

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **030428**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.08.31

(21) Номер заявки
201690322

(22) Дата подачи заявки
2014.08.01

(51) Int. Cl. *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 61/861,884; PCT/CN2013/081170;
61/939,098; 61/975,448; 62/011,948
(32) 2013.08.02; 2013.08.09; 2014.02.12;
2014.04.04; 2014.06.13

(33) US; CN; US; US; US

(43) 2016.07.29

(86) PCT/US2014/049469

(87) WO 2015/017821 2015.02.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АДЖИОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Агреста Сэмюэл В., Гу Чун-Хой,
Шенкейн Дэвид, Ян Хуа (US), Го
Литин, Тан Чжэнь, Ван Цзяньмин,
Чжан Яньфэн, Чжоу Янь (CN)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20100129350
US-A1-20120238576
US-A1-20130190287

(57) Представлены соединения-ингибиторы изоцитратдегидрогеназы 2 (ИДГ2), применимые для лечения злокачественного новообразования, и способы лечения злокачественного новообразования, включающие в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения, описанного в данном документе. Также представлены полиморфные формы соединений-ингибиторов ИДГ2, характеризующиеся порошковыми рентгеновскими дифрактограммами, имеющие улучшенные физико-химические свойства, которые влияют на скорость растворения *in vivo*, в целях составления лекарственной формы.

B1

030428

030428

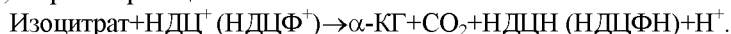
B1

По данной заявке испрашивается приоритет по заявке США с серийным № 61/861,884 поданной 2 августа 2013 г., международной заявке с серийным № PCT/CN2013/081170, поданной 9 августа 2013 г., заявке США с серийным № 61/939098, поданной 12 февраля 2014 г., заявке США с серийным № 61/975448, поданной 4 апреля 2014 г., и заявке США с серийным № 62/011948, поданной 13 июня 2014 г., каждая из которых полностью включена в данное описание посредством ссылки.

Изоцитратдегидрогеназы (ИДГ) катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата до 2-оксоглутарата (т.е., α -кетоглутарата). Эти ферменты принадлежат к двум различающимся подклассам, один из которых использует НАД(+) в качестве акцептора электронов, а другой использует НАДФ(+). Сообщается о пяти изоцитратдегидрогеназах: трех НАД(+)-зависимых изоцитратдегидрогеназах, которые локализируются в митохондриальном матриксе, и двух НАДФ(+)-зависимых изоцитратдегидрогеназах, одна из которых является митохондриальной, а другая, в основном, является цитозольной. Каждый НАДФ(+)-зависимый изофермент представляет собой гомодимер.

ИДГ2 (изоцитратдегидрогеназа 2 (НАДФ+), митохондриальная) также известна как ИДГ; ИДФ; ИДГМ; ИДФМ; ИЦД-М; или мНАДФ-ИДГ. Белок, кодируемый этим геном, является НАДФ(+)-зависимой изоцитратдегидрогеназой, обнаруженной в митохондриях. Он играет роль в промежуточном метаболизме и производстве энергии. Этот белок может плотно ассоциироваться или взаимодействовать с пируватдегидрогеназным комплексом. Ген человеческой ИДГ2 кодирует белок из 452 аминокислот. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности для ИДГ2 могут быть найдены в виде учетных записей для входа в GenBank NM_002168.2 и NP_002159.2, соответственно. Нуклеотидная и аминокислотная последовательность для человеческой ИДГ2 также описаны, например, в Nuh et al., представленные (NOV-1992) в базах данных EMBL/GenBank/DBJ; и MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

Немутантная, например, дикого типа, ИДГ2 катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата до α -кетоглутарата (α -КГ), посредством этого восстанавливая НДЦ⁺ (НДЦФ⁺) до НДЦН (НДЦФН), например, в прямой реакции:



Было обнаружено, что мутации ИЦГ2, присутствующие в некоторых опухолевых клетках, приводят к новой способности фермента катализировать НАФН-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата (2-ГГ). 2-ГГ не образуется под действием ИЦГ2 дикого типа. Полагают, что получение 2-ГГ способствует образованию и прогрессированию злокачественного новообразования (Dang, L. et al., Nature 2009, 462:739-44).

Ингибирование мутантной ИЦГ2 и ее неактивности представляет собой, следовательно, потенциальное терапевтическое лечение злокачественного новообразования. Соответственно, существует постоянная потребность в ингибиторах мутантов ИЦГ2, имеющих альфа-гидроксильную неактивность.

Первоочередной задачей для крупномасштабного производства фармацевтических композиций является то, что активный ингредиент должен иметь стабильную кристаллическую морфологию для обеспечения параметров последующей переработки и фармацевтического качества. Активный ингредиент должен обладать приемлемыми свойствами в отношении гигроскопичности, растворимости и стабильности, которые могут впоследствии воспроизводиться, несмотря на воздействие различных условий окружающей среды, таких как температура и влажность. Если применяют нестабильную кристаллическую форму, морфология кристаллов может изменяться во время производства и/или хранения, что приводит к проблемам контроля качества и неоднородностям лекарственной формы. Такое изменение может влиять на воспроизводимость процесса производства, и, таким образом, приводит к фармацевтическим лекарственным формам, которые не соответствуют высокому качеству и жестким требованиям, предъявляемым к лекарственным формам фармацевтических композиций.

Когда соединение кристаллизуется из раствора или суспензии, оно может кристаллизоваться с различными расположениями пространственной решетки, свойство, именуемое "полиморфизм". Каждая из кристаллических форм представляет собой "полиморф". В то время, как полиморфы данного вещества имеют одинаковый химический состав, они могут различаться друг от друга в отношении одного или нескольких физических свойств, таких как растворимость и диссоциация, истинная плотность, температура плавления, форма кристаллов, поведение при компактировании, характеристики текучести и/или стабильность в твердом состоянии.

Полиморфное поведение фармацевтически активных веществ имеет огромное значение в фармацевтике и фармакологии. Различия по физическим свойствам, проявляемые полиморфами, влияют на практические параметры, такие как стабильность при хранении, прессуемость и плотность (важные при производстве фармацевтической композиции), и скорость растворения (важный фактор при определении биодоступности активного ингредиента). Различия в стабильности могут являться результатом изменений химической реакционной способности (например, дифференциального окисления, таким образом, что дозированная лекарственная форма обесцвечивается более быстро, когда является одним полиморфом, чем, когда она является другим полиморфом), или механических изменений (например, таблетки крошатся при хранении, так как кинетически благоприятный полиморф превращается в термодинамиче-

ски более стабильный полиморф) или обоих видов изменений (например, таблетки одного полиморфа являются более подверженными распаду при высокой влажности, чем таблетки другого полиморфа). В дополнение, физические свойства кристалла могут быть важными при переработке: например, один полиморф может с большей вероятностью образовывать сольваты, которые вызывают агрегацию твердой формы и увеличивают трудность манипуляций с твердым веществом, или могут с трудом отфильтровываться и отмываться от примесей (т.е., форма частиц и распределение по размерам могут быть различными для одного полиморфа относительно другого).

В то время, как желательными являются фармацевтические составы, имеющие улучшенные химические и физические свойства, не существует предсказуемых средств для получения новых кристаллических форм (например, полиморфов) существующих молекул для таких составов. Существует потребность в кристаллических формах ингибиторов мутантной ИДГ2, которые обладают соответствующими физическими свойствами в интервале условий окружающей среды, которые могут встретиться во время производства и хранения фармацевтического состава. Такие кристаллические формы могли бы иметь применение при лечении прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, а также иметь свойства, подходящие для крупномасштабного производства и составления.

Публикация согласно РСТ № WO 2013/102431 и Публикация заявки США № US 2013/0190287, полностью включенные в данное описание посредством ссылки, раскрывают соединения, которые ингибируют мутанты ИДГ2 (например, ИДГ2R140Q и ИДГ2R172K). В этих заявках дополнительно раскрыты способы получения ингибиторов мутантной ИДГ2, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и способы терапии заболеваний, расстройств или состояний (например, злокачественного новообразования), ассоциированных со сверхэкспрессией и/или амплификацией мутантной ИДГ2.

Сущность изобретения

В данном документе раскрыты способы лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 1 соединения 3.

Фиг. 2 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 2 соединения 3.

Фиг. 3 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы 2 соединения 3.

Фиг. 4 представляет собой профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 2 соединения 3.

Фиг. 5 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 3 соединения 1.

Фиг. 6 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы 3 соединения 1.

Фиг. 7 представляет собой профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 3 соединения 1.

Фиг. 8 представляет собой профиль динамической сорбции паров (ДСП) формы 3 соединения 1.

Фиг. 9 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 4 соединения 1.

Фиг. 10 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 4 соединения 1.

Фиг. 11 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 5 соединения 1.

Фиг. 12 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 5 соединения 1.

Фиг. 13 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 6 соединения 1.

Фиг. 14 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 6 соединения 1.

Фиг. 15 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 7 соединения 1.

Фиг. 16 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 7 соединения 1.

Фиг. 17 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 8 соединения 1.

Фиг. 18 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 8 соединения 1.

Фиг. 19 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 9 соединения 1.

Фиг. 20 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 9 соединения 1.

Фиг. 21 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 10 соединения 1.

Фиг. 22 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 10 соединения 1.

Фиг. 23 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 11 соединения 1.

Фиг. 24 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы 11 соединения 1.

Фиг. 25 представляет собой профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 11 соединения 1.

Фиг. 26 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 12 соединения 1.

Фиг. 27 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 12 соединения 1.

Фиг. 28 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 13 соединения 1.

Фиг. 29 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 13 соединения 1.

Фиг. 30 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 14 соединения 1.

Фиг. 31 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 14 соединения 1.

Фиг. 32 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 15 соединения 1.

Фиг. 33 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 15 соединения 1.

Фиг. 34 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 16 соединения 3.

Фиг. 35 представляет собой профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы 16 соединения 3.

Фиг. 36 представляет собой профиль термического гравиметрического анализа (ТГА) формы 16 соединения 3.

Фиг. 37 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 17 соединения 3.

Фиг. 38 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 18 соединения 3.

Фиг. 39 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 19 соединения 3.

Подробное описание изобретения

Детали построения и расположения компонентов, приведенных в следующем описании или иллюстрированных на чертежах, не означают, что они являются ограничивающими. Другие варианты осуществления и различные пути практической реализации изобретения являются включенными явным образом. Также фразеология и терминология, используемые в настоящем описании, служат целям описания и не должны рассматриваться как ограничивающие. Применение терминов "включающие", "включающие в себя" или "имеющие", "содержащие", "вовлеченные" и их вариаций в настоящем описании, означает, что они охватывают объекты, перечисленные после них, и их эквиваленты, а также дополнительные объекты.

Определения

Как применяется выше, и на протяжении всего описания изобретения, следует понимать, что следующие термины имеют следующие значения, если не указано иначе.

Как используются в данном документе, термин "повышенные уровни 2-ГГ" означает 10, 20, 30, 50, 75, 100, 200, 500% или более 2-ГГ, который присутствует у субъекта, который не несет аллель мутантной ИДГ (например, аллель мутантной ИДГ2). Термин "повышенные уровни 2-ГГ" может относиться к количеству 2-ГГ внутри клетки, внутри опухоли, внутри органа, содержащего опухоль, или в физиологиче-

ской жидкости.

Термин "физиологическая жидкость" включает одно или несколько из амниотической жидкости, окружающей плод, водянистую влагу, кровь (например, кровяную плазму), сыворотку, спинномозговую жидкость, ушную серу, химус, Куперову жидкость, женский эякулят, интерстициальную жидкость, лимфу, грудное молоко, слизь (например, назальный дренаж или флегму), плевральную жидкость, гной, слюну, секрет сальных желез, семенную жидкость, сыворотку, пот, слезы, мочу, вагинальное выделение или рвоту.

Как используют в данном документе, термины "ингибирует" или "предотвращает" включают как полное, так и частичное ингибирование и предотвращение. Ингибитор может полностью или частично ингибировать предназначенную мишень.

Термин "ингибитор мутантной ИДГ2" или "ингибитор мутанта (мутантов) ИДГ2" означает молекулу, например, полипептид, пептид или малую молекулу (например, молекулу с массой менее чем 1000 Дальтонов), или аптомер, которая связывается с мутантной субъединицей ИДГ2, и ингибирует неактивность, например, посредством ингибирования образования димера, например, гомодимера мутантных субъединиц ИДГ2 или гетеродимера мутантной субъединицы и субъединиц дикого типа. В некоторых вариантах осуществления ингибирование неактивности составляет по меньшей мере приблизительно 60, 70, 80, 90, 95 или 99%.

Термин "лечить" означает снижение, подавление, ослабление, уменьшение, отмену или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания/расстройства (например, прогрессирующего гемобластоза, такого как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2), снижение тяжести заболевания/расстройства или улучшение симптомов, ассоциированных с заболеванием/расстройством.

Как используют в данном документе, количество соединения, включая его кристаллическую форму, эффективное для лечения расстройства, или "терапевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективная доза" относится к количеству соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, включая его кристаллическую форму, которое является эффективным, при единичном или множественном введении дозы субъекту, при обработке клеток, или при излечении, смягчении, облегчении или улучшении состояния субъекта с расстройством, неизлечиваемым, как ожидается при отсутствии такого лечения.

Как используют в данном документе, термин "субъект" предназначен для обозначения человека. Иллюстративные человеческие субъекты включают человеческого пациента (называемого пациентом), имеющего расстройство, например расстройство, описанное в данном документе, или субъекта с нормой.

"В расчете на свободное основание" или "дозировка в расчете на свободное основание" представляет собой количество соединения 1 или еще одной фармацевтически приемлемой соли соединения 3, которое является эквивалентным дозе свободного основания соединения 3. Например, 30 мг (дозировка в расчете на свободное основание) будут равноценными 36 мг соединения 1, 50 мг (дозировка в расчете на свободное основание) будут равноценными 60 мг соединения 1, 75 мг (дозировка в расчете на свободное основание) будут равноценными 90, 100 мг (дозировка в расчете на свободное основание) будут равноценными 120 мг, и 125 мг (дозировка в расчете на свободное основание) будут равноценными 150 мг.

"Форма 1" или "Форма 1 соединения 3" используют взаимозаменяемо и описывают форму 1 соединения 3, синтезированную в примере 3А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 1.

"Форма 2" или "Форма 2 соединения 3" используют взаимозаменяемо и описывают форму 2 соединения 3, синтезированную в примере 4А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 2, 3 и 4.

"Форма 3" или "Форма 3 соединения 1" используют взаимозаменяемо и описывают форму 3 соединения 1, синтезированную в примере 6А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 5, 6, 7 и 8.

"Форма 4" или "Форма 4 соединения 1" используют взаимозаменяемо и описывают форму 4 соединения 1, синтезированную в примере 7А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 9 и 10.

"Форма 5" или "Форма 5 соединения 1" используют взаимозаменяемо и описывают форму 5 соединения 1, синтезированную в примере 8А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 11 и 12.

"Форма 6" или "Форма 6 соединения 1" используют взаимозаменяемо и описывают форму 6 соединения 1, синтезированную в примере 9А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 13 и 14.

"Форма 7" или "Форма 7 соединения 1" используют взаимозаменяемо и описывают форму 7 соединения 1, синтезированную в примере 10А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 15 и 16.

"Форма 8" или "Форма 8 соединения 1" используют взаимозаменяемо и описывают форму 8 соединения 1, синтезированную в примере 11А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 17 и 18.

"Форма 9" или "Форма 9 соединения 1" используют взаимозаменяемо и описывают форму 9 соединения 1, синтезированную в примере 12А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 19 и 20.

"Форма 10" или "Форма 10 соединения 1" используют взаимозаменяемо и описывают форму 10 соединения 1, синтезированную в примере 13А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 21 и 22.

"Форма 11" или "Форма 11 соединения 1" используют взаимозаменяемо и описывают форму 11 соединения 1, синтезированную в примере 14А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 23, 24 и 25.

"Форма 12" или "Форма 12 соединения 1" используют взаимозаменяемо и описывают форму 12 соединения 1, синтезированную в примере 15А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 26 и 27.

"Форма 13" или "Форма 13 соединения 1" используют взаимозаменяемо и описывают форму 13 соединения 1, синтезированную в примере 16 А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 28 и 29.

"Форма 14" или "Форма 14 соединения 1" используют взаимозаменяемо и описывают форму 14 соединения 1, синтезированную в примере 17А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 30 и 31.

"Форма 15" или "Форма 15 соединения 1" используют взаимозаменяемо и описывают форму 15 соединения 1, синтезированную в примере 18А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 32 и 33.

"Форма 16" или "Форма 16 соединения 3" используют взаимозаменяемо и описывают форму 16 соединения 3, синтезированную в примере 2А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 34, 35 и 36.

"Форма 17" или "Форма 17 соединения 3" используют взаимозаменяемо и описывают форму 17 соединения 3, синтезированную в примере 20А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 37.

"Форма 18" или "Форма 18 соединения 3" используют взаимозаменяемо и описывают форму 18 соединения 3, синтезированную в примере 21А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 38.

"Форма 19" или "Форма 19 соединения 3" используют взаимозаменяемо и описывают форму 19 соединения 3, синтезированную в примере 22А, в разделе Примеры ниже, и, как описано ниже, и представленную данными, показанными на фиг. 39.

Как используют в данном документе, "кристаллическое" относится к твердому веществу, имеющему в высокой степени регулярную химическую структуру. В частности, кристаллическое соединение 3 или соединение 1 могут быть получены в виде одной или нескольких единичных кристаллических форм соединения 3 или соединения 1. Для целей данной заявки, термины "кристаллическая форма", "единичная кристаллическая форма" и "полиморф" являются синонимичными; термины различаются для кристаллов, которые имеют различные свойства (например, различные картины РПД и/или различные результаты сканирования ДСК). Термин "полиморф" включает псевдополиморфы, которые представляют собой обычно различные сольваты вещества, и, таким образом, их свойства отличаются друг от друга. Таким образом, каждый различающийся полиморф и псевдополиморф соединения 3 или соединения 1 рассматривают в данном документе как различную единичную кристаллическую форму.

"Кристаллическая по существу" относится к формам, которые могут содержать, по меньшей мере, частичный массовый процент кристаллического вещества. Частичное массовое процентное содержание представляет собой 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%, или любое процентное содержание между 10 и 100%. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое по существу относится к соединению 3 или соединению 1, которое является по меньшей мере на 70% кристаллическим. В других вариантах осуществления, по существу, кристаллическое относится к соединению 3 или соединению 1, которое является по меньшей мере на 90% кристаллическим.

Как используют в данном документе, термины "изолированные" относятся к формам, которые могут иметь, по меньшей мере, частичное массовое процентное содержание конкретной кристаллической формы соединения 1 или соединения 3. Частичное массовое процентное содержание представляет собой 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9% или любое процентное содержание между 10 и 100%.

Термин "сольват или сольватированный" означает физическую ассоциацию соединения, включая его кристаллическую форму, данного изобретения с одной или несколькими молекулами растворителя. Данная физическая ассоциация включает водородное связывание. В некоторых случаях сольват будет иметь способность к выделению, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. "Сольват или сольватированные" охва-

тывает как сольваты в жидкой фазе, так и поддающиеся выделению сольваты. Представительные сольваты включают, например, гидрат, этанолаты или метанолат. Термин "гидрат" обозначает сольват, в котором молекулой растворителя является H_2O , которая присутствует в заданном стехиометрическом количестве, и может, например, включать гемгидрат, моногидрат, дигидрат или тригидрат.

Термин "смесь" используют для обозначения комбинированных элементов смеси независимо от фазового состояния комбинации (например, жидкое или жидкое/кристаллическое).

Термин "затравливание" применяют для обозначения добавления кристаллического материала, чтобы инициировать перекристаллизацию или кристаллизацию.

Термин "антирастворитель" применяют для обозначения растворителя, в котором соединения, включая их кристаллические формы, являются плохо растворимыми.

Как используют в данном документе, термин "приблизительно" означает примерно, в области, приближенно или около. Когда термин "приблизительно" применяют в совокупности с числовым интервалом, он модифицирует этот интервал, посредством расширения границ выше и ниже приведенных числовых значений. Как правило, термин "приблизительно" применяют в данном документе для модификации числового значения выше и ниже установленного значения на переменную, равную 10%.

Фармацевтические композиции и способы лечения

Предоставлен способ лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества ингибитора мутантной ИДГ2.

Также предоставлен способ лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества ингибитора мутантной ИДГ2.

Также предоставлен способ лечения прогрессирующего гемобластоза, выбранного из острой миелогенной лейкемии (AML), синдрома миелодисплазии (MDS), хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), миелоидной саркомы, множественной миеломы и лимфомы (например, Т-клеточной лимфомы или В-клеточной лимфомы), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения 3 или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предоставлен способ лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения 1.

Также предоставлен способ лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ола метансульфоната (соединения 1).

Также предоставлен способ лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ингибитора мутантной ИДГ2, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Также предоставлен способ лечения прогрессирующего гемобластоза, выбранного из острой миелогенной лейкемии (AML), синдрома миелодисплазии (MDS), хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), миелоидной саркомы, множественной миеломы и лимфомы (например, Т-клеточной лимфомы или В-клеточной лимфомы), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 3 или его фармацевтически приемлемой соли, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Также предоставлен способ лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз

зировку в расчете на свободное основание, равную 200 мг, один раз в сутки или два раза в сутки. В еще одном варианте осуществления, терапевтически эффективная доза представляет собой дозировку в расчете на свободное основание, равную 225 мг, один раз в сутки или два раза в сутки. В еще одном варианте осуществления, терапевтически эффективная доза представляет собой дозировку в расчете на свободное основание, равную 250 мг, один раз в сутки или два раза в сутки. В еще одном варианте осуществления, терапевтически эффективная доза представляет собой дозировку в расчете на свободное основание, равную 275 мг, один раз в сутки или два раза в сутки. В еще одном варианте осуществления, терапевтически эффективная доза представляет собой дозировку в расчете на свободное основание, равную 300 мг, один раз в сутки или два раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления, в способах настоящего изобретения, фармацевтически приемлемую соль соединения 3 вводят перорально в виде любой комбинации таблеток с дозировкой в расчете на свободное основание, равной 5, 10, 50 или 200 мг, два раза в сутки или один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 вводят перорально в виде любой комбинации таблеток с дозировкой в расчете на свободное основание, равной 5, 10, 50 или 200 мг, два раза в сутки или один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическую форму соединения 1 вводят перорально в виде любой комбинации таблеток с дозировкой в расчете на свободное основание 5, 10, 50 или 200 мг, два раза в сутки или один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления, в способах настоящего изобретения, фармацевтически приемлемую соль соединения 3 вводят перорально в виде любой комбинации таблеток с дозировкой эквивалента свободного основания, равной 5, 10, 50, 100, 150 или 200 мг, два раза в сутки или один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 вводят перорально в виде любой комбинации таблеток с дозировкой эквивалента свободного основания, равной 5, 10, 50, 100, 150 или 200 мг, два раза в сутки или один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическую форму соединения 1 вводят перорально в виде любой комбинации таблеток с дозировкой эквивалента свободного основания, равной 5, 10, 50, 100, 150 или 200 мг, два раза в сутки или один раз в сутки.

Также предоставлен способ лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения 1 при дозе, равной по меньшей мере приблизительно 30 мг (дозировка эквивалента свободного основания) (например, в количестве от приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг; приблизительно от 30 мг до приблизительно 200 мг; или от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг (дозировка в расчете на свободное основание)(дозировка в расчете на свободное основание)(дозировка в расчете на свободное основание)два раза в сутки.

Также предоставлен способ лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения 1 при дозе, равной по меньшей мере приблизительно 30 мг (дозировка эквивалента свободного основания) (например, в количестве от приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг; от приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг; или от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг (дозировка в расчете на свободное основание) (дозировка в расчете на свободное основание) (дозировка в расчете на свободное основание)два раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления, способ лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы, при дозе, равной по меньшей мере приблизительно 30 мг (дозировка в расчете на свободное основание) (например, в количестве от приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг; от приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг; или от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг (дозировка в расчете на свободное основание) (дозировка в расчете на свободное основание)два раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления, способ лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы, при дозе, равной от приблизительно 30 до приблизительно 300 мг (дозировка эквивалента свободного основания) (например, в количестве от приблизительно 30 до приблизительно 300 мг; от приблизительно 30 до приблизительно 200 мг; или от приблизительно 30 до приблизительно 150 мг (дозировка в расчете

ломы, характеризующейся присутствием мутантного аллеля ИДГ2, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы при дозе, равной от приблизительно 75 до приблизительно 150 мг (дозировка эквивалента свободного основания), два раза в сутки.

В одном варианте осуществления способ представляет собой способ лечения множественной миеломы, характеризующейся присутствием мутантного аллеля ИДГ2, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы, в пероральной лекарственной форме таблетки, при дозе, равной от приблизительно 75 до приблизительно 150 мг (дозировка эквивалента свободного основания), два раза в сутки.

В одном варианте осуществления способ представляет собой способ лечения лимфомы, характеризующейся присутствием мутантного аллеля ИДГ2, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы при дозе, равной от приблизительно 75 до приблизительно 150 мг (дозировка эквивалента свободного основания), два раза в сутки.

В одном варианте осуществления способ представляет собой способ лечения лимфомы, характеризующейся присутствием мутантного аллеля ИДГ2, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы, в пероральной лекарственной форме таблетки, при дозе, равной от приблизительно 75 до приблизительно 150 мг (дозировка эквивалента свободного основания), два раза в сутки.

В одном варианте осуществления способ представляет собой способ лечения Т-клеточной лимфомы, характеризующейся присутствием мутантного аллеля ИДГ2, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы при дозе, равной от приблизительно 75 до приблизительно 150 мг (дозировка эквивалента свободного основания), два раза в сутки.

В одном варианте осуществления способ представляет собой способ лечения Т-клеточной лимфомы, характеризующейся присутствием мутантного аллеля ИДГ2, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы, в пероральной лекарственной форме таблетки, при дозе, равной от приблизительно 75 до приблизительно 150 мг (дозировка эквивалента свободного основания), два раза в сутки.

В одном варианте осуществления способ представляет собой способ лечения В-клеточной лимфомы, характеризующейся присутствием мутантного аллеля ИДГ2, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы при дозе, равной от приблизительно 75 до приблизительно 150 мг (дозировка эквивалента свободного основания), два раза в сутки.

В одном варианте осуществления способ представляет собой способ лечения В-клеточной лимфомы, характеризующейся присутствием мутантного аллеля ИДГ2, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы, в пероральной лекарственной форме таблетки, при дозе, равной от приблизительно 75 до приблизительно 150 мг (дозировка в расчете на свободное основание), два раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления второе суточное введение обеспечивают между приблизительно 10 и приблизительно 14 ч после первого суточного введения.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают пероральное введение соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы субъекту при дозе, равной приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг или приблизительно 250 мг (каждая из которых является дозировкой в расчете на свободное основание) дважды в сутки. В одном варианте осуществления вторую суточную дозу дают через 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ч после первоначальной суточной дозы.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения 1 при дозе, равной от приблизительно 75 до приблизительно 300 мг (дозировка в расчете на свободное основание), один раз в сутки (например, от приблизительно 75 до приблизительно 200 мг (дозировка в расчете на свободное основание), один раз в сутки).

В некоторых вариантах осуществления способ лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-

соединения 3 или его кристаллической формы могут приниматься с пищей или без пищи. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу соединения 1 или его кристаллической формы; или терапевтически эффективную дозу соединения 3 или его кристаллической формы, принимают с пищей (например, введение однократной пероральной дозы через 30 мин после начала приема пищи с высоким содержанием жира [стандартная пища с высоким содержанием жира по рекомендации Управления по продовольствию и лекарствам: например, 2 очень крупных яйца, поджаренных на сливочном масле, 2 куска просоленного, поджаренного бекона, 2 кусочка обогащенного белого хлеба со сливочным маслом, 4 унции мелко нарезанного подрумяненного картофеля и 8 унций цельного молока (3,3%)]). В некоторых вариантах осуществления, требуется, чтобы субъекты голодали по меньшей мере 4 ч после терапевтически эффективной дозы соединения 1 или его кристаллической формы; или терапевтически эффективной дозы соединения 3 или его кристаллической формы. Воду разрешается пить *ad libitum*, за исключением 1 ч перед дозированием до 1 ч после дозирования соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы, (за исключением 240 мл воды, даваемых при приеме дозы).

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу соединения 1 или его кристаллической формы; или терапевтически эффективную дозу соединения 3 или его кристаллической формы принимают во время голодания (например, введение однократной пероральной дозы после 10-часового воздержания от пищи в течение ночи).

В одном варианте осуществления, изобретение охватывает пероральную лекарственную форму, содержащую терапевтически эффективную дозу соединения 1 или его кристаллической формы; или терапевтически эффективную дозу соединения 3 или его кристаллической формы. В еще одном варианте осуществления изобретение охватывает 5, 10, 25, 50, 100, 150 или 200 мг (каждая из которых является дозировкой в расчете на свободное основание) пероральной лекарственной формы, содержащей соединение 1, или его кристаллическую форму; или соединения 3 или его кристаллическую форму. В одном варианте осуществления пероральная лекарственная форма дополнительно содержит один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В одном варианте осуществления изобретение охватывает соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму для применения в способе лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2 у субъекта, нуждающегося в лечении. В одном варианте осуществления изобретение охватывает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективную дозу соединения 1 или его кристаллической формы; или терапевтически эффективную дозу соединения 3 или его кристаллической формы, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей для применения в способе лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2 у субъекта, нуждающегося в лечении.

