

**УКРАЇНА****(19) UA****(11) 121021****(13) C2****(51) МПК****A61K 31/5377 (2006.01)****A61K 31/53 (2006.01)****C07D 401/12 (2006.01)**

**МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ**

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2016 01999</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Агреста Семюел В. (US), Гу Чун-Хой (US), Шенкейн Девід (US), Ян Хуа (US), Го Літін (CN), Тан Чжень (CN), Ван Цзяньмін (CN), Чжан Яньфен (CN), Чжоу Янь (CN)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>01.08.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>АДЖІОС ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, ІНК., 88 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.03.2020</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/861,884, PCT/CN2013/081170, 61/939,098, 61/975,448, 62/011,948</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>US 2010/0129350 A1, 27.05.2010 US 2012/0238576 A1, 20.09.2012 US 2013/0190287 A1, 25.07.2013</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>02.08.2013, 09.08.2013, 12.02.2014, 04.04.2014, 13.06.2014</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US, CN, US, US, US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.07.2016, Бюл.№ 14</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.03.2020, Бюл.№ 6</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2014/049469, 01.08.2014</b>		

**(54) ТЕРАПЕВТИЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ І СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ****(57) Реферат:**

Надано сполуки-інгібітори ізоцитратдегідрогенази 2 (ІДГ2), застосовні для лікування злоякісного новоутворення, і способи лікування злоякісного новоутворення, які включають введення суб'єкту, що потребує лікування, сполуки, описаної в даному документі. Також надані поліморфні форми сполук-інгібіторів ІДГ2, що характеризуються порошковими рентгенівськими дифрактограмами, які мають поліпшені фізико-хімічні властивості, що впливають на швидкість розчинення in vivo, з метою складання лікарської форми.

**UA 121021 C2**

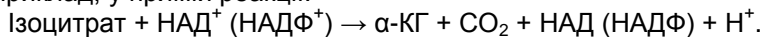


За даною заявкою вимагається пріоритет по заявці США з серійним № 61/861,884 поданій 2 серпня 2013 р., міжнародній заявці з серійним № PCT/CN2013/081170, поданій 9 серпня 2013 р., заявці США з серійним № 61/939,098, поданій 12 лютого 2014 р., заявці США з серійним № 61/975,448, поданій 4 квітня 2014 р., і заявці США з серійним № 62/011,948, поданій 13 червня 2014 р., кожна з яких повністю включена в даний опис за допомогою посилання.

Ізоцитратдегідрогенази (ІДГ) каталізують окисне декарбоксилювання ізоцитрату до 2-оксоглутарату (тобто  $\alpha$ -кетоглутарату). Ці ферменти належать до двох відмінних підкласів, один із яких використовує НАД(+) як акцептор електронів, а інший використовує НАДФ(+). Повідомляється про п'ять ізоцитратдегідрогеназ: три НАД(+)-залежні ізоцитратдегідрогенази, що локалізуються в мітохондріальному матриксі, і дві НАДФ(+)-залежні ізоцитратдегідрогенази, одна з яких є мітохондріальною, а інша, в основному, є цитозольною. Кожен НАДФ(+)-залежний ізофермент являє собою гомодимер.

ІДГ2 (ізоцитратдегідрогеназа 2 (НАДФ<sup>+</sup>), мітохондріальна) також відома як ІДГ; ІДФ; ІДГМ; ІДФМ; ІЦД-М або мНАДФ-ІДГ. Білок, кодований цим геном, є НАДФ(+)-залежною ізоцитратдегідрогеназою, виявленою в мітохондріях. Він відіграє роль у проміжному метаболізмі і виробництві енергії. Цей білок може щільно асоціюватися або взаємодіяти з піруватдегідрогеназним комплексом. Ген людської ІДГ2 кодує білок з 452 амінокислот. Нуклеотидні й амінокислотні послідовності для ІДГ2 можуть бути знайдені у вигляді облікових записів для входу в GenBank NM\_002168.2 і NP\_002159.2, відповідно. Нуклеотидна й амінокислотна послідовності для людської ІДГ2 також описані, наприклад, у Huh et al., представлені (NOV-1992) у базах даних EMBL/GenBank/DBJ; і MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

Немутантна, наприклад дикого типу, ІДГ2 каталізує окисне декарбоксилювання ізоцитрату до  $\alpha$ -кетоглутарату ( $\alpha$ -КГ), за допомогою цього відновлюючи НАД<sup>+</sup> (НАДФ<sup>+</sup>) до НАД (НАДФ), наприклад, у прямій реакції:



Було виявлено, що мутації ІДГ2, присутні у деяких пухлинних клітинах, приводять до нової здатності ферменту каталізувати НАФН-залежне відновлення  $\alpha$ -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату (2-ГГ). 2-ГГ не утворюється під дією ІДГ2 дикого типу. Вважають, що одержання 2-ГГ сприяє утворенню і прогресуванню злоякісного новоутворення (Dang L. et al., Nature, 2009, 462:739-44).

Інгібування мутантної ІДГ2 і її неактивності являє собою, отже, потенційне терапевтичне лікування злоякісного новоутворення. Відповідно, існує постійна потреба в інгібіторах мутантів ІДГ2, що мають альфа-гідроксильну неактивність.

Першочерговою задачею для великомасштабного виробництва фармацевтичних композицій є те, що активний інгредієнт повинен мати стабільну кристалічну морфологію для забезпечення параметрів наступної переробки і фармацевтичної якості. Активний інгредієнт повинен мати прийнятні властивості відносно гігроскопічності, розчинності і стабільності, що можуть надати відтворюватися, незважаючи на вплив різних умов навколишнього середовища, таких як температура і вологість. Якщо застосовують нестабільну кристалічну форму, морфологія кристалів може змінюватися під час виробництва і/або зберігання, що приводить до проблем контролю якості і неоднорідностей лікарської форми. Така зміна може впливати на відтворюваність процесу виробництва і, таким чином, приводити до фармацевтичних лікарських форм, що не відповідають високій якості і суворим вимогам, що ставляться до лікарських форм фармацевтичних композицій.

Коли сполука кристалізується з розчину або суспензії, вона може кристалізуватися з різними розташуваннями просторової решітки, властивість, іменована "поліморфізм". Кожна з кристалічних форм являє собою "поліморф". У той час, як поліморфи даної речовини мають однаковий хімічний склад, вони можуть відрізнятися один від одного відносно однієї або декількох фізичних властивостей, таких як розчинність і дисоціація, істинна густина, температура плавлення, форма кристалів, поведінка при компактуванні, характеристики плинності і/або стабільності у твердому стані.

Поліморфна поведінка фармацевтично активних речовин має величезне значення у фармацевтиці і фармакології. Відмінності по фізичних властивостях, що виявляються поліморфами, впливають на практичні параметри, такі як стабільність при зберіганні, пресованість і щільність (важливі при виробництві фармацевтичної композиції), і швидкість розчинення (важливий фактор при визначенні біодоступності активного інгредієнта). Відмінності в стабільності можуть бути результатом змін хімічної реакційної здатності (наприклад, диференціального окислювання, таким чином, що дозована лікарська форма знебарвлюється більш швидко, коли є одним поліморфом, ніж коли вона є іншим поліморфом) або механічних

змін (наприклад, таблетки кришаться при зберіганні, оскільки кінетично сприятливий поліморф перетворюється в термодинамічно більш стабільний поліморф) або обох видів змін (наприклад, таблетки одного поліморфу є більш підданими розпаду при високій вологості, ніж таблетки іншого поліморфу). На доповнення, фізичні властивості кристала можуть бути важливими при

переробці, наприклад один поліморф може з більшою імовірністю утворювати сольвати, що викликають агрегацію твердої форми і збільшують складності маніпуляцій з твердою речовиною, або можуть складно відфільтровуватися і відмиватися від домішок (тобто форма частинок і розподіл по розмірах можуть бути різними для одного поліморфу відносно іншого). У той час, як бажаними є фармацевтичні склади, що мають поліпшені хімічні і фізичні властивості, не існує передбачуваних засобів для одержання нових кристалічних форм (наприклад, поліморфів) існуючих молекул для таких складів. Існує потреба в кристалічних формах інгібіторів мутантної ІДГ2, які мають відповідні фізичні властивості в інтервалі умов навколишнього середовища, що можуть зустрітися під час виробництва і зберігання фармацевтичного складу. Такі кристалічні форми могли б мати застосування при лікуванні прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, а також мати властивості, придатні для великомасштабного виробництва і складання.

Публікація згідно з РСТ № WO 2013/102431 і Публікація заявки США № US 2013/0190287, повністю включені в даний опис за допомогою посилання, розкривають сполуки, що інгібують мутанти ІДГ2 (наприклад, ІДГ2R140Q і ІДГ2R172K). У цих заявках додатково розкриті способи одержання інгібіторів мутантної ІДГ2, фармацевтичні композиції, що містять ці сполуки, і способи терапії захворювань, розладів або станів (наприклад, злоякісного новоутворення), асоційованих з надекспресією і/або ампліфікацією мутантної ІДГ2.

#### СУТЬ ВИНАХОДУ

У даному документі розкриті способи лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2.

#### КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

ФІГ. 1 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 1 сполуки 3.

ФІГ. 2 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 2 сполуки 3.

ФІГ. 3 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 2 сполуки 3.

ФІГ. 4 являє собою профіль термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 2 сполуки 3.

ФІГ. 5 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 3 сполуки 1.

ФІГ. 6 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 3 сполуки 1.

ФІГ. 7 являє собою профіль термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 3 сполуки 1.

ФІГ. 8 являє собою профіль динамічної сорбції парів (ДСП) Форми 3 сполуки 1.

ФІГ. 9 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 4 сполуки 1.

ФІГ. 10 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і профіль термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 4 сполуки 1.

ФІГ. 11 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 5 сполуки 1.

ФІГ. 12 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і профіль термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 5 сполуки 1.

ФІГ. 13 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 6 сполуки 1.

ФІГ. 14 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і профіль термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 6 сполуки 1.

ФІГ. 15 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 7 сполуки 1.

ФІГ. 16 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і профіль термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 7 сполуки 1.

ФІГ. 17 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 8 сполуки 1.

ФІГ. 18 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і профіль термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 8 сполуки 1.

ФІГ. 19 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 9 сполуки 1.

ФІГ. 20 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і профіль термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 9 сполуки 1.

ФІГ. 21 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 10 сполуки 1.  
 ФІГ. 22 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і профіль термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 10 сполуки 1.  
 ФІГ. 23 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 11 сполуки 1.  
 5 ФІГ. 24 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 11 сполуки 1.  
 ФІГ. 25 являє собою профіль термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 11 сполуки 1.  
 ФІГ. 26 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 12 сполуки 1.  
 ФІГ. 27 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і профіль  
 10 термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 12 сполуки 1.  
 ФІГ. 28 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 13 сполуки 1.  
 ФІГ. 29 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і профіль термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 13 сполуки 1.  
 ФІГ. 30 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 14 сполуки 1.  
 15 ФІГ. 31 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і профіль термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 14 сполуки 1.  
 ФІГ. 32 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 15 сполуки 1.  
 ФІГ. 33 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і профіль термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 15 сполуки 1.  
 20 ФІГ. 34 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 16 сполуки 3.  
 ФІГ. 35 являє собою профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 16 сполуки 3.  
 ФІГ. 36 являє собою профіль термічного гравіметричного аналізу (ТГА) Форми 16 сполуки 3.  
 ФІГ. 37 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 17 сполуки 3.  
 25 ФІГ. 38 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 18 сполуки 3.  
 ФІГ. 39 являє собою рентгенівську порошкову дифрактограму (РПД) Форми 19 сполуки 3.  
**ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ**

Деталі побудови і розташування компонентів, наведених у подальшому описі або ілюстрованих на кресленнях, не означають, що вони є обмежувальними. Інші варіанти здійснення і різні шляхи практичної реалізації винаходу є включеними явно. Також, фразеологія і термінологія, використовувані в даному описі, служать цілям опису і не повинні розглядатися як обмежувальні. Застосування термінів "які включають", "які включають в себе" або "які мають", "які містять", "залучені" і їх варіацій у даному описі означає, що вони охоплюють об'єкти, перераховані після них, і їх еквіваленти, а також додаткові об'єкти.

35 **Визначення**  
 Як застосовується вище, і протягом всього опису винаходу, варто розуміти, що наступні терміни мають наступні значення, якщо не зазначено інакше.

Як використовують у даному документі, термін "підвищені рівні 2-ГГ" означає 10, 20, 30, 50, 75, 100, 200, 500% або більше 2-ГГ, який присутній у суб'єкта, що не несе алель мутантної ІДГ (наприклад, алель мутантної ІДГ2). Термін "підвищені рівні 2-ГГ" може стосуватися кількості 2-ГГ усередині клітини, усередині пухлини, усередині органа, що містить пухлину, або у фізіологічній рідині.

Термін "фізіологічна рідина" включає одне або декілька з амніотичної рідини, що оточує плід, водянистої вологи, крові (наприклад, кров'яної плазми), сироватки, спинномозкової рідини, вушної сірки, хімусу, Куперової рідини, жіночого еякуляту, інтерстиціальної рідини, лімфи, грудного молока, слизу (наприклад, назального дренажу або флегми), плевральної рідини, гною, слини, секрету сальних залоз, сім'яної рідини, сироватки, поту, сліз, сечі, вагінального виділення або блювоти.

Як використовують у даному документі, терміни "інгібує" або "запобігає" включають як повне, так і часткове інгібування і запобігання. Інгібітор може повністю або частково інгібувати призначену мішень.

Термін "інгібітор мутантної ІДГ2" або "інгібітор мутанта (мутантів) ІДГ2" означає молекулу, наприклад поліпептид, пептид або малу молекулу (наприклад, молекулу з масою менше ніж 1000 Дальтон), або аптамер, що зв'язується з мутантною субодиницею ІДГ2 і інгібує неоактивність, наприклад за допомогою інгібування утворення димеру, наприклад гомодимеру мутантних субодиниць ІДГ2 або гетеродимеру мутантної субодиниці і субодиниць дикого типу. У деяких варіантах здійснення, інгібування неоактивності складає щонайменше приблизно 60, 70, 80, 90, 95 або 99 %.

Термін "лікувати" означає зниження, пригнічення, ослаблення, зменшення, відміну або стабілізацію розвитку або прогресування захворювання/розладу (наприклад, прогресуючого

гемобластозу, такого як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDГ2), зниження тяжкості захворювання/розладу або поліпшення симптомів, асоційованих із захворюванням/розладом.

Як використовують у даному документі, кількість сполуки, включаючи її кристалічну форму, ефективна для лікування розладу, або "терапевтично ефективна кількість" або "терапевтично ефективна доза" стосується кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, включаючи її кристалічну форму, що є ефективною, при одиничному або множинному введенні дози суб'єкту, при обробці клітин або при лікуванні, пом'якшенні, полегшенні або поліпшенні стану суб'єкта з розладом, невиліковним, як очікується при відсутності такого лікування.

Як використовують у даному документі, термін "суб'єкт" призначений для позначення людини. Ілюстративні людські суб'єкти включають пацієнта людину (називаного пацієнтом), що має розлад, наприклад розлад, описаний у даному документі, або суб'єкта з нормою.

"У розрахунку на вільну основу" або "дозування в розрахунку на вільну основу" являє собою кількість сполуки 1 або ще однієї фармацевтично прийнятної солі сполуки 3, що є еквівалентною дозі вільної основи сполуки 3. Наприклад, 30 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) будуть рівноцінними 36 мг сполуки 1, 50 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) будуть рівноцінними 60 мг сполуки 1, 75 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) будуть рівноцінними 90 мг, 100 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) будуть рівноцінними 120 мг, і 125 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) будуть рівноцінними 150 мг.

"Форма 1" або "Форма 1 сполуки 3" використовуються взаємозамінно і описують Форму 1 сполуки 3, синтезовану в Прикладі 3А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 1.

"Форма 2" або "Форма 2 сполуки 3" використовуються взаємозамінно і описують Форму 2 сполуки 3, синтезовану в Прикладі 4А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 2, 3 і 4.

"Форма 3" або "Форма 3 сполуки 1" використовуються взаємозамінно і описують Форму 3 сполуки 1, синтезовану в Прикладі 6А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 5, 6, 7 і 8.

"Форма 4" або "Форма 4 сполуки 1" використовуються взаємозамінно і описують Форму 4 сполуки 1, синтезовану в Прикладі 7А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 9 і 10.

"Форма 5" або "Форма 5 сполуки 1" використовуються взаємозамінно і описують Форму 5 сполуки 1, синтезовану в Прикладі 8А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 11 і 12.

"Форма 6" або "Форма 6 сполуки 1" використовуються взаємозамінно і описують Форму 6 сполуки 1, синтезовану в Прикладі 9А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 13 і 14.

"Форма 7" або "Форма 7 сполуки 1" використовуються взаємозамінно і описують Форму 7 сполуки 1, синтезовану в Прикладі 10А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 15 і 16.

"Форма 8" або "Форма 8 сполуки 1" використовуються взаємозамінно і описують Форму 8 сполуки 1, синтезовану в Прикладі 11А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 17 і 18.

"Форма 9" або "Форма 9 сполуки 1" використовуються взаємозамінно і описують Форму 9 сполуки 1, синтезовану в Прикладі 12А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 19 і 20.

"Форма 10" або "Форма 10 сполуки 1" використовуються взаємозамінно і описують Форму 10 сполуки 1, синтезовану в Прикладі 13А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 21 і 22.

"Форма 11" або "Форма 11 сполуки 1" використовуються взаємозамінно і описують Форму 11 сполуки 1, синтезовану в Прикладі 14А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 23, 24 і 25.

"Форма 12" або "Форма 12 сполуки 1" використовуються взаємозамінно і описують Форму 12 сполуки 1, синтезовану в Прикладі 15А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 26 і 27.

"Форма 13" або "Форма 13 сполуки 1" використовуються взаємозамінно і описують Форму 13 сполуки 1, синтезовану в Прикладі 16А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче,

представлену даними, показаними на ФІГ. 28 і 29.

"Форма 14" або "Форма 14 сполуки 1" використовуються взаємозамінно і описують Форму 14 сполуки 1, синтезовану в Прикладі 17А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 30 і 31.

5 "Форма 15" або "Форма 15 сполуки 1" використовуються взаємозамінно і описують Форму 15 сполуки 1, синтезовану в Прикладі 18А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 32 і 33.

10 "Форма 16" або "Форма 16 сполуки 3" використовуються взаємозамінно і описують Форму 16 сполуки 3, синтезовану в Прикладі 2А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 34, 35 і 36.

"Форма 17" або "Форма 17 сполуки 3" використовуються взаємозамінно і описують Форму 17 сполуки 3, синтезовану в Прикладі 20А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 37.

15 "Форма 18" або "Форма 18 сполуки 3" використовуються взаємозамінно і описують Форму 18 сполуки 3, синтезовану в Прикладі 21А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 38.

"Форма 19" або "Форма 19 сполуки 3" використовуються взаємозамінно і описують Форму 19 сполуки 3, синтезовану в Прикладі 22А, у розділі Приклади нижче, і, як описано нижче, представлену даними, показаними на ФІГ. 39.

20 Як використовують у даному документі, "кристалічна" стосується твердої речовини, що має у високому ступені регулярну хімічну структуру. Зокрема, кристалічна сполука 3 або сполука 1 може бути одержана у вигляді однієї або декількох одиничних кристалічних форм сполуки 3 або сполуки 1. Для цілей даної заявки, терміни "кристалічна форма", "одинична кристалічна форма" і "поліморф" є синонімічними; терміни розрізняються для кристалів, які мають різні властивості (наприклад, різні картини РПД і/або різні результати сканування ДСК). Термін "поліморф" 25 включає псевдополіморфи, що являють собою звичайно різні сольвати речовини, і, таким чином, їх властивості відрізняються одна від одної. Таким чином, кожен відмінний поліморф і псевдополіморф сполуки 3 або сполуки 1 розглядають у даному документі як різну одиничну кристалічну форму.

30 "Кристалічна по суті" стосується форм, які можуть містити щонайменше частковий масовий процент кристалічної речовини. Частковий масовий процентний вміст являє собою 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9% або будь-який процентний вміст між 10 і 100 %. У деяких варіантах здійснення, кристалічна по суті 35 стосується сполуки 3 або сполуки 1, що є щонайменше на 70 % кристалічною. В інших варіантах здійснення, по суті кристалічна стосується сполуки 3 або сполуки 1, що є щонайменше на 90% кристалічною.

Як використовують у даному документі, термін "ізолювані" стосується форм, що можуть мати щонайменше частковий масовий процентний вміст конкретної кристалічної форми сполуки 1 або сполуки 3. Частковий масовий процентний вміст являє собою 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 40 98, 99, 99,5, 99,9% або будь-який процентний вміст між 10 і 100 %.

Термін "сольват" або "сольватований" означає фізичну асоціацію сполуки, включаючи її кристалічну форму, даного винаходу з однією або декількома молекулами розчинника. Дана фізична асоціація включає водневе зв'язування. У деяких випадках сольват буде мати здатність до виділення, наприклад, коли одна або декілька молекул розчинника включені в кристалічну решітку кристалічної твердої речовини. "Сольват" або "сольватовані" охоплює як сольвати в 45 рідкій фазі, так і сольвати, що піддаються виділенню. Приклади сольватів включають, наприклад, гідрат, етанолати або метанолат. Термін "гідрат" позначає сольват, у якому молекулою розчинника є  $H_2O$ , що присутня у заданій стехіометричній кількості, і може, наприклад, включати гемігідрат, моногідрат, дигідрат або тригідрат.

50 Термін "суміш" використовують для позначення комбінованих елементів суміші незалежно від фазового стану комбінації (наприклад, рідкий або рідкий/кристалічний).

Термін "затравлювання" застосовують для позначення додавання кристалічного матеріалу, щоб ініціювати перекристалізацію або кристалізацію.

55 Термін "антирозчинник" застосовують для позначення розчинника, у якому сполуки, включаючи їх кристалічні форми, є погано розчинними.

Як використовують у даному документі, термін "приблизно" означає приблизно, в області, наближено або близько. Коли термін "приблизно" застосовують у сукупності з числовим інтервалом, він модифікує цей інтервал, за допомогою розширення границь вище і нижче наведених числових значень. Як правило, термін "приблизно" застосовують у даному документі 60 для модифікації числового значення вище і нижче встановленого значення на змінну, що

дорівнює 10 %.

Фармацевтичні композиції і способи лікування

Наданий спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, терапевтично ефективної кількості інгібітору мутантної ІДГ2.

Також наданий спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, терапевтично ефективної кількості інгібітору мутантної ІДГ2.

Також наданий спосіб лікування прогресуючого гемобластозу, вибраного з гострої мієлогенної лейкемії (AML), синдрому мієлодисплазії (MDS), хронічного мієломоноцитарного лейкозу (CMML), мієлоїдної саркоми, множинної мієломи і лімфоми (наприклад, Т-клітинної лімфоми або В-клітинної лімфоми), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки 3 або її фармацевтично прийнятної солі.

Також наданий спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки 1.

Також наданий спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, терапевтично ефективної кількості 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-6-{[2-(трифторметил)піридин-4-іл]аміно}-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]пропан-2-олу метансульфонату (сполуки 1).

Також наданий спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору мутантної ІДГ2 і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв.

Також наданий спосіб лікування прогресуючого гемобластозу, вибраного з гострої мієлогенної лейкемії (AML), синдрому мієлодисплазії (MDS), хронічного мієломоноцитарного лейкозу (CMML), мієлоїдної саркоми, множинної мієломи і лімфоми (наприклад, Т-клітинної лімфоми або В-клітинної лімфоми), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки 3 або її фармацевтично прийнятної солі і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв.

Також наданий спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки 1 і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв.

Також наданий спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки 1 і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв.

Також наданий спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна



лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки 1 і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв.

Також наданий спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки 1 або її кристалічної форми або терапевтично ефективної дози сполуки 3 або її кристалічної форми.

Також наданий спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки 1 або її кристалічної форми або терапевтично ефективну дозу сполуки 3 або її кристалічної форми і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв.

Також наданий спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки 1 або її кристалічної форми або терапевтично ефективної дози сполуки 3 або її кристалічної форми і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв.

Також наданий спосіб лікування прогресуючого гемобластозу, вибраного з гострої мієлогенної лейкемії (AML), синдрому мієлодисплазії (MDS), хронічного мієломоноцитарного лейкозу (CMML), мієлоїдної саркоми, множинної мієломи і лімфоми (наприклад, Т-клітинної лімфоми або В-клітинної лімфоми), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, терапевтично ефективної дози фармацевтично прийнятної солі сполуки 3, де терапевтично ефективна доза складає від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг (дозування в розрахунку на вільну основу), один раз на добу або два рази на добу (наприклад, від приблизно 30 мг до приблизно 200 мг один раз на добу або два рази на добу або приблизно від 30 мг до приблизно 150 мг один раз на добу або два рази на добу). В одному варіанті здійснення, терапевтично ефективна доза являє собою дозування в розрахунку на вільну основу, що дорівнює 30 мг, один раз на добу або два рази на добу. У ще одному варіанті здійснення, терапевтично ефективна доза являє собою дозування в розрахунку на вільну основу, що дорівнює 50 мг, один раз на добу або два рази на добу. У ще одному варіанті здійснення, терапевтично ефективна доза являє собою дозування в розрахунку на вільну основу, що дорівнює 75 мг, один раз на добу або два рази на добу. У ще одному варіанті здійснення, терапевтично ефективна доза являє собою дозування в розрахунку на вільну основу, що дорівнює 100 мг, один раз на добу або два рази на добу. У ще одному варіанті здійснення, терапевтично ефективна доза являє собою дозування в розрахунку на вільну основу, що дорівнює 125 мг, один раз на добу або два рази на добу. У ще одному варіанті здійснення, терапевтично ефективна доза являє собою дозування в розрахунку на вільну основу, що дорівнює 150 мг, один раз на добу або два рази на добу. У ще одному варіанті здійснення, терапевтично ефективна доза являє собою дозування в розрахунку на вільну основу, що дорівнює 175 мг, один раз на добу або два рази на добу. У ще одному варіанті здійснення, терапевтично ефективна доза являє собою дозування в розрахунку на вільну основу, що дорівнює 200 мг, один раз на добу або два рази на добу. У ще одному варіанті здійснення, терапевтично ефективна доза являє собою дозування в розрахунку на вільну основу, що дорівнює 225 мг, один раз на добу або два рази на добу. У ще одному варіанті здійснення, терапевтично ефективна доза являє собою дозування в розрахунку на вільну основу, що дорівнює 250 мг, один раз на добу або два рази на добу. У ще одному варіанті здійснення, терапевтично ефективна доза являє собою дозування в розрахунку на вільну основу, що дорівнює 275 мг, один раз на добу або два рази на добу. У ще одному варіанті здійснення, терапевтично ефективна доза являє собою дозування в розрахунку на вільну основу, що дорівнює 300 мг, один раз на добу або два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення, у способах даного винаходу, фармацевтично прийнятну сіль сполуки 3 вводять перорально у вигляді будь-якої комбінації таблеток з дозуванням у розрахунку на вільну основу, що дорівнює 5, 10, 50 або 200 мг, два рази на добу або один раз на добу. У деяких варіантах здійснення, сполуку 1 вводять перорально у вигляді будь-якої комбінації таблеток з дозуванням у розрахунку на вільну основу, що дорівнює 5, 10, 50 або 200 мг, два рази на добу або один раз на добу. У деяких варіантах здійснення, кристалічну форму сполуки 1 вводять перорально у вигляді будь-якої комбінації таблеток з дозуванням у розрахунку на вільну основу, що дорівнює 5, 10, 50 або 200 мг, два рази на добу або один раз на добу.

У деяких варіантах здійснення, у способах даного винаходу, фармацевтично прийнятну сіль сполуки 3 вводять перорально у вигляді будь-якої комбінації таблеток з дозуванням еквівалента вільної основи, що дорівнює 5, 10, 50, 100, 150 або 200 мг, два рази на добу або один раз на добу. У деяких варіантах здійснення, сполуку 1 вводять перорально у вигляді будь-якої комбінації таблеток з дозуванням еквівалента вільної основи, що дорівнює 5, 10, 50, 100, 150 або 200 мг, два рази на добу або один раз на добу. У деяких варіантах здійснення, кристалічну форму сполуки 1 вводять перорально у вигляді будь-якої комбінації таблеток з дозуванням еквівалента вільної основи, що дорівнює 5, 10, 50, 100, 150 або 200 мг, два рази на добу або один раз на добу.

Також наданий спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, сполуки 1 при дозі, що дорівнює щонайменше приблизно 30 мг (дозування еквівалента вільної основи) (наприклад, у кількості від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг, приблизно від 30 мг до приблизно 200 мг або від приблизно 30 мг до приблизно 150 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) два рази на добу).

Також наданий спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, сполуки 1 при дозі, що дорівнює щонайменше приблизно 30 мг (дозування еквівалента вільної основи) (наприклад, у кількості від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг, від приблизно 30 мг до приблизно 200 мг або від приблизно 30 мг до приблизно 150 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) два рази на добу).

У деяких варіантах здійснення, спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, при дозі, що дорівнює щонайменше приблизно 30 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) (наприклад, у кількості від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг, від приблизно 30 мг до приблизно 200 мг або від приблизно 30 мг до приблизно 150 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) два рази на добу).

У деяких варіантах здійснення, спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, при дозі, що дорівнює від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг (дозування еквівалента вільної основи) (наприклад, у кількості від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг, від приблизно 30 мг до приблизно 200 мг або від приблизно 30 мг до приблизно 150 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) два рази на добу).

У деяких варіантах здійснення, друге добове введення забезпечують між приблизно 8 годинами і приблизно 16 годинами після першого введення.

В одному варіанті здійснення, доза дорівнює 30 мг (дозування еквівалента вільної основи) два рази на добу. У ще одному варіанті здійснення, доза дорівнює 50 мг (дозування еквівалента вільної основи) два рази на добу. У ще одному варіанті здійснення, доза дорівнює 75 мг (дозування еквівалента вільної основи) два рази на добу. У ще одному варіанті здійснення, доза



В одному варіанті здійснення, спосіб являє собою спосіб лікування множинної мієломи, що характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, у пероральній лікарській формі таблетки, при дозі, що дорівнює від приблизно 75 мг до

5 приблизно 150 мг (дозування еквівалента вільної основи), два рази на добу.

В одному варіанті здійснення, спосіб являє собою спосіб лікування лімфоми, що характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, при дозі, що дорівнює від приблизно 75 мг до приблизно 150 мг (дозування еквівалента вільної основи), два рази на добу.

10

В одному варіанті здійснення, спосіб являє собою спосіб лікування лімфоми, що характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, у пероральній лікарській формі таблетки, при дозі, що дорівнює від приблизно 75 мг до

15 приблизно 150 мг (дозування еквівалента вільної основи), два рази на добу.

В одному варіанті здійснення, спосіб являє собою спосіб лікування Т-клітинної лімфоми, що характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, при дозі, що дорівнює від приблизно 75 мг до приблизно 150 мг (дозування еквівалента вільної основи), два рази на добу.

20

В одному варіанті здійснення, спосіб являє собою спосіб лікування Т-клітинної лімфоми, що характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, у пероральній лікарській формі таблетки, при дозі, що дорівнює від приблизно 75 мг до

25 приблизно 150 мг (дозування еквівалента вільної основи), два рази на добу.

В одному варіанті здійснення, спосіб являє собою спосіб лікування В-клітинної лімфоми, що характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, при дозі, що дорівнює від приблизно 75 мг до приблизно 150 мг (дозування еквівалента вільної основи), два рази на добу.

30

В одному варіанті здійснення, спосіб являє собою спосіб лікування В-клітинної лімфоми, що характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, у пероральній лікарській формі таблетки, при дозі, що дорівнює від приблизно 75 мг до

35 приблизно 150 мг (дозування в розрахунку на вільну основу), два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення, друге добове введення забезпечують між приблизно 10 годинами і приблизно 14 годинами після першого добового введення.

У деяких варіантах здійснення, способи, описані в даному документі, включають пероральне введення сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми суб'єкту, при дозі, що дорівнює приблизно 30 мг, приблизно 50 мг, приблизно 75 мг, приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 150 мг, приблизно 175 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг або приблизно 250 мг (кожне з яких є дозуванням у розрахунку на вільну основу), двічі на добу. В одному варіанті здійснення, другу добову дозу дають через 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 годин після початкової добової дози.

40

У деяких варіантах здійснення, спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, сполуки 1, при дозі, що дорівнює від приблизно 75 мг до приблизно 300 мг (дозування в розрахунку на вільну основу), один раз на добу (наприклад, від приблизно 75 мг до приблизно 200 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) один раз на добу).

45

У деяких варіантах здійснення, спосіб лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, включає в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, при дозі, що дорівнює від приблизно 75 мг до приблизно 3000 мг (дозування в розрахунку на вільну основу), один раз на добу (наприклад, від приблизно 75 мг до приблизно 200 мг (дозування в розрахунку на вільну

50

55

60





дозу сполуки 1 або її кристалічної форми або терапевтично ефективну дозу сполуки 3 або її кристалічної форми приймають з їжею (наприклад, введення однократної пероральної дози через 30 хвилин після початку прийому їжі з високим вмістом жиру [стандартна їжа з високим вмістом жиру за рекомендацією Управління по продовольству і ліках: наприклад, 2 дуже великі яйця, підсмажені на вершковій олії, 2 шматки просолоного, підсмаженого бекону, 2 шматочки збагаченого білого хліба з вершковою олією, 4 унції дрібно нарізаної підрум'яненої картоплі і 8 унцій незбираного молока (3,3%)]). У деяких варіантах здійснення, потрібно, щоб суб'єкти голодували щонайменше 4 години після терапевтично ефективної дози сполуки 1 або її кристалічної форми або терапевтично ефективної дози сполуки 3 або її кристалічної форми. Воду дозволяється пити *ad libitum*, за винятком 1 години перед дозуванням до 1 години після дозування сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми (за винятком 240 мл води, що даються при прийомі дози).

У деяких варіантах здійснення, терапевтично ефективну дозу сполуки 1 або її кристалічної форми або терапевтично ефективну дозу сполуки 3 або її кристалічної форми приймають під час голодування (наприклад, введення однократної пероральної дози після 10-годинного стримування від їжі протягом ночі).

В одному варіанті здійснення, винахід охоплює пероральну лікарську форму, яка містить терапевтично ефективну дозу сполуки 1 або її кристалічної форми або терапевтично ефективну дозу сполуки 3 або її кристалічної форми. У ще одному варіанті здійснення, винахід охоплює 5, 10, 25, 50, 100, 150 або 200 мг (кожне з яких є дозуванням у розрахунку на вільну основу) пероральної лікарської форми, що містить сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму. В одному варіанті здійснення, пероральна лікарська форма додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв.

В одному варіанті здійснення, винахід охоплює сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму для застосування в способі лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, у суб'єкта, що потребує лікування. В одному варіанті здійснення, винахід охоплює фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну дозу сполуки 1 або її кристалічної форми або терапевтично ефективну дозу сполуки 3 або її кристалічної форми і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв, для застосування в способі лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, у суб'єкта, що потребує лікування.

Також наданий спосіб зниження рівня 2-ГГ до рівня перед лікуванням або вихідного рівня (наприклад, у пацієнтів за три дні до лікування або рівнів, виміряних у суб'єктів без захворювання з мутацією гена ІДГ2), зниження рівня бластних клітин кісткового мозку і/або периферичної крові до рівня перед лікуванням або вихідного рівня (наприклад, у пацієнтів за три дні до лікування або рівнів, виміряних у суб'єктів без захворювання з мутацією гена ІДГ2), і/або підвищення рівня вмісту нейтрофілів до рівня перед лікуванням або вихідного рівня (наприклад, у пацієнтів за три дні до лікування або рівнів, виміряних у суб'єктів без захворювання з мутацією гена ІДГ2), у суб'єкта, що має прогресуючий гемобластоз, такий як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе введення суб'єкту (а) сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, при дозі, що дорівнює щонайменше приблизно 30 мг (дозування в розрахунку на вільну основу), один раз на добу або два рази на добу (наприклад, у кількості від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг у розрахунку на вільну основу сполуки 3 (наприклад, від приблизно 30 мг до приблизно 200 мг один раз на добу або два рази на добу або від приблизно 30 мг до приблизно 150 мг один раз на добу або два рази на добу)), або (b) фармацевтичної композиції, що містить сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму, при дозі, що дорівнює щонайменше приблизно 30 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) (наприклад, у кількості від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг у розрахунку на вільну основу сполуки 3 (наприклад, від приблизно 30 мг до приблизно 200 мг один раз на добу або два рази на добу або від приблизно 30 мг до приблизно 150 мг один раз на добу або два рази на добу)), і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв.

Також наданий спосіб зниження рівня бластних клітин кісткового мозку і/або периферичної крові до рівня перед лікуванням або вихідного рівня (наприклад, у пацієнтів за три дні до лікування або рівнів, виміряних у суб'єктів без захворювання з мутацією гена IDГ2) (наприклад, щонайменше на 50 %) у суб'єкта, що має прогресуючий гемобластоз, такий як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDГ2, який включає в себе:

одержання інформації про рівень перед лікуванням або вихідний рівень (наприклад, вимірюючи рівень до лікування або вихідний рівень) бластних клітин кісткового мозку і/або периферичної крові у суб'єкта;

введення суб'єкту (а) сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, при дозі, що дорівнює щонайменше приблизно 30 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) (наприклад, у кількості від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг у розрахунку на вільну основу сполуки 3 (наприклад, приблизно від 30 мг до приблизно 200 мг один раз на добу або два рази на добу або від приблизно 30 мг до приблизно 150 мг один раз на добу або два рази на добу)), або (b) фармацевтичної композиції, що містить сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму, при дозі, що дорівнює щонайменше приблизно 30 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) (наприклад, у кількості від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг у розрахунку на вільну основу сполуки 3 (наприклад, приблизно 30 мг до приблизно 200 мг один раз на добу або два рази на добу або від приблизно 30 мг до приблизно 150 мг один раз на добу або два рази на добу)), і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв;

одержання інформації про рівень після лікування (наприклад, вимірюючи рівень після лікування) бластних клітин кісткового мозку і/або периферичної крові у суб'єкта;

порівняння рівня бластних клітин кісткового мозку і/або периферичної крові після лікування у суб'єкта з рівнем до лікування або вихідним рівнем; і

визначення того, що рівень бластних клітин кісткового мозку і/або периферичної крові є зниженим (наприклад, щонайменше на 50 %).

