

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202392817** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2023.12.06**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.04.05**

(51) Int. Cl. *A61K 31/502* (2006.01)  
*A61K 31/505* (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) **63/172,643; 63/253,029**

(32) **2021.04.08; 2021.10.06**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/023388**

(87) **WO 2022/216645 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 CDK4/6.

**202392817**  
**A1**

**202392817**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579535EA/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 № 63/172643, поданной 8 апреля 2021 года, и по предварительной заявке на патент США № 63/253029, 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 циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6).

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, лишённые 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 CDK4/6 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 гомозиготной делецией CDKN2A. Такие способы дополнительно включают введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора CDK4/6 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<sup>G12C</sup> и CDKN2A/MTPA<sup>DEL</sup>, 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 CDK4/6 представлял собой палбоциклиб, который вводили в дозе 130 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<sup>G12C</sup> и CDKN2A/MTPA<sup>DEL</sup>, созданной у мышей с иммунодефицитом. Ингибитор PRMT5, использованный в данном способе, представлял собой MRTX7477, который вводили в дозе 200 мг/кг BID, а ингибитор CDK4/6 представлял собой палбоциклиб, который вводили в дозе 130 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 HCC4006. Ингибитор PRMT5, использованный в данном способе, представлял собой MRTX1719, который вводили в дозе 100 мг/кг QD, а ингибитор CDK4/6 представлял собой палбоциклиб, который вводили в дозе 130 мг/кг QD. На график нанесен средний объем опухоли  $\pm$  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 CDK4/6 представлял собой палбоциклиб, который вводили в дозе 130 мг/кг QD. На график нанесен средний объем опухоли  $\pm$  стандартная ошибка среднего в конкретный день исследования, в соответствии с изображением.

[015] На **Фиг. 5** представлены результаты осуществления способов, описанных в примере 5, в модели ксенотрансплантата опухоли легких H1650. Ингибитор PRMT5, использованный в данном способе, представлял собой MRTX1719, который вводили в дозе 100 мг/кг QD, а ингибитор CDK4/6 представлял собой палбоциклиб, который вводили в дозе 130 мг/кг QD. На график нанесен средний объем опухоли  $\pm$  стандартная ошибка среднего в конкретный день исследования, в соответствии с изображением.

[016] На **Фиг. 6** представлены результаты осуществления способов, описанных в примере 6, в модели ксенотрансплантата опухоли легких A549 PRMT-034. Ингибитор PRMT5, использованный в данном способе, представлял собой MRTX1719, который вводили в дозе 100 мг/кг QD, а ингибитор CDK4/6 представлял собой палбоциклиб, который вводили в дозе 130 мг/кг QD. На график нанесен средний объем опухоли  $\pm$  стандартная ошибка среднего в конкретный день исследования, в соответствии с изображением.

[017] На **Фиг. 7** представлены результаты осуществления способов, описанных в примере 7, в модели ксенотрансплантата опухоли поджелудочной железы PANC-05-04. Ингибитор PRMT5, использованный в данном способе, представлял собой MRTX1719, который вводили в дозе 100 мг/кг QD, а ингибитор CDK4/6 представлял собой палбоциклиб, который вводили в дозе 130 мг/кг QD. На график нанесен средний объем опухоли  $\pm$  стандартная ошибка среднего в конкретный день исследования, в соответствии с изображением.

[018] На **Фиг. 8** представлены результаты осуществления способов, описанных в примере 8, в модели ксенотрансплантата опухоли поджелудочной железы VXPC-3. Ингибитор PRMT5, использованный в данном способе, представлял собой MRTX1719, который вводили в дозе 100 мг/кг QD, а ингибитор CDK4/6 представлял собой палбоциклиб, который вводили в дозе 130 мг/кг QD. На график нанесен средний объем опухоли  $\pm$  стандартная ошибка среднего в конкретный день исследования, в соответствии с изображением.

[019] На **Фиг. 9** представлены результаты осуществления способов, описанных в

примере 9, в модели ксенотрансплантата опухоли желудка MKN45. Ингибитор PRMT5, использованный в данном способе, представлял собой MRTX1719, который вводили в дозе 100 мг/кг QD, а ингибитор CDK4/6 представлял собой палбоциклиб, который вводили в дозе 130 мг/кг QD. На график нанесен средний объем опухоли  $\pm$  стандартная ошибка среднего в конкретный день исследования, в соответствии с изображением.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[020] 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.

[021] 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.

[022] 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 экстозов), 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, предопухоловой 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.

[023] 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<sup>DEL</sup>). Субъект может быть идентифицирован или диагностирован как имеющий МТАР-ассоциированный рак, если, например, с помощью подходящего анализа или набора установлено присутствие МТАР<sup>DEL</sup>. Альтернативно, субъект имеет подозрение на МТАР-ассоциированный рак, или

у субъекта есть амбулаторная карта, в которой указано, что субъект имеет МТАР-ассоциированный рак.

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

[025] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению рак может дополнительно содержать генную мутацию гомолога вирусного онкогена саркомы крыс Кирстена (KRAS), такую как генная мутация «замена глицина на цистеин» (KRAS<sup>G12C</sup>). Субъект может быть идентифицирован или диагностирован как имеющий рак с KRAS<sup>G12C</sup>, если с помощью подходящего анализа или набора установлено присутствие мутации KRAS<sup>G12C</sup>. Альтернативно, субъект имеет подозрение на рак с KRAS<sup>G12C</sup>, или у субъекта есть амбулаторная карта, в которой указано, что субъект имеет рак с KRAS<sup>G12C</sup>.

[026] В некоторых вариантах реализации любых способов или вариантов применения, описанных в данном документе, для определения того, имеет ли пациент МТАР<sup>DEL</sup> и/или CDKN2A<sup>DEL</sup> и/или KRAS<sup>G12C</sup>, 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.

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

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

[029] 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 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).

[030] 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 мочевого пузыря.

[031] 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.

[032] В одном варианте реализации способов по данному изобретению рак представляет собой рак поджелудочной железы. В другом варианте реализации рак представляет собой рак головы и шеи. В другом варианте реализации рак представляет собой рак мочевого пузыря.

[033] Как указано выше, в способах по данному изобретению вводят ингибитор CDK4/6. В данном контексте «ингибитор CDK4/6» относится к соединениям, способным отрицательно модулировать или полностью или частично подавлять ферментативную активность CDK4/6. Ингибиторы CDK4/6 по данному изобретению взаимодействуют с CDK4/6 и/или необратимо связываются с ними, что приводит к ингибированию ферментативной активности CDK4/6 и блокированию перехода клеточного цикла из G1-фазы в S-фазу.

[034] В некоторых вариантах реализации ингибитор CDK4/6 также ингибирует CDK2, т.е. он является ингибитором CDK 2/4/6.

[035] В некоторых вариантах реализации ингибитор CDK4/6 выбран из палбоциклиба (выпускаемого под названием Ibrance<sup>®</sup>, Pfizer Inc., Нью-Йорк, штат Нью-Йорк), абемациклиба (выпускаемого под названием Verzenio<sup>®</sup>, Eli Lilly and Company, Индианаполис, штат Индиана), рибоциклиба (выпускаемого под названием Kisqali<sup>®</sup>, Novartis Pharmaceuticals, Базель, Швейцария), PF-06873600 (CAS № 2185857-97-8, доступного в продаже у компании Pfizer Inc., Нью-Йорк, штат Нью-Йорк) и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации ингибитор CDK4/6 представляет собой трилациклиб (выпускаемый под названием Cosela<sup>™</sup>, G1 Therapeutics, Inc., Дарем, штат Северная Каролина).

[036] В одном варианте реализации способов по данному изобретению ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

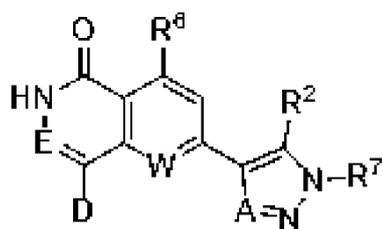
[037] Как указано выше, в способах по данному изобретению вводят также ингибитор PRMT5. «Ингибитор PRMT5» в данном контексте относится к соединениям по данному изобретению, описанным в данном документе. Указанные соединения могут отрицательно модулировать или полностью или частично подавлять ферментативную 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.

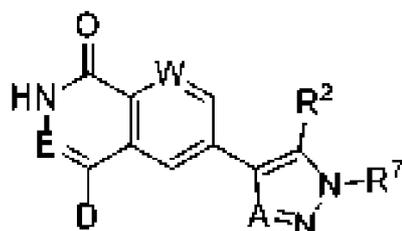
[038] В некоторых вариантах реализации ингибитор PRMT5 по данному изобретению представляет собой любой из ингибиторов PRMT5, описанных в публикации международного патента № WO 2021/050915 A1, опубликованной 18 марта 2021 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

[039] 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.

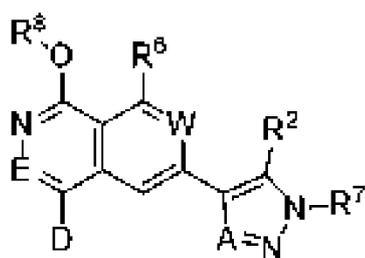
[040] Например, ингибитор PRMT5 в способах по данному изобретению, описанных в данном документе, представляет собой соединение формулы IА, IВ или IС (вариант реализации 1):



Формула IА



Формула IВ

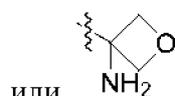
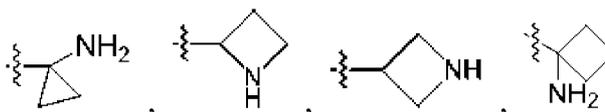


Формула IС

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

A представляет собой CR<sup>9</sup> или N;

D представляет собой (C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-NH<sub>2</sub>,



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

E представляет собой C, CR<sup>9</sup> или N;

каждый L независимо представляет собой связь или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилен;

W представляет собой CR<sup>9</sup> или N;

каждый X независимо представляет собой связь, O, S, -NR<sup>4</sup>- или -NR<sup>4</sup>C(O)-;

каждый Z независимо представляет собой связь, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CH(OH)- или -C(O)-;

каждый R<sup>2</sup> независимо представляет собой гидроксильную группу, галоген, циано, цианометил, -(NR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, гидроксильный алкил, алкокси, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, -X-арил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, гетероарил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкинил, -X-галогеналкил, -X-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алкил, -Z-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 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 R<sup>5</sup>;

каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой циано, оксо, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, гидроксильный алкил, гидроксильная группа, алкокси, алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, -X-галогеналкил, -Z-циклоалкил, -X-арил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, -X-арил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, замещенный циано-группой, -X-L-циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или оксо-группой, -X-L-гетероарил, необязательно замещенный одним или более C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилами или оксо-группами, -X-L-гетероцикл, необязательно замещенный одним или более C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилами или оксо-группами, или -X-арил;

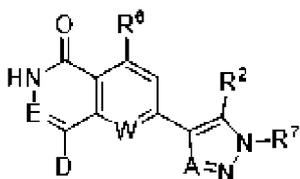
R<sup>6</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, галогеналкил, гидроксильная группа, алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил-алкокси, N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, C(O)R<sup>9</sup>, оксетан и ТГФ;

R<sup>7</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами;

R<sup>8</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил; и

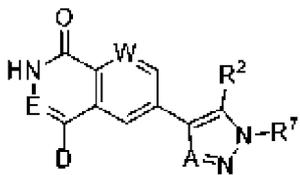
каждый R<sup>9</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, галоген или галогеналкил.

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



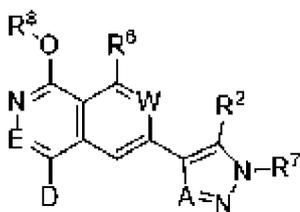
Формула IIА.