Также предоставлен способ снижения уровня 2-ГГ до уровня перед лечением или исходного уровня (например, у пациентов за три дня до лечения, или уровней, измеренных у субъектов без заболевания с мутацией гена ИДГ-2), снижения уровня бластных клеток костного мозга и/или периферической крови до уровня перед лечением или исходного уровня (например, у пациентов за три дня до лечения, или уровней, измеренных у субъектов без заболевания с мутацией гена ИДГ-2), и/или повышения уровня содержания нейтрофилов до уровня перед лечением или исходного уровня (например, у пациентов за три дня до лечения, или уровней, измеренных у субъектов без заболевания с мутацией гена ИДГ-2), у субъекта, имеющего прогрессирующий гемобластоз, такого как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий в себя введение субъекту (а) соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы при дозе, равной по меньшей мере приблизительно 30 мг (дозировка в расчете на свободное основание), один раз в сутки или два раза в сутки (например, в количестве от приблизительно 30 до приблизительно 300 мг в расчете на свободное основание соединения 3 (например, от приблизительно 30 до приблизительно 200 мг один раз в сутки или два раза в сутки; или от приблизительно 30 до приблизительно 150 мг один раз в сутки или два раза в сутки), или (b) фармацевтической композиции, содержащей соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединения 3 или его кристаллическую форму, при дозе, равной по меньшей мере приблизительно 30 мг (дозировка в расчете на свободное основание) (например, в количестве от приблизительно 30 до приблизительно 300 мг в расчете на свободное основание соединения 3 (например, от приблизительно 30 до приблизительно 200 мг один раз в сутки или два раза в сутки; или от приблизительно 30 до приблизительно 150 мг один раз в сутки или два раза в сутки), и один или несколько фар-

мацевтически приемлемых носителей.

Также предоставлен способ снижения уровня бластных клеток костного мозга и/или периферической крови до уровня перед лечением или исходного уровня (например, у пациентов за три дня до лечения, или уровней, измеренных у субъектов без заболевания с мутацией гена ИДГ-2) (например, по меньшей мере на 50%) у субъекта, имеющего прогрессирующий гемобластоз, такой как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий в себя

получение знания уровня перед лечением или исходного уровня (например, измеряя уровень до лечения или исходный уровень) бластных клеток костного мозга и/или периферической крови у субъекта; введение субъекту:

(а) соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы при дозе, равной по меньшей мере приблизительно 30 мг (дозировка в расчете на свободное основание) (например, в количестве от приблизительно 30 до приблизительно 300 мг в расчете на свободное основание соединения 3 (например, приблизительно от 30 до приблизительно 200 мг один раз в сутки или два раза в сутки; или от приблизительно 30 до приблизительно 150 мг один раз в сутки или два раза в сутки), или

(b) фармацевтической композиции, содержащей соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединения 3 или его кристаллическую форму, при дозе, равной по меньшей мере приблизительно 30 мг (дозировка в расчете на свободное основание) (например, в количестве от приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг в расчете на свободное основание соединения 3 (например, приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг один раз в сутки или два раза в сутки; или от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг один раз в сутки или два раза в сутки), и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей;

получение знания уровня после лечения (например, измеряя уровень после лечения) бластных клеток костного мозга и/или периферической крови у субъекта;

сравнение уровня бластных клеток костного мозга и/или периферической крови после лечения у субъекта с уровнем до лечения или исходным уровнем; и

определение того, что уровень бластных клеток костного мозга и/или периферической крови является сниженным (например, по меньшей мере на 50%).

В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя снижение уровня бластных клеток костного мозга и/или периферической крови по меньшей мере на 50% (например, 50, 50,5, 51, 51,5, 52, 52,5, 53, 53,5, 54, или 54,5, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95%) в сравнении с уровнем до лечения или исходным уровнем (например, за три дня до лечения у пациентов, или уровней, измеренных у субъектов без заболевания с мутацией гена ИДГ-2). В некоторых вариантах осуществления, способ включает в себя снижение уровня бластных клеток костного мозга и/или периферической крови до менее чем 5% (например, 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 или 5%) от общих клеток костного мозга в сравнении с уровнем до лечения или исходным уровнем.

Также предоставлен способ увеличения уровня содержания нейтрофилов до уровня перед лечением или исходного уровня (например, у пациентов за три дня до лечения, или уровней, измеренных у субъектов без заболевания с мутацией гена ИДГ-2) (например, до по меньшей мере $1,0 \times 10^9/\text{л}$), у субъекта, имеющего прогрессирующий гемобластоз, такой как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфом), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий в себя

получение знания уровня до лечения или исходного уровня (например, измеряя уровень до лечения или исходный уровень) содержания нейтрофилов у субъекта;

введение субъекту:

(а) соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы при дозе, равной по меньшей мере приблизительно 30 мг (дозировка в расчете на свободное основание) (например, в количестве от приблизительно 30 до приблизительно 300 мг в расчете на свободное основание соединения 3 (например, от приблизительно 30 до приблизительно 200 мг один раз в сутки или два раза в сутки; или от приблизительно 30 до приблизительно 150 мг один раз в сутки или два раза в сутки), или

(b) фармацевтической композиции, содержащей соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединения 3 или его кристаллическую форму при дозе, равной по меньшей мере приблизительно 30 мг (дозировка в расчете на свободное основание) (например, в количестве от приблизительно 30 до приблизительно 300 мг эквивалента в расчете на свободное основание соединения 3 (например, от приблизительно 30 до приблизительно 200 мг один раз в сутки или два раза в сутки; или от приблизительно 30 до приблизительно 150 мг один раз в сутки или два раза в сутки), и один или несколько фармацевтически

приемлемых носителей;

получение знания уровня после лечения (например, измеряя уровень после лечения) содержания нейтрофилов у субъекта;

сравнение уровня содержания нейтрофилов у субъекта после лечения с уровнем до лечения или исходным уровнем; и

определение того, что уровень содержания нейтрофилов увеличивается (например, по меньшей мере до $1,0 \times 10^9/\text{л}$).

В некоторых вариантах осуществления, способ включает в себя повышение содержания нейтрофилов у субъекта по меньшей мере до $1,0 \times 10^9/\text{л}$, (например, $1,0 \times 10^9/\text{л}$, $1,5 \times 10^9/\text{л}$, $2,0 \times 10^9/\text{л}$, $2,5 \times 10^9/\text{л}$, $3,0 \times 10^9/\text{л}$, $3,5 \times 10^9/\text{л}$, $4,0 \times 10^9/\text{л}$, $4,5 \times 10^9/\text{л}$, $5,0 \times 10^9/\text{л}$, $5,5 \times 10^9/\text{л}$, $6,0 \times 10^9/\text{л}$, $6,5 \times 10^9/\text{л}$, $7,0 \times 10^9/\text{л}$ или $7,5 \times 10^9/\text{л}$). В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя повышение содержания нейтрофилов у субъекта по меньшей мере до $0,5 \times 10^9/\text{л}$, (например, $0,5 \times 10^9/\text{л}$, $0,6 \times 10^9/\text{л}$, $0,7 \times 10^9/\text{л}$, $0,8 \times 10^9/\text{л}$, $0,9 \times 10^9/\text{л}$, или $1,0 \times 10^9/\text{л}$).

В одном варианте осуществления ингибитор мутантной ИДГ2 представляет собой полипептид. В варианте осуществления полипептид действует как доминантно-негативный по отношению к неактивности мутантного фермента. Полипептид может соответствовать непротессированной ИДГ2 или ее фрагменту. Полипептид необязательно является идентичным с соответствующими остатками ИДГ2 дикого типа, но в вариантах осуществления имеет по меньшей мере 60, 70, 80, 90 или 95% гомологии с ИДГ2 дикого типа.

В одном варианте осуществления ингибитор мутантной ИДГ2 снижает аффинность неактивного мутантного белка ИДГ2 для НДЦН, НДЦФН или дивалентного иона металла, например Mg^{2+} или Mn^{2+} , или снижает уровни или доступность НДЦН, НДЦФН или дивалентного иона металла, например, Mg^{2+} или Mn^{2+} , например, посредством конкуренции за связывание с мутантным ферментом. В варианте осуществления фермент ингибируется посредством замены Mg^{2+} или Mn^{2+} на Ca^{2+} .

В одном варианте осуществления ингибитор мутантной ИЦГ2 понижает уровень неактивности ИЦГ2, например неактивности 2-ГГ.

В одном варианте осуществления ингибитор мутантной ИЦГ2 понижает уровень продукта мутанта, имеющего неактивность мутанта ИЦГ2, например он понижает уровень 2-ГГ, например R-2-ГГ.

В варианте осуществления ингибитор мутантной ИЦГ2 взаимодействует непосредственно, например, связывается с либо белком мутантной ИЦГ2 или взаимодействует непосредственно, например связывается с мРНК мутантной ИЦГ2.

В варианте осуществления ингибитор мутантной ИЦГ2 взаимодействует непосредственно, например он связывается с белком мутантной ИЦГ2.

В варианте осуществления ингибитор мутантной ИЦГ2 взаимодействует непосредственно, например, он связывается с мРНК мутантной ИЦГ2.

В варианте осуществления ингибитор мутантной ИЦГ2 снижает количество активности неактивного фермента, например, посредством взаимодействия, например связывания с белком мутантной ИЦГ2.

В варианте осуществления ингибитор мутантной ИЦГ2 представляет собой малую молекулу, например соединение 1, и взаимодействует, например связывается с мутантной РНК, например мРНК мутантной ИЦГ2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор мутантной ИДГ2 может также содержать одно или несколько изотопных замещений. Например, Н может находиться в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D или дейтерий) и ^3H (T или тритий); С может находиться в любой изотопной форме, включая ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; N может находиться в любой изотопной форме, включая ^{13}N , ^{14}N и ^{15}N ; O может находиться в любой изотопной форме, включая ^{15}O , ^{16}O и ^{18}O ; F может находиться в любой изотопной форме, включая ^{18}F и т.п. Например, соединение является обогащенным конкретной изотопной формой Н, С, N, O и/или F по меньшей мере на приблизительно 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99%. Например, изотопные замещения в соединении 1 или соединении 3 могут включать замещенные дейтерием соединения 1 или 2 по одному или нескольким атомам водорода соединения 1 или 2. Изотопные замещения в соединении 1 или соединении 3 могут включать

2-Метил-1-[(4-[6-(трифторметил) пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил) пиридин-4-ил] амино}-1,3,5-триазин-2-ил-4-¹⁴C) амино] пропан-2-ол; 1-((4-(6-(дифтор (фтор-¹⁸F) метил) пиридин-2-ил)-6-(2-(трифторметил) пиридин-4-ил) амино)-1,3,5-триазин-2-ил) амино)-2-метилпропан-2-ол, 1-((4-(2-(дифтор (фтор-¹⁸F) метил) пиридин-4-ил) амино)-6-(6-(трифторметил) пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил) амино)-2-метилпропан-2-ол, 2-(((4-(6-(трифторметил) пиридин-2-ил)-6-(2-(трифторметил) пиридин-4-ил) амино)-1,3,5-триазин-2-ил) амино) метил) пропан-1,1,1,3,3,3-d6-2-ол; 2-метил-1-((4-(6-(трифторметил) пиридин-2-ил)-6-(2-(трифторметил) пиридин-4-ил) амино)-1,3,5-триазин-2-ил) амино) пропан-1,1-d2-2-ол или их фармацевтически приемлемые соли (например, 2-Метил-1-[(4-[6-(трифторметил) пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил) пиридин-4-ил] амино}-1,3,5-триазин-2-ил-4-¹⁴C) амино] пропан-2-ола метансульфонат; 1-((4-(6-(дифтор (фтор-¹⁸F) метил) пиридин-2-ил)-6-(2-(трифторметил) пиридин-4-ил) амино)-1,3,5-триазин-2-ил) амино)-2-метилпропан-2-ола метансульфонат, 1-(((4-(2-(дифтор (фтор-¹⁸F) метил) пиридин-4-ил) амино)-6-(6-(трифторметил) пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил) амино)-2-метилпропан-2-ол) а метансульфонат, 2-(((4-(6-(трифторметил) пиридин-2-ил)-6-(2-(трифторметил) пиридин-4-ил) амино)-1,3,5-триазин-2-ил) амино) метил) пропан-1,1,1,3,3,3-d6-2-ола метансульфонат; 2-метил-1-((4-(6-(трифторметил) пиридин-2-ил)-6-(2-(трифторметил) пиридин-4-ил) амино)-1,3,5-триазин-2-ил) амино) пропан-1,1-d2-2-ола метансульфонат).

Эти способы лечения и фармацевтические композиции дополнительно иллюстрируются подробными описаниями и иллюстративными примерами, приведенными ниже.

Композиции и пути введения

Ингибиторы мутантной ИДГ2, например соединение 1 или его кристаллическая форма; или соединение 3 или его кристаллическая форма, используемые в способах, описанных в данном документе, могут быть составлены вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или адьювантом(адьювантами) в фармацевтически приемлемые композиции перед введением субъекту.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель или адьювант" относится к носителю или адьюванту, которые могут вводиться субъекту, вместе с соединением, описанным в данном документе, и которые не нарушают его фармакологическую активность и являются нетоксичными, когда их вводят в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые носители, адьюванты и несущие среды, которые могут применяться в фармацевтических композициях, включают, но не ограничиваются перечисленным, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы лекарственной доставки (SEDDS), такие как d-а-токоферолполиэтиленгликоля 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, применяемые в фармацевтических дозированных лекарственных формах, такие как Твины или другие аналогичные полимерные матрицы доставки, белки сыворотки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный оксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрия карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воска, блок-полимеры полиэтилена-полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин. Циклодекстрины, такие как α -, β - и γ -циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включающие 2- и 3-гидроксипропил- β -циклодекстрины, или другие солибилизированные производные могут также преимущественно применяться для улучшения доставки соединений формул, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут вводиться перорально, парентерально, посредством спрея для ингаляции, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар, предпочтительно посредством перорального введения или

введения посредством инъекции. Фармацевтические композиции одного аспекта данного изобретения могут содержать любые общепринятые нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или несущие среды. В некоторых случаях pH лекарственной формы можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для увеличения стабильности составленного соединения или его формы доставки. Термин парентеральный, как его используют в данном документе, включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутриартериальную, интрасиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, внутриочаговую и внутривенную инъекцию или методы инфузии.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильного инъекционного препарата, например в виде стерильной инъекционной водной или масляной суспензии. Такая суспензия может быть составлена в соответствии с методами, известными в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих средств (таких как, например, Твин 80) и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильные инъекционные растворы или суспензии в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых несущих сред и растворителей, которые могут использоваться, находятся маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Дополнительно, стерильные нелетучие масла традиционно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. С этой целью может использоваться любое мелкодисперсное фиксированное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, являются применимыми при получении инъекционных лекарственных форм, как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергатор из длинноцепочечного спирта или карбоксиметилцеллюлозу или аналогичные диспергирующие средства, которые обычно применяются при составлении фармацевтически приемлемых дозированных лекарственных форм, таких как эмульсии и/или суспензии. Другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как Твины или Станы и/или другие аналогичные эмульгирующие средства или усилители биодоступности, которые обычно используются в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных лекарственных форм, могут также применяться с целью составления.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут перорально вводиться в любой перорально приемлемой дозированной лекарственной форме, включая, но не ограниченной перечисленными, капсулы, таблетки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. В случае таблеток для перорального применения носители, которые обычно применяются, включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального введения в капсульной форме применимые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда водные суспензии и/или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент, который может быть суспендирован или растворен в масляной фазе, объединяют с эмульгирующими и/или суспендирующими средствами. По желанию, могут добавляться некоторые подсластители и/или ароматизаторы и/или пигменты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут также вводиться в форме суппозитория для ректального введения. Эти композиции могут быть получены посредством смешивания соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым веществом при комнатной температуре, но жидкостью при ректальной температуре, и, следовательно, будет расплавляться в прямой кишке, чтобы высвободить активные компоненты. Такие материалы включают, но не ограничиваются перечисленным, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

В некоторых вариантах осуществления местное введение фармацевтических композиций является применимым, когда желательная терапия включает в себя области или органы, легкодоступные при местном нанесении. Для нанесения местно на кожу фармацевтическая композиция должна быть составлена вместе с подходящей мазью, содержащей активные компоненты, суспендированные или растворенные в носителе. Носители для местного введения соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы включают, но не ограничиваются перечисленным, минеральное масло, жидкая нефть, белая нефть, пропиленгликоль, полиоксиэтилен-полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтическая композиция может быть составлена с подходящим лосьоном или кремом, содержащим активное соединение, суспендированное или растворенное в носителе с подходящими эмульгирующими средствами. Подходящие носители включают, но не ограничиваются перечисленным, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Фармацевтические композиции одного аспекта данного изобретения могут также местно наноситься на нижнюю часть кишечного тракта посредством лекарственной формы в виде ректального суппозитория или в подходящей лекарственной формы для клизмы. Трансдермальные пластыри местного действия также включают в один аспект данного изобретения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут вводиться посредством назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методами, хорошо известными в области фармацевтического составления, и могут быть получены как растворы в физиологическом растворе, с использованием безводного спирта или других подходящих консервантов, промоторов всасывания для увеличения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизирующих или диспергирующих средств, известных в данной области.

Ингибиторы мутантной ИДГ2, например соединение 1 или его кристаллическая форма; или соединение 3 или его кристаллическая форма, используемые в способах, описанных в данном документе, могут, например, вводиться посредством инъекции, внутривенно, внутриартериально, субдермально, внутривнутрино, внутримышечно или подкожно; или перорально, буккально, назально, трансмукозально, местно, в офтальмологическом препарате или посредством ингаляции, при дозировке в интервале от приблизительно 0,5 до приблизительно 100 мг/кг массы тела, с альтернативными дозировками между 1 мг и 1000 мг/дозу, каждые 4-120 ч, или в соответствии с требованиями конкретного лекарственного средства. Способы в данном описании предусматривают введение эффективного количества соединения или композиции соединения для достижения желательного или установленного эффекта. Обычно, фармацевтические композиции могут вводиться от приблизительно 1 до приблизительно 6 раз в сутки или, альтернативно, в виде непрерывной инфузии. Такое введение может применяться в качестве постоянной или интенсивной терапии. Количество активного ингредиента, которое может комбинироваться с материалами носителей для получения единичной дозированной лекарственной формы будет варьироваться, в зависимости от субъекта терапии и конкретного режима введения. Типовой препарат будет содержать от приблизительно 5 до приблизительно 95% активного соединения (м/м). Альтернативно, такие препараты содержат от приблизительно 20 до приблизительно 80% активного соединения.

Субъекту может вводиться доза ингибитора мутантной ИДГ2, например, соединение 1 или его кристаллическая форма; или соединение 3 или его кристаллическая форма, как описано в примере 5. Могут требоваться более низкие или более высокие дозы, чем дозы, приведенные выше. Конкретная дозированная лекарственная форма и режимы лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от разнообразных факторов, включающих активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и прохождение заболевания, состояния или симптомов, предрасположенность субъекта к заболеванию, состоянию или симптомам и заключение лечащего врача.

При улучшении состояния субъекта, если необходимо, может вводиться поддерживающая доза соединения, композиции, кристаллической формы или комбинации одного аспекта данного изобретения. В последующем, дозировка или частота введения или обе, могут быть снижены, как функция симптомов, до уровня, при котором улучшенное состояние сохраняется, когда симптомы снижаются до желательного уровня. Субъектам может, однако, требоваться интермиттирующая терапия на долговременной основе при любом повторном проявлении симптомов заболевания.

Некоторые варианты осуществления изобретения направлены на таблетку, содержащую по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель; и ингибитор мутантной ИДГ2.

Некоторые варианты осуществления изобретения направлены на таблетку, содержащую по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель; и соединение 1. Некоторые варианты осуществления изобретения направлены на таблетку, содержащую по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель; и соединение 1, или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму.

Некоторые варианты осуществления изобретения направлены на таблетку, содержащую по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; и соединение 1, или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму. В других вариантах осуществления, кристаллическая форма соединения 1 или соединения 3 составляет по меньшей мере 90 мас.% конкретной кристаллической формы; конкретная кристаллическая форма является формой, описанной в данном документе. В других вариантах осуществления, кристаллическая форма соединения 1 или соединения 3 составляет по меньшей мере 95 мас.% конкретной кристаллической формы; конкретная кристаллическая форма является формой, описанной в данном документе.

Способы применения

Ингибиторные активности соединения 1 или его кристаллической формы, или соединения 3 или его кристаллической формы, против мутантов ИДГ2 (например, ИДГ2R140Q и ИДГ2R172K) могут быть протестированы методами, описанными в примере 12 Публикации PCT № WO 2013/102431 и Публикации заявки США № US 2013/0190287, полностью включенных в данное описание посредством ссылки, или аналогичными методами.

Предоставлен способ ингибирования активности мутантной ИДГ2, включающий в себя контактирование субъекта, нуждающегося в лечении, с ингибитором мутантной ИДГ2. В одном варианте осуществления способ ингибирования активности мутантной ИДГ2 включает в себя контактирование субъекта, нуждающегося в лечении, с соединением 1. В одном варианте осуществления прогрессирующий гемобластоз, описанный в данном документе, такой как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром мие-

лодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), подлежащий лечению, характеризуется мутантным аллелем ИДГ2, где мутация ИДГ2 приводит к новой способности фермента катализировать НАДФН-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата у пациента. В одном аспекте этого варианта осуществления мутант ИДГ2 имеет мутацию R140X. В еще одном аспекте данного варианта осуществления мутация R140X является мутацией R140Q. В еще одном аспекте данного варианта осуществления мутация R140X является мутацией R140W. В еще одном аспекте данного варианта осуществления мутация R140X является мутацией R140L. В еще одном аспекте данного варианта осуществления мутантная ИДГ2 имеет мутацию R172X. В еще одном аспекте данного варианта осуществления мутация R172X является мутацией R172K. В еще одном аспекте данного варианта осуществления мутация R172X является мутацией R172G.

В еще одном варианте осуществления способ ингибирования активности мутантной ИДГ2 включает в себя контактирование субъекта, нуждающегося в лечении, с соединением 1 или его кристаллической формой; или соединением 3 или его кристаллической формой. В одном варианте осуществления прогрессирующий гемобластоз, описанный в данном документе, такой как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), подлежащий лечению, характеризуется мутантным аллелем ИДГ2, где мутация ИДГ2 приводит к новой способности фермента катализировать НАДФН-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата у пациента. В одном аспекте этого варианта осуществления мутантная ИДГ2 имеет мутацию R140X. В еще одном аспекте данного варианта осуществления мутация R140X является мутацией R140Q. В еще одном аспекте данного варианта осуществления мутация R140X является мутацией R140W. В еще одном аспекте данного варианта осуществления мутация R140X является мутацией R140L. В еще одном аспекте данного варианта осуществления мутантная ИДГ2 имеет мутацию R172X. В еще одном аспекте данного варианта осуществления мутация R172X является мутацией R172K. В еще одном аспекте данного варианта осуществления мутация R172X является мутацией R172G. Прогрессирующие гемобластозы, такие как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, могут быть проанализированы посредством секвенирования образцов клеток для определения присутствия и специфичной природы (например, присутствующей измененной аминокислоты) мутации по аминокислоте 140 и/или 172 ИДГ2.

В одном варианте осуществления эффективность действия терапии прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, регистрируют посредством измерения уровней 2ГГ у субъекта. Обычно уровни 2ГГ измеряют перед лечением, где повышенный уровень является показанием для применения соединения 1 для лечения прогрессирующего гемобластоза, такого как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2.

В одном варианте осуществления эффективность действия терапии прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, регистрируют посредством измерения уровней 2-ГГ у субъекта. Обычно, уровни 2-ГГ измеряют перед лечением, где повышенный уровень является показанием для применения соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы, для лечения прогрессирующего гемобластоза, такого как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2. Как только устанавливают повышенные уровни, уровень 2-ГГ определяют во время курса и/или после окончания лечения для установления эффективности действия. В некоторых аспектах, уровень 2-ГГ определяют только во время курса и/или после окончания лечения. Снижение уровней 2-ГГ во время курса лечения и после лечения является показателем эффективности действия. Аналогично, определение того, что уровни 2-ГГ не повышаются во время курса лечения или после лечения также указывает на эффективность действия. Обычно эти измерения 2-ГГ будут использоваться вместе с другими хорошо известными определениями эффективности действия терапии злокачественного новообразования, такими как снижение числа и размера опухолей и/или других ассоциированных со злокачественным новообразованием повреждений, оценка биоптатов

и/или аспиратов костного мозга, полный анализ крови, исследование мазков периферической крови, улучшение общего состояния здоровья субъекта и изменения других биомаркеров, которые ассоциируются с эффективностью терапии злокачественного новообразования.

Также предоставлен способ ингибирования 2-ГГ в сравнении с уровнем до лечения или исходным уровнем (например, у пациентов за три дня до лечения, или уровнями, измеренными у субъектов без заболевания с мутацией гена ИДГ-2) 2-ГГ (например, по меньшей мере на 50%) у субъекта, имеющего прогрессирующий гемобластоз, такой как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий в себя

получение знания уровня 2-ГГ до лечения или исходного уровня у субъекта (например, измеряя уровень до лечения или исходный уровень);

введение субъекту:

(а) соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы при дозе, равной по меньшей мере приблизительно 30 мг (дозировка эквивалента свободного основания) (например, в количестве от приблизительно 30 до приблизительно 300 мг эквивалента свободного основания соединения 3), или

(b) фармацевтической композиции, содержащей соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму при дозе, равной по меньшей мере от приблизительно 30 мг (дозировка эквивалента свободного основания) (например, в количестве от приблизительно 30 до приблизительно 300 мг эквивалента свободного основания соединения 3), и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей;

получение знания уровня 2-ГГ у субъекта после лечения (например, измеряя уровень после лечения);

сравнение уровня 2-ГГ у субъекта после лечения с уровнем до лечения или исходным уровнем и определение того, что уровень 2-ГГ ингибируется (например, по меньшей мере на 50%).

В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя ингибирование 2-ГГ у пациентов, имеющих или определенных как имеющие мутацию ИДГ2 R140Q по меньшей мере на 50% (например, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%), в сравнении с уровнем до лечения или исходным уровнем (например, за три дня до лечения у пациентов, или уровнями, измеренными у субъектов без заболевания с мутацией гена ИДГ-2). В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя ингибирование 2-ГГ у пациентов, имеющих или определенных как имеющие мутацию ИДГ2 R172K вплоть до 60% (например, понижение уровня 2-ГГ вплоть до 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60) в сравнении с уровнем до лечения или исходным уровнем (например, у пациентов за три дня до лечения, или уровнями, измеренными у субъектов без заболевания с мутацией гена ИДГ-2). В некоторых вариантах осуществления измерение уровня 2-ГГ у субъекта может достигаться посредством спектроскопического анализа, например анализа на основе магнитного резонанса, например МРТ и/или измерения МРС, анализа образца физиологической жидкости, такой как кровь, плазма, моча, костный мозг, или анализа спинномозговой жидкости, или посредством анализа операционного материала, например, посредством масс-спектропии (например, ЖХ-МС, ГХ-МС).

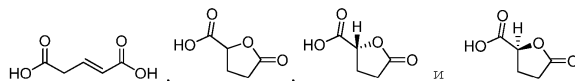
2-ГГ может быть обнаружен в образце методами из Публикации РСТ № WO 2013/102431 и Публикации заявки США № US 2013/0190287, полностью включенных в данное описание посредством ссылки, или аналогичными методами.

В одном варианте осуществления 2-ГГ оценивают непосредственно.

В еще одном варианте осуществления оценивают производное 2-ГГ, образованное в процессе проведения аналитического метода. В качестве примера такое производное может быть производным, образованным при МС анализе. Производные могут включать солевой аддукт, например Na аддукт, гидратный вариант или гидратный вариант, который также является солевым аддуктом, например Na аддуктом, например, образованным при МС анализе.

В еще одном варианте осуществления оценивают метаболическое производное 2-ГГ. Примеры включают производные, которые формируются или являются повышенными или пониженными в результате присутствия 2-ГГ, такие как глутарат или глутамат, которые будут коррелировать с 2-ГГ, например R-2-ГГ.

Иллюстративные производные 2-ГГ включают дегидратированные производные, такие как соединения, представленные ниже, или их солевой аддукт



В одном варианте осуществления прогрессирующий гемобластоз, такой как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, пред-

ставляет собой опухоль, в которой по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% опухолевых клеток несут мутацию ИДГ2, и, в частности, мутацию ИДГ2 R140Q, R140W, или R140L и/или R172K или R172G, во время диагностики или лечения.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет или определен, как имеющий заболевание с мутацией гена ИДГ2 (например, мутацией R140Q или мутацией R172K) во время диагностики или лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект также имеет или определен, как имеющий мутацию, выбранную из FLT3-ITD (внутренней tandemной дупликации Fms-родственной тирозинкиназы 3 (FLT3) (ITD)), CEPBA (ССААТ/энхансерного связывающего белка альфа), PM1 (нуклеофосмина (нуклеолярного фосфопротеина B23)), и DNMT3A (ДНК (цитозин-5-) метилтрансферазы 3 альфа, ASXL1: дополнительные половые гребни, подобные 1) во время диагностики или лечения.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет нормальную цитогенетику перед лечением. В некоторых других вариантах осуществления субъект имеет аномальную или неблагоприятную цитогенетику, например одну или несколько из: Моносомии 7 (или частичной делеции длинного плеча хромосомы 7 (7q-)), Трисомии 8, Трисомии 11, транслокации t(17;18) или транслокации t(1;13) перед лечением. Табл. 8 описывает цитогенетическую классификацию (IPSS и новую 5-групповую классификацию).

