

REIVINDICACIONES (con marcas de modificación)

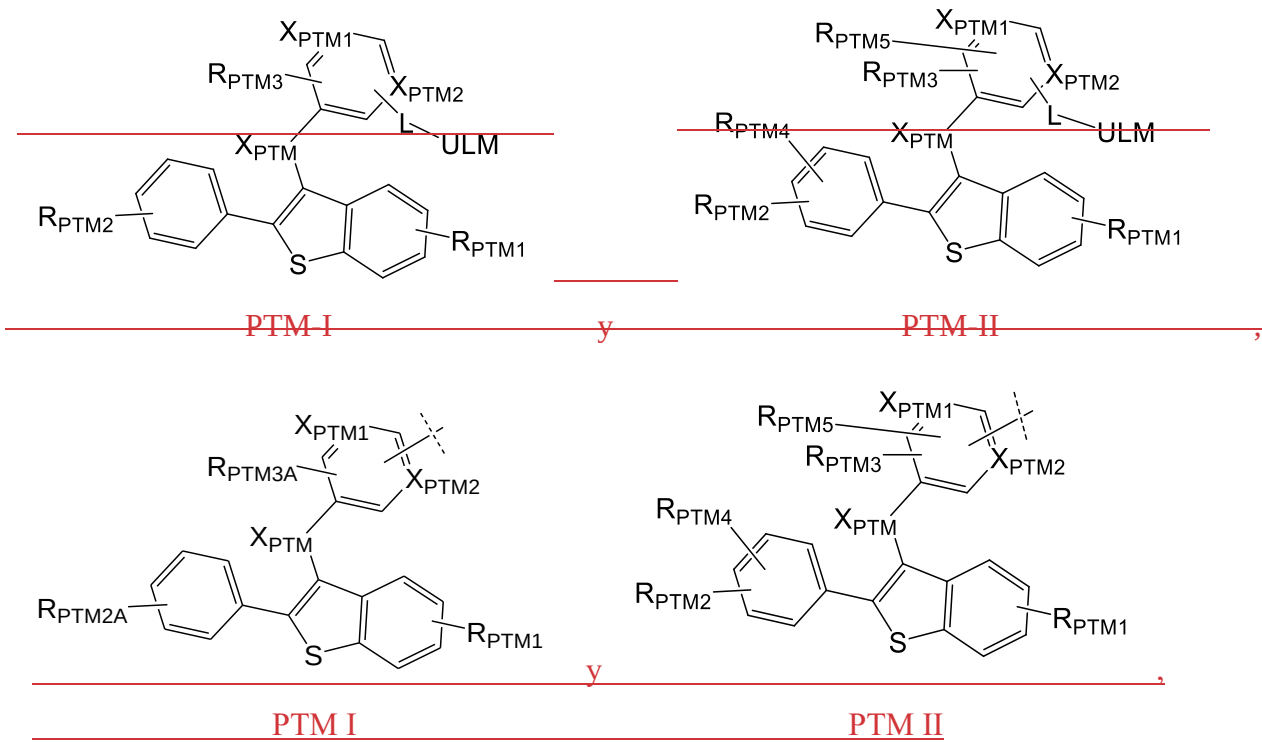
1. Un compuesto bifuncional que tiene la estructura química:

ULMCLM—L—PTM,

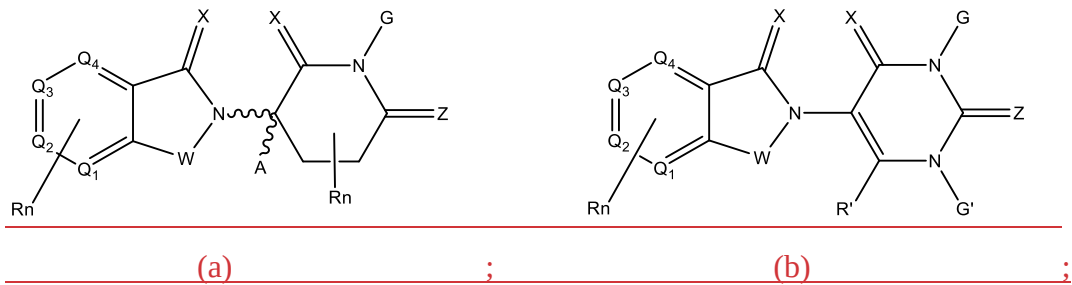
o una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros, o solvatos, ~~polímeros o profármacos~~ aceptables farmacéuticamente,

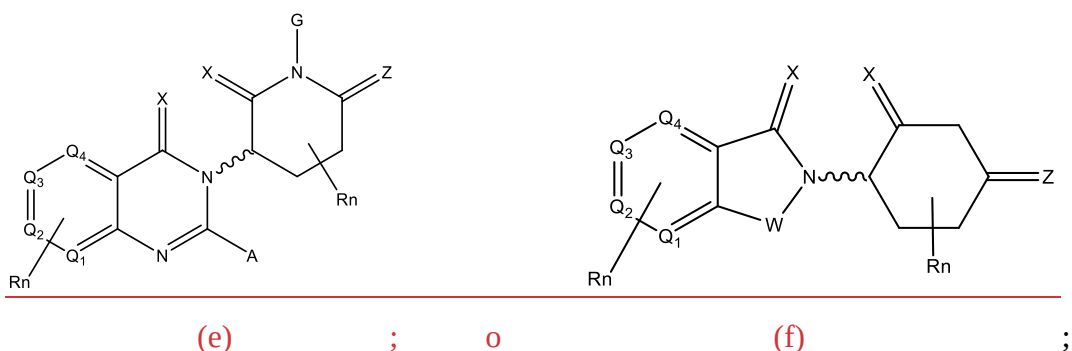
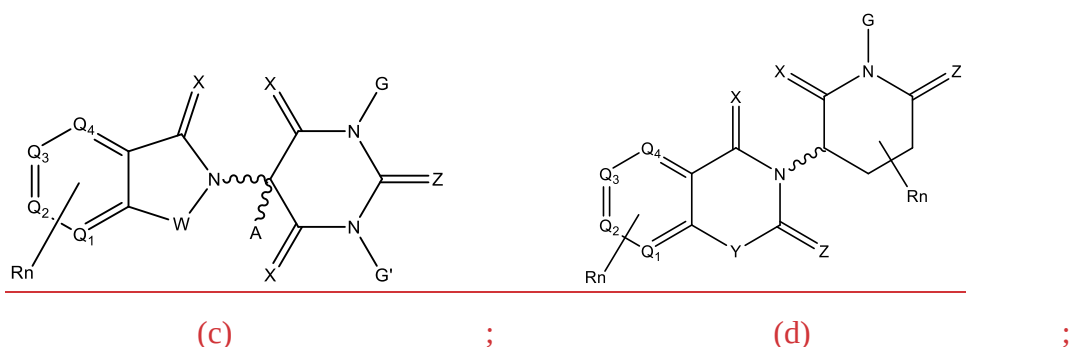
en donde:

la PTM tiene una estructura seleccionada del grupo PTM-I y PTM-II:



la ULMCLM es una porción de unión de ligasa de ubiquitina E3 cereblon de molécula pequeña ~~que se une o se dirige a una ligasa de ubiquitina E3 seleccionada del grupo que consiste en Von Hippel-Lindau (VLM), cereblon (CLM), homólogo 2 doble minuto de ratón (MLM) e IAP (ILM)~~representada por la estructura química:





el L es ~~un enlace~~ o una porción de enlazador químico que ~~une la ULM y la~~
 PTM comprende una unidad estructural química representada por la fórmula $-(A^L)_q-$,
 en donde $(A^L)_q$ es un grupo que está conectado a la CLM y la PTM;

X_{PTM} es O o C=O;

cada uno de X_{PTM1} y X_{PTM2} se seleccionan independientemente de N o CH;

R_{PTM1} se selecciona independientemente de OH, O(CO) R_{PTM} , y O-C₁₋₃ alquilo ~~inferior~~, en
 donde R_{PTM} es un ~~grupo~~ C₁₋₆ alquilo o arilo ~~en el éster~~;

R_{PTM2} está ausente o 1-2 grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, CN,
 CF₃, SO₂-alquilo, y O-C₁₋₃ alquilo;

R_{PTM2} y R_{PTM4} se seleccionan independientemente de ~~H~~ausente, OH, halógeno, CN, CF₃,
 SO₂-C₁₋₃ alquilo, O-C₁₋₃ alquilo ~~inferior~~;

R_{PTM3} y R_{PTM5} se seleccionan independientemente de ~~H~~ausente y halógeno; ~~y~~

R_{PTM3A} está ausente o 1-2 halógenos independientemente seleccionados;

el  de la PTM es el punto de unión de la porción del enlazador químico;

~~PTM-I tiene al menos una R_{PTM2} y al menos una R_{PTM3} en cada uno de los anillos
 respectivos~~W se selecciona del grupo que consiste en CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, y N-
 alquilo;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en ausente, O y S;

Y se selecciona del grupo que consiste en CH₂, -C=CR', NH, N-C₁₋₆ alquilo, N-arilo, N-
 hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O, y S;

Z se selecciona del grupo que consiste en ausente, O y S;

G y G' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₆ alquilo lineal o ramificado, OH, R'OCOOR, R'OCONRR'', CH₂-heterociclilo opcionalmente sustituido con R', y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q₁, Q₂, Q₃, y Q₄ representan un N o un C con un grupo independientemente seleccionado de H o R;

A se selecciona independientemente del grupo H, Cl, F, cicloalquilo, C₁₋₆ alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, hidroxilo, =O, CN, NO₂, halógeno, C₁₋₆ alcoxilo y amina.

n es un entero de 1 a 10;

R comprende -CONR'R'', -OR', -NR'R'', -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -CR'R'', -CR'NR'R'', -arilo, -heteroarilo, - C₁₋₆ alquilo, -cicloalquilo, -heterocicloalquilo, -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 en donde un R es covalentemente unido a la porción de enlazador químico (L);

R' y R'' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, H, C₁₋₆ alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, hidroxilo, =O, tiol, carboxilo, CN, NO₂, halógeno, C₁₋₆ alcoxilo, amina, C₁₋₆ alquilamina, C₁₋₆ dialquilamina, amido no sustituido, amido sustituido con uno o dos grupos C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcohol, C₁₋₆ ácido alcanoico, -(CH₂)_nOH, y -(CH₂)_nCOOH, y cada n de del sustituyente es un entero de 1 a 6;

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

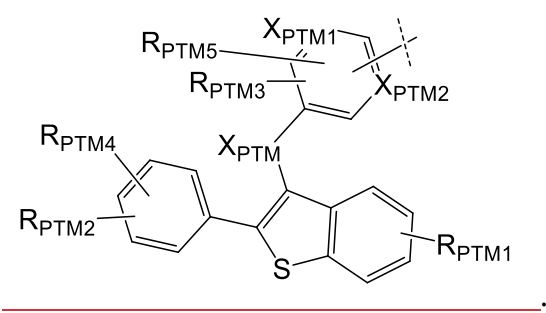
q es un entero mayor o igual a 1;

cada A^L se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR^{L1}R^{L2}, O, S, SO, SO₂, NR^{L3}, SO₂NR^{L3}, SONR^{L3}, CONR^{L3}, NR^{L3}CONR^{L4}, NR^{L3}SO₂NR^{L4}, CO, CR^{L1}=CR^{L2}, C≡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(=CNO₂)NR^{L4}, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{L1} y/o grupos R^{L2}, C₃₋₁₁heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{L1} y/o grupos R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{L1} y/o grupos R^{L2}, y heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{L1} y/o grupos R^{L2}, donde R^{L1} o R^{L2}, cada uno independientemente se unen opcionalmente a otros grupos para formar porciones cicloalquilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{L5}; y

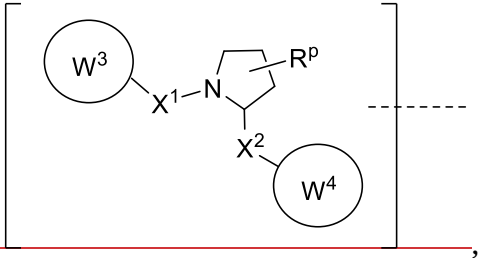
R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halogeno, C_{1-8} alquilo, OC_{1-8} alquilo, SC_{1-8} alquilo, NHC_{1-8} alquilo, $N(C_{1-8}$ alquilo) $_2$, C_{3-11} cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C_{3-11} heterociclilo, OC_{3-8} cicloalquilo, SC_{3-8} cicloalquilo, NHC_{3-8} cicloalquilo, $N(C_{3-8}$ cicloalquilo) $_2$, $N(C_{3-8}$ cicloalquilo)(C_{1-8} alquilo), OH, NH_2 , SH, SO_2C_{1-8} alquilo, $P(O)(OC_{1-8}$ alquilo)(C_{1-8} alquilo), $P(O)(OC_{1-8}$ alquilo) $_2$, CC- C_{1-8} alquilo, CCH, $CH=CH(C_{1-8}$ alquilo), $C(C_{1-8}$ alquilo)= $CH(C_{1-8}$ alquilo), $C(C_{1-8}$ alquilo)= $C(C_{1-8}$ alquilo) $_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}$ alquilo) $_3$, $Si(OH)(C_{1-8}$ alquilo) $_2$, COC_{1-8} alquilo, CO_2H , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NO_2 , SF_5 , SO_2NHC_{1-8} alquilo, $SO_2N(C_{1-8}$ alquilo) $_2$, $SONHC_{1-8}$ alquilo, $SON(C_{1-8}$ alquilo) $_2$, $CONHC_{1-8}$ alquilo, $CON(C_{1-8}$ alquilo) $_2$, $N(C_{1-8}$ alquilo)CONH(C_{1-8} alquilo), $N(C_{1-8}$ alquilo)CON(C_{1-8} alquilo) $_2$, $NHCONH(C_{1-8}$ alquilo), $NHCON(C_{1-8}$ alquilo) $_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}$ alquilo) $SO_2NH(C_{1-8}$ alquilo), $N(C_{1-8}$ alquilo) $SO_2N(C_{1-8}$ alquilo) $_2$, $NH SO_2NH(C_{1-8}$ alquilo), $NH SO_2N(C_{1-8}$ alquilo) $_2$, o $NH SO_2NH_2$,

en donde cada arilo del compuesto bifuncional es un arilo de 5 o 6 miembros independientemente seleccionado, cada heteroarilo del compuesto bifuncional es un heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente seleccionado que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S, y O, cada cicloalquilo del compuesto bifuncional es un C_{3-7} cicloalquilo independientemente seleccionado, cada heterocicloalquilo del compuesto bifuncional es un C_{3-7} heterocicloalquilo independientemente seleccionado que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S, y O, y cada heterociclilo del compuesto bifuncional es un C_{3-7} heterociclilo independientemente seleccionado que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S, y O.

2. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1, en donde ~~el~~ ~~O~~-alquilo inferior es una cadena de alquilo con número de carbonos de 1 a 3 la PTM tiene la estructura química:



3. ~~El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde~~ ~~la VLM tiene una estructura química representada por:~~



en donde:

X^1, X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en 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 independientemente del grupo de H, C_{1-6} alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, C_{1-6} alcoxil opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido por grupos $0-3 R^P$);

R^P es $0, 1, 2,$ o 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo $H,$ halo, OH, C_{1-3} alquilo, $C=O$;

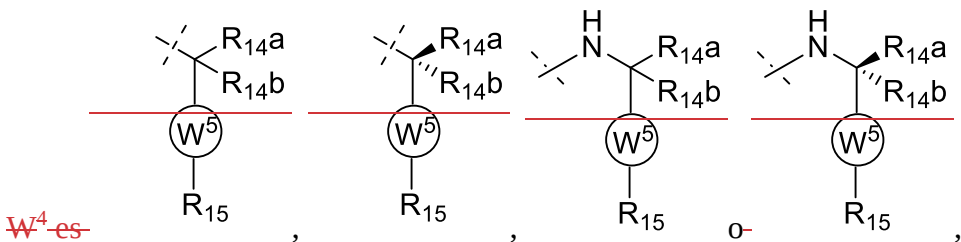
W^3 se selecciona del grupo de un $T-N(R^{1a}R^{1b})X^3$ opcionalmente sustituido, un $T-N(R^{1a}R^{1b})$ opcionalmente sustituido, un T Arilo opcionalmente sustituido, un T Heteroarilo opcionalmente sustituido, un T biheteroarilo opcionalmente sustituido, un T Heterociclo opcionalmente sustituido, un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

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

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

T se selecciona del grupo de un alquilo opcionalmente sustituido, grupo $(CH_2)_n$, en donde cada uno de los grupos metilenos se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, metilo, un grupo C_1-C_6 alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más grupos halógeno u OH o una cadena lateral de aminoácido opcionalmente sustituida; y

n es 0 a 6 ,

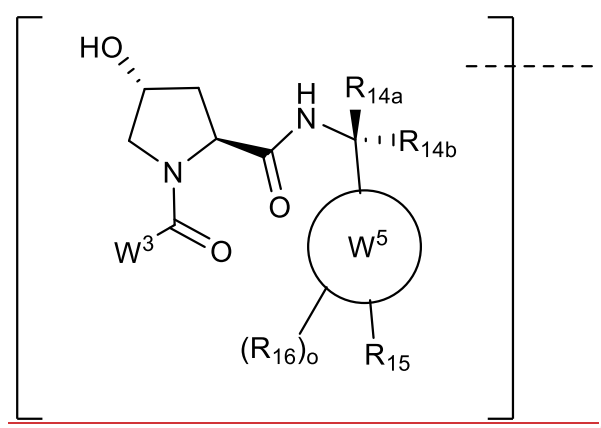


R_{14a}, R_{14b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo de $H,$ haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido;

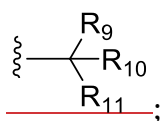
W^5 se selecciona del grupo de un fenilo o un heteroarilo de $5-10$ miembros,

R_{15} se selecciona 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

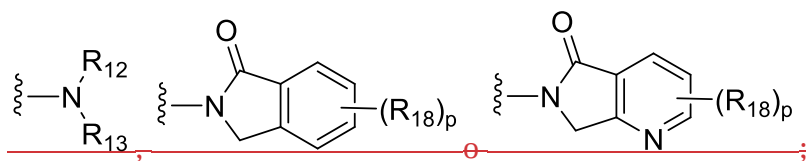
4. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde la VLM tiene una estructura química representada por:



~~W³ se selecciona del grupo de un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o~~



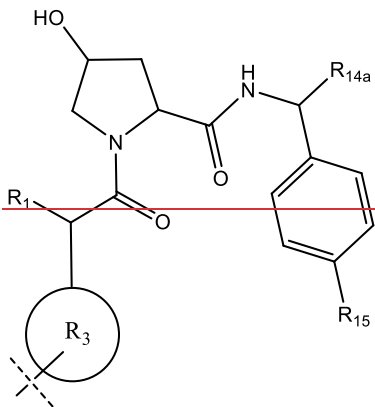
~~R₁₁ se selecciona del grupo de un heterocíclico opcionalmente sustituido, alcoxi~~
~~opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente~~



~~R₁₃ se selecciona del grupo de H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido,~~

~~aralkilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterocicli)carbonilo opcionalmente sustituido, o aralkilo opcionalmente sustituido; R_{14a}, R_{14b}, se seleccionan cada uno independientemente del grupo de H, haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido; W⁵ se selecciona del grupo de un fenilo o un heteroarilo de 5-10 miembros, R₁₅ se selecciona del grupo de H, halógeno, CN, OH, NO₂, N-R_{14a}R_{14b}, OR_{14a}, CONR_{14a}R_{14b}, NR_{14a}COR_{14b}, SO₂NR_{14a}R_{14b}, NR_{14a}SO₂R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; R₁₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxí, o haloalcoxi opcionalmente sustituido; o es 0, 1, 2, 3, o 4; R₁₈ se selecciona independientemente del grupo de H, halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador; y p es 0, 1, 2, 3, o 4, y en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM.~~

5. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la VLM tiene una estructura química seleccionada del grupo de:



en donde:

~~R₁ es H, etilo, isopropilo, tert-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;~~

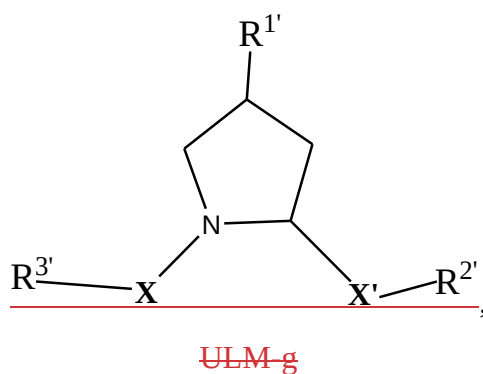
~~R₁₅ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO₂, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo;~~

~~X es C, CH₂, o C=O~~

~~R₃ está ausente o es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y~~

~~en donde la línea discontinua indica el punto de unión de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM.~~

6. — El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde la VLM comprende un grupo de acuerdo con la estructura química:



en donde:

~~R^{1'} de ULM-g es un grupo C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, un (CH₂)_nOH opcionalmente sustituido, un (CH₂)_nSH opcionalmente sustituido, un grupo (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, grupo (CH₂)_n-WCOCW-(C₀-C₆)alquilo opcionalmente sustituido que contiene una porción epóxido WCOCW donde cada W es independientemente H o un grupo C₁-C₃ alquilo, un (CH₂)_nCOOH opcionalmente sustituido, un (CH₂)_nC(O)-(C₁-C₆ alquilo) 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)-(C₁-C₆ alquilo) opcionalmente sustituido, un (CH₂)_nC(O)-O-(C₁-C₆ alquilo) opcionalmente sustituido, un (CH₂O)_nCOOH opcionalmente sustituido, un~~

~~(OCH₂)_nO-(C₁-C₆-alkyl), un-(CH₂O)_nC(O)-(C₁-C₆-alquilo) opcionalmente sustituido, un-(OCH₂)_nNHC(O)-R₁ opcionalmente sustituido, un-(CH₂O)_nC(O)-NR₁R₂ opcionalmente sustituido, (CH₂CH₂O)_nH, un-(CH₂CH₂O)_nCOOH opcionalmente sustituido, un-(OCH₂CH₂)_nO-(C₁-C₆-alquilo) opcionalmente sustituido, un-(CH₂CH₂O)_nC(O)-(C₁-C₆-alquilo) opcionalmente sustituido, un-(OCH₂CH₂)_nNHC(O)-R₁ opcionalmente sustituido, un-(CH₂CH₂O)_nC(O)-NR₁R₂ opcionalmente sustituido, un-SO₂R₅ opcionalmente sustituido, un-S(O)R₅ opcionalmente sustituido, NO₂, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferentemente F o Cl);~~
~~R₁ y R₂ de ULM-g son cada uno independientemente H o un grupo C₁-C₆-alquilo que puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno (preferentemente flúor);~~
~~R₅ de ULM-g es un grupo C₁-C₆-alquilo, un grupo arilo, heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido o un grupo-(CH₂)_nNR₁R₂;~~
~~X y X' de ULM-g son cada uno independientemente C=O, C=S, S(O), S(O)₂;~~
~~(preferentemente X y X' son ambos C=O);~~
~~R²² de ULM-g es un grupo alquilo-(CH₂)_n-(C=O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w 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}, 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-(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^{R22}-alquilo opcionalmente sustituido; un grupo-X^{R22}-Arilo opcionalmente sustituido; un grupo-X^{R22}-Heteroarilo opcionalmente sustituido; un-X^{R22}-Heterociclo opcionalmente sustituido; un opcionalmente sustituido;~~
~~R³² de ULM-g es un alquilo opcionalmente sustituido, un-(CH₂)_n-(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w-alquilo opcionalmente sustituido, un-(CH₂)_n-C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w-NR_{1N}R_{2N} opcionalmente sustituido, un-(CH₂)_n-C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w-NR₁C(O)R_{1N} opcionalmente sustituido, un-(CH₂)_n-C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w-C(O)NR₁R₂ 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)_u(NR₁)_v(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-~~

$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -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— $X^{R3'}$ -alquilo
opcionalmente—sustituido; un grupo— $X^{R3'}$ -Arilo—opcionalmente—sustituido; un grupo—
 $X^{R3'}$ -Heteroarilo—opcionalmente—sustituido; un grupo— $X^{R3'}$ -Heterociclo—opcionalmente
sustituido; un opcionalmente—sustituido;

R_{1N} y R_{2N} de ULM-g son cada una independientemente H, C_1 - C_6 -alquilo que se sustituye
opcionalmente 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 el mismo que arriba;

R^1 y $R_{1'}$ de ULM-g son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C_1 - C_3 ;

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

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

cada m' de ULM-g es independientemente 0 o 1;

cada n de ULM-g es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

cada n' de ULM-g es independientemente 0 o 1;

cada u de ULM-g es independientemente 0 o 1;

cada v de ULM-g es independientemente 0 o 1;

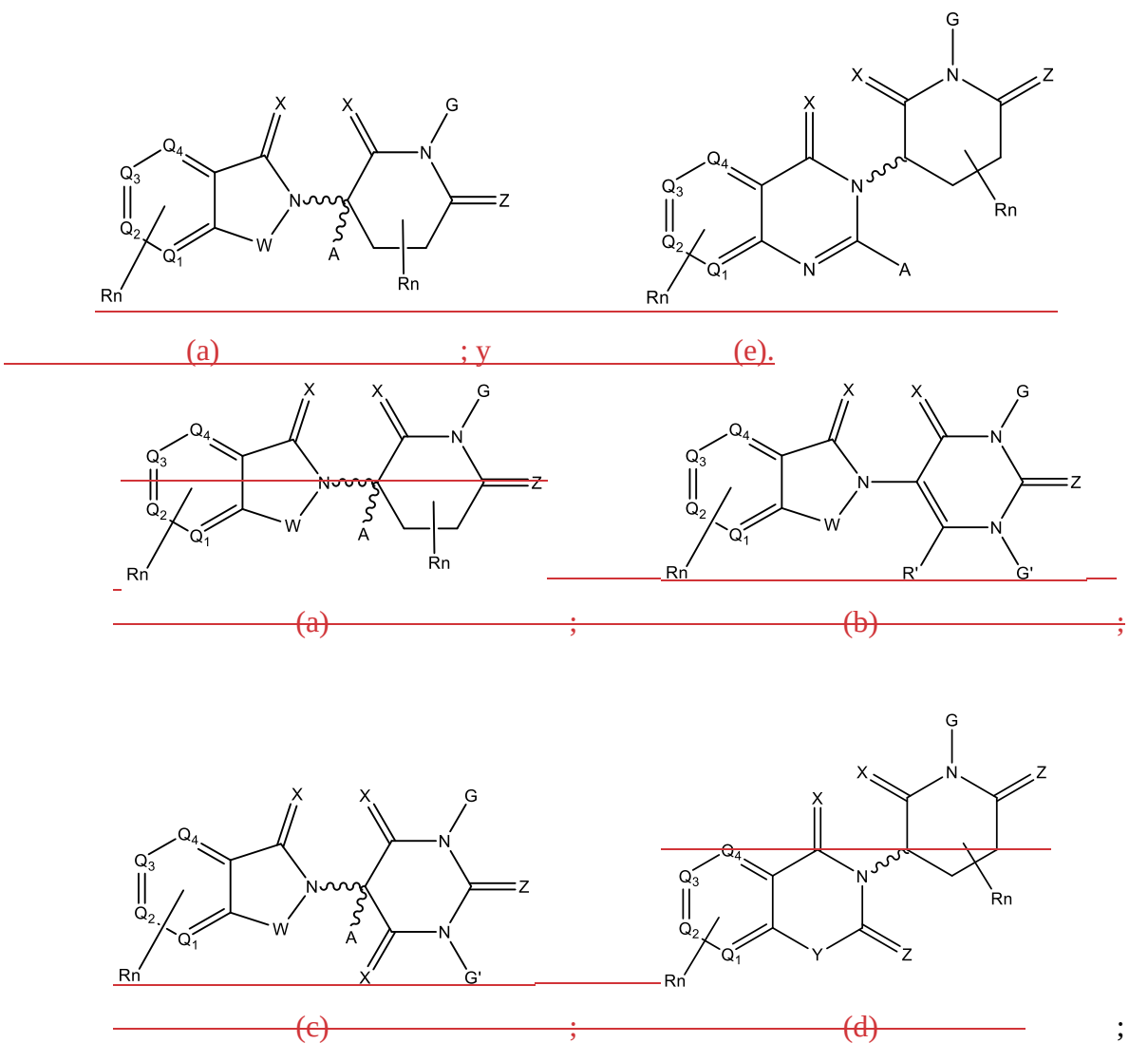
cada w de ULM-g es independientemente 0 o 1; y

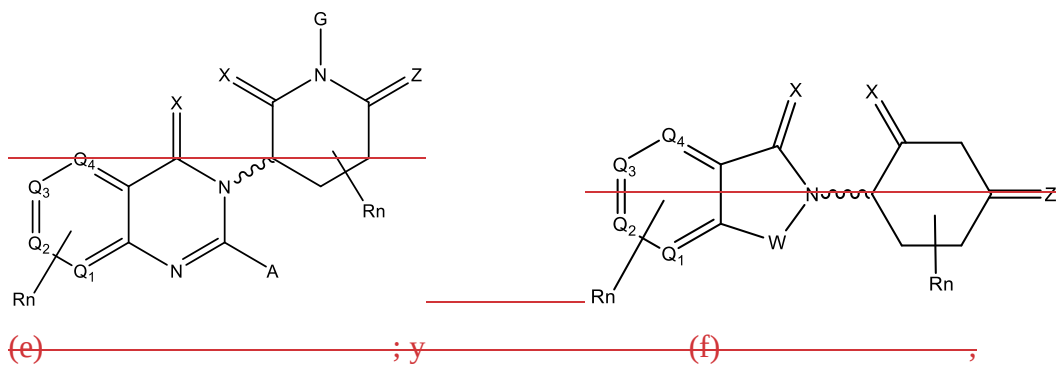
una cualquiera o más de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X y X' de ULM-g se modifican opcionalmente para
unirse covalentemente al grupo PTM mediante un grupo enlazador cuando PTM no es

ULM', o cuando PTM es ULM', una cualquiera o más de R^{1+} , R^{2+} , R^{3+} , X y X' de cada una de ULM y ULM' se modifican opcionalmente para unirse covalentemente entre sí, directamente o mediante un grupo enlazador, o una sal, estereoisómero, solvato o polimorfo aceptable farmacéuticamente de estos.

7. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde la ULM es una porción de unión a la ligasa E3 cereblon (CLM) seleccionada del grupo que consiste en talidomida, lenalidomida, pomalidomida, sus análogos, sus isoésteres, o sus derivados.

8.3. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1, o 2 o 10, en donde la CLM tiene una estructura química representada por:





en donde:

~~W se selecciona del grupo que consiste en CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, y N alquilo;~~

~~cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S, y H₂;~~

~~Y se selecciona 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 consiste en O, S, y H₂;~~

~~G y G' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (lineal, ramificado), 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 independientemente seleccionado de R', N o N óxido;~~

~~A se selecciona independientemente del grupo H, alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), cicloalquilo, Cl y F;~~

~~R comprende CONR'R'', OR', NR'R'', SR', SO₂R', SO₂NR'R'', CR'R'', CR'NR'R'', arilo, hetarilo, alquilo, 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 independientemente del grupo que consiste en un enlace, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, C(=O)R, heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente;~~

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

~~R<sub>n</sub> comprende un grupo funcional o un átomo,~~

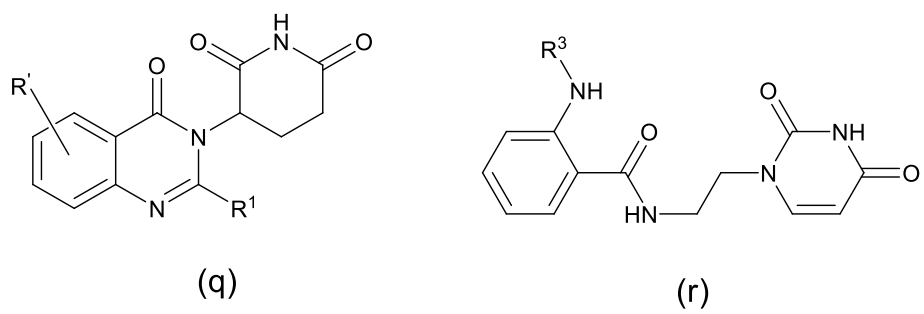
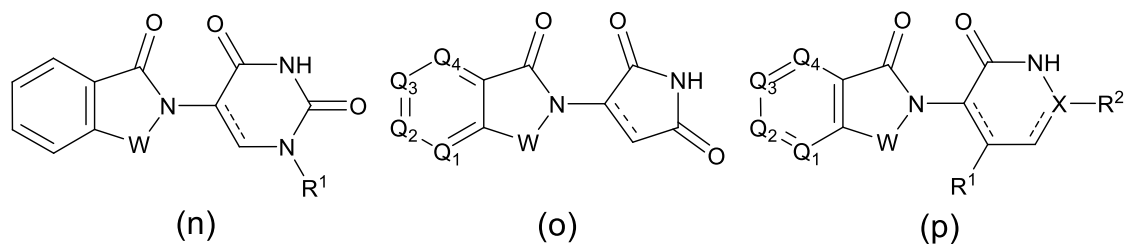
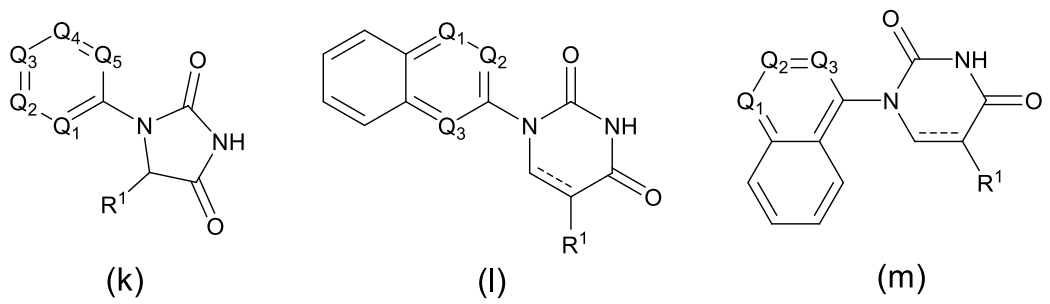
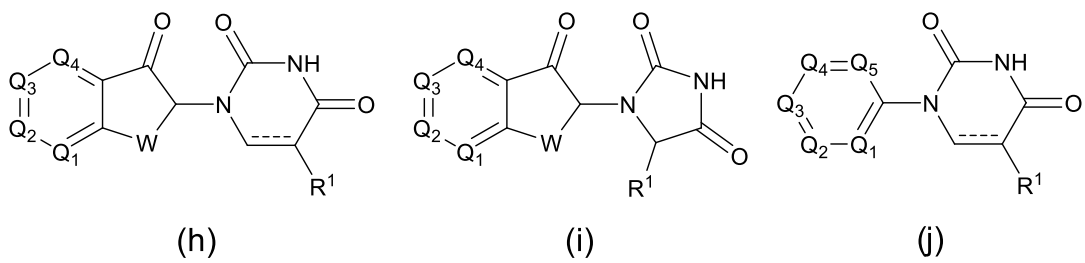
~~en donde n es un número de 1-10, y en donde~~

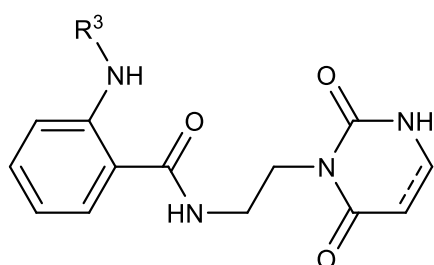
~~cuando n es 1, R<sub>n</sub> se modifica para unirse covalentemente al grupo enlazador (L), y~~

~~cuando n es 2, 3, o 4, entonces una R<sub>n</sub> se modifica para unirse covalentemente al grupo enlazador (L), y cualquiera otra R<sub>n</sub> se modifica opcionalmente para unirse covalentemente a una PTM, una CLM, una segunda CLM que tiene la misma estructura~~

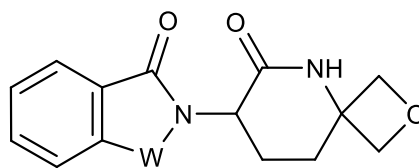
química que la CLM, una CLM', un segundo enlazador, o cualquier múltiplo o sus combinaciones.

9. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 10, en donde la CLM tiene una estructura química representada por:

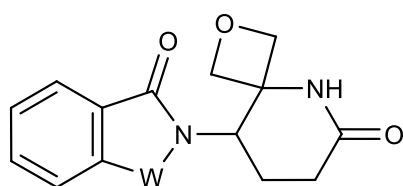




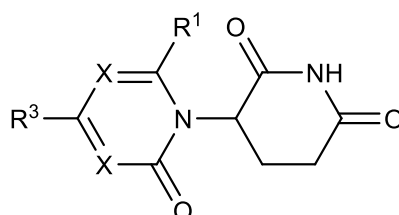
(s)



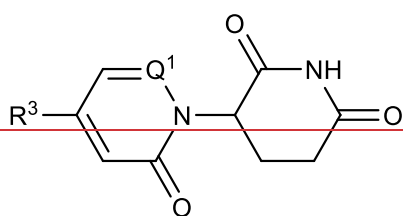
(t)



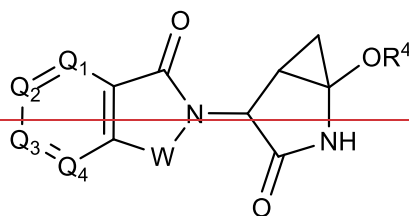
(u)



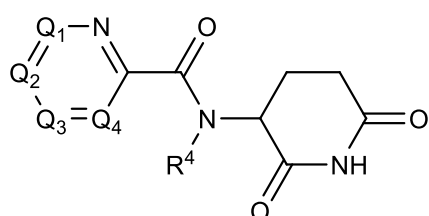
(v)



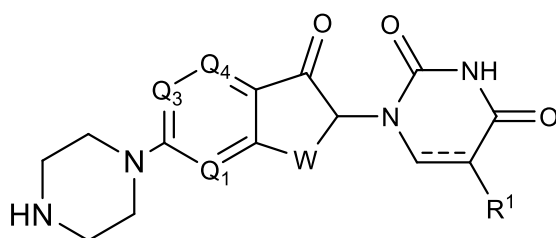
(w)



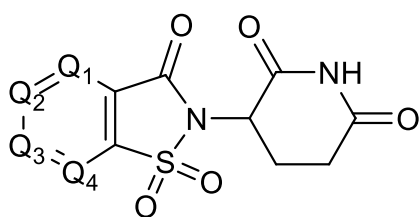
(x)



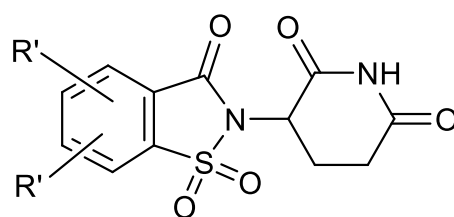
(y)



(z)



(aa)



(ab)

en donde:

W de las Fórmulas (h) a la (ab) se selecciona independientemente de 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> de las Fórmulas (h) a la (ab) representan independientemente un carbono sustituido en C con un grupo seleccionado independientemente de R', N o N-óxido;

~~R<sup>1</sup> de las Fórmulas (h) a la (ab) se selecciona de H, CN, C1-C3 alquilo;~~  
~~R<sup>2</sup> de las Fórmulas (h) a la (ab) se selecciona del grupo H, CN, C1-C3 alquilo, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHO;~~  
~~R<sup>3</sup> de las Fórmulas (h) a la (ab) se selecciona de H, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido;~~  
~~R<sup>4</sup> de las Fórmulas (h) a la (ab) se selecciona a partir de H, alquilo, alquilo sustituido;~~  
~~R<sup>5</sup> de las Fórmulas (h) a la (ab) es H o alquilo inferior;~~  
~~X de las Fórmulas (h) a la (ab) es C, CH o N;~~  
~~R' de las Fórmulas (h) a la (ab) se selecciona de H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido;~~  
~~R de las Fórmulas (h) a la (ab) es H, OH, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, alcoxi inferior halogenado, o alquilo inferior halogenado~~  
~~/- de las Fórmulas (h) hasta (ab) es un simple o doble enlace; y~~  
~~la CLM se une covalentemente a una PTM, un grupo enlazador químico (L), una ULM, CLM (o CLM') o una combinación de estos.~~

~~10.—El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde la MLM tiene una porción química seleccionada del grupo que consiste en unas imidazolinonas sustituidas, unas espiroindolinonas sustituidas, unas pirrolidinas sustituidas, unas piperidinonas sustituidas, unas morfolinonas sustituidas, unas pirrolopirimidinas sustituidas, unas imidazolopiridinas sustituidas, una tiazoloimidazolina sustituida, unas pirrolopirrolidinonas sustituidas, y unas isoquinolinonas sustituidas.~~

~~11.—El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde la ILM comprende los aminoácidos alanina (A), valina (V), prolina (P) e isoleucina (I) o sus miméticos no naturales.~~

~~12.—El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1, 2, o 14, en donde la ILM comprende un fragmento de tetrapéptido AVPI o derivado de este.~~

13.4. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-123, en donde el enlazador (L) comprende una unidad estructural química representada por la fórmula:



en donde:

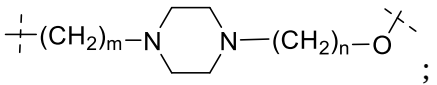
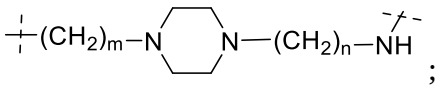
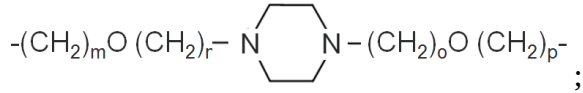
~~(A<sup>L</sup>)<sub>q</sub> es un grupo que está conectado al menos a uno de una porción ULM, una porción PTM o una combinación de estas;~~  
~~q es un número mayor que o igual a 1;~~

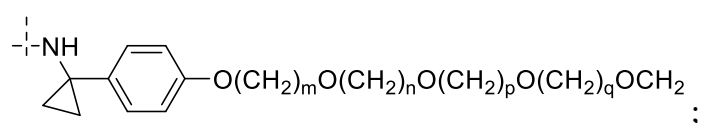
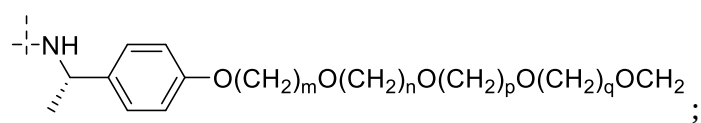
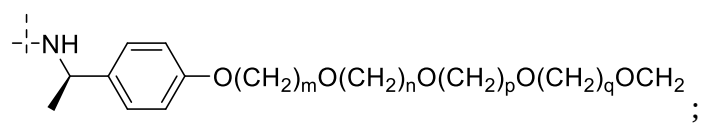
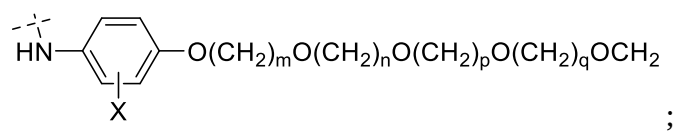
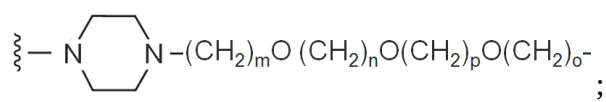
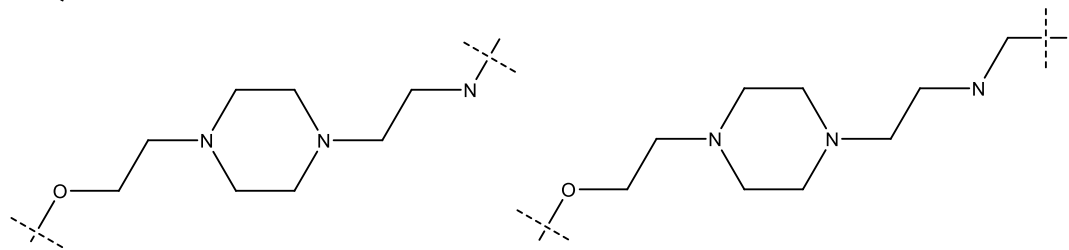
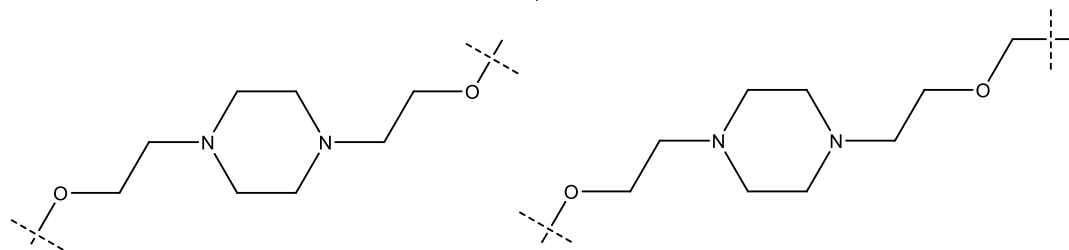
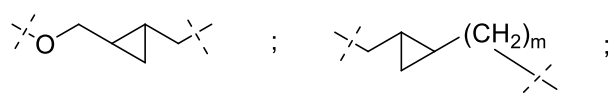
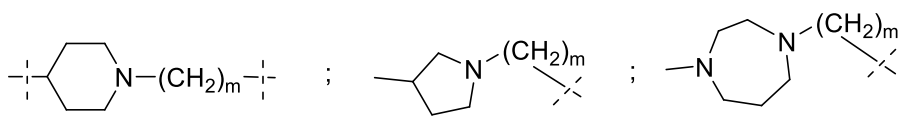
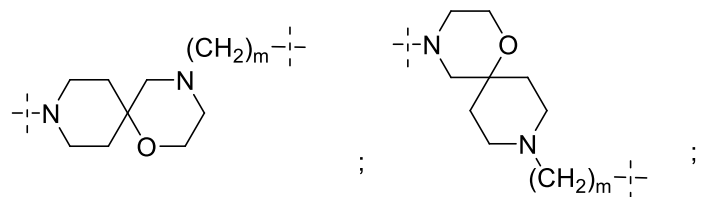
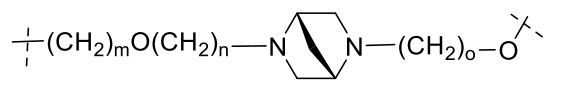
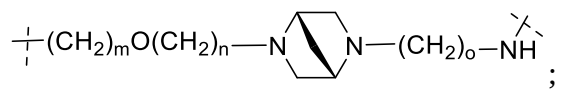
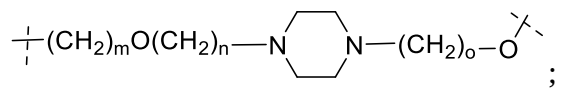
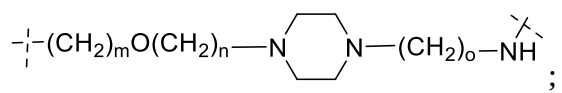
cada A<sup>L</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en, ~~un enlace~~, CR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>, O, ~~S, SO~~, SO<sub>2</sub>, NR<sup>L3</sup>, ~~SO<sub>2</sub>NR<sup>L3</sup>, SONR<sup>L3</sup>~~, CONR<sup>L3</sup>, NR<sup>L3</sup>CONR<sup>L4</sup>, NR<sup>L3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>L4</sup>, CO, CR<sup>L1</sup>=CR<sup>L2</sup>, C≡C, ~~SiR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>, —P(O)R<sup>L1</sup>, —P(O)OR<sup>L1</sup>, —NR<sup>L3</sup>C(=NCN)NR<sup>L4</sup>, NR<sup>L3</sup>C(=NCN), NR<sup>L3</sup>C(=CNO<sub>2</sub>)NR<sup>L4</sup>~~, C<sub>3-11</sub>cicloalquilo opcionalmente sustituido con ~~01~~-6 R<sup>L1</sup> y/o grupos R<sup>L2</sup>, C<sub>3-11</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con ~~01~~-6 R<sup>L1</sup> y/o grupos R<sup>L2</sup>, arilo opcionalmente sustituido con ~~10~~-6 R<sup>L1</sup> y/o grupos R<sup>L2</sup>, ~~y~~ heteroarilo opcionalmente sustituido con ~~01~~-6 R<sup>L1</sup> y/o grupos R<sup>L2</sup>, donde R<sup>L1</sup> o R<sup>L2</sup>, cada uno independientemente se unen opcionalmente a otros grupos para formar porciones cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituido con ~~01~~-4 grupos R<sup>L5</sup>; y

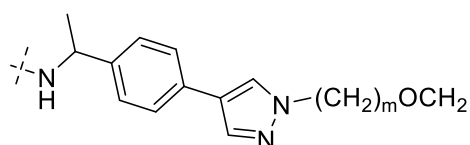
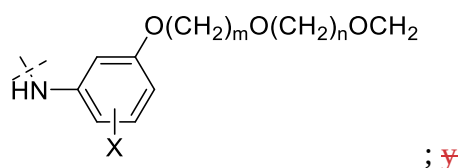
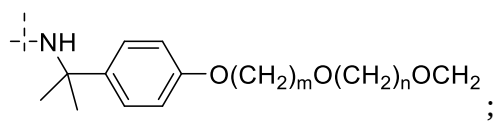
R<sup>L1</sup>, R<sup>L2</sup>, R<sup>L3</sup>, R<sup>L4</sup> y R<sup>L5</sup> son, cada uno independientemente, H, ~~halohalógeno~~, C<sub>1-8</sub>alquilo, OC<sub>1-8</sub>alquilo, ~~SC<sub>1-8</sub>alquilo, —NHC<sub>1-8</sub>alquilo, N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C<sub>3-11</sub>cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3-11</sub>heterociclilo, OC<sub>1-8</sub>cicloalquilo, —SC<sub>1-8</sub>cicloalquilo, —NHC<sub>1-8</sub>cicloalquilo, —N(C<sub>1-8</sub>cicloalquilo)<sub>2</sub>, —N(C<sub>1-8</sub>cicloalquilo)(C<sub>1-8</sub>alquilo), —OH, NH<sub>2</sub>, SH, SO<sub>2</sub>C<sub>1-8</sub>alquilo, P(O)(OC<sub>1-8</sub>alquilo)(C<sub>1-8</sub>alquilo), P(O)(OC<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —CC-C<sub>1-8</sub>alquilo, CCH, —CH=CH(C<sub>1-8</sub>alquilo), —C(C<sub>1-8</sub>alquilo)=CH(C<sub>1-8</sub>alquilo), —C(C<sub>1-8</sub>alquilo)=C(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —Si(OH)<sub>3</sub>, —Si(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>3</sub>, —Si(OH)(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —COC<sub>1-8</sub>alquilo, —CO<sub>2</sub>H, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, NO<sub>2</sub> o, —SF<sub>5</sub>, —SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-8</sub>alquilo, —SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —SONHC<sub>1-8</sub>alquilo, —SON(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —CONHC<sub>1-8</sub>alquilo, —CON(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —N(C<sub>1-8</sub>alquilo)CONH(C<sub>1-8</sub>alquilo), —N(C<sub>1-8</sub>alquilo)CON(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —NHCONH(C<sub>1-8</sub>alquilo), —NHCON(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —NHCONH<sub>2</sub>, —N(C<sub>1-8</sub>alquilo)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub>alquilo), —N(C<sub>1-8</sub>alquilo)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —NH—SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub>alquilo), —NH—SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —NH—SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.~~

14.5. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la porción de enlazador químico ~~el enlazador~~ (L) comprende es un grupo representado por una estructura ~~general~~ seleccionada del ~~grupo que consiste en:~~

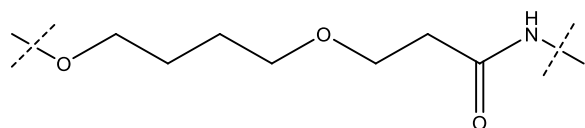
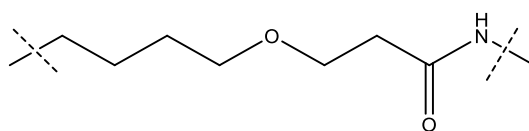
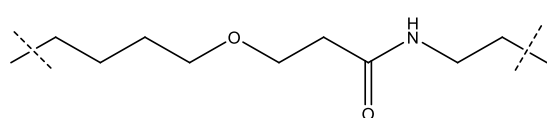
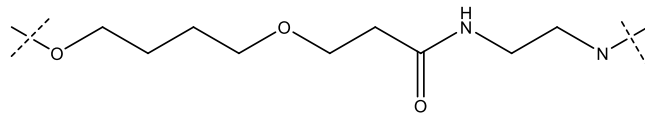
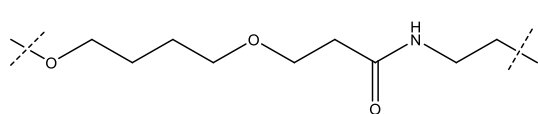
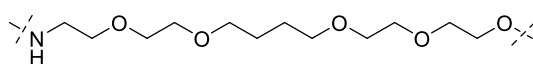
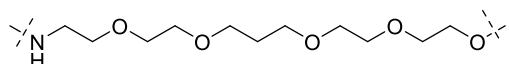
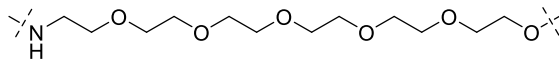
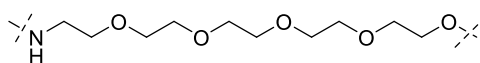
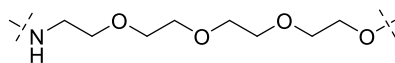
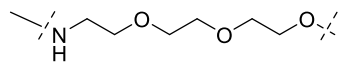
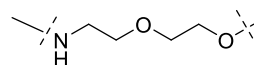
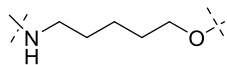
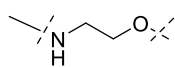
-N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OCH<sub>2</sub>-,  
 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OCH<sub>2</sub>-,  
 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-;  
 -N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-;  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-;  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OCH<sub>2</sub>-;

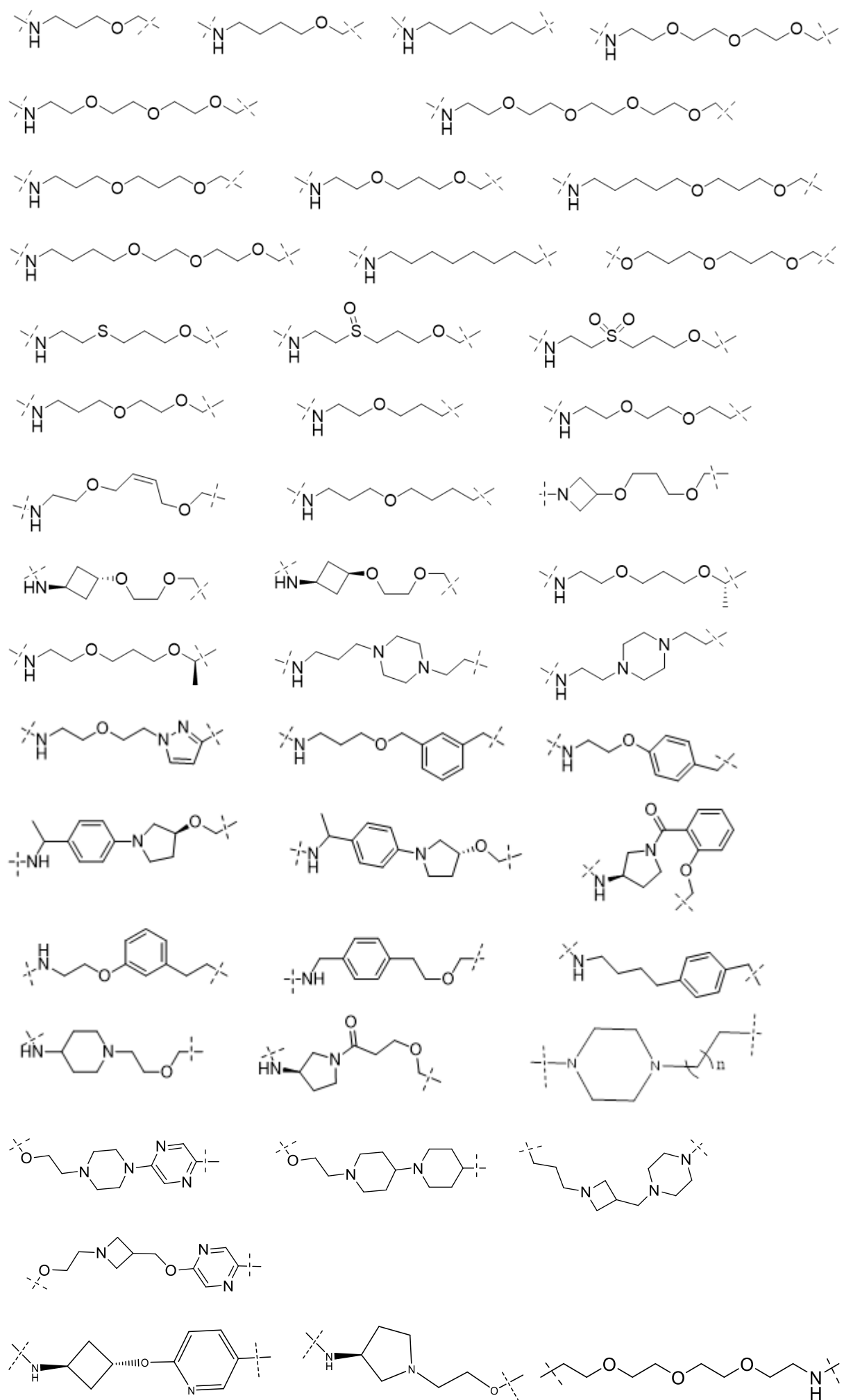




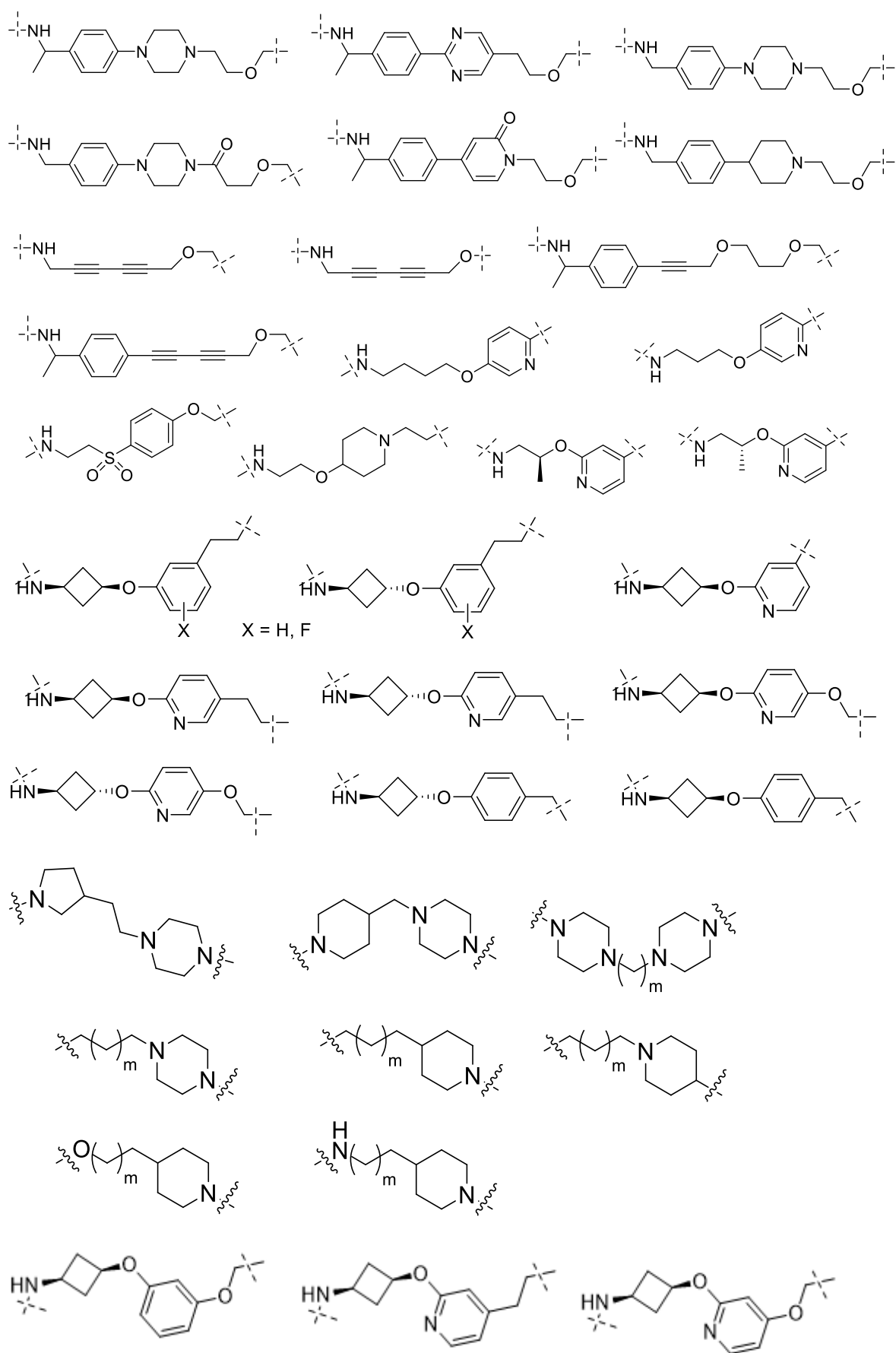


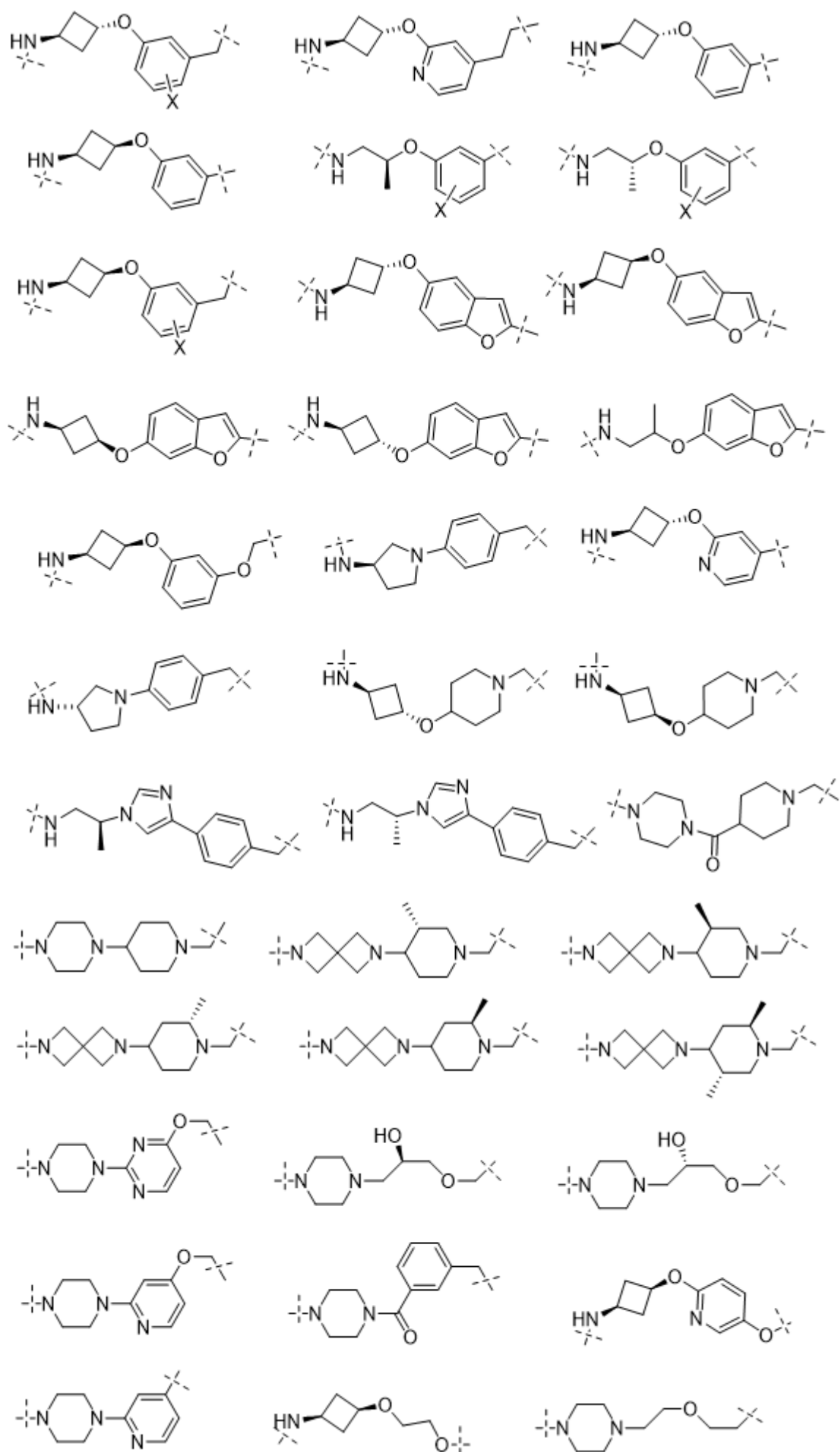
, en donde cada m, n, o, p, q, y r, son independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, con la salvedad de que cuando el número es cero, no hay enlace N-O u O-O, R se selecciona del grupo H, metilo y etilo, y X se selecciona del grupo H y F;

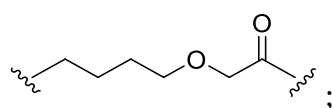
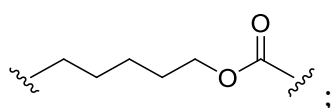
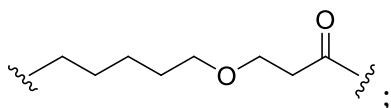
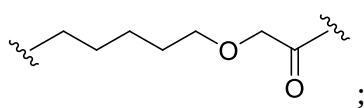
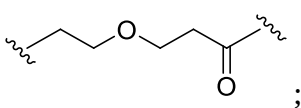
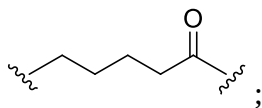
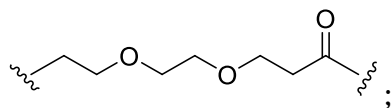
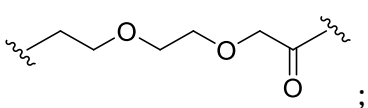
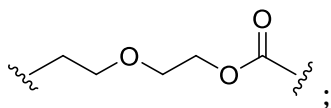
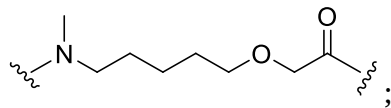
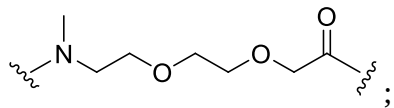
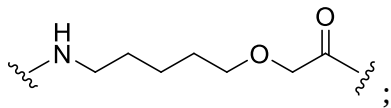
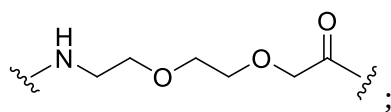
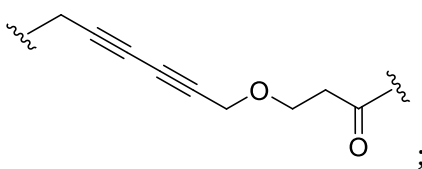
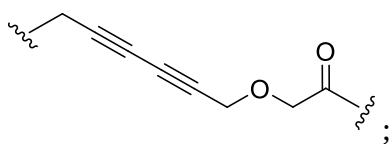
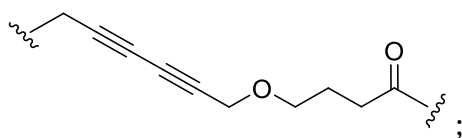
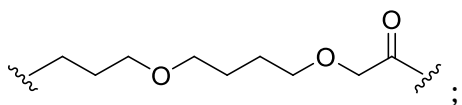
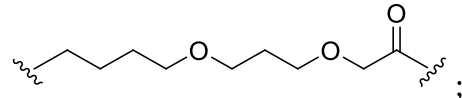
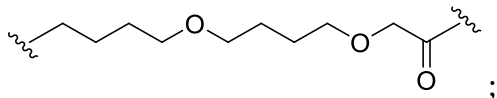
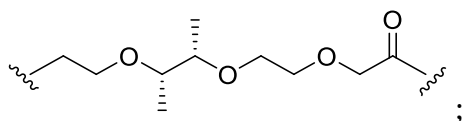
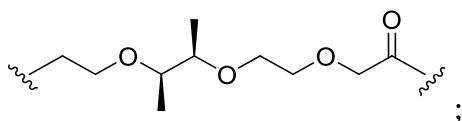
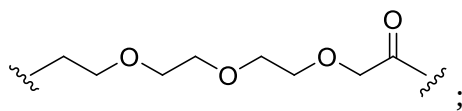
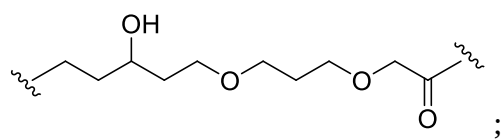
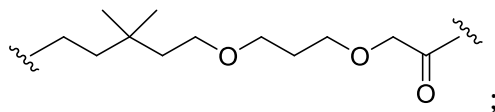
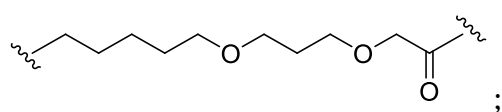
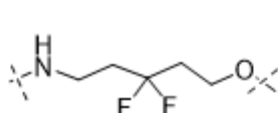
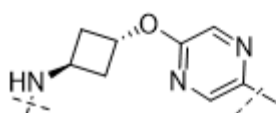
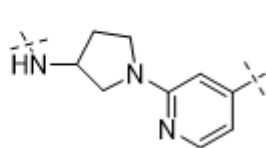
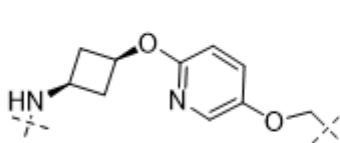
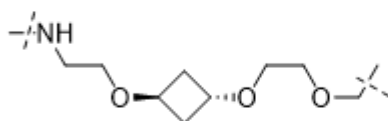
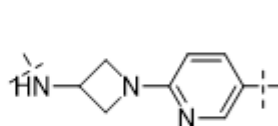
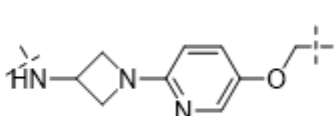
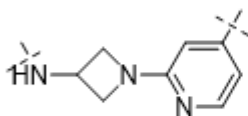
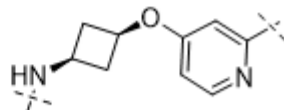
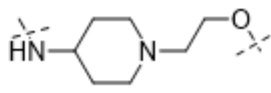
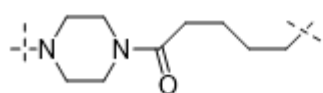


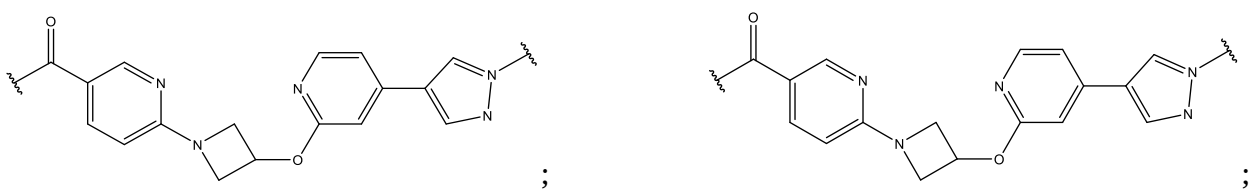
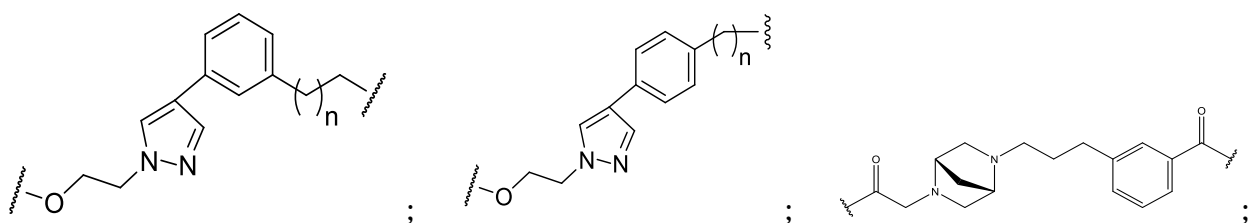
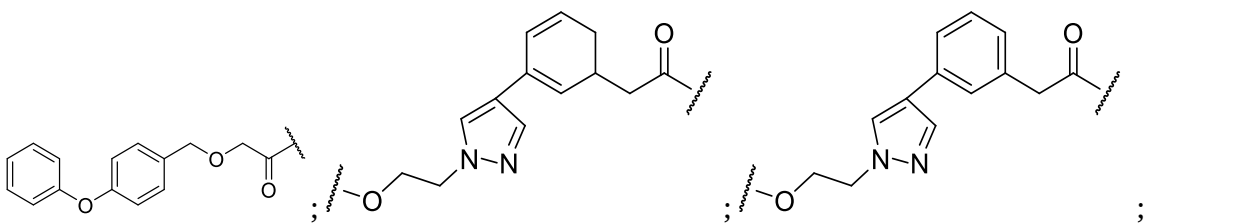
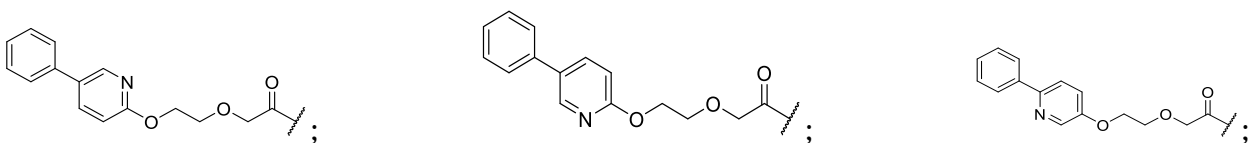
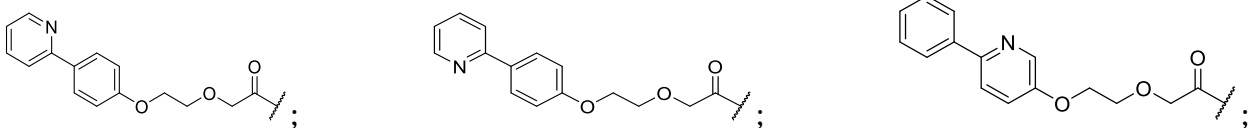
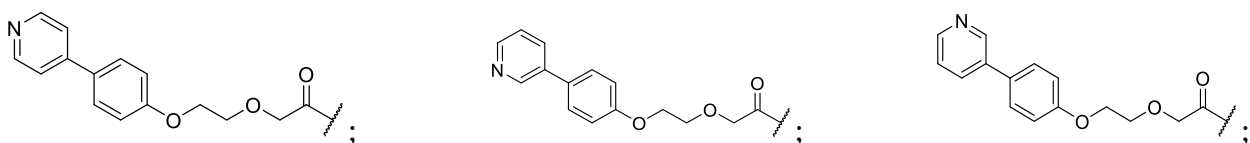
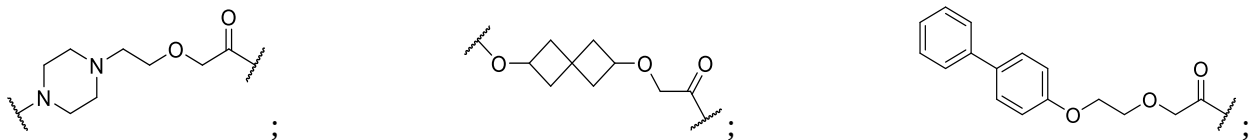
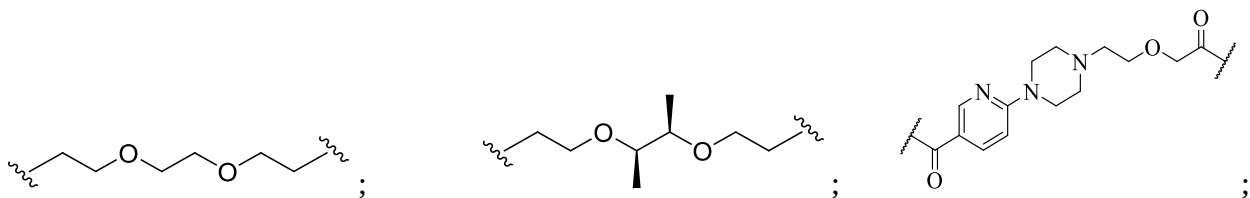
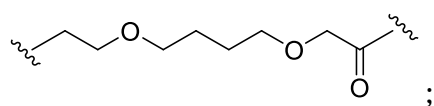
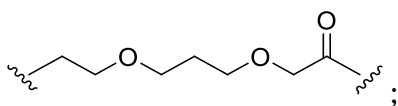
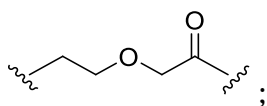










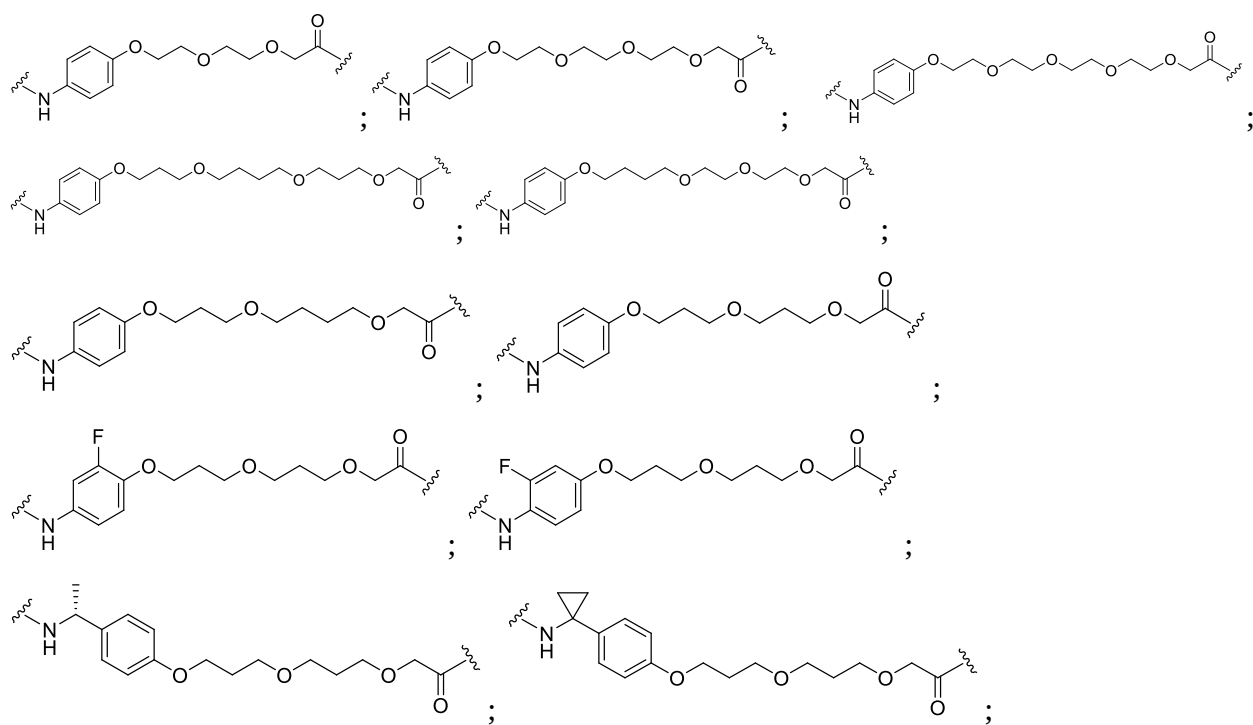


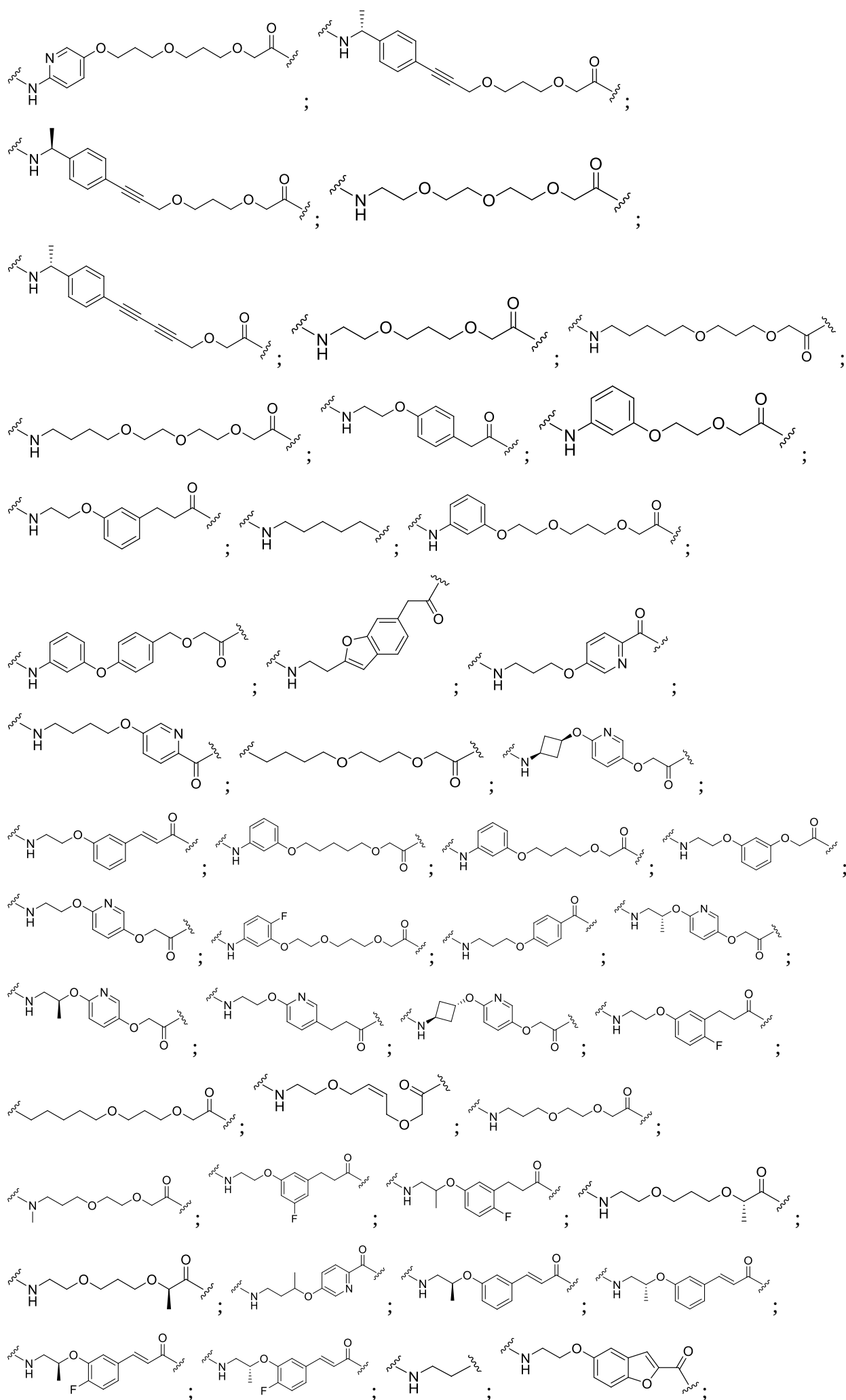


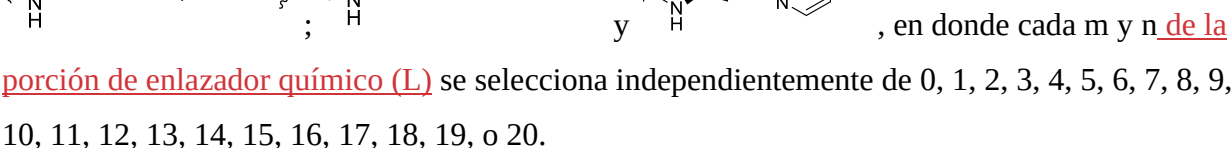
X de la porción de enlazador químico (L) se selecciona del grupo H y F; y

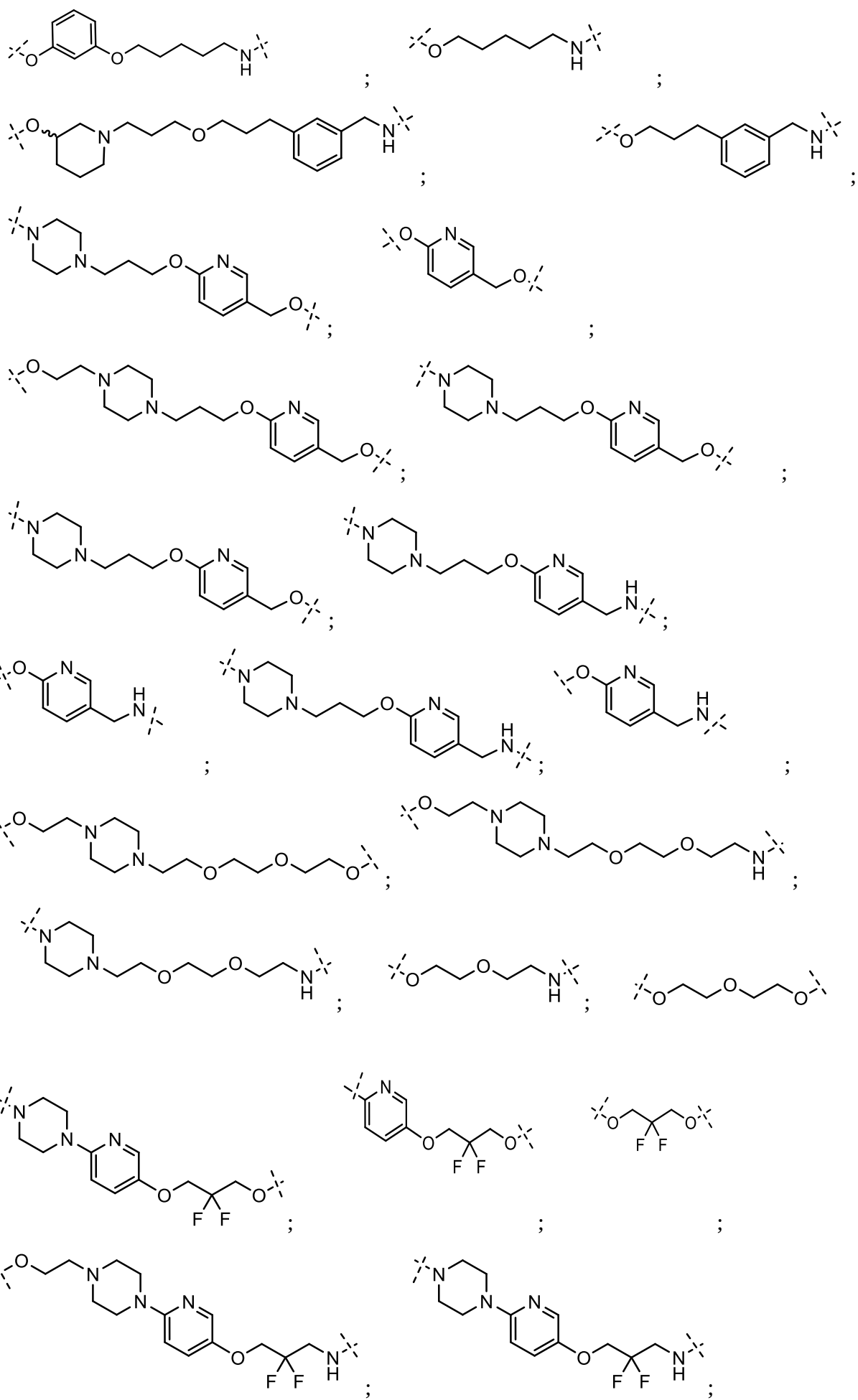
cada m, n, o, p, q, y r de la porción de enlazador químico (L) es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, con la salvedad de que cuando el número es cero, no hay enlace N-O u O-O.

