

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992273 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.23

(22) Дата подачи заявки
2018.03.29

(51) Int. Cl. *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОТИВОРАКОВАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ

(31) 17164149.1; 17197931.3

(32) 2017.03.31; 2017.10.24

(33) EP

(86) PCT/EP2018/058106

(87) WO 2018/178250 2018.10.04

(71) Заявитель:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Импаньятьелло Мария, Решке
Маркус (DE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение описывает противораковые терапии, включающие применение SMAC миметика в комбинации с PD-1 антагонистом, каждого из компонентов, как описано в настоящей заявке.

A1

201992273

201992273

A1

ПРОТИВОРАКОВАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ

- 5 Ингибиторы белков апоптоза (IAP) структурно характеризуются присутствием по меньшей мере одного домена BIR (бакуловирального IAP повтора) и их семейство включает восемь членов. Среди них, XIAP, ML-IAP, cIAP1 и cIAP2 являются чрезвычайно важными регуляторами клеточной гибели и выживания и являются привлекательными мишенями для противораковой терапии. SMAC/DIABLO белок
- 10 представляет собой эндогенный антагонист XIAP, cIAP1 и cIAP2 и интенсивные исследовательские работы за последнее десятилетие привели к созданию и разработке нескольких низкомолекулярных SMAC миметиков, которые сейчас проходят клинические испытания для лечения злокачественного новообразования.
- 15 Дополнительно к их роли в качестве ингибитора апоптоза, последние исследования свидетельствуют о том, что основная функция некоторых IAP состоит в регуляции путей передачи воспалительных и врожденных иммунных сигналов. Эта функция связана с их активностями E3 убиквитин лигазы в каскадах передачи сигналов, активированных провоспалительными цитокинами,
- 20 такими как TNF и с помощью рецепторов распознавания структур (PRR), таких как Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) и рецепторы нуклеотидсвязывающего олигомерного домена 1 (NOD1) и нуклеотидсвязывающего олигомерного домена 2 (NOD2) [1]. Функция убиквитин лигазы для cIAP белков предоставляет им возможность модулировать различные пути передачи сигналов, наиболее важные
- 25 канонические и неканонические NF- κ B пути передачи сигналов [2]. Полагают, что SMAC миметики функционируют главным образом не путем ослабления ингибирования каспаз, а скорее всего, путем индуцирования быстрого разложения cIAP1 (путем активации активности ауто-убиквитин-лигазы и нацеливания белка на протеосомное разложение), что приводит к изменению иммунных сигналов и
- 30 сенсibilизации опухолевых клеток к клеточной гибели путем несвойственной гибели лигандов из иммунной системы, таких как TNF α , TRAIL и FasL [3]. В качестве отдельно взятого средства, SMAC миметики индуцируют клеточную гибель в ~ 5-15 % опухолевых клеточных линий, так как эти клетки могут

продуцировать TNF α эндогенно. Тем не менее, эту цитотоксичность можно повысить до ~ 50 % раковых клеточных линий при добавлении экзогенных TNF α или TRAIL [4, 5].

5 TNF α , связываясь с его рецепторами, запускает захват cIAP с помощью TRAF2 и TRADD к TNFR1 и индуцирует полиубиквитинилирование RIP1, которое в конечном итоге приводит к активации канонического NF- κ B пути, что индуцирует экспрессию генов, связанных с выживанием, пролиферацией или воспалением. В условиях, при которых отсутствуют cIAP, таких как в присутствии SMAC миметиков, RIP1 является больше неубиквитинилированным и образует комплекс смерти по умолчанию, называемый рипоптосома, и, в некоторых случаях, 10 (*например*, потеря каспазы 8), приводит к образованию некрсомы, вовлекая RIP3. Эти IAP-регулируемые комплексы смерти, образованные при лечении TNF α , могут индуцировать либо опосредованный каспазой-8 апоптоз или некроптоз, последний является эффективным механизмом иммуногенной гибели опухолевых 15 клеток (ICD) и противоопухолевой иммуногенности [6, 7].

SMAC миметики имеют иммуномодулирующую функцию и опосредуют индукцию системных цитокинов (*например*, IL-6, TNF α и др.) и хемокинов (*например*, MCP-1) при введении животным или людям [8].

Иммунотерапия рака является ветвью онкологии, в которой иммунную систему 20 используют для лечения злокачественного новообразования, которая кардинально отличается от существующих в настоящее время способов лечения, при которых опухоль непосредственно иссекают или лечат. Эта терапевтическая концепция основана на идентификации различных белков на поверхности Т-клеток, которые действуют путем ингибирования иммунной функции этих клеток. Одним из этих 25 белков является PD-1.

PD-1 (Запрограммированная гибель клетки 1) представляет собой белок рецептора клеточной поверхности, экспрессируемый на Т-клетках. Белок функционирует в качестве ингибитора “контрольной точки иммунного ответа”, *то есть* он действует путем модуляции активности клеток в иммунной системе, таким 30 образом, что регулируются и ограничиваются аутоиммунные заболевания. В последнее время было установлено, что многие злокачественные новообразования могут защищать себя от иммунной системы путем модификации ингибиторов “контрольной точки иммунного ответа” и таким образом избегать обнаружения.

PD-1 имеет два лиганда, PD-L1 и PD-L2, которые взаимодействуют с рецептором клеточной поверхности. При связывании, PD-1 индуцирует внутриклеточный сигнал, который отрицательно регулирует Т-клеточный ответ.

Как было подробно описано выше, PD-1 является ключевым регулятором активности Т-клеток. Недавно во многих различных исследованиях злокачественных новообразований было показано, что молекулы антагонистического PD-1 антитела ниволумаб и пембролизумаб можно использовать для стимуляции иммунной системы и, таким образом, лечения злокачественного новообразования.

Эффективность терапевтических средств может быть улучшена путем применения комбинированных терапий (в особенности, в онкологии) с другими соединениями и/или улучшения схемы дозирования. Даже если концепция комбинирования некоторых терапевтических средств уже была предположена, и несмотря на то, что проводят исследования и клинические испытания различных

комбинированных терапий, все еще существует потребность в новых и эффективных терапевтических концепциях для лечения раковых заболеваний, *например*, солидных опухолей, которые демонстрируют преимущества по сравнению со стандартными терапиями, такие как, например, лучший результат лечения, благоприятные эффекты, превосходящая эффективность и/или

улучшенная переносимость, такие как, например, уменьшенные побочные эффекты комбинированного лечения. Специфически, существует потребность в дополнительных вариантах лечения для пациентов с такими злокачественными новообразованиями, как, *например*, рак легких (*например*, NSCLC), рак молочной железы (*например*, TNBC) и множественная миелома (MM).

Таким образом, задачей настоящего изобретения является обеспечение комбинированных лечений/способов комбинированного лечения, обеспечивающих определенные преимущества по сравнению с лечениями/способами лечения, используемыми в настоящее время и/или известными из уровня техники. Эти преимущества могут включать эффективность *in vivo efficacy* (*например*, улучшенный клинический ответ, выраженность ответа, увеличение скорости ответа, продолжительность ответа, скорость стабилизации заболевания, продолжительность стабилизации, время до прогрессирования заболевания, выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общую

выживаемость (OS), позднее проявление резистентности и др.), безопасное и хорошо переносимое введение и уменьшенную частоту и тяжесть нежелательных явлений.

В этом контексте, изобретатели настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение SMAC миметика (также называемого IAP ингибитор) в комбинации с PD-1 (Запрограммированная гибель клетки 1) антагонистом, *то есть анти-PD-1* или *анти-PD-L1* антителом в контексте изобретения, имеет потенциал улучшать клинический исход по сравнению с применением либо SMAC миметика или PD-1 антагониста отдельно.

Таким образом, изобретение относится к способам лечения и/или предотвращения онкологических или гиперпролиферативных заболеваний, в особенности злокачественного новообразования, включающим комбинированное введение SMAC миметика и PD-1 антагониста, каждый, как описано в настоящей заявке, а также к медицинским применениям, применениям, к фармацевтическим композициям или комбинациям и наборам, содержащим такие терапевтические средства.

Кроме того, изобретение относится к *противораковым* терапиям, включающим применение SMAC миметика и PD-1 антагониста, каждый, как описано в настоящей заявке, в комбинации.

Для лечения заболеваний онкологической природы, уже было предложено большое количество противораковых средств (включая мишенеспецифические и мишененеспецифические противораковые средства), которые можно использовать в качестве монотерапии или в качестве комбинированной терапии, действующей более одного средства (*например*, терапия с применением двухкомпонентной или трехкомпонентной комбинации) и/или которую можно комбинировать с радиотерапией (*например*, воздействие облучением), радио-иммунотерапией и/или хирургией.

Задачей настоящего изобретения является обеспечение комбинированных терапий с терапевтическими средствами, описанными в настоящей заявке, для лечения или контроля различных злокачественных новообразований (*например*, на основании кооперативных, комплементарных, интерактивных или улучшающих эффектов активных компонентов, задействованных в комбинацию).

Таким образом, в одном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества SMAC миметика и терапевтически эффективного количества PD-1 антагониста, каждый, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте способ лечения и/или предотвращения дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, как описано в настоящей заявке.

Такое комбинированное лечение можно осуществлять в виде нефиксированной (*например*, свободной) комбинации веществ или в форме фиксированной комбинации, включая набор из частей.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает комбинацию SMAC миметика и PD-1 антагониста, каждый, как описано в настоящей заявке, в особенности для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где указанный способ включает введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества комбинации.

В другом аспекте комбинация дополнительно включает одно или несколько дополнительных терапевтических средств, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к SMAC миметику, как описано в настоящей заявке, для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где указанный способ включает введение SMAC миметика в комбинации с PD-1 антагонистом, как описано в настоящей заявке, пациенту, который в этом нуждается.

В другом аспекте способ лечения и/или предотвращения дополнительно включает введение в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к PD-1 антагонисту, как описано в настоящей заявке, для применения в способе лечения и/или предотвращения

онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где указанный способ включает введение PD-1 антагониста в комбинации с SMAC миметиком, как описано в настоящей заявке, пациенту, который в этом
5 нуждается.

В другом аспекте способ лечения и/или предотвращения дополнительно включает введение в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к набору, содержащему

- 10 • первую фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую SMAC миметик, как описано в настоящей заявке, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или заполнителей, и
- 15 • вторую фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую PD-1 антагонист, как описано в настоящей заявке, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или заполнителей.

В другом аспекте набор содержит одну или несколько дополнительных фармацевтических композиций или дозированных форм, каждая из которых
20 содержит одно дополнительное терапевтическое средство, как описано в настоящей заявке, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или заполнителей.

В другом аспекте, изобретение относится к вышеуказанным наборам, дополнительно содержащим

- 25 • листок-вкладыш, содержащий напечатанные инструкции для одновременного, конкурентного, один за другим, последовательного, альтернативного или раздельного применения для лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как
30 описано в настоящей заявке, у пациента, который в этом нуждается.

В другом аспекте, изобретение относится к вышеуказанным наборам для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или

гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей

- 5
- SMAC миметик, как описано в настоящей заявке,
 - PD-1 антагонист, как описано в настоящей заявке, и,
 - необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или заполнителей.

В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит одно или несколько
10 дополнительных терапевтических средств, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к применению SMAC миметика, как описано в настоящей заявке, для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного
15 новообразования, как описано в настоящей заявке, где SMAC миметик применяют в комбинации с PD-1 антагонистом, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте применения SMAC миметика, SMAC миметик применяют в комбинации с PD-1 антагонистом, как описано в настоящей заявке, и одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, как описано в
20 настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к применению PD-1 антагониста, как описано в настоящей заявке, для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного
25 новообразования, как описано в настоящей заявке, где PD-1 антагонист применяют в комбинации с SMAC миметиком, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте применения PD-1 антагониста, PD-1 антагонист применяют в комбинации с SMAC миметиком, как описано в настоящей заявке, и одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, как описано в
30 настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к применению SMAC миметика и PD-1 антагониста, каждый, как описано в настоящей заявке, для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или

предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к применению SMAC миметика, PD-1 антагониста и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, каждый, как описано в настоящей заявке, для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к комбинации, фармацевтической композиции или набору в соответствии с изобретением, каждый, как описано в настоящей заявке, включающей (му), состоящей (му) или по существу состоящей (му) из SMAC миметика и PD-1 антагониста, каждый, как описано в настоящей заявке, для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке.

Краткое описание фигур

На фигуре 1 представлена противоопухолевая активность типичного SMAC миметика BIA-1 в качестве отдельно взятого средства и в комбинации с RMP1-14, мышинным зондовым антителом к PD-1, на подкожной сингенной мышинной модели, имеющей происхождение из клеточной линии рака молочной железы EMT6 у Balb/c мышей.

На фигуре 2 представлена противоопухолевая активность типичных SMAC миметиков BIA-1 и BIA-2 в качестве отдельно взятых средств и в комбинации с RMP1-14, мышиным зондовым антителом к PD-1, на подкожной сингенной мышинной модели, имеющей происхождение из клеточной линии рака мочевого пузыря MBT-2 у C3H мышей.

На фигуре 3 представлена противоопухолевая активность типичных SMAC миметиков BIA-1 и BIA-2 в качестве отдельно взятых средств и в комбинации с RMP1-14, мышиным зондовым антителом к PD-1, на трансплантируемой модели множественной миеломы Vk12598 у C57BL/6J мышей.

На фигуре 4 представлена потенцирующая активность типичного SMAC миметика BIA-1 на стимуляцию антиген-специфической Т-клеточной иммунной реакции с помощью анти-PD1 MK3465

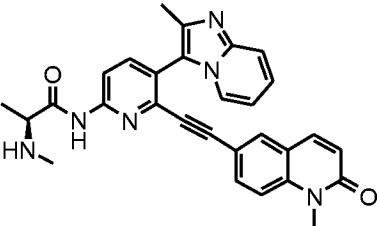
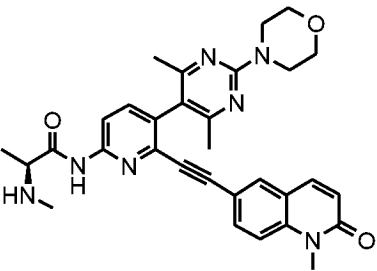
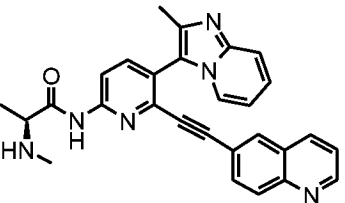
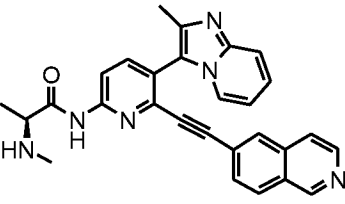
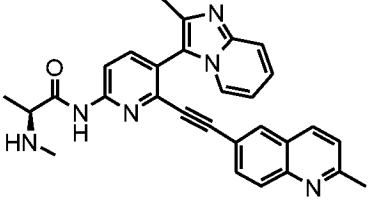
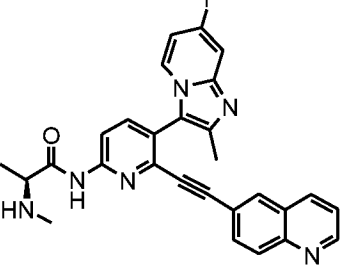
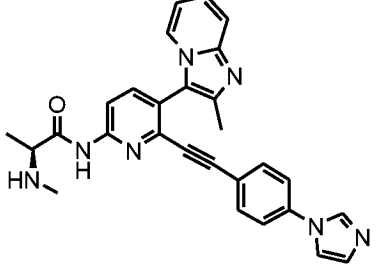
SMAC миметик

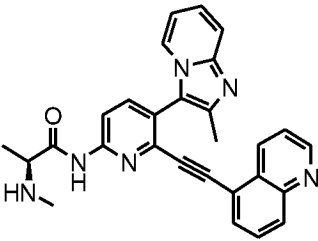
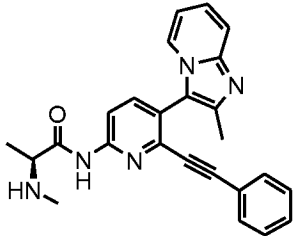
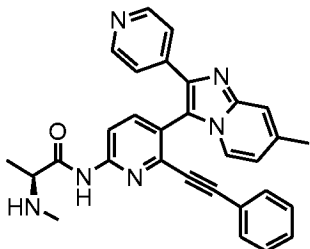
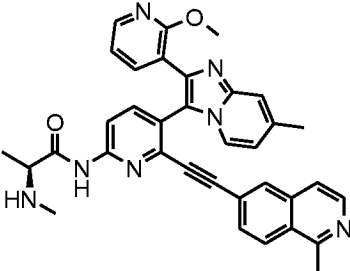
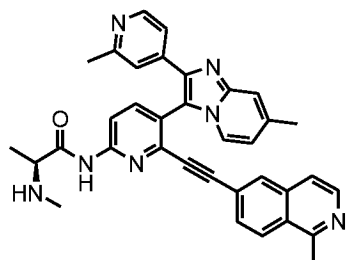
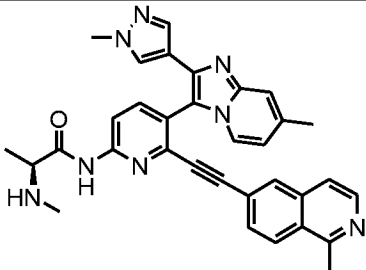
SMAC миметик в контексте настоящего изобретения и во всех его вариантах осуществления представляет собой соединение, которое связывается с IAP белками и индуцирует их разложение.

