(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202291197 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.12

(22) Дата подачи заявки
2020.10.20

(51) Int. Cl. ***A61K 31/4045*** (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ЗАМЕЩЕННОГО 4-АМИНОИЗОИНДОЛИН-1,3-ДИОНА И ВТОРЫЕ АКТИВНЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/923,945**
(32) **2019.10.21**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/056439**
(87) **WO 2021/080955 2021.04.29**

(71) Заявитель:
СЕЛДЖЕН КОРПОРЭЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Антон Мария Сорайя Каррансио, Буххольц Тоня Дж., Чанг Генри, Филварофф Эллен, Касибхатла Шайладжа, Лопез-Гирона Антониа, Мохан Адитхи, Нарла Рама Кришна, Поурдехнад Майкл, Пирсилл Уильям Эдвард, Тхакурта Анджан (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М., Строкова О.В., Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) В изобретении обеспечены способы применения (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом для лечения, профилактики или контроля гематологических злокачественных опухолей. Второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC, ингибитора BCL2, ингибитора BTK, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора PKCβ, ингибитора SYK, ингибитора JAK2, ингибитора киназы Aurora, ингибитора EZH2, ингибитора BET, гипометилирующего агента, ингибитора DOT1L, ингибитора HAT, ингибитора WDR5, ингибитора DNMT1, ингибитора LSD-1, ингибитора G9A, ингибитора PRMT5, ингибитора BRD, ингибитора SUV420H1/H2, ингибитора CARM1, ингибитора PLK1, ингибитора NEK2, ингибитора MEK, ингибитора PHF19, ингибитора PIM, ингибитора IGF-1R, ингибитора XPO1, ингибитора BIRC5 или химиотерапевтического средства.

202291197 A1

202291197 A1

Чувствительность к отдельно взятому агенту Соединению 1 в клеточных линиях DLBCL

от чувствительных к резистентным

TMD-8	SU-DHL-2	SU-DHL-10	Pfeiffer	WSU-DLCL2	OCI-Ly10	Riva	U2932	SU-DHL-4	DB
58.67	108.4	123.7	288.2	362	403.5	496.3	577	585.3	670.8

Результаты представлены в виде площади под кривой в показаниях анализа Cell Titer Glo после воздействия Соединения 1. Цифры представляют собой площадь под кривой для каждой клеточной линии после воздействия Соединения 1 в концентрациях от 0 до 1000 нМ в течение 5 дней.

202291197 A1

202291197 A1

СОЕДИНЕНИЯ ЗАМЕЩЕННОГО 4-АМИНОИЗОИНДОЛИН-1,3-ДИОНА И ВТОРЫЕ АКТИВНЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В этой заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США 62/923945, поданной 21 октября 2019 года, полное раскрытие которой включено в настоящий документе путем ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем документе обеспечены способы применения (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)-амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом для лечения, предупреждения или контроля гематологических злокачественных опухолей.

Предпосылки создания изобретения

Рак характеризуется прежде всего увеличением числа аномальных клеток, происходящих из данной нормальной ткани, инвазией соседних тканей этими аномальными клетками или распространением по лимфатическим или кровеносным сосудам злокачественных клеток в регионарные лимфатические узлы, и метастазированием. Клинические данные и молекулярно-биологические исследования свидетельствуют о том, что рак представляет собой многостадийный процесс, который начинается с незначительных предопухолевых изменений, которые при определенных условиях могут прогрессировать до неоплазии. Неопластическое поражение может развиваться клонально и приобретать все большую способность к инвазии, росту, метастазированию и гетерогенности, особенно в условиях, когда опухолевые клетки ускользают от иммунного надзора хозяина. Современная терапия рака может включать хирургическое вмешательство, химиотерапию, гормональную терапию и/или лучевую терапию для уничтожения опухолевых клеток у пациента. Последние достижения в терапии рака обсуждаются Rajkumar *et al.* in *Nature Reviews Clinical Oncology* 11, 628–630 (2014).

Все современные подходы к терапии рака имеют существенные недостатки для пациента. Хирургия, например, может быть противопоказана по состоянию здоровья пациента или может быть неприемлема для пациента. Кроме того, хирургическое вмешательство может не полностью удалить неопластическую ткань. Лучевая терапия эффективна только тогда, когда опухолевая ткань проявляет более высокую чувствительность к облучению, чем нормальная ткань. Лучевая терапия также часто

может вызывать серьезные побочные эффекты. Гормональная терапия редко назначается в качестве монотерапии. Хотя гормональная терапия может быть эффективной, ее часто используют для предотвращения или замедления рецидива рака после того, как большинство раковых клеток было удалено с помощью других методов лечения.

Несмотря на доступность различных химиотерапевтических средств, химиотерапия имеет много недостатков. Почти все химиотерапевтические агенты являются токсичными, и химиотерапия вызывает значительные и часто опасные побочные эффекты, включая сильную тошноту, угнетение функции костного мозга и иммуносупрессию. Кроме того, даже при введении комбинаций химиотерапевтических средств многие опухолевые клетки являются устойчивыми или развивают устойчивость к химиотерапевтическим средствам. На самом деле клетки, устойчивые к конкретным химиотерапевтическим средствам, используемым в протоколе лечения, часто оказываются устойчивыми к другим лекарственным средствам, даже если эти агенты действуют по механизму, отличному от механизма действия лекарственных средств, используемых в определенном лечении. Это явление называется плейотропной лекарственной устойчивостью или множественной лекарственной устойчивостью. Из-за лекарственной устойчивости многие виды рака оказываются или становятся невосприимчивыми к стандартным протоколам химиотерапевтического лечения.

Гематологические злокачественные опухоли представляют собой виды рака, которые начинаются в кроветворной ткани, такой как костный мозг, или в клетках иммунной системы. Примерами гематологических злокачественных опухолей являются лейкоз, лимфома и миелома. Более конкретные примеры гематологических злокачественных опухолей включают, но без ограничения, острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL), диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому Ходжкина (HL), T-клеточную лимфому (TCL), лимфому Беркитта (BL), хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), лимфома клеток маргинальной зоны (MZL) и миелодиспластические синдромы (MDS).

3. Краткое описание изобретения

В настоящем документе обеспечены способы применения (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)-амино)изоиндолин-1,3-диона (Соединение 1) или его энантиомера, смеси

энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом для лечения, предупреждения или контроля гематологических злокачественных опухолей, при этом второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC (*например*, панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат), ингибитора BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибитора BTK (*например*, ибрутиниб или акалабрутиниб), ингибитора mTOR (*например*, эверолимус), ингибитора PI3K (*например*, иделалисиб), ингибитора PKCβ (*например*, энзастаурин), ингибитора SYK (*например*, фостаматиниб), ингибитора JAK2 (*например*, федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб), ингибитора киназы Aurora (*например*, алисертиб), ингибитора EZH2 (*например*, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин A, EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин), ингибитора BET (*например*, бирабресиб или Соединение B), гипометилирующего агента (*например*, 5-азацитидин или децитабин), ингибитора DOT1L (*например*, пинометостат), ингибитора HAT (*например*, C646), ингибитора WDR5 (*например*, OICR-9429), ингибитора DNMT1 (*например*, GSK3484862), ингибитора LSD-1 (*например*, Соединение C или секлидемстат), ингибитора G9A (*например*, UNC 0631), ингибитора PRMT5 (*например*, GSK3326595), ингибитора BRD (*например*, LP99), ингибитора SUV420H1/H2 (*например*, A-196), ингибитора CARM1 (*например*, EZM2302), ингибитора PLK1 (*например*, BI2536), ингибитора NEK2 (*например*, JH295), ингибитора MEK (*например*, траметиниб), ингибитора PHF19, ингибитора PIM (*например*, LGH-447), ингибитора IGF-1R (*например*, линситиниб), ингибитора XPO1 (*например*, селинексор), ингибитора BIRC5 (*например*, YM155), или химиотерапевтического средства (*например*, бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон). Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль также совместно именуются как «Соединение A».

Также, для применения в способах, обеспеченных в настоящем документе, предлагаются фармацевтические композиции, составленные для введения с помощью подходящего пути и средства, содержащие эффективные концентрации соединения, обеспеченного в настоящем документе, например, Соединения A, и необязательно содержащие по меньшей мере один фармацевтический носитель. В одном варианте осуществления соединение, обеспеченное в настоящем документе, представляет собой Соединение 1.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют обеспеченное в настоящем документе Соединение А в количествах, эффективных для лечения гематологической злокачественной опухоли, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют обеспеченное в настоящем документе Соединение А в количествах, эффективных для предупреждения гематологической злокачественной опухоли, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют обеспеченное в настоящем документе Соединение А в количествах, эффективных для облегчения гематологической злокачественной опухоли, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют обеспеченное в настоящем документе Соединение 1 в количествах, эффективных для лечения гематологической злокачественной опухоли, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют обеспеченное в настоящем документе Соединение 1 в количествах, эффективных для предупреждения гематологической злокачественной опухоли, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют обеспеченное в настоящем документе Соединение 1 в количествах, эффективных для облегчения гематологической злокачественной опухоли, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому Ходжкина (HL), Т-клеточную лимфому (TCL), лимфому Беркитта (BL), хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), лимфому из клеток маргинальной зоны (MZL) или миелодиспластические синдромы (MDS).

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение А в количествах, эффективных для лечения AML, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте

осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение А в количествах, эффективных для предупреждения AML, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединения А в количествах, эффективных для облегчения AML, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для лечения AML, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для предупреждения AML, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединения 1 в количествах, эффективных для облегчения AML, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение А в количествах, эффективных для лечения ALL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение А в количествах, эффективных для предупреждения ALL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединения А в количествах, эффективных для облегчения ALL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для лечения ALL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для предупреждения ALL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для облегчения ALL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение А в количествах, эффективных для лечения ММ, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение А в количествах, эффективных для предупреждения ММ, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение А в количествах, эффективных для облегчения ММ, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для лечения ММ, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для предупреждения ММ, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединения 1 в количествах, эффективных для облегчения ММ, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединения А в количествах, эффективных для лечения NHL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение А в количествах, эффективных для предупреждения NHL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение А в количествах, эффективных для облегчения NHL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для лечения NHL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для предупреждения NHL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в

количествах, эффективных для облегчения NHL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для лечения DLBCL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для предупреждения DLBCL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для облегчения DLBCL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для лечения DLBCL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для предупреждения DLBCL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для облегчения DLBCL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединения A в количествах, эффективных для лечения HL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для предупреждения HL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для облегчения HL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для лечения HL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для предупреждения HL, в комбинации со вторым

активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для облегчения HL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для лечения TCL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для предупреждения TCL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для облегчения TCL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для лечения TCL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для предупреждения TCL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для облегчения TCL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для лечения BL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для предупреждения BL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для облегчения BL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для лечения BL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте

осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для предупреждения BL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для облегчения BL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для лечения CLL/SLL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для предупреждения CLL/SLL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для облегчения CLL/SLL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для лечения CLL/SLL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для предупреждения CLL/SLL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для облегчения CLL/SLL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для лечения MZL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для предупреждения MZL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для облегчения MZL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для лечения MZL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для предупреждения MZL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для облегчения MZL, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для лечения MDS, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для предупреждения MDS, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение A в количествах, эффективных для облегчения MDS, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для лечения MDS, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для предупреждения MDS, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют Соединение 1 в количествах, эффективных для облегчения MDS, в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

Соединения или композиции, обеспеченные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые производные можно вводить одновременно с применением, до или после применения одной или нескольких из указанных выше терапий.

Эти и другие аспекты предмета изобретения, описанного в настоящем документе, станут очевидными при обращении к следующему подробному описанию.

4. Краткое описание чертежей

На **ФИГ. 1** показана чувствительность пролиферации клеточной линии DLBCL к лечению Соединением 1, измеренная с помощью анализа Cell Titer Glo.

На **ФИГ. 2** показана тепловая карта оценки аддитивного (светло-серый) и синергетического (темно-серый) эффектов комбинированного лечения клеточных линий гематологических злокачественных опухолей с помощью Соединения 1 и вторых активных агентов.

На **ФИГ. 3** показана противоопухолевая активность взятого в отдельности Соединения 1 и в комбинации с 5-азацитидином в модели ксенотрансплантата WSU-DLCL2 (DLBCL).

На **ФИГ. 4** показана противоопухолевая активность взятого в отдельности Соединения 1 и в комбинации с таземетостатом в модели ксенотрансплантата WSU-DLCL2 (DLBCL).

На **ФИГ. 5A, ФИГ. 5B** и **ФИГ. 5C** показана противоопухолевая активность взятого в отдельности Соединения 1 (в дозах 3, 10 и 30 мг/кг, соответственно) и в комбинации с таземетостатом в модели ксенотрансплантата DB (DLBCL).

На **ФИГ. 6** показана тепловая карта нормализованного процента опухолевых клеток, обработанных Соединением 1 в комбинации с венетоклаксом.

На **ФИГ. 7** показана тепловая карта нормализованного процента опухолевых клеток, обработанных Соединением 1 в комбинации с ибрутинибом.

На **ФИГ. 8** показана тепловая карта оценки аддитивного и синергетического эффектов комбинированного лечения клеточных линий DLBCL с помощью Соединения 1 и Соединения B.

5. Подробное описание изобретения

5.1 Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации полностью включены посредством ссылки. В случае наличия в настоящем документе множества определений для термина преимущественную силу имеют те из них, которые даны в этом разделе, если не указано иное.

Используемые в настоящем документе, а также в описании и прилагаемой формуле изобретения неопределенные артикли «a» и «an» и определенный артикль

«the» включают ссылки как на множественное, так и единственное число, если контекст явно не указывает на иное.

Используемые в настоящем документе термины «содержащий» и «включающий» могут быть использованы взаимозаменяемо. Термины «содержащий» и «включающий» следует интерпретировать как указывающие на наличие указанных признаков или компонентов, на которые делается ссылка, но не исключающие наличия или добавления одного или нескольких признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины «содержащий» и «включающий» предназначены для включения примеров, охватываемых термином «состоящий из». Следовательно, термин «состоящий из» может быть использован вместо терминов «содержащий» и «включающий» для обеспечения более конкретных вариантов осуществления изобретения.

Термин «состоящий из» означает, что предмет изобретения имеет по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин «состоящий из» исключает из объема любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического результата.

Используемый в настоящем документе термин «или» следует интерпретировать как включающий «или» означающий любое одно или любую комбинацию. Следовательно, «A, B или C» означает любое из следующего: «A; B; C; A и B; A и C; B и C; A, B и C». Исключение для этого определения имеет место только тогда, когда комбинация элементов, функций, стадий или действий является, некоторым образом, по своей сути взаимоисключающей.

Используемые в настоящем документе, и если не указано иное, термины «примерно» и «приблизительно», когда они используются в связи с дозами, количествами или массовыми процентами ингредиентов композиции или дозированной формы, означают дозу, количество или массовый процент, который признан специалистом в данной области для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного эффекту, полученному от указанной дозы, количества или массового процента. В некоторых вариантах осуществления термины «примерно» и «приблизительно», когда они используются в данном контексте, предполагают дозу, количество или массовый процент в пределах 30%, в пределах 20%, в пределах 15%, в

пределах 10% или в пределах 5% от указанной дозы, количества или массового процента.

Используемый в настоящем документе, и если не указано иное, термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых, относительно нетоксичных кислот, включая неорганические кислоты и органические кислоты. В некоторых вариантах осуществления подходящие кислоты включают, но без ограничения, уксусную, адипиновую, 4-аминосалициловую, аскорбиновую, аспарагиновую, бензолсульфоновую, бензойную, камфорную, камфорсульфоновую, каприновую, капроновую, каприловую, коричную, угольную, лимонную, цикламовую, дигидрофосфорную, 2,5-дигидроксибензойную (гентизиновую), 1,2-этандисульфоновую, этансульфоновую, фумаровую, галактуноровую, глюконовую, глюкуроновую, глутаминовую, глутаровую, гликолевую, гиппуровую, бромистоводородную, хлористоводородную, йодистоводородную, изомасляную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, малоновую, миндальную, метансульфоновую, моногидрокарбоновую, моногидрофосфорную, моногидросульфоновую, муциновую, 1,5-нафталиндисульфоновую, никотиновую, азотную, щавелевую, памовую, пантотеновую, фосфорную, фталевую, пропионовую, пироглутаминовую, салициловую, пробковую, янтарную, серную, винную, толуолсульфоновую кислоту и т.п. (*см., например*, S. M. Berge *et al., J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977); and *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). В некоторых вариантах осуществления подходящими кислотами являются сильные кислоты (*например*, с pKa менее чем примерно 1), включая, но без ограничения, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, толуолсульфоновую, нафталинсульфоновую, нафталиндисульфоновую, пиридинсульфоновую или другие замещенные сульфоновые кислоты. Также включены соли других относительно нетоксичных соединений, обладающих кислотным характером, включая аминокислоты, такие как аспарагиновая кислота и т.п., и другие соединения, такие как аспирин, ибупрофен, сахарин и т.п. Кислотно-аддитивные соли могут быть получены путем контактирования нейтральной формы соединения с достаточным количеством желаемой кислоты либо в чистом виде, либо в подходящем растворителе.

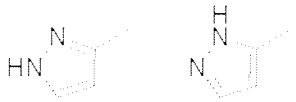
Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин «пролекарство» активного соединения относится к соединениям, которые трансформируются *in vivo* с образованием активного соединения или фармацевтически приемлемой формы активного соединения. Пролекарство может быть неактивным при введении субъекту, но превращается *in vivo* в активное соединение, например, путем гидролиза (*например*, гидролиза в крови). Пролекарства включают соединения, в которых гидрокси-, амино- или меркаптогруппа связана с любой группой, которая при введении субъекту пролекарства активного соединения расщепляется с образованием свободной гидрокси-, свободной амино- или свободной меркаптогруппы, соответственно.

Используемый в настоящем документе, и если не указано иное, термин «изомер» относится к различным соединениям, которые имеют одинаковую молекулярную формулу. «Стереоизомеры» являются изомерами, которые отличаются только тем, как их атомы располагаются в пространстве. «Атропоизомеры» являются стереоизомерами с затрудненным вращением вокруг одинарных связей. «Энантиомеры» являются парными стереоизомеровами, которые являются не накладываемыми зеркальными изображениями друг друга. Смесь пары энантиомеров в любой пропорции может быть известна как «рацемическая» смесь. «Диастереоизомеры» являются стереоизомерами, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными изображениями друг друга. Абсолютная стереохимия может быть установлена согласно системе *R*-*S* Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение является энантиомером, стереохимия при каждом хиральном атоме углерода может быть определена как *R* или *S*. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающие), в котором они вращают плоскость поляризованного света при длине волны линии D натрия. Однако знак оптического вращения (+) и (-) не связан с абсолютной конфигурацией молекулы, *R* и *S*. Некоторые из описанных в настоящем документе соединений содержат один или несколько асимметрических центров и могут, таким образом, давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии при каждом асимметрическом атоме как (*R*)- или (*S*)-. Предполагается, что настоящие химические соединения, фармацевтические композиции и способы включают все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически по существу чистые формы и промежуточные смеси.

Оптически активные (*R*)- и (*S*)- изомеры могут быть получены, например, с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены с использованием обычных методик.

«Стереоизомеры» могут также включать изомеры E и Z или их смесь, а также цис- и транс-изомеры или их смесь. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, выделено в виде E- или Z-изомера. В других вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, представляет собой смесь изомеров E и Z.

«Таутомеры» относится к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм будут зависеть от окружения, в котором находится соединение, и могут отличаться в зависимости, например, от того, является ли соединение твердым или находится в органическом или водном растворе. Например, в водном растворе пиразолы могут иметь следующие изомерные формы, которые называют таутомерами друг друга:



Следует также отметить, что описанное в настоящем документе соединение может содержать неприродные соотношения атомных изотопов для одного или более атомов. Например, соединения могут быть радиоактивно мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^{3}H), йод-125 (^{125}I), сера 35 (^{35}S) или углерод-14 (^{14}C), или могут быть изотопно обогащенными, например, дейтерием (^{2}H), углеродом-13 (^{13}C) или азотом-15 (^{15}N). Используемый в настоящем документе термин «изотополог» представляет собой изотопно-обогащенное соединение. Термин «изотопно-обогащенный» относится к атому, имеющему изотопный состав, отличный от природного изотопного состава данного атома. «Изотопно-обогащенный» может также относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом, имеющий изотопный состав, отличный от природного изотопного состава данного атома. Термин «изотопный состав» относится к количеству каждого изотопа, присутствующего для указанного атома. Соединения с радиоактивной меткой и изотопно-обогащенные соединения применимы в качестве терапевтических агентов, например, противораковых терапевтических агентов, реагентов для исследований, например,

реагентов для анализа на связывание, и диагностических агентов, например, агентов для визуализации *in vivo*. Предполагается, что все изотопные варианты соединения, описанного в настоящем документе, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, входят в объем вариантов осуществления, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления обеспечены изотопологи соединения, описанного в настоящем документе, например, изотопологи обогащены дейтерием, углеродом-13 и/или азотом-15. Используемый в настоящем документе термин «дейтерированный» означает соединение, в котором по меньшей мере один водород (H) заменен дейтерием (обозначается D или 2H), то есть соединение обогащено дейтерием по меньшей мере в одном положении.

Следует отметить, что если имеется несоответствие между изображенной структурой и названием, данным для этой структуры, изображенной структуре следует придавать большее значение.

Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин «лечение» означает облегчение, полное или частичное, нарушения, заболевания или состояния, или одного или нескольких симптомов, связанных с нарушением, заболеванием или состоянием, или замедление или прекращение дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или облегчение или устранение причины (причин) самого нарушения, заболевания или состояния.

Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин «предупреждение» означает способ замедления и/или предотвращения возникновения, рецидива или распространения, полностью или частично, нарушения, заболевания или состояния; предотвращение возникновения у субъекта нарушения, заболевания или состояния; или снижение риска возникновения у субъекта нарушения, заболевания или состояния.

Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин «контроль» охватывает предупреждение рецидива конкретного заболевания или нарушения у пациента, который страдал от него, увеличение времени, в течение которого пациент, страдавший заболеванием или нарушением, остается в состоянии ремиссии, снижение показателей смертности пациентов и/или поддержание снижения тяжести или предотвращения симптома, связанного с заболеванием или состоянием, подвергаемым контролю.

Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин «эффективное количество» в связи с соединением означает количество, способное

лечить, предупредить или контролировать нарушение, заболевание или состояние, или их симптомы.

Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин «субъект» или «пациент» включает животное, включая, помимо прочего, животное, такое как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка, в одном варианте осуществления млекопитающее, в другом варианте осуществления человека.

Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин «рецидив» относится к нарушению, заболеванию или состоянию, которое отвечало на лечение (например, достигло полного ответа), а затем прогрессировало. Лечение может включать одну или несколько линий терапии. В одном варианте осуществления нарушение, заболевание или состояние ранее лечили одной или несколькими линиями терапии. В другом варианте осуществления нарушение, заболевание или состояние ранее лечили одной, двумя, тремя или четырьмя линиями терапии. В некоторых вариантах осуществления нарушение, заболевание или состояние представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

В одном варианте осуществления термин «рецидив» DLBCL может относиться к DLBCL, которую ранее лечили одной или несколькими линиями терапии. В одном варианте осуществления рецидив DLBCL представляет собой DLBCL, которую ранее лечили одной, двумя, тремя или четырьмя линиями терапии. В одном варианте осуществления рецидив DLBCL представляет собой DLBCL, которую ранее лечили двумя или более линиями лечения.

Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин «рефрактерный» относится к нарушению, заболеванию или состоянию, которое не отвечало на предыдущее лечение, которое может включать одну или несколько линий терапии. В одном варианте осуществления нарушение, заболевание или состояние ранее лечили с помощью одной, двух, трех или четырех линий терапии. В одном варианте осуществления нарушение, заболевание или состояние ранее лечили с помощью двух или более линий лечения и имеет менее чем полный ответ (CR) на самую последнюю схему, содержащую системную терапию. В некоторых вариантах осуществления нарушение, заболевание или состояние представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

В одном варианте осуществления «рецидивирующий или рефрактерный» CLL/SLL может относиться к CLL/SLL, которые ранее лечили с помощью одной или

нескольких линий терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, который ранее лечили с помощью одной, двух, трех или четырех линий терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, который ранее лечили с помощью двух или более линий терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, который ранее лечили с помощью ингибитора тирозинкиназы Брутона (BTK). В одном варианте осуществления рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL является рецидивирующим или рефрактерным к ингибитору BTK. В одном варианте осуществления ингибитор BTK представляет собой ибрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор BTK представляет собой акалабрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор BTK представляет собой занубрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор BTK представляет собой тирабрутиниб.

В контексте рака, например, гематологической злокачественной опухоли, ингибирование можно оценивать по ингибированию прогрессирования заболевания, ингибированию роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, облегчению связанных с опухолью симптомов, ингибированию факторов, секретируемых опухолью, задержке появления первичных или вторичных опухолей, замедлению развития первичных или вторичных опухолей, снижению частоты возникновения первичных или вторичных опухолей, замедлению или снижению тяжести вторичных эффектов заболевания, купированию роста опухоли и регрессии опухолей, увеличению времени до прогрессирования (Time To Progression, TTP), увеличению выживаемости без прогрессирования (Progression Free Survival, PFS), увеличению общей выживаемости (Overall Survival, OS), среди прочего. OS в данном контексте означает время от начала лечения до смерти по любой причине. Используемое в настоящем документе TTP означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли; TTP не включает смерти. В одном варианте осуществления PFS означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли или смерти. В одном варианте осуществления PFS означает время от первой дозы соединения до первого случая прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. В одном варианте осуществления показатели PFS вычисляют с использованием оценок Каплана-Мейера. Бессобытийная выживаемость (EFS) означает время от начала лечения до любой неудачи лечения, включая прогрессирование заболевания, прекращение лечения по любой причине или смерть. В одном варианте осуществления общая частота ответа (ORR) означает

процент пациентов, у которых достигается ответ. В одном варианте осуществления ORR означает сумму процента пациентов, достигших полного и частичного ответа. В одном варианте осуществления ORR означает процент пациентов, у которых лучший ответ ≥ частичному ответу (PR). В одном варианте осуществления продолжительность ответа (DoR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от достижения ответа ≥ частичного ответа (PR) до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте DoR представляет собой время от первого подтверждения ответа до первого подтверждения прогрессирующего заболевания или смерти. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от первого документального подтверждения ответа ≥ частичного ответа (PR) до первого документального подтверждения прогрессирующего заболевания или смерти. В одном варианте осуществления время до ответа (TTR) означает время от первой дозы соединения до первого подтверждения ответа. В одном варианте осуществления TTR означает время от первой дозы соединения до первого подтверждения ответа ≥ частичного ответа (PR). В крайнем случае, полное ингибирование упоминается в настоящем документе как предупреждением или химиопрофилактикой. В данном контексте термин «предупреждение» включает либо предупреждение возникновения клинически выраженного рака в целом, либо предотвращение возникновения доклинически выраженной стадии рака. Также предполагается, что это определение охватывает предотвращение трансформации в злокачественные клетки или остановку или обращение развития предраковых клеток в злокачественные клетки. Это включает профилактическое лечение лиц, подверженных риску развития новообразования.

В определенных вариантах осуществления лечение NHL можно оценить в соответствии с международными экспертными критериями (IWC) для злокачественной лимфомы (*см.* Cheson *et al.*, *J. Clin. Oncol.*. 2014, 32(27):3059-3068) и критериями Deauville для интерпретации сканирования с помощью фтордезоксиглюкозо-позитронно-эмиссионной томографии (FDG-PET) (Itti *et al.*, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2013, 40(9):1312-20; Meignan *et al.*, *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(1):31-37) (“Lugano criteria”), применяя критерии ответа и конечной точки, показанные в таблицах 1-3.

Таблица 1. Критерии вовлеченности участка

Участок ткани	**Клинические признаки вовлечения**	**FDG-авидность**	**Исследование**	**Положительные признаки вовлечения**
Лимфоузлы	Пальпируются	FDG-авидные результаты гистологического исследования	PET/CT	Повышение накопления FDG
		Неавидное заболевание	CT	Необъяснимое увеличение лимфоузлов
Селезенка	Пальпируется	FDG- авидные результаты гистологического исследования	PET/CT	Диффузное накопление, солитарное образование, милиарные очаги, узелки
		Неавидное заболевание	CT	Длинник > 13 см, образования, узелки
Печень	Пальпируется	FDG- авидные результаты гистологического исследования	PET/CT	Диффузное накопление, образования
		Неавидное заболевание	CT	Узелки
CNS	Общемозговая симптоматика	N/A	CT	Образование(я)
			MRI	Инфильтрация мягкой мозговой оболочки, образования
			Исследование CSF	Цитологическое исследование, проточная цитометрия
Прочее (напр., кожа, легкое, GI тракт, кость, костный мозг)	В зависимости от локализации	N/A	PET/CT[a], биопсия	Вовлечение лимфомы

CNS = центральная нервная система; CSF = цереброспинальная жидкость; CT = компьютерная томография; FDG = фтордезоксиглюкоза; GI = желудочно-кишечный тракт; MRI = магнитно-резонансная томография; PET = позитронно-эмиссионная томография; N/A = не применимо.

[a]PET/CT является пригодной для определения поражения костного мозга и позволяет предположить поражение других экстралимфатических участков. При необходимости можно рассмотреть подтверждение биопсией этих участков.

Таблица 2. Критерии оценки ответа Лугано для неходжкинской лимфомы

Ответ	**Локализация**	**PET/CT (метаболический ответ)**	**CT (радиологический ответ)**
Полный ответ	Лимфоузлы и экстралимфатические очаги	Оценка 1, 2, 3 балла с резидуальной массой или без нее по 5-бальной шкале (таблица 3)	Все из следующего: Целевые узлы/узловые массы регрессировали до ≤ 1,5 см в наибольшем поперечном диаметре. Экстралимфатические очаги отсутствуют
	Не измеренные очаги	N/A	Отсутствуют
	Увеличение размеров органов	N/A	Регресс до нормальных размеров
	Новые очаги	Нет	Нет
	Костный мозг	Признаки FDG-овидного заболевания в костном мозге отсутствуют	Нормальный морфологически; при сомнительных данных – отрицательные результаты иммуногистохимической проточной цитометрии (IHC)[a]
Частичный ответ	Лимфоузлы и экстралимфатические очаги	Оценка 4 или 5 по 5-бальной шкале со сниженным захватом по сравнению с исходным и резидуальная масса(ы) любого размера. При промежуточном исследовании эти данные свидетельствуют об ответе опухоли. При исследовании после лечения могут указывать на резидуальное заболевание	Все из следующего: ≥ 50% уменьшение SPD до 6 целевых измеряемых лимфоузлов и экстранодальных очагов. Если очаг имеет слишком малые размеры для измерения на CT, его размеры принимаются как 5 мм x 5 мм. Если очаг больше не вищуализируется - 0 мм x 0 мм Для узла > 5 мм x 5 мм, но меньше чем нормальный, используют фактическое измерение для расчета
	Не измеренные очаги	N/A	Отсутствуют/нормальные, регрессировали, но без увеличения
	Увеличение размеров органа	N/A	Уменьшение длины селезенки >50% по сравнению с нормальной
	Новые очаги	Нет	Нет

Ответ	**Локализация**	**PET/CT (метаболический ответ)**	**CT (радиологический ответ)**
	Костный мозг	Резидуальный захват, превышающий таковой нормального костного мозга, но сниженный по сравнению с исходным. При наличии персистирующих локальных изменений в костном мозге в контексте нодального ответа, рекомендуется MRI или биопсия, или повторное сканирование	N/A
Стабильное заболевание	Целевые узлы/узловые образования, экстранодальные очаги	Оценка 4 или 5 по 5-бальной шкале без существенного изменения захвата FDG по сравнению с исходным	<50% уменьшение от исходных до 6 доминантных измеряемых лимфоузлов и экстранодальных очагов. Критерии прогрессирующего заболевания отсутствуют.
	Не измеренные очаги	N/A	Нет увеличения, характерного для прогрессирования
	Увеличение размеров органа	N/A	Нет увеличения, характерного для прогрессирования
	Новые очаги поражения	Нет	Нет
	Костный мозг	Без изменений от исходного состояния	N/A

Ответ	**Локализация**	**PET/CT (метаболический ответ)**	**CT (радиологический ответ)**
Прогрессирующее заболевание	Лимфоузлы и экстралимфатические очаги	Оценка 4 или 5 по 5-бальной шкале с увеличением интенсивности захвата по сравнению с исходным, и/или новые FDG-авидные очаги, характерные для лимфомы	Наличие по меньшей мере одного критерия из следующих: PPD прогреввирование: Отдельные лимфоузлы/очаги патологические с LDi > 1,5 см: и увеличение ≥50% от PPD надира; и увеличение LDi или SDi от надира на 0,5 см для очагов ≤2 см, 1,0 см для очагов > 2 см. При наличии спленомегалии увеличение длины селезенки >50% от предыдущего увеличения по сравнению с исходной (напр., селезенка 15 см должна увеличиться до > 16 см). Если спленомегалия отсутствует, увеличение длины по меньшей мере на 2 см по сравнению с исходной. Появление или рецидив спленомегалии
	Не измеренные очаги	Нет	Новые очаги или явное увеличение ранее выявленных очагов
	Новые очаги	Новые FDG-авидные очаги, характерные для лимфомы в большей степени, чем для другой этиологии (напр., инфекции, воспаления). При наличии сомнений относительно этиологии рекомендуется биопсия или посторное сканирование	Повторный рост ранее разрешившихся очагов. Новый узел > 1,5 см по любой оси Новый экстранодальный очаг >1,0 см по любой оси; если размеры очага <1,0 см, его наличие должно быть очевидным и он должен быть связан с лимфомой Поддающееся оценке заболевание любого размера однозначно связано с лимфомой
	Костный мозг	Новые или рецидивные FDG-авидные очаги	Новые или рецидивные очаги

CMR = полный метаболический ответ; LDi = наибольший поперечный диаметр очага; PPD = произведение LDi и перпендикулярного диаметра; SDi = короткая ось, перпендикулярная LDi; SPD = сумма произведений перпендикулярных диаметров для нескольких очагов; N/A = не применимо.

[a]Требуется для CR, если поражение костного мозга в исходном состоянии

[b]В кольце Вальдейера или экстранодальных очагах с высоким физиологическим накоплением или с активацией в селезенке или костном мозге; (например, с помощью химиотерапии или миелоидных колониестимулирующих факторов) захват может быть выше, чем в нормальном средостении и/или печени. В этом случае CMR можно предположить, если поглощение в очагах начального поражения не больше, чем в окружающих нормальных тканях.

[c]FDG-авидная лимфома должна иметь ответ, оцениваемый с помощью PET-CT. Некоторые заболевания, как правило, могут сопровождаться только CT (например, лимфома маргинальной зоны).

[d]PET следует проводить вместе с диагностической CT с контрастным усилением, и ее можно проводить одновременно или в рамках отдельных процедур.

Таблица 3. Пятибалльная шкала PET (5-PS)

1	Отсутствие поглощения выше исходного
2	Поглощение ≤ средостение
3	Поглощение > средостение, но ≤ печень
4	Поглощение умеренно выше, чем в печени
5	Накопление значительно выше, чем в печени и/или появление новых очагов
X	Новые фокусы накопления, маловероятно связанные с лимфомой

[a]Пятибалльная шкала Довиля (5PS) является рекомендованной на международном уровне шкалой для рутинных клинических исследований и клинических испытаний с использованием FDG-PET/CT при начальной стадии и оценке ответа на лечение при лимфоме Ходжкина (HL) и некоторых типах неходжкинских лимфом (NHL).

В одном варианте осуществления ответ на лечение CLL/SLL можно оценить с помощью критериев, обеспеченных Международной рабочей группой по хроническому лимфоцитарному лейкозу (*см.* Hallek, M, *et al.* iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*, 131(25), 2745-2760 (2018)) (таблица 4).

