



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0020685

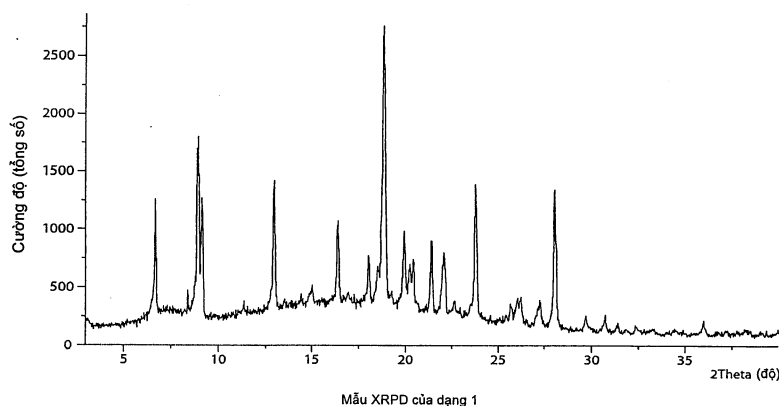
(51)⁷ **A61K 31/5377, 31/53, C07D 401/12**

(13) **B**

- (21) 1-2016-00771 (22) 01.08.2014
(86) PCT/US2014/049469 01.08.2014 (87) WO2015/017821 05.02.2015
(30) 61/861,884 02.08.2013 US
PCT/CN2013/081170 09.08.2013 CN
61/939,098 12.02.2014 US
61/975,448 04.04.2014 US
62/011,948 13.06.2014 US
(45) 25.04.2019 373 (43) 25.05.2016 338
(73) AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (US)
88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, United States of America
(72) AGRESTA, Samuel, V. (US), GU, Chong-Hui (US), SCHENKEIN, David (US),
YANG, Hua (US), GUO, Liting (CN), TANG, Zhen (CN), WANG, Jianming (CN),
ZHANG, Yanfeng (CN), ZHOU, Yan (CN)
(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) **HỢP CHẤT 2-METYL-1-[(4-[6-(TRIFLOMETYL)PYRIDIN-2-YL]-6-{[2-(TRIFLOMETYL)PYRIDIN-4-YL]AMINO}-1,3,5-TRIAZIN-2-YL)AMINO]PROPAN-2-OL) VÀ MUỐI METANSULFONAT CỦA HỢP CHẤT NÀY Ở DẠNG TINH THỂ PHÂN LẬP ĐƯỢC**

(57) **Sáng chế đề cập đến hợp chất 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2- (triflometyl)pyridin-4-yl] amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol) và muối metansulfonat của hợp chất này ở các dạng tinh thể phân lập được hữu dụng để điều trị bệnh ung thư.**



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol) và muối metansulfonat của hợp chất này ở dạng tinh thể phân lập được và được phẩm chứa chúng hữu dụng để điều trị bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Isoxitrat dehydrogenaza (IDH) xúc tác phản ứng khử carboxyl oxi hóa isoxitrat thành 2-oxoglutarat (tức là, α -ketoglutarat). Các enzym này thuộc hai phân lớp khác nhau, một phân lớp sử dụng NAD(+) làm chất nhận điện tử và phân lớp còn lại sử dụng NADP(+). Năm isoxitrat dehydrogenaza đã được báo cáo: ba isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NAD(+), các enzym này có trong chất nền ty thể, và hai isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NADP(+), một trong hai enzym này có trong ty thể và enzym còn lại có chủ yếu trong phần bào tan. Mỗi isozym phụ thuộc NADP(+) là homodime.

IDH2 (isoxitrat dehydrogenaza 2 (NADP+), thuộc ty thể) còn được biết là IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; hoặc mNADP-IDH. Protein được mã hóa bởi gen này là isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NADP(+) được tìm thấy trong ty thể. Protein này đóng vai trò trong quá trình chuyển hóa trung gian và tạo ra năng lượng. Protein này có thể liên kết hoặc tương tác một cách chặt chẽ với phức pyruvat dehydrogenaza. Gen IDH2 của người mã hóa protein gồm 452 axit amin. Trình tự nucleotit và trình tự axit amin của IDH2 có thể được tìm thấy theo các số truy nhập trên GenBank lần lượt là NM_002168.2 và NP_002159.2. Trình tự nucleotit và trình tự axit amin của IDH2 của người cũng được mô tả trong, ví dụ, Huh et al., được nộp (tháng 11 năm 1992) vào cơ sở dữ liệu EMBL/GenBank/DDBJ; và The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

IDH2 không đột biến, ví dụ, kiểu đại, xúc tác phản ứng khử carboxyl oxi hóa isoxitrat thành α -ketoglutarat (α -KG) nhờ đó khử NAD^+ (NADP^+) thành NADH (NADPH), ví dụ, theo phản ứng thuận:



Phát hiện ra rằng các đột biến IDH2 có trong một số tế bào ung thư tạo ra khả năng mới của enzym này để xúc tác cho phản ứng khử phụ thuộc NADPH khử α -ketoglutarat thành R(-)-2-hydroxyglutarat (2-HG). 2-HG không được tạo ra bởi IDH2 kiểu dại. Việc tạo ra 2-HG được cho là góp phần vào sự hình thành và phát triển bệnh ung thư (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

Do đó, việc ức chế IDH2 đột biến và hoạt tính tạo khối u của nó là phương pháp điều trị bệnh ung thư có triển vọng. Do đó, có nhu cầu về các chất ức chế thể đột biến IDH2 có hoạt tính tạo khối u alpha hydroxyl.

Mỗi lo ngại chính đối với việc sản xuất dược phẩm ở quy mô lớn là thành phần hoạt tính phải có dạng tinh thể ổn định để đảm bảo cho các thông số của quá trình sản xuất và đặc tính dược lý đồng nhất. Thành phần hoạt tính phải có các đặc tính chấp nhận được về độ hút ẩm, độ hòa tan, và độ ổn định, các đặc tính này có thể được tái tạo một cách đồng nhất bất kể tác động của các điều kiện môi trường khác nhau như nhiệt độ và độ ẩm. Nếu dạng tinh thể không ổn định được sử dụng, hình thái tinh thể có thể thay đổi trong quá trình sản xuất và/hoặc bảo quản dẫn đến các vấn đề về kiểm soát chất lượng, và sự không đồng đều về dạng bào chế. Sự thay đổi này có thể ảnh hưởng đến khả năng tái lập quy trình sản xuất và do đó dẫn đến dạng bào chế dược phẩm không đáp ứng các yêu cầu nghiêm ngặt và chất lượng cao mà các dạng bào chế của dược phẩm cần phải đáp ứng.

Nếu hợp chất kết tinh từ dung dịch hoặc huyền phù đặc, nó có thể kết tinh với các cách sắp xếp mạng lưới tinh thể khác nhau, đặc tính được gọi là “hiện tượng đa hình.” Mỗi dạng tinh thể là một “dạng đa hình.” Mặc dù các dạng đa hình của hợp chất đã cho có cùng thành phần hóa học, chúng có thể khác nhau về một hoặc nhiều đặc tính vật lý, như độ hòa tan và phân ly, tỉ trọng thực, điểm nóng chảy, hình dạng tinh thể, tính nén, đặc tính chảy, và/hoặc độ ổn định ở trạng thái rắn.

Tính đa hình của hợp chất có hoạt tính dược lý là rất quan trọng trong dược khoa và dược lý. Sự khác nhau về đặc tính vật lý được thể hiện bởi các dạng đa hình có ảnh hưởng đến các thông số thực hành như độ ổn định trong bảo quản, khả năng chịu nén và tỉ trọng (quan trọng trong sản xuất dược phẩm), và tốc độ phân rã (yếu tố quan trọng trong việc xác định độ sinh khả dụng của thành phần hoạt tính). Sự khác nhau về độ ổn

định có thể là do sự thay đổi về độ phản ứng hóa học (ví dụ, sự oxi hóa khác nhau, do đó dạng liều mất màu nhanh hơn khi nó là dạng đa hình này so với khi nó là một dạng đa hình khác) hoặc sự thay đổi cơ học (ví dụ, viên nén có thể vỡ vụn khi bảo quản do dạng đa hình ưu tiên về động lực chuyển hóa thành dạng đa hình ổn định hơn về nhiệt động học) hoặc cả hai (ví dụ, viên nén có dạng đa hình này dễ bị vỡ hơn ở độ ẩm cao so với dạng đa hình khác). Ngoài ra, đặc tính vật lý của tinh thể có thể là quan trọng trong quá trình xử lý: ví dụ, một dạng đa hình có thể có nhiều khả năng tạo thành solvat mà làm cho dạng rắn này kết tụ và làm tăng độ khó trong việc xử lý dạng rắn, hoặc có thể khó lọc và rửa tạp chất (tức là, sự phân bố hình dạng và kích thước hạt có thể khác nhau giữa một dạng đa hình này so với dạng khác).

Trong khi mong muốn các dạng bào chế được phẩm có các đặc tính hóa học và vật lý được cải thiện, không có phương pháp dự đoán được nào để điều chế các dạng tinh thể mới (ví dụ, các dạng đa hình) của các phân tử đã biết cho các dạng bào chế này. Có nhu cầu về các dạng tinh thể của các chất ức chế IDH2 đột biến mà có các đặc tính vật lý đồng nhất trong phạm vi môi trường mà có thể bị tác động trong quá trình sản xuất và bảo quản dạng bào chế được phẩm. Các dạng tinh thể như vậy hữu dụng trong điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, cũng như có các đặc tính phù hợp để sản xuất và bào chế trên qui mô lớn.

Công bố đơn PCT số WO 2013/102431 và công bố đơn Mỹ số US 2013/0190287 được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ, bộc lộ hợp chất ức chế thể đột biến IDH2 (ví dụ, IDH2R140Q và IDH2R172K). Các đơn sáng chế này còn bộc lộ các phương pháp điều chế chất ức chế IDH2 đột biến, được phẩm chứa hợp chất này, và phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý (ví dụ, bệnh ung thư) liên quan đến sự biểu hiện và/hoặc sự khuếch đại quá mức IDH2 đột biến.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol) và muối metansulfonat của hợp chất này ở dạng tinh thể phân lập được.

Sáng chế cũng mô tả các dược phẩm chứa hợp chất 2-methyl-1-[(4-[6-(triflormethyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflormethyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol) và muối metansulfonat của hợp chất này ở dạng tinh thể phân lập được.

Các hợp chất dạng tinh thể phân lập được này và dược phẩm chứa chúng hữu dụng trong điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 3 dạng 1.

Fig.2 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 3 dạng 2.

Fig.3 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của hợp chất 3 dạng 2.

Fig.4 là biên dạng phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 3 dạng 2.

Fig.5 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 1 dạng 3.

Fig.6 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của hợp chất 1 dạng 3.

Fig.7 là biên dạng phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 1 dạng 3.

Fig.8 là biên dạng hấp thụ hơi động học (DVS) của hợp chất 1 dạng 3.

Fig.9 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 1 dạng 4.

Fig.10 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 1 dạng 4.

Fig.11 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 1 dạng 5.

Fig.12 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 1 dạng 5.

Fig.13 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 1 dạng 6.

Fig.14 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 1 dạng 6.

Fig.15 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 1 dạng 7.

Fig.16 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 1 dạng 7.

Fig.17 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 1 dạng 8.

Fig.18 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 1 dạng 8.

Fig.19 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 1 dạng 9.

Fig.20 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 1 dạng 9.

Fig.21 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 1 dạng 10.

Fig.22 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 1 dạng 10.

Fig.23 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 1 dạng 11.

Fig.24 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của hợp chất 1 dạng 11.

Fig.25 là biên dạng phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 1 dạng 11.

Fig.26 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 1 dạng 12.

Fig.27 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 1 dạng 12.

Fig.28 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 1 dạng 13.

Fig.29 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 1 dạng 13.

Fig.30 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 1 dạng 14.

Fig.31 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 1 dạng 14.

Fig.32 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 1 dạng 15.

Fig.33 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 1 dạng 15.

Fig.34 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 3 dạng 16.

Fig.35 là biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của hợp chất 3 dạng 16.

Fig.36 là biên dạng phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất 3 dạng 16.

Fig.37 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 3 dạng 17.

Fig.38 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 3 dạng 18.

Fig.39 là nhiễu xạ đồ dạng bột tia X (XRPD) của hợp chất 3 dạng 19.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chi tiết về việc tạo cấu trúc và sắp xếp các thành phần nêu trên trong phần mô tả sau đây hoặc được minh họa trong các hình vẽ không nhằm để giới hạn sáng chế. Các phương án khác và các cách thức khác nhau để thực hiện sáng chế rõ ràng là được bao gồm trong sáng chế. Ngoài ra, cách diễn đạt và thuật ngữ được sử dụng ở đây nhằm mục đích mô tả và không nên được hiểu là giới hạn. Việc sử dụng “gồm,” “chứa,” hoặc “có,” “gồm có”, “bao gồm”, và các biến thể của nó ở đây, có nghĩa là bao hàm các hạng mục được liệt kê sau đó và các dạng tương đương của nó cũng như các hạng mục bổ sung.

Các định nghĩa

Như được sử dụng trên đây, và trong toàn bộ bản mô tả sáng chế, các thuật ngữ sau, trừ khi có quy định khác, sẽ được hiểu là có nghĩa sau đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “các mức 2-HG tăng” chỉ mức 2-HG cao hơn 10%, 20% 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% hoặc nhiều hơn so với mức có trong đối tượng mà không mang alen IDH đột biến (ví dụ, alen đột biến IDH2). Thuật ngữ “các mức 2-HG tăng” có thể chỉ lượng 2-HG trong tế bào, trong khối u, trong cơ quan chứa khối u, hoặc trong dịch cơ thể.

Thuật ngữ “dịch cơ thể” bao gồm một hoặc nhiều trong số dịch màng ối bao quanh bào thai, dịch thể chứa nước, máu (ví dụ, huyết tương trong máu), huyết thanh, dịch não tủy, rày tai, dịch sữa, dịch Cowper, tinh dịch nữ, dịch kẽ, bạch huyết, sữa từ vú, dịch nhầy (ví dụ, dịch mũi hoặc đờm dãi), dịch màng phổi, mủ, nước bọt, bã nhờn, tinh dịch, huyết thanh, mồ hôi, nước mắt, nước tiểu, dịch tiết âm đạo, hoặc chất nôn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ức chế” hoặc “ngăn ngừa” bao gồm cả sự ức chế và ngăn ngừa hoàn toàn và một phần. Chất ức chế có thể ức chế hoàn toàn hoặc một phần đích dự kiến.

Thuật ngữ “chất ức chế IDH2 đột biến” hoặc “chất ức chế của (các) thể đột biến IDH2” chỉ phân tử ví dụ, polypeptit, peptit, hoặc phân tử nhỏ (ví dụ, phân tử nhỏ hơn 1.000 dalton), hoặc aptamơ, mà gắn kết với tiểu đơn vị của thể đột biến IDH2 và ức chế hoạt tính tạo u, ví dụ, bằng cách ức chế sự tạo dime, ví dụ, dime cùng loại gồm các tiểu đơn vị của IDH2 đột biến hoặc dime khác loại gồm tiểu đơn vị đột biến và tiểu đơn vị kiểu dại. Theo một số phương án, sự ức chế hoạt tính tạo u ít nhất là 60%, 70%, 80%, 90%, 95% hoặc 99%.

Thuật ngữ “điều trị” chỉ việc làm giảm, ngăn chặn, làm thuyên giảm, làm bớt, làm ngừng, hoặc làm ổn định sự phát triển hoặc tiến triển của bệnh/rối loạn (ví dụ, bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2), làm giảm mức độ trầm trọng của bệnh/rối loạn hoặc cải thiện các triệu chứng đi kèm bệnh/rối loạn.

Như được sử dụng ở đây, lượng hợp chất, bao gồm dạng tinh thể của nó, có hiệu quả để điều trị rối loạn, hoặc “lượng có hiệu quả chữa bệnh” hoặc “liều có hiệu quả chữa bệnh” chỉ lượng hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm dạng tinh thể của nó, mà có hiệu quả, khi dùng liều một liều hoặc nhiều liều cho đối tượng, trong xử lý tế bào, hoặc trong chữa bệnh, làm thuyên giảm, làm nhẹ bớt hoặc cải thiện đối tượng mắc rối loạn ngoài mong đợi khi không được điều trị này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” nhằm chỉ người. Ví dụ về đối tượng người bao gồm người bệnh (được gọi là bệnh nhân) mắc rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây hoặc đối tượng bình thường.

“Đương lượng bazơ tự do” hoặc “nồng độ đương lượng bazơ tự do” chỉ lượng hợp chất 1 hoặc muối được dụng của hợp chất 3 khác mà tương đương với liều hợp chất 3 dạng bazơ tự do. Ví dụ 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) tương đương với 36mg hợp chất 1, 50mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) tương đương 60mg hợp chất 1, 75mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) tương đương 90mg, 100mg (nồng độ đương

lượng bazơ tự do) tương đương 120mg, và 125mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) tương đương 150mg.

“Dạng 1” hoặc “hợp chất 3 dạng 1” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 1 của hợp chất 3, như được tổng hợp trong ví dụ 3A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên Fig.1.

“Dạng 2” hoặc “hợp chất 3 dạng 2” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 2 của hợp chất 3, như được tổng hợp trong ví dụ 4A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.2, 3, và 4.

“Dạng 3” hoặc “hợp chất 1 dạng 3” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 3 của hợp chất 1, như được tổng hợp trong ví dụ 6A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.5, 6, 7, và 8.

“Dạng 4” hoặc “hợp chất 1 dạng 4” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 4 của hợp chất 1, như được tổng hợp trong ví dụ 7A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.9 và 10.

“Dạng 5” hoặc “hợp chất 1 dạng 5” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 5 của hợp chất 1, như được tổng hợp trong ví dụ 8A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.11 và 12.

“Dạng 6” hoặc “hợp chất 1 dạng 6” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 6 của hợp chất 1, như được tổng hợp trong ví dụ 9A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.13 và 14.

“Dạng 7” hoặc “hợp chất 1 dạng 7” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 7 của hợp chất 1, như được tổng hợp trong ví dụ 10A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.15 và 16.

“Dạng 8” hoặc “hợp chất 1 dạng 8” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 8 của hợp chất 1, như được tổng hợp trong ví dụ 11A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.17 và 18.

“Dạng 9” hoặc “hợp chất 1 dạng 9” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 9 của hợp chất 1, như được tổng hợp trong ví dụ 12A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.19 và 20.

“Dạng 10” hoặc “hợp chất 1 dạng 10” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 10 của hợp chất 1, như được tổng hợp trong ví dụ 13A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.21 và 22.

“Dạng 11” hoặc “hợp chất 1 dạng 11” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 11 của hợp chất 1, như được tổng hợp trong ví dụ 14A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.23, 24, và 25.

“Dạng 12” hoặc “hợp chất 1 dạng 12” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 12 của hợp chất 1, như được tổng hợp trong ví dụ 15A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.26 và 27.

“Dạng 13” hoặc “hợp chất 1 dạng 13” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 13 của hợp chất 1, như được tổng hợp trong ví dụ 16A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.28 và 29.

“Dạng 14” hoặc “hợp chất 1 dạng 14” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 14 của hợp chất 1, như được tổng hợp trong ví dụ 17A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.30 và 31.

“Dạng 15” hoặc “hợp chất 1 dạng 15” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 15 của hợp chất 1, như được tổng hợp trong ví dụ 18A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.32 và 33.

“Dạng 16” hoặc “hợp chất 3 dạng 16” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 16 của hợp chất 3, như được tổng hợp trong ví dụ 2A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên các Fig.34, 35 và 36.

“Dạng 17” hoặc “hợp chất 3 dạng 16” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 16 của hợp chất 3, như được tổng hợp trong ví dụ 20A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên Fig.37.

“Dạng 18” hoặc “hợp chất 3 dạng 16” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 16 của hợp chất 3, như được tổng hợp trong ví dụ 21A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên Fig.38.

“Dạng 19” hoặc “hợp chất 3 dạng 16” được sử dụng thay thế nhau, và mô tả dạng 16 của hợp chất 3, như được tổng hợp trong ví dụ 22A, trong phần ví dụ dưới đây, và như được mô tả dưới đây, và được mô tả bằng dữ liệu được thể hiện trên Fig.39.

Như được sử dụng ở đây, “tinh thể” chỉ chất rắn có cấu trúc hóa học có độ đồng đều cao. Cụ thể là, hợp chất 3 hoặc hợp chất 1 dạng tinh thể có thể được tạo ra dưới dạng một hoặc nhiều dạng tinh thể đơn của hợp chất 3 hoặc hợp chất 1. Đối với mục đích của đơn sáng chế này, các thuật ngữ “dạng tinh thể”, “dạng tinh thể đơn” và “dạng đa hình” là có cùng nghĩa; các thuật ngữ này phân biệt giữa các tinh thể mà có các đặc tính khác nhau (ví dụ, mẫu XRPD khác nhau và/hoặc kết quả quét DSC khác nhau). Thuật ngữ “dạng đa hình” bao gồm các dạng đa hình giả, thường là các solvat khác nhau của vật liệu, và do đó các đặc tính của chúng khác nhau. Do đó, mỗi dạng đa hình phân biệt và dạng đa hình giả của hợp chất 3 hoặc hợp chất 1 được xem là dạng tinh thể đơn phân biệt ở đây.

“Gần như là tinh thể” chỉ các dạng mà có thể có ít nhất tỷ lệ phần trăm khối lượng cụ thể là tinh thể. Tỷ lệ phần trăm khối lượng cụ thể này là 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, hoặc tỷ lệ phần trăm bất kỳ nằm trong khoảng từ 10% đến 100%. Theo một số phương án, gần như tinh thể chỉ hợp chất 3 hoặc hợp chất 1 mà ít nhất 70% là tinh thể. Theo các phương án khác, gần như tinh thể chỉ hợp chất 3 hoặc hợp chất 1 mà ít nhất 90% là tinh thể.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “phân lập được” chỉ các dạng mà có thể có ít nhất tỷ lệ phần trăm khối lượng cụ thể của dạng tinh thể cụ thể của hợp chất 1 hoặc hợp chất 3. Tỷ lệ phần trăm khối lượng cụ thể này là 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, hoặc tỷ lệ phần trăm bất kỳ nằm trong khoảng từ 90% đến 100%.

Thuật ngữ “solvat hoặc được solvat” chỉ sự liên kết vật lý của hợp chất, bao gồm dạng tinh thể của nó, theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Sự liên kết vật lý này bao gồm liên kết hydro. Trong một số trường hợp solvat có khả năng tách, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp trong mạng lưới tinh thể của chất rắn tinh thể. “Solvat hoặc được solvat” bao gồm cả pha dung dịch và solvat có thể tách được. Các solvat đại diện bao gồm, ví dụ, hydrat, etanolat hoặc metanolat.

Thuật ngữ “hydrat” là solvat trong đó phân tử dung môi là H_2O có mặt với lượng theo hệ số tỷ lệ lượng xác định, và có thể, ví dụ, bao gồm nửa hydrat, monohydrat, dihydrat, hoặc trihydrat.

Thuật ngữ “hỗn hợp” được dùng để chỉ các yếu tố kết hợp của hỗn hợp không tính đến trạng thái pha của sự kết hợp (ví dụ, lỏng hoặc lỏng/ tinh thể).

Thuật ngữ “tạo mầm” được dùng để chỉ việc bổ sung vật liệu tinh thể để khởi động quá trình tái kết tinh hoặc kết tinh.

Thuật ngữ “kháng dung môi” được dùng để chỉ dung môi trong đó các hợp chất, bao gồm các dạng tinh thể của nó, hòa tan kém.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “khoảng” chỉ xấp xỉ, trong khoảng, khoảng chừng, hoặc gần. Nếu thuật ngữ “khoảng” được dùng kết hợp với khoảng số, nó thay đổi phạm vi đó bằng cách mở rộng giới hạn trên and dưới giá trị số nêu ra. Nhìn chung, thuật ngữ “khoảng” được sử dụng ở đây để thay đổi giá trị số trên and dưới giá trị được nêu với sai số là 10%.

Dược phẩm và phương pháp điều trị

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của chất ức chế IDH2 đột biến.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của chất ức chế IDH2 đột biến.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh máu ác tính tiến triển được chọn từ bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, và u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi

sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 3, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl] amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol metansulfonat (hợp chất 1).

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng được phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của chất ức chế IDH2 đột biến, và một hoặc nhiều (các) chất mang được dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh máu ác tính tiến triển được chọn từ bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, và u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng được phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 3, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều (các) chất mang được dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy

mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng được phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1, và một hoặc nhiều (các) chất mang được dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng được phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1, và một hoặc nhiều (các) chất mang được dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng được phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1, và một hoặc nhiều (các) chất mang được dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng được phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó;

hoặc liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó; và một hoặc nhiều (các) chất mang được dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng được phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó; và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh máu ác tính tiến triển được chọn từ bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, và u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng liều có hiệu quả chữa bệnh của muối được dụng của hợp chất 3, trong đó liều có hiệu quả chữa bệnh này là từ 30mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần hoặc ngày hai lần (ví dụ, 30mg đến 200mg ngày một lần hoặc ngày hai lần; hoặc 30mg đến 150mg ngày một lần hoặc ngày hai lần). Theo một phương án, liều có hiệu quả chữa bệnh này là nồng độ đương lượng bazơ tự do là 30mg, ngày một lần hoặc ngày hai lần. Theo phương án khác, liều có hiệu quả chữa bệnh này là nồng độ đương lượng bazơ tự do là 50mg, ngày một lần hoặc ngày hai lần. Theo phương án khác, liều có hiệu quả chữa bệnh này là nồng độ đương lượng bazơ tự do là 75mg, ngày một lần hoặc ngày hai lần. Theo phương án khác, liều có hiệu quả chữa bệnh này là nồng độ đương lượng bazơ tự do là 100mg, ngày một lần hoặc ngày hai lần. Theo phương án khác, liều có hiệu quả chữa bệnh này là nồng độ đương lượng bazơ tự do là 125mg, ngày một lần hoặc ngày hai lần. Theo phương án khác, liều có hiệu quả chữa bệnh này là nồng độ đương lượng bazơ tự do là 150mg, ngày một lần hoặc ngày hai lần. Theo phương án khác, liều có hiệu quả chữa bệnh này là nồng độ đương lượng bazơ tự do là 175mg, ngày một lần hoặc ngày hai lần. Theo phương án khác, liều có hiệu quả chữa bệnh này là nồng độ đương lượng bazơ tự do là 200mg, ngày một lần hoặc ngày hai lần. Theo phương án khác, liều có hiệu quả chữa bệnh này là nồng độ đương lượng bazơ tự do là 225mg, ngày một lần hoặc ngày hai

lần. Theo phương án khác, liều có hiệu quả chữa bệnh này là nồng độ đương lượng bazơ tự do là 250mg, ngày một lần hoặc ngày hai lần. Theo phương án khác, liều có hiệu quả chữa bệnh này là nồng độ đương lượng bazơ tự do là 275mg, ngày một lần hoặc ngày hai lần. Theo phương án khác, liều có hiệu quả chữa bệnh này là nồng độ đương lượng bazơ tự do là 300mg, ngày một lần hoặc ngày hai lần.

Theo một số phương án, trong phương pháp theo sáng chế, muối được dùng của hợp chất 3 được dùng qua đường miệng dưới dạng kết hợp bất kỳ của viên nén 5, 10, 50, hoặc 200mg nồng độ đương lượng bazơ tự do, ngày hai lần hoặc ngày một lần. Theo một số phương án, hợp chất 1 được dùng qua đường miệng dưới dạng kết hợp bất kỳ của viên nén 5, 10, 50, hoặc 200mg nồng độ đương lượng bazơ tự do, ngày hai lần hoặc ngày một lần. Theo một số phương án, dạng tinh thể của hợp chất 1 được dùng qua đường miệng dưới dạng kết hợp bất kỳ của viên nén 5, 10, 50, hoặc 200mg nồng độ đương lượng bazơ tự do, ngày hai lần hoặc ngày một lần.

Theo một số phương án, trong phương pháp theo sáng chế, muối được dùng của hợp chất 3 được dùng qua đường miệng dưới dạng kết hợp bất kỳ của viên nén 5, 10, 50, 100, 150 hoặc 200mg nồng độ đương lượng bazơ tự do, ngày hai lần hoặc ngày một lần. Theo một số phương án, hợp chất 1 được dùng qua đường miệng dưới dạng kết hợp bất kỳ của viên nén 5, 10, 50, 100, 150 hoặc 200mg nồng độ đương lượng bazơ tự do, ngày hai lần hoặc ngày một lần. Theo một số phương án, dạng tinh thể của hợp chất 1 được dùng qua đường miệng dưới dạng kết hợp bất kỳ của viên nén 5, 10, 50, 100, 150 hoặc 200mg nồng độ đương lượng bazơ tự do, ngày hai lần hoặc ngày một lần.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1 với liều ít nhất là 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) (ví dụ, với lượng từ nằm trong khoảng từ 30mg đến 300mg; 30mg đến 200mg; hoặc 30mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do)) ngày hai lần.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy

mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1 với liều ít nhất là 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) (ví dụ, với lượng từ nằm trong khoảng từ 30mg đến 300mg; 30mg đến 200mg; hoặc 30mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do)) ngày hai lần.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, với liều ít nhất là 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) (ví dụ, với lượng từ nằm trong khoảng từ 30mg đến 300mg; 30mg đến 200mg; hoặc 30mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do)) ngày hai lần.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, với liều nằm trong khoảng từ 30mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) (ví dụ, với lượng từ nằm trong khoảng từ 30mg đến 300mg; 30mg đến 200mg; hoặc 30mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do)) ngày hai lần.

Theo một số phương án, việc dùng liều thứ hai hàng ngày được đề xuất nằm trong khoảng 8 đến 16 giờ sau khi dùng liều thứ nhất.

Theo một phương án, liều dùng là 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần. Theo phương án khác, liều dùng là 50mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần. Theo phương án khác, liều dùng là 75mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần. Theo phương án khác, liều dùng là 100mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần. Theo phương án khác, liều dùng là 125mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần. Theo phương án khác, liều dùng là 150mg (nồng độ đương

lượng bazơ tự do), ngày hai lần. Theo phương án khác, liều dùng là 175mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần. Theo phương án khác, liều dùng là 200mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần. Theo phương án khác, liều dùng là 225mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần. Theo phương án khác, liều dùng là 250mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), hoặc bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị AML được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị AML được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị MDS được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị MDS được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị CMML được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị CMML được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị ung thư mô liên kết dạng tủy được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị ung thư mô liên kết dạng tủy được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị đa u tủy được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị đa u tủy được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị u lympho được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị u lympho được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị u lympho tế bào T được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị u lympho tế bào T được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị u lympho tế bào B được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị u lympho tế bào B được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày hai lần.

Theo một số phương án, việc dùng liều thứ hai hàng ngày được mô tả nằm trong khoảng 10 giờ đến 14 giờ sau khi dùng liều thứ nhất hàng ngày.

Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm việc dùng qua đường miệng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó cho đối tượng với liều là 30mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, hoặc 250mg (mỗi liều là nồng độ đương lượng bazơ tự do) hai lần mỗi ngày. Theo một phương án, liều thứ hai hàng ngày được đề xuất sau khi dùng liều đầu tiên hàng ngày 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 giờ.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1 với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần (ví dụ, 75mg đến 200mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần).

Theo một số phương án, phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 3000mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần (ví dụ, 75mg đến 200mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần).

Theo một số phương án, phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 75mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần (ví dụ, 75mg đến 200mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần).

Theo một phương án, liều dùng là 100mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần. Theo một phương án, liều dùng là 150mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần. Theo một phương án, liều dùng là 175mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần. Theo một phương án, liều dùng là 200mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần. Theo một phương án, liều dùng là 225mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần. Theo một phương án, liều dùng là 250mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần. Theo một phương án, liều dùng là 275mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), hoặc bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 150mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần (ví dụ, 150mg đến 200mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần).

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị AML được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần (ví dụ, 150mg đến 200mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần).

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị AML được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 150mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị MDS được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị MDS được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 150mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị CMML được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị CMML được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 150mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị ung thư mô liên kết dạng tủy được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị ung thư mô liên kết dạng tủy được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 150mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị đa u tủy được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị đa u tủy được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 150mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị u lympho được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị u lympho được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 150mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị u lympho tế bào T được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị u lympho tế bào T được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 150mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị u lympho tế bào B được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một phương án, phương pháp này là phương pháp điều trị u lympho tế bào B được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, ở dạng liều dùng qua đường miệng là viên nén, với liều nằm trong khoảng từ 150mg đến 300mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc dùng qua đường miệng của hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó cho đối tượng với liều là 75, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg, 275mg, hoặc 300mg (mỗi liều này là nồng độ đương lượng bazơ tự do) ngày một lần.

Sẽ hiểu rằng liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, có thể dùng vào thời gian bất kỳ trong ngày hoặc đêm. Theo một số phương án, liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1 được dùng vào buổi sáng. Theo các phương án khác, liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó được dùng vào buổi tối. Cần được rằng liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó có thể được dùng kèm hoặc không kèm thức ăn. Theo một số phương án, liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng cùng với bữa ăn (ví dụ, việc dùng một liều qua đường miệng 30 phút sau khi bắt đầu bữa ăn có lượng chất béo cao [bữa ăn tiêu chuẩn dùng thuốc và thực phẩm có hàm lượng chất béo cao: ví dụ, 2 quả trứng lớn được nấu với bơ, 2 miếng thịt xông khói được nấu, 2 miếng bánh mì trắng có bơ, 4 aoxơ khoai tây nâu băm nhỏ, và 8 aoxơ sữa nguyên chất (3,3%)]). Theo một số phương án, đối tượng cần phải nhịn ăn trong ít nhất 4 giờ sau khi dùng liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó. Nước được uống tự do ngoại trừ 1 giờ trước cho đến khi 1 giờ sau khi dùng liều của hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, (với ngoại trừ 240mL nước được cung cấp khi dùng liều).

Theo một số phương án, liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của

nó được dùng trong khi nhin ăn (ví dụ, việc dùng liều dùng qua đường miệng đơn sau khi nhin ăn qua đêm 10 giờ).

Theo một phương án, sáng chế bao gồm dạng liều dùng qua đường miệng chứa liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó. Theo phương án khác, sáng chế bao gồm dạng liều dùng qua đường miệng 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 150mg, hoặc 200mg (mỗi liều là nồng độ đương lượng bazơ tự do), chứa hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó. Theo một phương án, dạng liều dùng qua đường miệng còn chứa một hoặc nhiều (các) chất mang được dùng.

Theo một phương án, sáng chế bao gồm hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 trong đối tượng cần điều trị. Theo một phương án, sáng chế bao gồm dược phẩm chứa liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc liều có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, và một hoặc nhiều (các) chất mang được dùng để sử dụng trong phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 trong đối tượng cần điều trị.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp làm giảm mức 2-HG cơ bản hoặc trước điều trị (ví dụ, trước điều trị 3 ngày ở người bệnh, hoặc mức đo được ở đối tượng không mắc bệnh do đột biến gen IDH-2), làm giảm mức cơ bản hoặc trước điều trị (ví dụ, trước điều trị 3 ngày ở người bệnh, hoặc mức đo được ở đối tượng không mắc bệnh do đột biến gen IDH-2) của tủy xương và/hoặc tế bào non (blast) máu ngoại vi, và/hoặc làm tăng mức cơ bản hoặc trước điều trị (ví dụ, trước điều trị 3 ngày ở người bệnh, hoặc mức đo được ở đối tượng không mắc bệnh do đột biến gen IDH-2) của số lượng bạch cầu trung tính, ở đối tượng mắc bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy

(AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng dùng (a) hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều ít nhất là 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do), ngày một lần hoặc ngày hai lần (ví dụ, với lượng từ nằm trong khoảng từ 30mg đến 300mg tương đương với hợp chất 3 dạng bazơ tự do (ví dụ, 30mg đến 200mg ngày một lần hoặc ngày hai lần; hoặc 30mg đến 150mg ngày một lần hoặc ngày hai lần), hoặc (b) dược phẩm chứa hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều ít nhất là 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) (ví dụ, với lượng từ nằm trong khoảng từ 30mg đến 300mg tương đương với hợp chất 3 dạng bazơ tự do (ví dụ, 30mg đến 200mg ngày một lần hoặc ngày hai lần; hoặc 30mg đến 150mg ngày một lần hoặc ngày hai lần), và một hoặc nhiều (các) chất mang dược dụng.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp làm giảm mức cơ bản hoặc trước điều trị (ví dụ, trước điều trị 3 ngày ở người bệnh, hoặc mức đo được ở đối tượng không mắc bệnh do đột biến gen IDH-2) của tủy xương và/hoặc tế bào non (blast) máu ngoại vi (ví dụ, ít nhất là 50%) ở đối tượng mắc bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm:

thu nhận thông tin về mức cơ bản hoặc trước điều trị (ví dụ, đo mức cơ bản hoặc trước điều trị) của tủy xương và/hoặc tế bào non (blast) máu ngoại vi ở đối tượng;

cho đối tượng dùng (a) hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều ít nhất là 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) (ví dụ, với lượng từ nằm trong khoảng từ 30mg đến 300mg tương đương với hợp chất 3 dạng bazơ tự do (ví dụ, 30mg đến 200mg ngày một lần hoặc ngày hai lần; hoặc 30mg đến 150mg ngày một lần hoặc ngày hai lần), hoặc (b) dược phẩm chứa hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều ít nhất là 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) (ví dụ, với lượng từ nằm trong khoảng từ 30mg đến 300mg tương đương với hợp chất 3 dạng bazơ tự do (ví dụ, 30mg đến 200mg ngày một lần hoặc

ngày hai lần; hoặc 30mg đến 150mg ngày một lần hoặc ngày hai lần), và một hoặc nhiều (các) chất mang được dụng;

thu nhận thông tin về mức sau điều trị (ví dụ, đo mức sau điều trị) của tủy xương và/hoặc tế bào non (blast) máu ngoại vi ở đối tượng;

so sánh mức sau điều trị của tủy xương và/hoặc tế bào non (blast) máu ngoại vi ở đối tượng với mức cơ bản hoặc trước điều trị; và

xác định rằng mức tủy xương và/hoặc tế bào non (blast) máu ngoại vi là giảm (ví dụ, ít nhất là 50%).

Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc làm giảm mức tủy xương và/hoặc tế bào non (blast) máu ngoại vi ít nhất là 50% (ví dụ, 50%, 50,5%, 51%, 51,5%, 52%, 52,5%, 53%, 53,5%, 54%, hoặc 54,5%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95%) so với mức cơ bản hoặc trước điều trị (ví dụ, trước điều trị 3 ngày ở người bệnh, hoặc mức đo được ở đối tượng không mắc bệnh do đột biến gen IDH-2). Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc làm giảm mức tủy xương và/hoặc tế bào non (blast) máu ngoại vi xuống ít hơn 5% (ví dụ, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4%, 4,25%, 4,5%, 4,75%, hoặc 5%) trong tổng số tế bào tủy xương so với mức cơ bản hoặc trước điều trị.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp làm tăng mức cơ bản hoặc trước điều trị (ví dụ, trước điều trị 3 ngày ở người bệnh, hoặc mức đo được ở đối tượng không mắc bệnh do đột biến gen IDH-2) của số lượng bạch cầu trung tính (ví dụ, xuống ít nhất $1,0 \times 10^9/L$), ở đối tượng mắc bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm:

thu nhận thông tin về mức cơ bản hoặc trước điều trị (ví dụ, đo mức cơ bản hoặc trước điều trị) của số lượng bạch cầu trung tính ở đối tượng;

cho đối tượng dùng (a) hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều ít nhất là 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) (ví dụ, với lượng từ nằm trong khoảng từ 30mg đến 300mg tương đương với hợp chất 3 dạng

bazơ tự do (ví dụ, 30mg đến 200mg ngày một lần hoặc ngày hai lần; hoặc 30mg đến 150mg ngày một lần hoặc ngày hai lần), hoặc (b) dược phẩm chứa hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều ít nhất là 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) (ví dụ, với lượng từ nằm trong khoảng từ 30mg đến 300mg tương đương với hợp chất 3 dạng bazơ tự do (ví dụ, 30mg đến 200mg ngày một lần hoặc ngày hai lần; hoặc 30mg đến 150mg ngày một lần hoặc ngày hai lần), và một hoặc nhiều (các) chất mang dược dụng;

thu nhận thông tin về mức sau điều trị (ví dụ, đo mức sau điều trị) của số lượng bạch cầu trung tính ở đối tượng;

so sánh mức sau điều trị của số lượng bạch cầu trung tính ở đối tượng với mức cơ bản hoặc trước điều trị; và

xác định rằng mức số lượng bạch cầu trung tính được tăng (ví dụ, đến ít nhất $1,0 \times 10^9/L$).

Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc làm tăng số lượng bạch cầu trung tính ở đối tượng, lên ít nhất $1,0 \times 10^9/L$, (ví dụ, $1,0 \times 10^9/L$, $1,5 \times 10^9/L$, $2,0 \times 10^9/L$, $2,5 \times 10^9/L$, $3,0 \times 10^9/L$, $3,5 \times 10^9/L$, $4,0 \times 10^9/L$, $4,5 \times 10^9/L$, $5,0 \times 10^9/L$, $5,5 \times 10^9/L$, $6,0 \times 10^9/L$, $6,5 \times 10^9/L$, $7,0 \times 10^9/L$, hoặc $7,5 \times 10^9/L$). Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc làm tăng số lượng bạch cầu trung tính ở đối tượng lên ít nhất $0,5 \times 10^9/L$, (ví dụ, $0,5 \times 10^9/L$, $0,6 \times 10^9/L$, $0,7 \times 10^9/L$, $0,8 \times 10^9/L$, $0,9 \times 10^9/L$, hoặc $1,0 \times 10^9/L$).

Theo một phương án, chất ức chế IDH2 đột biến là polypeptit. Theo một phương án, polypeptit này đóng vai trò như một chất vô hiệu chính đối với hoạt tính tạo u của enzyme đột biến. Polypeptit này có thể tương ứng với IDH2 có chiều dài đủ hoặc một đoạn của nó. Polypeptit này cần phải giống với các gốc tương ứng của IDH2 kiểu dại, nhưng theo các phương án có mức độ tương đồng ít nhất là 60, 70, 80, 90 hoặc 95% với IDH2 kiểu dại.

Theo một phương án, chất ức chế IDH2 đột biến làm giảm ái lực của protein đột biến IDH2 có hoạt tính tạo u với NADH, NADPH hoặc ion kim loại hóa trị 2, ví dụ, Mg^{2+} hoặc Mn^{2+} hoặc làm giảm mức hoặc độ khả dụng của NADH, NADPH hoặc ion kim loại hóa trị 2, ví dụ, Mg^{2+} hoặc Mn^{2+} ví dụ, bằng cách cạnh tranh liên kết với enzym

đột biến. Theo một phương án, enzym này bị ức chế bằng cách thay thế Mg^{2+} hoặc Mn^{2+} bằng Ca^{2+} .

Theo một phương án, chất ức chế IDH2 đột biến làm giảm mức của hoạt tính tạo u của IDH2, ví dụ, hoạt tính tạo u của 2-HG.

Theo một phương án, chất ức chế IDH2 đột biến làm giảm mức sản phẩm của thể đột biến có hoạt tính tạo u của thể đột biến IDH2, ví dụ, nó làm giảm mức 2-HG, ví dụ, R-2-HG.

Theo một phương án chất ức chế IDH2 đột biến tương tác trực tiếp với, ví dụ, liên kết với, hoặc protein IDH2 đột biến hoặc tương tác trực tiếp với, ví dụ, liên kết với, mARN IDH2 đột biến.

Theo một phương án, chất ức chế IDH2 đột biến tương tác trực tiếp với, ví dụ, nó liên kết với, protein IDH2 đột biến.

Theo một phương án chất ức chế IDH2 đột biến tương tác trực tiếp với, ví dụ, nó liên kết với, mARN IDH2 đột biến.

Theo một phương án, chất ức chế IDH2 đột biến làm giảm lượng hoạt tính của enzym có hoạt tính tạo u, ví dụ, bằng cách tương tác với, ví dụ, liên kết với, protein IDH2 đột biến.

Theo một phương án, chất ức chế IDH2 đột biến là phân tử nhỏ, ví dụ, hợp chất 1, và tương tác với, ví dụ, liên kết, ARN đột biến, ví dụ, mARN IDH2 đột biến.

Theo một số phương án, chất ức chế IDH2 đột biến này có thể còn chứa một hoặc nhiều sự thể đồng vị. Ví dụ, H có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm 1H , 2H (D hoặc đơteri), và 3H (T hoặc triti); C có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , và ^{14}C ; N có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{13}N , ^{14}N và ^{15}N ; O có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{15}O , ^{16}O và ^{18}O ; F có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{18}F ; và đồng tương tự. Ví dụ, hợp chất được làm giàu ở dạng đồng vị cụ thể của H, C, N, O và/hoặc F ít nhất là 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%. Ví dụ, sự thể đồng vị đối với hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 có thể bao gồm hợp chất 1 hoặc 2 được thể bởi đơteri ở một hoặc nhiều nguyên tử hydro của hợp chất 1 hoặc 2. Sự thể đồng vị đối với hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 có thể bao gồm 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl]-4-

¹⁴C)amino]propan-2-ol; 1-((4-(6-(diflo(flo-¹⁸F)metyl)pyridin-2-yl)-6-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropan-2-ol, 1-((4-((2-(diflo(flo-¹⁸F)metyl)pyridin-4-yl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropan-2-ol, 2-(((4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)metyl)propan-1,1,1,3,3,3-d₆-2-ol; 2-metyl-1-((4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propan-1,1-d₂-2-ol hoặc các muối được dụng của nó (ví dụ, 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl-4-¹⁴C)amino]propan-2-ol metansulfonat; 1-((4-(6-(diflo(flo-¹⁸F)metyl)pyridin-2-yl)-6-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropan-2-ol metansulfonat, 1-((4-((2-(diflo(flo-¹⁸F)metyl)pyridin-4-yl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropan-2-ol metansulfonat, 2-(((4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)metyl)propan-1,1,1,3,3,3-d₆-2-ol metansulfonat; 2-metyl-1-((4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propan-1,1-d₂-2-ol metansulfonat).

Các phương pháp điều trị và được phẩm này còn được minh họa bởi phần mô tả chi tiết và ví dụ minh họa dưới đây.

Chế phẩm và đường sử dụng

Các chất ức chế IDH2 đột biến, ví dụ, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó được dùng trong các phương pháp được mô tả ở đây may be được bào chế cùng với một hoặc nhiều (các) chất mang được dụng hoặc (các) tá được thành chế phẩm được dụng trước khi được dùng cho đối tượng.

Thuật ngữ “chất mang được dụng hoặc tá được” chỉ chất mang hoặc tá được mà có thể được dùng cho đối tượng, cùng với hợp chất được mô tả ở đây, và mà không phá hủy hoạt tính được lý của nó và không độc khi được dùng với liều đủ để phân phối lượng điều trị bệnh của hợp chất.

