

COMBINACIÓN FARMACÉUTICA DE INHIBIDORES DE PRMT5

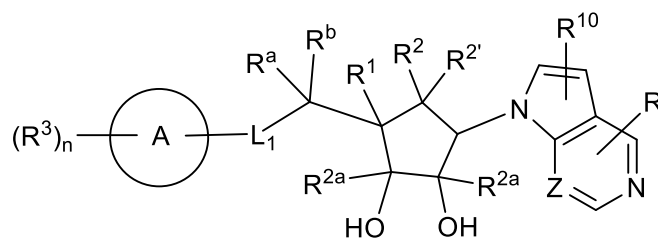
REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente Solicitud PCT reivindica la prioridad en y sobre la Solicitud de
5 Patente Provisional India N.º 201921042899, presentada el 22 de octubre de
2019, cuyo contenido se incorpora en su totalidad por referencia en el presente
documento.

Todas las referencias, incluyendo, pero sin limitación, patentes,
solicitudes de patente, las referencias no relacionadas con patentes y los
10 productos mencionados en la presente Solicitud PCT y sus divulgaciones se
incorporan en su totalidad por referencia en el presente documento.

CAMPO

La invención se refiere a una combinación farmacéutica para el
tratamiento del cáncer. Particularmente, esta invención se refiere a una
15 combinación farmacéutica que comprende una combinación de un inhibidor de
la proteína arginina N-metiltransferasa 5 (PRMT5) de Fórmula (I), y al menos un
agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de
EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK,
un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor
20 de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1,
un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor
de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de
STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, en donde el
inhibidor de PRMT5 es un compuesto de Fórmula (I),



(I)

su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

5 ANTECEDENTES

La metilación de proteínas es una modificación postraduccional común que afecta a la actividad de la proteína y a su interacción con otras moléculas biológicas. Típicamente, la N-metilación tiene lugar en los átomos de nitrógeno de los residuos de arginina, lisina e histidina, y existen diferentes familias de
10 enzimas que catalizan la reacción de metilación, siendo cada una específica del resto de aminoácido que se metilará.

Una familia de 9 enzimas, denominadas proteínas arginina N-metiltransferasas (PRMT), son responsables de la metilación del grupo guanidinio de la arginina. El grupo guanidinio de la arginina tiene dos (2) átomos
15 de nitrógeno terminales que se someten a monometilación o dimetilación. Dependiendo del tipo de dimetilación, las enzimas se clasifican además como de tipo I o de tipo II. Las PRMT de tipo I catalizan la monometilación o la dimetilación asimétrica, mientras que las enzimas de tipo II catalizan la dimetilación simétrica. Algunos de los sustratos sometidos a metilación son histonas,
20 ribonucleoproteínas Sm, MRE11 y proteína 1 de unión a p53.

La metilación de las cadenas laterales de arginina tiene un papel

importante que desempeñar en diversas funciones celulares que incluyen la activación de la transcripción, así como la represión de la transcripción, la traducción de ARNm, el corte y empalme de pre-ARNm, el tráfico de proteínas y la transducción de señales. También tiene lugar en innumerables sustratos. Por lo tanto, la actividad enzimática de las PRMT afecta a procesos celulares como la proliferación celular, la reparación del ADN dañado, así como el ciclo celular y la muerte celular. Se ha demostrado que la hipermetilación mediada por enzimas PRMT conduce a determinadas enfermedades tales como el cáncer (Nature Reviews Cancer 2013, 13, pág. 37; Cellular and Molecular Life Sciences 2015, 72, pág. 2041; Trends in Biochemical Sciences 2011, 36, pág. 633).

En la actualidad, la enzima de tipo II más estudiada es PRMT5, que se conserva a través de los organismos eucariotas. La sobreexpresión de PRMT5 está relacionada con la carcinogénesis y la disminución de la supervivencia del paciente en varias neoplasias malignas (Cell Mol Life Sci., 2015, 72, pág. 2041). La PRMT5 interactúa directamente con proteínas que suelen estar mal reguladas o mutadas en los cánceres, por consiguiente, un supuesto oncogén (Mol Cell Biol, 2008, 28, pág. 6262). La represión de la transcripción mediada por PRMT5 de genes supresores de tumores como p53, RB-1, ST7, o la regulación positiva de la ciclina D1, CDK4, CDK6, eLF4E, MITF, FGFR3, se asocia con la oncogénesis tanto en tumores sólidos como en neoplasias malignas hemáticas. La PRMT5 se encuentra en el núcleo, así como en el citoplasma, y su sobreexpresión se ha relacionado con una amplia selección de cánceres que incluyen, pero sin limitación, glioblastoma multiforme (Oncogene, 2017, 36, pág. 263), cáncer de próstata (Oncogene, 2017, 36, pág. 1223) y cáncer de páncreas (Science, 2016, 351, pág. 1214), linfoma de células del manto (Nature Chemical

Biology, 2015, 11, pág. 432), linfomas no Hodgkin y linfoma difuso de linfocitos B grandes (Journal of Biological Chemistry, 2013, 288, pág. 35534), leucemia mieloide aguda (Leukemia, 2018, 32, pág. 499), leucemia linfoblástica aguda (AACR; Cancer Research 2017;77 (Supl. 13): n.º de resumen 1128), mieloma múltiple (Leukemia, 2018, 32, pág. 996), cáncer de pulmón no microcítico (The Biochemical Journal, 2012, 446, pág. 235), cáncer de pulmón microcítico (AACR; Cancer Research 2017;77(Supl. 13) n.º de resumen DDT02-04), cáncer de mama (Cell Reports, 2017, 21, pág. 3498), cáncer de mama triple negativo (AACR; Cancer Res 2015;75 (Supl. 15): n.º de resumen 4786), cáncer gástrico (International Journal of Oncology, 2016, 49, pág. 1195), cáncer colorrectal (Oncotarget, 2015, 6, pág. 22799), cáncer de ovario (J Histochem Cytochem 2013, 61, pág. 206), cáncer de vejiga (Clinical Cancer Research, 2018, CCR-18-1270), cáncer hepatocelular (Oncology Reports, 2018, 40, pág. 536), melanoma (PLoS One, 2013, 8, e74710; J Clin Invest. 2018, 128, pág. 517), sarcoma (Oncology Letters, 2018, 16, pág. 2161), carcinoma de células escamosas orofaríngeas (Oncotarget, 2017, 8, pág. 14847), leucemia mieloide crónica (J Clin Invest, 2016, 126, pág. 3961), carcinoma epidérmico de células escamosas (Carcinogenesis, 2017, 38, pág. 827), carcinoma nasofaríngeo (Oncology Reports, 2016, 35, pág. 1703), neuroblastoma (Molecular Oncology, 2015, 9, pág. 617), carcinoma de endometrio (Gynecol Oncol., 2016, 140, pág. 145), cáncer de cuello del útero (Pharmazie, 2018, 73, pág. 269). Estos hallazgos han conducido a más investigaciones que muestran que la inhibición de PRMT5 reduce la proliferación celular (Molecular y Cellular Biology 2008, 28, pág. 6262, The Journal of Biological Chemistry 2013, 288, pág. 35534).

Los inhibidores de las arginina metiltransferasas se desvelaron por

primera vez en 2004 por Cheng et al in the Journal of Biological Chemistry - Vol. 279 (23), pág. 23892. Desde entonces, se han desvelado diversos compuestos y sustancias diferentes que tienen una mayor selectividad hacia las arginina metiltransferasas de tipo I o de tipo II. Otras publicaciones que desvelan moléculas pequeñas como inhibidores en relación con PRMT5 son: Las Publicaciones de Solicitud Internacional PCT N.º WO2011077133, WO2011079236, WO2014100695, WO2014100716, WO2014100719, WO2014100730, WO2014100734, WO2014128465, WO2014145214, WO2015200677, WO2015200680, WO2015198229, WO2016022605, 10 WO2016034671, WO2016034673, WO2016034675, WO2016038550, WO2016135582, WO2016145150, WO2016178870, WO2018065365, WO2019032859, WO2016089883 y WO2017032840 y ACS Medicinal Chemistry Letters 2015, 6, pág. 408 Cell reports 2018, 24(10), pág. 2643-2657; Proceedings of the National Academy, 2019, 116(36), pág. 17990-18000; Blood Cancer 15 Journal 2019, 33(12), pág. 2898-2911 y Biorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2019, 29(11), pág. 1264-1269. Otras publicaciones que describen los moduladores de la actividad celular son los documentos WO2018115380; WO2019051084; Cell Elsevier, 2018,172(3), pág. 578.

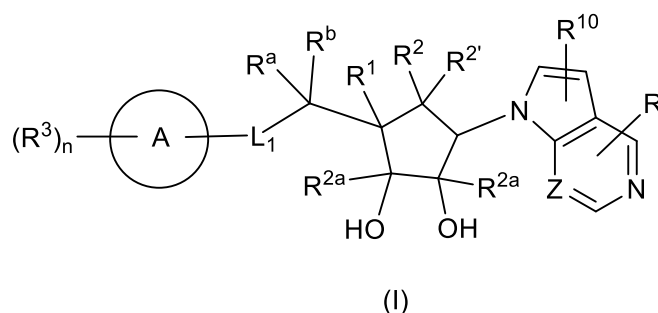
Sin embargo, existe la necesidad de identificar una composición 20 farmacéutica o métodos mejorados para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto que lo necesite.

SUMARIO

Las invenciones descritas y reivindicadas en el presente tienen muchos atributos y aspectos que incluyen, pero sin limitación, los expuestos o descritos 25 o a los que se hace referencia en este Sumario. No se pretende que sea

totalmente inclusivo y las invenciones descritas y reivindicadas en el presente documento no se limitan a o por las características o realizaciones identificadas en este Sumario, que se incluye solo con fines ilustrativos y no de restricción.

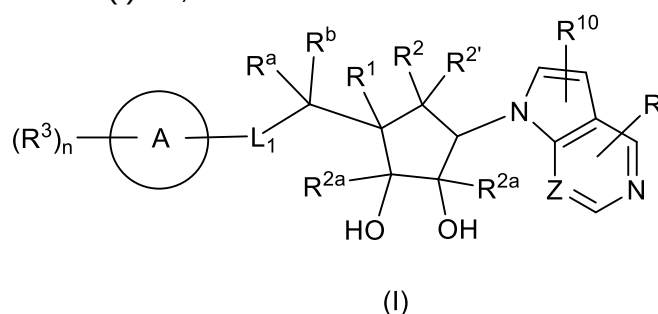
Teniendo en cuenta los problemas anteriores, de acuerdo con un aspecto desvelado en el presente documento, la invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende una combinación de un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I), y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, en donde el inhibidor de PRMT5 es un compuesto de Fórmula (I),



su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

De acuerdo con un aspecto desvelado en el presente documento, una

combinación farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer en un sujeto, comprendiendo la combinación farmacéutica un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I), su estereoisómero, o su sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular, seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, en donde el compuesto de Fórmula (I) es,



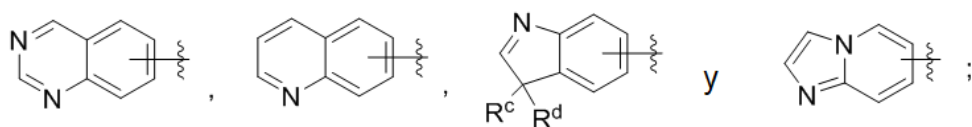
en donde,

L_1 se selecciona de $-CR^aR^b-$, $-NR^a-$, S y O;

Z=CH o N;

R^a y R^b se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

el anillo A se selecciona de,



R^c y R^d se seleccionan de alquilo sustituido o sin sustituir, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_3-C_6 ; R se selecciona de $-NR^4R^5$, hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un enlace para formar un $-C=C-$; o R^1 y R^2 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de ciclopropano;

$R^{2'}$ y R^{2a} , que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o sin sustituir;

R^3 se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, ciano, nitro, alquilo sustituido o sin sustituir, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquilo, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^9$, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

R^9 se selecciona de alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido o sin sustituir;

"n" es un número entero que varía de 0 a 4, ambos incluidos;

cuando un grupo alquilo está sustituido, está sustituido por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{7a}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(\text{alquilo})$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8a}C(=O)R^{9a}$ y $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

5 cuando el grupo heteroarilo está sustituido, está sustituido por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^{7a}$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{7a}C(=O)R^{9a}$, $-C(=O)R^{9a}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-SO_2\text{-alquilo}$, $-C(=O)OH$ y $-C(=O)O\text{-alquilo}$;

10 cuando el grupo heterociclo está sustituido, está sustituido bien en un átomo de carbono del anillo o en un heteroátomo del anillo, y cuando está sustituido en un átomo de carbono del anillo, está sustituido por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, alquilo, cicloalquilo, perhaloalquilo, $-OR^{7a}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O\text{-alquilo}$, $-N(H)C(=O)(\text{alquilo})$, $-N(H)R^{8a}$ y $-N(\text{alquilo})_2$; y cuando el grupo heterociclo está sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo, está sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-SO_2(\text{alquilo})$, $-C(=O)R^{9a}$, y $-C(=O)O(\text{alquilo})$; cuando el grupo heterociclo está sustituido en un átomo de azufre del anillo, está sustituido por 1 o 2 grupos oxo (=O);

R^{7a} se selecciona de hidrógeno, alquilo, perhaloalquilo y cicloalquilo;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y cicloalquilo; y

R^{9a} se selecciona de alquilo y cicloalquilo.