Таблица 4. Определение ответа после лечения пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом

Группа	Параметр	CR	PR	PD	SD
A	Лимфоузлы	Нет > 1,5 см	Уменьше-ние ≥ 50% (от исходного)[a]	Увеличение ≥ 50% от исходного или от ответа	Изменение от -49% до +49%
	Рзамер печени и/или селезенки[b]	Размер селезенки,13 см; размер печени нормальный	Уменьшение ≥ 50% (от исходного)	Увеличение ≥ 50% от исходного или от ответа	Изменение от -49% до +49%
	Конституциональ-ные симптомы	Нет	Любые	Любые	Любые
	Число циркулирующих лимфоцитов	Нормальное	Уменьше-ние ≥ 50% от исходного уровня	Увеличение ≥ 50% от исходного уровня	Изменение от -49% до +49%
B	Число тромбоцитов	≥ 100 X 10^9/л	≥ 100 x 10^9/л или повышение ≥50% от исходного уровня	Снижение ≥ 50% от исходного по причине CLL	Изменение от -49% до +49%
	Гемоглобин	≥ 11,0 г/дл (без трансфузий и эритропоэтинов)	≥ 11,0 г/дл или повышение ≥ 50% от исходного	Снижение > 2 г/дл от исходного по причине CLL	Увеличение, 11,0 г/дл или < 50% от исходного, или снижение < 2 г/дл
	Костный мозг	Нормоклеточный, нет клеток CLL, нет B-лимфоидных узлов	Присутствие клеток CLL или B-лимфоидных узлов, или не проводили	Увеличение клеток CLL ≥ 50% на последующих биопсиях	Нет измерений в инфильтрате костного мозга

CR = полная ремиссия (должны быть соблюдены все критерии); PD = прогрессирующее заболевание (должен быть выполнен по меньшей мере мере 1 критерий группы A или группы B); PR = частичная ремиссия (для PR необходимо улучшить по меньшей мере 2 параметра группы A и 1 параметр группы B, если ранее были отклонения от нормы; если только 1 параметр обеих групп A и B не соответствует норме перед терапией, необходимо улучшить только 1 параметр); SD = стабильное заболевание (должны быть соблюдены все критерии; одни только конституциональные симптомы не определяют PD).

[a]Сумма произведений 6 или менее лимфатических узлов (по данным компьютерной томографии и физикального обследования в клинических испытаниях или физикального обследования в общей практике).
[b]Размер селезенки считается нормальным, если < 13 см. Не существует твердо установленного международного консенсуса в отношении размера нормальной печени; поэтому размер печени следует оценивать с помощью визуализации и ручной пальпации в клинических испытаниях и регистрировать в соответствии с определением, используемым в протоколе исследования.

В одном варианте осуществления ответ на лечение CLL/SLL можно оценить по показателю общего состояния онкологического больного по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (ECOG) (таблица 5).

Таблица 5. Общее состояние онкологического больного по шкале ECOG

Оценка	**ECOG**
0	Полностью активен, способе выполнять все, как и до заболевания, без ограничений.
1	Ограничение на энергичную физическую деятельность, амбулаторное лечение, пациент способен к несложной или малоподвижной деятельности, например, нетяжелая работа на дому, офисная деятельность).
2	Амбулаторное лечение, пациент способен заботиться о себе, но не способен к какой бы то ни было трудовой деятельности. Проводит более 50% времени вне постели
3	Пациент ограниченно способе заботиться о себе, но вынужден проводить в постели или сидя более 50% времени
4	Полная недееспособность. Пациент полностью не способен заботиться о себе. Прикован к постели или стулу
5	Смерть

ECOG = Восточная объединенная онкологическая группа, Robert Comis, MD, Group Chair.
Источник: Oken M, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5(6):649-655 (1982).

В некоторых вариантах осуществления стабильное заболевание или его отсутствие можно определить с помощью способов, известных в данной области, таких как оценка симптомов пациента, физическое обследование, визуализация опухоли, которая была визуализирована, например, с помощью FDG-PET (позитронно-

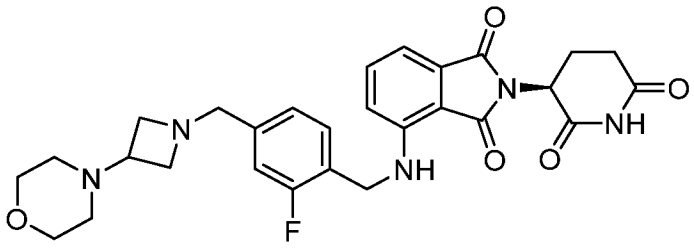
эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой), PET/CT (позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии), MRI (магнитно-резонансной томографии) головного мозга и позвоночника, CSF (цереброспинальной жидкости), офтальмологического обследования, забора витреальной жидкости, фотографии сетчатки, оценки костного мозга и других распространенных принятых способов оценки.

Используемые в настоящем документе, и если не указано иное, термины «совместное введение» и «в комбинации с» включают введение одного или нескольких терапевтических агентов (например, соединения, обеспеченного в настоящем документе, и другого противоракового агента или агента поддерживающей терапии) одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных ограничений по времени. В одном варианте осуществления агенты присутствуют в клетке или в организме пациента одновременно или оказывают свое биологическое или терапевтическое действие в одно и то же время. В одном варианте осуществления терапевтические агенты находятся в одной и той же композиции или единичной дозированной форме. В другом варианте осуществления терапевтические агенты находятся в отдельных композициях или единичных дозированных формах.

Термин «агент поддерживающей терапии» относится к любому веществу, которое лечит, предупреждает или контролирует неблагоприятный эффект от лечения другим терапевтическим агентом.

5.2 Соединение 1

Для применения в способах, представленных в настоящем документе, обеспечено соединение (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона, называемое как «Соединение 1»:



1,

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. Способы получения Соединения 1 описаны в заявке США 16/390815, которая полностью включена в настоящее описание

посредством ссылки. Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль также совместно называются как «Соединение А».

В одном варианте осуществления в способах, обеспеченных в настоящем документе, используют свободное основание Соединения 1. В одном варианте осуществления в способах, обеспеченных в настоящем документе, используют фармацевтически приемлемую соль Соединения 1. В одном варианте осуществления в способах, обеспеченных в настоящем документе, используют хлористоводородную соль Соединения 1.

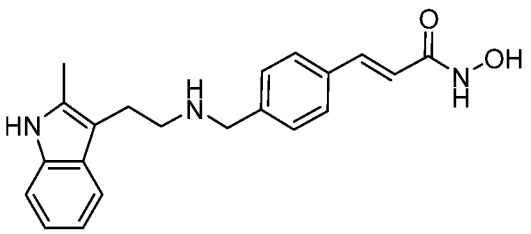
В одном варианте осуществления энантиомер Соединения 1 (*например*, R-энантиомер Соединения 1) используют в способах, обеспеченных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в способах, обеспеченных в настоящем документе, используют смесь энантиомеров Соединения 1 (*например*, рацемическое соединение Соединения 1).

В одном варианте осуществления таутомер Соединения 1 используют в способах, обеспеченных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в способах, обеспеченных в настоящем документе, используют изотополог Соединения 1.

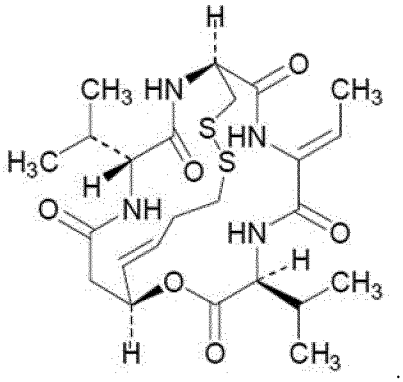
5.3 Вторые активные агенты

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор гистондеацетилазы (HDAC). В одном варианте осуществления ингибитор HDAC представляет собой панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль.

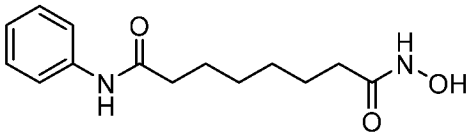
В одном варианте осуществления ингибитор HDAC представляет собой панобиностат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитором HDAC является панобиностат. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC представляет собой фармацевтически приемлемую соль панобиностата. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC представляет собой лактат панобиностата. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC представляет собой монолактатную соль панобиностата. Панобиностат имеет химическое название (2E)-N-гидрокси-3-[4-({[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино}метил)фенил]акриламид и имеет структуру:



В одном варианте осуществления ингибитором HDAC является ромидепсин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC представляет собой ромидепсин. Ромидепсин имеет химическое название (1*S*,4*S*,7*Z*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-этилиден-4,21-бис(1-метилэтил)-2-окса-12,13-дитиа-5,8,20,23-тетраазабицикло[8.7.6]-трикос-16-ен-3,6,9,19,22-пентон и имеет структуру:

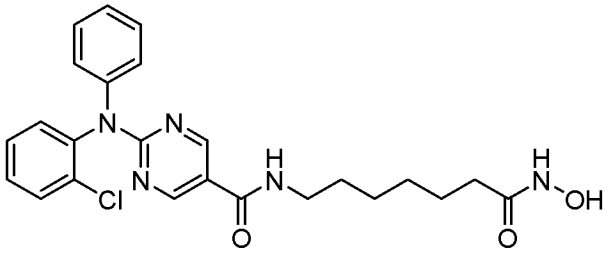


В одном варианте осуществления ингибитор HDAC представляет собой вориностат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитором HDAC является вориностат. Вориностат имеет химическое название *N*-гидрокси-*N*′-фенилоктандиамид и имеет структуру:

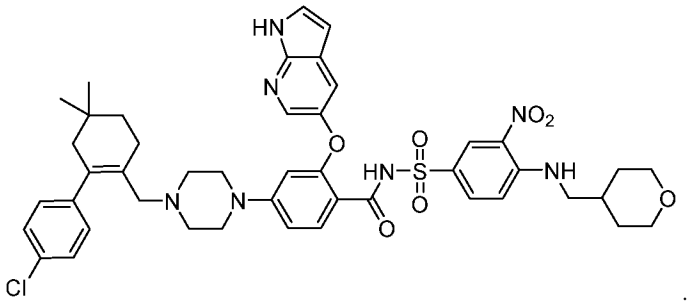


В одном варианте осуществления ингибитор HDAC представляет собой ингибитор HDAC6. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой цитариностат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой цитариностат. Цитариностат (также известный как ACY-241) имеет химическое

название 2-((2-хлорфенил)(фенил)амино)-N-(7-(гидроксиамино)-7-оксогептил)-пиримидин-5-карбоксамид и имеет структуру:



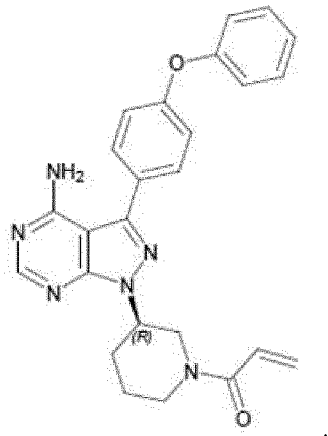
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор В-клеточной лимфомы 2 (BCL2). В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс. Венетоклакс имеет химическое название 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид и имеет структуру:



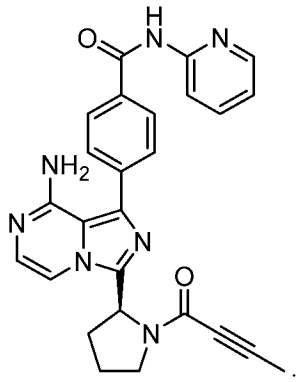
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK). В одном варианте осуществления ингибитор BTK представляет собой ибрутиниб, или акалабрутиниб, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления ингибитор BTK представляет собой ибрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор BTK представляет собой ибрутиниб. Ибрутиниб имеет химическое название 1-[(3*R*)-3-[4-

амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинил]-2-пропен-1-он и имеет структуру:

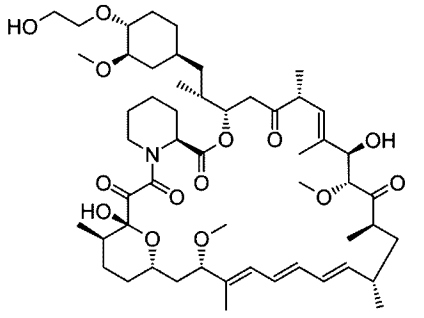


В одном варианте осуществления ингибитор BTK представляет собой акалабрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор BTK представляет собой акалабрутиниб. Акалабрутиниб имеет химическое название (S)-4(8-амино-3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид и имеет структуру:

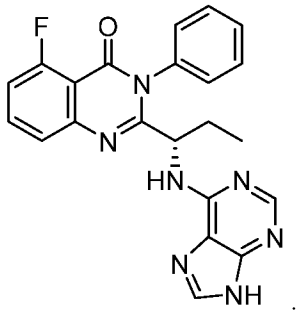


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор мишени рапамицина (mTOR) у млекопитающих. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой рапамицин или его аналог (также называемый рапалог). В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или

его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой эверолимус. Эверолимус имеет химическое название 40-O-(2-гидроксиэтил)-рапамицин и имеет структуру:

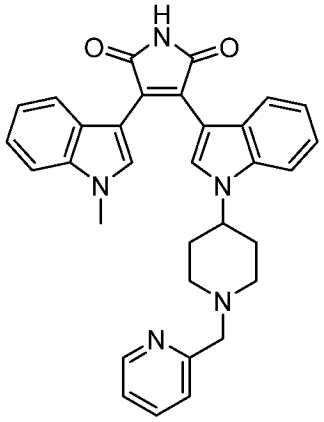


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). В одном варианте осуществления ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб. Иделалисиб имеет химическое название 5-фтор-3-фенил-2-[(1S)-1-(9*H*-пурин-6-иламино)пропил]-хиназолин-4(*3H*)-он и имеет структуру:

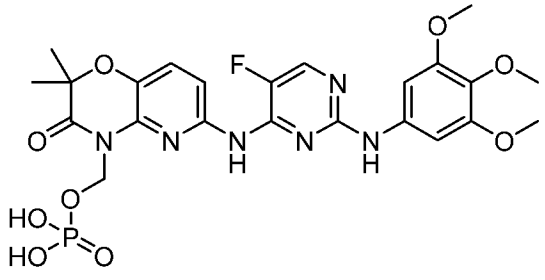


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор протеинкиназы С-бета (PKCβ или PKC-β). В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ представляет собой энзастаурин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ представляет собой энзастаурин. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ представляет собой фармацевтически приемлемую соль энзастаурина. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ представляет собой гидрохлорид энзастаурина. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ

представляет собой бис-хлористоводородную соль энзастаурина. Энзастаурин имеет химическое название 3-(1-метилиндол-3-ил)-4-[1-[1-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил]индол-3-ил]пиррол-2,5-дион и имеет структуру:



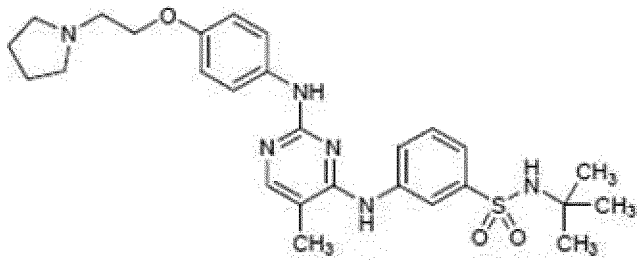
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор тирозинкиназы селезенки (SYK). В одном варианте осуществления ингибитор SYK представляет собой фостаматиниб или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор SYK представляет собой фостаматиниб. В одном варианте осуществления ингибитор SYK представляет собой фармацевтически приемлемую соль фостаматиниба. В одном варианте осуществления ингибитор SYK представляет собой гексагидрат динатрия фостаматиниба. Фостаматиниб (также известный как R788) имеет химическое название (6-((5-фтор-2-((3,4,5-триметоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил)метилдигидрофосфат и имеет структуру:



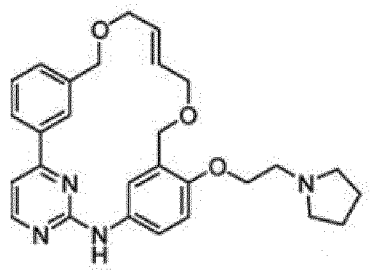
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор янус-киназы 2 (JAK2). В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет

собой федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль.

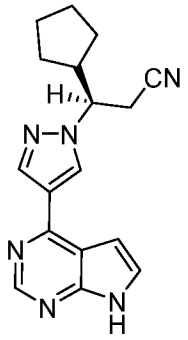
В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой федратиниб или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой федратиниб. Федратиниб имеет химическое название N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-{4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]анилино}пиримидин-4-ил)амино]бензолсульфонамид и имеет структуру:



В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой пакритиниб или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой пакритиниб. Пакритиниб имеет структуру:

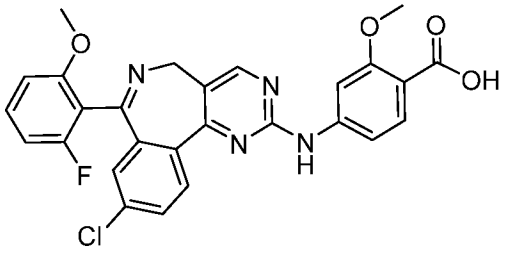


В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой руксолитиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой руксолитиниб. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой фармацевтически приемлемую соль руксолитиниба. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой руксолитиниба фосфат. Руксолитиниб имеет химическое название (*R*)-3-(4-(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил и имеет структуру:



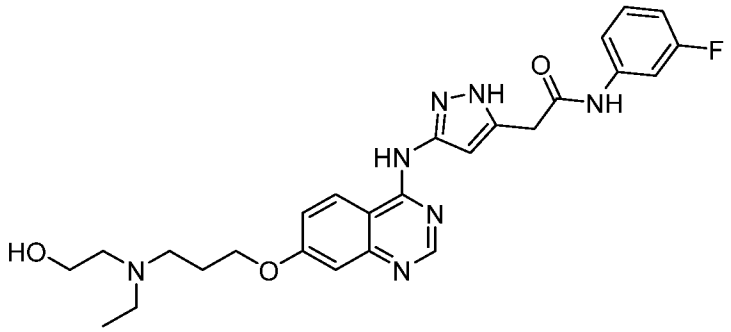
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор киназы Aurora. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой ингибитор киназы Aurora A. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой ингибитор киназы Aurora B. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой ингибитор киназы пан-Aurora.

В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой алисертиб или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой алисертиб. Алисертиб имеет химическое название 4-((9-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-5H-бензо[c]пиримидо[4,5-e]азепин-2-ил)амино)-2-метоксибензойная кислота и имеет структуру:

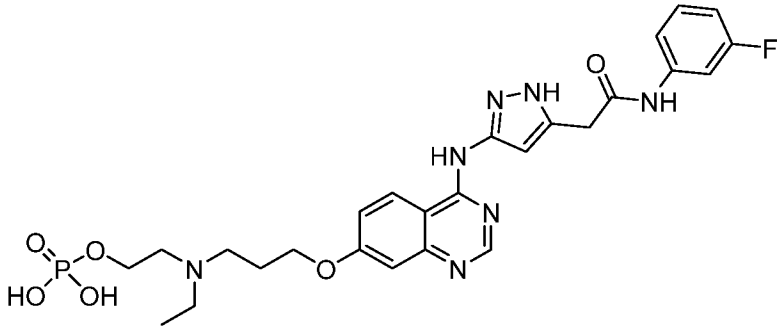


В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой барасертиб (также известный как AZD1152) или AZD1152-HQPA, или их таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой барасертиб. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой AZD1152-HQPA. AZD1152-HQPA (также известный как AZD2811) имеет химическое название 2-

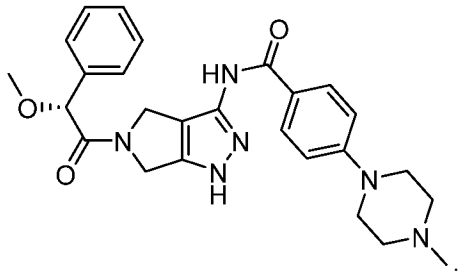
(3-((7-(3-(этил(2-гидроксиэтил)амино)пропокси)хиназолин-4-ил)амино)-1H-пиразол-5-ил)-N-(3-фторфенил)ацетамид, и имеет структуру:



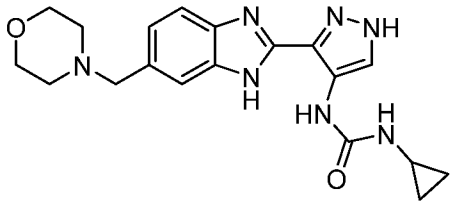
Барасертиб представляет собой дигидрофосфатное пролекарство AZD1152-HQPA и имеет структуру:



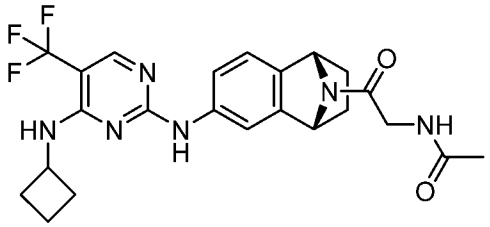
В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой данусертиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой данусертиб. Данусертиб (также известный как PHA-739358) имеет структуру:



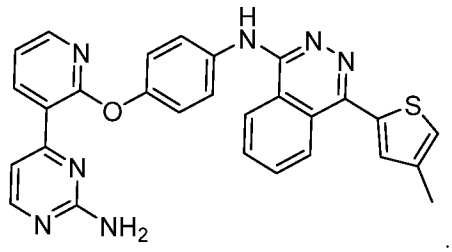
В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой AT9283 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой AT9283. AT9283 имеет структуру:



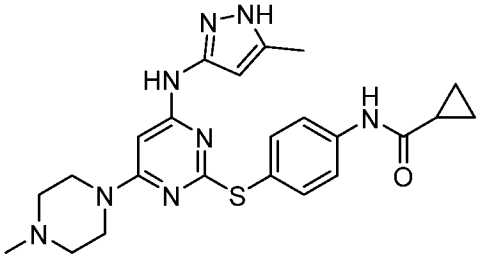
В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой PF-03814735 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой PF-03814735. PF-03814735 имеет структуру:



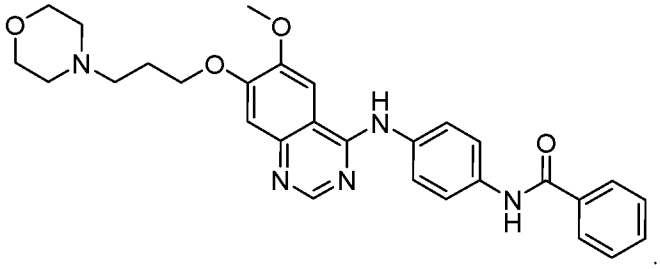
В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой AMG900 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой AMG900. AMG900 имеет структуру:



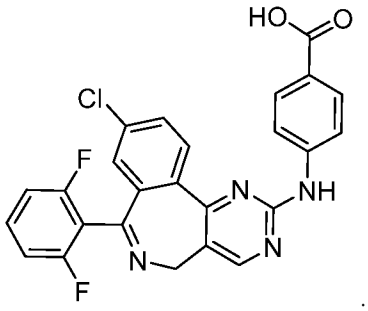
В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой тозасертиб или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой тозасертиб. Тозасертиб (также известный как VX-680 или MK-0457) имеет структуру:



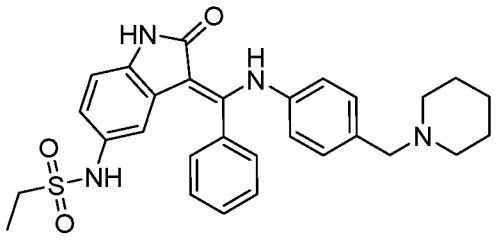
В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой ZM447439 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой ZM447439. ZM447439 имеет структуру:



В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой MLN8054 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой MLN8054. MLN8054 имеет структуру:

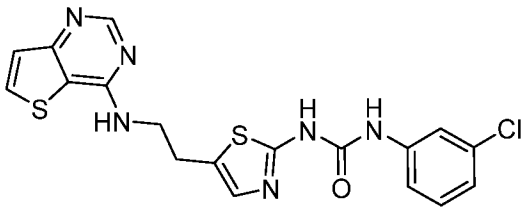


В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой гесперадин или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой гесперадин. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой хлористоводородную соль гесперадина. Гесперадин имеет структуру:

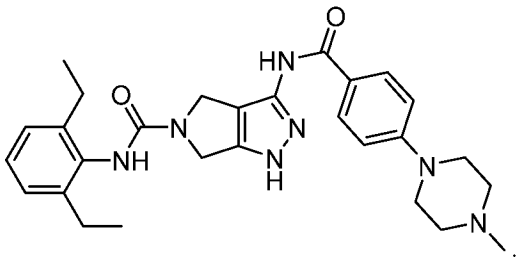


В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой SNS-314 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой SNS-314.

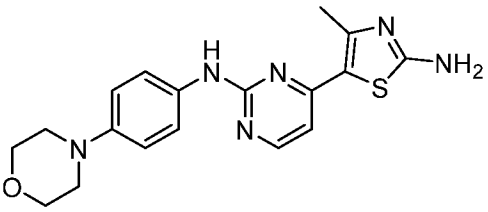
В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой мезилатную соль SNS-314. SNS-314 имеет структуру:



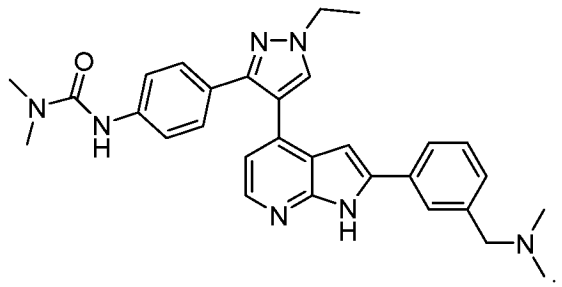
В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой PHA-680632 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой PHA-680632. PHA-680632 имеет структуру:



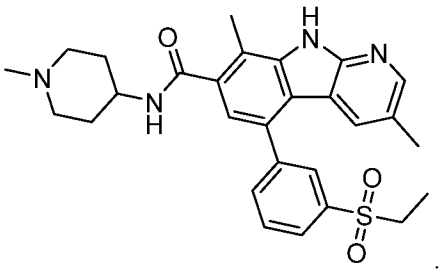
В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой CYC116 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой CYC116. CYC116 имеет структуру:



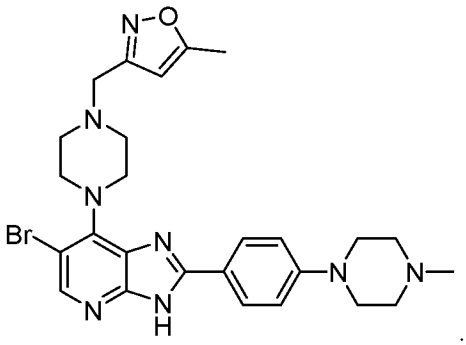
В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой GSK1070916 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой GSK1070916. GSK1070916 имеет структуру:



В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой TAK-901 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой TAK-901. TAK-901 имеет структуру:

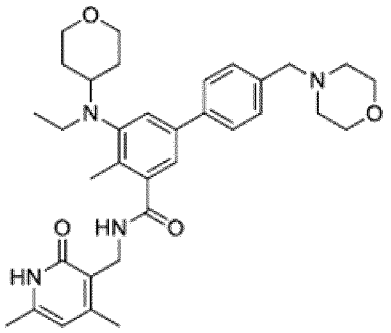


В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой CCT137690 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora представляет собой CCT137690. CCT137690 имеет структуру:

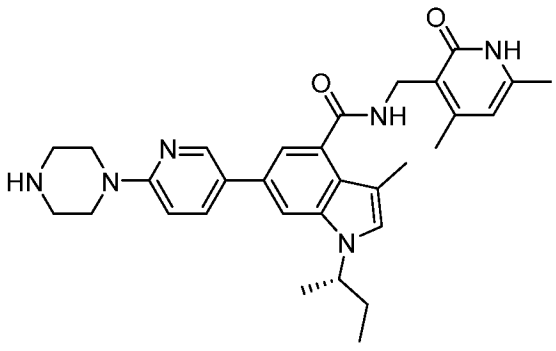


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор энхансера гомолога 2 Zeste (EZH2). В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин A (DZNep), EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат. Таземетостат (также известный как EPZ-6438) имеет химическое название N-[(1,2-дигидро-4,6-диметил-2-оксо-3-пиридинил)метил]-5-[этил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино]-4-метил-4'-(4-морфолинилметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид и имеет структуру:

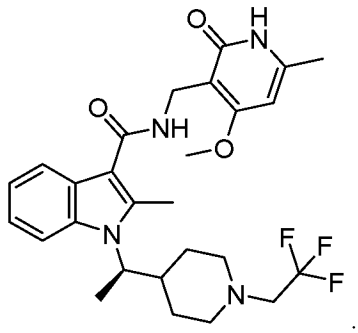


В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой GSK126 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой GSK126 (также известный как GSK-2816126). GSK126 имеет химическое название (S)-1-(втор-бутил)-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-3-метил-6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-индол-4-карбоксамид и имеет структуру:



В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой CPI-1205 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой CPI-1205. CPI-1205 имеет химическое название (R)-N-((4-

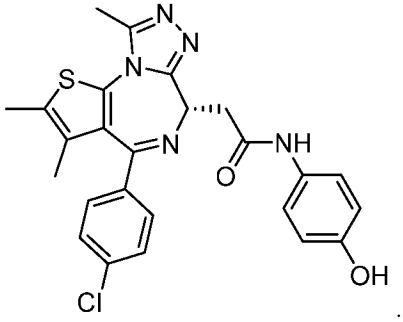
метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-1-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-1H-индол-3-карбоксамид и имеет структуру:



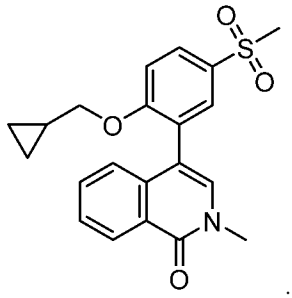
В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой 3-деазанепланоцин A. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой EPZ005687. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой EI1. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой UNC1999. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой синефунгин.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор белка бромодомена и экстра-терминального мотива (BET). В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой бирабресиб или Соединение B, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль.

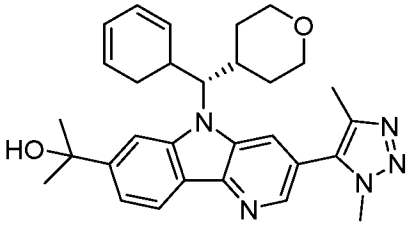
В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой бирабресиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой бирабресиб. Бирабресиб (также известный как OTX015 или MK-8628) имеет химическое название (S)-2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]диазепин-6-ил)-N-(4-гидроксифенил)ацетамид и имеет структуру:



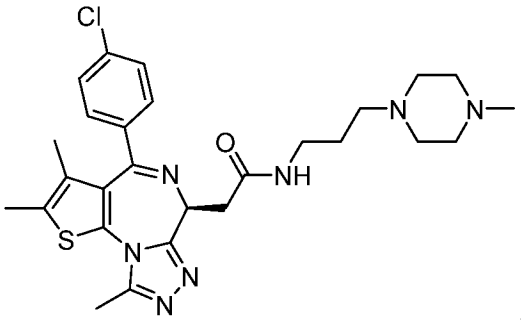
В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой Соединение B или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. Соединение B имеет химическое название 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(метансульфонил)фенил]-2-метилизохинолин-1(2H)-он и имеет структуру:



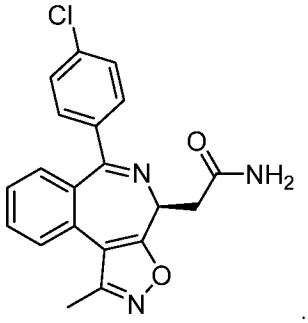
В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой BMS-986158 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой BMS-986158. BMS-986158 имеет структуру:



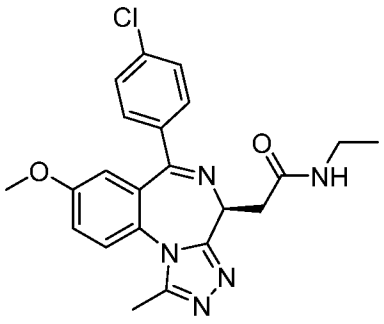
В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой RO-6870810 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой RO-6870810. RO-6870810 имеет структуру:



В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой CPI-0610 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой CPI-0610. CPI-0610 имеет структуру:



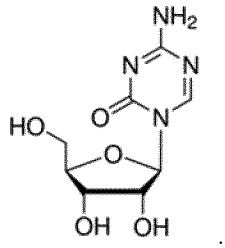
В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой молибресиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой молибресиб. Молибресиб (также известный как GSK-525762) имеет структуру:



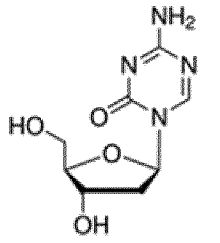
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой гипометилирующий агент. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент представляет собой ингибитор ДНК-метилтрансферазы. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент представляет собой 5-азацитидин или

децитабин, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль. Если не указано иное, термины «azacytidine (азацитидин)» и «azacitidine (азацитидин)» используются взаимозаменяемо.

