

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392812** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.12.01

(22) Дата подачи заявки
2022.04.05

(51) Int. Cl. *A61K 31/502* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ PRMT5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

(31) **63/172,639; 63/252,998**

(32) **2021.04.08; 2021.10.06**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/023394**

(87) **WO 2022/216648 2022.10.13**

(71) Заявитель:
**МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:
**Энгстром Ларс Даниель, Олсон Петер,
Кристенсен Джеймс Гейл (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к способам лечения рака. Данное изобретение дополнительно относится к лечению рака у субъекта с применением соединений, которые являются ингибиторами PRMT5, в частности в комбинации с ингибиторами KRAS^{G12C}.

A1

202392812

202392812

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579534EA/019

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ PRMT5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[01] В данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/172639, поданной 8 апреля 2021 года, и по предварительной заявке на патент США № 63/252998, поданной 6 октября 2021 года, полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

Область техники

[02] Данное изобретение относится к способам лечения рака. Данное изобретение дополнительно относится к лечению рака у субъекта с применением соединений, которые являются ингибиторами протеин-аргинин-N-метилтрансферазы 5 (PRMT5), в частности, в комбинации с ингибиторами мутации гомолога вирусного онкогена саркомы крыс Кирстена (KRAS) типа «замена глицина на цистеин» (G12C) (KRAS^{G12C}).

Уровень техники

[03] PRMT5 представляет собой аргинин-метилтрансферазу II типа, которая катализирует перенос метильной группы из S-аденозил-L-метионина (SAM) к омега-атому азота гуанидиновой функциональной группы L-аргининовых остатков белка (омега-монометилирование) и перенос второй метильной группы к другому омега-атому азота с образованием симметричного диметиларгинина (sdMA). PRMT5 образует комплекс с метилосомным белком 50 (MEP50), который необходим для распознавания и ориентации субстрата, а также необходим для PRMT5-катализируемой метилтрансферазной активности гистона 2A и гистона 4 (например, см. Ho et al. (2013) PLoS ONE 8(2): e57008).

[04] Гомозиготные делеции p16/CDKN2a являются преобладающими при раке, и указанные мутации обычно включают совместную делецию прилегающих генов, включая ген, кодирующий метилтиоаденозинфосфорилазу (MTAP). По оценкам, приблизительно 15% от всех случаев рака у людей имеют гомозиготную делецию гена MTAP (например, см. Firestone & Schramm (2017) J. Am. Chem Soc. 139(39):13754-13760).

[05] Клетки, лишенные активности MTAP, имеют повышенные уровни субстрата MTAP, метилтиоаденозина (MTA), который является мощным ингибитором PRMT5. Ингибирование активности PRMT5 приводит к снижению метилирующей активности и повышению чувствительности клеточной пролиферации к истощению PRMT5 или потере активности. Таким образом, потеря активности MTAP снижает метилирующую активность PRMT5, что обуславливает селективную зависимость клеток от активности PRMT5.

[06] Несмотря на важность PRMT5 для жизнеспособности клетки и ее преобладание при раковых заболеваниях, эффективное медикаментозное лечение, обеспечивающее ингибирование PRMT5, труднодостижимо. Таким образом, сохраняется

потребность в новой терапии с применением ингибитора PRMT5 для лечения широкого спектра раковых заболеваний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[07] В одном аспекте данного изобретения предложены способы лечения рака у субъекта. Такие способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора KRAS^{G12C} и терапевтически эффективного количества ингибитора PRMT5.

[08] В данном изобретении также предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом. Такие способы включают определение того, что рак связан с гомозиготной делецией MTPA (например, MTPA-ассоциированный рак). Указанные способы необязательно дополнительно включают определение того, что рак связан с мутацией KRAS^{G12C}. Такие способы дополнительно включают введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора KRAS^{G12C} и терапевтически эффективного количества ингибитора PRMT5.

[09] Эти и другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут более понятны из следующего подробного описания, рассматриваемого вместе с сопроводительной формулой изобретения. Следует отметить, что объем формулы изобретения определяется формулировками, содержащимися в ней, а не конкретным описанием признаков и преимуществ, изложенных в данном описании.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[010] Сопроводительные графические материалы включены для обеспечения более полного понимания способов по данному изобретению, и они включены в данное описание и составляют его часть. Графические материалы иллюстрируют один или более вариантов реализации данного изобретения и вместе с представленным описанием служат для пояснения принципов и действия данного изобретения.

[011] На **Фиг. 1** представлены результаты осуществления способов, описанных в примере 1, в модели ксенотрансплантата опухоли легких LU99 KRAS^{G12C} и CDKN2A/MTPA^{DEL}, созданной у мышей с иммунодефицитом. Ингибитор PRMT5, использованный в данном способе, представлял собой MRTX9768, который вводили в дозе 100 мг/кг два раза в сутки (BID), а ингибитор KRAS^{G12C} представлял собой MRTX849, который вводили в дозе 30 мг/кг один раз в сутки (QD). На график нанесен средний объем опухоли ± стандартная ошибка среднего в конкретный день исследования, в соответствии с изображением.

[012] На **Фиг. 2** представлены результаты осуществления способов, описанных в примере 2, в модели ксенотрансплантата опухоли легких LU99 KRAS^{G12C} и CDKN2A/MTPA^{DEL}, созданной у мышей с иммунодефицитом. Ингибитор PRMT5, использованный в данном способе, представлял собой MRTX7477, который вводили в дозе 200 мг/кг BID, а ингибитор KRAS^{G12C} представлял собой MRTX849, который вводили в дозе 30 мг/кг QD. На график нанесен средний объем опухоли ± стандартная ошибка среднего в конкретный день исследования, в соответствии с изображением.

[013] На **Фиг. 3** представлены результаты осуществления способов, описанных в примере 3, в модели ксенотрансплантата опухоли легких LU99 PRMT5-041. Ингибитор PRMT5, использованный в данном способе, представлял собой MRTX1719, который вводили в дозе 50 мг/кг QD, а ингибитор KRAS^{G12C} представлял собой MRTX849, который вводили в дозе 30 мг/кг QD. На график нанесен средний объем опухоли ± стандартная ошибка среднего в конкретный день исследования, в соответствии с изображением.

[014] На **Фиг. 4** представлены результаты осуществления способов, описанных в примере 4, в модели ксенотрансплантата опухоли легких SW1573 PRMT5-044. Ингибитор PRMT5, использованный в данном способе, представлял собой MRTX1719, который вводили в дозе 50 мг/кг QD, а ингибитор KRAS^{G12C} представлял собой MRTX849, который вводили в дозе 100 мг/кг QD. На график нанесен средний объем опухоли ± стандартная ошибка среднего в конкретный день исследования, в соответствии с изображением.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[015] Прежде чем будут описаны предложенные способы и материалы, следует понимать, что аспекты, описанные в данном документе, не ограничены конкретными вариантами реализации и, таким образом, конечно, могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология, используемая в данном документе, предназначена лишь для описания конкретных аспектов и, при отсутствии специального указания, не предназначена в качестве ограничения.

[016] С учетом данного описания, способы и композиции, описанные в данном документе, могут быть адаптированы специалистом в данной области техники для удовлетворения требуемой задачи. В данном изобретении предложены варианты усовершенствования лечения рака у субъекта. В данном контексте термины «субъект» или «пациент» используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, и наиболее предпочтительно к людям.

[017] Способы, предложенные в данном изобретении, могут быть использованы для лечения широкого ряда раковых заболеваний, включая опухоли, такие как опухоли легких, предстательной железы, молочной железы, головного мозга, кожи, карцинома шейки матки, тестикулярная карцинома и т.д. Более конкретно, раковые заболевания, которые можно лечить композициями и способами по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, такие типы опухолей как астроцитарные опухоли, карциномы и саркомы молочной железы, шейки матки, ободочной и прямой кишок, эндометрия, пищевода, желудка, головы и шеи, гепатоцеллюлярные опухоли, карциномы и саркомы гортани, легких, полости рта, яичника, предстательной железы и щитовидной железы. Более конкретно, указанные соединения могут быть использованы для лечения: сердечнососудистой системы: саркомы (ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; легких: бронхогенной карциномы (плоскоклеточной, недифференцированной мелкоклеточной, недифференцированной крупноклеточной, аденокарциномы), альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы,

хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; желудочно-кишечного тракта: пищевода (плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, лейомиосаркомы, лимфомы), желудка (карциномы, лимфомы, лейомиосаркомы), поджелудочной железы (протоковой аденокарциномы, инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, карциноидных опухолей, випомы), тонкого кишечника (аденокарциномы, лимфомы, карциноидных опухолей, саркомы Капоши, лейомиомы, гемангиомы, липомы, нейрофибромы, фибромы), толстого кишечника (аденокарциномы, тубулярной аденомы, ворсинчатой аденомы, гамартомы, лейомиомы); мочеполовой системы: почек (аденокарциномы, опухоли Вильмса (нефробластомы), лимфомы, лейкоза), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточной карциномы, переходно-клеточной карциномы, аденокарциномы), предстательной железы (аденокарциномы, саркомы), яичек (семиномы, тератомы, эмбриональной карциномы, тератокарциномы, хориокарциномы, саркомы, опухоли из интерстициальных клеток, фибромы, фиброаденомы, аденоматоидных опухолей, липомы); печени: гепатомы (гепатоцеллюлярной карциномы), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, гепатоцеллюлярной аденомы, гемангиомы; системы желчных протоков: карциномы желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы; костей: остеогенной саркомы (остеосаркомы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикулярно-клеточной саркомы), множественной миеломы, злокачественной гиганто-клеточной хордомы, остеохондромы (костно-хрящевых экстонов), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеоид-остеомы и гиганто-клеточных опухолей; нервной системы: черепа (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остита), оболочек головного мозга (менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза), головного мозга (астроцитомы, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей), нефрофибромы спинного мозга, менингиомы, глиомы, саркомы); гинекологических: матки (эндометриальной карциномы), шейки матки (цервикальной карциномы, предопухолевого дисплазии шейки матки), яичников (карциномы яичников (серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы, неклассифицированной карциномы), гранулезотеклоклеточных опухолей, опухолей из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминомы, злокачественной тератомы), вульвы (плоскоклеточной карциномы, интраэпителиальной карциномы, аденокарциномы, фибросаркомы, меланомы), влагалища (светлоклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, ботриоидной саркомы (эмбриональной рабдомиосаркомы), фаллопиевых труб (карциномы); гематологических: крови (миелоидного лейкоза (острого и хронического), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелопролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома), болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественной лимфомы); кожи: злокачественной меланомы, базально-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, родинок и диспластических невусов, липомы, ангиомы,

дерматофибромы, келоидов, псориаза; и надпочечников: нейробластомы.

[018] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению рак представляет собой МТАР-ассоциированный рак. Например, в некоторых вариантах реализации рак содержит гомозиготную делецию гена МТАР (МТАР^{DEL}). Субъект может быть идентифицирован или диагностирован как имеющий МТАР-ассоциированный рак, если, например, с помощью подходящего анализа или набора установлено присутствие МТАР^{DEL}. Альтернативно, субъект имеет подозрение на МТАР-ассоциированный рак, или у субъекта есть амбулаторная карта, в которой указано, что субъект имеет МТАР-ассоциированный рак.

[019] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению рак содержит генную мутацию KRAS^{G12C}. Субъект может быть идентифицирован или диагностирован как имеющий рак с KRAS^{G12C}, если с помощью подходящего анализа или набора установлено присутствие мутации KRAS^{G12C}. Альтернативно, субъект имеет подозрение на рак с KRAS^{G12C}, или у субъекта есть амбулаторная карта, в которой указано, что субъект имеет рак с KRAS^{G12C}.

[020] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению рак может дополнительно содержать гомозиготную делецию гена ингибитора циклинзависимой киназы 2A (CDKN2A) (CDKN2A^{DEL}). Субъект может быть идентифицирован или диагностирован как имеющий CDKN2A^{DEL}, если с помощью подходящего анализа или набора установлено присутствие указанной делеции. Альтернативно, субъект имеет подозрение на рак с CDKN2A^{DEL}, или у субъекта есть амбулаторная карта, в которой указано, что субъект имеет рак с CDKN2A^{DEL}.

[021] В некоторых вариантах реализации любых способов или вариантов применения, описанных в данном документе, для определения того, имеет ли пациент МТАР^{DEL} и/или KRAS^{G12C} и/или CDKN2A^{DEL}, проводят анализ с использованием образца (например, биологического образца или биоптата, такого как залитый в парафин биоптат), полученного от субъекта. Такой анализ включает, но не ограничиваясь этим, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) с зондами Break Apart, саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ флуоресцентно-активированной сортировки клеток (FACS), нозерн-блоттинг и амплификация на основе ПЦР (например, ОТ-ПЦР в реальном времени и количественная ОТ-ПЦР в реальном времени). Как известно в данной области техники, анализы обычно проводят, например, с использованием по меньшей мере одного меченого зонда нуклеиновой кислоты или по меньшей мере одного меченого антитела или его антиген-связывающего фрагмента.

[022] В некоторых вариантах реализации рак в способах по данному изобретению выбран из рака легкого, рака поджелудочной железы, рака ободочной кишки, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака пищевода, лимфомы, рака желудка, рака кожи, рака молочной железы и рака головного мозга.

[023] В некоторых вариантах реализации рак в способах по данному изобретению

выбран из рака легкого, рака поджелудочной железы, рака ободочной кишки, рака головы и шеи, рака пищевода и меланомы.

[024] В некоторых вариантах реализации рак в способах по данному изобретению выбран из рака легкого (например, мезотелиомы или немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), включая аденокарциному и рак сквамозных клеток), рака поджелудочной железы, рака ободочной кишки, рака головы и шеи (такого как плоскоклеточная карцинома (HNSCC)), рака мочевого пузыря, рака пищевода, лимфомы (например, диффузной В-крупноклеточной лимфомы), рака желудка, меланомы, рака молочной железы и рака головного мозга (например, мультиформной глиобластомы и глиомы).

[025] В некоторых вариантах реализации рак в способах по данному изобретению выбран из рака легкого (например, мезотелиомы или NSCLC, включая аденокарциному и рак сквамозных клеток), рака поджелудочной железы, рака ободочной кишки, рака головы и шеи (например, плоскоклеточной карциномы (HNSCC)), рака пищевода и меланомы.