Theo một số phương án, chất mang được dụng, tá được và chất dẫn thuốc mà có thể được sử dụng trong được phẩm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất trao đổi ion, alumin, nhôm stearat, lexithin, hệ phân phối thuốc tự nhũ hóa (SEDSS) như d-α-tocopherol polyetylenglycol 1000 succinat, chất hoạt động bề mặt được sử dụng trong

các dạng liều dược phẩm như Tweens hoặc chất nền polyme phân phối thuốc tương tự khác, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, các chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit chia phần gồm axit béo no thực vật, nước, muối hoặc các chất điện giải, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, silic oxit keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, chất có thành phần chính là xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và mỡ lỏng cừu. Xyclodextrin như α -, β -, và γ -xyclodextrin, hoặc chất dẫn xuất được cải biến hóa học như hydroxyalkylxyclodextrin, bao gồm 2- và 3-hydroxypropyl- β -xyclodextrin, hoặc các chất dẫn xuất hòa tan được khác có thể cũng được sử dụng một cách có lợi để tăng cường sự phân phối hợp chất có công thức được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, dược phẩm có thể được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xông hít, dùng khu trú, qua trực tràng, qua mũi, trong má, trong âm đạo hoặc thông qua ổ chứa được cấy, tốt hơn là bằng cách dùng qua đường miệng hoặc dùng bằng cách tiêm. Dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế có thể chứa chất mang, tá dược hoặc chất dẫn thuốc được dụng không độc thông thường bất kỳ. Trong một số trường hợp, pH của chế phẩm có thể được điều chỉnh bằng axit, bazơ, hoặc chất đệm được dụng để tăng cường độ ổn định của hợp chất được bào chế hoặc dạng phân phối chúng. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa như được sử dụng ở đây bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong động mạch, trong hoạt dịch, trong xương ức, trong vỏ não, trong tổn thương và trong sọ.

Theo một số phương án, các dược phẩm có thể ở dạng chế phẩm tiêm được vô trùng, ví dụ, huyền phù tiêm được vô trùng chứa nước hoặc chứa dầu. Huyền phù này có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc làm ướt thích hợp (như, ví dụ, Tween 80) và chất tạo huyền phù. Chế phẩm tiêm được vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù tiêm được vô trùng trong dung môi hoặc chất pha loãng không độc chấp nhận được ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, như dung dịch trong 1,3-butanediol. Trong số các chất dẫn thuốc và dung môi chấp nhận được có thể được sử dụng là manitol, nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi, vô trùng thường được sử dụng làm

dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Cho mục đích này, dầu không bay hơi nhẹ bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Các axit béo, như axit oleic và dẫn xuất glyxerit của nó hữu dụng trong điều chế dầu tiêm được, như dầu được dụng tự nhiên, như dầu oliu hoặc dầu thầu dầu, đặc biệt là trong phiên bản được polyoxyetyl hóa của nó. Các dung dịch hoặc huyền phù này cũng có thể chứa chất pha loãng hoặc chất phân tán là rượu mạch dài, hoặc carboxymetyl xenluloza hoặc chất phân tán tương tự thường được sử dụng trong bào chế các dạng liều được dụng như nhũ tương và hoặc huyền phù. Các chất hoạt động bề mặt thường được sử dụng khác như Tweens hoặc Spans và/hoặc các chất nhũ hóa tương tự hoặc chất tăng cường độ sinh khả dụng mà thường được sử dụng trong sản xuất các dạng liều rắn, lỏng được dụng hoặc các dạng liều khác cũng có thể được sử dụng cho mục đích bào chế.

Theo một số phương án, dược phẩm có thể được dùng qua đường miệng ở dạng liều chấp nhận được qua đường miệng bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên nén, nhũ tương và huyền phù chứa nước, hệ phân tán và dung dịch. Trong trường hợp viên nén để dùng qua đường miệng, chất mang mà thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Chất làm trơn, như magie stearat, cũng thường được bổ sung. Đối với việc dùng qua đường miệng ở dạng viên nang, chất pha loãng hữu dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô khô. Nếu huyền phù và/hoặc nhũ tương chứa nước được dùng qua đường miệng, thành phần hoạt tính có thể được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong pha dầu được kết hợp với chất nhũ hóa và/hoặc chất tạo huyền phù. Nếu muốn, một số chất tạo ngọt và/hoặc tạo mùi và/hoặc màu có thể được bổ sung vào.

Theo một số phương án, dược phẩm cũng có thể được dùng ở dạng viên đạn để dùng ở trực tràng. Các chế phẩm này có thể được điều chế bằng cách trộn hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với tá dược không gây kích thích phù hợp mà là chất rắn ở nhiệt độ trong phòng nhưng hóa lỏng ở nhiệt độ trong trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng thành phần hoạt tính. Các chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bơ cacao, sáp ong và polyetylen glycol.

Theo một số phương án, việc dùng khu trú dược phẩm là hữu dụng khi việc điều trị mong muốn bao gồm các bề mặt hoặc cơ quan có thể tiếp cận được dễ dàng bằng cách dùng khu trú. Để dùng khu trú lên da, dược phẩm cần được bào chế với pomat phù hợp

chứa thành phần hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong chất mang. Chất mang để dùng khu trú hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu khoáng, dầu mỡ lỏng, dầu mỡ trắng, propylen glycol, hợp chất polyoxyetylen polyoxypropylen, sáp nhũ hóa và nước. Theo cách khác, dược phẩm có thể được bào chế với sữa hoặc kem thích hợp chứa hợp chất hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong chất mang với chất nhũ hóa thích hợp. Chất mang thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu khoáng, sorbitan monostearat, polysorbat 60, sáp xetyl este, rượu xetearyl, 2-octyldodecanol, rượu benzyl và nước. Dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế cũng có thể được dùng khu trú lên đường ruột dưới dạng bào chế viên đạn trực tràng hoặc ở dạng chế phẩm thụt thích hợp. Miếng dán khu trú trên da cũng được bao gồm trong một khía cạnh của sáng chế.

Theo một số phương án, dược phẩm có thể được dùng bằng bình phun hoặc bằng cách xông hít qua mũi. Các chế phẩm này được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm và có thể được điều chế dưới dạng dung dịch trong nước muối, sử dụng rượu benzyl hoặc các chất bảo quản phù hợp khác, chất thúc đẩy hấp thụ để làm tăng độ sinh khả dụng, flocacbon, và/hoặc các chất hòa tan hoặc phân tán khác đã biết trong lĩnh vực.

Chất ức chế IDH2 đột biến, ví dụ, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng trong các phương pháp được mô tả ở đây can, ví dụ, được dùng bằng cách tiêm, trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới bì, trong bụng, trong cơ, hoặc dưới da; hoặc qua đường miệng, trong má, trong mũi, trong cơ, khu trú, trong chế phẩm dùng cho mắt, hoặc bằng cách xông hít, với liều nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100mg/kg khối lượng cơ thể, các liều thay thế nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg/liều, mỗi 4 đến 120 giờ, hoặc theo yêu cầu của thuốc cụ thể. Phương pháp ở đây dự tính việc dùng lượng có hiệu quả của hợp chất hoặc chế phẩm chứa hợp chất để đạt được hiệu quả mong muốn hoặc ổn định. Thông thường, dược phẩm có thể được dùng từ 1 đến 6 lần mỗi ngày hoặc theo cách khác, là truyền liên tục. Việc dùng như vậy có thể được sử dụng là liệu pháp điều trị mạn tính hoặc cấp tính. Lượng thành phần hoạt tính mà có thể được kết hợp với chất mang để tạo ra dạng liều đơn sẽ thay đổi phụ thuộc vào vật chủ cần điều trị và đường dùng cụ thể. Chế phẩm thường sẽ chứa từ 5% đến 95% hợp

chất hoạt tính (khối lượng/khối lượng). Theo cách khác, các chế phẩm này chứa từ 20% đến 80% hợp chất hoạt tính.

Đối tượng có thể được dùng liều chất ức chế IDH2 đột biến, ví dụ, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, như được mô tả trong ví dụ 5. Liều thấp hoặc cao hơn liều được đề cập trên đây có thể cần. Liều dùng và phác đồ điều trị cụ thể cho đối tượng cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, độ tuổi, khối lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn, thời gian điều trị, tốc độ bài tiết, sự kết hợp thuốc, mức độ trầm trọng và diễn biến của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc triệu chứng, sự bố trí của đối tượng đối với bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc triệu chứng, và chỉ định của bác sĩ điều trị.

Khi đã cải thiện tình trạng bệnh lý của đối tượng, liều duy trì của hợp chất, chế phẩm, dạng tinh thể hoặc dạng kết hợp theo một khía cạnh của sáng chế có thể được dùng, nếu cần. Do đó, liều dùng hoặc tần xuất dùng, hoặc cả hai, có thể được giảm, theo hàm số của triệu chứng, đến mức độ mà tại đó duy trì được tình trạng bệnh lý được cải thiện khi các triệu chứng được làm thuyên giảm đến mức độ mong muốn. Tuy nhiên, các đối tượng này có thể yêu cầu việc điều trị từng đợt trong khoảng thời gian dài dựa trên sự tái phát bất kỳ của các triệu chứng bệnh.

Một số phương án theo sáng chế đề cập đến viên nén chứa ít nhất một chất mang được dụng; và hợp chất 1. Một số phương án theo sáng chế đề cập đến viên nén chứa ít nhất một chất mang được dụng; và hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó.

Một số phương án theo sáng chế đề cập đến viên nén chứa ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng được dụng; và hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó. Theo các phương án khác, dạng tinh thể của hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 ít nhất là 90% khối lượng của dạng tinh thể cụ thể; dạng tinh thể cụ thể này là dạng được mô tả ở đây. Theo các phương án khác, dạng tinh thể của hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 ít nhất là 95% khối lượng của dạng tinh thể cụ thể; dạng tinh thể cụ thể này là dạng được mô tả ở đây.

Phương pháp sử dụng

Hoạt tính ức chế của hợp chất 1 hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, đối với thể đột biến IDH2 (ví dụ, IDH2R140Q và IDH2R172K) có thể được thử nghiệm bằng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 12 của công bố đơn PCT số WO 2013/102431 và công bố đơn Mỹ số US 2013/0190287 được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ, hoặc các phương pháp tương tự.

Sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của IDH2 đột biến, bao gồm việc cho đối tượng cần ức chế tiếp xúc với chất ức chế IDH2 đột biến. Theo một phương án, phương pháp ức chế hoạt tính IDH2 đột biến bao gồm việc cho đối tượng cần ức chế tiếp xúc với hợp chất 1. Theo một phương án, bệnh máu ác tính tiến triển được mô tả ở đây, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T) cần được điều trị được đặc trưng bởi alen đột biến của IDH2 trong đó đột biến IDH2 này tạo ra khả năng mới của enzym để xúc tác cho phản ứng khử phụ thuộc NADPH khử α -ketoglutarat thành R(-)-2-hydroxyglutarat ở người bệnh. Theo một khía cạnh của phương án này, IDH2 đột biến có đột biến R140X. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140Q. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140W. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140L. Theo một khía cạnh khác của phương án này, IDH2 đột biến có đột biến R172X. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172K. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172G.

Theo phương án khác, phương pháp ức chế hoạt tính IDH2 đột biến bao gồm việc cho đối tượng cần ức chế tiếp xúc với hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó. Theo một phương án, bệnh máu ác tính tiến triển được mô tả ở đây, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T) cần được điều trị được đặc trưng bởi alen đột biến của IDH2 trong đó đột biến IDH2 đột biến tạo ra khả năng mới của enzym để xúc tác cho phản ứng khử phụ thuộc NADPH khử α -ketoglutarat thành R(-)-2-hydroxyglutarat ở người bệnh. Theo một khía cạnh của phương án này, IDH2 đột biến có

đột biến R140X. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140Q. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140W. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140L. Theo một khía cạnh khác của phương án này, IDH2 đột biến có đột biến R172X. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172K. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến 172G. Các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, có thể được phân tích bằng cách xác định trình tự mẫu tế bào để xác định sự có mặt và bản chất cụ thể của (ví dụ, sự có mặt của axit amin bị biến đổi ở) đột biến ở axit amin 140 và/hoặc 172 của IDH2.

Theo một phương án, hiệu quả điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, được theo dõi bằng cách đo mức 2-HG ở đối tượng. Thông thường, mức 2-HG được đo trước khi điều trị, trong đó mức tăng là biểu thị cho việc sử dụng hợp chất 1 để điều trị bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2.

Theo một phương án, hiệu quả điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, được theo dõi bằng cách đo mức 2-HG ở đối tượng. Thông thường, mức 2-HG được đo trước khi điều trị, trong đó mức tăng là biểu thị cho việc sử dụng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, để điều trị bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML),

hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2. Khi đã tạo ra được mức tăng này, mức 2-HG được xác định trong suốt quá trình và/hoặc sau khi kết thúc điều trị để tạo ra hiệu quả. Theo một số phương án, mức 2-HG chỉ được xác định trong suốt quá trình và/hoặc sau khi kết thúc điều trị. Sự giảm mức 2-HG trong quá trình điều trị và sau khi điều trị là chỉ báo về hiệu quả. Tương tự, việc xác định rằng mức 2-HG không gia tăng trong suốt quá trình điều trị hoặc sau khi điều trị cũng biểu thị hiệu quả. Thông thường, các phép đo 2-HG này sẽ được sử dụng cùng với các phương pháp xác định hiệu quả của phương pháp điều trị bệnh ung thư đã biết khác, như sự giảm về số lượng và kích thước khối u và/hoặc các tổn thương đi kèm với bệnh ung thư khác, đánh giá sinh thiết và/hoặc chọc hút tủy xương, số lượng máu toàn bộ, kiểm tra màng máu ngoại vi, việc cải thiện tình trạng sức khỏe chung của đối tượng, và sự thay đổi về các dấu chuẩn sinh học khác mà đi kèm với hiệu quả điều trị bệnh ung thư.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp ức chế 2-HG so với mức cơ bản hoặc trước điều trị (ví dụ, trước điều trị 3 ngày ở người bệnh, hoặc mức đo được ở đối tượng không mắc bệnh do đột biến gen IDH-2) 2-HG (ví dụ, ít nhất là 50%) ở đối tượng mắc bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm:

thu nhận thông tin về mức 2-HG cơ bản hoặc trước điều trị (ví dụ, đo mức cơ bản hoặc trước điều trị) ở đối tượng;

cho đối tượng dùng (a) hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều ít nhất là 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) (ví dụ, với lượng từ nằm trong khoảng từ 30mg đến 300mg tương đương với hợp chất 3 dạng bazơ tự do), hoặc (b) dược phẩm chứa hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó với liều ít nhất là 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) (ví dụ, với lượng từ nằm trong khoảng từ 30mg đến 300mg tương đương với hợp chất 3 dạng bazơ tự do), và một hoặc nhiều (các) chất mang dược dụng;

thu nhận thông tin về mức 2-HG sau điều trị (ví dụ, đo mức sau điều trị) ở đối tượng;

so sánh mức 2-HG sau điều trị ở đối tượng với mức cơ bản hoặc trước điều trị; và xác định rằng mức 2-HG được ức chế (ví dụ, ít nhất là 50%).

Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc ức chế 2-HG ở người bệnh có hoặc được xác định là có IDH2 đột biến R140Q ít nhất là 50% (ví dụ, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) so với mức cơ bản hoặc trước điều trị (ví dụ, trước điều trị 3 ngày ở người bệnh, hoặc mức đo được ở đối tượng không mắc bệnh do đột biến gen IDH-2). Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc ức chế 2-HG ở người bệnh có hoặc được xác định là có IDH2 đột biến R172K tới 60% (ví dụ, làm giảm mức 2-HG tới 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, hoặc 60%) so với mức cơ bản hoặc trước điều trị (ví dụ, trước điều trị 3 ngày ở người bệnh, hoặc mức đo được ở đối tượng không mắc bệnh do đột biến gen IDH-2). Theo một số phương án, việc đo mức 2-HG ở đối tượng có thể đạt được bằng phân tích quang phổ, ví dụ, phân tích dựa trên cộng hưởng từ, ví dụ, đo MRI và/hoặc MRS, phân tích mẫu dịch cơ thể, như phân tích máu, huyết tương, nước tiểu, tủy xương hoặc dịch não tủy, hoặc bằng cách phân tích nguyên liệu giải phẫu, ví dụ, bằng cách đo khối phổ (ví dụ LC-MS, GC-MS).

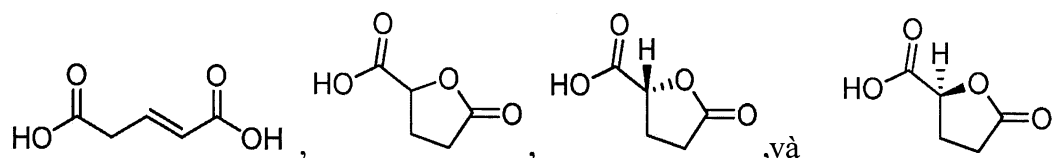
2-HG có thể được phát hiện trong mẫu bằng phương pháp được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2013/102431 và công bố đơn US số US 2013/0190287 được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ, hoặc bằng các phương pháp tương tự.

Theo một phương án 2-HG được đánh giá trực tiếp.

Theo phương án khác chất dẫn xuất của 2-HG được tạo ra trong quá trình thực hiện phương pháp phân tích này được đánh giá. Ví dụ, chất dẫn xuất như vậy có thể là chất dẫn xuất được tạo ra trong phân tích MS. Các chất dẫn xuất này có thể bao gồm sản phẩm cộng muối, ví dụ, sản phẩm cộng của Na, biến thể hydrat hóa, hoặc biến thể hydrat hóa mà cũng là sản phẩm cộng muối, ví dụ, sản phẩm cộng của Na, ví dụ, như được tạo ra trong phân tích MS.

Theo phương án khác, chất dẫn xuất chuyển hóa của 2-HG được định lượng. Các ví dụ bao gồm các loại được tạo ra hoặc được gia tăng, hoặc được giảm, do sự có mặt của 2-HG, như glutarat hoặc glutamat tương quan với 2-HG, ví dụ, R-2-HG.

Các chất dẫn xuất 2-HG ví dụ bao gồm các chất dẫn xuất khử hydrat như hợp chất được đưa ra dưới đây hoặc sản phẩm cộng muối của nó:



Theo một phương án, bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, là khối u trong đó ít nhất 30, 40, 50, 60, 70, 80 hoặc 90% tế bào khối u mang đột biến IDH2, và cụ thể là đột biến IDH2 R140Q, R140W, hoặc R140L và/hoặc R172K hoặc R172G, tại thời điểm chẩn đoán hoặc điều trị.

Theo một số phương án, đối tượng có hoặc được xác định là có bệnh do gen IDH2 bị đột biến (ví dụ, đột biến R140Q hoặc đột biến R 172K) tại thời điểm chẩn đoán hoặc điều trị. Theo một số phương án, đối tượng cũng có hoặc được xác định là có đột biến được chọn từ FLT3-ITD (Sự nhân đôi kép nội bộ (ITD) của tyrosin kinaza 3 liên quan đến Fms (FLT3)), CEPBA (CCAAT/chất tăng cường liên kết protein alpha), NPM1 (nucleophosmin (phosphoprotein nhân B23)), và DNMT3A (ADN (xytosin-5-)metyltransferaza 3 alpha, ASXL1: giống mào giới tính bổ sung 1) tại thời điểm chẩn đoán hoặc điều trị.

Theo một số phương án, đối tượng có di truyền tế bào bình thường để điều trị. Theo các phương án khác, đối tượng có di truyền tế bào bất thường hoặc bất lợi, ví dụ, một hoặc nhiều trong số: đơn nhiễm thể 7 (hoặc mất một phần cánh dài của nhiễm sắc thể 7 (7q-)), tam bội 8, tam bội 11, chuyển đoạn t (17;18), hoặc chuyển đoạn t (1;13) trước khi điều trị. Bảng 8 mô tả phân loại di truyền tế bào (IPSS và phân loại 5 nhóm mới).

Theo một phương án, bệnh máu ác tính tiến triển cần được điều trị là AML. Theo một số phương án, AML bị tái phát và/hoặc khó chữa căn bản. Theo các phương án khác,

AML không được điều trị. Theo một số phương án, AML bị tái phát và/hoặc khó chữa căn bản ở người bệnh 60 và trên 60 tuổi. Theo một số phương án, AML không được điều trị ở người bệnh 60 và trên 60 tuổi. Theo một số phương án, AML bị tái phát và/hoặc khó chữa căn bản ở người bệnh dưới 60 tuổi. Theo một phương án, hợp chất 1 được dùng làm thuốc điều trị hàng đầu đối với AML. Theo một phương án, hợp chất 1 được dùng làm thuốc điều trị hàng thứ hai, hàng thứ ba, hàng thứ tư đối với AML. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng làm thuốc điều trị hàng đầu đối với AML. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng làm thuốc điều trị hàng thứ hai, hàng thứ ba, hàng thứ tư đối với AML. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng sau khi tái phát lần đầu. Theo một phương án, hợp chất 1 được dùng sau khi gây cảm ứng thất bại lần đầu. Theo một phương án, hợp chất 1 được dùng sau khi gây cảm ứng lại thất bại. Theo một phương án, việc dùng hợp chất 1 có thể xảy ra trước, trong hoặc sau khi cấy ghép. Theo một phương án, hợp chất 1 được dùng sau khi tái phát sau cấy ghép. Theo một phương án, sự xuất hiện của AML là sau MPD. Theo một phương án, sự xuất hiện của AML là sau MDS và CMML. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng sau khi gây cảm ứng thất bại lần đầu. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng sau khi gây cảm ứng lại thất bại. Theo một phương án, việc dùng hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, có thể xảy ra trước, trong hoặc sau khi cấy ghép. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng sau khi tái phát sau cấy ghép. Theo một phương án, sau khi tái phát và gây cảm ứng lại tiếp theo thất bại, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng. Theo một phương án, sau khi tái phát (sau cấy ghép) và gây cảm ứng lại tiếp theo thất bại, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng. Theo một phương án, sự xuất hiện của AML là sau MPD, và hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng sau khi gây cảm ứng thất bại lần đầu. Theo một phương án, sau khi gây cảm ứng lần đầu thất bại và tái phát tiếp theo (sau cấy ghép), hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng. Theo một phương án, sự xuất

hiện của AML là sau MDS và CMML, và sau khi gây cảm ứng lần đầu thất bại và gây cảm ứng lại tiếp theo thất bại, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng.

Theo phương án khác, bệnh máu ác tính tiến triển cần được điều trị là MDS với tình trạng thiếu máu dai dẳng và dư tế bào non (typ phụ RAEB-1 hoặc RAEB-2). Theo các phương án khác, MDS không được điều trị. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng làm thuốc điều trị hàng đầu đối với MDS. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng làm thuốc điều trị hàng thứ hai, hàng thứ ba, hàng thứ tư đối với MDS. Theo một phương án, hợp chất 1 được dùng làm thuốc điều trị hàng đầu đối với MDS. Theo một phương án, hợp chất 1 được dùng làm thuốc điều trị hàng thứ hai, hàng thứ ba, hàng thứ tư đối với MDS. Theo một phương án, sự xuất hiện của MDS là sau AML. Theo một phương án, sự xuất hiện của MDS là sau AML, và hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng làm thuốc điều trị hàng đầu đối với MDS.

Theo phương án khác, bệnh máu ác tính tiến triển cần được điều trị là CMML tái phát và/hoặc khó chữa căn bản. Theo một phương án, hợp chất 1 được dùng làm thuốc điều trị hàng đầu đối với CMML. Theo một phương án, hợp chất 1 được dùng làm thuốc điều trị hàng thứ hai, hàng thứ ba, hàng thứ tư đối với CMML. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng làm thuốc điều trị hàng đầu đối với CMML. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng làm thuốc điều trị hàng thứ hai, hàng thứ ba, hàng thứ tư đối với CMML. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng sau khi tái phát lần hai.

Theo phương án khác, bệnh máu ác tính tiến triển cần được điều trị là u lympho (ví dụ, u lympho Non-Hodgkin (NHL) như u lympho tế bào B (ví dụ, u lympho Burkitt, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính/u lympho tế bào lympho nhỏ (CLL/SLL), u lympho tế bào lympho B lớn lan tỏa, u lympho thể nang, u lympho tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, u lympho tiền nguyên bào lympho B, và u lympho tế bào vỏ) và u lympho tế bào T

(ví dụ, u sùi dạng nấm, u lympho tế bào lớn thoái biến, và u lympho tiền nguyên bào lympho T).

Theo phương án khác, bệnh máu ác tính tiên triển cần được điều trị là ung thư mô liên kết dạng tủy tái phát và/hoặc khó chữa căn bản. Theo các phương án khác, ung thư mô liên kết dạng tủy không được điều trị. Theo một phương án, hợp chất 1 được dùng làm thuốc điều trị hàng đầu đối với ung thư mô liên kết dạng tủy. Theo một phương án, hợp chất 1 được dùng làm thuốc điều trị hàng thứ hai, hàng thứ ba, hàng thứ tư đối với ung thư mô liên kết dạng tủy. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng làm thuốc điều trị hàng đầu đối với ung thư mô liên kết dạng tủy. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng làm thuốc điều trị hàng thứ hai, hàng thứ ba, hàng thứ tư đối với ung thư mô liên kết dạng tủy. Theo một phương án, ung thư mô liên kết dạng tủy xuất hiện đồng thời với AML. Theo một phương án, ung thư mô liên kết dạng tủy xuất hiện khi tái phát AML.

Theo phương án khác, bệnh máu ác tính tiên triển cần được điều trị là đa u tủy tái phát và/hoặc khó chữa căn bản. Theo các phương án khác, đa u tủy không được điều trị. Theo một phương án, hợp chất 1 được dùng làm thuốc điều trị hàng đầu đối với đa u tủy. Theo một phương án, hợp chất 1 được dùng làm thuốc điều trị hàng thứ hai, hàng thứ ba, hàng thứ tư đối với đa u tủy. Theo các phương án khác, đa u tủy không được điều trị. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng làm thuốc điều trị hàng đầu đối với đa u tủy. Theo một phương án, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, được dùng làm thuốc điều trị hàng thứ hai, hàng thứ ba, hàng thứ tư đối với đa u tủy.

Các phương pháp điều trị được mô tả ở đây còn có thể bao gồm các bước đánh giá khác nhau trước và/hoặc sau khi điều trị bằng chất ức chế IDH2 đột biến, ví dụ, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó.

Theo một phương án, trước và/hoặc sau khi điều trị bằng chất ức chế IDH2 đột biến, ví dụ, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, phương pháp này còn bao gồm bước đánh giá sự phát triển, kích thước, khối

lượng, tình trạng xâm lấn, giai đoạn và/hoặc kiểu hình khác của bệnh máu ác tính tiến triển.

Theo một phương án, trước và/hoặc sau khi điều trị bằng chất ức chế IDH2 đột biến, ví dụ, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, phương pháp này còn bao gồm bước đánh giá kiểu gan IDH2 của bệnh ung thư. Bước này có thể đạt được bằng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực, như giải trình tự ADN, phân tích miễn dịch, và/hoặc đánh giá sự xuất hiện, phân bố hoặc mức 2-HG.

Theo một phương án, trước và/hoặc sau khi điều trị bằng chất ức chế IDH2 đột biến, ví dụ, hợp chất 1, hoặc dạng tinh thể của nó; hoặc hợp chất 3, hoặc dạng tinh thể của nó, phương pháp này còn chứa bước xác định mức 2-HG ở đối tượng. Bước này có thể đạt được bằng phân tích quang phổ, ví dụ, phân tích dựa trên cộng hưởng từ, ví dụ, đo MRI và/hoặc MRS, phân tích mẫu dịch cơ thể, như phân tích máu, huyết tương, nước tiểu, tủy xương hoặc dịch não tủy, hoặc bằng cách phân tích nguyên liệu giải phẫu, ví dụ, bằng cách đo khối phổ (ví dụ LC-MS, GC-MS).

Các dạng tinh thể

Sáng chế đề xuất các dạng tinh thể của hợp chất 1. Sáng chế cũng đề xuất các dạng tinh thể của 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol (hợp chất 3).

Theo một phương án, hợp chất 1 là dạng tinh thể đơn, hoặc một trong số các dạng tinh thể đơn bất kỳ được mô tả ở đây. Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng được dụng; và hợp chất 1, trong đó hợp chất 1 là dạng tinh thể đơn, hoặc một trong số các dạng tinh thể bất kỳ được mô tả ở đây. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất 1, trong đó hợp chất 1 là dạng tinh thể đơn, hoặc một trong số các dạng tinh thể đơn bất kỳ được mô tả ở đây, để điều chế được phẩm.

Theo một phương án, hợp chất 3 là dạng tinh thể đơn, hoặc một trong số các dạng tinh thể đơn bất kỳ được mô tả ở đây. Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng được dụng; và hợp chất 3, trong đó hợp chất 3 là dạng tinh thể đơn, hoặc một trong số các dạng tinh thể bất kỳ được mô tả ở đây. Sáng chế còn

mô tả việc sử dụng hợp chất 3, trong đó hợp chất 3 là dạng tinh thể đơn, hoặc một trong số các dạng tinh thể đơn bất kỳ được mô tả ở đây, để điều chế được phẩm.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T hoặc u lympho tế bào B), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng (a) dạng tinh thể đơn của hợp chất 1 hoặc hợp chất 3, hoặc (b) dược phẩm chứa (a) và chất mang được dụng. Theo một phương án, dạng tinh thể đơn trong (a) có tỷ lệ phần trăm độ tinh khiết bất kỳ nằm trong khoảng từ 90% đến 100%.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mỗi bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng (a) dạng tinh thể đơn của hợp chất 1 hoặc hợp chất 3, hoặc (b) dược phẩm chứa (a) và chất mang được dụng. Theo một phương án, dạng tinh thể đơn trong (a) có tỷ lệ phần trăm độ tinh khiết bất kỳ nằm trong khoảng từ 90% đến 100%.

Sáng chế đề xuất phân loại thông tin xác định đặc trưng để mô tả các dạng tinh thể của hợp chất 1 và hợp chất 3. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng, không phải tất cả thông tin này là cần thiết đối với người có hiểu biết trung bình để xác định rằng dạng cụ thể này là có trong chế phẩm cho trước, nhưng việc xác định dạng cụ thể đó có thể đạt được bằng cách sử dụng phân thông tin xác định đặc trưng bất kỳ mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể nhận ra là đủ để thiết lập sự có mặt của dạng cụ thể, ví dụ, thậm chí một đỉnh phân biệt duy nhất có thể là đủ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đánh giá rằng dạng cụ thể này là có.

Các dạng tinh thể của hợp chất 1 có đặc tính vật lý phù hợp để sản xuất chế phẩm được ở quy mô lớn. Nhiều dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả ở đây thể hiện độ tinh thể cao, điểm nóng chảy cao, và dung môi được hấp lưu hoặc được solvat giới hạn. Các dạng tinh thể của hợp chất 1 có độ sinh khả dụng được cải thiện so với dạng vô định hình của hợp chất 1. Cụ thể là, dạng 3 là không hút ẩm, và thể hiện ưu điểm về độ ổn định (ví

dự, độ ổn định nhiệt động học, hóa học, hoặc vật lý) ở độ ẩm tương đối lên tới 40% ở nhiệt độ trong phòng trong ít nhất 3 tháng.

Theo một phương án, ít nhất tỷ lệ phần trăm cụ thể theo khối lượng của hợp chất 3 là tinh thể. Tỷ lệ phần trăm khối lượng cụ thể có thể là 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, hoặc tỷ lệ phần trăm bất kỳ giữa 10% và 100%. Nếu tỷ lệ phần trăm cụ thể theo khối lượng của hợp chất 3 là tinh thể, phần còn lại của hợp chất 3 là dạng vô định hình của hợp chất 3. Ví dụ không giới hạn về hợp chất 3 dạng tinh thể bao gồm dạng tinh thể đơn của hợp chất 3 hoặc hỗn hợp gồm các dạng tinh thể đơn khác nhau. Theo một số phương án, hợp chất 3 ít nhất 90% theo khối lượng là tinh thể. Theo các phương án khác, hợp chất 3 ít nhất 95% theo khối lượng là tinh thể.

Theo phương án khác, tỷ lệ phần trăm cụ thể theo khối lượng của hợp chất 3 dạng tinh thể là dạng tinh thể đơn cụ thể hoặc kết hợp các dạng tinh thể đơn. Tỷ lệ phần trăm khối lượng cụ thể có thể là 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, hoặc tỷ lệ phần trăm bất kỳ giữa 10% và 100%. Theo phương án khác, hợp chất 3 ít nhất 90% theo khối lượng là dạng tinh thể đơn. Theo phương án khác, hợp chất 3 ít nhất 95% theo khối lượng là dạng tinh thể đơn.

Theo một phương án, ít nhất tỷ lệ phần trăm cụ thể theo khối lượng của hợp chất 1 là tinh thể. Tỷ lệ phần trăm khối lượng cụ thể có thể là 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, hoặc tỷ lệ phần trăm bất kỳ giữa 10% và 100%. Nếu tỷ lệ phần trăm cụ thể theo khối lượng của hợp chất 1 là tinh thể, phần còn lại của hợp chất 1 là dạng vô định hình của hợp chất 1. Ví dụ không giới hạn về hợp chất 1 dạng tinh thể bao gồm dạng tinh thể đơn của hợp chất 1 hoặc hỗn hợp gồm các dạng tinh thể đơn khác nhau. Theo một số phương án, hợp chất 1 ít nhất 90% theo khối lượng là tinh thể. Theo các phương án khác, hợp chất 1 ít nhất 95% theo khối lượng là tinh thể.

Theo phương án khác, tỷ lệ phần trăm cụ thể theo khối lượng của hợp chất 1 dạng tinh thể là dạng tinh thể đơn cụ thể hoặc kết hợp các dạng tinh thể đơn. Tỷ lệ phần trăm khối lượng cụ thể có thể là 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%,

99,9%, hoặc tỷ lệ phần trăm bất kỳ giữa 10% và 100%. Theo phương án khác, hợp chất 1 ít nhất 90% theo khối lượng là dạng tinh thể đơn. Theo phương án khác, hợp chất 1 ít nhất 95% theo khối lượng là dạng tinh thể đơn.

Trong phần mô tả sau đây của hợp chất 3, các phương án của sáng chế có thể được mô tả với việc viện dẫn đến dạng tinh thể cụ thể của hợp chất 3, như được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đặc tính được đề cập ở đây. Phần mô tả xác định đặc tính các dạng tinh thể cũng có thể được sử dụng để mô tả hỗn hợp của các dạng tinh thể khác nhau mà có thể có trong hợp chất 3 dạng tinh thể. Tuy nhiên, các dạng tinh thể cụ thể của hợp chất 3 cũng có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đặc tính của dạng tinh thể như được mô tả ở đây, có hoặc không liên quan đến việc đề cập đến dạng tinh thể cụ thể.

Trong phần mô tả sau đây của hợp chất 1, các phương án của sáng chế có thể được mô tả với việc viện dẫn đến dạng tinh thể cụ thể của hợp chất 1, như được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đặc tính được đề cập ở đây. Phần mô tả xác định đặc tính các dạng tinh thể cũng có thể được sử dụng để mô tả hỗn hợp của các dạng tinh thể khác nhau mà có thể có trong tinh thể hợp chất 1. Tuy nhiên, các dạng tinh thể cụ thể của hợp chất 1 cũng có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đặc tính dạng tinh thể như được mô tả ở đây, có hoặc không liên quan đến việc đề cập đến dạng tinh thể cụ thể.

Các dạng tinh thể còn được minh họa bằng phân mô tả chi tiết và các ví dụ minh họa được đưa ra dưới đây. Các đỉnh XRPD được mô tả trong các Bảng 1A đến 19A có thể thay đổi $\pm 0,2^\circ$ tùy thuộc vào thiết bị được sử dụng để thu được dữ liệu này. Cường độ của các đỉnh XRPD được mô tả trong các bảng 1A đến 19A có thể thay đổi 10%.

Dạng 1

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn dạng 1, của hợp chất 3 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.1, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 1, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.1, như được thể hiện trên bảng 1A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 1A.

Bảng 1A

Góc 2-Theta°	Cường độ %
6,7	42,2
8,9	61,8
9,1	41,9
13,0	46,7
16,4	33,2
18,9	100,0
21,4	27,3
23,8	49,2
28,1	47,5

Theo phương án khác, dạng 1 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 8,9, 13,0, 18,9, 23,8, và 28,1°. Theo phương án khác, dạng 1 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 8,9, 18,9, và 24,8°.

Dạng 2

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 2, của hợp chất 3 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.2, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 2A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.2, như được thể hiện trên bảng 2A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 2A.

Bảng 2A

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

Theo phương án khác, dạng 2 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 12,7, 17,1, 19,2, 23,0, và 24,2°. Theo phương án khác, dạng 2 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 12,7, 19,2, và 24,2°.

Theo phương án khác, dạng 2 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.3. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C /phút. Biên dạng này được đặc trưng bởi sự chuyển tiếp thu nhiệt mạnh với nhiệt độ ban đầu là 88,2°C với điểm nóng chảy là 91,0°C.

Theo phương án khác, dạng 2 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.4. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C /phút. Sự giảm khối lượng thể hiện sự giảm 9,9% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 26,6°C lên 150,0°C.

Dạng 3

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 3, của hợp chất 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.5, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 3A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.5, như được thể hiện trên bảng 3A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín hoặc mười trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 3A.

Bảng 3A

Góc 2-Theta°	Cường độ %
7,5	100,0
9,0	16,5
9,3	27,2
14,5	48,5
15,2	17,2
18,0	17,0
18,8	32,6
19,9	18,7
21,3	19,3
24,8	33,8

Theo phương án khác, dạng 3 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 7,5, 9,3, 14,5, 18,8, 21,3, và 24,8°. Theo phương án khác, dạng 3 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở 2θ là 7,5, 14,5, 18,8, và 24,8°. Theo phương án khác, dạng 3 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 7,5, 14,5, và 24,8°.

Theo phương án khác, dạng 3 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.6. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Biên dạng này được đặc trưng bởi sự chuyển tiếp thu nhiệt mạnh với nhiệt độ ban đầu là 210,7°C với điểm nóng chảy là 213,4°C.

Theo phương án khác, dạng 3 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.7. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C /phút. Sự giảm khối lượng thể hiện sự giảm 0,03% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 21°C lên 196°C và 7,5% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 196°C lên 241°C.

Theo phương án khác, dạng 3 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như tương tự với Fig.5. Theo phương án khác, dạng 3 được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) gần như tương tự với Fig.6. Theo phương án khác, dạng 3 được đặc trưng bởi biên dạng phân tích nhiệt trọng (TGA) gần như tương tự với Fig.7. Theo các phương án khác nữa, dạng tinh thể đơn dạng 3 được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đặc tính được nêu trong đoạn này. Theo phương án khác, dạng 3 được đặc trưng bởi biên dạng DVS gần như tương tự với Fig.8.

Dạng 4

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 4, của hợp chất 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.9, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 4A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.9, như được thể hiện trên bảng 4A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 4A.

Bảng 4A

Góc 2-Theta°	Cường độ %
6,2	28,9
6,5	38,0
7,5	29,5
18,6	25,0
19,0	34,8
19,4	58,8
19,9	100,0
22,9	31,0
24,7	36,9

Theo phương án khác, dạng 4 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 6,5, 19,0, 19,4, 19,9, và 24,7°. Theo phương án khác, dạng 4 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở 2θ là 6,5, 19,4, và 19,9°.

Theo phương án khác, dạng 4 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.10. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Biên dạng này được đặc trưng bởi sự chuyển tiếp thu nhiệt yếu với nhiệt độ ban đầu là 59,2°C với điểm nóng chảy là 85,5°C và sự chuyển tiếp thu nhiệt mạnh với nhiệt độ ban đầu là 205,2°C với điểm nóng chảy là 209,1°C.

Theo phương án khác, dạng 4 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.10. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Sự giảm khối lượng thể hiện sự giảm 1,8% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 44,8°C lên 140,0°C.

Dạng 5

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 5, của hợp chất 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.11, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 5, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.11, như được thể hiện trên bảng 5A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba

hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 5A.

Bảng 5A

Góc 2-Theta°	Cường độ %
7,1	100,0
14,5	40,0
17,1	29,8
19,2	6,1
21,8	47,8
22,7	7,7
23,4	6,5
28,5	2,1
29,4	17,6

Theo một phương án, dạng 5 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 7,1, 14,5, 17,1, và 21,8°. Theo phương án khác, dạng 5 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở 2θ là 7,1 và 21,8°.

Theo phương án khác, dạng 5 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.12. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Biên dạng này được đặc trưng bởi sự chuyển tiếp thu nhiệt yếu với nhiệt độ ban đầu là 50,1°C với điểm nóng chảy là 77,5°C và sự chuyển tiếp thu nhiệt mạnh với nhiệt độ ban đầu là 203,1°C với điểm nóng chảy là 208,2°C.

Theo phương án khác, dạng 5 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.12. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Sự giảm khối lượng thể hiện sự giảm 0,3% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 36,0°C lên 120,0°C.

Dạng 6

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 6, của hợp chất 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.13, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 6A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể,

dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.13, như được thể hiện trên bảng 6A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 6A.

Bảng 6A

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

Theo phương án khác, dạng 6 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 6,3, 7,2, 8,1, 12,7, và 14,9°. Theo phương án khác, dạng 6 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở 2θ là 6,3, 7,2, và 8,1°.

Theo phương án khác, dạng 6 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.14. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Biên dạng này được đặc trưng bởi ba giai đoạn chuyển tiếp thu nhiệt yếu: với nhiệt độ ban đầu là 61,7°C với điểm nóng chảy là 86,75°C, nhiệt độ ban đầu là 140,0°C với điểm nóng chảy là 149,0°C, và nhiệt độ ban đầu là 175,3°C với điểm nóng chảy là 192,1°C.

Theo phương án khác, dạng 6 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.14. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Sự giảm khối lượng thể hiện sự giảm 5,4% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 31,8°C lên 150,0°C.

Dạng 7

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 7, của hợp chất 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.15, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 7A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.15, như được thể hiện trên bảng 7A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 7A.

Bảng 7A

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

Theo phương án khác, dạng 7 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 14,1, 19,1, 21,8, 23,5, và 25,7°. Theo phương án khác, dạng 7 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở 2θ là 19,1, 21,8, và 23,5°.

Theo phương án khác, dạng 7 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.16. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Biên dạng này được đặc trưng bởi sự chuyển tiếp thu nhiệt mạnh với nhiệt độ ban đầu là 213,6°C với điểm nóng chảy là 214,7°C.

Theo phương án khác, dạng 7 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.16. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Sự

giảm khối lượng thể hiện sự giảm 0,01% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 32,2°C lên 150,0°C.

Dạng 8

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 8, của hợp chất 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.17, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 8A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.17, như được thể hiện trên bảng 8A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 8A.

Bảng 8A

Góc 2-Theta°	Cường độ %
9,0	38,7
9,2	39,6
14,1	12,0
16,8	21,9
19,9	53,4
21,9	100,0
22,1	65,9
24,2	56,6
24,6	66,7

Theo phương án khác, dạng 8 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2 θ là 9,0, 9,2, 21,9, 22,1, 24,2, và 24,6°. Theo phương án khác, dạng 8 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở 2 θ là 21,9, 22,1, 24,2, và 24,6°.

Theo phương án khác, dạng 8 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.18. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Biên dạng này được đặc trưng bởi sự chuyển tiếp thu nhiệt mạnh với nhiệt độ ban đầu là 211,5°C với điểm nóng chảy là 212,8°C.

Theo phương án khác, dạng 8 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.18. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối

lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$. Sự giảm khối lượng thể hiện sự giảm 0,2% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ $31,2^{\circ}\text{C}$ lên $150,0^{\circ}\text{C}$.

Dạng 9

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 9, của hợp chất 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.19, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 9A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.19, như được thể hiện trên bảng 9A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 9A.

Bảng 9A

Góc 2-Theta $^{\circ}$	Cường độ %
6,5	33,8
10,7	21,8
17,7	8,6
18,4	23,7
19,0	13,6
19,6	40,1
20,1	100,0
21,6	26,9
29,9	9,9

Theo phương án khác, dạng 9 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 6,5, 19,6, 20,1, và $21,6^{\circ}$. Theo phương án khác, dạng 9 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở 2θ là 19,6 và $20,1^{\circ}$.

Theo phương án khác, dạng 9 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.20. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$. Biên dạng này được đặc trưng bởi sự chuyển tiếp thu nhiệt mạnh với nhiệt độ ban đầu là $172,3^{\circ}\text{C}$ với điểm nóng chảy là $175,95^{\circ}\text{C}$ và giai đoạn chuyển tiếp thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là $192,3^{\circ}\text{C}$ với điểm nóng chảy là $202,1^{\circ}\text{C}$.

Theo phương án khác, dạng 9 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.20. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Sự giảm khối lượng thể hiện sự giảm 0,7% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 24,7°C lên 150,0°C.

Dạng 10

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 10, của hợp chất 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.21, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 10A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.21, như được thể hiện trên bảng 10A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 10A.

Bảng 10A

Góc 2-Theta°	Cường độ %
6,7	46,8
7,7	31,0
9,1	100,0
10,8	76,9
13,3	11,6
16,0	15,6
19,9	84,6
21,9	52,3
25,8	15,2

Theo phương án khác, dạng 10 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2 θ là 6,7, 9,1, 10,8, 19,9, và 21,9°. Theo phương án khác, dạng 10 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở 2 θ là 9,1, 10,8, và 19,9°.

Theo phương án khác, dạng 10 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.22. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Biên dạng này được đặc trưng bởi giai đoạn chuyển tiếp thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là 139,9°C với điểm nóng

chảy là 150,9°C và giai đoạn chuyển tiếp thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là 197,3°C với điểm nóng chảy là 201,3°C.

Theo phương án khác, dạng 10 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.22. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Sự giảm khối lượng thể hiện sự giảm 0,5% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 31,0°C lên 120,0°C.

Dạng 11

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 11, của hợp chất 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.23, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 11A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.23, như được thể hiện trên bảng 11A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín hoặc mười hoặc eleven trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 11A.

Bảng 11A

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

Theo phương án khác, dạng 11 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2 θ là 6,3, 20,0, 20,2, 20,5, 21,2, và 26,5°. Theo phương án khác, dạng 11 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở 2 θ là 20,0, 20,2, 20,5, và 21,2°.

Theo phương án khác, dạng 11 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.24. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$. Biên dạng này được đặc trưng bởi giai đoạn chuyển tiếp thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là $144,3^{\circ}\text{C}$ với điểm nóng chảy là $154,5^{\circ}\text{C}$ và giai đoạn chuyển tiếp thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là $193,4^{\circ}\text{C}$ với điểm nóng chảy là $201,6^{\circ}\text{C}$.

Theo phương án khác, dạng 11 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.25. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$. Sự giảm khối lượng thể hiện sự giảm 3,0% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ $25,7^{\circ}\text{C}$ lên $98,4^{\circ}\text{C}$.

Dạng 12

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 12, của hợp chất 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.26, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 12A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.26, như được thể hiện trên bảng 12A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 12A.

Bảng 12A

Góc 2-Theta $^{\circ}$	Cường độ %
7,2	75,7
7,4	100,0
8,0	61,3
8,2	52,4
13,2	9,4
16,5	27,2
18,6	32,7
20,2	23,6
20,8	18,7

Theo phương án khác, dạng 12 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 7,2, 7,4, 8,0, 8,2, 16,5, và 18,6°. Theo phương án khác, dạng 12 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở 2θ là 7,2, 7,4, 8,0, và 8,2°.

Theo phương án khác, dạng 12 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.27. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Biên dạng này được đặc trưng bởi giai đoạn chuyển tiếp thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là 80,9°C với điểm nóng chảy là 106,3°C, giai đoạn chuyển tiếp thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là 136,32°C với điểm nóng chảy là 150,3°C, và sự chuyển tiếp thu nhiệt mạnh với nhiệt độ ban đầu là 199,0°C với điểm nóng chảy là 203,1°C.

