

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046626**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2024.03.29**

**(21)** Номер заявки  
**202290382**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2020.09.11**

**(51)** Int. Cl. **C12Q 1/6886** (2018.01)  
**A61K 31/501** (2006.01)  
**A61K 49/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

---

**(54) СПОСОБ ВЫЯВЛЕНИЯ СУБЪКТОВ, ИМЕЮЩИХ ОТВЕТ НА АГЕНТЫ,  
РАЗРУШАЮЩИЕ SMARCA2/4**

---

**(31)** 201941036639

**(32)** 2019.09.12

**(33)** IN

**(43)** 2022.06.14

**(86)** PCT/IB2020/058449

**(87)** WO 2021/048799 2021.03.18

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**АУРИДЖЕН ДИСКАВЕРИ  
ТЕКНОЛОДЖИС ЛИМИТЕД (IN)**

**(72)** Изобретатель:  
**Рамачандра Муралидхара, Сатъям  
Лина Харе, Сасмал Санджита,  
Самадждар Сусанта (IN)**

**(74)** Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

**(56)** FARNABY WILLIAM ET AL: "BAF complex vulnerabilities in cancer demonstrated via structure-based PROTAC design", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, NATURE PUB. GROUP, NEW YORK, vol. 15, no. 7, 10 June 2019 (2019-06-10), pages 672-680, XP036824718, ISSN: 1552-4450, DOI: 10.1038/S41589-019-0294-6 [retrieved on 2019-06-10] figures 1, 5

EP-A1-3020828  
WO-A2-2014150751 YUFENG DING ET AL: "Chromatin remodeling ATPase BRG1 and PTEN are synthetic lethal in prostate cancer", THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 129, no. 2, 14 January 2019 (2019-01-14), pages 759-773, XP055724382, GB ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI123557 figure 8  
WO-A1-2018160636

---

**(57)** Настоящее изобретение относится к способу лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий а) выявление наличия у субъекта ответа на лечение по меньшей мере одним агентом, разрушающим SMARCA2/4; б) введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4, субъекту, у которого выявлен ответ на лечение.

---

**B1**

**046626**

**046626 B1**

### Родственная заявка

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии №201941036639, поданной 12 сентября 2019 года; содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

### Область техники

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака предстательной железы у субъекта, у которого выявлен ответ на лечение по меньшей мере одним агентом, разрушающим SMARCA2/4.

### Уровень техники

Рак предстательной железы (PrCa), наиболее распространенный вид рака у мужчин, является второй ведущей причиной смерти от рака у мужчин в США и пятой ведущей причиной смерти от рака у мужчин во всем мире. Настоящее изобретение основано на выявлении биомаркеров для предсказания восприимчивости клеток рака предстательной железы и, таким образом, восприимчивости пациентов с раком предстательной железы к терапии агентами, разрушающими SMARCA2/4, каталитические субъединицы хроматин-ремоделирующего комплекса SWI/SNF. В частности, изобретение основано на новом открытии, что нарушение функции SMARCA2/4 блокирует рост клеток рака предстательной железы при одном или более состояниях, включая: а) наличие андрогенного рецептора (AR), б) мутацию в гене-супрессоре опухоли PTEN, и с) наличие слияния генов TMPRSS2-ERG. Изобретение представляет собой значительный шаг вперед по сравнению с существующими знаниями в данной области техники, так как на момент подачи заявки отсутствовал системный подход для выявления указанных биомаркеров, позволяющих предсказывать восприимчивость клеток к агентам, разрушающим SMARCA2/4.

Андрогенный рецептор (AR) представляет собой фактор транскрипции стероидного рецептора для тестостерона и дигидротестостерона. AR играет ключевую роль при PrCa, в частности, при устойчивом к кастрации раке предстательной железы (CRPC). Андрогенная депривационная терапия может подавлять рак предстательной железы, который ранее не лечили гормонами, но рак предстательной железы изменяет AR и адаптируется, чтобы выжить при кастрационных уровнях андрогенов. Указанные механизмы включают точечные мутации AR, повышенную экспрессию AR, изменения биосинтеза андрогенов, сплайсированные варианты AR с конститутивной активностью, не связанные с лигандом, и изменения кофакторов андрогенов. Исследования AR при CRPC показали, что AR сохраняет активность при CRPC и остается потенциальной мишенью для лечения CRPC. Энзалутамид представляет собой антиандроген второго поколения, эффективный у пациентов с CRPC до и после проведения химиотерапии на основе таксанов. Тем не менее, CRPC по-прежнему является неизлечимым и может приобретать лекарственную устойчивость. Понимание механизмов указанной устойчивости может позволить разработать способы терапии CRPC нового поколения (Tan et al. *Acta Pharmacol Sin.* 2015 Jan; 36(1): 3-23).

Исследования показали, что комплекс SWI/SNF регулирует опосредованную андрогенным рецептором экспрессию генов и пролиферацию клеточных линий рака предстательной железы (Jin et al., *Biochem Biophys Res Commun.* 2018, Oct 28; 505(2): 618-623). Тем не менее, данные о терапевтическом агенте, нацеленном на компоненты комплекса SWI/SNF, не доступны.

Генетические и эпигенетические изменения, включая, но не ограничиваясь указанными, делецию гомолога фосфатазы и тензина (PTEN), транслокацию TMPRSS2-ERG, мутацию SPOP и амплификацию Muc, способствуют прогрессированию PrCa. Утрату PTEN и гиперактивацию передачи сигнала PI3K/AKT рассматривают в качестве факторов, определяющих развитие опухолей, патологически связанных с PrCa. Примерно 30% первичных опухолей и вплоть до 70% метастатических форм рака отличаются потерей гетерозиготности в локусе гена PTEN. Аналогично, у выведенных методами генной инженерии мышей (GEMs) была показана ключевая роль передачи сигнала PTEN при PrCa. Специфическая для предстательной железы делеция Pten (PtenPC<sup>-/-</sup>) приводит к развитию аденокарциномы предстательной железы после длительного латентного периода. Кроме того, утрата Pten функционально взаимосвязана с другими изменениями передачи сигнала, такими как делеция Trp53 или Nkx3.1 и повышенная экспрессия ERG или KrasG12D, вызывая резко выраженное заболевание у мышей. Вместе эти результаты подчеркивают функциональную важность PTEN при онкогенезе в предстательной железе. Тем не менее, нацеленное воздействие фармакологическими препаратами на путь PTEN или PI3K/AKT остается основным препятствием на пути лечения заболевания.

В публикации (Ding et al., *J Clin Invest.* 2019;129(2):759-773) было показано, что повышенная экспрессия SMARCA4 в опухолях с низкой экспрессией PTEN была связана с ухудшением клинического исхода. В исследованиях, выведенных методами генной инженерии мышей (GEM) и органоидов было подтверждено, что удаление PTEN повышало восприимчивость клеток к истощению SMARCA4. С точки зрения механизма действия утрата PTEN стабилизировала белок SMARCA4 посредством ингибирования оси AKT-GSK3b-FBXW7. Повышенная экспрессия SMARCA4 в клетках PrCa с дефицитом PTEN приводила к ремоделированию хроматина в конфигурации, которые управляют способствующим онкогенезу транскриптомом, вызывая дальнейшую зависимость клеток от SMARCA4. Кроме того, авторы показали в доклинических моделях, что антагонист BRG1 селективно подавлял прогрессирование опухолей предстательной железы с дефицитом PTEN. Тем не менее, авторы настоящего изобретения, используя описанные ингибиторы бромодомена SMARCA4, не смогли обнаружить восприимчивость клеточных линий

рака предстательной железы с дефицитом PTEN, которая согласовывалась бы с отсутствием антипролиферативной активности при использовании ингибиторов SMARCA2/4 разными группами.

Примерно при половине всех видов рака предстательной железы происходит транслокация фактора транскрипции ERG и регулируемого андрогенами гена TMPRSS2. В результате, ERG экспрессируется в больших количествах в предстательной железе, в которой он обычно не экспрессируется. В нескольких мышиных моделях показана его роль, обуславливающая развитие рака предстательной железы, тем не менее, точное действие TMPRSS2-ERG при онкогенезе остается неизвестным, что затрудняет нацеленное терапевтическое воздействие на его функцию. Кроме того, исторически, нацеленное фармакологическое воздействие небольшими молекулами на факторы транскрипции было связано с трудностями.

В недавнем исследовании (Sandoval et al., 2018, Molecular Cell 71, 1-13) было показано, что связывание фактора транскрипции ERG с комплексом SWI/SNF способствует перенацеливанию всего генома и регуляции генов. В них также было показано, что АТФазная активность комплекса SWI/SNF (присутствующего в SMARCA2 и SMARCA4) необходима для опосредованной ERG регуляции генов мишени в моделях клеточных линий и органоидов, что тем самым демонстрирует взаимную зависимость комплексов ERG и BAF при раке предстательной железы. Тем не менее, отсутствуют отчеты, описывающие селективное разрушение SMARCA2/4 в качестве терапевтического подхода для нацеленного лечения рака предстательной железы.

Описанные выше данные подчеркивают роль AR, делеции PTEN и наличия слияния TMPRSS2-ERG при раке предстательной железы, а также необходимость функционального комплекса SWI/SNF, включая функциональный SMARCA2/4, для указанных изменений, поддерживающих прогрессирование рака предстательной железы. Тем не менее, отсутствуют отчеты, указывающие на то, что разрушение SMARCA2/4 может приводить к антипролиферативной активности в результате взаимосвязи, определяющей синтетическую летальность.

В литературе имеется множество отчетов, в которых предполагается, что генетический профиль пациента может определять восприимчивость пациента к какому-либо конкретному терапевтическому лечению. С учетом того факта, что индивидуумам, страдающим от рака, доступно множество способов терапии, определение генетических факторов пациента, которые влияют на ответ на конкретное лекарственное средство, можно использовать для предложения указанному пациенту персонального режима лечения. Указанные персональные режимы лечения позволяют достигать максимального терапевтического благоприятного действия у пациента и минимизировать при этом соответствующие побочные эффекты, которые могут быть связаны с альтернативными и менее эффективными режимами лечения. Таким образом, имеется потребность в выявлении факторов, которые можно использовать для предсказания возможного ответа пациента на терапевтическое лечение. В частности, важно определять указанные прогностические факторы в области биологии рака и использовать в терапевтических целях открытия, относящиеся к ключевым узлам, определяющим синтетическую летальность, при раке предстательной железы.

#### **Краткое описание изобретения**

Настоящее изобретение основано на новом открытии, что подавление функции SMARCA2/4 посредством агентов, разрушающих SMARCA2/4 (соединение формулы (I)), блокирует рост клеток рака предстательной железы, имеющих опухоль-специфические изменения, включая зависимость от андрогенного рецептора (AR), мутацию PTEN, наличие слияний генов TMPRSS2-ERG, вызванной как инактивирующими мутациями соответствующих генов, так и утратой экспрессии соответствующих генов посредством альтернативного механизма, отличного от инактивирующих мутаций. Настоящее изобретение обеспечивает значительное улучшение по сравнению с существующими знаниями в данной области техники, так как на момент подачи заявки отсутствовал системный подход для выявления опухоль-специфических изменений андрогенного рецептора, PTEN, TMPRSS2 и ERG, позволяющих предсказывать восприимчивость клеток к агентам, разрушающим SMARCA2/4.

Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложен способ лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

а) выявление наличия у субъекта ответа на лечение по меньшей мере одним агентом, разрушающим SMARCA2/4, включающее стадии:

i. выделения биологического образца у субъекта;

ii. определения наличия опухоль-специфических изменений, где указанное опухоль-специфическое изменение представляет собой: мутацию, амплификацию или повышенную экспрессию гена андрогенного рецептора (AR);

мутацию потери функции или вредную мутацию гомолога фосфатазы и тензина (PTEN); или геномную перестройку, которая приводит к транслокации гена TMPRSS2 и гена ERG;

iii. выявления наличия у субъекта ответа на указанное лечение, если имеется по меньшей мере одно из опухоль-специфических изменений; и

б) введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4, субъекту, у которого выявлен ответ на лечение; где указанный агент, разрушающий SMARCA2/4, представляет собой соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер;

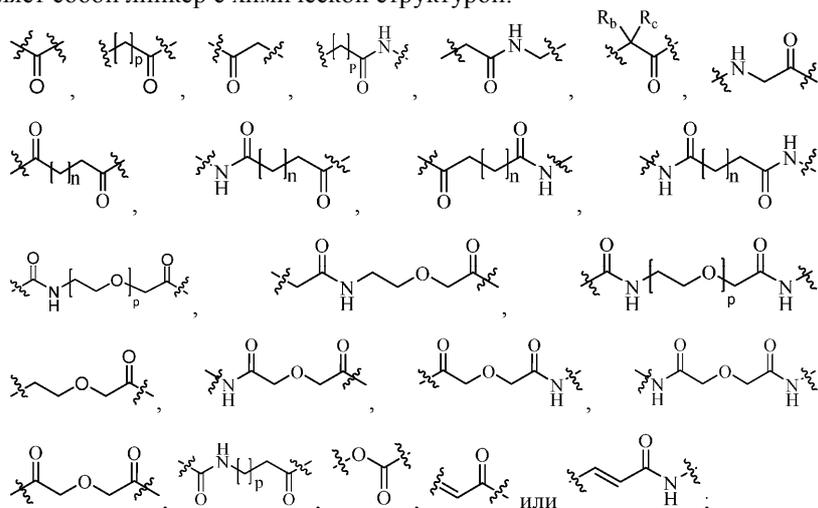
где

$R_1$  представляет собой водород, галоген, гидроксиполученный алкил,  $-\text{COOR}_a$ ,  $-\text{CON}(\text{R}_a)_2$  или фенил; причем фенил необязательно независимо замещен по меньшей мере одним из гидроксиполученных алкилов,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкокси, галогена,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, амино,  $-\text{ONa}$ ,  $-\text{COOR}_a$  или  $-\text{OCOR}_a$ ; при этом  $R_a$  в каждом случае представляет собой водород или  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил;

$R_2$  представляет собой  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{OH}$ ;

кольцо А представляет собой 4-8-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо, причем каждое содержит 1-2 гетероатома N, причем каждое необязательно независимо замещено по меньшей мере одним гидроксиполученным алкилом;

L представляет собой линкер с химической структурой:



причем

левая сторона линкера присоединена к кольцу А, и правая сторона линкера присоединена к нацеливающему лиганду (TL);

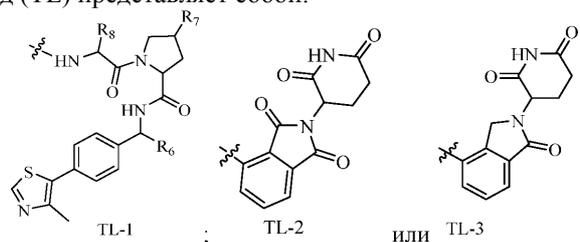
$R_b$  представляет собой водород;

$R_c$  представляет собой  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил;

"n" равен от 0 до 10, и

"p" равен от 1 до 5;

нацеливающий лиганд (TL) представляет собой:



при этом

$R_6$  представляет собой водород,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил или галогенполученный алкил;

$R_7$  представляет собой  $-\text{OR}_5$  или галоген; причем  $R_5$  представляет собой водород,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил,  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ ацил или Na; и

$R_8$  представляет собой водород или  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил, с обеспечением в результате лечения рака предстательной железы.

### Краткое описание фигур

Фиг. 1: Действие агента, разрушающего SMARCA2/4, согласно настоящему изобретению в нормальных клетках RWPE.

Фиг. 2: Антипролиферативная активность агента, разрушающего SMARCA2/4, согласно настоящему изобретению в клетках DU145, в которых отсутствуют опухоль-специфические изменения, описанные в настоящем документе.

Фиг. 3А: Антипролиферативная активность агента, разрушающего SMARCA2/4, согласно настоящему изобретению в клетках 22RV1, в которых имеются следующие опухоль-специфические изменения:

мутация PTEN (-), зависимость от AR (+), слияние TMPRSS2-ERG (-).

Фиг. 3В: Антипролиферативная активность агента, разрушающего SMARCA2/4, согласно настоящему изобретению в клетках PC3, в которых имеются следующие опухоль-специфические изменения: мутация PTEN (+), зависимость от AR (-), слияние TMPRSS2-ERG (-).

Фиг. 4А: Антипролиферативная активность агента, разрушающего SMARCA2/4, согласно настоящему изобретению в клетках Vcap, в которых имеются следующие опухоль-специфические изменения: мутация PTEN (-), зависимость от AR (+), слияние TMPRSS2-ERG (+).

Фиг. 4В: Антипролиферативная активность агента, разрушающего SMARCA2/4, согласно настоящему изобретению в клетках LnCap, в которых имеются следующие опухоль-специфические изменения: мутация PTEN (+), зависимость от AR (+), слияние TMPRSS2-ERG (-).

#### Подробное описание изобретения

Каждый вариант реализации предложен для объяснения изобретения, но не ограничения изобретения. Действительно, специалистам в данной области техники будет понятно, что можно проводить разнообразные модификации и изменения соединений, композиций и способов, описанных в настоящем документе, не выходя за рамки объема и сущности изобретения. Например, отличительные признаки, проиллюстрированные или описанные в рамках одного варианта реализации, могут быть применены в другом варианте реализации с образованием еще одного дополнительного варианта реализации. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает указанные модификации и изменения и их эквиваленты. Другие задачи, отличительные признаки и аспекты настоящего изобретения описаны в последующем подробном описании или станут очевидными после его изучения. Специалисту в данной области техники следует понимать, что настоящее обсуждение приведено для описания исключительно примеров вариантов реализации, и его не следует рассматривать как ограничивающее более широкие аспекты настоящего изобретения.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

а) выявление наличия у субъекта ответа на лечение по меньшей мере одним агентом, разрушающим SMARCA2/4, включающее стадии:

i. выделения биологического образца у субъекта;  
ii. определения наличия опухоль-специфических изменений, где указанное опухоль-специфическое изменение представляет собой:

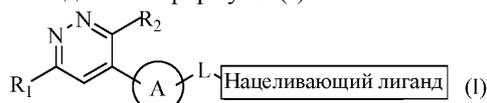
мутацию, амплификацию или повышенную экспрессию гена андрогенного рецептора (AR);

мутацию потери функции или вредную мутацию гомолога фосфатазы и тензина (PTEN); или

геномную перестройку, которая приводит к транслокации гена TMPRSS2 и гена ERG;

iii. выявления наличия у субъекта ответа на указанное лечение, если имеется по меньшей мере одно из опухоль-специфических изменений; и

б) введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4, субъекту, у которого выявлен ответ на лечение; где указанный агент, разрушающий SMARCA2/4, представляет собой соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер;

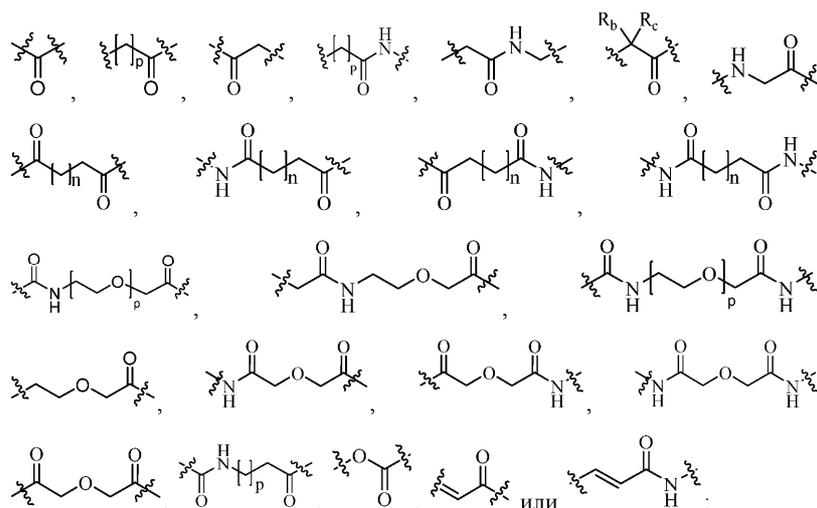
где

R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -COOR<sub>a</sub>, -CON(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub> или фенил; причем фенил необязательно независимо замещен по меньшей мере одним из гидрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, amino, -ONa, -COOR<sub>a</sub> или -OCOR<sub>a</sub>; при этом R<sub>a</sub> в каждом случае представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sub>2</sub> представляет собой -NH<sub>2</sub> или -OH;

кольцо A представляет собой 4-8-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо, причем каждое содержит 1-2 гетероатома N, причем каждое необязательно независимо замещено по меньшей мере одним гидроксидом;

L представляет собой линкер с химической структурой:



причем

левая сторона линкера присоединена к кольцу А, и правая сторона линкера присоединена к нацеливающему лиганду (TL);

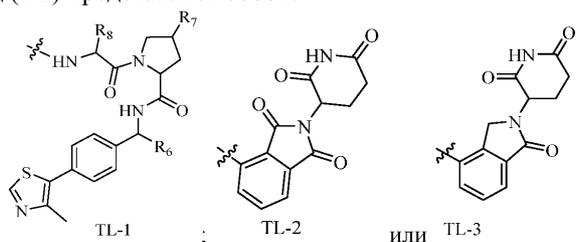
$R_b$  представляет собой водород;

$R_c$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил;

"n" равен от 0 до 10, и

"p" равен от 1 до 5;

нацеливающий лиганд (TL) представляет собой:



при этом

$R_6$  представляет собой водород,  $(C_1-C_6)$ алкил или галоген $(C_1-C_2)$ алкил;

$R_7$  представляет собой  $-O-R_5$  или галоген; причем  $R_5$  представляет собой водород,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_3)$ ацил или Na; и

$R_8$  представляет собой водород или  $(C_1-C_4)$ алкил, с обеспечением в результате лечения рака предстательной железы.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

- выделение биологического образца у субъекта;
- выявление наличия у субъекта ответа на лечение по меньшей мере одним агентом, разрушающим SMARCA2/4, если в образце имеется по меньшей мере одно опухоль-специфическое изменение; и
- введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4, субъекту для лечения тем самым заболевания или нарушения.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где:

- у субъекта выявляют умеренный ответ на лечение агентами, разрушающими SMARCA2/4, если имеется одно опухоль-специфическое изменение; и
- у субъекта выявляют сильный ответ на лечение агентами, разрушающими SMARCA2/4, если имеются по меньшей мере два опухоль-специфических изменения.

