

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490874** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.05.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.06

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

(31) **63/252,995**

(32) **2021.10.06**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/045895**

(87) **WO 2023/059795 2023.04.13**

(71) Заявитель:

**МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе описаны способы лечения рака. Более конкретно, в данном изобретении предложены способы лечения рака у субъекта с использованием соединений, которые являются ингибиторами PRMT5, в частности в комбинации с таксаном.

A1

202490874

202490874

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580933EA/023

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРОВ PRMT5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[01] В данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/252995, поданной 6 октября 2021 года, полное содержание которой 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 таксаном.

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. Но *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% всех случаев рака человека 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 PRMT5 с терапевтически эффективным количеством таксана.

[08] В конкретных вариантах реализации таксан, как описано в иных местах данного документа, представляет собой доцетаксел.

[09] В данном изобретении также предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом. Такие способы включают определение того, что рак связан с гомозиготной делецией MTPAR (например, MTPAR-ассоциированный рак).

[010] 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

[011] 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.

[012] На Фиг. 1 представлены результаты, полученные в примере 1, в котором вводили дозы MRTX1719 (PO, QD), доцетаксела (IP Q7D) или их комбинации мышам с ксенотрансплантатом опухоли H1650 (n=5/когорты). Данные представлены как среднее значение +/- СОС.

[013] На Фиг. 2 представлены результаты, полученные в примере 2, в котором вводили дозы MRTX1719 (перорально, QD), доцетаксела (IP Q7D) или их комбинации мышам с ксенотрансплантатом опухоли H2228 (n=5/когорты). Данные представлены как среднее значение +/- СОС.

[014] На Фиг. 3 представлены результаты, полученные в примере 3, в котором вводили дозы MRTX1719 (перорально, QD), доцетаксела (IP Q7D) или их комбинации мышам с ксенотрансплантатом опухоли A549 (n=5/когорты). Данные представлены как среднее значение +/- СОС.

[015] На Фиг. 4 представлены результаты, полученные в примере 4, в котором вводили дозы MRTX1719 (перорально, QD), доцетаксела (IP Q7D) или их комбинации мышам с ксенотрансплантатом опухоли HCC4006 (n=5/когорты). Данные представлены как среднее значение +/- СОС.

[016] На Фиг. 5 представлены результаты, полученные в примере 5, в котором вводили дозы MRTX1719 (перорально, QD), доцетаксела (IP Q7D) или их комбинации мышам с ксенотрансплантатом опухоли SW1573 (n=5/когорты). Данные представлены как среднее значение +/- СОС.

[017] На Фиг. 6 представлены результаты, полученные в примере 6, в котором вводили дозы MRTX1719 (перорально, QD), доцетаксела (IP Q7D) или их комбинации мышам с ксенотрансплантатом опухоли LU99 (n=5/когорты). Данные представлены как среднее значение +/- СОС.

[018] На Фиг. 7 представлены результаты, полученные в примере 7, в котором вводили дозы MRTX1719 (перорально, QD), доцетаксела (IP Q7D) или их комбинации мышам с ксенотрансплантатом опухоли MIAPaCa-2 (n=5/когорты). Данные представлены как среднее значение +/- СОС.

[019] На Фиг. 8 представлены результаты, полученные в примере 8, в котором вводили дозы MRTX1719 (перорально, QD), доцетаксела (IP Q7D) или их комбинации мышам с ксенотрансплантатом опухоли KP4 (n=5/когорты). Данные представлены как среднее значение +/- СОС.

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. В частности, эти соединения можно применять для лечения следующих заболеваний: сердца: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; легких: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома;

желудочно-кишечного тракта: пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкого кишечника (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстого кишечника (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); мочеполовой системы: почек (аденокарцинома, опухоль Вильмса (нефробластома), лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточная карцинома, переходно-клеточная карцинома, аденокарцинома), предстательной железы (аденокарцинома, саркома), яичек (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, карцинома из интерстициальных клеток, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); печени: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; желчных путей: карцинома желчного пузыря, ампулярная карцинома, холангиокарцинома; костей: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулярно-клеточная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная опухоль хордома, остеохондром (костно-хрящевой экзостоз), доброкачественная хордома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеид-остеома и гигантоклеточные опухоли; нервной системы: черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), менингиты (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), спинного мозга (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома); гинекологических: матки (эндометриальная карцинома), шейки матки (цервикальная карцинома, предопухольная цервикальная дисплазия), яичников (овариальная карцинома (серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезные опухоли гнойных клеток, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), фаллопиевых труб (карцинома); гематологических: крови (миелоидный лейкоз (острый и хронический), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома (злокачественная лимфома); кожи: злокачественная меланома, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, диспластические невусы родимых пятен, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и надпочечников: нейробластома.

[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^{DEL}). Субъект может быть идентифицирован или диагностирован как имеющий МТАР-ассоциированный рак, если, например, с помощью подходящего анализа или набора установлено присутствие МТАР^{DEL}. Альтернативно, субъект имеет подозрение на МТАР-ассоциированный рак, или у субъекта есть амбулаторная карта, в которой указано, что субъект имеет МТАР-ассоциированный рак.

[024] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению рак может дополнительно содержать гомозиготную делецию гена ингибитора циклинзависимой киназы 2А (CDKN2А) (CDKN2А^{DEL}). Субъект может быть идентифицирован или диагностирован как имеющий CDKN2А^{DEL}, если с помощью подходящего анализа или набора установлено присутствие указанной делеции. Альтернативно, субъект имеет подозрение на рак с CDKN2А^{DEL}, или у субъекта есть амбулаторная карта, в которой указано, что субъект имеет рак с CDKN2А^{DEL}.

[025] В некоторых вариантах реализации любых способов или вариантов применения, описанных в данном документе, для определения пригодности субъекта для лечения 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 амплификацию на основе ПЦР (например, ОТ-ПЦР и количественной 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.

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

[027] В некоторых вариантах реализации рак в способах по данному изобретению выбран из рака легкого, рака поджелудочной железы, рака ободочной кишки, рака головы и шеи, рака пищевода и меланомы.

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

железы и рака головного мозга (например, мультиформной глиобластомы и глиомы).

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

[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 ободочной кишки.

[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. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой NSCLC.

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

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

[034] В некоторых вариантах реализации, описанных в любом месте данного документе, таксан содержит по меньшей мере один из доцетаксела, паклитаксела, абраксана и кабазитаксела. Например, в конкретных вариантах реализации таксан представляет собой доцетаксел или паклитаксел. В различных вариантах реализации, как описано в иных местах данного документа, таксан представляет собой доцетаксел.

[035] Как указано выше, в способах по данному изобретению вводят паклитаксел (регистрационный номер CAS: 330690-62-4), доцетаксел (регистрационный номер CAS: 114977-28-5), абраксан (регистрационный номер CAS: 33069-62-4) и/или кабазитаксел (регистрационный номер CAS: 18313396-2). Например, доцетаксел и паклитаксел являются широко выпускаемыми и продаваемыми, и могут быть представлены в безводной форме или в виде гидрата или сольвата. Доцетаксел доступен в продаже и продается во внутривенных и инъекционных формах введения. Как известно в данной области техники, абраксан представляет собой связанный с альбумином паклитаксел, и он широко распространен.

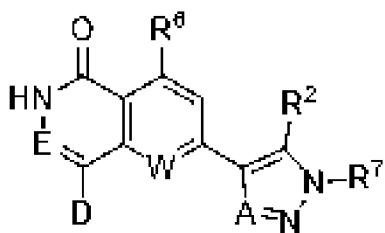
[036] Как указано выше, в способах по данному изобретению вводят также ингибитор PRMT5. «Ингибитор PRMT5» в данном контексте относится к соединениям по данному изобретению, описанным в данном документе. Указанные соединения могут отрицательно модулировать или полностью или частично подавлять ферментативную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

[037] В некоторых вариантах реализации ингибитор PRMT5 по данному изобретению представляет собой любой из ингибиторов PRMT5, описанных в публикации

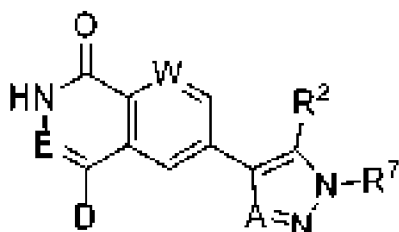
международного патента № WO 2021/050915 A1, опубликованной 18 марта 2021 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

[038] 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.

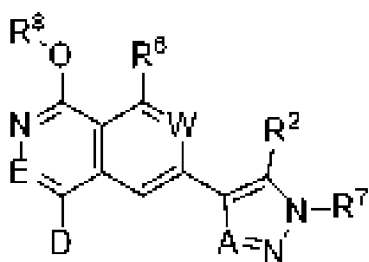
[039] Например, ингибитор PRMT5 в способах по данному изобретению, описанных в данном документе, представляет собой соединение формулы ПА, ПВ или ПС (вариант реализации 1):



Формула ПА



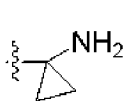
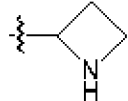
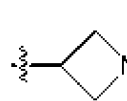
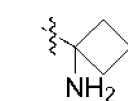
Формула ПВ

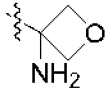
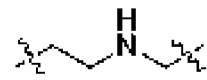


Формула ПС

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

A представляет собой CR^9 или N;

D представляет собой $(C(R^9)_2)_{1-2}-NH_2$, , , , 

или ; или D представляет собой , где метилен связан E, а E представляет собой C;

E представляет собой C, CR^9 или N;

каждый L независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкилен;

W представляет собой CR^9 или N;

каждый X независимо представляет собой связь, O, S, $-NR^4-$ или $-NR^4C(O)-$;

каждый Z независимо представляет собой связь, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CH(OH)-$ или $-C(O)-$;

каждый R^2 независимо представляет собой гидроксильную группу, галоген, циано, цианометил, $(NR^4)_2$, гидроксильную группу, алкокси, $-SO_2C_1-C_3$ алкил, $X-(C_1-C_3)$ алкиларил, гетероалкил, C_2-C_4 алкинил, $-X$ -галогеналкил, $-X-C_1-C_5$ алкил, $-Z-C_1-C_5$ алкил, гетероциклический, $-X-L$ -циклоалкил, $-Z$ -циклоалкил, $-X$ -арил, $-Z$ -арил или $-X$ -гетероарил, при этом гетероциклический, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одной или более группами R^5 ;

каждый R^4 независимо представляет собой водород или C_1-C_3 алкил;

каждый R^5 независимо представляет собой циано, оксо, галоген, C_1-C_3 алкил, гидроксильную группу, алкокси, алкокси- C_1-C_3 алкил, $-X$ -галогеналкил, $-Z$ -циклоалкил, $X-(C_1-C_3)$ алкиларил, $X-(C_1-C_3)$ алкиларил, замещенный циано-группой, $-X-L$ -циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_3 алкилом или оксо-группой, $-X-L$ -гетероарил, необязательно замещенный одним или более C_1-C_3 алкилами или оксо-группами, $-X-L$ -гетероциклический, необязательно замещенный одним или более C_1-C_3 алкилами или оксо-группами, или $-X$ -арил;

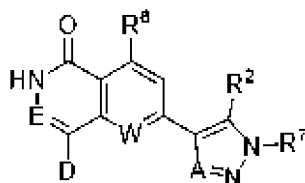
R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_3 алкил, галогеналкил, гидроксильную группу, алкокси, C_1-C_3 алкил-алкокси, $N(R^9)_2$, $NR^9C(O)R^9$, $C(O)R^9$, оксетан и ТГФ;

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

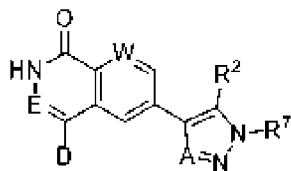
каждый R^9 независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкил, галоген или галогеналкил.

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



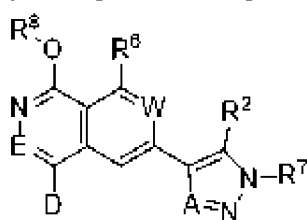
Формула ПА.

