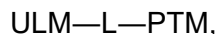


REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un compuesto bifuncional que tiene la estructura química:



o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, un solvato, un polimorfo o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

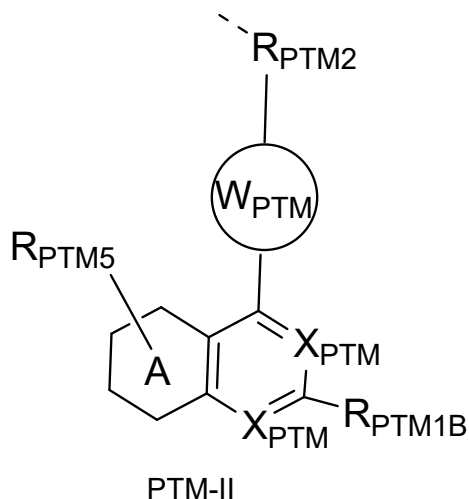
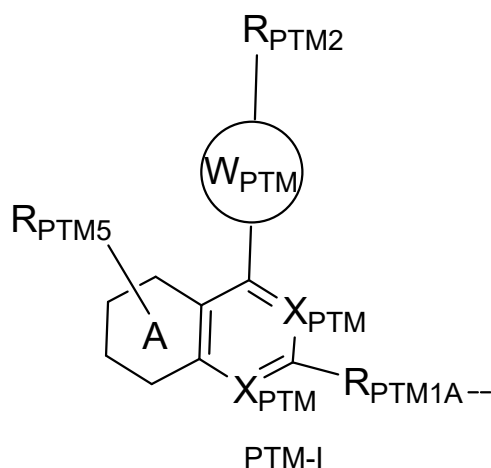
el ULM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de molécula pequeña que se une a una ubiquitina ligasa E3;

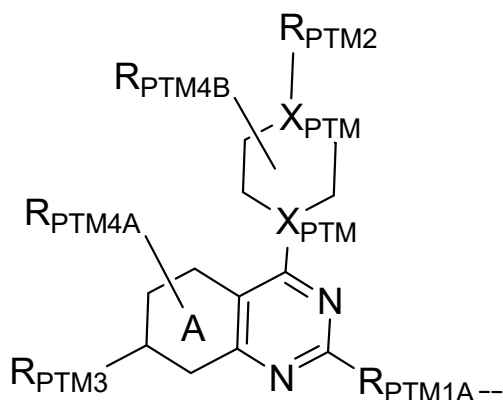
el PTM es una molécula pequeña que comprende un resto de unión a la proteína de sarcoma de rata Kirsten (KRas); y

L es un enlace o resto enlazador químico que conecta el ULM y el PTM.

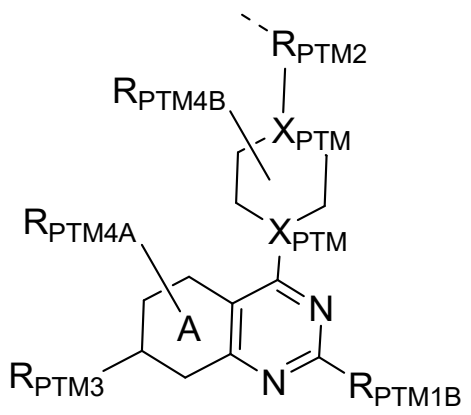
2. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 1, donde el resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 que se dirige a una ubiquitina ligasa E3 se selecciona dentro del grupo que consiste en Von Hippel-Lindau (VLM), cereblon (CLM), homólogo diminuto doble de ratón2 (MLM) e IAP (ILM).

3. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el PTM es representado por:





PTM-III



PTM-IV

donde:



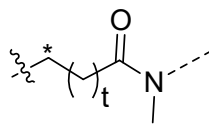
es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

X_{PTM} es C o N;

W_{PTM} se elige dentro del grupo que consiste en cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido y heteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido (p. ej., arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., heteroarilo C5-C7 opcionalmente sustituido);

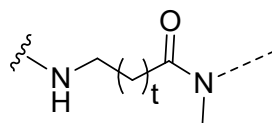
R_{PTM1A} es $NR_{PTM9}R_{PTM10}$, $OR_{PTM9}R_{PTM10}$, H, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(cicloalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(heteroalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, O-alquilo C_{1-4} -heteroalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, O-alquilo C_{1-4} -heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido (p. ej., arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-arilo opcionalmente sustituido (p. ej., O-(arilo C5-C7) opcionalmente sustituido), heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., heteroarilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., O-(heteroarilo C5-

C7) opcionalmente sustituido),



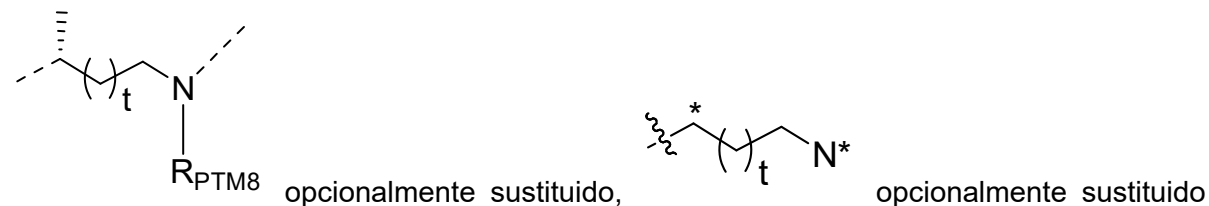
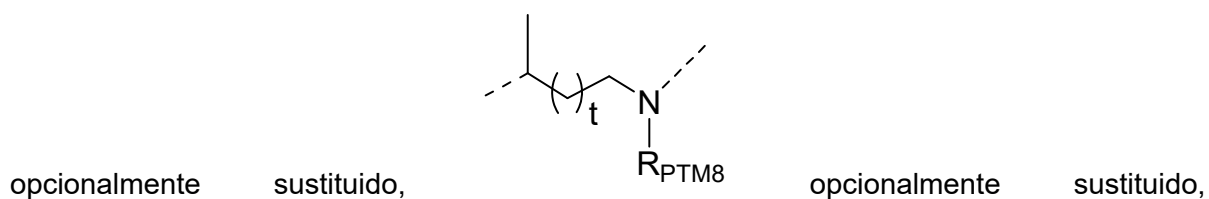
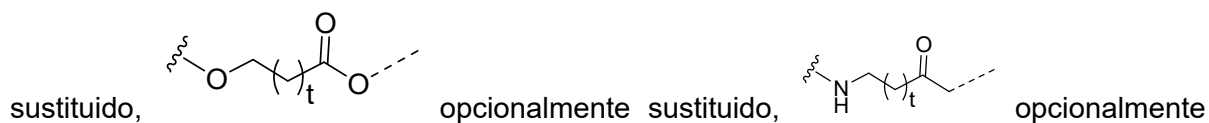
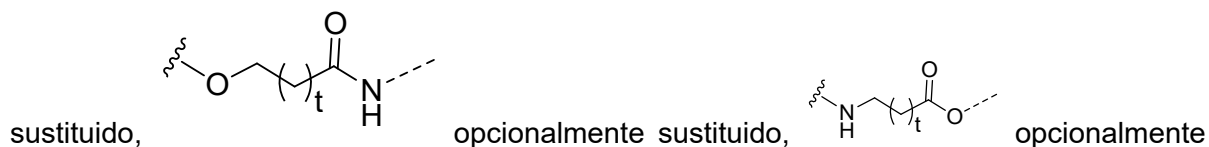
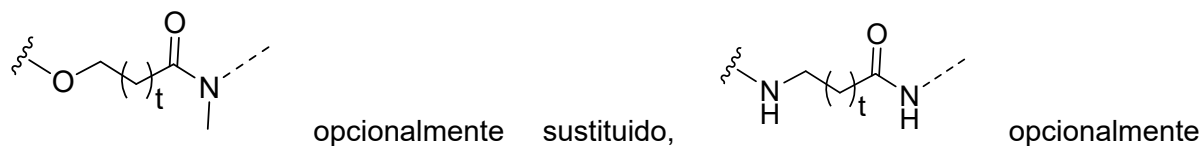
opcionalmente sustituido (p. ej.,

opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente

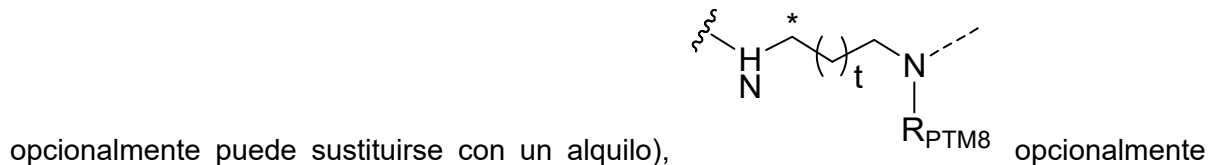
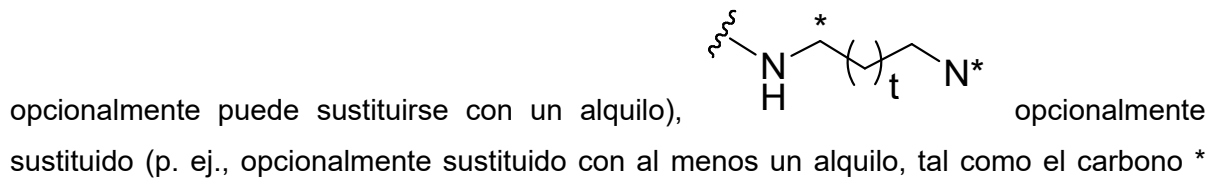
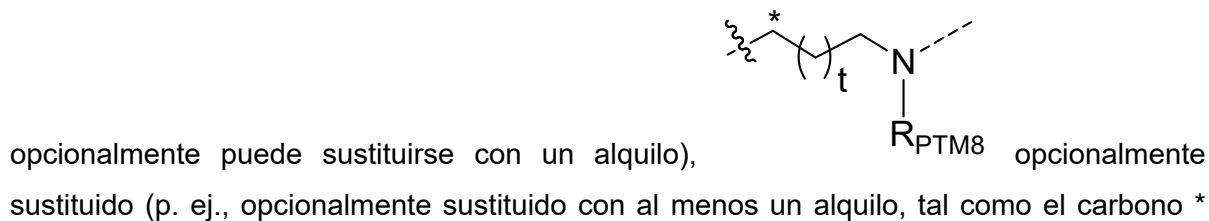


puede sustituirse con un alquilo),

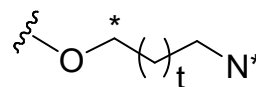
opcionalmente sustituido,



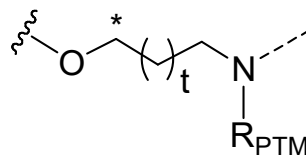
(p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono *



sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono *

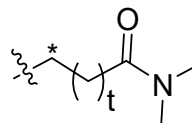


opcionalmente puede sustituirse con un alquilo), opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono *

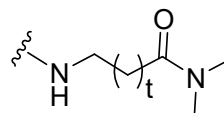


opcionalmente puede sustituirse con un alquilo), opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo), donde N* es un átomo de N de un heterocicloalquilo del enlazador (L);

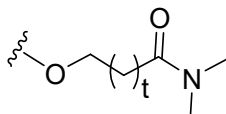
R_{PTM1B} es $NR_{PTM9}R_{PTM10}$, $OR_{PTM9}R_{PTM10}$, H, alquilo opcionalmente sustituido, O-alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(cicloalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(heteroalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, O-alquilo C₁₋₄-heteroalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido (p. ej., arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-arilo opcionalmente sustituido (p. ej., O-(arilo C5-C7) opcionalmente sustituido), heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., heteroarilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej.,



O(heteroarilo C5-C7) opcionalmente sustituido), opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono *

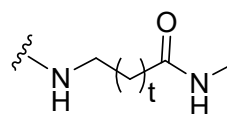


opcionalmente puede sustituirse con un alquilo), opcionalmente

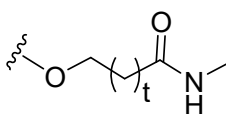


sustituido,

opcionalmente sustituido,

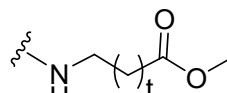


opcionalmente

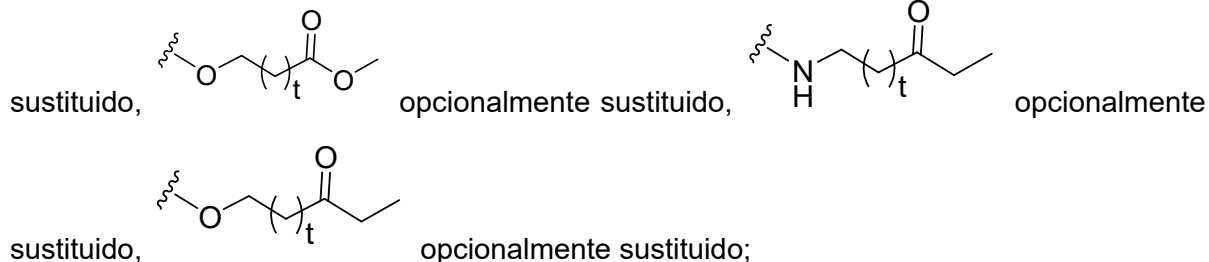


sustituido,

opcionalmente sustituido,



opcionalmente



R_{PTM9} y R_{PTM10} son cada uno de manera independiente H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, amina alifática opcionalmente sustituida, amida alifática opcionalmente sustituida;

R_{PTM2} es H, $(C=O)R_{PTM2'}$, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

$R_{PTM2'}$ es alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, $-N(R_{PTM8})_2$ o $-C(OH)_2$;

R_{PTM3} es alquilo, alcoxi, fenilo o naftaleno, cada uno sustituido de manera independiente con OH, H, halógeno;

R_{PTM4A} es OH, H o halógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

R_{PTM4B} es OH, H, $-CH_2CN$, halógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

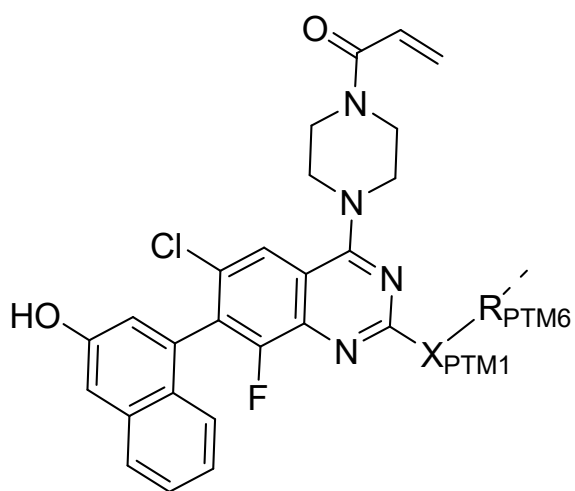
R_{PTM5} se elige dentro del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, biarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, biheteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, halógeno, H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido), OH y alcoxi;

R_{PTM8} es un H o un alquilo (p. ej., un alquilo C1, un alquilo C2, un alquilo C3 o un alquilo C4);

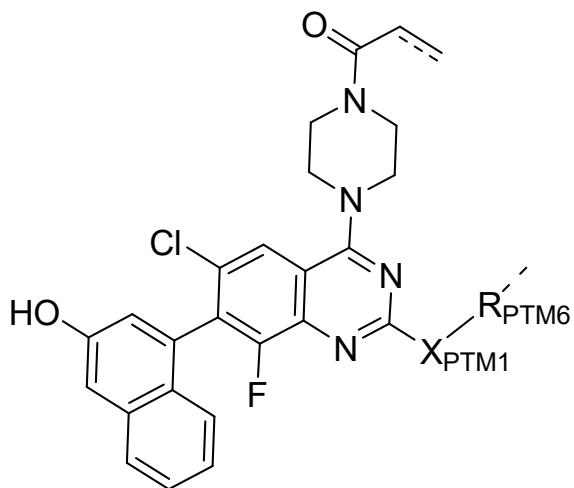
t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; y


 indica el sitio de unión de al menos uno de un enlazador, ULM, ULM', CLM, CLM', VLM, VLM', ILM, ILM', MLM, MLM', o una combinación de estos.

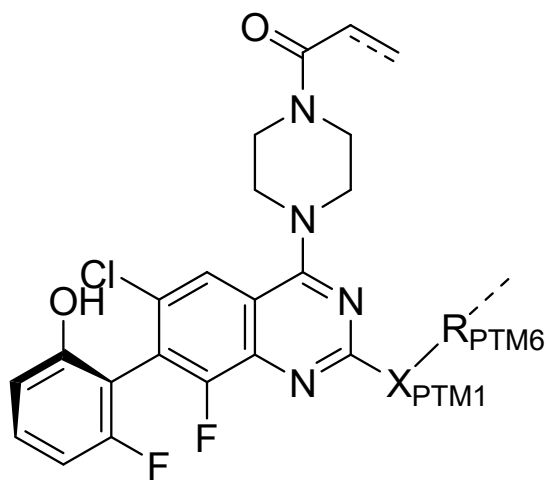
4. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el PTM es representado por:



