

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0167053
(43) 공개일자 2023년12월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/502 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/502 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7036495
(22) 출원일자(국제) 2022년04월05일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년10월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/023394
(87) 국제공개번호 WO 2022/216648
국제공개일자 2022년10월13일
- (30) 우선권주장
63/172,639 2021년04월08일 미국(US)
63/252,998 2021년10월06일 미국(US)
- (71) 출원인
미라티 테라퓨틱스, 인크.
미국 92121 캘리포니아, 샌디에이고 크레이 코트 3545
- (72) 발명자
앵스트롬, 라스, 다니엘
미국 92009 캘리포니아 칼즈배드 아말고사 드라이브 7974
울슨, 피터
미국 92122 캘리포니아 샌 디에고 로빈스 스트리트 4763
크리스텐센, 제임스, 게일
미국 92130 캘리포니아 샌 디에고 커워드 코트 4276
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

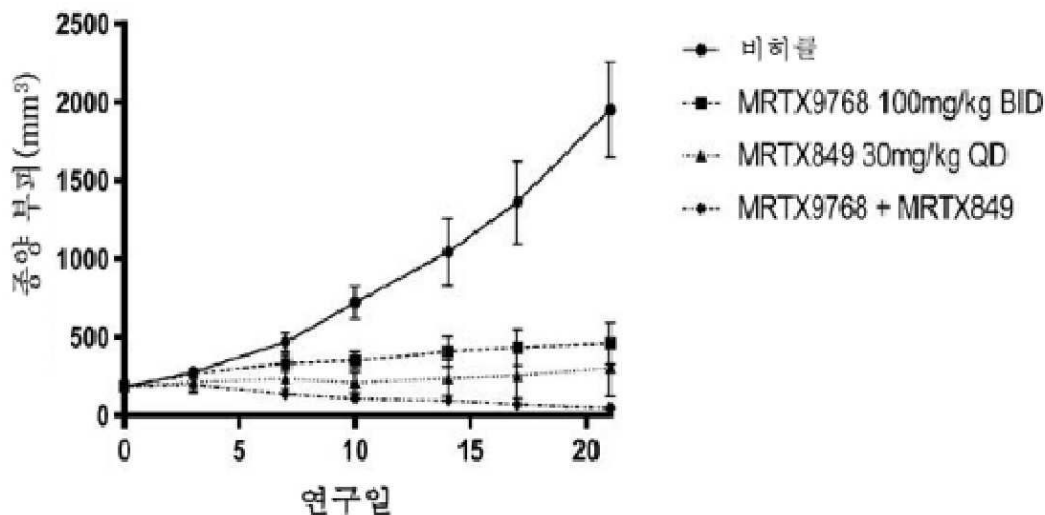
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위해 PRMT5 저해제를 사용하는 병용 요법

(57) 요약

본 발명은 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 PRMT5의 저해제를 특히 KRAS^{G12C} 저해제와 조합한 조성물로 대상체의 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체의 암을 치료하는 방법으로서,

상기 대상체에게 커스틴 쥐 육종 바이러스성 발암유전자 동족체 글리신-시스테인(KRAS^{G12C}) 저해제의 치료적 유효량 및 단백질 아르기닌 N-메틸 트랜스퍼라제 5(PRMT5) 저해제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 암이 메틸티오아데노신 포스포릴레이스(MTAP) 유전자 동형접합체 결실을 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 암이 KRAS^{G12C} 유전자 돌연변이를 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 암이 사이클린 의존성 인산화효소 저해제 2A(CDKN2A) 유전자 동형접합체 결실을 더 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 폐암, 췌장암, 결장암, 두경부암, 식도암 또는 흑색종인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 비소세포 폐암(NSCLC)과 같은 폐암인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 췌장암 또는 결장암인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 저해제가 아다그라십, 소토라십, JNJ-74699157, GDC-6036, LY3499446, JDQ443, D-1553 및 이들의 조합 중에서 선택되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 저해제가 아다그라십인 방법.

청구항 10

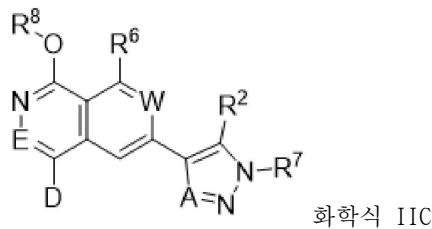
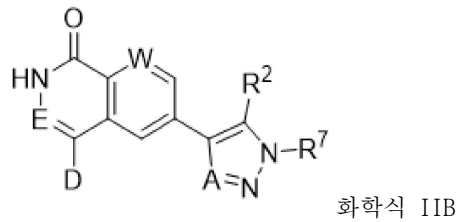
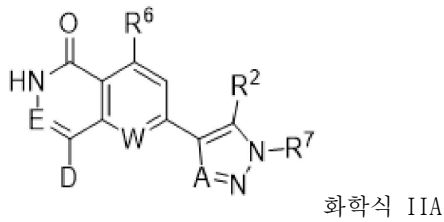
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 저해제가 소토라십인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PRMT5 저해제가 메틸티오아데노신(MTA)-협동 PRMT5 저해제인 방법.

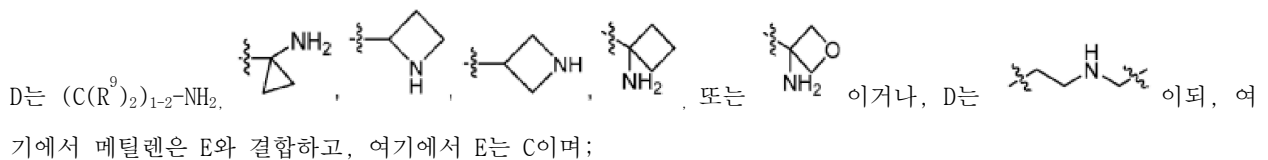
청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PRMT5 저해제가 하기 화학식 IIA, IIB 또는 IIC:



의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이되, 상기 화학식들에서

A 는 $\mathbb{C}R^9$ 또는 $\mathbb{N}$ 이고;



E 는 C , CR^9 또는 N 이고;

각각의 L은 독립적으로 하나의 결합 또는 C₁-C₃ 알킬렌이고;

W 는 CR^9 또는 N 이고;

각각의 X는 독립적으로 하나의 결합, O, S, $-\text{NR}^4-$ 또는 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ 이고;

각각의 Z는 독립적으로 하나의 결합, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CH(OH)-$ 또는 $-C(O)-$ 이고;

각각의 R²는 독립적으로 하이드록시, 할로젠, 시아노, 시아노메틸, -(NR⁴)₂, 하이드록시알킬, 알콕시, -SO₂C₁-C₃알킬, -X-arC₁-C₃알킬, 헤테로알킬, C₂-C₄ 알킬닐, -X-할로알킬, -X-C₁-C₅ 알킬, -Z-C₁-C₅ 알킬, 헤테로사이클릴, -X-L-사이클로알킬, -Z-사이클로알킬, -X-아릴, -Z-아릴, 또는 -X-헤테로아릴이며, 여기에서 상기 헤테로사이클릴, 상기 사이클로알킬, 상기 아릴 및 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 이상의 R⁵로 치환되며;

각각의 R⁴는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

각각의 R⁵는 독립적으로 시아노, 옥소, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시, 알콕시, 알콕시-C₁-C₃

알킬, -X-할로알킬, -Z-사이클로알킬, -X-arC₁-C₃알킬, 시아노로 치환되는 -X-arC₁-C₃알킬, C₁-C₃ 알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환되는 -X-L-사이클로알킬, 하나 이상의 C₁-C₃ 알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환되는 -X-L-헤테로아릴, 하나 이상의 C₁-C₃ 알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환되는 -X-L-헤테로사이클릴, 또는 -X-아릴이고;

R⁶은 수소, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, C₁-C₃ 알킬-알콕시, N(R⁹)₂, NR⁹C(O)R⁹, C(O)R⁹, 옥세탄 및 THF이고;

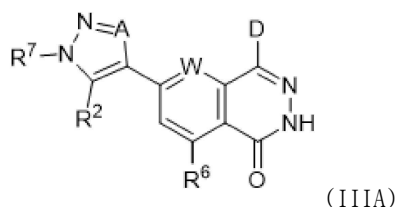
R⁷은 H 또는 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환되는 C₁-C₃ 알킬이고;

R⁸은 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

각각의 R⁹은 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬, 할로젠 또는 할로알킬인 방법.

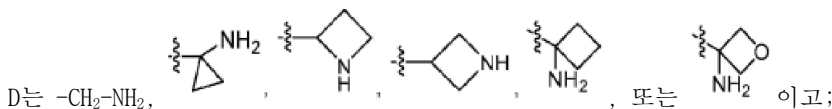
청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PRMT5 저해제가 하기 화학식 IIIA:



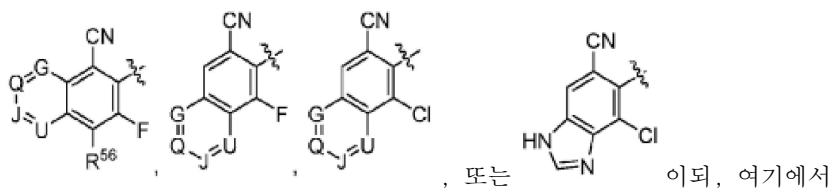
의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이되, 상기 화학식에서

A는 CR⁹ 또는 N이고;



W는 CR⁹ 또는 N이되, 여기에서 R⁹은 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

R²는



R⁵⁶은 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이며,

G, Q, J 및 U는 독립적으로 C(H), C(R⁵), 및 N 중에서 선택되되, G, Q, J, 및 U 중 오직 하나 또는 둘만이 N일 수 있으며;

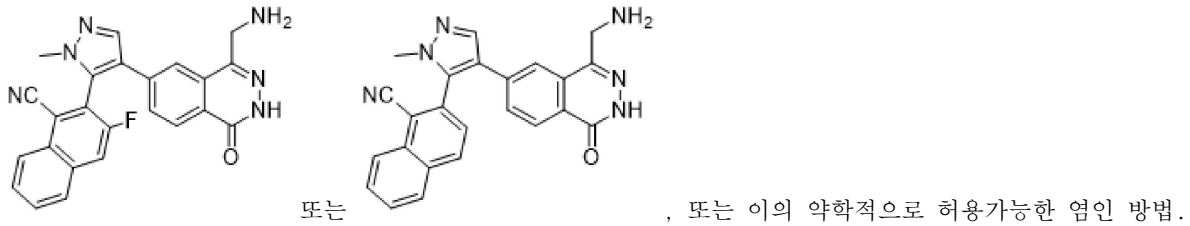
각각의 R⁵는 독립적으로 하이드록시, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, 또는 C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬이고;

R⁶은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, -C(O)-C₁-C₃ 할로알킬, 또는 -NR¹⁵(CO)R¹⁶이되, 여기에서 R¹⁵은 수소 또는 메틸이고 R¹⁶은 C₁-C₃ 알킬이고;

R^7 은 C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 할로알킬인 방법.

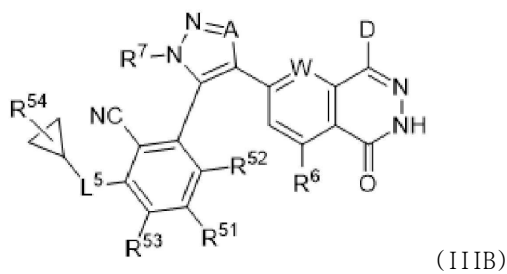
청구항 14

제13항에 있어서, 상기 PRMT5 저해제는



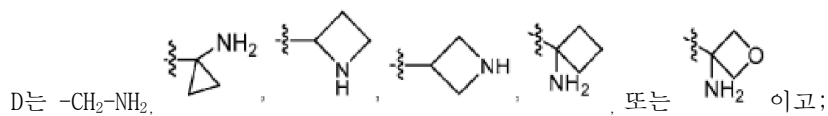
청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PRMT5 저해제가 하기 화학식 IIIB:



의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이되, 상기 화학식에서

A는 CR^9 또는 N이고;



W는 CR^9 또는 N이되, 여기에서 R^9 은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

R^{51} 은 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이며 또는 R^{51} 및 R^{52} 가 이들이 부착되는 원자와 함께 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬(예: 하이드로푸라닐)을 형성하고;

R^{52} 은 플루오로, 클로로, 또는 메틸이며 또는 R^{52} 및 R^{53} 가 이들이 부착되는 원자와 함께 페닐을 형성하고;

R^{53} 은 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이고;

R^{54} 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이고;

L^5 은 $-O-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;

R^6 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 헤테로사이클로알킬, $-C(O)-C_1-C_3$ 할로알킬, 또는 $-NR^{15}(CO)R^{16}$ 이며, 여기에서 R^{15} 은 수소 또는 메틸이고 R^{16} 은 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 은 C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 할로알킬인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

A는 $-\text{CH}$ 또는 $-\text{CCH}_3$ 이고;

D는 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 이고;

W는 $-\text{CH}$, $-\text{CCH}_3$, 또는 N이고;

R^{51} , R^{52} , R^{53} , 및 R^{54} 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸 중에서 선택되며;

L^5 는 $-\text{O}-$ 이고;

R^6 는 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이며;

R^7 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_1-C_2 할로알킬인 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서,

A와 W는 $-\text{CH}$ 이고;

D는 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 이고;

R^{51} , R^{52} , 및 R^{53} 은 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로 및 메틸 중에서 선택되며;

R^{54} 는 수소이고;

L^5 는 $-\text{O}-$ 이고;

R^6 는 수소이고;

R^7 은 메틸인 방법.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

A와 W는 $-\text{CH}$ 이고;

D는 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 이고;

R^{51} 및 R^{52} 는 각각 독립적으로 플루오로, 클로로 및 메틸 중에서 선택되며;

R^{53} 및 R^{54} 는 수소이고;

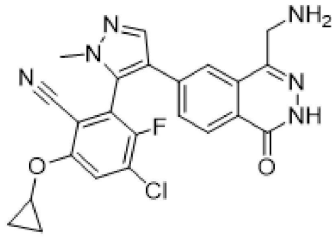
L^5 는 $-\text{O}-$ 이고;

R^6 는 수소이고;

R^7 은 메틸인 방법.