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



Формула ПБ.

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



Формула ПС.

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

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

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

[046] В варианте реализации 8 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-7, отличающийся тем, что W представляет собой CR⁹, A представляет собой CR⁹, и E представляет собой N.

[047] В варианте реализации 9 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-8, отличающийся тем, что R² выбран из: бензотиофена, нафталина, хинолина, хромана, изохромана, дигидробензодиоксина, индолазина, тетрагидроиндолазина, дигидроизобензофурана, бензола, изохинолинона, бензодиоксона, тиенопиридина, тетрагидроиндолон, индолизина, дигидроиндолизинона, имидазопиридинона, тиенопиримидина, тиофена, пирролопиримидинона, тиазолопиридинона, дигидропирролизина, изоиндалона и тетрагидроизохинолина.

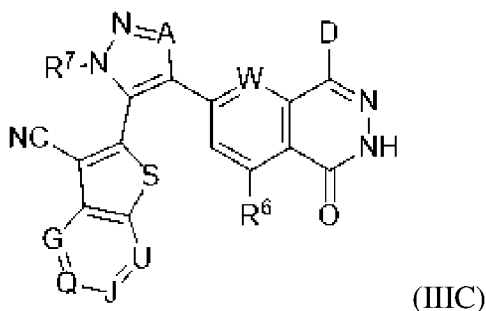
[048] В варианте реализации 10 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-8, отличающийся тем, что каждый R⁵ независимо представляет собой циано, оксо, галоген, C1-C3 алкил, гидроксид, гидроксильный алкил, алкокси-C1-C3 алкил, -X-L-гетероцикл, необязательно замещенный одним или более C1-C3 алкилами или оксогруппами, -X-L-циклоалкил, необязательно замещенный C1-C3 алкилом или оксогруппой.

[049] В варианте реализации 11 предложен способ по любому из вариантов реализации 1-8, отличающийся тем, что R⁶ выбран из водорода, гидроксид, хлора, -NHC(O)CH₃, -C(O)CF₂H, -NH₂, -CF₂, -CH₃, -O-CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, оксетана и ТГФ.

[050] 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.

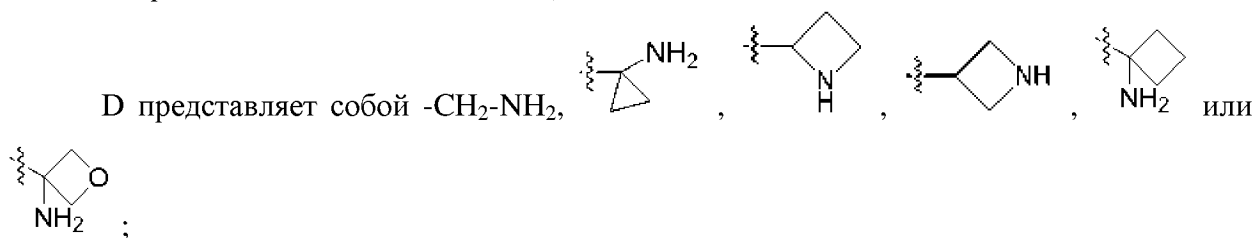
[051] В варианте реализации 13 предложен способ по варианту реализации 12, отличающийся тем, что все L, X и Z представляют собой связи.

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



или его фармацевтически приемлемую соль, где

A представляет собой CR^9 или N;



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 гидроксильный, 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, гидроксильный, 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.

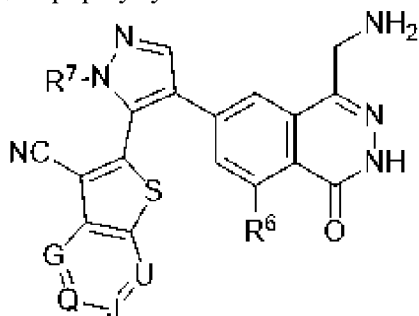
[053] В варианте реализации 15 предложен способ по варианту реализации 14, отличающийся тем, что A представляет собой CH.

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

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

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

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



[058] В варианте реализации 20 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, гидроксильный, 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 $-NR^{15}(CO)R^{16}$.

[059] В варианте реализации 21 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, 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 $-NR^{15}(CO)R^{16}$.

[060] В варианте реализации 22 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R^6 представляет собой водород, хлор, фтор, метил, этил, дифторметил, гидроксиль, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил, $-C(O)$ -дифторметил, $-NH_2$ или $-NH(CO)CH_3$.

[061] В варианте реализации 23 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что R^6 представляет собой 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 $-NR^{15}(CO)R^{16}$.

[062] В варианте реализации 24 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, 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 $-NR^{15}(CO)R^{16}$.

[063] В варианте реализации 25 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-19, отличающийся тем, что 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 $-NH(CO)CH_3$.

[064] 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).

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

[066] 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.

[067] 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 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.

[068] 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.

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

R^6 представляет собой водород;

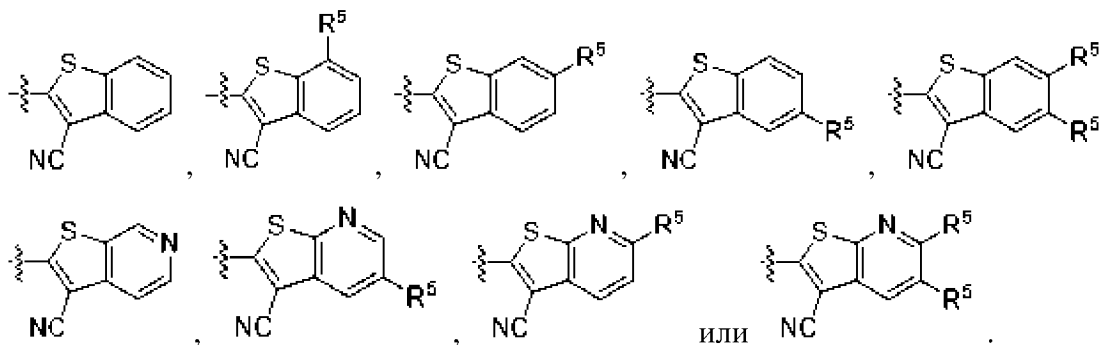
по меньшей мере один из G, Q, J и U представляет собой $C(R^5)$, а остальные G, Q, J и U независимо выбраны из C(H) и $C(R^5)$, причем каждый R^5 независимо представляет собой гидроксильную группу, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_3-C_6 циклоалкокси,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

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

[071] 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).

[072] 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).

[073] 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:



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

[075] В варианте реализации 37 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-36, отличающийся тем, что R^5 , в случае присутствия, представляет собой гидроксильную группу, 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.

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

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

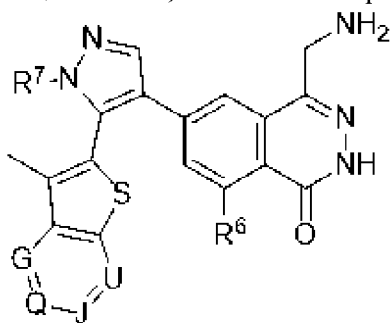
[078] В варианте реализации 40 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-39, отличающийся тем, что R^7 представляет собой метил.

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

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

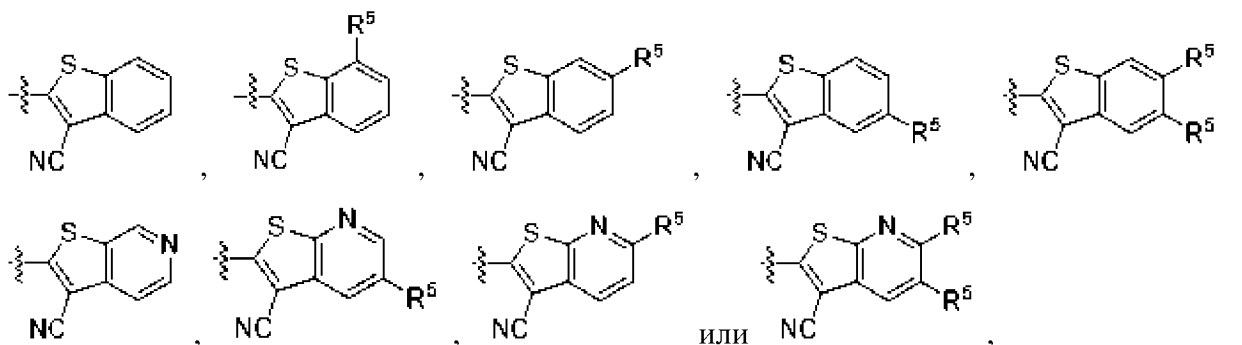
[081] В варианте реализации 43 предложен способ по любому из вариантов реализации 14-39, отличающийся тем, что R^7 представляет собой дифторметил или трифторметил.

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



где

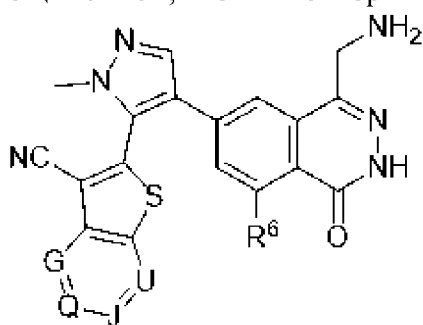
G, Q, J и U вместе с тиафеном, к которому они присоединены, образуют:



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

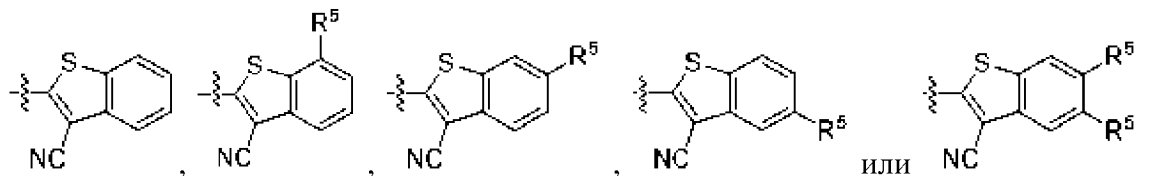
R^6 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 галогеналкил, гидроксиль, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 алкокси- C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_6 гетероциклоалкил, $-C(O)-C_1-C_3$ галогеналкил, $-N(R^9)_2$ или $-NR^{15}(CO)R^{16}$.

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



где

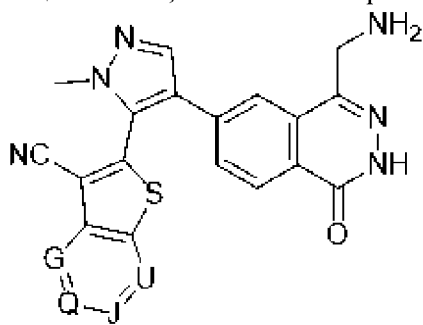
G, Q, J и U вместе с тиофеном, к которому они присоединены, образуют:



где каждый R^5 независимо представляет собой гидроксильную группу, 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

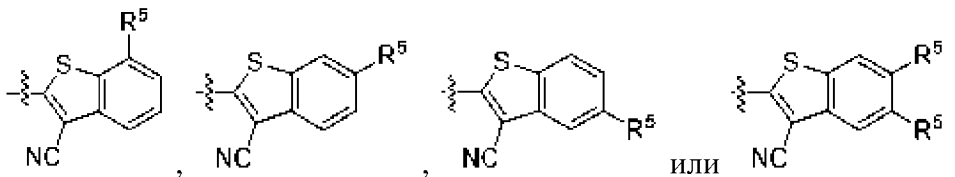
R^6 представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, гидроксильную группу, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкокси- C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 гетероциклоалкил, $-C(O)-C_1-C_3$ галогеналкил, $-N(R^9)_2$ или $-NR^{15}(CO)R^{16}$.