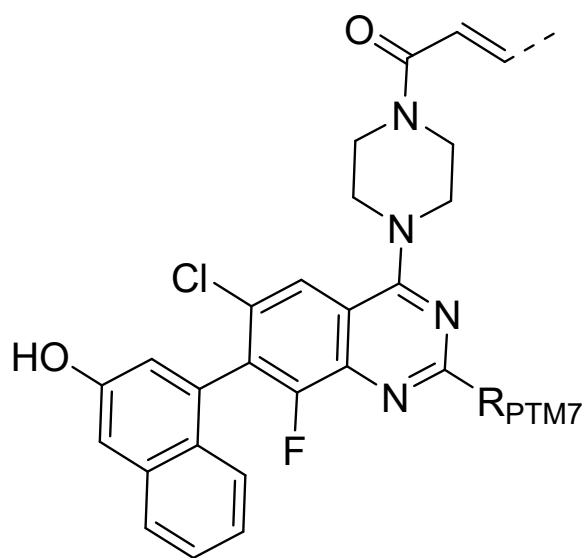
PTM-Va



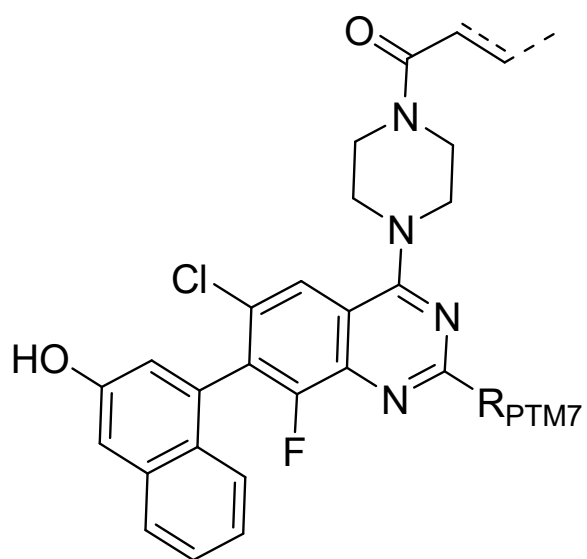
PTM-Vb



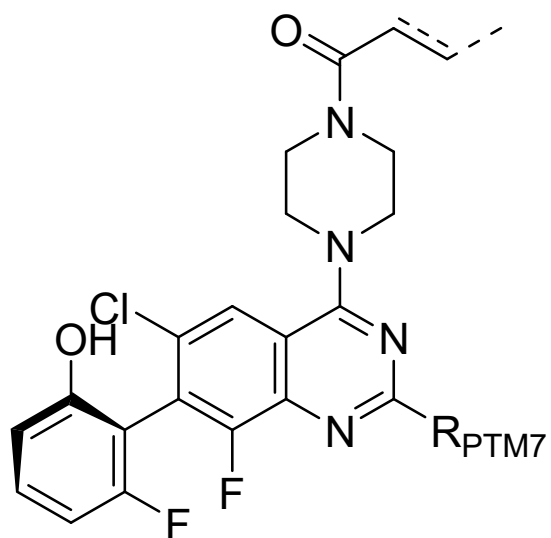
PTM-VI



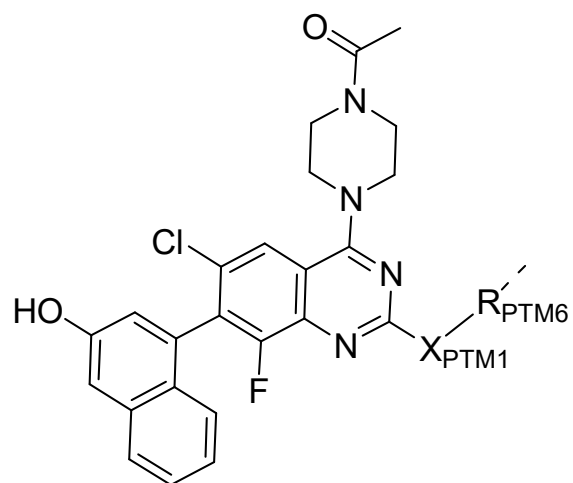
PTM-VIIa



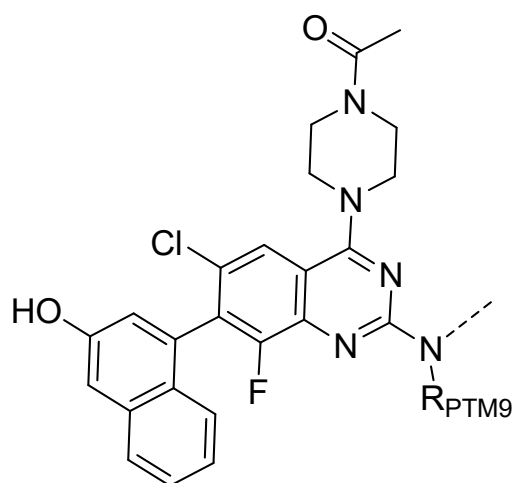
PTM-VIIb



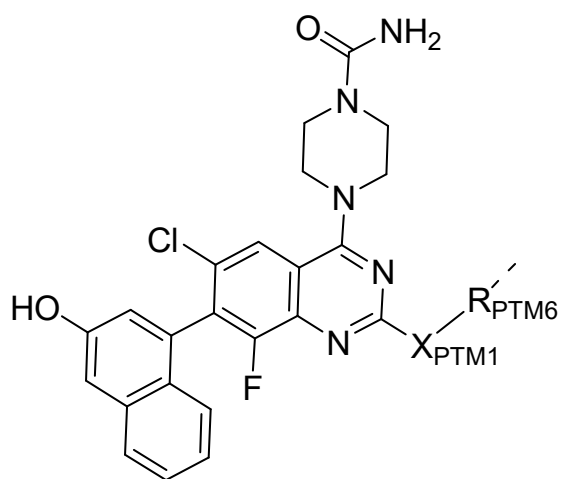
PTM-VIII



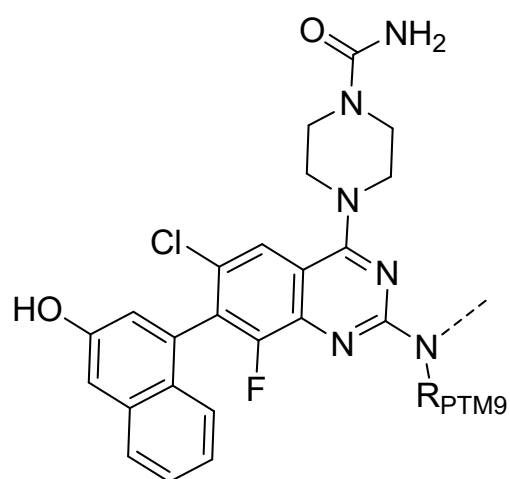
PTM-IXa



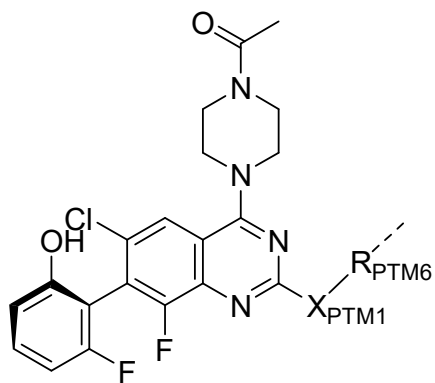
PTM-Xb



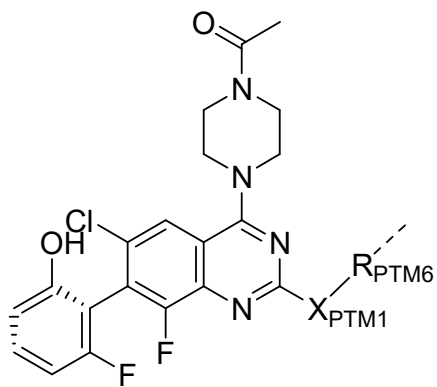
PTM-Xa



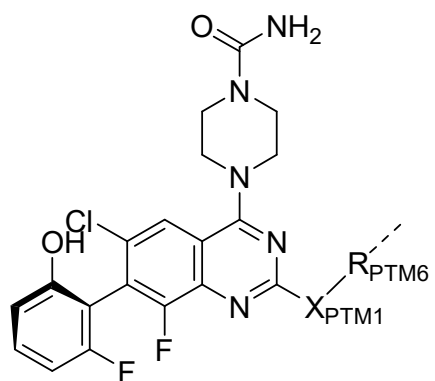
PTM-Xb



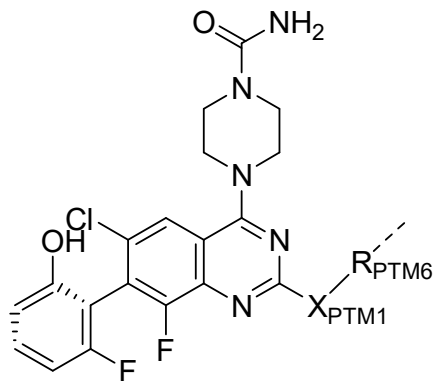
PTM-XI



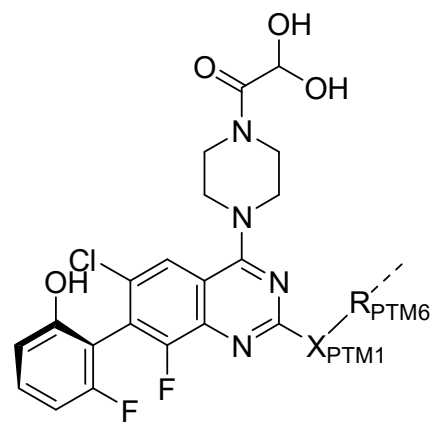
PTM-XII



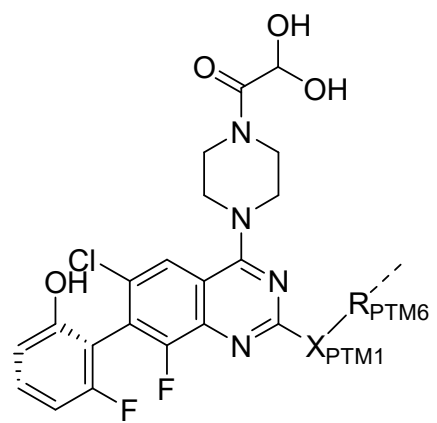
PTM-XIII



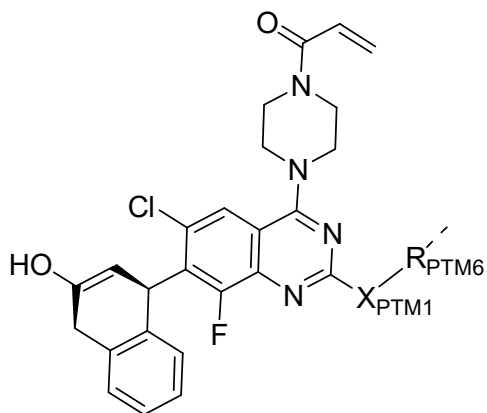
PTM-XIV



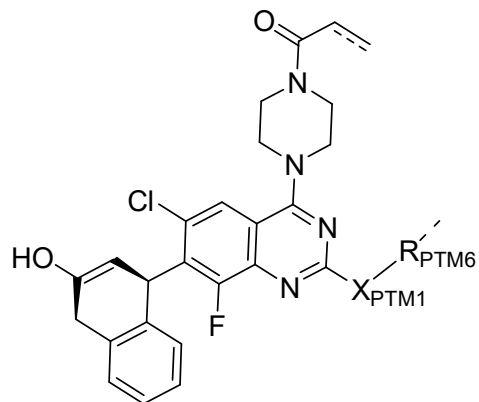
PTM-XV



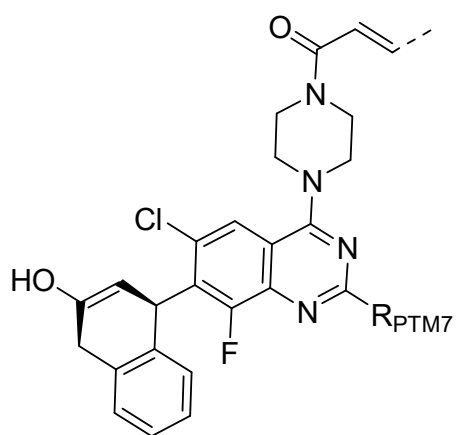
PTM-XVI



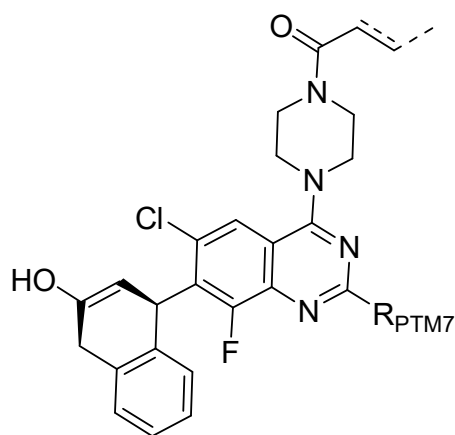
PTM-XVIIa



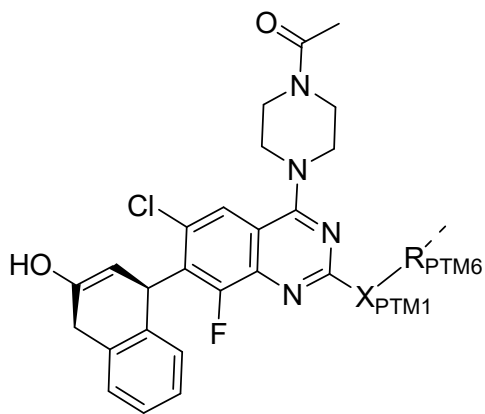
PTM-XVIIb



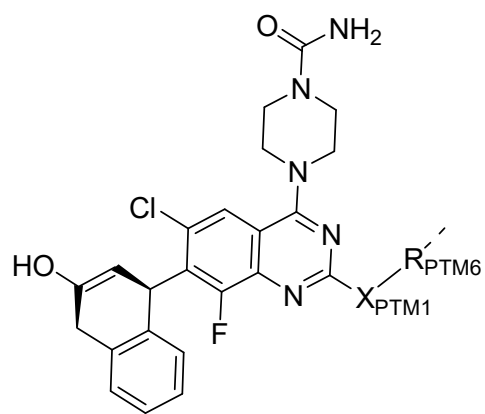
PTM-XVIII



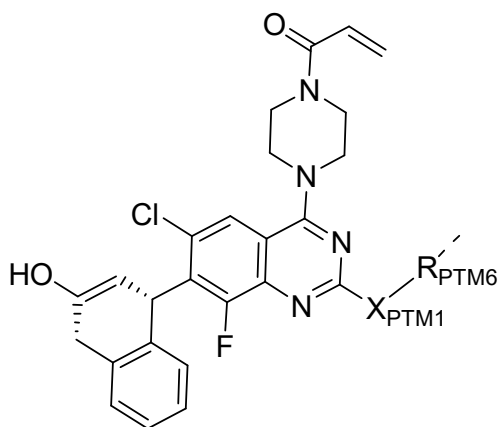
PTM-XIV



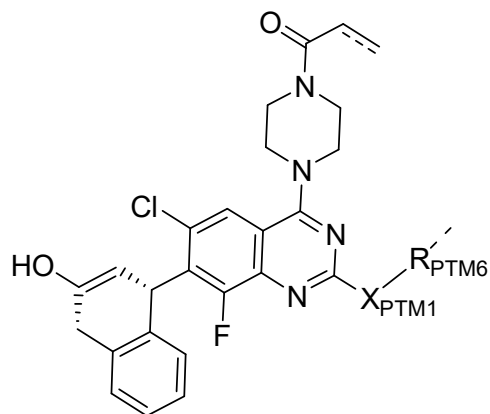
PTM-XV



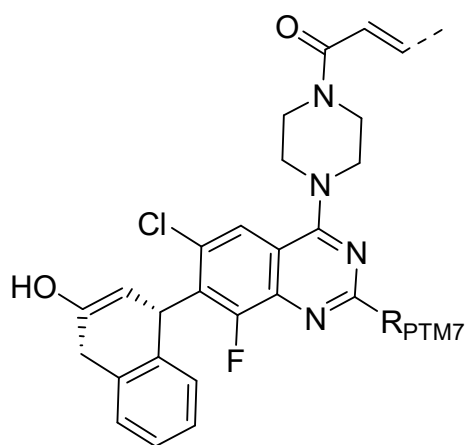
PTM-XVI



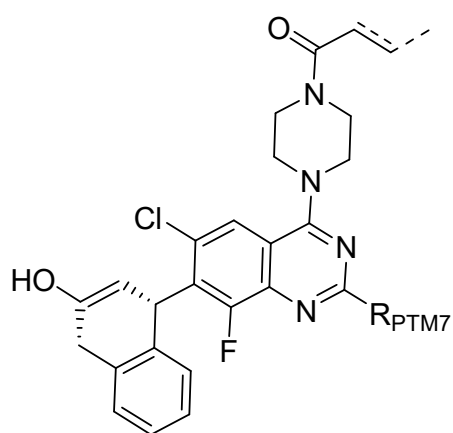
PTM-XVIIa



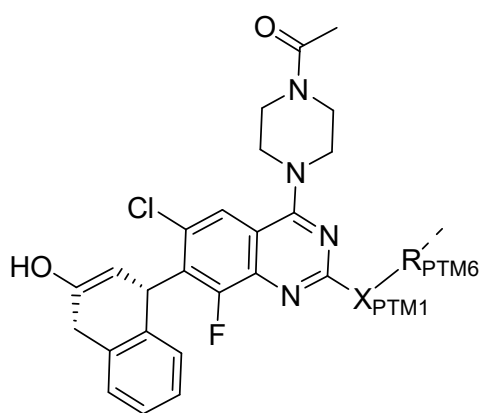
PTMXVIIb



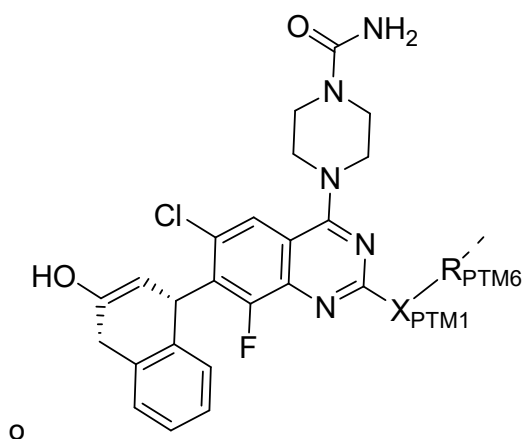
PTM-XVIII



PTM-XIX



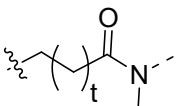
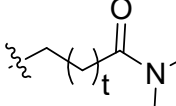
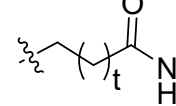
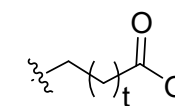
PTM-XX

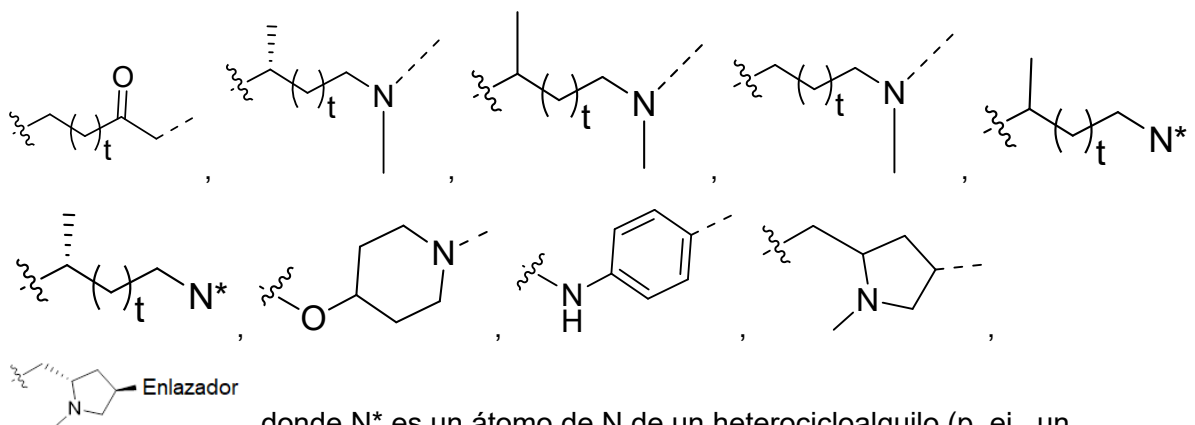


PTM-XXI

donde:

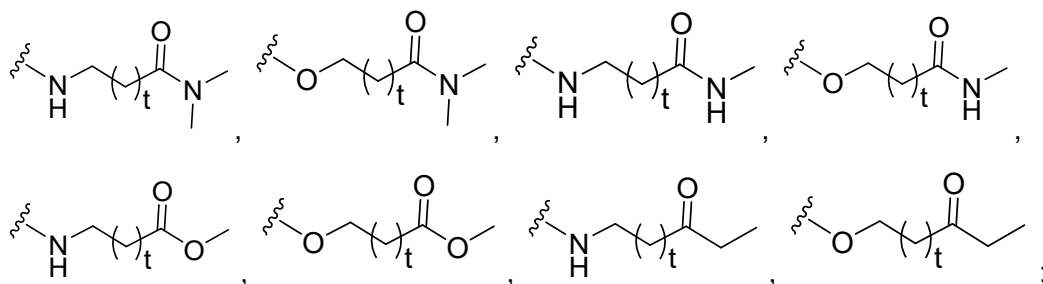
X_{PTM1} es NH u O;

R_{PTM6} es arilo, heteroarilo, , , , ,

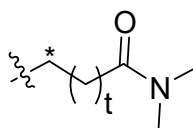


, donde N* es un átomo de N de un heterocicloalquilo (p. ej., un heterocicloalquilo C4-C8) del enlazador (L);

R_{PTM7} es H, arilo, O-arilo, heteroarilo, O-heteroarilo,



R_{PTM9} es H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, amina alifática opcionalmente sustituida,

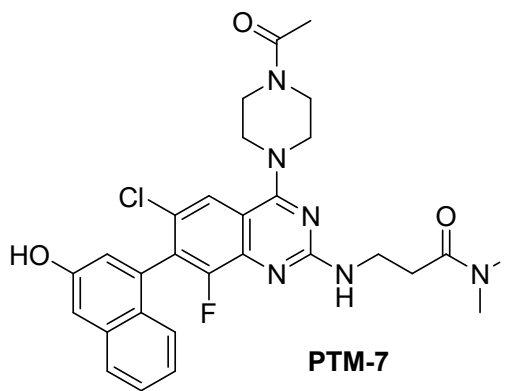
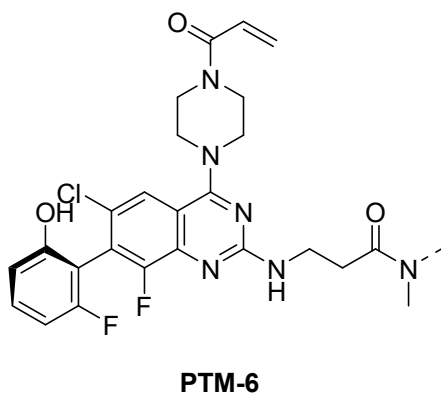
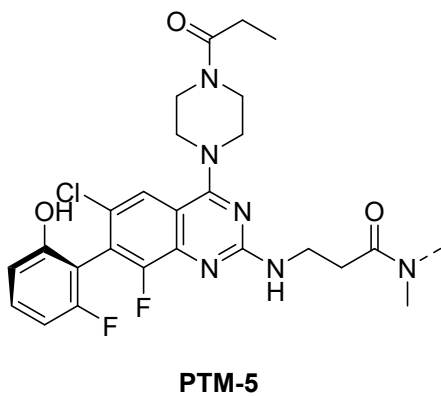
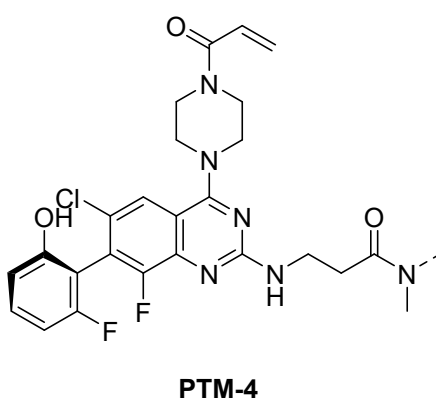
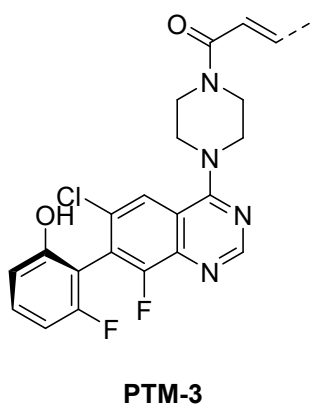
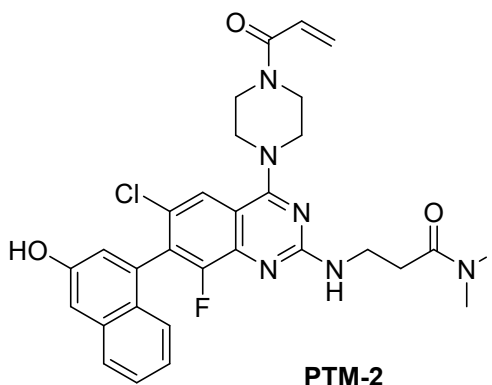
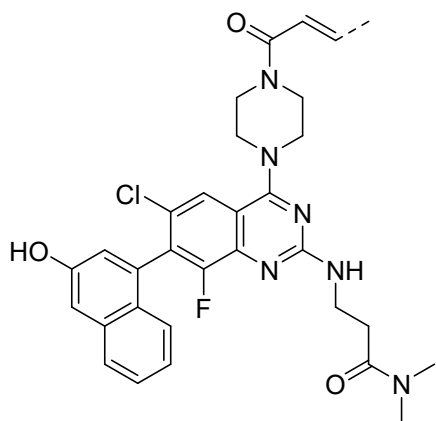


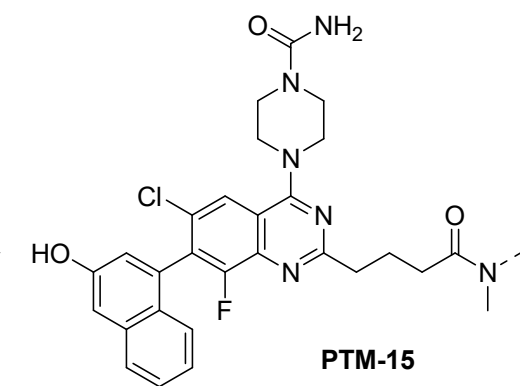
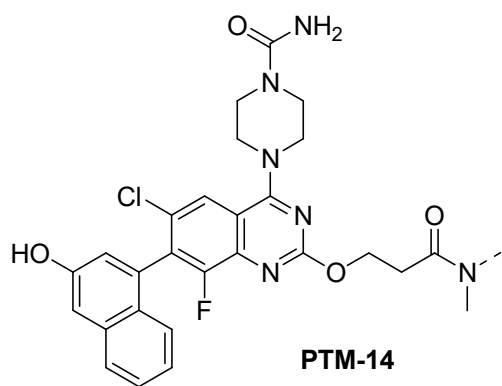
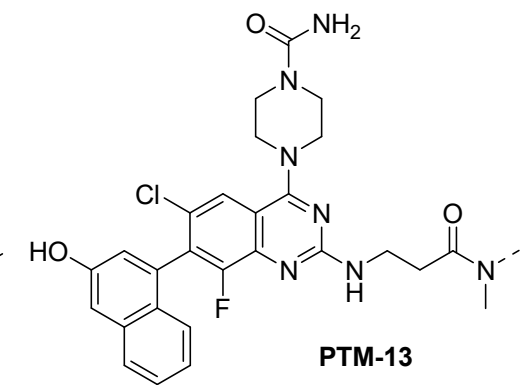
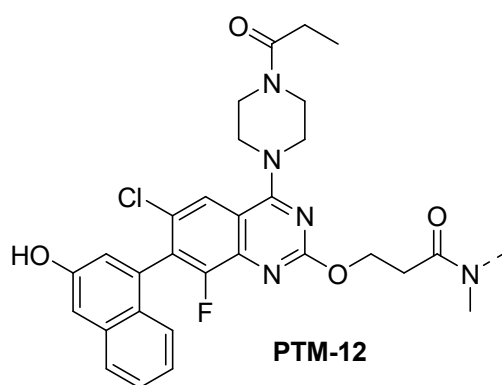
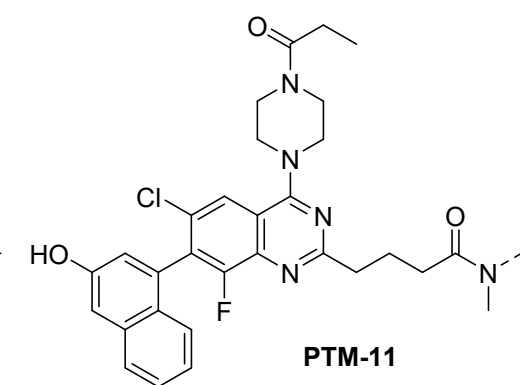
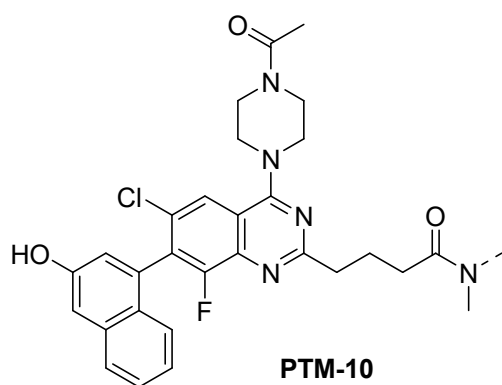
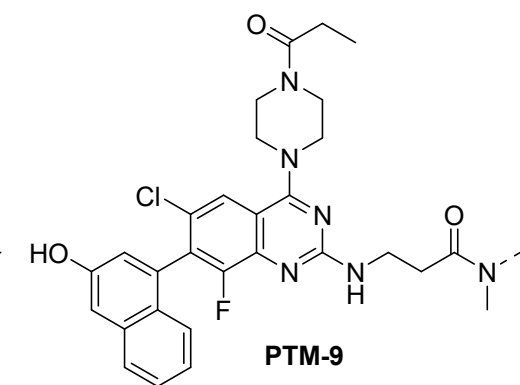
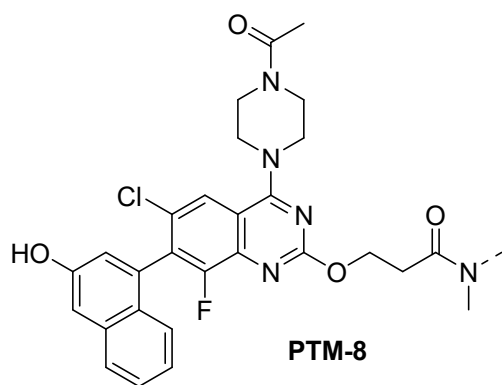
amida alifática opcionalmente sustituida o opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo);

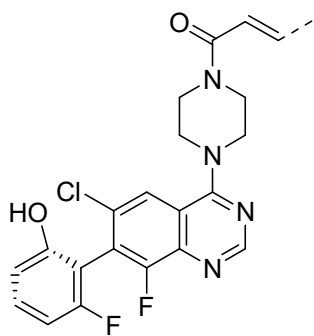
— puede ser un enlace simple o un enlace doble; y

- - - indica el sitio de unión de al menos uno de un enlazador, ULM, ULM', CLM, CLM', VLM, VLM', ILM, ILM', MLM, MLM', o una combinación de estos.