В определенных вариантах реализации опухоль-специфическое изменение согласно настоящему изобретению представляет собой:

- мутацию, амплификацию или повышенную экспрессию гена андрогенного рецептора (AR);
- мутацию потери функции или вредную мутацию гомолога фосфатазы и тензина (PTEN); или
- геномную перестройку, которая приводит к транслокации генов Tmprss2 и ERG.

В определенных вариантах реализации опухоль-специфические изменения представляют собой:

мутацию потери функции или вредную мутацию гомолога фосфатазы и тензина (PTEN); и по меньшей мере одно из:

мутации, амплификации или повышенной экспрессии гена андрогенного рецептора (AR); и геном-

ной перестройки, которая приводит к транслокации генов TMPRSS2 и ERG.

В определенных вариантах реализации опухоль-специфические изменения представляют собой: мутацию, амплификацию или повышенную экспрессию гена андрогенного рецептора (AR); и по меньшей мере одно из:

мутации потери функции или вредной мутации гомолога фосфатазы и тензина (PTEN) и геномной перестройки, которая приводит к транслокации генов TMPRSS2 и ERG.

В определенных вариантах реализации опухоль-специфические изменения представляют собой: геномную перестройку, которая приводит к транслокации генов TMPRSS2 и ERG; и по меньшей мере одно из:

мутации, амплификации или повышенной экспрессии гена андрогенного рецептора (AR); и мутации потери функции или вредной мутации гомолога фосфатазы и тензина (PTEN).

В определенных вариантах реализации способ, описанный в настоящем изобретении, дополнительно включает определение наличия у субъекта, страдающего от рака, любого одного из факторов:

мутации, амплификации или повышенной экспрессии гена андрогенного рецептора (AR); мутации потери функции или вредной мутации гомолога фосфатазы и тензина (PTEN); и геномной перестройки, которая приводит к транслокации генов TMPRSS2 и ERG.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

а) выявление наличия у субъекта ответа на лечение по меньшей мере одним агентом, разрушающим SMARCA2/4, включающее стадии:

i. выделения биологического образца у субъекта;

ii. определения наличия опухоль-специфических изменений; где опухоль-специфическое изменение выбрано из:

мутации, амплификации или повышенной экспрессии гена андрогенного рецептора (AR);

мутации потери функции или вредной мутации гомолога фосфатазы и тензина (PTEN); и

геномной перестройки, которая приводит к транслокации генов TMPRSS2 и ERG;

iii. выявления наличия у субъекта ответа на указанное лечение, если имеется по меньшей мере одно из опухоль-специфических изменений; и

б) введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4, субъекту, у которого выявлен ответ на лечение, для лечения тем самым заболевания или нарушения.

В определенных вариантах реализации андрогенный рецептор (AR) представляет собой AR дикого типа. В определенных вариантах реализации андрогенный рецептор (AR) представляет собой мутантный AR.

В определенных вариантах реализации мутацию, амплификацию или повышенную экспрессию гена андрогенного рецептора (AR) называют состоянием А.

В определенных вариантах реализации мутацию потери функции или вредную мутацию гомолога фосфатазы и тензина (PTEN) называют состоянием В.

В определенных вариантах реализации геномную перестройку, которая приводит к транслокации генов TMPRSS2 и ERG, называют состоянием С.

В определенных вариантах реализации опухоль-специфические изменения, называемые состоянием А, также включают экспрессию вариантов AR с конститутивной активностью, синтез андрогенов внутри опухоли и случайную активацию AR другим фактором. В определенных вариантах реализации состояние А представляет собой нарушение регуляции (вызывающее повышенную экспрессию AR), мутацию AR (приобретение функции), альтернативный сплайсинг (вызывающий конститутивную активность AR), приобретение функции коактиватора или потерю функции корепрессора и интракринный синтез андрогенов.

В определенных вариантах реализации состояние А представляет собой мутации AR с приобретением функции или мутации AR с потерей функции.

В определенных вариантах реализации опухоль-специфическое изменение андрогенного рецептора (AR) присутствует в:

i. аминоконцевом домене активации (NTD) AR;

ii. ДНК-связывающем домене (DBD) AR;

iii. шарнирной области (HR) и (IV) AR; или

iv. карбоксильный лиганд-связывающем домене (LBD) AR.

В определенных вариантах реализации мутации гена AR выбраны из: одноточечных мутаций, приводящих к появлению аминокислотных замен или преждевременных стоп-кодона; вставок или делеций нуклеотидов, чаще всего приводящих к сдвигу рамки считывания и преждевременной руминации; полных или частичных делеций генов; и интронных мутаций, вызывающих альтернативный сплайсинг.

В определенных вариантах реализации опухоль-специфическое изменение андрогенного рецептора представляет собой сплайсированные варианты андрогенного рецептора (AR) на основе PDK (AR-V), включая, но не ограничиваясь указанными, AR-V1, AR-V2, AR-V3, AR-V4, AR-V5, AR-V6, AR-V7, AR-

V567es, AR-V9 или AR-V12, совместно с дополнительными опухоль-специфическими изменениями, включая, но не ограничиваясь указанными, мутации на основе ДНК и/или РНК, инсерционно-делеционные мутации, изменения числа копий, слияния генов в биологических образцах, например, плазмы, сыворотки, мочи, слюны и т.д.

В определенных вариантах реализации мутантный AR представляет собой сплайсированный вариант и/или усеченный AR. В дополнительных вариантах реализации мутантный AR может представлять собой сплайсированный вариант и/или усеченный AR, в котором отсутствует фрагмент при С-конце, а следовательно и лиганд-связывающий домен (LBD). Примеры мутаций включают, например, E43G,

L54S, Q58L, L57Q, Q64R, AQ86, Q112H, G142V, E166S, K180R, L192F, Q198G, E211E, D221H, N222D, T227C, M266T, P269S, A251V, E253K, S296R, P334F, P340L, A356V, P390L, G414S, W433L, T438P, T438I, L444S, G449D, G451D, G456S, G457D, R484C, T497I, A498T, P499P, V508L, G524S, G524D, D528G, AL547, ΔP554, T573A, L574P, K580R, A586V, A587S, L594M, K609E, R629Q, K630T, S646D, S647N, E665D, Q670R, I672T, G683A, V716M, V715M, L701H, L720E, A721T, V730M, R726L, L744V, A748V, M749I, G750S, F754L, T755A, V757A, S759P, Y763C, W741C, F747L, N756A, V757I, R760K, W741X, AG743, W751X, S782N, R786X, W796O, L797P, Q798E, S791P, I799P, L830P, R846G, Q867X, H874Y, T877A, T877S, V866M, L880Q, L872P, D879G, M886I, A896T, Q902R, F891L, G909Q, Q919R, D890N, M895V и K910R.

Например, аминокислотными заменами являются:

T877A (T878A), D879G (D878G), W741C, W741L, M749L, R629Q, G142V, P533S, T575A, H874Y или F876L.

Указанные точечные мутации могут быть отнесены к трем основным областям белка стероидного рецептора:

1) мутанты LBD (T877A, D879G, W741C, W741L, M749L, H874Y, F876L) и мутации LBD могут обладать измененным связыванием лиганда вследствие конформационных изменений рецепторного белка или изменений R-групп в аминокислотах в лиганд-связывающем кармане или конформации, при которой невозможно связывание лиганда, утраты распознавания лиганда, переключения функции с антагониста на агонист и/или неспецифичности лиганда;

2) мутанты NTD или шарнирной области (R629Q, G142V, P533S), которые могут влиять на способность трансактивации рецептора, взаимодействие с механизмом транскрипции или кофакторами/регуляторами и приводят к изменениям функций рецепторов, таких как связывание ДНК, регуляция экспрессии генов или ядерная транслокация; или

3) мутанты DBD (T575A), которые могут влиять на способность рецептора регулировать экспрессию генов. Примеры включают: мутацию H874Y в андрогенном рецепторе, которая, как было показано, обеспечивает связывание эстрадиола, прогестерона, гидрокортизона, флутамида и бикалутамида в клетках 22Rv1 и CWR22RV1; D878G, которая, как было показано, приводит к утрате связывания и активности ДГТ и тестостерона; мутации W741C, которые придают бикалутамиду и флутамиду функции агонистов; F876L, которая переключает функции ARN-509 и энзалутамида с антагонистов на агонисты; M749L, которая придает повышенную восприимчивость к эстрадиолу; T575A, которая приводит к предпочтительному связыванию с AR-неспецифичными мотивами, т.е. GRE; R629Q, которая приводит к приобретению функции ДГТ.

В определенных вариантах реализации сплайсированные варианты включают пропуск экзона, использование донора/акцептора для криптоического сплайсинга и включения криптоического экзона. Выявленные варианты включают AR-V1, AR-V2, AR-V3, AR-V4, AR-V5, AR-V6, AR-V7, AR-V567es, AR-V7, AR-V9, AR-V12, AR-V13 и AR-V14. (см., например, заявку на патент США №2011/0110926, патент США №8133724 и заявку на патент США №2013/0130241). В общем случае, в вариантах андрогенного рецептора отсутствуют некоторые или все LBD и/или та часть карбоксильного конца белка андрогенного рецептора, которая обеспечивает связывание лиганда.

В других вариантах реализации опухоль-специфическое изменение AR представляет собой AR-T878A или другую схожую мутацию, увеличение числа копий, повышенную экспрессию РНК, помимо прочих.

В определенных вариантах реализации мутации гена AR представляют собой одноточечные мутации. В некоторых других вариантах реализации мутантный AR может иметь точечную мутацию, такую как T877A (T878A), D879G, (D878G), W741C, W741L, M749L, R629Q, G142V, P533S, T575A, H874Y или F876L.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ, включающий: исследование наличия одного или более сплайсированных вариантов гена андрогенного рецептора (AR-V) и дополнительных опухоль-специфических изменений, таких как мутация, инсерционно-делеционные

мутации, изменение числа копий, слияния генов и т.д. в биологическом образце субъекта.

В определенных вариантах реализации опухоль-специфическое изменение согласно настоящему изобретению включает амплификацию AR. В определенных вариантах реализации амплификация AR представляет собой опухоль-специфическое изменение, которое происходит в результате андрогенной депривационной терапии. Указанная амплификация AR иногда может быть связана с повышенной экспрессией AR.

В определенных вариантах реализации опухоль-специфическое изменение представляет собой мутацию с потерей функции гена PTEN.

В определенных вариантах реализации мутации гена PTEN включают мутации в экзоне 1, экзоне 2, экзоне 3, экзоне 4, экзоне 5, экзоне 6, экзоне 7, экзоне 8 или экзоне 9. В некоторых вариантах реализации мутации гена PTEN включают

G20STOP, R55G, T38G, E91Q, R387STOP, H118Y, I101A, I135V, Q150G, Q110STOP, P95S, A164STOP, 564, c.761-765del, c.672-673Ins, c.224Ins, D223N, E201STOP, D326N, H272Y, T348I, K344R или T382S.

В определенных вариантах реализации мутации гена PTEN включают мутации в экзоне 5 или экзоне 8. В некоторых вариантах реализации мутации гена PTEN включают

E91Q, R387STOP, H118Y, I101A, I135V, Q150G, Q110STOP, P95S, A164STOP, E201STOP, D326N или H272Y.

В определенных вариантах реализации опухоль-специфическое изменение согласно настоящему изобретению представляет собой слитый ген, имеющий 5'-часть транскрипционной регуляторной области андроген-регулируемого гена (ARG) и 3'-часть гена, являющегося членом семейства ETS, где наличие слитого гена является показателем рака предстательной железы у субъекта.

В определенных вариантах реализации андроген-регулируемый ген (ARG) представляет собой TMPRSS2 или ПСА. В определенных конкретных вариантах реализации андроген-регулируемый ген (ARG) представляет собой TMPRSS2.

В определенных вариантах реализации ген, являющийся членом семейства ETS, представляет собой

ERG, ETV1 (ER81), FLI1, ETS1, ETS2, ELK1, ETV6 (TEL1)5, ETV7 (TEL2), GABP $\alpha$ , ELF1, ETV4 (E1AF; PEA3), ETV5 (ERM), ERF, PEA3/E1AF, PU.1, ESE1/ESX, SAPI (ELK4), ETV3 (METS), EWS/FLI1, ESE1, ESE2 (ELF5), ESE3, PDEF, NET (ELK3; SAP2), NERF (ELF2) или FEV.

В определенных вариантах реализации ген, являющийся членом семейства ETS, представляет собой ERG.

В определенных вариантах реализации слитый ген, имеющий 5'-часть транскрипционной регуляторной области андроген-регулируемого гена (ARG) и 3'-часть гена, являющегося членом семейства ETS, вызывает повышенную экспрессию ERG в предстательной железе.

В некоторых вариантах реализации биологический образец представляет собой образец крови, плазмы, сыворотки, мочи, мокроты, спинномозговой жидкости, цереброспинальной жидкости, плевральной жидкости, выделений соска, лимфатической жидкости, жидкости дыхательных путей, кишечного и мочевого тракта, слезной жидкости, слюны, грудного молока, жидкости из лимфатической системы, семенной жидкости, спинномозговой жидкости, жидкости внутриорганной системы, асцитической жидкости, жидкости из опухолевой кисты, амниотической жидкости или их комбинацию. В одном из вариантов реализации биологический образец представляет собой образец крови, плазмы, сыворотки, мочи, мокроты, спинномозговой жидкости, цереброспинальной жидкости, плевральной жидкости, лимфатической жидкости, жидкости дыхательных путей, кишечного и мочевого тракта, слюны, жидкости из лимфатической системы, семенной жидкости, спинномозговой жидкости, асцитической жидкости, жидкости из опухолевой кисты, амниотической жидкости или их комбинацию.

В определенных вариантах реализации опухоль-специфические изменения согласно настоящему изобретению определяют способами, включая, но не ограничиваясь указанными, секвенирование следующего поколения (NGS), иммуногистохимия, масс-спектрометрия (МС), жидкостная хроматография - масс-спектрометрия (ЖХ-МС), количественная ПЦР, секвенирование РНК (РНК-сек) или анализ сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS), флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH). В определенных вариантах реализации опухоль-специфические изменения определяют путем секвенирования следующего поколения (NGS).

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

- а) выделение биологического образца у субъекта;
- б) выявление наличия у субъекта ответа на лечение по меньшей мере одним агентом, разрушающим SMARCA2/4, если в образце имеется по меньшей мере одно опухоль-специфическое изменение; и
- с) введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4, субъекту для лечения тем самым рака предстательной железы.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

а) выявление наличия у субъекта ответа на лечение по меньшей мере одним агентом, разрушающим SMARCA2/4, в комбинации с другим терапевтическим агентом, включающее стадии:

i. выделения биологического образца у субъекта; ii. определения наличия опухоль-специфических изменений;

iii. выявления наличия у субъекта ответа на указанное лечение, если имеется по меньшей мере одно из опухоль-специфических изменений; и

б) введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4, субъекту, у которого выявлен ответ на лечение, для лечения тем самым заболевания или нарушения.

В одном из вариантов реализации потенциальные терапевтические агенты включают, но не ограничиваются указанными, биологические агенты, модуляторы иммунной контрольной точки и химиотерапевтические агенты, такие как цитотоксические агенты.

В настоящем документе модулятор иммунной контрольной точки представляет собой молекулу антагониста, которая обладает антагонистическим действием в отношении активности PD-1, PD-L1 или CTLA-4. Примеры модуляторов иммунной контрольной точки включают, но не ограничиваются указанными:

i. ингибиторы PD-1, такие как пембролизумаб (раннее название МК-3475 или ламбролизумаб, Кейтруда®), ниволумаб (Опдиво®), пидилизумаб, AMP-224, AMP-514, PDR001 и цемиплимаб.

ii. ингибиторы PD-L1, такие как атезолизумаб (Тецентрик®), авелумаб (Бавенсио®), дурвалумаб (Имфинзи®), BMS-936559, SK-301 (Iwai, et al, Journal of Biomedical Science, (2017) 24:26).

iii. антагонисты CTLA4, такие как ипилимумаб, также называемый MDX-010 или MDX-101, антитело к CTLA4 человека, предпочтительно вводимое в дозе примерно 10 мг/кг, и тремелизумаб, антитело к CTLA4 человека, предпочтительно вводимое в дозе примерно 15 мг/кг. См. также Sammartino, et al, Clinical Kidney Journal, 3(2): 135-137 (2010), опубликовано в сети Интернет в декабре 2009 года.

В одном из вариантов реализации химиотерапевтический агент представляет собой химическое соединение, подходящее для лечения рака. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему изобретению или содержащую их фармацевтически приемлемую композицию вводят в комбинации с химиотерапевтическим агентом, включая эрлотиниб (ТАРЦЕВА®, Genentech/OSI Pharm.), бортезомиб (ВЕЛКЕЙД®, Millennium Pharm.), дисульфирам, эпигаллокатехина галлат, салиноспирамид А, карфилзомиб, 17-ААГ (гелданамицин), радицикол, лактатдегидрогеназу А (ЛДГ-А), фулвестрант (ФАЗ-ЛОДЕКС®, AstraZeneca), сунитиниб (СУТЕНТ®, Pfizer/Sugen), летрозол (ФЕМАРА®, Novartis), иматиниба мезилат (ГЛИВЕК®, Novartis), финасунат (БАТАЛАНИБ®, Novartis), оксалиплатин (ЭЛОКСАТИН®, Sanofi), 5-FU (5-фторурацил), лейковорин, рапамицин (сиролимус, РАПАМУН®, Wyeth), лапатиниб (ТАЙКЕРБ®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафамиб (SCH 66336), сорафениб (НЕКСАВАР®, Bayer Labs), гефитиниб (ИРЕССА®, AstraZeneca), AG1478, алкилирующими агентами, такими как тиотепа и ЦИТОКСАН®, циклофосфамид; алкилсульфонатами, такими как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридинами, такими как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленминами и метиламеламинами, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиофосфорамид и триметилолмеламин; ацетогенинами (в частности, буллатацином и буллатациноном); камптотецином (включая топотекан и иринотекан); бриостатином; каллистатином; СС-1065 (включая его синтетические аналоги адозелесин, карзелесин и бизелесин); криптофицинами (в частности, криптофицином 1 и криптофицином 8); адренкортикостероидами (включая преднизон и преднизолон); ципротерона ацетатом; 5 $\alpha$ -редуктазами, включая финастерид и дутастерид; вориностатом, ромидепсином, панобиноста- том, вальпроевой кислотой, моцетиноста- том доластатином; алдеслейкином, дуокармицином талька (включая синтетические аналоги KW-2189 и СВ1-ТМ1); элеутеробином; панкреатистатином; саркодик- тином;

спонгистатином; азотистыми ипритами, такими как хлорамбуцил, хломафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамину оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенэстерин, преднимустин, трифосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевинами, такими как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотиками, такими как эндиновые антибиотики (например, калихеамицин, в частности, калихеамицин<sup>γ</sup> и калихеамицин coll (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33 : 183-186); динемиином, включая динемиицин А; бисфосфонатами, такими как клодронат; эсперамицином; а также хромофором неокарциноста- тином и родственными хромопротеин- эндиновыми антибиотиками-хромофорами), аклациномицинами, актиномицином, аутрамицином, аза- серином, блеомицинами, кактиномицином, карабицином, карминомицином, карцинофилином, хромоми- цинами, дактиномицином, даунорубицином, деторубицином, 6-диазо-5-оксо-Л-норлейцином, АДРИА- МИЦИНОМ® (доксорубицин), морфолино-доксорубицином, цианоморфолино-доксорубицином, 2- пирролино-доксорубицином и деоксидоксорубицином), эпирубицином, эзрубицином, идарубицином, марцелломицином, митомицинами, такими как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин,

оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пуромидин, квеламицин, родорубидин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубидин; антиметаболитами, такими как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналогами фолиевой кислоты, такими как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналогами пурина, такими как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналогами пиримидина, такими как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогенами, такими как калуостерон, дромостанола пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестостерон; средствами, подавляющими функцию надпочечников, такими как аминоклутетимид, митотан, трилостан; агентом, восполняющим уровень фолиевой кислоты, таким как фролиновая кислота; ацеглатоном; гликозидом альдофосфамида; аминоклеволиновой кислотой; енилурацилом; амсакрином; бестрабуцилом; бисантроном; эдатрексатом; дефофамином; демекольцином; диазиковом; эльфомитином; эллиптиния ацетатом; эпотилоном; этоглуцидом; нитратом галлия; гидроксимочевинной; лентинаном; лониданином; майтанзиноидами, такими как майтанзин и ансамитоцины; митогуазоном; метоксантроном; мопидамнолом; нитраэрином; пентостатином; фенаметом; пирарубицином; лозоксантроном; полофилиновой кислотой; 2-этилгидразидом; прокарбазином; полисахаридным комплексом PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); разоксаном; ризоксанином; сизофураном; спирогерманием; теназоновой кислотой; триазиковом; 2,2',2"-трихлортриэтиламином; трихотеценами (в частности, токсином Т-2, верракурином А, рорицином А и ангуидином); уретаном; виндезином; дакарбазином; манномустинном; митобронитолом; митолактолом; пипоброманом; гацитозинном; арабинозидом ("Ara-C"); циклофосфамидом; тиотепа; таксоидами, например, ТАКСОЛ (паклитаксел, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), АБРАКСАНОМ® (без кремофора), составами наночастиц паклитаксела, полученными с использованием альбумина (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, 111.) и ТАКСОТЕРОМ® (доцетаксел, доксетаксел, Sanofi-Aventis); хлорамбуцилом; ГЕМЗАРОМ® (гемцитабин); 6-тиогуанином; меркаптопуринном; метотрексатом; аналогами платины, такими как цисплатин и карбоплатин; винбластинном; этопозидом (VP-16); ифосфамидом; митоксантроном; винкристином; НАВЕЛБИНОМ® (винорелбин); новантроном; тенипозидом; эдатрексатом; дауномицином; аминоклутетинном; капецитабином (КСЕЛОДА®); ибандронатом; СРТ-11; ингибитором топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитинном (DMFO); ретиноидами, такими как ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемыми солями, кислотами и производными любого из приведенных выше агентов.