В одном варианте осуществления гипометилирующий агент представляет собой 5-азацитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент представляет собой 5-азацитидин. 5-Азацитидин имеет химическое название 4-амино-1-β-D-рибофуранозил-1,3,5-триазин-2(1*H*)-он и имеет структуру:

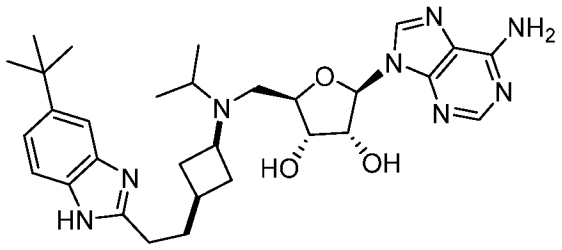


В одном варианте осуществления гипометилирующий агент представляет собой децитабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент представляет собой децитабин. Децитабин имеет химическое название 4-амино-1-(2-дезокси-β-D-эритро-пентофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1*H*)-он и имеет структуру:

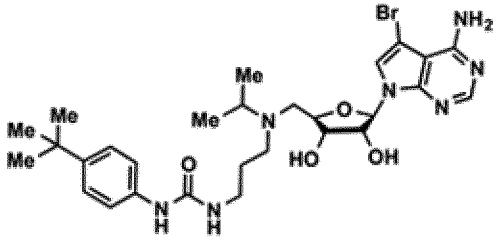


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор дисраптора теломерной передачи сигнала-1 (DOT1L). В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L представляет собой пинометостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L представляет собой пинометостат. Пинометостат (также известный как EPZ-5676) имеет химическое название (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(трет-бутил)-1H-бензо[d]-

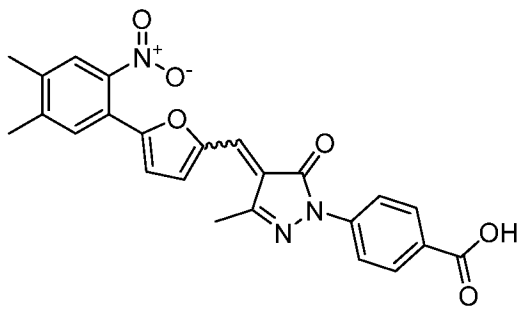
имидазол-2-ил)этил)циклобутил)(изопропил)амино)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол и имеет структуру:



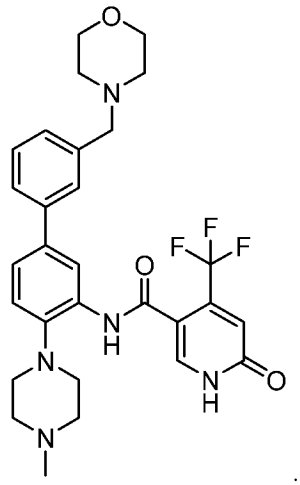
В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L представляет собой SGC0946 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L представляет собой SGC0946. SGC0946 имеет химическое название 5-бром-7-[5-дезокси-5-[[3-[[[[4-(1,1-диметилэтил)фенил]амино]карбонил]амино]пропил](1-метилэтил)амино]-β-D-рибофуранозил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и имеет структуру:



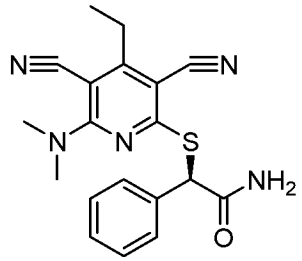
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор гистонацетилтрансферазы (HAT). В одном варианте осуществления ингибитор HAT представляет собой C646 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор HAT представляет собой C646. C646 имеет химическое название 4-(4-((5-(4,5-диметил-2-нитрофенил)фуран-2-ил)метилен)-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-бензойная кислота и имеет структуру:



В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор WD-повтор-содержащего белка 5 (WDR5). В одном варианте осуществления ингибитор WDR5 представляет собой OICR-9429 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор WDR5 представляет собой OICR-9429. OICR-9429 имеет химическое название N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид и имеет структуру:

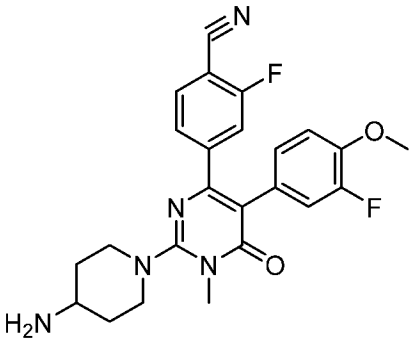


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор ДНК (цитозин-5)-метилтрансферазы 1 (DNMT1). В одном варианте осуществления ингибитор DNMT1 представляет собой селективный ингибитор DNMT1. В одном варианте осуществления селективный ингибитор DNMT1 представляет собой GSK3484862 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления селективный ингибитор DNMT1 представляет собой GSK3484862. GSK3484862 (также известный как GSKMI-714) имеет химическое название (R)-2-((3,5-дициано-6-(диметиламино)-4-этилпиридин-2-ил)тио)-2-фенилацетамид и имеет структуру:



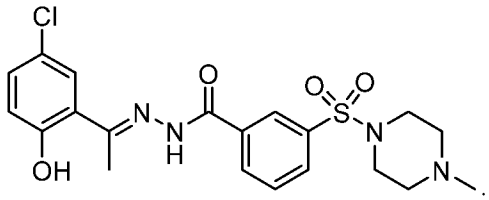
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор лизин-специфической деметилазы 1 (LSD-1). В одном варианте осуществления ингибитор LSD-1 представляет собой Соединение C или селидемстат, или их таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления ингибитор LSD-1 представляет собой Соединение C или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор LSD-1 представляет собой Соединение C. В одном варианте осуществления ингибитор LSD-1 представляет собой фармацевтически приемлемую соль Соединения C. В одном варианте осуществления ингибитор LSD-1 представляет собой бесилат Соединения C. В одном варианте осуществления ингибитор LSD-1 представляет собой монобесилат Соединения C. Соединение C имеет химическое название 4-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрил и имеет структуру:

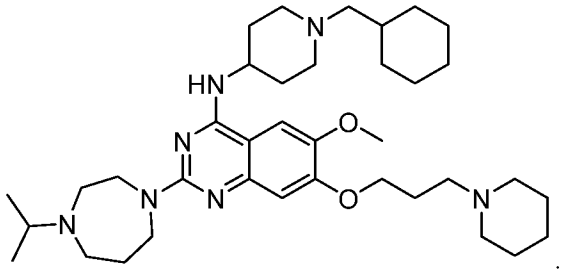


.

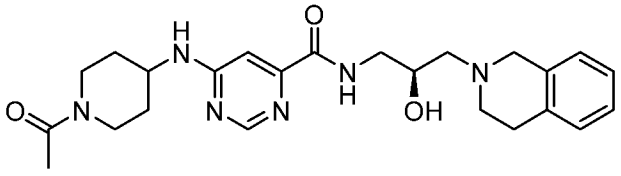
В одном варианте осуществления ингибитор LSD-1 представляет собой селидемстат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитором LSD-1 является селидемстат. В одном варианте осуществления ингибитор LSD-1 представляет собой фармацевтически приемлемую соль селидемстата. В одном варианте осуществления ингибитором LSD-1 является селидемстата мезилат. Селидемстат (также известный как SP-2577) имеет химическое название (E)-N'-(1-(5-хлор-2-гидроксифенил)этилиден)-3-((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил) бензогидразид и имеет структуру:



В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор G9A (одной из метилтрансфераз гистона H3). В одном варианте осуществления ингибитор G9A представляет собой UNC0631 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор G9A представляет собой UNC0631. UNC0631 имеет химическое название N-(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)-2-(4-изопропил-1,4-диазепан-1-ил)-6-метокси-7-(3-(пиперидин -1-ил)пропокси)хиназолин-4-амин и имеет структуру:

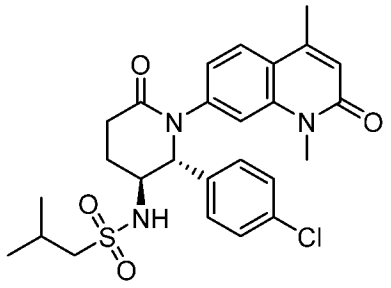


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор белка аргинин-метилтрансферазы 5 (PRMT5). В одном варианте осуществления ингибитор PRMT5 представляет собой GSK3326595 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор PRMT5 представляет собой GSK3326595. GSK3326595 (также известный как EPZ-015938) имеет химическое название (S)-6-((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)-N-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)пиримидин-4-карбоксамид и имеет структуру:

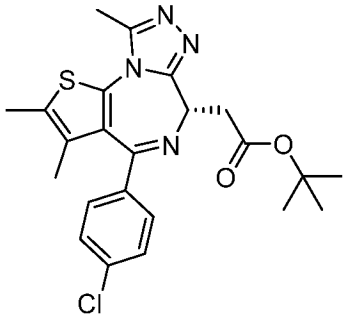


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор бромодомена (BRD). В одном варианте осуществления ингибитор BRD представляет

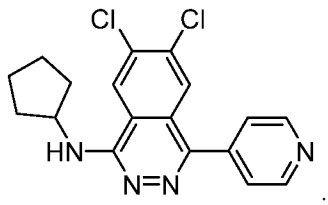
собой ингибитор BRD9/7. В одном варианте осуществления ингибитор BRD9/7 представляет собой LP99 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор BRD9/7 представляет собой LP99. LP99 имеет химическое название N-((2R,3S)-2-(4-хлорфенил)-1-(1,4-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)-6-оксопиперидин-3-ил)-2-метилпропан-1-сульфонамид и имеет структуру:



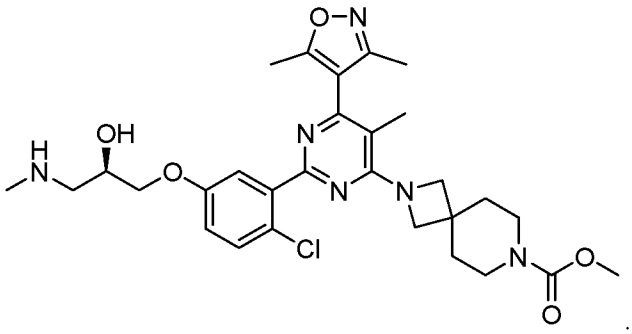
В одном варианте осуществления ингибитор BRD представляет собой ингибитор BRD4. В одном варианте осуществления ингибитор BRD4 представляет собой JQ1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор BRD4 представляет собой JQ1. JQ1 имеет химическое название (S)-*трет*-бутил 2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6*H*-тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин-6-ил)-ацетат и имеет структуру:



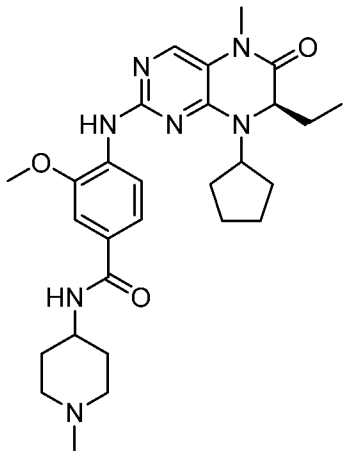
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор SUV420H1/H2 (два гомологичных фермента, которые метилируют лизин 20 гистона H4). В одном варианте осуществления ингибитор SUV420H1/H2 представляет собой A-196 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор SUV420H1/H2 представляет собой A-196. A-196 имеет химическое название 6,7-дихлор-N-циклопентил-4-(пиридин-4-ил)фталазин-1-амин и имеет структуру:



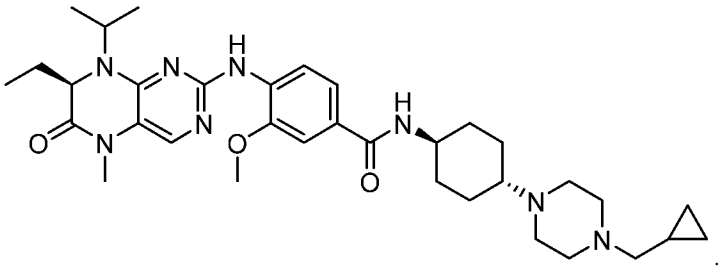
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор ассоциированной с коактиватором аргининметилтрансферазы 1 (CARM1). В одном варианте осуществления ингибитор CARM1 представляет собой EZM2302 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор CARM1 представляет собой EZM2302. EZM2302 имеет химическое название метил (R)-2-(2-(2-хлор-5-(2-гидрокси-3-(метиламино)пропокси)фенил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат и имеет структуру:



В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор поло-подобной киназы 1 (PLK1). В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 представляет собой BI2536 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 представляет собой BI2536. BI2536 имеет химическое название (R)-4-((8-циклопентил-7-этил-5-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидроптеридин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид и имеет структуру:

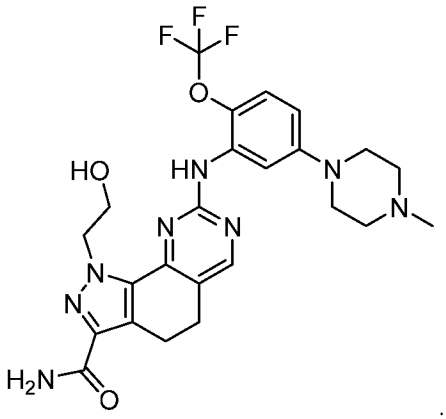


В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 представляет собой воласертиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 представляет собой воласертиб. Воласертиб (также известный как BI6727) имеет структуру:

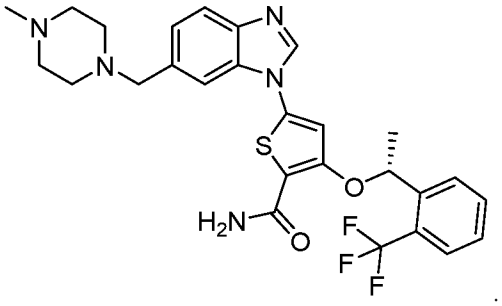


В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 представляет собой CYC140 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль.

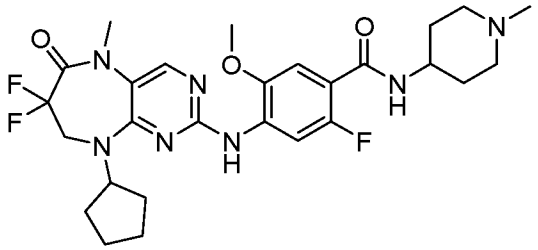
В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 представляет собой онвансертиб или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 представляет собой онвансертиб. Онвансертиб (также известный как NMS-1286937) имеет структуру:



В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 представляет собой GSK461364 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 представляет собой GSK461364. GSK461364 имеет структуру:

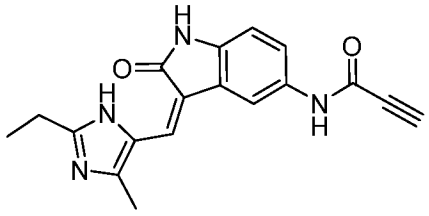


В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 представляет собой TAK960 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 представляет собой TAK960. В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 представляет собой гидрохлорид TAK960. TAK960 имеет структуру:

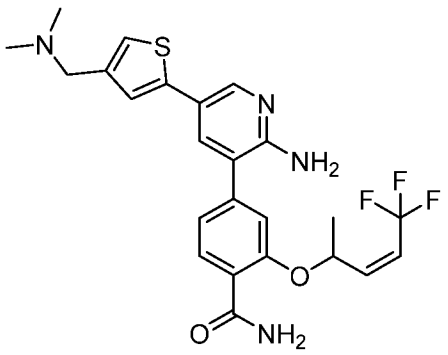


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор серин/треонин-протеинкиназы (NEK2). В одном варианте осуществления ингибитор NEK2 представляет собой JH295 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор

NEK2 представляет собой JH295. JH295 имеет химическое название (Z)-N-(3-((2-этил-4-метил-1H-имидазол-5-ил)метилен)-2-оксоиндолин-5-ил)пропиоламид и имеет структуру :

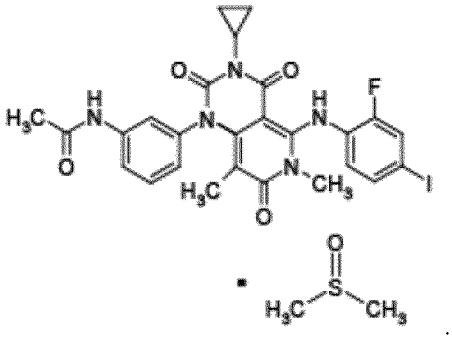


В одном варианте осуществления ингибитор NEK2 представляет собой rac-CCT 250863 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор NEK2 представляет собой rac-CCT 250863. Rac-CCT 250863 имеет химическое название 4-[2-амино-5-[4-[(диметиламино)метил]-2-тиенил]-3-пиридинил]-2-[[(2Z)-4,4,4-трифтор-1-метил-2-бутен-1-ил]окси]бензамид и имеет структуру:



В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор митоген-активированного внеклеточного сигнала, регулируемого киназами (MEK). В одном варианте осуществления ингибитор MEK прерывает функцию каскада передачи сигнала через RAF/RAS/MEK. В одном варианте осуществления ингибитор MEK представляет собой траметиниб, траметиниба диметилсульфоксид, кобиметиниб, биниметиниб или селуметиниб, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор MEK представляет собой траметиниб или траметиниба диметилсульфоксид или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор MEK представляет собой траметиниб. В одном варианте осуществления ингибитор MEK представляет собой траметиниба диметилсульфоксид. В одном

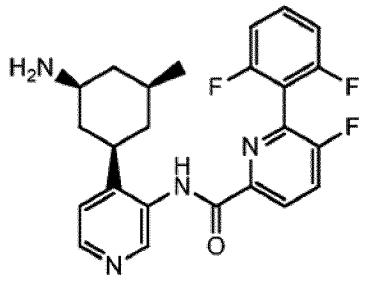
варианте осуществления ингибитор MEK представляет собой кобиметиниб. В одном варианте осуществления ингибитор MEK представляет собой биниметиниб. В одном варианте осуществления ингибитор MEK представляет собой селуметиниб. Траметиниба диметилсульфоксид имеет химическое название N-[3-[3-циклопропил-5-[(2-фтор-4-иодофенил)амино]-3,4,6,7-тетрагидро-6,8-диметил-2,4,7-триоксопиридо[4,3-d]пиримидин-1(2H)-ил]фенил]ацетамид, соединение с диметилсульфоксидом (1:1). Траметиниба диметилсульфоксид имеет структуру:



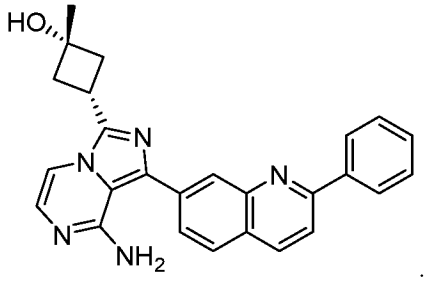
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор PHD Finger Protein 19 (PHF19).

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор провирусного сайта интеграции для киназ мышиного вируса лейкоза Молони (PIM). В одном варианте осуществления ингибитор PIM представляет собой ингибитор пан-PIM. В одном варианте осуществления ингибитор PIM представляет собой LGH-447, AZD1208, SGI-1776 или TP-3654 или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор PIM представляет собой LGH-447 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор PIM представляет собой LGH-447. В одном варианте осуществления ингибитор PIM представляет собой фармацевтически приемлемую соль LGH-447. В одном варианте осуществления ингибитор PIM представляет собой хлористоводородную соль LGH-447. В одном варианте осуществления хлористоводородная соль LGH-447 представляет собой ди-хлористоводородную соль. В одном варианте осуществления хлористоводородная соль LGH-447 представляет собой моно-хлористоводородную соль. В одном варианте осуществления ингибитор PIM представляет собой AZD1208. В одном варианте

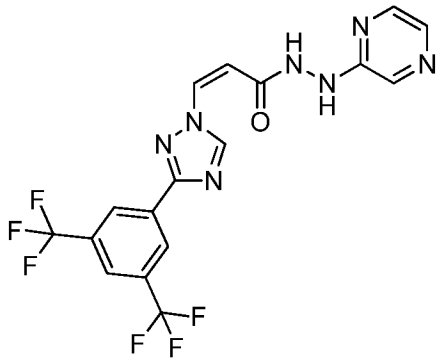
осуществления ингибитор PIM представляет собой SGI-1776. В одном варианте осуществления ингибитор PIM представляет собой TP-3654. LGH-447 имеет химическое название N-[4-[(1R,3S,5S)-3-амино-5-метилциклогексил]-3-пиридинил]-6-(2,6-дифторфенил)-5-фтор- 2-пиридинкарбоксамид и имеет структуру:



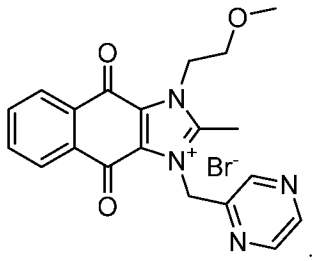
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R). В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R представляет собой линситиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R представляет собой линситиниб. Линситиниб имеет химическое название цис-3-[8-амино-1-(2-фенил-7-хинолинил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил]-1-метилциклобутанол и имеет структуру:



В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор экспортина 1 (XPO1). В одном варианте осуществления ингибитор XPO1 представляет собой селинексор или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор XPO1 представляет собой селинексор. Селинексор имеет химическое название (2Z)-3-{3-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N'-(пиразин-2-ил)проп-2-енгидразид и имеет структуру:



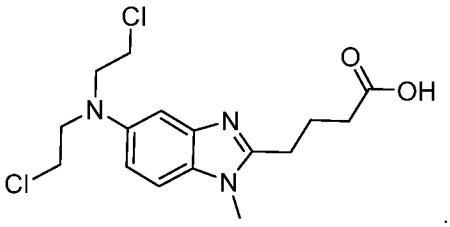
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор сурвивина (также называемый бакуловирусным ингибитором апоптоза, содержащим повтор 5, или BIRC5). В одном варианте осуществления ингибитор BIRC5 представляет собой YM155 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор BIRC5 представляет собой YM155. YM155 имеет химическое название 1-(2-метоксиэтил)-2-метил-4,9-диоксо-3-(пиразин-2-илметил)-4,9-дигидро-1H-нафто[2,3-d]имидазол-3-иум бромид и имеет структуру:



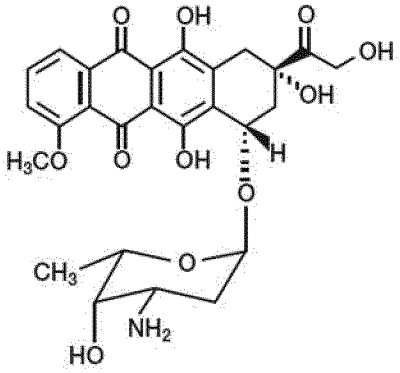
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой химиотерапевтическое средство. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или их фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой бендамустин или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой бендамустин. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой фармацевтически приемлемую

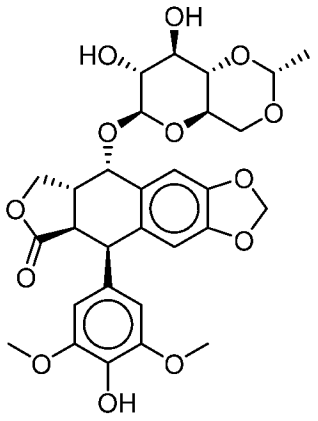
соль бендамустина. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой гидрохлорид бендамустина. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой моно-хлористоводородную соль бендамустина. Бендамустин имеет химическое название 4-(5-(бис(2-хлорэтил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бутановая кислота и имеет структуру:



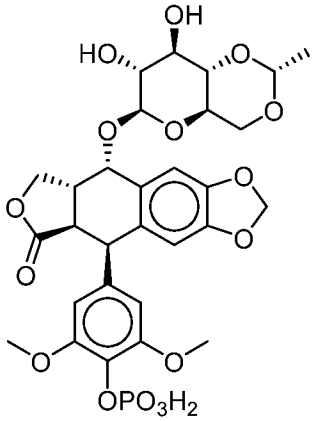
В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой доксорубицин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой доксорубицин. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль доксорубицина. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой доксорубицина гидрохлорид. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой моно-хлористоводородную соль доксорубицина. Доксорубицин имеет структуру:



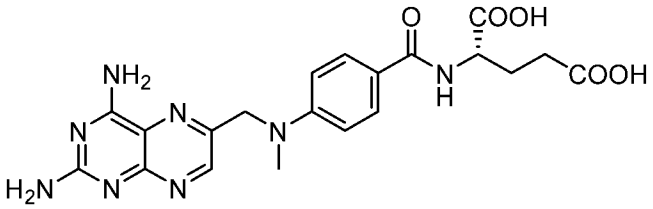
В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой этопозид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой этопозид. Этопозид имеет химическое название 4'-деметилэпиподофиллотоксин 9-[4,6-O-(R)-этилиден-β-D-глюкопиранозид] и имеет структуру:



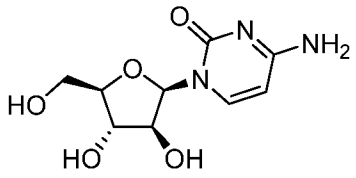
В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой пролекарство этопозида. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой сложноэфирное пролекарство этопозида. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой этопозида фосфат. Этопозида фосфат имеет химическое название 4'-деметилэпиподофиллотоксин 9-[4,6-O-(R)-этилиден-β-D-глюкопиранозид], 4' (дигидрофосфат) и имеет структуру:



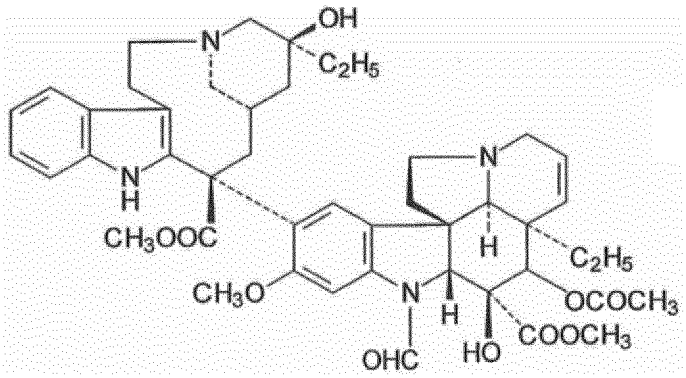
В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой метотрексат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой метотрексат. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль метотрексата. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой метотрексат натрия. Метотрексат имеет химическое название (4-(((2,4-диаминоптеридин-6-ил)метил)(метил)амино)бензоил)-L-глутаминовая кислота и имеет структуру:



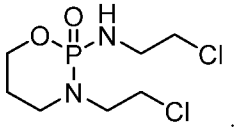
В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой цитарабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой цитарабин. Цитарабин имеет химическое название 4-амино-1-β-D-арабинофуранозил-2(1H)пиримидинон и имеет структуру:



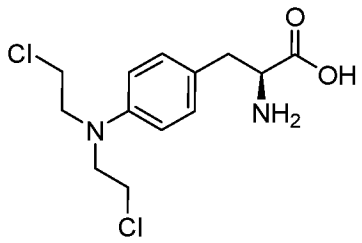
В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой винкристин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой винкристин. В одном варианте химиотерапевтическое средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль винкристина. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой винкристина сульфат. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой моно-сульфатную соль винкристина. Винкристин имеет структуру:



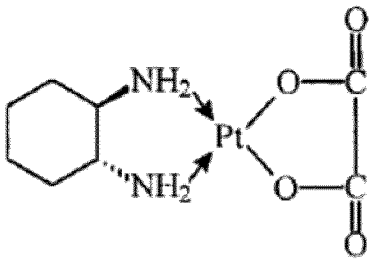
В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой ифосфамид или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой ифосфамид. Ифосфамид имеет химическое название 3-(2-хлорэтил)-2-[(2-хлорэтил)амино]тетрагидро-2H-1,3,2-оксазафосфорин 2-оксид и имеет структуру:



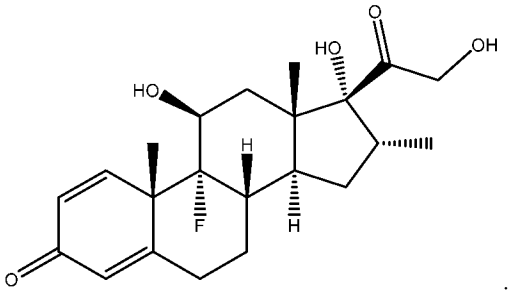
В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой мелфалан или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой мелфалан. В одном варианте химиотерапевтическое средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль мелфалана. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой гидрохлорид мелфалана. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой моно-хлористоводородную соль мелфалана. Мелфалан имеет химическое название 4-[бис(2-хлорэтил)амино]-L-фенилаланин и имеет структуру:



В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой оксалиплатин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой оксалиплатин. Оксалиплатин имеет химическое название *цис*-[(1*R*,2*R*)-1,2-циклогександиамин-*N*,*N*']][оксалато(2-)-*O*,*O*'] платина и имеет структуру:



В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой дексаметазон или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой дексаметазон. Дексаметазон имеет химическое название (11b,16a)-9-фтор-11,17,21-тригидрокси-16-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион и имеет структуру:



5.4 Способы применения

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения гематологической злокачественной опухоли, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC (*например*, панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат), ингибитора BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибитора BTK (*например*, ибрутиниб или акалабрутиниб), ингибитора mTOR (*например*, эверолимус), ингибитора PI3K (*например*, иделалисиб), ингибитора PKCβ (*например*, энзастаурин), ингибитора SYK (*например*, фостаматиниб), ингибитора JAK2 (*например*, федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб), ингибитора киназы Aurora (*например*, алисертиб), ингибитора EZH2 (*например*, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин А, EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин), ингибитора BET (*например*, бирабресиб или Соединение В), гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин или децитабин), ингибитор DOT1L (*например*, пинометостат), ингибитора HAT (*например*, С646), ингибитора

WDR5 (*например*, OICR-9429), ингибитора DNMT1 (*например*, GSK3484862), ингибитора LSD-1 (*например*, Соединение C или секлидемстат), ингибитора G9A (*например*, UNC 0631), ингибитора PRMT5 (*например*, GSK3326595), ингибитора BRD (*например*, LP99), ингибитора SUV420H1/H2 (*например*, A-196), ингибитора CARM1 (*например*, EZM2302), ингибитора PLK1 (*например*, BI2536), ингибитора NEK2 (*например*, JH295), ингибитора MEK (*например*, траметиниб), ингибитора PHF19, ингибитора PIM (*например*, LGH-447), ингибитора IGF-1R (*например*, линситиниб), ингибитора XPO1 (*например*, селинексор), ингибитора BIRC5 (*например*, YM155) или химиотерапевтического средства (*например*, бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон). В настоящем документе также обеспечено Соединение A для применения в способе лечения гематологической злокачественной опухоли, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ предупреждения развития гематологической злокачественной опухоли, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC (*например*, панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат), ингибитора BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибитора BTK (*например*, ибрутиниб или акалабрутиниб), ингибитора mTOR (*например*, эверолимус), ингибитора PI3K (*например*, иделалисиб), ингибитора PKCβ (*например*, энзастаурин), ингибитора SYK (*например*, фостаматиниб), ингибитора JAK2 (*например*, федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб), ингибитора киназы Aurora (*например*, алисертиб), ингибитора EZH2 (*например*, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин A, EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин), ингибитора BET (*например*, бирабресиб или Соединение B), гипометилирующего агента (*например*, 5-азацитидин или децитабин), ингибитора DOT1L (*например*, пинометостат), ингибитора HAT (*например*, C646), ингибитора WDR5 (*например*, OICR-9429), ингибитора DNMT1 (*например*, GSK3484862), ингибитора LSD-1 (*например*, Соединение C или секлидемстат), ингибитора G9A (*например*, UNC 0631), ингибитора PRMT5 (*например*, GSK3326595), ингибитора BRD (*например*, LP99), ингибитора SUV420H1/H2

(*например*, A-196), ингибитора CARM1 (*например*, EZM2302), ингибитора PLK1 (*например*, BI2536), ингибитора NEK2 (*например*, JH295), ингибитора MEK (*например*, траметиниб), ингибитора PHF19, ингибитора PIM (*например*, LGH-447), ингибитора IGF-1R (*например*, линситиниб), ингибитора XPO1 (*например*, селинексор), ингибитора BIRC5 (*например*, YM155) или химиотерапевтического средства (*например*, бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон). В настоящем документе также обеспечено Соединение A для применения в способе предупреждения гематологической злокачественной опухоли, при этом указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ контроля гематологической злокачественной опухоли, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC (*например*, панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат), ингибитора BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибитора BTK (*например*, ибрутиниб или акалабрутиниб), ингибитора mTOR (*например*, эверолимус), ингибитора PI3K (*например*, иделалисиб), ингибитора PKCβ (*например*, энзастаурин), ингибитора SYK (например, фостаматиниб), ингибитора JAK2 (*например*, федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб), ингибитора киназы Aurora (*например*, алисертиб), ингибитора EZH2 (*например*, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин A, EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин), ингибитора BET (*например*, бирабресиб или Соединение B), гипометилирующего агента (*например*, 5-азацитидин или децитабин), ингибитора DOT1L (*например*, пинометостат), ингибитора HAT (*например*, C646), ингибитора WDR5 (*например*, OICR-9429), ингибитора DNMT1 (*например*, GSK3484862), ингибитора LSD-1 (*например*, Соединение C или секлидемстат), ингибитора G9A (*например*, UNC 0631), ингибитора PRMT5 (*например*, GSK3326595), ингибитора BRD (*например*, LP99), ингибитора SUV420H1/H2 (*например*, A-196), ингибитора CARM1 (*например*, EZM2302), ингибитора PLK1 (*например*, BI2536), ингибитора NEK2 (*например*, JH295), ингибитора MEK (*например*, траметиниб), ингибитора PHF19, ингибитора PIM (*например*, LGH-447), ингибитора IGF-1R (*например*, линситиниб), ингибитора XPO1 (*например*, селинексор), ингибитора BIRC5 (*например*, YM155) или

химиотерапевтического средства (*например*, бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон). В настоящем документе также обеспечено Соединение А для применения в способе контроля гематологической злокачественной опухоли, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз. В одном варианте осуществления острый миелоидный лейкоз представляет собой острый В-клеточный миелоидный лейкоз.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелому.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому. В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой плазмоклеточный лейкоз (PCL).

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой Т-клеточную лимфому. В одном варианте осуществления Т-клеточная лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL). В одном варианте осуществления Т-клеточная лимфома представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Беркитта.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому маргинальной зоны. В одном варианте осуществления лимфома маргинальной зоны представляет собой лимфому маргинальной зоны селезенки (SMZL).

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Ходжкина.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелодиспластические синдромы.

В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой DLBCL из активированных B-клеток (ABC-DLBCL). В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой DLBCL, подобную B-клеткам зародышевого центра (GCB-DLBCL). В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой неклассифицированную DLBCL. В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой первичную B-клеточную DLBCL средостения (PMBL DLBCL). В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой DLBCL с двойным поражением (DHIT DLBCL), также называемую DLBCL с мутацией cMyc/Bcl-2. В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой DLBCL с тройным поражением (THIT DLBCL), также называемую DLBCL с реаранжировкой cMyc/Bcl2/Bcl6.

В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой недавно диагностированную DLBCL. В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой первичную DLBCL. В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой рецидивирующую DLBCL. В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой рефрактерную DLBCL. В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную DLBCL. В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой рецидивирующую/рефрактерную DLBCL. В одном варианте осуществления DLBCL является рефрактерной к доксорубицину. В одном варианте осуществления DLBCL является резистентной к доксорубицину. В одном варианте осуществления DLBCL является рефрактерной к одному или нескольким из ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина, преднизона, этопозида, бендамустина, леналидомида, гемцитабина, дексаметазона, ифосфамида, полатуксуаба или CAR-T.

В одном варианте осуществления DLBCL проходила лечение с помощью двух или более предшествующих линий терапии.

В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой трансформированную лимфому. В другом варианте осуществления DLBCL представляет собой не определенную иначе (NOS) DLBCL.

Используемый в настоящем документе, и если не указано иное, «CLL/SLL» или «CLL и/или SLL» означает CLL или SLL, или CLL и SLL. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, предназначены для лечения, предупреждения или контроля CLL. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, предназначены для лечения, предупреждения или контроля SLL. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, предназначены для лечения, предупреждения или контроля CLL и CLL.

В одном варианте осуществления субъект с CLL/SLL потерпел неудачу в лечении одной или несколькими линиями терапии. В одном варианте осуществления субъект потерпел неудачу в лечении по меньшей мере одной предшествующей терапией. В одном варианте осуществления субъект потерпел неудачу в лечении по меньшей мере двумя предшествующими терапиями. В одном варианте осуществления субъект ранее получал лечение ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTK). В одном варианте осуществления субъект претерпел рецидив или оказался рефрактерным к ингибитору BTK. В одном варианте осуществления ингибитор BTK представляет собой ибрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор BTK представляет собой акалабрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор BTK представляет собой занубрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор BTK представляет собой тирабрутиниб.

В одном варианте осуществления CLL/SLL представляет собой недавно диагностированный CLL/SLL. В одном варианте осуществления CLL/SLL представляет собой рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL (R/R CLL/SLL).

В одном варианте осуществления CLL характеризуется мутацией IGHV (гена тяжелой цепи иммуноглобулина). В одном варианте осуществления CLL характеризуется немутированным статусом IGHV.

В одном варианте осуществления CLL характеризуется одной или несколькими мутациями в TP53 (опухолевый белок 53). В одном варианте осуществления CLL характеризуется TP53 дикого типа.

В одном варианте осуществления CLL характеризуется одной или несколькими цитогенетическими аномалиями, *например*, del(13q), del(11q), del(17p), tri12, t(6;17), del(11q22.3), t(11;14), del(18q) и t(14;19).

В одном варианте осуществления CLL характеризуется трансформацией Рихтера (также известной как синдром Рихтера).

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль является впервые диагностированной. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль является рецидивирующей или рефрактерной.