В одном варианте осуществления прогрессирующий гемобластоз, подлежащий лечению, представляет собой AML. В некоторых вариантах осуществления AML является рецидивирующей и/или первично рефрактерной. В других вариантах осуществления AML является не подвергавшейся лечению. В некоторых вариантах осуществления AML рецидивирующей и/или первично рефрактерной у пациентов в возрасте 60 лет и старше. В некоторых вариантах осуществления AML является не подвергавшейся лечению у пациентов в возрасте 60 лет и старше. В некоторых вариантах осуществления AML является рецидивирующей и/или первично рефрактерной у пациентов в возрасте до 60 лет. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят в качестве терапии первой линии для AML. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят в качестве терапии второй линии, третьей линии или четвертой линии для AML. В одном варианте осуществления соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму вводят в качестве терапии первой линии для AML. В одном варианте осуществления соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму, вводят в качестве терапии второй линии, третьей линии или четвертой линии для AML. В одном варианте осуществления соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму, вводят после первого рецидива. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят после безуспешной первичной индукции. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят после безуспешной повторной индукции. В одном варианте осуществления введение соединения 1 может иметь место перед трансплантацией во время или после трансплантации. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят после рецидива, который происходит после трансплантации. В одном варианте осуществления проявление AML следует за MDS. В одном варианте осуществления проявление AML следует за MDS и CMML. В одном варианте осуществления соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму вводят после безуспешной первичной индукции. В одном варианте осуществления соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму вводят после безуспешной повторной индукции. В одном варианте осуществления введение соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы может иметь место перед трансплантацией во время или после трансплантации. В одном варианте осуществления соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму, вводят после рецидива, который происходит после трансплантации. В одном варианте осуществления соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму, вводят после рецидива и последующей безуспешной повторной индукции. В одном варианте осуществления соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму вводят после рецидива (после трансплантации) и последующей безуспешной повторной индукции. В одном варианте осуществления проявление AML следует за МФД, и соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму, вводят после безуспешной первичной индукции. В одном варианте осуществления соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму вводят после безуспешной первичной индукции и последующего рецидива (после трансплантации). В одном варианте осуществления проявление AML следует за MDS и CMML, и соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму вводят после безуспешной первичной индукции и последующей безуспешной повторной индукции.

В еще одном варианте осуществления прогрессирующий гемобластоз, подлежащий лечению, представляет собой MDS с рефрактерной анемией с избытком бластов (подтипа RAEB-1 или RAEB-2). В других вариантах осуществления, MDS является не подвергавшимся лечению. В одном варианте осуществления соединения 1 или его кристаллическую форму; или соединения 3 или его кристаллическую форму, вводят в качестве терапии первой линии для MDS. В одном варианте осуществления соединения 1 или его кристаллическую форму; или соединения 3 или его кристаллическую форму, вводят в качестве терапии второй линии, третьей линии или четвертой линии для MDS. В одном варианте осуществления со-

единение 1 вводят в качестве терапии первой линии для MDS. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят в качестве терапии второй линии, третьей линии или четвертой линии для MDS. В одном варианте осуществления проявление MDS следует за AML. В одном варианте осуществления проявление MDS следует за AML, и соединение 1 или его кристаллическую форму; или соединение 3 или его кристаллическую форму вводят в качестве терапии первой линии для MDS.

В еще одном варианте осуществления прогрессирующий гемобластоз, подлежащий лечению, представляет собой рецидивирующий и/или первично рефрактерный CMML. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят в качестве терапии первой линии для CMML. В одном варианте осуществления соединения 1 вводят в качестве терапии второй линии, третьей линии или четвертой линии для CMML. В одном варианте осуществления соединения 1 или его кристаллическую форму; или соединения 3 или его кристаллическую форму, вводят в качестве терапии первой линии для CMML. В одном варианте осуществления соединения 1 или его кристаллическую форму; или соединения 3 или его кристаллическую форму вводят в качестве терапии второй линии, третьей линии или четвертой линии для CMML. В одном варианте осуществления соединения 1 или его кристаллическую форму; или соединения 3 или его кристаллическую форму, вводят после второго рецидива.

В еще одном варианте осуществления прогрессирующий гемобластоз, подлежащий лечению, представляет собой лимфому (например, неходжкинскую лимфому (NHL), такую как В-клеточную лимфому (например, лимфому Беркитта, хроническую лимфоцитарную лейкемию/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-клеточную лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, и мантийноклеточную лимфому) и Т-клеточную лимфому (например, фунгоидный микоз, анапластическую крупноклеточную лимфому, и Т-клеточную лимфобластную лимфому из клеток-предшественников).

В еще одном варианте осуществления прогрессирующий гемобластоз, подлежащий лечению, представляет собой рецидивирующую и/или первично рефрактерную миелоидную саркому. В других вариантах осуществления миелоидная саркома является не подвергавшейся лечению. В одном варианте осуществления соединения 1 вводят в качестве терапии первой линии для миелоидной саркомы. В одном варианте осуществления соединения 1 вводят в качестве терапии второй линии, третьей линии или четвертой линии для миелоидной саркомы. В одном варианте осуществления соединения 1 или его кристаллическую форму; или соединения 3 или его кристаллическую форму, вводят в качестве терапии первой линии для миелоидной саркомы. В одном варианте осуществления соединения 1 или его кристаллическую форму; или соединения 3 или его кристаллическую форму, вводят в качестве терапии второй линии, третьей линии или четвертой линии для миелоидной саркомы. В одном варианте осуществления миелоидная саркома проявляется одновременно с AML. В одном варианте осуществления миелоидная саркома проявляется при рецидиве AML.

В еще одном варианте осуществления прогрессирующий гемобластоз, подлежащий лечению, представляет собой рецидивирующую и/или первично рефрактерную множественную миелому. В других вариантах осуществления множественная миелома является не подвергавшейся лечению. В одном варианте осуществления соединения 1 вводят в качестве терапии первой линии для множественной миеломы. В одном варианте осуществления соединения 1 вводят в качестве терапии второй линии, третьей линии или четвертой линии для множественной миеломы. В других вариантах осуществления множественная миелома является не подвергавшейся лечению. В одном варианте осуществления соединения 1 или его кристаллическую форму; или соединения 3 или его кристаллическую форму, вводят в качестве терапии первой линии для множественной миеломы. В одном варианте осуществления соединения 1 или его кристаллическую форму; или соединения 3 или его кристаллическую форму, вводят в качестве терапии второй линии, третьей линии или четвертой линии для множественной миеломы.

Способы лечения, описанные в данном документе, могут дополнительно включать в себя различные стадии оценки перед лечением и/или после лечения с использованием ингибитора мутантной ИДГ2, например, соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы.

В одном варианте осуществления перед лечением и/или после лечения с использованием ингибитора мутантной ИДГ2, например соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы, способ дополнительно включает в себя стадию оценки роста, размера, массы, инвазивности, стадии и/или другого фенотипа прогрессирующего гемобластоза.

В одном варианте осуществления перед лечением и/или после лечения с использованием ингибитора мутантной ИДГ2, например, соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы, способ дополнительно включает в себя стадию оценки генотипа ИДГ2 злокачественного новообразования. Это может достигаться обычными методами в области, таких как секвенирование ДНК, иммунологический анализ и/или оценка присутствия, распределения или уровня 2-ГГ.

В одном варианте осуществления перед лечением и/или после лечения с использованием ингибитора мутантной ИДГ2, например соединения 1 или его кристаллической формы; или соединения 3 или его кристаллической формы, способ дополнительно включает в себя стадию определения уровня 2-ГГ у

субъекта. Это может достигаться посредством спектроскопического анализа, например анализа на основе магнитного резонанса, например измерения МРТ и/или МРС, анализа образца физиологической жидкости, такой как кровь, плазма, моча, костный мозг или анализа спинномозговой жидкости, или посредством анализа операционного материала, например масс-спектрометрией (например, ЖХ-МС, ГХ-МС).

Кристаллические формы

Предоставлены кристаллические формы соединения 1. Также предоставлены кристаллические формы 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ола (соединения 3).

В одном варианте осуществления соединение 1 представляет собой монокристаллическую форму или любую из монокристаллических форм, описанных в данном документе. Также предоставлены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; и соединение 1, где соединение 1 представляет собой монокристаллическую форму или любую из кристаллических форм, описанных в данном документе. Также предоставлены применения соединения 1, где соединение 1 представляет собой монокристаллическую форму или любую из монокристаллических форм, описанных в данном документе, для получения фармацевтической композиции.

В одном варианте осуществления соединение 3 представляет собой монокристаллическую форму или любую из монокристаллических форм, описанных в данном документе. Также предоставлены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; и соединение 3, где соединение 3 представляет собой монокристаллическую форму или любую из кристаллических форм, описанных в данном документе. Также предоставлены применения соединения 3, где соединение 3 представляет собой монокристаллическую форму или любую из монокристаллических форм, описанных в данном документе, для получения фармацевтической композиции.

Также предоставлены способы лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелодная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающие в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, (а) монокристаллической формы соединения 1 или соединения 3 или (b) фармацевтической композиции, содержащей (а) и фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления монокристаллическая форма в (а) имеет любое процентное содержание между 90 и 100% чистого вещества.

Также предоставлены способы лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающие в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении (а) монокристаллической формы соединения 1 или соединения 3, или (b) фармацевтической композиции, содержащей (а) и фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления, монокристаллическая форма в (а) имеет любое процентное содержание между 90 и 100% чистого вещества.

В данном документе предоставлен набор характеризующей информации для описания кристаллических форм соединения 1 и соединения 3. Следует понимать, однако, не вся такая информация требуется для специалиста в данной области, для определения того, что конкретная форма присутствует в данной композиции, но такое определение конкретной формы может достигаться с использованием любой части характеризующей информации, которую специалист в данной области сочтет достаточной для установления присутствия конкретной формы, например даже одиночный отличительный пик может быть достаточным для специалиста в данной области, для оценки того, что такая конкретная форма присутствует.

Кристаллические формы соединения 1 имеют физические свойства, которые являются подходящими для крупномасштабного производства фармацевтического состава. Многие из кристаллических форм соединения 1, описанных в данном документе, проявляют высокую кристалличность, высокую температуру плавления и ограниченный поглощенный или сольватированный растворитель. Кристаллические формы соединения 1 имеют улучшенную биодоступность в сравнении с аморфными формами соединения 1. В частности, форма 3 является негигроскопичной и проявляет преимущества по стабильности (например, термодинамической, химической или физической стабильности) при относительной влажности до 40% при комнатной температуре в течение по меньшей мере 3 месяцев.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, конкретное процентное массовое содержание соединения 3 относится к кристаллическому веществу. Конкретные значения процентного массового содержания могут составлять 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%, или любое процентное содержание между 10 и 100%. Когда конкретное процентное массовое содержание соединения 3 относится к кристаллическому веществу, остальная часть соединения 3 является аморфной формой соединения 3. Неограничивающие примеры кристаллического соединения 3 включают монокристаллическую форму соединения 3 или смесь различных монокристаллических форм. В некоторых вариантах осуществления соединение 3 содержит по меньшей мере 90 мас.% кристаллического вещества. В некоторых других вариантах осуществления соединение 3 содержит по

меньшей мере 95 мас.% кристаллического вещества.

В еще одном варианте осуществления конкретное процентное массовое содержание кристаллического соединения 3 относится к конкретной монокристаллической форме или комбинации монокристаллических форм. Конкретные значения процентного массового содержания могут составлять 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% или любое процентное содержание между 10 и 100%. В еще одном варианте осуществления соединение 3 содержит по меньшей мере 90 мас.% монокристаллической формы. В еще одном варианте осуществления соединения 3 содержит по меньшей мере 95 мас.%, монокристаллической формы.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере конкретное процентное массовое содержание соединения 1 относится к кристаллическому веществу. Конкретные значения процентного массового содержания могут составлять 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%, или любое процентное содержание между 10 и 100%. Когда конкретное процентное массовое содержание соединения 1 относится к кристаллическому веществу, остальная часть соединения 1 является аморфной формой соединения 1. Неограничивающие примеры кристаллического соединения 1 включают монокристаллическую форму соединения 1 или смесь различных монокристаллических форм. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 содержит по меньшей мере 90 мас.% кристаллического вещества. В некоторых других вариантах осуществления соединения 1 содержит по меньшей мере 95 мас.% кристаллического вещества.

В еще одном варианте осуществления, конкретное процентное массовое содержание кристаллического соединения 1 относится к конкретной монокристаллической форме или комбинации монокристаллических форм. Конкретные значения процентного массового содержания могут составлять 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% или любое процентное содержание между 10 и 100%. В еще одном варианте осуществления соединения 1 содержит по меньшей мере 90 мас.%, монокристаллической формы. В еще одном варианте осуществления соединения 1 содержит по меньшей мере 95 мас.%, монокристаллической формы.

В последующем описании соединения 3 варианты осуществления изобретения могут быть описаны со ссылкой на конкретную кристаллическую форму соединения 3, характеризуемую одним или несколькими свойствами, обсуждаемыми в данном документе. Описания, характеризующие кристаллические формы, могут также применяться для описания смеси различных кристаллических форм, которые могут присутствовать в кристаллическом соединении 3. Однако конкретные кристаллические формы соединения 3 могут также характеризоваться одной или несколькими из характеристик кристаллической формы, описанных в данном документе, с учетом или без учета ссылки на конкретную кристаллическую форму.

В последующем описании соединения 1 варианты осуществления изобретения могут быть описаны со ссылкой на конкретную кристаллическую форму соединения 1, характеризуемую одним или несколькими свойствами, обсуждаемыми в данном документе. Описания, характеризующие кристаллические формы, могут также применяться для описания смеси различных кристаллических форм, которые могут присутствовать в кристаллическом соединении 1. Однако конкретные кристаллические формы соединения 1 могут также характеризоваться одной или несколькими из характеристик кристаллической формы, описанных в данном документе, с учетом или без учета ссылки на конкретную кристаллическую форму.

Кристаллические формы дополнительно иллюстрируются подробными описаниями и иллюстративными примерами, приведенными ниже. Пики РПД, описанные в табл. 1А-19А, могут изменяться на $\pm 0,2^\circ$ в зависимости от прибора, применяемого для получения данных. Интенсивность пиков РПД, описанных в табл. 1А-19А может изменяться на 10%.

Форма 1.

В одном варианте осуществления, монокристаллическая форма, форма 1 соединения 3 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 1, и данными, показанными в табл. 1, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 1, как показано в табл. 1А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 1А.

Таблица 1А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления, форма 1 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 8,9, 13,0, 18,9, 23,8 и 28,1°. В еще одном варианте осуществления, форма 1 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 8,9, 18,9 и 24,8°.

Форма 2.

В одном варианте осуществления, монокристаллическая форма, форма 2 соединения 3, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 2, и данными, показанными в табл. 2А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 2, как показано в табл. 2А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 2А.

Таблица 2А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления форма 2 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 12,7, 17,1, 19,2, 23,0 и 24,2°. В еще одном варианте осуществления форма 2 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 12,7, 19,2 и 24,2°.

В еще одном варианте осуществления форма 2 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 3. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется сильным эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 88,2°C с плавлением при приблизительно 91,0°C.

В еще одном варианте осуществления форма 2 может характеризоваться данными термического гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 4. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Потеря массы представляет потерю приблизительно 9,9 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 26,6 до 150,0°C.

Форма 3.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма, форма 3 соединения 1, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 5, и данными, показанными в табл. 3А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 5, как показано в табл. 3А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью или десятью из пиков, показанных в табл. 3А.

Таблица 3А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления форма 3 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 7,5, 9,3, 14,5, 18,8, 21,3 и 24,8°. В дополнительном варианте осуществления форма 3 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 7,5, 14,5, 18,8 и 24,8°.

В еще одном варианте осуществления форма 3 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 7,5, 14,5 и 24,8°.

В еще одном варианте осуществления форма 3 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 6. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется сильным эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 210,7°C с плавлением приблизительно при 213,4°C.

В еще одном варианте осуществления форма 3 может характеризоваться данными термического гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 7. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Потеря массы представляет потерю приблизительно 0,03 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 21 до 196°C и приблизительно 7,5 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 196 до 241°C.

В еще одном варианте осуществления форма 3 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, аналогичной по существу фиг. 5. В еще одном варианте осуществления форма 3 характеризуется профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), аналогичным по существу фиг. 6. В еще одном варианте осуществления форма 3 характеризуется профилем термического гравиметрического анализа (ТГА), аналогичным по существу фиг. 7. В дополнительных вариантах осуществления, монокристаллическая форма формы 3 характеризуется одним или несколькими из признаков, приведенных в данном параграфе. В еще одном варианте осуществления форма 3 характеризуется профилем ДСП, аналогичным по существу фиг. 8.

Форма 4.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма, форма 4 соединения 1, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 9, и данными, показанными в табл. 4А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 9, как показано в табл. 4А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 4А.

Таблица 4А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления форма 4 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 6,5, 19,0, 19,4, 19,9 и 24,7°. В дополнительном варианте осуществления форма 4 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 6,5, 19,4 и 19,9°.

В еще одном варианте осуществления форма 4 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 10. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется слабым эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 59,2°C с плавлением при приблизительно 85,5°C и сильным эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 205,2°C с плавлением при приблизительно 209,1°C.

В еще одном варианте осуществления форма 4 может характеризоваться данными термического гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 10. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Потеря массы представляет потерю приблизительно 1,8 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 44,8 до 140,0°C.

Форма 5.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма, форма 5 соединения 1, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 11, и данными, показанными в табл. 5, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 11, как показано в табл. 5А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 5А.

Таблица 5А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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 одном варианте осуществления форма 5 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 7,1, 14,5, 17,1 и 21,8°. В дополнительном варианте осуществления форма 5 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 7,1 и 21,8°.

В еще одном варианте осуществления форма 5 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 12. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется слабым эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 50,1°C с плавлением при приблизительно 77,5°C и сильным эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 203,1°C с плавлением при приблизительно 208,2°C.

В еще одном варианте осуществления форма 5 может характеризоваться данными термического гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 12. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна

приблизительно 10°C/мин. Потеря массы представляет потерю приблизительно 0,3 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 36,0 до 120,0°C.

Форма 6.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма, форма 6 соединения 1, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 13, и данными, показанными в табл. 6А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления, полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 13, как показано в табл. 6А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 6А.

Таблица 6А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления форма 6 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 6,3, 7,2, 8,1, 12,7 и 14,9°. В дополнительном варианте осуществления форма 6 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 6,3, 7,2 и 8,1°.

В еще одном варианте осуществления форма 6 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 14. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется тремя слабыми эндотермическими переходами: с температурой наступления, равной приблизительно 61,7°C, с плавлением при приблизительно 86,75°C, температурой наступления, равной приблизительно 140,0°C, с плавлением при приблизительно 149,0°C и температурой наступления, равной приблизительно 175,3°C с плавлением при приблизительно 192,1°C.

В еще одном варианте осуществления форма 6 может характеризоваться данными термического гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 14. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Потеря массы представляет потерю приблизительно 5,4 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 31,8 до 150,0°C.

Форма 7.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма, форма 7 соединения 1, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 15, и данными, показанными в табл. 7А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 15, как показано в табл. 7А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 7А.

Таблица 7А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления форма 7 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 14,1, 19,1, 21,8, 23,5 и 25,7°. В дополнительном варианте осуществления

форма 7 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 19,1, 21,8 и 23,5°.

В еще одном варианте осуществления форма 7 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 16. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется сильным эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 213,6°C с плавлением при приблизительно 214,7°C.

В еще одном варианте осуществления форма 7 может характеризоваться данными термического гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 16. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Потеря массы представляет потерю приблизительно 0,01 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 32,2 до 150,0°C.

Форма 8.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма, форма 8 соединения 1, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 17, и данными, показанными в табл. 8А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 17, как показано в табл. 8А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 8А.

Таблица 8А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления, форма 8 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 9,0, 9,2, 21,9, 22,1, 24,2 и 24,6°. В дополнительном варианте осуществления, форма 8 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 21,9, 22,1, 24,2 и 24,6°.

В еще одном варианте осуществления форма 8 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 18. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется сильным эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 211,5°C с плавлением при приблизительно 212,8°C.

В еще одном варианте осуществления форма 8 может характеризоваться данными термического гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 18. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Потеря массы представляет потерю приблизительно 0,2 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 31,2°C до 150,0°C.

Форма 9.

В одном варианте осуществления, монокристаллическая форма, форма 9 соединения 1, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 19, и данными, показанными в табл. 9А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 19, как показано в табл. 9А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 9А.

Таблица 9А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления форма 9 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 6,5, 19,6, 20,1 и 21,6°. В дополнительном варианте осуществления форма 9 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 19,6 и 20,1°.

В еще одном варианте осуществления, форма 9 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 20. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется сильным эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 172,3°C с плавлением при приблизительно 175,95°C и эндотермическим переходом с температурой наступления, равной приблизительно 192,3°C с плавлением при приблизительно 202,1°C. В еще одном варианте осуществления форма 9 может характеризоваться данными термического гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 20. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин.

Потеря массы представляет потерю приблизительно 0,7 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 24,7 до 150,0°C.

Форма 10.

В одном варианте осуществления, монокристаллическая форма, форма 10 соединения 1, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 21, и данными, показанными в табл. 10А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 21, как показано в табл. 10А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 10А.

Таблица 10А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления форма 10 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 6,7, 9,1, 10,8, 19,9 и 21,9°. В дополнительном варианте осуществления форма 10 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 9,1, 10,8 и 19,9°.

В еще одном варианте осуществления форма 10 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 22. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется эндотермическим переходом с температурой наступления, равной приблизительно 139,9°C с плавлением при приблизительно 150,9°C и эндотермическим переходом с температурой наступления, равной приблизительно 197,3°C, с плавлением при приблизительно 201,3°C.

В еще одном варианте осуществления форма 10 может характеризоваться данными термического гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 22. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Потеря массы представляет потерю приблизительно 0,5 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 31,0 до 120,0°C.

Форма 11.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма, форма 11 соединения 1, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 23, и данными, показанными в табл. 11А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 23, как показано в табл. 11А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью или десятью или одиннадцатью из пиков, показанных в табл. 11А.

Таблица 11А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления форма 11 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 6,3, 20,0, 20,2, 20,5, 21,2 и 26,5°. В дополнительном варианте осуществления форма 11 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 20,0, 20,2, 20,5 и 21,2°.

В еще одном варианте осуществления форма 11 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 24. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется эндотермическим переходом с температурой наступления, равной приблизительно 144,3°C, с плавлением при приблизительно 154,5°C и эндотермическим переходом с температурой наступления, равной приблизительно 193,4°C, с плавлением при приблизительно 201,6°C.

В еще одном варианте осуществления форма 11 может характеризоваться данными термического гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 25. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Потеря массы представляет потерю приблизительно 3,0 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 25,7 до 98,4°C.

Форма 12.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма, форма 12 соединения 1, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 26, и данными, показанными в табл. 12А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 26, как показано в табл. 12А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 12А.

Таблица 12А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления форма 12 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 7,2, 7,4, 8,0, 8,2, 16,5 и 18,6°. В дополнительном варианте осуществления форма 12 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 7,2, 7,4, 8,0 и 8,2°.

В еще одном варианте осуществления форма 12 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 27. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется эндотермическим переходом с температурой наступления, равной приблизительно 80,9°C с плавлением при приблизительно 106,3°C, эндотермическим переходом с температурой наступления, равной приблизительно 136,32°C, с плавлением при приблизительно 150,3°C, и сильным эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 199,0°C, с плавлением при приблизительно 203,1°C.

В еще одном варианте осуществления форма 12 может характеризоваться данными термического гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 27. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Потеря массы представляет потерю приблизительно 6,4 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 25,9 до 80,0°C, и потерю приблизительно 7,2 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 25,9 до 150,0°C.

Форма 13.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма, форма 13 соединения 1, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 28, и данными, показанными в табл. 13А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 28, как показано в табл. 13А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 13 А.

Таблица 13А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления, форма 13 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 6,3, 12,7, 20,3, 20,8 и 26,5°. В дополнительном варианте осуществления, форма 13 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 6,3, 12,7 и 20,3°.

В еще одном варианте осуществления форма 13 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 29. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется слабым эндотермическим переходом с температурой наступления, равной приблизительно 144,1°C с плавлением при приблизительно 152,4°C, и сильным эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 198,1°C с плавлением при приблизительно 204,8°C.

В еще одном варианте осуществления форма 13 может характеризоваться данными термического

гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 29. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Потеря массы представляет потерю приблизительно 4,1 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 24,9 до 150,0°C.

Форма 14.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма, форма 14 соединения 1, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 30, и данными, показанными в табл. 14А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 30, как показано в табл. 14А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 14А.

Таблица 14А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления форма 14 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2 θ , равных 6,6, 17,5, 20,8 и 23,3°. В дополнительном варианте осуществления форма 14 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2 θ , равных 6,6 и 20,8°.

В еще одном варианте осуществления форма 14 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 31. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется слабым эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 122,3°C с плавлением при приблизительно 134,5°C, и сильным эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 207,6°C с плавлением при приблизительно 211,8°C.

В еще одном варианте осуществления форма 14 может характеризоваться данными термического гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 31. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Потеря массы представляет потерю приблизительно 5,71 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 28,1 до 150,0°C.

Форма 15.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма, форма 15 соединения 1, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 32, и данными, показанными в табл. 15А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 32, как показано в табл. 15А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 15А.

Таблица 15А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления форма 15 может характеризоваться пиками, идентифициро-

ванными при углах 2θ , равных 6,4, 12,9, 20,2 и 26,1°. В дополнительном варианте осуществления, форма 15 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 6,4, 12,9 и 26,1°.

В еще одном варианте осуществления форма 15 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 33. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется слабым эндотермическим переходом с температурой наступления, равной приблизительно 136,5°C с плавлением при приблизительно 140,1°C, и сильным эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 213,1°C с плавлением при приблизительно 215,2°C.

В еще одном варианте осуществления форма 15 может характеризоваться данными термического гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 33. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Потеря массы представляет потерю приблизительно 7,6 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 28,7 до 150,0°C.

Форма 16.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма, форма 16 соединения 3 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 34, и данными, показанными в табл. 16А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 34, как показано в табл. 16А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 16А.

Таблица 16А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления, форма 16 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 6,8, 10,6, 13,6, 14,2 и 19,2°. В еще одном варианте осуществления, форма 16 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 10,6, 14,2 и 19,2°.

В еще одном варианте осуществления форма 16 может характеризоваться профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанным на фиг. 35. На графике ДСК тепловой поток представлен как функция температуры образца, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Профиль характеризуется сильным эндотермическим переходом при температуре наступления, равной приблизительно 169,7°C с плавлением при приблизительно 172,1°C.

В еще одном варианте осуществления форма 16 может характеризоваться данными термического гравиметрического анализа (ТГА), показанными на фиг. 36. Профиль ТГА графически отображает процент потери массы образца как функцию температуры, причем скорость изменения температуры равна приблизительно 10°C/мин. Потеря массы представляет потерю приблизительно 0,1 мас.% образца по мере изменения температуры от приблизительно 23,9 до 150,0°C.

Форма 17.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма, форма 17 соединения 3 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 37, и данными, показанными в табл. 17А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 37, как показано в табл. 17А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 17А.

Таблица 17А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления форма 17 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 7,2, 13,6, 18,5, 19,3, 21,9 и 23,5°. В еще одном варианте осуществления форма 17 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 13,6, 18,5 и 23,5°.

Форма 18.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма форма 18 соединения 3 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 38, и данными, показанными в табл. 18А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 38, как показано в табл. 18А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в табл. 18А.

Таблица 18А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления форма 18 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 6,4, 8,4, 9,8, 17,8 и 19,7°. В еще одном варианте осуществления форма 18 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 8,4 и 9,8°.

Форма 19.

В одном варианте осуществления монокристаллическая форма, форма 19 соединения 3, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), показанной на фиг. 39, и данными, показанными в табл. 19А, полученными с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В конкретном варианте осуществления полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фиг. 39, как показано в табл. 19А. Например, полиморф может характеризоваться одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью из пиков, показанных в табл. 19А.

Таблица 19А

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В еще одном варианте осуществления форма 19 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 8,1, 14,1, 16,4, 17,3, 20,5 и 24,1°. В еще одном варианте осуществления форма 19 может характеризоваться пиками, идентифицированными при углах 2θ , равных 8,1, 16,4, 17,3 и 24,1°.

Другие варианты осуществления направлены на монокристаллическую форму соединения 1 или соединения 3, характеризуемую комбинацией указанных выше характеристик любой из монокристаллических форм, обсуждаемых в данном документе. Характеризация может представлять собой любую комбинацию из одной или нескольких РПД, ТГА, ДСК и ДСП, описанных для конкретного полиморфа. Например, монокристаллическая форма соединения 1 или соединения 3 может характеризоваться любой комбинацией результатов РПД, касающихся положения основных пиков при сканировании РПД; и/или любой комбинацией из одного или нескольких параметров, являющихся производными из данных, полученных в результате сканирования РПД. Монокристаллическая форма соединения 1 или соединения 3 может также характеризоваться результатами ТГА по определению потери массы, ассоциированной с образцом на протяжении обозначенного температурного интервала; и/или температуры, при которой начинается конкретный переход потери массы. Результаты ДСК по определению температуры, ассоциированной с максимальным тепловым потоком во время перехода теплового потока, и/или температуры, при которой образец начинает претерпевать переход теплового потока, может также характеризовать кристаллическую форму. Изменение массы в образце и/или изменение сорбции/десорбции воды на молекулу соединения 1 или соединения 3, определенное посредством измерений сорбции/десорбции воды в интервале относительной влажности (например, 0%-90%) может также характеризовать монокристаллическую форму соединения 1 или соединения 3.

Комбинации характеристик, которые обсуждаются выше, могут применяться для описания любых полиморфов соединения 1 или соединения 3, обсуждаемых в данном документе, или любой комбинации этих полиморфов.

Примеры

Сокращения.

