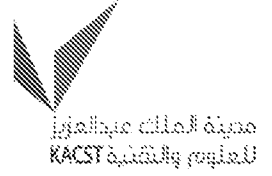


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



المملكة العربية السعودية
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

إن المشرف العام على مكتب البراءات السعودي، وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/٢٧ وتاريخ ٢٩/٠٥/١٤٢٥هـ، واستناداً لأحكام اللائحة التنفيذية له الصادرة بالقرار الإداري رقم ٣٦٠٧٣٢٩-٢-١٦١ وتاريخ ٣٠/١٢/١٤٣٦هـ، يقرر منح:

اجيوس فارماسوتيكالز، انك.

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.

براءة اختراع رقم ٦٢٦٨

بتاريخ ٠٤/٠٥/١٤٤٠هـ الموافق ١٠/٠١/٢٠١٩م

عن الاختراع المسمى/ مركبات نشطة علاجياً وطرق استخدامها

Therapeutically active compounds and their methods of use

ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق التي يمنحها النظام في المملكة العربية السعودية.

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي

م. صقر بن ناصر الفطيمني



[11] رقم البراءة: ٦٢٦٨

[45] تاريخ المنح: ١٤٤٠/٠٥/٠٤ هـ

الموافق: ٢٠١٩/٠١/١٠ م

[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] براءة اختراع

[30] بيانات الأسبقية:	[72] اسم المخترع: سامويل في اجريستا، شونج -هوي جو، ديفيد شينكين، هوا يانج، ليتينج جوو، زهين تانج، جيانمينج وانج، يانفينج زهانج، يان زهوو
US 61/861,884 ٢٠١٣/٠٨/٠٢ م	[73] مالك البراءة: اجيوس فارماسوتيكالز، انك.
CN PCT/CN2013/081170 ٢٠١٣/٠٨/٠٩ م	[74] عنوانه: ٨٨ سيدني ستريت كامبريدج، ماساتشوسيتس
US 61/939,098 ٢٠١٤/٠٢/١٢ م	٢١٣٩، امريكا
US 61/975,448 ٢٠١٤/٠٤/٠٤ م	جنسيته: امريكية
US 62/001,948 ٢٠١٤/٠٦/١٣ م	[51] التصنيف الدولي (IPC ⁸):
	A61K 31/19
[56] المراجع:	[21] رقم الطلب: ٥١٦٣٧٠٥٢٣
US 2010129350 ٢٠١٠/٠٥/٢٧ م	[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: ١٤٣٧/٠٤/٢٢ هـ
US 2012238576 ٢٠١٢/٠٩/٢٠ م	الموافق: ٢٠١٦/٠٢/٠١ م
US 2013190287 ٢٠١٣/٠٧/٢٥ م	تاريخ الإيداع للطلب الدولي: ٢٠١٤/٠٨/٠١ م
اسم الفاحص: بهجت بن قاسم بابور	[86] رقم الطلب الدولي: PCT/US2014/049469
	[87] رقم النشر الدولي: WO/2015/017821
	تاريخ النشر الدولي: ٢٠١٥/٠٢/٠٥ م

[54] اسم الاختراع: مركبات نشطة علاجياً وطرق

استخدامها

Therapeutically active compounds and their methods of use

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بتوفير مركبات تثبيط

أيزو سيترات ديهيدروجيناز isocitrate

dehydrogenase ٢ (IDH2) مفيدة في علاج

السرطان cancer، وطرق لعلاج السرطان تشتمل على

إعطاء الخاضع الذي في حاجة إلى ذلك المركب

الموصوف هنا. يتم أيضاً توفير صور متعددة الشكل

البلوري لمركبات تثبيط IDH2 التي تتميز بأنماط

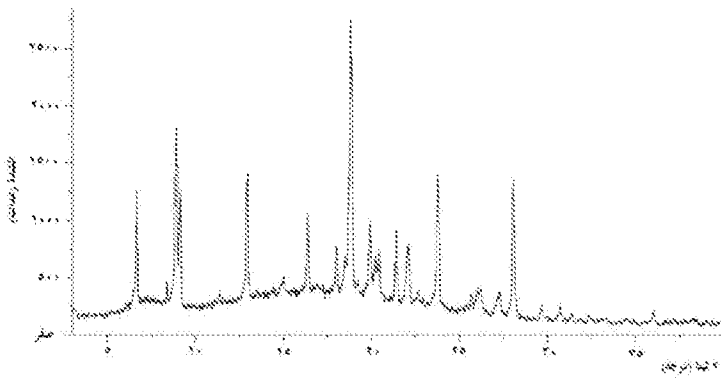
حيود مسحوق بأشعة X Ray powder

diffraction patterns، لها سمات كيميائية

فيزيائية physicochemical محسنة تؤثر على

معدل التحلل في الجسم الحي لأغراض الصياغة

الصيدلانية.



الشكل (١)

مركبات نشطة علاجياً وطرق استخدامها

Therapeutically active compounds and their methods of use

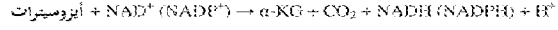
الوصف الكامل

خلفية الاختراع

تحفز إنزيمات أيزوسيترات ديهيدروجيناز (IDHs) نزع الكربوكسيل التأكسدي من أيزوسيترات للحصول على ٢-أوكسوجلوتارات (أي، α -كيتوجلوتارات). تنتمي الإنزيمات إلى فئتين فرعيتين متميزتين، إحداهما تستخدم $NAD(+)$ كمستقبل للإلكترونات والأخرى تستخدم $NADP(+)$. ولقد تم تسجيل خمسة إنزيمات أيزوسيترات ديهيدروجيناز: ثلاثة إنزيمات أيزوسيترات ديهيدروجيناز معتمدة على $NAD(+)$ ، وتكمن في مصفوفة الميتوكوندريا، واثنين من إنزيمات أيزوسيترات ديهيدروجيناز يعتمدان على $NADP(+)$ ، أحدهما ميتوكوندري والآخر متعلق بالعصارة الخلوية في الغالب. ويكون كل إنزيم متماثل معتمد على $NADP(+)$ عبارة عن دايمر متجانس.

يعرف IDH2 (إنزيم أيزوسيترات ديهيدروجيناز ٢ $(NADP+)$ ، ميتوكوندري) كذلك باسم IDH؛ IDP؛ IDHM؛ IDPM؛ ICD-M؛ أو $mNADP-IDH$. البروتين المشفر بواسطة هذا الجين هو إنزيم أيزوسيترات ديهيدروجيناز المعتمد على $NADP(+)$ والموجود في الميتوكوندريا. وهو يلعب دوراً في الأيض المتوسط وإنتاج الطاقة. وقد يرتبط هذا البروتين بشكل وثيق أو يتفاعل مع معقد إنزيم بيروفات ديهيدروجيناز. يشفر IDH2 البشري بروتيناً به ٤٥٢ حمض أميني. ويمكن التعرف على المتواليات النيوكليوتيدية والحمضية الأمينية لـ IDH2 في إدخالين في GenBank هما NM_002168.2 و NP_002159.2 على الترتيب. كذلك يتم وصف المتواليات النيوكليوتيدية والحمضية الأمينية لـ IDH2 البشري، على سبيل المثال، في Huh et al., Submitted (NOV-1992) to the EMBL/GenBank/DDBJ databases; and The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

يحفز النوع غير الطافر، على سبيل المثال، النوع غير المعالج، IDH2 إزالة الكربوكسيل التأكسدية من أيزوسيترات للحصول على α -كيتوجلوتارات (α -KG) مما يؤدي إلى اختزال $NAD(+)$ إلى $NADH$ ($NADPH$)، على سبيل المثال، في التفاعل الأمامي:



ولقد اكتُشف أن طفرات IDH2 الموجودة في خلايا سرطانات معينة تؤدي إلى قدرة جديدة للإنزيم لحفز الاختزال المعتمد على NADH لـ α -كيتوجلوتارات للحصول على (-) R-2-هيدروكسي جلوتارات (2-HG). لا يتكون 2-HG بالنوع غير المعالج من IDH2. يعتقد أن إنتاج 2-HG يسهم في تكون وتقدم السرطان (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

لذا يعتبر تثبيط IDH2 الطافر ونشاطه الجديد علاجاً شفاوياً محتملاً للسرطان. وبالتالي، هناك حاجة مستمرة لمثبطات طفرات IDH2 التي لها نشاط ألفا هيدروكسيل جديد.

أحد المخاوف الأولية في تصنيع التركيبات الصيدلانية على مستوى ضخم هو أن المكون الفعال ينبغي أن يكون له تكوين بلوري لضمان متغيرات معالجة وجودة صيدلانية ثابتتين. يتعين أن يكون للمكون الفعال خصائص مقبولة بالنسبة للاستقرار، القابلية للذوبان، والثبات، حيث يمكن الحصول عليها بشكل ثابت على الرغم من تأثير الظروف البيئية المختلفة مثل درجة الحرارة والرطوبة. في حالة استخدام صورة بلورية غير ثابتة، يمكن أن يتغير التكوين البلوري أثناء التصنيع و/ أو التخزين مما يؤدي إلى مشاكل تتعلق بمراقبة الجودة، وعدم انتظام الصيغة. وقد يؤثر هذا التغير على إعادة إجراء عملية التصنيع ومن ثم يؤدي إلى صيغ صيدلانية لا تفي بالجودة العالية والشروط الصارمة المفروضة على صيغ التركيبات الصيدلانية.

حين يتبلور مركب من محلول أو ملاط، فإنه قد يتبلور بترتيبات مصفوفات مكانية مختلفة، وهذه خاصية يشار إليها باسم "تعدد الصور". وتكون كل من الصور البلورية عبارة عن "صورة متعددة". وبينما يكون للصور المتعددة من مادة معينة نفس التركيبة الكيميائية، فإنها يمكن أن تختلف عن بعضها البعض بالنسبة لواحدة أو أكثر من الخصائص الفيزيائية، مثل القابلية للذوبان والتفكك، الكثافة الحقيقية، نقطة الانصهار، الشكل البلوري، سلوك التراص، خصائص التدفق، و/ أو الثبات في الحالة الصلبة.

يعتبر سلوك تعدد الصور للمواد الفعالة صيدلانياً ذو أهمية كبيرة في الصيدلة وعلم الأدوية. تؤثر الفروق في الخصائص الفيزيائية التي تظهرها الصور المتعددة على المتغيرات العملية مثل ثبات التخزين، القابلية للضغط والكثافة (وهي هامة في تصنيع التركيبات الصيدلانية)، ومعدلات الذوبان

(وتمثل عاملاً هاماً في تحديد الإتاحة الحيوية لمكون فعال). يمكن أن تنتج الفروق في الثبات عن تغيرات في التفاعلية الكيميائية (على سبيل المثال، الأكسدة النفاضلية، بحيث يتغير لون صورة جرعة بشكل أسرع حين تكون عبارة عن صورة متعددة ما مقارنة بها حين تكون عبارة عن صورة متعددة أخرى) أو التغيرات الميكانيكية (على سبيل المثال، تنكسر الأقراص عند التخزين مع تحول صورة متعدد محبذة حركياً إلى صورة متعددة أكثر ثباتاً من الناحية الحرارية الديناميكية) أو كليهما ٥ (على سبيل المثال، تكون أقراص صورة متعددة أكثر عرضة للانكسار عند الرطوبة العالية من صورة متعددة أخرى). بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تكون الخصائص الفيزيائية للبلورة هامة في المعالجة : على سبيل المثال، يمكن أن يكون من الراجح بشكل أكبر أن تكوّن صورة متعددة ذوابات تجعل الصورة الصلبة تتراكم وتزيد صعوبة التعامل مع المادة الصلبة، أو قد يكون صعباً ترشيحها وغسلها من الشوائب (أي، يمكن أن يكون توزيع الشكل والحجم الجسيمي مختلفاً بين صورة متعددة وأخرى).

بينما تعتبر الصيغ الصيدلانية التي لها خصائص كيميائية وفيزيائية محسنة مرغوباً فيها، لا توجد وسيلة قابلة للتوقع لتحضير صور بلورية جديدة (على سبيل المثال، الصور المتعددة) من الجزيئات الحالية لهذه الصيغ. وهناك حاجة للصور البلورية من مثبّطات JDH2 الطافر التي تتسم بخصائص فيزيائية ثابتة عبر البيئات التي يمكن مصادفتها أثناء تصنيع الصيغة الصيدلانية وتخزينها. تعتبر هذه الصور البلورية مفيدة في علاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2 ، بالإضافة إلى أنها تتسم بخصائص مناسبة للتصنيع والصياغة على نطاق واسع. ٢٠

يكشف الطلب الدولي رقم (٢٠١٣/١٠٢٤٣١) وإصدار براءة الاختراع الأمريكية رقم (٢٠١٣/٢٨٧/٠١٩٠) واللذين يتم تضمينهما في الطلب الحالي بكاملهما كمرجع، عن مركبات تثبط طافرات IDH2 (على سبيل المثال، IDH2R140Q و IDH2R172K). وتكشف طلبات الاختراع هذه بالإضافة إلى ذلك عن طرق لتحضير مثبّطات IDH2 الطافر، التركيبات الصيدلانية المحتوية

على هذه المركبات، وطرق لعلاج الأمراض، الاضطرابات، أو الحالات المرضية (على سبيل المثال، السرطان) المرتبط بفرط التعبير عن و/ أو تكبير IDH2 الطافر.

الوصف العام للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بالكشف عن طرق لعلاج الأورام الخبيثة في المراحل المتقدمة بالدم، مثل ابيضاض الدم الحاد نقوي المنشأ (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض وحيدي نقوي مزمن (CMML)، ساركومة نقوية، ورم نقوي متعدد، أو ورم لمفاوي (على سبيل المثال، ورم لمفاوي بالخلايا T أو ورم لمفاوي بالخلايا B)، يتميز كل منها بوجود مجموعة أليل بها طفرة ب-IDH2.

في أحد التجسيديات، يتم توفير صور صلبة من ٢-ميثيل-١- [٤]-٦-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٢-يل] -٦- {٢- (تراي فلور ميثيل) بيريدين-٤-يل} أمينو-١، ٣، ٥- ترايازين-٢-يل) أمينو] بروبان-٢-ول وأملاح مما سبق. في تجسيديات معينة، يتم توفير تركيبات صيدلانية تشتمل على الصور الصلبة. توفر الصور الصلبة والتركيبات الصيدلانية الموصوفة هنا طريقة للتوصل إلى علاج الأورام الخبيثة في المراحل المتقدمة بالدم والتي لم تكن موجودة في الفن السابق. في أحد التجسيديات، تتضمن الأورام الخبيثة في المراحل المتقدمة بالدم ابيضاض الدم الحاد نقوي المنشأ (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض وحيدي نقوي مزمن (CMML)، ساركومة نقوية، ورم نقوي متعدد، أو ورم لمفاوي (على سبيل المثال، ورم لمفاوي بالخلايا T أو ورم لمفاوي بالخلايا B)، يتميز كل منها بوجود مجموعة أليل بها طفرة ب-IDH2.

شرح مختصر للرسومات

- شكل ١ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ٣ الصورة ١.
- شكل ٢ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ٣ الصورة ٢.
- شكل ٣ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) للمركب ٣ الصورة ٢.
- شكل ٤ عبارة عن وصف تحليل قياس وزني حراري (TGA) profile للمركب ٣ الصورة ٢.

- شكل ٥ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ١ الصورة ٣.
- شكل ٦ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) للمركب ١ الصورة ٣.
- شكل ٧ عبارة عن وصف لتحليل قياس وزني حراري (TGA) للمركب ١ الصورة ٣.
- شكل ٨ عبارة عن وصف امتصاص البخار الديناميكي (DVS) للمركب ١ الصورة ٣.
- شكل ٩ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ١ الصورة ٤.
- شكل ١٠ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) ووصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) للمركب ١ الصورة ٤.
- شكل ١١ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ١ الصورة ٥.
- شكل ١٢ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) ووصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) للمركب ١ الصورة ٥.
- شكل ١٣ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ١ الصورة ٦.
- شكل ١٤ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) ووصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) للمركب ١ الصورة ٦.
- شكل ١٥ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ١ الصورة ٧.
- شكل ١٦ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) ووصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) للمركب ١ الصورة ٧.
- شكل ١٧ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ١ الصورة ٨.
- شكل ١٨ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) ووصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) للمركب ١ الصورة ٨.
- شكل ١٩ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ١ الصورة ٩.

شكل ٢٠ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) ووصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) للمركب ١ الصورة ٩.

شكل ٢١ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ١ الصورة ١٠.

شكل ٢٢ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) ووصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) للمركب ١ الصورة ١٠. ٥

شكل ٢٣ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ١ الصورة ١١.

شكل ٢٤ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) للمركب ١ الصورة ١١.

شكل ٢٥ عبارة عن وصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) للمركب ١ الصورة ١١.

شكل ٢٦ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ١ الصورة ١٢. ١٠

شكل ٢٧ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) ووصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) للمركب ١ الصورة ١٢.

شكل ٢٨ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ١ الصورة ١٣.

شكل ٢٩ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) ووصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) للمركب ١ الصورة ١٣. ١٥

شكل ٣٠ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ١ الصورة ١٤.

شكل ٣١ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) ووصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) للمركب ١ الصورة ١٤.

شكل ٣٢ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ١ الصورة ١٥.

شكل ٣٣ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) ووصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) للمركب ١ الصورة ١٥. ٢٠

- شكل ٣٤ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ٣ الصورة ١٦.
- شكل ٣٥ عبارة عن وصف للقياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) للمركب ٣ الصورة ١٦.
- شكل ٣٦ عبارة عن وصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) للمركب ٣ الصورة ١٦.
- شكل ٣٧ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ٣ الصورة ١٧.
- شكل ٣٨ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ٣ الصورة ١٨.
- شكل ٣٩ عبارة عن مخطط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) للمركب ٣ الصورة ١٩.

الوصف التفصيلي:

١٠ لا تعتبر تفاصيل تكوين وترتيب المكونات المبينة في الوصف التالي أو الموضحة في الأشكال مفيدة. ويتم تضمين نماذج أخرى وطرق مختلفة لتنفيذ الاختراع صراحة. كذلك، فإن العبارات والاصطلاحات المستخدمة في الطلب الحالي تهدف إلى الوصف ولا ينبغي النظر إليها باعتبارها مفيدة. ويضم استخدام "بما في ذلك"، "بشكل يشتمل على"، أو "بشكل يضم"، "يحتوي على"، "يتضمن"، وصورها المتغيرة في الطلب الحالي، العناصر المدرجة بعد ذلك ومكافئاتها بالإضافة إلى العناصر الإضافية.

١٥ التعريفات:

بحسب الاستخدام أعلاه، وعلى مدى وصف الاختراع، ينبغي إدراك أن الاصطلاحات التالية، ما لم يتم بيان خلاف ذلك، لها المعاني التالية.

٢٠ بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "مستويات مرتفعة من 2-HG" يعني ١٠%، ٢٠%، ٣٠%، ٥٠%، ٧٥%، ١٠٠%، ٢٠٠%، ٥٠٠% أو أكثر من 2-HG مقارنة بما يكون موجوداً لدع خاضع للعلاج لا يحمل أليل IDH طافر (على سبيل المثال، أليل IDH2 طافر). يمكن أن يشير الاصطلاح "مستويات مرتفعة من 2-HG" إلى كمية 2-HG في خلية، في ورم، في عضو يشتمل على ورم، أو في مائع جسدي.

يضم الاصطلاح "مائع جسدي" واحداً أو أكثر من السائل الأمنيوسي الذي يحيط بجنين، الخلط المائي، الدم (على سبيل المثال، بلازما الدم)، المصل، السائل النخاعي، الشمع، المادة اللبية التي يتحول إليها لاطعام المهضوم، سائل غدة كوبر، القذف الأنثوي، السائل بين الأنسجة، اللمف، لبن الثدي، المخاط (على سبيل المثال، رشح الأنف أو البلغم)، السائل الجنبي، القيح، اللعاب، إفراز الغدد الدهنية، السائل المنوي، المصل، العرق، الدموع، البول، الإفراز المهبل، أو القيء.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يضم الاصطلاحان "يثبط" أو "يمنع" كلاً من التثبيط والمنع الكامل والجزئي. ويمكن أن يثبط مثبّط بشكل تام أو جزئياً الهدف المنشود.

الاصطلاح "مثبّط IDH2 طافر" أو "مثبّط طافرة (طافرات) IDH2" يعني جزئياً، على سبيل المثال عديد ببتيد، ببتيد، أو جزئياً صغيراً (على سبيل المثال، جزئياً أقل من ١,٠٠٠ دالتون)، أو أبتومير، يرتبط بوحدة IDH2 فرعية طافرة ويثبط النشاط الحديث، على سبيل المثال، بتثبيط تكون دايمر، على سبيل المثال، دايمر متجانس من وحدات IDH2 الفرعية الطافرة أو دايمر غير متجانس من وحدة فرعية طافرة ومن نوع غير معالج. في بعض النماذج، يكون تثبيط النشاط الحديث بنسبة تبلغ على الأقل حوالي ٦٠%، ٧٠%، ٨٠%، ٩٠%، ٩٥% أو ٩٩%.

الاصطلاح "يعالج" يعني يقلل، يكبت، يخفف، يُنقص، يوقف، أو يثبت تطور أو تقدم مرض/اضطراب (على سبيل المثال، خباثة دموية متقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2)، يخفف شدة المرض/ الاضطراب أو يحسن الأعراض المرتبطة بالمرض/ الاضطراب.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، تشير كمية مركب، بما في ذلك صورة بلورية منه، فعالة في علاج اضطراب، أو "كمية فعالة علاجياً" أو "جرعة فعالة علاجياً" إلى كمية المركب، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، بما في ذلك صورة بلورية منه، الفعالة، عند إعطاء جرعة واحدة أو جرعات متعددة لخاضع للعلاج، في علاج خلية، أو شفاء، تخفيف، تلطيف أو تحسين حالة خاضع للعلاج يعاني من اضطراب بشكل يزيد عما هو متوقع في حالة عدم وجود هذا العلاج.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يعني الاصطلاح "خاضع للعلاج" إنساناً. يضم الخاضعون للعلاج النموذجيون مريضاً بشرياً (يشار إليه بكلمة مريض) لديه اضطراب، على سبيل المثال، اضطراب يصفه الطلب الحالي أو خاضع للعلاج طبيعي.

٥ "مكافئ القاعدة الحرة" أو "القوة المكافئة للقاعدة الحرة" هي كمية من المركب ١ أو ملح آخر مقبول صيدلانياً من مركب ٣ مكافئة لجرعة مركب القاعدة الحرة ٣. على سبيل المثال ٣٠ مجم (القوة المكافئة للقاعدة الحرة) تساوي ٣٦ مجم من المركب ١، ٥٠ مجم (القوة المكافئة للقاعدة الحرة) تساوي ٦٠ مجم من المركب ١، ٧٥ مجم (القوة المكافئة للقاعدة الحرة) تساوي ٩٠ مجم، ١٠٠ مجم (القوة المكافئة للقاعدة الحرة) تساوي ١٢٠ مجم، و ١٢٥ مجم (القوة المكافئة للقاعدة الحرة) تساوي ١٥٠ مجم.

١٠ يتم استخدام "الصورة ١" أو "مركب ٣ الصورة ١" تبادلياً، ويصفان الصورة ١ من المركب ٣، كما يتم تخليقها في مثال ٣ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكل ١.

١٥ يتم استخدام "الصورة ٢" أو "مركب ٣ الصورة ٢" تبادلياً، ويصفان الصورة ٢ من المركب ٣، كما يتم تخليقها في مثال ٤ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في الأشكال ٢، ٣، و ٤.

يتم استخدام "الصورة ٣" أو "مركب ١ الصورة ٣" تبادلياً، ويصفان الصورة ٣ للمركب ١، كما يتم تخليقها في مثال ٦ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في الأشكال ٥، ٦، ٧، و ٨.

٢٠ يتم استخدام "الصورة ٤" أو "مركب ١ الصورة ٤" تبادلياً، ويصفان الصورة ٤ من المركب ١، كما يتم تخليقها في مثال ٧ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكلي ٩ و ١٠.

يتم استخدام "الصورة ٥" أو "مركب ١ الصورة ٥" تبادلياً، ويصفان الصورة ٥ من المركب ١، كما يتم تخليقها في مثال ٨ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكلي ١١ و ١٢.

يتم استخدام "الصورة ٦" أو "مركب ١ الصورة ٦" تبادلياً، و يصفان الصورة ٦ من المركب ١، كما يتم تخليقها في مثال ٩ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكلي ١٣ و ١٤.

يتم استخدام "الصورة ٧" أو "مركب ١ الصورة ٧" تبادلياً، و يصفان الصورة ٧ من المركب ١، كما يتم تخليقها في مثال ١٠ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكلي ١٥ و ١٦.

يتم استخدام "الصورة ٨" أو "مركب ١ الصورة ٨" تبادلياً، و يصفان الصورة ٨ من المركب ١، كما يتم تخليقها في مثال ١١ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكلي ١٧ و ١٨.

يتم استخدام "الصورة ٩" أو "مركب ١ الصورة ٩" تبادلياً، و يصفان الصورة ٩ من المركب ١، كما يتم تخليقها في مثال ١٢ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكلي ١٩ و ٢٠.

يتم استخدام "الصورة ١٠" أو "مركب ١ الصورة ١٠" تبادلياً، و يصفان الصورة ١٠ من المركب ١، كما يتم تخليقها في مثال ١٣ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكلي ٢١ و ٢٢.

يتم استخدام "الصورة ١١" أو "مركب ١ الصورة ١١" تبادلياً، و يصفان الصورة ١١ من المركب ١، كما يتم تخليقها في مثال ١٤ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في الأشكال ٢٣، ٢٤، و ٢٥.

يتم استخدام "الصورة ١٢" أو "مركب ١ الصورة ١٢" تبادلياً، و يصفان الصورة ١٢ من المركب ١، كما يتم تخليقها في مثال ١٥ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكلي ٢٦ و ٢٧.

يتم استخدام "الصورة ١٣" أو "مركب ١ الصورة ١٣" تبادلياً، ويصفان الصورة ١٣ من المركب ١، كما يتم تخليقها في مثال ١٦ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكلي ٢٨ و ٢٩.

يتم استخدام "الصورة ١٤" أو "مركب ١ الصورة ١٤" تبادلياً، ويصفان الصورة ١٤ من المركب ١، كما يتم تخليقها في مثال ١٧ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكلي ٣٠ و ٣١.

يتم استخدام "الصورة ١٥" أو "مركب ١ الصورة ١٥" تبادلياً، ويصفان الصورة ١٥ من المركب ١، كما يتم تخليقها في مثال ١٨ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكلي ٣٢ و ٣٣.

يتم استخدام "الصورة ١٦" أو "مركب ٣ الصورة ١٦" تبادلياً، ويصفان الصورة ١٦ للمركب ٣، كما يتم تخليقها في مثال ٢ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في الأشكال ٣٤، ٣٥ و ٣٦.

يتم استخدام "الصورة ١٧" أو "مركب ٣ الصورة ١٦" تبادلياً، ويصفان الصورة ١٦ للمركب ٣، كما يتم تخليقها في مثال ٢٠ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكل ٣٧.

يتم استخدام "الصورة ١٨" أو "مركب ٣ الصورة ١٦" تبادلياً، ويصفان الصورة ١٦ للمركب ٣، كما يتم تخليقها في مثال ٢١ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكل ٣٨.

يتم استخدام "الصورة ١٩" أو "مركب ٣ الصورة ١٦" تبادلياً، ويصفان الصورة ١٦ للمركب ٣، كما يتم تخليقها في مثال ٢٢ أ، في قسم الأمثلة أدناه، وعلى النحو الذي يتم وصفه أدناه، وبالشكل المقدم في البيانات الواردة في شكل ٣٩.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير الاصطلاح "بلوري" إلى مادة صلبة ذات بنية كيميائية منتظمة بدرجة عالية. بشكل خاص، يمكن إنتاج مركب ٣ أو مركب ١ بلوري كواحدة أو أكثر من

الصور البلورية الأحادية من مركب ٣ أو مركب ١. لأغراض الطلب الحالي، تعتبر الاصطلاحات "صورة بلورية"، "صورة بلورية أحادية" و"صورة متعددة" مترادفة؛ حيث تميز الاصطلاحات بين بلورات لها خصائص مختلفة (على سبيل المثال، أنماط XRPD مختلفة و/ أو نتائج مسح ضوئي DSC مختلفة). يضم الاصطلاح "صورة متعددة" صوراً متعددة زائفة، تكون نمطياً عبارة عن ٥ ذوابات مختلفة من مادة، ومن ثم تختلف خصائصها فيما بينها. ومن ثم، تعتبر كل صورة متعددة متميزة وصورة متعددة زائفة من المركب ٣ أو المركب ١ صورة بلورية أحادية متميزة في الطلب الحالي.

يشير الاصطلاح "بلوري بدرجة كبيرة" إلى الصور التي يمكن أن تكون بلورية بنسبة مئوية معينة بالوزن على الأقل. النسبة المئوية بالوزن المحددة هي ١٠%، ٢٠%، ٣٠%، ٤٠%، ٥٠%، ٦٠%، ٧٠%، ٧٥%، ٨٠%، ٨٥%، ٨٧%، ٨٨%، ٨٩%، ٩٠%، ٩١%، ٩٢%، ٩٣%، ٩٤%، ٩٥%، ٩٦%، ٩٧%، ٩٨%، ٩٩%، ٩٩,٥%، ٩٩,٩%، أو أية نسبة مئوية بين ١٠% و ١٠٠%. وفي بعض النماذج، يشير اصطلاح "بلوري بدرجة كبيرة" إلى مركب ٣ أو مركب ١ بلوري بنسبة ٧٠% على الأقل. في نماذج أخرى، يشير اصطلاح "بلوري بدرجة كبيرة" إلى ١٥ مركب ٣ أو مركب ١ بلوري بنسبة ٩٠% على الأقل.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير الاصطلاح "معزول" إلى صور يمكن أن تمثل نسبة مئوية بالوزن محددة على الأقل من صورة بلورية محددة من المركب ١ أو مركب ٣. النسب المئوية بالوزن المحددة هي ٩٠%، ٩١%، ٩٢%، ٩٣%، ٩٤%، ٩٥%، ٩٦%، ٩٧%، ٩٨%، ٩٩%، ٩٩,٥%، ٩٩,٩%، أو أية نسبة مئوية بين ٩٠% و ١٠٠%.

الاصطلاح "ذوابة أو مذاب" يعني رابطة فيزيائية لمركب، بما في ذلك صورة بلورية منه، واردة في الاختراع الحالي مع واحد أو أكثر من جزيئات المذيب. تضم هذه الرابطة الفيزيائية الرابطة الهيدروجينية. وفي أمثلة معينة يمكن عزل الذوابة، على سبيل المثال حين يتم تضمين واحد أو أكثر من جزيئات المذيبات في المصفوفة البلورية للمادة الصلبة البلورية. تضم "الذوابة أو المذاب" كلاً من ذوابات طور المحلول والذوابات القابلة للعزل. تضم الذوابات التمثيلية، على سبيل المثال، هيدرات، مركبات إيثانولات أو ميثانولات.

الاصطلاح "هيدرات" عبارة عن نوبة حيث يكون جزيء المذيب عبارة عن H2O موجود بكمية متكافئة محددة، وقد تضم، على سبيل المثال، نصف هيدرات، هيدرات أحادية، هيدرات ثنائية، أو هيدرات ثلاثية.

5 يتم استخدام الاصطلاح "خليط" في الإشارة إلى العناصر المدمجة بالخليط بغض النظر عن حالة طور التوليفة (على سبيل المثال، سائلة أو سائلة / بلورية).

يتم استخدام الاصطلاح "حث التبلر" في الإشارة إلى إضافة مادة بلورية لبدء إعادة التبلر أو التبلر. يتم استخدام الاصطلاح "مضاد المذيب" في الإشارة إلى مذيب تكون فيه المركبات، بما في ذلك صورها البلورية، رديئة القابلية للذوبان.

10 بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "حوالي" يعني تقريباً، في إطار كذلك، بالتقريب، أو قريباً من. عند استخدام الاصطلاح "حوالي" مع نطاق عددي، فإنه يصف ذلك النطاق بمد الحدود أعلى وأسفل القيم الرقمية المحددة. بوجه عام، يتم استخدام الاصطلاح "حوالي" في الطلب الحالي لوصف قيمة رقمية أعلى وأسفل القيمة المحددة بنسبة تفاوت عبارة عن ١٠%.

التركيبات الصيدلانية وطرق العلاج

15 يتم توفير طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك كمية فعالة علاجياً من مثبّط IDH2 طافر.

20 كذلك يتم توفير طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك كمية فعالة علاجياً من مثبّط IDH2 طافر.

كذلك يتم توفير طريقة لعلاج خباثة دموية متقدمة يتم اختيارها من الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، والورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك كمية فعالة علاجياً من المركب ٣، أو ملح مقبول صيدلانياً منه. ٥

كذلك يتم توفير طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك كمية فعالة علاجياً من المركب ١. ١٠

كذلك يتم توفير طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك كمية فعالة علاجياً من ٢-ميثيل-١-[(٤-٦)-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٢-يل] -٦- [٢-٦- (تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٤-يل] أمينو {١-، ٣، ٥-تريازين-٢-يل} أمينو [بروبان-٢- أول ميثان سلفونات (مركب ١)]. ١٥

كذلك يتم توفير طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك تركيبة صيدلانية مشتملة على كمية فعالة علاجياً من مثبِّط IDH2 طافر، ومادة (مواد) حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة أو أكثر. ٢٠

كذلك يتم توفير طريقة لعلاج خباثة دموية متقدمة يتم اختيارها من الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، والورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك تركيبة صيدلانية مشتملة على كمية فعالة علاجياً من المركب ٣، أو ملح مقبول صيدلانياً منها، ومادة (مواد) حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة أو أكثر.

كذلك يتم توفير طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك تركيبة صيدلانية مشتملة على كمية فعالة علاجياً من المركب ١، ومادة (مواد) حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة أو أكثر.

كذلك يتم توفير طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك تركيبة صيدلانية مشتملة على كمية فعالة علاجياً من المركب ١، ومادة (مواد) حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة أو أكثر.

كذلك يتم توفير طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك تركيبة صيدلانية مشتملة على كمية فعالة علاجياً من المركب ١، ومادة (مواد) حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة أو أكثر.

كذلك يتم توفير طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك كمية فعالة علاجياً من المركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو جرعة فعالة علاجياً من مركب ٣، أو صورة بلورية منه.

كذلك يتم توفير طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك تركيبة صيدلانية مشتملة على كمية فعالة علاجياً من المركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو جرعة فعالة علاجياً من مركب ٣، أو صورة بلورية منه؛ ومادة (مواد) حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة أو أكثر.

كذلك يتم توفير طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك تركيبة صيدلانية مشتملة على كمية فعالة علاجياً من المركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو جرعة فعالة علاجياً من مركب ٣، أو صورة بلورية منه؛ ومادة (مواد) حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة أو أكثر.

كذلك يتم توفير طريقة لعلاج خباثة دموية متقدمة يتم اختيارها من الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، والورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك جرعة فعالة علاجياً من ملح مقبول صيدلانياً من مركب ٣، حيث تتراوح الجرعة الفعالة علاجياً بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (القوة المكافئة للقاعدة

- الحرّة)، مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً (على سبيل المثال، بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً؛ أو بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ١٥٠ مجم مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً). في أحد النماذج، تكون الجرعة الفعالة علاجياً عبارة عن قوة مكافئة للقاعدة الحرّة تبلغ ٣٠ مجم، مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً. في نموذج آخر، تكون الجرعة الفعالة علاجياً عبارة عن قوة مكافئة للقاعدة الحرّة تبلغ ٥٠ مجم، مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تكون الجرعة الفعالة علاجياً عبارة عن قوة مكافئة للقاعدة الحرّة تبلغ ٧٥ مجم، مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تكون الجرعة الفعالة علاجياً عبارة عن قوة مكافئة للقاعدة الحرّة تبلغ ١٠٠ مجم، مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تكون الجرعة الفعالة علاجياً عبارة عن قوة مكافئة للقاعدة الحرّة تبلغ ١٢٥ مجم، مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تكون الجرعة الفعالة علاجياً عبارة عن قوة مكافئة للقاعدة الحرّة تبلغ ١٥٠ مجم، مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تكون الجرعة الفعالة علاجياً عبارة عن قوة مكافئة للقاعدة الحرّة تبلغ ١٧٥ مجم، مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تكون الجرعة الفعالة علاجياً عبارة عن قوة مكافئة للقاعدة الحرّة تبلغ ٢٠٠ مجم، مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تكون الجرعة الفعالة علاجياً عبارة عن قوة مكافئة للقاعدة الحرّة تبلغ ٢٢٥ مجم، مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تكون الجرعة الفعالة علاجياً عبارة عن قوة مكافئة للقاعدة الحرّة تبلغ ٢٥٠ مجم، مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تكون الجرعة الفعالة علاجياً عبارة عن قوة مكافئة للقاعدة الحرّة تبلغ ٢٧٥ مجم، مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تكون الجرعة الفعالة علاجياً عبارة عن قوة مكافئة للقاعدة الحرّة تبلغ ٣٠٠ مجم، مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً.
- ٥
- ١٠
- ١٥
- ٢٠
- في بعض النماذج، في الطرق الواردة في الاختراع الحالي، يتم إعطاء ملح مقبول صيدلانياً من مركب ٣ فموياً كأية توليفة من أقراص ذات قوة مكافئة للقاعدة الحرّة تبلغ ٥، ١٠، ٥٠، أو ٢٠٠ مجم، مرتين يومياً أو مرة واحدة يومياً. في بعض النماذج، يتم إعطاء مركب ١ فموياً كأية توليفة من أقراص ذات قوة مكافئة للقاعدة الحرّة تبلغ ٥، ١٠، ٥٠، أو ٢٠٠ مجم، مرتين يومياً أو مرة واحدة يومياً. وفي بعض النماذج، يتم إعطاء صورة بلورية من المركب ١ فموياً كأية توليفة من

أقرص ذات قوة مكافئة للقاعدة الحرة تبلغ ٥، ١٠، ٥٠، أو ٢٠٠ مجم، مرتين يومياً أو مرة واحدة يومياً.

في بعض النماذج، في الطرق الواردة في الاختراع الحالي، يتم إعطاء ملح مقبول صيدلانياً من مركب ٣ فموياً كأية توليفة من أقرص ذات قوة مكافئة للقاعدة الحرة تبلغ ٥، ١٠، ٥٠، ١٠٠، ١٥٠ أو ٢٠٠ مجم، مرتين يومياً أو مرة واحدة يومياً. في بعض النماذج، يتم إعطاء مركب ١ فموياً كأية توليفة من أقرص ذات قوة مكافئة للقاعدة الحرة تبلغ ٥، ١٠، ٥٠، ١٠٠، ١٥٠ أو ٢٠٠ مجم، مرتين يومياً أو مرة واحدة يومياً. في بعض النماذج، يتم إعطاء صورة بلورية من المركب ١ فموياً كأية توليفة من أقرص ذات قوة مكافئة للقاعدة الحرة تبلغ ٥، ١٠، ٥٠، ١٠٠، ١٥٠ أو ٢٠٠ مجم، مرتين يومياً أو مرة واحدة يومياً.

١٠ كذلك يتم توفير طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١ بجرعة تبلغ على الأقل حوالي ٣٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) (على سبيل المثال، بكمية تتراوح بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم؛ بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم؛ أو بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (القوة المكافئة للقاعدة الحرة)) مرتين يومياً.

٢٠ كذلك يتم توفير طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١ بجرعة تبلغ على الأقل حوالي ٣٠ مجم (القوة المكافئة للقاعدة الحرة) (على سبيل المثال، بكمية تتراوح بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم؛ بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم؛ أو بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)) مرتين يومياً.

في بعض النماذج، طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، بجرعة تبلغ على الأقل حوالي ٣٠ مجم (القوة المكافئة للقاعدة الحرة) (على سبيل المثال، بكمية تتراوح بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم؛ بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم؛ أو بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)) مرتين يومياً.

في بعض النماذج، الطريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، بجرعة بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (القوة المكافئة للقاعدة الحرة) (على سبيل المثال، بكمية تتراوح بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم؛ بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم؛ أو حوالي ٣٠ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (القوة المكافئة للقاعدة الحرة)) مرتين يومياً.

في بعض النماذج، يتم الإعطاء اليومي الثاني بعد حوالي ٨ ساعات إلى حوالي ١٦ ساعة من الإعطاء الأول.

في أحد النماذج، الجرعة تبلغ ٣٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً. في نموذج آخر، تبلغ الجرعة ٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تبلغ الجرعة ٧٥ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تبلغ الجرعة ١٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تبلغ الجرعة ١٢٥ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تبلغ الجرعة ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تبلغ الجرعة ١٧٥ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تبلغ الجرعة ٢٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً. وفي نموذج آخر،

تبلغ الجرعة ٢٢٥ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً. وفي نموذج آخر، تبلغ الجرعة ٢٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

في بعض النماذج، تكون الطريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، أو ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرتين يومياً.

في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج AML يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرتين يومياً.

في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج AML يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه، في صورة جرعة فموية لقرص، بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج MDS يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج MDS يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج CMML يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

٥ في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج CMML يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

١٠ في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج السركومة النقوية تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

١٥ في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج السركومة النقوية التي تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

٢٠ في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم النقوي المتعدد الذي يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم النقوي المتعدد الذي يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم اللمفي الذي يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

٥ في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم اللمفي الذي يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

١٠ في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم اللمفي في خلايا T الذي يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

١٥ في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم اللمفي في خلايا T الذي يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

٢٠ في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم اللمفي في خلايا B الذي يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

في أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم اللمفي في خلايا B الذي يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرتين يومياً.

في بعض النماذج، يكون الإعطاء اليومي الثاني بعد حوالي ١٠ ساعات إلى حوالي ١٤ ساعة من الإعطاء اليومي الأول.

في بعض النماذج، تضم الطرق التي يصفها الطلب الحالي الإعطاء الفموي للمركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه لخاضع للعلاج بجرعة تبلغ حوالي ٣٠ مجم، حوالي ٥٠ مجم، حوالي ٧٥ مجم، حوالي ١٠٠ مجم، ١٢٥ مجم، حوالي ١٥٠ مجم، حوالي ١٧٥ مجم، حوالي ٢٠٠ مجم، حوالي ٢٢٥ مجم، أو حوالي ٢٥٠ مجم (تمثل كل منها القوة المكافئة للقاعدة الحرة) مرتين في اليوم. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء الجرعة اليومية الثانية بعد ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠ ساعة من الجرعة اليومية المبدئية.

في بعض النماذج، تكون الطريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١ بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً (على سبيل المثال، بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً).

في بعض النماذج، تكون الطريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ٣٠٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً (على سبيل المثال، حوالي ٧٥ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً).

في بعض النماذج، تكون الطريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن

(CMML)، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً (على سبيل المثال، بين حوالي ٧٥ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً).

٥ في أحد النماذج، تبلغ الجرعة ١٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً. وفي أحد النماذج، تبلغ الجرعة ١٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً. وفي أحد النماذج، تبلغ الجرعة ١٧٥ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً. وفي أحد النماذج، تبلغ الجرعة ٢٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً. وفي أحد النماذج، تبلغ الجرعة ٢٢٥ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً. وفي أحد النماذج، تبلغ الجرعة ٢٥٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً. وفي أحد النماذج، تبلغ الجرعة ٢٧٥ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً.

١٠ في بعض النماذج، الطريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، أو ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ١٥٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً (على سبيل المثال، حوالي ١٥٠ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً).

١٥ وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج AML تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ١٠٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً (على سبيل المثال، حوالي ١٥٠ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً).

وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج AML تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ١٥٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

٥ وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج MDS يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ١٠٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

١٠ وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج MDS يتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ١٥٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

١٥ وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج CMML تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ١٠٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

٢٠ وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج CMML تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ١٥٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج السركومة النقيوية تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ١٠٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج السركومة النقية تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ١٥٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

٥ وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم النقوي المتعدد تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ١٠٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

١٠ وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم النقوي المتعدد تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ١٥٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

١٥ وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم اللمفي تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ١٠٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

٢٠ وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم اللمفي تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ١٥٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم اللمفي في خلايا T تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ١٠٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم اللمفي في خلايا T تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ١٥٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

٥ وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم اللمفي في خلايا B تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة بين حوالي ١٠٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

١٠ وفي أحد النماذج، تكون الطريقة عبارة عن طريقة لعلاج الورم اللمفي في خلايا B تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في صورة الجرعة الفموية لقرص، بجرعة بين حوالي ١٥٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

في بعض النماذج، تضم الطريقة إعطاء المركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه لخاضع للعلاج بجرعة تبلغ حوالي ٧٥، حوالي ١٠٠ مجم، حوالي ١٢٥ مجم، حوالي ١٥٠ مجم، حوالي ١٧٥ مجم، حوالي ٢٠٠ مجم، حوالي ٢٢٥ مجم، حوالي ٢٥٠ مجم، حوالي ٢٧٥ مجم، أو حوالي ٣٠٠ مجم (تمثل كل منها القوة المكافئة للقاعدة الحرة) مرة واحدة يومياً.

٢٠ ينبغي إدراك أنه يمكن أخذ جرعة فعالة علاجياً من مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو جرعة فعالة علاجياً من مركب ٣، أو صورة بلورية منه، في أي وقت من النهار أو الليل. في بعض النماذج، يتم أخذ جرعة فعالة علاجياً من مركب ١ في الصباح. في نماذج أخرى، يتم أخذ جرعة فعالة علاجياً من مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو جرعة فعالة علاجياً من مركب ٣، أو صورة بلورية منه في المساء. وينبغي إدراك أنه يمكن أخذ جرعة فعالة علاجياً من مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو جرعة فعالة علاجياً من مركب ٣، أو صورة بلورية منه مع أو بدون طعام. في بعض النماذج، يتم أخذ جرعة فعالة علاجياً من مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو جرعة فعالة علاجياً من مركب ٣، أو صورة بلورية منه، مع وجبة (على سبيل المثال، إعطاء جرعة فوية واحدة بعد

- ٣٠ دقيقة مئة بداية وجبة عالية الدهن [الوجبة العيارية للطعام عالي الدهن وإعطاء العقاقير : على سبيل المثال، بيضتان كبيرتان مقلتان في الزبد، قطعتان ناضجتان مطهوتان من لحم خنزير مملح، قطعتان غنيتان من الخبز الأبيض مع الزبد، ٤ أوقيات من البطاطس البنية المهروسة، و٨ أوقيات من اللبن الكامل (٣,٣%)]. في بعض النماذج، يُطلب من الخاضعين الصيام لمدة ٤ ساعات على الأقل بعد جرعة فعالة علاجياً من مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو جرعة فعالة علاجياً من مركب ٣، أو صورة بلورية منه. يتم السماح للماء بطريقة الاختيار الحر باستثناء ١ ساعة قبل حتى ١ ساعة بعد إعطاء جرعة من المركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، (باستثناء ٢٤٠ ملي لتر من الماء الوارد بواسطة إعطاء جرعة).
- ٥
- في بعض النماذج، يتم أخذ جرعة فعالة علاجياً من مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو جرعة فعالة علاجياً من مركب ٣، أو صورة بلورية منه بينما الصيام (على سبيل المثال، إعطاء جرعة فردية عن طريق الفم بعد ١٠-١٥ ساعات صيام طوال الليل).
- ١٠
- وفي أحد النماذج، يشمل الاختراع صورة جرعة عن طريق الفم حيث تشتمل على جرعة فعالة علاجياً من مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو جرعة فعالة علاجياً من مركب ٣، أو صورة بلورية منه. في نموذج آخر، يشمل الاختراع صورة جرعة عن طريق الفم تبلغ ٥ مجم، ١٠ مجم، ٢٥ مجم، ٥٠ مجم، ١٠٠ مجم، ١٥٠ مجم، أو ٢٠٠ مجم (تمثل كل منها القوة المكافئة للقاعدة الحرة)، حيث تشتمل على مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه. وفي أحد النماذج، تشتمل صورة الجرعة عن طريق الفم كذلك على مادة (مواد) حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة أو أكثر.
- ١٥
- وفي أحد النماذج، يشمل الاختراع مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، للاستخدام في طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2 لدى خاضع في حاجة له. وفي أحد النماذج، يشمل الاختراع تركيبية صيدلانية مشتملة على جرعة فعالة علاجياً من مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو جرعة فعالة علاجياً من مركب ٣، أو صورة بلورية منه، ومادة
- ٢٥

(مواد) حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة أو أكثر للاستخدام في طريقة لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2 لدى خاضع في حاجة له. ٥

يتم كذلك توفير طريقة لخفض مستوى علاج أولي أو خط قاعدي (على سبيل المثال، العلاج الأولي في اليوم ٣ للمرضى، أو المستويات المقاسة لدى الخاضعين للعلاج بدون مرض جين IDH-2 طافر) لـ 2-HG، خفض مستوى علاج أولي أو خط قاعدي (على سبيل المثال، العلاج

الأولي في اليوم ٣ للمرضى، أو المستويات المقاسة لدى الخاضعين للعلاج بدون مرض جين IDH-2 طافر) لنخاع العظم و/ أو خلايا أرومية للدم المحيط، و/ أو زيادة مستوى علاج أولي أو

خط قاعدي (على سبيل المثال، العلاج الأولي في اليوم ٣ للمرضى، أو المستويات المقاسة لدى الخاضعين للعلاج بدون مرض جين IDH-2 طافر) لتعداد العدلات، لدى خاضع يعاني من خباثة دموية متقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)،

ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من

IDH2، حيث تشتمل على إعطاء إلى الخاضع (أ) مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة على الأقل حوالي ٣٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة)، مرة واحدة يومياً

أو مرتين يومياً (على سبيل المثال، بكمية تتراوح بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم مكافئة للمركب ٣ من القاعدة الحرة (على سبيل المثال، حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم مرة واحدة

يومياً أو مرتين يومياً؛ أو حوالي ٣٠ مجم وحوالي ١٥٠ مجم مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً)، أو (ب) تركيبة صيدلانية مشتملة على a مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة

بلورية منه بجرعة على الأقل حوالي ٣٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) (على سبيل المثال، بكمية تتراوح بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم مكافئة للمركب ٣ من القاعدة الحرة (على سبيل

المثال، حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً؛ أو حوالي ٣٠ مجم

وحوالي ١٥٠ مجم مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً، ومادة (مواد) حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة أو أكثر.

