

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 045738

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.12.21

(21) Номер заявки  
202190776

(22) Дата подачи заявки  
2019.11.08

(51) Int. Cl. A61K 31/4245 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

---

(54) КОМБИНАЦИЯ МАЛОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ CD-47 С ДРУГИМИ ПРОТИВОРАКОВЫМИ АГЕНТАМИ

---

(31) 201841042108

(32) 2018.11.08

(33) IN

(43) 2021.09.20

(86) PCT/IB2019/059602

(87) WO 2020/095256 2020.05.14

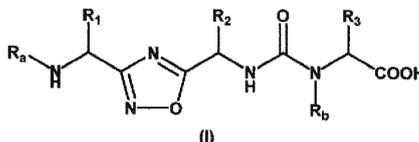
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ОРИДЖЕН ОНКОЛОДЖИ  
ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:  
Рамачандра Муралидхара,  
Сасикумар Поттайил Говиндан Наир,  
Дагинакатте Гириш Чандраппа,  
Балкудру Киран Айтал (IN)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A2-2019175799  
WO-A1-2019138367  
WO-A-2018047139  
WO-A1-2018073754  
WO-A1-2016142833

(57) Изобретение относится к композиции, содержащей агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , и один или более противораковых агентов, где агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , представлен соединением формулы (I). Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака у субъекта путем введения терапевтически эффективного количества агента, блокирующего CD47-SIRP $\alpha$ , представленного формулой (I), в комбинации с одним или более противораковыми агентами.



B1

045738

045738

B1

### Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии № 201841042108, поданной 8 ноября 2018 г., содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

### Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей маломолекулярные ингибиторы пути CD-47-SIRP $\alpha$  и один или более агентов, способных стимулировать рецепторы, такие как активирующие рецепторы Fc (FcR) или другие профагоцитарные рецепторы.

### Уровень техники

Установлено, что ось CD47/SIRP $\alpha$  является ключевым регулятором активации миелоидных клеток и служит иммунной контрольной точкой для фагоцитоза, опосредованного макрофагами. По причине его частой повышающей регуляции при некоторых типах рака, CD47 связан с уклонением от иммунитета и прогрессированием рака. CD47 регулирует фагоцитоз, главным образом, посредством взаимодействий с SIRP1 $\alpha$ , экспрессируемым макрофагами. Было показано, что блокирование SIRP1 $\alpha$ /CD47 значительно усиливает фагоцитоз опухолевых клеток и созревание дендритных клеток для улучшенного представления антигена, что приводит к существенному улучшению противоопухолевых ответов в доклинических моделях рака (M. P. Chao et al. *Curr Opin Immunol.* 2012 (2): 225-232). Нарушение взаимодействия CD47-SIRP $\alpha$  в настоящее время рассматривают в качестве терапевтической стратегии для борьбы с раком совместно с применением моноклональных антител, нацеленных на CD47 или SIRP $\alpha$ , и сконструированных рецепторов-ловушек.

CD47 экспрессируется практически всеми незлокачественными клетками, и блокирование CD47 или снижение экспрессии CD47, или изменения распределения в мембране могут служить маркерами старых или поврежденных клеток, в частности, красных кровяных телец (RBC). В качестве альтернативы, блокирование SIRP $\alpha$  также позволяет поглощать мишени, фагоцитоз которых обычно не происходит, в случае клеток, в которых также присутствуют префагоцитарные сигналы. CD47 представляет собой экспрессируемый в больших количествах трансмембранный гликопротеин, содержащий один Ig-подобный домен и пять трансмембранных областей, который действует в качестве клеточного лиганда для SIRP $\alpha$ , связывание с которым происходит опосредованно через NH<sub>2</sub>-концевой V-подобный домен в SIRP $\alpha$ . SIRP $\alpha$  экспрессируется, главным образом, на поверхности миелоидных клеток, включая макрофаги, гранулоциты, миелоидные дендритные клетки (DC), тучные клетки и их предшественники, включая гемопоэтические стволовые клетки.

Конститутивная повышающая регуляция CD47 также наблюдается при ряде раковых заболеваний, таких как неходжкинская лимфома (НХЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), рак молочной железы, толстой кишки, глиобластома, глиома, рак яичника, мочевого пузыря и предстательной железы, и т.д. Повышенная экспрессия CD47 в опухолевых клетках способствует их эффективному уклонению от иммунного надзора и уничтожения клетками врожденного иммунитета. Тем не менее, при большинстве типов опухолей блокирование взаимодействия CD47-SIRP $\alpha$  в качестве единственного эффекта может и не индуцировать значительный фагоцитоз и противоопухолевый иммунитет, что делает необходимым комбинирование с другими терапевтическими агентами. Сопутствующее вовлечение активирующих рецепторов, таких как рецепторы Fc (FcR), или других профагоцитарных рецепторов (которые, в целом, называют сигналами "съешь меня") может быть необходимо для обеспечения максимального потенциального эффекта блокирования пути CD-47-SIRP $\alpha$ .

Роль вовлечения профагоцитарных рецепторов подтверждается неэффективным индуцированием фагоцитоза при блокировании взаимодействия CD47-SIRP $\alpha$  как фрагментами F(ab) к CD47, так и одноцепочечными вариabельными фрагментами CD-47, либо белками SIRP $\alpha$ , не содержащими область Fc. При вовлечении активирующих профагоцитарных рецепторов, которое безусловно происходит в случае применения блокирующих антител к CD47, содержащих Fc-область, блокирование CD47-SIRP $\alpha$  может более эффективно индуцировать фагоцитоз. Комбинирование агентов, блокирующих CD47-SIRP $\alpha$ , с терапевтическими антителами (содержащими Fc), нацеленными на опухолевые антигены, стимулирует активирующие рецепторы Fc (FcR), что обеспечивает эффективный фагоцитоз. Fc-область терапевтического антитела, нацеленного на опухолевых антиген, также индуцирует антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), что также повышает терапевтическую эффективность. Таким образом, антитела, выбранные из группы, состоящей из ритуксимаба, герцептина, трастузумаба, алемтузумаба, бевацизумаба, цетуксимаба и панитумумаба, даратумумаба, благодаря нацеленному воздействию на опухоль и АЗКЦ, могут более эффективно индуцировать фагоцитоз.

В более ранних подходах для нарушения взаимодействия CD47-SIRP $\alpha$  применяли моноклональные антитела, нацеленные на CD47 или SIRP $\alpha$ , и сконструированные рецепторы-ловушки, гибридные с фрагментом Fc. Тем не менее, проблема этого подхода заключается в том, что CD47 экспрессируется в больших количествах как в гемопоэтических, так и в негемопоэтических нормальных клетках. Таким образом, агенты, блокирующие CD47-SIRP $\alpha$ , содержащие Fc-область, помимо опухолевых клеток также могут воздействовать и на множество нормальных клеток, что в результате может приводить и к

их уничтожению макрофагами. Взаимодействие блокирующих антител с нормальными клетками рассматривают в качестве основной проблемы, связанной с безопасностью, которая может вызывать анемию, тромбоцитопению и лейкопению. Указанные агенты также могут воздействовать на солидные ткани, богатые макрофагами, такие как печень, легкие и головной мозг. Таким образом, в идеальном случае можно блокировать взаимодействие CD47-SIRP $\alpha$  агентами, не содержащими Fc-область, такими как малые молекулы, пептиды, фрагменты Fab и т.д., и активировать при этом профагоцитарные рецепторы в опухолевых клетках соответствующими комбинациями для эффективного индуцирования фагоцитоза опухолевых клеток.

Сообщается, что помимо рецепторов Fc ряд других профагоцитарных рецепторов также способствует поглощению опухолевых клеток в ответ на блокирование CD47-SIRP $\alpha$  путем индуцирования фагоцитоза. Они включают рецепторы SLAMF7, Mac-1, кальретикулина и, вероятно, еще не идентифицированные рецепторы. Линии В-клеточных опухолей, такие как Raji и другие линии диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, экспрессируют SLAMF7 и задействованы при индуцировании профагоцитарных сигналов во время блокирования CD47-SIRP $\alpha$ .

Терапевтические агенты, о которых известно, что они активируют профагоцитарные рецепторы, таким образом, также являются идеальными партнерами для применения в комбинации с агентами, блокирующими CD47-SIRP $\alpha$ , для обеспечения эффективного фагоцитоза. Указанные агенты включают ингибиторы протеасомы (бортезомиб, иксазомиб и карфилзомиб), антрациклины (доксорубин, эпирубицин, даунорубин, идарубин, митоксантрон), оксалиплатин, циклофосфамид, блеомицин, вориностат, паклитаксел, 5-фторурацил, цитарабин, лекарственные средства, ингибирующие BRAF (дабрафениб, вемурафениб), ингибиторы PI3K, доцетаксел, митомицин С, сорафениб, тамоксифен и онколитические вирусы.

Помимо конкретных агентов, о которых известно, что они воздействуют на сигналы "съешь меня", и другие агенты, включая абиратерона ацетат, афатиниб, алдеслейкин, алдеслейкин, алемтузумаб, анастразол, акситиниб, белинонат, бендамустин, бикалутамид, блинатумомаб, босутиниб, брентуксимаб, бусульфан, кабазитаксел, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, церитиниб, клофарабин, кризотиниб, дакарбазин, дактиномицин, дазатиниб, дегареликс, денилейкин, деносумаб, энзалутамид, эрибулин, эрлотиниб, эверолимус, эксеместан, эксеместан, флударабин, фулвестрант, gefитиниб, госсерелин, ибритумомаб, иматиниб, ипилимумаб, иринотекан, иксабепилон, лапатиниб, леналидомид, летрозол, лейковорин, леупролид, ломустин, мехлорэтамин, мегестрол, неларабин, нилотиниб, ниволумаб, олапариб, омацетаксин, палбоциклиб, памидронат, панитумумаб, панобинонат, пазопаниб, пэгаспаргазу, пембролизумаб, пеметрексед динатрия, пертузумаб, плериксафор, помалидомид, понатиниб, пралатрексет, прокарбазин, радий 223, рамуцирумаб, регорафениб, rFN $\alpha$ -2b, ромидепсин, сунитиниб, темозоломид, темсиролимус, тиотепа, тозитумомаб, траметиниб, винорелбин, метотрексат, ибрутиниб, афлиберцепт, торемифен, винбластин, винкристин, иделалисиб, меркаптопурин и талидомид, потенциально могут воздействовать на сигнальный путь "съешь меня" при комбинировании с агентами, блокирующими CD-47-SIRP $\alpha$ .

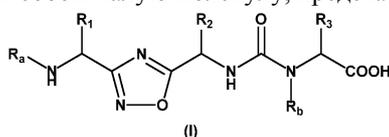
Помимо терапевтических агентов, упомянутых выше, другие методы лечения, которые применяют для терапии рака и также активируют про фагоцитарные рецепторы, таким образом, можно комбинировать с агентами, блокирующими CD47-SIRP $\alpha$ , для обеспечения эффективного фагоцитоза. Они включают фотодинамическую терапию на основе гиперическогоина (Нур-ФДТ), лучевую терапию, высокое гидростатическое давление, ФДГ на основе фотофрина и ФДГ на основе ацетата бенгальского розового.