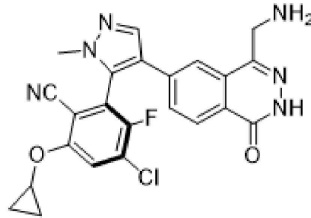
청구항 19

제15항에 있어서, 상기 PRMT5 저해제는



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 방법.

청구항 20



제15항에 있어서, 상기 PRMT5 저해제가 MRTX1719 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 방법.

청구항 21

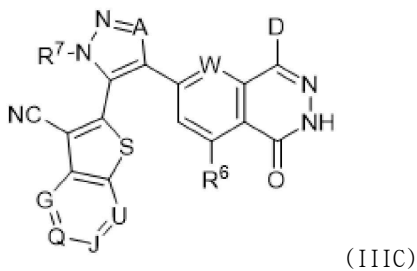
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PRMT5 저해제는 MRTX1719 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 상기 KRAS^{G12C} 저해제는 아다그라십인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PRMT5 저해제는 MRTX1719 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 상기 KRAS^{G12C} 저해제는 소토라십인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PRMT5 저해제가 하기 화학식 IIIC:



의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이되, 상기 화학식에서

A는 CR⁹ 또는 N이고;

D는 -CH₂-NH₂, , , , 또는  이고;

W는 CR⁹ 또는 N이되, 여기에서 R⁹은 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

G, Q, J 및 U는 독립적으로 C(H), C(R⁵), 및 N 중에서 선택되되, G, Q, J, 및 U 중 오직 하나 또는 둘만이 N일 수 있으며;

각각의 R⁵는 독립적으로 하이드록시, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₃-C₆

사이클로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, 또는 C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬이고;

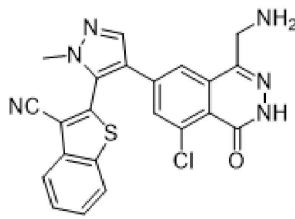
R⁶은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, -C(O)-C₁-C₃ 할로알킬, -N(R)⁹₂, 또는 -NR¹⁵(CO)R¹⁶이되,

여기에서 각각의 R⁹는 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고, R¹⁵는 수소 또는 메틸이고, R¹⁶는 C₁-C₃ 알킬이며;

R⁷은 C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 할로알킬인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 PRMT5 저해제는



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PRMT5 저해제의 상기 치료적 유효량이 하루 약 0.01 내지 300 mg/kg의 범위인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PRMT5 저해제의 상기 치료적 유효량이 하루 약 0.1 내지 100 mg/kg의 범위인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PRMT5 저해제의 상기 치료적 유효량이 임상적으로 확립된 치료량의 1% 미만, 예를 들어 10% 미만, 25% 미만, 또는 50% 미만인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 저해제의 상기 치료적 유효량이 하루 약 0.01 내지 300 mg/kg의 범위인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 저해제의 상기 치료적 유효량이 하루 약 0.1 내지 100 mg/kg의 범위인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 저해제의 상기 치료적 유효량이 임상적으로 확립된 치료량의 1% 미만, 예를 들어 10% 미만, 25% 미만, 또는 50% 미만인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 저해제와 상기 PRMT5 저해제를 순차적으로 투여하는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 저해제와 상기 PRMT5 저해제를 동시에 투여하는 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 1차 화학요법을 받았거나 완료한 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 1차 화학요법이 백금- 및/또는 타산 기반 화학요법인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2021년 4월 8일에 출원된 미국 가출원 번호 63/172,639 및 2021년 10월 6일에 출원된 미국 가출원 번호 63/252,998에 근거한 우선권을 주장하며, 이들 각각의 개시 내용은 그 전체가 참조로 본 명세서에 원용된다.

[0002] 본 발명은 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 단백질 아르기닌 N-메틸 트랜스퍼라제 5(PRMT5)의 저해제인 화합물을 특히 커스틴(Kirsten) 쥐 육종 바이러스성 발암유전자 동족체(KRAS) 글리신-시스테인(G12C)(KRAS^{G12C}) 저해제와 조합하여 대상체의 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] PRMT5는 S-아데노실-L-메티오닌(SAM)의 메틸기가 단백질 L-아르기닌 잔기의 구아니디노기의 오메가-질소로 이동하도록(오메가-모노메틸화) 그리고 두 번째 메틸기가 다른 오메가-질소로 이동하도록 촉매하여 대칭 다이메틸아르기닌(symmetrical dimethylarginine: sDMA)을 생성하는 유형 II 아르기닌 메틸트랜스퍼라제이다. PRMT5는 메틸로솜 단백질 50(MEP50)과 복합체를 형성하는데, 이는 기질 인식 및 배향에 필요하며 PRMT5가 촉매하는 히스톤 2A 및 히스톤 4 메틸트랜스퍼라제 활성화에도 필요하다(예: Ho 등. (2013) *PLoS ONE* 8(2): e57008 참조).

[0004] p16/CDKN2a의 동형접합체 결실은 암에서 일반적이며, 이러한 돌연변이는 일반적으로 메틸티오아데노신 포스포릴레이스(methylthioadenosine phosphorylase: MTAP)를 암호화하는 유전자를 포함하는 인접 유전자의 공동-결실을 수반한다. 모든 인간 암의 대략 15%가 MTAP 유전자의 동형접합체 결실을 갖는 것으로 추정된다(예, Firestone & Schramm (2017) *J. Am. Chem Soc.* 139(39):13754-13760 참조).

[0005] MTAP 활성이 결여된 세포는 PRMT5의 강력한 저해제인 MTAP 기질인 메틸티오아데노신(MTA)의 수준이 상승하였다. PRMT5 활성의 저해는 메틸화 활성을 감소시키고, PRMT5 고갈 또는 활성의 손실에 대한 세포 증식의 민감성을 증가시킨다. 그러므로, MTAP 활성의 손실은 PRMT5의 메틸화 활성을 감소시켜 세포를 PRMT5 활성화에 대해 선택적으로 의존하게 만든다.

[0006] 세포 생존력과 암에서의 유병률에 대한 PRMT5의 중요성에도 불구하고 PRMT5를 억제하는 효과적인 치료법은 찾지 못하고 있다. 따라서 광범위한 종류의 암을 치료하기 위한 새로운 PRMT5 저해제 치료법을 개발할 필요성이 있다.

발명의 내용

[0007] 본 발명의 한 측면은 대상체의 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 KRAS^{G12C} 저해제의 치료적 유효량 및 PRMT5 저해제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0008] 또한 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법에는 암이 MTAP 동형접합체 결실과 연관되어 있는지(예: MTAP 연관 암) 확인하는 것이 포함된다. 이들 방법은 암이 KRAS^{G12C} 돌연변이와 연관되어 있는지를 결정하는 단계를 선택적으로 더 포함한다. 상기 방법은 KRAS^{G12C} 저해제의 치료적 유효량 및 PRMT5 저해제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 더 포함한다.

[0009] 본 발명의 상기 특징 및 기타 특징 그리고 이점은 첨부된 청구범위와 함께 하기의 상세한 설명을 통해서 더욱 완전하게 이해될 것이다. 청구범위는 본원의 설명에 제시된 특징 및 이점에 대한 구체적인 논의에 의해 정의되

는 것이 아니라 청구항의 기재로 정의된다는 점에 유의해야 한다.

도면의 간단한 설명

[0010]

첨부된 도면은 본 발명의 방법에 대한 이해를 촉진할 수 있도록 포함된 것이며 본 명세서에 통합되어 그 일부를 구성한다. 도면은 본 발명에 대한 하나 이상의 실시형태를 도시하고, 설명과 함께 본 발명의 원리 및 동작을 설명하는 역할을 한다.

도 1은 면역결핍 생쥐에서 성장한 KRAS^{G12C} 및 CDKN2A/MTAP^{DEL} 폐 종양 이종이식 LU99 모델에서 확인한 실시예 1의 방법에 따른 결과를 도시한다. 이 방법에서 사용된 PRMT5 저해제는 MRTX9768로서 하루 2회(BID) 100 mg/kg이 투여되었으며, KRAS^{G12C} 저해제는 MRTX849로서 하루 1회(QD) 30 mg/kg이 투여되었다. 평균 종양 체적 ± 표준 오차는 표시된 연구일의 평균으로 도시한다.

도 2는 면역결핍 생쥐에서 성장한 KRAS^{G12C} 및 CDKN2A/MTAP^{DEL} 폐 종양 이종이식 LU99 모델에서 확인한 실시예 2의 방법에 따른 결과를 도시한다. 이 방법에 사용되는 PRMT5 저해제는 MRTX7477로서 하루 2회 200 mg/kg이 투여되었으며, KRAS^{G12C} 저해제는 MRTX849로서 하루 1회 30 mg/kg이 투여되었다. 평균 종양 체적 ± 표준 오차는 표시된 연구일의 평균으로 도시한다.

도 3은 LU99 PRMT5-041 폐 종양 이종이식 모델에서 확인한 실시예 3의 방법에 따른 결과를 도시한다. 이 방법에 사용되는 PRMT5 저해제는 MRTX1719로서 하루 1회 50 mg/kg이 투여되었으며, KRAS^{G12C} 저해제는 MRTX849로서 하루 1회 30 mg/kg이 투여되었다. 평균 종양 체적 ± 표준 오차는 표시된 연구일의 평균으로 도시한다.

도 4는 SW1573 PRMT5-044 폐 종양 이종이식 모델에서 실시예 4의 방법에 따른 결과를 도시한다. 이 방법에 사용되는 PRMT5 저해제는 MRTX1719로서 하루 1회 50 mg/kg이 투여되었으며, KRAS^{G12C} 저해제는 MRTX849로서 하루 1회 100 mg/kg이 투여되었다. 평균 종양 체적 ± 표준 오차는 표시된 연구일의 평균으로 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011]

개시된 공정 및 재료를 기술하기에 앞서 본원에 기술된 본 발명의 측면은 특정 실시형태로 제한되지 않으며, 그렇기 때문에 당연히 변경될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한 본원에서 사용된 용어는 특정한 실시형태를 설명하기 위한 것이며, 본원에서 구체적으로 정의되지 않는 한, 제한적 의미로 이해해서는 안 된다.

[0012]

본 발명에 비추어 본원에 기술된 방법 및 조성물은 통상의 기술자가 그 필요를 충족하기 위해서 구성할 수 있다. 본 발명은 대상체의 암 치료를 개선한다. 본원에 사용된 용어 "대상체" 또는 "환자"는 서로 교체해서 사용할 수 있으며, 포유동물을 포함한 모든 동물, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[0013]

본원에 제시된 방법은 폐, 전립선, 유방, 뇌, 피부, 자궁경부 암종, 고환 암종 등과 같은 종양을 포함하는 다양한 암의 치료를 위해 사용될 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명의 조성물 및 방법으로 치료할 수 있는 암은 상세포, 유방, 자궁경부, 결장직장, 자궁내막, 식도, 위, 두경부, 간세포, 후두, 폐, 경구, 난소, 전립선 및 갑상선 암종 및 육종과 같은 종양 유형을 포함하고 그로 국한되지 않는다. 더 구체적으로 이들 화합물은 심장: 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종, 및 기형종; 폐: 기관지암종(편평세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암), 폐포(세기관지) 암종, 기관지선종, 육종, 림프종, 연골성 과오종, 증피종; 위장: 식도(편평세포 암종, 선암, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(췌장관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마), 소장(선암, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근육종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종, 대장(선암, 대장선종, 용모샘종, 과오종, 평활근육종); 비노생식관: 신장(선암, 빌름스종양(신아세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(편평세포암종, 이행상피암, 선암), 전립선(선암, 육종), 정소(정상피종, 기형종, 배아암종, 기형암종, 용모암, 육종, 간세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종 종양, 지방종); 간: 간암(간세포암), 담도암, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 담도: 담낭암, 팽대부암, 담도암; 뼈: 골육종, 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉육종, 악성 림프종(세망육종증), 다발성골수종, 악성거대세포종양 척삭종, 골연골종(골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액양성섬유종, 유골종, 거대세포종; 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성골염), 뇌막(뇌수막종, 수막육종, 신경교종), 뇌(성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아세포종(송과체부종양), 다형성 교모세포종, 핍지교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 뇌수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁(자궁내막암종), 자궁경부(자궁경부암, 전암 자궁경부이형성

증), 난소(난소 암종, 장액낭샘암종, 점액성 낭성암종, 미분류 암종), 과립막세포종양, 세르톨리-라이디히 종양, 난소고환종, 악성기형종), 음문(편평세포암종, 상피내암종, 선암, 섬유육종, 흑색종), 질(투명세포암종, 편평세포암종, 포도상육종(배아황문근육종), 나팔관(암종); 혈액: 혈액(골수성 백혈병(급성 및 만성), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식질환, 다발성골수종, 골수이형성증후군), 호지킨병, 비호지킨림프종(악성 림프종); 피부: 악성흑색종, 기저세포암, 편평세포암종, 카포시 육종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0014] 본 발명에 따른 방법의 일부 실시형태에서 암은 MTAP 연관 암이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서 암은 MTAP 유전자 동형접합체 결실(MTAP^{DEL})을 포함한다. 대상체는 예를 들면 적절한 분석법 또는 키트를 사용해서 MTAP^{DEL}이 결정되는 MTAP 연관 암이 있는 것으로 식별 또는 진단될 수 있다. 또는 대상체는 MTAP 연관 암이 있는 것으로 의심될 수 있거나 MTAP 연관 암이 있는 것을 나타내는 의료 기록이 있을 수 있다.

[0015] 본 발명에 따른 방법의 일부 실시형태에서 암은 KRAS^{G12C} 유전자 돌연변이를 포함한다. 대상체는 적절한 분석법 또는 키트를 사용해서 KRAS^{G12C} 변이가 결정되는 KRAS^{G12C} 암이 있는 것으로 식별 또는 진단될 수 있다. 또는 대상체는 KRAS^{G12C} 암이 있는 것으로 의심될 수 있거나 KRAS^{G12C} 암이 있는 것을 나타내는 의료 기록이 있을 수 있다.