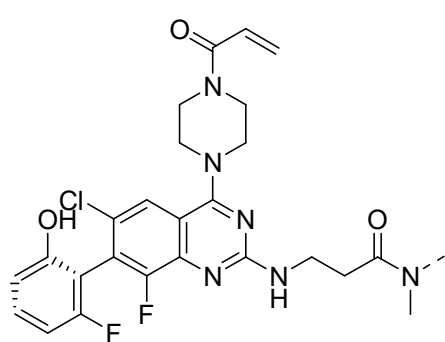
5. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el PTM es representado por la estructura química:



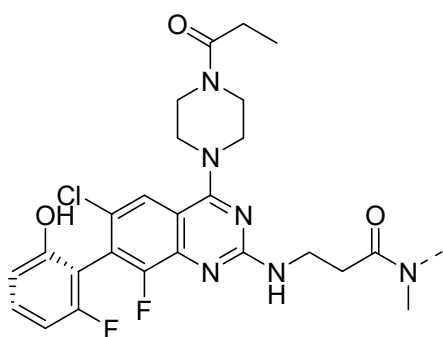




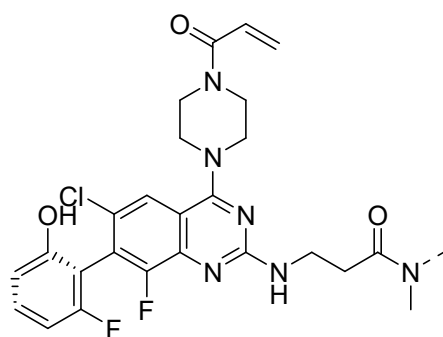
PTM-16



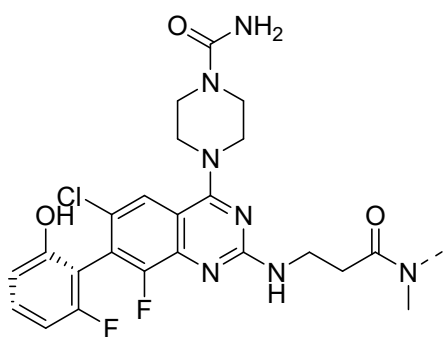
PTM-17



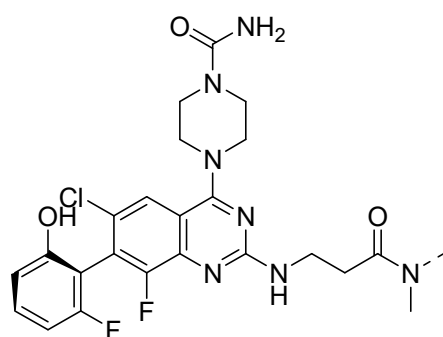
PTM-18



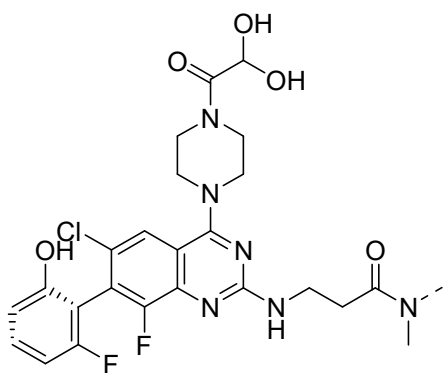
PTM-19



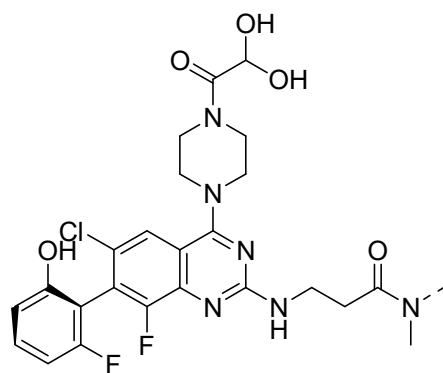
PTM-20



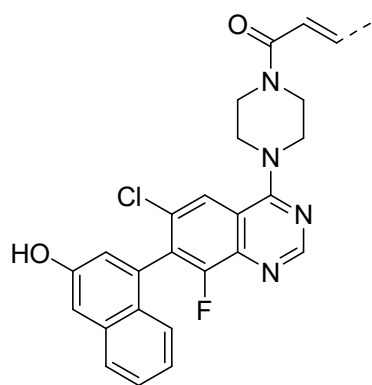
PTM-21



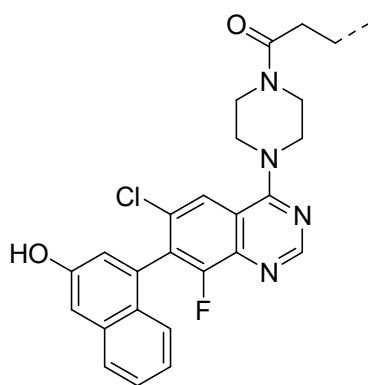
PTM-22



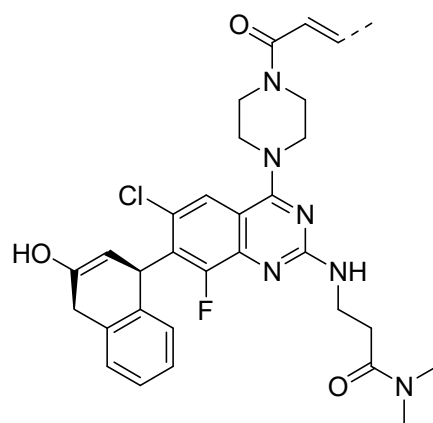
PTM-23



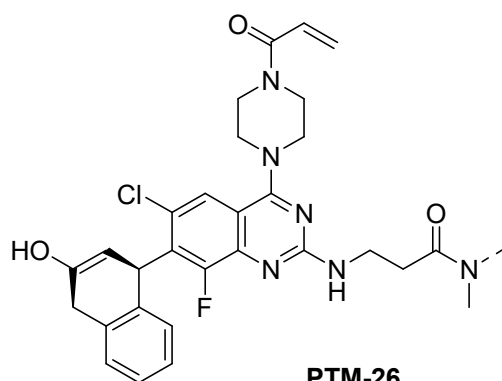
PTM-23



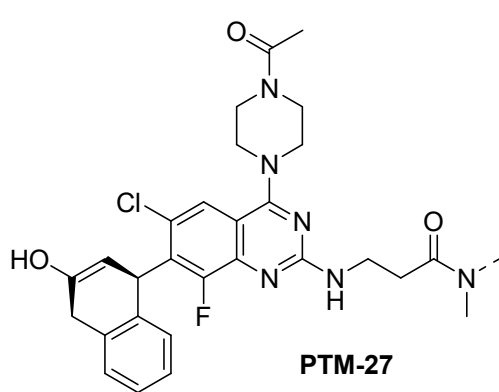
PTM-24



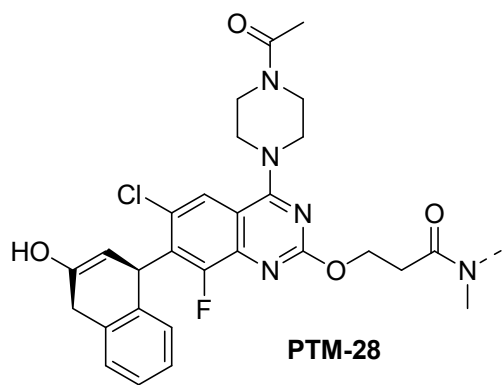
PTM-25



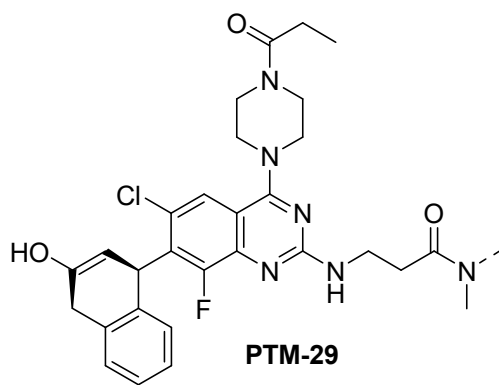
PTM-26



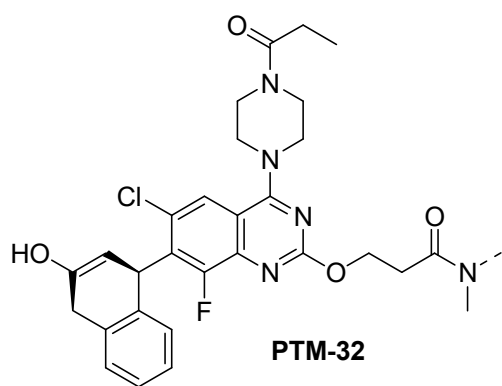
PTM-27



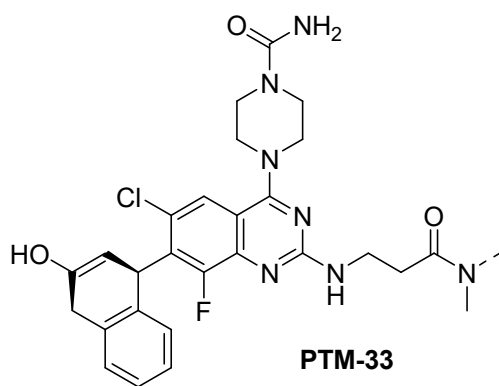
PTM-28



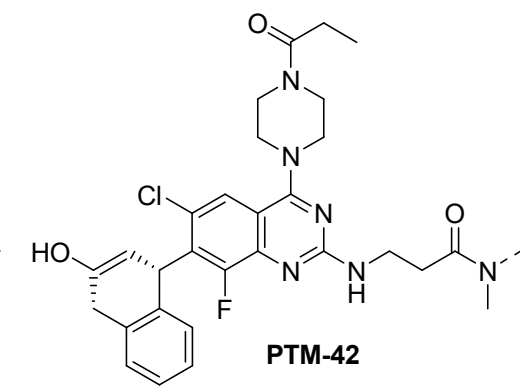
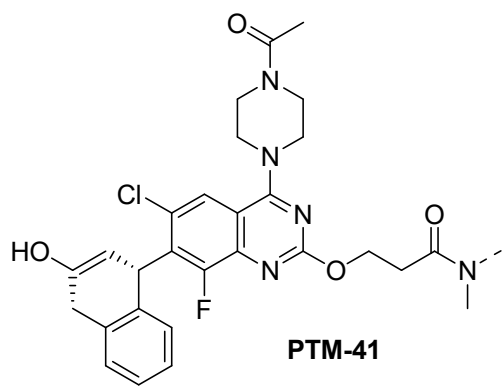
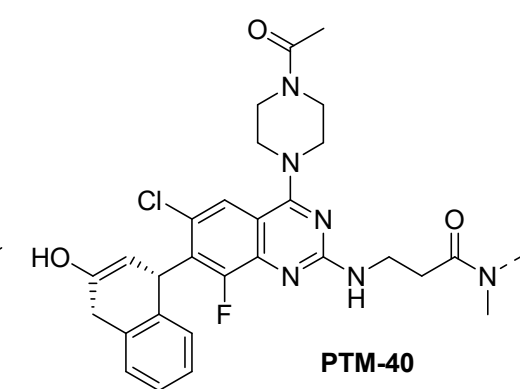
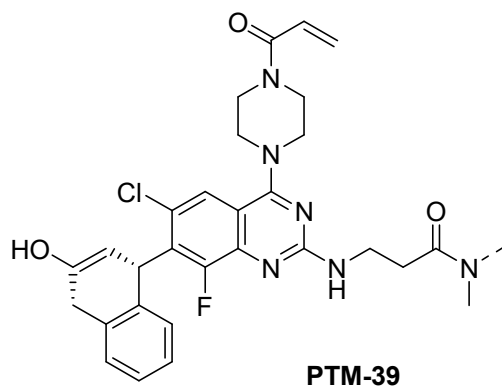
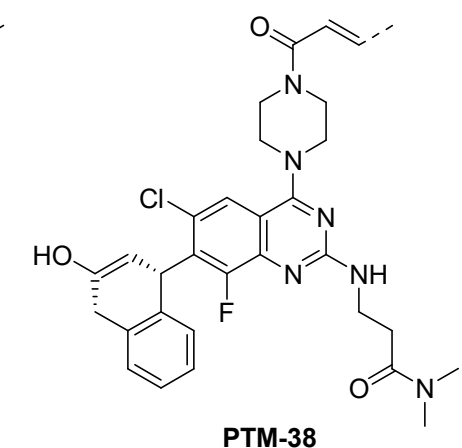
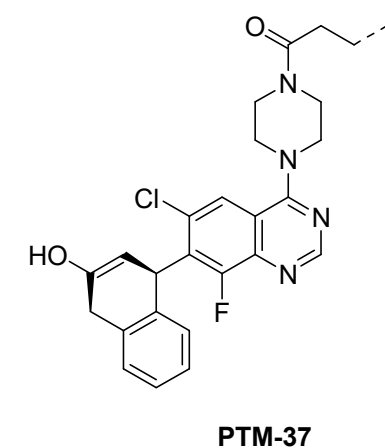
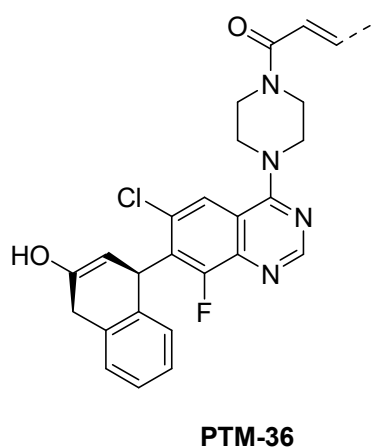
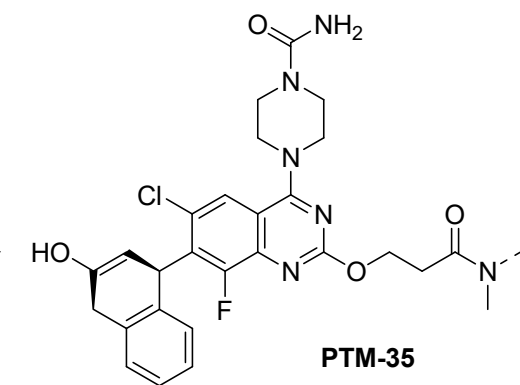
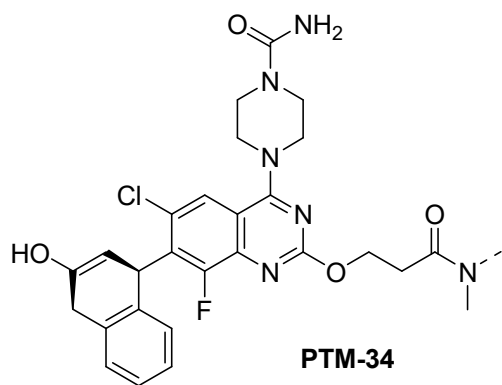
PTM-29

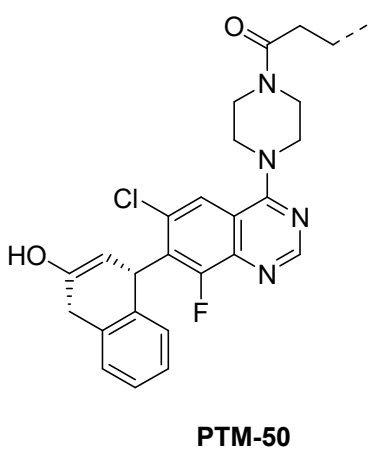
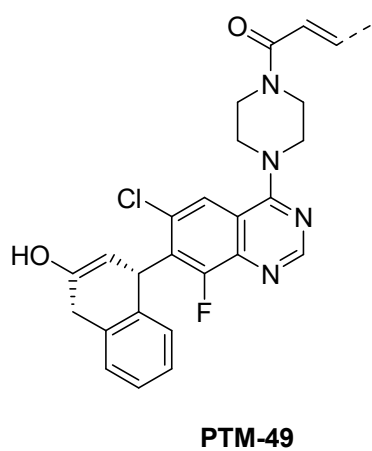
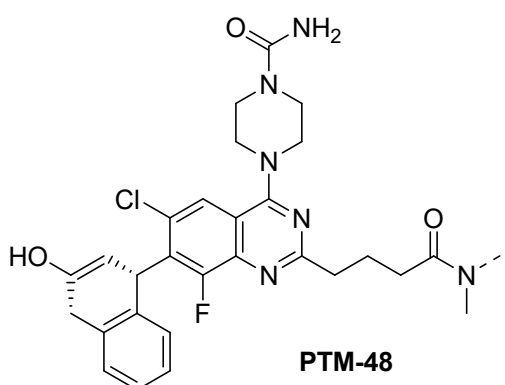
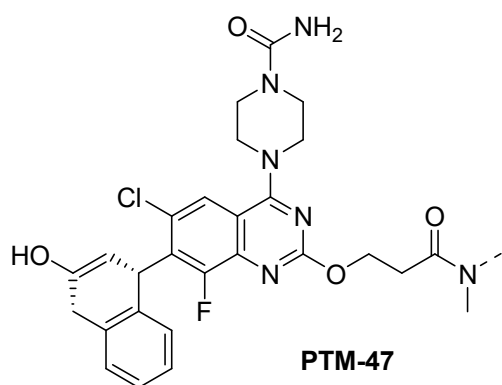
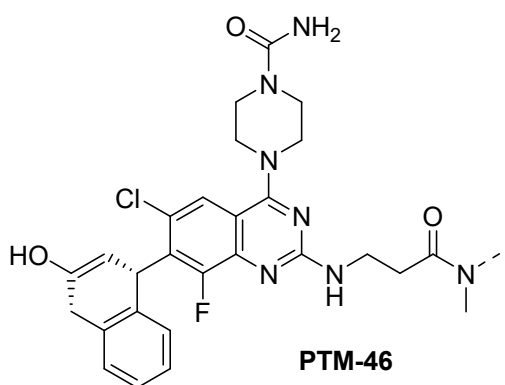
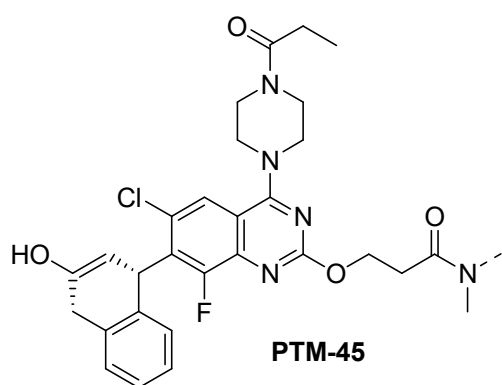
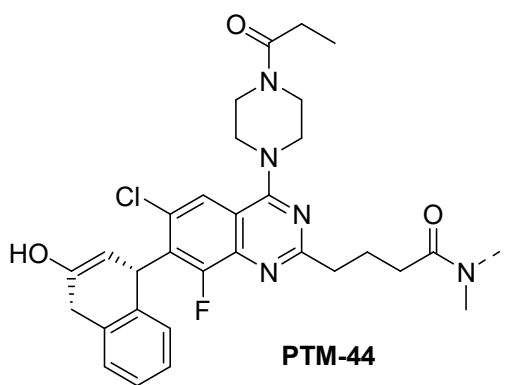
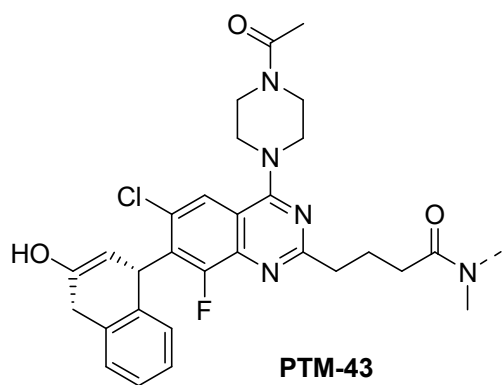


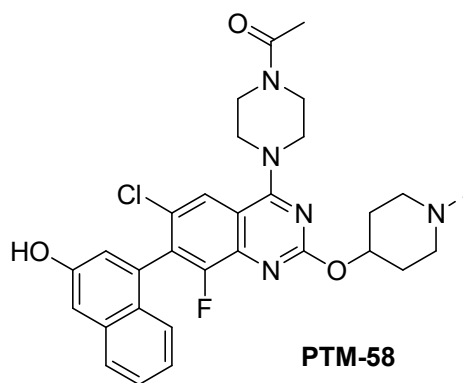
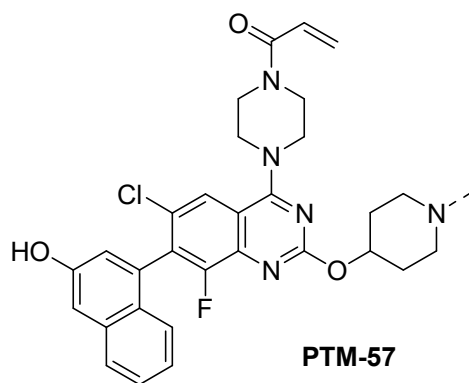
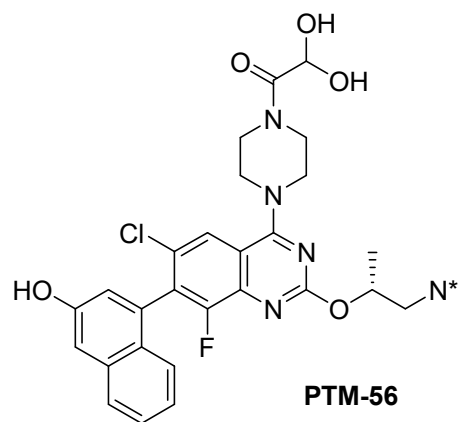
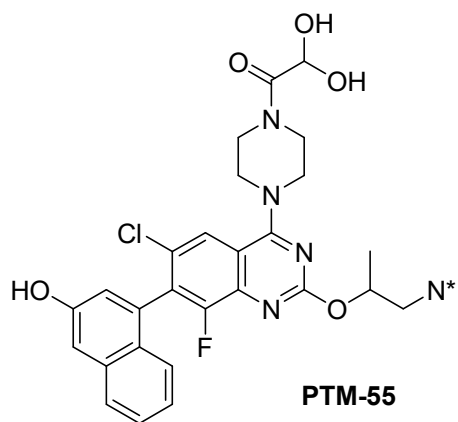
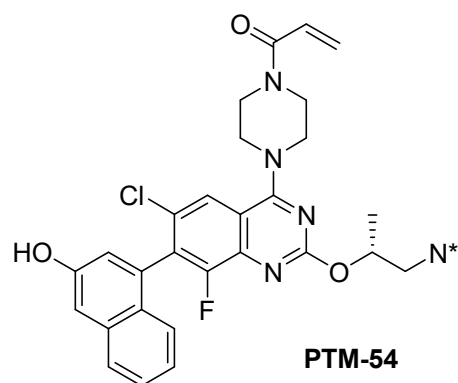
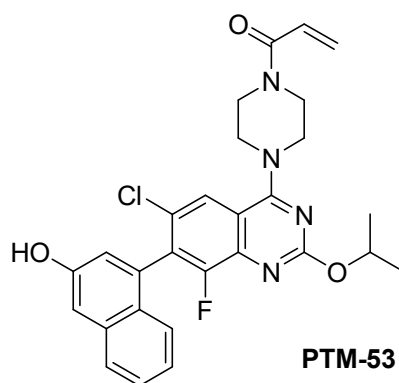
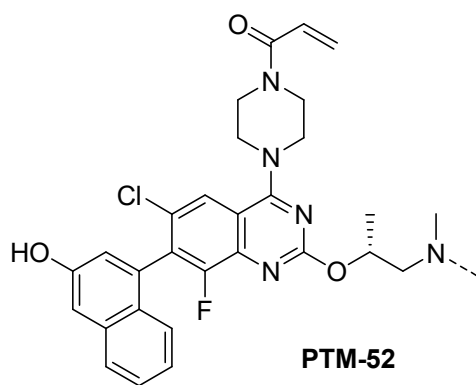
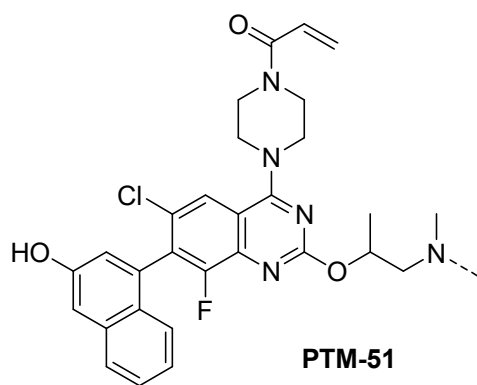
PTM-32