Тем не менее, существует неудовлетворенная потребность в комбинировании маломолекулярных ингибиторов пути CD-47-SIRP $\alpha$  с агентами, которые могут стимулировать активирующие рецепторы, такие как рецепторы Fc (FcR) или другие профагоцитарные рецепторы, или в комбинировании с другими методами лечения, которые применяют в терапии рака для активации профагоцитарных рецепторов для обеспечения максимального потенциала блокирования пути CD-47-SIRP $\alpha$ .

#### Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложена композиция, содержащая маломолекулярные ингибиторы пути CD-47-SIRP $\alpha$  совместно с агентами, которые стимулируют активирующие рецепторы, такие как рецепторы Fc (FcR) или другие профагоцитарные рецепторы, или применяемая в комбинации с другими методами лечения, которые применяют в терапии рака для активации профагоцитарных рецепторов для обеспечения максимального потенциала блокирования пути CD-47-SIRP $\alpha$ .

Согласно одному из аспектов изобретения в настоящем документе предложена композиция, содержащая агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , и один или более противораковых агентов, где агент, блокирующий CD-47-SIRP $\alpha$ , представляет собой малую молекулу, представленную соединением формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой солью, или амидом, или сложным эфиром, или стереоизомером; где

$R_a$  представляет собой водород;

$R_1$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2$ -арил или  $-CH_2$ -гетероарил или

$R_a$  и  $R_1$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

$R_2$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-CH_2$ -арил или  $-CH_2$ -гетероарил;

$R_b$  представляет собой водород и

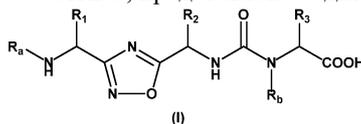
$R_3$  представляет собой водород,  $-CH_2$ -арил,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$  или  $-CH_2$ -гетероарил или

$R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта, у которого нарушена регуляция пути CD47, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или амида или сложного эфира, или стереоизомера, в комбинации с одним или более противораковыми агентами.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения заболеваний или нарушений, опосредованных CD47, включающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или амида, или сложного эфира, или стереоизомера, в комбинации с одним или более противораковыми агентами.

Согласно дополнительному аспекту изобретения в настоящем документе предложена комбинация, содержащая агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , и один или более противораковых агентов, где маломолекулярный агент, блокирующий CD-47-SIRP $\alpha$ , представлен соединением формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой солью или амидом, или сложным эфиром, или стереоизомером; где

$R_a$  представляет собой водород и  $R_1$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2$ -арил или  $-CH_2$ -гетероарил или  $R_a$  и  $R_1$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

$R_2$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-CH_2$ -арил или  $-CH_2$ -гетероарил;

$R_b$  представляет собой водород и  $R_3$  представляет собой водород,  $-CH_2$ -арил,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$  или  $-CH_2$ -гетероарил или  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

#### Краткое описание фигур

Фиг. 1 - усиленный фагоцитоз клеток лимфомы при применении соединения 3 и соединения 6 в комбинации с антителом к CD20;

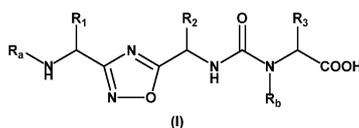
фиг. 2 - усиленный фагоцитоз клеток множественной миеломы при применении соединения 3 и соединения 6 в комбинации с бортезомибом;

фиг. 3 - противоопухолевая эффективность соединения 6 при отдельном применении и в комбинации с антителом к PD-L1 мыши у мышей с опухолью A20

#### Подробное описание изобретения

Каждый вариант реализации предложен для объяснения изобретения, но не ограничения изобретения. Действительно, специалистам в данной области техники будет понятно, что можно проводить разнообразные модификации и изменения соединений, композиций и способов, описанных в настоящем документе, не выходя за рамки объема и сущности изобретения. Например, отличительные признаки, проиллюстрированные или описанные как часть одного варианта реализации, могут быть применены в другом варианте реализации с образованием еще одного дополнительного варианта реализации. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает указанные модификации и изменения и их эквиваленты. Другие задачи, отличительные признаки и аспекты настоящего изобретения описаны в последующем подробном описании или станут очевидными после его изучения. Специалисту в данной области техники следует понимать, что настоящее обсуждение приведено для описания исключительно примеров вариантов реализации, и его не следует рассматривать как ограничивающее более широкие аспекты настоящего изобретения.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , и один или более противораковых агентов; где агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , представлен соединением формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой солью или амидом, или сложным эфиром, или стереоизомером; где

$R_a$  представляет собой водород и  $R_1$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2$ -арил или  $-CH_2$ -гетероарил или  $R_a$  и  $R_1$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

$R_2$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-CH_2$ -арил или  $-CH_2$ -гетероарил;

$R_b$  представляет собой водород и  $R_3$  представляет собой водород,  $-CH_2$ -арил,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$  или  $-CH_2$ -гетероарил или  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации противораковый агент представляет собой химиотерапевтический агент или иммуномодулирующий агент.

В определенных вариантах реализации конкретные партнеры по комбинации, представляющие интерес, для применения совместно с агентами, блокирующими CD47-SIRP $\alpha$ , включают терапевтические антитела, нацеленные на опухолевые антигены, которые стимулируют активирующие рецепторы Fc (FcR), что обеспечивает эффективный фагоцитоз. В определенных вариантах реализации конкретные партнеры по комбинации, представляющие интерес, включают терапевтические антитела, которые стимулируют фагоцитоз, опосредованный рецептором Fc. Таким образом, антитела, выбранные из группы, состоящей из агентов, которые могут индуцировать эффективный фагоцитоз, включают антитела к CD20, например, ритуксимаб, тиуксетан, тозитумомаб и т.д., и указанная комбинация имеет конкретное применение в лечении неходжкинских В-клеточных лимфом и хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). Комбинация с антителом к CD22, например, эпрутузумаб и т.д., имеет конкретное применение в лечении В-клеточного лейкоза и волосатоклеточного лейкоза. Комбинация с антителом к CD52, например, алектузумаб и т.д., имеет конкретное применение в лечении В-клеточного и Т-клеточного лейкоза, включая без ограничений хронический лимфоцитарный лейкоз. Комбинация с антителом к CD33, например, гемтузумаб озогамицином и т.д., имеет конкретное применение в лечении миелоидного лейкоза, такого как острый миелогенный лейкоз. Комбинация с трастузумабом имеет конкретное применение в лечении рака молочной железы. Комбинация с бевацизумабом имеет конкретное применение в лечении определенного типа опухоли головного мозга и определенных типов раковых заболеваний почки, легкого, толстой кишки, прямой кишки, шейки матки, яичника или фаллопиевой трубы. Комбинация с цетуксимабом имеет конкретное применение в лечении рака толстой кишки и рака головы и шеи. Комбинация с панитумумабом имеет конкретное применение в лечении колоректального рака. Комбинация с даратумумабом имеет конкретное применение в лечении множественной миеломы. Другая комбинация, представляющая интерес для лечения миелогенных лейкозов, включает без ограничений антитело к CD96, антитело к CD44 и антитело к CD123.

В определенных предпочтительных вариантах реализации рецепторы Fc (FcR) включают рецепторы Fc-гамма (Fc $\gamma$ R).

Другие терапевтические антитела, представляющие интерес для комбинирования с агентами, блокирующими CD47-SIRP $\alpha$ , включают, но не ограничиваются указанными, офатумумаб в случае хронического лимфоцитарного лейкоза, обинутузумаб в случае фолликулярной лимфомы, алектузумаб в случае В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза, ибритумомаб тиуксетан в случае В-клеточных неходжкинских лимфом, динутуксимаб в случае нейробластомы и нецитумумаб в случае рака легкого.

В определенных вариантах реализации противораковый агент представляет собой антитело к CD20, такое как ритуксимаб, тиуксетан, тозитумомаб.

В определенных вариантах реализации терапевтические агенты, о которых известно, что они активируют профагоцитарные рецепторы, таким образом, также являются идеальными партнерами для применения в комбинации с агентами, блокирующими CD47-SIRP $\alpha$ , для обеспечения эффективного фагоцитоза. Указанные агенты включают ингибиторы протеасомы (бортезомиб, иксазомиб и карфилзомиб), антрациклины (доксорубин, эпирубицин, даунорубин, идарубин, митоксантрон), оксалиплатин, циклофосфамид, блеомицин, вориностат, паклитаксел, 5-фторурацил, цитарабин, лекарственные средства, ингибирующие BRAF (дабрафениб, вемурафениб), ингибиторы PI3K, доцетаксел, митомицин C, сорафениб и тамоксифен; или их комбинацию.

В определенных вариантах реализации противораковый агент представляет собой ингибитор протеасомы.

В определенных вариантах реализации противораковый агент представляет собой бортезомиб, иксазомиб или карфилзомиб или их аналог, или производное.

В определенных вариантах реализации, помимо конкретных агентов, о которых известно, что они

воздействуют на сигналы "съешь меня", и другие агенты, включая абиратерона ацетат, афатиниб, алдеслейкин, алдеслейкин, алемтузумаб, анастрозол, акситиниб, белинонат, бендамустин, бикалутамид, блинатумомаб, босутиниб, брентуксимаб, бусульфан, кабазитаксел, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, церитиниб, клофарабин, кризотиниб, дакарбазин, дактиномицин, дазатиниб, дегареликс, денилейкин, деносумаб, энзалутамид, эрибулин, эрлотиниб, эверолимус, эксеместан, эксеместан, флударабин, фулвестрант, гефитиниб, гoserелин, ибритумомаб, иматиниб, ипилимумаб, иринотекан, иксабепилон, лапатиниб, леналидомид, летрозол, лейковорин, леупролид, ломустин, мехлорэтамин, мегестрол, неларабин, нилотиниб, ниволумаб, олапариб, омацетаксин, палбоциклиб, памидронат, панитумумаб, панобинонат, пазопаниб, пэгаспаргазу, пембролизумаб, пеметрексед динатрия, пертузумаб, плериксафор, помалидомид, понатиниб, пралатрексат, прокарбазин, радий 223, рамуцирумаб, регорафениб, rFNa-2b, ромидепсин, сунитиниб, темозоломид, темсиролимус, тиотепа, тозитумомаб, траметиниб, винорелбин, метотрексат, ибрутиниб, афлиберцепт, торемифен, винбластин, винкристин, иделалисиб, меркаптопурин и талидомид, потенциально могут воздействовать на сигнальный путь "съешь меня" при комбинировании с агентами, блокирующими CD-47-SIRP $\alpha$ .

В других вариантах реализации помимо терапевтических агентов, упомянутых выше, другие методы лечения, которые применяются для терапии рака и также активируют профагоцитарные рецепторы, таким образом, можно комбинировать с агентами, блокирующими CD47-SIRP $\alpha$ , для обеспечения эффективного фагоцитоза. Они включают фотодинамическую терапию на основе гиперическогоина (Нур-ФДТ), лучевую терапию, высокое гидростатическое давление, ФДТ на основе фотофрина и ФДТ на основе ацетата бенгальского розового.