[026] В некоторых вариантах реализации рак в способах по данному изобретению выбран из мезотелиомы, NSCLC (например, аденокарциномы и рака сквамозных клеток), рака поджелудочной железы, HNSCC и рака ободочной кишки.

[027] В одном варианте реализации способов по данному изобретению рак представляет собой рак легкого. Например, рак легкого может представлять собой NSCLC (например, аденокарциному и рак сквамозных клеток) или мезотелиому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой NSCLC.

[028] В одном варианте реализации способов по данному изобретению рак представляет собой поджелудочной железы.

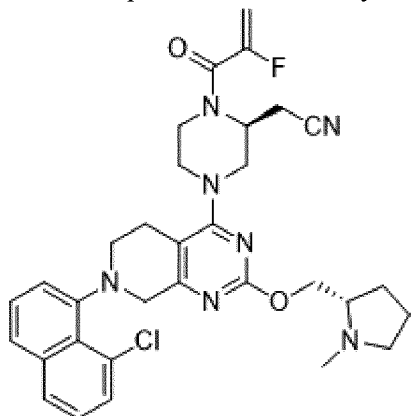
[029] В одном варианте реализации способов по данному изобретению рак представляет собой рак ободочной кишки.

[030] Как указано выше, в способах по данному изобретению вводят ингибитор KRAS^{G12C}. В данном контексте «ингибитор KRAS^{G12C}» относится к соединениям, способным отрицательно модулировать или полностью или частично подавлять ферментативную активность KRAS^{G12C}. Ингибиторы KRAS^{G12C} по данному изобретению взаимодействуют с KRAS^{G12C} и/или необратимо связываются с ним (например, посредством образования ковалентного аддукта с сульфгидрильной боковой цепью цистеинового остатка в положении 12), что приводит к ингибированию ферментативной активности KRAS^{G12C}.

[031] В некоторых вариантах реализации ингибитор KRAS^{G12C} выбран из адаграсиба (изображенного ниже, также известного как MRTX849, Mirati Therapeutics, Inc., Сан-Диего, штат Калифорния), соторасиба (также известного как AMG510, Amgen Inc., Таузанд-Окс, штат Калифорния), JNJ-74699157 (также известного как ARS-3248, Janssen Research & Development, LLC, Раритан, штат Нью-Джерси), GDC-6036 (Roche, Базель, Швейцария), LY3499446 (Eli Lilly and Company, Индианаполис, штат Индиана), JDQ443 (Novartis Pharmaceuticals, Базель, Швейцария), D-1553 (InventisBio Inc., Шанхай, Китай) и их комбинаций.

[032] В одном варианте реализации способов по данному изобретению ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой адаграсиб или соторасиб. В одном варианте реализации ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой соторасиб.

[033] В одном варианте реализации ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой адаграсиб. Адаграсиб имеет следующую структуру:



[034] В некоторых вариантах реализации ингибитор KRAS^{G12C} по данному изобретению представляет собой любой из ингибиторов KRAS^{G12C}, описанных в международных публикациях патентов № WO 2017/201161 A1, опубликованной 23 ноября 2017 года, WO 2019/099524 A1, опубликованной 23 мая 2019 года, WO 2019/217307 A1, опубликованной 14 ноября 2019 года, WO 2020/047192 A1, опубликованной 5 марта 2020 года, WO 2020/101736 A1, опубликованной 22 мая 2020 года, или WO 2020/146613 A1, опубликованной 16 июля 2020 года, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

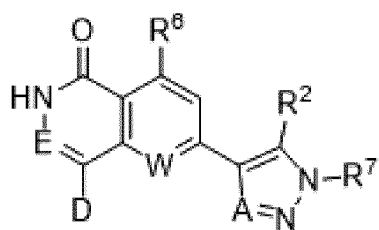
[035] Как указано выше, в способах по данному изобретению вводят также ингибитор PRMT5. «Ингибитор PRMT5» в данном контексте относится к соединениям по данному изобретению, описанным в данном документе. Указанные соединения могут отрицательно модулировать или полностью или частично подавлять ферментативную активность PRMT5, в частности, в присутствии связанного МТА *in vitro* или *in vivo*, или в клетках, экспрессирующих повышенные уровни МТА. В некоторых вариантах реализации ингибитор PRMT5 представляет собой ингибитор PRMT5, действующий совместно с МТА.

[036] В некоторых вариантах реализации ингибитор PRMT5 по данному изобретению представляет собой любой из ингибиторов PRMT5, описанных в публикации международного патента № WO 2021/050915 A1, опубликованной 18 марта 2021 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

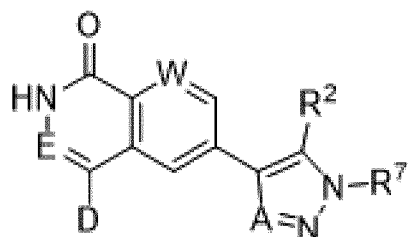
[037] В некоторых других вариантах реализации ингибитор PRMT5 по данному изобретению представляет собой любой из ингибиторов PRMT5, описанных в предварительной заявке на патент США № 63/200521, поданной 11 марта 2021 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

[038] Например, ингибитор PRMT5 в способах по данному изобретению, описанных в данном документе, представляет собой соединение формулы ПА, ПВ или ПС

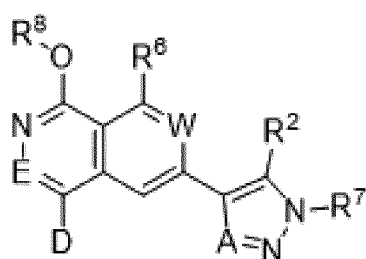
(вариант реализации 1):



Формула IIА



Формула IIВ

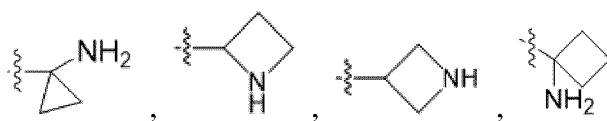


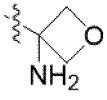

Формула IIС

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

A представляет собой CR⁹ или N;

D представляет собой (C(R⁹)₂)₁₋₂-NH₂,



или  ; или D представляет собой , где метилен связан с E, если E представляет собой C;

E представляет собой C, CR⁹ или N;

каждый L независимо представляет собой связь или C₁-C₃ алкилен;

W представляет собой CR⁹ или N;

каждый X независимо представляет собой связь, O, S, -NR⁴- или -NR⁴C(O)-;

каждый Z независимо представляет собой связь, -SO-, -SO₂-, -CH(OH)- или -C(O)-;

каждый R² независимо представляет собой гидроксильный, галогенный, циано-, цианометильный, -(NR⁴)₂, гидроксильный алкил, алкокси-, -SO₂C₁-C₃ алкил, -X-арил-C₁-C₃ алкил, гетероарил, C₂-C₄ алкинил, -X-галогеналкил, -X-C₁-C₅ алкил, -Z-C₁-C₅ алкил, гетероцикл, -X-L-циклоалкил, -Z-циклоалкил, -X-арил, -Z-арил или -X-гетероарил, причем гетероцикл, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R⁵;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород или C₁-C₃ алкил;

каждый R⁵ независимо представляет собой циано-, оксо-, галогенный, C₁-C₃ алкил, гидроксильный алкил, гидроксильный, алкокси-, алкокси-C₁-C₃ алкил, -X-галогеналкил, -Z-циклоалкил,

-X-арил-С₁-С₃ алкил, -X-арил-С₁-С₃ алкил, замещенный циано-группой, -X-L-циклоалкил, необязательно замещенный С₁-С₃ алкилом или оксо-группой, -X-L-гетероарил, необязательно замещенный одним или более С₁-С₃ алкилами или оксо-группами, -X-L-гетероциклил, необязательно замещенный одним или более С₁-С₃ алкилами или оксо-группами, или -X-арил;

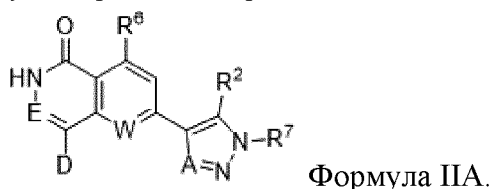
R⁶ представляет собой водород, галоген, С₁-С₃ алкил, галогеналкил, гидроксид, алкокси, С₁-С₃ алкил-алкокси, N(R⁹)₂, NR⁹C(O)R⁹, C(O)R⁹, оксетан и ТГФ;

R⁷ представляет собой H или С₁-С₃ алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами;

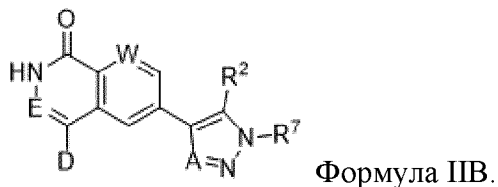
R⁸ представляет собой H или С₁-С₃ алкил; и

каждый R⁹ независимо представляет собой H или С₁-С₃ алкил, галоген или галогеналкил.

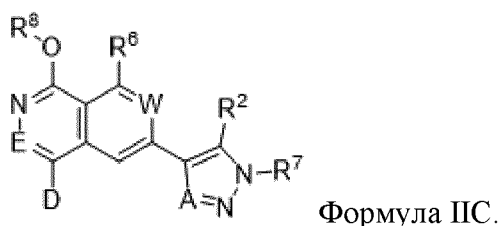
[039] В варианте реализации 2 предложен ингибитор PRMT5 в способах по данному изобретению, представляющий собой соединение формулы IIА:



[040] В варианте реализации 3 предложен ингибитор PRMT5 в способах по данному изобретению, представляющий собой соединение формулы IIВ:



[041] В варианте реализации 4 предложен ингибитор PRMT5 в способах по данному изобретению, представляющий собой соединение формулы IIС:



[042] В варианте реализации 5 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-4, отличающийся тем, что W представляет собой CR⁹.

[043] В варианте реализации 6 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-4, отличающийся тем, что А представляет собой CR⁹.

[044] В варианте реализации 7 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-4, отличающийся тем, что E представляет собой N.

[045] В варианте реализации 8 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-7, отличающийся тем, что W представляет собой CR⁹, А представляет собой

CR^9 , и E представляет собой N.

[046] В варианте реализации 9 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-8, отличающийся тем, что R^2 выбран из: бензотиофена, нафталина, хинолина, хромана, изохромана, дигидробензодиоксина, индолазина, тетрагидроиндолазина, дигидроизобензофурана, бензола, изохинолинона, бензодиоксона, тиенопиридина, тетрагидроиндолона, индолизина, дигидроиндолизинона, имидазопиридинона, тиенопиримидина, тиофена, пирролопиримидинона, тиазолопиридинона, дигидропирролизина, изоиндалона и тетрагидроизохинолина.

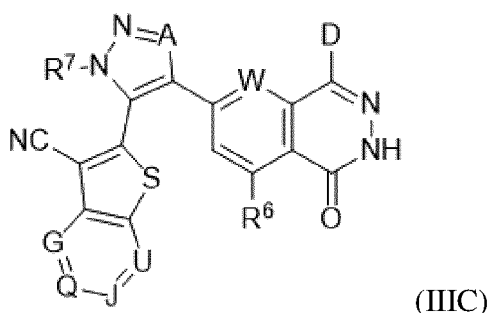
[047] В варианте реализации 10 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-8, отличающийся тем, что каждый R^5 независимо представляет собой циано, оксо, галоген, C1-C3 алкил, гидрокси, гидроксиалкил, алкокси -C1-C3 алкил, -X-L-гетероциклил, необязательно замещенный одним или более C1-C3 алкилами или оксо-группами, -X-L-циклоалкил, необязательно замещенный C1-C3 алкилом или оксо-группой.

[048] В варианте реализации 11 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-8, отличающийся тем, что R^6 выбран из водорода, гидрокси, хлора, -NHC(O)CH₃, -C(O)CF₂H, -NH₂, -CF₂, -CH₃, -O-CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, оксетана и ТГФ.

[049] В варианте реализации 12 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-11, отличающийся тем, что один из L, X и Z представляет собой связь.

[050] В варианте реализации 13 предложен способ по варианту реализации 12, отличающийся тем, что все L, X и Z представляют собой связь.

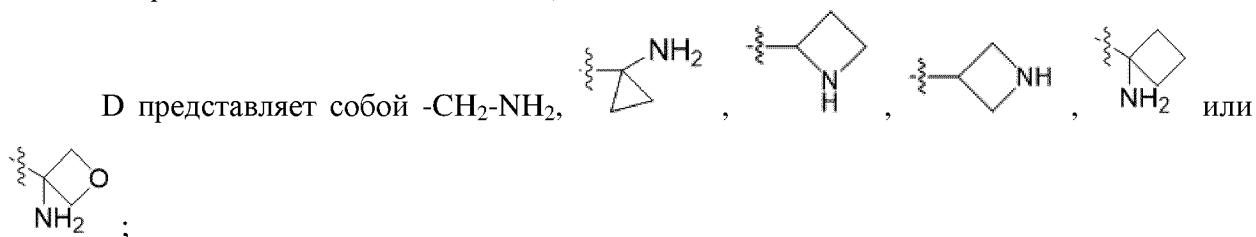
[051] В одном аспекте данного изобретения предложен способ, в котором ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы (III) (вариант реализации 14):



или его фармацевтически приемлемую соль, где

A представляет собой CR^9 или N;

D представляет собой $-CH_2-NH_2$,



W представляет собой CR^9 или N, где R^9 представляет собой H или C₁-C₃ алкил;

G, Q, J и U независимо выбраны из C(H), C(R⁵) и N, при условии, что только один

или два из G, Q, J и U могут представлять собой N;

каждый R^5 независимо представляет собой гидрокси, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_3-C_6 циклоалкокси, C_3-C_6 циклоалкил, C_3-C_6 гетероциклоалкил или C_1-C_3 алкокси- C_1-C_3 алкил;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, гидрокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_3 алкокси- C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 гетероциклоалкил, $-C(O)-C_1-C_3$ галогеналкил, $-N(R^9)_2$ или $-NR^{15}(CO)R^{16}$,

где каждый R^9 независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкил, R^{15} представляет собой водород или метил, и R^{16} представляет собой C_1-C_3 алкил; и

R^7 представляет собой C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 галогеналкил.

