

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291734 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.26(22) Дата подачи заявки
2020.12.01(51) Int. Cl. *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)

(54) ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/942,378

(32) 2019.12.02

(33) US

(86) PCT/US2020/062658

(87) WO 2021/113212 2021.06.10

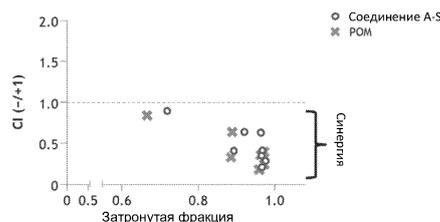
(71) Заявитель:
СЕЛДЖЕН КОРПОРЕЙШН (US)(72) Изобретатель:
Бьорклунд Чэд, Чну Хсилинг, Хэгнер
Патрик, Кан Цзянь, Тхакурта Анжан
(US)(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) В настоящем изобретении обеспечены способы лечения и/или контроля рака, которые включают введение пациенту соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. Кроме того, в настоящем изобретении обеспечены способы лечения и/или контроля рака, которые включают введение пациенту соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации со вторым средством, выбранным из группы, состоящей из антитела к CD20, ингибитора HDAC, ингибитора протеасом, антитела к CD38, антитела к SLAMF7, ингибитора экспорта из ядра, ингибитора BCL-2 и ингибитора контрольной точки иммунного ответа. В настоящем изобретении также обеспечены комбинированные терапии для лечения и/или контроля рака, которые дополнительно включают дексаметазон в качестве третьего средства.

Клетки MM1.S

Синергия PI-соединения А-S по способу Чоу-Талала

(СОЕДИНЕНИЕ А-S [0,1-10 нМ], РОМ [0,001-1,0 мкМ], BORT [62,5-125] нМ)



A1

202291734

202291734

A1

ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/942,378, поданной 2 декабря 2019 г., полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] В настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рака, которые включают введение пациенту 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона («Соединение А»), или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. Также обеспечены комбинированные терапии для лечения и/или контроля рака, которые включают введение пациенту 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона («Соединение А»), или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа, в комбинации со вторым средством, выбранным из группы, состоящей из антитела к CD20, ингибитора гистондеацетилазы (histone deacetylase (HDAC)), ингибитора протеасом, антитела к CD38, антитела к SLAMF7, ингибитора экспорта из ядра, ингибитора BCL-2 и ингибитора контрольной точки иммунного ответа. В настоящем описании также обеспечены комбинированные терапии для лечения и/или контроля рака, которые дополнительно включают дексаметазон в качестве третьего средства.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Рак характеризуется, главным образом, повышением количества аномальных клеток, происходящих из данной нормальной ткани, инвазией таких аномальных клеток в соседние ткани или распространением злокачественных клеток по лимфатическим или кровеносным путям в региональные лимфатические узлы и в отдаленные области (метастазирование). Клинические данные и молекулярно-биологические исследования показывают, что рак представляет собой многостадийный процесс, который начинается с небольших преднеопластических изменений, которые в определенных условиях могут прогрессировать в новообразование. Очаг новообразования

может развиваться клонально и может проявлять повышенную способность к инвазии, росту, метастазированию и гетерогенности, особенно в условиях, при которых опухолевые клетки ускользают от иммунного надзора хозяина. Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

[0004] Существует огромное разнообразие видов рака, которые детально описаны в медицинской литературе. Примеры включают рак легкого, толстого кишечника, прямой кишки, простаты, молочной железы, головного мозга и тонкого кишечника. Заболеваемость раком продолжает расти по мере старения популяции в целом, по мере развития новых видов рака и по мере роста чувствительных популяций (например, люди, инфицированные СПИДом или чрезмерно подвергающиеся воздействию солнечного света). Таким образом, существует огромная потребность в новых способах и композициях, которые можно использовать для лечения пациентов с заболеванием раком.

[0005] Множество типов рака ассоциировано с образованием новых кровеносных сосудов, процессом, известным как ангиогенез. Было выявлено несколько механизмов, вовлеченных в индуцированный опухолью ангиогенез. Наиболее прямым из данных механизмов является секреция опухолевыми клетками цитокинов с ангиогенными свойствами. Примеры таких цитокинов включают кислый и основной фактор роста фибробластов (acidic and basic fibroblastic growth factor (a,b-FGF)), ангиогенин, сосудисто-эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor (VEGF)) и TNF- α . Альтернативно, опухолевые клетки могут высвобождать ангиогенные пептиды посредством продуцирования протеаз и последующего разрушения внеклеточного матрикса, где хранятся некоторые цитокины (например, b-FGF). Ангиогенез также можно индуцировать непрямо путем привлечения воспалительных клеток (в частности, макрофагов) и последующего высвобождения ими ангиогенных цитокинов (например, TNF- α , b-FGF).

[0006] Гематологические раки начинаются в кроветворной ткани, такой как костный мозг, или в клетках иммунной системы. Примерами гематологического рака являются лейкоз, лимфома и множественная миелома. Гематологический рак также называют раком крови.

[0007] Лимфома относится к типам рака, которые возникают в лимфатической системе. Лимфома характеризуется злокачественными новообразованиями из лимфоцитов:

В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов (т. е. В-клеток и Т-клеток). Лимфома как правило, возникает в лимфатических узлах или скоплениях лимфатической ткани в органах, включая, но не ограничиваясь ими, желудок или кишечник. В определенных случаях лимфома может вовлекать костный мозг и кровь. Лимфома может распространяться из одного участка в другие части организма.

[0008] Лечение различных форм лимфом описано, например, в патенте США № 7,468,363, который полностью включен в настоящее описание посредством ссылки. Такие лимфомы включают, но не ограничиваются ими, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, кожную В-клеточную лимфому, лимфому активированных В-клеток, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)), мантийноклеточную лимфому (mantle cell lymphoma (MCL)), лимфому из фолликулярного центра, трансформированную лимфому, лимфоцитарную лимфому промежуточной степени дифференцированности, промежуточную лимфоцитарную лимфому (intermediate lymphocytic lymphoma (ILL)), диффузную низкодифференцированную лимфоцитарную лимфому (poorly differentiated lymphocytic lymphoma (PDL)), центроцитарную лимфому, диффузную мелкоклеточную лимфому из клеток с расщепленным ядром (diffuse small-cleaved cell lymphoma (DSCCL)), лимфомы из периферических Т-клеток (peripheral T-cell lymphomas (PTCL)), Т-клеточную лимфому кожи и лимфому мантийной зоны и низкоклеточную фолликулярную лимфому.

[0009] Неходжкинская лимфома (Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)) является пятым из наиболее распространенных типов рака как у мужчин, так и у женщин, в США, причем, согласно оценке, в 2007 году произошло 63190 новых случаев и 18660 смертей. Jemal A, et al., *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1):43-66. Вероятность развития NHL возрастает с возрастом, и встречаемость NHL у пожилых людей стабильно возрастает в течение последнего десятилетия, что вызывает беспокойство в виду тенденции к старению популяции США. Там же, Clarke C A, et al., *Cancer* 2002; 94(7):2015-2023. NHL представляет собой рак, который поражает лейкоциты. Он определяется как неходжкинская лимфома. NHL может быть В-клеточной, НК-клеточной или Т-клеточной лимфомой. Существует более 60 подтипов NHL, наиболее распространенными из которых являются диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), мантийноклеточная лимфома (MCL), малая лимфоцитарная лимфома, лимфома с двойным

поражением, первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома селезеночной маргинальной зоны, В-клеточная лимфома экстранодальной маргинальной зоны (Extranodal Marginal Zone B-cell lymphoma (MALT)), В-клеточная лимфома узловой маргинальной зоны и лимфоплазмоцитарная лимфома, лимфома Беркитта, первичная эффузионная лимфома являются наиболее распространенными В-клеточными лимфомами.

[0010] Наиболее распространенные Т-клеточные лимфомы включают анапластическую крупноклеточную лимфому (системный и кожный тип), периферическую Т-клеточную лимфому, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому/лейкоз взрослых и экстранодальную NK/Т-клеточную лимфому.

[0011] Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL) составляет приблизительно одну треть неходжкинских лимфом. В то время как некоторые пациенты с DLBCL излечиваются с помощью традиционной химиотерапии, остальные погибают от этого заболевания. Терапевтические средства против рака вызывают быстрое и стойкое истощение лимфоцитов, возможно, посредством прямой индукции апоптоза в зрелых Т- и В-клетках. См. K. Stahnke. et al., Blood 2001, 98:3066-3073. Было показано, что абсолютное количество лимфоцитов (Absolute lymphocyte count (ALC)) является прогностическим фактором при фолликулярной неходжкинской лимфоме, и в недавних исследованиях было сделано предположение, что ALC при постановке диагноза является важным прогностическим фактором диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. См. D. Kim et al., Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8082.

[0012] Лейкоз относится к злокачественным новообразованиям кровеобразующих тканей. Различные формы лейкозов описаны, например, в патенте США № 7,393,862 и предварительной патентной заявке США № 60/380,842, поданной 17 мая 2002 г., полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Хотя по имеющимся данным некоторые формы лейкоза у животных вызываются вирусами, причины лейкоза у людей в значительной степени неизвестны. The Merck Manual, 944-952 (17th ed. 1999). Трансформация в злокачественную, как правило, происходит в одной клетке посредством двух или более стадий с последующей пролиферацией и размножением клона. В определенных лейкозах были идентифицированы определенные хромосомные

транслокации с постоянной морфологией лейкозных клеток и определенными клиническими признаками (например, транслокации 9 и 22 при хроническом миелоцитарном лейкозе и 15 и 17 при остром промиелоцитарном лейкозе). Острые лейкозы представляют собой преимущественно недифференцированные клеточные популяции, и хронические лейкозы представляют собой более зрелые формы клеток.

[0013] Острые лейкозы подразделяются на лимфобластный (ALL) и нелимфобластный (ANLL) типы. The Merck Manual, 946-949 (17th ed. 1999). Далее, их можно подразделить по их морфологическим и цитохимическим признакам в соответствии с французско-американско-британской (FAB) классификацией или в соответствии с их типом и степенью дифференцировки. Применение специфических моноклональных антител против В- и Т-клеток и миелоидных антигенов является наиболее целесообразным для классификации. ALL представляет собой в основном детское заболевание, которое устанавливается с помощью лабораторных данных и исследования костного мозга. ANLL, также известный как острый миелогенный лейкоз или острый миелобластный лейкоз (AML), возникает в любом возрасте и является более распространенным острым лейкозом среди взрослых; он представляет собой форму, обычно ассоциированную с облучением в качестве этиологического фактора.

[0014] Хронические лейкозы описываются как лимфоцитарные (CLL) или миелоцитарные (СМL). The Merck Manual, 949-952 (17th ed. 1999). CLL характеризуется появлением зрелых лимфоцитов в крови, костном мозге и лимфоидных органах. Отличительным признаком CLL является постоянный абсолютный лимфоцитоз (больше 5000/мкл) и повышение уровня лимфоцитов в костном мозге. У большинства пациентов с CLL также происходит клональная экспансия лимфоцитов с характеристиками В-клеток. CLL представляет собой заболевание среднего или пожилого возраста. При СМL отличительным признаком является преобладание гранулоцитарных клеток любых стадий дифференцировки в крови, костном мозге, печени, селезенке и других органах. У пациента с симптомами при диагностике общее число лейкоцитов (white blood cell (WBC)) обычно составляет около 200000/мкл, но может достигать 1000000/мкл. Вследствие наличия филадельфийской хромосомы, СМL относительно легко диагностировать.

[0015] В дополнение к классификации на острые и хронические новообразования новообразования также классифицируют на основе клеток, дающих начало такому

нарушению, на новообразования из предшественников или периферические новообразования. См., например, публикацию патента США №. 2008/0051379, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме. Новообразования из предшественников включают ALL и лимфобластные лимфомы, и они возникают до того, как они дифференцировались либо в Т-клетки, либо в В-клетки. Периферические новообразования представляют собой новообразования, возникающие в лимфоцитах, которые дифференцировались либо в Т-, либо в В-клетки. Такие периферические новообразования включают, но не ограничиваются ими, В-клеточный CLL, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, мантийноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, экстра nodальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани, узловую лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому из маргинальной зоны селезенки, волосатоклеточный лейкоз, плазмочитому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и лимфому Беркитта. Более чем в 95% случаев CLL клональная экспансия происходит из В-клеточного роста. См. *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (3rd Edition) (1989) (pp. 1843-1847). Менее чем в 5% случаев CLL опухолевые клетки имеют Т-клеточный фенотип. Однако, несмотря на данные классификации, характерным признаком всех лейкозов является нарушение нормального гемопоэза.

[0016] Множественная миелома (ММ) представляет собой рак плазматических клеток в костном мозге. Обычно плазматические клетки вырабатывают антитела и играют ключевую роль в иммунной функции. Однако неконтролируемый рост таких клеток приводит к боли в костях и переломам, анемии, инфекциям и другим осложнениям. Множественная миелома представляет собой второе из наиболее распространенных типов гематологического злокачественного новообразования, хотя точные причины множественной миеломы остаются неизвестными. Множественная миелома приводит к высоким уровням белков в крови, моче и органах, включая, но не ограничиваясь ими, М-белок и другие иммуноглобулины (антитела), альбумин и бета-2-микроглобулин. М-белок, сокращенное обозначение от «моноклонального белка», также известный как парапротеин, в частности, представляет собой аномальный белок, продуцируемый плазмочитами миеломы, и он может быть найден в крови или моче практически всех пациентов с

множественной миеломой.

[0017] Скелетные симптомы, включая боль в костях, являются одними из наиболее клинически значимых симптомов множественной миеломы. Злокачественные плазмочиты высвобождают стимулирующие остеокласты факторы (включая IL-1, IL-6 и TNF), которые вызывают вымывание кальция из костей, что приводит к литическим поражениям; другим симптомом является гиперкальциемия. Стимулирующие остеокласты факторы, также называемые цитокинами, могут препятствовать апоптозу, или гибели, клеток миеломы. 50% пациентов при диагностике имеют радиологически выявляемые связанные с миеломой повреждения скелета. Другие распространенные клинические симптомы множественной миеломы включают полинейропатию, анемию, повышенную вязкость крови, инфекции и почечную недостаточность.

[0018] Заболеваемость раком продолжает расти по мере старения популяции в целом, по мере развития новых видов рака и по мере роста чувствительных популяций (например, люди, инфицированные СПИДом, пожилые люди или чрезмерно подвергающиеся воздействию солнечного света). Таким образом, существует огромная потребность в новых способах и композициях, которые можно использовать для лечения пациентов с заболеванием раком, включая, но не ограничиваясь ими, пациентов с лимфомой, NHL, множественной миеломой, AML, лейкозами и солидными опухолями.

[0019] Неходжкинская лимфома (NHL) представляет собой широкий спектр новообразований, происходящих из нормальных лимфоидных клеток. Классификация лимфом ВОЗ используется для определения подтипов на основе клинических, патологических, фенотипических и молекулярных особенностей (Swerdlow, 2016). В Северной Америке и Европе 85-90% NHL происходят из В-клеток, тогда как 10-15% происходят из Т-клеток (Laurent, 2018). НК-лимфомы встречаются очень редко.

[0020] NHL является наиболее частым гематологическим злокачественным новообразованием, и, по оценкам, в 2019 г. в США будет диагностировано 74200 новых случаев NHL и 19970 человек умрут от этого заболевания (Siegel 2019).

[0021] Классическая лимфома Ходжкина (Classical Hodgkin lymphoma (cHL)) представляет собой В-клеточное новообразование, которое чаще всего поражает шейный отдел и средостение. На его долю приходится 95% всех случаев лимфомы Ходжкина (HL). Эпидемиология характеризуется бимодальной возрастной кривой с пиком в третьем

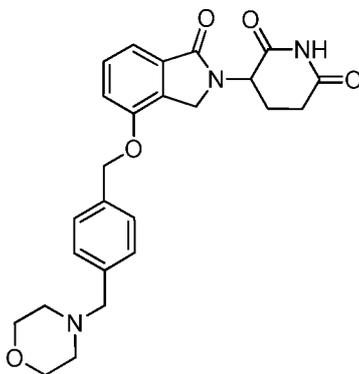
десятилетия и вторым пиком после 60 лет. По оценкам, в 2019 г. в США будет диагностировано 8110 новых случаев НЛ и 1000 человек умрут от этого заболевания (Siegel 2019).

[0022] Большинство пациентов при постановке диагноза имеют уникальные или чаще множественные поверхностные или глубокие лимфаденопатии с системными симптомами или без них. Однако, поскольку лимфома может поражать любой орган, возможны многие другие проявления. Первоначальное обследование обычно включает точный диагноз в соответствии с современной классификацией ВОЗ, анализ распространенности заболевания и оценку сопутствующих заболеваний. Прогноз и начальное лечение зависят от подтипа (Armitage, 2017).

[0023] Существует значительная потребность в безопасных и эффективных способах лечения, предупреждения и контроля рака, особенно в отношении раковых заболеваний, которые не поддаются стандартным способам лечения, таким как хирургия, лучевая терапия, химиотерапия и гормональная терапия, при одновременном снижении или устранении токсичности и/или побочных эффектов, связанных с традиционной терапией.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

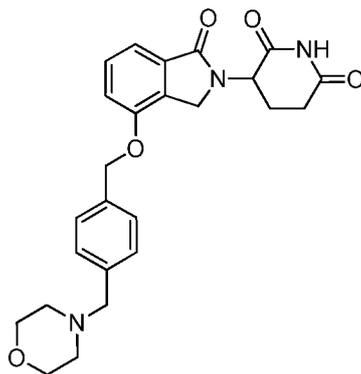
[0024] В настоящем описании обеспечены способы лечения или контроля рака. В одном аспекте в настоящем описании обеспечен способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, количества от около 0,01 мг до около 5 мг в сутки соединения, где соединение представляет собой соединение А



Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[0025] В другом аспекте в настоящем описании обеспечен способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) антителом к CD20, где соединение представляет собой соединение А

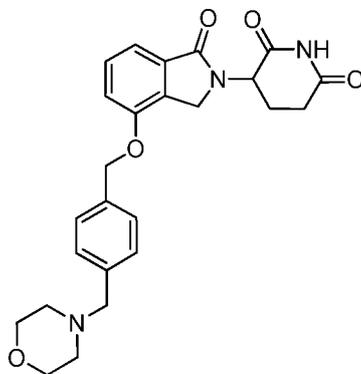


Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф

[0026] В одном варианте осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб. В другом варианте осуществления антитело к CD20 представляет собой ритуксимаб.

[0027] В другом аспекте в настоящем описании обеспечен способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) ингибитором HDAC, где соединение представляет собой соединение А

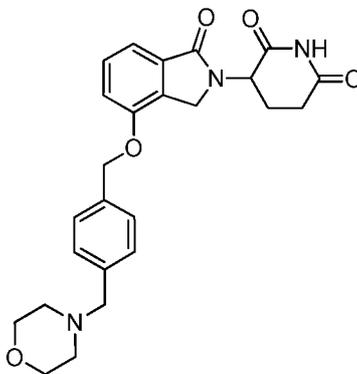


Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[0028] В одном варианте осуществления ингибитором HDAC является цитаринонат (ACY-241) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[0029] В другом аспекте в настоящем описании обеспечен способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) ингибитором протеасом, где соединение представляет собой соединение А



Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[0030] В одном варианте осуществления ингибитор протеасом представляет собой маризомиб (салиноспорамид А) или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

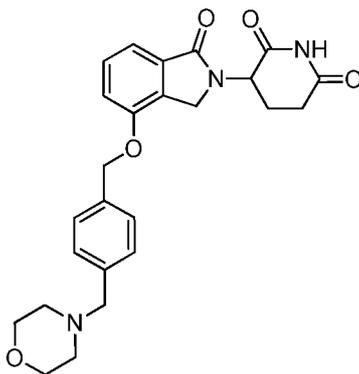
[0031] В одном варианте осуществления ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[0032] В одном варианте осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[0033] В одном варианте осуществления ингибитор протеасом представляет собой

иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[0034] В другом аспекте в настоящем описании обеспечен способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) антителом к CD38, где соединение представляет собой соединение А



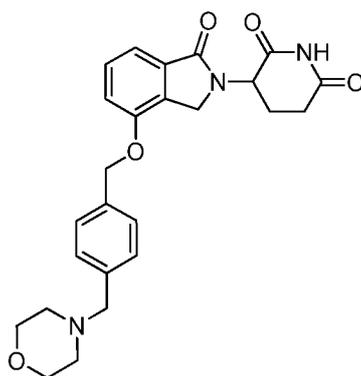
Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[0035] В одном варианте осуществления антитело к CD38 представляет собой изатуксимаб.

[0036] В одном варианте осуществления антитело к CD38 представляет собой даратумумаб.

[0037] В другом аспекте в настоящем описании обеспечен способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) антителом к SLAMF7, где соединение представляет собой соединение А

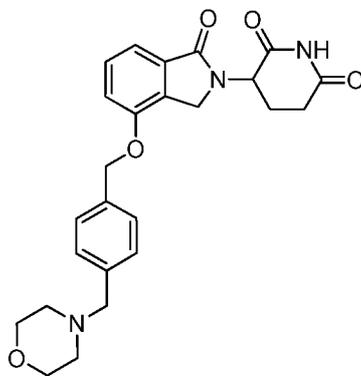


Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[0038] В одном варианте осуществления антитело к SLAMF7 представляет собой элотузумаб.

[0039] В другом аспекте в настоящем описании обеспечен способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) ингибитором экспорта из ядра, где соединение представляет собой соединение А

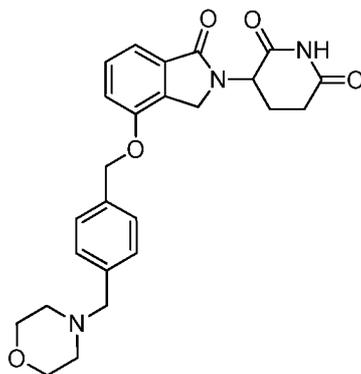


Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[0040] В одном варианте осуществления ингибитор экспорта из ядра представляет собой селинексор, или его геометрический изомер, или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[0041] В еще одном аспекте в настоящем описании обеспечен способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) ингибитором BCL-2, где соединение представляет собой соединение А

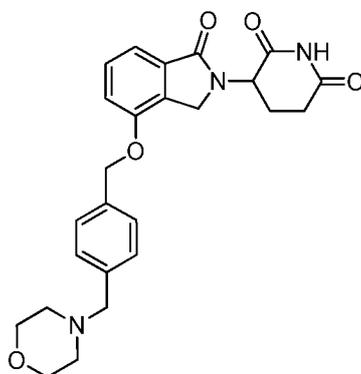


Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[0042] В одном варианте осуществления ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[0043] В еще одном аспекте в настоящем описании обеспечен способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) ингибитором контрольной точки иммунного ответа, где соединение представляет собой соединение А



Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[0044] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой пембролизумаб.

[0045] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ниволумаб.

[0046] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ипилимумаб.

[0047] В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа.

[0048] В определенных вариантах осуществления рак является рецидивирующим или рефрактерным. В определенных вариантах осуществления рак диагностирован впервые.

[0049] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL). В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому маргинальной зоны (MZL), мантийноклеточную лимфому (MCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL) или первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL).

[0050] В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную NHL.

[0051] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой лимфому Ходжкина (HL). В определенных вариантах осуществления HL представляет собой классическую лимфому Ходжкина (cHL).

[0052] В определенных вариантах осуществления HL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную HL.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0053] **ФИГ. 1** иллюстрирует синергетическую антипролиферативную активность соединения A-S в комбинации с бортезомибом. PI: ингибитор протеасом; POM: помалидомид; BORT: бортезомиб; CI: комбинированный индекс.

[0054] **ФИГ. 2** иллюстрирует апоптоз, индуцированный соединением A-S в комбинации с ингибиторами протеасом, бортезомибом или карфилзомибом. POM: помалидомид; BORT: бортезомиб; CFZ: карфилзомиб.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0055] Как используют в рамках изобретения, термин «или» следует интерпретировать как включающее «или», означающее любое одно или любую комбинацию. Следовательно, «А, В или С» означает любое из следующего: «А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С». Исключение из данного определения будет иметь место только тогда, когда комбинация элементов, функций, шагов или действий каким-то образом по своей сути является взаимоисключающей.

[0056] Как используют в рамках изобретения и если не указано иное, термин «индивидуум» или «пациент» относится к животному, включая, но не ограничиваясь ими, млекопитающее, включая примата (например, человека), корову, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины «индивидуум» и «пациент» используются в настоящем описании взаимозаменяемо, например, с термином «млекопитающее», такое как человек.

[0057] Как используют в рамках изобретения и если не указано иное, термины «лечить», «проведение лечения» и «лечение» относятся к устранению или смягчению заболевания или нарушения или одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием или нарушением. В определенных вариантах осуществления термины относятся к минимизации распространения или ухудшения заболевания или нарушения посредством введения одного или нескольких профилактических или лекарственных средств пациенту с таким заболеванием или нарушением. В определенных вариантах осуществления термины относятся к введению соединений, обеспеченных в настоящем описании, с другим дополнительным активным веществом или без него, после появления симптомов конкретного заболевания.

[0058] Как используют в рамках изобретения и если не указано иное, термины «предупреждать», «осуществление предупреждения» и «предупреждение» относятся к предупреждению возникновения, рецидива или распространения заболевания или нарушения или одного или нескольких их симптомов. В определенных вариантах осуществления термины относятся к лечению посредством введения соединений, обеспеченных в настоящем описании, с другим дополнительным активным соединением или без него, перед возникновением симптомов, в частности пациентам с риском заболеваний или нарушений, описанных в настоящем документе. Термины охватывают ингибирование или уменьшение симптома конкретного заболевания. В частности, в определенных вариантах осуществления кандидатами схем предупреждения являются пациенты с заболеванием в семейном анамнезе. Кроме того, также потенциальными кандидатами для предупреждения являются пациенты, которые имеют рецидивирующие симптомы в анамнезе. В этом отношении термин «предупреждение» может использоваться взаимозаменяемо с термином «профилактическое лечение».