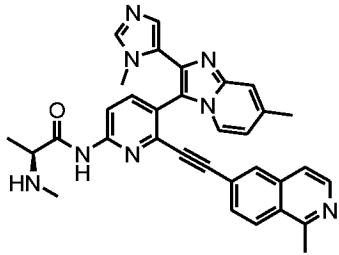
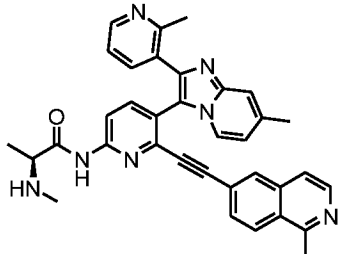
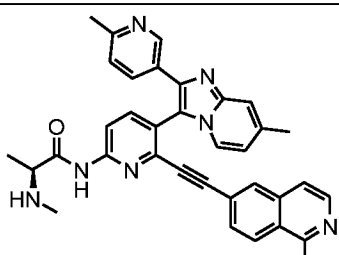
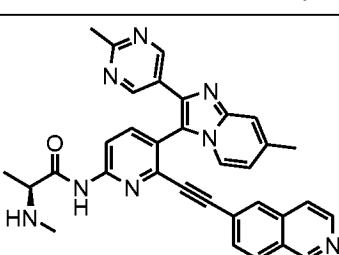
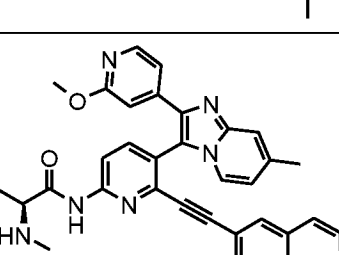
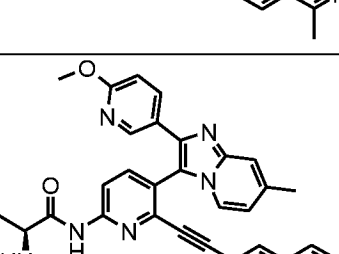
5 Предпочтительно, SMAC миметик в контексте настоящего изобретения и во всех его вариантах осуществления выбирают из группы, включающей следующие компоненты (A0):

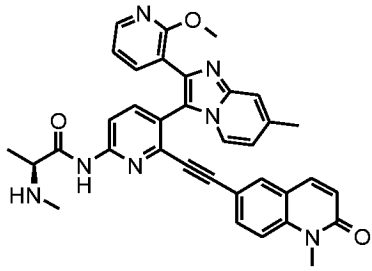
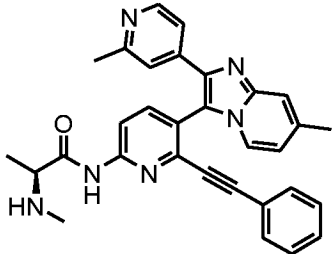
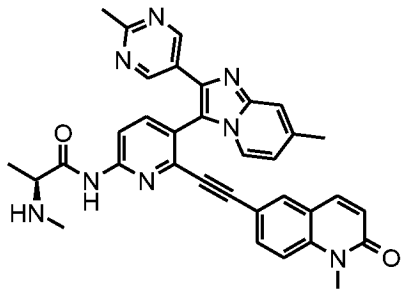
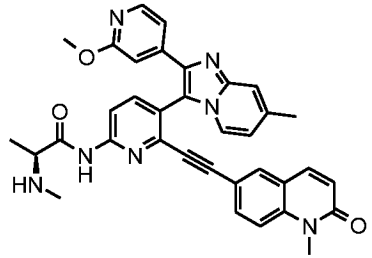
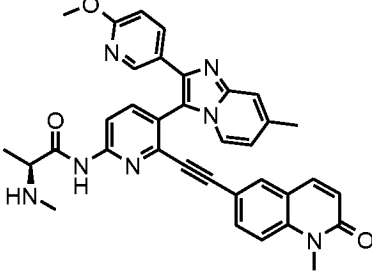
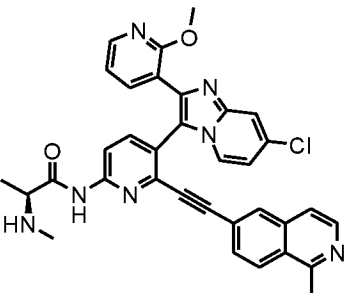
- SMAC миметик (то есть соединение) как (в общем и/или специфически) описано в WO 2013/127729, или его фармацевтически приемлемая соль;
- 10 • SMAC миметик (то есть соединение) как (в общем и/или специфически) описано в WO 2015/025018, или его фармацевтически приемлемая соль;
- SMAC миметик (то есть соединение) как (в общем и/или специфически) описано в WO 2015/025019, или его фармацевтически приемлемая соль;
- 15 • SMAC миметик (то есть соединение) как (в общем и/или специфически) описано в WO 2016/023858, или его фармацевтически приемлемая соль;
- SMAC миметик (то есть соединение) как (в общем и/или специфически) описано в WO 2008/0016893, или его фармацевтически приемлемая соль;
- LCL161, *то есть* соединение A в примере 1 WO 2008/016893 (страница 28/29; [122]), или его фармацевтически приемлемая соль;
- 20 • SMAC миметик, известный как Debio-1143, или его фармацевтически приемлемая соль;
- SMAC миметик, известный как бинапант, или его фармацевтически приемлемая соль;
- 25 • SMAC миметик, известный как ASTX-660, или его фармацевтически приемлемая соль;
- SMAC миметик, известный как CUDC-427, или его фармацевтически приемлемая соль
- любой из SMAC миметиков 1 - 26 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемая соль:

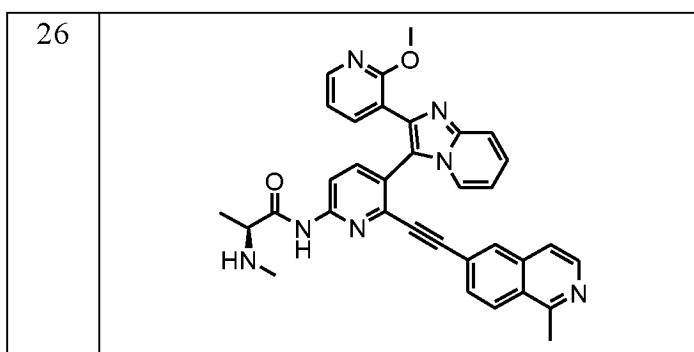
Таблица 1

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

8	
9	
10	
11	
12	
13	

14	
15	
16	
17	
18	
19	

20	
21	
22	
23	
24	
25	



Примеры соединений 1 - 10 в Таблице 1 описаны в WO 2013/127729. Примеры соединений 11 - 26 в Таблице 1 описаны в WO 2016/023858.

Термин “SMAC миметик”, как используется в настоящей заявке, также включает
 5 SMAC миметики, перечисленные выше, в форме таутомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (включая гидрат или сольват фармацевтически приемлемой соли). Он также включает SMAC миметик во всех его твердых, предпочтительно кристаллических, формах и во всех кристаллических формах его фармацевтически приемлемых солей, гидратов и
 10 сольватов (включая гидраты и сольваты фармацевтически приемлемых солей).

Все SMAC миметики, перечисленные выше, известные в данной области техники, также известен их соответствующий синтез и свойства. Все патентные заявки, на которые ссылаются выше, полностью включены в настоящую заявку путем ссылки.

15 В одном варианте осуществления SMAC миметик представляет собой LCL161 или его фармацевтически приемлемую соль **(A1)**.

В другом варианте осуществления SMAC миметик представляет собой соединение 1 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль **(A2)**.

В другом варианте осуществления SMAC миметик представляет собой соединение
 20 2 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль **(A3)**.

В другом варианте осуществления SMAC миметик представляет собой соединение 3 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль **(A4)**.

В другом варианте осуществления SMAC миметик представляет собой соединение 4 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль **(A5)**.

25 В другом варианте осуществления SMAC миметик представляет собой соединение 5 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль **(A6)**.

В другом варианте осуществления SMAC миметик представляет собой соединение 22 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль (A23).

В другом варианте осуществления SMAC миметик представляет собой соединение 23 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль (A24).

5 В другом варианте осуществления SMAC миметик представляет собой соединение 24 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль (A25).

В другом варианте осуществления SMAC миметик представляет собой соединение 25 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль (A26).

10 В другом варианте осуществления SMAC миметик представляет собой соединение 26 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль (A27).

Все варианты осуществления (A1) - (A27) представляют собой предпочтительные варианты осуществления варианта осуществления (A0) относительно природы SMAC миметика.

15 Для применения в терапии, SMAC миметик включают в фармацевтические композиции, подходящие для облегчения введения животным или людям.

Типические фармацевтические композиции для введения SMAC миметика согласно изобретению включают, например, таблетки, капсулы, суппозитории, растворы, *например*, растворы для инъекций (п/к, в/в, в/м) и инфузии, эликсиры, эмульсии или диспергируемые порошки. Содержание фармацевтически активного (ых) соединения (й) может находиться в диапазоне от 0,1 до 90 мас.%, предпочтительно 40 - 60 мас.% композиции в целом, *например*, в количествах, которых достаточно для достижения желательного интервала дозирования. Единичные дозировки, при необходимости, могут вводиться несколько раз в день для доставки желательной общей суточной дозы.

25 Типичные таблетки могут быть получены, например, путем смешивания активного (ых) вещества (в), необязательно в комбинации, с известными наполнителями, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция, целлюлоза или лактоза, агентами, вызывающими дезинтеграцию, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота или кроссповидон, связующими, такими как крахмал или желатин, лубрикантами, 30 такими как стеарат магния или тальк и/или агентами для замедления высвобождения, такими как карбоксиметил целлюлоза, ацетатфталат целлюлозы, или поливинилацетат. Таблетки могут быть приготовлены с помощью обычных

процессов, таких как, например, путем прямого прессования или вальцевания. Таблетки также могут содержать несколько слоев.

Покрытые таблетки соответственно изготавливают путем покрытия ядер, изготовленных аналогично таблеткам, веществами, которые обычно применяются для покрытия таблеток, такими, как коллидон или шеллак, гуммиарабик, тальк, диоксид титана или сахар. Для достижения отсроченного высвобождения или предотвращения несовместимости ядро также может состоять из многих слоев. Подобным образом покрытие таблеток может состоять из многих слоев для достижения отсроченного высвобождения, возможно, с применением вспомогательных веществ, упомянутых выше для таблеток.

Сиропы или эликсиры, содержащие вещество (а), дополнительно могут содержать подсластитель, такой, как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, и усилитель аромата, например, ароматизатор, такой, как ванилин или апельсиновый экстракт. Они также могут содержать адъюванты и загустители суспензии, такие, как натрий карбоксиметилцеллюлоза, смачивающие вещества, такие, как, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или консерванты, такие, как *n*-гидроксibenзоаты.

Растворы для инъекций и инфузий приготавливают обычным способом, например, путем добавления изотонических агентов, консервантов, таких, как *n*-гидроксibenзоаты, или стабилизаторов, таких, как соли щелочных металлов с этилендиаминтетрауксусной кислотой, необязательно с применением эмульгаторов и/или диспергаторов, тогда как в случае применения в качестве разбавителя воды необязательно могут применяться, например, органические растворители в качестве сольватирующих агентов или агентов, способствующих растворению, и переносят в сосуды для инъекций или ампулы или бутылки для инфузий.

Капсулы, содержащие действующее (ие) вещество (а), могут быть приготовлены, например, путем смешивания действующего (их) вещества (в) с инертными носителями, такими, как лактоза или сорбит, и помещения их в желатиновые капсулы.

Типичные суппозитории могут быть приготовлены, например, путем смешивания действующего (их) вещества (в) с носителями, предусмотренными для этой цели, такими, как нейтральные жиры или полиэтиленгликоли или их производные.

К вспомогательным веществам, которые могут применяться, относятся, например, вода, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие, как парафины (например, нефтяные фракции), растительные масла (например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие, как, например, природные минеральные порошки (например, каолины, глины, тальк, мел), синтетические минеральные порошки (например, высокодиспергированные кремниевые кислоты и силикаты), сахара (например, тростниковый сахар, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (например, лигнин, отработанные сульфитные щелоки, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и лубриканты (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

SMAC миметик согласно настоящему изобретению и во всех его вариантах осуществления вводят обычными способами, предпочтительно пероральным или парентеральным путем, наиболее предпочтительно – пероральным путем. Для перорального введения таблетки могут содержать, помимо вышеупомянутых носителей, добавки, такие, как цитрат натрия, карбонат кальция и дикальцийфосфат вместе с различными добавками, такими, как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал, желатин и т. п. Кроме того, лубриканты, такие, как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, могут одновременно применяться для процесса таблетирования. В случае водных суспензий действующие вещества комбинируют с различными усилителями аромата или красителями, дополнительно к вышеупомянутым вспомогательным веществам.

Для парентерального применения применяют растворы действующих веществ с соответствующими жидкими носителями.

Для LCL161 доза для перорального применения и схем введения составляет, *например*, как описано в WO 2016/054555, страница 14, первый абзац, и страница 126/127.

Доза для перорального применения для SMAC миметиков в таблице 1 составляет от 1 мг до 2000 мг в сутки (*например*, от 100 мг до 1000 мг в сутки; в более предпочтительном варианте осуществления от 200 мг до 400 мг в сутки; наиболее предпочтительно составляет 300 мг в сутки). Все представленные количества относятся к свободному основанию SMAC миметика в таблице 1 и могут быть

пропорционально более высокие, если используют фармацевтически приемлемую соль или другую твердую форму.

Предпочтительно, SMAC миметик вводят один раз в сутки (q.d.).

Доза для внутривенного применения составляет от 1 мг до 1000 мг в час, предпочтительно в интервале от 5 до 500 мг в час.