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



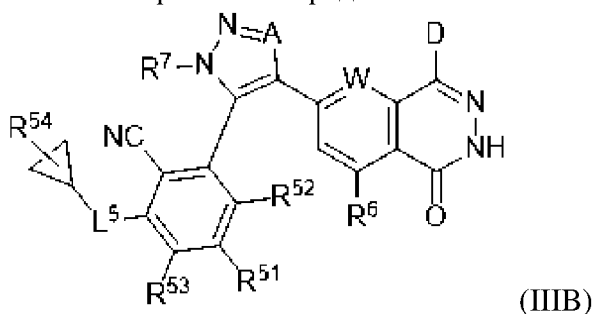
где

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



где каждый R^5 независимо представляет собой гидроксильную группу, 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.

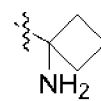
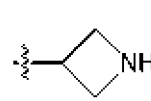
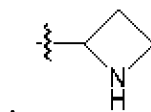
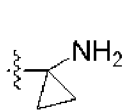
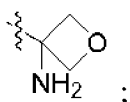
[085] В варианте реализации 47 предложен способ по данному изобретению, в котором ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы (ШВ):



или его фармацевтически приемлемую соль, где

A представляет собой CR⁹ или N;

D представляет собой -CH₂-NH₂,



или

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

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

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

R⁵³ представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

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

L⁵ представляет собой -O- или -CH₂-;

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

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

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

A представляет собой -CH или -CCH₃;

D представляет собой -CH₂-NH₂;

W представляет собой -CH, -CCH₃ или N;

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

L⁵ представляет собой -O-;

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

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

[087] 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 -CH₂-NH₂;

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

R⁵⁴ представляет собой водород;

L⁵ представляет собой -O-;

R⁶ представляет собой водород; и

R⁷ представляет собой метил.

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

A и W представляют собой -CH;

D представляет собой -CH₂-NH₂;

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

R⁵³ и R⁵⁴ представляют собой водород;

L⁵ представляет собой -O-;

R⁶ представляет собой водород; и

R⁷ представляет собой метил.

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

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

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

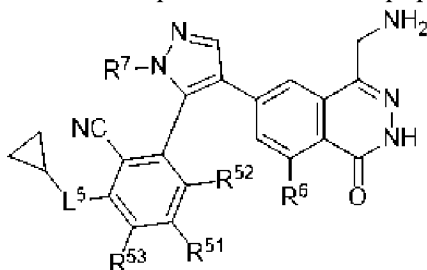
[092] В варианте реализации 54 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-50, отличающийся тем, что D представляет собой -CH₂-NH₂.

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

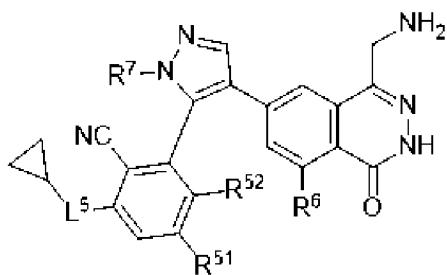
[094] В варианте реализации 56 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-51, отличающийся тем, что R⁵⁴ представляет собой водород.

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

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



; такую как, например,



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

[098] В варианте реализации 60 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-55, отличающийся тем, что L⁵ представляет собой -O-.

[099] В варианте реализации 61 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-57, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, гидроксигруппа, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₃ галогеналкил, -N(R⁹)₂ или -NR¹⁵(CO)R¹⁶; например, R⁶ представляет собой водород, хлор, фтор, метил, этил, дифторметил, гидроксигруппа, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил, -C(O)-дифторметил, -NH₂ или -NH(CO)CH₃.

[0100] В варианте реализации 62 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-57, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси; например, R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкокси.

[0101] В варианте реализации 63 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-57, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой водород, хлор, фтор, метил, этил, метокси или этокси.

[0102] В варианте реализации 64 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-57, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, гидроксигруппа, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₃ галогеналкил, -N(R⁹)₂ или -NR¹⁵(CO)R¹⁶; например, R⁶ представляет собой хлор, фтор, метил, этил, дифторметил, гидроксигруппа, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил, -C(O)-дифторметил, -NH₂ или -NH(CO)CH₃.

[0103] В варианте реализации 65 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-57, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси; например, R⁶ представляет собой галоген, C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкокси.

[0104] В варианте реализации 66 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-57, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой хлор, фтор, метил, этил, метокси или этокси.

[0105] В варианте реализации 67 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-63, отличающийся тем, что R⁷ представляет собой метил.

[0106] В варианте реализации 68 предложен способ по любому из вариантов

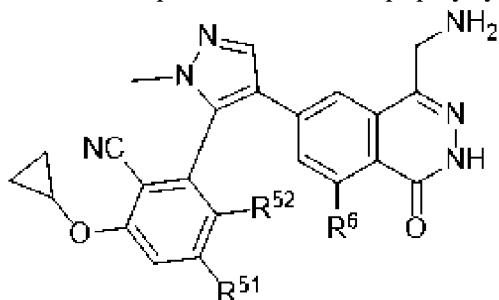
реализации 47-63, отличающийся тем, что R^7 представляет собой этил.

[0107] В варианте реализации 69 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-63, отличающийся тем, что R^7 представляет собой пропил (например, изопропил).

[0108] В варианте реализации 70 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-63, отличающийся тем, что R^7 представляет собой дифторметил или трифторметил.

[0109] 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.

[0110] В варианте реализации 72 предложен способ по варианту реализации 47, в котором ингибитор PRMT5 имеет формулу:

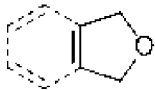


[0111] В варианте реализации 73 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-69, отличающийся тем, что R^{52} представляет собой фтор, и R^{51} представляет собой водород, фтор, хлор или метил.

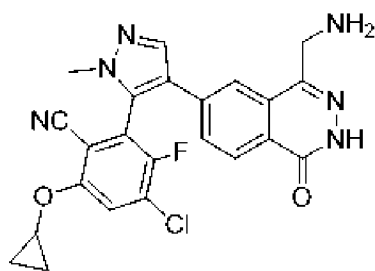
[0112] В варианте реализации 74 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-69, отличающийся тем, что R^{52} представляет собой фтор, и R^{51} представляет собой хлор.

[0113] 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).

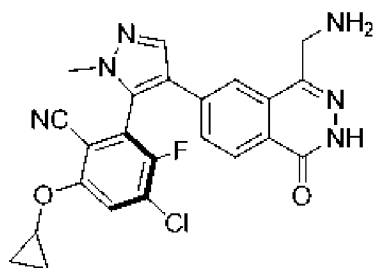
[0114] В варианте реализации 76 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-69, отличающийся тем, что R^{51} и R^{52} вместе с атомами, к которым они

присоединены, образуют гидрофуранил (например, ).

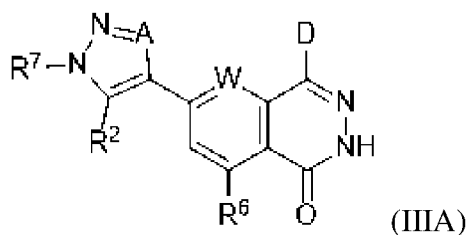
[0115] В варианте реализации 77 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-76, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой



[0116] В варианте реализации 78 предложен способ по любому из вариантов реализации 47-77, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой



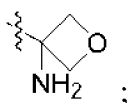
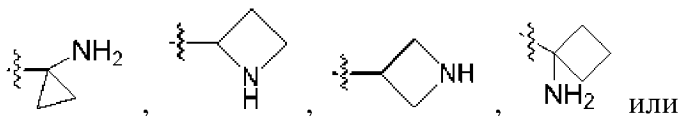
[0117] В одном аспекте данного изобретения предложен способ, в котором ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы (IIIА) (вариант реализации 79):



или его фармацевтически приемлемую соль, где

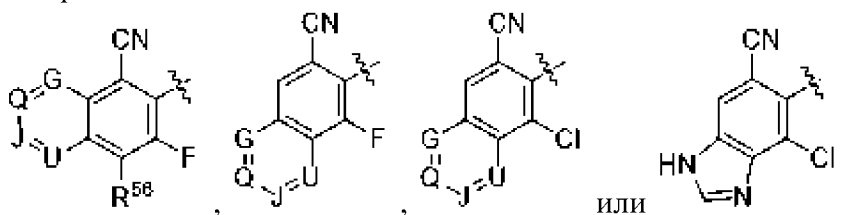
A представляет собой CR⁹ или N;

D представляет собой -CH₂-NH₂,



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

R² представляет собой



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

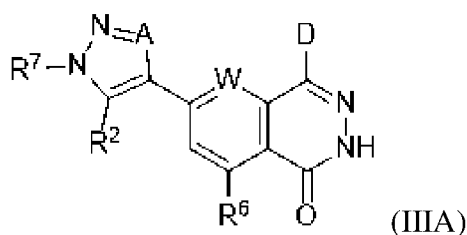
G, Q, J и U независимо выбраны из C(H), C(R⁵) и N, при условии, что только один или два из G, Q, J и U могут представлять собой N;

каждый 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.

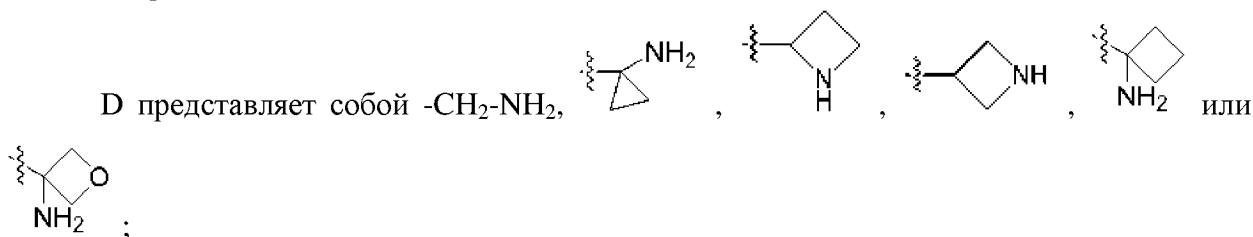
[0118] В одном аспекте данного изобретения предложен способ, в котором ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы (IIIА) (вариант реализации 80):



или его фармацевтически приемлемую соль, где

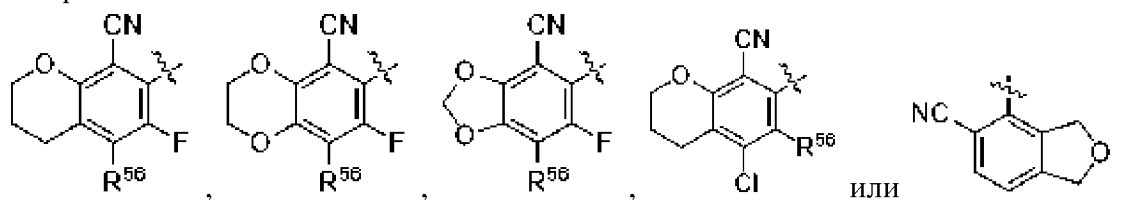
A представляет собой CR^9 или N;

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

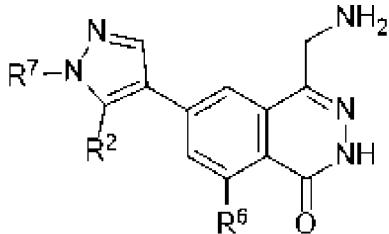
[0120] В варианте реализации 82 предложен способ по варианту реализации 79 или

80, отличающийся тем, что W представляет собой N.

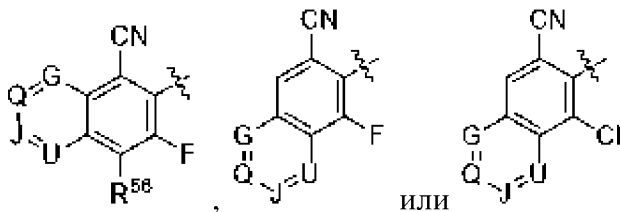
[0121] В варианте реализации 83 предложен способ по варианту реализации 79 или 80, отличающийся тем, что W представляет собой CH.

[0122] В варианте реализации 84 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 80, отличающийся тем, что D представляет собой $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$.

[0123] В варианте реализации 85 предложен способ по варианту реализации 79 или 80, отличающийся тем, что соединение имеет формулу:



[0124] В варианте реализации 86 предложен способ по варианту реализации 79 или 81-85, отличающийся тем, что R² представляет собой



[0125] В варианте реализации 87 предложен способ по варианту реализации 86, отличающийся тем, что G, Q, J и U независимо выбраны из C(H) и C(R⁵).