[0059] Как используют в рамках изобретения и если не указано иное, термины «контролировать», «осуществлять контроль» и «контролирование» относятся к предупреждению или замедлению прогрессирования, распространения или ухудшения заболевания или нарушения или одного или нескольких его симптомов. Часто благоприятные эффекты, которые пациент получает от профилактического и/или терапевтического средства, не приводит к излечению заболевания или нарушения. В этом отношении термин «осуществление управления течением» охватывает лечение пациента, который страдал конкретным заболеванием, для предупреждения или минимизации рецидива заболевания или продления времени, в течение которого заболевание остается в стадии ремиссии.

[0060] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении или контроле заболевания или нарушения, или для замедления или минимизации одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием или нарушением. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими способами терапии, которое обеспечивает

терапевтическую пользу при лечении или контроле заболевания или нарушения. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает терапию в целом, уменьшает или предотвращает симптомы или причины заболевания или нарушения или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

[0061] Комбинированная терапия или «в комбинации с» относятся к применению более чем одного терапевтического средства для лечения конкретного нарушения или состояния. Под «в комбинации с» не подразумевается, что терапевтические средства должны вводиться одновременно и/или составляться для совместной доставки, хотя такие способы доставки входят в объем настоящей заявки. Терапевтическое средство может быть введено одновременно, 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, 12 недель или 16 недель) или последовательно (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, 12 недель или 16 недель после) с проведением введения одного или нескольких других дополнительных средств. Терапевтические средства в комбинированной терапии также можно вводить по чередующемуся графику дозирования, с периодом покоя или без него (например, терапевтическое средство не вводят в определенные дни графика). Введение терапевтического средства «в комбинации с» другим лекарственным средством включает, но не ограничивается этим, последовательное введение и одновременное введение двух средств. Как правило, каждое терапевтическое средство вводят в дозе и/или по графику, определенному для данного конкретного средства.

[0062] Используемые в настоящем описании термины «дополнительное активное средство», «активное средство» и «активный ингредиент» относятся к фармакологически активным соединениям, применимым для лечения определенных типов рака и определенных заболеваний и состояний, связанных с нежелательным ангиогенезом или характеризующихся им. Активные средства могут представлять собой большие молекулы (например, белки) или малые молекулы (например, синтетические неорганические, металлоорганические или органические молекулы). Примеры крупномолекулярных активных средств включают, но не ограничиваются ими, гемопозитические факторы роста,

цитокины и моноклональные и поликлональные антитела. В определенных вариантах осуществления крупномолекулярные активные средства представляют собой биологические молекулы, такие как встречающиеся в природе или искусственно полученные белки. Белки, которые особенно применимы в данной заявке, включают белки, которые стимулируют выживание и/или пролиферацию гемопоэтических клеток-предшественников и иммунологически активных поэтических клеток *in vitro* или *in vivo*. Другие стимулируют деление и дифференцировку коммитированных эритроидных предшественников в клетках *in vitro* или *in vivo*. Конкретные белки включают, но не ограничиваются ими: интерлейкины, такие как IL-2 (включая рекомбинантный IL-2 («rIL2») и IL2 канареечной оспы), IL-10, IL-12 и IL-18; интерфероны, такие как интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n1, интерферон альфа-n3, интерферон бета-I а и интерферон гамма-I b; GM-CSF и GM-CSF; GC-CSF, BCG, раковые антитела и EPO. Активные средства, которые представляют собой небольшие молекулы, также можно применять для облегчения неблагоприятных эффектов, связанных с введением соединений, обеспеченных в настоящем документе. Однако, как и некоторые большие молекулы, считается, что многие из них способны обеспечивать синергетический эффект при введении с (например, до, после или одновременно) соединениями, обеспеченными в настоящем документе. Примеры низкомолекулярных дополнительных активных средств включают, но не ограничиваются ими, противораковые средства, антибиотики, иммунодепрессанты и стероиды.

[0063] В определенных вариантах осуществления активное средство представляет собой по меньшей мере одно химиотерапевтическое средство, по меньшей мере одно противовоспалительное средство или по меньшей мере одно иммунодепрессивное и/или иммуномодулирующее средство. В одном варианте осуществления такое химиотерапевтическое средство может быть выбрано из антиметаболитов, таких как метотрексат, б-меркаптопурин, б-тиогуанин, цитарабин, флударабин, 5-фторурацил, декарбазин, гидроксимочевина, аспарагиназа, гемцитабин, кладрибин и аналогичные средства. В одном варианте осуществления такое химиотерапевтическое средство может быть выбрано из алкилирующего средства, такого как мехлорэтамин, тиоэпа, хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU), ломустин (CCNU), циклофосфамид, бусульфан, дибромманнит, стрептозотоцин, дакарбазин (DTIC), прокарбазин, митомицин С, цисплатин

и другие производные платины, такие как карбоплатин и аналогичные средства. В одном варианте осуществления такое химиотерапевтическое средство может быть выбрано из антибиотика, такого как дактиномицин (ранее актиномицин), блеомицин, даунорубицин (ранее дауномицин), идарубицин, митрамицин, митомицин, митоксантрон, пликамицин, антрамицин (АМС) и аналогичные средства. В одном варианте осуществления такое химиотерапевтическое средство может быть выбрано из антимиотического средства, такого как таксаны, например, доцетаксел и паклитаксел. В одном варианте осуществления такое химиотерапевтическое средство может быть выбрано из ингибитора топоизомеразы, такого как топотекан. В одном варианте осуществления такое химиотерапевтическое средство может быть выбрано из ингибитора фактора роста, такого как ингибитор ErbB1 (EGFR) (такой как gefitinib (Iressa®), cetuximab (Erbix®), erlotinib (Tarceva®), 2F8 (раскрыт в WO 2002/100348) и аналогичные средства), ингибитор ErbB2 (Her2/neu) (такой как trastuzumab (Herceptin®) и аналогичные средства) и аналогичные средства. В одном варианте осуществления такой ингибитор фактора роста может представлять собой ингибитор фарнезилтрансферазы, такой как SCH-66336 и R115777. В одном варианте осуществления такой ингибитор фактора роста может представлять собой ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), такой как bevacizumab (Авастин®). В одном варианте осуществления такое химиотерапевтическое средство может представлять собой ингибитор тирозинкиназы, такой как иматиниб (Glivec, Gleevec STI571), лопатиниб, PTK787/ZK222584 и аналогичные средства. В одном варианте осуществления такое химиотерапевтическое средство может представлять собой ингибитор гистондеацетилазы. Примеры таких ингибиторов гистондеацетилазы включают гибридные полярные соединения на основе гидроксамовой кислоты, такие как SAHA (субероиланилид гидроксамовой кислоты). В одном варианте осуществления такое химиотерапевтическое средство может представлять собой ингибитор киназы P38a MAP, такой как SCIO-469.

[0064] В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение по меньшей мере одного ингибитора ангиогенеза, неоваскуляризации и/или другой васкуляризации индивидууму, нуждающемуся в этом. Примерами таких ингибиторов ангиогенеза являются ингибиторы урокиназы, ингибиторы матриксных металлопротеаз (такие как маримастат, неовастат, BAY 12-9566, AG 3340, BMS-275291 и аналогичные средства), ингибиторы миграции и пролиферации эндотелиальных клеток

(такие как TNP-470, скваламин), 2-метоксиэстрадиол, комбретастины, эндостатин, ангиостатин, пеницилламин, SCH66336 (Schering-Plough Corp, Madison, N.J.), R115777 (Janssen Pharmaceutica, Inc, Titusville, N.J.) и аналогичные средства), антагонисты ангиогенных факторов роста (такие как такие как ZD6474, SU6668, антитела против ангиогенных средств и/или их рецепторов (таких как VEGF, bFGF и ангиопоэтин-1), Sugen 5416, SU5402, антиангиогенный рибозим (такой как ангиозим), интерферон α (такой как интерферон $\alpha 2a$), сурамин и аналогичные средства), ингибиторы киназы VEGF-R и другие антиангиогенные ингибиторы тирозинкиназы (такие как SU011248), ингибиторы эндотелиально-специфического интегрин/передачи сигналов выживания (такие как витаксин и аналогичные средства), антагонисты/хелаторы меди (такие как тетрадиолибдат, каптоприл и аналогичные средства), карбоксиамидотриазол (CAI), АВТ-627, SM101, интерлейкин-12 (IL-12), IM862, PNU145156E, а также молекулы нуклеотидов, ингибирующие ангиогенез (такие как антисмысловая VEGF-кДНК, кДНК, кодирующая ангиостатин, кДНК, кодирующая p53, и кДНК, кодирующая дефицитный рецептор VEGF-2) и аналогичные средства. Другими примерами таких ингибиторов ангиогенеза, неоваскуляризации и/или другой васкуляризации являются антиангиогенные производные гепарина и родственные молекулы (например, гепериназа III), темозоломид, NK4, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), ингибиторы циклооксигеназы-2, ингибиторы индуцируемый гипоксией фактор 1, антиангиогенные изофлавоны сои, олтипраз, фумагиллин и их аналоги, аналоги соматостатина, полисульфат пентозана, текогалан натрия, далтепарин, тумстатин, тромбоспондин, NM-3, комбрестатин, канстатин, авастатин, антитела против других соответствующих мишеней (такие как анти-альфа- v/β -3 интегрин mAb и анти-кининостаин mAb) и аналогичные средства.

[0065] В другом варианте осуществления терапия по настоящему изобретению дополнительно включает введение противоракового иммуногена, такого как раковый антиген/антиген, ассоциированный с опухолью (например, молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM/TACSTD1), муцин 1 (MUC1), раково-эмбриональный антиген (CEA), опухолеассоциированный гликопротеин 72 (TAG-72), gp100, Melan-A, MART-1, KDR, RCAS1, MDA7, раковые вирусные вакцины (например, вакцины против вируса папилломы человека), белки теплового шока опухолевого происхождения и подобные средства. Ряд других подходящих раковых антигенов/опухолеассоциированных

антигенов, описанных в другом месте в настоящем документе, и аналогичные молекулы, известные в данной области техники, также могут быть использованы или альтернативно использованы в таком варианте осуществления. Противораковые иммуногенные пептиды также включают антиидиотипические «вакцины», такие как антиидиотипические антитела ВЕС2, Mitumomab, SeaVac и родственные антиидиотипические антитела, антиидиотипические антитела к антителам MG7 и другие противораковые антиидиотипические антитела (см., например, Birebent et al., *Vaccine*. 21(15), 1601-12 (2003), Li et al., *Chin Med J (Engl)*. 114(9), 962-6 (2001), Schmitt et al., *Hybridoma*. 13(5), 389-96 (1994), Maloney et al., *Hybridoma*. 4(3), 191-209 (1985), Raychardhuri et al., *J Immunol*. 137(5), 1743-9 (1986), Pohl et al., *Int J Cancer*. 50(6), 958-67 (1992), Bohlen et al., *Cytokines Mol Ther*. 2(4), 231-8 (1996) и Maruyama, *J Immunol Methods*. 264(1-2), 121-33 (2002)). Такие антиидиотипические антитела могут быть необязательно конъюгированы с носителем, которым может быть синтетическая (обычно инертная) молекула-носитель, белок (например, гемоцианин улитки улитки (KLH) (см., например, Ochi et al., *Eur J Immunol*. 17(11), 1645-8 (1987)), или клетка (например, эритроцит - см., например, Wi et al., *J Immunol Methods*. 122(2), 227-34 (1989)). В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение бисфосфоната. Примерами потенциально подходящих бисфосфонатов являются памидронат (Aredia®), золедроновая кислота (Zometa®), клодронат (Bonafos®), ризендронат (Actonel®), ибандронат (Boniva®), этидронат (Didronel®), алендронат (Fosamax®), тилудронат (Skelid®), инкадронат (Yamanouchi Pharmaceutical) и миндронат (YM529, Yamanouchi). В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение колониестимулирующего фактора. Примерами подходящих колониестимулирующих факторов являются гранулоцитарно-колониестимулирующие факторы (G-CSF), такие как филграстим (Neupogen®) и пегфилграстим (Neulasta®), и гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы (GM-CSF), такие как сарграмостим (Leukine®). В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение эритропоэтического средства. Примерами подходящих эритропоэтических средств являются эритропоэтин (ЭПО), такой как эпоэтин-альфа (например, Procrit®, Erogen® и Eprex®) и эпоэтин-бета (например, NeoRecormon®) и белки, стимулирующие эритропоэз (например, Agranesp®). В другом варианте осуществления терапия по изобретению

дополнительно включает введение противоракового цитокина, хемокина или их комбинации. Примеры подходящих цитокинов и факторов роста включают $IFN\gamma$, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IL-23, IL-24, IL-27, IL-28a, IL-28b, IL-29, KGF, $IFN\alpha$ (например, $IFN\alpha 2b$), $IFN\beta$, GM-CSF, CD40L, лиганд Flt3, фактор стволовых клеток, анцестим и $TNF\alpha$. Подходящие хемокины могут включать Glu-Leu-Arg (ELR)-негативные хемокины, такие как IP-10, MCP-3, MIG и $SDF-1\alpha$ из семейств хемокинов CXC и C-C человека. Подходящие цитокины включают производные цитокинов, варианты цитокинов, фрагменты цитокинов и слитые белки цитокинов. В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение средства, который модулирует, например, усиливает или ингибирует экспрессию или активность рецепторов $Fc\alpha$ или $Fc\gamma$. Примеры средств, подходящих для такого применения, включают интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-6 (IL-6), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), такой как филграстим (Neupogen®) и пегфилграстим (Neulasta®), и гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы (GM-CSF), такие как сарграмостим (Leukine®), интерферон- γ ($IFN-\gamma$) и фактор некроза опухоли (TNF). В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение регулятора клеточного цикла/регулятора апоптоза (или «регулирующего средства»). Регулятор клеточного цикла/регулятор апоптоза может включать молекулы (i), которые нацеливаются и модулируют регуляторы контроля клеточного цикла/апоптоза, такие как cdc-25 (например, NSC 663284), (ii) циклинзависимые киназы, которые сверхстимулируют клеточный цикл (например, флавопиридол (L868275, HMR1275), 7-гидроксистауроспорин (UCN-01, KW-2401) и росковитин (R-росковитин, CYC202)) и (iii) модуляторы теломеразы (такие как VIBR1532, SOT-095, GRN163 и композиции, описанные например, в патенте США № 6,440,735 и патенте США № 6,713,055). Неограничивающие примеры молекул, которые препятствуют путям апоптоза, включают TNF-родственный лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL)/лиганд апоптоза-2 (Apo-2L), средства, индуцирующие блокаду NF- κ B, приводящую к ингибированию продукции IL-6, антитела, которые активируют рецепторы TRAIL, интерфероны, антисмысловой Bcl-2 и As_2O_3 (триоксид мышьяка, Trisenox®). В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение средства, регулирующего гормональный фон, такого как средства, применимые для антиандрогенной и антиэстрогенной терапии. Примерами таких

средств, регулирующих гормональный фон, являются тамоксифен, идоксифен, фулвестрант, дролоксифен, торемифен, ралоксифен, диэтилстильбэстрол, этинилэстрадиол/этинил, антиандроген (такой как флутаминд/эулексин), прогестин (например, гидроксипрогестерона капроат, медроксипрогестерон/провера, мегестрола ацепат/мегаце), аденокортикостероид (например, гидрокортизон, преднизолон), релизинг-гормон лютеинизирующего гормона (и его аналоги, а также другие агонисты LHRH, такие как бусерелин и гозерелин), ингибитор ароматазы (например, анастразол/аримидекс, аминоглютетимид/цитраден, экземестан), ингибитор гормонов (например, октреотид/-сандостатин) и аналогичные препараты. В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение антианергического средства (например, низкомолекулярных соединений, белков, гликопротеинов или антител, которые нарушают толерантность к опухолевым и раковым антигенам). Примерами таких соединений являются молекулы, блокирующие активность CTLA-4, такие как MDX-010 (Phan et al., PNAS USA 100, 8372 (2003)). В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение нуклеиновой кислоты или вектора, содержащего ген супрессора опухоли, такого как аденовирус с дефицитом репликации, кодирующий человеческий рекомбинантный p53/SCH58500 дикого типа и т.д.; антисмысловые нуклеиновые кислоты, нацеленные на онкогены, мутированные или deregулируемые гены; или siRNA, нацеленные на мутированные или deregулируемые гены. Примеры мишеней для супрессоров опухолей включают, например, BRCA1, RB1, BRCA2, DPC4 (Smad4), MSH2, MLH1 и DCC.

[0066] В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение противораковой нуклеиновой кислоты, такой как genasense (augmerosen/G3139), LY900003 (ISIS 3521), ISIS 2503, OGX-011 (ISIS 112989), LE-AON /LEraf-AON (инкапсулированный в липосомы антисмысловый олигонуклеотид c-raf/ISIS-5132), MG98 и другие антисмысловые нуклеиновые кислоты, нацеленные на PKCa, кластерин, IGFBR, протеинкиназу A, циклин D1 или Bcl-2h. В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение противораковой ингибирующей молекулы РНК (см., например, Lin et al., Curr Cancer Drug Targets. 1(3), 241-7 (2001), Erratum in: Curr Cancer Drug Targets, 3(3), 237 (2003), Lima et al., Cancer Gene Ther., 11(5), 309-16 (2004), Grzmil et al., Int J Oncol., 4(1), 97-105 (2004), Collis

et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 57(2 Suppl), S144 (2003), Yang et al., *Oncogene*, 22(36), 5694-701 (2003) и Zhang et al., *Biochem Biophys Res Commun.*, 303(4), 1169-78 (2003)). В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение вируса, вирусных белков и т.п. Вирусы с дефицитом репликации, которые обычно способны к одному или только нескольким раундам репликации *in vivo* и которые нацелены на опухолевые клетки, могут, например, быть применимыми компонентами таких композиций и способов. Такие вирусные средства могут содержать или быть связаны с нуклеиновыми кислотами, кодирующими иммуностимуляторы, такие как GM-CSF и/или IL-2. Как природно-онколитические, так и такие рекомбинантные онколитические вирусы (например, вирусы HSV-1, реовирусы, дефицитный по репликации и чувствительный к репликации аденовирус и т. д.) могут быть применимыми компонентами таких способов и композиций (см., например, Shah et al., *J Neurooncol.* 65(3), 203-26 (2003), Stiles et al., *Surgery*, 134(2), 357-64 (2003), Sunarmura et al., *Pancreas*, 28(3), 326-9 (2004), Teshigahara et al., *J Surg Oncol.*, 85(1), 42-7 (2004), Varghese et al., *Cancer Gene Ther.*, 9(12), 967-78 (2002), Wildner et al., *Cancer Res.* 59(2), 410-3 (1999), Yamanaka, *Int J Oncol.*, 24(4), 919-23 (2004) и Zwiebel et al., *Semin Oncol.*, 28(4), 336-43 (2001). В дополнительном варианте осуществления терапия по изобретению может дополнительно включать способы «цельноклеточной» и «адоптивной» иммунотерапии. Например, такие способы могут включать инфузию или реинфузию клеток иммунной системы (например, инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL), таких как CD4⁺ и/или CD8⁺ Т-клетки (например, Т-клетки, размноженные с опухолеспецифическими антигенами и/или генетическими усовершенствованиями), В-клетки, экспрессирующие антитела, или другие клетки, продуцирующие/презентирующие антитела, дендритные клетки (например, антицитокин-экспрессирующие рекомбинантные дендритные клетки, дендритные клетки, культивированные с DC-расширяющим средством, таким как GM-CSF и/или или Flt3-L, и/или дендритные клетки, нагруженные ассоциированным с опухолью антигеном), противоопухолевые НК-клетки, так называемые гибридные клетки, или их комбинации. Клеточные лизаты также могут быть использованы в таких способах и композициях. Клеточные «вакцины» в клинических испытаниях, которые могут быть применимы в таких аспектах, включают Canvaxin™, APC-8015 (Dendreon), HSPPC-96 (Antigenics) и клеточные лизаты Melacine®. Антигены, выделяемые раковыми клетками, и их смеси (см., например,

Bystryn et al., *Clinical Cancer Research* Vol. 7, 1882-1887, July 2001), необязательно смешанные с адьювантами, такими как квасцы, также могут быть компонентами таких способов и композиций комбинаций. В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает применение способа внутренней вакцинации. Внутренняя вакцинация относится к индуцированной гибели опухоли или раковых клеток, такой как лекарственная или радиационная гибель опухолевых клеток у пациента, которая обычно приводит к возникновению иммунного ответа, направленного на (i) опухолевые клетки в целом или (ii) части опухолевых клеток, включая (a) секретируемые белки, гликопротеины или другие продукты, (b) ассоциированные с мембраной белки или гликопротеины или другие компоненты, связанные с мембранами или вставленные в них, и/или (c) внутриклеточные белки или другие внутриклеточные компоненты. Внутренний иммунный ответ, индуцированный вакцинацией, может быть гуморальным (т. е. опосредованным антителами) или клеточно-опосредованным (например, развитие и/или увеличение количества эндогенных цитотоксических Т-лимфоцитов, которые распознают внутренне убитые опухолевые клетки или их части). В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение комплемента. Соответственно, применение композиций, содержащих анти-CD38-антитела с сывороткой или комплементом, также входит в объем настоящего изобретения. В таких композициях комплемент находится в непосредственной близости от анти-CD38-антитела, например, путем конъюгации или может подходить для одновременного введения. Альтернативно, анти-CD38-антитела и комплемент или сыворотку можно вводить отдельно. В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение средств, индуцирующих дифференцировку, ретиноевой кислоты и аналогов ретиноевой кислоты (таких как полностью транс-ретиноевая кислота, 13-цис-ретиноевая кислота и аналогичные средства), аналогов витамина D (таких как сеокальцитол и аналогичные средства), ингибиторы ErbB3, ErbB4, IGF-IR, рецептора инсулина, PDGFra, PDGFRbeta, Flk2, Flt4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, TRKA, TRKC, c-met, Ron, Sea, Tie, Tie2, Eph, Ret, Ros, Alk, LTK, PTK7 и аналогичных средств. В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение катепсина В, модуляторов активности катепсин D-дегидрогеназы, глутатион-S-трансферазы (таких как глутацилцистеинсинтетаза и лактатдегидрогеназа) или подобных средств. В другом варианте осуществления терапия

по изобретению дополнительно включает введение эстрамустина или эпирубина. В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение ингибитора HSP90, такого как 17-аллиламиногельд-анамицин, антител, направленных против опухолевого антигена, таких как PSA, CA125, KSA и т. д., интегринов, таких как интегрин $\beta 1$, ингибиторов VCAM или аналогичные средства

[0067] В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение ингибиторов кальциневрина (таких как валсподар, PSC 833 и другие ингибиторы MDR-1 или р-гликопротеина), ингибиторов TOR (таких как сиролимус, эверолимус и рапамицин) и ингибиторов механизмов «наведения лимфоцитов» (таких как FTY720) и средств, воздействующих на клеточную сигнализацию, таких как ингибиторы молекул адгезии (например, анти-LFA и т. д.). В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает лучевую терапию. Лучевая терапия может включать облучение или связанное с ним введение пациенту радиофармацевтических препаратов. Источник излучения может быть либо внешним, либо внутренним по отношению к пациенту, проходящему лечение (лучевое лечение может, например, быть в форме внешней лучевой терапии (ДЛТ), брахитерапии (БТ) или лучевой терапии, направленной на скелет). Радиоактивные элементы, которые можно использовать при осуществлении таких способов, включают, например, радий, цезий-137, иридий-192, америций-241, золото-198, кобальт-57, медь-67, технеций-99, йодид-123, йодид-131 и индий-111. В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает трансплантацию аутологичных периферических стволовых клеток или костного мозга. В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает ортопедическое вмешательство. Ортопедические вмешательства могут использоваться при лечении заболеваний, связанных с клетками, экспрессирующими CD38, таких как множественная миелома, для облегчения боли или сохранения функции или подвижности. Такие вмешательства могут включать физиотерапию, шинирование костей для предупреждения или лечения переломов или хирургические процедуры (малые или большие) для восстановления переломов. В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает доставку одного или нескольких средств, которые способствуют доступу анти-CD38-антитела или комбинированной композиции внутрь опухоли. Такие способы могут, например, осуществляться в комбинации с доставкой релаксина, который

способен расслаблять опухоль (см., например, патент США № 6719977). В одном варианте осуществления антитело к CD38, используемое в настоящем изобретении, может быть связано с проникающим в клетку пептидом (cell penetrating peptide (CPP)). Проникающие в клетку пептиды и родственные пептиды (такие как сконструированные антитела, проникающие в клетку) описаны, например, в Zhao et al., J Immunol Methods. 254(1-2), 137-45 (2001), Hong et al., Cancer Res. 60(23), 6551-6 (2000). Lindgren et al., Biochem J. 377(Pt 1), 69-76 (2004), Buerger et al., J Cancer Res Clin Oncol. 129(12), 669-75 (2003), Pooga et al., FASEB J. 12(1), 67-77 (1998) и Tseng et al., Mol Pharmacol. 62(4), 864-72 (2002).