В определенных вариантах реализации химиотерапевтический агент представляет собой абареликс, алдеслейкин, алитретиноин, аллопуринол, алтретамин, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азациитидин, бексаротен, барицитиниб, бортезомиб, бусульфан для внутривенного введения, бусульфан для перорального введения, калустерон, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, далтепарин натрия, децитабин, дифтитокс, дисульфирам, дексразоксан, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, фентанила цитрат, филграстим, флоксуридин, гемцитабин, гистрелина ацетат, фосфамид, интерферон альфа 2а, лапатиниба дитозилат, левамизол, маризомиб, мехлорэтамин, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митотан, нандролон фенпропионат, нофетумомаб, опрозомиб, пэгфилграстим, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказу, руксолитиниб, рукапариб, стрептозоцин, тенипозид, тестволактон, талидомид, тиогуанин, топотекан, торемифен, третиноин, урациловый иприт, валрубидин, винбластин, винкристин, нирапариб, велипариб, талазопариб или золедронат.

В определенных вариантах реализации противораковый агент представляет собой иммуномодулирующий агент. В дополнительных вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой костимуляторную или коингибиторную молекулу, такую как CTLA-4 (например, ипилимумаб), 4-1BB (например, урелумаб и утомилумаб), антитела к PD-1 и PD-L1 (например, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб и камрелизумаб), антитела к цитокинам (IL-10, TGF-бета), антитела к TIM-3, антитела к LAG3, антитела к V7H3, антитела к V7H4 и антитела к V7H6; или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации изобретения вводят два или более агентов, блокирующих CD47-SIRP $\alpha$ , представленных соединениями формулы (I). В некоторых вариантах реализации агенты, блокирующие CD47-SIRP $\alpha$ , вводят более одного раза.

В определенных вариантах реализации агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , представляет собой агент, который блокирует взаимодействие между CD47 и SIRP $\alpha$ . В определенных вариантах реализации блокирование взаимодействия между CD47 и SIRP $\alpha$  индуцирует фагоцитоз опухолевых клеток, экспрессирующих CD47, макрофагами.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая одновременно маломолекулярный агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , такой как описанное соединение формулы (I), и ингибитор протеасомы. В определенных вариантах реализации ингибитор протеасомы представляет собой бортезомиб, иксазомиб или карфилзомиб, или их аналоги, или производные.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), где R<sub>1</sub> представляет собой водород, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-фенил или -CH<sub>2</sub>-имидазолил.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), где R<sub>1</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), где R<sub>1</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), где R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>-фенил или -CH<sub>2</sub>-имидазолил.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), где R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), где  $R_2$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_2CONH_2$  или  $-(CH_2)_2COOH$ .

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), где  $R_3$  представляет собой водород,  $-CH_2$ -фенил,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$  или  $-CH_2$ -имидазолил.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), где  $R_3$  представляет собой водород,  $-CH_2$ -фенил,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$  или  $-(CH_2)_4NH_2$ .

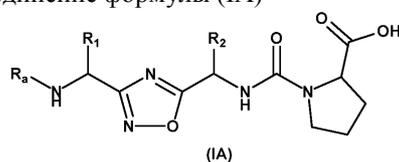
В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), где

$R_a$  представляет собой водород; и  $R_1$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2$ -фенил или  $-CH_2$ -имидазолил; или  $R_a$  и  $R_1$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

$R_2$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-CH_2$ -фенил или  $-CH_2$ -имидазолил;

$R_b$  представляет собой водород; и  $R_3$  представляет собой водород,  $-CH_2$ -фенил,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$  или  $-CH_2$ -имидазолил или  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), которое представляет собой соединение формулы (IA)



или его фармацевтически приемлемую соль, или амид, или сложный эфир, или стереоизомер; где  $R_1$ ,  $R_a$  и  $R_2$  такие, как определено для соединения формулы (I).

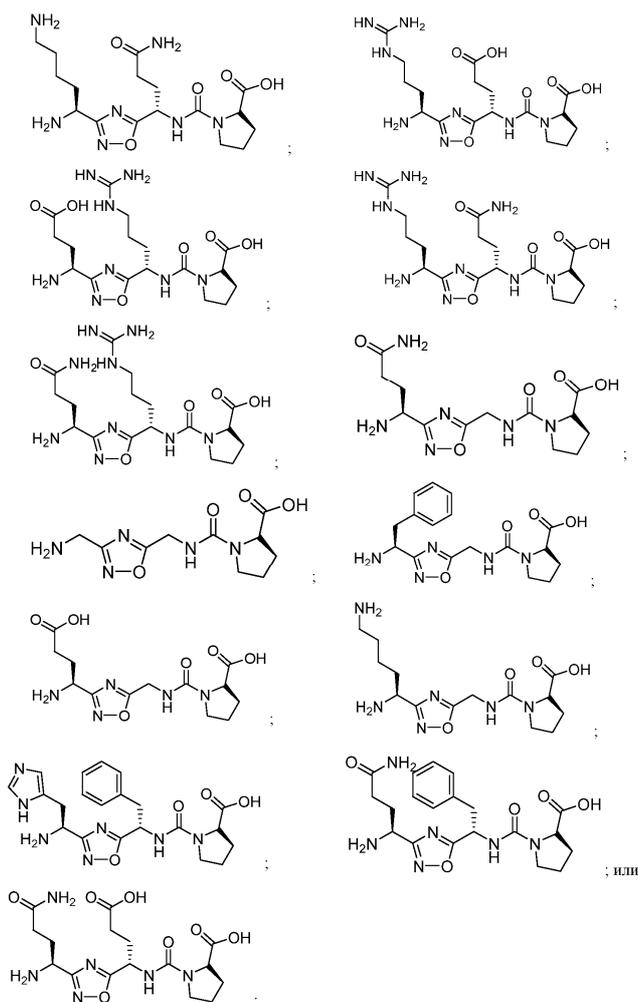
В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (IA), где  $R_1$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-CH_2$ -фенил или  $-CH_2$ -имидазолил.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (IA), где  $R_2$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-CH_2$ -фенил или  $-CH_2$ -имидазолил.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (IA), где  $R_a$  представляет собой водород; и  $R_1$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-CH_2$ -фенил или  $-CH_2$ -имидазолил;  $R_2$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-CH_2$ -фенил или  $-CH_2$ -имидазолил.

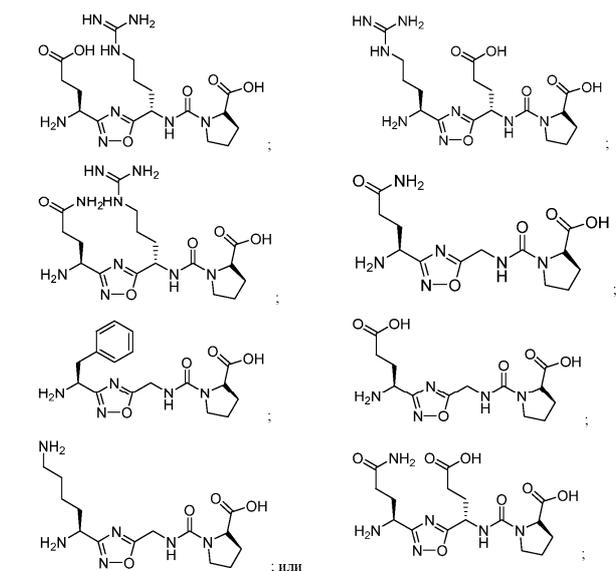
В другом варианте реализации предложенная композиция включает соединение формулы (IA), где  $R_a$  представляет собой водород; и  $R_1$  представляет собой  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$  или  $-(CH_2)_4NH_2$ .  $R_2$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-CH_2$ -фенил или  $-CH_2$ -имидазолил.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), выбранное из



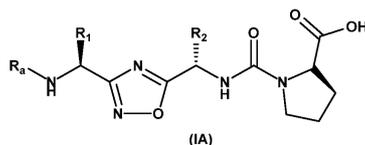
или их фармацевтически приемлемых солей, или амидов, или сложных эфиров, или стереоизомеров.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), выбранное из

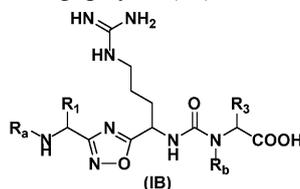


или их фармацевтически приемлемых солей, или амидов, или сложных эфиров, или стереоизомеров.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (IA), которое также может быть изображено с указанием абсолютной стереохимии как



В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), которое представляет собой соединение формулы (III)



или его фармацевтически приемлемую соль, или амид, или сложный эфир, или стереоизомер, где  $R_1$ ,  $R_a$ ,  $R_b$  и  $R_3$  такие, как определено для соединения формулы (I).

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение, где  $R_1$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$  или  $-CH_2$ -фенил.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение, где  $R_1$  представляет собой  $-(CH_2)_2CONH_2$  или  $-(CH_2)_2COOH$ .

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение, где  $R_3$  представляет собой водород,  $-CH_2$ -фенил,  $-(CH_2)_2CONH_2$  или  $-(CH_2)_2COOH$ .

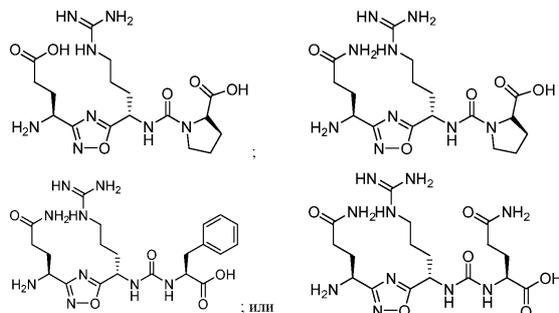
В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение, где  $R_3$  представляет собой водород или  $-CH_2$ -фенил.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (IB), где  $R_b$  представляет собой водород.

В определенных вариантах реализации в формуле (IB)  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

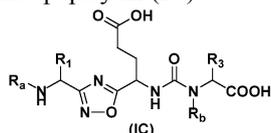
В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (IB), где  $R_1$  представляет собой  $-(CH_2)_2CONH_2$  или  $-(CH_2)_2COOH$ ;  $R_b$  представляет собой водород и  $R_3$  представляет собой водород или  $-CH_2$ -фенил или  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), где соединение выбрано из



или их фармацевтически приемлемых солей, или амидов, или сложных эфиров, или стереоизомеров.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), которое представляет собой соединение формулы (IC)



или его фармацевтически приемлемую соль, или амид, или сложный эфир, или стереоизомер, где  $R_1$ ,  $R_a$ ,  $R_3$  и  $R_b$  такие, как определено для соединения формулы (I).

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение, где  $R_1$  представляет собой  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$  или  $-(CH_2)_4NH_2$ .

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение, где  $R_1$  представляет собой  $-(CH_2)_2CONH_2$  или  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ .

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (IC), где  $R_a$  представляет собой водород. В определенных вариантах реализации в формуле (IC)  $R_a$  и  $R_1$

совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

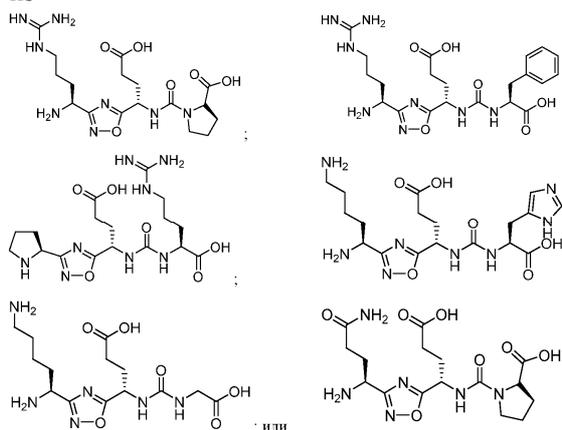
В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение, где  $R_3$  представляет собой водород,  $-\text{CH}_2$ -фенил,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$  или  $-\text{CH}_2$ -имидазолил.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (IC), где  $R_b$  представляет собой водород.

В определенных вариантах реализации в формуле (IC)  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

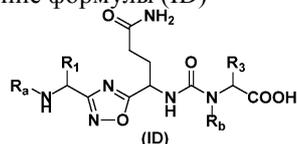
В другом варианте реализации предложенная композиция включает соединение формулы (IC), где  $R_a$  представляет собой водород и  $R_1$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$  или  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ; или  $R_a$  и  $R_1$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо; и  $R_b$  представляет собой водород; и  $R_3$  представляет собой  $-\text{CH}_2$ -фенил,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$  или  $-\text{CH}_2$ -имидазолил; или  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), где соединение выбрано из



или их фармацевтически приемлемых солей, или амидов, или сложных эфиров, или стереоизомеров.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), которое представляет собой соединение формулы (ID)



или его фармацевтически приемлемую соль, или амид, или сложный эфир, или стереоизомер; где  $R_1$ ,  $R_a$ ,  $R_3$  и  $R_b$  такие, как определено для соединения формулы (I).

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение, где  $R_1$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  или  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ .

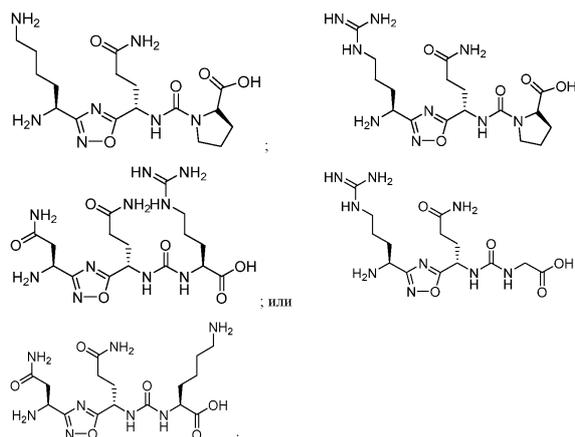
В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение, где  $R_3$  представляет собой водород,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$  или  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ .

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (ID), где  $R_b$  представляет собой водород.

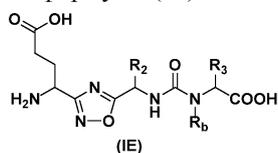
В определенных вариантах реализации в формуле (ID)  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В другом варианте реализации предложенная композиция включает соединение формулы (ID), где  $R_1$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  или  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ;  $R_b$  представляет собой водород и  $R_3$  представляет собой водород,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$  или  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  или  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), где соединение выбрано из



или их фармацевтически приемлемых солей, или амидов, или сложных эфиров, или стереоизомеров. В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), которое представляет собой соединение формулы (IE)

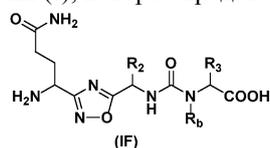


или его фармацевтически приемлемую соль, или амид, или сложный эфир, или стереоизомер, где  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_b$  такие, как определено для соединения формулы (I).

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение, где  $R_2$  представляет собой водород или  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ .

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (IE), где  $R_2$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В другом варианте реализации предложенная композиция включает соединение формулы (IE), где  $R_2$  представляет собой водород или  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ;  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо. В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), которое представляет собой соединение формулы (IF)



или его фармацевтически приемлемую соль, или амид, или сложный эфир, или стереоизомер; где  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_b$  такие, как определено для соединения формулы (I).

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение, где  $R_2$  представляет собой водород,  $-CH_2$ -фенил,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$  или  $-(CH_2)_2COOH$ .

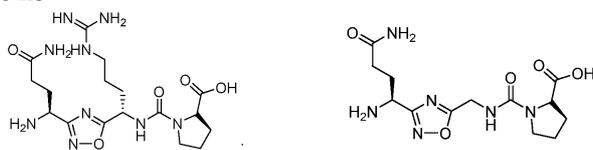
В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение, где  $R_3$  представляет собой  $-CH_2$ -фенил,  $-(CH_2)_2CONH_2$  или  $-(CH_2)_2COOH$ .

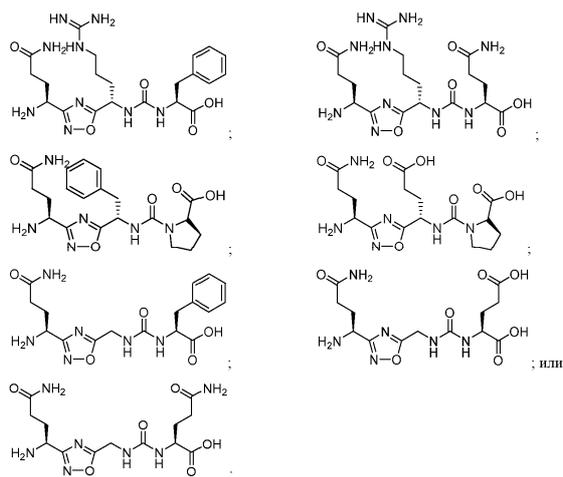
В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (IF), где  $R_b$  представляет собой водород.

В определенных вариантах реализации в формуле (IF)  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (IF), где  $R_2$  представляет собой водород,  $-CH_2$ -фенил,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$  или  $-(CH_2)_2COOH$ ;  $R_b$  представляет собой водород и  $R_3$  представляет собой  $-CH_2$ -фенил,  $-(CH_2)_2CONH_2$  или  $-(CH_2)_2COOH$  или  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение формулы (I), где соединение выбрано из





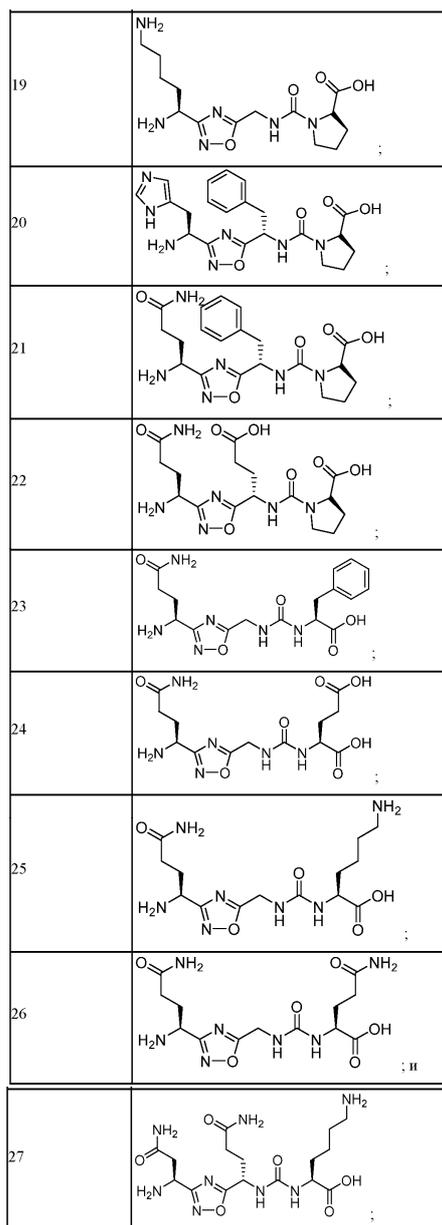
или их фармацевтически приемлемых солей, или амидов, или сложных эфиров, или стереоизомеров.

В определенных вариантах реализации предложенная композиция включает соединение, где соединение выбрано из

Соединение	Структура
1	
2	
3	

4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

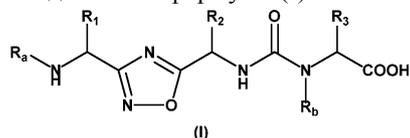


или их фармацевтически приемлемых солей, или амидов, или сложных эфиров, или стереоизомеров.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к композиции, содержащей агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , и один или более противораковых агентов, для применения в качестве лекарственного средства, где агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или амид, или сложный эфир, или стереоизомер, такое(ой), как описано в настоящем документе; и противораковый агент представляет собой химиотерапевтический агент или иммуномодулирующий агент, такой как описано в настоящем документе.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к композиции, содержащей агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , и один или более противораковых агентов и фармацевтически приемлемый носитель, где агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или амид, или сложный эфир, или стереоизомер, такое(ой), как описано в настоящем документе; и противораковый агент представляет собой химиотерапевтический агент или иммуномодулирующий агент, такой как описано в настоящем документе.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложена комбинация, содержащая агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , и один или более противораковых агентов; где агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , представлен соединением формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой солью или амидом, или сложным эфиром, или стереоизомером; где

$R_a$  представляет собой водород; и  $R_1$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2$ -арил или  $-CH_2$ -гетероарил или  $R_a$  и  $R_1$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

$R_2$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-CH_2$ -арил или  $-CH_2$ -гетероарил;

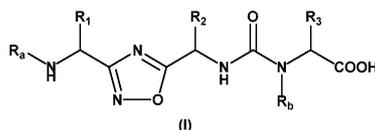
$R_b$  представляет собой водород и  $R_3$  представляет собой водород,  $-CH_2$ -арил,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$  или  $-CH_2$ -гетероарил или  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации комбинация согласно настоящему изобретению содержит агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , представленный соединением формулы (I), и ингибитор протеасомы.

В определенных вариантах реализации комбинация согласно настоящему изобретению содержит агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , представленный соединением формулы (I), и антитело к CD-20.

В определенных вариантах реализации комбинация согласно настоящему изобретению содержит агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , представленный соединением формулы (IA), (IB), (IC), (ID), (III) или (IF).