25 De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, el

inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I) en la combinación farmacéutica es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-bromoquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 1);
- 5 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 2);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 3);
- (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((2-aminoquinolin-7-il)tio)metil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 4);
- 10 (1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-cloroquinolin-7-il)tio)metil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 5);
- (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((2-aminoquinolin-7-il)(metil)amino)metil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 6);
- 15 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-Amino-3-bromoquinolin-7-il)propan-2-il)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 7a y 7b);
- (1S,2R,5R)-5-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(1-((2-(metilamino)quinolin-7-il)oxi)etil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 8a y 8b);
- (1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 9);
- 20 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(2-(metilamino)quinolin-7-il)etil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 10);
- (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(3-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)etil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 11);
- 25 (1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-5-(4-amino-

- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-metilciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 12);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 13);
- 5 clorhidrato de (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 14);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 15);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 16);
- 10 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((2-aminoquinolin-7-il)amino)metil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 17);
- (1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 18);
- 15 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((2-(metilamino)quinolin-7-il)oxi)metil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 19);
- (1S,2R,5R)-3-(1-((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 20a y 20b);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloroquinolin-7-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 21);
- 20 (1S,2R,5R)-5-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(2-(ciclobutilamino) quinolin-7-il)etil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 22);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 23);
- 25 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-

- pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 24);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-6-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 25);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-8-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-
 5 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 26);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3,3-dimetil-3H-indol-6-il)etil)-5-(4-amino-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 27);
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(2'-
 aminoespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-6'-il)etil)ciclopent-3-eno-1,2-diol
 10 (Compuesto 28);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3,5-dicloroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 29);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloroquinolin-7-il)etil)-5-(2-amino-7H-pirrolo[2,3-
 d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 30);
 15 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-isopropil-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 31);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-(1-metil-1H-
 pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol
 (Compuesto 32);
 20 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)propan-2-il)-5-(4-
 amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 33a
 y 33b);
 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-cloroquinolin-7-il)propan-2-il)-5-(4-amino-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 34a y 34b);
 25 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)propan-2-il)-5-(4-metil-

- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 35a y 35b);
 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)propan-2-il)-2-metil-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 36a y 36b);
- 5 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 37);
 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)propan-2-il)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 38);
- 10 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-2-metil-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 39);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-etilciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 40);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 41);
- 15 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 42);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 43);
- 20 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 44);
 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-Amino-3-bromo-5-fluoro quinolin-7-il)propan-2-il)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 45a y 45b);
- 25 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-6-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-

- d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 46);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 47);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-
 5 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 48);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-(metilamino)quinolin-7-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 49);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-(isopropilamino)quinolin-7-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 50);
 10 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-(ciclobutilamino)quinolin-7-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 51);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-((ciclopropilmetil)amino)quinolin-7-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol
 15 (Compuesto 52);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-amino-8-fluoroquinolin-7-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 53);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-metilquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 54);
 20 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-isopropil quinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 55);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-(1,1-difluoroetil) quinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol
 (Compuesto 56);
 25 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-ciclopropilquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-

- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il) biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 57);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-metoxiquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 58);
 2-amino-7-(2-((1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-
 5 2,3-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexan-1-il)etil)quinolin-3-carbonitrilo (Compuesto
 59);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 60);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-cloroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-
 10 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 61);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-cloro-6-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-
 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il) biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 62);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-cloro-8-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-
 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 63);
 15 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-6-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-
 amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto
 64);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(3-
 metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)etil) biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto
 20 65);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3,3-dimetil-3H-indol-6-il)etil)-4-(4-amino-
 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il) biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 66);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-
 6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol
 25 (Compuesto 67);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-cloro-6-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol

(Compuesto 68);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 69);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo [3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 70);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2'-aminoespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-6'-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol

(Compuesto 71);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 72);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-bromoquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 73);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-aminoquinolin-7-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 74);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-aminoquinazolin-7-il)etil)biciclo[3.1.0] hexano-2,3-diol (Compuesto 75);

(1S,2R,3S,4R,5S)-1-((S)-1-(2-Amino-3-bromoquinolin-7-il)propan-2-il)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 76a y 76b);

(1S,2R,3S,4R,5S)-1-((S)-2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)-1-ciclopropiletil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-

2,3-diol (Compuesto 77a y 77b);

(1S,2R,3S,4R,5S)-1-(1-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)propan-2-il)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol
(Compuesto 78a y 78b);

5 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-aminoquinolin-7-il)propil) biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 79a y 79b);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(((2-Amino-3-bromoquinolin-7-il)oxi)metil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 80);

10 (1S,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(((2-aminoquinolin-7-il)tio)metil) biciclo [3.1.0] hexano-2,3-diol (Compuesto 81);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-(4-fluorofenil)quinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 82);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-(piridin-3-il)quinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 83); y

15 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-(3-metil isoxazol-4-il)quinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol
(Compuesto 84),

o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un estereoisómero de los mismos.

20 De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, el inhibidor de PRMT5 es (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol
(Compuesto 24) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, el al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular es un inhibidor de

EGFR o sus variantes oncogénicas. De acuerdo con un aspecto adicional desvelado en el presente documento, el inhibidor de EGFR es afatinib, osimertinib, erlotinib o gefitinib.

De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, el al
5 menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular es un inhibidor de un inhibidor de SOS1. De acuerdo con un aspecto adicional desvelado en el presente documento, el inhibidor de SOS1 es BI-3406.

De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, el al
10 menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular es un inhibidor de un inhibidor de ERK. De acuerdo con un aspecto adicional desvelado en el presente documento, el inhibidor de ERK es ulixertinib, MK-8353 o ravoxertinib.

De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, el al
15 menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular es un inhibidor de PARP. De acuerdo con un aspecto adicional desvelado en el presente documento, el inhibidor de PARP es olaparib, niraparib, rucaparib o talazoparib (BMN-673).

De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, el al
20 menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular es un inhibidor de CDK4/6. De acuerdo con un aspecto adicional desvelado en el presente documento, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib, ribociclib y abemaciclib.

De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, el al
menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular es un inhibidor de MALT1. De acuerdo con un aspecto adicional desvelado en el presente documento, el inhibidor de MALT1 es MI-2, JNJ-67856633.

25 De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, el al

menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular es un inhibidor de BTK. De acuerdo con un aspecto adicional desvelado en el presente documento, el inhibidor de BTK es ibrutinib, zanubrutinib y acalabrutinib.

De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, el compuesto inhibidor de PRMT5 se administra de manera simultánea, concurrente, secuencial, sucesiva, alterna o por separado con el al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario.

De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, una combinación farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer en un sujeto, comprendiendo la combinación farmacéutica:

- (a) el compuesto (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 24) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- (b) afatinib.

De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, una combinación farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer en un sujeto, comprendiendo la combinación farmacéutica:

(a) el compuesto (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 24) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

5 (b) BI-3406.

De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, una combinación farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer en un sujeto, comprendiendo la combinación farmacéutica:

10 (a) el compuesto (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 24) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(b) ulixertinib.

15 De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, un método para tratar y/o prevenir el cáncer en un sujeto humano que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto humano una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las combinaciones farmacéuticas desveladas en el presente documento.

20 De acuerdo con otro aspecto desvelado en el presente documento, el cáncer es glioblastoma multiforme, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, linfoma de células del manto, linfomas no Hodgkin y linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer gástrico, cáncer colorrectal,
25 cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, melanoma, sarcoma,

carcinoma de células escamosas orofaríngeas, leucemia mielógena crónica, carcinoma epidérmico de células escamosas, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, carcinoma de endometrio, cáncer de cabeza y cuello o cáncer de cuello del útero.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Los dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente determinados aspectos de las realizaciones descritas en el presente documento. Estas realizaciones se pueden entender mejor con referencia a uno o más de los siguientes dibujos en combinación con la descripción detallada.

La **figura 1** muestra el efecto de inhibición *in vitro* de una combinación representativa de la invención, el Compuesto 24 con el inhibidor de PARP olaparib, en células MIA PaCa-2.

La **figura 2** muestra el efecto de inhibición *in vitro* de una combinación representativa de la invención, el Compuesto 24 con el inhibidor de PARP BMN-673, en células MDA-MB-231.

La **figura 3** muestra el efecto de inhibición *in vitro* de una combinación representativa de la invención, el Compuesto 24 con el inhibidor de EGFR afatinib, en células MIA PaCa-2.

La **figura 4** muestra el efecto de la inhibición *in vitro* de una combinación representativa de la invención, el Compuesto 24 con el inhibidor de SOS1 BI-3406, en células MIA PaCa-2.

La **figura 5** muestra el efecto de la inhibición *in vitro* de una combinación representativa de la invención, el Compuesto 24 con el inhibidor de EGFR afatinib en células MDA-MB-231.

La **figura 6** muestra el efecto de la inhibición *in vitro* de una combinación representativa de la invención, el Compuesto 24 con el inhibidor de CDK4/6 abemaciclib en células MDA-MB-231.

La **figura 7** presenta un gráfico de líneas que muestra el efecto de la inhibición *in vitro* de una combinación representativa de la invención, el Compuesto 24 con el inhibidor de KRAS-G12C AMG510, en células MIA PaCa-2.

La **figura 8** presenta un gráfico de líneas que muestra la eficacia *in vivo* de la combinación de una combinación representativa de la invención, el Compuesto 24 con el inhibidor de EGFR afatinib en xenoinjertos MIA PaCa-2.

La **figura 9** presenta un gráfico de líneas que muestra la eficacia *in vivo* de una combinación representativa de la invención, la combinación del Compuesto 24 con el inhibidor de SOS1 BI-3406, en xenoinjertos MIA PaCa-2.

La **figura 10** presenta un gráfico de líneas que muestra la eficacia *in vivo* de una combinación representativa de la invención, la combinación del Compuesto 24 con el inhibidor de ERK ulixertinib (BVD-523), en xenoinjertos MIA PaCa-2.

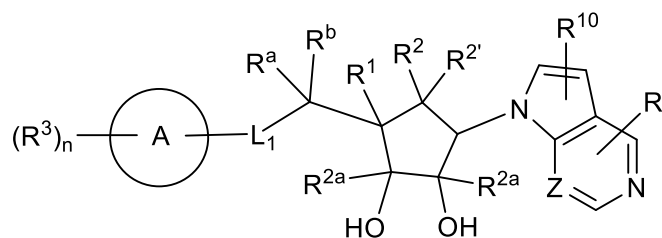
DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta descripción de las realizaciones de ejemplo está destinada a leerse en relación con los dibujos/figuras adjuntas, que deben considerarse parte de la descripción escrita completa. Los dibujos/figuras no están necesariamente a escala y determinadas características pueden mostrarse exageradas en escala o en forma un tanto esquemática en aras de la claridad y la concisión.

Algunas especies de inhibidores de PRMT5, ninguno de los cuales son compuestos de Fórmula (I), se pueden combinar con varios moduladores de la

actividad celular para el tratamiento del cáncer. El agente terapéutico dirigido/modulador de actividad celular para el tratamiento del cáncer incluía: Inhibidores de PARP (Cell Reports 2018, 24, 2643-2657); inhibidores de EGFR (Nat Cell Biol. febrero de 2011; 13(2): 174-181; Cancer Medicine, 2019, 8(5), 2414-2428); inhibidores de SOS1 (Science, 2019, 363(6433),1280-1281); inhibidores de RAF (Sci Signal. 2011; 4(190): ra58); inhibidores de ERK (Nat Cell Biol. febrero de 2011; 13(2):174-181); inhibidores de CDK4/6 (Proc Natl Acad Sci U S A. 2019; 116(36):17990-18000); inhibidores de MALT1 (AACR Annual Meeting 2020; 27-28 de abril de 2020 y 22-24 de junio de 2020); inhibidores de BTK (J Clin Oncol 2020, 38(25): 2937); inhibidores de PI3K (Leukemia. 23 de mayo de 2019. doi: 10.1038/s41375-019-0489-6); inhibidores de AKT (J Cell Mol Med. 2019; 23(2):1333-1342); inhibidores de FGFR (Cancer Res 2015; 21(12); 2684-94); inhibidores de c-Met (Sci Signal. 2011; 4(190): ra58; Cancer Medicine 2018; 7(3):869-882).

La invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende una combinación de un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I), y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, en donde el inhibidor de PRMT5 es un compuesto de Fórmula (I),



(I)

su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo y solvato del mismo,

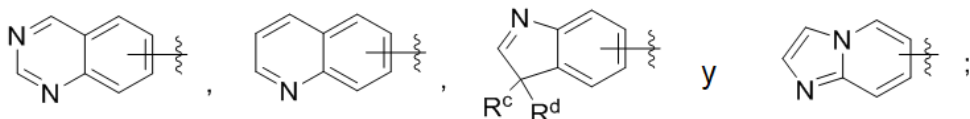
en donde,

5 L_1 se selecciona de $-CR^aR^b-$, $-NR^a-$, S y O;

$Z=CH$ o N;

R^a y R^b se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

el anillo A se selecciona de,



10

R^c y R^d se seleccionan de alquilo sustituido o sin sustituir, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_3-C_6 ;

R se selecciona de $-NR^4R^5$, hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir y
15 cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un enlace para formar un $-C=C-$; o R^1 y R^2 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de ciclopropano;

$R^{2'}$ y R^{2a} , que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan
20 independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o sin sustituir;

R^3 se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, ciano, nitro, alquilo sustituido o sin sustituir, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquilo, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^9$, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

R^9 se selecciona de alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido o sin sustituir;

"n" es un número entero que varía de 0 a 4, ambos incluidos;

cuando un grupo alquilo o cicloalquilo está sustituido, está sustituido por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo ($=O$), halógeno, ciano, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{7a}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ (alquilo), $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8a}C(=O)R^{9a}$ y $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

cuando el grupo arilo o heteroarilo está sustituido, está sustituido por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^{7a}$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{7a}C(=O)R^{9a}$, $-C(=O)R^{9a}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-SO_2$ -alquilo, $-C(=O)OH$ y $-C(=O)O$ -alquilo;

cuando el grupo heterocíclico está sustituido, está sustituido bien en un átomo de carbono del anillo o en un heteroátomo del anillo, y cuando está sustituido en un átomo de carbono del anillo, está sustituido por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, alquilo, cicloalquilo, perhaloalquilo, -OR^{7a}, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)OH, -C(=O)O-
 5 alquilo, -N(H)C(=O)(alquilo), -N(H)R^{8a} y -N(alquilo)₂; y cuando el grupo heterocíclico está sustituido en un nitrógeno del anillo, está sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -SO₂(alquilo), -C(=O)R^{9a}, y -C(=O)O(alquilo); cuando el grupo
 10 heterocíclico está sustituido en un azufre del anillo, está sustituido por 1 o 2 grupos oxo (=O);

R^{7a} se selecciona de hidrógeno, alquilo, perhaloalquilo y cicloalquilo;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y cicloalquilo; y

15 R^{9a} se selecciona de alquilo y cicloalquilo.

En algunas realizaciones de la invención, esta divulgación incluye una combinación farmacéutica que comprende una combinación de un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I), y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor
 20 de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de
 25 FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un

inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, en donde el inhibidor de PRMT5 es:

- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-bromoquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 1);
- 5 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 2);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 3);
- (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((2-aminoquinolin-7-il)tio)metil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 4);
- 10 (1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-cloroquinolin-7-il)tio)metil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 5);
- (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((2-aminoquinolin-7-il)(metil)amino)metil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 6);
- 15 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-Amino-3-bromoquinolin-7-il)propan-2-il)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 7a y 7b);
- (1S,2R,5R)-5-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(1-((2-(metilamino)quinolin-7-il)oxi)etil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 8a y 8b);
- (1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 9);
- 20 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(2-(metilamino)quinolin-7-il)etil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 10);
- (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(3-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)etil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 11);
- 25 (1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-5-(4-amino-

- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-metilciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 12);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 13);
- 5 clorhidrato de (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 14);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 15);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 16);
- 10 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((2-aminoquinolin-7-il)amino)metil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 17);
- (1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 18);
- 15 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((2-(metilamino)quinolin-7-il)oxi)metil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 19);
- (1S,2R,5R)-3-(1-((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 20a y 20b);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloroquinolin-7-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 21);
- 20 (1S,2R,5R)-5-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(2-(ciclobutilamino) quinolin-7-il)etil)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 22);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 23);
- 25 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-

- pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 24);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-6-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 25);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-8-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-
 5 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 26);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3,3-dimetil-3H-indol-6-il)etil)-5-(4-amino-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 27);
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(2'-
 aminoespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-6'-il)etil)ciclopent-3-eno-1,2-diol
 10 (Compuesto 28);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3,5-dicloroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 29);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloroquinolin-7-il)etil)-5-(2-amino-7H-pirrolo[2,3-
 d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 30);
 15 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-isopropil-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 31);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-(1-metil-1H-
 pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol
 (Compuesto 32);
 20 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)propan-2-il)-5-(4-
 amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 33a
 y 33b);
 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-cloroquinolin-7-il)propan-2-il)-5-(4-amino-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 34a y 34b);
 25 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)propan-2-il)-5-(4-metil-

- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 35a y 35b);
 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)propan-2-il)-2-metil-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 36a y 36b);
- 5 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 37);
 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)propan-2-il)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 38);
- 10 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-2-metil-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 39);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-etilciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 40);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 41);
- 15 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 42);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 43);
- 20 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 44);
 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-Amino-3-bromo-5-fluoro quinolin-7-il)propan-2-il)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 45a y 45b);
- 25 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-6-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-

- d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 46);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 47);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 48);
 5 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-(metilamino)quinolin-7-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 49);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-(isopropilamino)quinolin-7-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 50);
 10 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-(ciclobutilamino)quinolin-7-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 51);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-((ciclopropilmetil)amino)quinolin-7-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 52);
 15 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-amino-8-fluoroquinolin-7-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 53);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-metilquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 54);
 20 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-isopropil quinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 55);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-(1,1-difluoroetil) quinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 56);
 25 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-ciclopropilquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-

- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il) biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 57);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-metoxiquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 58);
 2-amino-7-(2-((1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-
 5 2,3-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexan-1-il)etil)quinolin-3-carbonitrilo (Compuesto
 59);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 60);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-cloroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-
 10 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 61);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-cloro-6-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-
 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il) biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 62);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-cloro-8-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-
 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 63);
 15 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-6-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-
 amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto
 64);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(3-
 metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)etil) biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto
 20 65);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3,3-dimetil-3H-indol-6-il)etil)-4-(4-amino-
 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il) biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 66);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-
 6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol
 25 (Compuesto 67);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-cloro-6-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol

(Compuesto 68);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 69);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo [3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 70);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2'-aminoespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-6'-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol

(Compuesto 71);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 72);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-bromoquinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 73);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-aminoquinolin-7-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 74);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-aminoquinazolin-7-il)etil)biciclo[3.1.0] hexano-2,3-diol (Compuesto 75);

(1S,2R,3S,4R,5S)-1-((S)-1-(2-Amino-3-bromoquinolin-7-il)propan-2-il)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 76a y 76b);

(1S,2R,3S,4R,5S)-1-((S)-2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)-1-ciclopropiletil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-

2,3-diol (Compuesto 77a y 77b);

(1S,2R,3S,4R,5S)-1-(1-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)propan-2-il)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol
(Compuesto 78a y 78b);

5 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(2-aminoquinolin-7-il)propil) biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 79a y 79b);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(((2-Amino-3-bromoquinolin-7-il)oxi)metil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 80);

10 (1S,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(((2-aminoquinolin-7-il)tio)metil) biciclo [3.1.0] hexano-2,3-diol (Compuesto 81);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-(4-fluorofenil)quinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 82);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-(piridin-3-il)quinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 83); o

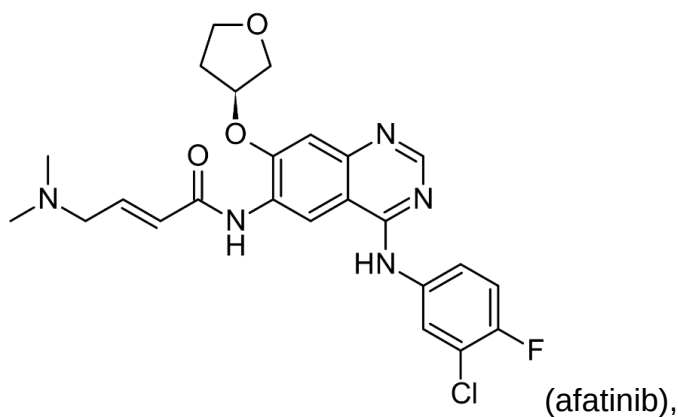
15 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Amino-3-(3-metil isoxazol-4-il)quinolin-7-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol
(Compuesto 84); y

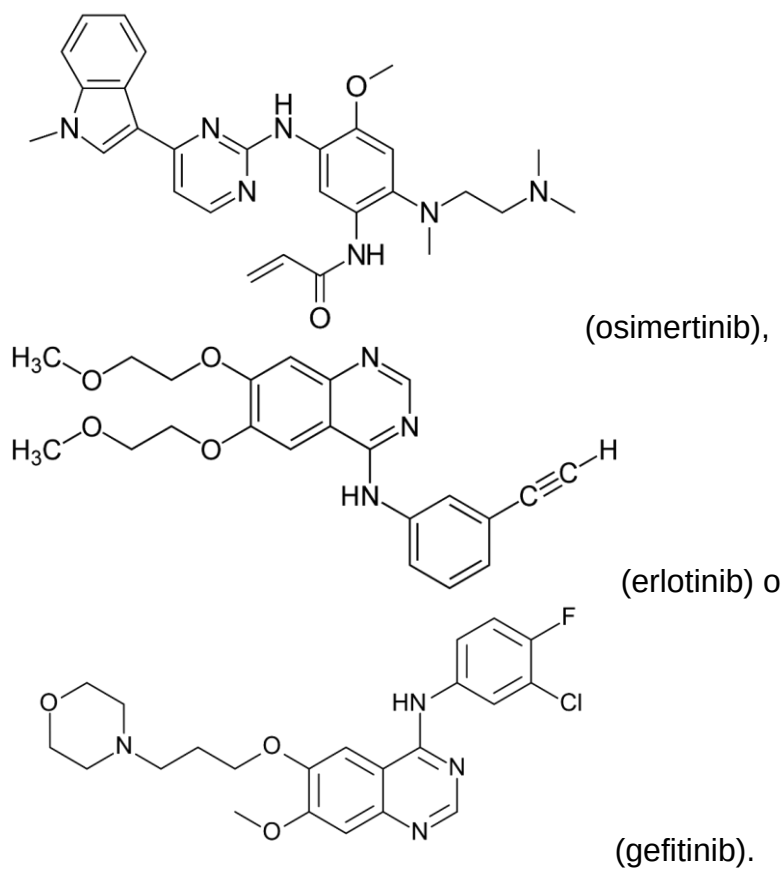
sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la combinación farmacéutica comprende el
20 compuesto (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 24) y
al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular es un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor
25 de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1,

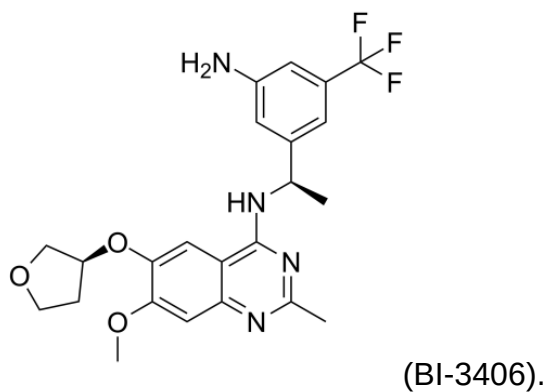
un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario,
 5 para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

En algunas realizaciones, la combinación farmacéutica comprende al menos un inhibidor de PRMT5 de fórmula 1, y un inhibidor de EGFR o sus variantes oncogénicas. En algunas realizaciones, el inhibidor de EGFR es afatinib ((*E*)-*N*-[4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-[(3*S*)-oxolan-3-il]oxiquinazolin-6-il]-
 10 4-(dimetilamino)but-2-enamida), osimertinib (*N*-[2-[2-(dimetilamino)etilmetilamino]-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]prop-2-enamida), erlotinib (*N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina) y gefitinib (*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-4-amina):



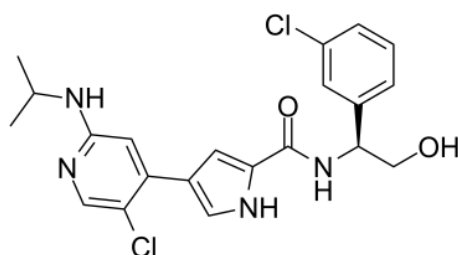


En algunas realizaciones, la combinación farmacéutica comprende al
5 menos un inhibidor de PRMT5 de fórmula 1, y un inhibidor de SOS1. En algunas
realizaciones, el inhibidor de SOS1 es BI-3406 (N-((R)-1-(3-amino-5-
(trifluorometil)fenil)etil)-7-metoxi-2-metil-6-(((S)-tetrahidrofurano-3-
il)oxi)quinazolin-4-amina):

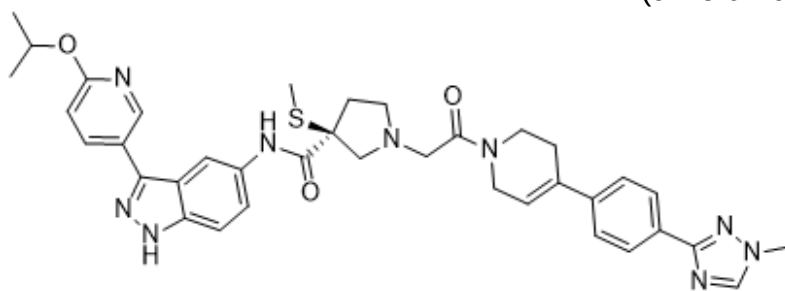


En algunas realizaciones, la combinación farmacéutica comprende al menos un inhibidor de PRMT5 de fórmula 1, y un inhibidor de ERK. En algunas realizaciones, el inhibidor de ERK es ulixertinib (*N*-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]-4-[5-cloro-2-(propan-2-ilamino)piridin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida),

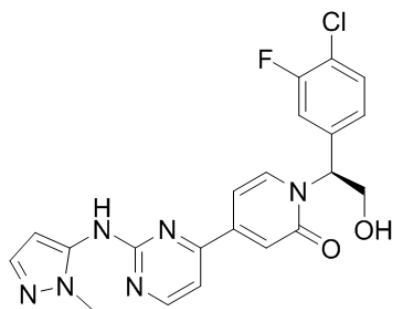
5 MK-8353 ((*S*)-*N*-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)-1-(2-(4-(4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-2-oxoetil)-3-(metiltio)pirrolidin-3-carboxamida) y ravoxertinib (1-[(1*S*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil]-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]piridin-2-ona):



(ulixertinib),



(MK-8353) o

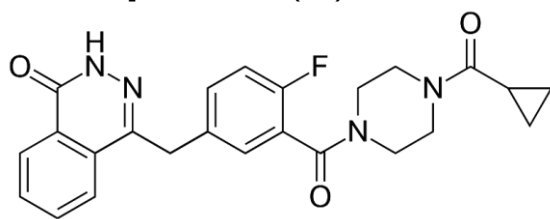


(ravoxertinib).