يتم كذلك توفير طريقة لخفض مستوى علاج أولي أو خط قاعدي (على سبيل المثال، العلاج الأولي في اليوم ٣ للمرضى، أو المستويات المقاسة لدى الخاضعين للعلاج بدون مرض جين IDH-2 طافر) لنخاع العظم و/ أو خلايا أرومية للدم المحيط (على سبيل المثال، على الأقل بنحو ٥٠%) لدى خاضع يعاني من خباثة دموية متقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على:

١٠ التعرف على مستوى العلاج الأولي أو الخط القاعدي (على سبيل المثال، قياس مستوى العلاج الأولي أو الخط القاعدي) لنخاع العظم و/ أو خلايا أرومية للدم المحيط لدى الخاضع للعلاج؛

إعطاء إلى الخاضع (أ) مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة على الأقل حوالي ٣٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) (على سبيل المثال، بكمية تتراوح بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم مكافئة للمركب ٣ من القاعدة الحرة) (على سبيل المثال، حوالي ٣٠

١٥ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً؛ أو حوالي ٣٠ مجم وحوالي ١٥٠ مجم مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً)، أو (ب) تركيبة صيدلانية مشتملة على مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة على الأقل حوالي ٣٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) (على سبيل المثال، بكمية تتراوح بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم مكافئة للمركب ٣ من القاعدة الحرة) (على سبيل المثال، حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً؛ أو حوالي ٣٠ مجم وحوالي ١٥٠ مجم مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً)، ومادة (مواد) حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة أو أكثر؛

التعرف على المستوى التالي للعلاج (على سبيل المثال، قياس المستوى التالي للعلاج) لنخاع العظم و/ أو خلايا أرومية للدم المحيط لدى الخاضع للعلاج؛

- إعطاء إلى الخاضع (أ) مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة على الأقل حوالي ٣٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) (على سبيل المثال، بكمية تتراوح بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم مكافئة للمركب ٣ من القاعدة الحرة) (على سبيل المثال، حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً؛ أو حوالي ٣٠ مجم وحوالي ١٥٠ مجم مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً)، أو (ب) تركيبة صيدلانية مشتملة على مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة على الأقل حوالي ٣٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) (على سبيل المثال، بكمية تتراوح بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم مكافئة للمركب ٣ من القاعدة الحرة) (على سبيل المثال، حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٢٠٠ مجم مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً؛ أو حوالي ٣٠ مجم وحوالي ١٥٠ مجم مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً)، ومادة (مواد) حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة أو أكثر؛
- التعرف على المستوى التالي للعلاج (على سبيل المثال، قياس المستوى التالي للعلاج) لتعداد العدلات لدى الخاضع للعلاج؛
- مقارنة المستوى التالي للعلاج لتعداد العدلات لدى الخاضع الذي يخضع لمستوى العلاج الأولي أو الخط القاعدي؛ و
- تحديد أن مستوى تعداد العدلات تتم زيادته (على سبيل المثال، إلى على الأقل $1,0 \times 10^9$ /لتر).
- في بعض النماذج، تشتمل الطريقة على زيادة تعداد العدلات لدى خاضع للعلاج، إلى على الأقل، $1,0 \times 10^9$ /لتر، (على سبيل المثال، $1,0 \times 10^9$ /لتر، $1,5 \times 10^9$ /لتر، $2,0 \times 10^9$ /لتر، $2,5 \times 10^9$ /لتر، $3,0 \times 10^9$ /لتر، $3,5 \times 10^9$ /لتر، $4,0 \times 10^9$ /لتر، $4,5 \times 10^9$ /لتر، $5,0 \times 10^9$ /لتر، $5,5 \times 10^9$ /لتر، $6,0 \times 10^9$ /لتر، $6,5 \times 10^9$ /لتر، $7,0 \times 10^9$ /لتر، أو $7,5 \times 10^9$ /لتر). في بعض النماذج، تشتمل الطريقة على زيادة تعداد العدلات لدى خاضع للعلاج إلى على الأقل $0,5 \times 10^9$ /لتر، (على سبيل المثال، $0,5 \times 10^9$ /لتر، $0,6 \times 10^9$ /لتر، $0,7 \times 10^9$ /لتر، $0,8 \times 10^9$ /لتر، $0,9 \times 10^9$ /لتر، أو $1,0 \times 10^9$ /لتر).
- وفي أحد النماذج مثبّط IDH2 الطافر يكون عبارة عن عديد ببتيدي. وفي أحد النماذج يقوم عديد الببتيدي بوظيفة عينة سالبة سائدة نسبة إلى النشاط العصبي للإنزيم الطافر. يمكن أن يناظر عديد

البيبتيد الطول الكلي لـ IDH2 أو شظية منه. يحتاج عديد البيبتيد إلى أن لا يكون متطابق مع الوحدات البنائية المناظرة لـ IDH2 من النمط البري، ولكن في النماذج يتمتع بعلى الأقل ٦٠، ٧٠، ٨٠، ٩٠ أو ٩٥ % تجانس مع IDH2 من النمط البري.

وفي أحد النماذج يعمل مثبِّط IDH2 الطافر على تقليل ألفة بروتين طافر نشط عصيباً لـ IDH2 لـ NADPH، NADH أو حديد فلزي ثنائي التكافؤ، على سبيل المثال، Mg^{2+} أو Mn^{2+} ، أو يعمل على تقليل مستويات أو قابلية إتاحة NADPH، NADH أو حديد فلزي ثنائي التكافؤ، على سبيل المثال، Mg^{2+} أو Mn^{2+} ، على سبيل المثال، بواسطة تنافس للارتباط بالإنزيم الطافر. وفي أحد النماذج يتم تثبيط الإنزيم بواسطة استبدال Mg^{2+} أو Mn^{2+} بـ Ca^{2+} .

وفي أحد النماذج مثبِّط IDH2 الطافر يقلل مستوى نشاط عصبي لـ IDH2، على سبيل المثال، النشاط العصبي لـ 2-HG. ١٠

وفي أحد النماذج مثبِّط IDH2 الطافر يقلل مستوى ناتج طافر له نشاط عصبي من طافر IDH2، على سبيل المثال، يقلل مستوى 2-HG، على سبيل المثال، R-2-HG.

وفي أحد النماذج يتفاعل مثبِّط IDH2 الطافر مباشرة مع، على سبيل المثال، يرتبط بـ، إما بروتين IDH2 الطافر أو يتفاعل مباشرة مع، على سبيل المثال، يرتبط بـ، IDH2 mRNA الطافر.

وفي أحد النماذج يتفاعل مثبِّط IDH2 الطافر مباشرة مع، على سبيل المثال، يرتبط بـ، بروتين IDH2 الطافر. ١٥

وفي أحد النماذج يتفاعل مثبِّط IDH2 الطافر مباشرة مع، على سبيل المثال، يرتبط بـ، IDH2 mRNA الطافر.

وفي أحد النماذج يقلل مثبِّط IDH2 الطافر كمية نشاط الإنزيم النشط عصيباً، على سبيل المثال، بواسطة التفاعل مع، على سبيل المثال، الارتباط بـ، بروتين IDH2 الطافر. ٢٠

وفي أحد النماذج يكون مثبِّط IDH2 الطافر عبارة عن جزيء صغير، على سبيل المثال، مركب ١، ويتفاعل مع، على سبيل المثال، يرتبط بـ، RNA الطافر، على سبيل المثال، IDH2 mRNA الطافر.

- ميثيل بروبان-٢-ول) ميثان سلفونات، ٢-((٤-٦)-تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٢-يل)-٦-
-٢)) (تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٤-يل) ٢-يل) أمينو) ميثيل) بروبان-١، ١، ١، ٣، ٣، ٣-d6-
٢-ول ميثان سلفونات؛ ٢-ميثيل-١-((٤-٦)-تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٢-يل)-٦-((٢-
-٢)) (تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٤-يل) أمينو)-١، ٣، ٥-تريازين-٢-يل) أمينو) بروبان-١، ١-d2-
٢-ول ميثان سلفونات).

٥

يتم توضيح طرق العلاج والتركيبات الصيدلانية هذه بصورة إضافية بواسطة الأوصاف المفصلة والأمثلة التوضيحية المعطاه أدناه.

التركيبات وطرق الإعطاء

- ١٠ يمكن صياغة مثبّطات IDH2 الطافر، على سبيل المثال، مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه المستخدمة في الطرق الموصوفة في هذا الطلب معا إلى جانب مادة (مواد) حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة أو أكثر أو عامل مساعد(عوامل مساعدة) في تركيبات مقبولة صيدلانياً قبل أن يتم إعطائها إلى خاضع للعلاج.

- ١٥ يشير الاصطلاح "مادة حاملة مقبولة صيدلانياً أو عامل مساعد" إلى ناقل أو عامل مساعد يمكن إعطائه إلى خاضع للعلاج، معا إلى جانب مركب موصوف في هذا الطلب، والذي لا يدمر النشاط الدوائي له ويكون غير سام عند إعطائه في جرعات كافية لتقديم كمية علاجية من المركب.

- ٢٠ في بعض النماذج، مواد حاملة مقبولة صيدلانياً، عوامل مساعدة ونواقل يمكن استخدامها في التركيبات الصيدلانية تتضمن، على سبيل المثال لا الحصر، مبادلات أيونية، ألومينا، ستيرات الألومنيوم، ليستين، أنظمة إعطاء عقار ذاتي الاستحلاب (SEDDS) مثل a-d-توكوفيل بولي إيثيلين جليكول ١٠٠٠ سكسينات، مواد خافضة للتوتر السطحي مستخدمة في صور الجرعة الصيدلانية مثل Tweens أو مصفوفات الإعطاء البوليمرية المشابهة، بروتينات المصل، مثل ألبومين المصل البشري، مواد منظمة مثل مركبات الفوسفات، جليسين، حمض سوربيك، سورات البوتاسيوم، خلائط جليسيريد جزئية من الأحماض الدهنية النباتية المشبعة، الماء، الأملاح أو محاليل إلكتروليتية، مثل كبريتات البروتامين، فوسفات الهيدروجين ثنائي الصوديوم، فوسفات

هيدروجين البوتاسيوم، كلوريد الصوديوم، أملاح الزنك، سيليكات غروانية، ترائي سيليكات المغنسيوم، بولي فينيل بيروليدون، المواد التي أساسها السليولوز، بولي إيثيلين جلايكول، كربوكسي ميثيل سليولوز الصوديوم، مركبات بولي أكريلات، شموع، بوليمرات بولي إيثيلين-بولي أوكسي بروبيلين كتلية، بولي إيثيلين جلايكول ودهن الصوف. كذلك يمكن بشكل مفيد استخدام مركبات سيكلوديسترين مثل α ، β ، و γ -سيكلوديسترين، أو مشتقات معدلة كيميائياً مثل مركبات هيدروكسي ألكيل سيكلوديسترين، بما في ذلك مركبات ٢- و ٣-هيدروكسي بروبيل- β -سيكلوديسترين، أو المشتقات المذابة الأخرى لتعزيز توصيل مركبات الصيغ التي يصفها الطلب الحالي.

١٠ في بعض النماذج، يمكن إعطاء التركيبات الصيدلانية فموياً، بغير طريق الفم، برشاش الاستنشاق، موضعياً، بطريق المستقيم، بطريق الأنف، بطريق الشدق، بطريق المهبل أو من خلال خزان مغروس، بشكل مفضل بالإعطاء الفموي أو الإعطاء بالحقن. يمكن أن تحتوي التركيبات الصيدلانية في أحد جوانب الاختراع الحالي على أية مواد حاملة، مواد مساعدة أو مواد ناقلة. في بعض الحالات، يمكن تعديل الرقم الهيدروجيني للصيغة باستخدام أحماض، قواعد أو محاليل منظّمة مقبولة صيدلانياً لتعزيز ثبات المركب المصاغ أو صورة توصيله. يضم الاصطلاح "بغير طريق الفم" بحسب الاستخدام في الطلب الحالي آليات الحقن أو التسريب تحت الجلد، في الجلد، في الوريد، في العضل، في المفصل، في الشريان، في الزليلي، في القص، في القراب، في الآفة وفي القحف.

٢٠ في بعض النماذج، يمكن أن تكون التركيبات الصيدلانية في صورة مستحضر معقم قابل للحقن، على سبيل المثال، معلق مائي أو زيتي قابل للحقن معقم. ويمكن صياغة هذا المعلق وفقاً للآليات المعروفة في المجال باستخدام عوامل تعليق أو ترطيب مناسبة (مثل، على سبيل المثال، Tween 80) وعوامل التعليق. ويمكن أن يكون المستحضر القابل للحقن المعقم كذلك عبارة عن محلول أو معلق معقم قابل للحقن في مادة مخفّفة أو مذيب غير سام مقبول بغير طريق الفم، على سبيل المثال، محلول في ١، ٣-بيوتان دايلول. ومن بين المواد الناقلة والمذيبات المقبولة التي يمكن استخدامها مانيتول، الماء، محلول رينجر ومحلول كلوريد صوديوم متماثل التوتر. بالإضافة إلى ذلك، يتم تقليدياً استخدام زيوت معقمة، ثابتة كمذيب أو وسط تعليق. لهذا الغرض، يمكن استخدام

أي زيت خفيف ثابت بما في ذلك الجليسيريدات الأحادية أو الثنائية التخليقية. وتعتبر الأحماض الدهنية، مثل حمض أوليك ومشتقاته الجليسيريدية مفيدة في تحضير المواد القابلة للحقن، مثلها مثل الزيوت الطبيعية المقبولة صيدلانياً، ومن ذلك زيت الزيتون أو زيت الخروع، خصوصاً في صورتها المعالجة بواسطة بولي أوكسي إيثيل. كذلك يمكن أن تحتوي هذه المحاليل أو المعلقات الزيتية على مادة مخففة أو مشننة كحولية طويلة السلسلة، أو كربوكسي ميثيل سليولوز أو عوامل التشتيت المماثلة المستخدمة بشكل شائع في صياغة صور جرعات مقبولة صيدلانياً مثل المستحلبات و/ أو المعلقات. كذلك يمكن استخدام المواد الخافضة للتوتر السطحي الأخرى المستخدمة بشكل شائع مثل Tweens أو Spans و/ أو عوامل الاستحلاب أو عوامل تعزيز الإتاحة الحيوية الأخرى المماثلة والمستخدمه بشكل شائع في تصنيع مادة صلبة، سائلة مقبولة صيدلانياً، أو غير ذلك من صور الجرعات لأغراض الصياغة. ٥ ١٠

في بعض النماذج، يمكن إعطاء التركيبات الصيدلانية فموياً في أية صورة جرعة مقبولة فموياً بما في ذلك، لكن بشكل غير حصري، الكبسولات، الأقراص، المستحلبات والمعلقات، المشتتات والمحاليل المائية. في حالة الأقراص للاستخدام الفموي، تضم المواد الحاملة المستخدمة بشكل شائع اللاكتوز ونشا الذرة. كذلك تتم إضافة عوامل التزليق، مثل ستيرات المغنسيوم، نمطياً. للإعطاء الفموي في صورة كبسولة، تضم المواد المخففة المفيدة اللاكتوز ونشا الذرة المجفف. عند إعطاء معلقات و/ أو مستحلبات مائية فموياً، يمكن تعليق المكون الفعال أو إذابته في طور زيتي ودمجه مع عوامل استحلاب و/ أو تعليق. في حالة الرغبة في ذلك، يمكن إضافة عوامل تحلية و/ أو إكساب للطعم و/ أو إكساب للون معينة. ١٥

في بعض النماذج، يمكن أيضاً إعطاء التركيبات الصيدلانية في صورة تحاميل للإعطاء المستقيمي. يمكن تحضير هذه التركيبات بخلط المركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو المركب ٣، أو صورة بلورية منه مع سواغ مناسب غير مهيج صلب في درجة حرارة الغرفة لكن سائل في درجة حرارة المستقيم ومن ثم ينصهر في المستقيم لإطلاق المكونات الفعالة. تضم هذه المواد، لكن بشكل غير حصري، زبدة الكاكاو، شمع العسل ومركبات بولي إيثيلين جلايكول. ٢٠

في بعض النماذج، يكون الإعطاء الموضعي للتركيبات الصيدلانية مفيداً حين تتضمن المعالجة المرغوب فيها مناطق أو أعضاء يمكن الوصول إليها بسهولة بالاستخدام الموضعي. للاستخدام ٢٥

موضعياً في الجلد، ينبغي صياغة التركيبة الصيدلانية باستخدام دهان مناسب يحتوي على المكونات الفعالة معلقة أو مذابة في مادة حاملة. تضم المواد الحاملة للإعطاء الموضعي للمركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو المركب ٣، أو صورة بلورية منه، لكن بشكل غير حصري، زيت معدني، بترول سائل، بترول أبيض، بروبيلين جلايكول، مركب بولي أوكسي إيثيلين بولي أوكسي بروبيلين، شمع استحلاب وماء. بشكل بديل، يمكن صياغة التركيبة الصيدلانية بغسول أو كريم مناسب يحتوي على المركب الفعال معلقاً أو مذاباً في مادة حاملة مع عوامل الاستحلاب المناسبة. تضم المواد الحاملة المناسبة، لكن بشكل غير حصري، زيت معدني، سوربيتان مونوستيرات، بولي سوربات ٦٠، شمع إستات أسيتيل، كحول سيتياريل، ٢-أوكثيل دوديكانول، كحول بنزول وماء. يمكن كذلك وضع التركيبات الصيدلانية الواردة في أحد جوانب الاختراع موضعياً على الجزء السفلي من المجرى المعوي بصيغة تحميلية مستقيمة أو في صيغة حقنة شرجية مناسبة. ويتضمن ١٠ أحد جوانب الاختراع الحالي اللطحات التي تعطى موضعياً وعبر الأدمة.

في بعض النماذج، يمكن إعطاء التركيبات الصيدلانية بإبروسول أنفي أو الاستنشاق. يتم تحضير هذه التركيبات وفقاً لآليات معروفة جيداً في مجال الصياغة الصيدلانية ويمكن تحضيرها كمحاليل في محلول ملحي، باستخدام كحول بنزول أو مواد حافظة أخرى مناسبة، مواد معززة للامتصاص لتعزيز الإتاحة الحيوية، مركبات فلوروكربون، و/ أو غير ذلك من عوامل الإذابة أو التشتيت المعروفة في المجال. ١٥

يمكن إعطاء مثبّطات IDH2 الطافرة، على سبيل المثال، مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، المستخدمة في الطرق التي يصفها الطلب الحالي، على سبيل المثال، بالحقن، في الوريد، في الشريان، تحت الأدمة، في الغشاء البريتوني، في العضل، أو تحت الجلد؛ أو فموياً، في الشدق، في الأنف، عبر الأغشية المخاطية، موضعياً، في مستحضر عيني، أو بالاستنشاق، بجرعة تتراوح بين حوالي ٠,٥ وحوالي ١٠٠ مجم/كجم من وزن الجسم، بشكل بديل جرعات بين ١ مجم و ١٠٠٠ مجم/الجرعة، كل ٤ إلى ١٢٠ ساعة، أو وفقاً لمتطلبات العقار المحدد. تضم الطرق في الطلب الحالي إعطاء كمية فعالة من المركب أو تركيبة المركب للحصول على الأثر المرغوب فيه أو المحدد. نمطياً، يمكن إعطاء التركيبات الصيدلانية بين حوالي مرة واحدة وحوالي ٦ مرات في اليوم أو بشكل بديل، كترسيب متصل. يمكن استخدام هذا ٢٥

الإعطاء كعلاج مزمن أو حاد. تختلف كمية المكون الفعال التي يمكن دمجها مع المواد الحاملة لإنتاج صورة جرعة أحادية اعتماداً على العائل المعالج وطريقة الإعطاء المحددة. يحتوي مستحضر نمطي على ما بين حوالي ٥% وحوالي ٩٥% من المركب الفعال (وزن/وزن). بشكل بديل، يمكن أن تحتوي هذه المستحضرات على ما بين حوالي ٢٠% وحوالي ٨٠% من المركب الفعال. ٥

يمكن إعطاء خاضع للعلاج جرعة من مثبّط IDH2 طافر، على سبيل المثال، مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، على النحو المبين في مثال ٥. وقد يكون مطلوباً جرعات أقل أو أعلى من تلك المبينة أعلاه. تعتمد أنظمة الجرعات والأنظمة العلاجية المحددة لأي خاضع للعلاج محدد على عدد متنوع من العوامل، بما في ذلك نشاط المركب المعين المستخدم، السن، وزن الجسم، الحالة الصحية العامة، النوع، النظام الغذائي، زمن الإعطاء، معدل الإخراج، توليفة العقاقير، شدة ومسار المرض، الحالة المرضية أو الأعراض، ميل الخاضع للعلاج للمرض، الحالة المرضية أو الأعراض، وتقدير الطبيب المعالج. ١٠

عند تحسن الحالة المرضية للخاضع للعلاج، يمكن إعطاء جرعة صيانة مركب، تركيبية، صورة بلورية أو توليفة من أحد جوانب الاختراع، إن لزم الأمر. بعد ذلك، يمكن خفض جرعة أو تكرار الإعطاء، أو كليهما، كدالة في الأعراض، إلى مستوى يستعاد عنده تحسن الحالة المرضية حين يتم تخفيف الأعراض إلى المستوى المرغوب فيه. ومع ذلك يمكن أن يحتاج الخاضعون للعلاج إلى علاج متقطع على أساس طویل الأمد عند تكرار أعراض المرض. ١٥

تتعلق بعض نماذج الاختراع بقرص مشتمل على مادة حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة على الأقل؛ ومثبّط IDH2 طافر.

تتعلق بعض نماذج الاختراع بقرص مشتمل على مادة حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة على الأقل؛ ومركب ١. وتتعلق بعض نماذج الاختراع بقرص مشتمل على مادة حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة على الأقل؛ ومركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه. ٢٠

تتعلق بعض نماذج الاختراع بقرص مشتمل على مادة حاملة أو مادة مخففة مقبولة صيدلانياً واحدة على الأقل؛ ومركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه. في نماذج أخرى،

تكون الصورة البلورية من المركب ١ أو مركب ٣ عبارة عن ٩٠% على الأقل بالوزن من صورة بلورية محددة؛ حيث تكون الصورة البلورية المحددة عبارة عن صورة يصفها الطلب الحالي. في نماذج أخرى، تكون الصورة البلورية من المركب ١ أو المركب ٣ عبارة عن ٩٥% على الأقل بالوزن من صورة بلورية محددة؛ حيث تكون الصورة البلورية عبارة عن صورة يصفها الطلب الحالي. ٥

طرق الاستخدام

يمكن اختبار الأنشطة التثبيطية للمركب ١ أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، ضد طافرات IDH2 (على سبيل المثال، IDH2R140Q و IDH2R172K) بالطرق التي يتم وصفها في مثال ١٢ من الطلب الدولي برقم الإصدار (١٠٢٤٣١/٢٠١٣) وإصدار براءة الاختراع الأمريكي رقم (٠١٩٠٢٨٧/٢٠١٣) ويتم تضمينهما في الطلب الحالي كمرجع بالكامل، أو طرق مناظرة. ١٠

يتم توفير طريقة لتثبيط نشاط IDH2 طافر، حيث تشتمل على ملامسة خاضع للعلاج في حاجة لذلك مع مثبّط IDH2 طافر. وفي أحد النماذج، تشتمل طريقة لتثبيط نشاط IDH2 طافر على ملامسة خاضع للعلاج في حاجة لذلك مع مركب ١. وفي أحد النماذج، تتسم الخبائث الدموية المتقدمة التي يصفها الطلب الحالي، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T) المراد علاجه بأليل طافر ل IDH2 حيث تؤدي طفرة IDH2 إلى إمكانية جديدة للإنزيم لتحفيز اختزال α -كيتوجلوتارات المعتمد على NAPH للحصول على (R) (-)-٢-هيدروكسي جلوتارات لدى مريض. في أحد جوانب النموذج الحالي، يضم IDH2 الطافر طفرة R140X. في جانب آخر للنموذج الحالي، تكون الطفرة R140X عبارة عن طفرة R140Q. في جانب آخر للنموذج الحالي، تكون الطفرة R140X عبارة عن طفرة R140W. وفي جانب آخر للنموذج الحالي، تكون الطفرة R140X عبارة عن طفرة R140L. في جانب آخر للنموذج الحالي، يضم IDH2 الطافر طفرة R172X. وفي جانب آخر للنموذج الحالي، تكون الطفرة R172X عبارة عن R172K. في جانب آخر للنموذج الحالي، تكون الطفرة R172X عبارة عن طفرة R172G. ١٥

٢٠

٢٥

- وفي نموذج آخر، تشتمل طريقة تثبيط نشاط IDH2 طافر على ملامسة خاضع للعلاج في حاجة لذلك مع مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه. وفي أحد النماذج، تتسم الخباثة الدموية المتقدمة التي يصفها الطلب الحالي، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T) المراد ٥
- علاجه بأليل طافر من IDH2 حيث تؤدي الطفرة IDH2 إلى إمكانية جديدة للإنزيم لتحفيز اختزال α -كيتوجلوتارات المعتمد على NAPH للحصول على (R) (-)-٢-هيدروكسي جلوتارات لدى مريض. في أحد جوانب النموذج الحالي، يضم IDH2 الطافر طفرة R140X. في جانب آخر للنموذج الحالي، تكون الطفرة R140X عبارة عن طفرة R140Q. في جانب آخر للنموذج الحالي، تكون الطفرة R140X عبارة عن طفرة R140W. في جانب آخر للنموذج الحالي، تكون طفرة R140X عبارة عن طفرة R140L. في جانب آخر للنموذج الحالي، يضم IDH2 الطافر طفرة R172X. في جانب آخر للنموذج الحالي، تكون طفرة R172X عبارة عن طفرة R172K. في جانب آخر للنموذج الحالي، تكون الطفرة R172X عبارة عن طفرة R172G. يمكن تحليل أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، بفرز عينات الخلايا لتحديد وجود طفرة في الحمض الأميني ١٤٠ و/ أو ١٧٢ من IDH2 وطبيعتها المحددة (على سبيل المثال، الحمض الأميني الذي تم تغييره فيها).
- ١٥
- ٢٠ وفي أحد النماذج، تتم مراقبة فعالية علاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، بقياس مستويات 2HG في خاضع للعلاج. نمطياً يتم قياس مستويات 2HG قبل العلاج، حيث يوصى بمستوى مرتفع لاستخدام المركب ١ في علاج خباثة دموية متقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، ٢٥

متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2.

وفي أحد النماذج، تتم مراقبة فعالية علاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن

(CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2،

بقياس مستويات 2-HG في الخاضع للعلاج. نمطياً يتم قياس مستويات 2-HG قبل العلاج، حيث يوصى بمستوى مرتفع لاستخدام المركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة

بلورية منه، لعلاج خباثة دموية متقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم

النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2. بمجرد الوصول إلى المستويات المرتفعة،

يتم تحديد مستوى 2-HG أثناء مسار العلاج و/ أو بعد إنهائه لتحديد الفعالية. في جوانب معينة، يتم تحديد مستوى 2-HG فقط أثناء مسار العلاج و/ أو بعد إنهائه. ويدل انخفاض مستويات 2-

HG أثناء مسار العلاج وبعد العلاج على الفعالية. بشكل مماثل، يدل عدم ارتفاع مستويات 2-HG أثناء مسار العلاج أو بعده على الفعالية. نمطياً، يتم استخدام قياسات 2-HG هذه مع

عمليات تحديد أخرى معروفة جيداً لفعالية علاج السرطان، مثل الانخفاض في عدد الأورام و/ أو الآفات الأخرى المرتبطة بالسرطان وحجمها، تقييم خزعات و/ أو شُفَاطات نخاع العظم، أعداد الدم

الكاملة، فحص أغشية الدم الطرفية، التحسن في الصحة العامة للخاضع للعلاج، والتغيرات في العلامات الحيوية الأخرى المرتبطة بفعالية علاج السرطان.

كذلك يتم توفير طريقة لتثبيط 2-HG مقارنة بمستوى علاج أولي أو خط قاعدي (على سبيل المثال، العلاج الأولي في اليوم ٣ للمرضى، أو المستويات المقاسة لدى الخاضعين للعلاج بدون

مرض جين IDH-2 طافر) من 2-HG (على سبيل المثال، بنسبة تبلغ على الأقل ٥٠%) لدى خاضع للعلاج يعاني من خباثة دموية متقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة

خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على:

التعرف على مستوى العلاج الأولي أو الخط القاعدي (على سبيل المثال، قياس مستوى العلاج الأولي أو الخط القاعدي) من 2-HG لدى الخاضع للعلاج؛

إعطاء الخاضع للعلاج (أ) مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة على الأقل حوالي ٣٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) (على سبيل المثال، بكمية تتراوح بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم مكافئة للمركب ٣ من القاعدة الحرة)، أو (ب) تركيبة صيدلانية مشتملة على مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بجرعة على الأقل حوالي ٣٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) (على سبيل المثال، بكمية تتراوح بين حوالي ٣٠ مجم وحوالي ٣٠٠ مجم مكافئة للمركب ٣ من القاعدة الحرة)، ومادة (مواد) حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة أو أكثر؛

التعرف على المستوى التالي على العلاج (على سبيل المثال، قياس المستوى التالي على العلاج) من 2-HG لدى الخاضع للعلاج؛

مقارنة المستوى التالي على العلاج من 2-HG لدى الخاضع للعلاج مع مستوى العلاج الأولي أو الخط القاعدي؛ و

تحديد تنشيط مستوى 2-HG (على سبيل المثال، بنسبة تبلغ على الأقل ٥٠٪).

في بعض النماذج، تشتمل الطريقة على تنشيط 2-HG لدى المرضى الذين لديهم أو المحدد أن لديهم طفرة IDH2 R140Q بنسبة تبلغ على الأقل ٥٠٪ (على سبيل المثال، ٥٠٪، ٥٥٪، ٦٠٪، ٦٥٪، ٧٠٪، ٧٥٪، ٨٠٪، ٨٥٪، ٨٦٪، ٨٧٪، ٨٨٪، ٨٩٪، ٩٠٪، ٩١٪، ٩٢٪، ٩٣٪، ٩٤٪، ٩٥٪، ٩٦٪، ٩٧٪، ٩٨٪، ٩٩٪، أو ١٠٠٪) مقارنة بمستوى

العلاج الأولي أو الخط القاعدي (على سبيل المثال، اليوم ٣ من العلاج الأولي لدى المرضى، أو المستويات المقاسة لدى الخاضعين للعلاج بدون مرض جين IDH-2 طافر). في بعض النماذج، تشتمل الطريقة على تنشيط 2-HG لدى المرضى الذين لديهم أو المحدد أن لديهم طفرة IDH2

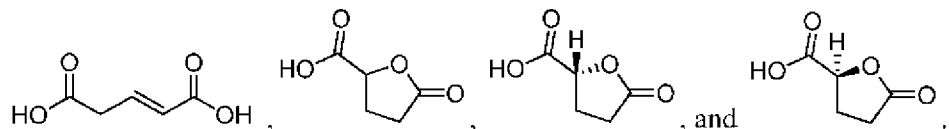
R172K بنسبة تبلغ إلى ٦٠% (على سبيل المثال، خفض مستوى 2-HG بنسبة تصل إلى ٥٠، ٥١، ٥٢، ٥٣، ٥٤، ٥٥، ٥٦، ٥٧، ٥٨، ٥٩، أو ٦٠%) مقارنة بمستوى علاج أولي أو خط قاعدي (على سبيل المثال، العلاج الأولي في اليوم ٣ للمرضى، أو المستويات المقاسة لدى الخاضعين للعلاج بدون مرض جين IDH-2 طافر). في بعض النماذج، يمكن قياس مستوى 2-HG لدى الخاضع للعلاج بالتحليل المجهرى الطيفي، على سبيل المثال، التحليل القائم على أساس الرنين المغناطيسي، على سبيل المثال، قياس MRI و/ أو MRS، تحليل عينة سائل جسدي، مثل تحليل الدم، البلازما، البول، نخاع العظم، أو السائل النخاعي، أو بتحليل مادة جراحية، على سبيل المثال، بالقياس الطيفي للكتلة (على سبيل المثال LC-MS، GC-MS).

١٠ يمكن اكتشاف 2-HG في عينة بالطرق الواردة في إصدار الطلب الدولي رقم (١٠٢٤٣١/٢٠١٣) وإصدار براءة الاختراع الأمريكية رقم (٠١٩٠٢٨٧/٢٠١٣) ويتم تضمينهما في الطلب الحالي كمرجع بالكامل، أو بطرق مناظرة. وفي أحد النماذج يتم تقييم 2-HG بشكل مباشر.

١٥ في نموذج آخر يتم تقييم مشتق من 2-HG مكون في عملية تنفيذ الطريقة التحليلية. على سبيل المثال يمكن أن يكون هذا المشتق عبارة عن مشتق مكون في تحليل MS. يمكن أن تضم المشتقات ملحاً مضافاً، على سبيل المثال، Na مضاف، بديل تميؤ، أو بديل تميؤ يمثل كذلك ملحاً مضافاً، على سبيل المثال، Na مضاف، على سبيل المثال، على النحو الذي يتم تكوينه في تحليل MS.

٢٠ في نموذج آخر يتم تقييم مشتق 2-HG أيضا. تضم الأمثلة أنواعاً تتراكم أو ترتفع، أو تنخفض، نتيجة وجود 2-HG، مثل جلوتارات أو جلوتامات تتم مطابقتها مع 2-HG، على سبيل المثال، R-2-HG.

تضم مشتقات 2-HG التمثيلية مشتقات مميهة مثل المركبات المبينة أدناه أو ملح مضاف منها :



وفي أحد النماذج، تكون الخباثة الدموية المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، عبارة عن ورم حيث يحمل على الأقل ٣٠، ٤٠، ٥٠، ٦٠، ٧٠، ٨٠ أو ٩٠% من خلايا الورم طفرة IDH2، وخصوصاً طفرة IDH2 R140Q، أو R140W، أو R140L و/ أو R172K أو R172G، عند التشخيص أو العلاج.

في بعض النماذج، يكون لدى الخاضع للعلاج أو يكون محددًا أن لديه مرض جين IDH2 طافر (على سبيل المثال، طفرة R140Q أو طفرة R172K) عند التشخيص أو العلاج. في بعض النماذج، كذلك إذا كان لدى الخاضع للعلاج أو كان محددًا أن لديه طفرة يتم اختيارها من FLT3-ITD (النسخ الترادفي الداخلي (ITD) لإنزيم تيروسين كيناز ٣ المرتبط بـ Fms (FLT3))، CEPBA (CCAAT) / بروتين الربط المعزز ألفا)، NPM1 (نيوكليوفوسمين (بروتين فسفوري نووي B23))، و DNMT3A (DNA إنزيم (سيتوسين-٥-) ميثيل ترانسفيراز ٣ ألفا، ASXL1 : أهداف تناسلية إضافية مثل ١) عند التشخيص أو العلاج.

في بعض النماذج، يتمتع الخاضع للعلاج بخصائص وراثية خلوية طبيعية قبل العلاج. في بعض النماذج الأخرى، يكون لدى الخاضع للعلاج خصائص وراثية خلوية غير طبيعية أو غير محبذة، على سبيل المثال، واحدة أو أكثر من : أحادي الكروموسوم ٧ (أو حذف جزئي للذراع الطويل من الكروموسوم ٧ (-7q))، ثلاثي الكروموسوم ٨، ثلاثي الكروموسوم ١١، تغيير الموضع t (١٧؛ ١٨)، أو تغي الموضع t (١؛ ١٣) قبل العلاج. جدول ٨ يصف التصنيف الوراثي الخلوي (JPSS) والتصنيف الجديد خماسي المجموعات).

وفي أحد النماذج، تكون الخباثة الدموية المتقدمة المراد علاجها عبارة عن AML. وفي بعض النماذج، يكون AML منتهكاً و/ أو يكون أولياً مقاوماً. في نماذج أخرى، يكون AML غير معالج. في بعض النماذج، يكون AML منتهكاً و/ أو أولياً مقاوماً لدى المرضى الذين أعمارهم ٦٠ سنة وأكثر. في بعض النماذج، يكون AML غير معالج لدى المرضى الذين تبلغ أعمارهم ٦٠ سنة أو أكثر. وفي بعض النماذج، يكون AML منتهكاً و/ أو أولياً مقاوماً لدى المرضى الأقل من ٦٠

- سنة. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١ كخط علاجي أول ل AML. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١ كخط علاجي ثان، كخط علاجي ثالث، أو كخط علاجي رابع ل AML. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، كخط علاجي أول ل AML. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، كخط علاجي ثان، كخط علاجي ثالث، أو كخط علاجي رابع ل AML. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، بعد انتكاسة أولى. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١ بعد إخفاق الحث الأولي. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١ بعد إخفاق إعادة الحث. وفي أحد النماذج، يمكن أن يتم إعطاء المركب ١ قبل، أثناء، أو بعد الزرع. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١ بعد انتكاسة تالية على الالزرع. وفي أحد النماذج، يكون ظهور AML تالياً على MPD. وفي أحد النماذج، يكون ظهور AML تالياً على MDS و CMML. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، بعد إخفاق الحث الأولي. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه؛ أو صورة بلورية منه، بعد إخفاق إعادة الحث. وفي أحد النماذج، يمكن أن يتم إعطاء المركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، قبل، أثناء، أو بعد الزرع. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه، أو صورة بلورية منه، بعد انتكاسة تالية على الزرع. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، بعد انتكاسة تالية على الزرع) و إخفاق إعادة الحث التالي. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو صورة بلورية منه، بعد انتكاسة (تالية على الزرع) و إخفاق إعادة الحث التالي. وفي أحد النماذج، يكون ظهور AML تالياً على MPD، ويتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، بعد إخفاق الحث الأولي. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، بعد إخفاق الحث الأولي والانتكاسة اللاحقة (التالية على الزرع). وفي أحد النماذج، يكون AML تالياً على MDS و CMML، وبعد إخفاق الحث الأولي وإخفاق إعادة الحث التالية، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه.

في نموذج آخر، تكون الخباثة الدموية المتقدمة المراد علاجها عبارة عن MDS مع أنيميا مقاومة في ظل زيادة الأرومات (النوع الفرعي RAEB-1 أو RAEB-2). في نماذج أخرى، تكون MDS غير معالجة. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، كخط علاجي أول لـ MDS. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، كخط علاجي ثان، كخط علاجي ثالث، أو كخط علاجي رابع لـ MDS. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١ كخط علاجي أول لـ MDS. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١ كخط علاجي ثان، كخط علاجي ثالث، أو كخط علاجي رابع لـ MDS. وفي أحد النماذج، يكون ظهور MDS تالياً على AML. وفي أحد النماذج، يكون ظهور MDS تالياً على AML، ويتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، كخط علاجي أول لـ MDS.

في نموذج آخر، تكون الخباثة الدموية المتقدمة المراد علاجها منتكسة و/ أو عبارة عن CMML أولية مقاومة. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١ كخط علاجي أول لـ CMML. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١ كخط علاجي ثان، كخط علاجي ثالث، أو كخط علاجي رابع لـ CMML. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه كخط علاجي أول لـ CMML. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه كخط علاجي ثان، كخط علاجي ثالث، أو كخط علاجي رابع لـ CMML. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه بعد انتكاسة ثانية.

في نموذج آخر، تكون الخباثة الدموية المتقدمة المراد علاجها عبارة عن الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي لغير هودجكن (NHL) مثل الورم اللمفي في خلايا B (على سبيل المثال، Burkitt الورم اللمفي، ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن/الورم اللمفي اللمفاوي الصغير (SLL/CLL)، الورم اللمفي الكبير المنتشر في خلايا B، الورم اللمفي الحويصلي، الورم اللمفي الأرومي المناعي في الخلايا الكبيرة، الورم اللمفي الأرومي اللمفاوي في خلايا B المنتجة لغيرها، والورم اللمفي في الخلايا القشرية) والورم اللمفي في خلايا T (على سبيل المثال، الفطار الفطرائي، الورم اللمفي في الخلايا الكبيرة غير المتميزة، والورم اللمفي الأرومي في خلايا T المنتجة لغيرها).

في نموذج آخر، تكون الخباثة الدموية المتقدمة المراد علاجها عبارة عن السركومة النقوية المنتكسة و/ أو الأولية المقاومة. في نماذج أخرى، تكون السركومة النقوية غير معالجة. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١ كخط علاجي أول للسركومة النقوية. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١ كخط علاجي ثان، كخط علاجي ثالث، أو كخط علاجي رابع للسركومة النقوية. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه كخط علاجي أول للسركومة النقوية. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه كخط علاجي ثان، كخط علاجي ثالث، أو كخط علاجي رابع للسركومة النقوية. وفي أحد النماذج، تظهر السركومة النقوية بشكل متزامن مع AML. وفي أحد النماذج، تظهر السركومة النقوية عند انتكاسة AML.

١٠ في نموذج آخر، تكون الخباثة الدموية المتقدمة المراد علاجها عبارة عن ورم نقوي متعدد منتكس و/ أو أولي مقاوم. في نماذج أخرى، يكون الورم النقوي المتعدد غير معالج. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١ كخط علاجي أول للورم النقوي المتعدد. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١ كخط علاجي ثان، كخط علاجي ثالث، أو كخط علاجي رابع للورم النقوي المتعدد. في نماذج أخرى، يكون الورم النقوي المتعدد غير معالج. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه كخط علاجي أول للورم النقوي المتعدد. وفي أحد النماذج، يتم إعطاء مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه كخط علاجي ثان، كخط علاجي ثالث، أو كخط علاجي رابع للورم النقوي المتعدد.

يمكن أن يشتمل العلاج الذي يصفه الطلب الحالي بشكل إضافي على خطوات تقييم متنوعة قبل و/ أو بعد العلاج بمثبط IDH2 طافر، على سبيل المثال، مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه.

٢٠ وفي أحد النماذج، قبل و/ أو بعد العلاج بمثبط IDH2 طافر، على سبيل المثال، مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، حيث تشتمل الطريقة كذلك على خطوة تقييم نمو، حجم، وزن، تغلغل، مرحلة و/ أو نمط ظاهري آخر للخباثة الدموية المتقدمة.

وفي أحد النماذج، قبل و/ أو بعد العلاج بمتببط IDH2 طافر، على سبيل المثال، مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، حيث تشتمل الطريقة على خطوة تقييم نمط IDH2 الجيني للسرطان. يمكن أن يتم هذا بالطرق العادية في المجال، ومن ذلك تحديد متواليات DNA، التحليل المناعي، و/ أو تقييم وجود، توزيع أو مستوى 2-HG.

٥ وفي أحد النماذج، قبل و/ أو بعد العلاج بمتببط IDH2 طافر، على سبيل المثال، مركب ١، أو صورة بلورية منه؛ أو مركب ٣، أو صورة بلورية منه، تشتمل الطريقة على خطوة تحديد مستوى 2-HG لدى الخاضع للعلاج. يمكن أن يتم هذا بتحليل القياس الطيفي، على سبيل المثال، التحليل القائم على أساس الرنين المغناطيسي، على سبيل المثال، قياس MRI و/ أو MRS، تحليل عينة مائع جسدي، مثل الدم، البلازما، البول، نخاع العظم، أو تحليل المائع النخاعي، أو بتحليل مادة جراحية، على سبيل المثال، بالقياس الطيفي للكثلة (على سبيل المثال LC-MS، GC-MS).

صور بلورية

يتم توفير صور بلورية من المركب ١. كذلك يتم توفير صور بلورية من ٢-ميثيل-١-[[٤]-٦- (تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٢-يل]-٦-[[٢]- (تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٤-يل] أمينو-١، ٣، ٥-تريازين-٢-يل] أمينو] بروبان-٢-أول (مركب ٣).

١٥ وفي أحد النماذج، يكون مركب ١ عبارة عن صورة بلورية أحادية، أو أي من الصور البلورية الأحادية التي يصفها الطلب الحالي. كذلك يتم توفير تركيبات صيدلانية تشتمل على مادة حاملة أو مادة مخففة واحدة على الأقل مقبولة صيدلانياً؛ ومركب ١، حيث يكون مركب ١ عبارة عن صورة بلورية أحادية، أو أي من الصور البلورية التي يصفها الطلب الحالي. كذلك يتم توفير استخدامات للمركب ١، حيث يكون مركب ١ عبارة عن صورة بلورية أحادية، أو أي من الصور البلورية الأحادية التي يصفها الطلب الحالي، لتحضير تركيبات صيدلانية.

٢٠ وفي أحد النماذج، يكون مركب ٣ عبارة عن صورة بلورية أحادية، أو أي من الصور البلورية الأحادية التي يصفها الطلب الحالي. كذلك يتم توفير تركيبات صيدلانية تشتمل على مادة حاملة أو مادة مخففة مقبولة صيدلانياً واحدة على الأقل؛ ومركب ٣، حيث يكون مركب ٣ عبارة عن صورة بلورية أحادية، أو أي من الصور البلورية التي يصفها الطلب الحالي. كذلك يتم توفير

استخدامات للمركب ٣، حيث يكون مركب ٣ عبارة عن صورة بلورية أحادية، أو أي من الصور البلورية الأحادية التي يصفها الطلب الحالي، لتحضير تركيبة صيدلانية.

كذلك يتم توفير طرق لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T أو الورم اللمفي في خلايا B)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، وتشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك (أ) صورة بلورية أحادية من المركب ١ أو مركب ٣، أو (ب) تركيبة صيدلانية مشتملة على (أ) ومادة حاملة مقبولة صيدلانياً. وفي أحد النماذج، تكون الصورة البلورية الأحادية في (أ) نقية بأية نسبة مئوية بين ٩٠% و ١٠٠%.

كذلك يتم توفير طرق لعلاج أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، ويتسم كل منها بوجود أليل طافر من IDH2، حيث تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة لذلك (أ) صورة بلورية أحادية من المركب ١ أو مركب ٣، أو (ب) تركيبة صيدلانية مشتملة على (أ) ومادة حاملة مقبولة صيدلانياً. وفي أحد النماذج، تكون الصورة البلورية الأحادية في (أ) نقية بأية نسبة مئوية بين ٩٠% و ١٠٠%.