[0068] В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение по меньшей мере одного противовоспалительного средства. В одном варианте осуществления такое противовоспалительное средство может быть выбрано из стероидного терапевтического средства и НПВП (нестероидного противовоспалительного терапевтического средства). В одном варианте осуществления такое противовоспалительное средство может быть выбрано из аспирина и других салицилатов, ингибиторов Cox-2 (таких как рофекоксиб и целекоксиб), НПВП (таких как ибупрофен, фенпрофен, напроксен, сулиндак, диклофенак, пироксикам, кетопрофен, дифлунисал, набуметон, этодолак, оксапрозин и индометацин), антител к IL6R, антител к IL8 (например, 10F8, описанные в WO 2004/058797), антител к IL15, антител к IL15R, антител к CD4, антител к CD11a (например, эфализумаб), антител к интегрину альфа-4/бета-1 (VLA4) (например, натализумаб), CTLA4-Ig для лечения воспалительных заболеваний, преднизолона, преднизона, модифицирующих заболевание противоревматических препаратов (disease modifying antirheumatic drugs (DMARD)), таких как метотрексат, гидроксихлорохин, сульфасалазин, ингибиторов синтеза пиримидина (таких как лефлуномид), блокаторов рецепторов IL-1 (такие как анакинра), блокаторов TNF- α (таких как этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб) и аналогичных средств.

[0069] В еще одном варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение по меньшей мере одного иммуносупрессивного и/или иммуномодулирующего средства индивидууму, нуждающемуся в этом. В одном варианте осуществления такой иммуносупрессивное и/или иммуномодулирующее средство может быть выбрано из циклоспорина, азатиоприна, микофеноловой кислоты, микофенолата мофетила, кортикостероидов, таких как преднизолон, метотрексат, соли золота,

сульфасалазин, противомаларийные средства, бреквинар, лефлуномид, мизорибин, 15-дезоксиспергуалин, 6-меркаптопурин, циклофосфамид, рапамицин, такролимус (FK-506), ОКТЗ, антитимоцитарный глобулин, тимопентин, тимозин- α и аналогичные средства. В одном варианте осуществления такой иммуносупрессивное и/или иммуномодулирующее средство может быть выбрано из иммуносупрессивных антител, таких как антитела, связывающиеся с р75 рецептора IL-2, или антитела, связывающиеся, например, с МНС, CD2, CD3, CD4, CD7, CD28, B7, CD40, CD45, IFN γ , TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6R, IL-6; IGF, IGFR1, IL-7, IL-8, IL-10, CD11a или CD58, или антитела, связывающиеся с их лигандами. В одном варианте осуществления такой иммуносупрессивное и/или иммуномодулирующее средство может быть выбрано из растворимых молекул IL-15R, IL-10, B7 (B7-1, B7-2, их вариантов и их фрагментов), ICOS и OX40, ингибитора негативного Т-клеточного регулятора (такого как антитело против CTLA4) и аналогичные средства. В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение антитела против C3b(i).

[0070] В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает введение ингибиторов гистондеацетилазы (например, фенилбутирата) и/или средств для восстановления ДНК (например, ферментов для восстановления ДНК и родственных композиций, таких как димерицин). В другом варианте осуществления терапия по изобретению дополнительно включает направленную против рака фотодинамическую терапию (например, противораковую лазерную терапию, которую необязательно можно проводить с использованием фотосенсибилизирующего средства, см., например, Zhang et al., *J Control Release*. 93(2), 141-50 (2003)), противораковую звуковую и ударно-волновую терапию (см., например, Kambe et al., *Hum Cell*. 10(1), 87-94 (1997)) и/или противораковую нутрицевтическую терапию (см., например, Roudebush et al., *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 34(1), 249-69, viii (2004) и Rafi, *Nutrition*. 20(1), 78-82 (2004).

[0071] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «профилактически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для предупреждения заболевания или нарушения или предупреждения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими средствами, которое

обеспечивает профилактическую пользу в отношении предупреждения заболевания. Термин «профилактически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает профилактику в целом или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

[0072] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «фармацевтически приемлемый носитель», «фармацевтически приемлемое вспомогательное средство», «физиологически приемлемый носитель» или «физиологически приемлемое вспомогательное средство» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное средство, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» с точки зрения совместимости с другими ингредиентами фармацевтического состава, и является пригодным для применения в контакте с тканями или органами человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск. См., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition; Rowe *et al.*, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; и *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004).

[0073] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «опухоль» относится к любому неопластическому росту клеток и пролиферации, к злокачественным или доброкачественным, и к любым предзлокачественным и злокачественным клеткам и тканям. «Неопластический», как используется в настоящем описании, к любой форме роста клеток с нарушенной регуляцией или с отсутствием регуляции, как к злокачественной, так и доброкачественной, приводящей к аномальному росту ткани. Таким образом, «неопластические клетки» включают злокачественные и доброкачественные клетки, имеющие клеточный рост с нарушенной регуляцией или с отсутствием регуляции.

[0074] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин

«рецидивирующий» относится к ситуации, когда у индивидуума или млекопитающего, которые имели ремиссию рака после терапии, произошло возвращение раковых клеток.

[0075] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, «эффективный ответ опухоли пациента» относится к любому увеличению терапевтической пользы для пациента. «Эффективный ответ опухоли пациента» может представлять собой, например, 5%, 10%, 25%, 50% или 100% снижение скорости прогрессирования опухоли. «Эффективный ответ опухоли пациента» может представлять собой, например, 5%, 10%, 25%, 50% или 100% снижение физических симптомов рака. «Эффективный ответ опухоли пациента» также может представлять собой, например, 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 200% или более повышение ответа у пациента при измерении любым подходящим способом, таким как экспрессия генов, количество клеток, результаты анализов и т. д.

[0076] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «вероятность», главным образом, относится к увеличению вероятности события. Термин «вероятность», когда он используется применительно к эффективности ответа опухоли пациента, как правило, предусматривает увеличенную вероятность того, что скорость прогрессирования опухоли или рост опухолевых клеток будут снижаться. Термин «вероятность», когда его используют в отношении эффективности ответа опухоли пациента, может также, как правило, означать увеличение уровня индикаторов, таких как экспрессия мРНК или белка, которые могут свидетельствовать о прогрессе в лечении опухоли.

[0077] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «прогнозировать», главным образом, означает определять или сообщать заранее. Например, при использовании для "прогнозирования" эффективности лечения рака, термин "прогнозировать" может означать, что вероятность исхода лечения рака может быть определена на начальной стадии, до начала лечения или до прохождения значительной части периода лечения.

[0078] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «осуществлять мониторинг», обычно относится к надзору, контролю, регулированию, наблюдению, отслеживанию или наблюдению за деятельностью. Например, термин «мониторинг эффективности соединения» относится к отслеживанию эффективности лечения рака у пациента или в культуре опухолевых клеток. Аналогично, «мониторинг»,

когда его используют в отношении соблюдения пациентом режима лечения, либо индивидуально, либо в клиническом испытании, относится к отслеживанию или подтверждению того, что пациент в действительности принимает исследуемое иммуномодулирующее соединение, как назначено. Мониторинг можно проводить, например, путем наблюдения за экспрессией мРНК или белковых биомаркеров.

[0079] Улучшение в случае рака или связанного с раком заболевания может быть охарактеризовано как полный или частичный ответ. «Полный ответ» относится к отсутствию клинически выявляемого заболевания с нормализацией всех ранее отличных от нормы результатов радиологических исследований, показателей костного мозга и спинномозговой жидкости (С8Р) или отличных от нормы показателей моноклональных белков. «Частичный ответ» относится по меньшей мере приблизительно к 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% снижению всей поддающейся измерению опухолевой нагрузки (т.е. количество злокачественных клеток, присутствующих у индивидуума, или измеренный объем опухолевых масс, или количество ненормального моноклонального белка) в отсутствие новых очагов повреждения. Термин «лечение» охватывает как полный, так и частичный ответ.

[0080] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «рефрактерный или устойчивый» относится к случаю, когда индивидуум или млекопитающее даже после интенсивного лечения имеет остаточные злокачественные клетки в организме.

[0081] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «устойчивость к лекарственному средству» относится к состоянию, когда заболевание не отвечает на лечение лекарственным средством или лекарственными средствами. Устойчивость к лекарственному средству может быть либо первичной, что означает, что заболевание никогда не отвечало на данное лекарственное средство или лекарственные средства, либо она может быть приобретенной, что означает, что заболевание прекращает отвечать на лекарственное средство или лекарственные средства, на которые заболевание ранее отвечало. В определенных вариантах осуществления устойчивость к лекарственному средству является первичной. В определенных вариантах осуществления устойчивость к лекарственному средству является приобретенной.

[0082] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин

«чувствительность» и «чувствительный», когда он приводится в отношении лечения соединением, является относительным термином, который относится к степени эффективности соединения в отношении уменьшения или снижения прогрессирования опухоли или заболевания, подвергаемого лечению. Например, термин «увеличенная чувствительность», когда его используют в отношении лечения клетки или опухоли соединением, относится к увеличению по меньшей мере на 5% или более эффективности лечения опухоли.

[0083] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термины «определение», «измерение», «вычисление», «оценка» и «анализ», используемые в настоящем документе, в основном относятся к любой форме измерения и включают определение того, присутствует элемент или нет. Данные термины включают как количественные, так и/или качественные определения. Оценка может быть относительной или абсолютной. «Оценка присутствия» может включать в себя определение количества чего-либо присутствующего, а также определение того, присутствует оно или отсутствует.

[0084] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «фармацевтически приемлемая соль» охватывает нетоксичные кислотно- и основно-аддитивные соли соединения, к которому относится термин. Приемлемые нетоксичные кислотно-аддитивные соли включают соли, образованные из органических и неорганических кислот или оснований, известных в данной области техники, которые включают, например, хлористо-водородную кислоту, бромисто-водородную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, метансульфоновую кислоту, уксусную кислоту, виннокаменную кислоту, молочную кислоту, янтарную кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, сорбиновую кислоту, аконитовую кислоту, салициловую кислоту, фталевую кислоту, эмболовую кислоту, энантовую кислоту и т.п.

[0085] Соединения, которые обладают кислыми свойствами, способны образовывать соли с различными фармацевтически приемлемыми основаниями. Основания, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей таких кислых соединений, представляют собой основания, которые образуют нетоксичные основно-аддитивные соли, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые катионы, такие как, но не ограничиваясь ими, соли щелочных или щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия

или калия. Подходящие органические основания включают, но не ограничиваются ими, N,N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумаин (N-метилглюкамин), лизин и прокаин.

[0086] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «сольват» означает соединение, обеспеченное в настоящем документе, или его соль, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Когда растворитель представляет собой воду, сольват представляет собой гидрат.

[0087] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «стереомерно чистый» означает композицию, которая включает один стереоизомер соединения и по существу не содержит других стереоизомеров этого соединения. Например, стереомерно чистая композиция соединения, имеющего один хиральный центр, по существу не будет содержать противоположного энантиомера соединения. Стереомерно чистая композиция соединения, имеющего два хиральных центра, по существу не содержит других диастереомеров соединения. В определенных вариантах осуществления стереомерно чистое соединение содержит более чем около 80 масс.% одного стереоизомера соединения и менее чем около 20 масс.% других стереоизомеров соединения, более чем около 90 масс.% одного стереоизомера соединения и менее чем около 10 масс.% других стереоизомеров соединения, более чем около 95 масс.% одного стереоизомера соединения и менее чем около 5 масс.% других стереоизомеров соединения или более чем около 97 масс.% одного стереоизомера соединения и менее чем около 3 масс.% других стереоизомеров соединения. Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «обогащенный стереоизомером» означает композицию, которая содержит более чем около 60 масс.% одного стереоизомера соединения, более чем около 70 масс.% или более чем около 80 масс.% одного стереоизомера соединения. Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «энантиомерно чистый» означает стереомерно чистую композицию соединения, имеющего один хиральный центр. Аналогично, термин «обогащенный стереоизомером» означает стереомерно обогащенную композицию соединения, имеющего один хиральный центр.

[0088] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «около» или «приблизительно» означает погрешность для конкретной величины, как

определил специалист в данной области техники, которая частично зависит от того, как величину измеряют или определяют. В определенных вариантах осуществления термин «около» или «приблизительно» означает находящийся в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В определенных вариантах осуществления термин «около» или «приблизительно» означает находящийся в пределах 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,05% от данной величины или диапазона.

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ДЛЯ ОДОБРЕНИЯ ТЕРАПИИ РАКА

[0089] «Общую выживаемость» (OS, Overall survival) определяют как время от первой дозы до гибели от любой причины и ее определяют в популяции всех включенных в исследование пациентов. Общая выживаемость должна оцениваться в рандомизированных контролируемых исследованиях. Демонстрацию статистически значимого улучшения общей выживаемости можно считать клинически значимой, если профиль токсичности является приемлемым, и она часто способствует одобрению нового лекарственного средства.

[0090] Несколько конечных точек основаны на оценках рака. Данные конечные результаты включают выживаемость без признаков заболевания (disease free survival (DFS)), частоту объективных ответов (objective response rate (ORR)), время до прогрессирования заболевания (time to progression (TTP)), выживаемость без прогрессирования (progression-free survival (PFS)), выживаемость без событий (event-free survival (EFS)), продолжительность ответа (duration of response (DOR)) и время до констатации отсутствия эффекта терапии (time-to-treatment failure (TTF)). Сбор и анализ данных этих зависящих от времени конечных точек основаны на непрямых оценках, вычислениях и оценке.

[0091] В основном, «выживаемость без признаков заболевания» (DFS) определяют как время от рандомизации до рецидива рака или гибели от любой причины. Хотя общая выживаемость является конечной точкой для большинства случаев вспомогательной терапии, DFS может быть важным конечной точкой в ситуациях, где выживаемость может пролонгироваться, что делает конечную точку выживаемости непрактичной. DFS может быть заместителем клинической пользы или она может обеспечить прямое доказательство

клинической пользы. Данное определение основано на величине эффекта, его взаимосвязи риск-польза и параметрах заболевания. Определение DFS может быть затруднено, в частности, когда смерть констатируют без предшествующего документирования прогрессирования рака. Данные случаи следует оценивать либо как рецидивы заболевания, либо как исключаемые случаи. Хотя все способы статистического анализа смертей имеют некоторые ограничения, рассмотрение всех смертей (смертей от любых причин) как рецидивов может свести к минимуму искажение. DFS может быть переоценена с использованием данного определения, особенно у пациентов, которые скончались после длительного периода без наблюдения. Искажение может происходить, если частота посещений при долговременном наблюдении не является сходной между исследуемыми группами или если прекращение посещений врача является неслучайным вследствие токсичности.

[0092] «Частоту объективных ответов» (ORR) определяют как долю пациентов со снижением размера опухоли, достигших полного и частичного ответа. Длительность ответа измеряют от момента первоначального ответа до документированного прогрессирования опухоли. Как правило, FDA определяет ORR как сумму частичных ответов плюс полные ответы. При определении таким образом, ORR является прямым показателем противоопухолевой активности лекарственного противоракового средства, которую можно оценивать в исследовании с одной группой. Если возможно, для установления ответа следует использовать стандартизированные критерии. Множество критериев ответа считаются подходящими (например, критерии RECIST) (Therasse et al., (2000) *J. Natl. Cancer Inst*, 92: 205-16). Значимость ORR оценивают по ее величине и длительности, и проценту полных ответов (отсутствие обнаруживаемых признаков рака).

[0093] «Продолжительность ответа» (DOR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания.

[0094] «Время до прогрессирования» (TTP) и «выживаемость без прогрессирования» (PFS) служили в качестве основных конечных точек для одобрения лекарственного средства. TTP определяют как время от рандомизации до объективного прогрессирования опухоли; TTP не включает смерть. PFS определяют как время от рандомизации до объективного прогрессирования опухоли или смерти. По сравнению с TTP, PFS является предпочтительным нормативным конечным результатом. PFS включает

смерти и, таким образом, может лучше коррелировать с общей выживаемостью. PFS предполагает, что смерти пациентов случайным образом связаны с прогрессированием опухоли. Однако в ситуациях, когда большинство смертей не связаны с заболеванием раком, ТТП может быть приемлемой конечной точкой.

[0095] В качестве конечной точки для способствования одобрению лекарственного средства, PFS может отражать рост опухоли и ее можно оценивать до определения пользы с точки зрения выживаемости. Ее определение не искажается последующей терапией. Для данного размера выборки величина эффекта на PFS может быть большей, чем эффект на общую выживаемость. Однако формальное подтверждение PFS в качестве заместителя выживаемости для большинства различных существующих типов рака может быть трудным. Данные иногда являются недостаточными для обеспечения надежной оценки корреляции между эффектом на выживаемость и PFS. Испытания в случае рака часто являются небольшими, доказанная польза в отношении выживаемости существующих лекарственных средств в основном является умеренной. Роль PFS в качестве конечной точки для способствования лицензированию варьирует в случае различных типов рака. То, отражает ли улучшение PFS прямую клиническую пользу или является ли она заместителем клинической пользы, зависит от величины эффекта и соотношения риск-пользы нового способа терапии по сравнению с доступными способами терапии.

[0096] «Выживаемость без событий» (EFS) представляет собой время от начала исследования до любой неудачи лечения, включая прогрессирование заболевания, прекращение лечения по любой причине или смерть.

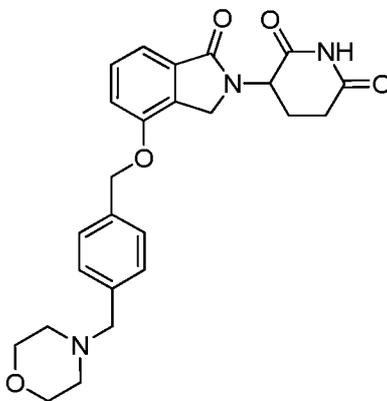
[0097] «Время до констатации отсутствия эффекта терапии» (TTF) определяют как составную конечную точку, измеряющую время от рандомизации до прекращения лечения по любой причине, включая прогрессирование заболевания, токсичность лечения и смерть. TTF не рекомендуется в качестве нормативной конечной точки для одобрения лекарственного средства. TTF не достаточно различает эффективность среди данных дополнительных переменных. Нормативная конечная точка должна отчетливо различать эффективность лекарственного средства и токсичность, отмену лечения пациентом или врачом или непереносимость пациентом.

[0098] В определенных вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, применимы для достижения одного или нескольких из данных

конечных точек клинических испытаний у пациента. В определенных вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, применимы для улучшения одного или нескольких из данных конечных точек клинических испытаний у пациента.

СОЕДИНЕНИЯ

[0099] В определенных вариантах осуществления соединение для применения в композициях и способах, обеспеченных в настоящем описании, представляет собой 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А), имеющее следующую структуру:

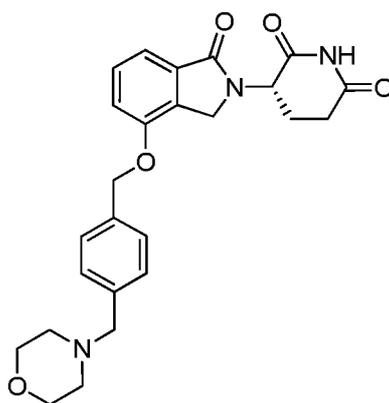


Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00100] В одном варианте осуществления соединение представляет собой 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион. В одном варианте осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения А. В одном варианте осуществления соединение представляет собой гидрохлорид 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона.

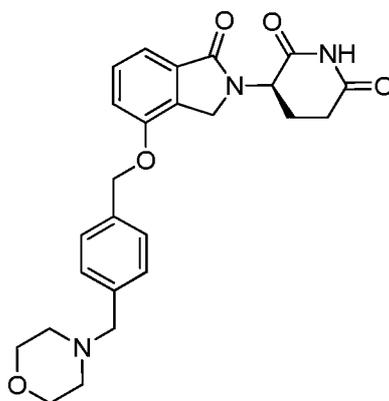
[00101] В одном варианте осуществления соединение представляет собой (*S*)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-*S*), имеющее следующую структуру:



Соединение А-S

[00102] В одном варианте осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения А-S. В одном варианте осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения А-S.

[00103] В одном варианте осуществления соединение представляет собой (*R*)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-R), имеющее следующую структуру:



Соединение А-R

[00104] В одном варианте осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения А-R. В одном варианте осуществления соединение представляет собой гидрохлорид (*R*)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона.

[00105] Соединение А может быть получено в соответствии со способами, описанными в публикациях заявок США №№ US2011-0196150 и US2014-0045843, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Соединение можно также синтезировать в соответствии с другими способами, очевидными для специалистов в данной области техники, исходя из указаний из данных публикаций.

[00106] Соединения, обеспеченные в настоящем изобретении, в значительной степени ингибируют TNF- α , IL-1 β и другие воспалительные цитокины в hPBMC, стимулированных LPS, и цельной крови человека. TNF- α представляет собой воспалительный цитокин, продуцируемый макрофагами и моноцитами при остром воспалении. TNF- α ответственен на многообразный спектр событий передачи сигнала в клетках. TNF- α может играть патологическую роль при раке. Без связи с теорией, одним из биологических эффектов, которые проявляют иммуномодулирующие соединения, описанные в настоящем документе, является снижение синтеза TNF- α . Иммуномодулирующие соединения, описанные в настоящем описании, усиливают деградацию мРНК TNF- α . Соединения, обеспеченные в настоящем изобретении, также являются мощными ингибиторами IL-1 β и стимуляторами IL-10 в данных условиях.

[00107] Кроме того, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, соединения, описанные в настоящем описании, являются мощными костимуляторами Т-клеток и в соответствующих условиях увеличивают пролиферацию клеток дозозависимым образом.

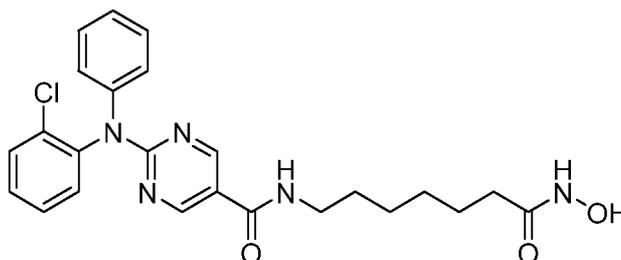
[00108] В определенных вариантах осуществления, без связи с теорией, биологические эффекты, проявляемые иммуномодулирующими соединениями, обеспеченными в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, антиангиогенные и иммуномодулирующие эффекты.

[00109] Соединение А, описанное в настоящем описании, содержит один хиральный центр и может существовать в качестве смеси энантиомеров, например, рацемической смеси. Настоящее изобретение охватывает применение стереомерно чистых форм такого соединения, а также применение смесей таких форм. Например, в способах и композициях, описанных в настоящем описании, можно использовать смеси, содержащие равные или неравные количества энантиомеров соединения А, обеспеченного в настоящем описании. Данные изомеры можно асимметрично синтезировать или разделять с использованием стандартных способов, таких как хиральные колонки или хиральные разделяющие средства. См., например, Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); и Wilen, S. H., *Tables of*

Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

[00110] В определенных вариантах осуществления соединение для применения в композициях и способах, обеспеченных в настоящем описании, представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с CD20. В определенных вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб. В определенных вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой ритуксимаб.

[00111] В определенных вариантах осуществления соединение для применения в композициях и способах, обеспеченных в настоящем описании, представляет собой ингибитор HDAC. В определенных вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой 2-(N-(2-хлорфенил)анилино)-N-[7-(гидроксиамино)-7-оксогептил]пиримидин-5-карбоксамид, имеющий следующую структуру:

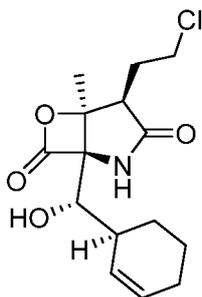


Цитариностат (ACY-241)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой цитариностат (ACY-241).

[00112] В определенных вариантах осуществления соединение для применения в композициях и способах, обеспеченных в настоящем описании, представляет собой ингибитор протеасом.

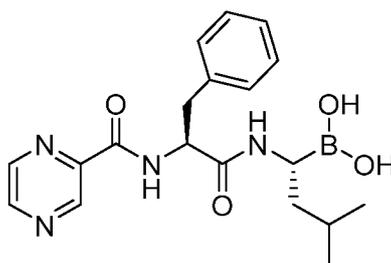
[00113] В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(2-хлорэтил)-1-[(*S*)-[(1*S*)-циклогекс-2-ен-1-ил]-гидроксиметил]-5-метил-6-окса-2-азабицикло[3.2.0]гептан-3,7-дион, имеющий следующую структуру:



Маризомиб

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой маризомиб.

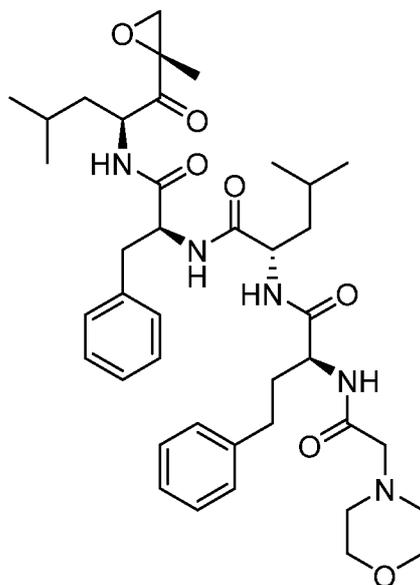
[00114] В определенных вариантах осуществления ингибитором протеасом является [(1*R*)-3-метил-1-[[[(2*S*)-3-фенил-2-(пиразин-2-карбониламино)пропаноил]амино]бутил]бороновая кислота, имеющая следующую структуру:



Бортезомиб

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб.