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта с нарушенной регуляцией пути CD47, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества агентов, блокирующих CD47-SIRP $\alpha$ , в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более противораковых агентов; где агенты, блокирующие CD47-SIRP $\alpha$ , представлены соединением формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой солью, или амидом, или сложным эфиром, или стереоизомером;

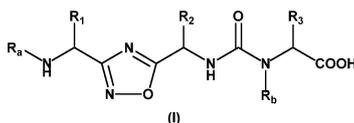
где

$R_a$  представляет собой водород; и  $R_1$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2$ -арил или  $-CH_2$ -гетероарил; или  $R_a$  и  $R_1$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;  $R_2$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-CH_2$ -арил или  $-CH_2$ -гетероарил;  $R_b$  представляет собой водород; и  $R_3$  представляет собой водород,  $-CH_2$ -арил,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$  или  $-CH_2$ -гетероарил; или  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации субъект с нарушенной регуляцией пути CD47 представляет собой субъекта, у которого имеются клетки CD47+, связанные с заболеванием. В определенных вариантах реализации клетки CD47+, связанные с заболеванием, представляют собой раковые клетки CD47+.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу, где лечение одним или более противораковыми агентами проводят до, во время или после лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения или поддержки прогрессирования заболеваний или нарушений, опосредованных путем CD47, у субъекта, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества агента, блокирующего путь CD47-SIRP $\alpha$ , в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более противораковых агентов; где агент, блокирующий путь CD47-SIRP $\alpha$ , представлен соединением формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой солью, или амидом, или сложным эфиром, или стереоизомером;

где  $R_a$  представляет собой водород и  $R_1$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2$ -арил или  $-CH_2$ -гетероарил или  $R_a$  и  $R_1$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;  $R_2$  представляет собой водород,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-CH_2$ -арил или  $-CH_2$ -гетероарил;  $R_b$  представляет собой водород и  $R_3$  представляет собой водород,  $-CH_2$ -арил,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$  или  $-CH_2$ -гетероарил или  $R_b$  и  $R_3$  совместно с атомами, к которым они присое-

динены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу, где заболевание или нарушение, опосредованное путем CD47-SIRP $\alpha$ , представляет собой рак.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу, где заболевание или нарушение, опосредованное путем CD47, представляет собой атеросклероз.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу, где заболевание или нарушение, опосредованное путем CD47, представляет собой рассеянный склероз.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединения, такие как описаны в настоящем документе, необязательно в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено применение композиции, содержащей агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , и один или более противораковых агентов, таких как описано в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения рака у субъекта с нарушенной регуляцией пути CD47.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен набор, содержащий композицию, такую как описано в настоящем документе, и вкладыш, содержащий инструкции по введению лекарственного средства для лечения субъекта с нарушенной регуляцией пути CD47.

В настоящем изобретении также предложены способы получения составов описанных соединений для фармацевтического введения.

Композиции и способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В определенных вариантах реализации индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении животному, такому как человек, композицию предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение согласно изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В предпочтительном варианте реализации, если указанные фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных способов введения (т.е. способов, таких как инъекция или имплантация, при которых требуется преодоление эпителиального барьера для транспорта или диффузии), водный раствор является апирогенным или по существу апирогенным. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, для задержки высвобождения агента или селективного направленного действия на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может присутствовать в стандартной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофилизат для перерастворения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и т.д. Композиция может также присутствовать в системе чрескожной доставки, например, в кожном пластыре. Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного введения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, действие которых, например, заключается в стабилизации, повышении растворимости или повышении всасывания соединения. Указанные физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатообразующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от способа введения композиции. Препарат фармацевтической композиции может представлять собой само эмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикроэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую включено, например, соединение согласно изобретению. Липосомы, которые, например, содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просто получать и вводить.

Агенты в композиции вводят одновременно, т.е. каждый агент вводят с интервалом примерно 45 дней, 30 дней, 15 дней, 7 дней, 3 дня, 2 дня, 1 день или по существу одновременно относительно введения другого(их) агента(ов) в комбинации. Агенты можно рассматривать в качестве применяемых в комбинации, если схема введения является такой, что в сыворотке присутствует терапевтический уровень обоих агентов.

В определенных вариантах реализации при введении каждая доза агента, блокирующего CD47-SIRP $\alpha$ , и противоракового(ых) агента(ов) в комбинации составляет от примерно 0,0001 до 100 мг/кг, а чаще от 0,01 до 50 мг/кг массы тела пациента. Например, дозировки могут составлять 1 мг/кг массы тела, 10 мг/кг массы тела или 30 мг/кг массы тела или находиться в диапазоне 1-50 мг/кг. Дозировку можно регулировать с учетом молекулярной массы агента, блокирующего CD47-SIRP $\alpha$ , или противоракового агента согласно описанию и можно понижать относительно дозировки, требуемой для монотерапии с применением каждого агента из комбинации по отдельности. Пример режима лечения включает введение каждый день, два раза в неделю, раз в неделю раз в две недели, раз в месяц и т.д.

Фразу "фармацевтически приемлемый" используют в настоящем документе для описания соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках обоснованного медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая чрезмерную токсичность, раздражение, аллергический ответ или другую проблему или осложнение, и имеют приемлемое отношение польза/риск.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" в настоящем документе обозначает фармацевтически приемлемый(ую) материал, композицию или наполнитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующее вещество. Каждый носитель должен быть "приемлемым" с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава и безвредности для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут выступать в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическая композиция (препарат) может быть введена субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральный (например, в жидких лекарственных формах, таких как водные или неводные растворы или суспензии, таблетках, капсулах (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсах, порошках, гранулах, пастах для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, подъязычно); анальный, ректальный или внутривагинальный (например, в виде пессария, крема или пенки); парентеральный (включая внутримышечный, внутривенный, подкожный или интратекальный, например, в виде стерильного раствора или суспензии); интраназальный; интраперитонеальный; подкожный; чрескожный (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу) и местный (например, в виде крема, мази или распыляемого состава, нанесенного на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также может быть включено в состав, подходящий для ингаляции. В определенных вариантах реализации соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде.

Составы для удобства могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество каждого активного ингредиента в композиции, который может быть объединен с веществом-носителем для получения лекарственной формы для однократного введения, может быть разным в зависимости от пациента, которого лечат, конкретного способа введения. Количество каждого активного ингредиента в композиции, который может быть объединен с веществом-носителем для получения лекарственной формы для однократного введения, в целом, представляет собой количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. В целом, в пересчете на сто процентов указанное количество составляет от примерно 1 до примерно 99% в каждого активного ингредиента, предпочтительно от примерно 5 до примерно 70%, наиболее предпочтительно от примерно 10 до примерно 30%.

Способы получения указанных составов или композиций включают стадию объединения предложенной композиции с носителем и, необязательно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. В целом, составы получают путем равномерного и тщательного объединения соединения согласно настоящему изобретению с жидкими носителями или мелкодисперсными твердыми носителями или с обоими указанными видами носителей и, при необходимости, последующего придания формы продукту.

Составы согласно изобретению, подходящие для перорального введения, могут иметь форму капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных капсул, пилюль, таблеток, леденцов (в которых используется ароматизированная основа, как правило, сахароза и аравийская камедь или трагакант), лиофилов, порошков, гранул или раствора или суспензии в водной или неводной жидкости или жидкой эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или эликсира, или сиропа, или пастилок (в которых используется инертная основа, такая как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь) и/или растворов для полоскания рта и т.д., каждый(ая) из которых содержит предварительно определенное количество композиции согласно настоящему изобретению в качестве активной комбинации. Композиции также могут быть введены в виде болюса, каши или пасты.

Для получения твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и т.д.) композицию, такую как описано, смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любым из следующего: (1) наполнителями или объемобразующими агентами, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или крем-

ниевая кислота; (2) связывающими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахара и/или аравийская камедь; (3) смачивающими веществами, такими как глицерин; (4) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия; (5) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин; (6) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммонийные соединения; (7) увлажнителями, такими как, например, цетиловый спирт и глицерилмоностеарат; (8) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующими агентами, такими как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красителями. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции схожего типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением вспомогательных веществ, таких как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.д.

Таблетка может быть получена путем прессования или формования необязательно совместно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с использованием связывающего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмала гликолята или поперечно сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть получены формованием в подходящем аппарате смеси порошкового соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут необязательно содержать насечки или могут быть получены совместно с покрытиями или оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они также могут быть получены с возможностью медленного или контролируемого высвобождения объединенных в них активных ингредиентов с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в разных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через фильтр, удерживающий бактерии, или включением стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением. Указанные композиции также могут необязательно содержать замутнители и могут представлять собой композиции, которые высвобождают активный(ые) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенном участке желудочно-кишечного тракта необязательно с задержкой. Примеры заливочных композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Активные ингредиенты также могут присутствовать в микроинкапсулированной форме, при необходимости, совместно с одним или более описанными выше вспомогательными веществами.

Жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилы для перерастворения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных ингредиентов жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, агенты, повышающие растворимость, и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси.

Помимо инертных разбавителей пероральные композиции также могут включать адъюванты, такие как увлажнители, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусоароматические добавки, красители, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии, помимо активных ингредиентов, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Составы фармацевтических композиций для ректального, внутривагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть получен смешением одного или более активных ингредиентов предложенной композиции с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, и которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, таким образом, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активные ингредиенты.

Составы фармацевтических композиций для введения в полость рта могут быть представлены в ви-

де жидкости для полоскания полости рта или перорального распыляемого состава, или пероральной мази.

В качестве альтернативы или в дополнение, композиции могут быть получены с возможностью доставки через катетер, стент, проволочный интродьюсер или другое внутрисосудистое устройство. Применение указанных устройств может быть особенно эффективным для доставки в мочевой пузырь, мочеиспускательный канал, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Составы, подходящие для внутривагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пенки или распыляемые составы, содержащие известные носители, считающиеся пригодными в данной области техники.

Лекарственные формы для местного или чрескожного введения включают порошки, распыляемые составы, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляционные препараты. Активные соединения могут быть смешаны в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферами или вытеснителями, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели помимо активного соединения могут содержать вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и распыляемые составы могут содержать помимо активного соединения вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси указанных веществ. Распыляемые составы могут дополнительно содержать стандартные вытеснители, такие как хлорфторуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Чрескожные пластыри обладают дополнительным преимуществом, обеспечивая контролируемую доставку соединения согласно настоящему изобретению в организм. Указанные лекарственные формы могут быть получены растворением или диспергированием активного соединения в подходящей среде. Также можно применять усилители всасывания для повышения прохождения соединения через кожу. Скорость этого прохождения можно контролировать, либо обеспечивая контролируемую скорость мембрану, либо диспергируя соединение в полимерной матрице или геле.

Фразы "парентеральное введение" и "вводимый парентерально" в настоящем документе обозначают способы введения, отличные от кишечного и местного введения, которые проводят, как правило, путем инъекции, и включают без ограничений внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интрастекальную, внутрикапсулярную, внутриорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и внутригрудинную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые непосредственно перед применением можно перерастворять с получением стерильных инъекционных растворов или дисперсий, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоничным с кровью предполагаемого потребителя, или суспендирующие агенты или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно применять в фармацевтических композициях согласно изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.д.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и подходящие для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Необходимую текучесть можно поддерживать, например, с использованием материалов покрытий, таких как лецитин, сохраняя требуемый размер частиц в случае дисперсий, а также с использованием поверхностно-активных веществ.