Однако иногда может возникать необходимость отклонения от указанного количества, в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на лекарство, характера его рецептуры и времени или интервала введения лекарства. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточным применение количества, меньшего, чем вышеуказанная минимальная доза, тогда как в других случаях может быть превышен верхний предел. При введении большого количества может быть рекомендовано разделение его на несколько меньших доз, распределяемых в течение дня.

PD-1 антагонист

PD-1 антагонист в контексте настоящего изобретения и во всех его вариантах осуществления представляет собой соединение, которое ингибирует взаимодействие PD-1 с его рецептором (ами) или лигандом (ами), Предпочтительно, PD-1 антагонист представляет собой ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1, более предпочтительно *анти*-PD-1 антитело или анти-PD-L1 антитело, наиболее предпочтительно гуманизированное или полностью человеческое *анти*-PD-1 антитело или гуманизированное или полностью человеческое *анти*-PD-L1 антитело.

Термин “антитело” охватывает антитела, фрагменты антител, антитело-подобные молекулы и конъюгаты с любыми из вышеописанных структур. Антитела включают, но не ограничиваясь только ими, поли- или моноклональные, химерные, гуманизированные, человеческие, моно-, би- или мультиспецифические антитела. Термин “антитело” будет охватывать полные иммуноглобулины, как они продуцируются лимфоцитами и, например, присутствуют в сыворотке крови, моноклональные антитела, секретируемые гибридомными клеточными линиями, полипептиды, продуцируемые рекомбинантной экспрессией в клетках-хозяевах, которые имеют связывающую специфичность иммуноглобулинов или моноклональных антител, и молекулы, которые имеют происхождение из таких иммуноглобулинов, моноклональных

антител, или полипептидов путем дальнейшего процессинга, сохраняя при этом их связывающую специфичность. В особенности, термин “антитело” включает полные иммуноглобулины, включающие две тяжелые цепи и две легкие цепи. В другом варианте осуществления, термин охватывает фрагмент иммуноглобулина, такой как Fab фрагменты. В другом варианте осуществления, термин “антитело” охватывает полипептид, имеющий один или несколько вариабельных доменов, имеющих происхождение из иммуноглобулина, такие как одноцепочечные антитела (scFv), однодоменные антитела, и др.

PD-1 антагонисты хорошо известны в данной области техники, *например*, как рассмотрено Li и др., Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 1151 (включено в настоящую заявку путем ссылки). Любой PD-1 антагонист, в особенности антитела, такие как описаны Li и др., а также дополнительные антитела, описанные далее в настоящей заявке ниже, могут использоваться в соответствии с изобретением.

Наиболее предпочтительно, PD-1 антагонист в контексте настоящего изобретения и во всех его вариантах осуществления выбирают из группы, включающей следующие компоненты (**B0**):

- пембролизумаб (*анти*-PD-1 антитело);
- ниволумаб (*анти*-PD-1 антитело);
- пидилизумаб (*анти*-PD-1 антитело);
- PDR-001 (*анти*-PD-1 антитело)
- Атезолизумаб (*анти*-PD-L1 антитело);
- Авелумаб (*анти*-PD-L1 антитело);
- Дурвалумаб (*анти*-PD-L1 антитело);
- анти-PD-1 антитело (в общем случае и/или специфически), описанное в WO 2015/112900:
 - любое из антител, как определено в таблице 1 в WO 2015/112900 (страница 171)
 - любое из гуманизированных антител, как определено в таблице 1 в WO 2015/112900 (страница 171)
 - любое из BAP049-hum01 - BAP049-hum16, как определено в таблице 1 в WO 2015/112900 (страница 171)
 - любое из BAP049-Clone-A - BAP049-Clone-E, как определено в таблице 1 в WO 2015/112900 (страница 171)

- анти-PD-L1 антитело (в общем случае и/или специфически), описанное в WO 2016/061142:

- любое из антител, как определено в таблице 1 в WO 2016/061142 (страница 265);

5 ○ любое из гуманизированных антител, как определено в таблице 1 в WO 2016/061142 (страница 265);

- любое из BAP058-hum01 - BAP058-hum17, как определено в таблице 1 в WO 2016/061142 (страница 265)

10 ○ любое из BAP058-Clone-K - BAP058-Clone-O, как определено в таблице 1 в WO 2016/061142 (страница 265)

- PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4, и PD1-5, как определено в настоящей заявке ниже (анти-PD-1 антитела)

Пембролизумаб (ранее также известен как ламбролизумаб; торговое наименование Keytruda; также известен как МК-3475) описан, *например*, в Hamid, O. и др. (2013) New England Journal of Medicine 369(2):134-44, представляет собой гуманизированное IgG4 моноклональное антитело, которое связывается с PD-1; оно содержит мутацию в C228P, созданную для предотвращения Fc-опосредованной цитотоксичности. Пембролизумаб описан, *например*, в US 8,354,509 и WO 2009/114335. Он получил разрешение FDA для лечения

20 пациентов, страдающих от нерезектабельной или метастатической меланомы и пациентов с метастатическим NSCLC.

Ниволумаб (CAS Регистрационный номер: 946414-94-4; BMS-936558 или MDX1106b) представляет собой полностью человеческое IgG4 моноклональное антитело, которое специфически блокирует PD-1, с отсутствием обнаруживаемой антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC). Ниволумаб, описан, *например*, в US 8,008,449 и WO 2006/121168. Он получил разрешение FDA для

25 лечения пациентов, страдающих от нерезектабельной или метастатической меланомы, метастатического NSCLC и распространённой почечно-клеточной карциномы.

30 Пидилизумаб (CT-011; Cure Tech) представляет собой гуманизированное IgG1k моноклональное антитело, которое связывается с PD-1. Пидилизумаб описан, *например*, в WO 2009/101611.

PDR-001 или PDR001 представляет собой высокоафинное, лиганд-блокирующее, гуманизированное *анти*-PD-1 IgG4 антитело, которое блокирует связывание PD-L1 и PD-L2 с PD-1. PDR-001 описано в WO 2015/112900 и WO 2017/019896.

- 5 Антитела PD1-1 - PD1-5 представляют собой молекулы антител, определяемые последовательностями, как показано в Таблице 2, где HC представляет собой (полноразмерную) тяжелую цепь и LC представляет собой (полноразмерную) легкую цепь:

Таблица 2

SEQ NO:	ID	Название последовательности	Аминокислотная последовательность
1	HC из PD1-1	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMSWVRQAPGKGLE WVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARHSNVNYYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	
2	LC из PD1-1	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWFYQQKPGQAP KLLIYVASNQGSQIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSK EVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	
3	HC из PD1-2	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMSWVRQAPGKGLE WVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARHSNPYYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	
4	LC из PD1-2	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWFYQQKPGQAP KLLIYVASNQGSQIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSK EVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	
5	HC из PD1-3	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKASAMSWVRQAPGKGLE WVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARHSNVNYYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ	

SEQ NO:	ID	Название последовательности	Аминокислотная последовательность
			EGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
6	LC из PD1-3		EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWWYQQKPGQA PKLLIYVASNQSGIPARFSGSGGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQS KEVPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
7	HC из PD1-4		EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVRQAPGKGLE WVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTCTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
8	LC из PD1-4		EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWWYQQKPGQA PKLLIYVASNQSGIPARFSGSGGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQS KEVPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
9	HC из PD1-5		EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVRQAPGKGLE WVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTCTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
10	LC из PD1-5		EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWWYQQKPGQA PKLLIYVASNQSGIPARFSGSGGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQS KEVPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Специфически, молекула анти-PD-1 антитела, описанная в настоящей заявке выше, имеет:

- (PD1-1:) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2; или
- (PD1-2:) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4; или

(PD1-3:) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6; или

5 (PD1-4:) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8; или

(PD1-5:) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10.

10 Атезолизумаб (Tecentriq, также известен как MPDL3280A) представляет собой производное фага человеческого IgG1k моноклональное антитело, нацеленное на PD-L1 и описанное, *например*, в Deng и др. mAbs 2016;8:593-603. Он получил разрешение FDA для лечения пациентов, страдающих от уротелиальной карциномы.

15 Авелумаб представляет собой полностью человеческое анти-PD-L1 IgG1 моноклональное антитело и описан, *например*, в Boyerinas и др. Cancer Immunol. Res. 2015;3:1148-1157.

Дурвалумаб (MEDI4736) представляет собой человеческое IgG1k моноклональное антитело с высокой специфичностью к PD-L1 и описан, *например*, в Stewart и др. Cancer Immunol. Res. 2015;3:1052-1062 или в Ibrahim и др. Semin. Oncol. 2015;42:474-483.

Другие PD-1 антагонисты, описанные Li и др. (выше), или известные как проходящие клинические испытания, такие как AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), REGN2810, BMS-936559, JS001-PD-1, SHR-1210, BMS-936559, TSR-042, JNJ- 25 63723283, MEDI4736, MPDL3280A, и MSB0010718C, могут использоваться в качестве альтернативы или дополнительно к вышеуказанным антагонистам.

INN, как используется в настоящей заявке, также предназначены для охватывания всех биоаналогичных антител, имеющие идентичные, или по существу идентичные, аминокислотные последовательности, как и родоначальное антитело, 30 включая, но не ограничиваясь только ими, те биоаналогичные антитела, которые авторизованы согласно 42 USC §262 подраздел (k) в US и эквивалентных регуляций в других юрисдикциях.

Все PD-1 антагонисты, перечисленные выше, известны в данной области техники, также известно их соответствующее получение, терапевтическое применение и свойства. Все патентные заявки, упомянутые выше, включены в настоящую заявку полностью в качестве ссылки.

5 В одном варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой пембролизумаб **(B1)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой ниволумаб **(B2)**.

10 В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой пидилизумаб **(B3)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой атезолизумаб **(B4)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой авелумаб **(B5)**.

15 В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой дурвалумаб **(B6)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой PDR-001 **(B7)**.

20 В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой BAP049-Clone-B, как определено в таблице 1 в WO 2015/112900 (страница 171) **(B8)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой BAP049-Clone-E, как определено в таблице 1 в WO 2015/112900 (страница 171) **(B9)**.

25 В другом варианте осуществления PD-1 антагонист выбирают из группы, включающей BAP058-Clone-K - BAP058-Clone-O, как определено в таблице 1 в WO 2016/061142 (страница 265) **(B10)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой PD1-1 **(B11)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой PD1-2 **(B12)**.

30 В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой PD1-3 **(B13)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой PD1-4 **(B14)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой PD1-5 (B15).

Все варианты осуществления (B1) - (B15) представляют собой предпочтительные варианты осуществления варианта осуществления (B0) по отношению к природе

5 PD-1 антагониста.

Для применения в терапии, соответствующую молекулу *анти*-PD1 и/или *анти*-PD-L1 антитела включают в фармацевтические композиции, подходящие для облегчения введения животным или людям.

Для фармацевтического применения, молекулы антител согласно изобретению
10 могут быть приготовлены в виде фармацевтического препарата, содержащего (I) по меньшей мере одно антитело согласно изобретению и (II) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель, адъювант, и/или стабилизатор, и (III) необязательно одно или несколько других фармацевтически активных полипептидов и/или соединений. Под
15 "фармацевтически приемлемым" понимают, что соответствующий материал не проявляет какого-либо биологического или других нежелательных эффектов при введении индивидууму и не взаимодействует отрицательно с любыми другими компонентами фармацевтической композиции (такими как, например, фармацевтически активный компонент), в которой он содержится. Специфические
20 примеры можно найти в стандартных руководствах, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18oe изд., Mack Publishing Company, USA (1990). Например, антитела согласно изобретению могут быть приготовлены в виде препарата и вводиться любым образом, известным *per se* для общепринятых антител и фрагментов антител и других фармацевтически активных белков. Таким
25 образом, в соответствии с дальнейшим вариантом осуществления, изобретение относится к фармацевтической композиции или препарату, которая (ый) содержит по меньшей мере одно из антител согласно изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель, адъювант и/или стабилизатор, и необязательно одно или несколько дополнительных
30 фармацевтически активных веществ.

Фармацевтически препараты для парентерального введения, такого как внутривенная, внутримышечная, подкожная инъекция или внутривенная инфузия, могут представлять собой, например, стерильные растворы, суспензии,

дисперсии, эмульсии или порошки, которые содержат активный компонент и которые являются подходящими, необязательно после дополнительной стадии растворения или разведения, для инфузии или инъекции. Подходящие носители или разбавители для таких препаратов включают, например, но не ограничиваясь только ими, стерильную воду и фармацевтически приемлемые водные буферы и растворы, такие как физиологический фосфатно-солевой буферный раствор, растворы Рингера, раствор декстрозы и раствор Хенкса; водно-масляные эмульсии; глицерин; этанол; гликоли, такие как пропиленгликоль, а также минеральные масла, масла животного происхождения и масла растительного происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, а также их подходящие смеси.

Растворы молекул антител согласно изобретению также могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов, такой как антибактериальные и противогрибковые средства, например, *n*-гидроксibenзоаты, парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота, тиомерсал, (соли щелочных металлов) этилендиамин тетрауксусной кислоты, и др. Во многих случаях, будет являться предпочтительным включение изотонических агентов, например, сахаров, буферов или хлорида натрия. Необязательно, можно использовать эмульсификаторы и/или диспергирующие агенты. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем образования липосом, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или путем применения поверхностно-активных веществ. Также можно добавлять другие агенты, замедляющие абсорбцию, например, моностеарат алюминия и желатин. Растворами можно заполнять флаконы для инъекций, ампулы, инфузионные бутылки и др.

Во всех случаях, конечная дозированная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях производства и хранения. Стерильные растворы для инъекций приготавливают путем включения активного соединения в требуемом количестве в подходящем растворителе с различными другими компонентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, предпочтительными методами приготовления являются технологии вакуумной сушки и лиофильной сушки, который обеспечивают

получения порошка активного компонента плюс любой дополнительный желательный компонент, присутствующий в предварительных стерилизованных фильтрованием растворах.

Обычно, предпочтительными являются водные растворы или суспензии. Как
 5 правильно, подходящие препараты для терапевтических белков, таких как антитела согласно изобретению, представляют собой забуференные белковые растворы, такие как растворы, включающие белок в подходящей концентрации (например, от 0,001 до 400 мг/мл, предпочтительно от 0,005 до 200 мг/мл, более предпочтительно от 0,01 до 200 мг/мл, более предпочтительно 1,0 - 100 мг/мл,
 10 например, 1,0 мг/мл (в/в введение) или 100 мг/мл (п/к введение) и водный буфер, такой как:

- фосфатно-солевой буферный раствор, pH 7,4,
- другие фосфатные буферы, pH 6,2 - 8,2,
- ацетатные буферы, pH 3,2 - 7,5, предпочтительно pH 4,8 - 5,5
- 15 - гистидиновые буферы, pH 5,5 - 7,0,
- сукцинатный буфер, pH 3,2 - 6,6, и
- цитратные буферы, pH 2,1 - 6,2,

и, необязательно, соли (*например*, NaCl) и/или сахара (такие как, например, сахароза и трегалоза) и/или другие полиспирты (такие как, например, маннит и
 20 глицерин) для обеспечения изотоничности раствора.

Предпочтительные забуференные белковые растворы представляют собой растворы, включающие приблизительно 0,05 мг/мл антитела согласно изобретению, растворенного в 25 mM фосфатном буфере, pH 6,5, доведенного до изотоничности путем добавления 220 mM трегалозы. Кроме того, в такие
 25 растворы можно включать другие агенты, такие как детергент, *например*, 0,02 % Tween-20 или Tween-80. Препараты для подкожного применения могут включать существенное более высокие концентрации антитела согласно изобретению, такие как вплоть до 100 мг/мл или даже выше 100 мг/мл. Тем не менее, для квалифицированного специалиста в данной области техники будет очевидным,
 30 что компоненты и их количества, как указано выше, представляют собой только один, предпочтительный вариант. Альтернативы и их вариации, несомненно, будут понятными для квалифицированного специалиста в данной области

техники, или легко могут быть сформулированы на основании раскрытия, представленного выше.