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



Формула IIВ.

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



Формула III.

[044] В варианте реализации 5 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-4, отличающийся тем, что W представляет собой CR<sup>9</sup>.

[045] В варианте реализации 6 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-4, отличающийся тем, что A представляет собой CR<sup>9</sup>.

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

[047] В варианте реализации 8 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-7, отличающийся тем, что W представляет собой CR<sup>9</sup>, A представляет собой CR<sup>9</sup>, и E представляет собой N.

[048] В варианте реализации 9 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-8, отличающийся тем, что R<sup>2</sup> 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.

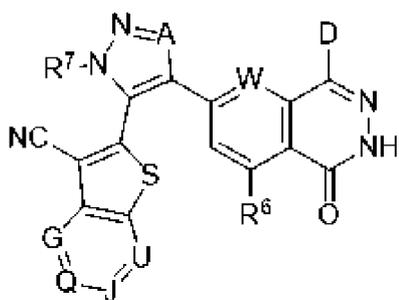
[049] В варианте реализации 10 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-8, отличающийся тем, что каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой циано, оксо, галоген, C1-C3 алкил, гидроксильный, гидроксильный алкил, алкокси -C1-C3 алкил, -X-L-гетероциклический, необязательно замещенный одним или более C1-C3 алкилами или оксогруппами, -X-L-циклоалкил, необязательно замещенный C1-C3 алкилом или оксогруппой.

[050] В варианте реализации 11 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-8, отличающийся тем, что R<sup>6</sup> выбран из водорода, гидроксильный, хлора, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>2</sub>H, -NH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, оксетана и ТГФ.

[051] 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.

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

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

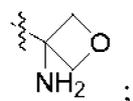
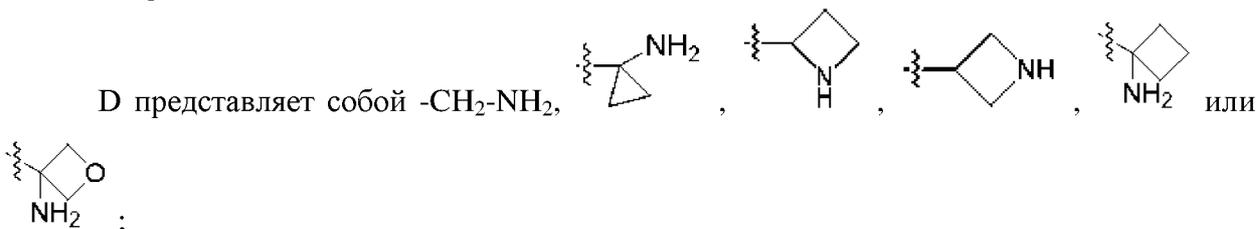


(III)

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,

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 гидроксиль, 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, гидроксиль,  $C_1-C_6$  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.

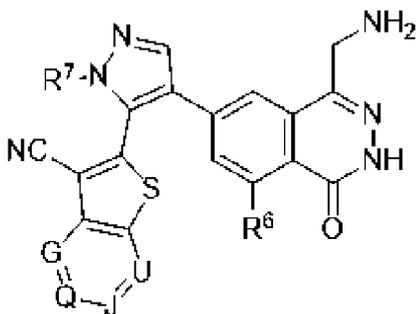
[054] В варианте реализации 15 предложен способ по варианту реализации 14, отличающийся тем, что A представляет собой CH.

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

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

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

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



[059] В варианте реализации 20 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R<sup>6</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, гидроксигруппа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкил, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> или -NR<sup>15</sup>(CO)R<sup>16</sup>.

[060] В варианте реализации 21 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R<sup>6</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, гидроксигруппа, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкил, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> или -NR<sup>15</sup>(CO)R<sup>16</sup>.

[061] В варианте реализации 22 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R<sup>6</sup> 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<sub>2</sub> или -NH(CO)CH<sub>3</sub>.

[062] В варианте реализации 23 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R<sup>6</sup> представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, гидроксигруппа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкил, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> или -NR<sup>15</sup>(CO)R<sup>16</sup>.

[063] В варианте реализации 24 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R<sup>6</sup> представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, гидроксигруппа, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкил, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> или -NR<sup>15</sup>(CO)R<sup>16</sup>.

[064] В варианте реализации 25 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R<sup>6</sup> представляет собой хлор, фтор, метил, этил, дифторметил, гидроксигруппа, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил, -C(O)-дифторметил, -NH<sub>2</sub> или -NH(CO)CH<sub>3</sub>.

[065] 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).

[066] 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(R<sup>5</sup>).

[067] 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.

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

$R^6$  представляет собой водород;

по меньшей мере один из G, Q, J и U представляет собой  $C(R^5)$ , а остальные G, Q, J и U независимо выбраны из C(H),  $C(R^5)$  и N, причем каждый  $R^5$  независимо представляет собой гидроксигруппу, 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.

[069] 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.

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

$R^6$  представляет собой водород;

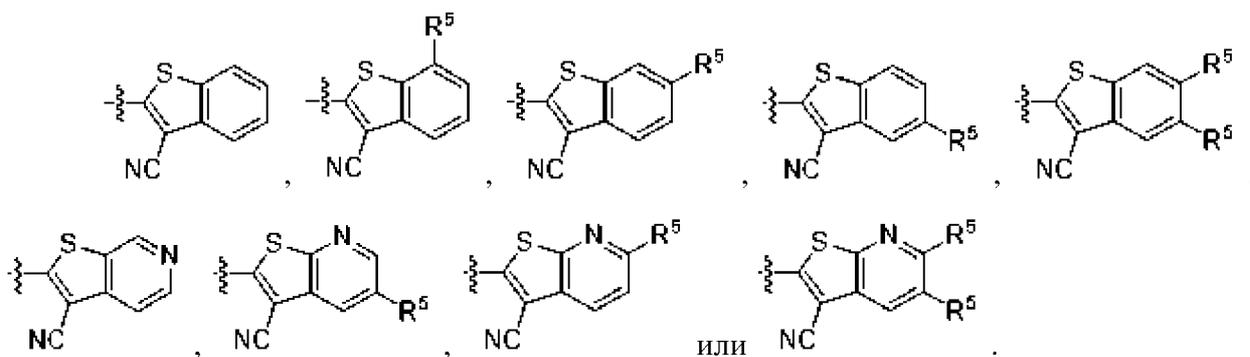
по меньшей мере один из G, Q, J и U представляет собой  $C(R^5)$ , а остальные G, Q, J и U независимо выбраны из C(H) и  $C(R^5)$ , причем каждый  $R^5$  независимо представляет собой гидроксигруппу, галоген,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галогеналкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкил,  $C_3-C_6$  гетероциклоалкил или  $C_1-C_3$  алкокси- $C_1-C_3$  алкил.

[071] 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  $C(R^5)$ , а остальные G, Q, J и U независимо представляют собой C(H); например, только один из G, Q, J и U представляет собой  $C(R^5)$ .

[072] В варианте реализации 33 предложен способ по варианту реализации 31, отличающийся тем, что два из G, Q, J и U представляют собой  $C(R^5)$ , а остальные G, Q, J и U независимо представляют собой C(H).

[073] В варианте реализации 34 предложен способ по варианту реализации 31, отличающийся тем, что три из G, Q, J и U представляют собой  $C(R^5)$ , а остальные G, Q, J и U представляют собой C(H).

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



[075] 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.

[076] В варианте реализации 37 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-36, отличающийся тем, что  $R^5$ , в случае присутствия, представляет собой гидроксигруппу, галоген,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  галогеналкил,  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкил,  $C_3-C_6$  гетероциклоалкил или  $C_1-C_3$  алкокси- $C_1-C_3$  алкил.

[077] В варианте реализации 38 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-36, отличающийся тем, что  $R^5$ , в случае присутствия, представляет собой гидроксигруппу, 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.

[078] В варианте реализации 39 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-36, отличающийся тем, что  $R^5$ , в случае присутствия, представляет собой гидроксигруппу, хлор, фтор, метил, этил, метокси, этокси, 2,2-дифторэтокси, оксетанил, тетрагидрофуранил, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил или (этокси)этил.

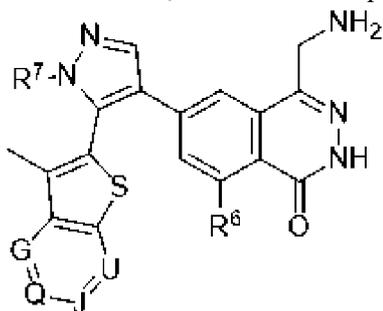
[079] В варианте реализации 40 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-39, отличающийся тем, что  $R^7$  представляет собой метил.

[080] В варианте реализации 41 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-39, отличающийся тем, что  $R^7$  представляет собой этил.

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

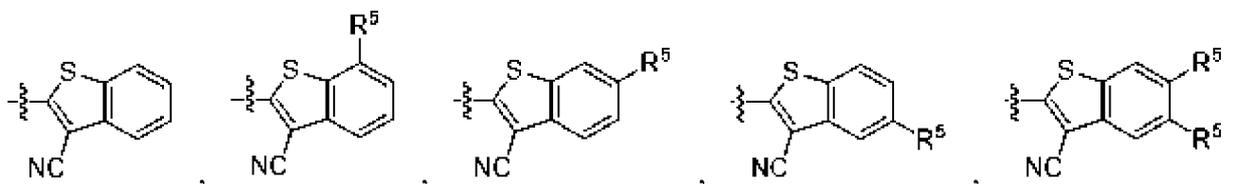
[082] В варианте реализации 43 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-39, отличающийся тем, что  $R^7$  представляет собой дифторметил или трифторметил.

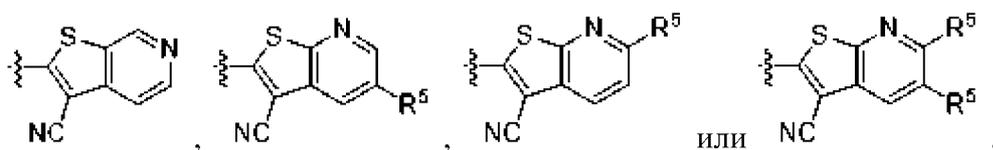
[083] В варианте реализации 44 предложен способ по варианту реализации 14, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 имеет формулу:



где

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

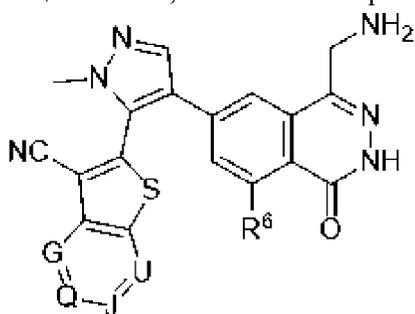




где каждый  $R^5$  независимо представляет собой гидрокси, галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$  алкокси,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$  гетероциклоалкил или  $C_1$ - $C_3$  алкокси- $C_1$ - $C_3$  алкил; и

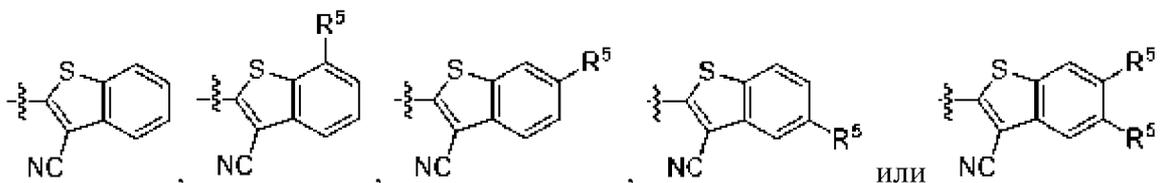
$R^6$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил, гидрокси,  $C_1$ - $C_3$  алкокси,  $C_1$ - $C_3$  алкокси- $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  гетероциклоалкил,  $-C(O)-C_1-C_3$  галогеналкил,  $-N(R^9)_2$  или  $-NR^{15}(CO)R^{16}$ .