У деяких варіантах здійснення, спосіб включає в себе зниження рівня бластних клітин кісткового мозку і/або периферичної крові щонайменше на 50 % (наприклад, 50, 50,5, 51, 51,5, 52, 52,5, 53, 53,5, 54 або 54,5, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 або 95 %) у порівнянні з рівнем до лікування або вихідним рівнем (наприклад, за три дні до лікування у пацієнтів або рівнів, виміряних у суб'єктів без захворювання з мутацією гена IDГ2). У деяких варіантах здійснення, спосіб включає в себе зниження рівня бластних клітин кісткового мозку і/або периферичної крові до менше ніж 5 % (наприклад, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5 %, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,25, 4,5, 4,75 або 5 %) від загальних клітин кісткового мозку в порівнянні з рівнем до лікування або вихідним рівнем.

Також наданий спосіб збільшення рівня вмісту нейтрофілів до рівня перед лікуванням або вихідного рівня (наприклад, у пацієнтів за три дні до лікування або рівнів, виміряних у суб'єктів без захворювання з мутацією гена IDГ2) (наприклад, до щонайменше  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ), у суб'єкта, що має прогресуючий гемобластоз, такий як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDГ2, який включає в себе:

одержання інформації про рівень до лікування або вихідний рівень (наприклад, вимірюючи рівень до лікування або вихідний рівень) вмісту нейтрофілів у суб'єкта;

введення суб'єкту (а) сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, при дозі, що дорівнює щонайменше приблизно 30 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) (наприклад, у кількості від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг у розрахунку на вільну основу сполуки 3 (наприклад, від приблизно 30 мг до приблизно 200 мг один раз на добу або два рази на добу або від приблизно 30 мг до приблизно 150 мг один раз на добу або два рази на добу)), або (b) фармацевтичної композиції, що містить сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму, при дозі, що дорівнює щонайменше приблизно 30 мг (дозування в розрахунку на вільну основу) (наприклад, у кількості від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг еквівалента в розрахунку на вільну основу сполуки 3 (наприклад, від приблизно 30 мг до приблизно 200 мг один раз на добу або два рази на добу або від приблизно 30 мг до приблизно 150 мг один раз на добу або два рази на добу)), і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв;

одержання інформації про рівень після лікування (наприклад, вимірюючи рівень після



лікування) вмісту нейтрофілів у суб'єкта;

порівняння рівня вмісту нейтрофілів у суб'єкта після лікування з рівнем до лікування або вихідним рівнем; і

5 визначення того, що рівень вмісту нейтрофілів збільшується (наприклад, щонайменше до  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

У деяких варіантах здійснення, спосіб включає в себе підвищення вмісту нейтрофілів у суб'єкта щонайменше до  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  (наприклад,  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ,  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ,  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ,  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ ,  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ,  $3,5 \times 10^9/\text{л}$ ,  $4,0 \times 10^9/\text{л}$ ,  $4,5 \times 10^9/\text{л}$ ,  $5,0 \times 10^9/\text{л}$ ,  $5,5 \times 10^9/\text{л}$ ,  $6,0 \times 10^9/\text{л}$ ,  $6,5 \times 10^9/\text{л}$ ,  $7,0 \times 10^9/\text{л}$  або  $7,5 \times 10^9/\text{л}$ ). У деяких варіантах здійснення, спосіб включає в себе підвищення вмісту нейтрофілів у суб'єкта щонайменше до  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  (наприклад,  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ,  $0,6 \times 10^9/\text{л}$ ,  $0,7 \times 10^9/\text{л}$ ,  $0,8 \times 10^9/\text{л}$ ,  $0,9 \times 10^9/\text{л}$  або  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

В одному варіанті здійснення інгібітор мутантної ІДГ2 являє собою поліпептид. У варіанті здійснення поліпептид діє як домінантно-негативний відносно неактивності мутантного ферменту. Поліпептид може відповідати непроцесованій ІДГ2 або її фрагменту. Поліпептид 15 не обов'язково є ідентичним з відповідними залишками ІДГ2 дикого типу, але у варіантах здійснення має щонайменше 60, 70, 80, 90 або 95% гомології з ІДГ2 дикого типу.

В одному варіанті здійснення інгібітор мутантної ІДГ2 знижує афінність неактивного мутантного білка ІДГ2 для НАД, НАДФ або дивалентного іона металу, наприклад  $\text{Mg}^{2+}$  або  $\text{Mn}^{2+}$ , або знижує рівні або доступність НАД, НАДФ або дивалентного іона металу, наприклад  $\text{Mg}^{2+}$  або  $\text{Mn}^{2+}$ , наприклад, за допомогою конкуренції за зв'язування з мутантним ферментом. У 20 варіанті здійснення фермент інгібується за допомогою заміни  $\text{Mg}^{2+}$  або  $\text{Mn}^{2+}$  на  $\text{Ca}^{2+}$ .

В одному варіанті здійснення інгібітор мутантної ІДГ2 знижує рівень неактивності ІДГ2, наприклад неактивності 2-ГГ.

В одному варіанті здійснення інгібітор мутантної ІДГ2 знижує рівень продукту мутанта, що має неактивність мутанта ІДГ2, наприклад він знижує рівень 2-ГГ, наприклад R-2-ГГ.

У варіанті здійснення інгібітор мутантної ІДГ2 взаємодіє безпосередньо, наприклад або зв'язується з білком мутантної ІДГ2, або взаємодіє безпосередньо, наприклад зв'язується з мРНК мутантної ІДГ2.

У варіанті здійснення інгібітор мутантної ІДГ2 взаємодіє безпосередньо, наприклад він зв'язується з білком мутантної ІДГ2.

У варіанті здійснення інгібітор мутантної ІДГ2 взаємодіє безпосередньо, наприклад він зв'язується з мРНК мутантної ІДГ2.

У варіанті здійснення інгібітор мутантної ІДГ2 знижує кількість активності неактивного ферменту, наприклад, за допомогою взаємодії, наприклад зв'язування, з білком мутантної ІДГ2.

35 У варіанті здійснення інгібітор мутантної ІДГ2 являє собою малу молекулу, наприклад сполуку 1, і взаємодіє, наприклад зв'язується, з мутантною РНК, наприклад мРНК мутантної ІДГ2.

У деяких варіантах здійснення, інгібітор мутантної ІДГ2 може також містити одне або декілька ізотопних заміщень. Наприклад, Н може знаходитися в будь-якій ізотопній формі, включаючи  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D або дейтерій) і  $^3\text{H}$  (Т або тритій); С може знаходитися в будь-якій ізотопній формі, включаючи  $^{11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  і  $^{14}\text{C}$ ; N може знаходитися в будь-якій ізотопній формі, включаючи  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$  і  $^{15}\text{N}$ ; О може знаходитися в будь-якій ізотопній формі, включаючи  $^{15}\text{O}$ ,  $^{16}\text{O}$  і  $^{18}\text{O}$ ; F може знаходитися в будь-якій ізотопній формі, включаючи  $^{18}\text{F}$ ; і т. п. Наприклад, сполука є збагаченою конкретною ізотопною формою Н, С, N, О і/або F щонайменше на приблизно 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 або 99%. Наприклад, ізотопні заміщення в сполуці 1 або сполуці 3 можуть включати заміщені дейтерієм сполуки 1 або 2 по одному або декількох атомах водню сполуки 1 або 2. Ізотопні заміщення в сполуці 1 або сполуці 3 можуть включати 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-6-{[2-(трифторметил)піридин-4-іл]аміно}-1,3,5-триазин-2-іл-4- $^{14}\text{C}$ аміно]пропан-2-ол; 1-((4-(6-(дифтор(фтор- $^{18}\text{F}$ )метил)піридин-2-іл)-6-((2-(трифторметил)піридин-4-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-метилпропан-2-ол, 1-((4-((2-(дифтор(фтор- $^{18}\text{F}$ )метил)піридин-4-іл)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-метилпропан-2-ол, 2-(((4-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-6-((2-(трифторметил)піридин-4-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)метил)пропан-1,1,1,3,3,3- $\text{d}_6$ -2-ол; 2-метил-1-((4-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-6-((2-(трифторметил)піридин-4-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)пропан-1,1- $\text{d}_2$ -2-ол або їх фармацевтично прийнятні солі (наприклад, 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-6-{[2-(трифторметил)піридин-4-іл]аміно}-1,3,5-триазин-2-іл-4- $^{14}\text{C}$ аміно]пропан-2-олу метансульфонат; 1-((4-(6-(дифтор(фтор- $^{18}\text{F}$ )метил)піридин-2-іл)-6-((2-(трифторметил)піридин-4-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-метилпропан-2-олу метансульфонат, 1-((4-((2-(дифтор(фтор- $^{18}\text{F}$ )метил)піридин-4-іл)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-метилпропан-2-олу метансульфонат, 2-

((4-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-6-((2-(трифторметил)-піридин-4-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)метил)пропан-1,1,1,3,3,3-d6-2-олу метансульфонат; 2-метил-1-((4-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-6-((2-(трифторметил)піридин-4-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)пропан-1,1-d2-2-олу метансульфонат).

5 Ці способи лікування і фармацевтичних композицій додатково ілюструються докладними описами й ілюстративними прикладами, наведеними нижче.

Композиції і шляхи введення

Інгібітори мутантної ІДГ2, наприклад сполука 1 або її кристалічна форма або сполука 3 або її кристалічна форма, використовувани в способах, описаних у даному документі, можуть бути складені разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або ад'ювантом (ад'ювантами) у фармацевтично прийнятні композиції перед введенням суб'єкту.

Термін "фармацевтично прийнятний носій або ад'ювант" стосується носія або ад'юванту, який може вводитися суб'єкту, разом зі сполукою, описаною у даному документі, і який не порушує його фармакологічну активність і є нетоксичним, коли його вводять у дозах, достатніх для доставки терпевтичної кількості сполуки.

У деяких варіантах здійснення, фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти і несучі середовища, які можуть застосовуватися у фармацевтичних композиціях, включають, але не обмежуються перерахованим, іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, самоемульговні системи лікарської доставки (SEDDS), такі як d-α-токоферолполіетиленгліколю-1000 сукцинат, поверхнево-активні речовини, застосовувані у фармацевтичних дозованих лікарських формах, такі як Твіни або інші аналогічні полімерні матриці доставки, білки сироватки, такі як людський сироватковий альбумін, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, суміші часткових гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, вода, солі або електроліти, такі як сульфат протаміну, гідрофосфат динатрію, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний оксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрію карбоксиметилцелюлоза, поліакрилати, воски, блок-полімери поліетилену-поліоксипропілену, поліетиленгліколь і ланолін. Циклодекстрини, такі як α-, β- і γ-циклодекстрини, або хімічно модифіковані похідні, такі як гідроксіалкілциклодекстрини, що включають 2- і 3-гідроксипропіл-β-циклодекстрини, або інші солюбілізовані похідні можуть також переважно застосовуватися для поліпшення доставки сполук формул, описаних у даному документі.

У деяких варіантах здійснення, фармацевтичні композиції можуть вводитися перорально, парентерально, за допомогою спрею для інгаляції, місцево, ректально, назально, букально, вагінально або через імплантований резервуар, переважно за допомогою перорального введення або введення за допомогою ін'єкції. Фармацевтичні композиції одного аспекту даного винаходу можуть містити будь-які загальноприйняті нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти або несучі середовища. У деяких випадках, рН лікарської форми можна регулювати за допомогою фармацевтично прийнятних кислот, основ або буферів для збільшення стабільності складеної сполуки або її форми доставки. Термін парентеральний, як його використовують у даному документі, включає підшкірну, внутрішньошкірну, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, внутрішньосуглобову, внутрішньоартеріальну, інтрасиновіальну, внутрішньогруднинну, інтратекальну, внутрішньоосередкову і внутрішньочерепну ін'єкцію або методи інфузії.

У деяких варіантах здійснення, фармацевтичні композиції можуть знаходитися у формі стерильного ін'єкційного препарату, наприклад у вигляді стерильної ін'єкційної водної або масляної суспензії. Така суспензія може бути складена відповідно до методів, відомих в даній галузі, з використанням придатних диспергуючих або зволожуючих засобів (таких як, наприклад, Твін 80) і суспендуючих засобів. Стерильний ін'єкційний препарат може також являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних несучих середовищ і розчинників, які можуть використовуватися, знаходяться маніт, вода, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Додатково, стерильні нелеткі олії традиційно використовують як розчинник або суспендує середовище. З цією метою, може використовуватися будь-яке дрібнодисперсне фіксоване масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, є застосовними при одержанні ін'єкційних лікарських форм, як і природні фармацевтично прийнятні олії, такі як маслинова олія або касторова олія, особливо у їх поліоксіетилованих варіантах. Ці масляні розчини або суспензії можуть також містити розріджувач або диспергатор із довголанцюжкового спирту або карбоксиметилцелюлозу або аналогічні диспергуючі засоби, які звичайно застосовуються при складанні фармацевтично прийнятних дозованих лікарських форм, таких як

емульсії і/або суспензії. Інші звичайно застосовувані поверхнево-активні речовини, такі як Твіни або Спани і/або інші аналогічні емульгуючі засоби або підсилювачі біодоступності, які звичайно використовуються у виробництві фармацевтично прийнятних твердих, рідких або інших дозованих лікарських форм, можуть також застосовуватися з метою складання.

У деяких варіантах здійснення, фармацевтичні композиції можуть перорально вводитися в будь-якій перорально прийнятній дозованій лікарській формі, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, капсули, таблетки, емульсії і водні суспензії, дисперсії і розчини. У випадку таблеток для перорального застосування, носії, що звичайно застосовуються, включають лактозу і кукурудзяний крохмаль. Також звичайно додають мастильні речовини, такі як стеарат магнію. Для перорального введення в капсульній формі, застосовні розріджувачі включають лактозу і висушений кукурудзяний крохмаль. Коли водні суспензії і/або емульсії вводять перорально, активний інгредієнт, що може бути суспендований або розчинений у масляній фазі, об'єднують з емульгуючими і/або суспендуєчими засобами. За бажанням, можуть додаватися деякі підсолоджувачі і/або ароматизатори, і/або пігменти.

У деяких варіантах здійснення, фармацевтичні композиції можуть також вводитися у формі супозиторіїв для ректального введення. Ці композиції можуть бути одержані за допомогою змішування сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми з придатним неподразнюючим ексципієнтом, що є твердою речовиною при кімнатній температурі, але рідиною при ректальній температурі, і, отже, буде розплавлятися в прямій кишці, щоб вивільнити активні компоненти. Такі матеріали включають, але не обмежуються перерахованим, масло какао, бджолиний віск і поліетиленгліколі.

У деяких варіантах здійснення, місцеве введення фармацевтичних композицій є застосовним, коли бажана терапія включає в себе області або органи, легкодоступні при місцевому нанесенні. Для нанесення місцево на шкіру, фармацевтична композиція повинна бути складена разом із придатною маззю, що містить активні компоненти, суспендовані або розчинені в носії. Носії для місцевого введення сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми включають, але не обмежуються перерахованим, мінеральне масло, рідку нафту, білу нафту, пропіленгліколь, поліоксіетилен-поліоксипропіленову сполуку, емульгуючий віск і воду. Альтернативно, фармацевтична композиція може бути складена з придатним лосьйоном або кремом, що містить активну сполуку, суспендовану або розчинену в носії з придатними емульгуючими засобами. Придатні носії включають, але не обмежуються перерахованим, мінеральне масло, сорбітанмоностеарат, полісорбат 60, віск цетилових ефірів, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і воду. Фармацевтичні композиції одного аспекту даного винаходу можуть також місцево наноситися на нижню частину кишкового тракту за допомогою лікарської форми у вигляді ректального супозиторія або в придатній лікарській формі для клізми. Трансдермальні пластири місцевої дії також включають в один аспект даного винаходу.

У деяких варіантах здійснення, фармацевтичні композиції можуть вводитися за допомогою назального аерозолю або інгаляції. Такі композиції одержують відповідно до методів, добре відомих в галузі фармацевтичного складання, і можуть бути одержані як розчини у фізіологічному розчині, з використанням бензинового спирту або інших придатних консервантів, промоторів усмоктування для збільшення біодоступності, фторвуглеців і/або інших солюбілізуючих або диспергуючих засобів, відомих у даній галузі.

Інгібітори мутантної ІДГ2, наприклад сполука 1 або її кристалічна форма або сполука 3 або її кристалічна форма, використовувані в способах, описаних у даному документі, можуть, наприклад, вводитися за допомогою ін'єкції, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, субдермально, внутрішньоочеревинно, внутрішньом'язово або підшкірно, або перорально, букально, назально, трансмукозально, місцево, в офтальмологічному препараті або за допомогою інгаляції, при дозуванні в інтервалі від приблизно 0,5 до приблизно 100 мг/кг маси тіла, з альтернативними дозуваннями між 1 мг і 1000 мг/дозу, кожні 4-120 годин, або відповідно до вимог конкретного лікарського засобу. Способи в даному описі передбачають введення ефективною кількістю сполуки або композиції сполуки для досягнення бажаного або встановленого ефекту. Звичайно, фармацевтичні композиції можуть вводитися від приблизно 1 до приблизно 6 разів на добу або, альтернативно, у вигляді безупинної інфузії. Таке введення може застосовуватися як постійна або інтенсивна терапія. Кількість активного інгредієнта, що може комбінуватися з матеріалами носіїв для одержання одиничної дозованої лікарської форми, буде варіюватися залежно від суб'єкта терапії і конкретного режиму введення. Типовий препарат буде містити від приблизно 5 % до приблизно 95 % активної сполуки (м/м). Альтернативно, такі препарати містять від приблизно 20 % до приблизно 80 % активної сполуки.

Суб'єкту може вводитися доза інгібітору мутантної ІДГ2, наприклад сполука 1 або її

кристалічна форма або сполука 3 або його кристалічна форма, як описано в Прикладі 5. Можуть вимагатися більш низькі або більш високі дози, ніж дози, наведені вище. Конкретна дозована лікарська форма і режими лікування для будь-якого конкретного суб'єкта будуть залежати від різноманітних факторів, що включають активність конкретної використовуваної сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, час введення, швидкість виведення, комбінацію лікарських засобів, тяжкість і перебіг захворювання, стану або симптомів, схильність суб'єкта до захворювання, стану або симптомів і висновок лікуючого лікаря.

При поліпшенні стану суб'єкта, якщо необхідно, може вводиться підтримуюча доза сполуки, композиції, кристалічної форми або комбінації одного аспекту даного винаходу. У наступному, дозування або частота введення або обидва можуть бути знижені, як функція симптомів, до рівня, при якому поліпшений стан зберігається, коли симптоми знижуються до бажаного рівня. Суб'єктам може, однак, вимагатися інтермітуюча терапія на довгостроковій основі при будь-якій повторній прояві симптомів захворювання.

Деякі варіанти здійснення винаходу спрямовані на таблетку, що містить щонайменше один фармацевтично прийнятний носій і інгібітор мутантної ІДГ2.

Деякі варіанти здійснення винаходу спрямовані на таблетку, що містить щонайменше один фармацевтично прийнятний носій і сполуку 1. Деякі варіанти здійснення винаходу спрямовані на таблетку, що містить щонайменше один фармацевтично прийнятний носій і сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму.

Деякі варіанти здійснення винаходу спрямовані на таблетку, що містить щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач і сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму. В інших варіантах здійснення, кристалічна форма сполуки 1 або сполуки 3 складає щонайменше 90% маси конкретної кристалічної форми; конкретна кристалічна форма є формою, описаною в даному документі. В інших варіантах здійснення, кристалічна форма сполуки 1 або сполуки 3 складає щонайменше 95% маси конкретної кристалічної форми; конкретна кристалічна форма є формою, описаною в даному документі.

#### Способи застосування

Інгібіторні активності сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми проти мутантів ІДГ2 (наприклад, ІДГ2R140Q і ІДГ2R172K) можуть бути протестовані методами, описаними в Прикладі 12 Публікації РСТ № WO 2013/102431 і Публікації заявки США № US 2013/0190287, повністю включених у даний опис за допомогою посилання, або аналогічними методами.

Наданий спосіб інгібування активності мутантної ІДГ2, який включає в себе контактування суб'єкта, що потребує лікування, з інгібітором мутантної ІДГ2. В одному варіанті здійснення, спосіб інгібування активності мутантної ІДГ2 включає в себе контактування суб'єкта, що потребує лікування, зі сполукою 1. В одному варіанті здійснення, прогресуючий гемобластоз, описаний у даному документі, такий як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), що підлягає лікуванню, характеризується мутантним алелем ІДГ2, де мутація ІДГ2 приводить до нової здатності ферменту каталізувати НАДФН-залежне відновлення  $\alpha$ -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату у пацієнта. В одному аспекті цього варіанта здійснення, мутант ІДГ2 має мутацію R140X. У ще одному аспекті даного варіанта здійснення, мутація R140X є мутацією R140Q. У ще одному аспекті даного варіанта здійснення, мутація R140X є мутацією R140W. У ще одному аспекті даного варіанта здійснення, мутація R140X є мутацією R140L. У ще одному аспекті даного варіанта здійснення, мутантна ІДГ2 має мутацію R172X. У ще одному аспекті даного варіанта здійснення, мутація R172X є мутацією R172K. У ще одному аспекті даного варіанта здійснення, мутація R172X є мутацією R172G.

У ще одному варіанті здійснення, спосіб інгібування активності мутантної ІДГ2 включає в себе контактування суб'єкта, що потребує лікування, зі сполукою 1 або її кристалічною формою або сполукою 3 або її кристалічною формою. В одному варіанті здійснення, прогресуючий гемобластоз, описаний у даному документі, такий як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), що підлягає лікуванню, характеризується мутантним алелем ІДГ2, де мутація ІДГ2 приводить до нової здатності ферменту каталізувати НАДФН-залежне відновлення  $\alpha$ -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату у пацієнта. В одному аспекті цього варіанта здійснення, мутантна ІДГ2 має мутацію R140X. У ще одному аспекті даного варіанта здійснення, мутація R140X є мутацією R140Q. У ще одному аспекті даного варіанта здійснення, мутація R140X є мутацією R140W. У ще одному аспекті даного варіанта здійснення, мутація R140X є мутацією R140L. У ще одному

аспекті даного варіанта здійснення, мутантна ІДГ2 має мутацію R172X. У ще одному аспекті даного варіанта здійснення, мутація R172X є мутацією R172K. У ще одному аспекті даного варіанта здійснення, мутація R172X є мутацією R172G. Прогресуючі гемобластози, такі як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний

мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, можуть бути проаналізовані за допомогою секвенування зразків клітин для визначення присутності і специфічної природи (наприклад, присутньої зміненої амінокислоти) мутації по амінокислоті 140 і/або 172 ІДГ2.

В одному варіанті здійснення, ефективність дії терапії прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, реєструють за допомогою вимірювання рівнів 2-ГГ у суб'єкта. Звичайно рівні 2-ГГ вимірюють перед лікуванням, де підвищений рівень є показанням для застосування сполуки 1 для лікування прогресуючого гемобластозу, такого як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2.

В одному варіанті здійснення, ефективність дії терапії прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, реєструють за допомогою вимірювання рівнів 2-ГГ у суб'єкта. Звичайно, рівні 2-ГГ вимірюють перед лікуванням, де підвищений рівень є показанням для застосування сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми для лікування прогресуючого гемобластозу, такого як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2. Як тільки встановлюють підвищені рівні, рівень 2-ГГ визначають під час курсу і/або після закінчення лікування для встановлення ефективності дії. У деяких аспектах, рівень 2-ГГ визначають тільки під час курсу і/або після закінчення лікування. Зниження рівнів 2-ГГ під час курсу лікування і після лікування є показником ефективності дії. Аналогічно, визначення того, що рівні 2-ГГ не підвищуються під час курсу лікування або після лікування, також указує на ефективність дії. Звичайно, ці вимірювання 2-ГГ будуть використовуватися разом з іншими добре відомими визначеннями ефективності дії терапії злویасного новоутворення, такими як зниження числа і розміру пухлин і/або інших асоційованих зі злویасним новоутворенням ушкоджень, оцінка біоптатів і/або аспіратів кісткового мозку, повний аналіз крові, дослідження мазків периферичної крові, поліпшення загального стану здоров'я суб'єкта і зміни інших біомаркерів, що асоціюються з ефективністю терапії злویасного новоутворення.

Також наданий спосіб інгібування 2-ГГ у порівнянні з рівнем до лікування або вихідним рівнем (наприклад, у пацієнтів за три дні до лікування або рівнями, виміряними у суб'єктів без захворювання з мутацією гена ІДГ2) 2-ГГ (наприклад, щонайменше на 50 %) у суб'єкта, що має прогресуючий гемобластоз, такий як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, який включає в себе:

одержання інформації про рівень 2-ГГ до лікування або вихідний рівень у суб'єкта (наприклад, вимірюючи рівень до лікування або вихідний рівень);

введення суб'єкту (а) сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, при дозі, що дорівнює щонайменше приблизно 30 мг (дозування еквівалента вільної основи) (наприклад, у кількості від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг еквівалента вільної основи сполуки 3), або (б) фармацевтичної композиції, що містить сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму, при дозі, що дорівнює щонайменше від приблизно 30 мг (дозування еквівалента вільної основи) (наприклад, у кількості від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг еквівалента вільної основи сполуки 3), і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв;

одержання інформації про рівень 2-ГГ у суб'єкта після лікування (наприклад, вимірюючи рівень після лікування);

порівняння рівня 2-ГГ у суб'єкта після лікування з рівнем до лікування або вихідним рівнем; і визначення того, що рівень 2-ГГ інгібується (наприклад, щонайменше на 50%).

У деяких варіантах здійснення, спосіб включає в себе інгібування 2-ГГ у пацієнтів, які мають, або визначені як такі, що мають, мутацію ІДГ2R140Q, щонайменше на 50 % (наприклад, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 або 100 %), у порівнянні з рівнем до лікування або вихідним рівнем (наприклад, за три дні до лікування у пацієнтів або рівнями, вимірними у суб'єктів без захворювання з мутацією гена ІДГ2). У деяких варіантах здійснення, спосіб включає в себе інгібування 2-ГГ у пацієнтів, які мають, або визначені як такі, що мають, мутацію ІДГ2R172K, аж до 60 (наприклад, зниження рівня 2-ГГ аж до 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 або 60 %) у порівнянні з рівнем до лікування або вихідним рівнем (наприклад, у пацієнтів за три дні до лікування або рівнями, вимірними у суб'єктів без захворювання з мутацією гена ІДГ2). У деяких варіантах здійснення, вимірювання рівня 2-ГГ у суб'єкта може досягатися за допомогою спектроскопічного аналізу, наприклад аналізу на основі магнітного резонансу, наприклад MPT і/або вимірювання MPC, аналізу зразка фізіологічної рідини, такої як кров, плазма, сеча, кістковий мозок, або аналізу спинномозкової рідини, або за допомогою аналізу операційного матеріалу, наприклад за допомогою мас-спектроскопії (наприклад, PX-MC, GX-MC).

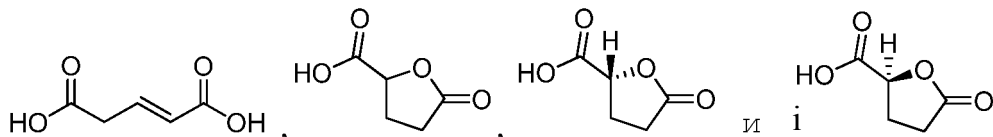
2-ГГ може бути виявлений у зразку методами з Публікації РСТ № WO 2013/102431 і Публікації заявки США № US 2013/0190287, повністю включених у даний опис за допомогою посилання, або аналогічними методами.

В одному варіанті здійснення 2-ГГ оцінюють безпосередньо.

У ще одному варіанті здійснення оцінюють похідне 2-ГГ, утворене в процесі проведення аналітичного методу. Як приклад, таке похідне може бути похідним, утвореним при MC-аналізі. Похідні можуть включати сольовий аддукт, наприклад Na-аддукт, гідратний варіант або гідратний варіант, що також є сольовим аддуктом, наприклад Na-аддуктом, наприклад, утвореним при MC-аналізі.

У ще одному варіанті здійснення оцінюють метаболічне похідне 2-ГГ. Приклади включають похідні, що формуються або є підвищеними або зниженими в результаті присутності 2-ГГ, такі як глутарат або глутамат, що будуть корелювати з 2-ГГ, наприклад R-2-ГГ.

Ілюстративні похідні 2-ГГ включають дегідратовані похідні, такі як сполуки, представлені нижче, або їх сольовий аддукт:



В одному варіанті здійснення, прогресуючий гемобластоз, такий як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, являє собою пухлину, у якій щонайменше 30, 40, 50, 60, 70, 80 або 90% пухлинних клітин несуть мутацію ІДГ2, зокрема мутацію ІДГ2R140Q, R140W або R140L і/або R172K або R172G, під час діагностики або лікування.

У деяких варіантах здійснення, суб'єкт має, або визначений як такий, що має, захворювання з мутацією гена ІДГ2 (наприклад, мутацією R140Q або мутацією R172K) під час діагностики або лікування. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт також має, або визначений як такий, що має, мутацію, вибрану з FLT3-ITD (внутрішньої tandemної дуплікації Fms-спорідненої тирозинкінази 3 (FLT3) (ITD)), CEPBA (CC AT/енхансерного зв'язувального білка альфа), PM1 (нуклеофосміну (нуклеолярного фосфопротеїну B23)) і DNMT3A (ДНК (цитозин-5)-метилтрансферази 3 альфа, ASXL1: додаткові статеві гребені подібно 1) під час діагностики або лікування.

У деяких варіантах здійснення, суб'єкт має нормальну цитогенетику перед лікуванням. У деяких інших варіантах здійснення, суб'єкт має аномальну або несприятливу цитогенетику, наприклад одну або декілька з: моносомії 7 (або часткової делеції довгого плеча хромосоми 7 (7q-)), трисомії 8, трисомії 11, транслокації t(17;18) або транслокації t(1;13), перед лікуванням. Таблиця 8 описує цитогенетичну класифікацію (IPSS і нову 5-групову класифікацію).

В одному варіанті здійснення, прогресуючий гемобластоз, що підлягає лікуванню, являє собою AML. У деяких варіантах здійснення, AML є рецидивуючою і/або первинно рефрактерною. В інших варіантах здійснення, AML є такою, що не піддавалася лікуванню. У деяких варіантах здійснення, AML є рецидивуючою і/або первинно рефрактерною у пацієнтів у віці 60 років і більше. У деяких варіантах здійснення, AML є такою, що не піддавалася

лікуванню, у пацієнтів у віці 60 років і більше. У деяких варіантах здійснення, AML є рецидивуючою і/або первинно рефрактерною у пацієнтів у віці до 60 років. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 вводять як терапію першої лінії для AML. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 вводять як терапію другої лінії, третьої лінії або четвертої лінії для AML. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять як терапію першої лінії для AML. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять як терапію другої лінії, третьої лінії або четвертої лінії для AML. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять після першого рецидиву. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 вводять після безуспішної первинної індукції. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 вводять після безуспішної повторної індукції. В одному варіанті здійснення, введення сполуки 1 може мати місце перед трансплантацією, під час або після трансплантації. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 вводять після рецидиву, що відбувається після трансплантації. В одному варіанті здійснення, прояв AML іде за MDS. В одному варіанті здійснення, прояв AML іде за MDS і CMML. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять після безуспішної первинної індукції. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять після безуспішної повторної індукції. В одному варіанті здійснення, введення сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми може мати місце перед трансплантацією, під час або після трансплантації. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять після рецидиву, що відбувається після трансплантації. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять після рецидиву і наступної безуспішної повторної індукції. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять після рецидиву (після трансплантації) і наступної безуспішної повторної індукції. В одному варіанті здійснення, прояв AML іде за MDS, і сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять після безуспішної первинної індукції. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять після безуспішної первинної індукції і наступного рецидиву (після трансплантації). В одному варіанті здійснення, прояв AML іде за MDS і CMML, і сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять після безуспішної первинної індукції і наступної безуспішної повторної індукції.

У ще одному варіанті здійснення, прогресуючий гемобластоз, що підлягає лікуванню, являє собою MDS з рефрактерною анемією з надлишком бластів (підтипу RAEB-1 або RAEB-2). В інших варіантах здійснення, MDS є таким, що не піддавався лікуванню. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять як терапію першої лінії для MDS. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять як терапію другої лінії, третьої лінії або четвертої лінії для MDS. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 вводять як терапію першої лінії для MDS. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 вводять як терапію другої лінії, третьої лінії або четвертої лінії для MDS. В одному варіанті здійснення прояв MDS іде за AML. В одному варіанті здійснення прояв MDS іде за AML, і сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять як терапію першої лінії для MDS.

У ще одному варіанті здійснення, прогресуючий гемобластоз, що підлягає лікуванню, являє собою рецидивуючий і/або первинно рефрактерний CMML. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 вводять як терапію першої лінії для CMML. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 вводять як терапію другої лінії, третьої лінії або четвертої лінії для CMML. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять як терапію першої лінії для CMML. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять як терапію другої лінії, третьої лінії або четвертої лінії для CMML. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять після другого рецидиву.

У ще одному варіанті здійснення, прогресуючий гемобластоз, що підлягає лікуванню, являє собою лімфому (наприклад, неходжкінську лімфому (NHL), таку як В-клітинну лімфому (наприклад, лімфому Беркітта, хронічну лімфоцитарну лейкоїмію/дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому (CLL/SLL), дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому, фолікулярну лімфому, імунобластну великоклітинну лімфому, В-клітинну лімфобластну лімфому з клітин-попередників і мантийноклітинну лімфому) і Т-клітинну лімфому (наприклад, фунгоїдний мікоз, анапластичну великоклітинну лімфому і Т-клітинну лімфобластну лімфому з клітин-попередників).

У ще одному варіанті здійснення, прогресуючий гемобластоз, що підлягає лікуванню, являє собою рецидивуючу і/або первинно рефрактерну мієлоїдну саркому. В інших варіантах здійснення, мієлоїдна саркома є такою, що не піддавалася лікуванню. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 вводять як терапію першої лінії для мієлоїдної саркоми. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 вводять як терапію другої лінії, третьої лінії або четвертої лінії для мієлоїдної саркоми. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять як терапію першої лінії для мієлоїдної саркоми. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять як терапію другої лінії, третьої лінії або четвертої лінії для мієлоїдної саркоми. В одному варіанті здійснення, мієлоїдна саркома виявляється одночасно з AML. В одному варіанті здійснення, мієлоїдна саркома виявляється при рецидиві AML.

У ще одному варіанті здійснення, прогресуючий гемобластоз, що підлягає лікуванню, являє собою рецидивуючу і/або первинно рефрактерну множинну мієлому. В інших варіантах здійснення, множинна мієлома є такою, що не піддавалася лікуванню. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 вводять як терапію першої лінії для множинної мієломи. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 вводять як терапію другої лінії, третьої лінії або четвертої лінії для множинної мієломи. В інших варіантах здійснення, множинна мієлома є такою, що не піддавалася лікуванню. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять як терапію першої лінії для множинної мієломи. В одному варіанті здійснення, сполуку 1 або її кристалічну форму або сполуку 3 або її кристалічну форму вводять як терапію другої лінії, третьої лінії або четвертої лінії для множинної мієломи.

Способи лікування, описані в даному документі, можуть додатково включати в себе різні стадії оцінки перед лікуванням і/або після лікування з використанням інгібітору мутантної ІДГ2, наприклад сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми.

В одному варіанті здійснення, перед лікуванням і/або після лікування з використанням інгібітору мутантної ІДГ2, наприклад сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, спосіб додатково включає в себе стадію оцінки росту, розміру, маси, інвазивності, стадії і/або іншого фенотипу прогресуючого гемобластозу.

В одному варіанті здійснення, перед лікуванням і/або після лікування з використанням інгібітору мутантної ІДГ2, наприклад сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, спосіб додатково включає в себе стадію оцінки генотипу ІДГ2 злоякісного новоутворення. Це може досягатися звичайними методами в галузі, такими як секвенування ДНК, імунологічний аналіз і/або оцінка присутності, розподілу або рівня 2-ГГ.

В одному варіанті здійснення, перед лікуванням і/або після лікування з використанням інгібітору мутантної ІДГ2, наприклад сполуки 1 або її кристалічної форми або сполуки 3 або її кристалічної форми, спосіб додатково включає в себе стадію визначення рівня 2-ГГ у суб'єкта. Це може досягатися за допомогою спектроскопічного аналізу, наприклад аналізу на основі магнітного резонансу, наприклад вимірювання MPT і/або MPC, аналізу зразка фізіологічної рідини, такої як кров, плазма, сеча, кістковий мозок, або аналізу спинномозкової рідини, або за допомогою аналізу операційного матеріалу, наприклад, мас-спектроскопією (наприклад, РХ-МС, ГХ-МС).

#### Кристалічні форми

Надані кристалічні форми сполуки 1. Також надані кристалічні форми 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-6-[[2-(трифторметил)піридин-4-іл]аміно]-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]пропан-2-олу (сполука 3).

В одному варіанті здійснення, сполука 1 являє собою монокристалічну форму або будь-яку з монокристалічних форм, описаних у даному документі. Також надані фармацевтичні композиції, які містять щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач і сполуку 1, де сполука 1 являє собою монокристалічну форму або будь-яку з кристалічних форм, описаних у даному документі. Також надані застосування сполуки 1, де сполука 1 являє собою монокристалічну форму або будь-яку з монокристалічних форм, описаних у даному документі, для одержання фармацевтичної композиції.

В одному варіанті здійснення, сполука 3 являє собою монокристалічну форму або будь-яку з монокристалічних форм, описаних у даному документі. Також надані фармацевтичні композиції, які містять щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач і сполуку 3, де сполука 3 являє собою монокристалічну форму або будь-яку з кристалічних форм, описаних у даному документі. Також надані застосування сполуки 3, де сполука 3 являє собою монокристалічну форму або будь-яку з монокристалічних форм, описаних у даному документі, для одержання фармацевтичної композиції.

Також надані способи лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна



лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоніцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома або В-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, які включають в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, (а) монокристалічної форми сполуки 1 або сполуки 3, або (b) фармацевтичної композиції, яка містить (а) і фармацевтично прийнятний носій. В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма в (а) має будь-який процентний вміст між 90 і 100% чистої речовини.

Також надані способи лікування прогресуючих гемобластозів, таких як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоніцитарний лейкоз (CMML) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожний з яких характеризується присутністю мутантного алеля ІДГ2, які включають в себе введення суб'єкту, що потребує лікування, (а) монокристалічної форми сполуки 1 або сполуки 3, або (b) фармацевтичної композиції, яка містить (а) і фармацевтично прийнятний носій. В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма в (а) має будь-який процентний вміст між 90 і 100 % чистої речовини.

У даному документі наданий набір інформації характеризації для опису кристалічних форм сполуки 1 і сполуки 3. Варто розуміти, однак, не вся така інформація потрібна для фахівця в даній галузі для визначення того, що конкретна форма присутня в даній композиції, але таке визначення конкретної форми може досягатися з використанням будь-якої частини інформації характеризації, яку фахівець у даній галузі вважає достатньою для встановлення присутності конкретної форми, наприклад, навіть одиночний відмітний пік може бути достатнім для фахівця в даній галузі для оцінки того, що така конкретна форма присутня.

