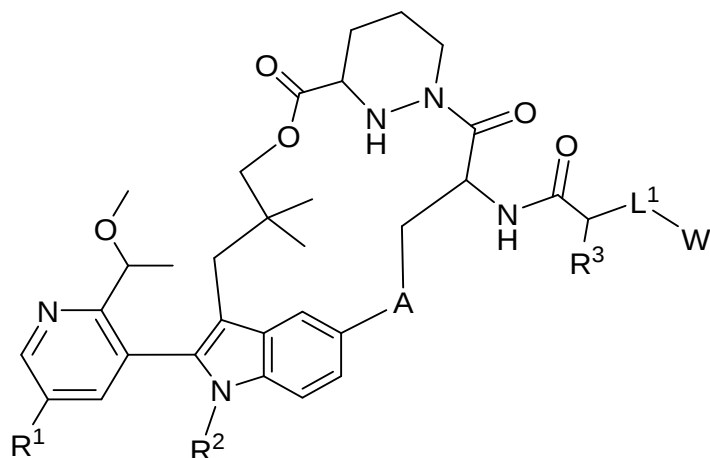


1
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de
Fórmula I:



Fórmula I

donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L¹ está ausente o es un enlazador;

W es un grupo de reticulación que comprende una vinil cetona, una vinil sulfona, inona, o una alquil sulfona;

R¹ es hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es tiazol opcionalmente sustituido, oxazol opcionalmente sustituido, morfolino opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirimidina opcionalmente sustituida, piperidinilo opcionalmente sustituido, oxadiazol, tiadiazol opcionalmente sustituido, triazol opcionalmente sustituido, tiomorfolino opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1 u 2, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde R² es:

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

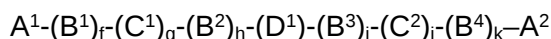
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el enlazador es la estructura de Fórmula III:

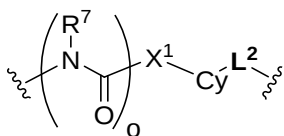


Fórmula III

en donde A^1 es un enlace entre el enlazador y $CH(R^3)$; A^2 es un enlace entre W y el enlazador; cada uno de B^1 , B^2 , B^3 , y B^4 , independientemente, se selecciona de alquileno C_1-C_2 opcionalmente sustituido, heteroalquileno C_1-C_3 opcionalmente sustituido, O, S, y NR^N ; R^N es, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroalquilo C_1-C_7 opcionalmente sustituido; C^1 y C^2 se selecciona cada uno, independientemente, de carbonilo, tiocarbonilo, sulfonilo o fosforilo; f, g, h, i, j, y k son cada uno, independientemente, 0 o 1; y D^1 es alquileno C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenileno C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinileno C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, polietilen glicoleno C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, o heteroalquileno C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, o un enlace químico que enlaza $A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-$ a $-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el enlazador es o comprende un resto cíclico.

11. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el enlazador tiene la estructura de la Fórmula IIIa:



Fórmula IIIa,

donde o es 0 o 1;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

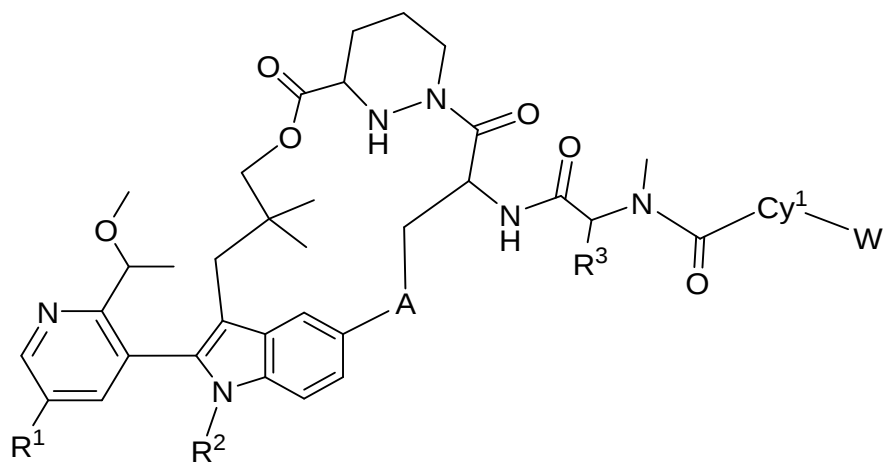
X¹ está ausente, alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, O, NCH₃, o heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

Cy es cicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

L² está ausente, es -SO₂-, -NH-, alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto no es un compuesto de la Tabla 2.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula II-5:



Fórmula II-5

en donde Cy¹ es heterocicloalquileo espirocíclico de 8 a 11 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquileo bicíclico de 7 a 9 miembros opcionalmente sustituido; y

en donde W comprende una vinil cetona o una vinil sulfona.

