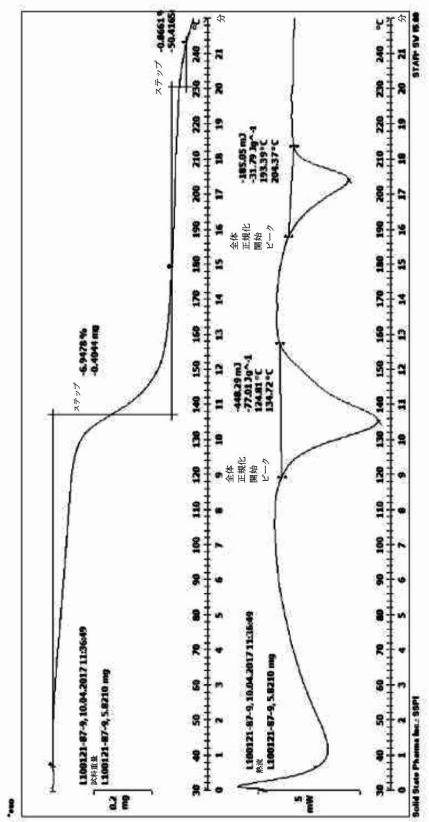
20

30

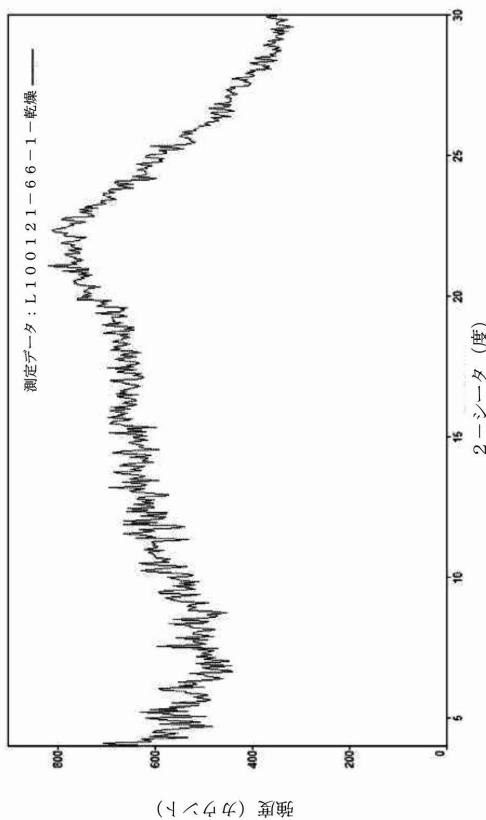
40

50

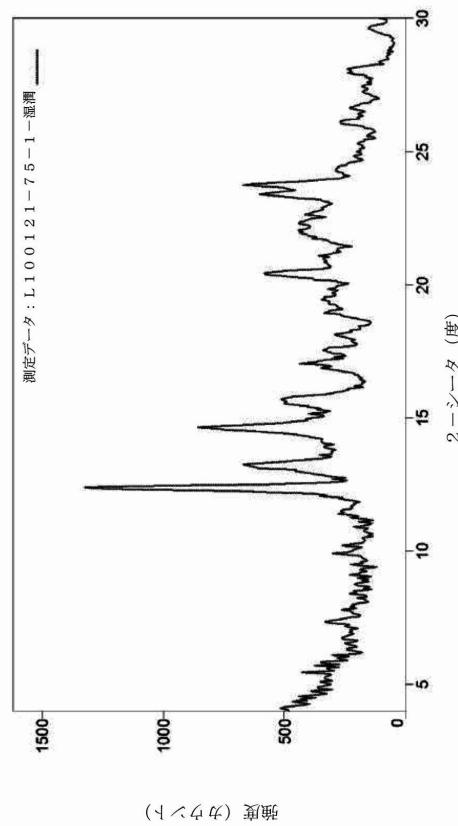
【図18】