Кристалічні форми сполуки 1 мають фізичні властивості, що є придатними для великомасштабного виробництва фармацевтичного складу. Багато які з кристалічних форм сполуки 1, описаних у даному документі, виявляють високу кристалічність, високу температуру плавлення і обмежений поглинення або сольватований розчинник. Кристалічні форми сполуки 1 мають поліпшену біодоступність у порівнянні з аморфними формами сполуки 1. Зокрема, Форма 3 є негігроскопічною і виявляє переваги по стабільності (наприклад, термодинамічній, хімічній або фізичній стабільності) при відносній вологості до 40% при кімнатній температурі протягом щонайменше 3 місяців.

В одному варіанті здійснення, щонайменше конкретний процентний масовий вміст сполуки 3 належить до кристалічної речовини. Конкретні значення процентного масового вмісту можуть складати 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9 % або будь-який процентний вміст між 10 і 100 %. Коли конкретний процентний масовий вміст сполуки 3 належить до кристалічної речовини, інша частина сполуки 3 є аморфною формою сполуки 3. Необмежувальні приклади кристалічної сполуки 3 включають монокристалічну форму сполуки 3 або суміш різних монокристалічних форм. У деяких варіантах здійснення, сполука 3 містить щонайменше 90% мас. кристалічної речовини. У деяких інших варіантах здійснення, сполука 3 містить щонайменше 95% мас. кристалічної речовини.

У ще одному варіанті здійснення, конкретний процентний масовий вміст кристалічної сполуки 3 належить до конкретної монокристалічної форми або комбінації монокристалічних форм. Конкретні значення процентного масового вмісту можуть складати 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9 % або будь-який процентний вміст між 10 і 100 %. У ще одному варіанті здійснення, сполука 3 містить щонайменше 90 % мас. монокристалічної форми. У ще одному варіанті здійснення, сполука 3 містить щонайменше 95 % мас. монокристалічної форми.

В одному варіанті здійснення, щонайменше конкретний процентний масовий вміст сполуки 1 належить до кристалічної речовини. Конкретні значення процентного масового вмісту можуть складати 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9 % або будь-який процентний вміст між 10 і 100 %. Коли конкретний процентний масовий вміст сполуки 1 належить до кристалічної речовини, інша частина сполуки 1 є аморфною формою сполуки 1. Необмежувальні приклади кристалічної сполуки 1 включають монокристалічну форму сполуки 1 або суміш різних монокристалічних форм. У деяких варіантах здійснення, сполука 1 містить щонайменше 90 % мас. кристалічної речовини. У деяких інших варіантах здійснення, сполука 1 містить щонайменше 95 % мас. кристалічної речовини.

У ще одному варіанті здійснення, конкретний процентний масовий вміст кристалічної сполуки 1 належить до конкретного монокристалічної форми або комбінації монокристалічних форм. Конкретні значення процентного масового вмісту можуть складати 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9 % або будь-який процентний вміст між 10 і 100 %. У ще одному варіанті здійснення, сполука 1 містить щонайменше 90 % мас. монокристалічної форми. У ще одному варіанті здійснення, сполука 1

містить щонайменше 95 % мас. монокристалічної форми.

У наступному описі сполуки 3, варіанти здійснення винаходу можуть бути описані з посиланням на конкретну кристалічну форму сполуки 3, що характеризується однією або декількома властивостями, обговорюваними в даному документі. Описи, що характеризують кристалічні форми, можуть також застосовуватися для опису суміші різних кристалічних форм, що можуть бути присутні у кристалічній сполуці 3. Однак конкретні кристалічні форми сполуки 3 можуть також характеризуватися однією або декількома з характеристик кристалічної форми, описаних у даному документі, з урахуванням або без урахування посилання на конкретну кристалічну форму.

У наступному описі сполуки 1, варіанти здійснення винаходу можуть бути описані з посиланням на конкретну кристалічну форму сполуки 1, що характеризується однією або декількома властивостями, обговорюваними в даному документі. Описи, що характеризують кристалічні форми, можуть також застосовуватися для опису суміші різних кристалічних форм, що можуть бути присутні у кристалічній сполуці 1. Однак, конкретні кристалічні форми сполуки 1 можуть також характеризуватися однією або декількома з характеристик кристалічної форми, описаних у даному документі, з урахуванням або без урахування посилання на конкретну кристалічну форму.

Кристалічні форми додатково ілюструються докладними описами й ілюстративними прикладами, наведеними нижче. Піки РПД, описані в Таблицях 1А-19А, можуть змінюватися на  $\pm 0,2^\circ$  залежно від приладу, застосовуваного для одержання даних. Інтенсивність піків РПД, описаних у Таблицях 1А-19А, може змінюватися на 10 %.

#### Форма 1

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 1 сполуки 3, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД) показаною на ФІГ. 1, і даними, показаними в Таблиці 1, одержаними з використанням випромінювання CuK $\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, взятими з ФІГ. 1, як показано в Таблиці 1А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 1А.

Таблиця 1А

Кут, 2-тета $^\circ$	Інтенсивність, %
6,7	42,2
8,9	61,8
9,1	41,9
13,0	46,7
16,4	33,2
18,9	100,0
21,4	27,3
23,8	49,2
28,1	47,5

У ще одному варіанті здійснення, Форма 1 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 8,9, 13,0, 18,9, 23,8 і 28,1 $^\circ$ . У ще одному варіанті здійснення, Форма 1 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 8,9, 18,9 і 24,8 $^\circ$ .

#### Форма 2

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 2 сполуки 3, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД) показаною на ФІГ. 2, і даними, показаними в Таблиці 2А, одержаними з використанням випромінювання CuK $\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 2, як показано в Таблиці 2А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 2А.

Таблиця 2А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
8,4	65,2
12,7	75,5
16,9	57,9
17,1	69,4
17,7	48,6
19,2	100,0
23,0	69,7
23,3	61,1
24,2	87,3

У ще одному варіанті здійснення, Форма 2 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 12,7, 17,1, 19,2, 23,0 і 24,2°. У ще одному варіанті здійснення, Форма 2 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 12,7, 19,2 і 24,2°.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 2 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 3. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Профіль характеризується сильним ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно 88,2 °С, з плавленням при приблизно 91,0 °С.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 2 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 4. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Втрата маси представляє втрату приблизно 9,9% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 26,6 °С до 150,0 °С.

#### Форма 3

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 3 сполуки 1, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 5, і даними, показаними в Таблиці 3А, одержаними з використанням випромінювання CuK $\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 5, як показано в Таблиці 3А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма, або десятьма з піків, показаних у Таблиці 3А.

Таблиця 3А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
7,5	100,0
9,0	16,5
9,3	27,2
14,5	48,5
15,2	17,2
18,0	17,0
18,8	32,6
19,9	18,7
21,3	19,3
24,8	33,8

У ще одному варіанті здійснення, Форма 3 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 7,5, 9,3, 14,5, 18,8, 21,3 і 24,8°. У додатковому варіанті здійснення, Форма 3 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 7,5, 14,5, 18,8 і 24,8°. У ще одному варіанті здійснення, Форма 3 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 7,5, 14,5 і 24,8°.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 3 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 6. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Профіль характеризується сильним ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно 210,7 °С, з плавленням приблизно при 213,4 °С.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 3 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 7. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Втрата маси представляє втрату приблизно 0,03% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 21 до 196 °С і приблизно 7,5% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 196 до 241 °С.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 3 характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, аналогічною по суті ФІГ. 5. У ще одному варіанті здійснення, Форма 3 характеризується профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), аналогічним по суті ФІГ. 6. У ще одному варіанті здійснення, Форма 3 характеризується профілем термічного гравіметричного аналізу (ТГА), аналогічним по суті ФІГ. 7. У додаткових варіантах здійснення, монокристалічна форма Форми 3 характеризується однією або декількома з ознак, наведених у даному параграфі. У ще одному варіанті здійснення, Форма 3 характеризується профілем ДСП, аналогічним по суті ФІГ. 8.

#### Форма 4

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 4 сполуки 1, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 9, і даними, показаними в Таблиці 4А, одержаними з використанням випромінювання CuK $\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 9, як показано в Таблиці 4А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 4А.

Таблиця 4А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
6,2	28,9
6,5	38,0
7,5	29,5
18,6	25,0
19,0	34,8
19,4	58,8
19,9	100,0
22,9	31,0
24,7	36,9

У ще одному варіанті здійснення, Форма 4 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах 2 $\theta$ , що дорівнюють 6,5, 19,0, 19,4, 19,9 і 24,7°. У додатковому варіанті здійснення, Форма 4 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах 2 $\theta$ , що дорівнюють 6,5, 19,4 і 19,9°.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 4 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 10. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Профіль характеризується слабким ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно 59,2 °С, з плавленням при приблизно 85,5 °С, і сильним ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно 205,2 °С, з плавленням при приблизно 209,1 °С.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 4 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 10. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Втрата маси представляє втрату приблизно 1,8% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 44,8 до 140,0 °С.

#### Форма 5

- В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 5 сполуки 1, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 11, і даними, показаними в Таблиці 5, одержаними з використанням випромінювання CuKa. У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 11, як показано в Таблиці 5А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьма, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 5А.

Таблиця 5А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
7,1	100,0
14,5	40,0
17,1	29,8
19,2	6,1
21,8	47,8
22,7	7,7
23,4	6,5
28,5	2,1
29,4	17,6

- В одному варіанті здійснення, Форма 5 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах 2 $\theta$ , що дорівнюють 7,1, 14,5, 17,1 і 21,8°. У додатковому варіанті здійснення, Форма 5 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах 2 $\theta$ , що дорівнюють 7,1 і 21,8°.
- У ще одному варіанті здійснення, Форма 5 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 12. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Профіль характеризується слабким ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно 50,1 °С, з плавленням при приблизно 77,5 °С, і сильним ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно 203,1 °С, з плавленням при приблизно 208,2 °С.
- У ще одному варіанті здійснення, Форма 5 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 12. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Втрата маси представляє втрату приблизно 0,3% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 36,0 до 120,0 °С.
- Форма 6
- В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 6 сполуки 1, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 13, і даними, показаними в Таблиці 6А, одержаними з використанням випромінювання CuKa. У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 13, як показано в Таблиці 6А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 6А.

Таблиця 6А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
6,3	53,7
7,2	100,0
8,1	71,5
12,2	19,2
12,7	34,0
14,9	37,2
17,9	21,4
18,4	31,0
26,4	20,2

У ще одному варіанті здійснення, Форма 6 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 6,3, 7,2, 8,1, 12,7 і 14,9°. У додатковому варіанті здійснення, Форма 6 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 6,3, 7,2 і 8,1°.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 6 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 14. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Профіль характеризується трьома слабкими ендотермічними переходами: з температурою настання, що дорівнює приблизно 61,7 °С, з плавленням при приблизно 86,75 °С, температурою настання, що дорівнює приблизно 140,0 °С, з плавленням при приблизно 149,0 °С, і температурою настання, що дорівнює приблизно 175,3 °С, з плавленням при приблизно 192,1 °С.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 6 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 14. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Втрата маси представляє втрату приблизно 5,4% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 31,8 до 150,0 °С.

#### Форма 7

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 7 сполуки 1, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 15, і даними, показаними в Таблиці 7А, одержаними з використанням випромінювання CuK $\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 15, як показано в Таблиці 7А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 7А.

Таблиця 7А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
9,7	32,5
14,1	59,0
18,6	35,7
19,1	100,0
20,2	50,6
21,8	65,9
23,5	72,4
25,7	57,7
28,9	27,7

У ще одному варіанті здійснення, Форма 7 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 14,1, 19,1, 21,8, 23,5 і 25,7°. У додатковому варіанті здійснення, Форма 7 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 19,1, 21,8 і 23,5°.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 7 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 16. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Профіль характеризується сильним ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно 213,6 °С, з плавленням при приблизно 214,7 °С.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 7 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 16. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Втрата маси представляє втрату приблизно 0,01% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 32,2 до 150,0 °С.

#### Форма 8

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 8 сполуки 1, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 17, і даними, показаними в Таблиці 8А, одержаними з використанням випромінювання CuK $\alpha$ . У

конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 17, як показано в Таблиці 8А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 8А.

5

Таблиця 8А

Кут 2-тета°	Інтенсивність, %
9,0	38,7
9,2	39,6
14,1	12,0
16,8	21,9
19,9	53,4
21,9	100,0
22,1	65,9
24,2	56,6
24,6	66,7

У ще одному варіанті здійснення, Форма 8 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 9,0, 9,2, 21,9, 22,1, 24,2 і 24,6°. У додатковому варіанті здійснення, Форма 8 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 21,9, 22,1, 24,2 і 24,6°.

10

У ще одному варіанті здійснення, Форма 8 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 18. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Профіль характеризується сильним ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно 211,5 °С, з плавленням при приблизно 212,8 °С.

15

У ще одному варіанті здійснення, Форма 8 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 18. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Втрата маси представляє втрату приблизно 0,2% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 31,2 до 150,0 °С.

20

#### Форма 9

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 9 сполуки 1, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 19, і даними, показаними в Таблиці 9А, одержаними з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 19, як показано в Таблиці 9А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 9А.

25

30

Таблиця 9А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
6,5	33,8
10,7	21,8
17,7	8,6
18,4	23,7
19,0	13,6
19,6	40,1
20,1	100,0
21,6	26,9
29,9	9,9

У ще одному варіанті здійснення, Форма 9 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 6,5, 19,6, 20,1 і 21,6°. У додатковому варіанті

здійснення, Форма 9 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють  $19,6$  і  $20,1^\circ$ .

У ще одному варіанті здійснення, Форма 9 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 20. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно  $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ . Профіль характеризується сильним ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно  $172,3^\circ\text{C}$ , з плавленням при приблизно  $175,95^\circ\text{C}$ , і ендотермічним переходом з температурою настання, що дорівнює приблизно  $192,3^\circ\text{C}$ , з плавленням при приблизно  $202,1^\circ\text{C}$ . У ще одному варіанті здійснення, Форма 9 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 20. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно  $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ . Втрата маси представляє втрату приблизно  $0,7\%$  маси зразка у міру зміни температури від приблизно  $24,7$  до  $150,0^\circ\text{C}$ .

Форма 10

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 10 сполуки 1, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 21, і даними, показаними в Таблиці 10А, одержаними з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 21, як показано в Таблиці 10А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 10А.

Таблиця 10А

Кут, $2\text{-}\theta^\circ$	Інтенсивність, %
6,7	46,8
7,7	31,0
9,1	100,0
10,8	76,9
13,3	11,6
16,0	15,6
19,9	84,6
21,9	52,3
25,8	15,2

У ще одному варіанті здійснення, Форма 10 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють  $6,7$ ,  $9,1$ ,  $10,8$ ,  $19,9$  і  $21,9^\circ$ . У додатковому варіанті здійснення, Форма 10 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють  $9,1$ ,  $10,8$  і  $19,9^\circ$ .

У ще одному варіанті здійснення, Форма 10 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 22. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно  $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ . Профіль характеризується ендотермічним переходом з температурою настання, що дорівнює приблизно  $139,9^\circ\text{C}$ , з плавленням при приблизно  $150,9^\circ\text{C}$ , і ендотермічним переходом з температурою настання, що дорівнює приблизно  $197,3^\circ\text{C}$ , з плавленням при приблизно  $201,3^\circ\text{C}$ .

У ще одному варіанті здійснення, Форма 10 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 22. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно  $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ . Втрата маси представляє втрату приблизно  $0,5\%$  маси зразка у міру зміни температури від приблизно  $31,0$  до  $120,0^\circ\text{C}$ .

Форма 11

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 11 сполуки 1, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 23, і даними, показаними в Таблиці 11А, одержаними з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 23, як показано в Таблиці 11А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма, або десятьма, або одинадцятьма з піків, показаних у



Таблиці 11А.

Таблиця 11А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
6,3	53,1
7,7	32,8
16,3	40,2
17,2	16,8
20,0	74,6
20,2	100,0
20,5	79,2
21,2	89,4
23,2	21,4
26,5	56,0
28,1	17,2

У ще одному варіанті здійснення, Форма 11 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 6,3, 20,0, 20,2, 20,5, 21,2 і 26,5°. У додатковому варіанті здійснення, Форма 11 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 20,0, 20,2, 20,5 і 21,2°.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 11 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 24. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Профіль характеризується ендотермічним переходом з температурою настання, що дорівнює приблизно 144,3 °С, з плавленням при приблизно 154,5 °С, і ендотермічним переходом з температурою настання, що дорівнює приблизно 193,4 °С, з плавленням при приблизно 201,6 °С.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 11 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 25. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Втрата маси представляє втрату приблизно 3,0% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 25,7 до 98,4 °С.

Форма 12

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 12 сполуки 1, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 26, і даними, показаними в Таблиці 12А, одержаними з використанням випромінювання CuK $\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 26, як показано в Таблиці 12А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 12А.

Таблиця 12А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
7,2	75,7
7,4	100,0
8,0	61,3
8,2	52,4
13,2	9,4
16,5	27,2
18,6	32,7
20,2	23,6
20,8	18,7

У ще одному варіанті здійснення, Форма 12 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 7,2, 7,4, 8,0, 8,2, 16,5 і 18,6°. У додатковому

варіанті здійснення, Форма 12 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 7,2, 7,4, 8,0 і 8,2°.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 12 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 27. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Профіль характеризується ендотермічним переходом з температурою настання, що дорівнює приблизно 80,9 °С, з плавленням при приблизно 106,3 °С, ендотермічним переходом з температурою настання, що дорівнює приблизно 136,32 °С, з плавленням при приблизно 150,3 °С, і сильним ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно 199,0 °С, з плавленням при приблизно 203,1 °С.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 12 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 27. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Втрата маси представляє втрату приблизно 6,4% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 25,9 до 80,0 °С і втрату приблизно 7,2% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 25,9 до 150,0 °С.

#### Форма 13

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 13 сполуки 1, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 28, і даними, показаними в Таблиці 13А, одержаними з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 28, як показано в Таблиці 13А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 13А.

Таблиця 13А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
6,3	100,0
12,7	30,1
14,9	14,1
18,0	8,4
19,1	10,8
20,3	24,3
20,8	15,2
22,0	7,2
26,5	18,2

У ще одному варіанті здійснення, Форма 13 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 6,3, 12,7, 20,3, 20,8 і 26,5°. У додатковому варіанті здійснення, Форма 13 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 6,3, 12,7 і 20,3°.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 13 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 29. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Профіль характеризується слабким ендотермічним переходом з температурою настання, що дорівнює приблизно 144,1 °С, з плавленням при приблизно 152,4 °С, і сильним ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно 198,1 °С, з плавленням при приблизно 204,8 °С.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 13 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 29. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Втрата маси представляє втрату приблизно 4,1% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 24,9 до 150,0 °С.

#### Форма 14

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 14 сполуки 1, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 30, і даними, показаними в Таблиці 14А, одержаними з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома

піками, узятими з ФІГ. 30, як показано в Таблиці 14А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 14А.

Таблиця 14А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
6,6	100,0
8,7	26,9
10,3	6,7
13,3	30,8
15,1	26,5
17,5	49,6
20,8	54,8
23,3	49,1
26,8	33,4

5

У ще одному варіанті здійснення, Форма 14 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 6,6, 17,5, 20,8 і 23,3°. У додатковому варіанті здійснення, Форма 14 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 6,6 і 20,8°.

10

У ще одному варіанті здійснення, Форма 14 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 31. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Профіль характеризується слабким ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно 122,3 °С, з плавленням при приблизно 134,5 °С, і сильним ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно 207,6 °С, з плавленням при приблизно 211,8 °С.

15

У ще одному варіанті здійснення, Форма 14 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 31. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Втрата маси представляє втрату приблизно 5,71% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 28,1 до 150,0 °С.

20

Форма 15

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 15 сполуки 1, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 32, і даними, показаними в Таблиці 15А, одержаними з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 32, як показано в Таблиці 15А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 15А.

25

30

Таблиця 15А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
6,4	100,0
11,5	9,2
12,9	18,0
19,5	8,0
20,2	12,4
21,6	5,0
23,2	10,2
26,1	19,0
29,4	3,2

У ще одному варіанті здійснення, Форма 15 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 6,4, 12,9, 20,2 і 26,1°. У додатковому варіанті

здійснення, Форма 15 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 6,4, 12,9 і 26,1°.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 15 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 33. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Профіль характеризується слабким ендотермічним переходом з температурою настання, що дорівнює приблизно 136,5 °С, з плавленням при приблизно 140,1 °С, і сильним ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно 213,1 °С, з плавленням при приблизно 215,2 °С.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 15 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 33. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Втрата маси представляє втрату приблизно 7,6% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 28,7 до 150,0 °С.

Форма 16

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 16 сполуки 3, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 34, і даними, показаними в Таблиці 16А, одержаними з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 34, як показано в Таблиці 16А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 16А.

Таблиця 16А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
6,8	35,5
10,1	30,7
10,6	53,1
13,6	46,0
14,2	63,8
17,2	26,4
18,4	34,0
19,2	100,0
23,5	3,8

У ще одному варіанті здійснення, Форма 16 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 6,8, 10,6, 13,6, 14,2 і 19,2°. У ще одному варіанті здійснення, Форма 16 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 10,6, 14,2 і 19,2°.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 16 може характеризуватися профілем диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), показаним на ФІГ. 35. На графіку ДСК тепловий потік представлений як функція температури зразка, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Профіль характеризується сильним ендотермічним переходом при температурі настання, що дорівнює приблизно 169,7 °С, з плавленням при приблизно 172,1 °С.

У ще одному варіанті здійснення, Форма 16 може характеризуватися даними термічного гравіметричного аналізу (ТГА), показаними на ФІГ. 36. Профіль ТГА графічно відображає процент втрати маси зразка як функцію температури, причому швидкість зміни температури дорівнює приблизно 10 °С/хв. Втрата маси представляє втрату приблизно 0,1% маси зразка у міру зміни температури від приблизно 23,9 до 150,0 °С.

Форма 17

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 17 сполуки 3, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 37, і даними, показаними в Таблиці 17А, одержаними з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 37, як показано в Таблиці 17А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 17А.

Таблиця 17А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
7,2	53,3
10,1	26,7
11,5	20,5
13,6	100,0
18,5	72,0
19,3	46,9
20,3	39,4
21,9	55,4
23,5	77,5

У ще одному варіанті здійснення, Форма 17 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 7,2, 13,6, 18,5, 19,3, 21,9 і 23,5°. У ще одному варіанті здійснення, Форма 17 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 13,6, 18,5 і 23,5°.

Форма 18

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 18 сполуки 3, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 38, і даними, показаними в Таблиці 18А, одержаними з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 38, як показано в Таблиці 18А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 18А.

Таблиця 18А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
6,4	45,4
8,4	84,0
9,8	100,0
16,1	26,0
16,9	22,7
17,8	43,6
19,7	40,4
21,1	20,5
26,1	15,9

У ще одному варіанті здійснення, Форма 18 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 6,4, 8,4, 9,8, 17,8 і 19,7°. У ще одному варіанті здійснення, Форма 18 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 8,4 і 9,8°.

Форма 19

В одному варіанті здійснення, монокристалічна форма, Форма 19 сполуки 3, характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), показаною на ФІГ. 39, і даними, показаними в Таблиці 19А, одержаними з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . У конкретному варіанті здійснення, поліморф може характеризуватися одним або декількома піками, узятими з ФІГ. 39, як показано в Таблиці 19А. Наприклад, поліморф може характеризуватися одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома з піків, показаних у Таблиці 19А.

Таблиця 19А

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
8,1	97,9
11,4	24,9
14,1	51,5
15,2	28,4
16,4	85,0
17,3	100,0
20,5	54,7
24,1	88,7

У ще одному варіанті здійснення, Форма 19 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 8,1, 14,1, 16,4, 17,3, 20,5 і 24,1°. У ще одному варіанті здійснення, Форма 19 може характеризуватися піками, ідентифікованими при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 8,1, 16,4, 17,3 і 24,1°.

Інші варіанти здійснення спрямовані на монокристалічну форму сполуки 1 або сполуки 3, що характеризується комбінацією зазначених вище характеристик будь-якої з монокристалічних форм, обговорюваних у даному документі. Характеризація може являти собою будь-яку комбінацію з однієї або декількох РПД, ТГА, ДСК і ДСП, описаних для конкретного поліморфу. Наприклад, монокристалічна форма сполуки 1 або сполуки 3 може характеризуватися будь-якою комбінацією результатів РПД, що стосуються положення основних піків при скануванні РПД; і/або будь-якою комбінацією з одного або декількох параметрів, що є похідними з даних, одержаних у результаті сканування РПД. Монокристалічна форма сполуки 1 або сполуки 3 може також характеризуватися результатами ТГА по визначенню втрати маси, асоційованої зі зразком, протягом позначеного температурного інтервалу; і/або температури, при якій починається конкретний перехід втрати маси. Результати ДСК по визначенню температури, асоційованої з максимальним тепловим потоком під час переходу теплового потоку, і/або температури, при якій зразок починає піддаватися переходу теплового потоку, може також характеризувати кристалічну форму. Зміна маси в зразку і/або зміна сорбції/десорбції води на молекулу сполуки 1 або сполуки 3, визначена за допомогою вимірювань сорбції/десорбції води в інтервалі відносної вологості (наприклад, 0-90%), може також характеризувати монокристалічну форму сполуки 1 або сполуки 3.

Комбінації характеристик, які обговорюються вище, можуть застосовуватися для опису будь-яких поліморфів сполуки 1 або сполуки 3, обговорюваних у даному документі, або будь-якої комбінації цих поліморфів.

#### ПРИКЛАДИ

Скорочення

са - приблизно,

CHCl<sub>3</sub> - хлороформ,

ДХМ - дихлорметан,

ДМФА - диметилформамід

Et<sub>2</sub>O - діетиловий ефір,

EtOH - етиловий спирт,

EtOAc - етилацетат,

MeOH - метиловий спирт,

MeCN - ацетонітрил,

ПЕ - петролейний ефір,

ТГФ - тетрагідрофуран,

AcOH - оцтова кислота,

HCl - хлористоводнева кислота,

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - сірчана кислота,

NH<sub>4</sub>Cl - хлорид амонію,

KOH - гідроксид калію,

NaOH - гідроксид натрію,

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - карбонат натрію,

ТФО - трифтороцтова кислота,

NaHCO<sub>3</sub> - бікарбонат натрію,

- ДМСО - диметилсульфоксид,  
 ДСК - диференціальна скануюча калориметрія,  
 ДСП - динамічна сорбція парів,  
 ГХ - газова хроматографія,  
 5 год. - години,  
 ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія,  
 хв. - хвилини,  
 m/z - відношення маси до заряду,  
 МС - мас-спектр,  
 10 ЯМР - ядерний магнітний резонанс,  
 КТ - кімнатна температура,  
 ТГА - термічний гравіметричний аналіз,  
 РПД - рентгенівська порошкова дифракція/рентгенівська порошкова  
 дифрактограма/рентгенівський порошковий дифрактометр.  
 15 Загальні методи
- У наступних прикладах, реагенти можуть бути придбані від торгових компаній (що включають Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI і Shanghai Chemical Reagent Company) і використовуватися без додаткового очищення. Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) можуть бути одержані на ЯМР-спектрометрі Bruker AMX-400 (Bruker, Switzerland). Хімічні  
 20 зсуви наведені в мільйонних частках (м.ч., δ) при зсуві у бік слабкого поля від тетраметилсилану. Мас-спектри можуть реєструватися в режимі електророзпилювальної іонізації (ESI) на мас-спектрометрі Waters LCT TOF (Waters, USA).
- Для ілюстративних сполук, включаючи їх кристалічні форми, розкриті в даному розділі, позначення стереоізомера (наприклад, (R)- або (S)-стереоізомер) указує на одержання цієї  
 25 сполуки таким чином, що сполука є збагаченою по позначеному стереоцентру щонайменше на приблизно 90, 95, 96, 97, 98 або 99%.
- Хімічне найменування кожної ілюстративної сполуки, описаної нижче, генерується програмним забезпеченням ChemDraw.
- Параметри рентгенівської порошкової дифракції (РПД)  
 30 Аналіз РПД проводили, використовуючи порошковий рентгенівський дифрактометр (РПД) PANalytical Empyrean зі ступенем автозабору 12 зразків. Параметри РПД наведені в Таблиці 20.

Таблиця 20

			Параметри для режиму відбиття
Довжина	хвилі	рентгенівського	Cu, Ka,
випромінювання			Ka1 (Å): 1,540598, Ka2 (Å): 1,544426
Параметри рентгенівської трубки			відношення інтенсивностей Ka2/Ka1:0,50
Щільність розбіжності			45 кВ, 40 мА
Режим сканування			Автоматична
Інтервал сканування (°2θ)			Безупинний
Розмір ступеня (°2θ)			3°-40°
Швидкість сканування (°/хв.)			0,0170
			Приблизно 10

- 35 Для Форми 3 аналіз РПД проводили з використанням детектора LYNXEYE XE (Bruker). Застосовувані параметри РПД наведені в Таблиці 21.

Таблиця 21

			Параметри для режиму відбиття
Довжина	хвилі	рентгенівського	Cu, Ka,
випромінювання			Ka1 (Å): 1,54060, Ka2 (Å): 1,54439
Інтервал сканування (°2θ)			відношення інтенсивностей Ka2/Ka1:0,50
Розмір ступеня (°2θ)			3°-40°
			0,012

- 40 Параметри диференціальної скануючої калориметрії (ДСК)  
 Аналіз методом ДСК проводили, використовуючи TA Q100 або Q200/Q2000 ДСК від TA

Instruments. Температуру лінійно збільшували від кімнатної температури до бажаної температури при швидкості нагрівання, що дорівнює 10 °C/хв., використовуючи N<sub>2</sub> як газ для продування, при загнутих краях кришки.

Параметри термогравіметричного аналізу (ТГА)

- 5 Аналіз методом ТГА проводили, використовуючи ТГА TA Q500/Q5000 від TA Instruments. Температуру лінійно збільшували від кімнатної температури до бажаної температури при швидкості нагрівання, що дорівнює 10 °C/хв. або 20 °C/хв., використовуючи N<sub>2</sub> як газ для продування.

Параметри динамічної сорбції парів (ДСП)

- 10 ДСП вимірювали на DVS Intrinsic за допомогою SMS (Surface Measurement Systems). Відносну вологість при 25 °C калібрували відносно точки розплення LiCl, Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> і KCl. Застосовувані параметри ДСП наведені в Таблиці 22.

Таблиця 22

	ДСП
Температура	25 °C
Розмір зразка	10-20 мг
Газ і швидкість потоку dm/dt	N <sub>2</sub> , 200 мл/хв. 0,002%/хв.
Мін. тривалість стійкості dm/dt	10 хв.
Максимальний час рівноваги	180 хв.
Інтервал OB	60%OB-95%OB-0%OB-95%OB 10% (0%OB-90%OB, 90%OB-0%OB)
Розмір стадії OB	5% (90%OB-95%OB-90%OB)

- 15 Приклад 1. Синтез сполуки 3

Приклад 1, Стадія 1. Одержання 6-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти

- Діетиловий ефір (4,32 л) і гексани (5,40 л) додають у хімічний реактор в атмосфері N<sub>2</sub>, і охолоджують до -75 °C - -65 °C. Додавання по краплях н-бутиллітію (3,78 л у 1,6М гексані) в атмосфері N<sub>2</sub> при нижче -65 °C супроводжується додаванням по краплях диметиламіноетанолу (327,45 г, 3,67 моль) і, через 10 хв., додаванням по краплях 2-трифторметилпіридину (360 г, 2,45 моль). Реакційну суміш перемішують в атмосфері N<sub>2</sub>, при підтриманні температури нижче -65 °C протягом приблизно 2,0-2,5 годин. Реакційну суміш виливають на дроблений сухий лід в атмосфері N<sub>2</sub>, потім доводять до температури 0-5 °C при перемішуванні (приблизно 1,0-1,5 год.) з наступним додаванням води (1,8 л). Реакційну суміш перемішують протягом 5-10 хв. і нагрівають до 5-10 °C. 6н HCl (900 мл) додають по краплях, поки суміш не досягне pH 1,0-2,0, потім суміш перемішують протягом 10-20 хв. при 5-10 °C. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом при 25-35 °C, потім промивають насиченим сольовим розчином. Реакційну суміш концентрують і промивають н-гептаном і потім сушать з одержанням 6-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти.

- 30 Приклад 1, Стадія 2. Одержання метилового ефіру 6-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти

- Метанол додають у хімічний реактор в атмосфері азоту. 6-Трифторметилпіридин-2-карбонову кислоту (150 г, 0,785 моль) додають і розчиняють при температурі навколишнього середовища. Ацетилхлорид (67,78 г, 0,863 моль) додають по краплях при температурі нижче 45 °C. Реакційну суміш підтримують при 65-70 °C протягом приблизно 2-2,5 год. і потім концентрують при 35-45 °C у вакуумі, і охолоджують до 25-35 °C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, потім промивають насиченим сольовим розчином. Суміш концентрують при температурі 35-45 °C у вакуумі і охолоджують до 25-35 °C, потім промивають н-гептаном і концентрують при температурі 35-45 °C у вакуумі, потім дегазують з одержанням твердої речовини коричневого кольору, яку промивають н-гептаном і перемішують протягом 10-15 хвилин при 25-35 °C. Суспензію охолоджують до -40 - -30 °C при перемішуванні, і відфільтровують і сушать з одержанням метилового ефіру 6-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти.

- 45 Приклад 1, Стадія 3. Одержання 6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-діону  
1 л абсолютного етанолу завантажують у хімічний реактор в атмосфері N<sub>2</sub> і по частинах додають металевий натрій (11,2 г, 0,488 моль) в атмосфері N<sub>2</sub> при температурі нижче 50 °C. Реакційну суміш перемішують протягом 5-10 хвилин, потім нагрівають до 50-55 °C. Висушений біурет (12,5 г, 0,122 моль) додають у хімічний реактор в атмосфері N<sub>2</sub> при температурі 50-55 °C і



перемішують 10-15 хвилин. При підтриманні 50-55 °С додають метиловий ефір 6-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти (50,0 г, 0,244 моль). Реакційну суміш нагрівають до кип'ятіння зі зворотним холодильником (75-80 °С) і підтримують протягом 1,5-2 годин. Потім охолоджують до 35-40 °С, і концентрують при 45-50 °С у вакуумі. Додають воду, і суміш концентрують у вакуумі потім охолоджують до 35-40 °С, додають більше води, і суміш охолоджують до 0-5 °С. рН доводять до 7-8 повільним додаванням 6н HCl, і тверду речовину осаджують і центрифугують і промивають водою і знову центрифугують. Тверду речовину з кольором від майже білого до ясно-коричневого, 6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-діон, сушать у вакуумі протягом 8-10 годин при 50-60 °С під тиском 600 мм/Нг з одержанням 6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-діону.

Приклад 1, Стадія 4. Одержання 2, 4-дихлор-6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1,3,5-триазину  $\text{POCl}_3$  (175,0 мл) завантажують у хімічний реактор при 20-35 °С, і 6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-діон (35,0 г, 0,1355 моль) додають по частинах при температурі нижче 50 °С. Реакційну суміш дегазують 5-20 хвилин продуванням газу  $\text{N}_2$ . Пентахлорид фосфору (112,86 г, 0,542 моль) додають при перемішуванні при температурі нижче 50 °С і одержану в результаті суспензію нагрівають до кип'ятіння зі зворотним холодильником (105-110 °С) і підтримують протягом 3-4 год. Реакційну суміш охолоджують до 50-55 °С, і концентрують при температурі нижче 55 °С, потім охолоджують до 20-30 °С. Реакційну суміш промивають етилацетатом, і етилацетатний шар повільно додають до холодної води (температура ~5 °С) при перемішуванні і підтриманні температури нижче 10 °С. Суміш перемішують 3-5 хвилин при температурі між 10 і 20 °С, і етилацетатний шар збирають. Реакційну суміш промивають розчином бікарбонату натрію і сушать над безводним сульфатом натрію. Речовину сушать 2-3 год. у вакуумі при температурі нижче 45 °С з одержанням 2,4-дихлор-6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1,3,5-триазину.

Приклад 1, Стадія 5. Одержання 4-хлор-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2-аміну

Суміш ТГФ (135 мл) і 2,4-дихлор-6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1,3,5-триазину (27,0 г, 0,0915 моль) додають у хімічний реактор при 20-35 °С, потім додають 4-аміно-2-(трифторметил)піридин (16,31 г, 0,1006 моль) і бікарбонат натрію (11,52 г, 0,1372 моль). Одержану в результаті суспензію нагрівають до кип'ятіння зі зворотним холодильником (75-80 °С) протягом 20-24 год. Реакційну суміш охолоджують до 30-40 °С і ТГФ упарюють при температурі нижче 45 °С при зниженому тиску. Реакційну суміш охолоджують до 20-35 °С і промивають етилацетатом і водою, і етилацетатний шар збирають і промивають 0,5н HCl і насиченим сольовим розчином. Органічний шар концентрують у вакуумі при температурі нижче 45 °С, потім промивають дихлорметаном і гексанами, відфільтровують і промивають гексанами і сушать протягом 5-6 год. при 45-50 °С у вакуумі з одержанням 4-хлор-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2-аміну.

Приклад 1, Стадія 6. Одержання 2-метил-1-(4-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-6-(2-(трифторметил)піридин-4-іламіно)-1,3,5-триазин-2-іламіно)пропан-2-олу

ТГФ (290 мл), 4-хлор-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2-амін (29,0 г, 0,06893 моль), бікарбонат натрію (8,68 г, 0,1033 моль) і 1,1-диметиламіноетанол (7,37 г, 0,08271 моль) додають у хімічний реактор при 20-35 °С. Одержану в результаті суспензію нагрівають до кип'ятіння зі зворотним холодильником (75-80 °С) протягом 16-20 год. Реакційну суміш охолоджують до 30-40 °С, і ТГФ упарюють при температурі нижче 45 °С при зниженому тиску. Реакційну суміш охолоджують до 20-35 °С і промивають етилацетатом і водою, і етилацетатний шар збирають. Органічний шар концентрують у вакуумі при температурі нижче 45 °С, потім промивають дихлорметаном і гексанами, відфільтровують і промивають гексанами і сушать протягом 8-10 год. при 45-50 °С у вакуумі з одержанням 2-метил-1-(4-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-6-(2-(трифторметил)піридин-4-іламіно)-1,3,5-триазин-2-іламіно)пропан-2-олу.

Приклад 2. Синтез сполуки 1

Ацетон (435,0 мл) і сполуку 3 (87,0 г, 0,184 моль) додають у хімічний реактор при 20-35 °С. В окремому реакторі, метансульфонову кислоту додають протягом 10 хвилин до холодного (0-4 °С) ацетону (191,4 мл) при перемішуванні для одержання розчину метансульфонової кислоти. Під час пропускання через мікронний фільтр, свіжоодержаний розчин метансульфонової кислоти додають по краплях до реакційної суміші. Одержану в результаті суспензію відфільтровують, використовуючи нутч-фільтр, і промивають ацетоном. Відфільтровану речовину сушать протягом 30-40 хвилин з використанням вакууму з одержанням сполуки 1.

