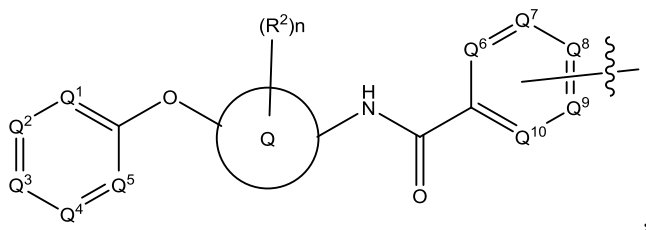


1. Біфункціональна сполука, що характеризується структурою АВМ-L-CLМ,
або її фармацевтично прийнятна сіль,
де:

(а) АВМ являє собою фрагмент, що зв'язується з андрогеновим рецептором (AR), який характеризується структурою:



де:

кожний з Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 і Q^5 незалежно являє собою CR^1 ;



являє собою 4-6-членний циклоалкіл;

кожний з Q^6 , Q^7 , Q^8 , Q^9 і Q^{10} незалежно являє собою CR^3 ;

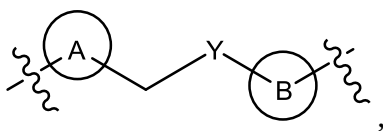
кожний R^1 незалежно вибраний із групи, що складається з Н, необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_1 - C_6 алкілу, ціано, галогену і необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_1 - C_6 алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену;

кожний R^2 незалежно вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_1 - C_6 алкілу, ціано, галогену і необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_1 - C_6 алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену;

кожний R^3 незалежно вибраний із групи, що складається з Н, необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_1 - C_6 алкілу, ціано, галогену і необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_1 - C_6 алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

(b) L являє собою хімічний лінкерний фрагмент, що характеризується структурою:





являє собою 4-7-членний циклоалкіл або 4-7-членний гетероцикл;

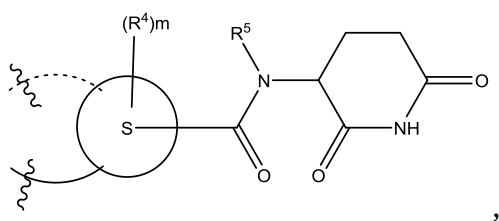
Y являє собою -NR⁶-, -O- або є відсутнім;

R⁶ являє собою H, лінійний або розгалужений C₁₋₆алкіл або лінійний або розгалужений C₁₋₆алкокси; і



являє собою 4-7-членний циклоалкіл або 4-7-членний гетероцикл; і

(с) CLM являє собою фрагмент, що зв'язується з цереблонвмісною убіквітинлігазою E3, що характеризується структурою:



де:



являє собою феніл, піридазиніл, піримідиніл або піразиніл;



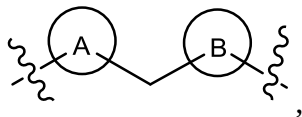
указує на приєднання лінкерного фрагмента L до кільця S за допомогою одного або двох ковалентних зв'язків;

кожний R⁴ незалежно вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C₁₋₆алкілу, ціано, галогену і необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C₁₋₆алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену;

R⁵ являє собою H, необов'язково заміщений лінійний або розгалужений C₁₋₆алкіл або необов'язково заміщений лінійний або розгалужений C₁₋₆алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену; і

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

2. Біфункціональна сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де L являє собою:



де:



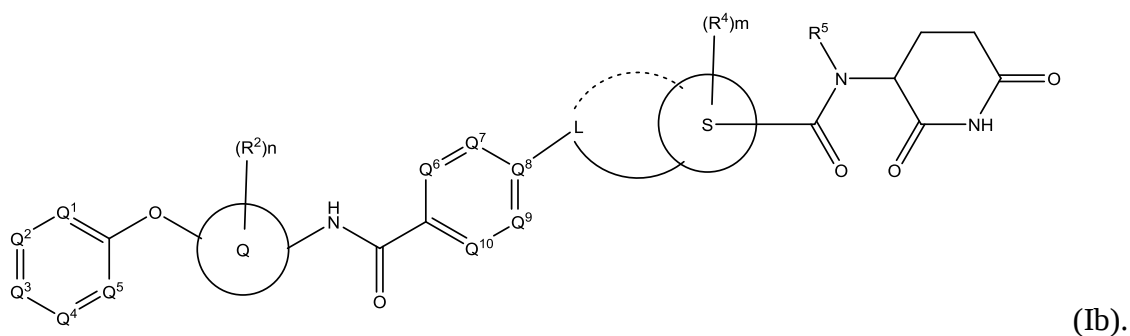
являє собою піперидиніл або морфолініл; і



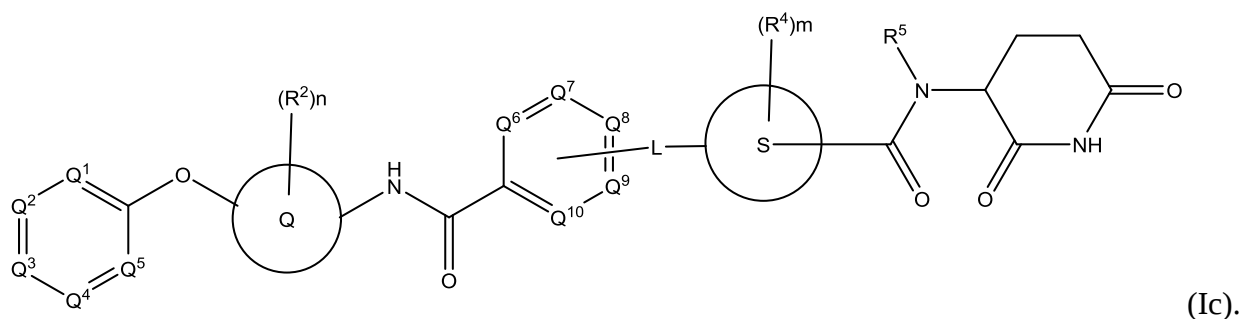
являє собою піперазиніл.

3. Біфункціональна сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  являє собою піперидиніл.

4. Біфункціональна сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою сполуку формули (Ib):



5. Біфункціональна сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою сполуку формули (Ic):



6. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q¹ являє собою CH, Q² являє собою C(CH₃), Q³ являє собою C(CN), Q⁴ являє собою C(CH₃), і

Q^5 являє собою СН.

7. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q^1 являє собою СН, Q^2 являє собою $C(OCH_3)$, Q^3 являє собою $C(CN)$, Q^4 являє собою СН, і Q^5 являє собою СН.

8. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q^1 являє собою СН, Q^2 являє собою $C(Cl)$, Q^3 являє собою $C(CN)$, Q^4 являє собою СН, і Q^5 являє собою СН.

9. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де



являє собою циклобутил або циклогексил.

10. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де



являє собою циклобутил.

11. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 4.

12. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою лінійний або розгалужений C_1 - C_6 алкіл.

13. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний R^2 являє собою метил.

14. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль,



де являє собою циклогексил.

15. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 0.

16. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль,



де являє собою феніл.

17. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль,



де являє собою піридазиніл.

18. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль,



де являє собою піримідиніл.

19. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль,



де являє собою піразиніл.

20. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з F, метокси, етокси, метилу і етилу.

21. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з F, метокси і метилу.

22. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний R^4 являє собою F.

23. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де m дорівнює 0, 1 або 2.

24. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де m дорівнює 0.

25. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де m дорівнює 1.

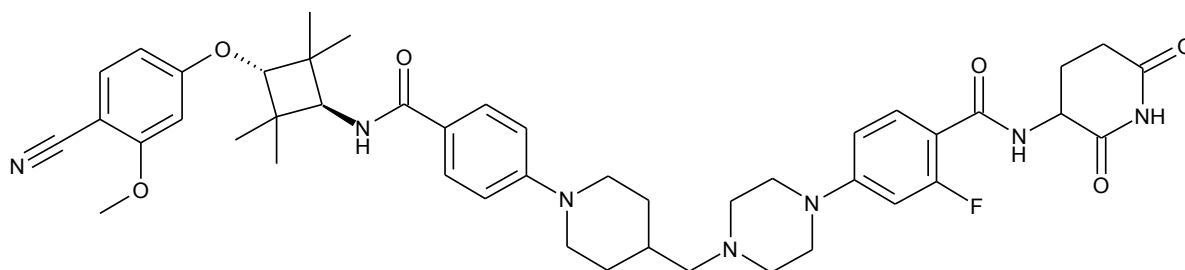
26. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де m дорівнює 2.

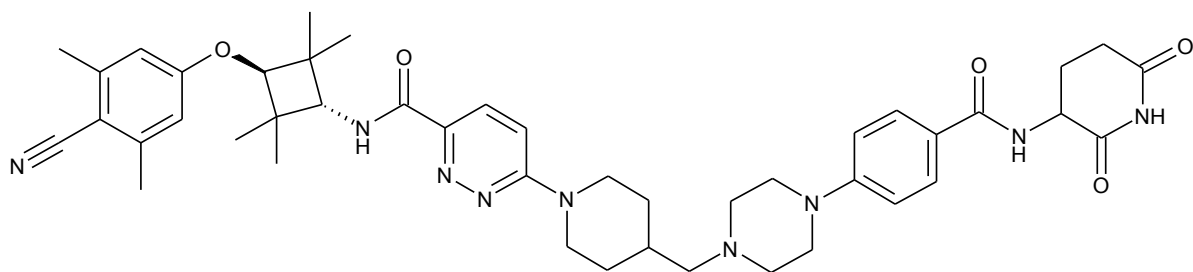
27. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою H, метил, етил, метокси або етокси.

28. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-27 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою H, метил або метокси.

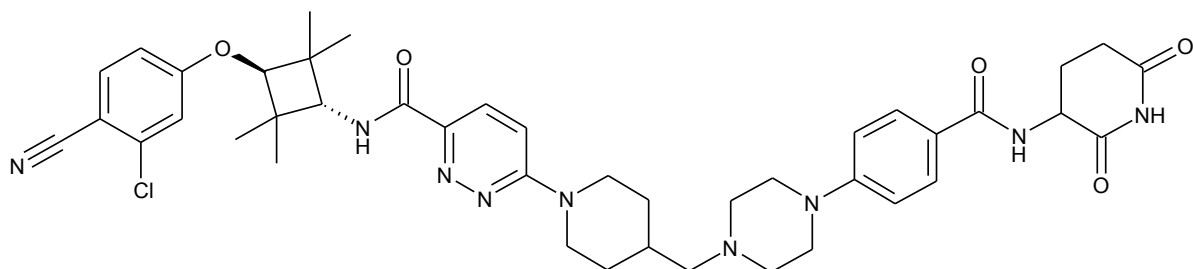
29. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою H.

30. Біфункціональна сполука, де сполука являє собою:

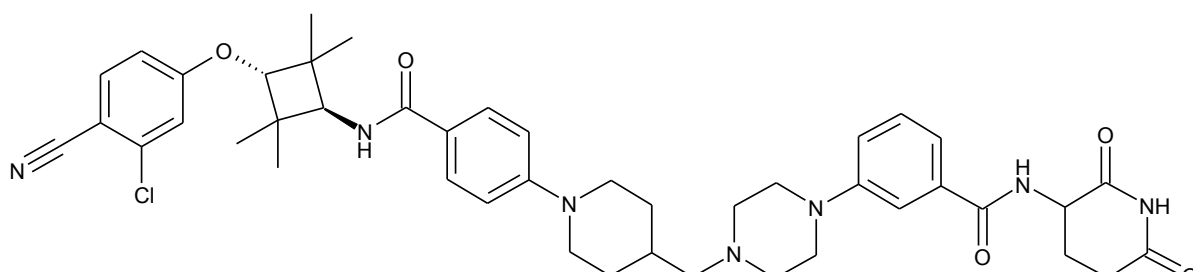




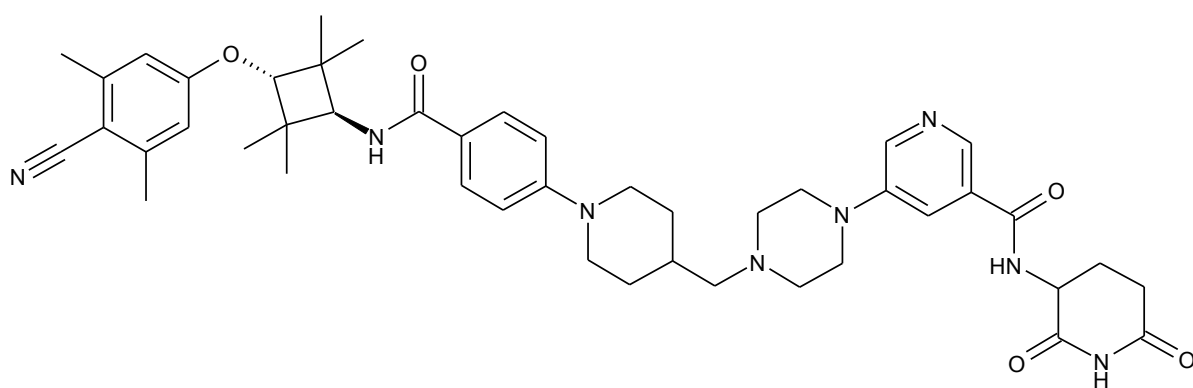
,



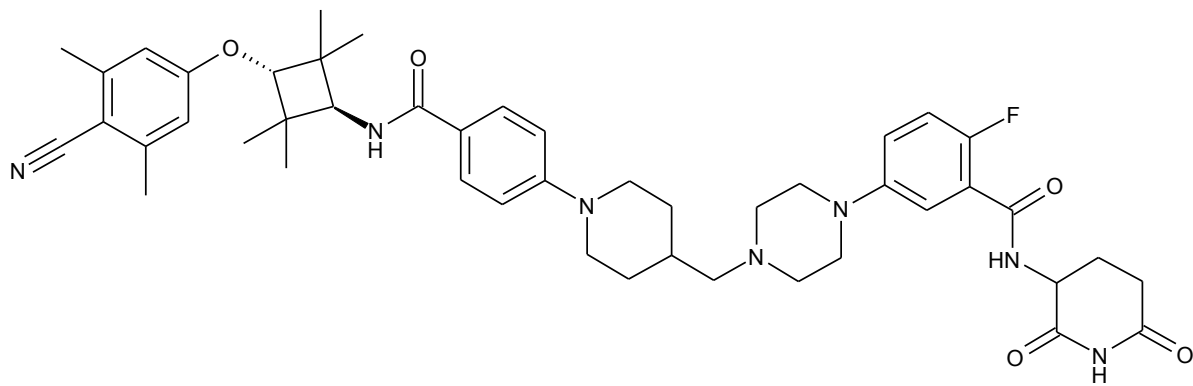
,



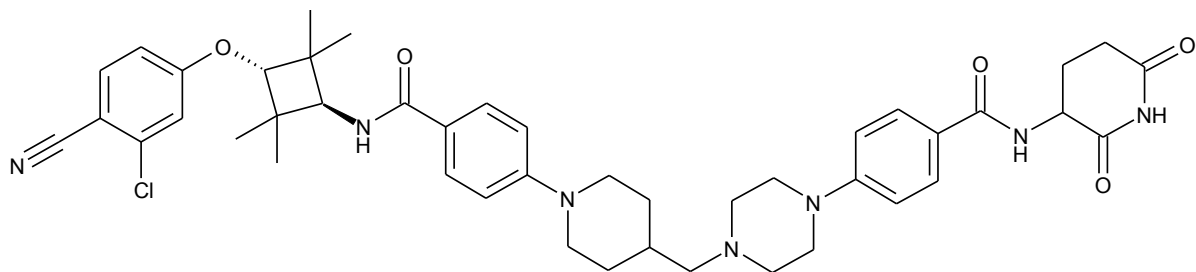
5.