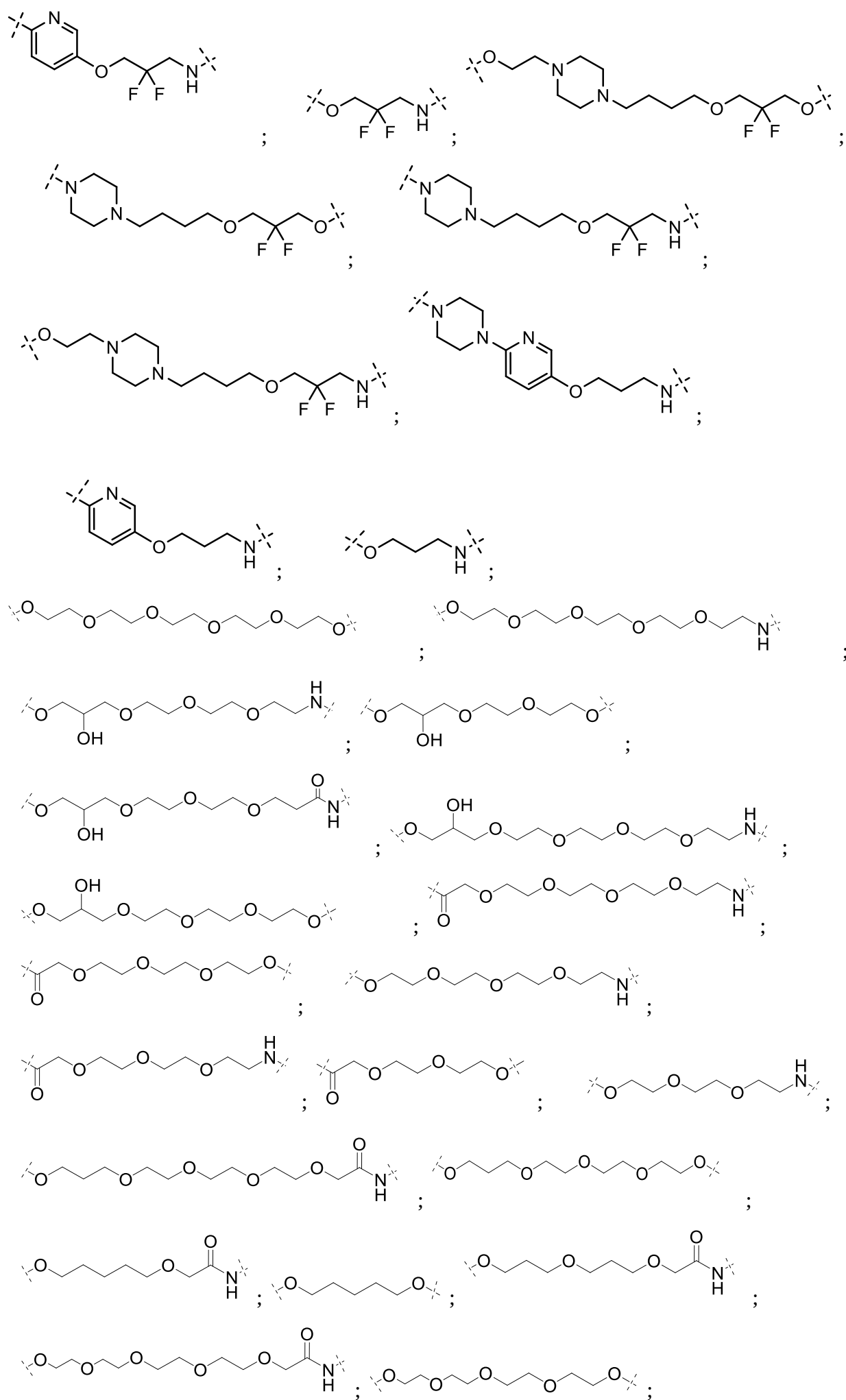
**15.6.** El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la porción de enlazador químico ~~el enlazador~~ (L) se selecciona ~~del grupo que consiste en:~~

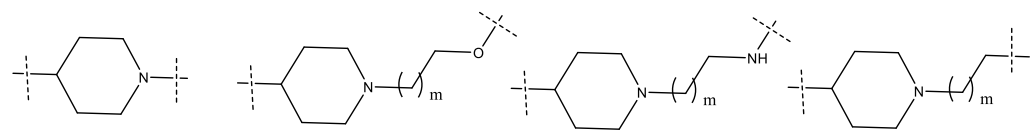
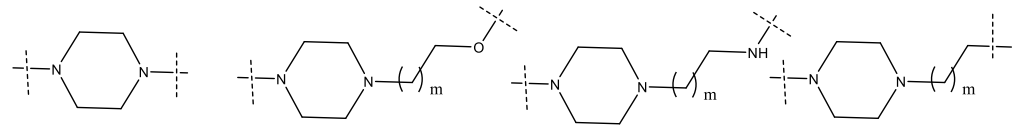
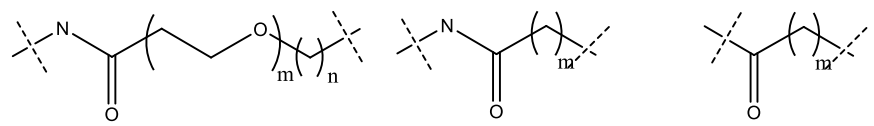
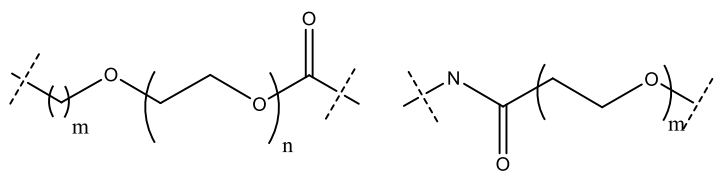
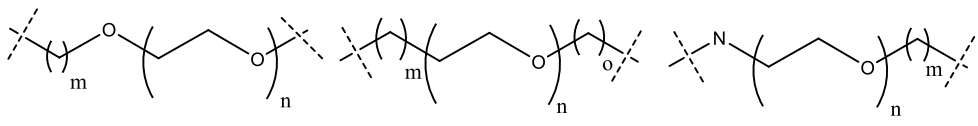
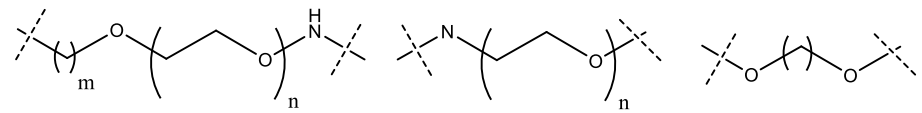
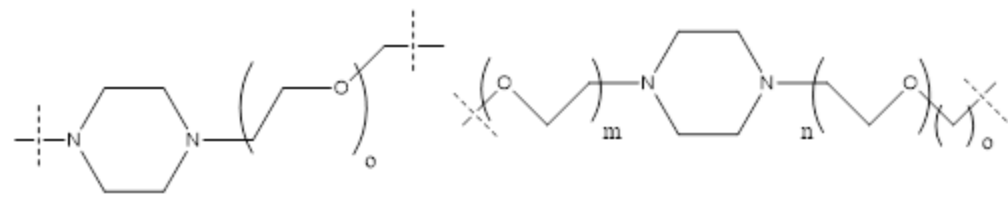
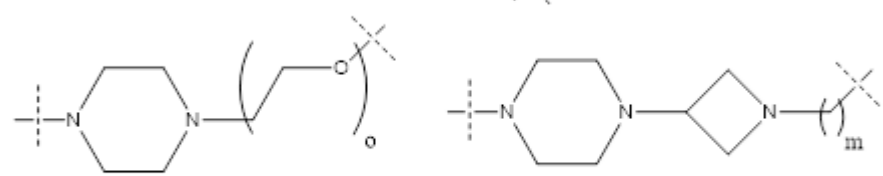
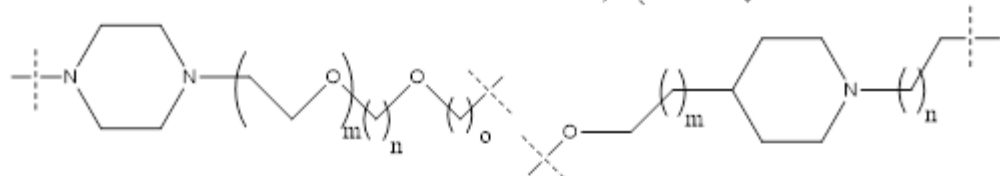
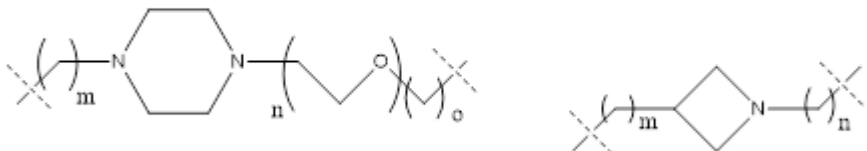
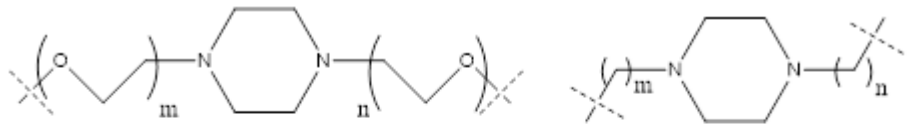
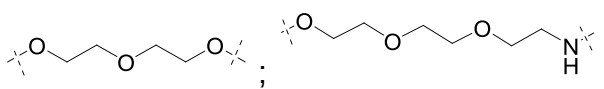
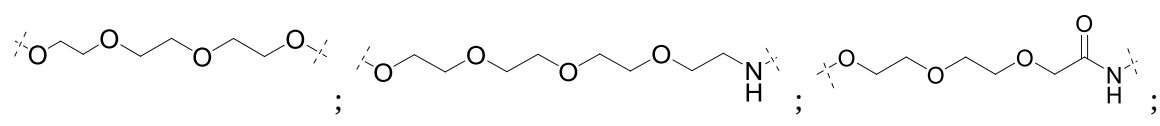


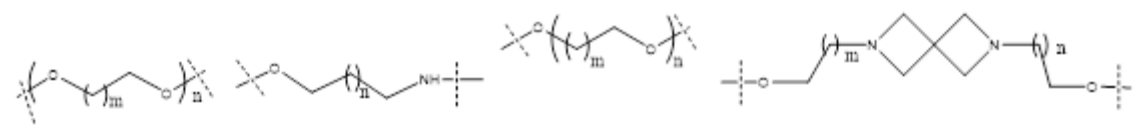
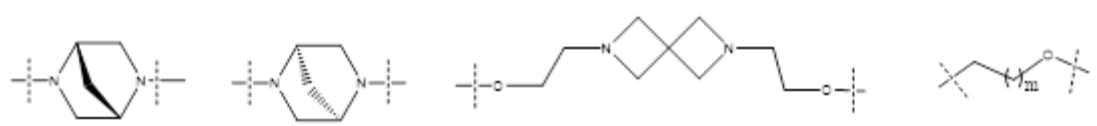
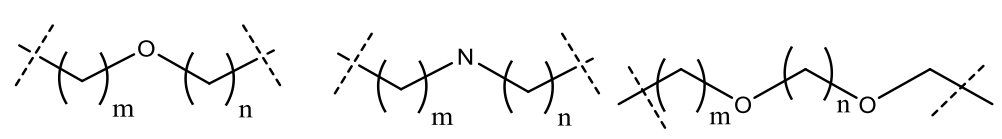
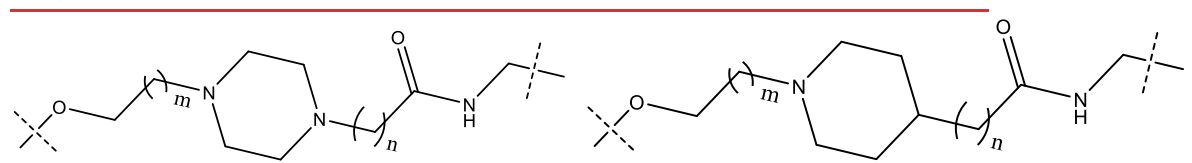
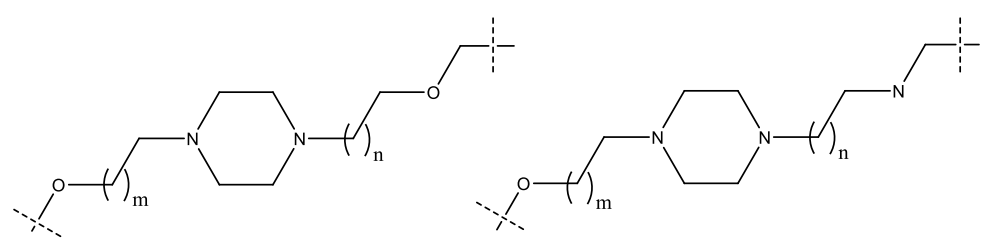
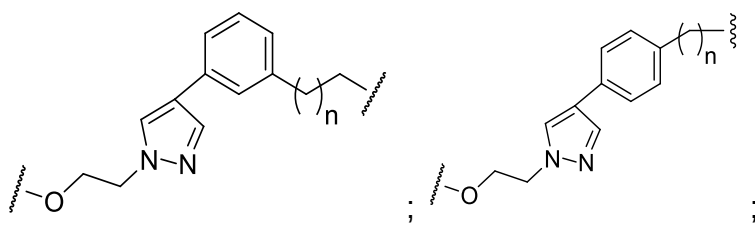


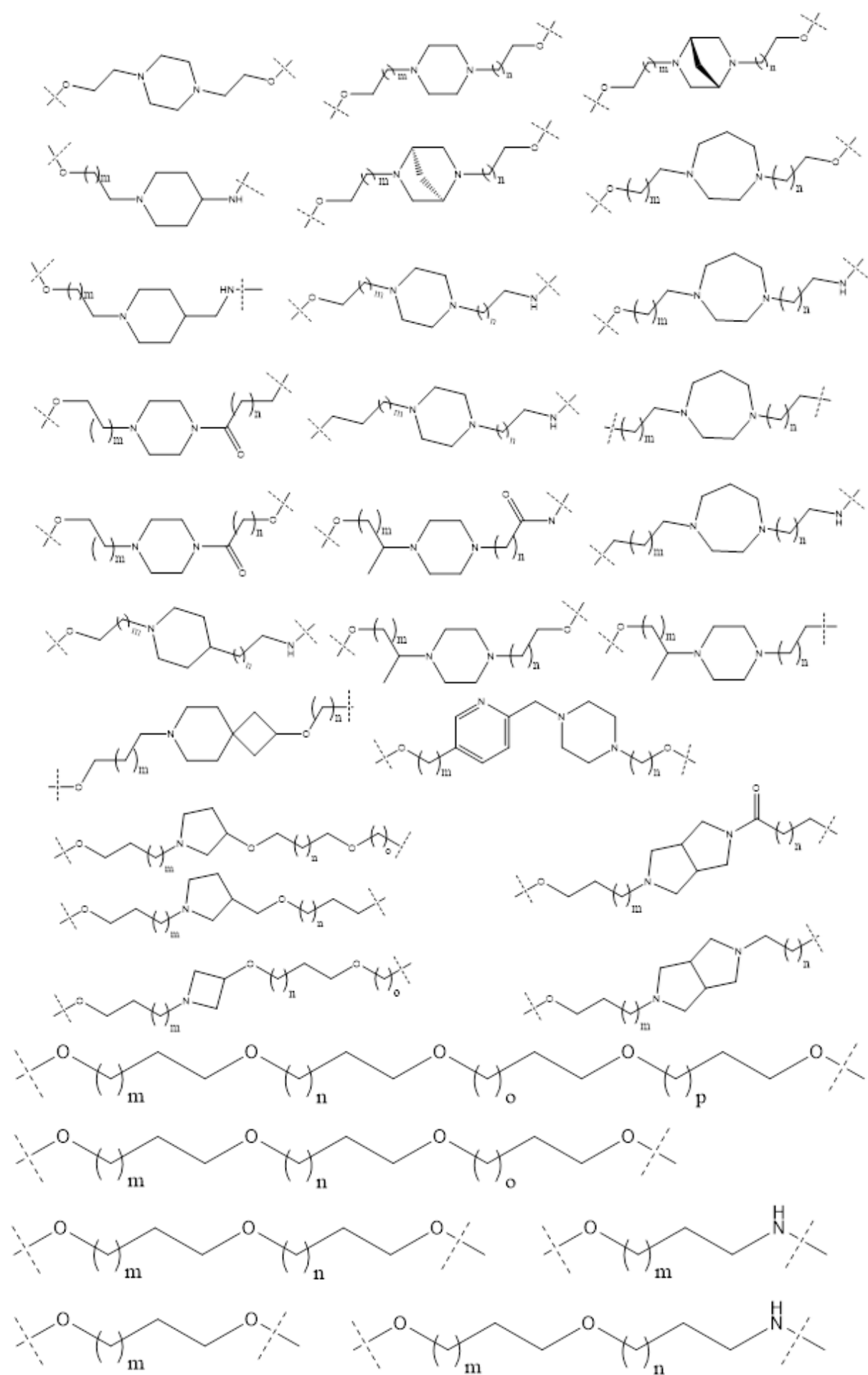


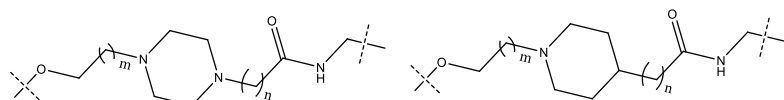
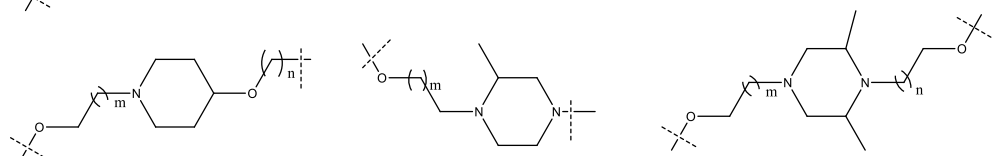
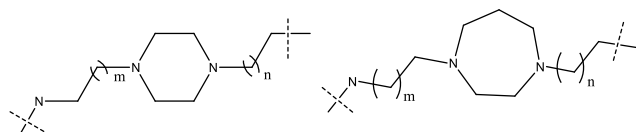
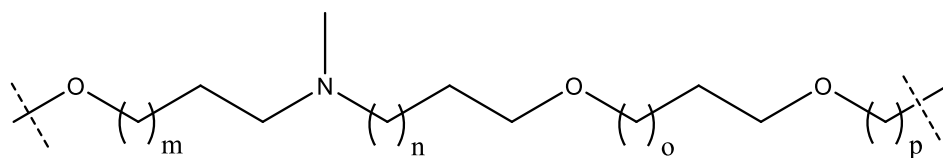
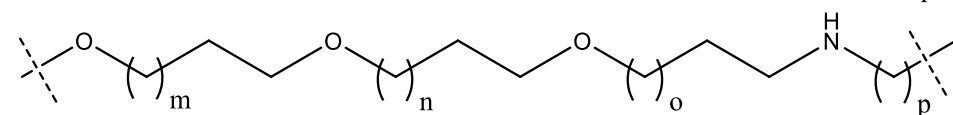
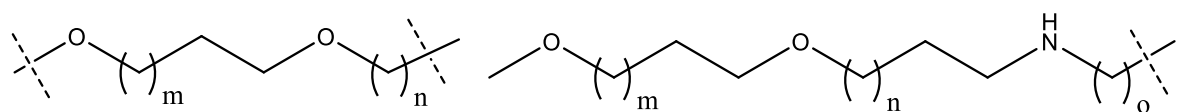
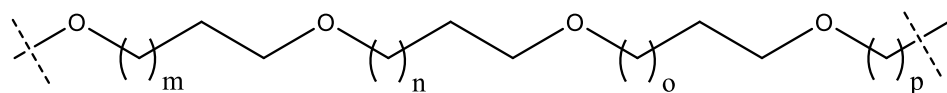
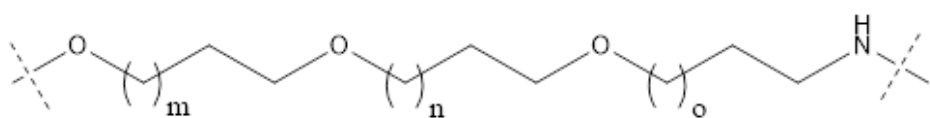