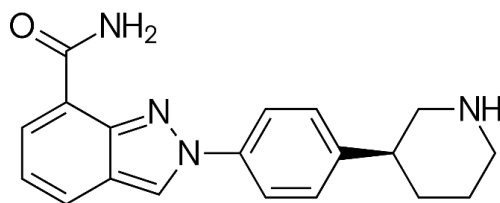
En algunas realizaciones, la combinación farmacéutica comprende al menos un inhibidor de PRMT5 de fórmula 1, y un inhibidor de PARP. En algunas realizaciones, el inhibidor de PARP es olaparib (4-[[3-[4-

5 (ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil]-4-fluorofenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona), niraparib ((S)-2-(4-(piperidin-3-il)fenil)-2H-indazol-7-carboxamida), rucaparib (6-fluoro-2-[4-(metilaminometil)fenil]-3,10-diazatriciclo[6.4.1.0^{4,13}]trideca-1,4,6,8(13)-tetraen-9-ona) y talazoparib (BMN-673) ((11S,12R)-7-fluoro-11-(4-fluorofenil)-12-(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-2,3,10-

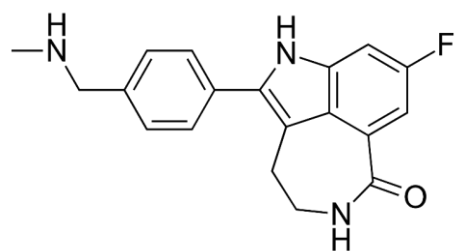
10 triazatriciclo[7.3.1.0^{5,13}]trideca-1,5(13),6,8-tetraen-4-ona):



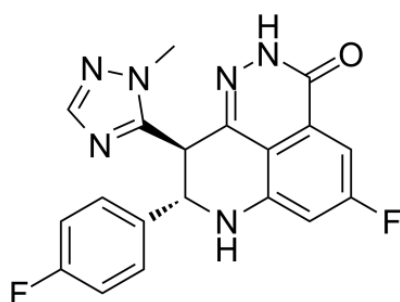
(olaparib),



(niraparib),

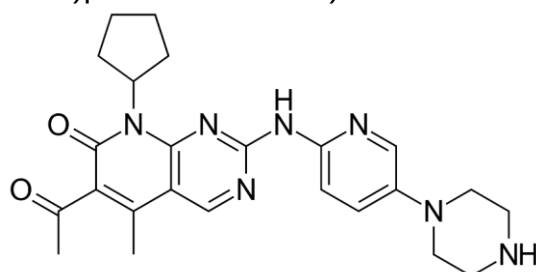


(rucaparib) o

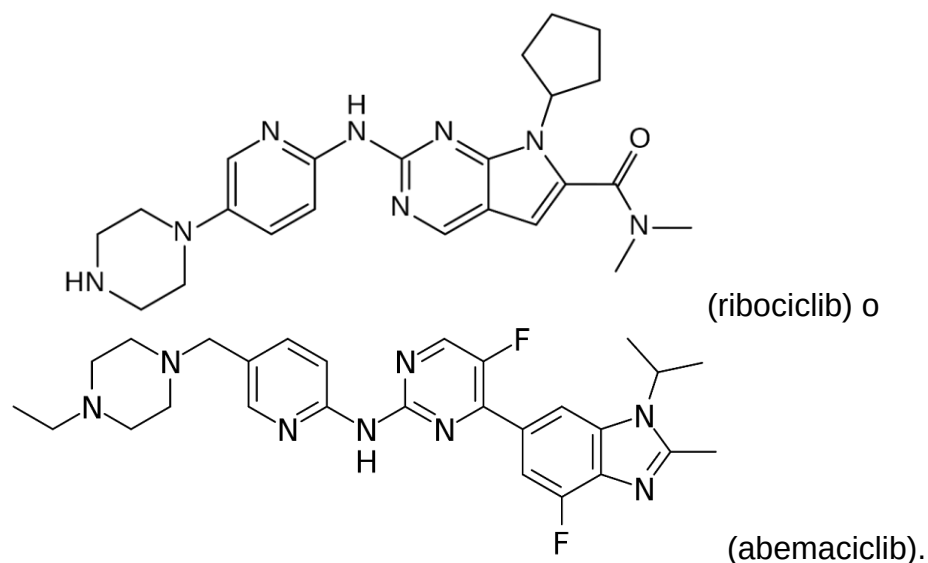


(talazoparib).

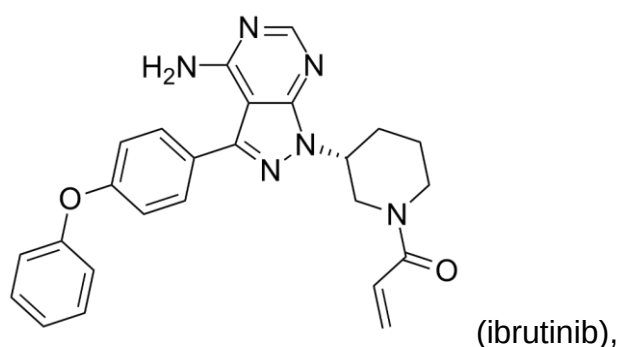
En algunas realizaciones, la combinación farmacéutica comprende al menos un inhibidor de PRMT5 de fórmula 1, y un inhibidor de CDK4/6. En algunas realizaciones, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib (6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona), ribociclib (7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida) y abemaciclib (N-[5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-5-fluoro-4-(7-fluoro-2-metil-3-propan-2-ilbenzoimidazol-5-il)pirimidin-2-amina):

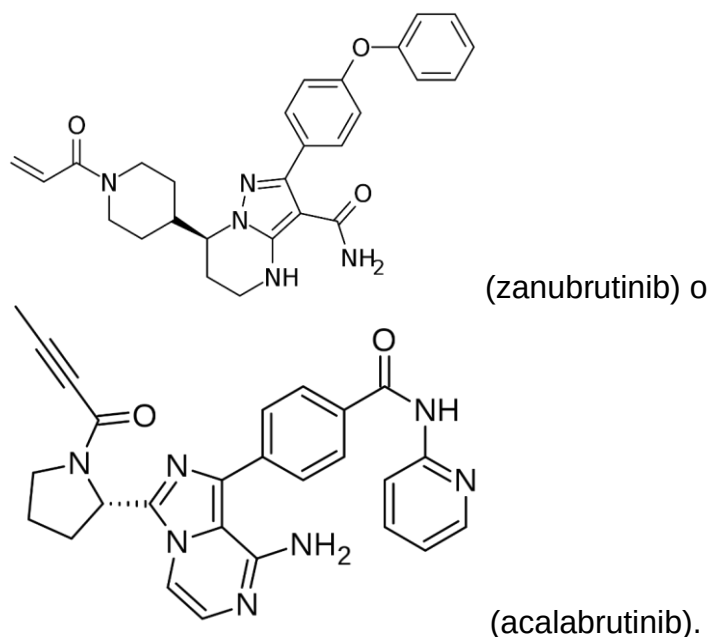


(palbociclib),



En algunas realizaciones, la combinación farmacéutica comprende al menos un inhibidor de PRMT5 de fórmula 1, y un inhibidor de BTK. En algunas realizaciones, el inhibidor de BTK es ibrutinib (1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona), zanubrutinib (7S)-2-(4-fenoxifenil)-7-(1-prop-2-enoilpiperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida) o acalabrutinib (4-[8-amino-3-[(2S)-1-but-2-inoilpirrolidin-2-il]imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-N-piridin-2-ilbenzamida):





En algunas realizaciones, esta divulgación incluye una combinación farmacéutica que comprende (a) el compuesto (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-
 5 cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) afatinib, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer en un sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, esta divulgación incluye una combinación
 10 farmacéutica que comprende (a) el compuesto (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) BI-3406, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer en un sujeto que lo necesite.

15 En algunas realizaciones, esta divulgación incluye una combinación farmacéutica que comprende (a) el compuesto (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-

il)ciclopent-3-eno-1,2-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y
(b) ulixertinib, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer en un
sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, esta divulgación incluye una combinación
5 farmacéutica que comprende un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I) con un
inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un
inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de
PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un
inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de
10 PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un
inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de
PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de
control inmunitario. El inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I) se puede administrar
de manera simultánea, concurrente, secuencial, sucesiva, alterna o por
15 separado con el al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular
(por ejemplo, la administración de un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I) y el al
menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular se puede realizar en
cualquier orden).

En algunas realizaciones, esta divulgación incluye un método para tratar
20 y/o prevenir el cáncer en un sujeto humano que lo necesita, comprendiendo el
método administrar al sujeto humano una cantidad terapéuticamente eficaz de
una combinación farmacéutica que comprende el inhibidor de PRMT5 de
Fórmula (I) y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular
seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de
25 KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1,

un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un
5 inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario como se define en el presente documento, tratando y/o previniendo de este modo el cáncer en el sujeto humano.

En algunas realizaciones, esta divulgación incluye un método para tratar y/o prevenir en un sujeto humano un cáncer, comprendiendo el método
10 administrar al sujeto humano una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación farmacéutica que comprende un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I) y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de
15 PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de
20 control inmunitario como se define en el presente documento, junto con al menos uno de: un portador farmacéuticamente aceptable y un diluyente farmacéuticamente aceptable, tratando y/o previniendo de este modo el cáncer en el sujeto humano.

En algunas realizaciones, esta divulgación incluye una combinación
25 farmacéutica que comprende un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I) y al menos

un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, como se define en el presente documento, para su uso en la terapia y/o prevención del cáncer en un sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, esta divulgación incluye una combinación farmacéutica que comprende un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I) y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, esta divulgación incluye una combinación farmacéutica que comprende un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I) y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor

de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, como se define en el presente documento, para su uso en la reducción de la tasa de crecimiento tumoral, la reducción del tamaño de un tumor o la reducción de uno o más síntomas asociados con tener un tumor en un sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, esta divulgación incluye una combinación farmacéutica que comprende un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I) y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario que se pueden usar para tratar y/o prevenir diversos cánceres que pueden incluir o excluir: glioblastoma multiforme, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, linfoma de células del manto, linfomas no Hodgkin y linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, mieloma

múltiple, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, melanoma, sarcoma, carcinoma de células escamosas orofaríngeas, leucemia mielógena crónica, carcinoma epidérmico de células escamosas, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, carcinoma de endometrio, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de cuello del útero.

Definiciones

Los términos generales usados en las fórmulas se pueden definir de la siguiente manera; sin embargo, el significado establecido no debe interpretarse como una limitación del alcance del término en sí.

Como se usa en el presente documento, la enumeración de un intervalo numérico para una variable pretende transmitir que la invención puede ponerse en práctica con la variable equivalente a cualquiera de los valores dentro de ese intervalo. Por lo tanto, para una variable que es intrínsecamente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluyendo los puntos extremos del intervalo. De manera similar, para una variable, que es intrínsecamente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluyendo los puntos extremos del intervalo. A modo de ejemplo, una variable que se describe que tiene valores entre 0 y 2, puede ser 0, 1 o 2 para variables que son intrínsecamente discretas, y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, o cualquier otro valor real para variables que son intrínsecamente continuas.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" pretende calificar los valores numéricos que modifica, indicando un valor como

variable dentro de un margen de error. Cuando no se indica un margen de error particular, tal como una desviación estándar de un valor medio, el término "aproximadamente" significa más o menos un 10 % del valor numérico del número que se está usando. Por lo tanto, por ejemplo, aproximadamente el 50 %
5 significa en el intervalo del 45 %-55 %.

Como se usan en el presente documento, los términos "halógeno" o "halo" significan flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo obtenido de alcano que incluye únicamente átomos de
10 carbono e hidrógeno en la cadena principal, no contiene insaturación, tiene de uno a seis átomos de carbono y está unido al resto de la molécula por un enlace sencillos, por ejemplo, alquilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₄), los grupos representativos incluyen por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y similares. A menos que se exponga o se
15 mencione lo contrario, todos los grupos alquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de
20 grupos alquenilo incluyen, por ejemplo, alquenilo (C₂-C₆), alquenilo (C₂-C₄), etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), *iso*-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. A menos que se exponga o se mencione lo contrario, todos los grupos alquenilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada.

25 Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a

un radical hidrocarburo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo incluyen, por ejemplo, alquinilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_4), etinilo, propinilo, butinilo y similares. A menos que se exponga o se mencione lo contrario, todos los grupos alquinilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que está sustituido por uno o más átomos de halógeno como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, haloalquilo (C_1-C_6) o haloalquilo (C_1-C_4). De manera adecuada, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden estar sustituidos por dos o más átomos de halógeno iguales o una combinación de átomos de halógeno diferentes. De manera adecuada, un polihaloalquilo está sustituido con hasta 12 átomos de halógeno. Los ejemplos no limitantes de un haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo y similares. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halógeno. A menos que se exponga o se mencione lo contrario, todos los grupos haloalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" indica un grupo alquilo unido mediante un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Los

ejemplos representativos de dichos grupos son $-\text{OCH}_3$ y $-\text{OC}_2\text{H}_5$. A menos que se exponga o se mencione lo contrario, todos los grupos alcoxi descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada.

5 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente directamente unido a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ y similares.

10 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema anular monocíclico o multicíclico no aromático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, tal como cicloalquilo (C_3-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_6), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen, pero sin limitación, grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados o grupos
15 espirobicíclicos, por ejemplo, espiro(4,4)non-2-ilo y similares.

 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, incluyendo sistemas aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo, y similares.