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



где

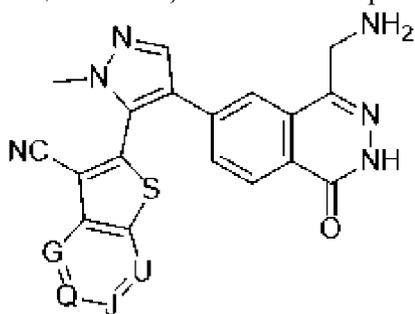
G, Q, J и U вместе с тиофеном, к которому они присоединены, образуют:



где каждый  $R^5$  независимо представляет собой гидрокси, 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

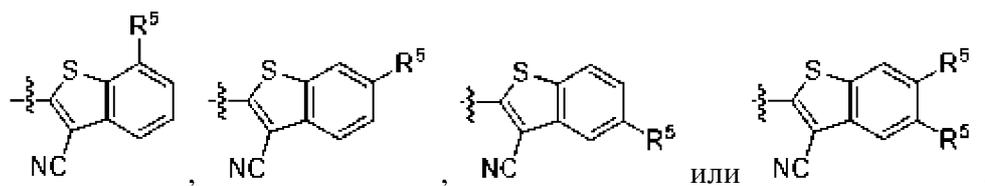
$R^6$  представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил, гидрокси,  $C_1$ - $C_3$  алкокси,  $C_1$ - $C_3$  алкокси- $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  гетероциклоалкил,  $-C(O)-C_1-C_3$  галогеналкил,  $-N(R^9)_2$  или  $-NR^{15}(CO)R^{16}$ .

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



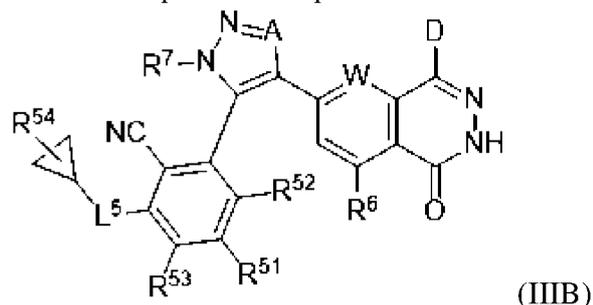
где

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



где каждый  $R^5$  независимо представляет собой гидрокси, 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.

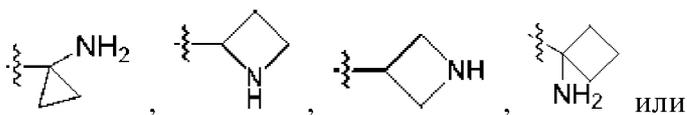
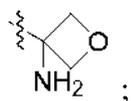
[086] В варианте реализации 47 предложен способ по данному изобретению, в котором ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы (IIIВ):



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;  
 $R^{51}$  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.

[087] В варианте реализации 48 предложен способ по варианту реализации 47,

отличающийся тем, что:

A представляет собой -CH или -CCH<sub>3</sub>;

D представляет собой -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

W представляет собой -CH, -CCH<sub>3</sub> или N;

R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup>, R<sup>53</sup> и R<sup>54</sup>, каждый независимо, выбраны из водорода, фтора, хлора или метила;

L<sup>5</sup> представляет собой -O-;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, фтор, хлор или метил; и

R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> галогеналкил.

[088] 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<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup> и R<sup>53</sup>, каждый независимо, выбраны из водорода, фтора, хлора и метила;

R<sup>54</sup> представляет собой водород;

L<sup>5</sup> представляет собой -O-;

R<sup>6</sup> представляет собой водород; и

R<sup>7</sup> представляет собой метил.

[089] 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 -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup>, каждый независимо, выбраны из фтора, хлора и метила;

R<sup>53</sup> и R<sup>54</sup> представляют собой водород;

L<sup>5</sup> представляет собой -O-;

R<sup>6</sup> представляет собой водород; и

R<sup>7</sup> представляет собой метил.

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

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

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

[093] В варианте реализации 54 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-50, отличающийся тем, что D представляет собой -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

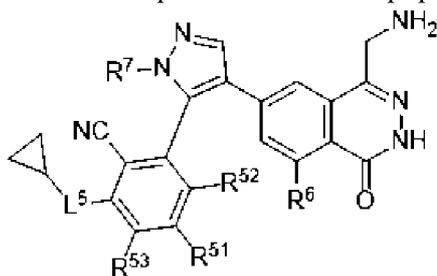
[094] В варианте реализации 55 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-51, отличающийся тем, что R<sup>54</sup> представляет собой водород или метил.

[095] В варианте реализации 56 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-51, отличающийся тем, что R<sup>54</sup> представляет собой водород.

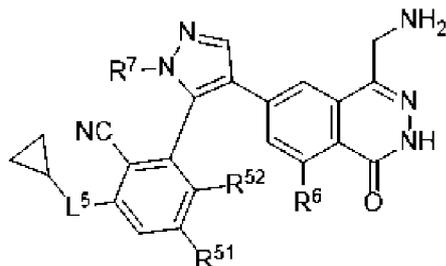
[096] В варианте реализации 57 предложен способ по любому из вариантов

реализации 47-51, отличающийся тем, что  $R^{54}$  представляет собой метил.

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



; такую как, например,



[098] В варианте реализации 59 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-55, отличающийся тем, что  $L^5$  представляет собой  $-CH_2-$ .

[099] В варианте реализации 60 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-55, отличающийся тем, что  $L^5$  представляет собой  $-O-$ .

[0100] 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, гидроксильная группа,  $C_1-C_3$  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, гидроксильная группа, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил,  $-C(O)-$ дифторметил,  $-NH_2$  или  $-NH(CO)CH_3$ .

[0101] 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.

[0102] 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.

[0103] 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, гидроксильная группа,  $C_1-C_3$  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, гидроксильная группа, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил,  $-C(O)-$ дифторметил,  $-NH_2$  или  $-NH(CO)CH_3$ .

[0104] 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.

[0105] 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.

[0106] В варианте реализации 67 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-63, отличающийся тем, что  $R^7$  представляет собой метил.

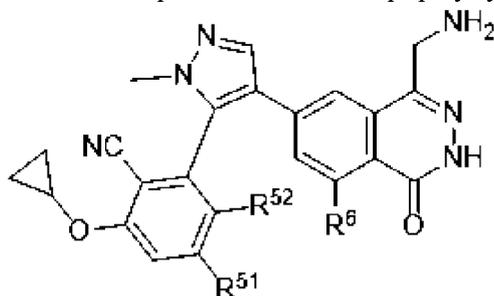
[0107] В варианте реализации 68 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-63, отличающийся тем, что  $R^7$  представляет собой этил.

[0108] В варианте реализации 69 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-63, отличающийся тем, что  $R^7$  представляет собой пропил (например, изопропил).

[0109] В варианте реализации 70 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-63, отличающийся тем, что  $R^7$  представляет собой дифторметил или трифторметил.

[0110] 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.

[0111] В варианте реализации 72 предложен способ по варианту реализации 47, в котором ингибитор PRMT5 имеет формулу:



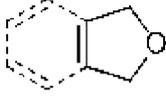
[0112] В варианте реализации 73 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-69, отличающийся тем, что  $R^{52}$  представляет собой фтор, и  $R^{51}$  представляет собой водород, фтор, хлор или метил.

[0113] 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.

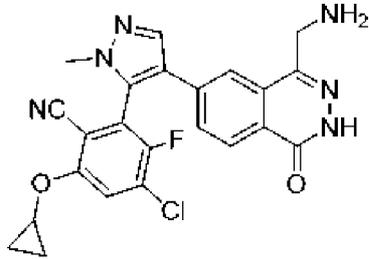
[0114] В варианте реализации 75 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-69, отличающийся тем, что  $R^{52}$  представляет собой фтор, и  $R^{51}$  представляет собой метил или водород (например,  $R^{52}$  представляет собой фтор, и  $R^{51}$  представляет собой метил; или  $R^{52}$  представляет собой фтор, и  $R^{51}$  представляет собой водород).

[0115] В варианте реализации 76 предложен способ по любому из вариантов

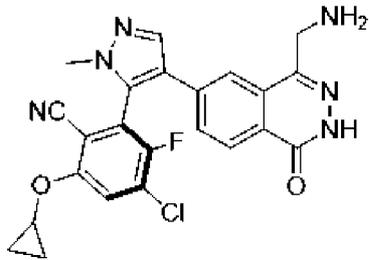
реализации 47-69, отличающийся тем, что  $R^{51}$  и  $R^{52}$  вместе с атомами, к которым они

присоединены, образуют гидрофуранил (например, ).

[0116] В варианте реализации 77 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-76, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой

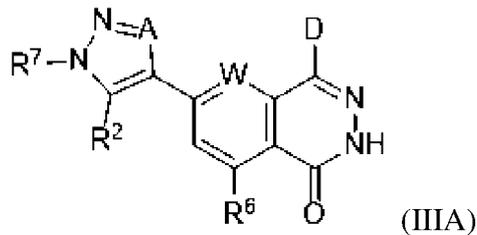


[0117] В варианте реализации 78 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-77, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой



(MRTX1719).

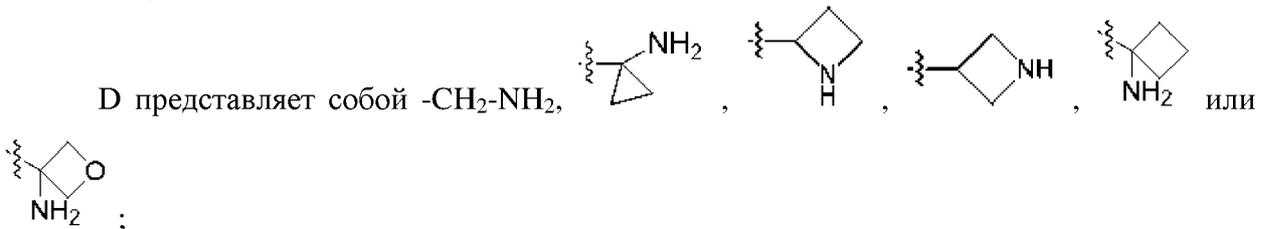
[0118] В одном аспекте данного изобретения предложен способ, в котором ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы (IIIА) (вариант реализации 79):



или его фармацевтически приемлемую соль, где

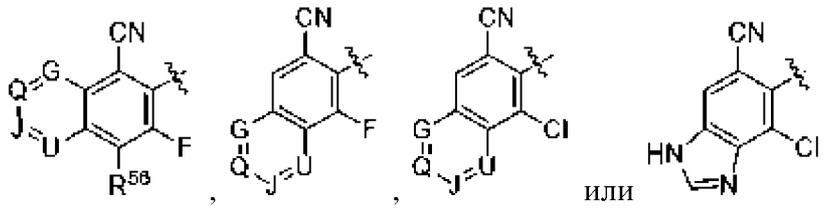
A представляет собой  $CR^9$  или N;

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



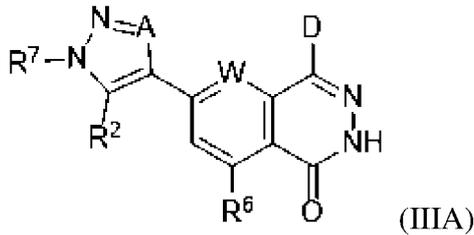
где  $R^{56}$  представляет собой водород, фтор, хлор или метил,  
 G, Q, J и U независимо выбраны из C(H), C( $R^5$ ) и N, при условии, что только один или два из G, Q, J и U могут представлять собой N;

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

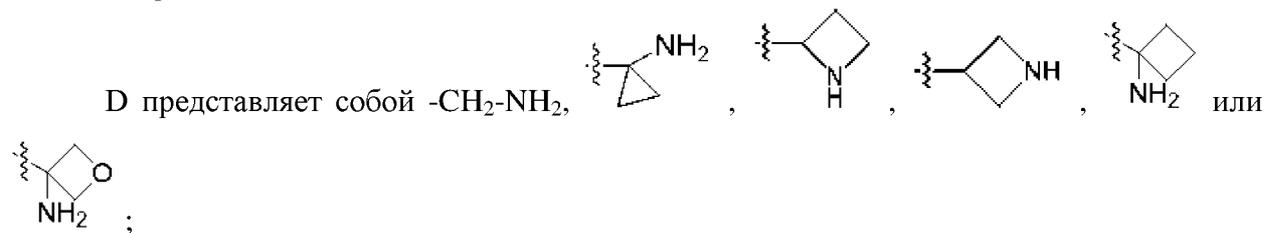
$R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  алкил или  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил.