[0016] 본 발명에 따른 방법의 일부 실시형태에서 암은 사이클린 의존성 인산화효소 저해제 2A(CDKN2A) 유전자 동형접합체 결실(CDKN2A^{DEL})을 더 포함한다. 대상체는 적절한 분석법 또는 키트를 사용해서 상기 결실이 결정되는 CDKN2A^{DEL}이 있는 것으로 식별 또는 진단될 수 있다. 또는 대상체는 CDKN2A^{DEL} 암이 있는 것으로 의심될 수 있거나 CDKN2A^{DEL} 암이 있는 것을 나타내는 의료 기록이 있을 수 있다.

[0017] 상기 방법의 일부 실시형태 또는 본원에 기술된 용도에서 분석법(assay)을 통해서 대상체로부터 취한 시료를 사용해서(예: 생물학적 시료 또는 파라핀 포매 생검 시료와 같은 생검 시료) 환자에게 MTAP^{DEL} 및/또는 KRAS^{G12C} 및/또는 CDKN2A^{DEL}이 있는지를 결정한다. 상기 분석법은 차세대 염기서열 분석법, 면역조직화학, 형광 현미경, 분리(break apart) 형광제자리부합법, 서던 블로팅, 웨스턴 블로팅, FACS 분석, 노던 블로팅 및 PCR 기반 증폭(예: RT-PCR 및 정량적 실시간 RT-PCR)을 포함하며 그로 국한되지 않는다. 당업계에 널리 공지된 바와 같이 분석은 일반적으로 예를 들어 적어도 하나의 표지된 핵산 프로브 또는 적어도 하나의 표지된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하여 수행된다.

[0018] 일부 실시형태에서 본 발명에 따른 방법의 대상인 암은 폐암, 췌장암, 결장암, 두경부암, 방광암, 식도암, 림프종, 위암, 피부암, 유방암 그리고 뇌종양 중에서 선택된다.

[0019] 일부 실시형태에서 본 발명에 따른 방법의 대상인 암은 폐암, 췌장암, 결장암, 두경부암, 식도암, 및 흑색종 중에서 선택된다.

[0020] 일부 실시형태에서 본 발명에 따른 방법의 대상인 암은 폐암(예: 선암과 편평세포암을 포함해서 중피종 또는 비소세포 폐암(NSCLC)), 췌장암, 결장암, 두경부암(예: 편평세포암종(HNSCC)), 방광암, 식도암, 림프종(예: 비만성거대B세포림프종), 위암, 흑색종, 유방암, 및 뇌종양(예: 다형성 교모세포종 및 신경교종) 중에서 선택된다.

[0021] 일부 실시형태에서 본 발명에 따른 방법의 대상인 암은 폐암(예: 선암과 편평세포암을 포함해서 중피종 또는 비소세포 폐암(NSCLC)), 췌장암, 결장암, 두경부암(예: 편평세포암종(HNSCC)), 식도암 및 흑색종 중에서 선택된다.

[0022] 일부 실시형태에서 본 발명에 따른 방법의 대상인 암은 중피종, 비소세포 폐암(NSCLC)(예: 선암과 편평세포암), 췌장암, 편평세포암종(HNSCC), 및 결장암 중에서 선택된다.

[0023] 본 발명에 따른 방법의 실시형태에서 암은 폐암이다. 예를 들어, 폐암은 NSCLC(예: 선암 및 편평 세포) 또는 중피종일 수 있다. 일부 실시형태에서 암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다.

[0024] 본 발명에 따른 방법의 한 실시형태에서 암은 췌장암이다.

[0025] 본 발명에 따른 방법의 한 실시형태에서 암은 결장암이다.

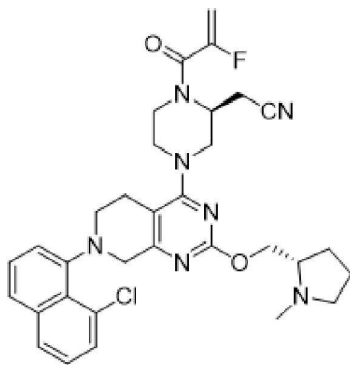
[0026] 상기한 바와 같이 본 발명에 따른 방법에서 KRAS^{G12C} 저해제가 투여된다. 본원에서 사용된 "KRAS^{G12C} 저해제"는

KRAS^{G12C}의 효소 활성의 전부 또는 일부를 하향 조절하거나 억제할 수 있는 화합물을 의미한다. 본원의 KRAS^{G12C} 저해제는 KRAS^{G12C}와 상호작용하고/하거나 비가역적으로 결합하여(예: 위치 12에서 시스테인 잔기의 설프히드릴 측쇄와 공유 부가물을 형성함으로써) KRAS^{G12C}의 효소 활성을 억제한다.

[0027] 일부 실시형태에서 KRAS^{G12C} 저해제는 아다그라십(하기 별칭 MRTX849, Mirati Therapeutics, Inc., San Diego, California), 소토라십(별칭 AMG510, Amgen Inc., Thousand Oaks, California), JNJ-74699157(별칭 ARS-3248, Janssen Research & Development, LLC, Raritan, New Jersey), GDC-6036(Roche, Basel, Switzerland), LY3499446(Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana), JDQ443(Novartis Pharmaceuticals, Basel, Switzerland), D-1553(InventisBio Inc., Shanghai, China) 및 이들의 조합 중에서 선택된다.

[0028] 본 발명에 따른 방법의 일 실시형태에서 KRAS^{G12C} 저해제는 아다그라십 또는 소토라십이다. 일 실시형태에서 KRAS^{G12C} 저해제는 소토라십이다.

[0029] 일 실시형태에서 KRAS^{G12C} 저해제는 아다그라십이다. 아다그라십은 다음과 같은 구조를 갖는다:



[0030]

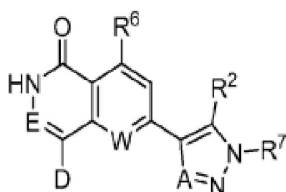
[0031] 일부 실시형태에서 본 발명의 KRAS^{G12C} 저해제는 국제 특허 공개 번호 WO 2017/201161 A1(2017년 11월 23일 공개), WO 2019/099524 A1(2019년 5월 23일 공개), 2019/217307 A1(2019년 11월 14일 공개), WO 2020/047192 A1(2020년 3월 5일 공개), WO 2020/101736 A1(2020년 5월 22일 공개), 또는 WO 2020/146613 A1(2020년 7월 16일 공개)에 개시된 KRAS^{G12C} 저해제 중 하나이며, 상기 문헌 전체가 본원에 참조된다.

[0032] 상기한 바와 같이 PRMT5 저해제는 또한 본 발명의 방법으로 투여된다. 본원에 사용된 "PRMT5 저해제"는 본원에 기재된 발명의 화합물을 지칭한다. 이들 화합물은 시험관내에서 또는 생체내에서 또는 상승된 수준의 MTA를 발현하는 세포에서 결합된 MTA의 존재하에 PRMT5의 효소적 활성의 전부 또는 일부를 하향 조절하거나 또는 저해할 수 있다. 일부 실시형태에서 PRMT5 저해제는 MTA-협동 PRMT5 저해제이다.

[0033] 일부 실시형태에서 본 발명의 PRMT5 저해제는 2021년 3월 18일에 공개된 국제 특허 공보 WO 2021/050915 A1에 개시된 PRMT5 저해제 중 어느 하나이며, 상기 공보의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

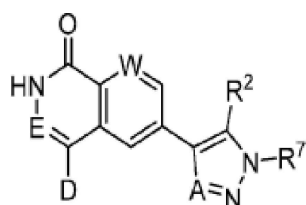
[0034] 다른 일부 실시형태에서 본 발명의 PRMT5 저해제는 2021년 3월 11일에 출원된 미국 가출원 번호 63/200,521에 개시된 PRMT5 저해제 중 어느 하나이며, 상기 출원의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0035] 예를 들어 본원에 기재된 본 발명의 방법에서 PRMT5 저해제는 하기 화학식 IIA, IIB 또는 IIC의 화합물이다(실시형태 1):

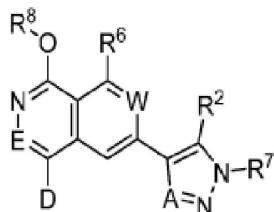


화학식 IIA

[0036]



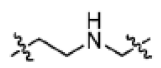
[0037] 화학식 IIB



[0038] 화학식 IIC

[0039] 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이되, 상기 화학식들에서

[0040] A는 CR⁹ 또는 N이고;

[0041] D는 (C(R⁹)₂)₁₋₂-NH₂, , , , , 또는  이거나, D는  이되, 여기에서 메틸렌은 E와 결합하고, 여기에서 E는 C이며;

[0042] E는 C, CR⁹ 또는 N이고;

[0043] 각각의 L은 독립적으로 하나의 결합 또는 C₁-C₃ 알킬렌이고;

[0044] W는 CR⁹ 또는 N이고;

[0045] 각각의 X는 독립적으로 하나의 결합, O, S, -NR⁴- 또는 -NR⁴C(O)-이고;

[0046] 각각의 Z는 독립적으로 하나의 결합, -SO-, -SO₂-, -CH(OH)- 또는 -C(O)-이고;

[0047] 각각의 R²는 독립적으로 하이드록시, 할로젠, 시아노, 시아노메틸, -(NR⁴)₂, 하이드록시알킬, 알콕시, -SO₂C₁-C₃알킬, -X-arC₁-C₃알킬, 헤테로알킬, C₂-C₄ 알킬, -X-할로알킬, -X-C₁-C₅ 알킬, -Z-C₁-C₅ 알킬, 헤테로사이클릴, -X-L-사이클로알킬, -Z-사이클로알킬, -X-아릴, -Z-아릴, 또는 -X-헤테로아릴이며, 여기에서 상기 헤테로사이클릴, 상기 사이클로알킬, 상기 아릴 및 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 이상의 R⁵로 치환되며;

[0048] 각각의 R⁴는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0049] 각각의 R⁵는 독립적으로 시아노, 옥소, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시, 알콕시, 알콕시-C₁-C₃알킬, -X-할로알킬, -Z-사이클로알킬, -X-arC₁-C₃알킬, 시아노로 치환되는 -X-arC₁-C₃알킬, C₁-C₃ 알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환되는 -X-L-사이클로알킬, 하나 이상의 C₁-C₃ 알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환되는 -X-L-헤테로아릴, 하나 이상의 C₁-C₃ 알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환되는 -X-L-헤테로사이클릴, 또는 -X-아릴이고;

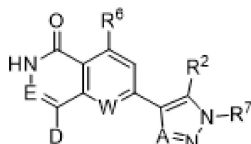
[0050] R⁶은 수소, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, C₁-C₃ 알킬-알콕시, N(R⁹)₂, NR⁹C(O)R⁹, C(O)R⁹, 옥세탄 및 THF이고;

[0051] R⁷은 H 또는 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환되는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0052] R^8 은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

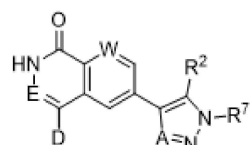
[0053] 각각의 R^9 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬, 할로젠 또는 할로알킬인 방법.

[0054] 실시형태 2는 본 발명의 방법에서 하기 화학식 IIA의 화합물로서 PRMT5 저해제를 제공한다:



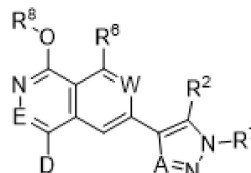
[0055] 화학식 IIA.

[0056] 실시형태 3은 본 발명의 방법에서 하기 화학식 IIB의 화합물로서 PRMT5 저해제를 제공한다:



[0057] 화학식 IIB.

[0058] 실시형태 4는 본 발명의 방법에서 하기 화학식 IIC의 화합물로서 PRMT5 저해제를 제공한다:



[0059] 화학식 IIC.

[0060] 실시형태 5는 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나의 방법을 제공하며, 여기에서 W는 CR^9 이다.

[0061] 실시형태 6은 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나의 방법을 제공하며, 여기에서 A는 CR^9 이다.

[0062] 실시형태 7은 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나의 방법을 제공하며, 여기에서 E는 N이다.

[0063] 실시형태 8은 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나의 방법을 제공하며, 여기에서 W는 CR^9 이고, A는 CR^9 이며 E는 N이다.

[0064] 실시형태 9는 실시형태 1 내지 8 중 어느 하나의 방법을 제공하며, 여기에서 R^2 는 벤조티오펜, 나프탈렌, 퀴놀린, 크로만, 이소크로만, 디히드로벤조디옥신, 인돌라진, 테트라히드로인돌라진, 디히드로이소벤조푸란, 벤젠, 이소퀴놀린, 벤조디옥손, 티에노피리딘, 테트라히드로인돌론, 인돌리진, 디히드로인돌리진, 이마다조피리딘, 티에노피리미딘, 티오펜, 피롤로피리미딘, 티아졸로피리딘, 디히드로피롤리진, 이소인달론 및 테트라히드로이소퀴놀린 중에서 선택된다.

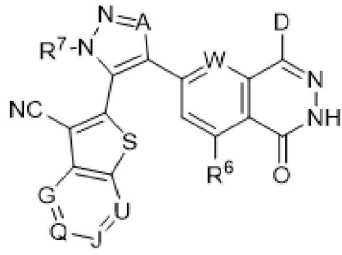
[0065] 실시형태 10은 실시형태 1 내지 8 중 어느 하나의 방법을 제공하며, 여기에서 각각의 R^5 는 독립적으로 시아노, 옥소, 할로젠, C_1-C_3 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시- C_1-C_3 알킬, 선택적으로 하나 이상의 C_1-C_3 알킬 또는 옥소로 치환된 -X-L-헤테로사이클릴, 선택적으로 C_1-C_3 알킬 또는 옥소로 치환된 -X-L-사이클로알킬이다.

