



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I666208 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：103126335

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 01 日

(51)Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2013/08/02 美國 61/861,884

2014/02/12 美國 61/939,098

2014/04/04 美國 61/975,448

2014/06/13 美國 62/011948

2013/08/09 中國大陸 PCT/CN2013/081170

(71)申請人：美商阿吉斯藥品有限公司(美國) AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：阿格雷斯塔 塞繆爾 AGRESTA, SAMUEL V. (US)；顧 崇輝 GU, CHONG-HUI

(US)；辛凱因 大衛 SCHENKEIN, DAVID (US)；楊 樺 YANG, HUA (US)；郭

立挺 GUO, LITING (CN)；唐甄 TANG, ZHEN (CN)；王建明 WANG, JIANMING

(CN)；張延鋒 ZHANG, YANFENG (CN)；周嚴 ZHOU, YAN (CN)

(74)代理人：彭秀霞

(56)參考文獻：

WO 2013/102431A1

2007 年 5 月梁峻銘研究論文「以一般化結晶技術篩選藥物多經行的研究」

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：39 共 145 頁

(54)名稱

治療活性化合物及其使用方法 (三)

THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE

(57)摘要

提供了有用於治療癌症之化合物以及治療癌症之方法，該等方法包括向一對其有需要之受試者給予一在此所述之化合物。

指定代表圖：

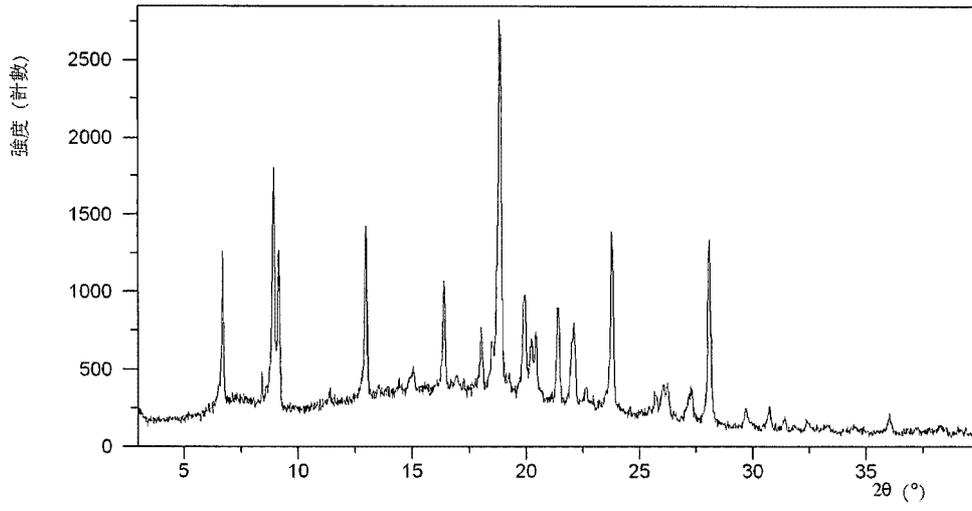


圖 1 形式1之XRPD圖

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

治療活性化合物及其使用方法(三)

【技術領域】

提供了有用於治療癌症之化合物以及治療癌症之方法，該等方法包括向一對其有需要之受試者給予一在此所述之化合物。

本申請要求於2013年8月2日提交之美國申請案序號61/861,884、於2013年8月9日提交之國際申請案序號PCT/CN2013/081170、於2014年2月12日提交之美國申請案序號61/939,098、於2014年4月4日提交之美國申請案序號61/975,448、以及於2014年6月13日提交之美國申請案序號62/011,948之優先權，其中每者藉由引用以其全文結合於此。

【先前技術】

異檸檬酸去氫酶 (IDH) 催化異檸檬酸氧化脫羧成2-氧化戊二酸 (2-oxoglutarate) (即， α -酮戊二酸)。該等酶屬於兩種不同亞類，其中之一利用 NAD(+) 作為電子受體並且另一種利用 NADP(+) 作為電子受體。已經報導了五種異檸檬酸去氫酶：三種位於粒線體基質的 NAD(+) 依賴性異檸檬酸去氫酶；以及兩種 NADP(+) 依賴性異檸檬酸去氫酶，其中之一係粒線體的並且另一種主要是細胞溶質的。每種 NADP(+) 依賴性同工酶都是一同型二聚體。

IDH2 (異檸檬酸去氫酶2 (NADP+), 線粒體的) 也稱為 IDH ; IDP ; IDHM ; IDPM ; ICD-M ; 或 mNADP-IDH。由這種基因編碼的蛋白質係發現於線粒體中的 NADP(+) 依賴性異檸檬酸去氫酶。這種酶在中間代謝和產能方面起作用。這種蛋

被稱為“多晶型現象”之特性。每種晶形係一“多晶型物”。雖然給定物質的多晶型物具有相同的化學組成，但是它們就一種或多種物理特性而言可以彼此不同，如可溶性和解離、真密度、熔點、晶形、壓實行為、流動特性、和/或固態穩定性。

藥物活性物質之多態行為在藥劑學和藥理學方面具有重要意義。由多晶型物展示的物理特性方面的差異影響實際參數，如存儲穩定性、可壓縮性和密度（在藥物組合物生產中是重要的）以及溶解速率（決定活性成分的生物有效性的重要因素）。穩定性方面之差異可以來源於化學反應性的變化（例如不同氧化作用，這樣使得一劑型當它係某一多晶型物時比它係另一種多晶型物時脫色更迅速）或機械變化（例如隨著動力學有利的多晶型物轉化為熱力學更穩定的多晶型物，片劑在存儲時粉碎）或兩者（例如某一多晶型物的片劑比另一種多晶型物在高濕度下更易於分解）。另外，結晶之物理特性在加工方面可以是重要的：例如，某一多晶型物可能更易於形成導致固體形式凝集的溶劑化物並且增加固體處理難度，或可能難於過濾並且洗滌掉雜質（即，一種多晶型物相對於另一多晶型物之間的顆粒形狀和粒度分佈可能不同）。

雖然具有改進的化學及物理特性之藥物配製物係所希望的，但是不存在製備用於這樣的配製物之現存分子新晶形（例如，多晶型物）之可預測手段。對於在藥物配製物生產和存儲過程中可能遇到的環境範圍內具有一致的物理特性的突變體IDH2的抑制劑之晶形存在需要。這樣的晶形在治療晚期惡性血液病方面將具有效用，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T細胞淋巴瘤），每者由IDH2的突變體等位基因之存在來表徵，連同具有適於大規模生

產和配製之特性。

PCT公開號WO 2013/102431和美國公開號US 2013/0190287特此藉由引用以其全文而結合揭露了抑制IDH2突變體（例如IDH2R140Q和IDH2R172K）的化合物。該等申請另外揭露了用於製備突變體IDH2的抑制劑、包含該等化合物的藥物組合物的方法，以及用於治療與突變體IDH2之過量表現和/或擴增相關的疾病、失調或病症（例如，癌症）之方法。

【發明內容】

在此揭露了治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T細胞淋巴瘤或B細胞淋巴瘤），每者由IDH2的突變體等位基因之存在來表徵。

【圖式簡單說明】

圖1係化合物3形式1之X射線粉末衍射圖（XRPD）。

圖2係化合物3形式2之X射線粉末衍射圖（XRPD）。

圖3係化合物3形式2之差示掃描量熱法（DSC）特徵曲線。

圖4係化合物3形式2之熱重量分析（TGA）特徵曲線。

圖5係化合物1形式3之X射線粉末衍射圖（XRPD）。

圖6係化合物1形式3之差示掃描量熱法（DSC）特徵曲線。

圖7係化合物1形式3之熱重量分析（TGA）特徵曲線。

圖8係化合物1形式3之動態蒸氣吸附（DVS）特徵曲線。

圖9係化合物1形式4之X射線粉末衍射圖（XRPD）。

圖10係化合物1形式4之差示掃描量熱法（DSC）和熱重量分析（TGA）特徵曲線。

圖11係化合物1形式5之X射線粉末衍射圖（XRPD）。

圖12係化合物1形式5之差示掃描量熱法（DSC）和熱重量分析（TGA）特

徵曲線。

圖 13 係化合物 1 形式 6 之 X 射線粉末衍射圖 (XRPD)。

圖 14 係化合物 1 形式 6 之差示掃描量熱法 (DSC) 和熱重量分析 (TGA) 特徵曲線。

圖 15 係化合物 1 形式 7 之 X 射線粉末衍射圖 (XRPD)。

圖 16 係化合物 1 形式 7 之差示掃描量熱法 (DSC) 和熱重量分析 (TGA) 特徵曲線。

圖 17 係化合物 1 形式 8 之 X 射線粉末衍射圖 (XRPD)。

圖 18 係化合物 1 形式 8 之差示掃描量熱法 (DSC) 和熱重量分析 (TGA) 特徵曲線。

圖 19 係化合物 1 形式 9 之 X 射線粉末衍射圖 (XRPD)。

圖 20 係化合物 1 形式 9 之差示掃描量熱法 (DSC) 和熱重量分析 (TGA) 特徵曲線。

圖 21 係化合物 1 形式 10 之 X 射線粉末衍射圖 (XRPD)。

圖 22 係化合物 1 形式 10 之差示掃描量熱法 (DSC) 和熱重量分析 (TGA) 特徵曲線。

圖 23 係化合物 1 形式 11 之 X 射線粉末衍射圖 (XRPD)。

圖 24 係化合物 1 形式 11 之差示掃描量熱法 (DSC) 特徵曲線。

圖 25 係化合物 1 形式 11 之熱重量分析 (TGA) 特徵曲線。

圖 26 係化合物 1 形式 12 之 X 射線粉末衍射圖 (XRPD)。

圖 27 係化合物 1 形式 12 之差示掃描量熱法 (DSC) 和熱重量分析 (TGA) 特徵曲線。

圖 28 係化合物 1 形式 13 之 X 射線粉末衍射圖 (XRPD)。

圖 29 係化合物 1 形式 13 之差示掃描量熱法 (DSC) 和熱重量分析 (TGA) 特徵曲線。

圖 30 係化合物 1 形式 14 之 X 射線粉末衍射圖 (XRPD)。

圖 31 係化合物 1 形式 14 之差示掃描量熱法 (DSC) 和熱重量分析 (TGA) 特徵曲線。

圖 32 係化合物 1 形式 15 之 X 射線粉末衍射圖 (XRPD)。

圖 33 係化合物 1 形式 15 之差示掃描量熱法 (DSC) 和熱重量分析 (TGA) 特徵曲線。

圖 34 係化合物 3 形式 16 之 X 射線粉末衍射圖 (XRPD)。

圖 35 係化合物 3 形式 16 之差示掃描量熱法 (DSC) 特徵曲線。

圖 36 係化合物 3 形式 16 之熱重量分析 (TGA) 特徵曲線。

圖 37 係化合物 3 形式 17 之 X 射線粉末衍射圖 (XRPD)。

圖 38 係化合物 3 形式 18 之 X 射線粉末衍射圖 (XRPD)。

圖 39 係化合物 3 形式 19 之 X 射線粉末衍射圖 (XRPD)。

【實施方式】

本發明之詳細說明

在以下描述中闡明或在附圖中示出組分之構建以及安排之詳情不意欲是限制性的。用於實施本發明其他實施方式和不同方式被明確地包括在內。同樣，在此使用的措辭和術語都是出於說明目的，並且不應當被視為是限制性的。在此對“包括 (including)”、“包括 (comprising)”或“具有”、“包含”、“涉及”及其變體的使用意在涵蓋在其後所列出的項及其等效物連同另外的項。

定義：

如以上所使用，並且貫穿本發明說明書，除非另外指明，否則以下術語應該被理解為具有以下含義。

如在此使用，術語“升高的 2-HG 水平”意指比不攜帶突變體 IDH 等位基因（例如，突變體 IDH2 等位基因）之受試者中存在的 2-HG 高 10%、20%、30%、50%、75%、100%、200%、500% 或更多。術語“升高的 2-HG 水平”可以指代細胞內、腫瘤內、包括腫瘤的器官內或體液內的 2-HG 之量。

術語“體液”包括以下各項中的一種或多種：圍繞胎兒的羊水、水狀液、血液（例如，血漿）、血清、腦脊髓液、耳垢、食糜、考珀液 (Cowper's fluid)、女性射精、間質液、淋巴、母乳、粘液（例如，鼻腔引流或痰）、胸膜液、膿、唾液、皮脂、精液、血清、汗液、淚液、尿液、陰道分泌物或嘔吐物。

如在此使用，術語“抑制”或“預防”包括完全和部分抑制以及預防兩者。

抑制劑可以完全或部分地抑制預期靶標。

術語“突變體 IDH2 抑制劑”或“一種或多種 IDH2 突變體之抑制劑”意指與 IDH2 突變體亞單位結合並且例如藉由抑制二聚體（例如突變體 IDH2 亞單位的同源二聚體或突變體和野生型亞單位的異源二聚體）的形成而抑制新活性之分子，例如多肽、肽或小分子（例如，小於 1,000 道爾頓的分子）或適配位基。在一些實施方式中，新活性抑制係至少約 60%、70%、80%、90%、95% 或 99%。

術語“治療”意指減小、遏制、減輕、減少、阻止或穩定疾病/失調（例如晚期惡性血液病，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵）之發展或進展，減輕該疾病/失調的嚴重性或改善與該疾病/失調相關之症狀。

如在此使用，化合物（包括其晶形）的有效治療一失調之量或“治療有效量”或“治療有效劑量”係指在向受試者給予單劑量或多劑量之後，該化合物或其藥學上可接受的鹽（包括其晶形）超過在不存在這一治療的情況下所預期的，可有效治療細胞或治癒、緩和、緩解或改善患有一種失調的受試者的量。

如在此使用，術語“受試者”旨在意指人類。示例性人類受試者包括患有失調（例如在此所描述的失調）之人類患者（稱作患者）或正常受試者。

“游離鹼當量”或“游離鹼當量強度”係等效於游離鹼化合物 3 劑量的化合物 1 之量或化合物 3 的另一種藥學上可接受的鹽之量。例如，30 mg（游離鹼當量強度）將等於 36 mg 的化合物 1，50 mg（游離鹼當量強度）將等於 60 mg 的化合物 1，75 mg（游離鹼當量強度）將等於 90 mg，100 mg（游離鹼當量強度）將等於 120 mg，並且 125 mg（游離鹼當量強度）將等於 150 mg。

“形式 1”或“化合物 3 形式 1”可交換地使用，並且描述了化合物 3 之形式 1，如在以下實例部分中實例 3A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 1 中的數據表示。

“形式 2”或“化合物 3 形式 2”可交換地使用，並且描述了化合物 3 之形式 2，如在以下實例部分中實例 4A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 2、3 和 4 中的數據表示。

“形式 3”或“化合物 1 形式 3”可交換地使用，並且描述了化合物 1 之形

式 3，如在以下實例部分中實例 6A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 5、6、7 和 8 中的數據表示。

“形式 4”或“化合物 1 形式 4”可交換地使用，並且描述了化合物 1 之形式 4，如在以下實例部分中實例 7A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 9 和 10 中的數據表示。

“形式 5”或“化合物 1 形式 5”可交換地使用，並且描述了化合物 1 之形式 5，如在以下實例部分中實例 8A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 11 和 12 中的數據表示。

“形式 6”或“化合物 1 形式 6”可交換地使用，並且描述了化合物 1 之形式 6，如在以下實例部分中實例 9A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 13 和 14 中的數據表示。

“形式 7”或“化合物 1 形式 7”可交換地使用，並且描述了化合物 1 之形式 7，如在以下實例部分中實例 10A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 15 和 16 中的數據表示。

“形式 8”或“化合物 1 形式 8”可交換地使用，並且描述了化合物 1 之形式 8，如在以下實例部分中實例 11A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 17 和 18 中的數據表示。

“形式 9”或“化合物 1 形式 9”可交換地使用，並且描述了化合物 1 之形式 9，如在以下實例部分中實例 12A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 19 和 20 中的數據表示。

“形式 10”或“化合物 1 形式 10”可交換地使用，並且描述了化合物 1 之形式 10，如在以下實例部分中實例 13A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 21 和 22 中的數據表示。

“形式 11”或“化合物 1 形式 11”可交換地使用，並且描述了化合物 1 之形式 11，如在以下實例部分中實例 14A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 23、24 和 25 中的數據表示。

“形式 12”或“化合物 1 形式 12”可交換地使用，並且描述了化合物 1 之形式 12，如在以下實例部分中實例 15A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 26 和 27 中的數據表示。

“形式 13”或“化合物 1 形式 13”可交換地使用，並且描述了化合物 1 之形式 13，如在以下實例部分中實例 16A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 28 和 29 中的數據表示。

“形式 14”或“化合物 1 形式 14”可交換地使用，並且描述了化合物 1 之形式 14，如在以下實例部分中實例 17A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 30 和 31 中的數據表示。

“形式 15”或“化合物 1 形式 15”可交換地使用，並且描述了化合物 1 之形式 15，如在以下實例部分中實例 18A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 32 和 33 中的數據表示。

“形式 16”或“化合物 3 形式 16”可交換地使用，並且描述了化合物 3 之形式 16，如在以下實例部分中實例 2A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 34、35 和 36 中的數據表示。

“形式 17”或“化合物 3 形式 16”可交換地使用，並且描述了化合物 3 之形式 16，如在以下實例部分中實例 20A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 37 中的數據表示。

“形式 18”或“化合物 3 形式 16”可交換地使用，並且描述了化合物 3 之形式 16，如在以下實例部分中實例 21A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 38 中的數據表示。

“形式 19”或“化合物 3 形式 16”可交換地使用，並且描述了化合物 3 之形式 16，如在以下實例部分中實例 22A 中所合成，並且如以下所述，並且由示於圖 39 中的數據表示。

如在此使用，“結晶”係指具有高度規則的化學結構之固體。具體而言，結晶化合物 3 或化合物 1 可以被產生為化合物 3 或化合物 1 的一種或多種單晶形。出於本申請目的，術語“晶形”、“單晶形”和“多晶型物”係同義的；該等術語在具有不同特性（例如不同的 XRPD 圖案和/或不同的 DSC 掃描結果）的晶體之間加以區別。術語“多晶型物”包括假多晶型物，該等假多晶型物典型地是一種材料的不同溶劑化物，並且因此其特性彼此不同。因此，化合物 3 或化合物 1 的每種不同的多晶型物和假多晶型物在此都被認為是一不同的單晶形。

“基本結晶”係指可以是至少某一具體重量百分數結晶之形式。具體重量

百分比係 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%、或 10%與 100%之間的任何百分比。在一些實施方式中，基本結晶係指至少 70%結晶的化合物 3 或化合物 1。在其他實施方式中，基本結晶係指至少 90%結晶之化合物 3 或化合物 1。

如在此使用，術語“分離的”係指可以是化合物 1 或化合物 3 的至少某一具體重量百分比的具體晶形之形式。具體的重量百分比係 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、或 90%與 100%之間的任何百分比。

術語“溶劑化物或溶劑化的”意指本發明的一化合物（包括其晶形）與一個或多個溶劑分子的物理締合作用。這一物理締合作用包括氫鍵合。在某些情況下，溶劑化物將能夠分離，例如當一個或多個溶劑分子結合在結晶固體晶格中時。“溶劑化物或溶劑化的”涵蓋溶液相和可分離之溶劑化物二者。代表性溶劑化物包括例如水合物、乙醇化物或甲醇化物。

術語“水合物”係一溶劑化物，其中溶劑分子係以確定的化學計算量存在的 H_2O ，並且可以例如包括半水合物、一水合物、三水合物或三水合物。

使用術語“混合物”指代混合物的組合要素而不管該組合之相態如何（例如，液體或液體/結晶）。

使用術語“加晶種”指代添加結晶材料以開始重結晶或結晶。

使用術語“抗溶劑”指代在其中化合物（包括其晶形）係難溶之溶劑。

如在此使用，術語“約（about）”意指大約（approximately）、在...左右（in the region of）、粗略地（roughly）或附近（around）。當術語“約”與一數值範圍結合使用時，它藉由擴展闡明的數值的上限和下限進行修飾。通常，在此使用術語“約”來以 10%的變化上下修飾指明之數值。

藥物組合物及治療方法

提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向對其有需要之受試者給予一治療有效

量之突變體 IDH2 抑制劑。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向對其有需要之受試者給予一治療有效量之突變體 IDH2 抑制劑。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，該惡性血液病選自急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤以及淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向一對其有需要之受試者給予一治療有效量的化合物 3 或其藥學上可接受的鹽。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向對其有需要之受試者給予一個治療有效量的化合物 1。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向對其有需要之受試者給予一個治療有效量的 2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]胺基]-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]丙-2-醇甲磺酸鹽（化合物 1）。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向對其有需要之受試者給予一藥物組合物，該藥物組合物包括一治療有效量之突變體 IDH2 抑制劑以及一種或多種藥學上可接受的載體。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，該惡性血液病選自急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、

髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤以及淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向對其有需要之受試者給予一種藥物組合物，該藥物組合物包括一治療有效量的化合物 3 或其藥學上可接受的鹽以及一種或多種藥學上可接受的載體。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向對其有需要之受試者給予一種藥物組合物，該藥物組合物包括一治療有效量的化合物 1 以及一種或多種藥學上可接受的載體。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向對其有需要之受試者給予一藥物組合物，該藥物組合物包括一治療有效量的化合物 1 以及一種或多種藥學上可接受的載體。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向對其有需要之受試者給予一藥物組合物，該藥物組合物包括一治療有效量的化合物 1 以及一種或多種藥學上可接受的載體。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向對其有需要之受試者給予一治療有效量的化合物 1 或其一晶形；或一治療有效劑量的化合物 3 或其一晶形。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向對其有需要之受試者給予一藥物組

合物，該藥物組合物包括一治療有效量的化合物 1 或其一晶形；或一治療有效劑量之化合物 3 或其一晶形；以及一種或多種藥學上可接受的載體。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向對其有需要之受試者給予一種藥物組合物，該藥物組合物包括一治療有效量的化合物 1 或其一晶形；或一治療有效劑量的化合物 3 或其一晶形；以及一種或多種藥學上可接受的載體。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，該惡性血液病選自急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤以及淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向一對其有需要之受試者給予一治療有效劑量的化合物 3 的藥學上可接受的鹽，其中該治療有效劑量係從約 30 mg 至約 300 mg（游離鹼當量強度），每天一次或每天兩次（例如，約 30 mg 至約 200 mg，每天一次或每天兩次；或約 30 mg 至約 150 mg，每天一次或每天兩次）。在一個實施方式中，該治療有效劑量係 30 mg 的游離鹼當量強度，每天一次或每天兩次。在另一個實施方式中，該治療有效劑量係 50 mg 的游離鹼當量強度，每天一次或每天兩次。在另一個實施方式中，該治療有效劑量係 75 mg 的游離鹼當量強度，每天一次或每天兩次。在另一個實施方式中，該治療有效劑量係 100 mg 的游離鹼當量強度，每天一次或每天兩次。在另一個實施方式中，該治療有效劑量係 125 mg 的游離鹼當量強度，每天一次或每天兩次。在另一個實施方式中，該治療有效劑量係 150 mg 的游離鹼當量強度，每天一次或每天兩次。在另一個實施方式中，該治療有效劑量係 175 mg 的游離鹼當量強度，每天一次或每天兩次。在另一個實施方式中，該治療有效劑量係 200 mg 的游離鹼當量強度，每天一次或每天兩次。在另一個實施方式中，該治療有效劑量係 225 mg 的游離鹼當量強度，每天一次或每天兩次。在另一個實施方式中，該治療有效劑量係 250 mg 的游離鹼當量強度，每天一次或每天兩次。在另一個實施方式中，該治療有效劑量係 275 mg 的游離鹼當量強度，每天一次或每天兩次。在另一個實施方式中，該治療有效劑量係 300 mg 的游離鹼當量強度，每天一次或每天兩次。

在一些實施方式中，在本發明之方法中，化合物 3 的藥學上可接受的鹽作為 5、10、50 或 200 mg 游離鹼當量強度片劑的任何組合口服地給予，每天兩次或每天一次。在一些實施方式中，化合物 1 作為 5、10、50 或 200 mg 游離鹼當量強度片劑的任何組合口服地給予，每天兩次或每天一次。在一些實施方式中，化合物 1 的晶形作為 5、10、50 或 200 mg 游離鹼當量強度片劑的任何組合口服地給予，每天兩次或每天一次。

在一些實施方式中，在本發明之方法中，化合物 3 的藥學上可接受的鹽作為 5、10、50、100、150 或 200 mg 游離鹼當量強度片劑的任何組合口服地給予，每天兩次或每天一次。在一些實施方式中，化合物 1 作為 5、10、50、100、150 或 200 mg 游離鹼當量強度片劑的任何組合口服地給予，每天兩次或每天一次。在一些實施方式中，化合物 1 的晶形作為 5、10、50、100、150 或 200 mg 游離鹼當量強度片劑的任何組合口服地給予，每天兩次或每天一次。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓增生異常綜合征 (MDS)、慢性骨髓單核球性白血病 (CMML)、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤)，每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向一對其有需要之受試者每天兩次地給予處於至少約 30 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) (例如，處於從約 30 mg 至約 300 mg；約 30 mg 至約 200 mg；或約 30 mg 至約 150 mg 的量 (游離鹼當量強度)) 的化合物 1。

還提供了一種治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓增生異常綜合征 (MDS)、慢性骨髓單核球性白血病 (CMML)、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如，T 細胞淋巴瘤)，每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向一對其有需要之受試者每天兩次地給予處於至少約 30 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) (例如，處於從約 30 mg 至約 300 mg；約 30 mg 至約 200 mg；或約 30 mg 至約 150 mg 的量 (游離鹼當量強度)) 的化合物 1。

在一些實施方式中，治療晚期惡性血液病之方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於至少約 30 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) (例如，處於從約 30 mg 至約 300 mg；約 30 mg 至約 200 mg；或約 30 mg 至約 150 mg 的量 (游離鹼當量強度)) 的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，該等惡性血液病係

如急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓增生異常綜合征 (MDS)、慢性骨髓單核球形白血病 (CMML)、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如, T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤), 每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。

在一些實施方式中, 治療晚期惡性血液病之方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 30 mg 至約 300 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) (例如, 處於從約 30 mg 至約 300 mg; 約 30 mg 至約 200 mg; 或約 30 mg 至約 150 mg 的量 (游離鹼當量強度)) 的化合物 1 或其一晶形; 或化合物 3 或其一晶形, 該等惡性血液病係如急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓增生異常綜合征 (MDS)、慢性骨髓單核球形白血病 (CMML) 或淋巴瘤 (例如, T 細胞淋巴瘤), 每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。

在一些實施方式中, 在第一次給予後約 8 小時與約 16 小時之間提供第二次每天給予。

在一個實施方式中, 劑量係 30 mg (游離鹼當量強度), 每天兩次。在另一個實施方式中, 劑量係 50 mg (游離鹼當量強度), 每天兩次。在另一個實施方式中, 劑量係 75 mg (游離鹼當量強度), 每天兩次。在另一個實施方式中, 劑量係 100 mg (游離鹼當量強度), 每天兩次。在另一個實施方式中, 劑量係 125 mg (游離鹼當量強度), 每天兩次。在另一個實施方式中, 劑量係 150 mg (游離鹼當量強度), 每天兩次。在另一個實施方式中, 劑量係 175 mg (游離鹼當量強度), 每天兩次。在另一個實施方式中, 劑量係 200 mg (游離鹼當量強度), 每天兩次。在另一個實施方式中, 劑量係 225 mg (游離鹼當量強度), 每天兩次。在另一個實施方式中, 劑量係 250 mg (游離鹼當量強度), 每天兩次。

在一些實施方式中, 治療晚期惡性血液病之方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) 之化合物 1 或其一晶形; 或化合物 3 或其一晶形, 該等惡性血液病係如急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓增生異常綜合征 (MDS) 或慢性骨髓單核球形白血病 (CMML), 每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。

在一個實施方式中, 該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的 AML 之方法, 該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) 之化合物 1 或其一晶形; 或化合

物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的 AML 之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）的片劑口服劑型的化合物 1 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的 MDS 之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的 MDS 之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）的片劑口服劑型的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的 CMML 之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的 CMML 之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）的片劑口服劑型的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的髓樣肉瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的髓樣肉瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）的片劑口服劑型的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的多發性骨髓瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的多發性骨髓瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）的片劑口服劑型的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在淋巴瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在淋巴瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）的片劑口服劑型之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在 T 細胞淋巴瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在 T 細胞淋巴瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）的片劑口服劑型的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在 B 細胞淋巴瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的

存在的 B 細胞淋巴瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天兩次地給予處於從約 75 mg 至約 150 mg 的劑量（游離鹼當量強度）的片劑口服劑型的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一些實施方式中，在第一次每天給予後約 10 小時至約 14 小時之間提供第二次每天給予。

在一些實施方式中，在此描述的該等方法包括向一受試者一天兩次地口服給予處於約 30 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg 或約 250 mg 的劑量（其中的每者都是游離鹼當量強度）的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。在一個實施方式中，在初始每日劑量後 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 小時給予第二次每日劑量。

在一些實施方式中，治療晚期惡性血液病之方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於約 75 mg 至約 300 mg 的劑量（游離鹼當量強度）（例如，約 75 mg 至約 200 mg（游離鹼當量強度），每天一次）的化合物 1，該等惡性血液病係如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球形白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。

在一些實施方式中，治療晚期惡性血液病之方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於約 75 mg 至約 3000 mg 的劑量（游離鹼當量強度）（例如，約 75 mg 至約 200 mg（游離鹼當量強度），每天一次）的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，該等惡性血液病係如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球形白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。

在一些實施方式中，治療晚期惡性血液病之方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於約 75 mg 至約 300 mg 的劑量（游離鹼當量強度）（例如，約 75 mg 至約 200 mg（游離鹼當量強度），每天一次）的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，該等惡性血液病係如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球形白血病（CMML）或淋巴瘤（例如，T 細

胞淋巴瘤)，每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。

在一個實施方式中，劑量係 100 mg (游離鹼當量強度)，每天一次。在一個實施方式中，劑量係 150 mg (游離鹼當量強度)，每天一次。在一個實施方式中，劑量係 175 mg (游離鹼當量強度)，每天一次。在一個實施方式中，劑量係 200 mg (游離鹼當量強度)，每天一次。在一個實施方式中，劑量係 225 mg (游離鹼當量強度)，每天一次。在一個實施方式中，劑量係 250 mg (游離鹼當量強度)，每天一次。在一個實施方式中，劑量係 275 mg (游離鹼當量強度)，每天一次。

在一些實施方式中，治療晚期惡性血液病之方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於約 150 mg 至約 300 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) (例如，約 150 mg 至約 200 mg (游離鹼當量強度)，每天一次) 的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，該等惡性血液病係如急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓增生異常綜合征 (MDS) 或慢性骨髓單核球性白血病 (CMML)，每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的 AML 之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 100 mg 至約 300 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) (例如，約 150 mg 至約 200 mg (游離鹼當量強度)，每天一次) 的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的 AML 之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 150 mg 至約 300 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) 的片劑口服劑型的化合物 1 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的 MDS 之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 100 mg 至約 300 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) 之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的 MDS 之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 150 mg 至約 300 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) 的片劑口服劑型的化合物 1 或

其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的 CMML 之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 100 mg 至約 300 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的 CMML 之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 150 mg 至約 300 mg 的劑量（游離鹼當量強度）的片劑口服劑型的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的髓樣肉瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 100 mg 至約 300 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的髓樣肉瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 150 mg 至約 300 mg 的劑量（游離鹼當量強度）的片劑口服劑型的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的多發性骨髓瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 100 mg 至約 300 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的多發性骨髓瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 150 mg 至約 300 mg 的劑量（游離鹼當量強度）的片劑口服劑型的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在的淋巴瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 100 mg 至約 300 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在淋巴瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 150 mg 至約 300 mg 的劑量（游離鹼當量強度）的片劑口服劑型的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在 T 細胞淋巴瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 100 mg 至約 300 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在 T 細胞淋巴瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 150 mg 至約 300 mg 的劑量（游離鹼當量強度）的片劑口服劑型的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在 B 細胞淋巴瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 100 mg 至約 300 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一個實施方式中，該方法係一種治療被表徵為 IDH2 的突變體等位基因的存在 B 細胞淋巴瘤之方法，該方法包括向對其有需要之受試者每天一次地給予處於從約 150 mg 至約 300 mg 的劑量（游離鹼當量強度）的片劑口服劑型的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在一些實施方式中，在此描述的該方法包括向一受試者每天一次地口服給予處於約 75、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg 或約 300 mg 的劑量（其中的每者都是游離鹼當量強度）的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

將理解的是，可以在白天或晚上的任何時刻攝取一治療有效劑量之化合物 1 或其一晶形；或一治療有效劑量之化合物 3 或其一晶形。在一些實施方式中，在早晨攝取一治療有效劑量之化合物 1。在其他實施方式中，在晚上攝取一治療有效劑量之化合物 1 或其一晶形；或一治療有效劑量之化合物 3 或其一晶形。將理解的是，可以在進食或不進食的情況下攝取一治療有效劑量之化合物 1 或其一晶

形；或一治療有效劑量之化合物 3 或其一晶形。在一些實施方式中，一治療有效劑量之化合物 1 或其一晶形；或一治療有效劑量之化合物 3 或其一晶形與一餐一起攝取（例如，高脂餐開始後 30 分鐘給予單個口服劑量[高脂食品和藥物管理局標準餐（high-fat Food and Drug Administration standard meal）：例如，在黃油中煮熟的 2 個超大雞蛋，2 片固化熟臘肉，2 片富含黃油的白麵包，4 盎司炸薯餅以及 8 盎司全乳（3.3%）]）。在一些實施方式中，要求受試者在一治療有效劑量之化合物 1 或其一晶形；或一治療有效劑量之化合物 3 或其一晶形後至少 4 小時是空腹的。水係隨意允許的，除在給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形前 1 小時直到後 1 小時之外（其條件係在給藥的同時提供 240 mL 水）。

在一些實施方式中，當空腹的時候攝取一治療有效劑量之化合物 1 或其一晶形；或一治療有效劑量之化合物 3 或其一晶形（例如，空腹過夜 10 小時後給予單個口服劑量）。

在一個實施方式中，本發明涵蓋一口服劑型，該口服劑型包括一治療有效劑量之化合物 1 或其一晶形；或一治療有效劑量之化合物 3 或其一晶形。在另一個實施方式中，本發明涵蓋 5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg（其中的每者都是游離鹼當量強度）口服劑型，該口服劑型包括化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。在一個實施方式中，該口服劑型進一步包括一種或多種藥學上可接受的載體。

在一個實施方式中，本發明涵蓋用於在一方法中使用的化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，該方法係治療一對其有需要之受試者的晚期惡性血液病，該等惡性血液病係如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。在一個實施方式中，本發明涵蓋一用於在以下方法中使用的藥物組合物，該藥物組合物包括一治療有效劑量之化合物 1 或其一晶形；或一治療有效劑量之化合物 3 或其一晶形以及一種或多種藥學上可接受的載體，該方法係治療一對其有需要之受試者的晚期惡性血液病，該等惡性血液病係如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每

者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。

還提供了一種在罹患晚期惡性血液病的受試者體內減少 2-HG 的預處理或基線水平（例如，患者中的第-3 天預處理，或在未罹患 IDH-2 基因突變的疾病的受試者中測量的水平）、減少骨髓和/或外周血母細胞之預處理或基線水平（例如，患者中的第-3 天預處理，或在未罹患 IDH-2 基因突變的疾病之受試者中測量的水平）、和/或增加嗜中性粒細胞計數之預處理或基線水平（例如，患者中的第-3 天預處理，或在未罹患 IDH-2 基因突變的疾病的受試者中測量的水平）之方法，該惡性血液病係如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括向這位受試者給予 (a) 處於至少約 30 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，每天一次或每天兩次（例如，處於相當於游離鹼化合物 3 的從約 30 mg 至約 300 mg 的量（例如，約 30 mg 至約 200 mg，每天一次或每天兩次；或約 30 mg 至約 150 mg，每天一次或每天兩次）），或 (b) 一種藥物組合物，該藥物組合物包括處於至少約 30 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形（例如，處於相當於游離鹼化合物 3 的從約 30 mg 至約 300 mg 的量（例如，約 30 mg 至約 200 mg，每天一次或每天兩次；或約 30 mg 至約 150 mg，每天一次或每天兩次）、以及一種或多種藥學上可接受的載體。

還提供了一種在罹患晚期惡性血液病的受試者體內減少骨髓和/或外周血母細胞之預處理或基線水平（例如，患者中的第-3 天預處理，或在未罹患 IDH-2 基因突變的疾病的受試者中測量的水平）之方法（例如，減少至少 50%），該惡性血液病係如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括：

獲得這位受試者體內的骨髓和/或外周血母細胞的預處理或基線水平的知識（例如，測量該預處理或基線水平）；

向這位受試者給予 (a) 處於至少約 30 mg 的劑量（游離鹼當量強度）之化合

物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形（例如，處於相當於游離鹼化合物 3 的從約 30 mg 至約 300 mg 之量（例如，約 30 mg 至約 200 mg，每天一次或每天兩次；或約 30 mg 至約 150 mg，每天一次或每天兩次）），或 (b) 一藥物組合物，該藥物組合物包括處於至少約 30 mg 之劑量（游離鹼當量強度）之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形（例如，處於相當於游離鹼化合物 3 的從約 30 mg 至約 300 mg 之量（例如，約 30 mg 至約 200 mg，每天一次或每天兩次；或約 30 mg 至約 150 mg，每天一次或每天兩次））、以及一種或多種藥學上可接受的載體；

獲得這位受試者體內的骨髓和/或外周血母細胞的處理後水平的知識（例如，測量該處理後水平）；

將這位受試者體內的骨髓和/或外周血母細胞的處理後水平與預處理或基線水平進行比較；並且

確定骨髓和/或外周血母細胞的水平被減少（例如，減少至少 50%）。

在一些實施方式中，該方法包括與預處理或基線水平（例如，患者中的第-3 天預處理，或在未罹患 IDH-2 基因突變的疾病的受試者中測量的水平）相比，將骨髓和/或外周血母細胞的水平減少至少 50%（例如，50%、50.5%、51%、51.5%、52%、52.5%、53%、53.5%、54%、或 54.5%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或 95%）。在一些實施方式中，該方法包括與一預處理或基線水平相比，將骨髓和/或外周血母細胞的水平減少至小於 5%（例如，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%、或 5%）的總骨髓細胞。

還提供了一種在罹患晚期惡性血液病的受試者體內增加嗜中性粒細胞計數的預處理或基線水平（例如，患者中的第-3 天預處理，或在未罹患 IDH-2 基因突變的疾病受試者中測量之水平）的方法（例如，增加至至少 $1.0 \times 10^9/L$ ），該惡性血液病係如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合症（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括：

獲得這位受試者體內的嗜中性粒細胞計數的預處理或基線水平的知識（例如，測量該預處理或基線水平）；

向這位受試者給予 (a) 處於至少約 30 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) 之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形 (例如，處於相當於游離鹼化合物 3 的從約 30 mg 至約 300 mg 的量 (例如，約 30 mg 至約 200 mg，每天一次或每天兩次；或約 30 mg 至約 150 mg，每天一次或每天兩次))，或 (b) 一種藥物組合物，該藥物組合物包括處於至少約 30 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) 之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形 (例如，處於相當於游離鹼化合物 3 的從約 30 mg 至約 300 mg 的量 (例如，約 30 mg 至約 200 mg，每天一次或每天兩次；或約 30 mg 至約 150 mg，每天一次或每天兩次))、以及一種或多種藥學上可接受的載體；

獲得這位受試者體內的嗜中性粒細胞計數的處理後水平的知識 (例如，測量該處理後水平)；

將這位受試者體內的嗜中性粒細胞計數的處理後水平與預處理或基線水平進行比較；並且

確定嗜中性粒細胞計數之水平被增加 (例如，增加至至少 $1.0 \times 10^9/L$)。

在一些實施方式中，該方法包括將一受試者體內之嗜中性粒細胞計數增加至至少 $1.0 \times 10^9/L$ (例如， $1.0 \times 10^9/L$ 、 $1.5 \times 10^9/L$ 、 $2.0 \times 10^9/L$ 、 $2.5 \times 10^9/L$ 、 $3.0 \times 10^9/L$ 、 $3.5 \times 10^9/L$ 、 $4.0 \times 10^9/L$ 、 $4.5 \times 10^9/L$ 、 $5.0 \times 10^9/L$ 、 $5.5 \times 10^9/L$ 、 $6.0 \times 10^9/L$ 、 $6.5 \times 10^9/L$ 、 $7.0 \times 10^9/L$ 或 $7.5 \times 10^9/L$)。在一些實施方式中，該方法包括將一受試者體內之嗜中性粒細胞計數增加至至少 $0.5 \times 10^9/L$ (例如， $0.5 \times 10^9/L$ 、 $0.6 \times 10^9/L$ 、 $0.7 \times 10^9/L$ 、 $0.8 \times 10^9/L$ 、 $0.9 \times 10^9/L$ 、或 $1.0 \times 10^9/L$)。

在一個實施方式中，該突變體 IDH2 抑制劑係一多肽。在一個實施方式中，該多肽作為相對於突變體酶的新活性的顯性陰性物起作用。該多肽可以對應于全長 IDH2 或其片段。該多肽無需與野生型 IDH2 的對應的殘基相同，但是在實施方式中，與野生型 IDH2 具有至少 60%、70%、80%、90% 或 95% 同源性。

在一個實施方式中，該突變體 IDH2 抑制劑例如藉由競爭與突變體酶的結合來減少 IDH2 新活性突變體蛋白對 NADH、NADPH 或二價金屬離子 (例如， Mg^{2+} 或 Mn^{2+}) 的親和力，或減少 NADH、NADPH 或二價金屬離子 (例如， Mg^{2+} 或 Mn^{2+}) 之水平或可用性。在一個實施方式中，藉由將 Mg^{2+} 或 Mn^{2+} 替換為 Ca^{2+} 來抑制該酶。

在一個實施方式中，該突變體 IDH2 抑制劑減少 IDH2 的新活性 (例如 2-HG 新活性) 之水平。

在一個實施方式中，該突變體 IDH2 抑制劑減少一具有 IDH2 突變體的新活性的突變體的產物之水平，例如它減少 2-HG（例如，R-2-HG）之水平。

在一個實施方式中，該突變體 IDH2 抑制劑直接與突變體 IDH2 蛋白相互作用（例如，結合）或直接與突變體 IDH2 mRNA 相互作用（例如，結合）。

在一個實施方式中，該突變體 IDH2 抑制劑直接與突變體 IDH2 蛋白相互作用，例如它結合至突變體 IDH2 蛋白。

在一個實施方式中，該突變體 IDH2 抑制劑直接與突變體 IDH2 mRNA 相互作用，例如它結合至突變體 IDH2 mRNA。

在一個實施方式中，該突變體 IDH2 抑制劑例如藉由與突變體 IDH2 蛋白相互作用（例如，結合至其上）來減少新活性酶的活性的量。

在一個實施方式中，該突變體 IDH2 抑制劑係一小分子（例如，化合物 1）並且與突變體 RNA（例如，突變體 IDH2 mRNA）相互作用（例如，結合）。

在一些實施方式中，該突變體 IDH2 抑制劑還可以包括一種或多種同位素取代。例如，H 可以呈任何同位素形式，包括 ^1H 、 ^2H （D 或氘）和 ^3H （T 或氚）；C 可以呈任何同位素形式，包括 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ；N 可以呈任何同位素形式，包括 ^{13}N 、 ^{14}N 和 ^{15}N ；O 可以呈任何同位素形式，包括 ^{15}O 、 ^{16}O 和 ^{18}O ；F 可以呈任何同位素形式，包括 ^{18}F ；等等。例如，該化合物富含至少約 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的 H、C、N、O 和/或 F 的特定同位素形式。例如，化合物 1 或化合物 3 的同位素取代可以包括在化合物 1 或 2 的一個或多個氫原子處的氘取代之化合物 1 或 2。化合物 1 或化合物 3 的同位素取代可以包括 2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]胺基]-1,3,5-三吡啶-2-基-4- ^{14}C)胺基]丙-2-醇；1-((4-(6-(二氟(氟- ^{18}F)甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇，1-((4-((2-(二氟(氟- ^{18}F)甲基)吡啶-4-基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇，2-(((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)甲基)丙-1,1,1,3,3,3-d $_6$ -2-醇；2-甲基-1-((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)丙-1,1-d $_2$ -2-醇或其藥學上可接受的鹽（例如，2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]胺基]-1,3,5-三吡啶-2-基-4- ^{14}C)胺基]丙-2-醇甲磺酸鹽；1-((4-(6-(二氟(氟- ^{18}F)

甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇甲磺酸鹽，1-((4-((2-(二氟(氟-18F)甲基)吡啶-4-基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇)甲磺酸鹽，2-(((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)甲基)丙-1,1,1,3,3,3-d6-2-醇)甲磺酸鹽；2-甲基-1-((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)丙-1,1-d2-2-醇)甲磺酸鹽)。

該等治療方法以及藥物組合物藉由以下給出的詳細說明和示意性實例被進一步說明。

組合物和給藥途徑

在向一受試者給予之前，在在此描述的方法中利用的該等突變體 IDH2 抑制劑（例如，化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形）可以與一種或多種藥學上可接受的載體或佐劑一起配製為藥學上可接受的組合物。

術語“藥學上可接受的載體或佐劑”係指可以與在此描述的化合物一起給予受試者的一種載體或佐劑，並且該載體或佐劑不會破壞其藥理學活性並且當以足以遞送治療量的化合物的劑量給予時無毒。

在一些實施方式中，可以用於該等藥物組合物中的藥學上可接受的載體、佐劑以及媒劑包括但不限於，離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；自乳化藥物遞送系統（SEDDS），如 d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯；用於藥物劑型中的表面活性劑，如吐溫系列（Tweens）或其他類似的聚合物遞送基質；血清蛋白，如人血清白蛋白；緩衝物質，如磷酸鹽；甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質，如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠狀二氧化矽、三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮、基於纖維素的物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酯、蠟、聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。環糊精，如 α -、 β -和 γ -環糊精、或化學修飾之衍生物，如羥基烷基環糊精（包括 2-和 3-羥基丙基- β -環糊精）、或其他可溶性衍生物也可以有利地用於增強具有在此描述的化學式的化合物的遞送。

在一些實施方式中，該等藥物組合物可以經口、腸胃外、藉由吸入噴霧、局部地、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式儲器給予，較佳的是藉由口服給予或藉由注射給予。本發明的一個方面之藥物組合物可以包含任何常規無毒藥

學上可接受的載體、佐劑或媒劑。在一些情形中，配製物的 pH 值可以用藥學上可接受的酸、鹼或緩衝液進行調整，以增強所配製的化合物或其遞送形式的穩定性。如在此所使用的術語腸胃外包括皮下、皮內、靜脈內、肌肉內、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內及顱內注射或輸注技術。

在一些實施方式中，該等藥物組合物可以呈無菌可注射製劑形式，例如呈一無菌可注射水性或油性懸浮液形式。這種懸浮液可以根據本領域中已知的技術，使用適合的分散或潤濕劑（例如像吐溫 80）及懸浮劑來配製。該無菌可注射製劑也可以是在一無毒的胃腸外可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如，作為一在 1,3-丁二醇中的溶液。可以採用的可接受的媒劑和溶劑有甘露醇、水、林格氏溶液（Ringer's solution）及等滲氯化鈉溶液。另外，常規地採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於這一目的，可以採用任何溫和的不揮發性油，包括合成的甘油單酯或甘油二酯。脂肪酸，例如油酸及其甘油酯衍生物在血管注射劑的製備中是有用的，以天然的藥物上可接受的油，例如橄欖油或蓖麻油，尤其是其聚氧乙烯化形態存在時。該等油溶液或懸浮液還可包含長鏈醇稀釋液或分散劑，或羧甲基纖維素或通常用於配製藥學上可接受劑型，例如乳劑和或懸浮液的類似分散劑。出於配製目的，還可以使用常用於製造藥學上可接受的固體、液體或其他劑型的其他常用的表面活性劑，如吐溫系列或斯盤系列（Spans）和/或其他類似的乳化劑或生物利用度增強劑。

在一些實施方式中，該等藥物組合物可以呈任何口服可接受的劑型而口服給予，該劑型包括但不限於，膠囊、片劑、乳液以及水性懸浮液、分散液及溶液。在供口服使用的片劑的情形中，常用的載體包括乳糖和玉米澱粉。典型地還添加潤滑劑，如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式口服給予，有用的稀釋劑包括乳糖和乾燥的玉米澱粉。當經口給予水性懸浮液和/或乳液時，可以將活性成分懸浮或溶解於一組合有乳化劑和/或懸浮劑的油相中。如果希望的話，可以添加某些甜味劑和/或調味劑和/或著色劑。

在一些實施方式中，該等藥物組合物還能以用於直腸給予之栓劑形式給予。該等組合物可以藉由混合化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形與一適合的非刺激性賦形劑來製備，該賦形劑在室溫下是固體但在直腸溫度下是液體並且因此將在直腸中融化，從而釋放出活性組分。該等材料包括但不限於，可哥脂、

蜂蠟及聚乙二醇。

在一些實施方式中，當所希望的治療涉及藉由局部應用容易接近的區域或器官時，該等藥物組合物的局部給予係有用的。用於局部地施用至皮膚，應該用包含懸浮或溶解於一種載體中的活性組分的適合的軟膏來配製該藥物組合物。用於局部給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形的載體包括但不限於，礦物油、液態石油、白色石油、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。可替代地，可以用包含活性化合物的適合的洗劑或乳膏來配製該藥物組合物，該活性化合物用適合的乳化劑懸浮或溶解於載體中。適合的載體包括但不限於，礦物油、脫水山梨醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、十六烷基酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇以及水。本發明的一個方面的藥物組合物還可以藉由直腸栓劑配製物或呈一適合的灌腸劑配製物形式局部施用至低位腸道。局部經皮貼劑也包括在本發明的一個方面中。

在一些實施方式中，該等藥物組合物可以藉由鼻氣霧劑或吸入給予。該等組合物根據藥物配製物領域中熟知的技術製備並且可採用苯甲醇或其他適合的防腐劑、用以增加生物利用度的吸收促進劑、碳氟化合物、和/或其他本領域中已知的增溶劑或分散劑將其製備為鹽水溶液。

在此描述的方法中利用的突變體 IDH2 抑制劑（例如，化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形）可以例如藉由注射、靜脈內、動脈內、皮下、腹腔內、肌內或皮下；或經口、經頰、經鼻、經粘膜、局部、以一種眼用製劑形式或藉由吸入，以從每千克體重約 0.5 到約 100 mg 範圍內的劑量，可替代地在每劑量 1 mg 與 1000 mg 之間的劑量，每 4 到 120 小時，或根據特定藥物的要求來給予。該等方法在此考慮了給予一有效量之化合物或化合物組合物來獲得所希望的或所陳述的效果。典型地，該等藥物組合物可以每天給予從約 1 次至約 6 次，或可替代地，以連續輸注來給予。這種給予可以用作慢性或急性療法。可以與載體材料組合以生產單個劑型的活性成分的量將取決於所治療的宿主和特定的給藥模式而變化。典型的製劑將包含從約 5% 至約 95% 的活性化合物（w/w）。可替代地，該等製劑包含從約 20% 至約 80% 的活性化合物。

一受試者可以被給予突變體 IDH2 抑制劑（例如，化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形）的一劑量，如實例 5 中所描述。可能需要比上文所述的那

些劑量低或高的劑量。針對任何特定受試者的具體劑量和治療方案將取決於多種因素，該等因素包括所用的具體化合物之活性，年齡，體重，一般健康狀況，性別，飲食，給予時間，排泄速率，藥物組合，該疾病、病症或症狀的嚴重性和進程，受試者易患該疾病、病症或症狀，以及治療醫生的判斷。

在受試者的病症改善之後，在必要時可以給予一維持劑量之本發明的一個方面的化合物、組合物、晶形或組合。隨後，根據症狀，給藥的劑量或頻率或兩者均可以降低到某一水平，在該水平下，當症狀已經緩解到所希望的水平時，所改善的病狀得到保持。然而，一旦疾病症狀有任何復發，則受試者就需要基於長期的間歇治療。

本發明的一些實施方式針對一片劑，該片劑包括至少一種藥學上可接受的載體；以及一突變體 IDH2 抑制劑。

本發明的一些實施方式針對一片劑，該片劑包括至少一種藥學上可接受的載體；以及化合物 1。本發明的一些實施方式針對一片劑，該片劑包括至少一種藥學上可接受的載體；以及化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

本發明的一些實施方式針對一片劑，該片劑包括至少一種藥學上可接受的載體或稀釋劑；以及化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。在其他實施方式中，化合物 1 或化合物 3 的晶形係按重量計某一具體晶形的至少 90%；該具體晶形係一種在此描述的形式。在其他實施方式中，化合物 1 或化合物 3 的晶形係按重量計某一具體晶形的至少 95%；該具體晶形係一種在此描述的形式。

使用方法

化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形針對 IDH2 突變體（例如，IDH2R140Q 和 IDH2R172K）的抑制活性可以藉由描述於 PCT 公開號 WO 2013/102431 和 US 公開號 S 2013/0190287（藉由引用而特此結合）的實例 12 中的方法或類似方法進行測試。

提供了一種用於抑制突變體 IDH2 活性之方法，該方法包括使一對其有需要之受試者與一突變體 IDH2 抑制劑接觸。在一個實施方式中，用於抑制突變體 IDH2 活性的該方法包括使一對其有需要之受試者與化合物 1 接觸。在一個實施方式中，有待治療的在此描述的晚期惡性血液病，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、

髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。典型地，在治療前測量 2HG 的水平，其中升高的水平指示使用化合物 1 治療晚期惡性血液病，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。

在一個實施方式中，藉由測量這位受試者體內 2-HG 的水平來監測晚期惡性血液病之治療功效，該等惡性血液病係如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。典型地，在治療前測量 2-HG 的水平，其中升高的水平指示使用化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形治療一種晚期惡性血液病，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。一旦確立升高的水平，就在治療的過程中和/或治療結束之後確定 2-HG 的水平以確立功效。在某些方面中，僅在治療的過程中和/或治療結束之後確定 2-HG 的水平。2-HG 水平在治療過程中和在治療之後的下降指示有功效。類似地，2-HG 水平在治療過程中或治療之後沒有升高的測定也指示有功效。典型地，該等 2-HG 測量值將與癌症治療的功效的其他熟知的測定一起利用，如腫瘤和/或其他癌症相關病變之數量和尺寸減小、評估骨髓活檢和/或抽吸物、全血細胞計數、檢查外周血膜、受試者的一般健康狀況改善以及與癌症治療功效相關的其他生物標記改變。

還提供了一種在罹患晚期惡性血液病的受試者體內與 2-HG 的預處理或基線水平（例如，患者中的第-3 天預處理，或在未罹患 IDH-2 基因突變的疾病的受試者中測量的水平）相比的抑制 2-HG 的方法（例如，抑制至少 50%），該惡性血液病係如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該方法包括：

獲得這位受試者體內的 2-HG 的預處理或基線水平的知識（例如，測量該預處理或基線水平）；

向這位受試者給予 (a) 處於至少約 30 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) 之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形 (例如，處於相當於游離鹼化合物 3 的從約 30 mg 至約 300 mg 的量)，或 (b) 一藥物組合物，該藥物組合物包括處於至少約 30 mg 的劑量 (游離鹼當量強度) 之化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形 (例如，處於相當於游離鹼化合物 3 的從約 30 mg 至約 300 mg 的量)、以及一種或多種藥學上可接受的載體；

獲得這位受試者體內的 2-HG 的處理後水平的知識 (例如，測量該處理後水平)；

將這位受試者體內的 2-HG 的處理後水平與預處理或基線水平進行比較；並且

確定 2-HG 的水平被抑制 (例如，抑制至少 50%)。

在一些實施方式中，該方法包括與預處理或基線水平 (例如，患者中的第-3 天預處理，或在未罹患 IDH-2 基因突變的疾病的受試者中測量的水平) 相比，將具有或確定具有 IDH2 R140Q 突變的患者體內的 2-HG 抑制至少 50% (例如，50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100%)。在一些實施方式中，該方法包括與預處理或基線水平 (例如，患者中的第-3 天預處理，或在未罹患 IDH-2 基因突變的疾病的受試者中測量的水平) 相比，將具有或確定具有 IDH2 R172K 突變的患者體內的 2-HG 抑制高達 60% (例如，將 2-HG 的水平減少高達 50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59% 或 60%)。在一些實施方式中，可以藉由光譜分析 (例如，基於磁共振的分析，例如 MRI 和/或 MRS 測量)，體液樣品分析 (如血液、血漿、尿液、骨髓、或脊髓液分析)，或藉由外科材料分析 (例如，藉由質譜 (例如 LC-MS，GC-MS)) 測量這位受試者體內的 2-HG 水平。

可以藉由 PCT 公開號 WO 2013/102431 和 US 公開號 2013/0190287 (藉由引用而特此以其全文形式結合) 的方法或藉由類似方法檢測樣品中的 2-HG。

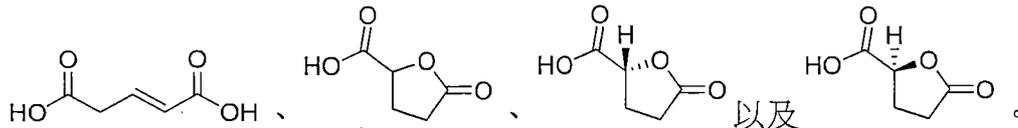
在一個實施方式中，直接評估 2-HG。

在另一個實施方式中，評估在進行分析方法的過程中所形成的 2-HG 之衍生物。藉由舉例，這樣的一衍生物可以是在 MS 分析中形成之衍生物。衍生物可以

包括鹽加合物（例如 Na 加合物）、水合變體或也是鹽加合物的水合變體（例如 Na 加合物），例如如在 MS 分析中所形成。

在另一個實施方式中，評估 2-HG 的代謝衍生物。實例包括由於 2-HG 的存在而累積或升高或減少的種類，如與 2-HG（例如，R-2HG）相關的戊二酸酯或穀胺酸酯。

示例性 2-HG 衍生物包括脫水衍生物，如以下所提供的化合物或其鹽加合物：



在一個實施方式中，該晚期惡性血液病，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，是一腫瘤，其中在診斷或治療的時候，至少 30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90% 的腫瘤細胞攜帶一 IDH2 突變，並且特別是 IDH2 R140Q、R140W 或 R140L 和/或 R172K 或 R172G 突變。

在一些實施方式中，在診斷或治療的時候，這位受試者罹患或確定罹患一 IDH2 基因突變之疾病（例如，R140Q 突變或 R172K 突變）。在一些實施方式中，在診斷或治療的時候，這位受試者還具有或確定具有一選自以下各項之突變：FLT3-ITD（Fms-相關的酪胺酸激酶 3（Fms-related tyrosine kinase 3（FLT3）Fms-related tyrosine kinase 3（FLT3）FLT3）內部串聯重複（ITD）、CEPBA（CCAAT/增強子結合蛋白 α ）、NPM1（核仁磷酸蛋白（nucleophosmin）（核仁磷酸蛋白（nucleolar phosphoprotein）B23））以及 DNMT3A（DNA（cytosine-5-）甲基轉移酶 3 α ，ASXL1：另外的性梳樣 1（additional sex combs like 1））。

在一些實施方式中，在治療前，這位受試者具有正常的細胞遺傳學。在一些其他實施方式中，在治療前，這位受試者具有不正常的或不利的細胞遺傳學，例如以下各項中的一種或多種：單體性 7（或 7 號染色體的長臂部分缺失（7q-））、三體性 8、三體性 11、易位 t（17；18）或易位 t（1；13）。表 8 描述了細胞遺傳學分類（IPSS 和新的 5 組分類）。

在一個實施方式中，有待治療的晚期惡性血液病係 AML。在一些實施方式

中，AML 係復發性和/或原發性難治的。在其他實施方式中，AML 係未經治療的。在一些實施方式中，AML 在 60 歲及以上的患者中是復發性和/或原發性難治的。在一些實施方式中，AML 在 60 歲及以上的患者中是未經治療的。在一些實施方式中，AML 在 60 歲以下的患者中是復發性和/或原發性難治的。在一個實施方式中，給予化合物 1，作為一線治療用於 AML。在一個實施方式中，給予化合物 1，作為二線、三線或四線治療用於 AML。在一個實施方式中，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，作為一線治療用於 AML。在一個實施方式中，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，作為二線、三線或四線治療用於 AML。在一個實施方式中，第一次復發後，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。在一個實施方式中，初級誘導失敗後，給予化合物 1。在一個實施方式中，再誘導失敗後，給予化合物 1。在一個實施方式中，可以在移植之前、過程中或之後給予化合物 1。在一個實施方式中，在移植後的復發之後，給予化合物 1。在一個實施方式中，繼 MPD 之後呈現 AML。在一個實施方式中，繼 MDS 和 CMML 之後呈現 AML。在一個實施方式中，初級誘導失敗後，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。在一個實施方式中，再誘導失敗後，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。在一個實施方式中，可以在移植之前、過程中或之後給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。在一個實施方式中，在移植後的復發之後，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。在一個實施方式中，復發及隨後的再誘導失敗後，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。在一個實施方式中，復發（移植後）及隨後的再誘導失敗後，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。在一個實施方式中，繼 MPD 之後呈現 AML，並且初級誘導失敗後，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。在一個實施方式中，初級誘導失敗及隨後的復發（移植後）後，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。在一個實施方式中，繼 MDS 和 CMML 之後呈現 AML，並且初級誘導失敗及隨後的再誘導失敗後，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在另一個實施方式中，有待治療的晚期惡性血液病係伴隨難治性貧血伴母細胞增多（亞型 RAEB-1 或 RAEB-2）的 MDS。在其他實施方式中，MDS 係未經治療的。在一個實施方式中，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，

作為一線治療用於 MDS。在一個實施方式中，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，作為二線、三線或四線治療用於 MDS。在一個實施方式中，給予化合物 1，作為一線治療用於 MDS。在一個實施方式中，給予化合物 1，作為二線、三線或四線治療用於 MDS。在一個實施方式中，繼 AML 之後呈現 MDS。在一個實施方式中，繼 AML 之後呈現 MDS，並且給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，作為一線治療用於 MDS。

在另一個實施方式中，有待治療的晚期惡性血液病係復發性和/或原發性難治的 CMML。在一個實施方式中，給予化合物 1，作為一線治療用於 CMML。在一個實施方式中，給予化合物 1，作為二線、三線或四線治療用於 CMML。在一個實施方式中，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，作為一線治療用於 CMML。在一個實施方式中，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，作為二線、三線或四線治療用於 CMML。在一個實施方式中，第二次復發後，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形。

在另一個實施方式中，有待治療的晚期惡性血液病係淋巴瘤（例如，非霍奇金淋巴瘤（NHL），如 B 細胞淋巴瘤（例如，伯基特淋巴瘤（Burkitt lymphoma）、慢性淋巴細胞性白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤（CLL/SLL）、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、成免疫細胞大細胞淋巴瘤、先質 B-淋巴母細胞性淋巴瘤以及套細胞淋巴瘤）以及 T-細胞淋巴瘤（例如，蕈樣真菌病、間變性大細胞淋巴瘤以及先質 T-淋巴母細胞性淋巴瘤）。

在另一個實施方式中，有待治療的晚期惡性血液病係復發性和/或原發性難治的髓樣肉瘤。在其他實施方式中，髓樣肉瘤係未經治療的。在一個實施方式中，給予化合物 1，作為一線治療用於髓樣肉瘤。在一個實施方式中，給予化合物 1，作為二線、三線或四線治療用於髓樣肉瘤。在一個實施方式中，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，作為一線治療用於髓樣肉瘤。在一個實施方式中，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，作為二線、三線或四線治療用於髓樣肉瘤。在一個實施方式中，髓樣肉瘤與 AML 同時呈現。在一個實施方式中，在 AML 復發時呈現髓樣肉瘤。

在另一個實施方式中，有待治療的晚期惡性血液病係復發性和/或原發性難治的多發性骨髓瘤。在其他實施方式中，多發性骨髓瘤係未經治療的。在一個實施

方式中，給予化合物 1，作為一線治療用於多發性骨髓瘤。在一個實施方式中，給予化合物 1，作為二線、三線或四線治療用於多發性骨髓瘤。在其他實施方式中，多發性骨髓瘤係未經治療的。在一個實施方式中，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，作為一線治療用於多發性骨髓瘤。在一個實施方式中，給予化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形，作為二線、三線或四線治療用於多發性骨髓瘤。

在此描述的治療方法在用一突變體 IDH2 抑制劑（例如，化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形）治療之前和/或之後可以另外包括不同評估步驟。

在一個實施方式中，用一突變體 IDH2 抑制劑（例如，化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形）治療之前和/或之後，該方法進一步包括評估晚期血液系統惡性腫瘤（hematologic malignancy）的生長、大小、重量、侵襲力、階段和/或其他表型的步驟。

在一個實施方式中，用一突變體 IDH2 抑制劑（例如，化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形）治療之前和/或之後，該方法進一步包括評估癌症的 IDH2 表型的步驟。這可以藉由本領域中的普通方法實現，如 DNA 測序、免疫分析和/或評估 2-HG 的存在、分佈或水平。

在一個實施方式中，用一突變體 IDH2 抑制劑（例如，化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形）治療之前和/或之後，該方法進一步包括確定這位受試者體內的 2-HG 水平的步驟。這可以藉由光譜分析（例如，基於磁共振的分析，例如 MRI 和/或 MRS 測量），體液樣品分析（如血液、血漿、尿液、骨髓、或脊髓液分析），或藉由外科材料分析（例如，藉由質譜（例如 LC-MS，GC-MS））實現。

晶形

提供了化合物 1 的晶形。還提供了 2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]胺基]-1,3,5-三吡-2-基]胺基]丙-2-醇（化合物 3）的晶形。

在一個實施方式中，化合物 1 係一單晶形或在此描述的單晶形中的任一者。還提供了藥物組合物，該等藥物組合物包括至少一種藥學上可接受的載體或稀釋劑；以及化合物 1，其中化合物 1 係一種單晶形或在此描述的晶形中的任一者。還提供了化合物 1 用於製備一種藥物組合物的用途，其中化合物 1 係一種單晶形

或在此描述的單晶形中的任一者。

在一個實施方式中，化合物 3 係一單晶形或在此描述的單晶形中的任一者。還提供了藥物組合物，該等藥物組合物包括至少一種藥學上可接受的載體或稀釋劑；以及化合物 3，其中化合物 3 係一單晶形或在此描述的晶形中的任一者。還提供了化合物 3 用於製備一藥物組合物之用途，其中化合物 3 係一單晶形或在此描述的單晶形中的任一者。

還提供了治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該等方法包括向對其有需要之受試者給予 (a) 化合物 1 或化合物 3 的一單晶形，或 (b) 一種藥物組合物，該藥物組合物包括 (a) 以及一藥學上可接受的載體。在一個實施方式中，(a) 中的單晶形係在 90%與 100%之間的任何百分比純的。

還提供了治療晚期惡性血液病之方法，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵，該等方法包括向對其有需要之受試者給予 (a) 化合物 1 或化合物 3 的一單晶形，或 (b) 一藥物組合物，該藥物組合物包括 (a) 以及一種藥學上可接受的載體。在一個實施方式中，(a) 中的單晶形係在 90%與 100%之間的任何百分比純的。

在此提供了用於描述化合物 1 和化合物 3 的晶形的表徵資訊的分類。然而，應該理解的是，熟習該項技術者無需所有此類資訊來確定這樣的具體形式存在於一種給定的組合物中，而是可以使用熟習該項技術者將認為足以確立一種具體形式的存在的表徵資訊的任何部分來實現一具體形式之確定，例如甚至一單個有區別之峰對於熟習該項技術者而言可以足以認為這樣的具體形式係存在的。

化合物 1 的晶形具有適於大規模藥物配製物生產的物理特性。許多在此描述的化合物 1 的晶形展示出高結晶度、高熔點以及有限的吸留化 (occluded) 或溶劑化的溶劑。與化合物 1 的非晶形式相比，化合物 1 的晶形具有改進的生物利用度。具體而言，形式 3 係不吸濕的，並且在室溫下、在高達 40%的相對濕度下展示出穩定性優勢（例如，熱力學、化學或物理學穩定性），持續至少 3 個月。

在一個實施方式中，化合物 3 的至少一個具體重量百分率係結晶的。具體的重量百分比可以是 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%、或 10%與 100%之間的任何百分比。當化合物 3 的一個具體重量百分率係結晶的，則化合物 3 的剩餘部分係化合物 3 的非晶形式。結晶化合物 3 的非限制性實例包括化合物 3 的一單晶形或不同單晶形的混合物。在一些實施方式中，化合物 3 按重量計至少 90%係結晶的。在一些其他實施方式中，化合物 3 按重量計至少 95%係結晶的。

在另一個實施方式中，結晶化合物 3 的一具體重量百分率係一特定的單晶形或單晶形的組合。具體的重量百分比可以是 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%、或 10%與 100%之間的任何百分比。在另一個實施方式中，化合物 3 按重量計至少 90%係單晶形的。在另一個實施方式中，化合物 3 按重量計至少 95%係單晶形的。

在一個實施方式中，化合物 1 的至少一個具體重量百分率係結晶的。具體的重量百分比可以是 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%、或 10%與 100%之間的任何百分比。當化合物 1 的一具體重量百分率係結晶的，則化合物 1 的剩餘部分係化合物 1 的非晶形式。結晶化合物 1 的非限制性實例包括化合物 1 的一單晶形或不同單晶形的混合物。在一些實施方式中，化合物 1 按重量計至少 90%係結晶的。在一些其他實施方式中，化合物 1 按重量計至少 95%係結晶的。

在另一個實施方式中，結晶化合物 1 的一具體重量百分率係一特定的單晶形或單晶形之組合。具體的重量百分比可以是 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%、或 10%與 100%之間的任何百分比。在另一個實施方式中，化合物 1 按重量計至少 90%係單晶形的。在另一個實施方式中，化合物 1 按重量計至少 95%係單晶形的。

在化合物 3 的以下描述中，可以參考化合物 3 的一具體晶形描述本發明之實

施方式，如由如在此討論的一個或多個特性所表徵。還可以使用表徵該等晶形的描述來描述可以存在於結晶化合物 3 中的不同晶形的混合物。然而，還可以由如在此描述的晶形的一個或多個特徵來表徵化合物 3 的具體晶形，需要或無需考慮參考一具體的晶形。

在化合物 1 的以下描述中，可以參考化合物 1 的一具體晶形描述本發明的實施方式，如由如在此討論的一個或多個特性所表徵。還可以使用表徵該等晶形的描述來描述可以存在於結晶化合物 1 中的不同晶形的混合物。然而，還可以由如在此描述的晶形的一個或多個特徵來表徵化合物 1 的具體晶形，需要或無需考慮參考一種具體的晶形。

該等晶形藉由以下給出的詳細說明和示意性實例被進一步說明。表 1A 至 19A 中描述的 XRPD 峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ ，取決於用於獲得該數據而使用的儀器。表 1A 至 19A 中描述的 XRPD 峰的強度可以變化 10%。

形式 1

在一個實施方式中，化合物 3 的一單晶形式 1 由示於圖 1 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 1 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 1 中的一個或多個峰表徵，如示於表 1A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 1A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 1A

角度 $2-\theta^\circ$	強度 %
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	47.52

在另一個實施方式中，形式 1 可以由在 8.9° 、 13.0° 、 18.9° 、 23.8° 以及 28.1° 的 2θ

角度處鑒定之峰表徵。在另一個實施方式中，形式 1 可以由在 8.9° 、 18.9° 以及 24.8° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。

形式 2

在一個實施方式中，化合物 3 的一單晶形，形式 2 由示於圖 2 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 2A 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 2 中的一個或多個峰表徵，如示於表 2A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 2A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 2A

角度 $2-\theta^\circ$	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 2 可以由在 12.7° 、 17.1° 、 19.2° 、 23.0° 以及 24.2° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。在另一個實施方式中，形式 2 可以由在 12.7° 、 19.2° 以及 24.2° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 2 可以由示於圖 3 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一樣品的作為溫度的函數之熱流，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。該特徵曲線由一強的吸熱轉換表徵，其中起始溫度為約 88.2°C ，並且在約 91.0°C 處為熔融物。

在另一個實施方式中，形式 2 可以由示於圖 4 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。重量損失表示隨著溫度從約 26.6°C 變化至 150.0°C ，該樣品的重量損失為約 9.9%。

形式 3

在一個實施方式中，化合物 1 的一單晶形，形式 3 由示於圖 5 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 3A 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 5 中的一個或多個峰表徵，如示於表 3A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 3A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個或十個峰表徵。

表 3A

角度 $2-\theta^\circ$	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 3 可以由在 7.5°、9.3°、14.5°、18.8°、21.3° 以及 24.8° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。在另一實施方式中，形式 3 可以由在 7.5°、14.5°、18.8° 以及 24.8° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。在另一個實施方式中，形式 3 可以由在 7.5°、14.5° 以及 24.8° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 3 可以由示於圖 6 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一樣品的作為溫度的函數的熱流，溫度速率變化為約 10°C/min。該特徵曲線由一強的吸熱轉換表徵，其中起始溫度為約 210.7°C，並且在約 213.4°C 處為熔融物。

在另一個實施方式中，形式 3 可以由示於圖 7 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率變化為約 10°C/min。重量損失表示隨著溫度從約 21°C 變化至 196°C，該樣品的重量損失為約 0.03%，並且隨著溫度從約 196°C 變化至 241°C，該樣品的重量損失為約

7.5%。

在另一個實施方式中，形式 3 由基本類似於圖 5 的 X 射線粉末衍射圖表徵。在另一個實施方式中，形式 3 由基本類似於圖 6 的差示掃描量熱法 (DSC) 特徵曲線表徵。在另一個實施方式中，形式 3 由基本類似於圖 7 的熱重量分析 (TGA) 特徵曲線表徵。在另外的實施方式中，形式 3 的一單晶形由列於這一段落中的一個或多個特徵表徵。在另一個實施方式中，形式 3 由基本類似於圖 8 的 DVS 特徵曲線表徵。

形式 4

在一個實施方式中，化合物 1 的一單晶形，形式 4 由示於圖 9 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 4A 中的數據。在一具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 9 中的一個或多個峰表徵，如示於表 4A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 4A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 4A

角度 2- θ °	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 4 可以由在 6.5°、19.0°、19.4°、19.9° 以及 24.7° 的 2 θ 角度處鑒定之峰表徵。在一個另外的實施方式中，形式 4 可以由在 6.5°、19.4° 以及 19.9° 的 2 θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 4 可以由示於圖 10 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一個樣品的作為溫度的函數的熱流，溫度速率變化為約 10°C/min。該特徵曲線由一弱的吸熱轉換 (其中起始溫度為約 59.2°C 並且在

約 85.5°C 處為熔融物) 和一強的吸熱轉換 (其中起始溫度為約 205.2°C 並且在約 209.1°C 處為熔融物) 表徵。

在另一個實施方式中，形式 4 可以由示於圖 10 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率變化為約 10°C/min。重量損失表示隨著溫度從約 44.8°C 變化至 140.0°C，該樣品的重量損失為約 1.8%。

形式 5

在一個實施方式中，化合物 1 的一單晶形，形式 5 由示於圖 11 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 5 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 11 中的一個或多個峰表徵，如示於表 5A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 5A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 5A

角度 2- θ °	強度 %
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

在一個實施方式中，形式 5 可以由在 7.1°、14.5°、17.1° 以及 21.8° 的 2 θ 角度處鑒定之峰表徵。在一個另外的實施方式中，形式 5 可以由在 7.1° 和 21.8° 的 2 θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 5 可以由示於圖 12 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一個樣品的作為溫度的函數的熱流，溫度速率變化為約 10°C/min。該特徵曲線由一弱的吸熱轉換 (其中起始溫度為約 50.1°C 並且在約 77.5°C 處為熔融物) 和一強的吸熱轉換 (其中起始溫度為約 203.1°C 並且在約

208.2°C 處為熔融物) 表徵。

在另一個實施方式中，形式 5 可以由示於圖 12 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率變化為約 10°C/min。重量損失表示隨著溫度從約 36.0°C 變化至 120.0°C，該樣品的重量損失為約 0.3%。

形式 6

在一個實施方式中，化合物 1 的一單晶形，形式 6 由示於圖 13 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 6A 中的數據。在一具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 13 中的一個或多個峰表徵，如示於表 6A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 6A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 6A

角度 2- θ °	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 6 可以由在 6.3°、7.2°、8.1°、12.7° 以及 14.9° 的 2 θ 角度處鑒定之峰表徵。在一個另外的實施方式中，形式 6 可以由在 6.3°、7.2° 以及 8.1° 的 2 θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 6 可以由示於圖 14 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一樣品的作為溫度的函數之熱流，溫度速率變化為約 10°C/min。該特徵曲線由三個弱的吸熱轉換表徵：其中起始溫度為約 61.7°C 並且在約 86.75°C 處為熔融物，起始溫度為約 140.0°C 並且在約 149.0°C 處為熔融物，以及起始溫度為約 175.3°C 並且在約 192.1°C 處為熔融物。

在另一個實施方式中，形式 6 可以由示於圖 14 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率變化為約 10°C/min。重量損失表示隨著溫度從約 31.8°C 變化至 150.0°C，該樣品的重量損失為約 5.4%。

形式 7

在一個實施方式中，化合物 1 的一種單晶形，形式 7 由示於圖 15 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 7A 中的數據。在一具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 15 中的一個或多個峰表徵，如示於表 7A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 7A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 7A

角度 2- θ °	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 7 可以由在 14.1°、19.1°、21.8°、23.5°以及 25.7°的 2 θ 角度處鑒定之峰表徵。在一個另外的實施方式中，形式 7 可以由在 19.1°、21.8°以及 23.5°的 2 θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 7 可以由示於圖 16 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一樣品的作為溫度的函數的熱流，溫度速率變化為約 10°C/min。該特徵曲線由一強的吸熱轉換表徵，其中起始溫度為約 213.6°C，並且在約 214.7°C 處為熔融物。

在另一個實施方式中，形式 7 可以由示於圖 16 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率

變化為約 10°C/min。重量損失表示隨著溫度從約 32.2°C 變化至 150.0°C，該樣品的重量損失為約 0.01%。

形式 8

在一個實施方式中，化合物 1 的一單晶形，形式 8 由示於圖 17 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 8A 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 17 中的一個或多個峰表徵，如示於表 8A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 8A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 8A

角度 2- θ °	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 8 可以由在 9.0°、9.2°、21.9°、22.1°、24.2° 以及 24.6° 的 2 θ 角度處鑒定之峰表徵。在一個另外的實施方式中，形式 8 可以由在 21.9°、22.1°、24.2° 以及 24.6° 的 2 θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 8 可以由示於圖 18 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一樣品的作為溫度的函數之熱流，溫度速率變化為約 10°C/min。該特徵曲線由一強的吸熱轉換表徵，其中起始溫度為約 211.5°C，並且在約 212.8°C 處為熔融物。

在另一個實施方式中，形式 8 可以由示於圖 18 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率變化為約 10°C/min。重量損失表示隨著溫度從約 31.2°C 變化至 150.0°C，該樣品的重量損失為約 0.2%。

形式 9

在一個實施方式中，化合物 1 的一單晶形，形式 9 由示於圖 19 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 9A 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 19 中的一個或多個峰表徵，如示於表 9A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 9A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 9A

角度 $2-\theta^\circ$	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 9 可以由在 6.5°、19.6°、20.1° 以及 21.6° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。在一個另外的實施方式中，形式 9 可以由在 19.6° 和 20.1° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 9 可以由示於圖 20 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一樣品的作為溫度的函數的熱流，溫度速率變化為約 10°C/min。該特徵曲線由一強吸熱轉換 (其中起始溫度為約 172.3°C 並且在約 175.95°C 處為熔融物) 和一吸熱轉換 (其中起始溫度為約 192.3°C 並且在約 202.1°C 處為熔融物) 表徵。

在另一個實施方式中，形式 9 可以由示於圖 20 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率變化為約 10°C/min。重量損失表示隨著溫度從約 24.7°C 變化至 150.0°C，該樣品的重量損失為約 0.7%。

形式 10

在一個實施方式中，化合物 1 的一單晶形，形式 10 由示於圖 21 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 10A 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 21 中的一個或多個峰表徵，如示於表 10A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 10A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 10A

角度 $2-\theta^\circ$	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 10 可以由在 6.7°、9.1°、10.8°、19.9° 以及 21.9° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。在一個另外的實施方式中，形式 10 可以由在 9.1°、10.8° 以及 19.9° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 10 可以由示於圖 22 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一樣品的作為溫度的函數的熱流，溫度速率變化為約 10°C/min。該特徵曲線由一吸熱轉換 (其中起始溫度為約 139.9°C 並且在約 150.9°C 處為熔融物) 和一吸熱轉換 (其中起始溫度為約 197.3°C 並且在約 201.3°C 處為熔融物) 表徵。

在另一個實施方式中，形式 10 可以由示於圖 22 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率變化為約 10°C/min。重量損失表示隨著溫度從約 31.0°C 變化至 120.0°C，該樣品的重量損失為約 0.5%。

形式 11

在一個實施方式中，化合物 1 的一單晶形，形式 11 由示於圖 23 中的 X 射線

粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 11A 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 23 中的一個或多個峰表徵，如示於表 11A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 11A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個或十個或十一個峰表徵。

表 11A

角度 $2-\theta^\circ$	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 11 可以由在 6.3° 、 20.0° 、 20.2° 、 20.5° 、 21.2° 以及 26.5° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。在一個另外的實施方式中，形式 11 可以由在 20.0° 、 20.2° 、 20.5° 以及 21.2° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 11 可以由示於圖 24 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一樣品的作為溫度的函數之熱流，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。該特徵曲線由一吸熱轉換 (其中起始溫度為約 144.3°C 並且在約 154.5°C 處為熔融物) 和一吸熱轉換 (其中起始溫度為約 193.4°C 並且在約 201.6°C 處為熔融物) 表徵。

在另一個實施方式中，形式 11 可以由示於圖 25 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。重量損失表示隨著溫度從約 25.7°C 變化至 98.4°C ，該樣品的重量損失為約 3.0%。

形式 12

在一個實施方式中，化合物 1 的一單晶形，形式 12 由示於圖 26 中的 X 射線

粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 12A 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 26 中的一個或多個峰表徵，如示於表 12A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 12A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 12A

角度 $2-\theta^\circ$	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 12 可以由在 7.2° 、 7.4° 、 8.0° 、 8.2° 、 16.5° 以及 18.6° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。在另一外的實施方式中，形式 12 可以由在 7.2° 、 7.4° 、 8.0° 以及 8.2° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 12 可以由示於圖 27 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一樣品的作為溫度的函數之熱流，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。該特徵曲線由一吸熱轉換 (其中起始溫度為約 80.9°C 並且在約 106.3°C 處為熔融物)、一吸熱轉換 (其中起始溫度為約 136.32°C 並且在約 150.3°C 處為熔融物) 以及一強吸熱轉換 (其中起始溫度為約 199.0°C 並且在約 203.1°C 處為熔融物) 表徵。

在另一個實施方式中，形式 12 可以由示於圖 27 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。重量損失表示隨著溫度從約 25.9°C 變化至 80.0°C ，該樣品的重量損失為約 6.4%，並且隨著溫度從約 25.9°C 變化至 150.0°C ，該樣品的重量損失為約 7.2%。

形式 13

在一個實施方式中，化合物 1 的一單晶形，形式 13 由示於圖 28 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 13A 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 28 中的一個或多個峰表徵，如示於表 13A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 13A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 13A

角度 $2-\theta^\circ$	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 13 可以由在 6.3° 、 12.7° 、 20.3° 、 20.8° 以及 26.5° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。在一個另外的實施方式中，形式 13 可以由在 6.3° 、 12.7° 以及 20.3° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 13 可以由示於圖 29 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一個樣品的作為溫度的函數的熱流，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。該特徵曲線由一弱吸熱轉換 (其中起始溫度為約 144.1°C 並且在約 152.4°C 處為熔融物) 和一強吸熱轉換 (其中起始溫度為約 198.1°C 並且在約 204.8°C 處為熔融物) 表徵。

在另一個實施方式中，形式 13 可以由示於圖 29 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。重量損失表示隨著溫度從約 24.9°C 變化至 150.0°C ，該樣品的重量損失為約 4.1%。

形式 14

在一個實施方式中，化合物 1 的一種單晶形，形式 14 由示於圖 30 中的 X 射

線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 14A 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 30 中的一個或多個峰表徵，如示於表 14A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 14A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 14A

角度 $2-\theta^\circ$	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 14 可以由在 6.6°、17.5°、20.8° 以及 23.3° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。在一個另外的實施方式中，形式 14 可以由在 6.6° 和 20.8° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 14 可以由示於圖 31 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一樣品的作為溫度的函數之熱流，溫度速率變化為約 10°C/min。該特徵曲線由一弱吸熱轉換 (其中起始溫度為約 122.3°C 並且在約 134.5°C 處為熔融物) 和一強吸熱轉換 (其中起始溫度為約 207.6°C 並且在約 211.8°C 處為熔融物) 表徵。

在另一個實施方式中，形式 14 可以由示於圖 31 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率變化為約 10°C/min。重量損失表示隨著溫度從約 28.1°C 變化至 150.0°C，該樣品的重量損失為約 5.71%。

形式 15

在一個實施方式中，化合物 1 的一單晶形，形式 15 由示於圖 32 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 15A 中的數據。在一

個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 32 中的一個或多個峰表徵，如示於表 15A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 15A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 15A

角度 $2-\theta^\circ$	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 15 可以由在 6.4° 、 12.9° 、 20.2° 以及 26.1° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。在一個另外的實施方式中，形式 15 可以由在 6.4° 、 12.9° 以及 26.1° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 15 可以由示於圖 33 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一樣品的作為溫度的函數之熱流，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。該特徵曲線由一弱吸熱轉換 (其中起始溫度為約 136.5°C 並且在約 140.1°C 處為熔融物) 和一強吸熱轉換 (其中起始溫度為約 213.1°C 並且在約 215.2°C 處為熔融物) 表徵。

在另一個實施方式中，形式 15 可以由示於圖 33 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。重量損失表示隨著溫度從約 28.7°C 變化至 150.0°C ，該樣品的重量損失為約 7.6%。

形式 16

在一個實施方式中，化合物 3 的一單晶形，形式 16 由示於圖 34 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 16A 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 34 中的一個或多個峰表徵，如示

於表 16A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 16A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 16A

角度 $2-\theta^\circ$	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 16 可以由在 6.8° 、 10.6° 、 13.6° 、 14.2° 以及 19.2° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。在另一個實施方式中，形式 16 可以由在 10.6° 、 10.6° 以及 19.2° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。

在另一個實施方式中，形式 16 可以由示於圖 35 中的差示掃描量熱特徵曲線 (DSC) 表徵。DSC 圖示繪了一樣品的作為溫度的函數之熱流，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。該特徵曲線由一強吸熱轉換表徵，其中起始溫度為約 169.7°C ，並且在約 172.1°C 處為熔融物。

在另一個實施方式中，形式 16 可以由示於圖 36 中的熱重量分析 (TGA) 表徵。TGA 特徵曲線描繪了作為溫度的函數的該樣品的重量損失百分比，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。重量損失表示隨著溫度從約 23.9°C 變化至 150.0°C ，該樣品的重量損失為約 0.1%。

形式 17

在一個實施方式中，化合物 3 的一單晶形，形式 17 由示於圖 37 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 17A 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 37 中的一個或多個峰表徵，如示於表 17A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 17A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 17A

角度 $2-\theta^\circ$	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 17 可以由在 7.2° 、 13.6° 、 18.5° 、 19.3° 、 21.9° 以及 23.5° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。在另一個實施方式中，形式 17 可以由在 13.6° 、 18.5° 以及 23.5° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。

形式 18

在一個實施方式中，化合物 3 的一單晶形，形式 18 由示於圖 38 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 18A 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 38 中的一個或多個峰表徵，如示於表 18A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 18A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個或九個峰表徵。

表 18A

角度 $2-\theta^\circ$	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 18 可以由在 6.4° 、 8.4° 、 9.8° 、 17.8° 以及 19.7° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。在另一個實施方式中，形式 18 可以由在 8.4° 和 9.8° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。

形式 19

在一個實施方式中，化合物 3 的一單晶形，形式 19 由示於圖 39 中的 X 射線粉末衍射 (XRPD) 圖表徵，並且使用 CuK α 輻射獲得示於表 19A 中的數據。在一個具體實施方式中，該多晶型物可以由取自圖 39 中的一個或多個峰表徵，如示於表 19A 中。例如，該多晶型物可以由示於圖 19A 中的一個或兩個或三個或四個或五個或六個或七個或八個峰表徵。

表 19A

角度 $2-\theta^\circ$	強度 %
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

在另一個實施方式中，形式 19 可以由在 8.1° 、 14.1° 、 16.4° 、 17.3° 、 20.5° 以及 24.1° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。在另一個實施方式中，形式 19 可以由在 8.1° 、 16.4° 、 17.3° 以及 24.1° 的 2θ 角度處鑒定之峰表徵。

其他實施方式針對化合物 1 或化合物 3 的一單晶形，由在此討論的該等單晶形的任一者的上述特徵的組合表徵。表徵可以是藉由針對一具體多晶型物描述的 XRPD、TGA、DSC 以及 DVS 中的一者或多者的任何組合。例如，化合物 1 或化合物 3 的單晶形可以由關於一 XRPD 掃描中的主峰的位置之 XRPD 結果的任何組合；和/或由衍生自從一 XRPD 掃描獲得的數據之參數中的一者或多者的任何組合表徵。化合物 1 或化合物 3 的單晶形還可以由隨著指定的溫度範圍的與一樣品相關的重量損失的；和/或在此時一具體的重量損失轉換開始的溫度的 TGA 測定表徵。在熱流轉換過程中與最大熱流相關的溫度的和/或在此時一樣品開始經歷熱流

轉換的溫度的 DSC 測定也可以表徵該晶形。樣品的重量變化和/或如藉由隨著一相對濕度範圍（例如，0%至 90%）的水吸附/解吸測量值所確定的每分子的化合物 1 或化合物 3 的水吸附/解吸的變化也可以表徵化合物 1 或化合物 3 的一單晶形。

以上討論的表徵的組合可以用來描述在此討論的化合物 1 或化合物 3 的多晶型物中的任一者或該等多晶型物之任何組合。

【實施方式】

實例

縮寫

ca 大約

CHCl₃-氯仿

DCM-二氯甲烷

DMF-二甲基甲醯胺

Et₂O-乙醚

EtOH-乙醇

EtOAc-乙酸乙酯

MeOH-甲醇

MeCN-乙腈

PE-石油醚

THF-四氫呋喃

AcOH-乙酸

HCl-鹽酸

H₂SO₄-硫酸

NH₄Cl-氯化銨

KOH-氫氧化鉀

NaOH-氫氧化鈉

Na₂CO₃-碳酸鈉

TFA-三氟乙酸

NaHCO₃-碳酸氫鈉

DMSO 二甲亞砜

DSC 差示掃描量熱法

DVS 動態蒸氣吸附

GC 氣相層析

h 小時

HPLC 高效液相層析

min 分鐘

m/z 質荷比

MS 質譜

NMR 核磁共振

RT 室溫

TGA 熱重量分析

XRPD X 射線粉末衍射/X 射線粉末衍射圖/X 射線粉末衍射儀

通用方法

在以下實例中，試劑可以購自商業來源（包括阿爾法公司（Alfa）、Acros 公司、西格瑪奧德里奇公司（Sigma Aldrich）、TCI 公司以及上海化學試劑公司（Shanghai Chemical Reagent Company）），並且不用進一步純化而使用。可以在布魯克（Bruker）AMX-400 NMR（瑞士的布魯克）上獲得核磁共振（NMR）光譜。以百萬分率（ppm, δ ）從四甲基矽烷的低場報導化學位移。可以用來自 Waters LCT TOF 質譜儀（沃特斯公司（Waters），美國）的電噴射電離（ESI）進行質譜。

對於這一部分中揭露的示例性化合物（包括其晶形），立體異構物（例如，（R）或（S）立體異構物）的詳述指示所述化合物的製備使得該化合物在指定立構中心處富集了至少約 90%、95%、96%、97%、98% 或 99%。

如下所述之示例性化合物中每者之化學名稱係藉由 ChemDraw 軟體產生的。

X 射線粉末衍射（XRPD）參數：使用具有一個 12-自動樣品台的 PANalytical Empyrean X 射線粉末衍射儀（XRPD）進行 XRPD 分析。使用的 XRPD 參數列於表 20 中。

表 20.