В одном из вариантов реализации биологические агенты включают антитела, такие как алемтузумаб (Кампат), бевацизумаб (АВАСТЕКТ®, Genentech); цетуксимаб (ЭРБИТУКС®, Imclone); панитумумаб (ВЕКТИБИКС®, Amgen), ритуксимаб (РИТУКСАН®, Genentech/Biogen Idee), пертузумаб (ОМНИТАРГ®, 2C4, Genentech), трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН®, Genentech), тозитумомаб (Бексар, Corixia) и конъюгат антитела с лекарственным средством, гемтузумаб озогамидин (МИЛЮТАРГ®, Wyeth). Дополнительные гуманизированные моноклональные антитела, обладающие терапевтическим потенциалом в качестве агентов при использовании в комбинации с соединениями согласно изобретению, включают: аполизумаб, аселизумаб, атлизумаб, бапинеизумаб, биватузумаб мертанзин, кантузумаб мертанзин, целелизумаб, цертолизумаб пэгол, цидфузитумаб, цидтузумаб, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, эпратузумаб, эрлизумаб, фелвизумаб, фонтолизумаб, гемтузумаб озогамидин, инотузумаб озогамидин, ипилимумаб, лабетузумаб, линтузумаб, матузумаб, меполизумаб, мотавизумаб, мотовизумаб, натализумаб, нимотузумаб, ноловизумаб, нумавизумаб, окрелизумаб, омализумаб, паливизумаб, пасколизумаб, пекфузитумумаб, пектузумаб, пекселизумаб, раливизумаб, ранибизумаб, ресливизумаб, реслизумаб, ресивизумаб, ровелизумаб, руплизумаб, сибротузумаб, силлизумаб, сонтузумаб, такатузумаб тетраксетан, тадоцизумаб, тализумаб, тефибазумаб, тоцилизумаб, торализумаб, тукотузумаб целмолейкин, тукуситумаб, умавизумаб, уртоксазумаб, устекинумаб, висилизумаб и анти-интерлейкин-12 (АВТ-874/J695, Wyeth Research и Abbott Laboratories), который представляет собой рекомбинантное полноразмерное антитело IgG1 λ с исключительно человеческой последовательностью, генетически модифицированное для распознавания белка интерлейкина-12 р40.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам подавления прогрессирующего, уменьшения размера, накопления, уменьшения объема и/или иного подавления роста опухоли с применением по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4. В настоящем документе также предложены способы лечения основного заболевания, например, рака предстательной железы, и продления тем самым выживаемости субъекта.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления роста опухоли у субъекта, у которого имеется ответ на лечение агентом, разрушающим SMARCA2/4, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества агента, разрушающего SMARCA2/4.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления роста опухоли, где рост опухоли уменьшается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 22%, 24%, 26%, 28%, 30%, 32%, 34%, 36%, 38%, 40%, 42%, 44%, 46%, 48%, 50%, 52%, 54%, 56%, 58%, 60%, 62%, 64%, 66%, 68%, 70%, 72%, 74%, 76%, 78%, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%,

92%, 94%, 96%, 98% или 100% при измерении на основании объема опухоли.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления роста опухоли, где рост опухоли уменьшается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 22%, 24%, 26%, 28%, 30%, 32%, 34%, 36%, 38%, 40%, 42%, 44%, 46%, 48%, 50%, 52%, 54%, 56%, 58%, 60%, 62%, 64%, 66%, 68%, 70%, 72%, 74%, 76%, 78%, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 92%, 94%, 96%, 98% или 100% при измерении на основании абсолютного размера опухоли.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления роста опухоли, где рост опухоли уменьшается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 22%, 24%, 26%, 28%, 30%, 32%, 34%, 36%, 38%, 40%, 42%, 44%, 46%, 48%, 50%, 52%, 54%, 56%, 58%, 60%, 62%, 64%, 66%, 68%, 70%, 72%, 74%, 76%, 78%, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 92%, 94%, 96%, 98% или 100% при измерении на основании уровней экспрессии опухолевых маркеров данного типа опухоли.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления роста рака предстательной железы. В конкретных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления роста устойчивого к кастрации рака предстательной железы.

Соответственно, в настоящем изобретении также предложен способ лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, у которого выявлен ответ на лечение агентами, разрушающими SMARCA2/4, причем указанный способ включает введение эффективного количества агента, разрушающего SMARCA2/4, субъекту.

В определенных вариантах реализации описаны способы лечения рака предстательной железы или устойчивого к кастрации рака предстательной железы.

Исследовали активность андрогенного рецептора и профиль экспрессии генов при раке предстательной железы. Поиск биомаркера начинают с выявления гена с повышающей регуляцией и проверки указанного генного продукта в качестве потенциального биомаркера. Определение профиля экспрессии генов и взаимосвязи экспрессии с механизмом терапевтической устойчивости описано в Holzbeierlein et al, *Am. J. Path.* 164(1), стр.217-227, 2004. Несмотря на выявление повышенной или пониженной экспрессии определенных генов, при раке предстательной железы могут происходить геномные изменения определенных генов, включая: перегруппировку (факторы транскрипции ETS, RAF, KRAS); мутацию (андрогенный рецептор, PIK3CA, AKT, RAF, KRAS); амплификацию (андрогенный рецептор, PIK3CA, MYC, AURKA); утрату (PTEN, RBI). Другие известные опухоль-специфические изменения возникают в генах SPOP, FOXA1, AURKA, MED 12, MAGI-1 и CHD1. Слитые формы ETS могут быть обнаружены при более чем 50% случаев PrCa, и можно применять нацеленную терапию или биомаркер, например, нацеленное ингибирование PARP или DNAPK или анализ наличия слитых форм ETS в образцах пациента. Экспрессия онкогена, RAS/RAF, MYC, а также гена-супрессора опухоли RBI может быть подходящим биомаркером.

Как известно, андрогенный рецептор регулирует большой репертуар генов, определяющих идентичность и поведение клеток рака предстательной железы. Повышенная экспрессия длинной некодирующей РНК, например, PCGEM1 и PRNCR1, связана и коррелирует с восприимчивостью рака предстательной железы. Недавно была описана сильно повышенная экспрессия как PCGEM1, так и PRNCR1, при CRPC, и они связывают и активируют как лиганд-зависимые, так и лиганд-независимые опосредованные AR программы активации и могут приводить к неконтролируемой пролиферации клеток рака предстательной железы. (Yang et al. *Nature* 2013, 500(7464):598-602).

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом; причем указанное заболевание или нарушение включает по меньшей мере одно из опухоль-специфических изменений, выбранных из:

- a) мутации, амплификации или повышенной экспрессии гена андрогенного рецептора (AR);
- b) мутации потери функции или вредной мутации гомолога фосфатазы и тензина (PTEN); и
- c) геномной перестройки, которая приводит к транслокации генов TMPRSS2 и ERG.

В определенных вариантах реализации субъект страдает от заболеваний предстательной железы.

В определенных вариантах реализации заболевание предстательной железы представляет собой рак предстательной железы.

В определенных вариантах реализации заболевание предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации рак предстательной железы.

В определенных вариантах реализации субъекту проводили кастрацию.

В определенных вариантах реализации субъекту проводили антиандрогенную терапию.

В определенном варианте реализации в настоящем изобретении предложен способ отбора субъекта, страдающего от заболевания предстательной железы, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4, включающий:

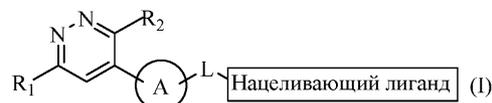
- a) выделение биологического образца у субъекта;
- b) определение наличия по меньшей мере одного опухоль-специфического изменения в биологическом образце;
- c) отбор субъекта, в образце которого имеется по меньшей мере одно опухоль-специфическое изме-

нение, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4; и

d) введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4, выбранному субъекту.

Соединения, применяемые в настоящем изобретении.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, у которого выявлен ответ на лечение согласно способам, описанным в настоящем документе, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества агента, разрушающего SMARCA2/4; где агент, разрушающий SMARCA2/4, представлен соединением формулы (I):

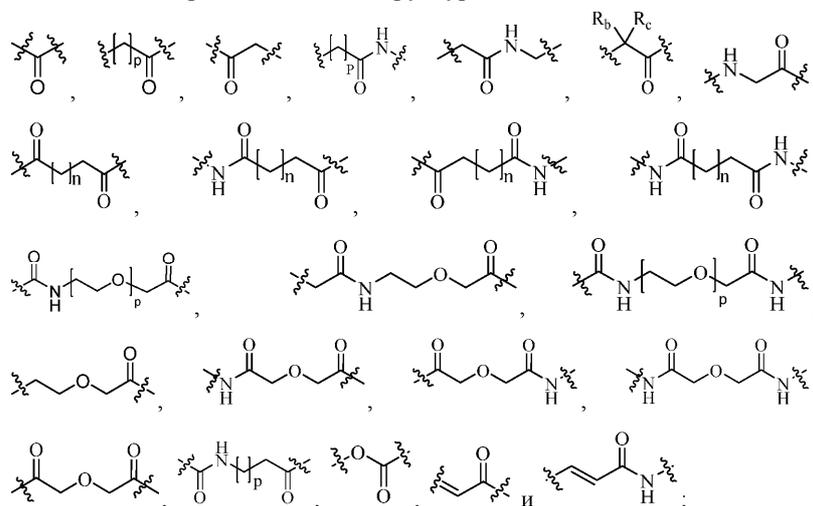


или его фармацевтически приемлемой солью или стереоизомером; где

$R_1$  представляет собой водород, галоген, алкил, алкенил, алкокси, гидроксил, гидроксиалкил,  $-\text{COOR}_a$ ,  $-\text{CON}(\text{R}_a)_2$  или арил; причем арил необязательно замещен по меньшей мере одним из гидроксильной, алкоксильной, галогенной, алкильной, амино-,  $-\text{ONa}$ ,  $-\text{COOR}_a$  и  $-\text{OCOR}_a$ ; при этом  $R_a$  в каждом случае выбран из водорода и алкила;

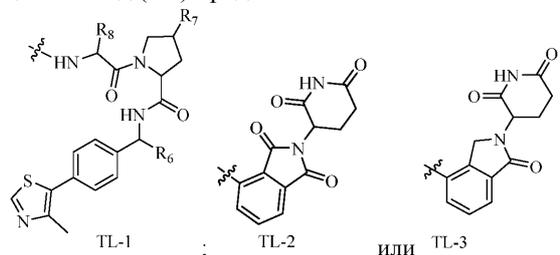
$R_2$  представляет собой  $-\text{NR}_3\text{R}_4$  или  $\text{OR}_3$ ; при этом  $R_3$  и  $R_4$  независимо выбраны из водорода и алкила; кольцо А представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним из гидроксильной, галогенной и алкильной;

L представляет собой линкер с химической структурой:



при этом левая сторона линкера присоединена к кольцу А, и правая сторона линкера присоединена к нацеливающему лиганду (TL);

$R_b$  представляет собой водород или алкил;  $R_c$  представляет собой алкил; "n" равен от 0 до 10, и "p" равен от 1 до 5; нацеливающий лиганд (TL) представляет собой



при этом

$R_6$  выбран из водорода, алкила, ацила и галогеналкила;

$R_7$  выбран из  $-\text{OR}_5$  и галогена; причем  $R_5$  выбран из водорода, алкила, ацила и Na; и

$R_8$  представляет собой водород или алкил.

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, у которого выявлен ответ на лечение согласно способам, описанным в настоящем документе, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества агента, разрушающего SMARCA2/4; где агент, разрушающий SMARCA2/4, представлен соединениями формулы (IA):



или их фармацевтически приемлемыми солями или стереоизомерами;

где  $R_1$ , кольцо A, L и нацеливающий лиганд такие, как определено для формулы (I).

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, у которого выявлен ответ на лечение согласно способам, описанным в настоящем документе, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества агента, разрушающего SMARCA2/4;

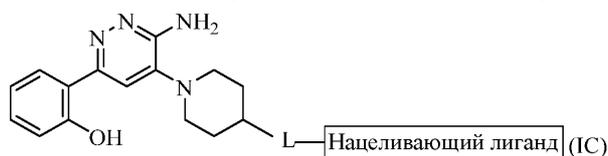
где агент, разрушающий SMARCA2/4, представлен соединениями формулы (IB):



или их фармацевтически приемлемыми солями или стереоизомерами; где кольцо A, L и нацеливающий лиганд такие, как определено для формулы (I).

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, у которого выявлен ответ на лечение согласно способам, описанным в настоящем документе, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества агента, разрушающего SMARCA2/4;

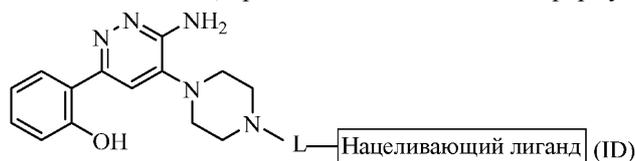
где агент, разрушающий SMARCA2/4, представлен соединениями формулы (IC):



или их фармацевтически приемлемыми солями или стереоизомерами; где L и нацеливающий лиганд такие, как определено для формулы (I).

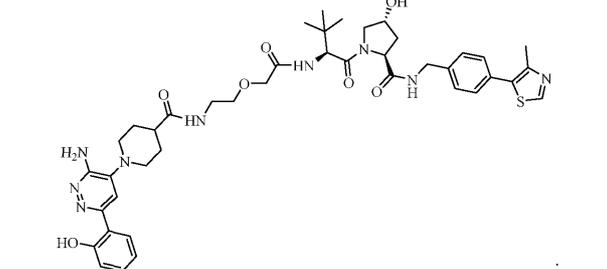
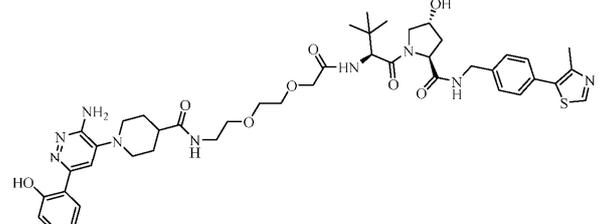
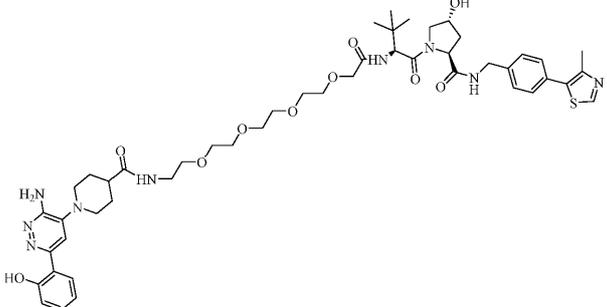
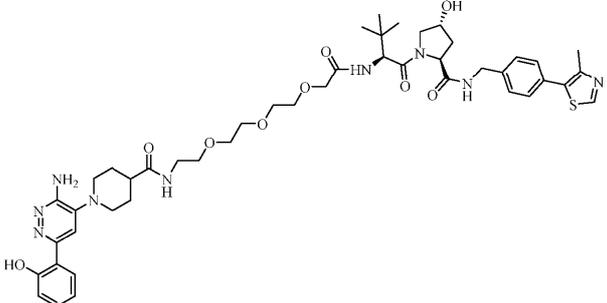
В еще одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, у которого выявлен ответ на лечение согласно способам, описанным в настоящем документе, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества агента, разрушающего SMARCA2/4;

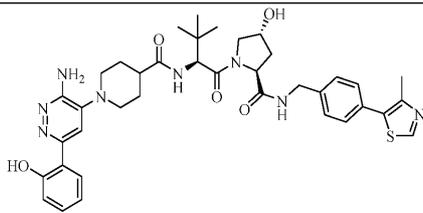
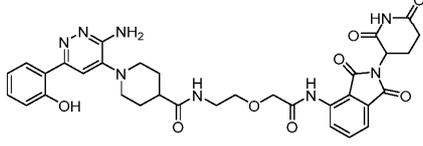
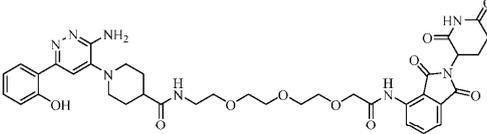
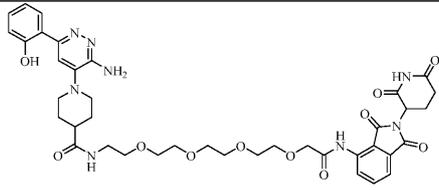
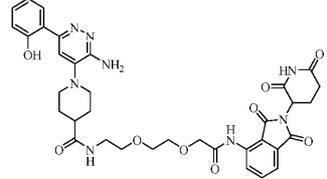
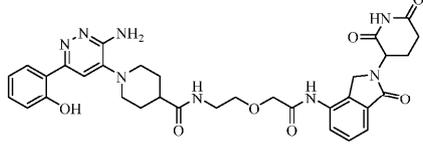
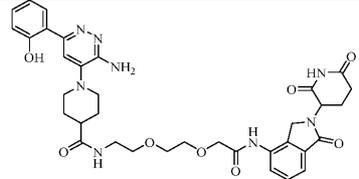
где агент, разрушающий SMARCA2/4, представлен соединениями формулы (ID):

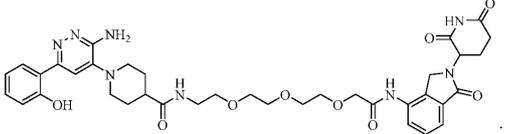
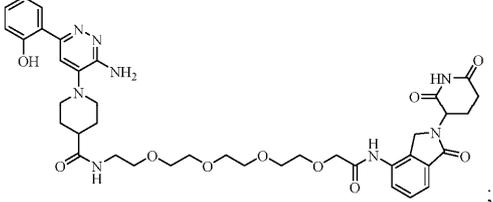
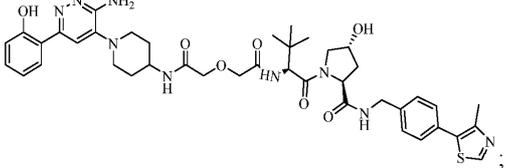
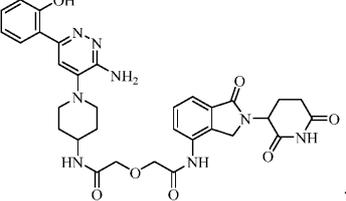
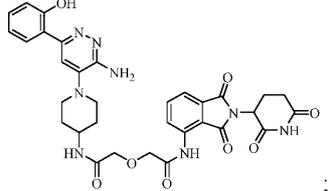
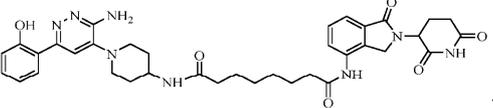
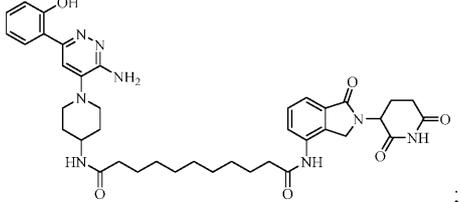


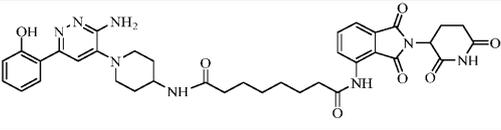
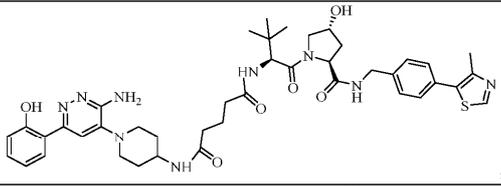
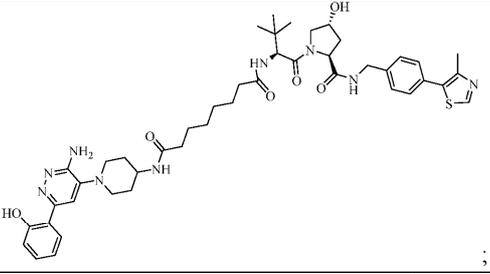
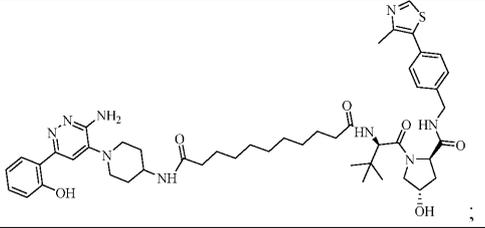
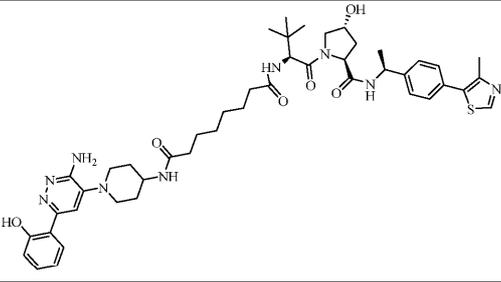
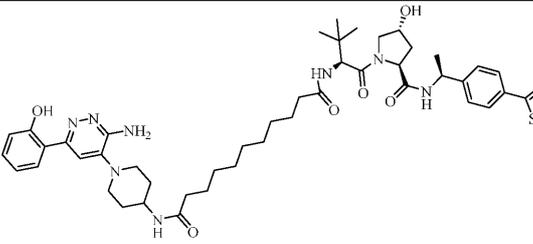
или их фармацевтически приемлемыми солями или стереоизомерами; где L и нацеливающий лиганд такие, как определено для формулы (I).