[0119] В одном аспекте данного изобретения предложен способ, в котором ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы (IIIА) (вариант реализации 80):



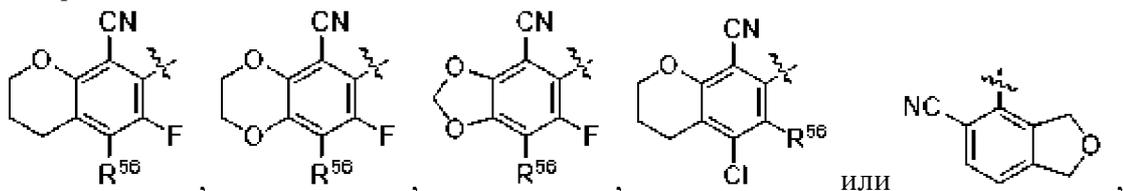
или его фармацевтически приемлемую соль, где

A представляет собой  $CR^9$  или N;



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, галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкокси;

$R^6$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкил, гидроксиль,  $C_1$ - $C_6$  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.

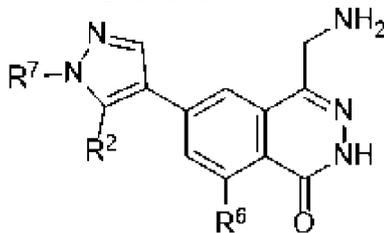
[0120] В варианте реализации 81 предложен способ по варианту реализации 79 или 80, отличающийся тем, что  $A$  представляет собой  $CH$ .

[0121] В варианте реализации 82 предложен способ по варианту реализации 79 или 80, отличающийся тем, что  $W$  представляет собой  $N$ .

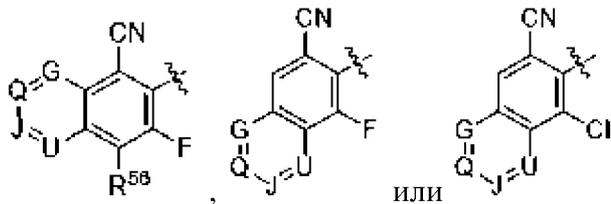
[0122] В варианте реализации 83 предложен способ по варианту реализации 79 или 80, отличающийся тем, что  $W$  представляет собой  $CH$ .

[0123] В варианте реализации 84 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 80, отличающийся тем, что  $D$  представляет собой  $-CH_2-NH_2$ .

[0124] В варианте реализации 85 предложен способ по варианту реализации 79 или 80, имеющий формулу:



[0125] В варианте реализации 86 предложен способ по варианту реализации 79 или 81-85, отличающийся тем, что  $R^2$  представляет собой



[0126] В варианте реализации 87 предложен способ по варианту реализации 86, отличающийся тем, что  $G$ ,  $Q$ ,  $J$  и  $U$  независимо выбраны из  $C(H)$  и  $C(R^5)$ .

[0127] В варианте реализации 88 предложен способ по варианту реализации 86, отличающийся тем, что  $G$ ,  $Q$ ,  $J$  и  $U$  независимо представляют собой  $C(H)$ .

[0128] 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  $C(R^5)$ , и остальные  $G$ ,  $Q$ ,  $J$  и  $U$  независимо представляют собой  $C(H)$ ; например, только один из  $G$ ,  $Q$ ,  $J$  и  $U$  представляет собой  $C(R^5)$ .

[0129] 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  $C(R^5)$ .

[0130] 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(R<sup>5</sup>).

[0131] В варианте реализации 92 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R<sup>5</sup>, в случае присутствия, представляет собой гидрокси, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил.

[0132] В варианте реализации 93 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R<sup>5</sup>, в случае присутствия, представляет собой гидрокси, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил.

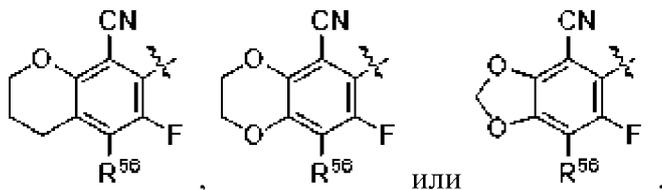
[0133] В варианте реализации 94 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R<sup>5</sup>, в случае присутствия, представляет собой гидрокси, хлор, фтор, метил, этил, метокси, этокси, 2,2-дифторэтокси, оксетанил, тетрагидрофуранил, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил или (этокси)этил.

[0134] В варианте реализации 95 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R<sup>5</sup>, в случае присутствия, представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси; например, R<sup>6</sup> представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси.

[0135] В варианте реализации 96 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R<sup>5</sup>, в случае присутствия, представляет собой хлор, фтор, метил, этил, метокси или этокси.

[0136] В варианте реализации 97 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R<sup>56</sup> представляет собой фтор, хлор или метил.

[0137] В варианте реализации 98 предложен способ по варианту реализации 80-85, отличающийся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой



[0138] В варианте реализации 99 предложен способ по любому из вариантов реализации 80-85 или 98, отличающийся тем, что R<sup>56</sup> представляет собой водород, фтор, хлор или метил.

[0139] В варианте реализации 100 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-99, отличающийся тем, что R<sup>6</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, гидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкил, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> или -NR<sup>15</sup>(CO)R<sup>16</sup>; например, R<sup>6</sup> представляет собой водород, хлор, фтор, метил, этил, диформетил, гидрокси, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил, -C(O)-диформетил, -NH<sub>2</sub> или -NH(CO)CH<sub>3</sub>.

[0140] 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.

[0141] 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.

[0142] 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, 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  $-NR^{15}(CO)R^{16}$ ; например,  $R^6$  представляет собой хлор, фтор, метил, этил, дифторметил, гидроксиль, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил,  $-C(O)$ -дифторметил,  $-NH_2$  или  $-NH(CO)CH_3$ .

[0143] В варианте реализации 104 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-99, 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.

[0144] В варианте реализации 105 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-99, отличающийся тем, что  $R^6$  представляет собой хлор, фтор, метил, этил, метокси или этокси.

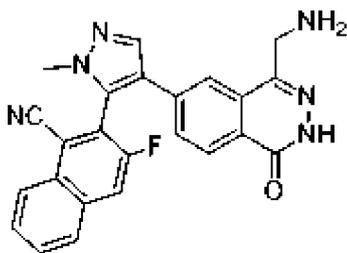
[0145] В варианте реализации 106 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-105, отличающийся тем, что  $R^7$  представляет собой метил.

[0146] В варианте реализации 107 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-105, отличающийся тем, что  $R^7$  представляет собой этил.

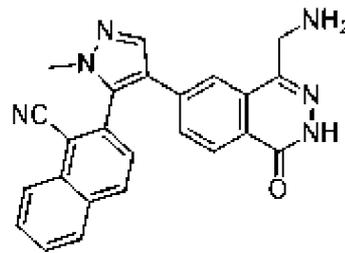
[0147] В варианте реализации 108 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-105, отличающийся тем, что  $R^7$  представляет собой пропил (например, изопропил).

[0148] В варианте реализации 109 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-105, отличающийся тем, что  $R^7$  представляет собой дифторметил или трифторметил.

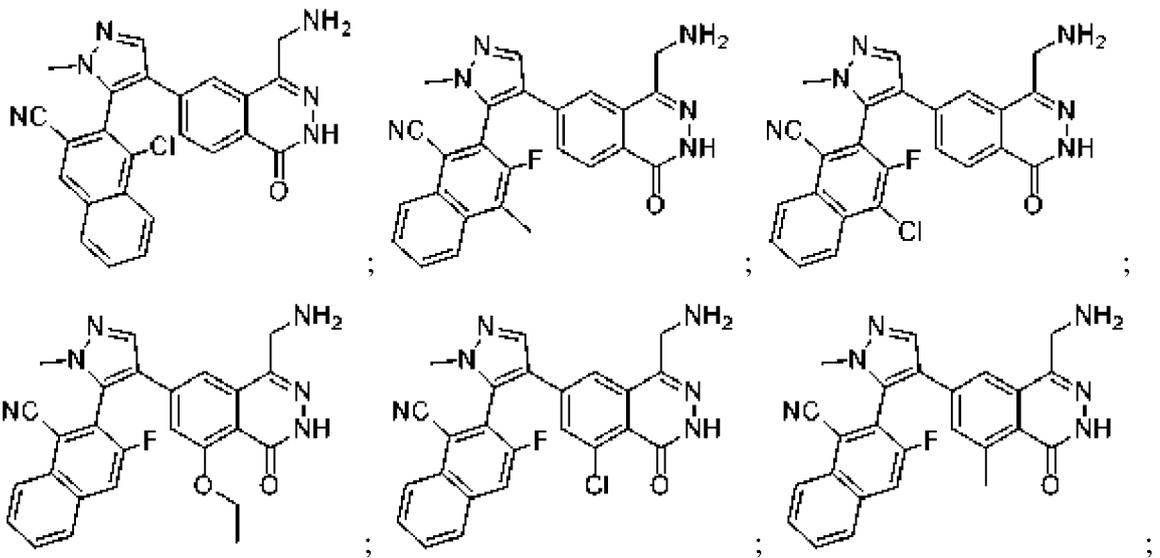
[0149] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению, описанных в данном документе, ингибитор PRMT5 представляет собой:



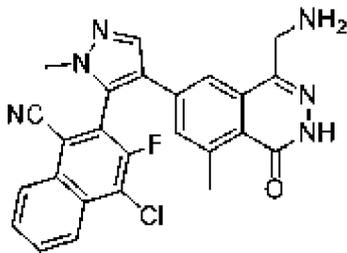
(MRTX9768);