В одном варианте осуществления AML представляет собой впервые диагностированный AML. В одном варианте осуществления AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный AML. В одном варианте осуществления B-клеточный AML представляет собой впервые диагностированный B-клеточный AML. В одном варианте осуществления B-клеточный AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный B-клеточный AML.

В одном варианте осуществления ALL представляет собой впервые диагностированный ALL. В одном варианте осуществления ALL является рецидивирующим или рефрактерным ALL.

В одном варианте осуществления MM представляет собой впервые диагностированную MM. В одном варианте осуществления MM является рецидивирующей или рефрактерной MM. В одном варианте осуществления PCL представляет собой впервые диагностированный PCL. В одном варианте осуществления PCL представляет собой рецидивирующий или рефрактерный PCL.

В одном варианте осуществления HL представляет собой впервые диагностированную HL. В одном варианте осуществления HL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную HL.

В одном варианте осуществления NHL представляет собой впервые диагностированную NHL. В одном варианте осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную NHL.

В одном варианте осуществления TCL представляет собой недавно диагностированную TCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную TCL. В одном варианте осуществления ALCL представляет собой впервые диагностированную ALCL. В одном варианте осуществления ALCL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ALCL.

В одном варианте осуществления синдром Сезари представляет собой впервые диагностированный синдром Сезари. В одном варианте осуществления синдром Сезари представляет собой рецидивирующий или рефрактерный синдром Сезари.

В одном варианте осуществления BL представляет собой впервые диагностированную BL. В одном варианте осуществления BL является рецидивирующей или рефрактерной BL.

В одном варианте осуществления MZL представляет собой впервые диагностированную MZL. В одном варианте осуществления MZL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную MZL. В одном варианте осуществления SMZL представляет собой впервые диагностированную SMZL. В одном варианте осуществления SMZL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную SMZL.

В одном варианте осуществления MDS представляет собой впервые диагностированный MDS. В одном варианте осуществления MDS представляет собой рецидивирующий или рефрактерный MDS.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы достижения полного ответа, частичного ответа или стабильного заболевания у пациента, включающие введение пациенту, имеющему гематологическую злокачественную опухоль, терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC (*например*, панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат), ингибитора BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибитора BTK (*например*, ибрутиниб или акалабрутиниб), ингибитора mTOR (*например*, эверолимус), ингибитора PI3K (*например*, иделалисиб), ингибитора PKCβ (*например*, энзастаурин), ингибитора SYK (*например*, фостаматиниб), ингибитора JAK2 (*например*, федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб), ингибитора киназы Aurora (*например*, алисертиб), ингибитора EZH2 (*например*, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанпланоцин A, EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин), ингибитора BET (*например*, бирабресиб или Соединение B), гипометилирующего агента (*например*, 5-азацитидин или децитабин), ингибитора DOT1L (*например*, пинометостат), ингибитора HAT (*например*, C646), ингибитора WDR5 (*например*, OICR-9429), ингибитора DNMT1 (*например*, GSK3484862), ингибитора LSD-1 (*например*, Соединение C или секлидемстат), ингибитора G9A (*например*, UNC 0631), ингибитора PRMT5 (*например*, GSK3326595), ингибитора BRD (*например*, LP99), ингибитора SUV420H1/H2

(*например*, A-196), ингибитора CARM1 (*например*, EZM2302), ингибитора PLK1 (*например*, BI2536), ингибитора NEK2 (*например*, JH295), ингибитора MEK (*например*, траметиниб), ингибитора PHF19, ингибитора PIM (*например*, LGH-447), ингибитора IGF-1R (*например*, линситиниб), ингибитора XPO1 (*например*, селинексор), ингибитора BIRC5 (*например*, YM155) или химиотерапевтического средства (*например*, бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой AML (*например*, B-клеточный AML). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ALL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CLL/SLL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MM. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой PCL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой NHL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой DLBCL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой TCL (*например*, ALCL или синдром Сезари). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Беркитта. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой HL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MZL (*например*, SMZL). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MDS.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы достижения полного ответа, частичного ответа или стабилизации заболевания, определенные согласно критериям ответа Лугано, у пациента, включающие введение пациенту, имеющему DLBCL, терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC (*например*, панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат), ингибитор BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибитора BTK (*например*, ибрутиниб или акалабрутиниб), ингибитора mTOR (*например*, эверолимус), ингибитора PI3K (*например*, иделалисиб), ингибитора PKCβ (*например*, энзастаурин), ингибитора SYK (*например*, фостаматиниб),

ингибитора JAK2 (*например*, федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб), ингибитора киназы Aurora (*например*, алисертиб), ингибитора EZH2 (*например*, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин A, EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин), ингибитора BET (*например*, бирабресиб или Соединение B), гипометилирующего агента (*например*, 5-азацитидин или децитабин), ингибитора DOT1L (*например*, пинометостат), ингибитора HAT (*например*, C646), ингибитора WDR5 (*например*, OICR-9429), ингибитора DNMT1 (*например*, GSK3484862), ингибитора LSD-1 (*например*, Соединение C или секлидемстат), ингибитора G9A (*например*, UNC 0631), ингибитора PRMT5 (*например*, GSK3326595), ингибитора BRD (*например*, LP99), ингибитора SUV420H1/H2 (*например*, A-196), ингибитора CARM1 (*например*, EZM2302), ингибитора PLK1 (*например*, BI2536), ингибитора NEK2 (*например*, JH295), ингибитора MEK (*например*, траметиниб) , ингибитора PHF19, ингибитора PIM (*например*, LGH-447), ингибитора IGF-1R (*например*, линситиниб), ингибитора XPO1 (*например*, селинексор), ингибитора BIRC5 (*например*, YM155) или химиотерапевтического средства (*например*, бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон).

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы достижения полного ответа, частичного ответа или стабилизации заболевания, определенные в соответствии с критериями, обеспеченными Международной рабочей группой по хроническому лимфоцитарному лейкозу, у пациента, включающие введение пациенту, имеющему CLL/SLL, терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC (*например*, панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат), ингибитора BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибитора BTK (*например*, ибрутиниб или акалабрутиниб), ингибитора mTOR (*например*, эверолимус), ингибитора PI3K (например, иделалисиб), ингибитора PKCβ (*например*, энзастаурин), ингибитора SYK (*например*, фостаматиниб), ингибитора JAK2 (*например*, федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб), ингибитора киназы Aurora (*например*, алисертиб), ингибитора EZH2 (*например*, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин A, EPZ005687, EI1, OOH C1999 или синефунгин), ингибитора BET (*например*, бирабресиб или Соединение B), гипометилирующего агента (*например*, 5-азацитидин или децитабин), ингибитора DOT1L (*например*, пинометостат), ингибитора

HAT (*например*, C646), ингибитора WDR5 (*например*, OICR-9429), ингибитора DNMT1 (*например*, GSK3484862), ингибитора LSD-1 (*например*, Соединение C или секлидемстат), ингибитора G9A (*например*, UNC 0631), ингибитора PRMT5 (*например*, GSK3326595), ингибитора BRD (*например*, LP99), ингибитора SUV420H1/H2 (*например*, A-196), ингибитора CARM1 (*например*, EZM2302), ингибитора PLK1 (*например*, BI2536), ингибитора NEK2 (*например*, JH295), ингибитора MEK (*например*, траметиниб), ингибитора PHF19, ингибитора PIM (*например*, LGH-447), ингибитора IGF-1R (*например*, линситиниб), ингибитора XPO1 (*например*, селинексор), ингибитора BIRC5 (*например*, YM155) или химиотерапевтического средства (*например*, бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон). В одном варианте осуществления обнаружение минимального остаточного заболевания (MRD) может быть выполнено у субъектов, которые подвергаются оценке костного мозга для подтверждения полного ответа (CR). В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы достижения негативности по показателю минимального остаточного заболевания (MRD) у пациента, включающие введение пациенту, имеющему CLL/SLL, терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC (*например*, панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат), ингибитора BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибитора BTK (*например*, ибрутиниб или акалабрутиниб), ингибитора mTOR (*например*, эверолимус), ингибитора PI3K (*например*, иделалисиб), ингибитора PKCβ (*например*, энзастаурин), ингибитора SYK (*например*, фостаматиниб), ингибитора JAK2 (*например*, федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб), ингибитора киназы Aurora (*например*, алисертиб), ингибитора EZH2 (*например*, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин A, EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин), ингибитора BET (*например*, бирабресиб или Соединение B), гипометилирующего агента (*например*, 5-азацитидин или децитабин), ингибитора DOT1L (*например*, пинометостат), ингибитора HAT (*например*, C646), ингибитора WDR5 (*например*, OICR-9429), ингибитора DNMT1 (*например*, GSK3484862), ингибитора LSD-1 (например, Соединение C или секлидемстат), ингибитора G9A (*например*, UNC 0631), ингибитора PRMT5 (*например*, GSK3326595), ингибитора BRD (*например*, LP99), ингибитора SUV420H1/H2 (*например*, A-196), ингибитора CARM1 (*например*, EZM2302), ингибитора PLK1

(*например*, BI2536), ингибитора NEK2 (*например*, JH295), ингибитора MEK (*например*, траметиниб), ингибитора PHF19, ингибитора PIM (*например*, LGH-447), ингибитора IGF-1R (*например*, линситиниб), ингибитора XPO1 (*например*, селинексор), ингибитора BIRC5 (*например*, YM155) или химиотерапевтического средства (*например*, бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон). В одном варианте осуществления MRD-негативность измеряют в периферической крови и/или костном мозге. В одном варианте осуществления MRD-негативность сохраняется минимум 3 месяца.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, бессобытийной выживаемости, времени до прогрессирования заболевания или выживаемости без признаков заболевания у пациента, включающие введение пациенту, имеющему гематологическую злокачественную опухоль, представленную в настоящем документе, терапевтически эффективное количество Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC (*например*, панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат), ингибитора BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибитора BTK (*например*, ибрутиниб или акалабрутиниб), ингибитора mTOR (*например*, эверолимус), ингибитора PI3K (*например*, иделалисиб), ингибитора PKCβ (*например*, энзастаурин), ингибитора SYK (*например*, фостаматиниб), ингибитора JAK2 (*например*, федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб), ингибитора киназы Aurora (*например*, алисертиб), ингибитора EZH2 (*например*, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин A, EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин), ингибитора BET (*например*, бирабресиб или Соединение B), гипометилирующего агента (*например*, 5-азацитидин или децитабин), ингибитора DOT1L (*например*, пинометостат), ингибитора HAT (*например*, C646), ингибитора WDR5 (*например*, OICR-9429), ингибитора DNMT1 (*например*, GSK3484862), ингибитора LSD-1 (*например*, Соединение C или секлидемстат), ингибитора G9A (*например*, UNC 0631), ингибитора PRMT5 (*например*, GSK3326595), ингибитора BRD (*например*, LP99), ингибитора SUV420H1/H2 (*например*, A-196), ингибитора CARM1 (*например*, EZM2302), ингибитора PLK1 (*например*, BI2536), ингибитора NEK2 (*например*, JH295), ингибитора MEK (*например*, траметиниб), ингибитора PHF19, ингибитора PIM (*например*, LGH-447), ингибитора IGF-1R (*например*, линситиниб),

ингибитора XPO1 (*например*, селинексор), ингибитора BIRC5 (*например*, YM155) или химиотерапевтического средства (*например*, бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой AML (*например*, B-клеточный AML). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ALL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CLL/SLL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MM. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой PCL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой NHL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой DLBCL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой TCL (*например*, ALCL или синдром Сезари). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Беркитта. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой HL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MZL (*например*, SMZL). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MDS.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы достижения увеличения общей выживаемости у пациента, включающие введение пациенту, имеющему гематологическую злокачественную опухоль, представленную в настоящем документе, терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC (*например*, панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат), ингибитора BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибитора BTK (*например*, ибрутиниб или акалабрутиниб), ингибитора mTOR (*например*, эверолимус), ингибитора PI3K (*например*, иделалисиб), ингибитора PKCβ (*например*, энзастаурин), ингибитора SYK (*например*, фостаматиниб), ингибитора JAK2 (*например*, федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб), ингибитора киназы Aurora (*например*, алисертиб), ингибитора EZH2 (*например*, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин A, EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин), ингибитора BET

(*например*, бирабресиб или Соединение B), гипометилирующего агента (*например*, 5-азацитидин или децитабин), ингибитора DOT1L (*например*, пинометостат), ингибитора HAT (*например*, C646), ингибитора WDR5 (*например*, OICR-9429), ингибитора DNMT1 (*например*, GSK3484862), ингибитора LSD-1 (*например*, Соединение C или секлидемстат), ингибитора G9A (*например*, UNC 0631), ингибитора PRMT5 (*например*, GSK3326595), ингибитора BRD (*например*, LP99), ингибитора SUV420H1/H2 (*например*, A-196), ингибитора CARM1 (*например*, EZM2302), ингибитора PLK1 (*например*, BI2536), ингибитора NEK2 (*например*, JH295), ингибитора MEK (*например*, траметиниб), ингибитора PHF19, ингибитора PIM (*например*, LGH-447), ингибитора IGF-1R (*например*, линситиниб), ингибитора XPO1 (*например*, селинексор), ингибитора BIRC5 (*например*, YM155) или химиотерапевтического средства (*например*, бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой AML (*например*, B-клеточный AML). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ALL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CLL/SLL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MM. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой PCL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой NHL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой DLBCL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой TCL (*например*, ALCL или синдром Сезари). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Беркитта. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой HL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MZL (*например*, SMZL). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MDS.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы достижения увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания у пациента, включающие введение пациенту, имеющему гематологическую злокачественную опухоль, представленную в настоящем документе, терапевтически эффективного

количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC (*например*, панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат), ингибитора BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибитора BTK (*например*, ибрутиниб или акалабрутиниб), ингибитора mTOR (*например*, эверолимус), ингибитора PI3K (*например*, иделалисиб), ингибитора PKCβ (*например*, энзастаурин), ингибитора SYK (*например*, фостаматиниб), ингибитора JAK2 (*например*, федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб), ингибитора киназы Aurora (*например*, алисертиб), ингибитора EZH2 (*например*, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин A, EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин), ингибитора BET (*например*, бирабресиб или Соединение B), гипометилирующего агента (*например*, 5-азацитидин или децитабин), ингибитора DOT1L (*например*, пинометостат), ингибитора HAT (*например*, C646), ингибитора WDR5 (*например*, OICR-9429), ингибитора DNMT1 (*например*, GSK3484862), ингибитора LSD-1 (*например*, Соединение C или секлидемстат), ингибитора G9A (*например*, UNC 0631), ингибитора PRMT5 (*например*, GSK3326595), ингибитора BRD (*например*, LP99), ингибитора SUV420H1/H2 (*например*, A-196), ингибитора CARM1 (*например*, EZM2302), ингибитора PLK1 (*например*, BI2536), ингибитора NEK2 (*например*, JH295), ингибитора MEK (*например*, траметиниб), ингибитора PHF19, ингибитора PIM (*например*, LGH-447), ингибитора IGF-1R (*например*, линситиниб), ингибитора XPO1 (*например*, селинексор), ингибитора BIRC5 (*например*, YM155) или химиотерапевтического средства (*например*, бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой AML (*например*, B-клеточный AML). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ALL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CLL/SLL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MM. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой PCL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой NHL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой DLBCL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой TCL (*например*, ALCL или синдром

Сезари). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Беркитта. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой HL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MZL (*например*, SMZL). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MDS.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы достижения увеличения бессобытийной выживаемости у пациента, включающие введение пациенту, имеющему гематологическую злокачественную опухоль, представленную в настоящем документе, терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC (*например*, панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат), ингибитора BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибитора BTK (*например*, ибрутиниб или акалабрутиниб), ингибитора mTOR (*например*, эверолимус), ингибитора PI3K (*например*, иделалисиб), ингибитора PKCβ (*например*, энзастаурин), ингибитора SYK (*например*, фостаматиниб), ингибитора JAK2 (*например*, федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб), ингибитора киназы Aurora (*например*, алисертиб), ингибитора EZH2 (*например*, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин A, EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин), ингибитора BET (*например*, бирабресиб или Соединение B), гипометилирующего агента (*например*, 5-азацитидин или децитабин), ингибитора DOT1L (*например*, пинометостат), ингибитора HAT (*например*, C646), ингибитора WDR5 (*например*, OICR-9429), ингибитора DNMT1 (*например*, GSK3484862), ингибитора LSD-1 (*например*, Соединение C или секлидемстат), ингибитора G9A (*например*, UNC 0631), ингибитора PRMT5 (*например*, GSK3326595), ингибитора BRD (*например*, LP99), ингибитора SUV420H1/H2 (*например*, A-196), ингибитора CARM1 (*например*, EZM2302), ингибитора PLK1 (*например*, BI2536), ингибитора NEK2 (*например*, JH295), ингибитора MEK (*например*, траметиниб), ингибитора PHF19, ингибитора PIM (*например*, LGH-447), ингибитора IGF-1R (*например*, линситиниб), ингибитора XPO1 (*например*, селинексор), ингибитора BIRC5 (*например*, YM155) или химиотерапевтического средства (*например*, бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой AML

(*например*, В-клеточный AML). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ALL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CLL/SLL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MM. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой PCL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой NHL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой DLBCL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой TCL (*например*, ALCL или синдром Сезари). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Беркитта. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой HL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MZL (*например*, SMZL). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MDS.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы достижения увеличения времени до прогрессирования заболевания у пациента, включающие введение пациенту, имеющему гематологическую злокачественную опухоль, представленную в настоящем документе, терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC (*например*, панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат), ингибитора BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибитора BTK (*например*, ибрутиниб или акалабрутиниб), ингибитора mTOR (*например*, эверолимус), ингибитора PI3K (*например*, иделалисиб), ингибитора PKCβ (*например*, энзастаурин), ингибитора SYK (*например*, фостаматиниб), ингибитора JAK2 (*например*, федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб), ингибитора киназы Aurora (*например*, алисертиб), ингибитора EZH2 (*например*, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин A, EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин), ингибитора BET (*например*, бирабресиб или Соединение B), гипометилирующего агента (*например*, 5-азацитидин или децитабин), ингибитора DOT1L (*например*, пинометостат), ингибитора HAT (*например*, C646), ингибитора WDR5 (*например*, OICR-9429), ингибитора DNMT1 (*например*, GSK3484862), ингибитора LSD-1

(*например*, Соединение C или секлидемстат), ингибитора G9A (*например*, UNC 0631), ингибитора PRMT5 (*например*, GSK3326595), ингибитора BRD (*например*, LP99), ингибитора SUV420H1/H2 (*например*, A-196), ингибитора CARM1 (*например*, EZM2302), ингибитора PLK1 (*например*, BI2536), ингибитора NEK2 (*например*, JH295), ингибитора MEK (*например*, траметиниб), ингибитора PHF19, ингибитора PIM (*например*, LGH-447), ингибитора IGF-1R (*например*, линситиниб), ингибитора XPO1 (*например*, селинексор), ингибитора BIRC5 (*например*, YM155) или химиотерапевтического средства (*например*, бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой AML (*например*, B-клеточный AML). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ALL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CLL/SLL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MM. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой PCL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой NHL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой DLBCL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой TCL (*например*, ALCL или синдром Сезари). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Беркитта. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой HL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MZL (*например*, SMZL). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MDS.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы достижения увеличения выживаемости без признаков заболевания у пациента, включающие введение пациенту, имеющему гематологическую злокачественную опухоль, представленную в настоящем документе, терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC (*например*, панобиностат, ромидепсин, вориностат или цитариностат), ингибитора BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибитора BTK (*например*, ибрутиниб или

акалабрутиниб), ингибитора mTOR (*например*, эверолимус), ингибитора PI3K (*например*, иделалисиб), ингибитора PKCβ (*например*, энзастаурин), ингибитора SYK (*например*, фостаматиниб), ингибитора JAK2 (*например*, федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб), ингибитора киназы Aurora (*например*, алисертиб), ингибитора EZH2 (*например*, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин A, EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин), ингибитора BET (*например*, бирабресиб или Соединение B), гипометилирующего агента (*например*, 5-азацитидин или децитабин), ингибитора DOT1L (*например*, пинометостат), ингибитора HAT (*например*, C646), ингибитора WDR5 (*например*, OICR-9429), ингибитора DNMT1 (*например*, GSK3484862), ингибитора LSD-1 (*например*, Соединение C или секлидемстат), ингибитора G9A (*например*, UNC 0631), ингибитора PRMT5 (*например*, GSK3326595), ингибитора BRD (*например*, LP99), ингибитора SUV420H1/H2 (*например*, A-196), ингибитора CARM1 (*например*, EZM2302), ингибитора PLK1 (*например*, BI2536), ингибитора NEK2 (*например*, JH295), ингибитора MEK (*например*, траметиниб), ингибитора PHF19, ингибитора PIM (*например*, LGH-447), ингибитора IGF-1R (*например*, линситиниб), ингибитора XPO1 (*например*, селинексор), ингибитора BIRC5 (*например*, YM155) или химиотерапевтического средства (*например*, бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой AML (*например*, B-клеточный AML). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ALL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CLL/SLL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MM. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой PCL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой NHL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой DLBCL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой TCL (например, ALCL или синдром Сезари). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Беркитта. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой HL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MZL

(например, SMZL). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MDS.

В одном варианте осуществления способ, обеспеченный в настоящем документе, дополнительно включает введение пациенту терапевтически эффективного количества обинутузумаба. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения гематологической злокачественной опухоли, представленной в настоящем документе, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, обеспеченным в настоящем документе (*например*, венетоклакс), и дополнительно в комбинации с обинутузумабом.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой панобиностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой панобиностат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой лактат панобиностата.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ромидепсин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ромидепсин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой вориностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой вориностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой цитариностат или его таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой цитариностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой венетоклакс или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой венетоклакс.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного

количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ибрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ибрутиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является эверолимус.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой иделалисиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой иделалисиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой энзастаурин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения

DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой энзастаурин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой хлористоводородную соль энзастаурина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой фостаматиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой фостаматиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой гексагидрат динатрия фостаматиниба.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой федратиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой федратиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является пакритиниб или стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой пакритиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой руксолитиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой руксолитиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой руксолитиниба фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой алисертиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой алисертиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой таземетостат или стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой таземетостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK126 или стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK126.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является CPI-1205 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой CPI-1205.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного

количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой бирабресиб или стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой бирабресиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является Соединение В или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой Соединение В.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой 5-азацитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой 5-азацитидин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой децитабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения

DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой децитабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой пинометостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой пинометостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой C646 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой C646.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой OICR-9429 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой OICR-9429.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK3484862 или стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK3484862.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является Соединение С или его таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой Соединение С. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1), в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой безилат Соединения С.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой секлидемстат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации

со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой секлидемстат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой секлидемстата мезилат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой UNC0631 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой UNC0631.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK3326595 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK3326595.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой LP99 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1

или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой LP99.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является A-196, или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой A-196.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой EZM2302 или стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой EZM2302.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой бендамустин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой бендамустин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который

включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой гидрохлорид бендамустина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой доксорубицин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой доксорубицин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой гидрохлорид доксорубицина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой этопозид или стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой этопозид. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой этопозида фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой метотрексат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой метотрексат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой метотрексат натрия.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является цитарабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой цитарабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является винкристин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом,

при этом второй активный агент представляет собой винкристин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой винкристина сульфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ифосфамид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ифосфамид.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является мелфалан или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой мелфалан. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой гидрохлорид мелфалана.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй

активный агент представляет собой оксалиплатин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой оксалиплатин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой дексаметазон или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой дексаметазон.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой BI2536 или стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой BI2536.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой JQ1 или стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1

или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой JQ1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является rac-CCT 250863 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения DLBCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой панобиностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агент, при этом второй активный агент представляет собой панобиностат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который

включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агент, при этом вторым активным агентом является лактат панобиностата.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ромидепсин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ромидепсин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой вориностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой вориностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой цитариностат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой цитариностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой венетоклакс или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой венетоклакс.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является ибрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агент, при этом второй активный агент представляет собой ибрутиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является эверолимус.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является иделалисиб или его стереоизомер, смесь

стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой иделалисиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой энзастаурин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой энзастаурин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой гидрохлорид энзастаурина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой фостаматиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой фостаматиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли

Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой гексагидрат динатрия фостаматиниба.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является федратиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой федратиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является пакритиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой пакритиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой руксолитиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является руксолитиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1

или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой руксолитиниба фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой алисертиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой алисертиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой таземетостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой таземетостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK126 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK126.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является CPI-1205 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой CPI-1205.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является бирабресиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой бирабресиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой 5-азацитидин или его стереоизомер, смесь

стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой 5-азацитидин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является децитабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой децитабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой пинометостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой пинометостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой C646 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации

со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой C646.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой OICR-9429 или его таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой OICR-9429.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK3484862 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в композиции со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK3484862.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является Соединение C или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является Соединение C. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли

(*например*, хлористоводородной соли соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой безилат Соединения С.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой секлидемстат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой секлидемстат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в композиции со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой секлидемстата мезилат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой UNC0631 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой UNC0631.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK3326595 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения

CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK3326595.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой LP99 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой LP99.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой A-196 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой A-196.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой EZM2302 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородй соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой EZM2302.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является бендамустин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой бендамустин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой гидрохлорид бендамустина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой доксорубицин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой доксорубицин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой гидрохлорид доксорубицина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой этопозид или его стереоизомер, смесь

стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой этопозид. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой этопозида фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой метотрексат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой метотрексат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой метотрексат натрия.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является цитарабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой цитарабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является винкристин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой винкристин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агент, при этом второй активный агент представляет собой винкристина сульфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является ифосфамид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ифосфамид.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является мелфалан или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного

количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является мелфалан. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой гидрохлорид мелфалана.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является оксалиплатин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой оксалиплатин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является дексаметазон или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой дексаметазон.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой BI2536 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения

CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой BI2536.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой JQ1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой JQ1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения CLL/SLL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой панобиностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой панобиностат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой лактат панобиностата. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ромидепсин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ромидепсин. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой вориностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой вориностат. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой цитариностат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой цитариностат. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой венетоклакс или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой венетоклакс. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ибрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ибрутиниб. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является эверолимус. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является иделалисиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой иделалисиб. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой энзастаурин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом,

при этом второй активный агент представляет собой энзастаурин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой гидрохлорид энзастаурина. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой фостаматиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой фостаматиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ОМЛ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой гексагидрат динатрия фостаматиниба. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является федратиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой федратиниб. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой пакритиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой пакритиниб. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой руксолитиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой руксолитиниба фосфат. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой алисертиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой алисертиб. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой таземетостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой таземетостат. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK126 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK126. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является CPI-1205, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой CPI-1205. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой бирабресиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой бирабресиб. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой Соединение B. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой 5-азацитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом,

при этом второй активный агент представляет собой 5-азацитидин. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой децитабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой децитабин. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой пинометостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой пинометостат. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой C646 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой C646. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является OICR-9429 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой OICR-9429. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK3484862 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK3484862. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является Соединение C или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой Соединение C. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым

активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой безилат Соединения С. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML В-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой секлидемстат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой секлидемстат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой секлидемстат мезилат. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML В-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой UNC0631 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой UNC0631. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML В-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK3326595 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения

AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой GSK3326595. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой LP99 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой LP99. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является A-196 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой A-196. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой EZM2302 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой EZM2302. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является бендамустин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой бендамустин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой гидрохлорид бендамустина. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой доксорубицин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой доксорубицин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный

агент представляет собой гидрохлорид доксорубицина. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой этопозид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой этопозид. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой этопозида фосфат. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой метотрексат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой метотрексат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой метотрексат натрия. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является цитарабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой цитарабин. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является винкристин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой винкристин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой винкристина сульфат. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ифосфамид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой ифосфамид. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является мелфалан или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой мелфалан. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой гидрохлорид мелфалана. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток. \

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является оксалиплатин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй активный агент представляет собой оксалиплатин. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, при этом второй

активный агент представляет собой дексаметазон или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, при этом вторым активным агентом является дексаметазон. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536 или стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B или его стереоизомер, смесь

стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения AML, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML B-клеток.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой лактат панобиностата.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат или его таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является венетоклакс или его стереоизомер, смесь стереоизомеров,

таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является ибрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ибрутиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является иделалисиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли

Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой иделалисиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является энзастаурин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид энзастаурина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является фостаматиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой фостаматиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гексагидрат динатрия фостаматиниба.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного

количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является федратиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой федратиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является пакритиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пакритиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниба фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является алисертиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является CPI-1205 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров,

таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой CPI-1205.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является децитабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является C646 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым

активным агентом является OICR-9429 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой OICR-9429.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение C или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение C. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой безилат Соединения C.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй

активный агент представляет собой секлидемстат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат мезилат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым

активным агентом является LP99 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является A-196, или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой A-196.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является бендамустин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли

соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бендамустин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид бендамустина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является доксорубицин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид доксорубицина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозида фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является метотрексат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат натрия.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является цитарабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитарабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является винкристин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который

включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристина сульфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является ифосфамид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ифосфамид.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является мелфалан или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой мелфалан. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид мелфалана.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является оксалиплатин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой оксалиплатин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является дексаметазон или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров,

таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является rac-CCT 250863 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ALL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MM, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MM, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой лактат панобиностата.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически

приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является ибрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ибрутиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является иделалисиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой иделалисиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид энзастаурина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой фостаматиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом,

где второй активный агент представляет собой фостаматиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гексагидрат динатрия фостаматиниба.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является федратиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой федратиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является пакритиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пакритиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниба фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является CPI-1205 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой CPI-1205.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение В или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение В.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой С646 или его таутомер, изотополог, или его

фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является OICR-9429 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой OICR-9429.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение C или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой

Соединение C. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой безилат Соединения C.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой селидемстат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой селидемстат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой селидемстат мезилат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595 или его стереоизомер, смесь

стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является A-196 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой A-196.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является бендамустин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бендамустин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид бендамустина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид доксорубицина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного

количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозида фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат натрия.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является цитарабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который

включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитарабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является винкристин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристина сульфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ифосфамид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ифосфамид.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является мелфалан или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте

осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой мелфалан. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид мелфалана.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является оксалиплатин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой оксалиплатин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536 или его стереоизомер, смесь

стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является соединение В или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение В.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения ММ, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой лактат панобиностата.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является ибрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ибрутиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой иделалисиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой иделалисиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли

Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид энзастаурина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой фостаматиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой фостаматиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гексагидрат динатрия фостаматиниба.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является федратиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой федратиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пакритиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пакритиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниба фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL,

который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является CPI-1205 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой CPI-1205.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат или его стереоизомер, смесь

стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой OICR-9429, или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой OICR-9429.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение C или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение C. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой безилат Соединения C.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат мезилат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного

количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является A-196 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически

приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой A-196.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бендамустин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бендамустин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид бендамустина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид доксорубицина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозида фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который

включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат натрия.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитарабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитарабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристина сульфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ифосфамид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В

одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ифосфамид.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является мелфалан или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой мелфалан. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид мелфалана.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является оксалиплатин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой оксалиплатин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон или его стереоизомер, смесь

стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения PCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой лактат панобиностата.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является ибрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ибрутиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой иделалисиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой иделалисиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин или его стереоизомер, смесь

стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид энзастаурина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой фостаматиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой фостаматиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гексагидрат динатрия фостаматиниба.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является федратиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли

Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой федратиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является пакритиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пакритиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниба фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является CPI-1205, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой CPI-1205.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин или его стереоизомер, смесь

стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является OICR-9429 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации

со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой OICR-9429.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение C или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение C. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой безилат Соединения C.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически

приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат мезилат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1

или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является A-196 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой A-196.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бендамустин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бендамустин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1

или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид бендамустина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид доксорубицина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат натрия.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является цитарабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитарабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является винкристин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент

представляет собой винкристин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристина сульфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ифосфамид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ифосфамид.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является мелфалан или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой мелфалан. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид мелфалана.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй

активный агент представляет собой оксалиплатин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой оксалиплатин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1

или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является rac-CCT 250863 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения NHL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который

включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой лактат панобиностата. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является ромидепсин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат или его таутомер, изотополог, или

его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является ибрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ибрутиниб. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым

активным агентом является эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является иделалисиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой иделалисиб. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли

Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид энзастаурина. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является фостаматиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой фостаматиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гексагидрат динатрия фостаматиниба. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является федратиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой федратиниб. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пакритиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пакритиниб. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниба фосфат. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В

одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым

активным агентом является CPI-1205 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой CPI-1205. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог? или tuj фармацевтически приемлеме. соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат. В одном варианте

осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является C646 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является OICR-9429 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой OICR-9429. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862. В одном варианте

осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение C или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение C. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1), в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой безилат Соединения C. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат мезилат. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является LP99 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является A-196 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой A-196. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является бендамустин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бендамустин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту

терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид бендамустина. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид доксорубицина. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид фосфат. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат натрия. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитарабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли

(*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитарабин. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является винкристин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристина сульфат. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является ифосфамид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ифосфамид. В одном варианте

осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является мелфалан или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой мелфалан. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид мелфалана. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является оксалиплатин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой оксалиплатин. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является JQ1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент

представляет собой JQ1. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является rac-CCT 250863, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения TCL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту

терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой лактат панобиностата.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является вориностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера,

изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является венетоклакс или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ибрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ибрутиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым

активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является иделалисиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой иделалисиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид энзастаурина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой фостаматиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой фостаматиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гексагидрат динатрия фостаматиниба.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой федратиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой федратиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пакритиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически

приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пакритиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниба фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой CPI-1205 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой CPI-1205.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой азацитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой OICR-9429 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой OICR-9429.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение C или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение C. В одном варианте

осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1), в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой безилат Соединения C.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат мезилат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного

количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой A-196 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой A-196.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера,

изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бендамустин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бендамустин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид бендамустина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со

вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид доксорубицина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который

включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат натрия.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитарабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитарабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является винкристин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристина сульфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера,

изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является ифосфамид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ифосфамид.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является мелфалан или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой мелфалан. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид мелфалана.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой оксалиплатин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со

вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой оксалиплатин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения BL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли

(*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой лактат панобиностата.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является вориностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является венетоклакс или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ибрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ибрутиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли

(*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является иделалисиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой иделалисиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид энзастаурина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой фостаматиниб или

его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой фостаматиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гексагидрат динатрия фостаматиниба.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой федратиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой федратиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пакритиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пакритиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниба фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен

способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой CPI-1205 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой CPI-1205.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически

эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой азацитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически

эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой OICR-9429 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1

или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой OICR-9429.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение C или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение C. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой безилат Соединения C.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым

активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат мезилат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой A-196 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой A-196.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бендамустин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бендамустин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид бендамустина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид доксорубицина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат натрия.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного

количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитарабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитарабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является винкристин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристина сульфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является ифосфамид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли

(*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ифосфамид.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является мелфалан или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой мелфалан. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид мелфалана.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является оксалиплатин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой оксалиплатин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон или

его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения HL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой лактат панобиностата. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В

одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ибрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ибрутиниб. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой иделалисиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой иделалисиб. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид энзастаурина. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой фостаматиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой фостаматиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент

представляет собой гексагидрат динатрия фостаматиниба. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является федратиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой федратиниб. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является пакритиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пакритиниб. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб. В одном варианте

осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниба фосфат. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения

MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является CPI-1205 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой CPI-1205. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является OICR-9429 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой OICR-9429. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение C или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение C. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой безилат Соединения C. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат мезилат. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631 или его таутомер, изотополог, или его

фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является A-196 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту

терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой A-196. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является бендамустин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бендамустин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид бендамустина. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин или его стереоизомер, смесь

стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид доксорубицина. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид фосфат. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения

MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат натрия. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является цитарабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитарабин. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является винкристин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со

вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристина сульфат. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ифосфамид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ифосфамид. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является мелфалан или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой мелфалан. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид мелфалана. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой оксалиплатин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения

MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой оксалиплатин. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1

или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является rac-CCT 250863 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MZL, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой панобиностат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой лактат панобиностата.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является ромидепсин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ромидепсин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой вориностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически

приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитариностат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой венетоклакс.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является ибрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ибрутиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является эверолимус.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является иделалисиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой иделалисиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой энзастаурин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид энзастаурина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой фостаматиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом,

где второй активный агент представляет собой фостаматиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гексагидрат динатрия фостаматиниба.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой федратиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой федратиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пакритиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пакритиниб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниб. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой руксолитиниба фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой алисертиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой таземетостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK126.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является CPI-1205 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой CPI-1205.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бирабресиб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой 5-азацитидин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой децитабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой пинометостат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646 или его таутомер, изотополог, или его

фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой C646.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является OICR-9429, или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой OICR-9429.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3484862.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение C или его таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой

Соединение C. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой безилат Соединения C.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой секлидемстат мезилат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой UNC0631.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595 или его стереоизомер, смесь

стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой GSK3326595.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой LP99.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является A-196 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой A-196.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой EZM2302.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является бендамустин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой бендамустин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид бендамустина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой доксорубицин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид доксорубицина.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного

количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой этопозид фосфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой метотрексат натрия.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является цитарабин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который

включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой цитарабин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является винкристин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристин. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой винкристина сульфат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ифосфамид или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ифосфамид.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является мелфалан или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте

осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой мелфалан. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой гидрохлорид мелфалана.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является оксалиплатин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой оксалиплатин.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой дексаметазон.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536 или его стереоизомер, смесь

стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой BI2536.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой JQ1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где вторым активным агентом является Соединение B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, хлористоводородной соли Соединения 1) в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой Соединение B.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения A в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения MDS, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (*например*,

хлористоводородной соли Соединения 1) в сочетании со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой rac-CCT 250863.