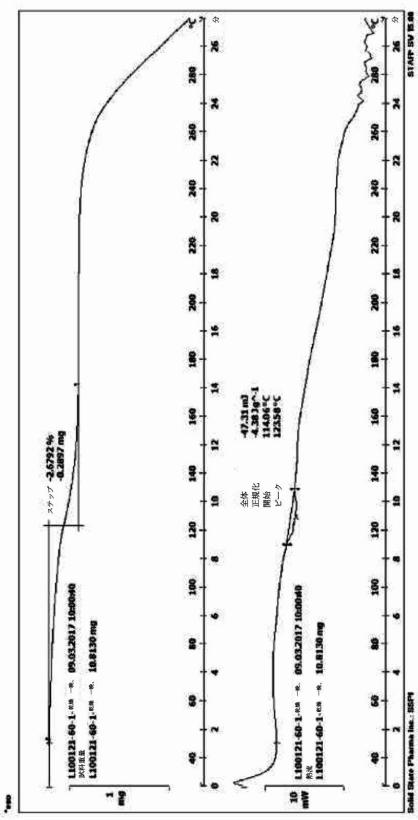
【図20】



【図19】



【図21】



【図 2 2】

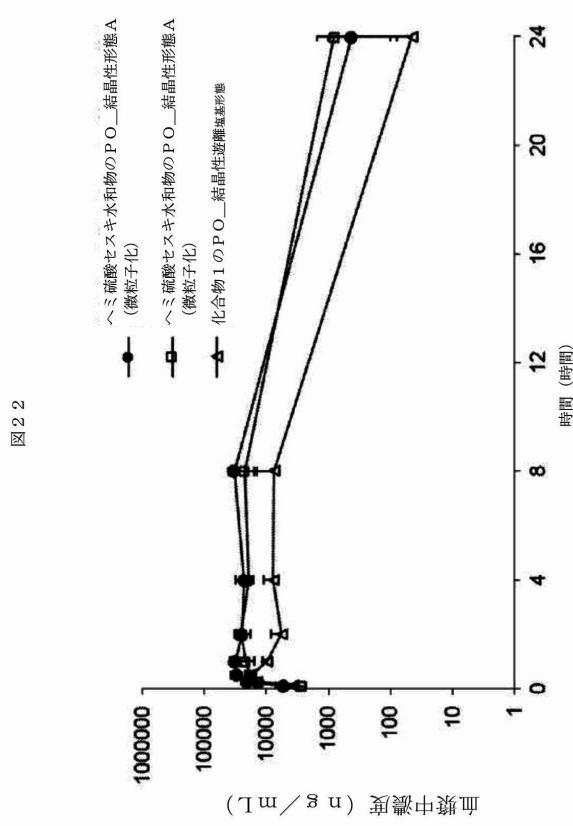
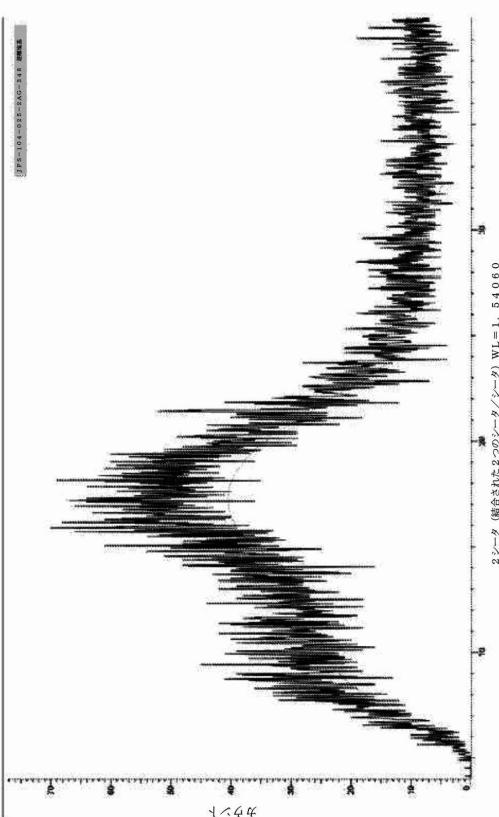