Theo phương án khác, dạng 12 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.27. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Sự giảm khối lượng thể hiện sự giảm 6,4% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 25,9°C lên 80,0°C, và giảm 7,2% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 25,9°C lên 150,0°C.

Dạng 13

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 13, của hợp chất 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.28, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 13A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.28, như được thể hiện trên bảng 13A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 13A.

Bảng 13A

Góc 2-Theta°	Cường độ %
6,3	100,0
12,7	30,1
14,9	14,1
18,0	8,4
19,1	10,8
20,3	24,3
20,8	15,2

Góc 2-Theta°	Cường độ %
22,0	7,2
26,5	18,2

Theo phương án khác, dạng 13 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 6,3, 12,7, 20,3, 20,8, và 26,5°. Theo phương án khác, dạng 13 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở 2θ là 6,3, 12,7, và 20,3°.

Theo phương án khác, dạng 13 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.29. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Biên dạng này được đặc trưng bởi sự chuyển tiếp thu nhiệt yếu với nhiệt độ ban đầu là 144,1°C với điểm nóng chảy là 152,4°C, và sự chuyển tiếp thu nhiệt mạnh với nhiệt độ ban đầu là 198,1°C với điểm nóng chảy là 204,8°C.

Theo phương án khác, dạng 13 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.29. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Sự giảm khối lượng thể hiện sự giảm 4,1% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 24,9°C lên 150,0°C.

Dạng 14

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 14, của hợp chất 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.30, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 14A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.30, như được thể hiện trên bảng 14A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 14A.

Bảng 14A

Góc 2-Theta°	Cường độ %
6,6	100,0
8,7	26,9

Góc 2-Theta°	Cường độ %
10,3	6,7
13,3	30,8
15,1	26,5
17,5	49,6
20,8	54,8
23,3	49,1
26,8	33,4

Theo phương án khác, dạng 14 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 6,6, 17,5, 20,8 và 23,3°. Theo phương án khác, dạng 14 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở 2θ là 6,6 và 20,8°.

Theo phương án khác, dạng 14 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.31. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Biên dạng này được đặc trưng bởi sự chuyển tiếp thu nhiệt yếu với nhiệt độ ban đầu là 122,3°C với điểm nóng chảy là 134,5°C, và sự chuyển tiếp thu nhiệt mạnh với nhiệt độ ban đầu là 207,6°C với điểm nóng chảy là 211,8°C.

Theo phương án khác, dạng 14 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.31. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Sự giảm khối lượng thể hiện sự giảm 5,71% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 28,1°C lên 150,0°C.

Dạng 15

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 15, của hợp chất 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.32, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 15A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.32, như được thể hiện trên bảng 15A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 15A.

Bảng 15A

Góc 2-Theta°	Cường độ %
6,4	100,0
11,5	9,2
12,9	18,0
19,5	8,0
20,2	12,4
21,6	5,0
23,2	10,2
26,1	19,0
29,4	3,2

Theo phương án khác, dạng 15 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 6,4, 12,9, 20,2, và 26,1°. Theo phương án khác, dạng 15 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở 2θ là 6,4, 12,9, và 26,1°.

Theo phương án khác, dạng 15 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.33. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Biên dạng này được đặc trưng bởi sự chuyển tiếp thu nhiệt yếu với nhiệt độ ban đầu là 136,5°C với điểm nóng chảy là 140,1°C, và sự chuyển tiếp thu nhiệt mạnh với nhiệt độ ban đầu là 213,1°C với điểm nóng chảy là 215,2°C.

Theo phương án khác, dạng 15 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.33. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Sự giảm khối lượng thể hiện sự giảm 7,6% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 28,7°C lên 150,0°C.

Dạng 16

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 16, của hợp chất 3 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.34, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 16A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.34, như được thể hiện trên bảng 16A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai

hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 16A.

Bảng 16A

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

Theo phương án khác, dạng 16 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 6,8, 10,6, 13,6, 14,2, và 19,2°. Theo phương án khác, dạng 16 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 10,6, 14,2, và 19,2°.

Theo phương án khác, dạng 16 có thể được đặc trưng bởi biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.35. Biểu đồ DSC vẽ đồ thị dòng nhiệt theo hàm số của nhiệt độ từ mẫu, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Biên dạng này được đặc trưng bởi sự chuyển tiếp thu nhiệt mạnh với nhiệt độ ban đầu là 169,7°C với điểm nóng chảy là 172,1°C.

Theo phương án khác, dạng 16 có thể được đặc trưng bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) được thể hiện trên Fig.36. Biên dạng TGA vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng của mẫu theo hàm số của nhiệt độ, sự thay đổi tốc độ nhiệt độ là 10°C/phút. Sự giảm khối lượng thể hiện sự giảm 0,1% khối lượng mẫu khi nhiệt độ thay đổi từ 23,9°C lên 150,0°C.

Dạng 17

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 17, của hợp chất 3 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.37, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 17A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.37, như

được thể hiện trên bảng 17A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 17A.

Bảng 17A

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

Theo phương án khác, dạng 17 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 7,2, 13,6, 18,5, 19,3, 21,9, và 23,5°. Theo phương án khác, dạng 17 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 13,6, 18,5, và 23,5°.

Dạng 18

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 18, của hợp chất 3 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.38, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 18A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.38, như được thể hiện trên bảng 18A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám hoặc chín trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 18A.

Bảng 18A

Góc 2-Theta°	Cường độ %
6,4	45,4
8,4	84,0
9,8	100,0
16,1	26,0
16,9	22,7

Góc 2-Theta°	Cường độ %
17,8	43,6
19,7	40,4
21,1	20,5
26,1	15,9

Theo phương án khác, dạng 18 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 6,4, 8,4, 9,8, 17,8, và 19,7°. Theo phương án khác, dạng 18 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 8,4 và 9,8°.

Dạng 19

Theo một phương án, dạng tinh thể đơn, dạng 19, của hợp chất 3 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên Fig.39, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 19A, thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được lấy từ Fig.39, như được thể hiện trên bảng 19A. Ví dụ, dạng đa hình có thể được đặc trưng bởi một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm hoặc sáu hoặc bảy hoặc tám trong số các đỉnh được thể hiện trên bảng 19A.

Bảng 19A

Góc 2-Theta°	Cường độ %
8,1	97,9
11,4	24,9
14,1	51,5
15,2	28,4
16,4	85,0
17,3	100,0
20,5	54,7
24,1	88,7

Theo phương án khác, dạng 19 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 8,1, 14,1, 16,4, 17,3, 20,5, và 24,1°. Theo phương án khác, dạng 19 có thể được đặc trưng bởi các đỉnh được nhận dạng ở các góc 2θ là 8,1, 16,4, 17,3, và 24,1°.

Các phương án khác đề cập đến dạng tinh thể đơn của hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 được đặc trưng bởi sự kết hợp của các đặc tính nêu trên của dạng bất kỳ trong số các dạng tinh thể đơn được đề cập ở đây. Việc xác định các đặc điểm đặc trưng này có thể bằng tổ hợp bất kỳ của một hoặc nhiều phương pháp gồm XRPD, TGA, DSC, và DVS được mô tả đối với một dạng đa hình cụ thể. Ví dụ, dạng tinh thể đơn của hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 có thể được đặc trưng bởi tổ hợp bất kỳ của các kết quả XRPD về vị trí của các đỉnh chính trong quét XRPD; và/hoặc tổ hợp bất kỳ của một hoặc nhiều thông số thu được từ dữ liệu thu được từ quét XRPD. Dạng tinh thể đơn của hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 cũng có thể được đặc trưng bởi việc xác định bằng TGA sự giảm khối lượng của mẫu trong khoảng nhiệt độ chỉ định; và/hoặc nhiệt độ tại đó giai đoạn chuyển tiếp giảm khối lượng cụ thể bắt đầu. Việc xác định bằng DSC nhiệt độ của dòng nhiệt tối đa trong quá trình chuyển tiếp dòng nhiệt và/hoặc nhiệt độ tại đó mẫu bắt đầu trải qua quá trình chuyển tiếp dòng nhiệt cũng có thể xác định đặc trưng dạng tinh thể. Sự thay đổi khối lượng của mẫu và/hoặc sự thay đổi về sự hấp thụ/giải hấp nước trên mỗi mol hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 như được xác định bằng cách đo sự hấp thụ/giải hấp nước trong khoảng độ ẩm tương đối (ví dụ, 0% đến 90%) cũng có thể xác định đặc trưng dạng tinh thể đơn của hợp chất 1 hoặc hợp chất 3.

Sự kết hợp việc xác định đặc trưng được đề cập trên đây có thể được sử dụng để mô tả dạng đa hình bất kỳ của hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 được đề cập ở đây, hoặc tổ hợp bất kỳ của các dạng đa hình này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt

ca khoảng

CHCl₃ - clorofom

DCM – diclometan

DMF – dimetylformamit

Et₂O - dietyl ete

EtOH - rượu etyl

EtOAc - etyl axetat

MeOH - rượu metyl

MeCN – axetonitril

PE - ete dầu mỏ

THF – tetrahydrofuran

AcOH - axit axetic

HCl - axit clohydric

H₂SO₄ - axit sulfuric

NH₄Cl - amoni clorua

KOH - kali hydroxit

NaOH - natri hydroxit

Na₂CO₃ - natri cacbonat

TFA - trifloaxit axetic

NaHCO₃ - natri bicacbonat

DMSO dimetylsulfoxit

DSC đo nhiệt lượng quét vi sai

DVS hấp thụ hơi động học

GC sắc ký khí

h giờ

HPLC sắc ký lỏng hiệu năng cao

min phút

m/z khối lượng trên điện tích

MS phổ khối

NMR cộng hưởng từ hạt nhân

RT nhiệt độ trong phòng

TGA phân tích nhiệt trọng

XRPD nhiễu xạ bột tia X / nhiễu xạ đồ dạng bột tia X / đo nhiễu xạ bột tia X

Các phương pháp chung

Trong các ví dụ sau, chất phản ứng có thể được mua từ các nguồn thương mại (bao gồm Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI và Shanghai Chemical Reagent Company), và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) có thể thu được trên thiết bị Bruker AMX-400 NMR (Bruker, Thụy Sĩ). Chuyển đổi hóa học được báo cáo ở đơn vị phần triệu (ppm, δ) trường thấp từ tetrametylsilan. Khối phổ có thể được chạy với ion hóa điện phun (ESI) từ thiết bị đo khối phổ Waters LCT TOP (Waters, Mỹ).

Ví dụ về các hợp chất, bao gồm các dạng tinh thể của nó, được bộc lộ trong phần này, phần mô tả chất đồng phân lập thể (ví dụ, chất đồng phân lập thể (R) hoặc (S)) chứng tỏ rằng việc điều chế hợp chất đó sao cho hợp chất được làm giàu ở tâm lập thể lý thuyết ít nhất là 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%.

Tên hóa học của mỗi hợp chất ví dụ được mô tả dưới đây được tạo ra bởi phần mềm ChemDraw.

Các thông số nhiễu xạ bột tia X (XRPD): phân tích XRPD được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị đo nhiễu xạ bột tia X (XRPD) PANalytical Empyrean với bộ 12 mẫu tự động. Các thông số XRPD được sử dụng được liệt kê trong bảng 20.

Bảng 20

	Các thông số đối với phương pháp phản xạ
	Cu, α ,
Bước sóng tia X	K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426
	Tỷ lệ cường độ K α 2/ K α 1: 0,50
Thiết lập ống tia X	45 kV, 40 mA
Khe phân kỳ	Tự động
Chế độ quét	Liên tục
Khoảng quét ($^{\circ}$ 2TH)	3 $^{\circ}$ -40 $^{\circ}$
Cỡ bước ($^{\circ}$ 2TH)	0,0170
Tốc độ quét ($^{\circ}$ /phút)	Khoảng 10

Đối với dạng 3, phân tích XRPD được thực hiện bằng cách sử dụng bộ dò LYNXEYE XE (Bruker). Các thông số XRPD được sử dụng được liệt kê trong bảng 21.

Bảng 21

	Các thông số đối với phương pháp phản xạ
	Cu, α ,
Bước sóng tia X	$K\alpha_1$ (Å): 1,54060, $K\alpha_2$ (Å): 1,54439
	Tỷ số cường độ $K\alpha_2/ K\alpha_1$: 0.50
Khoảng quét ($^{\circ}2\theta$)	3° - 40°
Cỡ bước ($^{\circ}2\theta$)	0,012

Các thông số đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC):

Phân tích DSC được thực hiện bằng cách sử dụng TA Q100, hoặc DSC Q200/Q2000 từ thiết bị TA. Nhiệt độ được đặt dốc từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ mong muốn với tốc độ làm nóng là $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ nhờ sử dụng N_2 làm khí làm sạch, với bề lượng sóng.

Các thông số phân tích nhiệt trọng (TGA):

Phân tích TGA được thực hiện bằng cách sử dụng TA Q500/Q5000 TGA từ thiết bị TA. Nhiệt độ được đặt dốc từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ mong muốn với tốc độ làm nóng là $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ hoặc $20^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ nhờ sử dụng N_2 làm khí làm sạch.

Các thông số hấp thụ hơi động học (DVS):

DVS được đo bằng SMS (Surface Measurement Systems) DVS nội tại. Độ ẩm tương đối ở 25°C được cân bằng với điểm tan chảy của LiCl , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ và KCl . Các thông số DVS được sử dụng được liệt kê trong bảng 22.

Bảng 22

	DVS
Nhiệt độ	25°C
Kích thước mẫu	10-20mg
Khí và tốc độ dòng	N_2 , 200ml/phút
dm/dt	0,002%/phút

DVS	
Khoảng thời gian ổn định dm/dt tối thiểu	10 phút
Thời gian cân bằng tối đa	180 phút
Khoảng RH	60% RH-95%RH-0%-RH-95%RH 10% (0%RH-90%RH, 90%RH-0%RH)
Cỡ bước RH	5% (90%RH-95%RH-90%RH)

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất 3

Ví dụ 1, bước 1: điều chế axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic

Diethyl ete (4,32L) và hexan (5,40L) được bổ sung vào bình phản ứng trong môi trường khí nitơ, và được làm lạnh xuống -75°C đến -65°C . Bổ sung nhỏ giọt n-Butyl lithi (3,78L trong hexan 1,6M) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ dưới -65°C sau đó, bổ sung nhỏ giọt dimetyl amino etanol (327,45g, 3,67mol) và sau 10 phút, bổ sung nhỏ giọt 2-triflometyl pyridin (360g, 2,45mol). Phản ứng được khuấy trong môi trường N_2 trong khi duy trì nhiệt độ dưới -65°C trong 2,0 đến 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ lên nước đá vụn trong môi trường khí N_2 , sau đó được nâng lên nhiệt độ 0 đến 5°C trong khi khuấy (khoảng 1,0 đến 1,5 giờ) sau đó bổ sung nước (1,8L). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5-10 phút và được để ấm lên $5-10^{\circ}\text{C}$. HCl 6N (900mL) được bổ sung từng giọt cho đến khi hỗn hợp đạt pH 1,0 đến 2,0, sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 10-20 phút ở $5-10^{\circ}\text{C}$. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat ở $25-35^{\circ}\text{C}$, sau đó được rửa bằng dung dịch nước muối. Phản ứng được cô và rửa bằng n-heptan và sau đó được làm khô để tạo ra axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic.

Ví dụ 1, bước 2: điều chế methyl este của axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic

Metanol được bổ sung vào bình phản ứng trong môi trường khí nitơ. Axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic (150g, 0,785mol) được bổ sung và được hòa tan ở nhiệt độ môi trường. Axetyl clorua (67,78g, 0,863mol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ dưới 45°C . Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ $65-70^{\circ}\text{C}$ trong 2 đến 2,5 giờ, và sau đó được cô ở $35-45^{\circ}\text{C}$ trong chân không và được làm lạnh xuống $25-35^{\circ}\text{C}$. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa sau đó được rửa bằng

dung dịch nước muối. Hỗn hợp được cô ở nhiệt độ 35-45°C trong chân không và được làm lạnh xuống 25-35°C, sau đó được rửa bằng n-heptan và cô ở nhiệt độ 35-45°C trong chân không, sau đó được loại khí để thu được chất rắn màu nâu, chất rắn này được rửa bằng n-heptan và được khuấy trong 10-15 phút ở nhiệt độ 25-35°C. Huyền phù này được làm lạnh xuống -40 đến -30°C trong khi khuấy, và lọc và làm khô để tạo ra methyl este của axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic.

Ví dụ 1, bước 3: điều chế 6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-1,3,5-triazin-2,4-dion

1L ethanol tuyệt đối được nạp vào bình phản ứng trong môi trường khí nitơ và kim loại Natri (11,2g, 0,488mol) được bổ sung thành từng phần trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ dưới 50°C. Phản ứng được khuấy trong 5-10 phút, sau đó được làm nóng đến 50-55°C. Biuret khô (12,5g, 0,122mol) được bổ sung vào bình phản ứng trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ 50-55°C, và được khuấy 10-15 phút. Trong khi duy trì ở nhiệt độ 50-55°C methyl este của axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic (50,0g, 0,244mol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến hồi lưu (75-80°C) và được giữ trong 1,5 đến 2 giờ. Sau đó được làm lạnh xuống 35-40°C, và được cô ở 45-50°C trong chân không. Nước được bổ sung và hỗn hợp được cô trong chân không sau đó được làm lạnh xuống 35-40°C nước được bổ sung thêm và hỗn hợp được làm lạnh xuống 0-5°C. Độ pH được điều chỉnh đến 7-8 bằng cách bổ sung từ từ HCl 6N, và chất rắn được kết tủa ra và được ly tâm và rửa bằng nước và ly tâm lại. Chất rắn màu trắng nhạt đến nâu sáng là 6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-1,3,5-triazin-2,4-dion được làm khô trong chân không trong 8 đến 10 giờ ở nhiệt độ 50°C đến 60°C dưới áp suất 600mm/Hg tạo ra 6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-1,3,5-triazin-2,4-dion.

Ví dụ 1, bước 4: điều chế 2, 4-diclo-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin. POCl₃ (175,0mL) được nạp vào bình phản ứng ở 20-35°C, và 6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-1,3,5-triazin-2,4-dion (35,0g, 0,1355mol) được bổ sung thành từng phần ở nhiệt độ dưới 50°C. Hỗn hợp phản ứng được loại khí 5-20 phút bằng cách sục với khí N₂. Phospho pentaclorua (112,86g, 0,542mol) được bổ sung trong khi khuấy ở nhiệt độ dưới 50°C và huyền phù đặc thu được được làm nóng đến hồi lưu (105-110°C) và được giữ trong 3-4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 50-55°C, và cô ở nhiệt độ dưới 55°C sau đó được làm lạnh xuống 20-30°C. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng etyl axetat và lớp etyl axetat này được bổ sung từ từ vào nước lạnh (nhiệt độ ~5°C) trong khi khuấy

và duy trì nhiệt độ dưới 10°C. Hỗn hợp được khuấy 3-5 phút ở nhiệt độ trong khoảng từ 10 đến 20°C và lớp etyl axetat được thu gom. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat và được làm khô trên natri sulphat khan. Vật liệu được làm khô 2-3 giờ trong chân không ở nhiệt độ dưới 45°C tạo ra 2, 4-diclo-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin.

Ví dụ 1, bước 5: điều chế 4-clo-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N-(2-(triflometyl)-pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-amin.

Hỗn hợp gồm THF (135mL) và 2,4-diclo-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin (27,0g, 0,0915mol) được bổ sung vào bình phản ứng ở nhiệt độ 20-35°C, sau đó 4-amino-2-(triflometyl)pyridin (16,31g, 0,1006mol) và natri bicacbonat (11,52g, 0,1372mol) được bổ sung. Huyền phù đặc thu được được làm nóng đến hồi lưu (75-80°C) trong 20-24 giờ. Phản ứng được làm lạnh xuống 30-40°C và THF được cho bay hơi ở nhiệt độ dưới 45°C dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 20-35°C và rửa bằng etyl axetat và nước, và lớp etyl axetat được thu gom và rửa bằng HCl 0,5N và dung dịch nước muối. Lớp hữu cơ được cô trong chân không ở nhiệt độ dưới 45°C sau đó được rửa bằng diclometan và hexan, lọc và rửa bằng hexan và làm khô trong 5 đến 6 giờ ở 45-50°C trong chân không tạo ra 4-clo-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N-(2-(triflometyl)-pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-amin.

Ví dụ 1, bước 6: điều chế 2-metyl-1-(4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-(2-(triflometyl)-pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-2-ol

THF (290mL), 4-clo-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N-(2-(triflometyl)-pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-amin (29,0g, 0,06893mol), natri bicacbonat (8,68g, 0,1033mol), và 1,1-dimetylaminopropan-2-ol (7,37g, 0,08271mol) được bổ sung vào bình phản ứng ở 20-35°C. Huyền phù đặc thu được được làm nóng đến hồi lưu (75-80°C) trong 16 đến 20 giờ. Phản ứng được làm lạnh xuống 30-40°C và THF được cho bay hơi ở nhiệt độ dưới 45°C dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 20-35°C và rửa bằng etyl axetat và nước, và lớp etyl axetat được thu gom. Lớp hữu cơ được cô trong chân không ở nhiệt độ dưới 45°C sau đó được rửa bằng diclometan và hexan, lọc và rửa bằng hexan và làm khô trong 8 đến 10 giờ ở 45-50°C trong chân không tạo ra 2-metyl-1-(4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-(2-(triflometyl)-pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-2-ol.

Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất 1.

Axeton (435,0mL) và hợp chất 3 (87,0g, 0,184mol) được bổ sung vào bình phản ứng ở 20-35°C. Trong một bình riêng, axit metansulfonic được bổ sung trong 10 phút vào Axeton lạnh (0-4°C) (191,4mL) trong khi khuấy để tạo ra dung dịch axit metan sulfonic. Trong khi đi qua màng lọc cỡ micromet, dung dịch axit metansulfonic vừa được điều chế được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng. Huyền phù đặc thu được được lọc bằng cách sử dụng màng lọc nutsche và được rửa bằng Axeton. Vật liệu lọc được làm khô trong 30-40 phút nhờ sử dụng chân không để tạo ra hợp chất 1.

Ví dụ 2A: Tổng hợp hợp chất 3 dạng 16

Ví dụ 2A, bước 1: điều chế axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic

Diethyl ete (4,32L) và hexan (5,40L) được bổ sung vào bình phản ứng trong môi trường khí nitơ, và được làm lạnh xuống -75°C đến -65°C. Bổ sung nhỏ giọt n-butyl lithi (3,78L trong hexan 1,6M) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ dưới -65°C sau đó, bổ sung nhỏ giọt dimetyl amino etanol (327,45g, 3,67mol) và sau 10 phút, bổ sung nhỏ giọt 2-triflometyl pyridin (360g, 2,45mol). Phản ứng được khuấy trong môi trường N₂ trong khi duy trì nhiệt độ dưới -65°C trong 2,0 đến 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ lên nước đá vụn trong môi trường khí N₂, sau đó được nâng lên nhiệt độ 0 đến 5°C trong khi khuấy (khoảng 1,0 đến 1,5 giờ) sau đó bổ sung nước (1,8L). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5-10 phút và được để ấm lên 5-10°C. HCl 6N (900mL) được bổ sung từng giọt cho đến khi hỗn hợp đạt pH 1,0 đến 2,0, sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 10-20 phút ở 5-10°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat ở 25-35°C, sau đó được rửa bằng dung dịch nước muối. Phản ứng được cô và rửa bằng n-heptan và sau đó được làm khô để tạo ra axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic.

Ví dụ 2A, bước 2: điều chế metyl este của axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic

Metanol được bổ sung vào bình phản ứng trong môi trường khí nitơ. axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic (150g, 0,785mol) được bổ sung và được hòa tan ở nhiệt độ môi trường. Axetyl clorua (67,78g, 0,863mol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ dưới 45°C. Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ 65-70°C trong 2 đến 2,5 giờ, và sau đó được cô ở 35-45°C trong chân không và được làm lạnh xuống 25-35°C. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa sau đó được rửa bằng

dung dịch nước muối. Hỗn hợp được cô ở nhiệt độ 35-45°C trong chân không và được làm lạnh xuống 25-35°C, sau đó được rửa bằng n-heptan và cô ở nhiệt độ 35-45°C trong chân không, sau đó được loại khí để thu được chất rắn màu nâu, chất rắn này được rửa bằng n-heptan và được khuấy trong 10-15 phút ở nhiệt độ 25-35°C. Huyền phù này được làm lạnh xuống -40 đến -30°C trong khi khuấy, và lọc và làm khô để tạo ra metyl este của axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic.

Ví dụ 2A, bước 3: điều chế 6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-1,3,5-triazin-2,4-dion

1L etanol tuyệt đối được nạp vào bình phản ứng trong môi trường khí nitơ và kim loại Natri (11,2g, 0,488mol) được bổ sung thành từng phần trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ dưới 50°C. Phản ứng được khuấy trong 5-10 phút, sau đó được làm nóng đến 50-55°C. Biuret khô (12,5g, 0,122mol) được bổ sung vào bình phản ứng trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ 50-55°C, và được khuấy 10-15 phút. Trong khi duy trì ở nhiệt độ 50-55°C, metyl este của axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic (50,0g, 0,244mol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến hồi lưu (75-80°C) và được giữ trong 1,5 đến 2 giờ. Sau đó được làm lạnh xuống 35-40°C, và được cô ở 45-50°C trong chân không. Nước được bổ sung và hỗn hợp được cô trong chân không sau đó được làm lạnh xuống 35-40°C nước được bổ sung thêm và hỗn hợp được làm lạnh xuống 0-5°C. pH được điều chỉnh đến 7-8 bằng cách bổ sung từ từ HCl 6N, và chất rắn được kết tủa ra và được ly tâm và rửa bằng nước và ly tâm lại. Chất rắn màu trắng nhạt đến nâu sáng là 6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-1,3,5-triazin-2,4-dion được làm khô trong chân không trong 8 đến 10 giờ ở nhiệt độ 50°C đến 60°C dưới áp suất 600mm/Hg tạo ra 6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-1,3,5-triazin-2,4-dion.

Ví dụ 2A, bước 4: điều chế 2, 4-diclo-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin

POCl₃ (175,0mL) được nạp vào bình phản ứng ở 20-35°C, và 6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-1,3,5-triazin-2,4-dion (35,0g, 0,1355mol) được bổ sung thành từng phần ở nhiệt độ dưới 50°C. Hỗn hợp phản ứng được loại khí 5-20 phút bằng cách sục với khí N₂. Phospho pentaclorua (112,86g, 0,542mol) được bổ sung trong khi khuấy ở nhiệt độ dưới 50°C và huyền phù đặc thu được được làm nóng đến hồi lưu (105-110°C) và được giữ trong 3-4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 50-55°C, và cô ở nhiệt độ dưới 55°C sau đó được làm lạnh xuống 20-30°C. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng

ethyl axetat và lớp ethyl axetat này được bổ sung từ từ vào nước lạnh (nhiệt độ $\sim 5^{\circ}\text{C}$) trong khi khuấy và duy trì nhiệt độ dưới 10°C . Hỗn hợp được khuấy 3-5 phút ở nhiệt độ trong khoảng từ 10 đến 20°C và lớp ethyl axetat được thu gom. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat và được làm khô trên natri sulphat khan. Vật liệu được làm khô 2-3 giờ trong chân không ở nhiệt độ dưới 45°C tạo ra 2,4-diclo-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin.

Ví dụ 2A, bước 5: điều chế 4-clo-6-(6-(triflometyl) pyridin-2-yl)-N-(2-(triflometyl)-pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-amin

Hỗn hợp gồm THF (135mL) và 2,4-Diclo-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin (27,0g, 0,0915mol) được bổ sung vào bình phản ứng ở $20-35^{\circ}\text{C}$, sau đó 4-amino-2-(triflometyl)pyridin (16,31g, 0,1006mol) và natri bicacbonat (11,52g, 0,1372mol) được bổ sung. Huyền phù đặc thu được được làm nóng đến hồi lưu ($75-80^{\circ}\text{C}$) trong 20-24 giờ. Phản ứng được làm lạnh xuống $30-40^{\circ}\text{C}$ và THF được cho bay hơi ở nhiệt độ dưới 45°C dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống $20-35^{\circ}\text{C}$ và rửa bằng ethyl axetat và nước, và lớp ethyl axetat được thu gom và rửa bằng HCl 0,5N và dung dịch nước muối. Lớp hữu cơ được cô trong chân không ở nhiệt độ dưới 45°C sau đó được rửa bằng diclometan và hexan, lọc và rửa bằng hexan và làm khô trong 5 đến 6 giờ ở $45-50^{\circ}\text{C}$ trong chân không tạo ra 4-clo-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N-(2-(triflometyl)-pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-amin.

Ví dụ 2A, bước 6: điều chế 2-metyl-1-(4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-(2-(triflometyl)-pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-2-ol của hợp chất 3

THF (290mL), 4-clo-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N-(2-(triflometyl)-pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-amin (29,0g, 0,06893mol), natri bicacbonat (8,68g, 0,1033mol), và 1,1-dimethylaminoethanol (7,37g, 0,08271mol) được bổ sung vào bình phản ứng ở $20-35^{\circ}\text{C}$. Huyền phù đặc thu được được làm nóng đến hồi lưu ($75-80^{\circ}\text{C}$) trong 16 đến 20 giờ. Phản ứng được làm lạnh xuống $30-40^{\circ}\text{C}$ và THF được cho bay hơi ở nhiệt độ dưới 45°C dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống $20-35^{\circ}\text{C}$ và rửa bằng ethyl axetat và nước, và lớp ethyl axetat được thu gom. Lớp hữu cơ được cô trong chân không ở nhiệt độ dưới 45°C sau đó được rửa bằng diclometan và hexan, lọc và rửa bằng hexan và làm khô trong 8 đến 10 giờ ở $45-50^{\circ}\text{C}$ trong chân không tạo ra 2-metyl-1-(4-(6-

(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-(2-(triflometyl)-pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-2-ol.

Ví dụ 3A: Tổng hợp hợp chất 3 dạng 1

Phương pháp A:

Sự chuyển hóa huyền phù đặc được thực hiện bằng cách tạo huyền phù khoảng 10mg dạng 3 trong 0,5-1,0mL nước. Sau khi huyền phù này được khuấy ở 50°C trong 48 giờ, các chất rắn còn lại được ly tâm tạo ra dạng 1.

Phương pháp B:

9,61mg dạng 3 được hòa tan trong 0,2mL etanol. Dung dịch được đặt ở điều kiện môi trường và etanol được cho bay hơi tạo ra dạng 1.

Phương pháp C:

6,93mg dạng 3 được hòa tan trong 0,2mL isopropyl axetat. Dung dịch được đặt ở nhiệt độ môi trường và isopropyl axetat được cho bay hơi tạo ra dạng 1.

Ví dụ 4A: Tổng hợp hợp chất 3 dạng 2

Phương pháp A:

Sự chuyển hóa huyền phù đặc được thực hiện bằng cách tạo huyền phù khoảng 10mg dạng 3 trong 0,5-1,0mL nước. Sau khi huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ, các chất rắn còn lại được ly tâm tạo ra dạng 2.

Phương pháp B:

6,07mg dạng 3 được tạo huyền phù trong 1,0mL nước. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 24 giờ. Chất rắn được phân tách để thu được dạng 2.

Ví dụ 6A: Tổng hợp hợp chất 1 dạng 3

Trong khi khuấy, axeton (961,1mL) được bổ sung vào bình phản ứng. Phản ứng được khuấy và được làm lạnh xuống 15°C sau đó axit metansulfonic (28,3g) được bổ sung và phản ứng được để phản ứng hết trong ít nhất 10 phút. Quá trình kết tinh thành dạng 3 được thực hiện thông qua quá trình tạo muối sau: 1) Axeton (500ml, 4,17 thể tích) được nạp vào thiết bị kết tinh, sau đó hỗn hợp này được khuấy (550rpm) trong mười

phút, 2) hợp chất 3 (120,0g, 253,5mmol) được nạp vào thiết bị kết tinh thông qua bộ nạp chất rắn trong 45 phút, 3) bộ nạp chất rắn được rửa bằng axeton (100ml, 0,83 thể tích), 4) phản ứng được khuấy (550rpm) và được làm nóng đến 35°C để thu được dung dịch trong (trong 10 phút), 5) phần thứ nhất (2%) của dung dịch MSA/axeton (0,3mol/L, 18,1ml, 3,8ml/phút) được bổ sung trong 5 phút thông qua bơm pittông, sau đó ống dẫn của bơm này được rửa bằng Axeton (5ml, 0,04 thể tích), 6) hỗn hợp được để phản ứng hết ở 35°C trong 10 đến 15 phút, trong khi đảm bảo dung dịch này vẫn trong, 7) mầm tinh thể hợp chất 1 (2,4g như được tạo ra trong ví dụ 5,2 % khối lượng) được bổ sung, vào dung dịch trong này, 8) phần thứ hai (49%) của dung dịch MSA/axeton (0,3 mol/L, 444ml, 3,7ml/phút) được bổ sung trong 2 giờ, 9) hỗn hợp được để phản ứng hết ở 35°C trong 30 phút, 10) phần thứ ba (49%) của dung dịch MSA/axeton (0,3mol/L, 444ml, 7,4ml/phút) được bổ sung trong 1 giờ, 11) hỗn hợp được để phản ứng hết ở 35°C trong 2 giờ, 12) hỗn hợp được làm lạnh xuống 20°C trong 1 giờ, 13) hỗn hợp được lọc và bã lọc được rửa bằng axeton (240mL hai lần), 17) và làm khô trong chân không ở 30°C; tạo ra tinh thể dạng 3.

Ví dụ 7A: Tổng hợp hợp chất 1 dạng 4

Quá trình tinh thể hóa phản ứng được thực hiện bằng cách trộn hợp chất 3 (0,1mol/L) và axit metansulfonic (0,1mol/L) trong MeCN tạo ra dạng 4.

Ví dụ 8A: Tổng hợp hợp chất 1 dạng 5

Quá trình tinh thể hóa phản ứng được thực hiện bằng cách trộn hợp chất 3 (0,1mol/L) và axit metansulfonic (0,1mol/L) trong rượu isopropyl tạo ra dạng 5.

Ví dụ 9A: Tổng hợp hợp chất 1 dạng 6

Quá trình bay hơi chậm được thực hiện bằng cách hòa tan khoảng 10mg dạng 3 trong 0,4-3,0mL dung môi trong lọ thủy tinh 3mL. Các lọ này được bọc bằng giấy kim loại có khoảng 6 đến 8 lỗ và dung dịch trong nhìn thấy được để bay hơi chậm ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra quá trình kết tủa. Sau đó các chất rắn được tách. dạng 6 được tạo ra khi dung môi hoặc hỗn hợp dung môi là MeOH, EtOH, IPA, THF, MeOH/toluen=3:1, MeOH/CAN=3:1, MeOH/IPAc=3:1, MeOH/H₂O=3:1, EtOH/axeton=5:1, EtOH/DCM=5:1, MeOH/dioxan=3:1, MeOH/MTBE=3:1, EtOH/axeton=1:1, và THF/H₂O=3:1.

Ví dụ 10A: Tổng hợp hợp chất 1 dạng 7

Quá trình tinh thể hóa phản ứng được thực hiện bằng cách bổ sung nhanh axit metansulfonic (0,1mol/L) vào hợp chất 3 (0,1mol/L) trong axeton hoặc MeCN tạo ra dạng 7.

Ví dụ 11A: Tổng hợp hợp chất 1 dạng 8

Phương pháp A

Axit metansulfonic (0,1mol/L) được bổ sung nhanh vào hợp chất 3 (0,1mol/L) trong Axeton tạo ra dạng 8.

Phương pháp B:

Dạng 12 được làm nóng đến 155°C trong TGA và được làm lạnh xuống RT tạo ra dạng 8.

Ví dụ 12A: Tổng hợp hợp chất 1 dạng 9

Hợp chất 3 (0,1mol/L) và axit metansulfonic (0,1mol/L) được trộn trong axeton, và dạng 9 kết tủa ngay ra khỏi dung dịch.

Ví dụ 13A: Tổng hợp hợp chất 1 dạng 10

Dạng 10 được tạo ra bằng cách hoặc làm nóng dạng 12 đến 80°C ở 10°C/phút hoặc giữ dạng 12 trong điều kiện quét khí N₂ trong 1 giờ trong TGA.

Ví dụ 14A: Tổng hợp hợp chất 1 dạng 11

Dạng 11 thu được bằng cách làm nóng dạng 6 đến 80°C hoặc làm nóng dạng 13 đến 100°C trong XRPD.

Ví dụ 15A: Tổng hợp hợp chất 1 dạng 12

Phương pháp A

Tiến hành làm mát từ từ bằng cách hòa tan khoảng 10mg dạng 3 trong 0,3-1,0mL dung môi hoặc hỗn hợp dung môi ở 60°C. Huyền phù được lọc ở 60°C và dịch lọc được thu gom. Dung dịch bão hòa được làm mát từ 60°C đến 5°C trong tủ nuôi cấy với tốc độ 0,05°C/phút. Nếu không quan sát thấy kết tủa, dung dịch được cho bay hơi ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra quá trình kết tủa. Các chất rắn được tách tạo ra dạng 12 nếu dung

môi hoặc hỗn hợp dung môi là MeOH/H₂O=3:1, n-PrOH/H₂O=3:1, hoặc THF/MTBE=3:1.

Phương pháp B:

Quá trình khuếch tán hơi dung dịch được thực hiện trong dung môi ở nhiệt độ trong phòng bằng cách hòa tan khoảng 10mg dạng 3 trong MeOH để thu được dung dịch trong trong lọ 3ml. Lọ này được bọc kín trong lọ 20-mL được nạp khoảng 3mL nước, và giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 5 đến 7 ngày, để thời gian đủ để kết tủa. Chất rắn được tách tạo ra dạng 12.

Ví dụ 16A: Tổng hợp hợp chất 1 dạng 13

Phương pháp A:

Dạng 13 thu được bằng cách làm nóng dạng 6 đến 80°C và làm mát đến nhiệt độ phòng.

Phương pháp B:

Sự chuyển hóa huyền phù đặc được thực hiện bắt đầu từ hỗn hợp của dạng 6 và dạng 12 ở độ hoạt tính của nước là 0,31 ở nhiệt độ trong phòng.

Ví dụ 17A: Tổng hợp hợp chất 1 dạng 14

Quá trình khuếch tán hơi dung dịch được thực hiện trong dung môi ở nhiệt độ trong phòng bằng cách hòa tan khoảng 10mg dạng 3 trong MeOH để thu được dung dịch trong trong lọ 3ml. Lọ này được bọc kín trong lọ 20-mL được nạp khoảng 3mL heptan, và giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 5 đến 7 ngày, để thời gian đủ để kết tủa. Chất rắn được phân tách tạo ra dạng 14.

Ví dụ 18A: Tổng hợp hợp chất 1 dạng 15

Quá trình khuếch tán hơi dung dịch được thực hiện trong dung môi ở nhiệt độ trong phòng bằng cách hòa tan khoảng 10mg dạng 3 trong EtOH để thu được dung dịch trong trong lọ 3ml. Lọ này được bọc kín trong lọ 20-mL được nạp khoảng 3mL IPAc hoặc MTBE, và giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 5 đến 7 ngày, để thời gian đủ để kết tủa.

Chất rắn được phân tách tạo ra dạng 15.

Ví dụ 20A: Tổng hợp hợp chất 3 dạng 17

Phương pháp A:

10,26mg dạng 16 được tạo huyền phù trong 0,4mL heptan. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 24 giờ. Chất rắn được phân tách để thu được dạng 17.

Phương pháp B:

10,10mg dạng 16 được tạo huyền phù trong 0,2mL metyl tert-butyl ete. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 24 giờ. Chất rắn được phân tách để thu được dạng 17.

Ví dụ 21A: Tổng hợp hợp chất 3 dạng 18

8,17mg dạng 16 được hòa tan trong 0,2mL MeOH. Dung dịch được giữ ở nhiệt độ môi trường và MeOH được cho bay hơi tạo ra dạng 18.

Ví dụ 22A: Tổng hợp hợp chất 3 dạng 19

905,61mg dạng 16 được tạo huyền phù trong 5,0mL nước. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 4 giờ, và chất rắn được phân tách tạo ra dạng 19.

Trong các ví dụ 3, 4, và 5 dưới đây, hợp chất 1 có thể là vô định hình, hoặc hỗn hợp gồm các dạng tinh thể, hoặc dạng tinh thể đơn.

Ví dụ 3: Các thử nghiệm in vitro

Trong ví dụ 3 này, cường độ liều của hợp chất 1 nhằm phản ánh nồng độ đương lượng bazơ tự do.

Hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 làm giảm mức 2-HG nội bào và ngoại bào theo cách phụ thuộc liều

Tế bào đột biến TF-1/IDH2 (R140Q) được xử lý in vitro trong 7 ngày với tá dược lỏng (dimethylsulfoxit; DMSO) hoặc hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 với mức tăng dần (ở nồng độ từ 1,6 đến 5000nM). Mức 2-HG nội bào giảm ở dòng tế bào đột biến (từ 15,5mM với DMSO xuống 0,08mM với 5 μ M hợp chất 1 hoặc hợp chất 3) và sự giảm này là phụ thuộc nồng độ. Với sự chuẩn độ liều này, IC₅₀ nội bào đối với sự ức chế 2-HG được tính là 16nM và nồng độ ức chế, 90% (IC₉₀) là 160nM.

Hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 làm giảm mức vimentin đi kèm với tăng mức 2-HG, chứng tỏ sự giảm ở dòng tế bào chưa trưởng thành (chưa biệt hóa)

Sau 7 ngày xử lý bằng hợp chất 1 hoặc hợp chất 3, sự biểu hiện của vimentin, dấu chuẩn tế bào gốc, được gây cảm ứng bởi IDH2 (R140Q) trong tế bào TF-1 giảm đến mức cơ bản ở mức 2-HG thấp hơn 1mM (tức là, liều hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 >200nM).

Hệ quả chức năng của việc ức chế IDH2 và nhờ đó làm giảm mức 2-HG nội bào cũng được đánh giá trong mô hình tế bào đột biến TF-1 IDH2 (R140Q).

Hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 làm giảm sự phát triển không phụ thuộc GM-CSF do IDH2 (R140Q) gây ra trong tế bào TF-1

Khi xử lý tế bào TF-1 IDH2 (R140Q) bằng hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 (1 μ M) trong 7 ngày, sự sản sinh 2-HG bị ức chế >99% và sự phát triển không phụ thuộc GM-CSF được gây ra do sự biểu hiện của TF-1 IDH2 (R140Q) được đẩy lùi.

Hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 làm giảm sự hypermethyl hóa histon đi kèm với tăng mức 2-HG

Sau khi xử lý bằng hợp chất 1 hoặc hợp chất 3, sự hypermethyl hóa histon được gây ra bởi IDH2 (R140Q) trong tế bào TF-1 được đẩy lùi dựa trên phân tích thẩm tách Western. Sự giảm phụ thuộc nồng độ trong quá trình methyl hóa histon quan sát được ở tất cả 4 chỉ thị histon (H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3, và H3K36me3). Hiệu quả này rõ ràng nhất ở các nồng độ của hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 đã biết là làm giảm mức 2-HG nội bào dưới 1mM (tức là, liều hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 >200nM) trong hệ tế bào đột biến TF-1 IDH2 (R140Q)). IC₅₀ đối với sự khử methyl histon ở H3K4me3 sau 7 ngày xử lý được tính là 236nM. Kết quả này thống nhất với yêu cầu đối với liều ở >IC₉₀ cho hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 để thay đổi quá trình hypermethyl hóa histon và thống nhất với liều 20nM của hợp chất 3 cần để gây ra sự thay đổi về quá trình methyl hóa histon trong 7 ngày đầu tiên.

Hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 làm đẩy lùi sự can biệt hóa được gây ra bởi đột biến IDH2 (R140Q) ở dòng tế bào TF-1 tăng hồng cầu bạch cầu

Việc xử lý bằng hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 làm phục hồi sự biểu hiện gây ra bởi EPO ở cả gamma hemoglobin 1/2 và yếu tố tương tự Kruppel 1(KLF-1), yếu tố phiên mã

kiểm soát sự tạo hồng cầu, trong tế bào đột biến TF-1 IDH2 (R140Q) khi mức 2-HG thấp hơn 1mM.

Việc xử lý tế bào non AML nguyên thủy ở người bằng hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 dẫn đến sự tăng biệt hóa tế bào

Các mẫu từ người bệnh có đột biến IDH2 (R140Q) được xử lý trong thử nghiệm ex vivo bằng hợp chất 1 hoặc hợp chất 3. Tế bào sống được phân loại và nuôi cấy với sự có hoặc không có hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 (500, 1000, và 5000nM). Tế bào được đếm vào các ngày 3, 6, 9, và 13 và được chuẩn hóa theo đối chứng DMSO. Khi xử lý bằng hợp chất, sự bùng phát tăng sinh được quan sát bắt đầu vào ngày 6 phù hợp với việc bắt đầu biệt hóa tế bào. Sau 9 ngày điều trị ex vivo, tế bào non tủy xương được phân tích về hình thái và tình trạng biệt hóa với sự có hoặc không có hợp chất 1 hoặc hợp chất 3; phân tích tế bào học được làm mù với việc xử lý. Tế bào học cho thấy rằng tỷ lệ phần trăm của tế bào non giảm từ 90% xuống 55% trước ngày 6 và còn giảm tiếp xuống 40% trước ngày 9 trong quá trình xử lý bằng hợp chất 1 hoặc hợp chất 3. Ngoài ra, có sự tăng rõ ràng về quần thể tế bào được biệt hóa hơn như được lưu ý bởi sự tăng hậu tủy bào.

Tóm lại, xử lý ex vivo tế bào AML đột biến IDH2 (R140Q) nguyên thủy của người bằng hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 dẫn đến sự giảm 2-HG nội bào và sự biệt hóa tế bào non AML thông qua các dòng đại thực bào và bạch cầu hạt. Các dữ liệu này chứng minh rằng sự ức chế IDH2 đột biến có thể làm giảm sự cản biệt hóa trong nhóm nhỏ bệnh bạch cầu này.

Ví dụ 4: Các thử nghiệm in vivo

Trong ví dụ 4 này, cường độ liều của hợp chất 1 nhằm phản ánh nồng độ đương lượng bazơ tự do.

Việc điều trị in vivo bằng hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 trong mô hình ghép ngoại lại ở chuột dẫn đến sự giảm nồng độ 2-HG trong khối u

Các nghiên cứu dược lý/dược động (PK/PD) được thực hiện ở các con chuột cái trụi lông được cấy dưới da khối u U87MG IDH2 (R140Q). Các con vật nhận tá được lỏng hoặc một liều hoặc nhiều liều hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 10 đến 150mg/kg.

Nồng độ 2-HG trong khối u giảm nhanh chóng sau khi dùng một liều hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 qua đường miệng. Nồng độ 2-HG trong khối u tăng khi nồng độ trong huyết tương của hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 giảm xuống dưới 1000 ng/mL.

Trong mô hình này, mức 2-HG trong khối u giảm tới mức cơ bản, như thấy trong mô kiểu đại, sau 3 liều liên tiếp của hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 với liều 25mg/kg hoặc cao hơn (ngày hai lần, khoảng cách dùng liều là 12 giờ). Diện tích ước tính theo nồng độ của hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 x đường cong thời gian từ 0 đến 12 giờ ($AUC_{0-12\text{giờ}}$) mà dẫn đến sự ức chế 2-HG trong khối u được duy trì 90% ($EAUC_{90[0-12\text{giờ}]}$) và sự ức chế 2-HG trong khối u được duy trì 97% ($EAUC_{97[0-12\text{giờ}]}$) lần lượt là 5000 và 15200 giờ•ng/mL.