са - приблизительно
 СНCl₃ - хлороформ
 ДХМ - дихлорметан
 ДМФА - диметилформамид
 Et₂O - диэтиловый эфир
 EtOH - этиловый спирт
 EtOAc - этилацетат
 MeOH - метиловый спирт
 MeCN - ацетонитрил
 ПЭ - петролейный эфир
 ТГФ - тетрагидрофуран
 AcOH - уксусная кислота
 HCl - хлористоводородная кислота
 H₂SO₄ - серная кислота
 NH₄Cl - хлорид аммония
 KOH - гидроксид калия
 NaOH - гидроксид натрия
 Na₂CO₃ - карбонат натрия
 ТФУ - трифторуксусная кислота
 NaHCO₃ - бикарбонат натрия
 ДМСО - диметилсульфоксид
 ДСК - дифференциальная сканирующая калориметрия
 ДСП - динамическая сорбция паров
 ГХ - газовая хроматография
 ч - часы
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография
 мин - минуты
 m/z - отношение массы к заряду
 МС - масс-спектр
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс
 КТ - комнатная температура
 ТГА - термический гравиметрический анализ
 РПД - Порошковая рентгеновская дифракция/Порошковая рентгеновская дифрактограмма/Порошковый рентгеновский дифрактометр.

Общие методы

В следующих примерах, реагенты могут быть приобретены от торговых компаний (включающих Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI и Shanghai Chemical Reagent Company), и использоваться без дополнительной очистки. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) могут быть получены на ЯМР-спектрометре Bruker AMX-400 (Bruker, Switzerland). Химические сдвиги приведены в миллионных долях (мд, δ) при сдвиге в сторону слабого поля от тетраметилсилана. Масс-спектры могут регистрироваться в режиме электрораспылительной ионизации (ESI) на масс-спектрометре Waters LCT TOF (Waters, USA).

Для иллюстративных соединений, включая их кристаллические формы, раскрытые в данном разделе, обозначение стереоизомера (например, (R) или (S) стереоизомер) указывает на получение этого соединения таким образом, что соединение является обогащенным по обозначенному стереоцентру по меньшей мере на приблизительно 90, 95, 96, 97, 98 или 99%.

Химическое наименование каждого иллюстративного соединения, описанного ниже, генерируется программным обеспечением ChemDraw. Параметры порошковой рентгеновской дифракции (РПД): Анализ РПД проводили, используя порошковый рентгеновский дифрактометр (РПД) PANalytical Empyrean со ступенью автозабора 12 образцов. Параметры РПД приведены в табл. 20.

Таблица 20

Параметры для режима отражения	
	Cu, $K\alpha_1$
Длина волны рентгеновского излучения	$K\alpha_1$ (Å): 1,540598, $K\alpha_2$ (Å): 1,544426 отношение интенсивностей $K\alpha_2/K\alpha_1$: 0,50
Параметры рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА
Щель расходимости	Автоматическая
Режим сканирования	Непрерывный
Интервал сканирования ($^{\circ}2\theta$)	3° – 40°
Размер ступени ($^{\circ}2\theta$)	0,0170
Скорость сканирования ($^{\circ}/\text{мин}$)	Приблизительно 10

Для формы 3 анализ РПД проводили с использованием детектора LYNXEYE XE (Bruker). Применяемые параметры РПД приведены в табл. 21.

Таблица 21

Параметры для режима отражения	
	Cu, $K\alpha_1$
Длина волны рентгеновского излучения	$K\alpha_1$ (Å): 1,54060, $K\alpha_2$ (Å): 1,54439 отношение интенсивностей $K\alpha_2/K\alpha_1$: 0,50
Интервал сканирования ($^{\circ}2\theta$)	3° – 40°
Размер ступени ($^{\circ}2\theta$)	0,012

Параметры дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

Анализ методом ДСК проводили, используя TA Q100, или Q200/Q2000 ДСК от TA Instruments. Температуру линейно увеличивали от комнатной температуры до желательной температуры при скорости нагрева, равной $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, используя N_2 в качестве газа для продувки, при загнутых краях крышки.

Параметры термогравиметрического анализа (ТГА)

Анализ методом ТГА проводили, используя ТГА TA Q500/Q5000 от TA Instruments. Температуру линейно увеличивали от комнатной температуры до желательной температуры при скорости нагрева, равной 10 или $20^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, используя N_2 в качестве газа для продувки. Параметры динамической сорбции паров (ДСП): ДСП измеряли на DVS Intrinsic посредством SMS (Surface Measurement Systems). Относительную влажность при 25°C калибровали по отношению к точке расплывания LiCl , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ и KCl . Применяемые параметры ДСП приведены в табл. 22.

Таблица 22

ДСП	
Температура	25°C
Размер образца	10–20 мг
Газ и скорость потока	N_2 , 200 мл/мин
dm/dt	0,002%/мин
Мин. продолжительность устойчивости dm/dt	10 мин
Максимальное время равновесия	180 мин
Интервал ОБ	60%ОБ–95%ОБ–0%ОБ–95%ОБ 10% (0%ОБ–90%ОБ, 90%ОБ–0%ОБ)
Размер стадии ОБ	5% (90%ОБ–95%ОБ–90%ОБ)

Пример 1. Синтез соединения 3

Пример 1, стадия 1: Получение 6-трифторметил-пиридин-2-карбоновой кислоты

Диэтиловый эфир (4,32 л) и гексаны (5,40 л) добавляют в химический реактор в атмосфере N_2 и охлаждают до -75 - $-65^\circ C$. Добавление по каплям н-бутиллития (3,78 л в 1,6 М гексане) в атмосфере N_2 при ниже $-65^\circ C$ сопровождается добавлением по каплям диметиламиноэтанола (327,45 г, 3,67 моль) и через 10 мин добавлением по каплям 2-трифторметилпиридина (360 г, 2,45 моль). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере N_2 , при поддержании температуры ниже $-65^\circ C$ в течение приблизительно 2,0-2,5 ч. Реакционную смесь выливают на дробленый сухой лед в атмосфере N_2 , затем доводят до температуры $0-5^\circ C$ при перемешивании (приблизительно 1,0-1,5 ч) с последующим добавлением воды (1,8 л). Реакционная смесь перемешивается в течение 5-10 мин и нагревается до $5-10^\circ C$. 6н HCl (900 мл) добавляют по каплям, пока смесь не достигнет pH 1,0-2,0, затем смесь перемешивают в течение 10-20 мин при $5-10^\circ C$. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом при $25-35^\circ C$, затем промывают насыщенным соевым раствором. Реакционную смесь концентрируют и промывают н-гептаном и затем сушат с получением 6-трифторметил-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Пример 1, стадия 2: Получение метилового эфира 6-трифторметил-пиридин-2-карбоновой кислоты

Метанол добавляют в химический реактор в атмосфере азота. 6-трифторметил-пиридин-2-карбоновую кислоту (150 г, 0,785 моль) добавляют и растворяют при температуре окружающей среды. Ацетилхлорид (67,78 г, 0,863 моль) добавляют по каплям при температуре ниже $45^\circ C$. Реакционную смесь поддерживают при $65-70^\circ C$ в течение приблизительно 2-2,5 ч, затем концентрируют при $35-45^\circ C$ в вакууме и охлаждают до $25-35^\circ C$. Смесь разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем промывают насыщенным соевым раствором. Смесь концентрируют при темп. $35-45^\circ C$ в вакууме и охлаждают до $25-35^\circ C$, затем промывают н-гептаном и концентрируют при темп. $35-45^\circ C$ в вакууме, затем дегазируют с получением твердого вещества коричневого цвета, которое промывают н-гептаном и перемешивают в течение 10-15 мин при $25-35^\circ C$. Суспензию охлаждают до -40 - $-30^\circ C$ при перемешивании, и отфильтровывают и сушат с получением метилового эфира 6-трифторметил-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Пример 1, стадия 3: Получение 6-(6-трифторметилпиридин-2-ил)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-диона.

1 л абсолютного этанола загружают в химический реактор в атмосфере N_2 и по частям добавляют металлический натрий (11,2 г, 0,488 моль) в атмосфере N_2 при температуре ниже $50^\circ C$. Реакционную смесь перемешивают в течение 5-10 мин, затем нагревают до $50-55^\circ C$. Высушенный Биурет (12,5 г, 0,122 моль) добавляют в химический реактор в атмосфере N_2 при температуре $50-55^\circ C$ и перемешивают 10-15 мин. При поддержании $50-55^\circ C$ добавляют метиловый эфир 6-трифторметил-пиридин-2-карбоновой кислоты (50,0 г, 0,244 моль). Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником ($75-80^\circ C$) и поддерживают в течение 1,5-2 ч. Затем охлаждают до $35-40^\circ C$ и концентрируют при $45-50^\circ C$ в вакууме. Добавляют воду и смесь концентрируют в вакууме затем охлаждают до $35-40^\circ C$, добавляют больше воды и смесь охлаждают до $0-5^\circ C$. pH доводят до 7-8 медленным добавлением 6н HCl и твердое вещество осаждают, центрифугируют, промывают водой и снова центрифугируют. Твердое вещество с цветом от почти белого светло-коричневого, 6-(6-трифторметилпиридин-2-ил)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-дион сушат в вакууме в течение 8-10 ч при 50 - $60^\circ C$ под давлением 600 мм/Нг с получением 6-(6-трифторметилпиридин-2-ил)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-диона.

Пример 1, стадия 4: Получение 2,4-дихлор-6-(6-трифторметилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазина.

$POCl_3$ (175,0 мл) загружают в химический реактор при $20-35^\circ C$, и 6-(6-Трифторметил-пиридин-2-ил)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-дион (35,0 г, 0,1355 моль) добавляют по частям при температуре ниже $50^\circ C$. Реакционную смесь дегазируют 5-20 мин продуванием газа N_2 . Пентахлорид фосфора (112,86 г, 0,542 моль) добавляют при перемешивании при температуре ниже $50^\circ C$ и полученную в результате взвесь нагревают до кипения с обратным холодильником ($105-110^\circ C$) и поддерживают в течение 3-4 ч. Реакционную смесь охлаждают до $50-55^\circ C$, и концентрируют при температуре ниже $55^\circ C$ затем охлаждают до $20-30^\circ C$. Реакционную смесь промывают этилацетатом, и этилацетатный слой медленно добавляют к холодной воде (температура $\sim 5^\circ C$) при перемешивании и поддержании температуры ниже $10^\circ C$. Смесь перемешивают 3-5 мин при температуре между 10 и $20^\circ C$ и этилацетатный слой собирают. Реакционную смесь промывают раствором бикарбоната натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. Вещество сушат 2-3 ч в вакууме при температуре ниже $45^\circ C$ с получением 2,4-дихлор-6-(6-трифторметил-пиридин-2-ил)-1,3,5-триазина.

Пример 1, стадия 5: Получение 4-хлор-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(2-(трифтор-метил)-пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амин

Смесь ТГФ (135 мл) и 2,4-дихлор-6-(6-трифторметилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазина (27,0 г, 0,0915 моль) добавляют в химический реактор при $20-35^\circ C$, затем добавляют 4-амино-2-(трифторметил)пиридин (16,31 г, 0,1006 моль) и бикарбонат натрия (11,52 г, 0,1372 моль). Полученную в результате взвесь нагревают до кипения с обратным холодильником ($75-80^\circ C$) в течение 20-24 ч. Реакционную смесь охлаждают до $30-40^\circ C$ и ТГФ упаривают при температуре ниже $45^\circ C$ при пониженном давлении. Реакционную смесь охлаждают до $20-35^\circ C$ и промывают этилацетатом и водой, и этилацетатный слой собирают и промывают 0,5 н HCl и насыщенным соевым раствором. Органический слой кон-

центрируют в вакууме при температуре ниже 45°C, затем промывают дихлорметаном и гексанами, отфильтровывают и промывают гексанами и сушат в течение 5-6 ч при 45-50°C в вакууме с получением 4-хлор-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(2-(трифторметил)-пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амин.

Пример 1, стадия 6: Получение 2-метил-1-(4-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-(2-(трифторметил)-пиридин-4-иламино)-1,3,5-триазин-2-иламино)пропан-2-ола

ТГФ (290 мл), 4-хлор-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(2-(трифторметил)-пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (29,0 г, 0,06893 моль), бикарбонат натрия (8,68 г, 0,1033 моль) и 1,1-диметиламиноэтанол (7,37 г, 0,08271 моль) добавляют в химический реактор при 20-35°C. Полученную в результате взвесь нагревают до кипения с обратным холодильником (75-80°C) в течение 16-20 ч. Реакционную смесь охлаждают до 30-40°C и ТГФ упаривают при температуре ниже 45°C при пониженном давлении. Реакционную смесь охлаждают до 20-35°C, промывают этилацетатом и водой и этилацетатный слой собирают. Органический слой концентрируют в вакууме при температуре ниже 45°C, затем промывают дихлорметаном и гексанами, отфильтровывают и промывают гексанами и сушат в течение 8-10 ч при 45-50°C в вакууме с получением 2-метил-1-(4-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-(2-(трифторметил)-пиридин-4-иламино)-1,3,5-триазин-2-иламино)пропан-2-ола.

Пример 2. Синтез соединения 1

Ацетон (435,0 мл) и соединение 3 (87,0 г, 0,184 моль) добавляют в химический реактор при 20-35°C. В отдельном реакторе метансульфовую кислоту добавляют в течение 10 мин к холодному (0-4°C) ацетону (191,4 мл) при перемешивании для получения раствора метансульфоновой кислоты. Во время пропускания через микронный фильтр, свежеполученный раствор метансульфоновой кислоты добавляют по каплям к реакционной смеси. Полученную в результате взвесь отфильтровывают, используя нутч-фильтр, и промывают ацетоном. Отфильтрованное вещество сушат в течение 30-40 мин, с использованием вакуума с получением соединения 1.

Пример 2А. Синтез формы 16 соединения 3.

Пример 2А, стадия 1: Получение 6-трифторметилпиридин-2-карбоновой кислоты.

Диэтиловый эфир (4,32 л) и гексаны (5,40 л) добавляют в химический реактор в атмосфере N₂ и охлаждают до -75 - 65°C. Добавление по каплям н-бутиллития (3,78 л в 1,6 М гексане) в атмосфере N₂ при температуре ниже -65°C сопровождается добавлением по каплям диметиламиноэтанола (327,45 г, 3,67 моль) и через 10 мин добавлением по каплям 2-трифторметилпиридина (360 г, 2,45 моль). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере N₂ при поддержании температуры ниже -65°C в течение приблизительно 2,0-2,5 ч. Реакционную смесь выливают на дробленый сухой лед в атмосфере N₂, затем доводят до температуры 0-5°C при перемешивании (приблизительно 1,0-1,5 ч) с последующим добавлением воды (1,8 л). Реакционную смесь перемешивают в течение 5-10 мин и ей дают нагреться до 5-10°C. 6N HCl (900 мл) добавляют по каплям, пока смесь не достигнет pH 1,0-2,0, затем смесь перемешивают в течение 10-20 мин при 5-10°C. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом при 25-35°C, затем промывают насыщенным соевым раствором. Реакционную смесь концентрируют и промывают н-гептаном и затем сушат с получением 6-трифторметилпиридин-2-карбоновой кислоты.

Пример 2А, стадия 2. Получение метилового эфира 6-трифторметилпиридин-2-карбоновой кислоты.

Метанол добавляют в химический реактор в атмосфере азота. 6-трифторметилпиридин-2-карбоновую кислоту (150 г, 0,785 моль) добавляют и растворяют при температуре окружающей среды. Ацетилхлорид (67,78 г, 0,863 моль) добавляют по каплям при температуре ниже 45°C. Реакционную смесь поддерживают при 65-70°C в течение приблизительно 2-2,5 ч, затем концентрируют при 35-45°C в вакууме и охлаждают до 25-35°C. Смесь разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным раствором NaHCO₃, затем промывают насыщенным соевым раствором. Смесь концентрируют при температуре 35-45°C в вакууме и охлаждают до 25-35°C, затем промывают н-гептаном и концентрируют при температуре 35-45°C в вакууме, затем дегазируют с получением твердого вещества коричневого цвета, которое промывают н-гептаном и перемешивают в течение 10-15 мин при 25-35°C. Суспензию охлаждают до -40 - -30°C при перемешивании, отфильтровывают и сушат с получением метилового эфира 6-трифторметилпиридин-2-карбоновой кислоты.

Пример 2А, стадия 3: Получение 6-(6-(трифторметилпиридин-2-ил)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-диола.

1 л абсолютного этанола загружают в химический реактор в атмосфере N₂ и металлический натрий (11,2 г, 0,488 моль) добавляют по частям в атмосфере N₂ при температуре ниже 50°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 5-10 мин, затем нагревают до 50-55°C. Высушенный Биурет (12,5 г, 0,122 моль) добавляют в химический реактор в атмосфере N₂ при температуре 50-55°C и перемешивают 10-15 мин. При поддержании 50-55°C добавляют метиловый эфир 6-трифторметилпиридин-2-карбоновой кислоты (50,0 г, 0,244 моль). Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником (75-80°C) и поддерживают в течение 1,5-2 ч. Затем охлаждают до 35-40°C, и концентрируют при 45-50°C в вакууме. Добавляют воду и смесь концентрируют в вакууме, затем охлаждают до 35-40°C, добавляют большее количество воды и смесь охлаждают до 0-5°C. pH доводят до 7-8 медленным добавлением 6N HCl, и твердое вещество осаждают и центрифугируют и промывают водой повторно и центрифугируют. Твердое вещество с цветом от почти белого до светло-коричневого, 6-(6-(трифторметилпиридин-2-ил)-

1Н-1,3,5-триазин-2,4-дионе сушат в вакууме в течение 8-10 ч при 50°C-60°C при давлении 600 мм/Нг с получением 6-(6-трифторметилпиридин-2-ил)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-диона.

Пример 2А, стадия 4: Получение 2,4-дихлор-6-(6-трифторметилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазина.

РОСl₃ (175,0 мл) загружают в химический реактор при 20-35°C и 6-(6-трифторметилпиридин-2-ил)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-дион (35,0 г, 0,1355 моль) добавляют по частям при температуре ниже 50°C. Реакционную смесь дегазируют 5-20 мин продуванием газа N₂. Пентахлорид фосфора (112,86 г, 0,542 моль) добавляют при перемешивании при температуре ниже 50°C и полученную в результате взвесь нагревают до кипения с обратным холодильником (105-110°C) и поддерживают кипение в течение 3-4 ч. Реакционную смесь охлаждают до 50-55°C и концентрируют при температуре ниже 55°C, затем охлаждают до 20-30°C. Реакционную смесь промывают этилацетатом и этилацетатный слой медленно добавляют к холодной воде (температура ~5°C) при перемешивании и поддержании температуры ниже 10°C. Смесь перемешивают 3-5 мин при температуре между 10 и 20°C и этилацетатный слой собирают. Реакционную смесь промывают раствором бикарбоната натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. Вещество сушат 2-3 ч в вакууме при температуре ниже 45°C с получением 2,4-дихлор-6-(6-трифторметилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазина.

Пример 2А, стадия 5: Получение 4-хлор-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амин.

Смесь ТГФ (135 мл) и 2,4-дихлор-6-(6-трифторметилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазина (27,0 г, 0,0915 моль) добавляют в химический реактор при 20-35°C, затем добавляют 4-амино-2-(трифторметил)пиридин (16,31 г, 0,1006 моль) и бикарбонат натрия (11,52 г, 0,1372 моль). Полученную в результате взвесь нагревают при кипячении с обратным холодильником (75-80°C) в течение 20-24 ч. Реакционную смесь охлаждают до 30-40°C и ТГФ упаривают при температуре ниже 45°C при пониженном давлении. Реакционную смесь охлаждают до 20-35°C, промывают этилацетатом и водой и этилацетатный слой собирают и промывают 0,5н НСl и насыщенным соевым раствором. Органический слой концентрируют в вакууме при температуре ниже 45°C, затем промывают дихлорметаном и гексанами, отфильтровывают и промывают гексанами и сушат в течение 5-6 ч при 45-50°C в вакууме с получением 4-хлор-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амин.

Пример 2А, стадия 6: Получение 2-метил-1-(4-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-иламино)-1,3,5-триазин-2-иламино)пропан-2-ола, соединения 3.

ТГФ (290 мл), 4-хлор-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (29,0 г, 0,06893 моль), бикарбонат натрия (8,68 г, 0,1033 моль) и 1,1-диметиламиноэтанол (7,37 г, 0,08271 моль) добавляют в химический реактор при 20-35°C. Полученную в результате взвесь нагревают при кипячении с обратным холодильником (75-80°C) в течение 16-20 ч. Реакционную смесь охлаждают до 30-40°C и ТГФ упаривают при температуре ниже 45°C при пониженном давлении. Реакционную смесь охлаждают до 20-35°C, промывают этилацетатом и водой и этилацетатный слой собирают. Органический слой концентрируют в вакууме при температуре ниже 45°C затем промывают дихлорметаном и гексанами, отфильтровывают и промывают гексанами и сушат в течение 8-10 ч при 45-50°C в вакууме с получением 2-метил-1-(4-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-иламино)-1,3,5-триазин-2-иламино)пропан-2-ола.

Пример 3А. Синтез формы 1 соединения 3

Способ А:

Преобразование взвеси проводят посредством суспендирования приблизительно 10 мг формы 3 в 0,5-1,0 мл воды. После перемешивания суспензии при 50°C в течение 48 ч остающиеся твердые вещества центрифугируют с получением формы 1.

Способ В:

9,61 мг формы 3 растворяют в 0,2 мл этанола. Раствор помещают в условия окружающей среды и этанол упаривают с получением формы 1.

Способ С:

6,93 мг формы 3 растворяют в 0,2 мл изопропилацетата. Раствор помещают при температуре окружающей среды, и изопропилацетат упаривают с получением формы 1.

Пример 4А. Синтез формы 2 соединения 3

Способ А:

Преобразование взвеси проводят посредством суспендирования приблизительно 10 мг формы 3 в 0,5-1,0 мл воды. После перемешивания суспензии при КТ в течение 48 ч, оставшиеся твердые вещества центрифугируют с получением формы 2.

Способ В:

6,07 мг формы 3 суспендируют в 1,0 мл воды. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение приблизительно 24 ч. Твердое вещество выделяют с получением формы 2.

Пример 6А. Синтез формы 3 соединения 1

При перемешивании, ацетон (961,1 мл) добавляют в химический реактор. Реакционную смесь взбалтывают и охлаждают до 15°C затем добавляют метансульфовую кислоту (28,3 г) и реакционную смесь выдерживают в течение по меньшей мере 10 мин. Кристаллизацию до формы 3 осуществляют че-

рез следующее образование соли: 1) ацетон (500 мл, 4,17 об.) загружают в кристаллизатор, затем смесь взбалтывают (550 об./мин) в течение 10 мин, 2) соединение 3 (120,0 г, 253,5 ммоль) загружают в кристаллизатор посредством загрузчика твердых веществ в течение 45 мин, 3) загрузчик твердых веществ промывают ацетоном (100 мл, 0,83 об.), 4) реакционную смесь перемешивают (550 об./мин) и нагревают до 35°C с получением прозрачного раствора (за 10 мин), 5) первую часть (2%) раствора MSA/ацетон (0,3 моль/л, 18,1 мл, 3,8 мл/мин) добавляют в течение 5 мин через поршневой насос, затем насосную линию промывают ацетоном (5 мл, 0,04 об.), 6) смесь выдерживают при 35°C в течение 10-15 мин, в то же время подтверждая, что раствор остается прозрачным, 7) затравку соединения 1 (2,4 г, произведенных в примере 5, 2 мас. %) добавляют к прозрачному раствору, 8) вторую часть (49%) раствора MSA/ацетон (0,3 моль/л, 444 мл, 3,7 мл/мин) добавляют в течение 2 ч, 9) смесь выдерживают при 35°C в течение 30 мин, 10) третью часть (49%) раствора MSA/ацетон (0,3 моль/л, 444 мл, 7,4 мл/мин) добавляют в течение 1 ч, 11) смесь выдерживают при 35°C в течение 2 ч, 12) смесь охлаждают до 20°C в течение 1 ч, 13) смесь отфильтровывают и фильтровальную лепешку промывают ацетоном (240 мл дважды), 17) и сушат в вакууме при 30°C; с получением кристаллов формы 3.

Пример 7А. Синтез формы 4 соединения 1.

Реакционную кристаллизацию проводят посредством смешивания соединения 3 (0,1 моль/л) и метансульфоновой кислоты (0,1 моль/л) в MeCN с получением формы 4.

Пример 8А. Синтез формы 5 соединения 1.

Реакционную кристаллизацию проводят посредством смешивания соединения 3 (0,1 моль/л) и метансульфоновой кислоты (0,1 моль/л) в изопропиловом спирте с получением формы 5.

Пример 9А. Синтез формы 6 соединения 1.

Медленное испарение проводят посредством испарения приблизительно 10 мг формы 3 в 0,4-3,0 мл растворителя в 3-мл стеклянном пузырьке. Пузырьки закрывают фольгой приблизительно 6-8 отверстиями и визуальными прозрачными растворами подвергают медленному испарению при КТ, чтобы вызвать осаждение. Затем твердые вещества выделяют. Форму 6 получают, когда растворитель или смесь растворителей представляют собой MeOH, EtOH, IPA, ТГФ, MeOH/Толуол=3:1, MeOH/CAN=3:1, MeOH/IPAc=3:1, MeOH/H₂O=3:1, EtOH/Ацетон=5:1, EtOH/ДХМ=5:1, MeOH/Диоксан=3:1, MeOH/MTBE=3:1, EtOH/Ацетон=1:1 и ТГФ/H₂O=3:1.

Пример 10А. Синтез формы 7 соединения 1

Реакционную кристаллизацию проводят посредством быстрого добавления метансульфоновой кислоты (0,1 моль/л) к соединению 3 (0,1 моль/л) в ацетоне или MeCN с получением формы 7.

Пример 11А. Синтез формы 8 соединения 1

Способ А.

Метансульфоновую кислоту (0,1 моль/л) быстро добавляют к соединению 3 (0,1 моль/л) в ацетоне с получением формы 8.

Способ В.

Форму 12 нагревают до 155°C в ТГА и охлаждают до КТ с получением формы 8.

Пример 12А. Синтез формы 9 соединения 1

Соединение 3 (0,1 моль/л) и метансульфоновую кислоту (0,1 моль/л) смешивают в ацетоне, и форма 9 немедленно осаждается из раствора.

Пример 13А. Синтез формы 10 соединения 1

Форму 10 получают либо нагревом формы 12 до 80°C при 10°C/мин или поддерживая форму 12 при условиях продувки N₂ в течение 1 ч в ТГА.

Пример 14А. Синтез формы 11 соединения 1

Форму 11 получают нагревом формы 6 до 80°C или нагревом формы 13 до 100°C в РПД.

Пример 15А. Синтез формы 12 соединения 1

Способ А.

Медленное охлаждение проводят посредством растворения приблизительно 10 мг формы 3 в 0,3-1,0 мл растворителя или смеси растворителей при 60°C. Суспензии отфильтровывают при 60°C и фильтрат собирают. Насыщенный раствор охлаждают от 60 до 5°C в инкубаторе при скорости, равной 0,05°C/мин. Если осаждения не наблюдают, раствор подвергают упариванию при КТ, чтобы вызвать осаждение. Твердые вещества выделяют с получением формы 12, когда растворитель или смесь растворителей представляют собой MeOH/H₂O=3:1, n-PrOH/H₂O=3:1, или ТГФ/MTBE=3:1.

Способ В.

Диффузию паров раствора проводят в растворителях при КТ, растворяя приблизительно 10 мг формы 3 в MeOH с получением прозрачного раствора в 3-мл пузырьке. Пузырек герметично закрывают в 20-мл флаконе, заполненным приблизительно 3 мл воды, и выдерживают при КТ в течение 5-7 дней, обеспечивая достаточное время для осаждения. Твердые вещества отделяют с получением формы 12.

Пример 16А. Синтез формы 13 соединения 1

Способ А:

Форму 13 получают посредством нагрева формы 6 до 80°C и охлаждения до КТ.

Способ В:

Преобразование взвеси проводят, начиная от смесей формы 6 и формы 12 при активности воды, равной 0,31 при КТ.

Пример 17А. Синтез формы 14 соединения 1.

Диффузию паров раствора проводят в растворителях при КТ, растворяя приблизительно 10 мг формы 3 в MeOH с получением прозрачного раствора в 3-мл пузырьке. Пузырек герметично закрывают в 20-мл флаконе, заполненным приблизительно 3 мл гептана, и выдерживают при КТ в течение 5-7 дней, обеспечивая достаточное время для осаждения. Твердые вещества отделяют с получением формы 14.

Пример 18А. Синтез формы 15 соединения 1

Диффузию паров раствора проводят в растворителях при КТ, растворяя приблизительно 10 мг формы 3 в MeOH с получением прозрачного раствора в 3-мл пузырьке. Пузырек герметично закрывают в 20-мл флаконе, заполненным приблизительно 3 мл IPAC или МТВЕ, и выдерживают при КТ в течение 5-7 дней, обеспечивая достаточное время для осаждения. Твердые вещества отделяют с получением формы 15.

Пример 20А. Синтез формы 17 соединения 3

Способ А:

10,26 мг формы 16 суспендируют в 0,4 мл гептана. Суспензию перемешивают при КТ в течение приблизительно 24 ч. Твердое вещество выделяют с получением формы 17.

Способ В:

10,10 мг формы 16 суспендируют в 0,2 мл метил-трет-бутилового эфира. Суспензию перемешивают при КТ в течение приблизительно 24 ч. Твердое вещество выделяют с получением формы 17.

Пример 21А. Синтез формы 18 соединения 3

8,17 мг формы 16 растворяют в 0,2 мл MeOH. Раствор выдерживают при температуре окружающей среды и MeOH упаривают с получением формы 18.

Пример 22А. Синтез формы 19 соединения 3.