Используемый в настоящем документе термин «в комбинации» не ограничивает порядок, в котором виды терапии (*например*, профилактические и/или терапевтические агенты) проводят у пациента с заболеванием или нарушением. В одном варианте осуществления первую терапию (*например*, профилактический или терапевтический агент, такой как соединение, обеспеченное в настоящем документе, *например*, Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль) проводят до (*например*, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до) проведения второй терапии (*например*, второго активного агента, обеспеченного в настоящем документе). В одном варианте осуществления первую терапию (*например*, профилактический или терапевтический агент, такой как соединение, обеспеченное в настоящем документе, *например*, Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемая соль) проводят одновременно с проведением второй терапии (*например*, второй активный агент, обеспеченный в настоящем документе). В одном варианте осуществления первую терапию (*например*, профилактический или терапевтический агент, такой как соединение, обеспеченное в настоящем документе, *например*, Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль) проводят после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) проведения второй терапии (*например*, второй активный агент, обеспеченный в в настоящем документе).

Введение Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли и второго активного агента, обеспеченного в настоящем документе, пациенту может происходить одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. Пригодность конкретного пути введения, используемого для конкретного активного агента, будет зависеть от самого активного агента (*например*, можно ли его вводить перорально без разложения до поступления в кровоток).

Способ введения Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли не зависит от пути введения второго активного агента, обеспеченного в настоящем документе. В одном варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. В другом варианте осуществления Соединение 1 вводят внутривенно. В одном варианте осуществления второй активный агент, обеспеченный в настоящем документе, вводят перорально. В одном варианте осуществления второй активный агент, обеспеченный в настоящем документе, вводят внутривенно. Таким образом, в соответствии с этими вариантами осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально или внутривенно, и второй активный агент, обеспеченный в настоящем документе, вводят перорально или внутривенно. В одном варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль и второй активный агент, обеспеченный в настоящем документе, вводят одним и тем же способом введения, перорально или внутривенно. В другом варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль вводят одним способом введения, *например*, перорально, тогда как второй активный агент, обеспеченный в настоящем документе, вводят другим способом введения, например, внутривенно.

Способы, обеспеченные в настоящем документе, охватывают лечение пациента независимо от возраста пациента. В некоторых вариантах осуществления субъекту 18 лет или больше. В других вариантах осуществления субъекту больше 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах осуществления субъекту меньше 65 лет. В других вариантах осуществления субъекту больше 65 лет.

5.5 Фармацевтическая композиция и пути введения Соединения 1

Соединение, обеспеченное в настоящем документе, можно вводить субъекту перорально, местно или парентерально в обычной форме препаратов, таких как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии. Подходящие составы могут быть изготовлены с помощью общепринятых способов с использованием обычных органических или неорганических добавок, таких как разбавитель (*например*, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза,

глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связывающее вещество (*например*, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, аравийская камедь, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), разрыхлитель (*например*, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), смазывающее вещество (*например*, стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), ароматизатор (*например*, лимонная кислота, ментол, глицин или апельсиновый порошок), консервант (*например*, бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен), стабилизатор (*например*, лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота), суспендирующий агент (*например*, метилцеллюлоза, поливинилпирроликлон или стеарат алюминия), диспергирующий агент (*например*, гидроксипропилметилцеллюлоза), вода и базисный воск (*например*, масло какао, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество соединений в фармацевтической композиции может быть на уровне, обеспечивающем желаемый эффект как при пероральном, так и при парентеральном введении.

Соединение, обеспеченное в настоящем документе, можно вводить перорально. В одном варианте осуществления при пероральном введении соединение по настоящему изобретению вводят с пищей и водой. В другом варианте осуществления соединение, обеспеченное в настоящем документе, диспергируют в воде или соке (*например*, яблочном соке или апельсиновом соке) и вводят перорально в виде раствора или суспензии.

Соединение по настоящему изобретению также можно вводить внутрикожно, внутримышечно, внутрибрюшинно, чрескожно, внутривенно, подкожно, интраназально, эпидурально, сублингвально, интрацеребрально, интравагинально, чрескожно, ректально, через слизистую оболочку, путем ингаляции или местно в уши, нос, глаза или кожу. Способ введения остается на усмотрение практикующего врача и может частично зависеть от локализации заболевания.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены капсулы, содержащие соединение, обеспеченное в настоящем документе, без дополнительного вспомогательного вещества. В другом варианте осуществления в настоящем документе обеспечены композиции, содержащие эффективное количество соединения, обеспеченного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемое

вспомогательное вещество, при этом фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может включать разбавитель, связывающее вещество, дезинтегрирующее вещество, скользящее вещество, смазывающее вещество или их смесь. В одном варианте осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

Композиции могут быть представлены в форме таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, парентеральных растворов, пастилок, суппозиториев и суспензий, и т.п. Композиции могут быть составлены таким образом, чтобы содержать суточную дозу или удобную часть суточной дозы в дозированной единице, которая может представлять собой одну таблетку или капсулу, или удобный объем жидкости. В одном варианте осуществления растворы готовят из водорастворимых солей. Как правило, все композиции готовят согласно известным в фармацевтической химии методам. Капсулы могут быть изготовлены путем смешивания соединения, обеспеченного в настоящем документе, с подходящим вспомогательным веществом и заполнения капсул надлежащим количеством смеси. Обычные вспомогательные вещества включают, но без ограничения, инертные порошкообразные вещества, такие как крахмал многих различных видов, порошкообразная целлюлоза, особенно кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, зерновая мука и аналогичные пищевые порошки. Наполнение капсул также может быть выполнено путем влажной грануляции или сухой грануляции.

Смазывающее вещество может быть необходимо в составе капсул для предотвращения прилипания порошка к капсуле. Смазывающее вещество может быть выбрано из таких скользких твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Разрыхлители представляют собой вещества, которые набухают при намокании, чтобы разрушить слой капсулы и высвободить соединение. К ним относятся крахмалы, глины, целлюлозы, кросповидон, кроскармеллоза натрия, крахмалгликолят натрия, альгины и камеди. В частности, можно использовать кукурузный и картофельный крахмалы, метилцеллюлозу, агар, бентонит, древесную целлюлозу, порошкообразную натуральную губку, катионообменные смолы, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, мякоть цитрусовых и карбоксиметилцеллюлозу, например, а также лаурилсульфат натрия. Также могут использоваться вещества, способствующие скольжению, включая диоксид кремния, тальк и силикат кальция.

Таблетки могут быть изготовлены путем прямого прессования, влажной грануляции или сухой грануляции. Их составы обычно включают разбавители, связывающие вещества, смазывающие вещества и разрыхлители, а также соединение. Типичные разбавители включают, например, различные типы крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат или сульфат кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия и сахарную пудру. Также пригодны порошкообразные производные целлюлозы. Типичными связывающими веществами для таблеток являются такие вещества, как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза и т.п. Удобны также натуральные и синтетические камеди, включая аравийскую камедь, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и т.п. Полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воски также могут служить в качестве связывающих веществ.

Смазывающее вещество может быть необходимо в составе таблетки для предотвращения прилипания таблетки и пуансонов к матрице. Смазывающее вещество может быть выбрано из таких скользких твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Дезинтегрирующие вещества таблеток представляют собой вещества, которые набухают при намокании, разрушая таблетку и высвобождая соединение. К ним относятся крахмалы, глины, целлюлозы, кросповидон, кроскармеллоза натрия, крахмалгликолят натрия, альгины и камеди. В частности, можно использовать кукурузный и картофельный крахмалы, метилцеллюлозу, агар, бентонит, древесную целлюлозу, порошкообразную натуральную губку, катионообменные смолы, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, мякоть цитрусовых и карбоксиметилцеллюлозу, например, а также лаурилсульфат натрия. Также могут использоваться скользящие вещества, включая диоксид кремния, тальк и силикат кальция. Таблетки могут быть покрыты сахаром в качестве ароматизатора и герметика или пленкообразующими защитными агентами для модификации свойств растворения таблетки. Композиции также могут быть составлены в виде жевательных таблеток, например, с использованием в составе таких веществ, как маннит.

Когда желательно ввести соединение, обеспеченное в настоящем документе, в виде суппозитория, можно использовать типичные основы. Какао-масло представляет собой традиционную основу для суппозиториев, которую можно модифицировать путем добавления восков, чтобы немного повысить ее температуру плавления. Широко используются водосмешиваемые суппозиторные основы, содержащие, в частности, полиэтиленгликоли различной молекулярной массы.

Эффект соединения, обеспеченного в настоящем документе, можно отсрочить или продлить за счет надлежащего состава. Например, медленно растворимую пеллету соединения, обеспеченного в настоящем документе, можно изготовить и включить в таблетку или капсулу, или в виде имплантируемого устройства с медленным высвобождением. Этот метод также включает изготовление пеллет с несколькими различными скоростями растворения и заполнение капсул смесью пеллет. Таблетки или капсулы могут быть покрыты пленкой, препятствующей растворению в течение предсказанного периода времени. Даже препараты для парентерального введения могут быть изготовлены длительного действия путем растворения или суспендирования соединения, обеспеченного в настоящем документе, в масляных или эмульгированных носителях, которые позволяют ему медленно диспергироваться в сыворотке.

В зависимости от состояния заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить путем перорального, парентерального (*например*, внутримышечного), внутрибрюшинного, внутривенного пути, CIV, внутрикистозной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или имплантата), ингаляционного, назального, вагинального, ректального, сублингвального или топического (*например*, трансдермального или местного) пути введения. Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены отдельно или вместе в подходящей дозированной форме с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адъювантами и носителями, подходящими для каждого пути введения.

В одном варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. В другом варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль вводят парентерально. В еще одном варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль вводят внутривенно.

Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемая соль могут быть доставлены в виде однократной дозы, такой как, *например*, однократная болюсная инъекция или пероральные капсулы,

таблетки или пилюли; или во времени, такой как, *например*, непрерывная инфузия во времени или разделенные болюсные дозы во времени. Соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить один раз в сутки (QD) или разделять на многократные суточные дозы, такие как два раза в сутки (BID), три раза в сутки (TID) и четыре раза в сутки (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (*т.е.* ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), прерывистым, *например*, циклами (*т.е.* включая дни, недели или месяцы отдыха без лекарственного средства). Используемый в настоящем документе термин «в сутки» означает, что терапевтическое соединение, такое как Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один или несколько раз в сутки, например, в течение определенного периода времени. Термин «непрерывное» означает, что терапевтическое соединение, такое как Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят ежедневно в течение непрерывного периода, составляющего по меньшей мере от 7 дней до 52 недель. Термин «периодический» или «периодически», используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения прекращения и начала либо с регулярными, либо с нерегулярными интервалами. Например, прерывистое введение Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой введение в течение от одного до шести дней в неделю, введение циклами (*например*, ежедневное введение в течение двух-восьми последовательных недель, затем период отдыха без введения до одной недели) или введение через день. Термин «циклически», используемый в настоящем документе, означает, что терапевтическое соединение, такое как Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемая соль, вводят ежедневно или непрерывно, но с периодом отдыха.

В некоторых вариантах осуществления частота введения находится в диапазоне примерно от суточной дозы до примерно месячной дозы. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в

сутки, четыре раза в сутки, один раз через день, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели. В одном варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль вводят дважды в день. В еще одном варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в сутки. В еще одном варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль вводят четыре раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в одном или нескольких 7-дневных циклах лечения. В другом варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в дни с 1 по 5 7-дневного цикла. В другом варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в дни с 1 по 3 7-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в одном или нескольких 14-дневных циклах лечения. В другом варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в дни с 1 по 7 14-дневного цикла. В другом варианте осуществления способы, обеспеченнные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера,

смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в дни с 1 по 10 14-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в одном или нескольких 28-дневных циклах лечения. В другом варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в дни с 1 по 21 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в дни с 1 по 5, дни с 8 по 12, дни с 15 по 19 и с 22 по 26 дни 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли в дни с 1 по 10 и дни с 15 по 24 28-дневного цикла.

В одном варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха. В одном варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки в течение 3 дней с последующими 4 днями отдыха. В одном варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха. В одном варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки в течение 10 дней с последующими 4 днями отдыха. В одном варианте осуществления Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки в течение 21 дня с последующими 7 днями отдыха.

Любой цикл лечения, описанный в настоящем документе, можно повторять в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 и более циклов. В некоторых случаях цикл лечения, как описано в настоящем документе, включает от 1 до примерно 24 циклов, от примерно 2 до примерно 16 циклов или от примерно 2 до примерно 4 циклов. В некоторых случаях цикл лечения, как описано в настоящем документе, включает от 1 до примерно 4 циклов. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли вводят в течение от 1 до 13 циклов по 28 дней (*например*, около 1 года). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли вводят в течение от 1 до 24 циклов по 28 дней (*например*, около 2 лет). В некоторых случаях циклическая терапия не ограничивается количеством циклов, и терапия продолжается до прогрессирования заболевания. Циклы могут в некоторых случаях включать изменение продолжительности периодов введения и/или периодов отдыха, описанных в настоящем документе.

5.6 Дозирование вторых активных агентов

В одном варианте осуществления конкретное количество (дозировка) второго активного агента, обеспеченного в настоящем документе, при использовании в способах, обеспеченных в настоящем документе, определяется такими факторами, как используемый конкретный агент, тип гематологических злокачественных опухолей, подвергаемых лечению или контролю, тяжесть и стадия заболевания, количество Соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога, или его фармацевтически приемлемой соли и любых необязательных дополнительных активных агентов, одновременно вводимых пациенту.

В одном варианте осуществления дозировка второго активного агента, обеспеченного в настоящем документе, при использовании в способах, обеспеченных в настоящем документе, определяется на основании коммерческого листка-вкладыша лекарственного средства (*например*, этикетки), одобренного FDA или аналогичным регулирующим органом страны, отличной от США, для указанного активного агента. В одном варианте осуществления дозировка второго активного агента, обеспеченного в настоящем документе, используемого в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой дозировку, одобренную FDA или аналогичным

регулирующим органом страны, отличной от США, для указанного активного агента. В одном варианте осуществления дозировка второго активного агента, обеспеченного в настоящем документе, используемого в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой дозировку, используемую в клинических испытаниях указанного активного агента на людях. В одном варианте осуществления дозировка второго активного агента, обеспеченного в настоящем документе, при использовании в способах, обеспеченных в настоящем документе, ниже, чем дозировка, одобренная FDA или аналогичным регулирующим органом страны, отличной от США, для указанного активного агента или дозировка, используемая в клиническом испытании указанного активного агента на человеке, в зависимости, *например*, от синергических эффектов между вторым активным агентом и Соединением 1.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор HDAC.

В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, панобиностат или лактат панобиностата) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 5 мг до примерно 40 мг, от примерно 10 мг до примерно 30 мг или от примерно 15 мг до примерно 25 мг один раз через день. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, панобиностат или лактат панобиностата) вводят в дозировке не более чем примерно 40 мг, не более чем примерно 30 мг, не более чем примерно 25 мг, не более чем примерно 20 мг, не более чем примерно 15 мг, не более чем примерно 10 мг или не более чем примерно 5 мг один раз через день. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, панобиностат или лактат панобиностата) вводят в дозировке примерно 5 мг один раз через день. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, панобиностат или лактат панобиностата) вводят в дозировке примерно 10 мг один раз через день. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, панобиностат или лактат панобиностата) вводят в дозировке примерно 15 мг один раз через день. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, панобиностат или лактат панобиностата) вводят в дозировке примерно 20 мг один раз через день. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, панобиностат или лактат панобиностата) вводят в дозировке примерно 25 мг один раз через день. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, панобиностат или лактат панобиностата) вводят в дозировке примерно 30 мг один раз через день. В одном варианте

осуществления ингибитор HDAC (*например*, панобиностат или лактат панобиностата) вводят в дозировке примерно 40 мг один раз через день. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, панобиностат или лактат панобиностата) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, один раз через день в виде 3 доз в неделю (в дни 1, 3, 5, 8, 10 и 12) на 1-й и 2-й неделе каждого 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, панобиностат или лактат панобиностата) вводят в дозировке примерно 20 мг один раз через день в виде 3 доз в неделю (в дни 1, 3, 5, 8, 10 и 12) на 1-й и 2-й неделе каждого 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, панобиностат или лактат панобиностата) вводят в течение 8 циклов. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, панобиностат или лактат панобиностата) вводят перорально.

В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, ромидепсин) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 3,5 мг/м^2 до примерно 28 мг/м^2, от примерно 7 мг/м^2 до примерно 21 мг/м^2 или от примерно 10 мг/м^2 до примерно 18 мг/м^2. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, ромидепсин) вводят в дозировке не более чем примерно 28 мг/м^2, не более чем примерно 21 мг/м^2, не более чем примерно 18 мг/м^2, не более чем примерно 14 мг/м^2, не более чем примерно 10 мг/м^2, не более чем примерно 7 мг/м^2 или не более чем примерно 3,5 мг/м^2. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, ромидепсин) вводят в дозировке примерно 3,5 мг/м^2. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, ромидепсин) вводят в дозировке примерно 7 мг/м^2. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, ромидепсин) вводят в дозировке примерно 10 мг/м^2. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, ромидепсин) вводят в дозировке примерно 14 мг/м^2. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, ромидепсин) вводят в дозировке примерно 18 мг/м^2. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, ромидепсин) вводят в дозировке примерно 21 мг/м^2. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, ромидепсин) вводят в дозировке примерно 28 мг/м^2. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, ромидепсин) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, на 1, 8 и 15 дни 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, ромидепсин) вводят в дозировке примерно 14 мг/м^2 в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, ромидепсин) вводят внутривенно. В одном варианте

осуществления ингибитор HDAC (*например*, ромидепсин) вводят внутривенно в течение примерно 4 часов.

В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, вориностат) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 200 мг до примерно 500 мг или от примерно 300 мг до примерно 400 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, вориностат) вводят в дозировке не более чем примерно 600 мг, не более чем примерно 500 мг, не более чем примерно 400 мг, не более чем примерно 300 мг, не более чем примерно 200 мг или не более чем 100 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, вориностат) вводят в дозировке примерно 100 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, вориностат) вводят в дозировке примерно 200 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, вориностат) вводят в дозировке примерно 300 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, вориностат) вводят в дозировке примерно 400 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, вориностат) вводят в дозировке примерно 500 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, вориностат) вводят в дозировке примерно 600 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC (*например*, вориностат) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор HDAC6. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC6 (*например*, цитариностат) вводят в дозировке от примерно 100 мг до примерно 550 мг или от примерно 180 мг до примерно 480 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC6 (*например*, цитариностат) вводят в дозировке не более чем примерно 550 мг, не более чем примерно 480 мг, не более чем примерно 360 мг, не более чем примерно 180 мг или не более чем примерно 100 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC6 (*например*, цитариностат) вводят в дозировке примерно 100 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC6 (*например*, цитариностат) вводят в дозировке примерно 180 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC6 (*например*, цитариностат) вводят в дозировке примерно 360 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC6 (*например*, цитариностат) вводят в дозировке примерно 480 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор

HDAC6 (*например*, цитариностат) вводят в дозировке примерно 550 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор HDAC6 (*например*, цитариностат) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор BCL2. В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 (*например*, венетоклакс) вводят в дозировке от примерно 5 мг до примерно 600 мг, от примерно 10 мг до примерно 500 мг, от примерно 20 мг до примерно 400 мг или от примерно 50 мг до примерно 200 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 (*например*, венетоклакс) вводят в дозировке не более чем примерно 600 мг, не более чем примерно 500 мг, не более чем примерно 400 мг, не более чем примерно 200 мг, не более чем примерно 100 мг, не более чем примерно 50 мг, не более чем примерно 20 мг, не более чем примерно 10 мг или не более чем примерно 5 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 (*например*, венетоклакс) вводят в дозировке примерно 5 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 (*например*, венетоклакс) вводят в дозировке примерно 10 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 (*например*, венетоклакс) вводят в дозировке примерно 20 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 (*например*, венетоклакс) вводят в дозировке примерно 50 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 (*например*, венетоклакс) вводят в дозировке примерно 100 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 (*например*, венетоклакс) вводят в дозировке примерно 200 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 (*например*, венетоклакс) вводят в дозировке примерно 400 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 (*например*, венетоклакс) вводят в дозировке примерно 500 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 (*например*, венетоклакс) вводят в дозировке примерно 600 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 (*например*, венетоклакс) вводят в дозировке примерно 20 мг один раз в сутки на 1-й неделе, примерно 50 мг один раз в сутки на 2-й неделе, примерно 100 мг один раз в сутки на 3-й неделе, примерно 200 мг один раз в сутки на 4-й неделе и примерно 400 мг один раз в сутки на 5-й неделе и далее. В одном варианте осуществления ингибитор BCL2 (*например*, венетоклакс) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор BTK.

В одном варианте осуществления ингибитор BTK (*например*, ибрутиниб) вводят в дозировке от примерно 140 мг до примерно 700 мг, от примерно 280 мг до примерно 560 мг или от примерно 420 мг до примерно 560 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BTK (*например*, ибрутиниб) вводят в дозировке не более чем примерно 700 мг, не более чем примерно 560 мг, не более чем примерно 420 мг, не более чем примерно 280 мг или не более чем примерно 140 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BTK (*например*, ибрутиниб) вводят в дозировке примерно 560 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BTK (*например*, ибрутиниб) вводят в дозировке примерно 420 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BTK (*например*, ибрутиниб) вводят в дозировке примерно 280 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BTK (*например*, ибрутиниб) вводят в дозировке примерно 140 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BTK (*например*, ибрутиниб) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор mTOR. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR (*например*, эверолимус) вводят в дозировке от примерно 1 мг до примерно 20 мг, от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг или от примерно 5 мг до примерно 10 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR (*например*, эверолимус) вводят в дозировке не более чем примерно 20 мг, не более чем примерно 15 мг, не более чем примерно 10 мг, не более чем примерно 5 мг или не более чем примерно 2,5 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR (*например*, эверолимус) вводят в дозировке примерно 10 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR (*например*, эверолимус) вводят в дозировке примерно 5 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR (*например*, эверолимус) вводят в дозировке примерно 2,5 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR (*например*, эверолимус) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор PI3K. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K (*например*, иделалисиб) вводят в дозировке от примерно 50 мг до примерно 300 мг или от примерно 100 мг до примерно 200 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K (*например*, иделалисиб) вводят в дозировке не более чем примерно 300 мг, не более чем примерно

200 мг, не более чем примерно 150 мг, не более чем примерно 100 мг или не более чем примерно 50 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K (*например*, иделалисиб) вводят в дозировке примерно 50 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K (*например*, иделалисиб) вводят в дозировке примерно 100 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K (*например*, иделалисиб) вводят в дозировке примерно 150 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K (*например*, иделалисиб) вводят в дозировке примерно 200 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K (*например*, иделалисиб) вводят в дозировке примерно 300 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K (*например*, иделалисиб) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор PKCβ. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ (*например*, энзастаурин или хлористоводородную соль энзастаурина) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 250 мг до примерно 1250 мг, от примерно 500 мг до примерно 1125 мг или от примерно 400 мг. мг до примерно 600 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ (*например*, энзастаурин или хлористоводородную соль энзастаурина) вводят в дозировке не более чем примерно 1250 мг, не более чем примерно 1125 мг, не более чем примерно 1000 мг, не более чем примерно 750 мг, не более чем примерно 600 мг, не более чем примерно 500 мг, не более чем примерно 400 мг или не более чем примерно 250 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ (*например*, энзастаурин или хлористоводородную соль энзастаурина) вводят в дозировке примерно 1250 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ (*например*, энзастаурин или хлористоводородную соль энзастаурина) вводят в дозировке примерно 1125 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ (*например*, энзастаурин или хлористоводородную соль энзастаурина) вводят в дозировке примерно 1000 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ (*например*, энзастаурин или хлористоводородную соль энзастаурина) вводят в дозировке примерно 750 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ (*например*, энзастаурин или хлористоводородную соль энзастаурина) вводят в дозировке примерно 600 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ (*например*, энзастаурин или хлористоводородную соль энзастаурина) вводят в дозировке примерно 500 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ (*например*, энзастаурин или хлористоводородную соль энзастаурина) вводят в

дозировке примерно 400 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ (*например*, энзастаурин или хлористоводородную соль энзастаурина) вводят в дозировке примерно 250 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ (*например*, энзастаурин или хлористоводородную соль энзастаурина) вводят в начальной дозировке примерно 1125 мг в течение одного дня с последующей дозировкой примерно 500 мг в сутки (в последующие дни). В одном варианте осуществления ингибитор PKCβ (*например*, энзастаурин или хлористоводородную соль энзастаурина) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор SYK. В одном варианте осуществления ингибитор SYK (*например*, фостаматиниб или гексагидрат динатрия фостаматиниба) вводят в дозировке от примерно 50 мг до примерно 250 мг, от примерно 75 мг до примерно 200 мг или от примерно 100 мг до около 150 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор SYK (*например*, фостаматиниб или гексагидрат динатрия фостаматиниба) вводят в дозировке не более чем примерно 250 мг, не более чем примерно 200 мг, не более чем примерно 150 мг, не более чем примерно 125 мг, не более чем примерно 100 мг, не более чем примерно 75 мг или не более чем примерно 50 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор SYK (*например*, фостаматиниб или гексагидрат динатрия фостаматиниба) вводят в дозировке примерно 250 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор SYK (*например*, фостаматиниб или гексагидрат динатрия фостаматиниба) вводят в дозировке примерно 200 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор SYK (*например*, фостаматиниб или гексагидрат динатрия фостаматиниба) вводят в дозировке примерно 150 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор SYK (*например*, фостаматиниб или гексагидрат динатрия фостаматиниба) вводят в дозировке примерно 125 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор SYK (*например*, фостаматиниб или гексагидрат динатрия фостаматиниба) вводят в дозировке примерно 100 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор SYK (*например*, фостаматиниб или гексагидрат динатрия фостаматиниба) вводят в дозировке примерно 75 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор SYK (*например*, фостаматиниб или гексагидрат динатрия фостаматиниба) вводят в дозировке примерно 50 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор SYK (*например*, фостаматиниб или гексагидрат динатрия фостаматиниба) вводят в дозировке примерно 100 мг два раза в

сутки в течение 4 недель с последующей дозировкой примерно 150 мг два раза в сутки (в последующие дни). В одном варианте осуществления ингибитор SYK (*например*, фостаматиниб или гексагидрат динатрия фостаматиниба) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор JAK2.

В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, федратиниб) вводят в дозировке от примерно 120 мг до примерно 680 мг, от примерно 240 мг до примерно 500 мг или от примерно 300 мг до примерно 400 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, федратиниб) вводят в дозировке не более чем примерно 680 мг, не более чем примерно 500 мг, не более чем примерно 400 мг, не более чем примерно 300 мг или не более чем примерно 240 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, федратиниб) вводят в дозировке примерно 500 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, федратиниб) вводят в дозировке примерно 400 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, федратиниб) вводят в дозировке примерно 300 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, федратиниб) вводят перорально.

В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, пакритиниб) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 50 мг до примерно 400 мг или от примерно 100 мг до примерно 300 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, пакритиниб) вводят в дозировке не более чем примерно 400 мг, не более чем примерно 300 мг, не более чем примерно 200 мг, не более чем примерно 100 мг или не более чем примерно 150 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, пакритиниб) вводят в дозировке примерно 400 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, пакритиниб) вводят в дозировке примерно 300 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, пакритиниб) вводят в дозировке примерно 200 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, пакритиниб) вводят в дозировке примерно 100 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, пакритиниб) вводят в дозировке примерно 50 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, пакритиниб) вводят перорально.

В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, руксолитиниб или руксолитиниб фосфат) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 5 мг до примерно

30 мг, от примерно 10 мг до примерно 25 мг или от примерно 15 мг до примерно 20 мг два раза в день. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, руксолитиниб или руксолитиниб фосфат) вводят в дозировке не более чем примерно 30 мг, не более чем примерно 25 мг, не более чем примерно 20 мг, не более чем примерно 15 мг, не более чем примерно 10 мг или не более чем примерно 5 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, руксолитиниб или руксолитиниб фосфат) вводят в дозировке примерно 30 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, руксолитиниб или руксолитиниб фосфат) вводят в дозировке примерно 25 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, руксолитиниб или руксолитиниб фосфат) вводят в дозировке примерно 20 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, руксолитиниб или руксолитиниб фосфат) вводят в дозировке примерно 15 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, руксолитиниб или руксолитиниб фосфат) вводят в дозировке примерно 10 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, руксолитиниб или руксолитиниб фосфат) вводят в дозировке примерно 5 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 (*например*, руксолитиниб или руксолитиниб фосфат) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор киназы Aurora. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora A (*например*, алисертиб) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 5 мг до примерно 70 мг, от примерно 10 мг до примерно 60 мг, от примерно 20 мг до примерно 50 мг или от примерно 30 мг до примерно 40 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora A (*например*, алисертиб) вводят в дозировке не более чем примерно 70 мг, не более чем примерно 60 мг, не более чем примерно 50 мг, не более чем примерно 40 мг, не более чем примерно 30 мг, не более чем примерно 20 мг, не более чем примерно 10 мг или не более чем примерно 5 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora A (*например*, алисертиб) вводят в дозировке примерно 70 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora A (*например*, алисертиб) вводят в дозировке примерно 60 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora A (*например*, алисертиб) вводят в дозировке примерно 50 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora A (*например*, алисертиб) вводят в

дозировке примерно 40 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora A (*например*, алисертиб) вводят в дозировке примерно 30 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora A (*например*, алисертиб) вводят в дозировке примерно 20 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora A (*например*, алисертиб) вводят в дозировке примерно 10 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora A (*например*, алисертиб) вводят в дозировке примерно 5 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora A (*например*, алисертиб) вводят перорально.

В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora (*например*, AZD1152) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 50 мг до примерно 200 мг, от примерно 75 мг до примерно 150 мг или от примерно 100 мг до около 110 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora (*например*, AZD1152) вводят в дозировке не более чем примерно 200 мг, не более чем примерно 150 мг, не более чем примерно 110 мг, не более чем примерно 100 мг, не более чем примерно 75 мг или не более чем примерно 50 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora (*например*, AZD1152) вводят в дозировке примерно 200 мг, примерно 150 мг, примерно 110 мг, примерно 100 мг, примерно 75 мг или примерно 50 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora (*например*, AZD1152) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, на 1, 2, 15 и 16 дни 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora (*например*, AZD1152) вводят внутривенно. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora (*например*, AZD1152) вводят в дозировке примерно 150 мг в виде 48-часовой непрерывной инфузии каждые 14 дней из 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora (например, AZD1152) вводят в дозе около 220 мг в виде инфузий 2 раза по 2 часа каждые 14 дней из 28-дневного цикла (*например*, 110 мг/сутки в дни 1, 2, 15 и 16). В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora (*например*, AZD1152) вводят в дозировке примерно 200 мг в виде 2-часовой инфузии каждые 7 дней. В одном варианте осуществления ингибитор киназы Aurora (*например*, AZD1152) вводят в дозировке примерно 450 мг в виде 2-часовой инфузии каждые 14 дней.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор EZH2.

В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, таземетостат) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 50 мг до примерно 1600 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг или от примерно 200 мг до примерно 400 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, таземетостат) вводят в дозировке не более чем примерно 800 мг, не более чем примерно 600 мг, не более чем примерно 400 мг, не более чем примерно 200 мг или не более чем примерно 100 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, таземетостат) вводят в дозировке примерно 800 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, таземетостат) вводят в дозировке примерно 600 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, таземетостат) вводят в дозировке примерно 400 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, таземетостат) вводят в дозировке примерно 200 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, таземетостат) вводят перорально.