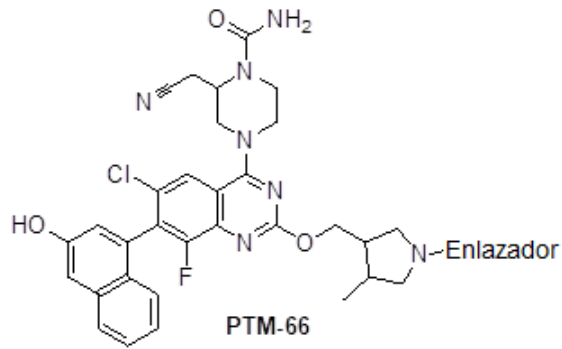
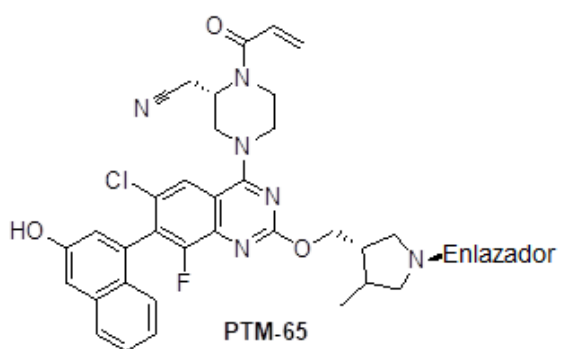
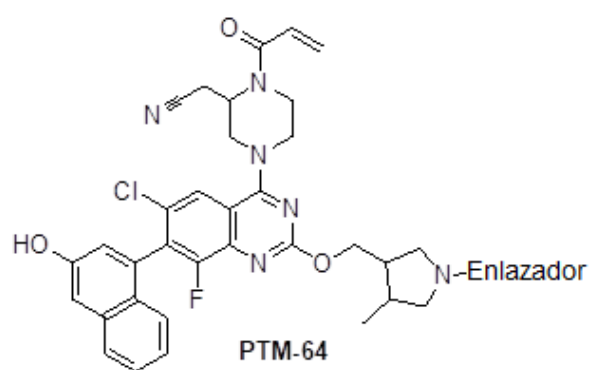
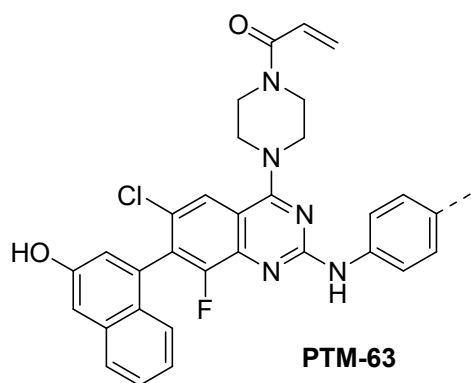
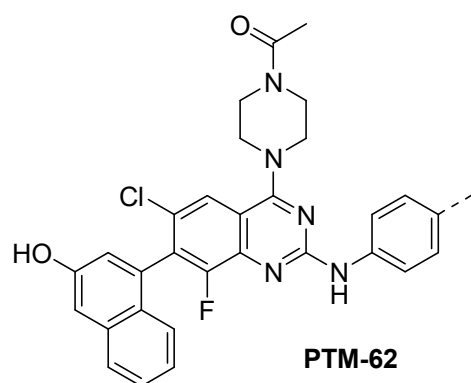
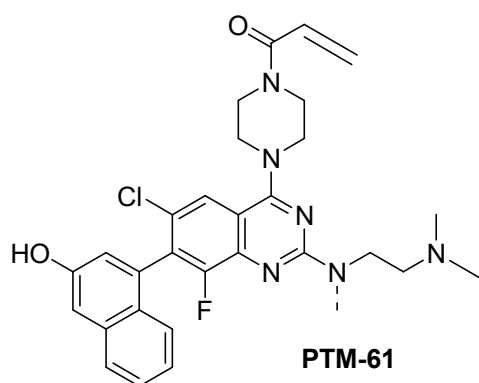
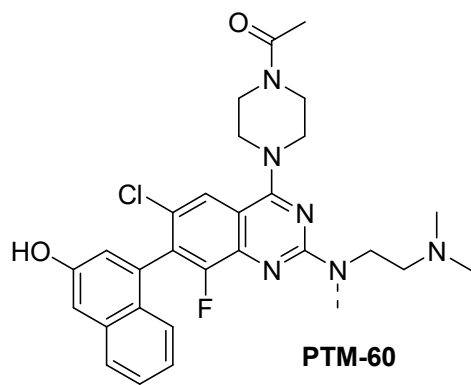
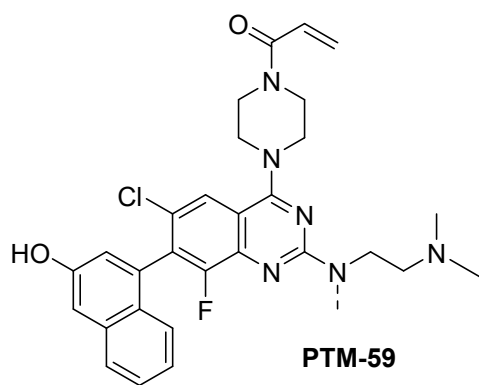


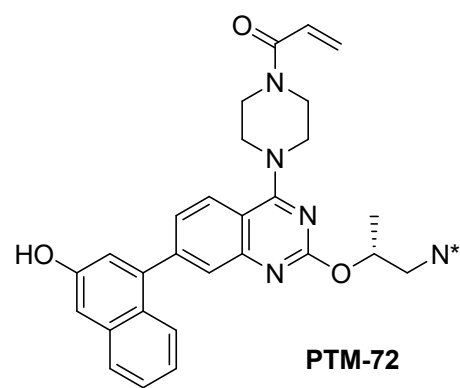
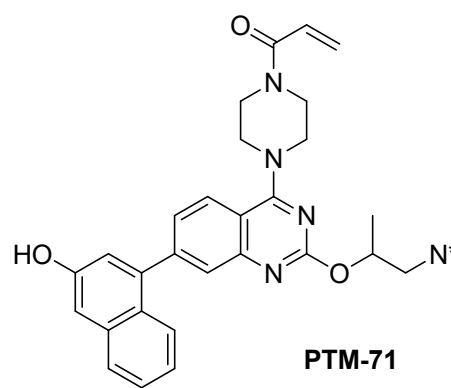
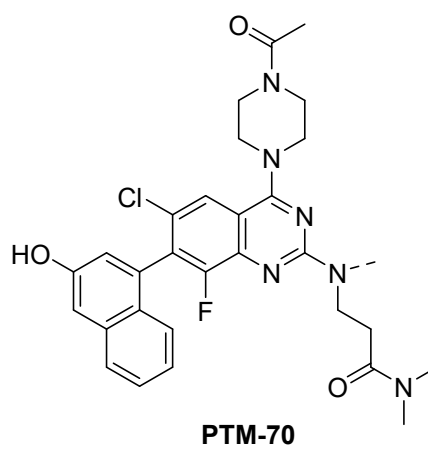
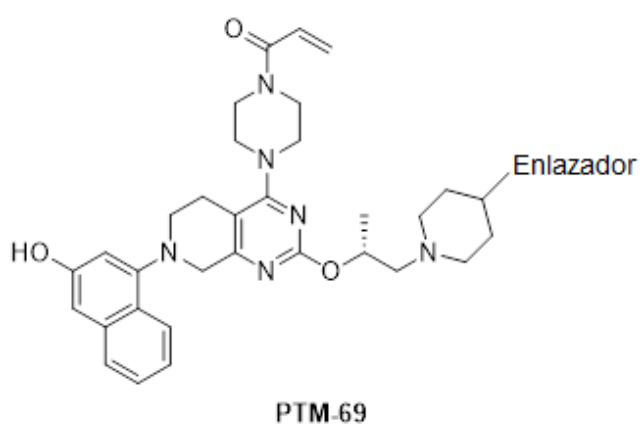
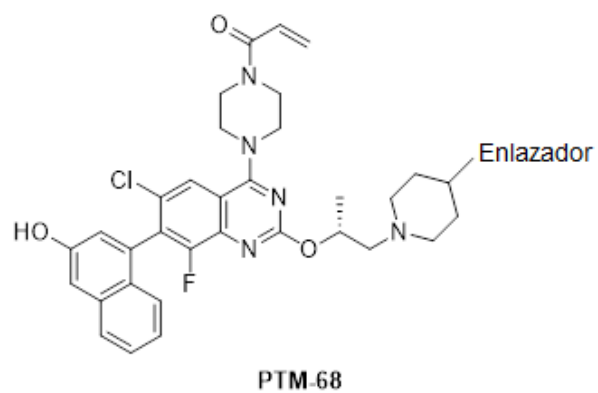
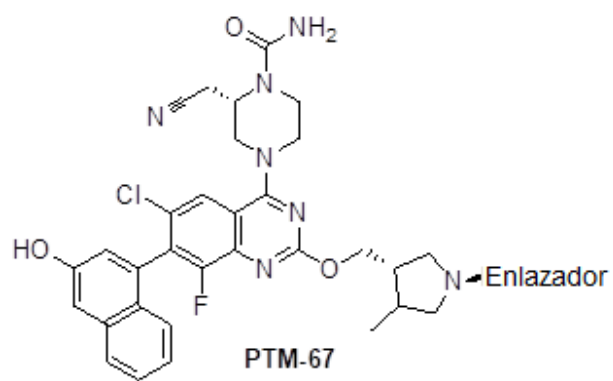
PTM-33

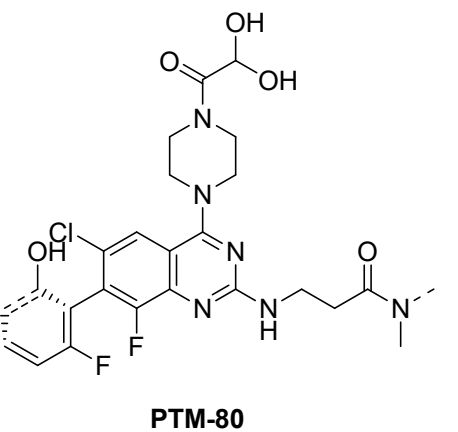
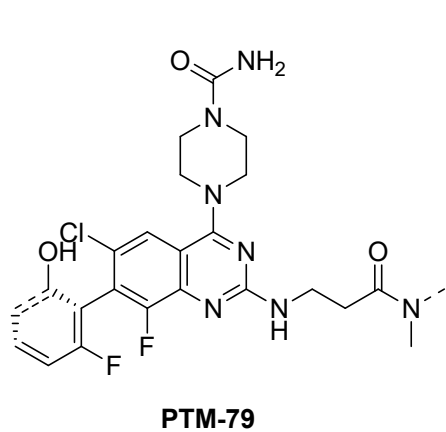
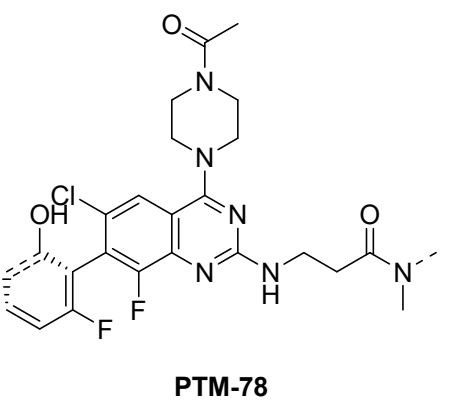
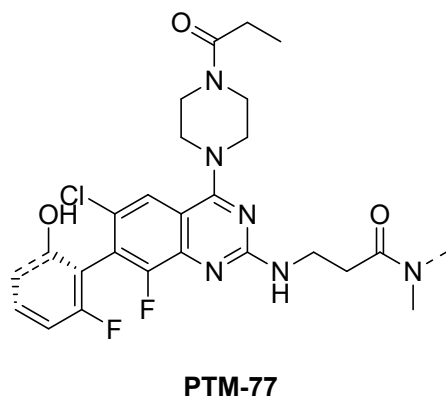
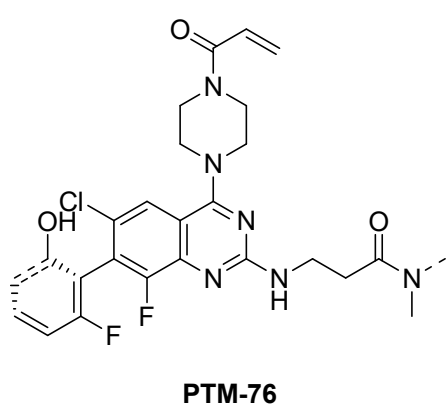
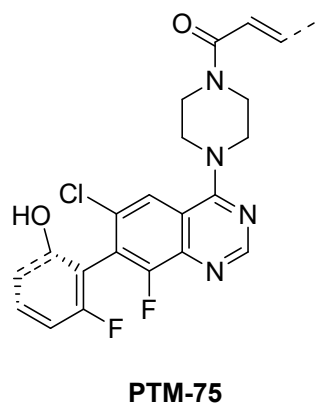
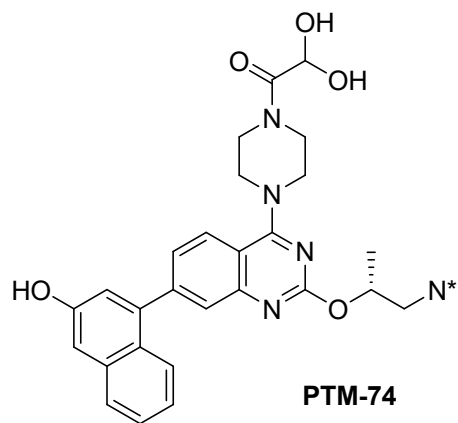
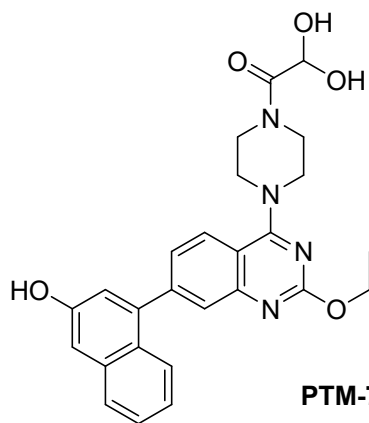


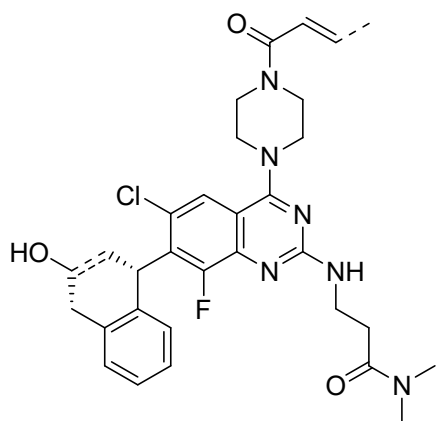




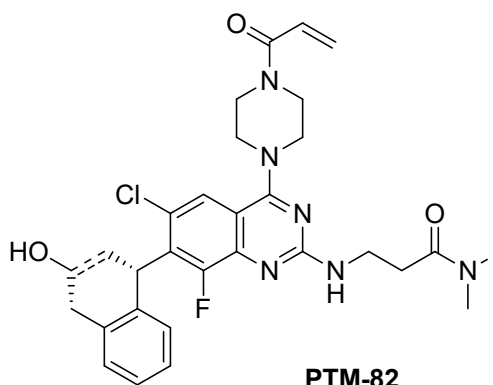




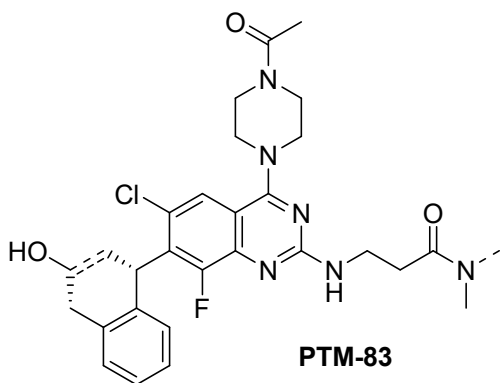




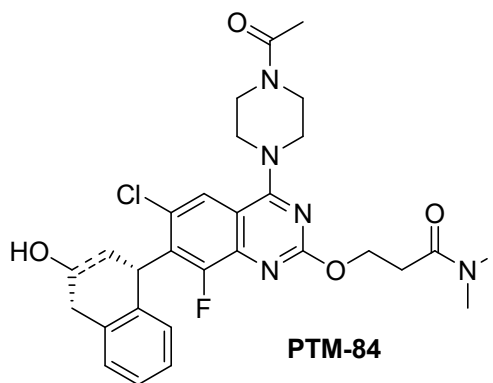
PTM-81



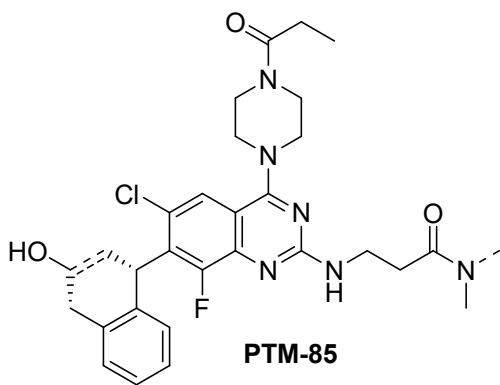
PTM-82



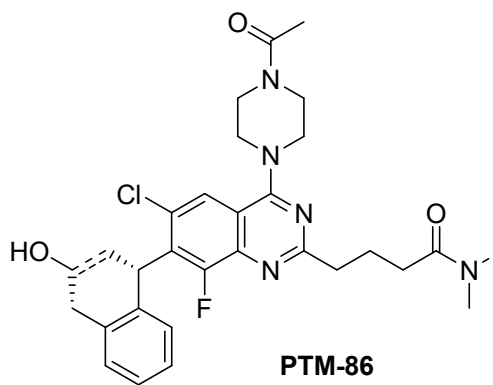
PTM-83



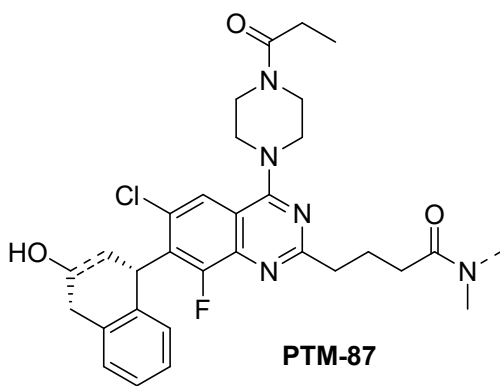
PTM-84



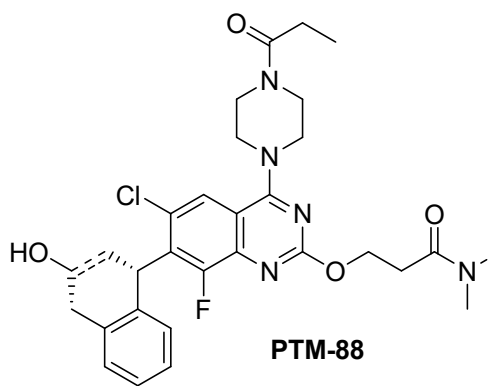
PTM-85



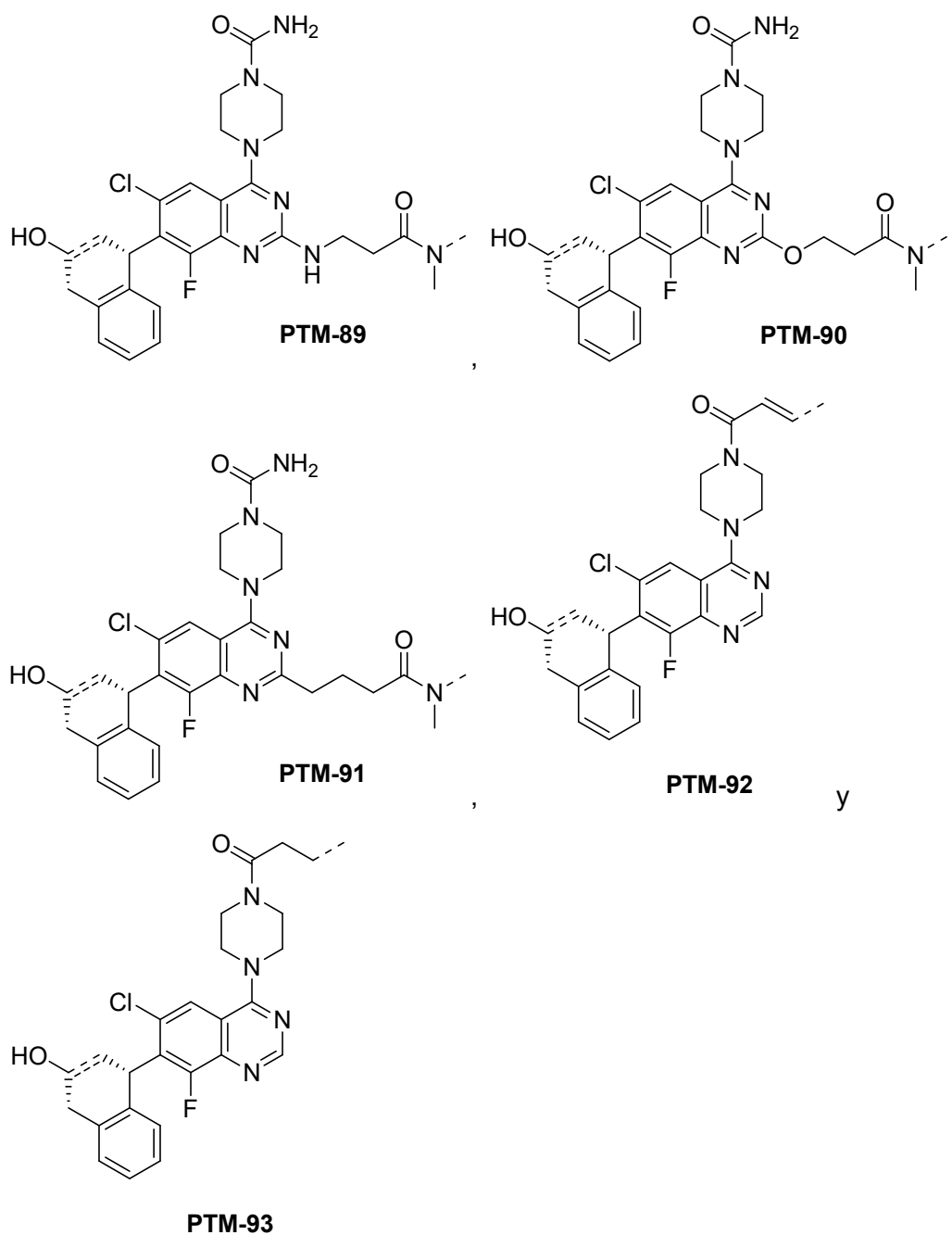
PTM-86



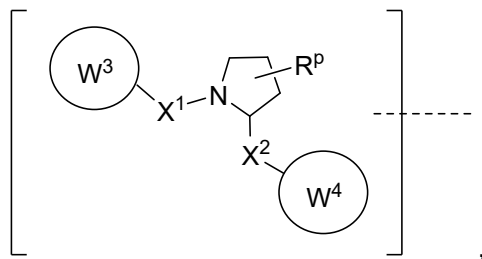
PTM-87



PTM-88



6. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde ULM es un resto de unión a ligasa de Von Hippel-Lindau (VHL) (VLM) con una estructura química representada por:



donde:

X^1 , X^2 se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de un enlace, O, NR^{Y3} , $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO y SO_2 ;

R^{Y3} , R^{Y4} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 0-3 grupos R^P ;

R^P es 0, 1, 2 o 3 grupos, seleccionados de manera independiente dentro del grupo H, halo, -OH, alquilo C_{1-3} , C=O;

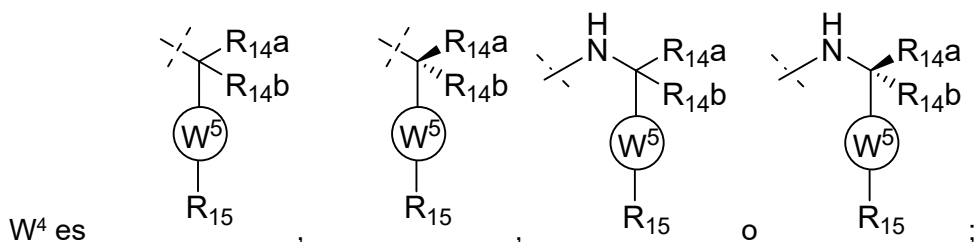
W^3 se selecciona dentro del grupo de un T opcionalmente sustituido, un $-T-N(R^{1a}R^{1b})X^3$ opcionalmente sustituido, un $-T-N(R^{1a}R^{1b})$ opcionalmente sustituido, un $-T$ -Arilo opcionalmente sustituido, un $-T$ -Heteroarilo opcionalmente sustituido, un T-biheteroarilo opcionalmente sustituido, un $-T$ - heterociclilo opcionalmente sustituido, un $-T$ - biheterociclilo opcionalmente sustituido, un $-NR^1$ -T-Arilo opcionalmente sustituido, un $-NR^1$ -T-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un $-NR^1$ -T- Heterociclilo opcionalmente sustituido;

X^3 es C=O, R^1 , R^{1a} , R^{1b} ;

cada uno de R^1 , R^{1a} , R^{1b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más grupos halo u -OH, $R^{Y3}C=O$, $R^{Y3}C=S$, $R^{Y3}SO$, $R^{Y3}SO_2$, $N(R^{Y3}R^{Y4})C=O$, $N(R^{Y3}R^{Y4})C=S$, $N(R^{Y3}R^{Y4})SO$ y $N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$;

T se selecciona dentro del grupo de un alquilo opcionalmente sustituido, grupo $-(CH_2)_n-$, donde cada uno de los grupos metileno opcionalmente se sustituye con uno o dos sustituyentes seleccionados dentro del grupo de halógeno, metilo, alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más halógenos, $C(O)NR^1R^{1a}$, o NR^1R^{1a} o R^1 y R^{1a} se unen para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido, o grupos -OH groups o una cadena lateral de aminoácidos opcionalmente sustituida; y

n es de 0 a 6,



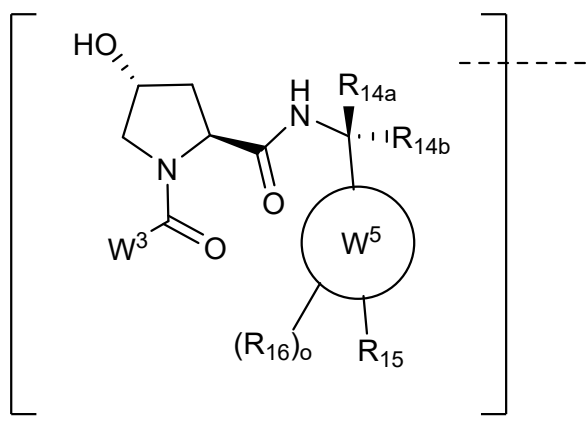
R_{14a} , R_{14b} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de H, haloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido;

W^5 se selecciona dentro del grupo de un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

R_{15} se selecciona dentro del grupo de H, halógeno, CN, OH, NO_2 , N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a} , $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}SO_2R_{14b}$, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

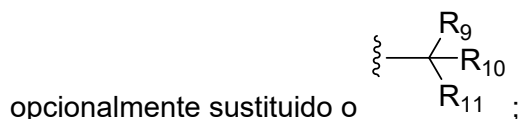
y donde la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un PTM, otro ULM (ULM') o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM o un ULM' o ambos a ULM.

7. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde ULM es un resto de unión a ligasa de Von Hippel-Lindau (VHL) (VLM) con una estructura química representada por:



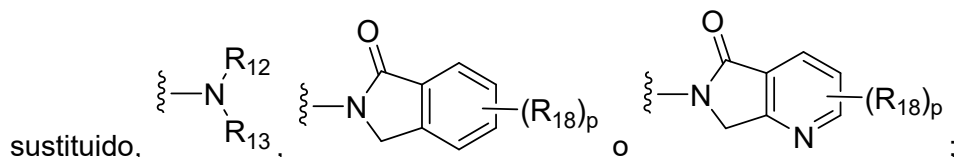
donde:

W^3 se selecciona dentro del grupo de un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo



R_9 y R_{10} son de manera independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o haloalquilo, o R_9 , R_{10} , y el átomo de carbono al que se unen forma un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_{11} se selecciona dentro del grupo de un heterociclilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente



R_{12} se selecciona dentro del grupo de H o alquilo opcionalmente sustituido;

R_{13} se selecciona dentro del grupo de H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo

opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterocicil)carbonilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

R_{14a} , R_{14b} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de H, haloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido;

W^5 se selecciona dentro del grupo de un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

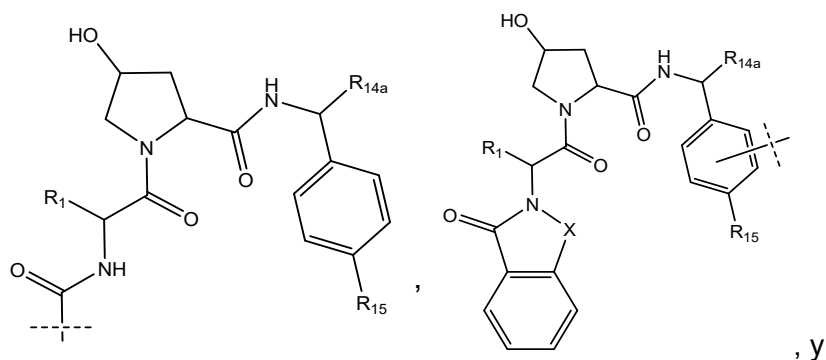
R_{15} se selecciona dentro del grupo de H, halógeno, CN, OH, NO_2 , N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a} , $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}SO_2R_{14b}$, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

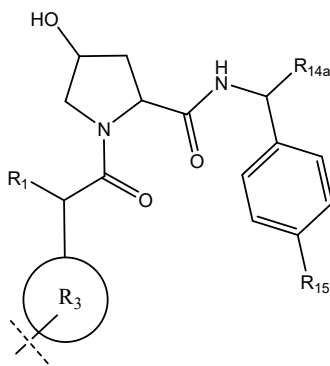
cada R_{16} se selecciona de manera independiente dentro del grupo de halo, CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo o haloalcoxi opcionalmente sustituido;

o es 0, 1, 2, 3 o 4;

R_{18} se selecciona de manera independiente dentro del grupo de halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador; y p es 0, 1, 2, 3 o 4, y donde la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un PTM, otro ULM (ULM') o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM o un ULM' o ambos a ULM.

8. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el ULM tiene una estructura química seleccionada dentro del grupo de:





donde:

R_1 es H, etilo, isopropilo, terc-butilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o haloalquilo;

R_{14a} es H, haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, fluorometilo, hidroximetilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo;

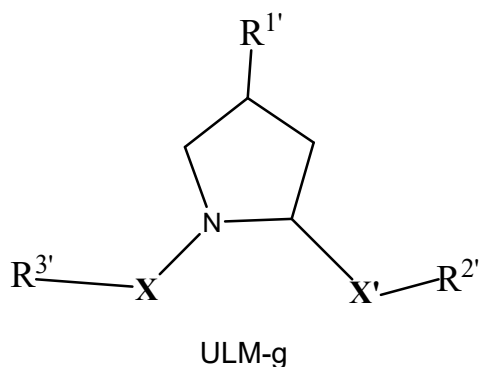
R_{15} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO_2 , heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

X es C, CH_2 o $C=O$

R_3 está ausente o es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

donde la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un PTM, otro ULM (ULM') o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM o un ULM' o ambos al ULM.

9. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el ULM comprende un grupo de acuerdo con la estructura química:



donde:

$R^{1'}$ de ULM-g es un grupo alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, un $-(CH_2)_nOH$ opcionalmente sustituido, un $-(CH_2)_nSH$ opcionalmente sustituido, un grupo $(CH_2)_n-O$ -alquilo(C_1 - C_6) opcionalmente sustituido, un grupo $(CH_2)_n-WCOCW$ -alquilo(C_0 - C_6) opcionalmente sustituido

que contiene un resto epóxido WCOCW donde cada W es de manera independiente H o un grupo alquilo C₁-C₃, un -(CH₂)_nCOOH opcionalmente sustituido, un -(CH₂)_nC(O)-(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, un -(CH₂)_nNHC(O)-R₁ opcionalmente sustituido, un -(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂ opcionalmente sustituido, un -(CH₂)_nOC(O)-NR₁R₂ opcionalmente sustituido, -(CH₂O)_nH, un -(CH₂)_nOC(O)-(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, un -(CH₂)_nC(O)-O-(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, un -(CH₂O)_n opcionalmente sustituido, un -(OCH₂)_nO-(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, un -(CH₂O)_nC(O)-(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, un -(OCH₂)_nNHC(O)-R₁ opcionalmente sustituido, un -(CH₂O)_nC(O)-NR₁R₂, -(CH₂CH₂O)_nH opcionalmente sustituido, un -(CH₂CH₂O)_nCOOH opcionalmente sustituido, un -(OCH₂CH₂)_nO-(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, un -(CH₂CH₂O)_nC(O)-(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, un -(OCH₂CH₂)_nNHC(O)-R₁ opcionalmente sustituido, un -(CH₂CH₂O)_nC(O)-NR₁R₂ opcionalmente sustituido, un -SO₂R_S opcionalmente sustituido, un S(O)R_S, NO₂ opcionalmente sustituido, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferentemente F o Cl);

R₁ y R₂ de ULM-g son cada uno de manera independiente H o un grupo alquilo C₁-C₆, que opcionalmente puede sustituirse con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno (preferentemente flúor);

R_S de ULM-g es un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo arilo, heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido o un grupo -(CH₂)_mNR₁R₂;

X y X' de ULM-g son cada uno de manera independiente C=O, C=S, -S(O), S(O)₂, (preferentemente X y X' son ambos C=O);

R^{2'} de ULM-g es un grupo -(CH₂)_n-(C=O)_u(NR₁)_v(SO₂)_walquilo opcionalmente sustituido, un grupo -(CH₂)_n-(C=O)_u(NR₁)_v(SO₂)_wNR_{1N}R_{2N} opcionalmente sustituido, un -(CH₂)_n-(C=O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w-Arilo opcionalmente sustituido, un -(CH₂)_n-(C=O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un -(CH₂)_n-(C=O)_vNR₁(SO₂)_w-Heterociclo opcionalmente sustituido, un -NR¹-(CH₂)_n-C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w-alquilo opcionalmente sustituido, un -NR¹-(CH₂)_n-C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w-NR_{1N}R_{2N} opcionalmente sustituido, un -NR¹-(CH₂)_n-C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w-NR₁C(O)R_{1N} opcionalmente sustituido, un -NR¹-(CH₂)_n-(C=O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w-Arilo opcionalmente sustituido, un -NR¹-(CH₂)_n-Arilo-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un -NR¹-(CH₂)_n-(C=O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -NR¹-(CH₂)_n-(C=O)_vNR₁(SO₂)_w-Heterociclo opcionalmente sustituido, un grupo -X^{R2'}-alquilo opcionalmente sustituido; un grupo -X^{R2'}- Arilo opcionalmente sustituido; un grupo -X^{R2'}- Heteroarilo opcionalmente sustituido; un grupo -X^{R2'}- Heterociclo opcionalmente sustituido; un opcionalmente sustituido;

R^{3'} de ULM-g es un alquilo opcionalmente sustituido, un -(CH₂)_n-(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w-alquilo

opcionalmente sustituido, un $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-C(O)NR_1R_2$ opcionalmente sustituido, un $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -Arilo opcionalmente sustituido, un $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -Heteroarilo opcionalmente sustituido, un $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -Heterociclo opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -alquilo opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -Arilo opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -Heteroarilo opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -Heterociclo opcionalmente sustituido, un $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -alquilo opcionalmente sustituido, un $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -Arilo opcionalmente sustituido, un $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -Heteroarilo opcionalmente sustituido o un $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -Heterociclo opcionalmente sustituido; grupo $-(CH_2)_n-(V)_n-(CH_2)_n-(V)_n$ -alquilo, un grupo $-(CH_2)_n-(V)_n-(CH_2)_n-(V)_n$ -Arilo opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-(V)_n-(CH_2)_n-(V)_n$ -Heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-(V)_n-(CH_2)_n-(V)_n$ -Heterociclo' opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-N(R_1')(C=O)_m-(V)_n$ -alquilo opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-N(R_1')(C=O)_m-(V)_n$ -Arilo opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-N(R_1')(C=O)_m-(V)_n$ -Heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-N(R_1')(C=O)_m-(V)_n$ -Heterociclo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo $-X^{R3'}$ opcionalmente sustituido; un grupo $-X^{R3'}$ - Arilo opcionalmente sustituido; un grupo $-X^{R3'}$ - Heteroarilo opcionalmente sustituido; un grupo $-X^{R3'}$ - Heterociclo opcionalmente sustituido;

R_{1N} y R_{2N} de ULM-g son cada uno de manera independiente H, alquilo C_1-C_6 que opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos hidroxilo y hasta tres grupos halógeno o un grupo $-(CH_2)_n$ -Arilo, $-(CH_2)_n$ -Heteroarilo o $-(CH_2)_n$ -Heterociclo opcionalmente sustituido;

V de ULM-g es O, S o NR_1 ;

R_1 de ULM-g es igual que anteriormente;

R^1 y R_1' de ULM-g son cada uno de manera independiente H o un grupo alquilo C_1-C_3 ;

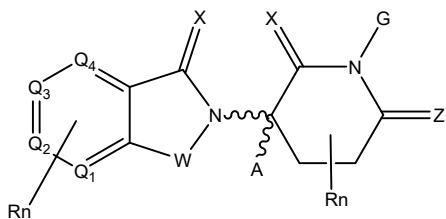
$X^{R2'}$ y $X^{R3'}$ de ULM-g son cada uno de manera independiente un $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CH(X_v)=CH(X_v)-$ (cis o trans), $-(CH_2)_n-CH\equiv CH-$, $-(CH_2CH_2O)_n-$ o un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituidos, donde X_v es H, un halo o un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

cada m de ULM-g es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

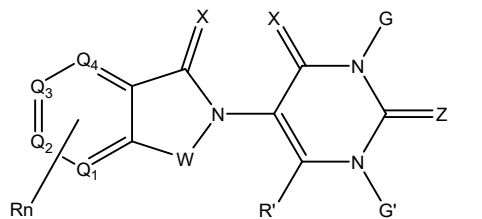
cada m' de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;
 cada n de ULM-g es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
 cada n' de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;
 cada u de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;
 cada v de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;
 cada w de ULM-g es de manera independiente 0 o 1; y
 uno o más cualesquiera de R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, X y X' de ULM-g opcionalmente se modifican para enlazarse de manera covalente al grupo PTM a través de un grupo enlazador cuando PTM no es ULM', o cuando PTM es ULM', uno o más cualesquiera de R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, X y X' de cada uno de ULM y ULM' opcionalmente se modifican para enlazarse de manera covalente entre sí directamente o a través de un grupo enlazador, o una sal, un estereoisómero, un solvato o un polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos.

10. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el ULM es un resto de unión a la ligasa E3 de cereblon (CLM) seleccionado dentro del grupo que consiste en una talidomida, lenalidomida, pomalidomida, análogos de estas, isómeros de estas, o derivados de estas.

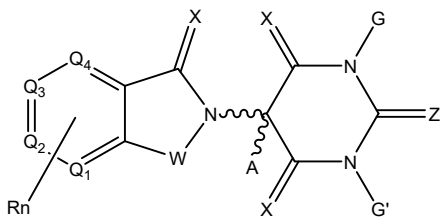
11. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 10, donde el CLM tiene una estructura química representada por:



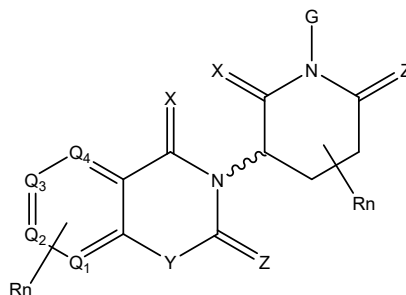
(a)



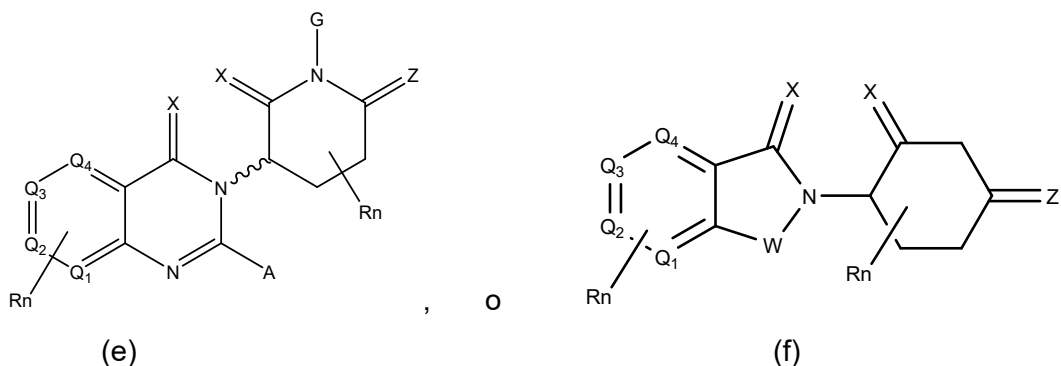
(b)



(c)



(d)



donde:

W se selecciona del grupo que consta de CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH y N-alquilo;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consta de O, S y H₂;

Y se selecciona dentro del grupo que consiste en CH₂, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O y S;

Z se selecciona del grupo que consta de O, S y H₂;

G y G' se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, OH, R'OCOOR, R'OCONRR'', CH₂-heterociclilo opcionalmente sustituido con R', y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ representan un carbono C sustituido con un grupo que se selecciona independientemente de R', N o N-óxido;

A se selecciona de manera independiente dentro del grupo H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo, Cl y F;

R comprende -CONR'R'', -OR', -NR'R'', -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -CR'R''-, -CR'NR'R''-, (-CR'O)_nR'', -arilo, -hetarilo, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R'', -P(O)R'R'', -OP(O)(OR')R'', -OP(O)R'R'', -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NR'SO₂NR'R'', -NR'CONR'R'', -CONR'COR'', -NR'C(=N-CN)NR'R'', -C(=N-CN)NR'R'', -NR'C(=N-CN)R'', -NR'C(=C-NO₂)NR'R'', -SO₂NR'COR'', -NO₂, -CO₂R', -C(C=N-OR')R'', -CR'=CR'R'', -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R'', -SF₅ y -OCF₃;

R' y R'' se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en un enlace, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -C(=O)R, heterociclilo, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye;