905,61 мг формы 16 суспендируют в 5,0 мл воды. Суспензию перемешивают при КТ в течение приблизительно 4 ч, и твердое вещество выделяют с получением формы 19.

В примерах 3, 4 и 5 ниже соединение 1 может являться аморфным или смесью кристаллических форм или монокристаллической формой.

Пример 3. Эксперименты *in vitro*.

В данном примере 3 подразумевают, что дозировки соединения 1 отражают дозировки эквивалента свободного основания.

Соединение 1 или соединение 3 снижает внутриклеточные и внеклеточные уровни 2-ГГ дозозависимым образом.

Мутантные клетки TF-1/ИДГ2 (R140Q) обрабатывают *in vitro* в течение 7 дней несущей средой (диметилсульфоксид, ДМСО) или возрастающими уровнями соединения 1 или соединения 3 (при концентрациях от 1,6 до 5000 нМ). Внутриклеточные уровни 2-ГГ снижаются в мутантной клеточной линии (от 15,5 мМ с ДМСО до 0,08 мМ с 5 мкМ соединения 1 или соединения 3), и снижение является концентрационно-зависимым. При этом титровании дозы, внутриклеточную IC₅₀ для ингибирования 2-ГГ рассчитывают как 16 нМ и ингибиторная концентрация, 90% (IC₉₀) равна 160 нМ.

Соединение 1 или соединение 3 снижает уровни виментина, ассоциированные с повышенными уровнями 2-ГГ, указывая на снижение незрелых (недифференцированных) клеточных линий.

После 7 дней обработки соединением 1 или соединением 3, экспрессия виментина, маркера стволовых клеток, индуцируемого ИДГ2 (R140Q) в клетках TF-1, снижается до исходных уровней при уровнях 2-ГГ ниже 1 мМ (т.е., дозе соединения 1 или соединения 3 >200 нМ).

Функциональную последовательность ингибирования ИДГ2 и посредством него снижения внутриклеточных уровней 2-ГГ также оценивают на модели мутантных клеток TF-1 ИДГ2 (R140Q).

Соединение 1 или соединение 3 снижает ИДГ2 (R140Q)-индуцированный GM-CSF-независимый рост у клеток TF-1.

При обработке клеток TF-1 ИДГ2 (R140Q) соединением 1 или соединением 3 (1 мкМ) в течение 7 дней, продуцирование 2-ГГ ингибируется на >99%, и GM-CSF-независимый рост, обеспечиваемый экспрессией TF-1 ИДГ2 (R140Q) становится обратимым.

Соединение 1 или соединение 3 снижает гиперметилирование гистонов, ассоциированное с повышенными уровнями 2-ГГ.

После обработки соединением 1 или соединением 3, гиперметилирование гистонов, индуцируемое ИДГ2 (R140Q) у клеток TF-1 становится обращенным, на основании данных анализа методом Вестерн-блоттинга. Концентрационно-зависимое снижение метилирования гистонов наблюдают при всех 4 гистонных отметках (H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3, и H3K36me3). Данный эффект наиболее явно проявляется при концентрациях соединения 1 или соединения 3, которые, как известно снижают внутриклеточные уровни 2-ГГ ниже 1 мМ (т.е., дозе соединения 1 или соединения 3 >200 нМ) в системе мутантных клеток TF-1 ИДГ2 (R140Q). IC₅₀ для деметилирования гистонов при H3K4me3 через 7 дней после обра-

ботки рассчитывают как равную 236 нМ. Этот результат соответствует требованию к дозе $>IC_{90}$ для соединения 1 или соединения 3, чтобы изменить гиперметилирование гистонов, и соответствует дозе 200 нМ соединения 3, необходимой для индуцирования изменений метилирования гистонов в интервале первых 7 дней.

Соединение 1 или соединение 3 обращает блок дифференциации, индуцируемый мутацией ИДГ2 (R140Q) в клеточных линиях эритролейкемии TF-1.

Обработка соединением 1 или соединением 3 восстанавливает EPO-индуцируемую экспрессию как гемоглобина гамма 1/2, так и Крупель-подобного фактора 1 (KLF-1), фактора транскрипции, который регулирует эритропоэз, у мутантных клеток TF-1 ИДГ2 (R140Q), когда уровни 2-ГГ падают ниже 1 мМ.

Обработка первичных человеческих властных клеток AML соединением 1 или соединением 3 приводит к увеличению клеточной дифференциации.

Образцы пациентов с мутантной ИДГ2 (R140Q) обрабатывают в аналитическом тесте *ex vivo* соединением 1 или соединением 3. Живые клетки сортируют и культивируют в присутствии или отсутствии соединения 1 или соединения 3 (500, 1000 и 5000 нМ). Клетки подсчитывают в дни 3, 6, 9 и 13 и нормализуют до контроля с ДМСО. При обработке соединением, пролиферативный всплеск наблюдают, начиная с дня 6, совпадающего с наступлением клеточной дифференциации. Через 9 дней обработки *ex vivo*, бласты костного мозга анализируют на предмет морфологии и статуса дифференциации в присутствии или отсутствии соединения 1 или соединения 3; цитологический анализ является обезличенным по отношению к обработке. Цитология показывает, что процентная доля бластных клеток уменьшается от 90 до 55% на день 6 и дополнительно снижается до 40% на день 9 обработки соединением 1 или соединением 3. Кроме того, существует явное увеличение популяции более дифференцированных клеток, что отмечается по увеличению метамиелоцитов.

В итоге, обработка *ex vivo* первичных человеческих ИДГ2 (R140Q) мутантных клеток AML соединением 1 или соединением 3 приводит к снижению внутриклеточного 2-ГГ и дифференциации бластов AML через макрофаговые и гранулоцитарные линии. Эти данные демонстрируют, что ингибирование мутантной ИДГ2 способно ослаблять блокировку дифференциации, присутствующую в данной лейкоцитарной субпопуляции.

Пример 4. Эксперименты *in vivo*.

В данном примере 4 подразумевают, что дозировки соединения 1 отражают дозировки эквивалента свободного основания.

Обработка *in vivo* соединением 1 или соединением 3 на мышинной ксенотрансплантатной модели приводила к снижению опухолевых концентраций 2-ГГ.

Фармакокинетические/фармакодинамические (ФК/ФД) исследования проводят на самках бестимусных мышей, инокулированных подкожно опухолью U87MG ИДГ2 (R140Q). Животные получают несущую среду или однократные или множественные пероральные дозы соединения 1 или соединения 3 при дозах в интервале от 10 до 150 мг/кг.

Опухолевая концентрация 2-ГГ быстро снижается после однократной пероральной дозы соединения 1 или соединения 3. Опухолевая концентрация 2-ГГ увеличивается, когда плазменная концентрация соединения 1 или соединения 3 снижалась ниже 1000 нг/мл.

На данной модели, опухолевые уровни 2-ГГ снижаются до исходного уровня, как обнаружено в ткани дикого типа, после 3 последовательных доз соединения 1 или соединения 3, равных 25 мг/кг или выше (два раза в сутки, при 12-часовом интервале дозирования). Оцененная площадь под кривой концентрация \times время от 0 до 12 ч для соединения 1 или соединения 3 ($AUC_{0-12ч}$), которая приводит к пролонгированному 90% ингибированию опухолевого 2-ГГ ($EAUC_{90[0-12ч]}$) и пролонгированному 97% ингибированию опухолевого 2-ГГ ($EAUC_{97[0-12ч]}$) составляет приблизительно 5000 и 15200 ч·нг/мл соответственно.

Эффект лечения соединением 1 или соединением 3 или цитарабином на выживаемость, опухолевую массу и опухолевую дифференциацию у опухоленесущих мышей и необработанных мышей.

40 NOD/SCID мышей прививают в день 1 с использованием 2×10^6 /мышь АММ7577-P2 (модель NuKemia®, Crown Bioscience Inc.) замороженных клеток, которые могут быть разморожены из жидкого N₂. Образцы периферической крови собирают еженедельно для FACS-анализа клеток лейкемии человека, начиная с Недели 3 после инокуляции клеток. Образца плазмы и мочи собирают еженедельно, начиная с Недели 3 до момента окончания. Когда рост опухоли составляет приблизительно 10% человеческих CD45+ клеток в образцах периферической крови, привитые мыши могут быть статистически распределены по 5 группам, с использованием схемы лечения, обозначенной в табл. 1.

Таблица 1

Группа#	Лечение*	n	Путь	Схема лечения	Выживаемость при окончании исследования
1	Несущая среда	9	PO/VID 8/16 интервал	День 48-84	0/9
2	соединение 1 или соединение 3 5 мг/кг	9	PO/VID 8/16 интервал	День 48-84	4/9
3	соединение 1 или соединение 3 15 мг/кг	9	PO/VID 8/16 интервал	День 48-84	6/9
4	соединение 1 или соединение 3 45 мг/кг	9	PO/VID 8/16 интервал	День 48-84	9/9
5	цитарабин 2 мг/кг	4	5 дней	День 48-52	0/4
6	В соответствующей возрастной группе	5	-	Без лечения	5/5

*Соединение 1 предоставляют с дозировкой эквивалента свободного основания.

Как показано в табл. 1, лечение соединением 3 у мутантной позитивной мышинной модели AML приводило к преимуществу по дозозависимой выживаемости в сравнении с цитарабином. В группе мышей, получающих наивысшую дозу соединения 3 (группа 4, 45 мг/кг), все 9 мышей выжили до завершения исследования. Дозозависимое снижение лейкемии и очевидное свидетельство нормальной дифференциации наблюдаются у всех животных, обработанных соединением 3.

Пример 5.

Клиническое исследование представляет собой фазу 1, многоцентровой, открытой, с увеличением дозы оценки безопасности, ФК/ФД, и клинической активности перорально вводимого соединения 1 у субъектов с прогрессирующими гемобластомами, такими как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), которые имеют скрытую мутацию ИДГ2. В этом примере 5 подразумевают, что дозировки соединения 1 отражают дозировки эквивалента свободного основания (например, когда дозировка соединения 1 приводится как 30 мг, эта доза отражает 30 мг свободного основания соединения 3, которая является эквивалентной 36 мг соединения 1).

Цели первичного исследования включают:

1) оценку безопасности и переносимости лечения соединением 1, вводимым в виде монотерапевтического средства, дозируемого перорально два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч) в дни 1-28 28-дневного цикла у субъектов с прогрессирующими гемобластомами, и

2) определение максимальной переносимой дозы (МПД) и/или рекомендованной для фазы 2 дозы соединения 1 у субъектов с прогрессирующими гемобластомами.

Цели вторичного исследования включают 1) описание дозо-лимитирующих токсичностей (ДЛТ) соединения 1 у субъектов с прогрессирующими гемобластомами, 2) характеристика фармакокинетики (ФК) соединения 1 и его метаболита 6-(6-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-N2-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (соединения 2) у субъектов с прогрессирующими гемобластомами, 3) характеристика ФК/фармакодинамической (ФД) взаимосвязи соединения 1 и 2-гидроксиглутарата (2-ГГ) и 4) характеристика клинической активности, ассоциированной с соединением 1 у субъектов с прогрессирующими гемобластомами.

Цели поискового исследования включают 1) характеристику ФД эффектов соединения 1 у субъектов с прогрессирующими гемобластомами посредством оценки изменений в схемах клеточной дифференциации опухолевых клеток с мутацией изоцитратдегидрогеназы-2 (ИДГ2) и изменений в гистоне и метилировании дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в опухолевых клетках с мутацией ИДГ2 и 2) оценку статуса мутации генов, глобальных профилей экспрессии генов и других потенциальных прогно-

стических маркеров (цитогенетики) в опухолевых клетках с мутацией ИДГ2, а также субклональных популяций опухолевых клеток без мутации ИДГ2, чтобы исследовать прогностические факторы противоопухолевой активности и/или резистентности и 3) оценку изменений метаболических профилей в опухолевых клетках с мутацией ИДГ2.

Исследование включает фазу с увеличением дозы для определения МПД с последующими когортами увеличения, чтобы дополнительно оценить безопасность и переносимость МПД. На фазе с увеличением дозы используют стандартный "3 + 3" план. Во время фазы с увеличением дозы, давших согласие подходящих субъектов включают в последовательные когорты увеличивающихся доз соединения 1. Когорта для каждой дозы будет включать минимально 3 субъекта. Первые 3 субъекта, включенные в каждую когорту дозирования во время части исследования с увеличением дозы, будут получать однократную дозу, равную дозе исследуемого лекарственного средства в день -3 (т.е., за 3 дня перед началом дозирования по два раза в сутки), и проходить оценки безопасности и ФК/ФД в течение 72 ч, чтобы оценить концентрации лекарственного средства и уровни 2-ГГ. Следующую дозу исследуемого лекарственного средства дают в день 1 цикла 1 (C1D1), причем в это время начинается дозирование по два раза в сутки. Если в процессе скрининга участвует множество субъектов в то время, когда третий субъект в когорту начинает лечение, до 2 дополнительных субъектов можно включить при разрешении от Медицинского Наблюдателя. Для этих дополнительных субъектов, оценки ФК/ФД в период от дня -3 до дня 1 являются необязательными после обсуждения с медицинским наблюдателем.

Дозолимитирующие токсичности оценивают во время цикла 1 лечения. Тяжесть токсичности предполагают по степеням в соответствии с Общими Терминологическими Критериями Национального Института Онкологии для Неблагоприятных Событий (NCI CTCAE) версия 4.03. ДЛТ определяют следующим образом. Негематологическая включает все клинически значимые негематологические токсичности CTCAE \geq Степень 3. (например, алопецию не считают клинически значимым событием).

Гематологическая включает пролонгированную миелосупрессию, определенную как персистенцию ≥ 3 Степени нейтропении или тромбоцитопении (по NCI CTCAE, версии 4.03, лейкопения-специфичные критерии, т.е., насыщенность клетками костного мозга $< 5\%$ в день 28 или позднее от начала приема исследуемого лекарственного средства без явной лейкемии) по меньшей мере через 42 дня после инициации терапии цикла 1. Лейкемия-специфичная система оценки должна применяться для цитопений (на основе процента снижения от исходного уровня: от 50 до 75% = Степень 3, $> 75\%$ = Степень 4). Вследствие частых сопутствующих заболеваний и сопутствующих лекарственных терапий в популяции, проходящей исследование, отнесение неблагоприятных событий (АЕ) на счет конкретного лекарственного средства является проблематичным. Следовательно, все АЕ, которые не могут четко определяться как не имеющие отношения к соединению 1, считают уместными для определения ДЛТ.

Если после окончания прохождения третьим субъектом 28-дневного периода оценки ДЛТ (т.е., цикла 1), не наблюдают никаких ДЛТ, исследование будет проходить с увеличением дозы до следующей когорты после обследования безопасности. Если 1 из 3 субъекта испытывает ДЛТ во время первого цикла, 3 дополнительных субъекта включают в эту когорту. Если ни один из дополнительных 3 субъектов не испытывает ДЛТ, увеличение дозы может продолжаться до следующей когорты после обследования безопасности. Если 2 или более субъектов в когорте испытывают ДЛТ во время первого цикла, увеличение дозы останавливают и следующий более низкий уровень дозы заявляют как МПД. Если когорта для определения МПД включает только 3 субъекта, дополнительных 3 субъектов включают при этом уровне дозы для подтверждения того, что < 2 из 6 субъектов испытывают ДЛТ при этой дозе.

Увеличения дозы соединения 1 для каждой дозовой когорты направляется планом ускоренного титрования, где дозу удваивают (100% увеличение) от одной когорты до следующей, пока не наблюдают относящуюся к соединению 1 токсичность степени 2 по NCI CTCAE или большую токсичность у любого субъекта в когорте. Последующие увеличения дозы составляют 50% или менее, пока не определяют МПД. Абсолютное процентное увеличение дозы определяется Группой Клинического Исследования на основании типа и тяжести любой токсичности, наблюдаемой в предыдущих дозовых когортах. При необходимости, на основании появляющихся данных, может исследоваться альтернативный режим дозирования (например, один раз в сутки или три раза в сутки). МПД является наивысшей дозой, которая вызывает ДЛТ у < 2 из 6 субъектов.

Если никаких ДЛТ не идентифицируют во время фазы с увеличением дозы, увеличение дозы может продолжаться для 2 уровней дозы выше запланированной максимальной биологически эффективной дозы, определенной по текущей оценке ФК/ФД и любой наблюдаемой клинической активности, для определения рекомендованной дозы для фазы 2.

Чтобы оптимизировать число субъектов, подвергаемых лечению при потенциально клинически значимой дозе, разрешается интра-индивидуальное увеличение дозы. После определения рекомендованной дозы для фазы 2, 3 когорты увеличения (при назначениях для конкретных гемобластозов), из приблизительно 12 субъектов каждая, подвергают лечению при этой дозе. Целью когорты увеличения является оценка и подтверждение безопасности и переносимости рекомендованной дозы для фазы 2 при назначениях для конкретного заболевания. Субъекты, включенные в эти когорты, будут проходить через такие

же процедуры, что и субъекты в когортах с увеличением дозы, с тем исключением, что для них не будет требоваться прохождение через оценки ФК/ФД на протяжении от дня -3 до дня 1.

Запланированные исследовательские дозы соединения 1 обобщены в табл. 2. Исходной дозой для данного исследования является 30 мг (дозировка эквивалента свободного основания), вводимая приблизительно каждые 12 ч. На основании оценки безопасности, переносимости и ФК/ФД данных предыдущих уровней дозы, также может быть принято решение о том, что увеличение будет производиться при промежуточном уровне дозы, не приведенном в табл. 2.

Таблица 2. Схема увеличения дозы

Уровень когорты	Доза соединения 1*	Число субъектов
-1	15 мг ²	3-6
1	30 мг	3-6
2	60 мг	3-6
3	120 мг	3-6
4	240 мг	3-6
5 и т.д.	480 мг ³	3-6
Когорты увеличения ³	МТД ⁴	3-6 ⁵

*Соединение 1 обеспечивают в виде 15, 30, 60, 120, 240 или 480 мг дозировки эквивалента свободного основания (например, в Когорте уровня 1, 36 мг соединения 1 являются эквивалентом 30 мг свободного основания соединения 3).

¹Вводимая в виде единственного средства, дозируемого перорально два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч) в дни 1-28 28-дневного цикла. При необходимости, на основании появляющихся данных, может исследоваться альтернативный режим дозирования (например, один раз в сутки или три раза в сутки).

²Если ДЛТ наблюдают при уровне дозы 1 (30 мг), дозу для второй когорты снижают до 15 мг (уровень дозы -1).

³Продолжающееся удвоение дозы до тех пор, пока наблюдают относящуюся к соединению 1 NCI CTCAE > Степень 2 токсичности. После оценки события(событий), последовательные увеличения дозы ≤50% пока не определяют МПД. Абсолютный процент увеличения дозы обусловлен типом и тяжестью любой токсичности, наблюдаемой в предыдущих дозовых когортах. Увеличение дозы никогда не будет превышать 100%.

⁴Определяют как наивысшую дозу, которая вызывает ДЛТ у <2 из 6 субъектов. Если никаких ДЛТ не идентифицируют, дозирование будет продолжаться до 2 дозовых уровней выше запланированной максимальной биологически эффективной дозы, определенной по текущей оценке ФК/ФД и любой наблюдаемой клинической активности для определения рекомендованной дозы для фазы 2.

⁵Чтобы включить 3 когорты из 12 субъектов каждая при показании для конкретного гемобластоза.

При необходимости, на основании появляющихся данных, может исследоваться альтернативный режим дозирования (например, один раз в сутки или три раза в сутки), как показано в табл. 3.

Таблица 3. Схема увеличения дозы.

Уровень когорты	Доза соединения 1*	Число субъектов
1	30 мг ¹	3-6
2	50 мг ¹	3-6
3	75 мг ¹	3-6
4	100 мг ²	3-6
5	100 мг ¹	3-6
6	150 мг ²	3-6

¹Вводимая в виде единственного средства, дозируемого перорально два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч) в дни 1-28 28-дневного цикла.

²Вводимая в виде единственного средства, дозируемого перорально один раз в сутки в дни 1-28 28-дневного цикла. Средний период полужизни в плазме, больший, чем 40 ч, благоприятный ФК профиль, приводят к возможности дозирования один раз в сутки.

*Соединение 1 обеспечивают в виде 30, 50, 75, 100 или 150 мг дозировок эквивалента свободного основания (например, в Когорте Уровня 1, 36 мг соединения 1 являются эквивалентом 30 мг свободного основания соединения 3).

Субъекты будут проходить процедуры скрининга в пределах 28 дней перед началом лечения исследуемым лекарственным средством для определения соответствия критериям отбора. Процедуры скрининга включают медицинскую, операционную и лекарственную историю, подтверждение мутации ИДГ2 в лейкомиических бластах (если ранее она не содержалась в документации), физическое обследование,

основные физиологические показатели, функциональный статус (PS) Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), электрокардиограмма с 12 отведениями (ЭКГ), оценку фракции выброса левого желудочка (LVEF), клинические лабораторные оценки (гематология, химия, коагуляция, общий анализ мочи и серологический тест на беременность), биопсия и/или аспират костного мозга, и образцы крови и мочи для измерения 2-ГГ.

За три дня перед началом дозирования соединения 1 по два раза в сутки (день -3), первые 3 субъекта, включенные в каждую когорту на фазе с увеличением дозы, будут получать однократную дозу соединения 1 в клинике и сдавать серийные образцы крови и мочи, получаемые для определения концентраций в крови и моче соединения 1, его метаболита и 2-ГГ. Проводят полный 72-часовой ФК/ФД профиль: субъектам требуется оставаться на месте исследования в течение 10 ч в день -3 и возвращаться в дни -2, -1 и 1 для взятия образцов через 24, 48 и 72 ч соответственно. Во время внутриклинического периода в день -3 проводят клиническое наблюдение и серийные оценки ЭКГ с 12 отведениями и основных физиологических показателей.

Лечение соединением 1 два раза в сутки будет начинаться в C1D1; для субъектов, которые не прошли оценки дня -3 ФК/ФД, клиническое наблюдение и серийные оценки ЭКГ с 12 отведениями и основных физиологических показателей проводят в течение 8 ч после их первой дозы соединения 1 в C1D1. Оценки безопасности, проводимые во время периода лечения, включают физическое исследование, основные физиологические показатели, ECOG PS, ЭКГ с 12 отведениями, оценку LVEF, и клинические лабораторные оценки (гематология, химия, коагуляция, общий анализ мочи).

Все субъекты будут проходить ФК/ФД оценки в течение 10-часового периода как в C1D15, так и C2D1. Дополнительно, у субъектов будут собирать образцы мочи в домашних условиях один раз в каждую другую неделю (начиная с C1D8) перед утренней дозой для определения уровней 2-ГГ.

Субъектам будет проводиться оценка степени их заболевания, включая биопсии и/или аспираты костного мозга и анализ периферической крови, при скрининге, в день 15, день 29 и день 57, и каждые 56 дней после, во время лечения исследуемым лекарственным средством, независимо от задержек дозы и/или прерываний дозы, и/или в любое другое время, когда подозревают прогрессирование заболевания. Ответную реакцию на лечение определяют Исследователи на основании критериев ответного действия Международной рабочей группы (IWG) для острой миелогенной лейкемии (AML).

Субъекты могут продолжать лечение соединением 1 до прогрессирования заболевания, появления ДЛТ или развития другой неприемлемой токсичности. Все субъекты должны пройти конец оценки лечения (в пределах приблизительно 5 дней от приема последней дозы исследуемого лекарственного средства); дополнительно, обследование в рамках последующего наблюдения должно быть запланировано через 28 дней после последней дозы.

Оценивают, что приблизительно 57 субъектов включены в исследование. Предполагается, что идентификация МПД требует оценки 6 дозовых уровней соединения 1, только с 3 субъектами на дозовый уровень, за исключением МПД, для которой требовалось 6 субъектов (n=21) с 12 субъектами, включенными на когорту на фазе увеличения (n=36). Дополнительные субъекты могут потребоваться для увеличения когорты во время увеличения дозы, для замены субъектов, не подлежащих оценке, или для оценки альтернативных режим дозирования, отличающихся от запланированной схемы увеличения или МПД, для оптимизации рекомендованной дозы для фазы 2.

Пациент должен соответствовать всем следующим критериям включения, чтобы быть включенным в клиническое исследование.

- 1) Субъект должен иметь возраст ≥ 18 лет;
- 2) Субъекты должны иметь прогрессирующий гемобластоз, включающий:
 - a) Рецидивирующую и/или первичную рефрактерную AML, определенную по критериям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ),
 - b) не подвергавшуюся ранее лечению AML, в возрасте ≥ 60 лет и не являться кандидатами для стандартной терапии вследствие возраста, функционального статуса и/или неблагоприятных факторов риска, по решению лечащего врача и с разрешения Медицинского Наблюдателя;
 - c) Синдром миелодисплазии с рефрактерной анемией с избытком бластов (подтипа RAEB-1 или RAEB-2), или считаться имеющими высокий риск этого синдрома по Пересмотренной Международной Прогностической Системе Балльных оценок (IPSS-R) (Greenberg et al., Blood. 2012;120(12):2454-65), который является рецидивирующим или рефрактерным, или пациенты не переносят установленную терапию, известную, как обеспечивающую клинический благоприятный результат для их состояния (т.е., пациенты не должны являться кандидатами для режимов, известных, как дающих клинический благоприятный результат), по решению лечащего врача и с разрешения Медицинского Наблюдателя, и
 - d) Субъекты с другими рецидивирующими и/или первичными рефрактерными гематологическими злокачественными новообразованиями, например CMML, которые соответствуют критериям включения/исключения, могут рассматриваться в каждом конкретном случае;
- 3) субъекты должны иметь подтвержденное документально заболевание с мутацией гена IDH2 на основании местной оценки. Анализ лейкоэмических бластных клеток для мутации гена IDH2 должен

подвергаться оценке при скрининге (если не был оценен прежде) в местной лаборатории медицинского учреждения для определения соответствия субъекта для исследования. Если медицинское учреждение не имеет доступ к местной лаборатории для анализа мутации гена ИДГ2, приемлемой является оценка в центральной лаборатории. Образец опухоли перед началом лечения (из крови и/или костного мозга) требуется для всех прошедших скрининг субъектов для анализа биомаркеров в центральной лаборатории. Анализ мутации гена образца опухоли (из крови и/или костного мозга) должен повториться во время Визита окончания лечения и предоставлен в центральную лабораторию для анализа биомаркеров;

4) Субъекты должны согласиться на серийные биопсии костного мозга, сбор образцов периферической крови, и сбор образцов мочи во время исследования (диагностика и оценка AML или MDS могут быть сделаны посредством аспирации костного мозга, когда центральную биопсию невозможно получить и/или она не является частью стандартного лечения. Биопсия костного мозга требуется в случае сухой пункции или безуспешной (в основном, разведения) аспирации);

5) Субъекты или их законные представители должны быть способны понять и подписать информированное согласие;

6) Субъекты должны иметь ECOG PS от 0 до 2;

7) Количество тромбоцитов ≥ 20000 /мкл (Допускают трансфузии для достижения этого уровня.) Субъекты с исходным количеством тромбоцитов < 20000 /мкл вследствие лежащего в основе злокачественного новообразования могут включаться с разрешения Медицинского Наблюдателя;

8) Субъекты должны иметь адекватную функцию печени, что подтверждается, когда:

a) Общий билирубин сыворотки $\leq 1,5 \times$ верхнего предела нормы (ULN), если не рассматривают болезнь Жильбера или вовлечение органа в лейкоэмический процесс, и

b) Аспаратаминотрансфераза, Аланинаминотрансфераза (ALT), и щелочная фосфатаза (ALP) $< 3,0 \times$ ULN, если не рассматривают вовлечение органа в процесс лейкемии;

9) Субъекты должны иметь адекватную функцию почек по показаниям креатинина сыворотки $< 2,0 \times$ ULN или клиренса креатинина > 40 мл/мин на основании оценки скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта (GFR): $(140 - \text{Возраст}) \times (\text{масса тела в кг}) \times (0,85 \text{ для женщин}) / 72 \times$ креатинин сыворотки;

10) Субъекты должны восстановиться от любых клинически токсических эффектов от любой предшествующей операции, радиотерапии или другой терапии, предназначенной для лечения злокачественного новообразования. (Субъекты с остаточной степенью 1 токсичности, например периферической нейропатией степени 1 или остаточной алопецией, допускаются с разрешения медицинского наблюдателя); и

11) Субъекты женского пола со способностью к деторождению должны иметь отрицательный результат теста сыворотки на беременность в течение 7 дней перед началом терапии.

Субъектов со способностью к деторождению определяют как биологически способных к беременности. Женщины со способностью к деторождению, а также фертильные мужчины и их партнеры должны согласиться на воздержание от коитуса или применять эффективную форму контрацепции во время исследования и в течение 90 дней (женщины и мужчины) после последней дозы соединения 1.

Соединение 1 обеспечивают в виде таблеток с дозировкой эквивалента свободного основания, равной 5, 10, 50 и 200 мг, подлежащих пероральному введению, два раза в сутки или один раз в сутки. Таблетки содержат 6, 12, 60 и 240 мг соединения 1 соответственно.

Альтернативно, соединение 1 может быть обеспечено в виде таблеток дозировкой эквивалента свободного основания, равной 25, 50, 100 и/или 150 мг. Эти таблетки содержат 30, 60, 120 и/или 180 мг соединения 1 соответственно.

Первые 3 субъекта в каждой когорте в части исследования с увеличением дозы будут принимать однократную дозу исследуемого лекарственного средства в день -3; их следующую дозу исследуемого лекарственного средства вводят в C1D1, в то время, когда субъекты начнут дозирование два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч) в дни 1-28 в 28-дневных циклах. Начиная с C1D1, дозирование является непрерывным; межцикловые периоды отдыха отсутствуют. Субъекты, которым не требуется проходить ФК/ФД оценки дня -3, будут инициировать дозирование два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч) соединением 1 в C1D1.