Антитело может вводиться пациенту в дозе в диапазоне от 1 мг/кг до 20 мг/кг, с помощью одного или нескольких отдельных введений, или путем непрерывной инфузии, *например*, инфузии в течение одного часа. Типичная схема лечения обычно включает введение антитела один раз от одного раза в неделю до одного раза в три недели.

В одном варианте осуществления ВАР049-Clone-E, как определено в таблице 1 в WO 2015/112900 (страница 171), дозируют и вводят в соответствии со схемам, описанными в WO 2017/019896 (страница 336, последний абзац)

Для более подробного описания для PD-1 антагонистов, уже поставляемых на рынок и их применения, включена ссылка на соответствующие Инструкции по применению лекарственных средств (полностью включённые путем ссылки).

Комбинированная терапия

В контексте настоящего изобретения подразумевается, что комбинации, композиции, наборы, способы, применения или соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением могут охватывать одновременное, конкурентное, один за другим, последовательное, альтернативное или раздельное введение активных ингредиентов или компонентов. Следует принять во внимание, что SMAC миметик и PD-1 антагонист могут вводиться в виде препарата либо зависимо или независимо, как, например, SMAC миметик и PD-1 антагонист могут вводиться либо в виде части одной и той же самой фармацевтической композиции/дозированной формы или, предпочтительно, в раздельных фармацевтических композициях/дозированных формах.

В этом контексте, “комбинация” или “комбинированный” в контексте настоящего изобретения включает, но не ограничиваясь только ими, продукт, который образуется в результате смешивания или комбинирования более чем одного активного компонента и включает как фиксированные, так и нефиксированные (*например*, свободные) комбинации (включая наборы) и применения, такие как, например, одновременное, конкурентное, один за другим, последовательное, альтернативное или раздельное применение компонентов или ингредиентов. Термин “фиксированная комбинация” обозначает, что активные ингредиенты оба вводятся пациенту одновременно в виде одной целой формы или дозировки.

Термин “нефиксированная комбинация” обозначает, что активные компоненты оба вводятся пациенту в виде отдельных элементов либо одновременно, конкурентно или один за другим без специфических временных ограничений, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применяется для коктейльной терапии, *например*, введения трех или более активных компонентов.

Введение SMAC миметика и PD-1 антагониста можно осуществлять путем совместного введения активных компонентов или ингредиентов, например, путем их введения одновременно или конкурентно в одной единичной или в двух отдельных препаратах или дозированных формах. Альтернативно, введение SMAC миметика и PD-1 антагониста можно осуществлять путем введения активных компонентов или ингредиентов один за другим или поочередно, как, например, в двух отдельных препаратах или дозированных формах.

Например, одновременное введение включает введение по существу в одно время.

Эта форма введения также может обозначаться как “сопутствующее” введение. Конкурентное введение включает введение активных компонентов в пределах одного и того же общего периода времени, например, в один (одни) день (дни), но необязательно в одно и то же время. Альтернативное введение включает введение одного агента в течение периода времени, например, в течение нескольких дней или недели, с последующим введением другого агента в течение последующего периода времени, например, в течение нескольких дней или недели, и затем повторение схемы в виде одного или нескольких циклов. Один за другим или последовательное введение включает введение одного агента в течение первого периода времени (например, в течение нескольких дней или недели), используя одну или несколько доз, с последующим введением другого агента в течение второго периода времени (например, в течение нескольких дней или недели), используя одну или несколько доз. Также может применяться перекрывающаяся схема, которая включает введение активных компонентов в различные дни в течение периода лечения, но необязательно в соответствии с регулярной последовательностью. Также можно применять вариации этих общих указаний, *например*, в соответствии с используемыми агентами и состоянием субъекта.

Вышеуказанное применяется соответствующим образом, если установки комбинации представляют собой не только двойной, а также тройной или более множественный комбинационный подход.

5 Элементы комбинаций согласно настоящему изобретению могут вводиться (либо
зависимо или независимо) с помощью методов, общепринятых для
квалифицированного специалиста в данной области техники, *например*, с
помощью перорального, энтерального, парентерального (*например*,
внутримышечной, внутривенной, трансдермальной или
10 подкожной инъекции, или импланта), назального, вагинального, ректального или
местного путей введения и могут быть приготовлены, отдельно или совместно, в
подходящих дозированных единичных препаратах, используя общепринятые
нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, наполнители и/или
заполнители, подходящие для каждого пути введения.

15 Таким образом, в одном аспекте осуществления изобретения, изобретение
обеспечивает способ лечения и/или предотвращения онкологического или
гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного
новообразования, как описано в настоящей заявке, включающий введение
пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества
SMAC миметика и терапевтически эффективного количества PD-1 антагониста и,
20 необязательно, одного или нескольких дополнительных терапевтических средств,
каждый, как описано в настоящей заявке, где SMAC миметик вводят
одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или
раздельно с PD-1 антагонистом и необязательным (ими) одним или несколькими
дополнительными терапевтическими средствами, если они присутствуют.

25 В другом аспекте, изобретение обеспечивает SMAC миметик, как описано в
настоящей заявке, для применения в способе лечения и/или предотвращения
онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности
злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где
указанный способ включает введение SMAC миметика в комбинации с PD-1
30 антагонистом и, необязательно, одним или несколькими дополнительными
терапевтическими средствами, каждый, как описано в настоящей заявке, где
SMAC миметик вводят одновременно, конкурентно, один за другим,
последовательно, альтернативно или раздельно с PD-1 антагонистом и

необязательным (ими) одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, если они присутствуют.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает PD-1 антагонист, как описано в настоящей заявке, для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где указанный способ включает введение PD-1 антагониста в комбинации с SMAC миметиком и, необязательно, одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, каждый, как описано в настоящей заявке, где PD-1 антагонист вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или раздельно с SMAC миметиком и необязательным (ими) одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, если они присутствуют.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает применение SMAC миметика, как описано в настоящей заявке, для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где SMAC миметик применяют в комбинации с PD-1 антагонистом и, необязательно, одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, каждый, как описано в настоящей заявке, и где SMAC миметик вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или раздельно с PD-1 антагонистом и необязательным (ими) одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, если они присутствуют.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает применение PD-1 антагониста, как описано в настоящей заявке, для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где PD-1 антагонист применяют в комбинации с SMAC миметиком и, необязательно, одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, каждый, как описано в настоящей заявке, и где PD-1 антагонист вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или раздельно с

SMAC миметиком и необязательным (ими) одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, если они присутствуют.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает набор, содержащий

- первую фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую SMAC миметик, как описано в настоящей заявке, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или заполнителей,
- вторую фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую PD-1 антагонист, как описано в настоящей заявке, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или заполнителей, и, необязательно
- одну или несколько дополнительных фармацевтических композиций или дозированных форм, каждая из которых содержит одно дополнительное терапевтическое средство, как описано в настоящей заявке, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или заполнителей,

для применения в способе лечения и или/ предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где первую фармацевтическую композицию вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или отдельно со второй фармацевтической композицией или дозированной форме и необязательной (ыми) одной или несколькими дополнительными фармацевтическими композициями или дозированными формами, если они присутствуют.

В другом варианте осуществления изобретения, компоненты (*то есть* партнеры комбинации) комбинаций, наборов, применений, способов и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят одновременно.

В другом варианте осуществления изобретения, компоненты (*то есть* партнеры комбинации) комбинаций, наборов, применений, способов и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят конкурентно.

В другом варианте осуществления изобретения, компоненты (*то есть* партнеры комбинации) комбинаций, наборов, применений, способов и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят один за другим.

- 5 В другом варианте осуществления изобретения, компоненты (*то есть* партнеры комбинации) комбинаций, наборов, применений, способов и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят последовательно.

- 10 В другом варианте осуществления изобретения, компоненты (*то есть* партнеры комбинации) комбинаций, наборов, применений, способов и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят альтернативно.

- 15 В другом варианте осуществления изобретения, компоненты (*то есть* партнеры комбинации) комбинаций, наборов, применений, способов и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят отдельно.

В предпочтительном варианте осуществления, SMAC миметик, как описано в настоящей заявке, вводят перорально.

- 20 В другом предпочтительном варианте осуществления, PD-1 антагонист, как описано в настоящей заявке, вводят внутривенно.

“Терапевтически эффективное количество” активного (ых) соединения (й), которое вводят, представляет собой минимальное количество, необходимое для предотвращения, ослабления или лечения заболевания или нарушения.

- 25 Комбинации согласно настоящему изобретению могут вводиться в терапевтически эффективных единичных или разделенных суточных дозах. Активные компоненты комбинации могут вводиться в таких дозах, которые являются терапевтически эффективными в виде монотерапии, или в таких дозах, которых являются более низкими, чем дозы, используемыми при монотерапии, но при комбинировании приводят к желательному (совместному) терапевтически эффективному количеству.
- 30

Перестановка вариантов осуществления (A0) - (A27) (для SMAC миметика) с вариантами осуществления (B0) - (B15) (для PD-1 антагониста) приводит к 448 специфическим двухкомпонентным комбинациям C0 - C447 (C0 = A0B0, C1 =

A0B1, C2 = A0B2,... и т.д.), все из которых следует рассматривать как специфически раскрытые и к вариантам осуществления согласно изобретению и всех из таких комбинаций, композиций, наборов, способов, применений и соединений для применения.

5 **Дополнительное (ые) терапевтическое (ие) средство (а)**

Комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением (включая все варианты осуществления) включая SMAC миметик и PD-1 антагонист, оба, как описано в настоящей заявке, могут необязательно включать одно или несколько
10 дополнительных терапевтических средств.

Это (эти) дополнительное (ые) терапевтическое (ие) средство (а) может (могут) (каждое) быть выбраны из следующих компонентов (но не ограничиваясь только ими):

- иммунотерапевтическое средство, такие как модуляторы ингибиторов
15 следующих контрольных точек: TIM3, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, VISTA, BTLA, TIGIT, CD160, LAIR1, 2B4, CEACAM;
- противораковая вакцина;
- агент, повреждающий ДНК;
- ингибитор ангиогенеза;
- 20 • ингибитор путей передачи сигналов;
- ингибитор митотических контрольных точек; и

гормоны, аналоги гормонов и антигормоны (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант, мегестрол ацетат, флутамид, нилутамид, бикалутамид, аминоксифен, ацетат ципротерона, финастерид, ацетат бусерелина, флудрокортисон, флуоксиместрон, медроксипрогестерон, октреотид), ингибиторы
25 ароматазы (например, анастрозол, летрозол, лиарозол, ворозол, эксеместан, атаместан), агонисты и антагонисты LHRH (например, ацетат гозерелина, лупролид), ингибиторы факторов роста (таких факторов роста, как, например, “тромбоцитарный фактор роста (PDGF)”, “фактор роста фибробластов (FGF)”, “фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF)”, “эпидермальный фактор роста (EGF)”, “инсулиноподобный фактор роста (IGF)”, “человеческий эпидермальный фактор роста (HER, например, HER2, HER3, HER4)” и “фактор роста гепатоцитов (HGF)”), ингибиторами являются, например антитела против “факторов роста”,
30

антитела против “рецепторов факторов роста” и ингибиторы тирозинкиназы, такие, как, например, цетуксимаб, гефинитиб, иматиниб, лапатиниб, босутиниб и трастузумаб); антиметаболиты (например, антифолаты, такие, как метотрексат, ралтитрексед, аналоги пиримидина, такие, как 5-фторурацил (5-FU),
 5 капецитабин и гемцитабин, аналоги пурина и аденозина такие, как меркаптопурин, тиогуанин, кладрибин и пентостатин, цитарабин (ага С), флударабин); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие, как доксорубицин, доксил (пегилированный липосомальный гидрохлорид доксорубицина, миоцет (непегилированный липосомальный доксорубицин),
 10 даунорубицин, эпирубицин и идарубицин, митомицин-С, блеомицин, дактиномицин, пликамицин, стрептозоцин); производные платины (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин); алкилирующие агенты (например, эстрамустин, мехлорэтамин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, дакарбазин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид, нитрозомочевины, такие, как,
 15 например, кармустин и ломустин, тиотепа); антимитотические агенты (например, алкалоиды барвинка, такие, как, например винбластин, виндезин, винорелбин и винуристин; и таксаны, такие, как паклитаксел, доцетаксел); ингибиторы ангиогенеза (например, тасквинимод), ингибиторы тубулина; ингибиторы синтеза ДНК (например, сапацитабин), ингибиторы PARP, ингибиторы топоизомеразы
 20 (например, эпидофиллотоксины, такие, как, например, этопозид и этопофос, тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан, митоксантрон), ингибиторы серин / треонинкиназы (например, ингибиторы PDK 1, ингибиторы Raf, ингибиторы A-Raf, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-Raf, ингибиторы mTOR, ингибиторы mTORC1/2, ингибиторы PI3K, ингибиторы PI3K α , двойные ингибиторы
 25 mTOR/PI3K, ингибиторы STK 33, ингибиторы AKT, ингибиторы PLK 1, ингибиторы CDK, ингибиторы авроракиназы), тирозинкиназы ингибиторы (например, PTK2/FAK ингибиторы), ингибиторы белок-белкового взаимодействия (например, активатор IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX), ингибиторы MEK (например, пимасертиб), ингибиторы ERK, ингибиторы FLT3 (например, квизартиниб),
 30 ингибиторы BRD4, ингибиторы IGF-1R, агонисты TRAILR2, ингибиторы Bcl-xL, ингибиторы Bcl-2 (например, венетоклакс), ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL, ингибиторы рецептора ErbB, ингибиторы BCR-ABL, ингибиторы ABL, ингибиторы Src, аналоги рапамицина (например, эверолимус, темсиролимус, ридафоролимус,

сиролимус), ингибиторы синтеза андрогена (например, абиратерон, TAK-700), ингибиторы андрогенного рецептора (например, энзалутамид, ARN-509), иммунотерапия (например, сипулейцел-Т), DNMT ингибиторы (например, SGI 110, темозоломид, восароксин), ингибиторы HDAC (например, вориностат, 5 энтиностат, прациностат, панобиностат), ингибиторы ANG1/2 (например, требананиб), ингибиторы CYP17 (например, галетерон), радиофармацевтические средства (например, радий-223, альфарадин), иммунотерапевтические агенты (например, вакцина на основе поксвируса, ипилимумаб, ингибиторы иммунных контрольных точек) и различные химиотерапевтические агенты, такие, как 10 амифостин, анагрелид, клодронат, филграстин, интерферон, интерферон альфа, лейковорин, ритуксимаб, прокарбазин, левамизол, месна, митотан, памидронат и порфимер;