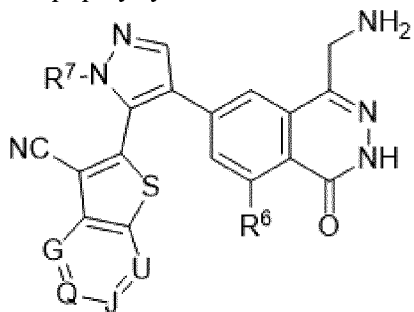
[052] В варианте реализации 15 предложен способ по варианту реализации 14, отличающийся тем, что A представляет собой CH.

[053] В варианте реализации 16 предложен способ по варианту реализации 14 или 15, отличающийся тем, что W представляет собой N.

[054] В варианте реализации 17 предложен способ по варианту реализации 14 или 15, отличающийся тем, что W представляет собой CH.

[055] В варианте реализации 18 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-17, отличающийся тем, что D представляет собой $-CH_2-NH_2$.

[056] В варианте реализации 19 предложен способ по данному изобретению, в котором ингибитор PRMT5 представляет собой соединение по варианту реализации 14, имеющее формулу:



[057] В варианте реализации 20 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, гидрокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_3 алкокси- C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 гетероциклоалкил, $-C(O)-C_1-C_3$ галогеналкил, $-N(R^9)_2$ или $-NR^{15}(CO)R^{16}$.

[058] В варианте реализации 21 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкокси- C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 гетероциклоалкил, $-C(O)-C_1-C_3$ галогеналкил, $-N(R^9)_2$ или $-NR^{15}(CO)R^{16}$.

[059] В варианте реализации 22 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R^6 представляет собой водород, хлор, фтор, метил, этил, дифторметил, гидрокси, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил, $-C(O)$ -дифторметил, $-NH_2$ или

-NH(CO)CH₃.

[060] В варианте реализации 23 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, гидроксигруппа, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₃ галогеналкил, -N(R⁹)₂ или -NR¹⁵(CO)R¹⁶.

[061] В варианте реализации 24 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, гидроксигруппа, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₃ галогеналкил, -N(R⁹)₂ или -NR¹⁵(CO)R¹⁶.

[062] В варианте реализации 25 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой хлор, фтор, метил, этил, дифторметил, гидроксигруппа, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил, -C(O)-дифторметил, -NH₂ или -NH(CO)CH₃.

[063] В варианте реализации 26 предложен способ по любому из вариантов реализации 23-25, отличающийся тем, что каждый G, Q, J и U независимо представляет собой C(H).

[064] В варианте реализации 27 предложен способ по любому из вариантов реализации 23-25, отличающийся тем, что G, Q, J и U независимо выбраны из C(H) и C(R⁵).

[065] В варианте реализации 28 предложен способ по любому из вариантов реализации 23-25, отличающийся тем, что G, Q, J и U независимо выбраны из C(H) и N.

[066] В варианте реализации 29 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что

R⁶ представляет собой водород;

по меньшей мере один из G, Q, J и U представляет собой C(R⁵), а остальные G, Q, J и U независимо выбраны из C(H), C(R⁵) и N, причем каждый R⁵ независимо представляет собой гидроксигруппа, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₃-C₆ циклоалкокси, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил.

[067] В варианте реализации 30 предложен способ по варианту реализации 29, отличающийся тем, что один или два из G, Q, J и U представляют собой N.

[068] В варианте реализации 31 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что

R⁶ представляет собой водород;

по меньшей мере один из G, Q, J и U представляет собой C(R⁵), а остальные G, Q, J и U независимо выбраны из C(H) и C(R⁵), причем каждый R⁵ независимо представляет собой гидроксигруппа, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₃-C₆ циклоалкокси, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил.

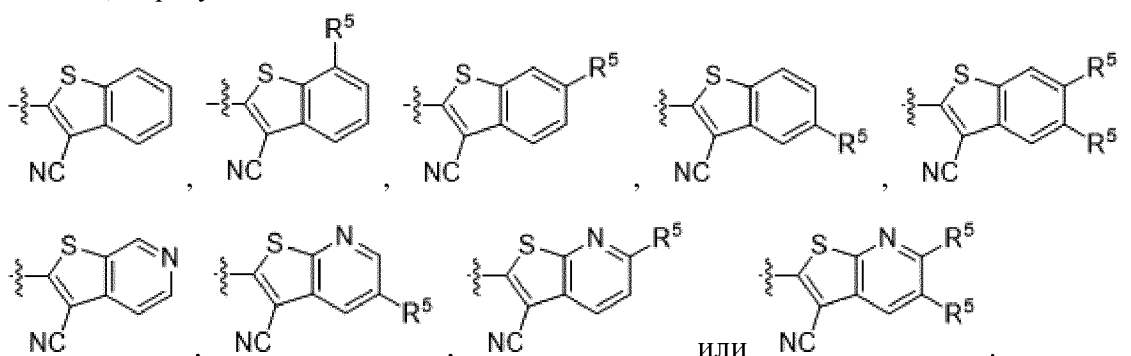
[069] В варианте реализации 32 предложен способ по варианту реализации 31,

отличающийся тем, что по меньшей мере один из G, Q, J и U представляет собой C(R⁵), а остальные G, Q, J и U независимо представляют собой C(H); например, только один из G, Q, J и U представляет собой C(R⁵).

[070] В варианте реализации 33 предложен способ по варианту реализации 31, отличающийся тем, что два из G, Q, J и U представляют собой C(R⁵), а остальные G, Q, J и U независимо представляют собой C(H).

[071] В варианте реализации 34 предложен способ по варианту реализации 31, отличающийся тем, что три из G, Q, J и U представляют собой C(R⁵), а остальные G, Q, J и U представляют собой C(H).

[072] В варианте реализации 35 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что G, Q, J и U вместе с тиофеном, к которому они присоединены, образуют:



[073] В варианте реализации 36 предложен способ по варианту реализации 35, отличающийся тем, что G, Q, J и U вместе с тиофеновым кольцом, к которому они присоединены, образуют бензо[b]тиофен.

[074] В варианте реализации 37 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-36, отличающийся тем, что R⁵, в случае присутствия, представляет собой гидрокси, галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, C₃-C₆ циклоалкокси, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил.

[075] В варианте реализации 38 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-36, отличающийся тем, что R⁵, в случае присутствия, представляет собой гидрокси, галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил.

[076] В варианте реализации 39 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-36, отличающийся тем, что R⁵, в случае присутствия, представляет собой гидрокси, хлор, фтор, метил, этил, метокси, этокси, 2,2-дифторэтокси, оксетанил, тетрагидрофуранил, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил или (этокси)этил.

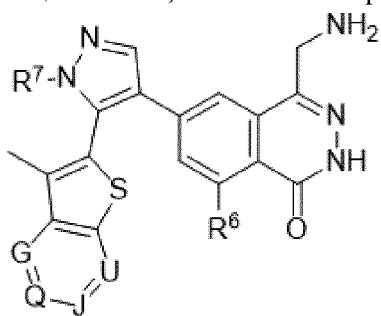
[077] В варианте реализации 40 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-39, отличающийся тем, что R⁷ представляет собой метил.

[078] В варианте реализации 41 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-39, отличающийся тем, что R⁷ представляет собой этил.

[079] В варианте реализации 42 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-39, отличающийся тем, что R^7 представляет собой пропил (например, изопропил).

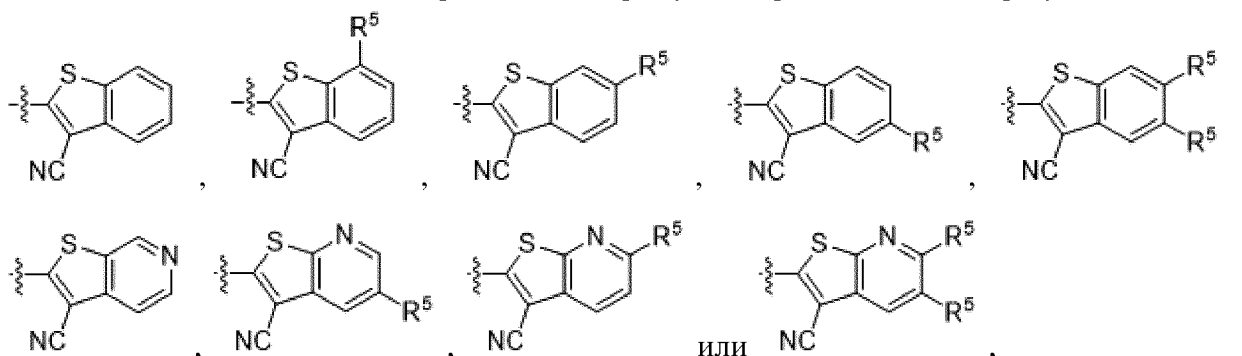
[080] В варианте реализации 43 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-39, отличающийся тем, что R^7 представляет собой дифторметил или трифторметил.

[081] В варианте реализации 44 предложен способ по варианту реализации 14, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 имеет формулу:



где

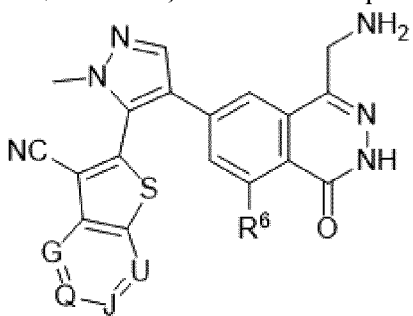
G, Q, J и U в месте с тиофеном, к которому они присоединены, образуют:



где каждый R^5 независимо представляет собой гидроксиль, галоген, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 галогеналкил, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси, C_3 - C_6 гетероциклоалкил или C_1 - C_3 алкокси- C_1 - C_3 алкил; и

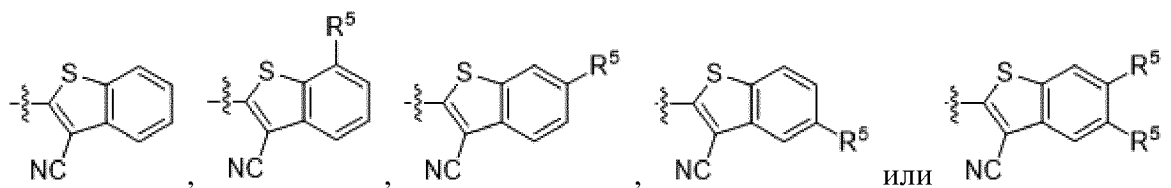
R^6 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 галогеналкил, гидроксиль, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 алкокси- C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_6 гетероциклоалкил, $-C(O)-C_1-C_3$ галогеналкил, $-N(R^9)_2$ или $-NR^{15}(CO)R^{16}$.

[082] В варианте реализации 45 предложен способ по варианту реализации 14, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 имеет формулу:



где

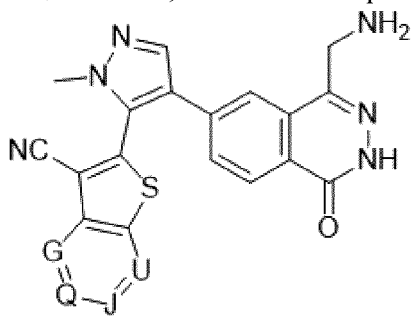
G, Q, J и U вместе с тиафеном, к которому они присоединены, образуют:



где каждый R⁵ независимо представляет собой гидроксигруппу, галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил; и

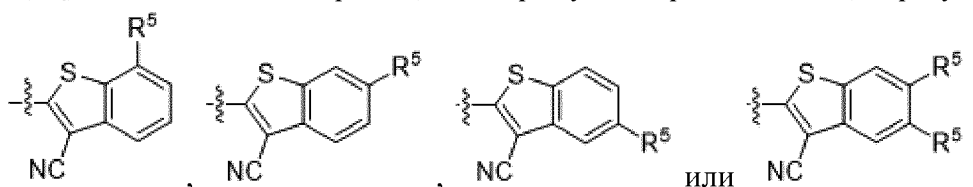
R⁶ представляет собой галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, гидроксигруппу, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₃ галогеналкил, -N(R⁹)₂ или -NR¹⁵(CO)R¹⁶.

[083] В варианте реализации 46 предложен способ по варианту реализации 14, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 имеет формулу:



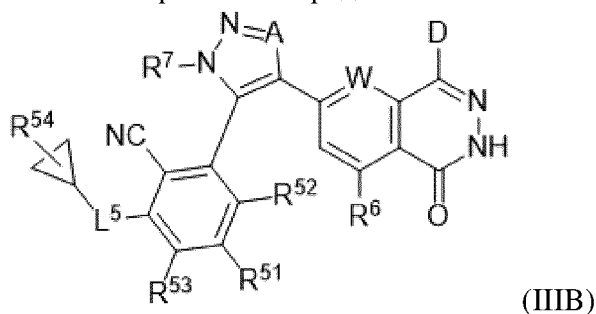
где

G, Q, J и U вместе с тиафеном, к которому они присоединены, образуют:



где каждый R⁵ независимо представляет собой гидроксигруппу, галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил.

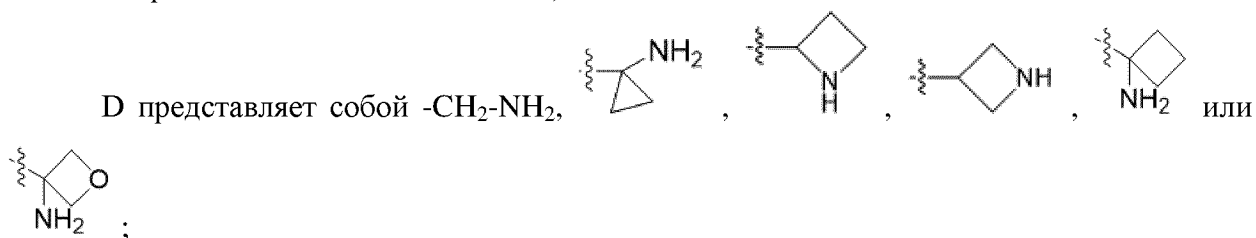
[084] В варианте реализации 47 предложен способ по данному изобретению, в котором ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы (IIIВ):



(IIIВ)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

A представляет собой CR^9 или N;



W представляет собой CR^9 или N, где R^9 представляет собой H или C_1-C_3 алкил;

R^{51} представляет собой водород, фтор, хлор или метил, или R^{51} и R^{52} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_4-C_6 гетероциклоалкил (например, гидрофуранил);

R^{52} представляет собой фтор, хлор или метил, или R^{52} и R^{53} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил;

R^{53} представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

R^{54} представляет собой водород, галоген, C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 алкокси;

L^5 представляет собой -O- или $-CH_2-$;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, гидрокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_3 алкокси- C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 гетероциклоалкил, $-C(O)-C_1-C_3$ галогеналкил или $-NR^{15}(CO)R^{16}$, где R^{15} представляет собой водород или метил, и R^{16} представляет собой C_1-C_3 алкил;

R^7 представляет собой C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 галогеналкил.