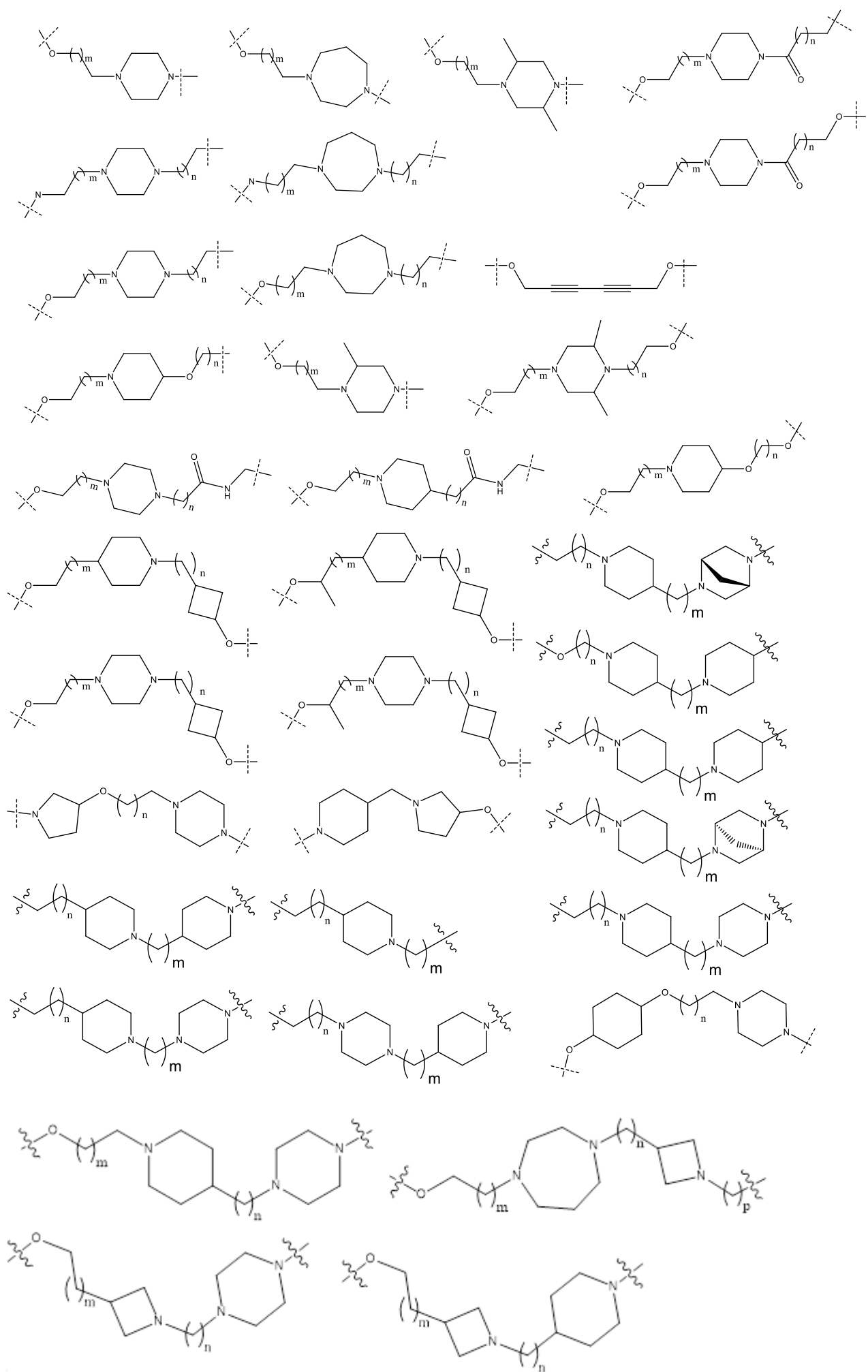


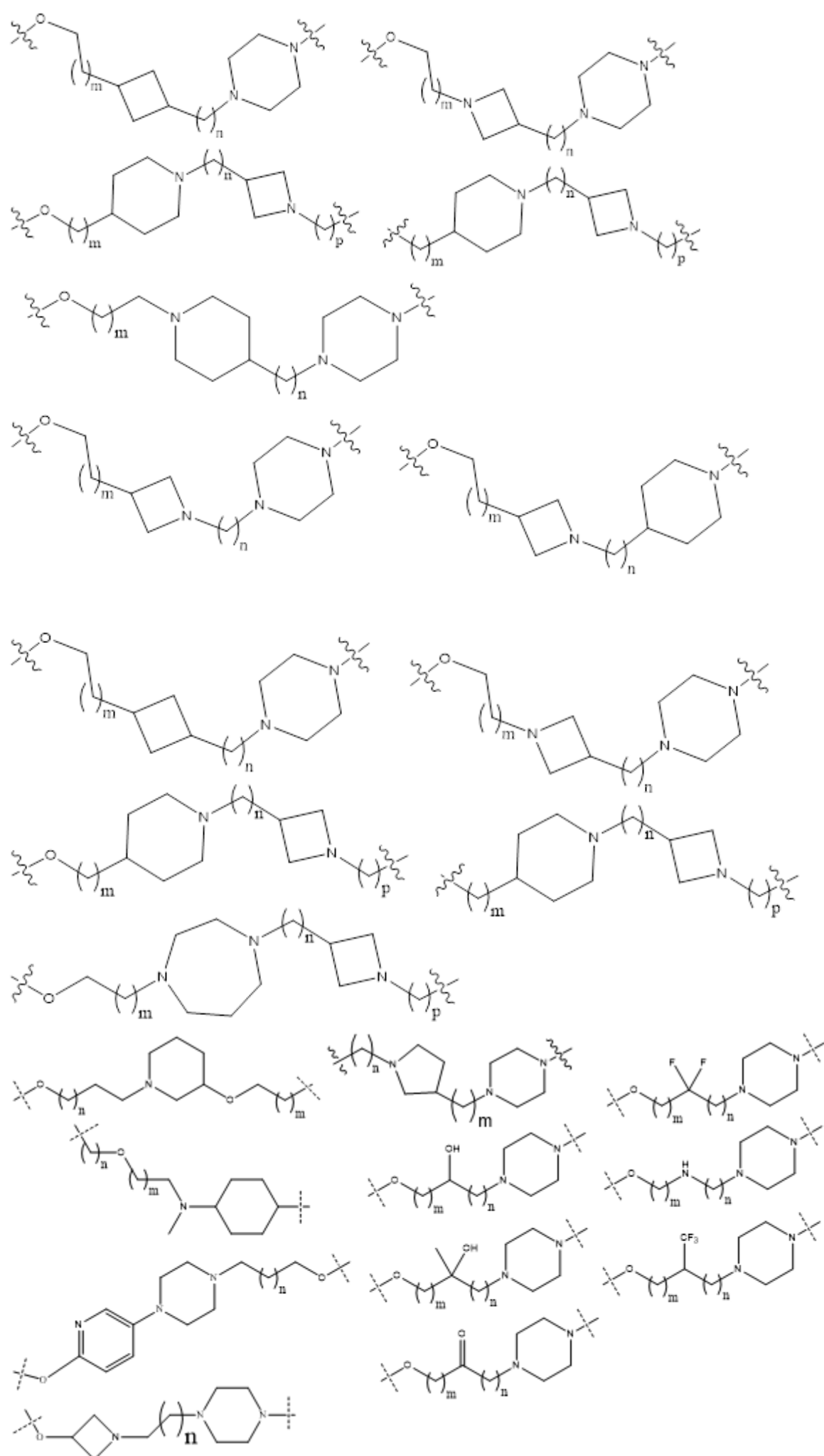


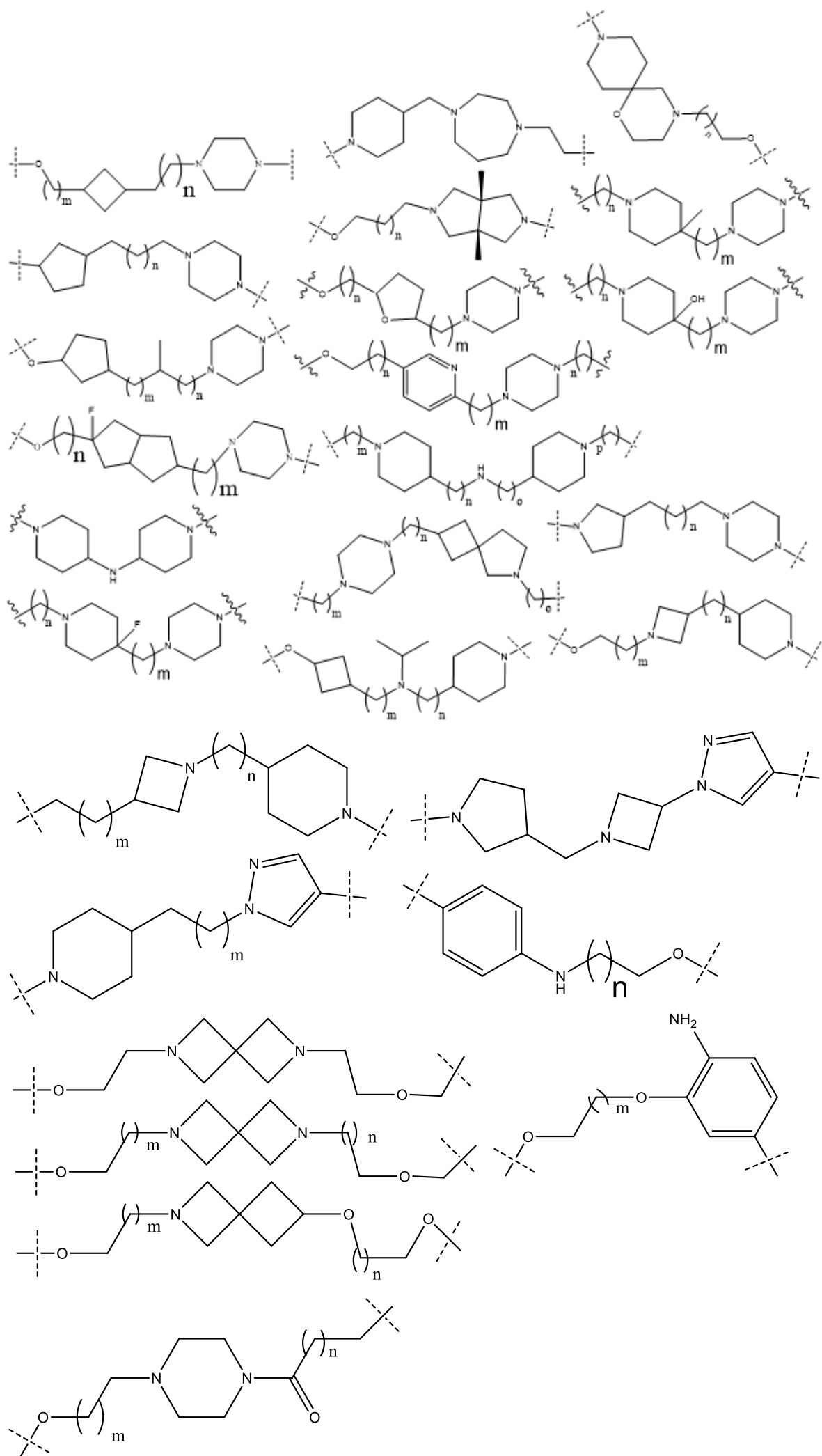




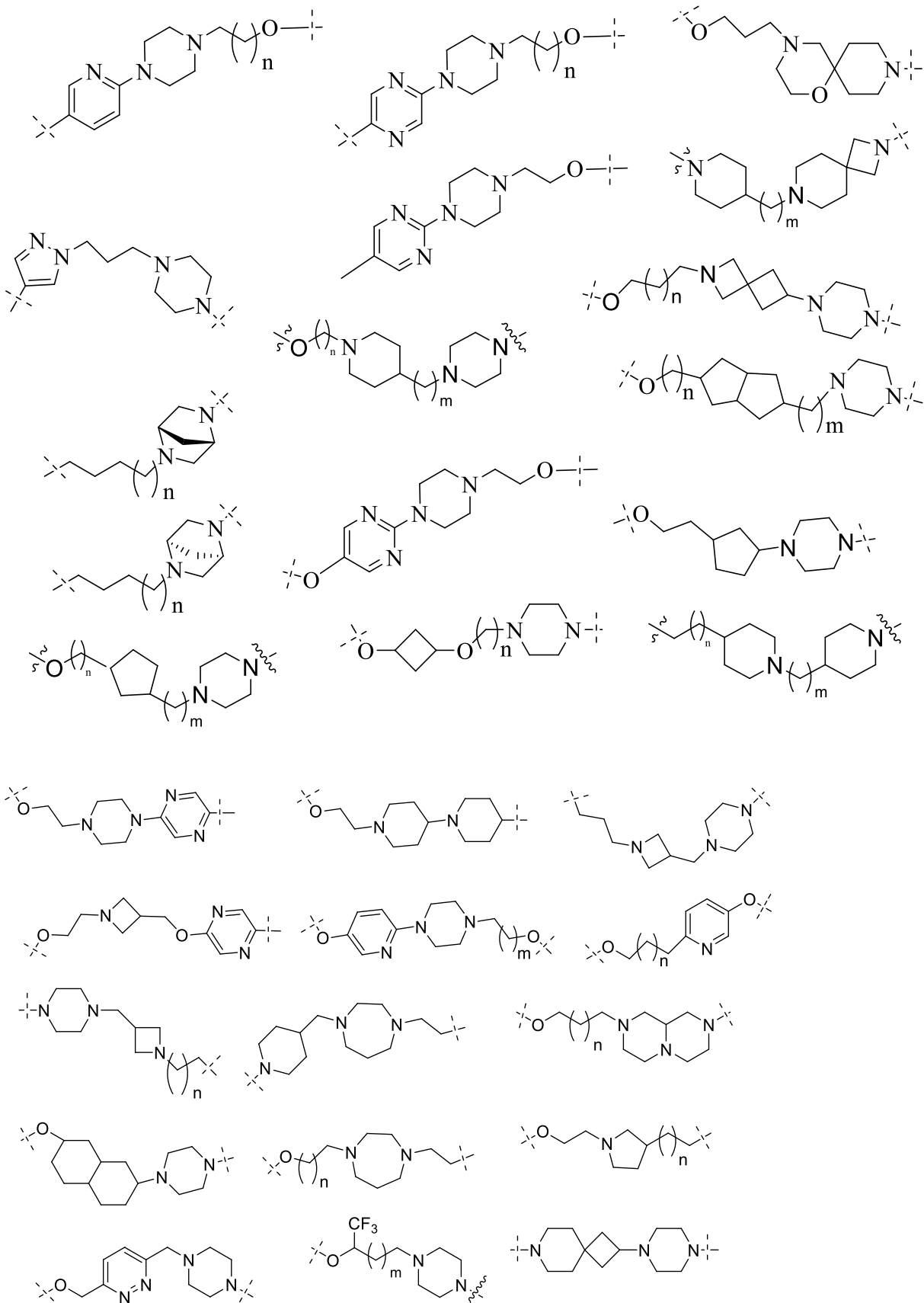


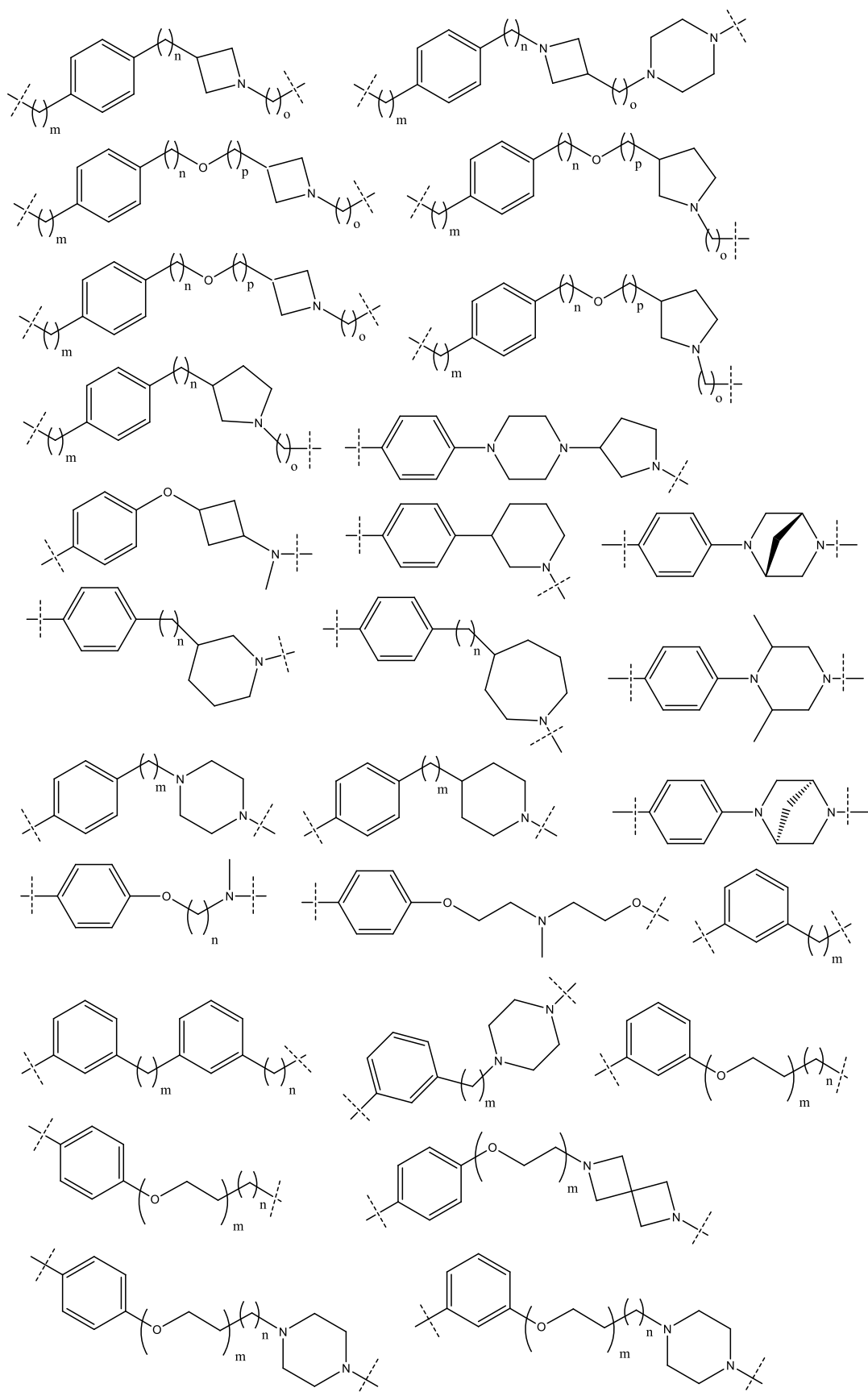


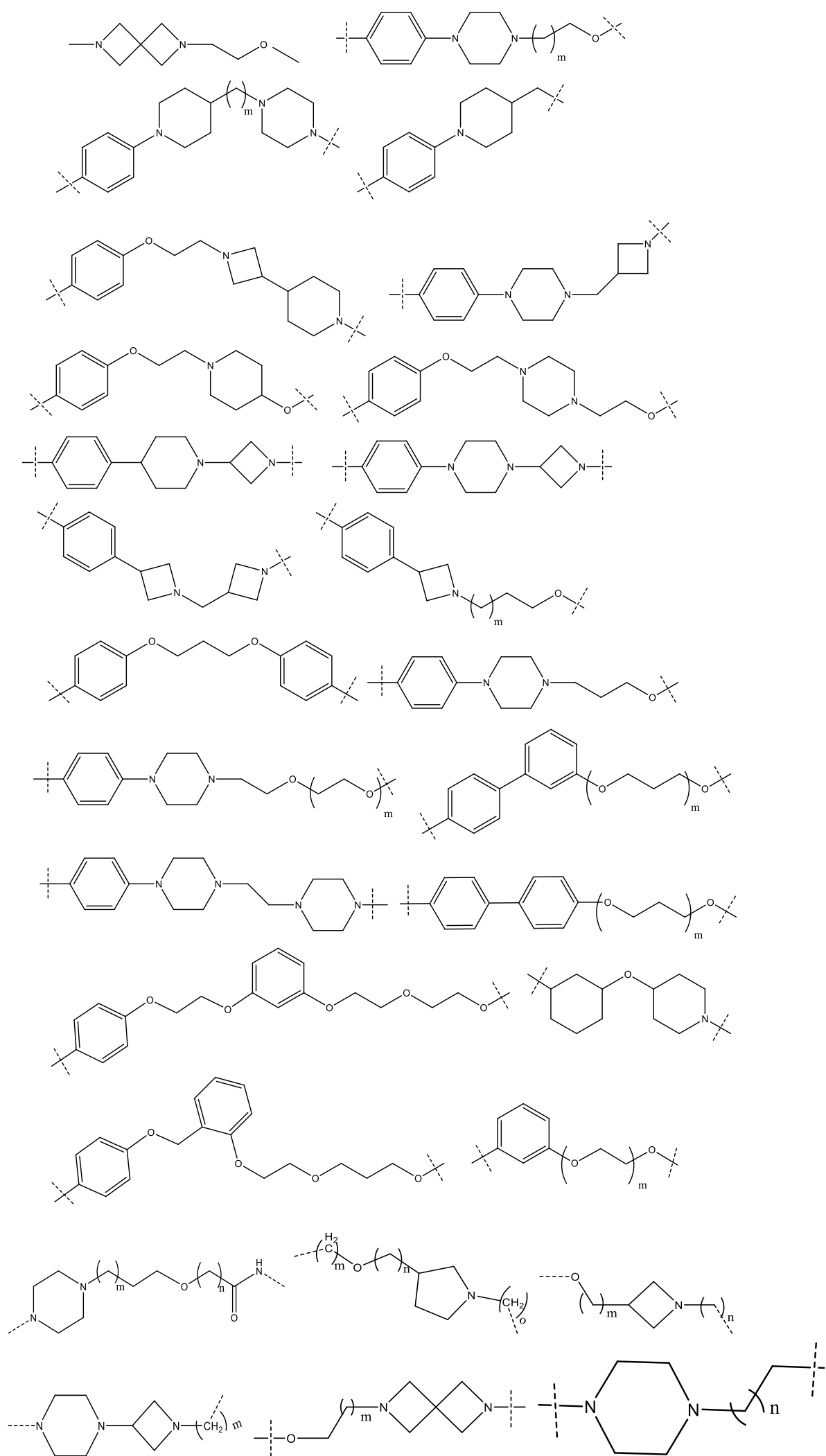


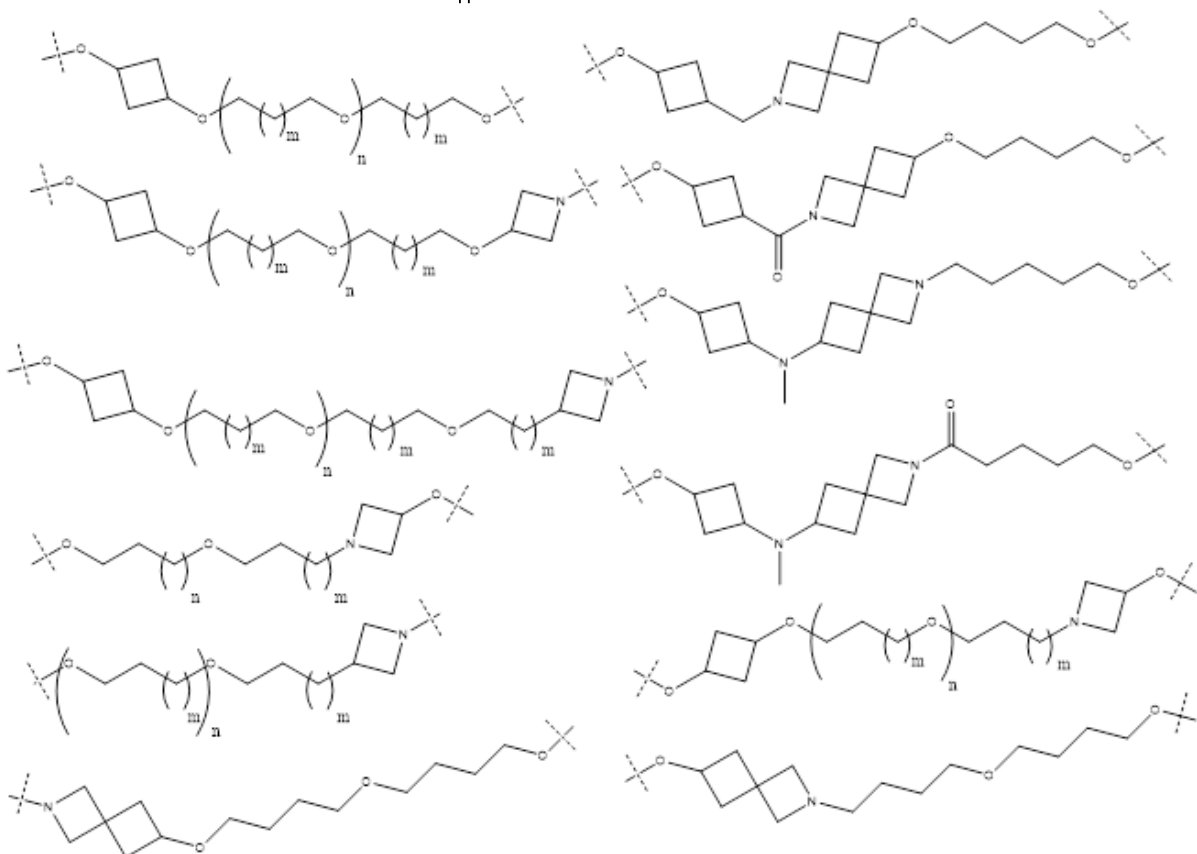
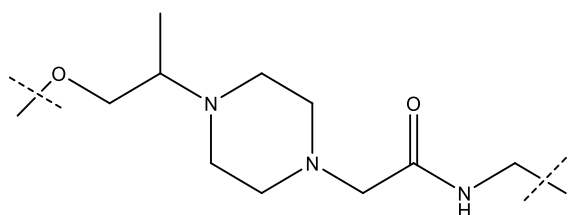
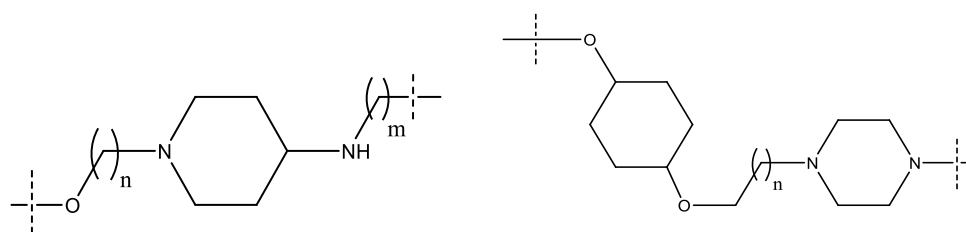
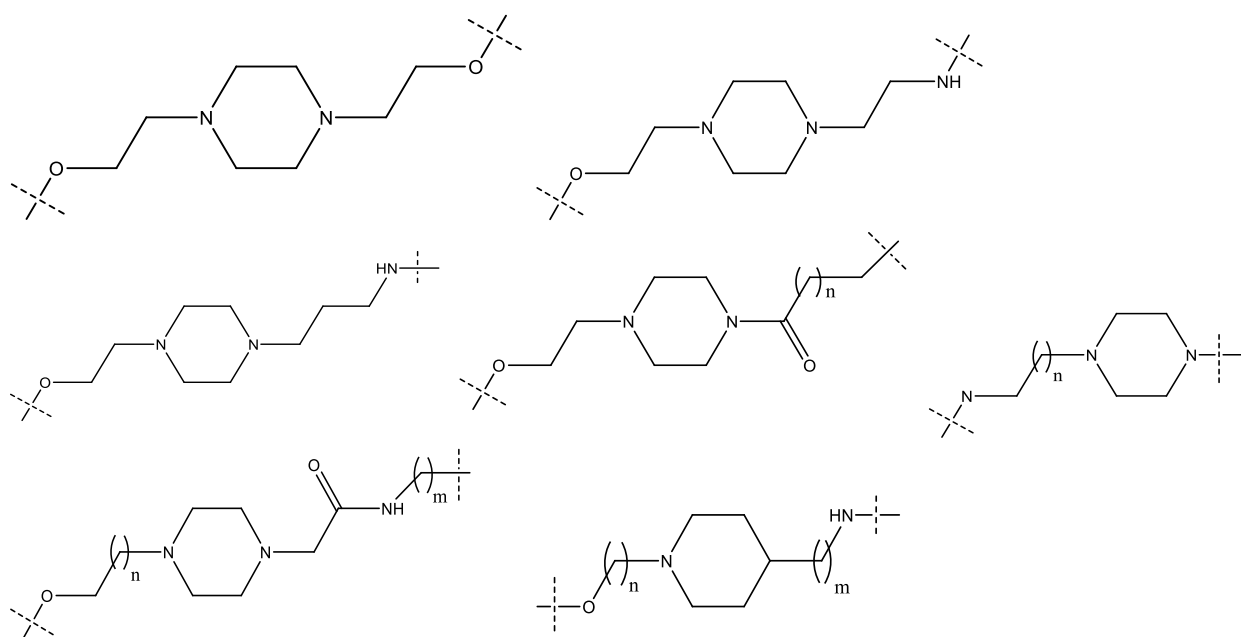


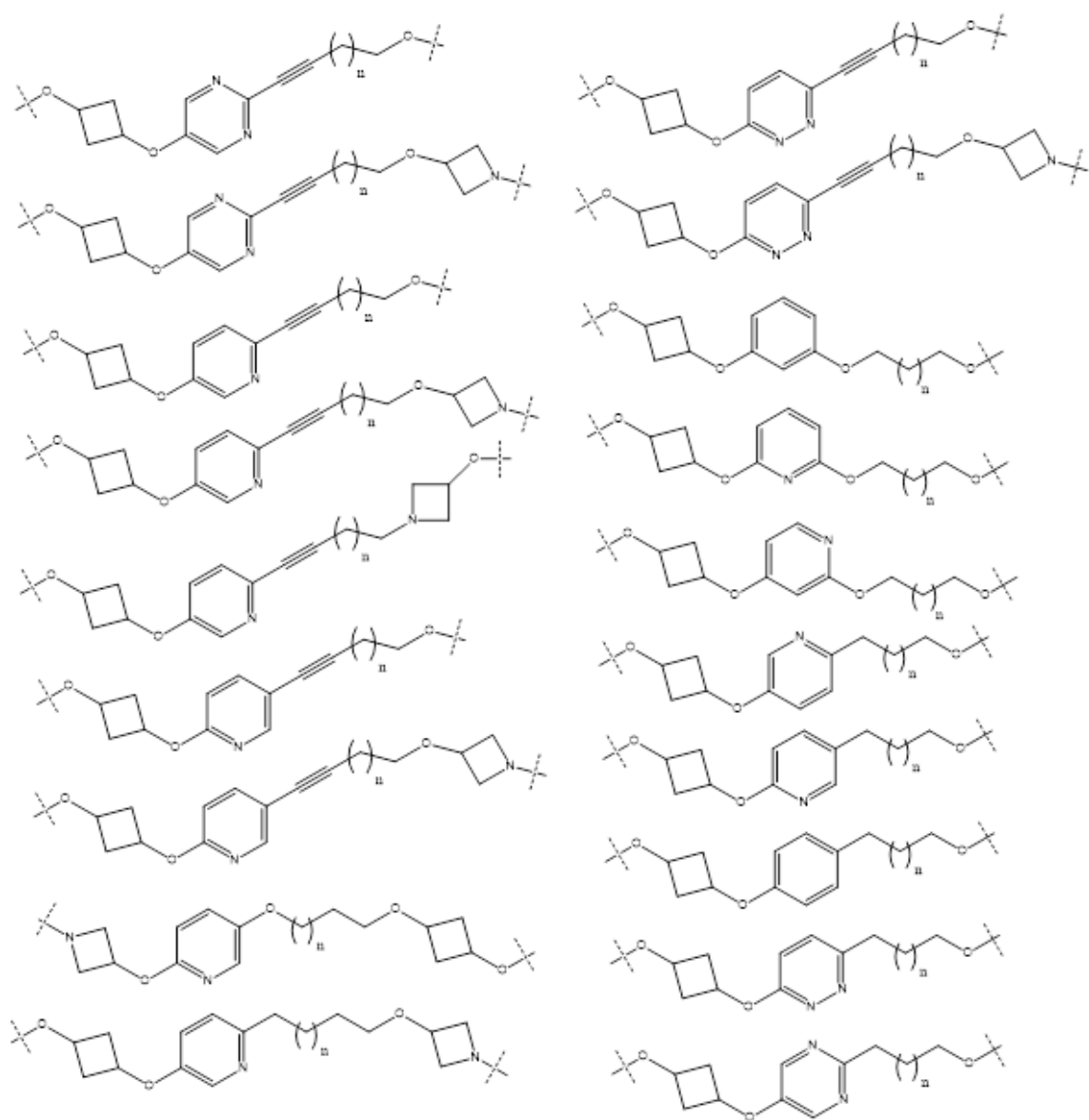
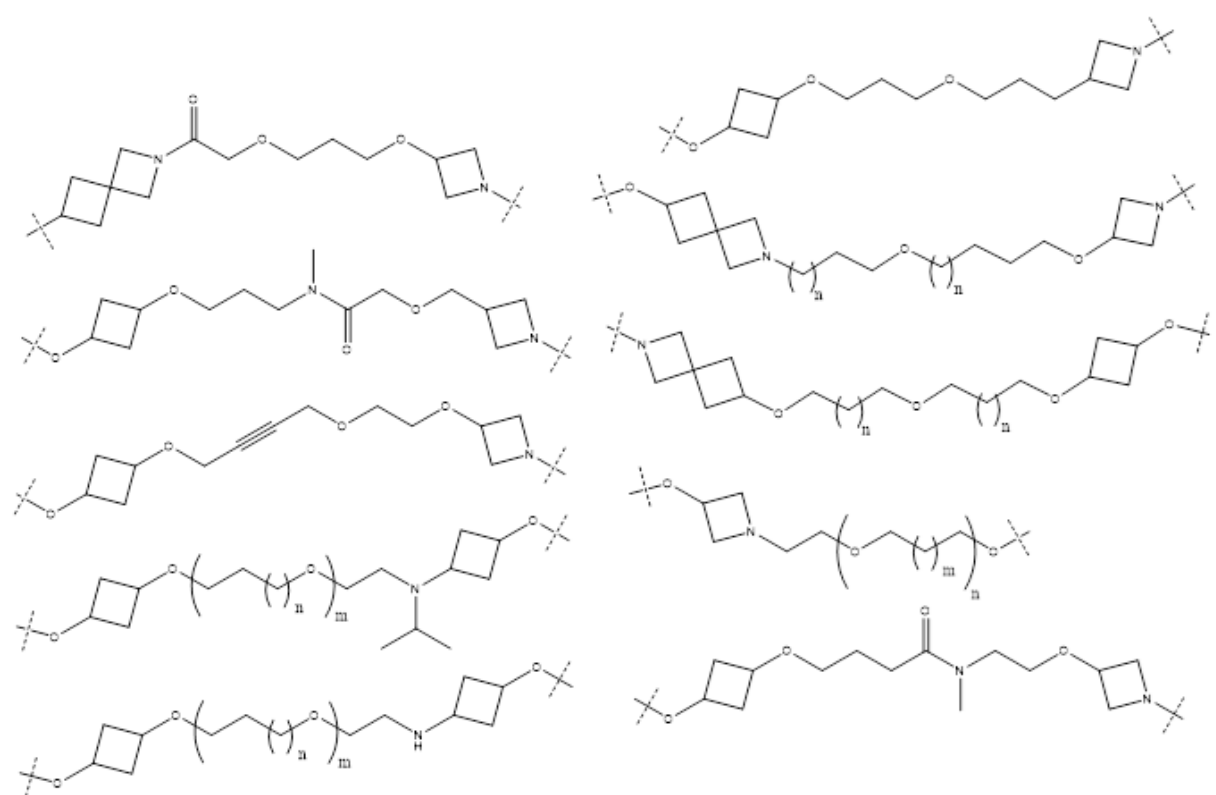


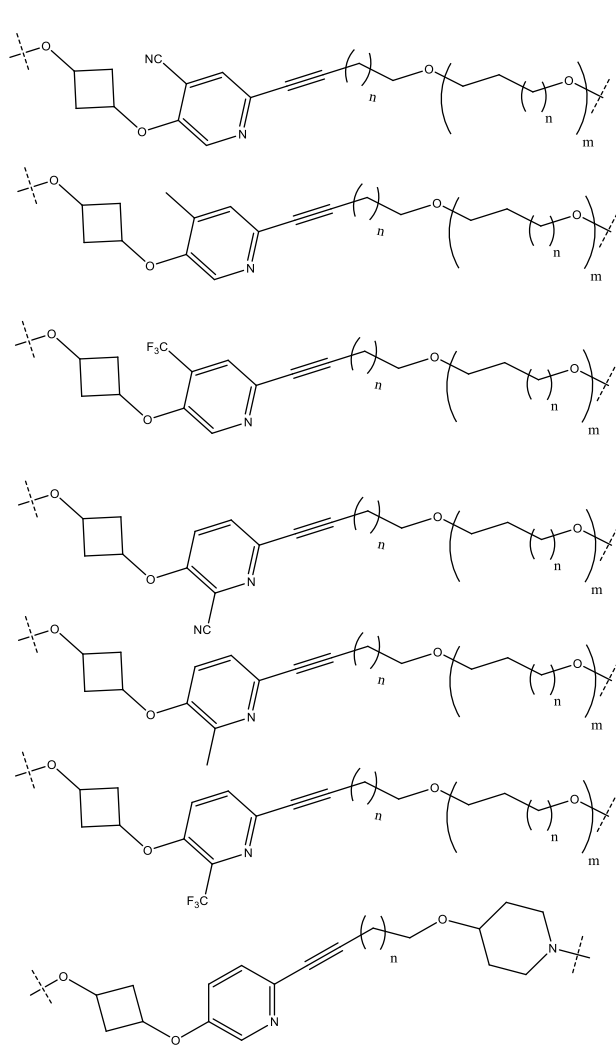
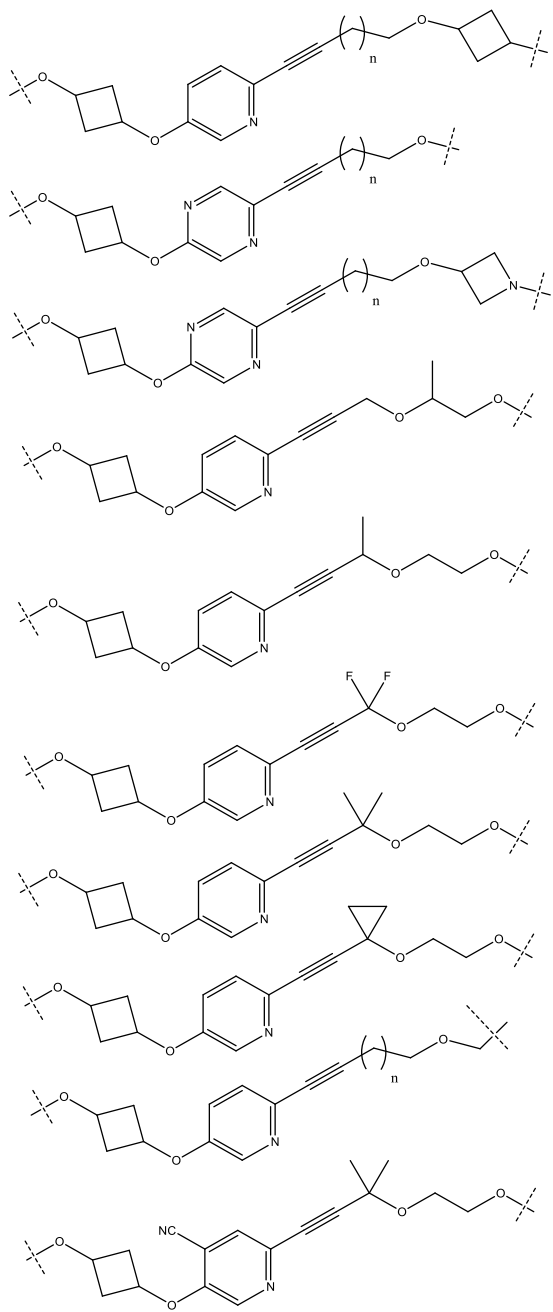
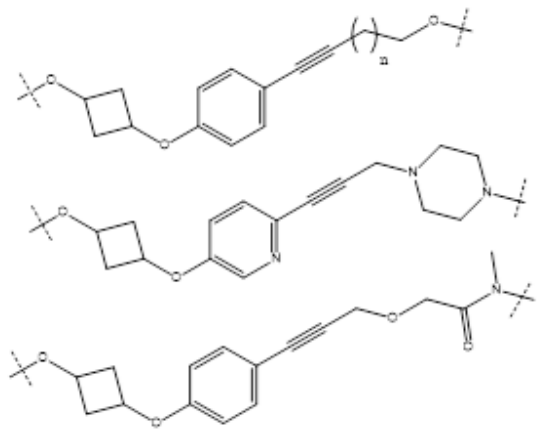
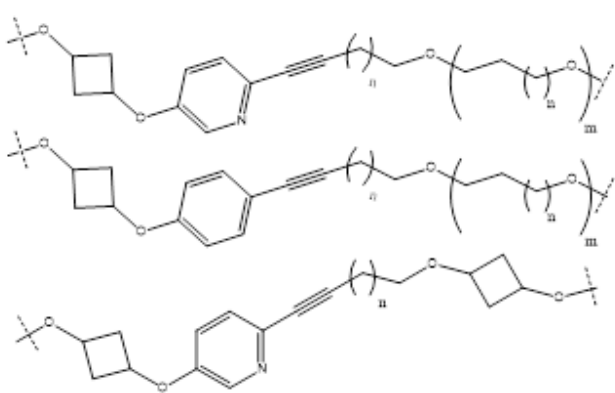


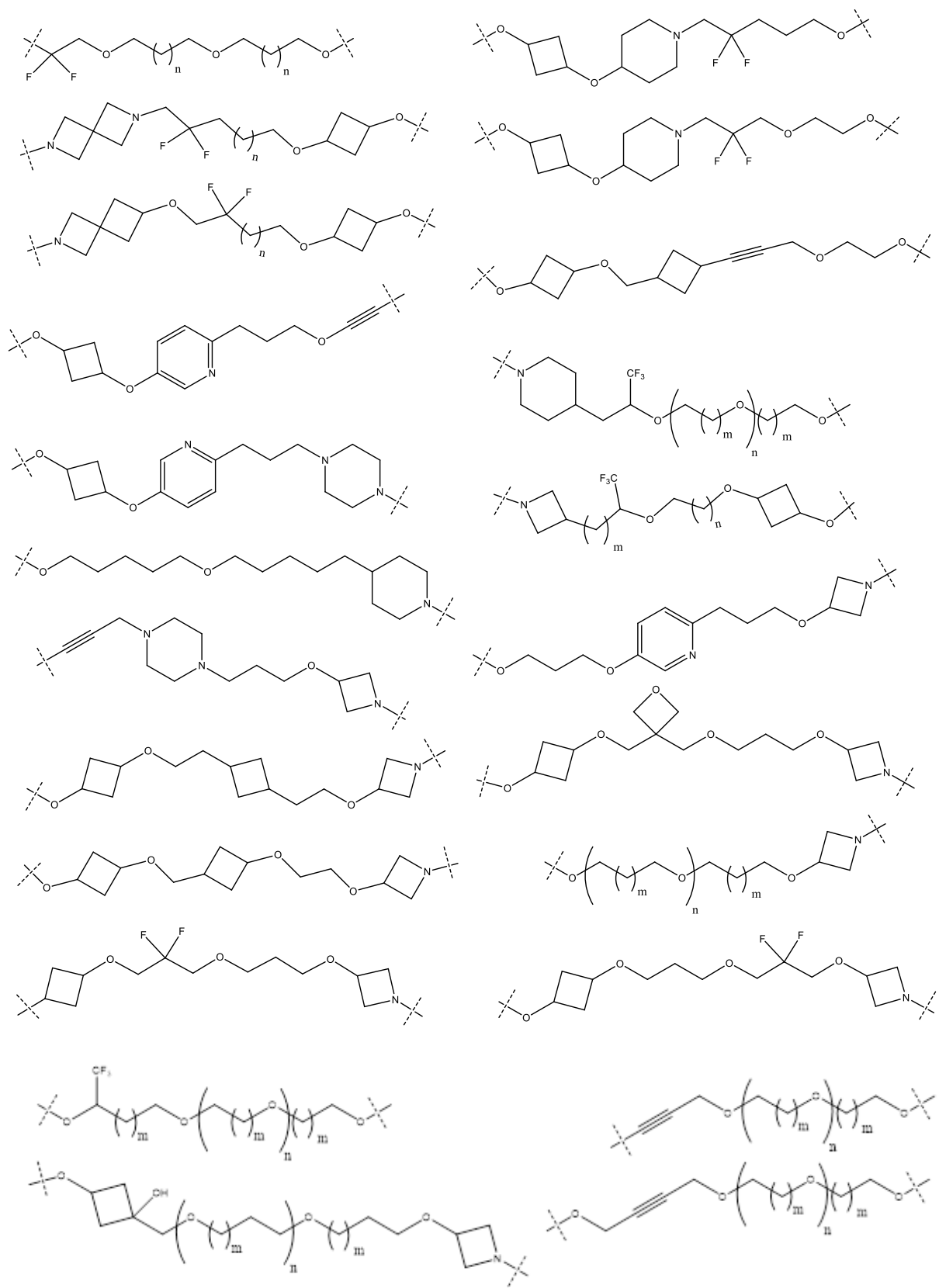


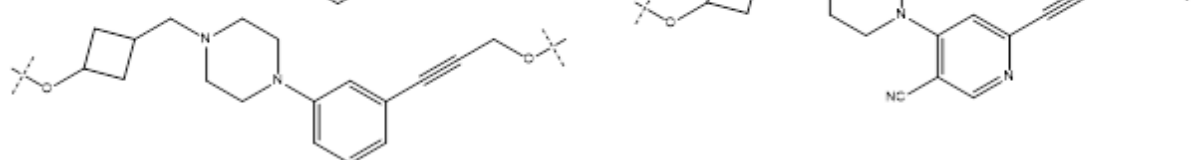
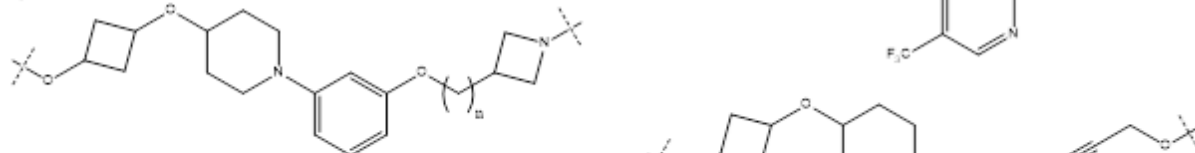
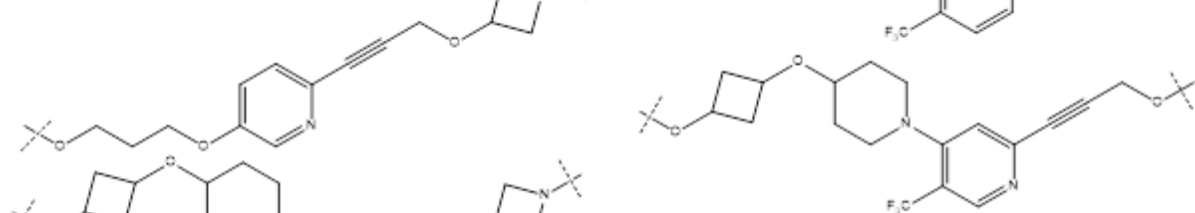
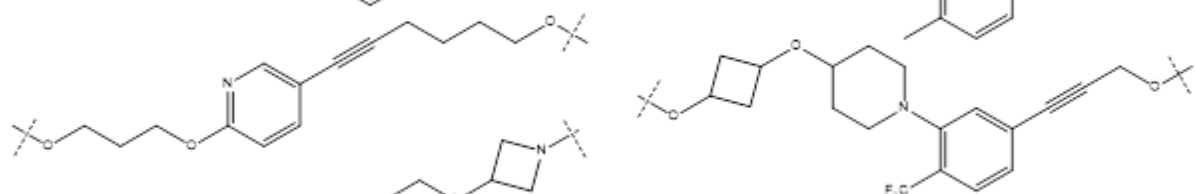
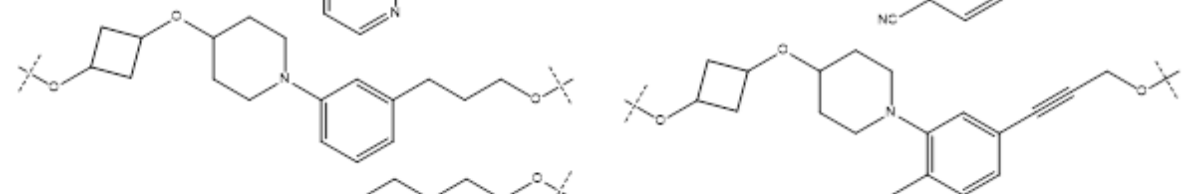
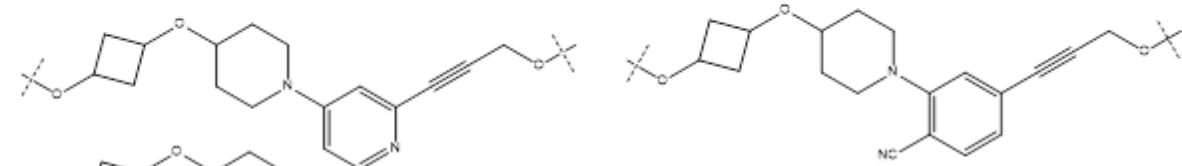
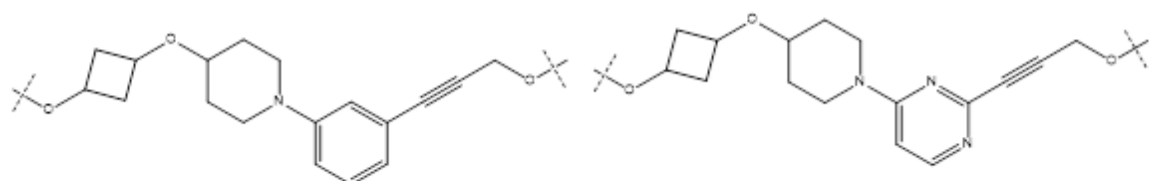
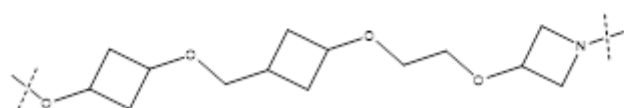
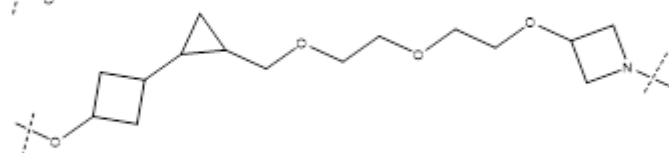
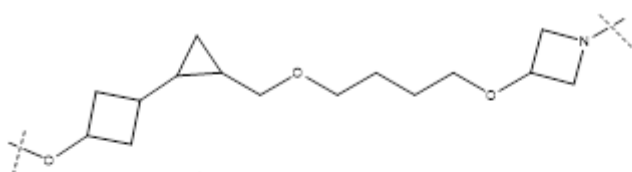
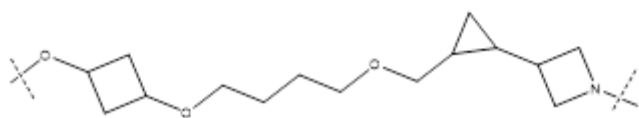
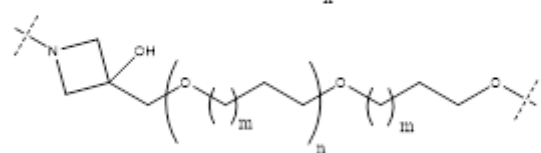
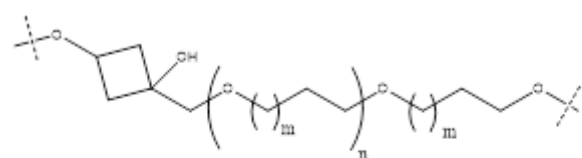


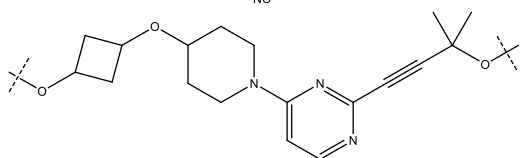
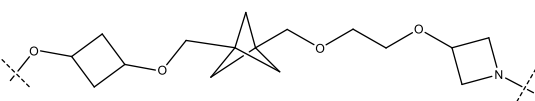
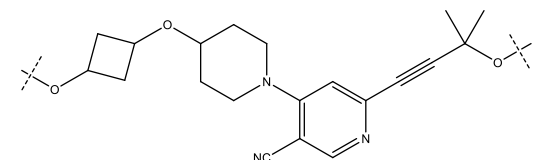
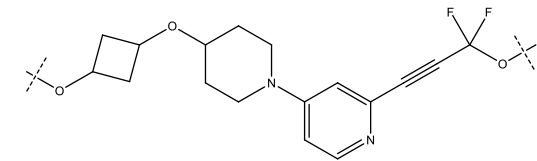
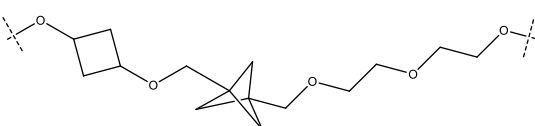
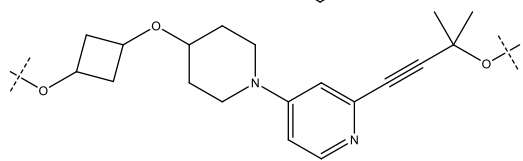
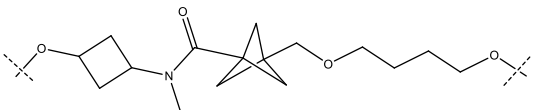
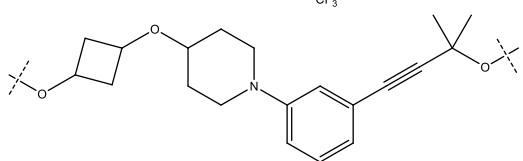
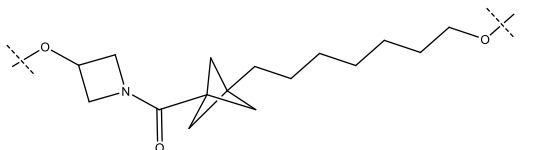
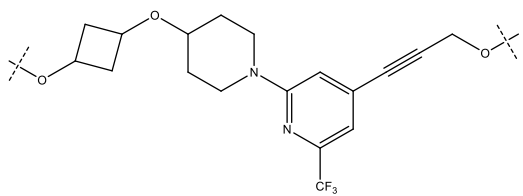
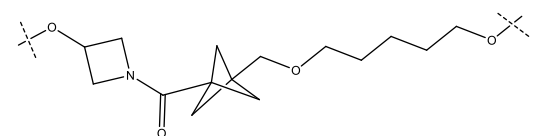
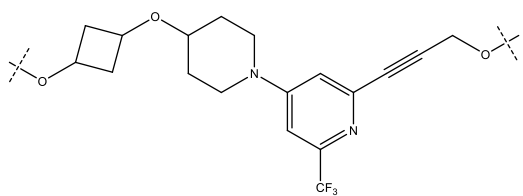
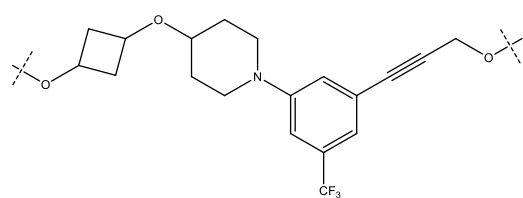
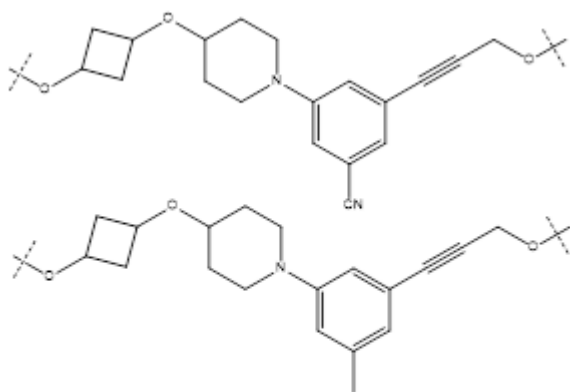
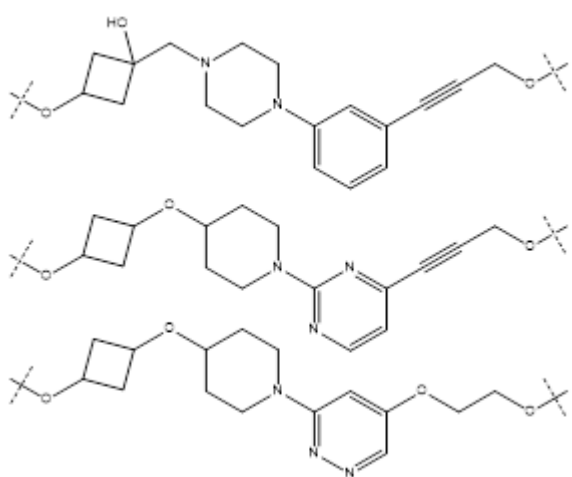