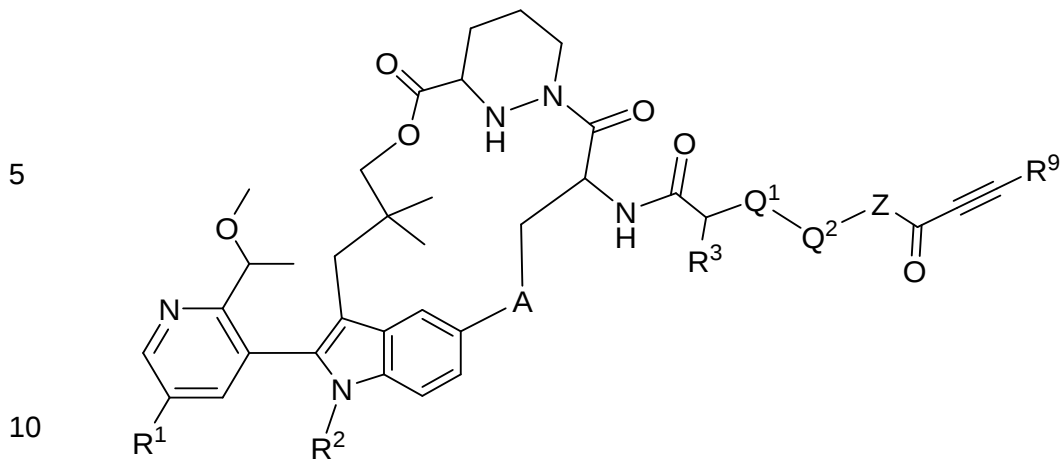
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es un grupo de reticulación que comprende una vinilcetona.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es un grupo de reticulación que comprende una vinilsulfona.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es un grupo de reticulación que comprende una inona.

17. El compuesto de la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

que tiene la estructura de Fórmula II-6:



Fórmula II-6,

en donde Q¹ es CH₂, NR^N, u O;

Q² es CO, NR^N, u O; y

Z es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o

en donde Q¹-Q²-Z es un heterocicloalquileno espirocíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

18. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que se selecciona de la Tabla 1.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. Un conjugado, o sal de este, que comprende la estructura de Fórmula V:

M-L-P

Fórmula V,

donde L es un enlazador;

P es un resto orgánico monovalente; y

M tiene la estructura de Fórmula VIa:

a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

21. Un conjugado, o sal de este, que comprende la estructura de Fórmula V:

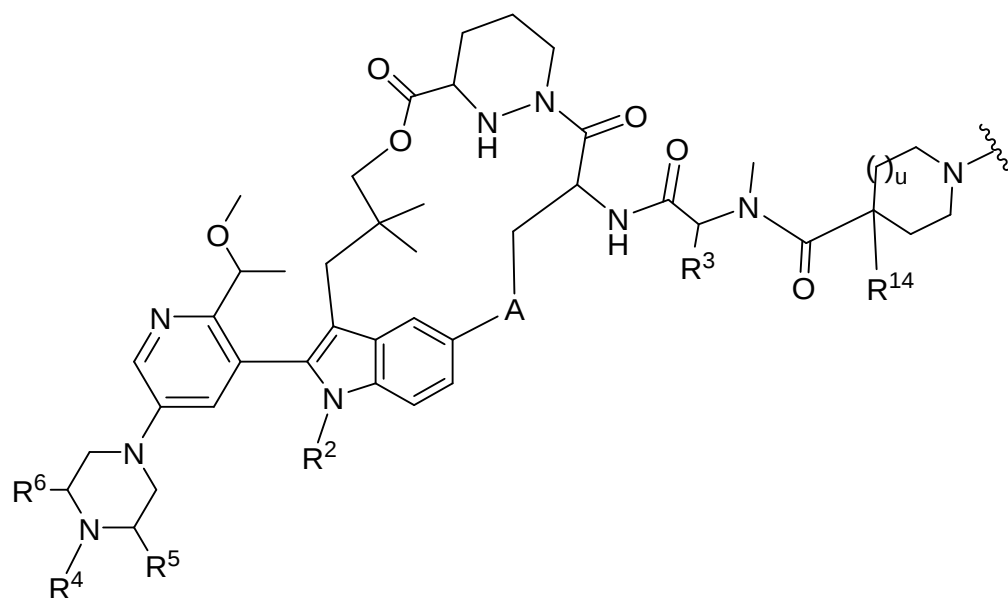
M-L-P

Fórmula V,

donde L es un enlazador;

P es un resto orgánico monovalente; y

M tiene la estructura de Fórmula VIb:



Fórmula VIb,

donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido.