يوفر الطلب الحالي مجموعة من معلومات الوصف لوصف الصور البلورية من المركب ١ والمركب ٣. ومع ذلك ينبغي إدراك أن هذه المعلومات ليست مطلوبة جميعاً لمن يتمتع بالمهارة في المجال لتحديد وجود صورة محددة في تركيبة معينة، لكن يمكن تحديد صورة محددة باستخدام أي جزء من معلومات الوصف يتعرف عليه من يتمتع بالمهارة في المجال باعتباره يكفي لترسيخ وجود صورة محددة، على سبيل المثال، مجرد قمة مميزة أحادية يمكن أن تكون كافية لمن يتمتع بالمهارة في المجال لكي يعرف أن هذه الصور محددة.

تتسم الصور البلورية من المركب ١ بخصائص فيزيائية مناسبة لصناعة الصيغ الصيدلانية على نطاق واسع. تظهر الكثير من الصور البلورية للمركب ١ التي يصفها الطلب الحالي طبيعة بلورية

عالية، نقطة انصهار عالية، ومذيباً محدود الانطباق أو الذوبان. حسنت الصور البلورية من المركب ١ الإتاحة الحيوية مقارنة بالصور غير البلورية من المركب ١. بشكل محدد، الصورة ٣ غير استرطابية، وتظهر مزايا ثبات (على سبيل المثال، الثبات الحراري الديناميكي، الكيميائية، أو الفيزيائي) برطوبة نسبية تصل إلى ٤٠% عند درجة حرارة الغرفة لمدة تبلغ على الأقل ٣ أشهر.

٥ وفي أحد النماذج، تكون نسبة مئوية بالوزن محددة على الأقل من المركب ٣ بلورية. ويمكن أن تكون النسب المئوية بالوزن المحددة عبارة عن ١٠%، ٢٠%، ٣٠%، ٤٠%، ٥٠%، ٦٠%، ٧٠%، ٧٥%، ٨٠%، ٨٥%، ٨٧%، ٨٨%، ٨٩%، ٩٠%، ٩١%، ٩٢%، ٩٣%، ٩٤%، ٩٥%، ٩٦%، ٩٧%، ٩٨%، ٩٩%، ٩٩,٥%، ٩٩,٩%، أو أية نسبة مئوية بين ١٠% و ١٠٠%. حين تكون نسبة مئوية بالوزن محددة من المركب ٣ بلورية، يكون باقي المركب ٣ عبارة عن الصورة غير البلورية من المركب ٣. تضم الأمثلة غير الحصرية على مركب ٣ البلوري صورة بلورية أحادية من المركب ٣ أو خليطاً من صورة بلورية أحادية مختلفة. وفي بعض النماذج، يكون المركب ٣ بنسبة تبلغ على الأقل ٩٠% بالوزن بلورياً. وفي بعض النماذج الأخرى، يكون مركب ٣ بنسبة تبلغ على الأقل ٩٥% بالوزن بلورياً.

١٥ في نموذج آخر، تكون نسبة مئوية محددة بالوزن من مركب ٣ البلوري عبارة عن صورة بلورية أحادية معينة أو توليفة من الصور البلورية الأحادية. قد تكون نسبة مئوية بالوزن محددة عبارة عن ١٠%، ٢٠%، ٣٠%، ٤٠%، ٥٠%، ٦٠%، ٧٠%، ٧٥%، ٨٠%، ٨٥%، ٨٧%، ٨٨%، ٨٩%، ٩٠%، ٩١%، ٩٢%، ٩٣%، ٩٤%، ٩٥%، ٩٦%، ٩٧%، ٩٨%، ٩٩%، ٩٩,٥%، ٩٩,٩%، أو أية نسبة مئوية بين ١٠% و ١٠٠%. في نموذج آخر، يكون مركب ٣ بنسبة تبلغ على الأقل ٩٠% بالوزن من صورة بلورية أحادية. في نموذج آخر، يكون مركب ٣ بنسبة تبلغ على الأقل ٩٥% بالوزن من صورة بلورية أحادية.

٢٠ وفي أحد النماذج، تكون نسبة مئوية محددة على الأقل بالوزن من المركب ١ بلورية. قد تكون نسبة مئوية بالوزن محددة عبارة عن ١٠%، ٢٠%، ٣٠%، ٤٠%، ٥٠%، ٦٠%، ٧٠%، ٧٥%، ٨٠%، ٨٥%، ٨٧%، ٨٨%، ٨٩%، ٩٠%، ٩١%، ٩٢%، ٩٣%، ٩٤%، ٩٥%، ٩٦%، ٩٧%، ٩٨%، ٩٩%، ٩٩,٥%، ٩٩,٩%، أو أية نسبة مئوية بين ١٠% و ١٠٠%. وحين تكون نسبة مئوية محددة بالوزن من المركب ١ بلورية، ويكون باقي المركب ١ عبارة عن صورة

غير بلورية من المركب ١. تضم الأمثلة غير الحصرية على مركب ١ صورة بلورية أحادية من المركب ١ أو خليطاً من الصور البلورية الأحادية المختلفة. وفي بعض النماذج، يكون المركب ١ بنسبة تبلغ على الأقل ٩٠% بالوزن بلورياً. وفي بعض النماذج الأخرى، يكون مركب ١ بنسبة تبلغ على الأقل ٩٥% بالوزن بلورياً.

٥ في نموذج آخر، تمثل نسبة مئوية محددة بالوزن من مركب ١ البلوري صورة بلورية أحادية أو توليفة صور بلورية أحادية معينة. قد تكون نسبة مئوية بالوزن محددة عبارة عن ١٠%، ٢٠%، ٣٠%، ٤٠%، ٥٠%، ٦٠%، ٧٠%، ٧٥%، ٨٠%، ٨٥%، ٨٧%، ٨٨%، ٨٩%، ٩٠%، ٩١%، ٩٢%، ٩٣%، ٩٤%، ٩٥%، ٩٦%، ٩٧%، ٩٨%، ٩٩%، ٩٩,٥%، ٩٩,٩%، أو أية نسبة مئوية بين ١٠% و ١٠٠%. في نموذج آخر، مركب ١ يمثل على الأقل ٩٠% بالوزن من صورة بلورية أحادية. في نموذج آخر، يمثل مركب ١ على الأقل ٩٥% بالوزن of a صورة بلورية أحادية.

في وصف المركب ٣، يمكن وصف نماذج الاختراع بالإشارة إلى صورة بلورية محددة من المركب ٣، على النحو المبين بواسطة واحدة أو أكثر من الخصائص التي يناقشها الطلب الحالي. كذلك يمكن استخدام عمليات الوصف التي تصف الصور البلورية في وصف خليط من الصور البلورية المختلفة التي قد تكون موجودة في مركب ٣ بلوري. ومع ذلك، يمكن أيضاً وصف الصور البلورية من المركب ٣ بواسطة واحدة أو أكثر من خصائص الصورة البلورية كما يصفها الطلب الحالي، بالنظر إلى أو بغض النظر عن الإشارة إلى صورة بلورية محددة.

في وصف المركب ١، يمكن وصف نماذج الاختراع بالإشارة إلى صورة بلورية محددة من المركب ١، على النحو المبين بواسطة واحدة أو أكثر من الخصائص التي يناقشها الطلب الحالي. يمكن أيضاً استخدام عمليات الوصف التي تصف الصور البلورية في وصف خليط الصور البلورية المختلفة التي قد توجد في مركب ١ بلوري. ومع ذلك، يمكن أيضاً وصف الصور البلورية المحددة من المركب ١ بواسطة واحدة أو أكثر من خصائص الصورة البلورية كما يصفها الطلب الحالي، بالنظر إلى أو بغض النظر عن الإشارة إلى صورة بلورية محددة.

يتم توضيح الصور البلورية بشكل أكبر بعمليات الوصف التفصيلية والأمثلة التوضيحية المبينة أدناه. قد تختلف قمم XRPD المبينة في الجداول ١ أ إلى ١٩ أ بمقدار $+0,2^\circ$ اعتماداً على الأداة المستخدمة في الحصول على البيانات. وقد تختلف كثافة قمم XRPD المبينة في جداول ١ أ إلى ١٩ أ بنسبة ١٠%.

٥ الصورة ١

في أحد النماذج، يتم وصف صورة بلورية أحادية، الصورة ١، من المركب ٣ بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ١، والبيانات الواردة في جدول ١، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بوحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ١، على النحو المبين في جدول ١ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القمم المبينة في جدول ١ أ.

١٠

جدول ١ أ

الزاوية 2θ ثيتا	الكثافة
$^\circ$	%
٦,٧	٤٢,٢
٨,٩	٦١,٨
٩,١	٤١,٩
١٣,٠	٤٦,٧
١٦,٤	٣٣,٢
١٨,٩	١٠٠,٠
٢١,٤	٢٧,٣

٤٩,٢	٢٣,٨
٤٧,٥	٢٨,١

في نموذج آخر، الصورة ١ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 20 عبارة عن ٨,٩، ١٣,٠، ١٨,٩، ٢٣,٨، و ٢٨,١°. في نموذج آخر، الصورة ١ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 20 عبارة عن ٨,٩، ١٨,٩، و ٢٤,٨°.

الصورة ٢

٥ في أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ٢، من المركب ٣ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ٢، والبيانات الواردة في جدول ٢ أ، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بواحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ٢، على النحو المبين في جدول ٢ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القمم المبينة في جدول ٢ أ.

١٠

جدول ٢ أ

زاوية ٢-ثيتا°	الكثافة %
٨,٤	٦٥,٢
١٢,٧	٧٥,٥
١٦,٩	٥٧,٩
١٧,١	٦٩,٤
١٧,٧	٤٨,٦

١٠٠,٠	١٩,٢
٦٩,٧	٢٣,٠
٦١,١	٢٣,٣
٨٧,٣	٢٤,٢

في نموذج آخر، الصورة ٢ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن ١٢,٧، ١٧,١، ١٩,٢، ٢٣,٠ و ٢٤,٢°. في نموذج آخر، الصورة ٢ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن ١٢,٧، ١٩,٢، و ٢٤,٢°.

في نموذج آخر، الصورة ٢ يمكن وصفها بوصف القياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ٣. يمثل منحنى DSC بيانياً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م / دقيقة. يتسم الوصف بانتقال ماص للحرارة قوي حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ٨٨,٢ م مع الانصهار عند حوالي ٩١,٠ م.

في نموذج آخر، الصورة ٢ يمكن وصفها بوصف تحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ٤. يمثل وصف TGA بيانياً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م / دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقداً يبلغ حوالي ٩,٩ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٢٦,٦ م و ١٥٠,٠ م.

الصورة ٣

وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ٣، من المركب ١ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ٥، والبيانات الواردة في جدول ٣ أ، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بوحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ٥، على النحو المبين في جدول ٣ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة أو عشرة من القمم المبينة في جدول ٣ أ.

جدول ٣ أ

الكثافة %	زاوية ٢-ثيتا °
١٠٠,٠	٧,٥
١٦,٥	٩,٠
٢٧,٢	٩,٣
٤٨,٥	١٤,٥
١٧,٢	١٥,٢
١٧,٠	١٨,٠
٣٢,٦	١٨,٨
١٨,٧	١٩,٩
١٩,٣	٢١,٣
٣٣,٨	٢٤,٨

في نموذج آخر، يمكن وصف الصورة ٣ بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن ٧,٥، ٩,٣، ١٤,٥، ١٨,٨، ٢١,٣، و٢٤,٨°. في نموذج آخر، يمكن وصف الصورة ٣ بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن ٧,٥، ١٤,٥، ١٨,٨، و٢٤,٨°. في نموذج آخر، يمكن وصف الصورة ٣ بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن ٧,٥، ١٤,٥، و٢٤,٨°.

في نموذج آخر، يمكن وصف الصورة ٣ بوصف القياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ٦. يمثل منحنى DSC بيانياً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من

عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يتسم الوصف بانتقال ماص للحرارة قوي حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ٢١٠,٧ م مع الانصهار عند حوالي ٢١٣,٤ م.

٥ في نموذج آخر، يمكن وصف الصورة ٣ بوصف تحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ٧. يمثل وصف TGA بيانياً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقداً يبلغ حوالي ٠,٠٣% من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٢١ م و ١٩٦ م وحوالي ٧,٥% من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ١٩٦ م و ٢٤١ م.

١٠ في نموذج آخر، يتم وصف الصورة ٣ بنمط حيود أشعة X في المسحوق مماثل إلى حد كبير لشكل ٥. في نموذج آخر، يتم وصف الصورة ٣ بوصف القياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) بشكل مماثل إلى حد كبير لشكل ٦. في نموذج آخر، يتم وصف الصورة ٣ بوصف تحليل القياس الوزني الحراري (TGA) بشكل مماثل إلى حد كبير لشكل ٧. في نماذج أخرى، صورة بلورية أحادية من يتم وصف الصورة ٣ بوحدة أو أكثر من السمات الواردة في الفقرة الحالية. في نموذج آخر، يتم وصف الصورة ٣ بوصف DVS مماثل إلى حد كبير لشكل ٨.

١٥ الصورة ٤

٢٠ وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ٤، من المركب ١ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ٩، والبيانات الواردة في جدول ٤ أ، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بوحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ٩، على النحو المبين في جدول ٤ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القمم المبينة في جدول ٤ أ.

جدول ٤ أ

زاوية ٢-ثيتا °	الكثافة %
----------------	-----------

٢٨,٩	٦,٢
٣٨,٠	٦,٥
٢٩,٥	٧,٥
٢٥,٠	١٨,٦
٣٤,٨	١٩,٠
٥٨,٨	١٩,٤
١٠٠,٠	١٩,٩
٣١,٠	٢٢,٩
٣٦,٩	٢٤,٧

في نموذج آخر، يمكن وصف الصورة ٤ بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 20 عبارة عن ٦,٥، ١٩,٠، ١٩,٤، ١٩,٩، و ٢٤,٧°. في نموذج آخر، يمكن وصف الصورة ٤ بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا ٥٢ عبارة عن ٦,٥، ١٩,٤، و ١٩,٩°.

في نموذج آخر، يمكن وصف الصورة ٤ بوصف القياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ١٠. يمثل منحنى DSC بيانياً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يتسم الوصف بانتقال ماص للحرارة ضعيف حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ٥٩,٢ م مع الانصهار عند حوالي ٨٥,٥ م وانتقال ماص للحرارة قوي حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ٢٠٥,٢ م مع الانصهار عند حوالي ٢٠٩,١ م.

في نموذج آخر، يمكن وصف الصورة ٤ بوصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ١٠. يمثل وصف TGA بيانياً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة،

حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م / دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقدًا يبلغ حوالي ١,٨ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٤٤,٨ م إلى ٤٠,٠ م.

الصورة ٥

وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ٥، من المركب ١ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ١١، والبيانات الواردة في جدول ٥، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بوحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ١١، على النحو المبين في جدول ٥ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القمم المبينة في جدول ٥ أ.

١٠ جدول ٥ أ

الكثافة %	زاوية ٢-ثيتا °
١٠٠,٠	٧,١
٤٠,٠	١٤,٥
٢٩,٨	١٧,١
٦,١	١٩,٢
٤٧,٨	٢١,٨
٧,٧	٢٢,٧
٦,٥	٢٣,٤
٢,١	٢٨,٥
١٧,٦	٢٩,٤

وفي أحد النماذج، الصورة ٥ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن ١٧,١، ١٤,٥، ٧,١، ٢١,٨°. في نموذج آخر، الصورة ٥ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا ٢θ عبارة عن ٧,١ و ٢١,٨°.

٥ في نموذج آخر، الصورة ٥ يمكن وصفها بوصف القياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ١٢. يمثل منحنى DSC بيانياً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يتسم الوصف بانتقال ماص للحرارة ضعيف حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ٥٠,١ °م مع الانصهار عند حوالي ٧٧,٥ °م وانتقال ماص للحرارة قوي حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ٢٠٣,١ °م مع الانصهار عند حوالي ٢٠٨,٢ °م.

١٠ في نموذج آخر، الصورة ٥ يمكن وصفها b بوصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ١٢. يمثل وصف TGA بيانياً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقداً يبلغ حوالي ٠,٣ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٣٦,٠ °م و ١٢٠,٠ °م.

الصورة ٦

١٥ وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ٦، من المركب ١ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ١٣، والبيانات الواردة في جدول ٦ أ، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بوحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ١٣، على النحو المبين في جدول ٦ أ. على سبيل المثال، الصور المتعددة يمكن وصفها بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القمم المبينة في جدول ٦ أ.

جدول ٦ أ

الكثافة	زاوية
%	٢-ثيتا°

٦,٣	٥٣,٧
٧,٢	١٠٠,٠
٨,١	٧١,٥
١٢,٢	١٩,٢
١٢,٧	٣٤,٠
١٤,٩	٣٧,٢
١٧,٩	٢١,٤
١٨,٤	٣١,٠
٢٦,٤	٢٠,٢

في نموذج آخر، الصورة ٦ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن ٦,٣، ٧,٢، ٨,١، ١٢,٧، و١٤,٩°. في نموذج آخر، الصورة ٦ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها في زوايا 2θ عبارة عن ٦,٣، ٧,٢، ٨,١، و١٤,٩°.

في نموذج آخر، الصورة ٦ يمكن وصفها بوصف القياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ١٤. يمثل منحنى DSC بيانياً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يتسم الوصف بثلاثة انتقالات ماصة للحرارة ضعيفة: حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ٦١,٧ °م مع الانصهار عند حوالي ٨٦,٧٥ °م، درجة حرارة بداية عبارة عن حوالي ١٤٠,٠ °م مع الانصهار عند حوالي ١٤٩,٠ °م، ودرجة حرارة بداية عبارة عن حوالي ١٧٥,٣ °م مع الانصهار عند حوالي ١٩٢,١ °م.

في نموذج آخر، الصورة ٦ يمكن وصفها بوصف تحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ١٤. يمثل وصف TGA بيانياً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة،

حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م / دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقدًا يبلغ حوالي ٥,٤ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٣١,٨ م° و ١٥٠,٠ م°.

الصورة ٧

٥ وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ٧، من المركب ١ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ١٥، والبيانات الواردة في جدول ٧ أ، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بواحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ١٥، على النحو المبين في جدول ٧ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القمم المبينة في جدول ٧ أ.

١٠ جدول ٧ أ

الكثافة %	زاوية ٢-ثيتا°
٣٢,٥	٩,٧
٥٩,٠	١٤,١
٣٥,٧	١٨,٦
١٠٠,٠	١٩,١
٥٠,٦	٢٠,٢
٦٥,٩	٢١,٨
٧٢,٤	٢٣,٥
٥٧,٧	٢٥,٧

٢٧,٧	٢٨,٩
------	------

في نموذج آخر، الصورة ٧ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن ١٤,١، ١٩,١، ٢١,٨، ٢٣,٥، و٢٥,٧°. في نموذج آخر، الصورة ٧ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها في زوايا 2θ عبارة عن ١٩,١، ٢١,٨، و٢٣,٥°.

في نموذج آخر، الصورة ٧ يمكن وصفها بوصف القياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ١٦. يمثل منحنى DSC بيانياً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يتسم الوصف بانتقال ماص للحرارة قوي حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ٢١٣,٦ م مع الانصهار عند حوالي ٢١٤,٧ م. في نموذج آخر، الصورة ٧ يمكن وصفها بتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ١٦. يمثل وصف TGA بيانياً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقدًا يبلغ حوالي ٠,٠١ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٣٢,٢ م و١٥٠,٠ م.

الصورة ٨

وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ٨، من المركب ١ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ١٧، والبيانات الواردة في جدول ٨ أ، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بوحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ١٧، على النحو المبين في جدول ٨ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القمم المبينة في جدول ٨ أ.

٢٠ جدول ٨ أ

الكثافة	زاوية
%	٢-ثيتا °

٣٨,٧	٩,٠
٣٩,٦	٩,٢
١٢,٠	١٤,١
٢١,٩	١٦,٨
٥٣,٤	١٩,٩
١٠٠,٠	٢١,٩
٦٥,٩	٢٢,١
٥٦,٦	٢٤,٢
٦٦,٧	٢٤,٦

في نموذج آخر، الصورة ٨ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 20 عبارة عن ٩,٠، ٩,٢، ٢١,٩، ٢٢,١، ٢٤,٢، ٢٤,٦، و ٢٤,٦. في نموذج آخر، الصورة ٨ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها في زوايا 02 عبارة عن ٢١,٩، ٢٢,١، ٢٤,٢، و ٢٤,٦.

في نموذج آخر، الصورة ٨ يمكن وصفها بوصف القياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ١٨. يمثل منحنى DSC بيانياً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يتسم الوصف بانتقال ماص للحرارة قوي حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ٢١١,٥ م مع الانصهار عند حوالي ٢١٢,٨ م.

في نموذج آخر، الصورة ٨ يمكن وصفها بوصف تحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ١٨. يمثل وصف TGA بيانياً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقداً عبارة عن حوالي ٠,٢ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٣١,٢ م و ١٥٠,٠ م.

الصورة ٩

وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ٩، من المركب ١ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ١٩، والبيانات الواردة في جدول ٩ أ، والتي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بوحدة أو أكثر من القيم مأخوذة من شكل ١٩، على النحو المبين في جدول ٩ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القيم المبينة في جدول ٩ أ.

جدول ٩ أ

الكثافة %	زاوية ٢-ثيتا °
٣٣,٨	٦,٥
٢١,٨	١٠,٧
٨,٦	١٧,٧
٢٣,٧	١٨,٤
١٣,٦	١٩,٠
٤٠,١	١٩,٦
١٠٠,٠	٢٠,١
٢٦,٩	٢١,٦
٩,٩	٢٩,٩

في نموذج آخر، الصورة ٩ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن ٦,٥، ١٩,٦، ٢٠,١، و ٢١,٦°. في نموذج آخر، الصورة ٩ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها في زوايا 2θ عبارة عن ١٩,٦ و ٢٠,١°.

٥ في نموذج آخر، الصورة ٩ يمكن وصفها بوصف القياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ٢٠. يمثل منحنى DSC بياناً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ ° م/ دقيقة. يتسم الوصف بانتقال ماص للحرارة قوي حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ١٧٢,٣ م مع الانصهار عند حوالي ١٧٥,٩٥ م و انتقال ماص للحرارة حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ١٩٢,٣ م مع الانصهار عند حوالي ٢٠٢,١ م.

١٠ في نموذج آخر، الصورة ٩ يمكن وصفها بوصف تحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ٢٠. يمثل وصف TGA بياناً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ ° م/ دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقدًا يبلغ حوالي ٠,٧ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٢٤,٧ م و ١٥٠,٠ م.

الصورة ١٠

١٥ وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ١٠، من المركب ١ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ٢١، والبيانات الواردة في جدول ١٠ أ، والتي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKα. وفي نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بواحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ٢١، على النحو المبين في جدول ١٠ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القمم المبينة في جدول ١٠ أ.

جدول ١٠ أ

الكثافة	زاوية
%	٢-ثيتا°

٤٦,٨	٦,٧
٣١,٠	٧,٧
١٠٠,٠	٩,١
٧٦,٩	١٠,٨
١١,٦	١٣,٣
١٥,٦	١٦,٠
٨٤,٦	١٩,٩
٥٢,٣	٢١,٩
١٥,٢	٢٥,٨

في نموذج آخر، الصورة ١٠ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 20 عبارة عن ٦,٧، ٩,١، ١٠,٨، ١٩,٩، و ٢١,٩. في نموذج آخر، الصورة ١٠ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها في زوايا 20 عبارة عن ٩,١، ١٠,٨، و ١٩,٩.

في نموذج آخر، الصورة ١٠ يمكن وصفها بوصف القياس الحراري بالمشح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ٢٢. يمثل منحنى DSC بيانياً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يتسم الوصف بانتقال ماص للحرارة حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ١٣٩,٩ °م مع نقطة انصهار عند حوالي ١٥٠,٩ °م وانتقال ماص للحرارة حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ١٩٧,٣ °م مع الانصهار عند حوالي ٢٠١,٣ °م.

١٠ في نموذج آخر، الصورة ١٠ يمكن وصفها بوصف تحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ٢٢. يمثل وصف TGA بيانياً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة،

حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقدًا يبلغ حوالي ٠,٥ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٣١,٠ م و ١٢٠,٠ م.

الصورة ١١

وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ١١، من المركب ١ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ٢٣، والبيانات الواردة في جدول ١١ أ، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بواحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ٢٣، على النحو المبين في جدول ١١ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة أو عشرة أو إحدى عشرة قمة مبينة في جدول ١١ أ.

١٠ جدول ١١ أ

الكثافة %	زاوية ٢-ثيتا°
٥٣,١	٦,٣
٣٢,٨	٧,٧
٤٠,٢	١٦,٣
١٦,٨	١٧,٢
٧٤,٦	٢٠,٠
١٠٠,٠	٢٠,٢
٧٩,٢	٢٠,٥
٨٩,٤	٢١,٢

٢١,٤	٢٣,٢
٥٦,٠	٢٦,٥
١٧,٢	٢٨,١

في نموذج آخر، الصورة ١١ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن ٦,٣، ٢٠,٠، ٢٠,٢، ٢٠,٥، ٢١,٢، و٢٦,٥°. في نموذج آخر، الصورة ١١ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها في زوايا 2θ عبارة عن ٢٠,٠، ٢٠,٢، ٢٠,٥، و٢١,٢°.

في نموذج آخر، الصورة ١١ يمكن وصفها بوصف القياس الحراري بالمشح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ٢٤. يمثل منحنى DSC بيانياً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م / دقيقة. يتسم الوصف بانتقال ماص للحرارة حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ١٤٤,٣ °م مع الانصهار عند حوالي ١٥٤,٥ °م وانتقال ماص للحرارة حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ١٩٣,٤ °م مع الانصهار عند حوالي ٢٠١,٦ °م.

١٠ في نموذج آخر، الصورة ١١ يمكن وصفها بوصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ٢٥. يمثل وصف TGA بيانياً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م / دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقداً يبلغ حوالي ٣,٠ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٢٥,٧ °م و ٩٨,٤ °م.

الصورة ١٢

١٥ وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ١٢، من المركب ١ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ٢٦، والبيانات الواردة في جدول ١٢ أ، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuK α . في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بوحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ٢٦، على النحو المبين في جدول ١٢ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القمم المبينة في جدول ١٢ أ.

الكثافة %	زاوية ٢-ثيتا°
٧٥,٧	٧,٢
١٠٠,٠	٧,٤
٦١,٣	٨,٠
٥٢,٤	٨,٢
٩,٤	١٣,٢
٢٧,٢	١٦,٥
٣٢,٧	١٨,٦
٢٣,٦	٢٠,٢
١٨,٧	٢٠,٨

في نموذج آخر، الصورة ١٢ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن ٧,٢، ٧,٤، ٨,٠، ٨,٢، ١٦,٥، و١٨,٦°. في نموذج آخر، الصورة ١٢ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها في زوايا 2θ عبارة عن ٧,٢، ٧,٤، ٨,٠، و٨,٢°.

٥ في نموذج آخر، الصورة ١٢ يمكن وصفها بوصف القياس الحراري بالمشح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ٢٧. يمثل منحنى DSC بياناً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يتسم الوصف بانتقال ماص للحرارة حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ٨٠,٩ °م مع الانصهار عند حوالي ١٠٦,٣ °م، انتقال ماص للحرارة حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ١٣٦,٣٢ °م مع الانصهار

عند حوالي ١٥٠,٣ م°، وانتقال ماص للحرارة قوي حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ١٩٩,٠ م° مع الانصهار عند حوالي ٢٠٣,١ م°.

في نموذج آخر، الصورة ١٢ يمكن وصفها بوصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ٢٧. يمثل وصف TGA بيانياً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ م°/ دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقداً يبلغ حوالي ٦,٤ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٢٥,٩ م° و ٨٠,٠ م°، وفاقد عبارة عن حوالي ٧,٢ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٢٥,٩ م° و ١٥٠,٠ م°.

الصورة ١٣

وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ١٣، من المركب ١ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ٢٨، والبيانات الواردة في جدول ١٣ أ، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بواحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ٢٨، على النحو المبين في جدول ١٣ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القمم المبينة في جدول ١٣ أ.

جدول ١٣ أ

الكثافة %	زاوية ٢-ثيتا°
٠.١٠٠	٣.٦
١.٣٠	٧.١٢
١.١٤	٩.١٤
٤.٨	٠.١٨

١٠,٨	١٩,١
٢٤,٣	٢٠,٣
١٥,٢	٢٠,٨
٧,٢	٢٢,٠
١٨,٢	٢٦,٥

في نموذج آخر، الصورة ١٣ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن ٦,٣، ١٢,٧، ٢٠,٣، ٢٠,٨، و ٢٦,٥°. في نموذج آخر، الصورة ١٣ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها في زوايا 2θ عبارة عن ٦,٣، ١٢,٧، و ٢٠,٣°.

في نموذج آخر، الصورة ١٣ يمكن وصفها بوصف القياس الحراري بالمشح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ٢٩. يمثل منحنى DSC بيانياً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يتسم الوصف بانتقال ماص للحرارة ضعيف حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ١٤٤,١ م مع الانصهار عند حوالي ١٥٢,٤ م، وانتقال ماص للحرارة قوي حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ١٩٨,١ م مع الانصهار عند حوالي ٢٠٤,٨ م.

في نموذج آخر، الصورة ١٣ يمكن وصفها بوصف تحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ٢٩. يمثل وصف TGA بيانياً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقداً يبلغ حوالي ٤,١ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٢٤,٩ م و ١٥٠,٠ م.

الصورة ١٤

وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ١٤، من المركب ١ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ٣٠، والبيانات الواردة في جدول ١٤ أ، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKα. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بوحدة

أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ٣٠، على النحو المبين في جدول ١٤ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القمم المبينة في جدول ١٤ أ.

جدول ١٤ أ

الكثافة %	زاوية ٢-ثيتا°
٠.١٠٠	٦.٦
٢٦,٩	٨,٧
٦,٧	١٠,٣
٣٠,٨	١٣,٣
٢٦,٥	١٥,١
٤٩,٦	١٧,٥
٥٤,٨	٢٠,٨
٤٩,١	٢٣,٣
٣٣,٤	٢٦,٨

٥ في نموذج آخر، الصورة ١٤ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 20 عبارة عن ٦,٦، ١٧,٥، ٢٠,٨ و ٢٣,٣°. في نموذج آخر، الصورة ١٤ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها في زوايا 20 عبارة عن ٦,٦ و ٢٠,٨°.

في نموذج آخر، الصورة ١٤ يمكن وصفها بوصف القياس الحراري بالمشح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ٣١. يمثل منحنى DSC بيانياً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من

عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ ° م / دقيقة. يتسم الوصف بانتقال ماص للحرارة ضعيف حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ١٢٢,٣ ° م مع الانصهار عند حوالي ١٣٤,٥ ° م، وانتقال ماص للحرارة قوي حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ٢٠٧,٦ ° م مع الانصهار عند حوالي ٢١١,٨ ° م.

٥ في نموذج آخر، الصورة ١٤ يمكن وصفها by وصف لتحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ٣١. يمثل وصف TGA بيانياً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ ° م / دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقداً يبلغ حوالي ٥,٧١ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٢٨,١ ° م و ١٥٠,٠ ° م.

الصورة ١٥

١٠ وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ١٥، من المركب ١ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ٣٢، والبيانات الواردة في جدول ١٥ أ، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بوحدة أو أكثر من القيم مأخوذة من شكل ٣٢، على النحو المبين في جدول ١٥ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القيم المبينة في جدول ١٥ أ.

جدول ١٥ أ

الكثافة %	زاوية ٢-ثيتا °
١٠٠,٠	٦,٤
٩,٢	١١,٥
١٨,٠	١٢,٩

٨,٠	١٩,٥
١٢,٤	٢٠,٢
٥,٠	٢١,٦
١٠,٢	٢٣,٢
١٩,٠	٢٦,١
٣,٢	٢٩,٤

في نموذج آخر، الصورة ١٥ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 20 عبارة عن ٦,٤، ١٢,٩، ٢٠,٢، و ٢٦,١°. في نموذج آخر، الصورة ١٥ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها في زوايا 20 عبارة عن ٦,٤، ١٢,٩، و ٢٦,١°.

في نموذج آخر، الصورة ١٥ يمكن وصفها بوصف القياس الحراري بالمشح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ٣٣. يمثل منحنى DSC بيانياً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يتسم الوصف بانتقال ماص للحرارة ضعيف حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ١٣٦,٥ °م مع الانصهار عند حوالي ١٤٠,١ °م، وانتقال ماص للحرارة قوي حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ٢١٣,١ °م مع الانصهار عند حوالي ٢١٥,٢ °م.

١٠ في نموذج آخر، الصورة ١٥ يمكن وصفها بوصف تحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ٣٣. يمثل وصف TGA بيانياً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقداً يبلغ حوالي ٧,٦ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٢٨,٧ °م إلى ١٥٠,٠ °م.

الصورة ١٦

١٥ وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ١٦، من المركب ٣ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ٣٤، والبيانات الواردة في جدول ١٦ أ، التي يتم

الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بوحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ٣٤، على النحو المبين في جدول ١٦ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القمم المبينة في جدول A١٦.

٥ جدول ١٦ أ

الكثافة %	زاوية ٢-ثيتا°
٥.٣٥	٨.٦
٧.٣٠	١.١٠
١.٥٣	٦.١٠
٠.٤٦	٦.١٣
٨.٦٣	٢.١٤
٤.٢٦	٢.١٧
٠.٣٤	٤.١٨
٠.١٠٠	٢.١٩
٨.٣	٥.٢٣

في نموذج آخر، الصورة ١٦ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 20 عبارة عن ٦,٨, ٦, ١٠, ٦, ١٣, ٦, ١٤, ٢, و ١٩, ٢°. في نموذج آخر، الصورة ١٦ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 20 عبارة عن ٦, ١٠, ٦, ١٤, ٢, و ١٩, ٢°.

في نموذج آخر، الصورة ١٦ يمكن وصفها بالقياس الحراري بالمشح الضوئي التفاضلي (DSC) المبين في شكل ٣٥. يمثل منحنى DSC بيانياً تدفق الحرارة كدالة في درجة الحرارة من عينة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يتسم الوصف بانتقال ماص للحرارة قوي حيث بلغت درجة حرارة البداية حوالي ١٦٩,٧ °م مع الانصهار عند حوالي ١٧٢,١ °م.

في نموذج آخر، الصورة ١٦ يمكن وصفها بوصف تحليل القياس الوزني الحراري (TGA) المبين في شكل ٣٦. يمثل وصف TGA بيانياً النسبة المئوية لفاقد وزن العينة كدالة في درجة الحرارة، حيث يبلغ التغير في معدل درجة الحرارة حوالي ١٠ °م/ دقيقة. يمثل فاقد الوزن فاقداً يبلغ حوالي ٠,١ % من وزن العينة مع تغير درجة الحرارة بين حوالي ٢٣,٩ °م و ١٥٠,٠ °م.

١٠ الصورة ١٧

وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ١٧، من المركب ٣ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ٣٧، والبيانات الواردة في جدول ١٧ أ، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بوحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ٣٧، على النحو المبين في جدول ١٧ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القمم المبينة في جدول ١٧ أ.

جدول ١٧ أ

زاوية ٢-ثيتا°	الكثافة %
٧,٢	٥٣,٣
١٠,١	٢٦,٧
١١,٥	٢٠,٥

١٠٠,٠	١٣,٦
٧٢,٠	١٨,٥
٤٦,٩	١٩,٣
٣٩,٤	٢٠,٣
٥٥,٤	٢١,٩
٧٧,٥	٢٣,٥

في نموذج آخر، الصورة ١٧ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن ٧,٢، ١٣,٦، ١٨,٥، ١٩,٣، ٢١,٩، و ٢٣,٥°. في نموذج آخر، الصورة ١٧ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن ١٣,٦، ١٨,٥، و ٢٣,٥°.

الصورة ١٨

٥ وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ١٨، من المركب ٣ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ٣٨، والبيانات الواردة في جدول ١٨ أ، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بوحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ٣٨، على النحو المبين في جدول ١٨ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أو تسعة من القمم المبينة في جدول ١٨ أ. ١٠

جدول ١٨ أ

الكثافة	زاوية
%	٢-ثيتا°
٤.٤٥	٤.٦

٠.٨٤	٤.٨
٠.١٠٠	٨.٩
٠.٢٦	١٠.١٦
٢٢,٧	١٦,٩
٤٣,٦	١٧,٨
٤٠,٤	١٩,٧
٢٠,٥	٢١,١
١٥,٩	٢٦,١

في نموذج آخر، الصورة ١٨ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن $٦,٤$ ، $٨,٤$ ، $٩,٨$ ، $١٧,٨$ و $١٩,٧$ °. في نموذج آخر، الصورة ١٨ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 2θ عبارة عن $٨,٤$ و $٩,٨$ °.

الصورة ١٩

- ٥ وفي أحد النماذج، صورة بلورية أحادية، الصورة ١٩، من المركب ٣ يتم وصفها بنمط حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) المبين في شكل ٣٩، والبيانات الواردة في جدول ١٩ أ، التي يتم الحصول عليها باستخدام أشعة CuKa. في نموذج محدد، يمكن وصف الصورة المتعددة بوحدة أو أكثر من القمم مأخوذة من شكل ٣٩، على النحو المبين في جدول ١٩ أ. على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة المتعددة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو
- ١٠ ثمانية من القمم المبينة في جدول ١٩ أ.

جدول ١٩ أ

الكثافة	زاوية
---------	-------

٢-ثيتا°	%
٨,١	٩٧,٩
١١,٤	٢٤,٩
١٤,١	٥١,٥
١٥,٢	٢٨,٤
١٦,٤	٨٥,٠
١٧,٣	١٠٠,٠
٢٠,٥	٥٤,٧
٢٤,١	٨٨,٧

في نموذج آخر، الصورة ١٩ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 20 عبارة عن ٨,١، ١٤,١، ١٦,٤، ١٧,٣، ٢٠,٥، و ٢٤,١°. في نموذج آخر، الصورة ١٩ يمكن وصفها بالقمم التي يتم التعرف عليها عند زوايا 20 عبارة عن ٨,١، ١٦,٤، ١٧,٣، و ٢٤,١°.

تتعلق نماذج أحي بصورة بلورية أحادية من المركب ١ أو مركب ٣ تتسم بتوليفة من الخصائص سالفة الذكر لأي من الصور البلورية الأحادية المبينة في الطلب الحالي. قد يكون وصف أية توليفة من واحدة أو أكثر من XRPD، TGA، DSC، و DVS التي تصف صورة متعددة محددة.

على سبيل المثال، يمكن وصف الصورة البلورية الأحادية من المركب ١ أو المركب ٣ بأية توليفة من نتائج XRPD فيما يتعلق بموضع القمم الرئيسية في مسح ضوئي في XRPD؛ و/ أو أية

توليفة من واحدة أو أكثر من المتغيرات المشتقة من البيانات التي يتم الحصول عليها من مسح ضوئي في XRPD. يمكن وصف الصورة البلورية الأحادية من المركب ١ أو المركب ٣ كذلك

بعمليات التحديد في TGA للفاقد في الوزن المرتبط بعينة في نطاق معين لدرجات الحرارة؛ و/ أو درجة الحرارة التي يبدأ انتقال فاقد وزن محدد. كذلك يمكن أن تصف عمليات تحديد DSC درجة الحرارة المرتبطة بأقصى تدفق حرارة أثناء انتقال تدفق الحرارة و/ أو درجة الحرارة التي تبدأ عندها

عينة في الخضوع لانتقال تدفق حراري الصورة البلورية. كذلك يمكن أن يصف التغيير في الوزن في عينة و/ أو التغيير في الامتصاص / مج الماء لكل جزيء من المركب ١ أو مركب ٣ على النحو المحدد بقياسات امتصاص/ مج الماء على مدى نطاق من الرطوبة النسبية (على سبيل المثال، صفر % إلى ٩٠ %) صورة بلورية أحادية من المركب ١ أو مركب ٣.

٥ يمكن استخدام توليفات عمليات الوصف المبينة أعلاه في وصف أي من الصور المتعددة من المركب ١ أو مركب ٣ المبينة في الطلب الحالي، أو أية توليفة من هذه الصور المتعددة.

الأمثلة

الاختصارات

Ca تقريباً

١٠ CHCl₃ - كلوروفورم

DCM - داي كلوروميثان

DMF - داي ميثيل فورماميد

Et₂O - داي إيثر إيثيل

EtOH - كحول إيثيل

١٥ EtOAc - أسيتات إيثيل

MeOH - كحول ميثيل

MeCN - أسيتونيتريل

PE - إيثر بترولي

THF - تترا هيدرو فيوران

٢٠ AcOH - حمض أسيتيك

- HCl - حمض هيدوركلوريك
- H₂SO₄ - حمض كبريتيك
- NH₄Cl - كلوريد آمونيوم
- KOH - هيدروكسيد البوتاسيوم
- ٥ NaOH - هيدروكسيد الصوديوم
- Na₂CO₃ - كربونات الصوديوم
- TFA - حمض تراي فلوروأستيتيك
- NaHCO₃ - بيكربونات الصوديوم
- DMSO - داي ميثيل سلفوكسيد
- ١٠ DSC - القياس الحراري بالمشح الضوئي التفاضلي
- DVS - امتصاص البخار الديناميكي
- GC - كروماتوجراف الغاز
- h - ساعات
- HPLC - كروماتوجراف السائل عالي الأداء
- ١٥ min - الدقائق
- m/z - الكتلة إلى الشحنة
- MS - طيف الكتلة
- NMR - الرنين النووي المغناطيسي
- RT - درجة حرارة الغرفة

TGA - وصف تحليل القياس الوزني الحراري

XRPD-حيود أشعة X في المسحوق / مخطط حيود أشعة X في المسحوق / مقياس حيود أشعة X-في المسحوق

الطرق العامة

٥ في الأمثلة التالية، يمكن شراء عوامل التفاعل منة مصادر تجارية (بما في ذلك Alfa، Acros، Sigma Aldrich، TCI و Shanghai Chemical Reagent Company)، وتم استخدامها دون مزيد من التنقية. يمكن الحصول على أطياف الرنين النووي المغناطيسي (NMR) باستخدام Brucker AMX-400 NMR (Brucker, Switzerland). يتم تسجيل الإزاحات الكيميائية بالجزء في المليون (ppm، ٨) بعد تنتراميثيل سيلان. يمكن إجراء أطياف الكتلة مع تأين الرشاش الكهربي (ESI) من Waters LCT TOF Mass Spectrometer (Waters, USA).

١٠ بالنسبة للمركبات التمثيلية، بما في ذلك صورها البلورية، والتي يكشف عنها القسم الحالي، يبين وصف أيزومر فراغي على سبيل المثال، أيزومر فراغي (R) أو (S) تحضير ذلك المركب بحيث يتم إثراء المركب بالمركز الفراغي المحدد بنسبة تبلغ على الأقل حوالي ٩٠%، ٩٥%، ٩٦%، ٩٧%، ٩٨%، أو ٩٩%

١٥ يتم الحصول على الاسم الكيميائي لكل من المركبات التمثيلية المبينة أدناه بواسطة برنامج ChemDraw.

متغيرات حيود أشعة X في المسحوق (XRPD): تم تحليل XRPD باستخدام المقياس PANalytical Empyrean لحيود أشعة X (XRPD) بمنصة ١٢ عينة آلية. يتم بيان متغيرات XRPD المستخدمة في جدول ٢٠.

٢٠ جدول ٢٠.

متغيرات نمط الانعكاس

،ka، Cu

الطول الموجي لأشعة X (A) Kal : ١,٥٤٠,٥٩٨ ، (A) Ka2 : ١,٥٤٤,٤٢٦

نسبة كثافة Ka2/Kal : ٠,٥٠

تعيين أنبوب أشعة X ٤٥ كيلو فولت، 40 Ma

تقب الانفراج آلي

نمط المسح الضوئي متصل

مدى المسح الضوئي ٣-٤٠°
(2TH)

حجم الخطوة (2TH) ٠,٠١٧٠

سرعة المسح الضوئي (٧ حوالي ١٠ دقائق)

للصورة ٣، تم إجراء تحليل XRPD باستخدام (Bruker) LYNXEYE XE Detector. يتم بيان متغيرات XRPD المستخدمة في جدول ٢١.

جدول ٢١.

متغيرات نمط الانعكاس

، ka،Cu

الطول الموجي لأشعة X (A) Kal : ١,٥٤٠,٦٠ ، (A) Ka2 : ١,٥٤٤,٣٩

نسبة كثافة Ka2/Kal : ٠,٥٠

مدى المسح الضوئي (2TH) ٣-٤٠°

حجم الخطوة (2TH) ٠,٠١٢

متغيرات القياس الحراري بالمسح الضوئي التفاضلي (DSC) : تم إجراء تحليل DSC باستخدام TA Q100، أو DSC Q200/Q2000 من TA Instruments. تدرجت درجة الحرارة من درجة حرارة الغرفة إلى درجة الحرارة المرغوب فيها عند معدل تسخين ١٠ °م/ دقيقة باستخدام N2 كغاز تطهير، مع تجعيد الوعاء.

٥ متغيرات تحليل القياس الوزني الحراري (TGA) : تم تحليل TGA باستخدام TA Q500/Q5000 من TA Instruments. تدرجت درجة الحرارة من درجة حرارة الغرفة إلى درجة الحرارة المرغوب فيها بمعدل تسخين ١٠ °م/ دقيقة أو ٢٠ °م/ دقيقة باستخدام N2 كغاز تطهير.

متغيرات امتصاص البخار الديناميكي (DVS) : تم قياس DVS من خلال SMS (Surface Measurement Systems) DVS Intrinsic. تمت معايرة الرطوبة النسبية عند ٢٥ °م مقابل نقطة ميوعة LiCl، مجم (>3NC) ٢ و KCl. يتم بيان متغيرات DVS في جدول ٢٢.

جدول ٢٢

DVS

درجة الحرارة ٢٥ °م

حجم العينة ١٠-٢٠ مجم

١٥ الغاز ومعدل التدفق N2، ٢٠٠ مل/ دقيقة

dm/dt ٠,٠٠٢ %/دقيقة

دقيقة dm/dt فترة الثبات ١٠ دقائق

أقصى زمن للتوازن ١٨٠ دقيقة

مدى RH ٦٠-RH%٩٥-٩٥-RH%٠

٢٠ RH step size

١٠ % (RH%٠، -RH%٩٠، RH%٩٠- RH%٠) ٥ % (RH%٩٠، -RH%٩٥- RH%٩٠)

مثال ١: تخليق مركب ٣

مثال ١، خطوة ١: تحضير حمض ٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢ الكربوكسيلي

٥ تتم إضافة داي إيثر إيثيل (٤,٣٢ لتر) وهكسانات (٥,٤٠ لتر) إلى وعاء التفاعل تحت جو N_2 ، وتم تبريدها إلى -٧٥ م° إلى -٦٥ م°. تمت إضافة n -بيوتيل الليثيوم بالتقطير (٣,٧٨ لتر في ١,٦ مولار هكسان) تحت جو N_2 عند أقل من -٦٥ م° متبوعة بإضافة داي ميثيل أمينو إيثانول بالتقطير (٣٢٧,٤٥ جم، ٣,٦٧ مول) وبعد ١٠ دقائق تمت إضافة ٢-تراي فلورو ميثيل بيريدين (٣٦٠ جم، ٢,٤٥ مول) بالتقطير. يتم تقليب التفاعل تحت N_2 مع الاحتفاظ بدرجة الحرارة عند أقل من -٦٥ م° لحوالي ٢,٠-٢,٥ ساعات. يتم صب خليط التفاعل على ثلج جاف مسحوق تحت N_2 ، ثم يتم إصالة إلى درجة حرارة عبارة عن صفر إلى ٥ م° مع التقليب (حوالي ١,٠ إلى ١٠,٥ ساعة) وتلى ذلك إضافة الماء (١,٨ لتر). يتم تقليب خليط التفاعل لمدة ٥-١٠ دقائق وتتاح له التدفئة إلى $٥-١٠$ م°. تتم إضافة HCl (٩٠٠ مل) بالتنقيط حتى يصل الخليط إلى الرقم الهيدروجيني ١,٠ إلى ٢,٠، ثم يتم تقليب الخليط لمدة ١٠-٢٠ دقيقة عند $٥-١٠$ م°. يتم تخفيف خليط التفاعل بأسيتات إيثيل عند $٢٥-٣٥$ م°، ثم تم الغسيل بمحلول ملحي. يتم تركيز التفاعل وشطفه باستخدام n -هبتان ثم يتم تجفيفه للحصول على حمض ٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢ الكربوكسيلي. ١٥

مثال ١، خطوة ٢: تحضير إستر ميثيل حمض ٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢ الكربوكسيلي

٢٠ تتم إضافة ميثانول إلى وعاء التفاعل تحت جو نيتروجين. تتم إضافة حمض ٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢ الكربوكسيلي (١٥٠ جم، ٠,٧٨٥ مول) وتتم إذابته عند درجة حرارة البيئة المحيطة. تتم إضافة كلوريد أسيتيل (٦٧,٧٨ جم، ٠,٨٦٣ مول) بالتنقيط عند درجة حرارة أقل من ٤٥ م°. يتم الاحتفاظ بخليط التفاعل عند $٦٥-٧٠$ م° لحوالي ٢-٢,٥ ساعة، ثم تم تركيزه عند $٣٥-٤٥$ م° تحت التفريغ وتم تبريده إلى $٢٥-٣٥$ م°. يتم تخفيف الخليط بأسيتات إيثيل ويتم شطفه بمحلول $NaHCO_3$ مشبع ثم يتم شطفه بمحلول ملحي. يتم تركيز الخليط عند درجة حرارة $٣٥-٤٥$ م° تحت التفريغ ويتم تبريده إلى $٢٥-٣٥$ م°، ثم يتم شطفه باستخدام n -هبتان و يتم تركيزه عند درجة حرارة $٣٥-٤٥$ م° تحت التفريغ، ثم يتم نزع الغازات منه للحصول على مادة

صلبة بنية، ويتم شطفها باستخدام n-هبتان ويتم تقليبها لمدة ١٠-١٥ دقيقة عند ٢٥-٣٥ °م. يتم تبريده المعلق إلى ٤٠- إلى ٣٠ °م مع التقليب، ويتم ترشيحه وتجفيفه للحصول على إستر ميثيل حمض ٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢-الكربوكسيلي.