20 Como se usa en el presente documento, el término "anillo heterocíclico" o "anillo heterociclilo" o "heterociclilo", a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un anillo no aromático, de 3 a 15 miembros, sustituido o sin sustituir, que consiste en átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. El anillo heterocíclico puede ser
25 un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas

anulares condensados, puenteados o espiro y los átomos de nitrógeno, carbono, oxígeno o azufre en el anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados en diversos estados de oxidación. Además, opcionalmente el átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado, el anillo heterocíclico o heterociclilo opcionalmente
5 puede contener uno o más enlaces olefínicos y uno o dos átomos de carbono en el anillo heterocíclico o heterociclilo pueden estar interrumpidos con $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $\text{S}(\text{O})_2$, etc. Además, el anillo heterocíclico también puede condensarse con un anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos incluyen azetidínilo, benzopiranilo, cromanilo, decahidroisoquinolilo, indolinilo,
10 isoindolinilo, isocromanilo, isotiazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolínilo, oxazolinilo, oxazolidínilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepínilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, perhidroazepínilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, quinuclidínilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tiazolinilo,
15 tiazolidínilo, tiamorfolínilo, tiamorfolínilsulfóxido, tiamorfolínilsulfonaindolína, benzodioxol, tetrahidroquinolina, tetrahidrobenzopirano y similares. El anillo heterocíclico puede estar unido por cualquier átomo del anillo heterocíclico que dé como resultado la creación de una estructura estable.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo", a menos
20 que se especifique de otro modo, se refiere a un anillo heterocíclico aromático, de 5 a 14 miembros, sustituido o sin sustituir, con uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S. El heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico. El anillo heteroarilo puede estar unido por cualquier átomo del anillo heteroarilo que dé como resultado la
25 creación de una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de un anillo

heteroarilo incluyen oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, furilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, carbazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 5 quinazolinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, indolizinilo, acridinilo, fenazinilo, ftalazinilo y similares.

Los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales. La estereoquímica absoluta en cada centro quiral puede ser "R" o "S". Los compuestos de la invención incluyen todos los diastereómeros y enantiómeros y 10 mezclas de los mismos. A menos que se mencione específicamente de otro modo, la referencia a un estereoisómero se aplica a cualquiera de los posibles estereoisómeros. Cuando no se especifica la composición estereoisomérica, debe entenderse que se incluyen todos los estereoisómeros posibles.

Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómero" se 15 refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero con diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Como se usa en el presente documento, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes 20 especulares no superponibles entre sí. El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes. Como se usa en el presente documento, el término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Los términos "racemato" o "mezcla racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

25 Como se usa en el presente documento, el término "tautómero" se refiere

a un compuesto que sufre desplazamientos rápidos de protones de un átomo del compuesto a otro átomo del compuesto. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Los tautómeros individuales, así como las
5 mezclas de los mismos, están abarcados por los compuestos de fórmula (I).

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" de una patología, trastorno o afección incluye: (a) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos de la patología, el trastorno o la afección que se desarrolla en un sujeto que puede estar afectado o ser predispuesto a la patología, el
10 trastorno o la afección, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos de la patología, trastorno o afección; (b) inhibir la patología, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la patología o de al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma; (c) disminuir la enfermedad, trastorno o afección, o al menos uno de sus síntomas clínicos o
15 subclínicos o (d) aliviar la enfermedad, es decir, provocando la regresión o mejora de la patología, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "mejorar", e "inhibir", así como las palabras derivadas de los mismos, como se usan en el
20 presente documento, no implican necesariamente un tratamiento, una mejora o una inhibición del 100 % o completa. Más bien, existen diversos grados de tratamiento, mejora e inhibición de los cuales un experto en la materia reconoce que tienen un beneficio potencial o un efecto terapéutico. En este sentido, los métodos desvelados pueden proporcionar cualquier cantidad de cualquier nivel
25 de tratamiento, mejora o inhibición del trastorno en un mamífero. Por ejemplo,

un trastorno, incluyendo los síntomas o las afecciones del mismo, puede reducirse, por ejemplo, en un 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 % o un 10 %. Además, el tratamiento, la mejora o la inhibición que se proporcionan por el método de la invención pueden incluir el tratamiento, la
5 mejora o la inhibición de una o más afecciones o síntomas del trastorno, por ejemplo, cáncer. Además, para los fines del presente documento, "tratamiento", "mejora", o "inhibición" pueden abarcar el retraso de la aparición del trastorno, o un síntoma o afección del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor" se refiere a
10 una molécula que se une a una enzima para inhibir la actividad de dicha enzima, ya sea parcial o completamente.

Como se usan en el presente documento, los términos "paciente" y "sujeto" son intercambiables y se pueden interpretar como cualquier organismo vivo que pueda tratarse con las combinaciones farmacéuticas desveladas en el
15 presente documento. Los términos "paciente" y "sujeto" incluyen mamíferos (tales como un primate o un ser humano) y otros animales, tales como animales domésticos (por ejemplo, mascotas domésticas, incluidos gatos y perros) y animales no domésticos (tales como los silvestres).

Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente
20 eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, trastorno o afección, es suficiente para producir el efecto en el sujeto, el cual es el fin de la administración. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la vía de administración, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, el estado físico
25 y la capacidad de respuesta del sujeto a tratar.

Como se usa en el presente documento, un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un ingrediente en una formulación farmacéutica, distinto de un principio activo, que se puede administrar de forma segura a un sujeto. Un portador farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, un tampón, excipiente, estabilizante o conservante. Los portadores y diluyentes adecuados incluyen soluciones acuosas tamponadas, solución salina, dextrosa, glicerol, soluciones salinas isotónicas, por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato, agua isotónica y similares y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los portadores pueden incluir propilenglicol, isosorbida de dimetilo y agua y aún más particularmente, solución salina tamponada con fosfato, agua isotónica, agua desionizada, alcoholes monofuncionales y alcoholes simétricos.

Como se usa en el presente documento, el término "tumor" se refiere a todo crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sean malignas o benignas, y a todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos. Los términos y expresiones "cáncer", "canceroso", "trastorno proliferativo celular", "trastorno proliferativo" y "tumor" no son mutuamente excluyentes como se hace referencia en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales de ejemplo incluyen, pero sin limitación, sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato,

metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis(2-hidroxí-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. En algunas realizaciones, el contraión es cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga en el compuesto precursor. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se prepara mediante cualquier método disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxí ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluensulfónico o ácido etansulfónico o similares.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención es un

ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se prepara mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas obtenidas a partir de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una asociación, o complejo, de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

Composiciones

En algunas realizaciones, los inhibidores de EGFR que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir afatinib, osimertinib, erlotinib o gefitinib o cualquier otro agente que inhiba la actividad de las enzimas EGFR o sus variantes oncogénicas.

En algunas realizaciones, los inhibidores de CDK4/6 que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir palbociclib, ribociclib o abemaciclib o cualquier otro agente que inhiba la actividad de las enzimas CDK4 y CDK6.

En algunas realizaciones, los inhibidores de RAF que se pueden usar

junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir dabrafenib, regorafenib, encorafenib o inhibidores de pan-RAF tales como RAF265 o cualquier otro agente que inhiba la actividad de las isoformas RAF (ARAF, BRAF y CRAF).

- 5 En algunas realizaciones, los inhibidores de ERK que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir ulixertinib, MK-8353 o ravoxertinib o cualquier otro agente que inhiba la actividad de las cinasas ERK1/2.

- En algunas realizaciones, los inhibidores de SOS1 que se pueden usar
10 junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir BI-3406.

 En algunas realizaciones, los inhibidores de MALT1 que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir MI-2 o JNJ-67856633.

- 15 En algunas realizaciones, los inhibidores de BTK que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir ibrutinib, zanubrutinib o acalabrutinib.

- En algunas realizaciones, los inhibidores de PI3K que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir
20 alpelisib, copanlisib, duvelisib, BEZ-235, gedatolisib, buparlisib o agentes que inhiban la actividad de una o más isoformas PI3K (α , β , δ y γ) o inhibidores duales de PI3K-mTOR.

- En algunas realizaciones, los inhibidores de AKT que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir
25 GSK690693, AZD5363 o ipatasertib.

En algunas realizaciones, los inhibidores de FGFR que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir dovitinib, AZD4547, BGJ398 o JNJ 42756493.

5 En algunas realizaciones, los inhibidores de c-Met que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir tivantinib, cabozantinib, crizotinib o capmatinib.

En algunas realizaciones, los inhibidores de KRAS y los inhibidores de KRAS-G12C que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir sotorasib (AMG510), JNJ74699157 o GDC-6036.

10 En algunas realizaciones, los inhibidores de MEK que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir cobimetinib, trametinib, SF-2626.

En algunas realizaciones, los inhibidores de Bcl-2, que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir
15 navitoclax, venetoclax, AZD-4320, clorhidrato de alvocidib, TP-1287, APG-2575.

En algunas realizaciones, los inhibidores de PRMT de tipo I que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir GSK-3368715.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAT2A que se pueden usar
20 junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir AG24512 o AG25696

En algunas realizaciones, los agonistas de STING que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir MK-1454, GSK-532, SYN-1891, E-7766 o BMS-986301.

25 En algunas realizaciones, los inhibidores/moduladores del punto de

control inmunitario (agentes inmunooncológicos) que se pueden usar junto con los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) pueden incluir o excluir nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, omburtamab, tremelimumab, pidilizumab, varlilumab, epacadostat, CT-011, AMP-224 y MDX-1106. Los agentes

5 inhibidores de puntos de control son agentes que se dirigen a las proteínas de puntos de control o un derivado de las mismas, y pueden denominarse "inhibidores del punto de control". Los inhibidores del punto de control pueden incluir o excluir proteínas, polipéptidos, residuos de aminoácidos y anticuerpos monoclonales o policlonales. Los compuestos inhibidores de PRMT5 se pueden

10 administrar junto con uno o más inhibidores del punto de control. Los inhibidores del punto de control pueden unirse, por ejemplo, a ligandos o proteínas que se encuentran en cualquiera de la familia de reguladores de linfocitos T, tales como CD28/CTLA-4. Las dianas de los inhibidores del punto de control incluyen, pero sin limitación, receptores o correceptores (por ejemplo, CTLA-4; CD8)

15 expresados en células reguladoras o efectoras del sistema inmunitario (por ejemplo, linfocitos T); proteínas expresadas en la superficie de células presentadoras de antígenos (por ejemplo, expresadas en la superficie de linfocitos T activados, incluyendo PD-1, PD-2, PD-L1 PD-L2, 4-1BB y OX40); enzimas metabólicas o enzimas metabólicas que se expresan tanto en el tumor

20 como en las células infiltrantes del tumor (por ejemplo, indolamina (IDO), incluyendo las isoformas, tales como IDO1 e IDO2); proteínas que pertenecen a la superfamilia de inmunoglobulinas (por ejemplo, gen 3 de activación de linfocitos, también conocido como LAG3); proteínas que pertenecen a la superfamilia B7 (por ejemplo, B7-H3 u homólogos de las mismas). Las proteínas

25 B7 se pueden encontrar tanto en las células presentadoras de antígeno

activadas como en los linfocitos T.

Métodos

En algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona el uso de una combinación farmacéutica que comprende un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I), y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en las que la inhibición de una proteína PRMT5 es beneficiosa.

En algunas realizaciones, esta divulgación proporciona un método para tratar y/o prevenir el cáncer en un sujeto humano que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto humano una combinación farmacéutica que comprende una composición de un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I), y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de

PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario. La enfermedad por cáncer puede ser glioblastoma
5 multiforme, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, linfoma de células del manto, linfomas no Hodgkin y linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de ovario,
10 cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, melanoma, sarcoma, carcinoma de células escamosas orofaríngeas, leucemia mielógena crónica, carcinoma epidérmico de células escamosas, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma o carcinoma de endometrio o cáncer de cuello del útero.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para tratar
15 y/o prevenir el cáncer en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para reducir la tasa de crecimiento tumoral, reducir el tamaño de un tumor, reducir uno o más síntomas asociados con tener un tumor en un sujeto que lo necesite, o eliminar el tumor. El cáncer también puede incluir o excluir tumores sólidos, leucemias o linfomas.

20 **Administración**

En algunas realizaciones, la combinación farmacéutica proporcionada en el presente documento puede comprender una combinación de un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I), y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor
25 de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de

SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, que se administran por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas pueden incluir o excluir la vía oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), intraperitoneal (IP), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intrapulmonar e intranasal. En algunas realizaciones, para el tratamiento local, los compuestos se administran por administración intratumoral, incluyendo perfusión o contacto de otro modo del tumor con el inhibidor. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, el estado del receptor/sujeto. En algunas realizaciones, cuando el compuesto se administra por vía oral, se formula como una píldora, capsula, comprimido, etc., con un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, cuando el compuesto se administra por vía parenteral, se formula con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma farmacéutica unitaria inyectable, como se describe en el presente documento.

Las dosis y los regímenes de dosificación adecuados pueden determinarse mediante técnicas de búsqueda de intervalo que son en función de la masa, el volumen corporal, el área de superficie corporal, las regiones de administración, las vías de administración y el grado de pronóstico del cáncer del sujeto. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis menores que son

inferiores a la dosis óptima de la composición de la presente invención. Posteriormente, se aumenta la dosificación en aumentos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. El presente método puede implicar la administración de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 50 mg de al menos un compuesto de la invención por kg de peso corporal del sujeto. Por ejemplo, para un paciente de 70 kg, se pueden usar dosificaciones de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 200 mg del compuesto, dependiendo de la respuesta fisiológica del paciente.