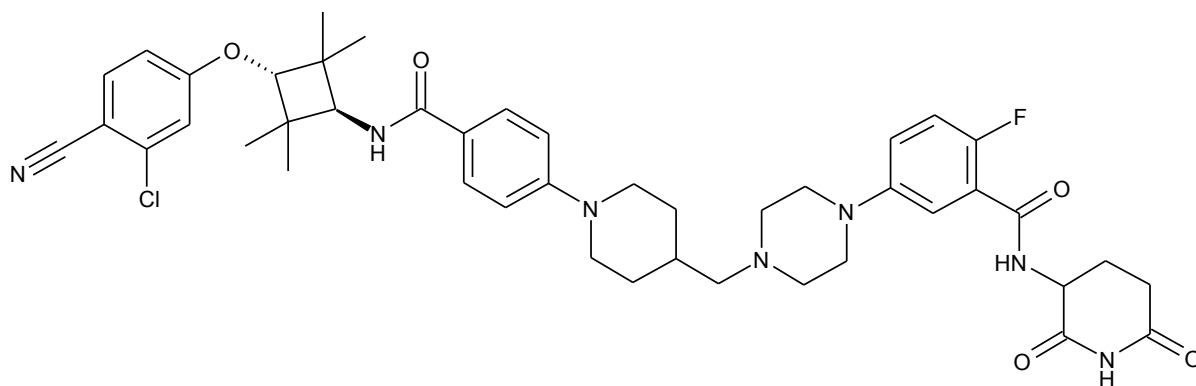
,



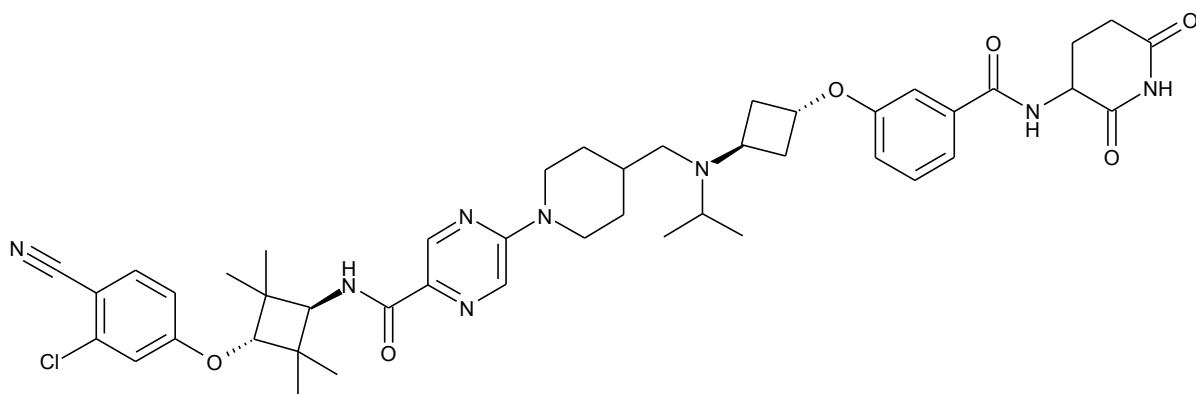
,



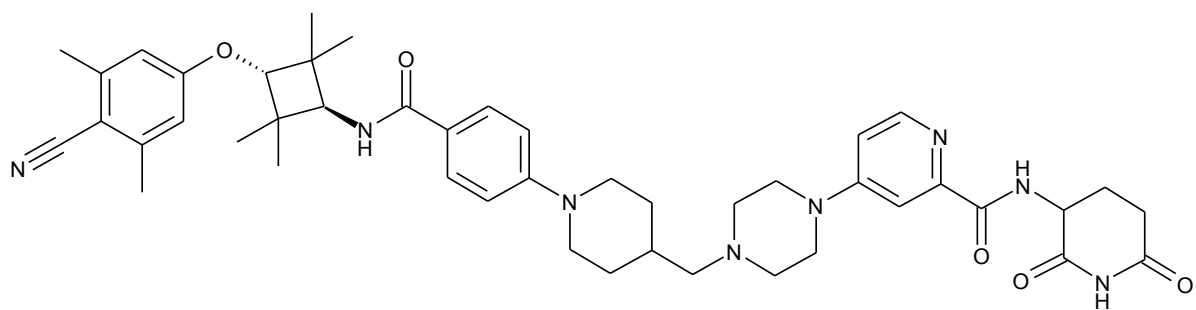
,



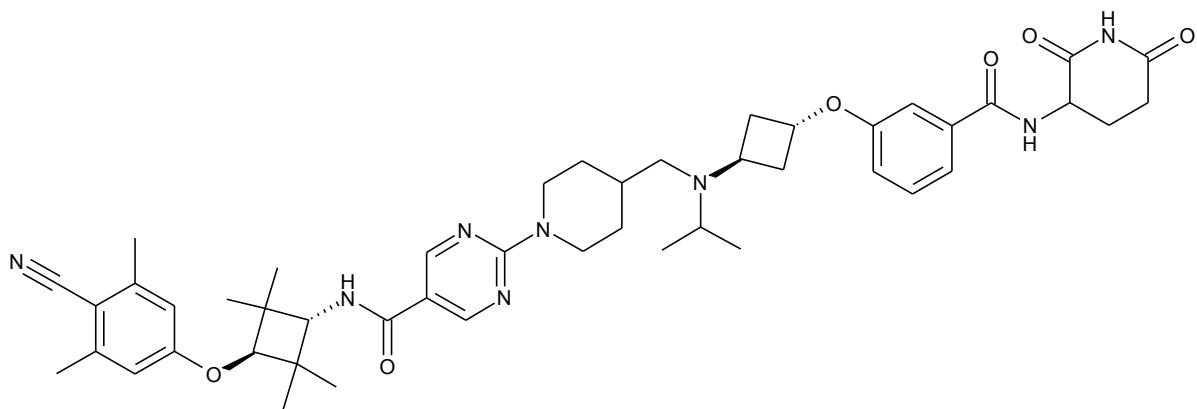
,



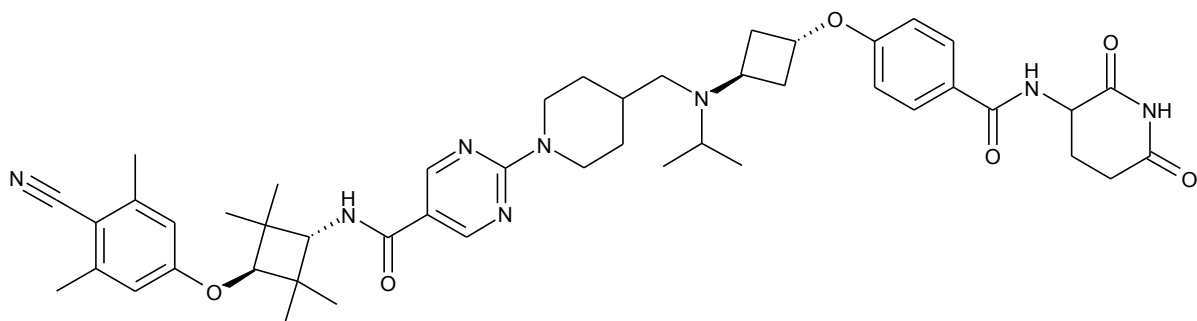
,



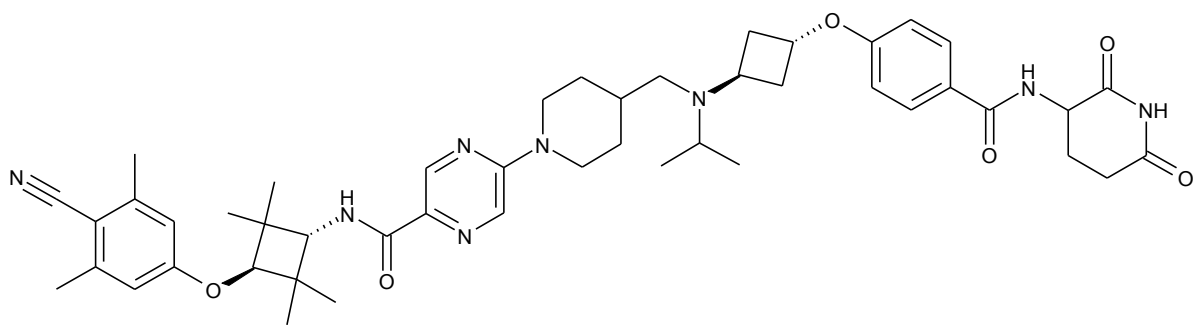
,



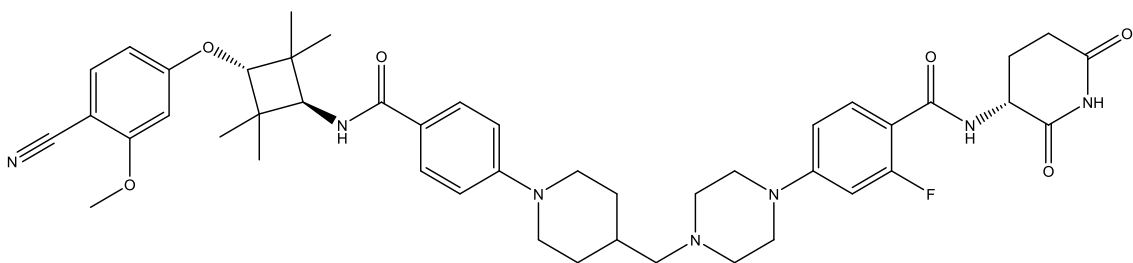
,



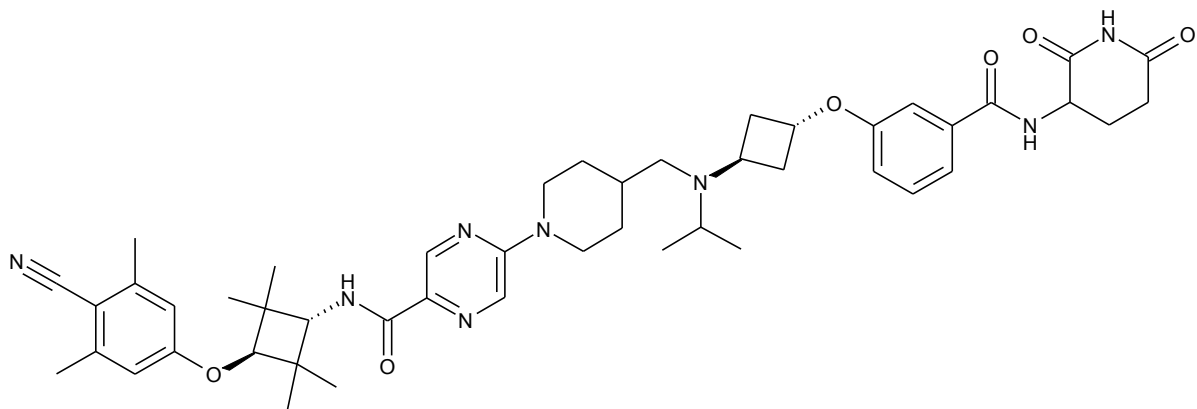
,



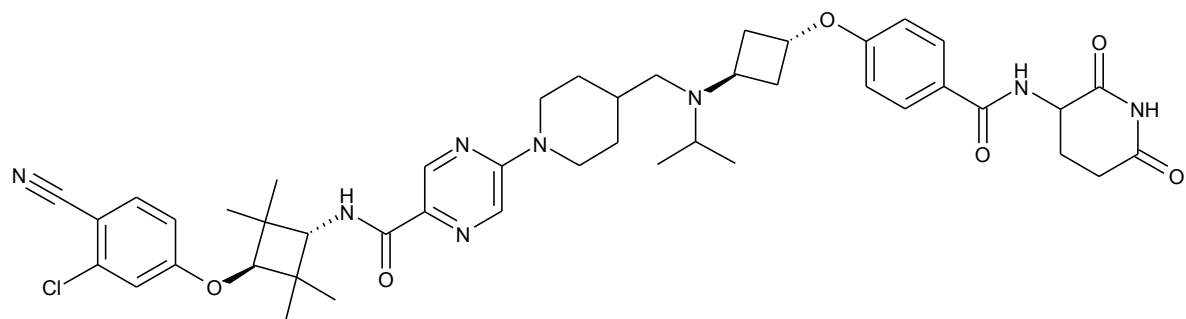
,



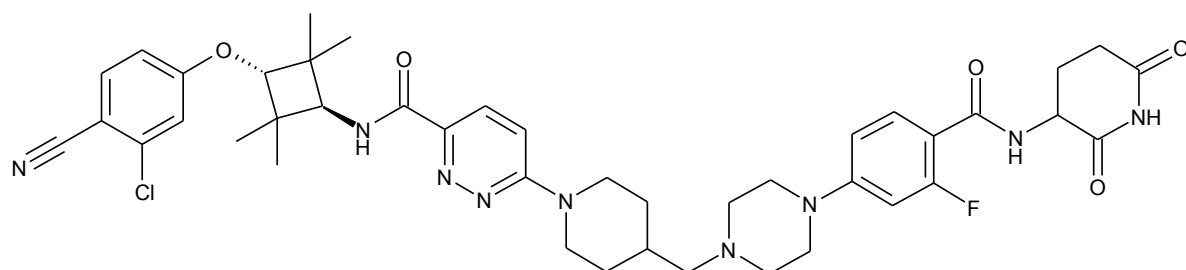
,



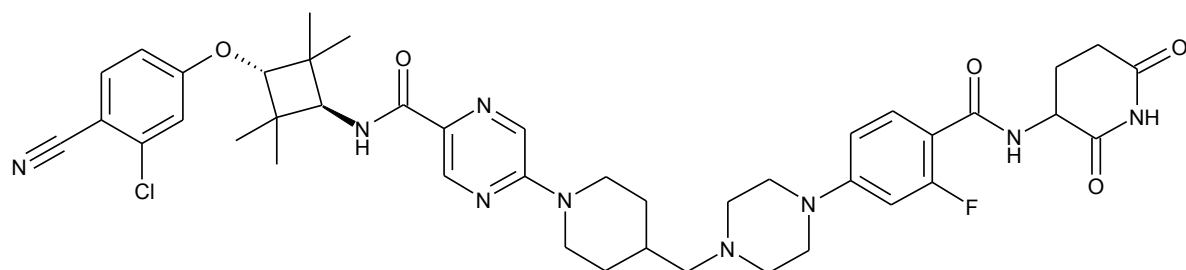
,