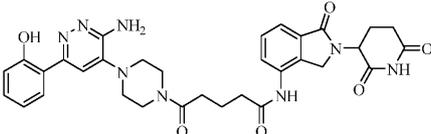
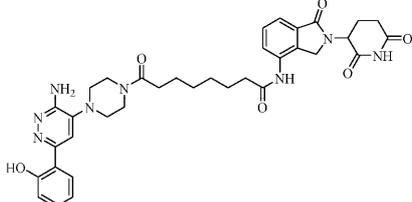
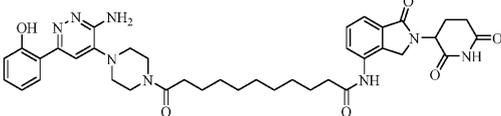
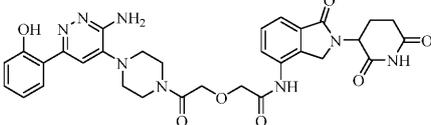
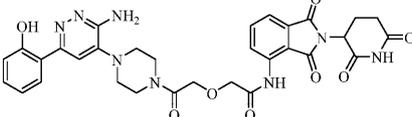
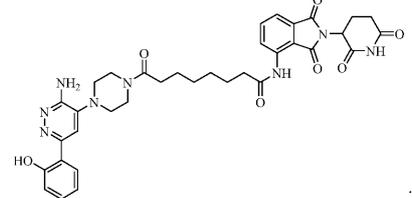
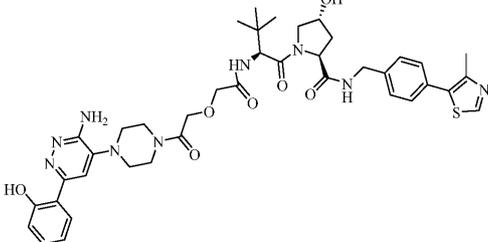
В определенных вариантах способов, описанных в настоящем документе, агент, разрушающий SMARCA2/4, представляет собой соединение химической структуры:

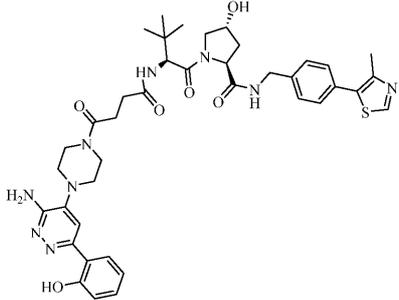
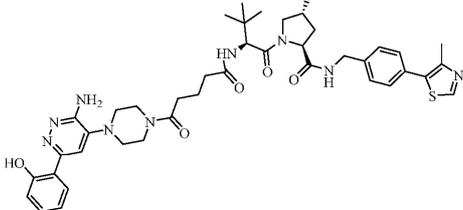
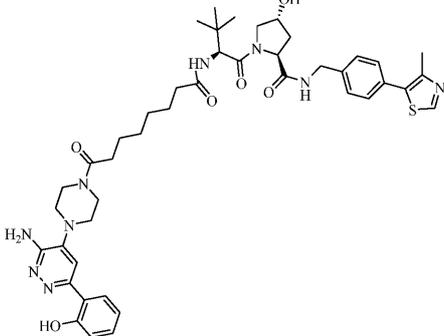
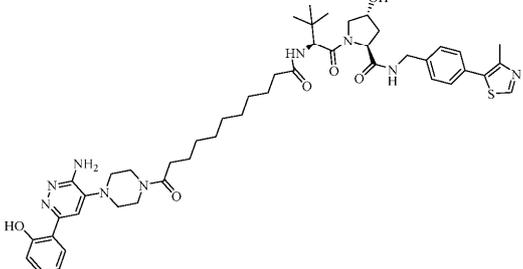
№ соединения	Структура
1.	
2.	
3.	
4.	

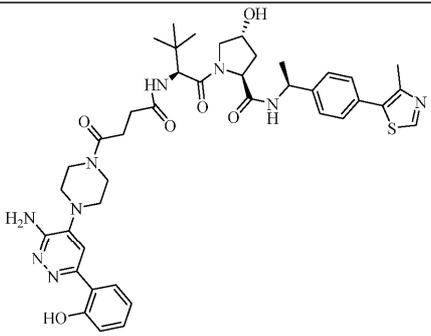
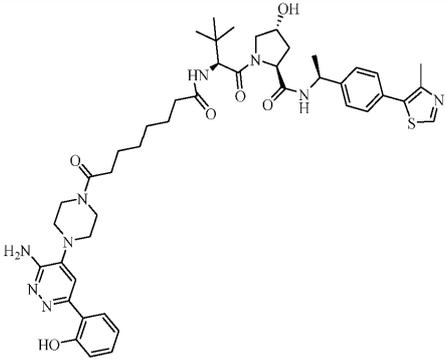
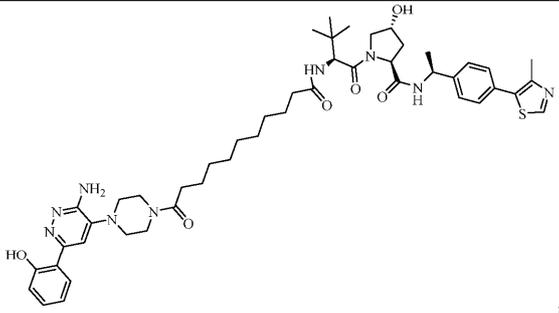
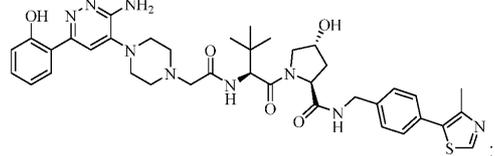
5.	 ;
6.	 ;
7.	 ;
8.	 ;
9.	 ;
10.	 ;
11.	 ;

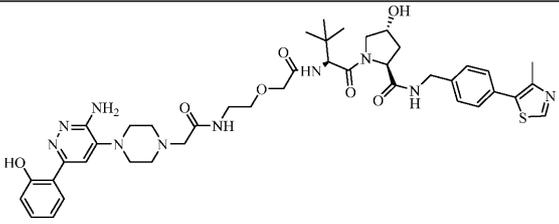
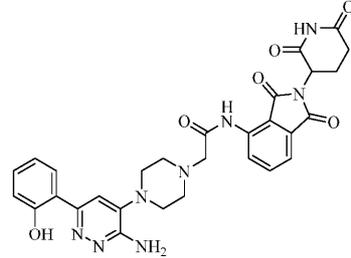
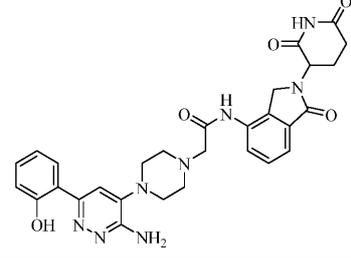
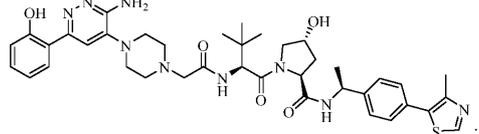
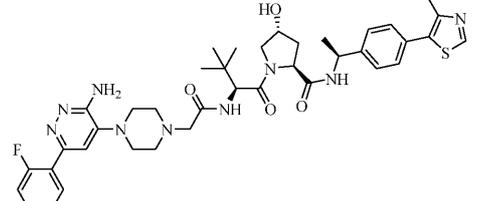
12.	
13.	
14.	
15.	
16.	
17.	
18.	

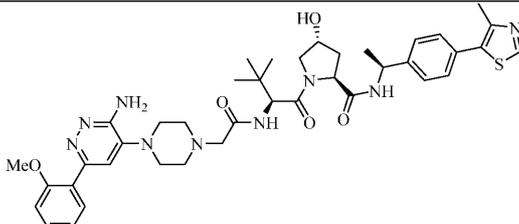
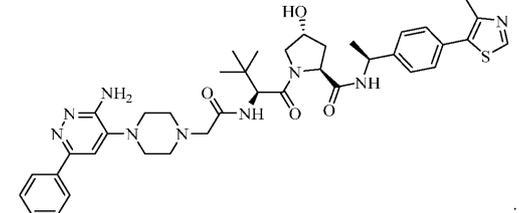
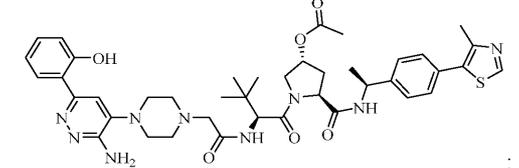
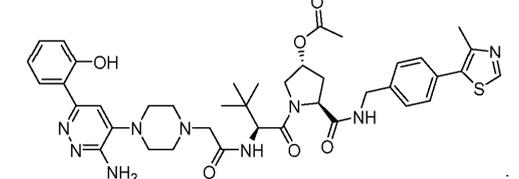
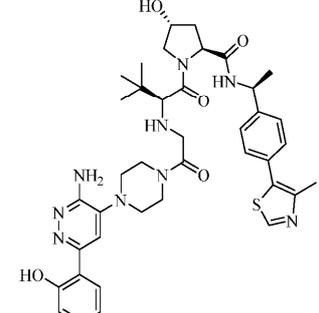
19.	
20.	
21.	
22.	
23.	
24.	

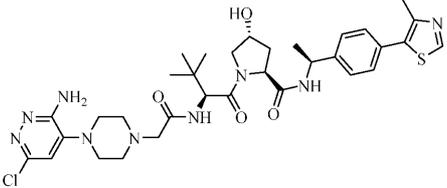
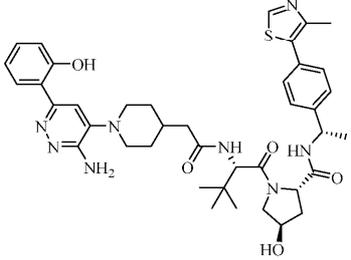
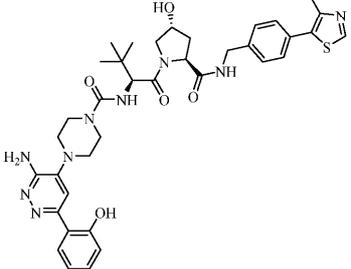
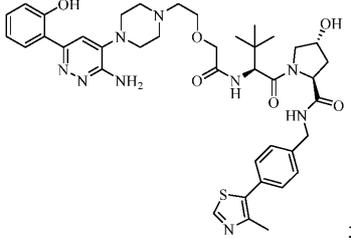
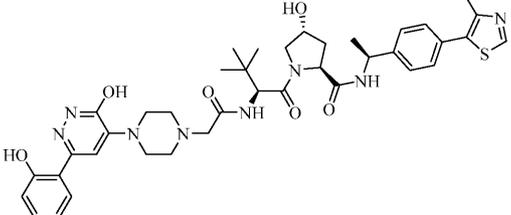
25.	
26.	
27.	
28.	
29.	
30.	
31.	

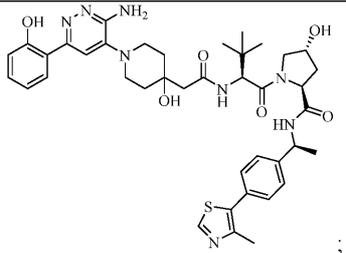
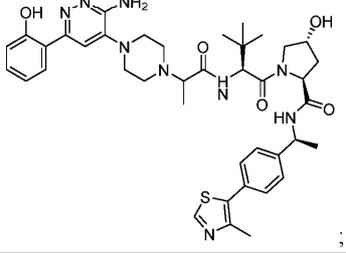
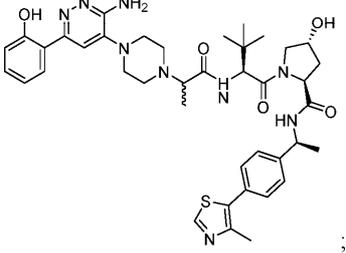
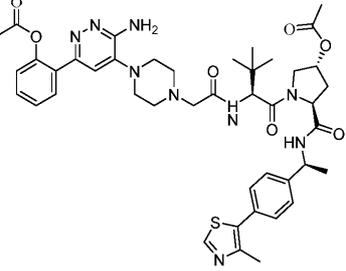
32.	 ;
33.	 ;
34.	 ;
35.	 ;

36.	 ;
37.	 ;
38.	 ;
39.	 ;

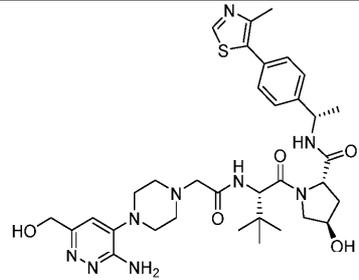
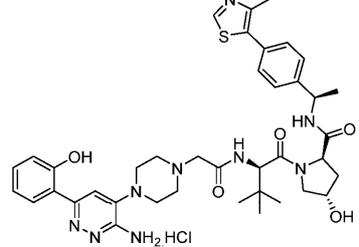
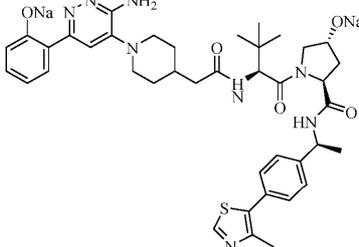
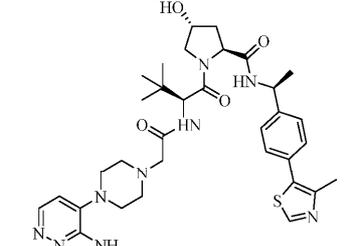
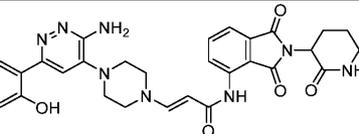
40.	 ;
41.	 ;
42.	 ;
43.	 ;
44.	 ;

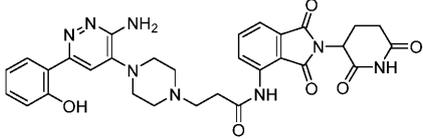
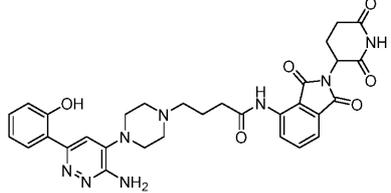
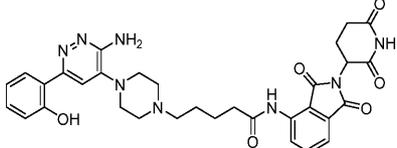
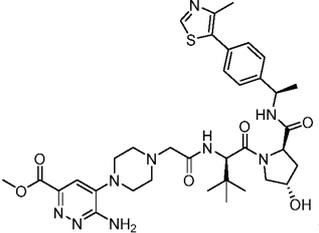
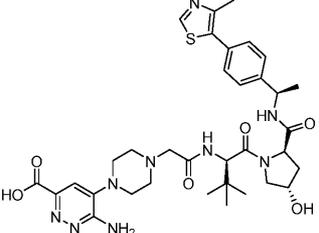
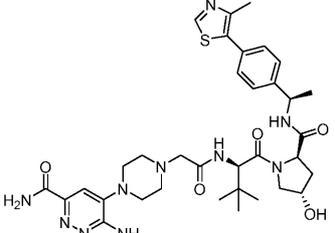
45.	 ;
46.	 ;
47.	 ;
48.	 ;
49.	 ;

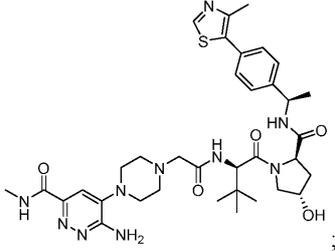
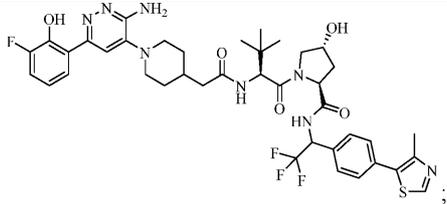
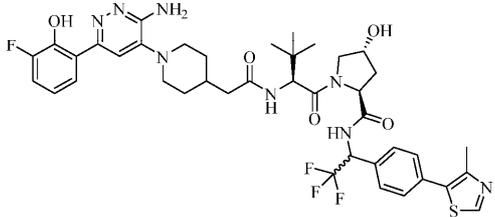
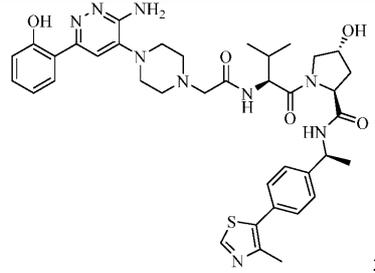
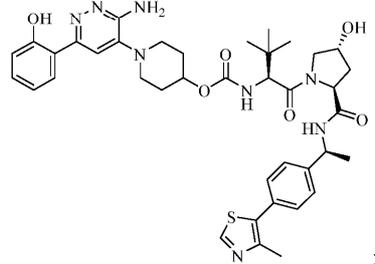
50.	 ;
51.	 ;
52.	 ;
53.	 ;
54.	 ;

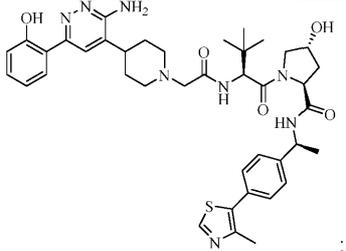
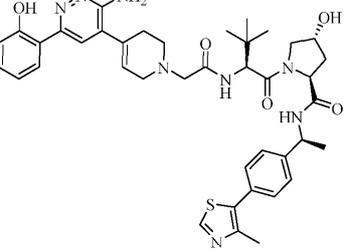
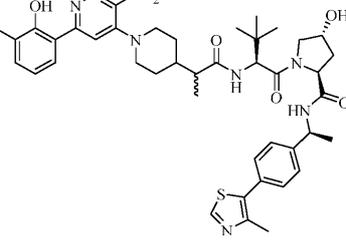
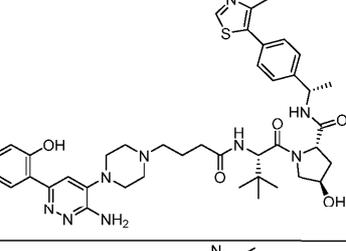
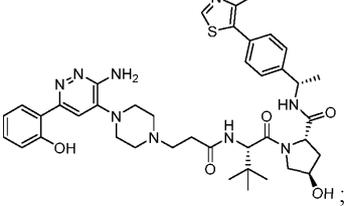
55.	
56.	
57. и 58.	 <p>изомер-1 и изомер-2</p>
59.	

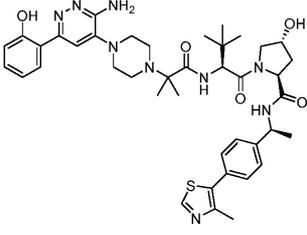
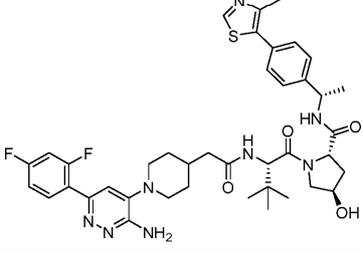
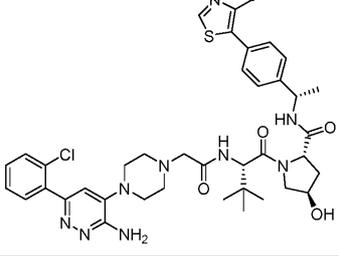
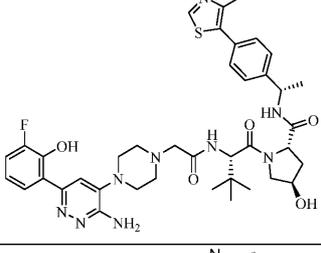
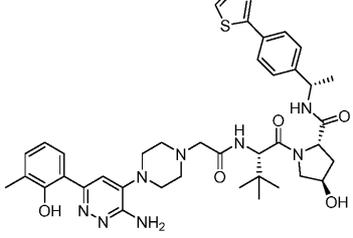
60.	 ;
61.	 ;
62.	 ;
63.	 ;

64.	
65.	
66.	
67.	
68.	

69.	
70.	
71.	
72.	
73.	
74.	

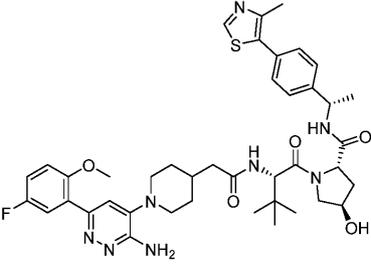
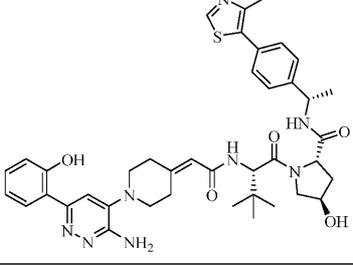
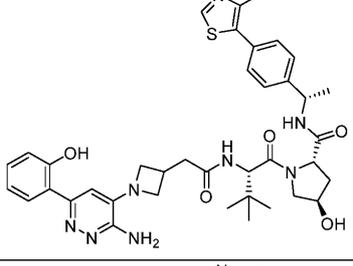
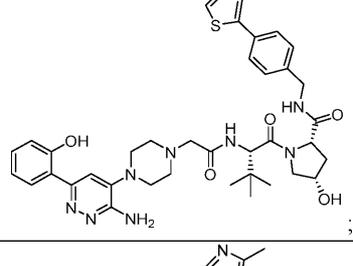
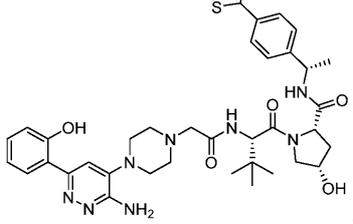
75.	
76.	
77. и 78.	 <p style="text-align: center;">изомер-1 и изомер-2</p>
79.	
80.	