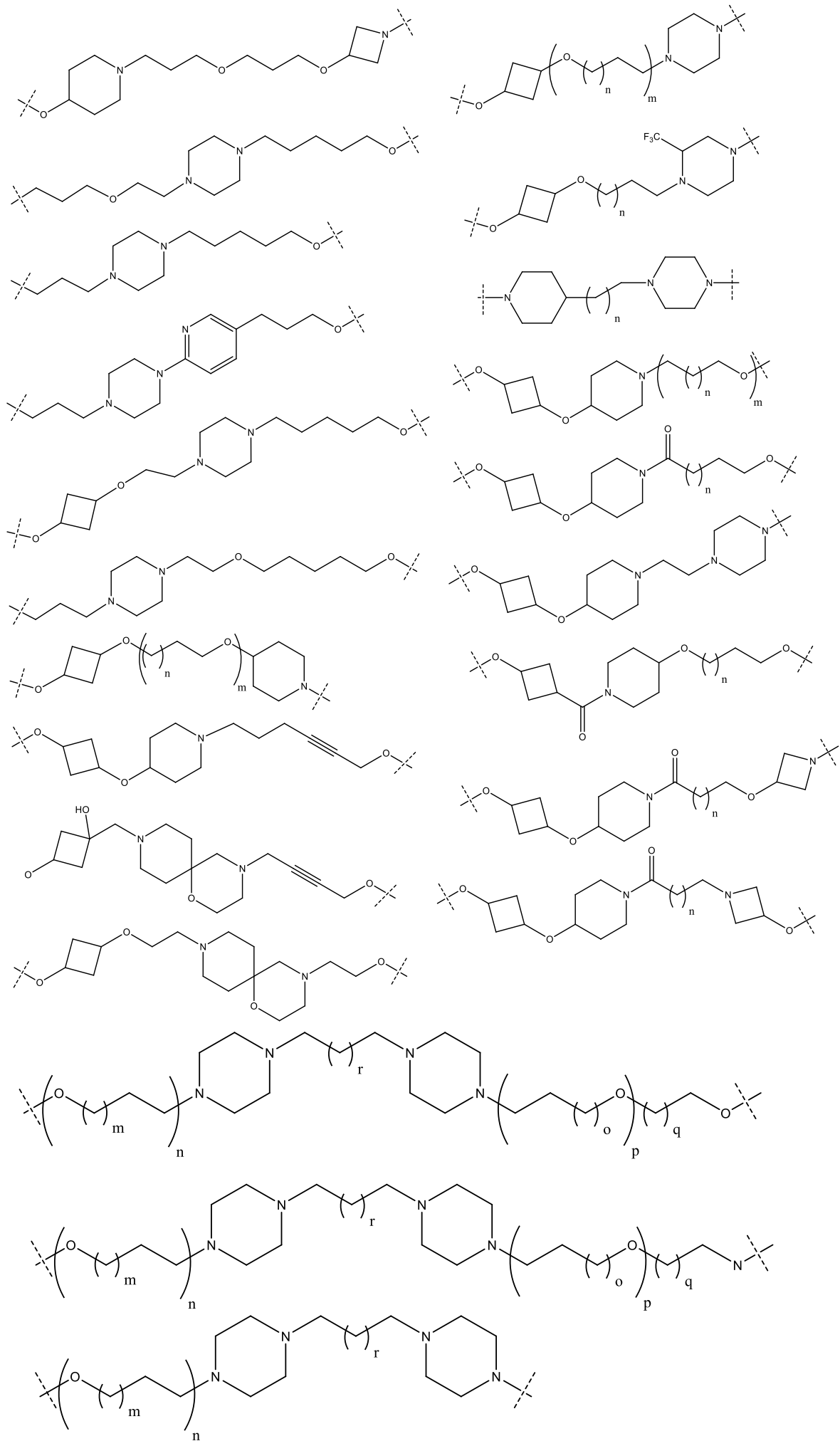


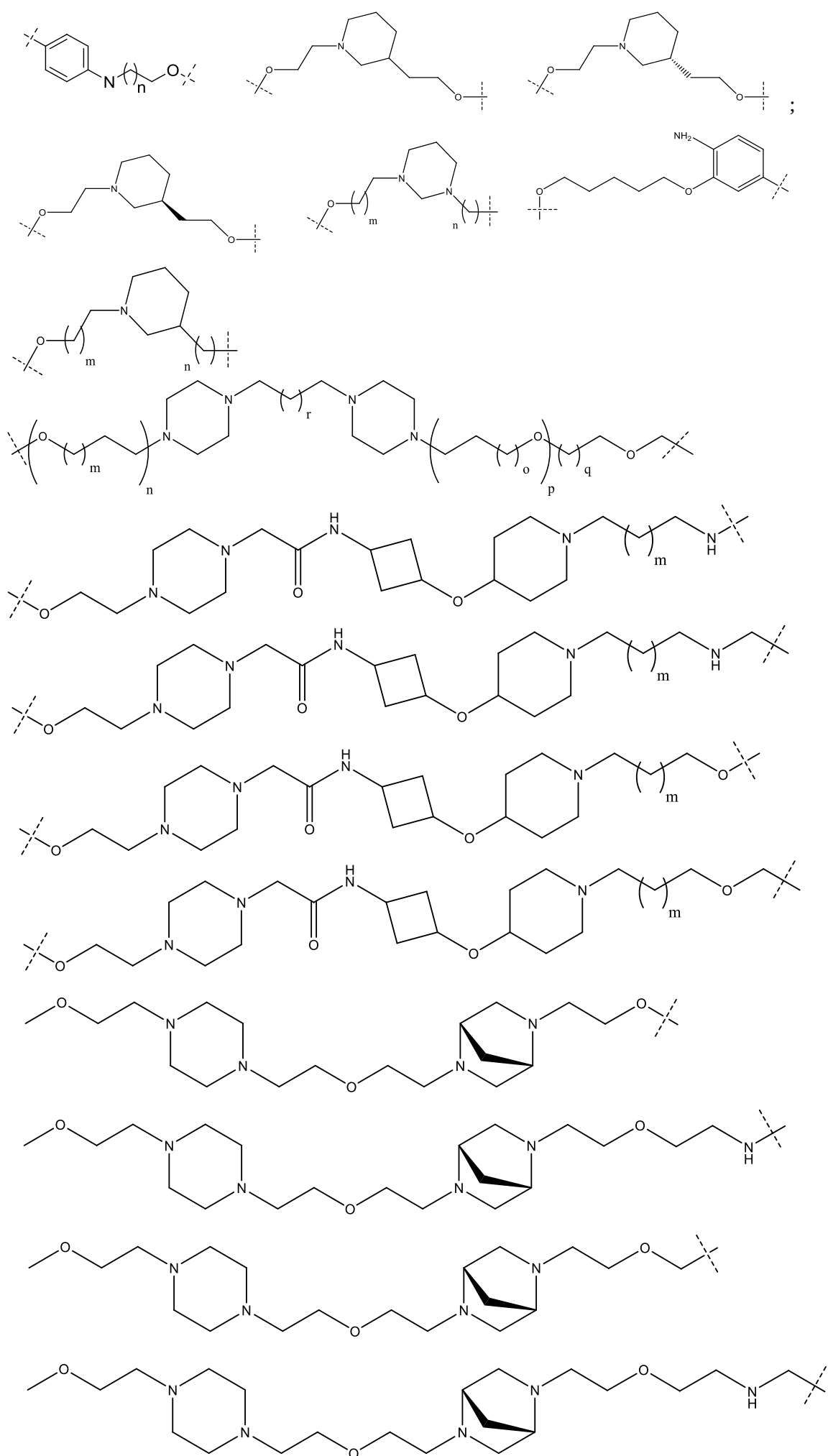


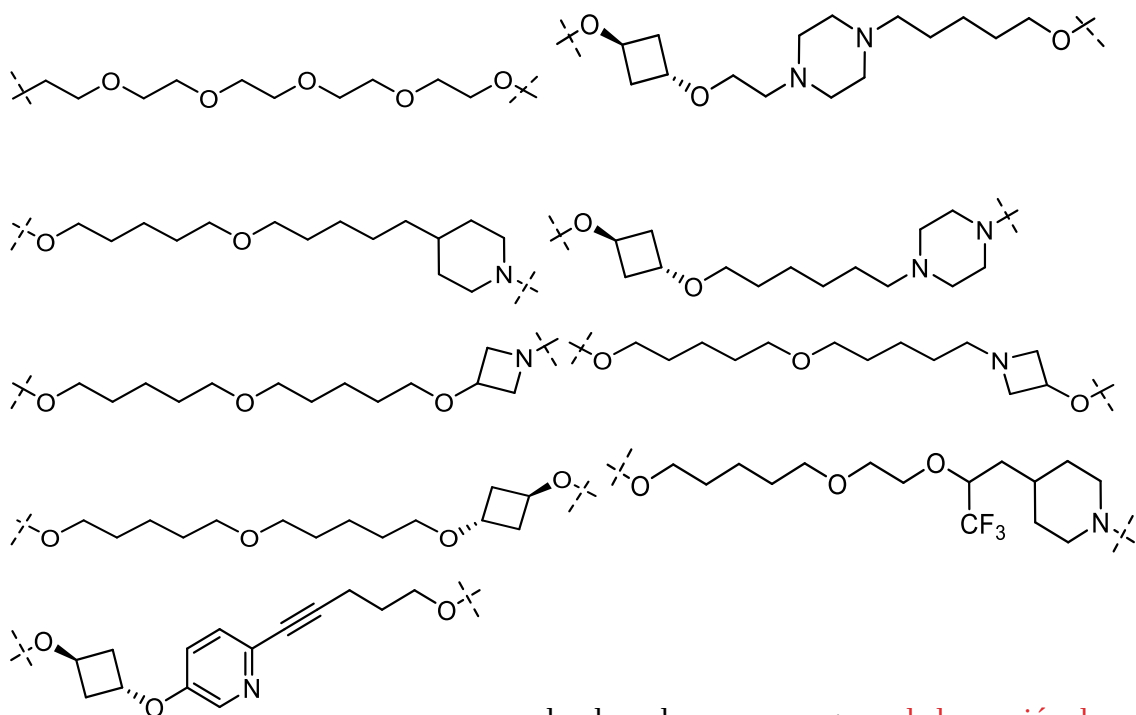






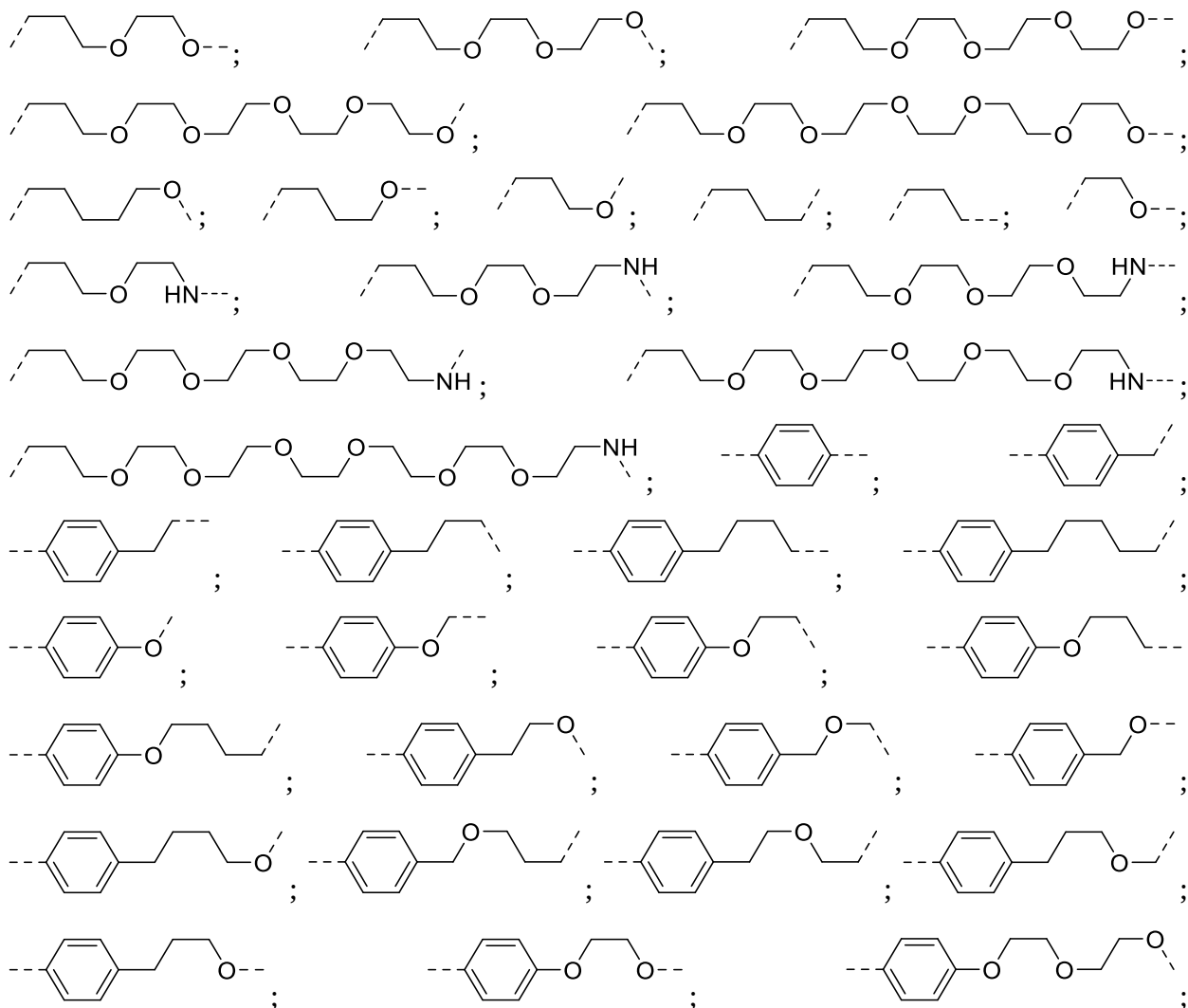


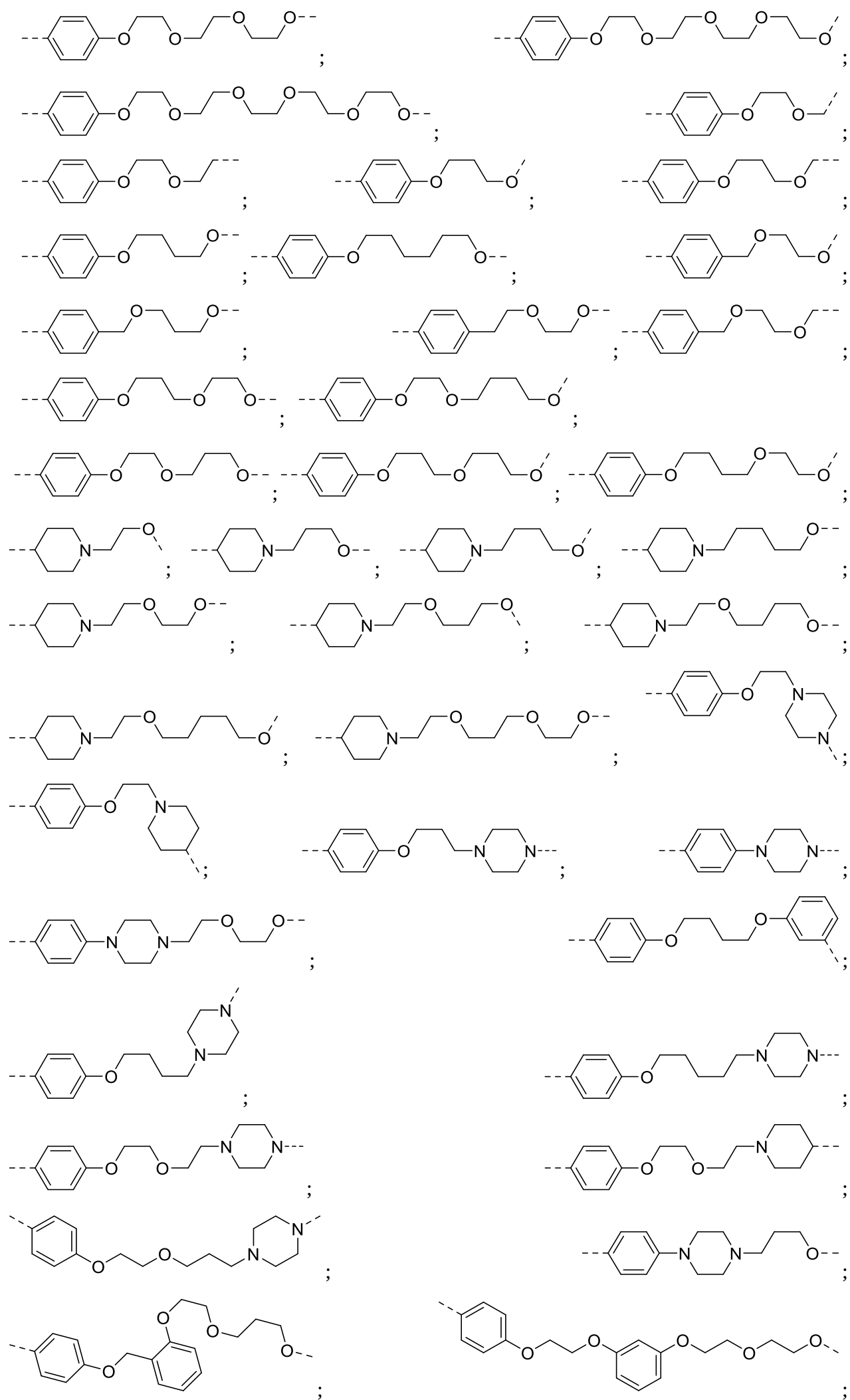


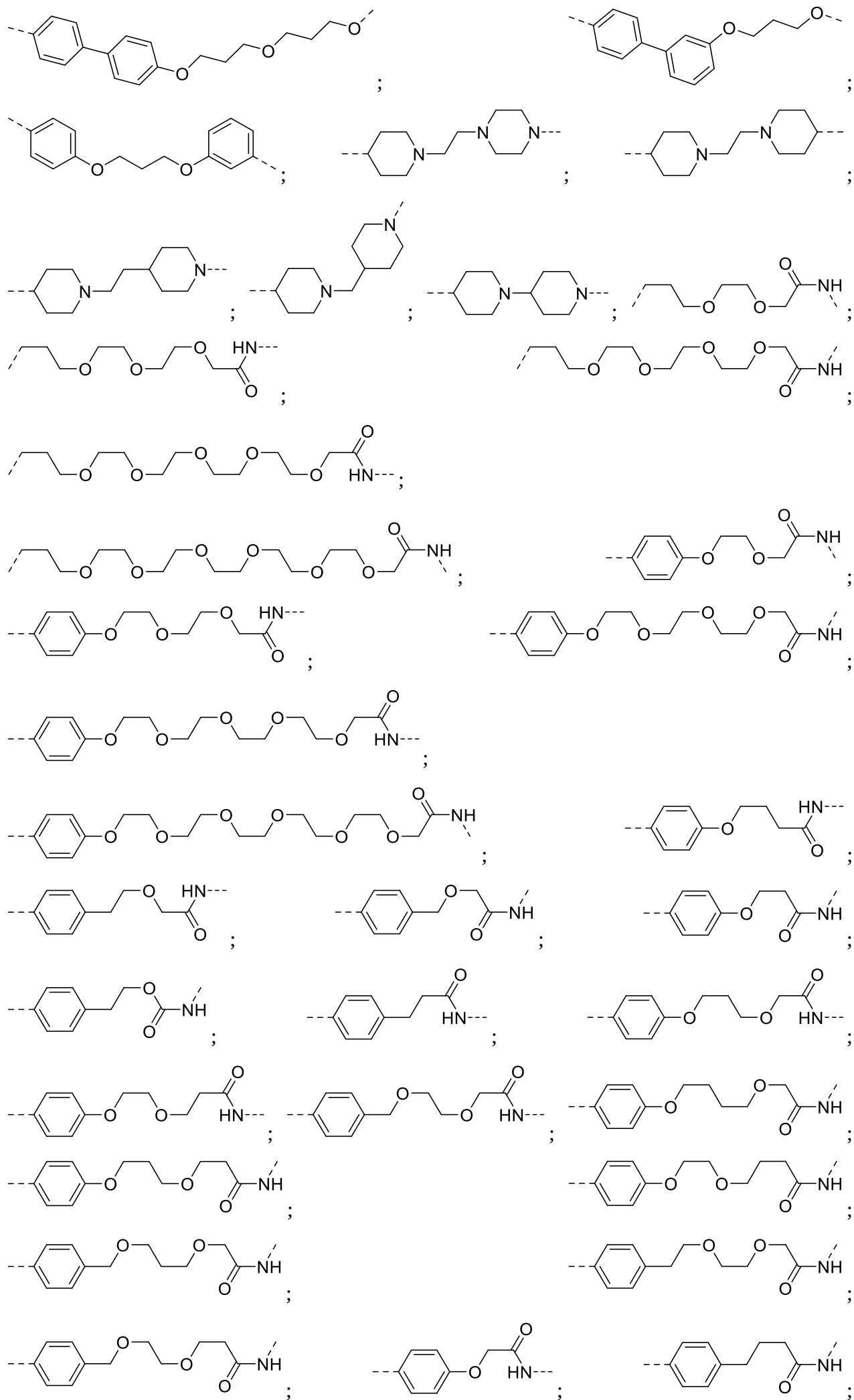


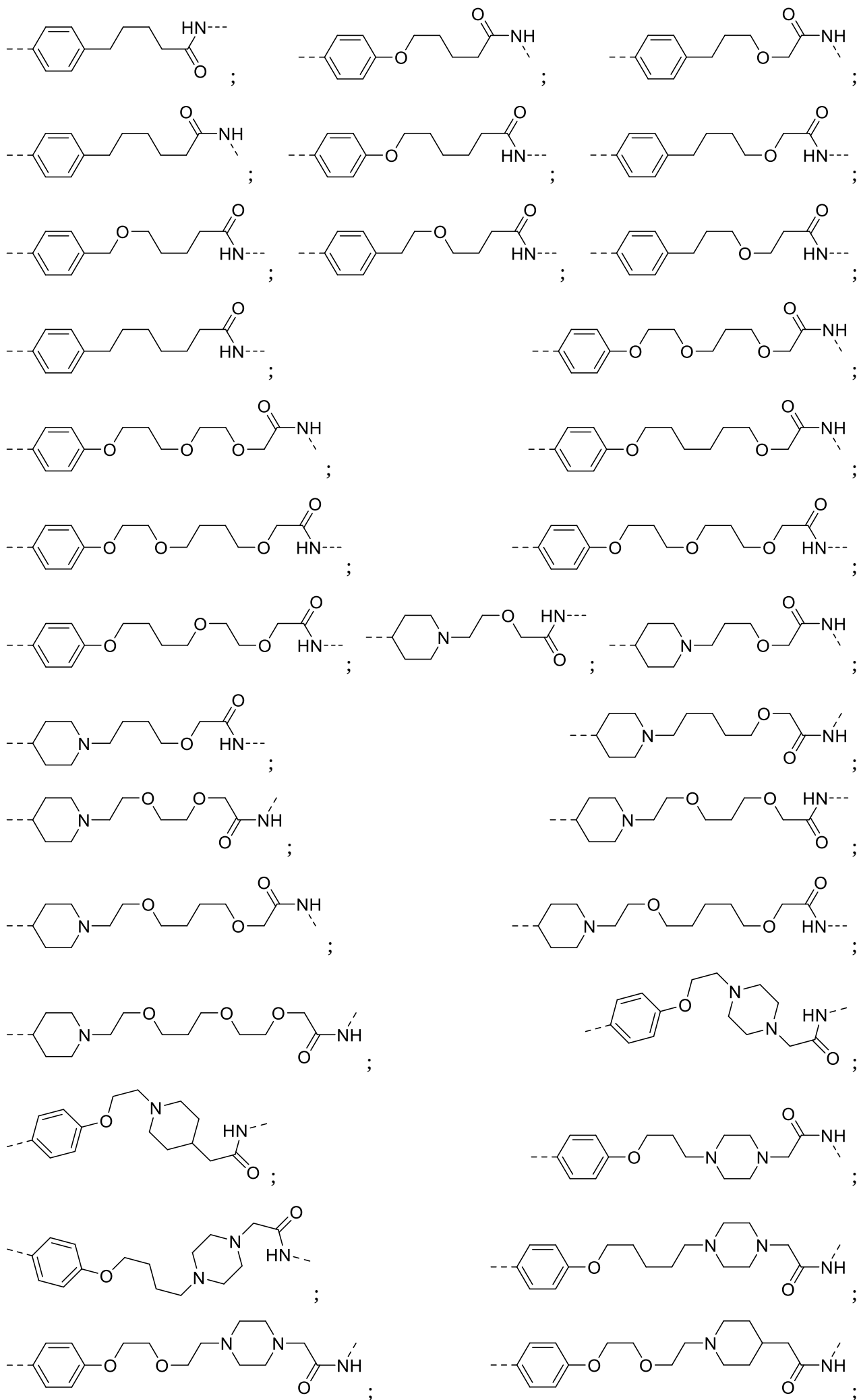
, en donde cada m, n, o, p, q, y r de la porción de enlazador químico (L) es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

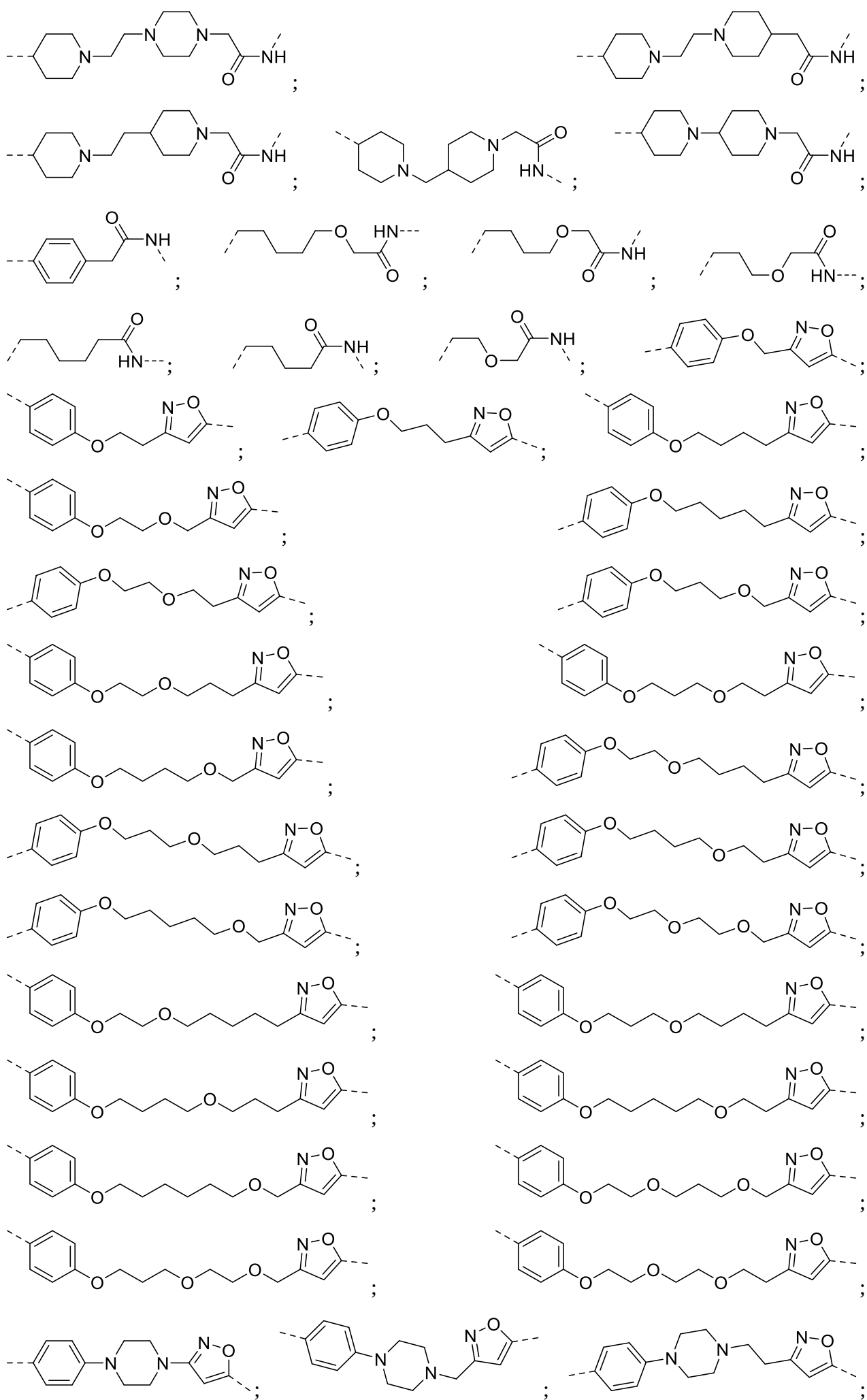
17.8. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la porción de enlazador químico (L) se selecciona de:

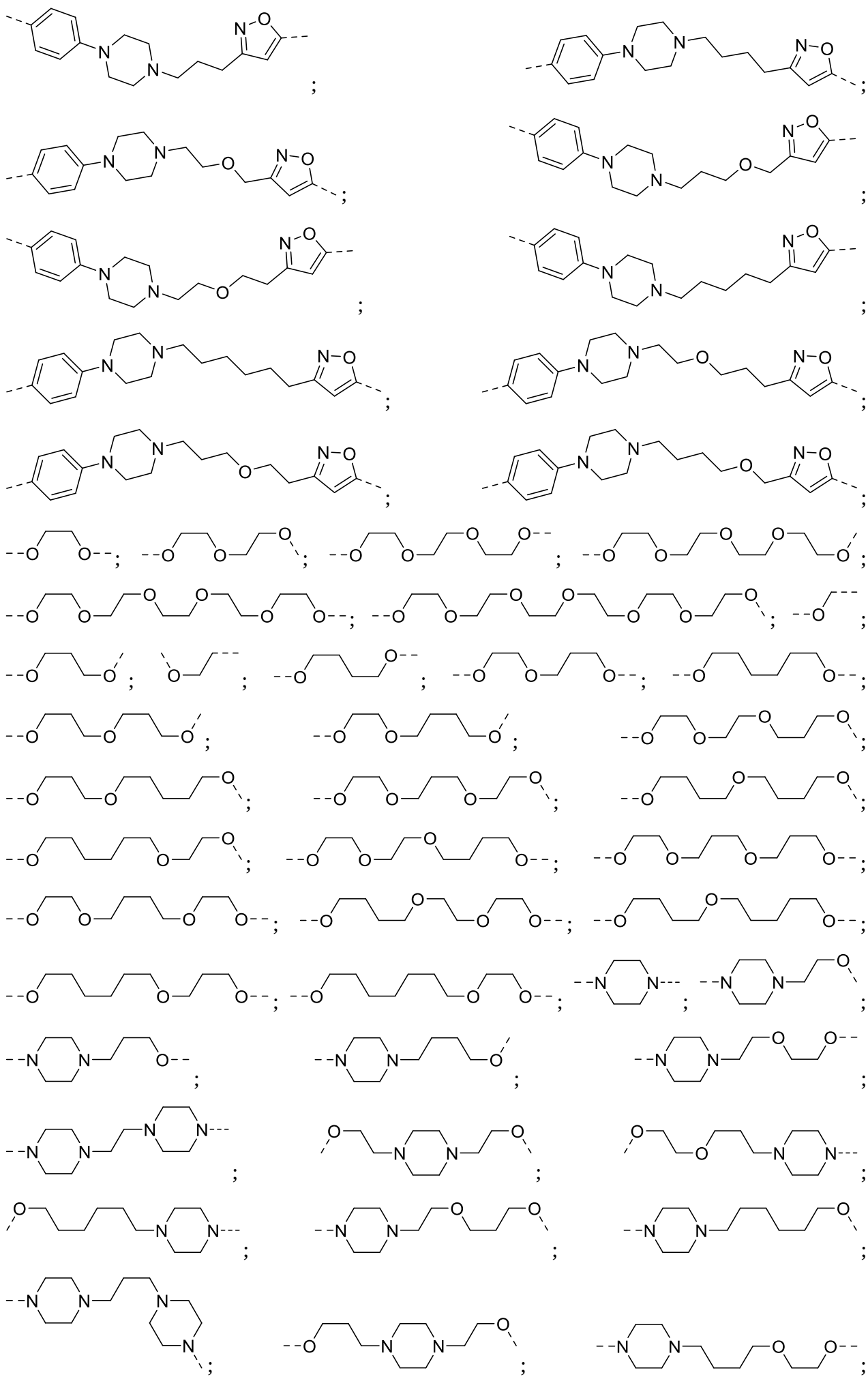


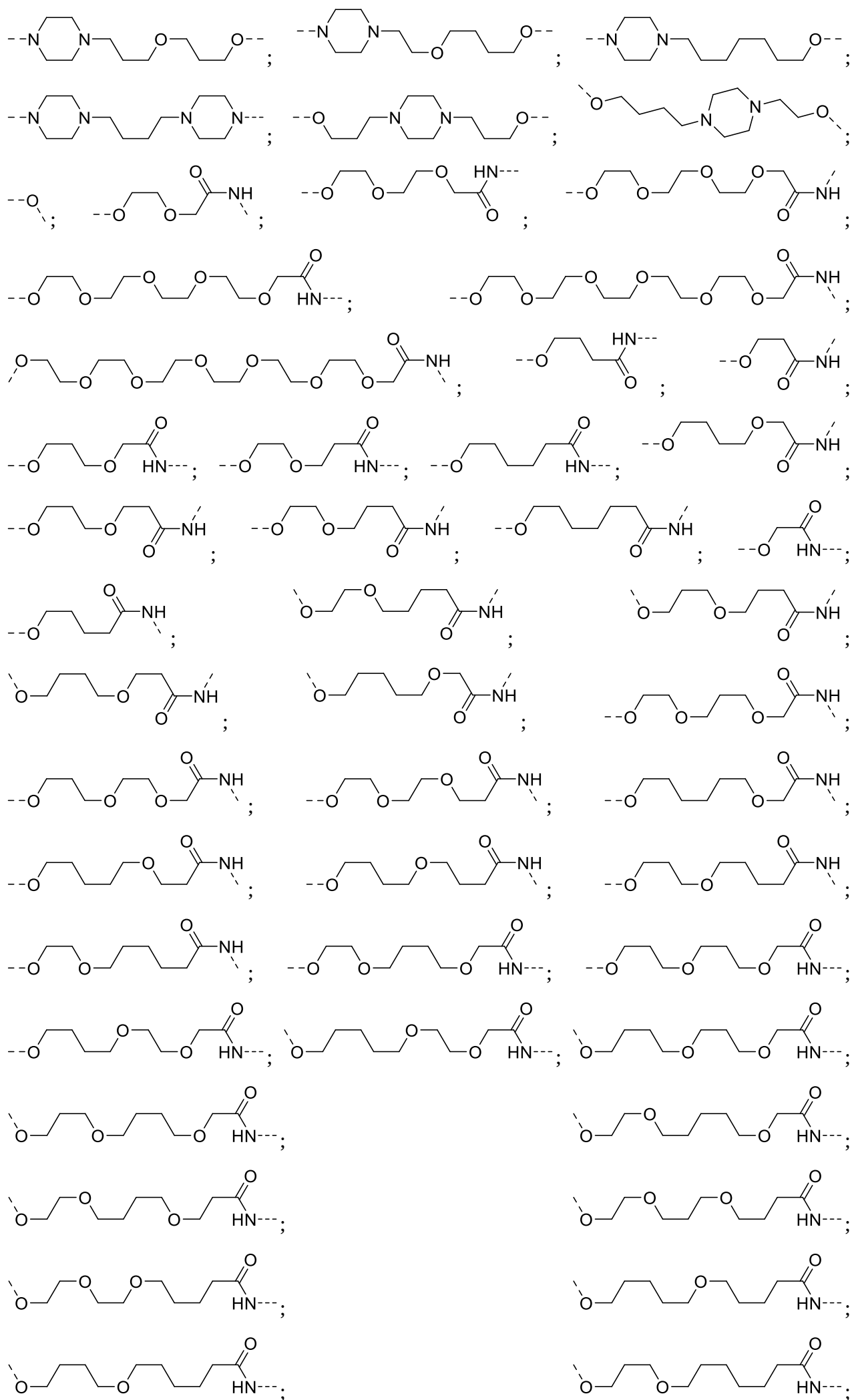


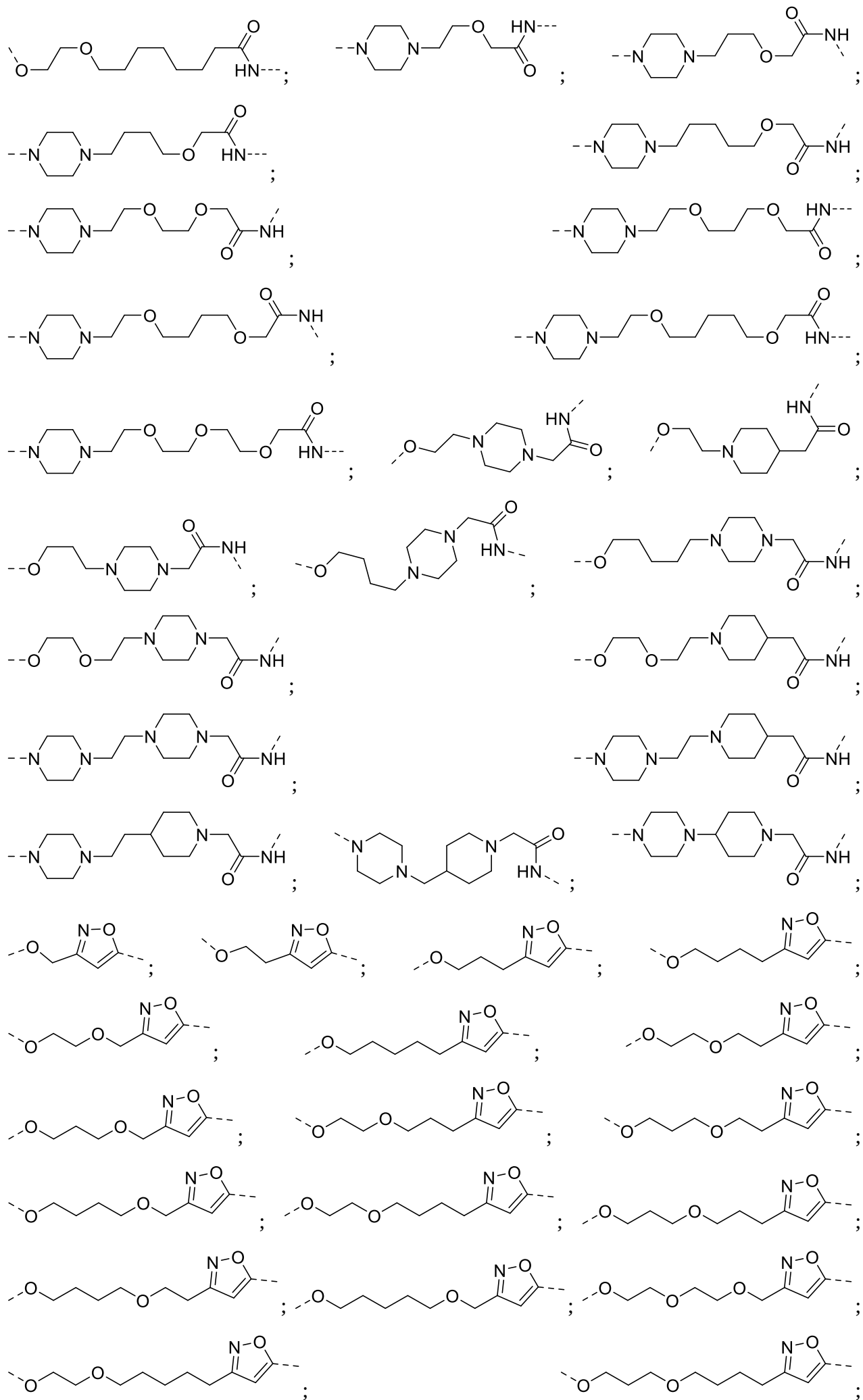


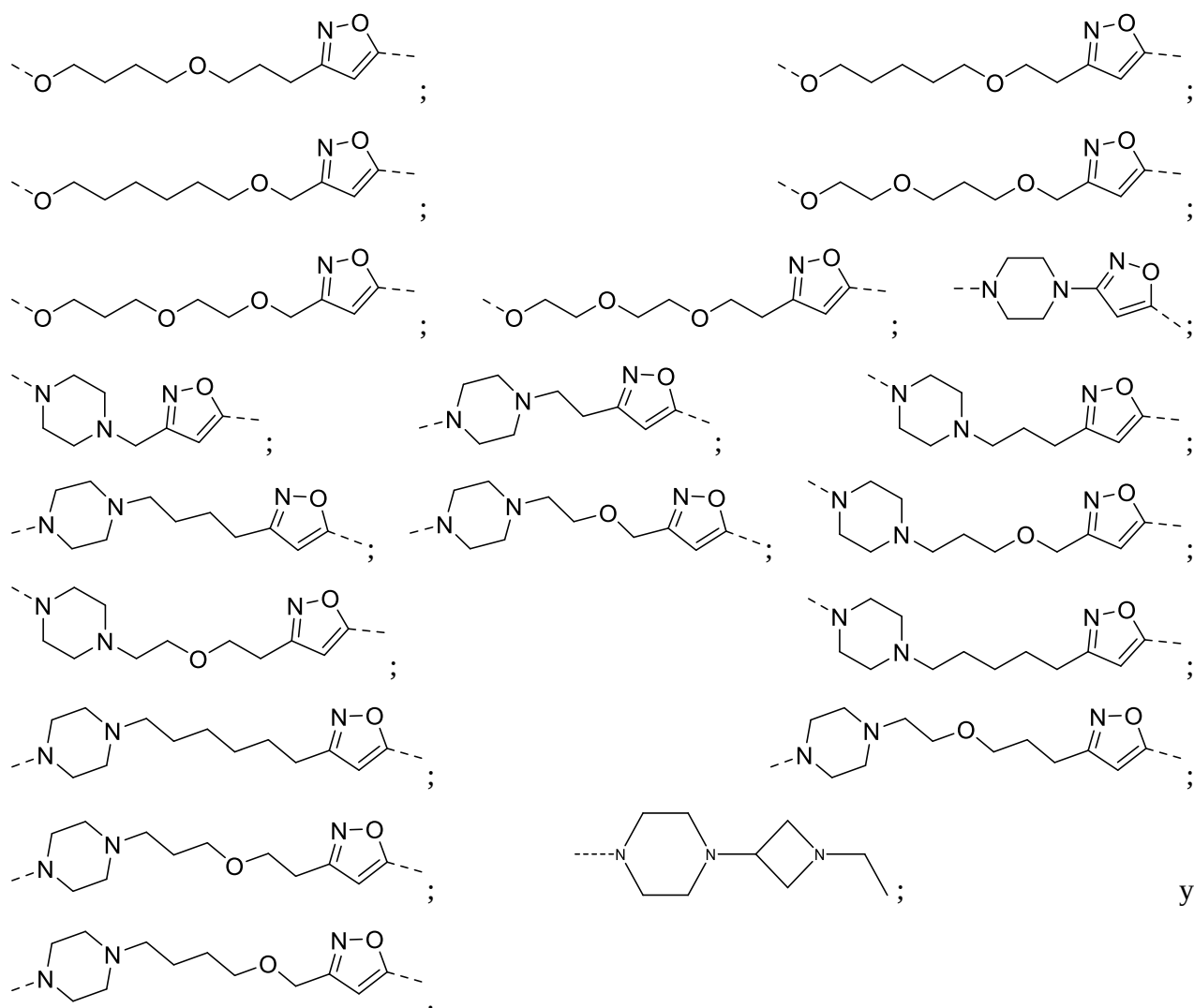






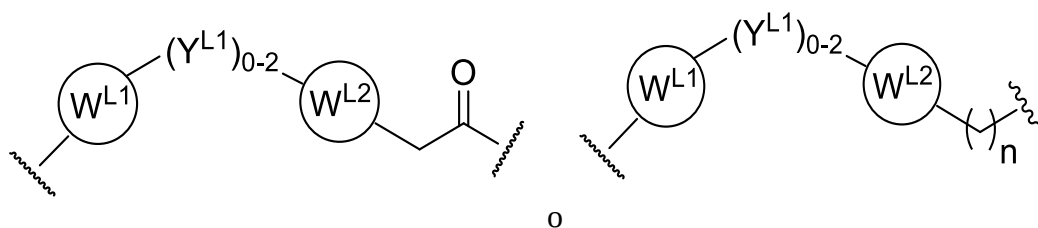






18.9. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la porción de enlazador químicoel-enlazador (L) es un grupo polietilenoxi que comprende de 1 a 10 unidades de etilenglicol, opcionalmente sustituido con arilo o fenilo que comprende de 1 a 10 unidades de etilenglicol.