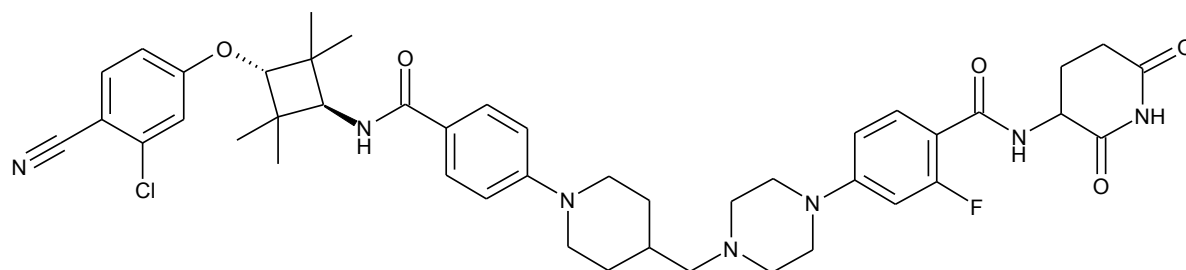
,



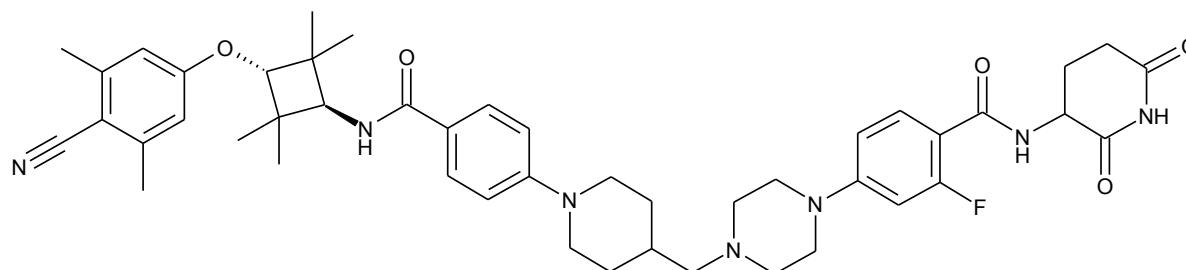
,



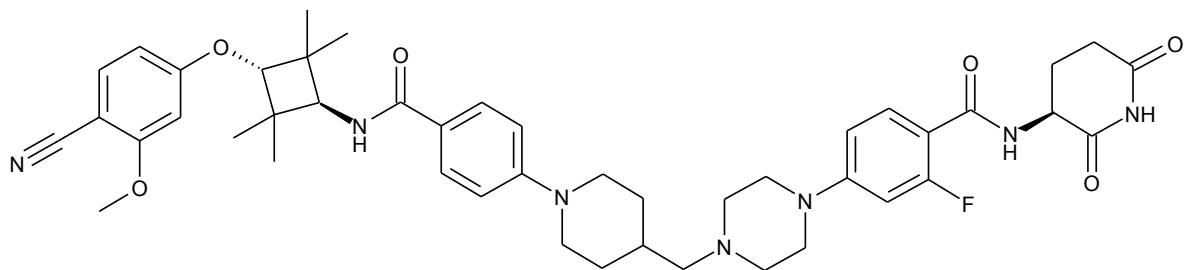
,



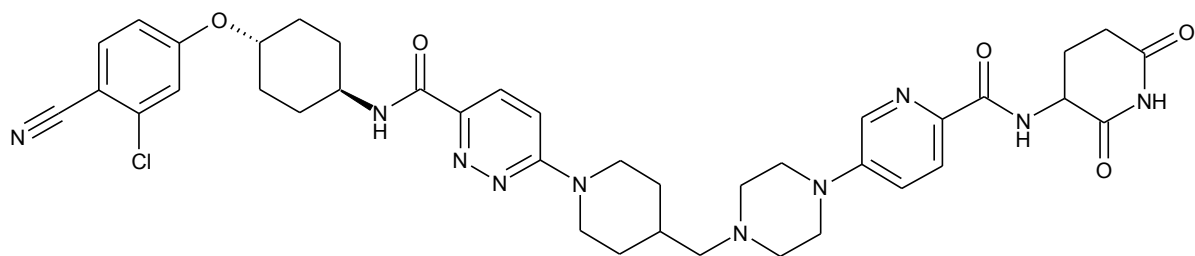
,



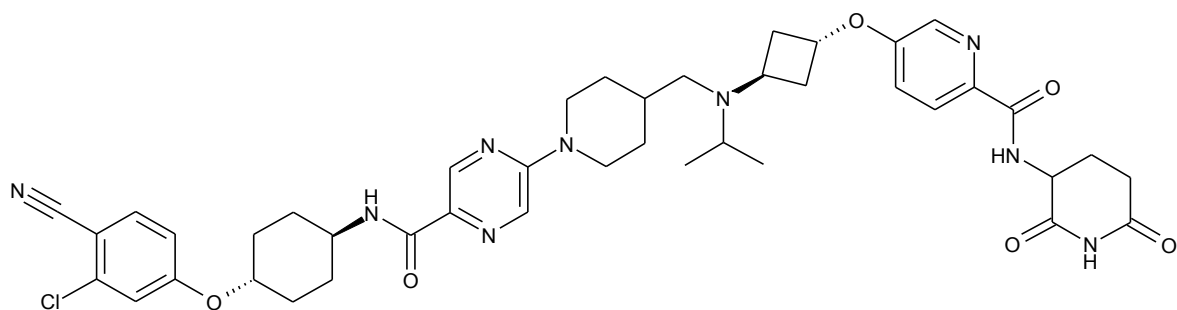
,



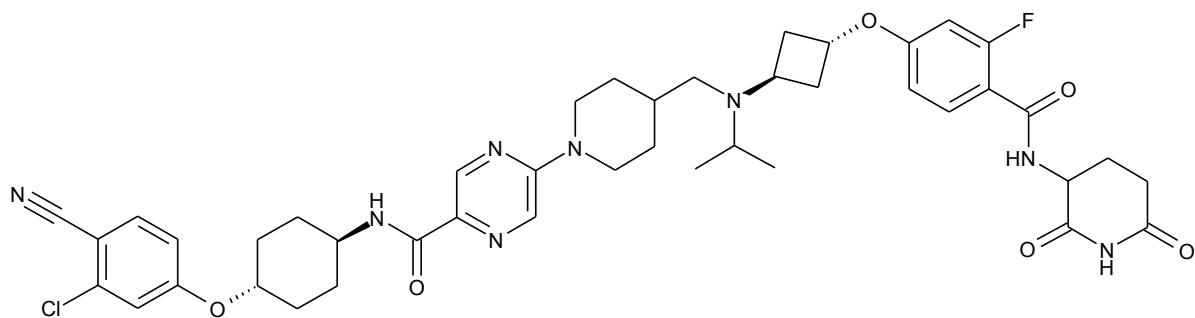
,



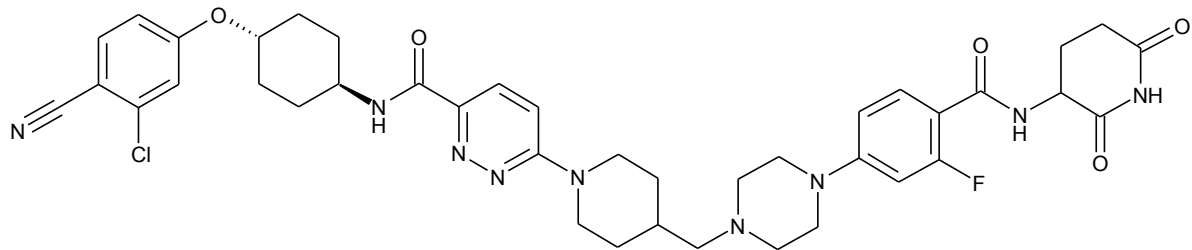
,



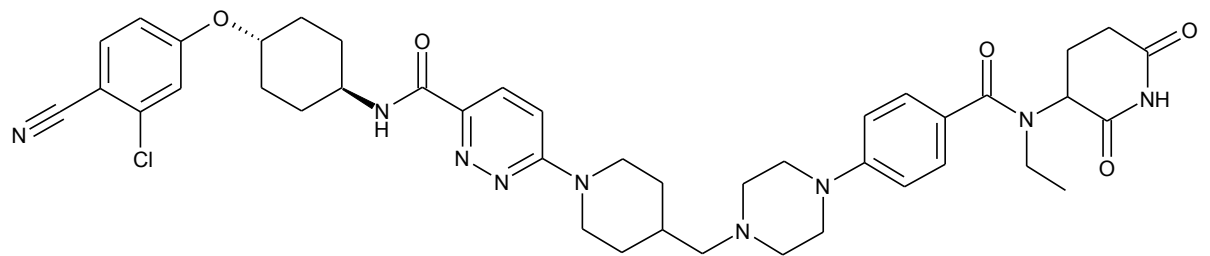
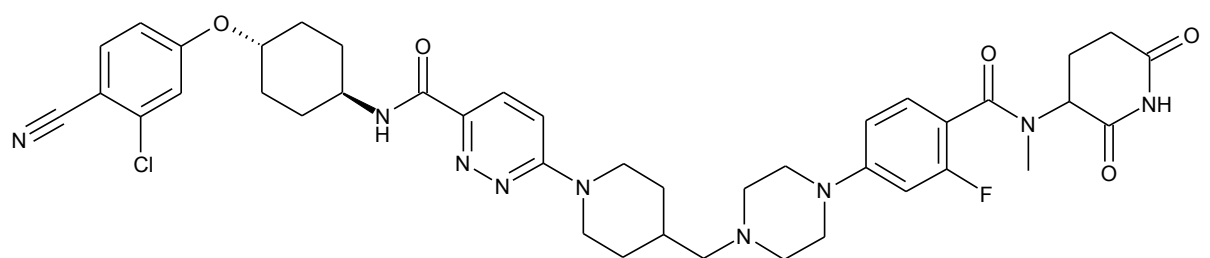
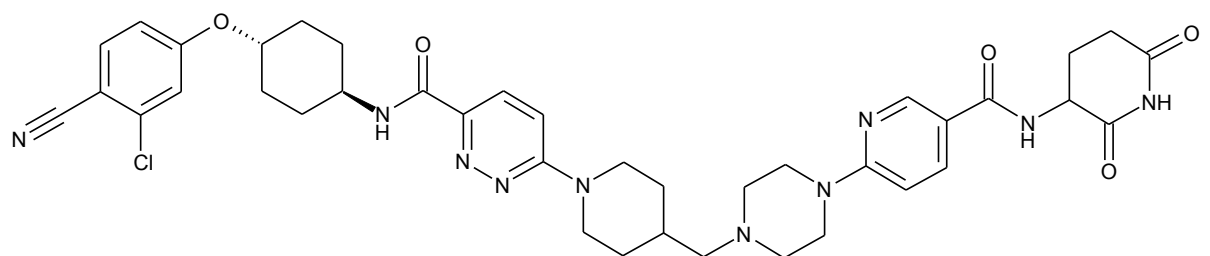
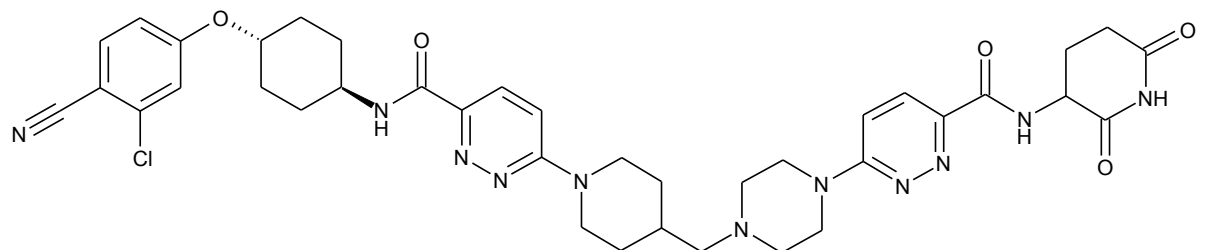
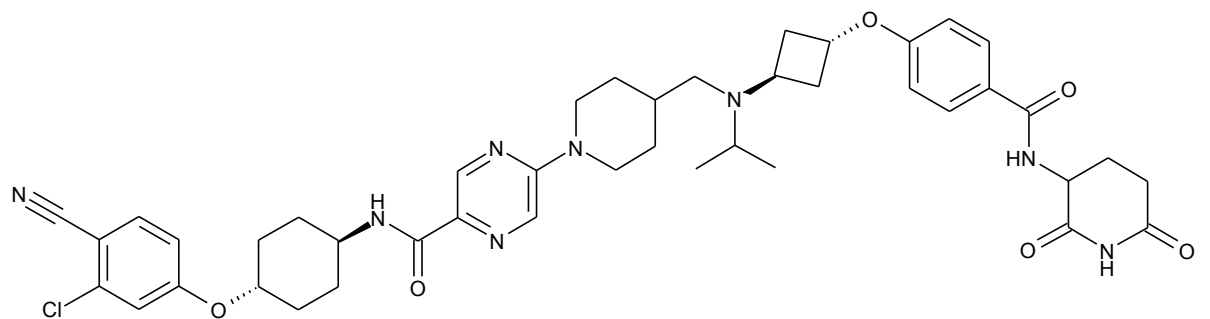
,