2-хлорорезоксаденозин, 2-фторорезоксидитидин, 2-метоксиэстрадиол, 2C4, 3-алетин, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикампитотексин, 16-аза-эпотилон В, 15 ABT-199, ABT-263/навитоклакс, ABT-737, А 105972, А 204197, альдеслейкин, алисертиб/MLN8237, алитретиноин, алловектин-7, алтретамин, альвоцидиб, амонафид, антрапиразол, AG-2037, AP-5280, апазиквон, апомин, араноза, арглабин, арзоксифен, атаместан, антрасентан, ауристатин PE, AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаб), AMG-232, AMG-511, AMG 2520765, AMG 20 2112819, ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/ AZD-8330, ATSP-7041, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-1480, AZD-4547, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, AZD-7762, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиб), авастин, AZD-2014, азацитидин (5- 25 аза), азаэпотилон В, азонифид, барасертиб/AZD1152, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаб, BEZ-235/дактолисиб, бирикодар дицитрат, биринапант, BCX-1777, ВКМ-120/бупарлисиб, блеоцин, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992/афатиниб, BIBF 1120/нинтеданиб, BI 836845, BI 2536, BI 6727/воласертиб, BI 836845, BI 847325, BI 853520, ВПВ-022, блеомициновая 30 кислота, блеомицин А, блеомицин В, бриваниб, бриостатин-1, бортезомиб, бросталлицин, бусульфан, BYL-719/алпелисиб, пролекарство CA-4, CA-4, кабазитаксел, кабозантиниб, CapCell, кальцитриол, канертиниб, канфосфамид, капецитабин, карбоксифталатоплатин, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-

751, CBT-1 цефиксим, цефлатонин, цефтриаксон, целекоксиб, целмолейкин, цемадотин, CGM-097, CH4987655/RO-4987655, хлортианизен, циленгитид, циклоспорин, анти-CD20 антитела, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабин, колхицин, комбретастатин А4, ингибиторы COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицин 52, CPI-613, CTP-37, CTLA-4 моноклональные антитела (например, ипилимумаб), CP-461, кризотиниб, CV-247, цианоморфолинодоксорубицин, цитарабин, D 24851, дазатиниб, децитабин, деоксорубицин, деоксирубицин, деоксикоформицин, депсипептид, дезоксиэпотилон В, дексаметазон, декстразоксанет, диэтилстильбэстрол, дифломотекан, дидокс, DMDC, доластатин 10, доранидазол, DS-7423, DS-3032, E7010, E-6201, эдатрексат, эдотреотид, эфапроксирал, эфлорнитин, ингибиторы EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энзастаурин, элескломол, эльзамитруцин, эпотилон В, эпратузумаб, EPZ-004777, ER-86526, эрлотиниб, ET-18-ОСН3, этинилцитидин, этинилэстрадиол, экзатекан, экзатекан мезилат, эксеместан, экзисулинд, фенретинид, фигитумумаб, флоксуридин, фолиевая кислота, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместан, фостаматиниб, фотемустин, галарубицин, мальтолат галлия, ганетеспиб, гефинитиб, гемтузумаб, гемтузумаб озогамицин, гиматекан, глюфосфамид, GCS-IOO, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиб), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT иммуноген, GMK, GMX-1778, GPX-100, вакцины на основе gp100-пептида, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниб), GSK-1995010, GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GSK-2636771, GSK-525762A/I-BET-762, GW2016, гранисетрон, герцептин, гексаметилмеламин, гистамин, гомогаррингтонин, гиалуроновая кислота, гидроксимочевина, гидроксипрогестерон капроат, HDM-201, ибандронат, ибритутомаб, ибрутиниб/PCI-32765, идазанутлин, идатрексат, иделалисиб/CAL-101, иденстрол, IDN-5109, ингибиторы IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунол, индисулам, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, пегилированный интерферон альфа-2b, интерлейкин-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниб, ипроплатин, ирофульвен, изогомогалихондрин-В, изофлаван, изотретиноин, иксабепилон, JRX-2, JSF-154, JQ-1, J-107088, конъюгированные эстрогены, кахалид F, кетоконазол, KW-2170, KW-2450, KU-55933, LCL-161, лобоплатин, лефлуномид, леналидомид, ленограстим, лейпролид, лейпорелин, лексидронам,

LGD-1550, линезолид, ловастатин, тексафирин лютеция, лометрексол, лонидамин, лозоксантрон, LU 223651, лурбинэктедин, луртотекан, LY-S6AKT1, LY-2780301, LY-2109761/галунисертиб, мафосфамид, маримастан, мазопрокол, мехлорэтамин, ингибиторы MEK, MEK-162, метилтестостерон, метилпреднизолон, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGv, мидостаурин, минодроновая кислота, митомицин, мивобулин, МК-2206, МК-0646 (далотузумаб), MLN518, MLN-0128, MLN-2480, мотексафин гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридронат, нератиниб, нексавар, неовастан, нилотиниб, нимесулид, нитроглицерин, полатрексед, норелин, N-ацетилцистеин, NU-7441 06-бензилгуанин, облимерсен, омепразол, олапариб, онкофаг, oncoVEX^{GM-CSF}, ормиплатин, ортатаксел, анти-OX44 антитела, OSI-027, OSI-906 (линзитиниб), анти-4-1BB антитела, оксантразол, эстроген, онапристон, палбоциклиб/PD-0332991, панитумумаб, панобиностан, патупилон, пазопаниб, пэгфилграстим, PCK-3145, пэгфилграстим, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, и PD-L1 антитела (например, пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, MEDI-4736/дурвалумаб, RG-7446/атезолизумаб), PD-616, PEG-паклитаксел, альбумин-стабилизированный паклитаксел, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PF-3758309, PNA-665752, PNT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниб, пеметрексед, пентрикс, перифосин, периллиловый спирт, пертузумаб, певонедистат, ингибиторы PI3K, ингибиторы PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениб), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатин, пивалоилоксиметилбутират, пиксантрон, феноксодиол O, PKI166, плевитрексед, плиткамицин, полипреновая кислота, понатиниб, порфирамицин, позаконазол, преднизон, преднизолон, PRT-062607, квинамед, квинупристин, квизартиниб/AC220, R115777, RAF-265, рамосетрон, ранпирназа, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналоги ребеккамицина, ингибиторы рецептора тирозинкиназы (RTK), ревимид, RG-7167, RG-7112, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG-7356, RG 7440, RG-7775, ризоксин, rhu-MAb, ригосертиб ринфабат, ризедронат, ритуксимаб, робатумумаб, рофекоксиб, ромидепсин, RO-4929097, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазон, рубитекан, R-флурбипрофен, RX-0201, руксолитиниб, S-9788, сабарубицин, SAHA, сапацитабин, SAR-405838, сарграмоустин, сатраплатин, SB-408075, SB-431542, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, селинексор, семустин, сеокальцитол, SM-

11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениб, спироплатин, скваламин, STF-31, суберанилогидроксамовая кислота, сутент, T 900607, T 138067, TAE-684, TAK-733, TAS-103, тацедиалин, талапорфин, танеспимицин, Тарцева, тариквитар, тасисулам, таксотер, таксопрексин, тазаротен, тегафур, темозоламид, тесмилифен, тестостерон, тестостерон пропионат, тесмилифен, тетраплатин, тетродотоксин, тезацитабин, талидомид, тералукс, терарубицин, тимальфазин, тимектацин, тиазофурин, типифарниб, тирапазамин, токладезин, томудекс, торемофин, тоседостат, трабектедин, TransMID-107, трансретиновая кислота, трастузумаб, тремелидумаб, третиноин, триацетилуридин, триапин, трицирибин, триметрексат, TLK-286TXD 258, тайкерб / тайверб, уроцидин, вальпроевая кислота, валрубицин, вандетаниб, ваталаниб, винкристин, винфлюнин, вирулизин, висмодегиб, восароксин, WX-UK1, WX-554, вектибикс, XAV-939, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, ZSTK-474, золедронат и зосуквидар.

Онкологические или гиперпролиферативные заболевания/злокачественные новообразования

Комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением (включая все варианты осуществления) пригодны для лечения и/или предотвращения онкологических и гиперпролиферативных нарушений.

В определенных вариантах осуществления, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением (включая все варианты осуществления) пригодны для лечения онкологических и гиперпролиферативных нарушений.

В определенных вариантах осуществления, гиперпролиферативное нарушение представляет собой злокачественное новообразование.

Злокачественные новообразования классифицируются двумя способами: по типу ткани, из которой происходит злокачественное новообразование (гистологический тип) и по первичному сайту, или локализации в организме, где впервые развивается злокачественное новообразование. Наиболее распространенные сайты, в которых развиваются злокачественные новообразования, включают кожу, легкие, молочную железу, предстательную

железу, ободочную кишку и прямую кишку, шейку матки и матку, а также гематологический компартмент.

Комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) могут быть пригодными для лечения различных онкологических и гиперпролиферативных нарушений, в особенности злокачественного новообразования, включая, например, но не ограничиваясь только ими, следующие патологии:

- злокачественное новообразование, связанное с головным мозгом, такое как опухоль мозга у взрослых, глиома ствола мозга у детей, астроцитомы мозжечка у детей, астроцитомы мозжечка у детей/злокачественная глиома, эпендимомы у детей, медуллобластома у детей, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли у детей, опухоли зрительных проводящих путей и гипоталамическая глиома у детей и другие опухоли головного мозга у детей;
- рак молочной железы;
- злокачественное новообразование, связанное с пищеварительной/желудочно-кишечной системой, такие как анальный рак, рак внепечёночного жёлчного протока, плоскоклеточная карцинома желудочно-кишечного тракта, холангиокарцинома, рак ободочной кишки, рак пищевода, рак желчного пузыря, первичный рак печени у взрослых (гепатоклеточная карцинома, гепатобластома) рак печени у детей, рак поджелудочной железы, ректальный рак, рак тонкого кишечника и рак желудка;
- злокачественное новообразование, связанное с эндокринной системой, такое как аденокарцинома, плоскоклеточная карцинома желудочно-кишечного тракта, рак островковых клеток поджелудочной железы (эндокринная часть поджелудочной железы), рак парашитовидных желёз, феохромоцитомы, рак гипофиза и рак щитовидной железы;
- злокачественное новообразование, связанное с глазами, такое как интраокулярная меланома, и ретинобластома;
- злокачественное новообразование, связанное с мочеполовой системой, такое как рак мочевого пузыря, рак почки (почечноклеточный), рак

полового члена, рак предстательной железы, переходно-клеточный рак почки и рак уретры, рак яичек, уретральный рак, опухоль Вильмса и другие опухоли почек у детей;

- 5
 - злокачественное новообразование, связанное с половыми клетками, такое как экстракраниальная герминогенная опухоль у детей, внегонадная герминогенная опухоль, эмбрионально-клеточная опухоль яичников и тестикулярный рак;
- 10
 - злокачественное новообразование половых органов, такое как рак шейки матки, рак эндометрия, гестационная трофобластическая опухоль, эпителиальный рак яичников, эмбрионально-клеточная опухоль яичников, пограничная опухоль яичника, саркома матки, рак влагалища и рак наружных женских половых органов;
- 15
 - злокачественное новообразование, связанное с областью головы и шеи, такое как гипофарингиальный рак, рак гортани, рак губ и полости рта, метастатический плоскоклеточный рак шеи с неидентифицированной первичной опухолью, рак носоглотки, рак ротоглотки, рак околоносовых пазух и полости носа (*например*, синоназальный плоскоклеточный рак), рак паращитовидных желёз и рак слюнных желёз;
- 20
 - злокачественное новообразование, связанное с гематологической системой/кровью, такое как лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз у взрослых, острый лимфобластный лейкоз у детей, острый миелоидный лейкоз у взрослых, острый миелоидный лейкоз у детей, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз; и лимфомы, такие как СПИД-ассоциированная
- 25
 - лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина у взрослых, лимфома Ходжкина у детей, лимфома Ходжкина во время беременности, фунгоидный микоз, неходжкинская лимфома у взрослых, неходжкинская лимфома у детей, неходжкинская лимфома во время беременности, первичная лимфома центральной нервной системы, синдром Сезари,
- 30
 - кожная Т-клеточная лимфома и макроглобулинемия Вальденстрёма и другое злокачественное новообразование, связанное в гематологической системой /кровью, такое как хронические миелопролиферативные нарушения, множественная миелома/ плазмоклеточная опухоль,

миелодиспластические синдромы и
миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания;

- 5
 - злокачественное новообразование, связанное с костно-мышечной системой, такие как опухоли из семейства опухолей Юинга, остеосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома костей, рабдомиосаркома у детей, саркома мягких тканей у взрослых, саркома мягких тканей у детей и саркома матки; гемангиосаркомы и ангиосаркома;
- 10
 - злокачественное новообразование, связанное с неврологической системой, такие как опухоль головного мозга у взрослых, опухоль головного мозга у детей, глиома ствола мозга, астроцитомы мозжечка, астроцитомы мозжечка/злокачественная глиома, эпендимомы, медуллобластома, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоли зрительных проводящих путей и гипоталамическая глиома и другие опухоли головного мозга, такие как нейробластома, опухоль гипофиза и
- 15
 - первичная лимфома центральной нервной системы;
 - злокачественное новообразование, связанное с дыхательной/торакальной системой, такое как немелкоклеточный рак легких (NSCLC), мелкоклеточный рак легких (SCLC), плоскоклеточная карцинома (SCC) легких, злокачественная мезотелиома, тимомы и рак вилочковой железы;
- 20
 - злокачественное новообразование, связанное с кожей, такое как кожная Т-клеточная лимфома, саркома Капоши, меланома, карцинома из клеток Меркеля и рак кожи;
 - мелкокруглоклеточные опухоли.

В дальнейшем варианте осуществления, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения согласно изобретению (включая все варианты осуществления) являются благоприятными для лечения злокачественных новообразований гемопоэтической системы, включая лейкозы, лимфомы и миеломы, злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, включая рак пищевода, желудка, ободочной и прямой кишки, поджелудочной железы, печени и желчного пузыря и желчных протоков; рака почек, предстательной железы и рака мочевого пузыря; гинекологических злокачественных новообразований, включая рак молочной железы, яичников, шейки матки и эндометрия; злокачественных новообразований кожи и головы и

шей, включая злокачественные меланомы; злокачественных новообразований у детей, включая опухоль Вильмса, нейробластому и саркому Юинга; злокачественных новообразований головного мозга, таких как глиобластома; саркомы, такие как остеосаркома, саркома мягких тканей, рабдомиосаркома, гемангиосаркома; рак легких, включая немелкоклеточный рак легких, мезотелиома и рак щитовидной железы.

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения немелкоклеточного рака легких (NSCLC) (включая например, местно распространённый или метастатический NSCLC (стадия IIIB/IV), NSCLC аденокарциномы, NSCLC со сквамозной гистологией, NSCLC с несквамозной гистологией).

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения немелкоклеточного рака легких (NSCLC), в особенности, NSCLC аденокарциномы.

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения множественной миеломы (ММ).

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения рака молочной железы, в особенности, трижды негативного рака молочной железы (TNBC).

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, которые не получали предварительного лечения по отношению к лечению с применением ингибитора контрольных точек или иммуномодулятора, *то есть, например*, пациентов,

которые не получали предварительного лечения применительно к лечению с использованием PD-1 антагониста.

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения 5 пациентов со злокачественными новообразованиями, у которых происходит рецидив при лечении с применением ингибитора контрольных точек или иммуномодулятора, *то есть, например*, пациентов, у которых происходит рецидив при лечении с применением PD-1 антагониста.

10 Терапевтическая применимость комбинированной терапии в соответствии с настоящим изобретением может включать лечение первой линии, второй линии, третьей линии или дальнейших линий для пациентов. Злокачественное новообразование может быть метастатическим, рекуррентным, рецидивирующим, резистентным или трудно поддающимся лечению к одному или нескольким 15 противораковым лечением. Таким образом, пациенты могут представлять собой пациентов, ранее не получавших лечение, или могут получать одно или несколько предшествующих противораковых терапий, которые полностью не излечили заболевание.

Пациенты с рецидивом и/или резистентностью к одному или нескольким 20 противораковым средствам (*например*, однокомпонентным комбинациям, или стандартным химиотерапевтическим средствам) также поддаются комбинированному лечению в соответствии с настоящим изобретением, *например*, для циклов лечения второй или третьей линии (необязательно в другой комбинации с одним или несколькими противораковыми средствами), *например*, в 25 качестве дополнительной комбинации или в качестве замещающего лечения.