反射模式的參數	
	Cu, $k\alpha$,
X 射線波長	$K\alpha 1$ (Å): 1.540598, $K\alpha 2$ (Å): 1.544426 $K\alpha 2/K\alpha 1$ 強度比: 0.50
X 射線管設置	45 kV, 40 mA
發散狹縫	自動的
掃描模式	連續的
掃描範圍 (°2 θ)	3°-40°
步長 (°2 θ)	0.0170
掃描速度 (°/min)	約 10

對於形式 3，使用 LYNXEYE XE 檢測器（布魯克公司（Bruker））進行 XRPD 分析。使用的 XRPD 參數列於表 21 中。

表 21.

反射模式的參數	
	Cu, $k\alpha$,
X 射線波長	$K\alpha 1$ (Å): 1.54060, $K\alpha 2$ (Å): 1.54439 $K\alpha 2/K\alpha 1$ 強度比: 0.50
掃描範圍 (°2 θ)	3°-40°
步長 (°2 θ)	0.012

差示掃描量熱法 (DSC) 參數：使用來自 TA 儀器公司 (TA Instruments) 的 TA Q100 或 Q200/Q2000 DSC 進行 DSC 分析。用起皺褶的盤 (pan crimped)，使用 N₂ 作為吹掃氣體以 10°C/min 的加熱速率將溫度從室溫傾斜至所希望溫度。

熱重量分析 (TGA) 參數：使用來自 TA 儀器公司的 TA Q500/Q5000 TGA 進行 TGA 分析。使用 N₂ 作為吹掃氣體以 10°C/min 或 20°C/min 的加熱速率將溫度從室溫傾斜至所希望溫度。

動態蒸氣吸附 (DVS) 參數：經由 SMS (表面測量系統公司 (Surface Measurement Systems)) DVS Intrinsic 測量 DVS。針對 LiCl、Mg(NO₃)₂ 以及 KCl 的潮解點校準 25°C 下的相對濕度。使用的 DVS 參數列於表 22 中。

表 22

DVS	
溫度	25°C

樣本量	10-20 mg
氣體及流速	N ₂ , 200 mL/min
dm/dt	0.002%/min
Min. dm/dt 穩定性持續時間	10 min
最大平衡時間	180 min
RH 範圍	60% RH-95% RH-0% RH-95% RH
RH 步長	10% (0% RH-90% RH, 90% RH--0% RH) 5% (90% RH-95% RH-90% RH)

實例 1：化合物 3 之合成

實例 1，步驟 1：6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸的製備

在 N₂ 氣氛下，向反應器中添加乙醚 (4.32 L) 和己烷 (5.40 L)，並且冷卻至 -75°C 至 -65°C。在低於 -65°C 下，在 N₂ 氣氛下，滴加正丁基鋰 (3.78 L，在 1.6 M 己烷中)，隨後滴加二甲胺基乙醇 (327.45 g, 3.67 mol) 並且 10 min 後，滴加 2-三氟甲基吡啶 (360 g, 2.45 mol)。將該反應在 N₂ 下攪拌約 2.0-2.5 hr，同時保持溫度低於 -65°C。將該反應混合物在 N₂ 下傾倒進壓碎的乾冰，然後在攪拌的同時帶至溫度 0 至 5°C (大約 1.0 至 1.5 h)，隨後添加水 (1.8 L)。將該反應混合物攪拌 5-10 min 並且允許加溫至 5°C-10°C。滴加 6N HCl (900 mL)，直到該混合物達到 pH 1.0 至 2.0，然後將該混合物在 5°C-10°C 下攪拌 10-20 min。在 25°C-35°C 下，將該反應混合物用乙酸乙酯稀釋，然後用鹽水溶液洗滌。將該反應濃縮並且用正庚烷沖洗並且然後乾燥，以產生 6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸。

實例 1，步驟 2：6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯的製備

在氮氣氛下，向反應器中添加甲醇。在環境溫度下，添加並溶解 6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 (150 g, 0.785 mol)。在低於 45°C 的溫度下，滴加乙醯氯 (67.78 g, 0.863 mol)。將該反應混合物在 65°C-70°C 下保持約 2-2.5 h，並且然後在 35°C-45°C 下、在真空下濃縮並且冷卻至 25°C-35°C。將該混合物用乙酸乙酯稀釋並且用飽和 NaHCO₃ 溶液沖洗，然後用鹽水溶液沖洗。將該混合物在溫度 35°C-45°C 下、在真空下濃縮並且冷卻至 25°C-35°C，然後用正庚烷沖洗，並且在溫度 35°C-45°C 下、在真空下濃縮，然後脫氣，以獲得棕色固體，將其用正庚烷沖洗並且在 25°C-35°C 下攪拌 10-15 分鐘。將該懸浮液在攪拌的同時冷卻至 -40°C 至 -30°C，並且過濾和

乾燥，以提供 6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯。

實例 1，步驟 3：6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三吡-2,4-二酮的製備

在 N₂ 氣氛下，向反應器中填充 1 L 無水乙醇，並且在低於 50°C 下，在 N₂ 氣氛下，分部分地添加金屬鈉 (11.2 g, 0.488 mol)。將該反應攪拌 5-10 分鐘，然後加熱至 50°C-55°C。在 50°C-55°C 溫度下，在 N₂ 氣氛下，向反應器中添加乾燥雙縮脲 (12.5 g, 0.122 mol) 並攪拌 10°C-15 分鐘。在保持在 50°C-55°C 的同時，添加 6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯 (50.0 g, 0.244 mol)。將該反應混合物加熱至回流 (75°C-80°C) 並保持 1.5-2 小時。然後冷卻至 35°C-40°C，並在 45°C-50°C 下、在真空下濃縮。添加水並且將該混合物在真空下濃縮，然後冷卻至 35°C-40°C，添加更多的水並且將該混合物冷卻至 0-5°C。藉由緩慢添加 6 N HCl 將 pH 調節至 7-8，並且濾掉固體並離心並且用水沖洗並再次離心。在 50°C 至 60°C 下，在 600 mm/Hg 壓力下，在真空下將 6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三吡-2,4-二酮的灰白色至淺棕色固體乾燥 8 至 10 hr，以提供 6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三吡-2,4-二酮。

實例 1，步驟 4：2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三吡的製備

在 20°C-35°C 下，向反應器中填充 POCl₃ (175.0 mL)，並且在低於 50°C 下，分部分地添加 6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三吡-2,4-二酮 (35.0 g, 0.1355 mol)。藉由用 N₂ 氣體吹掃將該反應混合物脫氣 5-20 分鐘。在低於 50°C 下攪拌的同時，添加五氯化磷 (112.86 g, 0.542 mol)，並且將所得漿液加熱至回流 (105°C-110°C) 並保持 3-4 h。將該反應混合物冷卻至 50°C-55°C，並且在低於 55°C 下濃縮，然後冷卻至 20°C-30°C。將該反應混合物用乙酸乙酯沖洗，並且在攪拌並且將溫度保持在低於 10°C 的同時，將乙酸乙酯層緩慢地添加至冷水 (溫度~5°C) 中。將該混合物在 10°C 至 20°C 之間的溫度下攪拌 3-5 分鐘，並且收集乙酸乙酯層。將該反應混合物用碳酸氫鈉溶液沖洗並用無水硫酸鈉乾燥。在低於 45°C 下，在真空下，將該材料乾燥 2-3 h，以提供 2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三吡。

實例 1，步驟 5：4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟-甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2-胺的製備

在 20°C-35°C 下，向反應器中添加 THF (135 mL) 和 2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三吡 (27.0 g, 0.0915 mol) 的混合物，然後添加 4-胺基-2-(三氟甲基)吡啶 (16.31 g, 0.1006 mol) 和碳酸氫鈉 (11.52 g, 0.1372 mol)。將所得漿液加熱至回流 (75°C-80°C)，持續 20-24 h。將該反應冷卻至 30°C-40°C 並且在低於 45°C 下，在減壓下，蒸發 THF。將該反應混合物冷卻至 20°C-35°C 並用乙酸乙酯和水沖洗，並且收集乙酸乙酯層並用 0.5 N HCl 和鹽水溶液沖洗。在低於 45°C 下、在真空下濃縮有機層，然後用二氯甲烷和己烷沖洗，過濾並用己烷洗滌，並且在 45°C-50°C 下、在真空下乾燥 5-6 h，以提供 4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟-甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2-胺。

實例 1，步驟 6：2-甲基-1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)-吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三吡-2-基胺基)丙-2-醇的製備

在 20°C-35°C 下，向反應器中添加 THF (290 mL)、4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟-甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2-胺 (29.0 g, 0.06893 mol)、碳酸氫鈉 (8.68 g, 0.1033 mol) 以及 1,1-二甲胺基乙醇 (7.37 g, 0.08271 mol)。將所得漿液加熱至回流 (75°C-80°C)，持續 16-20 h。將該反應冷卻至 30°C-40°C 並且在低於 45°C 下，在減壓下，蒸發 THF。將該反應混合物冷卻至 20°C-35°C 並用乙酸乙酯和水沖洗，並且收集乙酸乙酯層。在低於 45°C 下、在真空下濃縮有機層，然後用二氯甲烷和己烷沖洗，過濾並用己烷洗滌，並且在 45°C-50°C 下、在真空下乾燥 8-10 h，以提供 2-甲基-1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)-吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三吡-2-基胺基)丙-2-醇。

實例 2：化合物 1 之合成

在 20°C-35°C 下，向反應器中添加丙酮 (435.0 mL) 和化合物 3 (87.0 g, 0.184 mol)。在一個單獨的容器中，在攪拌的同時，經 10 分鐘向冷 (0-4°C) 丙酮 (191.4 mL) 中添加甲磺酸，以製備甲磺酸溶液。在通過一微米過濾器的同時，將新鮮製備的甲磺酸溶液滴加至反應混合物中。使用 nutsche 過濾器過濾所得漿液並用丙酮洗滌。使用真空將過濾的材料乾燥 30-40 分鐘，以提供化合物 1。

實例 2A：化合物 3 形式 16 之合成

實例 2A，步驟 1：6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸的製備

在 N₂ 氣氛下，向反應器中添加乙醚 (4.32 L) 和己烷 (5.40 L)，並且冷卻至 -75°C 至 -65°C。在低於 -65°C 下，在 N₂ 氣氛下，滴加正丁基鋰 (3.78 L，在 1.6 M 己烷中)，隨後滴加二甲胺基乙醇 (327.45 g，3.67 mol) 並且 10 min 後，滴加 2-三氟甲基吡啶 (360 g，2.45 mol)。將該反應在 N₂ 下攪拌約 2.0-2.5 hr，同時保持溫度低於 -65°C。將該反應混合物在 N₂ 下傾倒進壓碎的乾冰，然後在攪拌的同時帶至溫度 0 至 5°C (大約 1.0 至 1.5 h)，隨後添加水 (1.8 L)。將該反應混合物攪拌 5-10 min 並且允許加溫至 5°C-10°C。滴加 6N HCl (900 mL)，直到該混合物達到 pH 1.0 至 2.0，然後將該混合物在 5°C-10°C 下攪拌 10-20 min。在 25°C-35°C 下，將該反應混合物用乙酸乙酯稀釋，然後用鹽水溶液洗滌。將該反應濃縮並且用正庚烷沖洗並且然後乾燥，以產生 6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸。

實例 2A，步驟 2：6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯之製備

在氮氣氛下，向反應器中添加甲醇。在環境溫度下，添加並溶解 6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 (150 g，0.785 mol)。在低於 45°C 的溫度下，滴加乙醯氯 (67.78 g，0.863 mol)。將該反應混合物在 65°C-70°C 下保持約 2-2.5 h，並且然後在 35°C-45°C 下、在真空下濃縮並且冷卻至 25°C-35°C。將該混合物用乙酸乙酯稀釋並且用飽和 NaHCO₃ 溶液沖洗，然後用鹽水溶液沖洗。將該混合物在溫度 35°C-45°C 下、在真空下濃縮並且冷卻至 25°C-35°C，然後用正庚烷沖洗，並且在溫度 35°C-45°C 下、在真空下濃縮，然後脫氣，以獲得棕色固體，將其用正庚烷沖洗並且在 25°C-35°C 下攪拌 10-15 分鐘。將該懸浮液在攪拌的同時冷卻至 -40°C 至 -30°C，並且過濾和乾燥，以提供 6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯。

實例 2A，步驟 3：6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三吡-2,4-二酮之製備

在 N₂ 氣氛下，向反應器中填充 1 L 無水乙醇，並且在低於 50°C 下，在 N₂ 氣氛下，分部分地添加金屬鈉 (11.2 g，0.488 mol)。將該反應攪拌 5-10 分鐘，然後加熱至 50°C-55°C。在 50°C-55°C 溫度下，在 N₂ 氣氛下，向反應器中添加乾燥雙縮脲 (12.5 g，0.122 mol) 並攪拌 10-15 分鐘。在保持在 50°C-55°C 的同時，添加 6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯 (50.0 g，0.244 mol)。將該反應混合物加熱至回流 (75°C-80°C) 並保持 1.5-2 小時。然後冷卻至 35°C-40°C，並在 45°C-50°C 下、在真空下濃縮。添加水並且將該混合物在真空下濃縮，然後冷卻至 35°C-40°C，添

加更多的水並且將該混合物冷卻至 0-5°C。藉由緩慢添加 6 N HCl 將 pH 調節至 7-8，並且濾掉固體並離心並且用水沖洗並再次離心。在 50°C 至 60°C 下，在 600 mm/Hg 壓力下，在真空下將 6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三吡-2,4-二酮的灰白色至淺棕色固體乾燥 8 至 10 hr，以提供 6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三吡-2,4-二酮。

實例 2A，步驟 4：2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三吡之製備

在 20°C-35°C 下，向反應器中填充 POCl₃ (175.0 mL)，並且在低於 50°C 下，分部分地添加 6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三吡-2,4-二酮 (35.0 g, 0.1355 mol)。藉由用 N₂ 氣體吹掃將該反應混合物脫氣 5-20 分鐘。在低於 50°C 下攪拌的同時，添加五氯化磷 (112.86 g, 0.542 mol)，並且將所得漿液加熱至回流 (105°C-110°C) 並保持 3-4 h。將該反應混合物冷卻至 50°C-55°C，並且在低於 55°C 下濃縮，然後冷卻至 20°C-30°C。將該反應混合物用乙酸乙酯沖洗，並且在攪拌並且將溫度保持在低於 10°C 的同時，將乙酸乙酯層緩慢地添加至冷水 (溫度~5°C) 中。將該混合物在 10°C 至 20°C 之間的溫度下攪拌 3-5 分鐘，並且收集乙酸乙酯層。將該反應混合物用碳酸氫鈉溶液沖洗並用無水硫酸鈉乾燥。在低於 45°C 下，在真空下，將該材料乾燥 2-3 h，以提供 2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三吡。

實例 2A，步驟 5：4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟-甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2-胺之製備

在 20°C-35°C 下，向反應器中添加 THF (135 mL) 和 2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三吡 (27.0 g, 0.0915 mol) 的混合物，然後添加 4-胺基-2-(三氟甲基)吡啶 (16.31 g, 0.1006 mol) 和碳酸氫鈉 (11.52 g, 0.1372 mol)。將所得漿液加熱至回流 (75°C-80°C)，持續 20-24 h。將該反應冷卻至 30°C-40°C 並且在低於 45°C 下，在減壓下，蒸發 THF。將該反應混合物冷卻至 20°C-35°C 並用乙酸乙酯和水沖洗，並且收集乙酸乙酯層並用 0.5 N HCl 和鹽水溶液沖洗。在低於 45°C 下、在真空下濃縮有機層，然後用二氯甲烷和己烷沖洗，過濾並用己烷洗滌，並且在 45°C-50°C 下、在真空下乾燥 5-6 h，以提供 4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟-甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2-胺。

實例 2A，步驟 6：2-甲基-1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)-吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基胺基)丙-2-醇，化合物 3 之製備

在 20°C-35°C 下，向反應器中添加 THF (290 mL)、4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟-甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三吡啶-2-胺 (29.0 g, 0.06893 mol)、碳酸氫鈉 (8.68 g, 0.1033 mol) 以及 1,1-二甲胺基乙醇 (7.37 g, 0.08271 mol)。將所得漿液加熱至回流 (75°C-80°C)，持續 16-20 h。將該反應冷卻至 30°C-40°C 並且在低於 45°C 下，在減壓下，蒸發 THF。將該反應混合物冷卻至 20°C-35°C 並用乙酸乙酯和水沖洗，並且收集乙酸乙酯層。在低於 45°C 下、在真空下濃縮有機層，然後用二氯甲烷和己烷沖洗，過濾並用己烷洗滌，並且在 45°C-50°C 下、在真空下乾燥 8-10 h，以提供 2-甲基-1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)-吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基胺基)丙-2-醇。

實例 3A：化合物 3 形式 1 之合成

方法 A：

藉由將大約 10 mg 的形式 3 懸浮於 0.5-1.0 mL 的水中進行漿液轉換。將該懸浮液在 50°C 下攪拌 48 h 後，將剩餘的固體離心，以提供形式 1。

方法 B：

將 9.61 mg 的形式 3 溶解於 0.2 mL 的乙醇中。將該溶液放置在環境條件下並且蒸發乙醇，以得到形式 1。

方法 C：

將 6.93 mg 的形式 3 溶解於 0.2 mL 的乙酸異丙酯中。將該溶液放置在環境溫度下並且蒸發乙酸異丙酯，以得到形式 1。

實例 4A：化合物 3 形式 2 之合成

方法 A：

藉由將大約 10 mg 的形式 3 懸浮於 0.5-1.0 mL 的水中進行漿液轉換。將該懸浮液在 RT 下攪拌 48 h 後，將剩餘的固體離心，以提供形式 2。

方法 B：

將 6.07 mg 的形式 3 懸浮於 1.0 mL 的水中。將該懸浮液在室溫下攪拌 24 小時。將該固體分離，以獲得形式 2。

實例 6A：化合物 1 形式 3 之合成

在攪拌的同時，向反應器中添加丙酮（961.1 ml）。攪動該反應並且冷卻至 15°C，然後添加甲磺酸（28.3 g）並且使該反應陳化至少 10 分鐘。經由以下鹽形式完成形式 3 的結晶：1) 向結晶器中填充丙酮（500 ml，4.17 體積），然後將該混合物攪動（550 rpm）10 min；2) 經由一固體填充器（charger）經 45 min 向結晶器中填充化合物 3（120.0 g，253.5 mmol）；3) 將該固體填充器用丙酮（100 ml，0.83 體積）沖洗；4) 攪拌（550 rpm）該反應並加熱至 35°C，以獲得澄清溶液（在 10 min 內）；5) 經由一活塞泵經 5 min 添加一第一部分（2%）的 MSA/丙酮溶液（0.3 mol/L，18.1 ml，3.8 ml/min），然後將泵管道用丙酮（5 ml，0.04 體積）洗滌；6) 在保證該溶液保持澄清的同時，將該混合物在 35°C 下陳化 10 至 15 min；7) 向該澄清溶液中添加化合物 1 晶種（2.4 g，如實例 5 中所產生，2 wt%）；8) 經 2 hr 添加一第二部分（49%）的 MSA/丙酮溶液（0.3 mol/L，444 ml，3.7 ml/min）；9) 將該混合物在 35°C 下陳化 30 min；10) 經 1 hr 添加一第三部分（49%）的 MSA/丙酮溶液（0.3 mol/L，444 ml，7.4 ml/min）；11) 將該混合物在 35°C 下陳化 2 hr；12) 將該混合物冷卻至 20°C，持續 1 hr；13) 將該混合物過濾並用丙酮洗滌濾餅（240 ml，兩次）；17) 並且在 30°C 下、在真空下乾燥；以提供形式 3 晶體。

實例 7A：化合物 1 形式 4 之合成

藉由將化合物 3（0.1 mol/L）和甲磺酸（0.1 mol/L）混合於 MeCN 中進行反應性結晶，以提供形式 4。

實例 8A：化合物 1 形式 5 之合成

藉由將化合物 3（0.1 mol/L）和甲磺酸（0.1 mol/L）混合於異丙醇中進行反應性結晶，以提供形式 5。

實例 9A：化合物 1 形式 6 之合成

藉由將大約 10 mg 的形式 3 溶解於 0.4-3.0 mL 的在 3-mL 玻璃小瓶中的溶劑中進行緩慢蒸發。將小瓶用帶有約 6 至 8 個孔的箔覆蓋並且使視覺上澄清的溶液在 RT 下經受緩慢蒸發，以誘導沈澱。然後，分離固體。當該溶劑或溶劑混合物係 MeOH、EtOH、IPA、THF、MeOH/甲苯 = 3 : 1、MeOH/CAN = 3 : 1、MeOH/IPAc = 3 : 1、MeOH/H₂O = 3 : 1、EtOH/丙酮 = 5 : 1、EtOH/DCM = 5 : 1、MeOH/二噁烷 = 3 : 1、MeOH/MTBE = 3 : 1、EtOH/丙酮 = 1 : 1 以及 THF/H₂O = 3 : 1 時，提供形式 6。

實例 10A：化合物 1 形式 7 之合成

藉由迅速向在丙酮或 MeCN 中的化合物 3 (0.1 mol/L) 中添加甲磺酸 (0.1 mol/L) 進行反應性結晶，以提供形式 7。

實例 11A：化合物 1 形式 8 之合成**方法 A**

迅速向在丙酮中的化合物 3 (0.1 mol/L) 中添加甲磺酸 (0.1 mol/L)，以提供形式 8。

方法 B

在 TGA 中，將形式 12 加熱至 155°C 並冷卻至 RT，以提供形式 8。

實例 12A：化合物 1 形式 9 之合成

將化合物 3 (0.1 mol/L) 和甲磺酸 (0.1 mol/L) 混合於丙酮中，並且形式 9 立即從該溶液沈澱出。

實例 13A：化合物 1 形式 10 之合成

藉由在 TGA 中，將形式 12 以 10°C/min 加熱至 80°C 或在 N₂ 清掃條件下，將形式 12 保持 1 h 來產生形式 10。

實例 14A：化合物 1 形式 11 之合成

藉由在 XRPD 中，將形式 6 加熱至 80°C 或將形式 13 加熱至 100°C 獲得形式 11。

實例 15A：化合物 1 形式 12 之合成**方法 A**

藉由在 60°C 下，將大約 10 mg 的形式 3 溶解於 0.3-1.0 mL 溶劑或溶劑混合物中進行緩慢冷卻。在 60°C 下過濾懸浮液並且收集濾液。在一恆溫箱中，將該飽和溶液以 0.05°C/min 的速率從 60°C 冷卻至 5°C。如果未觀察到沈澱，則使該溶液在 RT 下經受蒸發，以誘導沈澱。當該溶劑或溶劑混合物係 MeOH/H₂O = 3 : 1、n-PrOH/H₂O = 3 : 1 或 THF/MTBE = 3 : 1 時，將固體分離，以提供形式 12。

方法 B

在 RT 下，藉由將大約 10 mg 的形式 3 溶解於 MeOH 中在溶劑中進行溶液蒸汽擴散，以獲得在 3-mL 小瓶中的澄清溶液。將該小瓶密封於裝有大約 3 mL 水的 20-mL 小瓶中，並且在 RT 下保持 5 至 7 天，允許足夠的時間用於沈澱。將固體

分離，以提供形式 12。

實例 16A：化合物 1 形式 13 之合成

方法 A：

藉由將形式 6 加熱至 80°C 並冷卻至 RT 獲得形式 13。

方法 B：

在 RT 下，從水活度為 0.31 的形式 6 和形式 12 的混合物開始進行漿液轉換。

實例 17A：化合物 1，形式 14 之合成

在 RT 下，藉由將大約 10 mg 的形式 3 溶解於 MeOH 中在溶劑中進行溶液蒸汽擴散，以獲得在 3-mL 小瓶中的澄清溶液。將該小瓶密封於裝有大約 3 mL 庚烷的 20-mL 小瓶中，並且在 RT 下保持 5 至 7 天，允許足夠的時間用於沈澱。將固體分離，以提供形式 14。

實例 18A：化合物 1 形式 15 之合成

在 RT 下，藉由將大約 10 mg 的形式 3 溶解於 EtOH 中在溶劑中進行溶液蒸汽擴散，以獲得在 3-mL 小瓶中的澄清溶液。將該小瓶密封於裝有大約 3 mL IPAc 或 MTBE 的 20-mL 小瓶中，並且在 RT 下保持 5 至 7 天，允許足夠的時間用於沈澱。將固體分離，以提供形式 15。

實例 20A：化合物 3 形式 17 之合成

方法 A：

將 10.26 mg 的形式 16 懸浮於 0.4 mL 庚烷中。將該懸浮液在 RT 下攪拌 24 小時。將該固體分離，以獲得形式 17。

方法 B：

將 10.10 mg 的形式 16 懸浮於 0.2 mL 甲基三級丁基醚中。將該懸浮液在 RT 下攪拌 24 小時。將該固體分離，以獲得形式 17。

實例 21A：化合物 3 形式 18 之合成

將 8.17 mg 的形式 16 溶解於 0.2 mL MeOH 中。將該溶液保持在環境 RT 下並且蒸發 MeOH，以提供形式 18。

實例 22A：化合物 3 形式 19 之合成

將 905.61 mg 的形式 16 懸浮於 5.0 mL 的水中。將該懸浮液在 RT 下攪拌約 4 小時，並且將固體分離，以提供形式 19。

在下面的實例 3、4 和 5 中，化合物 1 可以是非晶形的，或晶形的混合物，或一單晶形。

實例 3：體外實驗

在實例 3 中，化合物 1 的劑量強度旨在反映游離鹼當量強度。

化合物 1 或化合物 3 以劑量依賴性方式減少 2-HG 的胞內和胞外水平

用媒劑（二甲亞砜；DMSO）或增加水平的化合物 1 或化合物 3（處於 1.6 至 5000 nM 的濃度）在體外處理 TF-1/IDH2（R140Q）突變體細胞 7 天。在突變體細胞系中 2-HG 的胞內水平係減少的（從用 DMSO 的 15.5 mM 至用 5 μ M 化合物 1 或化合物 3 的 0.08 mM）並且這種減少時濃度依賴性的。用這一劑量調整，將 2-HG 抑制的胞內 IC₅₀ 計算為 16 nM 並且 90% 抑制濃度（IC₉₀）係 160 nM。

化合物 1 或化合物 3 減少與升高的 2-HG 水平相關的波形蛋白水平，指示未成熟（未分化）細胞系之減少

用化合物 1 或化合物 3 處理 7 天后，在 TF-1 細胞中由 IDH2（R140Q）誘導的一幹細胞標記物波形蛋白表現在處於 1 mM 以下的 2-HG 水平處減少至基線水平（即，化合物 1 或化合物 3 劑量 > 200 nM）。

還在 TF-1 IDH2（R140Q）突變體細胞模型中評估了抑制 IDH2 以及由此減少胞內 2-HG 水平之功能性結果。

在 TF-1 細胞中化合物 1 或化合物 3 減少 IDH2（R140Q）-誘導的 GM-CSF-獨立性生長

用化合物 1 或化合物 3（1 μ M）處理 TF-1 IDH2（R140Q）細胞 7 天后，2-HG 產生被抑制 > 99% 並且由 TF-1 IDH2（R140Q）表現賦予的 GM-CSF 獨立性生長被逆轉。

化合物 1 或化合物 3 減少與升高的 2-HG 水平相關的組蛋白過度甲基化

用化合物 1 或化合物 3 處理後，基於蛋白質印跡分析，在 TF-1 細胞中由 IDH2（R140Q）誘導的組蛋白過度甲基化被逆轉。在所有 4 個組蛋白標記（H3K4me3、H3K9me3、H3K27me3 以及 H3K36me3）中都觀察到組蛋白甲基化的濃度依賴性減少。這一效應在已知將 TF-1 IDH2（R140Q）突變體細胞系統中的胞內 2-HG 水平減少至低於 1 mM 的化合物 1 或化合物 3 的濃度（即，化合物 1 或化合物 3 劑量 > 200 nM）處是最明顯的。處理 7 天后，將在 H3K4me3 處的組蛋白脫甲基作用的

IC₅₀ 計算為 236 nM。這一結果與針對化合物 1 或化合物 3 而言以 > IC₉₀ 給藥以便改變組蛋白過度甲基化的要求係一致的並且與在前 7 天內誘導組蛋白甲基化變化需要的化合物 3 之 200 nM 劑量係一致的。

在 TF-1 紅白血病細胞系中化合物 1 或化合物 3 逆轉由 IDH2 (R140Q) 突變誘導的分化阻滯

當 2-HG 水平降到 1 mM 以下時，用化合物 1 或化合物 3 處理在 TF-1 IDH2 (R140Q) 突變體細胞中恢復 EPO 誘導的血紅蛋白 γ 1/2 和 Kruppel 樣因數 1 (KLF-1) 兩者的表現，Kruppel 樣因數 1 係一種調節紅細胞生成的轉錄因數。

用化合物 1 或化合物 3 治療原發性人類 AML 母細胞導致細胞分化增加

在一離體測定中，用化合物 1 或化合物 3 處理 IDH2 (R140Q) 突變體患者樣品。分選活細胞並且在或不在化合物 1 或化合物 3 的存在下進行培養 (500 nM、1000 nM 以及 5000 nM)。在第 3、6、9 及 13 天對細胞進行計數並且相對於 DMSO 對照進行歸一化。化合物處理後，從第 6 天開始看到增殖性爆發 (burst)，與細胞分化的開始一致。離體處理 9 天后，在或不在化合物 1 或化合物 3 的存在下分析骨髓母細胞 (blast) 的形態學和分化狀態；相對於處理而言，細胞學分析係盲的。細胞學揭示在用化合物 1 或化合物 3 處理的第 6 天母細胞的百分比從 90% 降至 55% 並且第 9 天進一步減少至 40%。此外，如藉由晚幼粒細胞的增加所表明的，更分化細胞的群體有一清楚的增加。

總之，貫穿巨噬細胞和粒細胞譜系，用化合物 1 或化合物 3 離體處理原發性人類 IDH2(R140Q) 突變型 AML 細胞導致胞內 2-HG 和 AML 母細胞分化的減少。該等數據證實突變體 IDH2 的抑制能夠緩解存在於這一白血病亞群中的分化的阻滯。

實例 4：體內實驗

在實例 4 中，化合物 1 之劑量強度旨在反映游離鹼當量強度。

在小鼠異種移植模型中用化合物 1 或化合物 3 的體內處理導致腫瘤 2-HG 濃度的降低

在皮下地接種 U87MG IDH2 (R140Q) 腫瘤的雌性裸鼠中進行藥代動力學/藥效動力學 (PK/PD) 研究。動物接受媒劑或處於從 10 mg/kg 至 150 mg/kg 範圍內的劑量的單個或多個口服劑量的化合物 1 或化合物 3。

單個口服劑量的化合物 1 或化合物 3 後，腫瘤 2-HG 濃度急劇下降。當化合物 1 或化合物 3 的血漿濃度降至 1000 ng/mL 以下時，腫瘤 2-HG 濃度增加。

在這一模型中，3 個 25 mg/kg 或以上的連續化合物 1 或化合物 3 劑量後（每天兩次，間隔 12 小時給藥），腫瘤 2-HG 水平降至基線，如在野生型組織中所發現的。導致持續的 90% 腫瘤 2-HG 抑制 (EAUC_{90[0-12hr]}) 和持續的 97% 腫瘤 2-HG 抑制 (EAUC_{97[0-12hr]}) 的化合物 1 或化合物 3 的從 0 至 12 小時 (AUC_{0-12hr}) 的濃度 × 時間曲線下的估計面積分別大約是 5000 hr · ng/mL 和 15200 hr · ng/mL。

用化合物 1 或化合物 3 或阿糖胞苷處理對荷瘤小鼠和天然小鼠之存活、腫瘤負荷以及腫瘤分化之作用

在第 1 天，將 2*10⁶ 個 AMM7577-P2 (HuKemia® 模型，冠科生物技術有限公司 (Crown BioScience Inc.)) 冷凍細胞/只小鼠植入 40 只 NOD/SCID 小鼠，該等冷凍細胞可以解凍自液態 N₂。從細胞接種後第 3 周開始，每週收集外周血樣品用於人類白血病細胞的 FACS 分析。從第 3 周開始直到終止點，每週收集血漿和尿液樣品。當在外周血樣品中腫瘤生長是約 10% 的人類 CD45+ 細胞時，可以將植入的小鼠隨機分為 5 組，使用表 1 中指示的處理方案。

表 1.

組號	處理*	n	途徑	處理方案	研究終止時的存活
1	媒劑	9	PO/BID 8/16 間隔	第 48-84 天	0/9
2	化合物 1 或化合物 3 5 mg/kg	9	PO/BID 8/16 間隔	第 48-84 天	4/9
3	化合物 1 或化合物 3 15 mg/kg	9	PO/BID 8/16 間隔	第 48-84 天	6/9
4	化合物 1 或化合物 3 45 mg/kg	9	PO/BID 8/16 間隔	第 48-84 天	9/9
5	阿糖胞苷，2 mg/kg	4	5 天	第 48-52 天	0/4
6	年齡匹配的天然小鼠	5	-	沒有處理	5/5

*將化合物 1 提供為游離鹼當量強度劑量

如表 1 中所示，與阿糖胞苷相比，在突變體陽性 AML 小鼠模型中用化合物

3 的處理導致劑量依賴性存活。在接受最高劑量的化合物 3 之小鼠組（組 4，45 mg/kg）中，直到研究完成所有 9 只小鼠全部存活。在所有化合物 3 處理的動物中看到白血病的劑量依賴性下降和正常分化的跡象。

實例 5：

該臨床研究係在罹患具有一 IDH2 突變的晚期惡性血液病的受試者中的口服給予化合物 1 的 1 期的、多中心的、開放標籤的，劑量-增加，安全性，PK/PD 以及臨床活性的評估，該等惡性血液病係如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤）。在實例 5 中，化合物 1 的劑量強度旨在反映游離鹼當量強度（例如，當化合物 1 的劑量強度列為 30 mg 時，這一劑量反映 30 mg 游離鹼化合物 3，這相當於 36 mg 化合物 1）。

主要研究目的包括 1) 在罹患晚期惡性血液病的受試者中，在一個 28 天週期的第 1 至 28 天，評價作為每天兩次（大約每 12 小時）口服給藥的一單一試劑的連續給予的化合物 1 的治療的安全性和耐受性，以及 2) 在罹患晚期惡性血液病的受試者中，測定最大耐受劑量（MTD）和/或化合物 1 之推薦 2 期劑量。次要研究目的包括 1) 在罹患晚期惡性血液病的受試者中描述化合物 1 的劑量限制性毒性(DLT)，2) 在罹患晚期惡性血液病的受試者中表徵化合物 1 及其代謝物 6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺（化合物 2）的藥代動力學(PK)，3) 表徵化合物 1 與 2-羥戊二酸(2-HG)的 PK/藥效動力學(PD) 關係，以及 4) 在罹患晚期惡性血液病的受試者中表徵與化合物 1 相關之臨床活性。

探索性研究目的包括 1) 藉由評價異檸檬酸去氫酶-2 (IDH2) -突變的腫瘤細胞的細胞分化模式的變化和 IDH2-突變的腫瘤細胞中組蛋白和去氧核糖核酸 (DNA) 甲基化的變化來表徵罹患晚期惡性血液病的受試者中的化合物 1 之 PD 效應，和 2) 評估 IDH2-突變的腫瘤細胞連同非 IDH2-突變的腫瘤細胞的亞克隆群體中的基因突變狀態、全域性基因表現譜和其他潛在的預後標記物（細胞遺傳學），以探索抗腫瘤活性和/或抗性之預測物，以及 3) 在 IDH2-突變的腫瘤細胞中評估代謝譜之變化。

該研究包括一劑量增加期，以確定 MTD，隨後是擴大同類群（cohorts），以

進一步評估 MTD 的安全性和耐受性。劑量增加期利用標準的“3 + 3”設計。在劑量增加期過程中，將贊成的合格的受試者徵募進增加劑量的化合物 1 的順序同類群中。每個劑量同類群將徵募最少 3 位受試者。在該研究的劑量增加部分過程中徵募在每個劑量同類群中的前 3 位受試者將在第-3 天（即，開始每天兩次給藥之前的 3 天）接受單劑量的研究藥物並且經 72 小時，經歷安全性和 PK/PD 評價，以評估藥物濃度和 2-HG 水平。在週期 1 之第 1 天（C1D1）係研究藥物的下一個劑量，在此時開始每天兩次給藥。如果在一個同類群中的第三位受試者開始治療時在篩選過程中有多位受試者，那麼經過醫學監測者的批准可以徵募多達 2 位另外的受試者。對於該等另外的受試者，在與醫學監測者討論後，第-3 天至第 1 天的 PK/PD 評價係可隨意的。

在週期 1 之治療過程中評估劑量限制性毒性。根據國家癌症研究所對不良事件的常見術語標準（NCI CTCAE）版本 4.03，對毒性嚴重性進行分級。如下定義 DLT。非血液學包括 CTCAE \geq 等級 3 的所有臨床顯著的非血液學毒性。（例如，脫髮不被認為是臨床顯著的事件）。血液學包括在週期 1 療法起始後，延長的骨髓抑制，被定義為 \geq 3 級嗜中性白細胞減少症或血小板減少症（藉由 NCI CTCAE，版本 4.03，白血病專用標準，即從研究藥物開始後第 28 天或以後骨髓細胞結構（marrow cellularity） $<$ 5%沒有白血病的跡象）的持久性為至少 42 天。應該將白血病專用分級用於細胞減少（基於從基線的百分比下降：50%至 75% = 等級 3， $>$ 75% = 等級 4）。歸因於處於研究之下的群體中的頻繁共病和併發藥物治療，一具體藥物的不良事件（AE）之屬性係具挑戰性的。因此，所有不能清楚地被確定與化合物 1 無關的 AE 被認為與確定 DLT 有關。

如果第三位受試者完成 28 天 DLT 評估時期（即，週期 1）後，並且沒有觀察到 DLT，則在進行安全性評述之後該研究將以劑量增加在下一同類群中繼續。如果在第一週期過程中 3 分之 1 的受試者經歷一 DLT，則 3 位另外的受試者被徵募在該同類群中。如果這 3 位另外的受試者都沒有經歷一 DLT，則在進行安全性評述之後可以在下一同類群中繼續劑量增加。如果在第一週期過程中同類群中的 2 位或更多受試者經歷 DLT，則停止劑量增加並且聲明 MTD 係下一較低的劑量水平。如果 MTD 同類群僅包括 3 位受試者，則在該劑量水平處徵募另外的 3 位受

試者，以確認在該劑量處 6 位受試者中 < 2 位經歷一 DLT。

由加速滴定設計指導針對每一劑量同類群的化合物 1 的劑量的增加，其中從一同類群到下一同類群的劑量加倍（100%增加），直到在該同類群中的任何受試者中觀察到化合物 1-相關的 NCI CTCAE 等級 2 或更高的毒性。隨後的劑量增加係 50%或更少，直到確定 MTD。由臨床研究團隊依據在之前的劑量同類群中看到的任何毒性的類型和嚴重性確定劑量之絕對百分比增加。如果基於形成的數據被認可，則可以探索一替代性給藥方案（例，每天一次或每天三次）。MTD 係在 6 位受試者的 < 2 位中引起 DLT 的最高劑量。