Требуется, чтобы субъекты голодали (вода допускается) в течение 2 ч перед введением исследуемого лекарственного средства и в течение 1 ч после введения исследуемого лекарственного средства.

Доза соединения 1, вводимая субъекту, зависит от дозовой когорты, которая является открытой для включения, когда субъекта квалифицируют для исследования. Начальная доза соединения 1, подлежащая введению первой когорте субъектов, составляет 30 мг (дозировка эквивалента свободного основания), вводимые перорально дважды в сутки.

Субъекты могут продолжать лечение соединением 1 до прогрессирования заболевания, проявления ДЛТ или развития другой неприемлемой токсичности.

Критерии оценки Безопасность

Электрокардиограмма с 12 отведениями (ЭКГ) должна быть получена при скрининге, в дни 8, 15, и 22 цикла 1, в дни 1 и 15 цикла 2, в день 1 после каждого цикла лечения, во время Визита окончания лечения, и во время визита последующего наблюдения. Дополнительно, серийную ЭКГ с 12 отведениями необходимо получать после первой дозы исследуемого лечения (т.е., в день -3 для субъектов, проходящих определение 72-часового ФК/ФД профиля или в C1D1 для субъектов, которые не присутствуют в день -3 оценки) в следующие моменты времени: перед дозированием, и через 3 0±10 мин и 2, 4, 6 и 8 ч (± 15 мин) после дозирования, после утреннего введения исследуемого лекарственного средства. Серийные ЭКГ должны быть получены после оценок основных физиологических показателей. Субъекты должны быть проинструктированы по поводу приема их дозы соединения 1 в клинике в эти дни. ЭКГ с 12 отведениями должны быть получены после 3 мин нахождения в лежачем положении.

Субъекты должны иметь значение фракции выброса левого желудочка (LVEF), определенной по эхокардиограмме (ЕЧО) или посредством радиоизотопной вентрикулографии (MUGA) в интервале 28 дней от C1D1; повторные оценки должны проводиться в C3D1, день 1 каждого последующего цикла лечения (например, C5D1, D7D1, и т.д.), во время Визита окончания лечения, и во время Визита последующего наблюдения. Такая же процедура для оценки LVEF должна проводиться на протяжении всего исследования.

Во время исследования не разрешается проводить следующие виды терапии:

(1) другая противоопухолевая терапия (гидроксимочевина, допускают перед включением и в течение до 28 дней после начала дозирования соединения 1 для первоначального контроля периферических лейкоэмических бластов у субъектов с WBC >30000/мкл). Если для лечения заболевания субъекта требуется альтернативная терапия, должно быть остановлено лечение субъекта соединением 1;

(2) Кортикостероиды, за исключением кожных, глазных, назальных и ингаляционных стероидов местного действия. (Короткий курс стероидной терапии разрешается для лечения сопутствующих заболеваний, таких как, например, синдром дифференциации.);

(3) Медикаменты, известные, как пролонгирующие интервал QT: амиодарон, триоксид мышьяка, астемизол, азитромицин, бепридил, хлорохин, хлорпромазин, цисаприд, циталопрам, клэритромицин, дизопрамид, дофетилид, домперидон, дроперидол, эритромицин, эсциталопрам, флекаинид, галофантрин, галоперидол, ибутилид, левометадил, мезоризазин, метадон, моксифлоксацин, пентамидин, пимозид, пробуккол, прокаинамид, хинидин, севофлуран, соталол, спарфлоксацин, терфенадин, тиоридазин или вандетаниб;

(4) Чувствительные к CYP субстрату медикаменты, которые имеют узкий терапевтический диапазон: паклитаксел (CYP2C8), варфарин, фенитоин (CYP2C9), S-мефенитоин (CYP2C19), тиоридазин (CYP2D6), теофиллин и тизанидин (CYP1A2). Совместное введение других субстратов CYP2C8, 2C9, 2C19, 2D6, и 1A2 должно применяться только в случае медицинской необходимости; и

(5) P-рг и BCRP транспортер-чувствительные субстраты дигоксин и росувастатин. Совместное введение других субстратов P-гр или BCRP должно применяться только в случае медицинской необходимости.

Следующие расходные материалы не разрешается принимать в интервале 7 дней перед дозированием в день 1 или во время исследования:

- (1) безрецептурное лекарственное средство (ОТС) (исключая обычные витамины),
- (2) фруктовые соки,
- (3) жареные на углях мясные продукты и
- (4) овощи из семейства салатной горчицы (например, капуста, брокколи, кресс-салат, капуста листовая, кольраби, брюссельская капуста, горчица).

Следующие пищевые продукты не разрешается принимать в интервале 14 дней перед дозированием в день 1 или во время исследования:

- (1) цитрусовые фрукты, такие как померанцы, грейпфруты или грейпфрутовый сок и/или помело, экзотические цитрусовые фрукты или гибриды грейпфрута и
- (2) красное вино.

Потребление зверобоя не разрешается в интервале 28 дней перед дозированием в день 1 или во время исследования. Потребление кофеин- или ксантенсодержащих пищи или напитков не разрешается в течение 48 ч перед дозированием до дня 6 после дозирования.

Медикаменты и терапии, отличные от указанных выше, разрешаются во время исследования. Все интеркуррентные медицинские состояния и осложнения основного злокачественного новообразования лечат в соответствии с стандартными терапиями. Субъекты должны получать анальгетики, противорвотные средства, противинфекционные средства, жаропонижающие средства и препараты крови по необходимости. Дополнительные разрешенные медикаменты включают:

- (1) факторы роста (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [G-CSF], гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [GM-CSF]) могут применяться для поддержания субъ-

ектов, у которых развилась дозолимитирующая нейтропения степени 4 или нейтропения степени 3 с лихорадкой и/или инфекцией. Применение эритропоэтина разрешается в соответствии с Руководством Американского общества Клинической Онкологии (Rizzo, et al., Blood. 2010;116(20):4045-59);

(2) Гидроксимочевина допускается перед включением и в течение до 28 дней после начала дозирования соединения 1 для первоначального контроля периферических лейкоэмических бластов у субъектов с WBC > 30000/мкл; и

(3) стероиды для лечения синдрома дифференциации, при необходимости, в качестве стандартной терапии.

Соединение 1 может вызывать чувствительность к прямому и косвенному солнечному свету. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости избегать прямого воздействия солнечного света. Когда воздействие солнечного света предполагается в течение более 15 мин, пациент должен быть проинструктирован применять солнцезащитные средства с фактором 30 или выше для защиты подвергаемых воздействию областей и носить защитную одежду и солнцезащитные очки.

АЕ, включающие определение ДЛТ, серьезные нежелательные явления (SAEs), и АЕ, приводящие к прекращению; лабораторные параметры безопасности; данные физического обследования; основные физиологические показатели; ЭКГ с 12 отведениями; LVEF; и ECOG PS подвергаются мониторингу во время клинического исследования. Определение ECOG PS проводят при скрининге, в день -3 (для субъектов, проходящих определение 72-часового ФК/ФД профиля), в дни 1 и 15 цикла 1, в день 1 каждого последующего цикла лечения, в конце Заключительного визита лечения, и во время визита последующего наблюдения. Тяжесть АЕ оценивают посредством NCI CTCAE, версия 4.03.

Мониторинг нежелательных явлений (АЕ) проводят на протяжении всего исследования. Нежелательные явления и тяжелые нежелательные явления (SAE) регистрируют в форме электронного отчета (eCRF) от времени подписания информированного согласия на протяжении 28 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Дополнительно, SAE, которые оценивают как возможно или вероятно относящиеся к исследовательскому лечению, которые происходят >28 дней после лечения, также должны включаться в отчет. Все АЕ должны постоянно регистрироваться до тех пор, пока они разрешатся или будет ясно определено, что они обусловлены стабильным или хроническим состоянием субъекта или интеркуррентным заболеванием (заболеваниями).

Нежелательное явление (АЕ) представляет собой любое неблагоприятное медицинское событие, ассоциированное с применением лекарственного средства у людей, рассматриваемое или не рассматриваемое, как относящееся к лекарственному средству. АЕ (также именуемое как нежелательное событие) может представлять собой любой неблагоприятный и непредусмотренный признак (например, аномальные данные лабораторного исследования), симптом или заболевание, временно ассоциируемые с применением лекарственного средства, без какого-либо заключения о причинной связи. АЕ может возникать в результате любого применения лекарственного средства (например, использование препарата вне показаний, применение в комбинации с еще одним лекарственным средством) и в результате любого пути введения, составления или дозы, включая передозировку.

Предполагаемая нежелательная реакция представляет собой любое АЕ, для которого существует предполагаемая вероятность, того, что лекарственное средство вызывает АЕ. С целью экстренной отчетности по безопасности "предполагаемая вероятность" означает, что существуют очевидные причины предполагать причинно-следственную взаимосвязь между лекарственным средством и АЕ. Неожиданное АЕ представляет собой явление, для которого природа или тяжесть события не соответствует информации о применении продукта, например, Брошюре Исследователя. АЕ или предполагаемая нежелательная реакция считается серьезным (SAE) если по мнению либо Исследователя или Спонсора они приводят к любому из следующих конечных результатов:

- (a) смерти;
- (b) угрозе для жизни (субъект имел непосредственную угрозу смертельного исхода в результате реакции, когда она произошла, т.е., она не включает реакцию, которая гипотетически могла бы вызвать смерть, и имела место в более тяжелой форме),
- (c) госпитализации в стационаре или пролонгированию существующей госпитализации (направление на госпитализацию и/или хирургические операции, запланированные во время периода исследования, но планируемые перед входением в исследование не считаются АЕ, если болезнь или заболевание существовали перед тем, как субъект был включен в исследование, при условии, что они не ухудшают ситуацию неожиданным образом во время исследования (например, операция, проводимая ранее, чем была запланирована));
- (d) персистирующей или значительной недееспособности или существенному нарушению способности выполнять нормальные жизненные функции;
- (e) врожденным аномалии/дефекту при рождении; или
- (f) важному медицинскому событию (событию, которое может не приводить к смерти, представлять угрозу для жизни или требовать госпитализации, но может считаться SAE, когда, на основании соответствующего медицинского заключения, оно может подвергать опасности пациента или субъекта и может

требовать медицинского или хирургического вмешательства чтобы предотвратить один из исходов, перечисленных в определениях для SAE.

Примеры таких медицинских событий включают аллергический бронхоспазм, требующий интенсивной терапии в отделении реанимации или в домашних условиях, патологические изменения крови или судороги, которые не приводят к госпитализации пациента в стационар, или развитие зависимости от лекарственного средства или привыкания к лекарственному средству).

Интенсивность всех АЕ, включающих клинически значимые внезапно возникающие при лечении аномальные лабораторные данные, располагают по степени в соответствии с NCI CTCAE версия 4.03.

Нежелательные явления, не перечисленные в CTCAE, располагают по степени следующим образом:

- (а) Мягкая: событие отмечается субъектом, но не препятствует рутинной активности;
- (б) Умеренная: событие препятствует рутинной активности, но реагирует на симптоматическую терапию или отдых;
- (с) Тяжелая: событие значительно ограничивает способность субъекта выполнять обычную деятельность, несмотря на симптоматическую терапию;
- (d) Угрожающая жизни: событие, при котором субъект имел риск смертельного исхода во время события; или
- (е) Фатальная: событие, которое приводит к смерти субъекта.

Взаимосвязь введения с исследуемым лекарственным средством определяется Исследователем в соответствии со следующими критериями:

- (а) Неотносящаяся: Воздействие исследуемого лечения не происходит или наступление АЕ не соотносится обоснованно по времени, или считают, что АЕ не может относиться к исследуемому лечению;
- (б) Возможно относящаяся: исследуемое лечение и АЕ обоснованно соотносятся по времени, и АЕ может объясняться в равной степени хорошо причинами, отличными от воздействия исследуемого лечения; или
- (с) Вероятно относящаяся: исследуемое лечение и АЕ обоснованно соотносятся по времени, и АЕ более вероятно могло бы объясняться воздействием исследуемого лечения, чем другими причинами, или исследуемое лечение наиболее вероятно являлось причиной АЕ.

С целью анализа безопасности, все АЕ, которые классифицируют как возможные или вероятные считаются АЕ, относящимися к лечению.

Примерами нежелательных явлений, которые могут происходить, являются лейкоцитоз (например, гиперлейкоцитоз степени 2, лейкоцитоз степени 3), относящийся к заболеванию синдром дифференциации, замешательство (например, замешательство степени 3), и дыхательная недостаточность (сепсис) (например, дыхательная недостаточность степени 5), анорексия (например, анорексия степени 3), тошнота (например, тошнота степени 1), лихорадка, диарея (например, диарея степени 3), тромбоцитопения, анемия, головокружение, нейтропения (например, фебрильная нейтропения), периферический отек, сепсис, кашель, утомляемость, петехия и сыпь.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Серийные образцы крови оценивают для определения концентрационно-временных профилей соединения 1 и его метаболита, соединения 2. Образцы мочи оценивают для определения мочевого выделения соединения 1 и его метаболита, соединения 2. Образцы крови, костного мозга и мочи оценивают для определения уровней 2-ГГ.

Фармакокинетические оценки

Серийные образцы крови забирают до и после дозирования соединением 1, чтобы определить циркулирующие плазменные концентрации соединения 1 (и, если технически приемлемо, метаболита, соединения 2). Образцы крови будут также использоваться для определения концентраций 2-ГГ.

Для первых 3 субъектов, включенных в когорту во время фазы с увеличением дозы, однократную дозу соединения 1 вводят в день -3 (т.е., за 3 дней перед их запланированной дозой в C1D1).

Образцы крови забирают перед введением однократной дозы соединения 1 и при следующих временных отметках после введения: 30 мин и 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 48 и 72 ч. Через 72 ч от забора образца крови, субъекты начинают пероральное дозирование два раза в сутки соединения 1 (т.е., C1D1). ФК/ФД профиль от Дня -3 до Дня 1 является опциональным для дополнительных субъектов, включенных в фазу с увеличением дозы (т.е., для любых субъектов свыше 3 первоначальных субъектов, включенных в когорту), и не требуется для субъектов, включенных в когорты с расширением.

Все субъекты проходят через 10-часовой отбор образцов для ФК/ФД в C1D15 и C2D1 (т.е., в дни 15 и 29 дозирования по два раза в сутки). Для данного профиля, один образец крови забирают непосредственно перед приемом в этот день первой дозы соединения 1 (т.е., дозирование соединением 1 происходит в клинике); последующие образцы крови забирают при следующих временных отметках после дозирования: 30 мин, и 1, 2, 3, 4, 6, 8 и 10 ч. Дополнительно один образец крови забирают во время Визита окончания лечения.

Временной расписание забора образцов крови для определения концентрации соединения 1 может изменяться, если появляющиеся данные указывают на то, что изменение в схеме отбора образцов необходимо, чтобы лучше характеризовать ФК профиль соединения 1.

Циркулирующие плазменные концентрации 2-ГГ для когорт 1 и 2 табл. 4 и когорт 1-6 табл. 7, измеряют, как описано в данном документе.

Среднее ингибирование может быть рассчитано, например, посредством определения различия между (а) средним уровнем 2-ГГ во время 10-часового отбора образца в C1D15 и C2D1 и (б) исходным уровнем 2-ГГ (день -3 перед лечением), и затем деления полученного в результате уровня 2-ГГ на различие между (а) исходным уровнем 2-ГГ (день -3 перед лечением) и (с) уровнем 2-ГГ у субъекта без заболевания с мутацией гена ИДГ-2, таким образом, приводя к исходным уровням 2-ГГ у субъектов без заболевания с мутацией гена ИДГ-2.

При доведении к исходному уровню 2-ГГ у субъектов без заболевания с мутацией гена ИДГ-2, 10-часовой отбор образцов в C1D15 и C2D1 показывает среднее ингибирование 2-ГГ при более, чем приблизительно от 90% до вплоть до 100% исходного уровня (день -3 перед лечением) у пациентов с мутациями R140Q. Например, в Когорте 1 табл. 4, среднее ингибирование 2-ГГ составляет 86% в C1D15 (3 пациента) и 95% в C2D1 (1 пациент). В когорте 1 табл. 7, среднее ингибирование 2-ГГ составляет 88% в C1D15 (4 пациента) и 97% в C2D1 (2 пациента). В когорте 2 табл. 4, среднее ингибирование 2-ГГ составляет 98% в C1D15 (2 пациента) и 100% в C2D1 (4 пациента). В когорте 2 табл. 7, среднее ингибирование 2-ГГ составляет 99% в C1D15 (3 пациента) и 100% в C2D1 (4 пациента). В когорте 3 табл. 7, среднее ингибирование 2-ГГ составляет 103% в C1D15 (3 пациента) и 81% в C2D1 (3 пациента). В когорте 4 табл. 7, среднее ингибирование 2-ГГ составляет 102% в C1D15 (3 пациента) и 101% в C2D1 (2 пациента). При доведении к исходному уровню 2-ГГ у субъектов без заболевания с мутацией гена ИДГ-2, 10-часовой отбор образцов C1D15 и C2D1 показывает среднее ингибирование 2-ГГ при до 60% от исходного уровня (день -3 перед лечением) у двух пациентов с мутациями R172K ИДГ2 (табл. 7). Например, приблизительно 50% ингибирование 2-ГГ показано у пациента номер 5 табл. 4.

Альтернативно, среднее ингибирование может быть рассчитано без какого-либо приведения к исходному уровню 2-ГГ у субъектов без заболевания с мутацией гена ИДГ-2, посредством определения различия между (а) средним уровнем 2-ГГ во время 10-часового отбора образцов в C1D15 и C2D1 и (б) исходным уровнем 2-ГГ (день -3 перед лечением), и затем деления полученного в результате уровня 2-ГГ на исходный уровень 2-ГГ (день -3 перед лечением). Когда среднее ингибирование рассчитывают без приведения к значению для субъектов без заболевания с мутацией гена ИДГ-2, 10-часовой отбор образцов C1D15 и C2D1 показывает среднее ингибирование 2-ГГ при вплоть до 97% от исходного уровня (день -3 перед лечением) у 18 пациентов с мутациями ИДГ2 R140Q. 10-часовой отбор образцов в C1D15 и C2D1 показывает среднее ингибирование 2-ГГ при вплоть до 50% от исходного уровня (день -3 перед лечением) у 2 пациентов с мутациями ИДГ2 R172K.

Циркулирующие плазменные концентрации соединения 1 для когорт 1 и 2 табл. 4 и когорт 1-6 табл. 7 измеряют, как описано в данном документе. Для когорты 1 табл. 4, 10-часовой отбор образцов в день -3 (после однократной дозы соединения 1), C1D15 и C2D1 показывает увеличенную среднюю плазменную экспозицию соединения 1 от 4,7 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в день -3 (4 пациента) до 37,7 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в C1D15 (3 пациента), и 22,6 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в C2D1 (1 пациент). Для когорты 1 табл. 7, 10-часовой отбор образцов в день -3 (после однократной дозы соединения 1), C1D15 и C2D1 показывает увеличенную среднюю плазменную экспозицию соединения 1 от 4,5 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в день -3 (5 пациентов) до 41,0 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в C1D15 (4 пациента) и 47,2 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в C2D1 (2 пациента). Для когорты 2 табл. 4, 10-часовой отбор образцов в день -3 (после однократной дозы соединения 1), C1D15 и C2D1 показывает увеличенную среднюю плазменную экспозицию соединения 1 от 5,4 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в день -3 (4 пациента) до 58,1 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в C1D15 (3 пациента), и 93,8 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в C2D1 (4 пациента). Для когорты 2 табл. 7, 10-часовой отбор образцов в день -3 (после однократной дозы соединения 1), C1D15 и C2D1 показывает увеличенную среднюю плазменную экспозицию соединения 1 от 5,4 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в день -3 (4 пациента) до 64,1 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в C1D15 (3 пациента), и 97,0 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в C2D1 (4 пациента). Для когорты 3 табл. 7, 10-часовой отбор образцов в день -3 (после однократной дозы соединения 1), C1D15 и C2D1 показывает увеличенную среднюю плазменную экспозицию соединения 1 от 9,0 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в день -3 (4 пациента) до 120 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в C1D15 (3 пациента), и 146 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в C2D1 (3 пациента). Для когорты 4 табл. 7, 10-часовой отбор образцов в день -3 (после однократной дозы соединения 1), C1D15 и C2D1 показывает увеличенную среднюю плазменную экспозицию соединения 1 от 8,2 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в день -3 (4 пациента) до 72,6 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в C1D15 (3 пациента), и 87,1 $AUC_{0-10ч}$ (ч·мкг/мл) в C2D1 (2 пациента). Для первых 3 субъектов, включенных в когорту во время фазу с увеличением дозы, мочу собирают в день -3 до и в течение первых 72 ч после однократной дозы соединения 1 с получением предварительной оценки степени, до которой соединение 1 (и, если технически осуществимо, метаболит, соединение 2) оценивают неизменными в моче. Образцы также анализируют на предмет концентраций 2-ГГ и концентрации мочевого креатинина.

Пять сборов мочи получают во время данного 72-часового периода. Первоначальный сбор мочи делают перед дозированием соединения 1 (по меньшей мере 20 мл). 2-ой сбор мочи получают в течение приблизительно 10 ч после введения соединения 1, и последующий 8-часовой сбор мочи получают меж-

ду выпиской из клиники и визитом возврата на следующий день (в течение 24-часового забора крови). 4-ый и 5-ый сборы мочи получают во время приблизительно 48-часового и 72-часового заборов крови. Дополнительно сбор мочи (по меньшей мере 20 мл) происходит при Визите окончания лечения.

Отбор образцов мочи от дня -3 через день 1 является опциональным для дополнительных субъектов, включенных в фазу с увеличением дозы (т.е., для любых субъектов свыше 3 первоначальных субъектов, включенных в когорту) и не требуется для субъектов, включенных в когорты расширения.

Объем каждого сбора измеряют и регистрируют и направляют в центральную лабораторию для определения концентрации соединения 1 в моче.

Фармакокинетические взаимодействия лекарственного средства

Фенотипирование человеческого фермента указывает, что пути метаболизма для соединения 1 проходят через множество цитохромов P450 и уридиндифосфат (УДФ)-глюкуронозилтрансферазу (УГТ). Все цитохромы P450 (CYP) 1A2, 2C8, 2C9 и 3A4 и УГТ 1A1, 1A3, 2B7, 2B15 по-видимому способствуют метаболизму соединения 1, хотя при низких уровнях, так как все пики метаболита находятся на уровне или ниже пределов количественного определения.

Соединение 1 и соединение 2 являются слабыми индукторами человеческого CYP3A4. Индукцию CYP1A2 или CYP2B6 не наблюдали для обоих соединений. При использовании в качестве маркерного субстрата, ни одно из соединений, по-видимому, не является мишенью сильных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин. Это согласуется с низким обменом, наблюдаемым в экспериментах по фенотипированию ферментов.

Соединение 1 является умеренным прямым ингибитором CYP2C8 ($IC_{50} = 3,9$ до $4,4$ мкМ), CYP2C9 ($IC_{50} = 3,7$ мкМ), CYP2C19 ($IC_{50} = 6,3$ мкМ) и CYP 2D6 ($IC_{50} = 21$ мкМ), в то время как соединение 2 является умеренным прямым ингибитором CYP1A2 ($IC_{50} = 0,43$ мкМ), 2C8 ($IC_{50} = 5,3$ мкМ) и CYP 2C9 ($IC_{50} = 30$ мкМ). Ни одно из соединений не показывает зависимое от времени или зависимое от метаболизма ингибирование CYP ферментов.

Соединение 1 характеризуется как ингибитор UGT1A1. Оценивают его ингибирование генотипов синдрома Жильбера UGT1A1 *1/*28 и *28/*28. IC_{50} S для UGT1A1 по генотипу составляют 1,9, 3,5 и 10 мкМ для генотипов *1/*1, *1/*28 и *28/*28 соответственно. В аналитическом тесте на клетках Caco-2 соединение 1 показало превосходную проницаемость ($Papp > 17,9 \times 10^6$ см/с). Отношение истечения $B \rightarrow A/A \rightarrow B$ составляет < 3 , позволяя предположить, что активный транспорт соединения 1 через клетки Caco-2 является маловероятным и, таким образом, по-видимому, оно не является субстратом для человеческого P-гикопротеина (P-гр) или белка резистентности к раку молочной железы (BCRP) *in vitro*. Однако, соединение 1 является сильным ингибитором как P-гр (87 и 99% при 5 и 100 мкМ соответственно), так и BCRP (100% при 5 и 100 мкМ).

Фармакодинамические оценки

Серийные образцы крови забирают до и после дозирования соединением 1, чтобы определить циркулирующие концентрации 2-ГГ. Образцы, собранные для ФК оценок, также применяют для оценки уровней 2-ГГ. В дополнение, у субъектов производят забор крови для определения уровней 2-ГГ при оценке во время скрининга.

Временной режим забора образцов крови для 2-ГГ определения концентрации может изменяться, если появляющиеся данные указывают на то, что изменение схемы отбора образцов необходимо, чтобы лучше характеризовать ответ 2-ГГ response на лечение соединением 1. Костный мозг также оценивают на предмет уровней 2-ГГ.

Мочу собирают до и после дозирования соединением 1 для определения концентраций 2-ГГ. Образцы, собранные для ФК оценок в день -3, также используют для оценки уровней 2-ГГ. Дополнительно, у субъектов собирают образец мочи для определения уровней 2-ГГ при оценке во время скрининга и Визита окончания лечения.

Дополнительно после инициации лечения соединением 1 два раза в сутки у всех субъектов собирают образцы мочи в домашних условиях один раз каждые две недели (начиная с C1D8) перед утренней дозой. По меньшей мере 20 мл мочи собирают для каждого образца. Субъектов инструктируют, как хранить мочу и приносить все собранные образцы в клинику при следующем визите.

Объем каждого сбора измеряют и регистрируют и его направляют в центральную лабораторию для определения концентрации 2-ГГ в моче. Аликвоту от каждого сбора анализируют на предмет концентрации креатинина в моче.

Клиническая активность

Серийные образцы крови и костного мозга оценивают во время клинического исследования для определения ответа на лечение, на основании модифицированных критериев ответа IWG при AML. Клиническую активность соединения 1 оценивают, оценивая ответ на лечение в соответствии с модифицированными в 2006 г. критериями IWG для MDS, MDS/миелопролиферативных неоплазм (MPN) или AML (Cheson BD, et al., J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9, Cheson BD, et al., Blood. 2006; 108(2):419-25).

Ответ заболевания на лечение оценивают посредством оценки аспиратов и биопсий костного мозга, наряду с полным анализом крови и исследованием мазков периферической крови. Субъекты имеют сте-

пень их заболевания, оцениваемую и регистрируемую при скрининге, в дни 15, 29 и 57, каждые 56 последующих дней во время лечения исследуемым лекарственным средством, независимо от задержек дозирования и/или прерываний дозирования, и/или в любое время, когда предполагают прогрессирование заболевания. Оценку также проводят при Визите окончания лечения для субъектов, которые прекращают исследование, вследствие причин, отличных от прогрессирования заболевания.

Аспираты и биопсии костного мозга подлежат получению при скрининге, в день 15, день 29, день 57, каждые 56 последующих дней во время лечения исследуемым лекарственным средством, независимо от задержек дозирования и/или прерываний дозирования, и/или в любое время, когда предполагают прогрессирование заболевания, и при Визите окончания лечения. Взятие аспиратов костного мозга и образцов кор-биопсии должно проводиться в соответствии со стандартом лечения и анализ должен проводиться в местной лаборатории медицинского учреждения в соответствии с Руководством Международного Совета по Стандартизации в Гематологии (ICSH) (Lee SH, et al., Int J Lab Hematol. 2008;30(5):349-64). Кор-биопсии костного мозга и аспират подлежат оценке морфологии, проточной цитометрии, и по карiotипу для оценки потенциальной клинической активности. Аликвоты бластных клеток костного мозга и/или периферической крови также оценивают в центральных лабораториях на предмет уровня 2-ГТ, профилей экспрессии генов, схем метилирования гистонов и ДНК и метаболомического профилирования. Периферическая кровь для оценки лейкоэмических бластных клеток подлежит получению при скрининге, в день 15, день 29, день 57, каждые 56 последующих дней во время лечения исследуемым лекарственным средством, независимо от задержек дозирования и/или прерываний дозирования, и/или в любое время, когда предполагают прогрессирование заболевания, и при Визите окончания лечения. Количество клеток и проточную цитометрию применяют для оценки состояния дифференциации бластных клеток, собранных из костного мозга и периферической крови. Боковое светорассеяние также анализируют для определения вариабельности бластных клеток в ответ на соединение 1.

Демографические данные субъектов, включающие пол, дату рождения, возраст, расу и этническую принадлежность, получают во время скрининга. Табл. 4 иллюстрирует клиническую активность для десяти пациентов с AML в возрастном интервале между 53 и 74 годами (средний возраст 62,5) с Функциональным статусом ECOG степени 0 или степени 1.

Таблица 4. Клиническая Активность

Когорта ¹ (доза*)	Номер пациента	Генетика опухоли ²	Характеристика предшествующей терапии	Ответ ³ (Цикл)
1 (30 мг)	1	R140Q, FLT3-ITD, CEBPA	Индукция–CR– Консолидация–Рецидив– Повторная индукция– ингибитор FLT- 3–Персистирующее заболевание	NE
	2	R140Q	Безуспешная Первичная Индукция	NE
	3	R140Q	Индукция–CR– Консолидация–Рецидив–Повторная индукция–Персистирующее заболевание	NE
	4	R140Q, NPM1	Безуспешная Первичная Индукция	CR
	5	R172K, DNMT3A , CEBPA, ASXL1	Индукция–CR– Консолидация–Трансплантат– Рецидив–Децитабин– Персистирующее заболевание–МЕС– Персистирующее заболевание	CRp (5)
2 (50 мг)	6	R140Q	Индукция–CR– Консолидация–Рецидив–5- аза–Клофарабин	PD
	7	R140Q, NPM1	Индукция–CR– Консолидация–Рецидив–5-аза	CR (3)
	8	R140Q, NPM1	Индукция–CR– Консолидация–Рецидив	CR (2)
	9	R172K	Безуспешная Первичная Индукция	PR (2)
	10	R140Q, NPM1	Индукция–CR– Консолидация–Рецидив	CRp (2)

*Соединение 1 обеспечивают в виде дозировок 30 или 50 мг эквивалента свободного основания (например, в когорте уровня 1, 36 мг соединения 1 являются эквивалентом 30 мг свободного основания соединения 3).