Таким образом, некоторые из описанных комбинированных терапий согласно настоящему изобретению являются эффективными для лечения субъектов, у которых злокачественное новообразование является рецидивирующим, или у которых злокачественное новообразование становится резистентным к 30 лекарственному средству или резистентным ко многим лекарственным средствам, или у которых злокачественное новообразование неудачно подвергалось одной, двум или более линиям моно- или комбинированной терапии с применением

одного или нескольких противораковых средств (*например*, однокомпонентным комбинациям, или стандартным химиотерапевтическим средствам).

Злокачественное новообразование, которое изначально отвечало на противораковое средство, может рецидивировать и оно становится резистентным к противораковому средству, когда противораковое средство уже более не эффективно для лечения субъекта со злокачественным новообразованием, *например*, несмотря на введение повышенных доз противоракового средства. Злокачественные новообразования, которые развили резистентность к двум или более противораковым средствам, рассматриваются как с множественной лекарственной устойчивостью.

Таким образом, в некоторых способах комбинированного лечения согласно настоящему изобретению, лечение с применением комбинации в соответствии с настоящим изобретением начинают во второй раз или в третий раз, если пациент имеет резистентность или развилась резистентность к одному или нескольким средствам, которые вводились изначально или ранее. Пациент может получать только один курс лечения с каждым средством или много курсов с одним, двумя или более средствами.

В некоторых случаях, комбинированная терапия в соответствии с настоящим изобретением, следовательно, может включать исходную или дополнительную комбинацию, замещающее или поддерживающее лечение.

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения злокачественных новообразований /пациентов со злокачественными новообразованиями (страдающих от злокачественных новообразований, как описано в настоящей заявке, в особенности, страдающих от NSCLC, как описано в настоящей заявке), которые ранее не проходили лечения, *то есть* их злокачественное новообразование не было лечено ранее. В дальнейших вариантах осуществления, злокачественные новообразования /пациенты со злокачественными новообразованиями (страдающими от злокачественных новообразований, как описано в настоящей заявке, в особенности, страдающих от NSCLC, как описано в настоящей заявке) ранее получали лечение с применением

одного или нескольких ингибиторов контрольной точки иммунного ответа и/или иммуномодулятора, *например*, одного или нескольких PD-1 антагонистов.

Объем настоящего изобретения не ограничивается специфическими вариантами осуществления, описанными в настоящей заявке. Для квалифицированного специалиста в данной области техники могут быть понятными различные модификации дополнительно к тем, которые описаны в настоящей заявке, на основании данного раскрытия. Такие модификации охватываются объемом пунктов приложенной формулы изобретения.

Все патентные заявки, процитированные в настоящей заявке, таким образом полностью включены путем ссылки.

Ссылки

1. Damgaard R, Gyrd-Hansen M. Inhibitor of apoptosis (IAP) proteins in regulation of inflammation and innate immunity, Discovery Medicine; Denmark. 2011; 11 (58): 221-231.
2. DiDonato J, Mercurio F, Karin M. NF- κ B and the link between inflammation and cancer, Immunological reviews; Singapore. 2012; 246 (1): 379-400.
3. Li L, Thomas R, Suzuki H, Brabander J, Wang X, Harran P. A Small Molecule Smac Mimic Potentiates TRAIL- and TNF α -Mediated Cell Death, Science; 2004; 305 (5689): 1471-1474.
4. Benetatos C, Mitsuuchi Y, Burns J, Neiman E, Condon S, Yu G, Seipel M, Kapoor G, LaPorte M, Rippin S, Deng Y, Hendi M, Tirunahari P, Lee Y, Haimowitz T, Alexander M, Graham M, Weng D, Shi Y, McKinlay M, Chunduru S. Birinapant (TL32711), a Bivalent SMAC Mimetic, Targets TRAF2-Associated cIAPs, Abrogates TNF-Induced NF- κ B Activation, and Is Active in Patient-Derived Xenograft Models, Molecular Cancer Therapeutics; 2014; 13 (4): 867-879.
5. Cheung H, Mahiney D, LaCasse E, Korneluk R. Down-regulation of c-FLIP Enhances Death of Cancer Cells by Smac Mimetic Compound, Cancer Research; Ottawa. 2009; 69 (19): 7729-7738.
6. Aaes T, Kaczmarek A, Delvaeye T, De Crane B, De Koker S, Heyndrickx L, Delrue I, Taminiau J, Wiernicki B, De Groote P, Garg A, Leybaert L, Grooten J, Bertrand M, Agostinis P, Berx G, Declercq W, Vandenabeele P, Krysko D.

Vaccination with Necroptotic Cancer Cells Induces Efficient Anti-tumor Immunity, Cell Report; Ghent, Leuven. 2016; 15 (2): 274-287.

7. Beug S, Conrad S, Alain T, Korneluk R, LaCasse E. Combinatorial cancer immunotherapy strategies with proapoptotic small-molecule IAP antagonists,

International Journal of Developmental Biology; Ottawa. 2015; 59: 141-147.

8. Infante J, Dees E, Olszanski A, Dhuria S, Sen S, Cameron S, Cohen R. Phase I Dose-Escalation Study of LCL161, an Oral Inhibitor of Apoptosis Proteins Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors, Journal of Clinical Oncology; 2014; 32 (28): 3103-3110.

Методы

Пример 1

Противоопухолевая активность типичного SMAC миметика BIA-1 в комбинации с RMP1-14, мышинным зондовым антителом к PD-1, на подкожной сингенной мышинной модели, имеющей происхождение из клеточной линии рака молочной железы EMT6 у Balb/c мышей

Эффективность типичного SMAC миметика BIA-1 тестировали на подкожной клеточной производной сингенной модели рака молочной железы у мышей (EMT6) в качестве отдельно взятого средства и в комбинации с RMP1-14, мышинным антителом к PD-1 (BioXCell № BE0146).

В этом исследовании использовали мышей BALB/cJBomTac. 1×10^6 EMT6 клеток рака молочной железы инъецировали каждой мыши для развития опухоли. Объем опухоли измеряли по меньшей мере три раза в неделю с помощью штангенциркуля. Лечение начинали, когда опухоли достигали среднего объема опухоли $71 - 231 \text{ мм}^3$ и останавливали через 33 дня.

Десять животных, несущих опухоль, лечили с применением типичного SMAC миметика BIA-1 перорально (п/о) ежедневно и два раза в неделю в/б с применением RMP1-14 или комбинации обоих соединений. Десять животных использовали в контрольной группе, леченной с применением наполнителя/изотипа. Животных умертвляли после окончания исследования по этическим соображениям на основании веса опухоли (опухоль $\geq 1,5 \text{ см}^3$).

Клетки

EMT6 клетки получали от ATCC (номер каталога ATCC[®] CRL2755[™]). Главный банк клеток (MCB) и рабочий банк клеток (WCB) это утверждали. Клетки

культивировали в T175 колбах для тканевых культур при 37 °C и 5 % CO₂. Используемая среда представляла собой Waymouth's MB 752/1, дополненную с помощью 15 % фетальной телячьей сыворотки (HyClone® Fetal Bovine Serum Characterized; № каталога SH30071.03; от Thermo Scientific), и 2 mM L-Глутамина (L-Глутамин 200 mM (100 x); исх. 25030-024; от Gibco by Life Technologies).
 5 Культуры расщепляли каждые два-три дня при соотношении 1:10/1:15.

Мыши

Мыши представляли собой мыши BALB/cJBomTac в возрасте 7-8 недель, полученные от Taconic, Denmark. После перевозки в виварий, мышам
 10 предоставляли возможность адаптироваться к условиям окружающей среды по меньшей мере в течение 5 дней перед их использованием в экспериментах. Их содержали в клетках Macrolon® типа III в группах по десять животных в стандартизированных условиях при 21,5 ± 1,5 °C и 55 ± 10 % влажности. Стандартизированное облученное питание (PROVIMI KLIBA) и
 15 автоклавированную водопроводную воду обеспечивали *ad libitum*. Микрочипы, имплантированные подкожно под анестезией изофлураном, использовали для идентификации каждой мыши. Карты на клетках показывали номер исследования, номер животного, соединение и уровень дозы, путь введения, а также схему, оставшуюся для животных для всего исследования.

Введение тестируемых соединений

BIA-1 суспендировали в 0,5 % Natrosol и вводили внутривентриально, используя принудительное питание через зонд при объеме введения 10 мл/кг на мышь один раз в сутки.

PD-1 антитело разводили в PBS и инъецировали внутривентриально в объеме
 25 10 мл/кг на мышь два раза в неделю.

Наблюдение за ростом опухоли и прогрессирование заболевания

Диаметр опухоли измеряли три раза в неделю (понедельник, среда и пятница) с помощью штангенциркуля. Объем каждой опухоли [в мм³] рассчитывали согласно формуле “объем опухоли = длина*диаметр²*π/6”. Для наблюдения за побочными
 30 эффектами лечения, мышей тщательно осматривали ежедневно для выявления патологических изменений и вес тела определяли каждый день. Животных умерщвляли после окончания исследования. Животных с некротическими

опухолями или размерами опухолей, превышающих 1500 мм^3 , умертвляли раньше во время исследований по этическим соображениям.

Результаты

Лечение ЕТМ6 опухолей с применением SMAC миметика BIA-1 в качестве
 5 единичного средства продемонстрировало противоопухолевую эффективность и хорошо переносилось. Лечение с применением мышиногo антитела к PD-1 (RMP1-14) приводило к умеренному ингибированию роста опухоли. Комбинация SMAC миметика с PD-1 антагонистом приводила к повышенной эффективности по сравнению с введением отдельно взятых средств, индуцируя регрессию
 10 опухолей у всех мышей. Результаты представлены на Фигуре 1.

Пример 2

**Противоопухолевая активность типичных SMAC миметиков BIA-1 и BIA-2 в качестве отдельно взятых средств и в комбинации с RMP1-14, мышиным
 15 зондовым антителом к PD-1, на подкожной сингенной мышинной модели, имеющей происхождение из клеточной линии рака мочевого пузыря MBT-2 у СЗН мышей.**

Эффективность типичных SMAC миметиков BIA-1 и BIA-2 тестировали на подкожной клеточной производной сингенной модели рака мочевого пузыря у
 20 мышей (MBT-2) в качестве отдельно взятых средств и в комбинации с RMP1-14, мышиное антитело к PD-1 (BioXCell № BE0146).

В этом исследовании использовали СЗН мышей. Каждой мыши инокулировали подкожно в область правого бока MBT-2 опухолевые клетки (4×10^5) в объеме 0,1 мл PBS, смешанного с матригелем (1:1) для развития опухоли. Лечение начинали,
 25 когда средний размер опухоли достиг 83 мм^3 в день 7 после инокуляции.

Восемь мышей, несущих опухоль, на группу лечили ежедневно перорально с применением SMAC миметиков, два раза в неделю в/б с применением RMP1-14 или комбинации обоих соединений. Восемь животных использовали в контрольной группе, леченной с применением наполнителя/изотипа. Животных,
 30 для которых размер опухоли превышал 1500 мм^3 , подвергали эвтаназии перед смертью. Для животных, которых убивали на основании размера опухоли ($>1500 \text{ мм}^3$), последнее значение объема опухоли переносили на последующий период до

окончания исследования или до тех пор, пока 70 % мышей все еще оставались живыми.

Клетки

5 MBT-2 клеточную линию поддерживали в виде многослойной культуры в RPMI-1640, дополненной с помощью 10 % фетальной телячьей сыворотки (FBS) при 37 °C в атмосфере с 5 % CO₂. Опухолевые клетки рутинно субкультивировали 2 х в неделю. Клетки в экспоненциальной фазе роста собирали и подсчитывали для инокуляции опухоли.

Мыши

10 Мыши представляли собой мыши C3H в возрасте 7-8 недель, полученные от Vital River Laboratory Animal Technology Co. (VR, Beijing, China).

Мышей содержали в системе индивидуальных вентилируемых клеток (IVC) при постоянной температуре и влажности по четыре животных в каждой клетке. (- Температура: 21~25 °C, - Влажность: 59~70 %). Клетки были изготовлены из поликарбоната. Размер каждой клетки составлял 325 мм × 210 мм × 180 мм. Материалом подстилки был кукурузный початок (AWR Laboratory Animal Product Co., Ltd). Кормом мышей был С60 стерилизованный облучением сухой гранулированный корм (питание для роста и размножения грызунов, Jiangsu Province Synergistic Biological Engineering Co., LTD). Животные имели свободный доступ во время всего исследования. Вода представляла собою воду после обратного осмоса (RO), автоклавированную перед использованием. Животные имели свободный доступ к стерильной питьевой воде. Идентификационные таблички для каждой клетки содержали следующую информацию: количество животных, пол, штамм, дату получения, лечение, номер исследования, номер группы и дату начала исследования. Идентификацию животных осуществляли с помощью ушной маркировки (вырезка).

Введение тестируемого соединения

30 SMAC миметики суспендировали в 0,5 % Natrosol и вводили внутривентрикулярно, используя принудительное питание через зонд при объеме введения 10 мл/кг на мышь один раз в сутки.

PD-1 антитело разводили в PBS и инъектировали внутривентрикулярно в объеме 10 мл/кг на мышь два раза в неделю.

Наблюдение за ростом опухоли и прогрессирование заболевания

После инокуляции опухолевых клеток, животных проверяли каждый день для определения заболеваемости и смертности. Во время общепринятого мониторинга, животных проверяли для обнаружения любых эффектов роста опухоли и лечений на нормальное поведение, таких как подвижность, визуальная оценка потребления пищи и воды, прибавку/потерю веса тела (вес тела измеряли три раза в неделю), состояние глаз/волосистой кожи ушей и любой другой атипичный эффект. Смертельные случаи и наблюдаемые клинические признаки записывали на основании количества животных в каждой подгруппе.

Объемы опухолей измеряли два раза в неделю в двух измерениях с помощью штангенциркуля, и объем выражали в мм^3 , используя формулу: $V = 0,5 a \times b^2$, где a и b представляли собой самый длинный и короткий диаметры опухоли, соответственно. Вес опухоли измеряли после окончания исследования. Все процедуры дозирования, а также измерения веса опухоли и веса тела осуществляли в вытяжном шкафу с ламинарным потоком воздуха.

Результаты

Лечение MBT-2 опухолей с применением монотерапии либо BIA-1 или BIA-2 приводило к ингибированию роста опухоли. Комбинация BIA-1 и BIA-2 с PD-1 антагонистом RMP1-14 приводила к более сильному ингибированию роста опухоли по сравнению с любой монотерапией отдельно. Результаты представлены на Фигуре 2.

Пример 3

Противоопухолевая активность типичных SMAC миметиков BIA-1 и BIA-2 в качестве отдельно взятых средств и в комбинации с RMP1-14, мышинным зондовым антителом к PD-1, на трансплантируемой модели множественной миеломы Vk12598 у C57BL/6J мышей.

Эффективность типичных SMAC миметиков BIA-1 и BIA-2 тестировали на трансплантируемой модели мышинной множественной миеломы (Vk12598) в качестве отдельно взятых средств и в комбинации с RMP1-14, мышинным антителом к PD-1 (BioXCell № BE0146).

C57BL/6J мышам дикого типа прививали путем в/в инъекции один миллион спленоцитов от Vk*MYC производных Vk12598 опухолевых клеток. Начиная с четырех недель после трансплантации, от реципиентных мышей отбирали образцы крови путем царапания хвоста и осуществляли электрофорез

сывороточных белков (SPEP) и денситометрический анализ для измерения уровней М-шипа и соотношения гамма/альбумин, в качестве показателя опухолевой нагрузки.