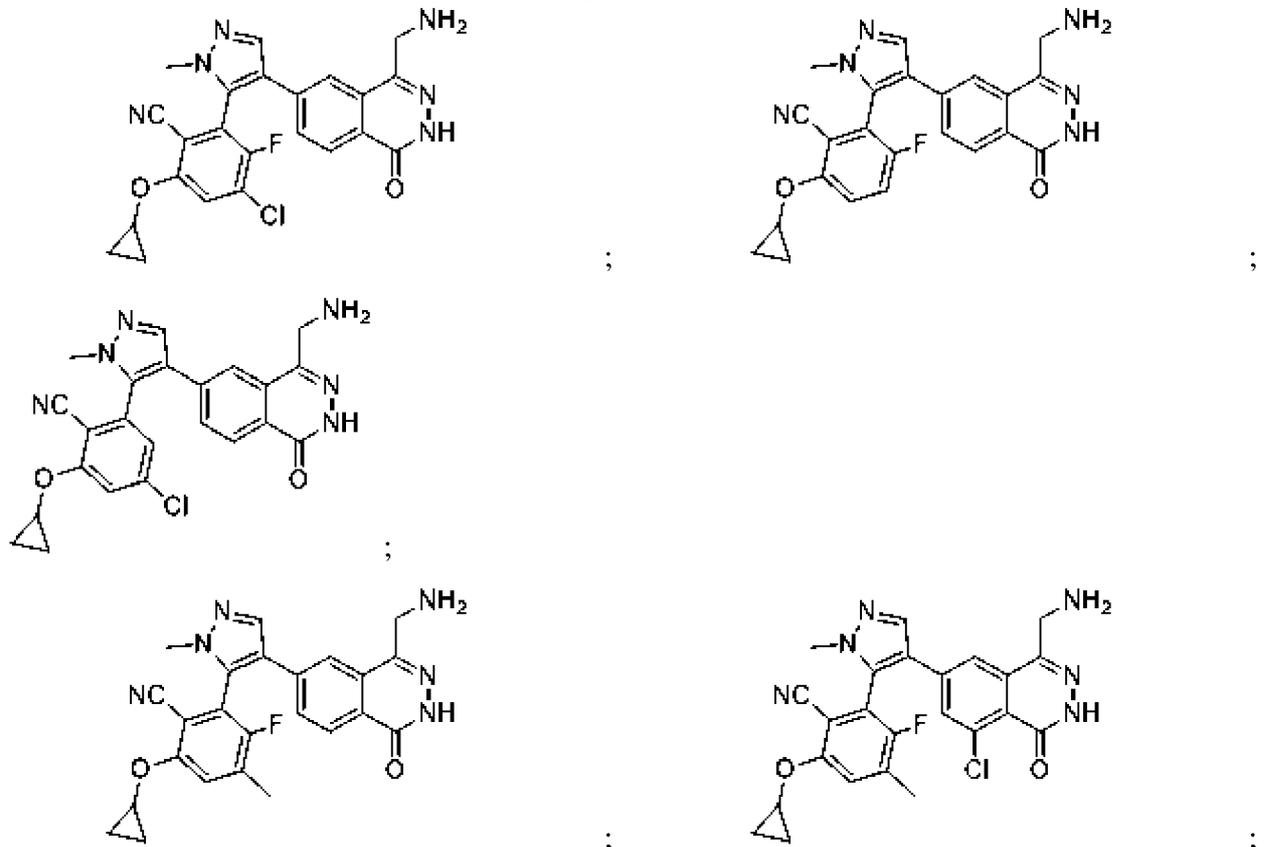
(MRTX7477);

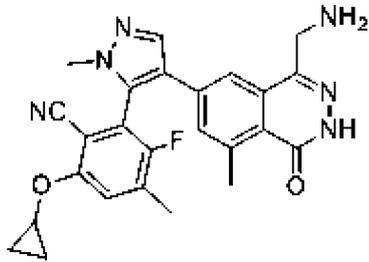
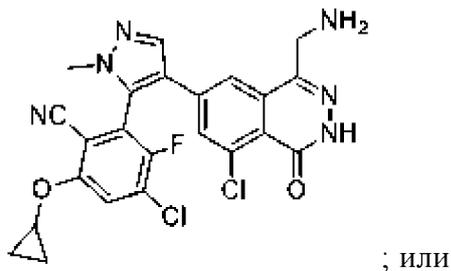


или

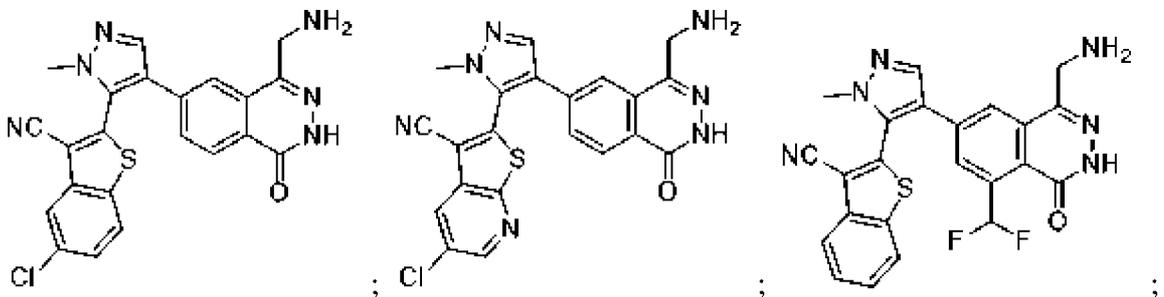
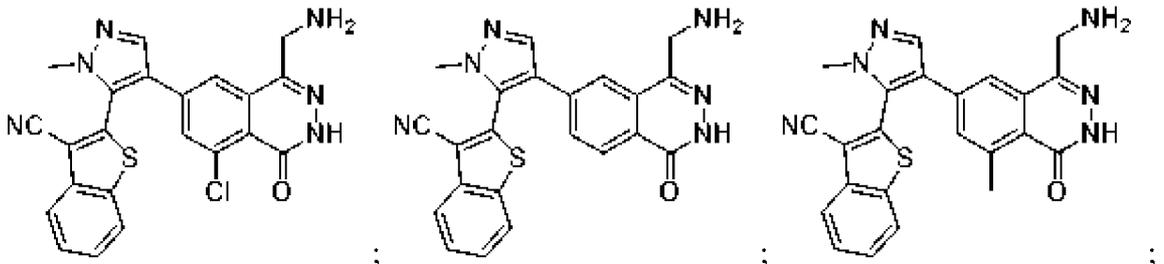


[0150] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению, описанных в данном документе, ингибитор PRMT5 представляет собой:

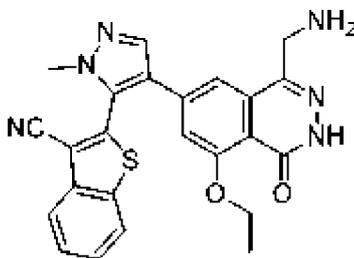




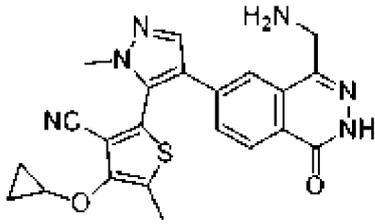
[0151] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению, описанных в данном документе, ингибитор PRMT5 представляет собой:



или



[0152] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению, описанных в данном документе, ингибитор PRMT5 представляет собой:



[0153] Ингибитор PRMT5 по данному изобретению и/или ингибитор CDK4/6 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 CDK4/6 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 интравенальное введение. В некоторых вариантах реализации ингибитор PRMT5 по данному изобретению и/или ингибитор CDK4/6 по данному изобретению вводят внутривенно в стационарных условиях. В некоторых других вариантах реализации введение можно предпочтительно осуществлять пероральным способом.

[0154] 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 который 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's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>e</sup> издание, под ред. А. Gennaro, Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания, 1990.

[0155] Ингибитор PRMT5 и ингибитор CDK4/6 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.

[0156] 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.

[0157] 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).

[0158] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 составляет от около 0,01 до 300 мг/кг в сутки. Например, в некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 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.

[0159] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 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 CDK4/6).

[0160] Комбинированная терапия в определении применения ингибитора PRMT5 и ингибитора CDK4/6 по данному изобретению предусматривает последовательное введение каждого агента по такой схеме, которая обеспечивает преимущественный эффект лекарственной комбинации (например, ингибитор PRMT5 и ингибитор CDK4/6 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 CDK4/6 по данному изобретению.

[0161] 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.

[0162] 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**

[0163] Для простоты химические фрагменты определены и далее именуется 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 и 2, 4 или 6 для атома S, в зависимости от степени окисления S).

[0164] Термин «амино» относится к  $\text{-NH}_2$ .

[0165] Термин «ацетил» относится к  $\text{-C(O)CH}_3$ .

[0166] В данном контексте термин «ацил» относится к алкилкарбонильному или арилкарбонильному заместителю, в котором алкильная и арильная части имеют значение, указанное в данном документе.

[0167] Термин «алкил» в данном контексте относится к насыщенным неразветвленным и разветвленным алифатическим группам, содержащим от 1 до 12 атомов углерода. Таким образом, «алкил» включает  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{10}$ ,  $\text{C}_{11}$  и  $\text{C}_{12}$  группы. Примеры алкильных групп включают, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

[0168] 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  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{10}$ ,  $\text{C}_{11}$  и  $\text{C}_{12}$  группы. Примеры алкенильных групп включают, без ограничения, этенил, пропенил, бутенил, пентенил и гексенил.

[0169] 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, пропирил, бутирил, пентил и гексил.

[0170] «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, пропилен и бутилен.

[0171] Термин «алкокси» относится к  $-OC_1-C_6$  алкилу.

[0172] 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.

[0173] 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.

[0174] «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.

[0175] «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.

[0176] «Гетероциклическая» 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<sup>4</sup>, 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, тетрагидротиафенил, 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.

[0177] В данном контексте «L-гетероциклил» относится к гетероциклильной группе, ковалентно связанной с другой группой через алкиленовый линкер.

[0178] 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  $\pi$ -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, бензотиафуранил, бензотиафенил, 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-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиафенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

[0179] «L-гетероаралкильная» или «L-гетероарилалкильная» группа содержит гетероарильную группу, ковалентно присоединенную к другой группе через алкиленовый линкер. Примеры гетероалкильных групп включают C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 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.

[0180] «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.

[0181] 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.

[0182] Термин «галоген» или «гало» в данном контексте относится к хлору, бром, фтору или иоду.

[0183] 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.

[0184] Термин «гидроксиалкил» относится к группе -алкилен-ОН.

### **ПРИМЕРЫ**

[0185] 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:**

[0186] 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, MTAР 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 MTAР.

[0187] 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 CDK4/6 обеспечивает более высокую противоопухолевую активность по сравнению с действием каждого ингибитора по отдельности.

#### **Процедура исследования:**

[0188] Самкам мышей nu/nu с иммунодефицитом имплантировали  $5 \times 10^6$  клеток рака легких LU99 в 50% матригеля. Размеры опухоли измеряли штангенциркулем до достижения объема приблизительно 150-200 мм<sup>3</sup>. Животных рандомизировали на группы введения А) носителя (0,5% метилцеллюлозы (4000 сП)/0,2% твин 80 в воде), В) ингибитора PRMT5, С) ингибитора CDK4/6 или D) ингибитора PRMT5 и ингибитора CDK4/6, каждый из которых вводили перорально (PO) 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**

[0189] 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.

[0190] Ингибитор CDK4/6, использованный в данном примере, представлял собой палбоциклиб, который вводили в дозе 130 мг/кг один раз в сутки (QD). Палбоциклиб представляет собой 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[(5-пиперазин-1-илпиридин-2-ил)амино]пиридо [2,3-d]пиримидин-7-он, и доступен в продаже под названием Ibrance<sup>®</sup> у компании Pfizer Inc., Нью-Йорк, штат Нью-Йорк.

[0191] Результаты представлены на Фиг. 1 и в таблице 1. В данной модели ксенотрансплантата опухоли легких LU99 KRAS<sup>G12C</sup> и CDKN2A/MTAP<sup>DEL</sup> комбинация MRTX9768 и MRTX849 приводит к более высокой противоопухолевой активности по сравнению с действием каждого ингибитора по отдельности.

**Таблица 1.**

Группа	Объем опухоли (мм <sup>3</sup> )							
	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
палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	184,39	247,02	355,77	482,60	731,56	914,41	1148,44
	СОС	15,37	29,94	47,97	58,36	93,09	114,17	133,46
MRTX9768 (100 мг/кг PO BID) + палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	184,20	262,26	287,14	309,96	335,73	335,87	298,87
	СОС	15,75	20,21	24,40	27,65	24,97	27,15	39,04

### Пример 2

[0192] Данный пример осуществляли 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-дигидрофталазин-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 CDK4/6, использованный в данном примере, был таким же, как в примере 1, палбоциклиб, который вводили в дозе 130 мг/кг QD.