[085] В варианте реализации 48 предложен способ по варианту реализации 47, отличающийся тем, что:

A представляет собой -CH или $-CCH_3$;

D представляет собой $-CH_2-NH_2$;

W представляет собой -CH, $-CCH_3$ или N;

R^{51} , R^{52} , R^{53} и R^{54} , каждый независимо, выбраны из водорода, фтора, хлора или метила;

L^5 представляет собой -O-;

R^6 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; и

R^7 представляет собой C_1-C_2 алкил или C_1-C_2 галогеналкил.

[086] В варианте реализации 49 предложен способ по варианту реализации 47 или по варианту реализации 48, отличающийся тем, что:

A и W представляют собой -CH;

D представляет собой $-CH_2-NH_2$;

R^{51} , R^{52} и R^{53} , каждый независимо, выбраны из водорода, фтора, хлора и метила;

R^{54} представляет собой водород;

L^5 представляет собой -O-;

R^6 представляет собой водород; и

R^7 представляет собой метил.

[087] В варианте реализации 50 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-49, отличающийся тем, что:

A и W представляют собой -CH;

D представляет собой -CH₂-NH₂;

R⁵¹ и R⁵², каждый независимо, выбраны из фтора, хлора и метила;

R⁵³ и R⁵⁴ представляют собой водород;

L⁵ представляет собой -O-;

R⁶ представляет собой водород; и

R⁷ представляет собой метил.

[088] В варианте реализации 51 предложен способ по варианту реализации 47, отличающийся тем, что A представляет собой CH.

[089] В варианте реализации 52 предложен способ по варианту реализации 47 или 48, отличающийся тем, что W представляет собой N.

[090] В варианте реализации 53 предложен способ по варианту реализации 47 или 48, отличающийся тем, что W представляет собой CH.

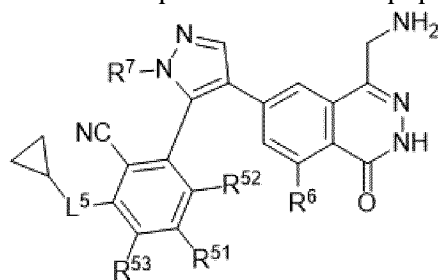
[091] В варианте реализации 54 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-50, отличающийся тем, что D представляет собой -CH₂-NH₂.

[092] В варианте реализации 55 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-51, отличающийся тем, что R⁵⁴ представляет собой водород или метил.

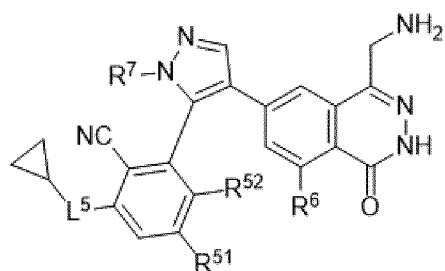
[093] В варианте реализации 56 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-51, отличающийся тем, что R⁵⁴ представляет собой водород.

[094] В варианте реализации 57 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-51, отличающийся тем, что R⁵⁴ представляет собой метил.

[095] В варианте реализации 58 предложен способ по варианту реализации 47, в котором ингибитор PRMT5 имеет формулу:



; такую как, например,



[096] В варианте реализации 59 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-55, отличающийся тем, что L⁵ представляет собой -CH₂-.

[097] В варианте реализации 60 предложен способ по любому из вариантов

реализации 47-55, отличающийся тем, что L^5 представляет собой -O-.

[098] В варианте реализации 61 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-57, отличающийся тем, что R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, гидроксид, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкокси- C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 гетероциклоалкил, -C(O)- C_1-C_3 галогеналкил, $-N(R^9)_2$ или $-NR^{15}(CO)R^{16}$; например, R^6 представляет собой водород, хлор, фтор, метил, этил, дифторметил, гидроксид, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил, -C(O)-дифторметил, $-NH_2$ или $-NH(CO)CH_3$.

[099] В варианте реализации 62 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-57, отличающийся тем, что R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси; например, R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 алкокси.

[0100] В варианте реализации 63 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-57, отличающийся тем, что R^6 представляет собой водород, хлор, фтор, метил, этил, метокси или этокси.

[0101] В варианте реализации 64 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-57, отличающийся тем, что R^6 представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, гидроксид, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкокси- C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 гетероциклоалкил, -C(O)- C_1-C_3 галогеналкил, $-N(R^9)_2$ или $-NR^{15}(CO)R^{16}$; например, R^6 представляет собой хлор, фтор, метил, этил, дифторметил, гидроксид, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил, -C(O)-дифторметил, $-NH_2$ или $-NH(CO)CH_3$.

[0102] В варианте реализации 65 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-57, отличающийся тем, что R^6 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси; например, R^6 представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 алкокси.

[0103] В варианте реализации 66 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-57, отличающийся тем, что R^6 представляет собой хлор, фтор, метил, этил, метокси или этокси.

[0104] В варианте реализации 67 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-63, отличающийся тем, что R^7 представляет собой метил.

[0105] В варианте реализации 68 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-63, отличающийся тем, что R^7 представляет собой этил.

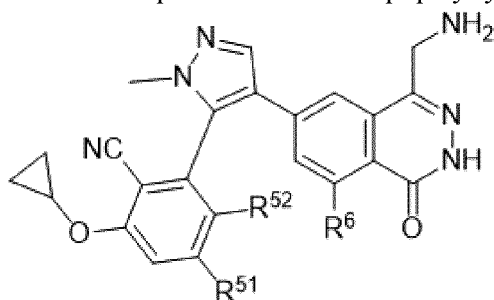
[0106] В варианте реализации 69 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-63, отличающийся тем, что R^7 представляет собой пропил (например, изопропил).

[0107] В варианте реализации 70 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-63, отличающийся тем, что R^7 представляет собой дифторметил или трифторметил.

[0108] В варианте реализации 71 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-67, отличающийся тем, что R^{53} представляет собой водород или метокси;

или R^{53} представляет собой водород.

[0109] В варианте реализации 72 предложен способ по варианту реализации 47, в котором ингибитор PRMT5 имеет формулу:

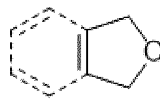


[0110] В варианте реализации 73 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-69, отличающийся тем, что R^{52} представляет собой фтор, и R^{51} представляет собой водород, фтор, хлор или метил.

[0111] В варианте реализации 74 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-69, отличающийся тем, что R^{52} представляет собой фтор, и R^{51} представляет собой хлор.

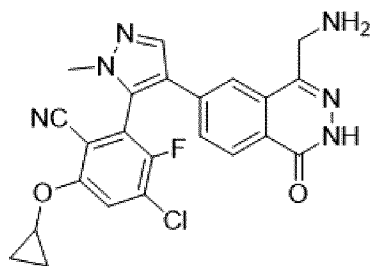
[0112] В варианте реализации 75 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-69, отличающийся тем, что R^{52} представляет собой фтор, и R^{51} представляет собой метил или водород (например, R^{52} представляет собой фтор, и R^{51} представляет собой метил; или R^{52} представляет собой фтор, и R^{51} представляет собой водород).

[0113] В варианте реализации 76 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-69, отличающийся тем, что R^{51} и R^{52} вместе с атомами, к которым они

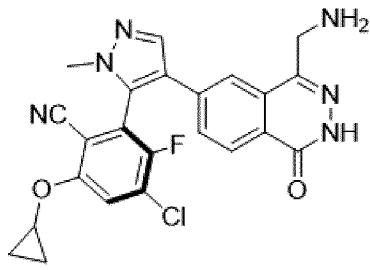


присоединены, образуют гидрофуранил (например,).

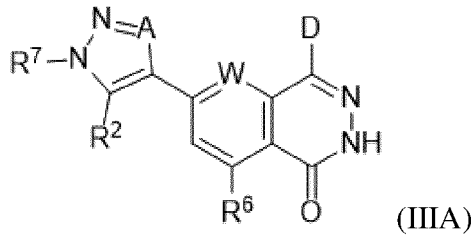
[0114] В варианте реализации 77 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-76, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой



[0115] В варианте реализации 78 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-77, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой



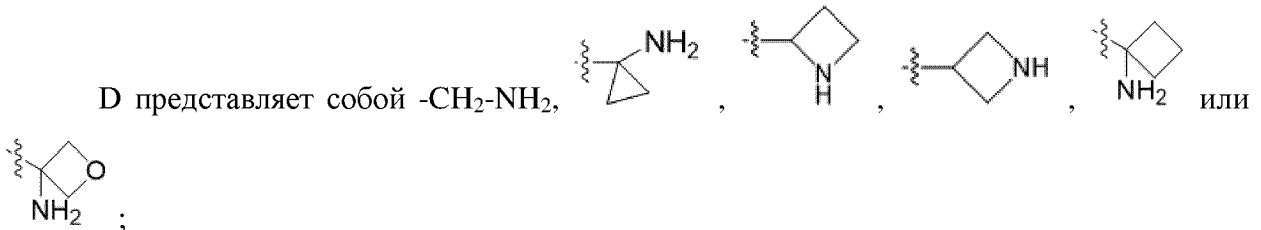
[0116] В одном аспекте данного изобретения предложен способ, в котором ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы (IIIА) (вариант реализации 79):



или его фармацевтически приемлемую соль, где

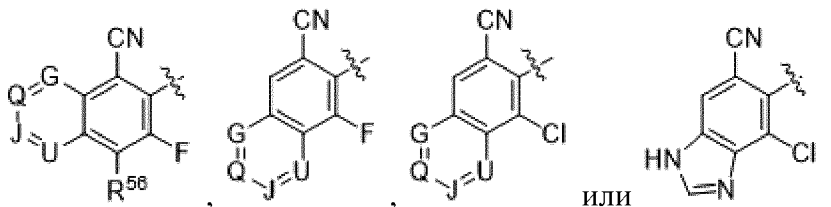
A представляет собой CR⁹ или N;

D представляет собой -CH₂-NH₂,



W представляет собой CR⁹ или N, где R⁹ представляет собой H или C₁-C₃ алкил;

R² представляет собой



где R⁵⁶ представляет собой водород, фтор, хлор или метил,

G, Q, J и U независимо выбраны из C(H), C(R⁵) и N, при условии, что только один или два из G, Q, J и U могут представлять собой N;

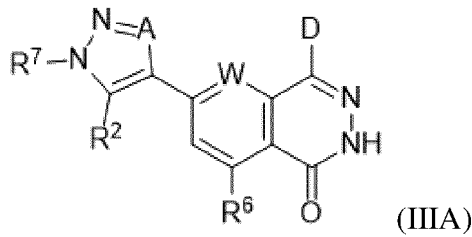
каждый R⁵ независимо представляет собой гидрокси, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₃-C₆ циклоалкокси, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил;

R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, гидрокси, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₃ галогеналкил или -NR¹⁵(CO)R¹⁶, где R¹⁵ представляет собой водород или метил, и R¹⁶ представляет собой C₁-C₃ алкил; и

R⁷ представляет собой C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ галогеналкил.

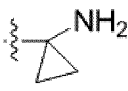
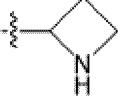


[0117] В одном аспекте данного изобретения предложен способ, в котором

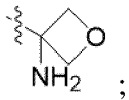
ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы (IIIА) (вариант реализации 80):



или его фармацевтически приемлемую соль, где

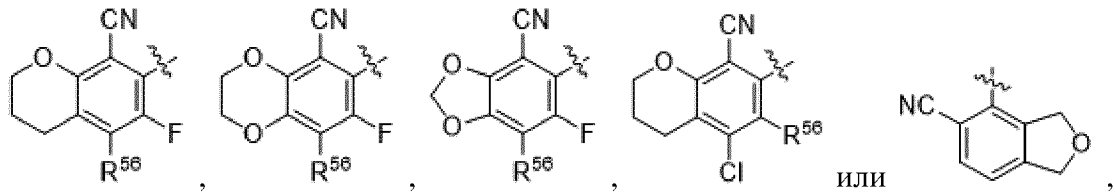
A представляет собой CR⁹ или N;

D представляет собой -CH₂-NH₂, , , ,  или



W представляет собой CR⁹ или N, где R⁹ представляет собой H или C₁-C₃ алкил;

R² представляет собой



где R⁵⁶ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, гидроксиль, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₃ галогеналкил или -NR¹⁵(CO)R¹⁶, где R¹⁵ представляет собой водород или метил, и R¹⁶ представляет собой C₁-C₃ алкил; и

R⁷ представляет собой C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ галогеналкил.

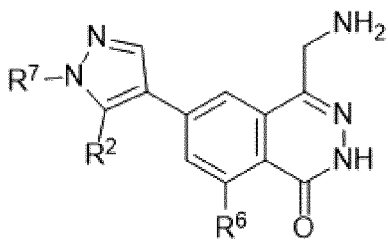
[0118] В варианте реализации 81 предложен способ по варианту реализации 79 или 80, отличающийся тем, что A представляет собой CH.

[0119] В варианте реализации 82 предложен способ по варианту реализации 79 или 80, отличающийся тем, что W представляет собой N.

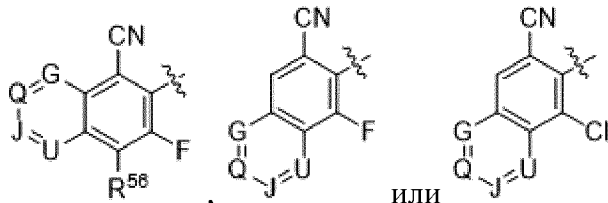
[0120] В варианте реализации 83 предложен способ по варианту реализации 79 или 80, отличающийся тем, что W представляет собой CH.