[0126] В варианте реализации 88 предложен способ по варианту реализации 86, отличающийся тем, что G, Q, J и U независимо представляют собой C(H).

[0127] В варианте реализации 89 предложен способ по варианту реализации 86, отличающийся тем, что по меньшей мере один из G, Q, J и U представляет собой C(R⁵), а остальные G, Q, J и U независимо представляют собой C(H); например, только один из G, Q, J и U представляет собой C(R⁵).

[0128] В варианте реализации 90 предложен способ по варианту реализации 86, отличающийся тем, что U представляет собой N, и G, Q и J независимо выбраны из C(H) и C(R⁵).

[0129] В варианте реализации 91 предложен способ по варианту реализации 86, отличающийся тем, что G представляет собой N, и Q, J и U независимо выбраны из C(H) и C(R⁵).

[0130] В варианте реализации 92 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R⁵, в случае присутствия, представляет собой гидроксильную группу, галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, C₃-C₆ циклоалкокси, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил.

[0131] В варианте реализации 93 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R⁵, в случае присутствия, представляет

собой гидрокси, галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил.

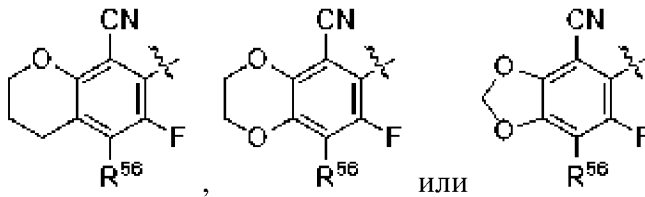
[0132] В варианте реализации 94 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R⁵, в случае присутствия, представляет собой гидрокси, хлор, фтор, метил, этил, метокси, этокси, 2,2-дифторэтокси, оксетанил, тетрагидрофуранил, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил или (этокси)этил.

[0133] В варианте реализации 95 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R⁵, в случае присутствия, представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси; например, R⁶ представляет собой галоген, C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкокси.

[0134] В варианте реализации 96 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R⁵, в случае присутствия, представляет собой хлор, фтор, метил, этил, метокси или этокси.

[0135] В варианте реализации 97 предложен способ по любому из вариантов реализации 79 или 81-91, отличающийся тем, что R⁵⁶ представляет собой фтор, хлор или метил.

[0136] В варианте реализации 98 предложен способ по варианту реализации 80-85, отличающийся тем, что R² представляет собой



[0137] В варианте реализации 99 предложен способ по любому из вариантов реализации 80-85 или 98, отличающийся тем, что R⁵⁶ представляет собой водород, фтор, хлор или метил.

[0138] В варианте реализации 100 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-99, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, гидрокси, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкокси-C₁-C₃ алкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₃ галогеналкил, -N(R⁹)₂ или -NR¹⁵(CO)R¹⁶; например, R⁶ представляет собой водород, хлор, фтор, метил, этил, дифторметил, гидрокси, метокси, этокси, (метокси)метил, (этокси)метил, (метокси)этил, (этокси)этил, оксетанил, тетрагидрофуранил, -C(O)-дифторметил, -NH₂ или -NH(CO)CH₃.

[0139] В варианте реализации 101 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-99, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси; например, R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкокси.

[0140] В варианте реализации 102 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-99, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой водород, хлор, фтор, метил, этил, метокси или этокси.

[0141] 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 $-NH(CO)CH_3$.

[0142] 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.

[0143] 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.

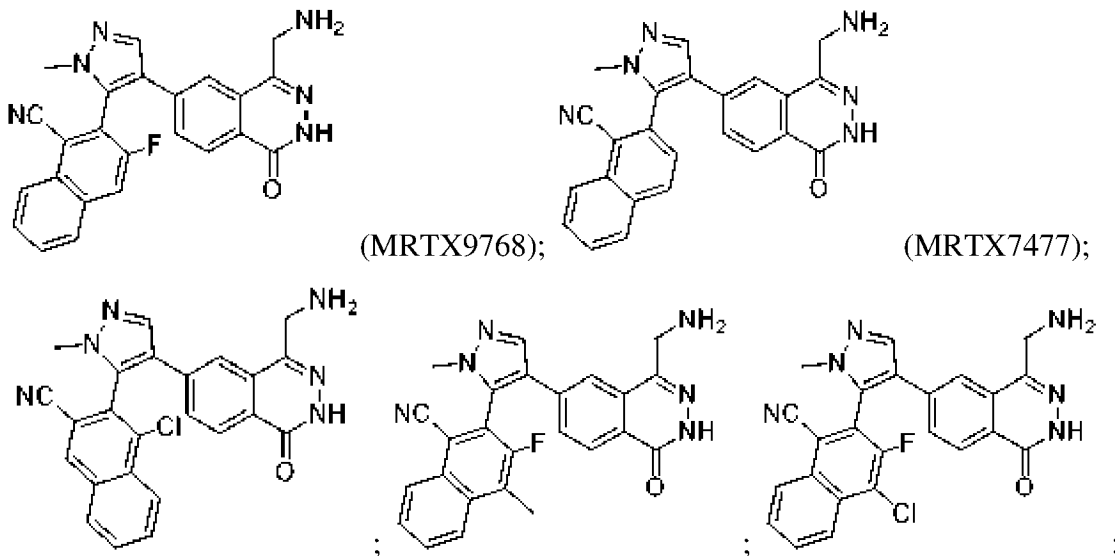
[0144] В варианте реализации 106 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-105, отличающийся тем, что R^7 представляет собой метил.

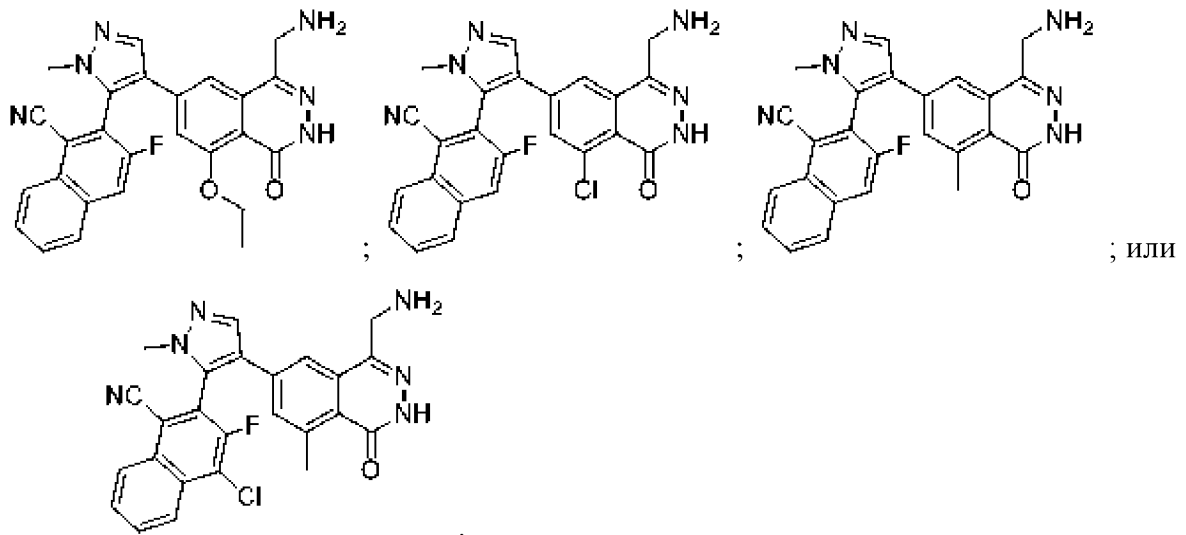
[0145] В варианте реализации 107 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-105, отличающийся тем, что R^7 представляет собой этил.

[0146] В варианте реализации 108 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-105, отличающийся тем, что R^7 представляет собой пропил (например, изопропил).

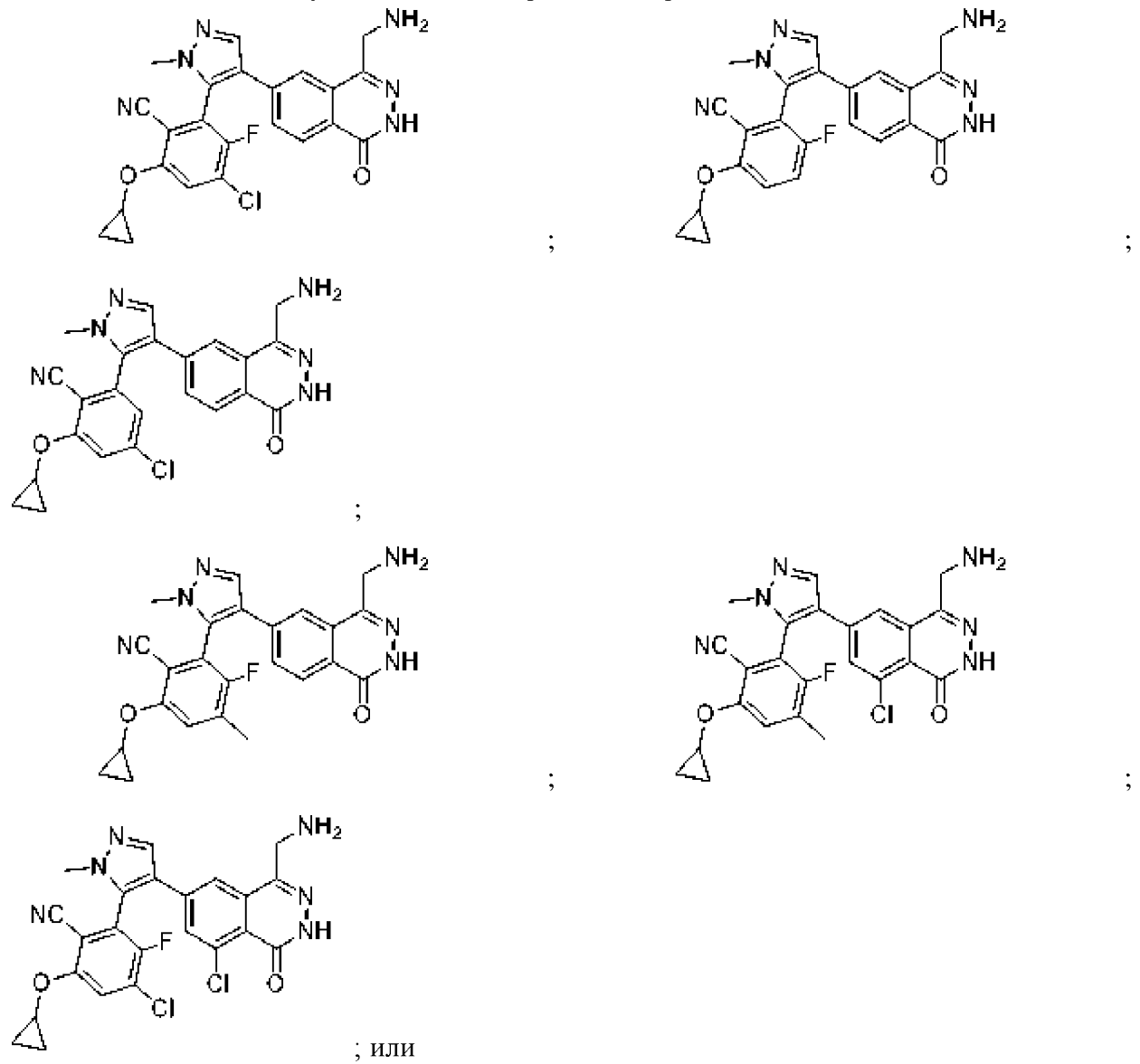
[0147] В варианте реализации 109 предложен способ по любому из вариантов реализации 79-105, отличающийся тем, что R^7 представляет собой дифторметил или трифторметил.