,

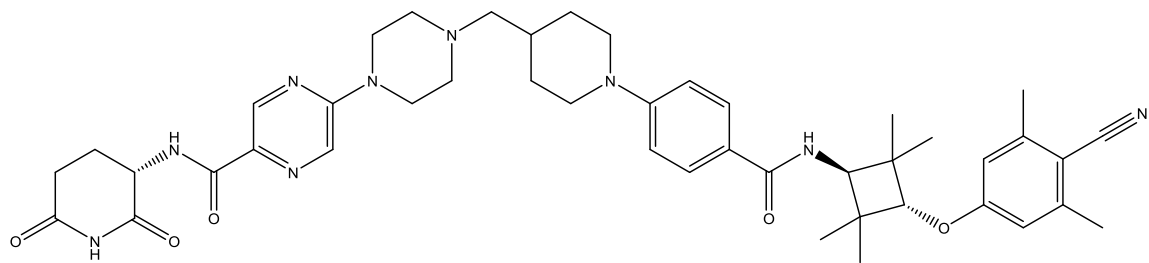


,

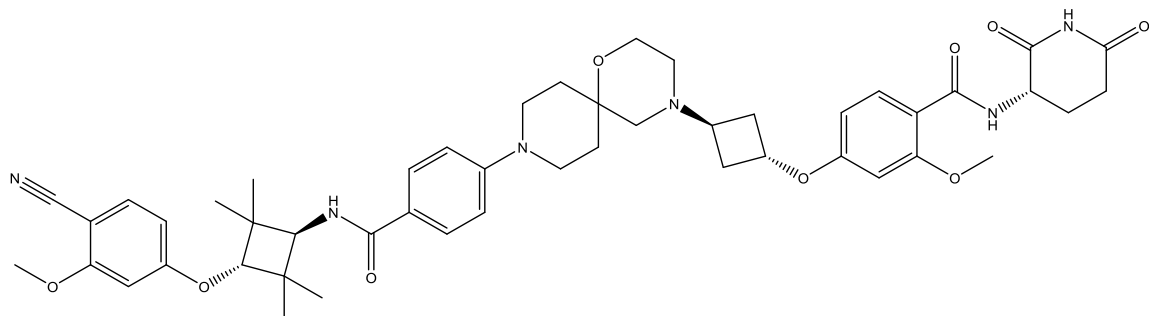


або її фармацевтично прийнятна сіль.

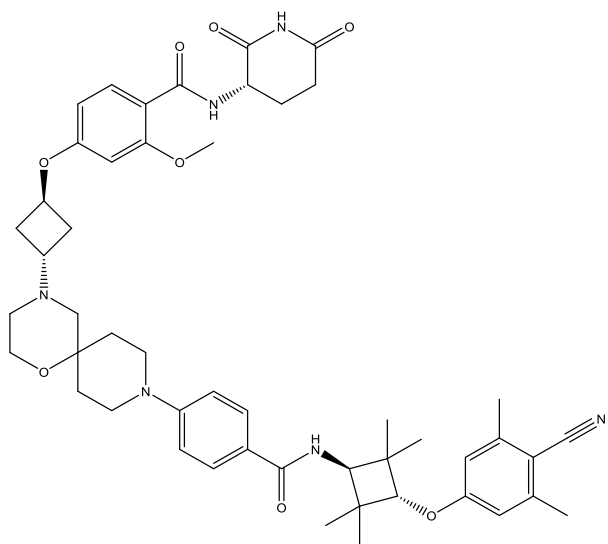
31. Біфункціональна сполука, де сполука являє собою:



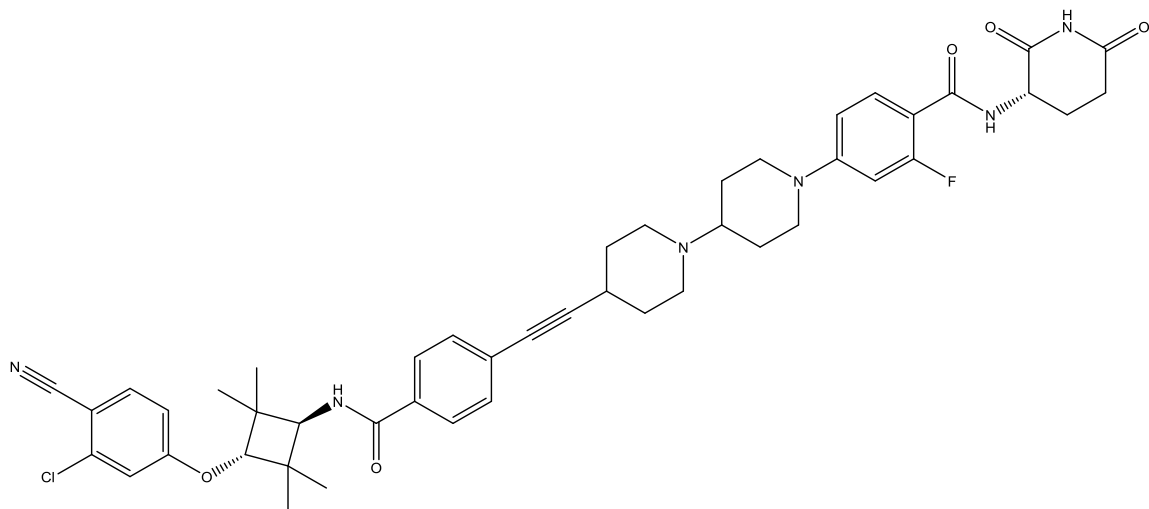
,



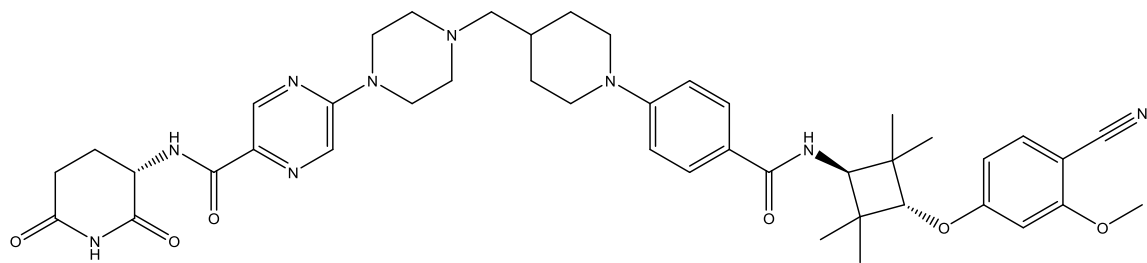
,



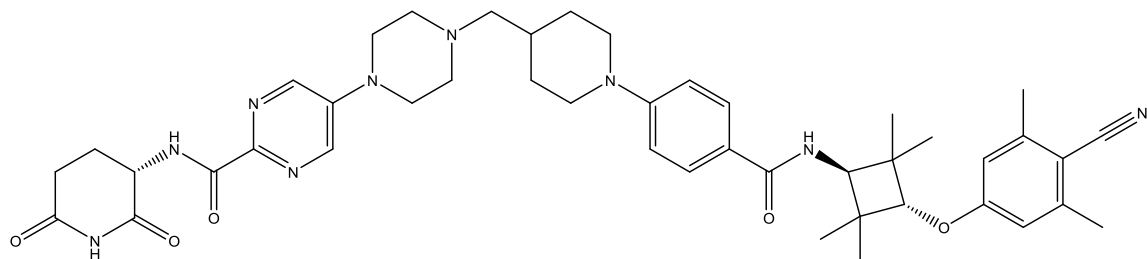
,



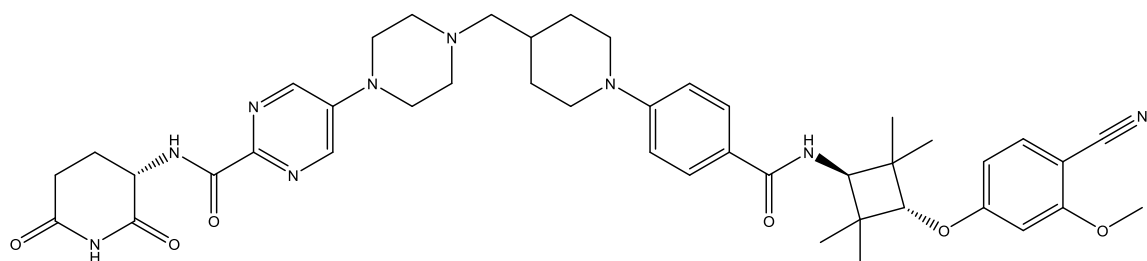
,



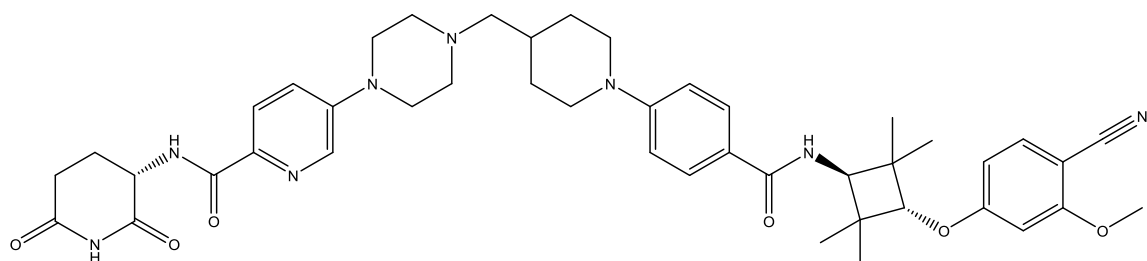
,



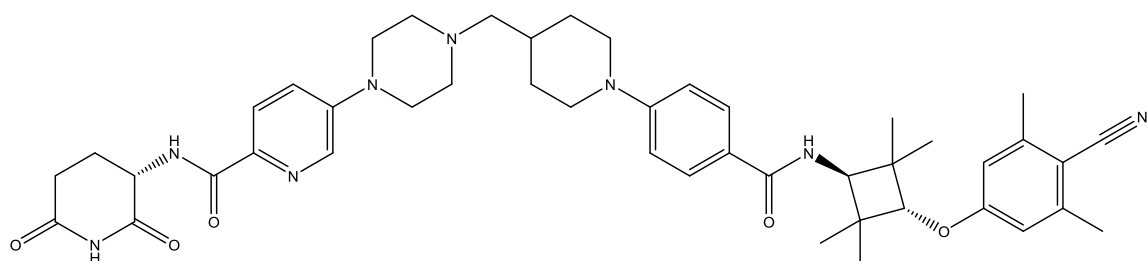
,



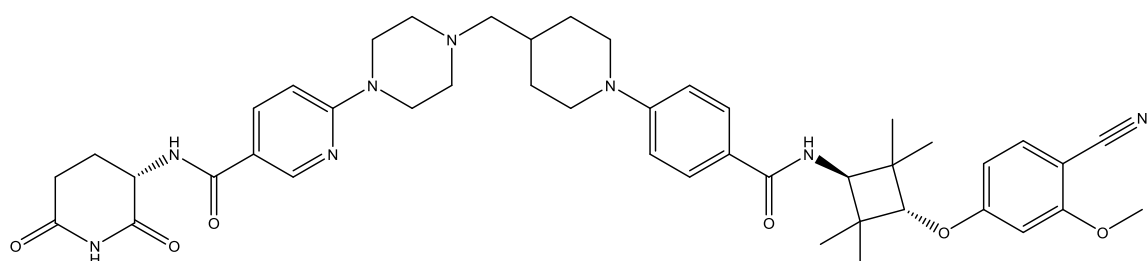
,



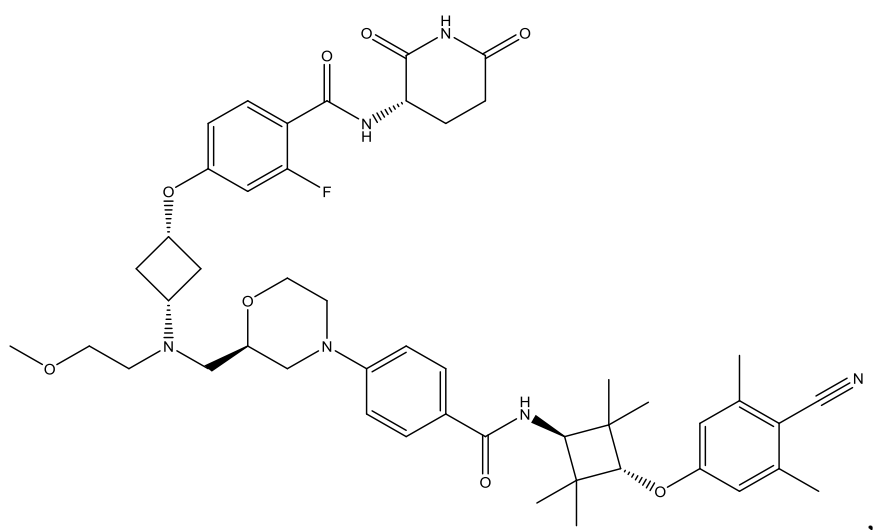
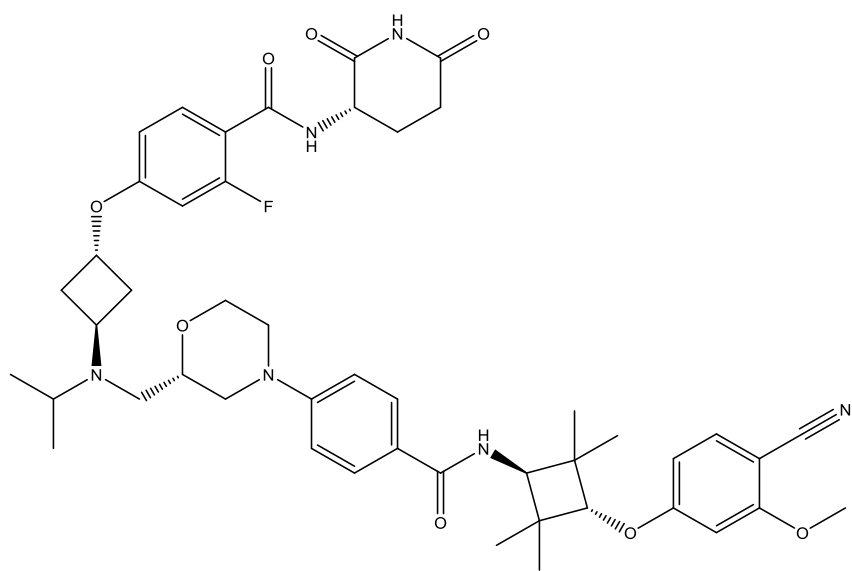
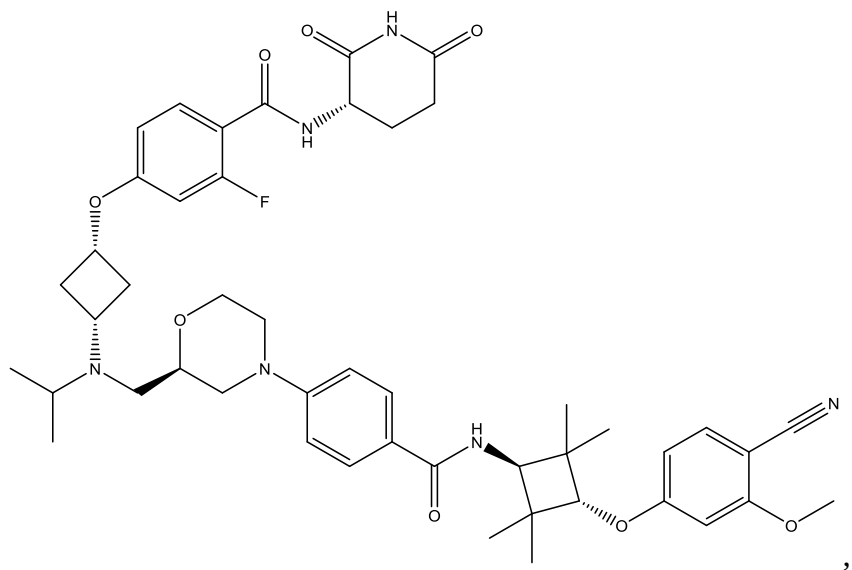
,