[0066] 실시형태 11은 실시형태 1 내지 8의 어느 하나의 방법을 제공하며, 여기에서, R^6 는 수소, 하이드록시, 클로린, -NHC(O)CH₃, -C(O)CF₃H, -NH₂, -CF₂, -CH₃, -O-CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, 옥세탄 및 THF 중에서 선택된다.

[0067] 실시형태 12는 실시형태 1 내지 11 중 어느 하나의 방법을 제공하며, 여기에서 L, X 및 Z 중 하나는 하나의 결합이다.

[0068] 실시형태 13은 실시형태 12의 방법을 제공하며, 여기에서 L, X 및 Z 전부가 결합이다.

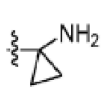
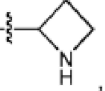
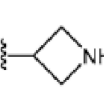
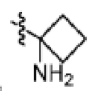
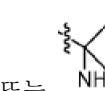
[0069] 본 발명의 한 측면은 PRMT5 저해제가 하기 화학식 IIIC의 화합물인(실시형태 14) 방법을 제공한다:



(IIIC)

[0070] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 식중

[0072] A는 CR⁹ 또는 N이고;

[0073] D는 -CH₂-NH₂, , , , , 또는  이고;

[0074] W는 CR⁹ 또는 N이되, 여기에서 R⁹은 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0075] G, Q, J 및 U는 독립적으로 C(H), C(R⁵), 및 N 중에서 선택되되, G, Q, J, 및 U 중 오직 하나 또는 둘만이 N일 수 있으며;

[0076] 각각의 R⁵는 독립적으로 하이드록시, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, 또는 C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬이고;

[0077] R⁶은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, -C(O)-C₁-C₃ 할로알킬, -N(R⁹)₂, 또는 -NR¹⁵(CO)R¹⁶이되,

[0078] 여기에서 각각의 R⁹은 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고, R¹⁵는 수소 또는 메틸이고, R¹⁶는 C₁-C₃ 알킬이며;

[0079] R⁷은 C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 할로알킬인 방법.

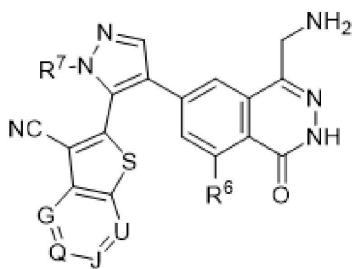
[0080] 실시형태 15는 실시형태 14에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 A는 CH이다.

[0081] 실시형태 16은 실시형태 14 또는 15에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 W는 N이다.

[0082] 실시형태 17은 실시형태 14 또는 15에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 W는 CH이다.

[0083] 실시형태 18은 실시형태 14 내지 17 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 D는 -CH₂-NH₂이다.

[0084] 실시형태 19는 본 발명의 방법을 제시하며, 여기에서 PRMT5 저해제는 하기 화학식의 실시형태 14에 따른 화합물이다:



[0085]

[0086] 실시형태 20은 실시형태 14 내지 19의 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁶는 수소, 할로젠, C₁-C₆

알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, -C(O)-C₁-C₃ 할로알킬, -N(R⁹)₂, 또는 -NR¹⁵(CO)R¹⁶이다.

[0087] 실시형태 21은 실시형태 14 내지 19의 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁶는 수소, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 하이드록시, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, -C(O)-C₁-C₃ 할로알킬, -N(R⁹)₂, 또는 -NR¹⁵(CO)R¹⁶이다.

[0088] 실시형태 22는 실시형태 14 내지 19 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁶은 수소, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, (메톡시)메틸, (에톡시)메틸, (메톡시)에틸이고, (에톡시)에틸, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, -C(O)-디플루오로메틸, -NH₂, 또는 -NH(CO)CH₃이다.

[0089] 실시형태 23은 실시형태 14 내지 19의 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁶는 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, -C(O)-C₁-C₃ 할로알킬, -N(R⁹)₂, 또는 -NR¹⁵(CO)R¹⁶이다.

[0090] 실시형태 24는 실시형태 14 내지 19의 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁶는 할로젠, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 하이드록시, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, -C(O)-C₁-C₃ 할로알킬, -N(R⁹)₂, 또는 -NR¹⁵(CO)R¹⁶이다.

[0091] 실시형태 25는 실시형태 14 내지 19 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁶은 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, (메톡시)메틸, (에톡시)메틸, (메톡시)에틸이고, (에톡시)에틸, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, -C(O)-디플루오로메틸, -NH₂, 또는 -NH(CO)CH₃이다.

[0092] 실시형태 26은 실시형태 23 내지 25 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 각각의 G, Q, J 및 U는 독립적으로 C(H)이다.

[0093] 실시형태 27은 실시형태 23 내지 25 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 G, Q, J 및 U는 C(H) 및 C(R⁵) 중에서 독립적으로 선택된다.

[0094] 실시형태 28은 실시형태 23 내지 25 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 G, Q, J 및 U는 C(H) 및 N 중에서 독립적으로 선택된다.

[0095] 실시형태 29는 실시형태 14 내지 19 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서

[0096] R⁶는 수소이고;

[0097] G, Q, J 및 U 중 적어도 하나는 C(R⁵)이고, 나머지 G, Q, J 및 U는 C(H), C(R⁵) 및 N 중에서 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 R⁵는 독립적으로 하이드록시, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, 또는 C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬이다.

[0098] 실시형태 30은 실시형태 29에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 G, Q, J 및 U 중 하나 또는 둘이 N이다.

[0099] 실시형태 31은 실시형태 14 내지 19 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서

[0100] R⁶는 수소이고;

[0101] G, Q, J 및 U 중 적어도 하나는 C(R⁵)이고 나머지 G, Q, J, 및 U는 C(H) 및 C(R⁵) 중에서 독립적으로 선택되고, 여기에서 각각의 R⁵는 독립적으로 하이드록시, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알

콕시, C₃-C₆ 사이클로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, 또는 C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬이다.

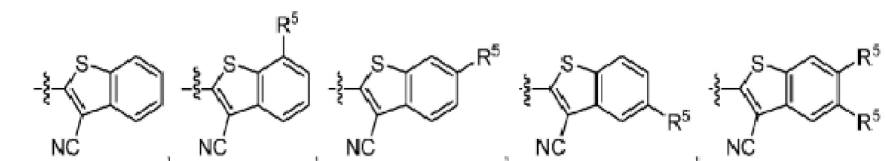
[0102] 실시형태 32는 실시형태 31에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 G, Q, J 및 U 중 적어도 하나가 C(R⁵)이고, 나머지 G, Q, J, 및 U는 독립적으로 C(H)이고, 예를 들면, G, Q, J, 및 U 중 하나만 C(R⁵)이다.

[0103] 실시형태 33은 실시형태 31에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 G, Q, J 및 U 중 둘이 C(R⁵)이고, 나머지 G, Q, J 및 U는 독립적으로 C(H)이다.

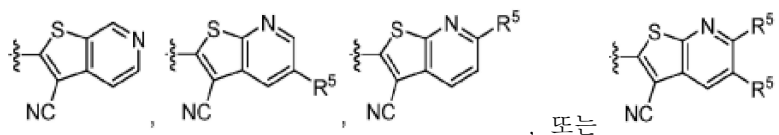
[0104] 실시형태 34는 실시형태 31에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 G, Q, J 및 U 중 셋이 C(R⁵)이고 나머지 G, Q, J 및 U는 C(H)이다.

[0105] 실시형태 35는 실시형태 14 내지 19 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 G, Q, J 및 U는 이들이 부착되는 티오펜과 함께 다음을 형성한다:

[0106]



[0107]



[0108] 실시형태 36는 실시형태 35에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 G, Q, J 및 U는 이들이 부착되는 티오펜 고리와 함께 벤조[b]티오펜을 형성한다.

[0109] 실시형태 37은 실시형태 14 내지 36 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁵는, 존재할 경우, 하이드록시, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, 또는 C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬이다.

[0110] 실시형태 38은 실시형태 14 내지 36 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁵는, 존재할 경우, 하이드록시, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, 또는 C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬이다.

[0111] 실시형태 39는 실시형태 14 내지 36 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기서 R⁵는, 존재할 경우, 하이드록시, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 2,2-다이플루오로에톡시, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, (메톡시)메틸, (에톡시)메틸, (메톡시)에틸 또는 (에톡시)에틸이다.

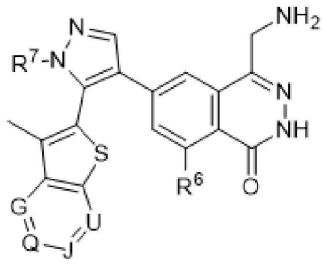
[0112] 실시형태 40은 실시형태 14 내지 39 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁷은 메틸이다.

[0113] 실시형태 41은 실시형태 14 내지 39 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁷은 에틸이다.

[0114] 실시형태 42는 실시형태 14 내지 39 중 어느 하나에 따른 방법을 제시하며 여기서 R⁷은 프로필(예: 이소프로필)이다.

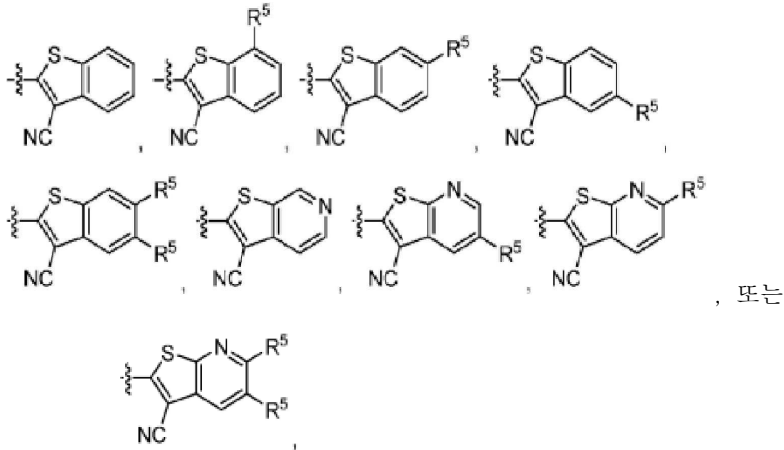
[0115] 실시형태 43은 실시형태 14 내지 39 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁷은 디플루오로메틸 또는 트라이플루오로메틸이다.

[0116] 실시형태 44는 실시형태 14에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 PRMT5 저해제는 하기 화학식:



을 가지며, 여기에서

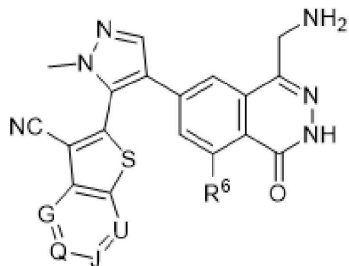
G, Q, J 및 U는 이들이 부착되는 티오펜과 다음을 형성한다:



상기 식에서 각각의 R^5 는 독립적으로 하이드록시, 할로젠, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 할로알킬, C_1 - C_3 알콕시, C_1 - C_3 할로알콕시, C_3 - C_6 헤테로사이클로알킬, 또는 C_1 - C_3 알콕시 C_1 - C_3 알킬이며;

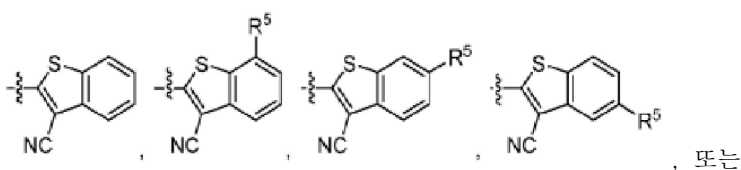
R^6 는 수소, 할로젠, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 할로알킬, 하이드록시, C_1 - C_3 알콕시, C_1 - C_3 알콕시 C_1 - C_3 알킬, C_3 - C_6 헤테로사이클로알킬, $-C(O)-C_1$ - C_3 할로알킬, $-N(R^9)_2$, 또는 $-NR^{15}(CO)R^{16}$ 이다.

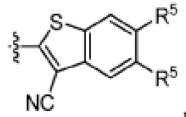
실시형태 45는 실시형태 14에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 PRMT5 저해제는 하기 화학식:



을 가지며, 여기에서

G, Q, J 및 U는 이들이 부착되는 티오펜과 다음을 형성한다.



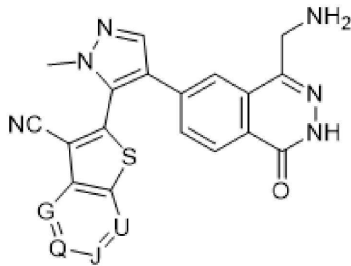


[0129]

[0130] 상기 식에서 각각의 R^5 는 독립적으로 하이드록시, 할로젠, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 할로알킬, C_1 - C_3 알콕시, C_1 - C_3 할로알콕시, C_3 - C_6 헤테로사이클로알킬, 또는 C_1 - C_3 알콕시 C_1 - C_3 알킬이며;

[0131] R^6 은 할로젠, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 할로알킬, 하이드록시, C_1 - C_3 알콕시, C_1 - C_3 알콕시 C_1 - C_3 알킬, C_3 - C_6 헤테로사이클로알킬, $-C(O)-C_1$ - C_3 할로알킬, $-N(R^9)_2$, 또는 $-NR^{15}(CO)R^{16}$ 이다.

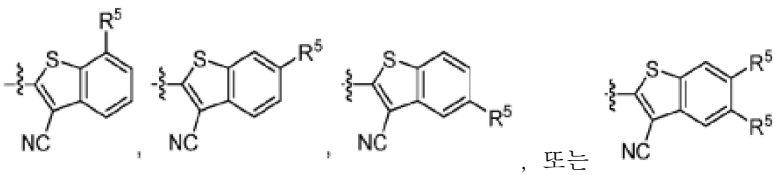
[0132] 실시형태 46는 실시형태 14에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 PRMT5 저해제는 하기 화학식:



[0133]

[0134] 을 가지며, 여기에서

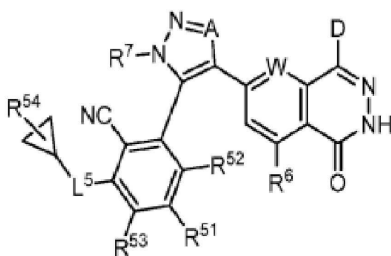
[0135] G, Q, J 및 U는 이들이 부착되는 티오펜과 다음을 형성한다.