مثال ١، خطوة ٣: تحضير ٦- (٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢-يل)-H١-١، ٣، ٥-تريازين-٥-٢-دايون

تتم تعبئة لتر واحد من إيثانول مطلق في وعاء التفاعل تحت جو N2 وتتم إضافة فلز صوديوم (١١,٢ جم، ٠,٤٨٨ مول) على دفعات تحت جو N2 عند أقل من ٥٠ °م. يتم تقليب التفاعل لمدة ٥-١٠ دقائق، ثم يتم تسخينه إلى ٥٠-٥٥ °م. تتم إضافة Biuret مجفف (١٢,٥ جم،

٠,١٢٢ مول) إلى وعاء التفاعل تحت جو N2 عند ٥٠-٥٥ °م درجة حرارة، ويتم تقليبها لمدة ١٠-١٥ دقيقة. مع الاحتفاظ بدرجة الحرارة ٥٠-٥٥ °م تتم إضافة إستر ميثيل حمض ٦-تراي

فلورو ميثيل-بيريدين-٢-الكربوكسيلي (٥٠,٠ جم، ٠,٢٤٤ مول). يتم تسخين خليط التفاعل إلى درجة حرارة الارتجاع (٧٥-٨٠ °م) ويتم الاحتفاظ به لمدة ١,٥-٢ ساعات. بعد ذلك يتم تبريده إلى ٣٥-٤٠ °م، ويتم تركيزه عند ٤٥-٥٠ °م تحت التفريغ. تتم إضافة الماء ويتم تركيز الخليط تحت التفريغ ثم يتم تبريده إلى ٣٥-٤٠ °م وتتم إضافة المزيد من الماء ويتم تبريد الخليط إلى

صفر-٥ °م. يتم تعديل الرقم الهيدروجيني إلى ٧-٨ بإضافة ٦ ع HCl ببطء، وترسبت مادة صلبة وتتم معالجتها بالطرد المركزي وشطفها بالماء ومعالجتها بالطرد المركزي مرة أخرى. يتم

تجفيف المادة الصلبة التي يتراوح لونها بين لون مائل للبياض واللون البني الخفيف من ٦- (٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢-يل)-H١-١، ٣، ٥-تريازين-٥، ٢-دايون تحت التفريغ لمدة ٨

إلى ١٠ ساعات عند ٥٠ °م إلى ٦٠ °م تحت ضغط ٦٠٠ مم / Hg للحصول على ٦- (٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢-يل)-H١-١، ٣، ٥-تريازين-٥، ٢-دايون.

مثال ١، خطوة ٤: تحضير ٤، ٢-داي كلورو-٦- (٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢-يل)-١، ٣، ٥-تريازين

تتم تعبئة POCl3 (١٧٥,٠ مل) في وعاء التفاعل عند ٢٠-٣٥ °م، وتتم إضافة ٦- (٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢-يل)-H١-١، ٣، ٥-تريازين-٥، ٢-دايون (٣٥,٠ جم، ٠,١٣٥٥ مول)

على دفعات عند أقل من ٥٠ م. يتم نزع الغازات من خليط التفاعل لمدة ٥-٢٠ دقيقة من خلال التطهير بغاز N2. تتم إضافة بنتا كلوريد الفسفور (١١٢,٨٦ جم، ٠,٥٤٢ مول) مع التقليب عند أقل من ٥٠ م ويتم تسخين الملائم الناتج إلى درجة حرارة الارتجاع (١٠٥-١١٠ م) ويتم الاحتفاظ بها لمدة ٣-٤ ساعات. يتم تبريد خليط التفاعل إلى ٥٠-٥٥ م، ويتم تركيزه عند أقل من ٥٥ م ثم يتم تبريده إلى ٢٠-٣٠ م. يتم شطف خليط التفاعل بأسيتات إيثيل وتتم إضافة أسيتات إيثيل ببطء إلى الماء البارد (درجة الحرارة ~ ٥ م) مع التقليب والاحتفاظ بدرجة الحرارة عند أقل من ١٠ م. يتم تقليب الخليط لمدة ٣-٥ دقائق عند درجة حرارة بين ١٠ و ٢٠ م ويتم تجميع طبقة أسيتات إيثيل. يتم شطف خليط التفاعل بمحلول بيكربونات الصوديوم ويتم تجفيفه بكبريتات صوديوم غير مائية كبريتات صوديوم غير مائية. يتم تجفيف المادة لمدة ٢-٣ ساعات تحت التفريغ عند أقل من ٤٥ م للحصول على ٢، ٤-داي كلورو-٦-٦-٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢ (٢-يل)-١، ٣، ٥-تريازين.

مثال ١، خطوة ٥: تحضير ٤-كلورو-٦-٦-٦-٦-تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٢-٢-يل)-N-(٢-تراي فلورو ميثيل)- بيريدين-٤-يل)-١، ٣، ٥-تريازين-٢-أمين

تتم إضافة خليط من THF (١٣٥ مل) و ٢، ٤-داي كلورو-٦-٦-٦-٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢ (٢-يل)-١، ٣، ٥-تريازين (٢٧,٠ جم، ٠,٠٩١٥ مول) إلى وعاء التفاعل عند ٢٠ - ٣٥ م، ثم تتم إضافة ٤-أمينو-٢-٦-٦-٦-تراي فلورو ميثيل) بيريدين (١٦,٣١ جم، ٠,١٠٠٦ مول) وبيكربونات الصوديوم (١١,٥٢ جم، ٠,١٣٧٢ مول). يتم تسخين الملائم الناتج إلى درجة حرارة الارتجاع (٧٥-٨٠ م) لمدة ٢٠-٢٤ ساعة. يتم تبريد التفاعل إلى ٣٠-٤٠ م وتبخر THF عند أقل من ٤٥ م تحت ضغط منخفض. يتم تبريد خليط التفاعل إلى ٢٠-٣٥ م ويتم شطفه بأسيتات إيثيل وماء، ويتم تجميع طبقة أسيتات إيثيل ويتم شطفها باستخدام ٠,٥ ع HC1 ومحلول ملحي. يتم تركيز الطبقة العضوية تحت التفريغ عند أقل من ٤٥ م ثم يتم شطفها بداي كلوروميثان وهكسانات، ويتم ترشيحها ويتم غسلها بهكسانات ويتم تجفيفها لمدة ٥-٦ ساعات عند ٤٥-٥٠ م تحت التفريغ للحصول على ٤-كلورو-٦-٦-٦-٦-تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٢-٢-يل)-N-(٢-تراي فلورو ميثيل)- بيريدين-٤-يل)-١، ٣، ٥-تريازين-٢-أمين

مثال ١، خطوة ٦: تحضير ٢-ميثيل-١-(٤-٦)-تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٢-يل-(٦-٢)-٢-
(تراي فلورو ميثيل)- بيريدين-٤-يل أمينو)-١، ٣، ٥-تريازين-٢-يل أمينو) بروبان-٢-أول
تتم إضافة THF (٢٩٠ مل)، ٤-كلورو-٦-٦-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٢-يل-(N-٢)-
(تراي فلورو ميثيل)-بيريدين-٤-يل-(١، ٣، ٥-تريازين-٢-أمين (٢٩،٠ جم، ٠،٦٨٩٣ مول)،
بيكربونات الصوديوم (٨،٦٨ جم، ٠،١٠٣٣ مول)، و١، ١-داي ميثيل أمينو إيثانول (٧،٣٧ جم،
٠،٠٨٢٧١ مول) إلى وعاء التفاعل عند ٢٠-٣٥ °م. يتم تسخين الملائم الناتج إلى درجة حرارة
الارتجاع (٧٥-٨٠ °م) لمدة ١٦-٢٠ ساعة. يتم تبريد التفاعل إلى ٣٠-٤٠ °م وتبخير THF عند
أقل من ٤٥ °م تحت ضغط مخفض. يتم تبريد خليط التفاعل إلى ٢٠-٣٥ °م ويتم شطفه بأسيتات
إيثيل وماء، ويتم تجميع طبقة أسيتات إيثيل. يتم تركيز الطبقة العضوية تحت التفريغ عند أقل من
٤٥ °م ثم يتم شطفه باستخدام داي كلوروميثان وهكسانات، ويتم ترشيحه، وغسله باستخدام
هكسانات وتم تجفيفه لمدة ٨-١٠ ساعات عند ٤٥-٥٠ °م تحت التفريغ للحصول على ٢-ميثيل-
١-(٤-٦)-تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٢-يل-(٦-٢)-تراي فلورو ميثيل)-بيريدين-٤-يل
أمينو)-١، ٣، ٥-تريازين-٢-يل أمينو) بروبان-٢-أول.

مثال ٢: تخليق مركب ١

١٥ تتم إضافة أسيتون (٤٣٥،٠ مل) ومركب ٣ (٨٧،٠ جم، ٠،١٨٤ مول) إلى وعاء التفاعل عند
٢٠-٣٥ °م. في وعاء منفصل، تتم إضافة حمض ميثان سلفونيك على مدى ١٠ دقائق إلى
أسيتون (١٩١،٤ مل) بارد (صفر-٤ °م) مع التقليب لتحضير محلول حمض ميثان سلفونيك.
وبينما يمر خلال مرشح ميكروني، تتم إضافة محلول حمض ميثان سلفونيك المحضّر حديثاً
بالتقريب إلى خليط التفاعل. يتم ترشيح الملائم الناتج باستخدام مرشح نيوتشه ويتم غسله بأسيتون.
٢٠ يتم تجفيف المادة المرشحة لمدة ٣٠-٤٠ دقيقة بالتفريغ للحصول على مركب ١.

مثال ٢ أ: تخليق مركب ٣ الصورة ١٦

مثال ٢ أ، خطوة ١: تحضير حمض ٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢-الكربوكسيلي

تتم إضافة داي إيثر إيثيل (٤،٣٢ لتر) وهكسانات (٥،٤٠ لتر) إلى وعاء التفاعل تحت جو N₂،
ويتم تبريده إلى ٧٥-٦٥ °م. تتم إضافة n-بيوتيل الليثيوم بالتقطير (٣،٧٨ لتر في

١,٦ مولار هكسان) تحت جو N2 عند أقل من -٦٥ م متبوعة بإضافة داي ميثيل أمينو إيثانول (٣٢٧,٤٥ جم، ٣,٦٧ مول) بالتقطير وبعد ١٠ دقائق تمت إضافة ٢-تراي فلورو ميثيل بيريدين (٣٦٠ جم، ٢,٤٥ مول) بالتقطير. يتم تقليب التفاعل تحت N2 مع الاحتفاظ بدرجة الحرارة عند أقل من -٦٥ م لمدة تبلغ حوالي ٢,٠-٢,٥ ساعات. يتم صب خليط التفاعل على ثلج جاف مسحوق تحت N2، ثم يتم توصيله إلى درجة حرارة عبارة عن صفر إلى ٥ م مع التقلب (حوالي ١,٠ إلى ١,٥ h) وبلى ذلك إضافة الماء (١,٨ لتر). يتم تقليب خليط التفاعل لمدة ٥-١٠ دقائق وتتاح له التدفئة إلى ٥-١٠ م. تتم إضافة ٦ ع HCl (٩٠٠ مل) بالتقطير حتى يصل الخليط إلى الرقم الهيدروجيني ١,٠ إلى ٢,٠، ثم يتم تقليب الخليط لمدة ١٠-٢٠ دقيقة عند ٥-١٠ م. يتم تخفيف خليط التفاعل بأسيئات إيثيل عند ٢٥-٣٥ م، ثم يتم غسله بمحلول ملحي. يتم تركيز التفاعل ويتم شطفه باستخدام n-هبتان ثم يتم تجفيفه للحصول على حمض ٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢ الكربوكسيلي.

مثال ٢، خطوة ٢: تحضير إستر ميثيل حمض ٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-e-٢-حمض الكربوكسيلي

١٥ تتم إضافة ميثانول إلى وعاء تفاعل تحت جو نيتروجين. تتم إضافة حمض ٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢ الكربوكسيلي (١٥٠ جم، ٠,٧٨٥ مول) وتتم إذابته عند درجة حرارة البيئة المحيطة. تتم إضافة كلوريد أسيتيل (٦٧,٧٨ جم، ٠,٨٦٣ مول) بالتقطير عند درجة الحرارة أقل من ٤٥ م. يتم الاحتفاظ بخليط التفاعل عند ٦٥-٧٠ م لحوالي ٢-٢,٥ ساعة، ثم يتم تركيزه عند ٣٥-٤٥ م تحت التفريغ ويتم تبريده إلى ٢٥-٣٥ م. يتم تخفيف الخليط بأسيئات إيثيل ويتم شطفه بمحلول NaHCO3 مشبع ثم يتم شطفه باستخدام محلول ملحي. يتم تركيز الخليط عند درجة حرارة ٣٥-٤٥ م تحت التفريغ ويتم تبريده إلى ٢٥-٣٥ م، ثم يتم شطفه باستخدام n-هبتان ويتم تركيزه عند درجة حرارة ٣٥-٤٥ م تحت التفريغ، ثم يتم نزع الغازات منه للحصول على مادة صلبة بنية، حيث يتم شطفها باستخدام n-هبتان ويتم تقليبها لمدة ١٠-١٥ دقيقة عند ٢٥-٣٥ م. يتم تبريد المعلق إلى ٤٠- إلى ٣٠ م مع التقلب، ويتم ترشيحه وتجفيفه للحصول على حمض إستر ميثيل ٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢ الكربوكسيلي.

يتم تبريدها إلى ٢٠-٣٠ م. يتم شطف خليط التفاعل بأسيتات إيثيل وتتم إضافة طبقة أسيتات إيثيل ببطء إلى ماء بارد (درجة الحرارة ~ ٥ م) مع التقليب والاحتفاظ بدرجة الحرارة عند أقل من ١٠ م. يتم تقليب الخليط لمدة ٣-٥ دقائق عند درجة حرارة بين ١٠ و ٢٠ م وتجميع طبقة أسيتات إيثيل. يتم شطف خليط التفاعل بمحلول بيكربونات صوديوم ويتم تجفيفه بكبريتات صوديوم غير مائية. يتم تجفيف المادة لمدة ٢-٣ ساعات تحت التفريغ عند أقل من ٤٥ م للحصول على ٥

٢، ٤-داي كلورو-٦-(٦-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٢-يل)-١، ٣، ٥-تريازين.

مثال ٢ أ، خطوة ٥: تحضير ٤-كلورو-٦-(٦-تراي فلورو ميثيل) بيبيدين-٢-يل)-N-(٢- (تراي فلورو ميثيل)-بيبيدين-٤-يل)-١، ٣، ٥-تريازين-٢-أمين

١٠ تتم إضافة خليط من THF (١٣٥ مل) و ٢، ٤-داي كلورو-٦-(٦-تراي فلورو ميثيل-بيبيدين-٢-يل)-١، ٣، ٥-تريازين (٢٧,٠ جم، ٠,٠٩١٥ مول) إلى وعاء التفاعل عند ٢٠ - ٣٥ م، ثم تتم إضافة ٤-أمينو-٢-(تراي فلورو ميثيل) بيبيدين (١٦,٣١ جم، ٠,١٠٠٦ مول) وبيكربونات الصوديوم (١١,٥٢ جم، ٠,١٣٧٢ مول). يتم تسخين الملائم الناتج إلى درجة حرارة الارتجاع (٧٥-٨٠ م) لمدة ٢٠-٢٤ ساعة. يتم تبريد التفاعل إلى ٣٠-٤٠ م ويتم تبخير THF عند أقل من ٤٥ م تحت ضغط مخفض. يتم تبريد خليط التفاعل إلى ٢٠-٣٥ م ويتم شطفه بأسيتات إيثيل وماء، ويتم تجميع أسيتات إيثيل وشطفها باستخدام ٠,٥ ع HCl ومحلول ملحي. يتم تركيز الطبقة العضوية تحت التفريغ عند أقل من ٤٥ م ثم يتم شطفها باستخدام داي كلوروميثان وهكسانات، ويتم ترشيحها، وغسلها باستخدام هكسانات ويتم تجفيفها لمدة ٥-٦ ساعات عند ٤٥-٥٠ م تحت التفريغ للحصول على ٤-كلورو-٦-(٦-تراي فلورو ميثيل) بيبيدين-٢-يل)-N-(٢- (تراي فلورو ميثيل)-بيبيدين-٤-يل)-١، ٣، ٥-تريازين-٢-أمين.

٢٠ مثال ٢ أ، خطوة ٦: تحضير ٢-ميثيل-١-(٤)-(٦-تراي فلورو ميثيل) بيبيدين-٢-يل)-٦-(٢- (تراي فلورو ميثيل)-بيبيدين-٤-يل-أمينو)-١، ٣، ٥-تريازين-٢-يل-أمينو) بروبان-٢-أول مركب ٣

تتم إضافة THF (٢٩٠ مل)، ٤-كلورو-٦-(٦-تراي فلورو ميثيل) بيبيدين-٢-يل)-N-(٢- (تراي فلورو ميثيل)-بيبيدين-٤-يل)-١، ٣، ٥-تريازين-٢-أمين (٢٩,٠ جم، ٠,٠٦٨٩٣ مول)،

بيكربوات الصوديوم (٨,٦٨ جم، ٠,١٠٣٣ مول)، و ١، ١-داي ميثيل أمينوايثانول (٧,٣٧ جم، ٠,٠٨٢٧١ مول) إلى وعاء التفاعل عند ٢٠-٣٥ م°. يتم تسخين الملائم الناتج إلى درجة حرارة الارتجاع (٧٥-٨٠ م°) لمدة ١٦-٢٠ ساعة. يتم تبريد التفاعل إلى ٣٠-٤٠ م° ويتم تبخير THF عند أقل من ٤٥ م° تحت ضغط مخفض. يتم تبريد خليط التفاعل إلى ٢٠-٣٥ م° ويتم شطفه بأسيتات إيثيل وماء، ويتم تجميع طبقة أسيتات إيثيل. يتم تركيز الطبقة العضوية تحت التفريغ عند أقل من ٤٥ م° ثم يتم شطفها باستخدام داي كلوروميثان وهكسانات، ويتم ترشيحها، وغسلها باستخدام هكسانات ويتم تجفيفها لمدة ٨-١٠ ساعات عند ٤٥-٥٠ م° تحت التفريغ للحصول على ٢-ميثيل-١-(٤)-٦-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٢-يل-٦-(٢)-تراي فلورو ميثيل-بيريدين-٤-يل أمينو-١، ٣، ٥-تريازين-٢-يل أمينو) بروبان-٢-أول.

١٠ مثال ٣ أ: تخليق مركب ٣ الصورة ١

الطريقة أ:

تم تحويل الملائم بتعليق حوالي ١٠ مجم من الصورة ٣ في ٠,٥-١,٠ مل ماء. بعد تقليب المعلق عند ٥٠ م° لمدة ٤٨ ساعة، تتم معالجة المواد الصلبة الباقية بالطرد المركزي للحصول على الصورة ١.

١٥ الطريقة : ب

تتم إذابة ٩,٦١ مجم من الصورة ٣ في ٠,٢ مل إيثانول. يوضع المحلول عند ظروف البيئة المحيطة ويتم تبخير إيثانول للحصول على الصورة ١.

الطريقة : ج

تتم إذابة ٦,٩٣ مجم من الصورة ٣ في ٠,٢ مل أسيتات أيزوبروبيل. يوضع المحلول عند درجة حرارة البيئة المحيطة ويتم تبخير أسيتات أيزوبروبيل للحصول على الصورة ١.

مثال ٤ أ: تخليق مركب ٣ الصورة ٢

طريقة : أ

يتم تحويل الملاط بتعليق حوالي ١٠ مجم من الصورة ٣ في ٠,٥-١,٠ مل ماء. بعد تقليب المعلق عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٨ ساعة، تتم معالجة المواد الصلبة الباقية بالطرد المركزي للحصول على الصورة ٢.

طريقة : ب

٥ يتم تعليق ٦,٠٧ مجم من الصورة ٣ في ١,٠ مل ماء. يتم تقليب المعلق عند درجة حرارة الغرفة لحوالي ٢٤ ساعة. يتم عزل المادة الصلبة للحصول على الصورة ٢.

مثال ٦ أ: تخليق مركب ١ الصورة ٣

أثناء التقليل، تتم إضافة أسيتون (١,٩٦١ مل) إلى وعاء التفاعل. يتم رج التفاعل وتبريده إلى ١٥ °م ثم تتم إضافة حمض ميثان سلفونيك (٣,٢٨ جم) ويتم تعتيق التفاعل لفترة تبلغ على الأقل ١٠ دقائق. تتم البلورة إلى الصورة ٣ من خلال تكوين الملح التالي : (١) تتم تعبئة أسيتون (٥٠٠ مل،

١٧,٤ حجم) في وحدة البلورة، ثم يتم رج الخليط (٥٥٠ لفة في الدقيقة) لمدة ١٠ دقائق، (٢) تتم تعبئة مركب ٣ (١٢٠,٠ جم، ٢٥٣,٥ مللي مول) في وحدة بلورة من خلال وحدة تعبئة مواد صلبة على مدى ٤٥ دقيقة، (٣) يتم شطف وحدة تعبئة المادة الصلبة بأسيتون (١٠٠ مل، ٠,٨٣ حجم)،

(٤) تم تقليب التفاعل (٥٥٠ لفة في الدقيقة) ويتم تسخينه إلى ٣٥ °م للحصول على محلول رائق (في ١٠ دقائق)، (٥) تتم إضافة جزء أول (٢%) من محلول MSA/أسيتون (٠,٣ مول/

لتر، ١,١٨ مل، ٣,٨ مل/دقيقة) على مدى ٥ دقائق من خلال مضخة بمكبس، وبعد ذلك يتم غسيل خط أنابيب المضخة بأسيتون (٥ مل، ٠,٠٤ حجم)، (٦) يتم تعتيق الخليط عند ٣٥ °م لمدة ١٠ إلى ١٥ دقيقة، مع ضمان بقاء المحلول رائقاً، (٧) تتم إضافة مركب ١ لبدء البلورة (٢,٤ جم كما

في مثال ٥، ٢ بالوزن)، إلى المحلول الرائق، (٨) تتم إضافة جزء ثان (٤٩%) من محلول

٢٠ MSA/أسيتون (٠,٣ مللي مول/ لتر، ٤٤٤ مل، ٣,٧ مل/دقائق) على مدى ساعتين، (٩) يتم تعتيق الخليط عند ٣٥ °م لمدة ٣٠ دقيقة، (١٠) تتم إضافة جزء ثالث (٤٩%) من محلول MSA/أسيتون (٠,٣ مللي مول/ لتر، ٤٤٤ مل، ٧,٤ مل/دقائق) على مدى ساعة واحدة، (١١)

يتم تعتيق الخليط عند ٣٥ °م لمدة ساعتين، (١٢) يتم تبريد الخليط إلى ٢٠ °م لمدة ساعة واحدة،

(١٣) يتم ترشيح الخليط وغسيل العجينة بأسيتون (٢٤٠ مل مرتين)، (١٧) ويتم تجفيفها تحت التفريغ عند ٣٠ م؛ للحصول على بلورات الصورة ٣.

مثال ٧ أ: تخليق مركب ١ الصورة ٤

تتم البلورة التفاعلية بخلط المركب ٣ (٠,١ مول/لتر) وحمض ميثان سلفونيك (٠,١ مول/لتر) في MeCN للحصول على الصورة ٤.

مثال ٨ أ: تخليق مركب ١ الصورة ٥

تتم البلورة التفاعلية بخلط مركب ٣ (٠,١ مول/لتر) وحمض ميثان سلفونيك (٠,١ مول/لتر) في كحول أيزوبروبيل للحصول على الصورة ٥.

مثال ٩ أ: تخليق مركب ١ الصورة ٦

١٠ تم التبخير البطيء بإذابة حوالي ١٠ مجم من الصورة ٣ في ٠,٤-٠,٣ مل من المذيب في قارورة

زجاجية عبارة عن ٣ مل. تتم تغطية القوارير برقائق بها حوالي ٦ إلى ٨ فجوات ويتم إخضاع المحاليل الرائقة بصرياً لتبخير البطيء عند درجة حرارة الغرفة لحد الترسيب. بعد ذلك يتم عزل المواد الصلبة. يتم توفير الصورة ٦ حين يكون المذيب أو خليط المذيبات عبارة عن MeOH، IPA، EtOH، THF، MeOH، تولوين=٣:١، MeOH، CAN=٣:١، MeOH، IPAc=٣:

١٥ ١، MeOH، H2O=٣:١، EtOH، أسيتون=٥:١، MeOH، DCM=٥:١، MeOH، دي

أوكسان=٣:١، MeOH، MTBE=٣:١، EtOH، أسيتون=١:١، و THF، H2O=٣:١.

مثال ١٠ أ: تخليق مركب ١ الصورة ٧

تتم البلورة التفاعلية بإضافة حمض ميثان سلفونيك (٠,١ مول/لتر) بسرعة إلى مركب ٣ (٠,١ مول/لتر) في أسيتون أو MeCN للحصول على الصورة ٧.

٢٠ مثال ١١ أ: تخليق مركب ١ الصورة ٨

طريقة أ

تتم إضافة حمض ميثان سلفونيك (٠,١ مول/لتر) سريعاً إلى مركب ٣ (٠,١ مول/لتر) في أسيتون للحصول على الصورة ٨.

طريقة ب

بتم تسخين الصورة ١٢ إلى ١٥٥ م في TGA ويتم تبريدها إلى درجة حرارة الغرفة للحصول على الصورة ٨.

مثال ١٢ أ: تخليق مركب ١ الصورة ٩

يتم خلط مركب ٣ (٠,١ مول/لتر) وحمض ميثان سلفونيك (٠,١ مول/لتر) في أسيتون، وتترسب الصورة ٩ على الفور من المحلول.

مثال ١٣ أ: تخليق مركب ١ الصورة ١٠

١٠ يتم إنتاج الصورة ١٠ بتسخين الصورة ١٢ إلى ٨٠ م عند ١٠ م/دقائق أو الاحتفاظ بالصورة ١٢ تحت الكسح بواسطة N2 لمدة ساعة واحدة في TGA.

مثال ١٤ أ: تخليق مركب ١ الصورة ١١

يتم الحصول على الصورة ١١ بتسخين الصورة ٦ إلى ٨٠ م أو تسخين الصورة ١٣ إلى ١٠٠ م في XRPD.

١٥ مثال ١٥ أ: تخليق مركب ١ الصورة ١٢

طريقة أ

يتم التبريد البطيء بإذابة حوالي ١٠ مجم من الصورة ٣ في ٠,٣-١,٠ مل مذيب أو خليط مذيبات عند ٦٠ م. يتم ترشيح المعلقات عند ٦٠ م ويتم تجميع الرشيح. يتم تبريد المحلول المشبع من ٦٠ م إلى ٥ م في حضّانة بمعدل ٠,٠٥ م/دقيقة. إذا لم تتم ملاحظة أي ترسيب، يتم

٢٠ إخضاع المحلول للتبخير عند درجة حرارة الغرفة لحث الترسيب. يتم عزل المواد الصلبة للحصول

على الصورة ١٢ حيث يكون المذيب أو خليط المذيبات عبارة عن H₂O/MeOH = ٣:١، n-، أو H₂O/PrOH = ٣:١، أو MTBE/THF = ٣:١.

الطريقة ب

يتم نشر بخار المحلول في المذيبات عند RT بإذابة حوالي ١٠ مجم من الصورة ٣ في MeOH للحصول على محلول رائق في قارورة ٣ مل. تتم برشمة القارورة في قارورة عبارة عن ٢٠ مل مع حوالي ٣ مل الماء، ويتم الاحتفاظ بها عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ إلى ٧ أيام، مع إتاحة الزمن الكافي للترسيب. يتم فصل المواد الصلبة للحصول على الصورة ١٢. ٥

مثال ١٦ أ: تخليق مركب ١ الصورة ١٣

طريقة أ:

يتم الحصول على الصورة ١٣ بتسخين الصورة ٦ إلى ٨٠ °م والتبريد إلى درجة حرارة الغرفة.

طريقة ب :

يتم تحويل الملاط بداية من خلاط الصورة ٦ والصورة ١٢ عند نشاط الماء البالغ ٠,٣١ عند درجة حرارة الغرفة. ١٠

مثال ١٧ أ: تخليق مركب ١ الصورة ١٤

يتم نشر بخار المحلول في مذيبات عند درجة حرارة الغرفة بإذابة حوالي ١٠ مجم من الصورة ٣ في MeOH للحصول على محلول رائق في قارورة ٣ مل. تتم برشمة القارورة في قارورة ٢٠ مل معبأة بحوالي ٣ مل هبتان، ويتم الاحتفاظ بها عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ إلى ٧ أيام، مع إتاحة الزمن الكافي للترسيب. يتم فصل المواد الصلبة للحصول على الصورة ١٤. ١٥

مثال ١٨ أ: تخليق مركب ١ الصورة ١٥

يتم نشر بخار المحلول في المذيبات عند درجة حرارة الغرفة بإذابة حوالي ١٠ مجم من الصورة ٣ في EtOH للحصول على محلول رائق في قارورة ٣ مل. تتم برشمة القارورة في قارورة ٢٠ مل معبأة بحوالي ٣ مل IP Ac أو MTBE، ويتم الاحتفاظ بها عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ إلى ٧ أيام، مع إتاحة الزمن الكافي للترسيب. يتم فصل المواد الصلبة للحصول على الصورة ١٥. ٢٠

مثال ٢٠ أ: تخليق مركب ٣ الصورة ١٧

طريقة أ:

يتم تعليق ١٠,٢٦ مجم من الصورة ١٦ في ٠,٤ مل هبتان. يتم تقليب المعلق عند درجة حرارة الغرفة لحوالي ٢٤ ساعة. يتم عزل المادة الصلبة للحصول على الصورة ١٧.

طريقة ب:

٥ يتم تعليق ١٠,١٠ مجم من الصورة ١٦ في ٠,٢ مل إيثر ميثيل t-بيوتيل. يتم تقليب المعلق عند درجة حرارة الغرفة لحوالي ٢٤ ساعة. يتم عزل المادة الصلبة للحصول على الصورة ١٧.

مثال ٢١ أ: تخليق مركب ٣ الصورة ١٨

تتم إذابة ٨,١٧ مجم من الصورة ١٦ في ٠,٢ مل MeOH. يتم الاحتفاظ بالمحلول عند درجة حرارة الغرفة المحيطة و MeOH يتم تبخيره للحصول على الصورة ١٨.

١٠ مثال ٢٢ أ: تخليق مركب ٣ الصورة ١٩

يتم تعليق ٩٠٥,٦١ مجم من الصورة ١٦ في ٥,٠ مل من الماء. يتم تقليب المعلق عند درجة حرارة الغرفة لحوالي ٤ ساعات، ويتم عزل المادة الصلبة للحصول على الصورة ١٩.

في أمثلة ٣، ٤، و ٥ أدناه، مركب ١ قد يكون غير بلوري، أو عبارة عن خليط من الصور البلورية، أو صورة بلورية أحادية.

١٥ مثال ٣: التجارب في المختبر

في هذا المثال رقم ٣، تعكس قوى جرعات المركب ١ القوى المكافئة للقاعدة الحرة.

يقلل مركب ١ أو مركب ٣ مستويات داخل الخلية وخارج الخلية من 2-HG بطريقة معتمدة على الجرعة

٢٠ تتم معالجة خلايا TF-1/IDH2 (R140Q) الطافرة في المختبر لمدة ٧ أيام بمادة ناقلة (داي ميثيل سلفوكسيد؛ DMSO) أو مستويات متزايدة من المركب ١ أو المركب ٣ (بتركيزات ١,٦ إلى ٥٠٠٠ نانو مولار). نقل مستويات 2-HG داخل الخلايا في سلالة الخلايا الطافرة (من ١٥,٥

ملي مولار وفقاً لـ DMSO إلى ٠,٠٨ ملي مولار مع ٥ ميكرو مولار من مركب ١ أو مركب ٣) ويعتمد الانخفاض على التركيز. مع هذا العيار للجرعة، يتم حساب IC50 داخل الخلايا لتثبيط-2 HG فكان ١٦ نانو مولار وكان النشاط التثبيطي، ٩٠% (IC90) عبارة عن ١٦٠ نانومولار.

يقلل مركب ١ أو مركب ٣ مستويات الفيمينتين المرتبطة بالمستويات المرتفعة من 2-HG، بشكل يبين انخفاضاً في سلالات الخلايا غير الناضجة (غير المتميزة) ٥

بعد ٧ أيام من العلاج بمركب ١ أو مركب ٣، يقل التعبير عن فيمينتين، أحد علامات الخلايا الجذعية، المستحث بواسطة IDH2 (R140Q) في خلايا TF-1 إلى مستويات الخط القاعدي عند مستويات 2-HG أقل من ١ ملي مولار (أي، مركب ١ أو مركب ٣ الجرعة أكبر من ٢٠٠ نانومولار).

١٠ يتم تقييم النتيجة الوظيفية لتثبيط IDH2 ومن ثم خفض مستويات 2-HG داخل الخلايا بشكل أكبر في نموذج خلايا IDH2 TF-1 الطافر (R140Q).

يقلل مركب ١ أو مركب ٣ النمو المعتمد على GM-CSF المستحث بواسطة IDH2 (R140Q) في خلايا TF-1

١٥ عند علاج خلايا IDH2 TF-1 (R140Q) بمركب ١ أو مركب ٣ (١ ميكرومولار) لمدة ٧ أيام، يتم تثبيط إنتاج 2-HG بنسبة تزيد عن ٩٩% ويتم عكس النمو المستقل عن GM-CSF الناتج عن التعبير عن IDH2 TF-1 (R140Q).

يقلل مركب ١ أو مركب ٣ معالجة الهيستون المفرطة بميثيل والمرتبطة بالمستويات المرتفعة من 2-HG

٢٠ بعد العلاج بمركب ١ أو مركب ٣، يتم عكس معالجة الهيستون بميثيل بشكل مفرط والمستحثة بواسطة IDH2 (R140Q) في خلايا TF-1 على أساس تحليل بقعة ويسترن. يلاحظ انخفاض معتمد على التركيز في معالجة الهيستون بميثيل عند علامات الهيستون الأربعة جميعاً (H3K4me3، H3K9me3، H3K27me3، و H3K36me3). يكون هذا التأثير أوضح ما يكون عند تركيزات مركب ١ أو مركب ٣ المعروف أنها تقلل مستويات 2-HG داخل الخلايا

الأقل من ١ مللي مولار (أي، مركب ١ أو مركب ٣ الجرعة أكبر من ٢٠٠ نانو مولار) في نظام خلايا TF-1 IDH2 الطافرة (R140Q)). يتم حساب IC50 لإزالة الميثيل من الهيستون عند H3K4me3 بعد ٧ أيام من العلاج فكانت ٢٣٦ نانو مولار. تتفق التجربة مع الحاجة لإعطاء جرعة عند أكبر من IC90 لمركب ١ أو مركب ٣ لتغيير معالجة الهيستون بميثيل بشكل مفرط وتتفق مع جرعة ٢٠٠ نانو مولار من المركب ٣ والمطلوبة لحث التغيرات في معالجة هيستون بميثيل خلال الأيام السبعة.

يعكس مركب ١ أو مركب ٣ حظر التمايز المستحث بطفرة IDH2 (R140Q) في سلالات خلايا ابيضاض الدم الاحمراري TF-1

يعيد العلاج بمركب ١ أو مركب ٣ التعبير المستحث بواسطة EPO عن الهيموجلوبين جاما ٢/١ والعامل ١ الشبيه بـ Kruppel (KLF-١)، وهو عامل نسخ وراثي ينظم تكون الكريات الحمر، في خلايا TF-1 IDH2 الطافرة (R140Q) حين تقل مستويات 2-HG عن ١ نانومولار.

يؤدي علاج خلايا AML البشرية الأولية الأرومية بمركب ١ أو مركب ٣ إلى زيادة في التمايز الخلوي

تتم معالجة عينات IDH2 الطافرة (R140Q) من المرضى في اختبار خارج جسم الكائن الحي بمركب ١ أو مركب ٣. يتم فرز الخلايا الحية وزراعتها في وجود أو عدم وجود المركب ١ أو مركب ٣ (٥٠٠، ١٠٠٠، و ٥٠٠٠ نانو مولار). يتم عد الخلايا في الأيام ٣، ٦، ٩، و ١٣

وتقريبها لعينة DMSO المقارنة. عند العلاج بالمركب، يلاحظ انفجار تكاثري يبدأ في اليوم ٦ بشكل يتفق مع بداية التمايز الخلوي. بعد ٩ أيام من العلاج خارج جسم الكائن الحي، يتم تحليل أرومات نخاع العظم فيما يتعلق بالحالة التكوينية وحالة التمايز في وجود أو عدم وجود المركب ١

أو مركب ٣؛ ويكون التحليل الخلوي مجهولاً بالنسبة للعلاج. يكشف التحليل الخلوي أن النسبة المئوية من الخلايا الأرومية تقل من ٩٠% إلى ٥٥% بحلول اليوم ٦ وتقل بشكل أكبر إلى ٤٠% بحلول اليوم ٩ من العلاج بالمركب ١ أو المركب ٣. علاوة على ذلك، يكون هناك انخفاض واضح في مجموعة الخلايا الأكثر تمايزاً بالشكل الملاحظ بزيادة الخلايا النقية.

بإيجاز، يؤدي علاج خلايا IDH2 البشرية الأولية الطافرة AML(R140Q) بالمركب ١ أو المركب ٣ خارج جسم الكائن الحي إلى انخفاض في 2-HG داخل الخلايا وتمايز أرومات AML سلالات الخلايا الملتزمة الكبيرة والخلايا المحببة. تظهر هذه البيانات أن تثبيط IDH2 الطافر يمكن أن يخفف حظر التمايز في مجموعة الابيضاض الفرعية.

٥ مثال ٤: التجارب التي خارج جسم الكائن الحي

في مثال ٤، تعكس قوى الجرعة من المركب ١ القوى المكافئة للقاعدة الحرة.

أدى العلاج في جسم الكائن الحي بمركب ١ أو مركب ٣ في نموذج طعم خارجي فأري إلى انخفاض في تراكيزات ورم 2-HG

١٠ يتم إجراء دراسات دوائية حركية/ دوائية ديناميكية (PD/PK) في فئران إناث حلقة مطعمة تحت الجلد بورم IDH2 U87MG (R140Q). تلقى الحيوانات مادة ناقلة أو جرعات أحادية أو متعددة من المركب ١ أو المركب ٣ عند جرعات تتراوح بين ١٠ و ١٥٠ مجم/كجم.

يقف تركيز الورم 2-HG سريعاً بعد جرعة فموية واحدة من المركب ١ أو مركب ٣. يزيد تركيز ورم 2-HG حين يقل تركيز البلازما من مركب ١ أو مركب ٣ عن ١٠٠٠ نانوجم/مل.

١٥ في هذا النموذج، نقل مستويات الورم 2-HG إلى الخط القاعدي، على النحو الذي يرى في نسيج النوع غير المعالج، بعد ٣ جرعات متتالية من مركب ١ أو مركب ٣ عبارة عن ٢٥ مجم/كجم أو أكثر (مرتين يومياً، بفاصل جرعات ١٢ ساعة). المساحة المقدره تحت تركيز مركب ١ أو مركب ٣ × منحنى الزمن من صفر إلى ١٢ ساعة (AUC_{0-12hr}) التي تؤدي إلى استمرار ٩٠% من تثبيط ورم 2-HG (EAUC_{90(0-12hr)}) واستمرار ٩٧% من تثبيط ورم 2-HG (EAUC_{97(0-12hr)}) حوالي ٥٠٠٠ و ١٥٢٠٠ ساعة. نانوجم/مل، على الترتيب.

٢٠ أثر العلاج بمركب ١ أو مركب ٣ أو سيتارايبين على النجاة، حمل الورم، وتمايز الورم في الفئران الحاملة للورم وفئران غير معالجة

تم تطعيم ٤٠ من فئران NOD/SCID في اليوم ١ باستخدام ٢*١٠٦/فأر من خلايا AMM7577-P2 المجمدة (نموذج HuKemia®، Crown Bioscience Inc.) المجمدة

التي يمكن صهرها من N2 سائل. يتم تجميع عينات من الدم الطرفي كل أسبوع لتحليل FACS فيما يتعلق بخلايا الابيضاض البشرية بداية من الأسبوع ٣ بعد التطعيم بالخلايا. يتم تجميع عينات البلازما والبول أسبوعياً بداية من الأسبوع ٣ حتى نقطة النهاية. حين يبلغ نمو الورم حوالي ١٠% من خلايا CD45+ البشرية في عينات الدم الطرفي، يمكن تقسيم الفئران المطعمة عشوائياً إلى ٥ مجموعات مخطط العلاج المبين في جدول ١.

جدول ١

المجموع #٥	العلاج*	n	الطريقة	مخطط العلاج	النجاة عند نهاية الدراسة
١	مادة ناقلة	٩	PO/BID فاصل ١٦/٨	اليوم ٤٨-٨٤	٩/٠
٢	المركب ١ أو المركب ٣ ٥مجم/كجم	٩	PO/BID فاصل ١٦/٨	اليوم ٤٨-٨٤	٩/٤
٣	المركب ١ أو المركب ٣ ٥مجم/كجم	٩	PO/BID فاصل ١٦/٨	اليوم ٤٨-٨٤	٩/٦
٤	المركب ١ أو المركب ٣ ٤٥مجم/كجم	٩	PO/BID فاصل ١٦/٨	اليوم ٤٨-٨٤	٩/٩
٥	سيتارابين، ٢	٤	٥ أيام	اليوم ٤٨-٥٢	٤/٠

مجم/كجم				
٦	متوافق العمر	٥	-	بلا علاج
	غير معالج			٥/٥

* يتم توفير مركب ١ بجرعة القوة المكافئة للقاعدة الحرة

على النحو المبين في جدول ١، أدى العلاج بمركب ٣ في نموذج AML موجب طافر إلى ميزة
نجاة معتمدة على الجرعة مقارنة بسيتارابين. في مجموعة الفئران التي تتلقى أعلى جرعة من
المركب ٣ (المجموعة ٤، ٤٥ مجم/كجم) نجت كل الفئران التسعة حتى اكتمال الدراسة. ويرى
٥ انخفاض معتمد على الجرعة في الابيضاض وأدلة على تمايز طبيعي في كافة الحيوانات المعالجة
بمركب ٣.

مثال ٥:

الدراسة السريرية عبارة عن تقييم في الطور ١، متعدد المراكز، معلوم للجميع، بتصعيد الجرعة،
متعلق بالأمان، PD/PK، والنشاط السريري للمركب ١ المعطى فموياً لخاضعين للعلاج يعانون
١٠ من أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، مثل الابيضاض النقوي الحاد (AML)، متلازمة خلل التنسج
النقوي (MDS)، ابيضاض الوحيدات النقوية المزمن (CMML)، السركومة النقوية، الورم النقوي
المتعدد، أو الورم اللمفي (على سبيل المثال، الورم اللمفي في خلايا T)، التي تضم طفرة IDH2.
في المثال ٥ الحالي، تعكس قوى جرعات المركب ١ القوى المكافئة للقاعدة الحرة (على سبيل
المثال، حين يتم بيان قوة جرعة المركب ١ باعتبارها ٣٠ مجم، حيث تعكس هذه الجرعة ٣٠ مجم
١٥ من مركب القاعدة الحرة ٣، وهو مكافئ لـ ٣٦ مجم من المركب ١).

تضم أهداف الدراسة الأولية (١) تقييم أمان واحتمال العلاج بمركب ١ المعطى بشكل مستمر
كعامل أحادي يعطى فموياً مرتين يومياً (كل حوالي ١٢ ساعة) في الأيام ١ إلى ٢٨ من دورة
مكونة من ٢٨ يوماً لخاضعين للعلاج يعانون من أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، و(٢) تحديد
أقصى جرعة محتملة (MTD) و/ أو جرعة الطور ٢ المحبذة من المركب ١ لخاضعين للعلاج

يعانون من أمراض الدم الخبيثة المتقدمة. تضم اهداف الدراسة الثانوية (١) وصف السميات المقيدة للجرعة (DLTs) من المركب ١ لدى الخاضعين للعلاج الذين يعانون من أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، (٢) وصف الخصائص الدوائية الحركية (PK) للمركب ١ وناتج أيضه ٦-٦ (تراي-فلورو ميثيل) بيريدين-٢-٢ (N2-٢) (تراي فلورو ميثيل) بيريدين-٤-٤ (يل-١، ٣، ٥-ترايزين-٢، ٤-داي أمين (مركب ٢) لدى خاضعين للعلاج يعانون من أمراض الدم الخبيثة المتقدمة، (٣) وصف علاقة PK/ الخصائص الدوائية الديناميكية (PD) للمركب ١ و٢-هيدروكسي جلوتورات (2-HG)، و(٤) وصف النشاط السريري المرتبط بالمركب ١ لدى الخاضعين للعلاج الذين يعانون من أمراض الدم الخبيثة المتقدمة.

تضم أهداف الدراسة التفسيرية (١) وصف تأثيرات PD للمركب ١ لدى خاضعين للعلاج يعانون من أمراض الدم الخبيثة المتقدمة بتقييم التغيرات في أنماط التمايز الخلوي لخلايا الأورام الطافرة بواسطة إنزيم أيزوسيترات ديهيدروجيناز-٢ (IDH2) والتغيرات في معالجة الهيستون وحمض ديوكسي ريبونوكليك (DNA) في خلايا الأورام الطافرة بواسطة IDH2، و(٢) تقييم حالة الطفرة الجينية، خصائص التعبير الجيني العام، وعلامات المآل المحتمل الأخرى (الخصائص الجينية الخلوية) في خلايا الأورام الطافرة بواسطة IDH2، بالإضافة إلى مجموعات النسائل الفرعية من خلايا الأورام غير الطافرة بواسطة IDH2، لاختبار توقعات النشاط المضاد للورم و/ أو المقاومة، و(٣) تقييم التغيرات في الخصائص الأيضية في خلايا الأورام المطفرة بواسطة IDH2.

تضم الدراسة طور تصعيد جرعة لتحديد MTD متبوعة بمجموعات توسعية لمزيد من تقييم الأمان والقدرة على احتمال MTD. يستخدم طور تصعيد الجرعة تصميم "٣ + ٣" العياري. أثناء طور تصعيد الجرعة، يتم تسجيل الخاضعين للعلاج المؤهلين الموافقين في مجموعات تتابعية لزيادة جرعات المركب ١. تضم كل مجموعة جرعة ٣ خاضعين للعلاج كحد أدنى. يتلقى الخاضعون للعلاج الثلاثة الأول المسجلون في كل مجموعة جرعات أثناء جزء تصعيد الجرعة من الدراسة جرعة واحدة من عقار الدراسة في اليوم ٣ (أي، ٣ أيام قبل بداية إعطاء الجرعة مرتين يومياً) ويخضعون لتقييمات الأمان و PD/PK على مدى ٧٢ ساعة لتقييم تراكيزات العقار ومستويات 2-HG. الجرعة التالية من عقار الدراسة في الدورة ١ اليوم ١ (C1D1) وعندها يبدأ إعطاء الجرعات مرتين يومياً. إذا كان هناك خاضعون للعلاج متعددون في عملية الفحص حين يبدأ الخاضع

للعلاج الثالث في مجموعة ما العلاج، ويمكن تسجيل ما يصل إلى خاضعين للعلاج إضافيين بموافقة المراقب الطبي. بالنسبة لهؤلاء الخاضعين للعلاج الإضافيين، تكون تقييمات اليوم ٣ حتى اليوم ١ ل PK/PD اختيارية بعد مناقشة مع المراقب الطبي.