[0121] В варианте реализации 84 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 80, отличающийся тем, что D представляет собой -CH₂-NH₂.

[0122] В варианте реализации 85 предложен способ по варианту реализации 79 или 80, имеющий формулу:



[0123] В варианте реализации 86 предложен способ по варианту реализации 79 или 81-85, отличающийся тем, что R^2 представляет собой



[0124] В варианте реализации 87 предложен способ по варианту реализации 86, отличающийся тем, что G, Q, J и U независимо выбраны из C(H) и C(R⁵).

[0125] В варианте реализации 88 предложен способ по варианту реализации 86, отличающийся тем, что G, Q, J и U независимо представляют собой C(H).

[0126] В варианте реализации 89 предложен способ по варианту реализации 86, отличающийся тем, что по меньшей мере один из G, Q, J и U представляет собой C(R⁵), и остальные G, Q, J и U независимо представляют собой C(H); например, только один из G, Q, J и U представляет собой C(R⁵).

[0127] В варианте реализации 90 предложен способ по варианту реализации 86, отличающийся тем, что U представляет собой N, и G, Q и J независимо выбраны из C(H) и C(R⁵).

[0128] В варианте реализации 91 предложен способ по варианту реализации 86, отличающийся тем, что G представляет собой N, и Q, J и U независимо выбраны из C(H) и C(R⁵).

[0129] В варианте реализации 92 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R⁵, в случае присутствия, представляет собой гидрокси, галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, C₃-C₆ циклоалкокси, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил.

[0130] В варианте реализации 93 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R⁵, в случае присутствия, представляет собой гидрокси, галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил.

[0131] В варианте реализации 94 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R⁵, в случае присутствия, представляет собой гидрокси, хлор, фтор, метил, этил, метокси, этокси, 2,2-дифторэтокси, оксетанил, тетрагидрофуранил, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил или (этокси)этил.

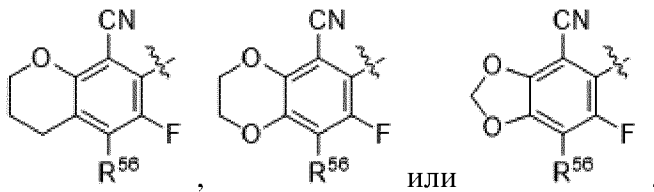
[0132] В варианте реализации 95 предложен способ по любому из вариантов

реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R^5 , в случае присутствия, представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси; например, R^6 представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 алкокси.

[0133] В варианте реализации 96 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R^5 , в случае присутствия, представляет собой хлор, фтор, метил, этил, метокси или этокси.

[0134] В варианте реализации 97 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R^{56} представляет собой фтор, хлор или метил.

[0135] В варианте реализации 98 предложен способ по варианту реализации 80-85, отличающийся тем, что R^2 представляет собой



[0136] В варианте реализации 99 предложен способ по любому из вариантов реализации 80-85 или 98, отличающийся тем, что R^{56} представляет собой водород, фтор, хлор или метил.

[0137] В варианте реализации 100 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-99, отличающийся тем, что R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, гидроксигруппа, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкокси- C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 гетероциклоалкил, $-C(O)-C_1-C_3$ галогеналкил, $-N(R^9)_2$ или $-NR^{15}(CO)R^{16}$; например, R^6 представляет собой водород, хлор, фтор, метил, этил, дифторметил, гидроксигруппа, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил, $-C(O)$ -дифторметил, $-NH_2$ или $-NH(CO)CH_3$.

[0138] В варианте реализации 101 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-99, отличающийся тем, что R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси; например, R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 алкокси.

[0139] В варианте реализации 102 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-99, отличающийся тем, что R^6 представляет собой водород, хлор, фтор, метил, этил, метокси или этокси.

[0140] В варианте реализации 103 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-99, отличающийся тем, что R^6 представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, гидроксигруппа, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкокси- C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 гетероциклоалкил, $-C(O)-C_1-C_3$ галогеналкил, $-N(R^9)_2$ или $-NR^{15}(CO)R^{16}$; например, R^6 представляет собой хлор, фтор, метил, этил, дифторметил, гидроксигруппа, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил, $-C(O)$ -дифторметил, $-NH_2$ или $-NH(CO)CH_3$.

[0141] В варианте реализации 104 предложен способ по любому из вариантов

реализации 79-99, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси; например, R⁶ представляет собой галоген, C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкокси.

[0142] В варианте реализации 105 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-99, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой хлор, фтор, метил, этил, метокси или этокси.

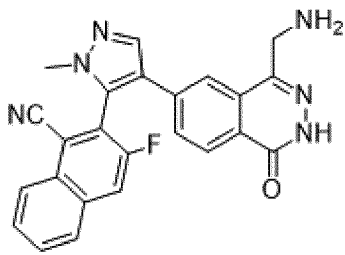
[0143] В варианте реализации 106 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-105, отличающийся тем, что R⁷ представляет собой метил.

[0144] В варианте реализации 107 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-105, отличающийся тем, что R⁷ представляет собой этил.

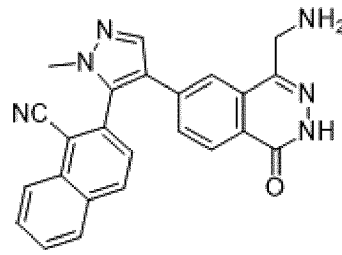
[0145] В варианте реализации 108 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-105, отличающийся тем, что R⁷ представляет собой пропил (например, изопропил).

[0146] В варианте реализации 109 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-105, отличающийся тем, что R⁷ представляет собой дифторметил или трифторметил.

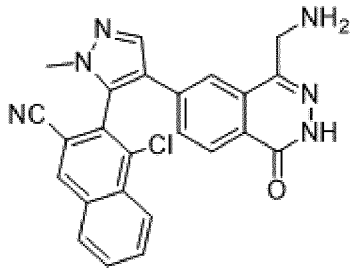
[0147] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению, описанных в данном документе, ингибитор PRMT5 представляет собой:



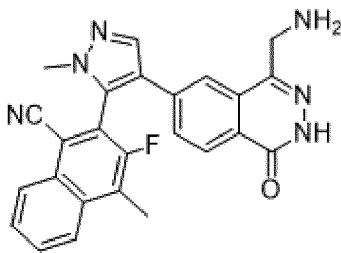
(MRTX9768);



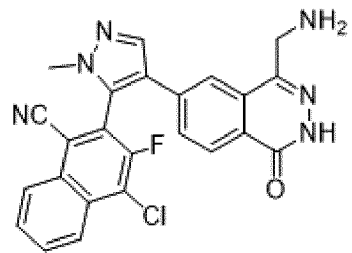
(MRTX7477);



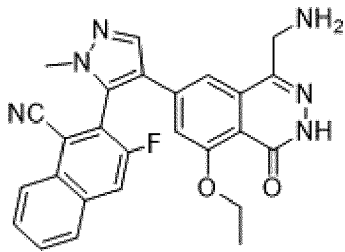
;



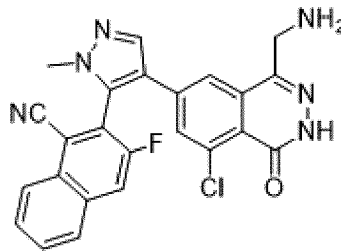
;



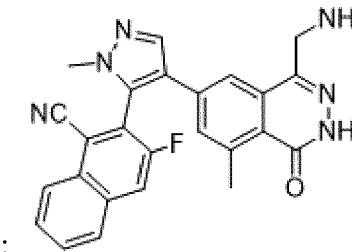
;



;

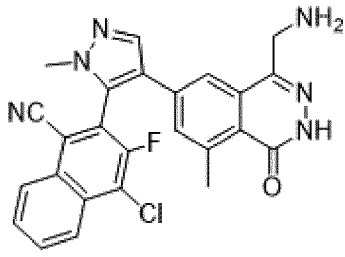


;

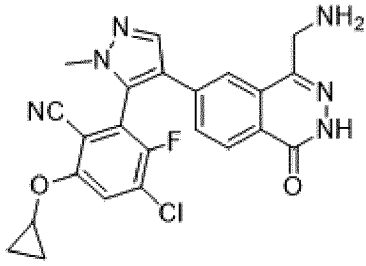


;

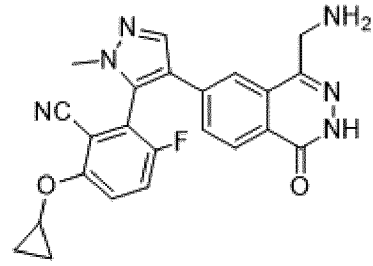
или



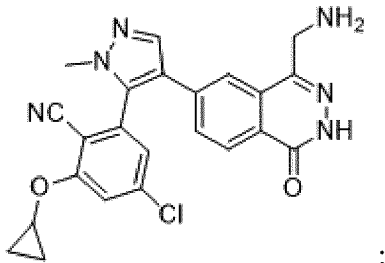
[0148] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению, описанных в данном документе, ингибитор PRMT5 представляет собой:



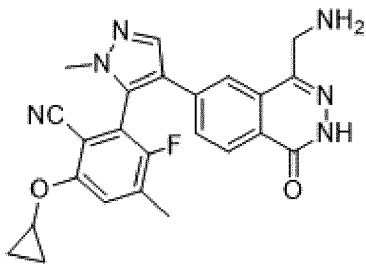
;



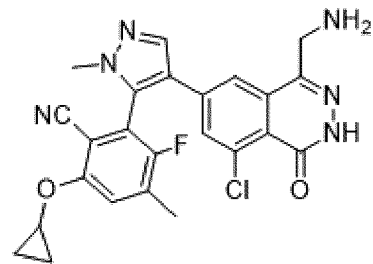
;



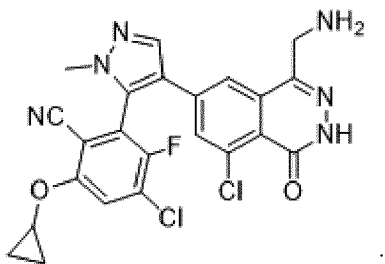
;



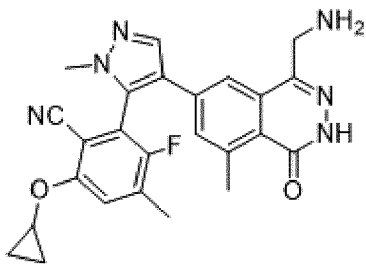
;



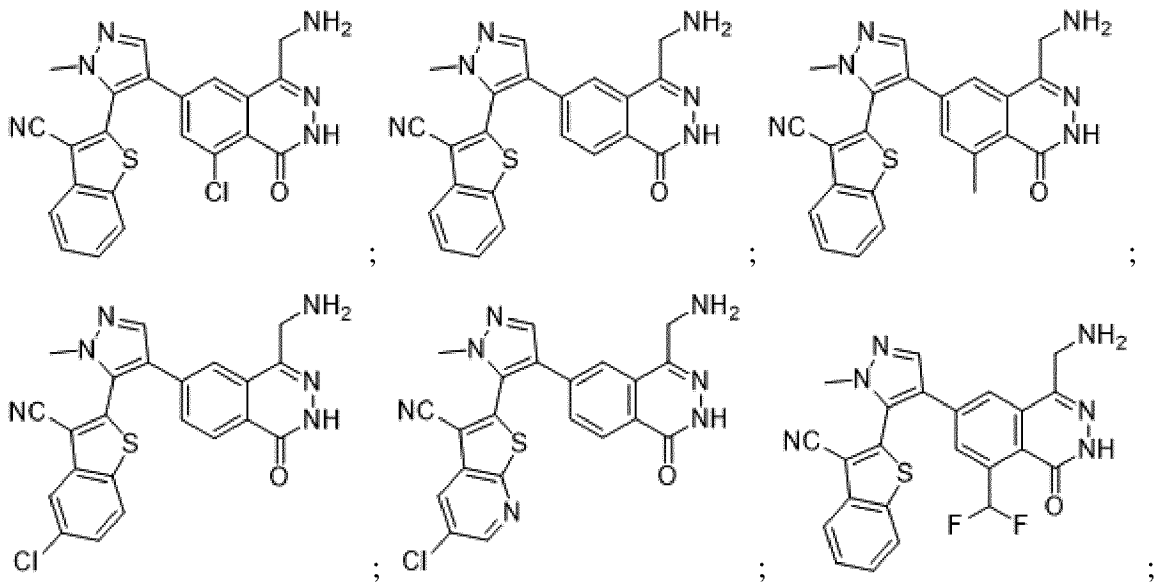
;



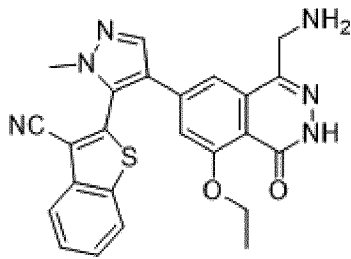
; или



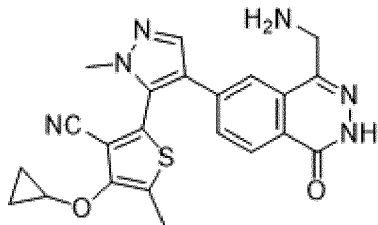
[0149] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению, описанных в данном документе, ингибитор PRMT5 представляет собой:



или



[0150] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению, описанных в данном документе, ингибитор PRMT5 представляет собой:



[0151] Ингибитор PRMT5 по данному изобретению и/или ингибитор KRAS^{G12C} по данному изобретению могут быть представлены в виде фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество такого ингибитора и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество и/или разбавители. Ингибитор PRMT5 по данному изобретению и/или ингибитор KRAS^{G12C} по данному изобретению могут быть составлены в лекарственную форму любым способом, известным в данной области техники, и могут быть получены для введения любым способом, включая, без ограничения, парентеральное, пероральное, сублингвальное, трансдермальное, местное, интраназальное, интратрахеальное или интратрактеальное введение. В некоторых вариантах реализации ингибитор PRMT5 по данному изобретению и/или ингибитор KRAS^{G12C} по данному изобретению вводят внутривенно в стационарных условиях. В некоторых других вариантах реализации введение можно предпочтительно осуществлять пероральным способом.