En algunas realizaciones, la dosis de las sustancias farmacéuticamente activas descritas en el presente documento para métodos de tratamiento y/o prevención de un cáncer como se describe en el presente documento puede ser de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, por ejemplo, aproximadamente 0,001 mg, 0,002 mg, 0,005 mg, 0,010 mg, 0,015 mg, 0,020 mg, 0,025 mg, 0,050 mg, 0,075 mg, 0,1 mg, 0,15 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg o 1 mg/kg de peso corporal al día. La dosis del uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en el presente documento para los métodos descritos puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del sujeto que se va a tratar al día, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 0,020 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1000 mg/kg de peso corporal al día.

En algunas realizaciones, la dosis del inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I) dentro de la combinación farmacéutica para los métodos de tratamiento y/o prevención de un cáncer como se describe en el presente documento se puede administrar a dosis de 1 mg/kg al día, aproximadamente 2 mg/kg al día,

aproximadamente 5 mg/kg al día, aproximadamente 10 mg/kg al día,
aproximadamente 15 mg/kg al día, aproximadamente 20 mg/kg al día,
aproximadamente 25 mg/kg al día, aproximadamente 30 mg/kg al día,
aproximadamente 35 mg/kg al día, aproximadamente 40 mg/kg al día,
5 aproximadamente 45 mg/kg al día, aproximadamente 50 mg/kg al día,
aproximadamente 60 mg/kg al día, aproximadamente 70 mg/kg al día,
aproximadamente 80 mg/kg al día, aproximadamente 90 mg/kg al día,
aproximadamente 100 mg/kg al día, aproximadamente 125 mg/kg al día,
aproximadamente 150 mg/kg al día, aproximadamente 175 mg/kg al día,
10 aproximadamente 200 mg/kg al día, aproximadamente 250 mg/kg al día o
aproximadamente 300 mg/kg al día, en combinación con un inhibidor de EGFR
que se puede administrar a dosis de aproximadamente 1 mg/kg al día,
aproximadamente 2 mg/kg al día, aproximadamente 5 mg/kg al día,
aproximadamente 10 mg/kg al día, aproximadamente 15 mg/kg al día,
15 aproximadamente 20 mg/kg al día, aproximadamente 25 mg/kg al día,
aproximadamente 30 mg/kg al día, aproximadamente 35 mg/kg al día,
aproximadamente 40 mg/kg al día, aproximadamente 45 mg/kg al día,
aproximadamente 50 mg/kg al día, aproximadamente 60 mg/kg al día,
aproximadamente 70 mg/kg al día, aproximadamente 80 mg/kg al día,
20 aproximadamente 90 mg/kg al día, aproximadamente 100 mg/kg al día,
aproximadamente 125 mg/kg al día, aproximadamente 150 mg/kg al día,
aproximadamente 175 mg/kg al día, aproximadamente 200 mg/kg al día,
aproximadamente 250 mg/kg al día o aproximadamente 300 mg/kg al día.

En algunas realizaciones, la dosis del inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I)
25 dentro de la combinación farmacéutica para los métodos de tratamiento y/o

prevención de un cáncer como se describe en el presente documento se puede administrar a dosis de 1 mg/kg al día, aproximadamente 2 mg/kg al día, aproximadamente 5 mg/kg al día, aproximadamente 10 mg/kg al día, aproximadamente 15 mg/kg al día, aproximadamente 20 mg/kg al día, 5 aproximadamente 25 mg/kg al día, aproximadamente 30 mg/kg al día, aproximadamente 35 mg/kg al día, aproximadamente 40 mg/kg al día, aproximadamente 45 mg/kg al día, aproximadamente 50 mg/kg al día, aproximadamente 60 mg/kg al día, aproximadamente 70 mg/kg al día, aproximadamente 80 mg/kg al día, aproximadamente 90 mg/kg al día, 10 aproximadamente 100 mg/kg al día, aproximadamente 125 mg/kg al día, aproximadamente 150 mg/kg al día, aproximadamente 175 mg/kg al día, aproximadamente 200 mg/kg al día, aproximadamente 250 mg/kg al día o aproximadamente 300 mg/kg al día, en combinación con el inhibidor de SOS1 que se puede administrar a dosis de aproximadamente 1 mg/kg al día, 15 aproximadamente 2 mg/kg al día, aproximadamente 5 mg/kg al día, aproximadamente 10 mg/kg al día, aproximadamente 15 mg/kg al día, aproximadamente 20 mg/kg al día, aproximadamente 25 mg/kg al día, aproximadamente 30 mg/kg al día, aproximadamente 35 mg/kg al día, aproximadamente 40 mg/kg al día, aproximadamente 45 mg/kg al día, 20 aproximadamente 50 mg/kg al día, aproximadamente 60 mg/kg al día, aproximadamente 70 mg/kg al día, aproximadamente 80 mg/kg al día, aproximadamente 90 mg/kg al día, aproximadamente 100 mg/kg al día, aproximadamente 125 mg/kg al día, aproximadamente 150 mg/kg al día, aproximadamente 175 mg/kg al día, aproximadamente 200 mg/kg al día, 25 aproximadamente 250 mg/kg al día o aproximadamente 300 mg/kg al día.

En algunas realizaciones, la dosis del inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I) dentro de la combinación farmacéutica para los métodos de tratamiento y/o prevención de un cáncer como se describe en el presente documento para métodos para tratar y/o prevenir una enfermedad o afección como se ha descrito

5 anteriormente PRMT5 se puede administrar a dosis de 1 mg/kg al día, aproximadamente 2 mg/kg al día, aproximadamente 5 mg/kg al día, aproximadamente 10 mg/kg al día, aproximadamente 15 mg/kg al día, aproximadamente 20 mg/kg al día, aproximadamente 25 mg/kg al día, aproximadamente 30 mg/kg al día, aproximadamente 35 mg/kg al día,

10 aproximadamente 40 mg/kg al día, aproximadamente 45 mg/kg al día, aproximadamente 50 mg/kg al día, aproximadamente 60 mg/kg al día, aproximadamente 70 mg/kg al día, aproximadamente 80 mg/kg al día, aproximadamente 90 mg/kg al día, aproximadamente 100 mg/kg al día, aproximadamente 125 mg/kg al día, aproximadamente 150 mg/kg al día,

15 aproximadamente 175 mg/kg al día, aproximadamente 200 mg/kg al día, aproximadamente 250 mg/kg al día o aproximadamente 300 mg/kg al día, en combinación con el inhibidor de ERK que se puede administrar a dosis de aproximadamente 1 mg/kg al día, aproximadamente 2 mg/kg al día, aproximadamente 5 mg/kg al día, aproximadamente 10 mg/kg al día,

20 aproximadamente 15 mg/kg al día, aproximadamente 20 mg/kg al día, aproximadamente 25 mg/kg al día, aproximadamente 30 mg/kg al día, aproximadamente 35 mg/kg al día, aproximadamente 40 mg/kg al día, aproximadamente 45 mg/kg al día, aproximadamente 50 mg/kg al día, aproximadamente 60 mg/kg al día, aproximadamente 70 mg/kg al día,

25 aproximadamente 80 mg/kg al día, aproximadamente 90 mg/kg al día,

aproximadamente 100 mg/kg al día, aproximadamente 125 mg/kg al día, aproximadamente 150 mg/kg al día, aproximadamente 175 mg/kg al día, aproximadamente 200 mg/kg al día, aproximadamente 250 mg/kg al día o aproximadamente 300 mg/kg al día.

- 5 En algunas realizaciones, las combinaciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden administrar por vía sistémica, tal como por administración intravenosa, intraarterial o intraperitoneal, de modo que la concentración circulante final de los compuestos inhibidores de PRMT5 de fórmula (I) sea de
- 10 200 micromolar, 300 micromolar, 400 micromolar, 500 micromolar, 600 micromolar, 700 micromolar, 800 micromolar, 900 micromolar o 1000 micromolar. La concentración circulante final puede ser (todo en micromolar) 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8,
- 15 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8,
- 20 9,9, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 100, 110, 120, 130, 140 o 150 micromolar, o
- 25 cualquier concentración entre cualquiera de los dos números mencionados, o

superior como se ha descrito anteriormente y cualquier concentración dentro de los intervalos indicados. Los expertos apreciarán las dosis deseables para uno o más agentes activos teniendo en cuenta la naturaleza de ese agente y los principios discutidos en el presente documento anteriormente.

5 En algunas realizaciones, esta divulgación proporciona un método de administración de un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I), de manera simultánea, concurrente, secuencial, sucesiva, alterna o por separado con al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK,
10 un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un
15 agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario.

La administración conjunta de un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I), y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de
20 PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de
25 control inmunitario puede permitir el alivio mejorado o la mejora de uno o más

síntomas, la reducción de la duración o el alcance de una enfermedad, el retraso o la desaceleración del avance de la enfermedad, la mejora, la paliación o la estabilización de la patología, la remisión parcial o completa, la supervivencia prolongada y/u otros resultados terapéuticos beneficiosos. Dichos tratamientos

5 pueden administrarse simultánea o secuencialmente en cualquier orden con un período de tiempo entre administraciones. Un experto en la materia apreciará fácilmente los métodos de administración de agentes o terapias de manera simultánea, alterna o secuencial y los posibles períodos de tiempo entre administraciones. Cuando los compuestos inhibidores de PRMT5 se administran

10 en momentos diferentes del otro modulador de la actividad celular como se describe en el presente documento, se pueden administrar dentro de, por ejemplo, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8, horas, 9, horas, 10 horas, 11 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas o 1 mes, o cualquier intervalo de tiempo entre

15 dos cualesquiera de los períodos de tiempo indicados. Las dosis se pueden administrar 1VD, 2VD, 3VD, 4VD o en dosis semanales, por ejemplo, 4VS, 2VS, 1VS. También se pueden administrar según sea necesario y al acostarse.

En algunas realizaciones, el tratamiento de acuerdo con la invención puede implicar la administración de combinaciones farmacéuticas que

20 comprenden un inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I), y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un

25 inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de

AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario a un sujeto humano. Por ejemplo, las combinaciones farmacéuticas descritas en

5 el presente documento se pueden usar en la preparación de un medicamento para su uso en la promoción de la salud general de un sujeto, o para reducir uno o más efectos secundarios de la terapia contra el cáncer. Los expertos apreciarán fácilmente diversos agentes que pueden ser beneficiosos para administrar teniendo en cuenta la enfermedad a tratar, por ejemplo. En algunas

10 realizaciones, inicialmente, cuando un compuesto de un compuesto inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I) se administra conjuntamente con al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de

15 RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, la

20 administración del compuesto de Fórmula (I) del mismo puede detenerse o reducirse, mientras que la administración del al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de

25 RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un

inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario
5 continúa.

La administración de un compuesto inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I), y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de
10 PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de
15 control inmunitario, puede tener lugar en cualquier momento durante el avance de una enfermedad o trastorno, o antes o después del desarrollo de un trastorno o uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno. En una realización, un compuesto inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I), y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR,
20 un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de
25 STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, se administra

diariamente durante un período de tiempo prolongado para facilitar la gestión continua de los síntomas. En otra realización, un compuesto inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I), y al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, se administra diariamente durante un período prolongado o para prevenir o retrasar el desarrollo de una enfermedad o trastorno.

Combinación sinérgica/mejorada

Como se usa en el presente documento, el término "sinérgico" se refiere a una combinación terapéutica que es más eficaz que los efectos aditivos de los dos o más agentes individuales. La terapia combinada puede proporcionar "sinergia" y resultar "sinérgica", es decir, el efecto conseguido cuando los principios activos se usan juntos es superior a la suma de los efectos que son resultado del uso de los compuestos por separado. Puede conseguirse un efecto sinérgico cuando los principios activos: (1) se formulan conjuntamente y se administran o suministran de manera simultánea en una formulación de dosis unitaria combinada; o (2) se suministran de manera alterna como formulaciones separadas. Cuando se administran en terapia alterna, puede conseguirse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se suministran secuencialmente, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringas distintas. En general, durante la terapia alterna, una dosificación eficaz de cada

principio activo se administra secuencialmente, es decir, en serie en el tiempo. En algunas realizaciones, la sinergia se evidencia por una menor toxicidad de la composición en comparación con la misma dosis de cualquier componente único en la misma cantidad de dosificación total. Por ejemplo, cuando un compuesto

5 inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I) se administra conjuntamente con un modulador de actividad celular como se describe en el presente documento, la toxicidad de una composición 50:50 (p/p) que comprende el compuesto inhibidor de PRMT5 y un modulador de actividad celular como se describe en el presente documento es menor que la toxicidad de un compuesto inhibidor de PRMT5 al

10 100 % (p/p) o de un modulador de la actividad celular al 100 % (p/p), en donde las composiciones tienen aproximadamente el mismo nivel de eficacia. Sin pretender limitarse a la teoría, los inventores han reconocido que, mientras que un compuesto inhibidor de PRMT5 puede ser metabolizado por un primer conjunto de enzimas metabólicas, el al menos un agente dirigido/modulador de

15 la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de

20 FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario pueden ser metabolizados por un segundo conjunto de enzimas, de modo que el primer conjunto de enzimas y el segundo conjunto de enzimas no son del todo iguales. El resultado es que la toxicidad de la combinación será menor que la de los componentes

25 individuales de la combinación, o que la eficacia de la combinación será mayor

que la de los componentes individuales de la combinación. La justificación para combinar dos o más terapias contra el cáncer no es solo reducir la toxicidad e impartir más seguridad, sino también mejorar la eficacia más que la que ofrece el agente único solo. El aumento de la eficacia es uno de los beneficios de la
5 terapia combinada. Las combinaciones están diseñadas para dirigirse a los mecanismos de señalización celular, de modo que múltiples vías oncogénicas pueden abordarse de manera concomitante, lo que finalmente conduce a una actividad y/o eficacia contra el cáncer mejoradas (inhibición del crecimiento tumoral). El análisis de los ejemplos analizados en el presente documento
10 demuestra un efecto contra el cáncer mejorado tanto *in vitro* como *in vivo*, ilustrando claramente las ventajas de combinar el Compuesto 24 con otros moduladores de la actividad celular.