Приклад 2А. Синтез Форми 16 сполуки 3

Приклад 2А, Стадія 1. Одержання 6-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти

Діетиловий ефір (4,32 л) і гексани (5,40 л) додають у хімічний реактор в атмосфері  $N_2$  і охолоджують до  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  -  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Додавання по краплях н-бутиллітію (3,78 л у 1,6М гексані) в атмосфері  $N_2$  при температурі нижче  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  супроводжується додаванням по краплях диметиламіноетанолу (327,45 г, 3,67 моль) і через 10 хв. додаванням по краплях 2-трифторметилпіридину (360 г, 2,45 моль). Реакційну суміш перемішують в атмосфері  $N_2$  при підтриманні температури нижче  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом приблизно 2,0-2,5 годин. Реакційну суміш виливають на дроблений сухий лід в атмосфері  $N_2$ , потім доводять до температури  $0-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  при перемішуванні (приблизно 1,0-1,5 год.) з наступним додаванням води (1,8 л). Реакційну суміш перемішують протягом 5-10 хв. і їй дають нагрітися до  $5-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . 6н HCl (900 мл) додають по краплях, поки суміш не досягне pH 1,0-2,0, потім суміш перемішують протягом 10-20 хв. при  $5-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш розбавляють етилацетатом при  $25-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , потім промивають насиченим сольовим розчином. Реакційну суміш концентрують і промивають н-гептаном і потім сушать з одержанням 6-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти.

Приклад 2А, Стадія 2. Одержання метилового ефіру 6-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти

Метанол додають у хімічний реактор в атмосфері азоту. 6-Трифторметилпіридин-2-карбонову кислоту (150 г, 0,785 моль) додають і розчиняють при температурі навколишнього середовища. Ацетилхлорид (67,78 г, 0,863 моль) додають по краплях при температурі нижче  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш підтримують при  $65-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом приблизно 2-2,5 год., і потім концентрують при  $35-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  у вакуумі і охолоджують до  $25-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Суміш розбавляють етилацетатом і промивають насиченим розчином  $NaHCO_3$ , потім промивають насиченим сольовим розчином. Суміш концентрують при температурі  $35-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  у вакуумі і охолоджують до  $25-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , потім промивають н-гептаном і концентрують при температурі  $35-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  у вакуумі, потім дегазують з одержанням твердої речовини коричневого кольору, яку промивають н-гептаном і перемішують протягом 10-15 хвилин при  $25-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Суспензію охолоджують до  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  -  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  при перемішуванні й відфільтровують, і сушать з одержанням метилового ефіру 6-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти.

Приклад 2А, Стадія 3. Одержання 6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-діону  
1 л абсолютного етанолу завантажують у хімічний реактор в атмосфері  $N_2$ , і металевий натрій (11,2 г, 0,488 моль) додають по частинах в атмосфері  $N_2$  при температурі нижче  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 5-10 хвилин, потім нагрівають до  $50-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Висушений біурет (12,5 г, 0,122 моль) додають у хімічний реактор в атмосфері  $N_2$  при температурі  $50-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  і перемішують 10-15 хвилин. При підтриманні  $50-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  додають метиловий ефір 6-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти (50,0 г, 0,244 моль). Реакційну суміш нагрівають до кип'ятіння зі зворотним холодильником ( $75-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) і підтримують протягом 1,5-2 годин. Потім охолоджують до  $35-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , і концентрують при  $45-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  у вакуумі. Додають воду, і суміш концентрують у вакуумі, потім охолоджують до  $35-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , додають більшу кількість води, і суміш охолоджують до  $0-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . pH доводять до 7-8 повільним додаванням 6н HCl, і тверду речовину осаджують і центрифугують і промивають водою повторно і центрифугують. Тверду речовину з кольором від майже білого до ясно-коричневого, 6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-діон, сушать у вакуумі протягом 8-10 годин при  $50-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  при тиску 600 мм/Hg з одержанням 6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-діону.

Приклад 2А, Стадія 4. Одержання 2,4-дихлор-6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1,3,5-триазину  
 $POCl_3$  (175,0 мл) завантажують у хімічний реактор при  $20-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , і 6-(6-Трифторметилпіридин-2-іл)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-діон (35,0 г, 0,1355 моль) додають по частинах при температурі нижче  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш дегазують 5-20 хвилин продуванням газу  $N_2$ . Пентахлорид фосфору (112,86 г, 0,542 моль) додають при перемішуванні при температурі нижче  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , і одержану в результаті суспензію нагрівають до кип'ятіння зі зворотним холодильником ( $105-110\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) і підтримують кип'ятіння протягом 3-4 год. Реакційну суміш охолоджують до  $50-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  і концентрують при температурі нижче  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ , потім охолоджують до  $20-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш промивають етилацетатом, і етилацетатний шар повільно додають до холодної води (температура  $\sim 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) при перемішуванні і підтриманні температури нижче  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Суміш перемішують 3-5 хвилин при температурі між  $10$  і  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , і етилацетатний шар збирають. Реакційну суміш промивають розчином бікарбонату натрію і сушать над безводним сульфатом натрію. Речовину сушать 2-3 год. у вакуумі при температурі нижче  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  з одержанням 2, 4-дихлор-6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1,3,5-триазину.

Приклад 2А, Стадія 5. Одержання 4-хлор-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2-аміну

Суміш ТГФ (135 мл) і 2,4-дихлор-6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1,3,5-триазину (27,0 г, 0,0915 моль) додають у хімічний реактор при  $20-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , потім додають 4-аміно-2-

(трифторметил)піридин (16,31 г, 0,1006 моль) і бікарбонат натрію (11,52 г, 0,1372 моль). Одержану в результаті суспензію нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником (75-80 °С) протягом 20-24 год. Реакційну суміш охолоджують до 30-40 °С, і ТГФ упарюють при температурі нижче 45 °С при зниженому тиску. Реакційну суміш охолоджують до 20-35 °С, і промивають етилацетатом і водою, і етилацетатний шар збирають і промивають 0,5н HCl і насиченим сольовим розчином. Органічний шар концентрують у вакуумі при температурі нижче 45 °С, потім промивають дихлорметаном і гексанами, відфільтровують і промивають гексанами і сушать протягом 5-6 год. при 45-50 °С у вакуумі з одержанням 4-хлор-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N-(2-(трифторметил)-піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2-аміну.

Приклад 2А, Стадія 6. Одержання 2-метил-1-(4-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-6-(2-(трифторметил)-піридин-4-іламіно)-1,3,5-триазин-2-іламіно)пропан-2-олу, сполуки 3

ТГФ (290 мл), 4-хлор-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N-(2-(трифторметил)-піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2-амін (29,0 г, 0,06893 моль), бікарбонат натрію (8,68 г, 0,1033 моль) і 1,1-диметиламіноетанол (7,37 г, 0,08271 моль) додають у хімічний реактор при 20-35 °С. Одержану в результаті суспензію нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником (75-80 °С) протягом 16-20 год. Реакційну суміш охолоджують до 30-40 °С, і ТГФ упарюють при температурі нижче 45 °С при зниженому тиску. Реакційну суміш охолоджують до 20-35 °С і промивають етилацетатом і водою, і етилацетатний шар збирають. Органічний шар концентрують у вакуумі при температурі нижче 45 °С потім промивають дихлорметаном і гексанами, відфільтровують і промивають гексанами і сушать протягом 8-10 год. при 45-50 °С у вакуумі з одержанням 2-метил-1-(4-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-6-(2-(трифторметил)-піридин-4-іламіно)-1,3,5-триазин-2-іламіно)пропан-2-олу.

Приклад 3А. Синтез Форми 1 сполуки 3

Спосіб А

Перетворення суспензії проводять за допомогою суспендування приблизно 10 мг Форми 3 у 0,5-1,0 мл води. Після перемішування суспензії при 50 °С протягом 48 год., тверді речовини, що залишаються, центрифугують з одержанням Форми 1.

Спосіб В

9,61 мг Форми 3 розчиняють у 0,2 мл етанолу. Розчин поміщають в умови навколишнього середовища, і етанол упарюють з одержанням Форми 1.

Спосіб С

6,93 мг Форми 3 розчиняють у 0,2 мл ізопропілацетату. Розчин поміщають при температурі навколишнього середовища, і ізопропілацетат упарюють з одержанням Форми 1.

Приклад 4А. Синтез Форми 2 сполуки 3

Спосіб А

Перетворення суспензії проводять за допомогою суспендування приблизно 10 мг Форми 3 у 0,5-1,0 мл води. Після перемішування суспензії при КТ протягом 48 год., тверді речовини, що залишилися, центрифугують з одержанням Форми 2.

Спосіб В

6,07 мг Форми 3 суспендують у 1,0 мл води. Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом приблизно 24 годин. Тверду речовину виділяють з одержанням Форми 2.

Приклад 6А. Синтез Форми 3 сполуки 1

При перемішуванні, ацетон (961,1 мл) додають у хімічний реактор. Реакційну суміш збовтують і охолоджують до 15 °С потім додають метансульфонову кислоту (28,3 г) і реакційну суміш витримують протягом щонайменше 10 хвилин. Кристалізацію до Форми 3 здійснюють через наступне утворення солі: 1) ацетон (500 мл, 4,17 об.) завантажують у кристалізатор, потім суміш збовтують (550 об./хв.) протягом 10 хв., 2) сполуку 3 (120,0 г, 253,5 ммоль) завантажують у кристалізатор за допомогою завантажника твердих речовин протягом 45 хв., 3) завантажник твердих речовин промивають ацетоном (100 мл, 0,83 об.), 4) реакційну суміш перемішують (550 об./хв.) і нагрівають до 35 °С з одержанням прозорого розчину (за 10 хв.), 5) першу частину (2%) розчину MSA/ацетон (0,3 моль/л, 18,1 мл, 3,8 мл/хв.) додають протягом 5 хв. через поршневий насос, потім насосну лінію промивають ацетоном (5 мл, 0,04 об.), 6) суміш витримують при 35 °С протягом 10-15 хв., у той же час підтверджуючи, що розчин залишається прозорим, 7) затравку сполуки 1 (2,4 г, вироблених у Прикладі 5, 2 мас.%) додають до прозорого розчину, 8) другу частину (49%) розчину MSA/ацетон (0,3 моль/л, 444 мл, 3,7 мл/хв.) додають протягом 2 годин, 9) суміш витримують при 35 °С протягом 30 хв., 10) третю частину (49%) розчину MSA/ацетон (0,3 моль/л, 444 мл, 7,4 мл/хв.) додають протягом 1 години, 11) суміш витримують при 35 °С протягом 2 годин, 12) суміш охолоджують до 20 °С протягом 1 години, 13) суміш відфільтровують і фільтрувальний корж промивають ацетоном (240 мл двічі), 17) і сушать у вакуумі при 30 °С; з одержанням кристалів Форми 3.

Приклад 7А. Синтез Форми 4 сполуки 1

Реакційну кристалізацію проводять за допомогою змішування сполуки 3 (0,1 моль/л) і метансульфонової кислоти (0,1 моль/л) у MeCN з одержанням Форми 4.

Приклад 8А. Синтез Форми 5 сполуки 1

5 Реакційну кристалізацію проводять за допомогою змішування сполуки 3 (0,1 моль/л) і метансульфонової кислоти (0,1 моль/л) у ізопропіловому спирті з одержанням Форми 5.

Приклад 9А. Синтез Форми 6 сполуки 1

10 Повільне випаровування проводять за допомогою випаровування приблизно 10 мг Форми 3 у 0,4-3,0 мл розчинника в 3-мл скляній пляшечці. Пляшечку закривають фольгою з приблизно 6-8 отворами і візуально прозорі розчини піддають повільному випаровуванню при КТ, щоб викликати осадження. Потім тверді речовини виділяють. Форму 6 одержують, коли розчинник або суміш розчинників являє собою MeOH, EtOH, IPA, ТГФ, MeOH/толуол=3:1, MeOH/CAN=3:1, MeOH/IPAc=3:1, MeOH/H<sub>2</sub>O=3:1, EtOH/ацетон=5:1, EtOH/ДХМ=5:1, MeOH/діоксан=3:1, MeOH/MTBE=3:1, EtOH/ацетон=1:1 і ТГФ/H<sub>2</sub>O=3:1.

15 Приклад 10А. Синтез Форми 7 сполуки 1

Реакційну кристалізацію проводять за допомогою швидкого додавання метансульфонової кислоти (0,1 моль/л) до сполуки 3 (0,1 моль/л) у ацетоні або MeCN з одержанням Форми 7.

Приклад 11А. Синтез Форми 8 сполуки 1

Спосіб А

20 Метансульфову кислоту (0,1 моль/л) швидко додають до сполуки 3 (0,1 моль/л) в ацетоні з одержанням Форми 8.

Спосіб В

Форму 12 нагрівають до 155 °С у ТГА і охолоджують до КТ з одержанням Форми 8.

Приклад 12А. Синтез Форми 9 сполуки 1

25 Сполуку 3 (0,1 моль/л) і метансульфову кислоту (0,1 моль/л) змішують в ацетоні, і Форма 9 негайно осаджується з розчину.

Приклад 13А. Синтез Форми 10 сполуки 1

Форму 10 одержують або нагріванням Форми 12 до 80 °С при 10 °С/хв., або підтримуючи Форму 12 при умовах продування N<sub>2</sub> протягом 1 год. у ТГА.

30 Приклад 14А. Синтез Форми 11 сполуки 1

Форму 11 одержують нагріванням Форми 6 до 80 °С або нагріванням Форми 13 до 100 °С у РПД.

Приклад 15А. Синтез Форми 12 сполуки 1

Спосіб А

35 Повільне охолодження проводять за допомогою розчинення приблизно 10 мг Форми 3 у 0,3-1,0 мл розчинника або суміші розчинників при 60 °С. Суспензії відфільтровують при 60 °С і фільтрат збирають. Насичений розчин охолоджують від 60 до 5 °С в інкубаторі при швидкості, що дорівнює 0,05 °С/хв. Якщо осадження не спостерігають, розчин піддають упарюванню при КТ, щоб викликати осадження. Тверді речовини виділяють з одержанням Форми 12, коли розчинник або суміш розчинників являє собою MeOH/H<sub>2</sub>O=3:1, n-PrOH/H<sub>2</sub>O=3:1 або ТГФ/MTBE=3:1.

Спосіб В

40 Дифузію парів розчину проводять у розчинниках при КТ, розчиняючи приблизно 10 мг Форми 3 у MeOH, з одержанням прозорого розчину в 3-мл пляшечці. Пляшечку герметично закривають у 20-мл флаконі, заповненому приблизно 3 мл води, і витримують при КТ протягом 5-7 днів, забезпечуючи достатній час для осадження. Тверді речовини відділяють з одержанням Форми 12.

Приклад 16А. Синтез Форми 13 сполуки 1

Спосіб А

50 Форму 13 одержують за допомогою нагрівання Форми 6 до 80 °С і охолодження до КТ.

Спосіб В

Перетворення суспензії проводять, починаючи від сумішей Форми 6 і Форми 12, при активності води, що дорівнює 0,31 при КТ.

Приклад 17А. Синтез Форми 14 сполуки 1

55 Дифузію парів розчину проводять у розчинниках при КТ, розчиняючи приблизно 10 мг Форми 3 у MeOH з одержанням прозорого розчину в 3-мл пляшечці. Пляшечку герметично закривають у 20-мл флаконі, заповненому приблизно 3 мл гептану, і витримують при КТ протягом 5-7 днів, забезпечуючи достатній час для осадження. Тверді речовини відділяють з одержанням Форми 14.

60 Приклад 18А. Синтез Форми 15 сполуки 1

Дифузію парів розчину проводять у розчинниках при КТ, розчиняючи приблизно 10 мг Форми 3 у MeOH з одержанням прозорого розчину в 3-мл пляшечці. Пляшечку герметично закривають у 20-мл флаконі, заповненому приблизно 3 мл IPAc або MTBE, і витримують при КТ протягом 5-7 днів, забезпечуючи достатній час для осадження. Тверді речовини відділяють з одержанням

5

Форми 15.

Приклад 20A. Синтез Форми 17 сполуки 3

Спосіб А

10,26 мг Форми 16 суспендують у 0,4 мл гептану. Суспензію перемішують при КТ протягом приблизно 24 годин. Тверду речовину виділяють з одержанням Форми 17.

10

Спосіб В

10,10 мг Форми 16 суспендують у 0,2 мл метил-трет-бутилового ефіру. Суспензію перемішують при КТ протягом приблизно 24 годин. Тверду речовину виділяють з одержанням Форми 17.

Приклад 21 А. Синтез Форми 18 сполуки 3

15

8,17 мг Форми 16 розчиняють у 0,2 мл MeOH. Розчин витримують при температурі навколишнього середовища і MeOH упарюють з одержанням Форми 18.

Приклад 22A. Синтез Форми 19 сполуки 3

905,61 мг Форми 16 суспендують у 5,0 мл води. Суспензію перемішують при КТ протягом приблизно 4 годин, і тверду речовину виділяють з одержанням Форми 19.

20

У Прикладах 3, 4 і 5 нижче, сполука 1 може бути аморфною або сумішшю кристалічних форм, або монокристалічною формою.

Приклад 3. Експерименти *in vitro*

У даному Прикладі 3 мають на увазі, що дозування сполуки 1 відображують дозування еквівалента вільної основи.

25

Сполука 1 або сполука 3 знижує внутрішньоклітинні і позаклітинні рівні 2-ГГ дозозалежним чином

Мутантні клітини TF-1/ІДГ2 (R140Q) обробляють *in vitro* протягом 7 днів несучим середовищем (диметилсульфоксид; ДМСО) або зростаючими рівнями сполуки 1 або сполуки 3 (при концентраціях від 1,6 до 5000 нМ). Внутрішньоклітинні рівні 2-ГГ знижуються в мутантній клітинній лінії (від 15,5 мМ з ДМСО до 0,08 мМ з 5 мкМ сполуки 1 або сполуки 3), і зниження є залежним від концентрації. При цьому титруванні дози, внутрішньоклітинну IC<sub>50</sub> для інгібування 2-ГГ розраховують як 16 нМ і інгібіторна концентрація, 90% (IC<sub>90</sub>), дорівнює 160 нМ.

30

Сполука 1 або сполука 3 знижує рівні віментину, асоційовані з підвищеними рівнями 2-ГГ, указуючи на зниження незрілих (недиференційованих) клітинних ліній

35

Після 7 днів обробки сполукою 1 або сполукою 3, експресія віментину, маркера стовбурових клітин, індукованого ІДГ2 (R140Q) у клітинах TF-1, знижується до вихідних рівнів при рівнях 2-ГГ нижче 1 мМ (тобто дозі сполуки 1 або сполуки 3 >200 нМ).

Функціональну послідовність інгібування ІДГ2 і за допомогою нього зниження внутрішньоклітинних рівнів 2-ГГ також оцінюють на моделі мутантних клітин TF-1 ІДГ2 (R140Q).

40

Сполука 1 або сполука 3 знижує ІДГ2 (R140Q)-індукований GM-CSF-незалежний ріст у клітин TF-1

При обробці клітин TF-1 ІДГ2 (R140Q) сполукою 1 або сполукою 3 (1 мкМ) протягом 7 днів, продукування 2-ГГ інгібується на >99%, і GM-CSF-незалежний ріст, забезпечуваний експресією TF-1 ІДГ2 (R140Q), стає оборотним.

45

Сполука 1 або сполука 3 знижує гіперметилування гістонів, асоційоване з підвищеними рівнями 2-ГГ

Після обробки сполукою 1 або сполукою 3, гіперметилування гістонів, індуковане ІДГ2 (R140Q) у клітин TF-1, стає оборотним, на основі даних аналізу методом Вестерн-блотингу. Залежне від концентрації зниження метилування гістонів спостерігають при всіх 4 гістонних відмітках (H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3 і H3K36me3). Даний ефект найбільш явно виявляється при концентраціях сполуки 1 або сполуки 3, які, як відомо, знижують внутрішньоклітинні рівні 2-ГГ нижче 1 мМ (тобто дозі сполуки 1 або сполуки 3 >200 нМ) у системі мутантних клітин TF-1 ІДГ2 (R140Q)). IC<sub>50</sub> для деметилування гістонів при H3K4me3 через 7 днів після обробки розраховують як рівну 236 нМ. Цей результат відповідає вимозі до дози >IC<sub>90</sub> для сполуки 1 або сполуки 3, щоб змінити гіперметилування гістонів, і відповідає дозі 200 нМ сполуки 3, необхідній для індукування змін метилування гістонів в інтервалі перших 7 днів.

50

55

Сполука 1 або сполука 3 обертає блок диференціації, індукований мутацією ІДГ2 (R140Q) у клітинних лініях еритролейкемії TF-1

Обробка сполукою 1 або сполукою 3 відновлює ЕПО-індуковану експресію як гемоглобіну гамма 1/2, так і Круппель-подібного фактора 1 (KLF-1), фактора транскрипції, що регулює

60

еритропоез, у мутантних клітин TF-1 ІДГ2 (R140Q), коли рівні 2-ГГ падають нижче 1 мМ.

Обробка первинних людських бластних клітин AML сполукою 1 або сполукою 3 приводить до збільшення клітинної диференціації

Зразки пацієнтів з мутантною ІДГ2 (R140Q) обробляють в аналітичному тесті *ex vivo* сполукою 1 або сполукою 3. Живі клітини сортують і культивують у присутності або за відсутності сполуки 1 або сполуки 3 (500, 1000 і 5000 нМ). Клітини підраховують у Дні 3, 6, 9 і 13 і нормалізують до контролю з ДМСО. При обробці сполукою, проліферативний сплеск спостерігають, починаючи з Дня 6, що співпадає з настанням клітинної диференціації. Через 9 днів обробки *ex vivo*, бласти кісткового мозку аналізують на предмет морфології і статусу диференціації в присутності або за відсутності сполуки 1 або сполуки 3; цитологічний аналіз є знеособленим стосовно обробки. Цитологія показує, що процентна частка бластних клітин зменшується від 90 до 55% на День 6 і додатково знижується до 40% на День 9 обробки сполукою 1 або сполукою 3. Крім того, існує явне збільшення популяції більш диференційованих клітин, що відзначається по збільшенню метамієлоцитів.

Зрештою, обробка *ex vivo* первинних людських ІДГ2 (R140Q) мутантних клітин AML сполукою 1 або сполукою 3 приводить до зниження внутрішньоклітинного 2-ГГ і диференціації бластів AML через макрофагові і гранулоцитарні лінії. Ці дані демонструють, що інгібування мутантної ІДГ2 здатне ослабляти блокування диференціації, присутнє в даній лейкомічній субпопуляції.

Приклад 4. Експерименти *in vivo*

У даному Прикладі 4 мають на увазі, що дозування сполуки 1 відображують дозування еквівалента вільної основи.

Обробка *in vivo* сполукою 1 або сполукою 3 на мишачій ксенотрансплантатній моделі приводила до зниження пухлинних концентрацій 2-ГГ

Фармакокінетичні/фармакодинамічні (ФК/ФД) дослідження проводять на самках безтимусних мишей, інкульованих підшкірно пухлиною U87MG ІДГ2 (R140Q). Тварини одержують несуче середовище або однократні або множинні пероральні дози сполуки 1 або сполуки 3 при дозах в інтервалі від 10 до 150 мг/кг.

Пухлинна концентрація 2-ГГ швидко знижується після однократної пероральної дози сполуки 1 або сполуки 3. Пухлинна концентрація 2-ГГ збільшувалася, коли плазмозна концентрація сполуки 1 або сполуки 3 знижувалася нижче 1000 нг/мл.

На даній моделі, пухлинні рівні 2-ГГ знижуються до вихідного рівня, як виявлено в тканині дикого типу, після 3 послідовних доз сполуки 1 або сполуки 3, рівних 25 мг/кг або вище (два рази на добу, при 12-годинному інтервалі дозування). Оцінена площа під кривою концентрація $\times$ час від 0 до 12 годин для сполуки 1 або сполуки 3 ( $AUC_{0-12\text{год.}}$ ), що приводить до пролонгованого 90% інгібування пухлинного 2-ГГ ( $EAUC_{90[0-12\text{год.}]}$ ) і пролонгованого 97% інгібування пухлинного 2-ГГ ( $EAUC_{97[0-12\text{год.}]}$ ), складає приблизно 5000 і 15200 год $\cdot$ нг/мл, відповідно.

Ефект лікування сполукою 1 або сполукою 3 або цитарабіном на виживаність, пухлинну масу і пухлинну диференціацію у мишей, що несуть пухлину, і необроблених мишей

40 NOD/SCID мишей прищеплюють у День 1 з використанням  $2 \times 10^6$ /мишу AMM7577-P2 (модель NuKemia®, Crown Bioscience Inc.) заморожених клітин, що можуть бути розморожені з рідкого N<sub>2</sub>. Зразки периферичної крові збирають щотижня для FACS-аналізу клітин лейкої людини, починаючи з Тижня 3 після інюкуляції клітин. Зразка плазми і сечі збирають щотижня, починаючи з Тижня 3 до моменту закінчення. Коли ріст пухлини складає приблизно 10% людських CD45+ клітин у зразках периферичної крові, щеплені миші можуть бути статистично розподілені по 5 групах, з використанням схеми лікування, наведеної в Таблиці 1.

Таблиця 1

Група №	Лікування*	n	Шлях	Схема лікування	Вживаність після закінчення дослідження
1	Несуче середовище	9	PO/BID 8/16 інтервал	День 48-84	0/9
2	Сполука 1 або сполука 3 5 мг/кг	9	PO/BID 8/16 інтервал	День 48-84	4/9
3	Сполука 1 або сполука 3 15 мг/кг	9	PO/BID 8/16 інтервал	День 48-84	6/9
4	Сполука 1 або сполука 3 45 мг/кг	9	PO/BID 8/16 інтервал	День 48-84	9/9
5	Цитарабін 2 мг/кг	4	5 днів	День 48-52	0/4
6	У відповідній віковій групі	5	-	Без лікування	5/5

\*Сполуку 1 надають з дозуванням еквівалента вільної основи

Як показано в Таблиці 1, лікування сполукою 3 у мутантної позитивної мишачої моделі AML приводило до переваги по дозозалежній виживаності в порівнянні з цитарабіном. У групі мишей, що одержують найвищу дозу сполуки 3 (Група 4, 45 мг/кг), усі 9 мишей вижили до завершення дослідження. Дозозалежне зниження лейкемії й очевидне свідчення нормальної диференціації спостерігають у всіх тварин, оброблених сполукою 3.

#### Приклад 5

Клінічне дослідження являє собою Фазу 1, багатоцентрової, відкритої, зі збільшенням дози оцінки безпеки, ФК/ФД і клінічної активності сполуки 1, що вводиться перорально, у суб'єктів із прогресуючими гемобластозами, такими як гостра мієлогенна лейкемія (AML), синдром мієлодисплазії (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлоїдна саркома, множинна мієлома або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), що мають приховану мутацію IDG2. У цьому Прикладі 5, мають на увазі, що дозування сполуки 1 відображають дозування еквівалента вільної основи (наприклад, коли дозування сполуки 1 наводиться як 30 мг, ця доза відображає 30 мг вільної основи сполуки 3, яка є еквівалентною 36 мг сполуки 1).

Цілі первинного дослідження включають 1) оцінку безпеки і переносимості лікування сполукою 1, що вводиться у вигляді монотерапевтичного засобу, дозованого перорально два рази на добу (приблизно кожні 12 годин) у Дні 1-28 28-денного циклу у суб'єктів із прогресуючими гемобластозами, і 2) визначення максимальної переносимої дози (МПД) і/або рекомендованої для Фази 2 дози сполуки 1 у суб'єктів із прогресуючими гемобластозами. Цілі вторинного дослідження включають 1) опис дозолімітуючих токсичностей (ДЛТ) сполуки 1 у суб'єктів із прогресуючими гемобластозами, 2) характеристика фармакокінетики (ФК) сполуки 1 і її метаболіту 6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N2-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (сполуки 2) у суб'єктів із прогресуючими гемобластозами, 3) характеристика взаємозв'язку ФК/ФД сполуки 1 і 2-гідроксиглутарату (2-ГГ), і 4) характеристика клінічної активності, асоційованої зі сполукою 1, у суб'єктів із прогресуючими гемобластозами.

Цілі пошукового дослідження включають 1) характеристику ФД-ефектів сполуки 1 у суб'єктів із прогресуючими гемобластозами за допомогою оцінки змін у схемах клітинної диференціації пухлинних клітин з мутацією ізоцитратдегідрогенази 2 (IDG2) і змін у гістоні і метилуванні дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) у пухлинних клітинах з мутацією IDG2, і 2) оцінку статусу мутації генів, глобальних профілів експресії генів і інших потенційних прогностичних маркерів (цитогенетики) у пухлинних клітинах з мутацією IDG2, а також субклональних популяцій пухлинних клітин без мутації IDG2, щоб досліджувати прогностичні фактори протипухлинної активності і/або резистентності, і 3) оцінку змін метаболічних профілів у пухлинних клітинах з мутацією IDG2.

Дослідження включає фазу зі збільшенням дози для визначення МПД із наступними групами

збільшення, щоб додатково оцінити безпеку і переносимість МПД. Під час фази зі збільшенням дози використовують стандартний "3 + 3" план. Під час фази зі збільшенням дози, придатних суб'єктів, що дали згоду, включають у послідовні групи збільшуваних доз сполуки 1. Група для кожної дози буде включати мінімально 3 суб'єкти. Перші 3 суб'єкти, включені в кожну групу дозування під час частини дослідження зі збільшенням дози, будуть одержувати однократну дозу, що дорівнює дозі досліджуваного лікарського засобу в День -3 (тобто за 3 дні перед початком дозування по два рази на добу), і проходити оцінки безпеки і ФК/ФД протягом 72 годин, щоб оцінити концентрації лікарського засобу і рівні 2-ГГ. Наступну дозу досліджуваного лікарського засобу дають у День 1 Циклу 1 (C1D1), причому в цей час починається дозування по два рази на добу. Якщо в процесі скринінгу бере участь множина суб'єктів, у той час, коли третій суб'єкт у групі починає лікування, до 2 додаткових суб'єктів можна включити при дозволі від Медичного Спостерігача. Для цих додаткових суб'єктів, оцінки ФК/ФД у період від Дня -3 до Дня 1 є необов'язковими після обговорення з Медичним Спостерігачем.

Дозолімітуючі токсичності оцінюють під час Циклу 1 лікування. Тяжкість токсичності розташовують по ступенях відповідно до Загальних Термінологічних Критеріїв Національного Інституту Онкології для Несприятливих Подій (NCI CTCAE), Версія 4.03. ДЛТ визначають наступним чином. Негематологічна включає всі клінічно значимі негематологічні токсичності CTCAE >Ступеня 3 (наприклад, алопецію не вважають клінічно значимою подією). Гематологічна включає пролонговану мієлосупресію, визначену як персистенція >3 Ступеня нейтропенії або тромбоцитопенії (по NCI CTCAE, версії 4.03, лейкоїмія-специфічні критерії, тобто насиченість клітинами кісткового мозку <5 % у День 28 або пізніше від початку прийому досліджуваного лікарського засобу без явної лейкоїмії) щонайменше через 42 дні після ініціації терапії Циклу 1. Лейкемія-специфічна система оцінки повинна застосовуватися для цитопеній (на основі процента зниження від вихідного рівня: від 50 до 75 % = Ступінь 3, >75 % = Ступінь 4). Унаслідок частих супутніх захворювань і супутніх лікарських терапій у популяції, що проходить дослідження, віднесення несприятливих подій (АЕ) на рахунок конкретного лікарського засобу є проблематичним. Отже, усі АЕ, що не можуть чітко визначатися як такі, що не мають відношення до сполуки 1, вважають прийнятними для визначення ДЛТ.

Якщо після закінчення проходження третім суб'єктом 28-денного періоду оцінки ДЛТ (тобто Циклу 1) не спостерігають ніяких ДЛТ, дослідження буде проходити зі збільшенням дози до наступної групи після обстеження безпеки. Якщо 1 з 3 суб'єктів зазнає ДЛТ під час першого циклу, 3 додаткових суб'єктів включають у цю групу. Якщо жоден з додаткових 3 суб'єктів не зазнає ДЛТ, збільшення дози може продовжуватися до наступної групи після обстеження безпеки. Якщо 2 або більше суб'єктів у групі зазнають ДЛТ під час першого циклу, збільшення дози зупиняють і наступний більш низький рівень дози заявляють як МПД. Якщо група для визначення МПД включає тільки 3 суб'єкти, додаткових 3 суб'єктів включають при цьому рівні дози для підтвердження того, що <2 з 6 суб'єктів зазнають ДЛТ при цій дозі.

Збільшення дози сполуки 1 для кожної дозової групи спрямовується планом прискореного титрування, де дозу подвоюють (100% збільшення) від однієї групи до наступної, поки не спостерігають токсичність Ступеня 2 по NCI CTCAE, що стосується сполуки 1, або велику токсичність, у будь-якого суб'єкта в групі. Наступні збільшення дози складають 50% або менше, поки не визначають МПД. Абсолютне процентне збільшення дози визначається Групою Клінічного Дослідження на основі типу і тяжкості будь-якої токсичності, спостережуваної в попередніх дозових групах. При необхідності, на основі даних, що з'являються, може досліджуватися альтернативний режим дозування (наприклад, один раз на добу або три рази на добу). МПД є найвищою дозою, що викликає ДЛТ у <2 з 6 суб'єктів.

Якщо ніяких ДЛТ не ідентифікують під час фази зі збільшенням дози, збільшення дози може продовжуватися для 2 рівнів дози вище запланованої максимальної біологічно ефективної дози, визначеної по поточній оцінці ФК/ФД і будь-якій спостережуваній клінічній активності, для визначення рекомендованої дози для Фази 2.

Щоб оптимізувати число суб'єктів, що піддаються лікуванню при потенційно клінічно значимій дозі, дозволяється інтраіндивідуальне збільшення дози. Після визначення рекомендованої дози для Фази 2, 3 групи збільшення (при призначеннях для конкретних гемобластозів), із приблизно 12 суб'єктів кожна, піддають лікуванню при цій дозі. Ціллю груп збільшення є оцінка і підтвердження безпеки і переносимості рекомендованої дози для Фази 2 при призначеннях для конкретного захворювання. Суб'єкти, включені в ці групи, будуть проходити через такі ж процедури, що і суб'єкти в групах зі збільшенням дози, з тим виключенням, що для них не буде вимагатися проходження через оцінки ФК/ФД протягом від Дня -3 до Дня 1.

Заплановані дослідницькі дози сполуки 1 узагальнені в Таблиці 2. Вихідною дозою для



даного дослідження є 30 мг (дозування еквівалента вільної основи), що вводиться приблизно кожні 12 годин. На основі оцінки безпеки, переносимості і ФК/ФД-даних попередніх рівнів дози також може бути прийняте рішення про те, що збільшення буде здійснюватися при проміжному рівні дози, не наведеному в Таблиці 2.

5

Таблиця 2

Схема збільшення дози

Рівень групи	Доза сполуки 1*	Число суб'єктів
-1	15 мг <sup>2</sup>	3-6
1	30 мг	3-6
2	60 мг	3-6
3	120 мг	3-6
4	240 мг	3-6
5 і т. д.	480 мг <sup>3</sup>	3-6
Групи збільшення <sup>3</sup>	MTD <sup>4</sup>	36 <sup>5</sup>

\*Сполуку 1 забезпечують у вигляді 15, 30, 60, 120, 240 або 480 мг дозування еквівалента вільної основи (наприклад, у Групі рівня 1, 36 мг сполуки 1 є еквівалентом 30 мг вільної основи сполуки 3).

<sup>1</sup>Вводиться у вигляді єдиного засобу, дозованого перорально два рази на добу (приблизно кожні 12 годин) у Дні 1-28 28-денного циклу. При необхідності, на основі даних, що з'являються, може досліджуватися альтернативний режим дозування (наприклад, один раз на добу або три рази на добу).

<sup>2</sup>Якщо ДЛТ спостерігають при Рівні Дози 1 (30 мг), дозу для другої групи знижують до 15 мг (Рівень Дози -1).

<sup>3</sup>Триваюче подвоєння дози доти, поки спостерігають 1 NCI CTCAE, що стосується сполуки 1, >Ступеня 2 токсичності. Після оцінки події (подій), послідовні збільшення дози <50% поки не визначають МПД. Абсолютний процент збільшення дози обумовлений типом і тяжкістю будь-якої токсичності, спостережуваної в попередніх дозових групах. Збільшення дози ніколи не буде перевищувати 100%.

<sup>4</sup>Визначають як найвищу дозу, що викликає ДЛТ у <2 з 6 суб'єктів. Якщо ніяких ДЛТ не ідентифікують, дозування буде продовжуватися до 2 дозових рівнів вище запланованої максимальної біологічно ефективної дози, визначеної по поточній оцінці ФК/ФД і будь-якій спостережуваній клінічній активності, для визначення рекомендованої дози для Фази 2.

<sup>5</sup>Щоб включити 3 групи з 12 суб'єктів кожна при показанні для конкретного гомеобластозу.

При необхідності, на основі даних, що з'являються, може досліджуватися альтернативний режим дозування (наприклад, один раз на добу або три рази на добу), як показано в Таблиці 3.

Таблиця 3

Схема збільшення дози

Рівень групи	Доза сполуки 1*	Число суб'єктів
1	30 мг <sup>1</sup>	3-6
2	50 мг <sup>1</sup>	3-6
3	75 мг <sup>1</sup>	3-6
4	100 мг <sup>2</sup>	3-6
5	100 мг <sup>1</sup>	3-6
6	150 мг <sup>2</sup>	3-6

<sup>1</sup>Вводиться у вигляді єдиного засобу, дозованого перорально два рази на добу (приблизно кожні 12 годин) у Дні 1-28 28-денного циклу.

<sup>2</sup>Вводиться у вигляді єдиного засобу, дозованого перорально один раз на добу в Дні 1-28 28-денного циклу. Середній період напівжиття в плазмі, більший, ніж 40 годин, сприятливий ФК-профіль приводять до можливості дозування один раз на добу.

\*Сполуку 1 забезпечують у вигляді 30, 50, 75, 100 або 150 мг дозувань еквівалента вільної основи (наприклад, у Групі Рівня 1, 36 мг сполуки 1 є еквівалентом 30 мг вільної основи сполуки 3).

10

Суб'єкти будуть проходити процедури скринінгу в межах 28 днів перед початком лікування

досліджуваним лікарським засобом для визначення відповідності критеріям відбору. Процедури скринінгу включають медичну, операційну і лікарську історію, підтвердження мутації IDH2 у лейкоемічних бластах (якщо раніше вона не містилася в документації), фізичне обстеження, основні фізіологічні показники, функціональний статус (PS) Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG), електрокардіограма з 12 відведеннями (ЕКГ), оцінку фракції викиду лівого шлуночка (LVEF), клінічні лабораторні оцінки (гематологія, хімія, коагуляція, загальний аналіз сечі і серологічний тест на вагітність), біопсія і/або аспірат кісткового мозку, і зразки крові і сечі для вимірювання 2-ГГ.