¹Соединение 1 вводят в виде однократного средства, дозируемого перорально два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч) в дни 1-28 28-дневного цикла.

²R140Q мутация по ИДГ2, R172K мутация по ИДГ2, FLT3-ITD: дупликация внутреннего тандема

Fms-родственной тирозинкиназы 3 (FLT3) (ITD), CEPBA: белок альфа, связывающий ССААТ/энхансер, NPM1: нуклеофосмин (нуклеолярный фосфопротеин B23), DNMT3A: ДНК (цитозин-5-метилтрансферазы 3 альфа, ASXL1: дополнительные половые гребни как 1.

³Критерии ответа, оцениваемые как определено в табл. 5. CR: Полная ремиссия, CRp: Полная ремиссия, неполное восстановление количества тромбоцитов, PR: Частичная ремиссия, PD: Прогрессирование заболевания, NE: оценка отсутствует.

Лечение AML обычно разделяют на две фазы химиотерапии (1) индукцию ремиссии, которая нацелена на устранение всей видимой лейкемии, и (2) консолидацию (пост-ремиссионную терапию), которая нацелена на лечение всех оставшихся лейкоэмических клеток и предотвращение рецидива. Повторная индукция (реиндукция) может продолжаться после рецидива у пациента.

Интенсивность индукционного лечения зависит от возраста и здоровья пациента. У более молодых пациентов, таких как пациенты, не достигшие 60 лет, индукция часто включает в себя лечение 2 химиотерапевтическими лекарственными средствами, цитарабином (ара-С) и антрациклиновым лекарственным средством, таким как даунорубицин (дауномицин) или идарубицин. Иногда также дают третье лекарственное средство, кладрибин (Леустатин, 2-CdA). Пациенты с плохой функцией сердца не могут подвергаться лечению антрациклинами, и, таким образом, могут подвергаться лечению еще одним химиотерапевтическим лекарственным средством, таким как флударабин (Флудара) или топотекан. В редких случаях, когда лейкемия распространилась в головной мозг или спинной мозг, химиотерапевтическое средство может также подаваться в спинномозговую жидкость (СМЖ). Индукция разрушает большинство нормальных клеток костного мозга, а также лейкоэмические клетки. У большинства пациентов развивается опасно низкое содержание форменных элементов крови, и пациент может быть очень больным. Большинство пациентов нуждаются в антибиотиках и трансфузиях препаратов крови. Могут также применяться лекарственные средства для повышения количества лейкоцитов. Число форменных элементов крови имеет тенденцию оставаться низким в течение недель. Обычно пациент содержится в больнице в течение этого времени.

Через одну-две недели после химиотерапевтического лечения, производят забор биопсий костного мозга, и их результаты должны показывать сниженное число клеток костного мозга и менее 10% бластов, в иной ситуации может даваться больше химиотерапии. Иногда в это время рекомендуется трансплантат стволовых клеток. Если биопсия костного мозга показывает сниженное число клеток костного мозга и менее 10% бластов, в пределах нескольких недель возвращаются нормальные клетки костного мозга и начинают производить новые кровяные клетки. Когда количества форменных элементов крови восстанавливаются, производят забор образца костного мозга, чтобы видеть, находится ли лейкемия в ремиссии. Индукция ремиссии обычно не разрушает все лейкоэмические клетки, и небольшое число часто персистирует. Без лечения консолидации, лейкемия, вероятно, возвращается в пределах нескольких месяцев.

Индукцию считают успешной, если достигается ремиссия. Дополнительное лечение, консолидацию, затем дают, чтобы попытаться разрушить любые оставшиеся лейкоэмические клетки и помочь предотвратить рецидив. Для более молодых пациентов основными вариантами для консолидационной терапии AML являются несколько циклов цитарабина с высокой дозой (ара-С) (иногда известного как Hi-DAC), трансплантат аллогенных (донорных) стволовых клеток, или трансплантат аутологичных (собственных от пациента) стволовых клеток. Перед трансплантатом стволовых клеток пациенты получают очень высокие дозы химиотерапии, чтобы разрушить все клетки костного мозга, с последующей трансплантацией стволовых клеток для восстановления выработки кровяных клеток. Было обнаружено, что трансплантаты стволовых клеток снижают риск возврата лейкемии в большей степени, чем стандартная химиотерапия, но они более вероятно имеют серьезные осложнения, включающие повышенный риск наступления смерти в результате лечения.

Пациенты старшего возраста или пациенты со слабым здоровьем могут быть не в состоянии переносить такое интенсивное консолидационное лечение. Часто подвергание их более интенсивной терапии повышает риск серьезных побочных эффектов (включающих летальный исход в результате лечения) без предоставления гораздо большего благоприятного воздействия. Этим пациентов можно лечить с использованием 1 или 2 циклов более высокой дозы цитарабина (обычно не настолько высокой, как для более молодых пациентов), или промежуточных доз Ара-С (МЕС), децитабина, 5-азациитидина, клофарабин, 1 или 2 циклов цитарабина при стандартной дозе, возможно наряду с идарубицином или даунорубицином, или немиелоаблативным трансплантатом стволовых клеток (мини-трансплантат).

Следующие критерии, приведенные в табл. 5 и табл. 6, применяют для оценки ответа на лечение.

Таблица 5. Предложенные Международной рабочей группой модифицированные критерии ответа для изменения естественной динамики MDS

Категория	Критерии ответа (Ответы должны иметь продолжительность по меньшей мере 4 недели)
Полная ремиссия	Костный мозг: $\leq 5\%$ миелобластов с нормальным созреванием всех клеточных линий* Отмечают персистирующую дисплазию*† Периферическая кровь†† Hgb ≥ 11 г/дл Тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /л Нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9$ /л† Бласты=0%
Частичная ремиссия	Все критерии CR, если были аномальными перед лечением, исключая: Бласты костного мозга снижаются на $\geq 50\%$ по сравнению с уровнем до лечения, но все еще $>5\%$ Клеточное содержимое и морфология не
	соответствуют
Полная ремиссия костного мозга†	Костный мозг: $\leq 5\%$ миелобластов и снижение на $\geq 50\%$ по сравнению с уровнем до лечения† Периферическая кровь: если есть ответы Н1, их отмечают в дополнение к полной ремиссии костного мозга†
Стабильное заболевание	Безуспешное достижение по меньшей мере PR, но нет явного прогрессирования в течение > 8 недель
Безуспешность	Летальный исход во время лечения или прогрессирование заболевания, характеризующееся ухудшением цитопений, увеличением процентного содержания бластов костного мозга или прогрессирование в более прогрессирующий MDS FAB подтипа, чем перед лечением
Рецидив после CR или PR	По меньшей мере 1 из следующих: Возврат к процентному содержанию бластов костного мозга до лечения Снижение $\geq 50\%$ от максимальных уровней ремиссия/ответ у гранулоцитов или тромбоцитов Снижение концентрации Hgb на $\geq 1,5$ г/дл или трансфузионная зависимость
Цитогенетический ответ	Полный: Исчезновение хромосомной аномалии без появления новых аномалий Частичный: По меньшей мере 50% снижение хромосомной аномалии
Прогрессирование заболевания	Для пациентов с: Менее, чем 5% бластов: $\geq 50\%$ увеличение бластов до $> 5\%$ бластов 5%-10% бластов: $\geq 50\%$ увеличение до $> 10\%$ бластов 10%-20% бластов: $\geq 50\%$ увеличение до $> 20\%$ бластов 20%-30% бластов: $\geq 50\%$ увеличение до $> 30\%$ бластов

	Любое из следующих: По меньшей мере 50% уменьшение от максимального ремиссия/ответ у гранулоцитов или тромбоцитов Снижение Hgb на ≥ 2 г/дл Зависимость от трансфузии
Выживаемость	Конечные показатели: Общий: смерть от любой причины Несвязанный с событием: неудача или смерть от любой причины PFS: Прогрессирование Заболевания или смерть от MDS DFS: время до рецидива Стандартизованная смертность: смерть, относящаяся к MDS

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

Сокращения: MDS = синдромы миелодисплазии; CR = полная ремиссия; Hgb = гемоглобин; HI = гематологическое улучшение; PR = частичная ремиссия; FAB = Французский-Американский-Британский; AML = острая миелоидная лейкемия; PFS = выживаемость без прогрессирования; DFS = выживаемость без заболевания.

Замечание: Делеции критериев ответа IWG не показаны.

Замечание: Для преобразования гемоглобина из г/л в г/дл, г/л делят на 10.

*Диспластические изменения должны учитывать нормальный интервал диспластических изменений (модификация).

† Модификация критериев ответа IWG (Cheson, et al., J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9).

†† В некоторых обстоятельствах, протокол терапии может требовать инициации дополнительного лечения (например, консолидации, поддержания) перед 4-недельным периодом.

Такие субъекты могут быть включены в категорию ответа, к которой они подходят во время начала терапии. Преходящие цитопении во время повторных курсов химиотерапии не должны рассматриваться как прерывающие продолжительность ответа, поскольку они восстанавливаются до улучшенных количеств предшествующего курса.

Таблица 6. Предложенные Международной рабочей группой модифицированные критерии ответа для гематологического улучшения

Гематологическое улучшение*	Критерии ответа (Ответы должны иметь продолжительность по меньшей мере 4 недели) †
Эритроидный ответ (до лечения, < 11 г/дл)	Увеличение Hgb на $\geq 1,5$ г/дл Соответствующее снижение единиц трансфузий RBC на абсолютное число, равное по меньшей мере 4 трансфузии RBC/8 нед в сравнении с числом трансфузий до лечения в предшествующие 8 нед. Только трансфузии RBC, данные для Hgb ≤ 9 г/дл количества до лечения при оценке ответа по трансфузиям RBC†
Тромбоцитарный ответ (до лечение, < 100 x 10 ⁹ /л)	Абсолютное увеличение ≥ 30 x 10 ⁹ /л, начиная с > 20 x 10 ⁹ /л тромбоцитов Увеличение от <20 x 10 ⁹ /л до >20 x 10 ⁹ /л и по меньшей мере 100%†
Нейтрофильный ответ (до лечения, < 1,0 x 10 ⁹ /л)	По меньшей мере 100% увеличение и абсолютное увеличение >0,5 x 10 ⁹ /л†
Прогрессирование или рецидив после HI††	По меньшей мере 1 из следующих: По меньшей мере 50% уменьшение от максимальных уровней ответа у гранулоцитов или тромбоцитов Снижение Hgb на > 1,5 г/дл Зависимость от трансфузии

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

Сокращения: Hgb указывает гемоглобин; RBC: красные кровяные клетки; НГ: гематологическое улучшение.

Замечание: Делеции критериев ответа IWG не показаны.

Замечание: Для преобразования гемоглобина из г/л в г/дл, г/л делят на 10.

*Число клеток до лечения является средним значением по меньшей мере 2 измерений (без влияния трансфузий) разделенных ≥ 1 неделей (модификация).

†Модификация критериев ответа IWG (Cheson, et al., J. Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9).

††При отсутствии другого объяснения, такого как острая инфекция, повторные курсы химиотерапии (модификация), желудочно-кишечное кровотечение, гемолиз и т.д. Рекомендовано, чтобы 2 вида эритроидных и тромбоцитарных ответов докладывались в виде суммарного показателя, а также с указанием индивидуальной схемы ответа.

Таблица 8. Цитогенетическая классификация в соответствии с IPSS и новой 5-групповой классификацией

Классификация/Прогностическая группа	Аномалии		
	Одиная	Двойная	Сложная
IPSS			
Хорошая	Норма; -Y; del (5q); del (20q)	-	-
Промежуточная	Другая	Любая	
Плохая	7*	-	$\geq 3^{\dagger}$
5-групповая			
Очень хорошая	-Y; del (11q)	-	-
Хорошая	Норма; del (5q); del (20q); del (12p)	Включая del (5q)	-
Промежуточная	del (7q); +8; i (17q); +19; любая другая	Любая другая	-
Плохая	-7; Inv (3) / t (3q) / del (3q)	Включая -7 / del (7q)	3 [†]
Очень плохая	-	-	$> 3^{\dagger}$

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.

Schanz J, et al. Coalesced multicentric analysis of 2351 пациенты 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.

-указывает на отсутствие данных

* Любая аномалия хромосомы 7.

† Число клональных аномалий.

Табл. 7 иллюстрирует клиническую активность для 14 пациентов из всего 35 пациентов с прогрессирующим гемобластомом, характеризующимся присутствием мутантного аллеля ИДГ2, в возрасте между 48 и 81 годами (средний возраст 68) с со степенью функционального статуса ECOG 0, 1 или 2 (5 со стабильным заболеванием, 6 с прогрессирующим заболеванием, 10 пациентов, оценка для которых отсутствует, не включены в табл. 7). Число нейтрофилов увеличивается в день 15 цикла 1. Число лейкоцитов и число нейтрофилов находятся в интервале нормы в день 15 цикла 2 у пациентов с ответом.

Таблица 7. Клиническая активность

Когорта (доза†)	Заболевание пациента (цитогенетика)	Генетика опухоли ³	Характеристика предшествующей терапии	Ответ ⁴ (цикл) ⁵
1	AML	R140Q, FLT3	Рецидив 1 –Re-	CR
(30 мг) ¹	(Норма)		Безуспешная индукция	(4)
	AML (Норма)	R172K, DNMT3A, ASXL1, FLT3	Рецидив (после аллотрансплантата) – Безуспешная реиндукция	CRp (5)
	MDS, предшествующая AML (Норма)	R140Q, FLT3	Отсутствие предшествующей терапии для MDS	CR (1)
	AML, предшествующая MPD (Моносомия 7)	R140Q	Безуспешная первичная индукция	PR (2)
2	AML (Трисомия 8, t(17;18))	R140Q	Рецидив – Безуспешная реиндукция	CR* (3)
(50 мг)	AML (Трисомия 8)	R140Q	Рецидив 1	CR (2)
	AML (Норма)	R172K	Безуспешная первичная индукция	PR (2)
	AML (Норма)	R140Q, NPM1	Рецидив 1	CRi (2)
	AML (t(1;13))	R140Q	Безуспешная первичная индукция–Рецидив (после аллотрансплантата)	CR** (1)
3	CMML (Норма)	R140Q	Рецидив 1–Рецидив 2	PR (2)
(75 мг) ¹				
4	AML, предшествующий MDS/CMML (Норма)	R140Q, NPM1, FLT3	Безуспешная первичная индукция–Безуспешная реиндукция	CR (1)
(100 мг) ¹				
5	MDS (Трисомия 11)	R172K, DNMT3A, ASXL1	Рефрактерный 1	CRp (2)
(100 мг) ¹	MDS (Норма)	R140Q (Норма)	Рефрактерный 1	PR (2)
6	MDS (Норма)	R140Q	Отсутствие предшествующей терапии для MDS	PR (1)
(150 мг) ²				

†Соединение 1 обеспечивают в виде дозировок по 30, 50, 75, 100 или 150 мг эквивалента свободного основания (например, в когорте уровня 1, 36 мг соединения 1 являются эквивалентными 30 мг свободного основания соединения 3).

*Бласты костного мозга 7% в день 1 цикла 5. Дозу увеличивают до 75 мг (эквивалент свободного основания) в виде единственного средства, дозируемого перорально два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч).

**11% увеличение бластов костного мозга в день 1 цикла 3. Дозу увеличивают до 75 мг (эквивалент свободного основания) в виде единственного средства, дозируемого перорально два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч).

¹Соединение 1 вводят в виде единственного средства, дозируемого перорально два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч) в дни 1-28 28-дневного цикла.

²Соединение 1 вводят в виде единственного средства, дозируемого перорально один раз в сутки в дни 1-28 28-дневного цикла.

³Генетика опухоли основана на местной оценке. Мутация R140Q в ИДГ2, мутация R172K в ИДГ2, FLT3-ITD: внутренняя тандемная дупликация (ITD) Fms-родственной тирозинкиназы 3 (FLT3), CEPBA: CCAAT/энхансер-связывающий белок альфа, NPM1: нуклеофосмин (нуклеолярный фосфопротеин B23), DNMT3A: ДНК (цитозин-5-)метилтрансферазы 3 альфа, ASXL1: дополнительные половые гребни подобно 1.

⁴Критерии ответа, оцененные, как определено в табл. 5 и 6. CR: Полная ремиссия, CRp: Полная ремиссия, Неполное восстановление количества тромбоцитов, CRi: Полная ремиссия, неполное гематологическое восстановление, PR: Частичная ремиссия, PD: Прогрессирование заболевания, NE: оценка отсутствует.

⁵Пять пациентов с полной ремиссией имеют продолжительность более 2,5 месяцев, с интервалом от одного до четырех месяцев.

Статистический анализ

Статистический анализ является прежде всего описательным по природе, так как целью исследования является определить МПД соединения 1. Табличные данные получают для соответствующего размещения демографических, исходных параметров, параметров безопасности, ФК, ФД и клинической активности и представляют по уровню дозы и в общем виде. Категориальные переменные обобщают по частоте распределений (число и процентные доли субъектов), а непрерывные переменные обобщают по

средством описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум).

Нежелательные явления обобщают в соответствии с системой Медицинского словаря терминологии регулятивной деятельности (MedDRA) по классу органа и предпочтительному термину. Отдельные табличные данные получают для всех нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (TEAE), нежелательных явлений, связанных с лечением (тех, рассматриваемых Исследователем, как по меньшей мере возможно относящихся к лекарственному средству), SAE, прекращений вследствие АЕ, и АЕ тяжести по меньшей мере Степени 3. Список по субъектам предоставляют для смертных случаев, SAE, ДЛТ и АЕ, приводящих к прекращению лечения.

Описательная статистика предоставляют для данных клинической лаборатории, интервала ЭКГ, LVEF и основных физиологических показателей, представленных как фактические значения, так и изменения от исходного уровня относительно каждой оценке в период исследования, и до последней оценки в период исследования. Анализ сдвигов проводят для лабораторных параметров и ECOG PS.

Описательная статистика (т.е., число субъектов, среднее значение, стандартное отклонение, среднее геометрическое и коэффициент изменчивости, медиана, минимум и максимум) используют для обобщения ФК параметров для каждой дозовой группы и, где требуется, для полной популяции. Такие параметры включают (но не ограничиваются перечисленным) C_{max} , время до достижения максимальной концентрации (T_{max}), AUC, период полувыведения, и фракция лекарственного средства, выделяемого в неизменном виде в моче. Взаимосвязи между дозой и как C_{max} так и AUC исследуют графически на предмет пропорциональности дозе.

Ответную реакцию на лечение по оценке Исследователей медицинского учреждения с использованием модифицированной IWG представляют в табличном виде. Двухсторонние 90% доверительные интервалы по степеням ответа рассчитывают для каждого дозового уровня и в целом. Данные обобщают по типу злокачественного новообразования для субъектов в когорте фазы увеличения.

Пример 6.

Таблетки с дозировкой по 5 мг и 10 мг (эквивалента свободного основания) могут быть получены с использованием процесса сухого смешения, описанного в табл. А.

Таблица А

Компонент	Массовый состав	5 мг таблетка* Количество на таблетку (мг)	10 мг таблетка* Количество на таблетку (мг)
Соединение 1	6%	6,0	12,0
Микрокристаллическая Целлюлоза	80%	80,0	160,0
Гидроксипропилцеллюлоза	2%	2,0	4,0
Натрия крахмала гликолят	8%	8,0	16,0
Лаурилсульфат натрия	1%	1,0	2,0
Гипромеллозы ацетат сукцинат (Гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат)	1%	1,0	2,0
Коллоидный диоксид кремния	1%	1,0	2,0
Стеарат магния	1%	1,0	2,0
ВСЕГО	100%	100,0	200,0

*Эквивалент свободного основания.

Таблетки с дозировкой по 50 мг и 200 мг (эквивалента свободного основания) могут быть получены с использованием процесса сухого смешения, описанного в табл. В.

Таблица В

Компонент		Массовый состав	50 мг таблетка* Количество на таблетку (мг)	200 мг таблетка* Количество на таблетку (мг)
Внутригранульные	Соединение 1	40%	60,0	240,0
	Микрокристаллическая Целлюлоза	35%	52,5	210,0
	Гидроксипропилцеллюлоза	2%	3,0	12,0
	Натрия крахмала гликолят	6%	9,0	36,0
	Лаурилсульфат натрия	1%	1,5	6,0
	Гипромеллозы ацетат сукцинат	1%	1,5	6,0
	Коллоидный диоксид кремния	1,50%	2,25	9,0
	Стеарат магния	0,75%	1,125	4,5
Внегранульные	Микрокристаллическая Целлюлоза	9,50%	14,25	57,0
	Натрия крахмала гликолят	2%	3,0	12,0
	Коллоидный диоксид кремния	0,50%	0,75	3,0
	Стеарат магния	0,75%	1,125	4,5
ВСЕГО		100%	150,0	600,0

*Эквивалент свободного основания

Таблетки с дозировкой по 25, 50, 100 и 150 мг (эквивалента свободного основания) могут быть получены с использованием общей смеси сухого гранулирования, как описано в табл. С.

Таблица С

Компонент	Массовый состав	100 мг таблетка* Количество на таблетку (мг)	150 мг таблетка* Количество на таблетку (мг)
Соединение 1	30%	120,0	180,0
Микрокристаллическая Целлюлоза	45%	180,0	270,0
Гидроксипропилцеллюлоза	2%	8,0	12,0
Натрия крахмала гликолят	6%	24,0	36,0
Лаурилсульфат натрия	1%	4,0	6,0
Гипромеллозы ацетат сукцинат	1%	4,0	6,0
Коллоидный диоксид кремния	1,5%	6,0	9,0
Стеарат магния	0,75%	3,0	4,5
Микрокристаллическая Целлюлоза	9,50%	38,0	57,0
Натрия крахмала гликолят	2%	8,0	12,0
Коллоидный диоксид кремния	0,50%	2,0	3,0
Стеарат магния	0,75%	3,0	4,5
ВСЕГО	100%	400,0	600,0

*Эквивалент свободного основания.

В то время, как приведенное выше изобретение было описано с некоторыми подробностями с целью ясности и понимания, эти конкретные варианты осуществления следует рассматривать как иллюстративные и неограничивающие. Квалифицированный специалист в данной области при чтении данного раскрытия поймет, что различные изменения формы и деталей могут быть сделаны без отступления от истинного объема изобретения, который будет определяться прилагаемой формулой изобретения в большей степени, чем конкретными вариантами осуществления.

Патентная и научная литература, на которую приводятся ссылки в данном документе, устанавливает уровень знаний, который является доступным для специалистов в данной области. Если не определено

иначе, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют такое же значение, что и общепринятое значение для рядовых специалистов в области, к которой принадлежит данное изобретение. Выданные патенты, заявки и ссылки, которые цитируются в данном документе, включают в данный документ посредством ссылки, в такой же степени, как если бы каждый источник был конкретно и индивидуально указан для включения посредством ссылки. В случае несоответствий настоящее раскрытие, включая определения, будет считаться предпочтительным.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Изолированная кристаллическая форма 1 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]пропан-2-ола, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики при углах 2θ , равных 8,9, 13,0, 18,9, 23,8 и $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

2. Изолированная кристаллическая форма по п.1, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, аналогичной по существу фиг. 1.

3. Изолированная кристаллическая форма 2 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]пропан-2-ола, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики при углах 2θ , равных 12,7, 17,1, 19,2, 23,0 и $24,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

4. Изолированная кристаллическая форма по п.3, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, аналогичной по существу фиг. 2.

5. Изолированная кристаллическая форма 3 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]пропан-2-ола метансульфоната, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики при углах 2θ , равных 7,5, 9,3, 14,5, 18,8, 21,3 и $24,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

6. Изолированная кристаллическая форма по п.5, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, аналогичной по существу фиг. 5.

7. Изолированная кристаллическая форма 7 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]пропан-2-ола метансульфоната, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики при углах 2θ , равных 14,1, 19,1, 21,8, 23,5 и $25,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

8. Изолированная кристаллическая форма по п.7, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, аналогичной по существу фиг. 15.

9. Изолированная кристаллическая форма 8 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]пропан-2-ола метансульфоната, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики при углах 2θ , равных 9,0, 9,2, 21,9, 22,1, 24,2 и $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

10. Изолированная кристаллическая форма по п.9, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, аналогичной по существу фиг. 17.

11. Изолированная кристаллическая форма 9 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]пропан-2-ола метансульфоната, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики при углах 2θ , равных 6,5, 19,6, 20,1 и $21,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

12. Изолированная кристаллическая форма по п.11, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, аналогичной по существу фиг. 19.

13. Изолированная кристаллическая форма 16 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]пропан-2-ола, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики при углах 2θ , равных 6,8, 10,6, 13,6, 14,2 и $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

14. Изолированная кристаллическая форма по п.13, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, аналогичной по существу фиг. 34.

15. Изолированная кристаллическая форма 17 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]пропан-2-ола, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики при углах 2θ , равных 7,2, 13,6, 18,5, 19,3, 21,9 и $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

16. Изолированная кристаллическая форма по п.15, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, аналогичной по существу фиг. 37.

17. Изолированная кристаллическая форма 18 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]пропан-2-ола, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики при углах 2θ , равных 6,4, 8,4, 9,8, 17,8 и $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

18. Изолированная кристаллическая форма по п.17, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, аналогичной по существу фиг. 38.

19. Изолированная кристаллическая форма 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ола, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики при углах 2θ , равных 8,1, 14,1, 16,4, 17,3, 20,5 и $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

20. Изолированная кристаллическая форма по п.19, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, аналогичной по существу фиг. 39.

21. Способ лечения прогрессирующего гемобластоза, выбранного из острой миелогенной лейкемии (AML), синдрома миелодисплазии (MDS), хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), миелодной саркомы, множественной миеломы и лимфомы, каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективной дозы кристаллической формы по любому из пп.1-20.

22. Способ по п.21, где прогрессирующий гемобластоз представляет собой острую миелогенную лейкемию (AML).

23. Способ лечения прогрессирующего гемобластоза, выбранного из острой миелогенной лейкемии (AML), синдрома миелодисплазии (MDS), хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), миелодной саркомы, множественной миеломы и лимфомы, каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, фармацевтически приемлемой соли 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ола в дозе от 30 до 300 мг, эквивалентной дозе свободного основания, один раз в сутки или два раза в сутки.

24. Способ по п.23, где доза составляет 75 мг, один раз в сутки или два раза в сутки.

25. Способ по п.23, где доза составляет 100 мг, один раз в сутки или два раза в сутки.

26. Способ по п.23, где доза составляет 150 мг, один раз в сутки или два раза в сутки.

27. Способ по п.23, где доза составляет 200 мг, один раз в сутки или два раза в сутки.

28. Способ по п.23, где дозированная лекарственная форма представляет собой пероральную лекарственную форму.

29. Способ по п.28, где пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку.

30. Способ по п.23, где дозу вводят один раз в сутки.

31. Способ по п.23, где дозу вводят два раза в сутки.

32. Способ по п.23, где фармацевтически приемлемую соль 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ола вводят перорально в виде любой комбинации из таблеток с дозировкой, эквивалентной дозировке свободного основания, равной 5, 10, 50 или 200 мг, два раза в сутки или один раз в сутки.

33. Способ по любому из пп.23-32, где фармацевтически приемлемая соль 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ола представляет собой 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ола метансульфонат.

34. Способ по любому из пп.23-33, где прогрессирующий гемобластоз выбирают из острой миелогенной лейкемии (AML), синдрома миелодисплазии (MDS), хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML) и лимфомы.

35. Способ по п.34, где прогрессирующий гемобластоз представляет собой острую миелогенную лейкемию (AML).

36. Способ по п.34, где прогрессирующий гемобластоз представляет собой синдром миелодисплазии (MDS).

37. Способ по п.34, где прогрессирующий гемобластоз представляет собой хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML).

38. Способ по п.34, где прогрессирующий гемобластоз представляет собой лимфому.

39. Способ лечения прогрессирующего гемобластоза, выбранного из острой миелогенной лейкемии (AML), синдрома миелодисплазии (MDS), хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), миелодной саркомы, множественной миеломы и лимфомы, каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ола метансульфоната в дозе от 30 до 300 мг, эквивалентной дозировке свободного основания, два раза в сутки.

40. Способ по п.39, где доза составляет от 75 до 200 мг в дозировке, эквивалентной дозировке свободного основания.

41. Способ лечения прогрессирующего гемобластоза, выбранного из острой миелогенной лейкемии (AML), синдрома миелодисплазии (MDS), хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML) и лимфомы, каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2, включающий введение

ние субъекту, нуждающемуся в лечении, 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ола метансульфоната в дозе от 75 до 250 мг в дозировке, эквивалентной дозировке свободного основания, один раз в сутки.

42. Способ по п.39 или 41, где доза составляет 75 мг.

43. Способ по п.39 или 41, где доза составляет 100 мг.

44. Способ по п.39 или 41, где доза составляет 150 мг.

45. Способ по п.39 или 41, где доза составляет 200 мг.

46. Способ по п.39 или 41, где прогрессирующий гемобластоз выбирают из острой миелогенной лейкемии (AML), синдрома миелодисплазии (MDS), хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML) и лимфомы.

47. Способ по п.39 или 40, где дозированная лекарственная форма представляет собой пероральную лекарственную форму.