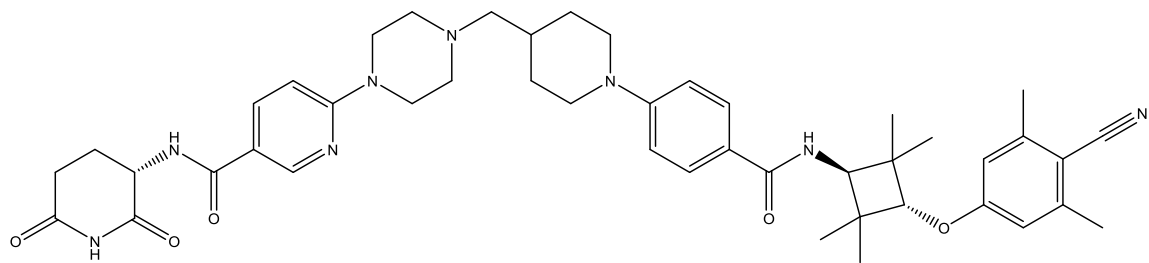


,

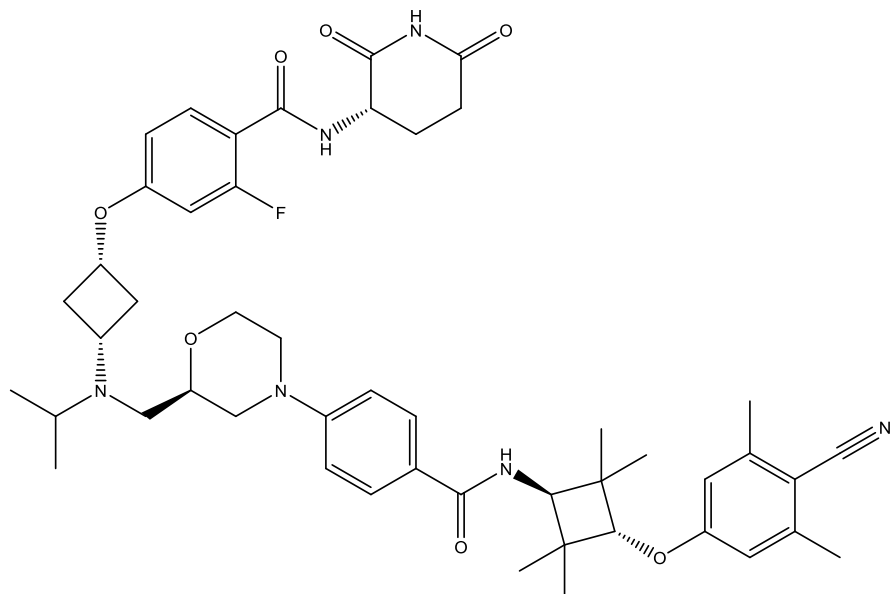


,

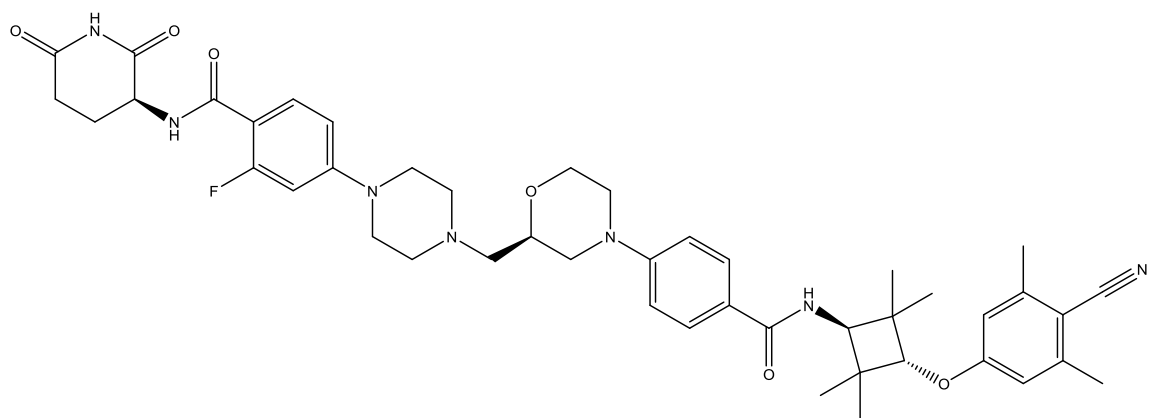




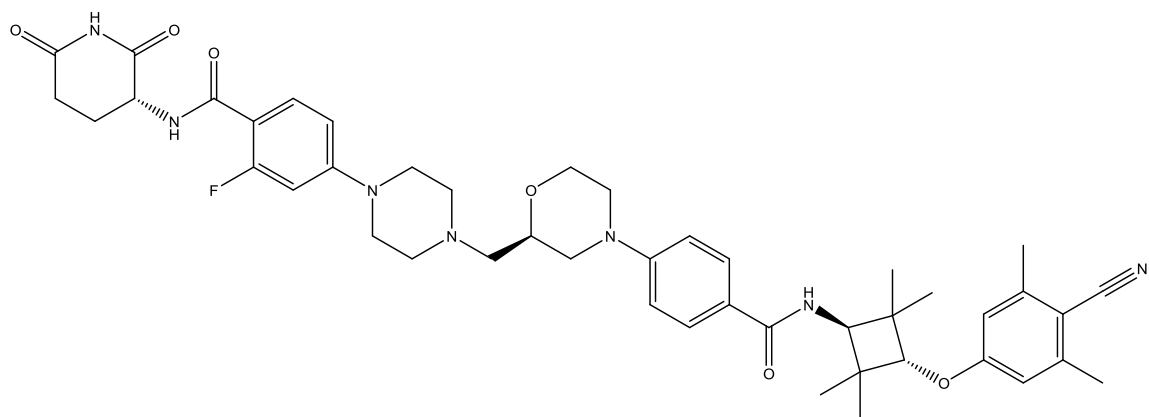
,



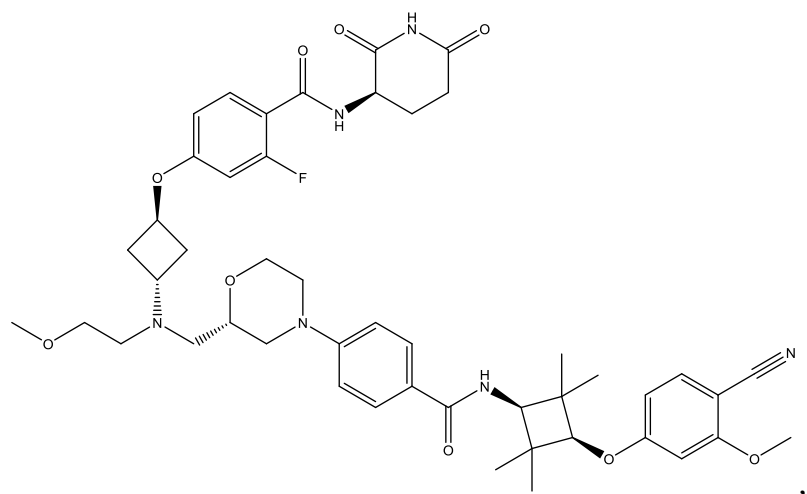
,



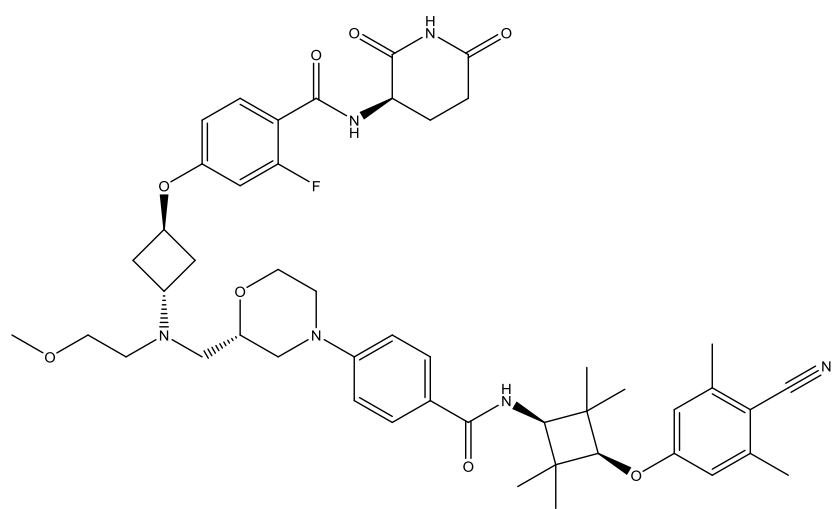
,



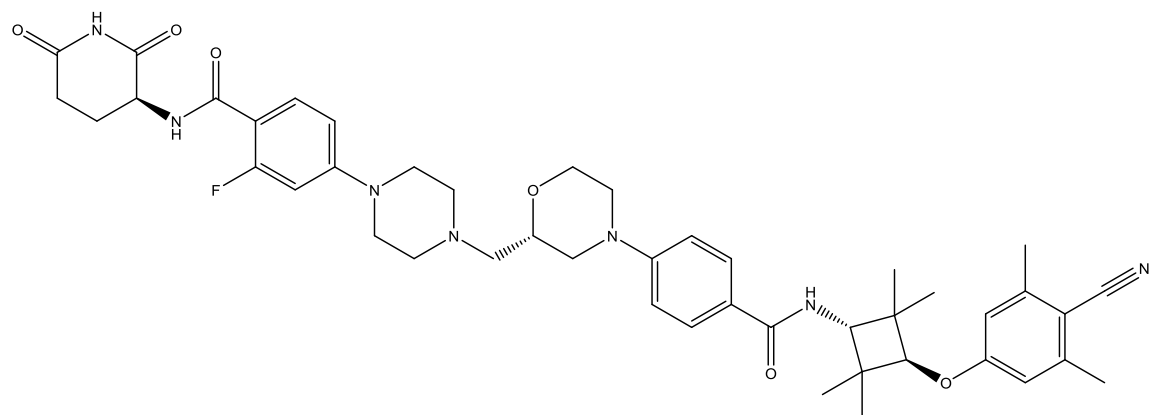
,



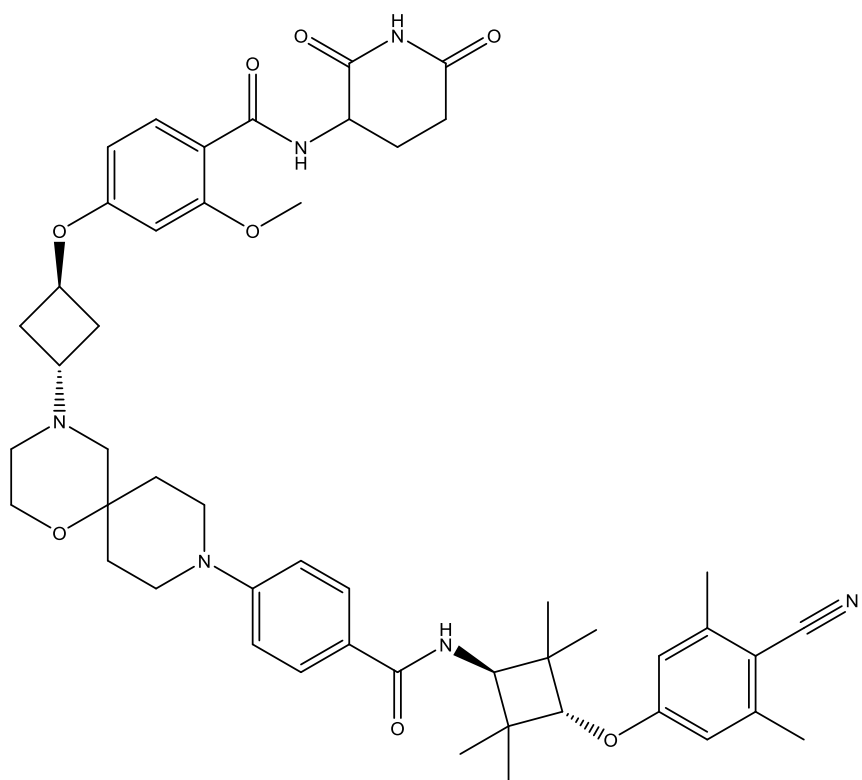
,



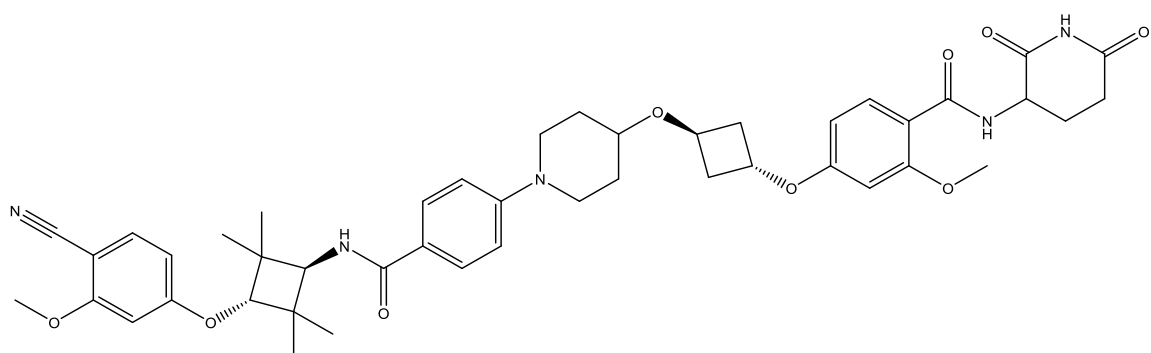
,



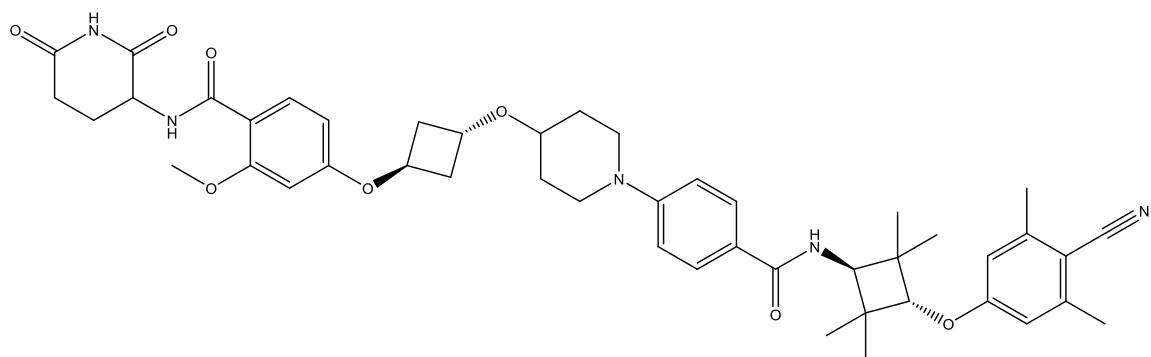
,



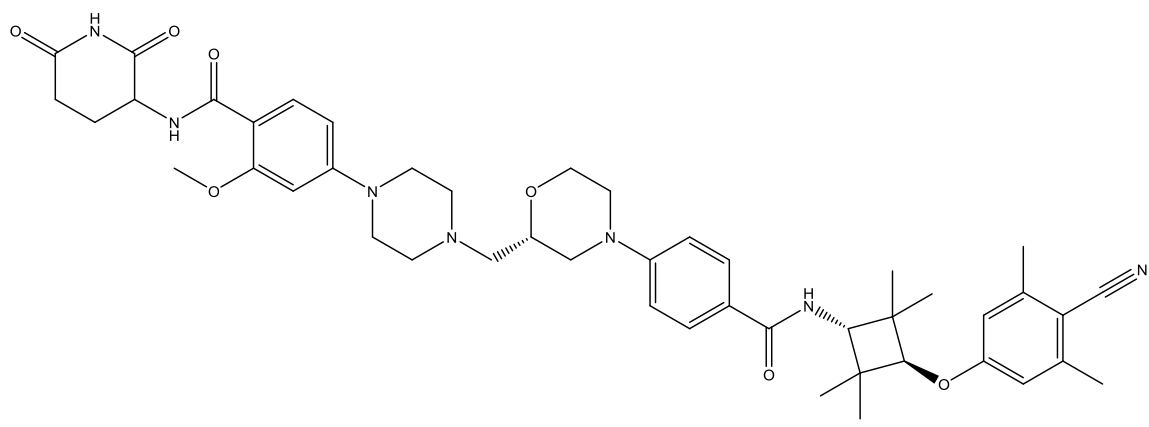
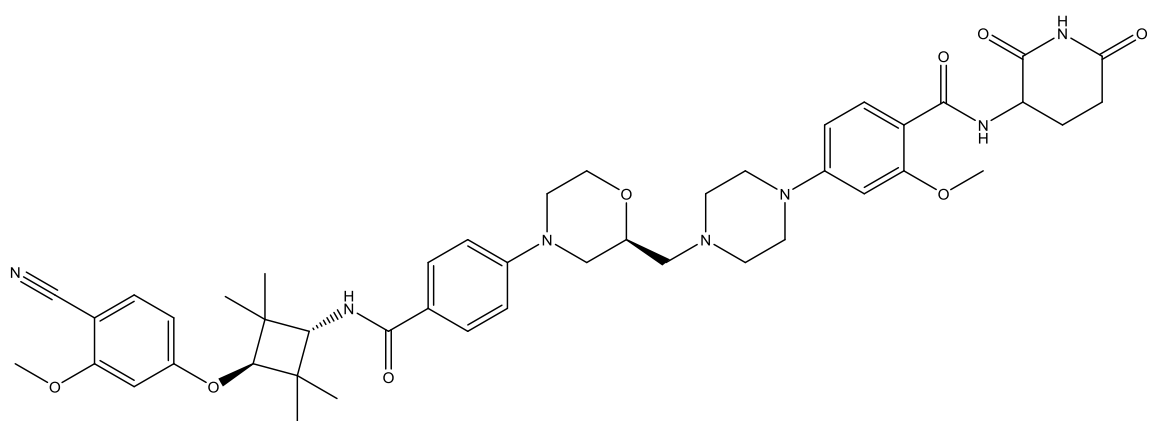
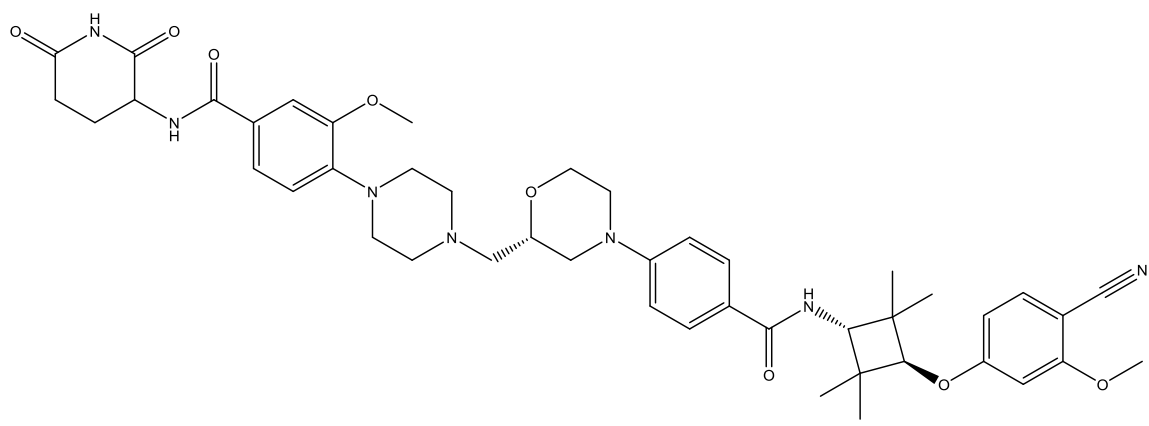
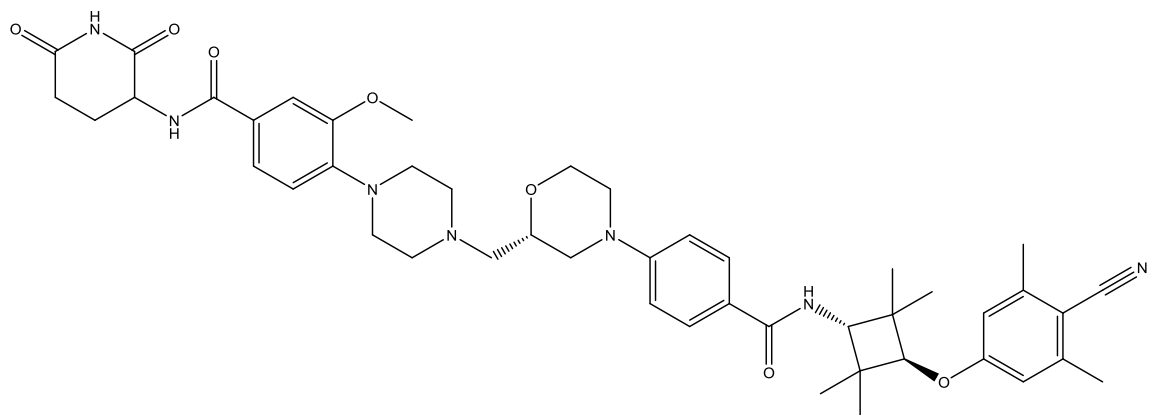
,