За три дні перед початком дозування сполуки 1 по два рази на добу (День -3), перші 3 суб'єкти, включені в кожну групу на фазі зі збільшенням дози, будуть одержувати однократну дозу сполуки 1 у клініці і здавати серійні зразки крові і сечі, одержувані для визначення концентрацій у крові і сечі сполуки 1, її метаболіту і 2-ГГ. Проводять повний 72-годинний ФК/ФД-профіль: суб'єктам потрібно залишатися на місці дослідження протягом 10 годин у День -3 і повертатися в Дні -2, -1 і 1 для забору зразків через 24, 48 і 72 години, відповідно. Під час внутрішньоклінічного періоду в День -3, проводять клінічне спостереження і серійні оцінки ЕКГ з 12 відведеннями й основними фізіологічними показниками.

Лікування сполукою 1 два рази на добу буде починатися в C1D1; для суб'єктів, що не проходили оцінки Дня -3 ФК/ФД, клінічне спостереження і серійні оцінки ЕКГ з 12 відведеннями й основними фізіологічними показниками проводять протягом 8 годин після їх першої дози сполуки 1 у C1D1. Оцінки безпеки, проведені під час періоду лікування, включають фізичне дослідження, основні фізіологічні показники, ECOG PS, ЕКГ з 12 відведеннями, оцінку LVEF і клінічні лабораторні оцінки (гематологія, хімія, коагуляція, загальний аналіз сечі).

Усі суб'єкти будуть проходити ФК/ФД-оцінки протягом 10-годинного періоду як у C1D15, так і у C2D1. Додатково, у суб'єктів будуть збирати зразки сечі в домашніх умовах один раз у кожен інший тиждень (починаючи з C1D8) перед ранковою дозою для визначення рівнів 2-ГГ.

Суб'єктам буде проводитися оцінка ступеня їх захворювання, включаючи біопсії і/або аспірати кісткового мозку й аналіз периферичної крові, при скринінгу, у День 15, День 29 і День 57, і кожні 56 днів після, під час лікування досліджуваним лікарським засобом, незалежно від затримок дози і/або переривань дози, і/або в будь-який інший час, коли підозрюють прогресування захворювання. Відповідну реакцію на лікування визначають Дослідники на основі критеріїв відповідної дії Міжнародної робочої групи (IWG) для гострої мієлогенної лейкемії (AML).

Суб'єкти можуть продовжувати лікування сполукою 1 до прогресування захворювання, появи ДЛТ або розвитку іншої неприйнятної токсичності. Усі суб'єкти повинні пройти закінчення оцінки лікування (у межах приблизно 5 днів від прийому останньої дози досліджуваного лікарського засобу); додатково, обстеження в рамках наступного спостереження повинно бути заплановане через 28 днів після останньої дози.

Оцінюють, що приблизно 57 суб'єктів включені в дослідження. Передбачається, що ідентифікація МПД вимагає оцінки 6 дозових рівнів сполуки 1, тільки з 3 суб'єктами на дозовий рівень, за винятком МПД, для якої було потрібно 6 суб'єктів (n=21) з 12 суб'єктами, включеними на групу на фазі збільшення (n = 36). Додаткові суб'єкти можуть знадобитися для збільшення групи під час збільшення дози, для заміни суб'єктів, що не підлягають оцінці, або для оцінки альтернативних режим дозування, що відрізняються від запланованої схеми збільшення або МПД, для оптимізації рекомендованої дози для Фази 2.

Пацієнт повинен відповідати всім наступним критеріям включення, щоб бути включеним у клінічне дослідження. 1) Суб'єкт повинний мати вік >18 років. 2) Суб'єкти повинні мати прогресуючий гемобластоз, що включає: а) рецидивуючу і/або первинну рефрактерну AML, визначену за критеріями Всесвітньої Організації Охорони здоров'я (WHO), б) яка не піддавалася раніше лікуванню AML, у віці >60 років і не бути кандидатами для стандартної терапії унаслідок віку, функціонального статусу і/або несприятливих факторів ризику, за рішенням лікуючого лікаря і з дозволу Медичного Спостерігача, с) синдром мієлодисплазії з рефрактерною анемією з надлишком бластів (підтипу RAEB-1 або RAEB-2), або вважатися такими, що мають високий ризик цього синдрому по Переглянутій Міжнародній Прогностичній Системі Бальних оцінок (IPSS-R) (Greenberg et al. Blood. 2012;120(12):2454-65), що є рецидивуючим або рефрактерним, або пацієнти не переносять установлену терапію, відому як така, що забезпечує клінічний сприятливий результат для їх стану (тобто пацієнти не повинні бути кандидатами для режимів, відомих як такі, що дають клінічний сприятливий результат), за рішенням лікуючого лікаря і з дозволу Медичного Спостерігача, і d) суб'єкти з іншими рецидивуючими і/або первинними рефрактерними гематологічними злоякісними новоутвореннями, наприклад CMML, що відповідають критеріям включення/виключення, можуть

розглядатися в кожному конкретному випадку. 3) Суб'єкти повинні мати підтверджене документальне захворювання з мутацією гена IDГ2 на основі місцевої оцінки. Аналіз лейкемічних бластних клітин для мутації гена IDГ2 повинен піддаватися оцінці при скринінгу (якщо не був оцінений колись) у місцевій лабораторії медичної установи для визначення відповідності суб'єкта для дослідження. Якщо медична установа не має доступу до місцевої лабораторії для аналізу мутації гена IDГ2, прийнятною є оцінка в центральній лабораторії. Зразок пухлини перед початком лікування (із крові і/або кісткового мозку) потрібен для всіх суб'єктів, що пройшли скринінг, для аналізу біомаркерів у центральній лабораторії. Аналіз мутації гена зразка пухлини (із крові і/або кісткового мозку) повинен повторитися під час Візиту закінчення лікування і наданий у центральну лабораторію для аналізу біомаркерів. 4) Суб'єкти повинні погодитися на серійні біопсії кісткового мозку, збір зразків периферичної крові і збір зразків сечі під час дослідження (діагностика й оцінка AML або MDS можуть бути проведені за допомогою аспірації кісткового мозку, коли центральну біопсію неможливо одержати і/або вона не є частиною стандартного лікування. Біопсія кісткового мозку потрібна у випадку сухої пункції або безуспішної (в основному, розведення) аспірації). 5) Суб'єкти або їх законні представники повинні бути здатні зрозуміти і підписати інформовану згоду. 6) Суб'єкти повинні мати ECOG PS від 0 до 2. 7) Кількість тромбоцитів >20000/мкл (допускають трансфузії для досягнення цього рівня). Суб'єкти з вихідною кількістю тромбоцитів <20000/мкл унаслідок злоякісного новоутворення, що лежить в основі, можуть включатися з дозволу Медичного Спостерігача. 8) Суб'єкти повинні мати адекватну функцію печінки, що підтверджується, коли: а) загальний білірубін сироватки <1,5 верхньої межі норми (ULN), якщо не розглядають хворобу Жильбера або залучення органа в лейкемічний процес, і b) аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза (ALT) і лужна фосфатаза (ALP) <3,0 ULN, якщо не розглядають залучення органа в процес лейкемії. 9) Суб'єкти повинні мати адекватну функцію нирок за показниками креатиніну сироватки <2,0 ULN або кліренсу креатиніну >40 мл/хв. на основі оцінки швидкості клубочкової фільтрації за формулою Кокрофта-Голта (GFR):  $(140 - \text{Вік}) \times (\text{маса тіла в кг}) \times (0,85 \text{ для жінок}) / 72 \times \text{креатинін сироватки}$ . 10) Суб'єкти повинні відновитися від будь-яких клінічно токсичних ефектів від будь-якої попередньої операції, радіотерапії або іншої терапії, призначеної для лікування злоякісного новоутворення (суб'єкти з залишковим Ступенем 1 токсичності, наприклад периферичною нейропатією Ступеня 1 або залишковою алопецією, допускаються з дозволу Медичного Спостерігача). 11) Суб'єкти жіночої статі зі здатністю до дітородіння повинні мати негативний результат тесту сироватки на вагітність протягом 7 днів перед початком терапії. Суб'єктів зі здатністю до дітородіння визначають як біологічно здатних до вагітності. Жінки зі здатністю до дітородіння, а також фертильні чоловіки і їх партнери повинні погодитися на стримування від коїтусу або застосовувати ефективну форму контрацепції під час дослідження і протягом 90 днів (жінки і чоловіки) після останньої дози сполуки 1.

Сполуку 1 забезпечують у вигляді таблеток з дозуванням еквівалента вільної основи, що дорівнює 5, 10, 50 і 200 мг, що підлягають пероральному введенню, два рази на добу або один раз на добу. Таблетки містять 6, 12, 60 і 240 мг сполуки 1, відповідно.

Альтернативно, сполука 1 може бути забезпечена у вигляді таблеток з дозуванням еквівалента вільної основи, що дорівнює 25, 50, 100 і/або 150 мг. Ці таблетки містять 30, 60, 120 і/або 180 мг сполуки 1, відповідно.

Перші 3 суб'єкти в кожній групі в частині дослідження зі збільшенням дози будуть приймати одноразову дозу досліджуваного лікарського засобу в День -3; їх наступну дозу досліджуваного лікарського засобу вводять у C1D1, у той час, коли суб'єкти почнуть дозування два рази на добу (приблизно кожні 12 годин) у Дні 1-28 у 28-денних циклах. Починаючи з C1D1, дозування є безупинним; міжциклові періоди відпочинку відсутні. Суб'єкти, яким не потрібно проходити ФК/ФД-оцінки Дня -3, будуть ініціювати дозування два рази на добу (приблизно кожні 12 годин) сполукою 1 у C1D1.

Потрібно, щоб суб'єкти голодували (вода допускається) протягом 2 годин перед введенням досліджуваного лікарського засобу і протягом 1 години після введення досліджуваного лікарського засобу.

Доза сполуки 1, що вводиться суб'єкту, залежить від дозової групи, яка є відкритою для включення, коли суб'єкта кваліфікують для дослідження. Початкова доза сполуки 1, що підлягає введенню першій групі суб'єктів, складає 30 мг (дозування еквівалента вільної основи), що вводяться перорально двічі на добу.

Суб'єкти можуть продовжувати лікування сполукою 1 до прогресування захворювання, прояву ДЛТ або розвитку іншої неприйнятної токсичності.

Критерії оцінки

## Безпека

Електрокардіограма з 12 відведеннями (ЕКГ) повинна бути одержана при скринінгу, у Дні 8, 15 і 22 Циклу 1, у Дні 1 і 15 Циклу 2, у День 1 після кожного циклу лікування, під час Візиту закінчення лікування і під час Візиту наступного спостереження. Додатково, серійну ЕКГ із 12 відведеннями необхідно одержувати після першої дози досліджуваного лікування (тобто у День -3 для суб'єктів, що проходять визначення 72-годинного ФК/ФД-профілю, або в С1D1 для суб'єктів, що не присутні в День -3 оцінки) у наступні моменти часу: перед дозуванням і через 30+10 хвилин і 2, 4, 6 і 8 годин ( $\pm 15$  хвилин) після дозування, після ранкового введення досліджуваного лікарського засобу. Серійні ЕКГ повинні бути одержані після оцінок основних фізіологічних показників. Суб'єкти повинні бути проінструктовані з приводу прийому їх дози сполуки 1 у клініці в ці дні. ЕКГ із 12 відведеннями повинні бути одержані після 3 хвилин перебування в лежачому положенні.

Суб'єкти повинні мати значення фракції викиду лівого шлуночка (LVEF), визначеної по ехокардіограмі (ЕЧО) або за допомогою радіоізотопної вентрикулографії (MUGA), в інтервалі 28 днів від С1D1; повторні оцінки повинні проводитися в С3D1, День 1 кожного наступного циклу лікування (наприклад, С5D1, D7D1 і т. д.), під час Візиту закінчення лікування і під час Візиту наступного спостереження. Така ж процедура для оцінки LVEF повинна проводитися протягом усього дослідження.

Під час дослідження не дозволяється проводити наступні види терапії: (1) інша протипухлинна терапія (гідроксисечовина допускається перед включенням і протягом до 28 днів після початку дозування сполуки 1 для початкового контролю периферичних лейкоцитних бластів у суб'єктів з WBC  $>30000$ /мкл); якщо для лікування захворювання суб'єкта потрібна альтернативна терапія, повинно бути зупинене лікування суб'єкта сполукою 1; (2) кортикостероїди, за винятком шкірних, очних, назальних і інгаляційних стероїдів місцевої дії (короткий курс стероїдної терапії дозволяється для лікування супутніх захворювань, таких як, наприклад, синдром диференціації); (3) медикаменти, відомі як такі, що пролонгують інтервал QT: аміодарон, триоксид миш'яку, астемізол, азитроміцин, бепридил, хлорохін, хлорпромазин, цисаприд, циталопрам, кларитроміцин, дизопрамід, дофетилід, домперидон, дроперидол, еритроміцин, есциталопрам, флекаїнід, галофантрин, галоперидол, ібутилід, левометадил, мезоридазин, метадон, моксифлоксацин, пентамідин, пімозид, пробукол, прокаїнамід, хінідин, севофлуран, соталол, спарфлоксацин, терфенадин, тіоридазин або вандетаніб; (4) чутливі до CYP-субстрату медикаменти, що мають вузький терапевтичний діапазон: паклітаксел (CYP2C8), варфарин, фенітоїн (CYP2C9), S-мефенітоїн (CYP2C19), тіоридазин (CYP2D6), теофілін і тизанідин (CYP1A2); спільне введення інших субстратів CYP2C8, 2C9, 2C19, 2D6 і 1A2 повинно застосовуватися тільки у випадку медичної необхідності; і (5) P-gp і BCRP транспортерчутливі субстрати дигоксин і росувастатин; спільне введення інших субстратів P-gp або BCRP повинно застосовуватися тільки у випадку медичної необхідності.

Наступне не дозволяється приймати в інтервалі 7 днів перед дозуванням у День 1 або під час дослідження: (1) безрецептурний лікарський засіб (OTC) (крім звичайних вітамінів), (2) фруктові соки, (3) смажені на вугіллях м'ясні продукти, і (4) овочі із сімейства салатної гірчиці (наприклад, капуста, броколі, крес-салат, капуста листовая, кольрабі, брюссельська капуста, гірчиця).

Наступні харчові продукти не дозволяється приймати в інтервалі 14 днів перед дозуванням у День 1 або під час дослідження: (1) цитрусові фрукти, такі як помаранчі, грейпфрути або грейпфрутовий сік і/або помело, екзотичні цитрусові фрукти або гібриди грейпфрута, і (2) червоне вино.

Споживання звіробою не дозволяється в інтервалі 28 днів перед дозуванням у День 1 або під час дослідження. Споживання кофеїн- або ксантинвмісних напоїв або їжі не дозволяється протягом 48 годин перед дозуванням і до Дня 6 після дозування.

Медикаменти і терапії, відмінні від зазначених вище, дозволяються під час дослідження. Усі інтеркурентні медичні стани й ускладнення основного зловиясного новоутворення лікують відповідно до стандартних терапій. Суб'єкти повинні одержувати анальгетики, протиблювотні засоби, протиінфекційні засоби, жарознижуючі засоби і препарати крові за необхідності. Додаткові дозволених медикаменти включають (1) фактори росту (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор [G-CSF], гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор [GM-CSF]), які можуть застосовуватися для підтримання суб'єктів, у яких розвилася дозолімітуюча нейтропенія Ступеня 4 або нейтропенія Ступеня 3 з пропасницею і/або інфекцією; застосування еритропоєтину дозволяється відповідно до Керівництва Американського товариства Клінічної Онкології (Rizzo et al. Blood. 2010;116(20):4045-59); (2) гідроксисечовина допускається перед включенням і протягом до 28 днів після початку

дозування сполуки 1 для початкового контролю периферичних лейкомічних бластів у суб'єктів з WBC >30000/мкл; і (3) стероїди для лікування синдрому диференціації, при необхідності, як стандартна терапія.

5 Сполука 1 може викликати чутливість до прямого і непрямого сонячного світла. Пацієнти повинні бути попереджені про необхідність уникати прямого впливу сонячного світла. Коли вплив сонячного світла передбачається протягом більше 15 хвилин, пацієнт повинен бути проінструктований застосовувати сонцезахисні засоби з фактором 30 або вище для захисту областей, що піддаються впливу, і носити захисний одяг і сонцезахисні окуляри.

10 АЕ, що включають визначення ДЛТ, серйозні небажані явища (SAEs), і АЕ, що приводять до припинення; лабораторні параметри безпеки; дані фізичного обстеження; основні фізіологічні показники; EKG із 12 відведеннями; LVEF і ECOG PS піддають моніторингу під час клінічного дослідження. Визначення ECOG PS проводять при скринінгу, у День -3 (для суб'єктів, що проходять визначення 72-годинного ФК/ФД-профілю), у Дні 1 і 15 Циклу 1, у День 1 кожного наступного циклу лікування, наприкінці Заключного візиту лікування і під час Візиту наступного спостереження. Тяжкість АЕ оцінюють за допомогою NCI CTCAE, Версія 4.03.

15 Моніторинг небажаних явищ (АЕ) проводять протягом усього дослідження. Небажані явища і важкі небажані явища (SAE) реєструють у формі електронного звіту (eCRF) від часу підписання інформованої згоди протягом 28 днів після останньої дози досліджуваного лікарського засобу. Додатково, SAE, які оцінюють як такі, що можливо або ймовірно стосуються дослідницького лікування, що виникають >28 днів після лікування, також повинні включатися в звіт. Усі АЕ повинні постійно реєструватися доти, поки вони не закінчаться або не буде ясно визначено, що вони обумовлені стабільним або хронічним станом суб'єкта або інфекційним захворюванням (захворюваннями).

25 Небажане явище (АЕ) являє собою будь-яку несприятливу медичну подію, асоційовану з застосуванням лікарського засобу у людей, яка розглядається або не розглядається як така, що стосується лікарського засобу. АЕ (також іменоване як несприятлива подія) може являти собою будь-яку несприятливу і непередбачену ознаку (наприклад, аномальні дані лабораторного дослідження), симптом або захворювання, тимчасово асоційовані з застосуванням лікарського засобу, без якого-небудь висновку про причинний зв'язок. АЕ може виникати в результаті будь-якого застосування лікарського засобу (наприклад, використання препарату поза показаннями, застосування в комбінації з ще одним лікарським засобом) і в результаті будь-якого шляху введення, складання або дози, включаючи передозування.

30 Передбачувана небажана реакція являє собою будь-яке АЕ, для якого існує передбачувана імовірність того, що лікарський засіб викликає АЕ. З метою екстреної звітності по безпеці, "передбачувана імовірність" означає, що існують очевидні причини передбачати причинно-наслідковий взаємозв'язок між лікарським засобом і АЕ. Несподіване АЕ являє собою явище, для якого природа або тяжкість події не відповідає інформації про застосування продукту, наприклад Брошурі Дослідника. АЕ або передбачувана небажана реакція вважаються серйозними (SAE) якщо, на думку Дослідника або Спонсора, вони приводять до будь-якого з наступних кінцевих результатів: (а) смерті; (б) загрози для життя (суб'єкт мав безпосередню загрозу смертельного результату в результаті реакції, коли вона відбулася, тобто вона не включає реакцію, що гіпотетично могла б викликати смерть, і мала місце в більш важкій формі), (с) госпіталізації в стаціонар або пролонгування існуючої госпіталізації (направлення на госпіталізацію і/або хірургічні операції, заплановані під час періоду дослідження, але плановані перед входженням у дослідження не вважаються АЕ, якщо хвороба або захворювання існували перед тим, як суб'єкт був включений у дослідження, за умови, що вони не погіршують ситуацію несподіваним чином під час дослідження (наприклад, операція, проведена раніше, ніж була запланована)); (d) персистуючої або значної неідеальності або суттєвого порушення здатності виконувати нормальні життєві функції; (е) вроджених аномалій/дефекту при народженні; або (f) важливої медичної події (події, що може не приводити до смерті, являти загрозу для життя або вимагати госпіталізації, але може вважатися SAE, коли, на основі відповідного медичного висновку, вона може наражати на небезпеку пацієнта або суб'єкта і може вимагати медичного хірургічного або втручання, щоб запобігти одному з результатів, перерахованих у визначеннях для SAE. Приклади таких медичних подій включають алергічний бронхоспазм, що вимагає інтенсивної терапії у відділенні реанімації або в домашніх умовах, патологічні зміни крові або судоми, що не приводять до госпіталізації пацієнта в стаціонар, або розвиток залежності від лікарського засобу або звикання до лікарського засобу).

55 Інтенсивність усіх АЕ, що включають клінічно значимі раптово виникаючі при лікуванні аномальні лабораторні дані, розташовують по ступеню відповідно до NCI CTCAE Версія 4.03. Небажані явища, не перераховані в CTCAE, розташовують по ступеню наступним чином: (а)

м'який: подія відзначається суб'єктом, але не перешкоджає рутинній активності; (b) помірний: подія перешкоджає рутинній активності, але реагує на симптоматичну терапію або відпочинок; (c) важкий: подія значно обмежує здатність суб'єкта виконувати звичайну діяльність, незважаючи на симптоматичну терапію; (d) загрозливий для життя: подія, при якій суб'єкт мав ризик смертельного кінця під час події; або (e) фатальний: подія, що приводить до смерті суб'єкта.

Взаємозв'язок введення з досліджуванним лікарським засобом визначається Дослідником згідно з наступними критеріями: (a) не стосується: вплив досліджуваного лікування не відбувається або настання АЕ не співвідноситься обґрунтовано за часом, або вважають, що АЕ не може стосуватися досліджуваного лікування; (b) можливо стосується: досліджуване лікування і АЕ обґрунтовано співвідносяться за часом і АЕ може пояснюватися однаковою мірою добре причинами, відмінними від впливу досліджуваного лікування; або (c) ймовірно стосується: досліджуване лікування і АЕ обґрунтовано співвідносяться за часом і АЕ більш ймовірно могло б пояснюватися впливом досліджуваного лікування, ніж іншими причинами, або досліджуване лікування найбільш ймовірно було причиною АЕ. З метою аналізу безпеки, усі АЕ, які класифікують як можливі або ймовірні, вважаються АЕ, що стосуються лікування.

Прикладами небажаних явищ, які можуть відбуватися, є лейкоцитоз (наприклад, гіперлейкоцитоз Ступеня 2, лейкоцитоз Ступеня 3), синдром диференціації, що стосується захворювання, збентеження (наприклад, збентеження Ступеня 3) і дихальна недостатність (сепсис) (наприклад, дихальна недостатність Ступеня 5), анорексія (наприклад, анорексія Ступеня 3), нудота (наприклад, нудота Ступеня 1), пропасниця, діарея (наприклад, діарея Ступеня 3), тромбоцитопенія, анемія, запаморочення, нейтропенія (наприклад, фебрильна нейтропенія), периферичний набряк, сепсис, кашель, стомлюваність, петехія і висип.

#### Фармакокінетика і фармакодинаміка

Серійні зразки крові оцінюють для визначення концентраційно-часових профілів сполуки 1 і її метаболіту, сполуки 2. Зразки сечі оцінюють для визначення сечовиділення сполуки 1 і її метаболіту, сполуки 2. Зразки крові, кісткового мозку і сечі оцінюють для визначення рівнів 2-ГГ.

#### Фармакокінетичні оцінки

Серійні зразки крові збирають до і після дозування сполукою 1, щоб визначити циркулюючі плазмові концентрації сполуки 1 (і, якщо технічно прийнятно, метаболіту, сполуки 2). Зразки крові будуть також використовуватися для визначення концентрацій 2-ГГ.

Для перших 3 суб'єктів, включених у групу під час фази зі збільшенням дози, однократну дозу сполуки 1 вводять у День -3 (тобто за 3 дні до їх запланованої дози в C1D1).

Зразки крові збирають перед введенням однократної дози сполуки 1 і при наступних часових оцінках після введення: 30 хвилин і 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 48 і 72 години. Через 72 години від забору зразка крові, суб'єкти починають пероральне дозування два рази на добу сполуки 1 (тобто C1D1). ФК/ФД-профіль від Дня -3 до Дня 1 є опціональним для додаткових суб'єктів, включених у фазу зі збільшенням дози (тобто для будь-яких суб'єктів більше 3 первісних суб'єктів, включених у групу), і не потрібний для суб'єктів, включених у групи з розширенням.

Усі суб'єкти проходять через 10-годинний забір зразків для ФК/ФД у C1D15 і C2D1 (тобто у Дні 15 і 29 дозування по два рази на добу). Для даного профілю, один зразок крові збирають безпосередньо перед прийомом у цей день першої дози сполуки 1 (тобто дозування сполукою 1 відбувається в клініці); наступні зразки крові збирають при наступних часових оцінках після дозування: 30 хвилин, і 1, 2, 3, 4, 6, 8 і 10 годин. Додатково, один зразок крові збирають під час Візиту закінчення лікування.

Часовий розпорядок забору зразків крові для визначення концентрації сполуки 1 може змінюватися, якщо дані, що з'являються, указують на те, що зміна в схемі забору зразків необхідна, щоб краще характеризувати ФК-профіль сполуки 1.

Циркулюючі плазмові концентрації 2-ГГ для груп 1 і 2 Таблиці 4 і груп 1-6 Таблиці 7 вимірюють, як описано в даному документі.

Середнє інгібування може бути розраховане, наприклад, за допомогою визначення відмінності між (a) середнім рівнем 2-ГГ під час 10-годинного забору зразка в C1D15 і C2D1; і (b) вихідним рівнем 2-ГГ (День -3 перед лікуванням), і потім ділення одержаного в результаті рівня 2-ГГ на відмінність між (a) вихідним рівнем 2-ГГ (День -3 перед лікуванням) і (c) рівнем 2-ГГ у суб'єкта без захворювання з мутацією гена IDG2, таким чином приводячи до вихідних рівнів 2-ГГ у суб'єктів без захворювання з мутацією гена IDG2.

При доведенні до вихідного рівня 2-ГГ у суб'єктів без захворювання з мутацією гена IDG2, 10-годинний забір зразків у C1D15 і C2D1 показує середнє інгібування 2-ГГ при більше ніж приблизно від 90 % аж до 100 % вихідного рівня (День -3 перед лікуванням) у пацієнтів з мутаціями R140Q. Наприклад, у Групі 1 Таблиці 4, середнє інгібування 2-ГГ складає 86 % у

C1D15 (3 пацієнти) і 95 % у C2D1 (1 пацієнт). У Групі 1 Таблиці 7, середнє інгібування 2-ГГ складає 88 % у C1D15 (4 пацієнти) і 97% у C2D1 (2 пацієнти). У Групі 2 Таблиці 4, середнє інгібування 2-ГГ складає 98% у C1D15 (2 пацієнти) і 100 % у C2D1 (4 пацієнти). У Групі 2 Таблиці 7, середнє інгібування 2-ГГ складає 99% у C1D15 (3 пацієнти) і 100% у C2D1 (4 пацієнти). У Групі 3 Таблиці 7, середнє інгібування 2-ГГ складає 103% у C1D15 (3 пацієнти) і 81 % у C2D1 (3 пацієнти). У Групі 4 Таблиці 7, середнє інгібування 2-ГГ складає 102% у C1D15 (3 пацієнти) і 101 % у C2D1 (2 пацієнти). При доведенні до вихідного рівня 2-ГГ у суб'єктів без захворювання з мутацією гена ІДГ2, 10-годинний забір зразків C1D15 і C2D1 показує середнє інгібування 2-ГГ при до 60 % від вихідного рівня (День -3 перед лікуванням) у двох пацієнтів з мутаціями R172K ІДГ2 (Таблиця 7). Наприклад, приблизно 50% інгібування 2-ГГ показано у пацієнта номер 5 Таблиці 4.

Альтернативно, середнє інгібування може бути розраховане без якого-небудь приведення до вихідного рівня 2-ГГ у суб'єктів без захворювання з мутацією гена ІДГ2, за допомогою визначення відмінності між (а) середнім рівнем 2-ГГ під час 10-годинного забору зразків у C1D15 і C2D1 і (b) вихідним рівнем 2-ГГ (День -3 перед лікуванням), і потім ділення одержаного в результаті рівня 2-ГГ на вихідний рівень 2-ГГ (День -3 перед лікуванням). Коли середнє інгібування розраховують без приведення до значення для суб'єктів без захворювання з мутацією гена ІДГ2, 10-годинний забір зразків C1D15 і C2D1 показує середнє інгібування 2-ГГ при аж до 97% від вихідного рівня (День -3 перед лікуванням) у 18 пацієнтів з мутаціями ІДГ2 R140Q. 10-годинний забір зразків у C1D15 і C2D1 показує середнє інгібування 2-ГГ при аж до 50% від вихідного рівня (День -3 перед лікуванням) у 2 пацієнтів з мутаціями ІДГ2 R172K.

Циркулюючі плазмові концентрації сполуки 1 для груп 1 і 2 Таблиці 4 і груп 1-6 Таблиці 7 вимірюють, як описано в даному документі. Для групи 1 Таблиці 4, 10-годинний забір зразків у День -3 (після однократної дози сполуки 1), C1D15 і C2D1 показує збільшену середню плазмову експозицію сполуки 1 від 4,7 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у День -3 (4 пацієнти) до 37,7 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у C1D15 (3 пацієнти), і 22,6 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у C2D1 (1 пацієнт). Для групи 1 Таблиці 7, 10-годинний забір зразків у День -3 (після однократної дози сполуки 1), C1D15 і C2D1 показує збільшену середню плазмову експозицію сполуки 1 від 4,5 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у День -3 (5 пацієнтів) до 41,0 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у C1D15 (4 пацієнти) і 47,2 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у C2D1 (2 пацієнти). Для групи 2 Таблиці 4, 10-годинний забір зразків у День -3 (після однократної дози сполуки 1), C1D15 і C2D1 показує збільшену середню плазмову експозицію сполуки 1 від 5,4 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у День -3 (4 пацієнти) до 58,1 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у C1D15 (3 пацієнти), і 93,8 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у C2D1 (4 пацієнти). Для групи 2 Таблиці 7, 10-годинний забір зразків у День -3 (після однократної дози сполуки 1), C1D15 і C2D1 показує збільшену середню плазмову експозицію сполуки 1 від 5,4 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у День -3 (4 пацієнти) до 64,1 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у C1D15 (3 пацієнти), і 97,0 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у C2D1 (4 пацієнти). Для групи 3 Таблиці 7, 10-годинний забір зразків у День -3 (після однократної дози сполуки 1), C1D15 і C2D1 показує збільшену середню плазмову експозицію сполуки 1 від 9,0 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у День -3 (4 пацієнти) до 120 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у C1D15 (3 пацієнти), і 146 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у C2D1 (3 пацієнти). Для групи 4 Таблиці 7, 10-годинний забір зразків у День -3 (після однократної дози сполуки 1), C1D15 і C2D1 показує збільшену середню плазмову експозицію сполуки 1 від 8,2 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у День -3 (4 пацієнти) до 72,6 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у C1D15 (3 пацієнти), і 87,1 AUC<sub>0-10год.</sub> (год·мкг/мл) у C2D1 (2 пацієнти). Для перших 3 суб'єктів, включених у групу під час фази зі збільшенням дози, сечу збирають у День -3 до і протягом перших 72 годин після однократної дози сполуки 1 з одержанням попередньої оцінки ступеня, до якого сполуку 1 (і, якщо технічно здійснено, метаболіт, сполуку 2) оцінюють незмінними в сечі. Зразки також аналізують на предмет концентрацій 2-ГГ і концентрації сечового креатиніну.

П'ять заборів сечі одержують під час даного 72-годинного періоду. Початковий збір сечі роблять перед дозуванням сполуки 1 (щонайменше 20 мл). 2-ий збір сечі одержують протягом приблизно 10 годин після введення сполуки 1, і наступний 8-годинний збір сечі одержують між випискою з клініки і візитом повернення наступного дня (протягом 24-годинного забору крові). 4-ий і 5-ий забори сечі одержують під час приблизно 48-годинного і 72-годинного заборів крові. Додатково, збір сечі (щонайменше 20 мл) відбувається при Візиті закінчення лікування.

Забір зразків сечі від Дня -3 через День 1 є опціональним для додаткових суб'єктів, включених у фазу зі збільшенням дози (тобто для будь-яких суб'єктів більше 3 початкових суб'єктів, включених у групу), і не потрібний для суб'єктів, включених у групи розширення.

Об'єм кожного забору вимірюють, і реєструють і направляють у центральну лабораторію для визначення концентрації сполуки 1 у сечі.

Фармакокінетичні взаємодії лікарського засобу

Фенотипування людського ферменту вказує, що шляхи метаболізму для сполуки 1 проходять через множину цитохромів P450 і уридиндифосфат (УДФ)-глюкуронозилтрансферазу (УГТ). Усі цитохроми P450 (CYP) 1A2, 2C8, 2C9 і 3A4 і УГТ 1A1, 1A3, 2B7, 2B15 очевидно сприяють метаболізму сполуки 1, хоча при низьких рівнях, оскільки усі піки метаболіту знаходяться на рівні або нижче меж кількісного визначення.

Сполука 1 і сполука 2 є слабкими індукторами людського CYP3A4. Індукцію CYP1A2 або CYP2B6 не спостерігали для обох сполук. При використанні як маркерного субстрату, жодна зі сполук, очевидно, не є мішенню сильних індукторів CYP3A4, таких як рифампіцин. Це узгоджується з низьким обміном, спостережуваним в експериментах по фенотипуванню ферментів.

Сполука 1 є помірним прямим інгібітором CYP2C8 ( $IC_{50}$  = 3,9 до 4,4 мкМ), CYP2C9 ( $IC_{50}$  = 3,7 мкМ), CYP2C19 ( $IC_{50}$  = 6,3 мкМ) і CYP 2D6 ( $IC_{50}$  = 21 мкМ), у той час як сполука 2 є помірним прямим інгібітором CYP1A2 ( $IC_{50}$  = 0,43 мкМ), 2C8 ( $IC_{50}$  = 5,3 мкМ) і CYP 2C9 ( $IC_{50}$  = 30 мкМ). Жодна зі сполук не показує залежне від часу або залежне від метаболізму інгібування CYP-ферментів.

Сполука 1 характеризується як інгібітор UGT1A1. Оцінюють її інгібування генотипів синдрому Жильбера UGT1A1 \*1/\*28 і \*28/\*28.  $IC_{50}$ S для UGT1A1 по генотипу складають 1,9, 3,5 і 10 мкМ для генотипів \*1/\*1, \*1/\*28 і \*28/\*28, відповідно. В аналітичному тесті на клітинах Сасо-2 сполука 1 показала чудову проникність ( $P_{app}$  >17,9  $\times 10^6$  см/сек.). Відношення витікання  $B \rightarrow A/A \rightarrow B$  складає <3, дозволяючи передбачити, що активний транспорт сполуки 1 через клітини Сасо-2 є малоімовірним і, таким чином, очевидно, вона не є субстратом для людського Р-глікопротеїну (Р-gp) або білка резистентності до раку молочної залози (BCRP) *in vitro*. Однак, сполука 1 є сильним інгібітором як Р-gp (87 і 99% при 5 і 100 мкМ, відповідно), так і BCRP (100% при 5 і 100 мкМ).

#### Фармакодинамічні оцінки

Серійні зразки крові збирають до і після дозування сполукою 1, щоб визначити циркулюючі концентрації 2-ГГ. Зразки, зібрані для ФК-оцінок, також застосовують для оцінки рівнів 2-ГГ. На доповнення, у суб'єктів роблять забір крові для визначення рівнів 2-ГГ при оцінці під час скринінгу.

Часовий режим забору зразків крові для визначення концентрації 2-ГГ може змінюватися, якщо дані, що з'являються, указують на те, що зміна схеми забору зразків необхідна, щоб краще характеризувати 2-ГГ-відповідь на лікування сполукою 1. Кістковий мозок також оцінюють на предмет рівнів 2-ГГ.

Сечу збирають до і після дозування сполукою 1 для визначення концентрацій 2-ГГ. Зразки, зібрані для ФК-оцінок у День -3, також використовують для оцінки рівнів 2-ГГ. Додатково, у суб'єктів збирають зразки сечі для визначення рівнів 2-ГГ при оцінці під час скринінгу і Візиту закінчення лікування.

Додатково, після ініціації лікування сполукою 1 два рази на добу, у всіх суб'єктів збирають зразки сечі в домашніх умовах один раз кожні два тижні (починаючи з C1D8) перед ранковою дозою. Щонайменше 20 мл сечі збирають для кожного зразка. Суб'єктів інструктують, як зберігати сечу і приносити всі зібрані зразки в клініку при наступному візиті.

Об'єм кожного забору вимірюють, реєструють і його направляють у центральну лабораторію для визначення концентрації 2-ГГ у сечі. Аліквоту від кожного забору аналізують на предмет концентрації креатиніну в сечі.

#### Клінічна активність

Серійні зразки крові і кісткового мозку оцінюють під час клінічного дослідження для визначення відповіді на лікування, на основі модифікованих критеріїв відповіді IWG при AML. Клінічну активність сполуки 1 оцінюють, оцінюючи відповідь на лікування відповідно до модифікованих в 2006 р. критеріїв IWG для MDS, MDS/мієлопроліферативних неоплазм (MPN) або AML (Cheson B.D. et al. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9, Cheson B.D. et al. Blood. 2006;108(2):419-25).

Відповідь захворювання на лікування оцінюють за допомогою оцінки аспіратів і біопсій кісткового мозку, поряд з повним аналізом крові і дослідженням мазків периферичної крові. Суб'єкти мають ступінь їх захворювання, оцінюваний і реєстрований при скринінгу, у Дні 15, 29 і 57, кожні 56 наступних днів під час лікування досліджуваним лікарським засобом, незалежно від затримок дозування і/або переривань дозування, і/або в будь-який час, коли передбачають прогресування захворювання. Оцінку також проводять при Візиті закінчення лікування для суб'єктів, що припиняють дослідження унаслідок причин, відмінних від прогресування захворювання.