19.10. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-123, en donde la porción de enlazador químicoel-enlazador (L) comprende tiene la siguiente estructura química:



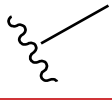
en donde:

W<sup>L1</sup> y W<sup>L2</sup> son cada uno independientemente un anillo de 4-8 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituidos con RQ, cada RQ es independientemente un H, halohalógeno, OH, CN, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, C1-C6 alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido lineal o ramificado), C1-C6 alcoxi (lineal, ramificado, opcionalmente

sustituido lineal o ramificado), o 2 grupos RQ tomados juntos con el átomo al ~~que-cual~~ ellos están unidosse-unen para formar un sistema de anillos de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

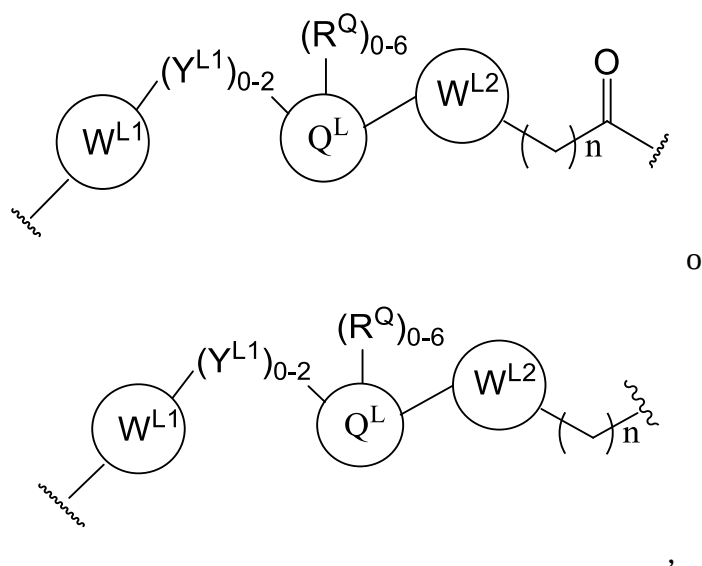
$Y^{L1}$  es cada uno independientemente un enlace, C1-C6 alcoxi opcionalmente sustituido lineal o ramificado, o C1-C6 alquilo (~~lineal, ramificado,~~ opcionalmente sustituido lineal o ramificado) y opcionalmente uno o más átomos de C se reemplazan con O; ~~o C1-C6 alcoxi~~ (~~lineal, ramificado, opcionalmente sustituido~~);

n es un entero de 0- a 10; y

~~una línea discontinuael~~  indica el punto de unión a las ~~porciones~~ PTM o la ULMCLM,

en donde la sustitución opcional de  $W^{L1}$ ,  $W^{L2}$ , y  $Y^{L1}$  son cada uno independientemente 0, 1, 2, o 3 sustituciones, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alquilamina, amido, hidroxilo, =O, tiol, carboxilo, CN, NO<sub>2</sub>, halógeno, C<sub>1-6</sub> alcoxilo, C<sub>1-6</sub> acilo, éster con un C<sub>1-6</sub> alquilo, y amina.

20.11. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-~~31~~2, en donde la porción de enlazador químicoel enlazador (L) comprende tiene la siguiente estructura química:



en donde:

$W^{L1}$  y  $W^{L2}$  son cada uno independientemente arilo de 5 o 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>3-7</sub> cíclico, C<sub>3-7</sub> heterocíclico, o C<sub>1-6</sub> alquilo, ~~bicíclico, biarilo, biheteroarilo, o biheterocíclico,~~ cada uno opcionalmente sustituido con  $R^Q R^Q$ , cada  $R^Q R^Q$  es independientemente un ~~H, halohalógeno~~, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sup>Y1</sup>R<sup>Y2</sup>, CN, CF<sub>3</sub>, hidroxilo, nitro, C≡CH, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> alquilo (~~lineal, ramificado,~~ opcionalmente sustituido lineal o ramificado), C<sub>1-6</sub> alcoxi (~~lineal, ramificado,~~ opcionalmente sustituido) lineal o ramificado, OC<sub>1-3</sub>alquilo (~~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>-R<sup>Q</sup> tomados juntos con el átomo al ~~que-cual ellos están unidosse-unen~~ para formar un sistema de anillos de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

Y<sup>L1</sup> es cada uno independientemente 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>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi opcionalmente sustituido lineal o ramificado, o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido) lineal o ramificado, y opcionalmente uno o más átomos de C se sustituyen con O; ~~C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido);~~

Q<sup>L</sup> es un anillo alicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, que opcionalmente establecen puentes, opcionalmente sustituido con ~~0~~1-6 R<sup>Q</sup>, cada R<sup>Q</sup> es independientemente H, C<sub>1-6</sub> alquilo (lineal, o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más ~~halo~~halógenos, o C<sub>1-6</sub>) alcoxilo, o 2 grupos R<sup>Q</sup> tomados juntos con el átomo al ~~que-cual ellos están unidosse-unen~~ para formar un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

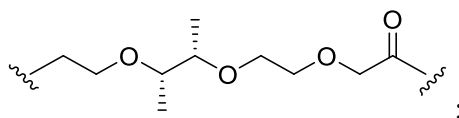
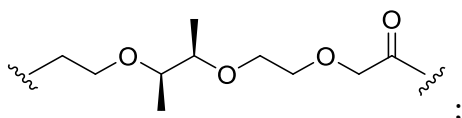
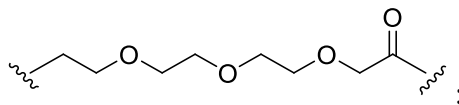
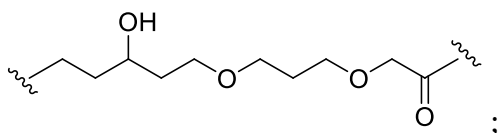
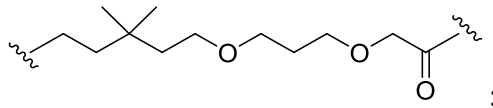
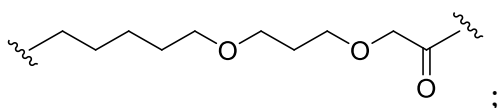
R<sup>YL1</sup>, y R<sup>YL2</sup> son cada uno independientemente H, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo (lineal, o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más ~~halo~~halógenos, o C<sub>1-6</sub> alcoxilo), o R<sup>YL1</sup>, R<sup>YL2</sup> junto con el átomo al ~~que-cual ellos están unidosse-unen~~ para formar un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

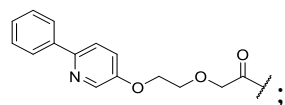
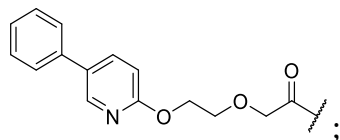
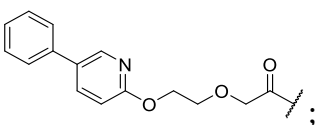
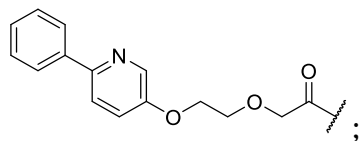
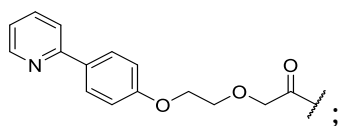
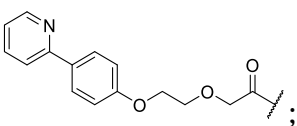
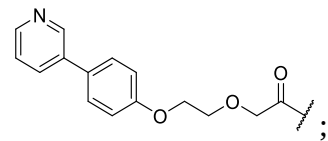
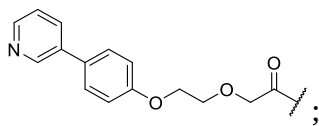
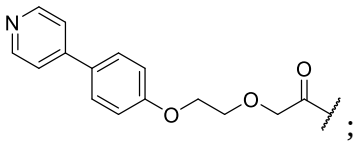
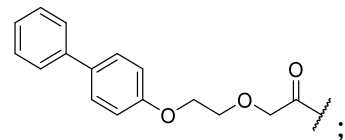
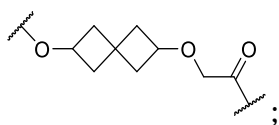
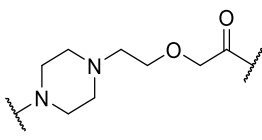
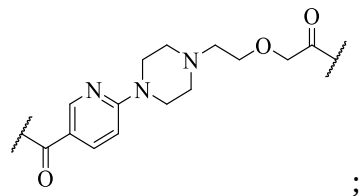
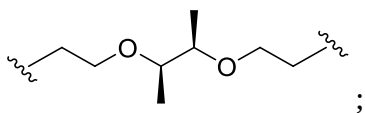
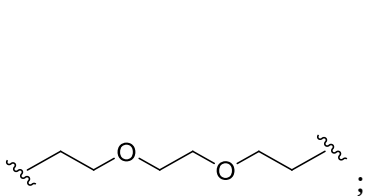
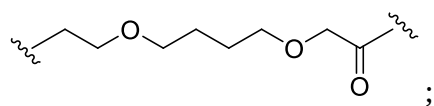
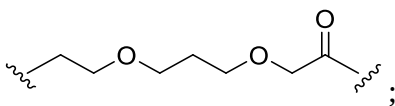
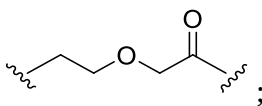
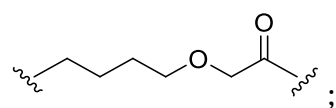
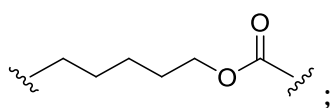
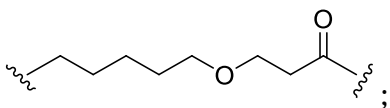
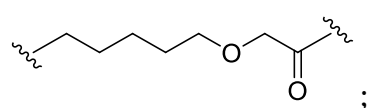
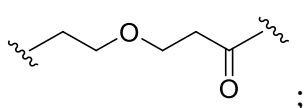
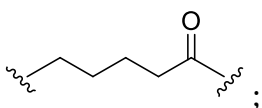
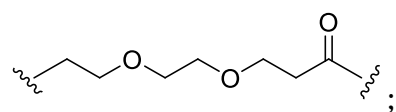
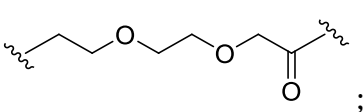
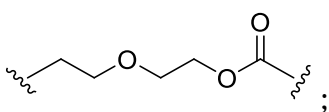
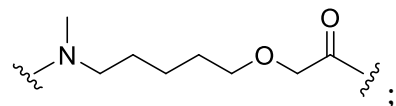
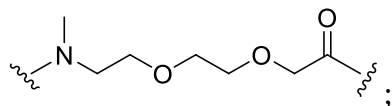
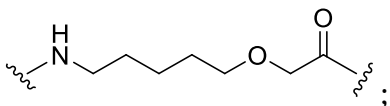
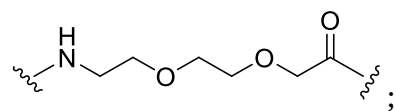
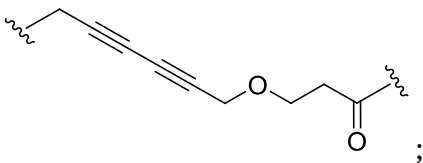
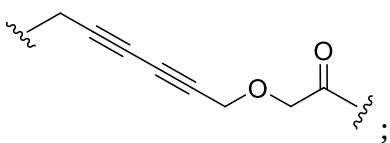
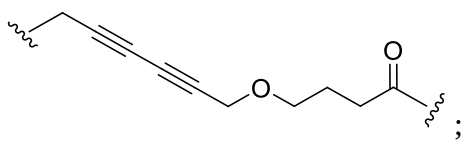
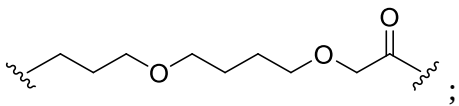
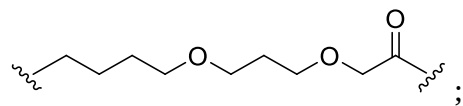
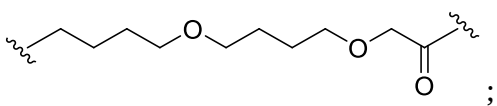
n es un entero de 0- a 10; y

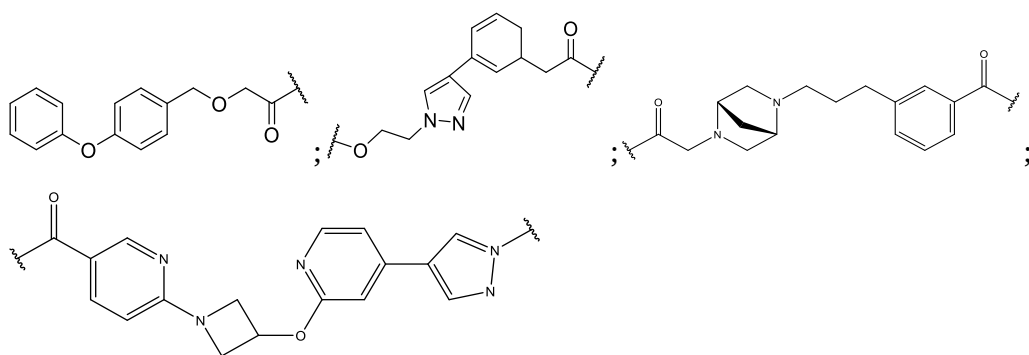
~~una línea discontinua~~ el indica el punto de unión a las ~~porciones~~-PTM o la ULMCLM

en donde la sustitución opcional de W<sup>L1</sup>, W<sup>L2</sup>, y Y<sup>L1</sup> son cada uno independientemente 0, 1, 2, o 3 sustituciones, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alquilamina, amido, hidroxilo, =O, tiol, carboxilo, CN, NO<sub>2</sub>, halógeno, C<sub>1-6</sub> alcoxilo, C<sub>1-6</sub> acilo, éster con un C<sub>1-6</sub> alquilo, y amina.

24.12. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicación~~reivindicaciones 19 o 20~~1-3, en donde la porción de enlazador químico~~el enlazador~~ (L) se selecciona del ~~grupo que consiste en:~~



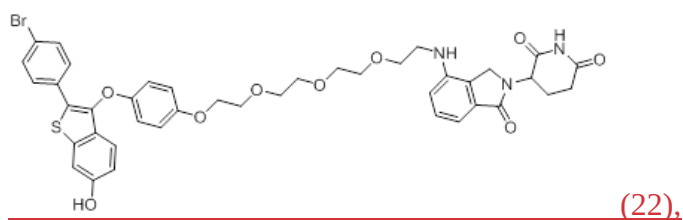
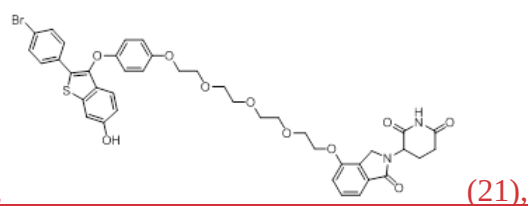
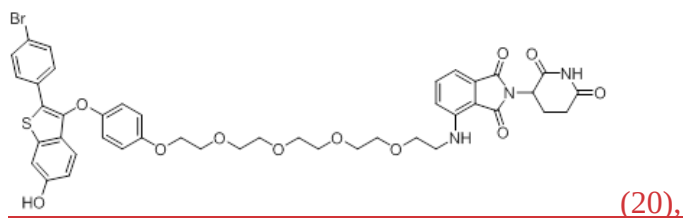
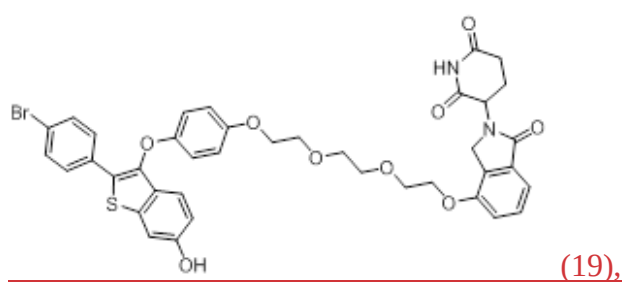
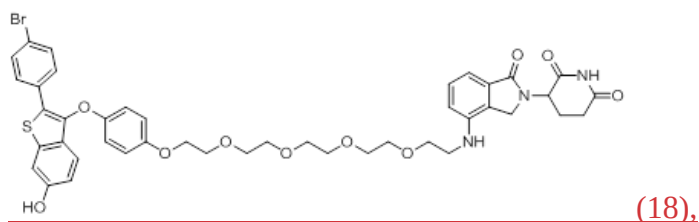
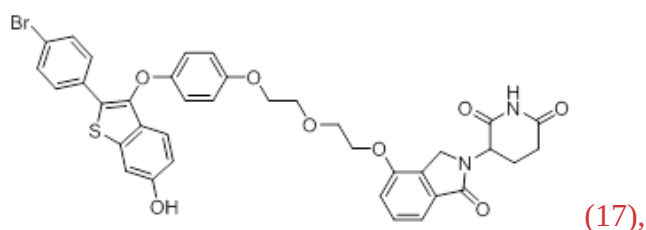




y

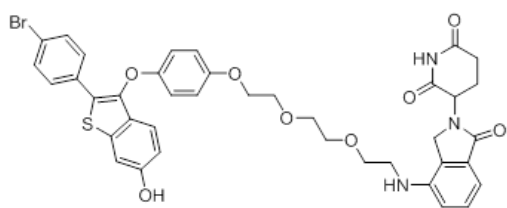
~~22. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde el compuesto comprende múltiples ULM, múltiples PTM, múltiples enlazadores o cualquiera de las combinaciones de estos.~~

23.13. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de: ~~los compuestos de las Tablas 1, 2, 3, 4 y 5 (por ejemplo, seleccionado de los Compuestos 1-245)~~

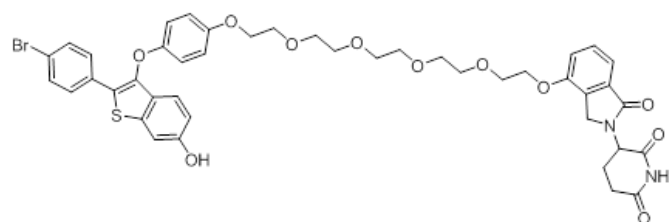




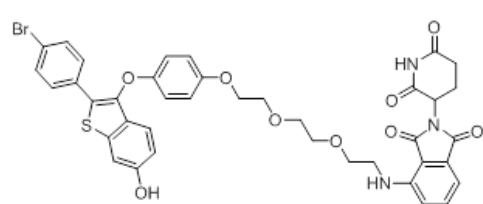
(23),



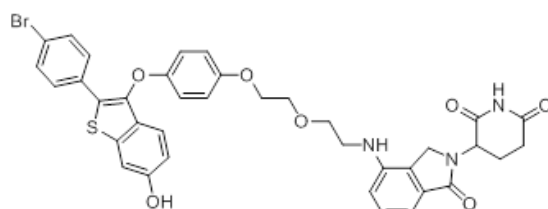
(24),



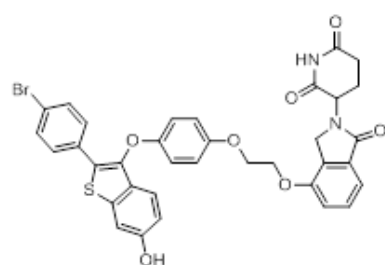
(25),



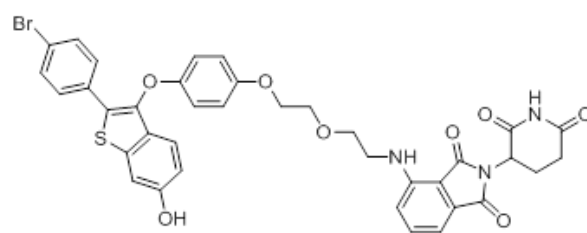
(26),



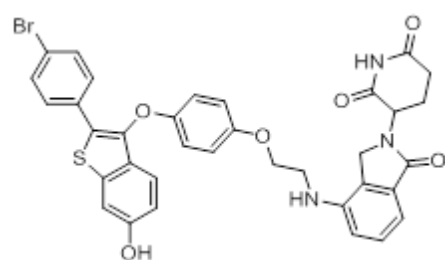
(27),



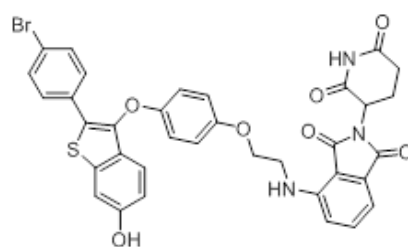
(28),



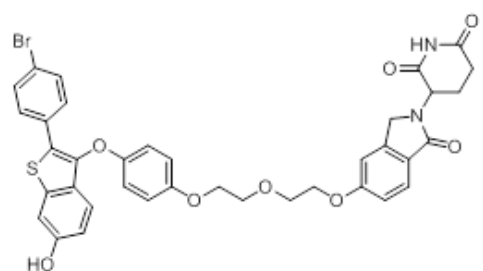
(29),



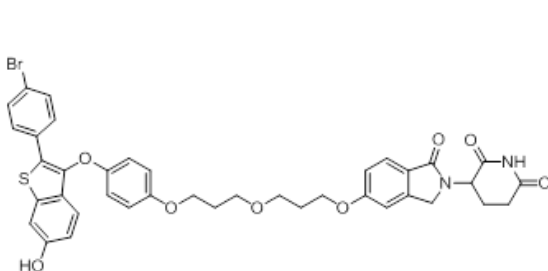
(31),



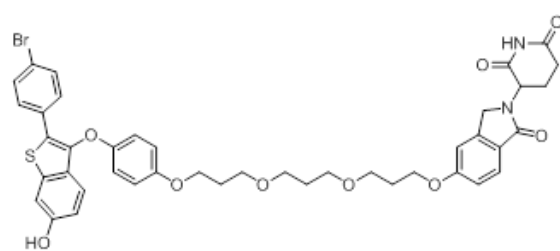
(32),



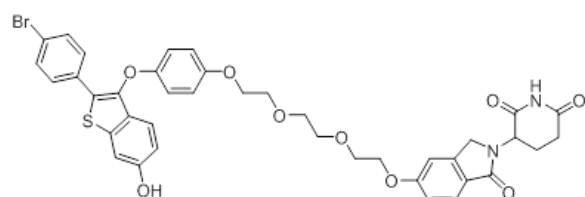
(33),



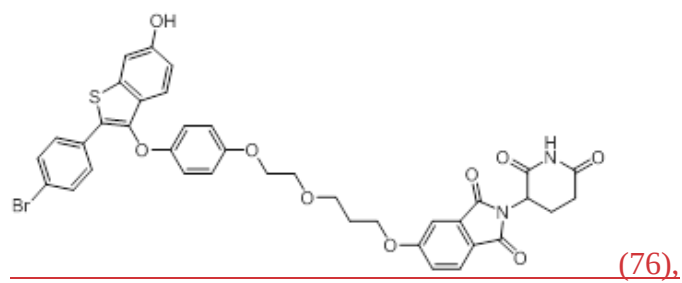
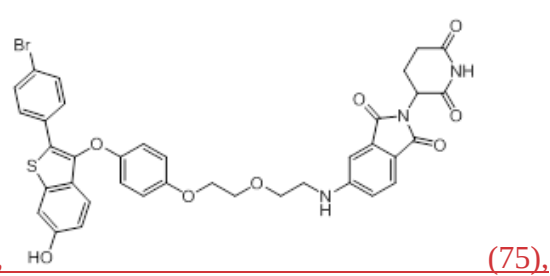
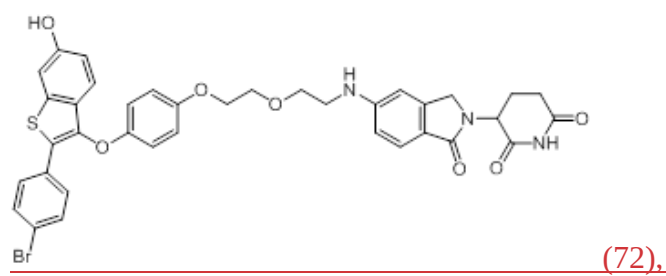
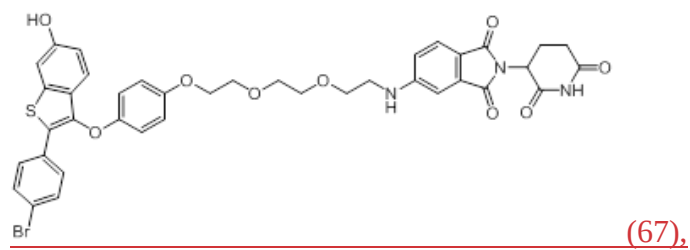
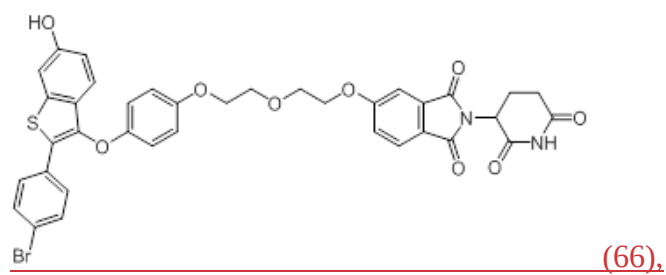
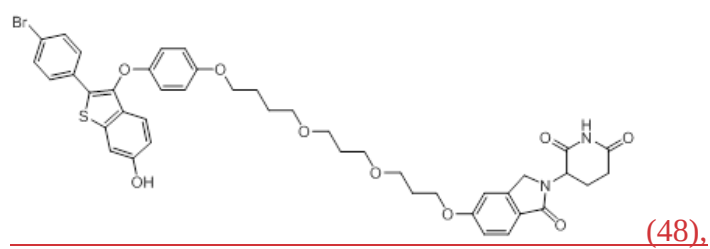
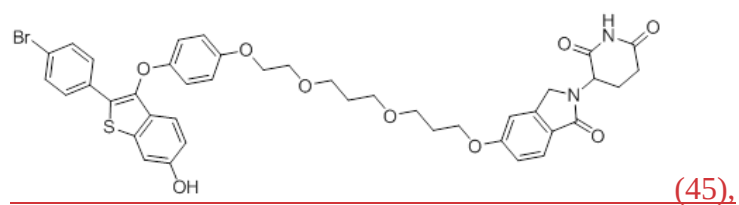
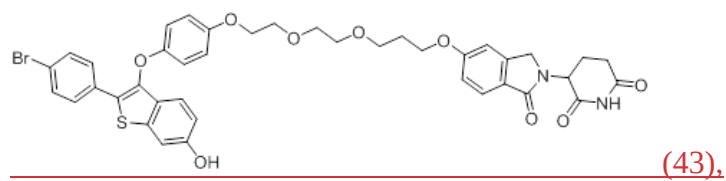
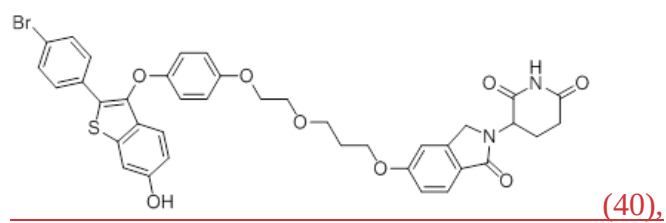
(35),

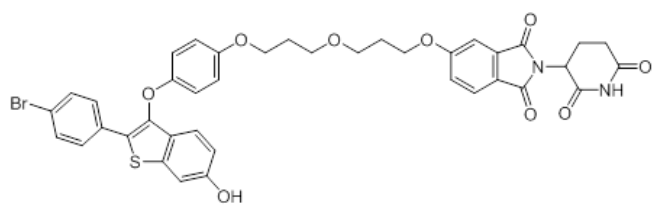


(36),

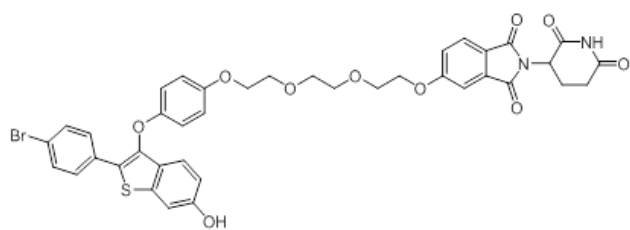


(39),

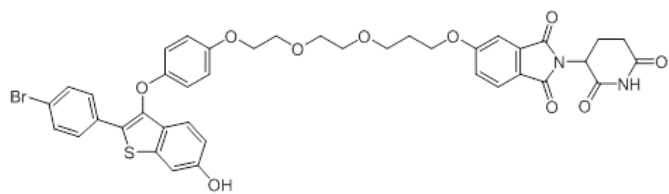




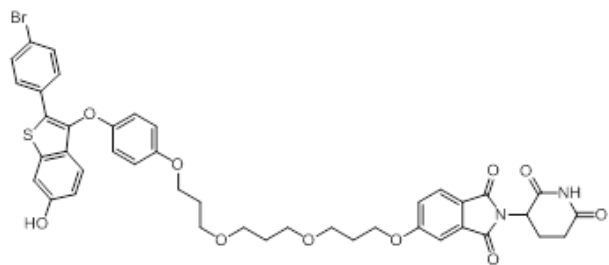
(77),



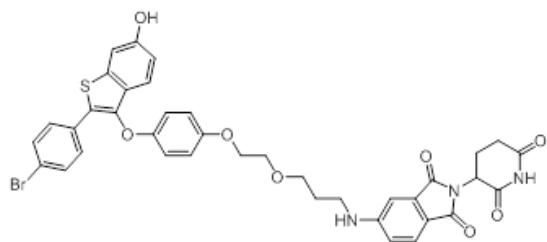
(78),



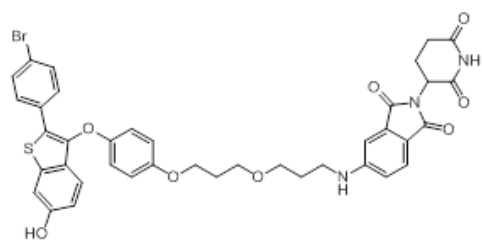
(79),



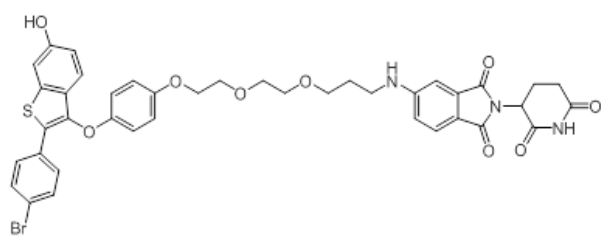
(80),



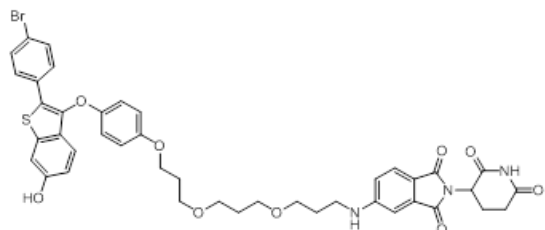
(81),



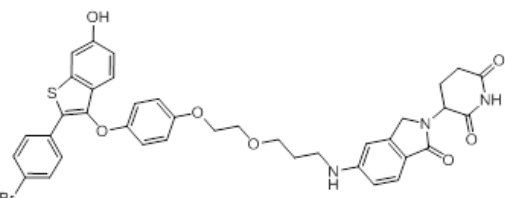
(82),



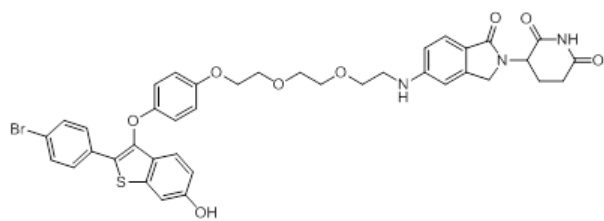
(83),



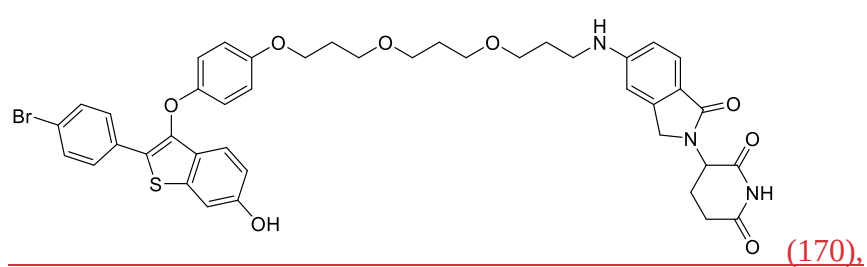
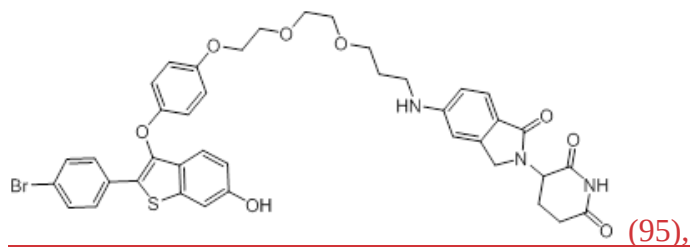
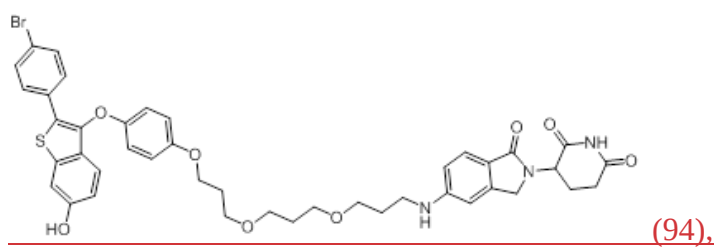
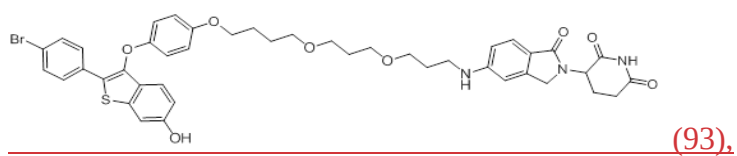
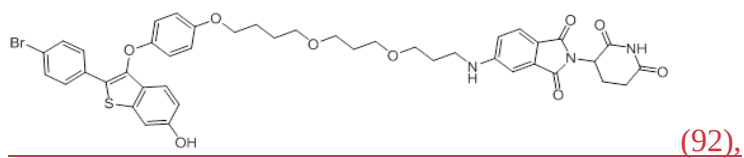
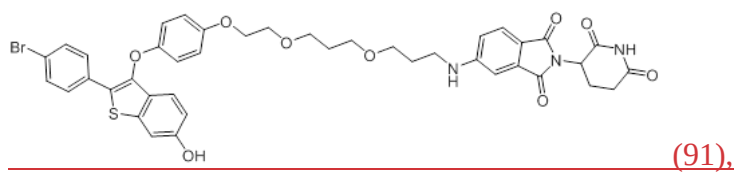
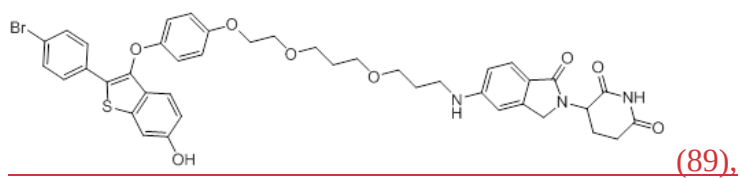
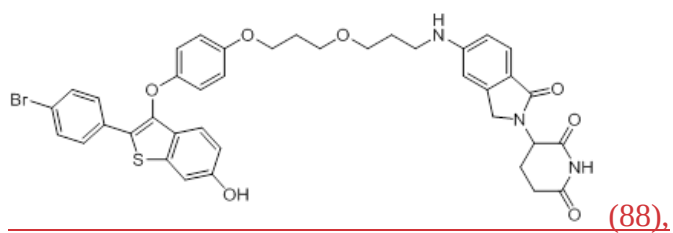
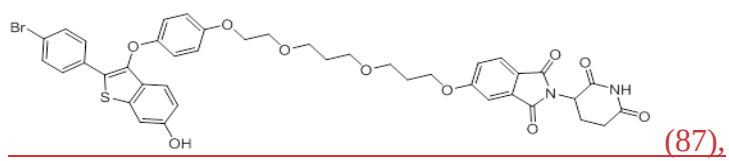
(84),

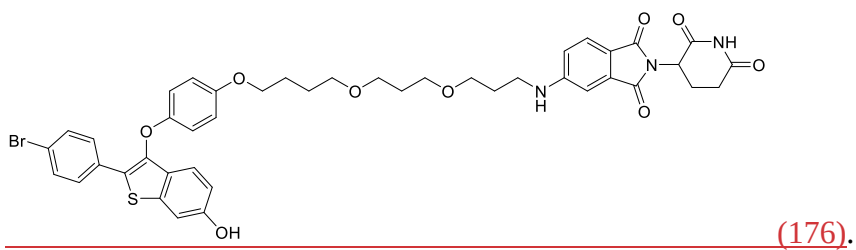
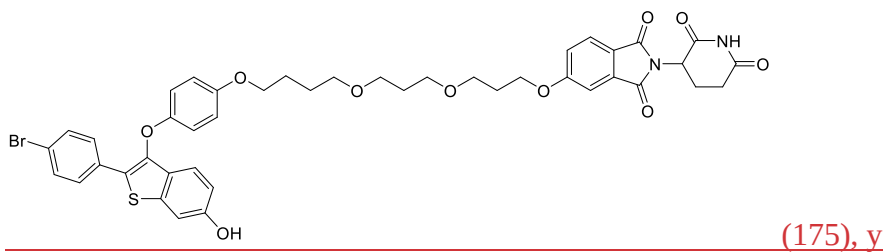
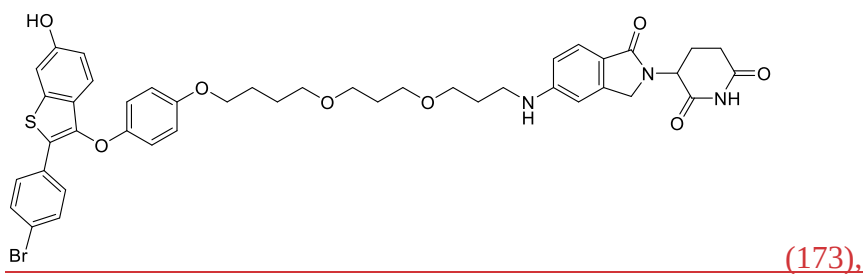
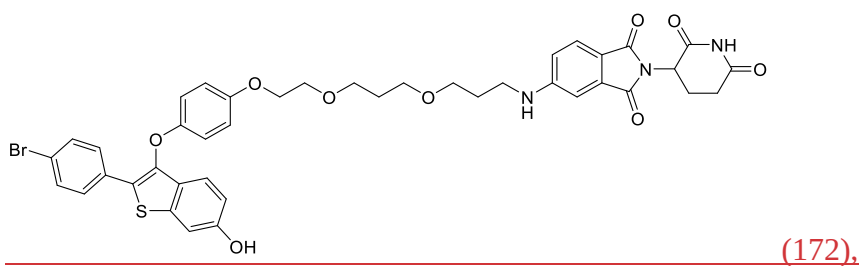
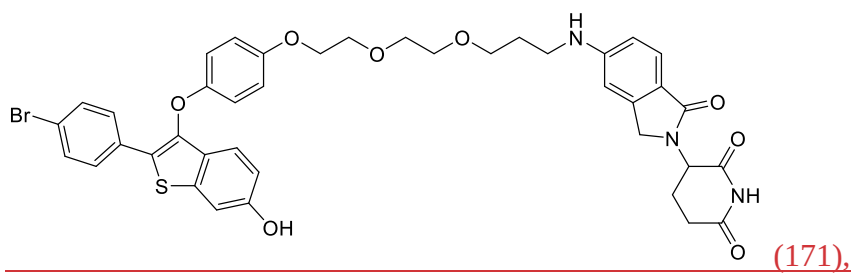