[0152] Характеристики носителя зависят от способа введения. В данном контексте термин «фармацевтически приемлемый» означает нетоксичный материал, который совместен с такой биологической системой как клетка, клеточная культура, ткань или организм, и которое не препятствует эффективности биологического действия активного ингредиента(ов). Таким образом, фармацевтические композиции по данному изобретению, помимо указанного ингибитора, могут содержать разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, известные в данной области техники. Получение фармацевтически приемлемых лекарственных форм описано, например, в публикации Remington, Pharmaceutical Sciences, 18^е издание, под ред. А. Gennaro, Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания, 1990.

[0153] Ингибитор PRMT5 и ингибитор KRAS^{G12C} по данному изобретению вводят в терапевтически эффективном количестве. В данном контексте выражение «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к такому количеству активного агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ, искомый исследователем, лечащим врачом или другим клиницистом в ткани, системе, у субъекта или человека. Обычно терапевтически эффективное количество является достаточным для обеспечения биологического или медицинского ответа у субъекта без тяжелых токсичных эффектов. Доза активного агента может составлять от около 0,01 до 300 мг/кг в сутки, например, от 0,1 до 100 мг/кг в сутки, в более общем выражении от 0,5 до около 25 мг/кг массы тела реципиента в сутки. Типичный диапазон доз при местном введении составляет от 0,01 до 3% мас./мас. в подходящем носителе.

[0154] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению терапевтически эффективное количество ингибитора PRMT5 составляет от около 0,01 до 300 мг/кг в сутки. Например, в некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ингибитора PRMT5 составляет от около 0,1 до 100 мг/кг в сутки или от 25 до 100 мг/кг в сутки, или от 50 до 100 мг/кг в сутки.

[0155] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ингибитора PRMT5 составляет менее 1%, например, менее 10% или менее 25%, или менее 50% от клинически установленного терапевтического количества (например, такого как количество, необходимое при введении только ингибитора PRMT5).

[0156] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению терапевтически эффективное количество ингибитора KRAS^{G12C} составляет от около 0,01 до 300 мг/кг в сутки. Например, в некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ингибитора KRAS^{G12C} составляет от около 0,1 до 100 мг/кг в сутки или от 0,1 до 50 мг/кг в сутки, или от 10 до 100 мг/кг в сутки, или от 10 до 50 мг/кг в сутки.

[0157] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ингибитора KRAS^{G12C} составляет менее 1%, например, менее 10% или менее 25%, или менее 50% от клинически установленного терапевтического количества (например, такого как количество, необходимое при введении только ингибитора KRAS^{G12C}).

[0158] Комбинированная терапия в определении применения ингибитора PRMT5 и ингибитора KRAS^{G12C} по данному изобретению предусматривает последовательное введение каждого агента по такой схеме, которая обеспечивает преимущественный эффект лекарственной комбинации (например, ингибитор PRMT5 и ингибитор KRAS^{G12C} по данному изобретению могут быть составлены в виде отдельных композиций, которые вводят последовательно), а также предусматривает по существу одновременное совместное введение указанных агентов, например, в одной лекарственной форме, содержащей фиксированное соотношение указанных активных агентов, или в виде нескольких или отдельных лекарственных форм для каждого агента. Данное изобретение не ограничено последовательностью введения: ингибитор PRMT5 по данному изобретению можно вводить до или после (т.е. последовательно) или в то же время (т.е. одновременно), когда вводят ингибитор KRAS^{G12C} по данному изобретению.

[0159] Способы по данному изобретению пригодны в качестве первоочередного лечения. Таким образом, в некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению субъект ранее не принимал другую терапию первой линии.

[0160] Способы по данному изобретению также пригодны в качестве поддерживающего лечения первой линии или в качестве лечения второй линии. Таким образом, в некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению субъект ранее завершил прием другой терапии первой линии. Например, способы по данному изобретению, в некоторых вариантах реализации, могут обеспечивать задержку прогрессирования и рецидива рака у субъектов, которые ранее завершили прием другой химиотерапии первой линии. Например, в некоторых вариантах реализации субъект ранее завершил прием химиотерапии на основе соединений платины и/или таксанов (например, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, доцетаксел и т.п.). В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению субъект ранее завершил прием другой химиотерапии первой линии и находится в состоянии частичного ответа на такую химиотерапию.

Определения

[0161] Для простоты химические фрагменты определены и далее именуются преимущественно как одновалентные химические фрагменты (например, алкил, арил и т.д.). Тем не менее, такие термины могут быть использованы также для описания соответствующих поливалентных фрагментов при соответствующих структурных обстоятельствах, понятных специалистам в данной области техники. Например, несмотря на то, что «алкильный» фрагмент обычно относится к одновалентному радикалу (например, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), в некоторых обстоятельствах «алкилом» может быть двухвалентный линкерный фрагмент, и в таком случае специалистам в данной области техники будет понятно, что алкил представляет собой двухвалентный радикал (например, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), который эквивалентен термину «алкилен». (Таким же образом, в тех случаях, в которых необходим двухвалентный фрагмент, и указано, что он представляет собой «арил», специалистам в данной области техники будет понятно, что термин «арил»

относится к соответствующему двухвалентному фрагменту, арилену). Все атомы следует понимать как имеющие их обычное количество валентностей для образования связей (т.е. 4 для атома углерода, 3 для атома N, 2 для атома O, 4 или 6 для атома S, в зависимости от степени окисления S).

[0162] Термин «амино» относится к $-NH_2$.

[0163] Термин «ацетил» относится к $-C(O)CH_3$.

[0164] В данном контексте термин «ацил» относится к алкилкарбонильному или арилкарбонильному заместителю, в котором алкильная и арильная части имеют значение, указанное в данном документе.

[0165] Термин «алкил» в данном контексте относится к насыщенным неразветвленным и разветвленным алифатическим группам, содержащим от 1 до 12 атомов углерода. Таким образом, «алкил» включает C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12} группы. Примеры алкильных групп включают, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

[0166] Термин «алкенил» в данном контексте означает ненасыщенную неразветвленную или разветвленную алифатическую группу с одной или более двойными углерод-углеродными связями, содержащую от 2 до 12 атомов углерода. Таким образом, «алкенил» включает C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12} группы. Примеры алкенильных групп включают, без ограничения, этенил, пропенил, бутенил, пентенил и гексенил.

[0167] Термин «алкинил» в данном контексте означает ненасыщенную неразветвленную или разветвленную алифатическую группу с одной или более тройными углерод-углеродными связями, содержащую от 2 до 12 атомов углерода. Таким образом, «алкинил» включает C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12} группы. Примеры алкинильных групп включают, без ограничения, этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

[0168] «Алкиленовая», «алкениленовая» или «алкиниленовая» группа представляет собой алкильную, алкенильную или алкинильную группу, в соответствии с представленным выше определением, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их связывания. Примеры алкиленовых групп включают, без ограничения, метилен, этилен, пропилен и бутилен. Примеры алкениленовых групп включают, без ограничения, этенилен, пропенилен и бутенилен. Примеры алкиниленовых групп включают, без ограничения, этинилен, пропинилен и бутинилен.

[0169] Термин «алкокси» относится к $-OC_1-C_6$ алкилу.

[0170] Термин «циклоалкил» в данном контексте представляет собой насыщенную и частично ненасыщенную циклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 12 атомов углерода. Таким образом, «циклоалкил» включает C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12} циклические углеводородные группы. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил,

циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

[0171] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, определение которой приведено выше, в которой один или более атомов углерода в цепи независимо заменены на O, S или NR^x , где R^x представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил. Примеры гетероалкильных групп включают метоксиметил, метоксиэтил и метоксипропил.

[0172] «Арильная» группа представляет собой C_6 - C_{14} ароматический фрагмент, содержащий от одного до трех ароматических колец. Таким образом, «арил» включает C_6 , C_{10} , C_{13} и C_{14} циклические углеводородные группы. Примером арильной группы является C_6 - C_{10} арильная группа. Конкретные арильные группы включают, без ограничения, фенил, нафтил, антраценил и флуоренил. «Арильная» группа также включает конденсированные многокольцевые (например, бициклические) кольцевые системы, в которых одно или более из конденсированных колец являются неароматическими, при условии, что по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, такие как инденил.

[0173] «Аралкильная» или «арилалкильная» группа содержит арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, причем указанный фрагмент связан с другой группой через алкильный фрагмент. Примером аралкильной группы является $-(C_1-C_6)$ алкил(C_6 - C_{10})арил, включая, без ограничения, бензил, фенэтил и нафтилметил. Например, арил- C_1 - C_3 алкил представляет собой арильную группу, ковалентно связанную с C_1 - C_3 алкилом.

[0174] «Гетероциклильная» или «гетероциклическая» группа представляет собой моно- или бициклическую (конденсированную или спиро-присоединенную) кольцевую структуру, содержащую от 3 до 12 атомов (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов), например, от 4 до 8 атомов, причем один или более кольцевых атомов независимо представляют собой $-C(O)-$, N, NR^4 , O или S, а остальные кольцевые атомы являются четвертичными или карбонильными атомами углерода. Примеры гетероциклических групп включают, без ограничения, эпокси, оксиранил, оксетанил, азетидинил, азиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, тиазолидинил, тиатанил, дитианил, тритианил, азатианил, оксатианил, диоксоланил, оксазолидинил, оксазолидинонил, декагидрохинолинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, тиоморфолинил, диметилморфолинил и морфолинил. Специально исключены из объема указанного термина соединения, содержащие смежные кольцевые атомы O и/или S.

[0175] В данном контексте «L-гетероциклил» относится к гетероциклильной группе, ковалентно связанной с другой группой через алкиленовый линкер.

[0176] В данном контексте термин «гетероарил» относится к группе, содержащей от 5 до 14 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6, 10, 13 или 14 кольцевых атомов; содержащей 6, 10 или 14 π -электронов, распределенных в циклической системе; и содержащей, помимо атомов углерода, от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S. Гетероарил также включает конденсированные полициклические (например, бициклические) кольцевые системы, в

которых одно или более из конденсированных колец являются неароматическими, при условии, что по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере одно кольцо содержит кольцевой атом N, O или S. Примеры гетероарильных групп включают акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензо[d]оксазол-2(3H)-он, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, фуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-гиадиазинил, 1,2,3-гиадиазолил, 1,2,4-гиадиазолил, 1,2,5-гиадиазолил, 1,3,4-гиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

[0177] «L-гетероаралкильная» или «L-гетероарилалкильная» группа содержит гетероарильную группу, ковалентно присоединенную к другой группе через алкиленовый линкер. Примеры гетероалкильных групп включают C₁-C₆ алкильную группу и гетероарильную группу, содержащую 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов. Примеры гетероаралкильных групп включают пиридилметил, пиридилэтил, пирролилметил, пирролилэтил, имидазолилметил, имидазолилэтил, тиазолилметил, тиазолилэтил, бензимидазолилметил, бензимидазолилэтил, хиназолинилметил, хинолинилметил, хинолинилэтил, бензофуранилметил, индолинилэтил, изохинолинилметил, изоиндолилметил, циннолилметил и бензотиофенилэтил. Специально исключены из объема указанного термина соединения, содержащие смежные кольцевые атомы O и/или S.

[0178] «Ариленовая», «гетероариленовая» или «гетероциклиленовая» группа представляет собой двухвалентную арильную, гетероарильную или гетероциклильную группу, соответственно, определение которых приведено выше, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их связывания.

[0179] Если в данном контексте фрагмент (например, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, мочевины и т.д.) описан как «необязательно замещенный» без явного указания заместителей, это означает, что указанная группа необязательно

содержит от одного до четырех, предпочтительно от одного до трех, более предпочтительно один или два неводородных заместителя.

[0180] Термин «галоген» или «гало» в данном контексте относится к хлору, бром, фтору или иод.

[0181] Термин «галогеналкил» относится к алкильной цепи, в которой один или более атомов водорода заменены на галоген. Примерами галогеналкилов являются трифторметил, дифторметил, фторхлорметил, хлорметил и фторметил.

[0182] Термин «гидроксиалкил» относится к группе -алкилен-ОН.

ПРИМЕРЫ

[0183] Способы по данному изобретению дополнительно проиллюстрированы следующими примерами, которые не следует толковать как ограничение объема или сущности данного изобретения конкретными способами и соединениями, описанными в них.

Дизайн исследования:

[0184] Ингибиторы PRMT5 демонстрируют селективную активность при раковых заболеваниях с делецией MTAР посредством связывания и дальнейшего ингибирования PRMT5 после связывания с внутриклеточным метаболитом МТА. Как отмечено выше, МТАР представляет собой фермент метионинового пути утилизации отходов метаболизма, и его делеция в раковых клетках приводит к накоплению МТА в указанных клетках. PRMT5 является важнейшим ферментом, необходимым для жизнеспособности клетки и, таким образом, ингибиторы PRMT5 по данному изобретению представляют собой новый подход к селективному лечению раковых заболеваний с делецией МТАР.

[0185] Маловероятно, что одиночная мутация вызовет рак: чаще всего за развитие рака отвечают множественные мутации. Авторами данного изобретения обнаружено, что лечение некоторых видов рака ингибиторами PRMT5 улучшается при применении комбинированной терапии. В частности, авторами данного изобретения неожиданно обнаружено, что комбинированная терапия из ингибитора PRMT5 и ингибитора KRAS^{G12C} обеспечивает более высокую противоопухолевую активность по сравнению с действием каждого ингибитора по отдельности.

Процедура исследования:

[0186] Самкам мышей nu/nu с иммунодефицитом имплантировали 5×10^6 клеток рака легких LU99 в 50% матригеля. Размеры опухоли измеряли штангенциркулем до достижения объема приблизительно 150-200 мм³. Животных рандомизировали на группы введения А) носителя (0,5% метилцеллюлозы (4000 сП) /0,2% твин 80 в воде), В) ингибитора PRMT5, С) ингибитора KRAS^{G12C} или D) ингибитора PRMT5 и ингибитора KRAS^{G12C}, каждый из которых вводили перорально (РО) в течение 21 дня. Объемы опухоли измеряли два раза в неделю (n=5 в каждой экспериментальной группе). Рассчитывали средний объем опухоли и стандартную ошибку среднего и наносили на график в каждый день исследования в программе GraphPad.