n' es un número entero de entre 1-10;

~~~~~ representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico;

y

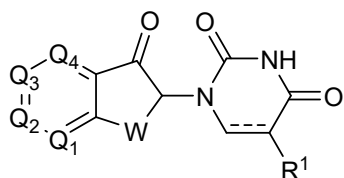
Rn comprende de 1 a 4 átomos o grupos funcionales seleccionados de manera independiente,

por ejemplo, O, OH, N, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -alquilo-arilo (p. ej., un -alquilo-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7, o una combinación de estos), arilo (p. ej., arilo C5-C7), amina, amida o carboxi,

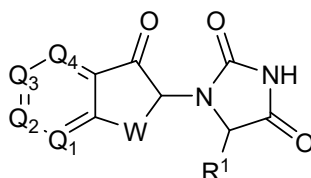
donde:

cuando n es 1,  $R_n$  se modifica para unirse de forma covalente al grupo enlazador (L), y cuando n es 2, 3 o 4, entonces un  $R_n$  se modifica para unirse de forma covalente al grupo enlazador (L), y cualquier otro  $R_n$  se modifica de forma opcional para unirse de forma covalente a un PTM, un CLM, un segundo CLM con la misma estructura química que el CLM, un CLM', un segundo enlazador o cualquier múltiplo o combinación de estos.

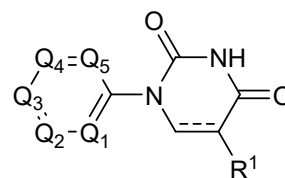
12. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 10, donde el CLM tiene una estructura química representada por:



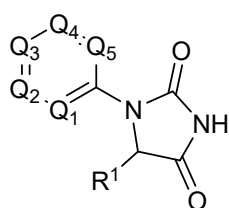
(h)



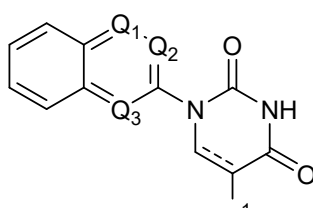
(i)



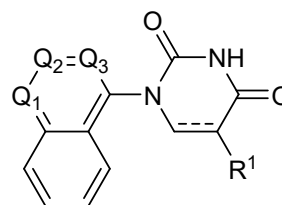
(j)



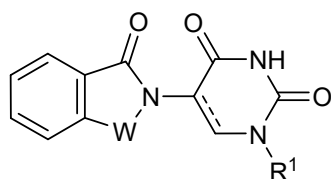
(k)



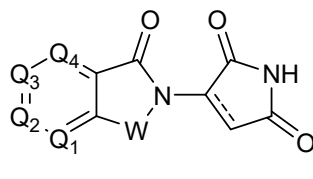
(l)



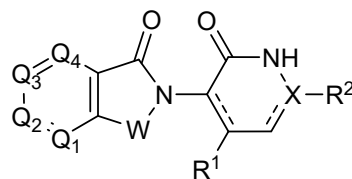
(m)



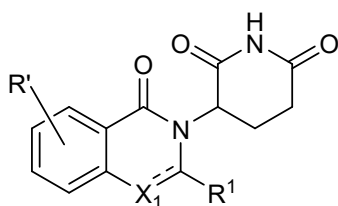
(n)



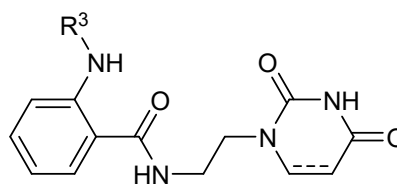
(o)



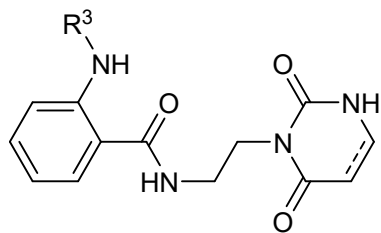
(p)



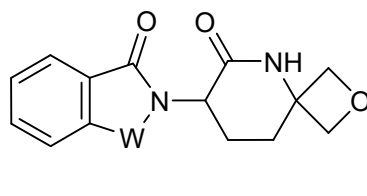
(q)



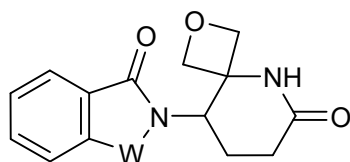
(r)



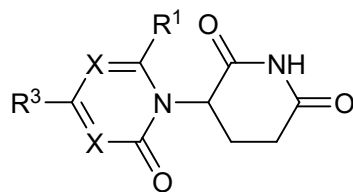
(s)



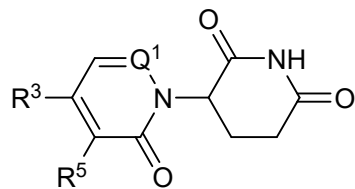
(t)



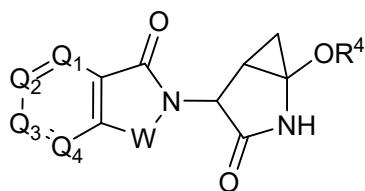
(u)



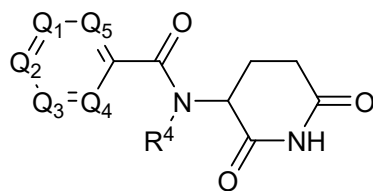
(v)



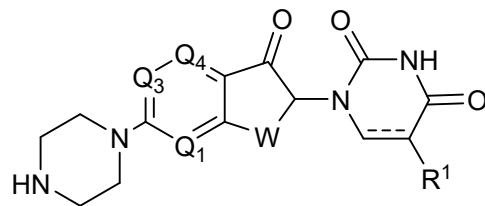
(w)



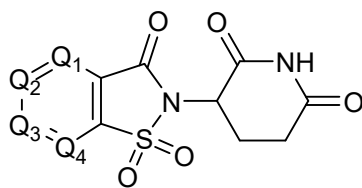
(x)



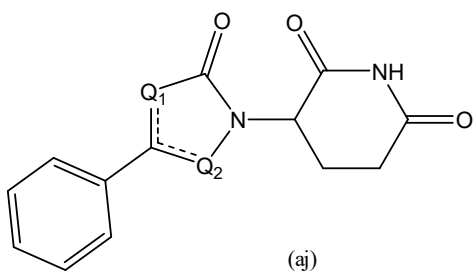
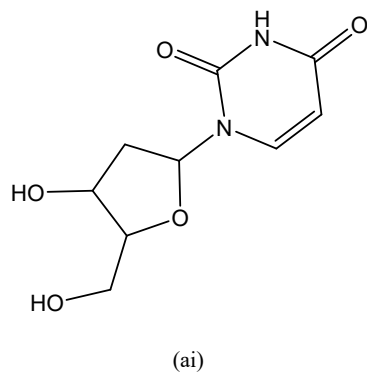
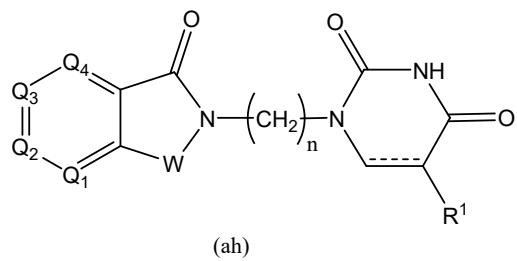
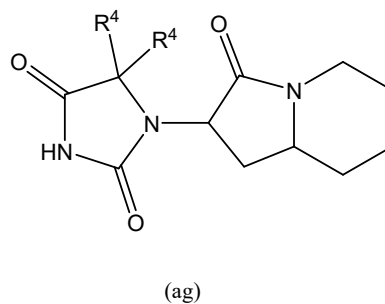
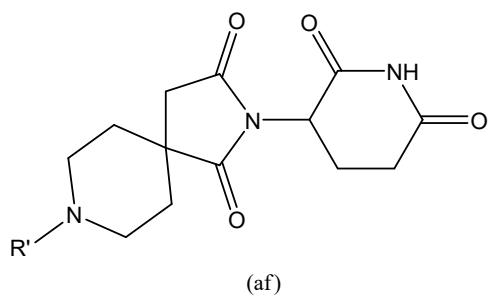
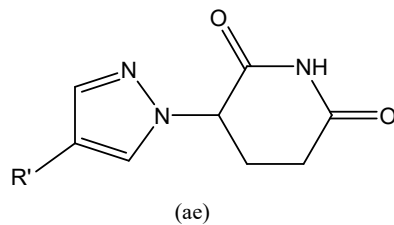
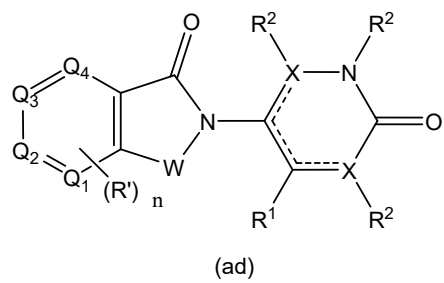
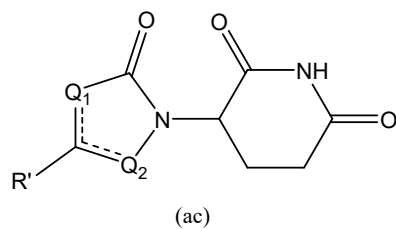
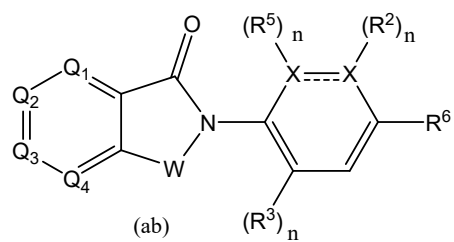
(y)

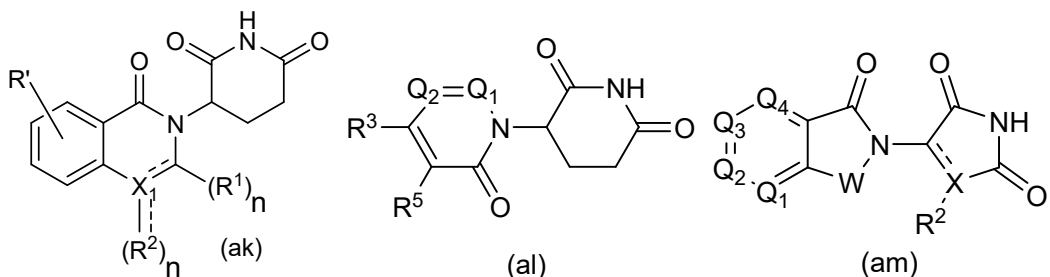


(z)



(aa)





donde:

W se selecciona de manera independiente de entre CH<sub>2</sub>, CHR, C=O, SO<sub>2</sub>, NH y N-alquilo;

Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, Q<sub>5</sub> son cada uno de manera independiente un carbono C o N sustituido con un grupo seleccionado de manera independiente de entre R', N o N-óxido;

R<sup>1</sup> se selecciona de entre ausente, H, OH, CN, alquilo C1-C3, C=O;

R<sup>2</sup> se selecciona dentro del grupo ausente, H, OH, CN, alquilo C1-C3, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHO, C(=O)NH<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona de entre H, alquilo (p. ej., alquilo C1-C6 o C1-C3), alquilo sustituido (p. ej., alquilo C1-C6 o C1-C3 sustituido), alcoxi (p. ej., alcoxilo C1-C6 o C1-C3), alcoxi sustituido (p. ej., alcoxilo C1-C6 o C1-C3 sustituido);

R<sup>4</sup> se selecciona de entre H, alquilo, alquilo sustituido;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno de manera independiente H, halógeno, C(=O)R', CN, OH, CF<sub>3</sub>;

X es C, CH, C=O o N;

X<sub>1</sub> es C=O, N, CH o CH<sub>2</sub>;

R' se selecciona de entre H, halógeno, amina, alquilo (p. ej., alquilo C1-C3), alquilo sustituido (p. ej., alquilo C1-C3 sustituido), alcoxi (p. ej., alcoxilo C1-C3), alcoxi sustituido (p. ej., alcoxilo C1-C3 sustituido), NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, C(=O)OR<sup>2</sup>, fenilo opcionalmente sustituido;

n es 0-4;

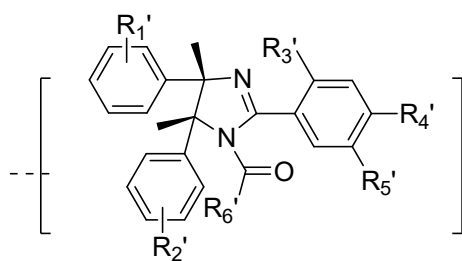
 es un enlace simple o doble; y

el CLM se une de manera covalente a un PTM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, CLM, CLM', o combinaciones de estos.

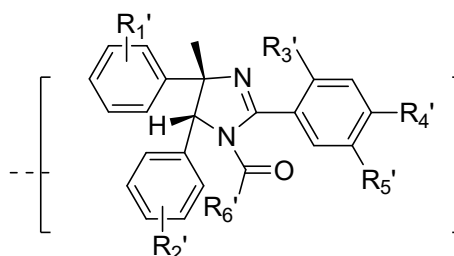
13. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el ULM es un resto de unión a (MDM2) (MLM) con un resto químico seleccionado dentro del grupo que consiste en imidazolinonas sustituidas, espiroindolinonas sustituidas, pirrolidinas sustituidas, piperidinonas sustituidas, morfolinonas sustituidas, pirrolopirimidinas sustituidas, imidazolopiridinas sustituidas, una tiazoloimidazolina sustituida, pirrolopirrolidinonas sustituidas e isoquinolinonas sustituidas.

14. El compuesto bifuncional asociado a la reivindicación 13, donde el MLM se

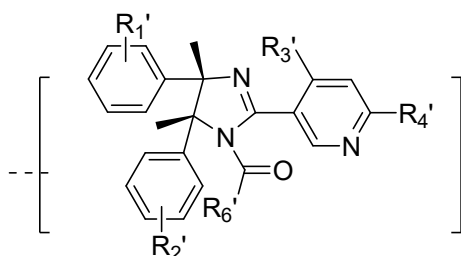
selecciona de entre:



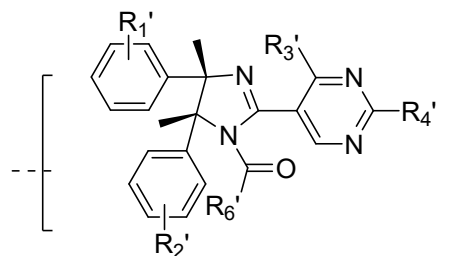
**A-1-1**



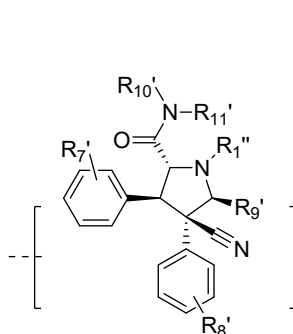
**A-1-2**



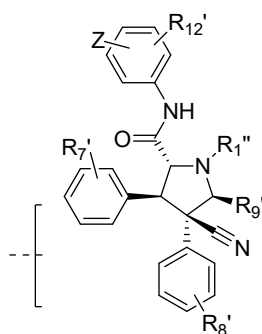
**A-1-3**



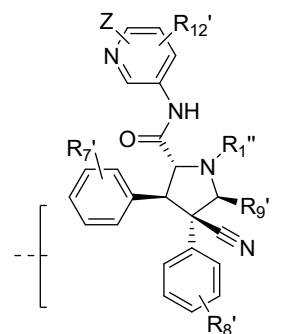
**A-1-4**



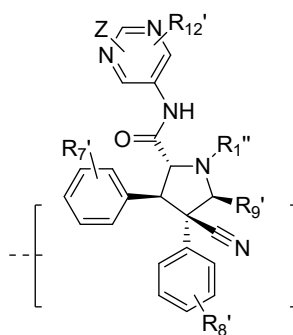
**A-4-1**



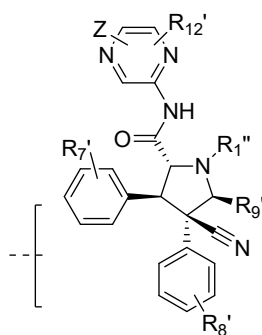
**A-4-2**



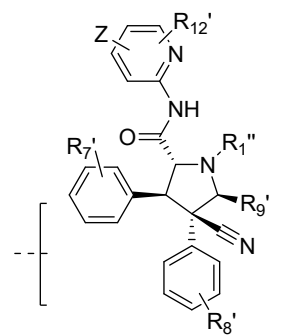
**A-4-3**



**A-4-4**



**A-4-5**



**A-4-6**

donde:

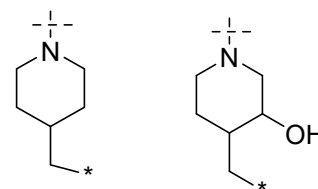
R1' y R2' de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 (es decir, A-1-1, A-1-2, A-1-3 y A-1-4) se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, acetileno, CN, CF<sub>3</sub> y

NO<sub>2</sub>;

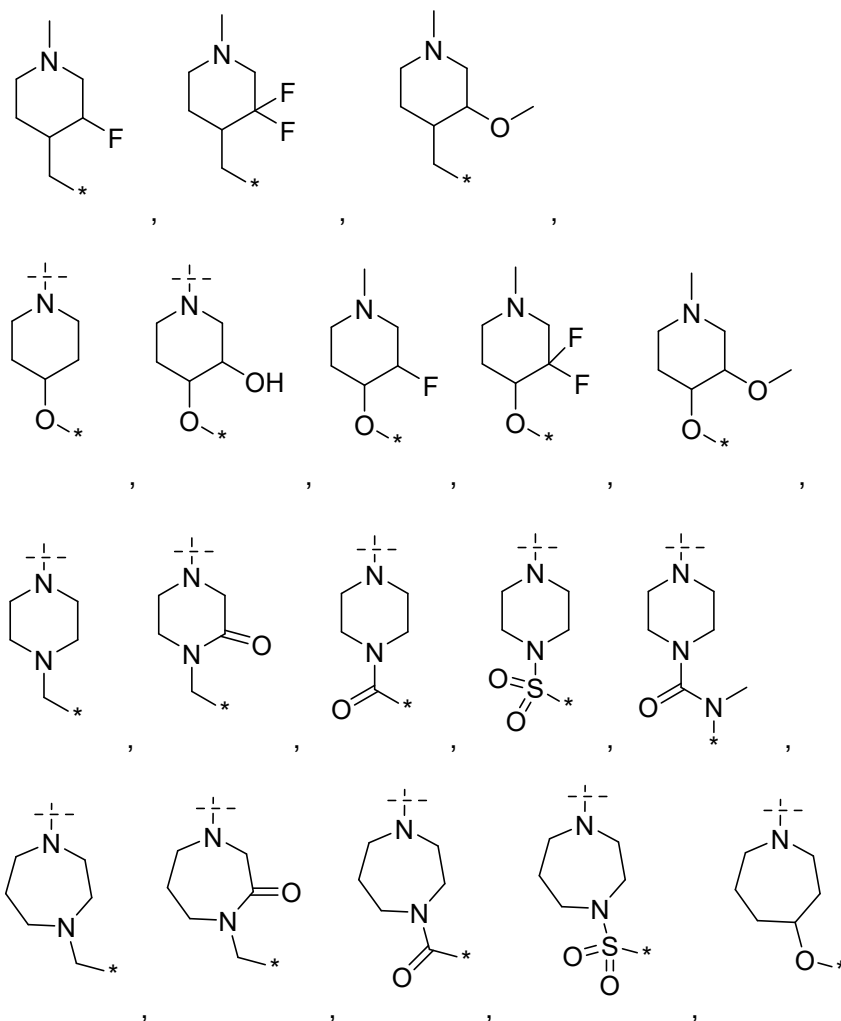
R3' se selecciona dentro del grupo que consiste en -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

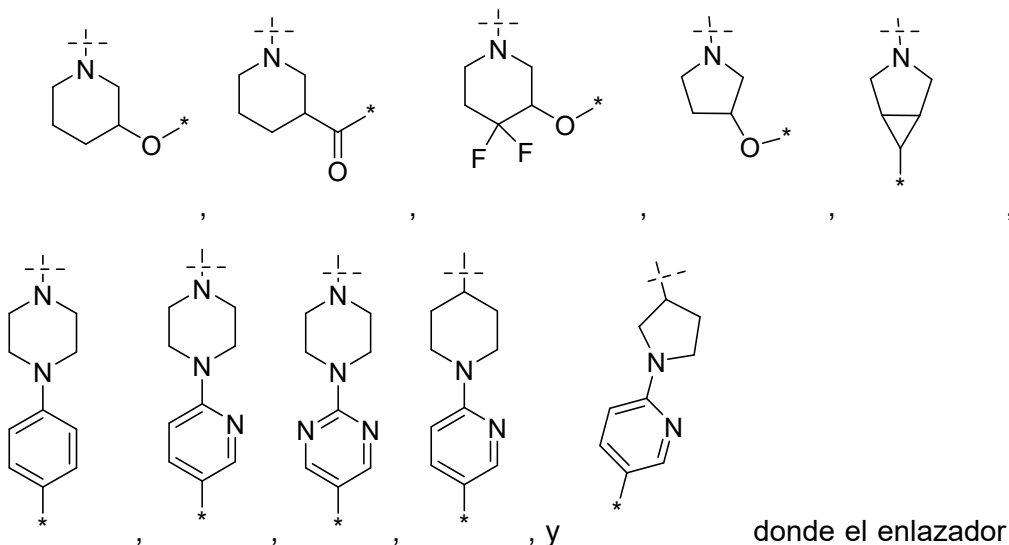
R4' de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halógeno, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -ciclopropilo, -CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, pirrolidinilo y 4-morfolinilo;

R5' de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 se selecciona dentro del grupo que consiste en halógeno, -ciclopropilo, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 1-pirrolidinilo, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; y



R6' de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 se selecciona de entre H,





donde el enlazador se une al «\*» de

R<sup>6'</sup> o al átomo del extremo de R<sup>4'</sup>;

R7' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 es uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4) halógenos;

R8' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 es uno o más grupos (p. ej., 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados dentro del grupo que consiste en H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -OH, otro alquilo C1-6, otro alquenilo C1-6 y alquinilo C1-6, mono, di o trisustituido;

R9' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, hetero arilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo y cicloalquenilo sustituido;

Z de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y halógeno;

R10' y R11' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'COR'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'SO<sub>2</sub>R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SOR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH(OH)-R', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SONR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR'R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'COR'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'SO<sub>2</sub>R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SONR'R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'COR'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'SO<sub>2</sub>R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'',

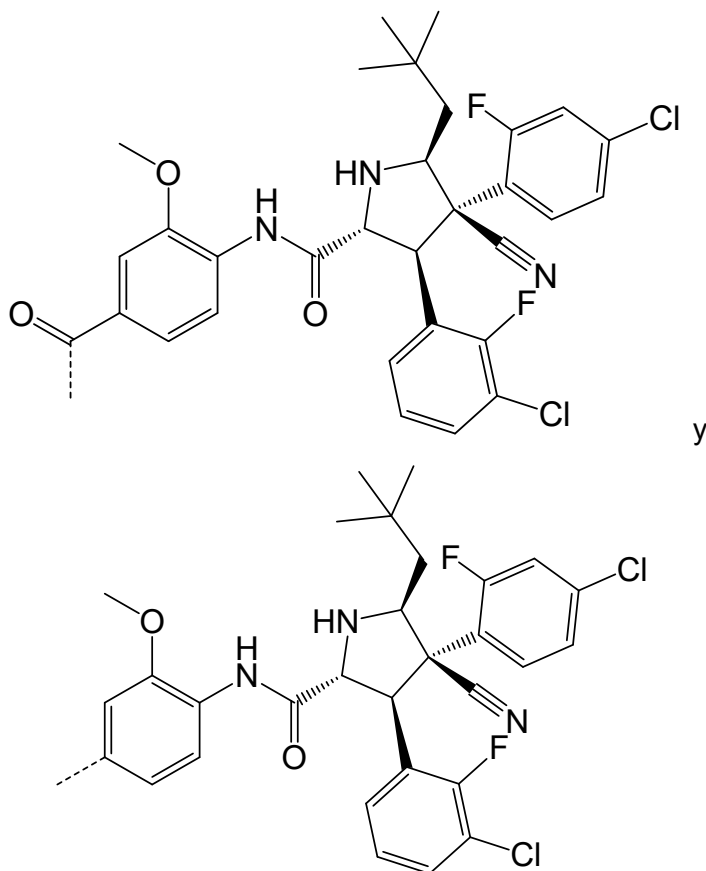