(85),

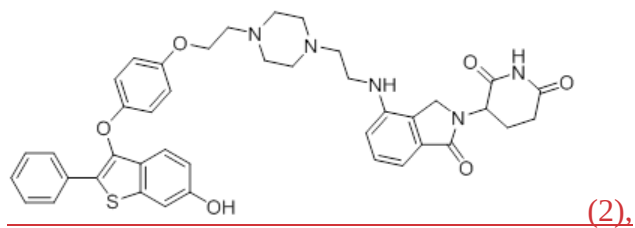
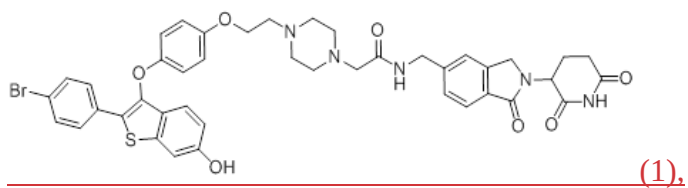


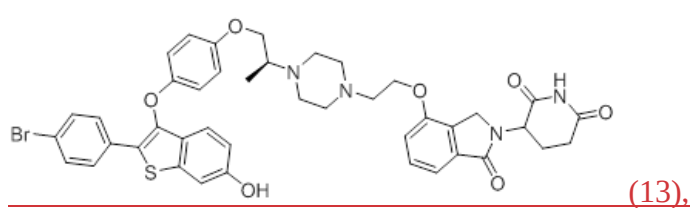
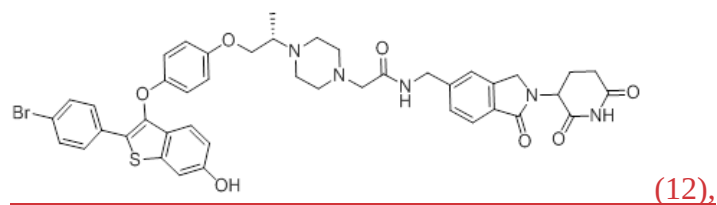
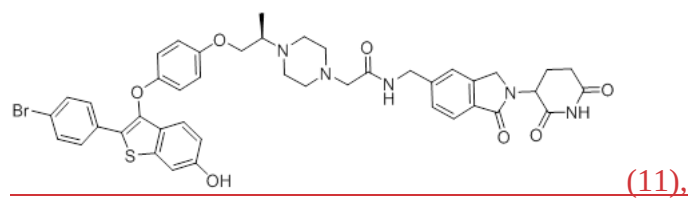
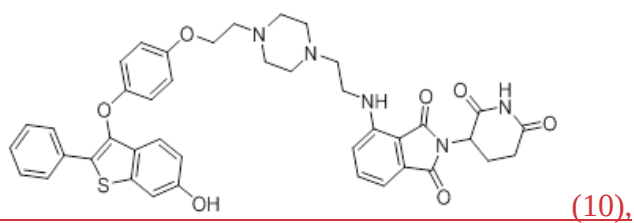
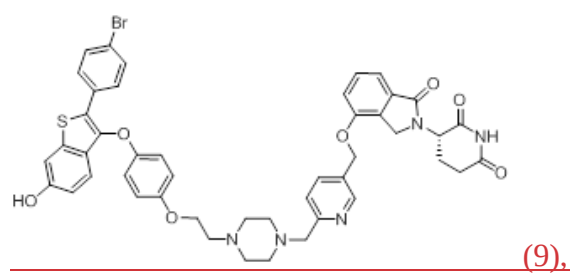
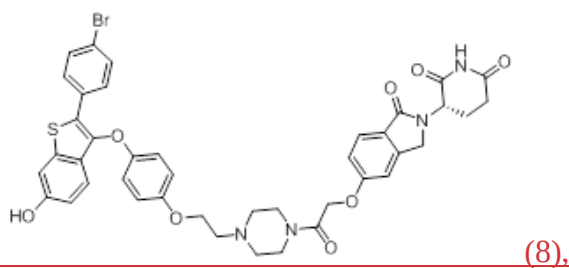
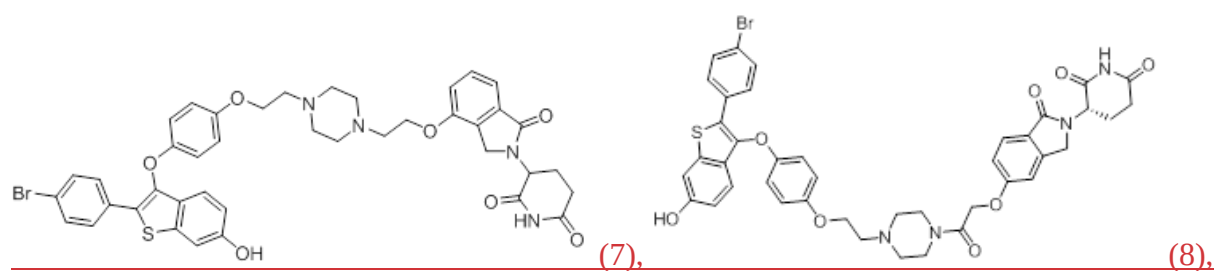
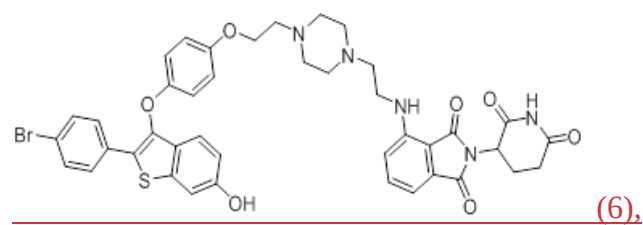
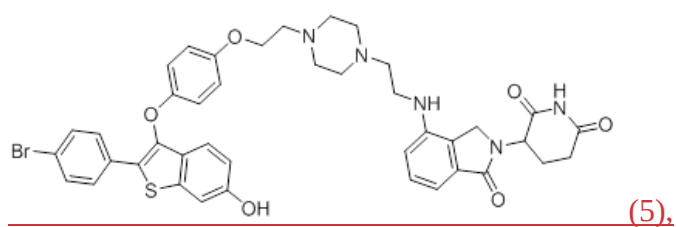
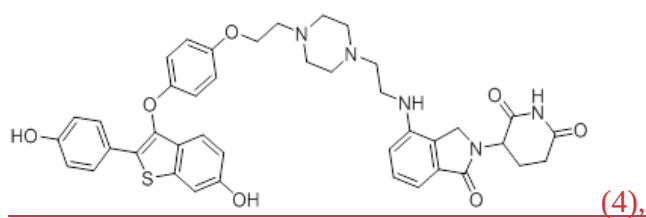
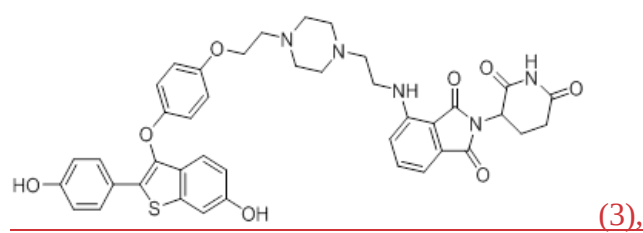
(86),

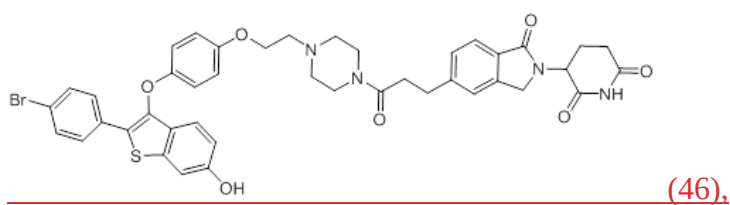
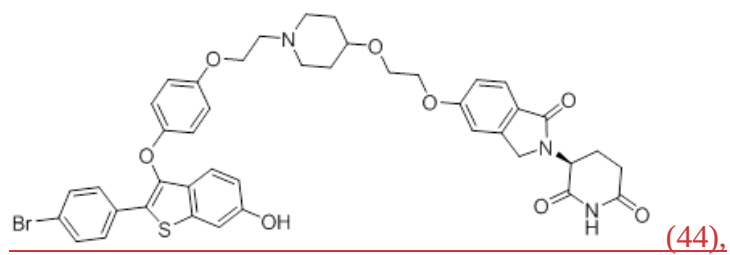
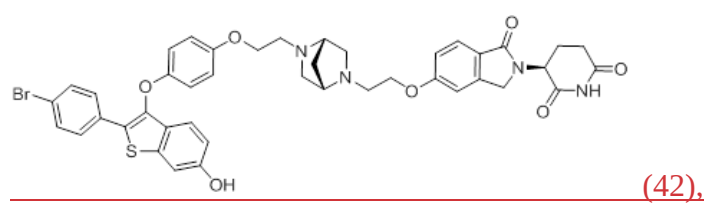
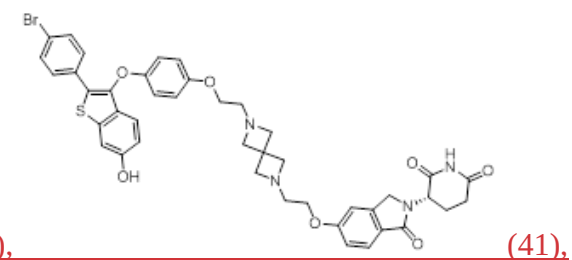
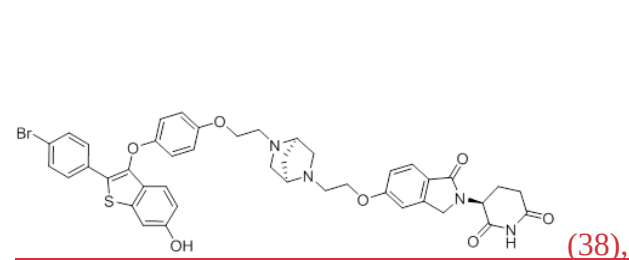
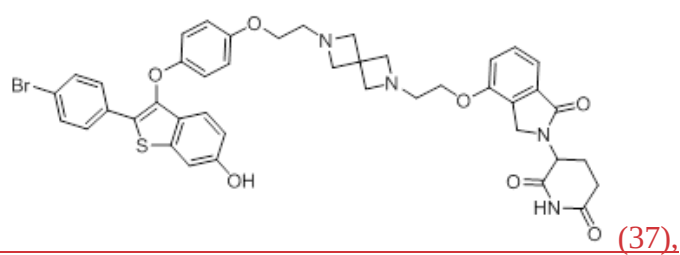
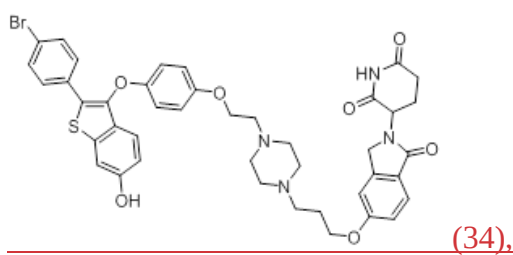
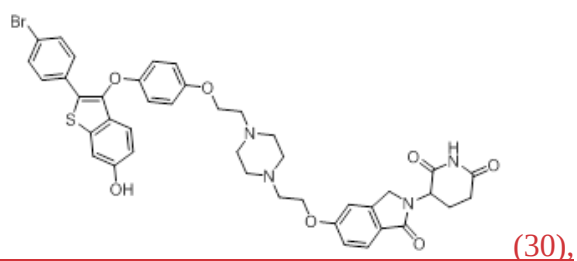
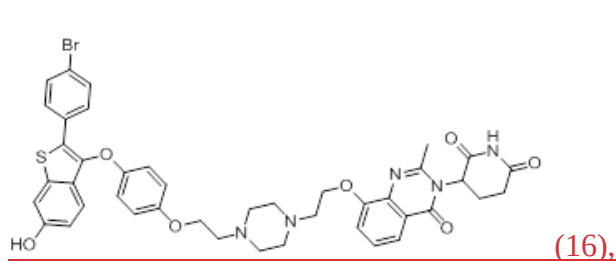
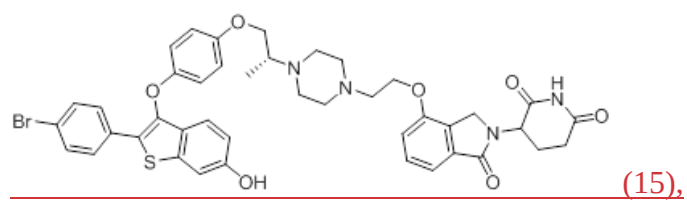
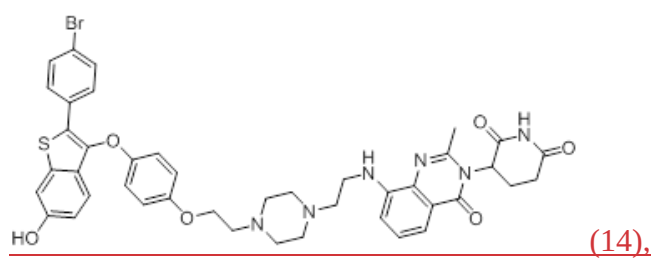


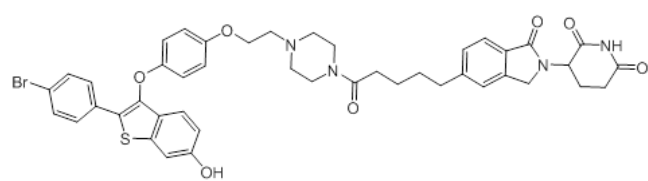


14. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos de:

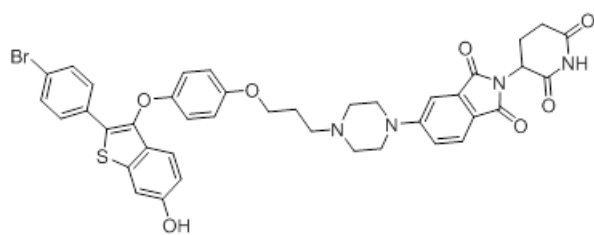




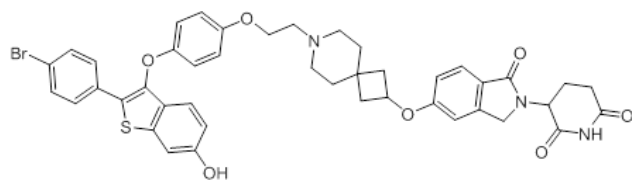




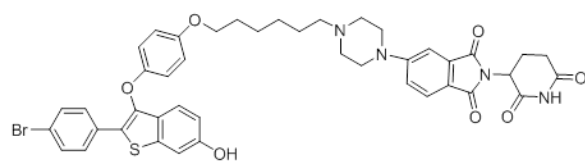
(47),



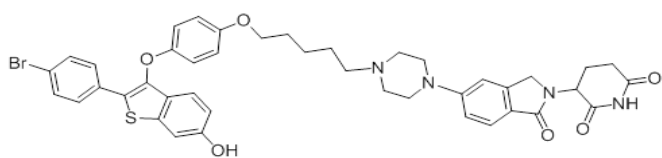
(49),



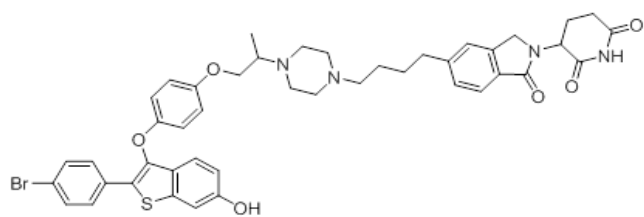
(50),



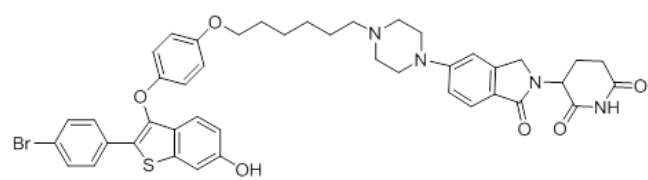
(51),



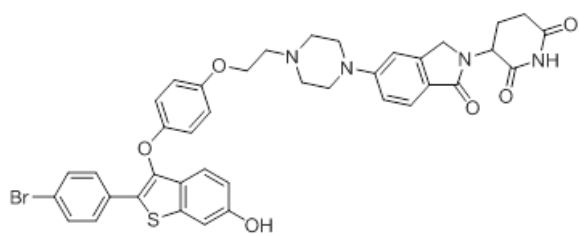
(52),



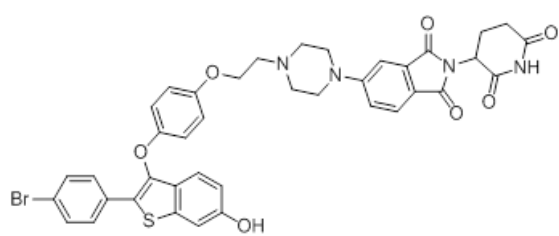
(53),



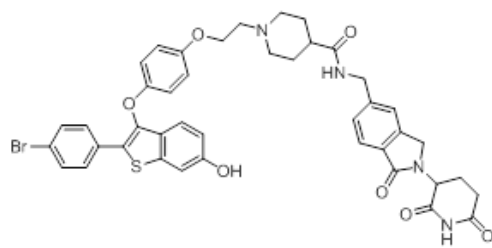
(54),



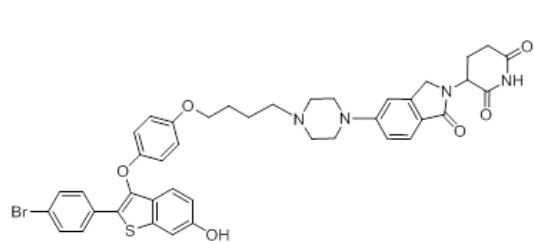
(55),



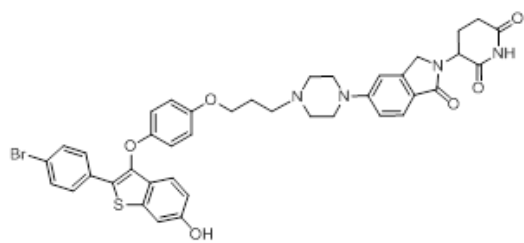
(56),



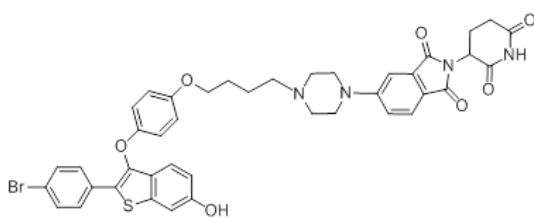
(57),



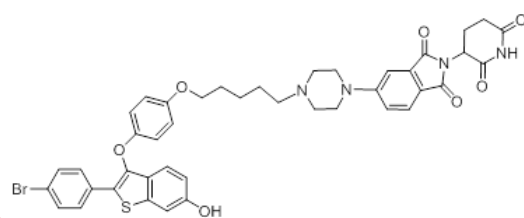
(58),



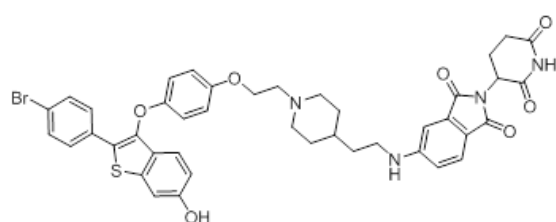
(59),



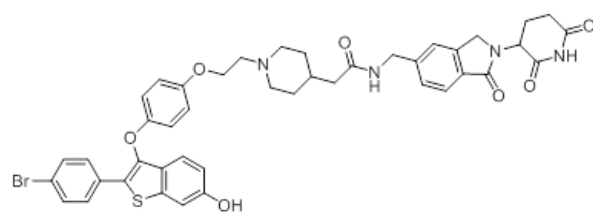
(60),



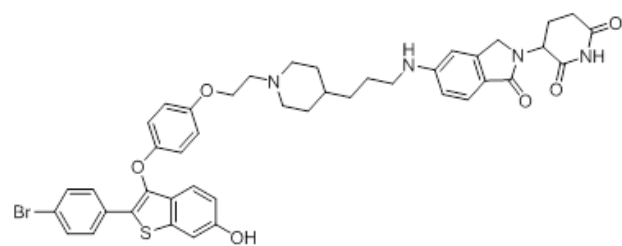
(61),



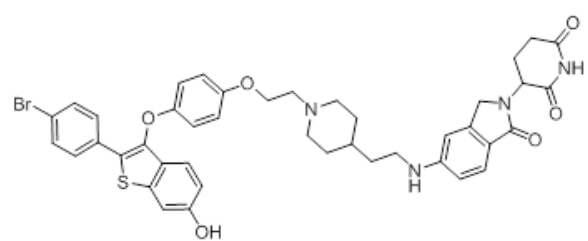
(62),



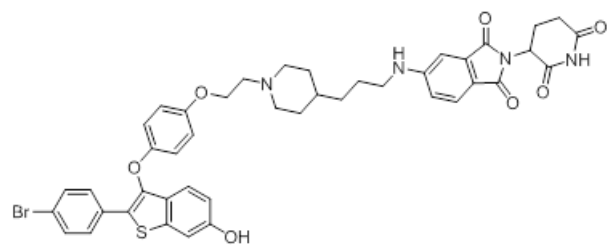
(63),



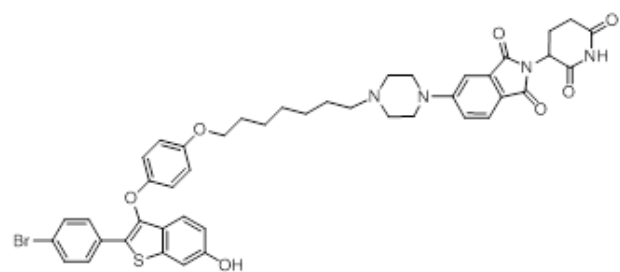
(64),



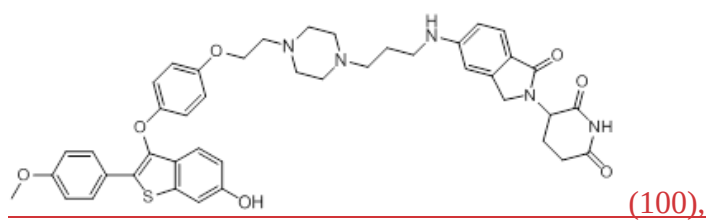
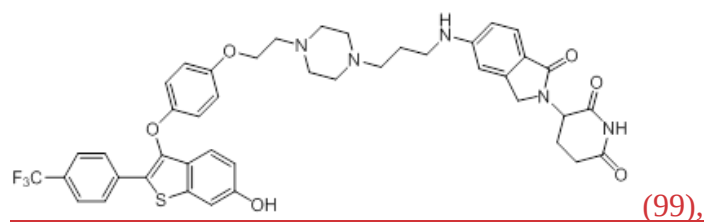
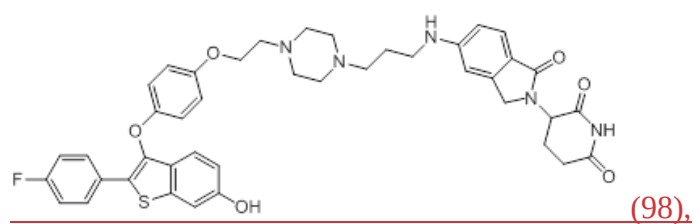
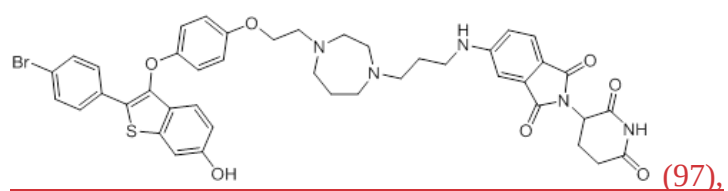
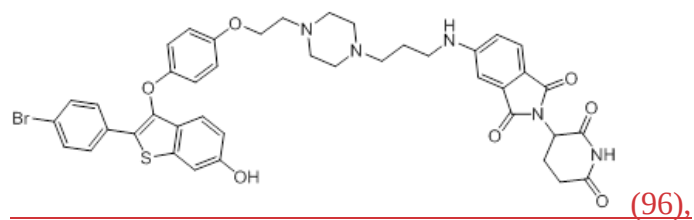
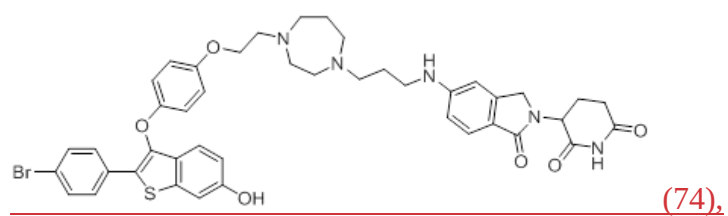
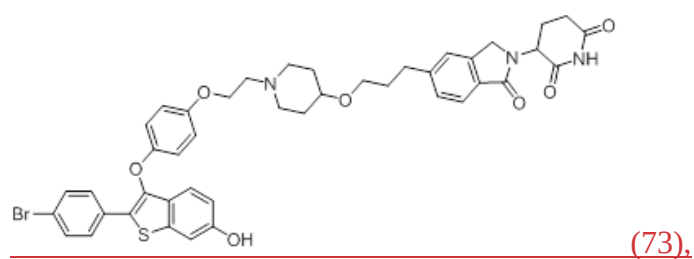
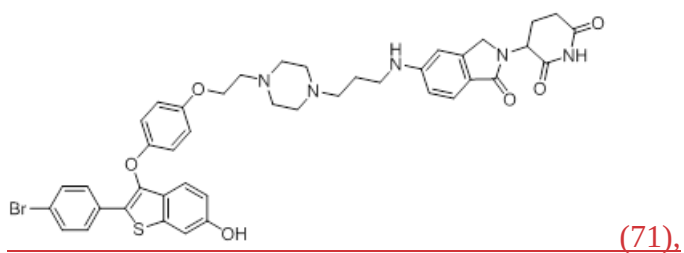
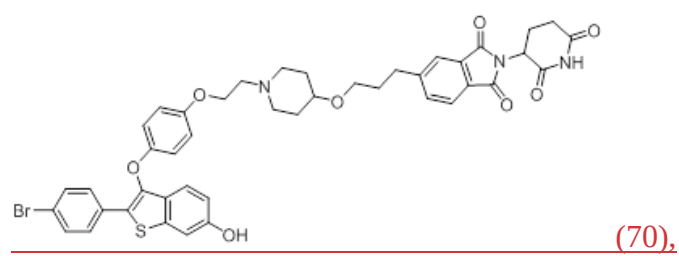
(65),

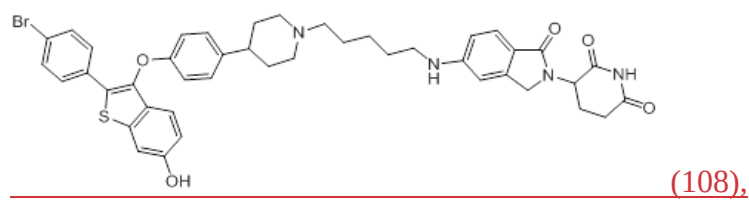
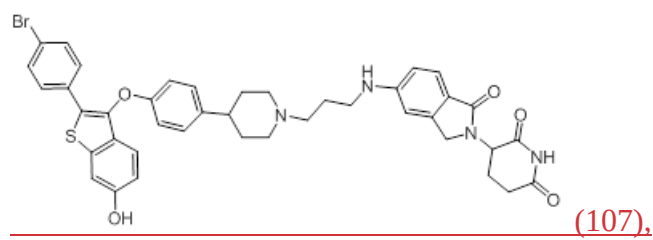
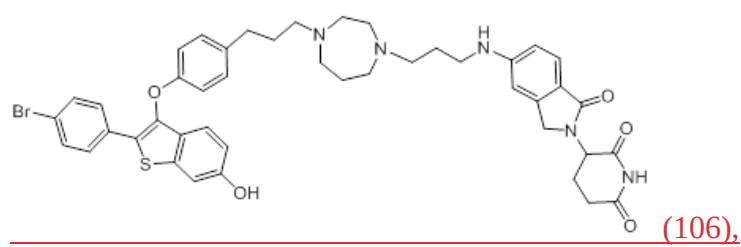
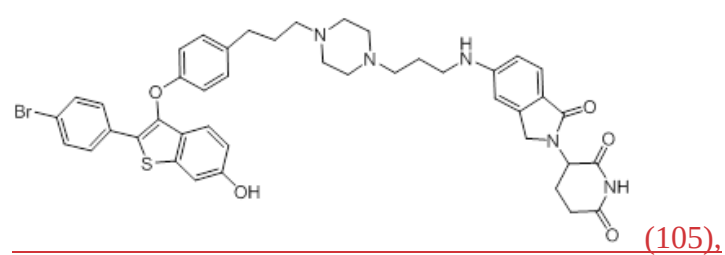
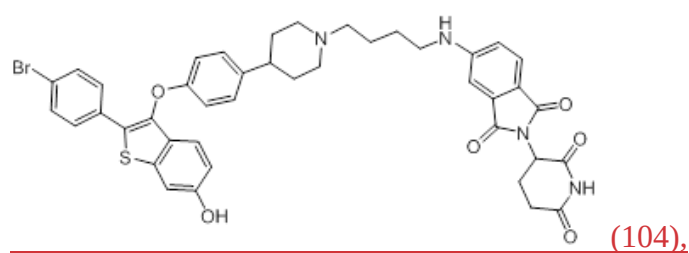
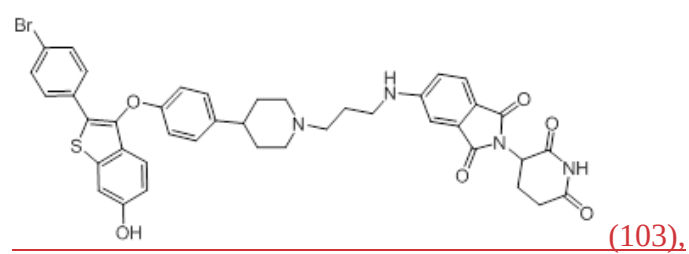
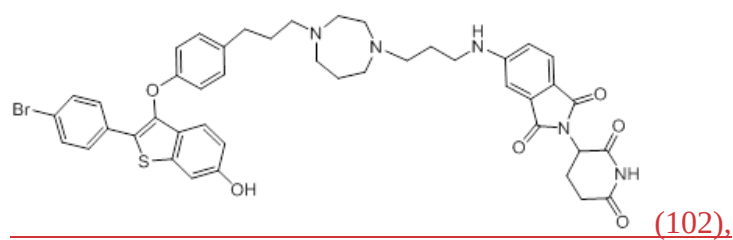
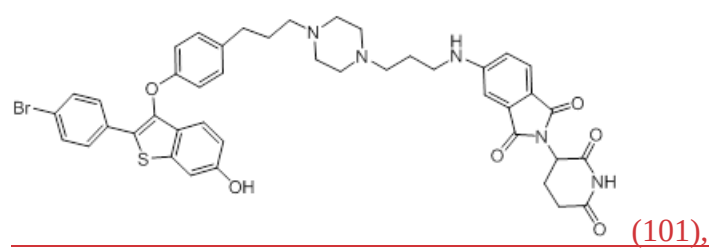


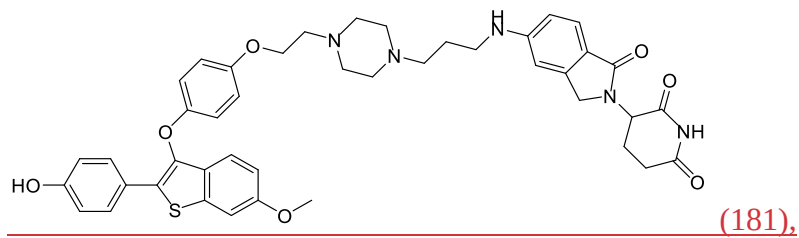
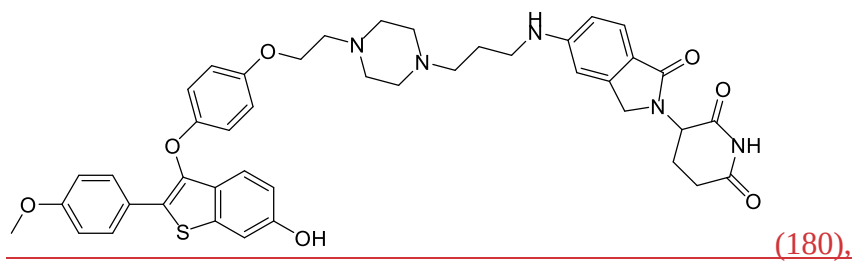
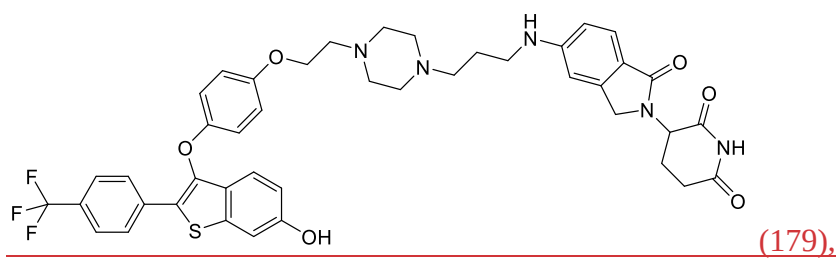
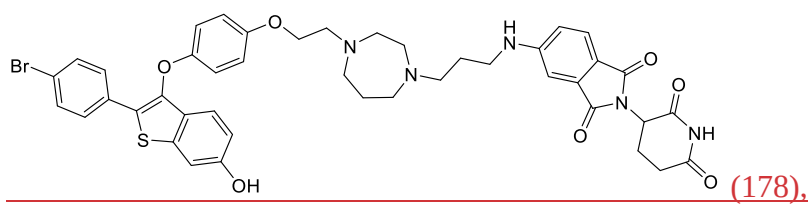
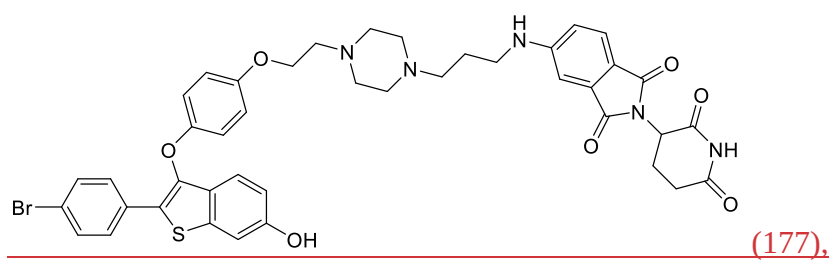
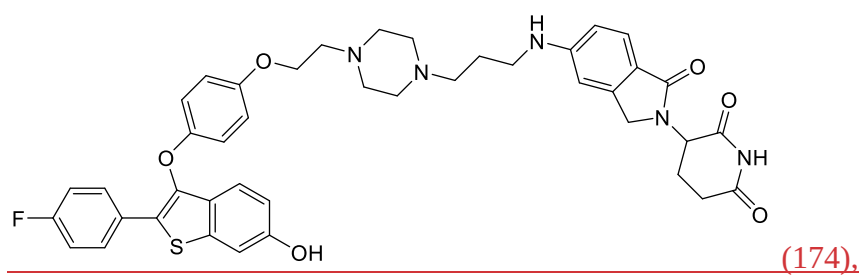
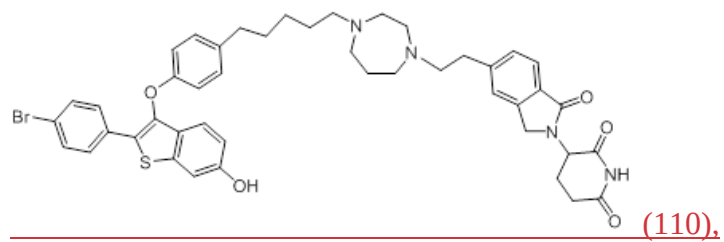
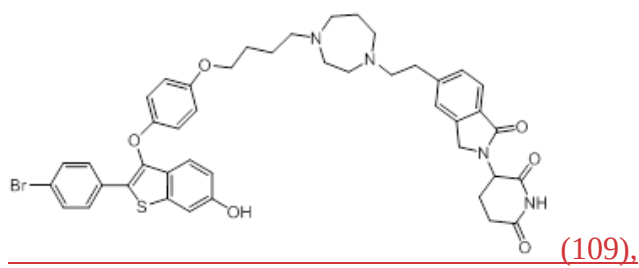
(68),

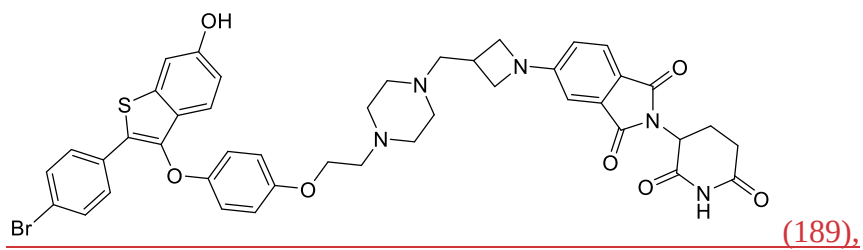
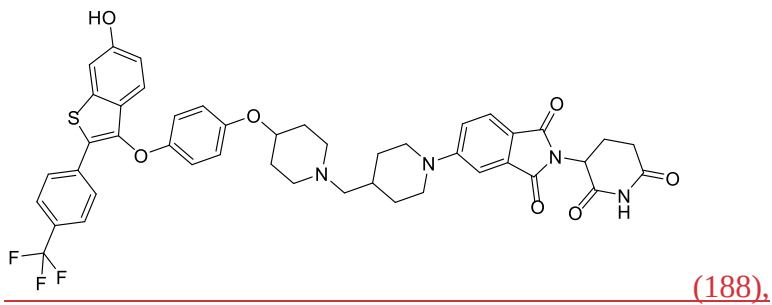
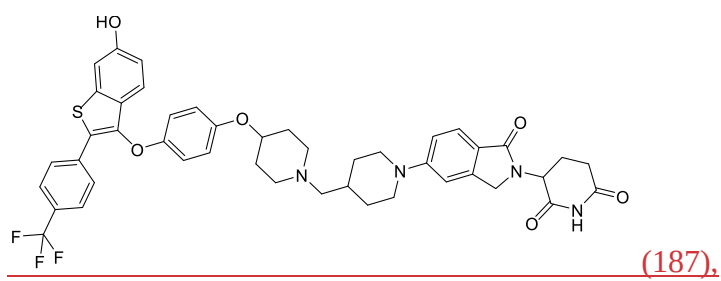
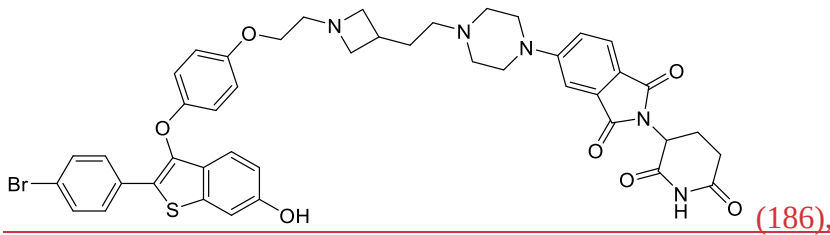
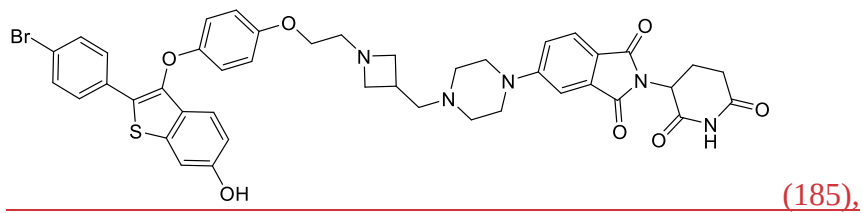
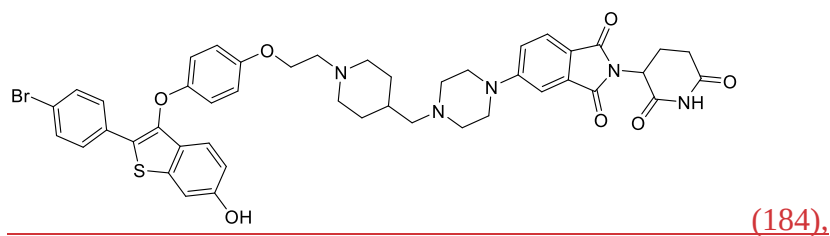
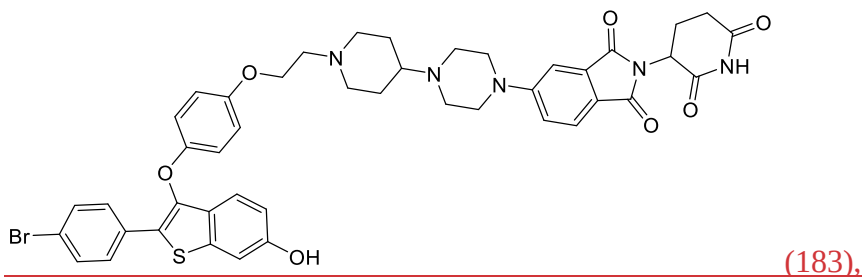
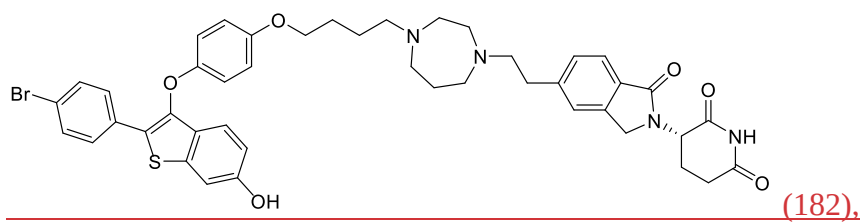