Пример 1

[0187] Данный пример осуществляли в соответствии с процедурой исследования, описанной выше. В качестве ингибитора PRMT5 использовали MRTX9768, который вводили в дозе 100 мг/кг два раза в сутки (BID). MRTX9768 представляет собой 2-(4-(4-(аминометил)-1-оксо-1,2-дигидрофалазин-6-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-фтор-1-нафтонитрил, описанный как пример 16-1 на с. 304 публикации международного патента № WO 2021/050915 A1, опубликованной 18 марта 2021 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

[0188] Ингибитор KRAS^{G12C}, использованный в данном примере, представлял собой MRTX849, который вводили в дозе 30 мг/кг один раз в сутки (QD). MRTX849 (адаграсиб) представляет собой 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, описанный, на Фиг. 1A публикации Hallin et al. 2020, Cancer Discov. 10(1): 54-71.

[0189] Результаты представлены на Фиг. 1 и в таблице 1. В данной модели ксенотрансплантата опухоли легких LU99 KRAS^{G12C} и CDKN2A/MTAP^{DEL} комбинация MRTX9768 и MRTX849 приводит к более высокой противоопухолевой активности по сравнению с действием каждого ингибитора по отдельности.

Таблица 1.

Группа	Объем опухоли (мм ³)							
	День	0	3	7	10	14	17	21
Носитель (PO QD)	Среднее	181,04	276,67	467,48	718,83	1040,93	1358,61	1951,06
	СОС	18,84	29,58	61,05	103,76	215,23	266,16	306,05
MRTX9768 (100 мг/кг PO BID)	Среднее	183,59	265,26	331,80	349,53	406,58	431,91	458,95
	СОС	15,07	16,07	24,14	25,13	43,52	51,50	60,11
MRTX849 (30 мг/кг PO QD)	Среднее	183,46	212,01	235,54	208,33	238,62	253,40	302,46
	СОС	15,02	24,43	31,54	30,73	50,71	64,28	81,82
MRTX9768 (100 мг/кг PO BID) + MRTX849 (30 мг/кг PO QD)	Среднее	184,78	193,87	133,82	106,53	91,74	67,44	46,84
	СОС	15,41	23,01	12,32	9,73	9,18	9,54	10,26

Пример 2

[0190] Данный пример осуществляли по существу в соответствии с процедурой исследования, описанной выше. В качестве ингибитора PRMT5 использовали MRTX7477, который вводили в дозе 200 мг/кг BID. MRTX7477 представляет собой 2-(4-(4-(аминометил)-1-оксо-1,2-дигидрофалазин-6-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-нафтонитрил, описанный как пример 4-147 на с. 226 публикации международного патента № WO 2021/050915 A1, опубликованной 18 марта 2021 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Ингибитор KRAS^{G12C}, использованный в данном примере, был таким же, как в примере 1, MRTX849, который вводили в дозе 30

мг/кг QD.

[0191] Результаты представлены на Фиг. 2 и в таблице 2. В данной модели ксенотрансплантата опухоли легких LU99 KRAS^{G12C} и CDKN2A/MTAP^{DEL} комбинация MRTX7477 и MRTX849 приводит к более высокой противоопухолевой активности по сравнению с действием каждого ингибитора по отдельности.

Таблица 2.

Группа	Объем опухоли (мм ³)							
	-2	1	5	8	12	15	19	21
Носитель (PO QD)	126,3	230,8	372,8	511,0	724,4	981,3	1357,6	1669,9
MRTX7477 (200 мг/кг PO BID)	129,4	214,5	210,7	177,1	185,3	189,1	229,5	267,5
MRTX849 (30 мг/кг PO QD)	130,1	242,7	122,6	113,4	196,2	261,5	552,8	601,6
MRTX7477 (200 мг/кг PO BID) + MRTX849 (30 мг/кг PO QD)	131,0	224,8	99,8	60,8	60,7	45,6	46,7	64,4

Пример 3

[0192] Соединение по данному изобретению оценивали в модели ксенотрансплантата опухоли LU99 PRMT5-041, и результаты представлены на Фиг. 3 и в таблице 3. Данный пример осуществляли по существу в соответствии с процедурой исследования, описанной выше, за исключением того, что мыши были носителями ксенотрансплантатов опухоли LU99 PRMT5-041. В качестве ингибитора PRMT5 использовали MRTX1719, который вводили в дозе 50 мг/кг QD. MRTX1719 представляет собой (2M)-2-(4-(4-(аминометил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-хлор-6-циклопропокси-3-фторбензонитрил, описанный как пример 16-8 на с. 307 публикации международного патента № WO 2021/050915 A1, опубликованной 18 марта 2021 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Ингибитор KRAS^{G12C}, использованный в данном примере, был таким же, как в примере 1, MRTX849, который вводили в дозе 30 мг/кг QD.

Таблица 3.

Группа	Объем опухоли (мм ³)								
	День	0	5	8	12	15	20	22	26
Носитель (PO QD)	Среднее	152	180	304	545	718	1140	1237	1548
	СОС	12	19	52	100	133	193	162	217
MRTX1719 (50 мг/кг PO QD)	Среднее	153	135	145	164	163	167	176	203
	СОС	13	18	20	25	28	30	34	42
MRTX849 (30 мг/кг PO QD)	Среднее	154	142	117	87	81	84	103	171
	СОС	17	17	10	8	11	22	35	69

Группа	Объем опухоли (мм ³)								
	День	0	5	8	12	15	20	22	26
MRTX1719 (50 мг/кг PO QD) + MRTX849 (30 мг/кг PO QD)	Среднее	153	109	91	41	19	5	4	3
	СОС	21	10	6	11	6	2	2	3

Пример 4

[0193] Соединение по данному изобретению оценивали в модели ксенотрансплантата опухоли SW1573 PRMT5-044, и результаты представлены на Фиг. 4 и в таблице 4. Данный пример осуществляли по существу в соответствии с процедурой исследования, описанной выше, за исключением того, мыши были носителями ксенотрансплантатов опухоли SW1573 PRMT5-044. В качестве ингибитора PRMT5 использовали MRTX1719, который вводили в дозе 50 мг/кг QD. Ингибитор KRAS^{G12C}, использованный в данном примере, был таким же, как в примере 1, MRTX849, который вводили в дозе 100 мг/кг QD.

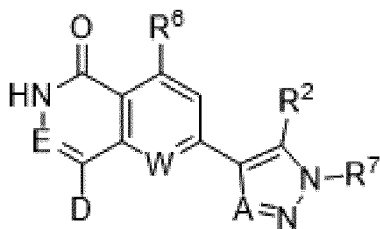
Таблица 4.

Группа	Объем опухоли (мм ³)							
	День	0	3	8	10	14	17	26
Носитель (PO QD)	Среднее	145	182	273	355	471	590	727
	СОС	12	9	27	42	57	87	121
MRTX1719 (50 мг/кг PO QD)	Среднее	138	163	259	324	375	437	547
	СОС	9	19	40	46	55	72	117
MRTX849 (100 мг/кг PO QD)	Среднее	139	150	188	236	285	320	361
	СОС	9	14	19	28	30	50	45
MRTX1719 (50 мг/кг PO QD) + MRTX849 (100 мг/кг PO QD)	Среднее	142	165	181	208	230	249	261
	СОС	9	17	21	34	42	52	61

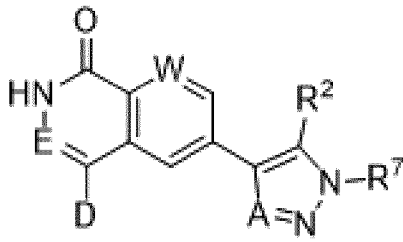
[0194] Следует понимать, что примеры и варианты реализации, описанные в данном документе, представлены лишь в иллюстративных целях, и что специалисты в данной области техники с учетом данного описания могут предположить различные модификации или изменения, и их следует толковать как входящие в сущность и сферу действия данной заявки, а также объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, цитированные в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всех отношениях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

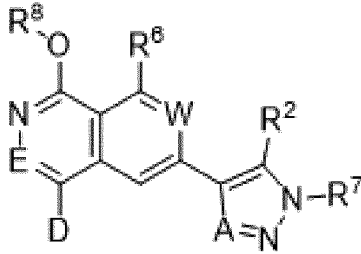
1. Способ лечения рака у субъекта, включающий:
введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора мутации гомолога вирусного онкогена саркомы крыс Кирстена (KRAS) типа «замена глицина на цистеин» (KRAS^{G12C}) и терапевтически эффективного количества ингибитора протеин-аргинин-N-метилтрансферазы 5 (PRMT5).
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что рак содержит гомозиготную делецию гена метилтиоаденозинфосфорилазы (MTAP).
3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что рак содержит генную мутацию KRAS^{G12C}.
4. Способ по п. 2 или 3, отличающийся тем, что рак дополнительно содержит гомозиготную делецию гена ингибитора циклинзависимой киназы 2A (CDKN2A).
5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы, рак ободочной кишки, рак головы и шеи, рак пищевода или меланому.
6. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что рак представляет собой рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).
7. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что рак представляет собой рак поджелудочной железы или ободочной кишки.
8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что ингибитор KRAS^{G12C} выбран из адаграсиба, соторасиба, JNJ-74699157, GDC-6036, LY3499446, JDQ443, D-1553 и их комбинаций.
9. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой адаграсиб.
10. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой соторасиб.
11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой ингибитор PRMT5, действующий совместно с метилтиоаденозином (MTA).
12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы ПА, ПБ или ПС:



Формула ПА



Формула IIВ

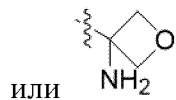
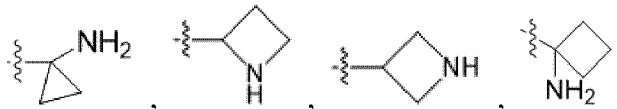


Формула IIIС

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

A представляет собой CR⁹ или N;

D представляет собой (C(R⁹)₂)₁₋₂-NH₂,



или ; или D представляет собой , где метилен связан с E, если E представляет собой C;

E представляет собой C, CR⁹ или N;

каждый L независимо представляет собой связь или C₁-C₃ алкилен;

W представляет собой CR⁹ или N;

каждый X независимо представляет собой связь, O, S, -NR⁴- или -NR⁴C(O)-;

каждый Z независимо представляет собой связь, -SO-, -SO₂-, -CH(OH)- или -C(O)-;

каждый R² независимо представляет собой гидроксиль, галоген, циано, цианометил, -(NR⁴)₂, гидроксильалкил, алкокси, -SO₂C₁-C₃ алкил, -X-арил-C₁-C₃ алкил, гетероалкил, C₂-C₄ алкинил, -X-галогеналкил, -X-C₁-C₅ алкил, -Z-C₁-C₅ алкил, гетероциклил, -X-L-циклоалкил, -Z-циклоалкил, -X-арил, -Z-арил или -X-гетероарил, причем гетероциклил, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R⁵;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород или C₁-C₃ алкил;

каждый R⁵ независимо представляет собой циано, оксо, галоген, C₁-C₃ алкил, гидроксильалкил, гидроксиль, алкокси, алкокси-C₁-C₃ алкил, -X-галогеналкил, -Z-циклоалкил, -X-арил-C₁-C₃ алкил, -X-арил-C₁-C₃ алкил, замещенный циано-группой, -X-L-циклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₃ алкилом или оксо-группой, -X-L-гетероарил, необязательно замещенный одним или более C₁-C₃ алкилами или оксо-группами, -X-L-гетероциклил, необязательно замещенный одним или более C₁-C₃ алкилами или оксо-группами, или -X-арил;

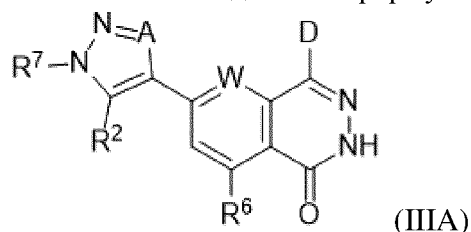
R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁-C₃ алкил, галогеналкил, гидроксиль, алкокси, C₁-C₃ алкил-алкокси, N(R⁹)₂, NR⁹C(O)R⁹, C(O)R⁹, оксетан и ТГФ;

R^7 представляет собой H или C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами;

R^8 представляет собой H или C_1 - C_3 алкил; и

каждый R^9 независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкил, галоген или галогеналкил.

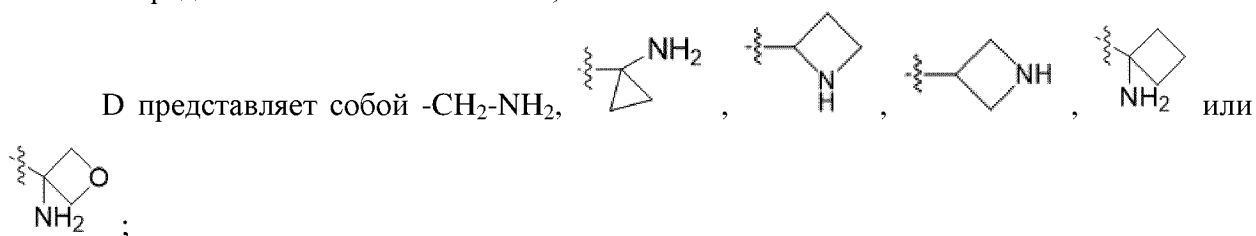
13. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы IIIA:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

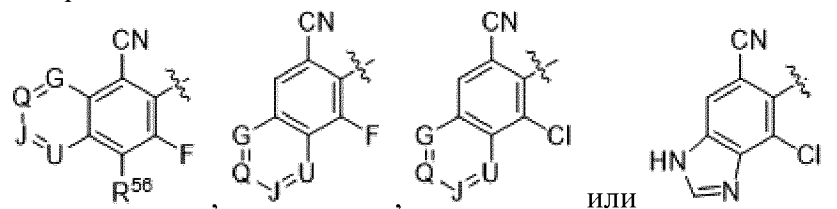
A представляет собой CR^9 или N;

D представляет собой $-CH_2-NH_2$,



W представляет собой CR^9 или N, где R^9 представляет собой H или C_1 - C_3 алкил;

R^2 представляет собой



где R^{56} представляет собой водород, фтор, хлор или метил,

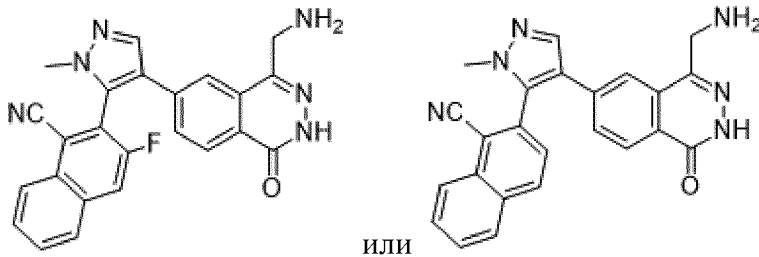
G, Q, J и U независимо выбраны из C(H), C(R^5) и N, при условии, что только один или два из G, Q, J и U могут представлять собой N;

каждый R^5 независимо представляет собой гидрокси, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_3 - C_6 циклоалкокси, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 гетероциклоалкил или C_1 - C_3 алкокси- C_1 - C_3 алкил;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, гидрокси, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_3 алкокси- C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_6 гетероциклоалкил, $-C(O)-C_1$ - C_3 галогеналкил или $-NR^{15}(CO)R^{16}$, где R^{15} представляет собой водород или метил, и R^{16} представляет собой C_1 - C_3 алкил; и

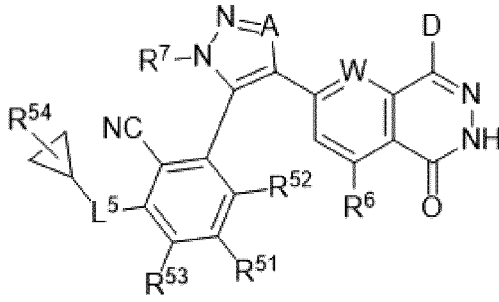
R^7 представляет собой C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 галогеналкил.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой:



приемлемую соль.

15. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы IIIВ:

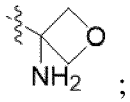
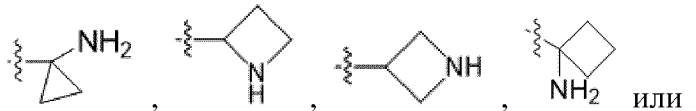


(IIIВ)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

A представляет собой CR⁹ или N;

D представляет собой -CH₂-NH₂,



W представляет собой CR⁹ или N, где R⁹ представляет собой H или C₁-C₃ алкил;

R⁵¹ представляет собой водород, фтор, хлор или метил, или R⁵¹ и R⁵² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C₄-C₆ гетероциклоалкил (например, гидрофуранил);

R⁵² представляет собой фтор, хлор или метил, или R⁵² и R⁵³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил;

R⁵³ представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

R⁵⁴ представляет собой водород, галоген, C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкокси;

L⁵ представляет собой -O- или -CH₂-;

R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, гидроксильный, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₃ галогеналкил или -NR¹⁵(CO)R¹⁶, где представляет собой is водород или метил, и R¹⁶ представляет собой C₁-C₃ алкил;

R⁷ представляет собой C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ галогеналкил.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что:

A представляет собой -CH или -CCH₃;

D представляет собой -CH₂-NH₂;

W представляет собой -CH, -CCH₃ или N;

R⁵¹, R⁵², R⁵³ и R⁵⁴, каждый независимо, выбраны из водорода, фтора, хлора или метила;

L⁵ представляет собой -O-;

R⁶ представляет собой водород, фтор, хлор или метил; и

R⁷ представляет собой C₁-C₂ алкил или C₁-C₂ галогеналкил.

17. Способ по п. 15 или 16, отличающийся тем, что:

A и W представляют собой -CH;

D представляет собой -CH₂-NH₂;

R⁵¹, R⁵² и R⁵³, каждый независимо, выбраны из водорода, фтора, хлора и метила;

R⁵⁴ представляет собой водород;

L⁵ представляет собой -O-;

R⁶ представляет собой водород; и

R⁷ представляет собой метил.

18. Способ по любому из пп. 15-17, отличающийся тем, что:

A и W представляют собой -CH;

D представляет собой -CH₂-NH₂;

R⁵¹ и R⁵², каждый независимо, выбраны из фтора, хлора и метила;

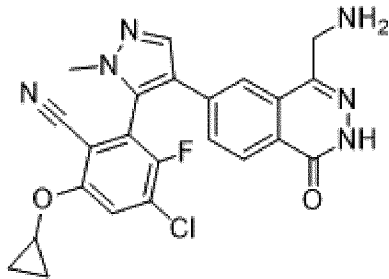
R⁵³ и R⁵⁴ представляют собой водород;

L⁵ представляет собой -O-;

R⁶ представляет собой водород; и

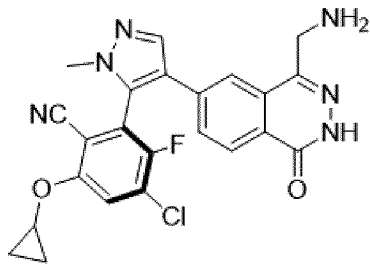
R⁷ представляет собой метил.

19. Способ по п. 15, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Способ по п. 15, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой:

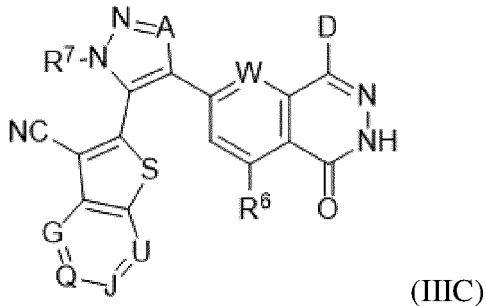


(MRTX1719) или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой MRTX1719 или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой адаграсиб.

22. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой MRTX1719 или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой соторасиб.

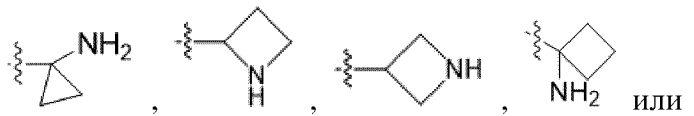
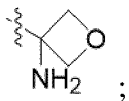
23. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы IIIС:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

A представляет собой CR⁹ или N;

D представляет собой -CH₂-NH₂,



W представляет собой CR⁹ или N, где R⁹ представляет собой H или C₁-C₃ алкил;

G, Q, J и U независимо выбраны из C(H), C(R⁵) и N, при условии, что только один или два из G, Q, J и U могут представлять собой N;

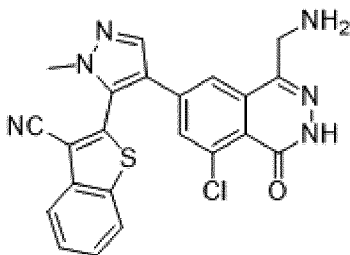
каждый R⁵ независимо представляет собой гидроксиль, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₃-C₆ циклоалкокси, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил;

R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, гидроксиль, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₃ галогеналкил, -N(R⁹)₂ или -NR¹⁵(CO)R¹⁶,

где каждый R⁹ независимо представляет собой H или C₁-C₃ алкил, R¹⁵ представляет собой водород или метил, и R¹⁶ представляет собой C₁-C₃ алкил; и

R⁷ представляет собой C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ галогеналкил.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора PRMT5 составляет от около 0,01 до 300 мг/кг в

сутки.

26. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора PRMT5 составляет от около 0,1 до 100 мг/кг в сутки.

27. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора PRMT5 составляет менее 1%, например, менее 10% или менее 25%, или менее 50% от клинически установленного терапевтического количества.

28. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора KRAS^{G12C} составляет от около 0,01 до 300 мг/кг в сутки.

29. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора KRAS^{G12C} составляет от около 0,1 до 100 мг/кг в сутки.

30. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора KRAS^{G12C} составляет менее 1%, например, менее 10% или менее 25%, или менее 50% от клинически установленного терапевтического количества.

31. Способ по любому из пп. 1-30, отличающийся тем, что ингибитор KRAS^{G12C} и ингибитор PRMT5 вводят последовательно.

32. Способ по любому из пп. 1-30, отличающийся тем, что ингибитор KRAS^{G12C} и ингибитор PRMT5 вводят одновременно.

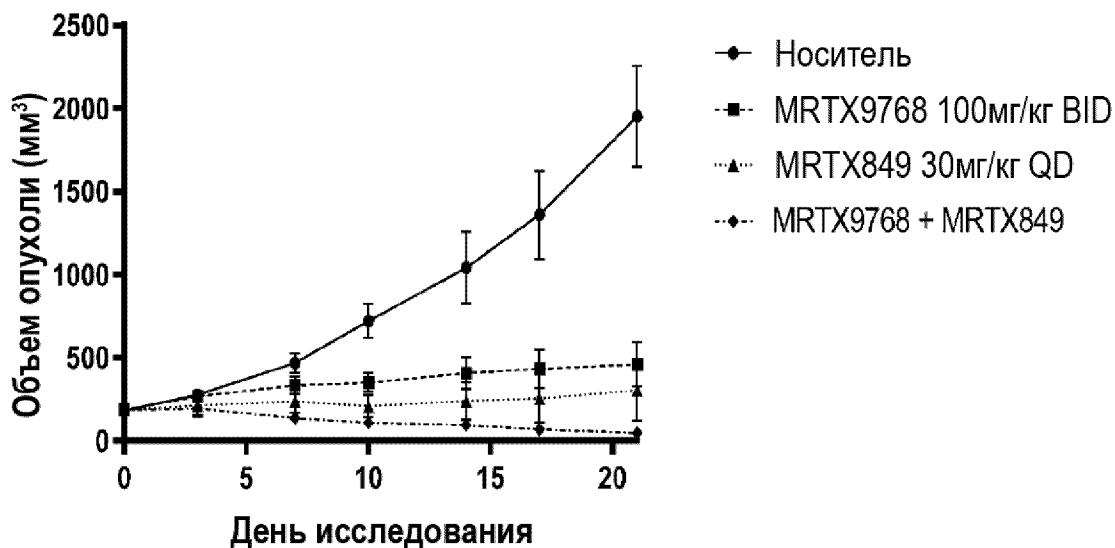
33. Способ по любому из пп. 1-32, отличающийся тем, что субъект ранее принимал или завершил прием химиотерапии первой линии.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что химиотерапия первой линии представляет собой химиотерапию на основе соединений платины и/или таксанов.

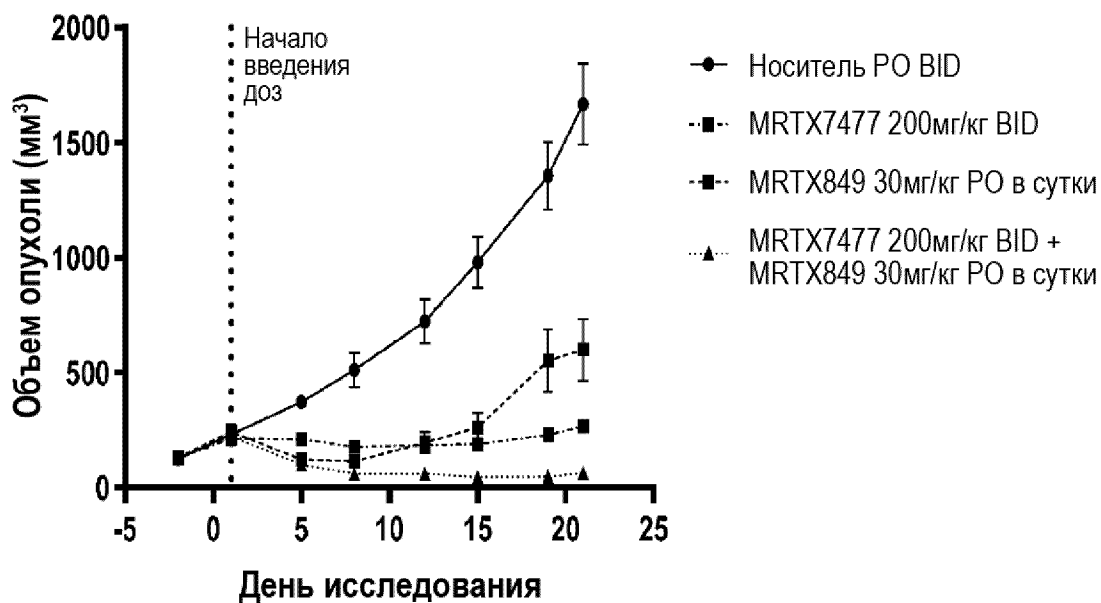
По доверенности

1/2

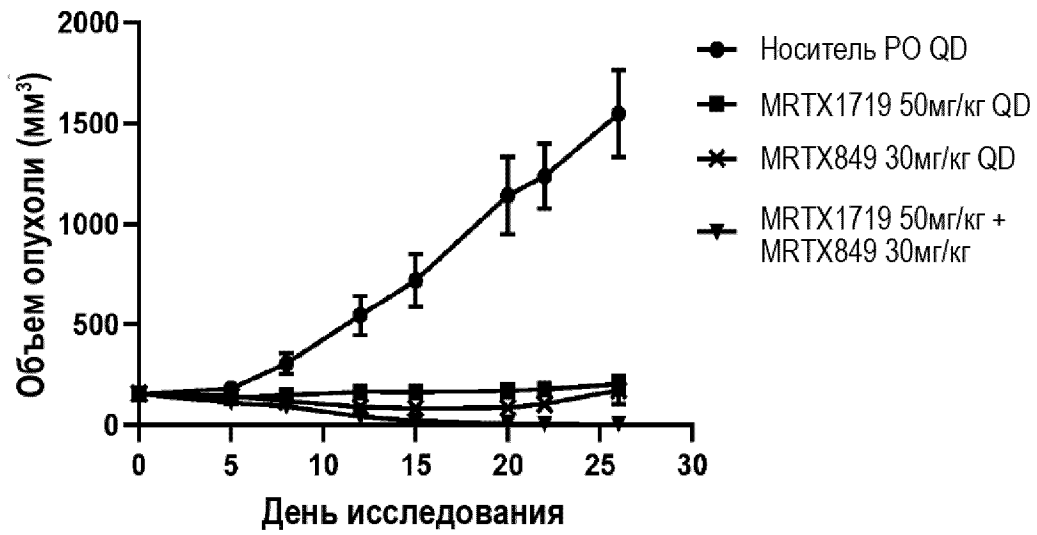
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