[0193] Результаты представлены на Фиг. 2 и в таблице 2. В данной модели ксенотрансплантата опухоли легких LU99 KRAS<sup>G12C</sup> и CDKN2A/MTAP<sup>DEL</sup> комбинация MRTX7477 и MRTX849 приводит к более высокой противоопухолевой активности по сравнению с действием каждого ингибитора по отдельности.

**Таблица 2.**

Группа	Объем опухоли (мм <sup>3</sup> )							
	-2	1	5	8	12	15	19	21
<b>Носитель</b> (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
Палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	133,4	209,8	215,9	277,3	359,4	413,5	675,9	827,0
MRTX7477 (200 мг/кг PO BID) + палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	135,3	203,1	165,8	159,4	138,5	122,8	123,2	127,7

### Примеры 3-6

[0194] Соединение по данному изобретению оценивали в нескольких различных моделях ксенотрансплантата опухоли легких: HCC4006, SW1573 PRMT5-044, H1650 и A549 PRMT-034. Данный пример осуществляли по существу в соответствии с процедурой исследования, описанной выше, за исключением того, что мыши были носителями ксенотрансплататов опухоли HCC4006, ксенотрансплататов опухоли SW1573 PRMT5-044,

ксенотрансплататов опухоли H1650 или ксенотрансплататов опухоли A549 PRMT-034. В качестве ингибитора PRMT5 использовали MRTX1719, который вводили в дозе 50 мг/кг QD или 100 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 CDK4/6, использованный в данном примере, был таким же, как в примере 1, палбоциклиб, который вводили в дозе 130 мг/кг QD.

[0195] Результаты для HCC4006 представлены на Фиг. 3 и в таблице 3.

**Таблица 3.**

Группа	Объем опухоли (мм <sup>3</sup> )							
	День	0	2	5	9	12	16	20
Носитель (PO QD)	Среднее	126	168	188	209	248	278	297
	СОС	6	9	16	15	18	15	14
MRTX1719 (100 мг/кг PO QD)	Среднее	126	150	159	154	156	159	78
	СОС	7	12	12	13	10	11	7
Палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	127	155	143	117	115	111	100
	СОС	7	10	7	7	8	5	6
MRTX1719 (100 мг/кг PO QD) + палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	127	180	178	141	142	128	102
	СОС	8	28	29	25	27	18	18

[0196] Результаты для SW1573 PRMT5-044 представлены на Фиг. 4 и в таблице 4.

**Таблица 4.**

Группа	Объем опухоли (мм <sup>3</sup> )							
	День	0	3	8	10	14	17	21
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
Палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	140	160	208	260	293	302	319
	СОС	9	10	17	20	25	28	40
MRTX1719 (50 мг/кг PO QD) + палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	143	162	170	189	223	238	251
	СОС	10	18	25	33	34	44	48

[0197] Результаты для H1650 представлены на Фиг. 5 и в таблице 5.

**Таблица 5.**

Группа	Объем опухоли (мм <sup>3</sup> )							
	День	0	3	7	10	14	17	20
Носитель (PO QD)	Среднее	147	264	473	685	971	1210	1361
	СОС	12	19	54	58	97	96	131
MRTX1719 (100 мг/кг PO QD)	Среднее	146	231	471	599	625	711	635
	СОС	11	15	38	66	80	104	107
Палбоциклиб (130	Среднее	147	268	356	493	480	589	743

Группа мг/кг PO QD)	Объем опухоли (мм <sup>3</sup> )							
	День	0	3	7	10	14	17	20
MRTX1719 (100 мг/кг PO QD)	Среднее	11	37	48	61	67	97	90
+ палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	147	204	307	398	322	296	271
	СОС	8	22	37	38	26	24	21

[0198] Результаты для A549 PRMT-034 представлены на Фиг. 6 и в таблице 6.

**Таблица 6.**

Группа	Объем опухоли (мм <sup>3</sup> )										
	День	1	5	8	12	15	19	22	26	29	34
Носитель (PO QD)	Среднее	119	157	214	240	300	354	378	506	567	726
	СОС	9	18	31	37	52	71	78	124	156	271
MRTX1719 (100 мг/кг PO QD)	Среднее	118		169	200	210	214	221	263	288	325
	СОС	9	15	24	29	34	36	38	49	52	57
Палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	118	134	155	177	189	179	186	220	255	263
	СОС	8	10	10	17	22	19	21	32	47	48
MRTX1719 (100 мг/кг PO QD) + палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	119	144	166	180	183	182	194	199	206	220
	СОС	9	11	24	28	29	30	38	42	43	49

### Примеры 7 и 8

[0199] Соединение по данному изобретению оценивали в двух различных моделях ксенотрансплантата опухоли поджелудочной железы: PANC-05-04 и ВХРС-3. Данный пример осуществляли по существу в соответствии с процедурой исследования, описанной выше, за исключением того, что мыши были носителями ксенотрансплататов опухоли PANC-05-04 или ксенотрансплататов опухоли ВХРС-3. Ингибитор PRMT5 и ингибитор CDK4/6, использованные в данном примере, были такими же, как в примере 3: MRTX1719 вводили в дозе 100 мг/кг QD, а палбоциклиб вводили в дозе 130 мг/кг QD.

[0200] Результаты для PANC-05-04 представлены на Фиг. 7 и в таблице 7.

**Таблица 7.**

Группа	Объем опухоли (мм <sup>3</sup> )							
	День	0	3	7	10	14	17	20
Носитель (PO QD)	Среднее	150	335	447	534	654	757	832
	СОС	10	50	95	86	121	141	176
MRTX1719 (100 мг/кг PO QD)	Среднее	149	382	519	559	563	624	603
	СОС	9	63	58	87	88	73	119
Палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	149	319	365	378	341	391	350
	СОС	7	38	39	37	28	39	49
MRTX1719 (100 мг/кг PO QD) + палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	150	296	360	348	347	334	312
	СОС	7	19	70	114	120	124	96

[0201] Результаты для ВХРС-3 представлены на Фиг. 8 и в таблице 8.

**Таблица 8.**

Группа	Объем опухоли (мм <sup>3</sup> )							
	День	0	3	6	9	13	16	20
Носитель (PO QD)	Среднее	122	202	277	331	410	479	536
	СОС	9	25	36	60	77	99	112
MRTX1719 (50 мг/кг PO QD)	Среднее	122	174	206	310	359	372	368
	СОС	10	9	8	29	55	63	49
Палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	122	162	174	187	195	190	193
	СОС	11	10	15	17	27	23	38
MRTX1719 (50 мг/кг PO QD) + палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	121	141	137	111	86	102	122
	СОС	8	13	13	15	9	4	23

**Пример 9**

[0202] Соединение по данному изобретению оценивали в модели ксенотрансплантата опухоли желудка MKN45, и результаты представлены на Фиг. 9 и в таблице 9. Данный пример осуществляли по существу в соответствии с процедурой исследования, описанной выше, за исключением того, что мыши были носителями ксенотрансплантатов опухоли MKN45. Ингибитор PRMT5 и ингибитор CDK4/6, использованные в данном примере, были такими же, как в примере 3: MRTX1719 вводили в дозе 100 мг/кг QD, а палбоциклиб вводили в дозе 130 мг/кг QD.

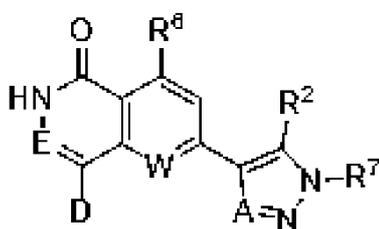
**Таблица 9.**

Группа	Объем опухоли (мм <sup>3</sup> )							
	День	0	3	7	10	14	17	20
Носитель (PO QD)	Среднее	106	180	297	388	535	763	801
	СОС	15	31	48	58	66	69	71
MRTX1719 (100 мг/кг PO QD)	Среднее	105	165	207	221	214	230	221
	СОС	13	27	38	43	37	50	55
Палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	106	158	236	264	330	434	474
	СОС	13	19	36	34	27	52	64
MRTX1719 (100 мг/кг PO QD) + палбоциклиб (130 мг/кг PO QD)	Среднее	105	155	190	178	199	187	182
	СОС	13	18	20	17	25	17	26

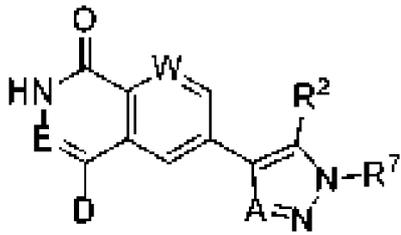
Следует понимать, что примеры и варианты реализации, описанные в данном документе, представлены лишь в иллюстративных целях, и что специалисты в данной области техники с учетом данного описания могут предположить различные модификации или изменения, и их следует толковать как входящие в сущность и сферу 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

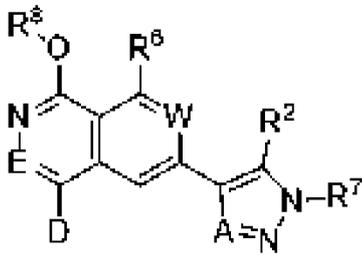
1. Способ лечения рака у субъекта, включающий:  
введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора циклинзависимой киназы 4 и 6 (CDK4/6) и терапевтически эффективного количества ингибитора протеин-аргинин-N-метилтрансферазы 5 (PRMT5).
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что рак содержит гомозиготную делецию гена метилтиоаденозинфосфорилазы (MTAP).
3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что рак содержит гомозиготную делецию гена ингибитора циклинзависимой киназы 2A (CDKN2A).
4. Способ по п. 2 или 3, отличающийся тем, что рак дополнительно содержит генную мутацию гомолога вирусного онкогена саркомы крыс Кирстена «замена глицина на цистеин» (KRAS<sup>G12C</sup>).
5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак пищевода, лимфому, рак желудка, рак кожи, рак молочной железы, рак головного мозга, рак печени и рак ободочной кишки.
6. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что рак представляет собой рак легкого (например, мезотелиому или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), включая аденокарциному и рак сквамозных клеток), рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак пищевода, лимфому (например, диффузную В-крупноклеточную лимфому), рак желудка, меланому, рак молочной железы и рак головного мозга (например, мультиформную глиобластому и глиому).
7. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что рак представляет собой рак легкого, такой как NSCLC или мезотелиома.
8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что ингибитор CDK4/6 представляет собой ингибитор CDK2/4/6.
9. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что ингибитор CDK4/6 выбран из палбоциклиба, абемациклиба, рибоциклиба, PF-06873600 и их комбинаций.
10. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.
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 IА, IВ или IС:



Формула IА



Формула IIВ

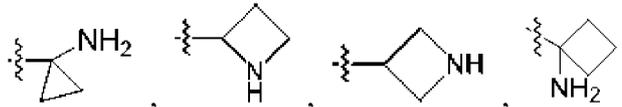


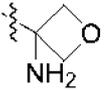
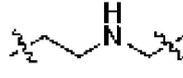
Формула IIIС

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

A представляет собой CR<sup>9</sup> или N;

D представляет собой (C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-NH<sub>2</sub>,



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

E представляет собой C, CR<sup>9</sup> или N;

каждый L независимо представляет собой связь или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилен;

W представляет собой CR<sup>9</sup> или N;

каждый X независимо представляет собой связь, O, S, -NR<sup>4</sup>- или -NR<sup>4</sup>C(O)-;

каждый Z независимо представляет собой связь, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CH(OH)- или -C(O)-;

каждый R<sup>2</sup> независимо представляет собой гидроксильную группу, галоген, циано, цианометил, -(NR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, гидроксильная группа, алкокси, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, -X-арил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкинил, -X-галогеналкил, -X-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алкил, -Z-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 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 R<sup>5</sup>;

каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой циано, оксо, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, гидроксильная группа, алкокси, алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, -X-галогеналкил, -Z-циклоалкил, -X-арил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, -X-арил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, замещенный циано-группой, -X-L-циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или оксо-группой, -X-L-гетероарил, необязательно замещенный одним или более C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилами или оксо-группами, -X-L-гетероцикл, необязательно замещенный одним или более C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилами или оксо-группами, или -X-арил;

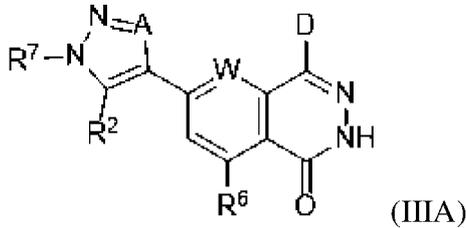
R<sup>6</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, галогеналкил, гидроксильная группа, алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил-алкокси, N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, C(O)R<sup>9</sup>, оксетан и ТГФ;

$R^7$  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.