Al medir la sinergia *in vivo* o terapéutica, una medida de la sinergia se conoce como "Exceso sobre la sinergia del agente único más alto". El exceso
15 sobre la sinergia del agente único más alto se produce cuando una combinación de dosis fijas es tal que es superior a ambas de sus dosis componentes, entonces esto se denomina "exceso sobre el agente único más alto".

Puede entenderse que una cantidad eficaz de un compuesto (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) comprende una cantidad suficiente
20 para prevenir o inhibir el crecimiento de células tumorales o la progresión de la metástasis del cáncer en la combinación de la invención. La eficacia terapéutica o farmacológica de las dosis y regímenes de administración también puede caracterizarse como la capacidad de inducir, mejorar, mantener o prolongar la remisión en pacientes que experimentan tumores específicos.

25 **Fabricación y estabilidad**

En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente invención son sustancialmente puras. Por sustancialmente puras se entiende que las formulaciones comprenden menos de aproximadamente el 10 %, el 5 % o el 1 % y preferentemente menos de aproximadamente el 0,1 %, de cualquier impureza.

5 En algunas realizaciones, las impurezas totales, incluidos los metabolitos de los compuestos de los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) no serán superiores al 15 %. En algunas realizaciones, las impurezas totales, incluidos los metabolitos de los compuestos de los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I), no serán superiores al 12 %. En algunas realizaciones, las impurezas totales, incluidos los
10 metabolitos de los compuestos de los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I), no serán superiores al 11 %. En otras realizaciones, las impurezas totales, incluidos los metabolitos de los compuestos de los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I), no serán superiores al 10 %.

En algunas realizaciones, la pureza de las formulaciones de la presente
15 invención puede medirse usando un método seleccionado de HPLC de intercambio aniónico (AEX-HPLC) o espectrometría de masas. La espectrometría de masas puede incluir LC/MS o LC/MS/MS. En algunas realizaciones, el método usado para medir la impureza puede comprender tanto AEX-HPLC como LC/MS.

20 Las composiciones estériles que comprenden los compuestos de los inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente invención se prepararon usando procesamiento aséptico disolviendo el compuesto en el vehículo de formulación. En una realización, la formulación también puede esterilizarse por filtración. Los
25 excipientes usados en la fabricación de las formulaciones de la presente

invención se usan ampliamente en productos farmacéuticos y se liberan según los estándares de la farmacopea.

Formulaciones

Los compuestos de un compuesto inhibidor de PRMT5 de Fórmula (I) pueden estar presentes en la formulación farmacéutica en una forma sustancialmente aislada. Se entenderá que el producto se puede mezclar con portadores o diluyentes que no interfieran con el propósito previsto del producto y aún se considere como sustancialmente aislado. Un producto de la invención también puede estar en una forma sustancialmente purificada, en cuyo caso comprenderá generalmente aproximadamente el 80 %, 85 % o el 90 %, por ejemplo, al menos aproximadamente el 88 %, al menos aproximadamente el 90, 95 o el 98 %, o al menos aproximadamente el 99 % de un compuesto de Fórmula (I) o al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario.

Los diluyentes, portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos adecuados para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Los portadores y/o excipientes adecuados serán fácilmente apreciados por los expertos en la materia, teniendo en cuenta la naturaleza de los compuestos de Fórmula (I) o el otro modulador de la actividad

celular. Sin embargo, a modo de ejemplo, los diluyentes, portadores y/o excipientes incluyen soluciones, disolventes, medios de dispersión, agentes retardantes, agentes poliméricos y lipídicos, emulsiones y similares. A modo de ejemplo adicional, los portadores líquidos adecuados, especialmente para
5 soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina acuosa, solución acuosa de dextrosa y similares, prefiriéndose las soluciones isotónicas para la administración intravenosa, intraespinal e intracisternal y vehículos tales como liposomas especialmente adecuados para la administración de agentes.

Además, si se desea, también pueden estar presentes en las
10 combinaciones farmacéuticas de la invención sustancias tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes estabilizadores o reguladores del pH, o conservantes. En algunas realizaciones, las combinaciones farmacéuticas de la presente invención comprenderán tampones farmacéuticamente aceptables adecuados, tales como tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato,
15 tampones borato y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los tampones útiles en la presente invención incluyen ácido bórico, borato de sodio, fosfatos de sodio, incluidos fosfatos mono, di y tribásicos, tales como fosfato de sodio monobásico monohidrato y fosfato de sodio dibásico heptahidrato, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el conservante puede ser
20 dióxido de cloro estabilizado, polímeros catiónicos o compuestos de amonio cuaternario. En algunas realizaciones, las combinaciones farmacéuticas también pueden comprender agentes humectantes, nutrientes, generadores de viscosidad, antioxidantes y similares, por ejemplo, tetraacetato de disodio de etilendiamina, hexametáfosfato de metal alcalino, ácido cítrico, citrato de sodio,
25 metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, N-acetilcisteína, hidroxianisol butilado,

hidroxitolueno butilado, alcohol polivinílico, polioxámeros, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietilmetil celulosa y mezclas de los mismos y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención no incluirán un conservante.

5 En algunas realizaciones, las combinaciones farmacéuticas de la presente divulgación están en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. En algunas realizaciones, la suspensión se formula de acuerdo con métodos que usan los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han
10 mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol preparada como polvo liofilizado. En algunas realizaciones, los vehículos y disolventes aceptables que se emplean pueden incluir o excluir: agua, solución
15 de Ringer (incluida la solución de lactato de Ringer), solución de Hartmann, solución de Tyrode y solución isotónica de cloruro de sodio. En algunas realizaciones, los aceites fijos estériles se emplean como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se emplea cualquier aceite fijo blando, incluidos los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. En algunas realizaciones, se usan
20 ácidos grasos tal como ácido oleico en la preparación de inyectables.

 Las composiciones de la invención pueden contener cualquier nivel apropiado de compuestos inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I) o al menos un agente dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK,
25 un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor

de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, teniendo en
5 cuenta la forma farmacéutica y el modo de administración. Sin embargo, a modo de ejemplo, las composiciones de uso en la invención pueden contener de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 99 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 60 % en peso, de compuestos inhibidores de PRMT5 de Fórmula (I), dependiendo del
10 método de administración.

Además de los diluyentes, portadores y/o excipientes estándar, una composición de acuerdo con la invención se puede formular con uno o más constituyentes adicionales, o de tal manera que, para mejorar la actividad o biodisponibilidad de los compuestos de Fórmula (I) y el al menos un agente
15 dirigido/modulador de la actividad celular seleccionado de un inhibidor de EGFR, un inhibidor de KRAS, un inhibidor de KRAS-G12C, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de PARP, un inhibidor de RAF, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MALT1, un inhibidor de BTK, un inhibidor de MAT2A, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de
20 AKT, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de PRMT de tipo I, un agonista de STING o un inhibidor/modulador del punto de control inmunitario, ayuden a proteger la integridad o aumentar la semivida o la vida útil de los mismos, permitan la liberación lenta tras la administración a un sujeto, o proporcionen otros beneficios deseables, por ejemplo. Por ejemplo, los vehículos de liberación
25 lenta incluyen macrómeros, poli(etilenglicol), ácido hialurónico,

poli(vinilpirrolidona) o un hidrogel. A modo de ejemplo adicional, las composiciones también pueden incluir agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes de recubrimiento, tampones y similares. Los expertos en la materia a la que se refiere la invención identificarán fácilmente aditivos adicionales que pueden ser deseables para un propósito particular.

Las combinaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden formular de acuerdo con técnicas estándar como se pueden encontrar en referencias estándar como Gennaro AR: Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20^a ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2000, por ejemplo.

EJEMPLOS

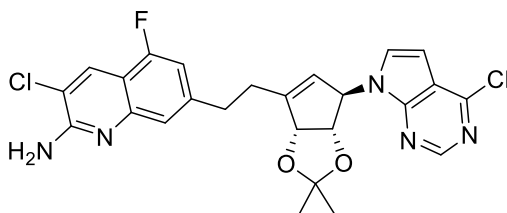
Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar pero no para limitar los métodos descritos en el presente documento. El experto en la materia puede realizar diversas modificaciones.

Ejemplo 1:

Materiales

Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar y caracterizar por los métodos descritos en la Publicación de Solicitud Internacional PCT N.º WO 2019116302, y como se describe en el presente documento. Como ejemplo representativo, la síntesis del Compuesto 24 es como se describe a continuación:

3-Cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroquinolin-2-amina



Una mezcla de 4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10,01 g, 31,5 mmol) (preparada según el procedimiento proporcionado en el documento

5 WO2019116302, página 116, línea 2 a página 117, línea 19) y 9-BBN (9-borabicyclononano) (180 ml, 90 mmol) se calentó a 50 °C durante 1,15 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de fosfato de tripotasio (23,88 g, 113 mmol) en agua (20 ml) y se agitó durante 30 min. Posteriormente, se añadió una solución de 7-bromo-

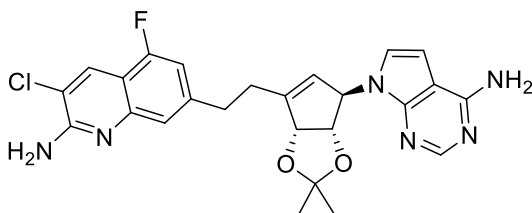
10 3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina (6,2 g, 22,50 mmol) en THF (20 ml), seguido de una adición de dicloro[1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno]paladio (II) (1,467 g, 2,250 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas se separaron, una capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó

15 sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un compuesto en bruto. Este residuo se purificó por un instrumento combi-flash (Fr 200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada Fr con elución en gradiente (0 al 40 %) de acetato de etilo en diclorometano para formar el compuesto del título (6 g, 51,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,18 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,45 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,56 - 5,52 (m, 1H), 5,35 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,03 (sept., J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (c, J = 11,9; 8,6 Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS m/z

= 515,07 (M+).

7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina



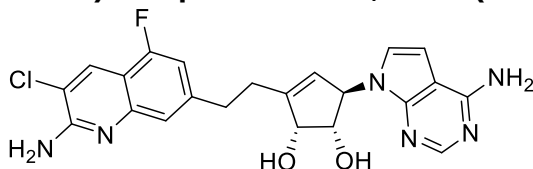
5

A una solución agitada de 3-cloro-7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroquinolin-2-amina (6 g, 11,66 mmol) en dioxano (60 ml) se le añadió hidróxido de amonio (114 ml, 2916 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 16 h en una bomba de acero. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas se separaron, una capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un compuesto en bruto. Este residuo se purificó por un instrumento combi-flash (Fr 200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada Fr con elución en gradiente (0 al 8 %) de metanol en diclorometano para formar el compuesto del título (4,05 g, 70,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 6,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,02 (h, J = 6,8 Hz, 2H), 2,73 - 2,58 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); LCMS m/z = 495,05 (M+).

10
15
20

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol (Compuesto 24)

Una mezcla de 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina (4,05 g, 8,18 mmol) y TFA (26,5 ml, 344 mmol) se agitó a 0 °C durante 15 min en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se basificó con una solución enfriada con hielo de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron, una capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combi-flash (Fr 200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada Fr con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de metanol en diclorometano para formar 3,6 g del compuesto del título. Este compuesto se purificó de nuevo por HPLC preparativa de fase inversa (YMC Triart C18 50 x 2,0 mm, 1,9 µm (RFLC-175); Fase móvil A: Agua:CH₃CN (9:1 V/V) + NH₄OH al 0,05 %, Fase móvil B: CH₃CN: Agua (9:1) (V/V) + NH₄OH al 0,05 %; Volumen de inyección: 0,2 µl, Longitud de onda: 220 nm, Tiempo de ejecución: 4,5 min, Caudal: 0,6 ml/min). El compuesto obtenido después de la HPLC prep. RP se codestiló dos veces con agua (12 ml y 5 ml) para proporcionar (2,3 g, 61,8 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,50 (t, J = 3,2 Hz, 1H),

5,45 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,97 (c, J = 5,5 Hz, 1H), 3,03 - 2,87 (m, 2H), 2,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H); LCMS m/z = 454,98 (M+).

Ejemplo 2 - Datos *in vitro*

5 Se investigó el Compuesto 24 ((1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-eno-1,2-diol) en combinación con agentes terapéuticos dirigidos *in vitro* en cualquier ensayo de viabilidad celular evaluado por CellTiter-Glo® (CTG) o en un ensayo de formación de colonias (CFA, por sus siglas en inglés) evaluado mediante
10 tinción con cristal violeta o un ensayo CCK8 en diversas líneas celulares. Se realizaron estudios de combinación en las líneas celulares MDA-MB-231 (cáncer de mama, TNBC), MIA PaCa-2 (cáncer de páncreas KRAS-mut), OCI-Ly10 (ABC-linfoma difuso de linfocitos B grandes) y OCI-Ly3 (ABC-linfoma difuso de linfocitos B grandes, mutante CARD11). Las líneas celulares OCI-Ly10 y OCI-
15 Ly3 se obtuvieron y autorizaron en la University Health Network, Canadá.