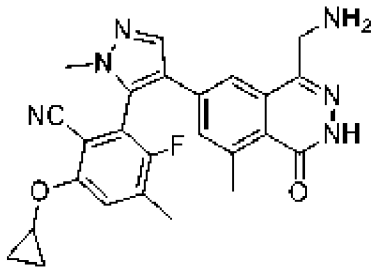
[0148] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению, описанных в данном документе, ингибитор PRMT5 представляет собой:



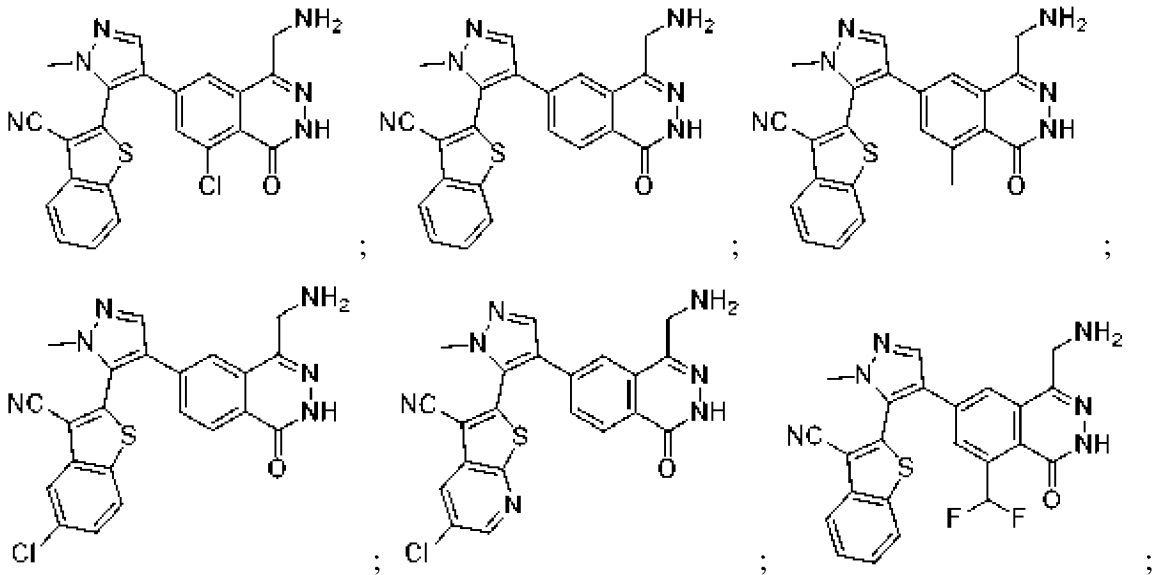


[0149] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению, описанных в данном документе, ингибитор PRMT5 представляет собой:

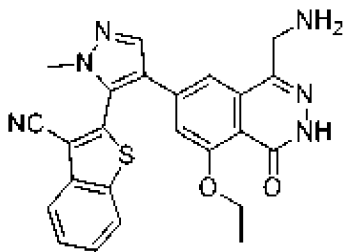




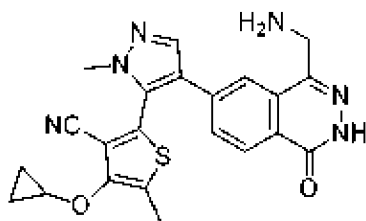
[0150] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению, описанных в данном документе, ингибитор PRMT5 представляет собой:



или

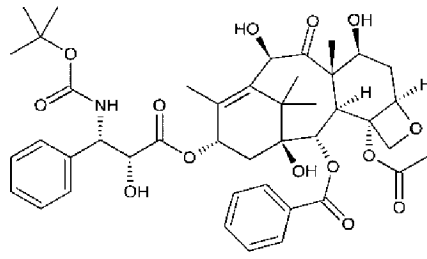


[0151] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению, описанных в данном документе, ингибитор PRMT5 представляет собой:



[0152] В одном аспекте данного изобретения предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту:

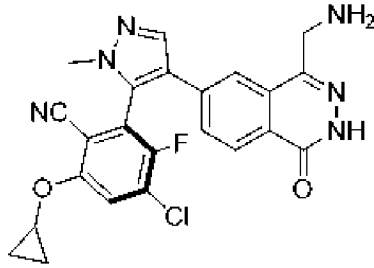
терапевтически эффективного количества доцетаксела, причем доцетаксел



представляет собой:

; и

терапевтически эффективного количества ингибитора PRMT5 формулы:



[0153] Ингибитор PRMT5 по данному изобретению и/или таксан (например, доцетаксел) 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 таксан 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.

[0154] Характеристики носителя зависят от способа введения. В данном контексте термин «фармацевтически приемлемый» означает нетоксичный материал, который совместим с такой биологической системой как клетка, клеточная культура, ткань или организм, и которое не препятствует эффективности биологического действия активного ингредиента(ов). Таким образом, фармацевтические композиции по данному изобретению, помимо указанного ингибитора, могут содержать разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, известные в данной области техники. Получение фармацевтически приемлемых лекарственных форм описано, например, в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^e издание, под ред. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания, 1990.

[0155] Ингибитор PRMT5 и таксан 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 1 до 500 мг/м² в сутки, например, от 5 до 400 мг/м² в сутки, в более общем случае от 10 до 300 мг/м² массы тела реципиента в сутки. Типичный диапазон доз при местном введении составляет от 0,01 до 10% 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 таксана составляет от около 1 до 500 мг/м² в сутки, например, от 5 до 400 мг/м² в сутки, в более общем случае от 10 до 300 мг/м² массы тела реципиента в сутки. Например, в некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество таксана составляет от около 30 до 300 мг/м² в сутки (например, от 50 до 250 мг/м², или от 50 до 200 мг/м², или от 50 до 150 мг/м² в сутки).

[0159] Например, в различных вариантах реализации таксан может представлять собой доцетаксел. Соответственно, в некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению терапевтически эффективное количество доцетаксела составляет от около 1 до 500 мг/м² в сутки, например, от 5 до 400 мг/м² в сутки, в более общем случае от 10 до 300 мг/м² массы тела реципиента в сутки. Например, в некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество доцетаксела составляет от около 30 до 300 мг/м² в сутки (например, от 50 до 250 мг/м², или от 50 до 200 мг/м², или от 50 до 150 мг/м² в сутки).

[0160] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество доцетаксела составляет менее 1%, например, менее 10%, или менее 25%, или менее 50%, или менее 75% от клинически установленного терапевтического количества (например, такого как количество, необходимое при введении только доцетаксела).

[0161] Комбинированная терапия в определении применения ингибитора PRMT5 и таксана (например, доцетаксела) по данному изобретению предусматривает последовательное введение каждого агента по такой схеме, которая обеспечивает преимущественный эффект лекарственной комбинации (например, ингибитор PRMT5 и таксан 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 таксан по данному изобретению.

[0162] 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.

[0163] 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, FOLFIRINOX, 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

[0164] 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, 4 или 6 для атома S, в зависимости от степени окисления S).

[0165] Термин «амино» относится к -NH_2 .

[0166] Термин «ацетил» относится к -C(O)CH_3 .

[0167] В контексте данного документа термин «ацил» относится к алкилкарбонильному или арилкарбонильному заместителю, в котором алкильная и арильная части соответствуют определению в данном документе.

[0168] В данном контексте термин «алкил» относится к насыщенным

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

[0169] В данном контексте термин «алкенил» означает ненасыщенную неразветвленную или разветвленную алифатическую группу с одной или более двойными углерод-углеродными связями, имеющую от 2 до 12 атомов углерода. Таким образом, «алкенил» включает C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12} группы. Примеры алкенильных групп включают, без ограничения, этенил, пропенил, бутенил, пентенил и гексенил.

[0170] В данном контексте термин «алкинил» означает ненасыщенную неразветвленную или разветвленную алифатическую группу с одной или более тройными углерод-углеродными связями, имеющую 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, пентинил и гексинил.

[0171] «Алкиленовая», «алкениленовая» или «алкиниленовая» группа представляет собой алкильную, алкенильную или алкинильную группу по определению, представленному выше в данном документе, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их соединения. 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, пропилилен и бутилилен.

[0172] Термин «алкокси» относится к $-OC_1-C_6$ алкилу.

[0173] В данном контексте термин «циклоалкил» означает насыщенную или частично ненасыщенную циклическую углеводородную группу, имеющую 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.

[0174] 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.

[0175] «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

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, такие как инденил.

[0176] «Аралкильная» или «арилалкильная» группа включает арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, при этом 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.

[0177] «Гетероциклильная» или «гетероциклическая» группа представляет собой моно- или бициклическую (конденсированную или спиро-присоединенную) кольцевую структуру, содержащую от 3 до 12 атомов (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов), например, от 4 до 8 атомов, причем один или более кольцевых атомов независимо представляют собой $-C(O)-$, N, NR^4 , O или S, а остальные кольцевые атомы являются четвертичными или карбонильными атомами углерода. Примеры гетероциклических групп включают, без ограничения, эпокси, оксиранил, оксетанил, азетидинил, азиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, тиазолидинил, тиатанил, дитианил, тритианил, азатианил, оксатианил, диоксоланил, оксазолидинил, оксазолидинонил, декагидрохинолинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, тиоморфолинил, диметилморфолинил и морфолинил. Специально исключены из объема указанного термина соединения, содержащие смежные кольцевые атомы O и/или S.

[0178] В данном контексте «L-гетероциклил» относится к гетероциклильной группе, ковалентно связанной с другой группой через алкиленовый линкер.

[0179] В данном контексте термин «гетероарил» относится к группе, имеющей от 5 до 14 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6, 10, 13 или 14 кольцевых атомов; имеющей 6, 10 или 14 общих π -электронов в циклической структуре; и имеющей, помимо атомов углерода, от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O или S. «Гетероарил» также включает конденсированные полициклические (например, бициклические) кольцевые системы, в которых одно или более конденсированных колец являются неароматическими при условии, что по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере одно кольцо содержит кольцевой атом N, O или S. Примеры гетероарильных групп включают акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензо[d]оксазол-2(3H)-он, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, фуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, нафтиридинил,

октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролинил, 2*H*-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4*H*-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6*H*-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, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

[0180] «L-гетероаралкильная» или «L-гетероарилалкильная» группа содержит гетероарильную группу, ковалентно связанную с другой группой через алкиленовый линкер. Примеры гетероалкильных групп содержат C₁-C₆ алкильную группу и гетероарильную группу, содержащую 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов. Примеры гетероаралкильных групп включают пиридилметил, пиридилэтил, пирролилметил, пирролилэтил, имидазолилметил, имидазолилэтил, тиазолилметил, тиазолилэтил, бензимидазолилметил, бензимидазолилэтил, хиназолинилметил, хинолинилметил, хинолинилэтил, бензофуранилметил, индолинилэтил, изохинолинилметил, изоиндолилметил, циннолилметил и бензотиофенилэтил. Специально исключены из объема указанного термина соединения, содержащие смежные кольцевые атомы O и/или S.

[0181] «Ариленовая», «гетероариленовая» или «гетероциклиленовая» группа представляет собой двухвалентную арильную, гетероарильную или гетероциклильную группу, соответственно, по определению выше в данном документе, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их соединения.

[0182] 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.

[0183] В данном контексте термин «галоген» или «гало» относится к хлору, брому, фтору или йоду.

[0184] 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.

[0185] Термин «гидроксиалкил» относится к группе -алкилен-ОН.

ПРИМЕРЫ

[0186] 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:

[0187] Ингибиторы PRMT5 по данному изобретению демонстрируют селективную активность при раковых заболеваниях с делецией *MTAP* посредством связывания и дальнейшего ингибирования PRMT5 после связывания с внутриклеточным метаболитом МТА. Как отмечено выше, МТАР представляет собой фермент метионинового пути утилизации отходов метаболизма, и его делеция в раковых клетках приводит к накоплению МТА в указанных клетках. PRMT5 является важнейшим ферментом, необходимым для жизнеспособности клетки и, таким образом, ингибиторы PRMT5 по данному изобретению представляют собой новый подход к селективному лечению раковых заболеваний с делецией *MTAP*.