Hiệu quả của việc điều trị bằng hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 hoặc xytarabin lên sự sống, gánh nặng khối u và sự biệt hóa khối u trong các con chuột mang khối u và chuột nguyên thể

40 con chuột NOD/SCID được ghép vào ngày 1 với 2×10^6 tế bào đóng băng/chuột AMM7577-P2 (mô hình HuKemia®, Crown BioScience Inc.) mà có thể được làm tan bằng từ N_2 lỏng. Các mẫu máu ngoại vi được lấy hàng tuần để phân tích FACS về tế bào bệnh bạch cầu ở người bắt đầu từ tuần 3 sau khi cấy tế bào. Các mẫu huyết tương và nước tiểu được lấy hàng tuần bắt đầu từ tuần 3 cho đến thời điểm kết thúc. Nếu sự phát triển của khối u có 10% tế bào CD45+ của người trong mẫu máu ngoại vi, các con chuột được cấy ghép này có thể được phân chia ngẫu nhiên thành 5 nhóm bằng cách sử dụng lịch biểu điều trị được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1.

Nhóm#	Điều trị*	n	Đường dùng	Lịch biểu điều trị	Sống sót vào thời điểm kết thúc nghiên cứu
1	Tá dược lỏng	9	Đường miệng/hai lần một ngày khoảng cách giữa các lần dùng 8/16	Ngày 48-84	0/9
2	hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 5mg/kg	9	Đường miệng/hai lần một ngày khoảng cách giữa các lần dùng 8/16	Ngày 48-84	4/9
3	hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 15mg/kg	9	Đường miệng/hai lần một ngày khoảng cách giữa các lần dùng 8/16	Ngày 48-84	6/9
4	hợp chất 1 hoặc hợp chất 3 45mg/kg	9	Đường miệng/hai lần một ngày khoảng cách giữa các lần dùng 8/16	Ngày 48-84	9/9
5	xytarabin, 2mg/kg	4	5 ngày	Ngày 48-52	0/4
6	Nguyên thể phù hợp tuổi	5	-	Không điều trị	5/5

Hợp chất 1 được cung cấp theo liều nồng độ đương lượng bazơ tự do

Như được thể hiện trên bảng 1, việc điều trị bằng hợp chất 3 trong mô hình chuột đột biến mắc AML dương tính, dẫn đến lợi ích sống sót phụ thuộc liều so với xytarabin. Trong nhóm chuột nhận liều cao nhất của hợp chất 3 (nhóm 4, 45mg/kg) tất cả 9 con chuột sống được cho đến khi hoàn thành nghiên cứu. Sự giảm bệnh bạch cầu phụ thuộc

liều và bằng chứng về sự biệt hóa bình thường được thấy trong tất cả các con vật được điều trị bằng hợp chất 3.

Ví dụ 5:

Nghiên cứu lâm sàng ở giai đoạn 1, đa trung tâm, nhãn mở, liều leo thang, độ an toàn, PK/PD, và đánh giá hoạt tính lâm sàng của hợp chất 1 được dùng qua đường miệng ở các đối tượng mắc các bệnh máu ác tính tiến triển, như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, hoặc u lympho (ví dụ, u lympho tế bào T), mà mang đột biến IDH2. Trong ví dụ 5 này, cường độ liều của hợp chất 1 nhằm phản ánh nồng độ đương lượng bazơ tự do (ví dụ, khi cường độ liều của hợp chất 1 được nêu là 30mg, liều này phản ánh 30mg hợp chất 3 dạng bazơ tự do, tương đương với 36mg hợp chất 1).

Các mục tiêu chính của nghiên cứu bao gồm 1) đánh giá độ an toàn và khả năng chịu việc điều trị bằng hợp chất 1 được dùng liên tiếp dưới dạng một chất duy nhất được dùng qua đường miệng ngày hai lần (mỗi 12 giờ) vào các ngày 1 đến 28 trong chu trình 28-ngày ở đối tượng mắc các bệnh máu ác tính tiến triển, và 2) xác định liều được dung nạp tối đa (MTD) và/hoặc liều được khuyến cáo ở Giai đoạn 2 của hợp chất 1 ở đối tượng mắc các bệnh máu ác tính tiến triển. Mục tiêu thứ hai của nghiên cứu bao gồm 1) mô tả độ độc giới hạn liều (DLT) của hợp chất 1 ở đối tượng mắc các bệnh máu ác tính tiến triển, 2) xác định đặc tính dược lý (PK) của hợp chất 1 và chất chuyển hóa của nó 6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (hợp chất 2) ở đối tượng mắc các bệnh máu ác tính tiến triển, 3) xác định đặc trưng mối quan hệ PK/dược động (PD) của hợp chất 1 và 2-hydroxygluturat (2-HG), và 4) xác định đặc trưng hoạt tính lâm sàng đi kèm với hợp chất 1 ở đối tượng mắc các bệnh máu ác tính tiến triển.

Các mục đích thăm dò của nghiên cứu bao gồm 1) xác định đặc trưng của tác động PD của hợp chất 1 ở đối tượng mắc các bệnh máu ác tính tiến triển bằng cách đánh giá sự thay đổi trong các mẫu biệt hóa tế bào của tế bào khối u bị đột biến ở isoxitrat dehydrogenaza-2 (IDH2) và thay đổi về sự methyl hóa histon và axit deoxyribonucleic (ADN) trong tế bào khối u bị đột biến ở IDH2, và 2) đánh giá trình trạng đột biến gen, đặc tính biểu hiện toàn bộ gen, và các gen đánh dấu tiên lượng tiềm năng khác (di truyền

học tế bào) ở các tế bào khối u bị đột biến ở IDH2, cũng như các quần thể dòng vô tính phụ của tế bào khối u không bị đột biến ở IDH2, để thăm dò các yếu tố dự báo hoạt tính kháng u và/hoặc tính kháng, và 3) đánh giá sự thay đổi về biên dạng chuyển hóa trong tế bào khối u bị đột biến ở IDH2.

Nghiên cứu này bao gồm giai đoạn tăng liều bậc thang để xác định MTD, sau đó mở rộng các nhóm họ gần để đánh giá thêm về độ an toàn và khả năng dung nạp MTD. Giai đoạn tăng liều bậc thang sử dụng mô hình “3 + 3” chuẩn. Trong giai đoạn tăng liều bậc thang, các đối tượng được chấp thuận có thể được chọn vào các nhóm họ gần liên tiếp theo liều tăng của hợp chất 1 tăng. Mỗi nhóm liều sẽ tuyển tối thiểu 3 đối tượng. 3 đối tượng đầu tiên này được tuyển trong mỗi nhóm dùng liều trong giai đoạn tăng liều bậc thang của nghiên cứu sẽ nhận một liều thuốc nghiên cứu duy nhất vào ngày -3 (tức là, 3 ngày trước khi bắt đầu dùng liều ngày hai lần) và trải qua đánh giá độ an toàn và PK/PD trong 72 giờ để đánh giá nồng độ thuốc và mức 2-HG. Liều thuốc nghiên cứu tiếp theo là vào ngày 1 chu trình 1 (C1D1) vào thời gian này bắt đầu dùng liều ngày hai lần. Nếu có nhiều đối tượng trong quá trình sàng lọc vào thời điểm đối tượng thứ ba trong nhóm bắt đầu điều trị, đến 2 đối tượng nữa có thể được tuyển với sự chấp thuận của Cơ quan kiểm soát y tế. Đối với các đối tượng bổ sung này, các đánh giá PK/PD ngày -3 đến ngày 1 là tùy ý theo sự thảo luận với Cơ quan kiểm soát y tế.

Độ độc giới hạn liều được đánh giá trong chu trình điều trị 1. Mức độ nặng của độc tính được phân loại theo Tiêu chuẩn danh pháp chung của Viện ung thư quốc gia đối với các tác dụng phụ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - NCI CTCAE) phiên bản 4.03. DLT được định nghĩa như sau. Độc tính không thuộc đường huyết học bao gồm tất cả độc tính không thuộc đường máu có ý nghĩa về mặt lâm sàng CTCAE $\geq$ độ 3. (Ví dụ, rụng tóc không được xem là biểu hiện có ý nghĩa lâm sàng). Độc tính đường máu bao gồm sự ức chế tủy kéo dài, được xác định là sự giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu dai dẳng $\geq$ độ 3 (theo NCI CTCAE, phiên bản 4.03, tiêu chuẩn đặc hiệu cho bệnh bạch cầu, tức là, tế bào tủy $<5\%$ vào ngày 28 hoặc sau đó từ khi bắt đầu nghiên cứu thuốc mà không có bằng chứng về bệnh bạch cầu) ít nhất 42 ngày sau khi bắt đầu chu trình điều trị 1. Sự phân loại đặc hiệu của bệnh bạch cầu cần được sử dụng đối với chứng giảm tế bào (dựa trên tỷ lệ phần trăm giảm từ mức cơ bản: 50 đến 75% = độ 3, $>75\%$ = độ 4). Do sự đồng mắc bệnh thường xuyên và việc dùng thuốc đồng

thời trong quần thể theo nghiên cứu, việc kết luận về các tác dụng phụ (AE) đối với thuốc cụ thể là thách thức. Do đó, tất cả AE mà không thể được xác định một cách rõ ràng là không liên quan đến hợp chất 1 được xem là thích hợp để xác định DLT.

Nếu, sau khi đối tượng thứ ba hoàn thành khoảng thời gian đánh giá DLT 28-ngày (tức là, chu trình 1), và không quan sát thấy có DLT, nghiên cứu sẽ tiến hành với việc tăng liều bậc thang đối với nhóm tiếp theo sau khi xem xét độ an toàn. Nếu 1 trong 3 đối tượng có DLT trong chu trình đầu tiên, 3 đối tượng nữa được tuyển vào nhóm đó. Nếu không có đối tượng nào trong 3 đối tượng bổ sung này có DLT, việc tăng liều bậc thang có thể tiếp tục cho nhóm tiếp theo sau khi xem xét độ an toàn. Nếu 2 hoặc nhiều đối tượng trong nhóm có DLT trong chu trình đầu tiên, việc tăng liều bậc thang được tạm dừng và mức liều thấp hơn tiếp theo được thiết lập cho MTD. Nếu nhóm MTD chỉ bao gồm 3 đối tượng, 3 đối tượng bổ sung được tuyển ở mức liều đó để xác nhận <2 trong số 6 đối tượng có DLT ở liều đó.

Việc tăng liều hợp chất 1 đối với mỗi nhóm dùng liều được hướng dẫn bởi mô hình chuẩn độ tăng tốc, trong đó liều được tăng gấp đôi (tăng 100%) từ một nhóm đến nhóm tiếp theo cho đến khi quan sát được độc tính của hợp chất 1 theo NCI CTCAE đạt độ 2 hoặc cao hơn ở đối tượng bất kỳ trong nhóm này. Việc tăng liều tiếp theo là 50% hoặc ít hơn cho đến khi MTD được xác định. Việc tăng tỷ lệ phần trăm tuyệt đối về liều được xác định bởi nhóm nghiên cứu lâm sàng được dự đoán trên loại và độ nặng của độc tính bất kỳ được thấy trong các nhóm dùng liều trước. Nếu được chứng thực dựa trên dữ liệu thu được, lịch biểu dùng liều thay thế (ví dụ, ngày một lần hoặc ngày ba lần) có thể được nghiên cứu. MTD là liều cao nhất gây ra DLT ở <2 trong 6 đối tượng.

Nếu không có DLT được xác nhận trong giai đoạn tăng liều bậc thang, việc tăng liều bậc thang có thể tiếp tục ở 2 mức liều cao hơn liều có hiệu quả sinh lý tối đa được đặt ra, như được xác định bằng đánh giá liên tục PK/PD và hoạt tính lâm sàng bất kỳ quan sát được, để xác định liều khuyến cáo cho Giai đoạn 2.

Để tối ưu số lượng đối tượng được điều trị ở liều có khả năng thích hợp về mặt lâm sàng, việc tăng liều bậc thang trong đối tượng được cho phép. Sau khi xác định liều khuyến cáo cho giai đoạn 2, 3 nhóm mở rộng (trong các chỉ báo cho bệnh máu ác tính cụ thể) gồm khoảng 12 đối tượng mỗi nhóm được điều trị ở liều đó. Mục đích của các nhóm mở rộng này là để đánh giá và xác nhận độ an toàn và khả năng dung nạp liều khuyến cáo

cho giai đoạn 2 trong các chỉ báo bệnh cụ thể. Đối tượng được tuyển vào các nhóm này sẽ trải qua các quy trình tương tự như đối tượng trong nhóm tăng liều bậc thang với ngoại trừ rằng họ sẽ không cần phải trải qua đánh giá PK/PD ngày -3 đến ngày 1.

Các liều hợp chất 1 trong nghiên cứu được lập kế hoạch được tóm tắt trong bảng 2. Liều bắt đầu cho nghiên cứu này là 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) được dùng mỗi 12 giờ. Dựa trên đánh giá về độ an toàn, khả năng dung nạp, và dữ liệu PK/PD của các mức liều trước đó, cũng có thể quyết định rằng việc tăng liều bậc thang sẽ xảy ra ở mức liều trung gian không được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2. Sơ đồ việc tăng liều bậc thang

Mức nhóm	Liều dùng hợp chất 1 ^{1*}	Số lượng đối tượng
-1	15mg ²	3 đến 6
1	30mg	3 đến 6
2	60mg	3 đến 6
3	120mg	3 đến 6
4	240mg	3 đến 6
5, v.v.	480mg ³	3 đến 6
Nhóm mở rộng ³	MTD ⁴	36 ⁵

Hợp chất 1 được cung cấp ở liều 15, 30, 60, 120, 240, hoặc 480mg nồng độ đương lượng bazơ tự do (ví dụ, trong mức nhóm 1, 36mg hợp chất 1 tương đương với 30mg hợp chất 3 dạng bazơ tự do)

¹ Được dùng dưới dạng một chất duy nhất được dùng qua đường miệng ngày hai lần (khoảng mỗi 12 giờ) vào các ngày 1 đến 28 trong chu trình 28 ngày. Nếu được chứng thực dựa trên dữ liệu thu được, lịch biểu dùng liều thay thế (ví dụ, ngày một lần hoặc ngày ba lần) có thể được nghiên cứu.

² Nếu DLT được quan sát ở mức liều 1 (30mg), liều cho nhóm thứ hai được giảm xuống 15mg (mức liều -1).

³ Việc tăng gấp đôi liều liên tục cho đến khi quan sát được độc tính của hợp chất 1 theo NCI CTCAE là $\geq$ độ 2. Đánh giá (các) sự cố sau, việc tăng liều tiếp theo $\leq 50\%$ cho đến khi MTD được xác định. Việc tăng tỷ lệ phần trăm tuyệt đối về liều được dự đoán

trên loại và độ nặng của độc tính bất kỳ được thấy trong các nhóm dùng liều trước. Việc tăng liều bậc thang sẽ không bao giờ vượt quá 100%.

⁴ Được xác định là liều cao nhất nếu gây ra DLT ở <2 trong 6 đối tượng. Nếu không có DLT được xác định, việc dùng liều sẽ tiếp tục đối với 2 mức liều cao hơn liều tối đa có hiệu quả sinh lý được đặt ra, như được xác định bằng đánh giá PK/PD liên tục và hoạt tính lâm sàng bất kỳ quan sát được, để xác định liều khuyến cáo cho giai đoạn 2.

⁵ Bao gồm 3 nhóm gồm 12 đối tượng, mỗi nhóm là chỉ báo về bệnh máu ác tính cụ thể.

Nếu được chứng thực dựa trên dữ liệu thu được, lịch biểu dùng liều thay thế (ví dụ, ngày một lần hoặc ngày ba lần) có thể được nghiên cứu như được thể hiện trên bảng 3.

Bảng 3: Sơ đồ tăng liều bậc thang

Mức nhóm	Liều dùng hợp chất 1 [*]	Số lượng đối tượng
1	30mg ¹	3 đến 6
2	50mg ¹	3 đến 6
3	75mg ¹	3 đến 6
4	100mg ²	3 đến 6
5	100mg ¹	3 đến 6
6	150mg ²	3 đến 6

¹ Được dùng dưới dạng một chất duy nhất được dùng qua đường miệng ngày hai lần (khoảng mỗi 12 giờ) vào các ngày 1 đến 28 trong chu trình 28 ngày.

² Được dùng dưới dạng một chất duy nhất được dùng qua đường miệng ngày một lần vào các ngày 1 đến 28 trong chu trình 28 ngày. Chu kỳ bán rã trong huyết tương trung bình lâu hơn 40 giờ, thông số PK tốt, dẫn đến khả năng dùng liều ngày một lần.

* Hợp chất 1 được cung cấp ở liều 30, 50, 75, 100 hoặc 150mg nồng độ đương lượng bazơ tự do (ví dụ, trong mức nhóm 1, 36mg hợp chất 1 tương đương với 30mg hợp chất 3 dạng bazơ tự do).

Đối tượng sẽ trải qua quy trình sàng lọc trong 28 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc nghiên cứu để xác định khả năng lựa chọn. Quy trình sàng lọc bao gồm y

khoa, giải phẫu, lịch sử dùng thuốc, xác nhận đột biến IDH2 trong tế bào non bệnh bạch cầu (nếu chưa có dữ liệu xác nhận trước đó), kiểm tra cơ thể, dấu hiệu sống, tình trạng thực hiện (PS) của Nhóm Khoa ung thư liên kết miền Đông (Eastern Cooperative Oncology Group -ECOG), điện tâm đồ 12 cực (ECG), đánh giá phân suất tổng máu của tâm thất trái (LVEF), đánh giá phòng thí nghiệm lâm sàng (huyết học, hóa học, sự đông tụ, xét nghiệm nước tiểu, và kiểm tra huyết thanh phụ nữ mang thai), sinh thiết và/hoặc chọc hút tủy xương, và mẫu máu và nước tiểu để đo mức 2-HG.

Ba ngày trước bắt đầu dùng liệu hợp chất 1 ngày hai lần (ngày -3), 3 đối tượng đầu tiên được chọn vào mỗi nhóm trong giai đoạn tăng liều bậc thang sẽ nhận liều duy nhất của hợp chất 1 trong lâm sàng và có chuối mẫu máu và nước tiểu thu được để xác định nồng độ trong máu và nước tiểu của hợp chất 1, chất chuyển hóa của nó, và 2-HG. Thông số PK/PD đầy đủ sau 72 giờ được thực hiện: đối tượng được yêu cầu ở lại tại vị trí nghiên cứu trong 10 giờ vào ngày -3 và trở lại vào các ngày -2, -1, và 1 trong 24, 48, và 72 giờ lấy mẫu, tương ứng. Trong khoảng thời gian nghiên cứu lâm sàng vào ngày -3, quan sát lâm sàng và đánh giá chuối điện tâm đồ 12 cực và các dấu hiệu sống được thực hiện.

Việc điều trị bằng hợp chất 1 ngày hai lần sẽ bắt đầu trên C1D1; đối với đối tượng mà không trải qua đánh giá PK/PD ngày -3, quan sát lâm sàng và đánh giá chuối điện tâm đồ 12 cực và các dấu hiệu sống được thực hiện trong 8 giờ sau khi dùng liều đầu tiên của hợp chất 1 trên C1D1. Đánh giá độ an toàn được thực hiện trong khoảng thời gian điều trị bao gồm kiểm tra cơ thể, các dấu hiệu sống, ECOG PS, ECG 12 cực, đánh giá LVEF, và đánh giá phòng thí nghiệm lâm sàng (huyết học, hóa học, sự đông tụ, và xét nghiệm nước tiểu).

Tất cả đối tượng sẽ trải qua đánh giá PK/PD trong khoảng thời gian 10 giờ trên cả C1D15 và C2D1. Ngoài ra, đối tượng sẽ thu các mẫu nước tiểu tại nhà một lần mỗi tuần (bắt đầu trên C1D8) trước khi dùng liều buổi sáng để đánh giá mức 2-HG.

Đối tượng sẽ có mức độ bệnh của họ được đánh giá, bao gồm sinh thiết hoặc chọc hút tủy xương và máu ngoại vi, khi sàng lọc, vào ngày 15, ngày 29 và ngày 57, và mỗi 56 ngày sau đó trong khi điều trị bằng thuốc nghiên cứu, độc lập với sự hoãn và/hoặc sự gián đoạn dùng liều, và/hoặc vào thời điểm bất kỳ nếu nghi ngờ bệnh tiến triển. Đáp ứng với điều trị được xác định bởi các nhà nghiên cứu dựa trên tiêu chuẩn đáp ứng được

sửa đổi của Nhóm hợp tác quốc tế (International Working Group-IWG) đối với bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML).

Đối tượng có thể tiếp tục việc điều trị bằng hợp chất 1 cho đến khi diễn tiến bệnh, sự xuất hiện của DLT, hoặc sự phát triển của độc tính không chấp nhận được khác. Tất cả đối tượng đang trải qua giai đoạn cuối của đánh giá điều trị (trong khoảng 5 ngày dùng liệu thuốc nghiên cứu cuối cùng); ngoài ra, đánh giá tiếp theo được lập kế hoạch 28 ngày sau liều dùng cuối cùng.

Ước tính rằng khoảng 57 đối tượng được tuyển vào nghiên cứu này. Điều này giả định rằng việc xác định MTD yêu cầu việc đánh giá 6 mức liều của hợp chất 1 với chỉ 3 đối tượng cho mỗi mức liều, với ngoại trừ MTD cần 6 đối tượng ($n = 21$) với 12 đối tượng được tuyển cho mỗi nhóm trong giai đoạn mở rộng ($n = 36$). Các đối tượng bổ sung có thể cần thiết cho sự mở rộng nhóm trong khi tăng liều bậc thang, để thay thế các đối tượng không thể đánh giá, hoặc để đánh giá chế độ dùng liều khác ngoài chế độ tăng bậc thang được lập kế hoạch hoặc MTD, để tối ưu liều khuyến cáo cho Giai đoạn 2.

Người bệnh phải đáp ứng tất cả các tiêu chuẩn bao gồm sau đây để được tuyển vào nghiên cứu lâm sàng này. 1) Đối tượng phải ≥ 18 tuổi; 2) Đối tượng phải có bệnh máu ác tính tiến triển bao gồm: a) AML tái phát và/hoặc khó chữa căn bản như được định nghĩa theo tiêu chuẩn của Tổ chức y tế thế giới (WHO), b) AML chưa được điều trị, ≥ 60 tuổi và không phải là ứng viên cho liệu pháp điều trị tiêu chuẩn do độ tuổi, tình trạng thực hiện, và/hoặc các yếu tố có nguy cơ bất lợi, theo bác sĩ điều trị và với sự chấp thuận của Cơ quan kiểm soát y tế, c) Hội chứng loạn sản tủy với tình trạng thiếu máu dai dẳng và dư tế bào non (typ phụ RAEB-1 hoặc RAEB-2), hoặc có nguy cơ cao cần chú ý theo Hệ thống chấm điểm tiên lượng quốc tế sửa đổi (Revised International Prognostic Scoring System-IPSS-R) (Greenberg et al. Blood. 2012;120(12):2454-65) mà tái phát hoặc khó chữa, hoặc người bệnh không chịu được liệu pháp điều trị đã được thiết lập đã biết tạo ra hiệu quả lâm sàng đối với các tình trạng bệnh lý này (tức là, người bệnh phải không là ứng viên cho các phác đồ đã biết tạo ra hiệu quả lâm sàng), theo bác sĩ điều trị và với sự chấp thuận của Cơ quan kiểm soát y tế, và d) Đối tượng mắc bệnh ung thư máu khác tái phát và/hoặc khó chữa căn bản, ví dụ CMML, những người đáp ứng các tiêu chuẩn bao gồm/không bao gồm có thể được xem xét dựa trên từng trường hợp; 3) đối tượng phải có bệnh do đột biến gen IDH2 đã được chứng minh bằng tài liệu dựa trên đánh giá ở địa

phương. Phân tích tế bào non bệnh bạch cầu đối với đột biến gen IDH2 cần được đánh giá khi sàng lọc (nếu không được đánh giá trước đó) bởi phòng thí nghiệm tại nơi địa phương để xác định khả năng tuyển chọn đối tượng cho nghiên cứu. Nếu nơi này không có phòng thí nghiệm địa phương để phân tích đột biến gen IDH2, đánh giá của phòng thí nghiệm trung tâm có thể được chấp nhận. Mẫu khối u trước khi điều trị (từ máu và/hoặc tủy xương) là cần thiết đối với tất cả đối tượng được sàng lọc để phân tích chỉ thị sinh học của phòng thí nghiệm trung tâm. Phân tích đột biến gen của mẫu khối u (từ máu hoặc tủy xương) cần được lặp lại vào cuối cuộc thăm khám điều trị và đưa lên phòng thí nghiệm trung tâm để phân tích chỉ thị sinh học; 4) Đối tượng phải chịu lấy mẫu hàng loạt các sinh thiết tủy xương, máu ngoại vi, và nước tiểu trong nghiên cứu (việc chẩn đoán và đánh giá AML hoặc MDS có thể được thực hiện bằng cách chọc hút tủy xương nếu sinh thiết lõi không thể thu được và/hoặc không phải là một phần của chuẩn điều trị. Sinh thiết tủy xương là cần thiết trong trường hợp rút khô hoặc không rút được (chủ yếu là pha loãng)); 5) Đối tượng hoặc đại diện trước pháp luật của họ phải có khả năng hiểu và ký cam kết đồng ý; 6) Đối tượng phải có ECOG PS bằng 0 đến 2; 7) Số lượng tiểu cầu $\geq 20.000/\mu\text{L}$ (được phép truyền máu để đạt được mức độ này.) Đối tượng có số lượng tiểu cầu cơ bản là $<20.000/\mu\text{L}$ do mắc bệnh ác tính có thể được chọn với sự chấp thuận của Cơ quan kiểm soát y tế; 8) Đối tượng phải có chức năng gan đầy đủ như được chứng minh bởi: a) Bilirubin tổng số trong huyết thanh $\leq 1,5 \times$ giới hạn trên mức bình thường (ULN), trừ khi được xem xét do bệnh Gilbert hoặc sự tham gia của cơ quan bệnh bạch cầu, và b) Aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza (ALT), và phosphataza kiềm (ALP) $\leq 3,0 \times$ ULN, trừ khi được xem xét do sự tham gia của cơ quan bệnh bạch cầu; 9) Đối tượng phải có chức năng thận đầy đủ như được chứng minh bởi creatinin trong huyết thanh $\leq 2,0 \times$ ULN hoặc sự thanh thải creatinin $>40\text{ml/phút}$ dựa trên đánh giá mức độ lọc của cầu thận Cockcroft-Gault (GFR): $(140 - \text{tuổi}) \times (\text{trọng lượng theo kg}) \times (0,85 \text{ nếu là nữ}) / 72 \times \text{creatinin huyết thanh}$; 10) Đối tượng phải được phục hồi từ tác động độc bất kỳ có liên quan về mặt lâm sàng của phẫu thuật, xạ trị, hoặc liệu pháp điều trị khác trước đó bất kỳ nhằm để điều trị bệnh ung thư. (Đối tượng có độc tính độ 1 còn lại, ví dụ bệnh thần kinh ngoại vi độ 1 hoặc chứng rụng tóc còn lại, được cho phép với sự chấp thuận của Cơ quan kiểm soát y tế.); và 11) Đối tượng nữ có khả năng sinh sản phải có kiểm tra huyết thanh phụ nữ mang thai âm tính trong vòng 7 ngày trước khi bắt đầu điều trị. Đối tượng có khả năng sinh sản được xác định là một người có khả năng mang

thai về mặt sinh lý học. Phụ nữ có khả năng sinh sản cũng như đàn ông có khả năng sinh sản và bạn đời của họ phải đồng ý tránh quan hệ tình dục hoặc sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong nghiên cứu và trong 90 ngày (phụ nữ và đàn ông) sau khi dùng liều hợp chất 1 cuối cùng.

Hợp chất 1 được cung cấp ở dạng viên nén 5, 10, 50, và 200mg nồng độ đương lượng bazơ tự do được dùng qua đường miệng, ngày hai lần hoặc ngày một lần. Viên nén này chứa 6, 12, 60, và 240mg hợp chất 1, tương ứng.

Theo cách khác, hợp chất 1 có thể được cung cấp dưới dạng viên nén 25, 50, 100 và/hoặc 150mg nồng độ đương lượng bazơ tự do. Các viên nén này chứa 30, 60, 120 và/hoặc 180mg hợp chất 1, tương ứng.

3 đối tượng đầu tiên trong mỗi nhóm trong phần tăng liều bậc thang của nghiên cứu sẽ nhận liều thuốc nghiên cứu duy nhất vào ngày -3; liều thuốc nghiên cứu tiếp theo của họ được dùng vào C1D1 tại thời điểm mà đối tượng sẽ bắt đầu dùng liều ngày hai lần (khoảng mỗi 12 giờ) vào các ngày 1 đến 28 trong chu trình 28 ngày. Bắt đầu với C1D1, việc dùng liều tiếp tục; không có khoảng thời gian nghỉ giữa chu trình. Đối tượng mà không cần trải qua đánh giá PK/PD ngày -3 sẽ bắt đầu dùng liều ngày hai lần (khoảng mỗi 12 giờ) với hợp chất 1 trên C1D1.

Đối tượng cần phải nhịn ăn (được phép uống nước) trong 2 giờ trước khi dùng thuốc nghiên cứu và trong 1 giờ sau khi dùng thuốc nghiên cứu.

Liều của hợp chất 1 được dùng cho đối tượng phụ thuộc vào nhóm dùng liều được mở để tuyển chọn khi đối tượng đáp ứng điều kiện cho nghiên cứu này. Liều ban đầu của hợp chất 1 được dùng cho nhóm đối tượng thứ nhất là 30mg (nồng độ đương lượng bazơ tự do) được dùng qua đường miệng hai lần mỗi ngày.

Đối tượng có thể tiếp tục việc điều trị bằng hợp chất 1 cho đến khi diễn tiến bệnh, sự xuất hiện của DLT, hoặc sự phát triển của độc tính không chấp nhận được khác.

Tiêu chuẩn đánh giá

Độ an toàn

Điện tâm đồ 12 cực (ECG) thu được khi sàng lọc, vào các ngày 8, 15, và 22 của chu trình 1, vào các ngày 1 và 15 của chu trình 2, vào ngày 1 của mỗi chu trình điều trị sau đó, vào cuối đợt điều trị, và vào cuộc thăm khám tiếp theo. Ngoài ra, chuỗi ECG 12

cực thu được sau liệu điều trị nghiên cứu đầu tiên (tức là, vào ngày -3 đối với đối tượng trải qua biên dạng PK/PD 72-giờ hoặc trên C1D1 đối với đối tượng không tham gia đánh giá ngày -3) vào các thời điểm sau: trước khi dùng liều, và sau 30 ± 10 phút và 2, 4, 6, và 8 giờ (± 15 phút) sau khi dùng liều thuốc nghiên cứu buổi sang. Chuỗi ECG cần thu được sau các đánh giá về các dấu hiệu sống. Đối tượng cần được hướng dẫn để dùng liều hợp chất 1 của họ trong lâm sàng vào các ngày này. ECG 12 cực cần thu được sau khi nằm xuống 3 phút.

Đối tượng có phân suất tống máu tâm thất trái (LVEF) được xác định bằng điện tâm đồ (ECHO) hoặc sự quét thu được từ nhiều cổng (MUGA) trong 28 ngày của C1D1; đánh giá lặp lại được thực hiện trên C3D1, ngày 1 của mỗi chu trình điều trị khác sau đó (ví dụ, C5D1, D7D1, v.v.), vào cuối đợt điều trị, và vào cuộc thăm khám tiếp theo. Quy trình tương tự để đánh giá LVEF cần được thực hiện trong toàn bộ nghiên cứu.

Các liệu pháp điều trị sau không được cho phép trong nghiên cứu: (1) phép điều trị kháng ung thư khác (Hydroxyurea, được cho phép trước khi tuyển chọn và cho đến 28 ngày sau khi bắt đầu dùng liều hợp chất 1 để kiểm soát ban đầu tế bào non bệnh bạch cầu ngoại vi ở đối tượng mắc $WBC > 30.000/\mu L$). Nếu phép điều trị khác là cần thiết để điều trị bệnh của đối tượng, đối tượng cần không tiếp tục điều trị bằng hợp chất 1; (2) Corticosteroid, với ngoại trừ các steroid dùng khu trú, dưới da, trong mắt, mũi, và xông hít. (Phép điều trị bằng steroid trong thời gian ngắn được cho phép để điều trị đồng mắc bệnh như ví dụ, hội chứng biệt hóa.); (3) Các loại thuốc được biết là kéo dài khoảng cách QT: amiodaron, arsenic trioxit, astemizol, azithromyxin, bepridil, cloquin, chlorpromazin, xisapride, xitalopram, clarithromyxin, disopyramit, dofetilide, domperidon, droperidol, erythromyxin, escitalopram, flecainide, halofantrin, haloperidol, ibutilide, levomethadyl, mesoridazin, methadon, moxifloxacin, pentamidin, pimozid, probucol, procainamit, quinidin, sevofluran, sotalol, sparfloxacin, terfenadin, thioridazin, hoặc vandetanib; (4) các thuốc cơ chất CYP nhạy cảm mà có khoảng điều trị hẹp: paclitaxel (CYP2C8) warfarin, phenytoin (CYP2C9), S-mephenytoin (CYP2C19), thioridazin (CYP2D6), theophyllin và tizanidin (CYP1A2). Việc đồng sử dụng các cơ chất CYP2C8, 2C9, 2C19, 2D6, và 1A2 khác có thể được sử dụng chỉ khi cần thiết về mặt y tế; và (5) các cơ chất nhạy với chất vận chuyển P-gp và BCRP digoxin và rosuvastatin.

Việc đồng sử dụng các cơ chất P-gp hoặc BCRP khác có thể được sử dụng chỉ khi cần thiết về mặt y tế.

Các loại tiêu dùng sau đây không được phép trong vòng 7 ngày trước khi dùng liều vào ngày 1 hoặc trong nghiên cứu: (1) thuốc không kê đơn (OTC) (ngoại trừ vitamin thông thường), (2) nước trái cây, (3) thịt nướng bằng than củi, và (4) rau từ họ rau mù tạc (ví dụ, cải xoăn, bông cải xanh, cải xoong, rau cải lá, su hào, mầm cải bruxen, mù tạc).

Các loại tiêu dùng sau đây không được phép trong vòng 14 ngày trước khi dùng liều vào ngày 1 hoặc trong nghiên cứu: (1) trái cây họ cam như cam Seville, bưởi hoặc nước ép bưởi và/hoặc bưởi, trái cây họ cam lai, hoặc bưởi lai, và (2) rượu vang đỏ.

Sử dụng St. John's Wort không được phép trong vòng 28 ngày trước khi dùng liều vào ngày 1 hoặc trong nghiên cứu. Sử dụng thực phẩm hoặc đồ uống chứa cà phê hoặc xanten không được phép trong 48 giờ trước khi dùng liều cho đến khi ngày 6 sau dùng liều.

Các thuốc và điều trị khác ngoài những loại được chỉ rõ trên đây được cho phép trong nghiên cứu. Tất cả các tình trạng sức khỏe và biến chứng của bệnh ác tính tái lại được điều trị theo các chuẩn về chăm sóc sức khỏe. Đối tượng sẽ nhận được thuốc giảm đau, thuốc kháng sinh, thuốc chống khuẩn, thuốc hạ sốt, và sản phẩm máu khi cần thiết. Các thuốc được cho phép khác bao gồm (1) yếu tố sinh trưởng (yếu tố kích thích cụm tế bào hạt [G-CSF], yếu tố kích thích cụm tế bào hạt-đại thực bào [GM-CSF]) có thể được sử dụng để hỗ trợ đối tượng phát triển chứng giảm bạch cầu độ 3 hoặc độ 4 giới hạn liều kèm sốt và/hoặc nhiễm trùng. Việc sử dụng erythropoietin được cho phép theo Hướng dẫn của Hiệp hội Mỹ về Ung thư học lâm sàng (American Society of Clinical Oncology Guidelines) (Rizzo, et al. Blood. 2010;116(20):4045-59); (2) Hydroxyurea được cho phép trước khi tuyển chọn và đến 28 ngày sau khi bắt đầu dùng liều hợp chất 1 để kiểm soát ban đầu tế bào non bệnh bạch cầu ngoại vi ở đối tượng mắc WBC >30.000/ μ L; và (3) steroid để điều trị hội chứng biệt hóa, nếu được đảm bảo, theo tiêu chuẩn chăm sóc sức khỏe.

Hợp chất 1 có thể gây ra tính nhạy cảm với ánh sáng mặt trời trực tiếp và gián tiếp. Người bệnh cần được cảnh báo để tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời trực tiếp. Khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời được dự đoán lâu hơn 15 phút, người bệnh cần được

hướng dẫn để áp dụng yếu tố 30 hoặc bôi kem chống nắng nhiều hơn lên các vùng tiếp xúc với ánh sáng và mặc quần áo và đeo kính râm bảo vệ.

AE, bao gồm xác định DLT, các tác dụng phụ nghiêm trọng (SAE), và AE dẫn đến không tiếp tục; các thông số an toàn trong phòng thí nghiệm; kết quả kiểm tra cơ thể; các dấu hiệu sống; ECG 12 cực; LVEF; và ECOG PS được kiểm soát trong nghiên cứu lâm sàng. Việc xác định ECOG PS được thực hiện khi sàng lọc, vào ngày -3 (đối với đối tượng trải qua biện dạng PK/PD 72 giờ), vào các ngày 1 và 15 của chu trình 1, vào ngày 1 của mỗi chu trình điều trị sau đó, vào cuối đợt điều trị, và vào cuộc thăm khám tiếp theo. Mức độ nghiêm trọng của AE được đánh giá theo NCI CTCAE, phiên bản 4.03.

Việc kiểm soát các tác dụng phụ (AE) được thực hiện trong toàn bộ nghiên cứu. Các tác dụng phụ và các tác dụng phụ nghiêm trọng (SAE) được ghi lại ở dạng báo cáo vụ việc điện tử (eCRF) từ thời gian ký thảo thuận thông báo trong 28 ngày sau liều thuốc nghiên cứu cuối cùng. Ngoài ra, SAE được đánh giá là có khả năng hoặc có khả năng liên quan đến điều trị nghiên cứu mà xuất hiện >28 ngày sau điều trị cũng được báo cáo. Tất cả AE cần được đề cập cho đến khi chúng được giải quyết hoặc được xác định rõ ràng là do tình trạng bệnh lý ổn định hoặc mạn tính hoặc bệnh gian phát của đối tượng.

Tác dụng phụ (AE) là sự cố y tế rủi ro bất kỳ đi kèm với việc sử dụng thuốc ở người, có hoặc không xem xét thuốc liên quan. AE (cũng được gọi là một thí nghiệm xấu) có thể là dấu hiệu bất lợi hoặc không được dự tính bất kỳ (ví dụ, kết quả bất thường trong phòng thí nghiệm), triệu chứng, hoặc bệnh tạm thời có liên quan đến việc sử dụng thuốc, mà không có nguyên nhân suy xét bất kỳ. AE có thể xuất hiện trong việc sử dụng bất kỳ thuốc (ví dụ, dùng thuốc ngoài hướng dẫn, dùng kết hợp với thuốc khác) và từ đường dùng thuốc, dạng bào chế, hoặc liều bất kỳ, bao gồm dùng quá liều.

Nghi ngờ phản ứng phụ là AE bất kỳ mà có một khả năng hợp lý rằng loại thuốc này gây ra các AE gây ra. Nhằm mục đích báo cáo độ an toàn được xúc tiến, 'khả năng hợp lý' có nghĩa là có bằng chứng đề xuất mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và AE. AE không mong muốn là AE mà tính chất hoặc mức độ nặng của sự cố không nhất quán với thông tin sản phẩm có thể dùng được, ví dụ, sách của các nhà nghiên cứu. AE hoặc phản ứng phụ được nghi ngờ được xem là nghiêm trọng (SAE) nếu, theo quan điểm của các nhà nghiên cứu hoặc người đảm bảo, nó gây ra hậu quả bất kỳ trong số các hậu quả sau đây: (a) chết; (b) đe dọa tính mạng (đối tượng có nguy cơ tử vong trung bình do phản ứng

khi nó xảy ra, tức là, nó không bao gồm phản ứng mà theo giả thuyết có thể gây ra tử vong đã xảy ra ở dạng nghiêm trọng hơn), (c) việc phải nằm viện điều trị bệnh của người bệnh hoặc kéo dài thời gian nằm viện hiện tại (việc đưa vào nằm viện và/hoặc tiến hành phẫu thuật được lập kế hoạch để xảy ra trong khoảng thời gian nghiên cứu, nhưng được lập kế hoạch trước khi bắt đầu vào nghiên cứu không được xem xét AE nếu đau ốm hoặc bệnh có trước khi đối tượng được chọn vào nghiên cứu, với điều kiện là nó không trở nên xấu đi theo cách không mong muốn trong nghiên cứu (ví dụ, tiến hành phẫu thuật sớm hơn kế hoạch)); (d) mất khả năng lâu dài hoặc đáng kể hoặc gián đoạn đáng kể khả năng để thực hiện chức năng sống bình thường; (e) bất thường bẩm sinh/khiếm khuyết từ khi sinh ra; hoặc (f) sự cố y tế quan trọng (sự cố mà có thể không gây ra tử vong, đe dọa tính mạng, hoặc cần phải nằm viện nhưng có thể được xem là SAE nếu, dựa trên đánh giá y tế thích hợp, nó có thể gây nguy hiểm cho người bệnh hoặc đối tượng và có thể cần phải can thiệp y tế hoặc phẫu thuật để ngăn chặn một trong số các hậu quả được nêu trong các định nghĩa cho SAE. Ví dụ về các sự cố y tế này bao gồm co thắt phế quản do dị ứng đòi hỏi phải điều trị tích cực trong phòng cấp cứu hoặc tại nhà, loạn tạo máu hoặc chứng co giật mà không dẫn đến việc phải nằm viện cho người bệnh, hoặc phát triển sự phụ thuộc thuốc hoặc lạm dụng thuốc).

Mức độ của tất cả AE, bao gồm những bất thường xuất hiện trong phòng thí nghiệm điều trị đáng kể về mặt lâm sàng, được phân loại theo NCI CTCAE phiên bản 4.03. Các tác dụng phụ không được nêu bởi CTCAE được phân loại như sau: (a) Nhẹ: sự cố đáng chú ý với đối tượng nhưng không ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày; (b) Trung bình: sự cố ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày nhưng đáp ứng với liệu pháp điều trị triệu chứng hoặc nghỉ ngơi; (c) Nghiêm trọng: sự cố làm hạn chế đáng kể khả năng của đối tượng thực hiện các hoạt động hàng ngày mặc dù liệu pháp điều trị triệu chứng; (d) Đe dọa tính mạng: sự cố trong đó đối tượng có nguy cơ tử vong vào thời điểm sự cố; hoặc (e) Gây chết: sự cố dẫn đến tử vong cho đối tượng.

Mối liên hệ với việc dùng thuốc nghiên cứu được xác định bởi các nhà nghiên cứu theo các tiêu chuẩn sau: (a) Không liên quan: Tiếp xúc với điều trị nghiên cứu không xảy ra, hoặc sự xuất hiện của AE không liên quan một cách hợp lý về thời gian, hoặc AE được xem là không thể có liên quan đến điều trị nghiên cứu; (b) Có khả năng liên quan: Điều trị nghiên cứu và AE có liên quan hợp lý về thời gian, và AE có thể được giải thích

rõ ràng tương đương bằng các nguyên nhân khác ngoài việc tiếp xúc với điều trị nghiên cứu.; hoặc (c) Có khả năng liên quan: Điều trị nghiên cứu và AE có liên quan hợp lý về thời gian, và AE được giải thích có thể đúng hơn do sự tiếp xúc với điều trị nghiên cứu so với do các nguyên nhân khác, hoặc điều trị nghiên cứu là nguyên nhân có thể nhất gây ra AE. Nhằm mục đích phân tích độ an toàn, tất cả AE được phân loại nếu có thể hoặc có khả năng được xem là AE có liên quan đến điều trị.

Ví dụ về các tác dụng phụ mà có thể xảy ra là chứng tăng bạch cầu (ví dụ, chứng tăng bạch cầu quá mức độ 2, chứng tăng bạch cầu độ 3), hội chứng biệt hóa liên quan đến bệnh, rối loạn (ví dụ, rối loạn độ 3), và suy hô hấp (nhiễm trùng máu) (ví dụ, suy hô hấp độ 5), chứng biếng ăn (ví dụ, chứng biếng ăn độ 3), buồn nôn (ví dụ buồn nôn độ 1), sốt, tiêu chảy (ví dụ, tiêu chảy độ 3), chứng giảm tiểu cầu, thiếu máu, chóng mặt, giảm bạch cầu (ví dụ, giảm bạch cầu do sốt), phù ngoại vi, nhiễm trùng máu, ho, mệt mỏi, đốm xuất huyết, và phát ban.

Dược lý và dược động

Loại mẫu máu được đánh giá để xác định thông số nồng độ - thời gian của hợp chất 1 và chất chuyển hóa của nó hợp chất 2. Mẫu nước tiểu được đánh giá để xác định sự bài tiết nước tiểu của hợp chất 1 và chất chuyển hóa của nó hợp chất 2. Các mẫu máu, tủy xương, và nước tiểu được đánh giá để đánh giá mức 2-HG.

Đánh giá dược lý:

Loại mẫu máu được lấy trước và sau khi dùng liều hợp chất 1 để xác định nồng độ lưu thông trong huyết tương của hợp chất 1 (và, nếu khả thi về mặt kỹ thuật, chất chuyển hóa hợp chất 2). Các mẫu máu cũng sẽ được sử dụng để xác định nồng độ 2-HG.

Đối với 3 đối tượng đầu tiên được chọn vào nhóm trong giai đoạn tăng liều bậc thang, một liều duy nhất của hợp chất 1 được dùng vào ngày -3 (tức là, 3 ngày trước dùng liều C1D1 được lập kế hoạch của họ).

Các mẫu máu được lấy trước khi dùng một liều hợp chất 1 và vào các thời điểm sau đây sau khi dùng: 30 phút và 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 48, và 72 giờ. Sau 72 giờ thu mẫu máu, đối tượng bắt đầu dùng qua đường miệng hợp chất 1 ngày hai lần (tức là, C1D1). Thông số PK/PD từ ngày -3 đến ngày 1 tùy ý đối với các đối tượng bổ sung được chọn trong giai đoạn tăng liều bậc thang (tức là, đối với đối tượng bất kỳ ngoài 3 đối tượng ban

đầu được chọn vào nhóm) và không yêu cầu đối với đối tượng được chọn vào nhóm mở rộng.

Tất cả đối tượng trải qua việc lấy mẫu 10-giờ PK/PD vào C1D15 và C2D1 (tức là, vào các ngày 15 và 29 của dùng liều ngày hai lần). Đối với thông số này, một mẫu máu được lấy ngay trước khi dùng liều đầu tiên của hợp chất 1 trong ngày đó (tức là, dùng liều với hợp chất 1 xảy ra tại hiện trường lâm sàng); các mẫu máu tiếp theo được lấy vào các thời điểm sau đây sau dùng liều: 30 phút, và 1, 2, 3, 4, 6, 8, và 10 giờ. Ngoài ra, một mẫu máu được lấy vào cuối đợt điều trị.

Thời gian mẫu máu được lấy để xác định nồng độ hợp chất 1 có thể thay đổi nếu xuất hiện dữ liệu chỉ ra rằng có sự thay đổi trong lịch trình lấy mẫu là cần thiết để xác định đặc tính thông số PK của hợp chất 1 tốt hơn.