٥ يتم تقييم السميات المحددة للجرعة أثناء الدورة ١ للعلاج. يتم تصنيف شدة السمية وفقاً ل National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) الإصدار ٤,٠٣. يتم تعريف DLT كما يلي. السميات غير الدموية تضم كافة السميات غير الدموية الهامة سريرياً، حيث CTCAE أكبر من أو تساوي الدرجة ٣. (على سبيل المثال، لا يعد تساقط حدثاً هاماً سريرياً). وتضم السميات الدموية الكبت النخاعي المطول، المحدد باستمرار نقص الخلايا المتعادلة ونقص الصفائح الدموية في الفئة ٣ (بواسطة NCI CTCAE الإصدار ٤,٠٣، المعايير الخاصة بالابيضاض، أي، خلوية النخاع أقل من ٥% في اليوم ٢٨ أو بعده من بداية عقار الدراسة بدون دليل على الابيضاض) على الأقل بعد ٤٢ يوماً من بداية الدورة ١ من العلاج. ينبغي استخدام التدرج الخاص بالابيضاض لنقص الصفائح الدموية (على أساس انخفاض النسبة عن الخط القاعدي : ٥٠ إلى ٧٥% = الفئة ٣، أكبر من ٧٥% = الفئة ٤). نظراً للأسباب المؤدية للمرض المشتركة والأدوية المتزامنة الكثيرة في المجموعة الخاضعة للدراسة، يعتبر إرجاع الأحداث العكسية (AEs) إلى عقار محدد تحدياً. لذا، ١٥ تعتبر كافة AEs التي لا يمكن تحديدها بوضوح باعتبارها غير مرتبطة بالمركب ١ ذات صلة بتحديد DLTs.

٢٠ وبعد أن يكمل الخاضع للعلاج الثالث فترة تقييم DLT البالغة ٢٨ يوماً (أي، الدورة ١)، إذا لم تتم ملاحظة أية DLTs، تستمر الدراسة بتصعيد الجرعة إلى المجموعة التالية بعد مراجعة الأمان. إذا تعرض ١ من ٣ خاضعين للعلاج ل DLT أثناء الدورة الأولى، يتم تسجيل ٣ خاضعين للعلاج إضافيين في المجموعة. إذا لم يتعرض أي من الخاضعين للعلاج الثلاثة الإضافيين ل DLT، قد يستمر تصعيد الجرعة إلى المجموعة التالية بعد مراجعة الأمان. إذا تعرض اثنان أو أكثر من الخاضعين للعلاج في مجموعة ل DLTs أثناء الدورة الأولى، يتم إيقاف تصعيد الجرعة ويعتبر مستوى الجرعة الأقل التالي هو MTD. إذا كانت مجموعة MTD تضم فقط ٣ خاضعين للعلاج،

يتم تسجيل ٣ خاضعين للعلاج إضافيين عند مستوى الجرعة هذا لتأكيد أن أقل من ٢ من ٦ خاضعين للعلاج يتعرضون لـ DLT عند تلك الجرعة.

يتم توجيه الزيادات في جرعة المركب ١ لكل مجموعة جرعة بواسطة تصميم معايرة معجل، حيث تتم مضاعفة الجرعة (١٠٠% زيادة) من مجموعة إلى التي تليها حتى تتم ملاحظة سمية NCI ٥ CTCAE مرتبطة بمركب ١ من الدرجة ٢ أو أكثر لدى أي خاضع للعلاج في المجموعة.

الزيادات التالية في الجرعة عبارة عن ٥٠% أو أقل حتى يتم تحديد MTD. يتم تحديد النسبة المئوية المطلقة للزيادة في الجرعة بواسطة فريق الدراسة السريرية على أساس نوعي وشدة أية سمية ترى في مجموعات الجرعة الأولية. إذا أُجيز ذلك على أساس البيانات الظاهرة، يمكن اختبار مخطط جرعات بديل (على سبيل المثال، مرة واحدة يومياً أو ثلاث مرات يومياً). يعتبر MTD

١٠ أعلى جرعات تسبب DLTs في أقل من ٢ من ٦ خاضعين للعلاج.

إذا لم يتم التعرف على أي DLTs أثناء طور تصعيد الجرعة، يمكن أن يستمر تصعيد الجرعة لمستويي جرعة فوق أقصى جرعة فعالة حيويًا متوقعة، على النحو المحدد بتقييم PK/PD مستمر وأي نشاط سريري ملاحظ، لتحديد جرعة الطور ٢ المحبذة.

لتحقيق الصورة المثالية من عدد الخاضعين للعلاج المعالجين عند جرعة ذات صلة سريريًا ١٥ محتملة، يتاح تصعيد الجرعات داخل الخاضعين للعلاج. بعد تحديد الطور ٢ من الجرعة الموصى به، تتم معالجة ٣ مجموعات توسعية (في دواعي الاستعمال الخاصة بالخباثة الدموية) عبارة عن حوالي ١٢ خاضع للعلاج في كل منها عند تلك الجرعة. تهدف المجموعات التوسعية إلى تقييم وتأكد أمان واحتمال جرعة الطور ٢ الموصى بها في دواعي استعمال مرضة معينة. يتعرض

الخاضعون للعلاج المسجلون في هذه المجموعات لنفس الإجراءات التي يتعرض لها الخاضعون للعلاج في مجموعات تصعيد الجرعة باستثناء أنهم لن يكون مطلوباً أن يتعرضوا لتقييمات

٢٠ PK/PD في اليوم اليوم ٣ حتى اليوم ١.

يتم تلخيص جرعات الدراسات المخطط لها من المركب ١ في جدول ٢. جرعة البداية لهذه الدراسة عبارة عن ٣٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) يتم إعطاؤها كل حوالي ١٢ ساعة. وبناء على تقييم

بيانات الأمان، التحمل، و PK/PD لمستويات الجرعات السابقة، يمكن أيضاً اتخاذ قرار بأن التصعيد سيتم عند مستوى جرعة وسيط غير مبين في جدول ٢.

جدول ٢: مخطط تصعيد الجرعة

عدد الخاضعين للعلاج	جرعة المركب ١ * ١	مستوى المجموعة
٣ إلى ٦	١٥ مجم ٢	١-
٣ إلى ٦	٣٠ مجم	١
٣ إلى ٦	٦٠ مجم	٢
٣ إلى ٦	١٢٠ مجم	٣
٣ إلى ٦	٢٤٠ مجم	٤
٣ إلى ٦	٤٨٠ مجم ٣	٥، etc.
٣٦٥	MTD4	المجموعات التوسعية

* يتم توفير مركب ١ في صورة ١٥، ٣٠، ٦٠، ١٢٠، ٢٤٠، أو ٤٨٠ مجم كجرعات قوة مكافئة

٥ للقاعدة الحرة (على سبيل المثال، في مستوى المجموعة ١، ٣٦ مجم من المركب ١ مكافئة لـ ٣٠

مجم من مركب القاعدة الحرة ٣)

١ معطى كعامل واحد فموياً مرتين يومياً (كل حوالي ١٢ ساعة) في الأيام ١ إلى ٢٨ من دورة مكونة من ٢٨ يوماً. إذا أجز هذا بناء على البيانات الظاهرة، يمكن اختبار مخطط جرعات بديل (على سبيل المثال، مرة واحدة يومياً أو ثلاث مرات يومياً).

١٠ إذا لوحظت DLTs عند مستوى الجرعة ١ (٣٠ مجم)، يتم خفض الجرعة للمجموعة الثانية إلى ١٥

مجم (مستوى الجرعة ١).

تستمر مضاعفة الجرعة حتى تلاحظ سمية NCI CTCAE للمركب ١ أكبر من الدرجة ٢. بعد تقييم الحدث (الأحداث)، تستمر الزيادات التالية في الجرعة الأقل من ٥٠% حتى يتم تحديد MTD . يتم توقع النسبة المئوية للزيادة المطلقة في الجرعة على أساس نوع وشدة أية سمية ترى في مجموعات الجرعات الأولية. لن يتجاوز تصعيد الجرعة ١٠٠%.

٥ ٤ محددة كأعلى جرعة تسبب DLTs في أقل من ٢ من ٦ خاضعين للعلاج. إذا لم يتم التعرف على DLTs، تستمر الجرعات لمستوي جرعات فوق أقصى جرعة فعالة حيويًا متوقعة، على النحو المحدد بتقييم مستمر ل PK/PD وأي نشاط سريري ملحوظ لتحديد جرعة الطور ٢ الموصى بها.

٥ ١٠ تضمين ٣ مجموعات كل منها عبارة عن ١٢ خاضع للعلاج في داعي استعمال معين متعلق بالخبائة الدموية.

إذا أجز هذا بناء على البيانات الظاهرة، يمكن اختبار مخطط جرعات بديل (على سبيل المثال، مرة واحدة يوميًا أو ثلاث مرات يوميًا) على النحو المبين في جدول ٣.

جدول ٣: مخطط تصعيد الجرعة

مستوى المجموعة	الجرعة من مركب ١ *	عدد الخاضعين للعلاج
١	٣٠ مجم	٣ إلى ٦
٢	٥٠ مجم	٣ إلى ٦
٣	٧٥ مجم	٣ إلى ٦
٤	١٠٠ مجم	٣ إلى ٦
٥	١٠٠ مجم	٣ إلى ٦
٦	١٥٠ مجم	٣ إلى ٦

معطى كعامل واحد فموياً مرتين يومياً (كل حوالي ١٢ ساعة) في الأيام ١ إلى ٢٨ من دورة عبارة عن ٢٨ يوماً.

معطى كعامل واحد فموياً مرة واحدة يومياً في الأيام ١ إلى ٢٨ من دورة عبارة عن ٢٨ يوم. أدى متوسط فترة منصف العمر في البلازما والذي يزيد عن ٤٠ ساعة، والذي يمثل خاصية PK مفضلة، إلى إمكانية إعطاء جرعة واحدة يومياً. ٥

* يتم توفير مركب ١ في صورة ٣٠، ٥٠، ٧٥، ١٠٠ أو ١٥٠ مجم كجرعات قوة مكافئة للقاعدة الحرة (على سبيل المثال، في مستوى المجموعة ١، ٣٦ مجم من المركب ١ مكافئة لـ ٣٠ مجم من القاعدة الحرة للمركب ٣).

يتعرض الخاضعون للعلاج لإجراءات الفحص خلال ٢٨ يوم من بداية العلاج بعقار الدراسة لتحديد ١٠ الصلاحية. تضم إجراءات الفحص التاريخ الطبي، الجراحي، والمتعلق بالأدوية، تأكيد طفرة IDH2 في أرومات الالبيضاض (إن لم تكن موثقة من قبل)، الفحص البدني، العلامات الحيوية، حالة أداء (PS) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)، مخطط فحص القلب الكهربائي في ١٢ زاوية (ECG)، تقييم الإفراغ الجزئي للبطين الأيسر (LVEF)، التقييمات المعملية السريرية (خصائص الدم، الكيمياء، التخثر، تحليل البول، واختبار المصل في الحمل)، خزعة و/ ١٥ أو شفاطة نخاع العظم، وعينات الدم والبول لقياس 2-HG.

قبل ثلاثة أيام من بداية جرعة المرتين يومياً من المركب ١ (اليوم -٣)، يتلقى الخاضعون للعلاج الثلاثة الأول المسجلون في كل مجموعة في طور تصعيد الجرعة جرعة واحدة من مركب ١ في العيادة وتم الحصول على تسلسل من عينات الدم والبول لتحديد تراكيزات الدم والبول من المركب ١، ناتج أيضاً، و 2-HG. يتم إجراء تقييم كامل لـ PK/PD لمدة ٧٢ ساعة: ويكون مطلوباً من ٢٠ الخاضعين للعلاج البقاء في موقع الدراسة لمدة ١٠ ساعات في اليوم ٣ والعودة في الأيام -٢، -١، و ١ لعينات ٢٤، ٤٨، و ٧٢ ساعة، على الترتيب. أثناء الفترة التي في العيادة في اليوم -٣، تتم الملاحظة السريرية و ECGs التسلسلية في ١٢ زاوية وتقييمات العلامات الحيوية.

يبدأ العلاج مرتين يومياً بالمركب ١ في CID1؛ للخاضعين للعلاج الذين لم يتعرضوا لتقييمات PK/PD في اليوم -٣، تتم الملاحظة السريرية و ECGs التسلسلية في ١٢ زاوية وتقييمات

العلامات الحيوية على مدى ٨ ساعات بعد الجرعة الأولى من المركب ١ في C1D1. تضم تقييمات الأمان التي تجري أثناء فترة العلاج الفحص البدني، العلامات الحيوية، ECOG PS، ECGs في ١٢ زاوية، تقييم LVEF، والتقييمات المعملية السريرية (خصائص الدم، الكيمياء، التخثر، وتحليل البول).

٥ يتعرض كل الخاضعين للعلاج لتقييمات PK/PD على مدى ١٠ ساعات في C1D15 و C2D1. بالإضافة إلى ذلك، يجمع الخاضعون للعلاج عينات البول في المنزل مرة كل أسبوعين (بداية من C1D8) قبل جرعة الصباح لتحديد مستويات 2-HG.

١٠ يتم تقييم مدى مرض الخاضعين للعلاج، بما في ذلك خزعات و/ أو شفاطات نخاع العظم والدم الطرفي، عند الفحص، في اليوم ١٥، اليوم ٢٩ واليوم ٥٧، وكل ٥٦ يوماً بعد ذلك بينما يواظبون على العلاج بعقار الدراسة، بغض النظر عن تأخيرات الجرعة و/ أو انقطاعات الجرعة، و/ أو في أي وقت يشتبه فيه بتقدم المرض. يتم تحديد الاستجابة للعلاج بواسطة الفاحصين على أساس معايير استجابة مجموعة العمل الدولية المعدلة (IWG) للابيضاض النقوي الحاد (AML).

يمكن أن يستمر الخاضعون للعلاج في العلاج بمركب ١ حتى تقدم المرض، حدوث DLT، أو تطور سمية أخرى غير مقبولة. ويتعرض جميع الخاضعين للعلاج لإنهاء تقييم العلاج (خلال حوالي ٥ أيام من آخر جرعة من عقار الدراسة)؛ بالإضافة إلى ذلك، يتم تخطيط تقييم متابعة ٢٨ الأيام بعد الجرعة الأخيرة.

٢٠ من المقدر تسجيل حوالي ٥٧ خاضع للعلاج في هذه الدراسة. يفترض هذا أن التعرف على MTD يتطلب تقييم ٦ مستويات للجرعة من المركب ١ بواسطة ٣ خاضعين للعلاج فقط لكل مستوى جرعة، باستثناء MTD الذي تطلب ٦ خاضعين للعلاج (n = ٢١) بواسطة ١٢ خاضع للعلاج مسجلين في كل مجموعة في الكور التوسعي (n = ٣٦). قد تكون هناك حاجة لمزيد من الخاضعين للعلاج لتوسيع المجموعة أثناء تصعيد الجرعة، لاستبدال الخاضعين للعلاج غير القابلين للتقييم، أو تقييم أنظمة جرعات بديلة غير مخطط التصعيد المستهدف أو MTD، لتحقيق الصورة المثالية من جرعة الطور ٢ الموصى بها.

- لابد أن يفي المريض بكافة معايير ما بعد التضمين للتسجيل في الدراسة السريرية. (١) لابد أن يكون الخاضع للعلاج أكبر من ١٨ سنة؛ (٢) لابد أن يكون الخاضعون للعلاج ممن يعانون من خباثة دموية متقدمة بما في ذلك: (أ) AML مننكسة و/ أو مقاومة أولية على النحو المحدد بواسطة معايير منظمة الصحة العالمية (WHO)، (ب) AML غير معالج، أكبر من ٦٠ سنة وليسوا مرشحين للعلاج العياري بسبب السن، حالة الأداء، و/ أو عوامل الخطورة العكسية، وفقاً للطبيب المعالج وبموافقة المراقب الطبي، (ج) متلازمة خلل التنسج النقوي مع أنيميا مقاومة بها أرومات زائدة (النوع الفرعي RAEB-1 أو RAEB-2)، أو التي تمثل خطراً كبيراً وفقاً لـ Greenberg et al. (R-IPSS) Revised International Prognostic Scoring System (٢٠١٢; ١٢(12): 2454-65). ويكون متكرراً أو مقاوماً، أو يكون المريض غير محتمل للعلاج الراضخ المعروف للحصول على فائدة سريرية لحالته (أي، لابد ألا يكون المرضى مرشحين للأنظمة العلاجية المعروفة للحصول على فائدة سريرية)، وفقاً للطبيب المعالج وبموافقة المراقب الطبي، و(د) الخاضعون للعلاج الذين يعانون من سرطانات دم أخرى مننكسة و/ أو مقاومة أولية، على سبيل المثال CMML، والذين يفون بمعايير التضمين / الاستبعاد يمكن النظر إلى كل حالة بذاتها؛ (٣) لابد أن يكون لدى الخاضعين للعلاج مرض جين IDH2 طافر موثق على أساس تقييم محلي. يتم تقييم تحليل خلايا الابيضاض الأرومية لطفرة جين IDH2 عند الفحص (إن لم يكن قد تم تقييمها في السابق) بواسطة المعمل المحلي في الموقع لتحديد أهلية الخاضعين للعلاج للدراسة. إذا لم يكن للموقع حق الوصول المعمل المحلي لتحليل طفرة جين IDH2، يكون تقييم المعمل المركزي مقبولاً. يكون مطلوباً عينة من الورم سابقة على العلاج (من الدم و/ أو نخاع العظم) لكافة الخاضعين للعلاج الذين تم فحصهم لتحليل العلامات الحيوية المعمل المركزي. يتم تكرار تحليل الطفرة الجينية لعينة روم (من الدم أو نخاع العظم) في نهاية الزيارة العلاجية وإدخالها المعمل المركزي لتحليل العلامات الحيوية؛ (٤) لابد أن يكون الخاضعون للعلاج صالحين لخزعات نخاع العظم التسلسلية، أخذ عينات الدم الطرفية، وأخذ عينات البول أثناء الدراسة (يمكن تشخيص وتقييم AML أو MDS بشطف نخاع العظم حين يكون من غير الممكن الحصول على خزعة لبية و/ أو لا تكون جزءاً من معيار العناية. وتكون خزعة نخاع العظم مطلوبة في حالة البزل الجاف أو الإخفاق (بشكل رئيسي التخفيف) في الشفط)؛ (٥) لابد أن يكون الخاضعون للعلاج أو ممثلوهم القانونيون قادرين على الفهم والتوقيع كواقفة معززة بالمعلومات؛ (٦)

- لابد أن يكون لدى الخاضعين للعلاج ECOG PS عبارة عن صفر إلى ٢؛ (٧) عدد الصفائح أكبر من ٢٠,٠٠٠/ميكرو لتر (عمليات النقل التي تحقق هذا المستوى مسموح بها). ويعتبر الخاضعون للعلاج الذين لديهم عدد صفائح قاعدي أقل من ٢٠,٠٠٠/ميكرو لتر للخبثاة الضمنية مؤهلين مع موافقة المراقب الطبي؛ (٨) لابد أن يكون لدى الخاضعين للعلاج وظيفة كبدية كما يدل عليها: (أ) إجمالي بيليروبين المصل أقل من ١,٥ × الحد الأقصى الطبيعي (ULN)، ما لم يعتبر ناتجاً عن مرض Gilbert أو اشتراك عضو ابيضاضي، و(ب) إنزيم أسبارتات أمينو ترانسفيراز، إنزيم ألانين أمينو ترانسفيراز (ALT)، وإنزيم فوسفاتاز قلوي (ALP) أقل من ٣,٠ × ULN، ما لم يعتبر ناتجاً عن اشتراك عضو ابيضاضي؛ (٩) لابد أن يكون لدى الخاضعين للعلاج وظيفة كلوية كافية على النحو الذي يتحقق بكرياتينين مصل أقل من ٢,٠ × ULN أو إخلاء كرياتينين أكبر من ٤٠ مل/دقيقة على أساس تقييم ناتج الترشيح الكبيبي لـ Cockcroft-Gault (GFR) : (١٤٠) - (السن) × (الوزن بالكجم) × (٠,٨٥ في حالة الأنثى) / ٧٢ × كرياتينين المصل؛ (١٠) لابد من استعادة الخاضعين للعلاج من أية تأثيرات سامة ذات صلة سريرياً لأية جراحة سابق، علاج إشعاعي، أو أي علاج آخر سابق مخصص لعلاج السرطان. (مسموح للخاضعين للعلاج بفئة السمية المتخلفة ١، على سبيل المثال الفئة ١ من العلاج العصبي الطرفي أو تساقط الشعر المتخلف، بموافقة المراقب الطبي)؛ و(١١) لابد أن تتعرض للخاضعات للعلاج اللاتي لديهن قدرة إنجابية لاختبار حمل في المصل سالب خلال ٧ الأيام قبل بداية العلاج. يتم تعريف الخاضعات للعلاج اللاتي لديهن قدرة إنجابية باعتبارهن من لديهن القدرة الحيوية على الحمل. لابد أن توافق النساء ممن لديهن القدرة على الحمل بالإضافة إلى الرجال الذين يتمتعون بالخصوبة وشركائهم على الامتناع عن المعاشرة الجنسية أو استخدام وسيلة فعالة لمنع الحمل أثناء الدراسة ولمدة ٩٠ يوماً (الإناث والذكور) بعد آخر جرعة من المركب ١.
- ٢٠ يتم توفير المركب ١ في صورة أقراص ذات قوة مكافئة للقاعدة الحرة عبارة عن ٥، ١٠، ٥٠، ٢٠٠ مجم للإعطاء فموياً، مرتين يومياً أو مرة واحدة يومياً. تحتوي الأقراص على ٦، ١٢، ٦٠، و ٢٤٠ مجم من المركب ١، على الترتيب.

بشكل بديل، يمكن توفير المركب ١ في صورة أقراص ذات قوة مكافئة للقاعدة الحرة عبارة عن ٢٥، ٥٠، ١٠٠ و/أو ١٥٠ مجم. تحتوي هذه الأقراص على ٣٠، ٦٠، ١٢٠ و/أو ١٨٠ مجم من المركب ١، على الترتيب.

٥ يتلقى الخاضعون للعلاج الثلاثة الأول في كل مجموعة في جزء تصعيد الجرعة من الدراسة جرعة واحدة من عقار الدراسة في اليوم -٣؛ يتم إعطاء جرعتهم التالية من عقار الدراسة في C1D1 وعندها يبدأ الخاضعون للعلاج في جرعات مرتين يومياً (كل حوالي ١٢ ساعة) في الأيام ١ إلى ٢٨ في الدورات المكونة من ٢٨ يوماً. بداية من C1D1، يكون إعطاء الجرعات متصلاً؛ لا يوجد فترات راحة بين الدورات. يبدأ الخاضعون للعلاج غير المطلوب منهم الخضوع لتقييمات PK/PD في اليوم ٣ في الجرعات مرتين يومياً (كل حوالي ١٢ ساعة) بالمركب ١ في C1D1.

١٠ ويكون مطلوباً من الخاضعين للعلاج الصيام (الماء متاح) لمدة ساعتين قبل إعطاء عقار الدراسة ولمدة ساعة واحدة بعد إعطاء عقار الدراسة.

تتعتمد جرعة المركب ١ المعطاة لخاضع للعلاج على مجموعة الجرعة المتاحة للتسجيل حين يكون الخاضع للعلاج مؤهلاً للدراسة. تكون جرعة البداية من المركب ١ المراد إعطاؤها للمجموعة الأولى من الخاضعين للعلاج عبارة عن ٣٠ مجم (قوة مكافئة للقاعدة الحرة) يتم إعطاؤها فموياً مرتين في اليوم. ١٥

قد يستمر الخاضعون للعلاج في العلاج بالمركب ١ حتى تقدم المرض، حدوث DLT، أو تطور سمية أخرى غير مقبولة.

معايير التقييم

الأمان

٢٠ يتم الحصول على مخطط قلب كهربي من ١٢ زاوية (ECG) عند الفحص، في الأيام ٨، ١٥، و ٢٢ من الدورة ١، في الأيام ١ و ١٥ من الدورة ٢، في اليوم ١ من كل دورة علاج بعدها، في نهاية الزيارة العلاجية، وعند زيارة المتابعة. بالإضافة إلى ذلك، تؤدي ECGs التسلسلية من ١٢ زاوية التي يتم الحصول عليها بعد الجرعة الأولى من علاج الدراسة (أي، في اليوم -٣ للخاضعين

للعلاج الذين يتعرضون لتقييم PK/PD على مدى ٧٢ ساعة أو C1D1 للخاضعين للعلاج الذين لا يحضرون تقييم اليوم -٣) في الأوقات التالية : الجرعة الأولية، و ٣٠ + ١٠ دقائق و ٢، ٤، ٦، و ٨ ساعات (+١٥ دقيقة) بعد الجرعة بعد الإعطاء الصباحي لعقار الدراسة. ينبغي الحصول على ECGs تسلسلية بعد تقييمات العلامات الحيوية. ينبغي إعلام الخاضعين للعلاج بأخذ جرعتهم من المركب ١ في العيادة في هذه الأيام. ينبغي الحصول على ECGs في ١٢ زاوية بعد ٣ دقائق من الاستلقاء.

يتعرض الخاضعون للعلاج للإفراغ الجزئي للبطين الأيسر (LVEF) المحدد بمخطط صدى القلب (ECHO) أو المسح الضوئي متعدد البوابات للاكتساب (MUGA) خلال ٢٨ يوماً من C1D1؛ يتم إجراء تقييمات متكررة في C3D1، اليوم ١ من كل دورتي علاج بعد ذلك (على سبيل المثال، C5D1، D7D1، إلخ)، عند نهاية زيارة العلاج، وعند زيارة المتابعة. وينبغي أن يتم نفس إجراء تقييم LVEF على مدى الدراسة.

العلاجات التالية غير مسموح بها أثناء الدراسة : (١) علاج مضاد للأورام آخر (هيدروكسي يوريا، متاح قبل التسجيل ولمدة تصل إلى ٢٨ يوماً بعد بداية جرعات المركب ١ للمقارنة الأولية لأرومات الالبيضاخ الطرفية لدى خاضعين للعلاج لديهم WBC أكبر من ٣٠,٠٠٠/ميكرو لتر). إذا كان مطلوباً علاج بديل لعلاج مرض الخاضع للعلاج، يجب أن ينقطع الخاضع للعلاج عن العلاج بالمركب ١؛ (٢) الكورتيكوستيرويدات، باستثناء الستيرويدات الجلدية الموضعية، العينية، الأنفية، والاستنشاقية. (يتاح العلاج الستيرويدي قصير الأمد لعلاج الأمراض المشتركة ومنها على سبيل المثال، متلازمة التمايز)؛ (٣) الأدوية المعروفة أنها تطيل فاصل QT: أميودارون، ثالث أكسيد الزرنيخ، أستيميزول، أزيثرومايسين، بيبيريديل، كلوروكوين، كلوربرومازين، سيسابريد، سيتالوبرام، كلاريثرومايسين، ديزوبيراميد، دوفيتيليد، دومبيريدون، دوربيريدول، إيريثرومايسين، إيسيتالوبرام، فليكانيد، هالوفانترين، هالوبيريدول، إيببوتيليد، ليفوميثاديل، ميزوريدازين، ميتادون، موكسيفلوكساسين، بنتاميدين، بيموزيد، بروبيوكول، بروكايبين أميد، كوينيدين، سيفوفمران، ساتولول، سبارفلوكساسين، تيرفيندين، ثيوريدازين، أو فانديتانيب؛ (٤) أدوية ركيزة CYP الحساسة التي لها نطاق علاجي ضيق: باكليتاكسيل (CYP2C8) وارفارين، فينوتوين (CYP2C9)، S-ميفينيتوين (CYP2C19)، ثيوريدازين (CYP2D6)، ثيوفيللين وتيزانيدين (CYP1A2). ينبغي الإعطاء

المشترك لركائز CYP2C8، 2C9، 2C19، 2D6، و 1A2 الأخرى فقط إذا كان هذا ضرورياً طبيياً؛ و(٥) الركائز الحساسة للنواقل P-gp و BCRP دايجوكسين وروزيوفاستاتين. وينبغي الإعطاء المشترك لركائز P-gp أو BCRP الأخرى فقط إذا كانت طبيياً ضرورية.

غير مسموح بتناول ما يلي خلال ٧ أيام قبل أخذ الجرعة في اليوم ١ أو أثناء الدراسة: (١) الأدوية بدون استشارة طبيب (OTC) (باستثناء الفيتامينات الروتينية)، (٢) عصائر الفاكهة، (٣) اللحم المشوية، و(٤) الخضروات من عائلة الخردل الأخضر (على سبيل المثال، اللفت، القرنبيط الأخضر، الجرجير، أوراق الكرنب، الكرنب الساقى، كرنب بروكسل، الخردل).

وغير مسموح بتناول ما يلي خلال ١٤ يوماً قبل أخذ الجرعة في اليوم ١ أو أثناء الدراسة: (١) الفواكه المالحة مثل برتقال Seville، الجريب فروت أو عصير الجريب فروت و/ أو البامبليوس، الفواكه المالحة الغريبة، أو هجائن الجريب فروت، و(٢) النبيذ الأحمر.

غير متاح استهلاك St. John's Wort خلال ٢٨ يوماً قبل أخذ الجرعة في اليوم ١ أو أثناء الدراسة. و غير مسموح باستهلاك الكافيين أو الأطعمة أو المشروبات المحتوية على زانثين لمدة ٤٨ ساعة قبل الجرعة حتى اليوم ٦ بعد الجرعة.

مسموح بالأدوية والعلاجات غير تلك المبينة أعلاه أثناء الدراسة. تتم معالجة كافة الحالات المرضية الطبية والمضاعفات العارضة الناتجة عن الخبائة الضمنية وفقاً لمعايير العناية الطبية. ينبغي أن يتلقى الخاضعون للعلاج مسكنات، مضادات للقيء، مضادات للعدوى، مضادات للحمى،

ومنتجات الدم بحسب الضرورة. تضم الأدوية الإضافية المسموح بها (١) عوامل النمو (العامل المحفّز لمستعمرات الخلايا المحببة [G-CSF]، العامل المحفّز لمستعمرات الخلايا المحببة والخلايا الملتزمة الكبيرة [GM-CSF]) والتي يمكن استخدامها لدعم الخاضعين للعلاج الذين

أصيبوا بقلة الصفائح الدموية المقللة للجرعة من الدرجة ٤ أو قلة الصفائح الدموية من الدرجة ٣ مع الحمى و/ أو العدوى. يتاح استخدام إيريثروبويتين وفقاً لـ American Society of Clinical Oncology Guidelines (Rizzo, et al. Blood. 2010;116(20):4045-59)؛ (٢)

يتاح الهيدروكسي يوريا قبل التسجيل ولمدة تصل إلى ٢٨ يوماً من بداية جرعات المركب ١ للتحكم الأولي في أرومات الالبيضاى الطرفية لدى خاضعين للعلاج يعانون من WBC أكبر

من ٣٠,٠٠٠/ميكرو لتر؛ و (٣) الاستيرويدات لعلاج متلازمة التمايز، إذا أُجيز هذا، كما هو معمول به عيارياً.

يمكن أن يسبب مركب ١ حساسية لضوء الشمس المباشر أو غير المباشر. ينبغي تحذير المرضى لتفادي التعرض المباشر للشمس. حين يكون التعرض لضوء الشمس متوقعاً لأكثر من ١٥ دقيقة، يجب توجيه المريض لوضع العامل ٣٠ أو واق من الشمس أعلى من ذلك على المناطق المكشوفة وارتداء ملابس ونظارات واقية.

تتم مراقبة AEs، بما في ذلك تحديد DLTs، الأحداث العكسية الخطيرة (SAEs)، و AEs المفضية إلى عدم الاستمرار؛ المتغيرات المعملية الخاصة بالأمان؛ مكتشفات الفحوصات البدنية؛ العلامات الحيوية؛ ECGs في ١٢ زاوية؛ LVEF؛ و ECOG PS أثناء الدراسة السريرية. يتم تحديد ECOG PS عند الفحص، في اليوم ٣- (للخاضعين للعلاج الذين يتعرضون لوصف ٧٢ PK/PD لمدة ٧٢ ساعة)، في الأيام ١ و ١٥ من الدورة ١، في اليوم ١ من كل دورة علاجية بعد ذلك، في نهاية الزيارة العلاجية، وعند زيارة المتابعة. يتم تقييم شدة AEs بواسطة NCI CTCAE، Version 4.03.

تتم مراقبة الأحداث العكسية (AEs) على مدى الدراسة. يتم تسجيل الأحداث العكسية والأحداث العكسية الشديدة (SAEs) في صورة تقرير حالة إلكتروني (eCRF) منذ توقيع الموافقة المعززة بالمعلومات حتى ٢٨ يوماً بعد آخر جرعة من عقار الدراسة. بالإضافة إلى ذلك، يتم تسجيل SAEs التي يتم تقييمها باعتبارها ذات صلة بشكل ممكن أو محتمل بعلاج الدراسة والتي تحدث بعد أكثر من ٢٨ يوماً من العلاج كذلك. ينبغي مراقبة كل AEs حتى يتم حلها أو تحديدها بوضوح باعتبارها ترجع إلى حالة طبية ثابتة أو مزمنة لدى الخاضع للعلاج أو مرض (أمراض) عارض.

الحدث العكسي (AE) هو أي حدث طبي صعب مرتبط باستخدام عقار لدى البشر، سواء اعتبر ذلك مرتبطاً بالعقار أم لا. ويمكن أن يكون AE (يشار إليه كذلك بالخبرة العكسية) عبارة عن أية علامة غير محبذة وغير مقصودة (على سبيل المثال، اكتشاف معلمي غير طبيعي)، عرض، أو مرض مرتبط بشكل عارض باستخدام عقار، بدون أي حكم يتعلق بالسببية. ويمكن أن ينشأ AE

عن أي استخدام للعقار (على سبيل المثال، الاستخدام غير المجاز، الاستخدام مع عقار آخر) وبأية طريقة إعطاء، صيغة، أو جرعة، بما في ذلك جرعة زائدة.

- ٥ سببية بين العقار و AE. AE غير المتوقع عبارة عن أي AE معه هناك احتمال مقبول أن يكون العقار قد تسبب في AE. لأغراض تسجيل الأمان المتوقع، "الاحتمال المقبول" يعني أن هناك دليلاً يوحى بعلاقة سببية بين العقار و AE. AE غير المتوقع عبارة عن خبرة عكسية لا تتفق طبيعة الحدث أو شدته فيها مع معلومات المنتج القابل للاستخدام، على سبيل المثال، كتيب الفاحص. يعتبر AE أو التفاعل العكسي المشتبه به خطيراً (SAE) إذا أدى، من وجهة نظر الفاحص أو الراعي، إلى أي من النتائج التالية: (أ) الموت؛ (ب) تهديد للحياة (إذا كان الخاضع للعلاج معرضاً لاحتمال فوري بالوفاة من التفاعل كما تم، أي، لا يتضمن تفاعلاً ربما يكون قد أدى افتراضياً إلى الموت إذا حدث بصورة أكثر حدة)، (ج) عوامل خاصة بالمريض؛ المكوث في المستشفى أو إطالة البقاء في المستشفى (إدخالات المستشفى و/ أو العمليات الجراحية المخطط حدوثها أثناء فترة الدراسة، لكن المخطط لها قبل الإدخال في الدراسة لا تعتبر AES إذا كان الداء أو المرض موجوداً قبل تسجيل الخاضع للعلاج في الدراسة، شريطة ألا يتدهور بطريقة غير متوقعة أثناء الدراسة (على سبيل المثال، الجراحة التي يتم إجراؤها بشكل مبكر عما هو مخطط لها))؛ (د) عجز مستمر أو ذو بال أو عرقلة كبيرة للقدرة على أداء وظائف الحياة الطبيعية؛ (هـ) الشنوذ الخلفي / العيوب الوراثية؛ أو (و) حدث طبي هام (حدث قد لا يؤدي إلى الوفاة، لا يهدد الحياة، أو يتطلب دخول المستشفى لكن يمكن اعتباره SAE إذا أدى، بناء على التقدير الطبي الملائم، إلى تعريض المريض أو الخاضع للعلاج للخطر وقد يتطلب تدخلاً طبياً أو جراحياً لمنع إحدى النتائج المبينة في تعريفات SAEs. تضم أمثلة هذه الأحداث الطبية الانقباض الشعبي التحسسي الذي يتطلب علاجاً مكثفاً في غرفة طوارئ أو في المنزل، اعتلالات الدم أو الانقباضات التي لا تؤدي إلى إدخال المريض المستشفى، أو تطور الاعتماد على العقار أو سوء استخدام العقار).

- ١٥ يتم تصنيف شدة AEs، بما في ذلك الحالات غير الطبيعية العملية الهامة سريرياً طارئة العلاج، وفقاً لـ NCI CTCAE Version 4.03. يتم تصنيف الأحداث العكسية غير المدرجة بواسطة CTCAE كما يلي : (أ) خفيفة : يكون الحدث ملحوظاً للخاضع للعلاج لكنه لا يعرقل النشاط الروتيني؛ (ب) معتدل: يعرقل الحدث النشاط الروتيني لكنه يستجيب لعلاج الأعراض أو الراحة؛

(ج) شديدة: يقيد الحدث بشدة قدرة الخاضع للعلاج على أداء الأنشطة الروتينية على الرغم من علاج الأعراض؛ (د) مهددة للحياة: حدث واجه فيه الخاضع للعلاج خطر الموت وقت الحدث؛ أو (هـ) مميت : حدث يؤدي إلى موت الخاضع للعلاج.

٥ يتم تحديد العلاقة مع إعطاء عقار الدراسة بواسطة الفاحص وفقاً للمعايير التالية : (أ) غير ذات صلة: التعرض لعلاج الدراسة لم يحدث، أو لا يعتبر حدوث AE ذا صلة زمنياً بشكل معقول، أو يعتبر AE غير مرجح ارتباطه بعلاج الدراسة؛ (ب) محتمل الصلة: إذا كان علاج الدراسة و AE متصلين بشكل معقول زمنياً، ويمكن تفسير AE بنفس القدر بأسباب غير التعرض لعلاج الدراسة؛ أو (ج) مفضل الصلة : إذا كان علاج الدراسة و AE مرتبطين بشكل معقول زمنياً، وأمكن تفسير AE بشكل أرجح بواسطة التعرض لعلاج الدراسة وليس لأسباب أخرى، أو كان علاج الدراسة هو أرجح سبب لـ AE. ١٠

لأغراض تحليلات الأمان، تعتبر كافة AEs التي يتم تصنيفها باعتبارها ممكنة أو محتملة AEs مرتبطة بالعلاج.

١٥ أمثلة الأحداث العكسية التي قد تحدث هي كثرة الكريات البيضاء (على سبيل المثال، فرط الكريات البيض من الدرجة ٢، كثرة الكريات البيضاء من الدرجة ٣)، متلازمة التمايز المرتبطة بالمرض، التشوش (على سبيل المثال، التشوش من الدرجة ٣)، والإخفاق التنفسي (الإنتان) (على سبيل المثال، الإخفاق التنفسي من الدرجة ٥)، فقد الشهية (على سبيل المثال، فقد الشهية من الدرجة ٣)، الغثيان (على سبيل المثال الغثيان من الدرجة ١)، الحمى، الإسهال (على سبيل المثال، الإسهال من الدرجة ٣)، قلة الصفيحات، فقر الدم، الدوار، قلة العدلات (على سبيل المثال، قلة العدلات الحمية)، الاستسقاء الطرفي، الإنتان، السعال، الإرهاق، النمش، والطفح.

٢٠ الحركات الدوائية والديناميكيات الدوائية

يتم تقييم عينات الدم التسلسلية لتحديد خصائص التركيز - الزمن للمركب ١ وناتج أيضه المركب ٢. يتم تقييم عينات البول لتحديد إخراج البول من المركب ١ وناتج أيضه المركب ٢. يتم تقييم عينات الدم، النخاع العظمي، والبول لتحديد مستويات 2-HG.

التقييمات الحركية الدوائية :

يتم أخذ عينات الدم قبل وبعد إعطاء الجرعات بالمركب ١ لتحديد تركيزات البلازما الدورانية من المركب ١ (و، إن كان هذا ممكناً تقنياً، ناتج الأيض المركب ٢). كذلك يتم استخدام عينات الدم في تحديد تركيزات 2-HG.

بالنسبة للخاضعين للعلاج الثلاثة الأول المدرجين في مجموعة أثناء طور تصعيد الجرعة، يتم إعطاء جرعة واحدة من مركب ١ في اليوم ٣- (أي، قبل ٣ أيام من جرعة C1D1 المخططة لهم). يتم سحب عينات الدم قبل إعطاء الجرعة الأحادية من المركب ١ وعند النقاط الزمنية التالية بعد الإعطاء: ٣٠ دقيقة و ١، ٢، ٣، ٤، ٦، ٨، ١٠، ٢٤، ٤٨، و ٧٢ ساعة. بعد ٧٢ ساعات من تجميع عينة الدم، يبدأ الخاضعون للعلاج في الجرعات الفموية مرتين يومياً من المركب ١ (أي، C1D1). يعتبر وصف PK/PD من اليوم ٣- حتى اليوم ١ اختياريًا للخاضعين للعلاج الإضافيين المسجلين في طور تصعيد الجرعة (أي، لأي خاضعين للعلاج بعد الخاضعين للعلاج الثلاثة المبدئيين المسجلين في مجموعة) ولا يعتبر مطلوباً للخاضعين للعلاج المسجلين في المجموعات التوسعية.

يتعرض كل الخاضعين للعلاج لأخذ عينات PK/PD لمدة ١٠ ساعات في C1D15 و C2D1 (أي، يومي ١٥ و ٢٩ من إعطاء الجرعات مرتين يومياً). لهذا الوصف، يتم أخذ عينة دم واحدة قبل الجرعة الأولى في ذلك اليوم من المركب ١ (أي، تأتي جرعة المركب ١ في الموقع السريري)؛ يتم أخذ عينات الدم التالية عند النقاط الزمنية التالية بعد الجرعة : ٣٠ دقيقة، و ١، ٢، ٣، ٤، ٦، ٨، و ١٠ ساعات. بالإضافة إلى ذلك، يتم أخذ عينة دم في نهاية زيارة العلاج.

يمكن تغيير توقيت أخذ عينات الدم المأخوذة لتحديد تركيز مركب ١ إذا أظهرت البيانات الناتجة الحاجة لتغيير في مخطط أخذ العينات لوصف خواص المركب ١ بشكل أفضل.

يتم قياس تركيزات البلازما الدوارة من 2-HG للمجموعتين ١ و ٢ في جدول ٤ والمجموعات ١ إلى ٦ من جدول ٧، على النحو الذي يصفه الطلب الحالي.

يمكن حساب متوسط التثبيط، على سبيل المثال، بتحديد الفرق بين (أ) متوسط مستوى 2-HG أثناء أخذ العينات لمدة ١٠ ساعات في C1D 15 و C2D1 و (ب) مستوى 2-HG عند الخط القاعدي (اليوم ٣- قبل العلاج)، ثم قسمة المستوى الناتج من 2-HG على الفرق بين (أ) مستوى

2-HG عند الخط القاعدي (اليوم ٣- قبل العلاج) و(ج) مستوى 2-HG لدى خاضع للعلاج بدون مرض جين IDH-2 طافر، ومن ثم تعديل مستويات الخط القاعدي من 2-HG لدى خاضعين للعلاج الذي لا يعانون من مرض جين IDH-2 طافر.

عند تعديل مستويات الخط القاعدي من 2-HG لدى خاضعين للعلاج لا يعانون من مرض جين IDH-2 طافر، يظهر أخذ العينات لمدة ١٠-ساعات في CID 15 و C2D1 متوسط تثبيط لـ 2-HG أكثر من حوالي ٩٠% إلى ١٠٠% من الخط القاعدي (اليوم ٣- قبل العلاج) لدى المرضى الذين لديهم طفرات IDH2 R140Q. على سبيل المثال، في المجموعة ١ من جدول ٤، يكون متوسط تثبيط 2-HG عبارة عن ٨٦% في C1D15 (٣ من المرضى) و ٩٥% في C2D1 (١ من المرضى). في المجموعة ١ من جدول ٧، يكون متوسط تثبيط 2-HG عبارة عن ٨٨% في CID 15 (٤ من المرضى) و ٩٧% في C2D1 (٢ من المرضى). في المجموعة ٢ من جدول ٤، يكون متوسط تثبيط 2-HG عبارة عن ٩٨% في C1D15 (٢ من المرضى) و ١٠٠% في C2D1 (٤ من المرضى). في المجموعة ٢ من جدول ٧، يكون متوسط تثبيط 2-HG عبارة عن ٩٩% في C1D15 (٣ من المرضى) و ١٠٠% في C2D1 (٤ من المرضى). في المجموعة ٣ من جدول ٧، يكون متوسط تثبيط 2-HG عبارة عن ١٠٣% في CID 15 (٣ من المرضى) و ٨١% في C2D1 (٣ من المرضى). في المجموعة ٤ من جدول ٧، يكون متوسط تثبيط 2-HG عبارة عن ١٠٢% في C1D15 (٣ من المرضى) و ١٠١% في C2D1 (٢ من المرضى). عند تعديل مستويات الخط القاعدي من 2-HG لدى خاضعين للعلاج لا يعانون من مرض جين IDH-2 طافر، يظهر أخذ العينات لمدة ١٠ ساعات في C1D15 و C2D1 تثبيطاً متوسطاً لـ 2-HG يصل إلى ٦٠% من الخط القاعدي (اليوم ٣- قبل العلاج) في اثنين من مرضى طفرات IDH2 R172K (جدول ٧). على سبيل المثال، يظهر حوالي ٥٠% من تثبيط 2-HG في المريض رقم ٥ من جدول ٤.

بشكل بديل، يمكن حساب متوسط التثبيط بلا تعديل في مستويات الخط القاعدي من 2-HG لدى خاضعين للعلاج لا يعانون من مرض جين IDH-2 طافر، بتحديد الفرق بين (أ) متوسط مستوى 2-HG أثناء أخذ العينات لمدة ١٠ ساعات في CID 15 و C2D1 و (ب) مستوى 2-HG عند الخط القاعدي (اليوم ٣- قبل العلاج)، ثم قسمة مستوى 2-HG الناتج على مستوى 2-HG عند

الخط القاعدي (اليوم ٣- قبل العلاج). عند حساب متوسط التثبيت بلا تعديل لخاضعين للعلاج الذين لا يعانون من مرض جين IDH-2 طافر، يظهر أخذ العينات لمدة ١٠ ساعات في C1D15 و C2D1 متوسط تثبيط 2HG يصل إلى ٩٧% من الخط القاعدي (اليوم ٣- قبل العلاج) في ١٨ من المرضى الذين لديهم طفرات IDH2 R140Q. يظهر أخذ العينات لمدة ١٠ ساعات في C1D 15 و C2D1 متوسط تثبيط 2HG يصل إلى ٥٠% من الخط القاعدي (اليوم ٥- ٣- قبل العلاج) في ٢ من المرضى الذين لديهم طفرات IDH2 R172K.

يتم قياس تراكيزات البلازما الدوارة من المركب ١ للمجموعتين ١ و ٢ من جدول ٤ والمجموعات إلى ٦ من جدول ٧ على النحو الذي يصفه الطلب الحالي. للمجموعة ١ من جدول ٤، يظهر أخذ العينات لمدة ١٠ ساعات في اليوم ٣- (بعد جرعة واحدة من المركب ١)، C1D15 و C2D1 زيادة متوسط تعرض البلازما لمركب ١ من ٤,٧ AUC0-1ohr (ساعة * ميكروجم/مل) في اليوم ٣- (٤ من المرضى) إلى ٣٧,٧ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في C1D15 (٣ المرضى)، و ٢٢,٦ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في C2D1 (١ من المرضى). للمجموعة ١ من جدول ٧، يظهر أخذ العينات لمدة ١٠ ساعات في اليوم ٣- (بعد جرعة واحدة من المركب ١)، C1D15 و C2D1 زيادة متوسط تعرض البلازما لمركب ١ من ٤,٥ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في اليوم ٣- (٥ من المرضى) إلى ٤١,٠ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في C1D15 (٤ من المرضى)، و ٤٧,٢ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في C2D1 (٢ المرضى). للمجموعة ٢ من جدول ٤، يظهر أخذ العينات على مدى ١٠ ساعات في اليوم ٣- (بعد جرعة واحدة من المركب ١)، C1D15 و C2D1 زيادة متوسط تعرض البلازما لمركب ١ من ٥,٤ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في اليوم ٣- (٤ من المرضى) إلى ٥٨,١ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في C1D15 (٣ من المرضى)، و ٩٣,٨ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في C2D1 (٤ من المرضى). للمجموعة ٢ من جدول ٧، يظهر أخذ العينات على مدى ١٠ ساعات في اليوم ٣- (بعد جرعة واحدة من المركب ١)، في C1D15 و C2D1 زيادة متوسط تعرض البلازما لمركب ١ من ٥,٤ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في اليوم ٣- (٤ من المرضى) إلى ٦٤,١ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في C1D15 (٣ من المرضى)، و ٩٧,٠ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في C2D1 (٣ من المرضى).