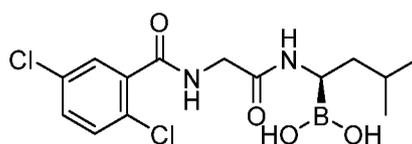
[00115] В определенных вариантах осуществления ингибитором протеасом представляет собой (2*S*)-4-метил-*N*-[(2*S*)-1-[[[(2*S*)-4-метил-1-[(2*R*)-2-метилоксиран-2-ил]-1-оксопентан-2-ил]амино]-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]-2-[[[(2*S*)-2-[(2-морфолин-4-илацетил)амино]-4-фенилбутаноил]амино]пентанамид, имеющий следующую структуру:



Карфилзомиб

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб.

[00116] В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой [(1*R*)-1-[[2-[(2,5-дихлорбензоил)амино]ацетил]амино]-3-метилбутил]бороновую кислоту, имеющую следующую структуру:



Иксазомиб

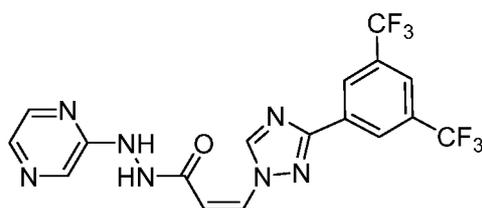
или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой иксазомиб.

[00117] В определенных вариантах осуществления соединение для применения в композициях и способах, обеспеченных в настоящем описании, представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с CD38. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изатуксимаб. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой даратумумаб.

[00118] В определенных вариантах осуществления соединение для применения в

композициях и способах, обеспеченных в настоящем описании, представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с SLAMF7. В определенных вариантах осуществления антитело к SLAMF7 представляет собой элотузумаб.

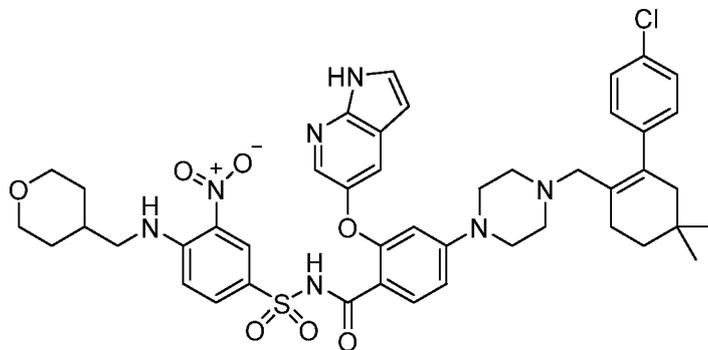
[00119] В определенных вариантах осуществления соединение для применения в композициях и способах, обеспеченных в настоящем описании, представляет собой ингибитор экспорта из ядра. В определенных вариантах осуществления ингибитор экспорта из ядра представляет собой (Z)-3-[3-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазол-1-ил]-N'-пиразин-2-илпроп-2-енгидразид, имеющий следующую структуру:



Селинексор

или его геометрический изомер, или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор экспорта из ядра представляет собой селинексор.

[00120] В определенных вариантах осуществления соединение для применения в композициях и способах, обеспеченных в настоящем описании, представляет собой ингибитор BCL-2. В определенных вариантах осуществления ингибитор BCL-2 представляет собой 4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогексен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(оксан-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид, имеющий следующую структуру:

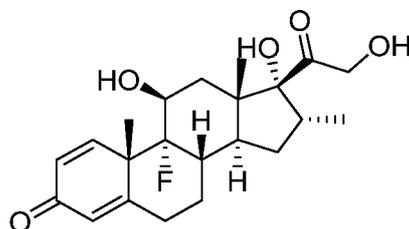


Венетоклакс

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор VCL-2 представляет собой венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00121] В определенных вариантах осуществления соединения для применения в композициях и способах, обеспеченных в настоящем описании, представляет собой моноклональное антитело, которое ингибирует контрольную точку иммунного ответа. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой пембролизумаб. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ниволумаб. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ипилимумаб.

[00122] В определенных вариантах осуществления соединения для применения в композициях и способах, обеспеченных в настоящем описании, представляет собой (11b,16a)-9-фтор-11,17,21-тригидрокси-16-метилpregна-1,4-диен-3,20-дион, имеющий следующую структуру:



Дексаметазон

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00123] В одном варианте осуществления соединения представляет собой (11b,16a)-9-фтор-11,17,21-тригидрокси-16-метилpregна-1,4-диен-3,20-дион. В одном варианте осуществления соединения представляет собой фармацевтически приемлемую соль дексаметазона. В одном варианте осуществления соединения представляет собой дексаметазона фосфат натрия.

[00124] Дексаметазон можно получить в соответствии со способами, описанными в патентах США №№ 2990401 и 3035050, каждый из которых полностью включен в

настоящее описание посредством ссылки.

[00125] Следует отметить, что если существует различие между изображенной структурой и названием, приведенным для данной структуре, представленная структура имеет больший вес. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, жирными или пунктирными линиями, структуру или часть структуры следует интерпретировать как охватывающие все стереоизомеры структуры.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ТАКИХ СПОСОБАХ

[00126] В настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рака, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или контроле, терапевтически или профилактически эффективного количества 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (Соединение А), или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В настоящем описании обеспечен 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А) или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф для применения в таких способах лечения и/или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-S) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения А-S. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-R) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа.

[00127] В настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рака,

которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или контроле, терапевтически или профилактически эффективного количества 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (Соединение А), или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в составе комбинированной терапии. В настоящем описании обеспечен 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А) или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф для применения в таких способах лечения и/или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-S) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения А-S. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-R) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа.

[00128] В настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рака, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или контроле, терапевтически или профилактически эффективного количества 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (Соединение А), или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с антителом к CD20. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В настоящем описании обеспечен 3-(4-((4-

(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А) или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф для применения в таких способах. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-S) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения А-S. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-R) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб. В определенных вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой ритуксимаб.

[00129] В настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рака, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или контроле, терапевтически или профилактически эффективного количества 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (Соединение А), или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с ингибитором HDAC. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В настоящем описании обеспечен 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А) или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф для применения в таких способах. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-S) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления соединение

представляет собой гидрохлоридную соль соединения A-S. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение A-R) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой цитаринонат или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00130] В настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рака, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или контроле, терапевтически или профилактически эффективного количества 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (Соединение A), или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с ингибитором протеасом. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В настоящем описании обеспечен 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение A) или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф для применения в таких способах. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение A-S) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения A-S. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение A-R) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой маризомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его

полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00131] В настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рака, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или контроле, терапевтически или профилактически эффективного количества 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (Соединение А), или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с антителом к CD38. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В настоящем описании обеспечен 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А) или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф для применения в таких способах. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-S) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения А-S. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-R) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или

его полиморф. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изатуксимаб. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой даратумумаб.

[00132] В настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рака, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или контроле, терапевтически или профилактически эффективного количества 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (Соединение А), или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с антителом к SLAMF7. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В настоящем описании обеспечен 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А) или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф для применения в таких способах. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-S) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения А-S. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-R) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления антитело к SLAMF7 представляет собой элотузумаб.

[00133] В настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рака, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или контроле, терапевтически или профилактически эффективного количества 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (Соединение А), или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его

фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с ингибитором экспорта из ядра. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В настоящем описании обеспечен 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А) или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф для применения в таких способах. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-S) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения А-S. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-R) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор экспорта из ядра представляет собой селинексор, или его геометрический изомер, или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00134] В настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рака, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или контроле, терапевтически или профилактически эффективного количества 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (Соединение А), или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с ингибитором BCL-2. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В настоящем описании обеспечен 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение

А) или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф для применения в таких способах. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-S) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения А-S. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-R) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00135] В настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рака, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или контроле, терапевтически или профилактически эффективного количества 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (Соединение А), или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с ингибитором контрольной точки иммунного ответа. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В настоящем описании обеспечен 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А), или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф для применения в таких способах. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-S) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой

гидрохлоридную соль соединения A-S. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение A-R) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой пембролизумаб. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ниволумаб. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ипилимумаб.

[00136] Используемый в настоящем описании термин «рак» включает, но не ограничивается ими, опухоли, распространяющиеся через кровь. В определенных вариантах осуществления термин «рак» включает каротипный острый миелобластный лейкоз, множественную миелому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, кожную В-клеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и низкоккачественную фолликулярную лимфому.

[00137] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой распространяющуюся через кровь опухоль. В определенных вариантах осуществления распространяющаяся через кровь опухоль является метастазирующей. В определенных вариантах осуществления распространяющаяся через кровь опухоль является устойчивой к лекарственным средствам. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой миелому или лимфому.

[00138] В определенных вариантах осуществления миелома представляет собой множественную миелому. В определенных вариантах осуществления множественная миелома представляет собой вялотекущую миелому, индолентную миелому, активную множественную миелому, экстрамедуллярную плазмоцитому, солитарную плазмоцитому кости, миелому легких цепей или несекреторную миелому. В определенных вариантах осуществления множественная миелома представляет собой рецидивирующую, рефрактерную или резистентную множественную миелому. В определенных вариантах осуществления множественная миелома представляет собой рецидивирующую и рефрактерную множественную миелому.

[00139] В настоящем описании обеспечены способы лечения или контроля миеломы,

особенно множественной миеломы. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения или контроля вялотекущей миеломы, индолентной миеломы, активной множественной миеломы, экстрамедуллярной плазмоцитомы, солитарной плазмоцитомы кости, миеломы легких цепей или несекреторной миеломы. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения рецидивирующей, рефрактерной или резистентной множественной миеломы. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы.

[00140] В определенных вариантах осуществления лимфома представляет собой лимфому Ходжкина, классическую лимфому Ходжкина (сНЛ), неходжкинскую лимфому (NHL), кожную В-клеточную лимфому, активированную В-клеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), лимфому фолликулярного центра, фолликулярную лимфому (FL), лимфому маргинальной зоны (MZL), трансформированную лимфому, лимфоцитарную лимфому промежуточной дифференцировки, промежуточную лимфоцитарную лимфому (PLL), диффузную низкодифференцированную лимфоцитарную лимфому (PDL), центроцитарную лимфому, диффузную мелкоклеточную лимфому (DSCCL), периферические Т-клеточные лимфомы (PTCL), кожную Т-клеточную лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL) или низкоккачественную фолликулярную лимфому.

[00141] В определенных вариантах осуществления лимфома представляет собой NHL. В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому маргинальной зоны (MZL), мантийноклеточную лимфому (MCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL) или первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL). В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой DLBCL. В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой FL. В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой MZL. В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой MCL. В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой PTCL. В определенных вариантах осуществления

NHL представляет собой PCNSL.

[00142] В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную NHL. В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную DLBCL. В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную FL. В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную MZL. В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную MCL. В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную PTCL. В определенных вариантах осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную PCNSL. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна предыдущая терапия оказалась неуспешной в случае индивидуума.

[00143] В определенных вариантах осуществления NHL диагностируется впервые.

[00144] В определенных вариантах осуществления лимфома представляет собой лимфому Ходжкина (HL).

[00145] В определенных вариантах осуществления HL представляет собой классическую лимфому Ходжкина (сHL).

[00146] В определенных вариантах осуществления HL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную HL.

[00147] В определенных вариантах осуществления HL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную сHL.

[00148] В определенных вариантах осуществления HL диагностируется впервые.

[00149] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения или контроля лимфомы Ходжкина (HL), классической лимфомы Ходжкина (сHL), неходжкинской лимфомы (NHL), кожной В-клеточной лимфомы, активированной В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы фолликулярного центра, фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы маргинальной зоны (MZL), трансформированной лимфомы, лимфоцитарной лимфомы промежуточной дифференцировки, промежуточной лимфоцитарной лимфомы (PLL), диффузной низкодифференцированной лимфоцитарной лимфомы (PDL), центроцитарной лимфомы,

диффузной мелкоклеточной лимфомы (DSCCL), периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL), кожной Т-клеточной лимфомы, первичной лимфомы центральной нервной системы (PCNSL) или низкокзокачественной фолликулярной лимфомы.

[00150] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения или контроля NHL. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения или контроля DLBCL, FL, MZL, MCL, PTCL или PCNSL. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения или контроля HL. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения или контроля cHL.

[00151] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения рецидивирующего или рефрактерного рака. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения или контроля рецидивирующей или рефрактерной лимфомы Ходжкина (HL), рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (cHL), рецидивирующей или рефрактерной, нерезидивирующей или рефрактерной лимфомы Ходжкина (NHL), рецидивирующей или рефрактерной кожной В-клеточной лимфомы, активированной В-клеточной лимфомы, рецидивирующей или рефрактерной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомы (MCL), рецидивирующей или рефрактерной лимфомы фолликулярного центра, рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомы (FL), рецидивирующей или рефрактерной лимфомы маргинальной зоны (MZL), рецидивирующей или рефрактерной трансформированной лимфомы, рецидивирующей или рефрактерной лимфоцитарной лимфомы промежуточной дифференцировки, рецидивирующей или рефрактерной промежуточной лимфоцитарной лимфомы (ILL), рецидивирующей или рефрактерной диффузной низкодифференцированной лимфоцитарной лимфомы (PDL), рецидивирующей или рефрактерной центроцитарной лимфомы, рецидивирующей или рефрактерной диффузной мелкоклеточной лимфомы (DSCCL), рецидивирующей или рефрактерной периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL), рецидивирующей или рефрактерной кожной Т-клеточной лимфомы, рецидивирующей или рефрактерной первичной лимфомы центральной нервной системы (PCNSL) или рецидивирующей или рефрактерной низкокзокачественной фолликулярной лимфомы.

[00152] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения рецидивирующей или рефрактерной NHL. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения или контроля рецидивирующей или рефрактерной DLBCL, рецидивирующей или рефрактерной FL, рецидивирующей или рефрактерной MZL, рецидивирующей или рефрактерной MCL, рецидивирующей или рефрактерной PTCL или рецидивирующей или рефрактерной PCNSL. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения рецидивирующей или рефрактерной HL. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения рецидивирующей или рефрактерной cHL.

[00153] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения или контроля недавно диагностированной NHL. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения или контроля вновь диагностированной DLBCL, впервые диагностированной FL, впервые диагностированной MZL, впервые диагностированной MCL, впервые диагностированной PTCL или впервые диагностированной PCNSL. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения или контроля недавно диагностированной HL. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения или контроля недавно диагностированной cHL.

[00154] В настоящем описании обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению общей выживаемости пациента. В определенных вариантах осуществления улучшение общей выживаемости пациента наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа.

[00155] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению общей выживаемости пациента. В

определенных вариантах осуществления улучшение общей выживаемости пациентов наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) антителом к CD20. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб. В определенных вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой ритуксимаб.

[00156] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению общей выживаемости пациента. В определенных вариантах осуществления улучшение общей выживаемости пациентов наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором HDAC. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой цитариностат (ACY-241) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00157] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению общей выживаемости пациента. В определенных вариантах осуществления улучшение общей выживаемости пациентов наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором протеасом. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его

энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой маризомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00158] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению общей выживаемости пациента. В определенных вариантах осуществления улучшение общей выживаемости пациентов наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) антителом к CD38. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изатуксимаб. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой даратумумаб.

[00159] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению общей выживаемости пациента. В определенных вариантах осуществления улучшение общей выживаемости пациентов наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью,

сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) антителом к SLAMF7. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления антитело к SLAMF7 представляет собой элотузумаб.

[00160] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению общей выживаемости пациента. В определенных вариантах осуществления улучшение общей выживаемости пациентов наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором экспорта из ядра. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор экспорта из ядра представляет собой селинексор, или его геометрический изомер, или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00161] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению общей выживаемости пациента. В определенных вариантах осуществления улучшение общей выживаемости пациентов наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором BCL-2. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс или его фармацевтически

приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00162] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению общей выживаемости пациента. В определенных вариантах осуществления улучшение общей выживаемости пациентов наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором контрольной точки иммунного ответа. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой пембролизумаб. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ниволумаб. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ипилимумаб.

[00163] В настоящем описании обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению выживаемости без признаков заболевания пациента. В определенных вариантах осуществления выживаемость без признаков заболевания пациентов наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа.

[00164] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению выживаемости без признаков заболевания пациента. В определенных вариантах осуществления выживаемость без признаков заболевания пациента наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или

его полиморфом в комбинации с (ii) антителом к CD20. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб. В определенных вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой ритуксимаб.

[00165] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению выживаемости без признаков заболевания пациента. В определенных вариантах осуществления выживаемость без признаков заболевания пациента наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором HDAC. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой цитаринонат или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00166] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению выживаемости без признаков заболевания пациента. В определенных вариантах осуществления выживаемость без признаков заболевания пациента наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором протеасом. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет

собой маризомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00167] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению выживаемости без признаков заболевания пациента. В определенных вариантах осуществления выживаемость без признаков заболевания пациента наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) антителом к CD38. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изатуксимаб. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой даратумумаб.

[00168] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению выживаемости без признаков заболевания пациента. В определенных вариантах осуществления выживаемость без признаков заболевания пациента наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или

его полиморфом в комбинации с (ii) антителом к SLAMF7. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления антитело к SLAMF7 представляет собой элотузумаб.

[00169] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению выживаемости без признаков заболевания пациента. В определенных вариантах осуществления выживаемость без признаков заболевания пациента наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором экспорта из ядра. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор экспорта из ядра представляет собой селинексор, или его геометрический изомер, или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00170] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению выживаемости без признаков заболевания пациента. В определенных вариантах осуществления выживаемость без признаков заболевания пациента наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором BCL-2. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор BCL-2 представляет

собой венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00171] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению выживаемости без признаков заболевания пациента. В определенных вариантах осуществления выживаемость без признаков заболевания пациента наблюдается в популяции пациентов, чувствительных к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором контрольной точки иммунного ответа. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой пембролизумаб. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ниволумаб. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ипилимумаб.

[00172] В настоящем описании обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению частоты объективных ответов в популяции пациентов. В определенных вариантах осуществления популяция пациентов чувствительна к лечению соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа.

[00173] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению частоты объективных ответов в популяции пациентов. В определенных вариантах осуществления популяция пациентов чувствительна к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или

его полиморфом в комбинации с (ii) антителом к CD20. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб. В определенных вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой ритуксимаб.

[00174] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению частоты объективных ответов в популяции пациентов. В определенных вариантах осуществления популяция пациентов чувствительна к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором HDAC. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой цитариностат или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00175] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению частоты объективных ответов в популяции пациентов. В определенных вариантах осуществления популяция пациентов чувствительна к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором протеасом. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой маризомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его

полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00176] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению частоты объективных ответов в популяции пациентов. В определенных вариантах осуществления популяция пациентов чувствительна к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) антителом к CD38. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изатуксимаб. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой даратумумаб.

[00177] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению частоты объективных ответов в популяции пациентов. В определенных вариантах осуществления популяция пациентов чувствительна к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) антителом к SLAMF7. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его

полиморфа. В определенных вариантах осуществления антитело к SLAMF7 представляет собой элотузумаб.

[00178] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению частоты объективных ответов в популяции пациентов. В определенных вариантах осуществления популяция пациентов чувствительна к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором экспорта из ядра. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор экспорта из ядра представляет собой селинексор, или его геометрический изомер, или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00179] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению частоты объективных ответов в популяции пациентов. В определенных вариантах осуществления популяция пациентов чувствительна к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором BCL-2. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00180] В настоящем описании также обеспечены способы лечения рака, например NHL и HL, которые приводят к улучшению частоты объективных ответов в популяции пациентов. В определенных вариантах осуществления популяция пациентов чувствительна к лечению (i) соединением А, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его

фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с (ii) ингибитором контрольной точки иммунного ответа. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой пембролизумаб. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ниволумаб. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ипилиумаб.

[00181] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в комбинации с дексаметазоном, или энантиомером, или смесью его энантиомеров или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом.

[00182] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с антителом к CD20 вводят в комбинации с дексаметазоном, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с обинутузумабом вводят в комбинации с дексаметазоном, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ритуксимабом вводят в комбинации с дексаметазоном, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом.

[00186] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с антителом к SLAMF7 вводят в комбинации с дексаметазоном, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с элутузумабом вводят в комбинации с дексаметазоном, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом.

[00187] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором экспорта из ядра вводят в комбинации с дексаметазоном, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с селинексором, или его геометрическим изомером, или смесью его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят в комбинации с дексаметазоном, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом.

[00188] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором BCL-2 вводят в комбинации с дексаметазоном, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль,

сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с венетоклаксом, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят в комбинации с дексаметазоном, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом.

[00189] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором контрольной точки иммунного ответа вводят в комбинации с дексаметазоном, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с пембролизумабом вводят в комбинации с дексаметазоном, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ниволумабом вводят в комбинации с дексаметазоном, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ипилимумабом вводят в комбинации с дексаметазоном, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом.

[00190] В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака.

[00191] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с антителом к CD20 вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с обинутузумабом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ритуксимабом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака.

[00192] В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором HDAC вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с цитариностабом, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака.

[00193] В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором протеасом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с маризомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах

осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с бортезомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с карфилзомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с иксазомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака.

[00194] В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с антителом к CD38 вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с изатуксимабом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с даратумумабом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака.

[00195] В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат,

сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с антителом к SLAMF7 вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с элутузумабом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака.

[00196] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором экспорта из ядра вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с селинексором, или его геометрическим изомером, или смесью его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака.

[00197] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором BCL-2 вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с венетоклаксом, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака.

[00198] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором контрольной точки иммунного ответа вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль,

сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с пембролизумабом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ниволумабом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ипилимумабом вводят совместно с терапией, традиционно используемой для лечения или контроля рака.

[00199] Примеры таких общепринятых терапий включают, но не ограничиваются ими, хирургическую операцию, химиотерапию, лучевую терапию, гормональную терапию, биологическую терапию и иммунотерапию.

[00200] В определенных вариантах осуществления способы лечения и/или контроля рака, обеспеченные в настоящем изобретении, могут применяться у пациентов, которые не ответили на стандартное лечение. В одном варианте осуществления рак является рецидивирующим или рефрактерным к обычной терапии.

[00201] В других вариантах осуществления способы лечения и/или контроля рака, обеспеченные в настоящем изобретении, могут применяться у пациентов, ранее не получавших лечения, т.е. у пациентов, которые еще не получали лечения.

[00202] В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств.

[00203] В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с антителом к CD20 вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически

приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с обинутузумабом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ритуксимабом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств.

[00204] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором HDAC вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с цитариностатом, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств.

[00205] В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором протеасом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с маризомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров,

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с бортезомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с карфилзомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с иксазомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств.

[00206] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с антителом к CD38 вводят в комбинации или чередование с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с изатуксимабом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с даратумумабом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных

активных средств.

[00207] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с антителом к SLAMF7 вводят в комбинации или чередование с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с элотузумабом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств.

[00208] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором экспорта из ядра вводят в комбинации или чередование с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с селинексором, или его геометрическим изомером, или смесью его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств.

[00209] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором BCL-2 вводят в комбинации или чередование с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с венетоклаксом или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом вводят в комбинации или чередовании с

терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств.

[00210] В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором контрольной точки иммунного ответа вводят в комбинации или чередование с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с пембролизумабом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ниволумабом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств. В определенных вариантах осуществления соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ипилимумабом вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных средств.

[00211] Дополнительные активные средства включают малые молекулы и большие молекулы (например, белки и антитела), примеры которых обеспечены в настоящем документе, а также стволовые клетки. Способы или терапии, которые можно использовать в комбинации с введением соединений, обеспеченных в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими, хирургическое вмешательство, переливание крови, иммунотерапию, биологическую терапию, лучевую терапию и другие немедикаментозные способы лечения, используемые в настоящее время для лечения и/или контроля заболевания и состояний, ассоциированных с ангиогенезом или характеризующихся нежелательным ангиогенезом.

[00212] В одном варианте осуществления дополнительное активное средство

выбрано из группы, состоящей из алкилирующего средства, аналога аденозина, глюкокортикоида, ингибитора киназы, ингибитора SYK, ингибитора PDE3, ингибитора PDE7, доксорубицина, хлорамбуцила, винкристина, бендамустина, форсколина, ритуксимаба или их комбинации. В одном варианте осуществления дополнительное активное средство представляет собой ритуксимаб. В другом варианте осуществления дополнительное активное средство представляет собой преднизолон.

[00213] В настоящем изобретении обеспечены способы лечения пациентов, которые ранее лечились от рака, но не реагируют на стандартные виды терапии, а также пациентов, которые ранее не подвергались лечению. Изобретение также охватывает способы лечения пациентов независимо от их возраста, хотя некоторые заболевания или нарушения более распространены в определенных возрастных группах. Изобретение дополнительно охватывает способы лечения пациентов, перенесших хирургическое вмешательство с целью лечения рассматриваемого заболевания или состояния, а также пациентов, которые не подвергались хирургическому вмешательству. Поскольку пациенты с раком имеют гетерогенные клинические проявления и различные клинические исходы, лечение, назначаемое пациенту, может варьироваться в зависимости от его/ее прогноза. Квалифицированный клиницист сможет легко определить без излишнего экспериментирования конкретные вторичные средства, типы хирургических операций и типы немедикаментозной стандартной терапии, которые можно эффективно использовать для лечения отдельного пациента с раком.

[00214] В настоящем описании обеспечены способы лечения пациентов, которых ранее лечили от рака, с использованием по меньшей мере двух предшествующих линий терапии. В настоящем описании также обеспечены способы лечения пациентов, которых ранее лечили от рака, с использованием по меньшей мере двух предшествующих линий терапии.