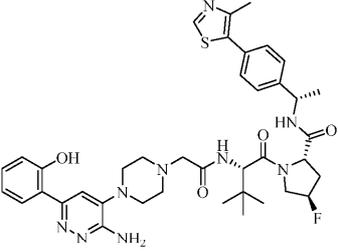
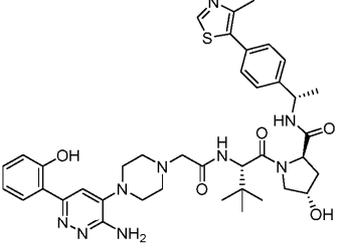
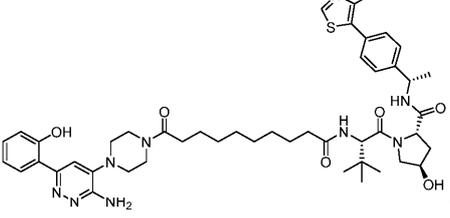
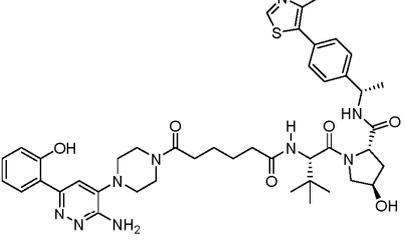
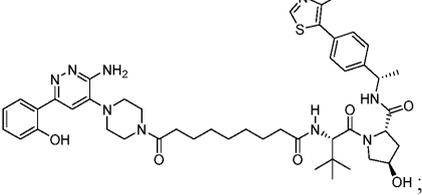
81.	
82.	
83. и 84.	 <p>изомер-1 и изомер-2</p>
85.	
86.	

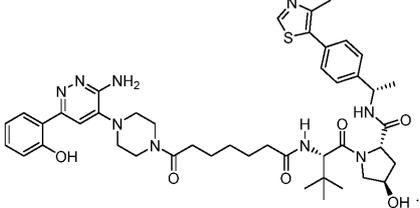
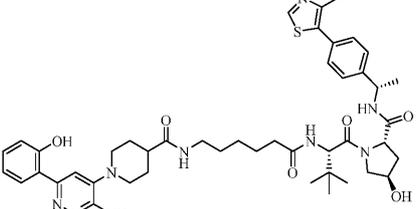
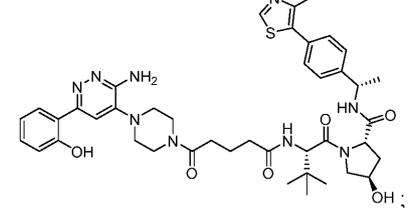
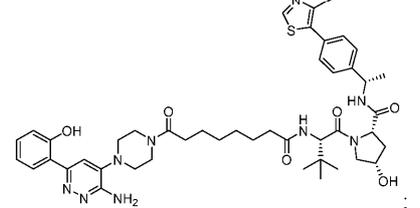
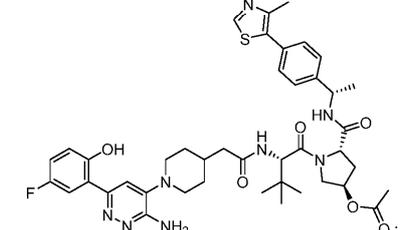
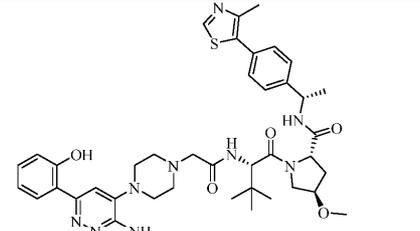
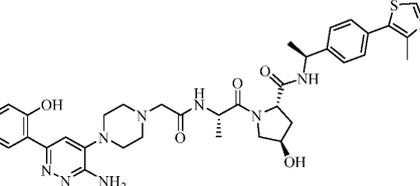
87.	
88.	
89.	
90.	
91.	

92.	<chem>CN1C=NC(=C1)C(=O)O; CN1C=NC(=C1)C(C)C2=CC=C(C=C2)C3=CN=C(S3)C; CC(C)(C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N1CCN(C1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C2OCCN2</chem>
93.	<chem>CN1C=NC(=C1)C(=O)O; CN1C=NC(=C1)C(C)C2=CC=C(C=C2)C3=CN=C(S3)C; CC(C)(C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N1CCN(C1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C2OCCN2</chem>
94.	<chem>CN1C=NC(=C1)C(=O)O; CN1C=NC(=C1)C(C)C2=CC=C(C=C2)C3=CN=C(S3)C; CC(C)(C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N1CCN(C1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C2OCCN2</chem>
95.	<chem>CN1C=NC(=C1)C(=O)O; CN1C=NC(=C1)C(C)C2=CC=C(C=C2)C3=CN=C(S3)C; CC(C)(C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N1CCN(C1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C2OCCN2</chem>
96.	<chem>CN1C=NC(=C1)C(=O)O; CN1C=NC(=C1)C(C)C2=CC=C(C=C2)C3=CN=C(S3)C; CC(C)(C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N1CCN(C1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C2OCCN2</chem>

97.	<chem>Cc1nc(C)sc1-c2ccc(cc2)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C[C@H](O)N)C(=O)NCC3CCN(C3)c4cnc(N)c4c5ccccc5F</chem>
98.	<chem>Cc1nc(C)sc1-c2ccc(cc2)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C[C@H](O)N)C(=O)NCC3CCN(C3)c4cnc(N)c4c5cc(O)c(F)cc5</chem>
99.	<chem>Cc1nc(C)sc1-c2ccc(cc2)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C[C@H](O)N)C(=O)NCC3CCN(C3)c4cnc(N)c4c5cc(O)c(F)c5</chem>
100.	<chem>Cc1nc(C)sc1-c2ccc(cc2)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C[C@H](O)N)C(=O)NCC3CCN(C3)c4cnc(N)c4c5cc(F)ccc5</chem>
101.	<chem>Cc1nc(C)sc1-c2ccc(cc2)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C[C@H](O)N)C(=O)NCC3CCN(C3)c4cnc(N)c4c5cc(O)c(F)c(F)c5</chem>

102.	
103.	
104.	
105.	
106.	

107.	
108.	
109.	
110.	
111.	

112.	
113.	
114.	
115.	
116.	
117.	
118.	

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ отбора пациента, страдающего от рака предстательной железы, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4, включающий:

- выделение биологического образца у пациента;
- определение возможного наличия одного или более опухоль-специфических изменений; и
- отбор пациента, в образце которого присутствует по меньшей мере одно опухоль-специфическое изменение, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ отбора субъекта, страдающего от рака предстательной железы, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4, включающий:

- a) выделение биологического образца у пациента;
- b) определение возможного наличия одного или более опухоль-специфических изменений; и
- c) отбор пациента, в образце которого присутствует по меньшей мере одно опухоль-специфическое изменение, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4; и
- d) лечение с применением терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4, у выбранного пациента.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ отбора пациента, страдающего от рака предстательной железы, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4, включающий:

- a) выделение биологического образца у пациента;
- b) определение возможного наличия одного или более опухоль-специфических изменений; где опухоль-специфические изменения включают:
  - мутацию, амплификацию или повышенную экспрессию гена андрогенного рецептора (AR);
  - мутацию потери функции или вредную мутацию гомолога фосфатазы и тензина (PTEN); или
  - геномную перестройку, которая приводит к транслокации генов TMPRSS2 и ERG; и
- c) отбор пациента, в образце которого присутствует по меньшей мере одно опухоль-специфическое изменение, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ отбора пациента, страдающего от рака предстательной железы, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4, в комбинации с другим терапевтическим агентом, включающий:

- a) выделение биологического образца у пациента;
- b) определение возможного наличия одного или более опухоль-специфических изменений; и
- c) отбор пациента, в образце которого присутствует по меньшей мере одно опухоль-специфическое изменение, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4, в комбинации с другим терапевтическим агентом; и
- d) лечение с применением терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4, в комбинации с другим терапевтическим агентом у выбранного пациента.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ отбора субъекта, страдающего от заболевания предстательной железы, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4, причем указанный способ проводят *in vitro*.

В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления пролиферации клеток рака предстательной железы у субъекта, включающий:

- i. выделение биологического образца у субъекта;
- ii. определение наличия опухоль-специфических изменений, выбранных из:
  - мутации, амплификации или повышенной экспрессии гена андрогенного рецептора (AR);
  - мутации потери функции или вредной мутации гомолога фосфатазы и тензина (PTEN); и
  - геномной перестройки, которая приводит к транслокации гена TMPRSS2 и гена ERG;
- iii. введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4, субъекту, если у него имеется по меньшей мере одно из опухоль-специфических изменений.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления пролиферации клеток рака предстательной железы, включающий стадию приведения клеток рака предстательной железы в контакт по меньшей мере с одним агентом, разрушающим SMARCA2/4; где агент, разрушающий SMARCA2/4, представлен соединением формулы (I).

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления пролиферации клеток рака предстательной железы, имеющих одно или более опухоль-специфических изменений, включающий стадию приведения клеток рака предстательной железы в контакт по меньшей мере с одним агентом, разрушающим SMARCA2/4; где агент, разрушающий SMARCA2/4, представлен соединением формулы (I).

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления пролиферации клеток рака предстательной железы, включающий стадию приведения клеток рака предстательной железы в контакт по меньшей мере с одним агентом, разрушающим SMARCA2/4; где агент, разрушающий SMARCA2/4, представляет собой соединение, описанной в табл. А.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления пролиферации клеток рака предстательной железы, имеющих одно или более опухоль-специфических изменений, включающий стадию приведения клеток рака предстательной железы в контакт по меньшей мере с одним агентом, разрушающим SMARCA2/4; где агент, разрушающий SMARCA2/4, представляет собой соединение, описанное в табл. А.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления пролиферации клеток рака предстательной железы, где клетки рака предстательной железы содержат опухоль предстательной железы, присутствующую у субъекта.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления пролиферации клеток рака предстательной железы, где способ проводят *in vitro*.

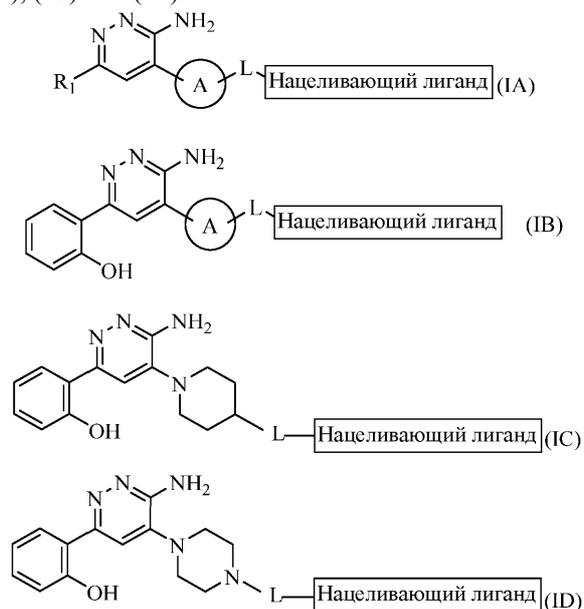
В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ отбора субъекта, страдающего от заболевания предстательной железы, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4, включающий:

- выделение биологического образца у субъекта;
- определение возможного наличия одного или более опухоль-специфических изменений в биологическом образце;
- отбор субъекта, в образце которого присутствует по меньшей мере одно опухоль-специфическое изменение, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4; и
- лечение с применением терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4, у выбранного субъекта.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ отбора субъекта, страдающего от заболевания предстательной железы, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4, в комбинации с другим терапевтическим агентом, включающий:

- выделение биологического образца у субъекта;
- определение возможного наличия одного или более опухоль-специфических изменений в биологическом образце;
- отбор субъекта, в образце которого присутствует по меньшей мере одно опухоль-специфическое изменение, для лечения агентом, разрушающим SMARCA2/4, в комбинации с другим терапевтическим агентом; и
- лечение с применением терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4, в комбинации с другим терапевтическим агентом у выбранного субъекта.

В определенных вариантах реализации агент, разрушающий SMARCA2/4, представляет собой соединение формулы (IA), (IB), (IC) или (ID):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение для применения в способе отбора субъекта, страдающего от рака предстательной железы, причем соединение представлено соединением формулы (I):



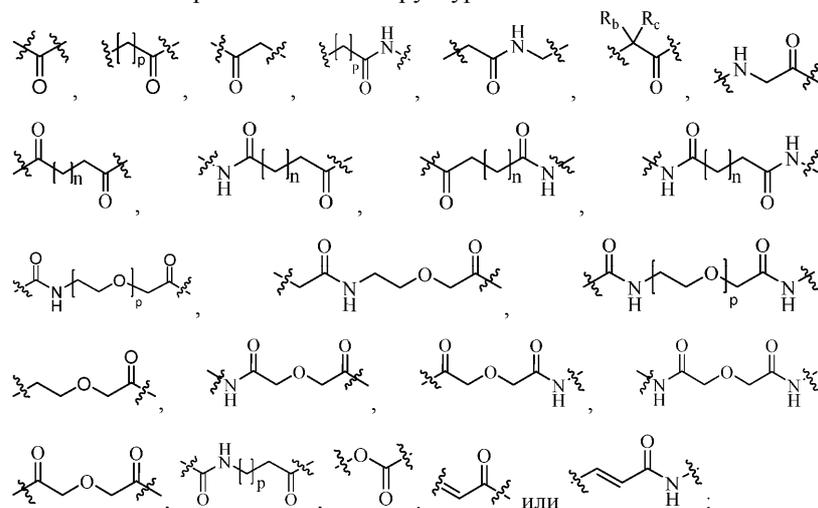
или его фармацевтически приемлемой солью или стереоизомером; где

$R_1$  представляет собой водород, галоген, алкил, алкенил, алкокси, гидроксильный, гидроксильный алкил,  $-COOR_a$ ,  $-CON(R_a)_2$  или арил; причем арил необязательно независимо замещен по меньшей мере одним из гидроксильного, алкокси, галогена, алкила, амино,  $-ONa$ ,  $-COOR_a$  или  $-OCOR_a$ ; при этом  $R_a$  в каждом случае представляет собой водород или алкил;

$R_2$  представляет собой  $-NR_3R_4$  или  $-OR_3$ ; причем  $R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой водород или алкил;

кольцо А представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное по меньшей мере одним из гидрокси, галогена или алкила;

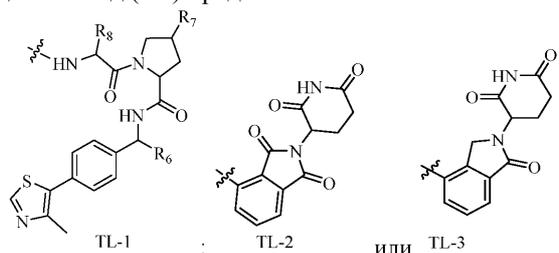
L представляет собой линкер с химической структурой:



при этом

левая сторона линкера присоединена к кольцу А, и правая сторона линкера присоединена к нацеливающему лиганду (TL);

$R_b$  представляет собой водород или алкил;  $R_c$  представляет собой алкил; "n" равен от 0 до 10, и "p" равен от 1 до 5; нацеливающий лиганд (TL) представляет собой



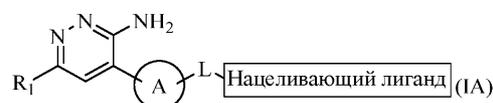
при этом

$R_6$  представляет собой водород, алкил, ацил или галогеналкил;

$R_7$  представляет собой  $-OR_5$  или галоген; причем  $R_5$  представляет собой водород, алкил, ацил или Na; и

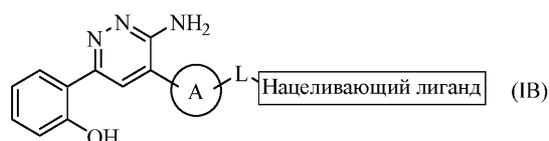
$R_8$  представляет собой водород или алкил.

В определенных вариантах реализации соединение для применения в способе отбора субъекта, страдающего от рака предстательной железы, представляет собой соединение, представленное соединением формулы (IA):



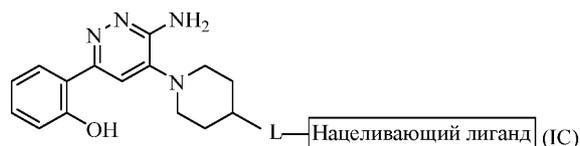
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

В определенных вариантах реализации соединение для применения в способе отбора субъекта, страдающего от рака предстательной железы, представляет собой соединение, представленное соединением формулы (IB):



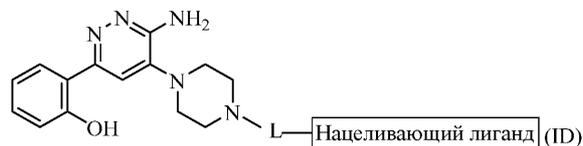
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

В определенных вариантах реализации соединение для применения в способе отбора субъекта, страдающего от рака предстательной железы, представляет собой соединение, представленное соединением формулы (IC):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

В определенных вариантах реализации соединения для применения в способе отбора субъекта, страдающего от рака предстательной железы, представляет собой соединение, представленное соединением формулы (ID):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

### Определения

Следует отметить, что в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа (соотв. англ. артиклям "a", "an" и "the") включают множественное число, если по контексту явным образом не требуется иное. Таким образом, например, описание "биомаркера" включает смесь двух или более биомаркеров и т.д.

Предполагается, что в настоящем документе термины "содержит", "содержащий", "включает", "включающий", "имеет", "имеющий" и любые их формы охватывают неисключительное включение, таким образом, процесс, способ, продукт, изготавливаемый конкретным способом, или композиция, который(-ая) содержит, включает или имеет элемент или перечень элементов, не включают исключительно указанные элементы, но также может включать другие элементы, не перечисленные в явном виде, или присущие указанному(-ой) процессу, способу, продукту, изготавливаемому конкретным способом, или композиции.

В настоящем документе термин "опухоль-специфические изменения" относится к любому изменению генома, которое приводит к изменению последовательности ДНК, последовательности мРНК, последовательности белка, изменениям экспрессии генов (влияющие на количество как мРНК, так и белка) или их комбинациям. Опухоль-специфические изменения включают, но не ограничиваются указанными, вредные мутации (например, мутации, которые снижают или устраняют либо функцию гена, либо экспрессию гена), мутации с потерей функции, мутации с приобретением функции и т.д. Опухоль-специфические изменения включают вставки вирусного генетического материала в геном инфицированных клеток хозяина (например, папилломавируса человека). Опухоль-специфические изменения включают микросателлиты или другие повторяющиеся участки ДНК (например, короткие tandemные повторы или простые повторы последовательностей).

В настоящем документе фраза "мутация с приобретением функции" в отношении какого-либо конкретного гена или генного продукта относится к типу мутации, при которой измененный генный продукт приобретает новую молекулярную функцию или новый профиль экспрессии гена.

В настоящем документе мутация с "потерей функции" (LOF) относится к мутации или аллелю гена, в результате чего генный продукт (такой как кодируемый белок) имеет пониженную по сравнению с обычной функцией в клетке или организме (включая клетку человека или организм человека) или вообще теряет функцию. Если в аллеле происходит полная потеря функции (нулевой аллель), ее часто называют аморфной мутацией. Фенотипы, связанные с мутациями потери функции, часто являются рецессивными.

В настоящем документе термин "повышенная экспрессия" при описании гена (например, онкогенного драйверного гена) относится к любому повышению уровня мРНК белка или их комбинаций, соответствующих гену, по сравнению с нормой. Например, термин "повышенная экспрессия гена AR" относится к любому повышению уровня мРНК, уровня белка или их комбинаций, соответствующих гену AR.

В настоящем документе термин "геномная перестройка генов TMPRSS2 и ERG" относится к любой перестройке генов TMPRSS2 и ERG, которая связана с раком предстательной железы, и может включать слияние генов TMPRSS2 и ERG. Указанная геномная перестройка может приводить к транслокации генов TMPRSS2 и ERG.

Предполагается, что в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" фармацевтического агента или комбинации агентов относится к количеству агента(-ов), которое обеспечивает терапевтическое действие у субъекта, которого лечат, при приемлемом отношении польза/риск, которое относится к любому медикаментозному лечению. Терапевтическое действие может быть объективным (т.е. может быть измерено в некотором исследовании или с использованием маркера) или субъективным (т.е. сам субъект сообщает об эффекте или ощущает указанное действие). Терапевтически эффективное количество обычно вводят в рамках режима введения, который может включать несколько стандартных доз. Для любого конкретного фармацевтического агента терапевтически эффективное ко-

личество (и/или соответствующая доза в рамках эффективного режима введения) может варьироваться, например, в зависимости от способа введения, комбинации с другими фармацевтическими агентами. Кроме того, конкретное терапевтически эффективное количество (и/или стандартная доза) для любого конкретного субъекта может зависеть от разных факторов, включая нарушение, которое лечат, и тяжесть нарушения; активность конкретного применяемого фармацевтического агента; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион субъекта; время введения, способ введения и/или скорость выведения или метаболизма конкретного применяемого фармацевтического агента; продолжительность лечения; и схожие факторы, хорошо известные в области медицины.

В настоящем документе термин "лечение" (а также "лечить" или "способ лечения") относится к любому введению фармацевтического агента, лекарственного средства или препарата, которое частично или полностью ослабляет, снижает, облегчает, подавляет, задерживает появление, снижает тяжесть и/или снижает частоту одного или более симптомов или отличительных признаков конкретного заболевания, нарушения, синдрома и/или состояния. Указанное лечение можно проводить у субъекта, который не ощущает признаки соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния, и/или у субъекта, который ощущает только ранние признаки заболевания, нарушения и/или состояния. В качестве альтернативы или в дополнение, указанное лечение можно проводить у субъекта, который ощущает один или более установленных признаков соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния.

В настоящем документе термины "необязательный" или "необязательно" означают, что описываемое далее событие или условие может происходить (выполняться) или может не происходить (не выполняться), и в описание включены случаи, в которых указанное событие или условие происходит (выполняется), а также случаи, в которых оно не происходит (не выполняется). Например, "необязательно замещенный алкил" относится к алкилу, который может быть замещен, а также к событию или условию, при котором алкил не является замещенным.