В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, GSK126) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 50 мг до примерно 3000 мг, от примерно 100 мг до примерно 2400 мг, от примерно 200 мг до примерно 1800 мг или от примерно 400 мг до примерно 1200 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, GSK126) вводят в дозировке не более чем примерно 3000 мг, не более чем примерно 2400 мг, не более чем примерно 1800 мг, не более чем примерно 1200 мг, не более чем примерно 800 мг, не более чем примерно 400 мг, не более чем примерно 200 мг, не более чем примерно 100 мг или не более чем примерно 50 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, GSK126) вводят в дозировке примерно 3000 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, GSK126) вводят в дозировке примерно 2400 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, GSK126) вводят в дозировке примерно 1800 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, GSK126) вводят в дозировке примерно 1200 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, GSK126) вводят в дозировке примерно 800 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, GSK126) вводят в дозировке примерно 400 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, GSK126) вводят в дозировке примерно 200 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, GSK126) вводят в дозировке примерно 100 мг два раза в

неделю. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, GSK126) вводят в дозировке примерно 50 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, GSK126) вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, CPI-1205) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 100 мг до примерно 3200 мг, от примерно 200 мг до примерно 1600 мг или от примерно 400 мг до примерно 800 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, CPI-1205) вводят в дозировке не более чем примерно 3200 мг, не более чем примерно 1600 мг, не более чем примерно 800 мг, не более чем примерно 400 мг, не более чем примерно 200 мг или не более чем примерно 100 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, CPI-1205) вводят в дозировке примерно 3200 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, CPI-1205) вводят в дозировке примерно 1600 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, CPI-1205) вводят в дозировке примерно 800 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, CPI-1205) вводят в дозировке примерно 400 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, CPI-1205) вводят в дозировке примерно 200 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, CPI-1205) вводят в дозировке примерно 100 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, CPI-1205) вводят в течение одного или нескольких 28-дневных циклов. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 (*например*, CPI-1205) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор BET. В одном варианте осуществления ингибитор BET (*например*, бирабресиб) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 10 мг до примерно 160 мг, от примерно 20 мг до примерно 120 мг или от примерно 40 мг до примерно 80 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BET (*например*, бирабресиб) вводят в дозировке не более чем примерно 160 мг, не более чем примерно 120 мг, не более чем примерно 80 мг, не более чем примерно 40 мг, не более чем примерно 20 мг или не более чем примерно 10 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BET (*например*, бирабресиб) вводят в дозировке примерно 160 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BET (*например*, бирабресиб) вводят в дозировке примерно 120 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BET

(*например*, бирабресиб) вводят в дозировке примерно 80 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BET (*например*, бирабресиб) вводят в дозировке примерно 40 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BET (*например*, бирабресиб) вводят в дозировке примерно 20 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BET (*например*, бирабресиб) вводят в дозировке примерно 10 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BET (*например*, бирабресиб) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в дни с 1 по 7 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор BET (*например*, бирабресиб) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в дни с 1 по 14 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор BET (*например*, бирабресиб) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в дни с 1 по 21 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор BET (*например*, бирабресиб) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в дни с 1 по 5 7-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор BET (*например*, бирабресиб) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой гипометилирующий агент.

В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 25 мг/м^2 до примерно 150 мг/м^2, от примерно 50 мг/м^2 до примерно 125 мг/м^2 или от примерно 75 мг/м^2 до примерно 100 мг/м^2 ежедневно. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке не более чем примерно 150 мг/м^2, не более чем примерно 125 мг/м^2, не более чем примерно 100 мг/м^2, не более чем примерно 75 мг/м^2, не более чем примерно 50 мг/м^2 или не более чем примерно 25 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 150 мг/м^2 ежедневно. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 125 мг/м^2 ежедневно. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 100 мг/м^2 ежедневно. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 75 мг/м^2 ежедневно. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 50 мг/м^2 ежедневно. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент

(*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 25 мг/м^2 ежедневно. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят подкожно. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 100 мг до примерно 500 мг или от примерно 200 мг до примерно 400 мг один раз в сутки. В одном варианте гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке не более чем примерно 500 мг, не более чем примерно 400 мг, не более чем примерно 300 мг, не более чем примерно 200 мг или не более чем примерно 100 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 500 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 400 мг один раз в сутки. В одном варианте гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 300 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 200 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 100 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке от примерно 100 мг до примерно 300 мг или от примерно 150 мг до примерно 250 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке не более чем примерно 300 мг, не более чем примерно 250 мг, не более чем примерно 200 мг, не более чем примерно 150 мг или не более чем примерно 100 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 300 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 250 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 200 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 150 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке примерно 100 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин)

вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в дни с 1 по 14 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в дни с 1 по 21 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, 5-азацитидин) вводят перорально.

В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, децитабин) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 5 мг/м^2 до примерно 30 мг/м^2, от примерно 10 мг/м^2 до примерно 25 мг/м^2 или от примерно 15 мг/м^2 до примерно 20 мг/м^2. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, децитабин) вводят в дозировке не более чем примерно 30 мг/м^2, не более чем примерно 25 мг/м^2, не более чем примерно 20 мг/м^2, не более чем примерно 15 мг/м^2, не более чем примерно 10 мг/м^2 или не более чем примерно 5 мг/м^2. В одном варианте гипометилирующий агент (*например*, децитабин) вводят в дозировке примерно 30 мг/м^2. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, децитабин) вводят в дозировке примерно 25 мг/м^2. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, децитабин) вводят в дозировке примерно 20 мг/м^2. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, децитабин) вводят в дозировке примерно 15 мг/м^2. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, децитабин) вводят в дозировке примерно 10 мг/м^2. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, децитабин) вводят в дозировке примерно 5 мг/м^2. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, децитабин) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в течение 3 часов, повторяя каждые 8 часов в течение 3 дней. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, децитабин) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в течение 1 часа, повторяя ежедневно в течение 5 дней. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, децитабин) вводят в дозировке примерно 15 мг/м^2 в течение 3 часов, повторяя каждые 8 часов в течение 3 дней. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, децитабин) вводят в дозировке примерно 20 мг/м^2 в течение 1 часа, повторяя ежедневно в течение 5 дней. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, децитабин) вводят подкожно. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент (*например*, децитабин) вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор DOT1L. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, SGC0946) вводят в дозировке от примерно 10 мг до примерно 500 мг, от примерно 25 мг до примерно 400 мг, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, от примерно 75 мг до примерно 200 мг или от примерно 100 мг до примерно 150 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, SGC0946) вводят в дозировке не более чем примерно 500 мг, не более чем примерно 400 мг, не более чем примерно 300 мг, не более чем примерно 200 мг, не более чем примерно 150 мг, не более чем примерно 100 мг, не более чем примерно 75 мг, не более чем примерно 50 мг или не более чем примерно 25 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, SGC0946) вводят в дозировке примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, или примерно 500 мг. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, SGC0946) вводят в дозировке от примерно 18 мг/м^2 до примерно 126 мг/м^2, от примерно 36 мг/м^2 до примерно 108 мг/м^2 или от примерно 54 мг/м^2 до примерно 90 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, SGC0946) вводят в дозировке не более чем примерно 126 мг/м^2, не более чем примерно 108 мг/м^2, не более чем примерно 90 мг/м^2, не более чем примерно 72 мг/м^2, не более чем примерно 54 мг/м^2, не более чем примерно 36 мг/м^2 или не более чем примерно 18 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, SGC0946) вводят в дозировке примерно 18 мг/м^2, примерно 36 мг/м^2, примерно 54 мг/м^2, примерно 72 мг/м^2, примерно 90 мг/м^2, примерно 108 мг/м^2 или примерно 126 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, SGC0946) вводят перорально. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, SGC0946) вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, пинометостат) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 18 мг/м^2 до примерно 108 мг/м^2, от примерно 36 мг/м^2 до примерно 90 мг/м^2 или от примерно 54 мг/м^2 до примерно 72 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, пинометостат) вводят в дозировке не более чем примерно 108 мг/м^2, не более чем примерно 90 мг/м^2, не более чем примерно 72 мг/м^2, не более чем примерно 54 мг/м^2, не более чем примерно 36 мг/м^2 или не более чем примерно 18 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, пинометостат) вводят в

дозировке примерно 18 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, пинометостат) вводят в дозировке примерно 36 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, пинометостат) вводят в дозировке примерно 54 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, пинометостат) вводят в дозировке примерно 70 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, пинометостат) вводят в дозировке примерно 72 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, пинометостат) вводят в дозировке примерно 90 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, пинометостат) вводят в дозировке примерно 108 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L (*например*, пинометостат) вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор PLK1. В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 (*например*, BI2536) вводят в дозировке от примерно 20 мг до примерно 200 мг, от примерно 40 мг до примерно 100 мг или от примерно 50 мг до примерно 60 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 (*например*, BI2536) вводят в дозировке не более чем примерно 200 мг, не более чем примерно 100 мг, не более чем примерно 60 мг, не более чем примерно 50 мг, не более чем примерно 40 мг или не более чем примерно 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 (*например*, BI2536) вводят в дозировке примерно 200 мг, примерно 100 мг, примерно 60 мг, примерно 50 мг, примерно 40 мг или примерно 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 (*например*, BI2536) вводят в дозировке примерно 200 мг однократно в течение 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 (*например*, BI2536) вводят в дозировке примерно 100 мг в сутки в дни 1 и 8 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 (*например*, BI2536) вводят в дозировке примерно 50 мг в сутки с 1 по 3 день 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 (*например*, BI2536) вводят в дозировке примерно 60 мг в день с 1 по 3 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 (*например*, BI2536) вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор MEK. В одном варианте осуществления ингибитор MEK (*например*, траметиниб или диметилсульфоксид траметиниба) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 0,25 мг

до примерно 3 мг, от примерно 0,5 мг до примерно 2 мг или от примерно 1 мг до примерно 1,5 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор MEK (*например*, траметиниб или диметилсульфоксид траметиниба) вводят в дозировке не более чем примерно 2 мг, не более чем примерно 1,5 мг, не более чем примерно 1 мг или не более чем примерно 0,5 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор MEK (*например*, траметиниб или диметилсульфоксид траметиниба) вводят в дозировке примерно 2 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор MEK (*например*, траметиниб или диметилсульфоксид траметиниба) вводят в дозировке примерно 1,5 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор MEK (*например*, траметиниб или диметилсульфоксид траметиниба) вводят в дозировке примерно 1 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор MEK (*например*, траметиниб или диметилсульфоксид траметиниба) вводят в дозировке примерно 0,5 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор MEK (*например*, траметиниб или диметилсульфоксид траметиниба) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор PIM. В одном варианте осуществления ингибитор PIM (*например*, LGH-447) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 30 мг до примерно 1000 мг, от примерно 70 мг до примерно 700 мг, от примерно 150 мг до примерно 500 мг, от примерно 200 мг до примерно 350 мг или от примерно 250 мг до примерно 300 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PIM (*например*, LGH-447) вводят в дозировке не более чем примерно 700 мг, не более чем примерно 500 мг, не более чем примерно 350 мг, не более чем примерно 300 мг, не более чем примерно 250 мг, не более чем примерно 200 мг, не более чем примерно 150 мг или не более чем примерно 70 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PIM (*например*, LGH-447) вводят в дозировке примерно 500 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PIM (*например*, LGH-447) вводят в дозировке примерно 350 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PIM (*например*, LGH-447) вводят в дозировке примерно 300 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PIM (*например*, LGH-447) вводят в дозировке примерно 250 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PIM (*например*, LGH-447) вводят в дозировке примерно 200 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PIM (*например*, LGH-447) вводят в дозировке примерно 150

мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор PIM (*например*, LGH-447) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор IGF-1R. В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R (*например*, линситиниб) вводят в дозировке от примерно 100 мг до примерно 500 мг, от примерно 150 мг до примерно 450 мг, от примерно 200 мг до примерно 400 мг или от примерно 250 мг до примерно 300 мг ежедневно. В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R (*например*, линситиниб) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 50 мг до примерно 250 мг, от примерно 75 мг до примерно 225 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг или от примерно 125 мг до примерно 150 мг два раза в сутки (BID). В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R (*например*, линситиниб) вводят в дозировке не более чем примерно 450 мг, не более чем примерно 400 мг, не более чем примерно 300 мг, не более чем примерно 250 мг, не более чем около 200 мг или не более чем примерно 150 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R (*например*, линситиниб) вводят в дозировке не более чем примерно 450 мг, не более чем примерно 400 мг, не более чем примерно 300 мг, не более чем примерно 250 мг, не более чем примерно 200 мг или не более чем примерно 150 мг в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R (*например*, линситиниб) вводят в дозировке не более чем примерно 225 мг, не более чем примерно 200 мг, не более чем примерно 150 мг, не более чем примерно 125 мг, не более чем примерно 100 мг или не более чем примерно 75 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R (*например*, линситиниб) вводят в дозировке примерно 450 мг, примерно 400 мг, примерно 300 мг, примерно 250 мг, примерно 200 мг или примерно 150 мг ежедневно. В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R (*например*, линситиниб) вводят в дозировке примерно 225 мг, примерно 200 мг, примерно 150 мг, примерно 125 мг, примерно 100 мг или примерно 75 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R (*например*, линситиниб) вводят с 1 по 3 день каждые 7 дней. В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R (*например*, линситиниб) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор XPO1. В одном варианте осуществления ингибитор XPO1 (*например*, селинексор) вводят в дозировке от примерно 30 мг до примерно 200 мг два раза в неделю, от примерно 45 мг

до примерно 150 мг два раза в неделю или от примерно 60 мг до примерно 100 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления ингибитор XPO1 (*например*, селинексор) вводят в дозировке не более чем примерно 100 мг, не более чем примерно 80 мг, не более чем примерно 60 мг или не более чем примерно 40 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления ингибитор XPO1 (*например*, селинексор) вводят в дозировке примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, или примерно 100 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления дозировка составляет примерно 40 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления дозировка составляет примерно 60 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления дозировка составляет примерно 80 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления дозировка составляет примерно 100 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления ингибитор XPO1 (*например*, селинексор) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой ингибитор BIRC5. В одном варианте осуществления ингибитор BIRC5 (*например*, YM155) вводят в дозировке от примерно 2 мг/м^2 до примерно 15 мг/м^2 или от примерно 4 мг/м^2 до примерно 10 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BIRC5 (*например*, YM155) вводят в дозировке не более чем примерно 15 мг/м^2, не более чем примерно 10 мг/м^2, не более чем примерно 4,8 мг/м^2, не более чем примерно 4 мг/м^2 или не более чем примерно 2 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BIRC5 (*например*, YM155) вводят в дозировке примерно 15 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BIRC5 (*например*, YM155) вводят в дозировке примерно 10 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BIRC5 (*например*, YM155) вводят в дозировке примерно 4,8 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BIRC5 (*например*, YM155) вводят в дозировке примерно 4 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BIRC5 (*например*, YM155) вводят в дозировке примерно 2 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор BIRC5 (*например*, YM155) вводят внутривенно. В одном варианте осуществления ингибитор BIRC5 (*например*, YM155) вводят в дозировке примерно 4,8 мг/м^2/сутки путем непрерывного внутривенного вливания в течение примерно 168 часов каждые 3 недели. В одном варианте осуществления ингибитор BIRC5 (*например*, YM155) вводят в дозировке примерно 5 мг/м^2/сутки путем непрерывного внутривенного вливания в течение примерно 168 часов каждые 3 недели.

В одном варианте осуществления ингибитор BIRC5 (*например*, YM155) вводят в дозировке примерно 10 мг/м^2/сутки путем непрерывного внутривенного вливания в течение примерно 72 часов каждые 3 недели.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой химиотерапевтическое средство.

В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, бендамустин или бендамустина гидрохлорид) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 25 мг/м^2 до примерно 200 мг/м^2 или от примерно 50 мг/м^2 до примерно 150 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, бендамустин или бендамустина гидрохлорид) вводят в дозировке не более чем примерно 200 мг/м^2, не более чем примерно 150 мг/м^2, не более чем примерно 100 мг/м^2, не более чем примерно 50 мг/м^2 или не более чем примерно 25 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, бендамустин или бендамустина гидрохлорид) вводят в дозировке примерно 200 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, бендамустин или бендамустина гидрохлорид) вводят в дозировке примерно 150 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, бендамустин или бендамустина гидрохлорид) вводят в дозировке примерно 100 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, бендамустин или бендамустина гидрохлорид) вводят в дозировке примерно 50 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, бендамустин или бендамустина гидрохлорид) вводят в дозировке примерно 25 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, бендамустин или бендамустина гидрохлорид) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в течение 30 минут в дни 1 и 2 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, бендамустин или бендамустина гидрохлорид) вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, доксорубицин или доксорубицина гидрохлорид) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 10 мг/м^2 до примерно 50 мг/м^2 или от примерно 20 мг/м^2 до примерно 40 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, доксорубицин или доксорубицина гидрохлорид) вводят в дозировке не более чем примерно 50 мг/м^2, не более чем примерно 40 мг/м^2, не более чем примерно 30 мг/м^2,

не более чем примерно 20 мг/м^2 или не более чем примерно 10 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, доксорубицин или доксорубицина гидрохлорид) вводят в дозировке примерно 50 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, доксорубицин или доксорубицина гидрохлорид) вводят в дозировке примерно 40 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, доксорубицин или доксорубицина гидрохлорид) вводят в дозировке примерно 30 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, доксорубицин или доксорубицина гидрохлорид) вводят в дозировке примерно 20 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, доксорубицин или доксорубицина гидрохлорид) вводят в дозировке примерно 10 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, доксорубицин или доксорубицина гидрохлорид) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в течение 60 минут на 4-й день 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, доксорубицин или доксорубицина гидрохлорид) вводят в дозировке примерно 30 мг/м^2 в течение 60 минут на 4-й день 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, доксорубицин или доксорубицина гидрохлорид) вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, этопозид или этопозид фосфат) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 10 мг/м^2 до примерно 150 мг/м^2, от примерно 25 мг/м^2 до примерно 125 мг/м^2, от примерно 35 мг/м^2 до примерно 50 мг/м^2 или от примерно 50 мг/м^2 до примерно 100 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, этопозид или этопозид фосфат) вводят в дозировке не более чем примерно 150 мг/м^2, не более чем примерно 125 мг/м^2, не более чем примерно 100 мг/м^2, не более чем примерно 50 мг/м^2, не более чем примерно 35 мг/м^2, не более чем примерно 25 мг/м^2 или не более чем примерно 10 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (например, этопозид или этопозид фосфат) вводят в дозировке примерно 150 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, этопозид или этопозид фосфат) вводят в дозировке примерно 125 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, этопозид или этопозид фосфат) вводят в дозировке примерно 100 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, этопозид или этопозид фосфат) вводят в дозировке примерно 50 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое

средство (*например*, этопозид или этопозид фосфат) вводят в дозировке примерно 35 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (например, этопозид или этопозид фосфат) вводят в дозировке примерно 25 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, этопозид или этопозид фосфат) вводят в дозировке примерно 10 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, этопозид или этопозид фосфат) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в течение от 5 минут до 3,5 часов в дни с 1 по 5 21-дневного или 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, этопозид или этопозид фосфат) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в течение от 5 минут до 3,5 часов в дни 1, 3 и 5 21-дневного или 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, этопозид или этопозид фосфат) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в течение от 5 минут до 3,5 часов в течение 4 дней. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, этопозид или этопозид фосфат) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в течение от 5 минут до 3,5 часов в течение 5 дней. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, этопозид или этопозид фосфат) вводят внутривенно. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, этопозид или этопозид фосфат) вводят перорально.

В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 5 мг/м^2 до примерно 60 мг/м^2, от примерно 10 мг/м^2 до примерно 50 мг/м^2 или от примерно 20 мг/м^2 до примерно 40 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 3 г/м^2 до примерно 3,5 г/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят в дозировке не более чем примерно 3,5 г/м^2, не более чем примерно 3 г/м^2, не более чем примерно 60 мг/м^2, не более чем примерно 50 мг/м^2, не более чем примерно 40 мг/м^2, не более чем примерно 30 мг/м^2, не более чем примерно 20 мг/м^2, не более чем примерно 10 мг/м^2 или не более чем примерно 5 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят в дозировке примерно 3,5 г/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или

метотрексат натрия) вводят в дозировке примерно 3 г/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят в дозировке примерно 60 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят в дозировке примерно 50 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят в дозировке примерно 40 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят в дозировке примерно 30 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят в дозировке примерно 20 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят в дозировке примерно 10 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят в дозировке примерно 5 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, один раз в неделю. В одном варианте осуществления дозу один раз в неделю вводят в виде разделенных доз несколько раз в неделю. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят внутривенно. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят перорально. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, метотрексат или метотрексат натрия) вводят интратекально (внутрижелудочковая или люмбальная пункция).

В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, цитарабин) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 30 мг до примерно 70 мг или от примерно 40 мг до примерно 60 мг. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, цитарабин) вводят в дозировке не более чем примерно 70 мг, не более чем примерно 60 мг, не более чем примерно 50 мг, не более чем примерно 40 мг или не более чем примерно 30 мг. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, цитарабин) вводят в дозировке примерно 70 мг. В одном варианте химиотерапевтическое средство (*например*, цитарабин) вводят в дозировке примерно 60 мг. В одном варианте

осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, цитарабин) вводят в дозировке примерно 50 мг. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, цитарабин) вводят в дозировке примерно 40 мг. В одном варианте химиотерапевтическое средство (*например*, цитарабин) вводят в дозировке примерно 30 мг. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, цитарабин) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, один раз каждые 14 дней. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, цитарабин) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, один раз каждые 28 дней. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, цитарабин) вводят интратекально (внутрижелудочковая или люмбальная пункция).

В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, винкристин или винкристина сульфат) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 1 мг/м^2 до примерно 4 мг/м^2, от примерно 1,5 мг/м^2 до примерно 3 мг/м^2 или от примерно 2 мг/м^2 до примерно 2,5 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, винкристин или винкристина сульфат) вводят в дозировке не более чем примерно 4 мг/м^2, не более чем примерно 3 мг/м^2, не более чем примерно 2,5 мг/м^2, не более чем примерно 2,25 мг/м^2, не более чем примерно 2 мг/м^2, не более чем примерно 1,5 мг/м^2 или не более чем примерно 1 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, винкристин или винкристина сульфат) вводят в дозировке примерно 4 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, винкристин или винкристина сульфат) вводят в дозировке примерно 3 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, винкристин или винкристина сульфат) вводят в дозировке примерно 2,5 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, винкристин или винкристина сульфат) вводят в дозировке примерно 2,25 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, винкристин или винкристина сульфат) вводят в дозировке примерно 2 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, винкристин или винкристина сульфат) вводят в дозировке примерно 1,5 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, винкристин или винкристина сульфат) вводят в дозировке примерно 1 мг/м^2. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, винкристин или винкристина сульфат) вводят в дозировке, описанной в настоящем документе, в

течение 1 часа один раз каждые 7 дней. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, винкристин или винкристина сульфат) вводят в дозировке примерно 2,25 мг/м^2 в течение 1 часа один раз каждые 7 дней. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, винкристин или винкристина сульфат) вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, ифосфамид) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 0,5 мг/м^2 до примерно 2 мг/м^2, от примерно 0,8 мг/м^2 до примерно 1,6 мг/м^2, или от примерно 1 мг/м^2 до примерно 1,4 мг/м^2 в сутки. В одном варианте химиотерапевтическое средство (*например*, ифосфамид) вводят в дозировке не более чем примерно 2 мг/м^2, не более чем примерно 1,6 мг/м^2, не более чем примерно 1,4 мг/м^2, не более чем примерно 1,2 мг/м^2, не более чем примерно 1 мг/м^2, не более чем примерно 0,8 мг/м^2 или не более чем примерно 0,5 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, ифосфамид) вводят в дозировке примерно 2 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, ифосфамид) вводят в дозировке примерно 1,6 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, ифосфамид) вводят в дозировке примерно 1,4 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, ифосфамид) вводят в дозировке примерно 1,2 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, ифосфамид) вводят в дозировке примерно 1 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, ифосфамид) вводят в дозировке примерно 0,8 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, ифосфамид) вводят в дозировке примерно 0,5 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, ифосфамид) вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 50 мг/м^2 до примерно 150 мг/м^2 или от примерно 75 мг/м^2 до примерно 125 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят в дозировке не более чем примерно 150 мг/м^2, не более чем примерно 125 мг/м^2, не более чем примерно 100 мг/м^2, не более чем примерно 75 мг/м^2 или не более чем примерно 50 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид

мелфалана) вводят в дозировке примерно 150 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят в дозировке примерно 125 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят в дозировке примерно 100 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят в дозировке примерно 75 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят в дозировке примерно 50 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 2 мг до примерно 10 мг или от примерно 4 мг до примерно 8 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят в дозировке не более чем примерно 10 мг, не более чем примерно 8 мг, не более чем примерно 6 мг, не более чем примерно 4 мг или не чем примерно 2 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят в дозировке примерно 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят в дозировке примерно 8 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят в дозировке примерно 6 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят в дозировке примерно 4 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят в дозировке примерно 2 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, мелфалан или гидрохлорид мелфалана) вводят перорально.

В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, оксалиплатин) вводят в дозировке в диапазоне от примерно 50 мг/м^2 до примерно 100 мг/м^2 или от примерно 65 мг/м^2 до примерно 85 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, оксалиплатин) вводят в дозировке не более чем примерно 100 мг/м^2, не более чем примерно 85 мг/м^2, не более

чем примерно 75 мг/м^2, не более чем примерно 65 мг/м^2, или не более чем примерно 50 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, оксалиплатин) вводят в дозировке примерно 100 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, оксалиплатин) вводят в дозировке примерно 85 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, оксалиплатин) вводят в дозировке примерно 75 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, оксалиплатин) вводят в дозировке примерно 65 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, оксалиплатин) вводят в дозировке примерно 50 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, оксалиплатин) вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке от примерно 0,5 до примерно 2000 мг в сутки, от примерно 1 до примерно 1000 мг в сутки, от примерно 1 до примерно 500 мг в сутки, от примерно 1 до примерно 250 мг в сутки, от примерно 5 до примерно 250 мг в сутки, от примерно 7,5 до примерно 250 мг в сутки, от примерно 10 до примерно 250 мг в сутки, от примерно 20 до примерно 250 мг в сутки, от примерно 20 до примерно 200 мг в сутки, от примерно 1 до примерно 100 мг в сутки, от примерно 1 до примерно 50 мг в сутки, от примерно 0,5 до примерно 25 мг в сутки или от примерно 0,5 до примерно 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке от примерно 0,5 до примерно 2000 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке от примерно 1 до примерно 1000 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке от примерно 1 до примерно 500 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке от примерно 1 до примерно 250 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке от примерно 5 до примерно 250 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке от примерно 7,5 до примерно 250 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке от примерно 10 до примерно 250 мг в сутки. В одном варианте

осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке от примерно 20 до примерно 250 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке от примерно 20 до примерно 200 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке от примерно 1 до примерно 100 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке от примерно 1 до примерно 50 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке от примерно 0,5 до примерно 25 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке от примерно 0,5 до примерно 10 мг в сутки.

В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 0,5, примерно 1, примерно 2, примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 60, примерно 70, примерно 80, примерно 90, примерно 100, примерно 150 или примерно 200 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 0,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 1 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 2 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 15 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 25 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 30 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 40 мг в сутки. В

одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (например, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 45 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 50 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 60 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 70 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 80 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 90 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 100 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 150 мг в сутки. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозировке примерно 200 мг в сутки.

В одном варианте осуществления рекомендуемый диапазон суточной дозы химиотерапевтического средства (*например*, дексаметазона) для состояний, описанных в настоящем документе, составляет от примерно 0,5 мг до примерно 100 мг в сутки, предпочтительно вводимой в виде однократной дозы один раз в сутки или разделенных доз в течение дня. В некоторых вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от примерно 1 мг до примерно 100 мг в свутки. В других вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 20 мг в сутки. Конкретные дозы включают 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 4 мг в дни 1 и 8 21-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 4 мг в дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 4 мг в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 4 мг в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла. В

некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 4 мг в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 4 мг в дни 1, 10, 15 и 22 цикла 1. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 4 мг в дни 1, 3, 15 и 17 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 4 мг в дни 1, 3, 14 и 17 цикла 1.

В некоторых других вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 8 мг в дни 1 и 8 21-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 8 мг в дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 8 мг в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 8 мг в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 8 мг в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 8 мг в дни 1, 10, 15 и 22 цикла 1. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 8 мг в дни 1, 3, 15 и 17 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 8 мг в дни 1, 3, 14 и 17 цикла 1.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 10 мг в дни 1 и 8 21-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 10 мг в дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 10 мг в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 10 мг в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 10 мг в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В одном таком

варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 10 мг в дни 1, 10, 15 и 22 цикла 1. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (химиотерапевтическое средство, дексаметазон) вводят в дозе 10 мг в дни 1, 3, 15 и 17 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 10 мг в дни 1, 3, 14 и 17 цикла 1.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 20 мг в дни 1 и 8 21-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 20 мг в дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 20 мг в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 20 мг в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 20 мг в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 20 мг в дни 1, 10, 15 и 22 цикла 1. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 20 мг в дни 1, 3, 15 и 17 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 20 мг в дни 1, 3, 14 и 17 цикла 1.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 40 мг в дни 1 и 8 21-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 40 мг в дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 40 мг в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 40 мг в дни 1, 10, 15 и 22 цикла 1. В некоторых других вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 40 мг в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла. В других таких вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 40 мг в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В других таких вариантах осуществления

химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 40 мг в дни 1, 3, 15 и 17 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления химиотерапевтическое средство (*например*, дексаметазон) вводят в дозе 40 мг в дни 1, 3, 14 и 17 цикла 1.

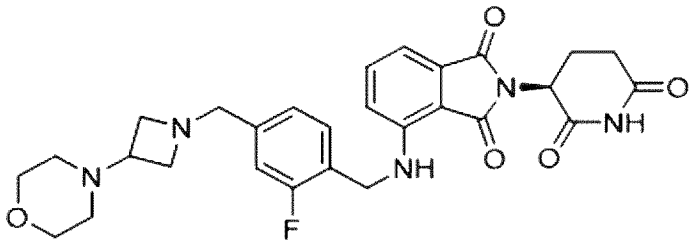
6. ПРИМЕРЫ

Некоторые варианты осуществления изобретения проиллюстрированы следующими неограничивающими примерами.

Используемые сокращения:

DCM	Дихлорметан
DIEA	N,N-Диизопропилэтиламин
DMSO	Диметилсульфоксид
ESI	Ионизация электрораспылением
EtOAc	Этилацетат
LCMS	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
MeOH	Метанол
MS	Масс-спектрометрия
NMP	N-Метилпирролидон
NMR	Ядерный магнитный резонанс

6.1 Синтез (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион (Соединение 1)



(S)-2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)-амино)изоиндолин-1,3-дион: Суспензию (S)-4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (5,00 г, 18,3 ммоль) и 2-фтор-4-(гидроксиметил)бензальдегида (2,82 г, 18,30 ммоль) в смеси 2:1 диоксан-MeOH (75 мл) охлаждали до 0°C и небольшими порциями в течение 5 минут добавляли $B_{10}H_{14}$ (4,92 г,

40,3 ммоль). Реакционную колбу снабжали мембраной и игольчатым клапаном (давление) и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Смесь оставляли для достижения температуры окружающей среды и перемешивали в течение 3 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH-DCM) с получением (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона в виде твердого вещества желтого цвета (4,23 г, 56%). LCMS (ESI) *m/z* 411.8 $[M+H]^+$.

(S)-4-((4-(Хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион: Раствор (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (0,727 г, 1,77 ммоль) в сухом NMP (6 мл) охлаждали до 0°C и последовательно добавляли метансульфонилхлорид (0,275 мл, 3,35 ммоль) и DIEA (0,617 мл, 3,53 ммоль). Реакционную смесь оставляли для достижения температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь медленно добавляли к H_2O (60 мл), охлажденной до 0°C, при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию фильтровали, и собранное твердое вещество промывали H_2O и Et_2O. Твердое вещество растворяли в EtOAc, раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением (S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона в виде твердого вещества желтого цвета (0,600 г, 79%). LCMS (ESI) *m/z* 430.0 $[M+H]^+$.

(S)-2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион: К раствору (S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 0,698 ммоль) в сухом DMSO (1,0 мл) добавляли гидрохлорид 4-(азетидин-3-ил)морфолина (125 мг, 0,698 ммоль) и DIEA (0,122 мл, 0,698 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов и разбавляли DMSO (1 мл). Раствор очищали хиральной обращенно-фазовой хроматографией с получением (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил) метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (89 мг, 24%, 97% ee). LCMS (ESI) *m/z* 536.2 $[M+H]^+$.

6.2 Эффект лечения Соединением 1 в комбинации со вторыми активными агентами на пролиферацию клеточных линий гематологических злокачественных опухолей

Было проведено исследование комбинированного применения лекарственных препаратов для оценки эффектов на пролиферацию в результате лечения комбинацией

Соединения 1 с соединениями, тестированными при гематологических злокачественных опухолях клинически или доклинически, на основе их механизма действия, включая следующие: ингибитор HDAC (панобиностат, ромидепсин и вориностат), ингибитор BCL2 (венетоклакс), ингибитор BTK (ибрутиниб), ингибитор mTOR (эверолимус), ингибитор PI3K (иделалисиб), ингибитор PKCβ (энзастаурин), ингибитор SYK (фостаматиниб), ингибитор JAK2 (федратиниб, пакритиниб/SB1518 и руксолитиниб), ингибитор киназы Aurora A (алисертиб), ингибитор EZH2 (таземетостат, GSK126 и CPI-1205), ингибитор BET (бирабресиб и Соединение B), гипометилирующий агент (5-азацитидин и децитабин) и химиотерапевтическое средство (бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин и дексаметазон). Другие эпигенетические соединения также были протестированы в этом исследовании комбинированного применения с Соединением 1, включая ингибитор DOT1L (пинометостат), ингибитор HAT (C646), ингибитор WDR5 (OICR-9429), ингибитор HDAC6 (ACY-241), селективный ингибитор DNMT1 (GSK3484862), ингибитор LSD-1 (Соединение C), ингибитор G9A (UNC 0631), ингибитор PRMT5 (GSK3326595), ингибитор BRD9/7 (LP99), ингибитор SUV420H1/H2 (A-196), ингибитор CARM1 (EZM2302).

Клеточные линии/клетки: Клеточные линии активированных B-клеток (ABC): TMD-8, SU-DHL-2, OCI-Ly10, RIVA, U2932; и клеточные линии B-клеток зародышевого центра (GCB): SU-DHL10, Pfeiffer, WSU-DLCL2, SU-DHL4, DB; клеточные линии миеломы: H929, JJN3 и SK-MM1; клеточная линия острого миелоидного лейкоза: HNT-34; клеточная линия острого лимфоцитарного лейкоза: Karpas-231; другие клеточные линии лимфомы: Daudi, Karpas-299, HuT-102, L-428.

Методика эксперимента: Концентрации Соединения 1, используемые в кривых доза-эффект (DRC), выбирали исходя из чувствительности клеточной линии в анализах на антипролиферативную активность. U2932, SU-DHL4, Pfeiffer, RIVA, DB, Daudi, H-929, HNT-34, JJN3, Karpas-299, Karpas-231, HuT-102, L-428 и SK-MM1 обрабатывали при высоких начальных концентрациях Соединения 1 (начиная с 10 мкМ); TMD-8, SU-DHL2, SU-DHL10, WSU-DLCL2 и OCI-Ly10 обрабатывали низкими концентрациями Соединения 1 (начиная с 1 мкМ). Все растворы Соединения 1 серийно разбавляли 3-кратно с получением 10-точечной кривой разбавления. Альтернативно, растворы комбинируемых соединений серийно разбавляли от исходной концентрации 5 мкМ, и серийно разбавляли 6-кратно с получением 6-точечной кривой разведения. Соединения высевали в 384-луночный планшет, при этом Соединение 1 распределяли рядами, и

агент комбинируемого соединения - столбцами. Та же концентрация Соединения 1 или комбинируемого соединения была распределена по его строке или столбцу соответственно для создания матрицы комбинаций соединений. В каждую лунку вносили клетки и культивировали в течение 3 дней. Для некоторых эпигенетических соединений (таземетостат, GSK126, CPI-1205, 5-азацитидин и децитабин) клетки предварительно обрабатывали эпигенетическим соединением в течение 4 дней перед началом обработки Соединением 1. После этих 4 дней клетки обрабатывали комбинацией Соединения 1 и эпигенетических агентов, как описано ранее для других соединений. Для некоторых других эпигенетических агентов (EPZ5676, C646, OICR-9429, ACY-241, GSK3484862, Соединение C, UNC 0631, GSK3326595, LP99, A-196, CARM1 EZM2302) клетки культивировали в течение 5 дней из-за их механизма действия.