図 2-2

【図 2 3】



10

20

30

【図 2 4】

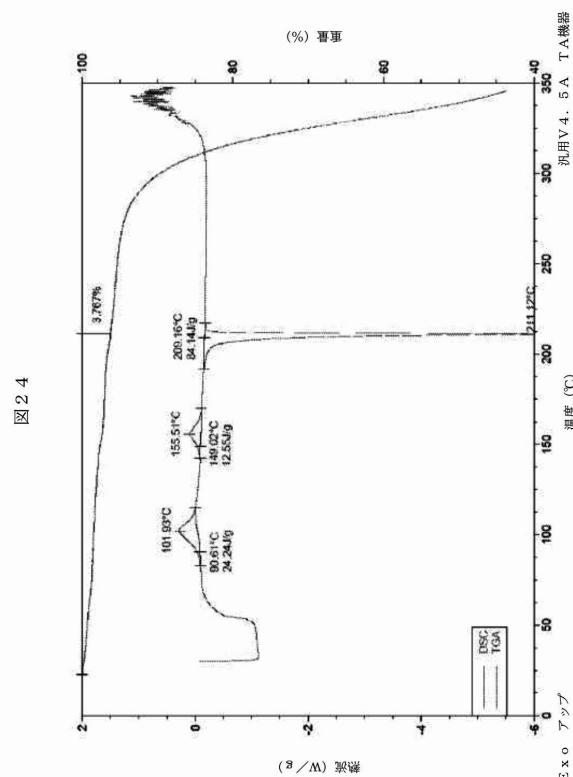
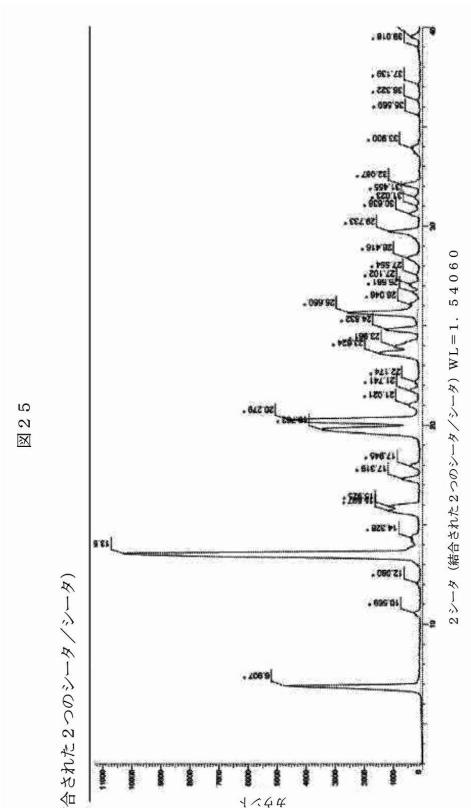


図 2-4

【図 2 5】



フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 61K 47/38 (2006.01)	F I	A 61K 47/38
A 61P 7/06 (2006.01)		A 61P 7/06

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁護士 山本 健策

(72)発明者 サイズモア, ジェイコブ ピー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01545, シュルーズベリー, ビスタ ドライブ 8

(72)発明者 グオ, リーティン

中華人民共和国 215000 ジアンスー, スジョウ, ホンファン ロード 2, チンシュイ
ランティン ブールバード 18

(72)発明者 ミルメフラビ, マハムード

カナダ国 ピー3エム 4ティー1 ノバスコシア, ハリファクス, ロックスベリー クレセント 36

(72)発明者 スー, イエチン

カナダ国 ピー3エル 4アール1 ノバスコシア, ハリファクス, モナステリー レーン 22
25, アパートメント 310

(72)発明者 チャン, シイジエイ

アメリカ合衆国 ニューハンプシャー 03062, ナシュア, ロコ ドライブ 27

(72)発明者 シモン, エリック

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01985, ウエスト ニューベリー, クレーン ネック ス
トリート 174

(72)発明者 ウイルソン, ジェフリー ディー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01938, イプスウィッチ, ハイウッド レーン 6

(72)発明者 リオス リサーラガ, ホセ ルイス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02141, ケンブリッジ, ポーツマス ストリート 5,
アパートメント 2

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 国際公開第2016/201227 (WO, A1)

特表2015-528516 (JP, A)

特表2003-506329 (JP, A)

特表2005-521636 (JP, A)

長瀬博監訳, 最新 創薬化学 下巻, 株式会社テクノミック, 1999年09月25日, pp.347-365

高田則幸, 創薬段階における原薬Formスクリーニングと選択, PHARM STAGE, Vol. 6, No.
10, 2007年01月15日, pp. 20-25

平山令明, 有機化合物結晶作製ハンドブック, 2008年, pp. 17-23, 37-40, 45-51, 57-65

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 07 D

A 61 K

A 61 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)