Nồng độ lưu thông trong huyết tương của 2-HG đối với nhóm 1 và 2 trong bảng 4 và nhóm 1 đến 6 trong bảng 7, được đo như được mô tả ở đây.

Sự ức chế trung bình có thể được tính, ví dụ, bằng cách xác định sự khác nhau giữa (a) mức 2-HG trung bình trong việc lấy mẫu 10-giờ vào C1D15 và C2D1 và (b) mức 2-HG cơ bản (ngày -3 trước điều trị), và sau đó chia mức 2-HG thu được cho sự khác nhau giữa (a) mức 2-HG cơ bản (ngày -3 trước điều trị) và (c) mức 2-HG ở đối tượng không có bệnh do gen IDH-2 đột biến, do đó điều chỉnh đối với mức 2-HG cơ bản ở đối tượng không có bệnh do gen IDH-2 đột biến.

Khi điều chỉnh đối với mức 2-HG cơ bản ở đối tượng không có bệnh do gen IDH-2 đột biến, lấy mẫu 10-giờ vào C1D15 và C2D1 thể hiện sự ức chế trung bình 2-HG ở mức trên 90% đến 100% mức cơ bản (Ngày -3 trước điều trị) ở người bệnh có IDH2 đột biến R140Qs. Ví dụ, trong nhóm 1 trong bảng 4, sự ức chế trung bình 2-HG là 86% vào C1D15 (3 người bệnh) và 95% vào C2D1 (1 người bệnh). Trong nhóm 1 trong bảng 7, sự ức chế trung bình 2-HG là 88% vào C1D15 (4 người bệnh) và 97% vào C2D1 (2 người bệnh). Trong nhóm 2 trong bảng 4, sự ức chế trung bình 2-HG là 98% vào C1D15 (2 người bệnh) và 100% vào C2D1 (4 người bệnh). Trong nhóm 2 trong bảng 7, sự ức chế trung bình 2-HG là 99% vào C1D15 (3 người bệnh) và 100% vào C2D1 (4 người bệnh). Trong nhóm 3 trong bảng 7, sự ức chế trung bình 2-HG là 103% vào C1D15 (3 người bệnh) và 81% vào C2D1 (3 người bệnh). Trong nhóm 4 trong bảng 7, sự ức chế trung bình 2-HG là 102% vào C1D15 (3 người bệnh) và 101% vào C2D1 (2 người bệnh). Khi

điều chỉnh đối với mức 2-HG cơ bản ở đối tượng không có bệnh do gen IDH-2 đột biến, lấy mẫu 10-giờ vào C1D15 và C2D1 thể hiện sự ức chế trung bình 2-HG trên 60% mức cơ bản (ngày -3 trước điều trị) trong hai người bệnh có đột biến IDH2 R 172K (Bảng 7). Ví dụ, sự ức chế 2-HG 50% được thể hiện trên số lượng người bệnh 5 trong bảng 4.

Theo cách khác, sự ức chế trung bình có thể được tính không có điều trị đối với mức 2-HG cơ bản ở đối tượng không có bệnh do gen IDH-2 đột biến, bằng cách xác định sự khác nhau giữa (a) mức 2-HG trung bình trong thời gian lấy mẫu 10-giờ vào C1D15 và C2D1 và (b) mức 2-HG cơ bản (ngày -3 trước điều trị), và sau đó chia mức 2-HG thu được cho mức 2-HG cơ bản (ngày -3 trước điều trị). Nếu sự ức chế trung bình được tính không có điều trị đối với đối tượng không có bệnh do gen IDH-2 đột biến, lấy mẫu 10-giờ vào C1D15 và C2D1 thể hiện sự ức chế trung bình 2-HG ở mức 97% mức cơ bản (ngày -3 trước điều trị) trong 18 người bệnh có IDH2 đột biến R140Qs. Lấy mẫu 10-giờ vào C1D15 và C2D1 thể hiện sự ức chế trung bình 2-HG ở mức 50% mức cơ bản (ngày -3 trước điều trị) trong 2 người bệnh có đột biến IDH2R172K.

Nồng độ lưu trong trong huyết tương của hợp chất 1 đối với nhóm 1 và 2 trong bảng 4 và nhóm 1 đến 6 trong bảng 7 được đo như được mô tả ở đây. Đối với nhóm 1 trong bảng 4, lấy mẫu 10-giờ vào ngày -3 (sau khi dùng một liều hợp chất 1), C1D15 và C2D1 thể hiện biểu hiện trung bình của hợp chất 1 trong huyết tương tăng từ 4,7 AUC_{0-10hr} (giờ* $\mu g/mL$) vào ngày -3 (4 người bệnh) đến 37,7 $AUC_{0-10gi\ddot{a}}$ (giờ* $\mu g/mL$) vào C1D15 (3 người bệnh), và 22,6 $AUC_{0-10gi\ddot{a}}$ (giờ* $\mu g/mL$) vào C2D1 (1 người bệnh). Đối với nhóm 1 trong bảng 7, lấy mẫu 10-giờ vào ngày -3 (sau khi dùng một liều hợp chất 1), C1D15 và C2D1 thể hiện biểu hiện trung bình của hợp chất 1 trong huyết tương tăng từ 4,5 $AUC_{0-10gi\ddot{a}}$ (giờ* $\mu g/mL$) vào ngày -3 (5 người bệnh) đến 41,0 $AUC_{0-10gi\ddot{a}}$ (giờ* $\mu g/mL$) vào C1D15 (4 người bệnh), và 47,2 $AUC_{0-10gi\ddot{a}}$ (giờ* $\mu g/mL$) vào C2D1 (2 người bệnh). Đối với nhóm 2 trong bảng 4, lấy mẫu 10-giờ vào ngày -3 (sau khi dùng một liều hợp chất 1), C1D15 và C2D1 thể hiện biểu hiện trung bình của hợp chất 1 trong huyết tương tăng từ 5,4 $AUC_{0-10gi\ddot{a}}$ (giờ* $\mu g/mL$) vào ngày -3 (4 người bệnh) đến 58,1 $AUC_{0-10gi\ddot{a}}$ (giờ* $\mu g/mL$) vào C1D15 (3 người bệnh), và 93,8 $AUC_{0-10gi\ddot{a}}$ (giờ* $\mu g/mL$) vào C2D1 (4 người bệnh). Đối với nhóm 2 trong bảng 7, lấy mẫu 10-giờ vào ngày -3 (sau khi dùng một liều hợp chất 1), C1D15 và C2D1 thể hiện biểu hiện trung bình của hợp chất 1 trong huyết tương tăng từ 5,4 $AUC_{0-10gi\ddot{a}}$ (giờ* $\mu g/mL$) vào ngày -3 (4 người bệnh) đến 64,1

$AUC_{0-10\text{giờ}}$ (giờ* $\mu\text{g/mL}$) vào C1D15 (3 người bệnh), và 97,0 $AUC_{0-10\text{giờ}}$ (giờ* $\mu\text{g/mL}$) vào C2D1 (4 người bệnh). Đối với nhóm 3 trong bảng 7, lấy mẫu 10-giờ vào ngày -3 (sau khi dùng một liều hợp chất 1), C1D15 và C2D1 thể hiện biểu hiện trung bình của hợp chất 1 trong huyết tương tăng từ 9,0 $AUC_{0-10\text{giờ}}$ (giờ* $\mu\text{g/mL}$) vào ngày -3 (4 người bệnh) đến 120 $AUC_{0-10\text{giờ}}$ (giờ* $\mu\text{g/mL}$) vào C1D15 (3 người bệnh), và 146 $AUC_{0-10\text{giờ}}$ (giờ* $\mu\text{g/mL}$) vào C2D1 (3 người bệnh). Đối với nhóm 4 trong bảng 7, lấy mẫu 10-giờ vào ngày -3 (sau khi dùng một liều hợp chất 1), C1D15 và C2D1 thể hiện biểu hiện trung bình của hợp chất 1 trong huyết tương tăng từ 8,2 $AUC_{0-10\text{giờ}}$ (giờ* $\mu\text{g/mL}$) vào ngày -3 (4 người bệnh) đến 72,6 $AUC_{0-10\text{giờ}}$ (giờ* $\mu\text{g/mL}$) vào C1D15 (3 người bệnh), và 87,1 $AUC_{0-10\text{giờ}}$ (giờ* $\mu\text{g/mL}$) vào C2D1 (2 người bệnh).

Đối với 3 đối tượng đầu tiên được chọn vào nhóm trong giai đoạn tăng liều bậc thang, nước tiểu được lấy vào ngày -3 trước và trong 72 giờ đầu tiên sau khi dùng một liều hợp chất 1 tạo ra ước tính sơ bộ về mức độ mà hợp chất 1 (và, nếu khả thi về mặt kỹ thuật, chất chuyển hóa hợp chất 2) được đào thải không đổi trong nước tiểu. Các mẫu cũng được phân tích về nồng độ 2-HG và về nồng độ creatinin niệu.

Năm mẫu nước tiểu thu được trong khoảng 72-giờ. Tiến hành thu nước tiểu đầu tiên trước khi dùng liều hợp chất 1 (ít nhất 20mL). Mẫu nước tiểu thứ hai thu được trong khoảng 10 giờ sau khi dùng hợp chất 1, và thu nước tiểu sau đó 8-giờ giữa lần thải ra từ bệnh viện và lần thăm khám lại vào các ngày sau (trong 24-giờ máu được lấy). Lần thu nước tiểu thứ 4 và 5 được thực hiện vào khoảng 48-giờ và 72-giờ máu được rút. Ngoài ra, việc thu nước tiểu (ít nhất 20mL) xảy ra vào cuối đợt điều trị.

Việc lấy mẫu nước tiểu từ ngày -3 đến ngày 1 là tùy ý đối với đối tượng bổ sung được chọn vào giai đoạn tăng liều bậc thang (tức là, đối với đối tượng bất kỳ ngoài 3 đối tượng ban đầu được chọn vào nhóm) và không cần thiết đối với đối tượng được chọn vào nhóm mở rộng.

Thể tích của mỗi mẫu thu được được đo và ghi lại và gửi đến phòng thí nghiệm trung tâm để xác định nồng độ của hợp chất 1 trong nước tiểu.

Tương tác dược lý của thuốc:

Kiểu hình enzyme của người chỉ ra rằng các con đường chuyển hóa hợp chất 1 là thông qua nhiều xytocrom P450 và diphosphat niệu (UDP)-glucuronosyltransferaza

(UGT). Xylocrom P450 (CYP) 1A2, 2C8, 2C9 và 3A4 và UGT 1A1, 1A3, 2B7, 2B15 tất cả cho thấy góp phần vào sự chuyển hóa của hợp chất 1, mặc dù ở nồng độ thấp như tất cả các đỉnh chất chuyển hóa ở tại hoặc dưới giới hạn định lượng.

Hợp chất 1 và hợp chất 2 là các chất cảm ứng yếu của CYP3A4 của người. Việc gây cảm ứng CYP1A2 hoặc CYP2B6 không quan sát được đối với cả hai hợp chất. Khi được dùng làm cơ chất chỉ thị, không hợp chất nào cho thấy là nạn nhân của chất cảm ứng CYP3A4 mạnh như rifampixin. Điều này thống nhất với sự quay vòng thấp được thấy trong các thử nghiệm kiểu hình enzym.

Hợp chất 1 là chất ức chế trực tiếp mức độ vừa của CYP2C8 (IC_{50} = 3,9 đến 4,4 μ M), CYP2C9 (IC_{50} = 3,7 μ M), CYP2C19 (IC_{50} = 6,3 μ M) và CYP 2D6 (IC_{50} = 21 μ M) trong khi hợp chất 2 là chất ức chế trực tiếp mức độ vừa của CYP1A2 (IC_{50} = 0,43 μ M), 2C8 (IC_{50} = 5,3 μ M) và CYP 2C9 (IC_{50} = 30 μ M). Không hợp chất thể hiện sự ức chế enzym CYP phụ thuộc thời gian hoặc phụ thuộc chuyển hóa.

Hợp chất 1 được xác định đặc tính là chất ức chế UGT1A1. Sự ức chế của nó lên UGT1A1 *1/*28 và *28/*28 kiểu hình hội chứng Gilbert được đánh giá. IC_{50} đối với UGT1A1 theo kiểu gen là 1,9, 3,5 và 10 μ M đối với kiểu gen *1/*1, *1/*28 và *28/*28, tương ứng. Trong thử nghiệm tế bào Caco-2, hợp chất 1 thể hiện tính thấm rất tốt (P_{app} > 17,9 x 10⁻⁶ cm/giây). Tỷ lệ rò rỉ BA/AB là < 3 đề xuất sự vận chuyển hoạt động của hợp chất 1 qua tế bào Caco-2 là không thể và do đó không cho thấy là cơ chất cho P-glycoprotein (P-gp) của người hoặc protein ung thư vú (BCRP) in vitro. Tuy nhiên, hợp chất 1 là chất ức chế mạnh của cả P-gp (87% và 99% ở 5 và 100 μ M, tương ứng) và BCRP (100% ở 5 và 100 μ M).

Đánh giá dược động học:

Loạt mẫu máu được lấy trước và sau khi dùng liều hợp chất 1 để xác định nồng độ 2-HG lưu thông. Các mẫu được thu để đánh giá PK cũng được sử dụng để đánh giá mức 2-HG. Ngoài ra, đối tượng có máu được lấy để đánh giá mức 2-HG ở đánh giá sàng lọc.

Thời gian mẫu máu được lấy để xác định nồng độ 2-HG có thể thay đổi nếu xuất hiện dữ liệu cho thấy rằng sự thay đổi trong lịch trình lấy mẫu là cần thiết để xác định tốt hơn đặc tính 2-HG đáp ứng với điều trị bằng hợp chất 1.

Tủy xương cũng được đánh giá về mức 2-HG.

Nước tiểu được lấy trước và sau dùng liều hợp chất 1 để xác định nồng độ 2-HG. Mẫu được lấy để đánh giá PK vào ngày -3 cũng được sử dụng để đánh giá mức 2-HG. Ngoài ra, đối tượng có mẫu nước tiểu được lấy để đánh giá mức 2-HG ở đánh giá sàng lọc và cuối đợt điều trị.

Ngoài ra, sau khi bắt đầu điều trị bằng hợp chất 1 ngày hai lần, tất cả đối tượng lấy mẫu nước tiểu tại nhà một lần mỗi hai tuần (bắt đầu vào C1D8) trước khi dùng liều buổi sáng. Ít nhất 20mL nước tiểu được lấy cho mỗi mẫu. Đối tượng được hướng dẫn cách bảo quản nước tiểu và mang tất cả mẫu được lấy đến bệnh viện vào lần khám tiếp theo.

Thể tích mỗi mẫu được đo và ghi lại và gửi đến phòng thí nghiệm trung tâm để xác định nồng độ 2-HG trong nước tiểu. Một phần phân ước từ mỗi mẫu được phân tích về nồng độ creatinin niệu.

Hoạt tính lâm sàng

Lấy một loạt mẫu máu và tủy xương được đánh giá trong nghiên cứu lâm sàng để xác định đáp ứng với điều trị dựa trên tiêu chuẩn đáp ứng IWG sửa đổi về AML. Hoạt tính lâm sàng của hợp chất 1 được đánh giá nhờ việc đánh giá đáp ứng với điều trị theo 2006 tiêu chuẩn IWG sửa đổi đối với MDS, MDS/ung thư dạng tăng sinh tủy (MPN) hoặc AML (Cheson BD, et al. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9, Cheson BD, et al. Blood. 2006;108(2):419-25).

Bệnh đáp ứng với điều trị được đánh giá thông qua đánh giá chọc rút và sinh thiết tủy xương, cùng với số lượng máu toàn bộ và xét nghiệm màng máu ngoại vi. Đối tượng có mức độ bệnh của họ được đánh giá và ghi lại khi sàng lọc, vào các ngày 15, 29, và 57, mỗi 56 ngày sau đó trong khi đang điều trị bằng thuốc nghiên cứu, không phụ thuộc vào sự chậm liều và/hoặc sự gián đoạn liều, và/hoặc vào thời điểm bất kỳ nếu nghi ngờ bệnh tiến triển. Đánh giá cũng được thực hiện vào cuối đợt điều trị đối với đối tượng không tiếp tục nghiên cứu do nguyên nhân khác ngoài diễn biến bệnh.

Chọc rút và sinh thiết tủy xương có thể thu được khi sàng lọc, ngày 15, ngày 29, ngày 57, mỗi 56 ngày sau đó độc lập với sự hoãn và/hoặc sự gián đoạn dùng liều, vào thời điểm bất kỳ nếu nghi ngờ bệnh tiến triển, và vào cuối đợt điều trị. Chọc hút tủy xương và lấy mẫu lõi sẽ được thực hiện theo tiêu chuẩn chăm sóc sức khỏe và được phân

tích tại phòng thí nghiệm của hiện trường địa phương theo Hướng dẫn của Hội đồng quốc tế về sự tiêu chuẩn hóa trong huyết học (International Council for Standardization in Hematology (ICSH) Guidelines) (Lee SH, et al. Int J Lab Hematol. 2008;30(5):349-64). Chọc rút và sinh thiết lõi tủy xương có thể được đánh giá về hình thái, đếm tế bào theo dòng, và về kiểu hình nhân để đánh giá hoạt tính lâm sàng tiềm năng. Các phần tủy xương và/hoặc tế bào non (blast) máu ngoại vi cũng được đánh giá tại phòng thí nghiệm trung tâm về mức 2-HG, thông số biểu hiện gen, mẫu methyl hóa histon và ADN, và lấy thông số trao đổi chất. Máu ngoại vi để đánh giá tế bào non bệnh bạch cầu thu được khi sàng lọc, ngày 15, ngày 29, ngày 57, mỗi 56 ngày sau đó độc lập với sự hoãn và/hoặc sự gián đoạn dùng liều, vào thời điểm bất kỳ nếu nghi ngờ bệnh tiến triển, và vào cuối đợt điều trị. Đếm số lượng tế bào và đo tế bào theo dòng được sử dụng để đánh giá tình trạng biệt hóa của tế bào non thu được từ tủy xương và máu ngoại vi. Sự khuếch tán bên cũng được phân tích để xác định độ phức tạp của tế bào non trong đáp ứng với hợp chất 1.

Dữ liệu nhân khẩu học đối tượng, bao gồm giới tính, ngày sinh, tuổi, chủng tộc, và sắc tộc, thu được trong sàng lọc. Bảng 4 minh họa hoạt tính lâm sàng cho mười người bệnh AML trong độ tuổi từ 53 và 74 (độ tuổi trung bình 62,5) với tình trạng thực hiện ECOG độ 0 hoặc độ 1.

Bảng 4: Hoạt tính lâm sàng

Nhóm ¹ (liều*)	Số lượng người bệnh	Di truyền học khối u ²	Đặc điểm của điều trị trước	Đáp ứng ³ (Chu trình)
1 (30mg)	1	R140Q, FLT3-ITD, CEPBA	Gây cảm ứng → CR → Củng cố → Tái phát → Gây cảm ứng lại → chất ức chế FLT-3 → Bệnh dai dẳng	NE
	2	R140Q	Gây cảm ứng lần đầu thất bại	NE
	3	R140Q	Gây cảm ứng → CR → Củng cố → Tái phát → Gây cảm ứng lại → Bệnh dai dẳng	NE
	4	R140Q, NPM1	Gây cảm ứng lần đầu thất bại	CR (4)
	5	R172K, DNMT3A,	Gây cảm ứng → CR → Củng cố → Cấy ghép	CRp (5)

Nhóm ¹ (liều*)	Số lượng người bệnh	Di truyền học khối u ²	Đặc điểm của điều trị trước	Đáp ứng ³ (Chu trình)
		CEBPA ASXL1	→ Tái phát → Dexitabin → Bệnh dai dẳng → MEC → Bệnh dai dẳng	
2 (50mg)	6	R140Q	Gây cảm ứng → CR → Củng cố → Tái phát → 5-aza → Clofarabin	PD
	7	R140Q, NPM1	Gây cảm ứng → CR → Củng cố → Tái phát → 5-aza	CR (3)
	8	R140Q, NPM1	Gây cảm ứng → CR → Củng cố → Tái phát	CR (2)
	9	R172K	Gây cảm ứng lần đầu thất bại	PR (2)
	10	R140Q, NPM1	Gây cảm ứng → CR → Củng cố → Tái phát	CRp (2)

Hợp chất 1 được cung cấp với liều 30mg hoặc 50mg nồng độ đương lượng bazơ tự do (ví dụ, trong mức nhóm 1, 36mg hợp chất 1 tương đương với 30mg hợp chất 3 dạng bazơ tự do)

¹ Hợp chất 1 được dùng dưới dạng một chất duy nhất được dùng qua đường miệng ngày hai lần (khoảng mỗi 12 giờ) vào các ngày 1 đến 28 trong chu trình 28 ngày.

² đột biến R140Q trong IDH2, đột biến R172K trong IDH2, FLT3-ITD: Sự nhân đôi kép nội bộ (ITD) của tyrosin kinaza 3 liên quan đến Fms (FLT3), CEPBA: CCAAT/protein alpha liên kết yếu tố tăng cường, NPM1: nucleophosmin (phosphoprotein nhân B23), DNMT3A: ADN (xytosin-5-) metyltransferaza 3 alpha, ASXL1: giống mào giới tính bổ sung 1

³ Tiêu chuẩn đáp ứng được đánh giá như định nghĩa trong bảng 5. CR: Thuyên giảm hoàn toàn, CRp : Thuyên giảm hoàn toàn, Phục hồi tiểu cầu không hoàn toàn, PR: Thuyên giảm một phần, PD: Diễn tiến bệnh, NE: không đánh giá được.

Điều trị AML thường được chia thành hai giai đoạn hóa trị (1) gây cảm ứng thuyên giảm, nhằm loại bỏ tất cả bệnh bạch cầu quan sát được bằng mắt, và (2) củng cố

(sau khi điều trị truyền giảm), nhằm điều trị bất kỳ tế bào bệnh bạch cầu còn lại và ngăn chặn tái phát. Gây cảm ứng lại có thể tiếp tục sau khi người bệnh tái phát.

Cường độ của điều trị gây cảm ứng phụ thuộc vào độ tuổi và sức khỏe của người bệnh. Ở người bệnh trẻ tuổi, như những người dưới 60 tuổi, gây cảm ứng thường bao gồm việc điều trị bằng 2 thuốc hóa học, xytarabin (ara-C) và thuốc antracyclin như daunorubixin (daunomyxin) hoặc idarubixin. Một vài thuốc thứ ba, cladribin (Leustatin, 2-CdA), cũng được chỉ định. Người bệnh có chức năng tim yếu có thể không được điều trị bằng antracyclin, và vì thế có thể được điều trị bằng thuốc hóa học khác, như fludarabin (Fludara) hoặc topotecan. Trong các trường hợp hiếm gặp trong đó, bệnh bạch cầu đã phát tán lên não hoặc tủy sống, hóa trị có thể được đưa vào dịch não tủy (CSP) cũng được. Gây cảm ứng phá hủy hầu hết tế bào tủy xương bình thường cũng như tế bào bệnh bạch cầu. Hầu hết người bệnh phát triển lượng máu thấp nguy hiểm, và người bệnh có thể rất ốm. Hầu hết người bệnh cần các thuốc kháng sinh và truyền sản phẩm máu. Các thuốc làm tăng số lượng tế bào máu trắng cũng có thể được sử dụng. Lượng máu có xu hướng giảm dần trong vài tuần. Thường, người bệnh ở trong bệnh viện trong thời gian này.

Một đến hai tuần sau khi điều trị bằng hóa trị, tiến hành sinh thiết tủy xương, và phải thể hiện số lượng tế bào tủy xương giảm và ít hơn 10% tế bào non, nếu không hóa trị hơn nữa có thể được chỉ định. Đôi khi, việc cấy tế bào gốc được khuyến cáo tại thời điểm này. Nếu sinh thiết tủy xương thể hiện số lượng tế bào tủy xương giảm và ít hơn 10% tế bào non, trong vòng vài tuần tế bào tủy xương trở lại bình thường và bắt đầu tạo tế bào máu mới. Nếu số lượng tế bào máu phục hồi, mẫu tủy xương được lấy để xem liệu bệnh bạch cầu có thuyên giảm mạnh không. Gây cảm ứng thuyên giảm thường không phá hủy tất cả tế bào bệnh bạch cầu, và số lượng nhỏ thường dai dẳng. Không điều trị củng cố, bệnh bạch cầu có thể quay trở lại trong vài tháng.

Gây cảm ứng được xem là thành công nếu đạt được sự thuyên giảm. Tiếp tục điều trị, củng cố, sau đó được đưa ra để cố gắng phá hủy tế bào bệnh bạch cầu còn lại bất kỳ và hỗ trợ ngăn ngừa tái phát. Đối với người bệnh trẻ tuổi, các lựa chọn chính để điều trị củng cố AML là một vài chu trình dùng xytarabin liều cao (ara-C) (đôi khi được gọi là HiDAC), ghép tế bào gốc dị sinh (của người cho khác), hoặc ghép tế bào gốc tự sinh (của chính người bệnh). Trước khi ghép tế bào gốc, người bệnh nhận liều hóa trị rất cao để

phá hủy tất cả tế bào tủy xương, sau đó, ghép tế bào gốc để phục hồi sự sản sinh tế bào máu. Việc ghép tế bào gốc đã được thấy là làm giảm nguy cơ bệnh bạch cầu quay trở lại hơn phép hóa trị liệu tiêu chuẩn, nhưng chúng cũng có nhiều khả năng có những biến chứng nghiêm trọng, bao gồm tăng nguy cơ tử vong do điều trị.

Người bệnh cao tuổi hoặc những người có sức khỏe yếu có thể không có khả năng chịu được điều trị củng cố tích cực. Thông thường, đem lại cho họ điều trị tích cực hơn làm tăng nguy cơ tác dụng phụ nghiêm trọng (bao gồm tử vong do điều trị) mà không mang lại nhiều lợi ích hơn. Những người bệnh này có thể được điều trị bằng 1 hoặc 2 chu trình dùng xytarabin liều cao (thường không cao như với người bệnh trẻ tuổi hơn), hoặc liều Ara-C (MEC) trung bình, dexitabin, 5-azaxytidin, Clofarabin, 1 hoặc 2 chu trình dùng liều xytarabin chuẩn, có thể cùng với idarubixin hoặc daunorubixin, hoặc ghép tế bào gốc không diệt tủy (tiểu cấy ghép).

Các tiêu chuẩn sau được đưa ra trong bảng 5 và bảng 6 được sử dụng để đánh giá đáp ứng với điều trị.

Bảng 5: Tiêu chuẩn đáp ứng của Nhóm hợp tác quốc tế được sửa đổi được đề xuất đối với thay đổi tiến trình tự nhiên của MDS

Loại	Tiêu chuẩn đáp ứng (Đáp ứng phải kéo dài ít nhất 4 tuần)
Thuyên giảm hoàn toàn	Tủy xương: $\leq 5\%$ nguyên tủy bào có quá trình chín bình thường của tất cả dòng tế bào * Chứng loạn sản dai dẳng được lưu ý*† Máu ngoại vi‡ Hgb ≥ 11 g/dL Tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/L$ Bạch cầu trung tính $\geq 1,0 \times 10^9/L$† Tế bào non = 0%
Thuyên giảm một phần	Tất cả tiêu chuẩn CR nếu bất thường trước điều trị ngoại trừ: Tế bào non tủy xương giảm $\geq 50\%$ trước điều trị nhưng vẫn $> 5\%$ Tế bào và hình thái không thích hợp
CR† tủy	Tủy xương: $\leq 5\%$ nguyên tủy bào và giảm $\geq 50\%$ trước điều trị† Máu ngoại vi: nếu đáp ứng HI, chúng được lưu ý ngoài CR† tủy

Loại	Tiêu chuẩn đáp ứng (Đáp ứng phải kéo dài ít nhất 4 tuần)
Bệnh ổn định	Không đạt được ít nhất PR, nhưng không có bằng chứng về sự tiến triển bệnh trong >8 tuần
Thất bại	Tử vong trong điều trị hoặc diễn tiến bệnh được đặc trưng bởi sự giảm tế bào trầm trọng hơn, tăng tỷ lệ phần trăm tế bào non tủy xương, hoặc phát triển thành MDS FAB typ phụ tiến triển hơn so với trước điều trị
Tái phát sau CR hoặc PR	Ít nhất 1 trong các điều kiện sau: Quay trở lại tỷ lệ phần trăm tế bào non tủy xương trước điều trị Giảm $\geq 50\%$ từ mức thuyên giảm/đáp ứng cao nhất trong tế bào hạt hoặc tiểu cầu Giảm nồng độ Hgb $\geq 1,5$ g/dL hoặc phụ thuộc truyền máu
Đáp ứng di truyền tế bào	Hoàn toàn: bất thường nhiễm sắc thể biến mất mà không xuất hiện những bất thường mới Một phần: Giảm ít nhất 50% bất thường nhiễm sắc thể
Diễn tiến bệnh	Đối với người bệnh có: Ít hơn 5% tế bào non: tăng $\geq 50\%$ tế bào non đến >5% tế bào non 5%-10% tế bào non: tăng $\geq 50\%$ đến >10% tế bào non 10%-20% tế bào non: tăng $\geq 50\%$ đến >20% tế bào non 20%-30% tế bào non: tăng $\geq 50\%$ đến 30% tế bào non Bất kỳ trong số các điều kiện sau đây: Giảm ít nhất 50% từ sự thuyên giảm /đáp ứng cao nhất trong tế bào hạt hoặc tiểu cầu Giảm trong Hgb ≥ 2 g/dL Phụ thuộc truyền máu
Sống sót	Điểm cuối: Toàn phần: chết do nguyên nhân bất kỳ Không có sự cố: không xảy ra hoặc chết do nguyên nhân bất kỳ PPS: diễn tiến bệnh hoặc chết do MDS DPS: thời gian tái phát Chết do nguyên nhân cụ thể: chết liên quan đến MDS

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

Các chữ viết tắt: MDS = hội chứng loạn sản tủy; CR = thuyên giảm hoàn toàn; Hgb = hemoglobin; HI = cải thiện máu; PR = thuyên giảm một phần; FAB = Pháp-Mỹ-Anh; AML = bệnh bạch cầu cấp dòng tủy; PFS = sống không tiến triển bệnh; DFS = sống không có bệnh.

Lưu ý: Loại bỏ tiêu chuẩn đáp ứng IWG không được thể hiện.

Lưu ý: Để chuyển đổi hemoglobin từ g/L thành g/dL, chia g/L cho 10.

* Sự thay đổi loạn sản nên xem xét trong giới hạn bình thường của sự thay đổi loạn sản (sửa đổi).

† Sửa đổi đối với tiêu chuẩn đáp ứng IWG (Cheson, et al. J Clin Oncol. 2003; 21 (24): 4642-9).

‡ Trong một số trường hợp, liệu pháp điều trị theo quy trình chuẩn có thể cần sự khởi đầu điều trị tiếp (ví dụ, củng cố, duy trì) trước khoảng 4-tuần. Các đối tượng này có thể được gây cảm ứng loại đáp ứng mà trong đó chúng phù hợp vào thời gian liệu pháp điều trị bắt đầu. Chứng thiếu tế bào máu tạm thời trong đợt hóa trị lặp lại không nên được coi là gián đoạn độ bền của đáp ứng, miễn là chúng phục hồi số lượng được cải thiện của đợt trước đó.

Bảng 6: Tiêu chuẩn đáp ứng của Nhóm hợp tác quốc tế được sửa đổi được đề xuất đối với sự cải thiện huyết học

Cải thiện huyết học*	Tiêu chuẩn đáp ứng (Đáp ứng phải kéo dài ít nhất 8 tuần)†
Đáp ứng của hồng cầu (trước điều trị, < 11 g/dL)	Hgb tăng $\geq 1,5$ g/dL Sự giảm tương ứng của đơn vị truyền máu RBC bằng số lượng tuyệt đối của ít nhất 4 đơn vị truyền máu RBC/8 tuần so với số lượng truyền máu trước điều trị trong 8 tuần trước. Chỉ truyền máu RBC được đưa ra đối với Hgb là $\leq 9,0$ g/dL số lượng trước điều trị trong đánh giá đáp ứng truyền máu RBC†
Đáp ứng của tiểu cầu (trước điều trị, < $100 \times 10^9/L$)	Tăng tuyệt đối $\geq 30 \times 10^9/L$ đối với người bệnh bắt đầu với $> 20 \times 10^9/L$ tiểu cầu Tăng từ $< 20 \times 10^9/L$ đến $> 20 \times 10^9/L$ và ít nhất là 100%L†
Đáp ứng của Bạch cầu trung tính (trước điều	Tăng ít nhất 100% và tăng tuyệt đối $> 0,5 \times 10^9/L$ †

Cải thiện huyết học*	Tiêu chuẩn đáp ứng (Đáp ứng phải kéo dài ít nhất 8 tuần)†
trị, $< 1,0 \times 10^9/L$)	
Tiến triển hoặc tái phát sau HI‡	Ít nhất 1 một trong các điều kiện sau: Ít nhất giảm 50% từ mức đáp ứng cao nhất về tế bào hạt hoặc tiểu cầu Giảm Hgb $> 1,5$ g/dL Phụ thuộc truyền máu

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

Các chữ viết tắt: Hgb chỉ hemoglobin; RBC: tế bào máu hồng cầu; HI: cải thiện máu.

Lưu ý: Loại bỏ tiêu chuẩn đáp ứng IWG không được thể hiện.

Lưu ý: Chuyển đổi hemoglobin từ g/L đến g/dL, chia g/L cho 10.

*Số lượng trước điều trị trung bình của ít nhất 2 lần đo (không bị ảnh hưởng bởi truyền máu) ≥ 1 tuần một lần (sửa đổi).

†Sửa đổi tiêu chuẩn đáp ứng IWG (Cheson, et al. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9)

‡Không có giải thích khác, như nhiễm trùng cấp tính, các đợt hóa trị lặp lại (sửa đổi), chảy máu đường tiêu hóa, tiêu máu, và v.v.. Được khuyến cáo rằng 2 loại đáp ứng của hồng cầu và tiểu cầu được báo cáo toàn bộ cũng như theo mẫu đáp ứng riêng mỗi loại.

Bảng 8: Phân loại di truyền học tế bào theo IPSS và sự phân loại 5 nhóm mới

Phân loại/ Nhóm chẩn đoán	Bất thường		
	Đơn	Đôi	Phức
IPSS			
Tốt	Bình thường; —Y; del(5q); del(20q)	—	—
Trung bình	Khác	Bất kỳ	
Xấu	7*	—	$\geq 3^{\dagger}$
5-nhóm			
Rất tốt	—Y; del(11q)	—	—
Tốt	Bình thường; del(5q); del (20q); del(12p)	Bao gồm del(5q)	

Phân loại/ Nhóm chẩn đoán	Bất thường		
	Đơn	Đôi	Phức
Trung bình	del(7q); +8; i(17q); +19; bất kỳ khác	Bất kỳ khác	—
Xấu	—7; Inv(3)/t(3q)/del(3q)	Bao gồm —7/ del(7q)	3 [†]
Rất xấu	—	—	>3 [†]

Hệ thống cho điểm quốc tế theo Greenberg P, et al. để đánh giá chẩn đoán trong hội chứng loạn sản tủy [erratum appreas in Blood. 1998;91(3):1100]. Blood 1997;89(6):2079-2088.

Phân tích đa tâm hợp nhất của Schanz J, et al. trong 2351 người bệnh mắc hội chứng loạn sản tủy chỉ ra sự đánh giá không đúng mức di truyền học tế bào có nguy cơ xấu của hội chứng loạn sản tủy theo hệ thống chấm điểm chẩn đoán quốc tế. J Clin Oncol 2011;29(15):1963-1970.

biểu thị không thể áp dụng

Bất thường bất kỳ của nhiễm sắc thể số 7

† Số lượng bất thường dòng vô tính

Bảng 7 minh họa hoạt tính lâm sàng đối với 14 người bệnh trong tổng số 35 người bệnh mắc bệnh máu ác tính tiến triển được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 trong độ tuổi từ 48 và 81 (độ tuổi trung bình 68) với tình trạng thực hiện ECOG độ 0, 1, hoặc 2 (5 với bệnh thích hợp, 6 với bệnh tiến triển, 10 người bệnh không đánh giá được không được đưa vào bảng 7). Sự tăng số lượng bạch cầu trung tính ở ngày 15 chu trình 1. Số lượng tế bào máu trắng và bạch cầu trung tính là trong giới hạn bình thường ở ngày 15 chu trình 2 ở người bệnh có đáp ứng.

Bảng 7: Hoạt tính lâm sàng

Nhóm (liều†)	Người bệnh Bệnh (di truyền học tế bào)	Di truyền học khối u ³	Đặc điểm của điều trị trước	Đáp ứng ⁴ (Chu trình) ⁵
1 (30mg) ¹	AML (Bình thường)	R140Q, FLT3	Tái phát 1 → Gây cảm ứng lại thất bại	CR (4)
	AML (Bình thường)	R172K, DNMT3A, ASXL1, FLT3	Tái phát (sau ghép ngoại lai) → Gây cảm ứng lại thất bại	CRp (5)
	MDS, AML trước (Bình thường)	R140Q, FLT3	Không có điều trị trước đối với MDS	(CR) 1
	AML, MPD trước (Đơn nhiễm thể 7)	R140Q	Gây cảm ứng lần đầu thất bại	PR (2)
2 (50mg) ¹	AML (Tam bội 8, t(17;18))	R140Q	Tái phát 1 → Gây cảm ứng lại thất bại	CR* (3)
	AML (Tam bội 8)	R140Q	Tái phát 1	CR (2)
	AML (Bình thường)	R172K	Gây cảm ứng lần đầu thất bại	PR (2)
	AML (Bình thường)	R140Q, NPM1	Tái phát 1	Cri (2)
	AML (t(1;13))	R140Q	Gây cảm ứng lần đầu thất bại → Tái phát (Sau ghép ngoại lai)	CR** (1)
3 (75mg) ¹	CMML (Bình thường)	R140Q	Tái phát 1 → Tái phát 2	PR (2)

Nhóm (liều†)	Người bệnh Bệnh (di truyền học tế bào)	Di truyền học khối u ³	Đặc điểm của điều trị trước	Đáp ứng ⁴ (Chu trình) ⁵
4 (100mg) ²	AML, MDS/CMML trước (Bình thường)	R140Q, NPM1, FLT3	Gây cảm ứng lần đầu thất bại → Gây cảm ứng lại thất bại	CR (1)
5 (100mg) ¹	MDS (Tam bội 11)	R140QS, DNMT3A, ASXL1	Dai đẳng 1	CRp (2)
	MDS (Bình thường)	R140Q	Dai đẳng 1	PR (2)
6 (150mg) ²	MDS (Bình thường)	R140Q	Không có điều trị trước đối với MDS	PR (1)

† Hợp chất 1 được cung cấp ở liều 30, 50, 75, 100 hoặc 150mg nồng độ đương lượng bazơ tự do (ví dụ, trong Mức nhóm 1, 36mg hợp chất 1 tương đương với 30mg hợp chất 3 dạng bazơ tự do)

Tế bào non tủy xương 7% ở chu trình 5 ngày 1. Liều được tăng lên 75mg (đương lượng bazơ tự do) dưới dạng một chất duy nhất được dùng qua đường miệng ngày hai lần (khoảng mỗi 12 giờ)

** Nguyên bào tủy xương tăng 11% ở chu trình 3 ngày 1. Liều được tăng lên 75mg (đương lượng bazơ tự do) dưới dạng một chất duy nhất được dùng qua đường miệng ngày hai lần (khoảng mỗi 12 giờ)

¹ Hợp chất 1 được dùng dưới dạng một chất duy nhất được dùng qua đường miệng ngày hai lần (khoảng mỗi 12 giờ) vào các ngày 1 đến 28 trong chu trình 28 ngày.

² Hợp chất 1 được dùng dưới dạng một chất duy nhất được dùng qua đường miệng ngày một lần vào các ngày 1 đến 28 trong chu trình 28 ngày.

³ Di truyền học khối u dựa trên đánh giá cục bộ. Đột biến R140Q trong IDH2, đột biến R172K trong IDH2, FLT3-ITD: Sự nhân đôi kép nội bộ (ITD) của tyrosin kinaza 3

liên quan đến Fms (FLT3), CEPBA: CCAAT/protein alpha liên kết yếu tố tăng cường, NPM1: nucleophosmin (phosphoprotein nhân B23), DNMT3A: ADN (xytosin-5-metyltransferaza 3 alpha, ASXL1: giống mào giới tính bổ sung 1.

⁴ Tiêu chuẩn đáp ứng được đánh giá như được định nghĩa trong bảng 5 và 6. CR: Thuyên giảm hoàn toàn, CRp: Thuyên giảm hoàn toàn, Phục hồi tiểu cầu không hoàn toàn, CRi: Thuyên giảm hoàn toàn, phục hồi máu không hoàn toàn, PR: Thuyên giảm một phần, PD: Diễn tiến bệnh, NE: không đánh giá được.

⁵ Năm người bệnh có thuyên giảm hoàn toàn có khoảng thời gian nhiều hơn 2,5 tháng, với một khoảng từ một đến bốn tháng.

Phân tích thống kê

Phân tích thống kê là mô tả sơ bộ về bản chất bởi vì mục đích của nghiên cứu là xác định MTD của hợp chất 1. Việc lập bảng được đưa ra đối với sự sắp xếp, nhân khẩu học, mức cơ bản, độ an toàn, các thông số PK, PD, và hoạt tính lâm sàng thích hợp và được biểu hiện bởi mức liều và toàn bộ. Biến phân loại được tóm tắt bằng phân bố tần số (số và tỷ lệ phần trăm đối tượng) và biến liên tục được tóm tắt bởi thống kê mô tả (trung bình, độ lệch chuẩn, số trung bình, tối thiểu và tối đa).

Các tác dụng phụ được tổng kết theo nhóm cơ quan hệ thống và thuật ngữ thích hợp theo Từ điển Y khoa về các hoạt động kiểm soát (Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA). Việc lập bảng riêng được đưa ra cho tất cả AE xuất hiện do điều trị (TEAEs), AE liên quan đến điều trị (được xem xét bởi các nhà nghiên cứu là ít nhất có thể liên quan đến thuốc), SAE, gián đoạn cho AE, và AE có mức độ nặng ít nhất là Độ 3. Danh sách theo đối tượng được đưa ra về sức khỏe, SAE, DLT, và AE dẫn đến sự gián đoạn trong điều trị.

Thống kê mô tả được đề xuất đối với phòng thí nghiệm lâm sàng, khoảng cách ECG, LVEF, và các dấu hiệu sống dữ liệu, được trình bày dưới dạng cả trị số thực tế và thay đổi từ mức cơ bản so với mỗi đánh giá trong nghiên cứu và với đánh giá cuối cùng trên nghiên cứu. Phân tích chuyển đổi được thực hiện đối với các thông số phòng thí nghiệm và ECOG PS.

Thống kê mô tả (tức là, số lượng đối tượng, trung bình, độ lệch chuẩn, trung bình hình học và hệ số phương sai, số trung bình, tối thiểu và tối đa) được sử dụng để tóm tắt

các thông số PK đối với mỗi nhóm liều và, khi thích hợp, cho toàn bộ quần thể. Các thông số này bao gồm (nhưng không chỉ giới hạn ở) $C^{tối\ da}$, thời gian đạt nồng độ tối đa ($T^{tối\ da}$), AUC, chu kỳ bán rã thải trừ, và phần thuốc được bài tiết không thay đổi trong nước tiểu. Mỗi quan hệ giữa liều và cả $C^{tối\ da}$ và AUC được thăm dò về mặt hình học đối với tỷ lệ liều.

Đáp ứng với điều trị như được đánh giá bởi các nhà nghiên cứu tại hiện trường bằng cách sử dụng IWG sửa đổi được lập bảng. Khoảng tin cậy hai bên 90% trên tỷ lệ đáp ứng được tính toán cho mỗi mức liều và toàn bộ. Dữ liệu được tổng kết theo loại bệnh ác tính đối với đối tượng trong giai đoạn mở rộng nhóm.

Ví dụ 6:

Viên nén cường độ liều 5mg và 10mg (đương lượng bazơ tự do) có thể được điều chế bằng cách sử dụng quy trình trộn khô được mô tả trong bảng A.

Bảng A

Thành phần	Hợp phần khối lượng	Viên nén 5mg* khối lượng cho mỗi viên nén (mg)	Viên nén 10mg* khối lượng cho mỗi viên nén (mg)
Hợp chất 1	6%	6,0	12,0
Xenluloza vi tinh thể	80%	80,0	160,0
Hydroxypropyl xenluloza	2%	2,0	4,0
Natri tinh bột glycolat	8%	8,0	16,0
Natri lauryl sulfat	1%	1,0	2,0
Hypromeloza axetat Sucxinat (hydroxypropyl metyl xenluloza axetat sucxinat)	1%	1,0	2,0
Silic dioxit keo	1%	1,0	2,0
Magie Stearat	1%	1,0	2,0
TỔNG	100%	100,0	200,0

*Đương lượng bazơ tự do

Viên nén cường độ liều 50mg và 200mg (đương lượng bazơ tự do) có thể được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt khô được mô tả trong bảng B

Bảng B

	Thành phần	Hợp phần khối lượng	Viên nén 50mg * khối lượng cho mỗi viên nén (mg)	Viên nén 200mg * khối lượng cho mỗi viên nén (mg)
Trong hạt	Hợp chất 1	40%	60,0	240,0
	Xenluloza vi tinh thể	35%	52,5	210,0
	Hydroxypropyl xenluloza	2%	3,0	12,0
	Natri tinh bột glycolat	6%	9,0	36,0
	Natri lauryl sulfat	1%	1,5	6,0
	Hypromeloza axetat sucxinat	1%	1,5	6,0
	Silic dioxit keo	1,50%	2,25	9,0
	Magie stearat	0,75%	1,125	4,5
Ngoài hạt	Xenluloza vi tinh thể	9,50%	14,25	57,0
	Natri tinh bột glycolat	2%	3,0	12,0
	Silic dioxit keo	0,50%	0,75	3,0
	Magie stearat	0,75%	1,125	4,5
	TỔNG	100%	150,0	600,0

*Đương lượng bazơ tự do

Viên nén cường độ liều 25mg, 50mg, 100mg và 150mg (đương lượng bazơ tự do) có thể được bào chế bằng cách sử dụng hỗn hợp pha trộn phổ biến của quá trình tạo hạt khô như được mô tả trong bảng C.

Bảng C

Thành phần	Hợp phần khối lượng	Viên nén 100mg * Khối lượng cho mỗi viên nén (mg)	Viên nén 150mg * Khối lượng cho mỗi viên nén (mg)
Hợp chất 1	30%	120,0	180,0
Xenluloza vi tinh thể	45%	180,0	270,0
Hydroxypropyl xenluloza	2%	8,0	12,0
Natri tinh bột glycolat	6%	24,0	36,0
Natri lauryl sulfat	1%	4,0	6,0
Hypromelozaxetat succinat	1%	4,0	6,0
Silic dioxit keo	1,50%	6,0	9,0
Magie stearat	0,75%	3,0	4,5
Xenluloza vi tinh thể	9,50%	38,0	57,0
Natri tinh bột glycolat	2%	8,0	12,0
Silic dioxit keo	0,50%	2,0	3,0
Magie stearat	0,75%	3,0	4,5
TỔNG	100%	400,0	600,0

*Đương lượng bazơ tự do

Trong khi sáng chế nêu trên được mô tả ở một số chi tiết nhằm mục đích làm sáng tỏ và hiểu rõ, các phương án cụ thể này được xem là minh họa và không giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực từ việc đọc bản mô tả này có thể dễ dàng thực hiện các thay đổi khác nhau mà không vượt ra ngoài phạm vi thực của sáng chế, mà được xác định bởi yêu cầu bảo hộ kèm theo chứ không phải bởi các phương án cụ thể này.