Получение и обработка клеток: Соединение 1 распределяли в 384-луночные планшеты и замораживали при -80°C до начала эксперимента. Планшеты готовили при концентрации 10 мкМ или 1 мкМ, разбавленной 3-кратно с получением 10-точечной кривой разведения, с конечной концентрацией DMSO 0,2%. Все растворы клеточных линий разбавляли до концентрации 100000 клеток/мл и вносили в каждую лунку в объеме 50 мкл, за исключением раствора SU-DHL-6, который разбавляли до 25000 клеток/мл. В конце периода обработки клетки лизировали реагентами Cell Titer Glo (CTG) в соответствии с рекомендациями производителя. Люминесцентный сигнал считывали с использованием Envision, и данные нормализовали по DMSO для анализа данных.

Анализ данных: Эффект комбинирования анализировали путем объединения результатов, полученных в анализах модели на основе наиболее эффективного индивидуального агента (Highest Single Agent, HSA) и межлекарственных взаимодействий по Блиссу (Bliss Independence). *См., например*, Foucquier J, Guedj M., Analysis of drug combinations: current methodological landscape. Pharmacol Res Perspect. 2015;3(3):e00149. doi:10.1002/prp2.149.

Результаты: Эффект лечения комбинацией Соединения 1 с 43 соединениями оценивали с помощью CTG через 3 и 5 дней совместной обработки 19 клеточных линий гематологических злокачественных опухолей, включая клеточные линии DLBCL с разной чувствительностью к Соединению 1 (**ФИГ. 1**). Объединенные результаты оценок HSA и Bliss использовали для определения синергетического и аддитивного эффекта комбинаций.

Широкий диапазон аддитивных или синергетических эффектов наблюдался в выбранных клеточных линиях. Все протестированные комбинации показали аддитивные (светло-серые) или синергетические (темно-серые) эффекты по меньшей мере в одной из 19 протестированных клеточных линий, вне зависимости от активности Соединения 1 в отношении пролиферации этих клеточных линий (**фиг. 2**). Обработка очень чувствительных клеточных линий, таких как JJN-3, SU-DHL2 или SU-DHL10, показала синергетические эффекты при обработке Соединением 1 и некоторыми соединениями, включая панобиностат, ромидепсин, винкристин, эверолимус, федратиниб, алисертиб и бирабресиб. Даже больше резистентные к Соединению 1 клеточные линии, такие как DB, HNT-34 или SU-DHL4, также продемонстрировали это преимущество, когда Соединение 1 комбинировали с некоторыми соединениями, включая панобиностат, этопозид, винкристин, венетоклакс, ибрутиниб, эверолимус, энзастаурин, таземетостат, GSK126, CPI-1205, 5-азацитидин и децитабин.

Все протестированные подтипы заболеваний (лимфомы, лейкозы и множественная миелома) получили положительный эффект в результате комбинированного лечения клинически значимыми соединениями или другими эпигенетическими агентами с Соединением 1.

6.3 Противоопухолевая активность взятого в отдельности Соединения 1 и в комбинации с 5-азацитидином в модели ксенотрансплантата WSU-DLCL2 (DLBCL)

Противоопухолевую активность взятого в отдельности Соединения 1 и в комбинации с 5-азацитидином изучали на модели ксенотрансплантата WSU-DLCL2 (DLBCL). Соединение 1 (1 мг/кг) вводили один раз в сутки в течение 5 последовательных дней с последующими 2 днями перерыва (5 дней приема/2 дня перерыва), и 5-азацитидин (1 мг/кг) вводили один раз в сутки (QD). Соединение 1 (1 мг/кг, 5 дней приема/2 дня перерыва) и 5-азацитидин (1 мг/кг, QD) ингибировали рост опухоли WSU-DLCL2 DLBCL. Комбинированное лечение Соединением 1 и 5-азацитидином показало синергетическую противоопухолевую активность.

Методы: Исследование ксенотрансплантата проводили на самках мышей SCID, несущих ксенотрансплантат опухолей WSU-DLCL2 DLBCL. Самкам мышей SCID подкожно инокулировали клетки WSU-DLCL2 в боковую область над правой задней лапой. После инокуляции животных опухолям давали вырасти примерно до 200 $мм^3$ перед рандомизацией. На 14-й день после инокуляции опухолевых клеток мышей с опухолями WSU-DLCL2 размером от 150 до 250 $мм^3$ объединяли и рандомизировали в

различные лечебные группы. Соединение 1 составляли в 0,5% водном растворе метилцеллюлозы, 0,25% Tween 80 и 50 мМ цитрате, pH 3. 5-Азацитидин составляли в 0,9% солевом растворе. Соединение 1 (1 мг/кг) вводили перорально тремя циклами один раз в сутки в течение 5 последовательных дней с последующим 2 днями перерыва, начиная с 14-го дня после инокуляции опухолевых клеток. 5-Азацитидин (1 мг/кг) вводили внутрибрюшинно один раз в сутки (QD) в течение трех недель. В группе, получавшей комбинированное лечение, животные получали Соединение 1 (1 мг/кг/5дней приема/2 дня перерыва) и 5-азацитидин (1 мг/кг, QD) одновременно в течение трех недель, начиная с 14-го дня после инокуляции опухолевых клеток. Опухоли измеряли два раза в неделю с помощью штангенциркуля, и объемы опухолей рассчитывали по формуле W^2 x L/2. Статистический анализ проводили с использованием одностороннего или двустороннего дисперсионного анализа (ANOVA). Расчеты синергии проводили с использованием метода частичного продукта.

Результаты и выводы: Соединение 1 (1 мг/кг) и 5-азацитидин (1 мг/кг) тестировали в качестве отдельно взятых агентов и в комбинации на модели ксенотрансплантата WSU-DLCL2. В качестве отдельно взятого агента Соединение 1 значительно ($p<0,0001$) ингибировало (-45,6%) рост опухоли WSU-DLCL2 DLBCL. 5-Азацитидин в качестве отдельно взятого агента незначительно (-20,1%) ингибировал рост ксенотрансплантата опухоли WSU-DLCL2 DLBCL (**фиг. 3**). Соединение 1 в дозе 1 мг/кг при введении в комбинации с 5-азацитидином 1 мг/кг привело к значительному ($p<0,0001$) уменьшению объема опухоли по сравнению с контролем-носителем, демонстрируя уменьшение объема опухоли на 74% по сравнению с контролем-носителем (**фиг. 3**). В двухфакторном дисперсионном анализе ANOVA с последующим тестом Бонферрони противоопухолевая активность этой комбинации была значительно выше, чем у взятого в отдельности Соединения 1 (74% против 45,6% TVR; $p < 0,0001$) или у взятого в отдельности 5-азацитидина (74% против 20,1% TVR; $p < 0,01$). Используя метод частичного продукта, было определено, что противоопухолевая активность комбинации Соединения 1 в дозе 1 мг/кг и 5-азацитидина в дозе 1 мг/кг проявляет синергизм в отношении уменьшения объема опухоли.

В заключение, Соединение 1 в комбинации с 5-азацитидином продемонстрировало синергизм в отношении уменьшения объема опухоли в модели ксенотрансплантата опухоли WSU-DLCL2 DLBCL.

6.4 Противоопухолевая активность взятого в отдельности Соединения 1 и в комбинации с таземетостатом в модели ксенотрансплантата WSU-DLCL2 (DLBCL)

Противоопухолевую активность взятого в отдельности Соединения 1 и в комбинации с таземетостатом изучали на модели ксенотрансплантата WSU-DLCL2 (DLBCL). Соединение 1 (1 мг/кг) вводили один раз в сутки в течение 5 последовательных дней с последующими 2 днями перерыва (5 дней приема/2 дня перерыва), и таземетостат (200 мг/кг) вводили два раза в сутки (BID). Комбинированное лечение Соединением 1 и таземетостатом показало синергетическую противоопухолевую активность.

Методы: Исследование ксенотрансплантата проводили на самках мышей SCID, несущих ксенотрансплантат опухолей WSU-DLCL2 DLBCL. Самкам мышей SCID подкожно инокулировали клетки WSU-DLCL2 в боковую область над правой задней лапой. После инокуляции животных опухолям давали вырасти примерно до 200 $мм^3$ перед рандомизацией. На 14-й день после инокуляции опухолевых клеток мышей с опухолями WSU-DLCL2 размером от 150 до 250 $мм^3$ объединяли и рандомизировали в различные лечебные группы. Соединение 1 составляли в 0,5% водном растворе метилцеллюлозы, 0,25% Tween 80 и 50 мМ цитрата, pH 3. Таземетостат составляли в CMC-Tween. Соединение 1 (1 мг/кг) вводили перорально тремя циклами один раз в сутки в течение 5 последовательных дней с последующим 2-дневным перерывом, начиная с 14-го дня после инокуляции опухолевых клеток. Таземетостат 200 мг/кг вводили перорально два раза в сутки (BID) в течение трех недель. В группе, получавшей комбинированное лечение, животные получали Соединение 1 (1 мг/кг/5 дней прием/2 дня перерыв) и таземетостат (200 мг/кг, BID) одновременно в течение трех недель, начиная с 14-го дня после инокуляции опухолевых клеток. Опухоли измеряли два раза в неделю с помощью штангенциркуля, и объемы опухолей рассчитывали по формуле W2 x L/2. Статистический анализ проводили с использованием одностороннего или двустороннего дисперсионного анализа (ANOVA). Расчеты синергии проводили с использованием метода частичного продукта.

Результаты и выводы: Соединение 1 (1 мг/кг) и таземетостат (200 мг/кг) тестировали в качестве отдельно взятых агентов и в комбинации на модели ксенотрансплантата WSU-DLCL2. В качестве отдельно взятого агента Соединение 1 значительно ($p<0,0001$) ингибировало (-45,6%) рост опухоли WSU-DLCL2 DLBCL. Таземетостат в качестве отдельно взятого агента значительно ($p<0,0001$) ингибировал

(-50,5%) рост ксенотрансплантата опухоли WSU-DLCL2 DLBCL (**фиг. 4**). Соединение 1 в дозе 1 мг/кг при введении в комбинации с таземетостатом 200 мг/кг привело к значительному ($p<0,0001$) уменьшению объема опухоли по сравнению с носителем-контролем, демонстрируя уменьшение объема опухоли на 93,7%% по сравнению с носителем-контролем (**фиг. 4**). В двухфакторном дисперсионном анализе ANOVA с последующим тестом Бонферрони противоопухолевая активность этой комбинации была значительно выше, чем у взятого в отдельности Соединения 1 (93,7% против 45,6 TVR; $p < 0,0001$) или взятого в отдельности таземетостата (93,7% против 50,5% TVR; $p < 0,0001$). Используя метод частичного продукта, было определено, что комбинированная противоопухолевая активность Соединения 1 в дозе 1 мг/кг и таземетостата в дозе 200 мг/кг является синергетической в отношении уменьшения объема опухоли.

В заключение, Соединение 1 в комбинации с таземетостатом проявило синергизм в отношении уменьшения объема опухоли в модели ксенотрансплантата опухоли WSU-DLCL2 DLBCL.

6.5 Противоопухолевая активность взятого в отдельности Соединения 1 и в комбинации с таземетостатом в модели ксенотрансплантата DB (DLBCL)

Противоопухолевую активность взятого в отдельности Соединения 1 и в комбинации с таземетостатом изучали на модели ксенотрансплантата DB (DLBCL). Соединение 1 (3, 10 или 30 мг/кг) вводили один раз в сутки в течение 5 последовательных дней с последующими 2 днями перерыва (5 дней приема/2 дня перерыва), и таземетостат (200 мг/кг) вводили два раза в сутки (BID). Комбинированное лечение Соединением 1 и таземетостатом показало синергетическую противоопухолевую активность.

Методы: Исследование ксенотрансплантата проводили на самках мышей SCID, несущих ксенотрансплантатные опухоли DB DLBCL. Самкам мышей SCID подкожно инокулировали клетки DB в боковую область над правой задней лапой. После инокуляции животных опухолям давали вырасти примерно до 200 $мм^3$ перед рандомизацией. На 33-й день после инокуляции опухолевых клеток мышей с опухолями DB размером от 150 до 250 $мм^3$ объединяли и рандомизировали в различные лечебные группы. Соединение 1 составляли в 0,5% водном растворе метилцеллюлозы, 0,25% Tween 80 и 50 мМ цитрата, pH 3. Таземетостат составляли в CMC-Tween. Соединение 1 (3, 10 или 30 мг/кг) вводили перорально тремя циклами один раз в сутки в течение 5 последовательных дней с последующим 2-дневным

перерывом, начиная с 33-го дня после инокуляции опухолевых клеток. Таземетостат (200 мг/кг) вводили перорально два раза в сутки (BID) в течение трех недель. В группе комбинированного лечения животные получали Соединение 1 (3, 10 или 30 мг/кг, 5 дней прием/2 дня перерыв) и таземетостат (200 мг/кг, BID) одновременно в течение трех недель, начиная с 33-го дня после инокуляции опухолевых клеток. Опухоли измеряли два раза в неделю с помощью штангенциркуля, и объемы опухолей рассчитывали по формуле W2 x L/2. Статистический анализ проводили с использованием одностороннего или двустороннего дисперсионного анализа (ANOVA). Расчеты синергии проводили с использованием метода частичного продукта.

Результаты и выводы: Соединение 1 (3, 10 или 30 мг/кг) и таземетостат (200 мг/кг) тестировали как отдельно взятые агенты и в комбинации на модели ксенотрансплантата DB. В качестве отдельно взятого агента Соединение 1 в дозе 3, 10 и 30 мг/кг ингибировало рост опухоли DB DLBCL с уменьшением объема опухоли на 16,9%, 41,1% и 48,9%, соответственно (**фиг. 5A**, **фиг. 5B** и **фиг. 5C**). Таземетостат в качестве отдельно взятого агента значительно ингибировал (-45,9%) рост опухоли ксенотрансплантата DB. Соединение 1 в дозе 3, 10 или 30 мг/кг при введении в комбинации с таземетостатом 200 мг/кг привело к значительному ($p<0,0001$) уменьшению объема опухоли по сравнению с носителем-контролем, демонстрируя уменьшение объема опухоли на 99,1%, 100% и 100%, соответственно (**фиг. 5A**, **фиг. 5B** и **фиг. 5C**). У 90%, 100% и 100% животных, получавших таземетостат в комбинации с 3, 10 или 30 мг/кг Соединения 1, соответственно, не было опухолей. В двухфакторном дисперсионном анализе с последующим тестом Бонферрони эта комбинированная противоопухолевая активность была значительно выше по сравнению с взятым в отдельности Соединением 1 в дозах 3, 10 или 30 мг/кг (99,1%, 100% или 100% по сравнению с 16,9, 41,1% или 48,9% TVR, соответственно; $p < 0,0001$ для всех) или взятым в отдельности таземетостатом (99,1%, 100% или 100% против 64,5% TVR; $p < 0,0001$ для всех). Используя метод частичного продукта, определили, что комбинированная противоопухолевая активность Соединения 1 в дозе 3, 10 или 30 мг/кг и таземетостата в дозе 200 мг/кг является синергетической в отношении уменьшения объема опухоли.

В заключение, Соединение 1 в комбинации с таземетостатом продемонстрировало синергизм в отношении уменьшения объема опухоли в модели опухоли DB DLBCL.

6.6. Антипролиферативный эффект Соединения 1 в комбинации с венетоклаксом в клетках пациентов с В-клеточным CLL.

CLL характеризуется накоплением клональных CD5+CD19+ лимфоцитов, устойчивых к апоптозу. Венетоклакс блокирует белок антиапоптотической В-клеточной лимфомы-2 (Bcl-2), приводящий к запрограммированной гибели клеток CLL, и в настоящее время проходит клинические испытания с различными комбинациями для рецидивирующих рефрактерных пациентов. Эффект Соединения 1 в комбинации с венетоклаксом на пролиферацию и выживаемость В-клеток CLL оценивали с использованием модели *ex vivo*, в которой первичные клетки CLL из крови пациента стимулировали к пролиферации с помощью 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS), 5 нг/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-4 (rh IL-4), 10 нг/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-10 (rh IL-10) и совместного культивирования с фибробластами, экспрессирующими поверхностный CD154 (CD40L), в формате 96-луночного планшета.

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) от пациентов с CLL (таблица 6), содержащие 52-86% опухолевых клеток CD5+CD19+, культивировали при плотности 0,06–0,1×10^6 клеток/лунку на монослое CD154-экспрессирующих фибробластов при плотности 0,09 x 10^6 клеток/лунку в 96-луночных планшетах в среде RPMI 1640, дополненной 10% FBS, 5 нг/мл rh IL-4 и 10 нг/мл rh IL-10, и одновременно обрабатывали носителем-контролем (0,1% DMSO) или увеличивающимися концентрациями Соединения 1 в диапазоне от 0,0001 до 1 мкМ и венетоклакса в диапазоне концентраций от 0,001 до 10 мкМ при всех различных концентрациях Соединения 1. После 144 часов обработки обоими агентами проводили анализ методом проточной цитометрии для определения количества опухолевых клеток, которые были жизнеспособными или апоптотическими.

Через 6 дней лечения количество опухолевых клеток оценивали путем окрашивания PBMC пациента в каждом состоянии маркерами поверхности опухолевых клеток CD5 и CD19 вместе с красителем Live/Dead Fixable Dye для исключения мертвых клеток с последующим внутриклеточным окрашиванием с использованием антитела к каспазе 3 для идентификации апоптотических клеток, и измеряли с помощью проточной цитометрии (Attune NxT, Thermo Fisher). Количество живых опухолевых клеток для каждого состояния рассчитывали путем нормализации к частицам Precision Count Beads, добавленным к каждому образцу.

Таблица 6. Характеристики используемых образцов CLL

CLL Pt	Масса опухоли	Мутационный статус IGHV	Цитогенетика	Предшествующая терапия
11	85%	Немутированный	del(13q)	N (нет)
12	75%	Немутированный	del(13q) (35%)	N (нет)
13	30%	Мутированный	del(13q); tri12	N (нет)
14	86%	Мутированный	del(13q); аномалия в интерфазе клетки (86%)	Митомицин

Затем количество живых опухолевых клеток нормализовали по отношению к контролю DMSO (принимаемому за 100%) для расчета процента жизнеспособных клеток, оставшихся после обработки. Затем нормализованный процент опухолевых клеток представляли в виде тепловой карты с использованием Graph Pad Prism 8.0.0, чтобы указать степень опухолевой токсичности для каждой из комбинаций (**фиг. 6**).

Для анализа апоптоза процент апоптоза, объединяющий как области «раннего» (положительного по Каспазе 3 и отрицательного по красителю Live-Dead Fixable Dye), так и «позднего» апоптоза (положительного по Каспазе 3 и положительного по красителю Live-Dead Fixable Dye) клеток за вычетом исходного значения DMSO наносили на график с использованием GraphPad Prism 8.0.0.0. Значения Y_{max} (максимальный процент достигнутого апоптоза) из кривых апоптоза рассчитывали путем выполнения подгонки кривой нелинейной регрессии с использованием log (агонист) против нормализованного ответа - анализ переменного наклона и определение максимального значения на GraphPad Prism 8.0.0 (таблица 7).

Таблица 7. Максимальный эффект Соединения 1 в комбинации с венетоклаксом на апоптоз

Концентрация венетоклакса	Ymax Pt 11 (%)	Ymax Pt 12 (%)	Ymax Pt 13 (%)	Ymax Pt 14 (%)
DMSO + Cpd1 DRC	12,42	14,64	27,00	13,32
0,001 мкМ + Cpd1 DRC	17,79	24,85	33,09	17,39
0,01 мкМ + Cpd1 DRC	38,49	34,24	49,03	27,33
0,1 мкМ + Cpd1 DRC	58,37	45,34	52,16	31,44
1 мкМ + Cpd1 DRC	66,55	48,71	55,23	40,57
10 мкМ + Cpd1 DRC	72,34	54,25	60,52	45,98

Взятый в отдельности венетоклакс	64,98	43,47	50,25	33,32

6.7 Антипролиферативный эффект Соединения 1 в комбинации с ибрутинибом в клетках у пациентов с В-клеточным CLL.

CLL характеризуется накоплением клональных CD5+CD19+ лимфоцитов, устойчивых к апоптозу. Ибрутиниб является селективным ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTK), которая является сигнальной молекулой В-клеточного антигенного рецептора (BCR). В настоящее время это лечение первой линии для пациентов с впервые диагностированным CLL, и в настоящее время исследуются различные комбинации для пациентов с рецидивом. Эффект Соединения 1 в комбинации с ибрутинибом на пролиферацию и выживаемость В-клеток CLL оценивали с использованием модели *ex vivo*, в которой первичные клетки CLL из крови пациентов стимулировали к пролиферации с помощью 10% фетальной телячьей сыворотки (FBS), 5 нг/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-4 (rh IL-4), 10 нг/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-10 (rh IL-10) и совместного культивирования с фибробластами, экспрессирующими поверхностный CD154 (CD40L), в формате 96-луночного планшета.

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) от пациентов с CLL (таблица 8), содержащие 52-86% опухолевых клеток CD5+CD19+, культивировали при плотности 0,06–0,1×10^6 клеток/лунку на монослое CD154-экспрессирующих фибробластов при плотности 0,09 x 10^6 клеток/лунку в 96-луночных планшетах в среде RPMI 1640, дополненной 10% FBS, 5 нг/мл rh IL-4 и 10 нг/мл rh IL-10, и одновременно обрабатывали носителем-контролем (0,1% DMSO) или увеличивающимися концентрациями Соединения 1 в диапазоне от 0,0001 до 1 мкМ и ибрутиниба в диапазоне концентраций от 0,001 до 10 мкМ при всех различных концентрациях Соединения 1. После 144 часов обработки обоими агентами анализ методом проточной цитометрии использовали для определения количества опухолевых клеток, которые были жизнеспособными или апоптотичными.

Количество опухолевых клеток оценивали путем окрашивания PBMC пациента в каждом состоянии маркерами поверхности опухолевых клеток CD5 и CD19 вместе с красителем Live/Dead Fixable Dye для исключения мертвых клеток с последующим внутриклеточным окрашиванием с использованием антитела к Каспазе 3 для идентификации апоптотических клеток, и измеряли с помощью проточной цитометрии

(Attune NxT, Thermo Fisher). Количество живых опухолевых клеток для каждого состояния рассчитывали путем нормализации к частицам Precision Count Beads, добавленным к каждому образцу.

Таблица 8. Характеристики используемых образцов CLL.

CLL Pt	Масса опухоли	Мутационный статус IGHV	Цитогенетика	Предшествующая терапия
11	85%	Немутированный	del(13q)	N (нет)
12	75%	Немутированный	del(13q) (35%)	N (нет)
13	30%	Мутированный	del(13q); tri12	N (нет)
14	86%	Мутированный	del(13q); аномалия в интерфазе клетки (86%)	Митомицин

Затем количество живых опухолевых клеток нормализовали по отношению к контролю DMSO (принимаемому за 100%) для расчета процента жизнеспособных клеток, оставшихся после обработки. Затем нормализованный процент опухолевых клеток представляли в виде тепловой карты с использованием Graph Pad Prism 8.0.0, чтобы указать степень опухолевой токсичности для каждой из комбинаций (**фиг. 7**).

Для анализа апоптоза процент апоптоза, объединяющий как области «раннего» (положительного по Каспазе 3 и отрицательного по красителю Live-Dead Fixable Dye), так и «позднего» апоптоза (положительного по Каспазе 3 и положительного по красителю Live-Dead Fixable Dye) клеток за вычетом исходного значения DMSO наносили на график с использованием GraphPad Prism 8.0.0.0. Значения Y_{max} (максимальный процент достигнутого апоптоза) из кривых апоптоза рассчитывали путем выполнения подгонки кривой нелинейной регрессии с использованием log (агонист) против нормализованного ответа - анализ переменного наклона и определение максимального значения на GraphPad Prism 8.0.0 (таблица 9).

Таблица 9. Максимальный эффект Соединения 1 в комбинации с ибрутинибом на апоптоз

Концентрации ибрутиниба	Ymax Pt 11 (%)	Ymax Pt 12 (%)	Ymax Pt 13 (%)	Ymax Pt 14 (%)
DMSO + Cpd1 DRC	14,40	14,19	36,93	17,21
0,001 мкМ + Cpd1 DRC	19,80	15,67	26,75	17,87
0,01 мкМ + Cpd1 DRC	18,66	13,66	30,53	18,30

0,1 мкМ + Cpd1 DRC	12,33	17,47	32,49	13,59
1 мкМ + Cpd1 DRC	19,73	22,48	29,70	17,65
10 мкМ + Cpd1 DRC	29,73	24,18	35,37	19,33
Взятый в отдельности ибрутиниб	0	0	0	0

6.8 Эффект лечения Соединением 1 в комбинации с ингибитором BET на пролиферацию клеточной линии DLBCL

Панель клеточных линий DLBCL в следующей таблице обрабатывали взятым в отдельности агентом Соединением 1, взятым в отдельности агентом Соединением B (ингибитором BET), а также комбинациями Соединения 1 и Соединения B в диапазоне концентраций для исследования антипролиферативной активности.

Таблица 10. Линии клеток диффузной крупноклеточной B-лимфомы, протестированные в анализе Cell Titer-Glo®

Клеточная линия	**Плотность посева**	**Подтип**
DB	0,1 x 10^6/мл	GCB
HT	0,1 x 10^6/мл	GCB
KARPAS-422	0,1 x 10^6/мл	GCB
NU-DHL-1	0,1 x 10^6/мл	GCB
OCI-LY1	0,1 x 10^6/мл	GCB
OCI-LY7	0,1 x 10^6/мл	GCB
OCI-LY18	0,1 x 10^6/мл	GCB
OCI-LY19	0,1 x 10^6/мл	GCB
Pfeiffer	0,2 x 10^6/мл	GCB
RC-K8	0,1 x 10^6/мл	GCB
SU-DHL-4	0,1 x 10^6/мл	GCB
SU-DHL-5	0,025 x 10^6/мл	GCB
SU-DHL-6	0,25 x 10^6/мл	GCB
SU-DHL-8	0,1 x 10^6/мл	GCB
SU-DHL-10	0,025 x 10^6/мл	GCB
SU-DHL-16	0,1 x 10^6/мл	GCB
Toledo	0,1 x 10^6/мл	GCB
ULA	0,1 x 10^6/мл	GCB

Клеточная линия	**Плотность посева**	**Подтип**
VAL	0,1 x 10^6/мл	GCB
WILL-2	0,1 x 10^6/мл	GCB
WSU-DLCL2	0,1 x 10^6/мл	GCB
NU-DUL-1	0,1 x 10^6/мл	ABC
OCI-LY3	0,1 x 10^6/мл	ABC
OCI-LY10	0,1 x 10^6/мл	ABC
RIVA	0,1 x 10^6/мл	ABC
SU-DHL-2	0,025 x 10^6/мл	ABC
TMD8	0,1 x 10^6/мл	ABC
U-2904	0,1 x 10^6/мл	ABC
U-2932	0,1 x 10^6/мл	ABC
U-2946	0,1 x 10^6/мл	ABC
U-2973	0,1 x 10^6/мл	ABC
Farage	0,1 x 10^6/мл	PMBL
KARPAS-1106P	0,1 x 10^6/мл	PMBL
U-2940	0,1 x 10^6/мл	PMBL
CARNAVAL	0,1 x 10^6/мл	NS
ROS-50	0,1 x 10^6/мл	NS
STR-428	0,1 x 10^6/мл	NS
SU-DHL-1	0,05 x 10^6/мл	NS
WILL-1	0,1 x 10^6/мл	NS
WSU-DLCL	0,1 x 10^6/мл	NS

ABC = активированные B-клетки; GCB = зародышевый центр, подобный B-клеткам; PMBL = первичная медиастинальная B-клеточная лимфома; NS = не указано.

Методики эксперимента: CellTiter-Glo (CTG), люминесцентный краситель, измеряющий аденозин-5'-трифосфат (ATP), использовали для количественного определения клеточной пролиферации на панели из 40 уникальных клеточных линий DLBCL. Отдельно взятые агенты и комбинации предварительно наносили на 384-луночные планшеты (разведенные в конечной концентрации диметилсульфоксида [DMSO] 0,1% до максимального объема 50 мкл). Для построения кривой доза-ответ по 10 точкам, которая включает точку DMSO для отдельно взятого агента Соединения B (10 мкМ, верхнее, 3-кратное серийное разведение) и Соединения 1 (10 мкМ, верхнее, 3-

кратное серийное разведение для 16 линий и 1 мкМ, верхнее, 4-кратное разведение для 24 линий) тестировали для панели клеточных линий, и комбинированные матрицы 10 x 10 использовали те же соответствующие серии доза-ответ, что и взятый в отдельности агент. Дубликаты между планшетами использовали для всех условий обработки.

Для каждой клеточной линии DLBCL в 384-луночные планшеты, содержащие соединения, добавляли 50 мкл клеточной суспензии при соответствующей плотности посева от 0,025 до $0,2\times10^6$ клеток на мл. Эффект отдельных агентов и комбинаций на пролиферацию/жизнеспособность клеток оценивали после 5 дней инкубации. Затем в клеточную суспензию вносили двадцать пять микролитров CTG на лунку, и после 30-минутной инкубации измеряли ATP, высвобождаемый жизнеспособными клетками, в относительных единицах люминесценции (RLU) с использованием планшет-ридера EnVision (PerkinElmer, Covina, CA). На цитотоксичность, опосредованную отдельно взятым агентом и комбинацией, указывает более низкий уровень ATP в среде после 5-дневной инкубации с лекарственным средством по сравнению с уровнем ATP в день 0.

Анализ данных: Рост в процентах рассчитывали по уравнению «% Рост = (День 5 CTG – День 0 CTG)/(День 0 CTG)». Все данные анализировали с помощью GraphPad Prism 7 с подгонкой кривой нелинейной регрессии XY-анализа с использованием параметров «log (ингибитор) против ответа - переменный наклон (четыре параметра)». Цитотоксичность считалась, если какая-либо часть сигнала DRC CTG опускалась ниже показания CTG в день 0, и на цитостатические эффекты указывал сигнал DRC CTG, остающийся выше линии в день 0. Комбинированные данные анализировали с помощью модели Bliss independence в отношении синергии и с помощью модели Highest Single Agent (HSA) в отношении аддитивности со значениями $p < 0,01$, чтобы считать их значимыми.

Заключение: Результаты показаны на **фиг. 8**. Комбинации Соединения B и Соединения 1 показали синергизм и аддитивность в большинстве клеточных линий DLBCL без специфичности к подтипу.

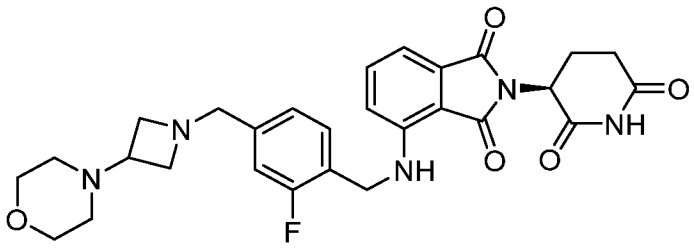
Варианты осуществления, обеспеченные в настоящем документе, не должны ограничиваться по объему конкретными вариантами осуществления, обеспеченными в примерах, которые предназначены для иллюстрации нескольких аспектов предоставленных вариантов осуществления, и любые варианты осуществления, которые являются функционально эквивалентными, охвачены настоящим раскрытием. Действительно, различные модификации вариантов осуществления, обеспеченных в настоящем документе, в дополнение к показанным и описанным в настоящем

документе, станут очевидными для специалистов в данной области и подпадают в объем прилагаемой формулы изобретения.

Был процитирован ряд ссылок, описание которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Формула изобретения

1. Способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения в комбинации со вторым активным агентом, где соединение представляет собой Соединение 1:



1

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль; и где второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора HDAC, ингибитора BCL2, ингибитора BTK, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора PKCβ, ингибитора SYK, ингибитора JAK2, ингибитора киназы Aurora, ингибитора EZH2, ингибитора BET, гипометилирующего агента, ингибитора DOT1L, ингибитора HAT, ингибитора WDR5, ингибитора DNMT1, ингибитора LSD-1, ингибитора G9A, ингибитора PRMT5, ингибитора BRD, ингибитора SUV420H1/H2, ингибитора CARM1, ингибитора PLK1, ингибитора NEK2, ингибитора MEK, ингибитора PHF19, ингибитора PIM, ингибитора IGF-1R, ингибитора XPO1, ингибитора BIRC5 или химиотерапевтического средства.

2. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор HDAC.

3. Способ по п. 2, где ингибитором HDAC является панобиностат, ромидепсин или вориностат, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемая соль.

4. Способ по п. 3, где ингибитором HDAC является панобиностат, лактат панобиностата, ромидепсин или вориностат.

5. Способ по п. 2, где ингибитор HDAC представляет собой ингибитор HDAC6.

6. Способ по п. 5, где ингибитором HDAC6 является цитариностат или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Способ по п. 6, где ингибитором HDAC6 является цитариностат.

8. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор BCL2.

9. Способ по п. 8, где ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Способ по п. 9, где ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс.

11. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор BTK.

12. Способ по п. 11, где ингибитор BTK представляет собой ибрутиниб или акалабрутиниб, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль.

13. Способ по п. 12, где ингибитор BTK представляет собой ибрутиниб.

14. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор mTOR.

15. Способ по п. 14, где ингибитор mTOR представляет собой рапамицин или его аналог (также называемый рапалог).

16. Способ по п. 15, где ингибитор mTOR представляет собой эверолимус.

17. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор PI3K.

18. Способ по п. 17, где ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Способ по п. 18, где ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб.

20. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор PKCβ.

21. Способ по п. 20, где ингибитор PKCβ представляет собой энзастаурин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Способ по п. 21, где ингибитор PKCβ представляет собой энзастаурин или хлористоводородную соль энзастаурина.

23. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор SYK.

24. Способ по п. 23, где ингибитором SYK является фостаматиниб или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Способ по п. 24, где ингибитор SYK представляет собой фостаматиниб или гексагидрат динатрия фостаматиниба.

26. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор JAK2.

27. Способ по п. 26, где ингибитор JAK2 представляет собой федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб или момелотиниб,

или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль.

28. Способ по п. 27, где ингибитор JAK2 представляет собой федратиниб, пакритиниб, руксолитиниб или руксолитиниба фосфат.

29. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор киназы Aurora.

30. Способ по п. 29, где ингибитор киназы Aurora представляет собой алисертиб или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Способ по п. 30, где ингибитор киназы Aurora представляет собой алисертиб.

32. Способ по п. 29, где ингибитор киназы Aurora представляет собой барасертиб, AZD1152-HQPA, данусертиб, AT9283, PF-03814735, AMG900, тозасертиб, ZM447439, MLN8054, гесперидин, SNS-314, PHA-680632, CYC116, GSK1070916, TAK-901 или CCT137690, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль.

33. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор EZH2.

34. Способ по п. 33, где ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат, GSK126, CPI-1205, 3-деазанепланоцин A (DZNep), EPZ005687, EI1, UNC1999 или синефунгин, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль.

35. Способ по п. 34, где ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат, GSK126 или CPI 1205.

36. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор BET.

37. Способ по п. 36, где ингибитор BET представляет собой бирабресиб или 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(метансульфонил)фенил]-2-метилизохинолин-1(2H)-он, BMS-986158, RO-6870810, CPI-0610 или молибресиб, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль.

38. Способ по п. 37, где ингибитор BET представляет собой бирабресиб или 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(метансульфонил)фенил]-2-метилизохинолин-1(2H)-он.

39. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой гипометилирующий агент.

40. Способ по п. 39, где гипометилирующий агент представляет собой 5-азацитидин или децитабин, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или их фармацевтически приемлемую соль.

41. Способ по п. 40, где гипометилирующий агент представляет собой 5-азацитидин или децитабин.

42. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор DOT1L.

43. Способ по п. 42, где ингибитором DOT1L является SGC0946 или пинометостат, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемая соль.