Аспірати і біопсії кісткового мозку підлягають одержанню при скринінгу, у День 15, День 29,



День 57, кожні 56 наступних днів під час лікування досліджуваним лікарським засобом, незалежно від затримок дозування і/або переривань дозування, і/або в будь-який час, коли передбачають прогресування захворювання, і при Візиті закінчення лікування. Узяття аспіратів кісткового мозку і зразків кор-біопсії повинно проводитися згідно зі стандартом лікування й аналіз повинен проводитися в місцевій лабораторії медичної установи відповідно до Керівництва Міжнародної Ради по Стандартизації в Гематології (ICSH) (Lee S.H. et al. Int. J. Lab. Hematol. 2008;30(5):349-64). Кор-біопсії кісткового мозку й аспірат підлягають оцінці морфології, проточної цитометрії і по каріотипу для оцінки потенційної клінічної активності. Аліквоти бластних клітин кісткового мозку і/або периферичної крові також оцінюють у центральних лабораторіях на предмет рівнів 2-ГГ, профілів експресії генів, схем метилування гістонів і ДНК і метаболічного профілювання. Периферична кров для оцінки лейкемічних бластних клітин підлягає одержанню при скринінгу, у День 15, День 29, День 57, кожні 56 наступних днів під час лікування досліджуваним лікарським засобом, незалежно від затримок дозування і/або переривань дозування, і/або в будь-який час, коли передбачають прогресування захворювання, і при Візиті закінчення лікування. Кількість клітин і проточну цитометрію застосовують для оцінки стану диференціації бластних клітин, зібраних з кісткового мозку і периферичної крові. Бічне світлорозсіювання також аналізують для визначення варіабельності бластних клітин у відповідь на сполуку 1.

Демографічні дані суб'єктів, що включають стать, дату народження, вік, расу й етнічну приналежність, одержують під час скринінгу. Таблиця 4 ілюструє клінічну активність для десяти пацієнтів з AML у віковому інтервалі між 53 і 74 роками (середній вік 62,5) з Функціональним статусом ECOG Ступеня 0 або Ступеня 1.

Таблиця 4

## Клінічна активність

Група <sup>1</sup> (доза*)	Номер пацієнта	Генетика пухлини <sup>2</sup>	Характеристика попередньої терапії	Відповідь <sup>3</sup> (Цикл)
1 (30 мг)	1	R140Q, FLT3-ITD, CEBPA	Індукція→CR→ Консолідація→Рецидив→ Повторна індукція→інгібітор FLT- 3→Персистуюче захворювання	NE
	2	R140Q	Безуспішна Первинна Індукція	NE
	3	R140Q	Індукція→CR→ Консолідація→Рецидив→ Повторна індукція→Персистуюче захворювання	NE
	4	R140Q, NPM1	Безуспішна Первинна Індукція	CR
	5	R172K,DNMT3A, CEBPA, ASXL1	Індукція→CR→ Консолідація→Трансплантат→ Рецидив→Децитабін→ Персистуюче захворювання→MEC→ Персистуюче захворювання	CRp (5)
2 (50 мг)	6	R140Q	Індукція→CR→ Консолідація→Рецидив→5-аза→Клофарабін	PD
	7	R140Q, NPM1	Індукція→CR→ Консолідація→Рецидив→5-аза	CR(3)
	8	R140Q, NPM1	Індукція→CR→ Консолідація→Рецидив	CR(2)
	9	R172K	Безуспішна Первинна Індукція	PR(2)
	10	R140Q, NPM1	Індукція→CR→ Консолідація→Рецидив	CRp(2)

\*Сполуку 1 забезпечують у вигляді дозувань 30 мг або 50 мг еквівалента вільної основи (наприклад, в Групі Рівня 1, 36 мг сполуки 1 є еквівалентом 30 мг вільної основи сполуки 3).

<sup>1</sup>Сполуку 1 вводять у вигляді однократного засобу, дозованого перорально два рази на добу (приблизно кожні 12 годин) в Дні 1-28 28-денного циклу.

<sup>2</sup>R140Q-мутація по IDГ2, R172K-мутація по IDГ2, FLT3-ITD: дуплікація внутрішнього тандему Fms-спорідненої тирозинкінази 3 (FLT3) (ITD), CEBPA: білок альфа, що зв'язує CCAAT/енхансер, NPM1: нуклеофосмін (нуклеолярний фосфопротеїн B23), DNMT3A: ДНК (цитозин-5)-метилтрансферази 3 альфа, ASXL1: додаткові статеві гребені як 1.

<sup>3</sup>Критерії відповіді, оцінювані, як визначено в Таблиці 5. CR: повна ремісія, CRp: повна ремісія, неповне відновлення кількості тромбоцитів, PR: часткова ремісія, PD: прогресування захворювання, NE: оцінка відсутня.

Лікування AML звичайно розділяють на дві фази хіміотерапії (1) індукцію ремісії, яка націлена на усунення усієї видимої лейкемії, і (2) консолідацію (постремісійну терапію), яка націлена на лікування всіх лейкемічних клітин, що залишилися, і запобігання рецидиву.

Повторна індукція (реіндукція) може продовжуватися після рецидиву у пацієнта.

Інтенсивність індукційного лікування залежить від віку і здоров'я пацієнта. У більш молодих пацієнтів, таких як пацієнти, що не досягли 60 років, індукція часто включає в себе лікування 2 хіміотерапевтичними лікарськими засобами, цитарабіном (ара-С) і антрацикліновим лікарським засобом, таким як даунорубіцин (дауноміцин) або ідарубіцин. Іноді також дають третій лікарський засіб, кладрибін (Леустатин, 2-CdA). Пацієнти з поганою функцією серця не можуть піддаватися лікуванню антрациклінами і, таким чином, можуть піддаватися лікуванню ще одним хіміотерапевтичним лікарським засобом, таким як флударабін (Флудара) або топотекан. У рідких випадках, коли лейкемія поширилася в головний мозок або спинний мозок, хіміотерапевтичний засіб може також подаватися в спинномозкову рідину (СМР). Індукція руйнує більшість нормальних клітин кісткового мозку, а також лейкемічні клітини. У більшості пацієнтів розвивається небезпечно низький вміст формених елементів крові і пацієнт може бути дуже хворим. Більшість пацієнтів має потребу в антибіотиках і трансфузіях препаратів крові. Можуть також застосовуватися лікарські засоби для підвищення кількості лейкоцитів. Число формених елементів крові має тенденцію залишатися низьким протягом тижнів. Звичайно, пацієнта тримають в лікарні протягом цього часу.

Через один-два тижні після хіміотерапевтичного лікування, роблять забір біопсій кісткового мозку і їх результати повинні показувати знижене число клітин кісткового мозку і менше 10 % бластів, в іншій ситуації може даватися більше хіміотерапії. Іноді в цей час рекомендується трансплантат стовбурових клітин. Якщо біопсія кісткового мозку показує знижене число клітин кісткового мозку і менше 10 % бластів, у межах декількох тижнів повертаються нормальні клітини кісткового мозку і починають робити нові кров'яні клітини. Коли кількості формених елементів крові відновлюються, роблять забір зразка кісткового мозку, щоб бачити, чи знаходиться лейкемія в ремісії. Індукція ремісії звичайно не руйнує всі лейкемічні клітини, і невелике число часто персистує. Без лікування консолідації, лейкемія, імовірно, повертається в межах декількох місяців.

Індукцію вважають успішною, якщо досягається ремісія. Додаткове лікування, консолідацію, потім дають, щоб спробувати зруйнувати будь-які лейкемічні клітини, що залишилися, і допомогти запобігти рецидиву. Для більш молодих пацієнтів, основними варіантами для консолідаційної терапії AML є декілька циклів цитарабіну з високою дозою (ара-С) (іноді відомого як HiDAC), трансплантат алогенних (донорних) стовбурових клітин або трансплантат аутологічних (власних від пацієнта) стовбурових клітин. Перед трансплантатом стовбурових клітин, пацієнти одержують дуже високі дози хіміотерапії, щоб зруйнувати всі клітини кісткового мозку, з наступною трансплантацією стовбурових клітин для відновлення вироблення кров'яних клітин. Було виявлено, що трансплантати стовбурових клітин знижують ризик повернення лейкемії в більшому ступені, ніж стандартна хіміотерапія, але вони більш ймовірно мають серйозні ускладнення, що включають підвищений ризик настання смерті в результаті лікування.

Пацієнти старшого віку або пацієнти зі слабким здоров'ям можуть бути не в змозі переносити таке інтенсивне консолідаційне лікування. Часто, піддавання їх більш інтенсивній терапії підвищує ризик серйозних побічних ефектів (що включають летальний кінець у результаті лікування) без надання набагато більшого сприятливого впливу. Цих пацієнтів можна лікувати з використанням 1 або 2 циклів більш високої дози цитарабіну (звичайно не настільки високої, як для більш молодих пацієнтів) або проміжних доз Ара-С (MEC), децитабіну, 5-азацитидину, клофарабіну, 1 або 2 циклів цитарабіну при стандартній дозі, можливо поряд з ідарубіцином або даунорубіцином, або немієлоаблативним трансплантатом стовбурових клітин (міні-трансплантат).

Наступні критерії, наведені в Таблиці 5 і Таблиці 6, застосовують для оцінки відповіді на лікування.

Таблиця 5

Запропоновані Міжнародною робочою групою  
модифіковані критерії відповіді для зміни природної динаміки MDS

Категорії	Критерії відповіді (відповіді повинні мати тривалість щонайменше 4 тижні)
Повна ремісія	Кістковий мозок: <5 % мієлобластів з нормальним дозріванням усіх клітинних ліній* Відзначають персистуючу дисплазію*† Периферична кров†† Hgb >11 г/дл Тромбоцити >100×10 <sup>9</sup> /л Нейтрофіли >1,0×10 <sup>9</sup> /л† Бласти = 0%
Часткова ремісія	Усі критерії CR, якщо були аномальними перед лікуванням, крім: бласти кісткового мозку знижуються на >50 % у порівнянні з рівнем до лікування, але усе ще >5 %; клітинний вміст і морфологія не відповідають
Повна ремісія кісткового мозку†	Кістковий мозок: <5 % мієлобластів і зниження на >50% у порівнянні з рівнем до лікування† Периферична кров: якщо є відповіді HI, їх відзначають на доповнення до повної ремісії кісткового мозку†
Стабільне захворювання	Безуспішне досягнення щонайменше PR, але немає явного прогресування протягом >8 тижнів
Безуспішність	Летальний кінець під час лікування або прогресування захворювання, що характеризується погіршенням цитопеній, збільшенням процентного вмісту бластів кісткового мозку або прогресування в більш прогресуючий MDS FAB-підтипу, ніж перед лікуванням
Рецидив після CR або PR	Щонайменше 1 з наступних: повернення до процентного вмісту бластів кісткового мозку до лікування; зниження >50% від максимальних рівнів ремісія/відповідь у гранулоцитів або тромбоцитів; зниження концентрації Hgb на >1,5 г/дл або трансфузійна залежність
Цитогенетична відповідь	Повна: зникнення хромосомної аномалії без появи нових аномалій Часткова: щонайменше 50 % зниження хромосомної аномалії
Прогресування захворювання	Для пацієнтів з: менше ніж 5 % бластів: >50 % збільшення бластів до >5 % бластів; 5-10 % бластів: >50 % збільшення до >10 % бластів; 10-20 % бластів: >50 % збільшення до >20 % бластів; 20-30 % бластів: >50 % збільшення до >30 % бластів; кожне з наступних: щонайменше 50 % зменшення від максимального ремісія/відповідь у гранулоцитів або тромбоцитів; зниження Hgb на >2 г/дл; залежність від трансфузії
Вживаність	Кінцеві показники: загальний: смерть від будь-якої причини; непов'язаний з подією: невдача або смерть від будь-якої причини; PFS: прогресування захворювання або смерть від MDS; DFS: час до рецидиву; стандартизована смертність: смерть, що стосується MDS

Джерело: Cheson et al. Blood. 2006; 108(2):419-25.

Скорочення: MDS = синдроми мієлодисплазії; CR = повна ремісія; Hgb = гемоглобін; HI = гематологічне поліпшення; PR = часткова ремісія; FAB = Французький-Американський-

Британський; AML = гостра мієлоїдна лейкемія; PFS = виживаність без прогресування; DFS = виживаність без захворювання.

Зауваження: делеції критеріїв відповіді IWG не показані.

Зауваження: для перетворення гемоглобіну з г/л у г/дл, г/л ділять на 10.

5 \*Диспластичні зміни повинні враховувати нормальний інтервал диспластичних змін (модифікація).

†Модифікація критеріїв відповіді IWG (Cheson et al. J. Clin. Oncol. 2003; 21(24):4642-9).

10 ††У деяких обставинах, протокол терапії може вимагати ініціації додаткового лікування (наприклад, консолідації, підтримки) перед 4-тижневим періодом. Такі суб'єкти можуть бути включені в категорію відповіді, для якої вони придатні під час початку терапії. Минущі цитопенії під час повторних курсів хіміотерапії не повинні розглядатися як такі, що переривають тривалість відповіді, оскільки вони відновлюються до поліпшених кількостей попереднього курсу.

Таблиця 6

Запропоновані Міжнародною робочою групою  
модифіковані критерії відповіді для гематологічного поліпшення

Гематологічне поліпшення*	Критерії відповіді (відповіді повинні мати тривалість щонайменше 4 тижні)†
Еритроїдна відповідь (до лікування, <11 г/дл)	Збільшення Hgb на >1,5 г/дл Відповідне зниження одиниць трансфузій RBC на абсолютне число, що дорівнює щонайменше 4 трансфузії RBC/8 тижн. у порівнянні з числом трансфузій до лікування в попередні 8 тижн. Тільки трансфузії RBC, дані для Hgb <9 г/дл кількості до лікування при оцінці відповіді по трансфузіях RBC†
Тромбоцитарна відповідь (до лікування, <100×10 <sup>9</sup> /л)	Абсолютне збільшення >30×10 <sup>9</sup> /л, починаючи з >20×10 <sup>9</sup> /л тромбоцитів Збільшення від <20×10 <sup>9</sup> /л до >20×10 <sup>9</sup> /л і щонайменше 100%†
Нейтрофільна відповідь (до лікування, <1,0×10 <sup>9</sup> /л)	Щонайменше 100% збільшення й абсолютне збільшення >0,5×10 <sup>9</sup> /л†
Прогресування або рецидив після HI††	Щонайменше 1 з наступних: щонайменше 50% зменшення від максимальних рівнів відповіді у гранулоцитів або тромбоцитів; зниження Hgb на >1,5 г/дл; залежність від трансфузії

15 Source: Cheson et al. Blood. 2006; 108(2):419-25.

Скорочення: Hgb указує гемоглобін; RBC: червоні кров'яні клітини; HI: гематологічне поліпшення.

Зауваження: делеції критеріїв відповіді IWG не показані.

20 Зауваження: для перетворення гемоглобіну з г/л у г/дл, г/л ділять на 10.

\*Число клітин до лікування є середнім значенням щонайменше 2 вимірювань (без впливу трансфузій) розділених >1 тижнем (модифікація).

†Модифікація критеріїв відповіді IWG (Cheson et al. J. Clin. Oncol. 2003; 21(24):4642-9).

25 ††При відсутності іншого пояснення, такого як гостра інфекція, повторні курси хіміотерапії (модифікація), шлунково-кишкова кровотеча, гемоліз і т. д., рекомендовано, щоб 2 види еритроїдних і тромбоцитарних відповідей доповідалися у вигляді сумарного показника, а також з указанням індивідуальної схеми відповіді.

Таблиця 8

Цитогенетична класифікація відповідно до IPSS і нової 5-групової класифікації

Класифікація/ прогностична група	Аномалії		
	Оди́нарна	Подвійна	Складна
IPSS			
Хороша	Норма; -Y; del(5q); del(20q)	-	-
Проміжна	Інша	Будь-яка	
Погана	7*	-	>3 <sup>†</sup>
5-групова			
Дуже хороша	-Y; del(11q)	-	-
Хороша	Норма; del(5q); del(20q); del(12p)	Включаючи del(5q)	-
Проміжна	del(7q); +8; i(17q); +19; будь-яка інша	Будь-яка інша	-
Погана	-7; Inv(3)/t(3q)/del(3q)	Включаючи -7/del(7q)	3 <sup>†</sup>
Дуже погана	-	-	>3 <sup>†</sup>

Greenberg P. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [erratum appears in Blood. 1998; 91(3):1100]. Blood, 1997; 89(6):2079-2088.

5 Schanz J. et al. Coalesced multicentric analysis of 2351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in international prognostic scoring system. J. Clin. Oncol. 2011; 29(15):1963-1970.

-Указує на відсутність даних.

\*Будь-яка аномалія хромосоми 7.

10 †Число клональних аномалій.

15 Таблиця 7 ілюструє клінічну активність для 14 пацієнтів із всього 35 пацієнтів з прогресуючим гемобластозом, що характеризується присутністю мутантного алеля IDГ2, у віці між 48 і 81 роками (середній вік 68) зі ступенем Функціонального статусу ECOG 0, 1 або 2 (5 зі стабільним захворюванням, 6 із прогресуючим захворюванням, 10 пацієнтів, оцінка для яких відсутня, не включені в Таблицю 7). Число нейтрофілів збільшується в День 15 циклу 1. Число лейкоцитів і число нейтрофілів знаходяться в інтервалі норми в День 15 циклу 2 у пацієнтів з відповіддю.

Таблиця 7

## Клінічна активність

Група (доза†)	Захворювання пацієнта (цитогенетика)	Генетика пухлини <sup>3</sup>	Характеристика попередньої терапії	Відповідь <sup>4</sup> (цикл) <sup>5</sup>
1	AML	R140Q, FLT3	Рецидив 1→Рецидив 2	CR
(30 мг) <sup>1</sup>	(Норма)		Безуспішна індукція	(4)
	AML(Норма)	R172K,DNMT3A, ASXL1, FLT3	Рецидив (після алотрансплантата)→ Безуспішна реіндукція	CRp(5)
	MDS, попередня AML (Норма)	R140Q, FLT3	Відсутність попередньої терапії для MDS	CR(1)
	AML, попередня MPD (Моносомія 7)	R140Q	Безуспішна первинна індукція	PR(2)
2 (50 мг)	AML (Трисомія 8, t(17;18))	R140Q	Рецидив→Безуспішна реіндукція	CR*(3)
	AML (Трисомія 8)	R140Q	Рецидив 1	CR(2)
	AML (Норма)	R172K	Безуспішна первинна індукція	PR(2)
	AML (Норма)	R140Q, NPM1	Рецидив 1	Cri(2)
	AML (t(1;13))	R140Q	Безуспішна первинна індукція→ Рецидив (після алотрансплантата)	CR**(1)
3 (75 мг) <sup>1</sup>	CMML (Норма)	R140Q	Рецидив 1→Рецидив 2	PR(2)
4 (100 мг) <sup>1</sup>	AML, що передуює MDS/CMML (Норма)	R140Q, NPM1, FLT3	Безуспішна первинна індукція→Безуспішна реіндукція	CR(1)
5 (100 мг) <sup>1</sup>	MDS (Трисомія 11)	R172K,DNMT3A, ASXL1	Рефрактерний 1	CRp(2)
	MDS (Норма)	R140Q (Норма)	Рефрактерний 1	PR(2)
6 (150 мг) <sup>2</sup>	MDS (Норма)	R140Q	Відсутність попередньої терапії для MDS	PR(1)

†Сполуку 1 забезпечують у вигляді дозувань по 30, 50, 75, 100 або 150 мг еквівалента вільної основи (наприклад, у Групі Рівня 1, 36 мг сполуки 1 є еквівалентними 30 мг вільної основи сполуки 3).

\*Бласти кісткового мозку 7% у День 1 Циклу 5. Дозу збільшують до 75 мг (еквівалент вільної основи) у вигляді єдиного засобу, дозованого перорально два рази на добу (приблизно кожні 12 годин).

\*\*11% збільшення бластів кісткового мозку в День 1 Циклу 3. Дозу збільшують до 75 мг (еквівалент вільної основи) у вигляді єдиного засобу, дозованого перорально два рази на добу (приблизно кожні 12 годин).

<sup>1</sup>Сполуку 1 вводять у вигляді єдиного засобу, дозованого перорально два рази на добу (приблизно кожні 12 годин) у Дні 1-28 28-денного циклу.

<sup>2</sup>Сполуку 1 вводять у вигляді єдиного засобу, дозованого перорально один раз на добу в Дні 1-28 28-денного циклу.

<sup>3</sup>Генетика пухлини основана на місцевій оцінці. Мутація R140Q у IDГ2, мутація R172K у IDГ2, FLT3-ITD: внутрішня тандемна дуплікація (ITD) Fms-спорідненої тирозинкінази 3 (FLT3), CEPBA: білок альфа, що зв'язує CCAAT/енхансер, NPM1: нуклеофосмін (нуклеоларний фосфопротеїн

B23), DNMT3A: ДНК (цитозин-5)-метилтрансферази 3 альфа, ASXL1: додаткові статеві гребені подібно 1.

<sup>4</sup>Критерії відповіді, оцінені, як визначено в Таблицях 5 і 6. CR: повна ремісія, CRp: повна ремісія, неповне відновлення кількості тромбоцитів, CRi: повна ремісія, неповне гематологічне відновлення, PR: часткова ремісія, PD: прогресування захворювання, NE: оцінка відсутня.

<sup>5</sup>П'ять пацієнтів з повною ремісією мають тривалість більш 2,5 місяця, з інтервалом від одного до чотирьох місяців.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз є насамперед описовим по природі, оскільки метою дослідження є визначити МПД сполуки 1. Табличні дані одержують для відповідного розміщення демографічних, вихідних параметрів, параметрів безпеки, ФК, ФД і клінічної активності і представляють за рівнем дози й у загальному вигляді. Категоріальні змінні узагальнюють по частоті розподілів (число і процентні частки суб'єктів), а безупинні змінні узагальнюють за допомогою описової статистики (середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімум і максимум).

Небажані явища узагальнюють відповідно до системи Медичного словника термінології регулятивної діяльності (MedDRA) по класу органа і переважному терміну. Окремі табличні дані одержують для всіх небажаних явищ, що виникли в ході лікування (TEAE), небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (тих, розглянутих Дослідником, які щонайменше можливо стосуються лікарського засобу), SAE, припинень унаслідок AE і AE тяжкості щонайменше Ступеня 3. Список по суб'єктах надають для смертних випадків, SAE, ДЛТ і AE, що приводять до припинення лікування.

Описову статистику надають для даних клінічної лабораторії, інтервалу ЕКГ, LVEF і основних фізіологічних показників, представлених як фактичні значення, так і зміни від вихідного рівня відносно кожної оцінки в період дослідження, і до останньої оцінки в період дослідження. Аналіз зсувів проводять для лабораторних параметрів і ECOG PS.

Описову статистику (тобто число суб'єктів, середнє значення, стандартне відхилення, середнє геометричне і коефіцієнт мінливості, медіана, мінімум і максимум) використовують для узагальнення ФК-параметрів для кожної дозової групи і, де потрібно, для повної популяції. Такі параметри включають (але не обмежуються перерахунком)  $C_{max}$ , час до досягнення максимальної концентрації ( $T_{max}$ ), AUC, період напіввиведення і фракцію лікарського засобу, що виділяється в незміненому вигляді в сечі. Взаємозв'язки між дозою і як  $C_{max}$ , так і AUC досліджують графічно на предмет пропорційності дозі.

Відповідну реакцію на лікування по оцінці Дослідників медичної установи з використанням модифікованої IWG представляють у табличному вигляді. Двосторонні 90% довірчі інтервали по ступенях відповіді розраховують для кожного дозового рівня й загалом. Дані узагальнюють по типу злочасного новоутворення для суб'єктів у групі фази збільшення.

Приклад 6

Таблетки з дозуванням по 5 і 10 мг (еквівалента вільної основи) можуть бути одержані з використанням процесу сухого змішування, описаного в Таблиці А.

Таблиця А

Компонент	Масовий склад	5 мг таблетка* Кількість на таблетку (мг)	10 мг таблетка* Кількість на таблетку (мг)
Сполука 1	6%	6,0	12,0
Мікрокристалічна целюлоза	80%	80,0	160,0
Гідроксипропілцелюлоза	2%	2,0	4,0
Натрію крохмалю гліколят	8%	8,0	16,0
Лаурилсульфат натрію	1%	1,0	2,0
Гіпромелози ацетат сукцинат (гідроксипропілметилцелюлози ацетат сукцинат)	1%	1,0	2,0
Колоїдний діоксид кремнію	1%	1,0	2,0
Стеарат магнію	1%	1,0	2,0
УСЬОГО	100%	100,0	200,0

\*Еквівалент вільної основи.

Таблетки з дозуванням по 50 і 200 мг (еквівалента вільної основи) можуть бути одержані з

використанням процесу сухого змішування, описаного в Таблиці В.

Таблиця В

Компонент		Масовий склад	50 мг таблетка* Кількість на таблетку (мг)	200 мг таблетка* Кількість на таблетку (мг)
Внутрішньогранулярні	Сполука 1	40%	60,0	240,0
	Мікрокристалічна целюлоза	35%	52,5	210,0
	Гідроксипропілцелюлоза	2%	3,0	12,0
	Натрію крохмалю гліколят	6%	9,0	36,0
	Лаурилсульфат натрію	1%	1,5	6,0
	Гіпромелози ацетат сукцинат	1%	1,5	6,0
	Колоїдний діоксид кремнію	1,50%	2,25	9,0
	Стеарат магнію	0,75%	1,125	4,5
Позагранулярні	Мікрокристалічна целюлоза	9,50%	14,25	57,0
	Натрію крохмалю гліколят	2%	3,0	12,0
	Колоїдний діоксид кремнію	0,50%	0,75	3,0
	Стеарат магнію	0,75%	1,125	4,5
УСЬОГО		100%	150,0	600,0

\*Еквівалент вільної основи.

5

Таблетки з дозуванням по 25, 50, 100 і 150 мг (еквівалента вільної основи) можуть бути одержані з використанням загальної суміші сухого гранулювання, як описано в Таблиці С.

Таблиця С

Компонент	Масовий склад	100 мг таблетка* Кількість на таблетку (мг)	150 мг таблетка* Кількість на таблетку (мг)
Сполука 1	30 %	120,0	180,0
Мікрокристалічна целюлоза	45 %	180,0	270,0
Гідроксипропілцелюлоза	2 %	8,0	12,0
Натрію крохмалю гліколят	6 %	24,0	36,0
Лаурилсульфат натрію	1 %	4,0	6,0
Гіпромелози ацетат сукцинат	1 %	4,0	6,0
Колоїдний діоксид кремнію	1,5 %	6,0	9,0
Стеарат магнію	0,75 %	3,0	4,5
Мікрокристалічна целюлоза	9,50 %	38,0	57,0
Натрію крохмалю гліколят	2 %	8,0	12,0
Колоїдний діоксид кремнію	0,50 %	2,0	3,0
Стеарат магнію	0,75 %	3,0	4,5
УСЬОГО	100 %	400,0	600,0

10

\*Еквівалент вільної основи.

У той час, як наведений вище винахід був описаний з деякими подробицями з метою ясності і розуміння, ці конкретні варіанти здійснення варто розглядати як ілюстративні і необмежувальні. Кваліфікований фахівець у даній галузі при читанні даного розкриття зрозуміє, що різні зміни форми і деталей можуть бути виконані без відхилення від суттєвого обсягу

15



винаходу, що буде визначатися прикладеною формулою винаходу більшою мірою, ніж конкретними варіантами здійснення.

Патентна і наукова література, на яку наводяться посилання в даному документі, установлює рівень знань, що є доступним для фахівців у даній галузі. Якщо не визначено інакше, усі технічні і наукові терміни, застосовувані в даному документі, мають таке ж значення, що і загальноприйняте значення для рядових фахівців в галузі, до якої належить даний винахід. Видані патенти, заявки і посилання, цитовані в даному документі, включають у даний документ за допомогою посилання такою ж мірою, як якби кожне джерело було конкретно й індивідуально зазначене для включення за допомогою посилання. У випадку невідповідностей, дане розкриття, включаючи визначення, буде вважатися переважним.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Ізольована кристалічна форма сполуки 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-6-[(2-трифторметил)піридин-4-іл]аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]пропан-2-олу метансульфонату, де ізольована кристалічна форма являє собою Форму 3, що характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка має піки при кутах  $2\theta$ , що дорівнюють 7,5, 9,3, 14,5, 18,8, 21,3 і  $24,8 \pm 0,2^\circ$ .

2. Ізольована кристалічна форма за п. 1, яка характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, аналогічною по суті Фіг. 5.

3. Застосування кристалічної форми за п. 1 або 2 для виготовлення лікарського засобу для лікування прогресуючого гематологічного злоякісного захворювання, вибраного з гострої мієлогенної лейкемії (AML), синдрому мієлодисплазії (MDS), хронічного мієломоноцитарного лейкозу (CMML), мієлоїдної саркоми, множинної мієломи і лімфоми, кожне з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDГ2.

4. Застосування за п. 3, де прогресуючий гемобластоз являє собою гостру мієлогенну лейкемію (AML).

5. Застосування за п. 3 або 4, де лікарський засіб вводять для доставки кристалічної форми в дозі від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг, що еквівалентна дозі вільної основи, один раз на добу або два рази на добу.

6. Застосування за п. 5, де доза становить приблизно 75 мг, один раз на добу або два рази на добу.

7. Застосування за п. 5, де доза становить приблизно 100 мг, один раз на добу або два рази на добу.

8. Застосування за п. 5, де доза становить приблизно 150 мг, один раз на добу або два рази на добу.

9. Застосування за п. 5, де доза становить приблизно 200 мг, один раз на добу або два рази на добу.

10. Застосування за п. 5, де дозована лікарська форма являє собою пероральну лікарську форму.

11. Застосування за п. 5, де пероральна лікарська форма являє собою таблетку.

12. Застосування за п. 5, де дозу вводять один раз на добу.

13. Застосування за п. 5, де дозу вводять два рази на добу.

14. Застосування за п. 3, де прогресуючий гемобластоз являє собою синдром мієлодисплазії (MDS).

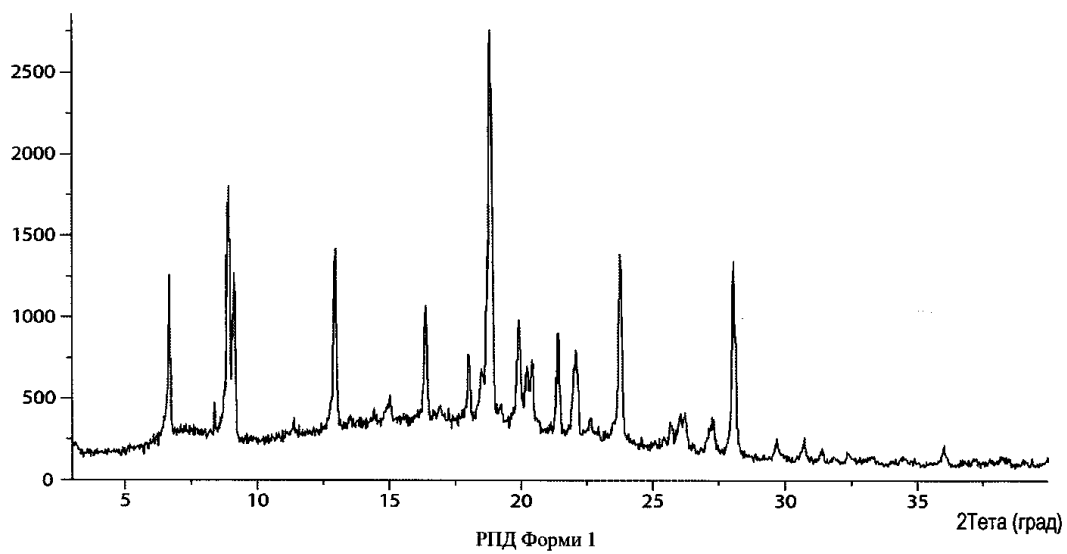
15. Застосування за п. 3, де прогресуючий гемобластоз являє собою хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML).

16. Застосування за п. 3, де прогресуючий гемобластоз являє собою лімфому.

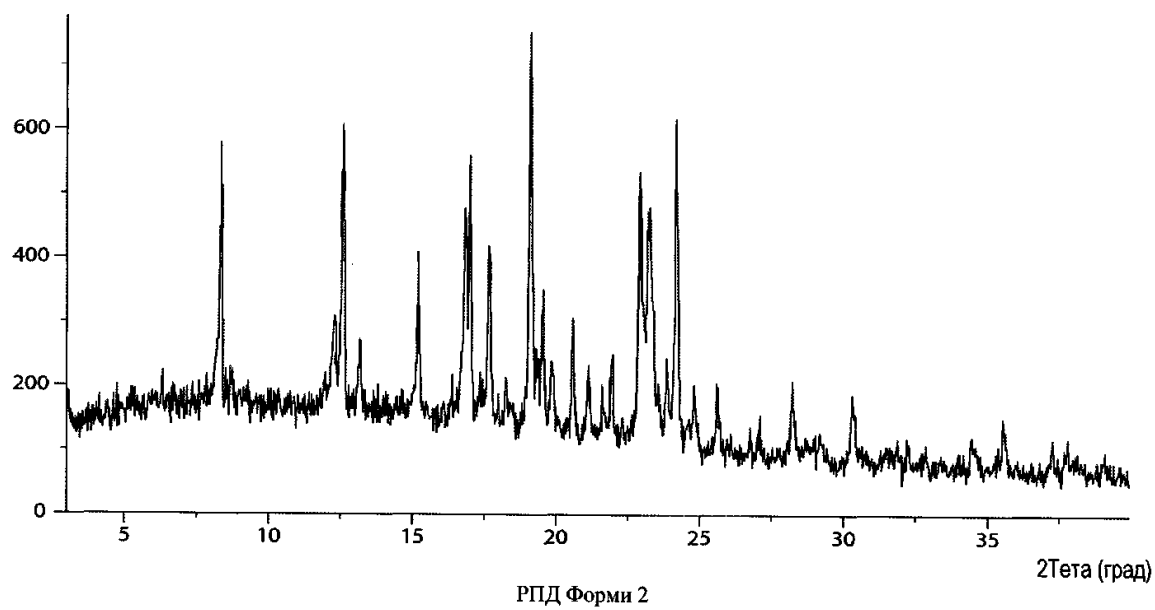
17. Застосування за будь-яким з пп. 3 або 4, де прогресуюче гематологічне злоякісне захворювання являє собою рецидивуючу або первинну рефрактерну гостру мієлогенну лейкемію.

18. Застосування за будь-яким з пп. 3, 4 або 17, де лікарський засіб вводять як терапію першої лінії, другої лінії, третьої лінії або четвертої лінії для лікування гострої мієлогенної лейкемії.

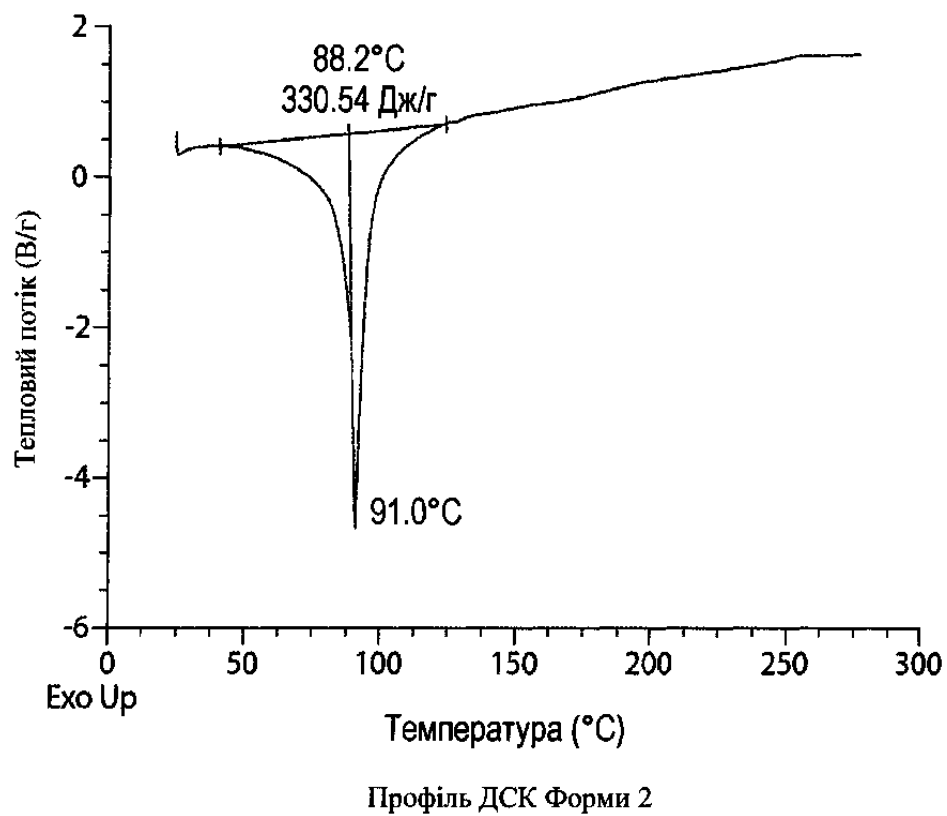
19. Фармацевтична композиція, яка включає кристалічну форму за п. 1 або 2 і фармацевтично прийнятний носій.