Указанные композиции также могут содержать адьюванты, такие как консерванты, увлажнители, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено путем включения разных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.д. Также было бы желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т.д. Кроме того, пролонгирование всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть обеспечено путем включения агентов, которые задерживают всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для продления действия лекарственного средства желательно замедлить всасывание лекарственного средства после подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто с использованием жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, имеющего низкую растворимость в воде. Скорость всасывания лекарственного средства в этом случае зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы, всасывание вводимой парентерально лекарственной формы задерживают путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном на-

полнителе.

Инъекционные формы депо получают путем образования матриц биоразлагаемых полимеров, таких как полилактид-полигликолид, микроинкапсулированных предложенными соединениями. В зависимости отношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно контролировать высвобождение лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные составы депо также получают путем заключения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Способы введения также могут быть обеспечены с применением перезаряжаемых или биоразлагаемых устройств. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* разные полимерные устройства с замедленным высвобождением для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические препараты. Ряд биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно применять для получения имплантата для замедленного высвобождения соединений из предложенной композиции в конкретном целевом участке.

Фактическую дозировку активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно изменять таким образом, чтобы получать количество активного ингредиента, которое эффективно обеспечивает желательный терапевтический ответ для конкретного пациента, композиции и способа введения и не является токсичным для пациента.

Выбранная дозировка зависит от ряда факторов, включая активность конкретной применяемой комбинации соединений или их сложных эфиров, солей или амидов, способ введения, время введения, скорость выведения конкретного(ых) применяемого(ых) соединения(ий), продолжительность лечения, применение других лекарственных средств, соединений и/или материалов в комбинации с конкретным(и) применяемым(и) соединением(ями), возраст, пол, массу тела, состояние, общее состояние здоровья и анамнез пациента, которого лечат, и схожие факторы, хорошо известные в области медицины.

В целом, подходящая суточная доза активного соединения, применяемого в композициях и способах согласно изобретению, представляет собой такое количество соединения, которое соответствует наименьшей дозе, эффективно обеспечивающей терапевтический эффект. Указанная эффективная доза, в общем случае, зависит от факторов, описанных выше.

Пациент, получающий указанное лечение, представляет собой любое животное, нуждающееся в этом, включая приматов, в частности, человека, и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; и домашнюю птицу и домашних животных, в целом.

В композициях также могут присутствовать увлажнители, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезионные агенты, агенты покрытия, подсластители, вкусоароматические добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.д.; (2) растворимые в маслах антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.д.; и (3) агенты, образующие хелаты с металлами, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДГА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.д.

В определенных вариантах реализации композиция, описанная в настоящем документе, усиливает фагоцитарную активность макрофагов в отношении раковой клетки, например, клетки ОМЛ. В других вариантах реализации фагоцитарная активность усиливается, например, на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%, по сравнению с макрофагами в отсутствие композиции, описанной в настоящем документе.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены применения композиции согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены применения композиции согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства, например, для лечения рака.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения рака, где способ включает введение композиции согласно настоящему изобретению, например, в терапевтически эффективном количестве, субъекту, нуждающемуся в этом.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы подавления роста опухолевых клеток и/или метастазов путем введения композиции согласно настоящему изобретению, например, в терапевтически эффективном количестве, субъекту, нуждающемуся в этом.

Типовые опухолевые клетки включают клетки рака, включая, но не ограничиваясь указанными, меланому, рак почки, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки и рак легкого, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, рак матки, рак яичника, рак прямой кишки, рак области анального отверстия, рак желудка, рак яичка, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному наружных женских половых органов, болезнь Ходжкина, неходжкин-

скую лимфому, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак мочеиспускательного канала, рак пениса, хронические или острые лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, детские солидные опухоли, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, карциному почечной лоханки, новообразования в центральной нервной системе (ЦНС), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), первичную лимфому ЦНС, ангиогенез опухоли, опухоль позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, В-клеточные лимфомы, миелопролиферативное нарушение/новообразование (MPDS); миелодиспластический синдром; гигантоклеточную миелому, миелому тяжелых цепей, миелому легких цепей и миелому Бенс-Джонса, раковые заболевания, вызванные факторами окружающей среды, включая рак, вызванный асбестозом (например, мезотелиому) и комбинации указанных раковых заболеваний.

Термин "лечение" включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин "профилактическое или терапевтическое" лечение является общепризнанным в данной области техники и включает введение хозяину одной или более предложенных композиций. Лечение, если его проводят до клинических проявлений нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), является профилактическим (т.е. оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния), при этом лечение, если его проводят после проявления нежелательного состояния, является терапевтическим (т.е. оно предназначено для снижения, ослабления или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

В настоящем документе термин "соединение(я)" включает соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (IF) и их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры.

Термин "арил" в настоящем документе включает замещенные или незамещенные ароматические группы из одного кольца, в которых каждый атом в кольце представляет собой углерод. Предпочтительно, кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин "арил" также включает полициклические системы колец, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец является ароматическим, а, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен и т.д. Предпочтительно термин "арил" включает фенил.

Термин "гетероарил" включает замещенные или незамещенные ароматические структуры из одного кольца, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, кольцевые структуры которых включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины "гетероарил" и "гетарил" также включают полициклические системы колец, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиазин, пиридазин, индол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, бензимидазол, пиримидин и т.д. Гетероарильная группа может быть замещена по одному или более положениям, если это допускается валентностью, любыми необязательными заместителями, описанными в настоящем документе. Предпочтительно, термин "гетероарил" включает имидазолил и индолил.

В настоящем документе терапевтическое средство, которое "предотвращает" нарушение или состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке снижает число случаев нарушения или состояния в выборке после лечения по сравнению с контрольной выборкой без лечения или задерживает проявление или снижает тяжесть одного или более симптомов нарушения или состояния по сравнению с контрольной выборкой без лечения.

Термин "лечение" включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин "профилактическое или терапевтическое" лечение является общепризнанным в данной области техники и включает введение хозяину одной или более предложенных композиций. Лечение, если его проводят до клинических проявлений нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), является профилактическим (т.е. оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния), при этом лечение, если его проводят после проявления нежелательного состояния, является терапевтическим (т.е. оно предназначено для снижения, ослабления или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

В настоящем документе фраза "задержка прогрессирования" относится к процедурами или применениям, которые предназначены для временной задержки развития заболевания или симптомов заболевания (включая временную задержку появления или возникновения по меньшей мере одного симптома конкретного заболевания).

Предполагается, что термин "пролекарство" включает соединения, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные агенты согласно настоящему изобретению (например, в соединение формулы (I)). Общим способом получения пролекарства является включение одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях и высвобождают целевую молекулу. В других вариантах реализации пролекарство превращается в результате ферментной активности животного-хозяина. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами согласно настоящему изобретению. В определенных вариантах реализации некоторые или все соединения формулы (I) в составе, представленном выше, могут быть заменены на соответствующее подходящее пролекарство, например, где гидроксил в исходном соединении присутствует в виде сложного эфира или карбоната, или группа карбоновой кислоты в исходном соединении присутствует в виде сложного эфира.

В настоящем документе термины "содержать" или "содержащий", в общем случае, используются во включительном значении, то есть, допускают наличие одного или более дополнительных (неуказанных) отличительных признаков или компонентов.

В настоящем документе термин "включающий", а также другие формы, такие как "включать", "включает" и "включая", являются неограничивающими.

В настоящем документе термин "заболевание" или "нарушение" относится к патологическому состоянию в организме, вызванному причинами или состояниями, включая, но не ограничиваясь указанными, инфекции, приобретенные состояния, генетические состояния, и характеризующемуся симптомами, позволяющими идентифицировать его.

В настоящем документе "пациент" или "субъект", или "индивидуум", которого лечат, включает человека и животных, не являющихся человеком, включая млекопитающих. Млекопитающие включают приматов, таких как человек, шимпанзе, гориллы и обезьяны; домашних животных, таких как собаки, лошади, кошки, свиньи, козы, коровы; и грызунов, таких как мыши, крысы, хомяки и песчанки.

Термин "клетки CD47+", связанные с заболеванием" обозначает клетки, имеющие фенотип CD47+ и связанные с заболеванием. В одном из вариантов реализации клетки CD47+, связанные с заболеванием, представляют собой раковые клетки.

Термин "CD47+" используют в отношении фенотипа клеток, которые являются мишенями для связывания предложенным агентом, блокирующим CD47-SIRP $\alpha$ . Клетки, имеющие статус CD47+, могут быть идентифицированы путем проточной цитометрии с использованием антитела к CD47 в качестве аффинного лиганда. Антитела к CD47, меченные соответствующим образом, коммерчески доступны для указанного применения (например, антительный продукт клона B6H12 доступен в Santa Cruz Biotechnology). Клетки, которые исследуют на наличие фенотипа CD47, могут включать стандартные образцы для биопсии опухолей, включая, в частности, образцы крови, взятые у субъекта, у которого подозревается наличие эндогенных раковых клеток CD47+. Клетки CD47, связанные с заболеванием, представляющие особый интерес в качестве мишеней для терапии предложенными комбинациями лекарственных средств, представляют собой клетки с "повышенной экспрессией" CD47. Указанные клетки CD47+, как правило, представляют собой клетки, связанные с заболеванием, и предоставляют CD47 на поверхности с плотностью, превышающей обычную плотность CD47 для клеток данного типа. Повышенная экспрессия CD47 может быть разной для разных типов клеток, но в настоящем документе подразумевается, что она относится к любому уровню CD47, который при определении, например, путем проточной цитометрии или иммуноокрашивания, или анализа экспрессии генов и т.д., превышает уровень, который может быть измерен в здоровой соответствующей клетке, имеющей фенотип CD47, который является нормой для данного типа клеток.

Настоящее изобретение включает композиции, содержащие фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе, и их применение в композициях и способах согласно настоящему изобретению. В определенных вариантах реализации предложенные соли включают, но не ограничиваются указанными, соли алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмония. В определенных вариантах реализации предложенные соли согласно изобретению включают, но не ограничиваются указанными, соли L-аргинина, бенэтаммина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолламина, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанолла, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, Ш-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолламина, трометаммина и цинка. В определенных вариантах реализации предполагаемые соли согласно изобретению включают, но не ограничиваются ими, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты также могут существовать в виде разных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т.д. Также можно получать смеси указанных сольватов. Источником образования указанного сольвата может являться использование кристаллизационного растворителя, использование для получения или кристаллизации растворителя, имеющего характерные свойства, или внесение затравки в указанный растворитель.