如果在劑量增加期過程中未鑒別出 DLT，則劑量增加可以繼續以高於計畫的最大生物有效劑量之 2 個劑量水平，如藉由 PK/PD 的持續評價和任何觀察到的臨床活性所確定的，用於確定推薦的 2 期劑量。

為了最佳化在潛在地臨床相關劑量處治療之受試者數目，受試者內劑量增加係被允許的。在確定推薦的 2 期劑量之後，在該劑量處對 3 個擴大同類群（在特定惡性血液病適應症中）進行處理，每個群大約 12 位受試者。該等擴大同類群之目的係評估並確認推薦的 2 期劑量在特定疾病適應症中的安全性和耐受性。被徵募在該等同類群中的受試者將經歷與劑量增加同類群中的受試者相同的程式，除了他們將不需要經歷第-3 天至第 1 天之 PK/PD 評價之外。

化合物 1 之計畫研究劑量總結於表 2 中。這一研究的起始劑量係 30 mg（游離鹼當量強度），大約每 12 小時給予。基於對先前劑量水平的安全性、耐受性以及 PK/PD 數據的評估，還可以決定的是增加可以發生在未指明在表 2 中的中間劑量水平。

表 2： 劑量增加方案

同類群水平	化合物 1 劑量 ^{1*}	受試者數目
-1	15 mg ²	3 至 6
1	30 mg	3 至 6
2	60 mg	3 至 6
3	120 mg	3 至 6
4	240 mg	3 至 6
5 等等	480 mg ³	3 至 6
擴大同類群 ³	MTD ⁴	36 ⁵

*將化合物 1 提供為 15、30、60、120、240 或 480 mg 游離鹼當量強度劑量（例如，在同類群水平（Cohort Level）1 中，36 mg 的化合物 1 相當於 30 mg 的游離鹼化合物 3）

¹在 28 天週期的第 1 天至第 28 天，每天兩次（大約每 12 小時）口服給藥，作為一單一試劑給予。如果基於形成的數據被認可，則可以探索一替代性給藥方案（例如，每天一次或每天三次）。

²如果在劑量水平 1 (30 mg) 處觀察到 DLT，則將第二同類群的劑量降至 15 mg（劑量水平 1）。

³繼續將劑量加倍，直到觀察到化合物 1-相關的 NCI CTCAE \geq 等級 2 毒性。評估這個或該等事件後，隨後 \leq 50%地增加劑量，直到確定 MTD。依據在之前的劑量同類群中看到的任何毒性的類型和嚴重性預測劑量的絕對百分比增加。劑量增加永遠不會超過 100%。

⁴被定義為在 6 位受試者的 < 2 位中引起 DLT 的最高劑量。如果未鑒別出 DLT，則給藥將繼續以高於計畫的最大生物有效劑量的 2 個劑量水平，如藉由 PK/PD 的持續評價和任何觀察到的臨床活性所確定的，用於確定推薦的 2 期劑量。

⁵在特定惡性血液病適應症中包括 3 個同類群，每個群 12 位受試者。

如果基於形成的數據被認可，則可以探索一替代性給藥方案（例，每天一次或每天三次），如示於表 3 中。

表 3： 劑量增加方案

同類群水平	化合物 1 劑量*	受試者數目
1	30 mg ¹	3 至 6
2	50 mg ¹	3 至 6
3	75 mg ¹	3 至 6
4	100 mg ²	3 至 6
5	100 mg ¹	3 至 6
6	150 mg ²	3 至 6

¹在 28 天週期的第 1 天至第 28 天，每天兩次（大約每 12 小時）口服給藥，作為一單一試劑給予。

²在 28 天週期的第 1 天至第 28 天，每天一次口服給藥，作為一單一試劑給予。大於 40 小時的平均血漿半衰期，一有利的 PK 特徵曲線給出每天一次給藥的可能

性。

將化合物 1 提供為 30、50、75、100 或 150 mg 游離鹼當量強度劑量（例如，在同類群水平 1 中，36 mg 的化合物 1 相當於 30 mg 的游離鹼化合物 3）。

在開始研究藥物處理前的 28 天內，受試者將經歷篩選程式，用於確定合格性。篩選程式包括病史、手術史及藥物治療史，確認白血病母細胞中的 IDH2 突變（如果先前未記錄），體格檢查，生命特徵，東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG) 行為狀態 (PS)，12 導聯心電圖 (ECG)，評估左心室射血分數 (LVEF)，臨床實驗室評價（血液學、化學、凝血、尿分析以及血清妊娠測試），骨髓活檢和/或抽出物，以及測量血液和尿液樣品的 2-HG。

開始每天兩次給藥化合物 1 之前三天（第-3 天），在劑量增加期中的每個同類群中徵募的前 3 位受試者將在臨床上接受一單劑量的化合物 1 並且獲得連續的血液和尿液樣品用於確定化合物 1、其代謝物以及 2-HG 的血液和尿液濃度。獲得一完整的 72 小時 PK/PD 特徵曲線：在第-3 天要求受試者在研究地點停留 10 小時並且在第-2、-1 和 1 天分別送回第 24、48 和 72 小時樣品。在第-3 天的臨床週期過程中，進行臨床觀察和連續的 12 導聯 ECG 和生命特徵評價。

將在 C1D1 開始每天用化合物 1 處理兩次；對於未經歷第-3 天 PK/PD 評價的受試者而言，在 C1D1 其第一個劑量之化合物 1 後經 8 小時進行臨床觀察和連續的 12 導聯 ECG 和生命特徵評價。在處理週期過程中進行的安全性評價包括體格檢查，生命特徵，ECOG PS，12 導聯 ECG，評估 LVEF，以及臨床實驗室評價（血液學、化學、凝血以及尿分析）。

所有受試者將在 C1D15 和 C2D1 兩者經歷 10 小時週期的 PK/PD 評價。另外，受試者將在用於確定 2-HG 水平的黎明劑量之前，每隔一周（在 C1D8 開始）在家收集一次尿液樣品。

受試者在篩選時，在第 15 天、第 29 天及第 57 天，以及此後同時進行研究藥物處理的每 56 天（獨立於劑量延遲和/或劑量中斷），和/或當懷疑疾病的進展的任何時刻評價其疾病的程度（包括骨髓活檢和/或抽出物及外周血）。基於針對急性骨髓性白血病 (AML) 的修改的國際工作組 (IWG) 應答標準，由研究者確定對處理的應答。

受試者可以繼續用化合物 1 處理，直到疾病有進展、出現一 DLT 或其他不

可接受之毒性發展。所有受試者都將經歷處理評價的結束（在研究藥物的最後劑量的大約 5 天內）；另外，在最後劑量後 28 天安排了一隨訪評價。

估計大約 57 位受試者被徵募在該研究中。這假設 MTD 的鑒別需要評估 6 個劑量水平的化合物 1，每個劑量水平僅有 3 位受試者，除了在擴大期中需要 6 位受試者（ $n = 21$ ）的 MTD，每個同類群中有 12 位被徵募的受試者（ $n = 36$ ）。在劑量增加過程中可能需要另外的受試者用於同類群擴大，用於替換不可評估之受試者，或用於評估替代性給藥方案而非計畫的增加方案或 MTD，以最佳化推薦之 2 期劑量。

一患者必須滿足所有以下用於被徵募於該臨床研究中的人選標準。1) 受試者必須 ≥ 18 歲；2) 受試者必須罹患晚期惡性血液病，包括：a) 如藉由世界衛生組織(WHO)標準定義的復發性和/或原發性難治性 AML，b) 未經治療的 AML， ≥ 60 歲並且根據治療醫生並且經過醫學監測者的批准不是標準療法的候選者，這歸因於年齡、行為狀態和/或不良的風險因素，c) 伴有難治性貧血伴母細胞增多(亞型 RAEB-1 或 RAEB-2)，或被修訂版國際預後評分系統(IPSS-R)(Greenberg (Greenberg) 等 *Blood.* (血液) 2012;120(12):2454-65) 認為是復發性或難治性的高風險的骨髓增生異常綜合征，或根據治療醫生並且經過醫學監測者的批准，這位患者無法忍受已知為其病症提供臨床益處的已確立療法（即，患者必須不是已知用於提供臨床益處的方案的候選者），以及 d) 罹患其他復發性和/或原發性難治性血液學癌症（例如 CMML）、滿足入選/排除標準的受試者可以被認為是在具體問題具體分析（case-by case）基礎上；3) 受試者必須具有基於當地評估的記錄的 IDH2 基因突變的疾病。在由該地點的當地實驗室篩選時評估 IDH2 基因突變的白血病母細胞的分析（如果先前未評估），用於確定受試者對於該研究而言的合格性。如果該地點沒有用於 IDH2 基因突變分析的當地實驗室，那麼中心實驗室評估也是可接受的。需要所有被篩選受試者的預處理腫瘤樣品（來自血液和/或骨髓），用於中心實驗室生物標記物分析。在治療結束訪問時重複腫瘤樣品（來自血液或骨髓）的基因突變分析並且提交至中心實驗室，用於生物標記物分析；4) 在該研究過程中，受試者必須服從連續的骨髓活檢、外周血取樣以及尿液取樣（當芯狀活檢（corebiopsy）係無法獲得的和/或不是護理標準的一部分時，可以藉

由骨髓穿刺診斷並評估 AML 或 MDS。在抽吸術為乾抽或失敗（主要為稀釋物）的情形中，需要骨髓活檢）；5) 受試者或其法定代表人必須能夠理解並簽署一份知情同意；6) 受試者的 ECOG PS 必須為 0 至 2；7) 血小板計數 $\geq 20,000/\mu\text{L}$ （輸血以達到這一水平係允許的。）經過醫學監測者的批准，歸因於潛在的惡性疾病，基線血小板計數 $< 20,000/\mu\text{L}$ 的受試者係合格的；8) 受試者必須具有充足的肝功能，如藉由以下各項所證明：a) 血清總膽紅素 $\leq 1.5 \times$ 正常上限 (ULN)，除非被認為歸因於吉伯特氏病 (Gilbert's disease) 或白血病器官受累，並且 b) 天冬胺酸轉胺酶、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 及鹼性磷酸酯酶 (ALP) $\leq 3.0 \times$ ULN，除非被認為歸因於白血病器官受累；9) 受試者必須具有充足的腎功能，如藉由血清肌酸酐 $\leq 2.0 \times$ ULN 或肌酸酐清除率 $> 40 \text{ mL/min}$ 所證明，基於科克羅夫特-高爾特 (Cockcroft-Gault) 腎小球過濾 (GFR) 評估： $(140 - \text{年齡}) \times (\text{體重，以 kg 計}) \times (0.85, \text{如果是女性}) / 72 \times$ 血清肌酸酐；10) 受試者必須從任何先前用於癌症的治療的手術、放射療法或其他療法的任何臨床相關的毒性效應中康復。（經過醫學監測者的批准，具有殘餘的等級 1 毒性（例如等級 1 周圍神經病或殘餘的脫髮）的受試者也是允許的）；以及 11) 在開始治療的 7 天內，具有繁殖潛力的女性受試者的血清妊娠測試必須呈陰性。具有繁殖潛力的受試者被定義為生物學上能夠懷孕的人。在該研究過程中以及最後劑量的化合物 1 後持續 90 天（女性和男性），分娩潛力的女性以及能育男性及其伴侶必須同意自製放棄性交或同意使用有效的避孕形式。

將化合物 1 提供為待口服給予的 5、10、50 以及 200 mg 游離鹼當量強度片劑，每天兩次或每天一次。該等片劑分別包含 6、12、60 以及 240 mg 的化合物 1。

可替代地，可以將化合物 1 提供為 25、50、100 和/或 150 mg 游離鹼當量強度片劑。該等片劑分別包含 30、60、120 和/或 180 mg 的化合物 1。

在該研究的劑量增加部分的每個同類群中的前 3 位受試者將在第-3 天接受一單劑量的研究藥物；在 C1D1 給予其接下來的研究藥物劑量，在此時在 28 天週期的第 1 天至第 28 天，受試者將開始每天兩次給藥（大約每 12 小時）。以 C1D1 開始，給藥係連續的；沒有週期內休息期。不需要經歷第-3 天 PK/PD 評價的受試者將在 C1D1 開始用化合物 1 每天兩次給藥（大約每 12 小時）。

要求受試者在研究藥物給予之前 2 小時以及在研究給予後 1 小時係空腹的（水係被允許的）。

向一位受試者給予的化合物 1 的劑量取決於當這位受試者具備該研究的合格資格時哪個劑量同類群開放徵募。有待向第一個同類群的受試者給予的化合物 1 的起始劑量為 30 mg（游離鹼當量強度），一天口服給予兩次。

受試者可以繼續用化合物 1 處理，直到疾病有進展、出現一種 DLT 或其他不可接受的毒性發展。

評估標準

安全性

在篩選時，週期 1 的第 8、15 及 22 天，在週期 2 的第 1 和 15 天，在此後的每個治療週期的第 1 天，在治療結束拜訪時，以及在隨訪拜訪時，獲得 12 導聯心電圖（ECG）。另外，在研究處理的第一劑量後（即，對於經歷 72-小時 PK/PD 特徵曲線的受試者而言，在第-3 天；或對於未參加第-3 天評價的受試者而言，在 C1D1）在以下時刻獲得連續的 12 導聯 ECG：預劑量，以及早晨給予研究藥物後 30 ± 10 分鐘和 2、4、6 及 8 小時（ ± 15 分鐘）後劑量。應該在生命特徵評價後獲得連續的 ECG。應該在該等天在臨床上指導受試者攝取其劑量的化合物 1。應該在斜靠 3 分鐘後獲得 12 導聯 ECG。

受試者在 C1D1 的 28 天內進行超聲心動圖（ECHO）或多門採集掃描（MUGA）確定左心室射血分數（LVEF）；在 C3D1，此後的每隔一個處理週期的第 1 天（例如，C5D1、D7D1 等），在治療結束拜訪時，以及在隨訪拜訪時進行重複評價。應該貫穿該研究進行相同程式，用於評估 LVEF。

在該研究過程中，以下療法係不允許的：(1) 其他抗腫瘤療法（在徵募之前並且在給藥化合物 1 開始後長達 28 天，羥基脲係被允許的，該給藥係用於 $WBC > 30,000/\mu L$ 的受試者中的外周白血病母細胞的初始控制）。如果需要替代療法治療這位受試者的疾病，則這位受試者應該中斷化合物 1 處理；(2) 皮質類固醇，除了局部皮膚、眼、鼻以及吸入的類固醇以外。（短期類固醇療法被允許治療共病，例如像分化綜合征。）；(3) 已知延長 QT 間隔的藥劑：胺碘酮、三氧化二砷、阿司咪唑、阿奇霉素、苜普地爾、氯喹、氯丙吡、西沙必利、西酞普蘭、克拉黴素、雙異丙吡胺、多非利特、多潘立酮、氟哌利多、紅黴素、依他普侖、氟卡尼、

鹵泛群、氟哌啶醇、伊布利特、左醋美沙朵 (levomethadyl)、美索達吡、美沙酮、莫西沙星、噴他脒、哌咪清、普羅布考、普魯卡因胺、奎尼丁、七氟烷、索他洛爾、司帕沙星、特非那定、甲硫噻吡或凡德他尼；(4) 具有窄治療範圍之敏感性 CYP 底物藥劑：紫杉醇 (CYP2C8) 華法林，苯妥英 (CYP2C9)，美芬妥英 (CYP2C19)，甲硫噻吡 (CYP2D6)，茶鹼以及替紮尼定 (CYP1A2)。僅僅如果醫學上需要，才應該使用其他 CYP2C8、2C9、2C19、2D6 以及 1A2 底物的共給予；以及 (5) P-gp 和 BCRP 運載蛋白-敏感性底物地高辛和羅蘇伐他汀。僅僅如果醫學上需要，才應該使用其他 P-gp 或 BCRP 底物的共給予。

在第 1 天給藥之前 7 天內或在該研究過程中，以下消耗品係不允許的：(1) 非處方 (OTC) 藥劑 (排除常規的維生素)，(2) 果汁，(3) 炭烤肉，以及(4) 來自芥菜科的蔬菜 (例如，羽衣甘藍 (kale)、西蘭花、西洋菜、羽衣甘藍 (collard green)、球莖甘藍、抱子甘藍、薺菜)。

在第 1 天給藥之前 14 天內或在該研究過程中，以下消耗品係不允許的：(1) 柑橘屬水果，例如酸橙、葡萄柚或葡萄柚汁和/或柚，異國柑橘屬水果，或葡萄柚雜交體，以及(2) 紅酒。

在第 1 天給藥之前 28 天內或在該研究過程中，聖約翰草 (St. John's Wort) 的消費係不允許的。給藥之前 48 小時直到給藥後 6 天，包含咖啡因或咕噸的食物或飲料的消費係不允許的。

在該研究過程中，除了以上指明的那些的藥劑和治療係允許的。根據醫療處理標準，治療潛在的惡性疾病的所有間發醫學病症和併發症。必要時，受試者應該接受鎮痛藥、鎮吐藥、抗感染藥、退熱藥以及血液製品。另外的被允許的藥劑包括 (1) 生長因數 (粒細胞集落刺激因數[G-CSF]，粒細胞巨噬細胞集落刺激因數[GM-CSF]) 可以用於支持具有發展的劑量限制等級 4 嗜中性白細胞減少症或伴隨發燒和/或感染的等級 3 嗜中性白細胞減少症的受試者。根據美國臨床腫瘤學會指南 (American Society of Clinical Oncology Guidelines) (Rizzo (裡索) 等人 Blood. (血液) 2010;116(20):4045-59)，使用促紅細胞生成素係允許的；(2) 在徵募之前並且在給藥化合物 1 開始後長達 28 天，經基脈係被允許的，該給藥係用於 WBC > 30,000/ μ L 的受試者中的外周白血病母細胞的初始控制；以及 (3) 如果被認可的話，作為護理保准，類固醇用於治療分化綜合征。

化合物 1 可能導致針對直接和間接的陽光的敏感性。應該提醒患者避免直接日照。當預期暴露于陽光之下長於 15 分鐘時，應該指導這位患者向暴露部位施用因數 30 或更高的防曬霜並且穿戴防護衣和太陽鏡。

在臨床研究過程中監測 AEs，包括 DLT 的測定、嚴重不良事件（SAE）、以及導致中止的 AE；安全性實驗室參數；體格檢查發現；生命特徵；12 導聯 ECG；LVEF；以及 ECOG PS。在第-3 天（對於經歷 72 小時 PK/PD 特徵曲線的受試者而言），在篩選時，週期 1 的第 1 和 15 天，在此後的每個治療週期的第 1 天，在治療結束拜訪時，以及在隨訪拜訪時，確定 ECOG PS。藉由 NCI CTCAE，版本 4.03 評價 AE 的嚴重性。

貫穿該研究監測不良事件（AE）。從簽署知情同意到最後研究藥物劑量後 28 天，以電子病例報告形式（eCRF）記錄不良事件和嚴重不良事件（SAE）。另外，還報告被評價為可能或很可能與研究治療有關的處理後 > 28 天出現的 SAE。應該監測所有 AE，直到它們被化解或清楚地確定歸因於受試者的穩定的或慢性的病症或一種或多種間發性病疾。

不良事件（AE）係與在人類中使用一藥物相關的任何不幸醫學事故，無論認為是否藥物相關。AE（也稱作不良經歷）可以是暫時與一藥物的使用相關的任何不利的且非預期的跡象（例如，不正常的實驗室發現）、症狀、或疾病，而未對因果關係進行任何判斷。AE 可以由任何藥物的使用（例如，標示外使用，與另一種藥物組合使用）並且可以由任何給予途徑、配製物或劑量（包括超劑量）引起。

可疑不良反應係存在該藥物導致 AE 的合理的可能性的任何 AE。出於安全性速報制度的目的，‘合理的可能性’意指有證據表明該藥物與該 AE 之間的因果關係。出人意料的 AE 係該事件的性質或嚴重性與可適用的產品資訊（例如研究者手冊（Investigator’s Brochure））不一致的 AE。如果一 AE 或可疑不良反應按照研究者或贊助者的觀點被認為是嚴重的（SAE），則它導致以下後果中的任一者：(a) 死亡；(b) 威脅生命的（當一個反應發生時，這位受試者處於死於該反應的即時風險，即，它不包括以下反應，假想該反應當它以一種更嚴重的形式發生時，該反應可能引起死亡）；(c) 住院患者；住院治療或目前住院治療的延長（在該研究期間過程中計畫入院（hospitalization admission）和/或進行外科手術，但是

如果這位受試者被徵募進該研究之前該病疾或疾病已存在，則研究開始（study entry）之前計畫的入院和/或進行外科手術並不被認為是 AE，其條件係在該研究過程中它不以出人意料的方式惡化（例如，比計畫地較早地進行手術）；(d) 持久的或顯著的無能力行使正常的生活功能或行使正常的生活功能的能力的本質破壞；(e) 先天性異常/出生缺陷；或 (f) 重要的醫療事件（當基於適當的醫學判斷，一事件可能危害患者或受試者並且可能需要醫學或手術介入以預防針對 SAE 的定義列出的後果之一時，該事件可以不引起死亡、不是威脅生命的或無需住院治療，但仍可以被認為是一 SAE。這樣的醫療事件的實例包括需要在急診室或家中進行密集治療的過敏性支氣管痙攣，不造成住院患者住院治療的血質不調或驚厥，或賴藥性或藥物濫用的發展）。

根據 NCI CTCAE 版本 4.03，對所有 AE（包括臨床顯著的治療時出現的實驗室不正常）分級。未被 CTCAE 列出的不良事件如下分級：(a) 溫和的：該事件對於這位受試者而言是值得注意的，但是不干擾常規活動；(b) 中度的：該事件干擾常規活動，但是響應對症治療或休息；(c) 嚴重的：儘管進行對症治療，但該事件顯著地限制這位受試者進行常規活動的能力；(d) 威脅生命的：在發生時這位受試者處於死亡風險的事件；或 (e) 致命的：導致這位受試者死亡的事件。

根據以下標準，由研究者確定研究藥物給予的關係：(a) 不相關：暴露至該研究治療未發生，或該 AE 的發生在時間上不是合理地相關，或該 AE 被認為不可能與該研究治療相關；(b) 可能相關：該研究治療與該 AE 在時間上合理地相關，並且該 AE 也可以被同樣地由除暴露至該研究治療以外的原因解釋；或 (c) 很可能相關：該研究治療與該 AE 在時間上合理地相關，並且該 AE 更可能由暴露至該研究治療而非其他原因解釋，或該研究治療最可能是該 AE 的原因。出於安全性分析的目的，將所有分類為可能或很可能的 AE 認為是治療相關的 AE。

可能發生的不良事件的實例係白細胞增多（例如，等級 2 高白細胞增多，等級 3 白細胞增多），疾病相關的分化綜合征，混亂（例如，等級 3 混亂），以及呼吸衰竭（膿毒症）（例如，等級 5 呼吸衰竭），厭食（例如，等級 3 厭食），噁心（例如，等級 1 噁心），發熱，腹瀉（例如，等級 3 腹瀉），血小板減少，貧血，眩暈，嗜中性白細胞減少症（例如，發熱性嗜中性白細胞減少症），外周性水腫，膿毒症，咳嗽，疲勞，瘀斑和皮疹。

藥代動力學和藥效動力學

對連續的血液樣品進行評估，用於確定化合物 1 及其代謝物化合物 2 的濃度-時間特徵曲線。對尿液樣品進行評估，用於確定化合物 1 及其代謝物化合物 2 的尿排泄。對血液、骨髓及尿液樣品進行評估，用於確定 2-HG 水平。

藥代動力學評價：

在用化合物 1 給藥之前和之後抽取連續的血液樣品，以便確定化合物 1（以及，如果技術可行的話，代謝物化合物 2）的循環血漿濃度。還使用該等血液樣品用於確定 2-HG 濃度。

對於在劑量增加期過程中徵募於一同類群中的前 3 位受試者而言，在第-3 天（即，其計畫的 C1D1 劑量開始前 3 天）給予一單劑量的化合物 1。在單劑量給予化合物 1 之前並且在給予後的以下時間點抽取血液樣品：30 分鐘以及 1、2、3、4、6、8、10、24、48 及 72 小時。在血液樣品收集的 72 小時後，受試者開始每天兩次口服給藥化合物 1（即，C1D1）。從第-3 天至第 1 天的 PK/PD 特徵曲線對於徵募於劑量增加期中的另外的受試者而言是可隨意的（即，對於在徵募於一同類群中的 3 位初始受試者以外的任何受試者而言）並且對於徵募於擴大同類群中的受試者而言是不需要的。

在 C1D15 和 C2D1（即，在每天兩次給藥的第 15 和 29 天），所有受試者經歷 10 小時 PK/PD 取樣。用於這一特徵曲線，在當天第一個劑量的化合物 1 之前立即抽取一血液樣品（即，用化合物 1 給藥發生在臨床地點）；在給藥後的以下時間點抽取隨後的血液樣品：30 分鐘，以及 1、2、3、4、6、8 及 10 小時。另外地，在治療結束拜訪時抽取一血液樣品。

如果形成的數據指示需要改變取樣方案以更好地表徵化合物 1 的 PK 特徵曲線，則可以改變用於化合物 1 濃度測定的抽取血液樣品的時機。

如在此所描述的測量表 4 的同類群 1 和 2 以及表 7 的同類群 1 至 6 的 2-HG 的循環血漿濃度。

例如可以藉由確定 (a) 在 C1D15 和 C2D1，在 10 小時取樣過程中的 2-HG 的平均水平與 (b) 基線（第-3 天預處理）處的 2-HG 的水平之間的差異，並且然後將所得 2-HG 的水平除以 (a) 基線（第-3 天預處理）處的 2-HG 的水平與 (c) 未罹患 IDH-2 基因突變的疾病的受試者體內的 2-HG 水平之間的差異，從而調節未

罹患 IDH-2 基因突變的疾病的受試者體內的 2-HG 的基線水平，來計算平均抑制。

當調節未罹患 IDH-2 基因突變的疾病的受試者體內的 2-HG 的基線水平時，C1D15 和 C2D1 的 10 小時取樣在具有 IDH2 R140Q 突變的患者中顯示出在大於基線（第-3 天預處理）的約 90% 至高達 100% 處的 2-HG 的平均抑制。例如，在表 4 的同類群 1 中，在 C1D15 的 2-HG 的平均抑制係 86%（3 位患者）並且在 C2D1 的平均抑制係 95%（1 位患者）。在表 7 的同類群 1 中，在 C1D15 的 2-HG 的平均抑制係 88%（4 位患者）並且在 C2D1 的平均抑制係 97%（2 位患者）。在表 4 的同類群 2 中，在 C1D15 的 2-HG 的平均抑制係 98%（2 位患者）並且在 C2D1 的平均抑制係 100%（4 位患者）。在表 7 的同類群 2 中，在 C1D15 的 2-HG 的平均抑制係 99%（3 位患者）並且在 C2D1 的平均抑制係 100%（4 位患者）。在表 7 的同類群 3 中，在 C1D15 的 2-HG 的平均抑制係 103%（3 位患者）並且在 C2D1 的平均抑制係 81%（3 位患者）。在表 7 的同類群 4 中，在 C1D15 的 2-HG 的平均抑制係 102%（3 位患者）並且在 C2D1 的平均抑制係 101%（2 位患者）。當調節未罹患 IDH-2 基因突變的疾病的受試者體內的 2-HG 的基線水平時，C1D15 和 C2D1 的 10 小時取樣在具有 IDH2 R172K 突變的兩位患者（表 7）中顯示出在高達基線（第-3 天預處理）的 60% 處的 2-HG 的平均抑制。例如，在表 4 的患者編號 5 中示出約 50% 的 2-HG 抑制。

可替代地，可以無需調節未罹患 IDH-2 基因突變的疾病的受試者體內的 2-HG 的基線水平，藉由確定 (a) 在 C1D15 和 C2D1，在 10 小時取樣過程中的 2-HG 的平均水平與 (b) 基線（第-3 天預處理）處的 2-HG 的水平之間的差異，並且然後將所得 2-HG 的水平除以基線（第-3 天預處理）處的 2-HG 的水平來計算平均抑制。當無需針對未罹患 IDH-2 基因突變的疾病的受試者進行調節而計算平均抑制時，C1D15 和 C2D1 的 10 小時取樣在具有 IDH2 R140Q 突變的 18 位患者中顯示出在高達基線（第-3 天預處理）的 97% 處的 2HG 的平均抑制。在 C1D15 和 C2D1，10 小時取樣在具有 IDH2 R172K 突變的 2 位患者中顯示出在高達基線（第-3 天預處理）的 50% 處的 2HG 的平均抑制。

如在此所描述的測量表 4 的同類群 1 和 2 以及表 7 的同類群 1 至 6 的化合物 1 的循環血漿濃度。對於表 4 的同類群 1 而言，在第-3 天（一個單劑量的化合物 1 後）、C1D15 和 C2D1 的 10 小時取樣顯示化合物 1 的平均血漿暴露由第-3 天的

4.7 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (4 位患者) 增加至 C1D15 的 37.7 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (3 位患者) 以及 C2D1 的 22.6 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (1 位患者)。對於表 7 的同類群 1 而言, 在第-3 天(一單劑量的化合物 1 後)、C1D15 和 C2D1 的 10 小時取樣顯示化合物 1 的平均血漿暴露由第-3 天的 4.5 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (5 位患者) 增加至 C1D15 的 41.0 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (4 位患者) 以及 C2D1 的 47.2 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (2 位患者)。對於表 4 的同類群 2 而言, 在第-3 天(一單劑量的化合物 1 後)、C1D15 和 C2D1 的 10 小時取樣顯示化合物 1 的平均血漿暴露由第-3 天的 5.4 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (4 位患者) 增加至 C1D15 的 58.1 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (3 位患者) 以及 C2D1 的 93.8 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (4 位患者)。對於表 7 的同類群 2 而言, 在第-3 天(一單劑量的化合物 1 後)、C1D15 和 C2D1 的 10 小時取樣顯示化合物 1 的平均血漿暴露由第-3 天的 5.4 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (4 位患者) 增加至 C1D15 的 64.1 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (3 位患者) 以及 C2D1 的 97.0 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (4 位患者)。對於表 7 的同類群 3 而言, 在第-3 天(一單劑量的化合物 1 後)、C1D15 和 C2D1 的 10 小時取樣顯示化合物 1 的平均血漿暴露由第-3 天的 9.0 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (4 位患者) 增加至 C1D15 的 120 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (3 位患者) 以及 C2D1 的 146 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (3 位患者)。對於表 7 的同類群 4 而言, 在第-3 天(一單劑量的化合物 1 後)、C1D15 和 C2D1 的 10 小時取樣顯示化合物 1 的平均血漿暴露由第-3 天的 8.2 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (4 位患者) 增加至 C1D15 的 72.6 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (3 位患者) 以及 C2D1 的 87.1 AUC_{0-10hr} (h*µg/mL) (2 位患者)。

對於在劑量增加期過程中徵募於一個同類群中的前 3 位受試者而言, 在一單劑量的化合物 1 之前第-3 天和之後的前 72 小時收集尿液, 以提供達到其中排除化合物 1 (以及, 如果技術可行的話, 代謝物化合物 2) 在尿液中未變化的程度的初步估計。還分析樣品的 2-HG 濃度和尿肌酸酐濃度。

在這一 72 小時期間過程中獲得五個尿液收集。在給藥化合物 1 之前收集初始尿液 (至少 20 mL)。在給予化合物 1 後經大約 10 小時獲得第 2 個尿液收集, 並且在出診所與第二天的回訪 (用於 24 小時抽血) 之間獲得隨後的 8 小時尿液收集。在大約 48 小時和 72 小時抽血時獲得第 4 個和第 5 個尿液收集。另外地, 在治療結束拜訪時進行尿液收集 (至少 20 mL)。

從第-3 天至第 1 天的尿液取樣對於徵募于劑量增加期中的另外的受試者而言是可隨意的（即，對於在徵募於一同類群中之 3 位初始受試者以外的任何受試者而言）並且對於徵募於擴大同類群中的受試者而言是不需要的。

測量並記錄每個收集的體積並且送至中心實驗室，用於確定尿化合物 1 濃度。藥代動力學之藥物相互作用：

人類酶表型分析指示化合物 1 之代謝途徑係經由多種細胞色素 P450 和尿苷二磷酸（UDP）-葡萄糖醛酸轉移酶（UGT）。細胞色素 P450（CYP）1A2、2C8、2C9 和 3A4 以及 UGT 1A1、1A3、2B7、2B15 似乎都有助於化合物 1 的代謝，儘管在低水平處，因為所有代謝峰都處於定量限處或以下。

化合物 1 和化合物 2 係人類 CYP3A4 的弱誘導物。針對任一化合物都未觀察到 CYP1A2 或 CYP2B6 的誘導。當被用作標記物底物時，任一化合物似乎都不是強 CYP3A4 誘導物（如利福平）的犧牲品（victim）。這與在酶表型分析實驗中看到的較低周轉（turnover）係一致的。

化合物 1 係以下各項的中等直接抑制劑：CYP2C8（ $IC_{50} = 3.9$ 至 $4.4 \mu M$ ），CYP2C9（ $IC_{50} = 3.7 \mu M$ ），CYP2C19（ $IC_{50} = 6.3 \mu M$ ）以及 CYP 2D6（ $IC_{50} = 21 \mu M$ ），而化合物 2 係以下各項的中等直接抑制劑：CYP1A2（ $IC_{50} = 0.43 \mu M$ ），2C8（ $IC_{50} = 5.3 \mu M$ ）以及 CYP 2C9（ $IC_{50} = 30 \mu M$ ）。任一化合物都未顯示出 CYP 酶的時間依賴性或代謝依賴性抑制。

化合物 1 被表徵為 UGT1A1 的抑制劑。評估其 UGT1A1 *1/*28 和 *28/*28 吉伯特氏綜合征基因型的抑制。針對 *1/*1、*1/*28 以及 *28/*28 基因型，藉由基因型的 UGT1A1 的 IC_{50} 分別係 1.9、3.5 以及 $10 \mu M$ 。在 Caco-2 細胞測定中，化合物 1 顯示出卓越的滲透性（ $P_{app} > 17.9 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ ）。 $B \rightarrow A/A \rightarrow B$ 的外排比率 < 3 ，說明化合物 1 主動轉運過 Caco-2 細胞係不太可能的並且因此似乎不是人類 P-糖蛋白（P-gp）或乳腺癌耐藥蛋白（BCRP）的體外底物。然而，化合物 1 係 P-gp（在 $5 \mu M$ 和 $100 \mu M$ 處分別為 87% 和 99%）和 BCRP（在 $5 \mu M$ 和 $100 \mu M$ 處為 100%）兩者的強抑制劑。

藥效動力學評價：

在用化合物 1 給藥之前和之後抽取連續的血液樣品，以便確定 2-HG 的循環濃度。用於 PK 評價收集的樣品還用於評價 2-HG 水平。另外，對受試者進行抽血，

用於在篩選評價時確定 2-HG 水平。

如果形成的數據指示需要改變取樣方案以更好地表徵 2-HG 對化合物 1 治療的應答，則可以改變用於 2-HG 濃度測定的抽取血液樣品的時機。

還對骨髓的 2-HG 水平進行評價。

用化合物 1 給藥之前和之後收集尿液，用於確定 2-HG 的濃度。在第-3 天收集的用於 PK 評價的樣品還用於評價 2-HG 水平。另外，受試者收集尿液樣品，用於確定在篩選評價時和在治療結束拜訪時的 2-HG 水平。

另外，在每天兩次化合物 1 處理開始後，在黎明劑量之前，所有受試者在家每兩周收集一次尿液樣品（在 C1D8 開始）。為每個樣品收集至少 20 mL 的尿液。指導受試者如何存儲尿液以及如何在下一次拜訪時將所有收集的樣品帶至診所。

測量並記錄每個收集的體積並且送至中心實驗室，用於確定尿 2-HG 濃度。分析來自每個收集的一等分部分之尿肌酸酐濃度。

臨床活性

在臨床研究過程中，對連續的血液和骨髓取樣進行評價，以基於 AML 的修改的 IWG 應答標準確定對治療的應答。藉由根據針對 MDS、MDS/骨髓增殖性贅生物 (MPN) 或 AML 的 2006 年修改的 IWG 標準評價對治療的應答來評估化合物 1 的臨床活性 (Cheson (凱森) BD, 等人 *J Clin Oncol.* (臨床腫瘤學雜誌) 2003;21(24):4642-9, Cheson (凱森) BD, 等人 *Blood.* (血液) 2006;108(2):419-25)。

藉由評估骨髓抽出物和活檢、連同全血細胞計數以及外周血膜的檢查來評價疾病對治療的應答。受試者在篩選時，第 15、29 及 57 天、此後同時進行研究藥物處理的每 56 天（獨立於劑量延遲和/或劑量中斷），和/或當懷疑疾病的進展的任何時刻評價並記錄其疾病程度。對於歸因於除疾病進展以外的原因中斷該研究的受試者而言，在治療結束拜訪時還進行一次評價。

在篩選時，第 15 天、第 29 天、第 57 天，此後每 56 天（獨立於劑量延遲和/或中斷），當懷疑疾病的進展的任何時刻，以及在治療結束訪問時，獲得骨髓抽出物和活檢。應該根據護理標準進行骨髓活檢和芯管取樣，並且根據國際血液學標準化委員會 (ICSH) 指南在當地地點的實驗室進行分析 (Lee (李) SH, 等人 *Int J Lab Hematol.* (實驗室血液學雜誌) 2008;30(5):349-64)。對骨髓核心活檢和抽出物的形態學、流式細胞術並且對核型進行評估，以評價潛在的臨床活性。還在

中心實驗室對骨髓和/或外周血母細胞的等分部分的 2-HG 水平、基因表現譜、組蛋白和 DNA 甲基化模式、以及代謝組學輪廓分析 (metabolomic profiling) 進行評估。在篩選時，第 15 天、第 29 天、第 57 天，此後每 56 天 (獨立於劑量延遲和/或中斷)，當懷疑疾病的進展的任何時刻，以及在治療結束訪問時，獲得用於評估白血病母細胞惡外周血。使用細胞計數和流式細胞術來對收集自骨髓和外周血的母細胞之分化狀態進行評價。還對側向散射進行分析，以確定對化合物 1 應答的母細胞之複雜度。

在篩選過程中獲得受試者之人口統計學數據，包括性別、出生日期、年齡、人種以及種族劃分。表 4 示意了針對十位 53 與 74 歲之間 (中值年齡 62.5) 的、具有等級 0 或等級 1 的 ECOG 行為狀態的 AML 患者的臨床活性。

表 4：臨床活性

同類群 ¹ (劑量*)	患者數目	腫瘤遺傳學 ²	先前療法的特徵	應答 ³ (週期)
1 (30 mg)	1	R140Q、 FLT3-ITD、 CEPBA	誘導 → CR → 鞏固 → 復發 → 再誘導 → FLT-3 抑制劑 → 持久疾 病	NE
	2	R140Q	初級誘導失敗	NE
	3	R140Q	誘導 → CR → 鞏固 → 復發 → 再誘導 → 持久 疾病	NE
	4	R140Q、 NPM1	初級誘導失敗	CR (4)
	5	R172K、 DNMT3A、 CEBPA、 ASXL1	誘導 → CR → 鞏固 → 移植 → 復發 → 地西他 濱 → 持久疾病 → MEC → 持久疾病	CRp (5)
2 (50 mg)	6	R140Q	誘導 → CR → 鞏固 → 復發 → 5-aza → 氟法拉 濱	PD
	7	R140Q、 NPM1	誘導 → CR → 鞏固 → 復發 → 5-aza	CR (3)

	8	R140Q、 NPM1	誘導 → CR → 鞏固 → 復發	CR (2)
	9	R172K	初級誘導失敗	PR (2)
	10	R140Q、 NPM1	誘導 → CR → 鞏固 → 復發	CRp (2)

⁸將化合物 1 提供為 30 mg 或 50 mg 游離鹼當量強度劑量（例如，在同類群水平 1 中，36 mg 的化合物 1 相當於 30 mg 的游離鹼化合物 3）

¹在 28 天週期的第 1 天至第 28 天，每天兩次（大約每 12 小時）口服給藥，作為一單一試劑給予化合物 1。

²IDH2 中的 R140Q 突變，IDH2 中的 R172K 突變，FLT3-ITD：Fms-相關的酪胺酸激酶 3（Fms-related tyrosine kinase 3 (FLT3) Fms-related tyrosine kinase 3 (FLT3) FLT3）內部串聯重複（ITD），CEPBA：CCAAT/增強子結合蛋白 α ，NPM1：核仁磷酸蛋白（核仁磷酸蛋白 B23），DNMT3A：DNA (胞嘧啶-5-)甲基轉移酶 3 α ，ASXL1：另外的性梳樣 1（sex combs like 1）

³如定義於表 5 中的所評估之應答標準。CR：完全緩解，CRp：完全緩解、不完全血小板恢復，PR：部分緩解，PD：疾病進展，NE：不可評估的。

典型地將 AML 治療分為兩個化療期 (1) 緩解誘導，旨在消除所有可見的白血病，和 (2) 鞏固（緩解後療法），旨在治病任何剩餘的白血病細胞並預防復發。可以在患者復發後進行再誘導。

誘導治療的強度取決於這位患者之年齡和健康狀況。在較年輕患者中，例如 60 歲以下的那些，誘導通常涉及用 2 種化療藥物，阿糖胞苷（ara-C）和蔥環藥物（如道諾黴素（daunorubicin, daunomycin）或伊達比星進行治療。有時同樣給出第三種藥物克拉屈濱（cladribine, Leustatin, 2-CdA）。心臟功能較差的患者不能用蔥環進行治療，並且所以可以用另一種化療藥物進行治療，如氟達拉濱（fludarabine, Fludara）或拓撲替康。在其中白血病已經擴散至腦或脊髓的稀有情形中，同樣可以向腦脊液（CSF）給予化療。

誘導損害大部分正常的骨髓細胞以及白血病細胞。大部分患者危險地發展為較低的血球計數，並且該患者可能病得很重。大部分患者需要抗生素和血液製品

輸血。還可以使用升高白細胞計數的藥物。血球計數趨於保持較低的水平數周。通常，在此期間，這位患者住在醫院。

在化療治療後一至兩周，進行骨髓活檢，並且應該顯示出減少數目的骨髓細胞以及少於 10% 的母細胞，否則的話可以給與更多的化療。有時，此時推薦幹細胞移植。

如果骨髓活檢顯示出減少數目的骨髓細胞以及少於 10% 的母細胞，幾周內正常的骨髓細胞返回並開始製造新血細胞。當血細胞計數恢復後，取一骨髓樣品，以瞭解白血病是否處於緩解期。緩解誘導通常不破壞所有白血病細胞，並且經常存留少數細胞。不進行鞏固治療，白血病可能數月內即回復。

如果實現緩解，便認為誘導係成功的。然後進行進一步的治療、鞏固，以嘗試破壞任何剩餘的白血病細胞並且幫助預防復發。對於較年輕的患者而言，用於 AML 鞏固療法的主要選擇係數個週期的高劑量阿糖胞苷 (ara-C) (有時被稱為 HiDAC)、異體 (供體) 幹細胞移植、或自體 (患者自己) 幹細胞移植。幹細胞移植之前，患者接受非常高劑量的化療，以破壞所有的骨髓細胞，隨後進行幹細胞移植，以恢復血細胞產生。已經發現幹細胞移植相比於標準化療減少白血病捲土重來的風險，但是它們也更可能具有嚴重的併發症，包括增加的死於治療的風險。

較年長的患者或處於較差健康狀況的那些可能不能夠忍受這樣集中的鞏固治療。經常，給予他們更集中的治療升高嚴重副作用 (包括治療相關的死亡) 的風險，而未提供更多的益處。該等患者可以藉由 1 或 2 個週期的更高劑量的阿糖胞苷 (通常不完全與較年輕的患者一樣高)，或中間劑量之 Ara-C (MEC)、地西他濱、5-氮雜胞苷、氟法拉濱，1 或 2 個週期的標準劑量的阿糖胞苷，很可能連同伊達比星或道諾黴素，或非清髓性幹細胞移植 (微移植) 進行治療。