Термин "замещенный" относится к фрагментам, содержащим заместители, заменяющие атом водорода при одном или более атомах углерода в остоле. Следует понимать, что "замещение" или "замещенный" включает подразумеваемое условие, что указанное замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что указанное замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, которое не подвергается самопроизвольному превращению, например, посредством перегруппировки, циклизации, элиминации и т.д. В настоящем документе подразумевается, что термин "замещенный" включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. В соответствующих органических соединениях могут присутствовать один или более допустимых заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными. Для задач настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут содержать водородные заместители и/или допустимые заместители органических соединений, описанные в настоящем документе, которые удовлетворяют правилу валентности для гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформат), алкоксил, оксо, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, amino, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероарил, гетероциклоалкил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники понятно, что сами заместители, в соответствующих случаях, могут быть замещены. Описание в настоящем документе химических фрагментов, которые не обозначены конкретным образом как "незамещенные", включают замещенные варианты. Например, описание "арильной группы" или фрагмента неявным образом включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

В настоящем документе термин "алкил" относится к насыщенным алифатическим группам, включая, но не ограничиваясь указанными,  $C_1$ - $C_{10}$  линейные алкильные группы или  $C_3$ - $C_{10}$  разветвленные алкильные группы. Предпочтительно, "алкильная" группа относится к  $C_1$ - $C_6$  линейным алкильным группам или  $C_3$ - $C_6$  разветвленным алкильным группам. Наиболее предпочтительно, "алкильная" группа относится к  $C_1$ - $C_4$  линейным алкильным группам или  $C_3$ - $C_8$  разветвленным алкильным группам. Примеры "алкилов" включают, но не ограничиваются указанными, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил и 4-октил. "Алкильная" группа может быть необязательно замещенной.

В настоящем документе термин "галогеналкил" относится к алкилу, замещенному одним или более атомами галогенов, где галоген и алкильная группа такие, как определено выше. Примеры "галогеналкилов" включают, но не ограничиваются указанными, фторметил, дифторметил, хлорметил, трифторметил и 2,2,2-трифторэтил.

В настоящем документе термин "гидроксиалкил" или "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, такой как определено выше, где один или более атомов водорода в алкильной группе заменены на гидроксильные группы. Примеры гидроксилалкильных фрагментов включают, но не ограничиваются

указанными,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ .

В настоящем документе "гетероциклоалкил" относится к неароматической, насыщенной или частично насыщенной, мостиковой бициклической, спироциклической, моноциклической или полициклической системе колец, содержащей от 3 до 15 членов, содержащей по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранный(-ую) из O, N, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH и C(O), причем остальные атомы в кольце независимо выбраны из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы. Термин "гетероциклоалкил" также относится к мостиковой бициклической системе колец, содержащей по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранный(-ую) из O, N, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH and и C(O). Примеры "гетероциклоалкилов" включают, но не ограничиваются указанными, азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, дигидропиридинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидро-тиофенил, дигидропиранил, индолинил, индолинилметил, изоиндолинил, оксоизоиндолинил, диоксоизоиндолинил, аза-бициклооктанил, диазабициклооктанил, азацинил, хроманил, изохроманил, ксантенил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил. Гетероциклоалкильный заместитель может быть присоединен либо через атом углерода, либо через гетероатом. Гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещена одной или более подходящими группами по одной или более указанным выше группам. Предпочтительно, "гетероциклоалкил" относится к 5-6-членному кольцу, выбранному из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, имидазолидинила, пирролидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиранила, морфолинила и тиоморфолинила. Все гетероциклоалкилы необязательно замещены одной или более указанными выше группами.

В настоящем документе термин "гетероарил" отдельно или в комбинации с другим(-и) термином(-ами) обозначает полностью ненасыщенную систему колец, содержащую всего от 5 до 14 атомов в кольце. По меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой гетероатом (т.е. кислород, азот или серу), причем остальные атомы/группы в кольце независимо выбраны из углерода, кислорода, азота или серы. Гетероарил может содержать одно кольцо (моноциклический) или несколько колец (бициклический, трициклический или полициклический), конденсированных друг с другом или соединенных ковалентной связью. Предпочтительно, "гетероарил" представляет собой 5-6-членное кольцо. Кольца могут содержать от 1 до 4 дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атом N необязательно является четвертичным. Гетероарильный фрагмент может быть присоединен ковалентной связью по любому подходящему положению в кольце с данной химической структурой. Примеры "гетероариллов" включают, но не ограничиваются указанными, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, циннолинил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1H-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил, 3-фторпиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил; бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, фталазинил, тиантрен, дибензофуранил, дибензотиенил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, 9H-карбазолил,  $\alpha$ -карболинил, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пирролопиридил, фуоропиридинил, пуринил, бензотиадиазолил, бензооксадиазолил, бензотриазолил, бензотриадиазолил, карбазолил, дибензотиенил, акридинил и т.д. Гетероарильная группа может быть необязательно дополнительно замещена.

В настоящем документе термин "алкенил" относится к углеродной цепи, которая содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и которая может быть линейной или разветвленной или содержать комбинации указанных цепей. Примеры "алкенилов" включают, но не ограничиваются указанными, винил, аллил, изопрופןил, пентенил, гексенил, гептенил, 1-пропенил, 2-бутенил и 2-метил-2-бутенил.

В настоящем документе термин "амино" относится к группе  $-\text{NH}_2$ .

В настоящем документе термин "галоген-" или "галоген" отдельно или в комбинации с другим(-и) термином(-ами) обозначает фтор, хлор, бром или йод.

В настоящем документе термин "гидрокси" или "гидроксил" отдельно или в комбинации с другим(-и) термином(-ами) обозначает  $-\text{OH}$ .

В настоящем документе термин "оксо" относится к группе  $=\text{O}$ .

В настоящем документе термин "алкокси" относится к группе  $-\text{O}$ -алкил, где алкильная группа, такая как определено выше. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкоксигрупп включают, но не ограничиваются указанными, метокси, этокси, н-пропокси, н-бутокси или трет-бутокси. Алкоксигруппа может быть необязательно замещена одной или более подходящими группами.

В настоящем документе термин "арил" представляет собой необязательно замещенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую ароматическую углеводородную систему колец, содержащую от примерно 6 до 14 атомов углерода. Примеры C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> арильных групп включают, но не ограничиваются указанными, фенил, нафтил, бифенил, антрил, флуоренил, инданил, бифенилэтил и аценафтил. Арильная группа может быть незамещенной или замещена одной или более подходящими группами.

Термин "ацил" относится к группе R-CO- или -CO-R, где R представляет собой необязательно замещенную алкильную группу, определенную выше. Примеры "ацильных" групп включают, но не ограничиваются указанными, CH<sub>3</sub>CO-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO- или (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCO-. Термин "-О-ацил" относится к -O-CO-R, где R представляет собой алкил, такой как определено выше.

Термин "гетероатом" в настоящем документе обозначает атом серы, азота или кислорода.

Термин "субъект" обозначает млекопитающее, например, человека. В одном из вариантов реализации изобретения субъект относится к любому субъекту, страдающему от заболевания предстательной железы. В другом варианте реализации изобретения термин "субъект" относится к любому субъекту, страдающему от рака предстательной железы. В другом варианте реализации изобретения термин "субъект" относится к любому субъекту, страдающему от устойчивого к кастрации рака предстательной железы. В другом варианте реализации изобретения термин "субъект" относится к любому субъекту, которому проводили кастрацию. В другом варианте реализации изобретения термин "субъект" относится к любому субъекту, которому проводили антиандрогенную терапию. В другом варианте реализации термин "субъект" относится к любому субъекту, страдающему от устойчивого к кастрации рака предстательной железы, получающему агент, разрушающий SMARCA2/4, в качестве терапии первой линии. В другом варианте реализации термин "субъект" относится к любому субъекту, страдающему от устойчивого к кастрации рака предстательной железы, получающему комбинированную терапию, включающую агент, разрушающий SMARCA2/4, и любые другие терапевтические агенты.

Термин "субъект с умеренным уровнем ответа" на лечение агентом, разрушающим SMARCA2/4, при описании субъекта согласно настоящему изобретению, обозначает субъекта, у которого имеется любое одно из опухоль-специфических изменений согласно настоящему изобретению.

Термин "субъект с высоким уровнем ответа" на лечение агентом, разрушающим SMARCA2/4, при описании субъекта согласно настоящему изобретению, обозначает субъекта, у которого имеются по меньшей мере два опухоль-специфических изменения согласно настоящему изобретению. Например, субъект может быть описан как "имеющий высокий уровень ответа" на лечение агентом, разрушающим SMARCA2/4, если у него происходят следующие изменения:

i. мутация, амплификация или повышенная экспрессия гена андрогенного рецептора (AR); и мутация потери функции или вредная мутация гомолога фосфатазы и тензина (PTEN);

ii. мутация потери функции или вредная мутация гомолога фосфатазы и тензина (PTEN) и геномная перестройка, которая приводит к транслокации генов TMPRSS2 и ERG;

и

iii. мутация, амплификация или повышенная экспрессия гена андрогенного рецептора (AR); и геномная перестройка, которая приводит к транслокации генов TMPRSS2 и ERG.

#### Экспериментальная часть

Способы синтеза для получения соединений согласно настоящему изобретению описаны в международной заявке на патент PCT/IB2019/053443, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте.

Пример- 1:

Определение антипролиферативной активности агента, разрушающего SMARCA2/4, в клетках в исследовании Cell Titer Glo® (Promega):

Высеивали клеточные линии рака предстательной железы, Vcap (ATCC, кат.№ CRL-2876), LNCaP-FGC (ATCC CRL-1740), 22RV1 (ATCC CRL-2505), PC-3 (ATCC CRL-1435), DU-145 (ATCC HTB-81) и RWPE-1 (ATCC CRL-11609) в 96-луночный черный планшет с прозрачным плоским дном лунок (Corning, кат. №3904) с использованием соответствующей полной среды. Одновременно высеивали клетки для проведения измерения в 0 день.

На следующий день к клеткам добавляли соединение 43 согласно настоящему изобретению из 10 мМ маточных растворов, полученных в ДМСО (Sigma, кат.№ D2650). В качестве контрольного носителя использовали только ДМСО. Обрывали реакцию в планшете для измерения в 0 день, добавляя в день добавления соединения 50 мкл реагента Cell Titer Glo® (Promega, Кат.№G7572). Инкубировали соединение в течение 8 дней за исключением клеток 22RV1, для которых инкубацию проводили в течение 6 дней. На 4 день восполняли среду свежим соединением. После инкубации соединения обрывали исследование с использованием 50 мкл реагента CellTiter Glo®. Люминесцентный реагент CellTiter Glo® позволяет определять число жизнеспособных клеток на основании количественной оценки присутствующего АТФ, который является показателем числа клеток и метаболической активности. Снимали данные люминесценции на флуоресцентном планшет-ридере.

Результаты измерения СТГ в 0 день обозначены как "нулевое время (Tz)", результате конечного измерения СТГ в контрольной группе носителя обозначены как "контроль роста, ДМСО (C)", и результаты в исследовании роста в присутствии лекарственного средства в девяти концентрациях обозначены как (Ti).

При помощи результатов измерений [нулевое время (Tz), контроль роста, ДМСО (C), и результаты в исследовании роста в присутствии лекарственного средства в девяти концентрациях (Ti)] вычисляли

значение роста в процентах для каждой из концентраций лекарственного средства. Уровень ответа в процентах вычисляли как:

$$[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100, \text{ для концентраций, при которых } Ti \geq Tz$$

$$[(Ti-Tz)/Tz] \times 100, \text{ для концентраций, при которых } Ti < Tz$$

Для каждого экспериментального агента вычисляли три параметра зависимости доза-ответ. Подавление роста на 50% ( $GI_{50}$ ), которое вычисляли при помощи уравнения  $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 = 50$ , соответствует концентрации лекарственного средства, которая обеспечивает уменьшение на 50% общего увеличения сигнала люминесценции (измеренный уровень АТФ) по сравнению с контрольными клетками после инкубации с лекарственным средством. Результаты приведены в таблице.

$LC_{50}$  (концентрация, обеспечивающая снижение на 50% измеренного уровня АТФ после завершения обработки лекарственным средством по сравнению с данным показателем в начале обработки), которая указывает на общее уменьшение числа клеток после обработки, вычисляют при помощи уравнения  $[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 = -50$ .

Определение восприимчивости клеточных линий рака предстательной железы к агенту, разрушающему SMARCA2/4.

Анализировали соединение 43 согласно настоящему изобретению в отношении нескольких клеточных линий, соответствующих нормальным клеткам и клеткам рака предстательной железы. Клеточные линии, применяемые в настоящем изобретении, имеют одно или более опухоль-специфических изменений, таких как наличие AR, мутации PTEN или слияние TMPRSS2-ERG, которые представлены ниже.

Клеточная линия	$GI_{50}$ (нМ)	Наблюдаемое уничтожение клеток	Опухоль-специфические изменения согласно настоящему изобретению		
			Зависимость от AR	Мутация PTEN	Слияние TMPRSS2-ERG
RWPE (нормальная)	260*	Нет	Нормальный уровень AR	-	-
DU145	>10000	Нет	-	-	-
22RV1	14	Нет	+	-	-
PC3	51	Да ( $LC_{50} = 3406$ нМ)	-	+	-
VCap	3	Да ( $LC_{50} = 11$ нМ)	+	-	+
LnCapFGC	5	Да ( $LC_{50} = 22$ нМ)	+	+	-

Знак '+' указывает на наличие конкретного опухоль-специфического изменения в соответствующей клеточной линии.

Знак '-' указывает на отсутствие конкретного опухоль-специфического изменения в соответствующей клеточной линии.

Было обнаружено, что в нормальных клетках (RWPE) соединение не демонстрировало какого-либо подавления или уничтожения клеток (фиг. 1). В клеточной линии рака предстательной железы DU145 отсутствуют опухоль-специфические изменения, для нее не наблюдалось ни подавление роста клеток, ни уничтожение клеток, и, таким образом, было определено, что DU145 не имеет ответа или имеет слабый ответ на агент, разрушающий SMARCA2/4 (фиг. 2). Рост 22RV1 и PC3, клеточных линий, имеющих одно из указанных опухоль-специфических изменений, подавлялся в значительной степени, при этом клетки не уничтожались или уничтожались в умеренном количестве (фиг. 3А и 3В). Наблюдалось значительное воздействие как на рост, так и на уничтожение клеток в клеточных линиях VCap и LnCapFGC, имеющих два из трех указанных опухоль-специфических изменений (фиг. 4А и 4В).

Полученные наблюдения обосновывают использование зависимости от AR, мутации PTEN и наличия слияния генов TMPRSS2-ERG в качестве биомаркеров для определения восприимчивости клеточных линий рака предстательной железы к агентам, разрушающим SMARCA2/4.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

а) выявление наличия у субъекта ответа на лечение по меньшей мере одним агентом, разрушающим SMARCA2/4, включающее стадии:

i. выделения биологического образца у субъекта;

ii. определения наличия опухоль-специфических изменений, где указанное опухоль-специфическое изменение представляет собой:

мутацию, амплификацию или повышенную экспрессию гена андрогенного рецептора (AR);

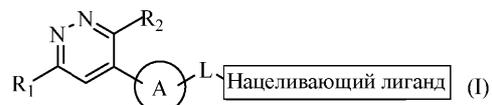
мутацию потери функции или вредную мутацию гомолога фосфатазы и тензина (PTEN); или

геномную перестройку, которая приводит к транслокации гена TMPRSS2 и гена ERG;

iii. выявления наличия у субъекта ответа на указанное лечение, если имеется по меньшей мере одно

из опухоль-специфических изменений; и

б) введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного агента, разрушающего SMARCA2/4, субъекту, у которого выявлен ответ на лечение; где указанный агент, разрушающий SMARCA2/4, представляет собой соединение формулы (I):



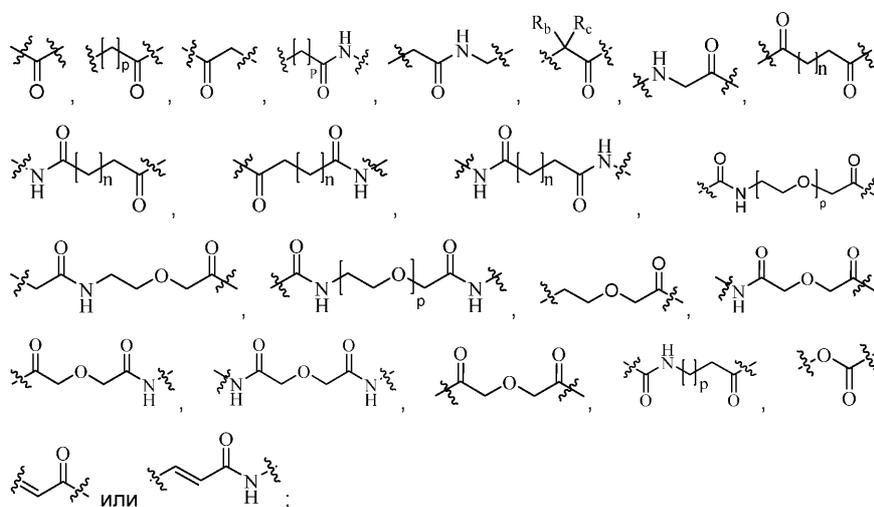
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер;

где R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -COOR<sub>a</sub>, -CON(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub> или фенил; причем фенил необязательно независимо замещен по меньшей мере одним из гидрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, амина, -ONa, -COOR<sub>a</sub> или -OCOR<sub>a</sub>; при этом R<sub>a</sub> в каждом случае представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sub>2</sub> представляет собой -NH<sub>2</sub> или -OH;

кольцо А представляет собой 4-8-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо, причем каждое содержит 1-2 гетероатома N, причем каждое необязательно независимо замещено по меньшей мере одним гидроксильной группой;

L представляет собой линкер с химической структурой:



причем

левая сторона линкера присоединена к кольцу А, и правая сторона линкера присоединена к нацеливающему лиганду (TL);

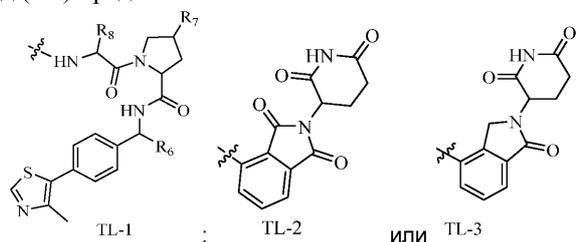
R<sub>b</sub> представляет собой водород;

R<sub>c</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

"n" равен от 0 до 10, и

"p" равен от 1 до 5;

нацеливающий лиганд (TL) представляет собой:



при этом

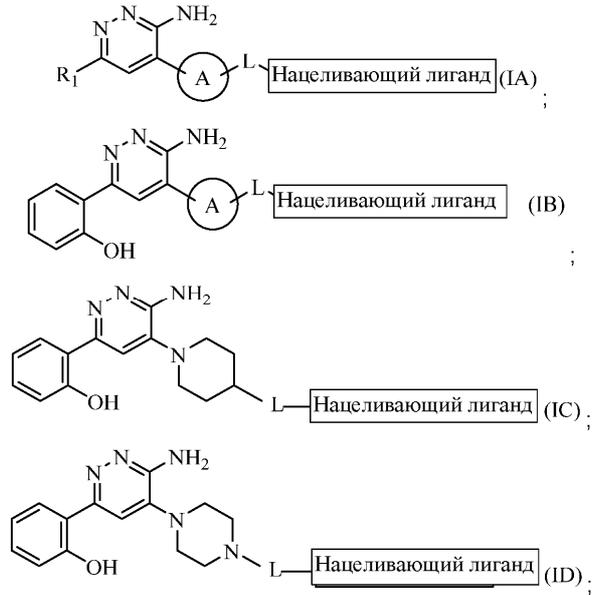
R<sub>6</sub> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкил;

R<sub>7</sub> представляет собой -O-R<sub>5</sub> или галоген; причем R<sub>5</sub> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ацил или Na; и

R<sub>8</sub> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, с обеспечением в результате лечения рака предстательной железы.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что чувствительность клеток рака предстательной железы к агентам, разрушающим SMARCA2/4, у субъекта, у которого выявлен ответ на лечение, с одним опухоль-специфическим изменением, меньше, чем чувствительность клеток рака предстательной железы у субъекта, у которого выявлен сильный ответ на лечение агентами, разрушающими SMARCA2/4, с по меньшей мере двумя опухоль-специфическими изменениями.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный агент, разрушающий SMARCA2/4, представляет собой соединение, представленное формулой (IA), (IB), (IC) или (ID):



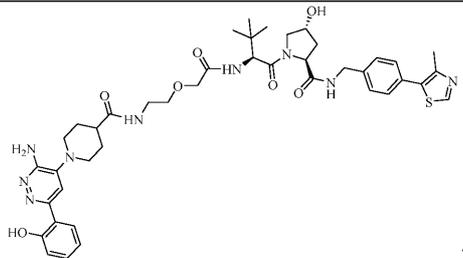
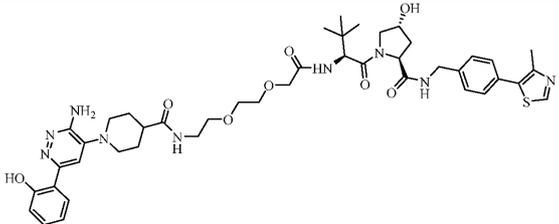
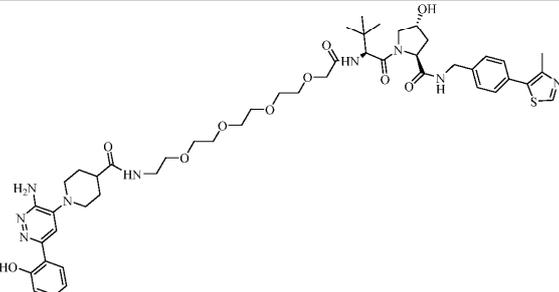
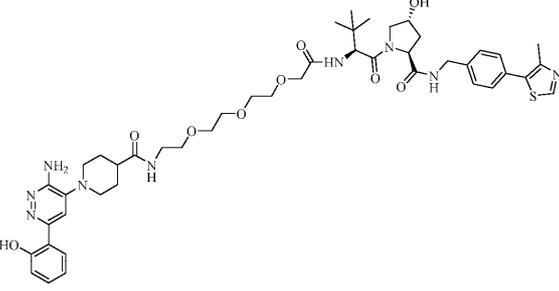
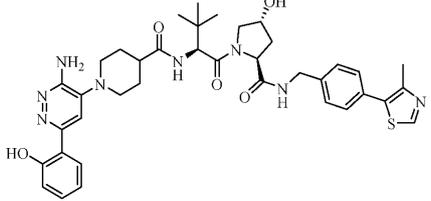
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

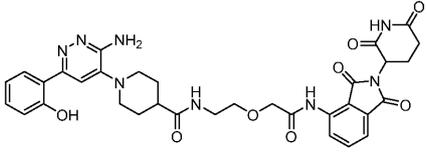
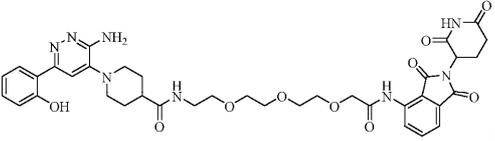
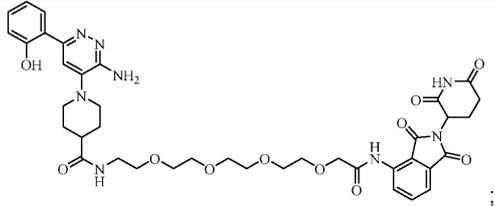
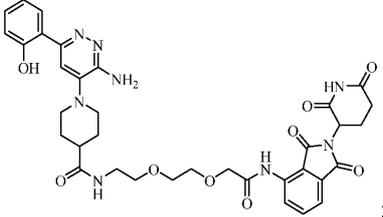
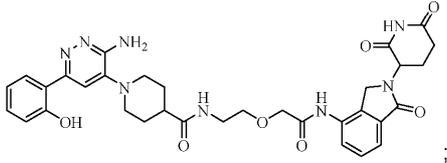
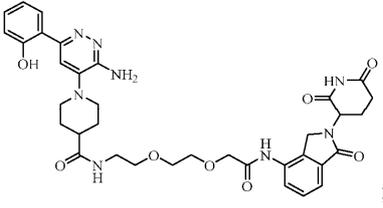
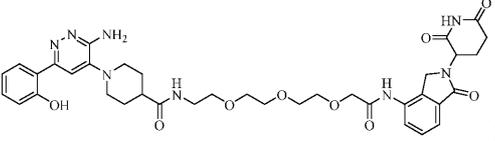
4. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанному субъекту проводили кастрацию или антиандрогенную терапию.