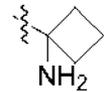
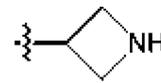
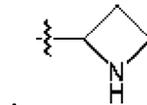
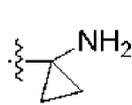
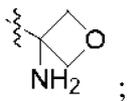
13. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы IIIA:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

A представляет собой  $CR^9$  или N;

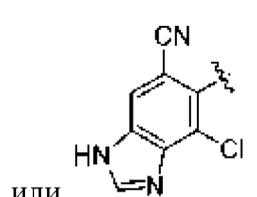
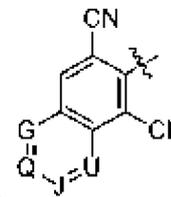
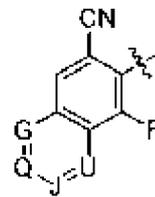
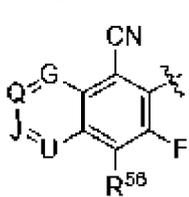
D представляет собой  $-CH_2-NH_2$ ,



или

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

$R^2$  представляет собой



или

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

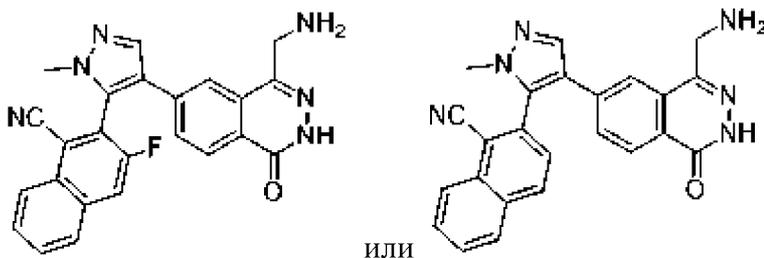
G, Q, J и U независимо выбраны из C(H), C( $R^5$ ) и N, при условии, что только один или два из G, Q, J и U могут представлять собой N;

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:

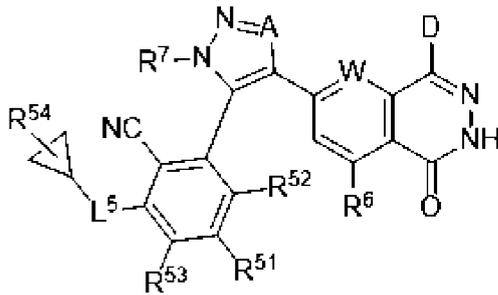


или

, или его фармацевтически

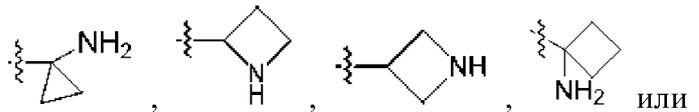
приемлемую соль.

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

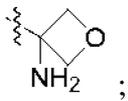


(IIIВ)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

А представляет собой  $CR^9$  или N;D представляет собой  $-CH_2-NH_2$ ,

или

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, гидроксиль,  $C_1-C_6$  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.

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

А представляет собой -CH или  $-CCH_3$ ;D представляет собой  $-CH_2-NH_2$ ;

W представляет собой -CH, -CCH<sub>3</sub> или N;

R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup>, R<sup>53</sup> и R<sup>54</sup>, каждый независимо, выбраны из водорода, фтора, хлора или метила;

L<sup>5</sup> представляет собой -O-;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, фтор, хлор или метил; и

R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> галогеналкил.

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

A и W представляют собой -CH;

D представляет собой -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup> и R<sup>53</sup>, каждый независимо, выбраны из водорода, фтора, хлора и метила;

R<sup>54</sup> представляет собой водород;

L<sup>5</sup> представляет собой -O-;

R<sup>6</sup> представляет собой водород; и

R<sup>7</sup> представляет собой метил.

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

A и W представляют собой -CH;

D представляет собой -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup>, каждый независимо, выбраны из фтора, хлора и метила;

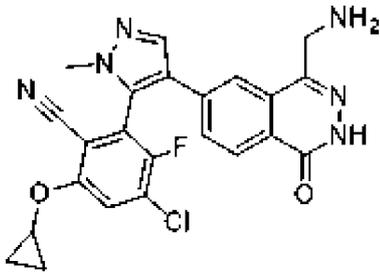
R<sup>53</sup> и R<sup>54</sup> представляют собой водород;

L<sup>5</sup> представляет собой -O-;

R<sup>6</sup> представляет собой водород; и

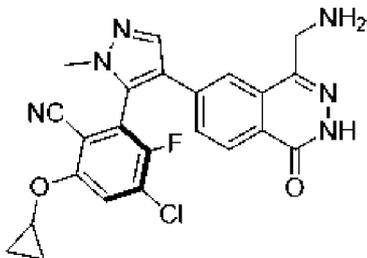
R<sup>7</sup> представляет собой метил.

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:



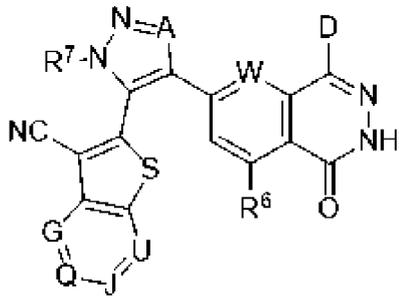
(MRTX1719) или его фармацевтически приемлемую

соль.

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

CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

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

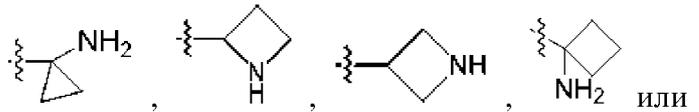
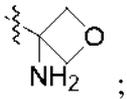


(IIIС)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

A представляет собой CR<sup>9</sup> или N;

D представляет собой -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>,



W представляет собой CR<sup>9</sup> или N, где R<sup>9</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

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

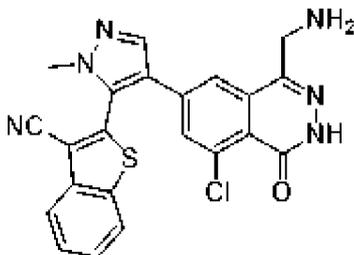
каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой гидрокси, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, гидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкил, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> или -NR<sup>15</sup>(CO)R<sup>16</sup>,

где каждый R<sup>9</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, R<sup>15</sup> представляет собой водород или метил, и R<sup>16</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил; и

R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора PRMT5 составляет от около 0,01 до 300 мг/кг в сутки.

25. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что терапевтически

эффективное количество ингибитора PRMT5 составляет от около 0,1 до 100 мг/кг в сутки.

26. Способ по любому из пп. 1-25, 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.

27. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 составляет от около 0,01 до 300 мг/кг в сутки.

28. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 составляет от около 0,1 до 100 мг/кг в сутки.

29. Способ по любому из пп. 1-28, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 составляет менее 1%, например, менее 10% или менее 25%, или менее 50% от клинически установленного терапевтического количества.

30. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что ингибитор CDK4/6 и ингибитор PRMT5 вводят последовательно.

31. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что ингибитор CDK4/6 и ингибитор PRMT5 вводят одновременно.

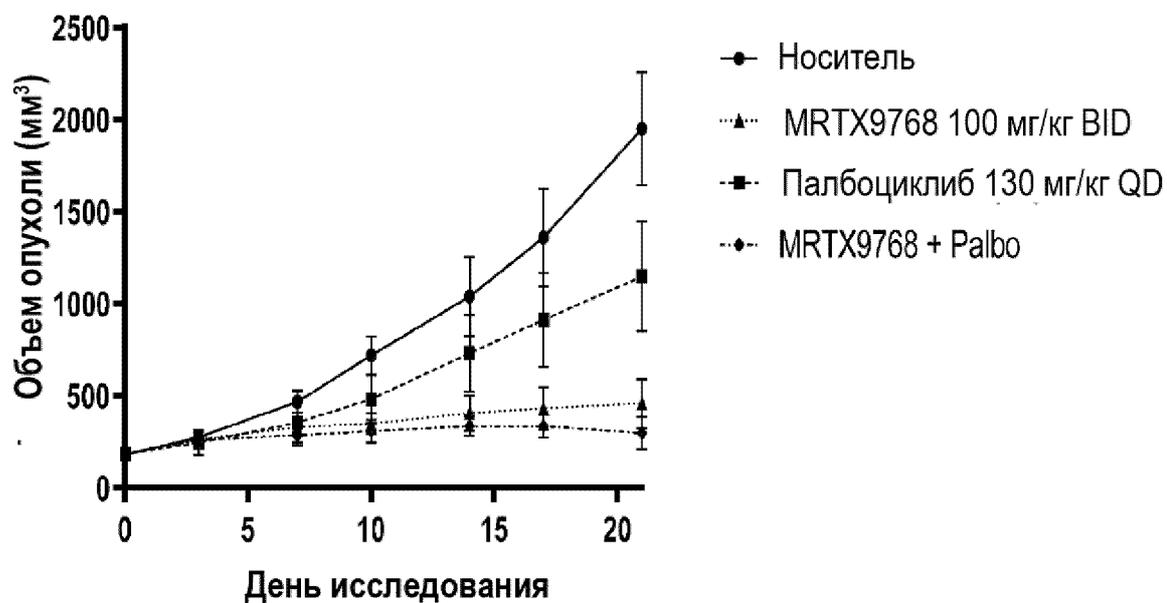
32. Способ по любому из пп. 1-31, отличающийся тем, что субъект ранее принимал или завершил прием химиотерапии первой линии.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что химиотерапия первой линии представляет собой химиотерапию на основе соединений платины и/или таксанов.