Предполагается, что в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" включает все соли, известные и применяемые в области фармацевтических препаратов. Фармацевтически прием-

лемые соли включают, но не ограничиваются указанными, соли аминов, включая, но не ограничиваясь указанными, хлорпрокаин, холин, N,N-дибензилэтилендиамин, аммиак, диэтаноламин и другие гидроксиалкиламины, этилендиамин, N-метилглюкамин, прокаин, N-бензилфенэтиламин, 1-пара-хлорбензил-2-пирролидин-1'-илметилбензимидазол, диэтиламин и другие алкиламины, пиперазин и трис(гидроксиметил)аминометан; соли щелочных металлов, включая, но не ограничиваясь указанными, литий, калий и натрий; соли щелочно-земельных металлов, включая, но не ограничиваясь указанными, барий, кальций и магний; соли переходных металлов, включая, но не ограничиваясь указанным, цинк; и соли других металлов, включая, но не ограничиваясь указанными, гидрофосфат натрия и фосфат динатрия; и также включая, но не ограничиваясь указанными, соли минеральных кислот, включая, но не ограничиваясь указанными, гидрохлориды и сульфаты; и соли органических кислот, включая, но не ограничиваясь указанными, ацетаты, лактаты, малаты, тартраты, цитраты, аскорбаты, сукцинаты, бутираты, валераты и fumarаты. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают ацетат, лактобионат, бензолсульфонат, лаурат, бензоат, малат, бикарбонат, малеат, бисульфат, манделат, битартрат, мезилат, борат, метилбромид, метилнитрат, эдетат кальция, метилсульфат, камзилат, мукат, карбонат, нафзилат, бромид, хлорид, нитрат, клавуланат, соль N-метилглюкамина, цитрат, соль аммония, дигидрохлорид, олеат, эдетат, оксалат, эдизилат, памоат (эмбонат), эстолат, пальмитат, эзилат, пантотенат, фумарат, фосфат/дифосфат, глюцептат, полигалактуронат, глюконат, салицилат, глутамат, стеарат, гликоллиларсанилат, сульфат, гексилрезорцинат, субацетат, соль гидрамина, сукцинат, гидробромид, таннат, гидрохлорид, тартрат, гидроксинафтоат, теоклат, йодид, тозилат, изотионат, триэтиодид, лактат, паноат и валерат, которые можно применять в лекарственной форме для модификации растворимости или характеристик гидролиза или можно применять в составах с замедленным высвобождением или составах пролекарств. Получение фармацевтически приемлемых солей, описанных выше, и другие типовых фармацевтически приемлемых солей более подробно описано в Berg et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19 (1977).

Термин "стереоизомеры" относится к любым энантиомерам, диастереоизомерам или геометрическим изомерам, например, соединений, описанных в настоящем документе. Если указанные соединения являются хиральными, то они могут существовать в рацемической или оптически активной форме. Так как фармацевтическая активность рацематов или стереоизомеров соединений согласно изобретению может быть разной, то применение соединений, обогащенных одним из энантиомеров, может быть желательным. В этих случаях конечный продукт или даже промежуточные вещества могут быть разделены на энантиомерные соединения химическими или физическими средствами, известными специалистам в данной области техники, или же могут применяться как таковые в синтезе. В случае рацемических аминов диастереомеры получают из смеси путем приведения во взаимодействие с оптически активным разделяющим агентом. Примерами подходящих разделяющих агентов являются оптически активные кислоты, такие как R- и S-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты, подходящих N-защищенных аминокислот (например, N-бензоилпролина или N-бензолсульфонилпролина) или разных оптически активных камфорсульфокислот. Кроме того, предпочтительным является хроматографическое разделение энантиомеров с использованием оптически активного разделяющего агента (например, динитробензоилфенилглицина, триацетата целлюлозы или других производных углеводов или превращенных в хиральные вещества метакрилатных полимеров, иммобилизованных на силикагеле).

Термин "сложный эфир" в настоящем документе относится к группе  $-C(O)OR_{11}$ , где  $R_{11}$  представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин "амид" в настоящем документе относится к группе  $-C(O)NH_2$ .

В определенных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, могут представлять собой рацематы. В определенных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть обогащены одним из энантиомеров. Например, соединение, описанное в настоящем изобретении, может иметь э.и. более 30%, э.и. 40%, э.и. 50%, э.и. 60%, э.и. 70%, э.и. 80%, э.и. 90% или даже э.и. 95% или более. В определенных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, могут иметь более одного стереоцентра. В определенных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть обогащены одним или более диастереомерами. Например, соединение, описанное в настоящем изобретении, может иметь д.и. более 30%, д.и. 40%, д.и. 50%, д.и. 60%, д.и. 70%, д.и. 80%, д.и. 90% или даже д.и. 95% или более.

Термин "субъект" включает млекопитающих (в частности, человека) и других животных, таких как домашние животные (например, комнатные животные, включая кошек и собак) и не домашние животные (такие как дикие животные).

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая маломолекулярные ингибиторы пути CD-47-SIRP $\alpha$  совместно с агентами, которые могут активировать рецепторы, такие как рецепторы Fc (FcR) или профагоцитарные рецепторы, или другие методы лечения, которые применяют в терапии рака для активации профагоцитарных рецепторов для обеспечения максимального потенциала блокирования пути CD-47-SIRP $\alpha$ .

## Пример 1.

Способы синтеза для получения соединений, описанных в настоящем изобретении, описаны в находящейся также на рассмотрении предварительной заявке на патент Индии 201841001438, поданной 12 января 2018 г., которая была изменена на заявку РСТ/IB 2019/050219, содержание которых включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылок.

## Биологический пример:

Реагенты DPBS (Gibco), RPMI 1640 С HEPES И L-GLN-500 ML (Lonza), рекомбинантный М-КСФ человека (R&D Systems), моноклональное антитело к CD47 (B6H12), функциональное антитело (Ebioscience), изотипный контроль, IgG1 каппа мыши, функциональный (Ebioscience), Vacutainer (адаптер Лунер для взятия нескольких образцов) (BD), Vacutainer (гепарин натрия (NH) 158 единиц USP, пробирки для сбора крови (BD), Histopaque (плотность-1,077 г/мл) (SIGMA 1077), раствор трипанового синего (SIGMA-T8154), гемоцитометр (Bright line-SIGMA Z359629), набор для инфузии в вену волосистой части головы (JMS), буфер для диссоциации клеток (Gibco), 48-луночные стерильные планшеты с плоским дном лунки (Corning), клетки Raji, экспрессирующие люциферазу (созданы в лабораторных условиях путем трансфекции гена люциферазы в клетки Raji) люминометр, гигромицин В (Invitrogen), система для исследования люциферазы Bright Glo (Promega), 96-луночный планшет, полистирольный, высокопроизводительный, с белыми лунками с плоским дном (Sigma CLS3912), антитело к CD20 человека (Invivogen hcd20-mab1), бортезомиб (Selleckchem, S1013)

## Пример 2. Исследование фагоцитоза на основе люциферазы

Проводили исследование фагоцитоза *in vitro* для оценки способности исследуемых соединений усиливать фагоцитарную активность макрофагов. Выделяли моноциты из крови здоровых доноров и выращивали в течение 6-8 дней с использованием 10% среды RPMI (мемориальный институт Розуэлл-Парк) и рекомбинантного человеческого М-КСФ для дифференцировки в макрофаги. Заменяли среду через день. После дифференцировки собирали налипшие макрофаги путем осторожного соскабливания и выращивали в 10% RPMI в течение ночи при плотности 0,1 млн клеток на лунку в 48-луночном планшете для тканевых культур. Одновременно с этим выращивали клетки Raji (клеточная линия лимфомы), экспрессирующие люциферазу, в 10% среде RPMI с 100 мкг/мл гигромицина В в колбе для тканевых культур. В день фагоцитоза выдерживали макрофаги в бессывороточной среде в течение 2 ч. Инкубировали 0,4 млн клеток Raji, экспрессирующих люциферазу, на лунку совместно с антителом к CD47 человека или изотипным контролем, мышинным антителом IgG1 К или с выбранными соединениями согласно настоящему изобретению в разных концентрациях по отдельности или в комбинации с антителом к CD20 человека в бессывороточной среде в течение 30 мин при 37°C и добавляли в соответствующие лунки 48-луночного планшета с высевными макрофагами. Через 2 ч дважды промывали клетки ФБР и в каждую лунку добавляли по 100 мкл бессывороточной RPMI. Кроме того, в каждую лунку добавляли 50 мкл реагента Bright Glow, после чего перемешивали клетки и инкубировали в течение 5 мин без доступа света. Анализировали люминесценцию на анализаторе планшетов после переноса содержимого каждой лунки в белый планшет. Интенсивность люминесценции указывала на уровень фагоцитоза. Каждое экспериментальное условие исследовали в двух повторностях. Результаты приведены на фиг. 1.

Результаты на фиг. 1 показывают, что обработка опухолевых клеток антителом к CD20 человека приводит к значительному усилению фагоцитоза по сравнению с применением только соединения, блокирующего CD47-SIRP $\alpha$ .

## Пример 3. Исследование фагоцитоза макрофагами человека для оценки соединений в комбинации с бортезомибом

Проводили исследование фагоцитоза *in vitro* для оценки способности исследуемых соединений усиливать фагоцитарную активность макрофагов. Выделяли моноциты из крови здоровых доноров и выращивали в течение 6-8 дней с использованием полной среды RPMI (мемориальный институт Розуэлл-Парк), дополненной 20 нг/мл рекомбинантных М-КСФ человека, для дифференцировки их в макрофаги.

Заменяли среду через день. Одновременно с этим выращивали клетки H929 в полной среде RPMI и обрабатывали 10 нМ бортезомибом в течение 48 ч. Прекращали доступ макрофагов к питательным веществам, выдерживая их в течение 2 ч в бессывороточной RPMI. Высевали окрашенные CFSE, обработанные/необработанные бортезомибом клетки H929 (клеточная линия множественной миеломы) с плотностью  $0,2 \times 10^6$  клеток/лунка в 96-луночный планшет с низким уровнем связывания клеток и обрабатывали очищенным антителом B6H12 к CD47 человека (5 мкг/мл)/изотипным контролем, мышинным антителом IgG1 К (5 мкг/мл)/выбранными соединениями согласно настоящему изобретению в разных концентрациях в бессывороточной среде в течение 30 мин при 37°C. Добавляли макрофаги, которым прекращали доступ к сыворотке, к клеткам H929 при отношении 1:4 (макрофаги:клетки H929) и инкубировали в течение 2 ч при 37°C. Окрашивали клетки в каждой лунке APC к CD11b человека в течение 30 мин при 4°C без доступа света, после чего фиксировали их и проводили анализ FACS. Клетки с положительным статусом FITC и APC рассматривали как клетки H929, фагоцитированные макрофагами. Данные, полученные на FACSVerse, анализировали при помощи программного обеспечения Flow Jo. Результаты приведены на фиг. 2

Результаты на фиг. 2 показывают, что обработка опухолевых клеток ингибиторами протеасомы (бортезомибом) приводит к значительному усилению фагоцитоза по сравнению с применением только соединения, блокирующего CD47-SIRP $\alpha$ .

Пример 4. Исследование эффективности соединения 6 в комбинации с антителом к PD-L1 в сингенной модели лимфомы A20

В данном исследовании эффективности в сингенной модели лимфомы A20 использовали самок мышей Balb/c (BALB/cAnNTac) (возрастом 6-8 недель), выведенных в лаборатории. Животных маркировали индивидуальными пометками на хвосте и выдерживали в клетках с прикрепленными идентификационными картами, на которых был указан код исследования, даты проведения эксперимента, пол и число животных. Во время эксперимента животных взвешивали ежедневно. Клеточную линию A20 (линия В-клеточной лимфомы, полученная из спонтанных новообразований из ретикулярных клеток, обнаруженных у старой мыши BALB/cAnN) приобретали в АТСС.