使用概述於表 5 和表 6 中的以下標準來評價對治療之應答。

表 5：用於改變 MDS 的自然史的提議的修改之國際工作組應答標準

分類	應答標準 (應答必須持續至少 4 周)
完全緩解	骨髓：在所有細胞系中 $\leq 5\%$ 正常成熟骨髓細胞* 注意到持久的發育不良*† 外周血‡ Hgb ≥ 11 g/dL

	血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 嗜中性粒細胞 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 母細胞 = 0%
部分緩解	所有 CR 標準，如果在治療前不正常，除了： 經過預處理骨髓母細胞降低 $\geq 50\%$ ，但仍 $> 5\%$ 細胞結構和形態學係不相關的
髓 CR†	骨髓： $\leq 5\%$ 成髓細胞並且經過預處理降低 $\geq 50\%†$ 外周血：除髓 CR†另外，如果 HI 應答，記錄它們
穩定的疾病	實現至少 PR 失敗，但是 > 8 周沒有進展跡象
失敗	治療過程中死亡，或由細胞減少的惡化、骨髓母細胞百分比的增加、或進展為比預處理更晚期的 MDS FAB 亞型表徵的疾病進展
CR 或 PR 後復發	以下各項中的至少 1 項： 回復到預處理骨髓母細胞百分比 在粒細胞或血小板方面從最大緩解/應答水平衰減 $\geq 50\%$ Hgb 濃度減少 ≥ 1.5 g/dL 或依賴輸血
細胞遺傳學應答	完全：染色體異常消失，未出現新染色體異常 部分：染色體異常減少至少 50%
疾病進展	對於滿足以下的患者： 少於 5%母細胞：母細胞增加 $\geq 50\%$ ，至 $> 5\%$ 母細胞 5%-10%母細胞：增加 $\geq 50\%$ ，至 $> 10\%$ 母細胞 10%-20%母細胞：增加 $\geq 50\%$ ，至 $> 20\%$ 母細胞 20%-30%母細胞：增加 $\geq 50\%$ ，至 $> 30\%$ 母細胞 以下各項中的任一者： 在粒細胞或血小板方面從最大緩解/應答衰減至少 50% Hgb 減少 ≥ 2 g/dL 依賴輸血
存活	終點： 總體：死於任何原因 無事件（Event free）：失敗或死於任何原因 PFS：疾病進展或死於 MDS DFS：復發時間 原因確切的死亡：與 MDS 相關的死亡

來源：Cheson（凱森），等人 Blood.（血液）2006;108(2):419-25

縮寫：MDS = 骨髓增生異常綜合征；CR = 完全緩解；Hgb = 血紅蛋白；HI = 血液學改善；PR = 部分緩解；FAB = 法國-美國-英國；AML = 急性骨髓性白血病；PFS = 無進展存活；DFS = 無病存活。

注釋：IWG 應答標準的刪除未示出。

注釋：將血紅蛋白由 g/L 轉化為 g/dL，將 g/L 除以 10。

*發育不良變化應該考慮發育不良變化之正常範圍（修改）。

†對 IWG 應答標準的修改（Cheson（凱森），等人 J Clin Oncol.（臨床腫瘤學雜誌）2003;21(24):4642-9）。

‡在一些情況下，方案療法可能需要在 4 周期間之前開始另外的治療（例如，鞏固，維持）。該等受試者可以被包括在當治療開始時他們適合的應答分類中。在重複的化療過程中的暫態細胞減少不應該被認為中斷應答的持久性，只要他們恢復到先前過程的改善的計數。

表 6：針對血液學改善的提議的修改的國際工作組應答標準

血液學改善*	應答標準（應答必須持續至少 8 周）†
紅血球應答（預處理， < 11 g/dL）	Hgb 增加 ≥ 1.5 g/dL 與在先前 8 周中的預處理輸血數進行比較，RBC 輸血單位相關減少至少 4 RBC 輸血/8 周的絕對數。在 RBC 輸血應答評估中，僅針對 Hgb ≤ 9.0 g/dL 的預處理計數給出 RBC 輸血‡。
血小板應答（預處理， < $100 \times 10^9/L$ ）	對於具有 $> 20 \times 10^9/L$ 起始血小板的患者而言， $\geq 30 \times 10^9/L$ 的絕對增加 從 $< 20 \times 10^9/L$ 增至 $> 20 \times 10^9/L$ 並且增加至少 100%‡
嗜中性粒細胞應答（預處理， < $1.0 \times 10^9/L$ ）	至少 100% 的增加並且絕對增加 $> 0.5 \times 10^9/L$ ‡
HI 後的進展或復發‡	以下各項中的至少 1 項： 在粒細胞或血小板方面從最大應答水平衰減至少 50% Hgb 減少 > 1.5 g/dL 依賴輸血

來源：Cheson（凱森），等人 Blood.（血液）2006;108(2):419-25

縮寫：Hgb 表示血紅蛋白；RBC：紅細胞；HI：血液學改善。

注釋：IWG 應答標準的刪除未示出。

注釋：將血紅蛋白由 g/L 轉化為 g/dL，將 g/L 除以 10。

*預處理計數相距 ≥ 1 周的至少 2 次測量（未受輸血影響）的平均值（修改）。

†對 IWG 應答標準的修改（Cheson（凱森），等人 J Clin Oncol.（臨床腫瘤學雜誌）2003;21(24):4642-9）

‡在不存在另一種解釋的情況下，例如急性感染、重複過程的化療（修改）、

胃腸出血、溶血等。建議整體以及由個體的接聽模式報導 2 類紅血球及血小板應答。

表 8：根據 IPSS 以及新的 5 組分類的細胞遺傳學分類

分類/預後組	異常		
	單一的	雙重的	複雜的
IPSS			
良好	正常；-Y； del(5q)；del(20q)	—	—
中間的	其他	任何	—
較差	7*	—	≥ 3 [†]
5 組			
非常好	-Y；del(11q)	—	—
良好	正常；del(5q)； del(20q)；del(12p)	包括 del(5q)	—
中間的	del(7q)；+8； i(17q)；+19；任何 其他	任何其他	—
較差	-7； Inv(3)/t(3q)/del(3q)	包括-7/del(7q)	3 [†]
非常差	—	—	> 3 [†]

Greenberg (格林伯格) P, 等人 International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes (用於評估骨髓增生異常綜合征中的預後的國際評分系統) [erratum appears in Blood (血液中出現錯誤), 1998;91(3):1100]。Blood (血液) 1997;89(6):2079-2088。

Schanz (尚茨) J, 等人 Coalesced multicentric analysis of 2351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system (2351 位罹患骨髓增生異常綜合征的患者的合併的多中心分析指示在國際預後評分系統中低估骨髓增生異常綜合征的較差風險細胞遺傳學), J Clin Oncol (臨床腫瘤學雜誌) 2011;29(15):1963-1970。

—指示係不可適用的

*任何 7 號染色體異常

†克隆異常的數目

表 7 示意了總共 35 位年齡在 48 與 81 之間（中值年齡 68）的具有等級 0、1 或 2 的 ECOG 行為狀態（5 位罹患穩定疾病之患者、6 位罹患進行性疾病之患者、10 位不可評估患者未被包括在表 7 中）罹患由 IDH2 突變體等位基因的存在表徵的晚期惡性血液病的患者中的 14 位患者的臨床活性。到週期 1，第 15 天嗜中性粒細胞計數增加。到週期 2，第 15 天，具有應答的患者中的白細胞計數和嗜中性粒細胞計數處於正常範圍內。

表 7：臨床活性

同類群 (劑量 †)	患者疾病(細 胞遺傳學)	腫瘤遺傳學 ³	先前療法特徵	應答 ⁴ (週期) ⁵
1 (30 mg) ¹	AML (正常)	R140Q, FLT3	復發 1 → 再誘導失敗	CR (4)
	AML (正常)	R172K、 DNMT3A、 ASXL1、FLT3	復發(異基因移植 (allo-transplant)後) → 再誘導失敗	CRp (5)
	MDS， 先前的 AML (正常)	R140Q、FLT3	針對 MDS 無先前治療	CR (1)
	AML， 先前的 MPD (單體性 7)	R140Q	初級誘導失敗	PR (2)
2 (50 mg) ¹	AML (三體性 8，t (17;18))	R140Q	復發 1 → 再誘導失敗	CR* (3)
	AML (三體性 8)	R140Q	復發 1	CR (2)
	AML (正常)	R172K	初級誘導失敗	PR (2)
	AML (正常)	R140Q、NPM1	復發 1	Cri (2)
	AML (t(1;13))	R140Q	初級誘導失敗 → 復 發(異基因移植後)	CR** (1)
3 (75mg) ¹	CMML (正常)	R140Q	復發 1 → 復發 2	PR (2)

4 (100 mg) ²	AML， 先前的 MDS/CMML (正常)	R140Q、 NPM1、FLT3	初級誘導失敗 → 再 誘導失敗	CR (1)
5 (100 mg) ¹	MDS (三體性 11)	R140Q、 DNMT3A、 ASXL1	難治性 1	CRp (2)
	MDS (正常)	R140Q	難治性 1	PR (2)
6 (150 mg) ²	MDS (正常)	R140Q	針對 MDS 無先前治療	PR (1)

[†]將化合物 1 提供為 30、50、75、100 或 150 mg 游離鹼當量強度劑量（例如，在同類群水平 1 中，36 mg 的化合物 1 相當於 30 mg 的游離鹼化合物 3）

*在週期 5，第 1 天，骨髓母細胞為 7%。劑量增加至 75 mg（游離鹼當量），作為一種單一試劑，每天口服給藥兩次（大約每 12 小時）

* 在週期 3，第 1 天，骨髓母細胞增加 11%。劑量增加至 75 mg（游離鹼當量），作為一種單一試劑，每天口服給藥兩次（大約每 12 小時）

¹在 28 天週期的第 1 天至第 28 天，每天兩次（大約每 12 小時）口服給藥，作為一種單一試劑給予化合物 1。

²在 28 天週期的第 1 天至第 28 天，每天一次口服給藥，作為一種單一試劑給予化合物 1。

³基於當地評價的腫瘤遺傳學。IDH2 中的 R140Q 突變，IDH2 中的 R172K 突變，FLT3-ITD：Fms-相關的酪胺酸激酶 3（Fms-related tyrosine kinase 3 (FLT3) Fms-related tyrosine kinase 3 (FLT3) FLT3）內部串聯重複（ITD），CEPBA：CCAAT/增強子結合蛋白 α ，NPM1：核仁磷酸蛋白（核仁磷酸蛋白 B23），DNMT3A：DNA（胞嘧啶-5-）甲基轉移酶 3 α ，ASXL1：另外的性梳樣 1

⁴如定義於表 5 和 6 中的所評估之應答標準。CR：完全緩解，CRp：完全緩解、不完全血小板恢復，CRi：完全緩解、不完全血液學恢復，PR：部分緩解，PD：疾病進展，NE：不可評估的。

⁵五位完全緩解的患者的持續時間大約為 2.5 個月，範圍在一個月至四個月。

統計分析

統計分析在本質上主要是描述性的，因為該研究的目標係確定化合物 1 的 MTD。針對適當的處置、人口統計學、基線、安全性、PK、PD、以及臨床活性參數製作表格並且由劑量水平和整體地呈現。分類變數由頻率分佈（受試者的數目及百分比）概括並且連續變數由描述性統計數值（平均值、標準差、中值、最小值以及最大值）概括。

不良事件由藥事管理的標準醫學術語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）（MedDRA）系統器官類以及較佳的術語概括。針對所有治療時出現的 AE（TEAE）、治療相關的 AE（研究者認為至少可能藥物相關的那些）、SAE、歸因於 AE 的中止、以及嚴重性至少為等級 3 的 AE，製作單獨的表格。受試者列表提供了死亡、SAE、DLT 以及導致治療中止的 AE。

針對臨床實驗室、ECG 間隔、LVEF 以及生命特徵數據提供描述性統計數值，呈現為實際值以及相對於每個研究中評估和相對於研究中最後評估的從基線的變化。針對實驗室參數和 ECOG PS 進行位移分析。

使用描述性統計數值（即，受試者的數目、平均值、標準差、幾何平均值和變異係數、中值、最小值以及最大值）用於概括每個劑量組的 PK 參數並且，適當時，用於整個群體。這樣的參數包括（但不限於） $C_{最大}$ 、達到最大濃度的時間（ $T_{最大}$ ）、AUC、消除半衰期以及尿液中排泄的未變化的藥物部分。用圖表表示來探索劑量與 $C_{最大}$ 和 AUC 兩者之間的關係，用於劑量-均衡(dose-proportionality)。

將使用修改的 IWG 如由當地研究者所評價的對治療的應答製成表格。針對每個劑量水平和整體，計算應答率的雙邊 90% 置信區間。藉由同類群擴大階段中的受試者的惡性疾病的類型概括數據。

實例 6：

可以使用描述於表 A 中的乾混工藝製備 5 mg 和 10 mg 劑量強度片劑（游離鹼當量）。

表 A

組分	重量構成	5 mg 片劑* 量/片劑 (mg)	10 mg 片劑* 量/片劑 (mg)
化合物 1	6%	6.0	12.0

微晶纖維素	80%	80.0	160.0
羥丙基纖維素	2%	2.0	4.0
澱粉乙醇酸鈉	8%	8.0	16.0
月桂基硫酸鈉	1%	1.0	2.0
乙酸琥珀羥丙甲纖維素 (乙酸琥珀羥丙基甲基纖維素)	1%	1.0	2.0
膠態二氧化矽	1%	1.0	2.0
硬脂酸鎂	1%	1.0	2.0
總計	100%	100.0	200.0

*游離鹼當量

可以使用描述於表 B 中的乾法造粒工藝製備 50 mg 和 200 mg 劑量強度片劑
(游離鹼當量)

表 B

組分		重量構成	50 mg 片劑* 量/片劑 (mg)	200 mg 片劑* 量/片劑 (mg)
內部顆粒 (Intrgranule)	化合物 1	40%	60.0	240.0
	微晶纖維素	35%	52.5	210.0
	羥丙基纖維素	2%	3.0	12.0
	澱粉乙醇酸鈉	6%	9.0	36.0
	月桂基硫酸鈉	1%	1.5	6.0
	乙酸琥珀羥丙甲纖維素	1%	1.5	6.0
	膠態二氧化矽	1.50%	2.25	9.0
	硬脂酸鎂	0.75%	1.125	4.5
外部顆粒 (Extragranule)	微晶纖維素	9.50%	14.25	57.0
	澱粉乙醇酸鈉	2%	3.0	12.0

	膠態二氧化矽	0.50%	0.75	3.0
	硬脂酸鎂	0.75%	1.125	4.5
	總計	100%	150.0	600.0

*游離鹼當量

可以使用描述於 CB 中的乾法造粒共混製備 25 mg、50 mg、100 mg 以及 150 mg 劑量強度片劑（游離鹼當量）。

表 C

組分	重量構成	100 mg 片劑* 量/片劑 (mg)	150 mg 片劑* 量/片劑 (mg)
化合物 1	30%	120.0	180.0
微晶纖維素	45%	180.0	270.0
羥丙基纖維素	2%	8.0	12.0
澱粉乙醇酸鈉	6%	24.0	36.0
月桂基硫酸鈉	1%	4.0	6.0
乙酸琥珀羥丙甲纖維素	1%	4.0	6.0
膠態二氧化矽	1.50%	6.0	9.0
硬脂酸鎂	0.75%	3.0	4.5
微晶纖維素	9.50%	38.0	57.0
澱粉乙醇酸鈉	2%	8.0	12.0
膠態二氧化矽	0.50%	2.0	3.0
硬脂酸鎂	0.75%	3.0	4.5
總計	100%	400.0	600.0

*游離鹼當量

雖然出於清晰性和理解的目的已經相當詳細地描述了前述發明，但是應該將該等具體實施方式認為是示意性的而非限制性的。藉由閱讀本揭露，熟習該項技

術者將領會的是，可以在不偏離本發明的真正範圍的情況下在形式和細節上做出不同改變，本發明的真正範圍將由所附申請專利範圍而非具實施方式定義。

本專利以及在此引用的科學文獻建立熟習該項技術者可獲得的知識。除非以另外的方式定義，否則在此使用的所有技術和科學術語具有如本發明所屬領域的普通技術人員所通常理解的含義。在此引用的發行的專利、申請以及參考文件藉由引用而特此結合，達到就好像每者都被確切地並且單獨地表明藉由引用而結合的相同程度。在不一致的情形中，本揭露（包括定義）將進行控制。

【符號說明】

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

【序列表】 (請換頁單獨記載)

專利案號: 103126335

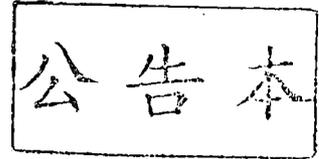
智專收字第: 1033354177-0

I666208



日期: 103年10月14日

發明摘要



※ 申請案號: 103126335

※ 申請日: 103/8/1

※IPC 分類:

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

治療活性化合物及其使用方法(三)
(THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR
METHODS OF USE)

【中文】

提供了有用於治療癌症之化合物以及治療癌症之方法，該等方法包括向一對其有需要之受試者給予一在此所述之化合物。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 一 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

圖式

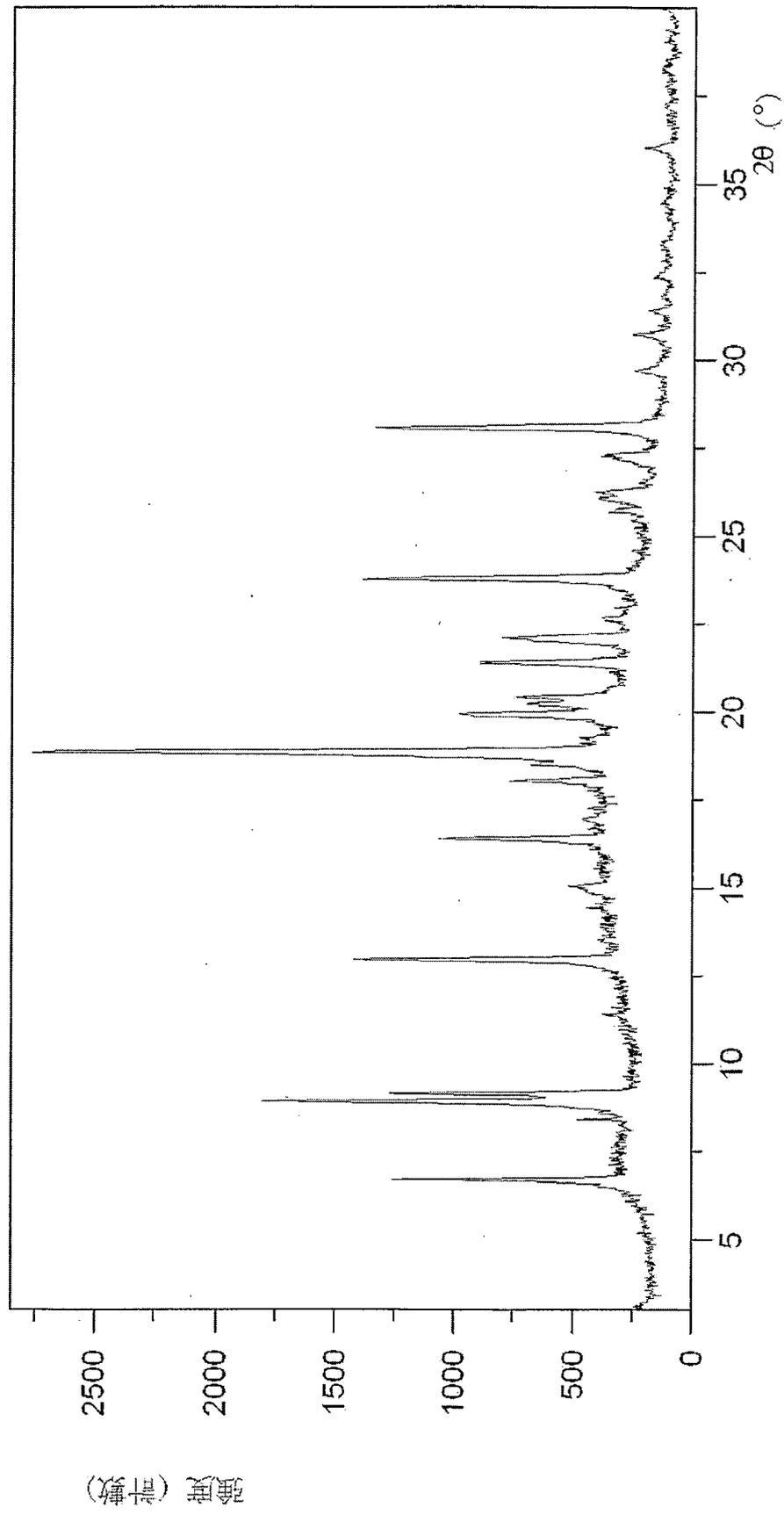


圖 1 形式1之XRPD圖

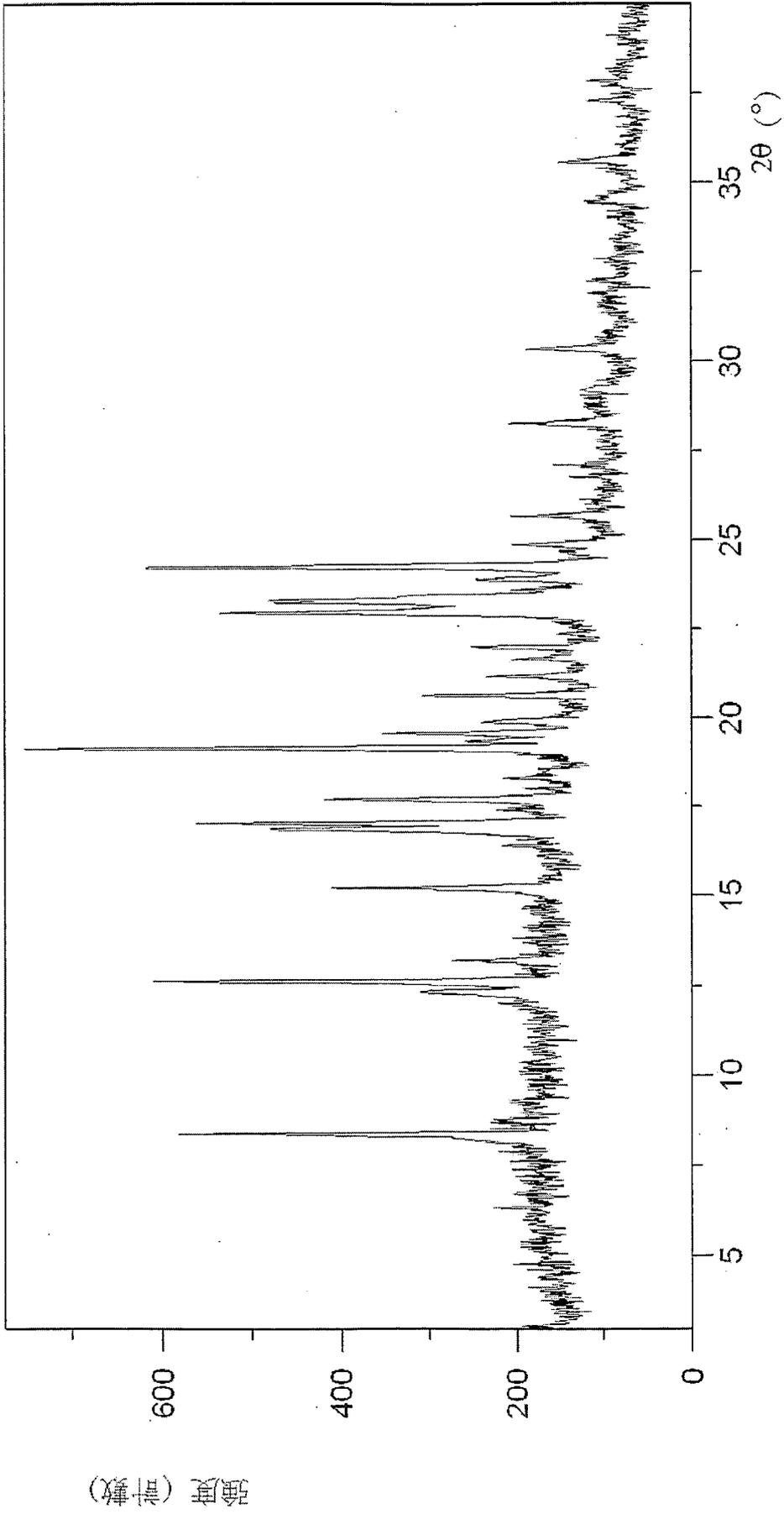


圖 2 形式2之XRPD圖

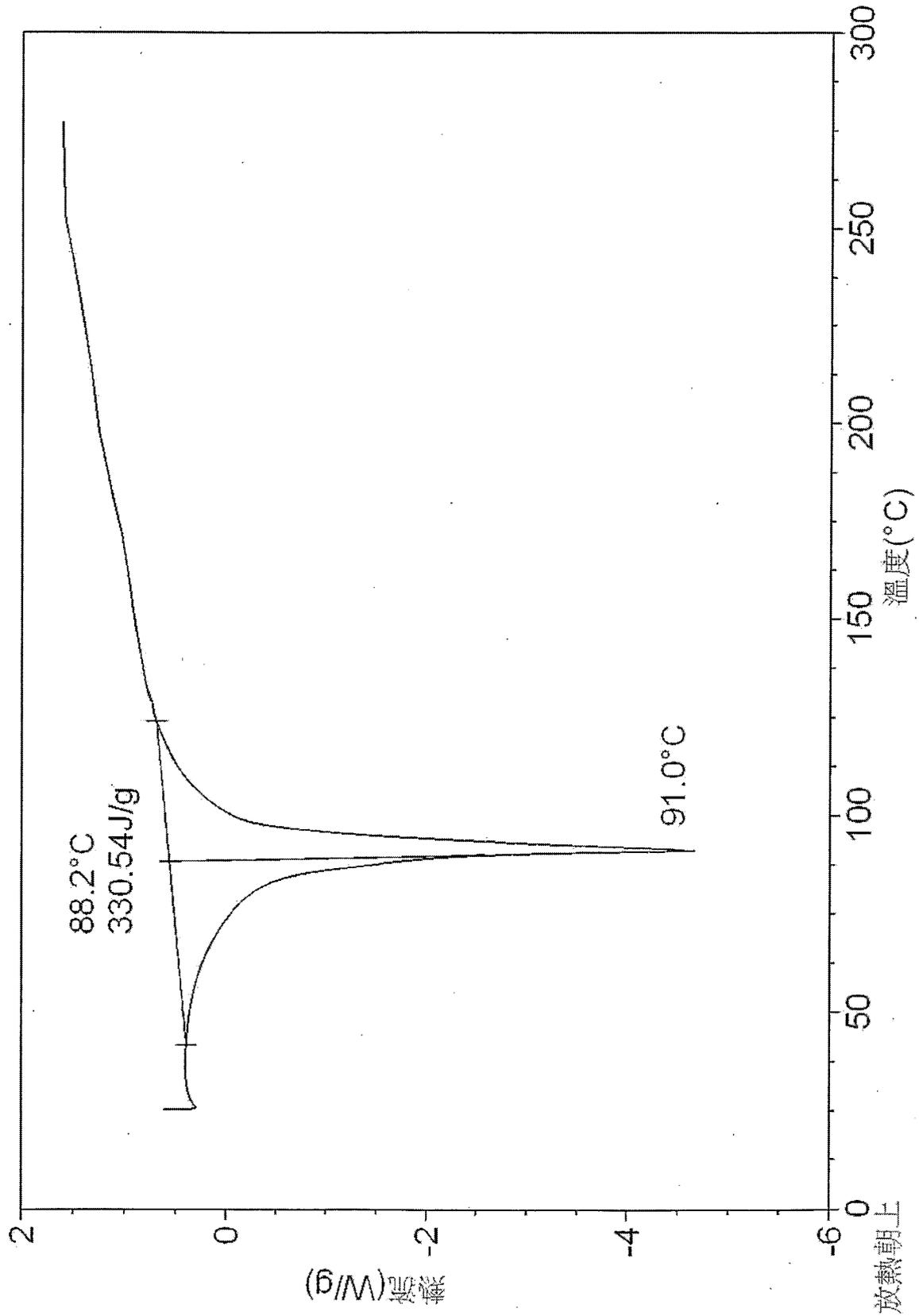


圖 3 形式2之DSC特徵曲線

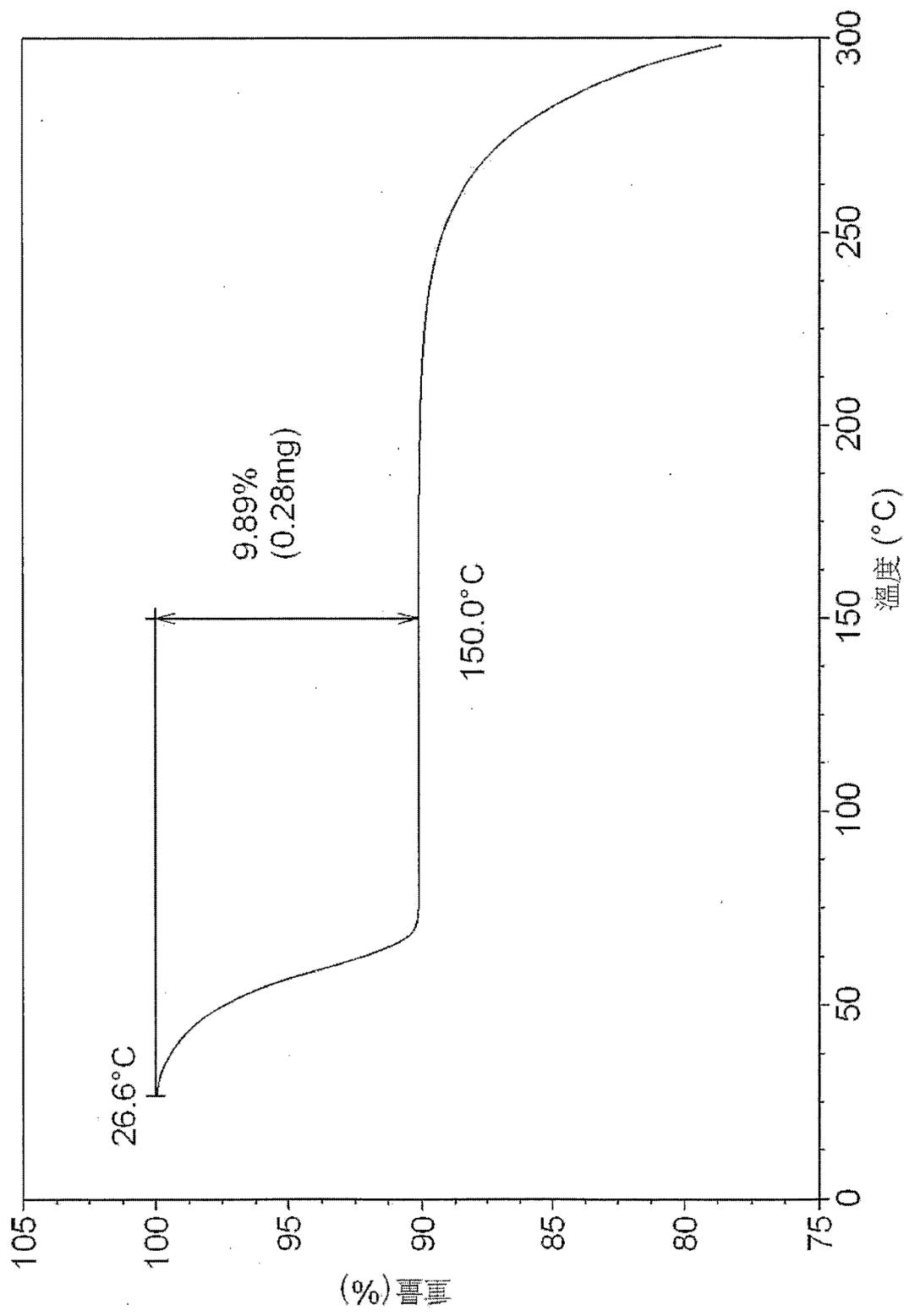
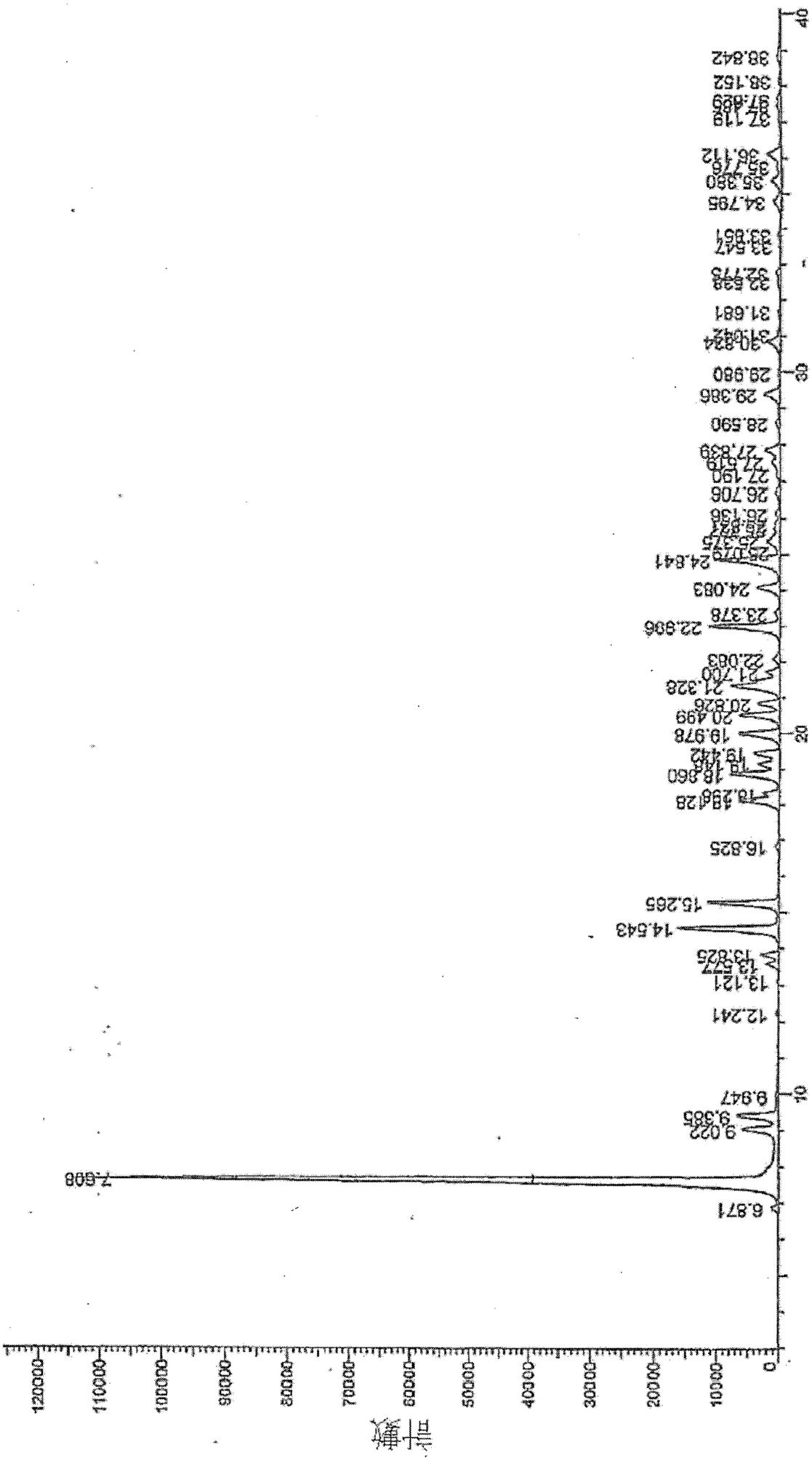
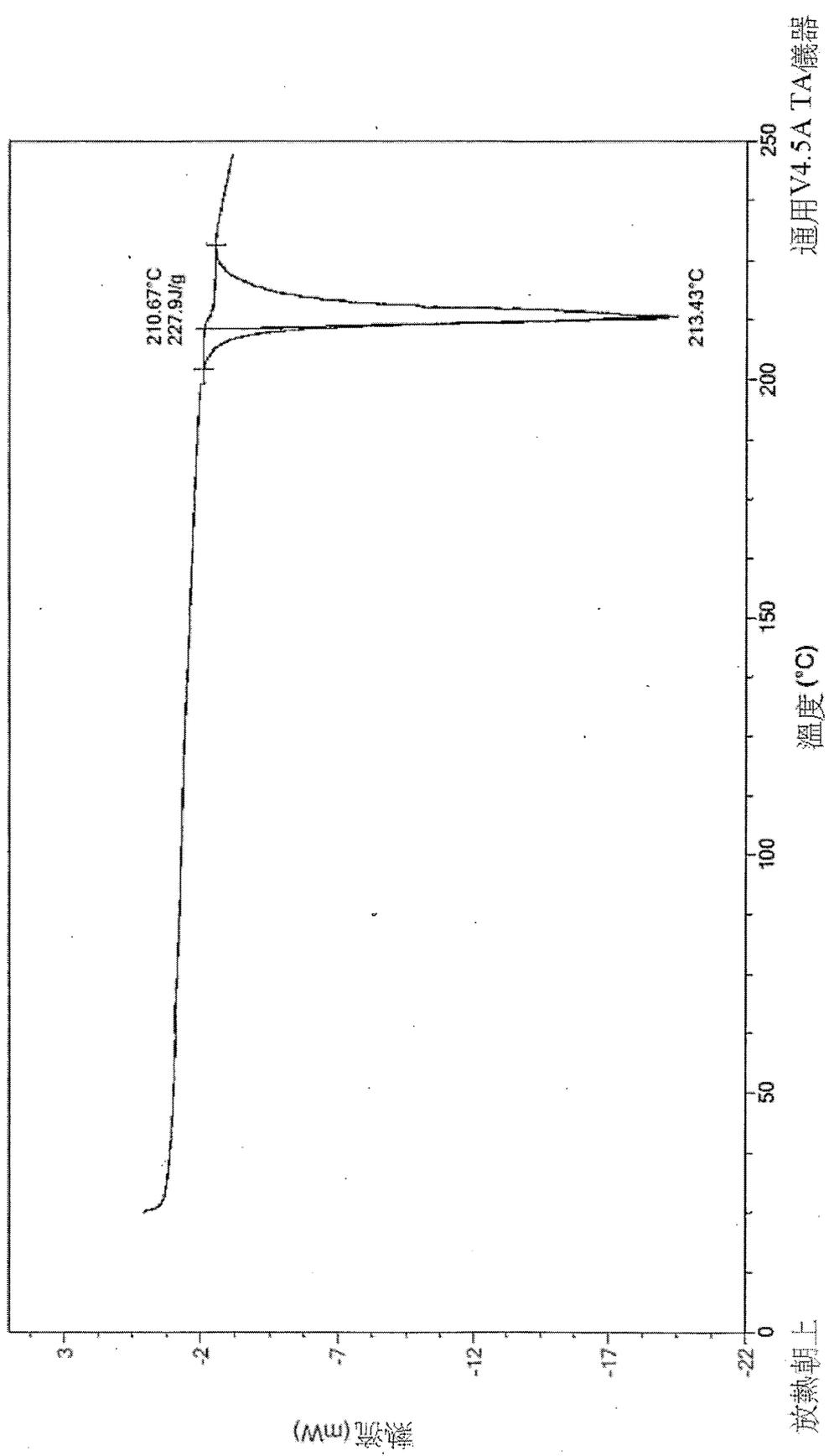