- 5 Мыши с М-шипом > 7 г/л рандомизировали в группу с наполнителем или леченную группу, по семь мышей на леченную группу. Вес тела измеряли ежедневно. SPEP осуществляли еженедельно, начиная в день 0 и в день 7 и день 14 для измерения уровней М-шипа в качестве фракций уровня в день 0.

Введение тестируемого соединения

- 10 SMAC миметик суспендировали в 0,5 % Natrosol и вводили внутривентрально, используя принудительное питание через зонд при объеме введения 10 мл/кг на мышь один раз в сутки.

PD-1 антитело разводили в PBS и инъектировали внутривентрально в объеме 10 мл/кг на мышь два раза в неделю.

Результаты

- 15 Противоопухолевый ответ для BIA-1 и BIA-2 отдельно и в комбинации с PD-1 антагонистом, оценивали путем сравнения уровней М-шипа в дни 14 после лечения к уровням в день 0. Ответ (> 50 % уменьшение М-шипа) отмечали у 2/7 BIA-1 леченных мышах, и у 7/7 BIA-2 леченных мышах. Комбинация BIA-1 и BIA-2 приводила к 7/7 ответам, соответственно. Не наблюдали ответа в группе с наполнителем или леченных с применением *анти*-PD-1. Результаты представлены на Фигуре 3.
- 20

Пример 4

- Потенцирующая активность типичного SMAC миметика BIA-1 на стимуляцию антиген-специфической Т-клеточной иммунной реакции с помощью анти-PD1 MK3465**
- 25

Типичные SMAC миметики BIA-1 и SMAC миметик LCL 161 тестировали относительно их способности потенцировать стимуляцию продукции INF γ специфических к столбняку CD4 Т-клеток памяти с помощью анти-PD1 антитела MK3465 (Пембролизумаб).

- 30 Т-клетки от здоровых доноров PBMC ($n = 4$) выращивали в присутствии столбнячного токсина и совместно культивировали с аутологичными зрелыми дендритными клетками (DC), загруженными столбнячным анатоксином в течение трех дней. Стадию совместного культивирования повторяли второй раз в течение

пяти дней в присутствии МК3465, BIA-1 (500 нМ), LCL 161 (500 нМ) или комбинация BIA-1 (50 нМ и 500 нМ) + МК3465 или LCL 161 (50 нМ, 500 нМ) + МК3465. После окончания второй стадии совместного культивирования супернатанты анализировали с помощью ELISA для определения секреции $\text{INF}\gamma$.

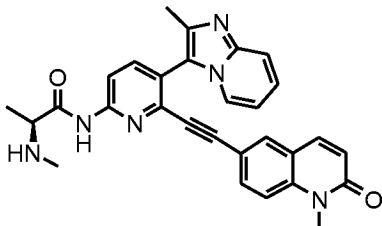
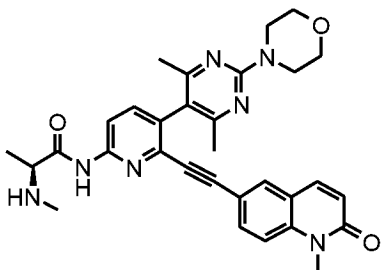
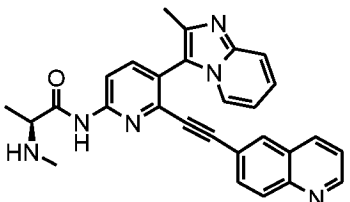
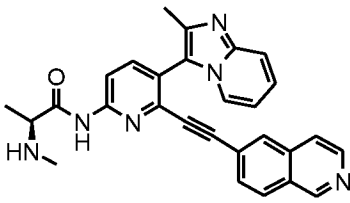
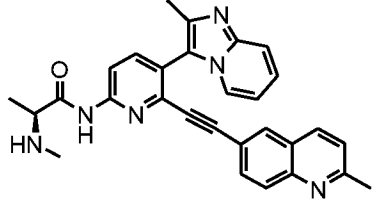
- 5 BIA-1 в дозе 500 нМ потенцирует способность МК3465 стимулировать продукцию $\text{INF}\gamma$ специфическими к столбнячному токсину CD4 Т-клетками памяти и результаты представлены на Фигуре 4.

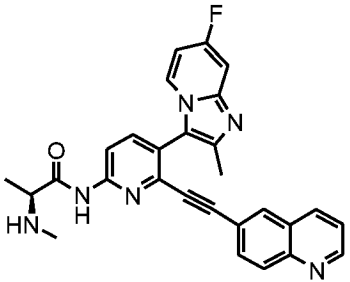
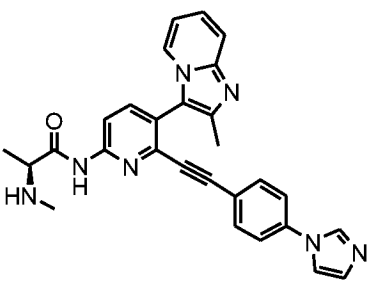
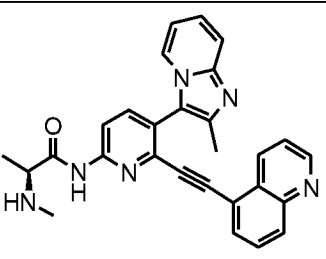
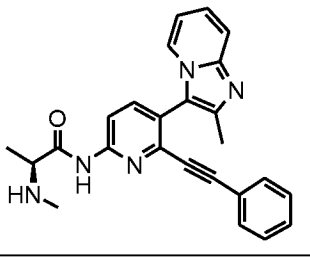
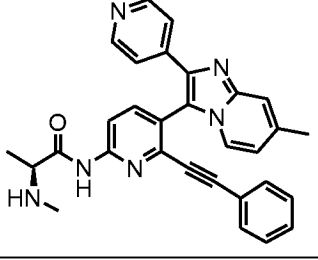
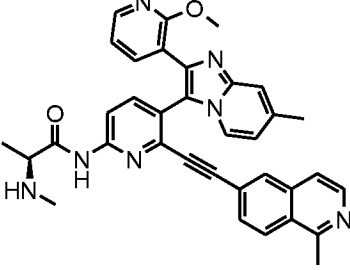
Типичный пример SMAC миметика BIA-1, используемого для настоящих экспериментов, представляет собой одно из соединений, описанных в таблице 1.

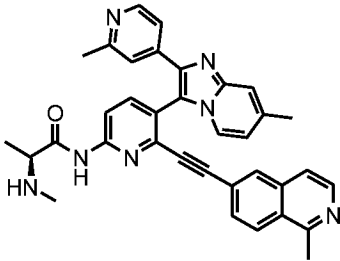
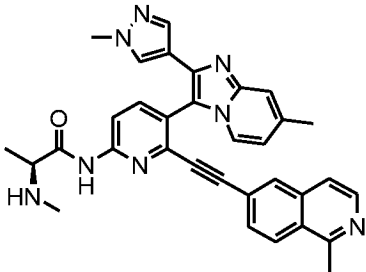
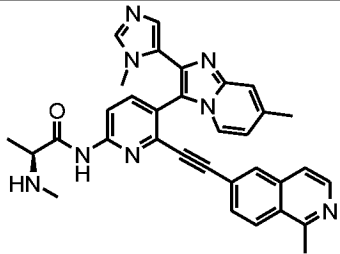
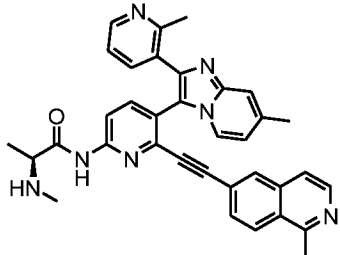
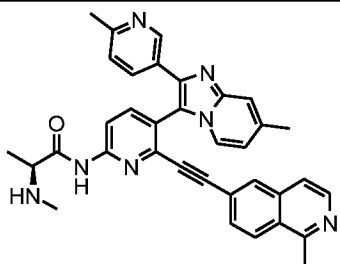
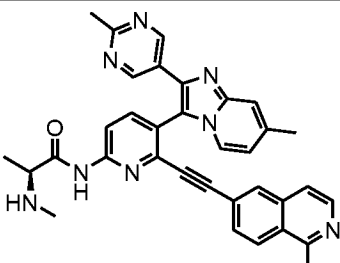
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

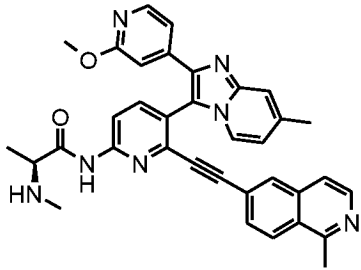
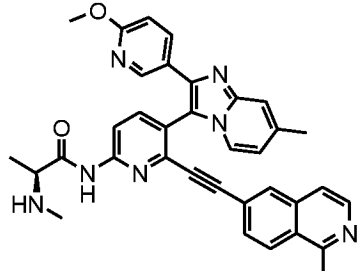
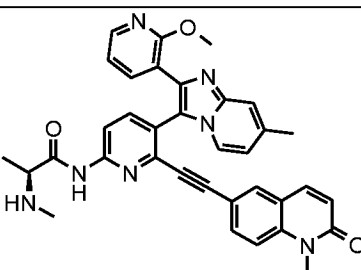
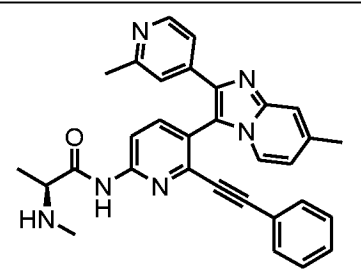
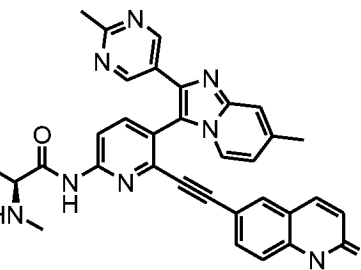
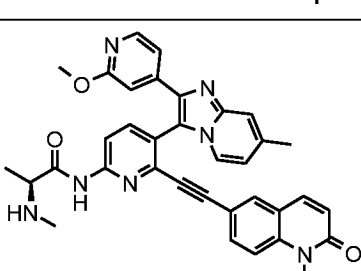
1. SMAC миметик для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, где указанный способ включает введение SMAC миметика в комбинации с PD-1 антагонистом пациенту, который в этом нуждается,

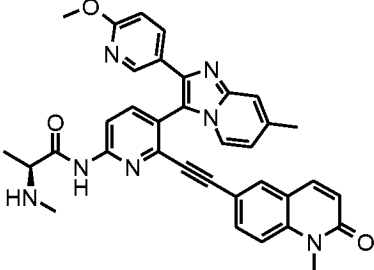
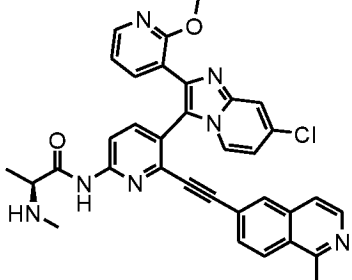
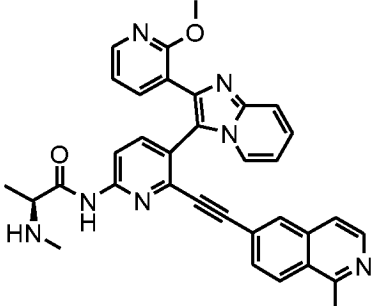
где SMAC миметик выбирают из группы, включающей любое из Соединений 1 - 26

1	
2	
3	
4	
5	

6	
7	
8	
9	
10	
11	

12	
13	
14	
15	
16	
17	

18	
19	
20	
21	
22	
23	

24	
25	
26	

или фармацевтически приемлемую соль одного из этих соединений; и

где PD-1 антагонист выбирают из группы, включающей пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, PDR-001, PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 и PD1-5.

2. SMAC миметик для применения по пункту 1, где SMAC миметик вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или отдельно с PD-1 антагонистом.

3. Способ лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества SMAC миметика и терапевтически эффективного количества PD-1 антагониста,

где SMAC миметик выбирают из группы, включающей любое из Соединений 1 - 26 по пункту 1 или фармацевтически приемлемую соль одного из этих соединений; и

5 где PD-1 антагонист выбирают из группы, включающей пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, PDR-001, PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 и PD1-5.

10 4. Способ по пункту 3, где SMAC миметик вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или отдельно с PD-1 антагонистом.

15 5. PD-1 антагонист для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, где указанный способ включает введение PD-1 антагониста в комбинации с SMAC миметиком пациенту, который в этом нуждается,

20 где SMAC миметик выбирают из группы, включающей любое из Соединений 1 - 26 по пункту 1 или фармацевтически приемлемую соль одного из этих соединений; и где PD-1 антагонист выбирают из группы, включающей пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, PDR-001, PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 и PD1-5.

25 6. PD-1 антагонист для применения по пункту 5, где PD-1 антагонист вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или отдельно с SMAC миметиком.

30 7. Применение SMAC миметика для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, где SMAC миметик применяют в комбинации с PD-1 антагонистом;

где SMAC миметик выбирают из группы, включающей любое из Соединений 1 - 26 по пункту 1 или фармацевтически приемлемую соль одного из этих соединений; и

где PD-1 антагонист выбирают из группы, включающей пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, PDR-001, PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 и PD1-5.

8. Применение по пункту 7, где SMAC миметик вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или раздельно с PD-1 антагонистом.

9. Применение PD-1 антагониста для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования,

где PD-антагонист применяют в комбинации с SMAC миметиком;

где SMAC миметик выбирают из группы, включающей любое из Соединений 1 - 26 по пункту 1 или фармацевтически приемлемую соль одного из этих соединений; и

где PD-1 антагонист выбирают из группы, включающей пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, PDR-001, PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 и PD1-5.

10. Применение по пункту 9, где PD-1 антагонист вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или раздельно с SMAC миметиком.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая:

- SMAC миметик;
- PD-1 антагонист; и,
- необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или заполнителей;

где SMAC миметик выбирают из группы, включающей любое из Соединений 1 - 26 по пункту 1 или фармацевтически приемлемую соль одного из этих соединений; и

где PD-1 антагонист выбирают из группы, включающей пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, PDR-001, PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 и PD1-5.

12. Фармацевтическая композиция по пункту 11 для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования.

13. Набор, содержащий:

- первую фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую SMAC миметик и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или заполнителей;
- вторую фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую PD-1 антагонист и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или заполнителей;

где SMAC миметик выбирают из группы, включающей любое из Соединений 1 - 26 по пункту 1 или фармацевтически приемлемую соль одного из этих соединений; и

где PD-1 антагонист выбирают из группы, включающей пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, PDR-001, PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 и PD1-5.

14. Набор по пункту 13 для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования.

15. Набор по пункту 14, где первую фармацевтическую композицию или дозированную форму вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или отдельно со второй фармацевтической композицией или дозированной форме.