[0188] 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 таксана (например, доцетаксела) обеспечивает более высокую противоопухолевую активность по сравнению с действием каждого ингибитора по отдельности.

Процедура исследования:

[0189] Иммунодефицитным самкам мышей nu/nu или бестимусных мышей BALBC подкожно имплантировали от 3×10^6 до 1×10^7 раковых клеток человеческого происхождения, в зависимости от модели ксенотрансплантата клеточной линии. Размеры опухоли измеряли штангенциркулем до достижения объема приблизительно 100-150 мм³. Животных рандомизировали на группы введения А) носителя (0,5% метилцеллюлозы (4000 сП)/0,2% Tween 80 в воде), В) ингибитора PRMT5, С) доцетаксела или D) ингибитора PRMT5 и доцетаксела, каждый из которых вводили в соответствии с указанным способом, графиком и продолжительностью лечения. 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

[0190] Данный пример осуществляли в соответствии с процедурой исследования, описанной выше. В качестве ингибитора PRMT5 использовали MRTX1719, который вводили в дозе 100 мг/кг один раз в сутки (QD). MRTX1719 представляет собой (2M)-2-(4-(4-(аминометил)-1-оксо-1,2-дигидрофалазин-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.

[0191] Доцетаксел, использованный в данном примере, приобретали у компании Selleck Chemicals, кат. № S1148, партия 6.

[0192] Результаты представлены на Фиг. 1 и в таблице 1. В данной модели NCI-H1650 комбинация MRTX1719 и доцетаксела приводит к более высокой противоопухолевой активности, по результатам измерения изменения объема опухоли с течением времени, по сравнению с действием каждого соединения по отдельности.

Таблица 1.

Группа	Объем опухоли (мм ³)							
	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
Доцетаксел (10 мг/кг IP Q7D)	Среднее	147	291	425	660	710	770	826
	СОС	7	39	51	75	72	104	103
MRTX1719 (100 мг PO BID) + Доцетаксел (10 мг/кг IP Q7D)	Среднее	147	311	329	360	269	277	276
	СОС	7	32	28	36	89	131	190

Пример 2

[0193] Повторяли по существу ту же процедуру, как в примере 1, за исключением того, что использовали мышей с ксенотрансплантатом опухоли NCI-H2228. Результаты представлены на Фиг. 2 и в таблице 2.

Таблица 2.

Группа	Объем опухоли (мм ³)									
	День	0	3	6	9	13	16	20	23	27
Носитель (PO QD)	Среднее	121	143	173	263	369	423	507	570	597
	СОС	9	9	13	19	30	35	57	58	71
MRTX1719 (100 мг/кг PO QD)	Среднее	121	136	108	106	99	88	54	52	36
	СОС	10	12	8	7	12	10	7	7	5
Доцетаксел (10 мг/кг IP Q7D)	Среднее	121	100	73	76	68	42	15	10	12
	СОС	8	5	3	2	9	11	7	6	8
MRTX1719 (100 мг PO QD) + Доцетаксел (10 мг/кг IP Q7D)	Среднее	121	87	67	54	44	43	15	12	6
	СОС	9	5	4	3	7	7	10	7	6

Пример 3

[0194] Повторяли по существу ту же процедуру, как в примере 1, за исключением того, что использовали мышей с ксенотрансплантатом опухоли A549. Результаты

представлены на Фиг. 3 и в таблице 3.

Таблица 3.

Группа	Объем опухоли (мм ³)										
	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	136	169	200	210	214	221	263	288	325
	СОС	9	15	24	29	34	36	38	49	52	57
Доцетаксел (15 мг/кг IP Q7D)	Среднее	118	128	156	160	169	167	163	162	189	239
	СОС	9	12	9	9	11	19	21	23	29	9
MRTX1719 (100 мг PO QD) + Доцетаксел (15 мг/кг IP Q7D)	Среднее	119	138	171	184	190	195	201	186	191	221
	СОС	9	15	25	26	29	33	33	34	32	28

Пример 4

[0195] Повторяли по существу ту же процедуру, как в примере 1, за исключением того, что использовали мышей с ксенотрансплантатом опухоли HCC4006. Результаты представлены на Фиг. 4 и в таблице 4.

Таблица 4.

Группа	Объем опухоли (мм ³)							
	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
Доцетаксел (10 мг/кг IP Q7D)	Среднее	126	151	139	140	150	143	137
	СОС	7	11	21	32	38	32	32
MRTX1719 (100 мг PO QD) + Доцетаксел (10 мг/кг IP Q7D)	Среднее	126	181	184	115	102	67	47
	СОС	7	18	19	12	8	6	6

Пример 5

[0196] Повторяли по существу ту же процедуру, как в примере 1, за исключением того, что использовали мышей с ксенотрансплантатом опухоли SW1573. Результаты представлены на Фиг. 5 и в таблице 5.

Таблица 5.

Группа	Объем опухоли (мм ³)							
	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
Доцетаксел (15 мг/кг IP Q7D)	Среднее	141	148	191	231	281	302	352
	СОС	10	12	16	26	41	49	41
MRTX1719 (50 мг PO QD) + Доцетаксел (15 мг/кг IP Q7D)	Среднее	144	174	204	228	269	275	282
	СОС	11	19	29	39	56	59	62

Пример 6

[0197] Повторяли по существу ту же процедуру, как в примере 1, за исключением того, что использовали мышей с ксенотрансплантатом опухоли LU99. Результаты представлены на Фиг. 6 и в таблице 6.

Таблица 6.

Группа	Объем опухоли (мм ³)								
	День	0	5	8	12	15	20	22	26
Носитель (PO QD)	Среднее	152	180	304	545	718	1140	1237	1548
	СОС	12	19	52	100	133	193	162	217
MRTX1719 (50 мг/кг PO QD)	Среднее	153	135	145	164	163	167	176	203
	СОС	13	18	20	25	28	30	34	42
Доцетаксел (15 мг/кг IP Q7D)	Среднее	153	184	299	459	757	1057	1255	1722
	СОС	8	13	38	75	108	155	170	232
MRTX1719 (50 мг PO QD) + Доцетаксел (15 мг/кг IP Q7D)	Среднее	153	147	133	127	130	132	135	160
	СОС	9	12	13	13	12	13	16	20

Пример 7

[0198] Повторяли по существу ту же процедуру, как в примере 1, за исключением того, что использовали мышей с ксенотрансплантатом опухоли M1APaCa-2. Результаты представлены на Фиг. 7 и в таблице 7.

Таблица 7.

Группа	Объем опухоли (мм ³)							
	День	1	5	8	13	16	19	22
Носитель (PO QD)	Среднее	137	197	289	307	331	408	507
	СОС	11	13	27	28	32	47	90

MRTX1719 (100 мг/кг PO QD)	Среднее	132	190	270	312	351	378	402
	СОС	10	12	23	22	16	24	25
Доцетаксел (15 мг/кг IP Q7D)	Среднее	133	187	243	268	315	375	415
	СОС	9	11	26	25	28	37	43
MRTX1719 (100 мг PO QD) + Доцетаксел (15 мг/кг IP Q7D)	Среднее	135	159	175	122	147	155	171
	СОС	9	14	22	15	27	27	32

Пример 8

[0199] Повторяли по существу ту же процедуру, как в примере 1, за исключением того, что использовали мышей с ксенотрансплантатом опухоли КР4. Результаты представлены на Фиг. 8 и в таблице 8.

Таблица 8.

Группа	Объем опухоли (мм ³)											
	День	0	5	7	11	14	19	21	25	28	32	35
Носитель (PO QD)	Среднее	144	308	424	849	1159	1384	1471				
	СОС	12	48	51	132	152	78	97				
MRTX1719 (100 мг/кг PO QD)	Среднее	144	285	419	629	766	928	1151				
	СОС	9	23	48	65	124	187	244				
Доцетаксел (15 мг/кг IP Q7D)	Среднее	144	121	105	90	82	126	272	482	592	785	895
	СОС	9	12	13	17	17	49	113	150	171	215	219
MRTX1719 (100 мг PO QD) + Доцетаксел (15 мг/кг IP Q7D)	Среднее	145	123	81	62	31	18	13	13	13	18	25
	СОС	11	9	4	1	5	3	5	4	4	6	8

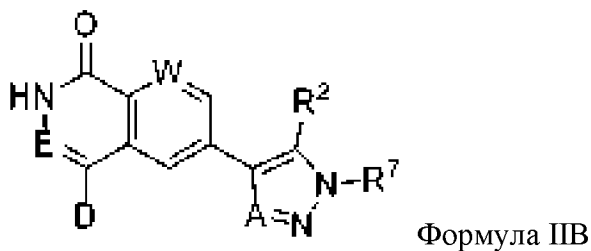
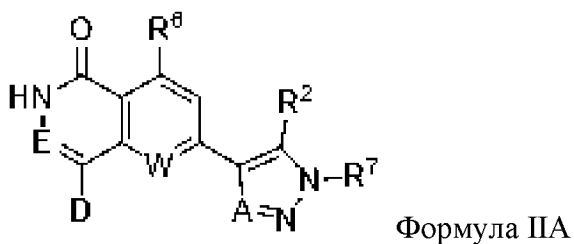
[0200] Не ограничиваясь теорией, авторы настоящего изобретения наблюдали, что ингибирование PRMT5, например, ингибиторами PRMT5, описанными где-либо в данном документе, вероятно, вызывает гибель клеток в раковых тканях посредством повреждения ДНК. Соответственно, сделано предположение, что обеспечение дополнительного химиотерапевтического агента, действие которого также заключается в повреждении ДНК, но комплементарным или ортогональным образом по отношению к PRMT5, может служить для усиления терапевтического эффекта. Например, в некоторых вариантах реализации доцетаксел вводили в комбинации с ингибиторами PRMT5. Как описано в данном документе, было неожиданно обнаружено, что такая комбинация эффективно ингибирует объем опухоли синергетическим образом.

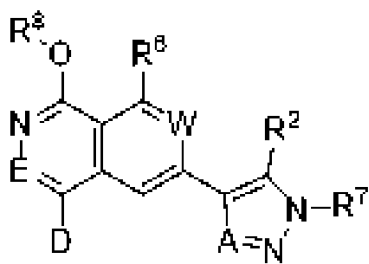
[0201] Следует понимать, что примеры и варианты реализации, описанные в данном документе, представлены лишь в иллюстративных целях, и что специалисты в данной области техники с учетом данного описания могут предположить различные

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 таксана 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 дополнительно содержит гомозиготную делецию гена ингибитора циклинзависимой киназы 2A (*CDKN2A*).
4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы, рак ободочной кишки, рак головы и шеи, рак пищевода или меланому.
5. Способ по любому из пп. 1-3, 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. 1-3, 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. 1-6, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой ингибитор PRMT5, действующий совместно с метилтиоаденозином (MTA).
8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы IА, IВ или IС:



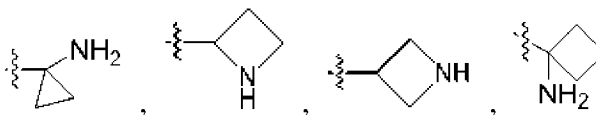


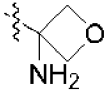
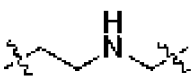
Формула IIС

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

A представляет собой CR^9 или N;

D представляет собой $(C(R^9)_2)_{1-2}-NH_2$,



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

E представляет собой C, CR^9 или N;

каждый L независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкилен;

W представляет собой CR^9 или N;

каждый X независимо представляет собой связь, O, S, $-NR^4-$ или $-NR^4C(O)-$;

каждый Z независимо представляет собой связь, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CH(OH)-$ или $-C(O)-$;

каждый R^2 независимо представляет собой гидроксильную группу, галоген, циано, цианометил, $(NR^4)_2$, гидроксильная группа, алкокси, $-SO_2C_1-C_3$ алкил, $X-(C_1-C_3)$ алкиларил, гетероалкил, C_2-C_4 алкинил, $-X$ -галогеналкил, $-X-C_1-C_5$ алкил, $-Z-C_1-C_5$ алкил, гетероцикл, $-X-L$ циклоалкил, $-Z$ -циклоалкил, $-X$ -арил, $-Z$ -арил или $-X$ -гетероарил, при этом гетероцикл, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одной или более группами R^5 ;

каждый R^4 независимо представляет собой водород или C_1-C_3 алкил;

каждый R^5 независимо представляет собой циано, оксо, галоген, C_1-C_3 алкил, гидроксильная группа, алкокси, алкокси- C_1-C_3 алкил, $-X$ -галогеналкил, $-Z$ -циклоалкил, $X-(C_1-C_3)$ алкиларил, $X-(C_1-C_3)$ алкиларил, замещенный циано-группой, $-X-L$ -циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_3 алкилом или оксо-группой, $-X-L$ -гетероарил, необязательно замещенный одним или более C_1-C_3 алкилами или оксо-группами, $-X-L$ -гетероцикл, необязательно замещенный одним или более C_1-C_3 алкилами или оксо-группами, или $-X$ -арил;

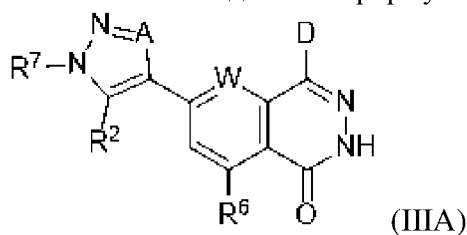
R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_3 алкил, галогеналкил, гидроксильная группа, алкокси, C_1-C_3 алкил-алкокси, $N(R^9)_2$, $NR^9C(O)R^9$, $C(O)R^9$, оксетан и ТГФ;

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.