[00215] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рецидивирующего или рефрактерного рака у пациентов, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей пациенту с рецидивирующим или рефрактерным раком. В определенном варианте осуществления

способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа.

[00216] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рецидивирующего или рефрактерного рака у пациентов, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей в комбинации с антителом к CD20 пациенту с рецидивирующим или рефрактерным раком. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб. В определенных вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой ритуксимаб.

[00217] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рецидивирующего или рефрактерного рака у пациентов, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей в комбинации с ингибитором HDAC пациенту с рецидивирующим или рефрактерным раком. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой цитаринонат или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00218] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рецидивирующего или рефрактерного рака у пациентов, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера,

или его рацемических смесей в комбинации с ингибитором протеасом пациенту с рецидивирующим или рефрактерным раком. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой маризомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00219] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рецидивирующего или рефрактерного рака у пациентов, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей в комбинации с анти-CD38 антителом пациенту с рецидивирующим или рефрактерным раком. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изатуксимаб. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой даратумумаб.

[00220] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рецидивирующего или рефрактерного рака у

пациентов, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей в комбинации с антителом к SLAMF7 пациенту с рецидивирующим или рефрактерным раком. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления антитело к SLAMF7 представляет собой элотузумаб.

[00221] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рецидивирующего или рефрактерного рака у пациентов, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей в комбинации с ингибитором экспорта из ядра пациенту с рецидивирующим или рефрактерным раком. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор экспорта из ядра представляет собой селинексор, или его геометрический изомер, или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00222] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рецидивирующего или рефрактерного рака у пациентов, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей в комбинации с ингибитором BCL-2 пациенту с рецидивирующим или рефрактерным раком. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В

определенных вариантах осуществления ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00223] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечены способы лечения и/или контроля рецидивирующего или рефрактерного рака у пациентов, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей в комбинации с ингибитором контрольной точки иммунного ответа пациенту с рецидивирующим или рефрактерным раком. В определенном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно включают введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой пембролизумаб. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ниволумаб. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ипилиумаб.

[00224] В настоящем описании обеспечено соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, стереоизомер, таутомер или рацемическая смесь для применения в таких способах лечения и/или контроля рецидивирующего или рефрактерного рака у пациентов.

[00225] В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей составляет от около 0,005 мг до около 1000 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 500 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 250 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 100 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 100 мг в сутки, от около 0,5 мг до около 100 мг в сутки, от около 1 мг до около 100 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 50 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 50 мг в сутки, от около 0,5 мг до около 50 мг в сутки, от около 1 мг до около 50 мг в сутки, от около 0,02 мг до около 25 мг в сутки, от около 0,05 мг до около 10 мг в сутки или от около 0,1 мг до около 5 мг в

или его рацемических смесей составляет от около 0,01 мг до около 50 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей составляет от около 0,1 мг до около 50 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей составляет от около 0,5 мг до около 50 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей составляет от около 1 мг до около 50 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А составляет от около 0,02 мг до около 25 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей составляет от около 0,05 мг до около 10 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей составляет от около 0,1 мг до около 5 мг в сутки.

[00226] В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей составляет около 0,1 мг, около 0,15 мг, около 0,2 мг, около 0,25 мг, около 0,3 мг, около 0,35 мг, около 0,4 мг, около 0,45 мг, около 0,5 мг, около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 0,65 мг, около 0,7 мг, около 0,75 мг, около 0,8 мг, около 0,85 мг, около 0,9 мг, около 0,95 мг, около 1 мг, около 1,05 мг, около 1,1 мг, около 1,15 мг, около 1,2 мг, около 1,25 мг, около 1,3 мг, около 1,35 мг, около 1,4 мг, около

1,45 мг, около 1,5 мг, около 1,55 мг, около 1,6 мг, около 1,65 мг, около 1,7 мг, около 1,75 мг, около 1,8 мг, около 1,85 мг, около 1,9 мг, около 1,95 мг, около 2 мг, около 2,05 мг, около 2,1 мг, около 2,15 мг, около 2,2 мг, около 2,25 мг, около 2,3 мг, около 2,35 мг, около 2,4 мг, около 2,45 мг, около 2,5 мг, около 2,55 мг, около 2,6 мг, около 2,65 мг, около 2,7 мг, около 2,75 мг, около 2,8 мг, около 2,85 мг, около 2,9 мг, около 2,95 мг, около 3 мг, около 3,05 мг, около 3,1 мг, около 3,15 мг, около 3,2 мг, около 3,25 мг, около 3,3 мг, около 3,35 мг, около 3,4 мг, около 3,45 мг, около 3,5 мг, около 3,55 мг, около 3,6 мг, около 3,65 мг, около 3,7 мг, около 3,75 мг, около 3,8 мг, около 3,85 мг, около 3,9 мг, около 3,95 мг, около 4 мг, около 4,05 мг, около 4,1 мг, около 4,15 мг, около 4,2 мг, около 4,25 мг, около 4,3 мг, около 4,35 мг, около 4,4 мг, около 4,45 мг, около 4,5 мг, около 4,55 мг, около 4,6 мг, около 4,65 мг, около 4,7 мг, около 4,75 мг, около 4,8 мг, около 4,85 мг, около 4,9 мг, около 4,95 мг или около 5 мг в сутки.

[00227] В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей составляет около 0,1 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей составляет около 0,15 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей составляет около 0,2 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей составляет около 0,25 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей составляет около 0,3 мг в сутки. В определенных вариантах

профилактически эффективное количество соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей составляет около 4,95 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, таутомера, или его рацемических смесей составляет около 5 мг в сутки.

[00232] В одном варианте осуществления рекомендуемый суточный диапазон дозы соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа для состояний, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от около 0,1 мг до около 5 мг в сутки, предпочтительно при введении в качестве однократной дозы один раз в сутки или разделенными дозами на протяжении суток. В определенных вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от около 1 мг до около 50 мг в сутки. В других вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от около 0,5 до около 5 мг в сутки. Конкретные суточные дозы включают 0,1 мг, 0,15 мг, 0,2 мг, 0,25 мг, 0,3 мг, 0,35 мг, 0,4 мг, 0,45 мг, 0,5 мг, 0,55 мг, 0,6 мг, 0,65 мг, 0,7 мг, 0,75 мг, 0,8 мг, 0,85 мг, 0,9 мг, 0,95 мг, 1 мг, 1,05 мг, 1,1 мг, 1,15 мг, 1,2 мг, 1,25 мг, 1,3 мг, 1,35 мг, 1,4 мг, 1,45 мг, 1,5 мг, 1,55 мг, 1,6 мг, 1,65 мг, 1,7 мг, 1,75 мг, 1,8 мг, 1,85 мг, 1,9 мг, 1,95 мг, 2 мг, 2,05 мг, 2,1 мг, 2,15 мг, 2,2 мг, 2,25 мг, 2,3 мг, 2,35 мг, 2,4 мг, 2,45 мг, 2,5 мг, 2,55 мг, 2,6 мг, 2,65 мг, 2,7 мг, 2,75 мг, 2,8 мг, 2,85 мг, 2,9 мг, 2,95 мг, 3 мг, 3,05 мг, 3,1 мг, 3,15 мг, 3,2 мг, 3,25 мг, 3,3 мг, 3,35 мг, 3,4 мг, 3,45 мг, 3,5 мг, 3,55 мг, 3,6 мг, 3,65 мг, 3,7 мг, 3,75 мг, 3,8 мг, 3,85 мг, 3,9 мг, 3,95 мг, 4 мг, 4,05 мг, 4,1 мг, 4,15 мг, 4,2 мг, 4,25 мг, 4,3 мг, 4,35 мг, 4,4 мг, 4,45 мг, 4,5 мг, 4,55 мг, 4,6 мг, 4,65 мг, 4,7 мг, 4,75 мг, 4,8 мг, 4,85 мг, 4,9 мг, 4,95 мг или 5 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления конкретная суточная доза составляет 0,15 мг, 0,3 мг, 0,45 мг, 0,6 мг, 0,75 мг, 0,9 мг, 1 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг или 1,9 мг в сутки.

[00233] В определенных вариантах осуществления антитело к CD20 вводят в терапевтически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб. В определенных вариантах осуществления обинутузумаб вводят внутривенно (например, посредством внутривенной

инфузии) или посредством подкожной инфузии. В определенных вариантах осуществления обинутузумаб вводят в терапевтически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления обинутузумаб вводят путем внутривенной инфузии. В определенных вариантах осуществления обинутузумаб вводят в количестве около 1000 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления обинутузумаб вводят один раз каждые 7 дней или один раз каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления обинутузумаб вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о приготовлении, введении и хранении.

[00234] В определенных вариантах осуществления анти-CD20 представляет собой ритуксимаб. В определенных вариантах осуществления ритуксимаб вводят в терапевтически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления ритуксимаб вводят внутривенно. В определенных вариантах осуществления ритуксимаб вводят в количестве около 375 мг/м^2 в сутки. В определенных вариантах осуществления ритуксимаб вводят путем подкожной инфузии. В определенных вариантах осуществления ритуксимаб вводят в количестве около 1400 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления ритуксимаб вводят один раз каждые 7 дней или один раз каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления ритуксимаб вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о приготовлении, введении и хранении.

[00235] В определенных вариантах осуществления ингибитор HDAC вводят в терапевтически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой цитаринонат или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления цитаринонат или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о приготовлении, введении и хранении.

[00236] В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом вводят в терапевтически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой маризомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл,

клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления маризомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в соответствии с одобренной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством по приготовлению, введению. и информацию о хранении.

[00237] В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления бортезомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в количестве $1,3 \text{ мг/м}^2$. В определенных вариантах осуществления бортезомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят посредством болюсной внутривенной инъекции или подкожной инъекции. В определенных вариантах осуществления бортезомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят один раз или два раза в неделю. В определенных вариантах осуществления бортезомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством по приготовлению, администрированию и хранению информации.

[00238] В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления карфилзомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в количестве $20/70 \text{ мг/м}^2$ однократно. еженедельно, $20/56 \text{ мг/м}^2$ два раза в неделю или $20/27 \text{ мг/м}^2$ два раза в неделю. В определенных вариантах осуществления карфилзомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл,

клатрат, или его полиморф вводят посредством внутривенной инфузии. В определенных вариантах осуществления карфилзомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в соответствии с местными утвержденными этикетками или аптечным руководством по приготовлению, администрирование и хранение информации.

[00239] В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в количестве 4 мг, 3 мг или 2,3 мг. В определенных вариантах осуществления иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят пероральным путем. В определенных вариантах осуществления иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят один раз в неделю в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла лечения. В определенных вариантах осуществления иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в соответствии с одобренной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством по приготовлению, администрирование и хранение информации.

[00240] В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 вводят в терапевтически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изатуксимаб. В определенных вариантах осуществления изатуксимаб вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о приготовлении, введении и хранении.

[00241] В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой даратумумаб. В определенных вариантах осуществления даратумумаб вводят в количестве 16 мг/кг фактической массы тела. В определенных вариантах осуществления

даратумумаб вводят еженедельно, каждые две недели, каждые три недели или каждые четыре недели. В определенных вариантах осуществления даратумумаб вводят посредством внутривенной инфузии. В определенных вариантах осуществления даратумумаб вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о приготовлении, введении и хранении.

[00242] В определенных вариантах осуществления антитело к SLAMF7 вводят в терапевтически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления антитело к SLAMF7 представляет собой элотузумаб. В определенных вариантах осуществления элотузумаб вводят в количестве 10 мг/кг каждую неделю в течение первых двух 28-дневных циклов и затем каждые 2 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. В определенных вариантах осуществления элотузумаб вводят внутривенно. В определенных вариантах осуществления элотузумаб вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о приготовлении, введении и хранении.

[00243] В определенных вариантах осуществления ингибитор экспорта из ядра вводят в терапевтически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления ингибитор экспорта из ядра представляет собой селинексор, или его геометрический изомер, или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления селинексор, или его геометрический изомер, или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в количестве 80 мг в дни 1 и 3 каждой недели. В определенных вариантах осуществления селинексор, или его геометрический изомер, или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят перорально. В определенных вариантах осуществления селинексор, или его геометрический изомер, или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в соответствии с одобренной на местном уровне этикеткой или фармацевтическим руководством для подготовка, администрирование и хранение информации.

[00244] В определенных вариантах осуществления ингибитор BCL-2 вводят в терапевтически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в количестве 20 мг один раз в сутки в течение 7 дней с последующим еженедельным увеличением дозы до суточной дозы в 400 мг. В определенных вариантах осуществления венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят перорально. В определенных вариантах осуществления венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о приготовлении, введении и хранении.

[00245] В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа вводят в терапевтически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой пембролизумаб. В определенных вариантах осуществления пембролизумаб вводят в количестве 2 мг/кг каждые 3 недели. В определенных вариантах осуществления пембролизумаб вводят посредством внутривенной инфузии. В определенных вариантах осуществления пембролизумаб вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о приготовлении, введении и хранении.

[00246] В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ниволумаб. В определенных вариантах осуществления ниволумаб вводят в количестве 3 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления ниволумаб вводят посредством внутривенной инфузии. В определенных вариантах осуществления ниволумаб вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о приготовлении, введении и хранении.

[00247] В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ипилимумаб. В определенных вариантах осуществления ипилимумаб вводят в количестве 3 мг/кг каждые 3 недели. В определенных вариантах осуществления вводят всего четыре дозы ипилимумаба. В определенных вариантах осуществления ипилимумаб вводят посредством внутривенной инфузии. В определенных вариантах осуществления ипилимумаб вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о приготовлении, введении и хранении.

[00248] В определенных вариантах осуществления дексаметазон, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в терапевтически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 0,5 мг до около 2000 мг в сутки, от около 1 мг до около 1000 мг в сутки, от около 1 мг до около 500 мг в сутки, от около 1 мг до около 250 мг в сутки, от около 5 мг до около 250 мг в сутки, от около 7,5 мг до около 250 мг в сутки, от около 10 мг до около 250 мг в сутки, от около 20 мг до около 250 мг в сутки, от около 20 мг до около 200 мг в сутки, от около 1 мг до около 100 мг в сутки, от около 1 мг до около 50 мг в сутки, от около 0,5 мг до около 25 мг в сутки или от около 0,5 мг до 10 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 0,5 мг до около 2000 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 1 мг до около 1000 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 1 мг до около 500 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 1 мг до около 250 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 5 мг до около 250 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 7,5 мг до около 250 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или

профилактически эффективное количество дексаметазона составляет около 25 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет около 30 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет около 40 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет около 45 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет около 50 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет около 60 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет около 70 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет около 80 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет около 90 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет около 100 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет около 150 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет около 200 мг в сутки.

[00250] В одном варианте осуществления рекомендуемый диапазон суточных доз дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа для состояний, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от около 0,5 мг до около 100 мг в сутки, предпочтительно при введении в качестве однократной дозы один раз в сутки или разделенными дозами на протяжении суток. В определенных вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от около 1 мг до около 100 мг в сутки. В других вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от около 0,5 мг до около 20 мг в сутки. Конкретные дозы включают 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22

мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг или 100 мг в сутки.

[00251] В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, не подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления у пациента, подлежащего лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, развилась лекарственная устойчивость к противоопухолевой терапии.

[00252] В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, не подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с антителом к CD20. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с обинутузумабом. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с ритуксимабом. В определенных вариантах осуществления у пациента, подлежащего лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, развилась лекарственная устойчивость к противоопухолевой терапии.

[00253] В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, не подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с ингибитором HDAC. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с цитариностатом или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления у пациента, подлежащего лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, развилась лекарственная устойчивость к противоопухолевой терапии.

[00254] В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, не подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с ингибитором протеасом. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с маризомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с бортезомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью,

сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с карфилзомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с иксазомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления у пациента, подлежащего лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, развилась лекарственная устойчивость к противоопухолевой терапии.

[00255] В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, не подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с антителом к CD38. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с изатуксимабом. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с даратумумабом. В определенных вариантах осуществления у

пациента, подлежащего лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, развилась лекарственная устойчивость к противоопухолевой терапии.

[00256] В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, не подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с антителом к SLAMF7. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с элутумабом. В определенных вариантах осуществления у пациента, подлежащего лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, развилась лекарственная устойчивость к противоопухолевой терапии.

[00257] В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, не подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с ингибитором экспорта из ядра. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с селинексором, или его геометрическим изомером, или смесью его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления у пациента, подлежащего лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, развилась лекарственная устойчивость к противоопухолевой терапии.

[00258] В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, не подвергался

противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с ингибитором BCL-2. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с венетоклаксом или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В определенных вариантах осуществления у пациента, подлежащего лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, развилась лекарственная устойчивость к противоопухолевой терапии.

[00259] В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, не подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с ингибитором контрольной точки иммунного ответа. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с пембролизумабом. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с ниволумабом. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, подвергался противоопухолевой терапии до введения соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с ипилимумабом. В определенных вариантах осуществления у

пациента, подлежащего лечению одним из способов, обеспеченных в настоящем описании, развилась лекарственная устойчивость к противоопухолевой терапии.

[00260] Способы, обеспеченные в настоящем изобретении, охватывают лечение пациента независимо от возраста пациента, хотя некоторые заболевания или нарушения являются более распространенными в определенных возрастных группах. Кроме того, в рамках настоящего изобретения обеспечивается способ лечения пациента, который был подвергнут хирургической операции в попытках вылечить рассматриваемое заболевание или состояние, а также пациента, который не был подвергнут ей. Поскольку индивидуумы с заболеванием раком имеют неоднородные клинические проявления и различные клинические исходы, лечение, назначенное конкретному субъекту, может варьироваться в зависимости от его/ее прогноза. Квалифицированный клиницист способен без излишнего экспериментирования определить конкретные вторичные средства, типы хирургических операций и типы стандартной немедикаментозной терапии, которые можно эффективно использовать для лечения конкретного индивидуума с заболеванием раком.

[00261] Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф можно вводить пероральным, парентеральным (например, внутримышечная, внутривенная, внутривенная, CIV, интрацистеальная инъекция или инфузия, подкожная инъекция или имплантат), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, трансдермальный или местный) путями введения. Соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф могут быть составляют по отдельности или вместе в подходящей дозированной единице с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адьювантами и носителями, подходящими для каждого пути введения.

[00262] В одном варианте осуществления соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят перорально. В другом варианте осуществления соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят парентерально. В еще одном варианте осуществления соединения А, или

его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят внутривенно.

[00263] Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф можно вводить в виде однократной дозы, такой как, например, однократная болюсная инъекция, или пероральные таблетки или пилюли; или с течением времени, например, как непрерывная инфузия с течением времени или разделенные болюсные дозы с течением времени. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

[00264] Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с антителом к CD20 можно вводить повторно, если это необходимо, например до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с обинутузумабом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ритуксимабом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

[00265] Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором HDAC можно вводить повторно, если это

необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с цитаринонстатом, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

[00266] Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором протеасом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с маризомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с бортезомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с карфилзомибом, или его энантиомером или

смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с иксазомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

[00267] Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с антителом к CD38 можно вводить повторно, если это необходимо, например до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с изатуксимабом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с даратумумабом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

[00268] Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с антителом к SLAMF7 можно вводить повторно, если это

необходимо, например до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с элутузумабом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

[00269] Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором экспорта из ядра можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, в комбинации с селинексором, или его геометрическим изомером, или смесью его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

[00270] Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором BCL-2 можно вводить повторно, если необходимо, например до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с венетоклаксом, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не

наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

[00271] Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ингибитором контрольной точки иммунного ответа можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с пембролизумабом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ниволумабом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с ипилимумабом можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или до тех пор, пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

[00272] Например, стабильное заболевание солидных опухолей обычно означает, что перпендикулярный диаметр измеряемых очагов повреждения не увеличился на 25% или более относительно последнего измерения. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, *Journal of the National Cancer Institute* 92(3): 205-216 (2000). Стабильное заболевание или его отсутствие определяют способами, известными в данной области техники, такими как оценка симптомов пациента, физикальное обследование, визуализация опухоли, с использованием изображения, полученного с помощью рентгеновского анализа, САТ, ПЕТ или МРІ, и других общепринятых способов оценки.

[00273] Соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, анти-CD20-антитело, ингибитор HDAC, ингибитор протеасом, антитело к CD38, антитело к SLAMF7, ингибитор экспорта из ядра, ингибитор BCL-2 или ингибитор контрольной точки иммунного ответа можно вводить один раз в сутки (once daily (QD)) или их можно разделять на несколько суточных доз, как например, два раза в сутки (twice daily (BID)), три раза в сутки (three times daily (TID)) и четыре раза в сутки (four times daily (QID)). Кроме того, введение может быть непрерывным (т.е. ежедневно в течение последовательных суток или каждые сутки), прерывистым, например, курсами (т.е. включая сутки, недели и месяцы покоя без терапевтического средства).

[00274] Как используют в рамках изобретения, термин «ежедневно» означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение А, вводят один или более одного раза каждые сутки, например, в течение некоторого периода времени. Термин «непрерывный» предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как соединение А, вводят каждые сутки в течение непрерывающего периода по меньшей мере от 10 суток до 52 недель. Термин «прерывающийся» или «периодически», как используют в рамках изобретения, означает прекращение и начало либо с регулярными, либо с нерегулярными интервалами. Например, прерывающееся введение соединения А представляет собой введение в течение от одних до шести суток в неделю, введение курсами (например, ежедневное введение в течение от двух до восьми последовательных недель, а затем период покоя без введения в течение вплоть до одной недели) или введение через день. Термин «введение курсами», как используют в рамках изобретения, означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение А, вводят ежедневно или непрерывно, но с периодом покоя.

[00275] В некоторых вариантах осуществления частота введения находится в диапазоне от около ежедневной дозы до около ежемесячной дозы. В определенных вариантах осуществления введение проводят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, один раз в двое суток, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели.

[00276] В одном варианте осуществления соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат,

сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят два раза в сутки. В еще одном варианте осуществления соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят три раза в сутки. В еще одном варианте осуществления соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят четыре раза в сутки.

[00277] В определенных вариантах осуществления соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят один раз в сутки в течение от одних суток до шести месяцев, от одной недели до трех месяцев, от одной недели до четырех недель, от одной недели до три недели или от одной недели до двух недель. В определенных вариантах осуществления соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят один раз в сутки в течение одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель. В одном варианте осуществления соединения А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят один раз в сутки в течение одной недели. В другом варианте осуществления соединения А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят один раз в сутки в течение двух недель. В еще одном варианте осуществления соединения А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят один раз в сутки в течение трех недель. В еще одном варианте осуществления соединения А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят один раз в сутки в течение четырех недель.

[00278] В определенных вариантах осуществления соединения А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят один раз в сутки в течение 21 дня в каждом

28-дневном цикле, а именно вводят один раз в сутки в течение 21 дня с последующими 7 днями покоя. В определенных вариантах осуществления соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в течение одного цикла. В определенных вариантах осуществления соединения А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в течение двух циклов. В определенных вариантах осуществления соединения А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в течение трех циклов. В определенных вариантах осуществления соединения А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в течение четырех циклов. В определенных вариантах осуществления соединения А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят в течение семи или более циклов.

[00279] В определенных вариантах осуществления соединения А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф вводят одновременно, 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 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель до), или последовательно (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 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель после), одного или нескольких дополнительных средств. В определенных вариантах осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из антитела к CD20, ингибитора HDAC, ингибитора протеасом, антитела к CD38, антитела к SLAMF7, ингибитора экспорта из ядра, ингибитора BCL-2 и ингибитора контрольной точки иммунного ответа. В определенных вариантах осуществления соединения А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами также можно вводить по схеме чередования доз, с периодом покоя или без него

(например, терапевтическое средство не вводится в определенные дни расписания). В определенных вариантах осуществления введение соединения А или его энантиомера или смеси его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами включает, но не ограничивается этим, последовательное введение и одновременное введение.

[00280] В настоящем описании также обеспечено соединение А для применения в любом из предложенных в настоящем описании способов. В настоящем описании также обеспечено соединение А в комбинации со вторым средством, предусмотренным в настоящем документе, для применения в любом из способов, обеспеченных в настоящем описании.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ДОЗИРОВАННЫЕ ФОРМЫ

[00281] В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции и дозированные формы дополнительно содержат одно или несколько вспомогательных веществ.

[00282] В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) антителом к CD20. В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) обинутузумабом. В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) ритуксимабом. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции и

дозированные формы дополнительно содержат одно или несколько вспомогательных веществ.

[00283] В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) ингибитором HDAC. В другом варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) цитаринонстатом или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции и дозированные формы дополнительно содержат одно или несколько вспомогательных веществ.

[00284] В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) ингибитором протеасом. В другом варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) маризомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции и дозированные формы дополнительно содержат одно или несколько вспомогательных веществ. В другом варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) бортезомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его

фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции и дозированные формы дополнительно содержат одно или несколько вспомогательных веществ. В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) карфилзомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции и дозированные формы дополнительно содержат одно или несколько вспомогательных веществ. В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) иксазомибом, или его энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции и дозированные формы дополнительно содержат одно или несколько вспомогательных веществ.

[00285] В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) антителом к CD38. В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) изатуксимабом. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции и дозированные формы дополнительно содержат одно или несколько вспомогательных веществ. В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены

фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) даратумумабом. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции и дозированные формы дополнительно содержат одно или несколько вспомогательных веществ.

[00286] В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) антителом к SLAMF7. В другом варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) элотузумабом. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции и дозированные формы дополнительно содержат одно или несколько вспомогательных веществ.