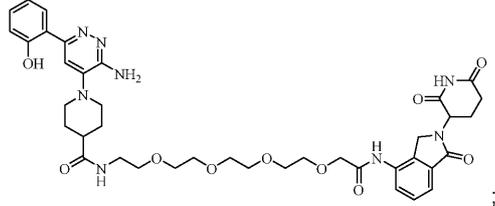
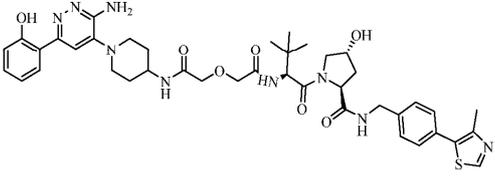
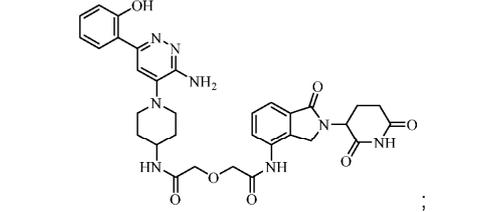
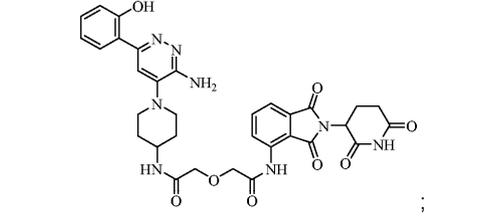
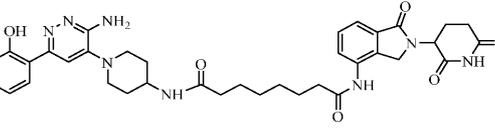
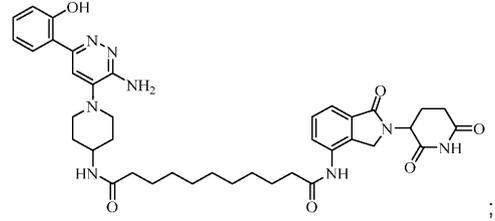
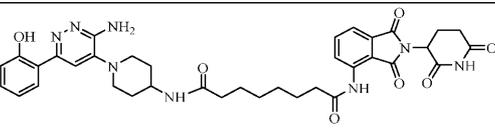
5. Способ по п.1, отличающийся тем, что рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации рак предстательной железы.

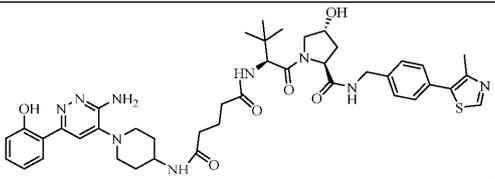
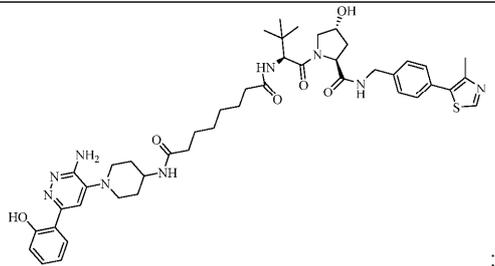
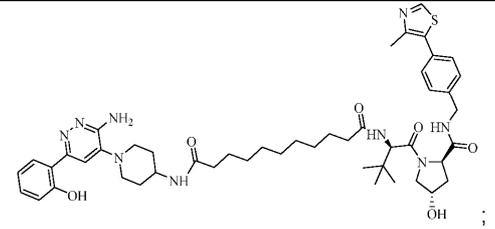
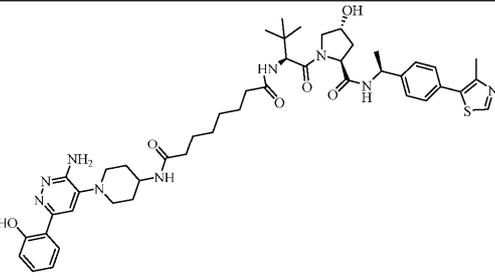
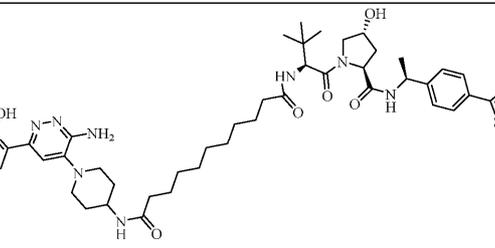
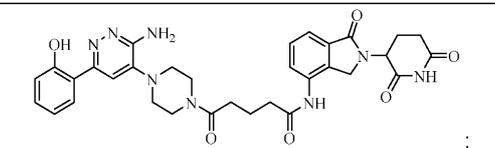
6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что указанный агент, разрушающий SMARCA2/4, представляет собой соединение с химической структурой:

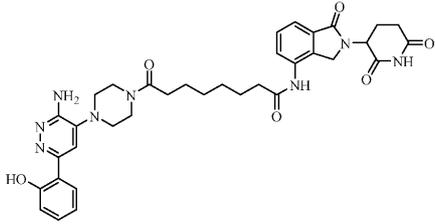
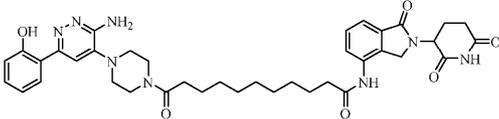
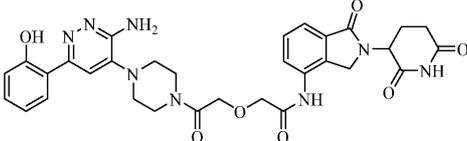
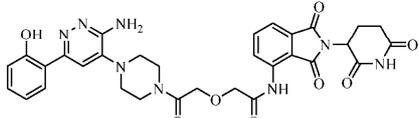
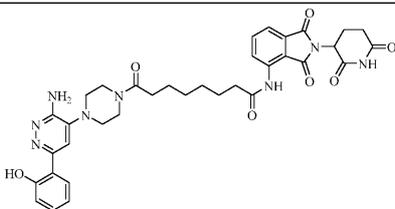
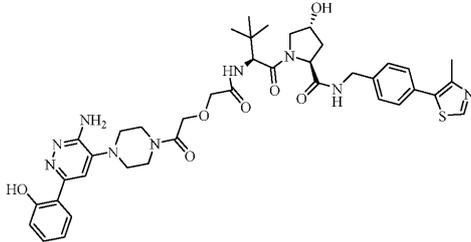
№ соединения	Структура
--------------	-----------

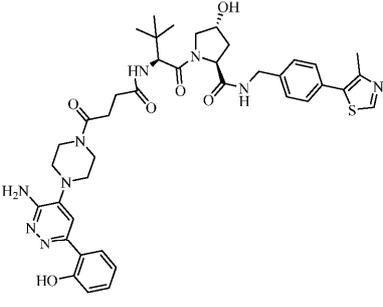
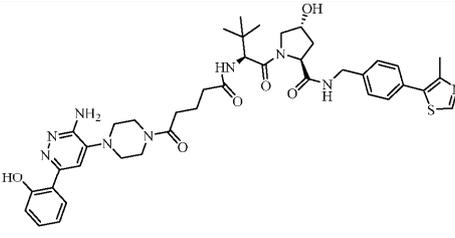
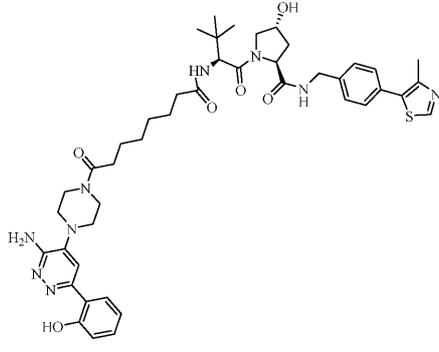
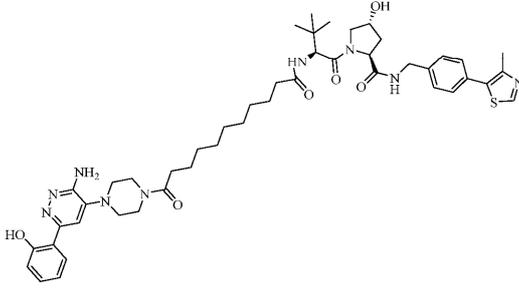
1.	 <p style="text-align: right;">;</p>
2.	 <p style="text-align: right;">;</p>
3.	 <p style="text-align: right;">;</p>
4.	 <p style="text-align: right;">;</p>
5.	 <p style="text-align: right;">;</p>

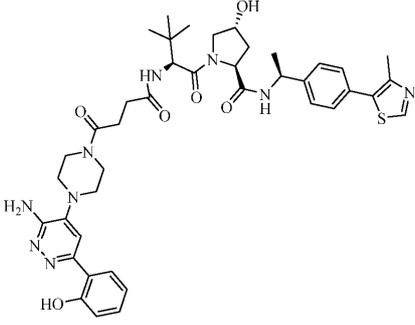
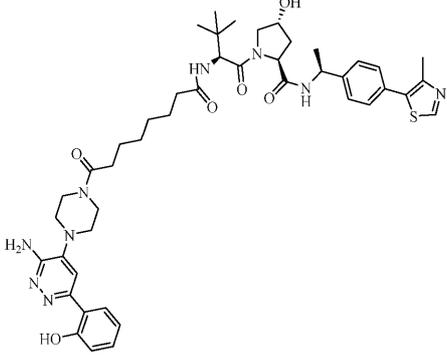
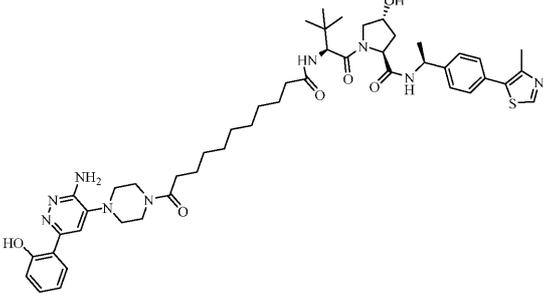
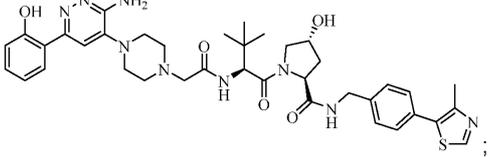
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	
11.	
12.	

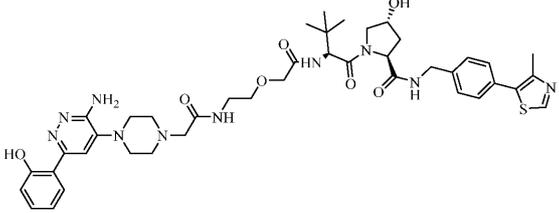
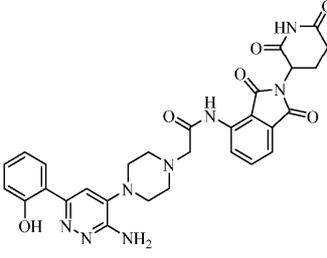
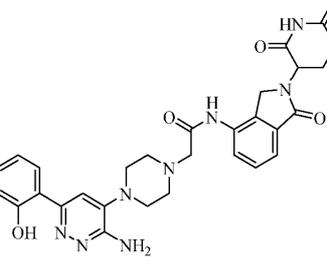
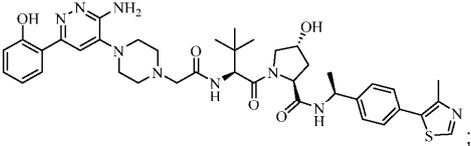
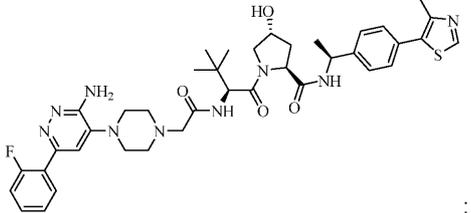
13.	
14.	
15.	
16.	
17.	
18.	
19.	

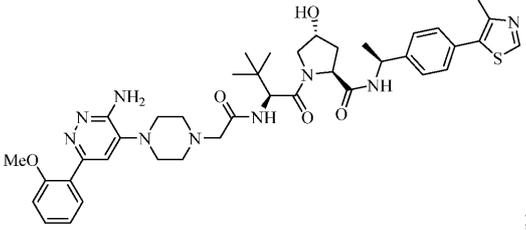
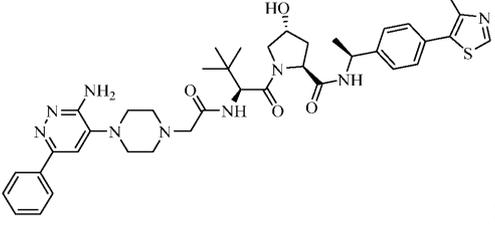
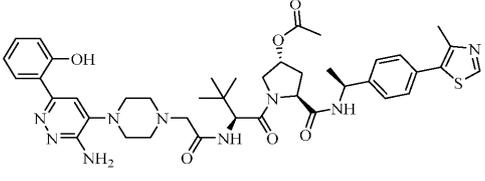
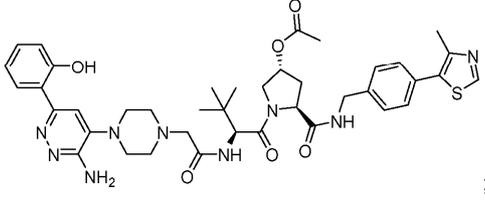
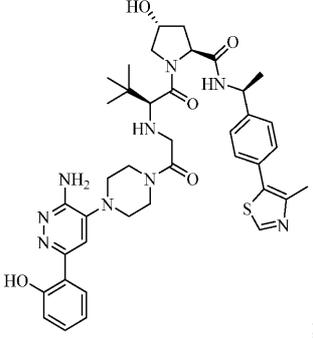
20.	 ;
21.	 ;
22.	 ;
23.	 ;
24.	 ;
25.	 ;

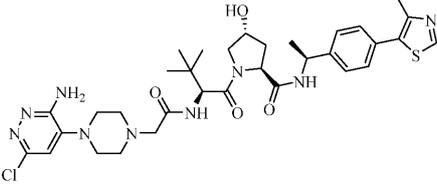
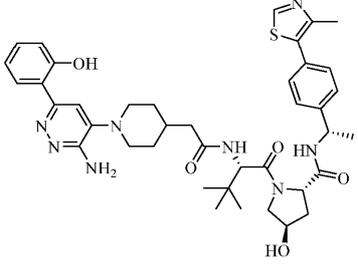
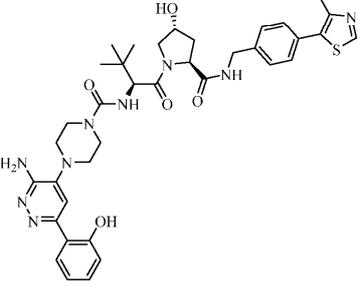
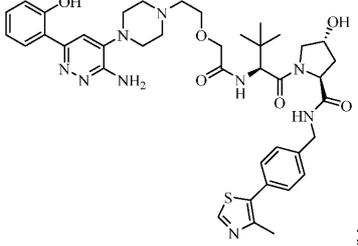
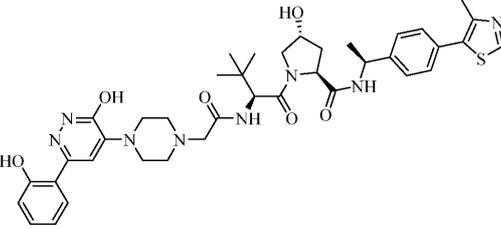
26.	
27.	
28.	
29.	
30.	
31.	

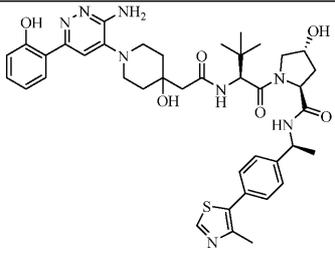
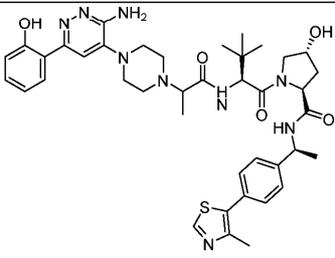
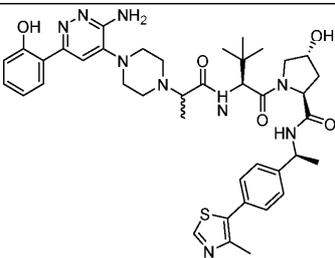
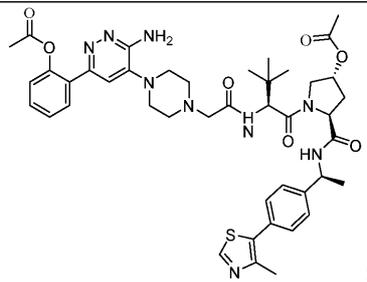
32.	 ;
33.	 ;
34.	 ;
35.	 ;

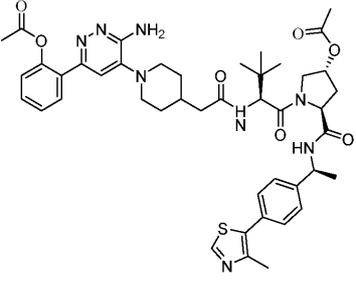
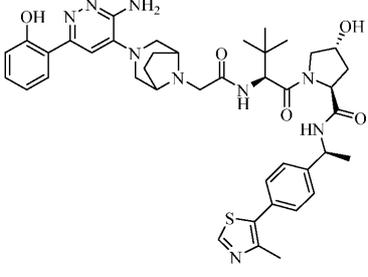
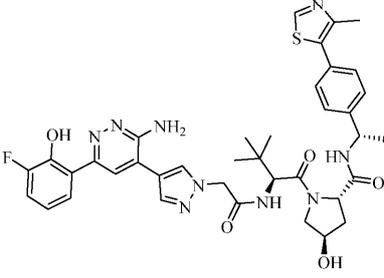
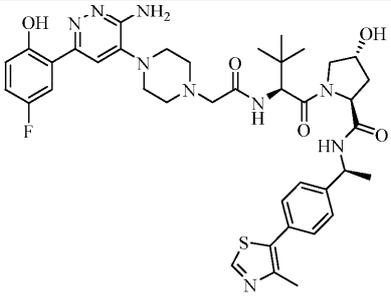
36.	 <p>;</p>
37.	 <p>;</p>
38.	 <p>;</p>
39.	 <p>;</p>

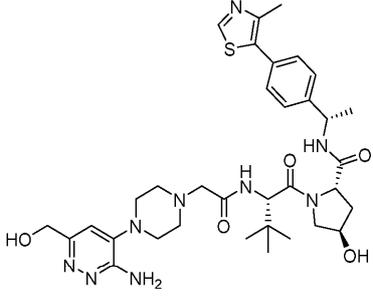
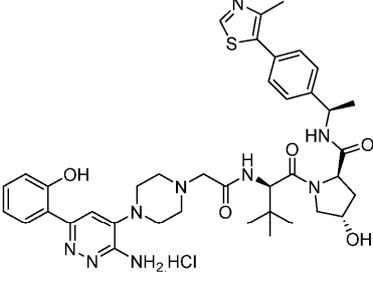
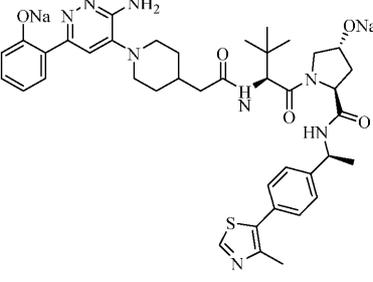
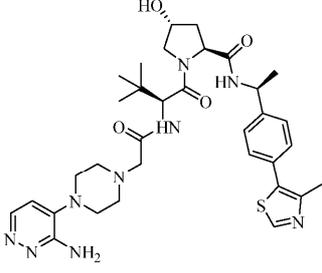
40.	 ;
41.	 ;
42.	 ;
43.	 ;
44.	 ;

45.	 ;
46.	 ;
47.	 ;
48.	 ;
49.	 ;