[0136]

[0137] 상기 식에서 R^5 는 독립적으로 하이드록시, 할로젠, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 할로알킬, C_1 - C_3 알콕시, C_1 - C_3 할로알콕시, C_3 - C_6 헤테로사이클로알킬, 또는 C_1 - C_3 알콕시 C_1 - C_3 알킬이다.

[0138] 실시 형태 47은 본 발명의 방법을 제공하며, 여기에서 PRMT5 저해제는 하기 화학식 IIIB의 화합물이다:



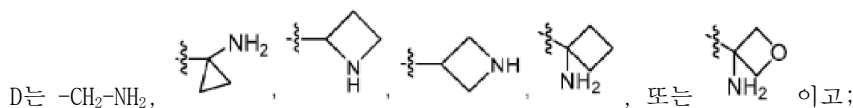
[0139]

(IIIB)

[0140] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 식중

[0141] A는 CR^9 또는 N이고;

[0142]



- [0143] W는 CR⁹ 또는 N이되, 여기에서 R⁹은 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고;
- [0144] R⁵¹은 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이며 또는 R⁵¹ 및 R⁵²가 이들이 부착되는 원자와 함께 C₄-C₆ 헤테로사이클로알킬(예: 하이드로푸라닐)을 형성하고;
- [0145] R⁵²는 플루오로, 클로로, 또는 메틸이며 또는 R⁵² 및 R⁵³가 이들이 부착되는 원자와 함께 페닐을 형성하고;
- [0146] R⁵³은 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이고;
- [0147] R⁵⁴는 수소, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, 또는 C₁-C₃ 알콕시이고;
- [0148] L⁵는 -O- 또는 -CH₂-이고;
- [0149] R⁶은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, -C(O)-C₁-C₃ 할로알킬, 또는 -NR¹⁵(CO)R¹⁶이며, 여기에서 R¹⁵는 수소 또는 메틸이고 R¹⁶는 C₁-C₃ 알킬이고;
- [0150] R⁷은 C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 할로알킬인 방법.
- [0151] 실시예 48은 실시예 47에 따른 방법을 제공하며, 여기에서
- [0152] A는 -CH 또는 -CCH₃이고;
- [0153] D는 -CH₂-NH₂이고;
- [0154] W는 -CH, -CCH₃, 또는 N이고;
- [0155] R⁵¹, R⁵², R⁵³, 및 R⁵⁴는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸 중에서 선택되며;
- [0156] L⁵는 -O-이고;
- [0157] R⁶은 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이며;
- [0158] R⁷은 C₁-C₂ 알킬 또는 C₁-C₂ 할로알킬인 방법.
- [0159] 실시예 49는 실시예 47 또는 실시예 48에 따른 방법을 제공하며, 여기에서
- [0160] A와 W는 -CH이고;
- [0161] D는 -CH₂-NH₂이고;
- [0162] R⁵¹, R⁵², 및 R⁵³은 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로 및 메틸 중에서 선택되며;
- [0163] R⁵⁴는 수소이고;
- [0164] L⁵는 -O-이고;
- [0165] R⁶은 수소이고;
- [0166] R⁷은 메틸인 방법.
- [0167] 실시형태 50은 실시형태 47 내지 49 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서
- [0168] A와 W는 -CH이고;
- [0169] D는 -CH₂-NH₂이고;

[0170] R^{51} 및 R^{52} 는 각각 독립적으로 플루오로, 클로로 및 메틸 중에서 선택되며;

[0171] R^{53} 및 R^{54} 는 수소이고;

[0172] L^5 는 -O-이고;

[0173] R^6 는 수소이고;

[0174] R^7 은 메틸인 방법.

[0175] 실시형태 51은 실시형태 47에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 A는 CH이다.

[0176] 실시형태 52는 실시형태 47 또는 48에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 W는 N이다.

[0177] 실시형태 53은 실시형태 47 또는 48에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 W는 CH이다.

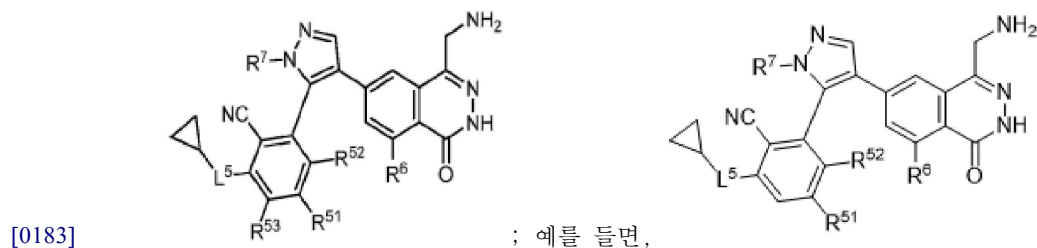
[0178] 실시형태 54는 실시형태 47 내지 50 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 D는 $-CH_2-NH_2$ 이다.

[0179] 실시형태 55는 실시형태 47 내지 51 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^{54} 는 수소 또는 메틸이다.

[0180] 실시형태 56은 실시형태 47 내지 51 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^{54} 은 수소이다.

[0181] 실시형태 57은 실시형태 47 내지 51 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^{54} 은 메틸이다.

[0182] 실시형태 58은 실시형태 47에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 PRMT5 저해제는 하기 화학식을 갖는다:



[0184] 실시형태 59는 실시형태 47 내지 55 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 L^5 는 $-CH_2-$ 이다.

[0185] 실시형태 60은 실시형태 47 내지 55 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 L^5 는 -O-이다.

[0186] 실시형태 61은 실시형태 47 내지 57 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^6 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 헤테로사이클로알킬, $-C(O)-C_1-C_3$ 할로알킬, $-N(R^9)_2$, 또는 $-NR^{15}(CO)R^{16}$ 이며, 예를 들면, 여기에서 R^6 은 수소, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, (메톡시)메틸, (에톡시)메틸, (메톡시)에틸, (에톡시)에틸, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, $-C(O)-$ 디플루오로메틸, $-NH_2$, 또는 $-NH(CO)CH_3$ 이다.

[0187] 실시형태 62는 실시형태 47 내지 57 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^6 는 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시; 예를 들면, R^6 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이다.

[0188] 실시형태 63은 실시형태 47 내지 57 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^6 는 수소, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이다.

[0189] 실시형태 64는 실시형태 47 내지 57 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^6 는 할로젠, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 헤테로사이클로알킬, $-C(O)-C_1-C_3$ 할로

알킬, $-(R^9)_2$, 또는 $-NR^{15}(CO)R^{16}$ 이며, 예를 들면, 여기에서 R^6 은 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, (메톡시)메틸, (에톡시)메틸, (메톡시)에틸, (에톡시)에틸, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, $-C(O)$ -디플루오로메틸, $-NH_2$, 또는 $-NH(CO)CH_3$ 이다.

[0190] 실시형태 65는 실시형태 47 내지 57 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^6 는 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 알콕시; 예를 들면, R^6 는 할로젠, C_1 - C_3 알킬, 또는 C_1 - C_3 알콕시이다.

[0191] 실시형태 66은 실시형태 47 내지 57 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^6 는 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이다.

[0192] 실시형태 67은 실시형태 47 내지 63 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^7 은 메틸이다.

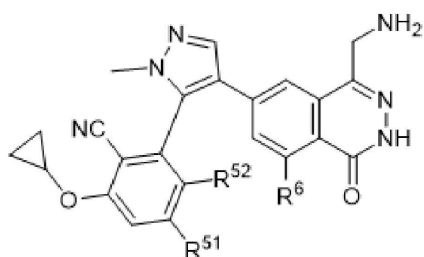
[0193] 실시형태 68은 실시형태 47 내지 63 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^7 은 에틸이다.

[0194] 실시형태 69는 실시형태 47 내지 63 중 어느 하나에 따른 방법을 제시하며 여기서 R^7 은 프로필(예: 이소프로필)이다.

[0195] 실시형태 70은 실시형태 47 내지 63 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^7 은 디플루오로메틸 또는 트라이플루오로메틸이다.

[0196] 실시형태 71은 실시형태 47 내지 67 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^{53} 는 수소 또는 메톡시이며, 또는 R^{53} 는 수소이다.

[0197] 실시형태 72는 실시형태 47에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 PRMT5 저해제는 하기 화학식을 갖는다:



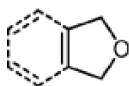
[0198] .

[0199] 실시형태 73은 실시형태 47 내지 69 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^{52} 는 플루오로이고, R^{51} 은 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이다.

[0200] 실시형태 74는 실시형태 47 내지 69 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^{52} 는 플루오로이고, R^{51} 은 클로로이다.

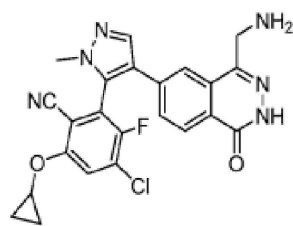
[0201] 실시형태 75는 실시형태 47 내지 69 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^{52} 는 플루오로이고, R^{51} 은 메틸 또는 수소이다(예를 들면 R^{52} 는 플루오로이고, R^{51} 은 메틸, 아니면 R^{52} 는 플루오로이고 R^{51} 은 수소이다).

[0202] 실시형태 76은 실시형태 47 내지 69 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^{51} 및 R^{52} 은 이들이 부착



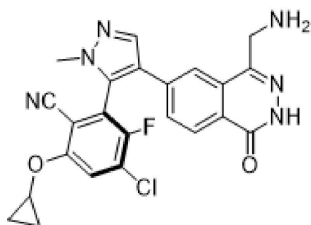
되는 원자와 함께 하이드로푸라닐(예:)을 형성한다.

[0203] 실시형태 77은 실시형태 47 내지 76 중 어느 하나에 따른 방법을 제시하며 여기서 PRMT5 저해제는



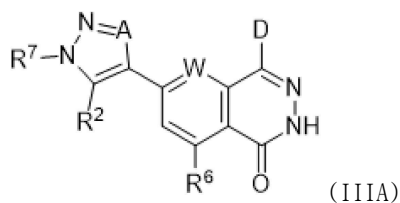
이다.

[0204] 실시형태 78은 실시형태 47 내지 77 중 어느 하나에 따른 방법을 제시하며 여기서 PRMT5 저해제는



(MRTX1719)이다.

[0205] 본 발명의 한 측면은 PRMT5 저해제가 하기 화학식 IIIA의 화합물인(실시형태 79) 방법을 제공한다:



[0206]

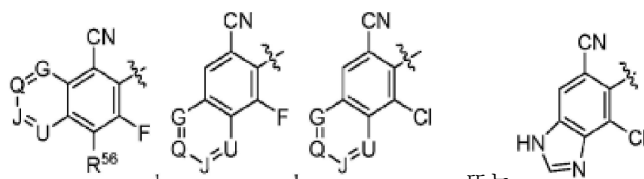
[0207] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 식중

[0208] A는 CR⁹ 또는 N이고;

[0209] D는 -CH₂-NH₂, , , , 또는 이고;

[0210] W는 CR⁹ 또는 N이되, 여기에서 R⁹은 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0211] R²는



[0212] 이되, 여기에서

[0213] R⁵⁶은 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이며,

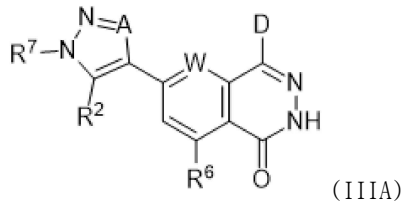
[0214] G, Q, J 및 U는 독립적으로 C(H), C(R⁵), 및 N 중에서 선택되되, G, Q, J, 및 U 중 오직 하나 또는 둘만이 N일 수 있으며;

[0215] 각각의 R⁵는 독립적으로 하이드록시, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, 또는 C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬이고;

[0216] R⁶는 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, -C(O)-C₁-C₃ 할로알킬, 또는 -NR¹⁵(CO)R¹⁶이되, 여기에서 R¹⁵은 수소 또는 메틸이고 R¹⁶은 C₁-C₃ 알킬이고;

[0217] R^7 은 C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 할로알킬인 방법.

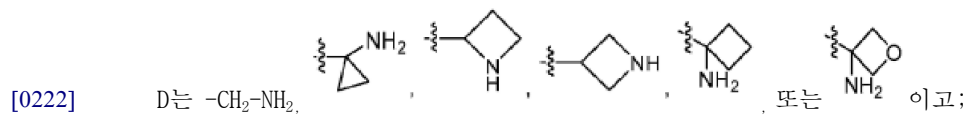
[0218] 본 발명의 한 측면은 PRMT5 저해제가 하기 화학식 IIIA의 화합물인(실시형태 80) 방법을 제공한다:



[0219]

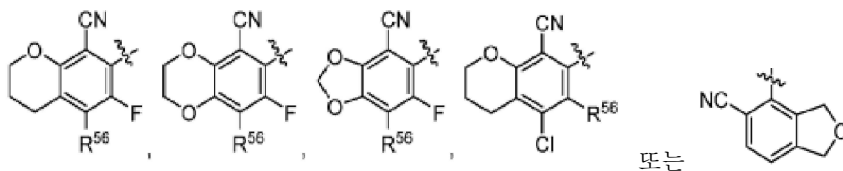
[0220] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 식중

[0221] A는 CR^9 또는 N이고;



[0223] W는 CR^9 또는 N이되, 여기에서 R^9 은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0224] R^2 는



[0226] 이며,

[0227] 여기에서 R^{56} 는 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_1-C_6 할로알콕시이며;

[0228] R^6 는 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 헤테로사이클로알킬, $-C(O)-C_1-C_3$ 할로알킬, 또는 $-NR^{15}(CO)R^{16}$ 이며, 여기에서 R^{15} 는 수소 또는 메틸이고, R^{16} 는 C_1-C_3 알킬이며;

[0229] R^7 은 C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 할로알킬인 방법.