[00287] В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) ингибитором экспорта из ядра. В другом варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) селинексором, или его геометрическим изомером или смесью геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции и дозированные формы дополнительно содержат одно или несколько вспомогательных веществ.

[00288] В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены

фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) ингибитором BCL-2. В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) венетоклаксом или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции и дозированные формы дополнительно содержат одно или несколько вспомогательных веществ.

[00289] В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) ингибитором контрольной точки иммунного ответа. В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) пембролизумабом. В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) ниволумабом. В одном варианте осуществления в настоящем описании обеспечены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат (i) соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф в комбинации с (ii) ипилимумабом. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции и дозированные формы дополнительно содержат одно или несколько вспомогательных веществ.

[00290] В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции и

дозированные формы, обеспеченные в настоящем изобретении, также содержат одно или несколько дополнительных активных средств в количествах, эффективных для достижения модулирования заболевания или симптомов заболевания, включая описанные в настоящем документе. В настоящем описании обеспечены примеры необязательных дополнительных активных средств (см., например, раздел «Определения»).

[00291] В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, обеспеченные в настоящем изобретении, можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар, предпочтительно путем перорального введения или введения путем инъекции. Дозированные формы перорального введения включают, но не ограничиваются ими, таблетки, капсулы, таблетки в форме капсул, растворы, суспензии и сиропы, и также могут включать множество гранул, шариков, порошков или пеллет, которые могут быть инкапсулированы или не инкапсулированы. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции могут содержать любые обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители. В определенных случаях рН состава можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности соединения в составе или его формы доставки. Используемый в настоящем описании термин парентеральный включает подкожную, внутрикожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутриартериальную, интрасиновиальную, интрастернальную, подоболочечную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию.

[00292] В определенных вариантах осуществления дозированные формы, обеспеченные в настоящем описании для соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа, являются подходящими для перорального введения, введения на слизистую оболочку (например, назального, сублингвального, вагинального, буккального или ректального), парентерального (например, подкожного, внутривенного, в виде болюсной инъекции, внутримышечного или внутриартериального), местного (например, глазные капли или другие офтальмологические препараты), трансдермального или чрескожного введения пациенту. Примеры дозированных форм включают, но не ограничиваются ими: таблетки; таблетки в форме капсул; капсулы, такие как мягкие

эластичные желатиновые капсулы; крахмальные капсулы; лепешки; пастилки; дисперсии; суппозитории; порошки; аэрозоли (например, назальные аэрозоли или ингаляторы); гели; жидкие дозированные формы, подходящие для перорального введения или введения на слизистую оболочку пациента, включая суспензии (например, водные или неводные жидкие суспензии, эмульсии типа «масло-в-воде» или жидкие эмульсии типа «вода-в-масле»), растворы и эликсиры; жидкие дозированные формы, подходящие для парентерального введения пациенту; глазные капли или другие офтальмологические препараты, подходящие для местного применения; и стерильные твердые вещества (например, кристаллические или аморфные твердые вещества), которые можно разбавлять, получая жидкие дозированные формы, подходящие для парентерального введения пациенту.

[00293] В одном варианте осуществления обинутузумаб составляют, как описано в листке-вкладыше к GAZYVA®. В одном варианте осуществления ритуксимаб составляют, как описано в листке-вкладыше к RITUXAN™ (анти-CD20-антитело, продаваемое под торговой маркой RITUXAN). В одном варианте осуществления цитариностат или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф составляют, как описано в опубликованных протоколах клинических испытаний. В одном варианте осуществления маризомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф составляют, как описано в опубликованных протоколах клинических испытаний. В одном варианте осуществления бортезомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф составляют, как описано в листке-вкладыше к VALCADE®. В одном варианте осуществления карфилзомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф составляют, как описано в листке-вкладыше к KYPROLIS®. В одном варианте осуществления иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф составляют, как описано в листке-вкладыше к NINLARO®. В одном варианте осуществления изатуксимаб составляют, как описано в опубликованных протоколах клинических испытаний. В одном варианте осуществления даратумумаб

составляют, как описано в листке-вкладыше к DARZALEX®. В одном варианте осуществления элутузумаб составляют, как описано в листке-вкладыше к EMPPLICITI™ (иммуностимулирующее антитело, направленное к SLAMF7, продаваемое под торговой маркой EMPPLICITI). В одном варианте осуществления селинексор, или его геометрический изомер, или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф составляют, как описано в листке-вкладыше к XPROVIO™ (ингибитор экспорта из ядра, продаваемый под торговой маркой XPROVIO). В одном варианте осуществления венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф составляют, как описано в листке-вкладыше к VENCLEXTA™ (ингибитор BCL-2, продаваемый под торговой маркой VENCLEXTA). В одном варианте осуществления пембролизумаб составляют, как описано в листке-вкладыше к KEYTRUDA®. В одном варианте осуществления ниволумаб составляют, как описано в листке-вкладыше к OPDIVO®. В одном варианте осуществления ниволумаб составляют, как описано в листке-вкладыше к YERVOY™ (антитело, блокирующее человеческий цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), продаваемое под торговой маркой YERVOY).

[00294] Подходит ли конкретное вспомогательное вещество для включения в фармацевтическую композицию или дозированную форму, обеспеченные в настоящем описании, зависит от множества факторов, включая, но не ограничиваясь этим, способ введения. Например, пероральные дозированные формы, такие как таблетки, могут содержать вспомогательные вещества, не подходящие для применения в парентеральных дозированных формах. Пригодность конкретного вспомогательного вещества может также зависеть от конкретных активных ингредиентов в дозированной форме. Например, разложение некоторых активных ингредиентов может быть ускорено посредством некоторых вспомогательных веществ, таких как лактоза, или под воздействием воды. Активные ингредиенты, которые содержат первичные или вторичные амины, являются особенно чувствительными к такому ускоренному разложению. Следовательно, настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат небольшое количество или даже не содержат лактозы. Используемый в настоящем описании термин «не содержащий лактозы» означает, что количество имеющейся лактозы, если она имеется, является недостаточным для существенного

повышения уровня деградации активного ингредиента.

[00295] Не содержащие лактозы композиции, описанные в настоящем описании, могут содержать вспомогательные вещества, которые приведены, например, в Фармакопее США (USP) 25-NF20 (2002). В определенных вариантах осуществления не содержащие лактозы композиции содержат активные ингредиенты, связующее вещество/наполнитель и смазывающее вещество в фармацевтически совместимых и фармацевтически приемлемых количествах. В определенных вариантах осуществления не содержащие лактозы дозированные формы содержат активные ингредиенты, микрокристаллическую целлюлозу, прежелатинизированный крахмал и стеарат магния.

[00296] Кроме того, настоящее изобретение охватывает безводные фармацевтические композиции и дозированные формы, содержащие активные ингредиенты, поскольку вода может способствовать деградации определенных соединений. Например, добавление воды (например, 5%) широко принято в фармацевтической области в качестве способа моделирования длительного хранения в целях определения свойств, таких как срок хранения или стабильность составов с течением времени. См., например, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. В действительности, вода и нагревание ускоряют разложение некоторых соединений. Таким образом, эффект воды на состав может быть значительным, поскольку жидкость и/или влага часто встречаются в ходе изготовления, обработки, упаковывания, хранения, транспортировки и применения составов.

[00297] Безводные фармацевтические композиции и дозированные формы, обеспеченные в настоящем изобретении, можно получать с использованием безводных или содержащих низкое количество влаги ингредиентов и в условиях с низким содержанием жидкости или низким содержанием влаги. Фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат лактозу и по меньшей мере один активный ингредиент, который содержит первичный или вторичный амин, предпочтительно являются безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или жидкостью в ходе изготовления, упаковывания и/или хранения.

[00298] Безводную фармацевтическую композицию следует готовить и хранить таким образом, чтобы поддерживать безводные условия. Таким образом, в определенных вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает безводные композиции,

упакованные с использованием материалов, которые препятствуют воздействию воды, так что их можно включать в подходящие составные наборы. Примеры приемлемых упаковочных материалов включают, но не ограничиваются ими, герметически запечатанную фольгу, пластик, контейнеры для единичной дозы (например, ампула), блистерную упаковку и контурную упаковку.

[00299] Кроме того, настоящее изобретение охватывает охвачены фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат одно или несколько соединений, которые уменьшают скорость деградации активного ингредиента. Такие соединения, которые упоминаются в настоящем описании называют «стабилизаторами», включают, но не ограничиваются ими, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, рН-буферы или солевые буферы.

1. Пероральные дозированные формы

[00300] В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, обеспеченные в настоящем изобретении, которые пригодны для перорального введения, составляют в качестве отдельных дозированных форм, примеры которых включают, но не ограничиваются ими, таблетки (например, жевательные таблетки), таблетки в форме капсулы, капсулы и жидкости (например, сиропы с вкусовыми добавками). Такие дозированные формы содержат заданные количества активных ингредиентов и их можно получать некоторыми известными способами фармацевтики. См. главным образом, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18-е изд., Mack Publishing, Easton PA (1990).

[00301] В определенных вариантах осуществления пероральные дозированные формы, обеспеченные в настоящем изобретении, получают комбинированием активных ингредиентов в однородной смеси по меньшей мере с одним вспомогательным веществом в соответствии с общепринятыми способами изготовления фармацевтических композиций. В зависимости от формы препарата, который намереваются вводить, вспомогательным веществам можно придавать большое разнообразие форм. Например, вспомогательные вещества, приемлемые для применения в пероральных жидких или аэрозольных дозированных формах, включают, но не ограничиваются ими, воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты и красители. Примеры наполнителей, подходящих для применения в твердых пероральных дозированных формах (например, порошках, таблетках, капсулах и таблетках в форме капсул), включают, но не ограничиваются ими,

крахмалы, сахара, микрокристаллическую целлюлозу, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие вещества, связующие вещества и дезинтегрирующие средства.

[00302] Вследствие простоты введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные пероральные стандартные дозированные формы, в случае которых используют твердые вспомогательные вещества. Если желательно, на таблетки можно наносить покрытие стандартными способами нанесения водного и неводного покрытия. Такие дозированные формы можно получать некоторыми известными фармацевтическими способами. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции и дозированные формы получают, равномерно и однородно смешивая активные ингредиенты с жидкими носителями, мелкоизмельченными твердыми носителями или и с теми и другими, а затем, если необходимо, придавая продукту желаемую форму.

[00303] В определенных вариантах осуществления таблетку получают прессованием или формованием. В определенных вариантах осуществления прессованные таблетки получают прессованием в подходящем устройстве активных ингредиентов в сыпучей форме, например, порошка или гранул, необязательно смешанных с вспомогательным веществом. В определенных вариантах формованные таблетки изготавливают путем формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

[00304] Примеры вспомогательных веществ, которые можно использовать в дозированных формах для перорального применения, обеспеченных в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими, связующие вещества, наполнители, дезинтегрирующие вещества и смазывающие вещества. Связующие вещества, подходящие для применения в фармацевтических композициях и дозированных формах, обеспеченных в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, порошковая трагакантовая камедь, гуаровая камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (например, №№ 2208,

2906, 2910), микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

[00305] Подходящие формы микрокристаллической целлюлозы включают, но не ограничиваются ими, AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) и их смеси. Конкретное связующее вещество представляет собой смесь микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия (например, AVICEL RC-581). Подходящие безводные вспомогательные вещества или вспомогательные вещества с низким содержанием влаги или добавки включают AVICEL-PH-103™ и крахмал Starch 1500 LM.

[00306] Примеры наполнителей, подходящих для применения в фармацевтических композициях и дозированных формах, обеспеченных в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошковую целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси. В определенных вариантах осуществления связующее вещество или наполнитель в фармацевтических композициях, обеспеченных в настоящем описании, присутствует в количестве от около 50 до около 99 масс.% фармацевтической композиции или лекарственной формы.

[00307] Дезинтегрирующие вещества используются в композициях, обеспеченных в настоящем описании, для получения таблеток, которые способны дезинтегрировать под воздействием водного окружения. Таблетки, в которых содержится слишком много дезинтегрирующего вещества, могут дезинтегрировать при хранении, в то время как таблетки, которые содержат его слишком мало, могут не дезинтегрировать с требуемой скоростью или в требуемых условиях. Таким образом, для получения твердых пероральных дозированных форм, обеспеченных в настоящем описании, следует применять достаточное количество дезинтегрирующего вещества, которое не является ни чрезмерным, ни недостаточным для того, чтобы отрицательным образом изменить высвобождение активных ингредиентов. Количество применяемого дезинтегрирующего вещества варьирует в зависимости от типа препарата. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, обеспеченные в настоящем изобретении, содержат от около 0,5 до около 15 масс.% или от около 1 до около 5 масс.% дезинтегрирующего вещества.

[00308] Дезинтегрирующие вещества, подходящие для применения в фармацевтических композициях и дозированных формах, обеспеченных в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натрия крахмала гликолят, картофельный или маниоковый крахмал, другие крахмалы, прежелатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди и их смеси.

[00309] Смазывающие вещества, подходящие для применения в фармацевтических композициях и дозированных формах, обеспеченных в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллауреат, агар и их смеси. Дополнительные смазывающие вещества включают, но не ограничиваются ими, силоидный силикагель (AEROSIL200, WR Grace Co., Baltimore, MD), коагулированный аэрозоль из синтетического диоксида кремния (Degussa Co. of Plano, TX), CAB-O-SIL (пирогенный диоксид кремния, Cabot Co., Boston, MA) и их смеси. В определенных вариантах осуществления смазывающие вещества, если их вообще используют, используют в количестве менее чем около 1 масс.% фармацевтических композиций или дозированных форм, в состав которых они включены.

[00310] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечена твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф; и одно или более вспомогательных веществ, выбранных из безводной лактозы, микрокристаллической целлюлозы, поливинилпирролидона, стеариновой кислоты, коллоидного безводного диоксида кремния и желатина.

[00311] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечена твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая соединение А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую

соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф; и безводную лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, стеариновую кислоту, коллоидный безводный диоксид кремния и желатин.

[00312] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечена твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая гидрохлоридную соль соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтический сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф; и одно или более вспомогательных веществ, выбранных из безводной лактозы, микрокристаллической целлюлозы, поливинилпирролдона, стеариновой кислоты, коллоидного безводного диоксида кремния и желатина.

[00313] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании обеспечена твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая гидрохлоридную соль соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтический сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф; и безводную лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, стеариновую кислоту, коллоидный безводный диоксид кремния и желатин.

2. Дозированные формы с замедленным высвобождением

[00314] В определенных вариантах осуществления активные ингредиенты, обеспеченные в настоящем изобретении, вводят с помощью средств контролируемого высвобождения или с помощью устройств для доставки. Примеры включают, но не ограничиваются ими, описанные в патентах США №№: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556 и 5,733,566, каждый из которых включен в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме. В определенных вариантах осуществления такие дозированные формы предназначены для обеспечения медленного или контролируемого высвобождения одного или нескольких активных ингредиентов с использованием, например, гидропропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинации для обеспечения желаемого профиля высвобождения в различных соотношениях. В настоящем описании охвачены единичные дозированные формы, подходящие для перорального введения, включая, но не ограничиваясь ими, таблетки,

капсулы, желатиновые капсулы и таблетки в форме капсул, которые адаптированы для контролируемого высвобождения.

[00315] Все фармацевтические продукты с контролируемым высвобождением имеют общее назначение, связанное с улучшением лекарственной терапии по сравнению с терапией, достигаемой при применении неконтролируемых аналогов. В идеальном случае, применение оптимально разработанного препарата с контролируемым высвобождением в медицинском лечении характеризуется минимальным количеством лекарственного вещества, используемого для лечения или контроля состояния в течение минимального периода времени. Преимущества препаратов с контролируемым высвобождением включают продолжительную активность терапевтического средства, снижение частоты дозирования и повышение соблюдения режима и схемы лечения пациентом. Кроме того, препараты с контролируемым высвобождением можно использовать для влияния на время начала действия или другие характеристики, такие как уровни терапевтического средства в крови, и, таким образом, можно влиять на возникновение побочных (например, неблагоприятных) эффектов.

[00316] Большинство препаратов с контролируемым высвобождением разработано для первоначального высвобождения количества лекарственного средства (активного ингредиента), которое быстро вызывает требуемый терапевтический эффект, и постепенного и непрерывного высвобождения других количеств лекарственного средства для поддержания данного уровня терапевтического или профилактического эффекта в течение продолжительного периода времени. В целях поддержания данного постоянного уровня лекарственного средства в организме, лекарственное средство должно высвобождаться из дозированной формы со скоростью, которая будет заменять количество лекарственного средства, метаболизируемого и экскретируемого из организма. Контролируемое высвобождение активного ингредиента может стимулироваться различными условиями, включая, но не ограничиваясь ими, pH, температуру, ферменты, воду или другие физиологические условия или соединения.

3. Парентеральные дозированные формы

[00317] Парентеральные дозированные формы можно вводить пациентам различными способами, включая, но не ограничиваясь ими, подкожное, внутривенное (включая болюсную инъекцию), внутримышечное и внутриартериальное введение.

Вследствие того, что их введение, как правило, обходит природную защиту пациентов от загрязнителей, парентеральные дозированные формы предпочтительно стерильны или их можно стерилизовать перед введением пациенту. Примеры парентеральных дозированных форм включают, но не ограничиваются ими, готовые растворы для введения, сухие продукты, готовые к разведению или суспендированию в фармацевтически приемлемом носителе для инъекции, готовые суспензии для инъекции, и эмульсии.

[00318] Некоторые подходящие носители, которые можно использовать для получения парентеральных дозированных форм, обеспеченных в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими: воду для инъекций USP; водные носители, такие как, но не ограничиваясь ими раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекций и лактатный раствор Рингера для инъекций; растворимые в воде носители, такие как, но не ограничиваясь ими, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные носители, такие как, но не ограничиваясь ими, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристант и бензилбензоат.

[00319] Соединения, которые повышают растворимость одного или нескольких активных ингредиентов, обеспеченных в настоящем описании, также можно включать в дозированные формы для парентерального введения, обеспеченные в настоящем изобретении. Например, циклодекстрин и его производные можно использовать для повышения растворимости соединения А, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа. См., например, патент США № 5134127, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

4. Дозированные формы для местного и мукозального применения

[00320] Дозированные формы для местного и мукозального применения, обеспеченные в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, распыляемые растворы, аэрозоли, растворы, эмульсии, суспензии, глазные капли или другие офтальмологические препараты или другие формы, известные специалистам в данной области техники. См., например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); и *Introduction to Pharmaceutical Dosage*

Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Дозированные формы, подходящие для нанесения на слизистые ткани полости рта, можно изготавливать в виде жидкостей для полоскания рта или в виде гелей для полости рта.

[00321] Подходящие вспомогательные вещества (например, носители и разбавители) и другие материалы, которые можно использовать для получения дозированных форм для местного и мукозального применения, охватываемых настоящим изобретением, зависят от конкретной ткани, на которую данная фармацевтическая композиция или лекарственная форма будет нанесена. С учетом этого факта, в определенных вариантах осуществления вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, воду, ацетон, этанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, изопропилмирикат, изопропилпальмитат, минеральное масло и их смеси для получения растворов, эмульсий или гелей, которые являются нетоксичными и фармацевтически приемлемыми. Также, если желательно, в фармацевтические композиции и дозированные формы можно добавлять увлажняющие или смачивающие вещества. Дополнительные примеры таких ингредиентов могут быть найдены, например, в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

[00322] Для повышения доставки одного или нескольких активных ингредиентов также можно корректировать pH фармацевтической композиции или дозированной формы. Аналогично, для повышения доставки можно корректировать полярность растворителя в носителе, его ионную силу или тоничность. Также для повышения доставки в фармацевтические композиции или дозированные формы можно добавлять соединения, такие как стеараты, для преимущественного изменения гидрофильности или липофильности одного или нескольких активных ингредиентов. При этом стеараты могут служить в качестве липидного носителя в препарате, в качестве эмульгатора или поверхностно-активного вещества, и в качестве вещества для повышения доставки или для усиления проникновения. Для дополнительной коррекции качеств конечной композиции можно использовать различные соли, гидраты или сольваты активных ингредиентов.

5. Наборы

[00323] В определенных вариантах осуществления активные ингредиенты, обеспеченные в настоящем изобретении, не вводят пациенту в одно и то же время или одним и тем же способом введения. Таким образом, в настоящем описании охвачены

наборы, которые при использовании практикующим врачом могут упростить введение соответствующих количеств активных ингредиентов пациенту.

[00324] В определенных вариантах осуществления набор, обеспеченный в настоящем описании, содержит дозированную форму соединения А, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф. В определенных вариантах осуществления наборы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно содержат антитело к CD20, ингибитор HDAC, ингибитор протеасом, антитело к CD38, антитело к SLAMF7, ингибитор экспорта из ядра, ингибитор BCL-2 и/или ингибитор контрольной точки иммунного ответа. В определенных вариантах осуществления наборы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно содержат обинтузумаб, ритуксимаб, цитариностат или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, маризомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, бортезомиб или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, карфилзомиб или энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, изатуксимаб, даратумумаб, элотузумаб, селинексор или его геометрический изомер или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, пембролизумаб, ниволумаб и/или ипилимумаб. В определенных вариантах осуществления набор, обеспеченный в настоящем описании, дополнительно содержит дополнительный(е) активный(е) ингредиент(ы), включая, но не ограничиваясь ими, ингредиенты, обеспеченные в настоящем изобретении. В определенном варианте осуществления наборы, обеспеченные в настоящем изобретении, дополнительно содержат дексаметазон, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

[00325] В определенных вариантах осуществления набор, обеспеченный в настоящем описании, дополнительно содержит устройство, которое используют для введения активных ингредиентов. Примеры таких устройств включают, но не ограничиваются ими, шприцы, пакеты для капельниц, пластыри и ингаляторы.

[00326] В определенных вариантах осуществления набор, обеспеченный в настоящем описании, дополнительно содержит клетки или кровь для трансплантации, а также фармацевтически приемлемые носители, которые можно использовать для введения одного или нескольких активных ингредиентов. Например, если активный ингредиент обеспечен в твердой форме, которую необходимо восстановить для парентерального введения, набор может включать герметичный контейнер с подходящим носителем, в котором активный ингредиент можно растворять с получением стерильного раствора, не содержащего частиц, который подходит для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают, но не ограничиваются ими: воду для инъекций USP; водные носители, такие как, но не ограничиваясь ими раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекций и лактатный раствор Рингера для инъекций; растворимые в воде носители, такие как, но не ограничиваясь ими, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные носители, такие как, но не ограничиваясь ими, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристан и бензилбензоат.

ПРИМЕРЫ

[00327] Некоторые варианты осуществления изобретения проиллюстрированы следующими неограничивающими примерами.

Пример 1: Фаза 1, многоцентровое, открытое исследование для оценки безопасности, фармакокинетики и предварительной эффективности соединения А, отдельно и в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом, у индивидуумов с рецидивирующими или рефрактерными неходжкинскими лимфомами (R/R NHL) и классической лимфомой Ходжкина (сНЛ)

I. Цели исследования

[00328] Основными целями исследования являются определение безопасности и переносимости соединения А отдельно и в комбинации с ритуксимабом или

обинутузумабом у пациентов с R/R NHL и cHL, и определение максимально переносимой дозы (maximum tolerated dose (MTD)) и/или рекомендуемой дозы фазы 2 (recommended phase 2 dose (RP2D)) соединения А у индивидуумов с R/R NHL и cHL.

[00329] Второстепенными целями являются характеристика фармакокинетики (pharmacokinetic (PK)) соединения А отдельно и в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом, и оценка предварительной эффективности соединения А отдельно и в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом при R/R NHL и cHL.

[00330] Исследовательские цели заключаются в том, чтобы соотнести PK с профилем безопасности, клинической активностью и фармакодинамическими (pharmacodynamic (PD)) биомаркерами, изучить PD биомаркеры активности соединения А и оценить эффект соединения А на нормальные Т-, В- и NK-клетки в периферической крови.

[00331] Конечные точки исследования показаны в таблице 1.

Таблица 1: Конечные точки исследования.