16. Набор по любому из пунктов 13 - 15, дополнительно включающий

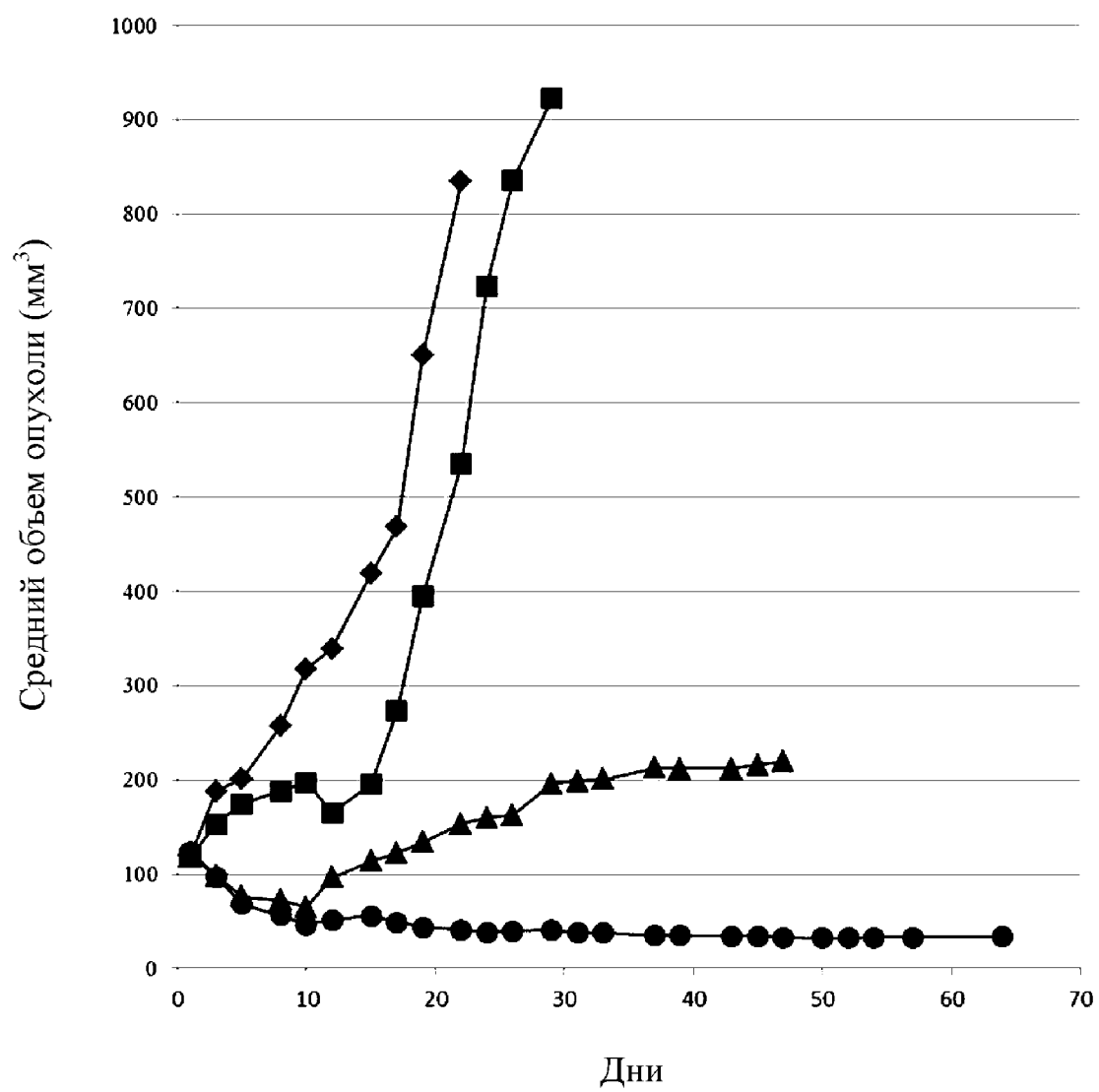
- листок-вкладыш, содержащий напечатанные инструкции для одновременного, конкурентного, один за другим, последовательного, альтернативного или раздельного применения для лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, у пациента, который в этом нуждается.

17. SMAC миметик для применения по любому из пунктов 1 и 2, способ по любому из пунктов 3 и 4, PD-1 антагонист для применения по любому из пунктов 5 и 6, применение SMAC миметика по любому из пунктов 7 и 8, применение PD-1 антагониста по любому из пунктов 9 и 10, фармацевтическая композиция по любому из пунктов 11 и 12, или набор по любому из пунктов 13 - 16, где онкологическое заболевание, подвергаемое лечению, представляет собой злокачественное новообразование, выбранное из группы, включающей рак легких, в особенности, немелкоклеточный рак легких (NSCLC), множественную миелому (ММ) и рак молочной железы, в особенности, трижды негативный рак молочной железы (TNBC).

18. SMAC миметик для применения по любому из пунктов 1 и 2, способ по любому из пунктов 3 и 4, PD-1 антагонист для применения по любому из пунктов 5 и 6, применение SMAC миметика по любому из пунктов 7 и 8, применение PD-1 антагониста по любому из пунктов 9 и 10, фармацевтическая композиция по любому из пунктов 11 и 12, или набор по любому из пунктов 13 - 16, где злокачественное новообразование представляет собой немелкоклеточный рак легких (NSCLC), предпочтительно немелкоклеточный рак легких аденокарциному.

1/4

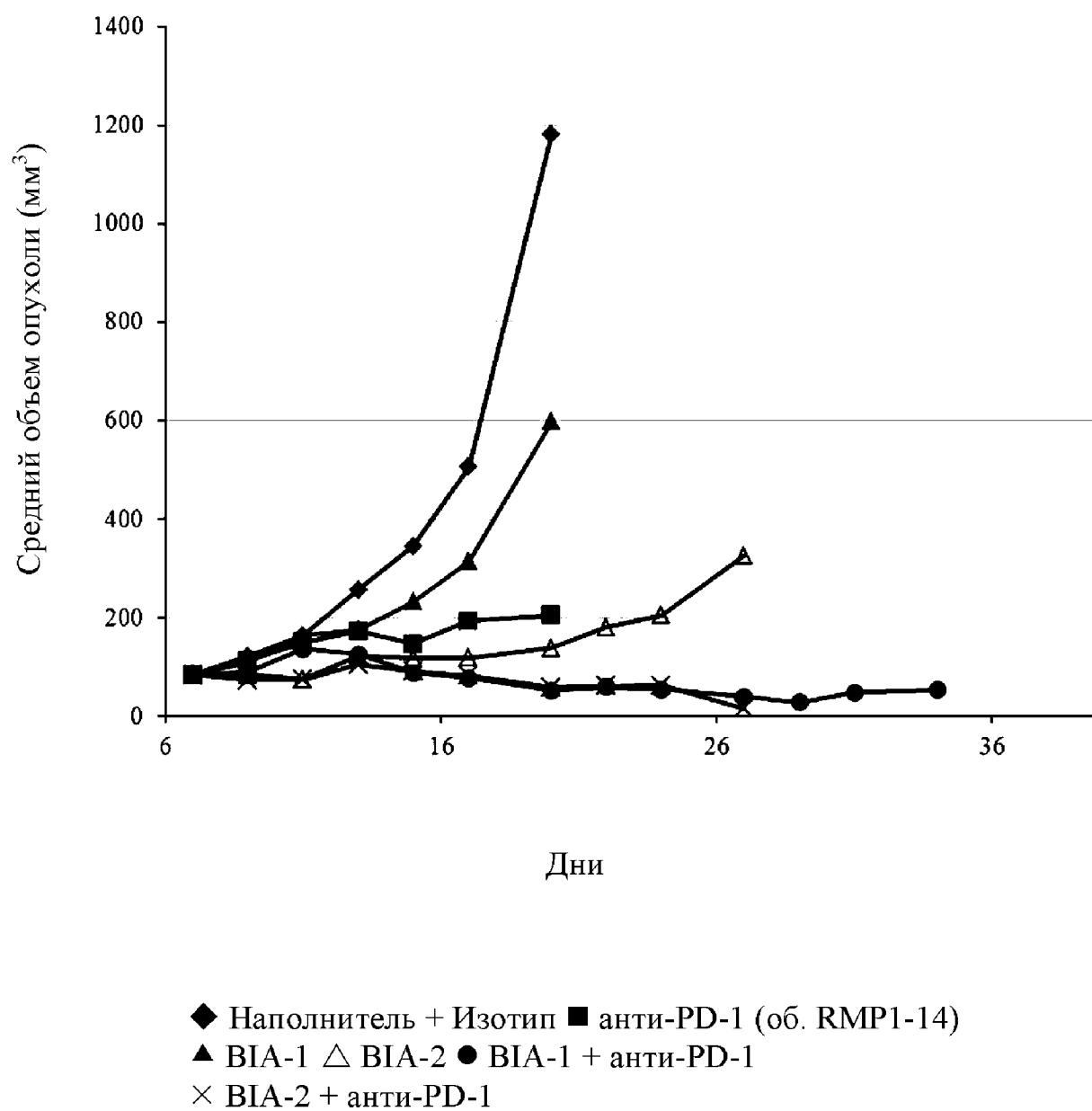
Фигура 1



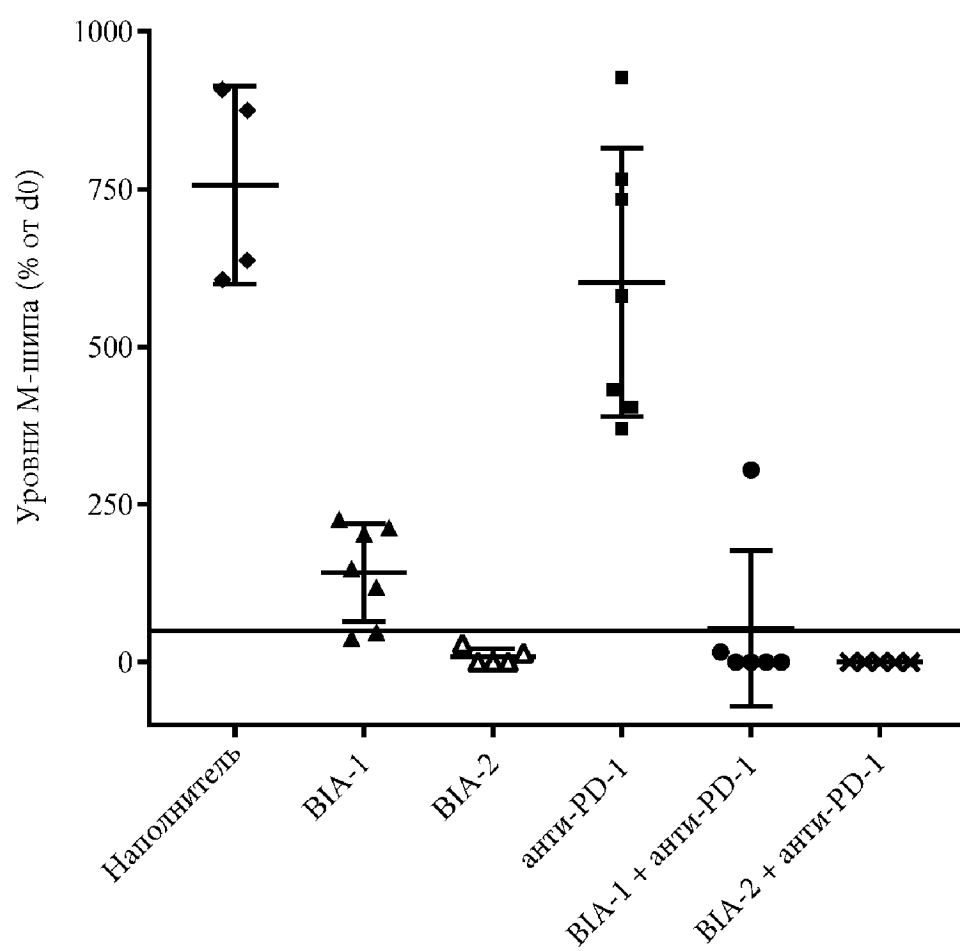
◆ Наполнитель + Изотип ■ анти-PD-1 (об. RMP1-14) ▲ BIA-1 ● BIA-1 + анти-PD-1

2/4

Фигура 2



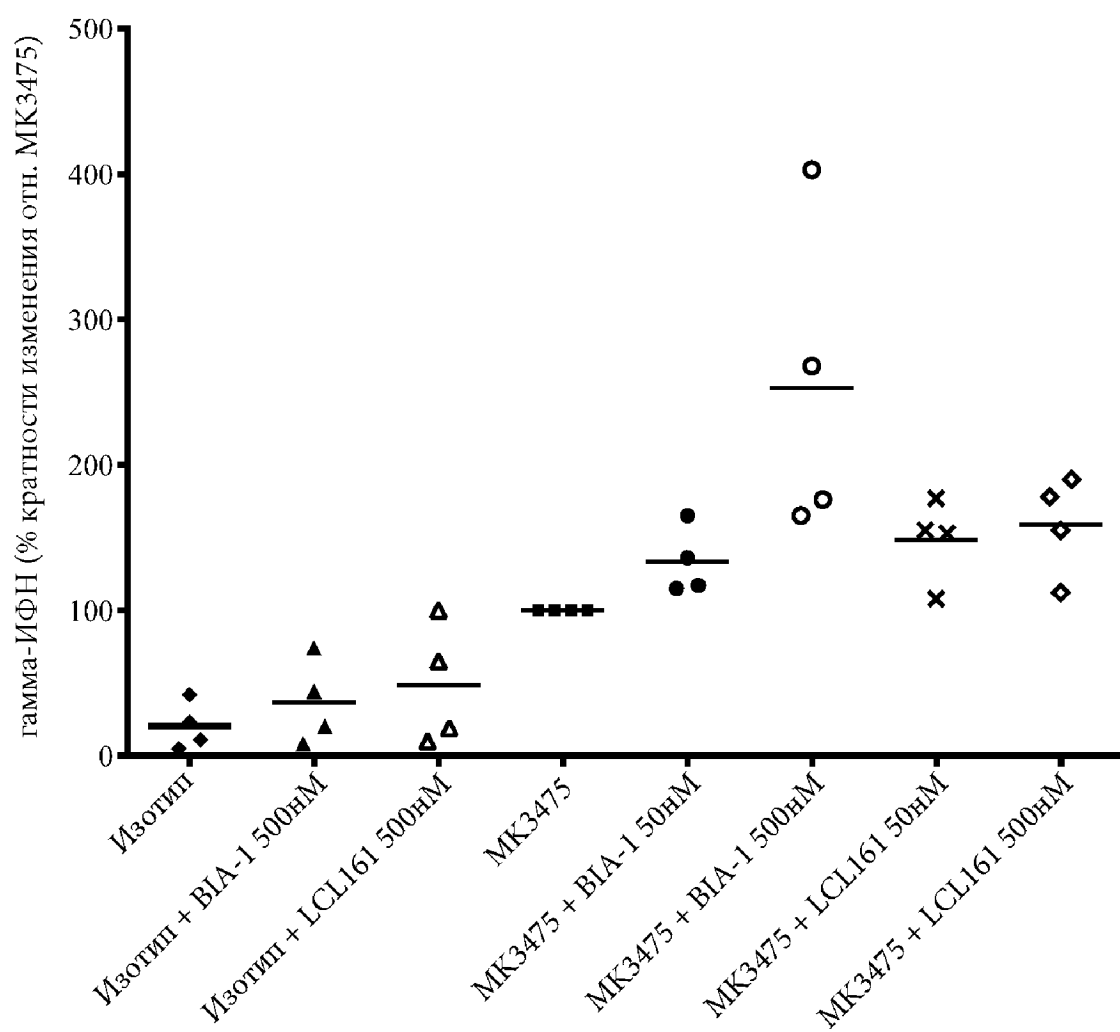
Фигура 3



- ◆ Наполнитель + Изотип ■ анти-PD-1 (об. RMP1-14)
 ▲ BIA-1 △ BIA-2 ● BIA-1 + анти-PD-1
 × BIA-2 + анти-PD-1

4/4

Фигура 4



◆ Наполнитель + Изотип ■ анти-PD-1 (MK3475) ▲ BIA-1 (500нМ)
 △ LCL161 (500нМ) ● BIA-1 (50нМ) + MK3475 ○ BIA-1 (500нМ)
 + MK3475 × LCL161 (50нМ) + MK3475 ◇ LCL161 (500нМ) + MK3475