48. Способ по п.47, где пероральная дозированная лекарственная форма представляет собой таблетку.

49. Способ по любому из пп.22, 35 или 41, где прогрессирующий гемобластоз представляет собой рецидивирующую или первичную рефрактерную острую миелогенную лейкемию.

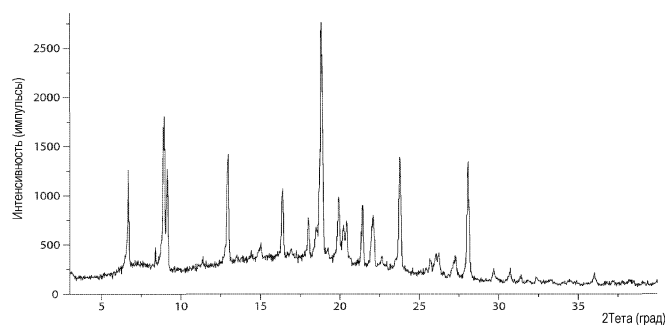
50. Способ по п.21 или 22, где кристаллическую форму по любому из пп.1-20 вводят как терапию первой линии, второй линии, третьей линии или четвертой линии для лечения острой миелогенной лейкемии.

51. Фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую форму по любому из пп.1-20 и фармацевтически приемлемый носитель для лечения прогрессирующих гемобластозов, таких как острая миелогенная лейкемия (AML), синдром миелодисплазии (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, или лимфома, каждый из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля ИДГ2.

52. Фармацевтическая композиция по п.51, где композиция предназначена для лечения острой миелогенной лейкемии (AML), характеризующейся присутствием мутантного аллеля ИДГ2.

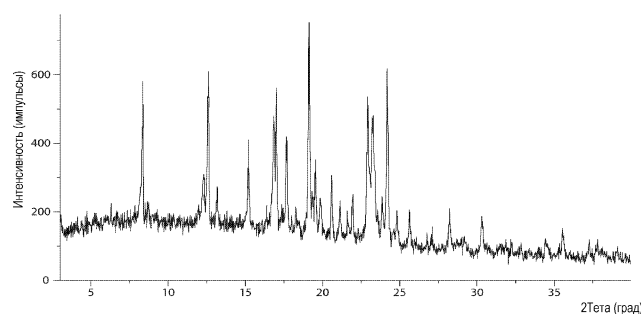
53. Способ по любому из пп.23-38, где фармацевтически приемлемую соль 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ола вводят как в качестве терапии первой, второй, третьей или четвертой линии для лечения острой миелогенной лейкемии.

54. Способ по любому из пп.39-48, где 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ола метансульфонат вводят как в качестве терапии первой, второй, третьей или четвертой линии для лечения острой миелогенной лейкемии.



РПД Формы 1

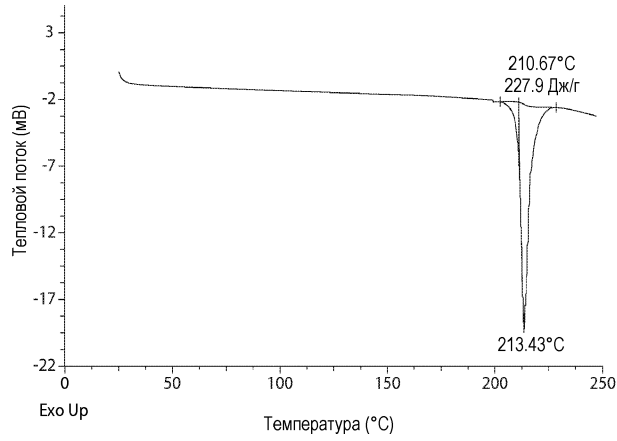
Фиг. 1



РПД Формы 2

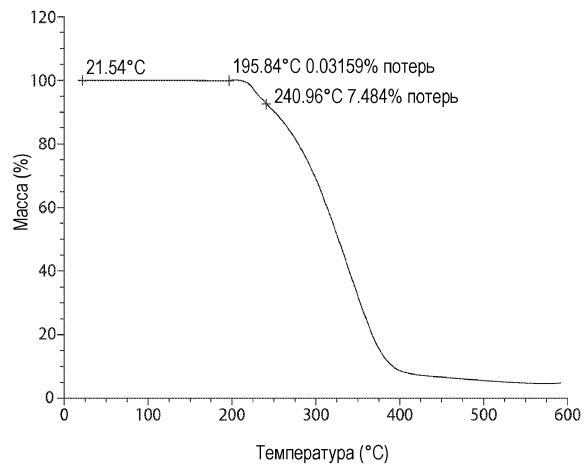
Фиг. 2

030428



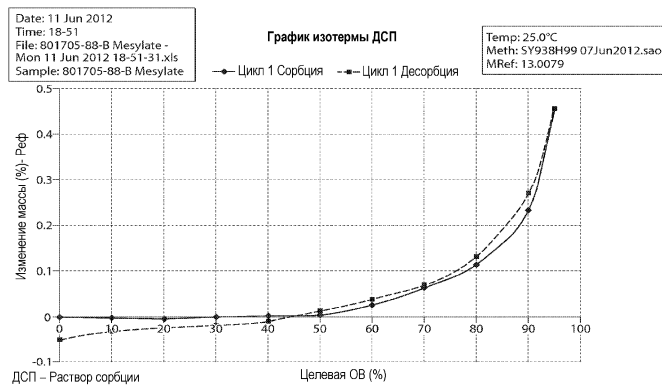
Профиль ДСК Формы 3

Фиг. 6



Профиль ТГА Формы 3

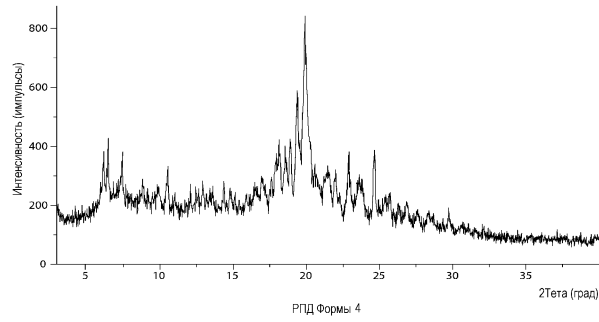
Фиг. 7



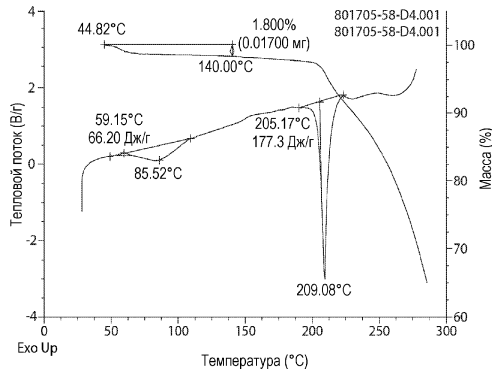
Профиль ДВС Формы 3

Фиг. 8

030428

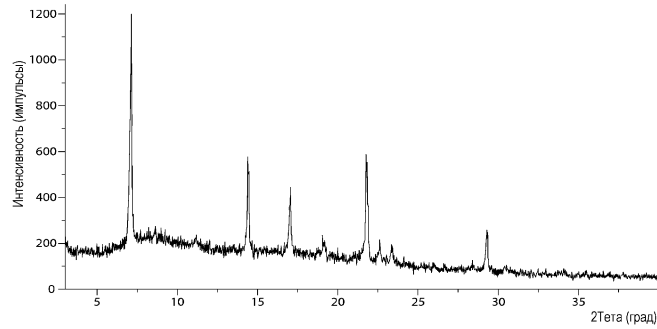


РПД Формы 4
Фиг. 9



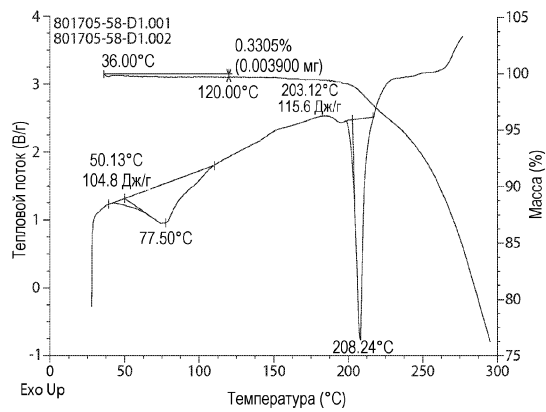
Профиль ДСК и ТГА Формы 4

Фиг. 10



РПД Формы 5

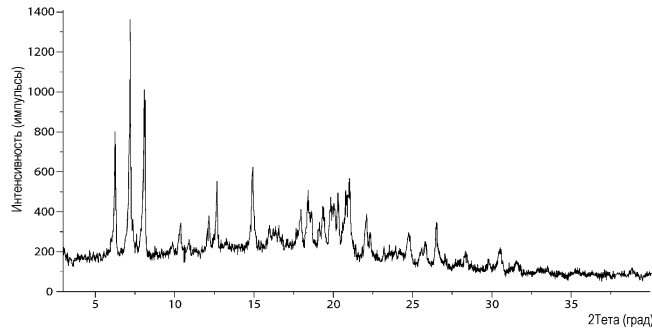
Фиг. 11



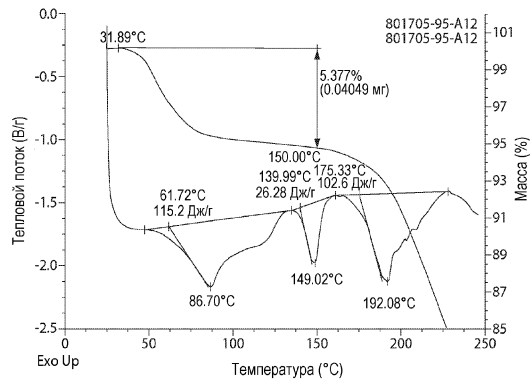
Профиль ДСК и ТГА Формы 5

Фиг. 12

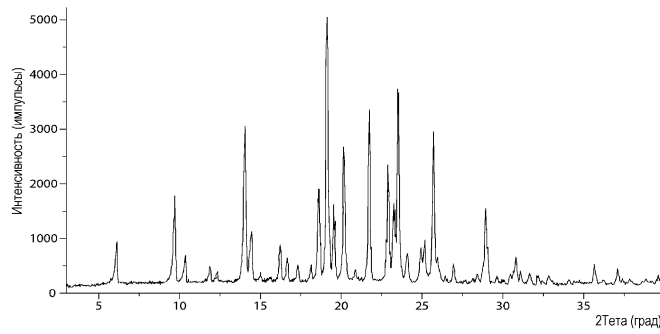
030428



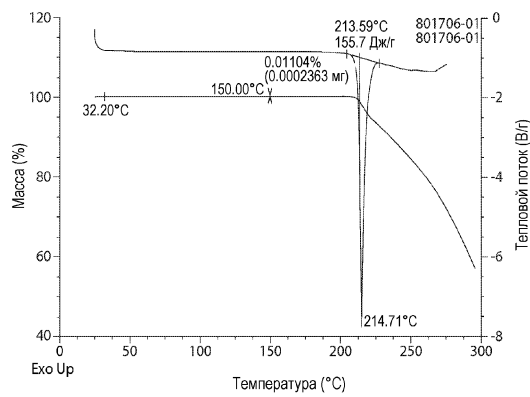
РПД Формы 6
Фиг. 13



Профиль ДСК и ТГА Формы 6
Фиг. 14

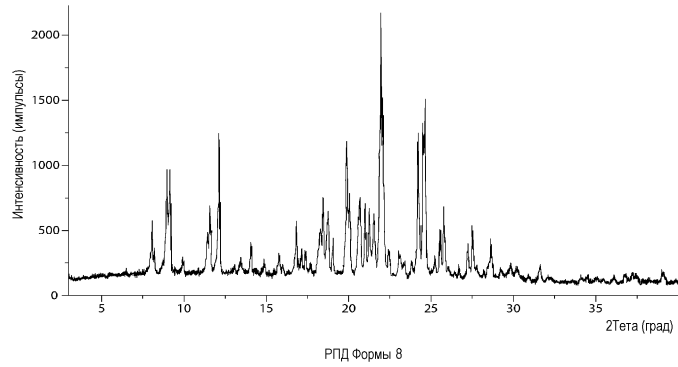


РПД Формы 7
Фиг. 15

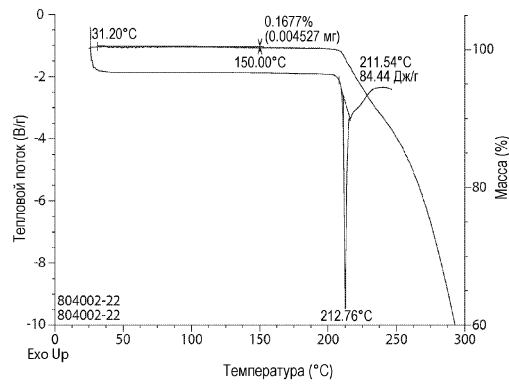


Профиль ДСК и ТГА Формы 7
Фиг. 16

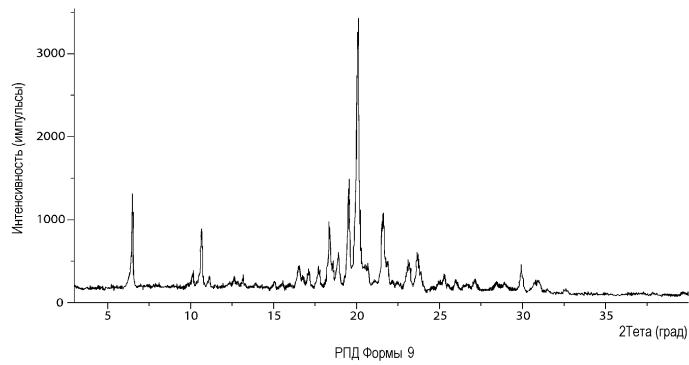
030428



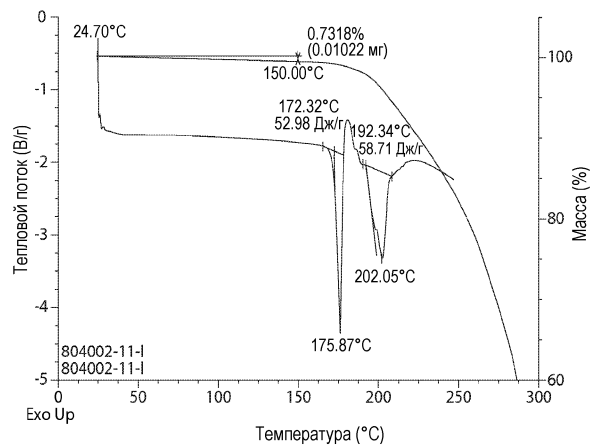
РПД Формы 8
Фиг. 17



Профиль ДСК и ТГА Формы 8
Фиг. 18

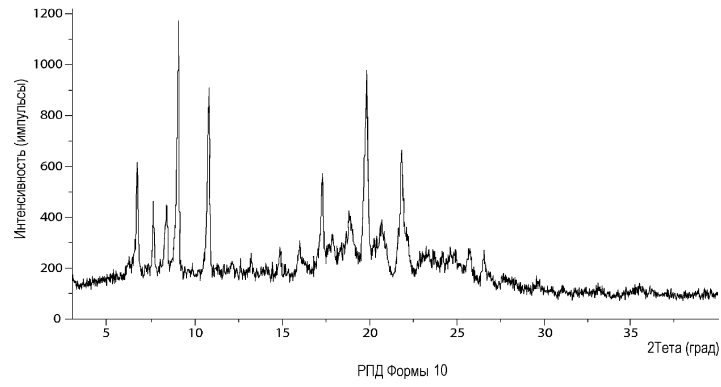


РПД Формы 9
Фиг. 19

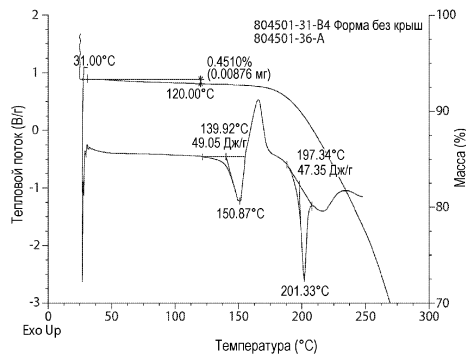


Профиль ДСК и ТГА Формы 9
Фиг. 20

030428

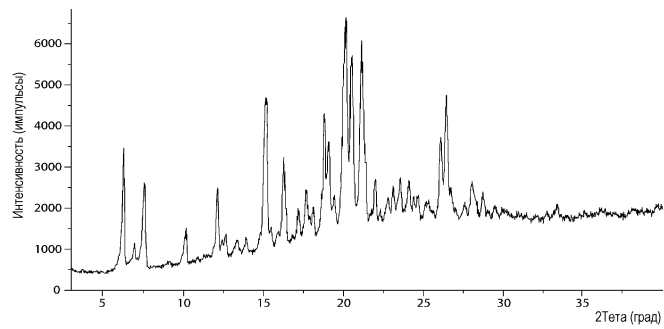


РПД Формы 10
Фиг. 21



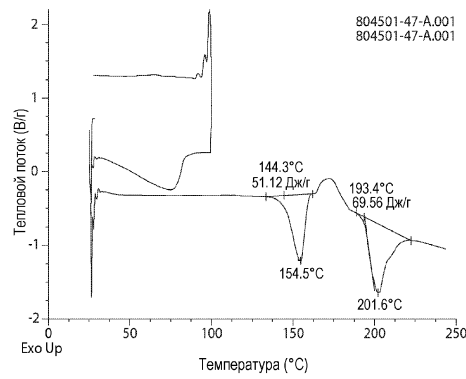
Профиль ДСК и ТГА Формы 10

Фиг. 22



РПД Формы 11

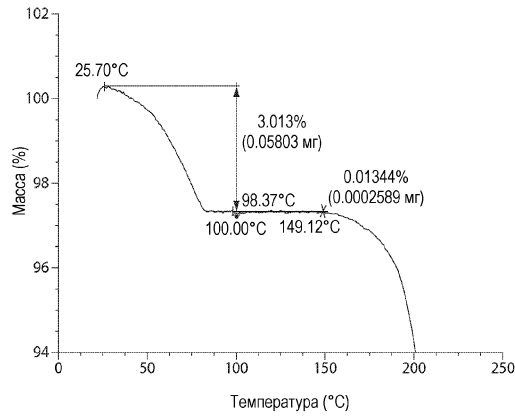
Фиг. 23



Профиль ДСК и ТГА Формы 11

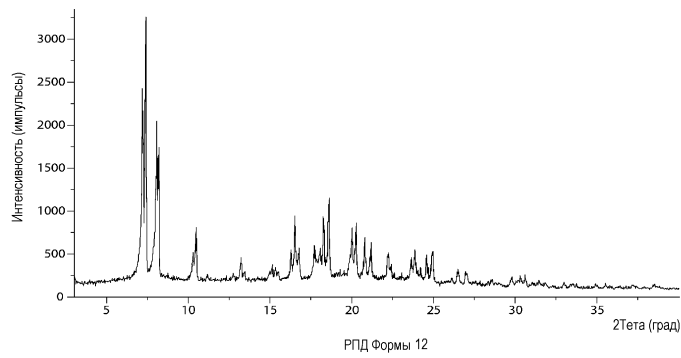
Фиг. 24

030428

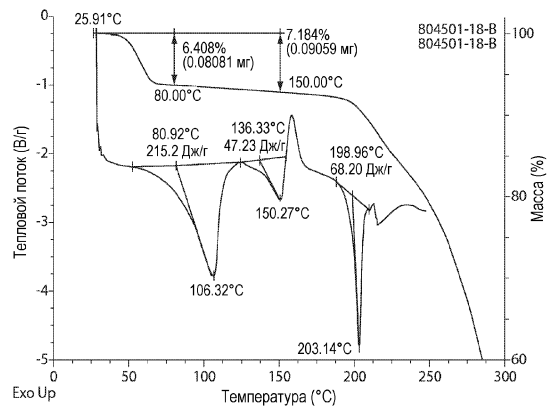


Профиль ТГА Формы 11

Фиг. 25

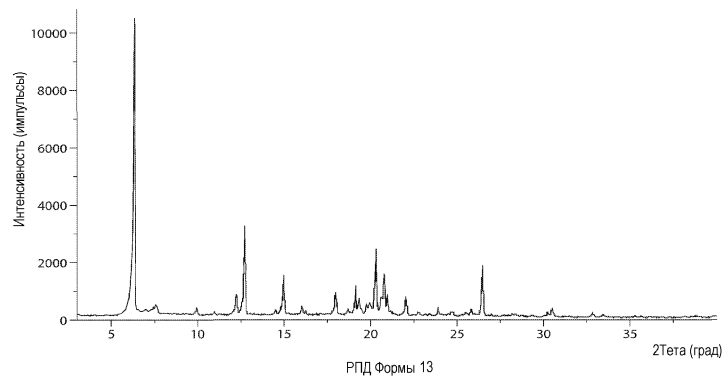


Фиг. 26



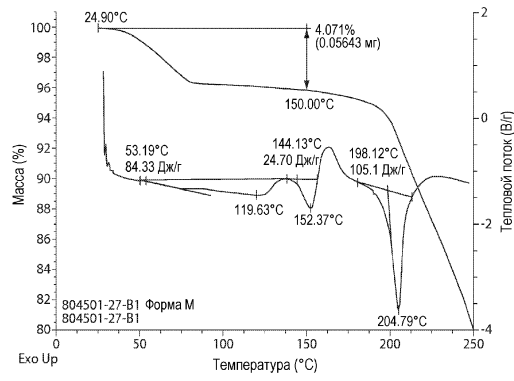
Профиль ДСК и ТГА Формы 12

Фиг. 27



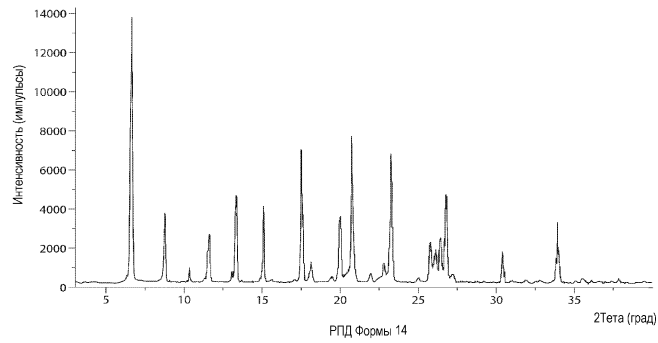
Фиг. 28

030428



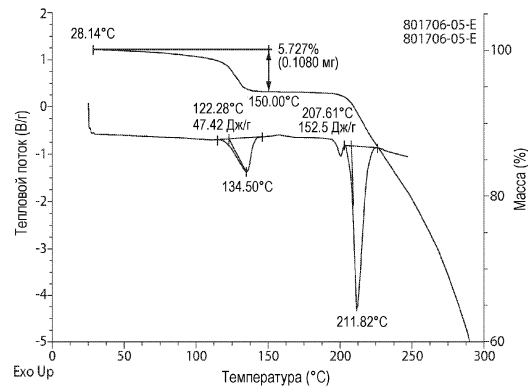
Профиль ДСК и ТГА Формы 13

Фиг. 29



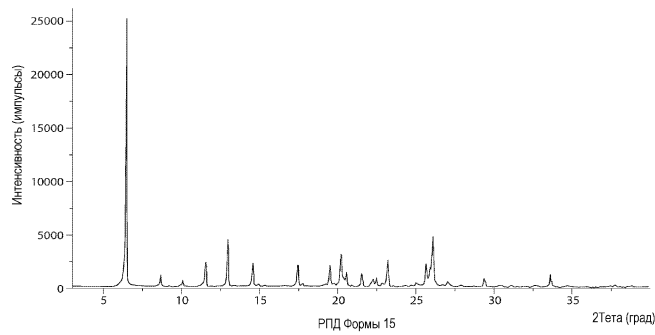
РПД Формы 14

Фиг. 30



Профиль ДСК и ТГА Формы 14

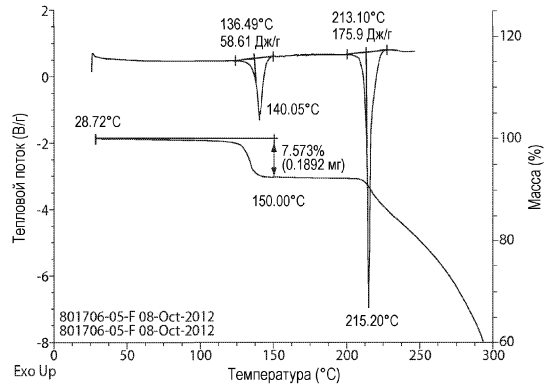
Фиг. 31



РПД Формы 15

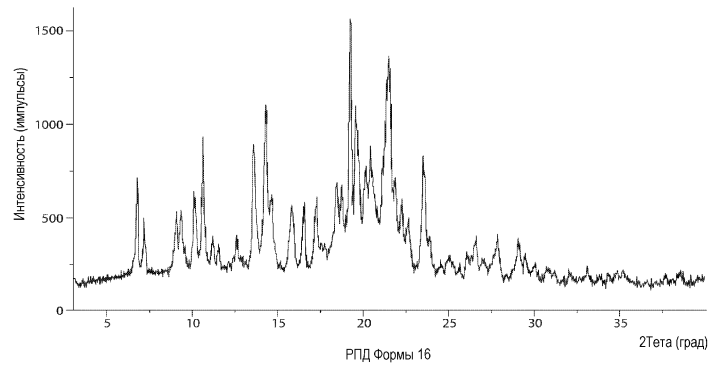
Фиг. 32

030428

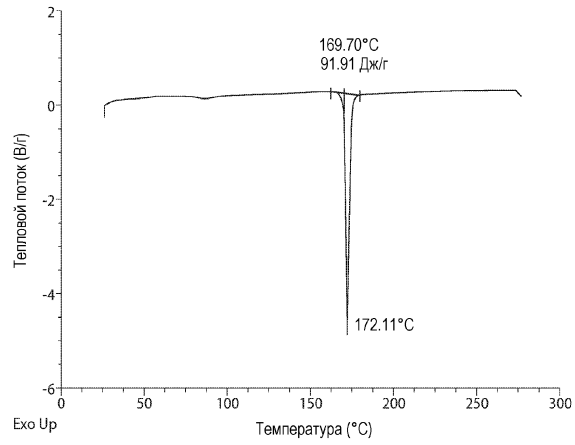


Профиль ДСК и ТГА Формы 15

Фиг. 33



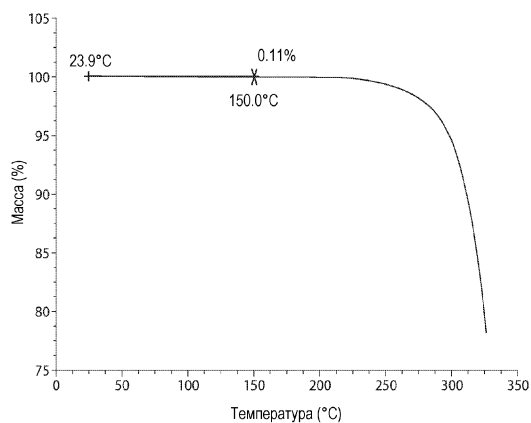
Фиг. 34



Профиль ДСК Формы 16

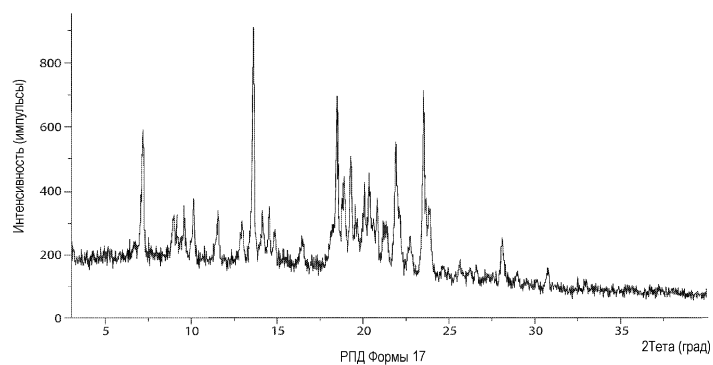
Фиг. 35

030428

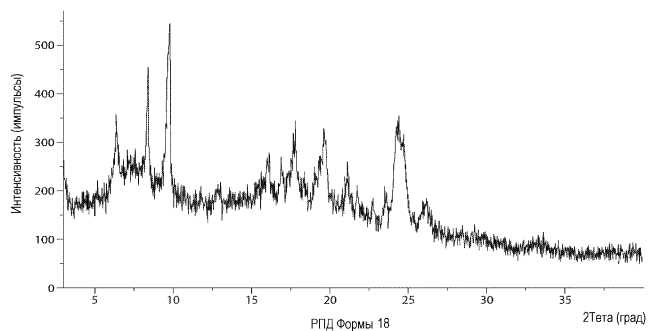


Профиль ТГА Формы 16

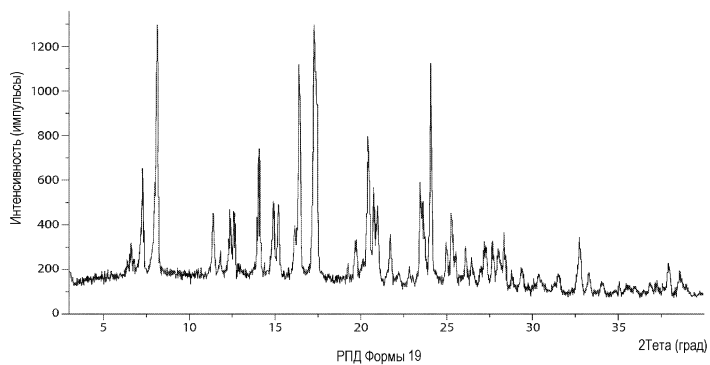
Фиг. 36



Фиг. 37



Фиг. 38



Фиг. 39



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2