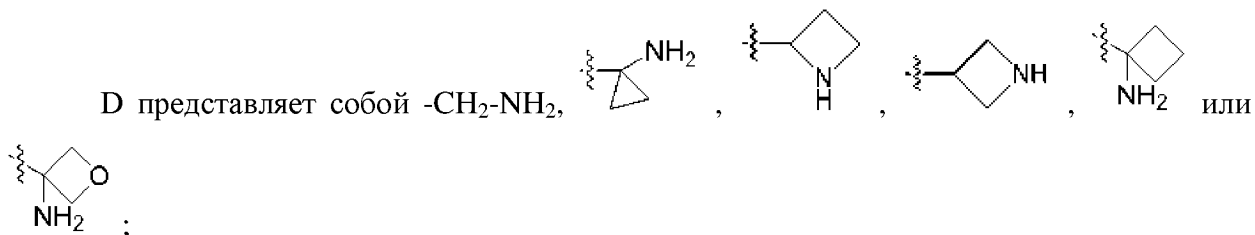
9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы IIIA:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

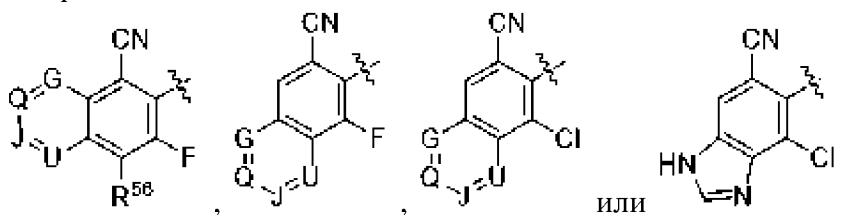
A представляет собой CR⁹ или N;

D представляет собой -CH₂-NH₂,



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

R² представляет собой



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

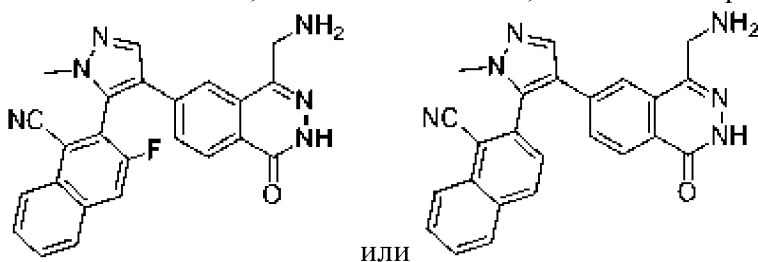
G, Q, J и U независимо выбраны из C(H), C(R⁵) и N, при условии, что только один или два из G, Q, J и U могут представлять собой N;

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

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

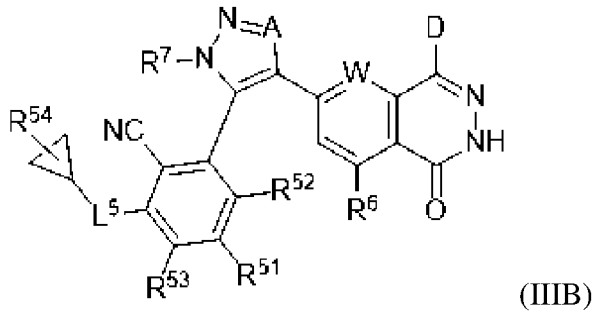
R⁷ представляет собой C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ галогеналкил.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой:



11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5

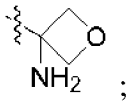
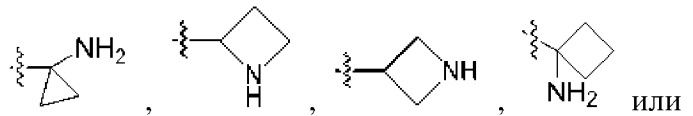
представляет собой соединение формулы IIIВ:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

A представляет собой CR⁹ или N;

D представляет собой -CH₂-NH₂,



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

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

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

R⁵³ представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

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

L⁵ представляет собой -O- или -CH₂-;

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

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

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что:

A представляет собой -CH или -CCH₃;

D представляет собой -CH₂-NH₂;

W представляет собой -CH, -CCH₃ или N;

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

L⁵ представляет собой -O-;

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

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

13. Способ по п. 11 или 12, отличающийся тем, что:

A и W представляют собой -CH;

D представляет собой $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$;

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

R^{54} представляет собой водород;

L^5 представляет собой $-\text{O}-$;

R^6 представляет собой водород; и

R^7 представляет собой метил.

14. Способ по любому из пп. 11-13, отличающийся тем, что:

A и W представляют собой $-\text{CH}$;

D представляет собой $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$;

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

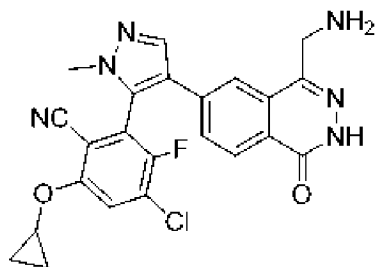
R^{53} и R^{54} представляют собой водород;

L^5 представляет собой $-\text{O}-$;

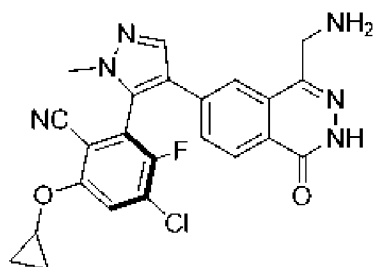
R^6 представляет собой водород; и

R^7 представляет собой метил.

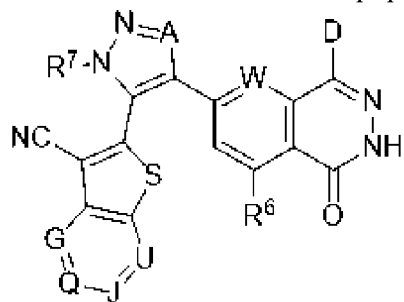
15. Способ по п. 11, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой:



16. Способ по п. 12, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой:



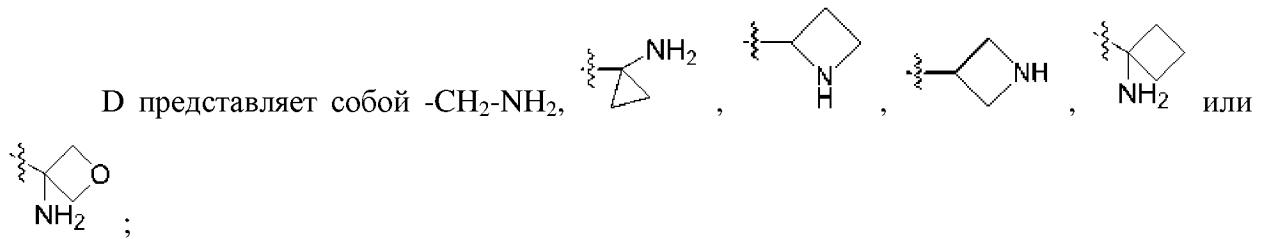
17. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой соединение формулы IIIС:



(IIIС)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

A представляет собой CR^9 или N;



W представляет собой CR^9 или N, где R^9 представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил;

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

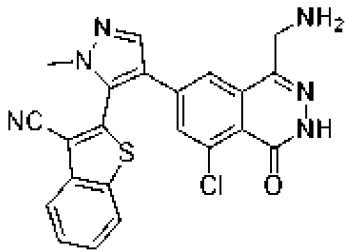
каждый R^5 независимо представляет собой гидроксиль, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкокси, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ гетероциклоалкил или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил;

R^6 представляет собой водород, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, гидроксиль, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ гетероциклоалкил, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_3$ галогеналкил, $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ или $-\text{NR}^{15}(\text{CO})\text{R}^{16}$,

где каждый R^9 независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, R^{15} представляет собой водород или метил, и R^{16} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил; и

R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_3$ галогеналкил.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что ингибитор PRMT5 представляет собой:



19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора PRMT5 составляет от около 0,01 до 300 мг/кг в сутки.

20. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора PRMT5 составляет от около 0,1 до 100 мг/кг в сутки.

21. Способ по любому из пп. 1-18, 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.

22. Способ по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что таксан содержит по меньшей мере один из доцетаксела, паклитаксела, абраксана и кабазитаксела.

23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что таксан содержит доцетаксел.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что таксан представляет собой доцетаксел.

25. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество таксана составляет от около 1 до 500 мг/м² в сутки.

26. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество таксана составляет от около 10 до 300 мг/м² в сутки.

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

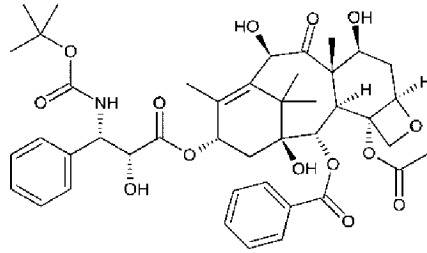
28. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что таксан и ингибитор PRMT5 вводят последовательно.

29. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что таксан и ингибитор PRMT5 вводят одновременно.

30. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что субъект ранее принимал или завершил прием химиотерапии первой линии.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что химиотерапия первой линии представляет собой химиотерапию на основе соединений платины и/или таксанов.