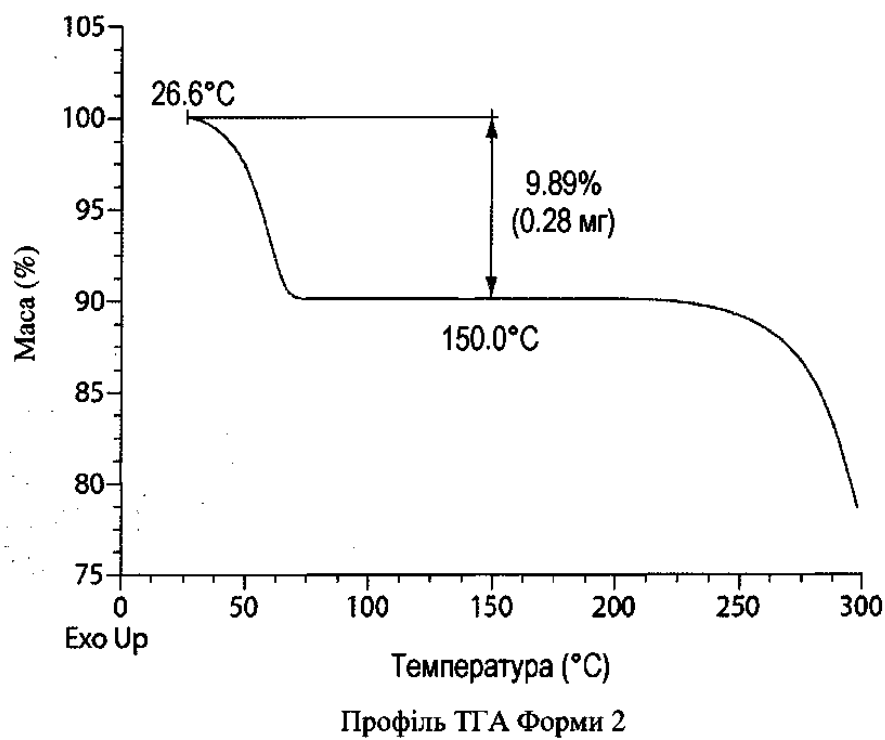
Фіг. 1



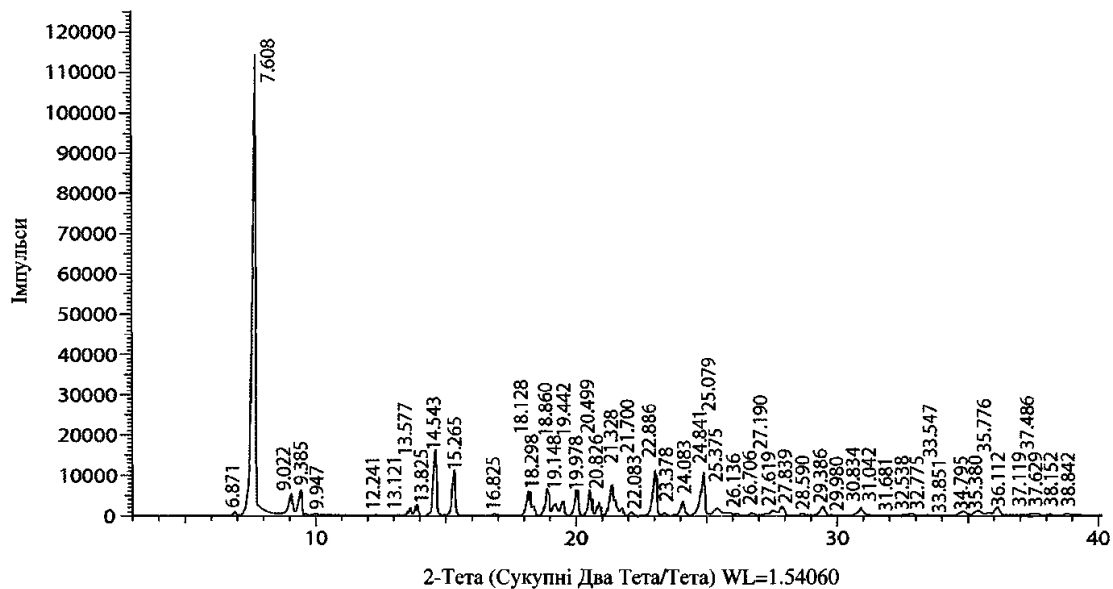
Фіг. 2



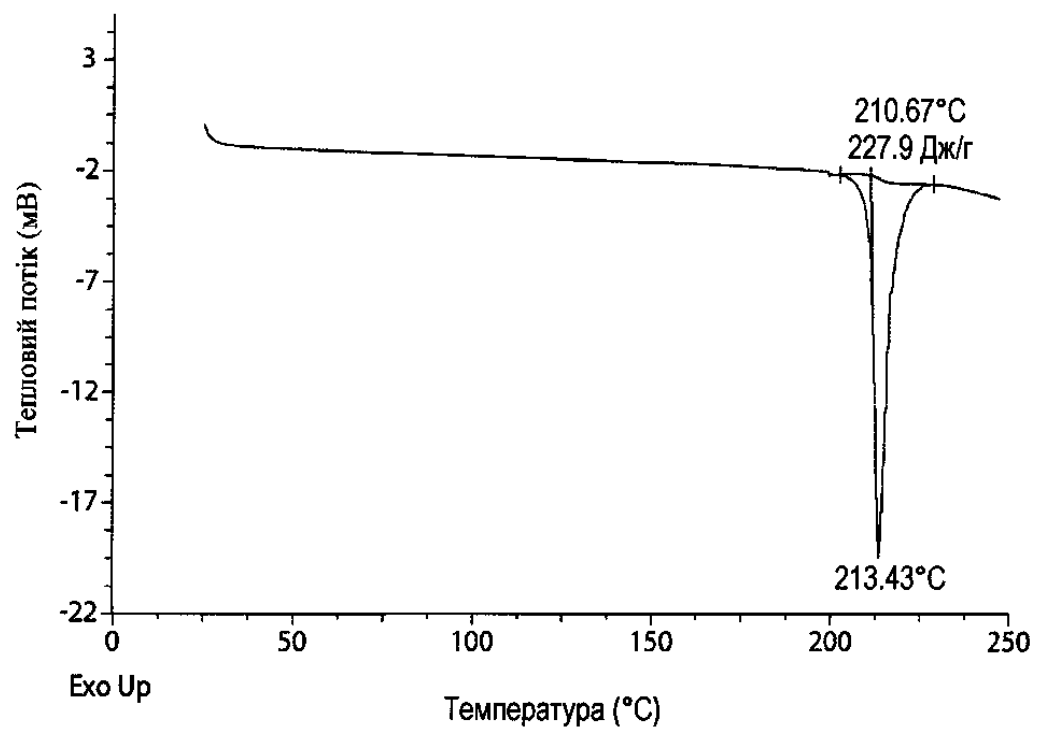
Фіг. 3



Фіг. 4

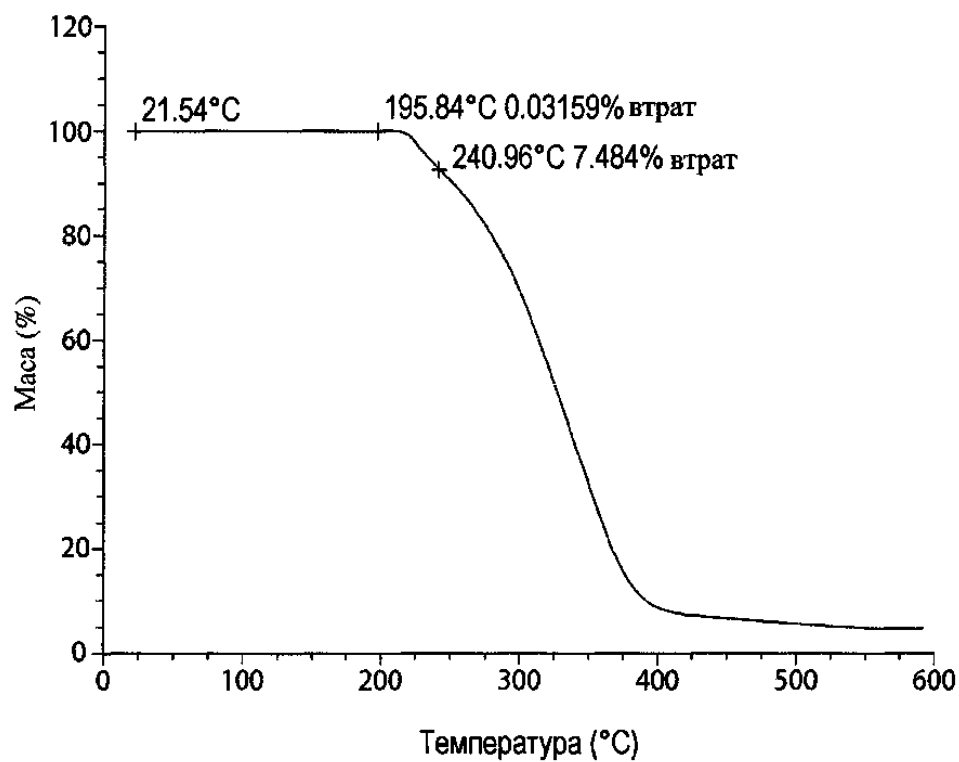


Фіг. 5



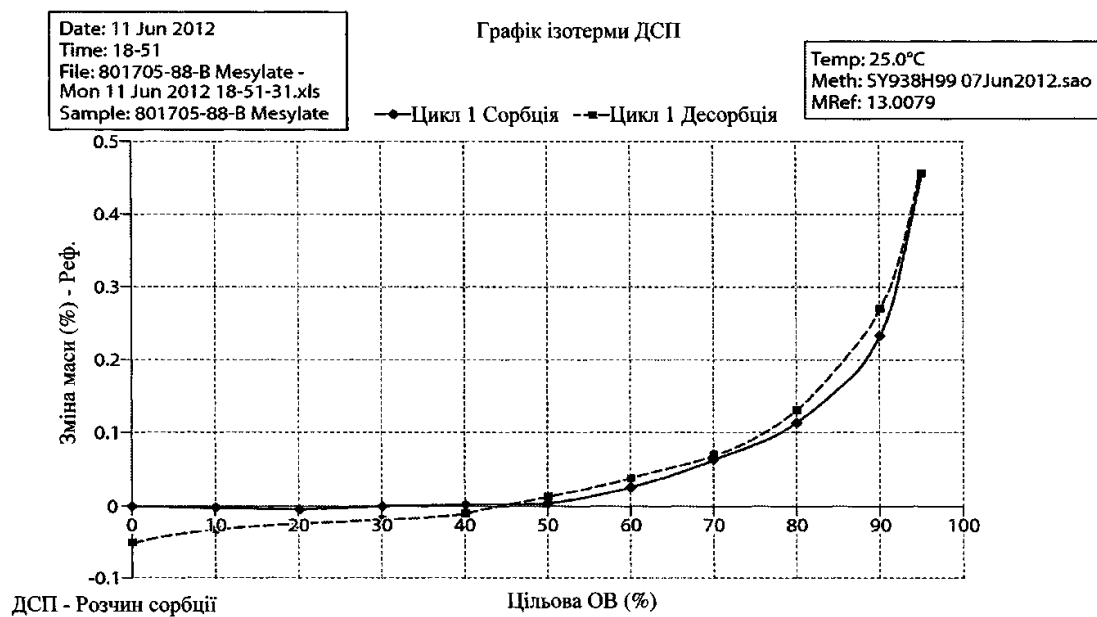
Профіль ДСК Форми 3

Фіг. 6



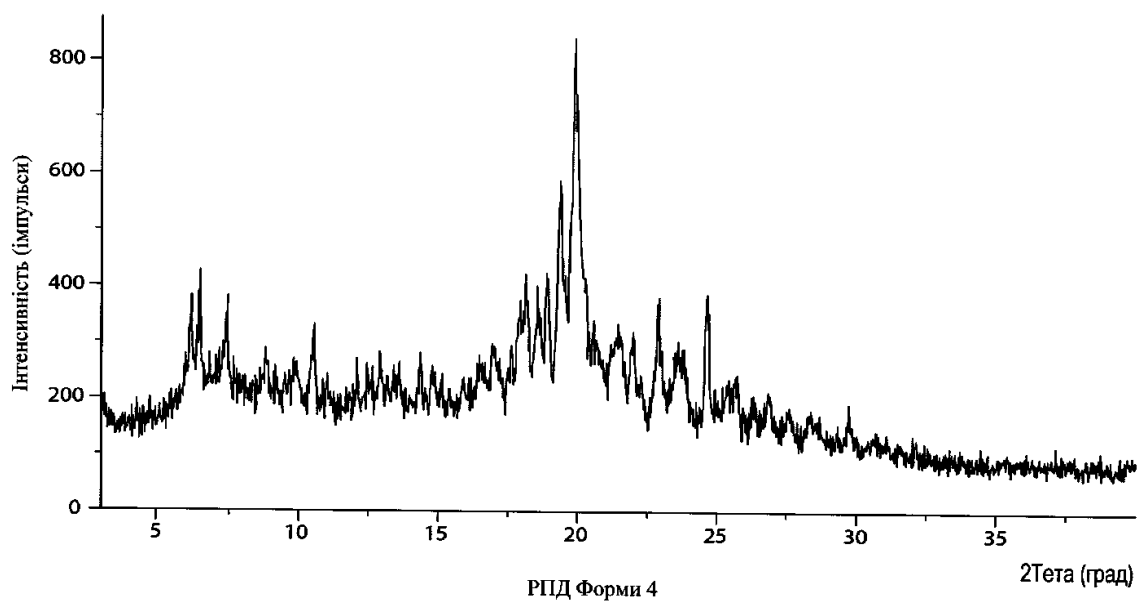
Профіль ТГА Форми 3

Фіг. 7

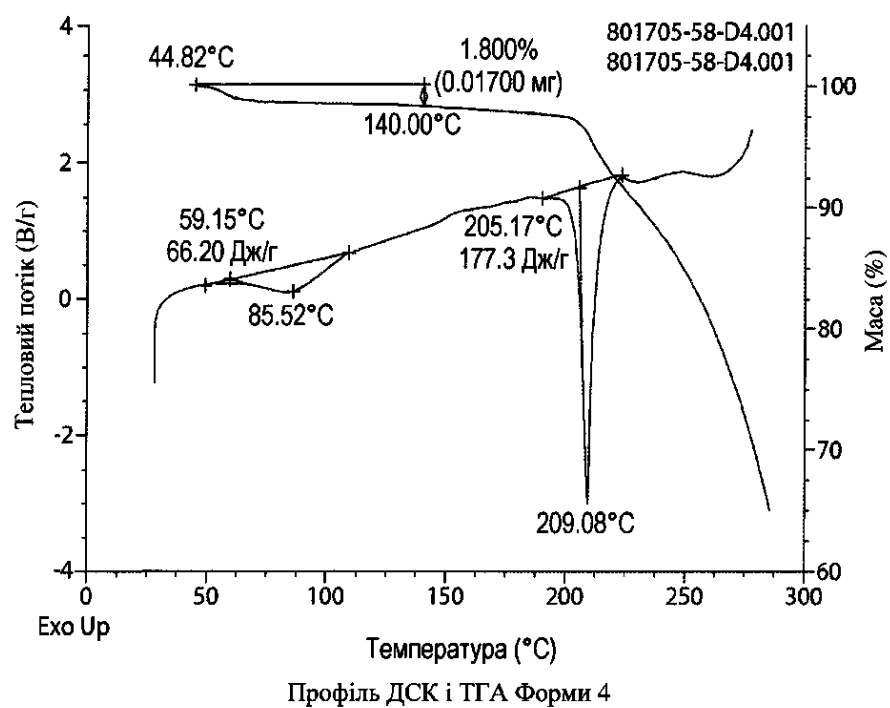


Профіль ДВС Форми 3

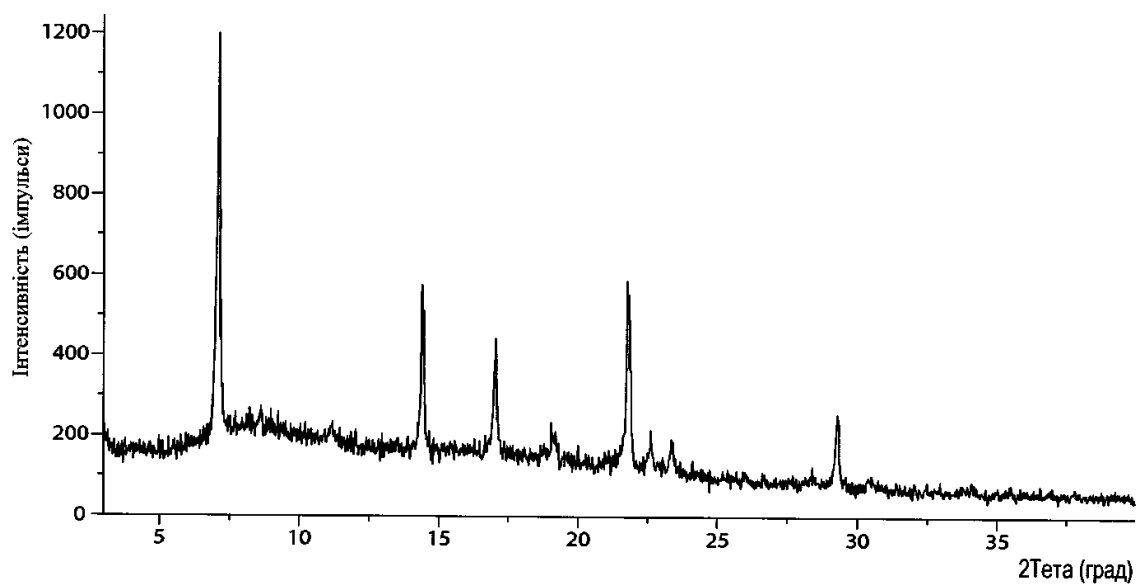
Фіг. 8



Фіг. 9

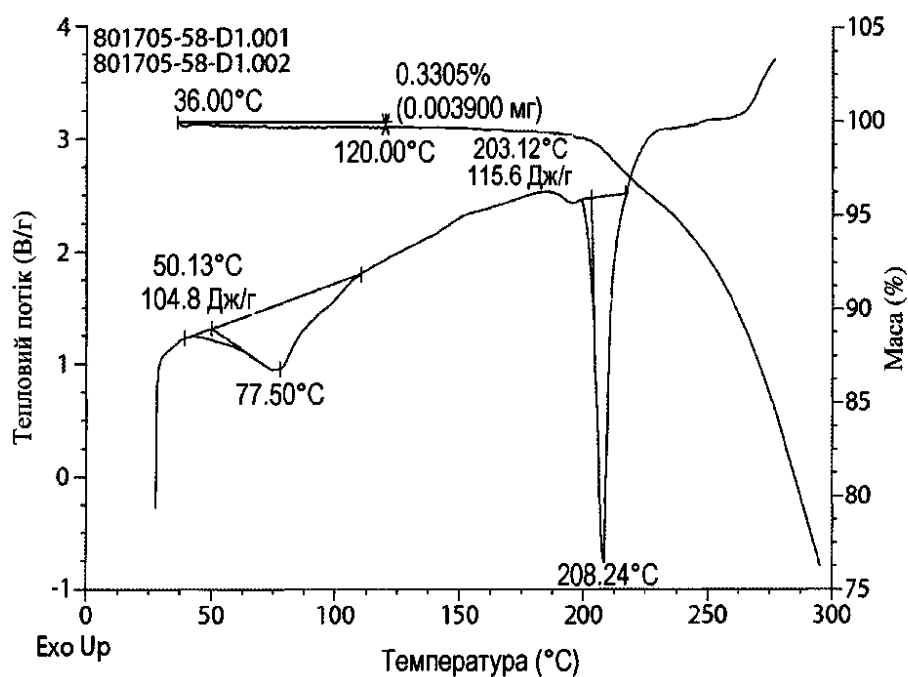


Фіг. 10



РПД Форми 5

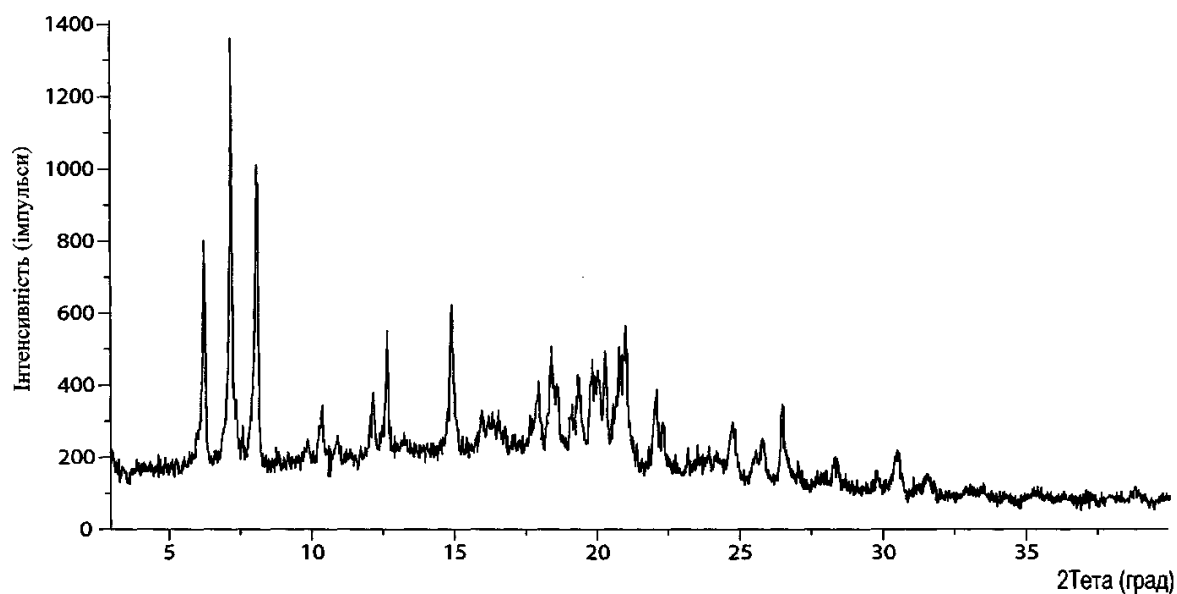
Фіг. 11



Профіль ДСК і ТГА Форми 5

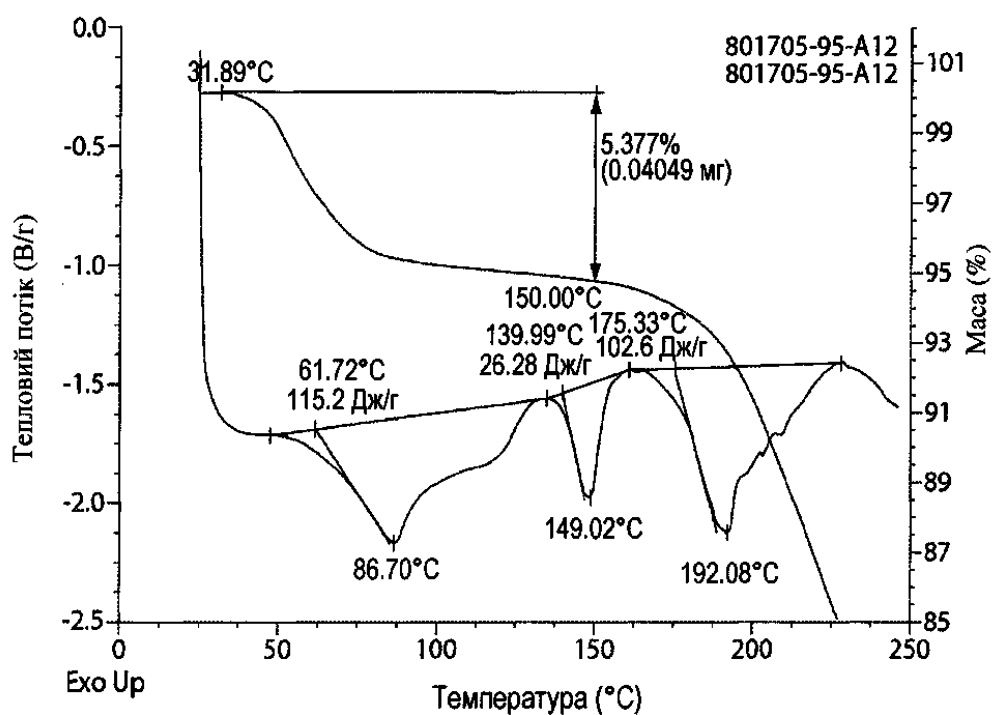
Фіг. 12





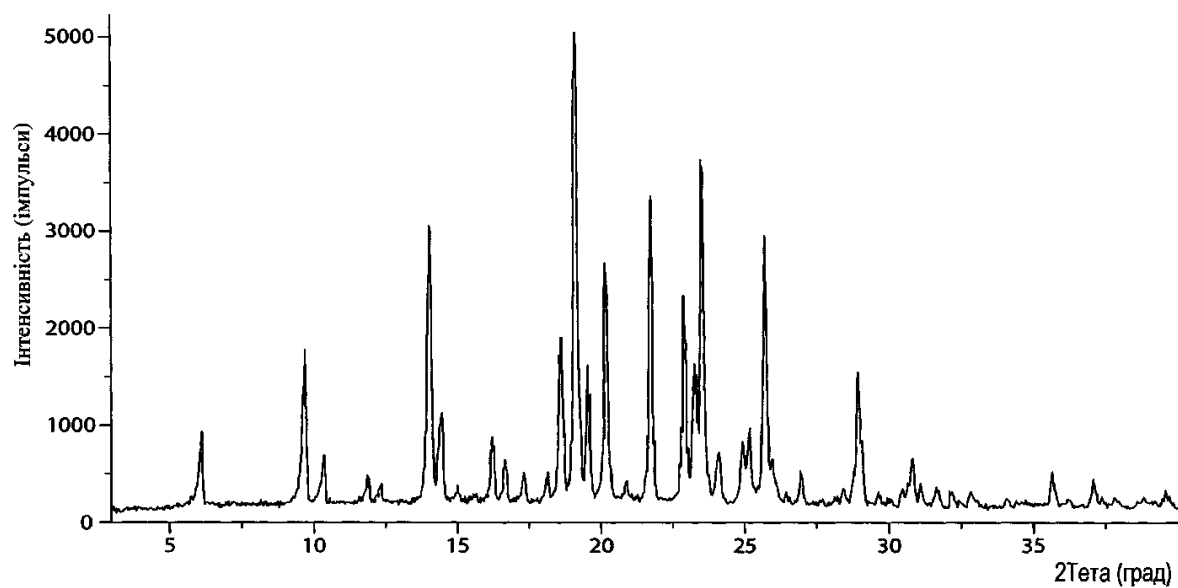
РПД Форми 6

Fig. 13



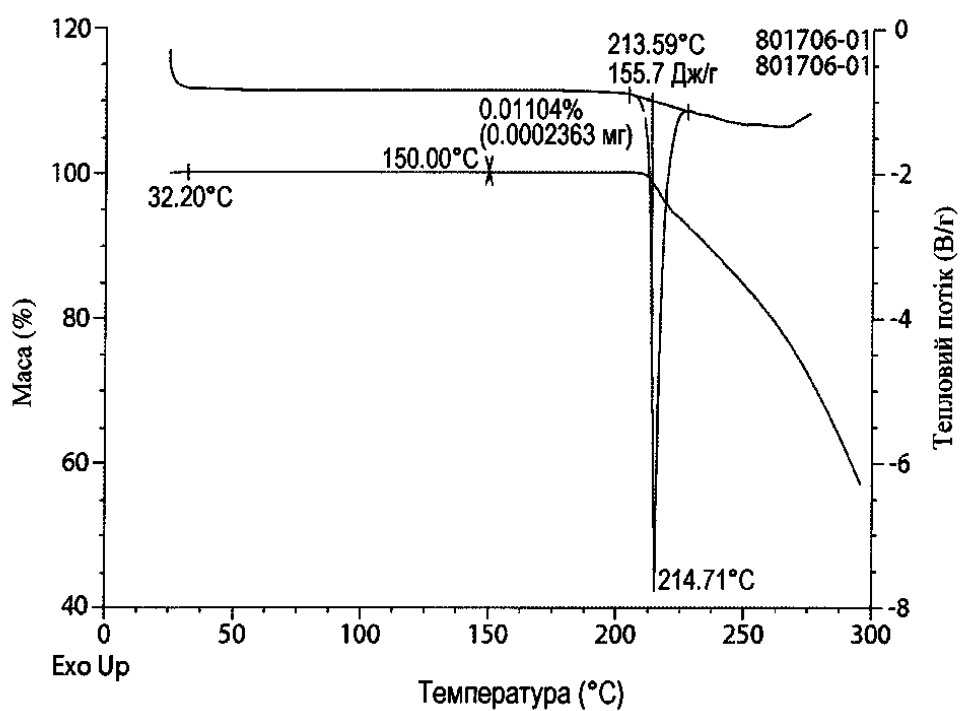
Профіль ДСК і ТГА Форми 6

Fig. 14



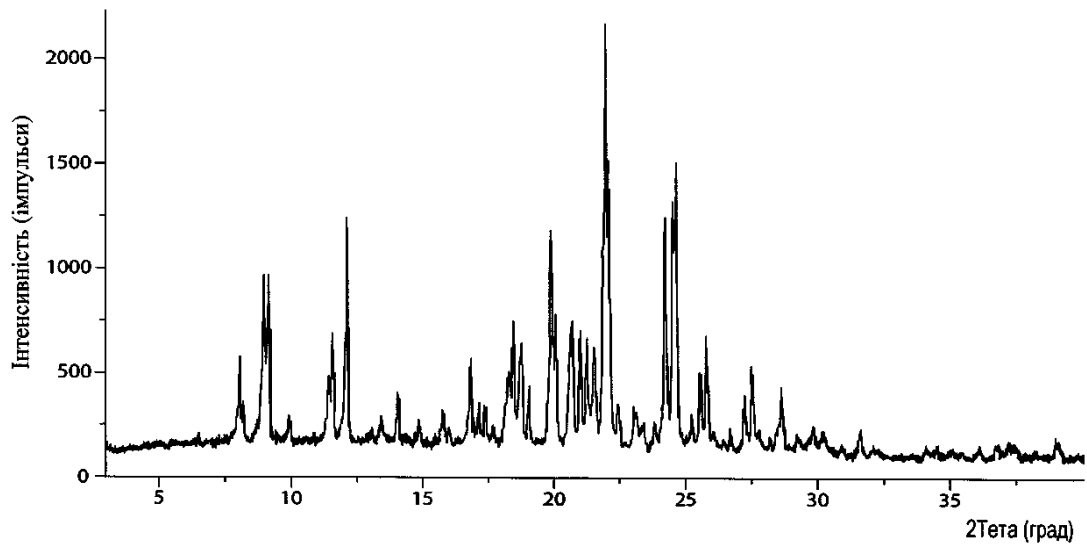
РПД Форми 7

Фіг. 15



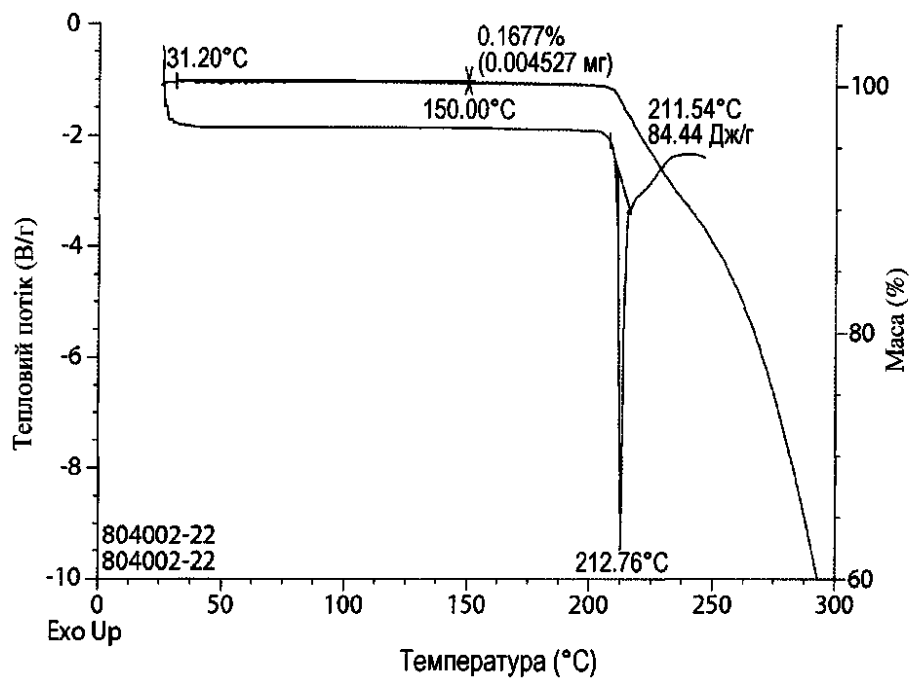
Профіль ДСК і ТГА Форми 7

Фіг. 16



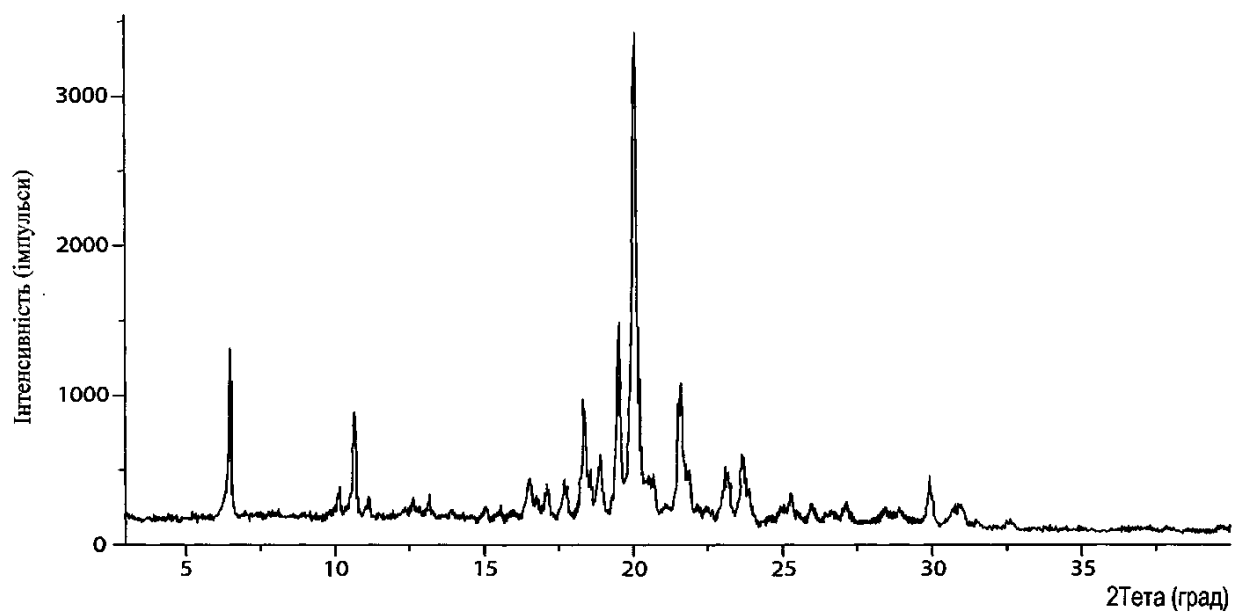
РПД Форми 8

Фіг. 17



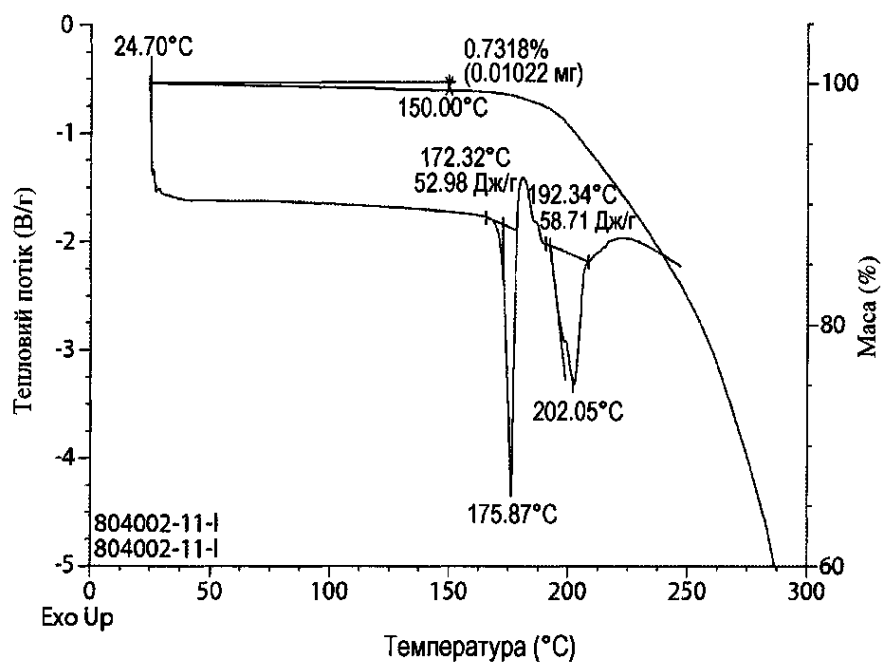
Профіль ДСК і ТГА Форми 8

Фіг. 18



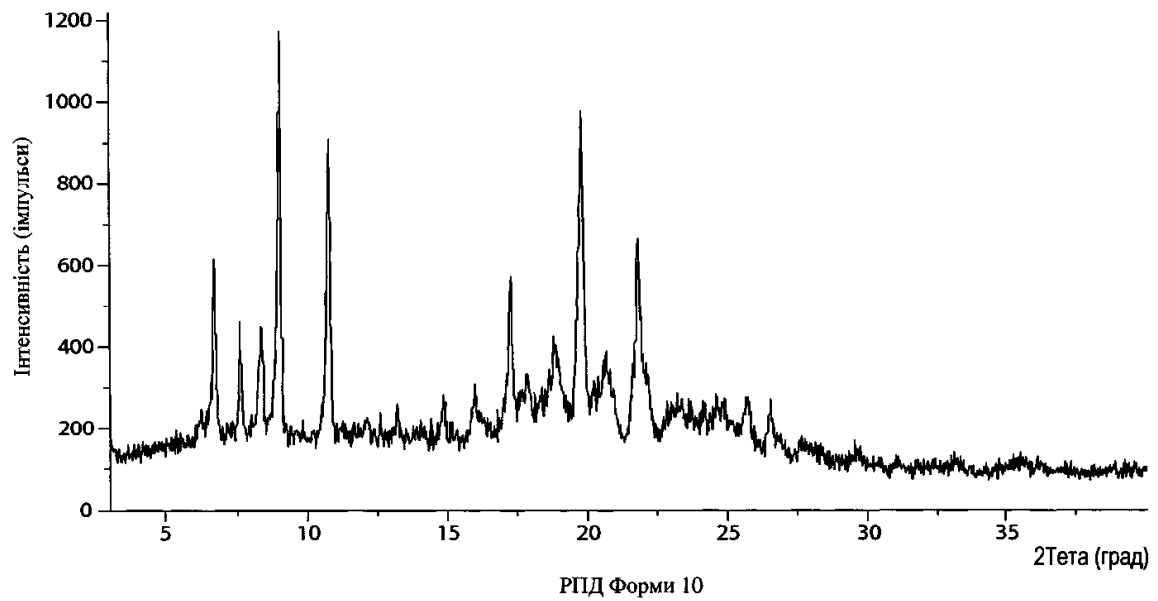
РГД Форми 9

Фіг. 19

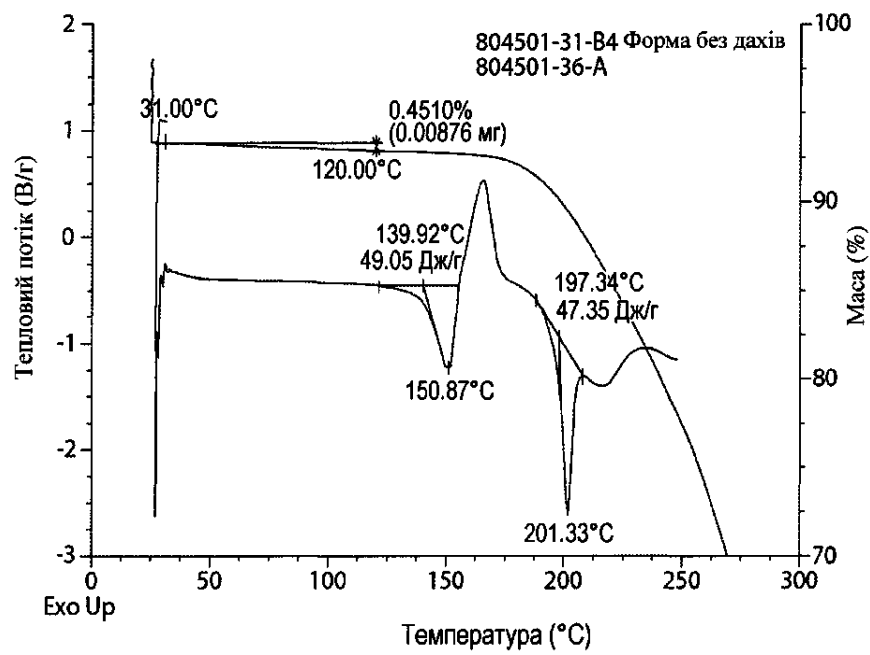