圖 4 形式2之TGA特徵曲線



2θ (耦合的兩個θ/θ) WL=1.54060

圖 5 形式3之XRPD圖



通用V4.5A TA儀器

圖 6 形式3之DSC特徵曲線

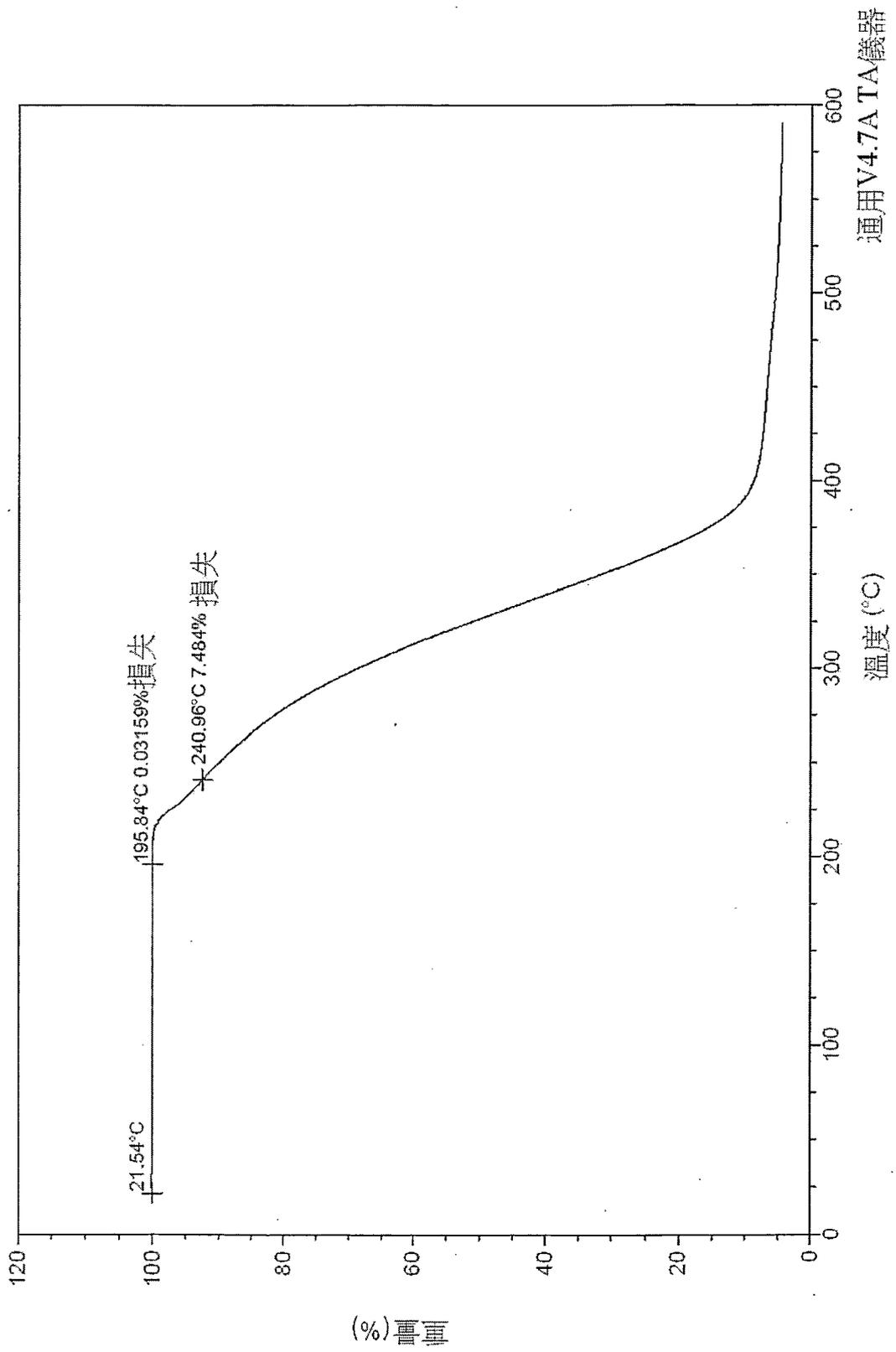


圖 7 形式3之TGA特徵曲線

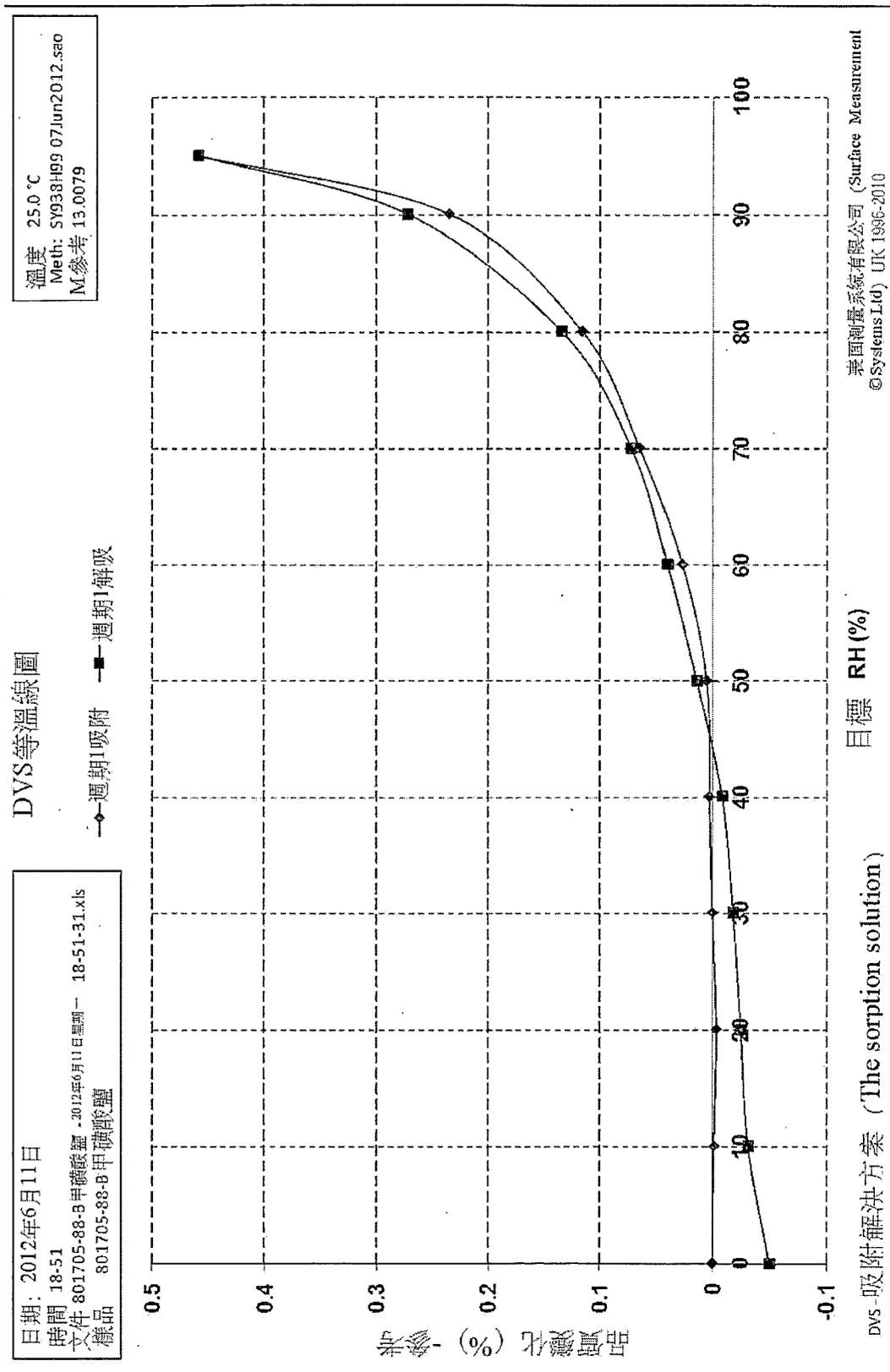


圖 8 形式3之DVS特徵曲線

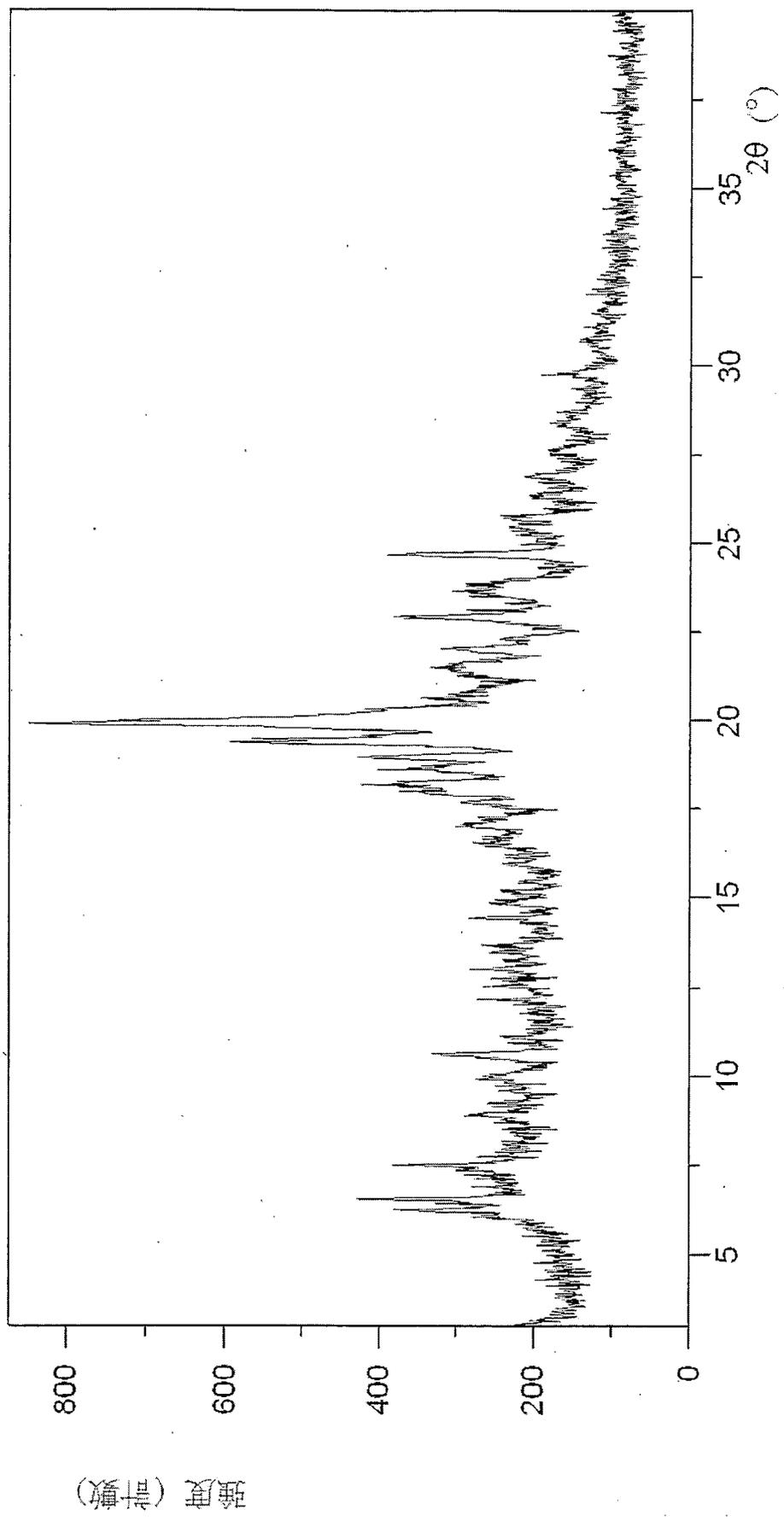


圖 9 形式4之XRPD圖

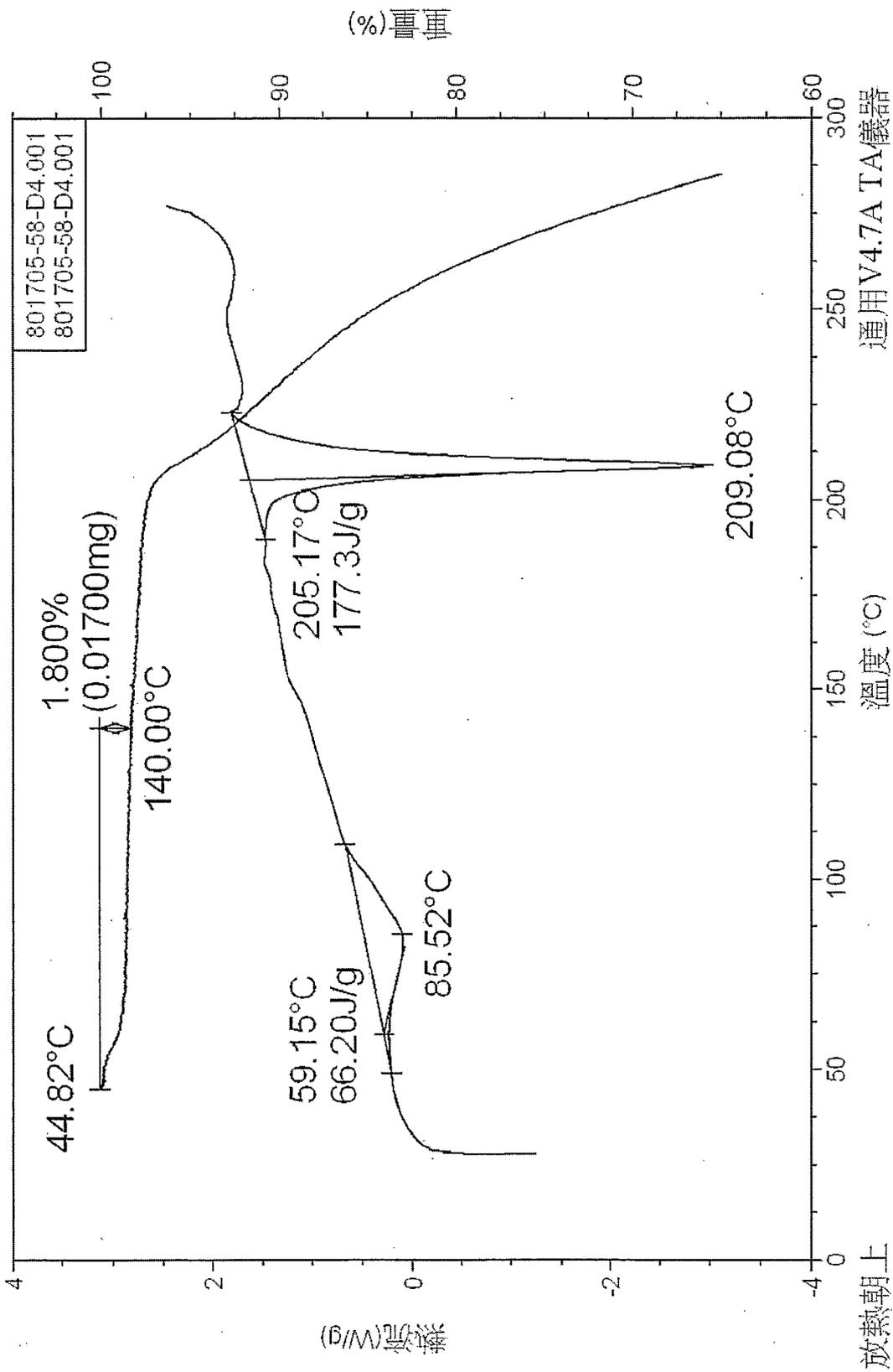


圖 10 形式4之DSC和TGA特徵曲線

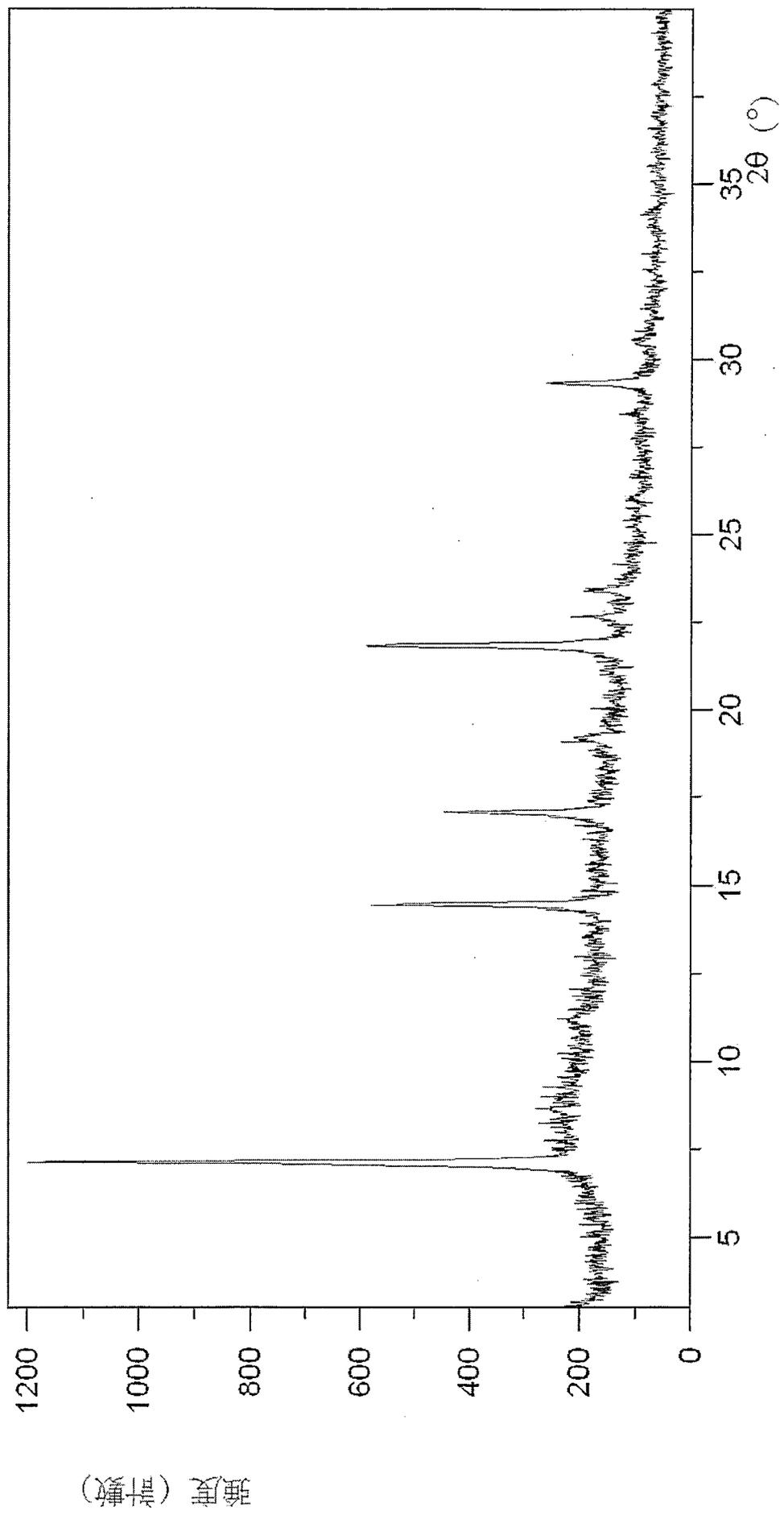


圖 11 形式5之XRPD圖

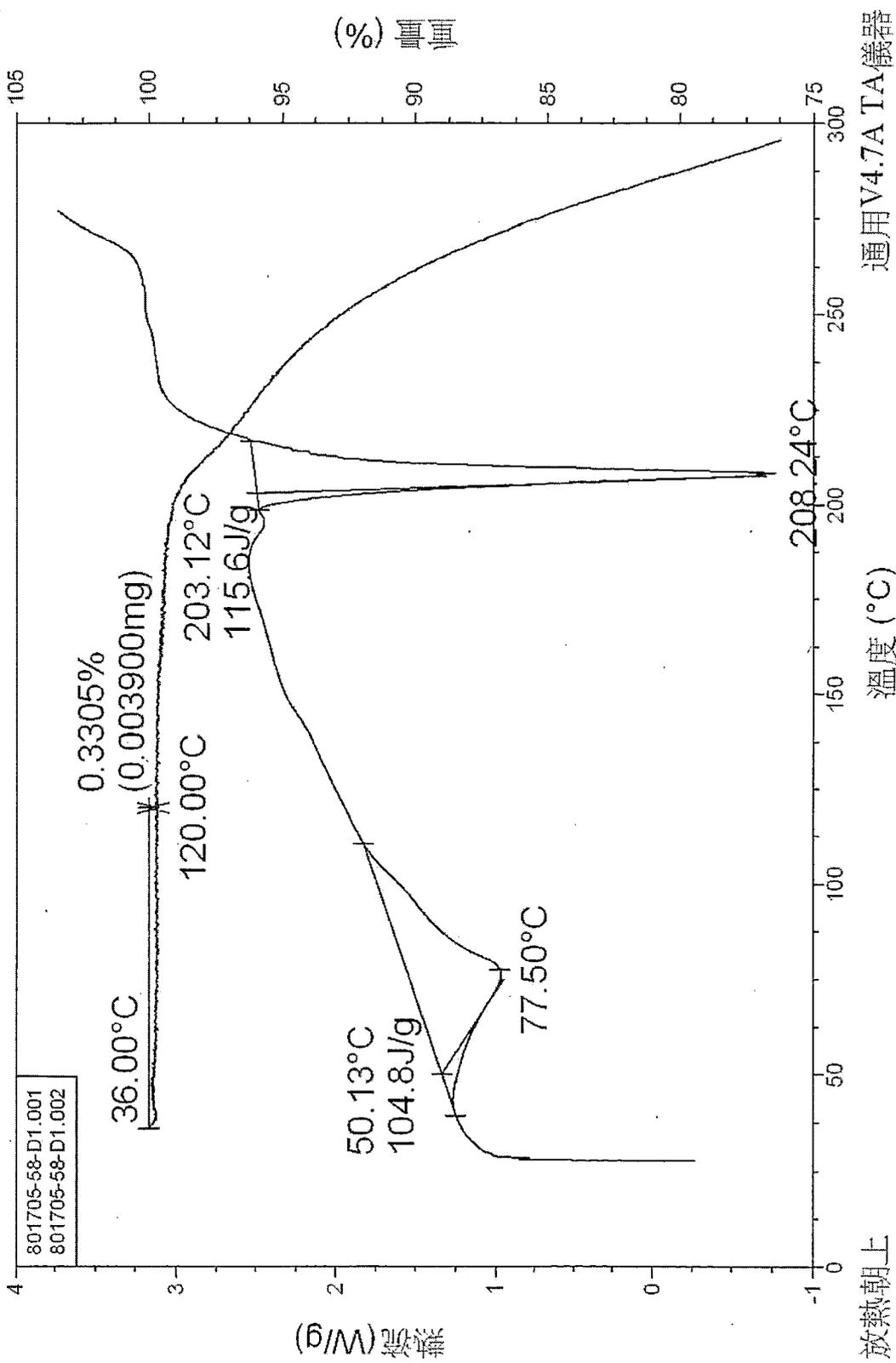


圖 12 形式5之DSC和TGA特徵曲線

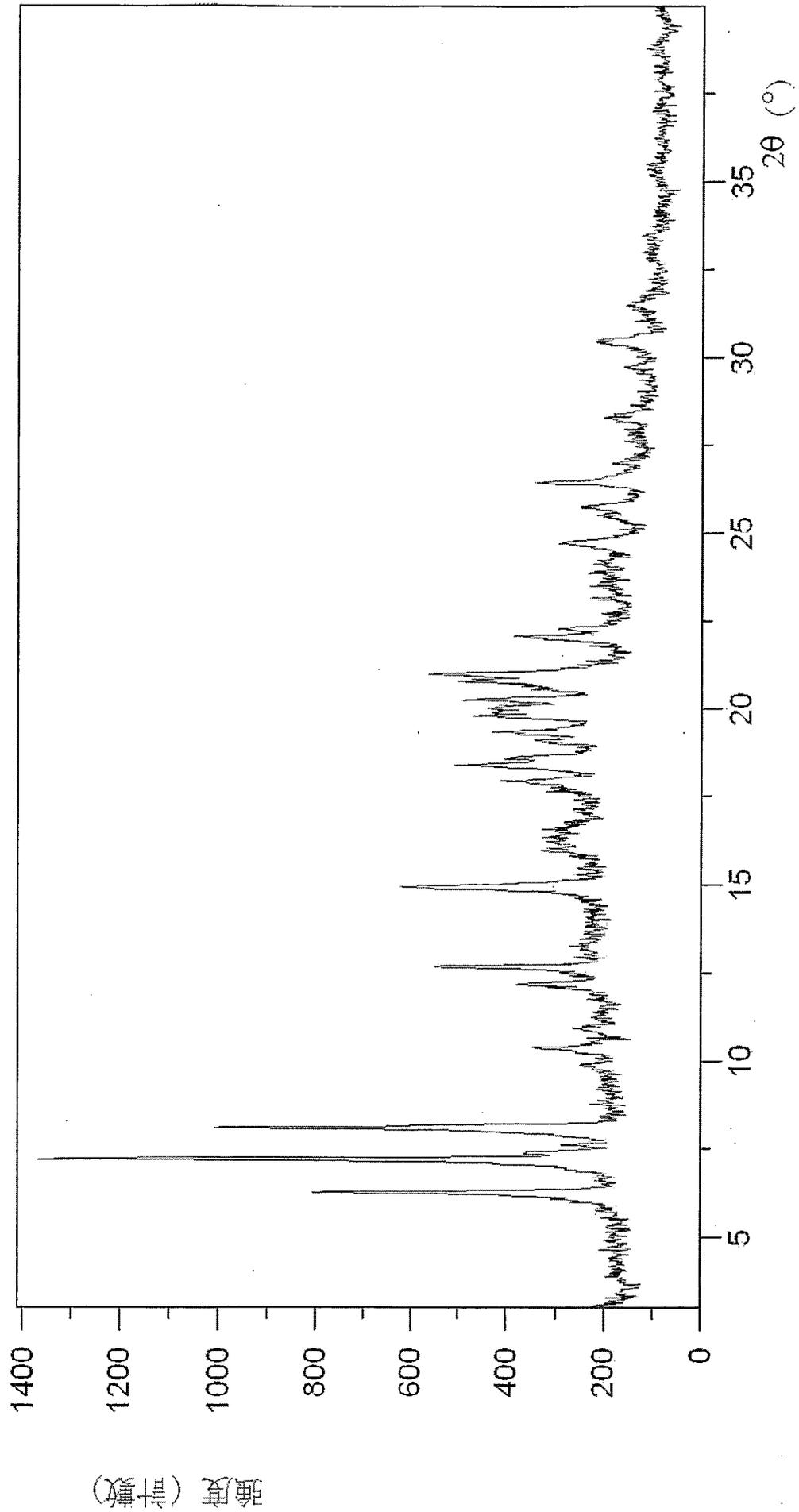


圖 13 形式6之XRPD圖

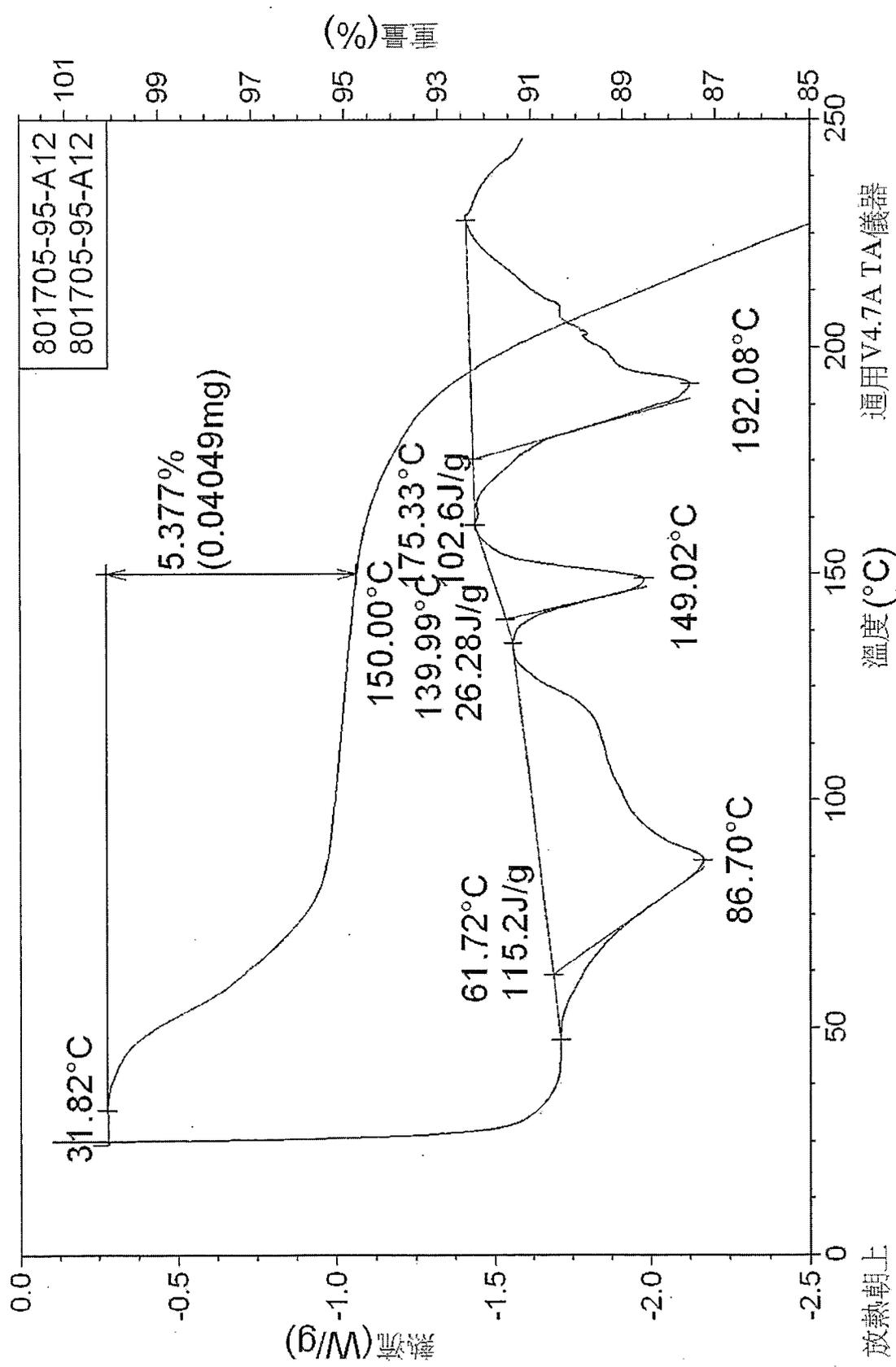


圖 14 形式6之DSC和TGA特徵曲線

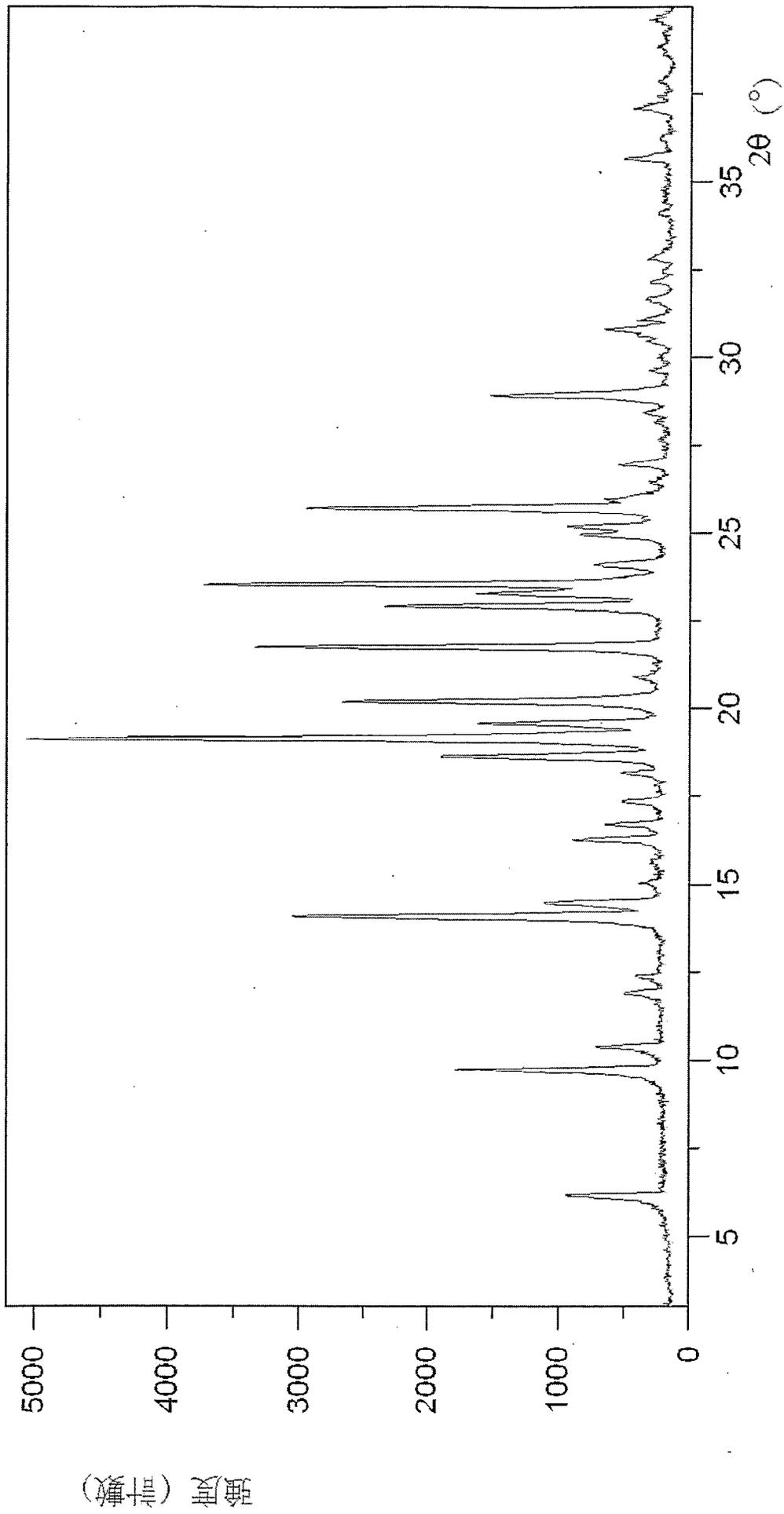


圖 15 形式7之XRPD圖

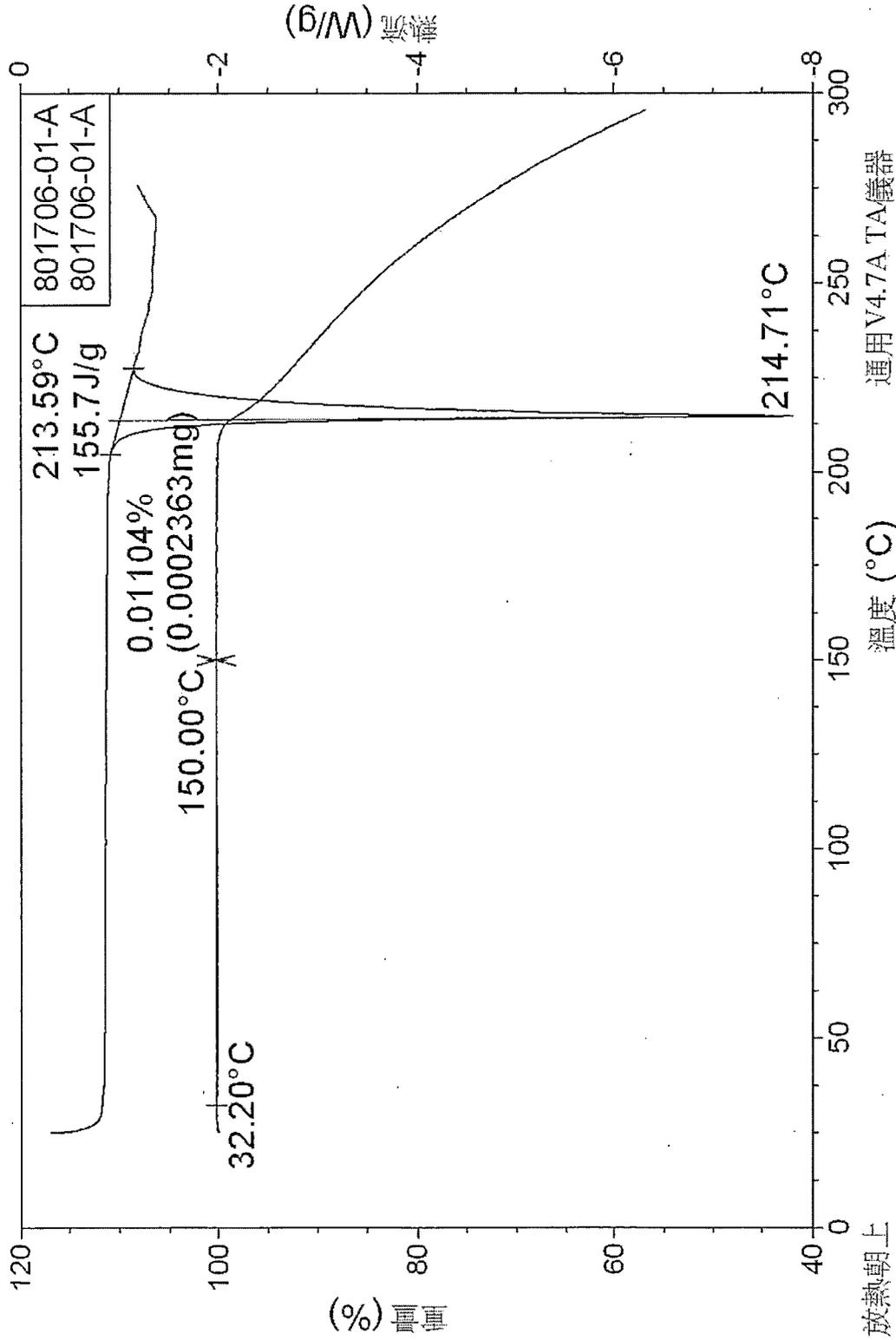


圖 16 形式7之DSC和TGA特徵曲線

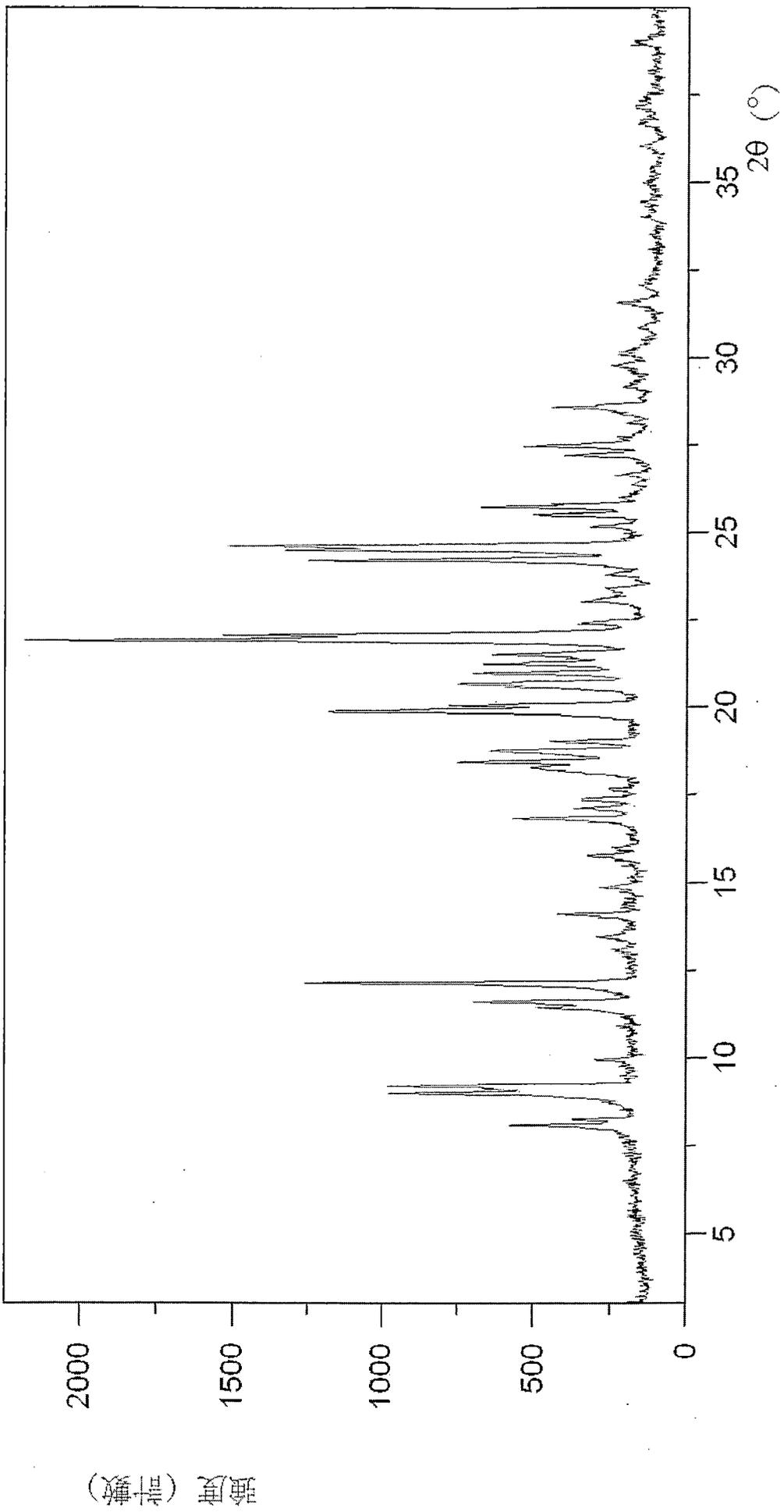


圖 17 形式8之XRPD圖

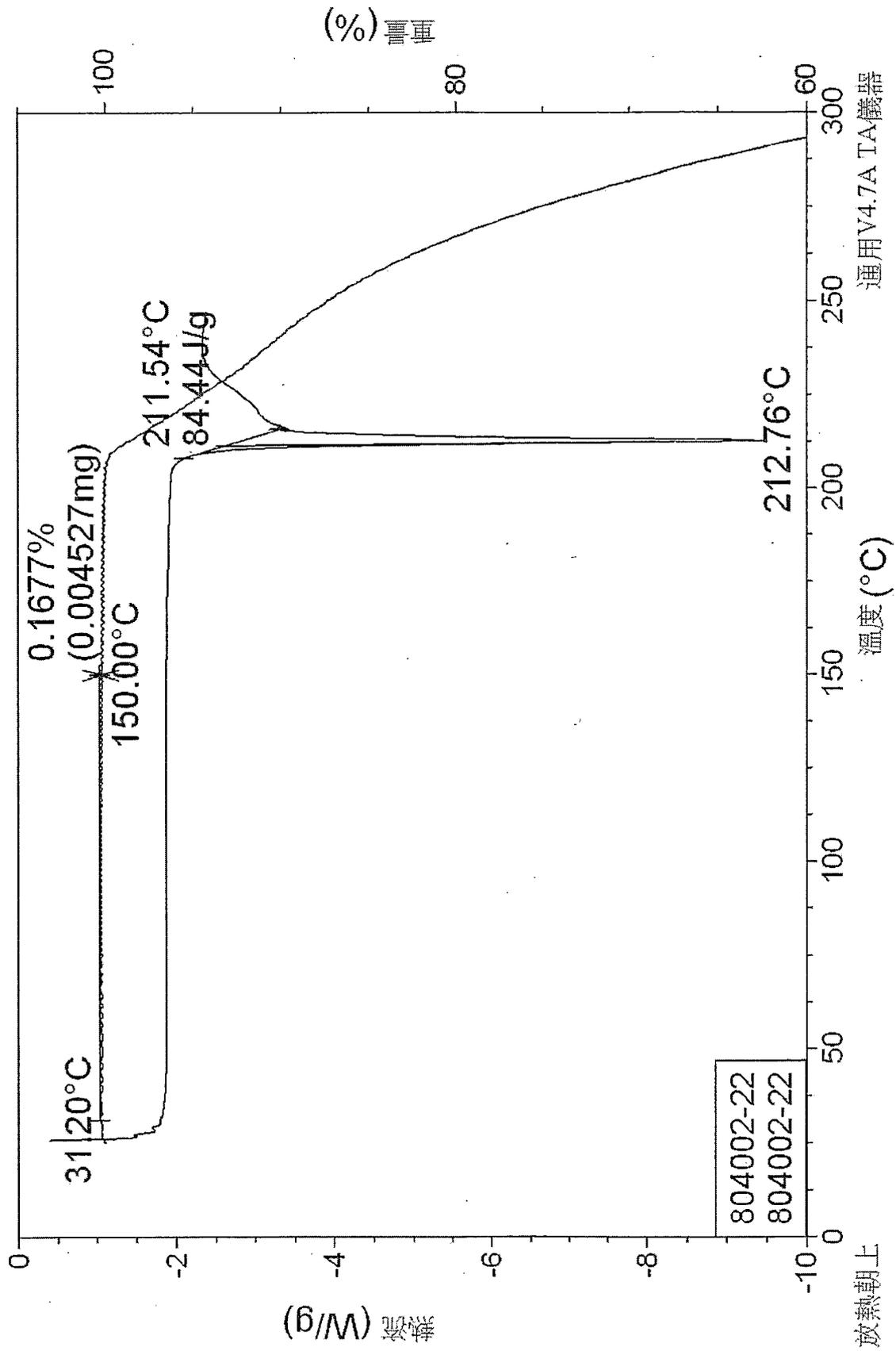


圖 18 形式8之DSC和TGA特徵曲線

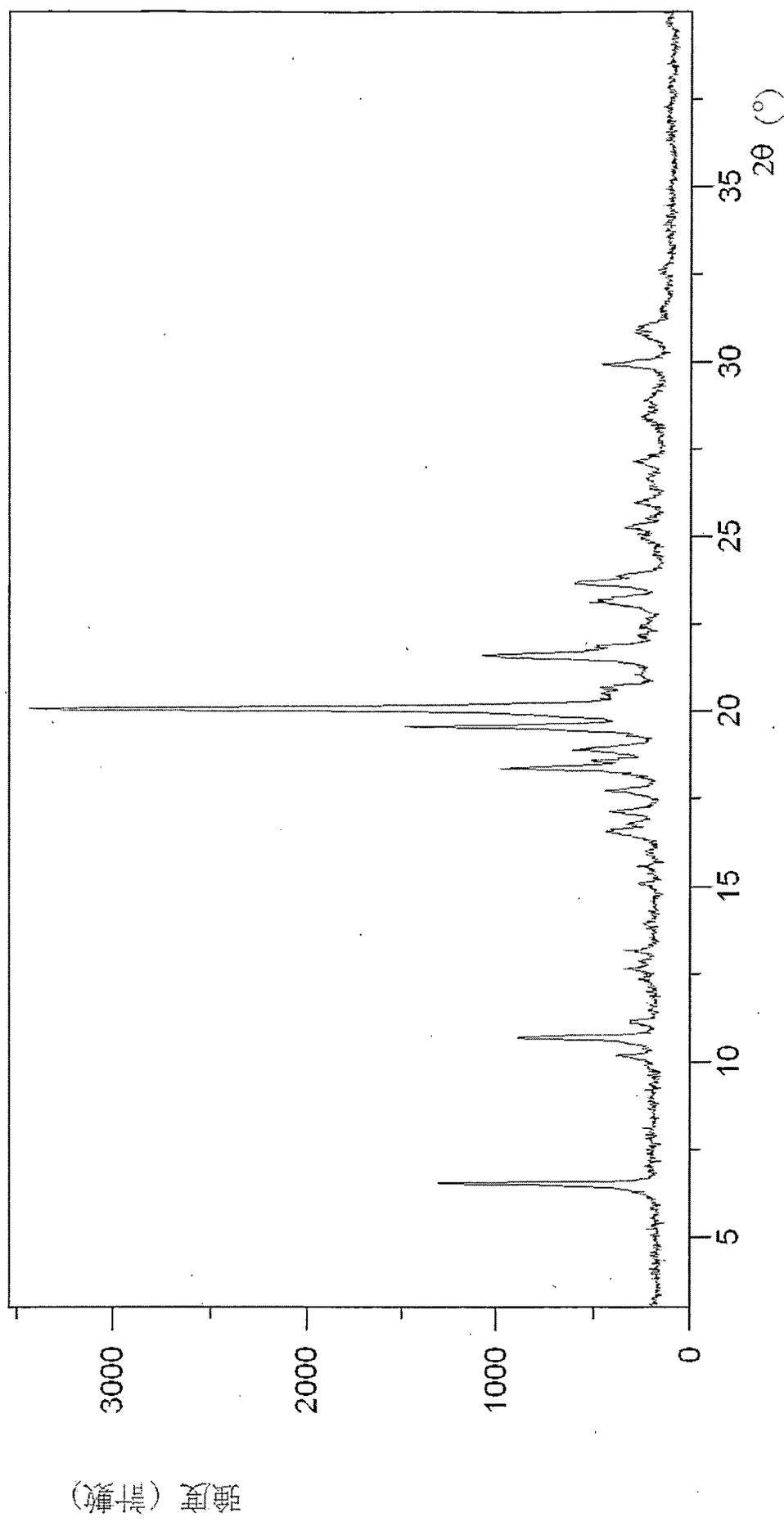


圖 19 形式9之XRPD圖

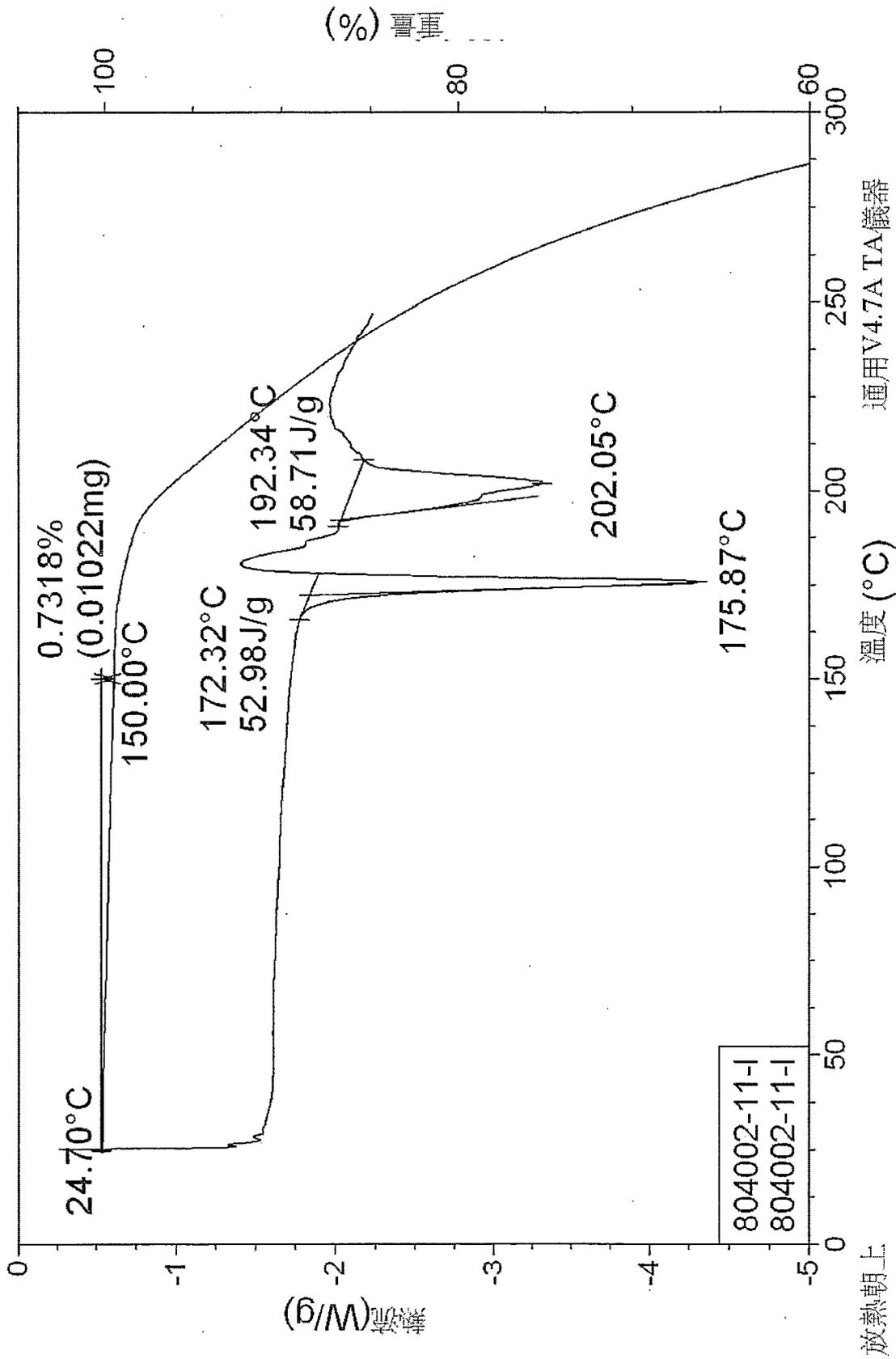


圖 20 形式9之DSC和TGA特徵曲線

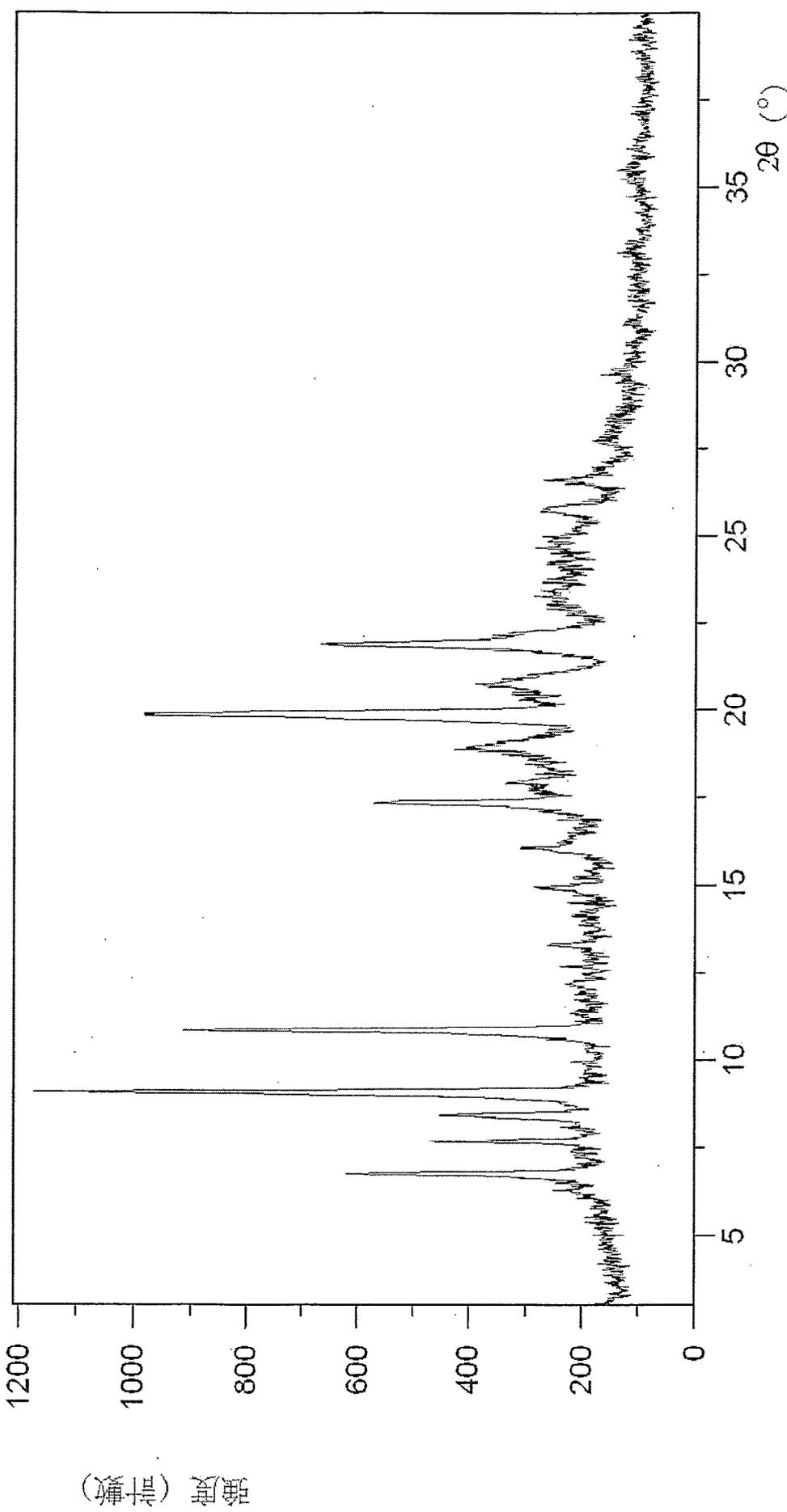


圖 21 形式10之XRPD圖

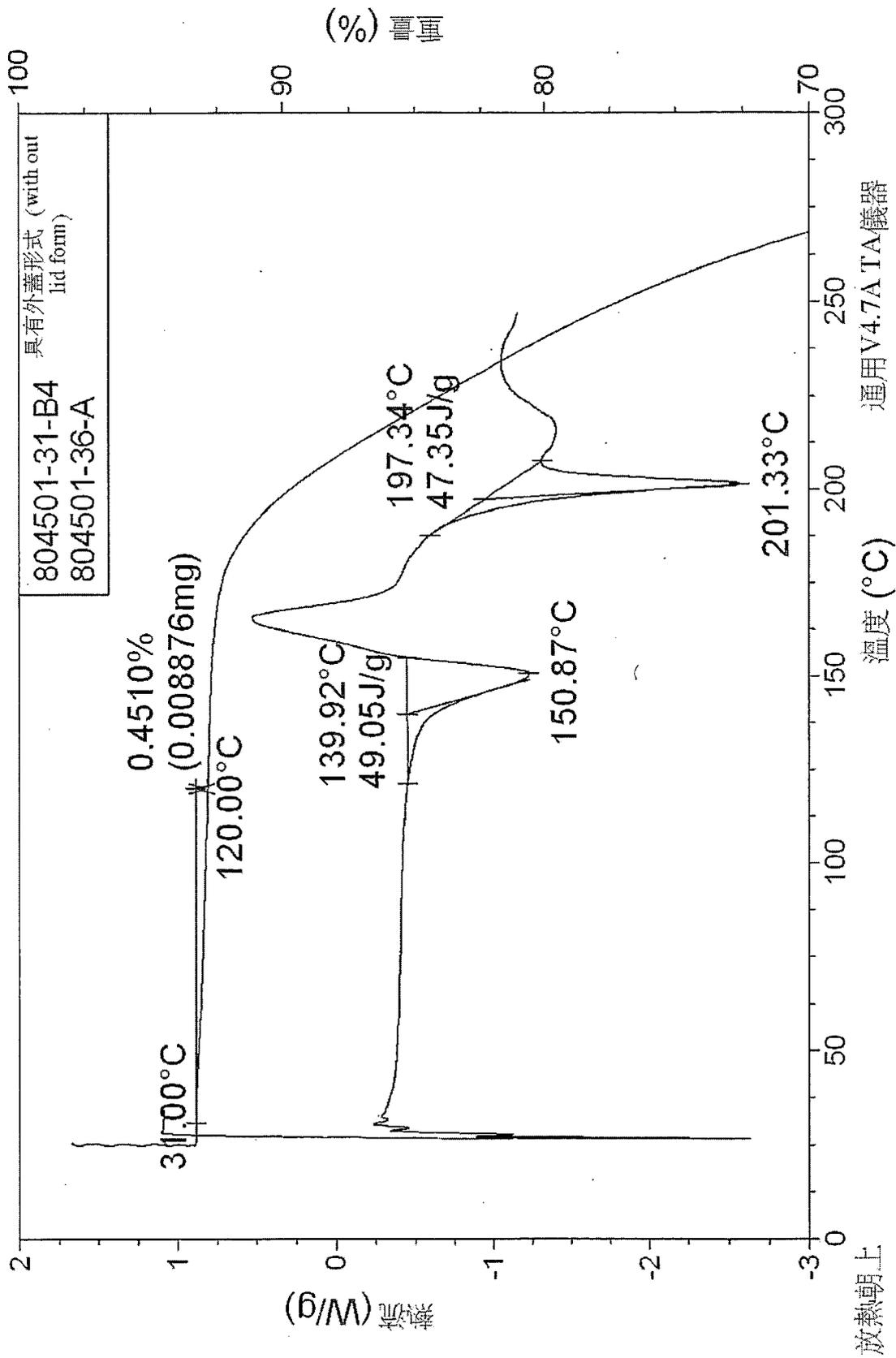


圖 22 形式10之DSC和TGA特徵曲線

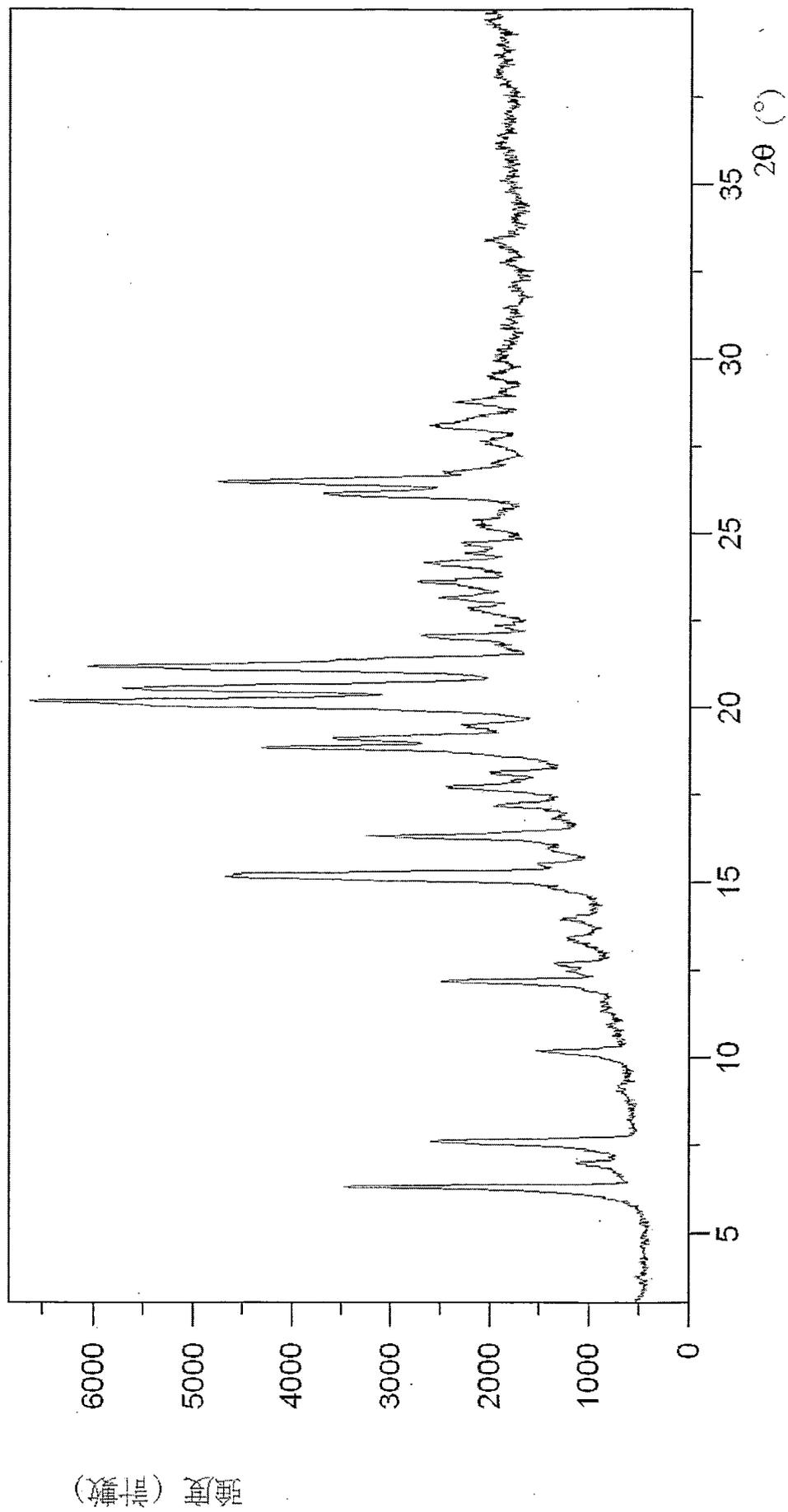


圖 23 形式11之XRPD圖

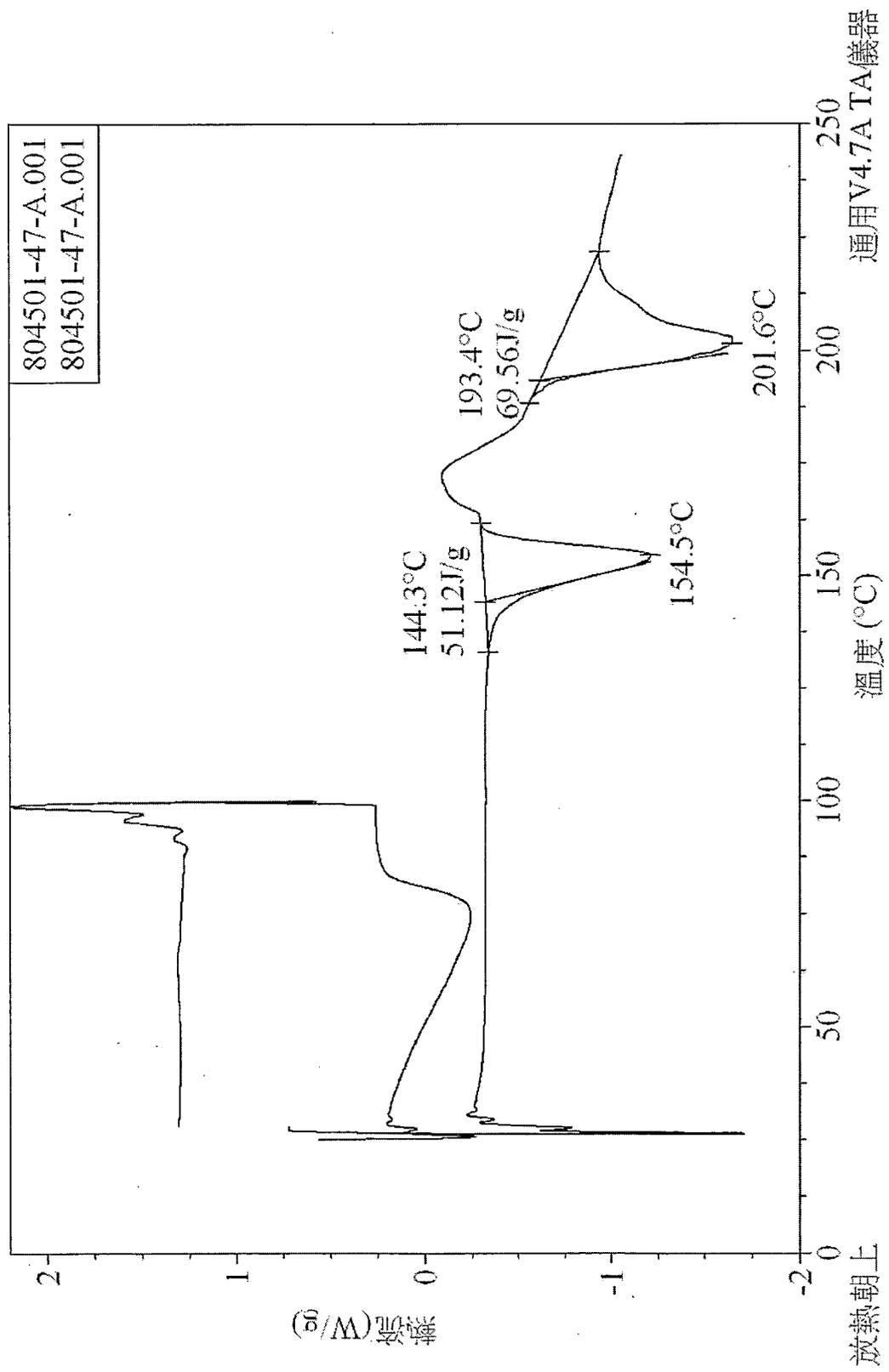


圖 24 形式11之DSC特徵曲線

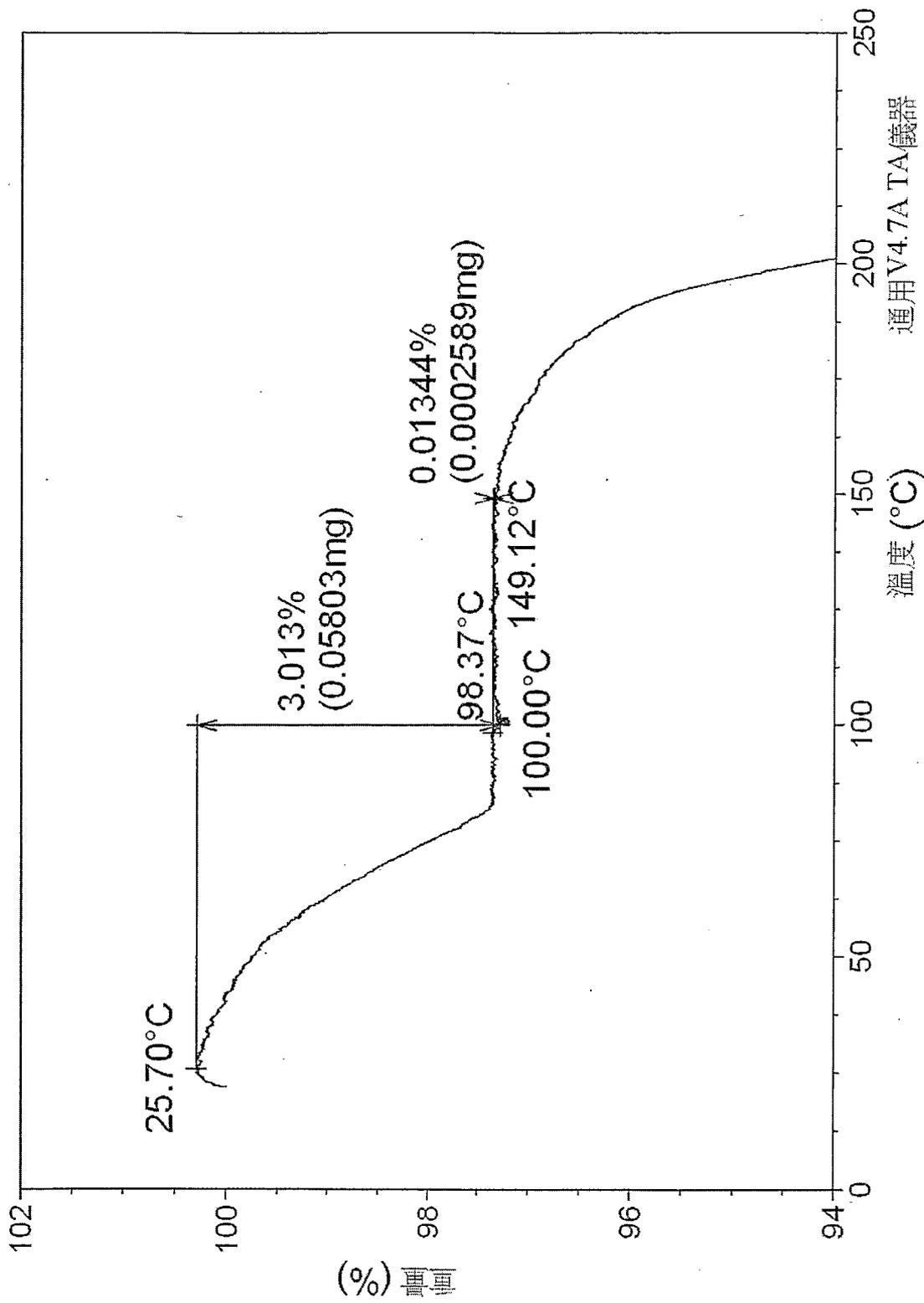


圖 25 形式11之TGA特徵曲線

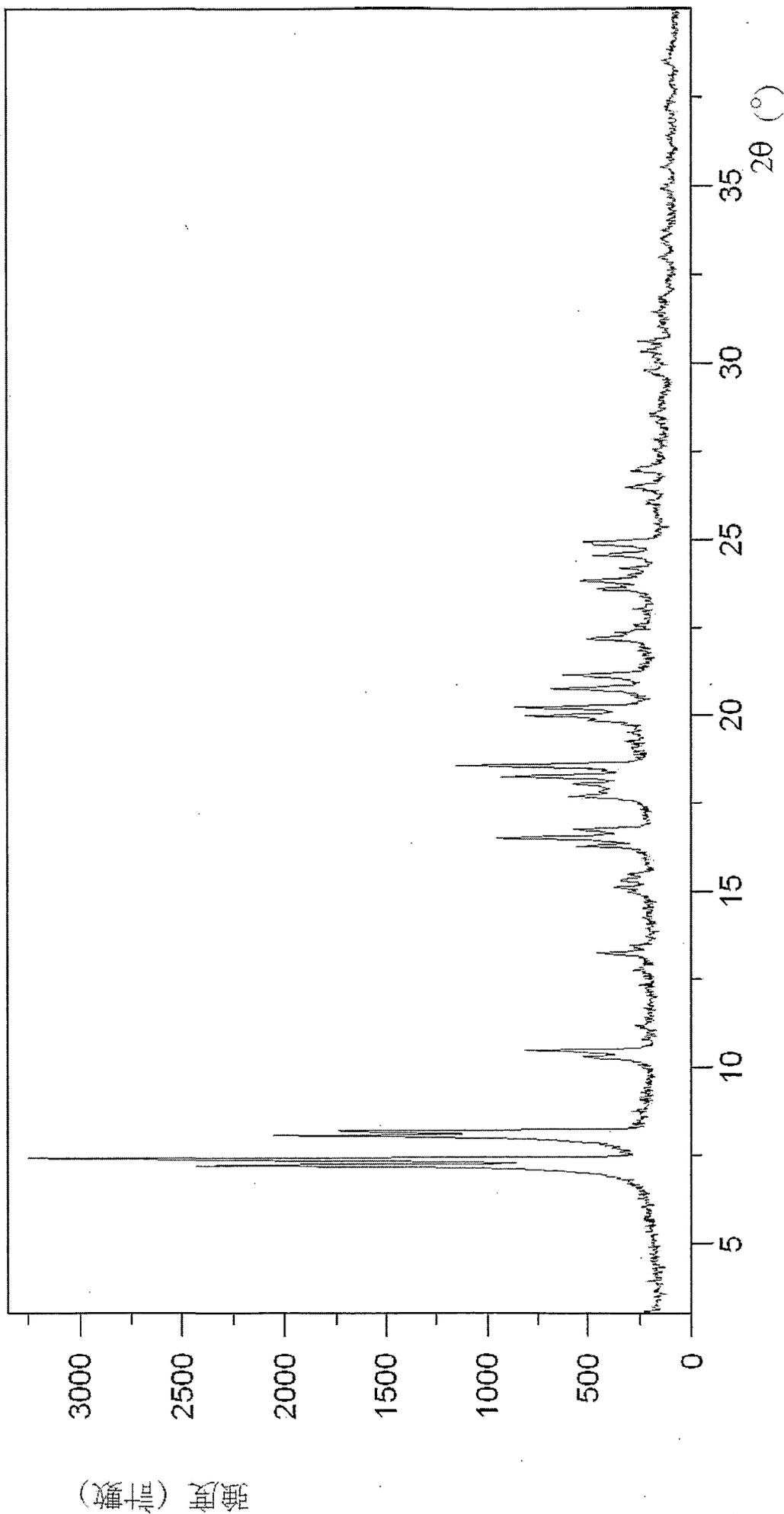


圖 26 形式12之XRPD圖

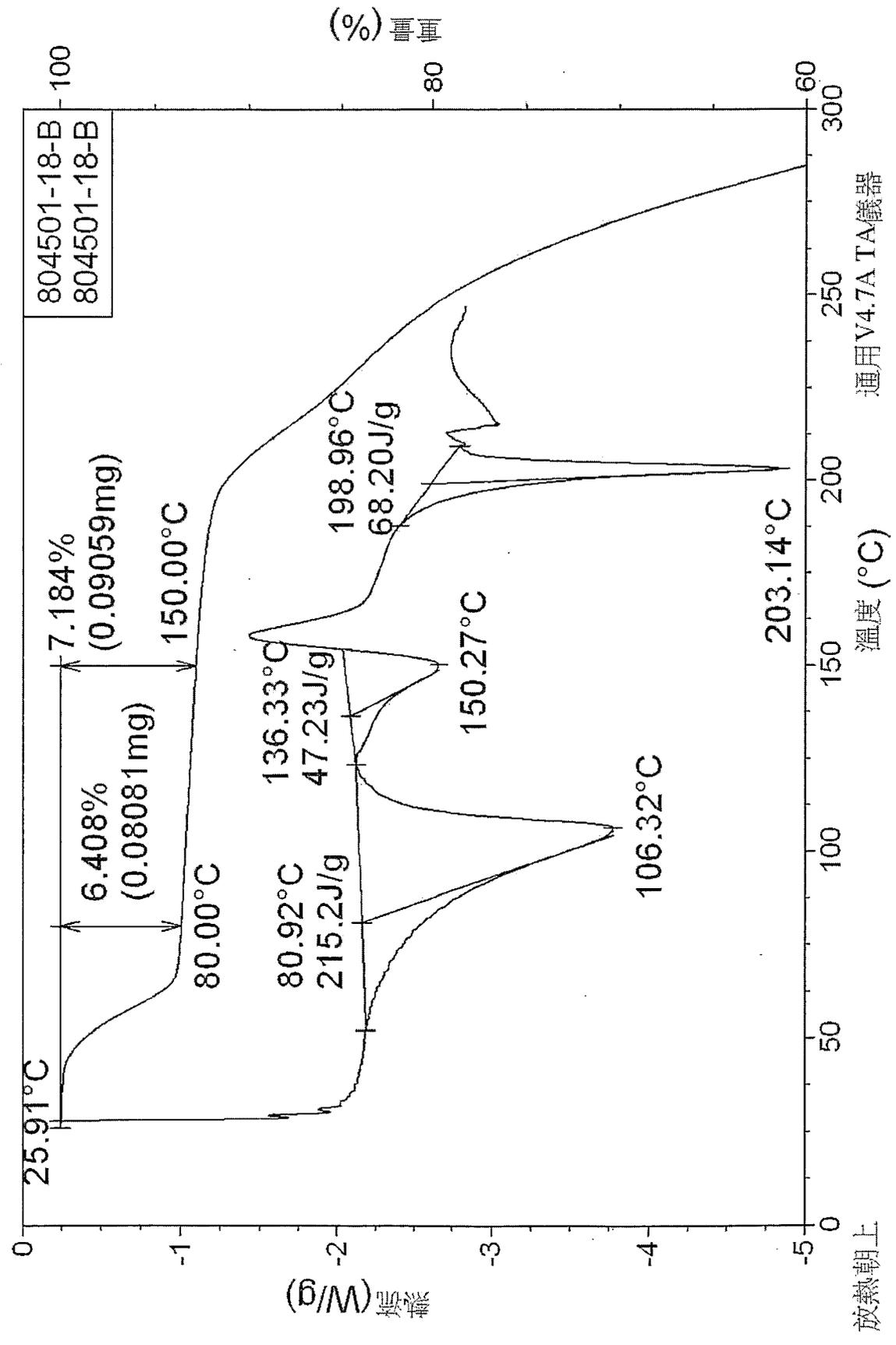


圖 27 形式12之DSC和TGA特徵曲線

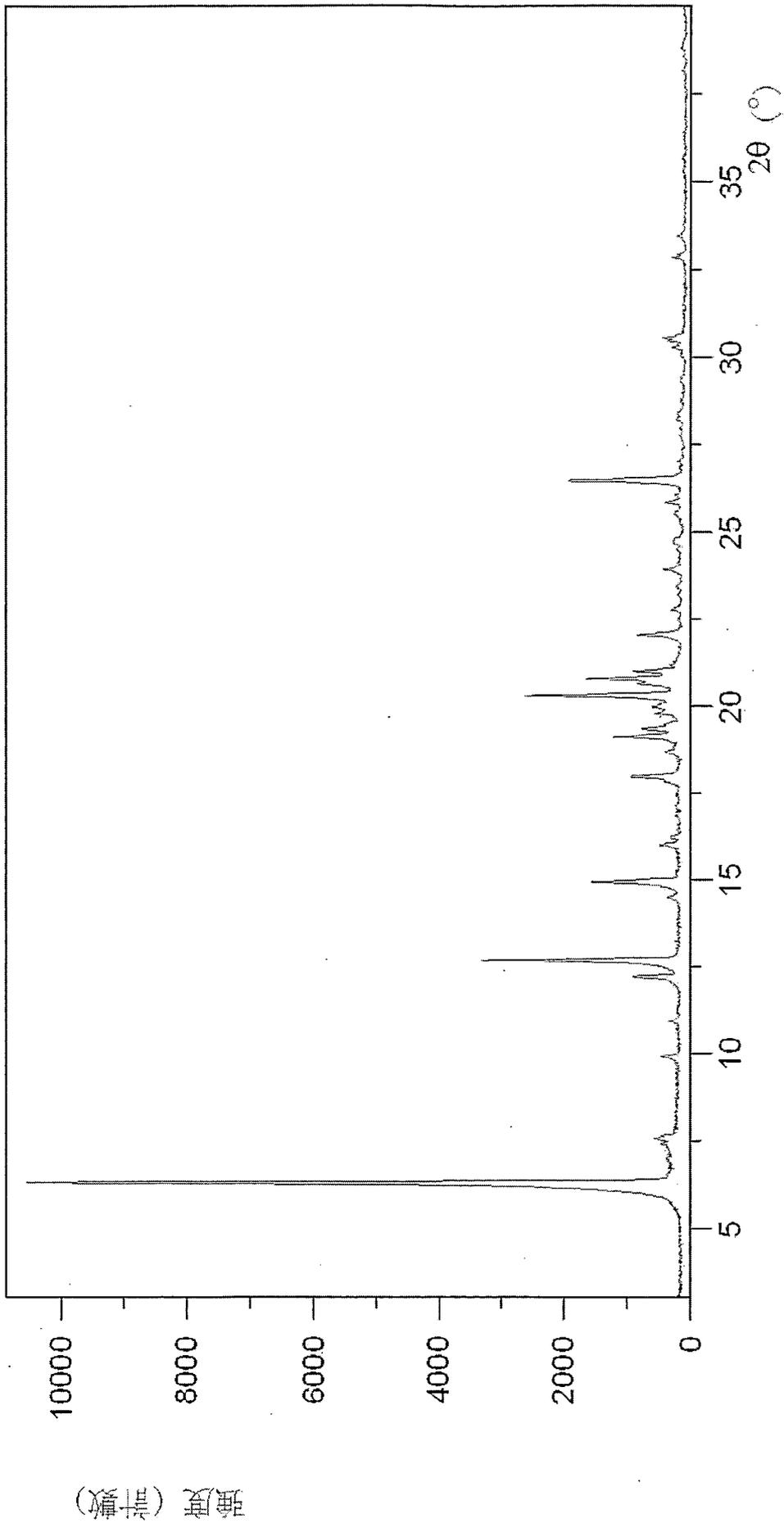


圖 28 形式13之XRPD圖

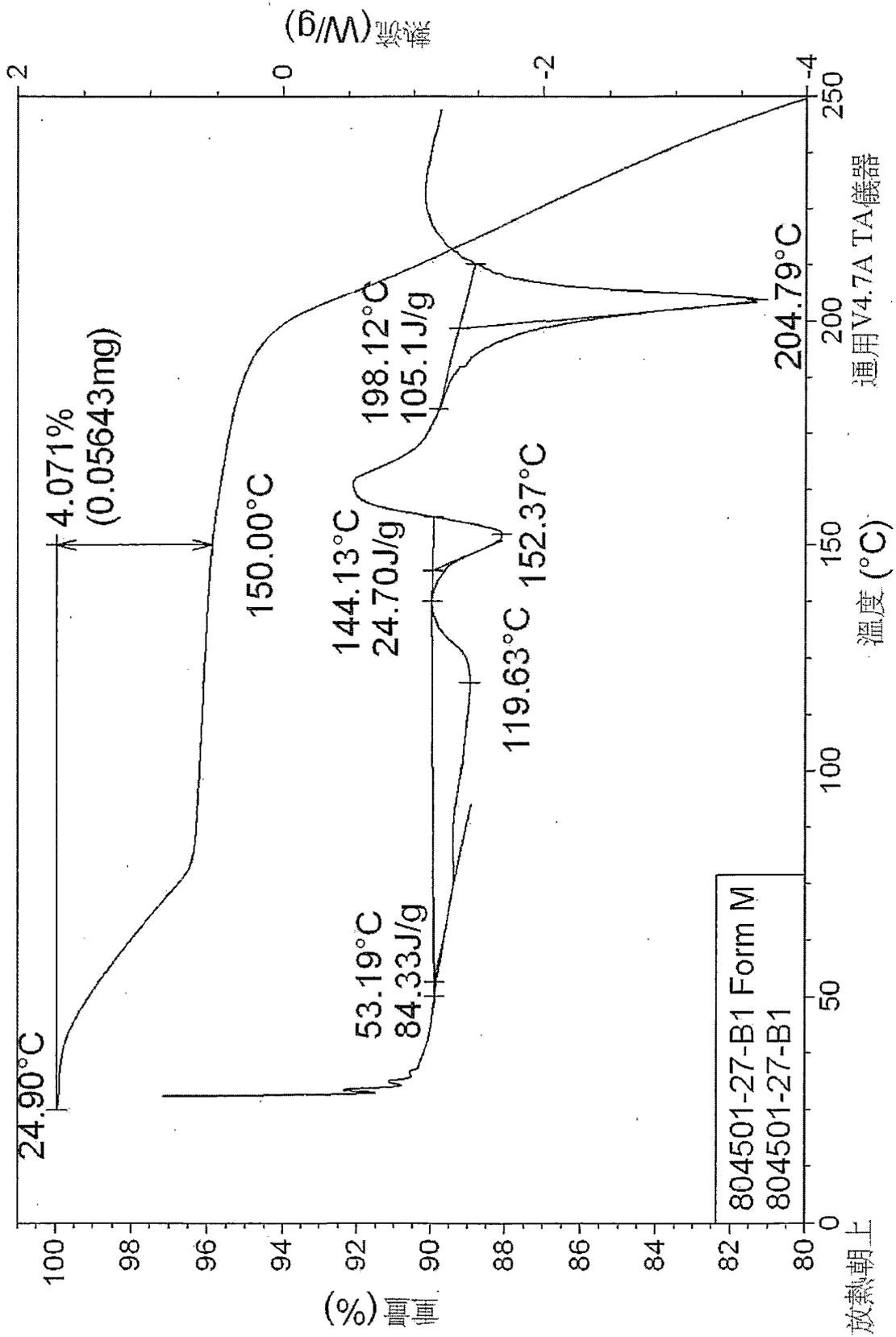


圖 29 形式13之DSC和TGA特徵曲線

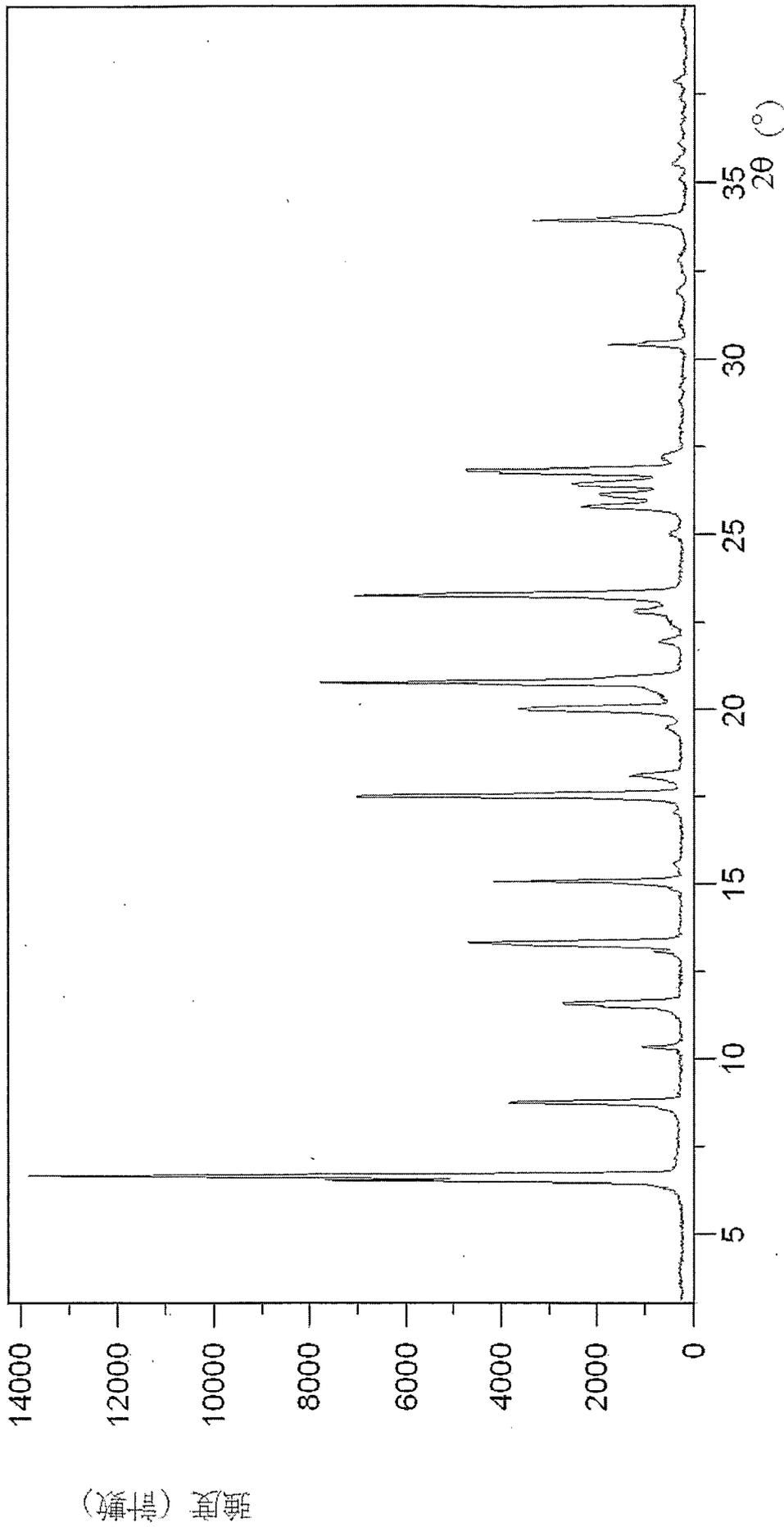


圖 30 形式14之XRPD圖

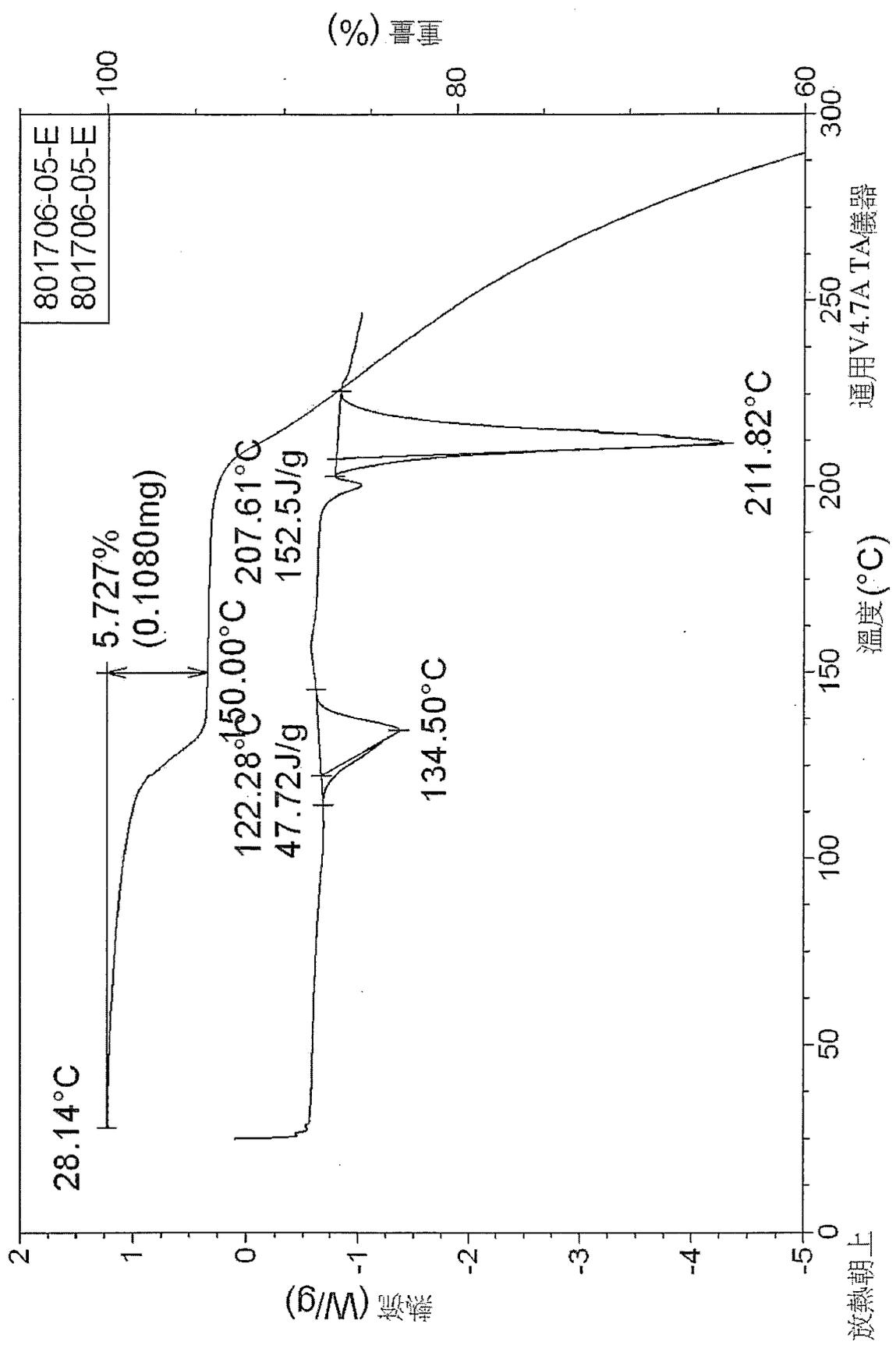


圖 31 形式14之DSC和TGA特徵曲線

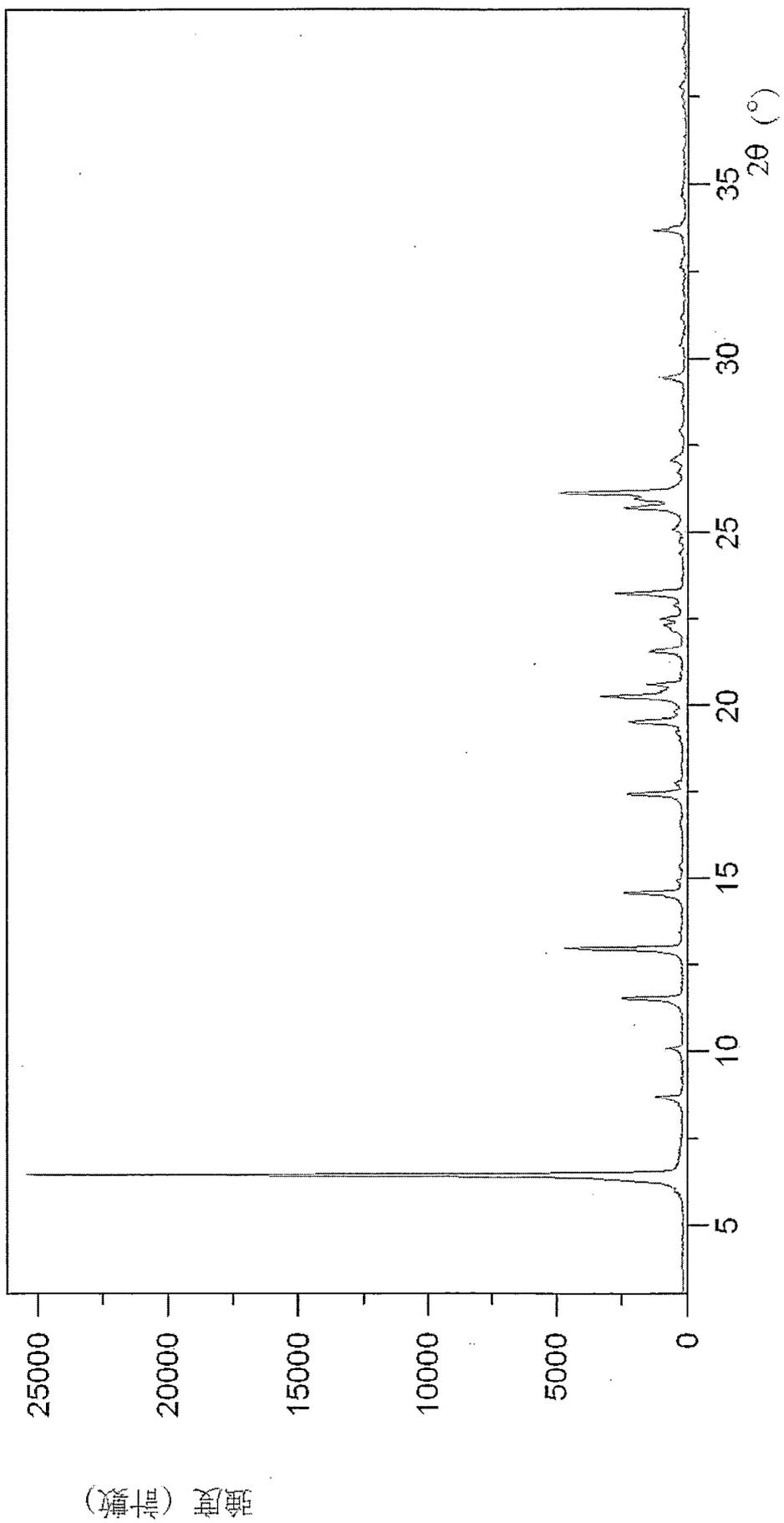


圖 32 形式15之XRPD圖

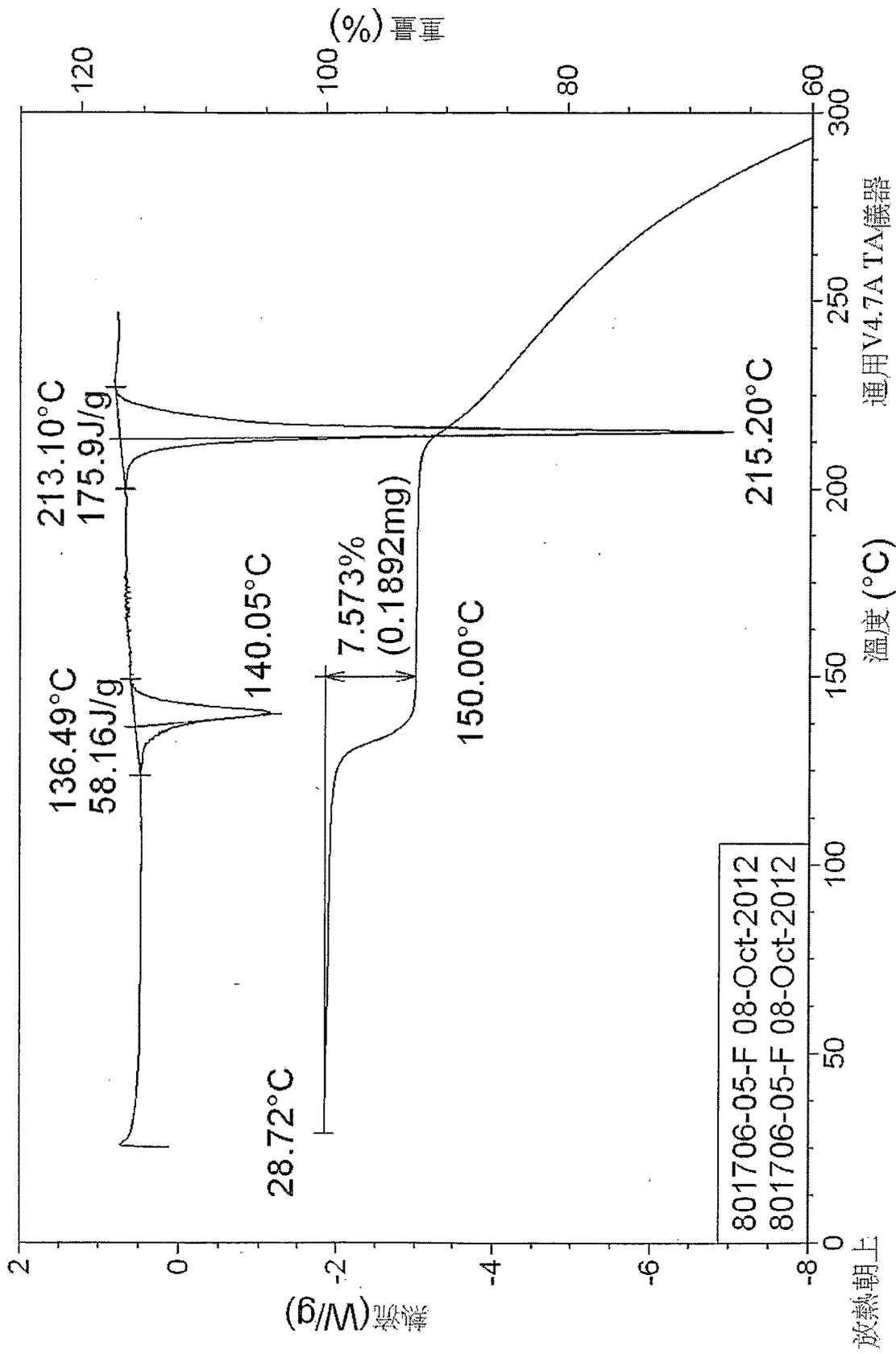


圖 33 形式15之DSC和TGA特徵曲線

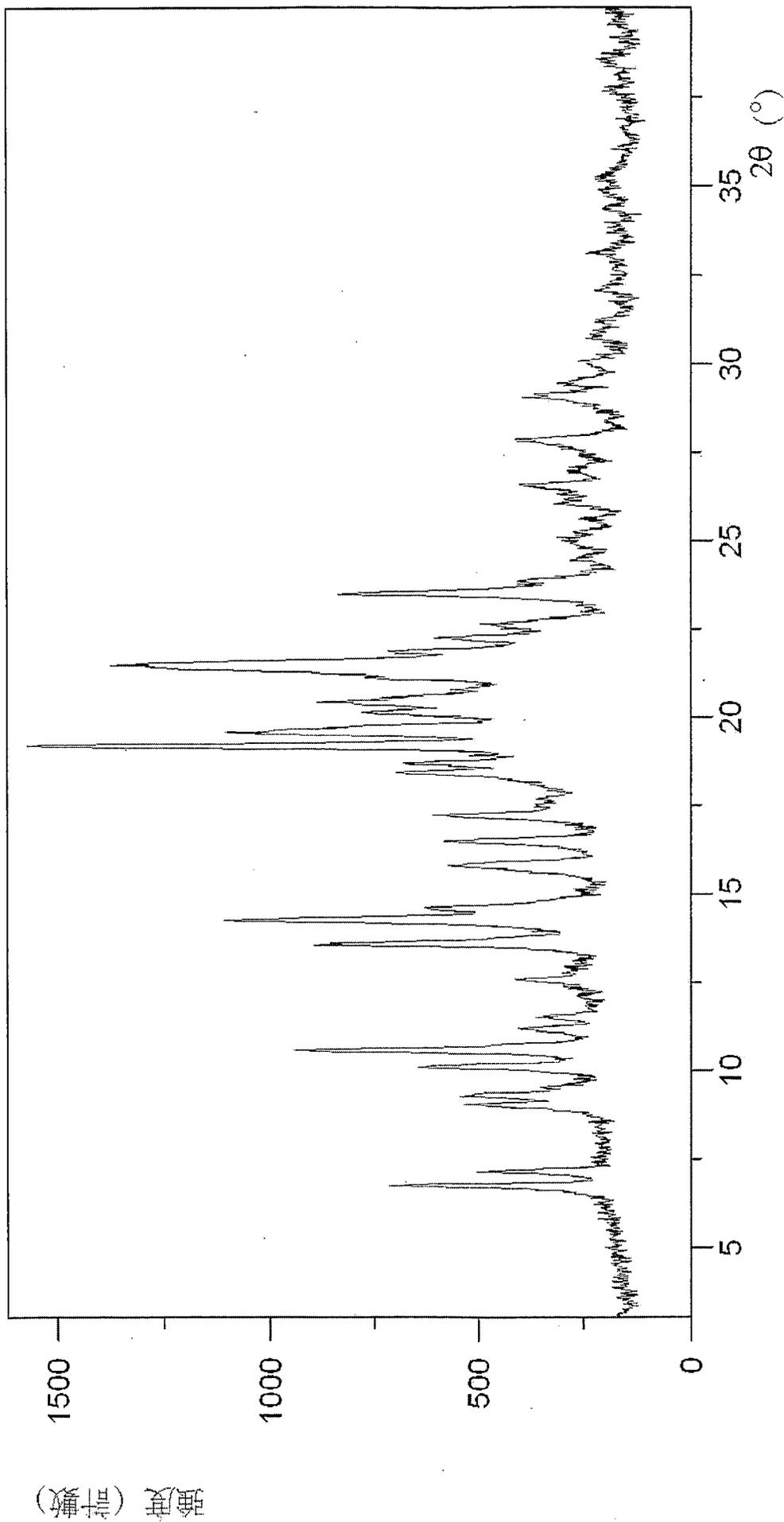


圖 34 形式16之XRPD圖

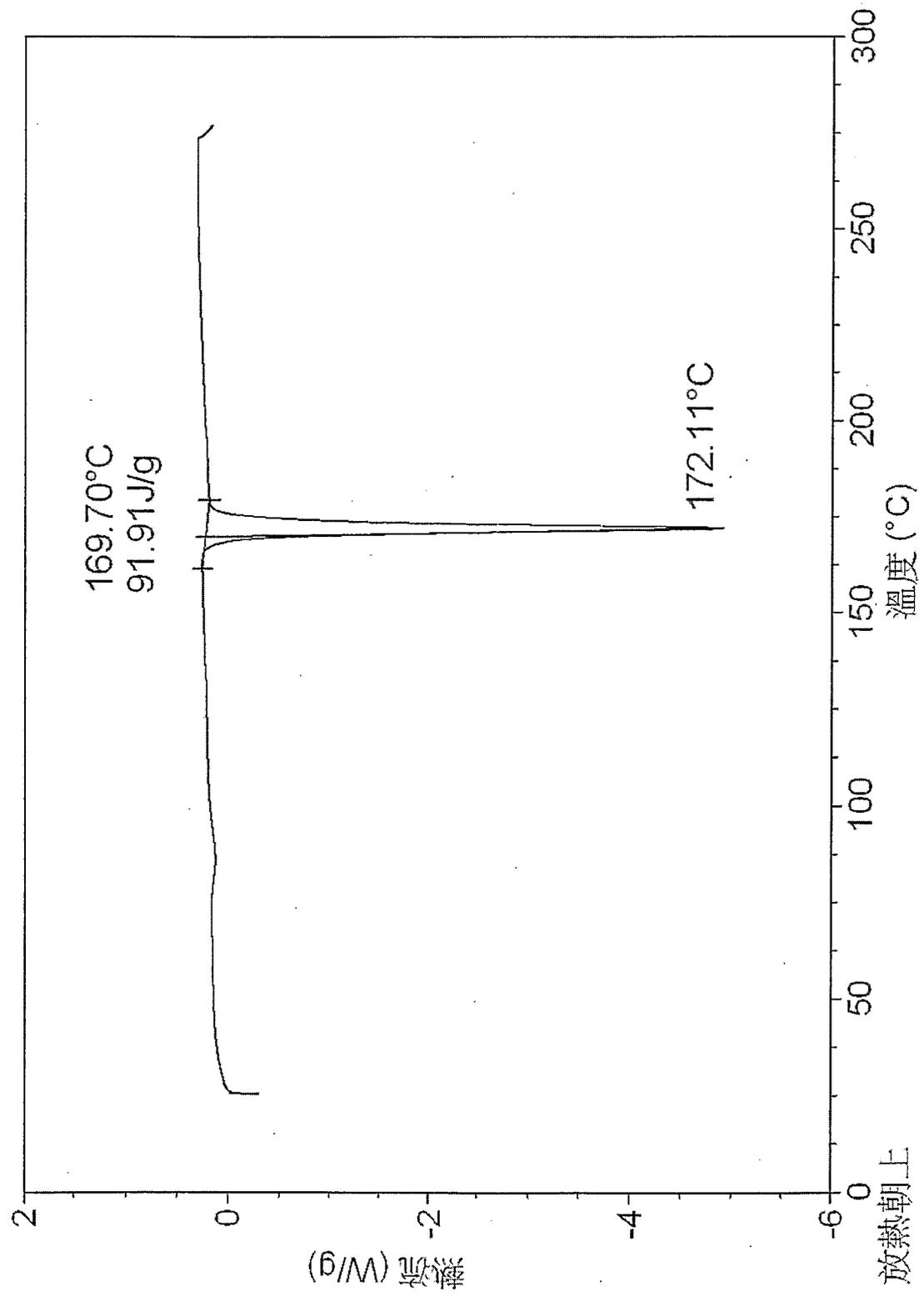


圖 35 形式 I6 之 DSC 特徵曲線

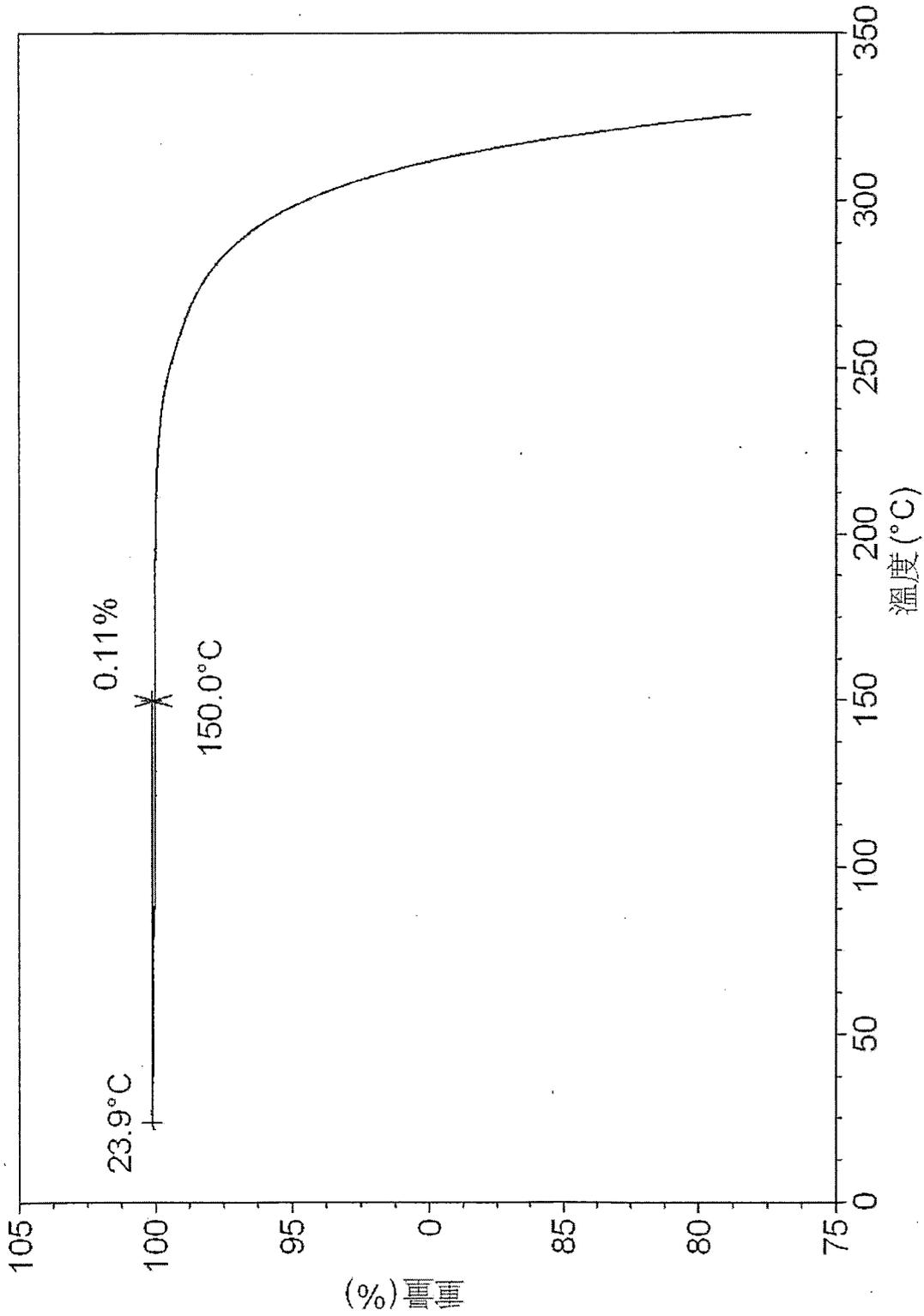


圖 36 形式16之TGA特徵曲線

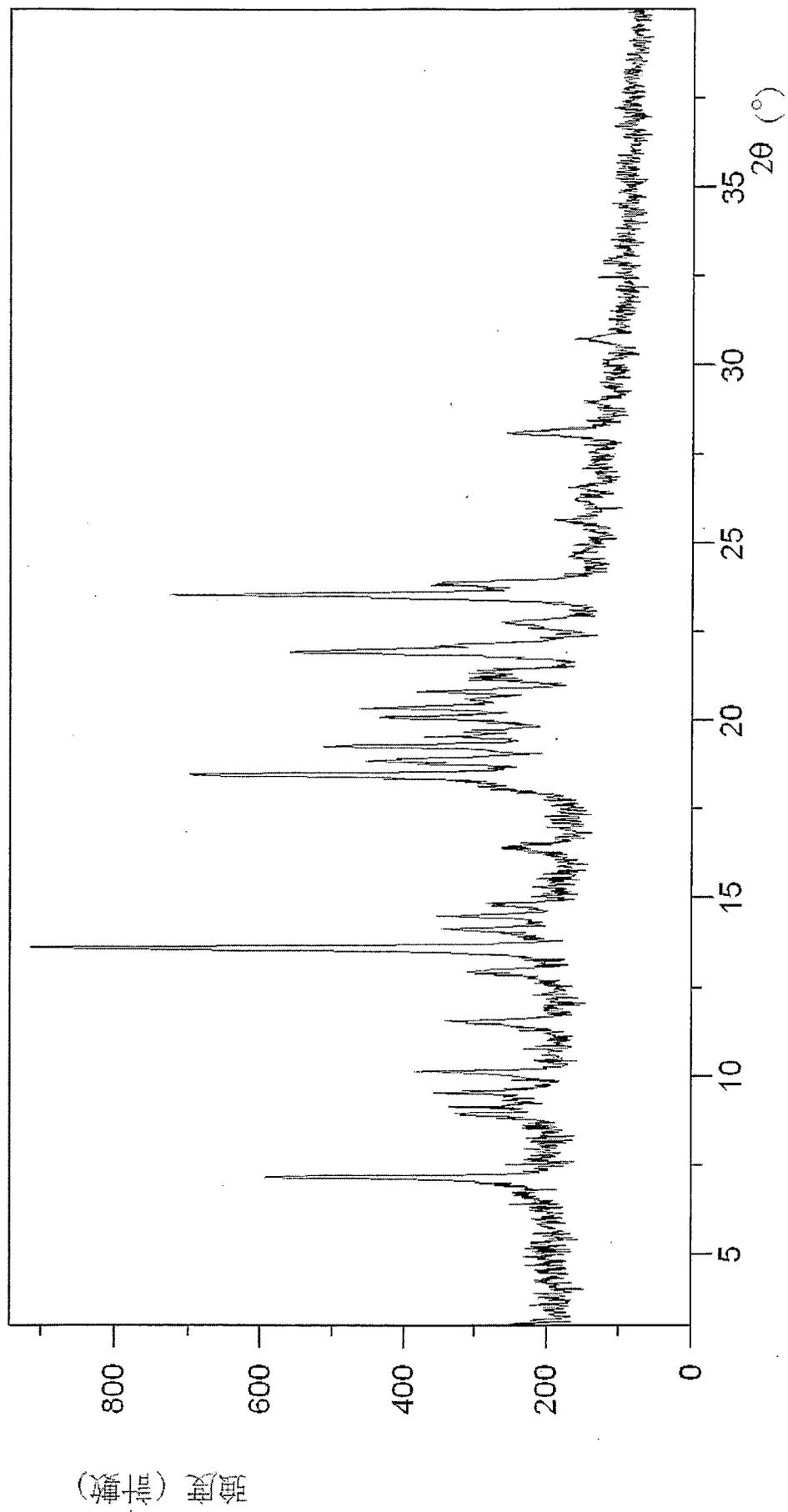


圖 37 形式17之XRPD圖

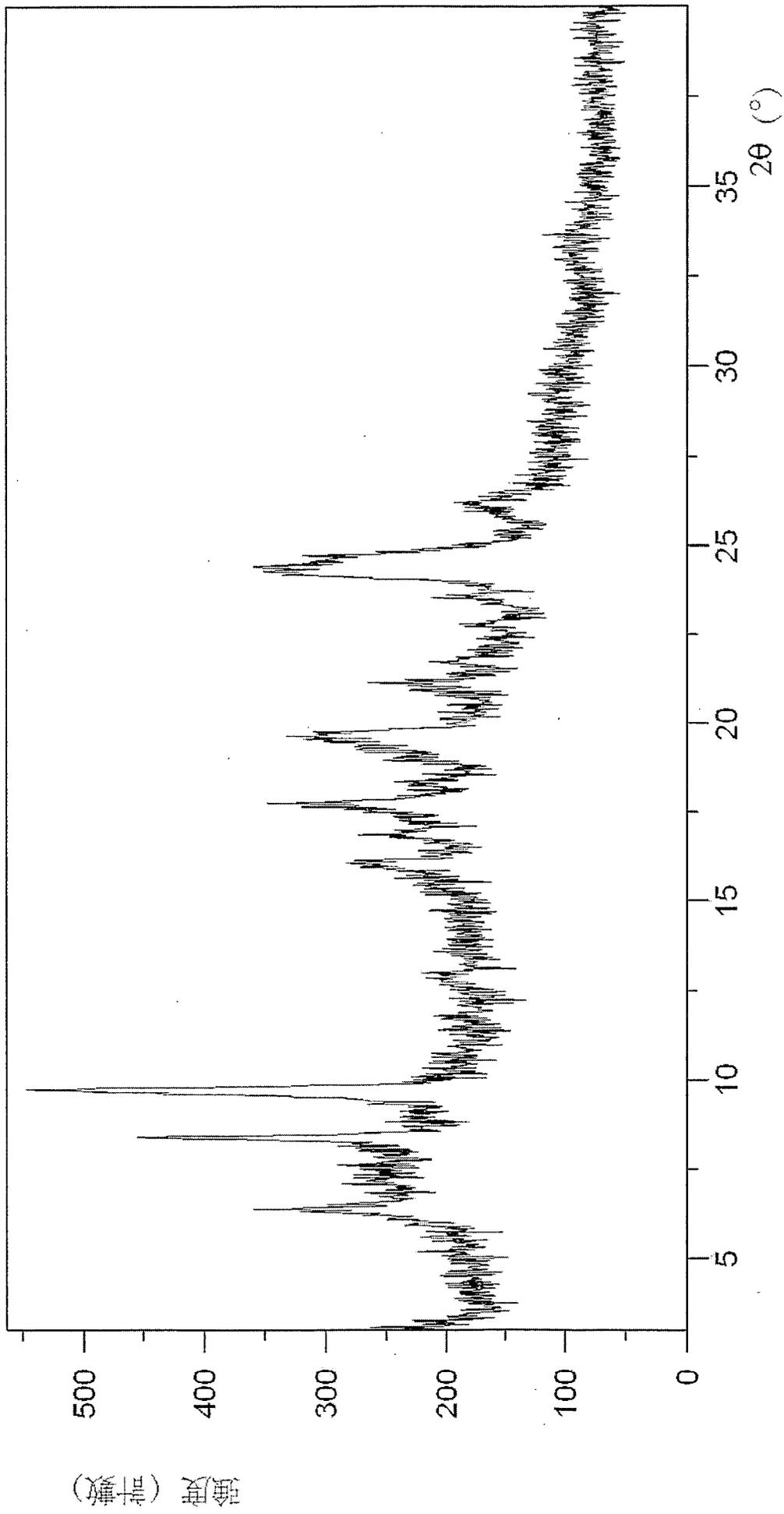


圖 38 形式18之XRPD圖

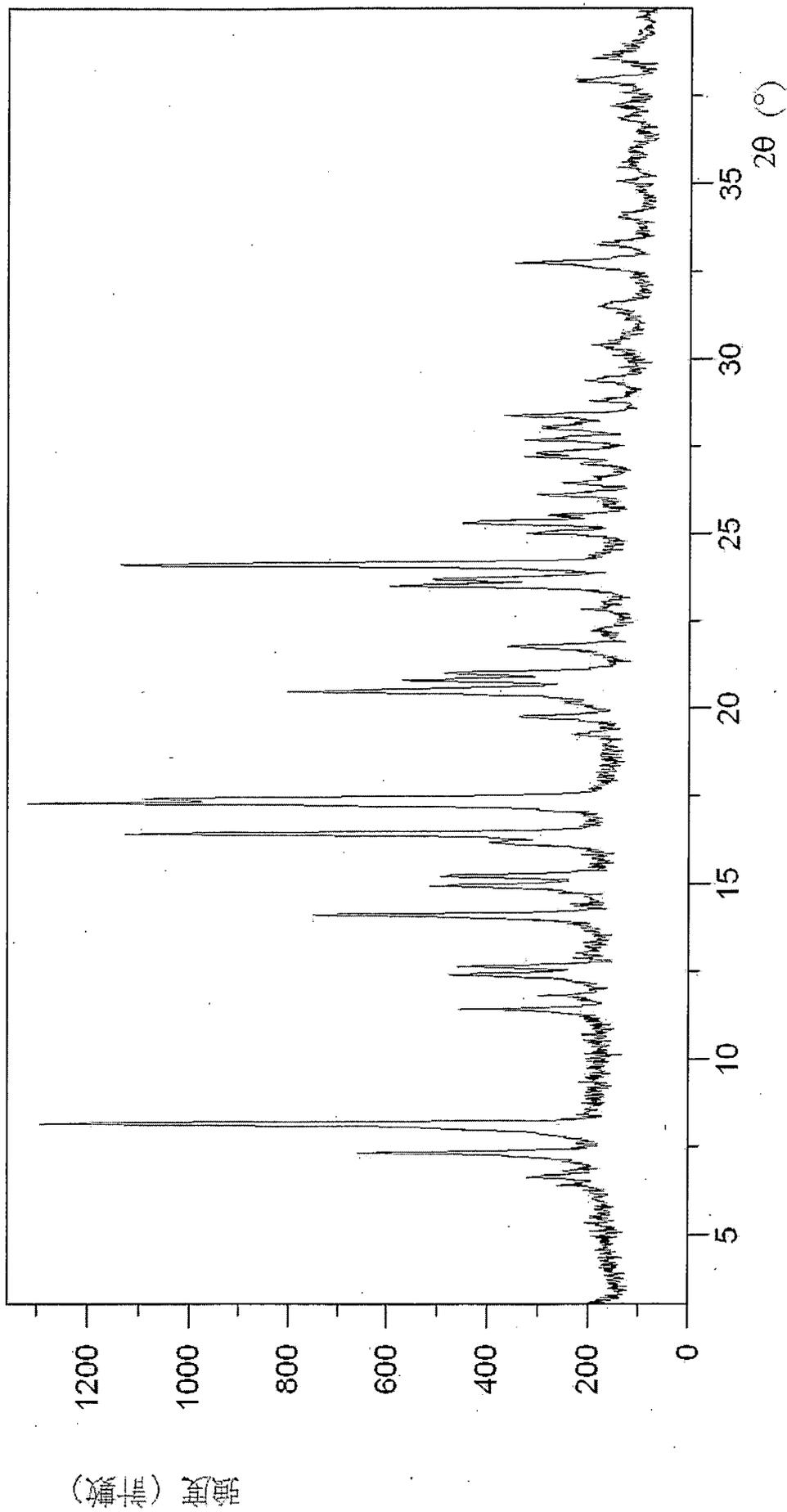


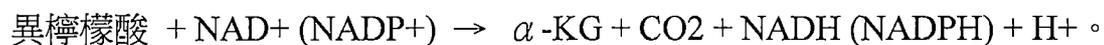
圖 39 形式19之XRPD圖

SN 103126 335

修正頁 10/8/21

白質可以與丙酮酸去氫酶複合體緊密地結合或相互作用。人類IDH2基因編碼一具有452個胺基酸之蛋白質。IDH2之核苷酸和胺基酸序列可以對應地以GenBank條目NM_002168.2和NP_002159.2發現。人類IDH2的核苷酸和胺基酸序列還描述於以下各項中：例如Huh（哈）等人，提交（1992年11月）給EMBL/GenBank/DDBJ數據庫；和MGC項目組，Genome Res.（基因組研究）14:2121-2127(2004)。