* ميكروجم/مل) في C2D1 (٤ المرضى). للمجموعة ٣ من جدول ٧، يظهر أخذ العينات على مدى ١٠ ساعات في اليوم ٣- (بعد جرعة واحدة من المركب ١)، C1D15 و C2D1 زيادة متوسط تعرض البلازما لمركب ١ من ٩,٠ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في اليوم - ٣ (٤ المرضى) إلى ١٢٠ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في C1D15 (٣ المرضى)، و ١٤٦ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في C2D1 (٣ من المرضى). للمجموعة ٤ من جدول ٧، يظهر أخذ العينات على مدى ١٠ ساعات في اليوم ٣- (بعد جرعة واحدة من المركب ١)، C1D15 و C2D1 زيادة متوسط تعرض البلازما لمركب ١ من ٨,٢ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في اليوم ٣- (٤ المرضى) إلى ٧٢,٦ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في C1D15 (٣ من المرضى)، و ٨٧,١ AUC0-10hr (ساعة * ميكروجم/مل) في C2D1 (٢ من المرضى).

بالنسبة للخاضعين للعلاج الثلاثة الأول المسجلين في مجموعة أثناء طور تصعيد الجرعة، يتم تجميع البول في اليوم ٣- قبل وعلى مدى الـ ٧٢ ساعة الأولى بعد جرعة أحادية من المركب ١ للحصول على تقييم مبدئي لمدى إزالة المركب ١ (و، إن أمكن تقنياً، ناتج الأيض المركب ٢) بلا تغيير في البول. كذلك يتم تحليل العينات فيما يتعلق بتركيزات 2-HG وتركيز كرياتينين البول.

يتم الحصول على خمس عينات بول أثناء فترة الـ ٧٢ ساعة هذه. يتم أخذ عينة بول مبدئية قبل إعطاء جرعة المركب ١ (على الأقل ٢٠ مل). يتم الحصول على عينة البول الثانية على مدى حوالي ١٠ ساعات بعد إعطاء مركب ١، ويتم الحصول على عينة بول بعد ٨ ساعات تالية بين الخروج من العيادة وزيادة العودة في اليوم التالي (لسحب الدم لمدة ٢٤ ساعة). يتم الحصول على عيني البول الرابعة والخامسة عند أخذ الدم عند حوالي ٤٨ ساعة و ٧٢ ساعة. بالإضافة إلى ذلك، يتم أخذ عينة بول (على الأقل ٢٠ مل) في نهاية زيارة العلاج.

يعتبر أخذ عينات البول من اليوم ٣- حتى اليوم ١ اختياريًا للخاضعين للعلاج الإضافيين المسجلين في طور تصعيد الجرعة (أي، لأي خاضعين للعلاج بعد الخاضعين للعلاج الثلاثة الأول المسجلين في مجموعة) ويكون غير مطلوب للخاضعين للعلاج المسجلين في المجموعات التوسعية.

يتم قياس حجم كل عينة وتسجيله وإرساله إلى معمل مركزي لتحديد تركيز مركب ١ في البول.

تفاعلات العقار الحركية الدوائية:

٥ يبين تحديد النمط الظاهري للإنزيم البشري أن طرق أيض مركب ١ عبر P450s متعددة السيتوكرومات وإنزيم يوريدين داي فوسفات (UDP)-جلوكيرونوسيل ترانسفيراز (UGTs). يبدو أن كل P450s السيتوكرومات (CYPs) 1A2، 2C8، 2C9، 3A4 و 1A1 و UGTs، 1A3، 2B7، 2B15 تسهم جميعاً في أيض المركب ١، على الرغم من أن ذلك يكون عند مستويات منخفضة لأن كافة قمم نواتج الأيض تكون عند أو أقل من حدود التحديد الكمي.

١٠ يمثل مركب ١ ومركب ٢، عاملي حث ضعيفين لـ CYP3A4. لم يلاحظ حث CYP1A2 أو CYP2B6 لأي من المركبين. عند الاستخدام كركيزة تعليم، لا يبدو أي من المركبين خاضعاً لعوامل حث CYP3A4 قوية مثل ريفامبيسين. يتفق هذا مع الحصيلة المنخفضة التي تروى في تجارب تحديد النمط الظاهري للإنزيم.

١٥ مركب ١ عبارة عن مثبّط معتدل مباشر لـ CYP2C^٨ (IC₅₀ = ٣,٩ إلى ٤,٤ ميكرومولار)، CYP2C9 (IC₅₀ = ٣,٧ ميكرومولار)، CYP2C19 (IC₅₀ = ٦,٣ ميكرومولار) و CYP 2D6 (IC₅₀ = ٢١ ميكرومولار) بينما يمثل مركب ٢ مثبّطاً معتدلاً مباشراً لـ CYP1A2 (IC₅₀ = ٠,٤٣ ميكرومولار)، 2C8 (IC₅₀ = ٥,٣ ميكرومولار) و CYP 2C9 (IC₅₀ = ٣٠ ميكرومولار). لا يظهر أي من المركبين تثبيطاً لإنزيمات CYP يعتمد على الزمن أو الأيض.

٢٠ ينتم مركب ١ بأنه مثبّط UGT1A1. يتم تقييم تثبيطه للأنماط الجينية UGT1A1 *1/*28 و UGT1A1 *١/*28 في متلازمة Gilbert. تبلغ IC₅₀ لـ UGT1A1 بالنمط الجيني ١,٩، ٣,٥ و ١٠ ميكرومولار للأنماط الجينية *1/*1، *1/*28 و *28/*28، على الترتيب. في اختبار الخلايا Caco-2، أظهر مركب ١ نفاذية ممتازة (Papp أكبر من ١٧,٩ × ١٠^{-٦} سم/ث). نسبة الفيض B → A/A → B أقل من ٣ بشكل يوحي بأن النقل النشط للمركب ١ عبر خلايا Caco-2 غير محتمل ومن ثم لا يبدو أنه يمثل ركيزة لجلايكوبروتين P البشري (P-gp) أو بروتين مقاومة السرطان (BCRP) في المختبر. ومع هذا، يكون المركب ١ مثبّطاً قوياً لكل من P-gp (٨٧%)

و٩٩% عند ٥ و ١٠٠ ميكرومولار، على الترتيب) و BCRP (١٠٠% عند ٥ و ١٠٠ ميكرومولار).

التقييمات الديناميكية الدوائية:

٥ تم سحب عينات دم تسلسلية قبل وبعد إعطاء جرعات من مركب ١ من أجل تحديد تركيزات ٢-HG في الدورة الدموية. يتم كذلك استخدام العينات التي تم جمعها لتقييمات PK لتقييم مستويات ٢-HG. بالإضافة إلى، تم سحب دم من الخاضعين للعلاج لتحديد مستويات ٢-HG عند تقييم الفحص.

١٠ يمكن أن يتغير توقيت عينات الدم التي يتم سحبها لتحديد تركيز ٢-HG في حال أشارت البيانات التي تظهر إلى الحاجة إلى التغيير في مخطط أخذ العينات من أجل تحديد سمات استجابة ٢-HG بشكل أفضل لمركب العلاج ١. يتم أيضاً تقييم نخاع العظام لتحديد مستويات ٢-HG.

١٥ يتم جمع اليوريا قبل وبعد إعطاء جرعات من مركب ١ لتحديد تركيزات ٢-HG. يتم أيضاً استخدام العينات التي يتم جمعها لتقييمات PK في اليوم ٣- لتقييم مستويات ٢-HG. بالإضافة إلى ذلك، يتم جمع عينات يوريا من الخاضعين للعلاج لتحديد مستويات ٢-HG عند تقييم الفحص وانتهاء زيارة العلاج.

بالإضافة إلى ذلك، بعد البدء مرتين يومياً بإعطاء مركب العلاج ١، يتم جمع عينات يوريا من جميع الخاضعين للعلاج في البيت مرة كل اسبوعين (بدءاً في ADIC) قبل الجرعة الصباحية. يتم جمع على الأقل ٢٠ مل من اليوريا لكل عينة. يتم إعطاء تعليمات للخاضعين للعلاج بخصوص كيفية تخزين اليوريا وإحضار جميع العينات التي تم جمعها إلى العيادة في الزيارة التالية.

٢٠ يتم قياس حجم كل عينات تم جمعها وتسجيله وإرساله إلى معمل مركزي لتحديد تركيز ٢-HG في اليوريا. يتم تحليل كمية متساوية من كل عينات تم جمعها لتحديد تركيز الكرياتينين في اليوريا.

النشاط السريري

تم تقييم عينات الدم ونخاع العظام التسلسلية أثناء الدراسة السريرية لتحديد الاستجابة للعلاج بناءً على معيار استجابة IWG معدّل في AML. تم تقييم النشاط السريري للمركب ١ عن طريق تقييم الاستجابة للعلاج وفقاً لمعيار استجابة IWG المعدّل ٢٠٠٦ لـ MDS، MDS /مرض تكاثر نقوي (MPN) أو AML (Cheson BD, et al. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9,) أو (Cheson BD, et al. Blood. 2006;108(2):419-25).

يتم تقييم استجابة المرض للعلاج من خلال تقييم العينات المشفوفة والخزعات المأخوذة من نخاع العظام، مع عد كريات الدم بالكامل وفحص أغشية الدم المحيطة. تم تقييم حدة المرض في الخاضعين للعلاج وتسجيله عند الفحص، في الأيام ١٥، ٢٩، ٥٧، كل ٥٦ يوم بعد في وقت إعطاء عقار العلاج وفقاً للدراسة، بغض النظر عن التأخر في الجرعات و/ أو توقف إعطاء الجرعات، و/ أو في أي وقت عند توقّع تقدم المرض. يتم أيضاً إجراء تقييم عند انتهاء زيارة العلاج للخاضعين للعلاج الذين لم يكملوا الدراسة نظراً لأسباب أخرى غير تقدّم المرض.

يتم الحصول على العينات المشفوفة والخزعات المأخوذة من نخاع العظام عند الفحص، اليوم ١٥، اليوم ٢٩، اليوم ٥٧، كل ٥٦ يوم بعد ذلك بغض النظر عن التأخر في الجرعات و/ أو توقف إعطاء الجرعات، في أي وقت عند توقّع تقدّم المرض، وعند انتهاء زيارة العلاج. يجب أخذ العينات المشفوفة من نخاع العظام والعينات اللبية وفقاً لمعايير الرعاية وتحليلها في المختبر الموجود في محل الدراسة وفقاً للمجلس الدولي لوضع معايير أمراض الدم في (ICSH) صورة إرشادات (Lee SH, et al. Int J Lab Hematol. 2008;30(5):349-64). يتم تقييم العينات المشفوفة والخزعات المأخوذة من نخاع العظام بالنسبة لأمراض الدم، عد الخلايا في تدفق الدم، وبالنسبة للنمط النووي لتقييم النشاط السريري المحتمل. يتم أيضاً تقييم كميات متساوية من نخاع العظام و/ أو خلايا أرومة الدم المحيطة في المختبرات المركزية لتحديد مستويات HG٢-، السمات الجانبية للتعبير الجيني، أنماط هيتسون ومعالجة DNA بالميثيل، وتحديد السمات الجانبية للأبيض. يتم الحصول على الدم المحيطي لتقييم خلايا الأرومة للوكيميا الدم عند الفحص، في اليوم ٥، اليوم ٢٩، اليوم ٥٧، كل ٥٦ يوم بعد ذلك بغض النظر عن التأخير و/ أو الإنقطاع في إعطاء الجرعات، في أي وقت عند توقّع تقدّم المرض، وعند انتهاء زيارة العلاج. يتم استخدام عد الخلايا وعد الخلايا في تدفق الدم لتقييم حالة تمايز خلايا الأرومة التي يتم تجميعها من نخاع

العظام والدّم المحيطي. يتم أيضًا تحليل الإنتشار الجانبي لتحديد درجة تعقيد خلايا الأرومة استجابة للمركب ١.

تم الحصول على البيانات الديموغرافية للخاضع للعلاج، بما في ذلك النوع، تاريخ الميلاد، العمر، السلالة، العرق، أثناء الفحص. يوضّح جدول ٤ النشاط السريري لعشرة مرضى مصابين بـ AML تتراوح أعمارهم بين ٥٣ و ٧٤ (متوسط العمر ٦٢,٥) حاصلين على حالة أداء ECOG بدرجة ٥ صفر أو درجة ١.

جدول ٤ - النشاط السريري

المجموعة ١ (الجرعة*)	رقم المريض	جينات الورم ٢	السمات قبل العلاج	الاستجابة ٣ (الدورة)
١ (٣٠ مجم)	١	R140Q، FLT3- ،ITD CEPBA	حَث ← CR ← دمج ← إنتكاسة ← إعادة حَث ← مثبط FLT-3 ← المرض الحالي	NE
	٢	R140Q	فشل الحث الأولي	NE
	٣	R140Q	حَث ← CR ← دمج ← إنتكاسة ← إعادة حَث ← المرض الحالي	NE
	٤	R140Q،	فشل الحث الأولي	CR

(٤)		NPM1		
CRp (٥)	<p>← CR ← حث</p> <p>← دمج</p> <p>إنتكاس الزراعة ←</p> <p>ديسيتابين ← المرض</p> <p>الحالي ← MEC ←</p> <p>المرض الحالي</p>	<p>R172K،</p> <p>DNMT3A،</p> <p>CEBPA،</p> <p>ASXLI</p>	٥	
PD	<p>← CR ← حث</p> <p>← دمج ← إنتكاسة ←</p> <p>ه-آزا ← كلوفارابين</p>	R140Q	٦	٢ (٥٠ مجم)
CR (٣)	<p>← CR ← حث</p> <p>← دمج ← إنتكاسة ←</p> <p>ه-آزا</p>	<p>R140Q،</p> <p>NPM1</p>	٧	
CR (٢)	<p>← CR ← حث</p> <p>← دمج ← إنتكاسة</p>	<p>R140Q،</p> <p>NPM1</p>	٨	
PR (٢)	فشل الحث الأولي	R172K	٩	
CRp (٢)	<p>← CR ← حث</p> <p>← دمج ← إنتكاسة</p>	<p>R140Q،</p> <p>NPM1</p>	١٠	

* يتم توفير المركب ١ في صورة جرعات بمقدار ٣٠ مجم أو ٥٠ مجم مكافئة في القوة لقاعدة حرة (على سبيل المثال، في مستوى المجموعة ١، ٣٦ مجم من المركب ١ يكافئ مركب ذو قاعدة حرة بمقدار ٣٠ مجم ٣)

٥ ا يتم إعطاء مركب ١ في صورة جرعة عامل منفرد يتم إعطاؤه عن طريق الفم مرتين يومياً (حوالي كل ١٢ ساعة) في الأيام ١ إلى ٢٨ لدورة مدتها ٢٨ يوم.

٢ طفرة R ١٤٠Q في IDH٢، طفرة R ١٧٢K في IDH٢، ITD٣FLT٢-: كيناز تيروسين ٣ له علاقة بـ Fms(FLT٣) تكرار تبادلي داخلي (ITD)، CEPBA: CCAAT / ألفا بروتين رابط محسّن ، ١NPM: معالجة الأنوية بالفسفور (بروتين فسفوري نووي B ٢٣)، DNMT٢A: DNA (سيتوسين-٥-) ميثيل ترانسفيراز ٣ ألفا ، ASXL١: ستة إضافيين على شكل مشط ١

١٠ تم تقييم معايير الاستجابة بحسب المحدد في جدول ٥. CR : خمود تام، CRp: خمود تام، الاستخلاص غير الكامل للصفائح الدموية، PR: خمود جزئي، PD: تقدّم المرض، NE: لا يمكن تقييمه.

١٥ تم نمطياً تقسيم علاج AML إلى طورين للعلاج الكيميائي (١) حث الخمود، الذي يهدف إلى إزالة جميع سرطان الدم المرئية، و(٢) الدمج (علاج ما بعد الخمود)، الذي يهدف إلى علاج أي خلايا لوكيميا باقية ومنع حدوث إنتكاسة. يمكن السعي لإعادة الحث بعد إنتكاس المريض.

٢٠ تعتمد كثافة علاج الحث على عمر المريض وصحته. في المرضى الأصغر، مثل هؤلاء الأقل من ٦٠، غالباً ما يضم الحث العلاج بعقارين كيميائيين، سيتارابين (ara-C)، وعقار أنتراسيكلين مثل داونوروبيسين (داونوميسين) أو إيداروبيسين. في بعض الأحيان يتم أيضاً إعطاء عقار ثالث، كلادريبين (ليوستاتين، CD٢٢-). لا يمكن علاج المرضى الذين يعانون من ضعف وظيفة القلب بمركبات أنتراسيكلين، وعليه يمكن علاجهم بعقار كيماوي آخر، مثل فلودارابين (فلودارا) أو توبوتيكان. في حالات نادرة حيث ينتشر سرطان الدم إلى الدماغ أو النخاع الشوكي، يمكن إعطاء العلاج الكيماوي في السائل النخاعي (CSF) أيضاً. يدمر الحث معظم خلايا نخاع العظام الطبيعية، وكذلك خلايا سرطان الدم. يبدو معظم المرضى انخفاض في عدد كريات الدم بشكل

خطير، وقد يكون المريض متوعك بدرجة شديدة. يحتاج معظم المرضى إلى مضادات حيوية ونقل الدم. يمكن أيضاً استخدام العقاقير لزيادة عدد خلايا الدم البيضاء. يميل عدد كريات الدم إلى أن يبقى منخفضاً لأسابيع. عادةً، ما يبقى المريض في المستشفى خلال هذه الفترة.

٥ بعد أسبوع إلى أسبوعين من العلاج الكيماوي، يتم أخذ خزعات من نخاع العظام، وينبغي أن يظهر انخفاض عدد خلايا نخاع العظام ووجود خلايا أرومة بنسبة أقل من ١٠٪، وإلا يتم إعطاء المزيد من العلاج الكيماوي. في بعض الأحيان ينصح بإجراء زرع خلايا جذعية في هذه المرحلة. إذا أظهرت خزعة نخاع العظام انخفاض عدد خلايا نخاع العظام ووجود خلايا أرومة بنسبة أقل من ١٠٪، تعود خلايا نخاع العظام الطبيعية خلال بضعة أسابيع وتبدء في صنع خلايا دم جديدة. عندما يعود عدد خلايا الدم إلى الطبيعي، يتم أخذ عينة نخاع العظام لمعرفة ما إذا كان سرطان الدم في حالة خمود. عادةً لا يدمر حث الخمود جميع خلايا سرطان الدم، ويتبقى عدد قليل في كثير من الأحيان. دون توحيد العلاج، من المرجح أن يعود سرطان الدم في غضون عدة أشهر.

١٥ يعتبر الحث ناجحاً في حال تم إحداث خمود. من ثم يتم إعطاء مزيد من العلاج، وتوحيده، في محاولة تدمير أي خلايا سرطان دم متبقية والمساعدة على تجنب حدوث الانتكاس. بالنسبة للمرضى الأصغر سناً، تتمثل الخيارات الرئيسية لعلاج توحيد AML في عدة دورات من إعطاء سيتارابين بجرعات عالية (ara-C) (التي تعرف أحياناً باسم HiDAC)، زرع خلايا جذعية خيفية (من المانح)، أو زرع خلايا جذعية ذاتية (المريض نفسه). قبل عملية زرع الخلايا الجذعية، يتلقى المرضى جرعات عالية جداً من العلاج الكيماوي لتدمير جميع خلايا نخاع العظام، تليها زرع خلايا جذعية لاستعادة إنتاج خلايا الدم. وجد أن زرع الخلايا الجذعية لا يحد فقط من خطر عودة الإصابة بسرطان الدم أكثر من العلاج الكيماوي التقليدي، بل من المحتمل أيضاً أن يكون له مضاعفات خطيرة أكثر، بما في ذلك زيادة خطر الموت جراء العلاج.

٢٥ قد لا يستطيع المرضى من كبار السن أو الذين يعانون من سوء حالتهم الصحية تحمل العلاج الموحد المركز المذكور. في كثير من الأحيان، يزيد إعطائهم علاج مكثف أكثر من خطورة الآثار الجانبية (بما في ذلك الوفاة بسبب العلاج) دون تقديم كثير من الفائدة. يمكن علاج هؤلاء المرضى ب ١ أو ٢ دورة من إعطاء جرعات أعلى من السيتارابين (عادةً ليست عالية بنفس القدر كما في المرضى الأصغر سناً)، أو جرعة وسيطة من ara-C (MEC)، ديسيتابين، ٥-أزاسيتيدين،

كلوفارابين، ١ أو ٢ دورة من جرعات سيتارابين قياسية، وربما إلى جانب إيداروبيسين أو داونوروبيسين، أو زرع خلايا جذعية غير نقوية (زرع مصغراً).

تستخدم المعايير التالية المبينة في الجدول ٥ والجدول ٦ لتقييم الاستجابة للعلاج.

يتم استخدام المعايير التالية المحددة في جدول ٥ و جدول ٦ لتقييم الاستجابة إلى العلاج.

٥ جدول ٥: المعايير المعدلة المقترحة لاستجابة مجموعة العمل الدولية لتبديل التاريخ الطبيعي لـ

MDS

الفئة	معايير الاستجابة (يجب أن تستمر الاستجابات لمدة ٤ أسابيع على الأقل)
الهدوء التام	نخاع العظم: >٥% الأرومات النقية ذات الطفرة العادية لجميع سلالات الخلية* تتم ملاحظة خلل التنسج المستمر* الدم المحيطي هيموجلوبين <١١ جرام/ديسي لتر الصفائح الدموية < ١٠٠ x ١٠٩ /لتر خلايا متعادلة بيضاء < ١,٠ x ١٠٩ /لتر الأرومات = ٠%
الهدوء الجزئي	جميع معايير CR إذا كانت غير طبيعية قبل المعالجة باستثناء: أرومات نخاع العظم المنخفضة بنحو < ٥٠% مقارنة بالمعالجة المسبقة ولكن لا يزال < ٥% الخلوية والبنية الشكلية ليست ذات صلة
CR النخاع	نخاع العظم: >٥% الأرومات النقية وانخفاض بنحو < ٥٠% مقارنة

<p>بالمعالجة المسبقة الدم المحيطي: إذا كان الاستجابات HI، تتم ملاحظتها بالإضافة إلى CR نخاع</p>	
<p>الفشل في تحقيق على الأقل PR، ولكن لا يوجد دليل على التقدم لمدة < ٨ أسابيع</p>	<p>الأمراض المستقرة</p>
<p>الوفاة أثناء المعالجة أو تقدم المرض تتميز بواسطة تدهور قلة الكريات، زيادة في النسبة المئوية لأرومات نخاع العظم، أو التقدم إلى نمط فرعي MDS FAB أكثر تقدماً من المعالجة المسبقة</p>	<p>الفشل</p>
<p>على الأقل ١ مما يلي: العودة إلى نسبة أرومة نخاع العظم في المعالجة المسبقة تناقص بنحو < ٥٠% من الحد الأقصى لمستويات الهدوء/الاستجابة في الخلايا المحببة أو الصفائح الدموية اختزال في تركيز الهيموجلوبين بنحو < ١,٥ جرام/ديسي لتر أو اعتمادية نقل الدم</p>	<p>انتكاس بعد CR أو PR</p>
<p>مكتمل: اختفاء التشوه الكروموسومي بدون ظهور أمور أخرى جديدة جزئي: على الأقل ٥٠% اختزال التشوه الكروموسومي</p>	<p>علم الوراثة الخلوي الاستجابة</p>
<p>بالنسبة للمرضى الذي يعانون من: أقل من ٥% الأرومات: < ٥٠% زيادة في الأرومات إلى < ٥% الأرومات ٥%-١٠% الأرومات: < ٥٠% زيادة إلى < ١٠% الأرومات ١٠%-٢٠% الأرومات: < ٥٠% زيادة إلى < ٢٠% الأرومات ٢٠%-٣٠% الأرومات: < ٥٠% زيادة إلى < ٣٠% الأرومات أي مما يلي:</p>	<p>تقدم المرض</p>

على الأقل ٥٠% تناقص من الحد الأقصى ل الهدوء/الاستجابة في الخلايا المحببة أو الصفائح الدموية	
اختزال في هيموجلوبين بنحو أكبر من ٢ جرام/ديسي لتر اعتمادية نقل الدم	
النقاط النهائية: شامل: الوفاة من أي سبب الوضع الحر: الفشل أو الوفاة من أي سبب PFS: تقدم المرض أو الوفاة من MDS DFS: الزمن إلى الوفاة المحددة بسبب انتكاس: الوفاة المتعلقة بـ MDS	النجاة

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

الاختصارات: MDS = متلازمات خلل التنسج النقوي؛ CR = الهدوء التام؛ Hgb = هيموجلوبين؛ HI = تحسين دموي؛ PR = الهدوء الجزئي؛ FAB = فرنسي-أمريكي-بريطاني؛ AML = سرطان الدم شبه النخاعي الحاد؛ PFS = النجاة الخالية من تقدم المرض؛ DFS = النجاة الخالية من المرض.

ملحوظة: عمليات حذف لمعايير الاستجابة ل IWG تكون غير مبينة.

ملحوظة: لتحويل هيموجلوبين من جرام/لتر إلى جرام/ديسي لتر، تقسيم جرام/لتر بنحو ١٠.

*تغيرات خلل التنسج يجب أن تأخر بعين الاعتبار النطاق العادي لتغيرات خلل التنسج (تعديل).

تعديل لمعايير الاستجابة ل IWG (Cheson, et al. / Clin Oncol.)

١٠. (2003;21(24):4642-9).

في بعض الحالات، يمكن أن يتطلب بروتوكول المعالجة بدء العلاج الإضافي (على سبيل المثال، الاندماج، الصيانة) قبل فترة زمنية تبلغ ٤ أسابيع. يمكن تضمين الخاضعين المذكورين في فئة الاستجابة التي تتم تهيئتهم فيها عند بدء زمن المعالجة. قلة الكريات المؤقتة أثناء سياقات المعالجة الكيميائية المتكررة لا يجب أخذها في الاعتبار على أنها تعيق استمرار الاستجابة، طالما أنها تعود إلى العادات المحسنة للسياق السابق.

٥

جدول ٦: المعايير المعدلة المقترحة لاستجابة مجموعة العمل الدولية للتحسين الدموي

معايير الاستجابة (يجب أن تستمر الاستجابات لمدة على الأقل ٨ أسابيع)	تحسين دموي*
زيادة الهيموجلوبين بنحو $< ١,٥$ جرام/ديسي لتر وحدات الاختزال ذات الصلة لعمليات نقل الدم لـ RBC بواسطة العدد المطلق على الأقل لـ ٤ عمليات نقل دم لـ RBC/٨ أسابيع مقارنة بعدد نقل الدم في المعالجة المسبقة في ٨ أسابيع السابقة. تم تعيين عمليات نقل الدم لـ RBC فقط لهيموجلوبين لعدات المعالجة المسبقة $> ٩,٠$ جرام/ديسي لتر في تقييم الاستجابة لنقل الدم RBC	الاستجابة لسلسلة الكريات الحمر (المعالجة المسبقة، > ١١ جرام/ديسي لتر)
الزيادة المطلقة لأكثر من ٣٠×١٠٩ /لتر للمرضى بدءاً من أكبر من ٢٠×١٠٩ /لتر الصفائح الدموية زيادة بنحو $> ٢٠ \times ١٠٩$ /لتر إلى أكبر من ٢٠×١٠٩ /لتر و by على الأقل ١٠٠%	الصفحة الدموية الاستجابة (المعالجة المسبقة، > ١٠٠ $\times ١٠٩$ /لتر)
على الأقل ١٠٠% زيادة وزيادة مطلقة أكبر من $٠,٥ \times ١٠٩$ /لتر	الاستجابة لخلية متعادلة بيضاء (المعالجة المسبقة، $> ١,٠ \times ١٠٩$ /لتر)
على الأقل ١ مما يلي: على الأقل ٥٠% تناقص من الحد الأقصى لمستويات الاستجابة في الخلايا المحببة أو اختزال الصفائح الدموية في	التقدم أو انتكاس بعد HI

هيموجلوبين بنحو أكبر من ١,٥ جرام/ديسي لتر اعتمادية نقل الدم

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

الاختصارات: يشير Hgb إلى هيموجلوبين؛ RBC: خلايا الدم الحمراء؛ HI: تحسين دموي.
ملحوظة: عمليات حذف إلى معايير الاستجابة لـ IWG تكون غير مبينة. ملحوظة: لتحويل هيموجلوبين من جرام/لتر إلى جرام/ديسي لتر، تقسيم جرام/لتر بنحو ١٠.

٥ * يبلغ متوسط عدات المعالجة المسبقة على الأقل قياسين (غير متأثرة بعمليات نقل الدم) أكبر من ١ أسبوع كامل (تعديل).

تعديل لمعايير الاستجابة لـ IWG (Cheson, et al. J Clin Oncol.) (2003;21(24):4642-9)

١٠ في غياب التفسير الآخر، مثل العدوى الحادة، السياقات المتكررة للمعالجة الكيميائية (تعديل)، نزيف المعدة والأمعاء، انحلال الدم، وهكذا. تتم التوصية بأنه يتم الإبلاغ عن نوعين من الاستجابات لسلسلة الكريات الحمر والصفحة الدموية بشكل شامل بالإضافة إلى بواسطة نمط الاستجابة الفردية.

جدول ٨: تصنيف علم الوراثة الخلوي وفقا لـ IPSS والتصنيف خماسي المجموعات الجديد

الحالات غير الطبيعية			التصنيف/
معددة	مزدوجة	فردية	المجموعة التحذيرية
			IPSS
—	—	عادية؛ -Y؛ del(5q) del(20q)	جيد
—	أية واحدة	أخرى	متوسط

+٣<	—	*٧	ضعيف
			٥-مجموعة
—	—	del(11q) ؛Y-	جيد جدا
—	بما في ذلك del(5q)	عادية؛ del(5q) ؛ del (20q) del(12p)	جيد
—	أية واحدة أخرى	+8 ؛del(7q) ؛+19 ؛i(17q) أية واحدة أخرى	متوسط
+٣	بما في ذلك - ١١ del(7q)	؛٧- /t(3q)/Inv(3) del(3q)	ضعيف
أكبر من ٣+	—	—	ضعيف جدا

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

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

— يشير إلى عدم الانطباق

* تشوه أي كروموسوم ٧

عدد الحالات غير الطبيعية النسيلية

جدول ٧ يوضح النشاط الاكلينيكي لـ ١٤ مريض من إجمالي ٣٥ مريض يعانون من خباثة دموية متقدمة تتسم بوجود أليل طافر من IDH2 بين الأعمار التي تتراوح من ٤٨ و ٨١ (العمر المتوسط ٦٨) بحالة أداء ECOG من الدرجات ٠، ١، أو ٢ (٥ مرضى يعانون من مرض ثابت، ٦ مرض متقدم، ١٠ مرضى غير قابلين للتقييم لا يتم تضمينهم في جدول ٧). تزيد عدات خلية متعادلة بيضاء بواسطة الدورة ١ اليوم ١٥. عدات خلية الدم البيضاء وعدات خلية متعادلة بيضاء تكون في نطاق عادي بواسطة الدورة ٢ اليوم ١٥ لدى المرضى لهم من استجابة.

جدول ٧: النشاط الاكلينيكي

مجموعة دراسة (جرعة)	المرض الذي يعاني منه المريض (علوم الوراثة الخلوية)	وراثة الورم	خصائص المعالجة المسبقة	الاستجابة (دورة)
1QOmg	AML	R140Q, FLT3	انتكاس ١ Re	CR
	(عادي)		فشل الحث	(٤)
	AML (عادي)	R172K, DNMT3A, ASXL1, FLT3	انتكاس (بعد الزراعة الخفيفة) فشل إعادة الحث	CRp (٥)
	MDS، قبل AML (عادي)	R140Q, FLT3	لا توجد معالجة مسبقة لـ MDS	CR (١)
	AML، قبل MPD (أحادية الكروموسوم ٧)	R140Q	فشل الحث الأولي	PR (٢)

*CR (٣)	انتكاس ١ فشل إعادة الحث	R140Q	AML (تثلث ٨، (t(17;18))	٢ 1(SOmg)
CR (٢)	انتكاس ١	R140Q	AML (تثلث الكروموسوم (٨	
PR (٢)	فشل الحث الأولي	R172K	AML (عادي)	
Cri (٢)	انتكاس ١	R140Q, NPM1	AML (عادي)	
**CR (١)	فشل الحث الأولي انتكاس (بعد الزراعة الخيفية)	R140Q	AML (t(1;13))	
PR (٢)	انتكاس ١ انتكاس ٢	R140Q	CMML (عادي)	٣ ١ (مجم ٧٥)
CR (١)	فشل الحث الأولي فشل إعادة الحث	R140Q، FLT3، NPM1	AML، قبل CMML /MDS (عادي)	٤ ١٠٠) ٢ (مجم)
CRp (٢)	مقاوم حراري ١	R140Q، Dنانو مولار T3A، ASXLI	MDS (تثلث الكروموسوم (١١	٥ ١٠٠) ١ (مجم)

PR	مقاوم حراري ١	R140Q	MDS	
(٢)			(عادي)	
PR	لا توجد معالجة مسبقة لـ	R140Q	MDS	٦
(١)	MDS		(عادي)	١٥٠)
				مجم) ٢

يتم تقديم مركب ١ باعتباره ٣٠، ٥٠، ٧٥، ١٠٠ أو ١٥٠ مجم جرعات قوة مكافئة للقاعدة الحرة (على سبيل المثال، في مستوى مجموعة الدراسة ١، ٣٦ مجم من المركب ١ يكون مكافئ لـ ٣٠ مجم من مركب القاعدة الحرة ٣)

* أرومات نخاع العظم ٧% عند دورة ٥ اليوم ١. تصاعدت الجرعة إلى ٧٥ مجم (مكافئ القاعدة الحرة) كعامل فردي يتم إعطاء جرعة منه فموياً مرتين يومياً (تقريباً كل ١٢ ساعات)

** زيادة أرومة نخاع العظم ١١% عند دورة ٣ اليوم ١. تصاعدت الجرعة إلى ٧٥ مجم (مكافئ القاعدة الحرة) كعامل فردي يتم إعطاء جرعة منه فموياً مرتين يومياً (تقريباً كل ١٢ ساعات)

١ مركب ١ معطى كعامل واحد فموياً مرتين يومياً (تقريباً كل ١٢ ساعات) في الأيام ١ إلى ٢٨ من دورة ٢٨-يوم.

١٠ ٢مركب ١ معطى كعامل واحد فموياً مرة واحدة يومياً في الأيام ١ إلى ٢٨ من دورة ٢٨-يوم.

٣وراثيات الورم بناء على التقييم الموضوعي. تطفير R140Q في IDH2، تطفير R172K في FLT3-ITD، IDH2، مضاعفة ترادفية داخلية (ITD) لكي ناز ٣ تيروسين متعلق بـ Fms (FLT3)، CEPBA، ألفا بروتين ربط CCAAT/معزز، NPM1: نيوكليوفوسمين (بروتين فسفوري نووي B23)، DNMT3A: DNA (سيتوسين-٥-)ميثيل ترانسفيراز ٣ ألفا، ASXL1:

١٥ مركبات جنسية إضافية مشابهة ١

٤ معايير الاستجابة تم تقييمها على النحو المحدد في الجداول ٥ و ٦. CR : الهدوء التام، CRp : الهدوء التام، استعادة الصفيحة الدموية غير الكاملة، CRi : الهدوء التام، الاستعادة الدموية غير الكاملة، PR : الهدوء الجزئي، PD : تقدم المرض، NE : غير قابل للتقييم.

٥ خمسة مرضى يعانون من الهدوء التام خضعوا لفترة أكبر من ٢,٥ شهر، بنطاق يتراوح من شهر واحد إلى أربعة أشهر.

التحليل الإحصائي

تعد التحاليل الإحصائية ذات طبيعة وصفية أساسًا بما أن الهدف من الدراسة هو تحديد MTD للمركب ١. تم وضع جداول للمتغيرات المناسبة للاستعداد، الديموغرافيا، خط المعايير، الأمان، PD، PK، والنشاط الكلينيكي وتم تمثيلها بمستوى وبشكل شامل. تم تلخيص المتغيرات الفئوية بالتوزيع التكراري (عدد والنسب المئوية للخاضعين للعلاج) كما تم تلخيص المتغيرات المستمرة بإحصاءات وصفية (المتوسط، الانحراف المعياري، الوسيط الحسابي، الحد الأدنى، والحد الأقصى).

تم تلخيص الأحداث العكسية بواسطة المعجم الطبي للأنشطة التنظيمية والمصطلحات. يتم وضع جداول منفصلة لجميع AEs العلاجات الطارئة (TEAEs)، AEs المتعلقة بالعلاجات (تلك التي يعتبر الطبيب المعالج احتمال ارتباطها بالعقار على الأقل)، SAEs، الانقطاعات بسبب AEs، و AEs بدرجة ٣ على الأقل. يتم توفير قائمة بالخاضعين المستبعدين بسبب الوفاة، SAEs، DLTs، و AEs التي تؤدي إلى إنقطاع العلاج.

تم توفير إحصاءات وصفية للمختبرات الطبية، الفترة الفاصلة لـ ECG، LVEF، وبيانات العلامات الحيوية، التي تم عرضها في صورة قيم فعلية وتغيرات عن خط المعايير بالنسبة لكل تقييم أثناء الدراسة والتقييم الأخير أثناء الدراسة. تم إجراء تحليلات تحوّل للمتغيرات المختبرية و ECOG .PS

تم استخدام الإحصاء الوصفي (أي عدد الخاضعين، المتوسط، الانحراف المعياري، المتوسط الهندسي، معامل الاختلاف، الوسيط الحسابي، الحد الأدنى، الحد الأقصى) لتلخيص متغيرات PK لكل مجموعة إعطاء جرعة، عند الحاجة، ولجميع المجموعات. تضم هذه المتغيرات (على سبيل

المثال وليس الحصر) Cmax، الوقت لأقصى تركيز (TMAX)، AUC، القضاء على فترة نصف الحياة، وجزء العقار الذي يتم إفرازه دون تغيير في البول. تم بحث العلاقات بين الجرعة وكلاً من Cmax و UC بيانياً من حيث تناسب الجرعات.

تمت جدولة الاستجابة للعلاج بحسب تقييمها من قبل الباحثين في موقع الدراسة باستخدام IWG معادل. تم حساب فترات الثقة الفاصلة بنسبة ٩٠٪ على الجانبين بالنسبة لمعدلات الاستجابة لكل مستوى جرعة وبشكل عام. تم تلخيص البيانات حسب نوع الورم الخبيث للخاضعين في طور توسيع المجموعة.

مثال ٦:

يمكن تحضير قرصين بقوة جرعة ٥ مجم و ١٠ مجم (مكافئين للقاعدة الحرة) باستخدام عملية خلط جاف يتم وصفها في جدول أ.

جدول أ

المكون	وزن التركيبة	قرص ٥ مجم * الكمية لكل قرص (مجم)	قرص ١٠ مجم * الكمية لكل قرص (مجم)
مركب ١	٦%	٦,٠	١٢,٠
سليولوز بلوري دقيق	٨٠%	٨٠,٠	١٦٠,٠
سليولوز هيدروكسي بروبيل	٢%	٢,٠	٤,٠
جلايكولات نشا الصوديوم	٨%	٨,٠	١٦,٠
كبريتات لوريل الصوديوم	١%	١,٠	٢,٠
سكسينات أسيتات	١%	١,٠	٢,٠

			هيبروميلوز (سكسينات أسيئات هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز)
٢,٠	١,٠	%١	ثاني أكسيد سيليكون غرواني
٢,٠	١,٠	%١	ستيارات المغنسيوم
٢٠٠,٠	١٠٠,٠	%١٠٠	الإجمالي

* مكافئ القاعدة الحرة

يمكن تحضير أقراص بقوى جرعات ٥٠ مجم و ٢٠٠ مجم (مكافئة للقاعدة الحرة) بعملية تكوين حبيبات جافة يتم وصفها في جدول ب

جدول ب

المكون	وزن التركيبة	قرص ٥٠ مجم *	قرص ٢٠٠ مجم *
		الكمية لكل قرص (مجم)	الكمية لكل قرص (مجم)
مركب ١	%٤٠	٦٠,٠	٢٤٠,٠
سليولوز بلوري دقيق	%٣٥	٥٢,٥	٢١٠,٠
سليولوز هيدروكسي بروبيل	%٢	٣,٠	١٢,٠
جلايكولات نشا	%٦	٩,٠	٣٦,٠
داخل			

			الصوديوم	الحببية
٦,٠	١,٥	%١	كبريتات لوريل الصوديوم	
٦,٠	١,٥	%١	سكسينات أسيتات هيبروميلوز	
٩,٠	٢,٢٥	%١,٥٠	ثاني أكسيد سيليكون غرواني	
٤,٥	١,١٢٥	%٠,٧٥	ستيارات مغنسيوم	
٥٧,٠	١٤,٢٥	%٩,٥٠	سليولوز بلوري دقيق	
١٢,٠	٣,٠	%٢	جلايكولات نشا الصوديوم	خارج الحببية
٣,٠	٠,٧٥	%٠,٥٠	ثاني أكسيد سيليكون غرواني	
٤,٥	١,١٢٥	%٠,٧٥	ستيارات مغنسيوم	
٦٠٠,٠	١٥٠,٠	%١٠٠	الإجمالي	

* مكافئ القاعدة الحرة

يمكن تحضير أقراص بقوى جرعات ٢٥ مجم، ٥٠ مجم، ١٠٠ مجم و ١٥٠ مجم (مكافئة للقاعدة الحرة) باستخدام توليفة شائعة لتكوين الحبيبات في صورة جافة ويتم وصفها في جدول ج.

جدول ج

المكون	وزن التركيبة	قرص ١٠٠ مجم * الكمية لكل قرص (مجم)	قرص ١٥٠ مجم * الكمية لكل قرص (مجم)
مركب ١	%٣٠	١٢٠,٠	١٨٠,٠
سليولوز بلوري دقيق	%٤٥	١٨٠,٠	٢٧٠,٠
سليولوز هيدروكسي بروبيل	%٢	٨,٠	١٢,٠
جلايكولات نشا الصوديوم	%٦	٢٤,٠	٣٦,٠
كبريتات لوريل الصوديوم	%١	٤,٠	٦,٠
سكسينات أسيتات هيبروميولوز	%١	٤,٠	٦,٠
ثاني أكسيد سيليكون غرواني	%١,٥٠	٦,٠	٩,٠
ستيارات المغنسيوم	%٠,٧٥	٣,٠	٤,٥
سليولوز بلوري دقيق	%٩,٥٠	٣٨,٠	٥٧,٠
جلايكولات نشا الصوديوم	%٢	٨,٠	١٢,٠
ثاني أكسيد سيليكون غرواني	%٠,٥٠	٢,٠	٣,٠
ستيارات مغنسيوم	%٠,٧٥	٣,٠	٤,٥
إجمالي	%١٠٠	٤٠٠,٠	٦٠٠,٠

* مكافئ القاعدة الحرة

بينما تم وصف الاختراع السابق ببعض التفصيل بغرض الإيضاح والفهم، تعتبر هذه النماذج المحددة توضيحية وليست تقييدية. ويدرك من يتمتعون بالمهارة في المجال من قراءة هذا الكشف أنه يمكن إدخال تغييرات متنوعة في الشكل والتفاصيل دون الابتعاد عن المجال الحقيقي للاختراع، حيث يتم تحديده بواسطة عناصر الحماية المرفقة وليس بواسطة النماذج المحددة.

- ٥ ترسخ مراجع براءات الاختراع والمراجع العلمية المشار إليها في الطلب الحالي المعرفة المتاحة لمن يتمتعون بالمهارة في المجال. وما لم يتم تعريف خلاف ذلك، يكون لكافة الاصطلاحات التقنية والعلمية المستخدمة في الطلب الحالي نفس المعنى المفهوم بشكل شائع بواسطة من يتمتعون بالمهارة العادية في المجال الذي ينتمي إليه الاختراع الحالي. يتم تضمين براءات الاختراع، طلبات براءات الاختراع، والمراجع الصادرة المشار إليها في الطلب الحالي كمرجع بالكامل بنفس القدر الذي يتم تضمينها به لو كان قد أشير لكل منها تحديداً وبشكل فردي باعتبارها مضمنة كمرجع. في حالة عدم التوافق، تكون الغلبة للكشف الحالي، بما في ذلك التعريفات.
- ١٠

عناصر الحماية

١. صورة بلورية معزولة isolated crystalline form من ٢-ميثيل -١-[(٤-٦)-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -٢-٢-يل] أمينو{١، ٣، ٥-تريازين-٢-٢-يل} أمينو[بروبان-٢-أول

2-methyl-1-[(4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-6-[[2-(trifluoromethyl)

، p- yridin-4-yl] amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol ٥

حيث تكون الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form عبارة عن الصورة ١٦، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق له قمم عند ٢. درجة ثيتا بزواوية ٦، ٨، ١٠، ٦، ١٣، ٦، ١٤، ٢، و ١٩، ٢ درجة. +. ٠، ٢. درجة.

١٠. ٢. الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form وفقاً لعنصر الحماية ١، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق مشابه إلى حد كبير للشكل ٣٤.

٣. صورة بلورية معزولة من ٢-ميثيل -١-[(٤-٦)-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -٢-٢-يل] أمينو{١، ٣، ٥-تريازين-٢-٢-يل} أمينو[بروبان-٢-أول

2-methyl-1-[(4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-6-[[2-(trifluoromethyl)

، p- yridin-4-yl] amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol

حيث تكون الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form عبارة عن الصورة ١، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق له قمم عند ٢. درجة ثيتا بزواوية ٨، ٩، ١٣، ٠، ١٨، ٩، ٢٣، ٨، و ٢٨، ١ درجة. +. ٠، ٢. درجة.

٤. الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form وفقاً لعنصر الحماية ٣، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق مشابه إلى حد كبير للشكل ١. ٢٥

٥. صورة بلورية معزولة من ٢-ميثيل -١- [٤]-٦- (تراي فلورو ميثيل) بيريدين -٢- يل -٦- [٢]- (تراي فلورو ميثيل) ب- بيريدين -٤- يل [أمينو]-١، ٣، ٥- تريازين -٢- يل) أمينو] بروبان -٢- أول

2-methyl-1-[(4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-6-[[2-(trifluoromethyl)

، p- yridin-4-yl] amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol ٥

حيث تكون الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form عبارة عن الصورة ٢، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق له قمم عند ٢. درجة ثيتا بزواوية ١٢,٧، ١٧,١، ١٩,٢، ٢٣,٠، و٢٤,٢ درجة. +.٠، ٢.٠ درجة.

١٠. ٦. الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form وفقاً لعنصر الحماية ٥، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق مشابه إلى حد كبير للشكل ٢.

٧. صورة بلورية معزولة من ٢-ميثيل -١- [٤]-٦- (تراي فلورو ميثيل) بيريدين -٢- يل -٦- [٢]- (تراي فلورو ميثيل) ب- بيريدين -٤- يل [أمينو]-١، ٣، ٥- تريازين -٢- يل) أمينو] بروبان -٢- أول ميثان سلفونات

2-methyl-1-[(4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-6-[[2-(trifluoromethyl)p-
yridin-4-yl] amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol
، methanesulfonate

٢٠. ٨. حيث تكون الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form عبارة عن الصورة ٣، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق له قمم عند ٢. درجة ثيتا بزواوية ٧,٥، ٩,٣، ١٤,٥، ١٨,٨، ٢١,٣، و٢٤,٨ درجة. +.٠، ٢.٠ درجة.