Профіль ДСК і ТГА Форми 9

Фіг. 20

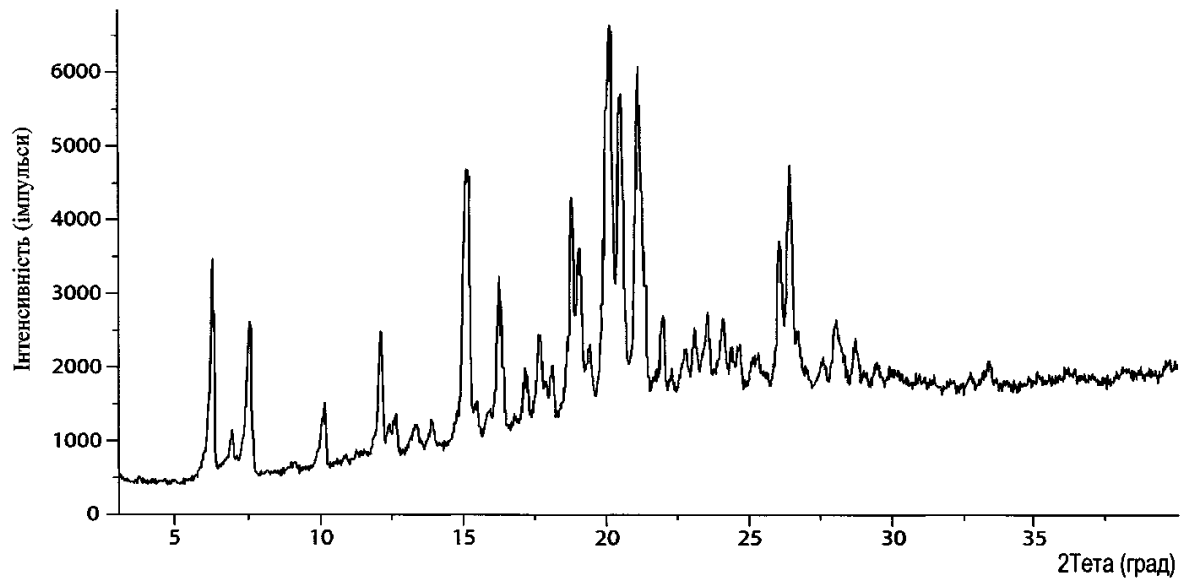


Фіг. 21



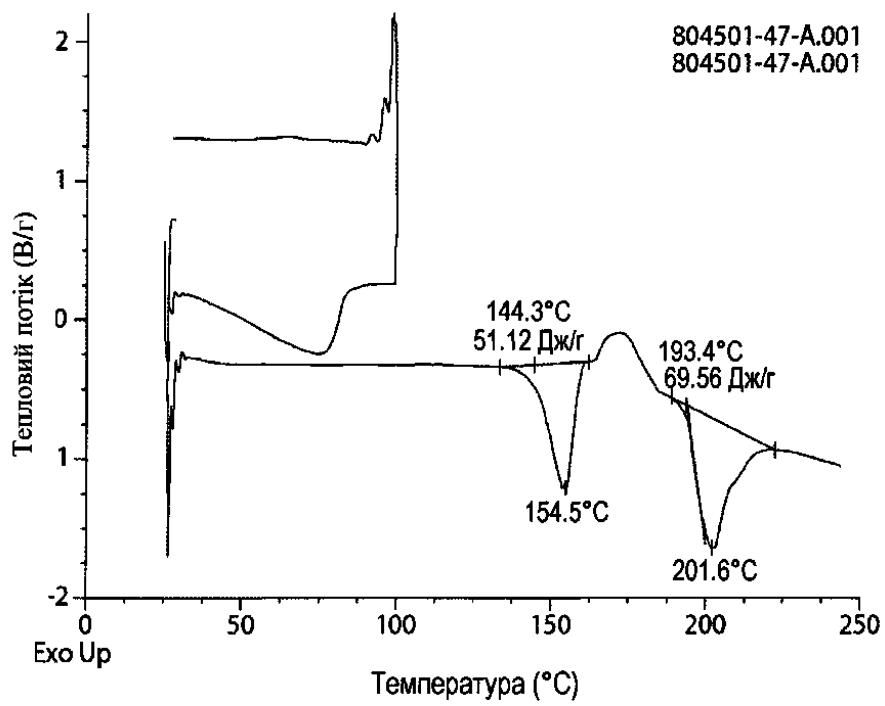
Профіль ДСК і ТГА Форми 10

Фіг. 22



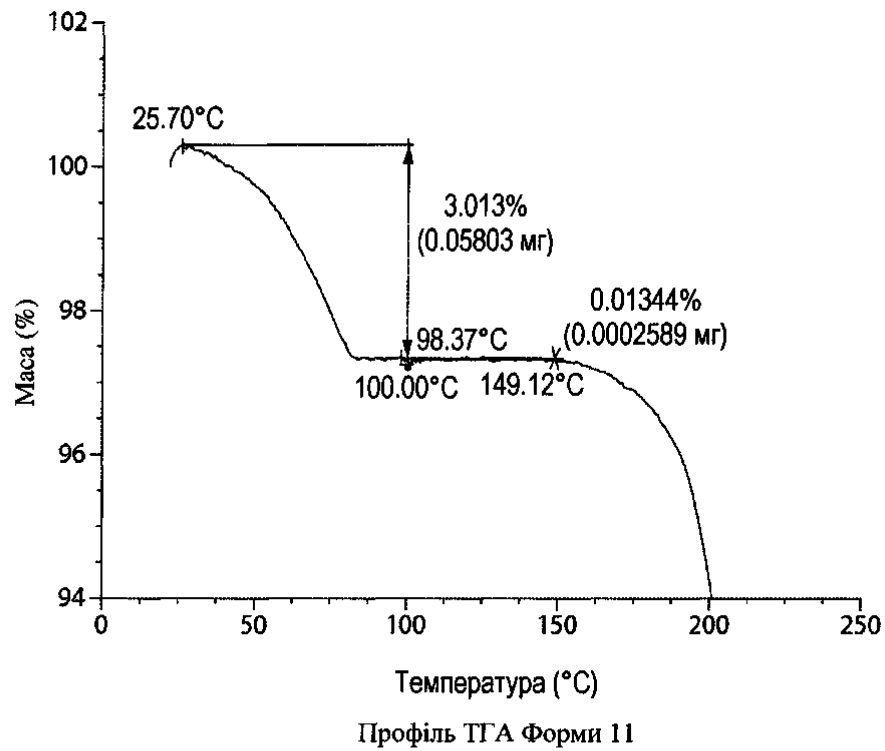
РПД Форми 11

Фіг. 23

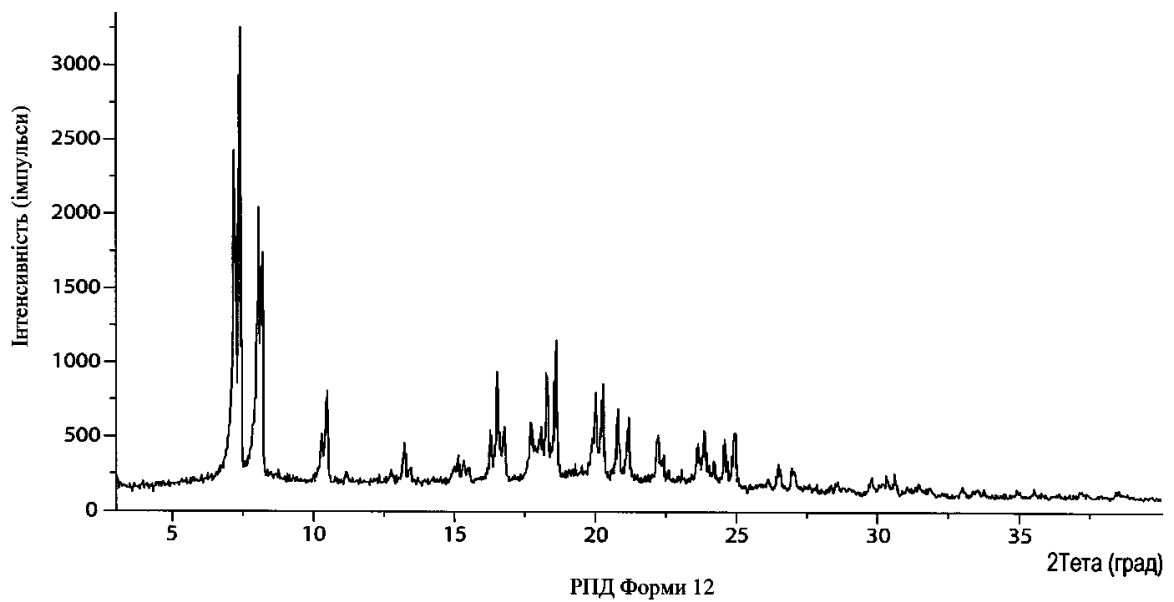


Профіль ДСК і ТГА Форми 11

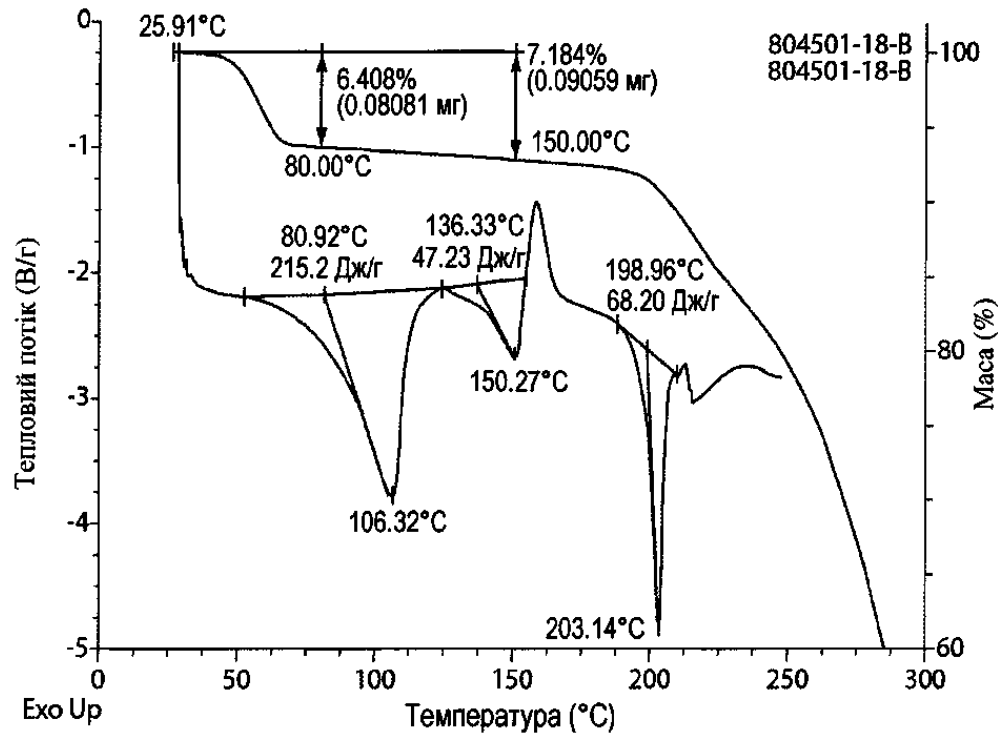
Фіг. 24



Фіг. 25

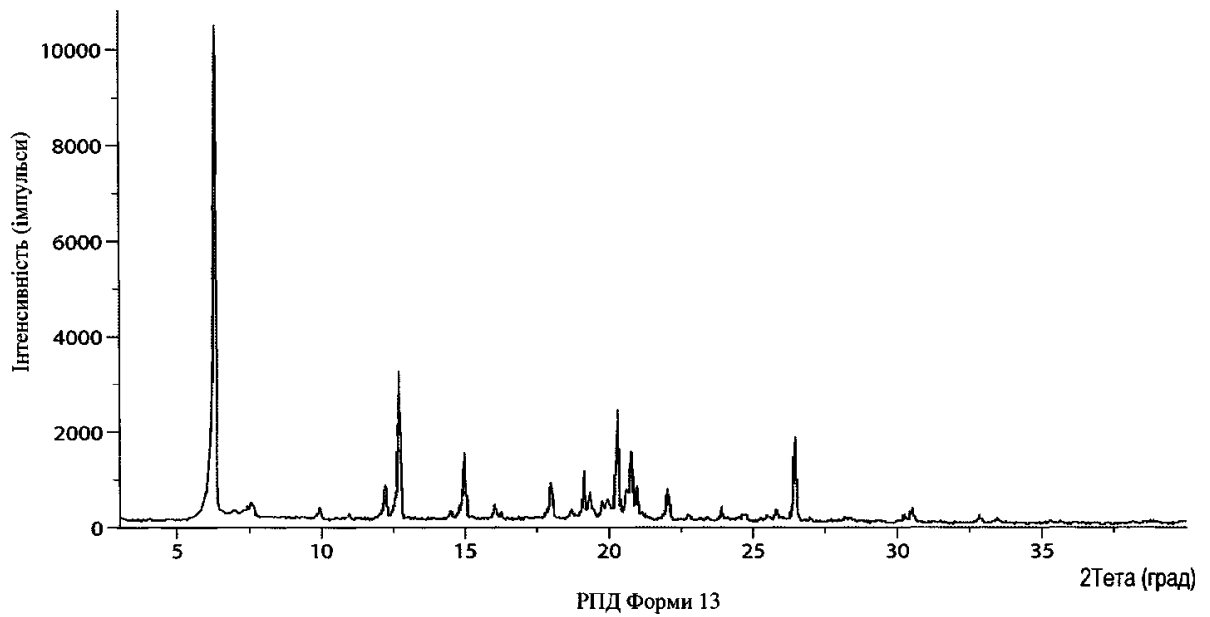


Фіг. 26



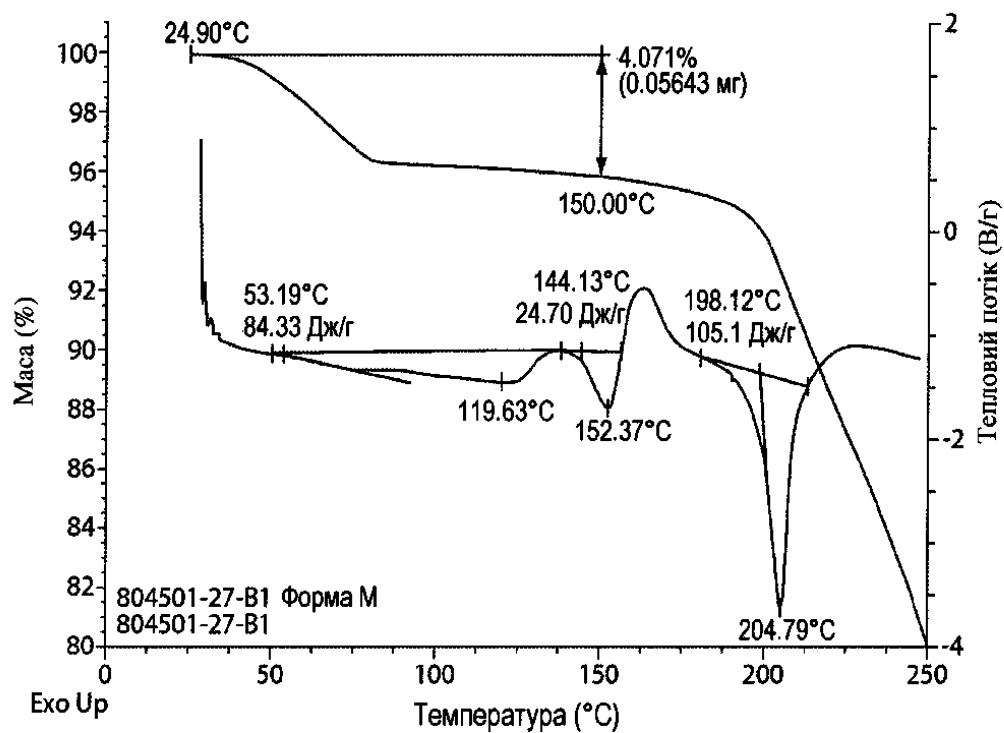
Профіль ДСК і ТГА Форми 12

Фіг. 27



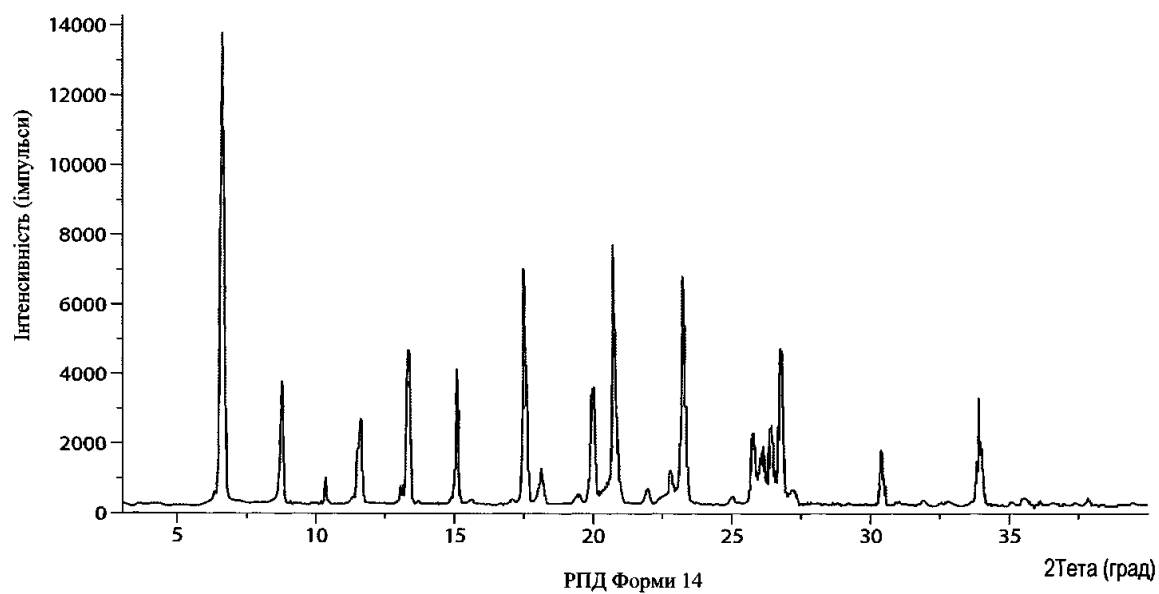
Фіг. 28



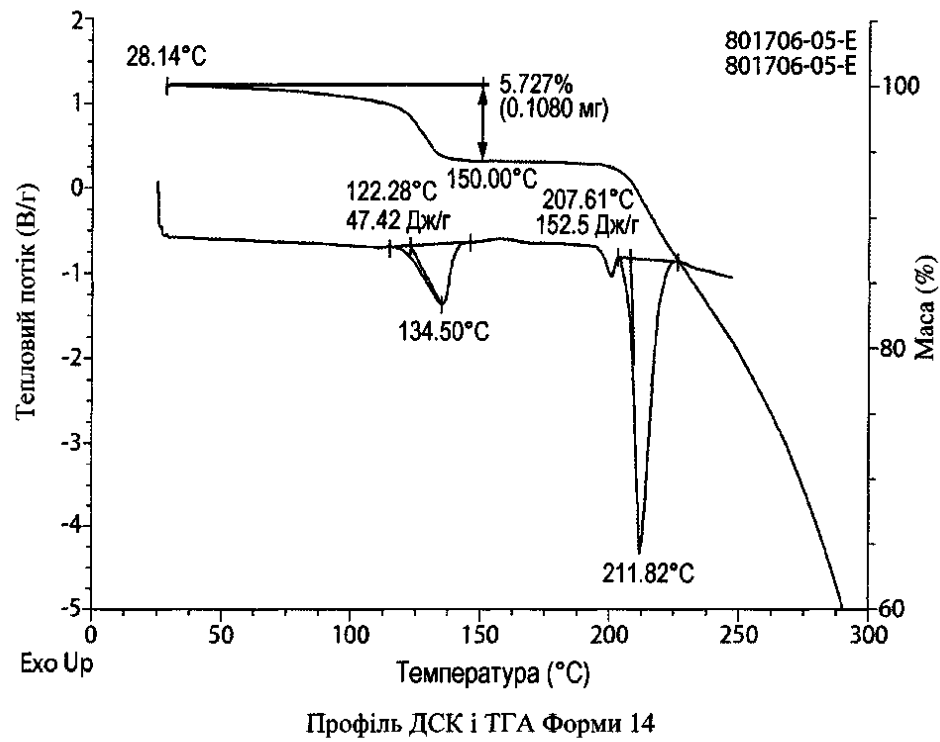


Профіль ДСК і ТГА Форми 13

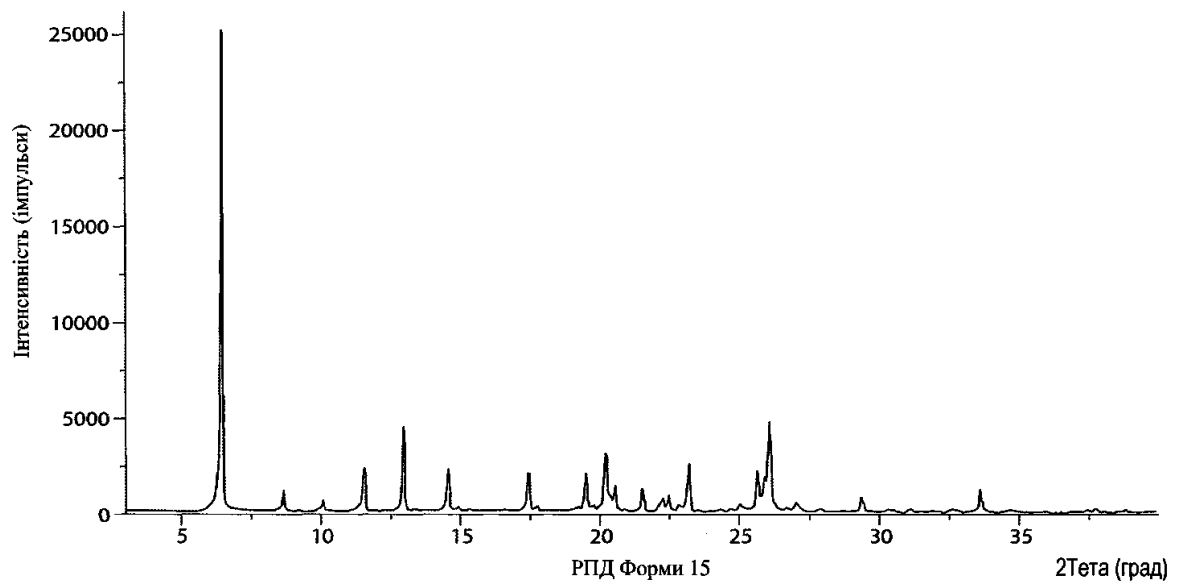
Фіг. 29



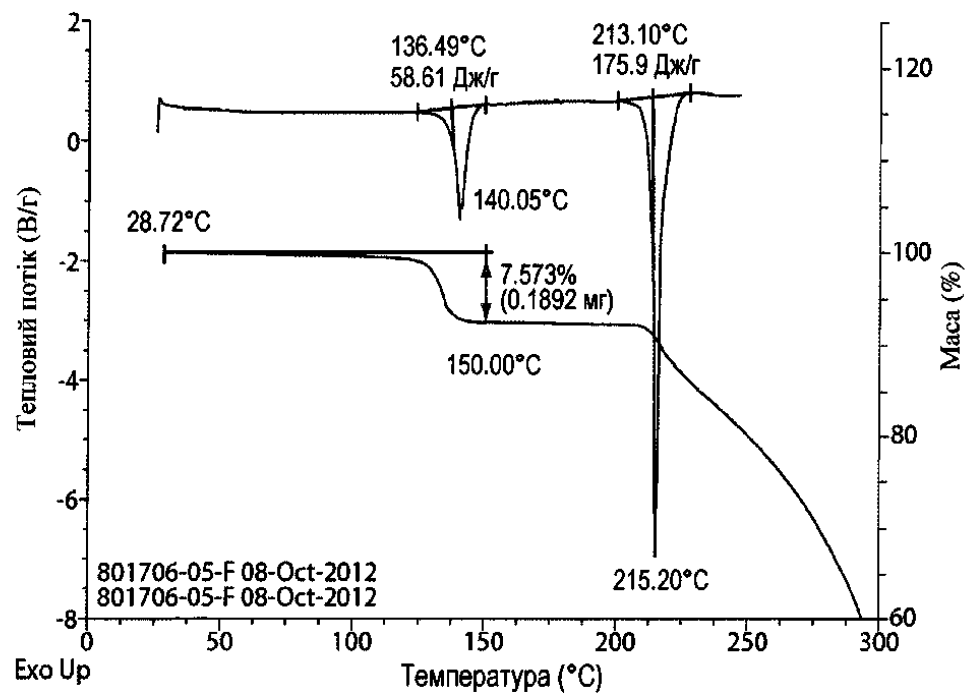
Фіг. 30



Фіг. 31

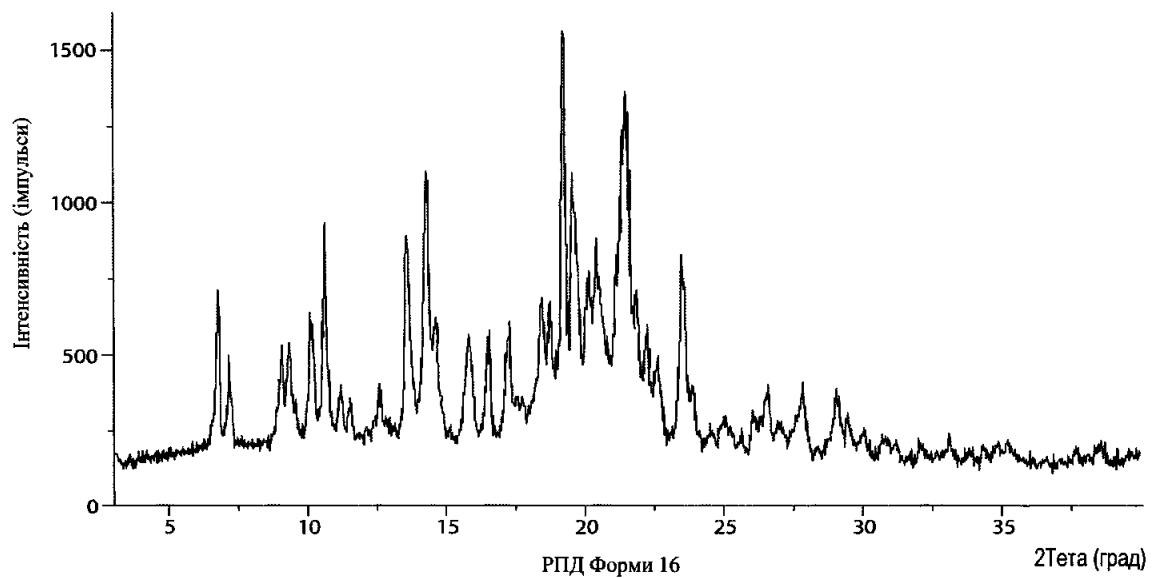


Фіг. 32

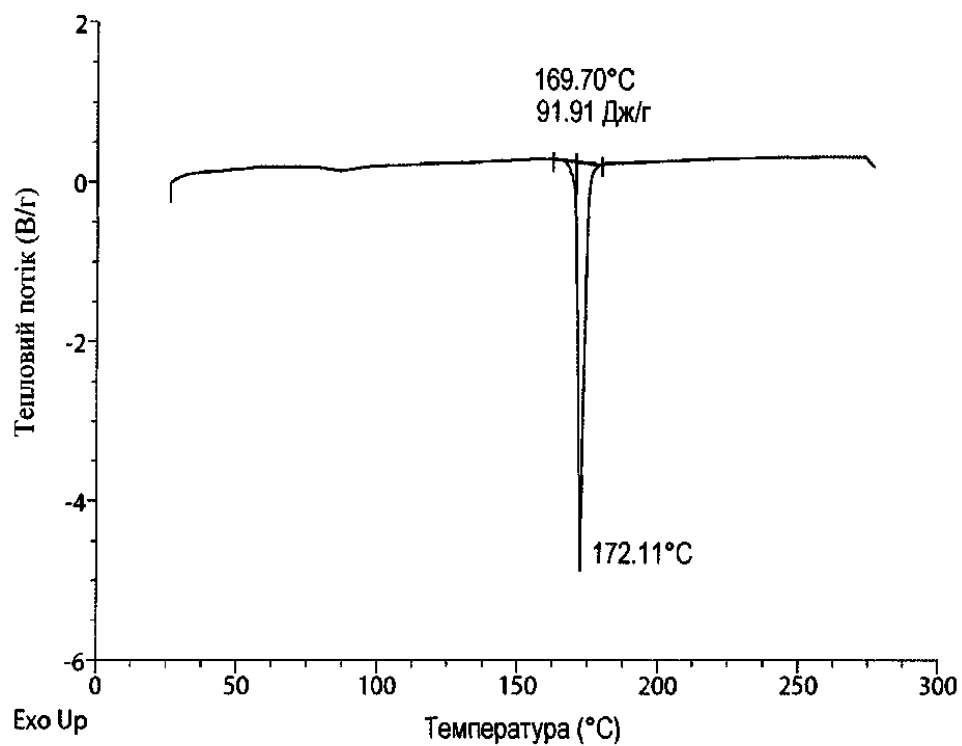


Профіль ДСК і ТГА Форми 15

Фіг. 33

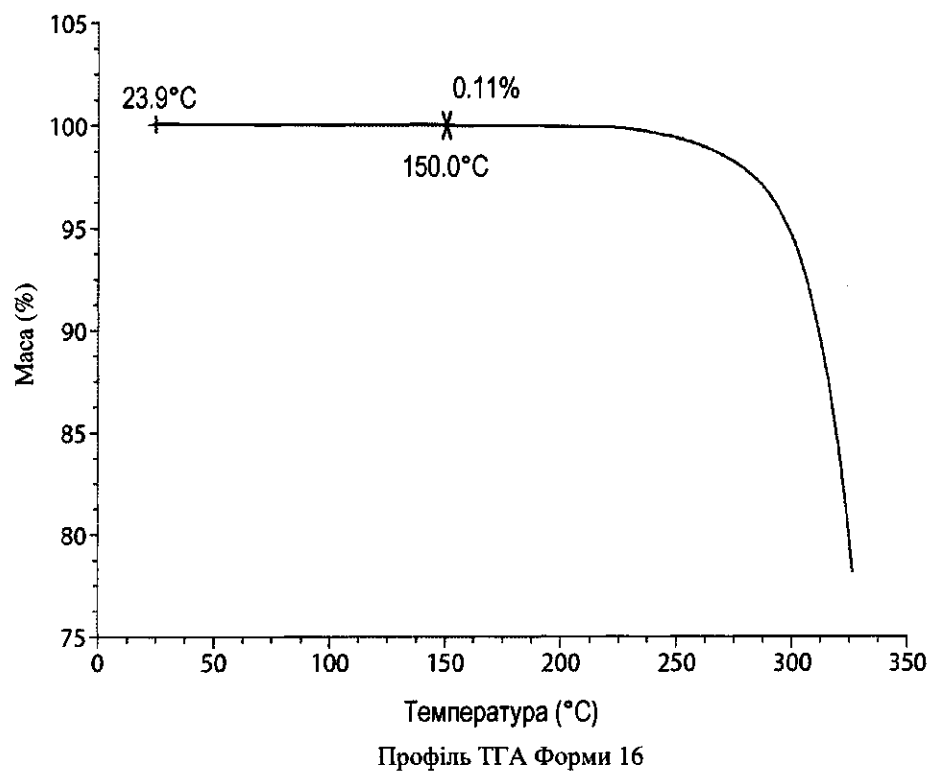


Фіг. 34

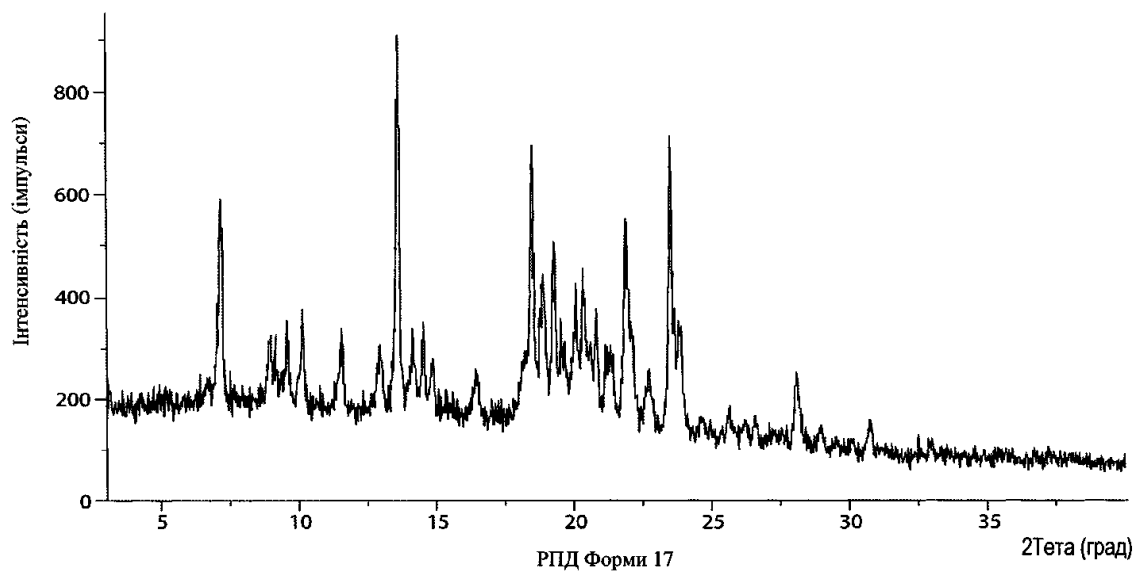


Профіль ДСК Форми 16

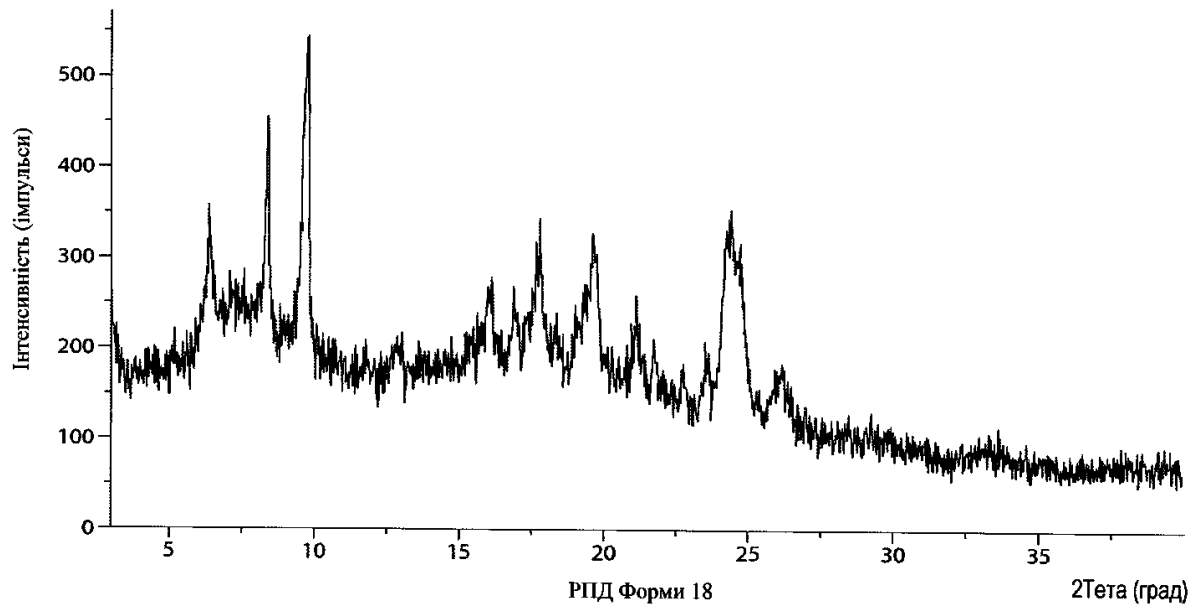
Фіг. 35



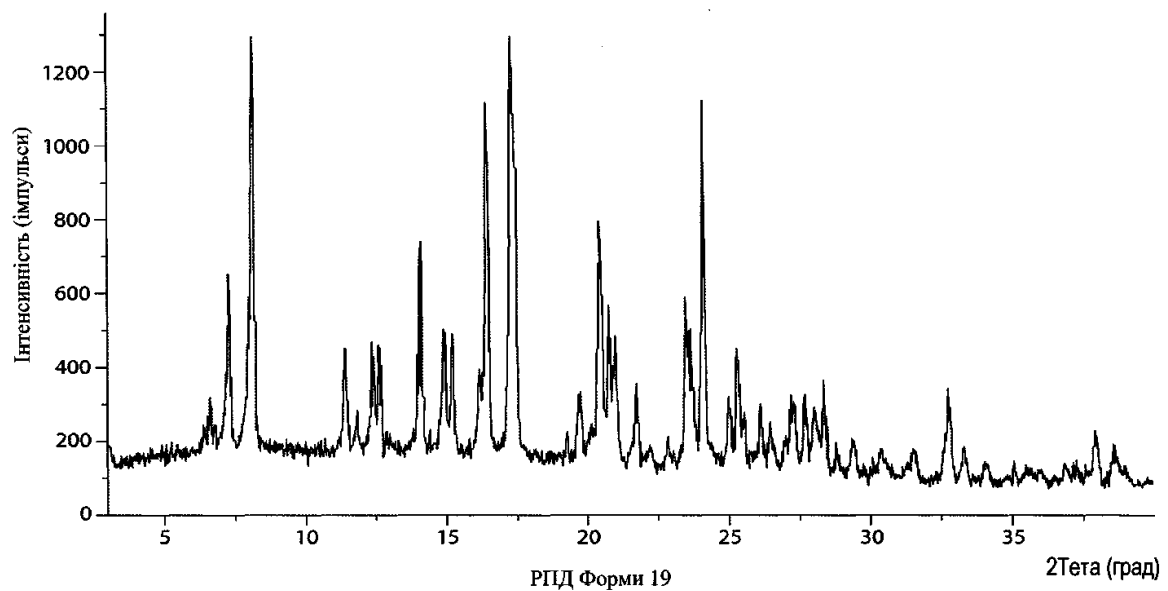
Фіг. 36



Фіг. 37



Фіг. 38



Фіг. 39

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601