非突變體（例如野生型）IDH2催化異檸檬酸氧化脫羧成 α -酮戊二酸（ α -KG），從而使NAD⁺（NADP⁺）還原成NADH（NADPH），例如在以下正反應中：



已經發現存在於某些癌細胞中的IDH2的突變導致這種酶催化 α -酮戊二酸NADPH依賴性還原成R(-)-2-羥戊二酸(2-HG)之新能力。2-HG不是由野生型IDH2形成的。2-HG的產生被認為促進癌症的形成與進展（Dang（丹格），L等人，Nature（自然）2009, 462:739-44）。

所以，突變體IDH2及其新活性的抑制係用於癌症的一潛在治療療法。因此，對具有 α 羥基新活性的IDH2突變體的抑制劑存在持續需求。

對於生產大規模藥物組合物首要關注之問題係活性成分應該具有穩定結晶形態，以保證一致的加工參數和藥物質量。活性成分就吸濕性、可溶性以及穩定性而言必須具有可接受之特性，忽略不同環境條件（如溫度和濕度）之影響，該等特性可以一致地再現。如果使用不穩定晶形，那麼結晶形態可能在生產和/或存儲過程中發生變化，從而引起質量控制問題以及配方不規則。這樣的一種變化可能影響生產工藝的再現性並且因此形成不滿足優質以及加於藥物組合物的配方上的嚴格要求的藥物配製物。

當一種化合物從溶液或漿液中結晶時，它可以與不同空間晶格排列結晶，一

多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），由 IDH2 的一種突變體等位基因來表徵，其中該 IDH2 突變導致這種酶在患者體內催化 α -酮戊二酸 NADPH 依賴性還原成 *R(-)*-2-羥戊二酸的新能力。在這一實施方式的一個方面中，該突變體 IDH2 具有一 R140X 突變。在這一實施方式的另一個方面中，該 R140X 突變係 R140Q 突變。在這一實施方式的另一個方面中，該 R140X 突變係 R140W 突變。在這一實施方式的另一個方面中，該 R140X 突變係 R140L 突變。在這一實施方式的另一個方面中，該突變體 IDH2 具有一 R172X 突變。在這一實施方式的另一個方面中，該 R172X 突變係 R172K 突變。在這一實施方式的另一個方面中，該 R172X 突變係 R172G 突變。

在另一個實施方式中，用於抑制突變體 IDH2 活性的該方法包括使一對其有需要之受試者與化合物 1 或其一晶形；或化合物 3 或其一晶形接觸。在一個實施方式中，有待治療的在此描述的晚期惡性血液病，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤），由 IDH2 的一突變體等位基因來表徵，其中該 IDH2 突變導致這種酶在患者體內催化 α -酮戊二酸 NADPH 依賴性還原成 *R(-)*-2-羥戊二酸的新能力。在這一實施方式的一個方面中，該突變體 IDH2 具有一 R140X 突變。在這一實施方式的另一個方面中，該 R140X 突變係 R140Q 突變。在這一實施方式的另一個方面中，該 R140X 突變係 R140W 突變。在這一實施方式的另一個方面中，該 R140X 突變係 R140L 突變。在這一實施方式的另一個方面中，該突變體 IDH2 具有一 R172X 突變。在這一實施方式的另一個方面中，該 R172X 突變係 R172K 突變。在這一實施方式的另一個方面中，該 R172X 突變係 R172G 突變。可以藉由對細胞樣品測序以確定 IDH2 之胺基酸 140 和/或 172 處之突變（例如，存在於此處的改變的胺基酸）的存在和具體性質來分析晚期惡性血液病，如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T 細胞淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤），每者由 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。

在一個實施方式中，藉由測量這位受試者體內 2HG 的水平來監測晚期惡性血液病之治療功效，該等惡性血液病係如急性骨髓性白血病（AML）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、慢性骨髓單核球性白血病（CMML）、髓樣肉瘤、多發性骨

第 103126335 號
申請專利範圍 修正本

1. 一種 2-甲基-1 - [(4- [6- (三氟甲基) 吡啶-2-基] -6 - { [2- (三氟甲基) 吡啶-4-基] 胺基 } -1,3,5-三嗪-2 - 基) 胺基] 丙-2-醇的分離晶型，其中該分離晶型係形式 16，由一種 X 射線粉末衍射圖表徵，該 X 射線粉末衍射圖在 6.8° 、 10.6° 、 13.6° 、 14.2° 以及 $19.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 之 2θ 角度處具有峰。
2. 如請求項 1 所述之分離晶型，由提示於圖 34 之 X 射線粉末衍射圖表徵。
3. 一種 2-甲基-1 - [(4- [6- (三氟甲基) 吡啶-2-基] -6 - { [2- (三氟甲基) 吡啶-4-基] 胺基 } -1,3,5-三嗪-2 - 基) 胺基] 丙-2-醇的分離晶型，其中該分離晶型係形式 1，由一 X 射線粉末衍射圖表徵，該 X 射線粉末衍射圖在 8.9° 、 13.0° 、 18.9° 、 23.8° 以及 $28.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 之 2θ 角度處具有峰。