44. Способ по п. 43, где ингибитором DOT1L является пинометостат.

45. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор HAT.

46. Способ по п. 45, где ингибитор HAT представляет собой C646 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль.

47. Способ по п. 46, где ингибитором HAT является C646.

48. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор WDR5.

49. Способ по п. 48, где ингибитором WDR5 является OICR-9429 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль.

50. Способ по п. 49, где ингибитором WDR5 является OICR-9429.

51. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор DNMT1.

52. Способ по п. 51, где ингибитор DNMT1 представляет собой селективный ингибитор DNMT1.

53. Способ по п. 52, где селективным ингибитором DNMT1 является GSK3484862 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль.

54. Способ по п. 53, где селективным ингибитором DNMT1 является GSK3484862.

55. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор LSD-1.

56. Способ по п. 55, где ингибитор LSD-1 представляет собой 4-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрил или секлидемстат, или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемая соль.

57. Способ по п. 56, где ингибитор LSD-1 представляет собой 4-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрил, 4-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-

фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила безилат, секлидемстат или секлидемстат мезилат.

58. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор G9A.

59. Способ по п. 58, где ингибитор G9A представляет собой UNC0631 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль.

60. Способ по п. 59, где ингибитор G9A представляет собой UNC0631.

61. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор PRMT5.

62. Способ по п. 61, где ингибитор PRMT5 представляет собой GSK3326595 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль.

63. Способ по п. 62, где ингибитором PRMT5 является GSK3326595.

64. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор BRD.

65. Способ по п. 64, где ингибитор BRD представляет собой ингибитор BRD9/7.

66. Способ по п. 65, где ингибитор BRD9/7 представляет собой LP99 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль.

67. Способ по п. 66, где ингибитор BRD9/7 представляет собой LP99.

68. Способ по п. 64, где ингибитор BRD представляет собой ингибитор BRD4.

69. Способ по п. 68, где ингибитором BRD4 является JQ1.

70. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор SUV420H1/H2.

71. Способ по п. 70, где ингибитор SUV420H1/H2 представляет собой A-196 или его таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль.

72. Способ по п. 71, где ингибитор SUV420H1/H2 представляет собой A 196.

73. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор CARM1.

74. Способ по п. 73, где ингибитор CARM1 представляет собой EZM2302 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или его фармацевтически приемлемую соль.

75. Способ по п. 74, где ингибитор CARM1 представляет собой EZM2302.

76. Способ по п. 1, где второй агент представляет собой ингибитор PLK1.

77. Способ по п. 76, где ингибитором PLK1 является BI2536, воласертиб, CYC140, онвансертиб, GSK461364 или TAK960, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемая соль.

78. Способ по п. 1, где второй агент представляет собой ингибитор NEK2.

79. Способ по п. 78, где ингибитор NEK2 представляет собой JH-295 или rac-CCT 250863.

80. Способ по п. 1, где второй агент представляет собой ингибитор МЕК.

81. Способ по п. 80, где ингибитор MEK прерывает функцию каскада передачи сигнала через RAF/RAS/MEK.

82. Способ по п. 80, где ингибитор MEK представляет собой траметиниб, диметилсульфоксид траметиниба, кобиметиниб, биниметиниб или селуметиниб, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемую соль.

83. Способ по п. 1, где второй агент представляет собой ингибитор PHF19.

84. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор PIM.

85. Способ по п. 84, где ингибитором PIM является LGH-447, AZD1208, SGI-1776 или TP-3654, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, или их фармацевтически приемлемая соль.

86. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор IGF-1R.

87. Способ по п. 86, где ингибитор IGF-1R представляет собой линситиниб.

88. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор XPO1.

89. Способ по п. 88, где ингибитор XPO1 представляет собой селинексор.

90. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой ингибитор BIRC5.

91. Способ по п. 90, где ингибитор BIRC5 представляет собой YM155.

92. Способ по п. 1, где второй активный агент представляет собой химиотерапевтическое средство.

93. Способ по п. 92, где химиотерапевтическое средство представляет собой бендамустин, доксорубицин, этопозид, метотрексат, цитарабин, винкристин, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин или дексаметазон, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог, пролекарство, или их фармацевтически приемлемую соль.

94. Способ по п. 93, где химиотерапевтическое средство представляет собой бендамустин, бендамустина гидрохлорид, доксорубицин, доксорубицина гидрохлорид, этопозид, этопозида фосфат, метотрексат, метотрексат натрия, цитарабин, винкристин, винкристина сульфат, ифосфамид, мелфалан, мелфалана гидрохлорид, оксалиплатин или дексаметазон.

95. Способ по любому из пп. 1-94, где соединение представляет собой хлористоводородную соль Соединения 1.

96. Способ по любому из пп. 1-95, отличающийся тем, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL), диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому Ходжкина (HL), T-клеточную лимфому (TCL), лимфому Беркитта (BL), хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), лимфома маргинальной зоны (MZL) или миелодиспластические синдромы (MDS).

97. Способ по п. 96, где гематологическая злокачественная опухоль является рецидивирующей или рефрактерной.

98. Способ по п. 96, в котором гематологическая злокачественная опухоль диагностирована впервые.

99. Способ по п. 96, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой DLBCL.

100. Способ по п. 99, где DLBCL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную DLBCL.

101. Способ по п. 100, где DLBCL является рефрактерной к одному или нескольким из ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина, преднизона, этопозида, бендамустина, леналидомида или гемцитабина.

102. Способ по п. 99, где DLBCL представляет собой впервые диагностированную DLBCL.

103. Способ по п. 96, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CLL/SLL.

104. Способ по п. 103, где CLL/SLL представляет собой рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL.

105. Способ по п. 104, где CLL/SLL является рецидивирующим или рефрактерным по меньшей мере к двум предшествующим схемам лечения.

106. Способ по п. 105, где по меньшей мере одна из предшествующих схем лечения представляет собой ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK).

107. Способ по п. 106, где ингибитор BTK представляет собой ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб или тирабрутиниб.

108. Способ по п. 103, где CLL/SLL является впервые диагностированным.

109. Способ по п. 96, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой AML, а AML представляет собой B-клеточный AML.

110. Способ по п. 96, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому, а множественная миелома представляет собой лейкоз плазматических клеток (PCL).

111. Способ по п. 96, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой TCL, а TCL представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или синдром Сезари.

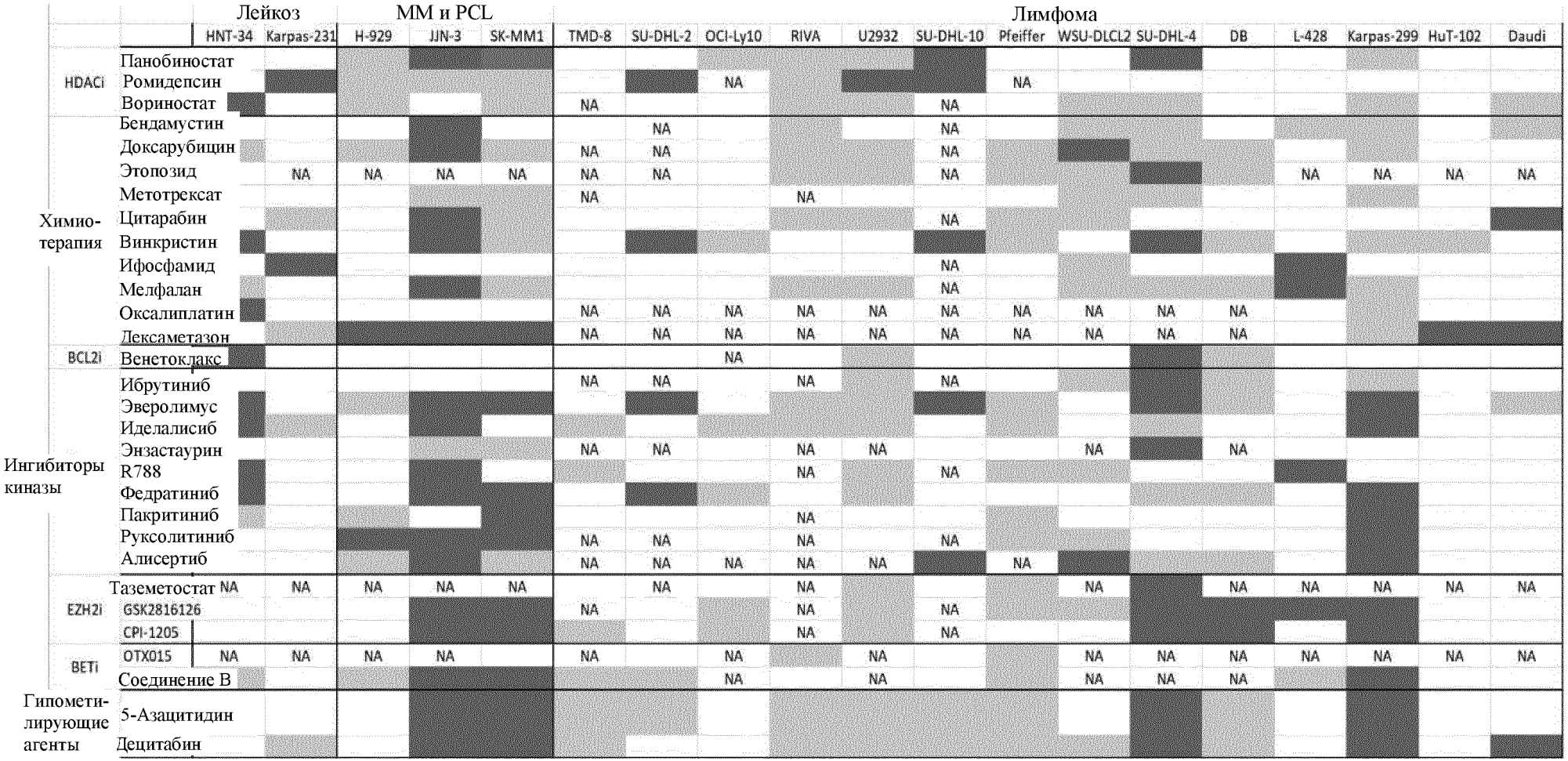
112. Способ по п. 96, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MZL, а MZL представляет собой лимфому маргинальной зоны селезенки (SMZL).

Чувствительность к отдельно взятому агенту Соединению 1 в клеточных линиях DLBCL

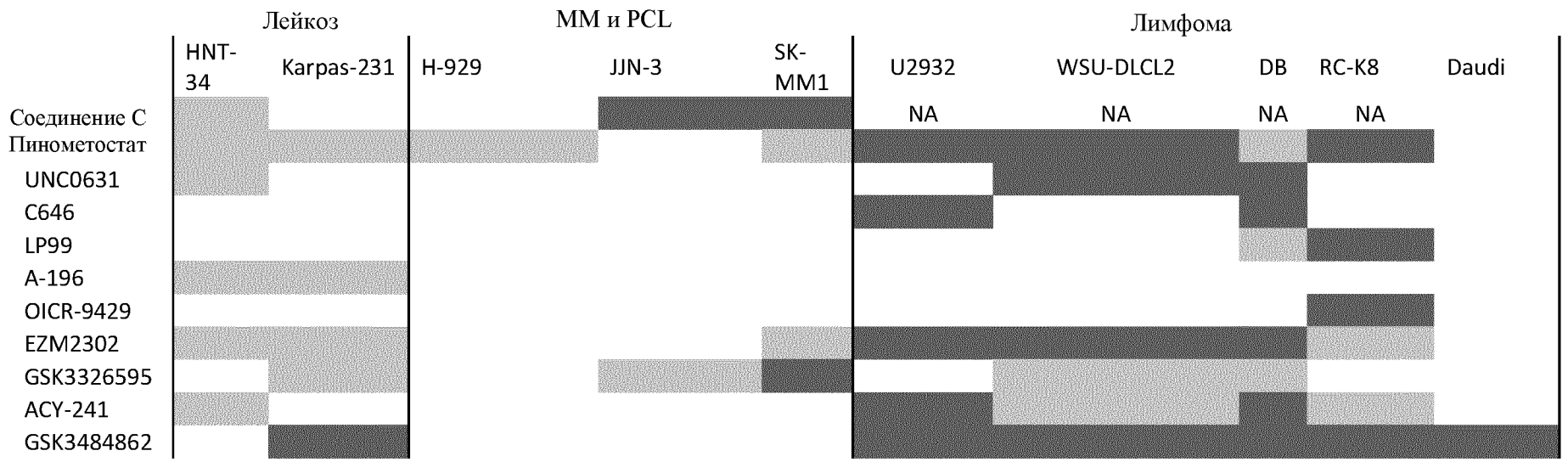
от чувствительных к резистентным									
TMD-8	**SU-DHL-2**	**SU-DHL-10**	**Pfeiffer**	**WSU-DLCL2**	**OCI-Ly10**	**Riva**	**U2932**	**SU-DHL-4**	**DB**
58.67	108.4	123.7	288.2	362	403.5	496.3	577	585.3	670.8

Результаты представлены в виде площади под кривой в показаниях анализа Cell Titer Glo после воздействия Соединения 1. Цифры представляют собой площадь под кривой для каждой клеточной линии после воздействия Соединения 1 в концентрациях от 0 до 1000 нМ в течение 5 дней.

ФИГ. 1

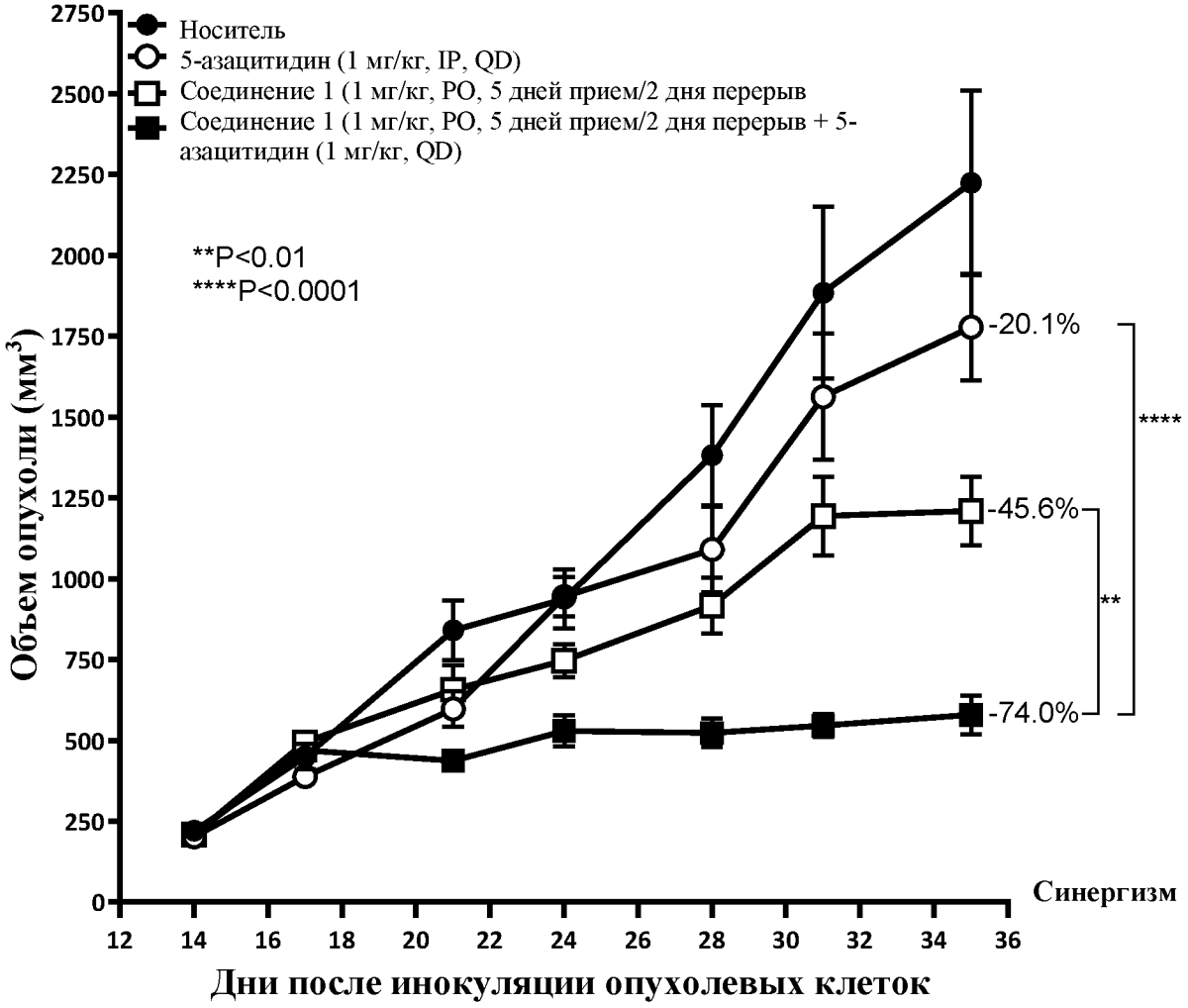

Лейкоз
MM и PCL
Лимфома
HNT-34
Karpas-231
H-929
JJN-3
SK-MM1
TMD-8
SU-DHL-2
OCI-Ly10
RIVA
U2932
SU-DHL-10
Pfeiffer
WSU-DLCL2
SU-DHL-4
DB
L-428
Karpas-299
HuT-102
Daudi
HDACi
Панобиностат
Ромидепсин
Вориностат
Химио-терапия
Бендамустин
Доксарубицин
Этопозид
Метотрексат
Цитарабин
Винкристин
Ифосфамид
Мелфалан
Оксалиплатин
Дексаметазон
BCL2i
Венетоклакс
Ингибиторы киназы
Ибрутиниб
Эверолимус
Иделалисиб
Энзастаурин
R788
Федратиниб
Пакритиниб
Руксолитиниб
Алисертиб
EZH2i
Таземетостат
GSK2816126
CPI-1205
BETi
OTX015
Соединение B
Гипометилирующие агенты
5-Азацитидин
Децитабин
NA

ФИГ. 2



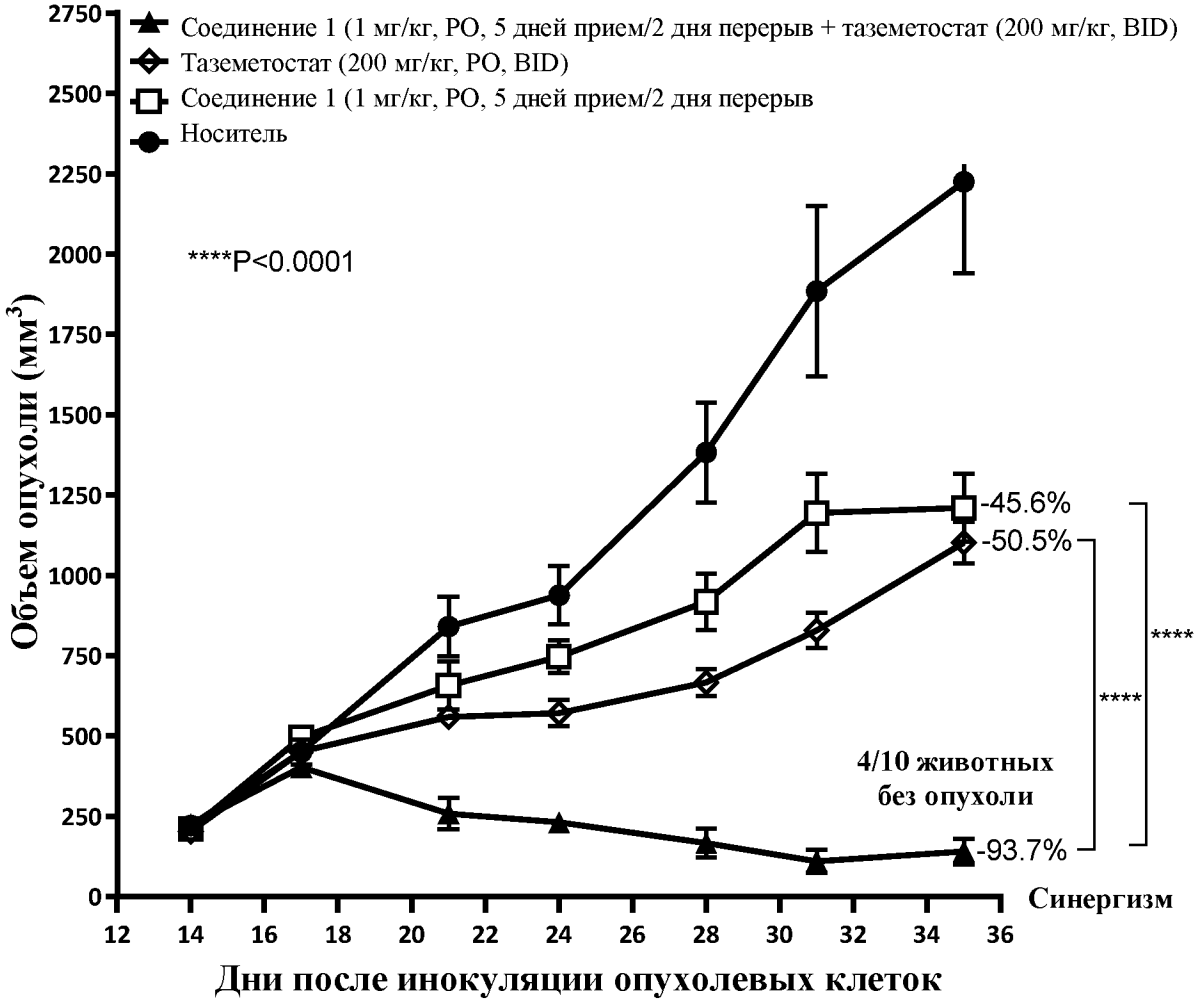
ФИГ. 2 (продолжение)

Соединение 1 в комбинации с 5-азацитидином в модели ксенотрансплантата WSU-DLCL2



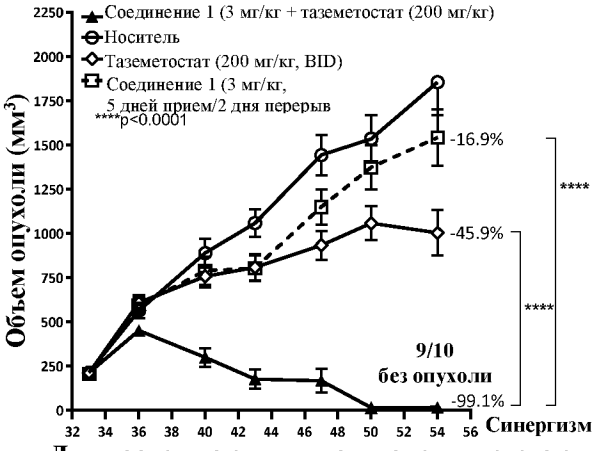
ФИГ. 3

Соединение 1 в комбинации с таземетостатом в модели ксенотрансплантата WSU-DLCL2

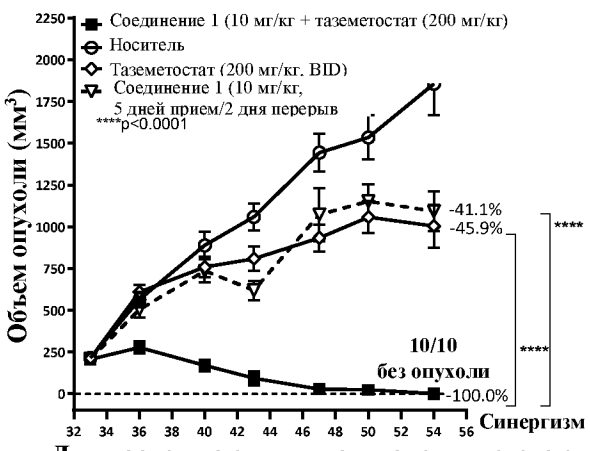


ФИГ. 4

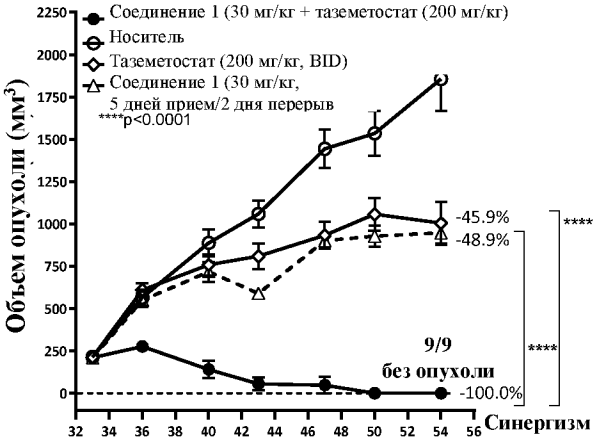
Соединение 1 в комбинации с таземетостатом в модели ксенотрансплантата DB



ФИГ. 5A

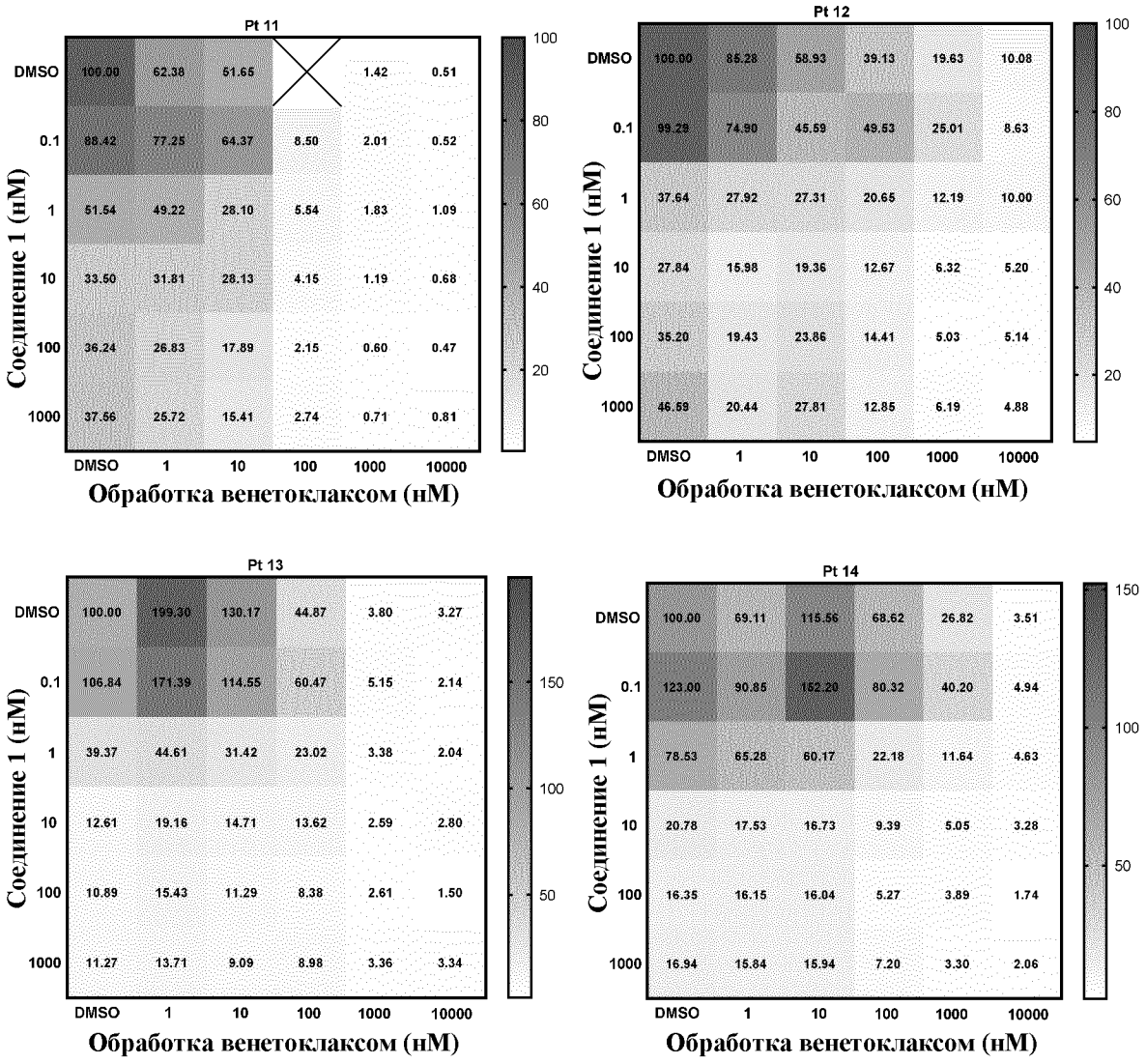


ФИГ. 5B



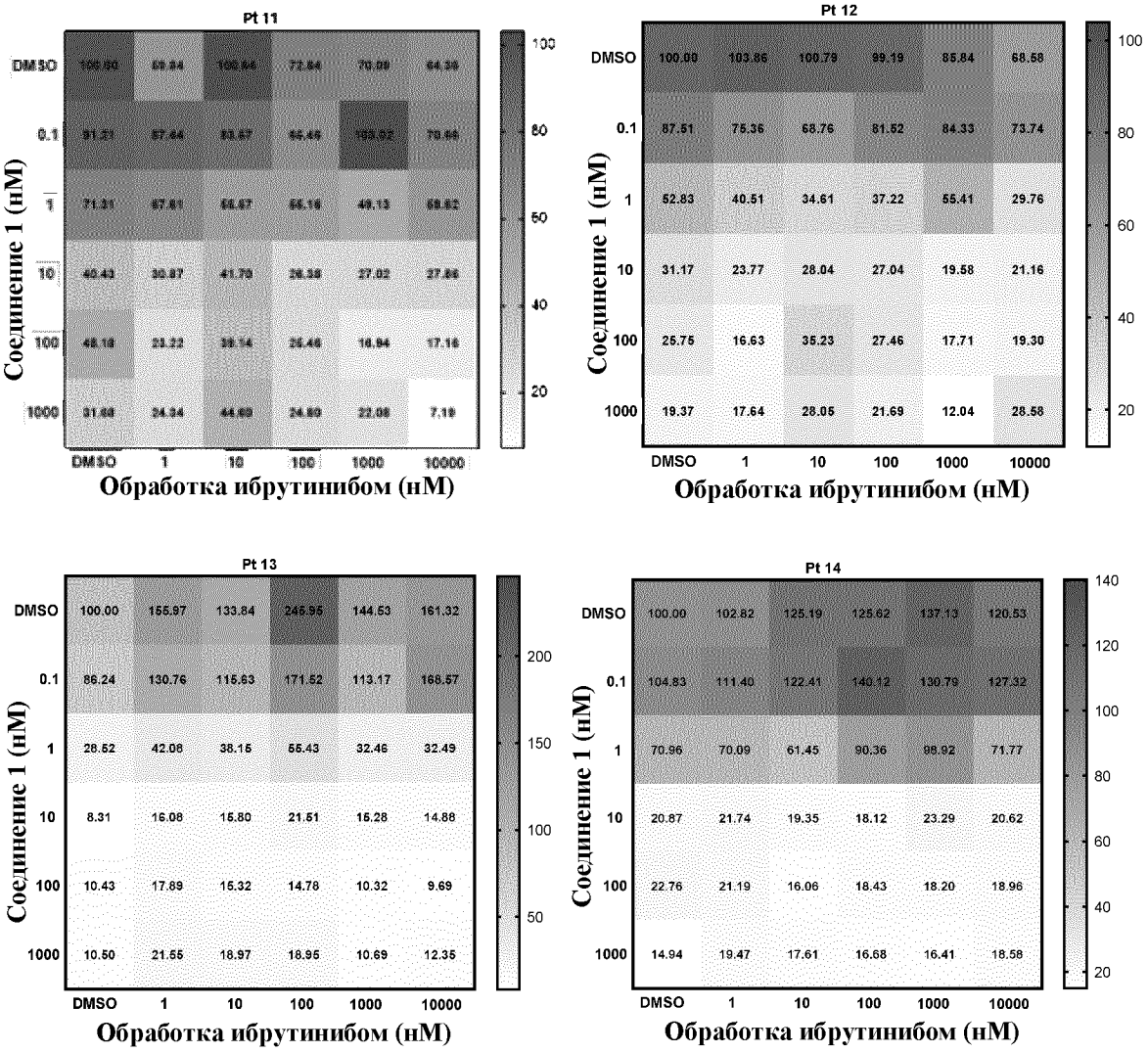
ФИГ. 5C

Тепловая карта нормализованного процента опухолевых клеток, обработанных Соединением 1 в сочетании с венетоклаксом



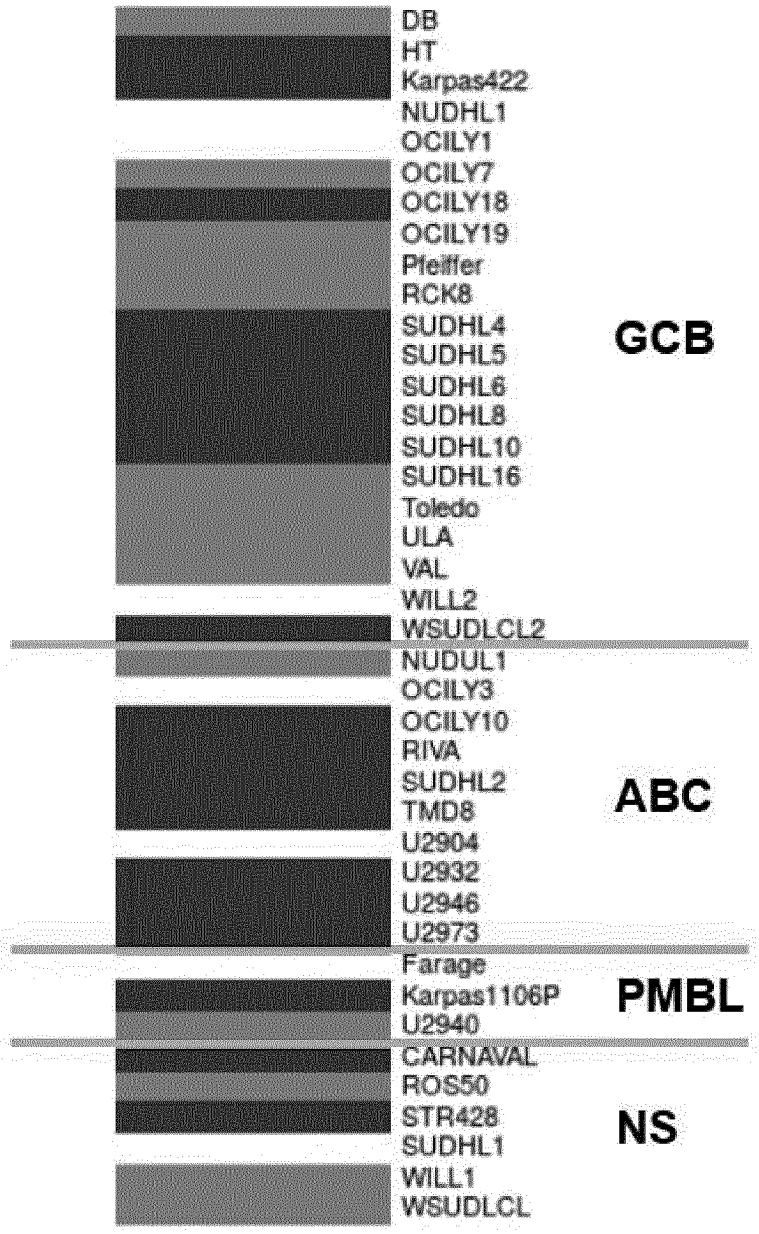
ФИГ. 6

Тепловая карта нормализованного процента опухолевых клеток, обработанных Соединением 1 в сочетании с ибрутинибом



ФИГ. 7

Тепловая карта оценки аддитивного и синергетического действия в клеточных линиях DLBCL



- Аддитивность: была обнаружена область со значительным приращением по HSA (значение p <0,01).

- Синергия: была обнаружена область со значительным приращением по Bliss (значение p <0,01).

ФИГ. 8