R¹⁴ es fluoro, hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

u es 0 o 1; y

R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R⁴ y R⁵ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente

sustituido; o

R^4 y R^6 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

22. Un conjugado, o sal de este, que comprende la estructura de Fórmula V:

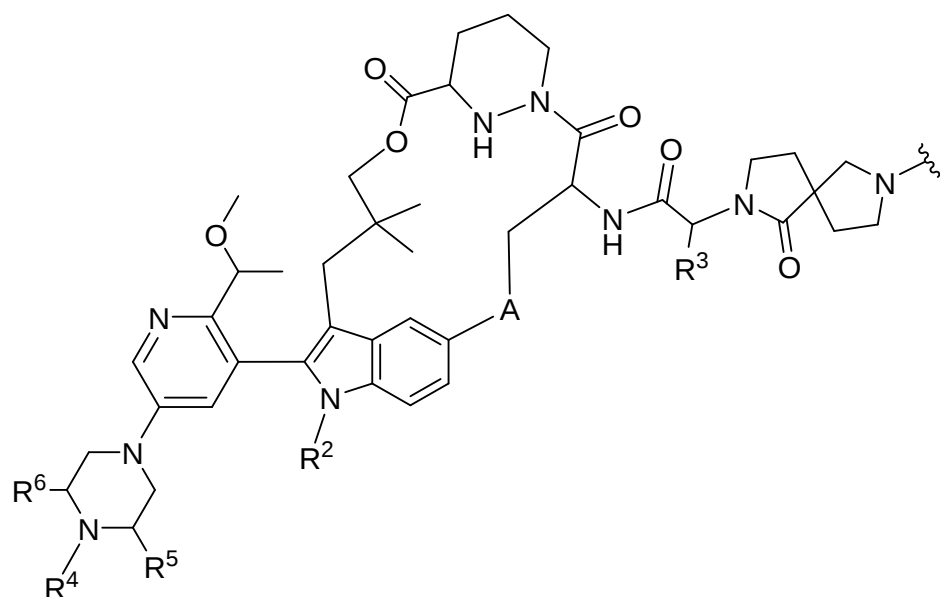
M-L-P

Fórmula V,

donde L es un enlazador;

P es un resto orgánico monovalente; y

M tiene la estructura de Fórmula VIc:



Fórmula VIc,

donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido;

y

R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o

R^4 y R^5 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3

a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^6 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

23. Un conjugado, o sal de este, que comprende la estructura de Fórmula V:

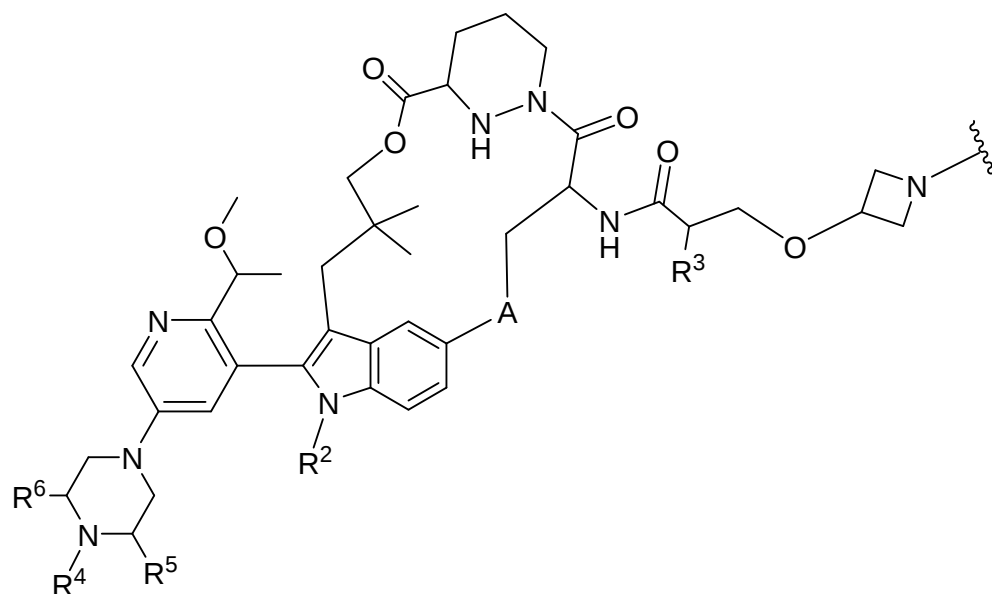
M-L-P

Fórmula V,

donde L es un enlazador;

P es un resto orgánico monovalente; y

M tiene la estructura de Fórmula VIa:



Fórmula VIa,

donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido;

y

R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o

R⁴ y R⁵ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

5

R⁴ y R⁶ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

10

24. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la reivindicación 19.

15

25. Un método para tratar un trastorno relacionado con la proteína Ras en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la reivindicación 19.

20

26. Un método para inhibir una proteína Ras en una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la reivindicación 19.

25

30

35