$(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2R'$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COR'$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SONR'R''$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2NR'R''$ , Arilo- $(CH_2)_n-COOH$  y heteroarilo-  
 alquilo-CO-alquilo-NR'R''<sup>m</sup>, donde el alquilo puede sustituirse con OR' y heteroarilo- $(CH_2)_n$ -  
 heterociclo donde el heterociclo opcionalmente puede sustituirse con alquilo, hidroxilo,  
 COOR' y COR'; donde R' y R'' se seleccionan de entre H, alquilo, alquilo sustituido con  
 halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo), N(alquilo)<sub>2</sub>, oxo, carboxi, cicloalquilo y heteroarilo;  
 m, n y p son de manera independiente de 0 a 6;

R12' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en -O-(alquilo), -  
 O-(alquilo)-acoxi, -C(O)-(alquilo), -C(OH)-alquilo-alcoxi, -C(O)-NH-(alquilo), -C(O)-N-  
 (alquilo)<sub>2</sub>, -S(O)-(alquilo), S(O)<sub>2</sub>-(alquilo), -C(O)-(amina cíclica) y -O-arilo-(alquilo), -O-arilo-  
 (alcoxi);

R1'' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo,  
 alquilo sustituido con arilo, alquilo sustituido con aloxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido  
 con ari, y cicloalquilo sustituido con alcoxi; y

----- indica conexión con L.

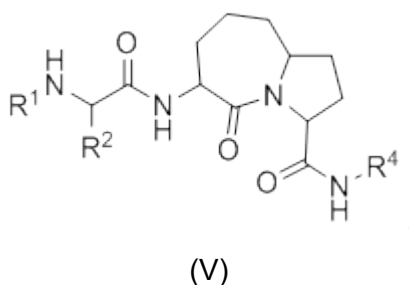
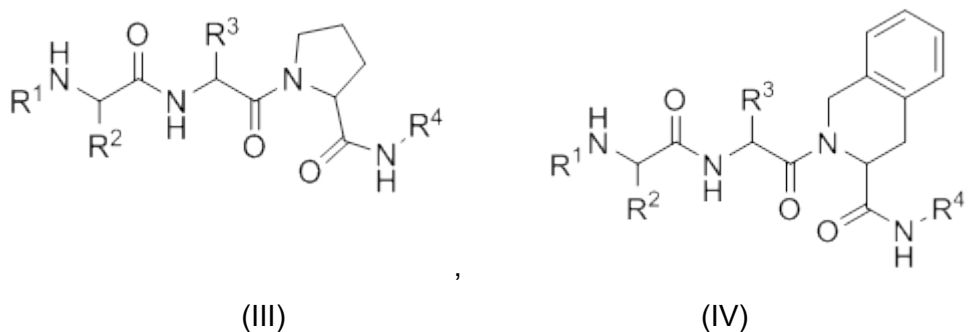
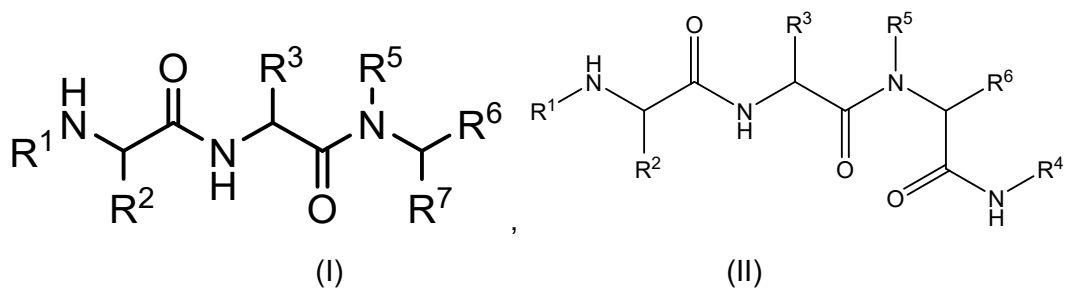
15. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, donde el MLM se selecciona de entre:



16. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el ULM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de IAP (ILM) que comprende los aminoácidos alanina (A), valina (V), prolina (P) e isoleucina (I) o sus miméticos no naturales.

17. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 16, donde el ULM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de IAP (ILM) que comprende un fragmento de tetrapéptido de AVPI o derivado de este.

18. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, donde el ILM se selecciona dentro del grupo que consiste en las estructuras químicas representadas por las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V):



donde:

R<sup>1</sup> para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre H o alquilo;

R<sup>2</sup> para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre H o alquilo;

R<sup>3</sup> para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre H, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o, más preferentemente, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tomados

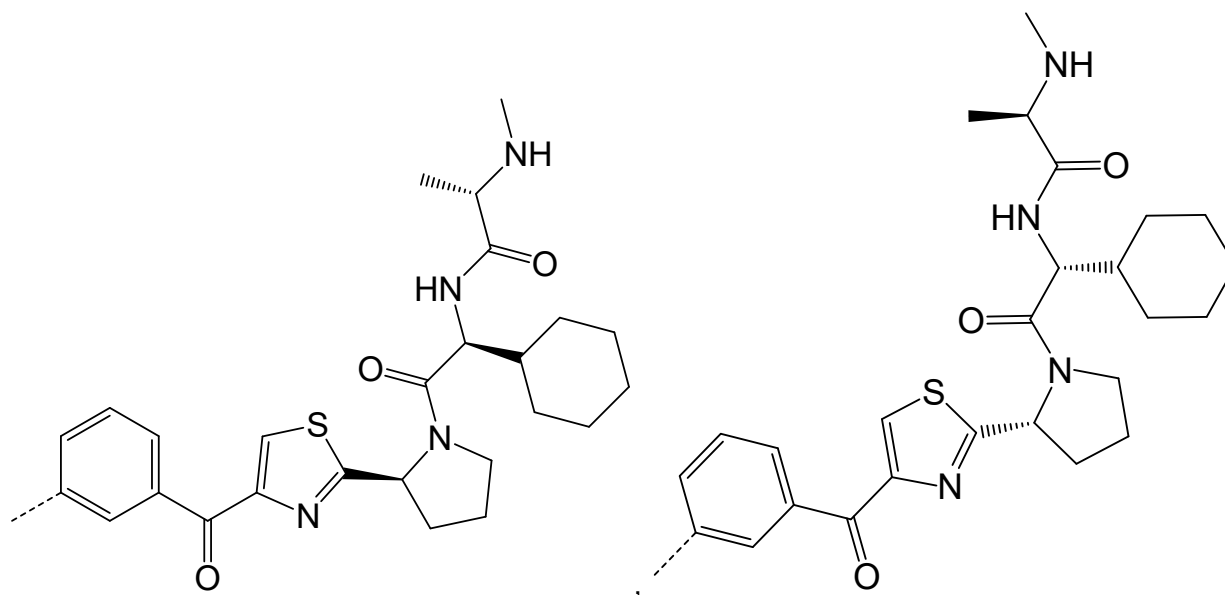
juntos para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) forman un anillo pirrolidina o piperidina opcionalmente fusionado de manera adicional a 1-2 anillos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede fusionarse de manera adicional a otro anillo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

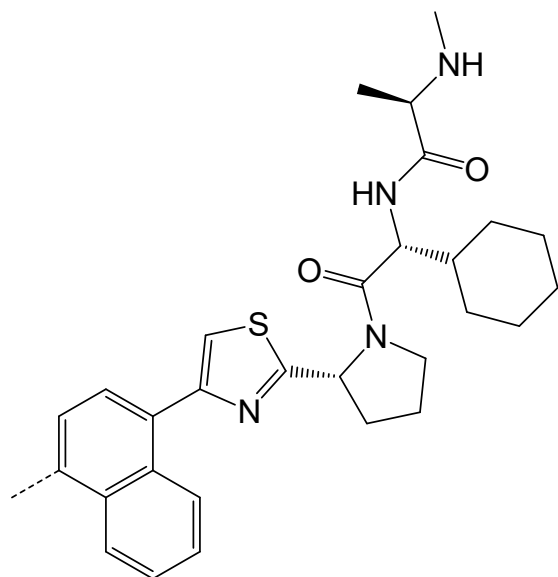
R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) tomados juntos pueden formar un anillo de 5-8 miembros opcionalmente fusionado de manera adicional a 1-2 anillos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R<sup>7</sup> para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilo-C(O)-R<sup>4</sup>, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilo-C(O)-R<sup>4</sup>, heteroarilo-R<sup>4</sup>, heteroarilo-naftaleno, heteroarilalquilo o -C(O)NH-R<sup>4</sup>, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye de manera adicional con 1-3 sustituyentes que se seleccionan de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, (hetero)cicloalquilo, arilo, (hetero)arilo, -C(O)NH-R<sup>4</sup> o C(O)-R<sup>4</sup>; y

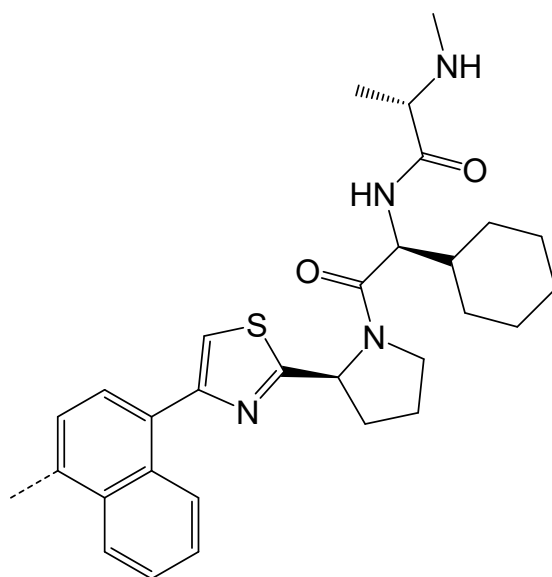
R<sup>4</sup> se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo o arilo bicíclico, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilo bicíclico, heteroarilalquilo, opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-3 sustituyentes tal como se describió anteriormente.

19. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16-18, donde el ILM se selecciona dentro del grupo que consiste en:

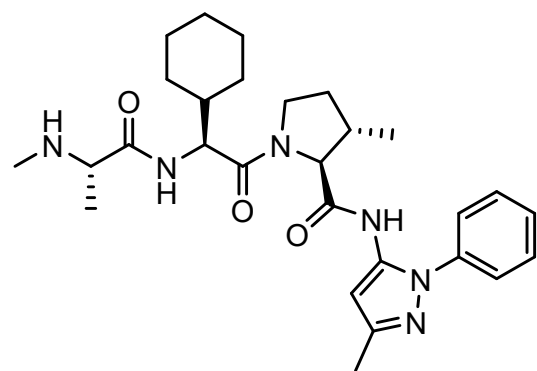




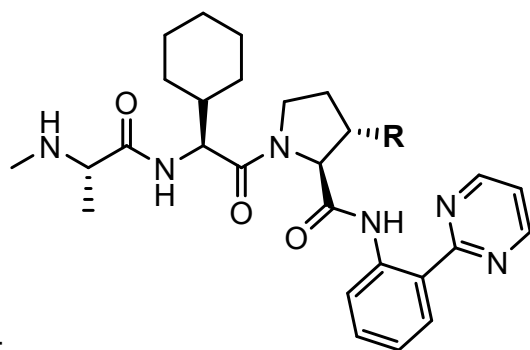
1



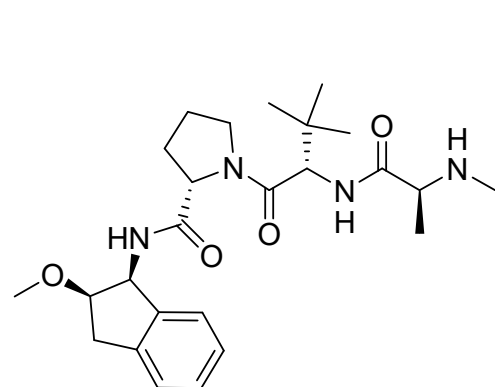
2



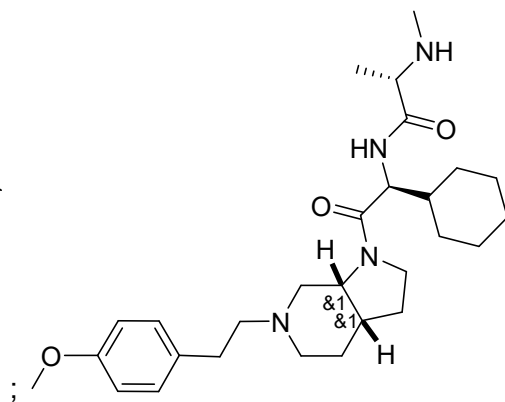
;



;

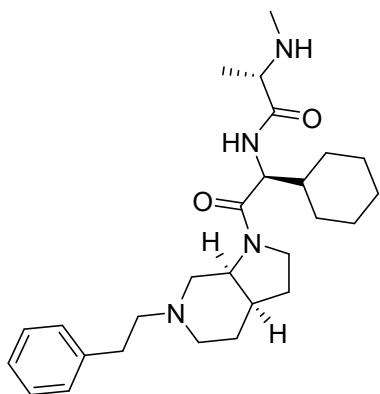


;

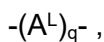


;

 $y$



20. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde el enlazador (L) comprende una unidad estructural química representada por la fórmula:



donde:

$(A^L)_q$  es un grupo que se conecta con al menos uno de un ULM, PTM, o ambos;

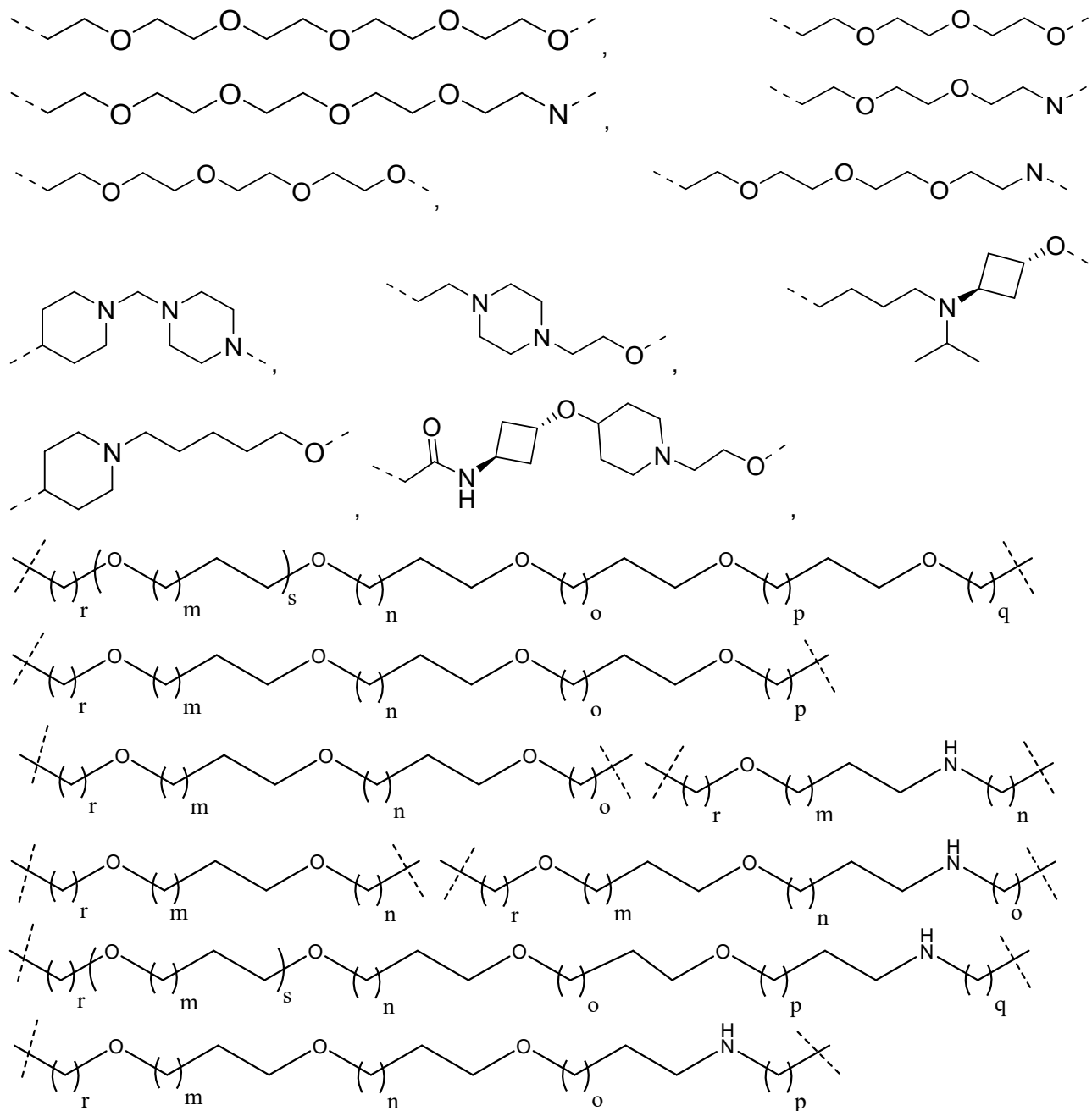
q es un número entero mayor o igual que 1;

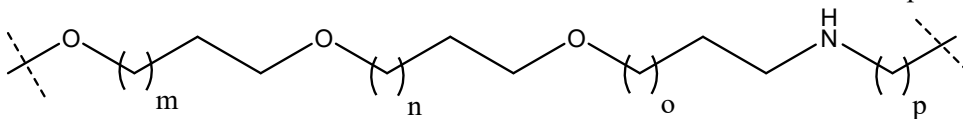
cada  $A^L$  se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en un enlace,  $CR^{L1}R^{L2}$ , O, S, SO, SO<sub>2</sub>,  $NR^{L3}$ , SO<sub>2</sub> $NR^{L3}$ , SONR<sup>L3</sup>, CONR<sup>L3</sup>,  $NR^{L3}CONR^{L4}$ ,  $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ , CO,  $CR^{L1}=CR^{L2}$ ,  $C\equiv C$ ,  $SiR^{L1}R^{L2}$ ,  $P(O)R^{L1}$ ,  $P(O)OR^{L1}$ ,  $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$ ,  $NR^{L3}C(=NCN)$ ,  $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$ , cicloalquilo C<sub>3-11</sub> opcionalmente sustituido con 0-6 grupos  $R^{L1}$  y/o  $R^{L2}$ , heterociclilo C<sub>3-11</sub> opcionalmente sustituido con 0-6 grupos  $R^{L1}$  y/o  $R^{L2}$ , arilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos  $R^{L1}$  y/o  $R^{L2}$ , heteroarilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos  $R^{L1}$  y/o  $R^{L2}$ , donde  $R^{L1}$  o  $R^{L2}$ , cada uno de manera independiente se enlaza opcionalmente a otros grupos para formar un resto cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 0-4 grupos  $R^{L5}$ ; y

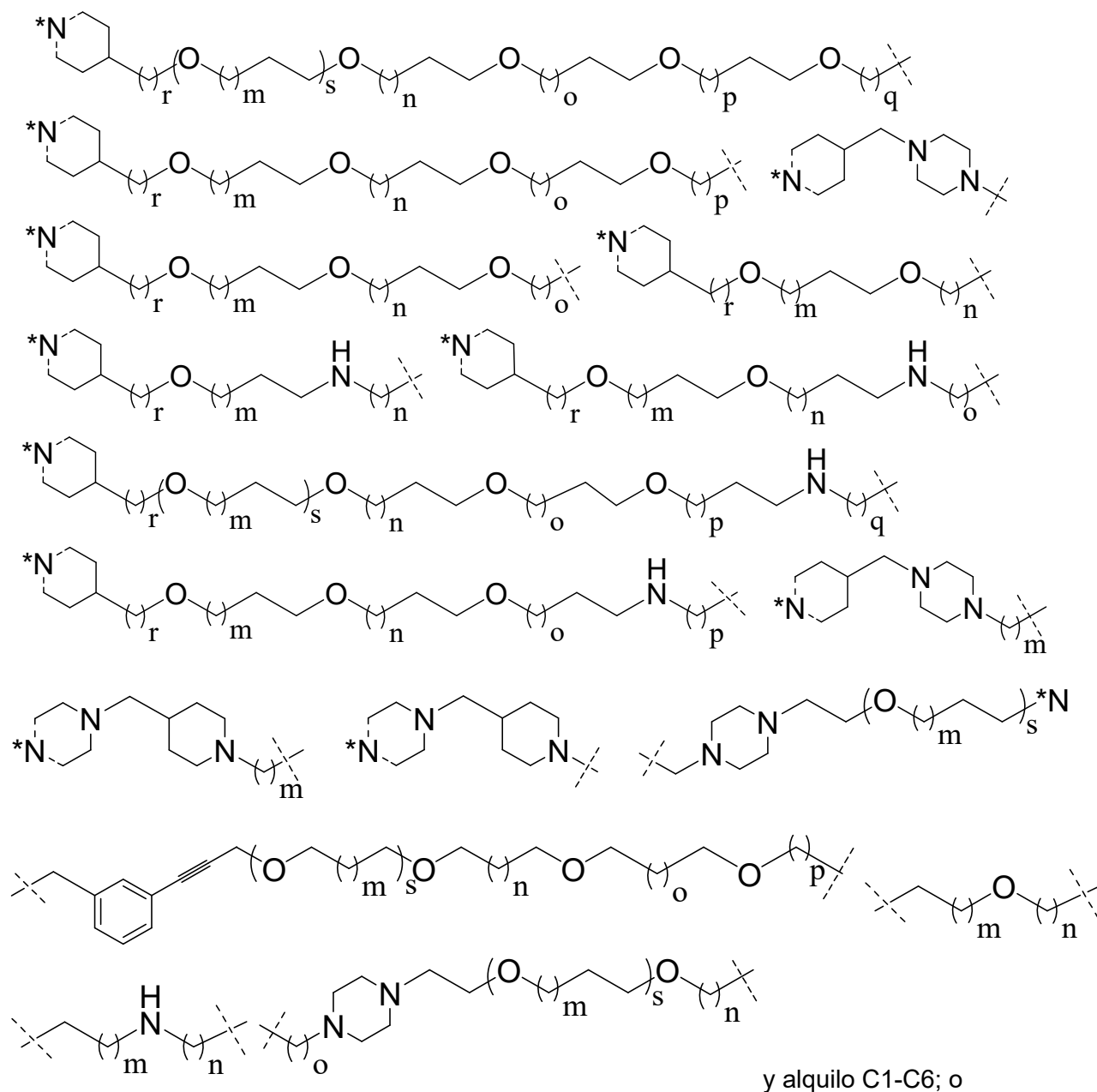
$R^{L1}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{L3}$ ,  $R^{L4}$  y  $R^{L5}$  son, cada uno de manera independiente, H, halo, alquilo C<sub>1-8</sub>, Oalquilo C<sub>1-8</sub>, Salquilo C<sub>1-8</sub>, NHalquilo C<sub>1-8</sub>, N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-11</sub>, arilo, heteroarilo, heterociclilo C<sub>3-11</sub>, Ocicloalquilo C<sub>1-8</sub>, Scicloalquilo C<sub>1-8</sub>, NHcicloalquilo C<sub>1-8</sub>, N(cicloalquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, N(cicloalquilo C<sub>1-8</sub>)(alquilo C<sub>1-8</sub>), OH, NH<sub>2</sub>, SH, SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-8</sub>, P(O)(Oalquilo C<sub>1-8</sub>)(alquilo C<sub>1-8</sub>), P(O)(Oalquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, CC-alquilo C<sub>1-8</sub>, CCH, CH=CH(alquilo C<sub>1-8</sub>), C(alquilo C<sub>1-8</sub>)=CH(alquilo C<sub>1-8</sub>), C(alquilo C<sub>1-8</sub>)=C(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, Si(OH)<sub>3</sub>, Si(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>3</sub>, Si(OH)(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, COalquilo C<sub>1-8</sub>, CO<sub>2</sub>H, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, NO<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>NHalquilo C<sub>1-8</sub>, SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, SONHalquilo C<sub>1-8</sub>, SON(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, CONHalquilo C<sub>1-8</sub>, CON(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-8</sub>)CONH(alquilo C<sub>1-8</sub>), N(alquilo C<sub>1-8</sub>)CON(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, NHCONH(alquilo C<sub>1-8</sub>), NHCON(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, NHCONH<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-8</sub>)SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), N(alquilo C<sub>1-8</sub>) SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, NH SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), NH SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, NH SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

21. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde L es un medio para el acoplamiento covalente del PTM con el ULM.

22. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde la unidad A<sup>L</sup> del enlazador (L) se selecciona dentro del grupo que consiste en:



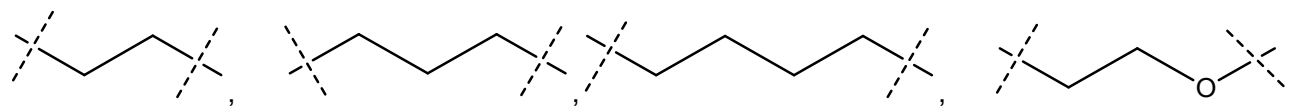


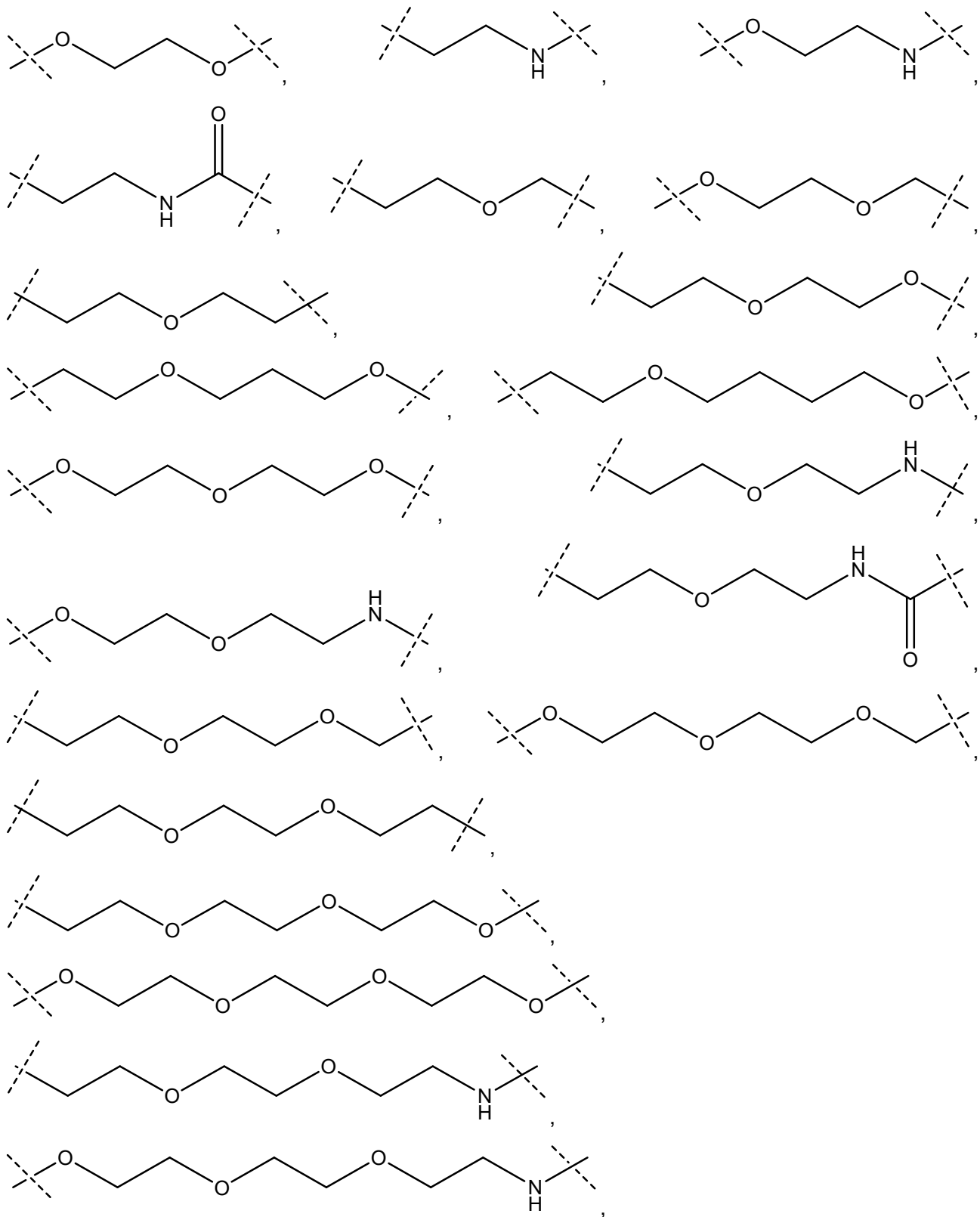


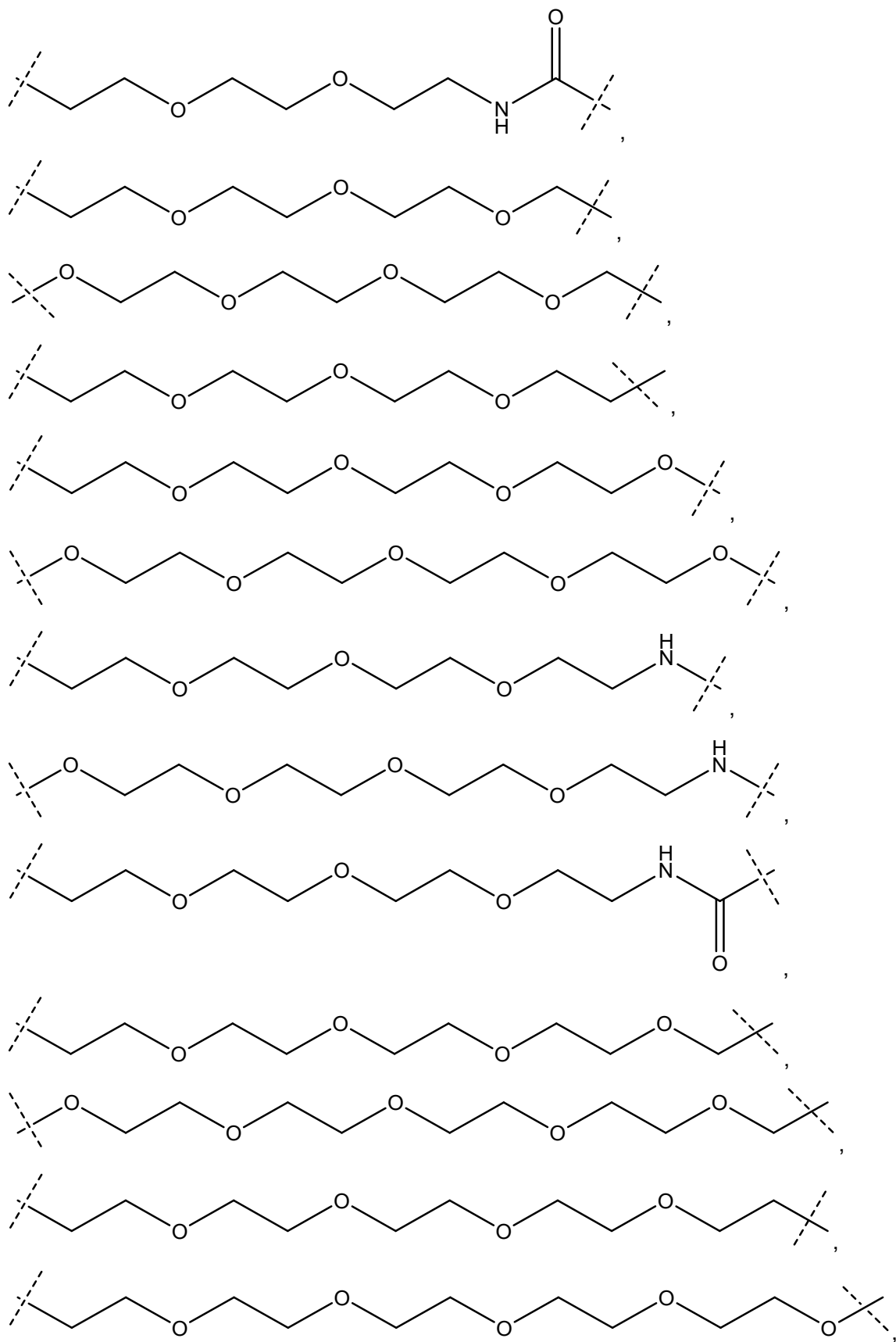
donde:

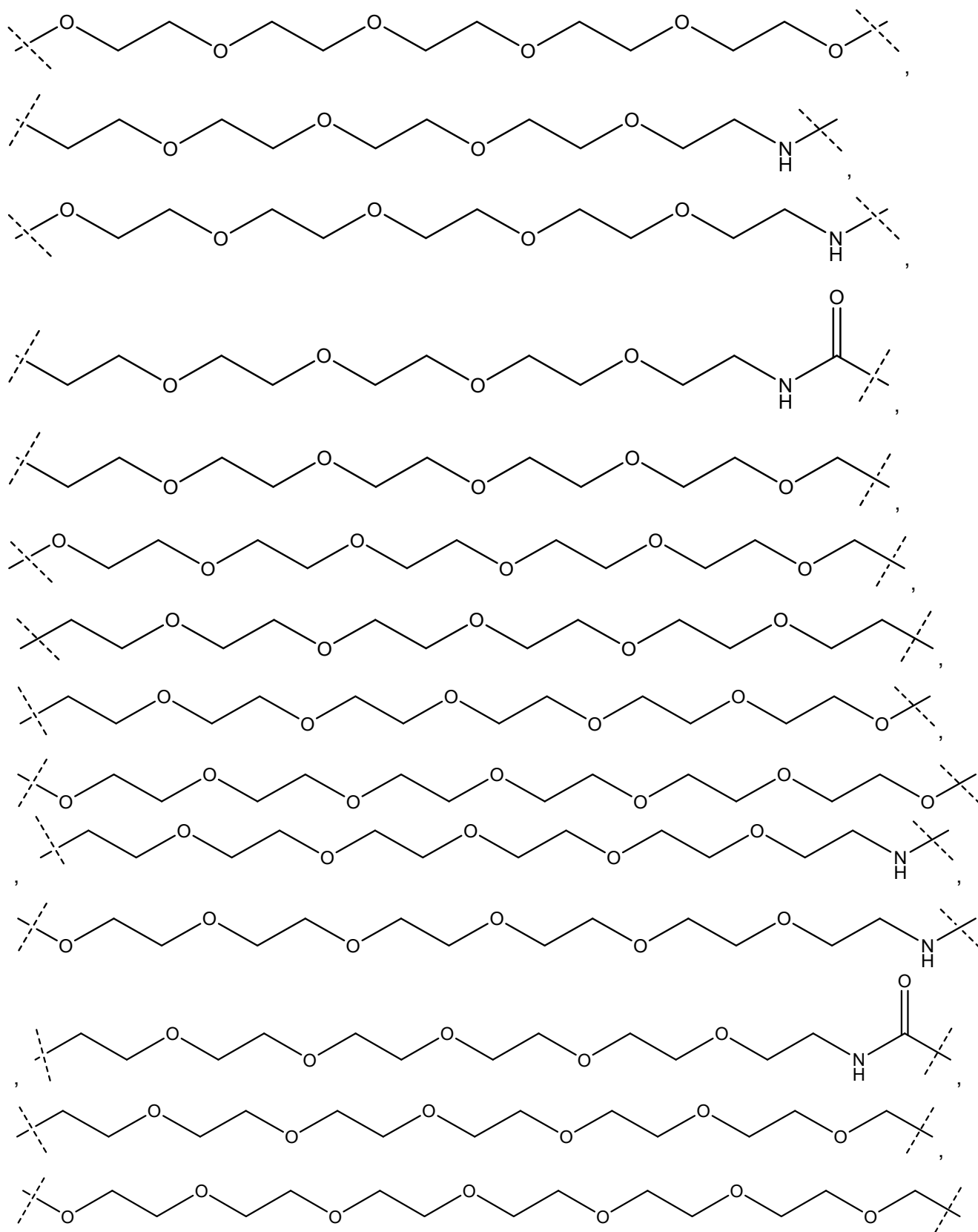
\*N del heterocicloalquilo es compartido con el PTM; y  
 cada m, n, o, p, q, r y s se selecciona de manera independiente de entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20.

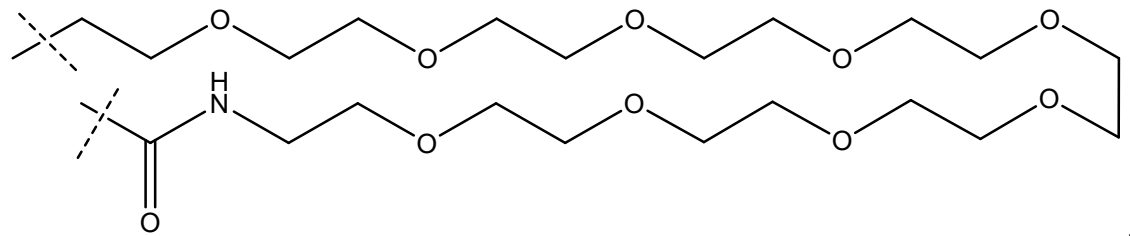
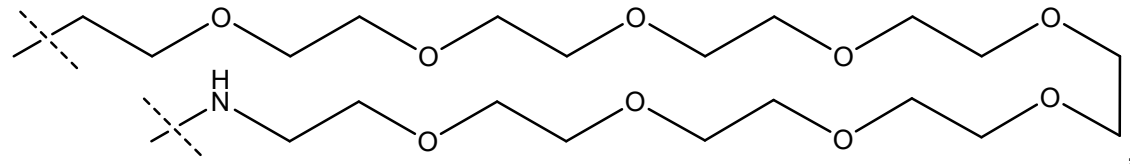
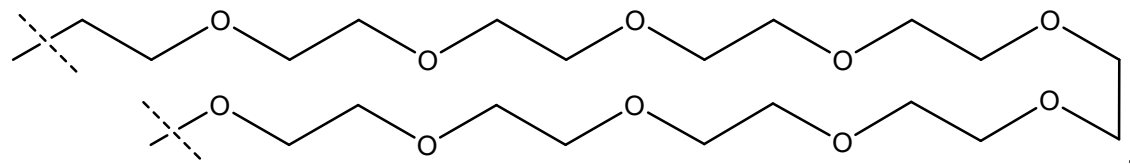
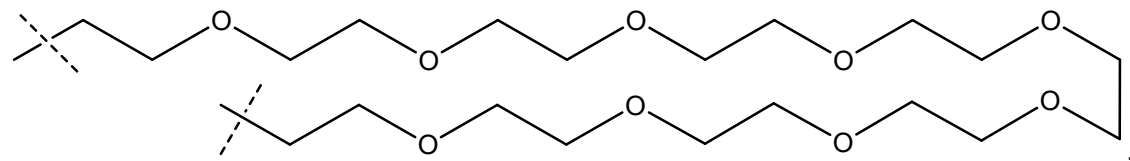
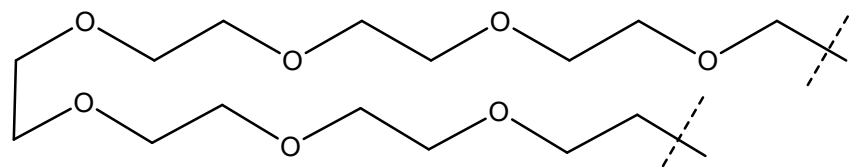
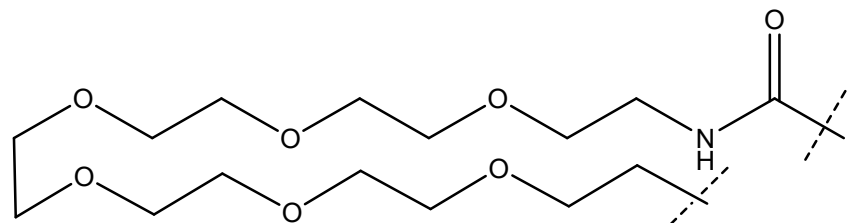
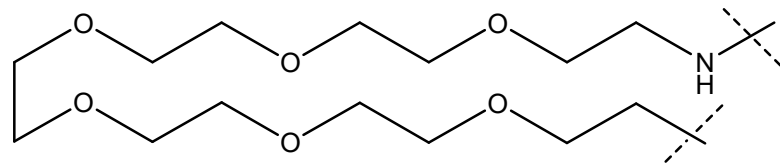
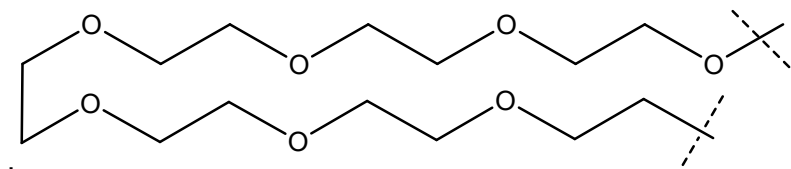
23. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde la unidad A<sup>L</sup> del enlazador (L) se selecciona dentro del grupo que consiste en:

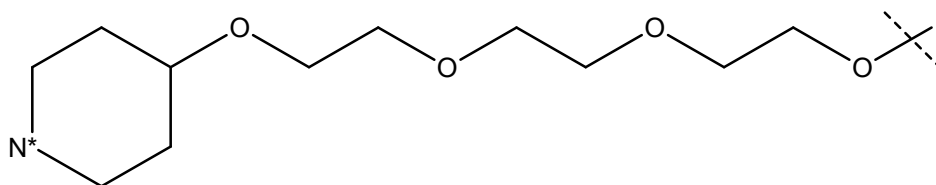
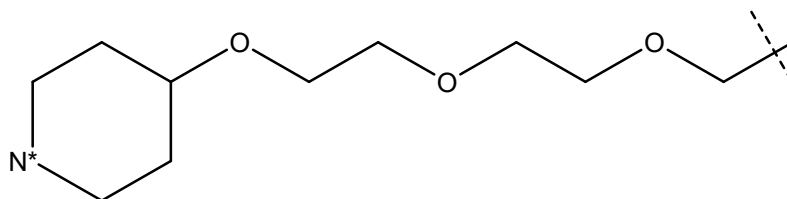
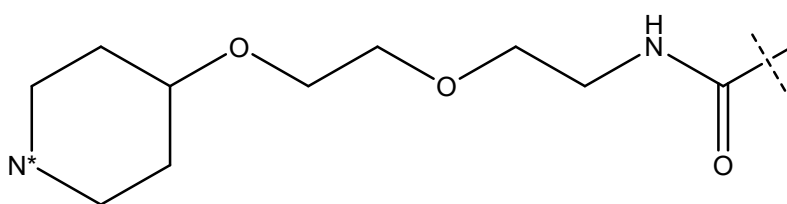
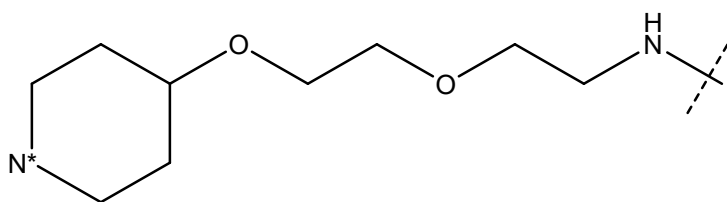
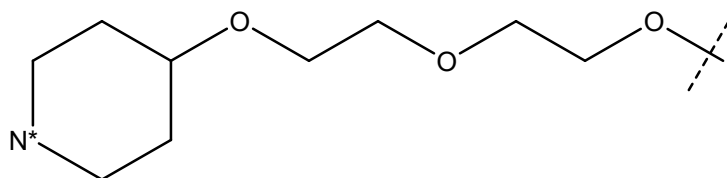
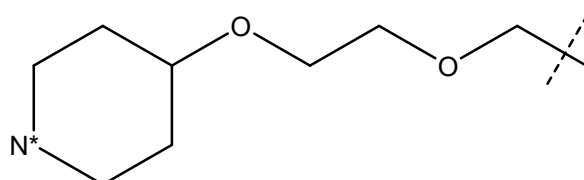
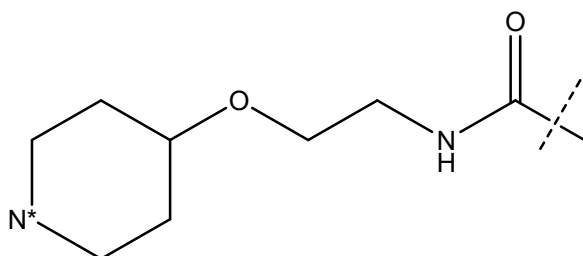
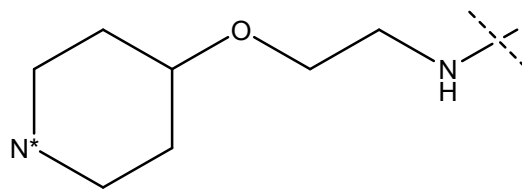
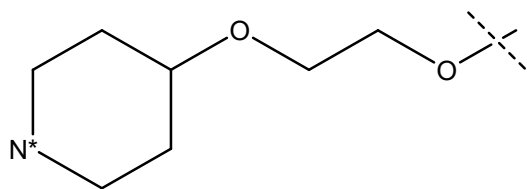
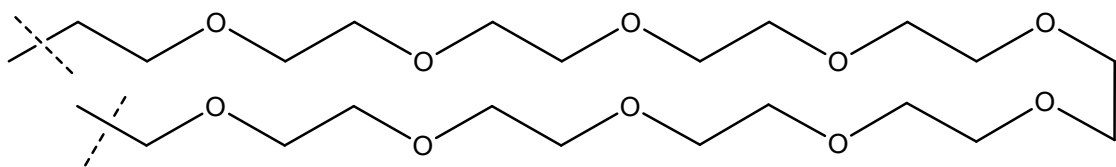


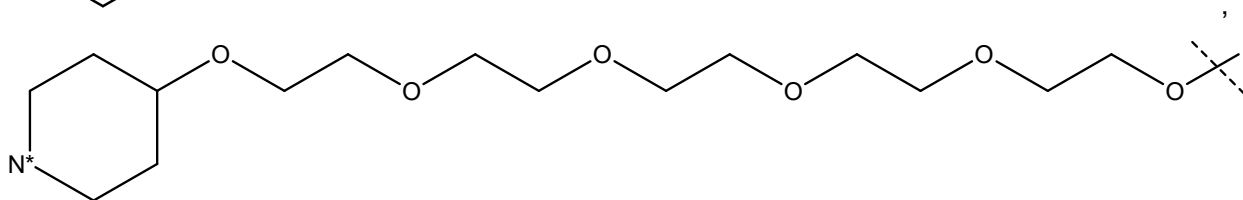
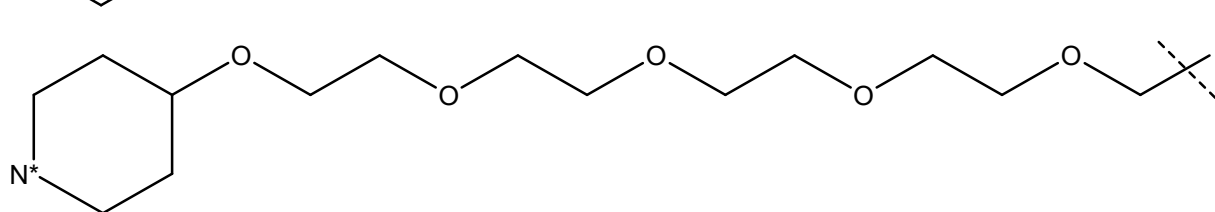
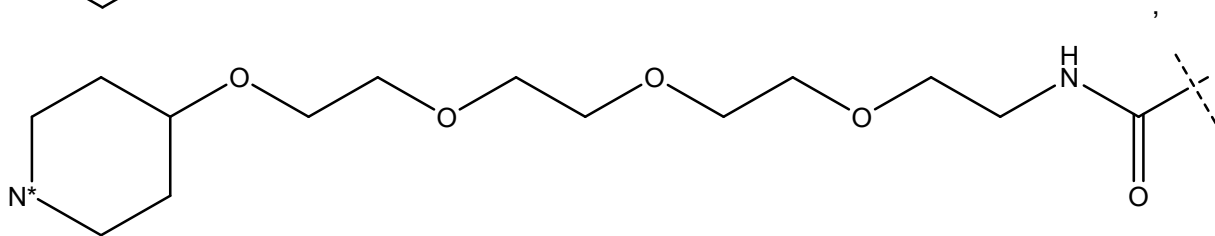
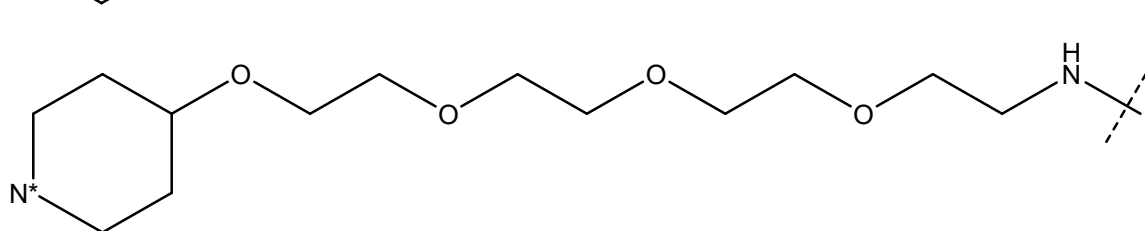
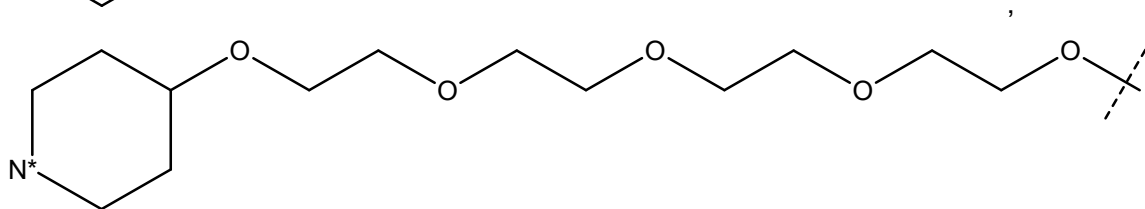
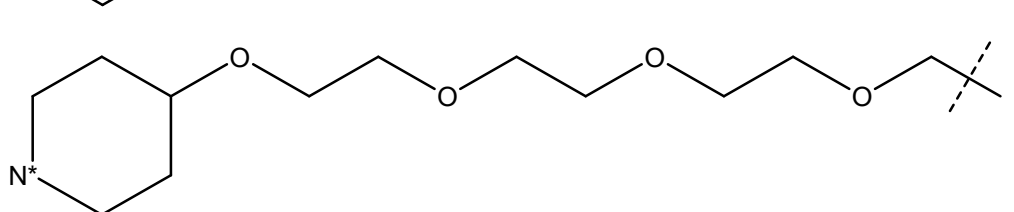
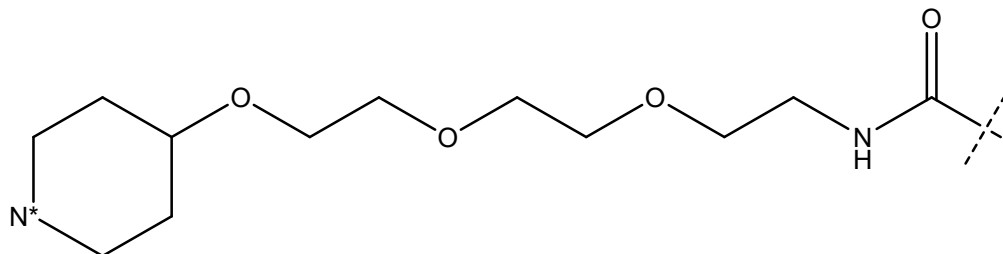
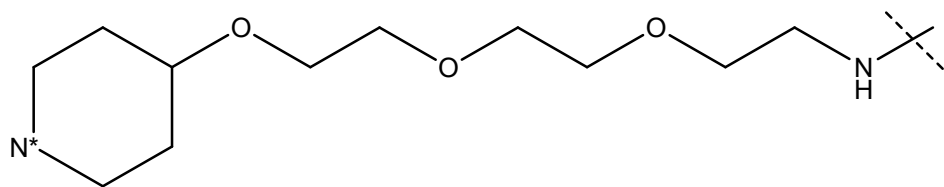
















26. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde el enlazador (L) comprende la siguiente estructura química:

cada uno de  $W^{L1}$  y  $W^{L2}$  de manera independiente está ausente, o es un anillo de 4-8 miembros

con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con R<sup>Q</sup>, cada R<sup>Q</sup> es de manera independiente un H, halo, OH, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o 2 grupos R<sup>Q</sup> tomados junto con el átomo al que se unen forman un sistema de anillo de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

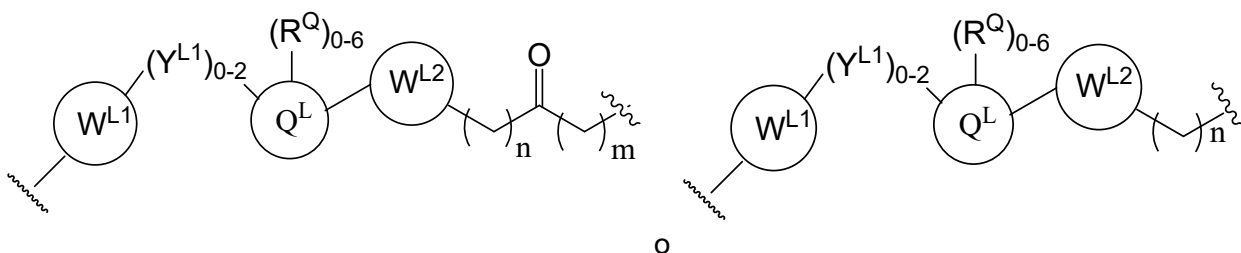
Y<sup>L1</sup> es cada uno de manera independiente un enlace, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado opcionalmente sustituido, y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O; o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

n es 0-10; y



indica el punto de unión a los restos PTM o ULM.

27. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde el enlazador (L) comprende la siguiente estructura química:



donde:

cada uno de W<sup>L1</sup> y W<sup>L2</sup> de manera independiente está ausente o es arilo, heteroarilo, cíclico, heterocíclico, alquilo C<sub>1-6</sub> y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O o N, alqueno C<sub>1-6</sub> y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O, alquino C<sub>1-6</sub> y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O, bicíclico, biarilo, biheteroarilo o biheterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con R<sup>Q</sup>, cada R<sup>Q</sup> es de manera independiente un H, halo, OH, CN, CF<sub>3</sub>, hidroxilo, nitro, C≡CH, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado opcionalmente sustituido, Oalquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido por 1 o más -F), OH, NH<sub>2</sub>, NR<sup>Y1</sup>R<sup>Y2</sup>, CN, o 2 grupos R<sup>Q</sup>, tomados junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

cada Y<sup>L1</sup> es de manera independiente un enlace, NR<sup>YL1</sup>, O, S, NR<sup>YL2</sup>, CR<sup>YL1</sup>R<sup>YL2</sup>, C=O, C=S, SO, SO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado opcionalmente sustituido y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), anillo alicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos;

Q<sup>L</sup> es un anillo alicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente

con puente, opcionalmente sustituido con 0-6  $R^Q$ , cada  $R^Q$  es de manera independiente H, alquilo  $C_{1-6}$  (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, alcoxilo  $C_{1-6}$ ), o 2 grupos  $R^Q$ , tomados junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos;

$R^{YL1}$ ,  $R^{YL2}$  son cada uno de manera independiente H, OH, alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más halo o alcoxilo  $C_{1-6}$ , o  $R^1$ , tomados junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos;

n es 0-10; y



indica el punto de unión a los restos PTM o ULM.

28. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde al menos uno de:

(a) el PTM se selecciona de entre un compuesto de la Tabla 4, 6, 8, 10 o 12, o un PTM de la Tabla 1;

(b) el ULM se selecciona de entre un compuesto de las Tablas 4, 6, 8, 10 y 12 o un ULM de la Tabla 3;

(c) la unidad  $A^L$  del enlazador (L) se selecciona de entre un compuesto de las Tablas 4, 6, 8, 10 y/o un L de la Tabla 2; o

(d) combinaciones de estos.

29. El compuesto bifuncional de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona dentro del grupo que consiste en: los ejemplos de compuestos 1-249, 254-454 y 458-573.

30. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto bifuncional de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, y un portador farmacéuticamente aceptable.

31. La composición de la reivindicación 30, donde la composición comprende además al menos uno de un agente bioactivo adicional u otro compuesto bifuncional de cualquiera de las reivindicaciones 1-29.

32. La composición de la reivindicación 31, donde el agente bioactivo adicional es un agente contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de receptores del factor de crecimiento epidérmico).

33. Una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-29 para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto, donde el método comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesite, donde el compuesto es eficaz en el tratamiento o la mejora de al menos un síntoma de la enfermedad o del trastorno.

34. La composición de la reivindicación 33, donde la enfermedad o el trastorno se asocia al

menos a una acumulación, agregación, sobreactivación, o combinaciones de estas, de KRas.

35. La composición de la reivindicación 33 o 34, donde la enfermedad o el trastorno es un cáncer asociado a la acumulación, agregación y/o sobreactivación de KRas.

36. La composición de la reivindicación 34 o 35, donde la enfermedad o el trastorno es cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar no microcítico, neoplasias malignas de las vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, leucemia mieloide y cáncer de mama.

37. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 34-36, donde la enfermedad o el trastorno es cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar no microcítico.