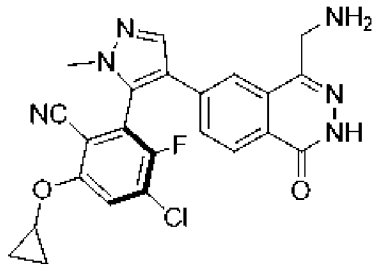
32. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту: терапевтически эффективного количества доцетаксела, причем доцетаксел



представляет собой:

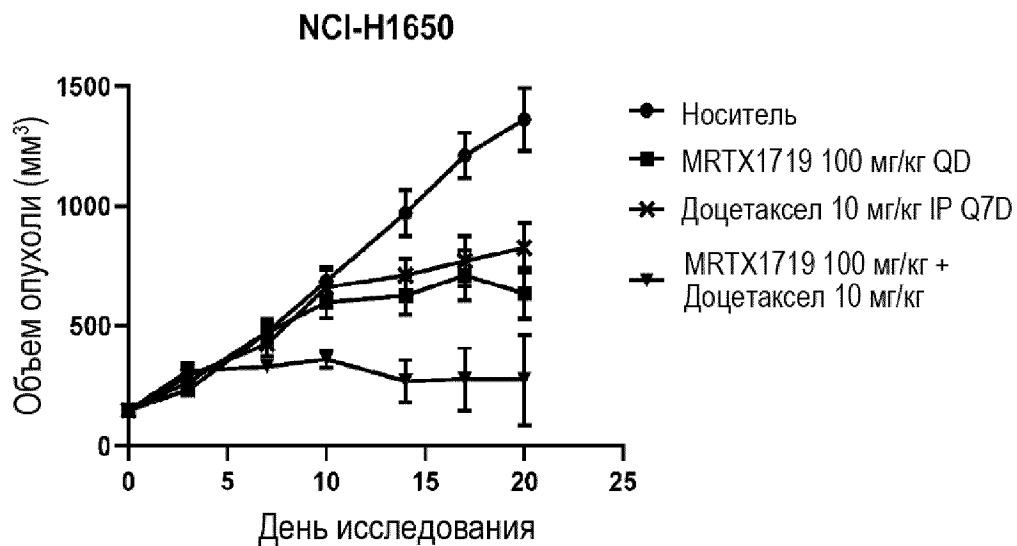
; и

терапевтически эффективного количества ингибитора PRMT5 формулы:

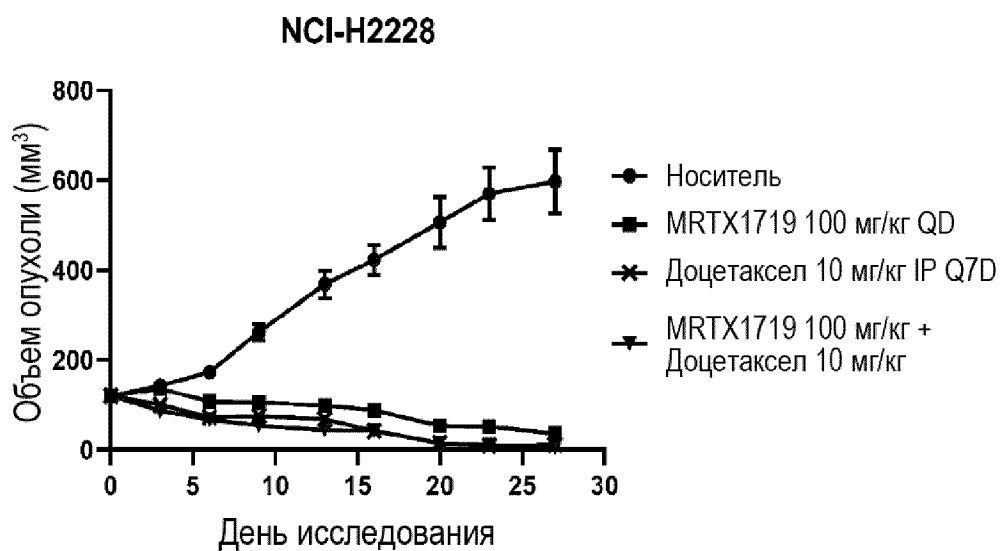


По доверенности

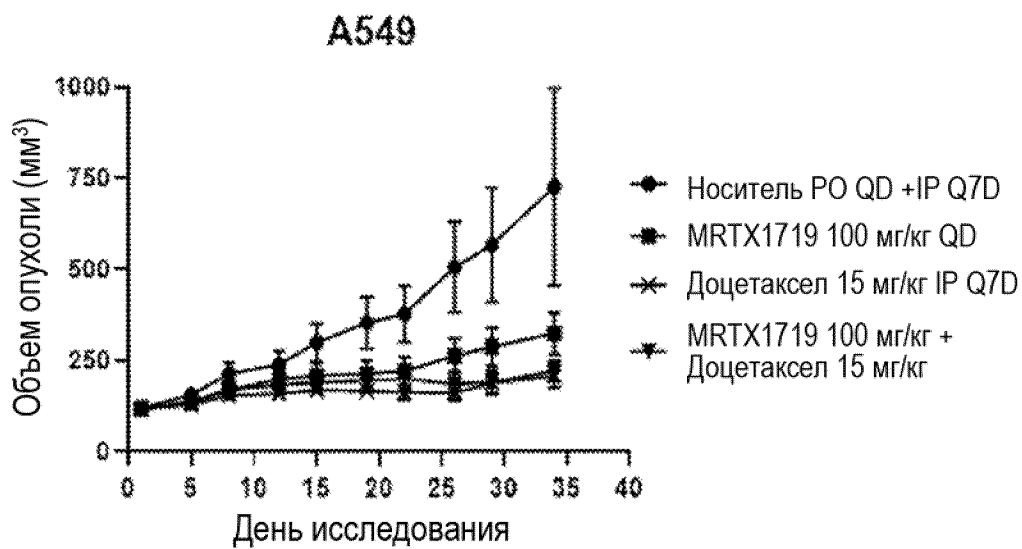
Фиг. 1



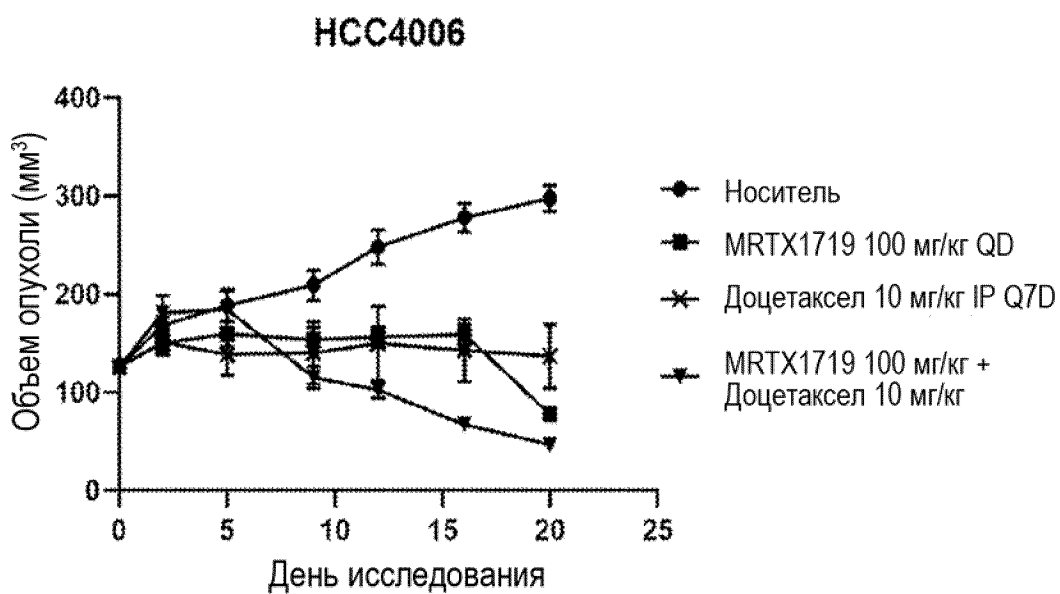
Фиг. 2



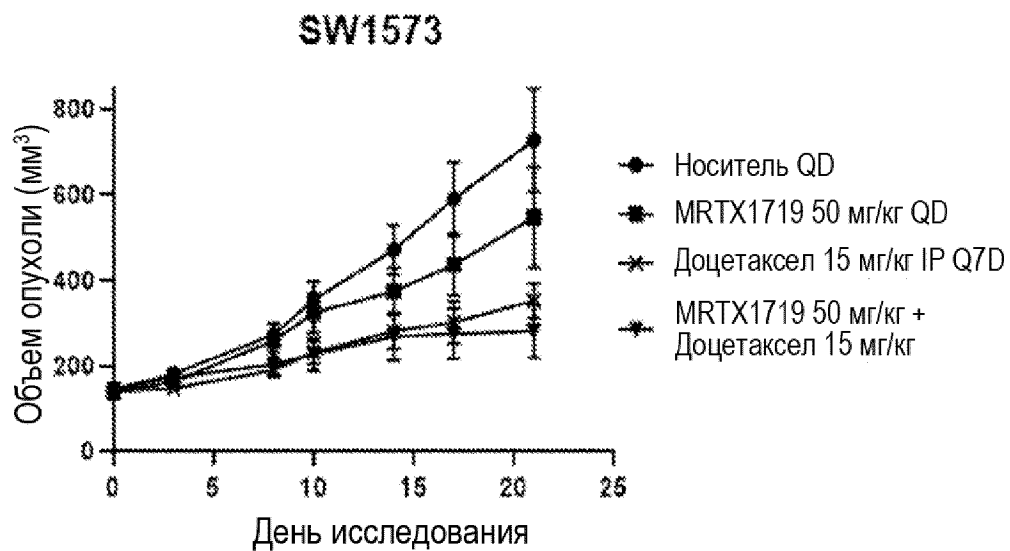
Фиг. 3



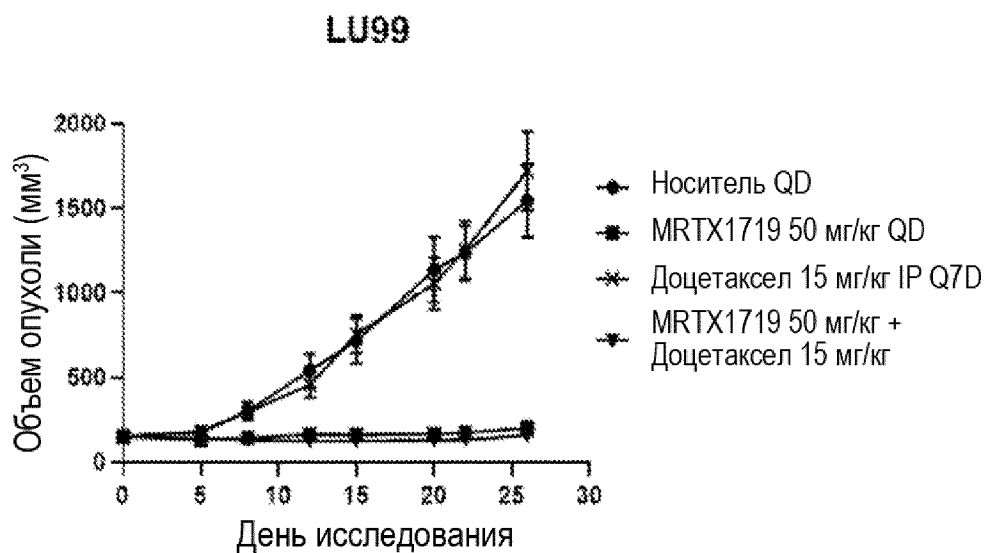
Фиг. 4



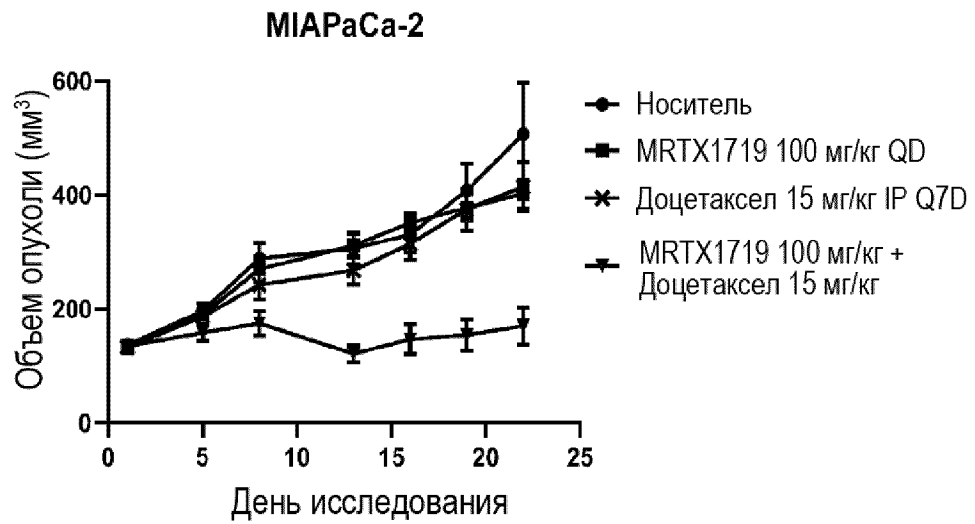
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