Tài liệu sáng chế và khoa học được viện dẫn ở đây thiết lập kiến thức là có sẵn đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của sáng chế. Các patent được cấp, đơn sáng chế và tài liệu tham khảo được viện dẫn ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến cùng phạm vi như mỗi tài liệu được thể hiện một cách cụ thể và riêng biệt để được

kết hợp bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp không thống nhất, phần bộc lộ này, bao gồm các định nghĩa sẽ kiểm soát.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol) dạng tinh thể phân lập được, trong đó dạng tinh thể phân lập được này là dạng 16, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc 2θ là 6,8, 10,6, 13,6, 14,2, và $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$.
2. Hợp chất dạng tinh thể phân lập được theo điểm 1, trong đó dạng tinh thể phân lập được của hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như tương tự với Fig.34.
3. Hợp chất 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol) dạng tinh thể phân lập được, trong đó dạng tinh thể phân lập được này là dạng 1, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc 2θ là 8,9, 13,0, 18,9, 23,8, và $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$.
4. Hợp chất dạng tinh thể phân lập được theo điểm 3, trong đó dạng tinh thể phân lập được của hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như tương tự với Fig.1.
5. Hợp chất 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol) dạng tinh thể phân lập được, trong đó dạng tinh thể phân lập được này là dạng 2, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc 2θ là 12,7, 17,1, 19,2, 23,0, và $24,2^\circ \pm 0,2^\circ$.
6. Hợp chất dạng tinh thể phân lập được theo điểm 5, trong đó dạng tinh thể phân lập được của hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như tương tự với Fig.2.
7. Hợp chất 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol metansulfonat dạng tinh thể phân lập được, trong đó dạng tinh thể phân lập được này là dạng 3, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc 2θ là 7,5, 9,3, 14,5, 18,8, 21,3, và $24,8^\circ \pm 0,2^\circ$.
8. Hợp chất dạng tinh thể phân lập được theo điểm 7, trong đó dạng tinh thể phân lập được của hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như tương tự với Fig.5.
9. Hợp chất 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-

yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol metansulfonat dạng tinh thể phân lập được, trong đó dạng tinh thể phân lập được này là dạng 7, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc 2θ là 14,1, 19,1, 21,8, 23,5, và $25,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

10. Hợp chất dạng tinh thể phân lập được theo điểm 9, trong đó dạng tinh thể phân lập được của hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như tương tự với Fig.15.

11. Hợp chất 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol metansulfonat dạng tinh thể phân lập được, trong đó dạng tinh thể phân lập được này là dạng 8, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc 2θ là 9,0, 9,2, 21,9, 22,1, 24,2, và $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$,

12. Hợp chất dạng tinh thể phân lập được theo điểm 11, trong đó dạng tinh thể phân lập được của hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như tương tự với Fig.17.

13. Hợp chất 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol metansulfonat dạng tinh thể phân lập được, trong đó dạng tinh thể phân lập được này là dạng 9, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc 2θ là 6,5, 19,6, 20,1, và $21,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

14. Hợp chất dạng tinh thể phân lập được theo điểm 13, trong đó dạng tinh thể phân lập được của hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như tương tự với Fig.19.

15. Hợp chất 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol) dạng tinh thể phân lập được, trong đó dạng tinh thể phân lập được này là dạng 17, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc 2θ là 7,2, 13,6, 18,5, 19,3, 21,9, và $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

16. Hợp chất dạng tinh thể phân lập được theo điểm 15, trong đó dạng tinh thể phân lập được của hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như tương tự với Fig.37.

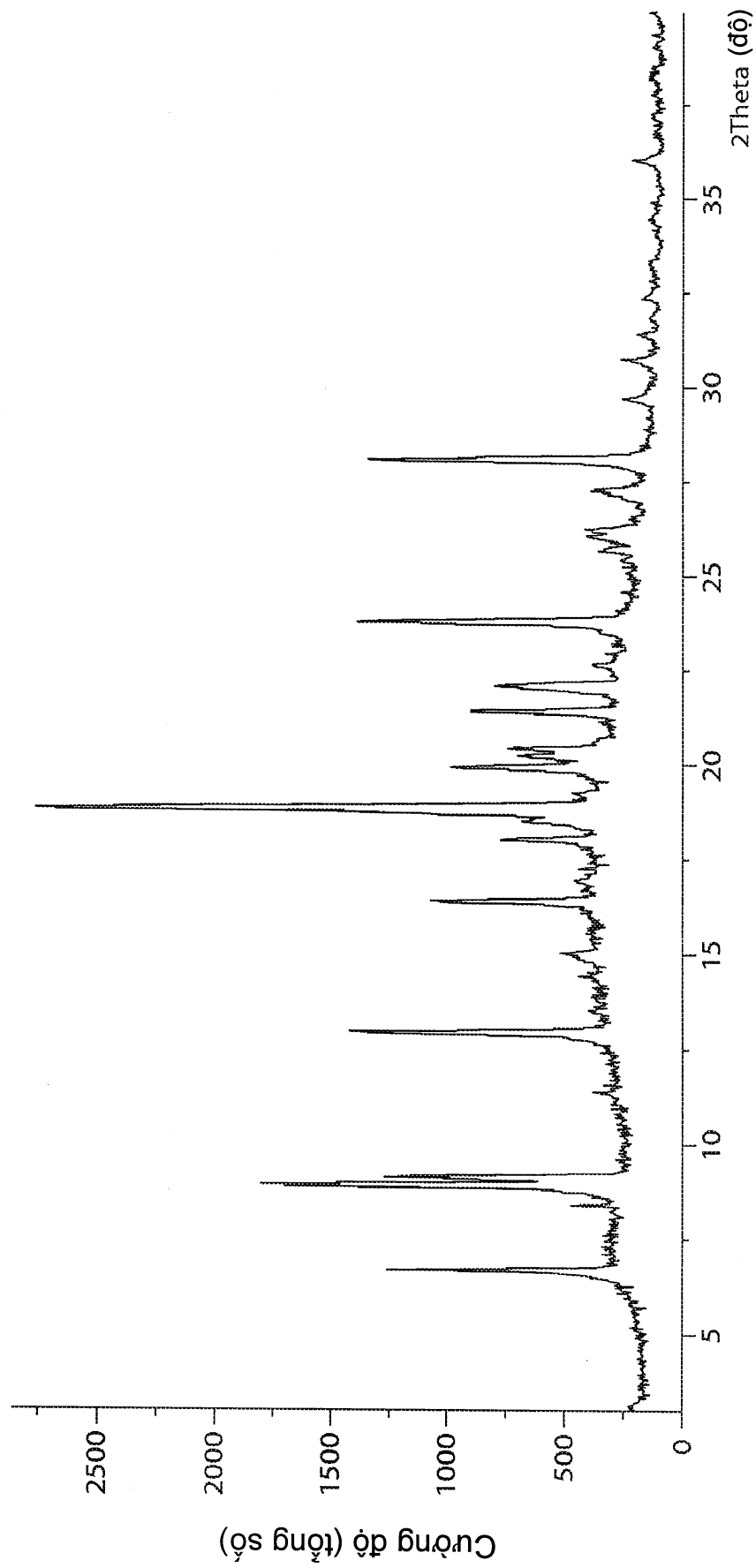
17. Hợp chất 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol) dạng tinh thể phân lập được, trong đó dạng tinh thể phân lập được này là dạng 18, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có

các đỉnh ở góc 2θ là 6,4, 8,4, 9,8, 17,8, và $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

18. Hợp chất dạng tinh thể phân lập được theo điểm 17, trong đó dạng tinh thể phân lập được của hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như tương tự với Fig.38.

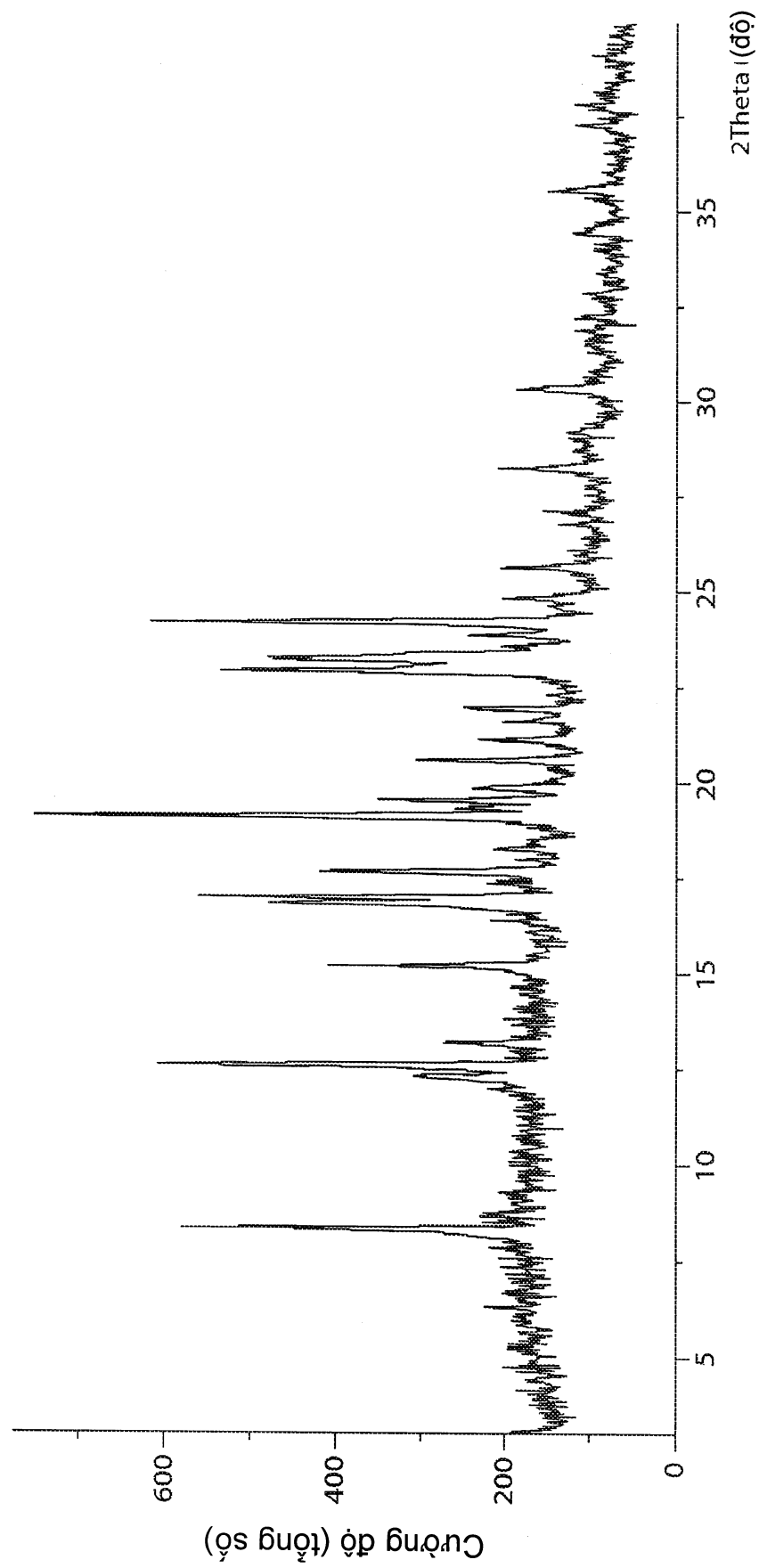
19. Hợp chất 2-metyl-1-[(4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol) dạng tinh thể phân lập được, trong đó dạng tinh thể phân lập được này là dạng 19, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc 2θ là 8,1, 14,1, 16,4, 17,3, 20,5, và $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

20. Hợp chất dạng tinh thể phân lập được theo điểm 19, trong đó dạng tinh thể phân lập được của hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như tương tự với Fig.39.



Mẫu XRPD của dạng 1

Fig. 1



Mẫu XRPD của dạng 2

Fig. 2

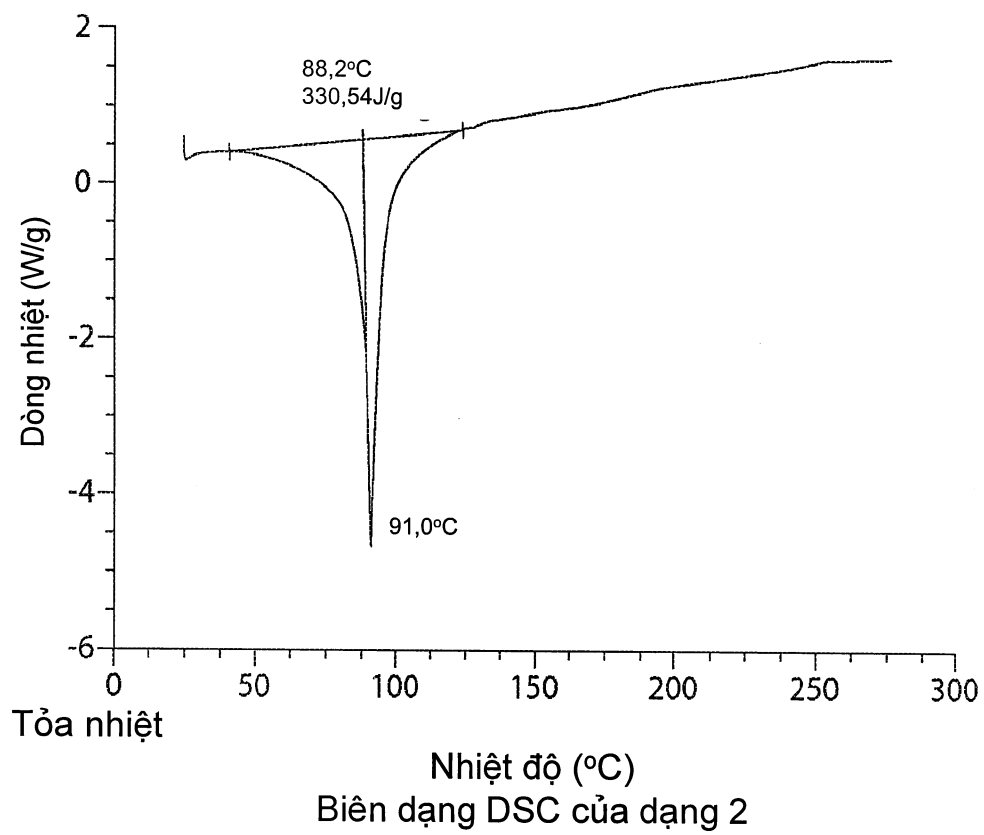


Fig. 3

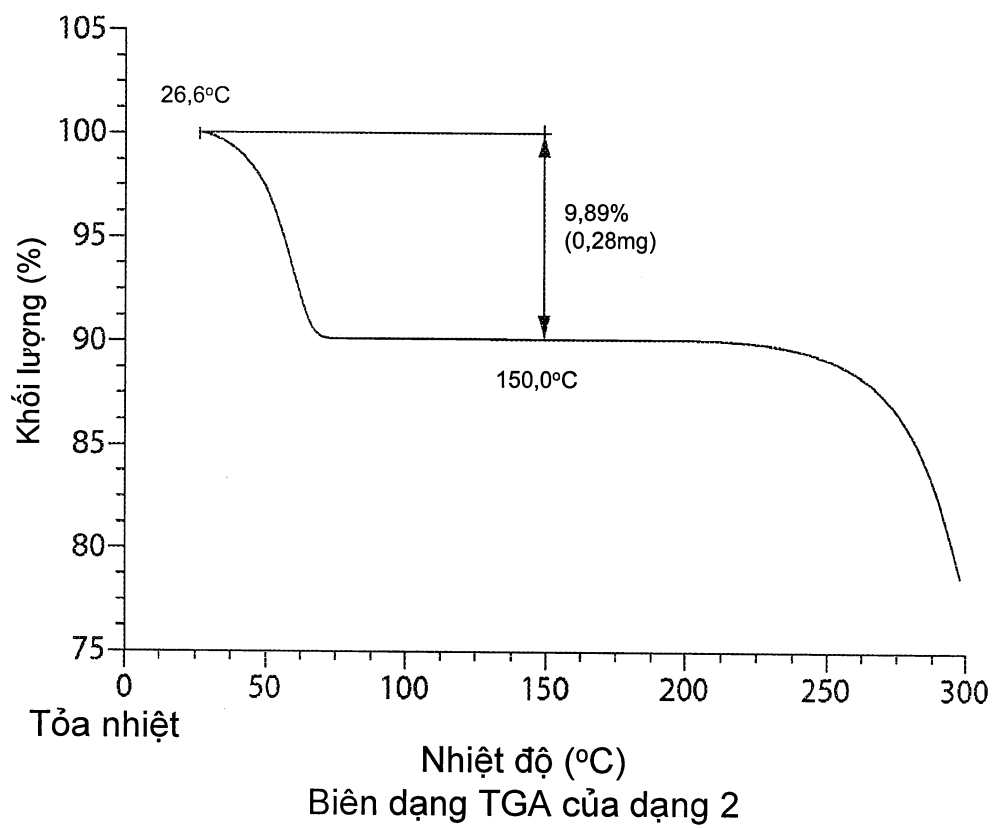


Fig. 4

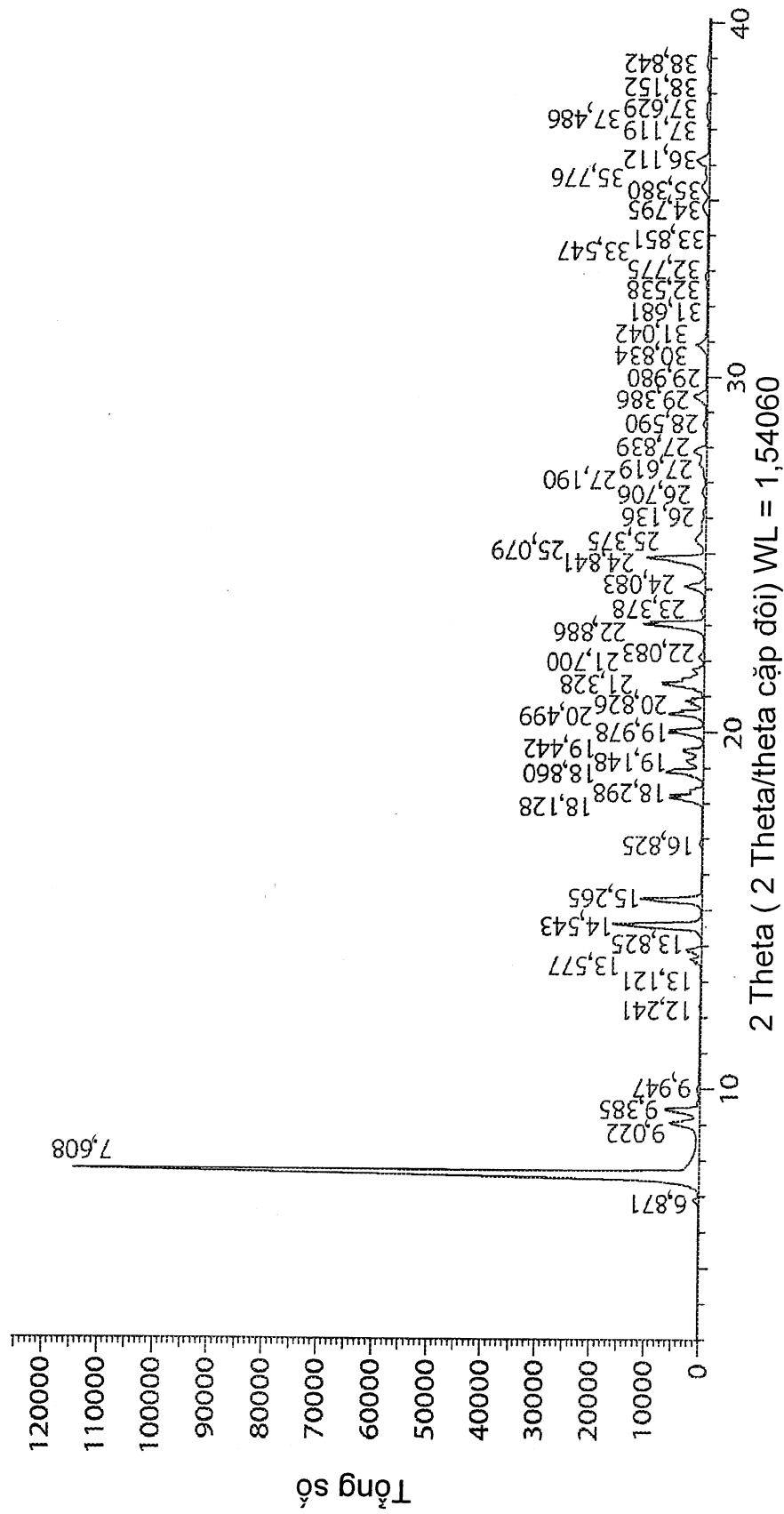


Fig. 5

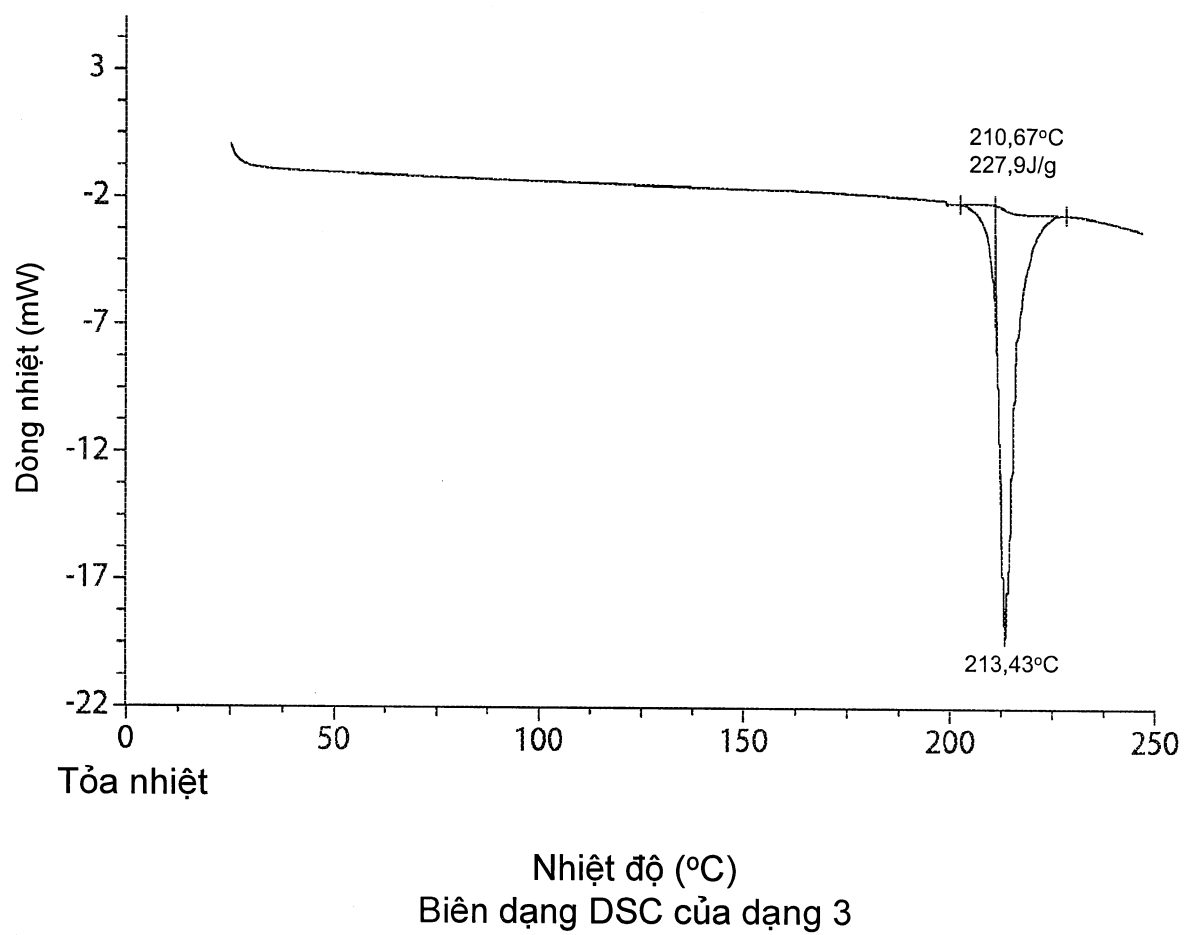


Fig. 6

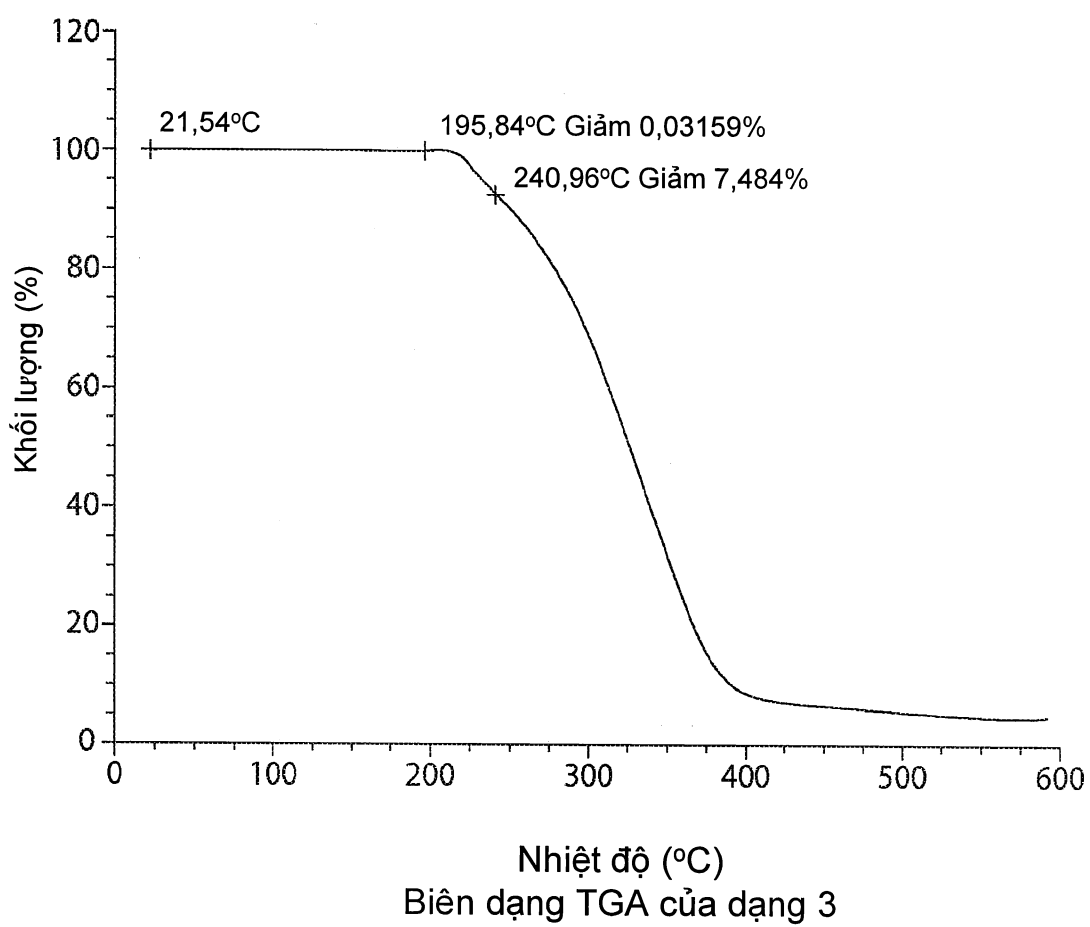


Fig. 7

Ngày: 11/06/2016

Thời gian: 18-51

Tập: 801705-88-B Mesylat-

Thứ hai 11/06/2015 18-51.xls

Mẫu: 801705-88-B Mesylat

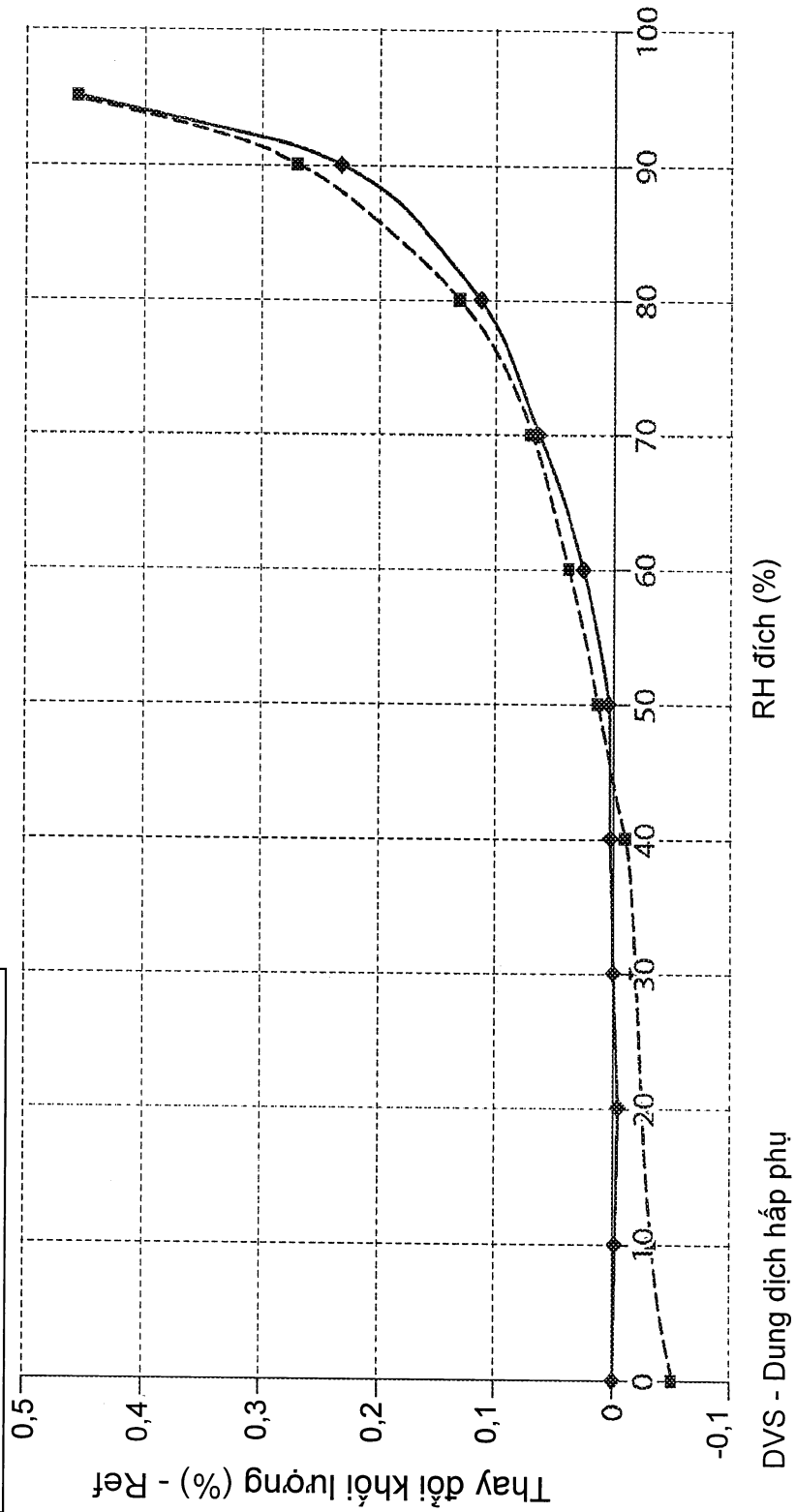
Biểu đồ đẳng nhiệt DVS

Nhiệt độ: 25,0°C

Meth: SY938H99 07/06/2012.sao

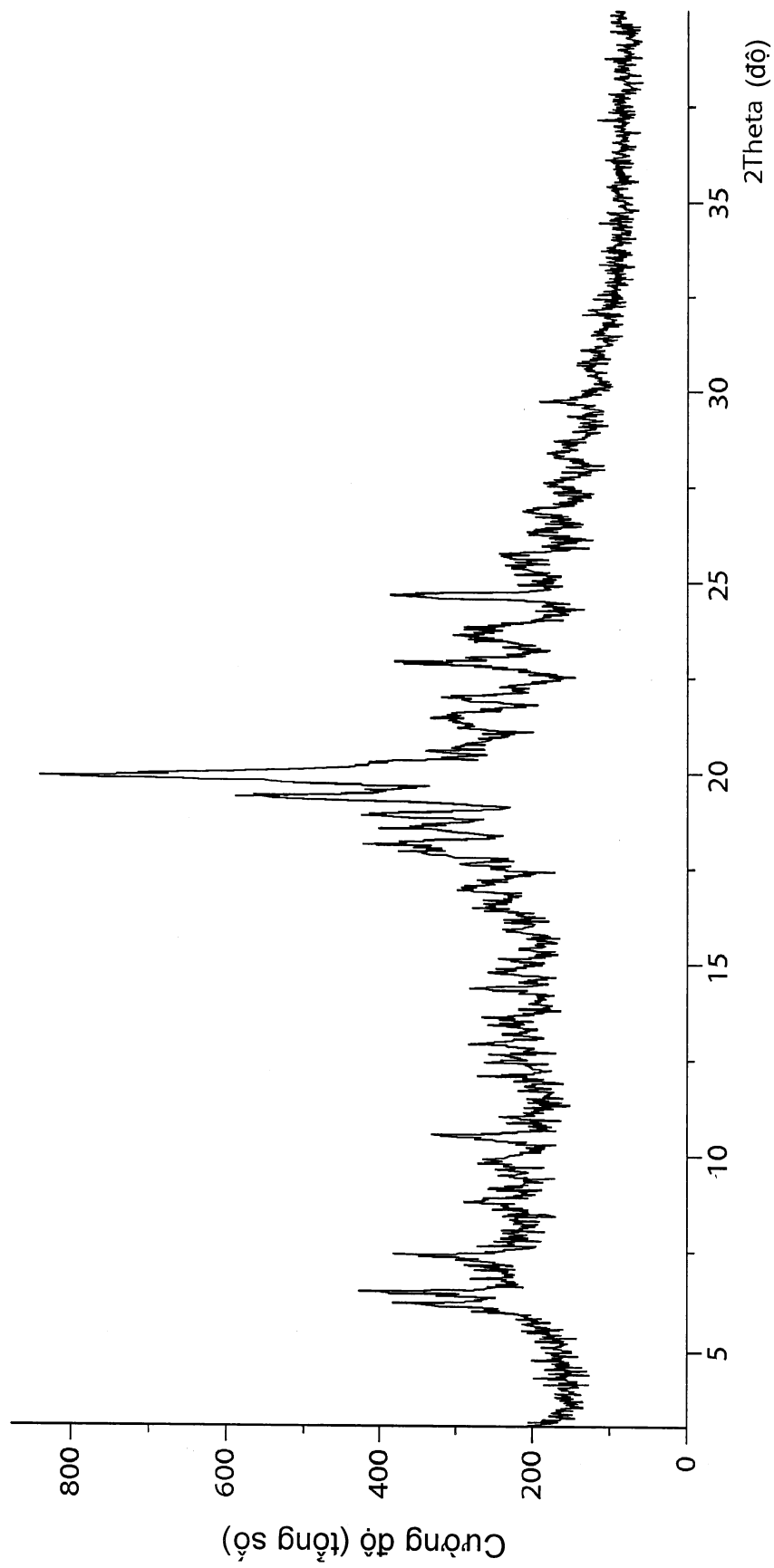
MRef: 13.0079

—♦— Hấp phụ —■— Chu kỳ 1 Giải hấp



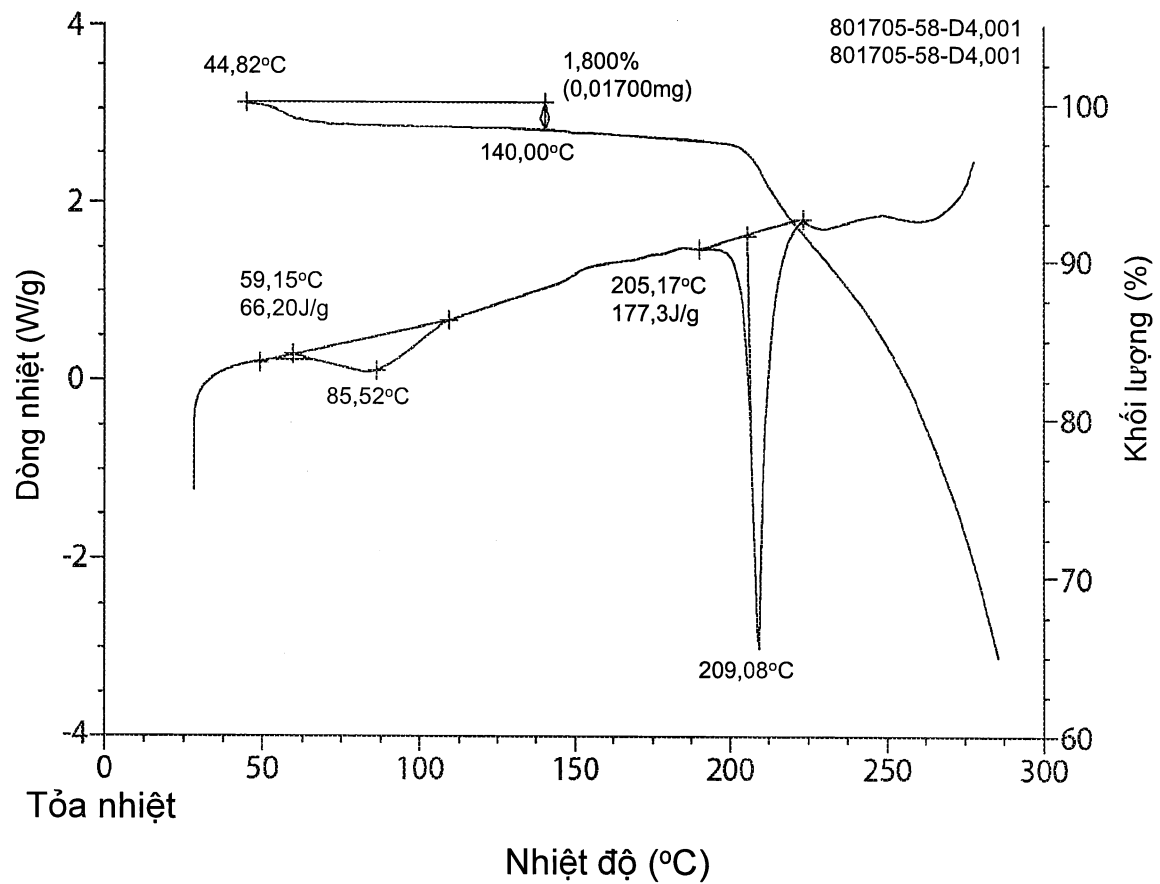
Biên dạng DVS của dạng 3

Fig. 8



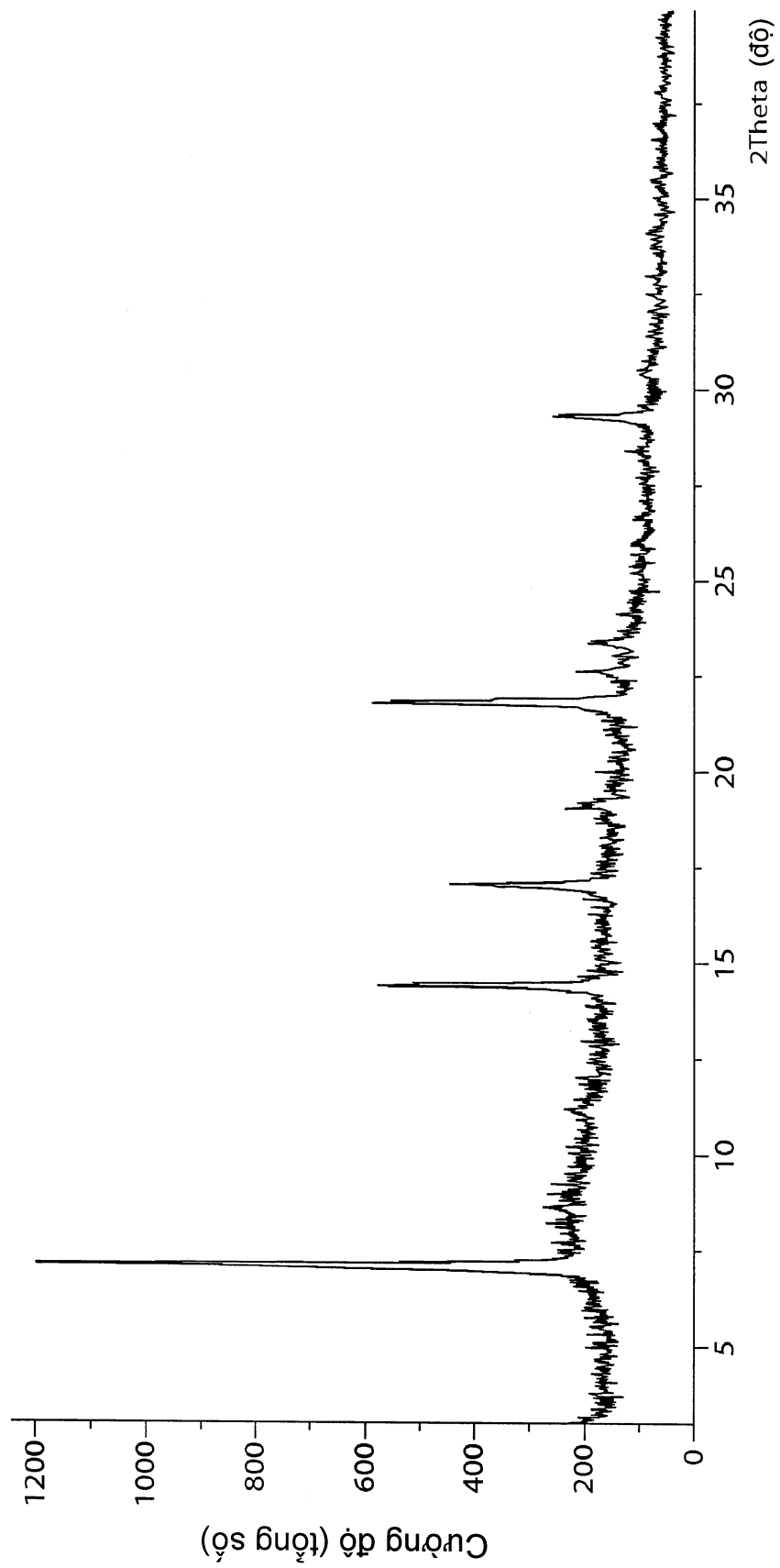
Mẫu XRPD của dạng 4

Fig. 9



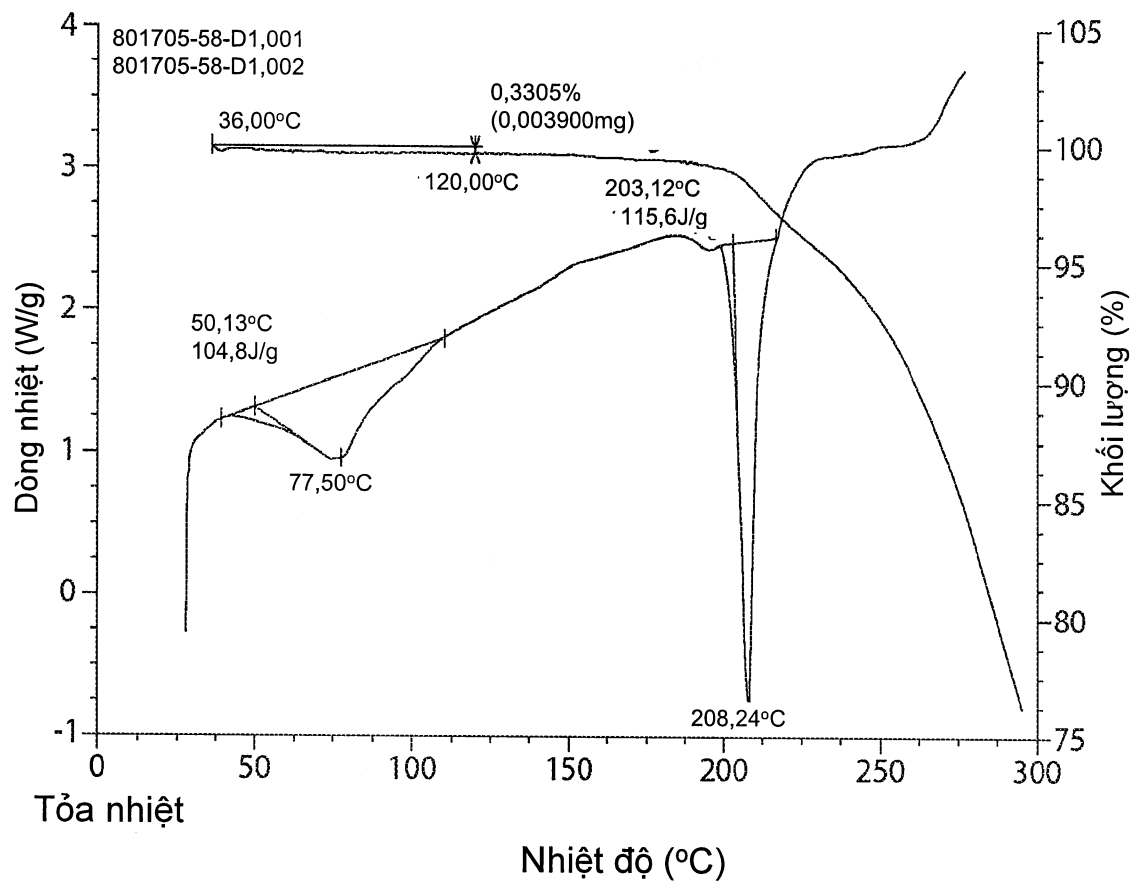
Nhiệt độ (°C)
Biên dạng DSC và TGA của dạng 4