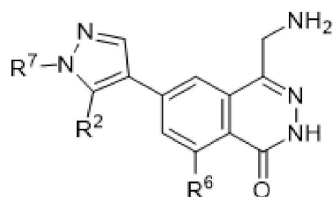
[0230] 실시형태 81은 실시형태 79 또는 80에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 A는 CH이다.

[0231] 실시형태 82는 실시형태 79 또는 80에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 W는 N이다.

[0232] 실시형태 83은 실시형태 79 또는 80에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 W는 CH이다.

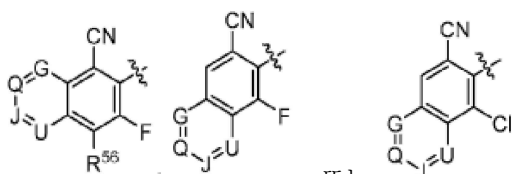
[0233] 실시형태 84는 실시형태 79 또는 80 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 D는 $-CH_2-NH_2$ 이다.

[0234] 실시형태 85는 실시형태 79 또는 80에 따른 방법을 제공하며, 그 화학식은 다음과 같다:



[0235]

[0236] 실시형태 86은 실시형태 79 또는 81 내지 85에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^2 는



[0237] , 또는 이다.

[0238] 실시형태 87은 실시형태 86에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 G, Q, J 및 U는 C(H) 및 C(R⁵) 중에서 독립적으로 선택된다.

[0239] 실시형태 88은 실시형태 86에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 각각의 G, Q, J 및 U는 독립적으로 C(H)이다.

[0240] 실시형태 89는 실시형태 86에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 G, Q, J 및 U 중 적어도 하나가 C(R⁵)이고, 나머지 G, Q, J, 및 U는 독립적으로 C(H)이고, 예를 들면, G, Q, J, 및 U 중 하나만 C(R⁵)이다.

[0241] 실시형태 90은 실시형태 86에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 U는 N이고, G, Q, 및 J는 C(H)와 C(R⁵) 중에서 독립적으로 선택된다.

[0242] 실시형태 91은 실시형태 86에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 G는 N이며, G, J 및 U는 C(H) 및 C(R⁵) 중에서 독립적으로 선택된다.

[0243] 실시형태 92는 실시형태 79 또는 81 내지 91 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁵는, 존재할 경우, 하이드록시, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, 또는 C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬이다.

[0244] 실시형태 93은 실시형태 79 또는 81 내지 91 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁵는, 존재할 경우, 하이드록시, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬, 또는 C₁-C₃ 알콕시C₁-C₃ 알킬이다.

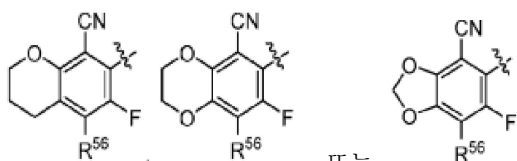
[0245] 실시형태 94는 실시형태 79 또는 81 내지 91 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기서 R⁵는, 존재할 경우, 하이드록시, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 2,2-다이플루오로에톡시, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, (메톡시)메틸, (에톡시)메틸, (메톡시)에틸 또는 (에톡시)에틸이다.

[0246] 실시형태 95는 실시형태 79 또는 81 내지 91 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁵는, 존재할 경우, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이며; 예를 들어 R⁶는 할로젠, C₁-C₃ 알킬, 또는 C₁-C₃ 알콕시이다.

[0247] 실시형태 96은 실시형태 79 또는 81 내지 91 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁵는, 존재할 경우, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이다.

[0248] 실시형태 97은 실시형태 79 또는 81 내지 91 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁵⁶은 플루오로, 클로로 또는 메틸이다.

[0249] 실시형태 98은 실시형태 80 내지 85에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R²는

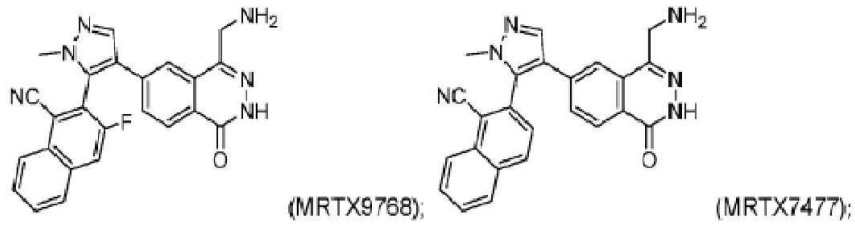


[0250] , 또는 이다.

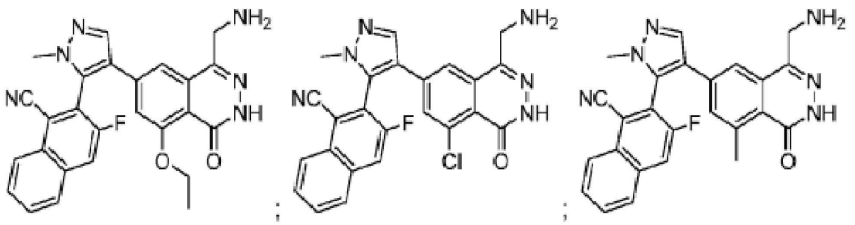
[0251] 실시형태 99는 실시형태 80 내지 85 또는 98 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R⁵⁶은 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸이다.

- [0252] 실시형태 100은 실시형태 79 내지 99 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^6 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 헤테로사이클로알킬, $-C(O)-C_1-C_3$ 할로알킬, $-N(R^9)_2$, 또는 $-NR^{15}(CO)R^{16}$ 이며, 예를 들면, 여기에서 R^6 은 수소, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, (메톡시)메틸, (에톡시)메틸, (메톡시)에틸, (에톡시)에틸, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, $-C(O)-$ 디플루오로메틸, $-NH_2$, 또는 $-NH(CO)CH_3$ 이다.
- [0253] 실시형태 101은 실시형태 79 내지 99 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^6 는 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시; 예를 들면, R^6 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이다.
- [0254] 실시형태 102는 실시형태 79 내지 99 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^6 는 수소, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이다.
- [0255] 실시형태 103은 실시형태 79 내지 99 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^6 는 할로젠, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 헤테로사이클로알킬, $-C(O)-C_1-C_3$ 할로알킬, $-N(R^9)_2$, 또는 $-NR^{15}(CO)R^{16}$ 이며, 예를 들면, 여기에서 R^6 은 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, (메톡시)메틸, (에톡시)메틸, (메톡시)에틸, (에톡시)에틸, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, $-C(O)-$ 디플루오로메틸, $-NH_2$, 또는 $-NH(CO)CH_3$ 이다.
- [0256] 실시형태 104는 실시형태 79 내지 99 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^6 는 할로젠, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시; 예를 들면, R^6 는 할로젠, C_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이다.
- [0257] 실시형태 105은 실시형태 79 내지 99 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^6 는 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이다.
- [0258] 실시형태 106은 실시형태 79 내지 105 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^7 은 메틸이다.
- [0259] 실시형태 107는 실시형태 79 내지 105 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^7 은 에틸이다.
- [0260] 실시형태 108은 실시형태 79 내지 105 중 어느 하나에 따른 방법을 제시하며 여기서 R^7 은 프로필(예: 이소프로필)이다.
- [0261] 실시형태 109은 실시형태 79 내지 105 중 어느 하나에 따른 방법을 제공하며, 여기에서 R^7 은 디플루오로메틸 또는 트라이플루오로메틸이다.

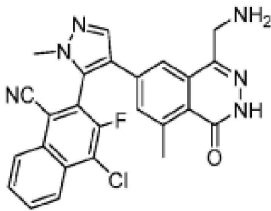
[0262] 본원에 기재된 본 발명에 따른 방법의 일부 실시형태에서, PRMT5 저해제는 다음과 같다:



[0263] ; ; ;

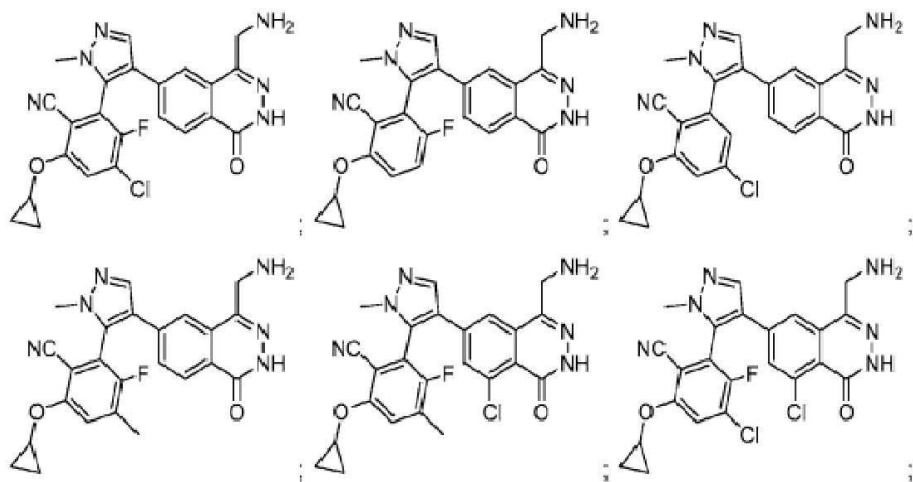


[0264] ; 또는

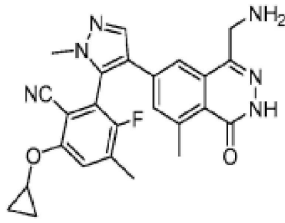


[0265]

[0266] 본원에 기재된 본 발명에 따른 방법의 일부 실시형태에서, PRMT5 저해제는 다음과 같다:

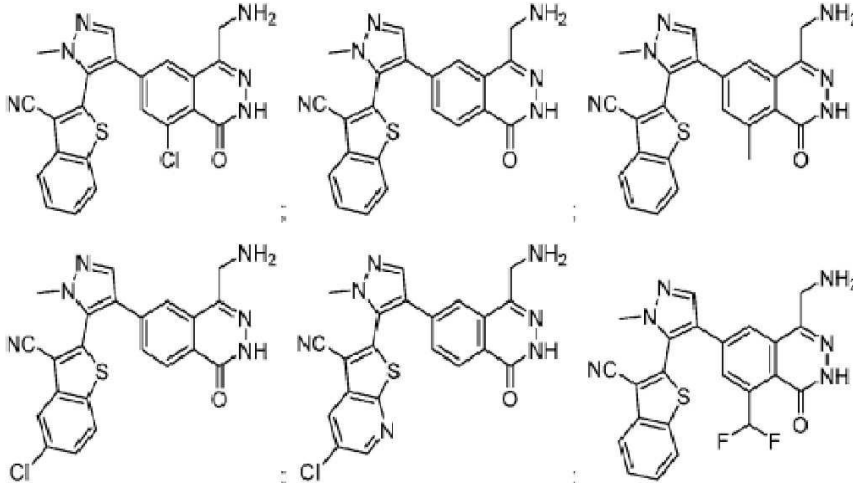


[0267] ; 또는



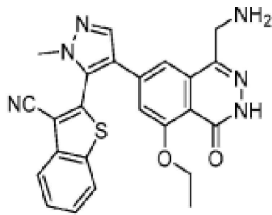
[0268]

[0269] 본원에 기재된 본 발명에 따른 방법의 일부 실시형태에서, PRMT5 저해제는 다음과 같다:



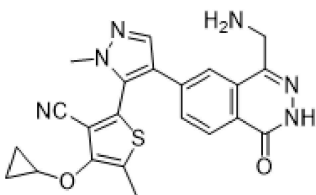
[0270]

또는



[0271]

[0272] 본원에 기재된 본 발명에 따른 방법의 일부 실시형태에서, PRMT5 저해제는



[0273]

이다.

[0274]

본 발명의 PRMT5 저해제 및/또는 KRAS^{G12C} 저해제는 상기 저해제의 치료적 유효량 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 및/또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물로 제공될 수 있다. 본 발명의 PRMT5 저해제 및/또는 KRAS^{G12C} 저해제는 당업계에 잘 알려진 임의의 방법으로 제형화할 수 있으며 비경구, 경구, 설하, 경피, 국소, 비강내, 기관내 또는 직장내를 포함하고 그로 국한되지 않는 임의의 경로로 투여하도록 제조할 수 있다. 일부 실시형태에서 본 발명의 PRMT5 저해제 및/또는 KRAS^{G12C} 저해제는 병원 환경에서 정맥내로 투여된다. 소정의 다른 실시형태에서, 투여는 바람직하게는 경구 경로에 의한 것일 수 있다.

[0275]

담체의 특성은 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 세포, 세포 배양물, 조직 또는 유기체와 같은 생물학적 시스템과 양립하며 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 효과를 방해하지 않는 무독성 물질을 의미한다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 저해제에 더해서 희석제, 충전제, 염, 완충액, 안정화제, 가용화제 및 당업계에 잘 알려진 기타 물질을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 제형의 제조는, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990]에 기술되어 있다.