Конечная точка	Название	Описание	Временное ограничение
Первичная	Безопасность и переносимость	Нежелательные явления (Adverse events (AE)), оцененные с использованием критериев NCI CTCAE, версия 5.0, включая нежелательные явления, возникающие при лечении (treatment-emergent adverse events (TEAE)), лабораторные оценки, показатели жизненно важных функций, состояние работоспособности ECOG и результаты ЭКГ.	От первой дозы до 28 дней после последней дозы исследуемого препарата или в течение неопределенного времени для SAE, возникающих через 28 дней после последней дозы исследуемого препарата, которые предположительно связаны с исследуемым препаратом
	MTD и RP2D	Частота DLT (см. определение) для определения MTD и установления RP2D соединения А в качестве монотерапии и в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом	Период оценки DLT, определенный от первой дозы соединения А до завершения C1
Вторичная	ПК	C_{max} , $C_{до}$, AUC, t_{max} , $t_{1/2}$, CL/F, V/F для соединения А	C1D8, C2D1 и C3D1

Конечная точка	Название	Описание	Временное ограничение
	Эффективность (Часть В)	<p>Лучшая частота объективных ответов (ORR)</p> <p>Частота полных ответов (CRR)</p> <p>Время до ответа (TTR)</p> <p>Продолжительность ответа (DOR)</p> <p>Выживаемость без прогрессирования (PFS)</p> <p>Общая выживаемость (OS)</p> <p>Согласно классификации Лугано 2014 г.</p>	Каждые 3 цикла на протяжении периода лечения и затем каждые 6 месяцев.
Исследовательская	PK корреляция	Изучить взаимосвязь между системным воздействием соединения А, PD биомаркерами и клинической активностью.	C1D8, C2D1 и C3D1
	PD биомаркеры	Оценить изменения механизма действия маркеров в парных аспиратах тонкоигольной пункции опухолевой ткани	Скрининг, C1D8
	PD биомаркер	Исследовать нарушения в экспрессии путей и в популяциях иммунных клеток в парных образцах опухолей	Архив/Скрининг, C1D15, EOT
	PD биомаркер	Оценить изменения в клональности опухолевых клеток	Скрининг, C2D1, C3D1, C5D1, EOT

Конечная точка	Название	Описание	Временное ограничение
	PD биомаркеры	Оценить фармакодинамические (PD) эффекты соединения А на деградацию Aiolos в периферических В- и Т-клетках	C1D1
	PD биомаркеры	Исследовать изменения в популяциях периферических иммунных клеток с помощью иммунофенотипирования	Скрининг, C1D1, C1D15, C2D1, C2D15

NCI CTCAE: Общие критерии терминологии Национального института рака для нежелательных явлений (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). ECOG: Восточная кооперативная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group). ЭКГ: электрокардиограмма

II. Дизайн исследования

[00332] Исследование представляет собой многогрупповое, многоцентровое исследование фазы 1 для демонстрации безопасности, переносимости и предварительных данных об эффективности соединения А, вводимого отдельно или в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом у индивидуумов с R/R NHL или сHL.

[00333] За фазой подбора дозы (dose finding (DF)) с 3 параллельными когортами (когорта DF-A: монотерапия, когорта DF-B: комбинация с ритуксимабом, когорта DF-C: комбинация с обинутузумабом) следует фаза подтверждения дозы (dose confirmation (DC)) с 5 когортами (DC-A: MCL, монотерапия соединением А; DC-B: PTCL, монотерапия соединением А; DC-C: сHL, монотерапия соединением А; DC-D: агрессивная В-клеточная лимфома, в комбинации с ритуксимабом; DC-E: агрессивная В-клеточная лимфома, в комбинации с обинутузумабом; DC-F: FL и MZL в комбинации с обинутузумабом).

A. Фаза подбора дозы (Dose finding phase (DF))

[00334] DF состоит из фазы подбора дозы, при которой исследуемое лечение проводится в течение 21 дней циклов длительностью 28 дней с использованием дизайна

mTPI-2 с целевым уровнем токсичности (target toxicity level (TTL)) 0,2. Дозолимитирующая токсичность (Dose limiting toxicity (DLT)) оценивается для определения MTD во время первого цикла лечения в каждой когорте.

[00335] DLT определяют следующим образом:

- Гематологическая DLT
 - Любой эпизод фебрильной нейтропении;
 - Нейтропения 4 степени продолжительностью ≥ 7 дней;
 - Тромбоцитопения 4 степени продолжительностью ≥ 7 дней;
 - Тромбоцитопения 3 степени с клинически значимым кровотечением и/или необходимостью переливания тромбоцитов;
 - Анемия 4 степени, не связанная с основным заболеванием
- Негематологическая DLT
 - Любая негематологическая токсичность ≥ 3 степени, за исключением
 - Инфузионной реакции 3-4 степени, связанной с ритуксимабом или обинутузумабом, которая уменьшается до степени ≤ 2 в течение 72 часов после начала максимального медицинского вмешательства.
 - Синдрома лизиса опухоли 3–4 степени, оцениваемого по шкале Каиро-Бишопа, который разрешается до степени ≤ 2 в течение 72 часов после начала максимального медицинского вмешательства.
 - Любого события 3-4 степени, связанного с прогрессированием заболевания, включая эффект обострения
 - Любое прерывание лечения более чем на 2 недели из-за нежелательного явления

[00336] Все индивидуумы в когорте с одинаковым уровнем дозы получают лечение и наблюдаются в течение по меньшей мере 28 дней (C1) после первой дозы соединения А. В случае, если DL объявляется переносимым, открывается DL+1. В случае если DL1 объявляется непереносимым, индивидуумы включаются в DL-1 (и, в конечном итоге, DL-2). Изучаемые уровни доз показаны в таблице 2. За пределами C1 разрешено снижение дозы в соответствии с оценкой безопасности при каждом посещении врача (см. ниже). Снижения дозы представлены в таблице 3.

[00337] В группе монотерапии (когорта DF-A) индивидуумы с R/R NHL или cHL получают перорально соединение А в дозе, определяемой уровнем дозы когорты в период

с 1-й по 21-й день (D1-21) каждого 28-дневного цикла.

[00338] В группе комбинированного лечения (когорты DF-B) пациенты с R/R В-клеточной NHL получают перорально соединение А в дозе, определяемой уровнем дозы когорты в период D1-21 каждого 28-дневного цикла, и ритуксимаб вводят в дозе 375 мг/м² внутривенно (IV) в 1-й день 28-дневного цикла (C1D1), и затем либо подкожно (SC) в дозе 1400 мг в дни 8, 15 и 22 (D8, 15 и 22) из C1, и затем в каждый 1-й день (D1) 28-дневного цикла от C2 до 5, либо внутривенной инфузией в дозе 375 мг/м² по той же схеме.

[00339] В группе комбинированного лечения (когорты DF-C) пациенты с R/R FL (степень 1-3а), MZL или агрессивной NHL получают перорально соединение А в дозе, указанной для уровня дозы когорты в период D1-21 каждого 28-дневного цикла и обинутузумаб в виде внутривенной инфузии по 1000 мг каждую неделю в C1 (D1, 8, 15) и в D1 каждого 28-дневного цикла от C2 до 6.

[00340] Повышение дозы при монотерапии (когорты DF-A) и комбинации (когорты DF-B и DF-C) может происходить параллельно с оценкой рекомендуемой дозы для 21 из 28 дней. Исследуемое лечение продолжают до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, отзыва согласия по решению пациента или врача, за исключением пациентов с FL и MZL, которым соединение А вводят вплоть до 12 циклов.

[00341] Приблизительно 66 пациентов (по 22 пациента в каждой когорте) проходят лечение и оцениваются в фазе DF для MTD; однако общее число пациентов в фазе DF зависит от количества уровней доз, необходимых для установления MTD.

В. Фаза подтверждения дозы (Dose confirmation (DC))

[00342] После установления MTD для когорты DF-A, DF-B или DF-C начинается фаза DC исследования.

[00343] В каждую когорту с MTD включено в общей сложности 20 пациентов:

- DC-A: R/R MCL, монотерапия соединением А;
- DC-B: R/R PTCL, монотерапия соединением А;
- DC-C: R/R сНL, монотерапия соединением А;
- DC-D: R/R агрессивная В-клеточная лимфома, в комбинации с ритуксимабом;
- DC-E: R/R агрессивная В-клеточная лимфома, в комбинации с обинутузумабом;
- DC-F: R/R FL и MZL в комбинации с обинутузумабом.

[00344] В фазе DC до 120 пациентов (20 пациентов в когорте DC) зачисляются для

дополнительной оценки безопасности и предварительной оценки эффективности.

[00345] RP2D определяют как уровень дозы при определении MTD или как более низкий уровень дозы при определении уровня дозы MTD. Данное решение основано на +/- РК данных безопасности.

Таблица 2: Фаза подбора дозы: когорты и назначения уровня дозы.

Фаза DF	Уровень дозы	Когорта DF-A	Когорта DF-B	Когорта DF-C
		Соединение А	Соединение А + ритуксимаб	Соединение А + обинутузумаб
	-2	0,6 мг 1 раз в сутки (QD)	0,6 мг QD	0,6 мг QD
	-1	0,75 мг QD	0,75 мг QD	0,75 мг QD
	1	1,0 мг QD	1,0 мг QD	1,0 мг QD
	2	1,3 мг QD	1,3 мг QD	1,3 мг QD
	3	1,6 мг QD	1,6 мг QD	1,6 мг QD
	4	1,9 мг QD	1,9 мг QD	1,9 мг QD

Таблица 3: снижения уровня дозы.

Начальный уровень дозы	Часть 1		
	DLR-1	DLR-2	DLR-3
0,6 мг	0,45 мг	0,3 мг	0,15 мг
0,75 мг	0,6 мг	0,45 мг	0,3 мг
1,0 мг	0,75 мг	0,6 мг	0,45 мг
1,3 мг	1 мг	0,75 мг	0,6 мг
1,6 мг	1,3 мг	1,0 мг	0,75 мг
1,9 мг	1,6 мг	1,3 мг	1,0 мг

III. Исследуемая популяция / расчетное количество пациентов

[00346] По оценкам, в исследовании принимают участие до 166 пациентов, в том числе около 66 пациентов (22 пациента на когорту) на стадии определения дозы и до 120 пациентов (20 на группу подтверждения дозы) на стадии подтверждения дозы.

IV. Ключевые критерии включения

[00347] Для включения в исследование пациенты должны соответствовать

следующим критериям:

1. Возраст пациента ≥ 18 лет на момент подписания формы информированного согласия (informed consent form (ICF)).
2. Пациент должен понять и добровольно подписать ICF до проведения любых оценок/процедур, связанных с исследованием.
3. Пациент желает и может соблюдать график исследовательских посещений врача и другие требования протокола.
4. Пациент имеет гистологически подтвержденный (по данным местной оценки) диагноз лимфомы в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года, включая:
 - a. Агрессивную В-клеточную лимфому, включая DLBCL, не указанную иначе (not otherwise specified (NOS)), высокозлокачественную В-клеточную лимфому, с перестройками MYC и BCL2 и/или BCL6, фолликулярную лимфому степени 3b и первичную крупноклеточную В-клеточную лимфому средостения. В фазе DC пациенты зачисляются в DC-D или DC-E в соответствии с решением врача.
 - b. FL степень 1-3a. В фазе DC пациенты зачисляются в DC-F.
 - c. MZL, включая экстранодальную лимфому маргинальной зоны (ENMZL) лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT-лимфома), узловую лимфому маргинальной зоны (NMZL) и лимфому маргинальной зоны селезенки (SMZL). В фазе DC пациенты зачисляются в DC-F.
 - d. MCL (небластоидная). На стадии DC пациенты зачисляются в DC-A.
 - e. Периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL), включая PTCL NOS, AITL и другие. PTCL с Т-фолликулярным хелперным (TFH) фенотипом, ALK-анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL). На стадии DC пациенты зачисляются в DC-B.
 - f. cHL. На стадии DC пациенты зачисляются в DC-C.
5. Рецидивирующее или рефрактерное заболевание в соответствии со следующими определениями:
 - a. Агрессивная В-клеточная лимфома: после по меньшей мере двух предшествующих линий терапии, включая схему, подобную R-CHOP, ИЛИ

после одной предшествующей линии стандартной терапии и при отсутствии показаний к аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT). Могут быть зачислены пациенты, ранее получавшие терапию CAR-T.

- b. FL и MZL: после по меньшей мере 2 предшествующих линий системной терапии (включая по меньшей мере одну схему, содержащую анти-CD20, и одну схему, содержащую алкилирование) и нуждающиеся в лечении. Для SMZL спленэктомия рассматривается как одна линия. Для ENMZL эрадикация *Helicobacter pylori* не рассматривается как предыдущая линия.
 - c. MCL: после по меньшей мере двух предшествующих линий терапии, включая по меньшей мере одну иммунохимиотерапию и один ингибитор ВТК.
 - d. PTCL: после по меньшей мере двух предшествующих системных линий терапии.
 - e. sHL: после по меньшей мере двух предшествующих системных линий терапии, включая брентуксимаб ведотин и анти-PD1.
6. Пациенты должны иметь поддающееся измерению заболевание, определяемое по меньшей мере одним поражением с высоким содержанием FDG для подтипа с высоким содержанием FDG и одним двумерным измеримым (> 1,5 см в наибольшем диаметре) заболеванием с помощью компьютерной томографии (СТ) или магнитно-резонансной томографии (СТ), как определено по классификации Лугано (Cheson et al., J. Clin. Oncol. 2014, 32(27):3059-3068).
7. Пациент имеет статус работоспособности Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0, 1 или 2.
8. Пациенты должны иметь следующие лабораторные показатели:
- a. Абсолютное число нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9$ /л или $\geq 1,0 \times 10^9$ /л в случае подтвержденного поражения костного мозга (> 50% или опухолевых клеток) без поддержки факторами роста в течение 7 дней (14 дней при применении пегфилгастрима);
 - b. Гемоглобин (Hb) ≥ 8 г/дл;
 - c. Тромбоциты (Plt) $\geq 75 \times 10^9$ /л или $\geq 50 \times 10^9$ /л в случае подтвержденного поражения костного мозга (> 50% или опухолевых клеток), без переливания в течение 7 дней;

- d. Аспартатаминотрансфераза / сывороточная глутаминовая щавелевоуксусная трансаминаза (AST/SGOT) и аланинаминотрансфераза / сывороточная глутамат пировиноградная трансаминаза (ALT/SGPT) $\leq 2,5$ x верхняя граница нормы (ULN);
 - e. Общий билирубин сыворотки $\leq 2,0$ мг/дл (34 мкмоль/л), за исключением случаев синдрома Жильбера, затем $\leq 5,0$ мг/дл (86 мкмоль/л);
 - f. Расчетный клиренс креатинина сыворотки ≥ 50 мл/мин с использованием уравнения Кокрофта-Голта, формулы MDRD или СКД-EPI или непосредственно по способу 24-часового сбора мочи.
9. Женщины детородного возраста (FCBP):
- a. Либо обязуйтесь полностью воздерживаться от гетеросексуальных контактов (что должно пересматриваться ежемесячно и подтверждаться документально), либо согласиться использовать и быть в состоянии соблюдать по меньшей мере 2 эффективных способа контрацепции (оральные, инъекционные или имплантируемые гормональные контрацептивы; трубное лигирование; внутриматочная спираль; барьерный контрацептив со спермицидом; или партнер, подвергшийся вазэктомии), один из которых должен быть барьерным, с момента подписания ICF, по меньшей мере за 28 дней до начала приема соединения А, на протяжении всего исследования и в течение 28 дней после приема последней дозы соединения А и до одного года после последней дозы ритуксимаба; и
 - b. Иметь 2 отрицательных теста на беременность, подтвержденных исследователем, до начала приема соединения А:
 - i. отрицательный тест на беременность в сыворотке (чувствительность по меньшей мере 25 мМЕ/мл) при скрининге (от 10 до 14 дней перед C1 D1);
 - ii. отрицательный тест на беременность в сыворотке или моче (на усмотрение исследователя) в течение 24 часов перед C1 D1 исследуемого лечения (обратите внимание, что скрининговый тест на беременность в сыворотке может использоваться в качестве теста перед 1-м днем (D1) исследуемого лечения, если он проводится в

течение предшествующих 24 часов).

- c. Избегать зачатия в течение 28 дней после последней дозы соединения А.
- d. Согласиться на продолжение тестирования на беременность в ходе исследования и после окончания исследуемого лечения. Это применимо даже в том случае, если пациент практикует истинное воздержание (Истинное воздержание приемлемо, если оно соответствует предпочтительному и обычному образу жизни пациента. В отличие от этого, периодическое воздержание (например, календарный, овуляционный, симптотермальный, постовуляционный способы) и абстиненция не являются приемлемыми способами контрацепции) от гетеросексуальных контактов.
- e. Согласиться воздержаться от донорства яйцеклеток во время приема соединения А в течение 30 дней после его прекращения.
- f. Согласиться воздерживаться от грудного вскармливания или предоставления грудного молока во время приема соединения А и в течение 28 дней после его прекращения.

10. Мужчины должны

- a. практиковать истинное воздержание (Истинное воздержание допустимо, когда оно соответствует предпочтительному и обычному образу жизни пациента. Напротив, периодическое воздержание (например, календарные, овуляционные, симптотермальные, постовуляционные способы) и абстиненция не являются приемлемыми способами контрацепции) (что должно пересматриваться ежемесячно) или согласиться на использование презерватива (рекомендуется латексный презерватив) во время полового контакта с беременной женщиной или ФСВП и избегать зачатия с даты подписания ICF, принимая участие в исследовании, во время перерывов в приеме и в течение по меньшей мере 90 дней после прекращения приема соединения А, даже если он перенес успешную вазэктомию.
- b. согласиться воздерживаться от донорства спермы или сперматозоидов во время приема соединения А и в течение 90 дней после его прекращения.

V. Ключевые критерии исключения

[00348] Наличие любого из следующего исключает пациента из зачисления в

исследование:

1. Пациент имеет какое-либо серьезное заболевание, отклонения в лабораторных показателях или психическое заболевание, препятствующие участию пациента в исследовании.
2. Пациент имеет любое состояние, включая наличие отклонений в лабораторных показателях, которое подвергает пациента неприемлемому риску, если он/она будет участвовать в исследовании.
3. У пациента есть какое-либо состояние, которое мешает способности интерпретировать данные исследования.
4. Ожидаемая продолжительность жизни пациента ≤ 2 месяцев.
5. Пациенты с рецидивом агрессивной лимфомы, требующие немедленной циторедуктивной терапии, чтобы избежать потенциально опасных для жизни последствий (например, из-за расположения опухоли).
6. Пациент с предшествующей инфузионной реакцией 3-4 степени тяжести на ритуксимаб (для когорт соединение А + ритуксимаб) или обинутузумаб (для когорт соединение А + обинутузумаб).
7. Пациент ранее получал системное противораковое лечение, включая CAR-T или любое лечение, направленное на Т-клетки (утвержденное или исследуемое) ≤ 5 периодов полувыведения или за 4 недели до начала приема соединения А, в зависимости от того, что короче.
8. Пациент ранее получал терапию препаратом, модулирующим действие Цереблона (например, леналидомидом), ≤ 4 недель до начала приема соединения А.
9. Пациент является беременной или кормящей женщиной или намеревается забеременеть во время участия в исследовании.
10. Пациент задокументировал или подозревает поражение ЦНС заболеванием.
11. Стойкая диарея или нарушение всасывания ≥ 2 степени NCI-CTCAE v5.0, несмотря на медикаментозное лечение.
12. Периферическая невропатия ≥ 2 степени по NCI CTCAE.
13. Пациент находится на постоянной системной иммуносупрессивной терапии или кортикостероидах (например, преднизолон или эквивалент, не превышающий 10 мг в сутки в течение последних 14 дней). Допускается стабильное использование

ингаляционных или местных кортикостероидов.

14. Пациент имеет нарушение сердечной функции или клинически значимое сердечное заболевание, включая любое из следующего:
 - a. Фракция выброса левого желудочка (LVEF) < 45% по данным многоканального сканирования (MUGA) или эхокардиограммы (ЕСНО);
 - b. Полная блокада левой ножки пучка Гиса или бифасцикулярная блокада;
 - c. врожденный синдром удлиненного интервала QT;
 - d. Стойкие или клинически значимые желудочковые аритмии;
 - e. QTcF \geq 470 мс на скрининговой электрокардиограмме (ЭКГ; среднее значение трехкратной записи);
 - f. Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда \leq 3 месяцев до начала.
15. Пациент ранее прошел аутологичную SCT \leq 3 месяцев до начала приема соединения А, и любая токсичность, связанная с лечением, не выяснена (уровень > 1).
16. Пациент ранее прошел аллогенную SCT со стандартным или пониженным кондиционированием интенсивности за \leq 6 месяцев до начала приема соединения А, и любая токсичность, связанная с лечением, не устранена (уровень > 1) или с клинически значимой реакцией «трансплантат против хозяина» (GVHD). Использование топических стероидов при продолжающейся кожной или глазной GVHD разрешено.
17. Пациент перенес серьезную операцию \leq 2 недель до начала приема соединения А. Пациенты должны были оправиться от любых клинически значимых последствий недавней операции.
18. Предшествующая лучевая терапия в течение одного месяца до начала приема исследуемого препарата.
19. Известная серопозитивность по вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) или активная вирусная инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).
20. У пациента известна хроническая активная инфекция вируса гепатита В (HBs Ag положительный и/или анти-НВс положительный с положительной вирусной ДНК) или С (положительная серология, требующая лечения и/или с признаками поражения печени) (HBV/НСV).
21. Наличие у субъекта в анамнезе сопутствующего второго рака, требующего

активного, постоянного системного лечения.

22. Одновременный прием сильных модуляторов СYP3A4/5 (см. соответствующий раздел).
23. Пациенты с желудочно-кишечными заболеваниями, которые могут значительно изменить абсорбцию соединения А.
24. Пациент не может или не желает проходить требуемую протоколом профилактику тромбозов.

VI. Продолжительность исследования

[00349] Исследование состоит из стадий скрининга и лечения пациентов как в фазе DF, так и в фазе DC.

[00350] Фаза скрининга в данном исследовании не может превышать 28-дневного окна до начала IP (C1 D1).

[00351] Фаза лечения состоит из 28-дневных циклов для всех когорт. Лечение на каждом уровне дозы и в каждой когорте исследования продолжают до прогрессирования, неприемлемой токсичности, отзыва согласия пациентами или по решению врача, за исключением пациентов с FL или MZL, которые получают до 12 циклов. Существует посещение врача в конце лечения (end of treatment (EOT)) для сбора оценок безопасности и эффективности.

[00352] За всеми пациентами ведется долгосрочное наблюдение. Пациентов оценивают каждые 6 месяцев в течение 5 лет и затем ежегодно. Пациентов наблюдают на предмет второго первичного злокачественного новообразования (second primary malignancy (SPM)) по меньшей мере в течение 5 лет после того, как последний пациент был включен в исследование.

VII. Обзор ключевых оценок эффективности

- Физикальное обследование, включая статус работоспособности по ECOG.
- Полный подсчет клеток крови.
- СТ-сканирование и/или PET-СТ сканирование.
- Оценка костного мозга: биопсия, аспирация.
- Дополнительные сведения см. в таблице событий.

VIII. Обзор ключевых оценок безопасности

- Полное физикальное обследование, включая мониторинг показателей

жизнедеятельности и венозной тромбоземболии (ВТЭ).

- Клинические лабораторные исследования (гематология, химический анализ сыворотки, анализ мочи).
- Тестирование/консультация на беременность.
- Электрокардиограмма (ЭКГ).
- Сопутствующие терапевтические средства и процедуры.
- Нежелательные явления (АЕ).
- Вторые первичные злокачественные новообразования (SPM).
- Дополнительные сведения см. в таблице событий.

IX. Исследуемые препараты

А. Соединение А

[00353] Соединение А составлено в виде капсул и соответствующим образом помечено как исследуемый продукт для данного исследования.

[00354] Профилактика VTE рекомендуется и назначается по решению врача.

[00355] Приостановка и снижение дозировки разрешены на протяжении всего исследования. Пациентов оценивают на наличие нежелательных явлений при каждом посещении врача посредством NCI CTCAE (v 5.0), используемого в качестве ориентира для оценки тяжести.

[00356] Инструкции по прерыванию и снижению дозы соединения А обеспечены в таблице 3 и таблице 4.

[00357] Чтобы начать новый цикл приема соединения А после прерывания дозы, абсолютное количество нейтрофилов должно быть ≥ 1000 /мкл с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF) или без него (не допускается во время C1), количество тромбоцитов должно быть ≥ 50000 /мкл, и негематологические АЕ должны быть 0 или 1 степени или улучшены, как указано в таблице 4.

[00358] Если восстановление после токсичности затягивается и отмена дозы соединения А превышает 14 дней, то дозу соединения А следует уменьшить на один уровень дозы при возобновлении дозирования в новом цикле.

[00359] Для соединения А не допускается повторная эскалация дозы.

Таблица 4: рекомендации по прерыванию и снижению дозы.

Токсичность	Снижение дозы
Гематологическая токсичность	
<p>Нейтропения. Нейтропения 4-й степени (ANC < 500/мкл) или фебрильная нейтропения (лихорадка $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ и ANC < 1000/мкл).</p>	<p>Прекратите введение дозы на оставшуюся часть цикла лечения соединением А. Если пациент не получает терапию G-CSF в течение данного цикла (не разрешено во время C1), начните терапию G-CSF. В D1 следующего цикла дозу соединения А можно сохранить, если нейтропения была единственной связанной с соединением А токсичностью, требующей изменения дозы, и лечение G-CSF продолжается. ANC должен вернуться к $\geq 1000/\text{мкл}$, чтобы возобновить дозирование.</p>
<p>Тромбоцитопения 4-й степени (количество тромбоцитов < 25 000/мкл) или тромбоцитопения 3 степени с кровотечением или необходимостью переливания тромбоцитов.</p>	<p>Прекратите введение дозы на оставшуюся часть цикла лечения соединением А. Уменьшить на один уровень дозы при возобновлении лечения, когда количество тромбоцитов возвращается к $\geq 50\ 000/\text{мкл}$.</p>
Негематологическая токсичность	
<p>Сыпь 3-й степени.</p>	<p>Отмените дозу соединения А на оставшуюся часть цикла. Уменьшите дозу соединения А на один уровень при возобновлении лечения (перед возобновлением дозы сыпь должна исчезнуть или уменьшиться до \leq степени 1).</p>
<p>Сыпь или волдыри 4-й степени.</p>	<p>Навсегда отказаться от IP.</p>

Токсичность	Снижение дозы
Гематологическая токсичность	
Тромбоз или эмболия 3-4 степени.	<p>Прекратите введение дозы соединения А на оставшуюся часть цикла.</p> <p>Антикоагулянтная терапия должна быть адаптирована на основании клинических и экспериментальных результатов.</p> <p>Уменьшите на одну дозу соединения А при возобновлении лечения.</p>
Периферическая невропатия 3 степени.	<p>Прекратите введение дозы соединения А на оставшуюся часть цикла.</p> <p>Уменьшите дозу соединения А на один уровень при возобновлении лечения (невропатия должна уменьшиться до степени ≤ 1).</p>
Периферическая невропатия 4 степени.	Отключите пациента от IP.
Другая негематологическая токсичность	
Другое АЕ \geq 3-й степени, связанное с соединением А	<p>Отказаться от дозы на оставшуюся часть цикла.</p> <p>Уменьшите дозу на один уровень при возобновлении дозирования в следующем цикле (нежелательное явление должно быть устранено или уменьшено до \leq степени 2 перед возобновлением дозирования).</p>

В. Ритуксимаб

[00360] Ритуксимаб приготовлен для внутривенной и подкожной инфузии и соответствующим образом помечен как исследуемый продукт для данного исследования.