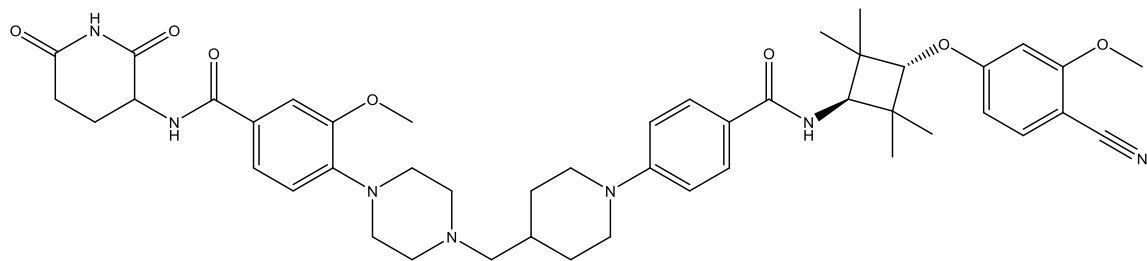


,

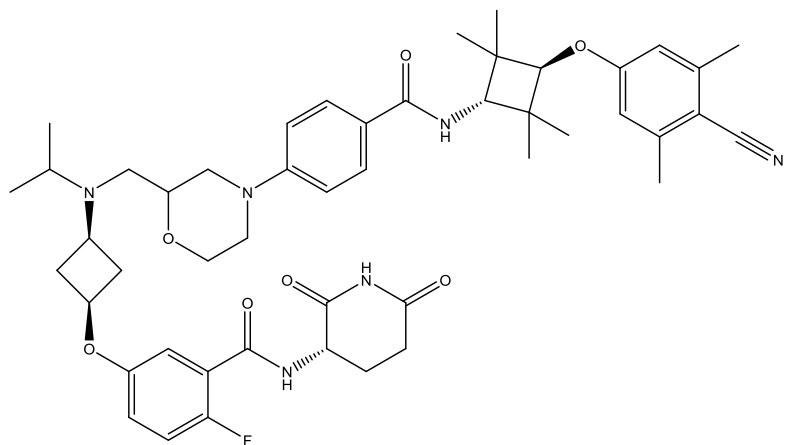


,

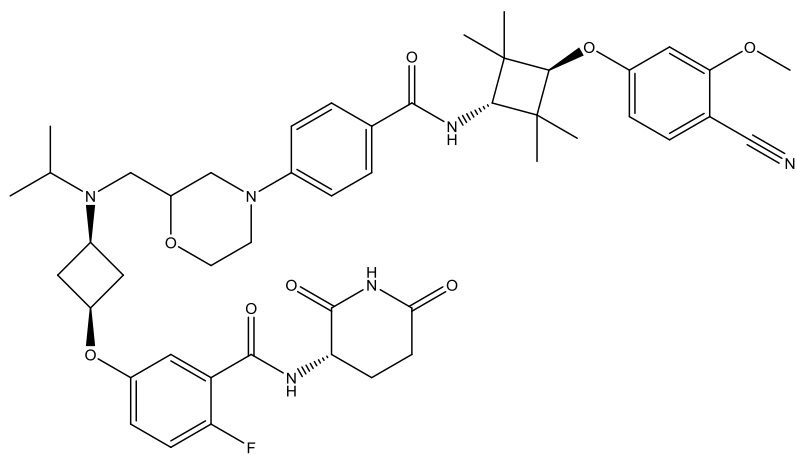




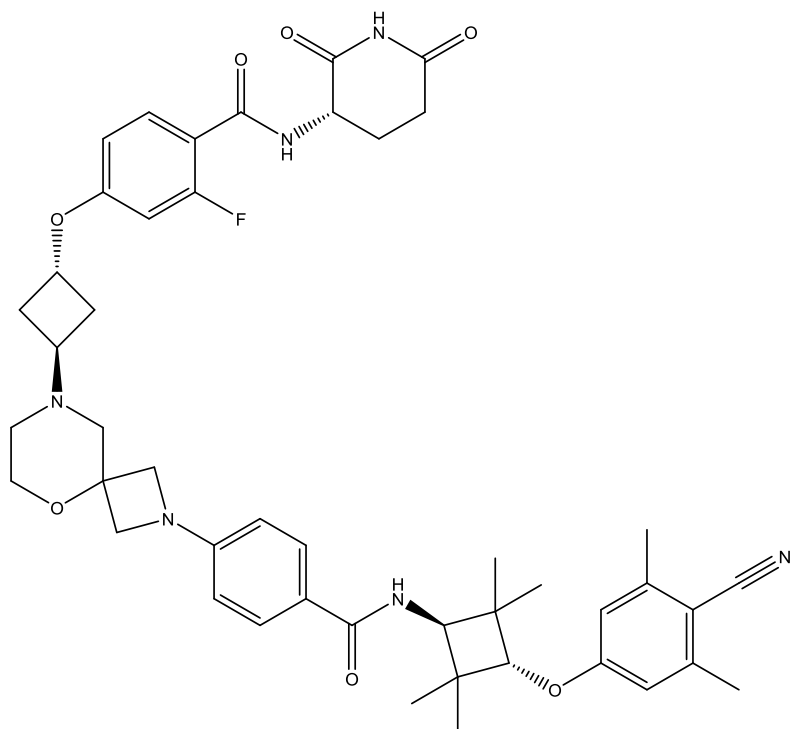
,



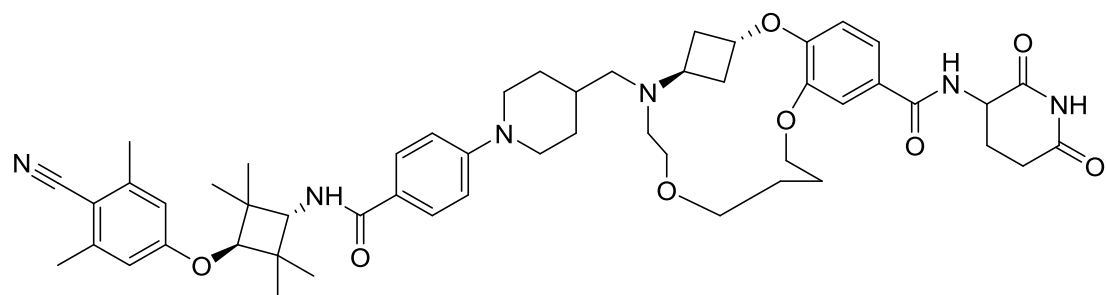
,



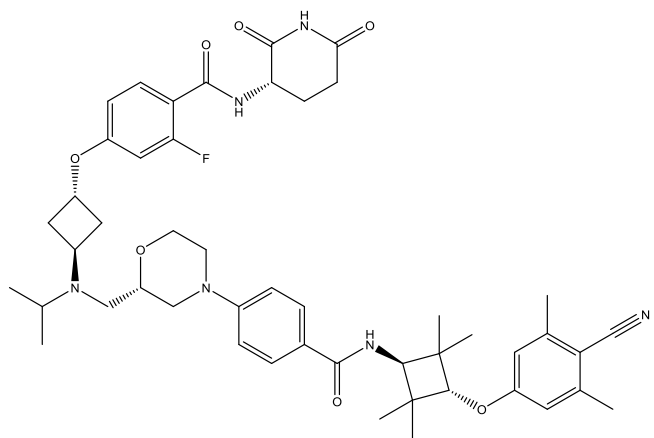
,



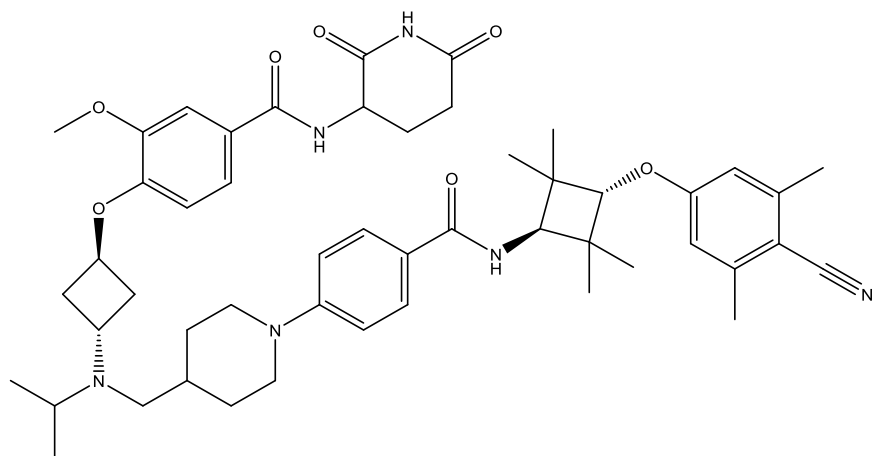
,



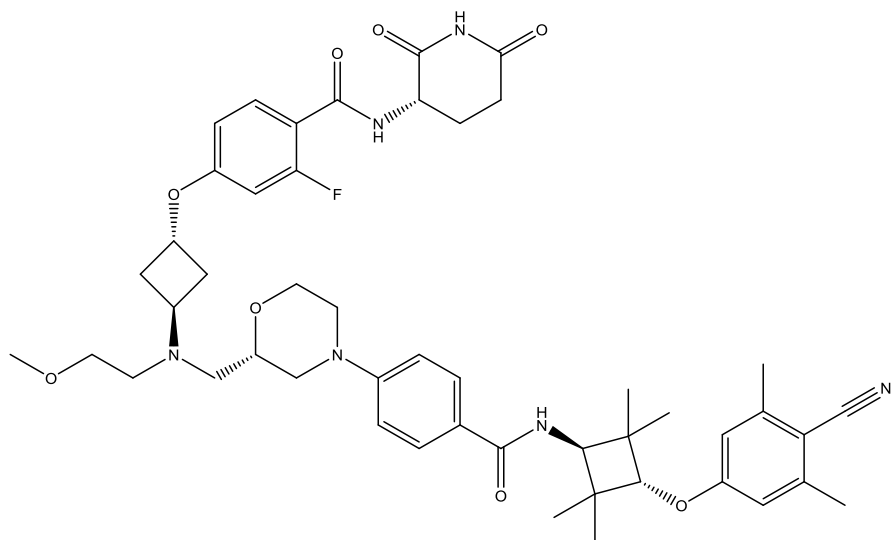
,