- [0276] 본 발명의 PRMT5 저해제 및 KRAS^{G12C} 저해제는 치료적 유효량으로 투여된다. 본원에 사용된 "치료적 유효량" 또는 "유효량"이라는 문구는 연구자, 의사 또는 의사가 조직, 시스템, 대상체 또는 인간에서 구하는 생물학적 또는 의학적인 반응을 유도하는 활성 제제의 양을 의미한다. 일반적으로 치료적 유효량은 심각한 독성 효과를 유발하지 않고 대상체에 생물학적 또는 의학적인 반응을 유도하기에 충분한 것이다. 활성 제제의 용량은 환자의 체중을 기준으로 하루 약 0.01 내지 300 mg/kg, 예를 들어 하루 0.1 내지 100 mg/kg, 보다 일반적으로는 0.5 내지 약 25 mg/kg의 범위일 수 있다. 전형적인 국소 투여량은 적합한 담체에서 0.01 내지 3% wt/wt 범위일 것이다.
- [0277] 본 발명에 따른 방법의 일부 실시형태에서 PRMT5 저해제의 치료적 유효량은 하루 약 0.01 내지 300 mg/kg의 범위이다. 예를 들어 일부 실시형태에서 PRMT5 저해제의 치료적 유효량은 하루 약 0.1 내지 100 mg/kg, 또는 25 내지 100 mg/kg, 또는 50 내지 100 mg/kg의 범위이다.
- [0278] 일부 실시형태에서 PRMT5 저해제의 치료적 유효량은 임상적으로 확립된 치료량(예: PRMT5 저해제를 단독으로 투여할 때 필요한 양)의 1% 미만, 예를 들면, 10% 또는 25% 또는 50% 미만이다.
- [0279] 본 발명에 따른 방법의 일부 실시형태에서 KRAS^{G12C} 저해제의 치료적 유효량은 하루 약 0.01 내지 300 mg/kg의 범위이다. 예를 들어 일부 실시형태에서 KRAS^{G12C} 저해제의 치료적 유효량은 하루 약 0.1 내지 100 mg/kg, 또는 하루 0.1 내지 50 mg/kg, 또는 하루 10 내지 100 mg/kg, 또는 하루 10 내지 50 mg/kg의 범위이다.
- [0280] 일부 실시형태에서 KRAS^{G12C} 저해제의 치료적 유효량은 임상적으로 확립된 치료량(예: KRAS^{G12C} 저해제를 단독으로 투여할 때 필요한 양)의 1% 미만, 예를 들면, 10% 또는 25% 또는 50% 미만이다.
- [0281] 본 발명에 따른 PRMT5 저해제와 KRAS^{G12C} 저해제에 대한 용도의 정의에서 병용 치료는 하나의 치료법에서 각 제제를 순차적으로 투여함으로써 약물 조합의 유익한 효과를(예: 본 발명의 PRMT5 저해제 및 KRAS^{G12C} 저해제를 순차적으로 투여되는 분리된 조성물로 제형화할 수 있다) 달성하는 것은 물론 이들 제제를 거의 동시에 병용투여, 예를 들면, 이들 제제를 고정된 비율로 포함하는 단일 투여 형태로 또는 각 제제에 대한 별도의 투여 형태로 투여하는 방법을 채택하기 위한 것이다. 본 발명은 투여의 순서로 제한되지 않는다. 즉, 본 발명의 PRMT5 저해제는 본 발명의 KRAS^{G12C} 저해제의 투여 전 또는 후에(즉, 순차적으로) 또는 동시에(즉, 병용으로) 투여될 수 있다.
- [0282] 본 발명의 방법은 1차 치료로서 유용하다. 따라서 본 발명에 따른 방법의 일부 실시형태에서 대상체는 이전에 또 다른 1차 요법을 받은 적이 없을 수 있다.
- [0283] 본 발명의 방법은 또한 1차 유지 요법 또는 2차 치료로서 유용하다. 따라서 본 발명에 따른 방법의 일부 실시형태에서 대상체는 이전에 또 다른 1차 요법을 완료한 적이 있을 수 있다. 예를 들어 일부 실시형태에서 본 발명의 방법은 이전에 또 다른 1차 화학요법을 완료한 대상체에서 암의 진행 및 재발을 지연시킬 수 있다. 예를 들어 일부 실시형태에서 대상체는 이전에 백금- 및/또는 타산 기반 화학요법(예를 들어, 카보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀 등)을 완료한 적이 있을 수 있다. 본 발명에 따른 방법의 일부 실시형태에서 대상체는 이전에 또 다른 1차 화학요법을 완료하고 그러한 화학요법에 대한 부분적인 반응을 보이고 있을 수 있다.
- [0284] **정의**
- [0285] 단순함을 위해, 화학적 모이어티는 주로 1가 화학적 모이어티(예를 들어, 알킬, 아릴 등)로 정의되며 전체적으로 언급된다. 그럼에도 불구하고, 이러한 용어는 또한 당업자에게 분명한 적절한 구조적 상황하에 상응하는 다가 모이어티를 전달하는데 사용될 수 있다. 예를 들어 "알킬" 모이어티는 일반적으로 1가 라디칼(예: CH₃-CH₂-)을 지칭하지만, 특정 상황에서 2가 연결 모이어티가 "알킬"일 수 있으며, 이 경우 통상의 기술자는 알킬을 2가 라디칼(예: -CH₂-CH₂-)로 이해할 것이며 이는 "알킬렌"과 동등한 것이다. (마찬가지로, 2가 모이어티가 필요하고 "아릴"로 언급되는 상황에서, 통상의 기술자는 용어 "아릴"이 그에 상응하는 2가 모이어티, 즉 아릴렌을 의미한다는 것을 이해할 것이다.) 모든 원자는 결합 형성을 위한 정상적인 수의 원자가(즉, S의 산화 상태에 따라, 탄소의 경우 4, N의 경우 3, O의 경우 2 및 S의 경우 2, 4 또는 6)를 갖는 것으로 이해된다.
- [0286] 용어 "아미노"는 -NH₂를 지칭한다.

- [0287] 용어 "아세틸"은 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 을 지칭한다.
- [0288] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아실"은 알킬카보닐 또는 아릴카보닐 치환기를 지칭하되, 알킬 및 아릴 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다.
- [0289] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 1개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 포화 직쇄 및 분지쇄 지방족기를 지칭한다. 이와 같이, "알킬"은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} 및 C_{12} 기를 포함한다. 알킬기의 예는 제한 없이 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, 아이소뷰틸, sec-뷰틸, tert-뷰틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다.
- [0290] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알켄일"은 2개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 직쇄 또는 분지쇄 지방족기를 의미한다. 이와 같이, "알켄일"은 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} 및 C_{12} 기를 포함한다. 알켄일기의 예는 제한 없이 에텐일, 프로펜일, 뷰텐일, 펜텐일 및 헥센일을 포함한다.
- [0291] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킨일"은 2개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 직쇄 또는 분지쇄 지방족기를 의미한다. 이와 같이, "알킨일"은 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} 및 C_{12} 기를 포함한다. 알킨일기의 예는 제한 없이 에틴일, 프로핀일, 뷰틴일, 펜틴일 및 헥신일을 포함한다.
- [0292] "알킬렌", "알켄일렌" 또는 "알킨일렌"기는 위에 정의된 바와 같은 알킬, 알켄일 또는 알킨일기이며, 이는 2개의 다른 화학기 사이에 위치하며 이를 연결하는 역할을 한다. 알킬렌기의 예는 제한 없이 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 및 뷰틸렌을 포함한다. 예시적인 알켄일렌기는 제한 없이 에텐일렌, 프로펜일렌 및 뷰텐일렌을 포함한다. 예시적인 알킨일렌기는 제한 없이 에틴일렌, 프로핀일렌 및 뷰틴일렌을 포함한다.
- [0293] 용어 "알콕시"는 $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ 알킬을 지칭한다.
- [0294] 본 명세서에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 3개 내지 12개의 탄소를 갖는 포화 및 부분 불포화 고리형 탄화수소기이다. 이와 같이, "사이클로알킬"은 C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} 및 C_{12} 고리형 탄화수소기를 포함한다. 사이클로알킬기의 예는 제한 없이 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥센일, 사이클로헥센일, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다.
- [0295] 용어 "헤테로알킬"은 위에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭하되, 사슬의 하나 이상의 탄소 원자는 독립적으로 O, S 또는 NR^x 로 대체되되, R^x 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이다. 헤테로알킬기의 예는 메톡시메틸, 메톡시에틸 및 메톡시프로필을 포함한다.
- [0296] "아릴"기는 1개 내지 3개의 방향족 고리를 포함하는 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 방향족 모이어티이다. 이와 같이, "아릴"은 C_6 , C_{10} , C_{13} 및 C_{14} 고리형 탄화수소기를 포함한다. 예시적인 아릴기는 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴기이다. 특정 아릴기는 제한 없이 페닐, 나프틸, 안트라센일 및 플루오렌일을 포함한다. "아릴"기는 또한 융합된 고리 중 하나 이상이 비-방향족인 융합된 다중고리형(예를 들어, 이중고리형) 고리 시스템을 포함하지만, 단, 적어도 하나의 고리는 인텐일과 같은 방향족이다.
- [0297] "아르알킬" 또는 "아릴알킬"기는 알킬기에 공유적으로 연결된 아릴기를 포함하되, 모이어티는 알킬 모이어티를 통해 또 다른 기에 연결된다. 예시적인 아르알킬기는 제한 없이 벤질, 페네틸 및 나프틸메틸을 포함하는 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ 이다. 예를 들어 $\text{arC}_1\text{-C}_3\text{알킬}$ 은 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬에 공유 결합된 아릴기이다.
- [0298] "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로고리형"기는 3개 내지 12개의 원자, (3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개 또는 12개의 원자), 예를 들어, 4개 내지 8개의 원자를 갖는 단일- 또는 이중고리형(융합된 또는 스피로) 고리 구조이되, 하나 이상의 고리 원자는 독립적으로 $-\text{C}(\text{O})-$, N, NR^4 , O 또는 S이고, 고리 원자의 나머지는 사차 또는 카보닐 탄소이다. 헤테로고리형기의 예는 제한 없이 에폭시, 옥시란일, 옥세탄일, 아제티딘일, 아지리딘일, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오펜일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 이미다졸리딘일, 티아졸리딘일, 티아탄일, 다이티안일, 트라이티안일, 아자티안일, 옥사티안일, 다이옥소란일, 옥사졸리딘일, 옥사졸리디논일, 데카하이드로퀴놀린일, 피페리돈일, 4-피페리돈일, 티오모폴린일, 다이메

틸-모폴린일 및 모폴린일을 포함한다. 이 용어의 범위에서 구체적으로 제외되는 것은 인접한 고리 0 및/또는 S 원자를 갖는 화합물이다.

[0299] 본 명세서에서 사용되는 "L-헤테로사이클릴"은 알킬렌 링커를 통해 또 다른 기에 공유적으로 연결되는 헤테로사이클릴기를 지칭한다.

[0300] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 10, 13 또는 14개의 고리 원자를 갖는; 순환 배열로 공유되는 6, 10 또는 14개의 π 전자를 갖는; 탄소 원자 이외에 각각 독립적으로 N, O 또는 S인 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 기이다. 헤테로아릴은 또한 융합 고리 중 하나 이상이 비방향족인 융합 다환식(예를 들어, 이환식) 고리 시스템을 포함하되, 하나 이상의 고리는 방향족이고 하나 이상의 고리는 N, O 또는 S 고리 원자를 포함한다. 헤테로아릴기의 예는 아크리딘일, 아조신일, 벤즈이미다졸일, 벤조퓨란일, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-온, 2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온, 벤조티오펜일, 벤조티오펜일, 벤즈옥사졸일, 벤즈티아졸일, 벤즈트리아졸일, 벤즈테트라졸일, 벤즈이속사졸일, 벤즈아이소티아졸일, 벤즈이미다졸린일, 카바졸일, 4aH-카바졸일, 카볼린일, 크로만일, 크로멘일, 신놀린일, 퓨란일, 퓨라잔일, 이미다졸린일, 이미다졸일, 1H-인다졸일, 인돌렌일, 인돌린일, 인돌리진일, 인돌일, 3H-인돌일, 아이소벤조퓨란일, 아이소크로만일, 아이소인다졸일, 아이소인돌린일, 아이소인돌일, 아이소퀴놀린일, 아이소티아졸일, 이속사졸일, 나프티리딘일, 옥타하이드로아이소퀴놀린일, 옥사다리아졸일, 1,2,3-옥사다리아졸일, 1,2,4-옥사다리아졸일, 1,2,5-옥사다리아졸일, 1,3,4-옥사다리아졸일, 옥사졸리딘일, 옥사졸일, 옥사졸리딘일, 피리미딘일, 페난트리딘일, 페난트롤린일, 페나진일, 페노티아진일, 페녹사티닌일, 페녹사진일, 프탈라진일, 피페론일, 프테리딘일, 퓨린일, 피란일, 피라진일, 피라졸리딘일, 피라졸린일, 피라졸일, 피리다진일, 피리독사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리딘일, 피리딜, 피리미딘일, 피롤린일, 2H-피롤일, 피롤일, 퀴나졸린일, 퀴놀린일, 4H-퀴놀리진일, 퀴녹살린일, 퀴누클리딘일, 테트라하이드로아이소퀴놀린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아다리아진일, 1,2,3-티아다리아졸일, 1,2,4-티아다리아졸일, 1,2,5-티아다리아졸일, 1,3,4-티아다리아졸일, 티안트렌일, 티아졸일, 티엔일, 티에노티아졸일, 티에노옥사졸일, 티에노이미다졸일, 티오펜일, 트리아진일, 1,2,3-트리아졸일, 1,2,4-트리아졸일, 1,2,5-트리아졸일, 1,3,4-트리아졸일 및 잔텐일을 포함한다.

[0301] "L-헤테로아릴알킬" 또는 "L-헤테로아릴알킬"기는 알킬렌 링커를 통해 또 다른 기에 공유적으로 연결된 헤테로아릴기를 포함한다. 헤테로아릴알킬기의 예는 C₁-C₆ 알킬기 및 5개, 6개, 9개 또는 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴기를 포함한다. 헤테로아릴알킬기의 예는 피리딜메틸, 피리딜에틸, 피롤일메틸, 피롤일에틸, 이미다졸일메틸, 이미다졸일에틸, 티아졸일메틸, 티아졸일에틸, 벤즈이미다졸일메틸, 벤즈이미다졸일에틸, 퀴나졸린일메틸, 퀴놀린일메틸, 퀴놀린일에틸, 벤조퓨란일메틸, 인돌린일메틸, 아이소퀴놀린일메틸, 아이소이노딜메틸, 신놀린일메틸 및 벤조티오펜일메틸을 포함한다. 이 용어의 범위에서 구체적으로 제외되는 것은 인접한 고리 0 및/또는 S 원자를 갖는 화합물이다.

[0302] "아릴렌", "헤테로아릴렌" 또는 "헤테로사이클릴렌" 기는 각각 위에 정의된 바와 같은 2가 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 기이며, 이는 2개의 다른 화학기 사이에 위치하여 연결하는 역할을 한다.