[00361] В зависимости от местного разрешения и предпочтений врача протокол разрешает применение: ритуксимаба для внутривенного введения, включая непатентованный ритуксимаб и ритуксимаб для подкожного введения.

[00362] Режим дозирования и корректировка дозы должны соответствовать текущей

версии информации о назначении и местным руководствам. Профилактика перед инфузией проводится в соответствии с рекомендациями врача и текущей версией инструкции по применению.

С. Обинутузумаб

[00363] Обинутузумаб приготовлен для внутривенной инфузии и соответствующим образом помечен как исследуемый продукт для данного исследования.

[00364] Режим дозирования и коррекция дозы должны соответствовать текущей версии информации по медицинскому применению. Профилактика перед инфузией проводится в соответствии с рекомендациями врача и текущей версией инструкции по применению.

Х. Статистические способы

[00365] Данное исследование фазы 1 состоит из фазы подбора дозы и фазы подтверждения дозы.

[00366] Первичная конечная точка определяется в соответствующем разделе.

[00367] В фазе подбора дозы для определения MTD/RP2D используют схему модифицированного интервала вероятности токсичности-2 (Modified Toxicity Probability Interval-2 (mTPI-2)) (Ji, 2010; Ji, 2013; Guo, 2017). Приблизительно до 22 пациентов включаются в каждую когорту фазы подбора дозы. Количество пациентов зависит от количества тестируемых уровней дозы (в зависимости от возникновения DLT) и может превышать данные приблизительные значения.

[00368] Целевой показатель токсичности для MTD составляет 0,2. Пациенты зачисляются в когорты размером ≥ 4 с максимальным размером выборки 10 для каждого уровня дозы. Уровень начальной дозы соединения А составляет 1,0 мг. Последующие уровни доз определяются с помощью SRC на основе данных о безопасности, полученных в ходе исследования.

[00369] Повышение/снижение дозы осуществляется в соответствии с надежным расширением модифицированного интервала вероятности токсичности (Ji, 2010; Ji, 2013; Guo, 2017) с предшествующей бета-версией (0,5, 0,5) и принимается в соответствии с правилом, приведенным в таблице 5.

Таблица 5: Правила повышения/снижения дозы.

Действие	Число пациентов, получавших текущую дозу							
	3	4	5	6	7	8	9	10
Эскалация, если число пациентов, испытанных DLT, \leq	0	0	1	1	1	1	1	1
Деэскалация, если число пациентов, испытанных DLT \geq	1	2	2	2	2	3	3	3
Исключение, если число пациентов, испытанных DLT \geq	3	3	3	3	4	4	4	5

DLT = дозолIMITирующая токсичность.

[00370] В правиле принятия решений «исключить» означает, что текущая и более высокие дозы исключаются из исследования, чтобы предотвратить лечение каких-либо будущих пациентов данными дозами, поскольку они чрезмерно токсичны. Когда доза устраняется, доза автоматически деэскалируется до следующего более низкого уровня. Если ни одно из действий (т. е. эскалация, деэскалация или исключение) не инициируется, следующую группу лечат текущей дозой.

[00371] MTD выбирается как тестируемая доза, для которой оценка уровня токсичности наиболее близка к целевому уровню токсичности 0,2. При наличии связей выбирается более высокий уровень дозы, когда оценка ниже целевой степени токсичности; и более низкий уровень дозы выбирается, когда оценка превышает целевой уровень токсичности.

[00372] На стадии подтверждения дозы в каждую группу зачисляют до 20 пациентов для оценки безопасности, PK/PD и предварительной эффективности.

Пример 2: Оценка антипролиферативной активности

[00373] Измеряли антипролиферативную активность помалидомида (обработка клеток 0,001–1,0 мкМ) в комбинации с бортезомибом (62,5 и 125,0 пМ) или соединения А-5 (обработка клеток 0,1–10,0 нМ) в комбинации с бортезомибом (62,5 и 125,0 пМ) путем включения 3Н-тимидина в клетки MM1.S после 3 дней обработки в каждом состоянии. Комбинированные индексы (Combination indices (CI)) рассчитывали с использованием способа Чоу-Талалая (Chou-Talalay) для каждой комбинации. Значения CI ниже 1 указывали на синергетическую активность комбинации.

[00374] Как показано на ФИГ. 1, помалидомид показал синергетическую антипролиферативную активность в комбинации с бортезомибом. Соединение А-S показало синергетическую антипролиферативную активность в комбинации с бортезомибом (ФИГ. 1).

Пример 3: Оценка апоптоза

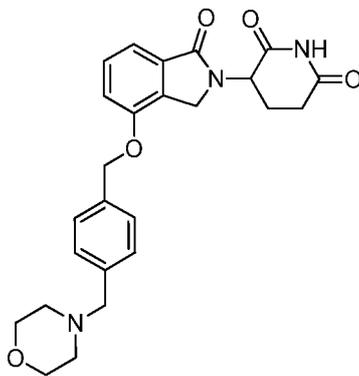
[00375] Апоптоз измеряли в клетках KMS-12BM с помощью проточной цитометрии с окрашиванием аннексином-V (AnnV+; ось x) и ToPro3+ (ось y) после обработки либо носителем (DMSO), помалидомидом (POM), либо соединением А-S в течение 3 дней после 1-часовой импульсной обработки с DMSO, бортезомибом (BORT) или карфилзомибом (CFZ) в указанных концентрациях.

[00376] Как показано на ФИГ. 2, помалидомид вызывал гибель клеток в комбинации с ингибиторами протеасом, бортезомибом или карфилзомибом. Соединение А-S вызывало гибель клеток в комбинации с ингибиторами протеасом, бортезомибом или карфилзомибом (ФИГ. 2).

[00377] Примеры, изложенные выше, предназначены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное описание того, как создавать и применять заявленные варианты осуществления, и не предназначены для ограничения объема того, что в настоящем описании представлено. Предполагается, что модификации, очевидные для специалистов в данной области техники, входят в объем следующей формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в данном описании, включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы каждая такая публикация, патент или патентная заявка были конкретно и отдельно указаны для включения в настоящее описание посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

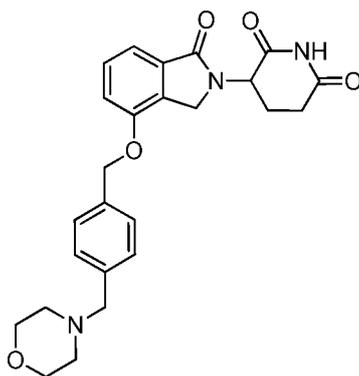
1. Способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, количества от около 0,01 мг до около 5 мг в сутки соединения, где соединение представляет собой соединение А



Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

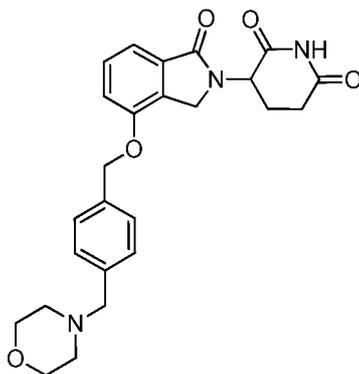
2. Способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) антителом к CD20, где соединение представляет собой соединение А



Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

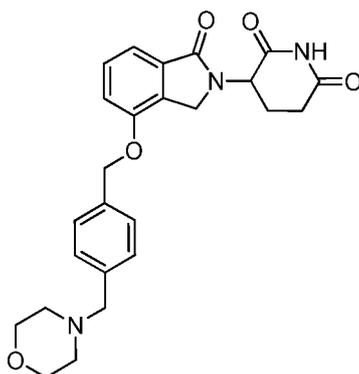
3. Способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) ингибитором гистондеацетилазы (HDAC), где соединение представляет собой соединение А



Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

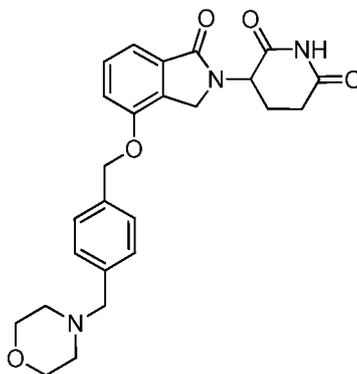
4. Способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) ингибитором протеасом, где соединение представляет собой соединение А



Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

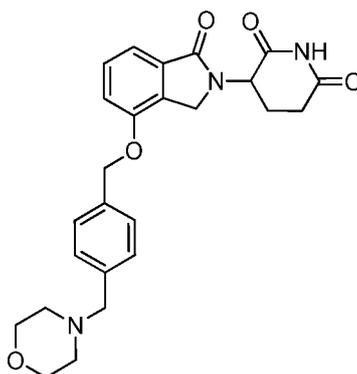
5. Способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) антителом к CD38, где соединение представляет собой соединение А



Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

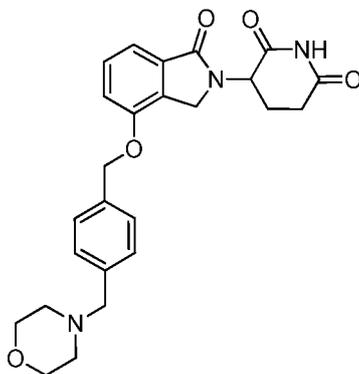
6. Способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) антителом к SLAMF7, где соединение представляет собой соединение А



Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

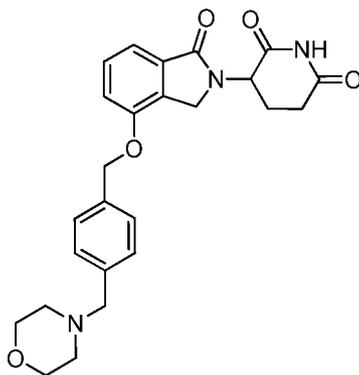
7. Способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) ингибитором экспорта из ядра, где соединение представляет собой соединение А



Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

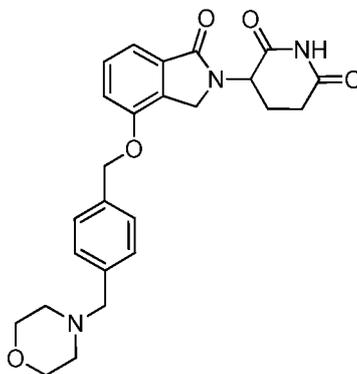
8. Способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) ингибитором BCL-2, где соединение представляет собой соединение А



Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

9. Способ лечения или контроля рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) ингибитором контрольной точки иммунного ответа, где соединение представляет собой соединение А



Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где рак представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL).

11. Способ по п. 10, где NHL представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому маргинальной зоны (MZL), мантийноклеточную лимфому (MCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL) или первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL).

12. Способ по п. 11, где NHL представляет собой DLBCL.

13. Способ по п. 11, где NHL представляет собой FL.

14. Способ по п. 11, где NHL представляет собой MZL.

15. Способ по п. 11, где NHL представляет собой MCL.

16. Способ по п. 11, где NHL представляет собой PTCL.

17. Способ по п. 11, где NHL представляет собой PCNSL.
18. Способ по п. 10, где NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную NHL.
19. Способ по п. 18, где NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную DLBCL.
20. Способ по п. 18, где NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную FL.
21. Способ по п. 18, где NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную MZL.
22. Способ по п. 18, где NHL представляет собой рецидивирующий или рефрактерный MCL.
23. Способ по п. 18, где NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную PTCL.
24. Способ по п. 18, где NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную PCNSL.
25. Способ по любому из пп. 18-24, где в случае пациента была неэффективна по меньшей мере одна предыдущая терапия.
26. Способ по любому из пп. 1-17, где NHL впервые диагностирована.
27. Способ по любому из пп. 1-9, где рак представляет собой лимфому Ходжкина (HL).
28. Способ по п. 27, где HL представляет собой классическую лимфому Ходжкина (cHL).
29. Способ по любому из пп. 27-28, где HL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную HL.

30. Способ по п. 29, где HL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную сHL.
31. Способ по любому из пп. 29-30, где в случае пациента была неэффективна по меньшей мере одна предыдущая терапия.
32. Способ по любому из пп. 27-28, где HL впервые диагностирована.
33. Способ по любому из пп. 1-32, в котором соединение вводят перорально.
34. Способ по любому из пп. 1-33, в котором соединение вводят в количестве около 0,1 мг, 0,15 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,45 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,75 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг или 1,9 мг в сутки.
35. Способ по любому из пп. 1-34, в котором соединение вводят один раз в сутки в течение 21 дня с последующими 7 днями покоя.
36. Способ по любому из пп. 2 и 10-35, в котором антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб.
37. Способ по п. 36, в котором обинутузумаб вводят путем внутривенной инфузии.
38. Способ по любому из пп. 36-37, в котором обинутузумаб вводят в количестве около 1000 мг в сутки.
39. Способ по любому из пп. 36-38, в котором обинутузумаб вводят один раз каждые 7 дней или один раз каждые 4 недели.
40. Способ по любому из пп. 2 и 10-35, где антитело к CD20 представляет собой ритуксимаб.
41. Способ по п. 40, в котором ритуксимаб вводят внутривенно.
42. Способ по любому из пп. 40-41, в котором ритуксимаб вводят в количестве около 375 мг/м² в сутки.
43. Способ по любому из пп. 40-42, в котором ритуксимаб вводят путем подкожной инфузии.

44. Способ по любому из пп. 40-43, в котором ритуксимаб вводят в количестве около 1400 мг в сутки.
45. Способ по любому из пп. 40-44, в котором ритуксимаб вводят один раз каждые 7 дней или один раз каждые 4 недели.
46. Способ по любому из пп. 3 и 10-35, где ингибитор HDAC представляет собой цитариностат (ACY-241) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.
47. Способ по любому из пп. 4 и 10-35, где ингибитор протеасом представляет собой маризомиб (салиноспирамид А), или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.
48. Способ по любому из пп. 4 и 10-35, где ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.
49. Способ по любому из пп. 4 и 10-35, где ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.
50. Способ по любому из пп. 4 и 10-35, где ингибитор протеасом представляет собой иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.
51. Способ по любому из пп. 5 и 10-35, где антитело к CD38 представляет собой изатуксимаб.
52. Способ по любому из пп. 5 и 10-35, где антитело к CD38 представляет собой даратумумаб.
53. Способ по любому из пп. 6 и 10-35, где антитело к SLAMF7 представляет собой элотузумаб.
54. Способ по любому из пп. 7 и 10-35, где ингибитор экспорта из ядра представляет собой селинексор, или его геометрический изомер, или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.
55. Способ по любому из пп. 8 и 10-35, где ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

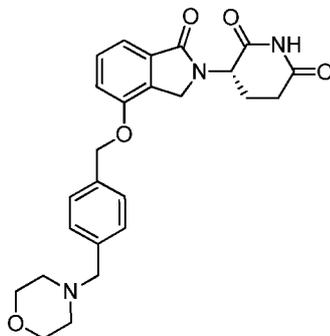
56. Способ по любому из пп. 9-35, где ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой пембролизумаб.

57. Способ по любому из пп. 9-35, где ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ниволумаб.

58. Способ по любому из пп. 9-35, где ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ипилимумаб.

59. Способ по любому из пп. 1-58, где способ дополнительно включает введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа.

60. Способ по любому из пп. 1-59, где соединение представляет собой соединение A-S.

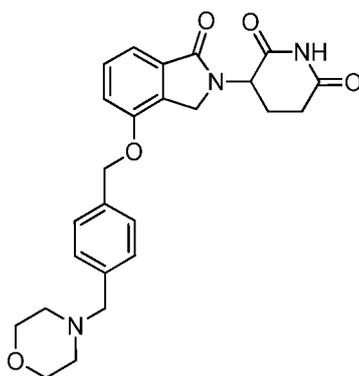


Соединение A-S

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

61. Способ по п. 60, в котором соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения A-S.

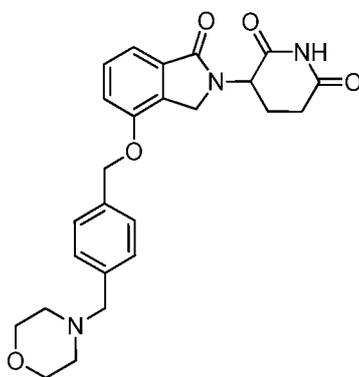
62. Соединение для применения в способе лечения или контроля рака, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, количества от около 0,01 мг до около 5 мг в сутки соединения, где соединение представляет собой соединение A



Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

63. Соединение для применения в способе лечения или контроля рака, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или контроле, (i) терапевтически эффективного количества соединения в комбинации с (ii) вторым средством, где соединение представляет собой соединение А



Соединение А

или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, и где второе средство представляет собой антитело к CD20, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), ингибитор протеасом, антитело к CD38, антитело к SLAMF7, ингибитор экспорта из ядра, ингибитор BCL-2 или ингибитор контрольной точки иммунного ответа.

64. Соединение для применения по п. 62 или 63, где рак представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL).

65. Соединение для применения по п. 64, где NHL представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому маргинальной зоны (MZL), мантийноклеточную лимфому (MCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), или первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL).

66. Соединение для применения по п. 64, где NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную NHL, необязательно где NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную DLBCL, рецидивирующую или рефрактерную FL, рецидивирующую или рефрактерную MZL, рецидивирующую или рефрактерную MCL, рецидивирующую или рефрактерную PTCL или рецидивирующую или рефрактерную PCNSL.

67. Соединение для применения по п. 66, где в случае пациента была неэффективна по меньшей мере одна предшествующая терапия.

68. Соединение для применения по п. 62 или 63, где рак представляет собой лимфому Ходжкина (HL), где необязательно HL представляет собой классическую лимфому Ходжкина (сHL), и/или где HL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную HL, причем необязательно HL является рецидивирующей или рефрактерной сHL, и/или у пациента была неэффективна по меньшей мере одна предыдущая терапия.

69. Соединение для применения по любому из пп. 62-65 или 68, где NHL или HL диагностированы впервые.

70. Соединение для применения по любому из пп. 62-69, где соединение вводят в количестве около 0,1 мг, 0,15 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,45 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,75 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг или 1,9 мг в сутки и/или где соединение вводят однократно ежедневно в течение 21 дня с последующими 7 днями покоя.

71. Соединение для применения по любому из пп. 63-70, где антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

72. Соединение для применения по п. 71, где а) обинутузумаб вводят путем внутривенной инфузии, и/или при этом обинутузумаб вводят в количестве около 1000 мг в сутки, и/или при этом обинутузумаб вводят один раз каждые 7 дней или один раз каждые 4 недели, или

б) ритуксимаб вводят внутривенно, и/или при этом ритуксимаб вводят в количестве около 375 мг/м² в сутки, и/или при этом ритуксимаб вводят путем подкожной инфузии, и/или при этом ритуксимаб вводят в количестве около 1400 мг в сутки, и/или при этом ритуксимаб вводят один раз каждые 7 дней или один раз каждые 4 недели.

73. Соединение для применения по любому из пп. 63-70, где ингибитор HDAC представляет собой цитаринонат (ACY-241) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, или

где ингибитор протеасом представляет собой маризомиб (салиноспирамид А), или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, или

где ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, или

где ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, или

где ингибитор протеасом представляет собой иксазомиб, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, или

где антитело к CD38 представляет собой изатуксимаб, или

где антитело к CD38 представляет собой даратумумаб, или

где антитело к SLAMF7 представляет собой элотузумаб, или

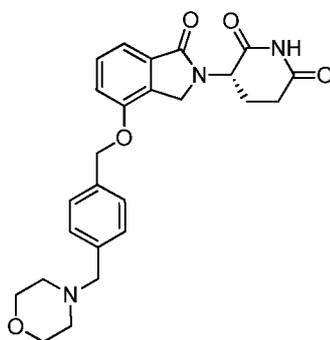
где ингибитор экспорта из ядра представляет собой селинексор, или его геометрический изомер, или смесь его геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, или

где ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф.

74. Соединение для применения по любому из пп. 63-70, где ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой пембролизумаб, ниволумаб или ипилимумаб.

75. Соединение для применения по любому из пп. 62-74, где способ дополнительно включает введение дексаметазона, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или его полиморфа.

76. Соединение для применения по любому из пп. 62-75, где соединение представляет собой соединение A-S.



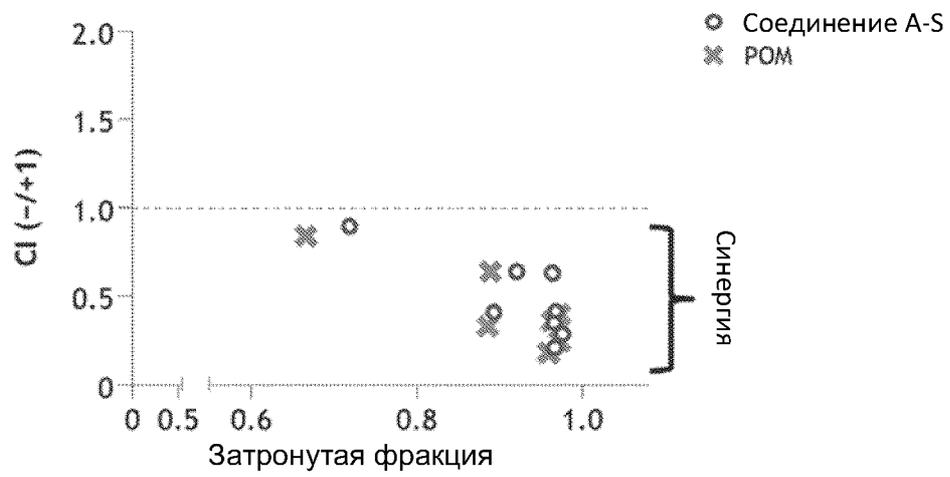
Соединение A-S

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или его полиморф, при этом необязательно соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения A-S.

Клетки MM1.S

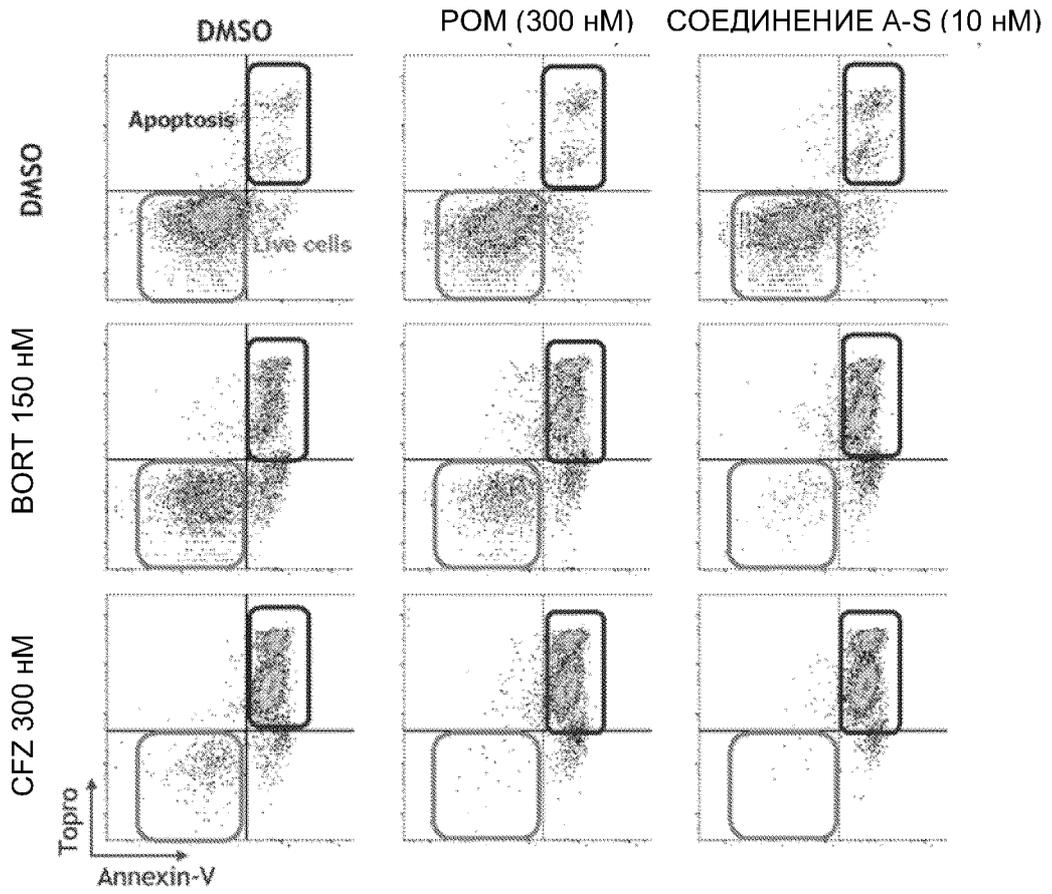
Синергия PI-соединения A-S по способу Чоу-Талалая

(СОЕДИНЕНИЕ A-S [0,1-10 нМ], РОМ [0,001-1,0 мкМ], BORT [62,5-125] пМ)



ФИГ. 1

Клетки KMS 12 BM



ФИГ. 2