Fig. 10



Mẫu XRPD của dạng 5

Fig. 11



Nhiệt độ (°C)
Biên dạng DSC và TGA của dạng 5

Fig. 12

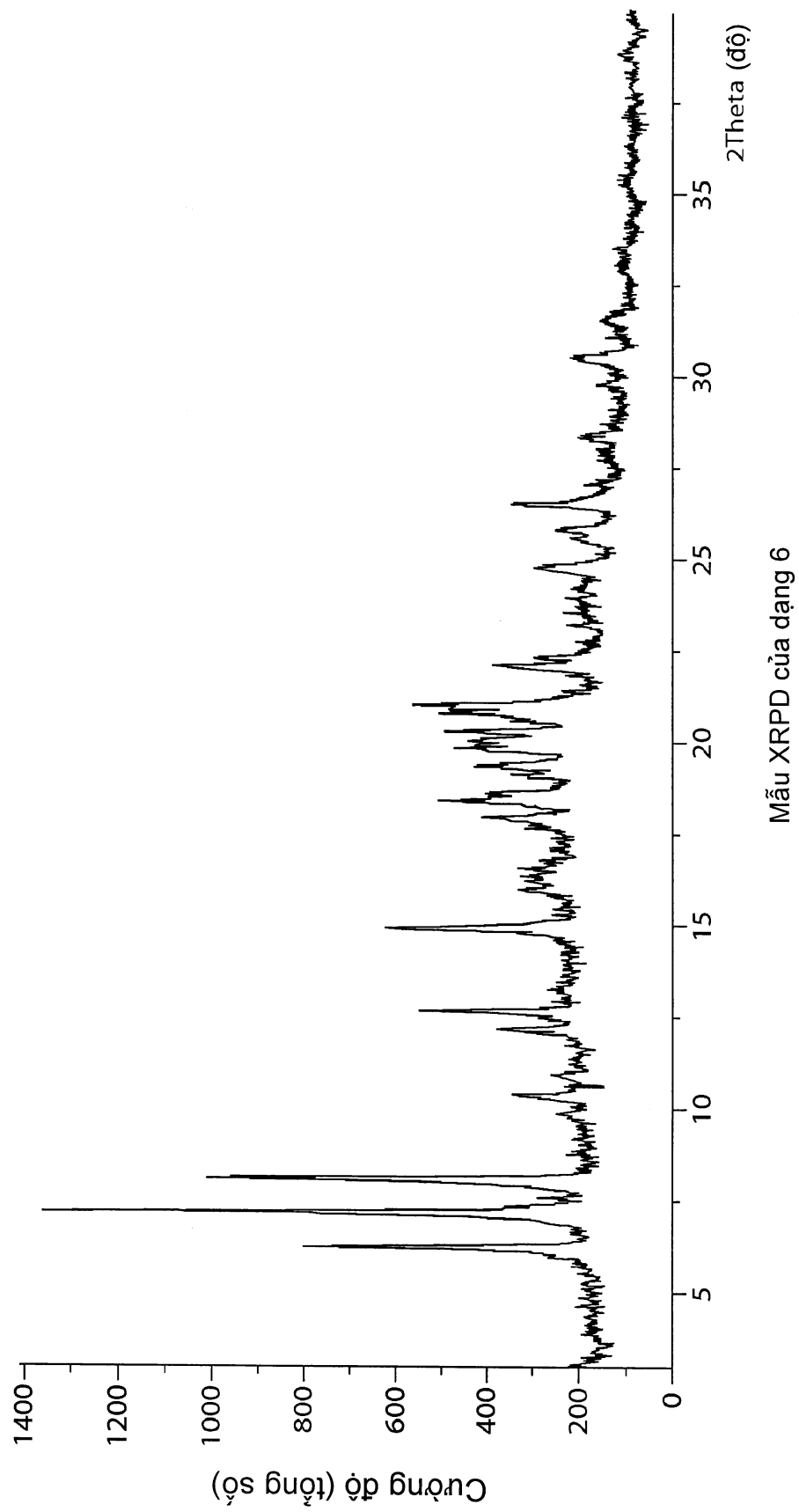
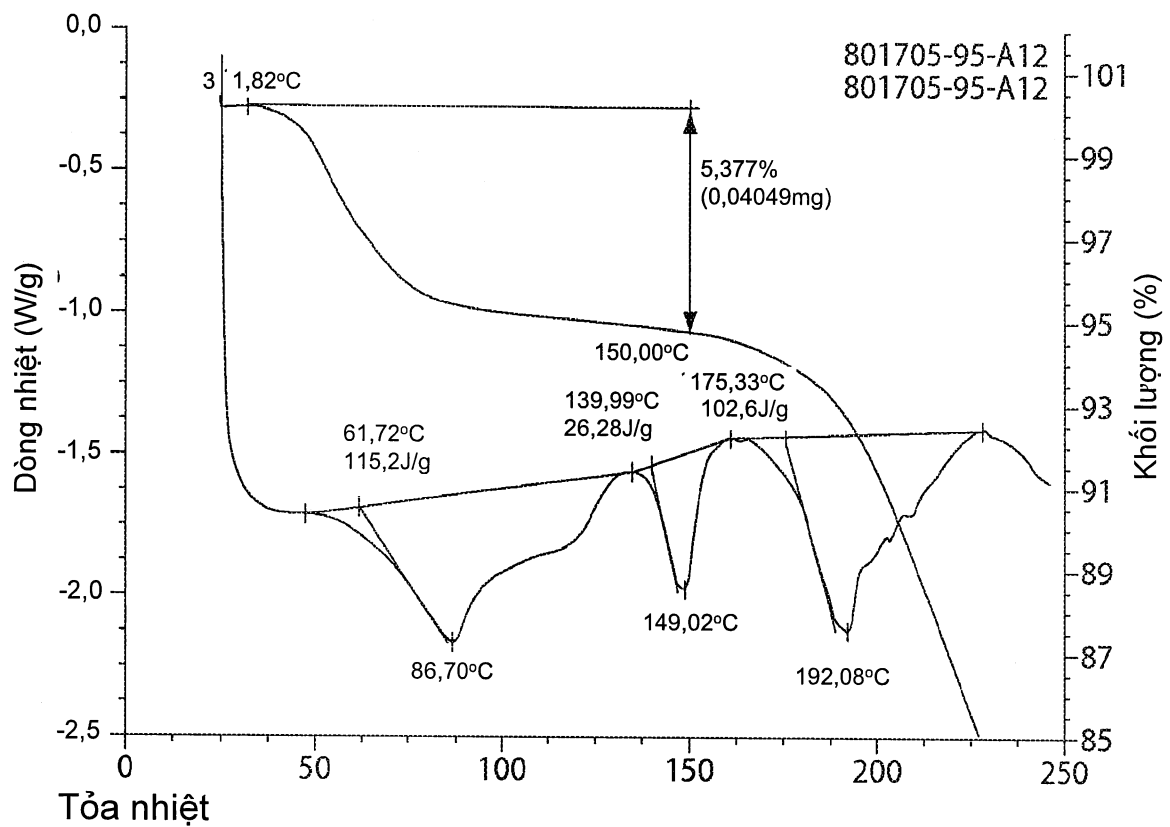
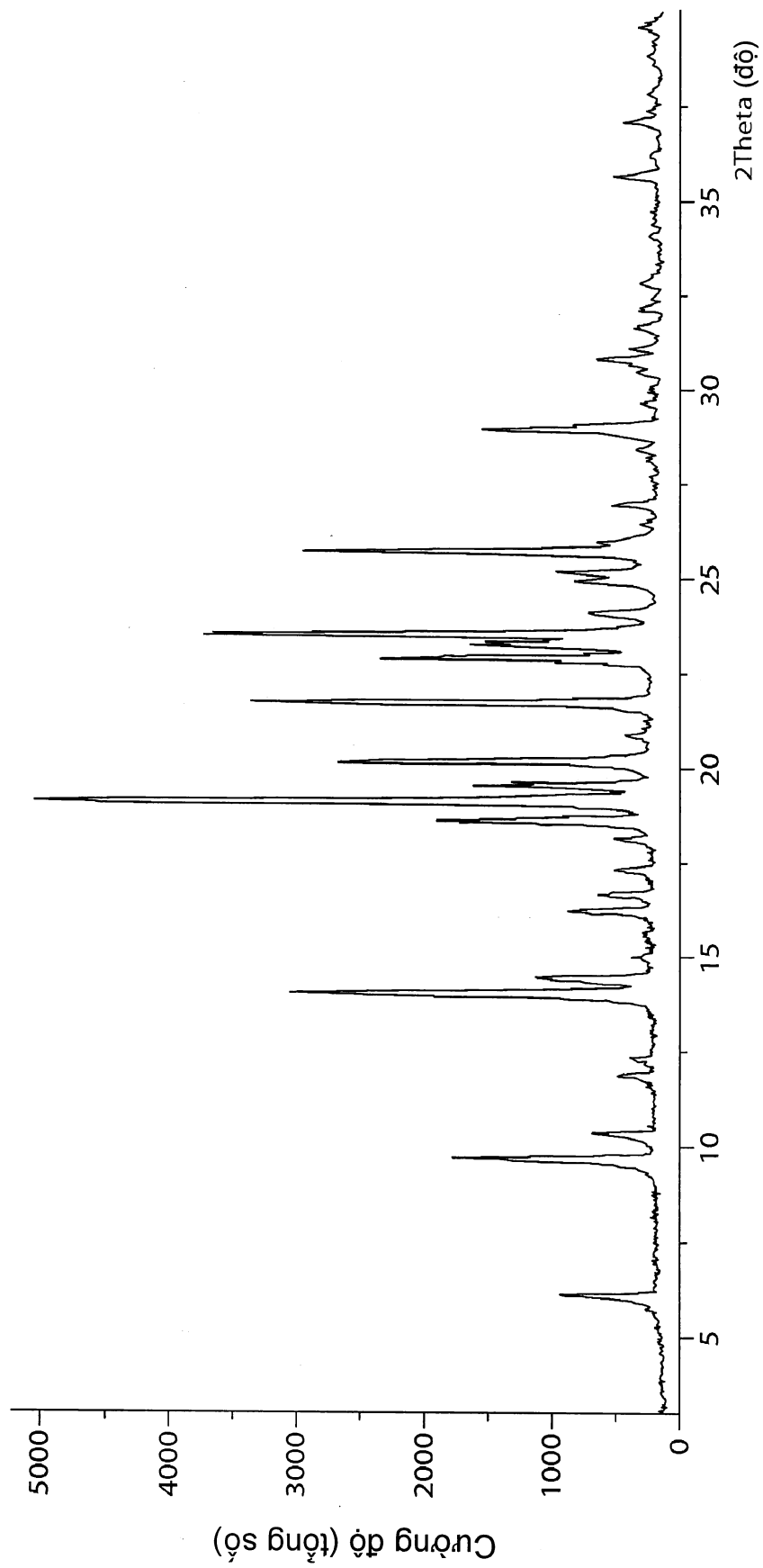


Fig. 13



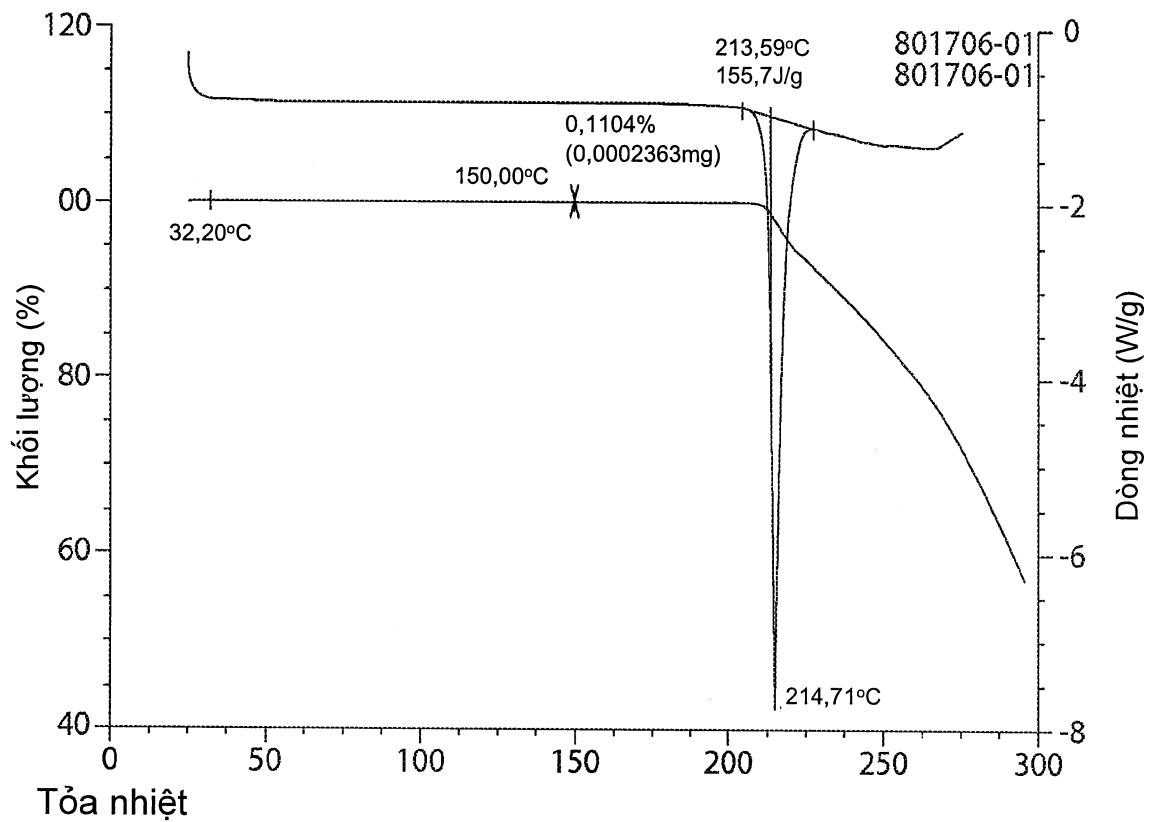
Biên dạng DSC và TGA của dạng 6

Fig. 14



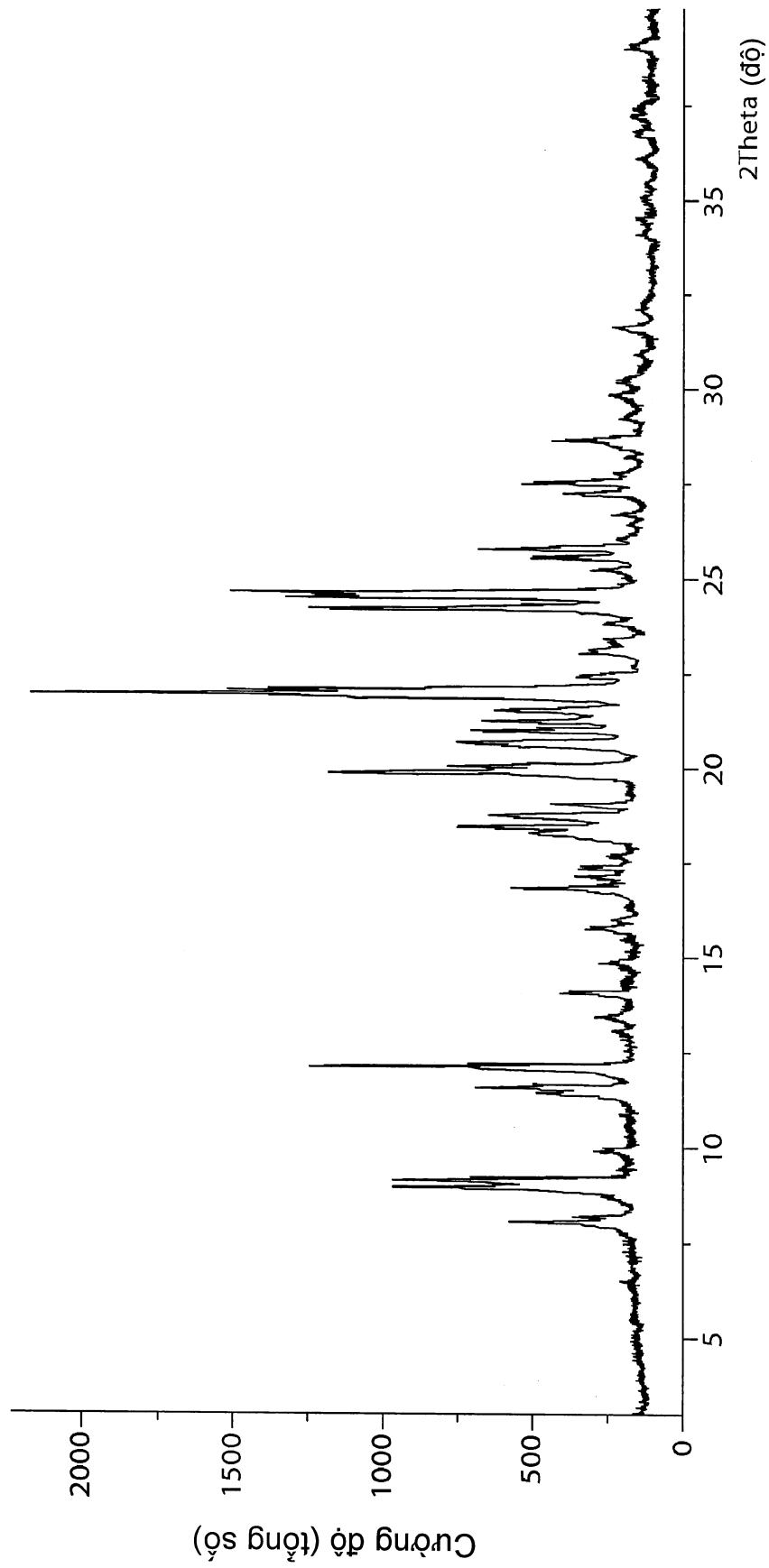
Mẫu XRPD của dạng 7

Fig. 15



Nhiệt độ (°C)
Biên dạng DSC và TGA của dạng 7

Fig. 16



Mẫu XRPD của dạng 8

Fig. 17

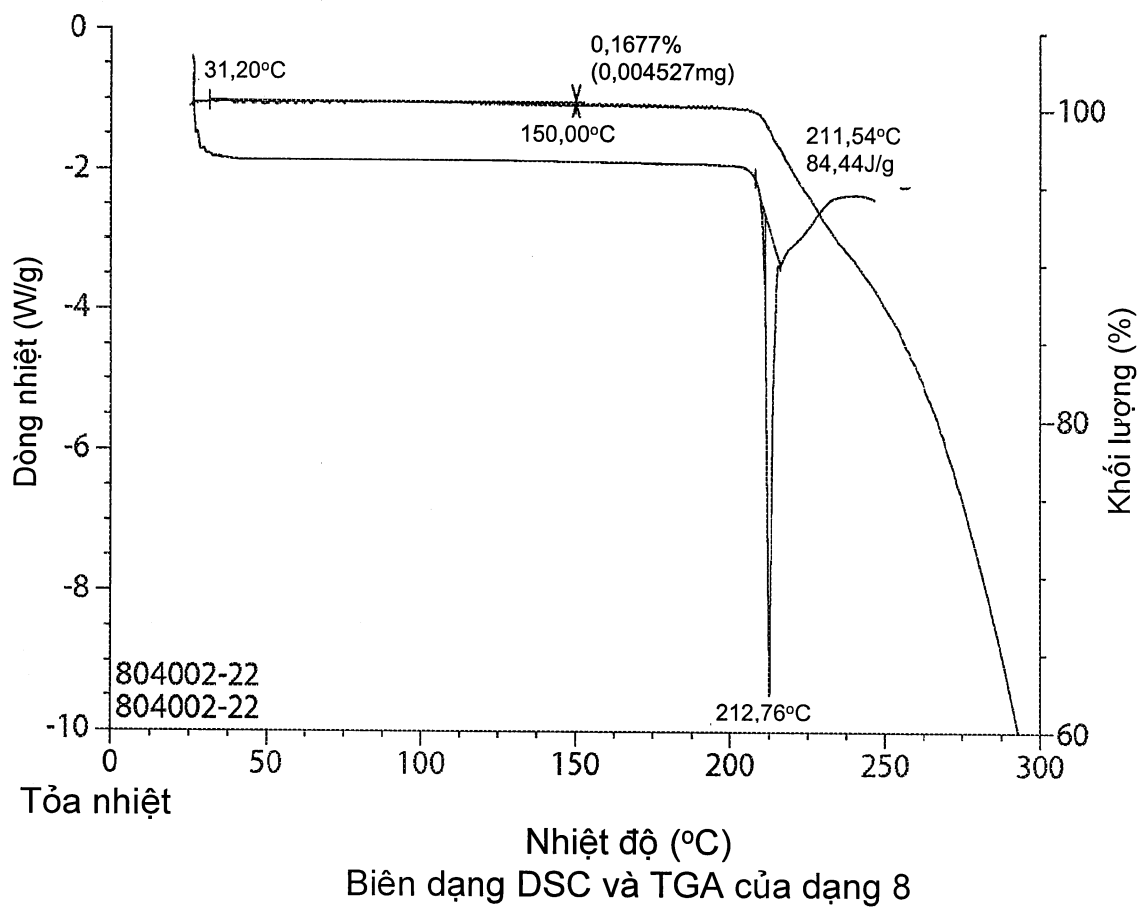
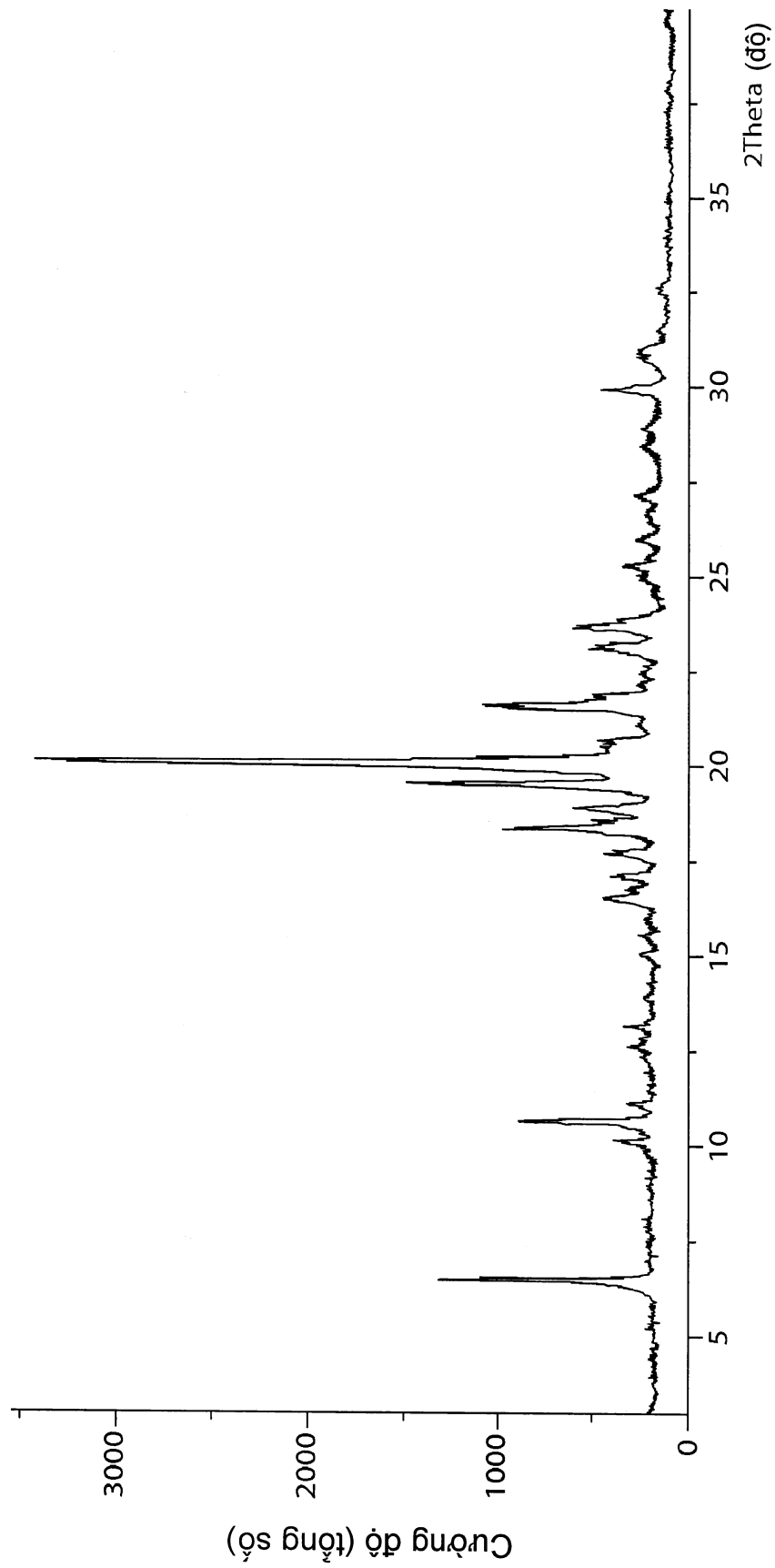


Fig. 18



Mẫu XRPD của dạng 9

Fig. 19

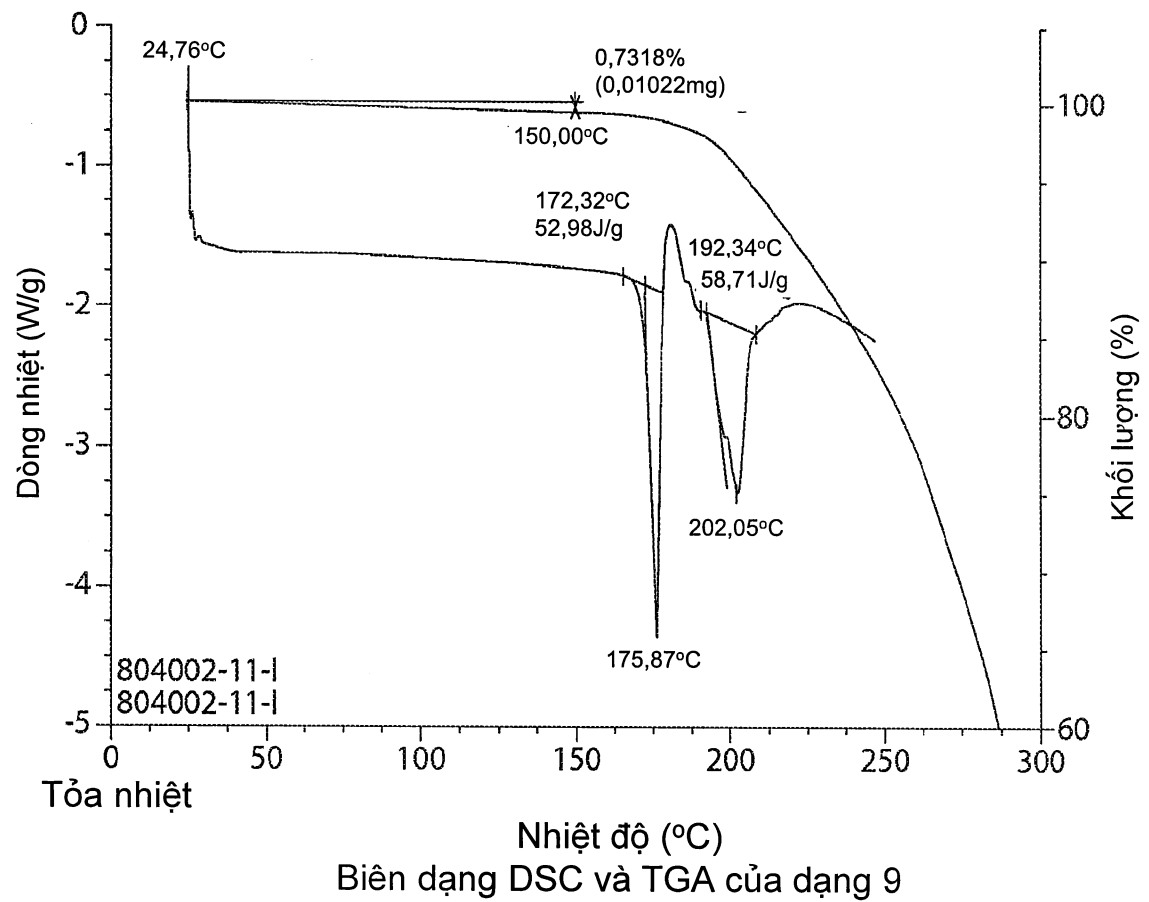


Fig. 20

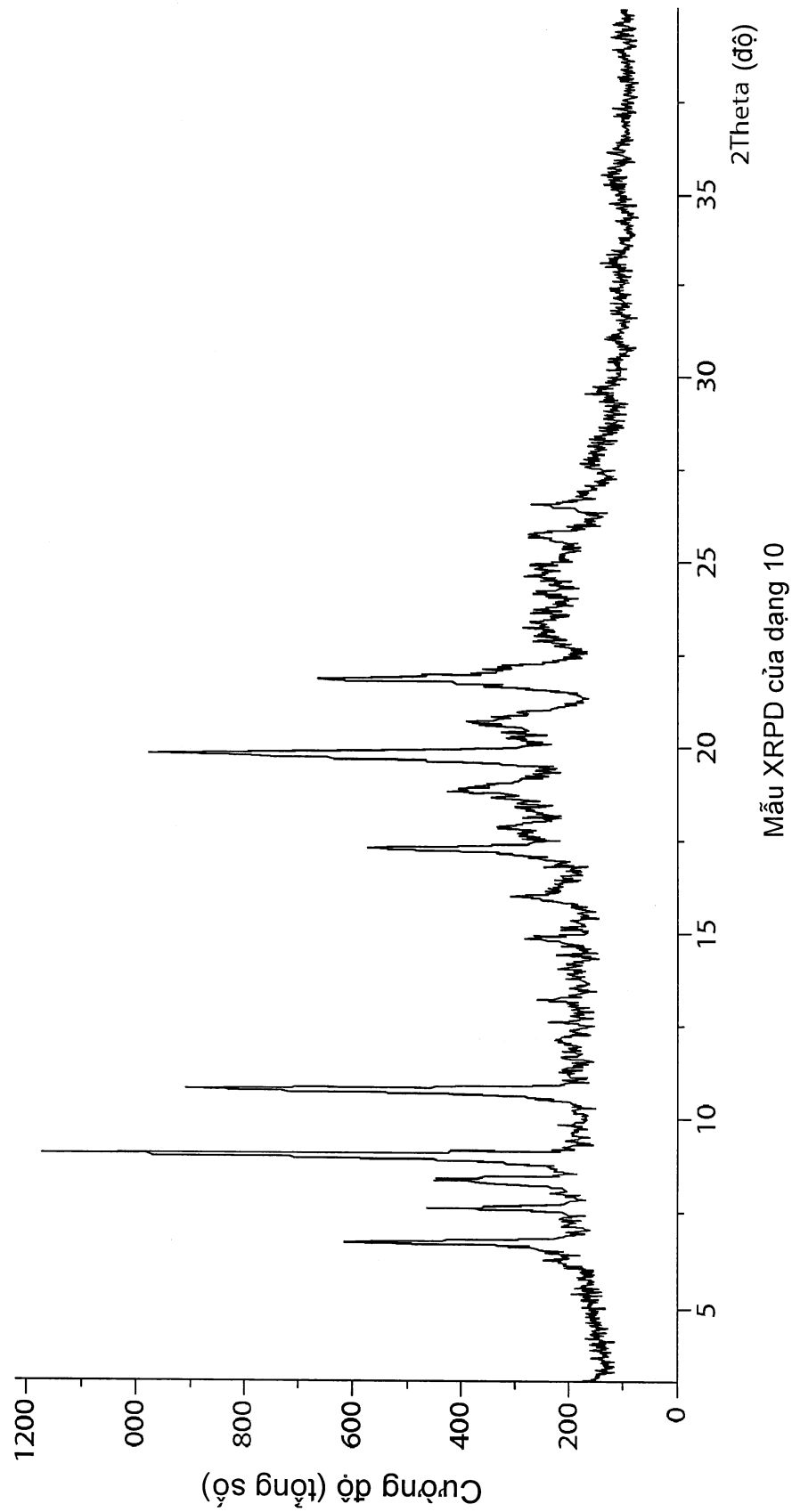
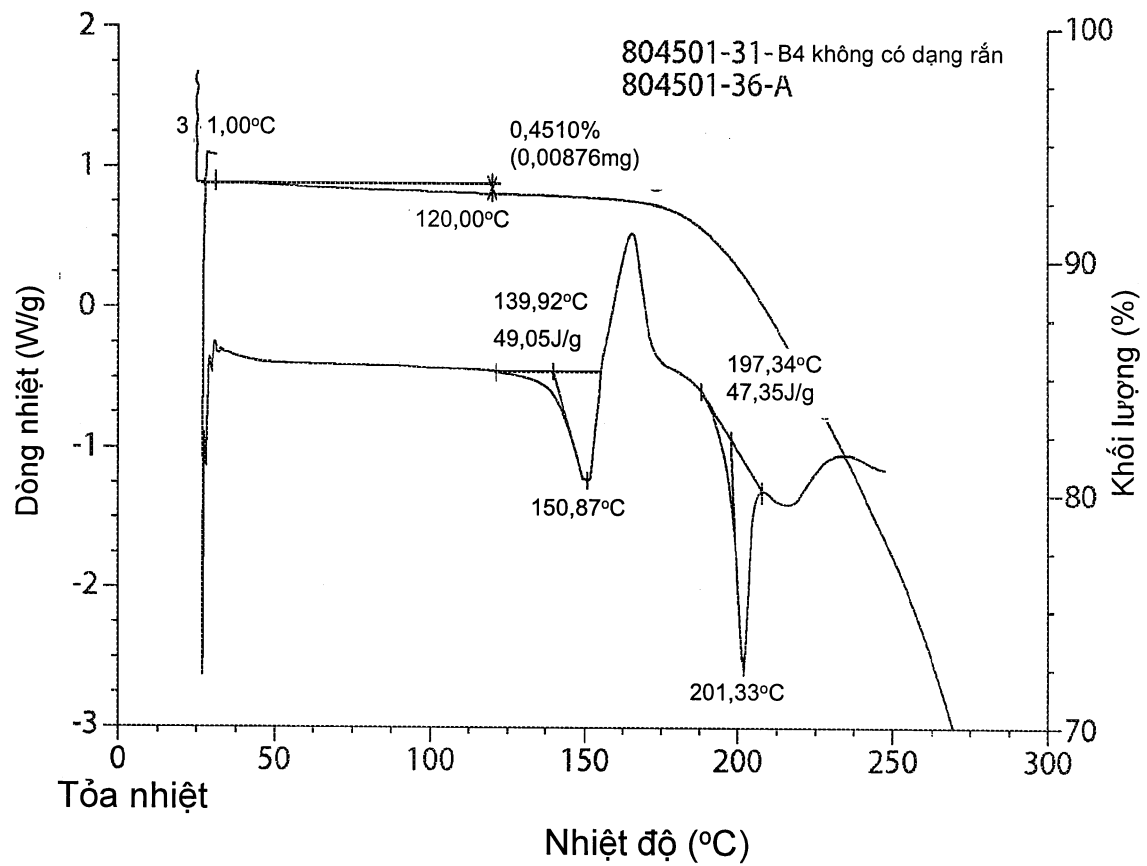
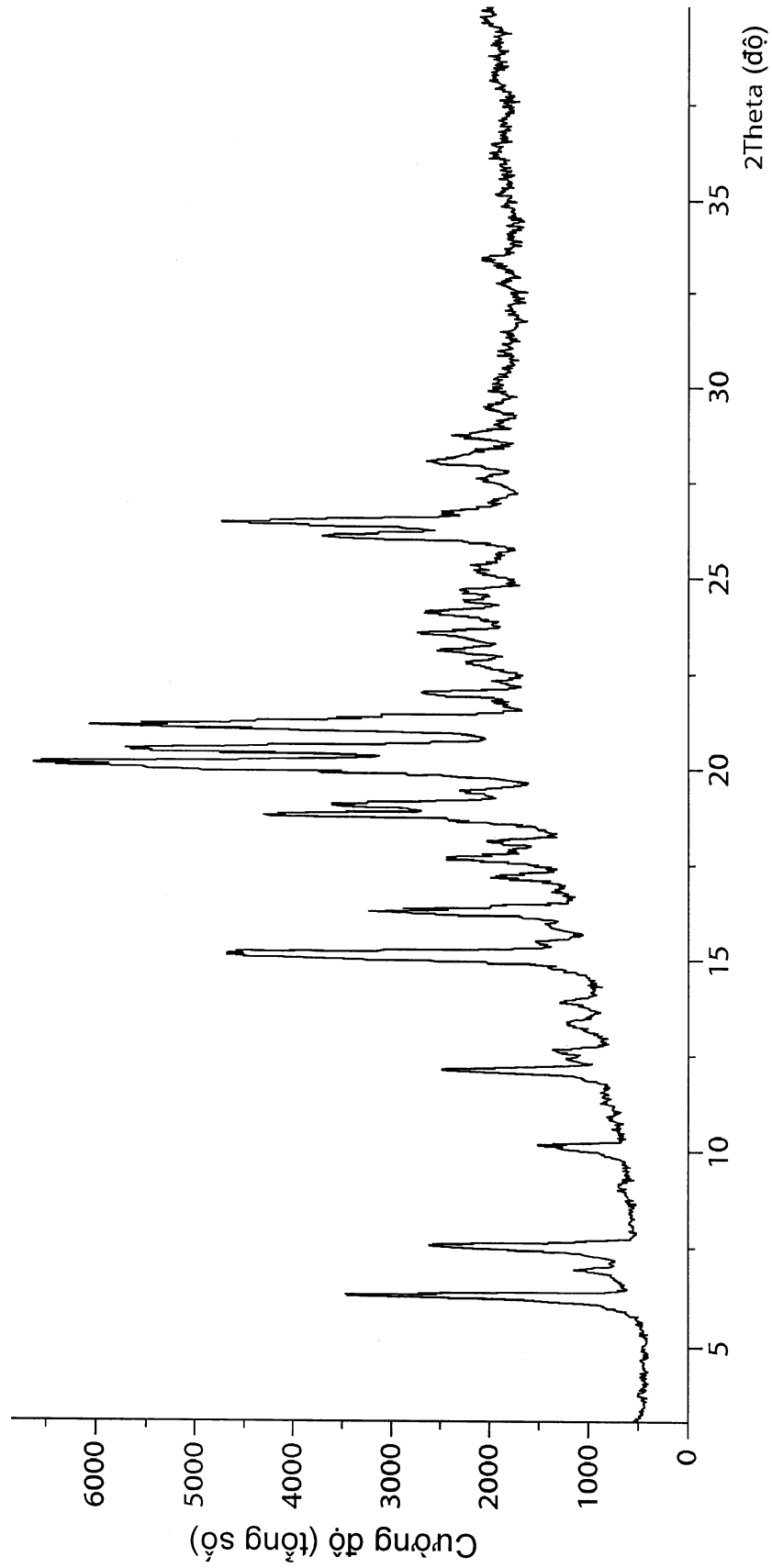


Fig. 21



Biên dạng DSC và TGA của dạng 10

Fig. 22



Mẫu XRPD của dạng 11

Fig. 23

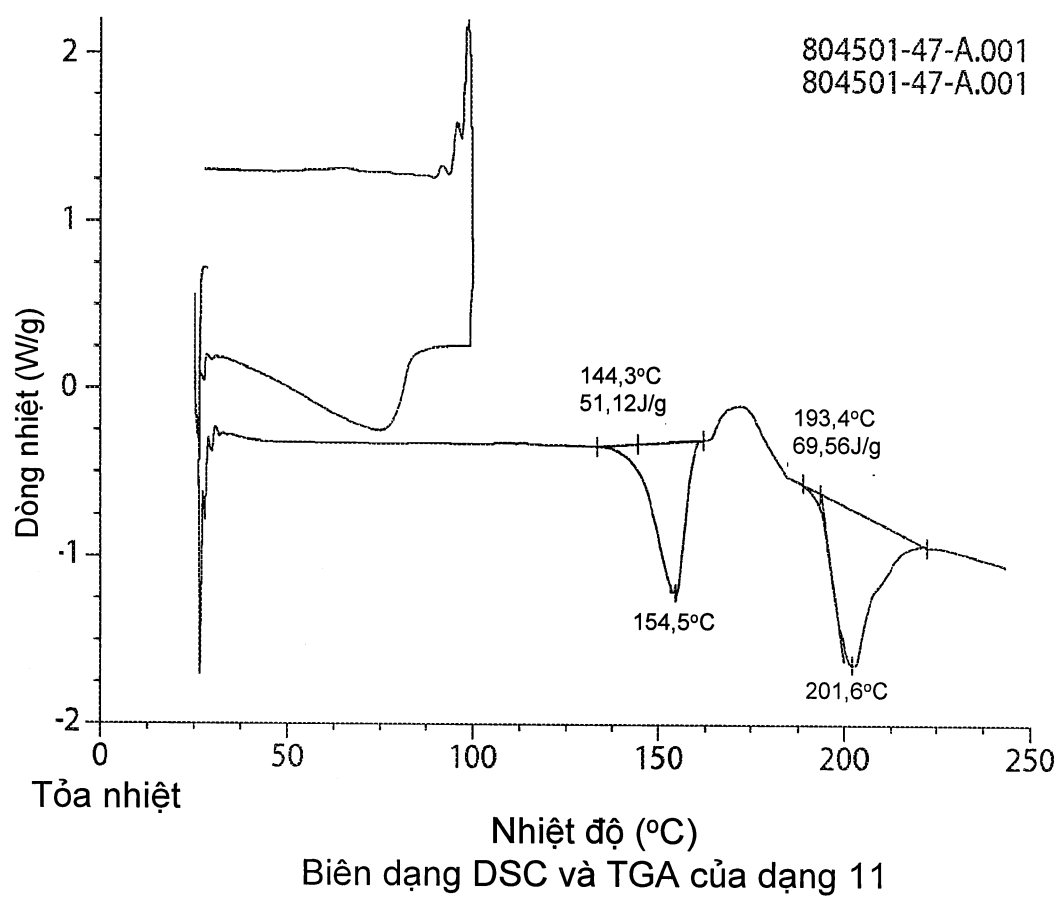
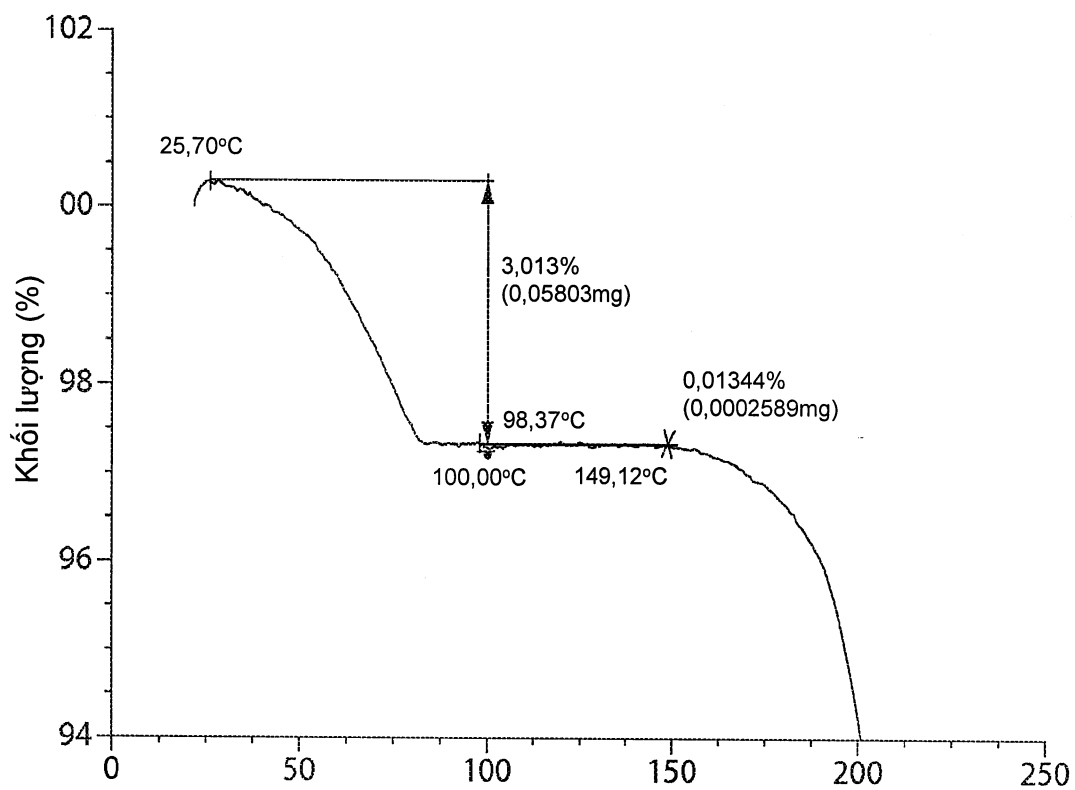
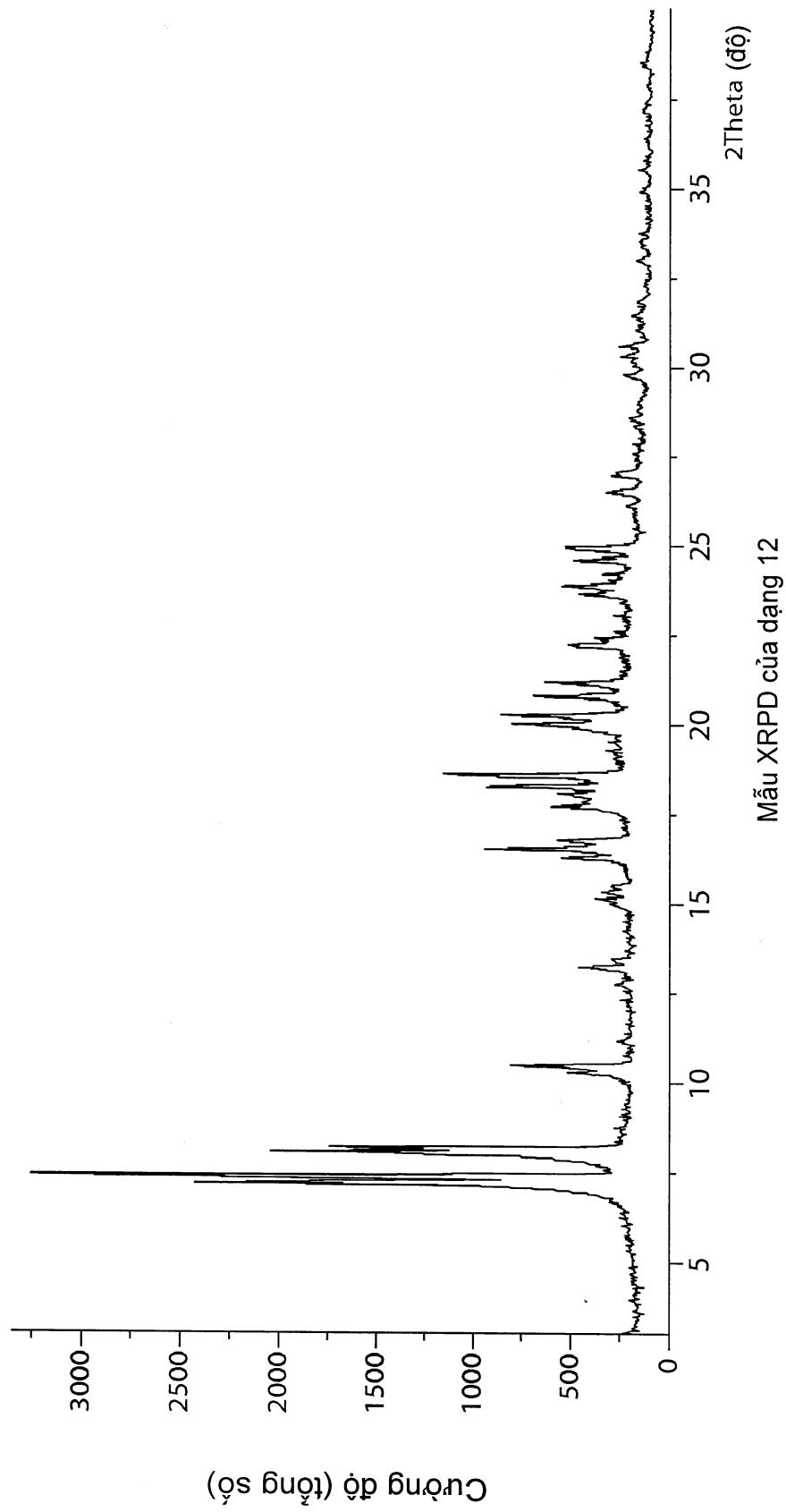