4. 如請求項 3 所述之分離晶型，由提示於圖 1 之 X 射線粉末衍射圖表徵。
5. 一種 2-甲基-1 - [(4- [6- (三氟甲基) 吡啶-2-基] -6 - { [2- (三氟甲基) 吡啶-4-基] 胺基 } -1,3,5-三嗪-2 - 基) 胺基] 丙-2-醇的分離晶型，其中該分離晶型係形式 2，由一 X 射線粉末衍射圖表徵，該 X 射線粉末衍射圖在 12.7° 、 17.1° 、 19.2° 、 23.0° 以及 $24.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 之 2θ 角度處具有峰。
6. 如請求項 5 所述之分離晶型，係由提示於圖 2 之 X 射線粉末衍射圖表徵。
7. 一種 2-甲基-1 - [(4- [6- (三氟甲基) 吡啶-2-基] -6 - { [2- (三氟甲基) 吡啶-4-基] 胺基 } -1,3,5-三嗪-2 - 基) 胺基] 丙-2-醇 (2-methyl-1-[(4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl]

amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol)的分離晶型，其中該分離晶型係形式 17，由一 X 射線粉末衍射圖表徵，該 X 射線粉末衍射圖在 7.2° 、 13.6° 、 18.5° 、 19.3° 、 21.9° 以及 $23.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 之 2θ 角度處具有峰。

8.如請求項 7 所述之分離晶型，係由提示於圖 37 之 X 射線粉末衍射圖表徵。

9. 一種 2-甲基-1 - [(4- [6- (三氟甲基)吡啶-2-基] -6 - {[2- (三氟甲基)吡啶-4-基]胺基} -1,3,5-三嗪-2 - 基) 胺基]丙-2-醇的分離晶型，其中該分離晶型係形式 18，由一 X 射線粉末衍射圖表徵，該 X 射線粉末衍射圖在 6.4° 、 8.4° 、 9.8° 、 17.8° 以及 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 之 2θ 角度處具有峰。

10.如請求項 9 所述之分離晶型，係由提示於圖 38 之 X 射線粉末衍射圖表徵。

11.一種 2-甲基-1 - [(4- [6- (三氟甲基)吡啶-2-基] -6 - {[2- (三氟甲基)吡啶-4-基]胺基} -1,3,5-三嗪-2 - 基) 胺基]丙-2-醇的分離晶型，其中該分離晶型係形式 19，由一 X 射線粉末衍射圖表徵，該 X 射線粉末衍射圖在 8.1° 、 14.1° 、 16.4° 、 17.3° 、 20.5° 以及 $24.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 之 2θ 角度處具有峰。

12.如請求項 11 所述之分離晶型，係由一基本類似於圖 39 之 X 射線粉末衍射圖表徵。

13. 一種如請求項 1- 6、7-12 中任一項之分離晶型用來製備治療晚期惡性血液病藥物的用途，該惡性血液病選自急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓增生異常綜合症 (MDS)、慢性骨髓單核球性白血病 (CMML)、髓樣肉瘤、多發性骨髓瘤以及淋巴瘤，每一特徵係含 IDH2 的突變體等位基因之存在來表徵。

14. 如請求項 13 所述之用途，其中晚期惡性血液病是急性骨髓性白血病（AML）。

15. 如請求項 13 所述之用途，其中配製藥物以遞送的晶型給予從約 30 mg 至約 300 mg 游離鹼相當量強度的劑量，每天一次或每天兩次。

16. 如請求項 15 所述之用途，其中該劑量為約 75 mg，每天一次或每天兩次。

17. 如請求項 15 所述之用途，其中該劑量為約 100 mg，每天一次或每天兩次。

18. 如請求項 15 所述之用途，其中該劑量為約 150 mg，每天一次或每天兩次。

19. 如請求項 15 所述之用途，其中該劑量為約 200 mg，每天一次或每天兩次。

20. 如請求項 15 所述之用途，其中該劑量為一口服劑型。

21. 如請求項 20 所述之用途，其中該口服劑型為一片劑。

22. 如請求項 15 所述之用途，其中每天給予該劑量一次。

23. 如請求項 15 所述之用途，其中每天給予該劑量兩次。

24. 如請求項 15 所述之用途，其中所述之藥劑作為 5、10、50 或 200 mg 游

離鹼當量強度片劑的任何組合口服地給予，每天兩次或每天一次。

25. 如請求項 13 所述之用途，其中該晚期惡性血液病為骨髓增生異常綜合症 (MDS)。

26. 如請求項 13 所述之用途，其中該晚期惡性血液病為慢性骨髓單核球性白血病 (CMML)。

27. 如請求項 13 所述之用途，其中該晚期惡性血液病為淋巴瘤。

28. 如請求項 14 所述之用途，其中該晚期惡性血液病為復發性或原發性難治性急性骨髓性白血病。

29. 如請求項 14 或 28 所述之用途，其中該藥劑為作為急性骨髓性白血病的第一線，第二線，第三線或第四線治療之用。

30. 一種藥學組成物，包括如請求項 1-12 中任一項之分離晶型和藥學可接受的載體。