Когда средний объем опухоли достигал примерно 75 мм<sup>3</sup>, случайным образом распределяли животных с учетом объема опухоли по четырем группам (от G1 до G4) по двенадцать животных (N = 12) в каждой и вводили носитель, соединение 6, антитело к PD-L1 мыши и комбинацию соединения 6 и антитела к PD-L1 мыши, как указано ниже:

Группа	Соединение	Доза	Частота	Способ	Объем дозы
G1	Носитель, контроль	0 мг/кг	Два раза в день (bid)	Пероральный	10 мл/кг
G2	Соединение 6	30 мг/кг	Два раза в день (bid)	Пероральный	10 мл/кг
G3	Антитело к PD-L1 мыши (клон 10F.9G2)	200 мкг/животное	В 1 день, 3 день, 6 день и 9 день	и.п.	100 мкл/мышь
G4	Соединение 6 + антитело к PD-L1 мыши (клон 10F.9G2)	30 мг/кг + 200 мкг/животное	Два раза в день (bid) + в 1 день, 3 день, 6 день и 9 день	Пероральный, и.п.	10 мл/кг, 100 мкл/мышь

Продолжали лечение в течение 21 дня, оценивали общую эффективность и переносимость за указанный период на основании изменений объема опухоли и массы тела, наблюдаемых в период лечения.

Отмечали массу тела отдельных животных перед введением соединения 6 в течение всего периода эксперимента. Отслеживали смертность/тяжесть заболевания животных раз в день в течение всего периода эксперимента, а также проверяли клинические признаки раз в день в течение всего периода эксперимента. Измеряли объем опухоли у животных во всех группах лечения три раза в неделю (раз в 2-3 дня) при помощи цифровых штангенциркулей Vernier. В качестве показателя эффективности вычисляли значения % T (лечение)/C(контроль) и % TGI (% подавления роста опухоли). Построение графиков и статистический анализ проводили при помощи GraphPad Prism®, версия 7.0. Для анализа данных об объеме опухоли проводили статистическое сравнение на 18 день во всех группах при помощи однофакторного ANOVA с использованием критерия множественных сравнений Даннетта. Оценку результатов всех анализов и сравнений проводили на уровне 5% (p<0,05). Значение "p" менее 0,05 рассматривали как значимое. Результаты и статистические данные приведены ниже в таблице.

Группа	Соединение	Доза	% TGI
G1	Носитель, контроль	0 мг/кг (bid)	-
G2	Соединение 6	30 мг/кг (bid)	72*
G3	Антитело к PD-L1 мыши	200 мкг/животное	41
G4	Соединение 6 + антитело к PD-L1 мыши	30 мг/кг (bid) + 200 мкг/животное	90***

Однофакторный ANOVA, критерий множественных сравнений Даннетта:

\*-p<0,05, \*\*\*-p<0,001; TGI -подавление роста опухоли;

Соединение 6 в дозе 30 мг/кг bid при применении как в качестве единственного агента, так и в комбинации с антителом к PD-L1, хорошо переносилось в отсутствие каких-либо клинических признаков, связанных с лечением, и смертности, что указывало на превосходную переносимость исследуемых агентов во вводимых дозировках. В конце периода лечения для соединения 6, вводимого отдельно в дозе 30 мг/кг, антитела к PD-L1 мыши, вводимого отдельно, и соединения 6 в комбинации с антителом к PD-L1 мыши, были показаны значения подавления роста опухоли (TGI) 72%, 41% и 90% соответственно. Влияние лечения на кинетику роста опухоли графически представлено на фиг. 3.

Кроме того, было замечено, что соединение 6 в комбинации с антителом к PD-L1 мыши приводило к значительно усиленному подавлению роста опухоли, а также к более продолжительному ответу по сравнению со способами лечения агентами по отдельности. У 5 из 11 животных, которых лечили комби-

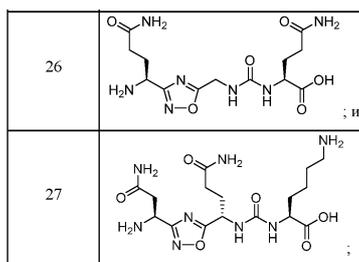
нацией соединения 6 и антитела к PD-L1 мыши, наблюдали полную регрессию опухоли. Подавление роста опухоли, наблюдаемое при лечении только соединением 6 и комбинацией соединения 6 с антителом к PD-L1 мыши, было статистически значимым.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , и один или более противораковых агентов, где агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , выбран из

Соединение	Структура
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	



или фармацевтически приемлемой соли или амида или стереоизомера указанного соединения.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанный противораковый агент представляет собой химиотерапевтический агент, иммуномодулирующий агент или терапевтическое антитело, нацеленное на опухолевые антигены, которые стимулируют активирующие рецепторы Fc (FcR).

3. Композиция по любому из пп.1, 2, отличающаяся тем, что указанное антитело представляет собой антитело из группы антител, способных эффективно индуцировать фагоцитоз, включающую антитело к CD20 (ритуксимаб, тиуксетан, тозитумомаб).

4. Композиция по любому из пп.1, 2, отличающаяся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой азациитидин или ингибитор протеасомы (бортезомиб, иксазомиб и карфилзомиб).

5. Композиция по любому из пп.1, 2, отличающаяся тем, что указанный иммуномодулирующий агент представляет собой костимуляторную или коингибиторную молекулу, включая антитела к PD-1 и PD-L1 (например, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб и камрелизумаб).

6. Композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что указанный агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , представляет собой агент, который блокирует взаимодействие между CD47 и SIRP $\alpha$ , что обеспечивает индуцирование фагоцитоза опухолевых клеток, экспрессирующих CD47, макрофагами.

7. Способ лечения рака, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества агента, блокирующего CD47-SIRP $\alpha$  по п.1, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более противораковых агентов.

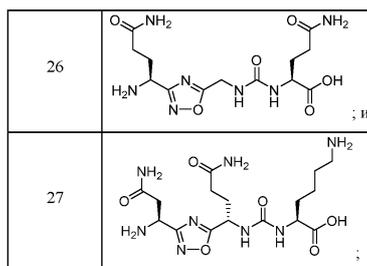
8. Способ по п.7, отличающийся тем, что рак выбран из меланомы, рака почки, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака толстой кишки и рака легкого, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной злокачественной меланомы, рака матки, рака яичника, рака прямой кишки, рака области анального отверстия, рака желудка, рака яичка, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы наружных женских половых органов, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака мочеиспускательного канала, рака пениса, хронических или острых лейкозов, включая острый миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, детских солидных опухолей, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, карциномы почечной лоханки, новообразований в центральной нервной системе (ЦНС), немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), первичной лимфомы ЦНС, ангиогенеза опухоли, опухоли позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, Т-клеточной лимфомы, В-клеточных лимфом, миелопролиферативного нарушения/новообразования (MPDS); миелодиспластического синдрома; гигантоклеточной миеломы, миеломы тяжелых цепей, миеломы легких цепей и миеломы Бенс-Джонса, множественной миеломы, раковых заболеваний, вызванных факторами окружающей среды, включая рак, вызванный асбестозом (например, мезотелиому), и комбинаций указанных раковых заболеваний.

9. Способ по любому из пп.7, 8, отличающийся тем, что рак выбран из рака прямой кишки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы наружных женских половых органов, Т-клеточной лимфомы, В-клеточных лимфом, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, хронических или острых лейкозов, включая острый миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфоцитарной лимфомы, карциномы почечной лоханки, первичной лимфомы ЦНС, гигантоклеточной миеломы, миеломы тяжелых цепей, миеломы легких цепей и миеломы Бенс-Джонса, множественной миеломы.

10. Фармацевтическая комбинация, содержащая агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , и один или более противораковых агентов, где указанный агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , выбран из

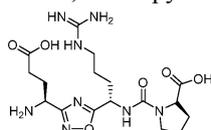
Соединение	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

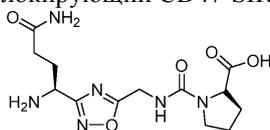


или фармацевтически приемлемой соли или амида или стереоизомера указанного соединения.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , и один или более противораковых агентов, где указанный агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , представляет собой

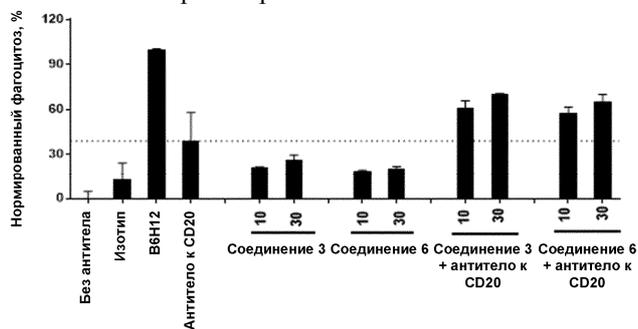


12. Фармацевтическая композиция, содержащая агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , и один или более противораковых агентов, где агент, блокирующий CD47-SIRP $\alpha$ , представляет собой

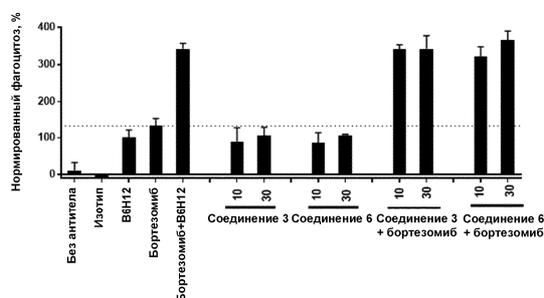


13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.11, 12, отличающаяся тем, что противораковый агент выбран из антитела к CD20 (ритуксимаб, тиуксетан, тозитумомаб), азациитидина, ингибитора протеасомы (бортезомиб, иксазомиб и карфилзомиб), антитела к PD-1 и PD-L1 (например, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб и камрелизумаб).

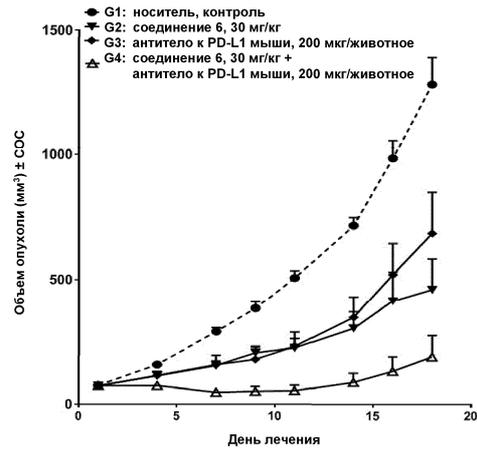
14. Способ лечения рака, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества агента, блокирующего CD47-SIRP $\alpha$ , по любому из пп.11, 12 в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более противораковых агентов.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