٢٥. ٨. الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form وفقاً لعنصر الحماية ٧، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق مشابه إلى حد كبير للشكل ٥.

٩. صورة بلورية معزولة من ٢-ميثيل -١-[(٤-٦)-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -٢-يل]-٦-
[٢- (تراي فلورو ميثيل) ب- يريدين -٤-يل] أمينو-١، ٣، ٥- تريازين-٢-يل) أمينو] بروبان-
٢-أول ميثان سلفونات

2-methyl-1-[(4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(trifluoromethyl)p-
yridin-4-yl] amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol
methanesulfonate

، حيث تكون الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form عبارة عن الصورة ٧،
والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق
له قمم عند ٢. درجة ثيتا بزواوية ١٤,١، ١٩,١، ٢١,٨، ٢٣,٥، و٢٥,٧ درجة. +.٠، ٢.٠، -٠,٢. درجة.

١٠

١٠. الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form وفقاً لعنصر الحماية ٩، والتي
تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق مشابه
إلى حد كبير للشكل ١٥.

١١. صورة بلورية معزولة من ٢-ميثيل -١-[(٤-٦)-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -٢-يل]-
[٢- (تراي فلورو ميثيل) ب- يريدين -٤-يل] أمينو-١، ٣، ٥- تريازين-٢-يل) أمينو] بروبان-
٢-أول ميثان سلفونات

١٥

2-methyl-1-[(4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(trifluoromethyl)p-
yridin-4-yl] amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol
methanesulfonate

٢٠

حيث تكون الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form عبارة عن الصورة ٨، والتي
تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق له قمم
عند ٢. درجة ثيتا بزواوية ٩,٠، ٩,٢، ٢١,٩، ٢٢,١، ٢٤,٢، و٢٤,٦ درجة. +.٠، ٢.٠، -٠,٢. درجة.

١٢. الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form وفقاً لعنصر الحماية ١١، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق مشابه إلى حد كبير للشكل ١٧.

٥ ١٣. صورة بلورية معزولة من ٢-ميثيل -١-[[٤-٦-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -٢-يل]-[٢-٦-[[٢-٦-(تراي فلورو ميثيل) ب- بيريدين -٤-يل] أمينو]-١، ٣، ٥- تريازين -٢-يل] أمينو] بروبان -٢-أول ميثان سلفونات
2-methyl-1-[[4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-6-[[2-(trifluoromethyl)p-
pyridin-4-yl] amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol
، methanesulfonate ١٠

حيث تكون الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form عبارة عن الصورة ٩، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق له قمم عند ٢. درجة ثباتاً بزاوية ٦,٥، ١٩,٦، ٢٠,١، و٢١,٦ درجة. +٠,٢. درجة.

١٥ ١٤. الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form وفقاً لعنصر الحماية ١٣، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق مشابه إلى حد كبير للشكل ١٩.

٢٠ ١٥. صورة بلورية معزولة من ٢-ميثيل -١-[[٤-٦-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -٢-يل]-[٢-٦-[[٢-٦-(تراي فلورو ميثيل) ب- بيريدين -٤-يل] أمينو]-١، ٣، ٥- تريازين -٢-يل] أمينو] بروبان -٢-أول
2-methyl-1-[[4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-6-[[2-(trifluoromethyl)p-
pyridin-4-yl] amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol

٢٥ حيث تكون الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form عبارة عن الصورة ١٧، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق

له قمم عند ٢. درجة ثيتا بزاوية ٧,٢، ١٣,٦، ١٨,٥، ١٩,٣، ٢١,٩، و ٢٣,٥ درجة. +.٠-٢.٠، درجة.

١٦. الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form وفقاً لعنصر الحماية ١٥، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق مشابه إلى حد كبير للشكل ٣٧.

١٧. صورة بلورية معزولة من ٢-ميثيل -١-[[٤-٦-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -٢-يل]-٦-[[٢-(تراي فلورو ميثيل) ب-يريدين-٤-يل] أمينو]-١، ٣، ٥-تريازين-٢-يل) أمينو]بروبان-٢-أول

2-methyl-1-[[4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-6-[[2-(trifluoromethyl)p-yrudin-4-yl] amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol

حيث تكون الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form عبارة عن الصورة ١٨، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق له قمم عند ٢. درجة ثيتا بزاوية ٤,٦، ٤,٨، ٨,٨، ٩,٨، ١٧,٨، و ١٩,٧ درجة. +.٠-٢.٠، درجة.

١٨. الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form وفقاً لعنصر الحماية ١٧، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق مشابه إلى حد كبير للشكل ٣٨.

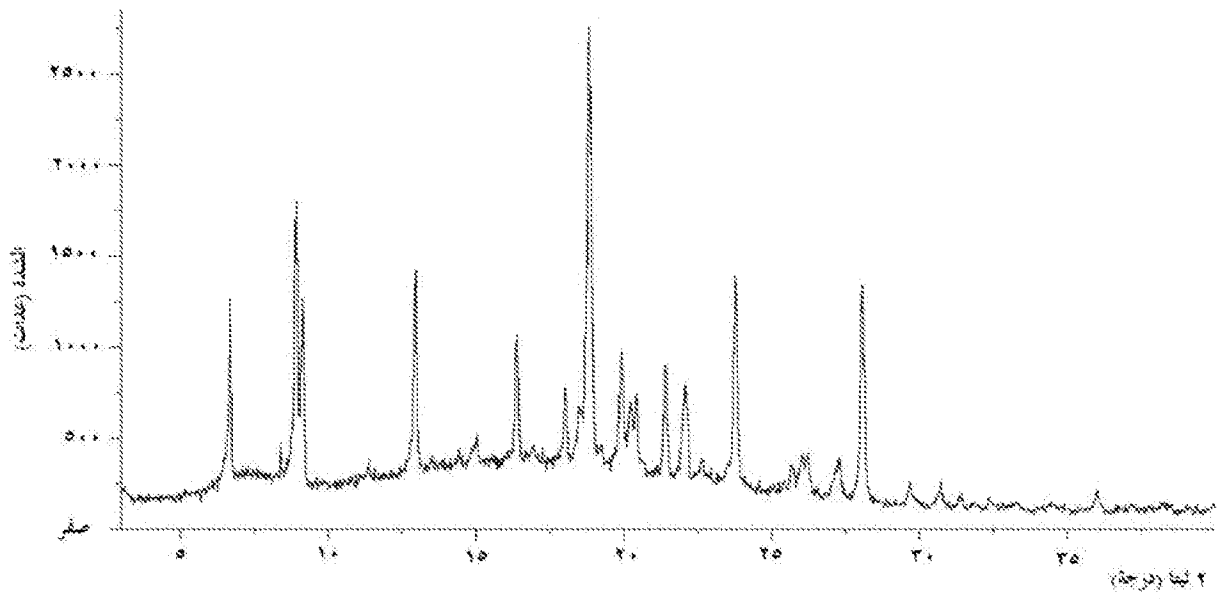
١٩. صورة بلورية معزولة من ٢-ميثيل -١-[[٤-٦-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -٢-يل]-٦-[[٢-(تراي فلورو ميثيل) ب-يريدين-٤-يل] أمينو]-١، ٣، ٥-تريازين-٢-يل) أمينو]بروبان-٢-أول

2-methyl-1-[[4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-6-[[2-(trifluoromethyl)p-yrudin-4-yl] amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol

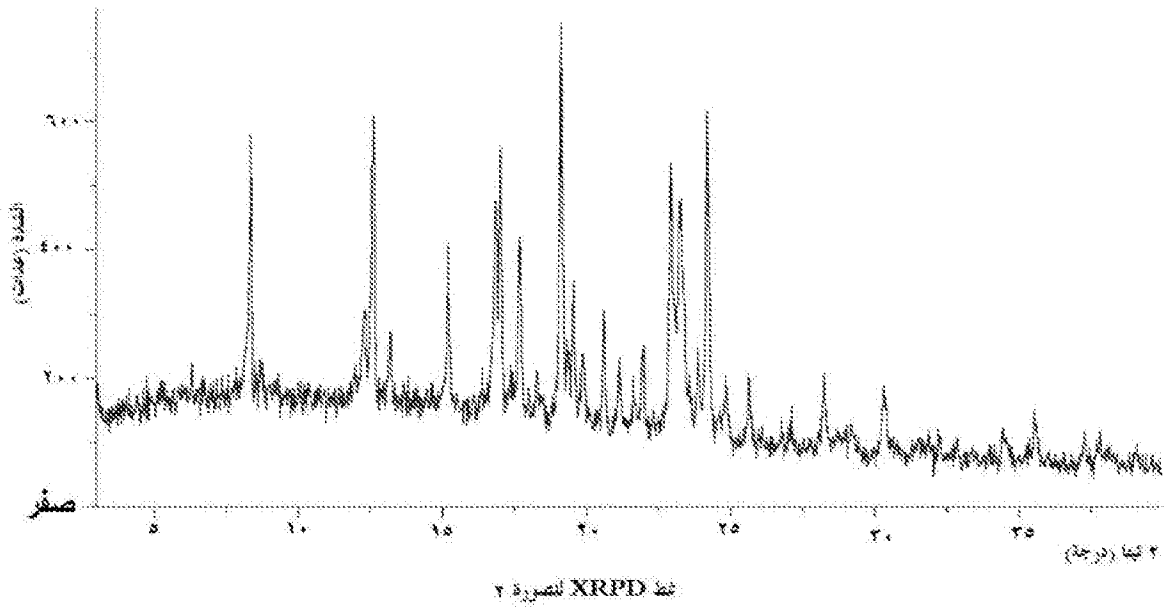
حيث تكون الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form عبارة عن الصورة ١٩، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق له قمم عند ٢. درجة ثيتا بزواوية ٨,١، ١٤,١، ١٦,٤، ١٧,٣، ٢٠,٥، و ٢٤,١ درجة. +.٠-٠,٢. درجة.

٥

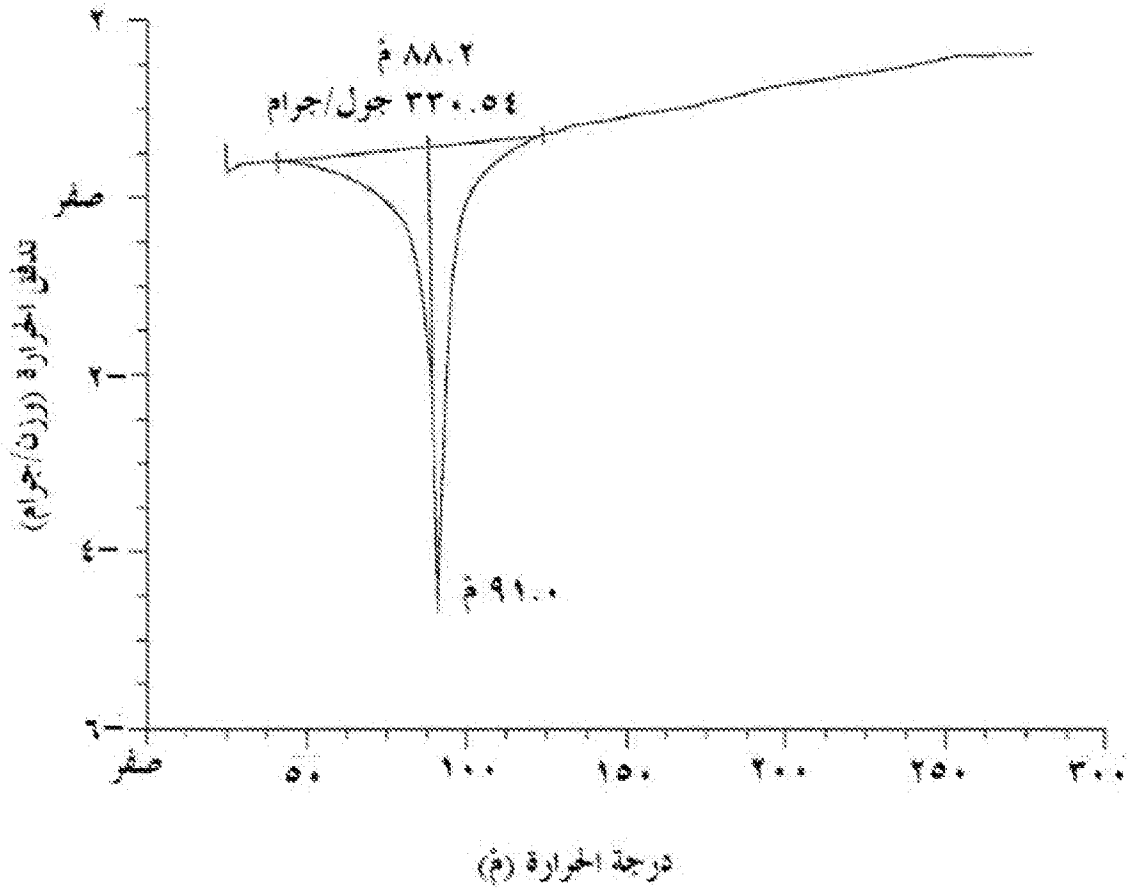
٢٠. الصورة البلورية المعزولة isolated crystalline form وفقاً لعنصر الحماية ١٩، والتي تتميز بنمط حيود الأشعة السينية X-ray powder diffraction pattern في المسحوق مشابه إلى حد كبير للشكل ٣٩.



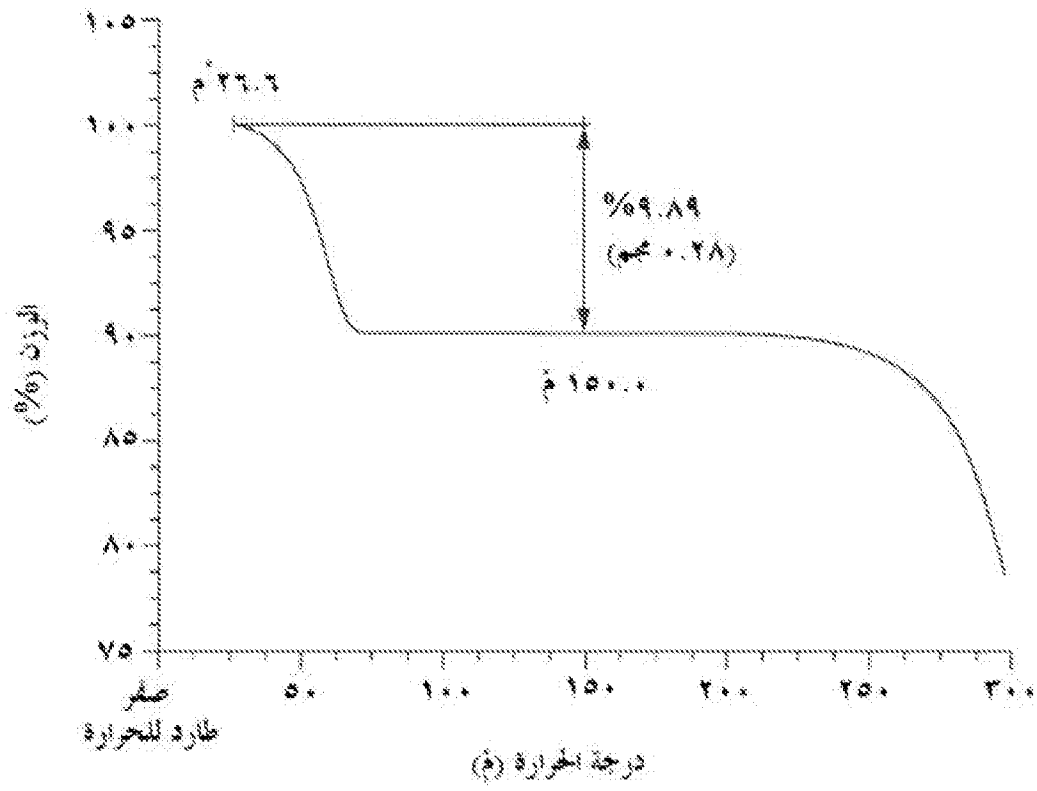
شكل ١



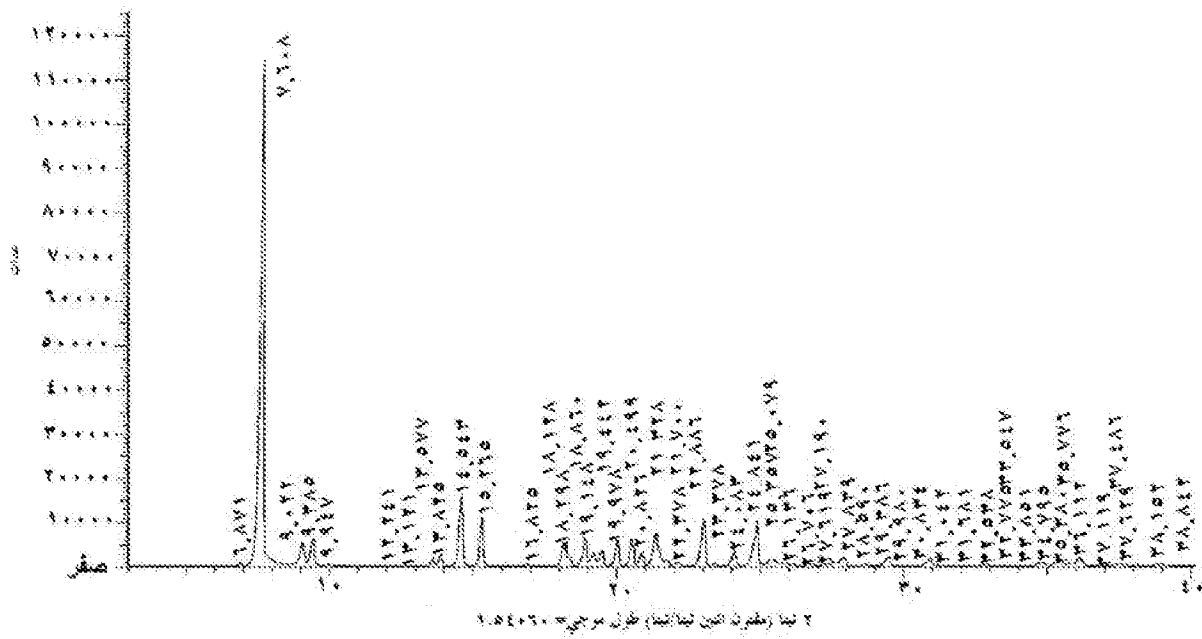
شكل ٢



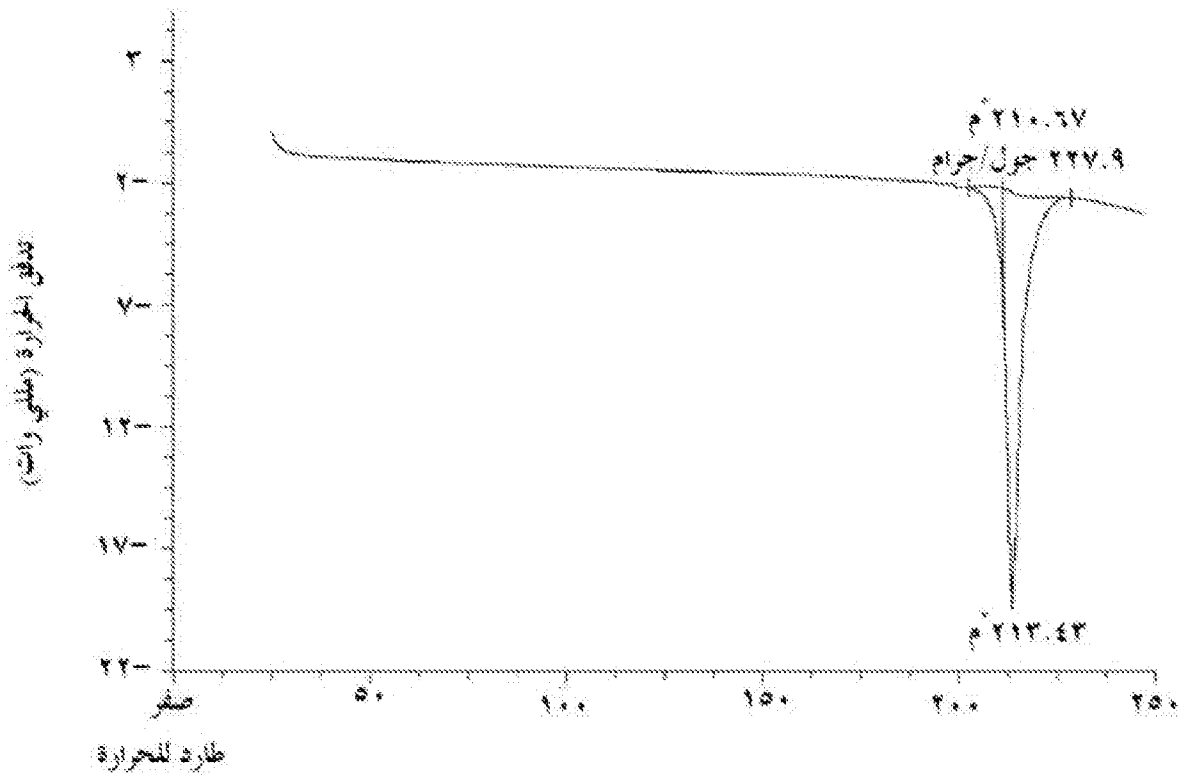
شكل ٣



شكل ٤

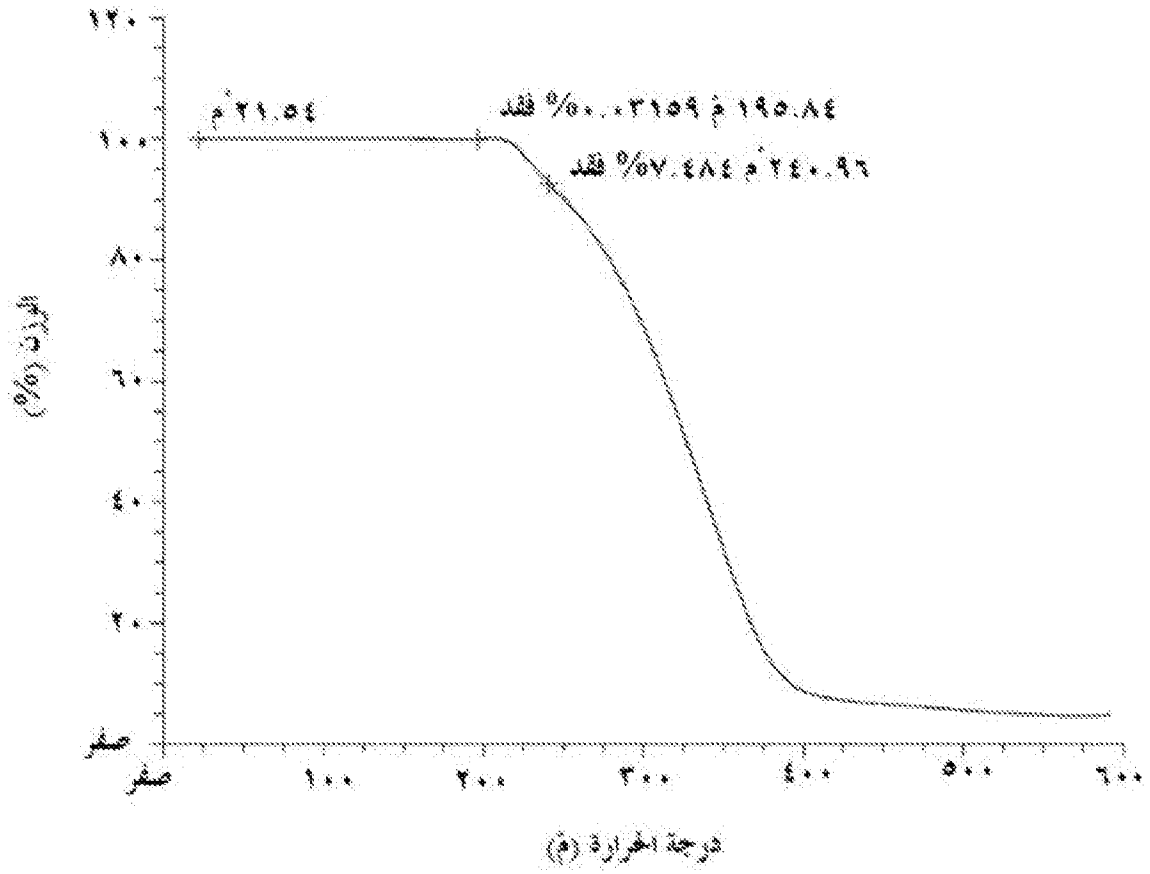


شكل ٥

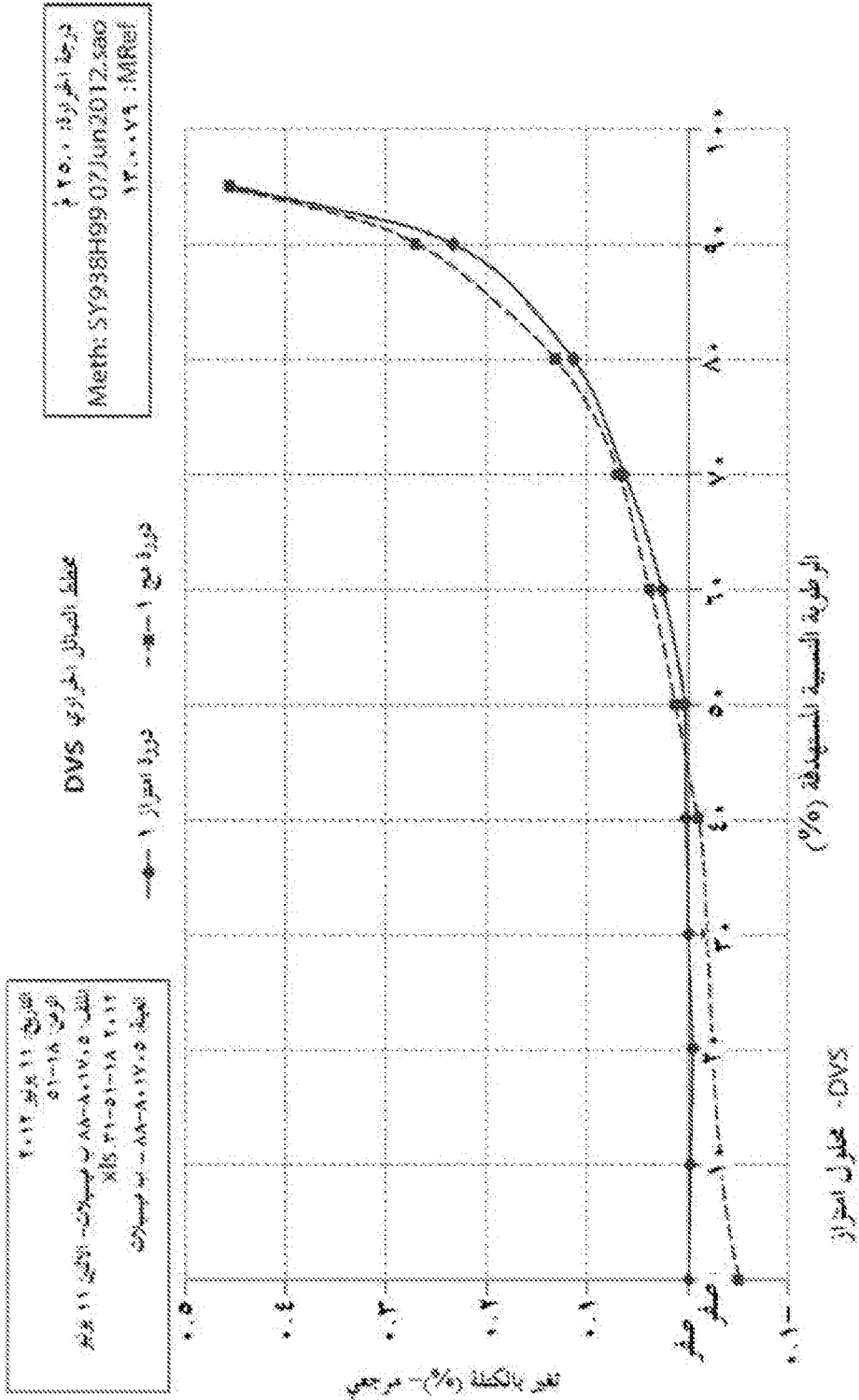


شجرة الحرارة (م)