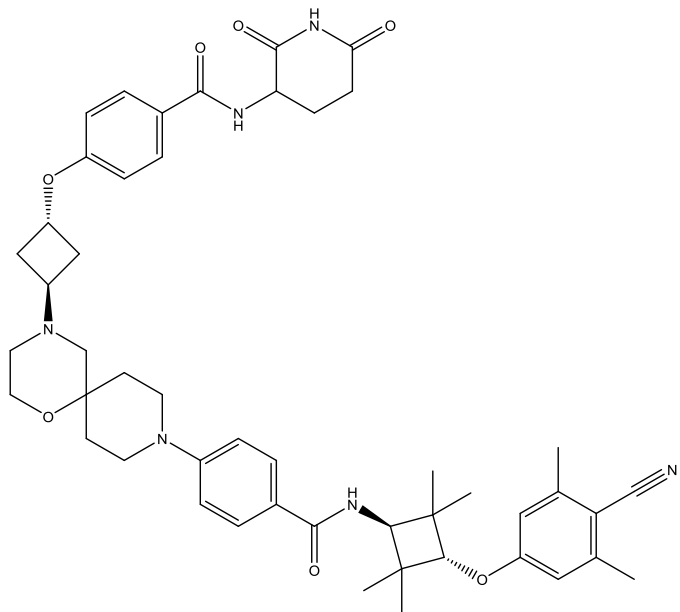
,



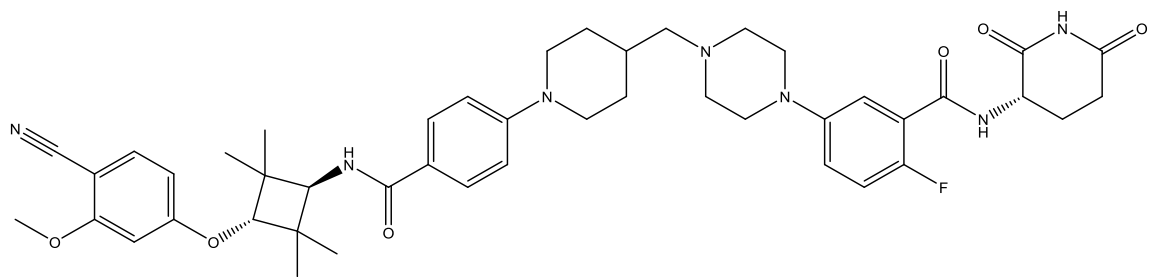
,



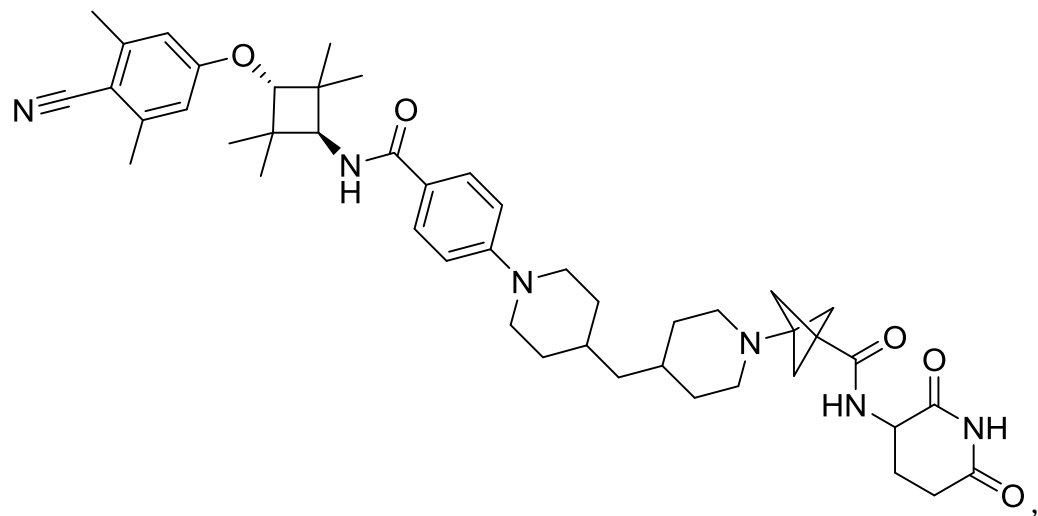
,



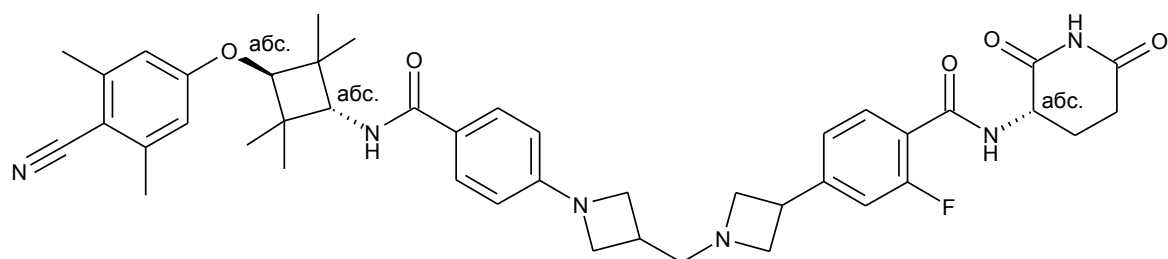
,



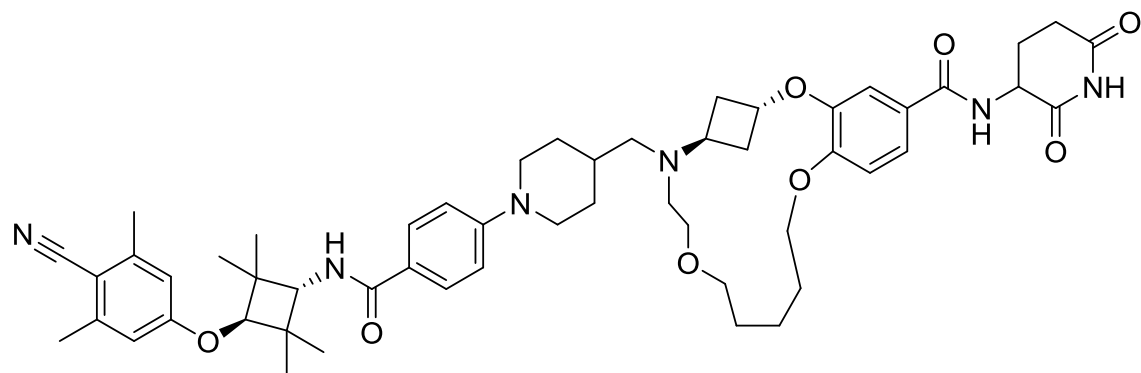
,



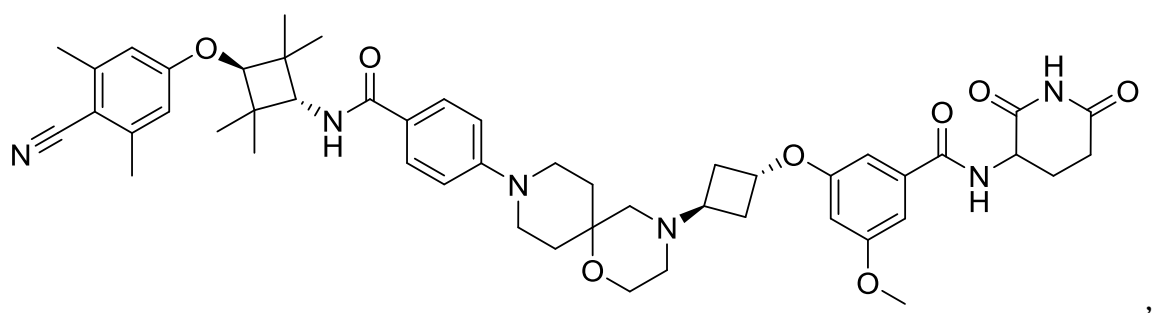
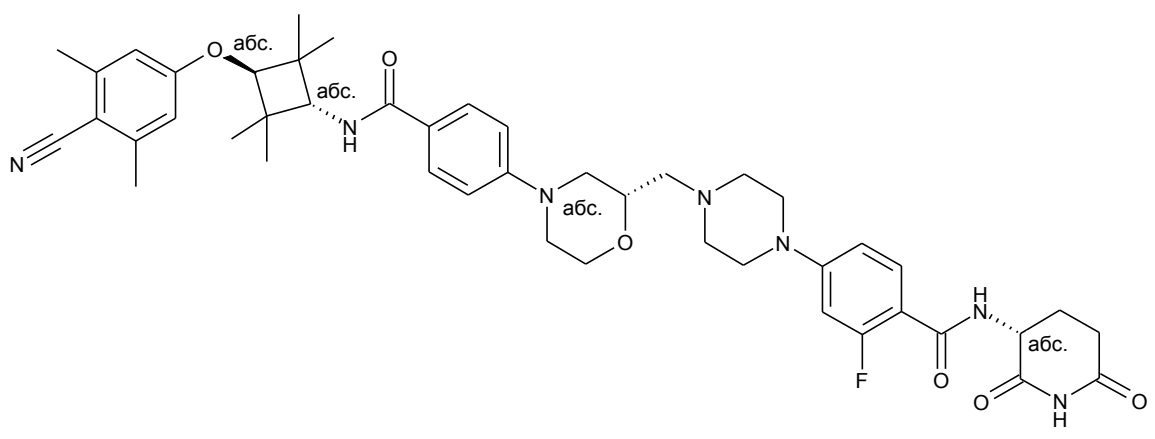
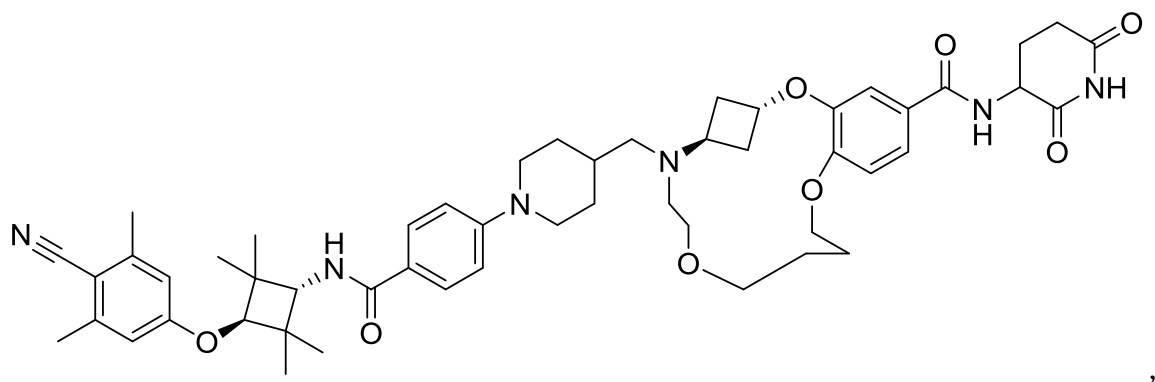
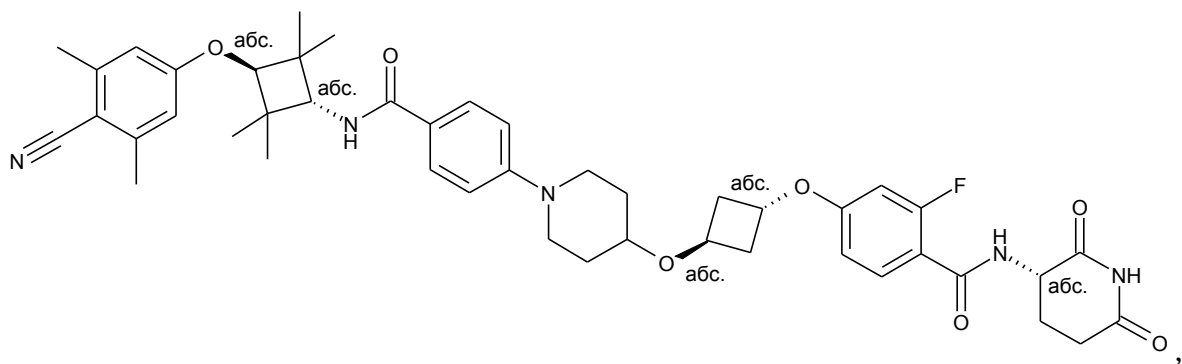
,