[0303] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 모이어티(예를 들어, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 우레아 등)가 치환기를 명시적으로 언급하지 않고 "선택적으로 치환된" 것으로 기술된 경우, 이는 기가 선택적으로 1개 내지 4개, 바람직하게는 1개 내지 3개, 보다 바람직하게는 1개 내지 2개의 비-수소 치환기를 가짐을 의미한다.

[0304] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 클로린, 브로민, 플루오린 또는 아이오딘을 지칭한다.

[0305] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 수소가 할로젠으로 대체된 알킬 사슬을 지칭한다. 예시적인 할로알킬은 트라이플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로클로로메틸, 클로로메틸 및 플루오로메틸이다.

[0306] 용어 "하이드록시알킬"은 -알킬렌-OH를 지칭한다.

[0307] **실시예**

[0308] 본 발명의 방법은 하기 실시예를 통해서 더 상술되며, 이는 본 발명의 범위 또는 사상을 본원에 기술된 특정 절차 및 화합물로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0309] **연구 설계:**

[0310] 본 발명의 PRMT5 저해제는 세포내 대사물 MTA에 결합될 때 PRMT5와 결합하고 나아가 그를 억제함으로써 MTAP-결

실 암에서의 선택적 활성을 입증한다. 상기한 바와 같이 MTAP는 메티오닌 회수 경로에 있는 효소로서 암 세포에서 그를 삭제하면 이들 세포 내에 MTA가 축적된다. PRMT5는 세포 생존력에 필수적인 효소이며 그렇기 때문에 본 발명의 PRMT5 저해제는 MTAP-결실 암을 선택적으로 치료할 수 있는 새로운 방법이다.

[0311] 하나의 돌연변이가 암을 유발하지는 않으며, 대부분의 경우 복수의 돌연변이가 암의 발달에 기여하게 된다. 본원의 발명가들은 일부 암에 대한 PRMT5 저해제 치료를 병용 치료의 사용을 통해서 개선할 수 있음을 발견하였다. 특히 본원의 발명가들은 PRMT5 저해제 및 KRAS^{G12C} 저해제의 병용 치료가 둘 중 하나를 단독으로 투여할 때에 비해 더 큰 항종양 활성을 나타낸다는 놀라운 발견을 하였다.

[0312] 연구 절차:

[0313] 면역결핍 암컷 누드(nu/nu) 생쥐에 50% Matrigel 내 5x10⁶ LU99 폐암 세포를 이식하였다. 캘리퍼를 사용하여 종양을 그 크기가 약 150 내지 200 mm³가 될 때까지 측정하였다. 동물들에 무작위적으로 A) 비히클(물에 희석한 0.5% 메틸셀룰로스(4000 cps)/0.2% Tween80), B) PRMT5 저해제, C) KRAS^{G12C} 저해제 또는 D) PRMT5 저해제 및 KRAS^{G12C} 저해제를 모두 구강으로(PO) 21일 동안 투여하였다. 종양 체적을 1주일에 2회 측정하였다(n=5/처리군). 평균 종양 체적과 평균표준오차를 계산하여 GraphPad로 각 연구일별로 도시하였다.

[0314] 실시예 1

[0315] 본 실시예는 상기한 연구 절차를 따라 실행되었다. PRMT5 저해제는 MRTX9768로서 하루 2회(BID) 100 mg/kg으로 투여되었다. MRTX9768은 2-(4-(4-(아미노메틸)-1-옥소-1,2-디하이드로프탈라진-6-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-3-플루오로-1-나프토니트릴로서, 이는, 2021년 3월 18일에 공개된 국제 특허 공보 WO 2021/050915 A1의 304 페이지, 실시예 16-1에 개시된 것이며 상기 공보의 전체가 본원에 참조로 인용된다.

[0316] 본 실시예에 사용된 KRAS^{G12C} 저해제는 MRTX849로서 하루 1회(QD) 30 mg/kg으로 투여되었다. MRTX849(아다그라십)는 2-(((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세트니트릴로서, Hallin 등. 2020, *Cancer Discov.* 10(1): 54-71의 도 1A에 개시된 것이다.

[0317] 결과가 도 1과 표 1에 제시되어 있다. KRAS^{G12C} 및 CDKN2A/MTAP^{DEL} 폐 종양 이종이식 LU99 모델에서 MRTX9768과 MRTX849를 조합하였을 때 두 저해제를 단독으로 투여했을 때에 비해서 항종양 활성이 증대하였다.

표 1

그룹	종양 체적(mm ³)							
	일차	0	3	7	10	14	17	21
비히클 (PO QD)	평균	181.04	276.67	467.48	718.83	1040.93	1358.61	1951.06
	SEM	18.84	29.58	61.05	103.76	215.23	266.16	306.05
MRTX9768 (100 mg/kg PO BID)	평균	183.59	265.26	331.80	349.53	406.58	431.91	458.95
	SEM	15.07	16.07	24.14	25.13	43.52	51.50	60.11
MRTX849 (30 mg/kg PO QD)	평균	183.46	212.01	235.54	208.33	238.62	253.40	302.46
	SEM	15.02	24.43	31.54	30.73	50.71	64.28	81.82
MRTX9768 (100 mg/kg PO BID) + MRTX849 (30 mg/kg PO QD)	평균	184.78	193.87	133.82	106.53	91.74	67.44	46.84
	SEM	15.41	23.01	12.32	9.73	9.18	9.54	10.26

[0319] 실시예 2

[0320] 본 실시예는 대체로 상기한 연구 절차를 따라 실행되었다. PRMT5 저해제는 MRTX7477로서 하루 2회 200 mg/kg으로 투여되었다. MRTX7477은 2-(4-(4-(아미노메틸)-1-옥소-1,2-디하이드로프탈라진-6-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1-나프토니트릴로서, 이는 2021년 3월 18일에 공개된 국제 특허 공보 WO 2021/050915 A1의 226 페이지, 실시예 4-147에 개시된 것이며 상기 공보의 전체가 본원에 참조로 인용된다. 본 실시예에서 사용된 KRAS^{G12C} 저

해제는 실시예 1에서와 동일한 MRTX849로서 하루 1회 30 mg/kg이 투여되었다.

[0321] 결과가 도 2와 표 2에 제시되어 있다. KRAS^{G12C} 및 CDKN2A/MTAP^{DEL} 폐 종양 이종이식 LU99 모델에서 MRTX7477과 MRTX849를 조합하였을 때 두 저해제를 단독으로 투여했을 때에 비해서 항종양 활성이 증대하였다.

표 2

그룹	종양 체적(mm ³)							
	-2	1	5	8	12	15	19	21
비히클 (PO QD)	126.3	230.8	372.8	511.0	724.4	981.3	1357.6	1669.9
MRTX7477(200 mg/kg PO BID)	129.4	214.5	210.7	177.1	185.3	189.1	229.5	267.5
MRTX849(30 mg/kg PO QD)	130.1	242.7	122.6	113.4	196.2	261.5	552.8	601.6
MRTX7477 (200 mg/kg PO BID) + MRTX849 (30 mg/kg PO QD)	131.0	224.8	99.8	60.8	60.7	45.6	46.7	64.4

[0323] 실시예 3

[0324] 본 발명의 화합물은 LU99 PRMT5-041 종양 이종이식 모델로 평가되었고, 그 결과가 도 3 및 표 3에 제시되어 있다. 본 실시예는 LU99 PRMT5-041 이종이식 종양을 보유하는 생쥐를 사용한 점을 제외하고는 실질적으로 상기한 연구절차에 따라 수행되었다. PRMT5 저해제는 MRTX1719로서 하루 1회 50 mg/kg으로 투여되었다. MRTX1719는 (2*M*)-2-(4-(4-(아미노메틸)-1-옥소-1,2-디하이드로프탈라진-6-일)-1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-클로로-6-사이클로프로폭시-3-플루오로벤조니트릴로서, 이는 2021년 3월 18일에 공개된 국제 특허 공보 WO 2021/050915 A1의 307 페이지, 실시예 16-8에 개시된 것이며 상기 공보의 전체가 본원에 참조로 인용된다. 본 실시예에서 사용된 KRAS^{G12C} 저해제는 실시예 1에서와 동일한 MRTX849로서 하루 1회 30 mg/kg이 투여되었다.

표 3

그룹	종양 체적(mm ³)								
	일차	0	5	8	12	15	20	22	26
비히클 (PO QD)	평균	152	180	304	545	718	1140	1237	1548
	SEM	12	19	52	100	133	193	162	217
MRTX1719 (50 mg/kg PO QD)	평균	153	135	145	164	163	167	176	203
	SEM	13	18	20	25	28	30	34	42
MRTX849 (30 mg/kg PO QD)	평균	154	142	117	87	81	84	103	171
	SEM	17	17	10	8	11	22	35	69
MRTX1719 (50 mg/kg PO QD) + MRTX849 (30 mg/kg PO QD)	평균	153	109	91	41	19	5	4	3
	SEM	21	10	6	11	6	2	2	3

[0326] 실시예 4

[0327] 본 발명의 화합물은 SW1573 PRMT5-044 종양 이종이식 모델로 평가되었으며, 그 결과가 도 4 및 표 4에 제시되어 있다. 본 실시예는 SW1573 PRMT5-044 이종이식 종양을 보유한 생쥐를 사용한 점을 제외하고는 실질적으로 상기한 연구 절차를 따라 수행되었다. PRMT5 저해제는 MRTX1719로서 하루 1회 50 mg/kg으로 투여되었다. 본 실시예에서 사용된 KRAS^{G12C} 저해제는 실시예 1에서와 동일한 MRTX849로서 하루 1회 100 mg/kg이 투여되었다.

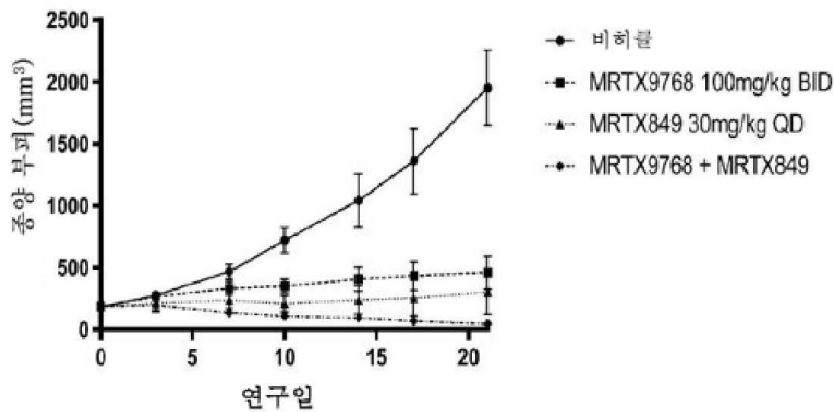
표 4

그룹	종양 체적(mm^3)							
	일차	0	3	8	10	14	17	26
비히클 (PO QD)	평균	145	182	273	355	471	590	727
	SEM	12	9	27	42	57	87	121
MRTX1719 (50 mg/kg PO QD)	평균	138	163	259	324	375	437	547
	SEM	9	19	40	46	55	72	117
MRTX849 (100 mg/kg PO QD)	평균	139	150	188	236	285	320	361
	SEM	9	14	19	28	30	50	45
MRTX1719 (50 mg/kg PO QD) + MRTX849 (100 mg/kg PO QD)	평균	142	165	181	208	230	249	261
	SEM	9	17	21	34	42	52	61

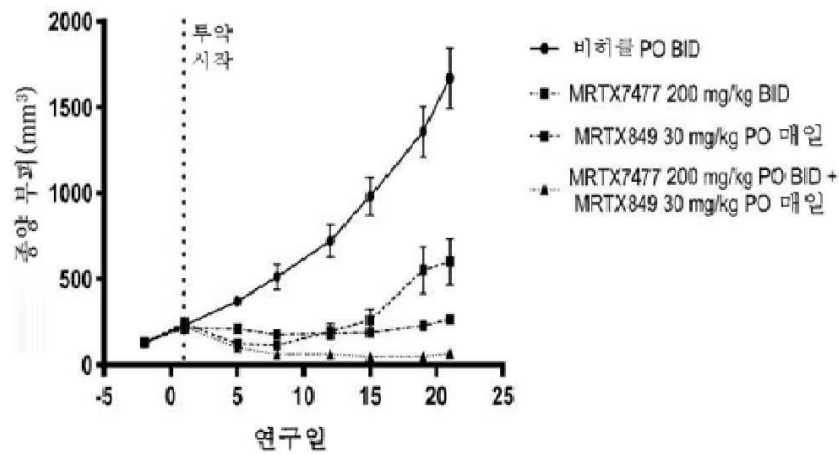
[0329] 본원에 기술된 실시예 및 실시형태는 단지 예시를 위한 것으로서, 그를 바탕으로 통상의 기술자는 다양한 수정 또는 변경을 구상할 것이며 이들은 본원의 사상과 범위 그리고 첨부된 청구항의 범위에 속하는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로서 본 명세서에 원용된다.

도면

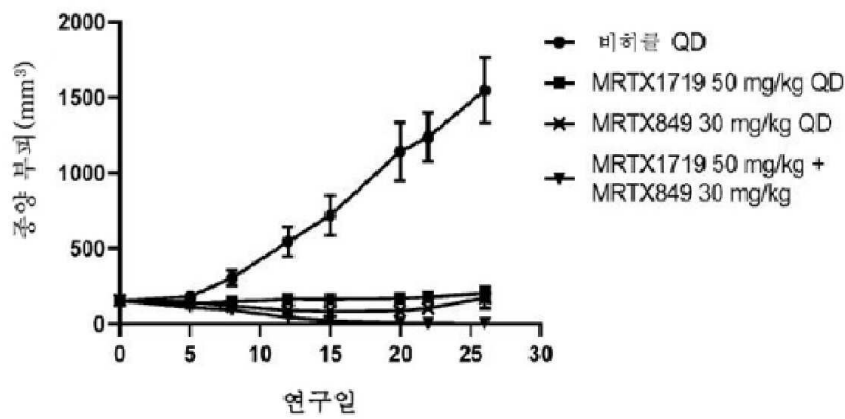
도면1



도면2



도면3



도면4