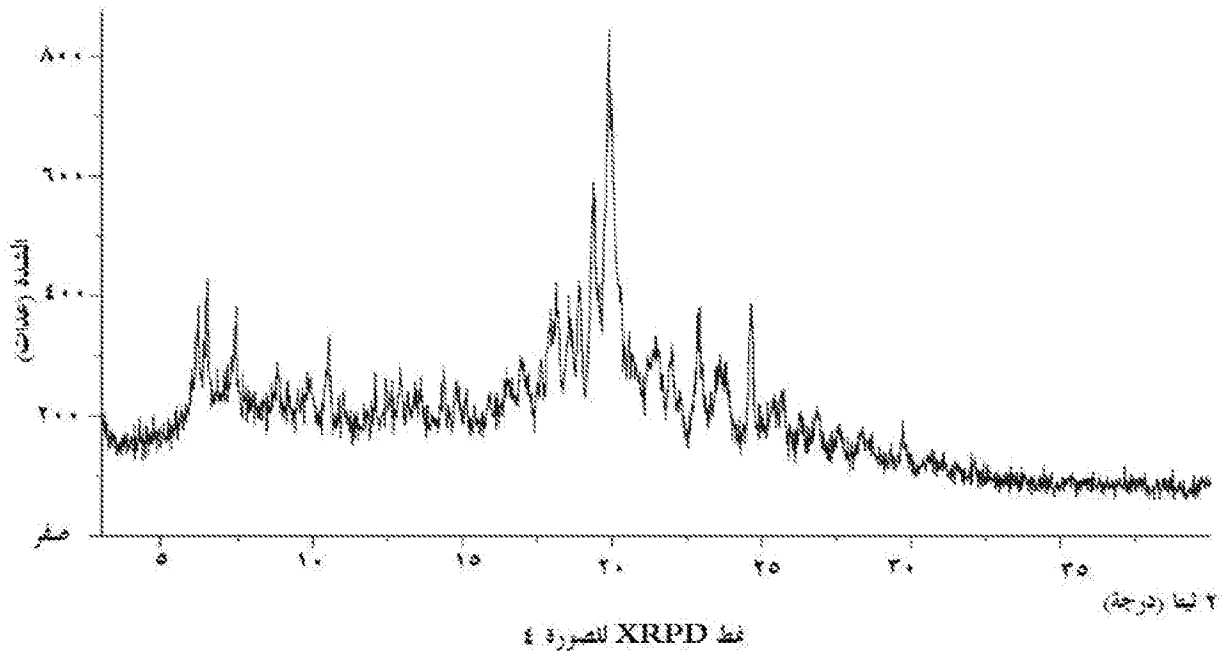
شكل ٦



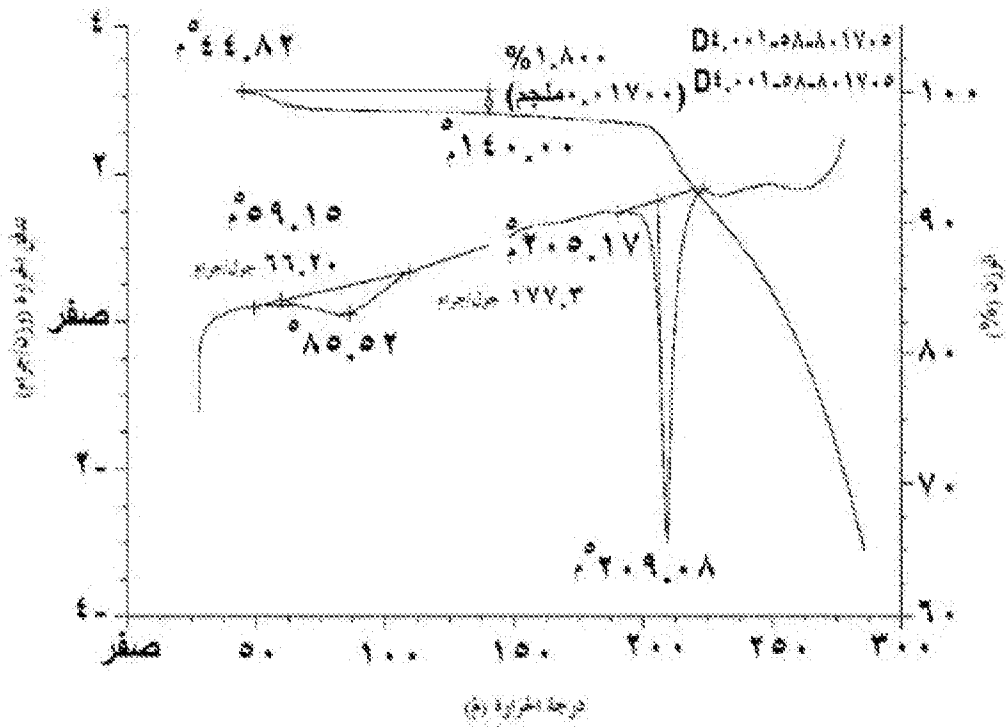
شكل ٧



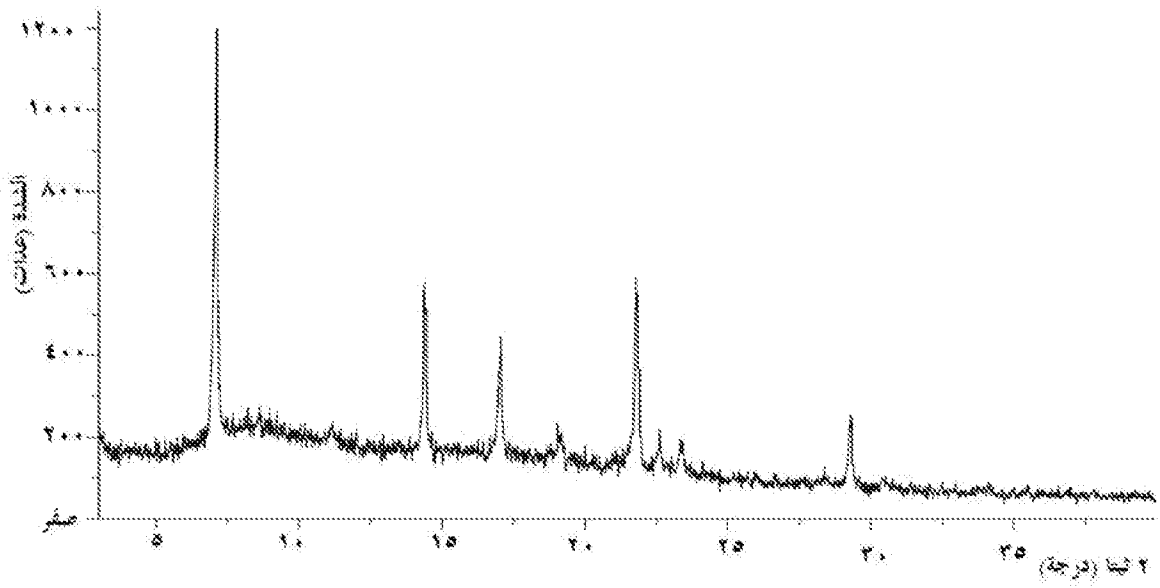
شكل ٨



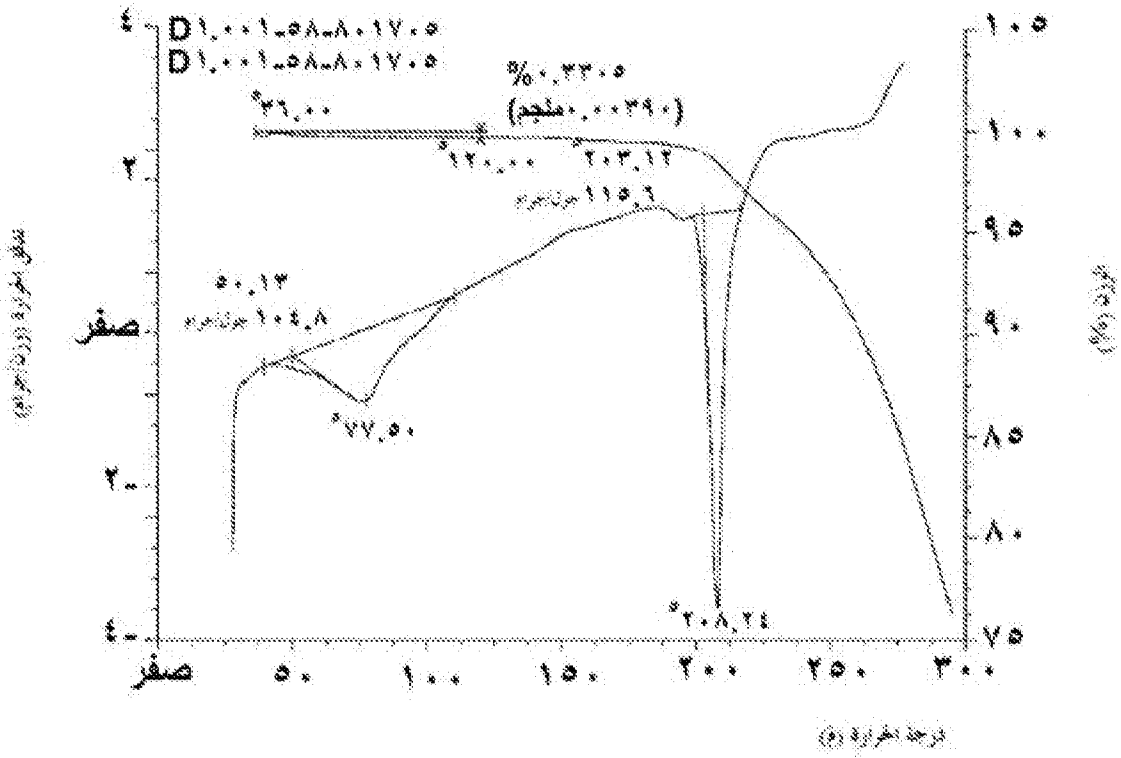
شكل ٩



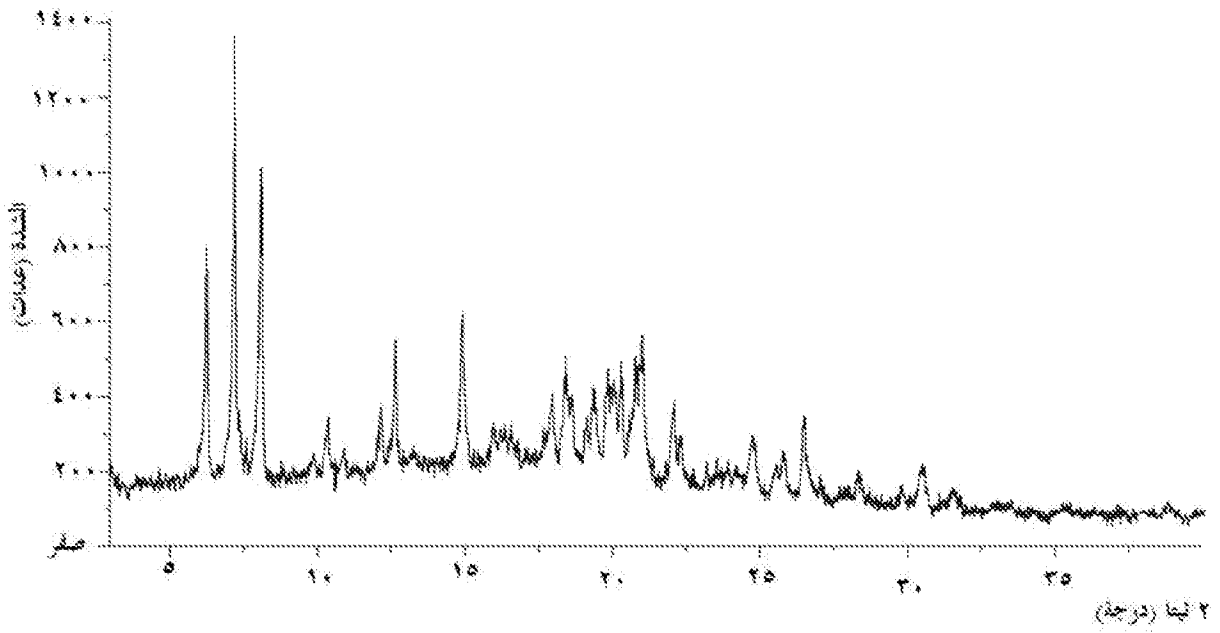
شكل ١٠



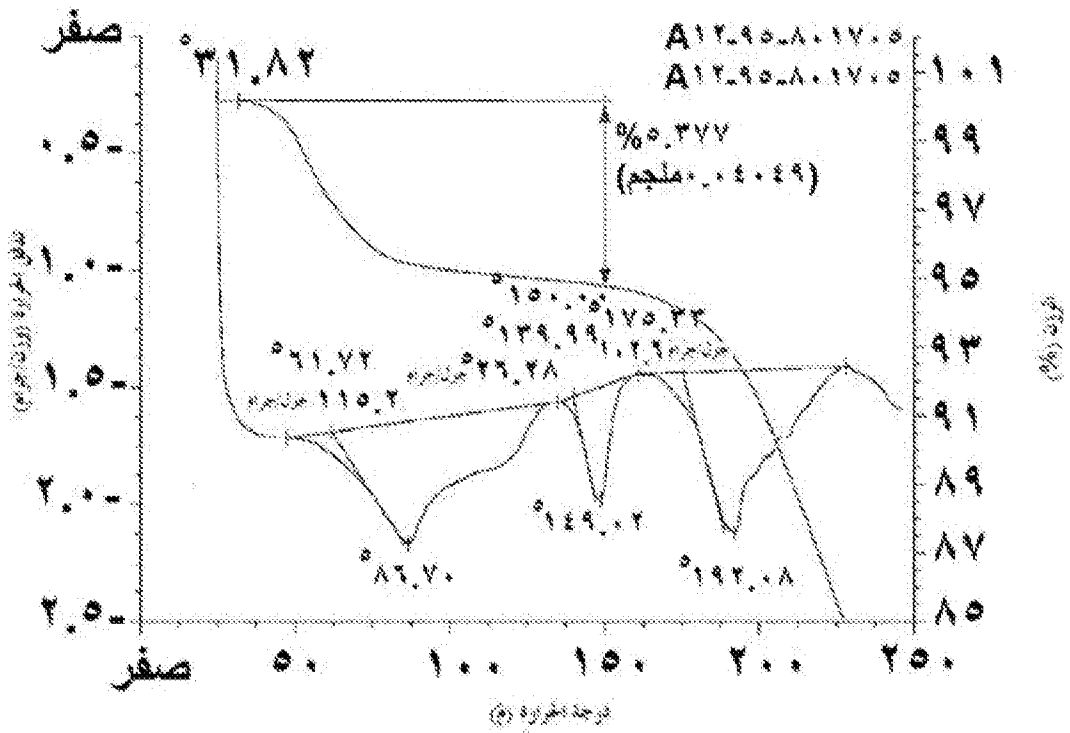
شكل ١١



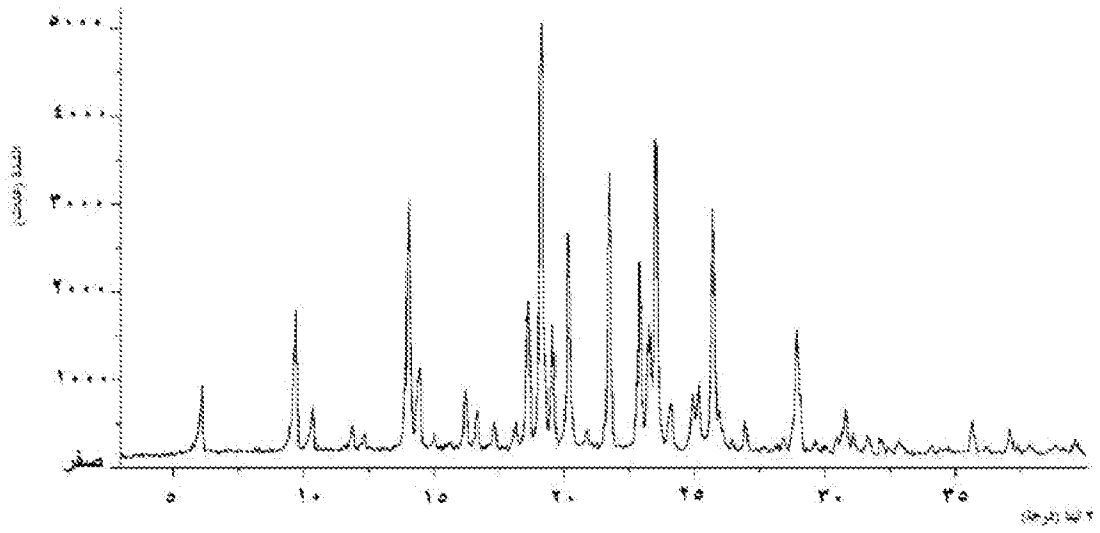
شكل ١٢



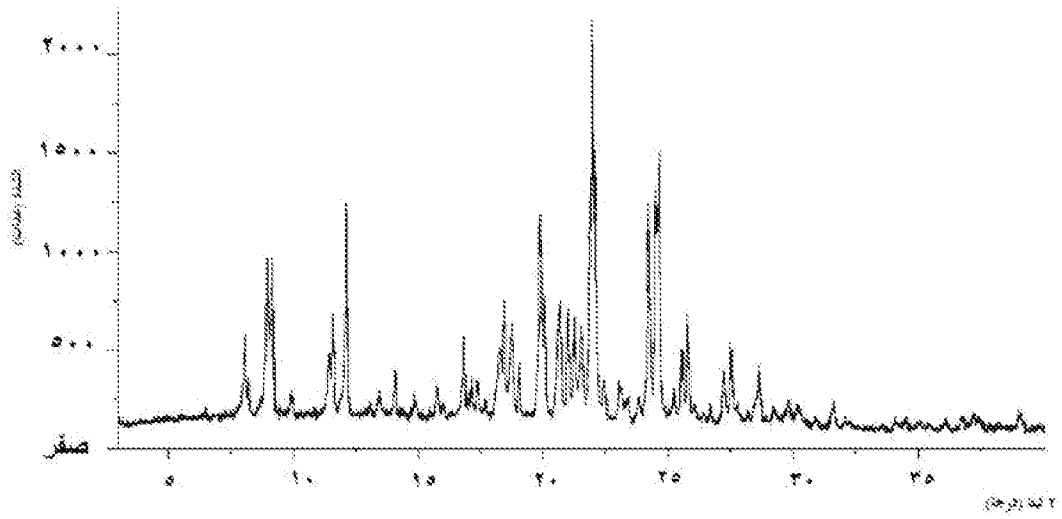
شكل ١٣



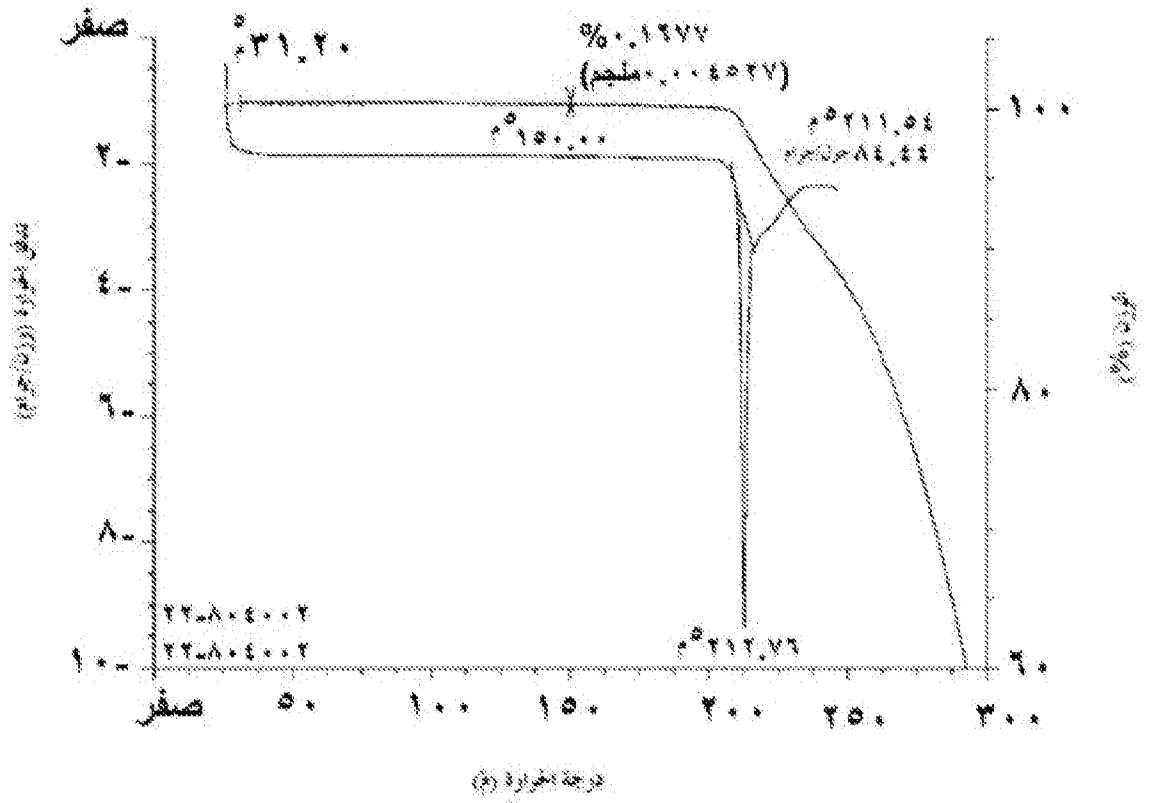
شكل ١٤



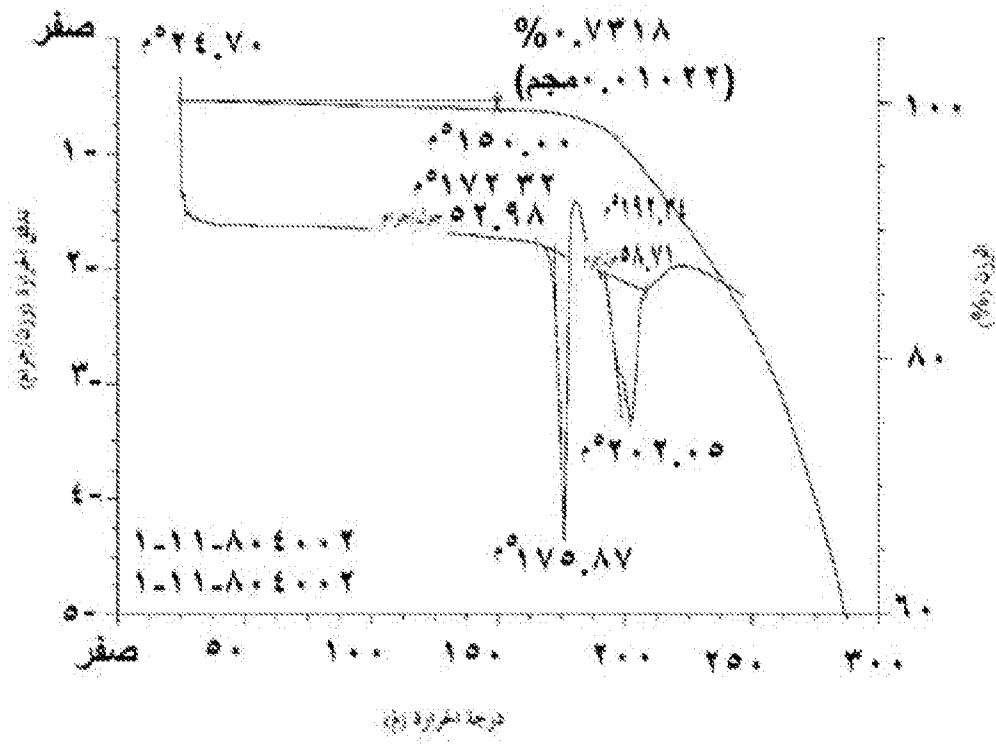
شكل ١٥



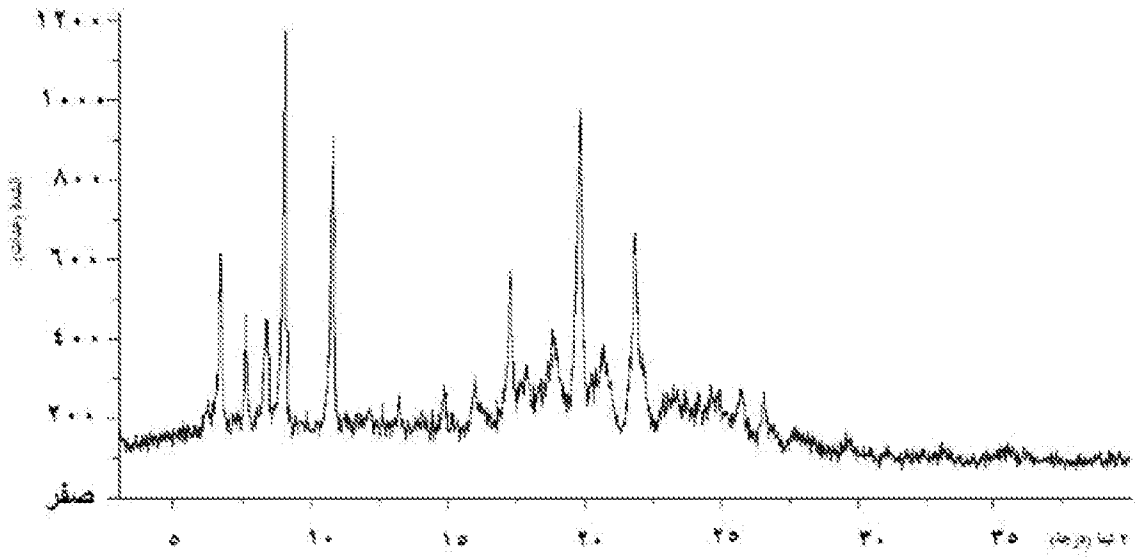
شکل ١٧



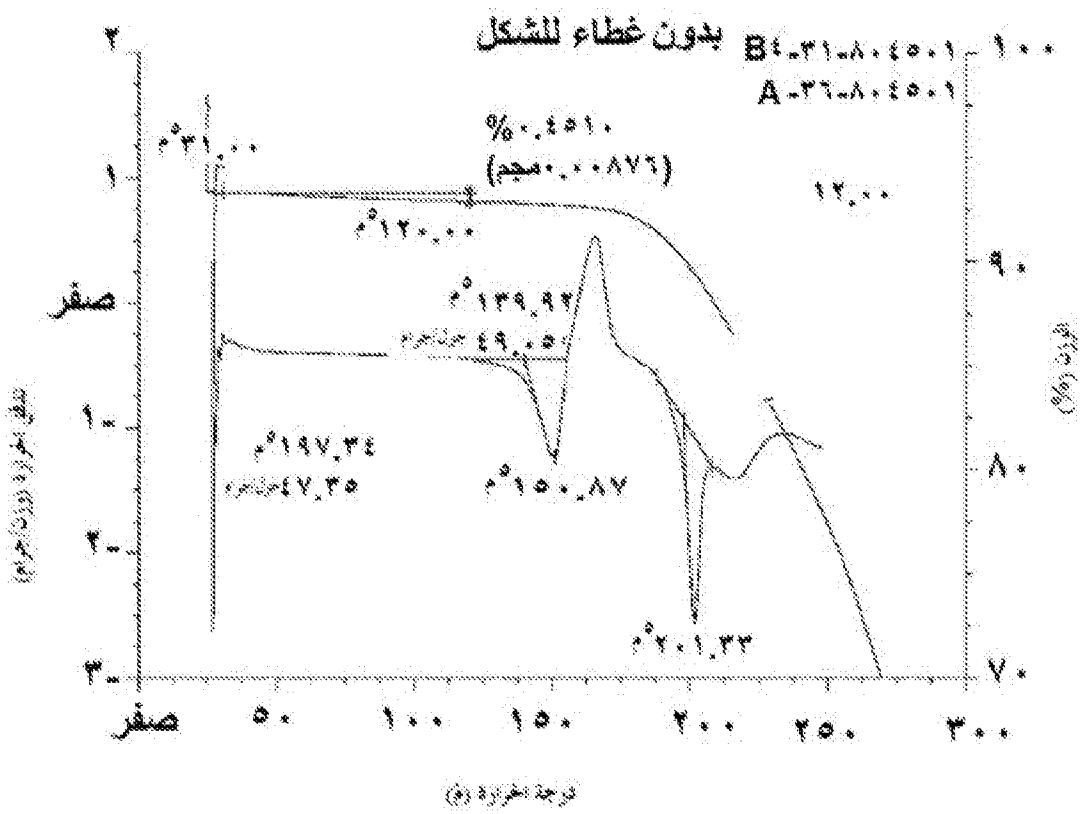
شكل ١٨



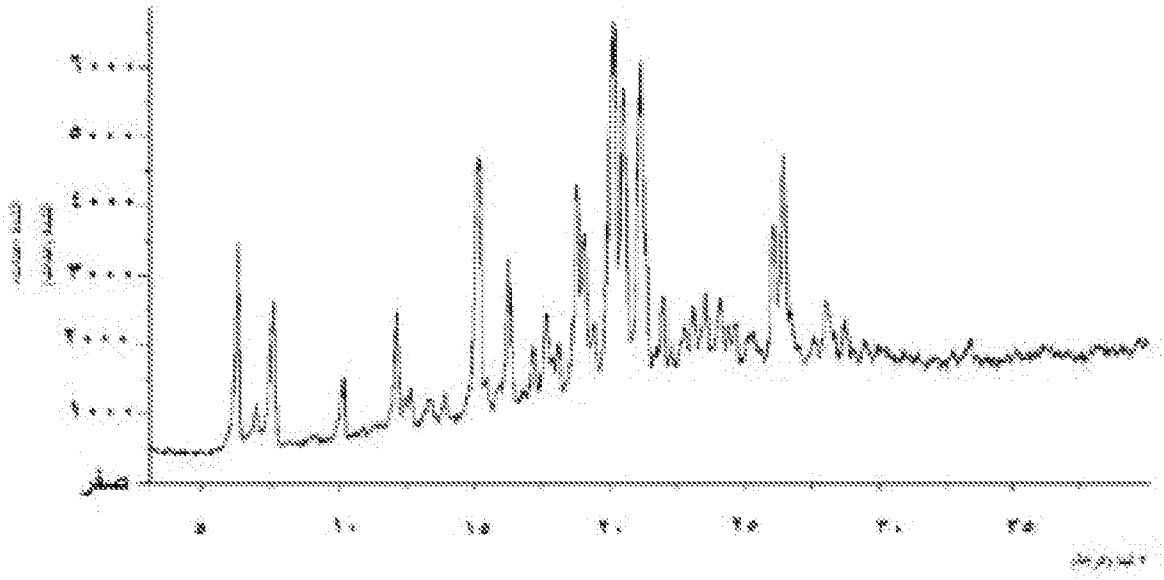
شكل ٢٠



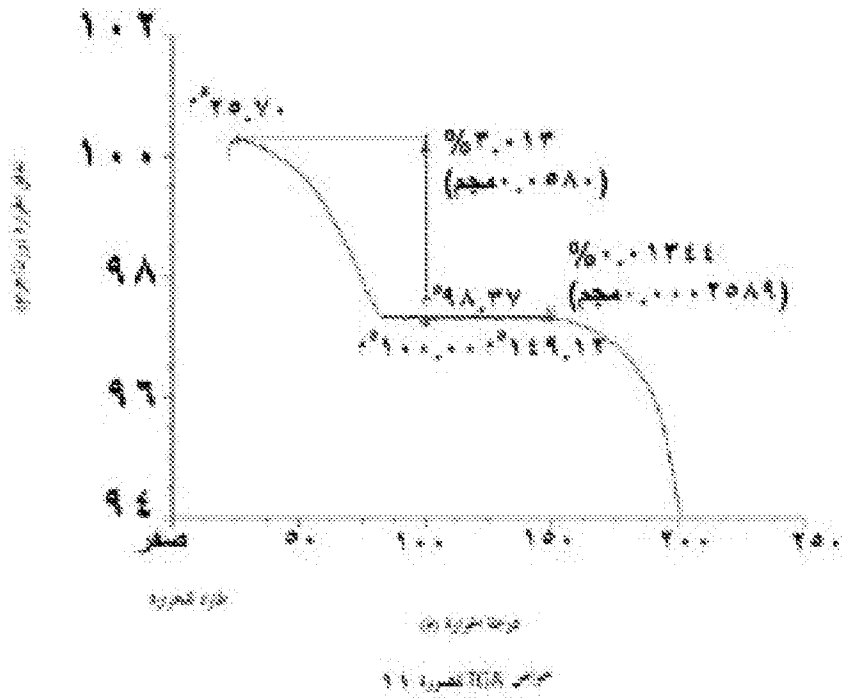
شکل ۲۱



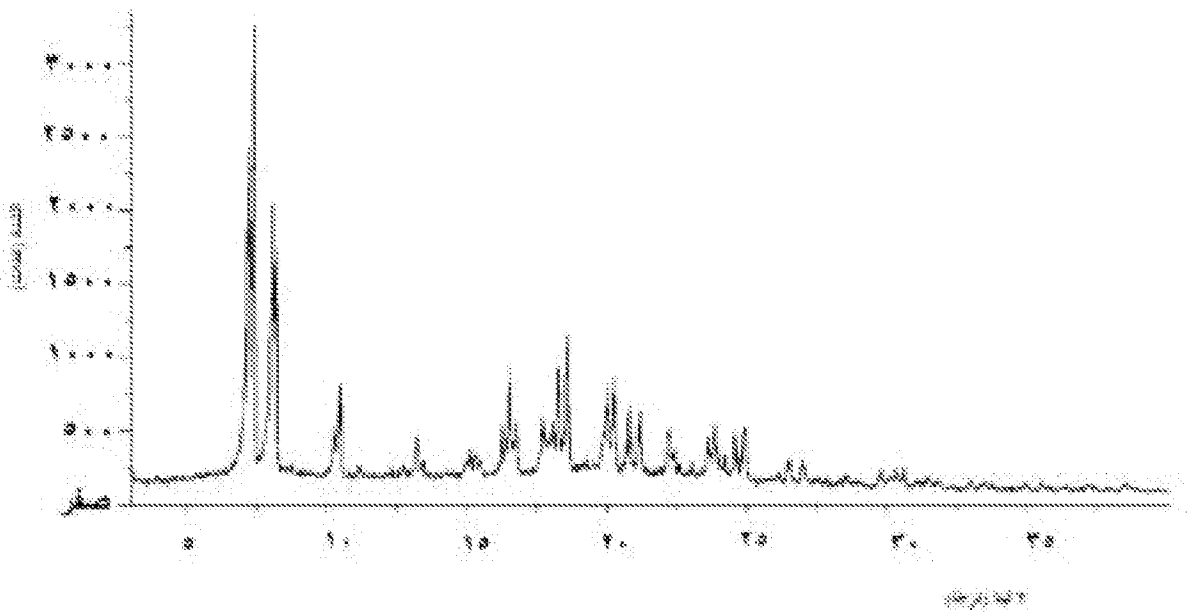
شكل ٢٢



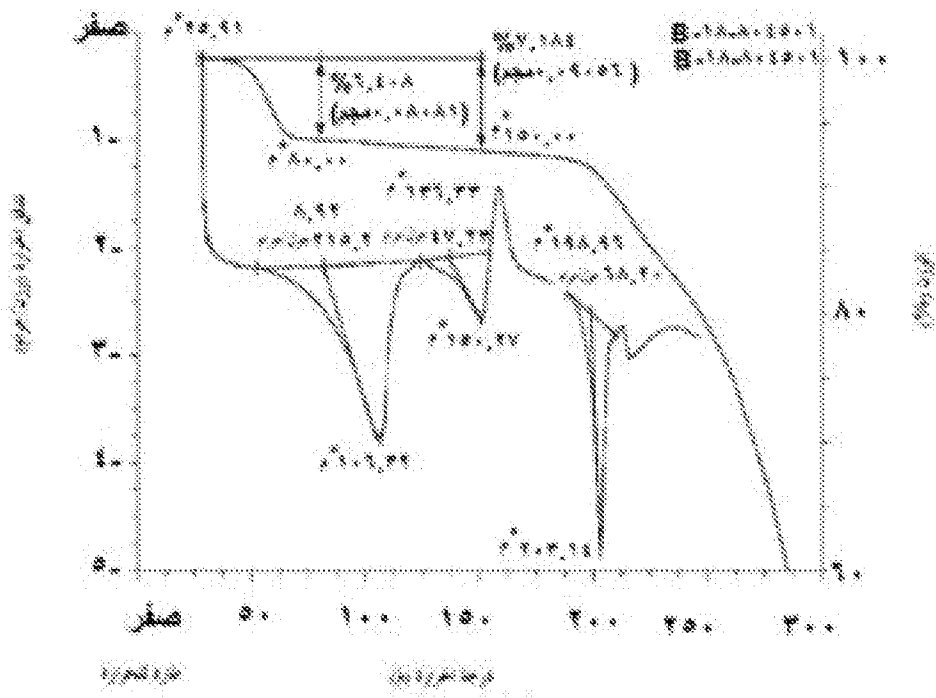
شکل ۲۳



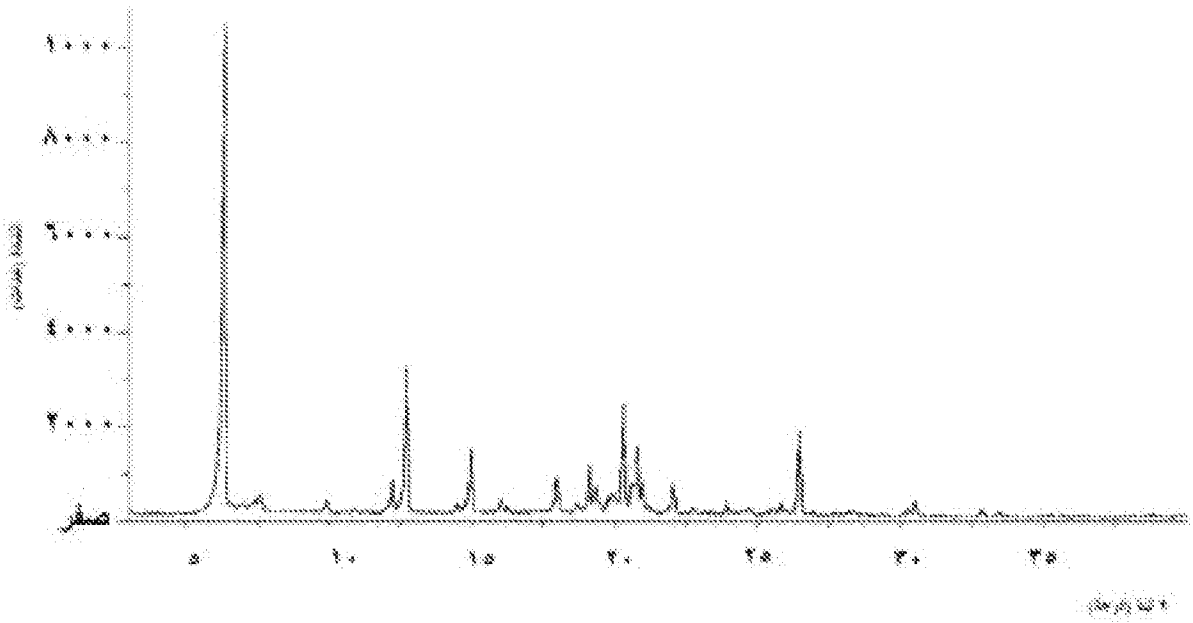
شکل ٢٥



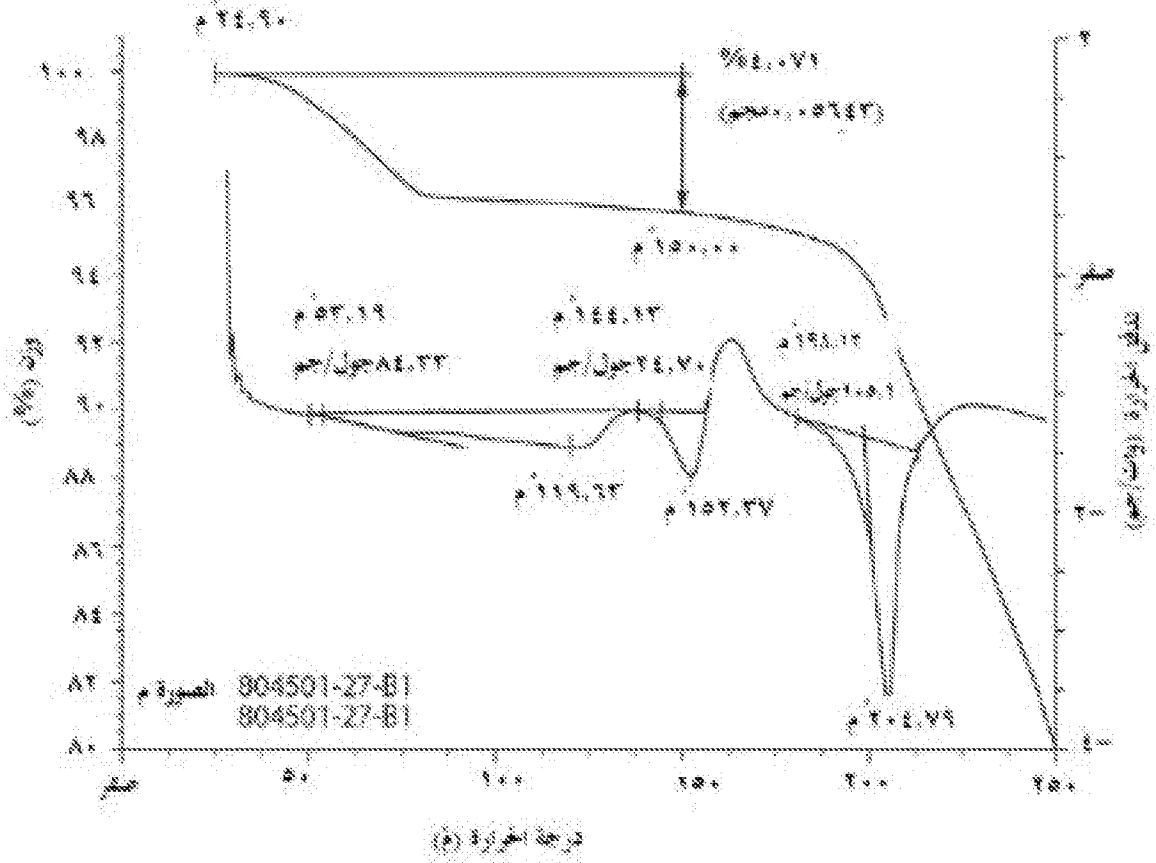
شکل ۲۶



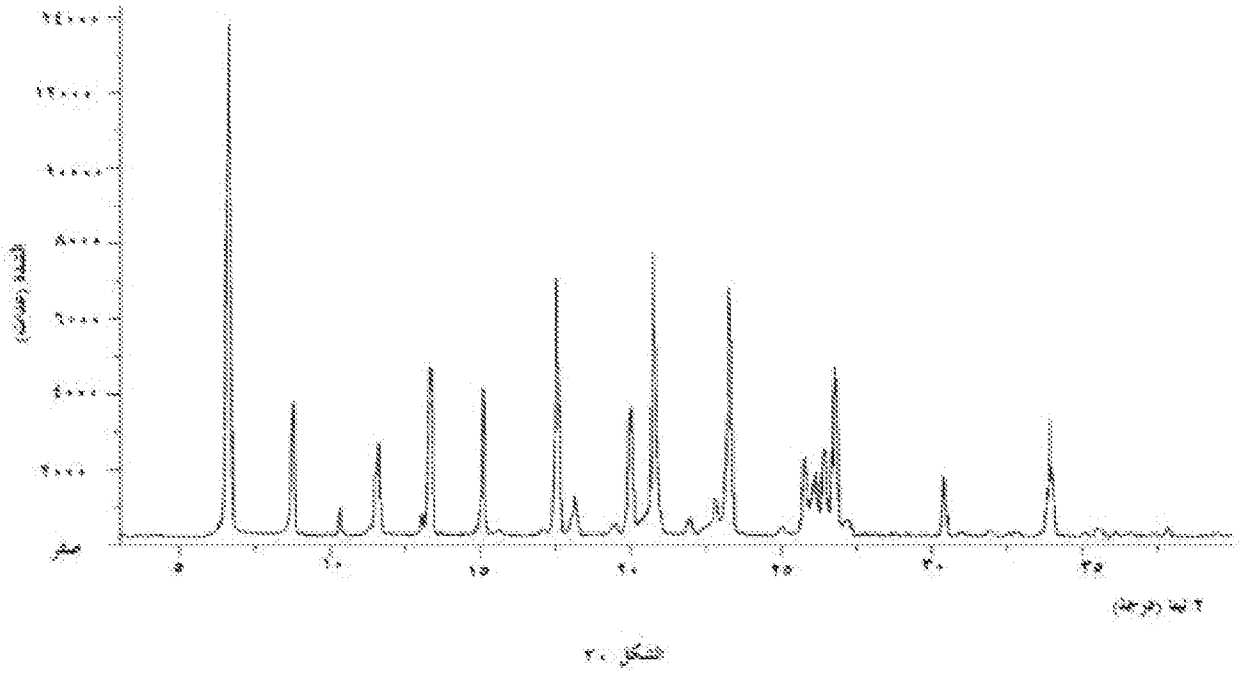
شکل ۲۷

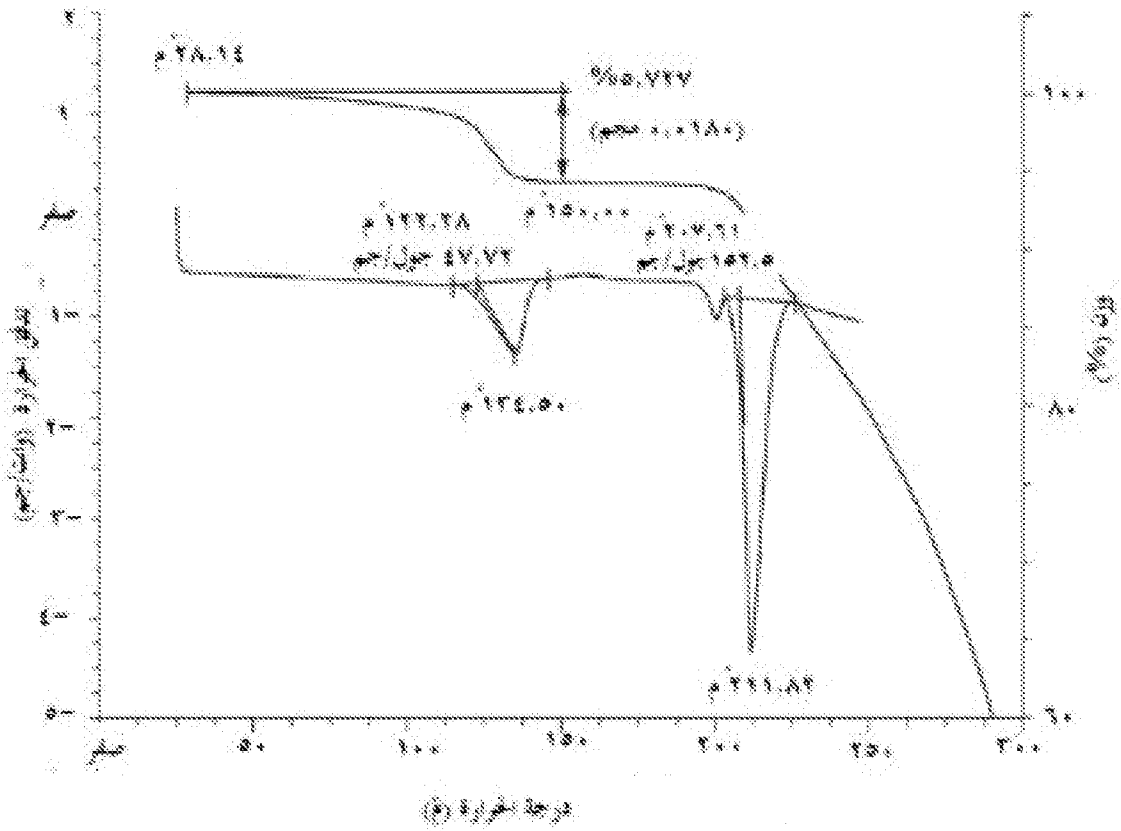


شکل ۲۸

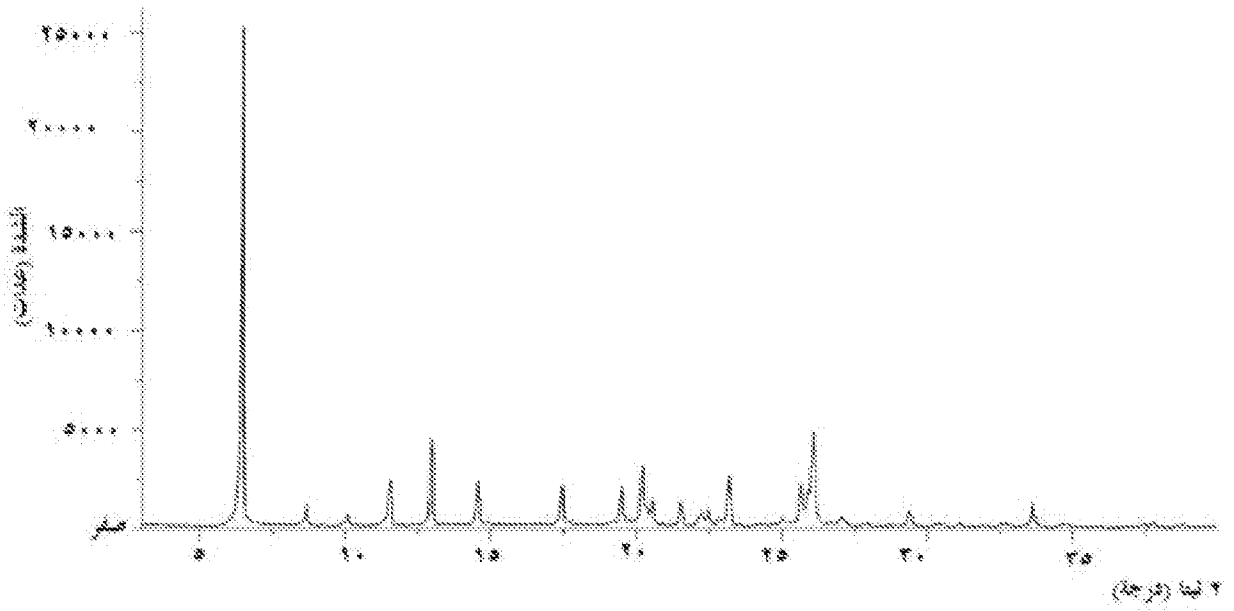


الشكل ٢١

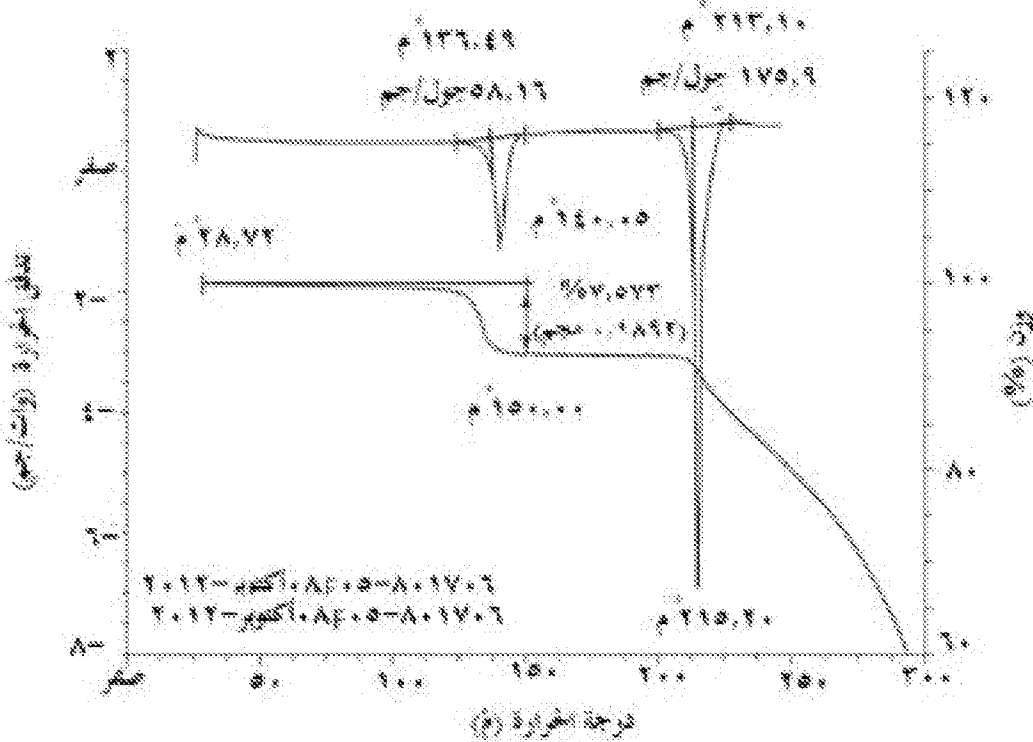




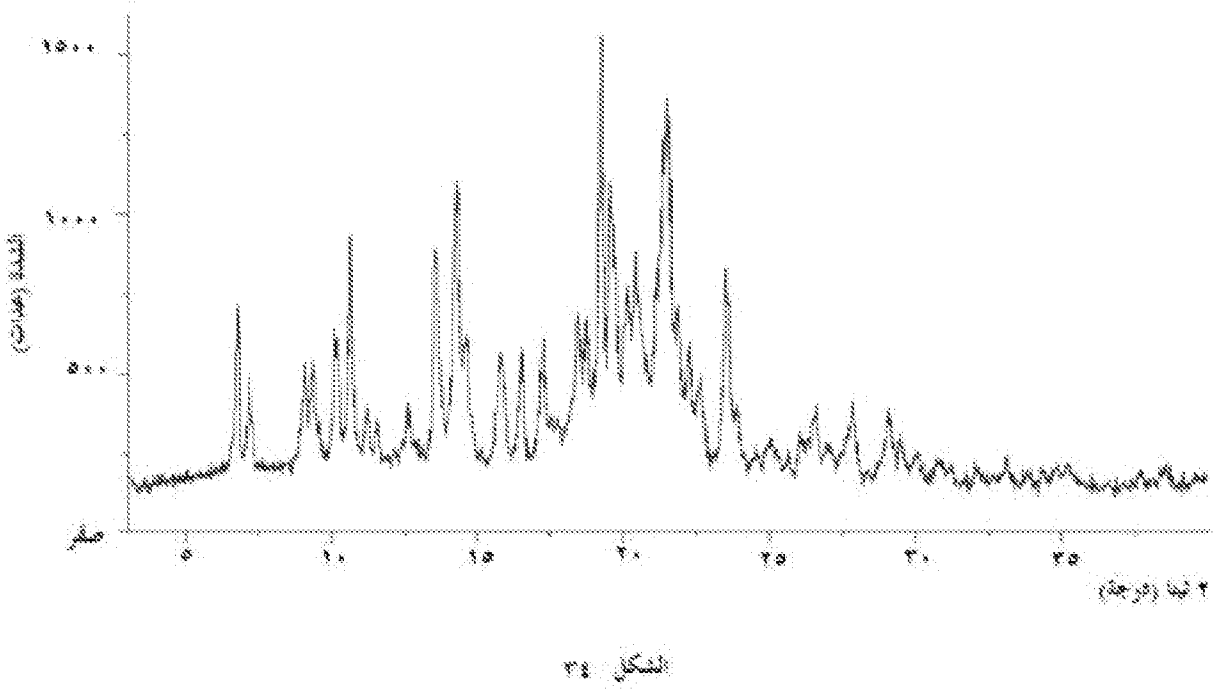
الشكل ٢١

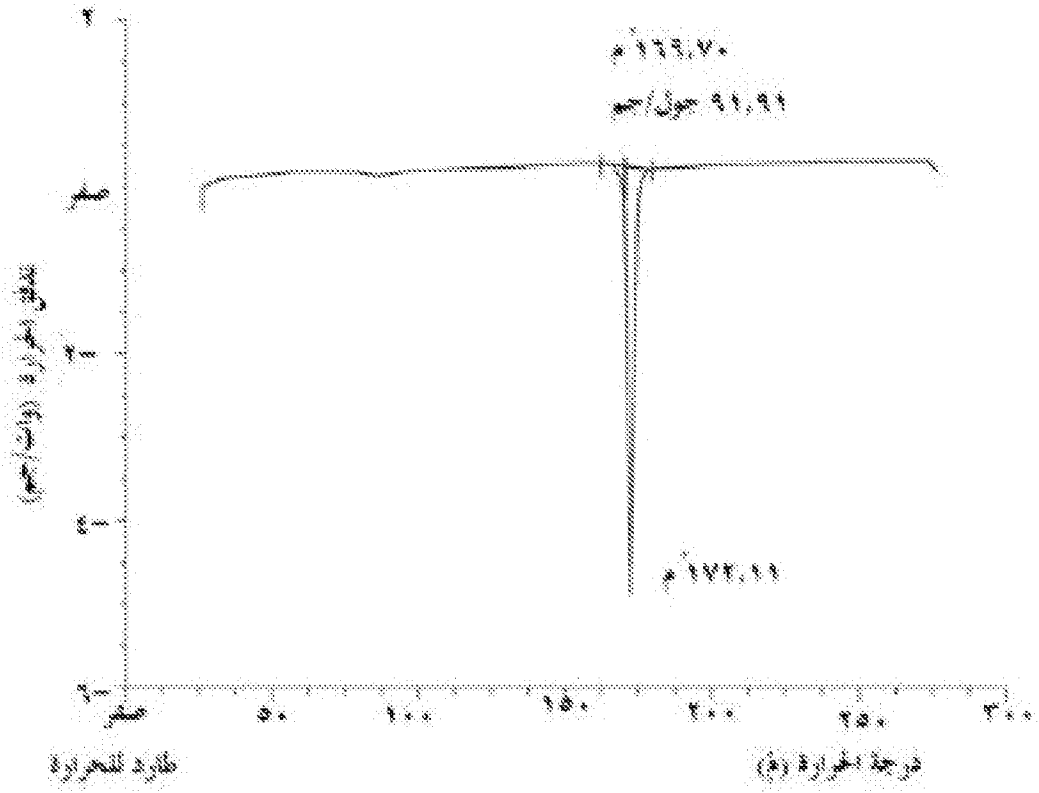


الشكل ٢٢

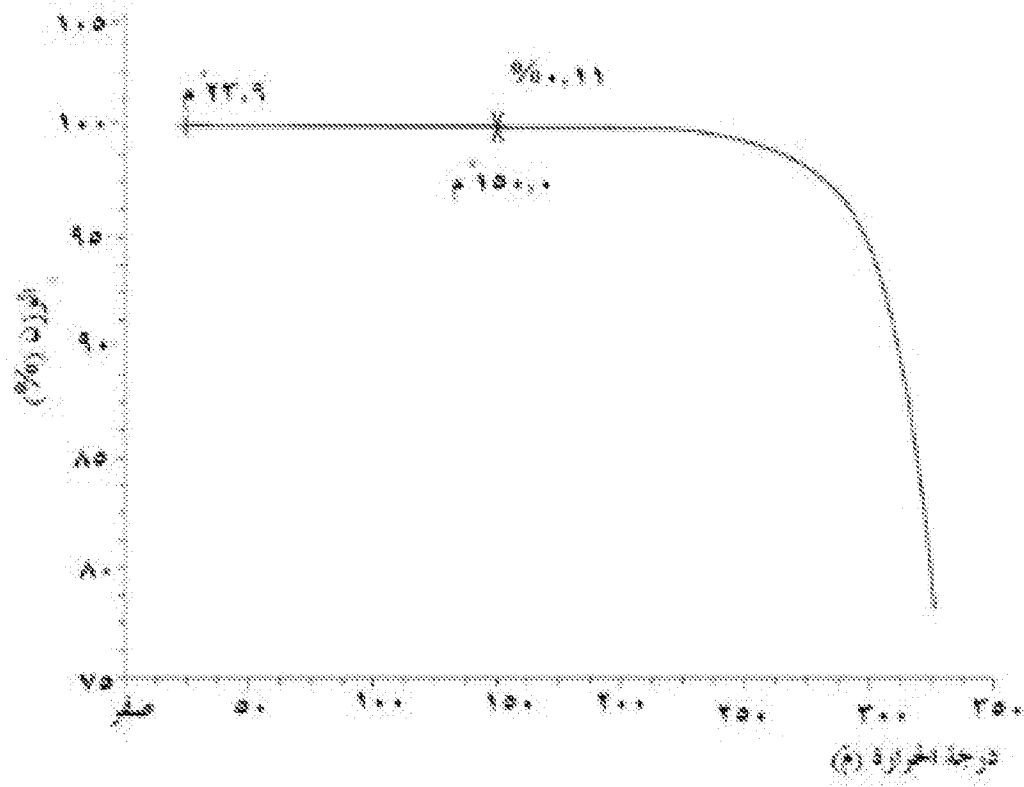


الشكل ٢٢

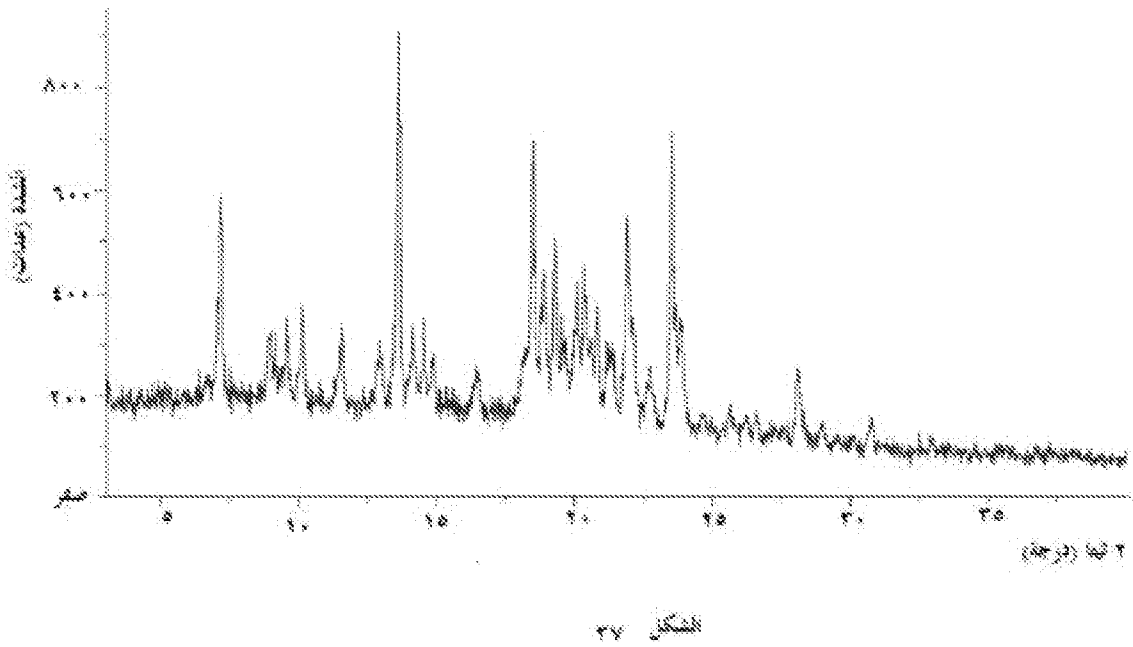


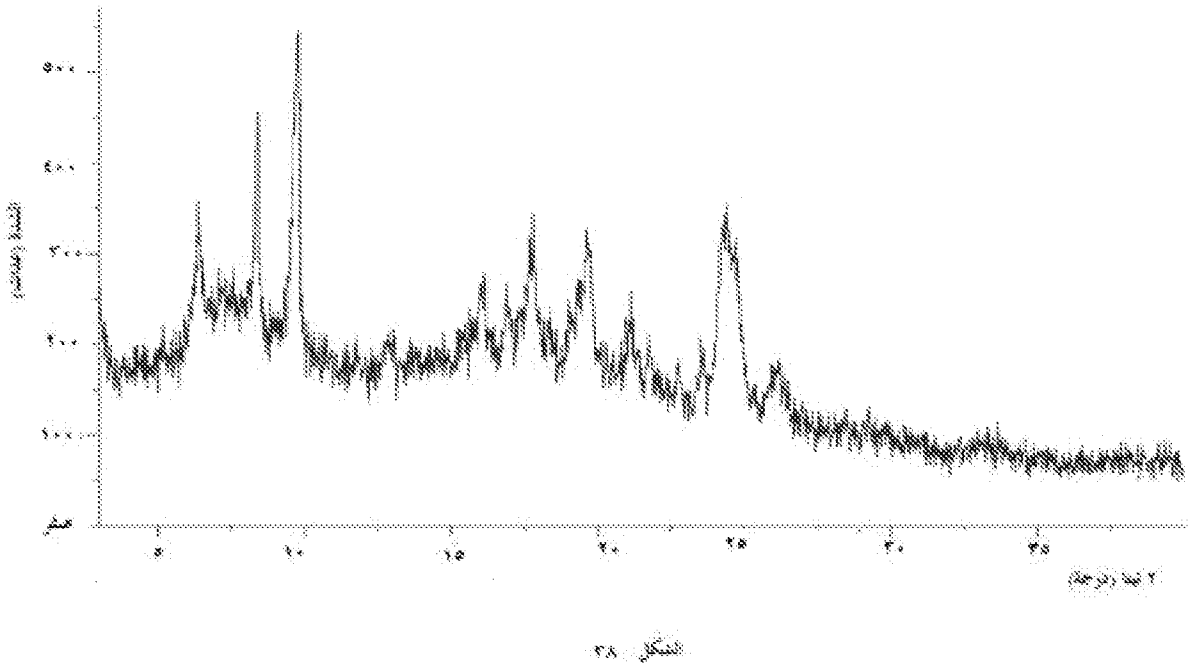


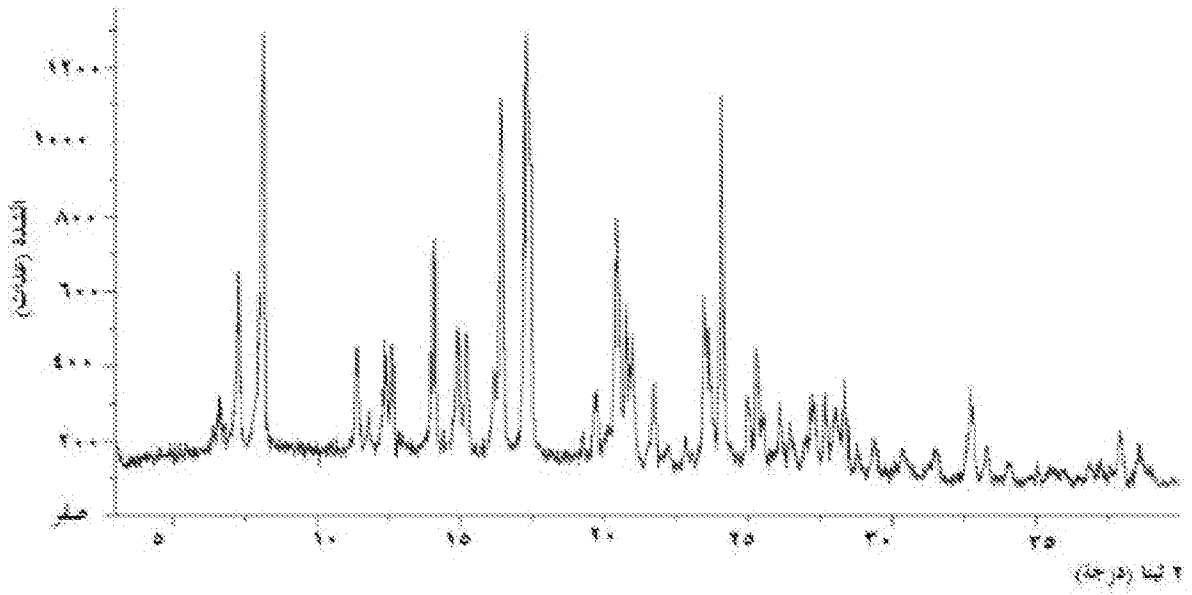
الشكل ٢٥



الشكل ٢٦







الشكل ٢٩

مدة سرعان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية

صادرة عن

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية ، مكتب البراءات السعودي

ص ب ٦٠٨٦ ، الرياض ١١٤٤٢ ، المملكة العربية السعودية

بريد الكتروني: patents@kacst.edu.sa