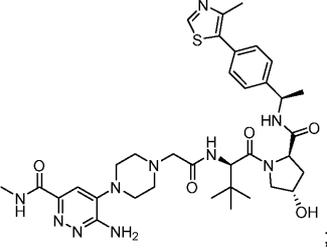
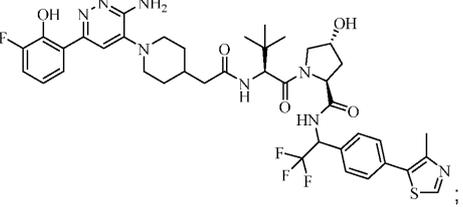
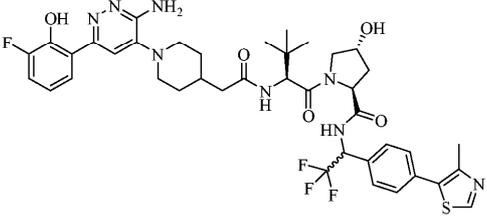
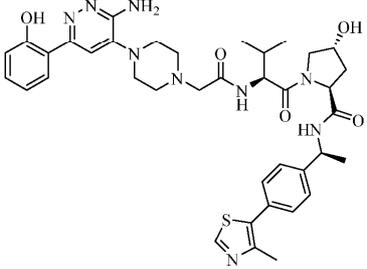
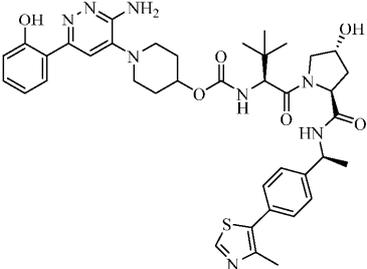
50.	 ;
51.	 ;
52.	 ;
53.	 ;
54.	 ;

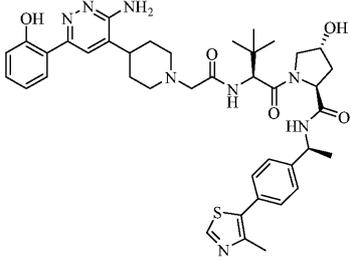
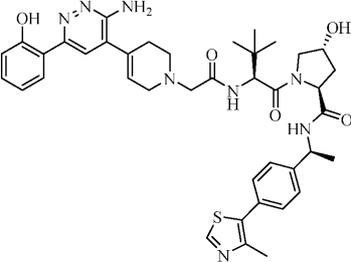
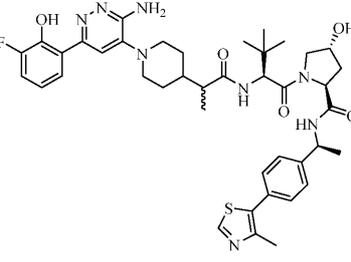
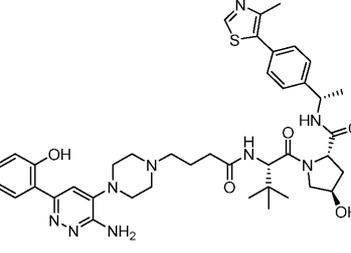
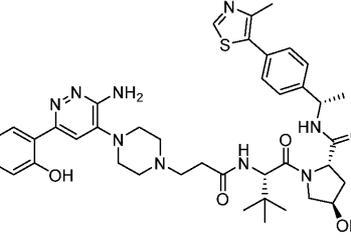
55.	 ;
56.	 ;
57. и 58.	 изомер-1 и изомер-2
59.	 ;

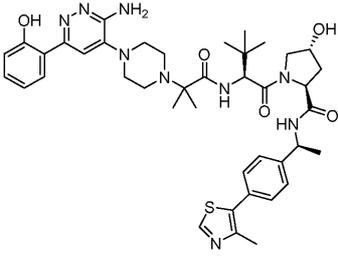
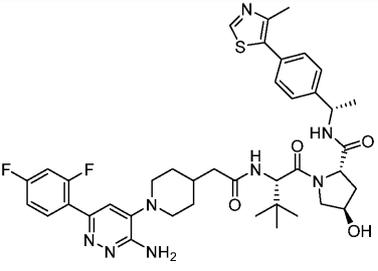
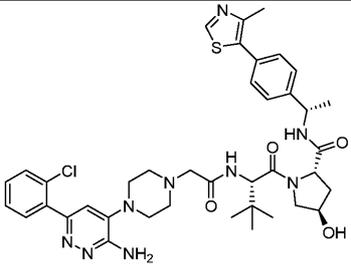
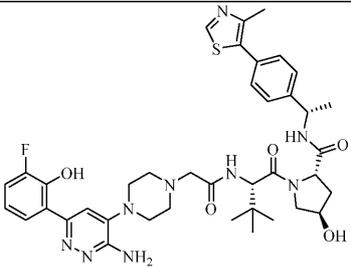
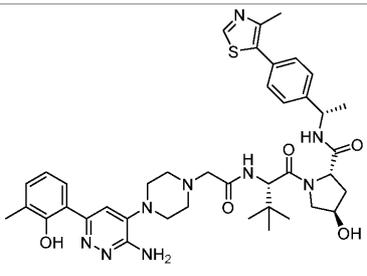
60.	
61.	
62.	
63.	

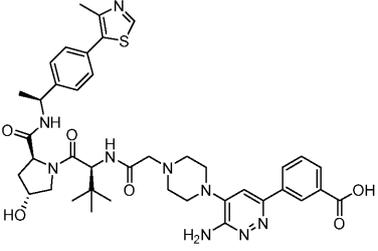
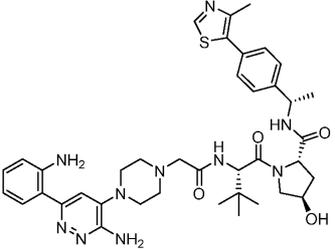
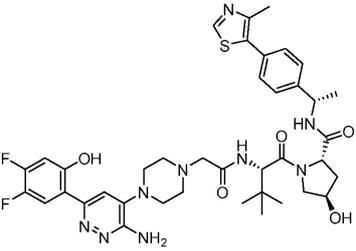
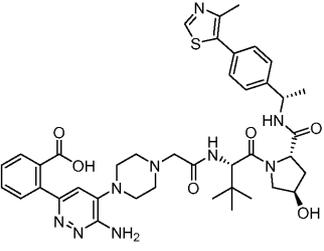
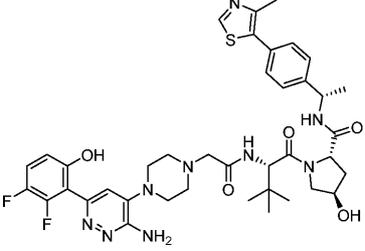
64.	
65.	
66.	
67.	
68.	

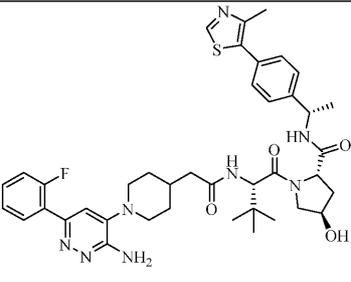
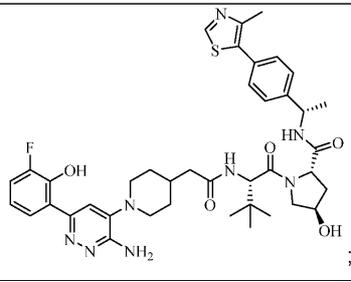
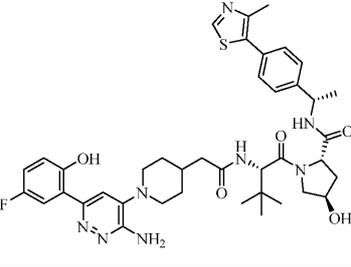
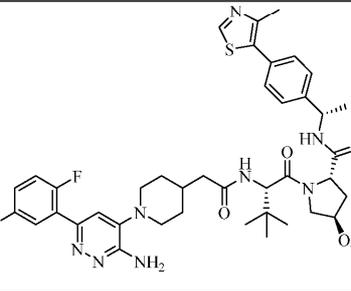
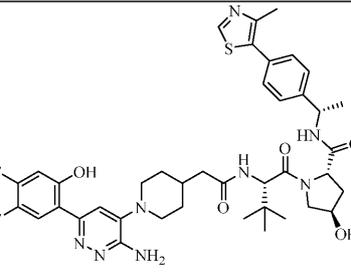
69.	<chem>Nc1nc(NC2CCNCC2)c3cc(O)ccc31C(=O)Nc4c5c(c6ccccc46)nc(=O)n5C7CCNCC7</chem> ;
70.	<chem>Nc1nc(NC2CCNCC2)c3cc(O)ccc31C(=O)Nc4c5c(c6ccccc46)nc(=O)n5C7CCNCC7</chem> ;
71.	<chem>Nc1nc(NC2CCNCC2)c3cc(O)ccc31C(=O)Nc4c5c(c6ccccc46)nc(=O)n5C7CCNCC7</chem> ;
72.	<chem>Cc1nc(N)nn1C2CCNCC2C(=O)Nc3c4c(c5ccccc35)nc(=O)n4C6CC(O)CN6C</chem> ;
73.	<chem>Cc1nc(N)nn1C2CCNCC2C(=O)Nc3c4c(c5ccccc35)nc(=O)n4C6CC(O)CN6C</chem> ;
74.	<chem>Cc1nc(N)nn1C2CCNCC2C(=O)Nc3c4c(c5ccccc35)nc(=O)n4C6CC(O)CN6C</chem> ;

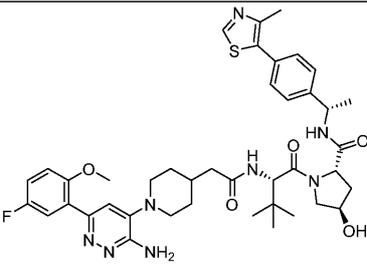
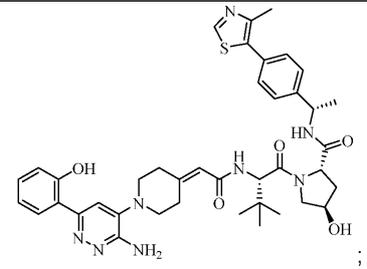
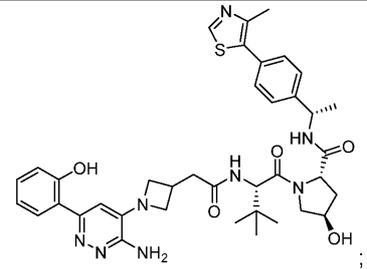
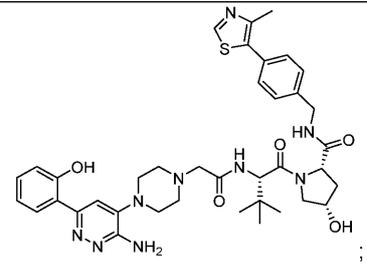
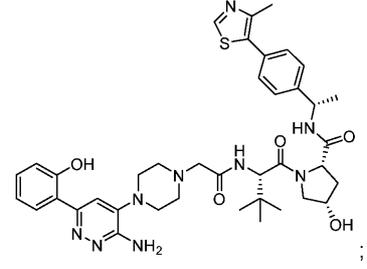
75.	
76.	
77. и 78.	 <p>изомер-1 и изомер-2</p>
79.	
80.	

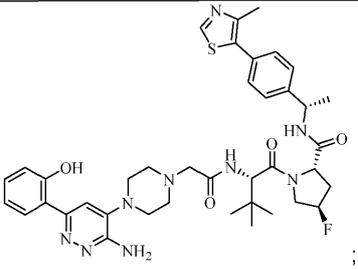
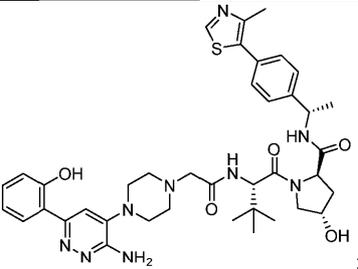
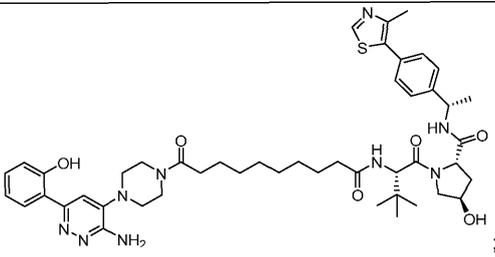
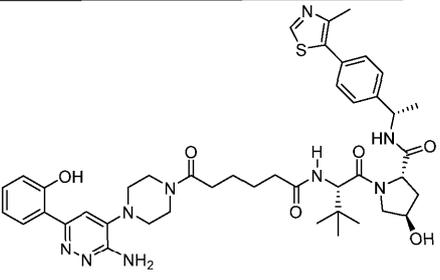
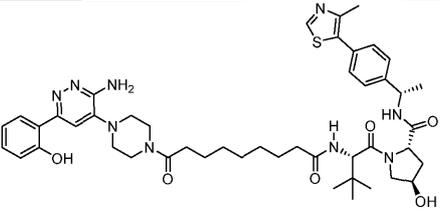
81.	
82.	
83. и 84.	 <p>изомер-1 и изомер-2</p>
85.	
86.	

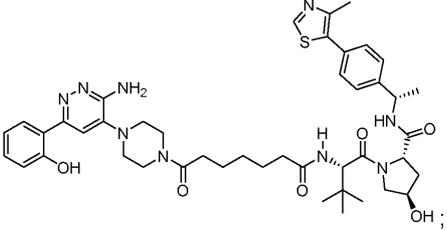
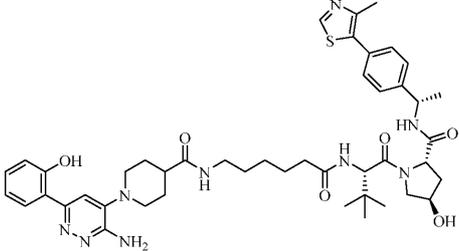
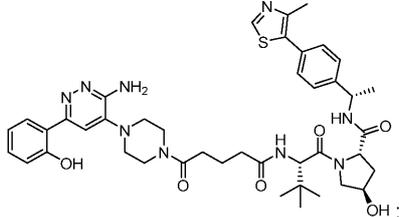
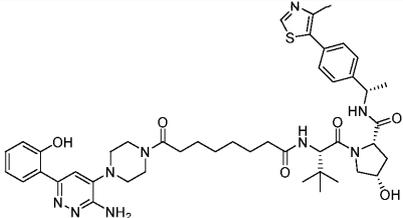
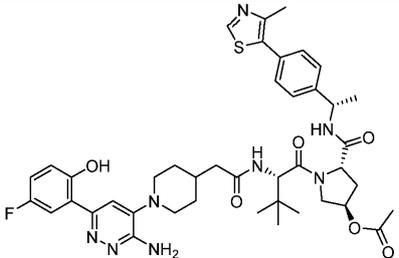
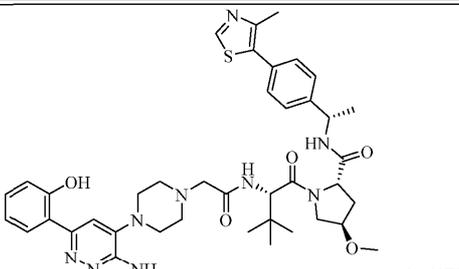
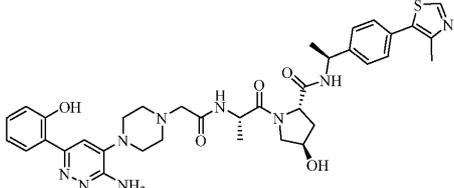
87.	 ;
88.	 ;
89.	 ;
90.	 ;
91.	 ;

92.	
93.	
94.	
95.	
96.	

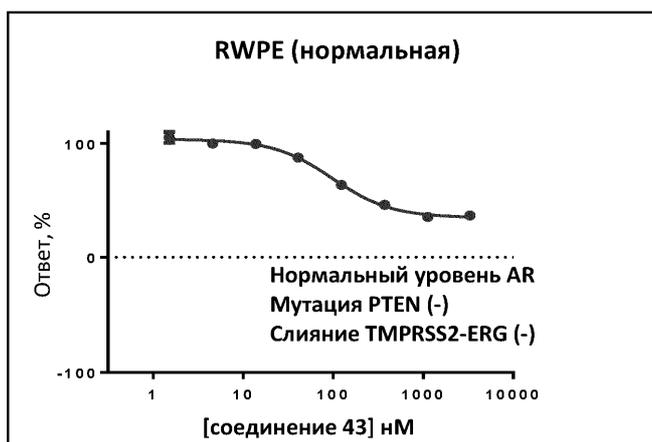
97.	
98.	
99.	
100.	
101.	

102.	
103.	
104.	
105.	
106.	

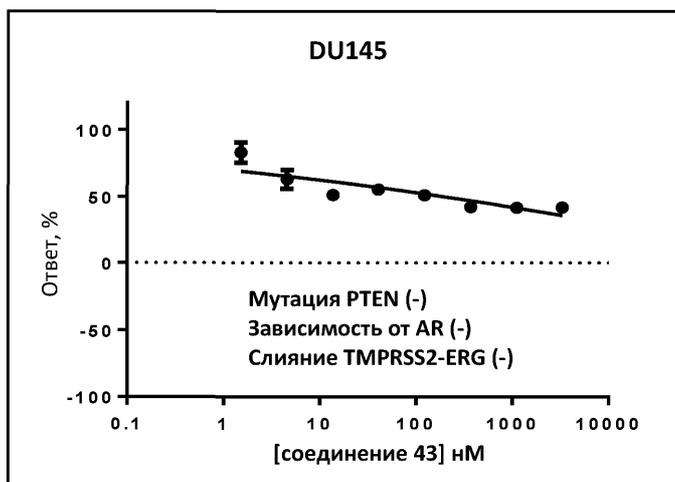
107.	
108.	
109.	
110.	
111.	

112.	
113.	
114.	
115.	
116.	
117.	
118.	

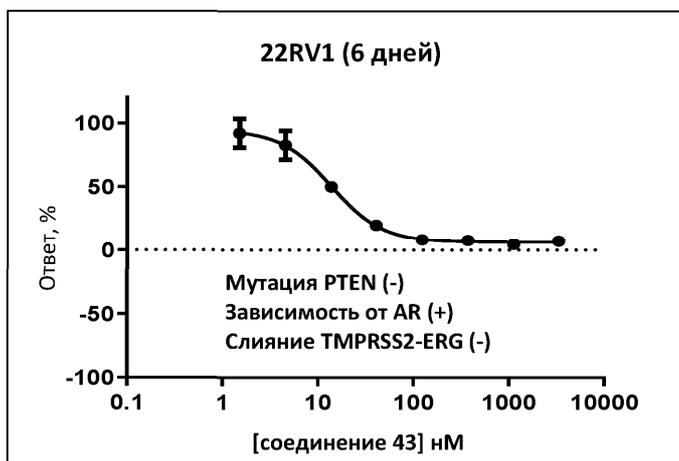
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.



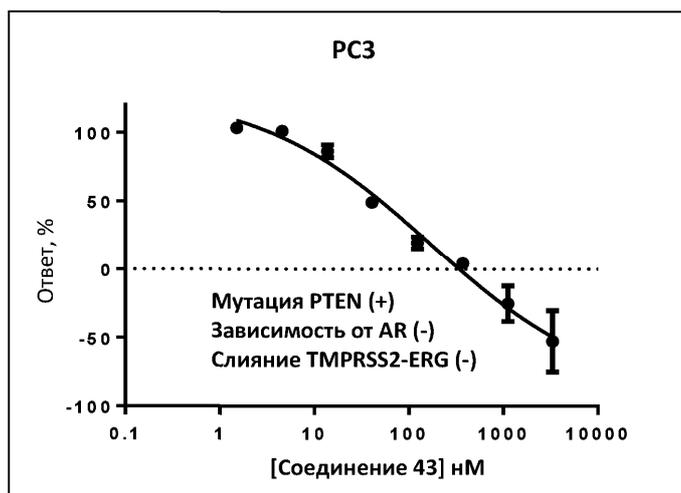
Фиг. 1



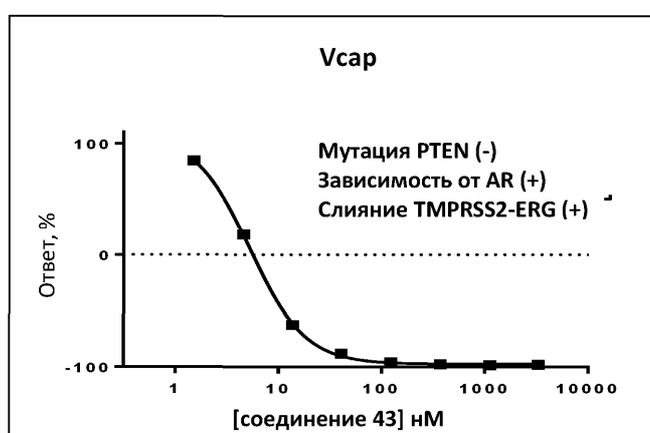
Фиг. 2



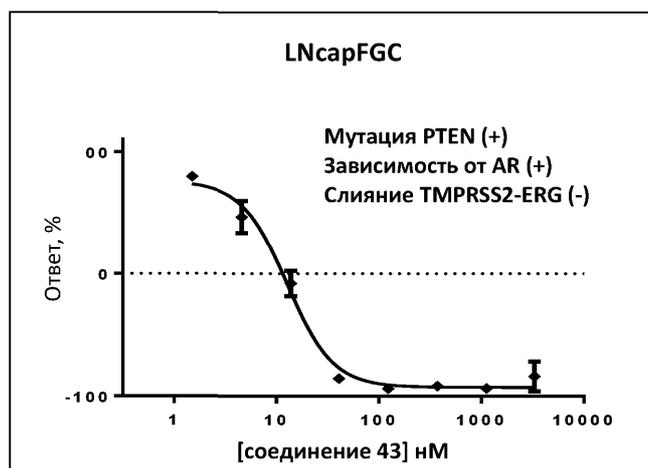
Фиг. 3А



Фиг. 3В



Фиг. 4А



Фиг. 4В