,



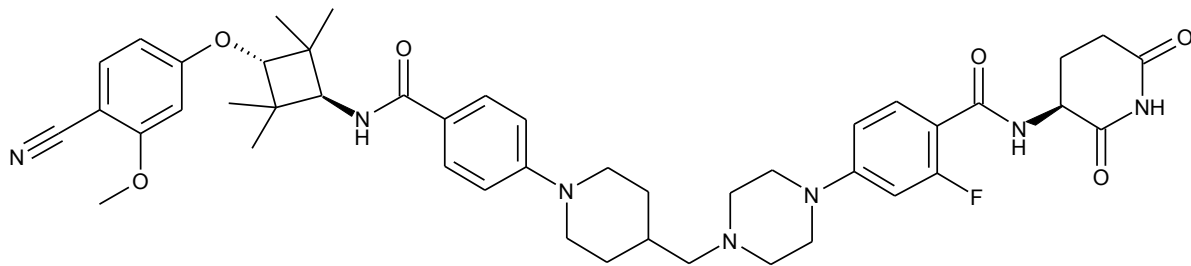
,



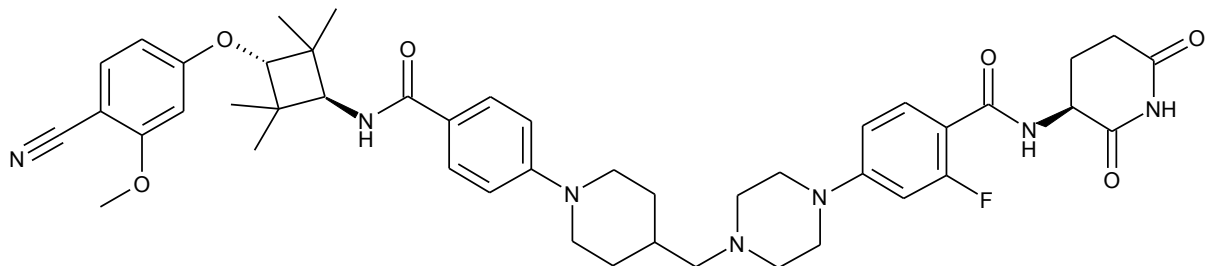
або її фармацевтично прийнятна сіль.

32. Фармацевтична композиція, що містить біфункціональну сполуку за будь-яким із пп. 1-31 і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

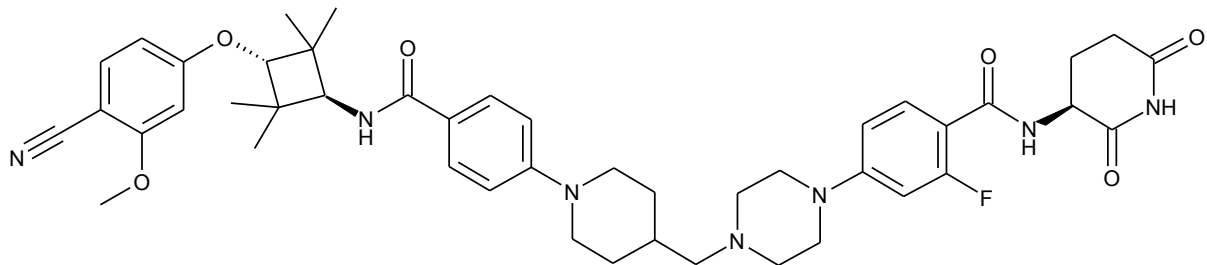
33. Біфункціональна сполука, де сполука являє собою:



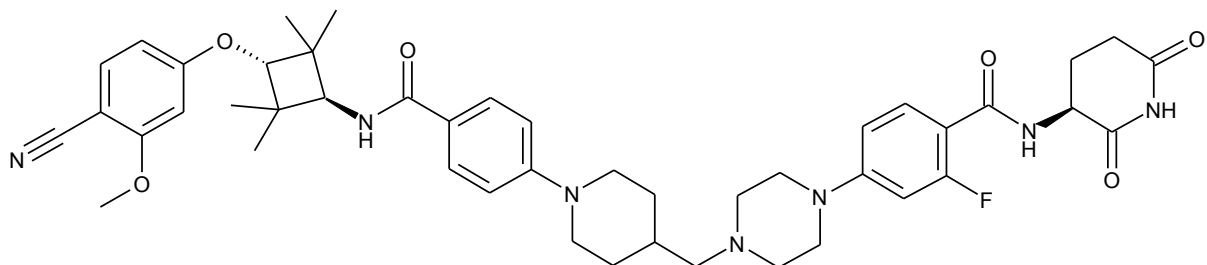
34. Фармацевтично прийнятна сіль біфункціональної сполуки, де сполука являє собою:



35. Фармацевтична композиція, яка містить біфункціональну сполуку та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, де сполука являє собою:



36. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятну сіль біфункціональної сполуки та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, де сполука являє собою:



37. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 32, 35 і 36, де композиція складена у вигляді таблетки і містить одне або більше з наступного: емульгатор; поверхнево-активну речовину; зв'язувальну речовину; розпушувач; речовину, що сприяє ковзанню; та змащувальний засіб.
38. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 32 і 35-37, де композиція додатково містить ефективну кількість щонайменше одного додаткового протиракового засобу.
39. Фармацевтична композиція за п. 38, де додатковий протираковий засіб являє собою естрамустин, доцетаксел, кетоконазол, гозерелін, гістрелін, трипторелін, бусерелін, ципротерон, флутамід, бікалутамід, нілутамід, памідронат або золедронат.
40. Фармацевтична композиція за п. 38, де додатковий протираковий засіб являє собою абіратерону ацетат.
41. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-30 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у способі лікування раку передміхурової залози у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення біфункціональної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.
42. Біфункціональна сполука за п. 41 або її фармацевтично прийнятна сіль, де біфункціональну сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять суб'єкту перорально.
43. Біфункціональна сполука за п. 41 або 42 або її фармацевтично прийнятна сіль, де біфункціональну сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять суб'єкту один раз на день, два рази на день, три рази на день або чотири рази на день.
44. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-43 або її фармацевтично прийнятна сіль, де біфункціональну сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять суб'єкту один раз на день.
45. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-44 або її фармацевтично прийнятна сіль, де біфункціональну сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять суб'єкту за один раз або вводять у вигляді двох, трьох або чотирьох розділених доз.
46. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-45 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кількість біфункціональної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, що вводиться суб'єкту, становить від приблизно 1 мг до приблизно 1000 мг.
47. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-46 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кількість біфункціональної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, що вводиться суб'єкту, становить від приблизно 5 мг до приблизно 750 мг.
48. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-47 або її фармацевтично прийнятна сіль,

де кількість біфункціональної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, що вводиться суб'єкту, становить від приблизно 10 мг до приблизно 500 мг.

49. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-48 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кількість біфункціональної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, що вводиться суб'єкту, становить від приблизно 20 мг до приблизно 250 мг.

50. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-49 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кількість біфункціональної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, що вводиться суб'єкту, становить приблизно 100 мг.

51. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-50 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кількість біфункціональної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, що вводиться суб'єкту, становить приблизно 150 мг.

52. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-48 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кількість біфункціональної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, що вводиться суб'єкту, становить приблизно 300 мг.

53. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-52 або її фармацевтично прийнятна сіль, де під час введення суб'єкт знаходиться у стані не натще.

54. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-52 або її фармацевтично прийнятна сіль, де під час введення суб'єкт знаходиться у стані натще.

55. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-54 або її фармацевтично прийнятна сіль, що додатково включає введення ефективної кількості щонайменше одного додаткового протиракового засобу суб'єкту, який потребує цього.

56. Біфункціональна сполука за п. 55 або її фармацевтично прийнятна сіль, де додатковий протираковий засіб являє собою абіратерон, естрамустин, доцетаксел, кетоконазол, гозерелін, гістрелін, трипторелін, бусерелін, ципротерон, флутамід, бікалутамід, нілутамід, памідронат або золедронат.

57. Біфункціональна сполука за п. 55 або її фармацевтично прийнятна сіль, де додатковий протираковий засіб являє собою абіратерону ацетат.

58. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-57 або її фармацевтично прийнятна сіль, де у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше одна соматична мутація AR, асоційована з пухлиною.

59. Біфункціональна сполука за п. 58 або її фармацевтично прийнятна сіль, де щонайменше одна соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, вибрана із групи, що складається з L702H, M895V, M896V, T878A, F877L і H875Y.

60. Біфункціональна сполука за п. 58 або 59 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

щонайменше одна соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, являє собою:

- (i) L702H;
- (ii) H875Y;
- (iii) T878A;
- (iv) L702H і H875Y;
- (v) L702H і T878A;
- (vi) H875Y і T878A; або
- (vii) L702H, H875Y і T878A.

61. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-60 або її фармацевтично прийнятна сіль, де рак передміхурової залози додатково містить щонайменше одну додаткову соматичну мутацію AR, асоційовану з пухлиною.

62. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-61 або її фармацевтично прийнятна сіль, де рак передміхурової залози являє собою кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

63. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-61 або її фармацевтично прийнятна сіль, де рак передміхурової залози являє собою метастатичний рак передміхурової залози.

64. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 41-61 або її фармацевтично прийнятна сіль, де рак передміхурової залози являє собою метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

65. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 32 і 35-40 для застосування у способі лікування раку передміхурової залози у суб'єкта, що включає введення фармацевтичної композиції суб'єкту.

66. Фармацевтична композиція для застосування за п. 65, де рак передміхурової залози являє собою метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

67. Біфункціональна сполука за п. 33 для застосування у способі лікування раку передміхурової залози у суб'єкта, що включає введення біфункціональної сполуки суб'єкту, який потребує цього.

68. Фармацевтично прийнятна сіль біфункціональної сполуки за п. 34 для застосування в способі лікування раку передміхурової залози у суб'єкта, що включає введення фармацевтично прийнятної солі біфункціональної сполуки суб'єкту, який потребує цього.

69. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 1-31 і 33 або її фармацевтично прийнятна сіль з п. 34 для застосування в лікуванні раку передміхурової залози у субпопуляції суб'єктів, які мають рак передміхурової залози, що включає:

відбір суб'єкта, який має рак передміхурової залози, для лікування на основі біомаркерного

статусу пухлини, асоційованої із соматичною AR, у суб'єкта, і введення кількості біфункціональної сполуки суб'єкту.

70. Біфункціональна сполука за п. 69, де біомаркерний статус пухлини, асоційованої із соматичною AR, у суб'єкта включає щонайменше одну соматичну мутацію AR, асоційовану з пухлиною.

71. Біфункціональна сполука за п. 70, де щонайменше одна соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, являє собою L702H, M895V, M896V, T878A, F877L, H875Y або будь-яку їхню комбінацію.

72. Біфункціональна сполука за п. 70 або 71, де щонайменше одна соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, являє собою:

(i) L702H;

(ii) H875Y;

(iii) T878A;

(iv) L702H і H875Y;

(v) L702H і T878A;

(vi) H875Y і T878A; або

(vii) L702H, H875Y і T878A.

73. Біфункціональна сполука за п. 72, де рак передміхурової залози додатково містить щонайменше одну додаткову соматичну мутацію AR, асоційовану з пухлиною.

74. Біфункціональна сполука за п. 69, де біомаркерний статус за AR у суб'єкта визначають за допомогою аналізу ctDNA, флуоресцентної гібридизації *in situ*, імуногістохімічного дослідження, ПЛР-аналізу або секвенування.

75. Біфункціональна сполука за п. 69, де біомаркерний статус за AR у суб'єкта визначають у зразку крові, одержаному від суб'єкта.

76. Біфункціональна сполука за п. 69, де біомаркерний статус за AR у суб'єкта визначають у зразку біопсії солідних утворень, одержаної з пухлини суб'єкта.

77. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 69-76, де рак передміхурової залози являє собою кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

78. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 69-76, де рак передміхурової залози являє собою метастатичний рак передміхурової залози.

79. Біфункціональна сполука за будь-яким із пп. 69-76, де рак передміхурової залози являє собою метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.