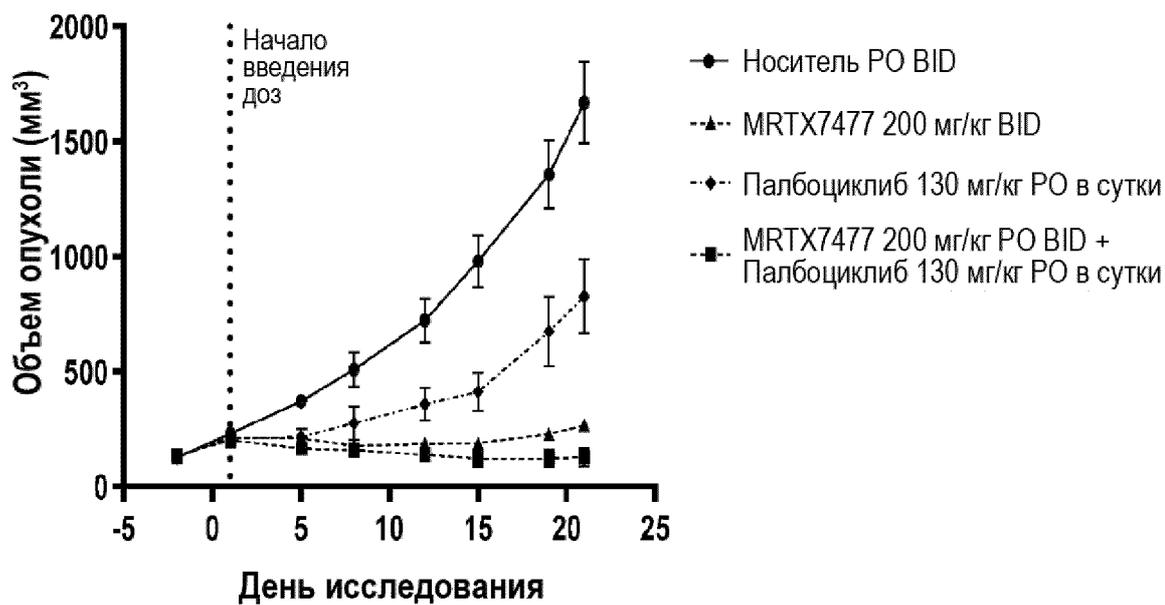
По доверенности

1/5

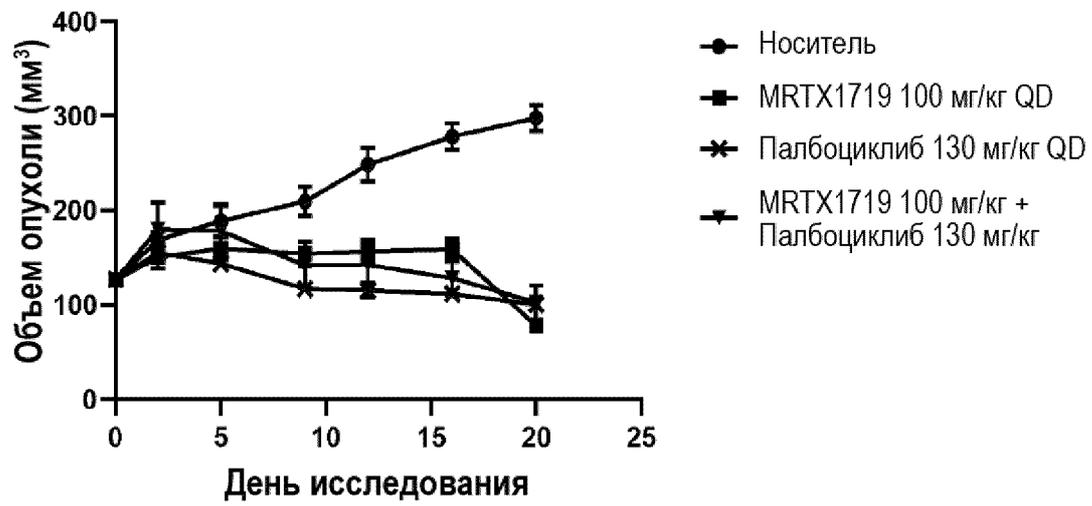
Фиг. 1



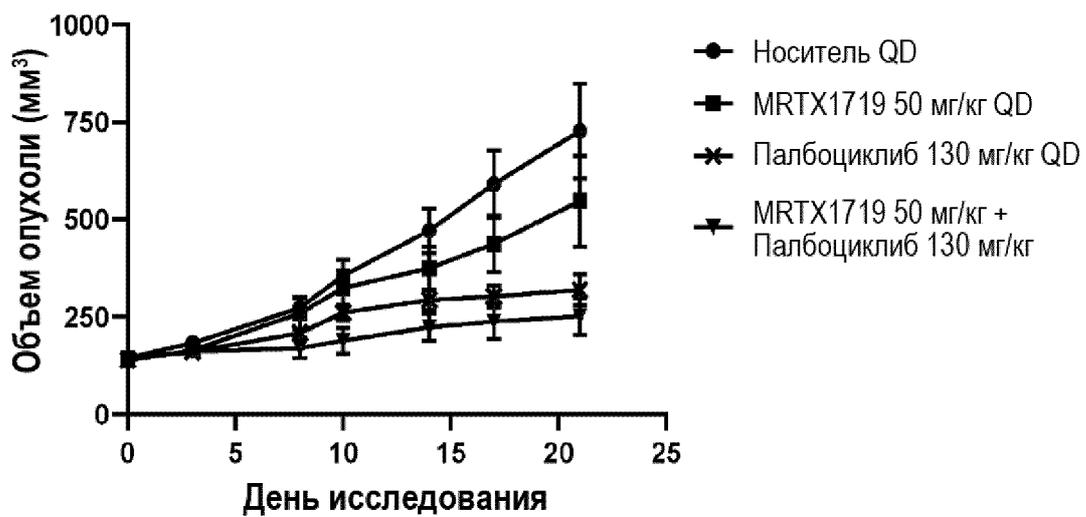
Фиг. 2



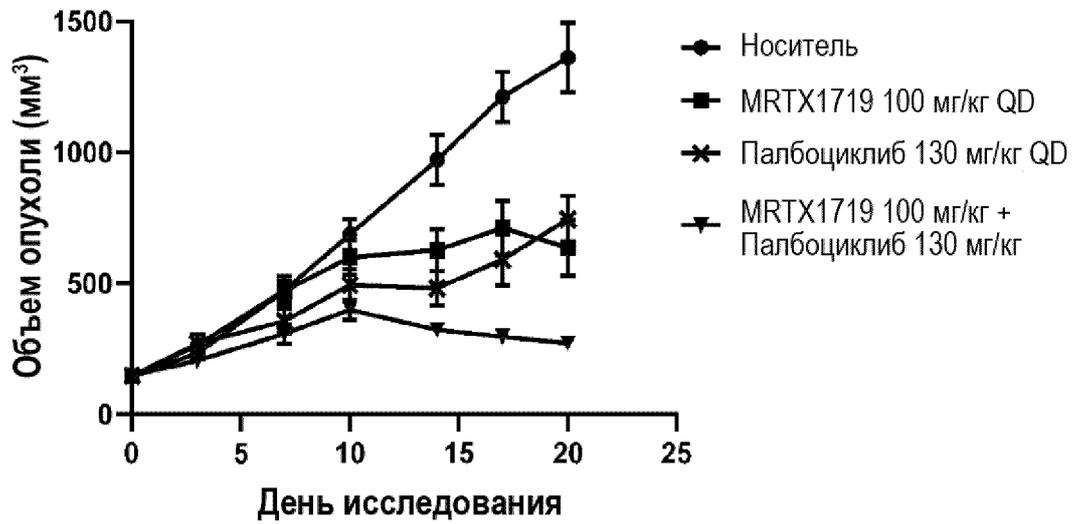
Фиг. 3



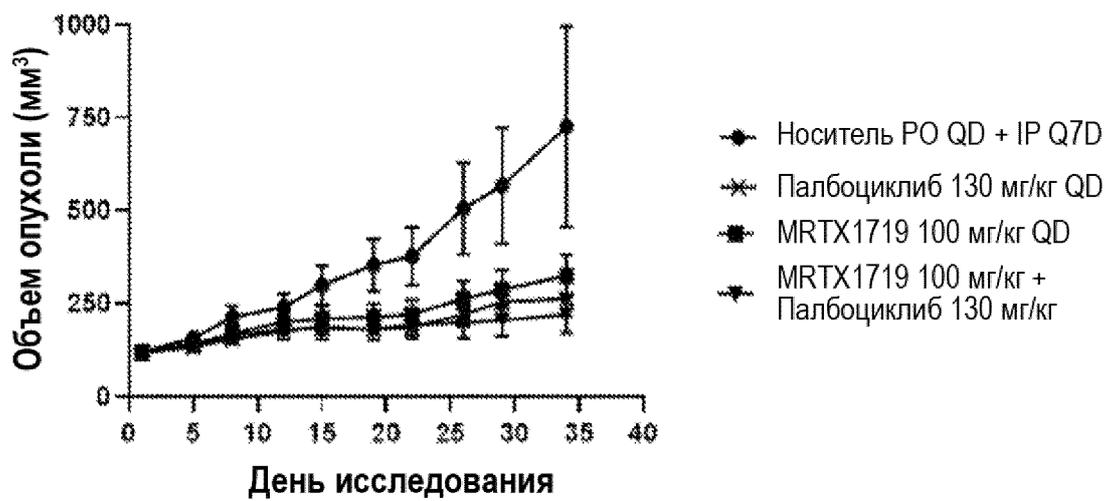
Фиг. 4



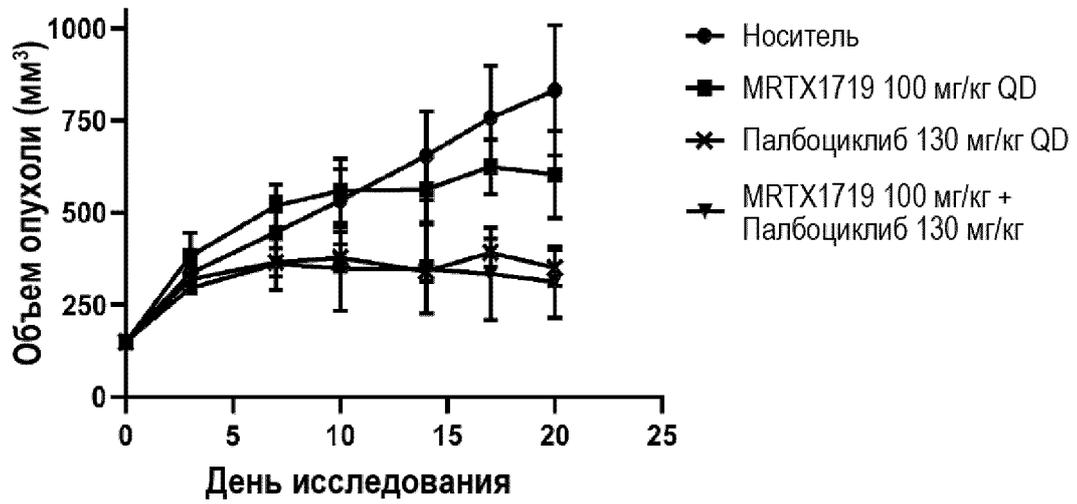
Фиг. 5



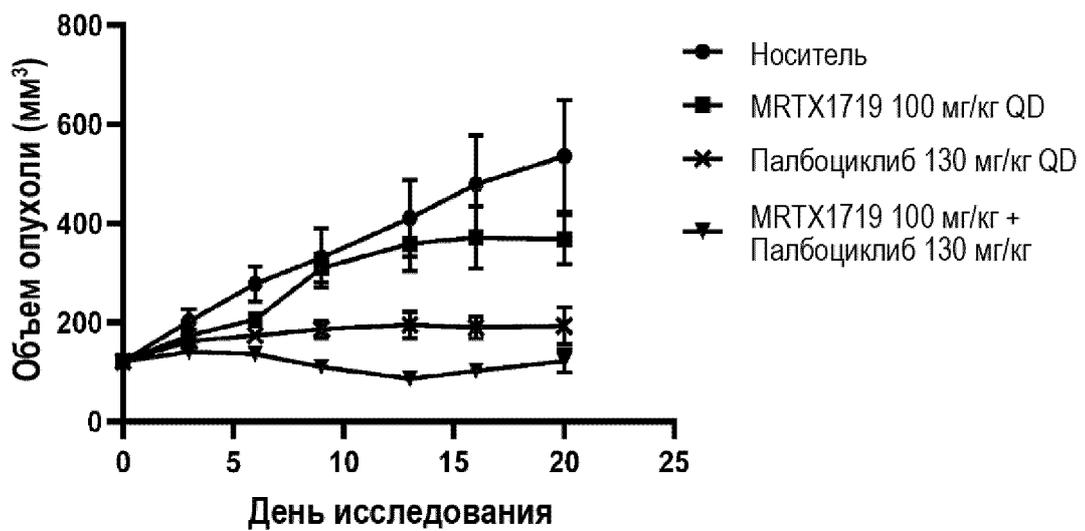
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