Fig. 24



Nhiệt độ (°C)
Biên dạng TGA của dạng 11

Fig. 25



Mẫu XRPD của dạng 12

Fig. 26

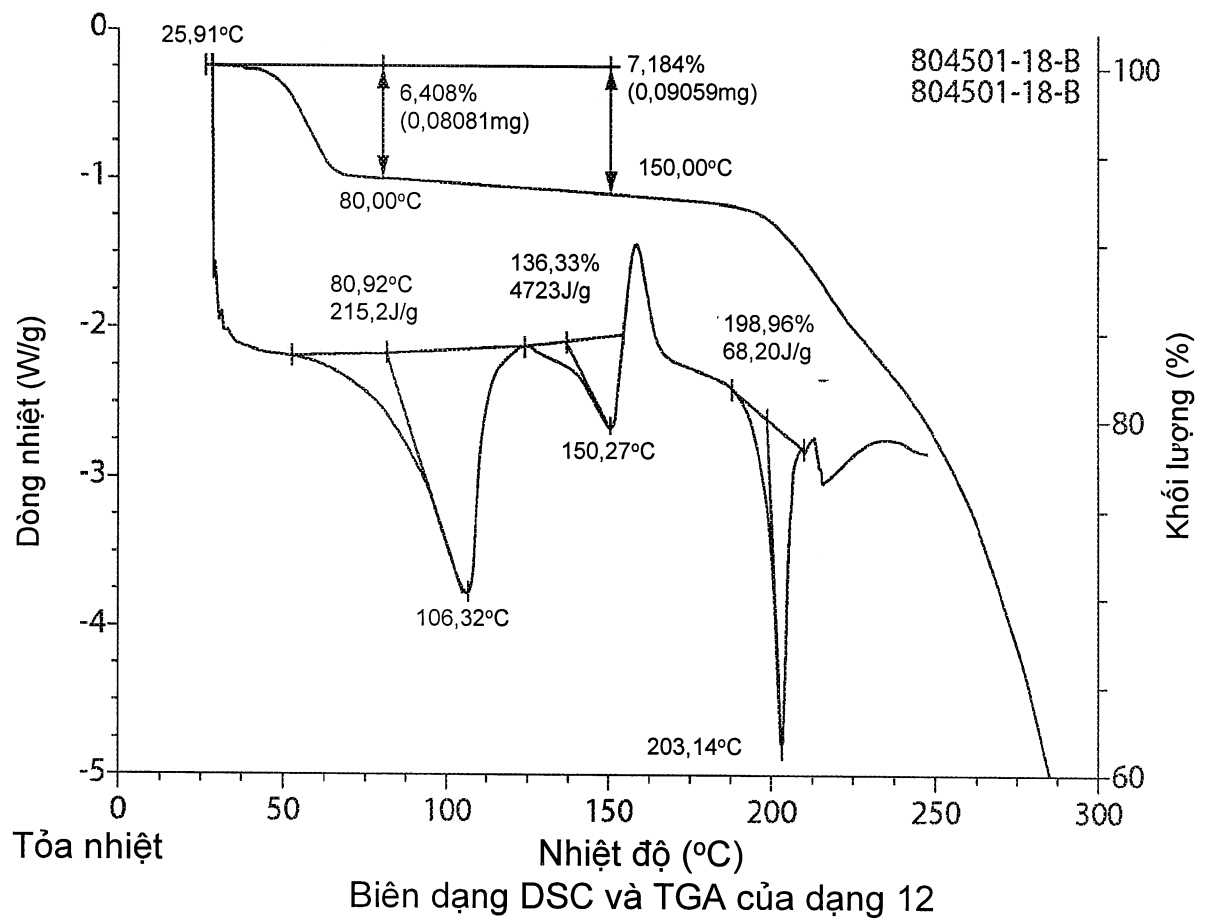


Fig. 27

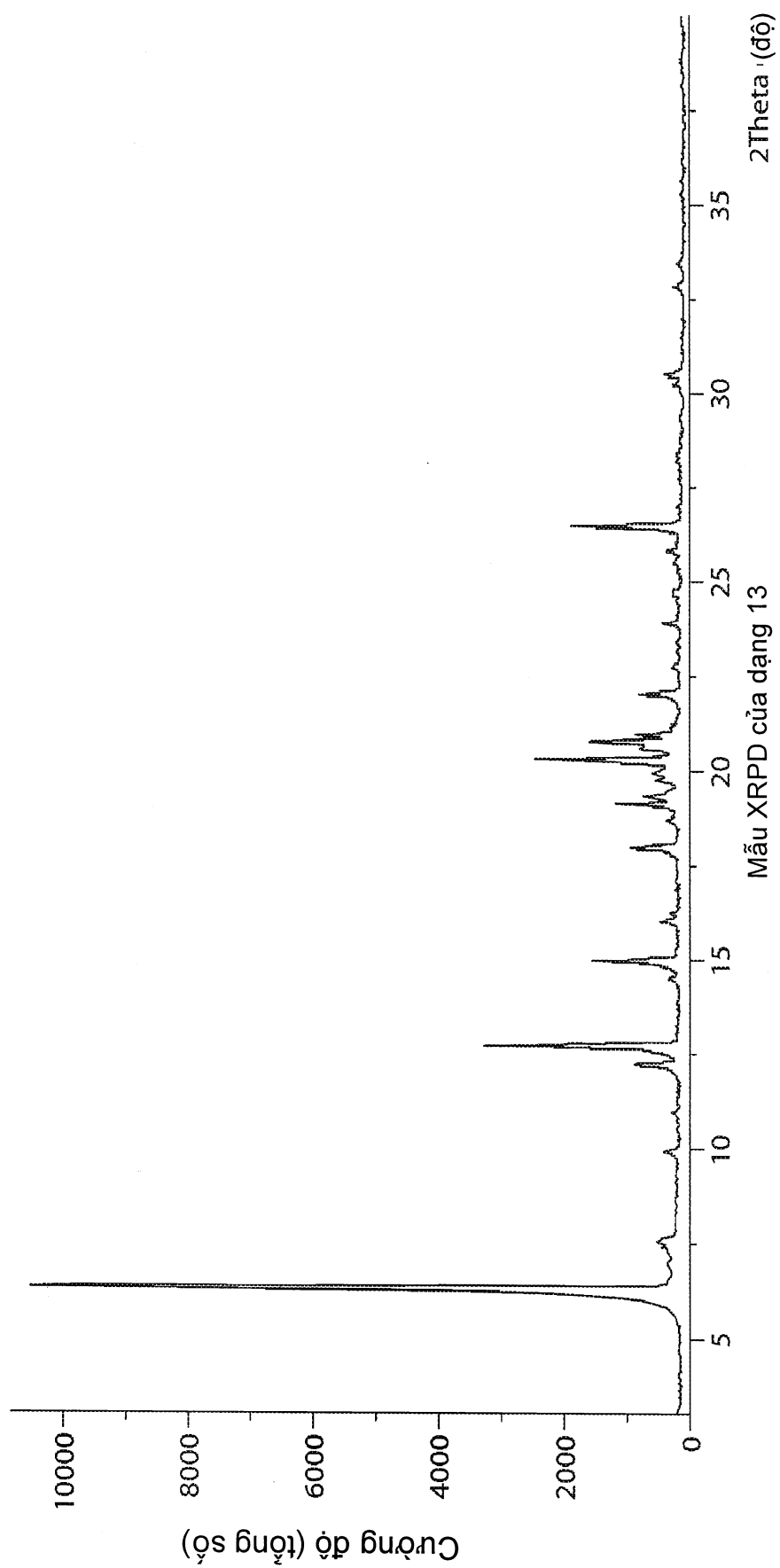


Fig. 28

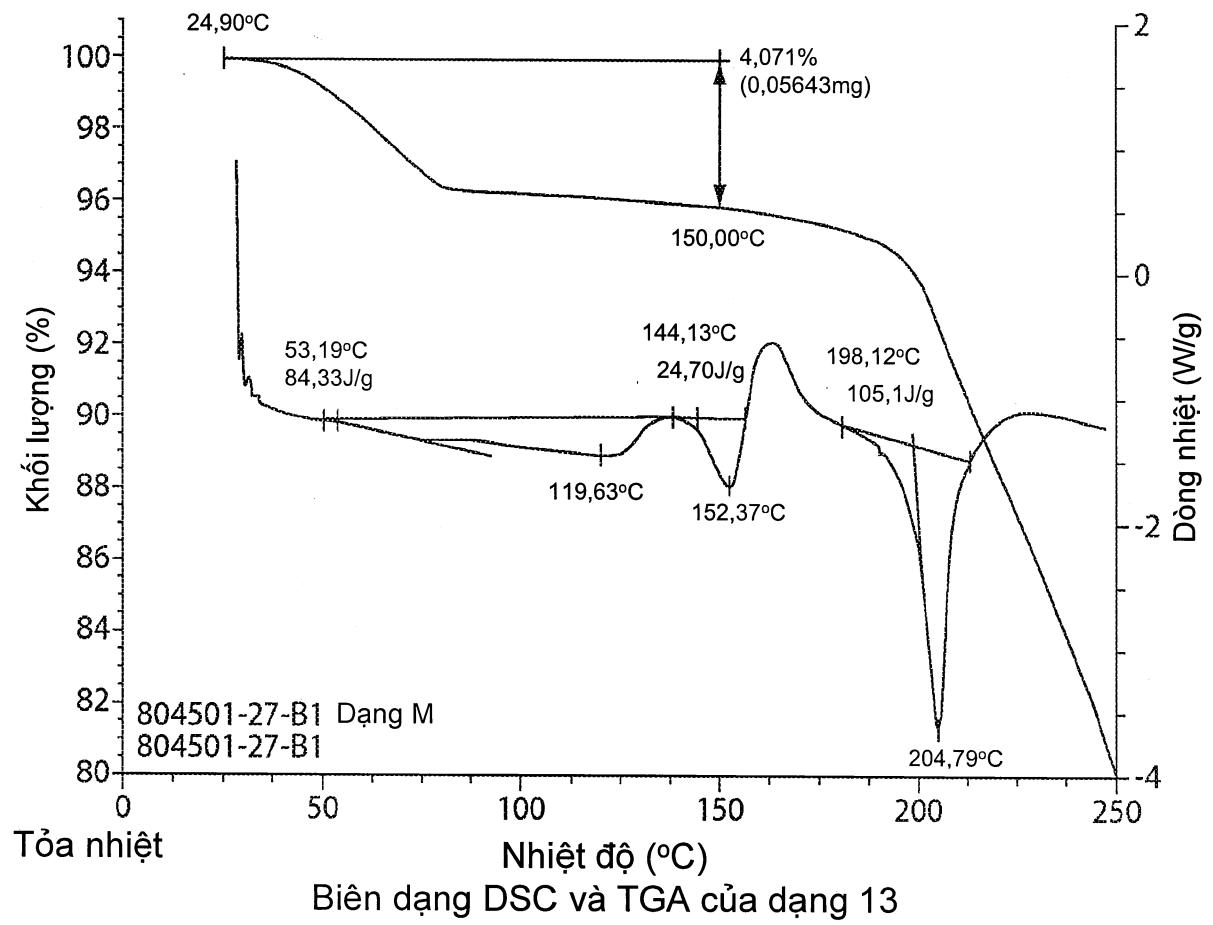


Fig. 29

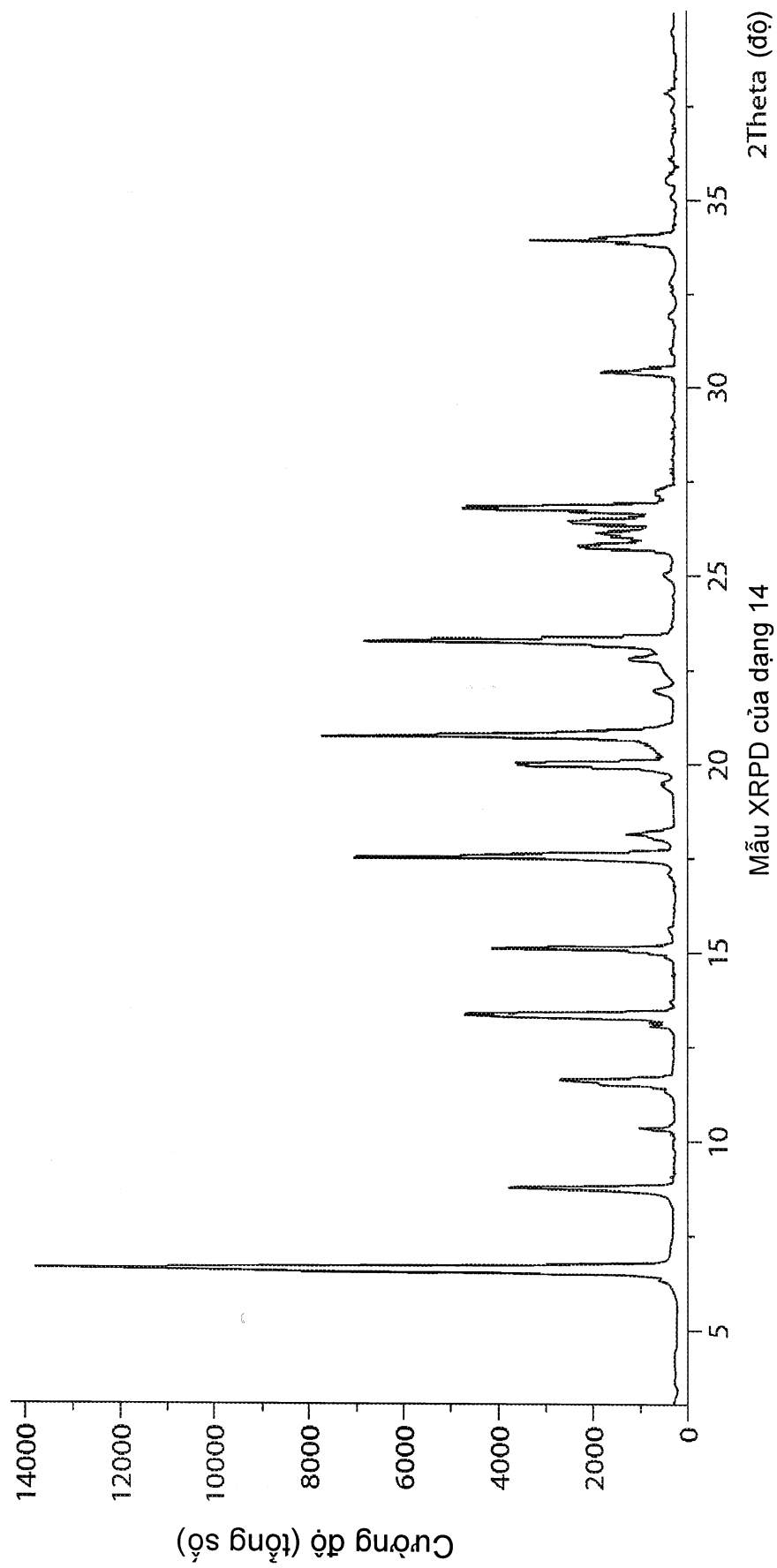
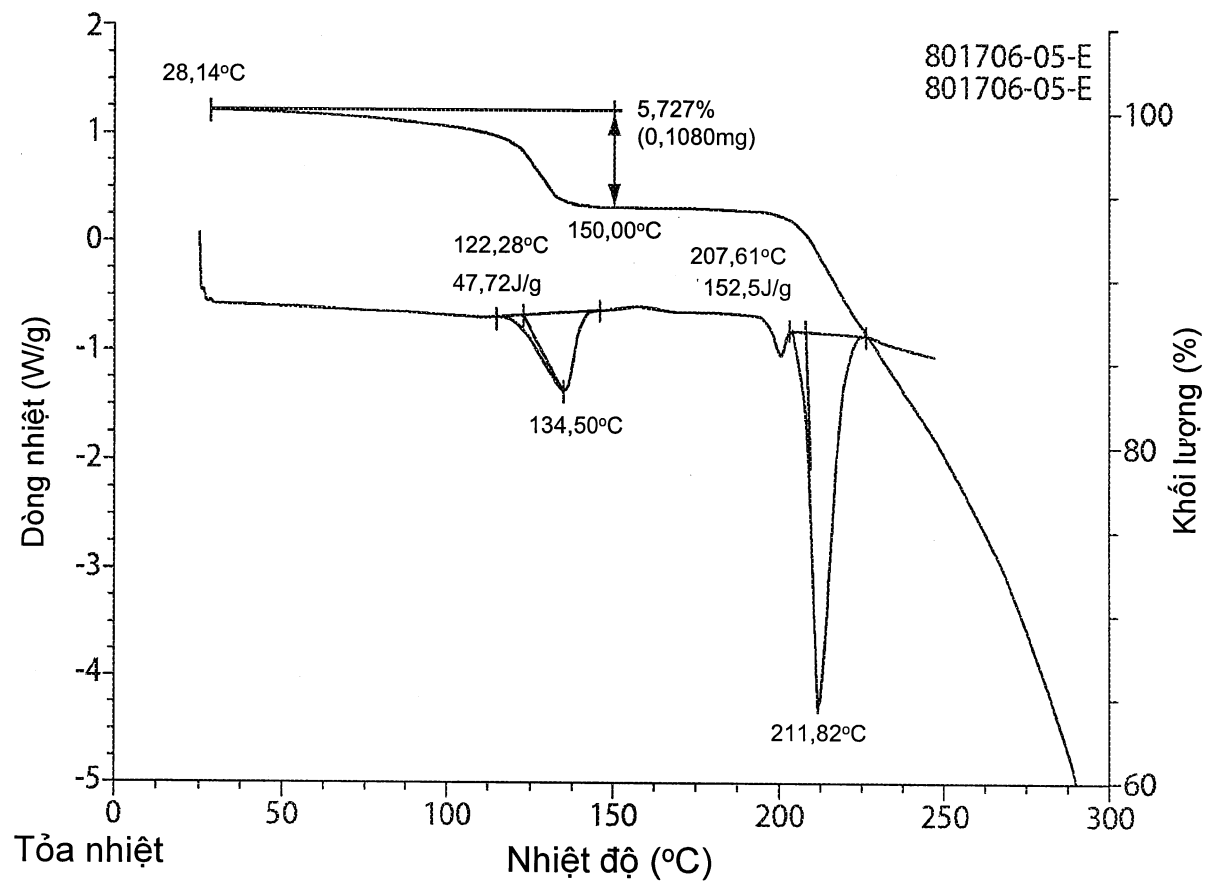


Fig. 30



Biên dạng DSC và TGA của dạng 14

Fig. 31

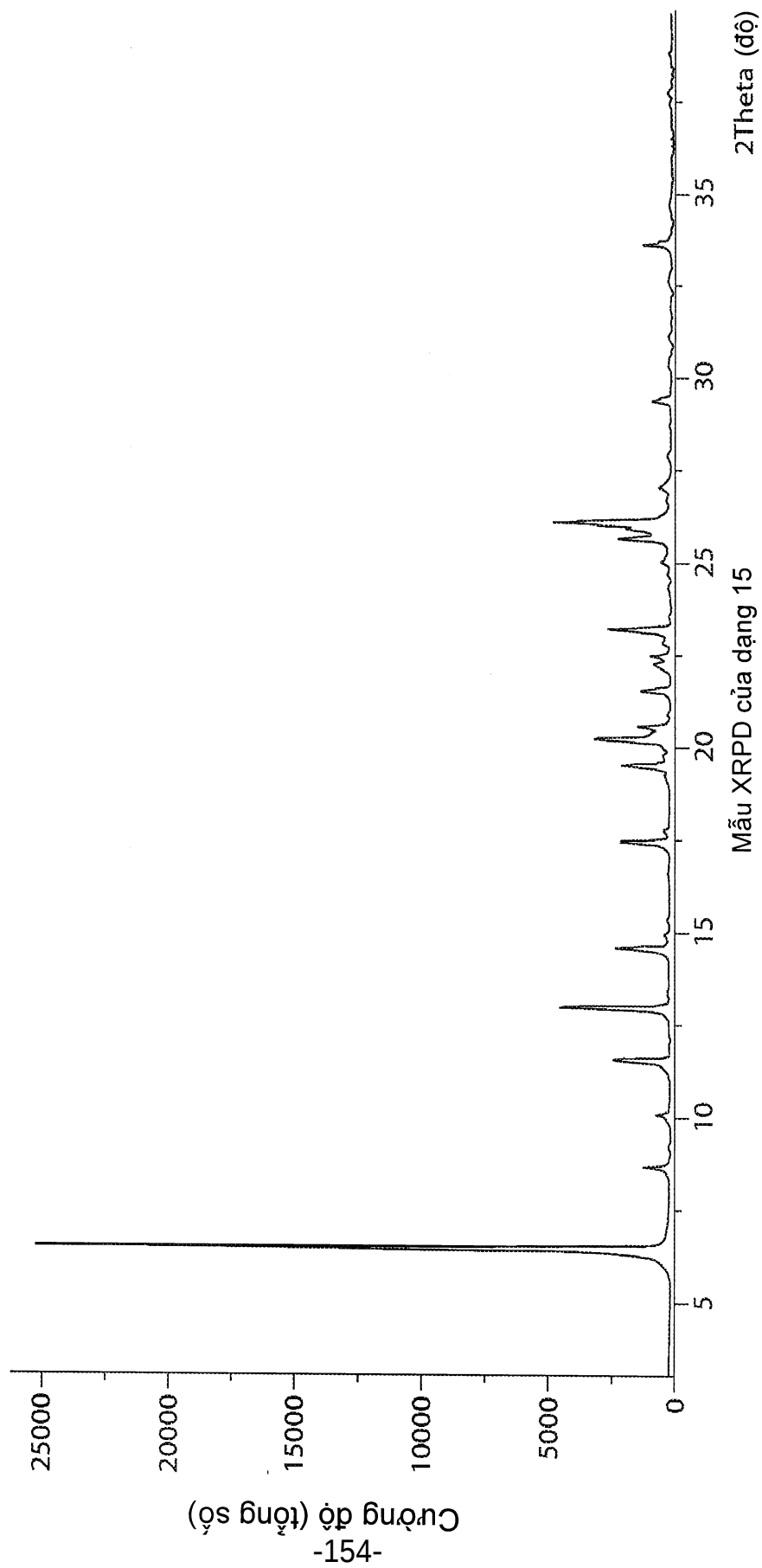


Fig. 32

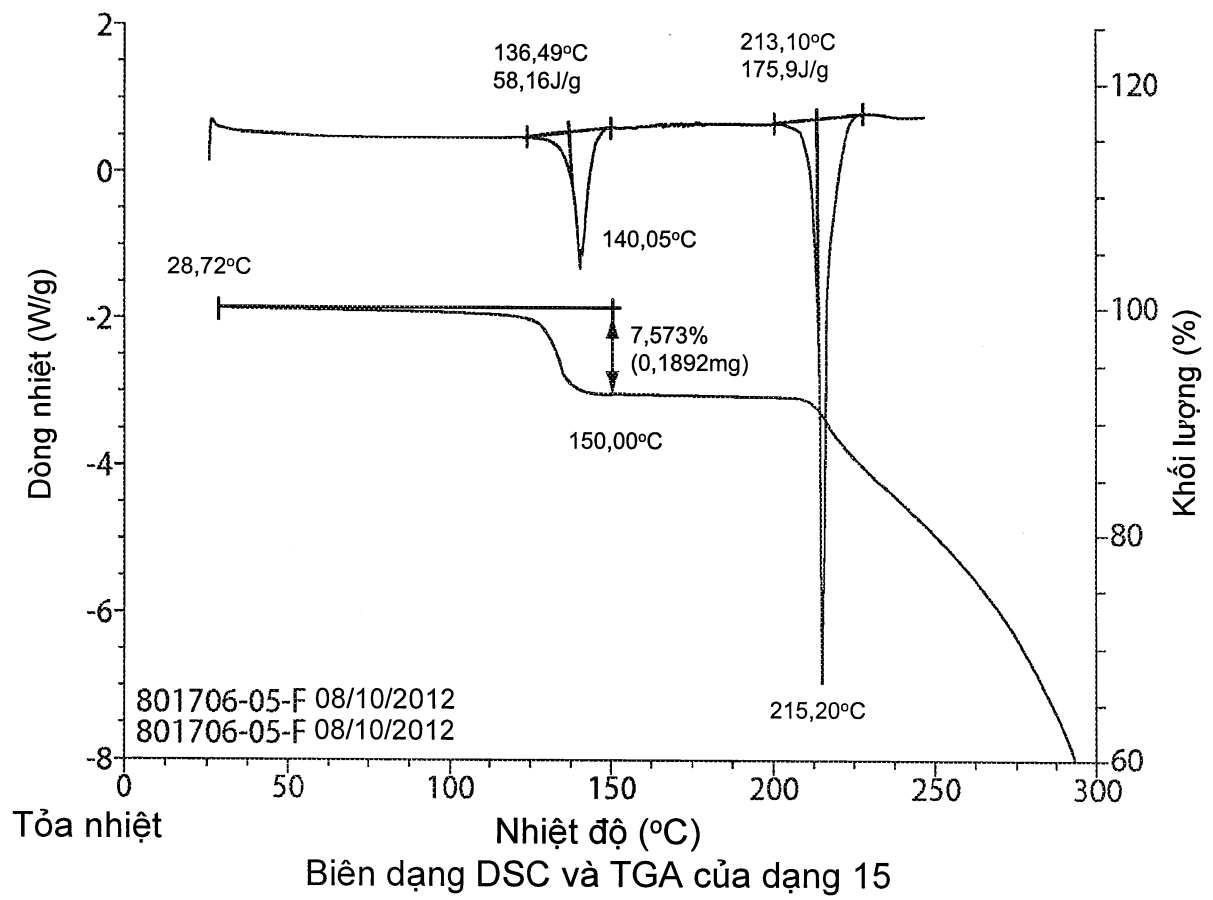
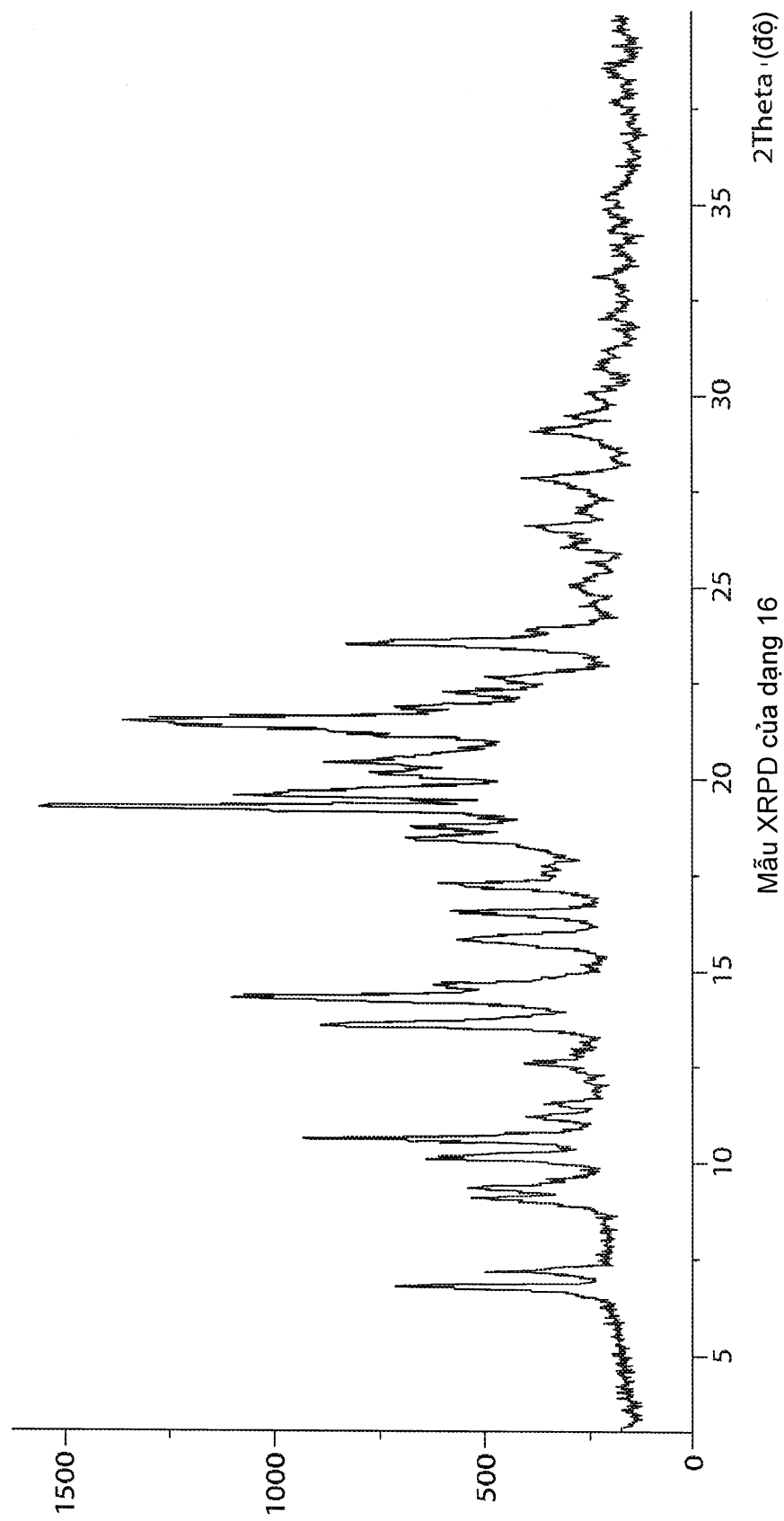


Fig. 33



Mẫu XRPD của dạng 16

Fig. 34

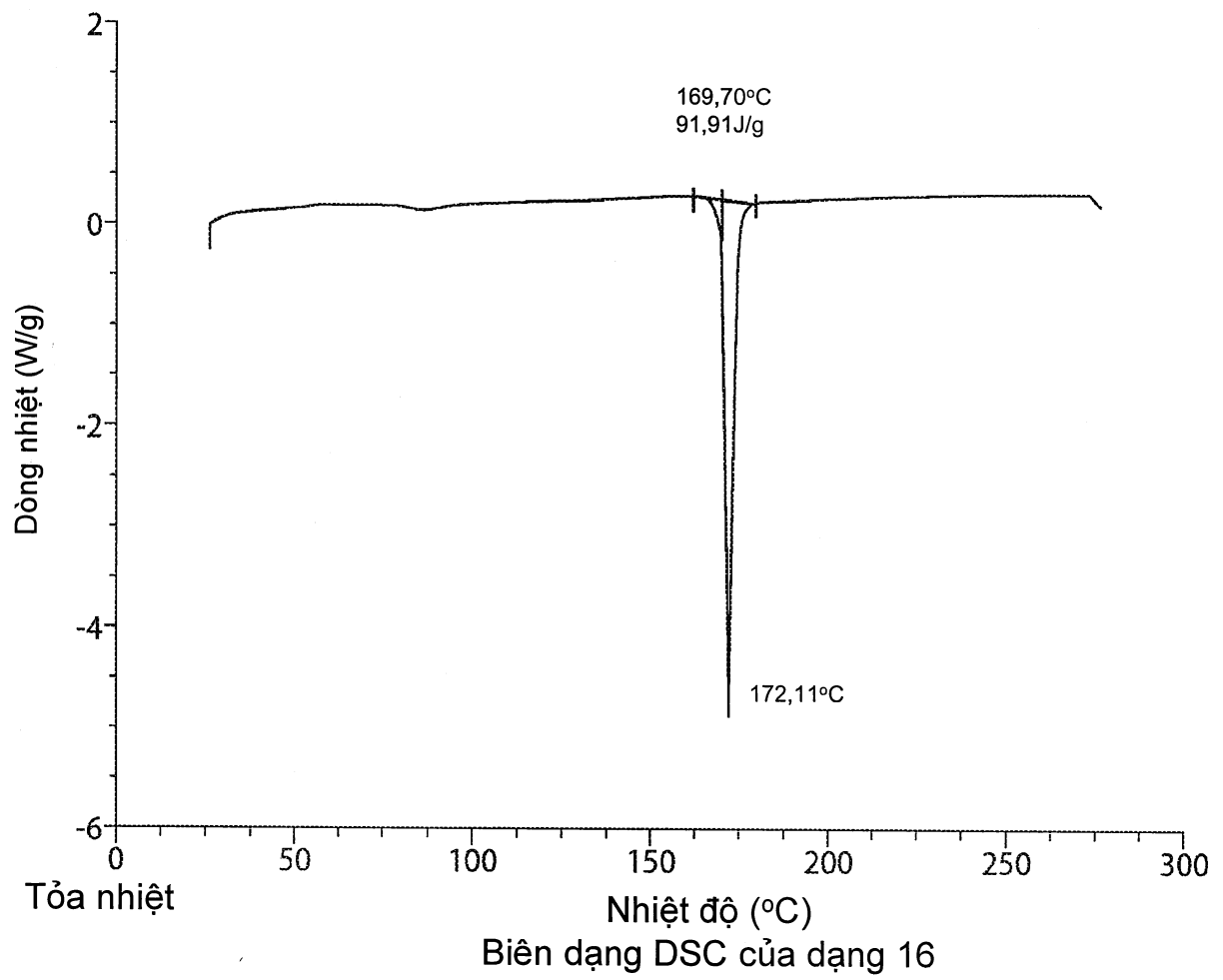


Fig. 35

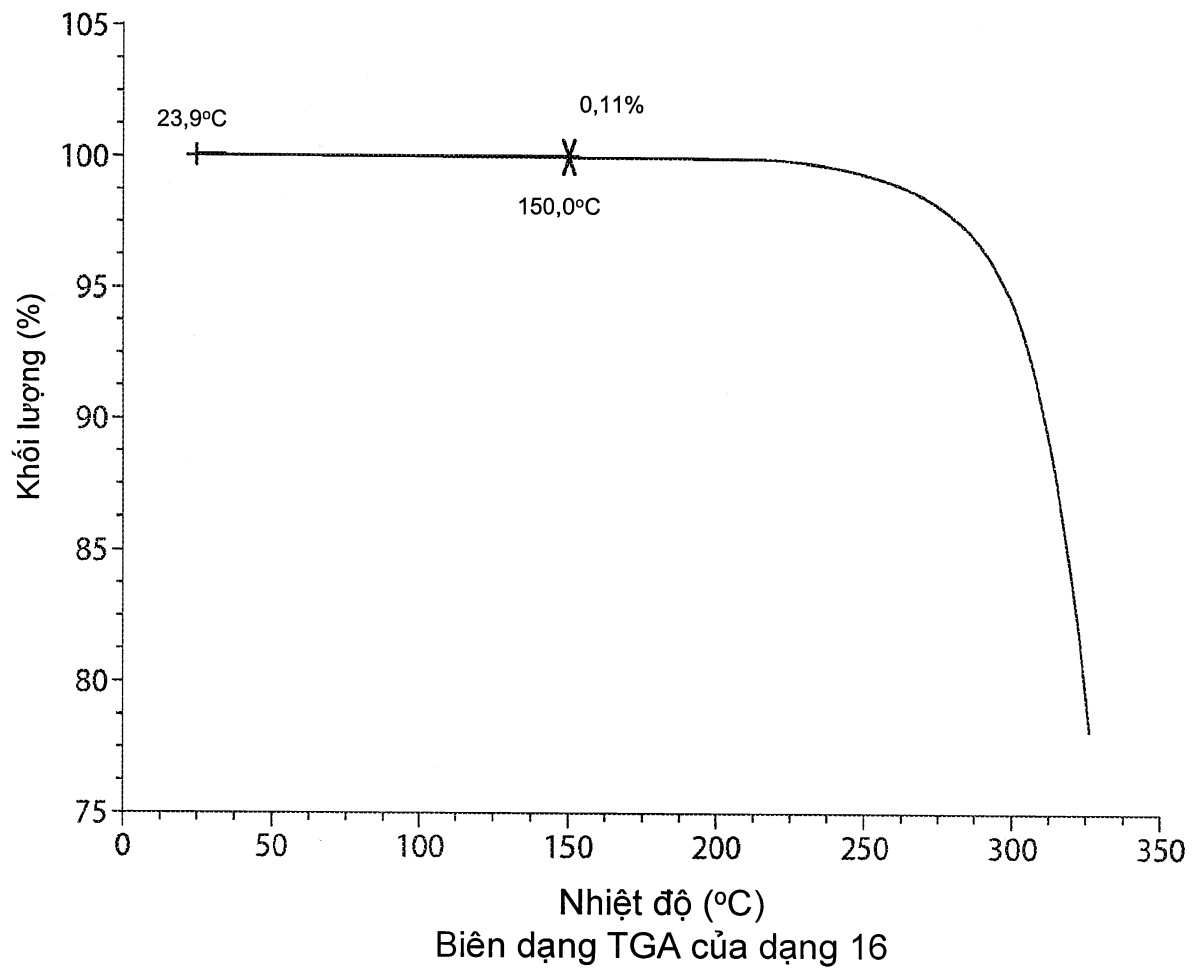


Fig. 36

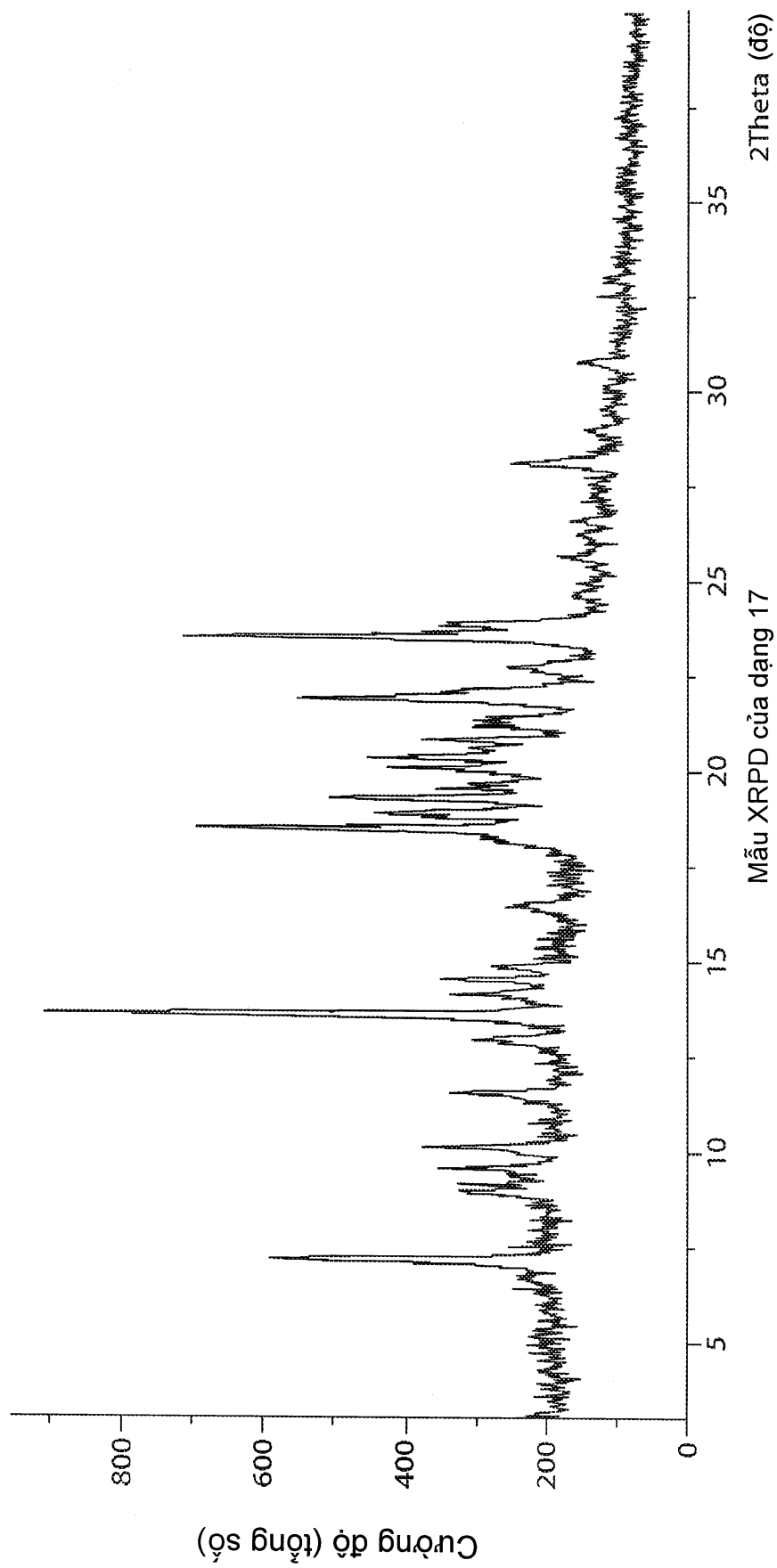


Fig. 37

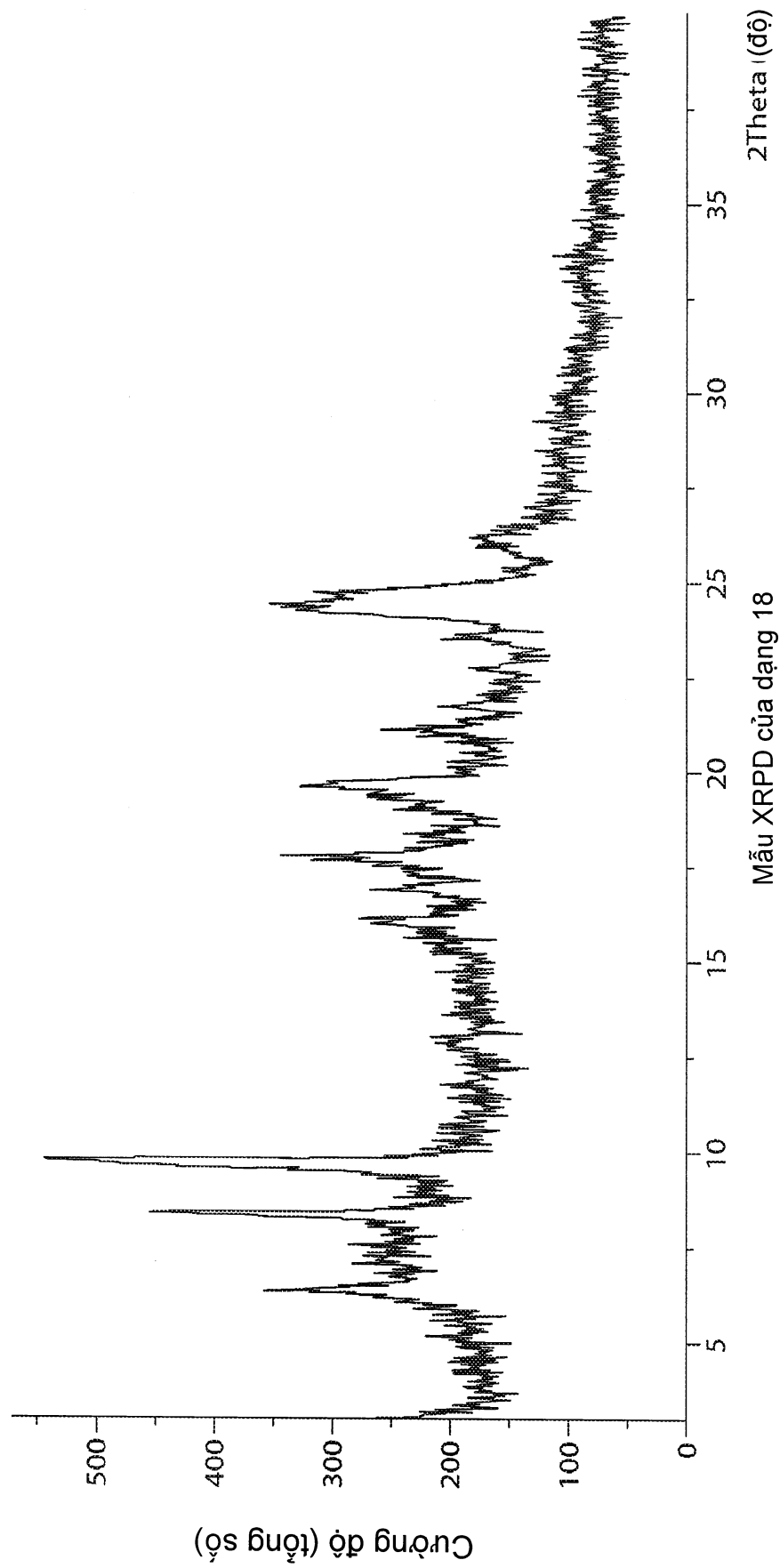


Fig. 38

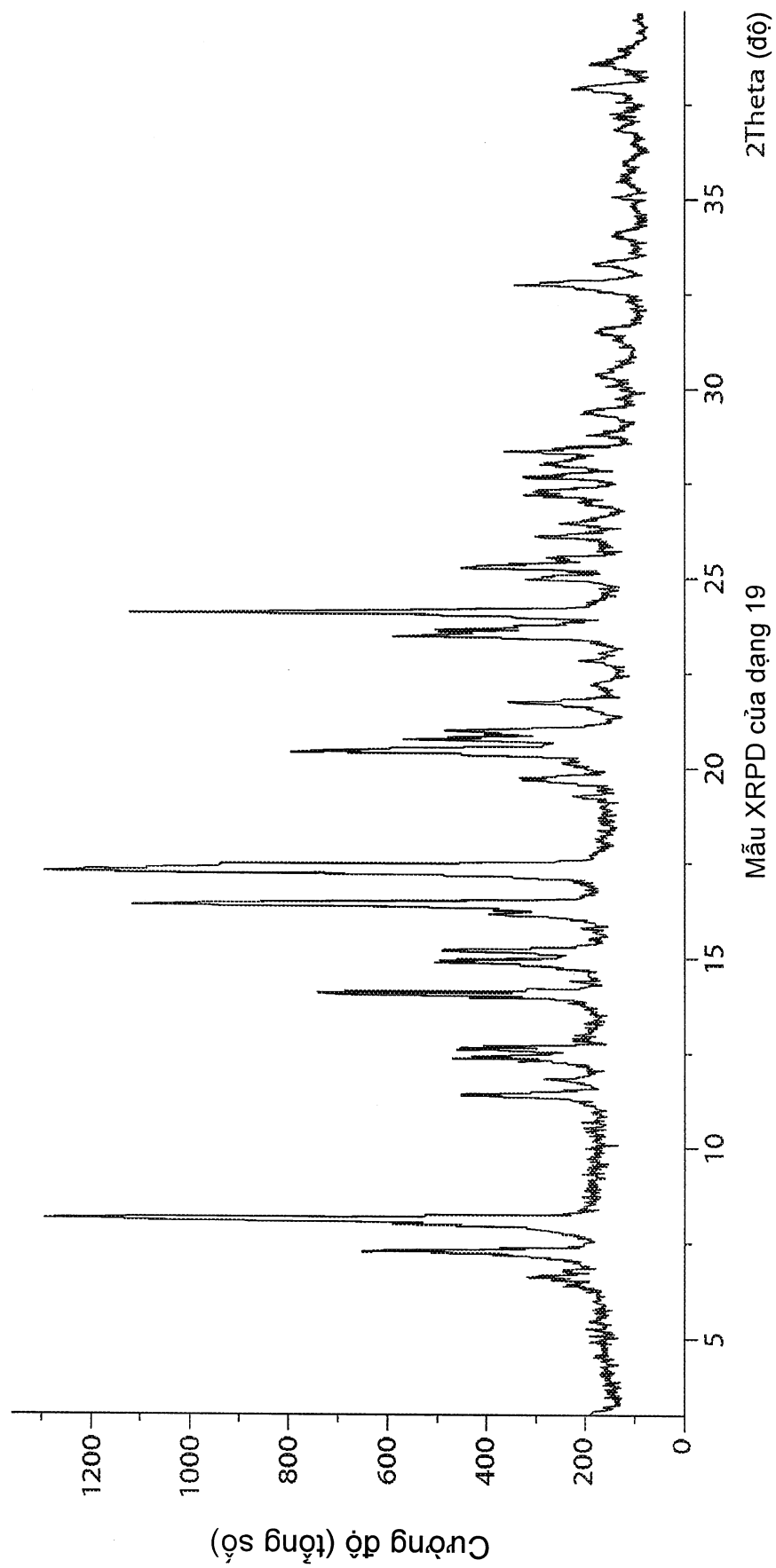


Fig. 39