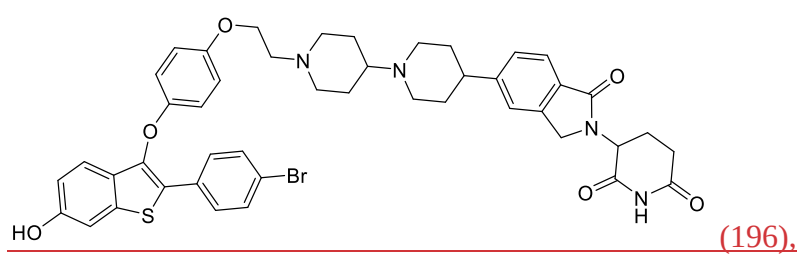
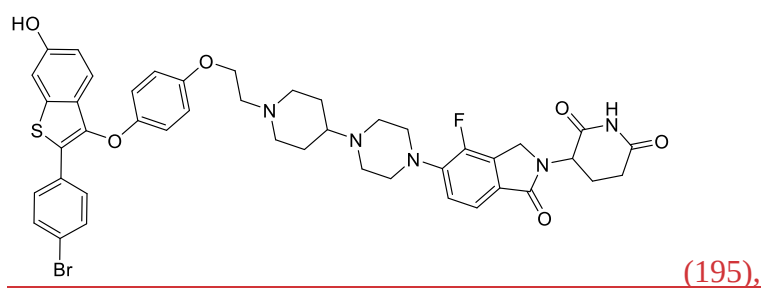
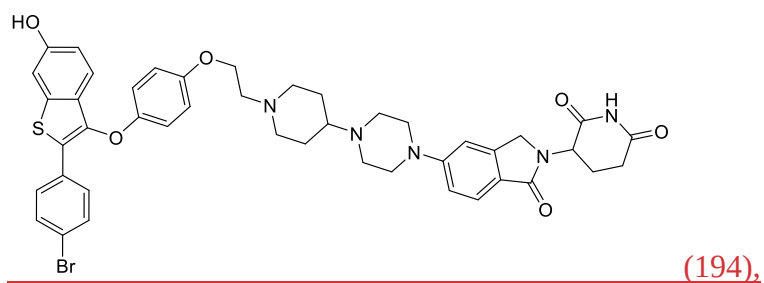
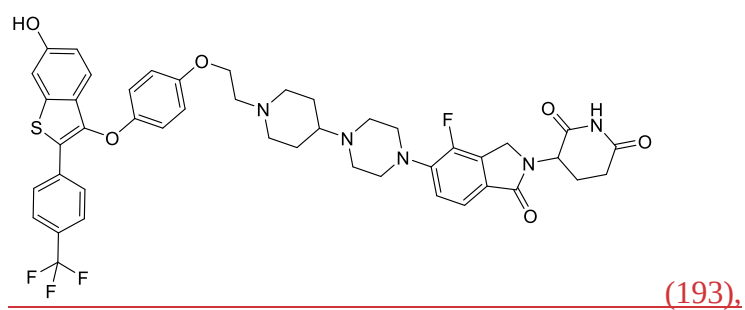
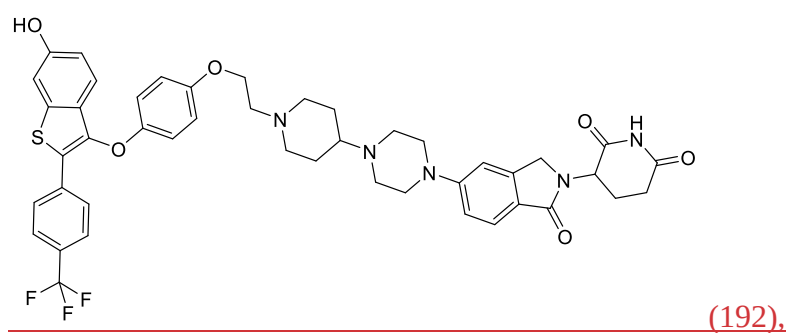
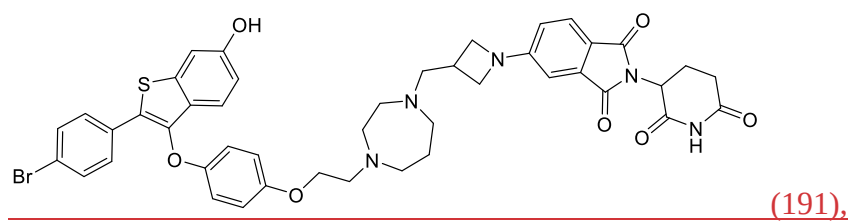
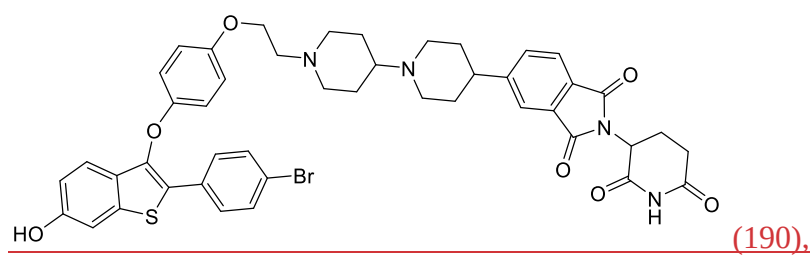
(69),

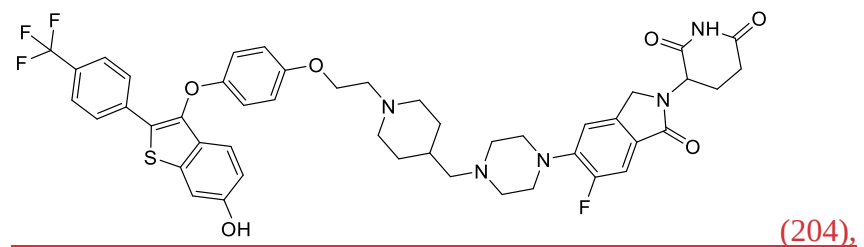
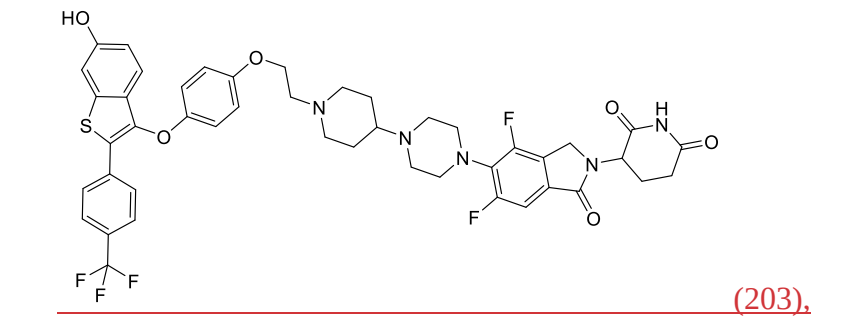
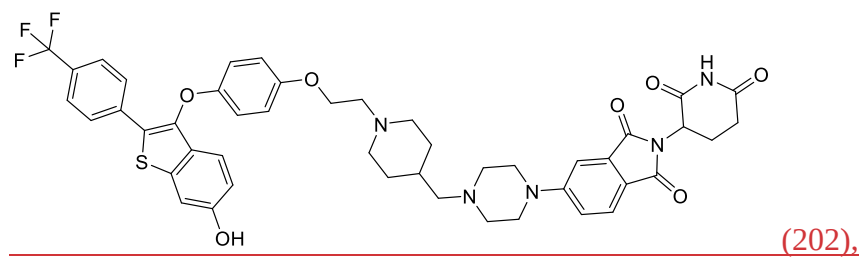
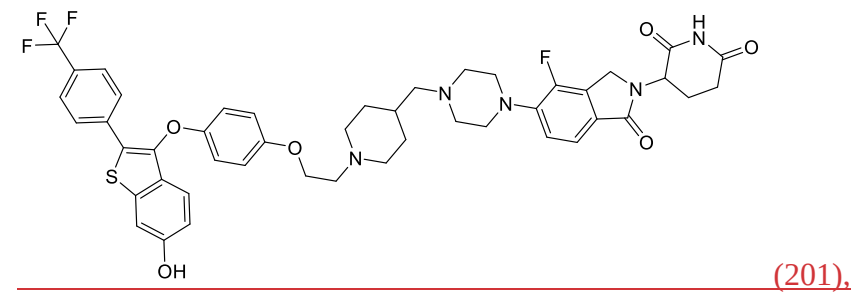
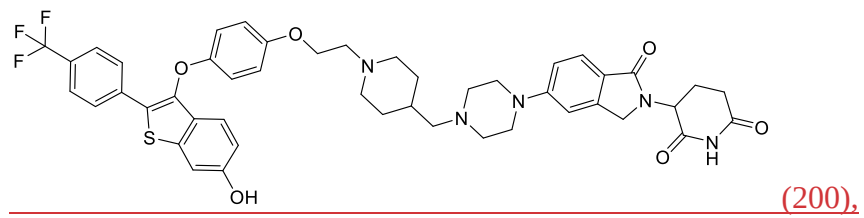
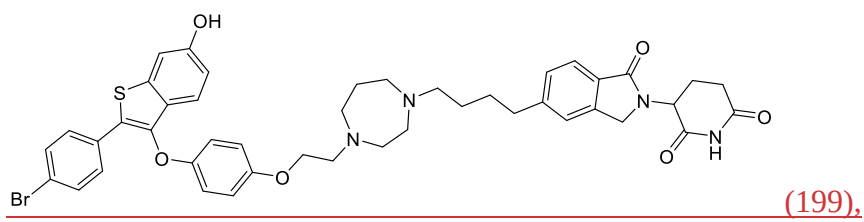
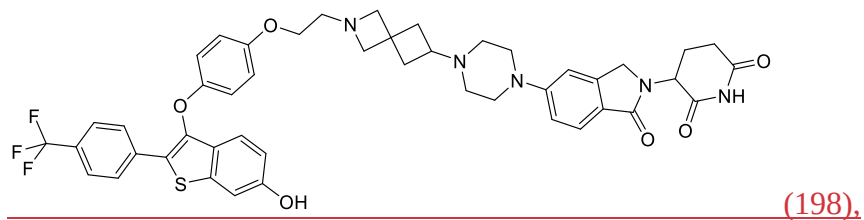
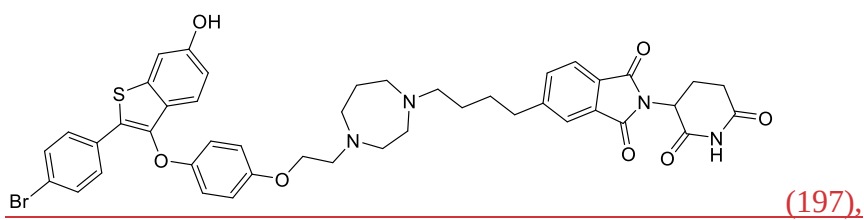


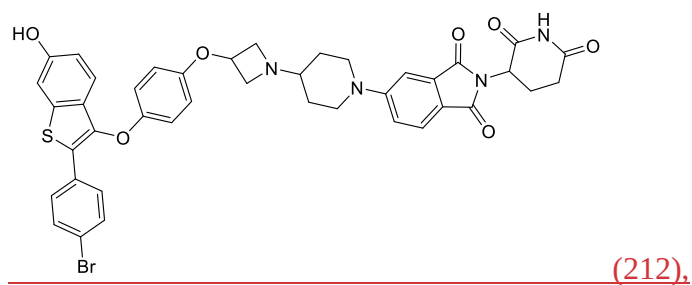
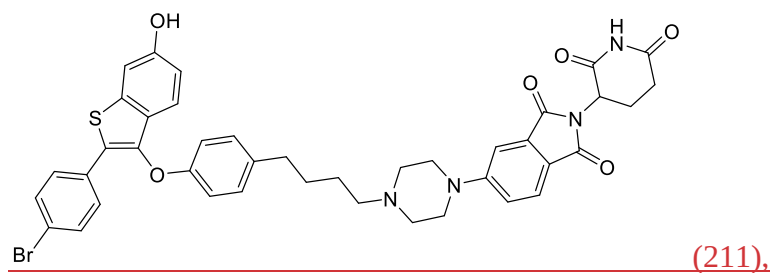
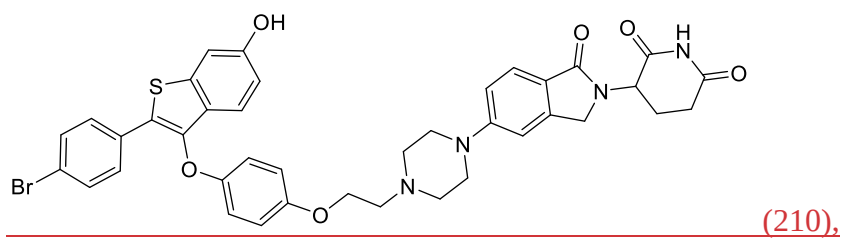
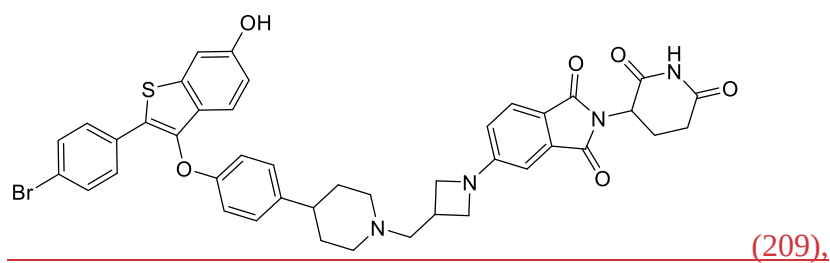
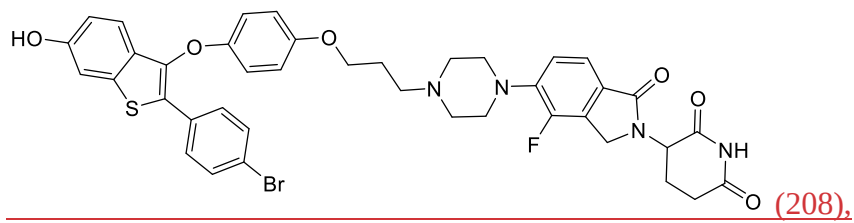
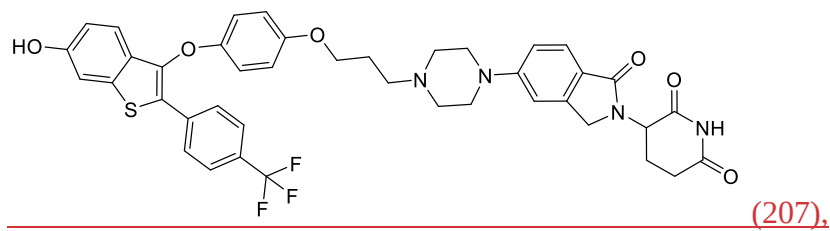
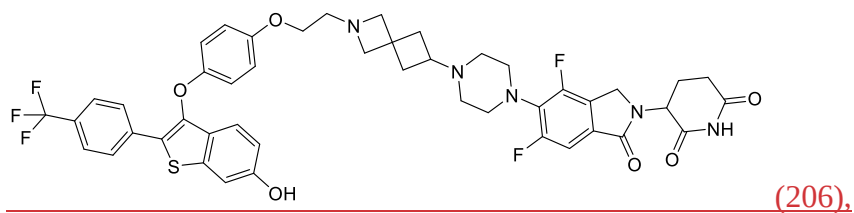
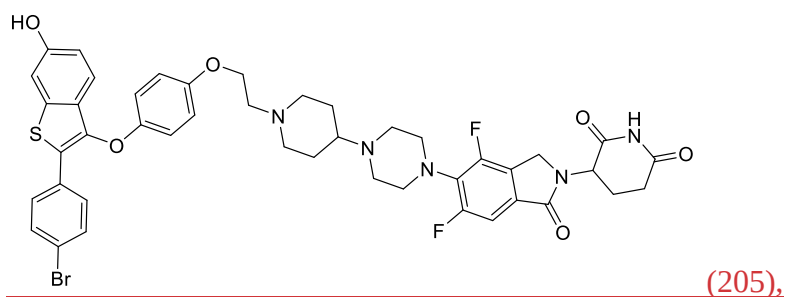


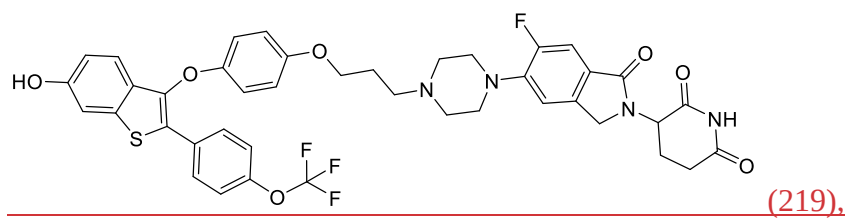
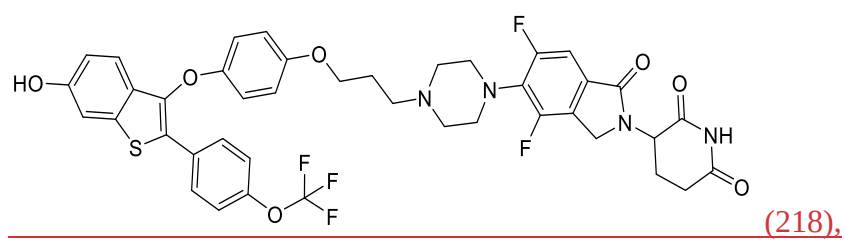
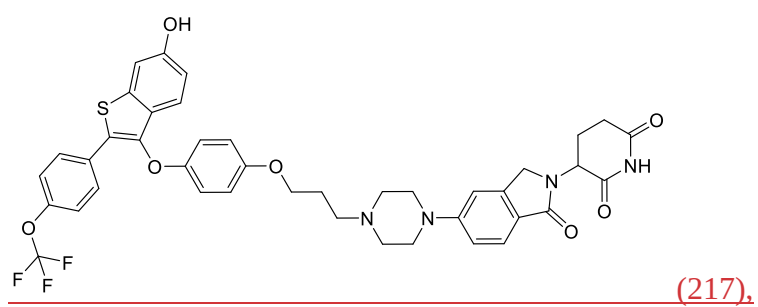
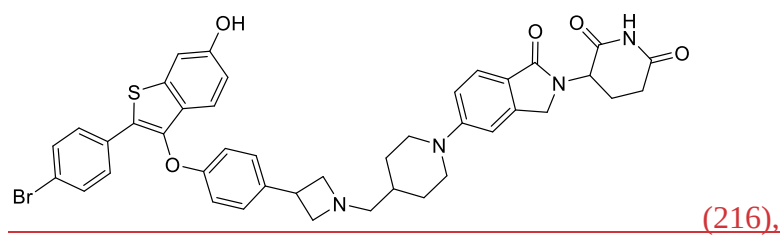
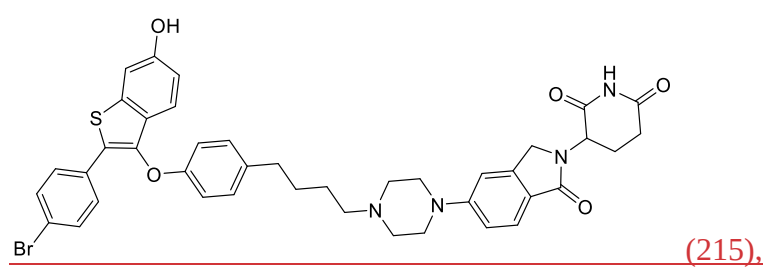
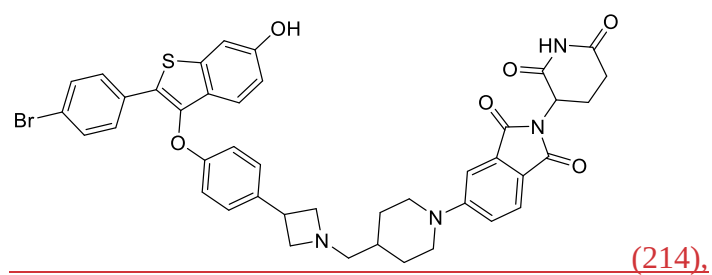
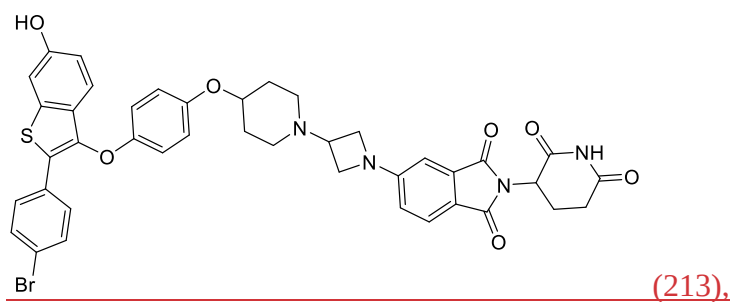


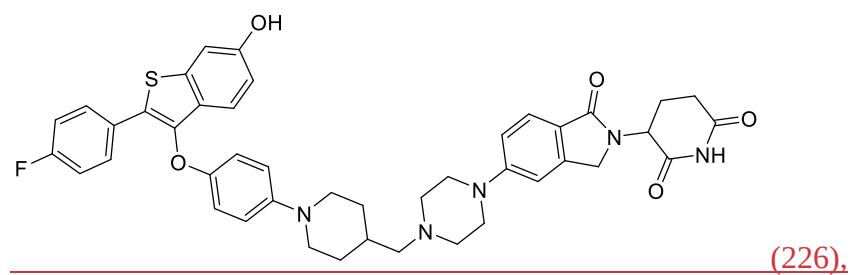
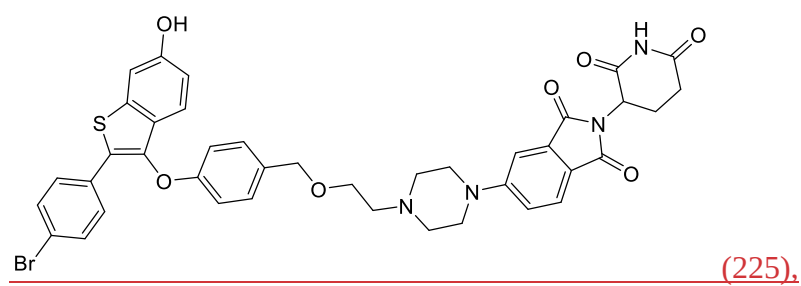
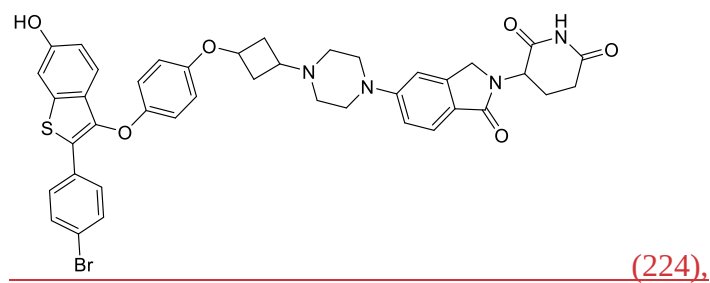
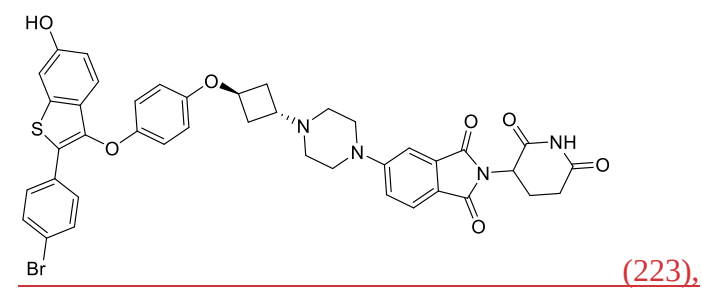
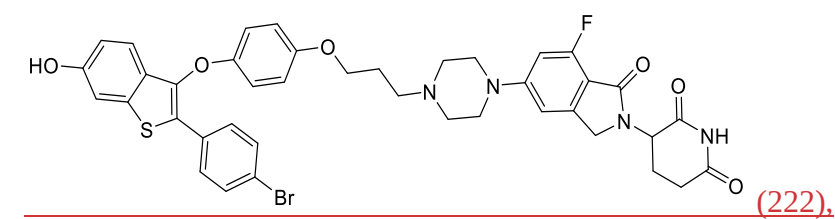
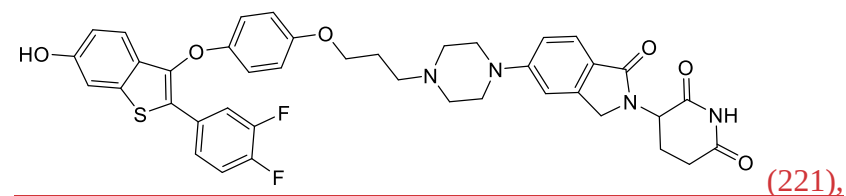
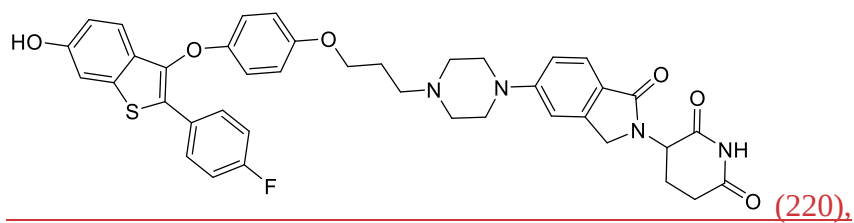


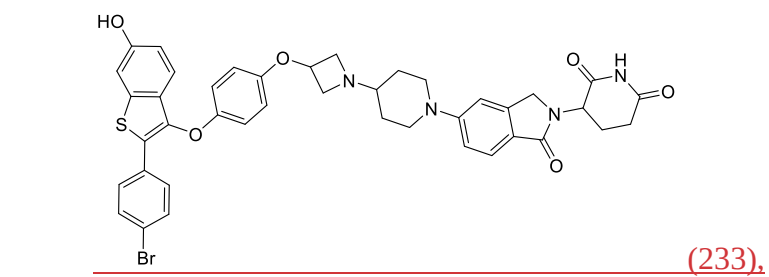
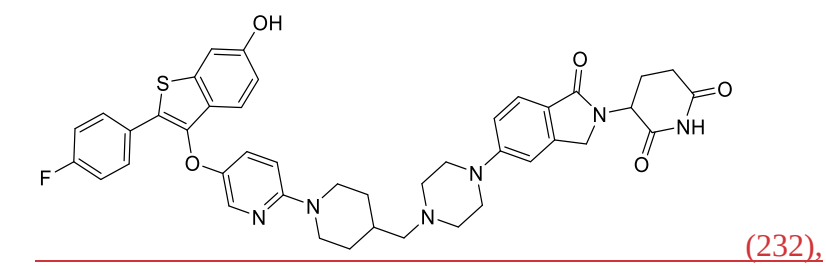
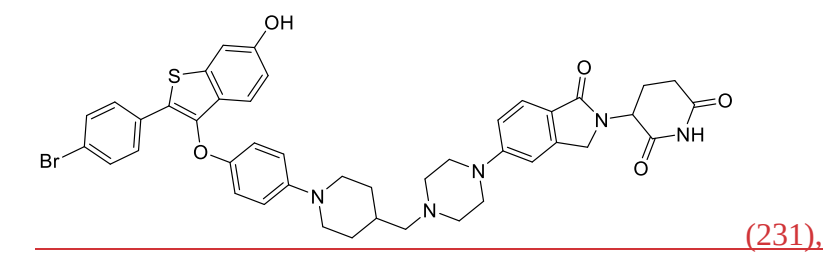
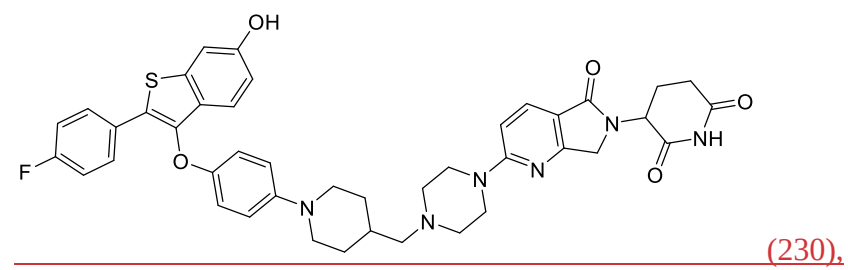
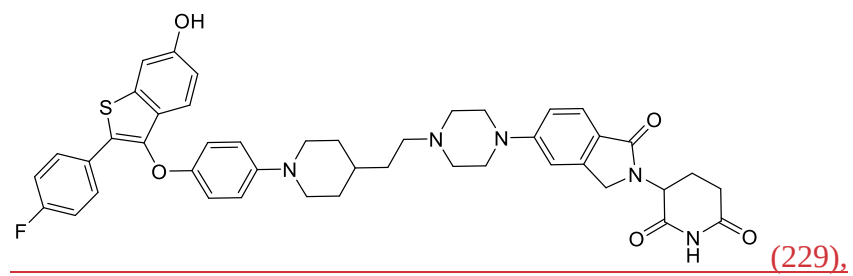
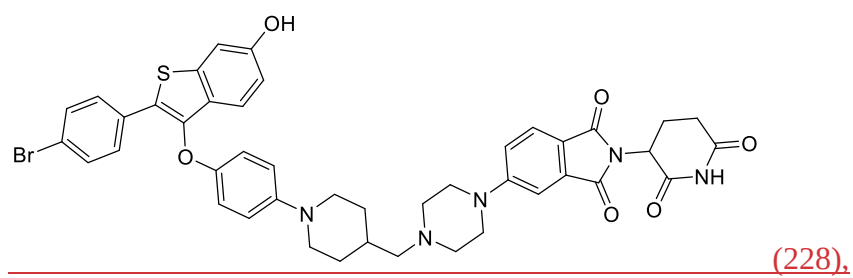
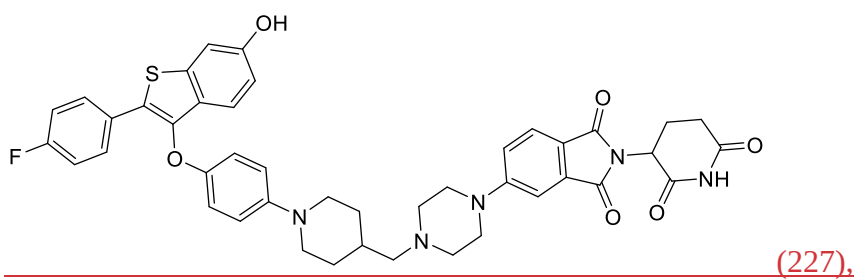


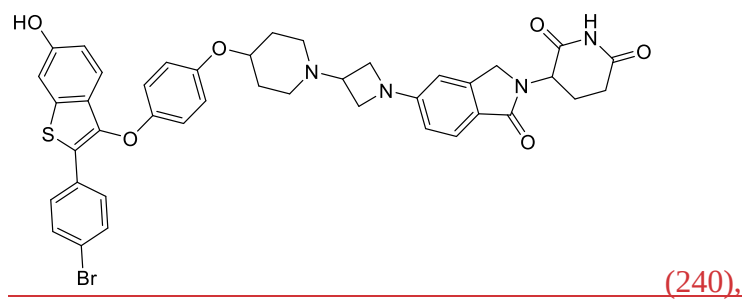
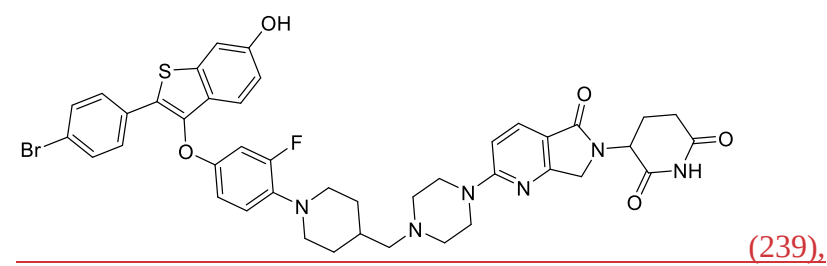
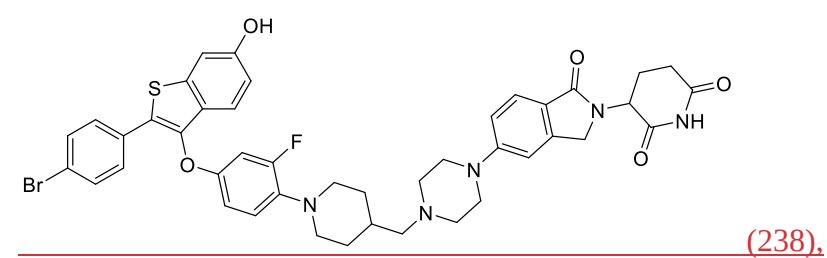
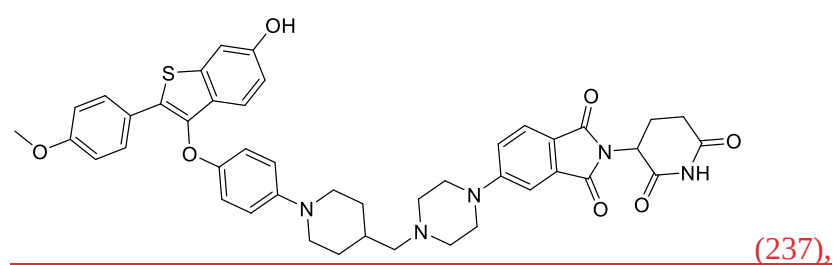
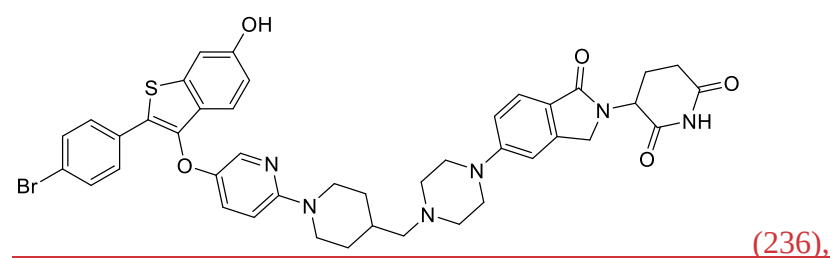
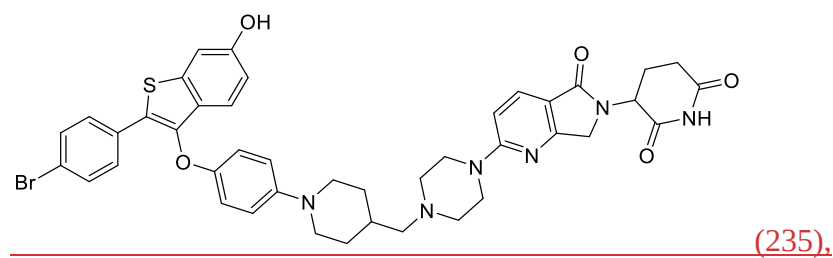
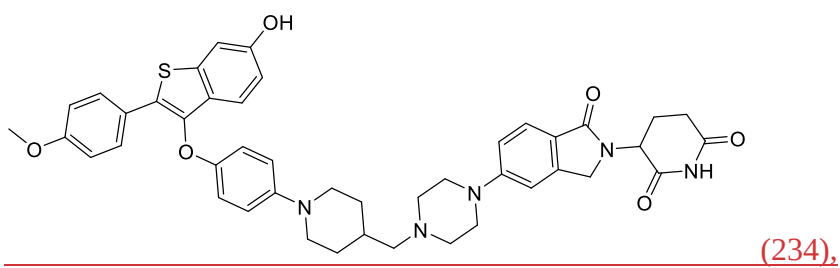


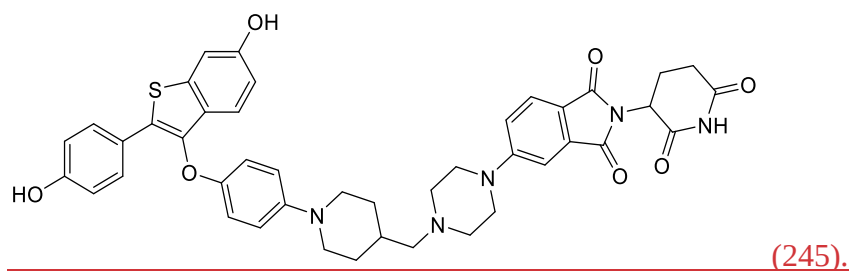
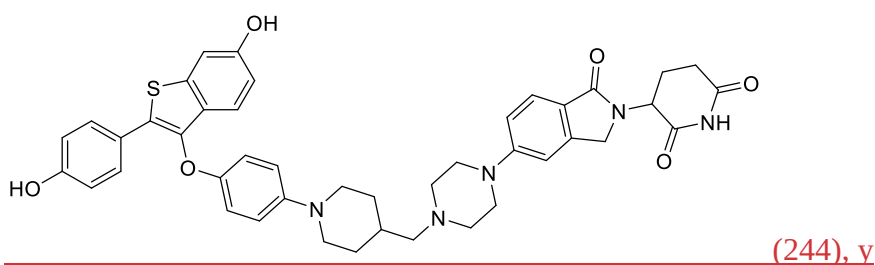
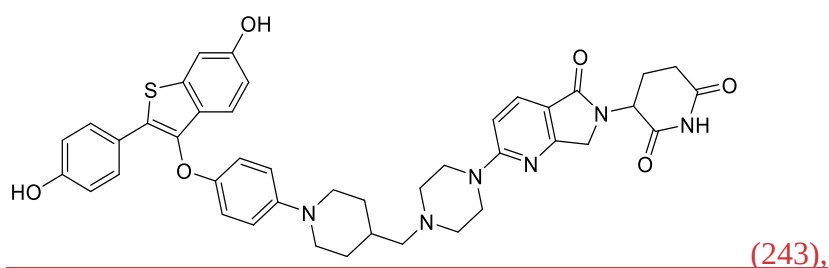
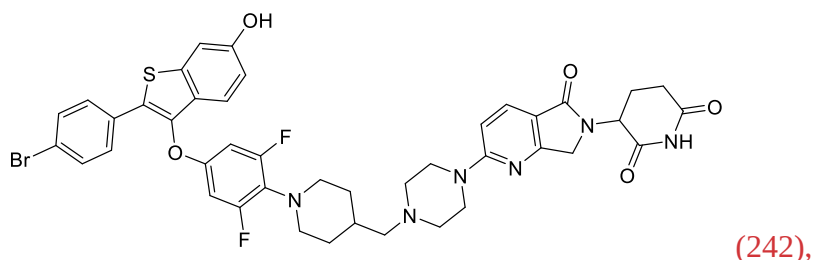
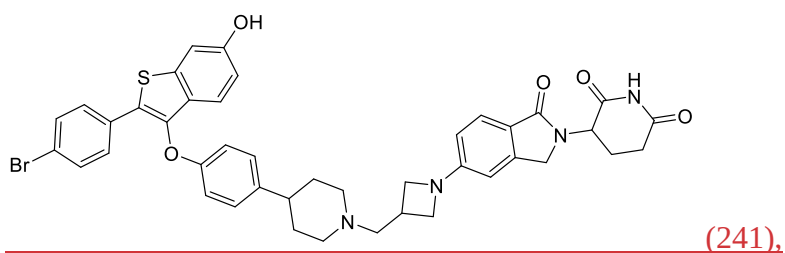












15. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-~~23~~14, y un portador aceptable farmacéuticamente.

16. La composición de conformidad con la reivindicación ~~24~~15, en donde la composición comprende, además, ~~al menos uno de un agente bioactivo adicional, u~~ otro compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-~~23~~14.

17. La composición de conformidad con la reivindicación ~~25~~15, en donde la composición~~el agente bioactivo adicional es~~ además comprende un agente anti-cáncer seleccionado de everolimus, pazopanib, un inhibidor de FLT-3, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de aurora quinasa, un modulador de PIK-1, un inhibidor de

Bcl-2, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un anticuerpo anti-HGF, un inhibidor de PI3 quinasa, un inhibidor de AKT, un inhibidor de mTORC1/2, un inhibidor de JAK/STAT, un inhibidor del punto de control-1 o 2, un inhibidor de la quinasa de adhesión focal, un inhibidor de Map quinasa quinasa (mek), un anticuerpo atrapador de VEGF, pemetrexed, erlotinib, ticilimumab, ipilimumab, vorinostat, etoposido, gemcitabina, doxorubicina, 5'-deoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, PD0325901, capecitabina, camptothecin, irinotecan, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, letrozol, DES(dietilstilbestrol), estradiol, estrógeno, bevacizumab, acetato de goserelina, acetato de leuprolido, pamoato de triptorelina, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, raloxifeno, acetato de megestrol, carboplatino, cisplatino, dacarbazina, metotrexato, vinblastina, vinorelbina, finasterida, arzoxifeno, prednisona, docetaxel, mitoxantrona, estramustina, ketoconazol, histrelin, triptorelina, buserelina, ciproterona, flutamida, bicalutamida, nilutamida, pamidronato, oxaliplatino, trastuzumab, paclitaxel, epirubicina, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, topotecan, y mezclas de los mismos.

18. Una composición que comprende un portador aceptable farmacéuticamente y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-~~23~~14 para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, ~~el método comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesite~~, en donde el compuesto es eficaz en tratar o aliviar al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno.

19. La composición de conformidad con la reivindicación ~~27~~18, en donde la cantidad eficaz es una cantidad para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se asocia con la acumulación y agregación del receptor de estrógenos.

20. La composición de conformidad con la reivindicación ~~27-18~~ o ~~28~~19, en donde la cantidad eficaz es una cantidad para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es un cáncer asociado con la acumulación y agregación del receptor de estrógeno.

21. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones ~~2718-~~209, en donde la cantidad eficaz es una cantidad para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es al menos uno de cáncer de mama, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, endometriosis o una combinación de estos.

22. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones ~~2718-~~3021, en donde la cantidad eficaz es una cantidad para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es cáncer de mama.