Ensayo CTG:

Se sembraron células MDA-MB-231 en medios de cultivo (DMEM + FBS al 10 %) a una densidad de 250 células/pocillo en una placa de color blanco opaca de 96 pocillos seguido de incubación durante una noche en condiciones
20 de cultivo celular estándar. Al día siguiente, las células se trataron con el Compuesto 24 y otro agente dirigido como se indica en las figuras. El tratamiento se repitió el 5º día y el ensayo finalizó el 10º día. La viabilidad celular se evaluó al final del tratamiento usando el reactivo CellTiter-Glo® según las instrucciones del fabricante. La luminiscencia se midió en un lector de placas BioTek Synergy
25 Neo II. Las URL (unidades relativas de luz) son directamente proporcionales al

número de células que proliferan activamente.

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{[(\text{URL prom. del vehículo} - \text{URL prom. del blanco}) - (\text{URL prom. de prueba} - \text{URL prom. del blanco})] \times 100}{[(\text{URL prom. del vehículo} - \text{URL prom. del blanco})]}$$

5 Nota: El blanco contiene solo CTG y medio (sin células)

Se sembraron células OCI-Ly3 en medios de cultivo (RPMI + FBS al 10 %) a una densidad de 2000 células/pocillo en una placa de color blanco opaca de 96 pocillos. El tratamiento se inició el mismo día y las células se trataron durante 4 días. La viabilidad celular se evaluó al final del tratamiento usando el reactivo
10 CellTiter-Glo® según las instrucciones del fabricante. La luminiscencia se midió en un lector de placas BioTek Synergy Neo II. Se evaluó el efecto sobre la viabilidad celular para el Compuesto 24 en combinación con el inhibidor de MALT1.

Ensayo CCK-8:

15 Se sembraron células OCI-Ly-10 en medios de cultivo (IMDM + FBS al 20 %) a una densidad de 2000 células/pocillo en una placa transparente de 96 pocillos y se trataron con diversas concentraciones de compuestos de prueba. El tratamiento se inició el mismo día y las células se trataron durante 7 días. La viabilidad celular se evaluó usando el kit CCK-8 (Dojindo Laboratories, China)
20 según las instrucciones del fabricante. Las placas se leyeron en un colorímetro y se detectó la absorbancia. (Detección a 450 nm; corrección de fondo a 650 nm). Se evaluó el efecto sobre la viabilidad celular para el Compuesto 24 en combinación con el inhibidor de MALT1 o en combinación con el inhibidor de BTK ibrutinib.

25 $\% \text{ de inhibición (fondo restado)} = \frac{[(\text{DO promedio del control de vehículo} -$

DO promedio de prueba) x 100]/[DO promedio de control de vehículo]

Ensayo de formación de colonias:

Se sembraron células MIA PaCa-2 a una densidad de 5000 células/pocillo en una placa de 6 pocillos o 500 células/pocillo en una placa de 48 pocillos
 5 seguido de incubación durante una noche en condiciones de cultivo celular estándar. Al día siguiente, las células se trataron con el Compuesto 24 y otro agente dirigido como se indica en las figuras. Después de 7 días de tratamiento farmacológico, se eliminó el medio de cada pocillo y las placas se lavaron con PBS. Las colonias se tiñeron con una solución de cristal violeta durante 2-5 min.
 10 A continuación, la placa se lavó cuidadosamente con agua del grifo y se secó al aire. Para la cuantificación, se añadieron a cada pocillo 1000 µl de solución decolorante que contenía ácido acético glacial al 10 % y se permitió que el cristal violeta de las colonias se solubilizara durante 20-30 min en un agitador de placas. Después de la solubilización, se registró la absorbancia de la mancha
 15 extraída en un lector de placas BioTek Synergy Neo II a 590 nm. Los valores de absorbancia fueron directamente proporcionales al crecimiento de colonias.

% de inhibición = $\frac{[(\text{abs. prom. del vehículo} - \text{abs. prom. del blanco}) - (\text{abs. prom. de prueba} - \text{abs. prom. del blanco})] \times 100}{[(\text{abs. prom. del vehículo} - \text{abs. prom. del blanco})]}$

20 Nota: El blanco solo contiene solución decolorante

Como se muestra en las **figuras 1-7**, y se analiza adicionalmente en la sección "Datos *in vivo*" a continuación, la combinación del Compuesto 24 con diversos agentes dirigidos (por ejemplo, inhibidores de EGFR, inhibidores de SOS1, inhibidores de ERK, inhibidores de PARP, inhibidor de KRAS-G12C o
 25 inhibidores de CDK4/6) demostró una inhibición sinérgica o mejorada de la

viabilidad celular en comparación con cualquier agente solo.

Datos *in vivo*

Ejemplo 3:

El Compuesto 24 se combinó con el inhibidor de EGFR afatinib en un estudio de eficacia *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de cáncer de páncreas humano MIA PaCa-2 en ratones atímicos. Se inyectaron por vía subcutánea 20×10^6 células MIA PaCa-2 en presencia de PBS y matrigel en una relación 1:1 en ratones atímicos. Los ratones portadores de tumores se asignaron al azar una vez que los tumores alcanzaron un volumen promedio de aproximadamente 177-178 mm³ (intervalo del volumen tumoral 119-232 mm³). Los ratones se dividieron en los siguientes grupos (n = 9-10/grupo): Control de vehículo, Compuesto 24 (1 mg/kg; 2vd), afatinib (12,5 mg/kg; 1vd) y Compuesto 24 + afatinib (Compuesto 24; 1 mg/kg; 2vd + afatinib; 12,5 mg/kg; 1vd). El Compuesto-24 y afatinib solos mostraron un % de inhibición del crecimiento tumoral del $48,03 \pm 5,75$ y el $58,68 \pm 5,14$, respectivamente, mientras que la combinación del Compuesto 24 y afatinib condujo a un $84,16 \pm 1,88$ % de inhibición del crecimiento tumoral.

Además, la **figura 8** muestra la sorprendente eficacia *in vivo* del Compuesto 24 con el inhibidor de EGFR afatinib en xenoinjertos MIA PaCa-2.

Ejemplo 4:

El Compuesto 24 se combinó con el inhibidor de SOS1 BI-3406 en un estudio de eficacia *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de cáncer de páncreas humano MIA PaCa-2 en ratones atímicos. Se inyectaron por vía subcutánea 20×10^6 células MIA PaCa-2 en presencia de PBS y matrigel en una relación 1:1 en ratones atímicos. Los ratones portadores de tumores se asignaron al azar una vez que los tumores alcanzaron un volumen promedio de aproximadamente 155-

159 mm³ (intervalo del volumen tumoral 107-248 mm³). Los ratones se dividieron en los siguientes grupos (n = 7-8/grupo): Control de vehículo, Compuesto 24 (1 mg/kg; 2vd), BI-3406 (50 mg/kg; 2vd) y Compuesto 24 + BI-3406 (Compuesto 24; 1 mg/kg; 2vd + BI-3406; 50 mg/kg; 2vd). El Compuesto 24 y BI-3406 solos mostraron un % de inhibición del crecimiento tumoral del 47,88 ± 12,12 y el 47,97 ± 11,91, respectivamente, el día 15, mientras que la combinación del Compuesto 24 y BI-3406 condujo al 85,98 ± 6,79 % de inhibición del crecimiento tumoral el día 15.

Además, La **figura 9** muestra la sorprendente eficacia *in vivo* del Compuesto 24 con el inhibidor de SOS1 BI-3406, en xenoinjertos MIA PaCa-2.

Ejemplo 5:

El Compuesto 24 se combinó con el inhibidor de ERK ulixertinib (BVD-523) en un estudio de eficacia *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de cáncer de páncreas humano MIA PaCa-2 en ratones atímicos.

Se implantaron por vía subcutánea fragmentos de tumor MIA PaCa-2 en ratones atímicos. Los ratones portadores de tumores se asignaron al azar una vez que los tumores alcanzaron un volumen promedio de aproximadamente 181-183 mm³ (intervalo del volumen tumoral 54-314 mm³). Los ratones se dividieron en los siguientes grupos (n = 8-10/grupo): Control de vehículo, Compuesto 24 (1 mg/kg; 2vd), BVD-523 (25 mg/kg; 2vd) y Compuesto 24 + BVD-523 (Compuesto 24; 1 mg/kg; 2vd + BVD-523; 25 mg/kg; 2vd). El Compuesto-24 y BVD-523 solos mostraron un % de inhibición del crecimiento tumoral del 58,83 ± 9,92 y el 37,48 ± 9,58, respectivamente, mientras que la combinación del Compuesto -24 y BVD-523 condujo a un 88,05 ± 6,77 % de inhibición del crecimiento tumoral.

Además, La **figura 10** muestra la sorprendente eficacia *in vivo* del Compuesto 24 con el inhibidor de ERK ulixertinib (BVD-523) en xenoinjertos MIA PaCa-2.

Se entenderá que la descripción anterior es de realizaciones de ejemplo
5 de la presente invención, y que la invención no se limita a las formas específicas mostradas. Se pueden hacer modificaciones en el diseño y la disposición de los elementos.

Las invenciones descritas y reivindicadas en el presente documento tienen muchos atributos y realizaciones que incluyen, pero sin limitación, los
10 expuestos o descritos o a los que se hace referencia en la presente Descripción detallada. No se pretende que sean totalmente inclusivos y las invenciones descritas y reivindicadas en el presente documento no se limitan a o por las características o realizaciones identificadas en la presente Descripción detallada, que se incluye solo con fines ilustrativos y no de restricción. Un experto en la
15 materia reconocerá fácilmente que muchos de los componentes y parámetros pueden variarse o modificarse hasta cierto punto o sustituirse por equivalentes conocidos sin apartarse del alcance de la invención. Debería apreciarse que dichas modificaciones y equivalentes se incorporan en el presente documento como si se expusieran individualmente. La invención también incluye todas las
20 etapas, características, composiciones y compuestos a los que se hace referencia o indicados en la presente memoria descriptiva, individual o colectivamente, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más cualesquiera de dichas etapas o características.

Todas las patentes, publicaciones, artículos científicos, sitios web y otros
25 documentos y materiales a los que se hace referencia o se mencionan en el

presente documento son indicativos de los niveles de habilidad de los expertos en la materia a la que pertenece la invención, y cada documento y material a los que se hace referencia se incorpora en el presente documento por referencia en la misma medida que si se ha incorporado por referencia en su totalidad

5 individualmente o se ha expuesto en el presente documento en su totalidad. Los Solicitantes se reservan el derecho de incorporar físicamente en la presente memoria descriptiva todos y cada uno de los materiales e información de cualquiera de tales patentes, publicaciones, artículos científicos, sitios web, información disponible electrónicamente y otros materiales o documentos de

10 referencia. La referencia a cualquier solicitud, patente y publicación en esta memoria descriptiva no es, y no debe tomarse como, un reconocimiento o cualquier forma de sugerencia de que constituyen un estado de la técnica válido o forman parte del conocimiento general común en cualquier país del mundo.

Los métodos y composiciones específicos descritos en el presente

15 documento son representativos de realizaciones preferidas y son ilustrativos y no pretenden ser limitaciones del alcance de la invención. Otros objetos, realizaciones y realizaciones se les ocurrirán a los expertos en la materia tras la consideración de esta memoria descriptiva y son como se define por el alcance de las reivindicaciones. Será fácilmente evidente para un experto en la materia

20 que pueden realizarse sustituciones y modificaciones variables a la invención desvelada en el presente documento. La invención descrita de manera ilustrativa en el presente documento puede ponerse en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos o limitación o limitaciones, que no se desvelan específicamente en el presente documento como esenciales. Por lo

25 tanto, por ejemplo, en cada caso en el presente documento, en realizaciones o

ejemplos de esta, cualquiera de las expresiones "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" puede reemplazarse por cualquiera de las otras dos expresiones en la memoria descriptiva. Además, las expresiones "que comprende/n", "que incluye/n", "que contiene/n", etc. deben leerse de manera amplia y sin limitación. Los métodos y procesos descritos ilustrativamente en el presente documento pueden ponerse en práctica de forma adecuada en diferentes órdenes de etapas, y que no están restringidos necesariamente a los órdenes de etapas indicados en el presente documento o en las reivindicaciones. Es también que, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una o uno" y "el/la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Bajo ninguna circunstancia puede interpretarse que la patente esté limitada a los ejemplos específicos o realizaciones o métodos desvelados específicamente en el presente documento. Bajo ninguna circunstancia puede interpretarse que la patente esté limitada por cualquier declaración hecha por cualquier examinador o cualquier otro funcionario o empleado de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas a menos que dicha declaración sea específicamente y sin reservas o reservas adoptada expresamente en un escrito de respuesta por parte de los Solicitantes. Además, se proporcionan títulos, encabezados o similares para mejorar la comprensión del lector de este documento y no deben interpretarse como limitantes del alcance de este. Cualquier ejemplo de realizaciones, realizaciones o componentes de la invención a los que se hace referencia en el presente documento deben considerarse no limitantes.

Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no hay ninguna intención en el uso de dichos

términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas, o partes de las mismas, sino que se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención según se reivindica. Por lo tanto, se entenderá que, aunque esta se ha desvelado
5 específicamente mediante realizaciones preferidas y características opcionales, los expertos en la materia pueden recurrir a la modificación y variación de los conceptos desvelados en el presente documento y se considera que dichas modificaciones y variaciones se encuentran dentro del alcance de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

10 La invención se ha descrito en sentido amplio y genérico en el presente documento. También forman parte de la invención cada una de las especies y agrupamientos subgenéricos más restringidos que están dentro de la divulgación genérica. Esto incluye la descripción genérica de la invención con una condición o limitación negativa que elimina cualquier material del paciente del género,
15 independientemente de si el material escindido se menciona específicamente en el presente documento.

Dentro de las siguientes reivindicaciones se incluyen otras realizaciones. Además, cuando las características o realizaciones de la invención se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la materia reconocerán que
20 la invención también se describe de esta manera en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush.