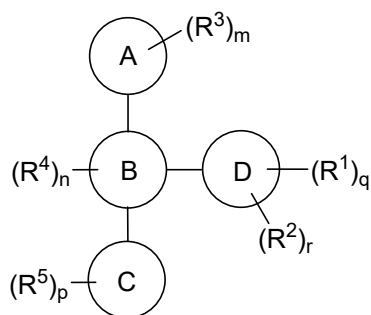


1. Un compuesto con la fórmula I:



I

- 5 o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico) de este, en el que:
- El anillo A se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;
- El anillo B se selecciona de un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y fenilo;
- 10 El anillo C se selecciona de fenilo; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 8 miembros; un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heterocíclico espirofusionado de 7 a
- 15 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada uno de los anillos fenilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente fusionado al anillo E;
- El anillo D se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y fenilo, en donde cada uno de los
- 20 anillos heteroarilo y fenilo está opcionalmente fusionado al anillo F;
- El anillo E se selecciona de un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos que se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico espirofusionado de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo de heteroarilo de 5 a 6
- 25 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s casos de R^5 ;
- El anillo F se selecciona de fenilo; un anillo carbocíclico de 5 a 6 eslabones; un anillo heterocíclico de 5 a 7 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el anillo F está sustituido por instancias u
- 30 de $-L-W$ e y instancias de R^2 ;
- R^1 se selecciona de $-L-W$, Anillo D' o una cadena alifática C_{1-6} bivalente sustituida con Anillo D';

cada -L-W es -CN, o:

cada L es independientemente una cadena alifática C₁₋₈ lineal o ramificada bivalente en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de -N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO₂-, -CH(X)-, -C(X)₂-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO₂N(R)-, y -N(R)SO₂-;

cada W es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, o un anillo arilo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado de 3-10 eslabones opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada X es independientemente halógeno, -OR o -CN;

10 cada anillo D' es independientemente un anillo carbocíclico de 4 a 6 eslabones o un anillo heterocíclico de 4 a 6 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el anillo D' está sustituido con instancias t de -L-W;

cada R² y R^{2'} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR y alquilo C₁₋₆;

cada R³ se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, -O(CH₂)_vCy, -OCH₂CH₂OR, y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

15 cada Cy es independientemente un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico 3 a 6 eslabones, o un anillo heterocíclico 4 a 6 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde Cy está sustituido con 0-2 instancias de R⁶;

cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

cada uno de R⁵ y R^{5'} se selecciona independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, -(CH₂)_xC(O)N(R)₂, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)(CH₂)_xCy, -(CH₂)_xC(O)Cy, -OC(O)R, -C(O)OR, -SO₂R, -N(R)SO₂R, -N=S(O)(R)₂, -SO₂N(R)₂, -P(O)R₂, -(CH₂)_xCy, -O(CH₂)_xCy, y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

25 cada R⁶ se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R, -C(O)OR, -SO₂R, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, y un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆; un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo de arilo de 10 miembros; y un anillo de heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

30 cada R es independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C₁₋₆; un anillo carbocíclico de 3 a 6 eslabones; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 eslabones; y un anillo heteroarilo

de 9 a 10 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

5 p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0 o 1;

r es 0, 1, o 2;

s es 0, 1, 2 o 3;

t es 0, 1, o 2;

10 u es 0 o 1;

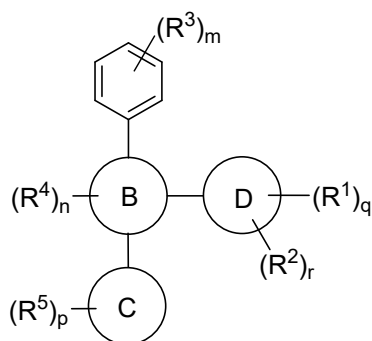
cada v es independientemente 0, 1 o 2;

cada x es independientemente 0, 1 o 2; y

y es 0, 1 o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con

15 la Fórmula IA:

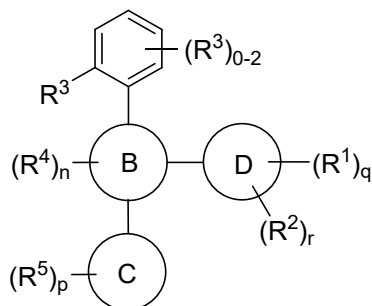


IA

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con

20 la Fórmula IA1:

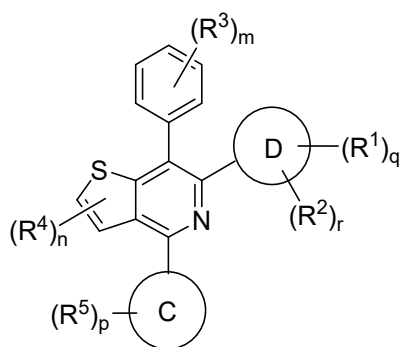


IA1

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

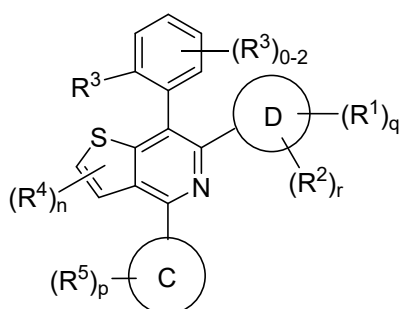
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con

25 la Fórmula IB:

**IB**

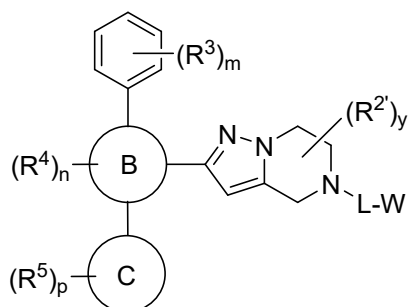
o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IB1:

**IB1**

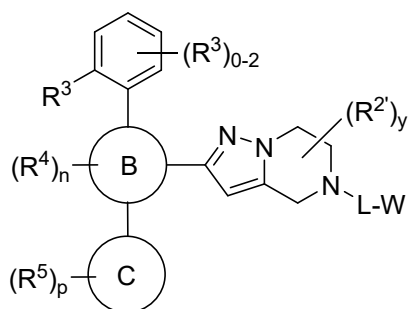
o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IC:

**IC**

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

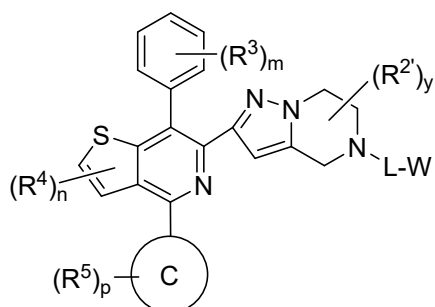
7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IC1:

**ID1**

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con

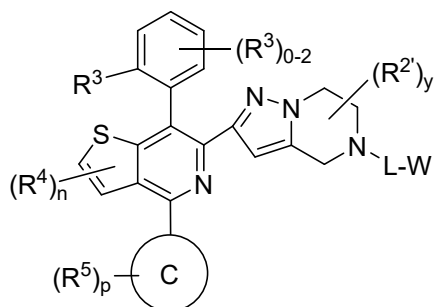
5 la Fórmula ID:

**ID**

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con

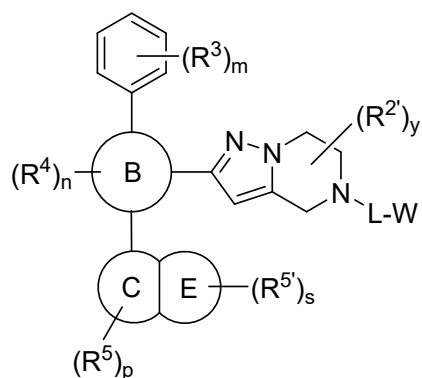
10 la Fórmula ID1:

**ID1**

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

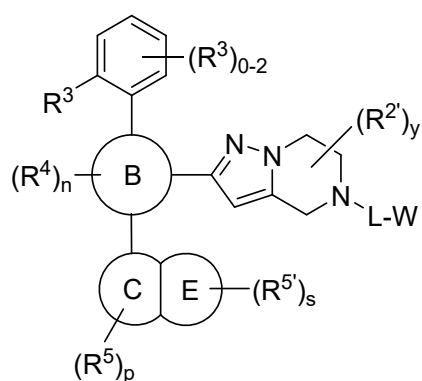
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con

15 la Fórmula IE:

**IE**

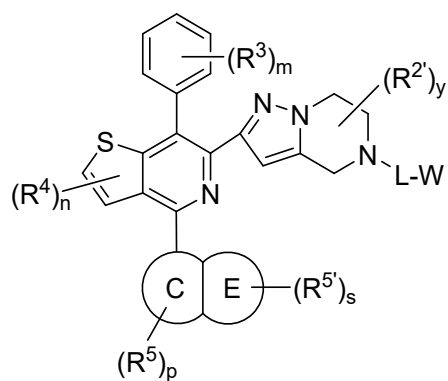
o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IE1:

**IE1**

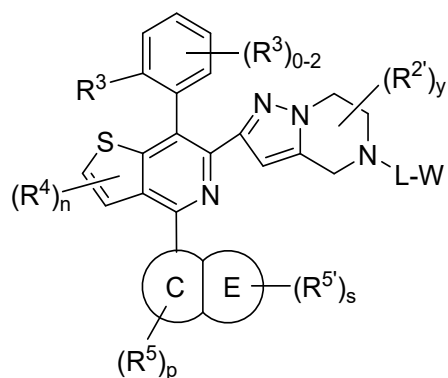
o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IF:

**IF**

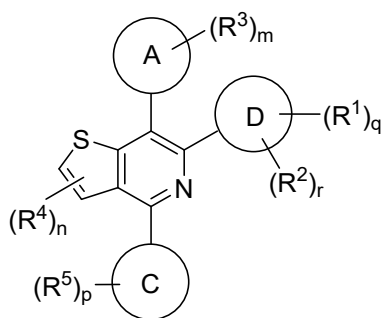
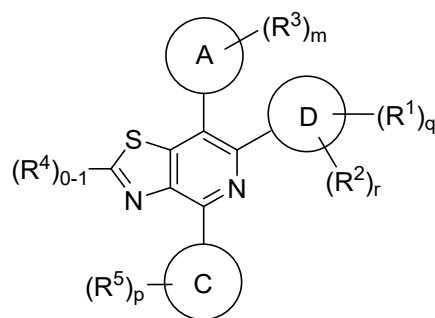
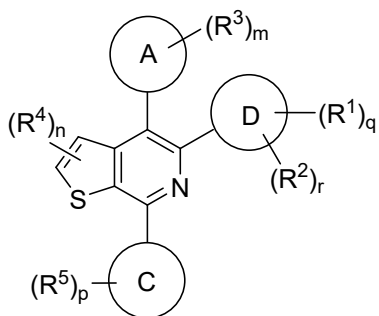
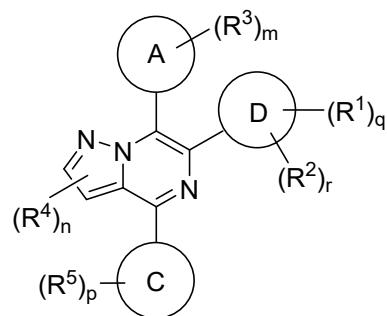
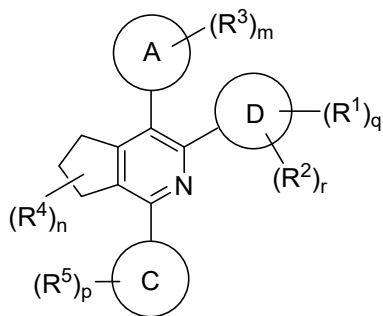
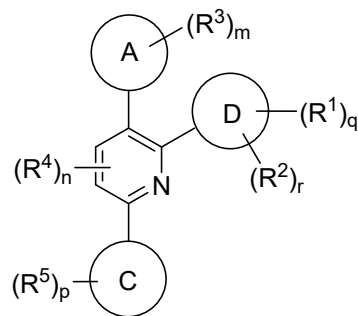
o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

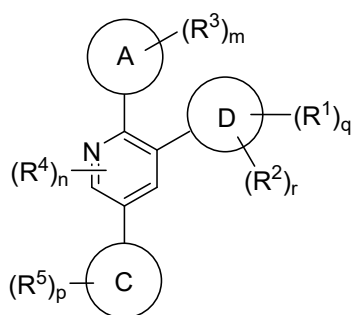
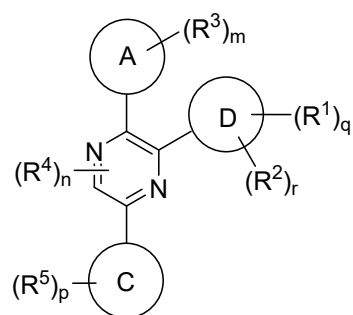
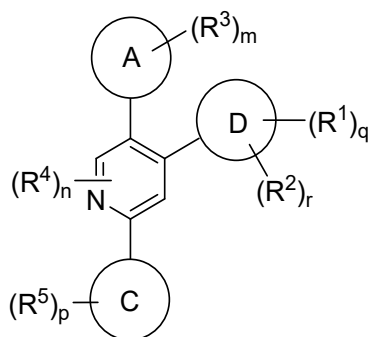
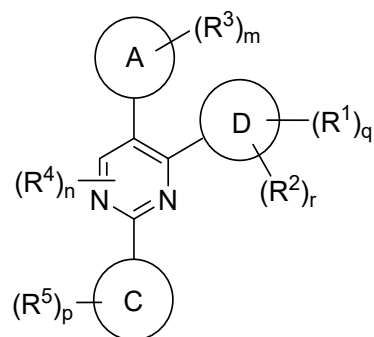
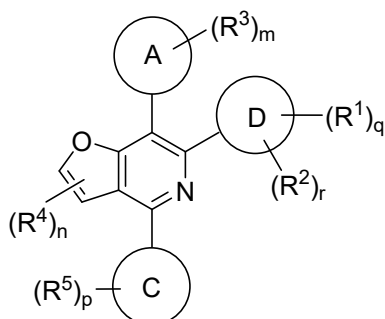
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IF1:

**IF1**

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

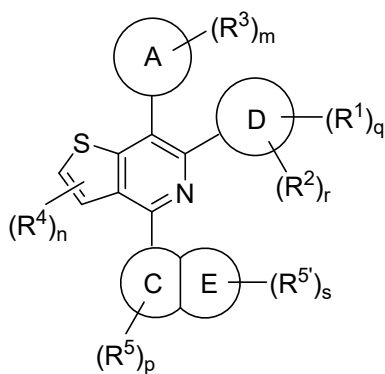
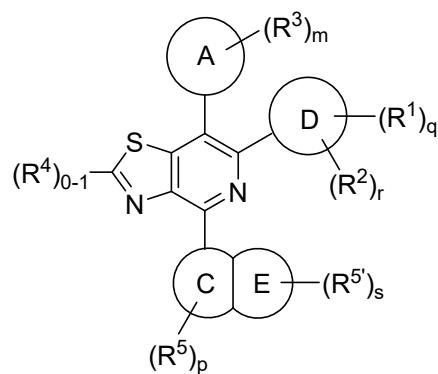
14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, o I-k:

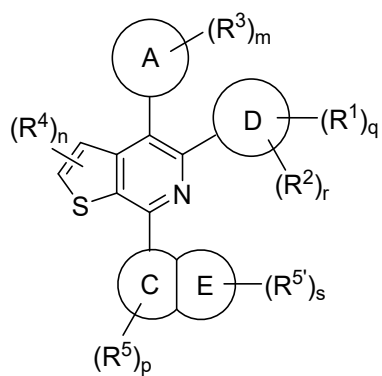
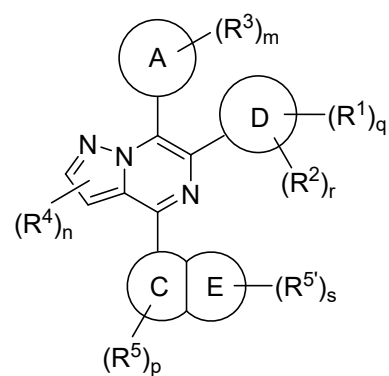
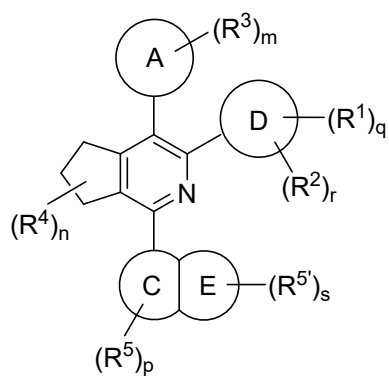
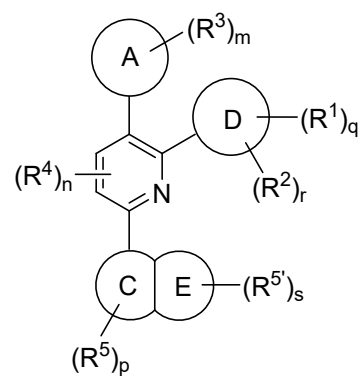
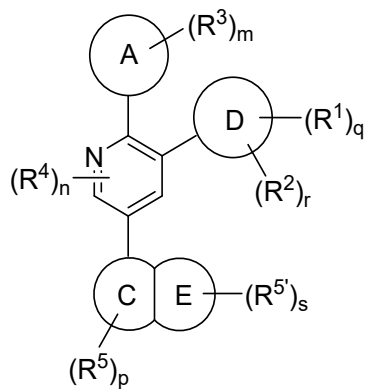
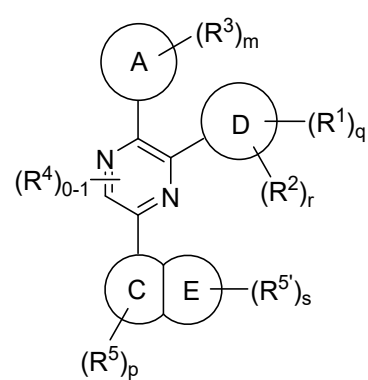
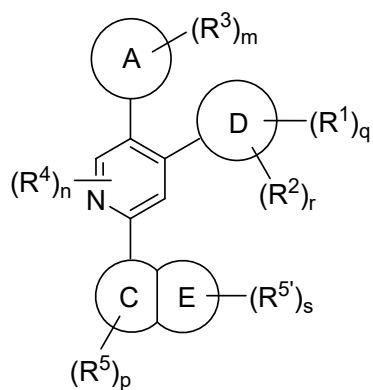
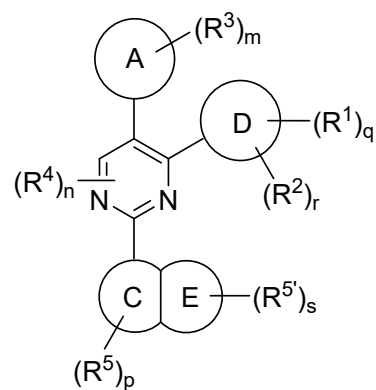
**I-a****I-b****I-c****I-d****I-e****I-f**

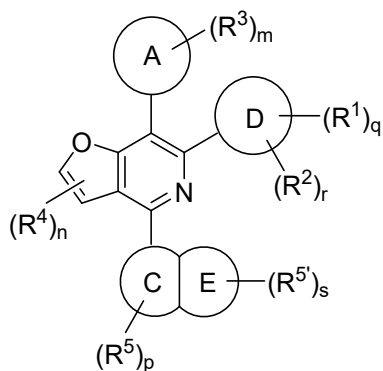
**I-g****I-h****I-i****I-j****I-k**

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I-a-i, I-b-i, I-c-i, I-d-i, I-e-i, I-f-i, I-g-i, I-h-i, I-i-i, I-j-i, o I-k-i:

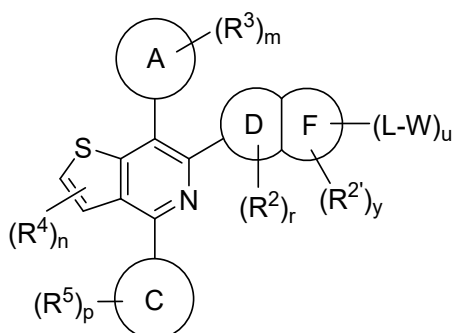
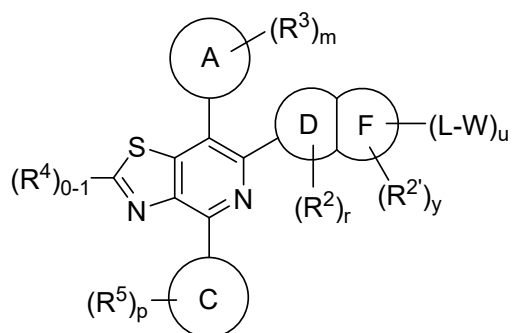
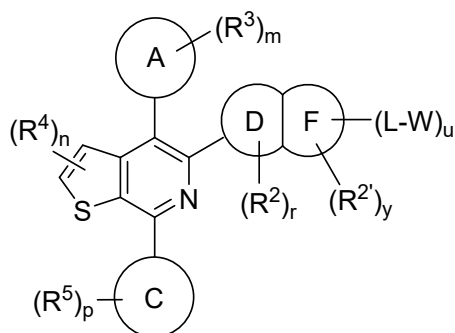
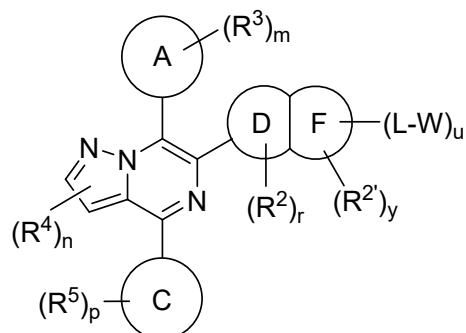
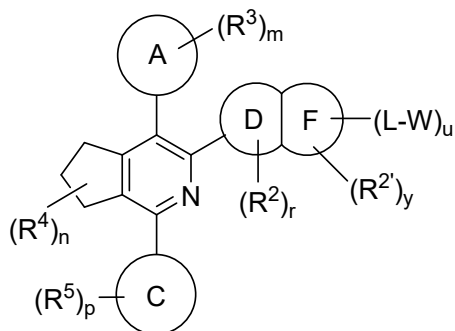
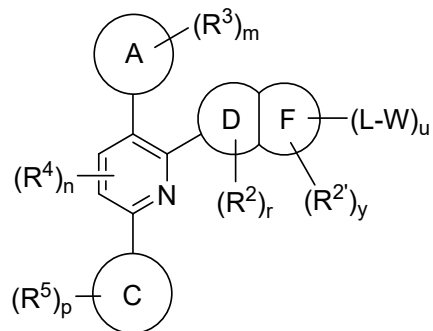
**I-a-i****I-b-i**

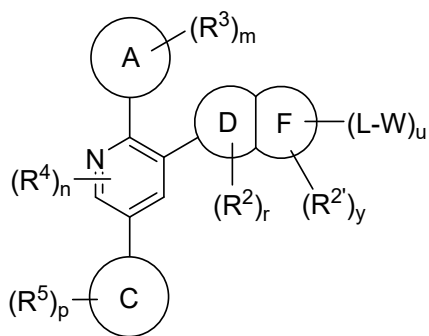
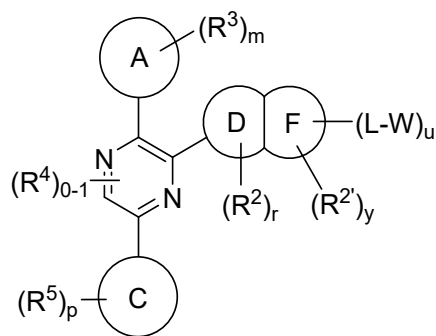
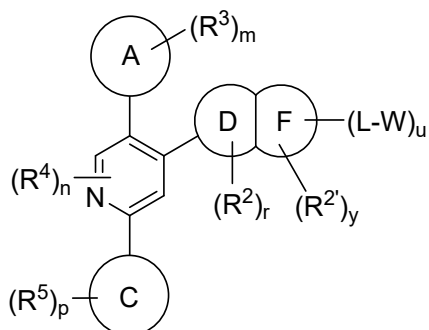
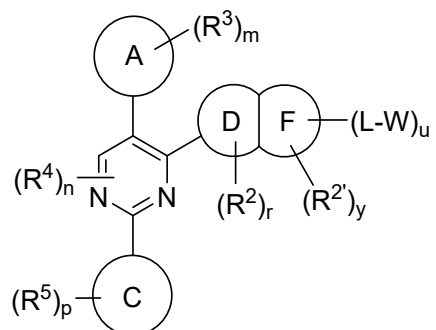
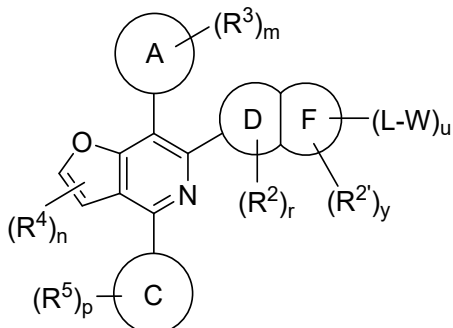
**I-c-i****I-d-i****I-e-i****I-f-i****I-g-i****I-h-i****I-i-i****I-j-i**

**I-k-i**

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

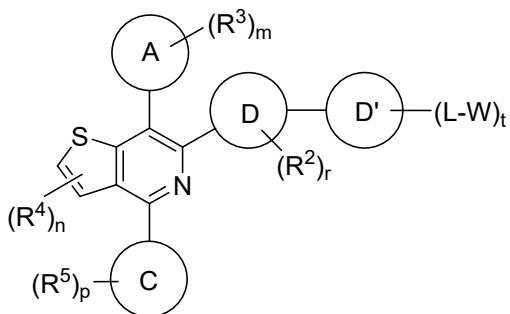
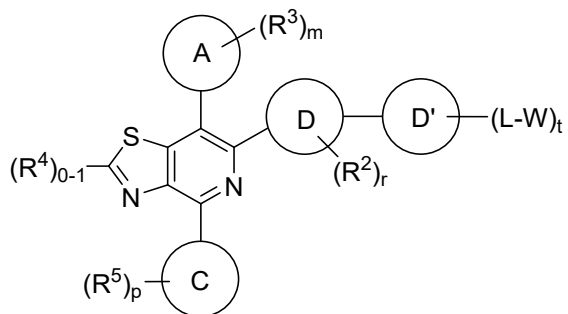
16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I-a-ii', I-b-ii', I-c-ii', I-d-ii', I-e-ii', I-f-ii', I-g-ii', I-h-ii', I-i-ii', I-j-ii', o I-k-ii':

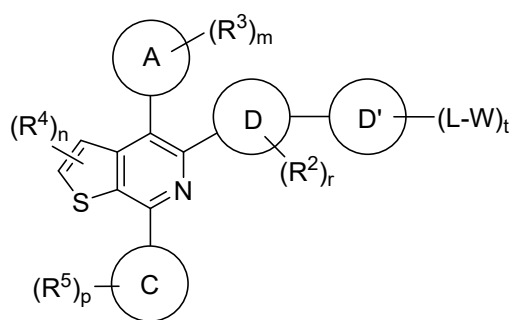
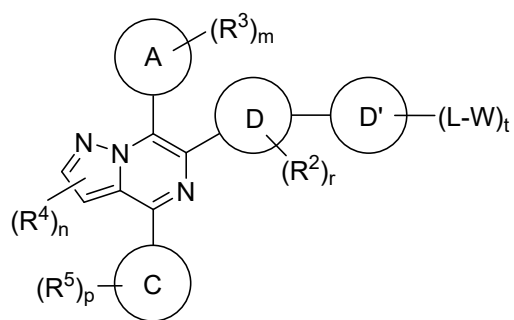
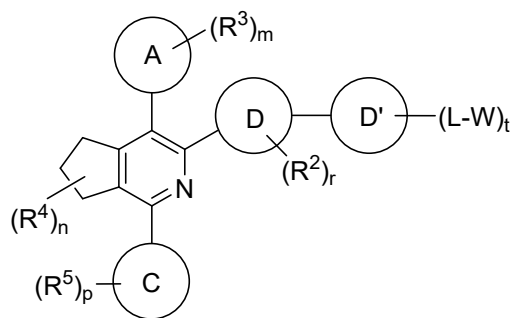
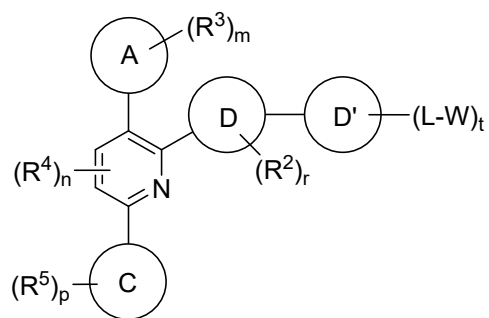
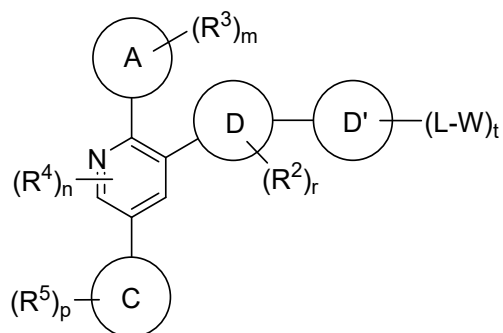
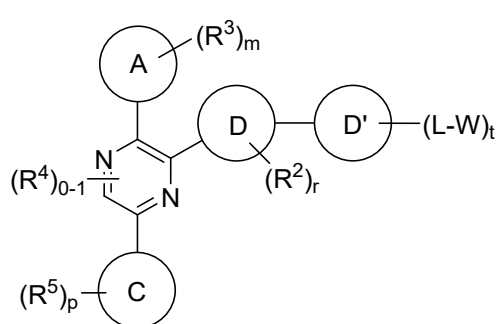
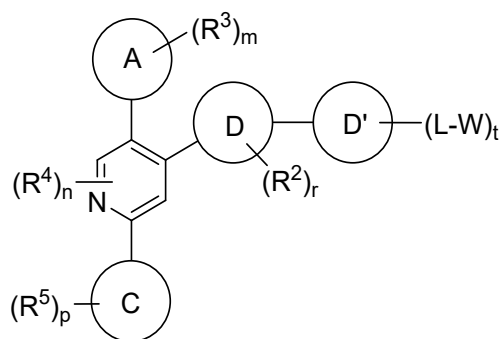
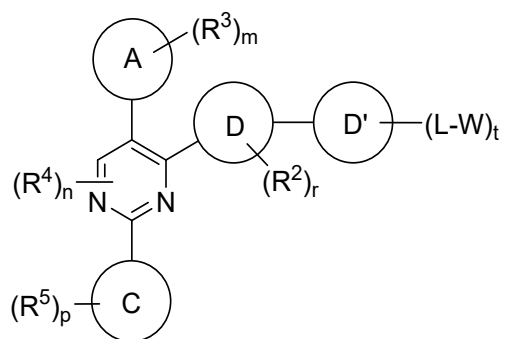
**I-a-ii'****I-b-ii'****I-c-ii'****I-d-ii'****I-e-ii'****I-f-ii'**

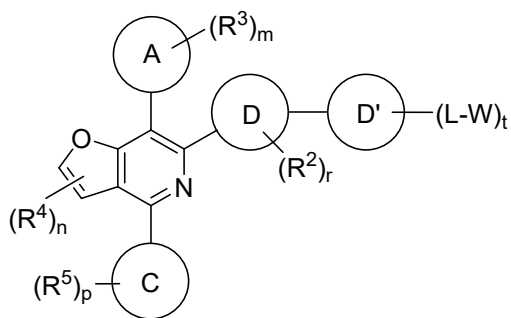
**I-g-ii'****I-h-ii'****I-i-ii'****I-j-ii'****I-k-ii'**

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I-a-iii, I-b-iii, I-c-iii, I-d-iii, I-e-iii, I-f-iii, I-g-iii, I-h-iii, I-i-iii, I-j-iii, o I-k-iii:

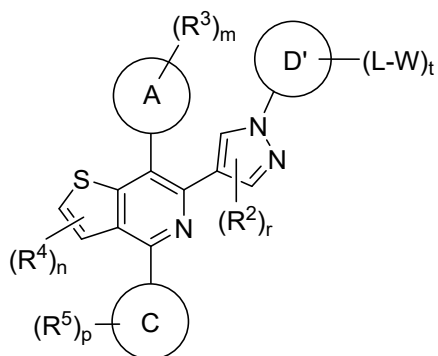
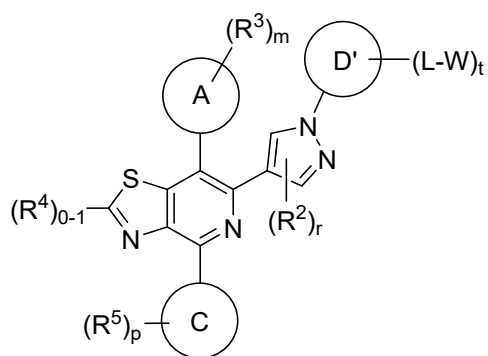
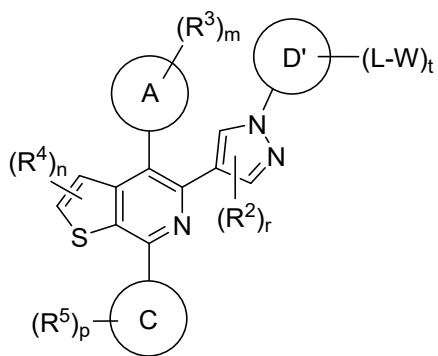
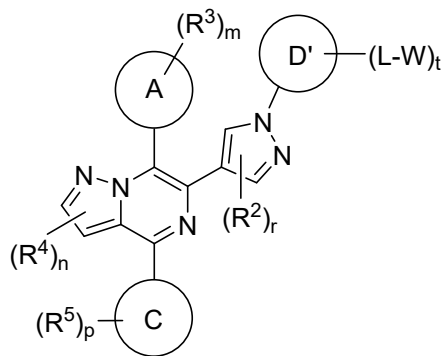
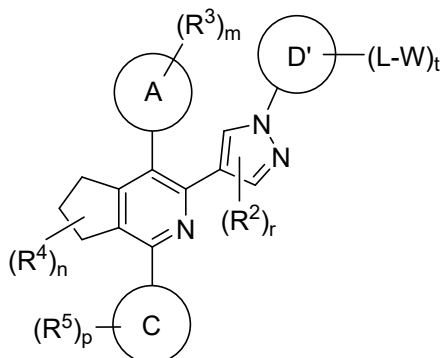
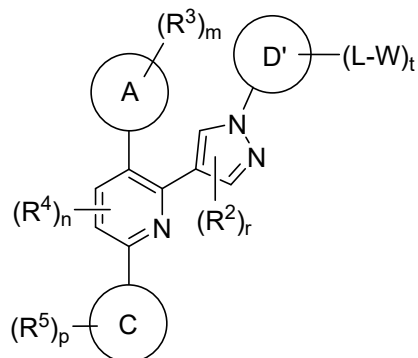
**I-a-iii****I-b-iii**

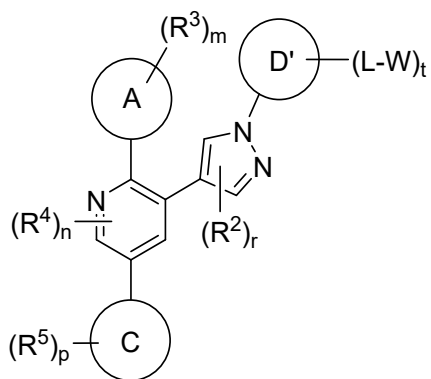
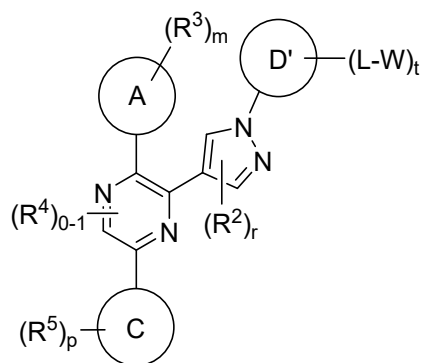
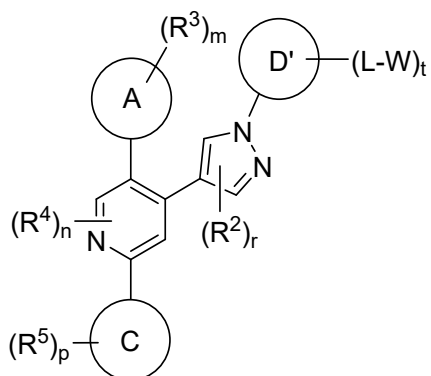
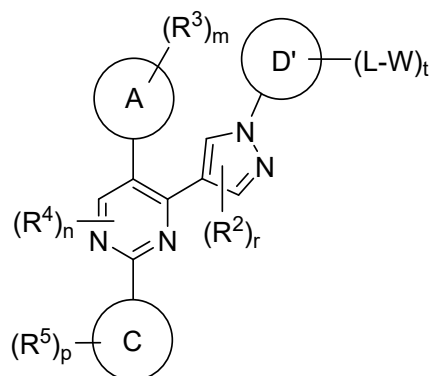
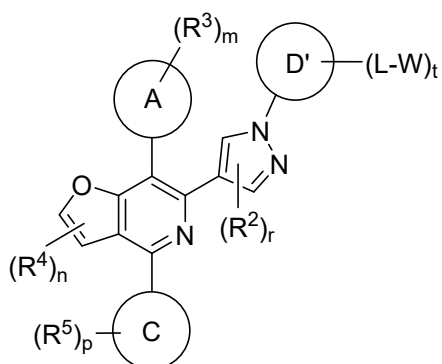
**I-c-iii****I-d-iii****I-e-iii****I-f-iii****I-g-iii****I-h-iii****I-i-iii****I-j-iii**

**I-k-iii**

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

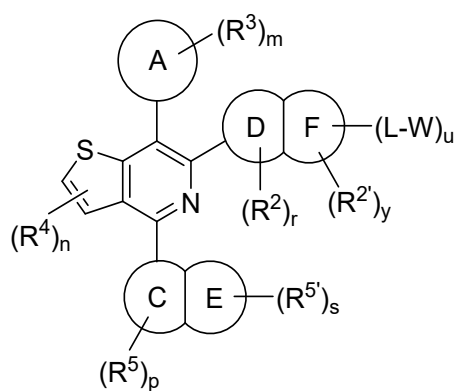
18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I-a-iv, I-b-iv, I-c-iv, I-d-iv, I-e-iv, I-f-iv, I-g-iv, I-h-iv, I-i-iv, I-j-iv, o I-k-iv:

**I-a-iv****I-b-iv****I-c-iv****I-d-iv****I-e-iv****I-f-iv**

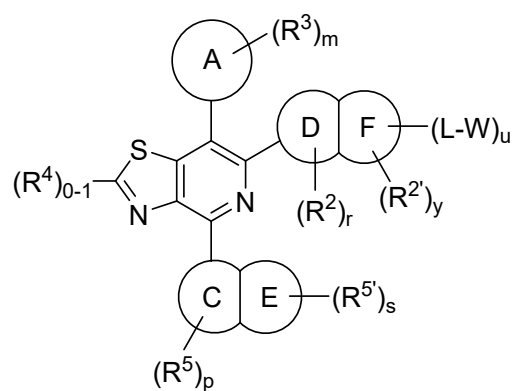
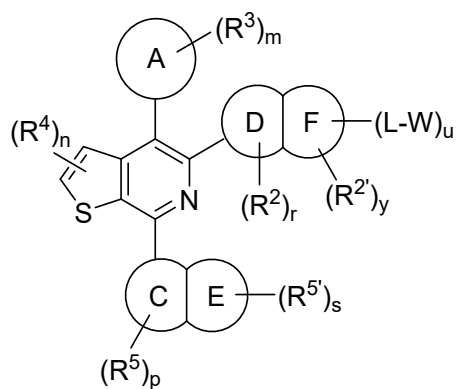
**I-g-iv****I-h-iv****I-i-iv****I-j-iv****I-k-iv**

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

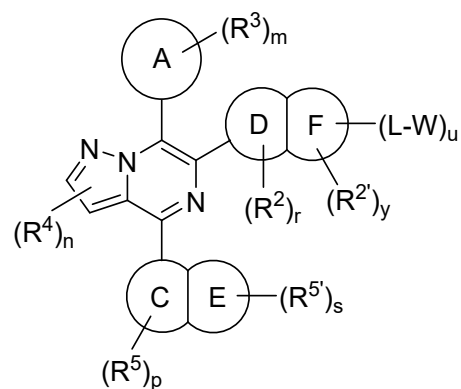
19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I-a-v', I-b-v', I-c-v', I-d-v', I-e-v', I-f-v', I-g-v', I-h-v', I-i-v', I-j-v', o I-k-v':



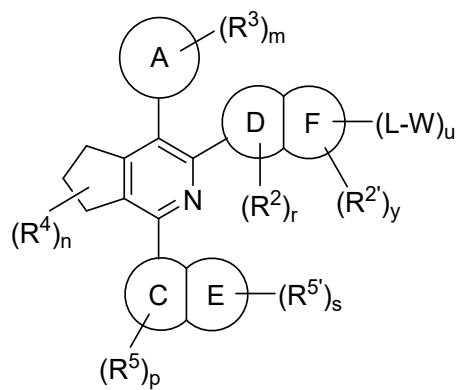
l-a-v'

**l-b-v'**

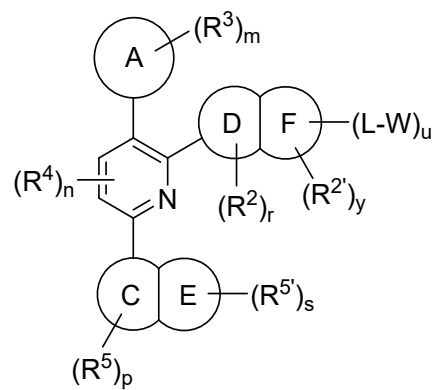
I-C-V'



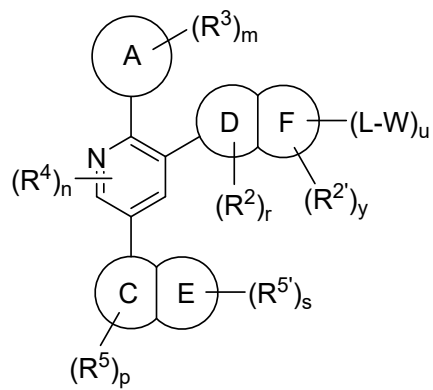
I-d-v'



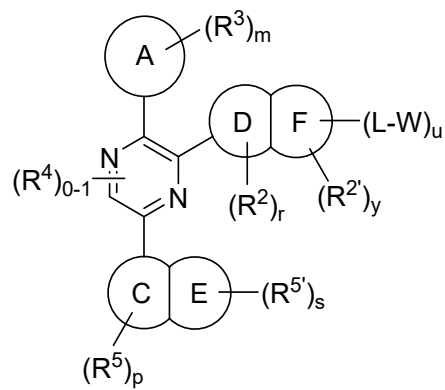
I-e-v'



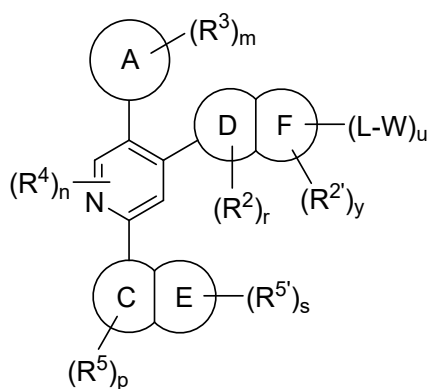
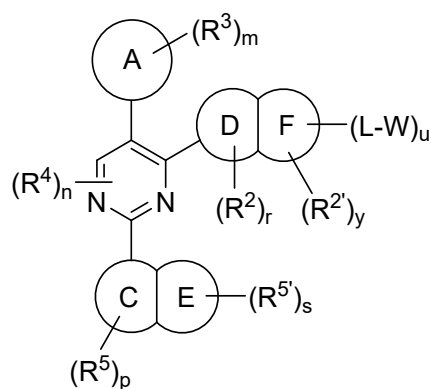
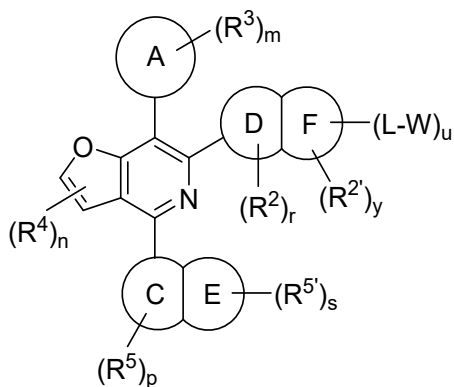
I-f-v'



I-g-v'

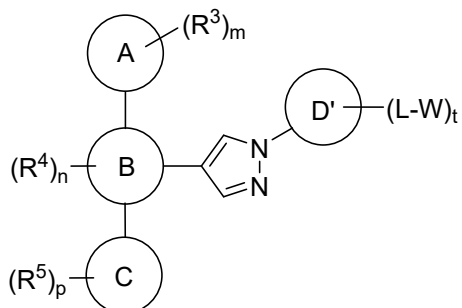
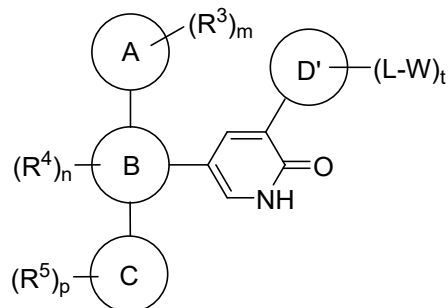
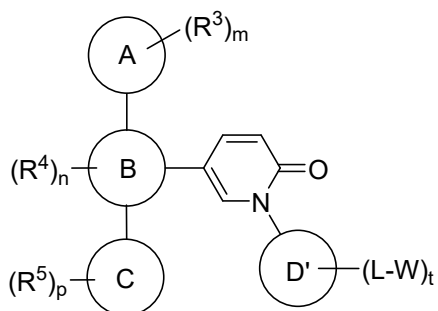
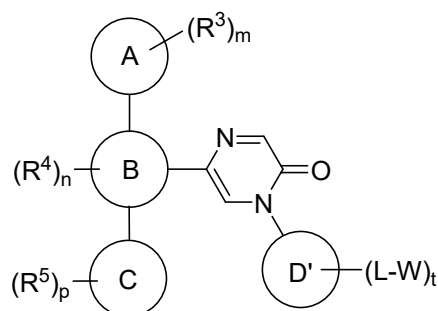


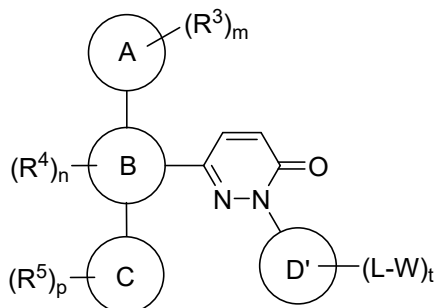
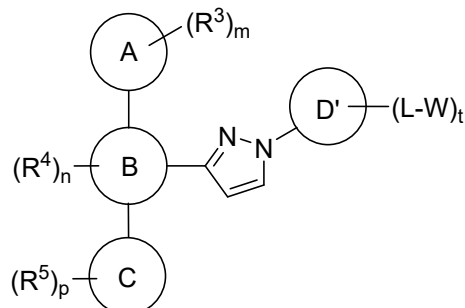
I-h-v'

**I-i-v'****I-j-v'****I-k-v'**

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I-l, I-m, I-n, I-p, I-q o I-r:

**I-l****I-m****I-n****I-p**

**I-q****I-r**

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el Anillo A es fenilo.

22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el Anillo A es .

23. El compuesto de la reivindicación 22, en donde el Anillo A se selecciona de ,

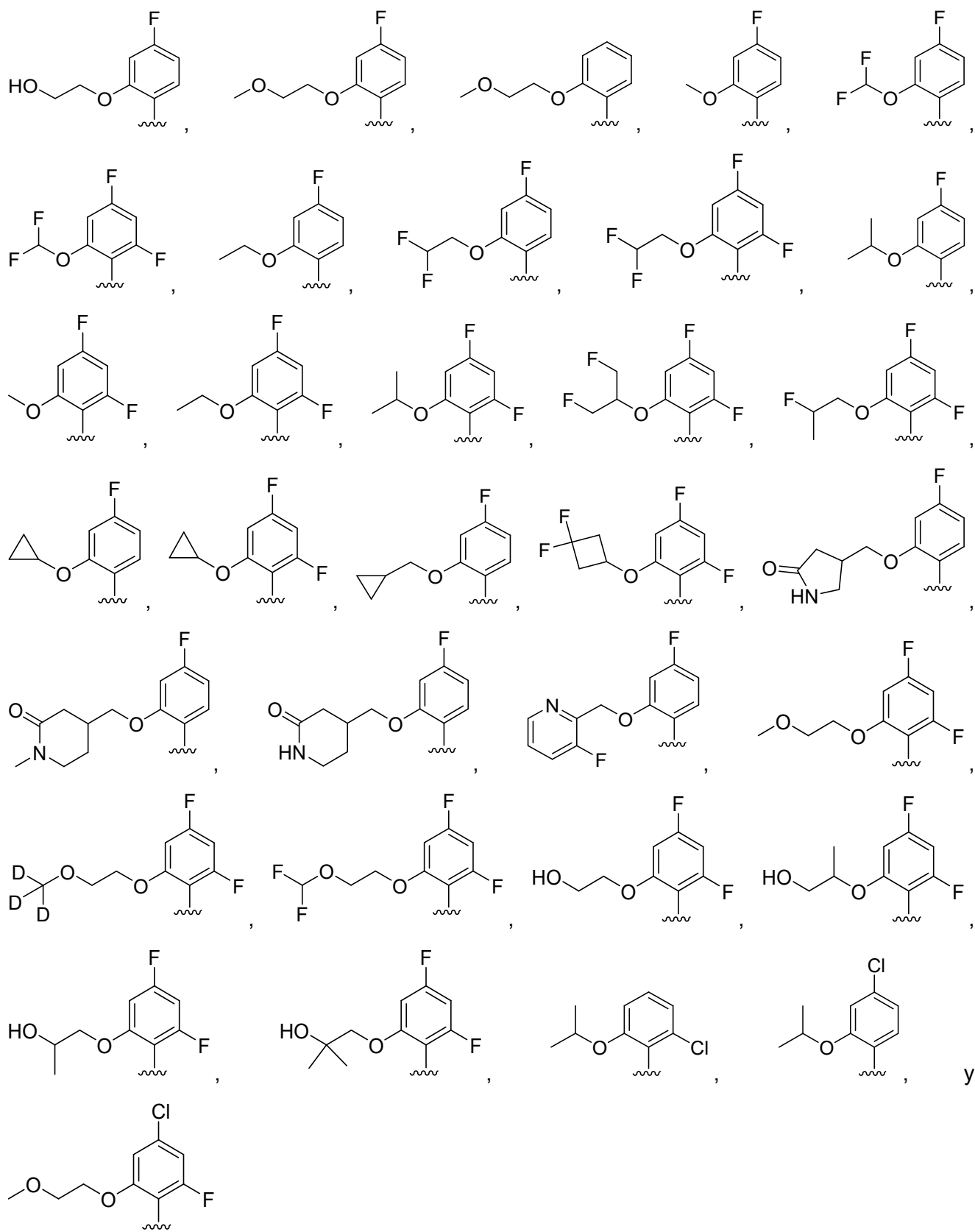
5 y .

24. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el Anillo A se selecciona de y

.

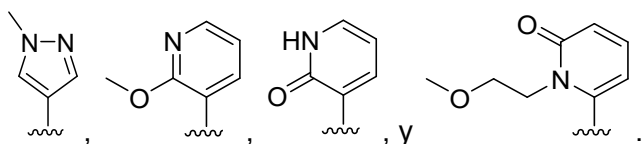
25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 21-24, en donde el Anillo A, sustituido con m instancias de R³, se selecciona de

10 ,



26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

27. El compuesto de la reivindicación 26, en donde el Anillo A sustituido con m instancias de R^3 se selecciona de

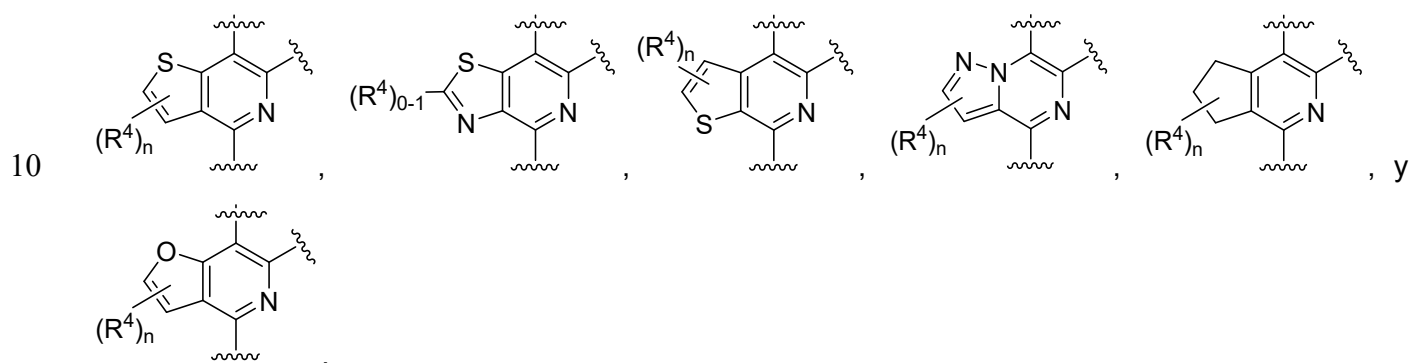


28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde m es 1, 2 o 3.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde al menos un R^3 se selecciona de halógeno, -OR, $-O(CH_2)_vCy$ y $-O-(alquileo C_{1-4})-OR$.

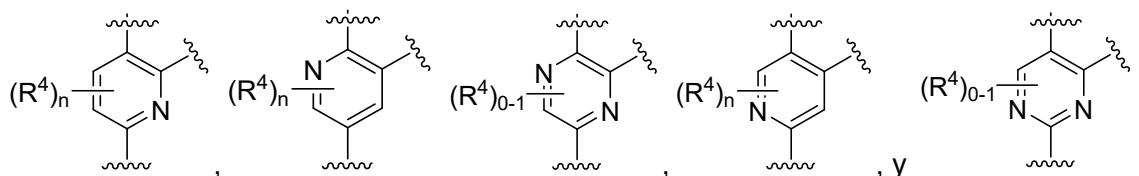
5 30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde el Anillo B se selecciona de un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende al menos un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno.

31. El compuesto de la reivindicación 30, en donde el Anillo B, sustituido con n casos de R^4 , se selecciona de



32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde el Anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno.

15 33. El compuesto de la reivindicación 32, en donde el Anillo B, sustituido con n instancias de R^4 , se selecciona de:



34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde el Anillo B es fenilo.

35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde cada R^4 es halógeno.

36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en donde n es 0.

20 37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde el Anillo C es fenilo.

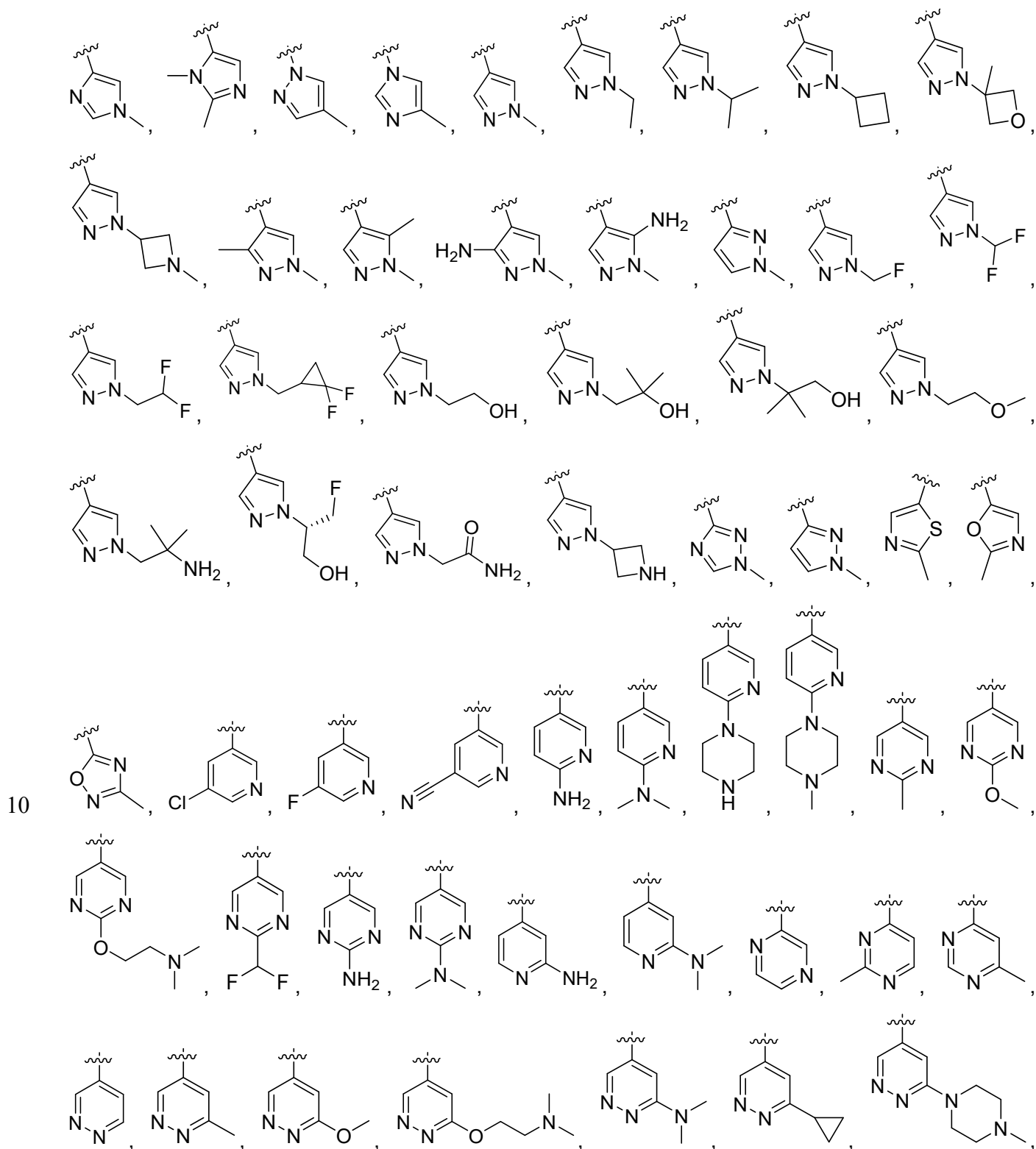
38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde el Anillo C se selecciona de un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

25 39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde el Anillo C se selecciona de un anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 8 miembros.

40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde el Anillo C se selecciona de un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

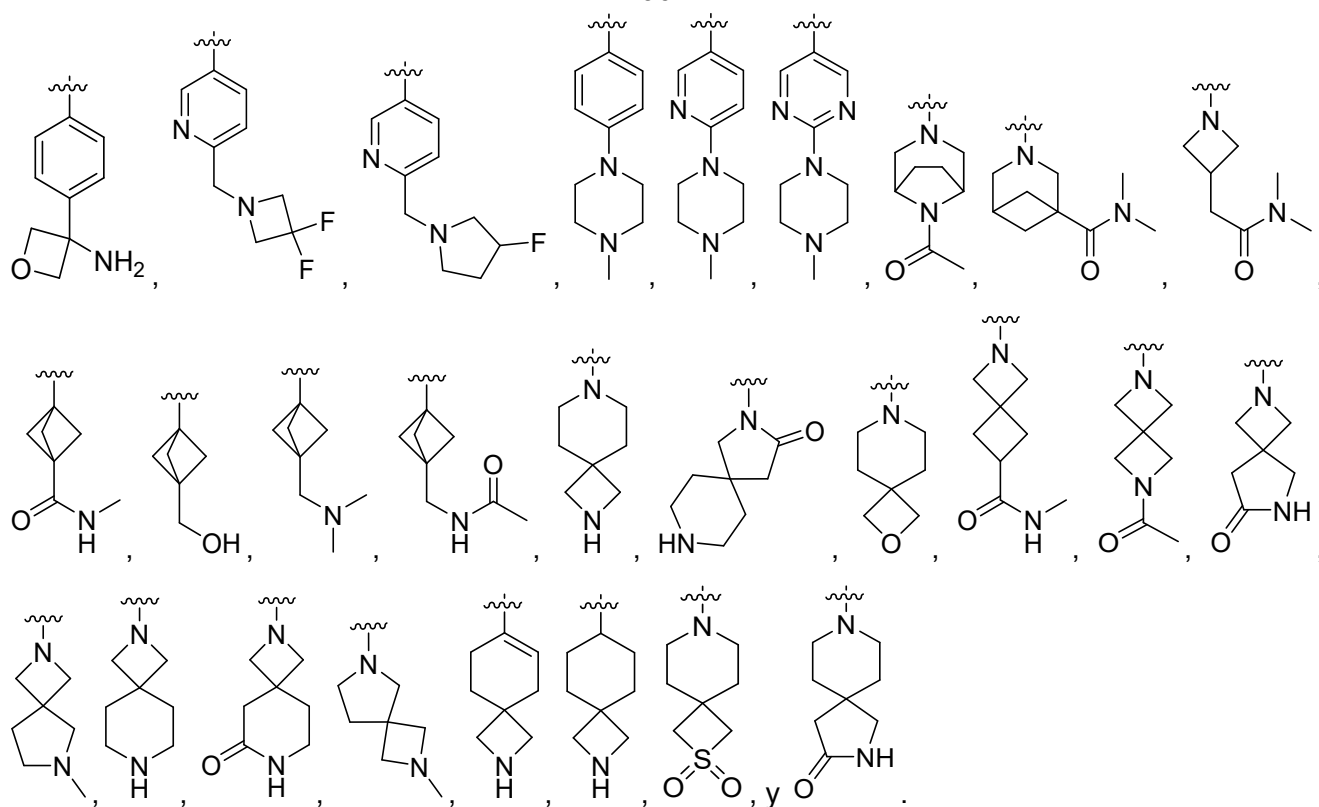
41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde el Anillo C se selecciona de un anillo heterocíclico espirofusionado de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en donde el Anillo C no está fusionado con el Anillo E, y el Anillo C, sustituido con p instancias de R⁵, se selecciona de:

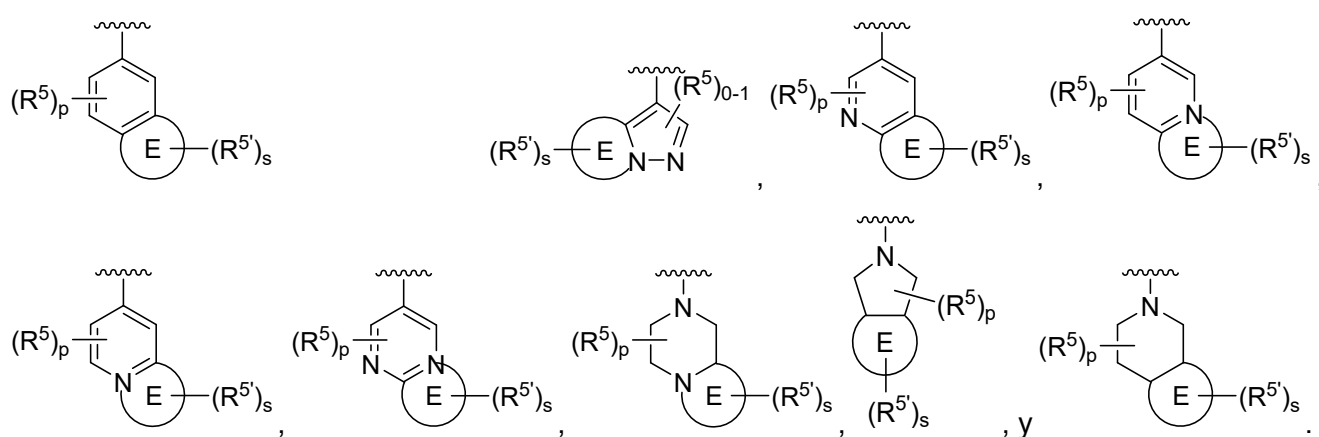
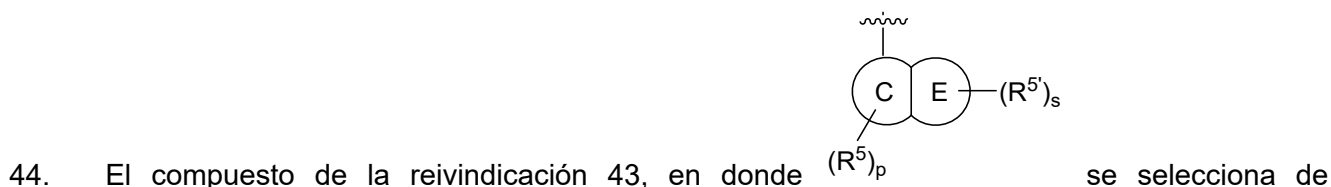








43. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en donde el Anillo C se fusiona con el Anillo E.



45. El compuesto de la reivindicación 43 o 44, en donde el Anillo E se selecciona de un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el Anillo E está sustituido por s casos de $R^{5'}$.

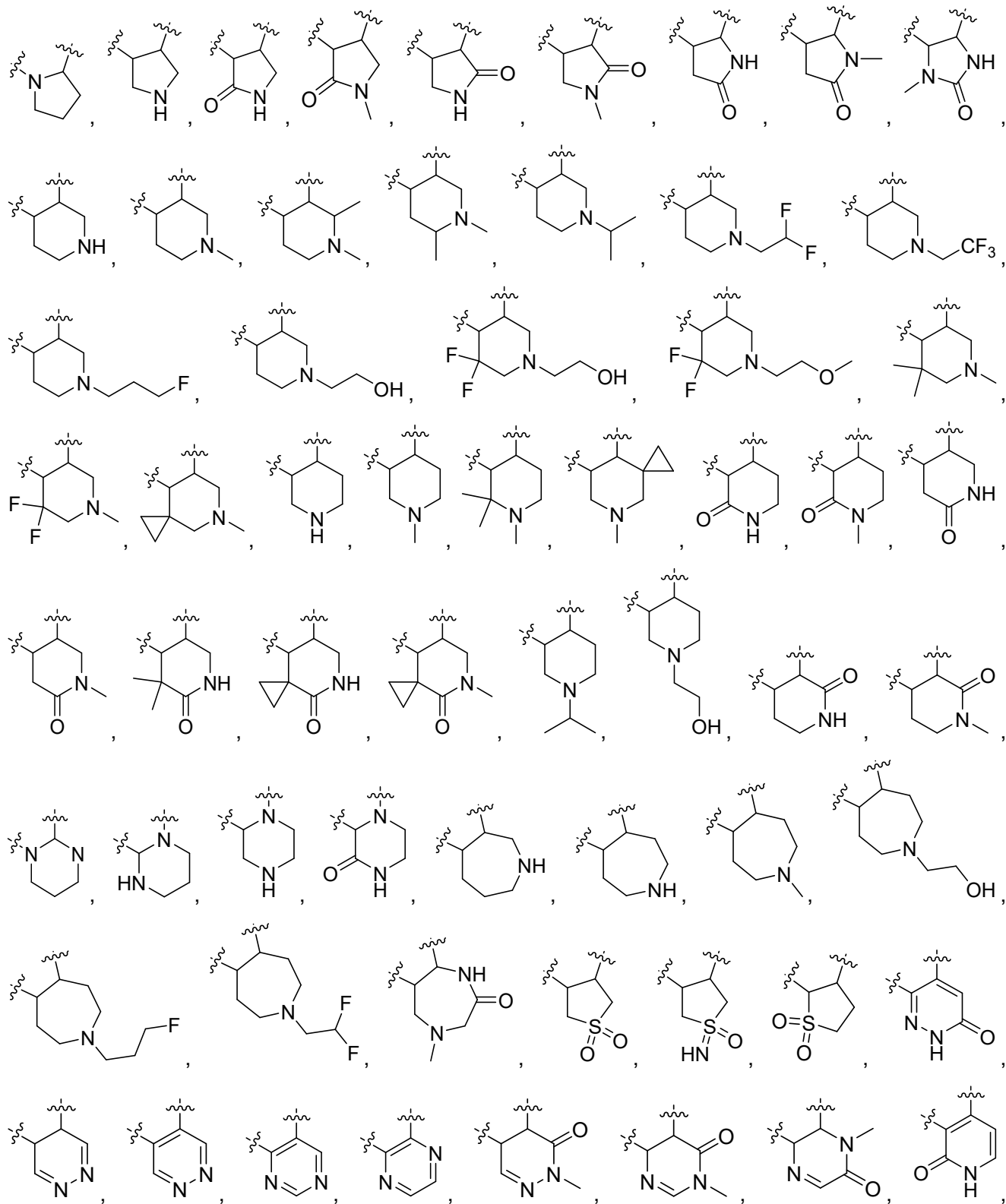
46. El compuesto de la reivindicación 43 o 44, en el que el Anillo E se selecciona de un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el Anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$.

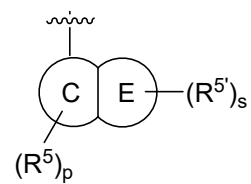
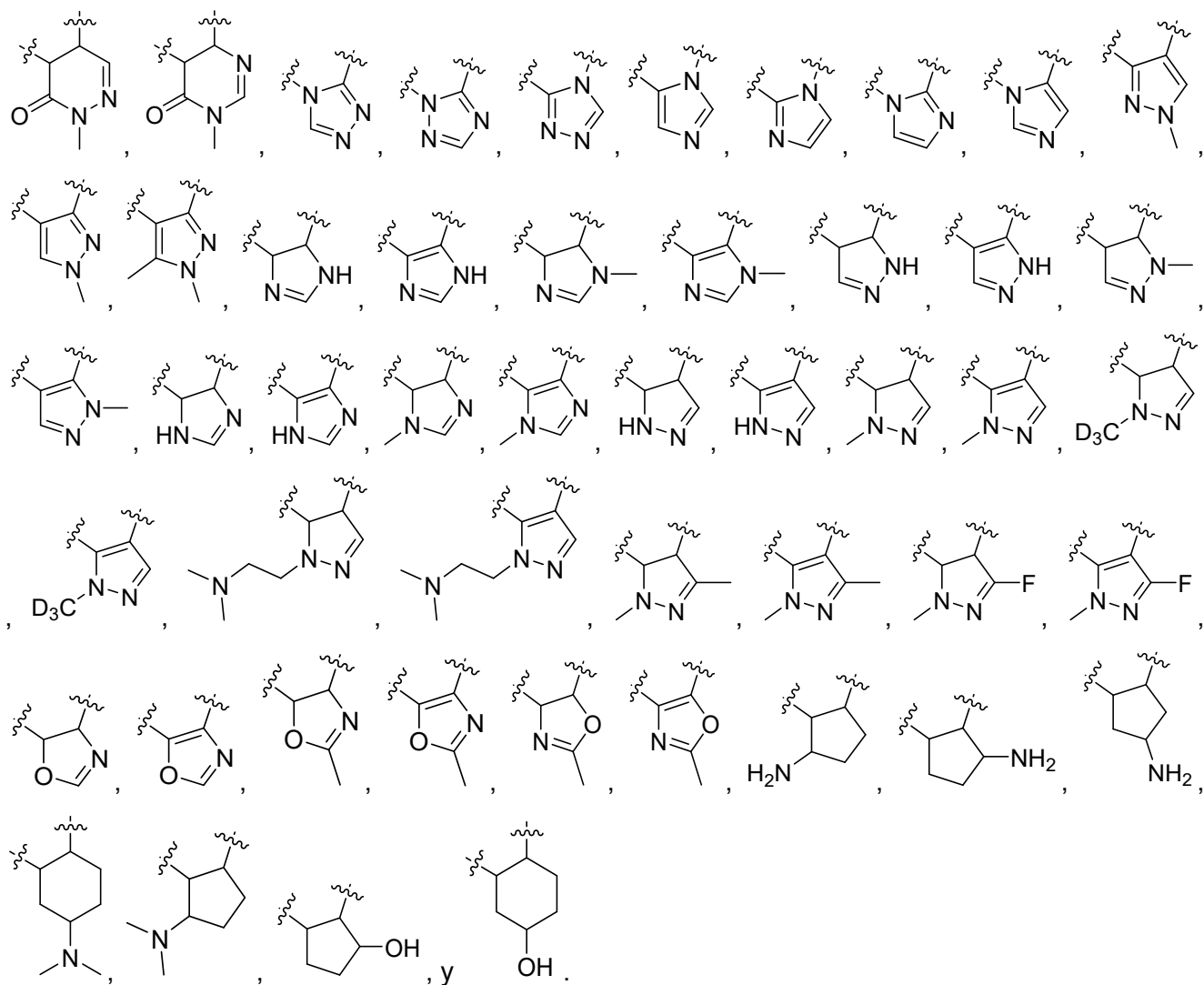
47. El compuesto de la reivindicación 43 o 44, en donde el Anillo E se selecciona de un anillo heterocíclico espirofusionado de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el Anillo E está sustituido por s instancias de R^{5'}.

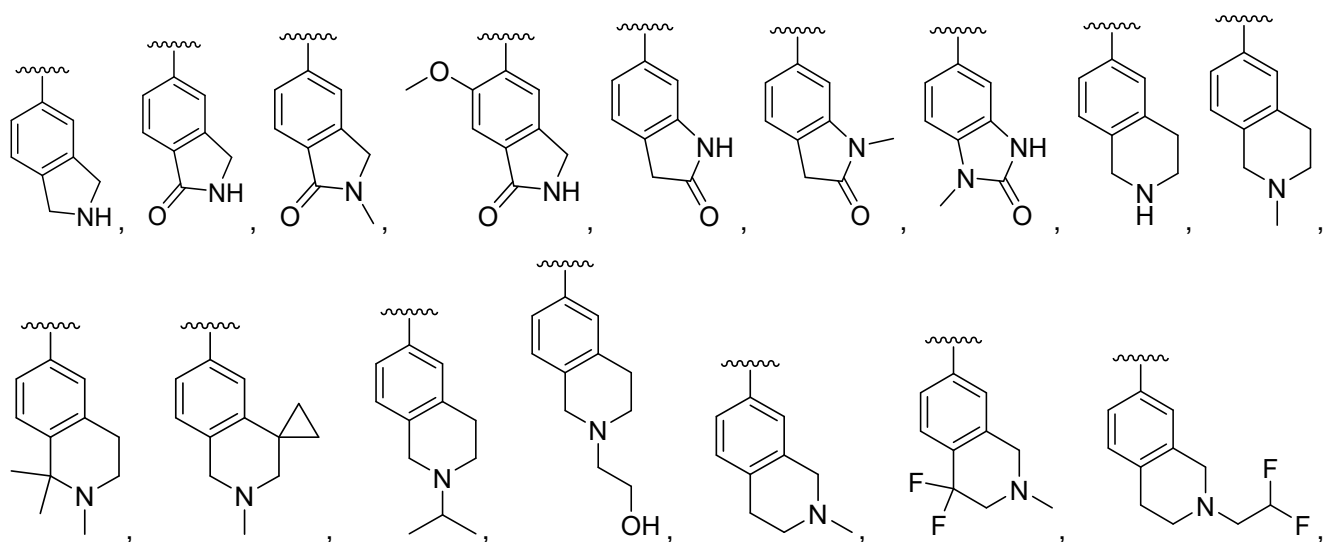
48. El compuesto de la reivindicación 43 o 44, en donde el Anillo E se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el Anillo E está sustituido por s instancias de R^{5'}.

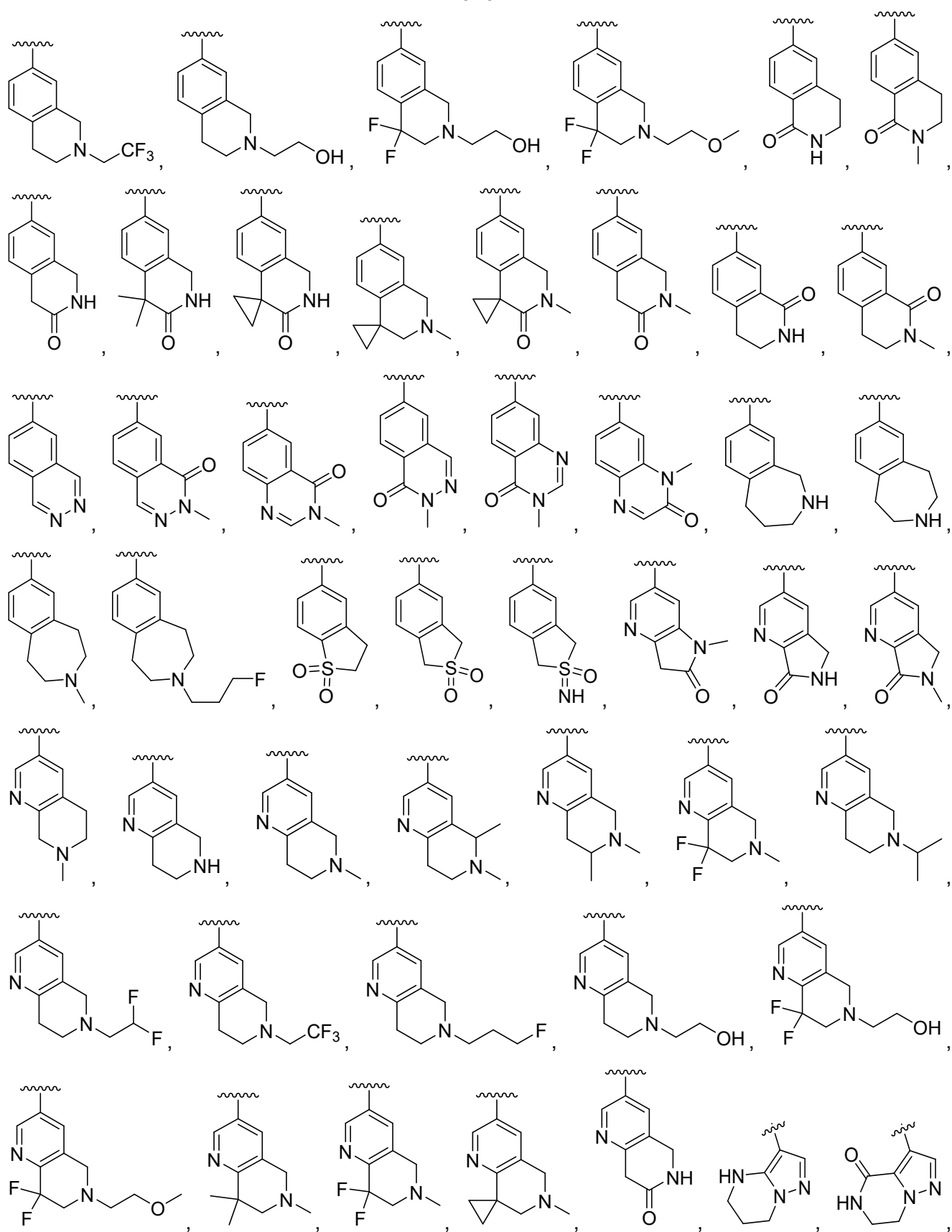
49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 43-48, en donde el Anillo C está fusionado al Anillo E, y el Anillo E, sustituido con s instancias de R^{5'}, se selecciona de:

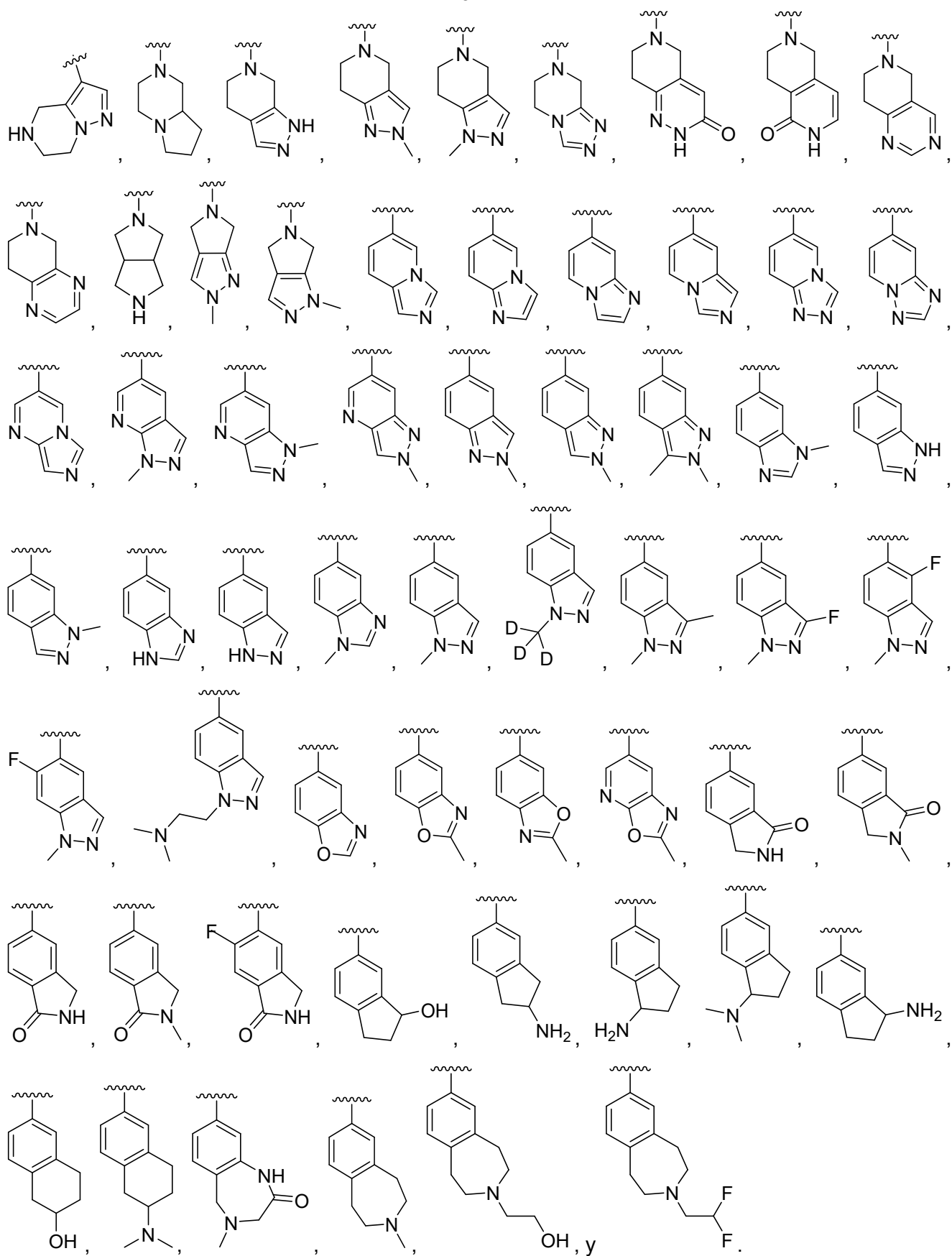




50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 43-49, en donde $(R^5)_p$ se selecciona de:







$N=S(O)(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-(CH_2)_xCy$, $-O(CH_2)_xCy$, y alifático C_{1-6} , en donde el alifático C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos, $-CN$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)_2$, o $-OR$.

52. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-51, en donde p es 0.

53. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-51, en donde p es 1 o 2.

5 54. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-53, en donde cada R^5 se selecciona independientemente de oxo, $=NH$, $-CN$, halógeno, $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, $-(CH_2)_xC(O)Cy$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-(CH_2)_xCy$, $-O(CH_2)_xCy$, y C_{1-6} alifático, en donde C_{1-6} alifático no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos, $-CN$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)_2$, o $-OR$.

10 55. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-54, en donde s es 0.

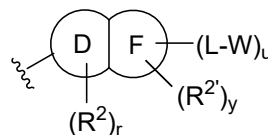
56. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-54, en donde s es 1 o 2.

57. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-56, en donde el Anillo D es fenilo.

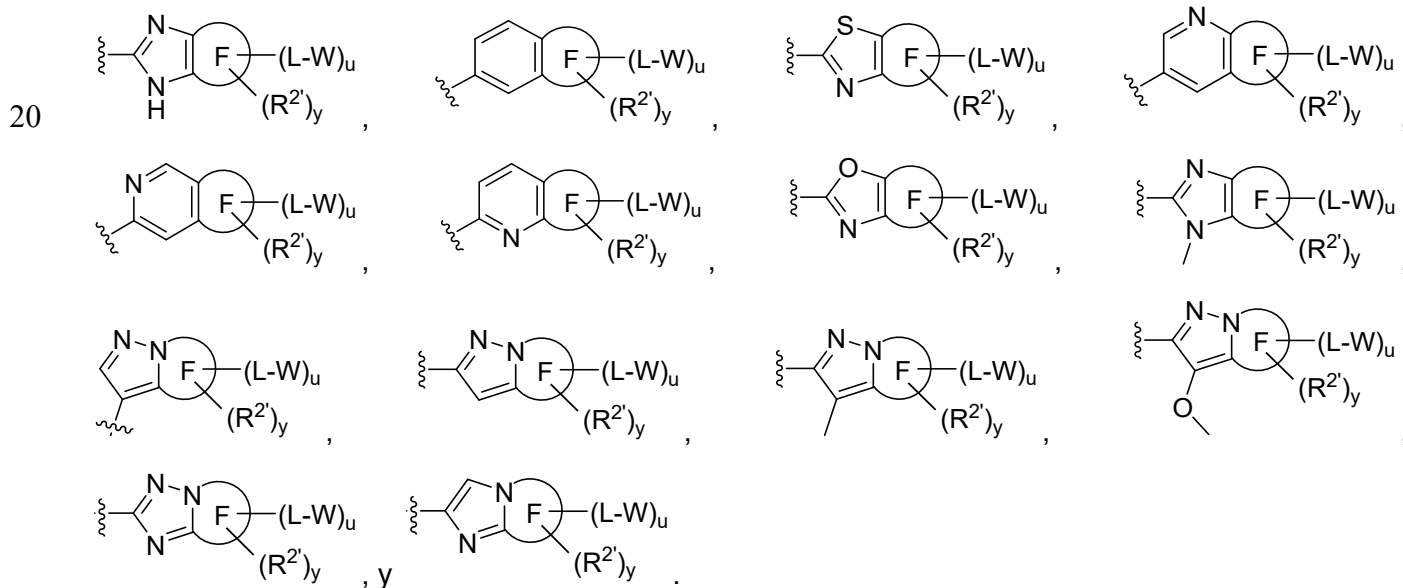
58. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-56, en el que el anillo D es un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

15 59. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-58, en donde el Anillo D se fusiona con el Anillo F.

60. El compuesto de la reivindicación 59, en donde q es 0.

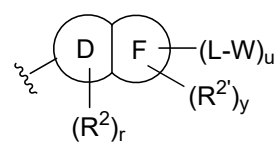
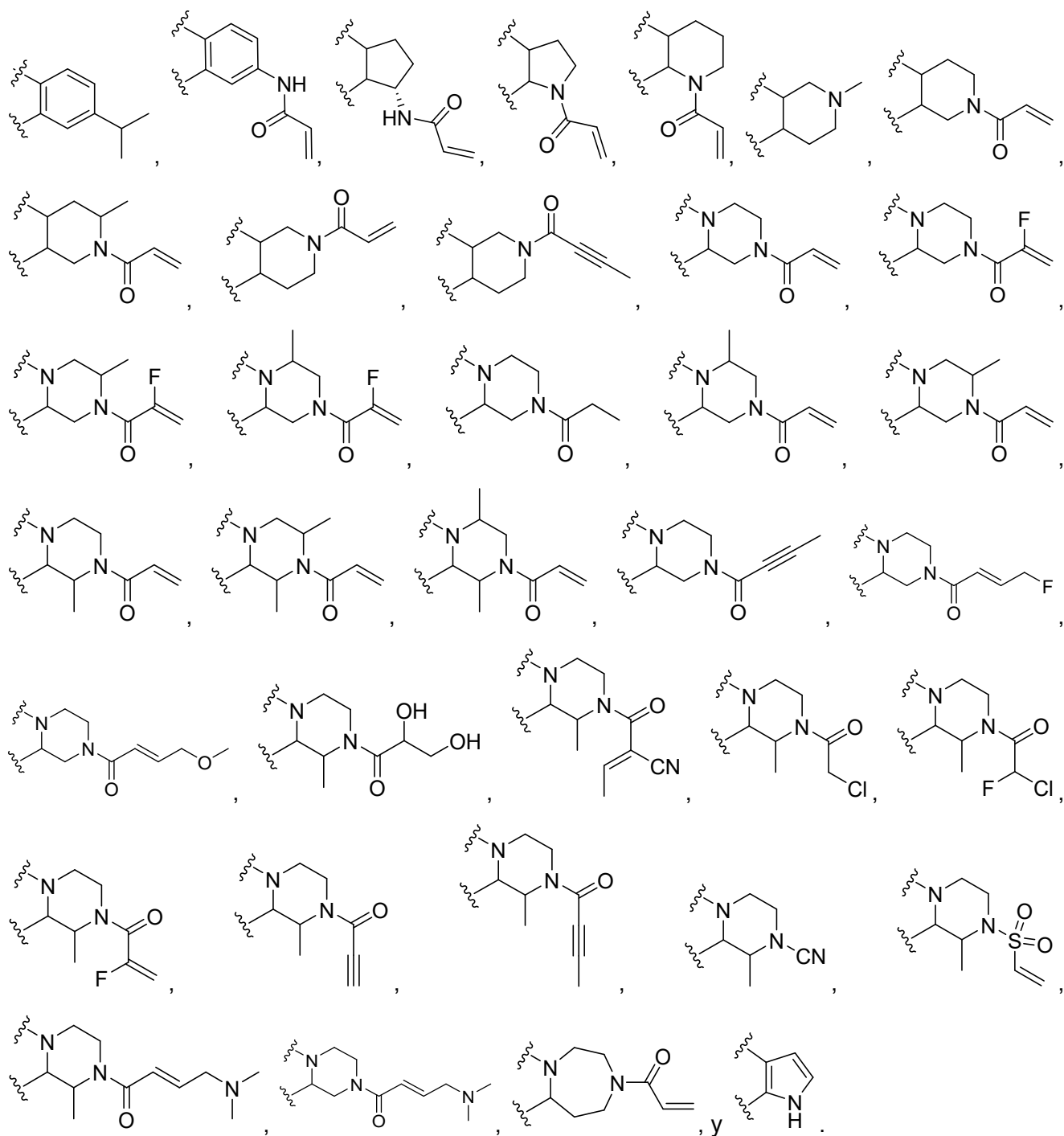


61. El compuesto de la reivindicación 60, en donde se selecciona de:

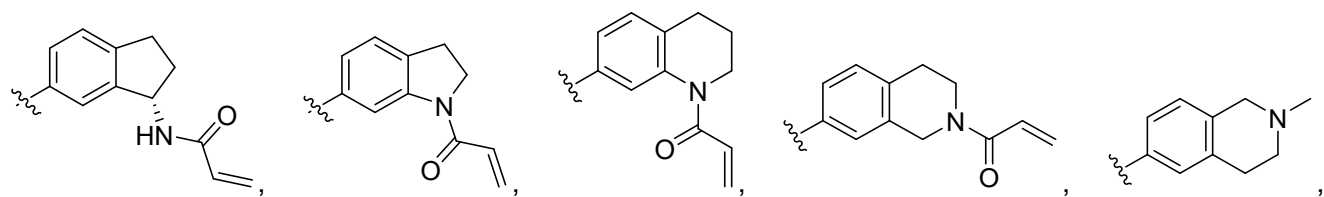


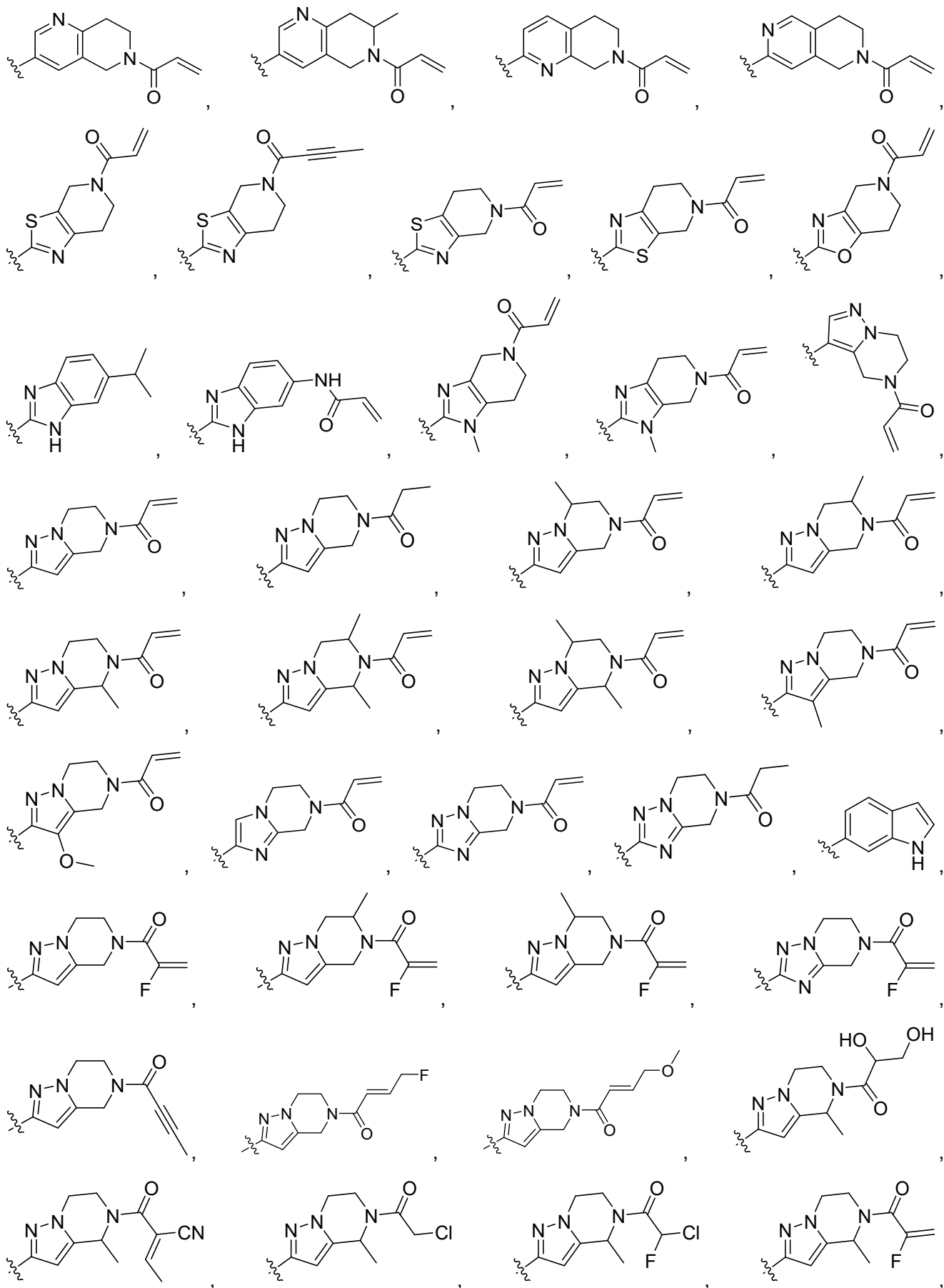
62. El compuesto de la reivindicación 60 o 61, en donde el Anillo F, sustituido con u instancias de $-L-W$ e y instancias de R^2' , se selecciona de:

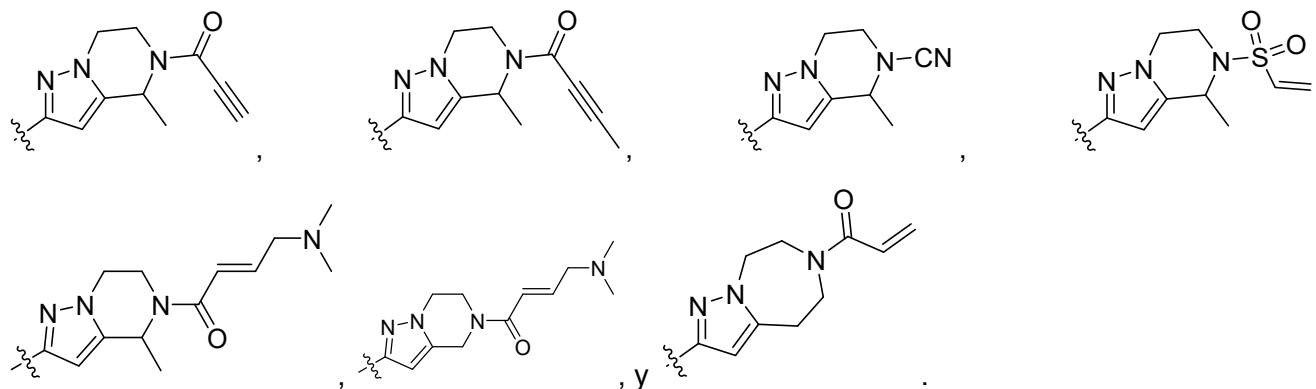
25



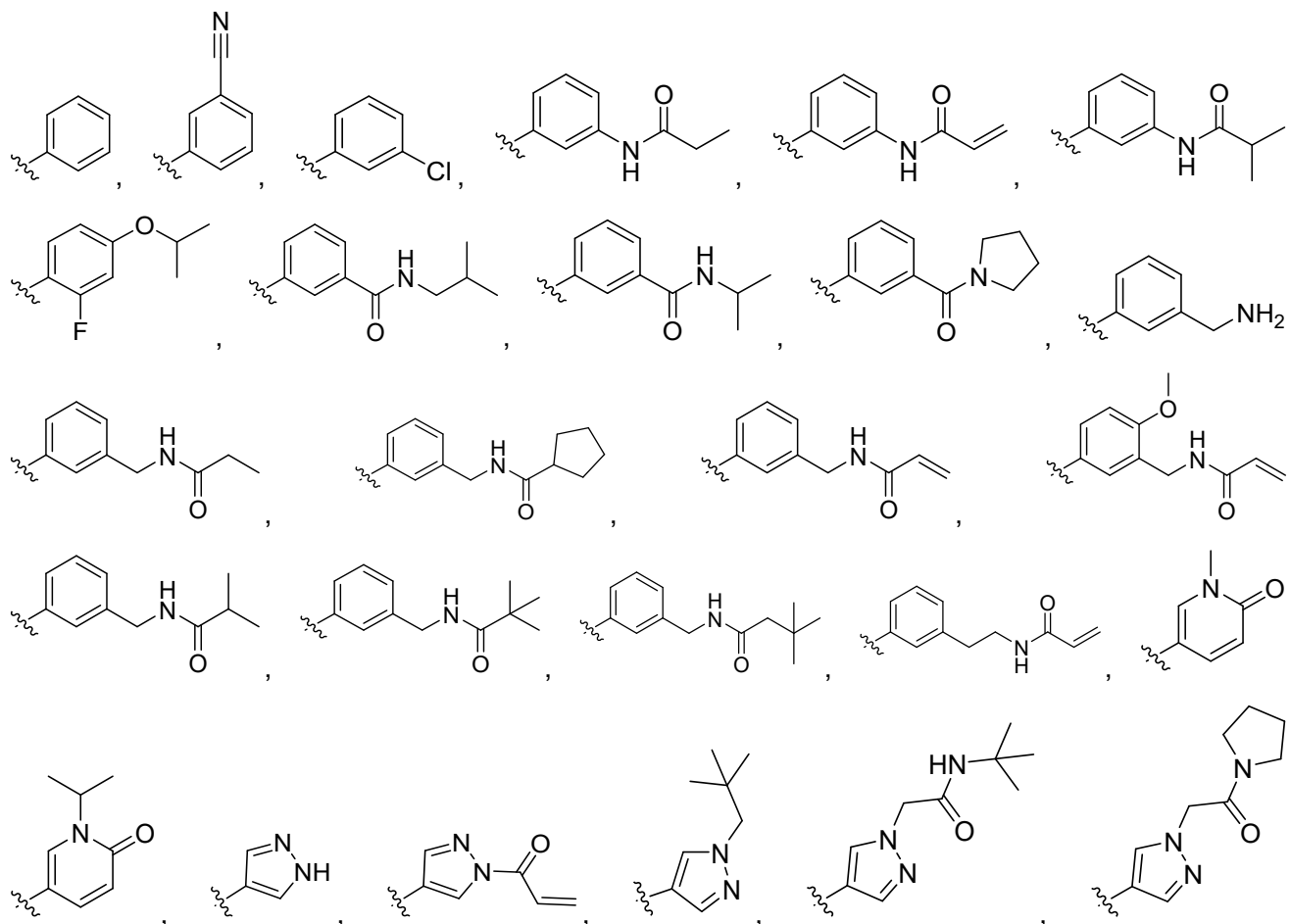
63. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 60-62, en donde selecciona de:

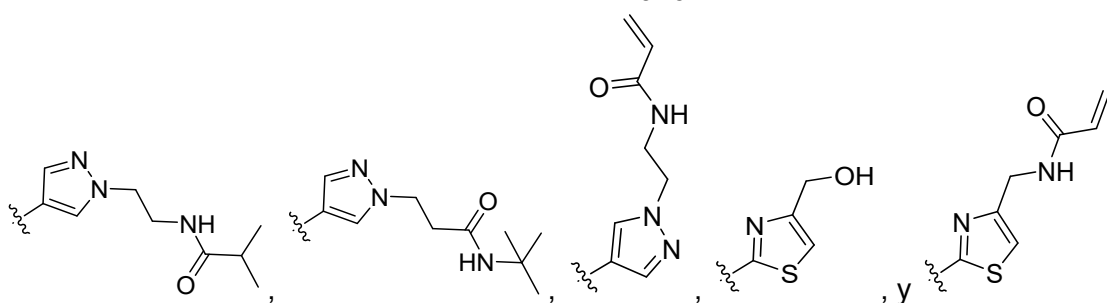






64. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-63, en donde u es 1.
65. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-64, en donde cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} .
66. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-65, en donde y es 0.
67. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-65, en donde y es 1 o 2.
68. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-58, en donde el Anillo D no está fusionado con el Anillo F.
69. El compuesto de la reivindicación 68, en donde el Anillo D, sustituido con r instancias de R^2 y q instancias de R^1 , se selecciona de:





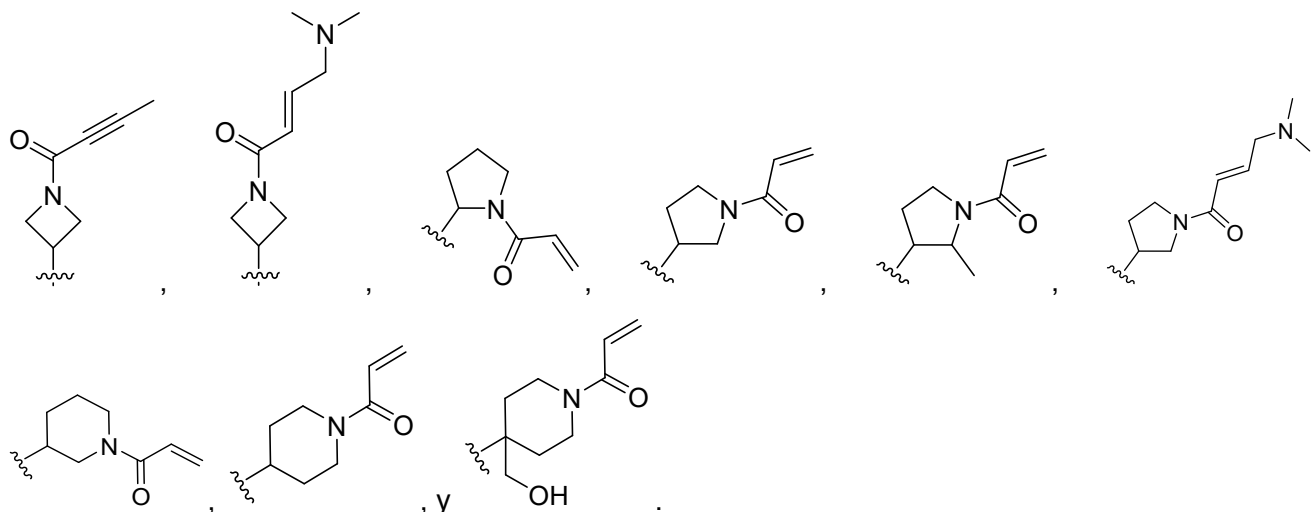
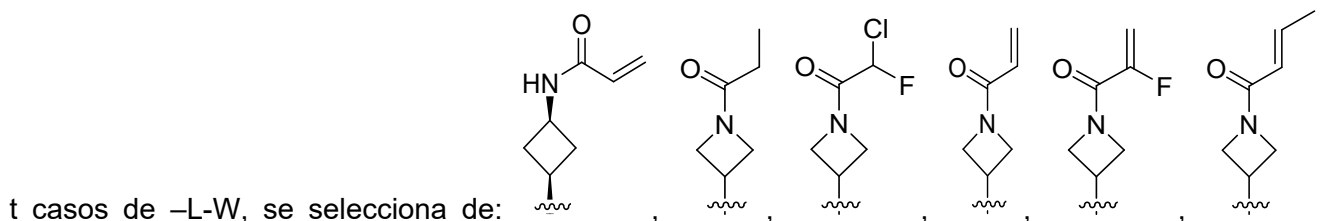
70. El compuesto de la reivindicación 68, en donde R^1 es $-L-W$.

71. El compuesto de la reivindicación 68, en donde R^1 es el Anillo D' o una cadena alifática C_{1-6} bivalente sustituida con el Anillo D'.

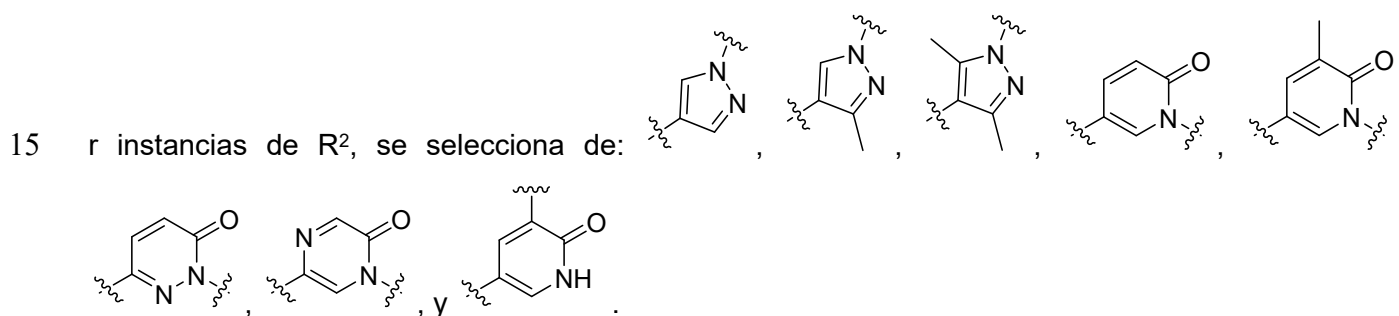
5 72. El compuesto de la reivindicación 71, en donde el Anillo D' se selecciona de un anillo carbocíclico de 4 a 6 miembros, en donde el Anillo D' está sustituido con t casos de $-L-W$.

73. El compuesto de la reivindicación 71, en donde el Anillo D' se selecciona de un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el Anillo D' está sustituido con t casos de $-L-W$.

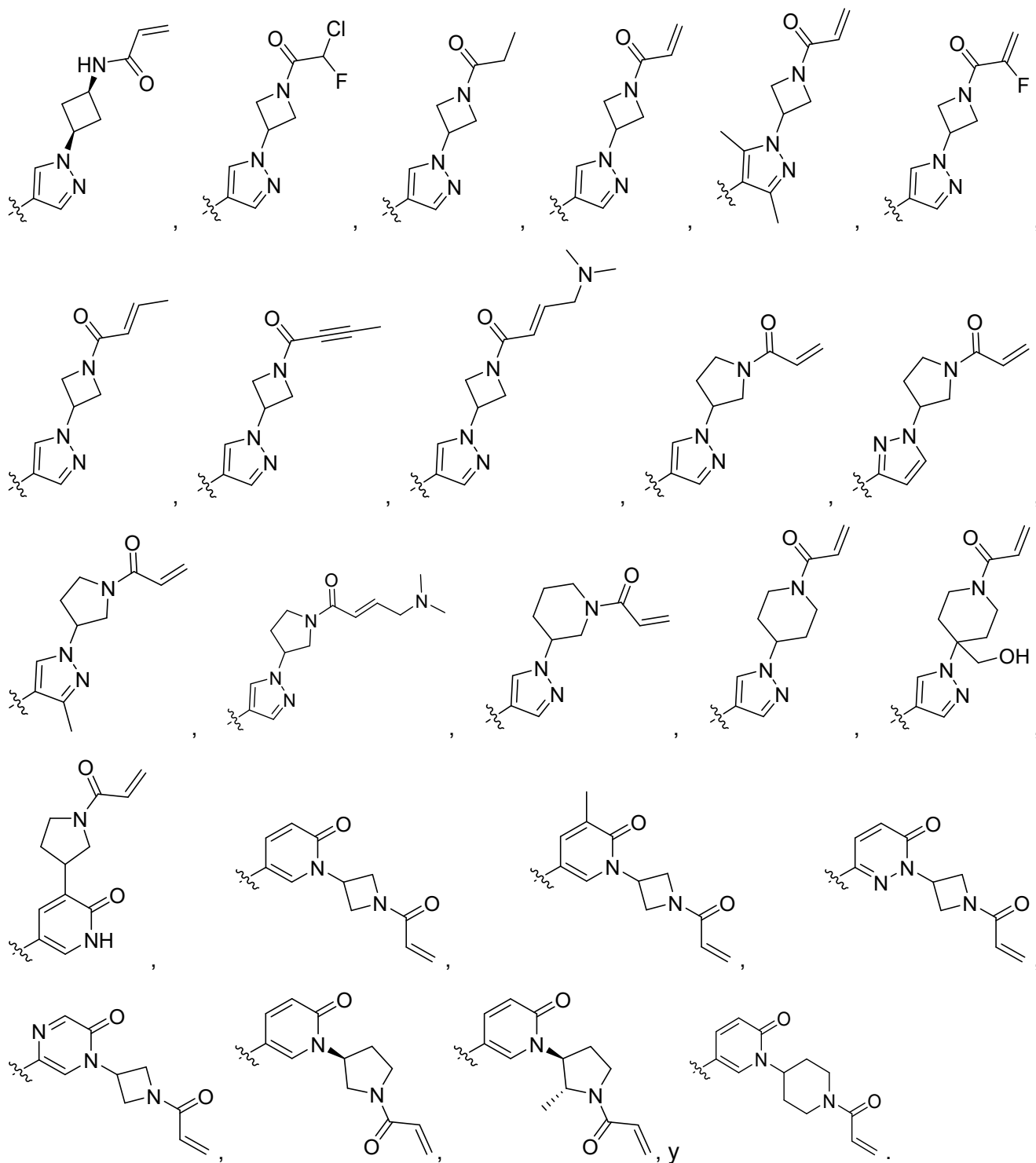
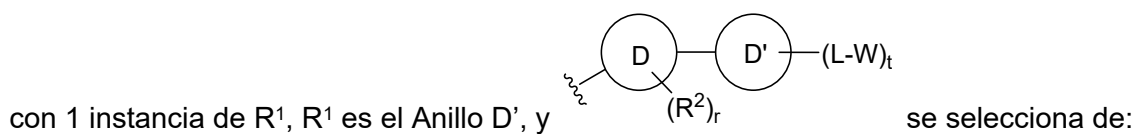
10 74. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en donde el Anillo D', sustituido con



75. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 71-74, en donde el Anillo D, sustituido con



76. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en donde el Anillo D está sustituido



77. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 68-76, en donde q es 1.

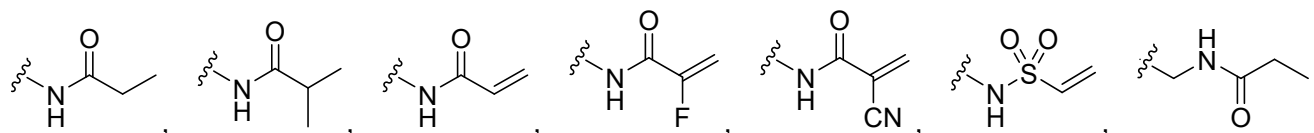
78. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-77, en donde r es 0.

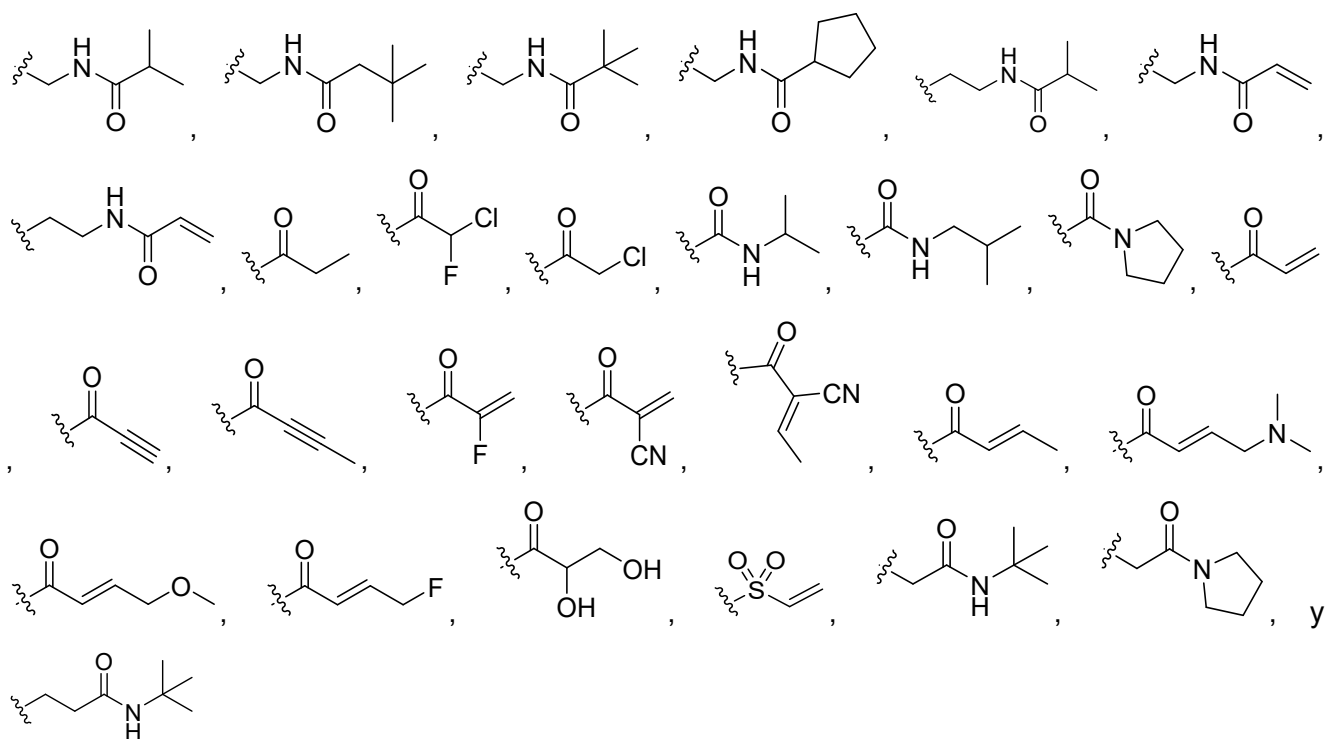
10 79. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-77, en donde r es 1 o 2.

80. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde t es 0.

81. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde t es 1.

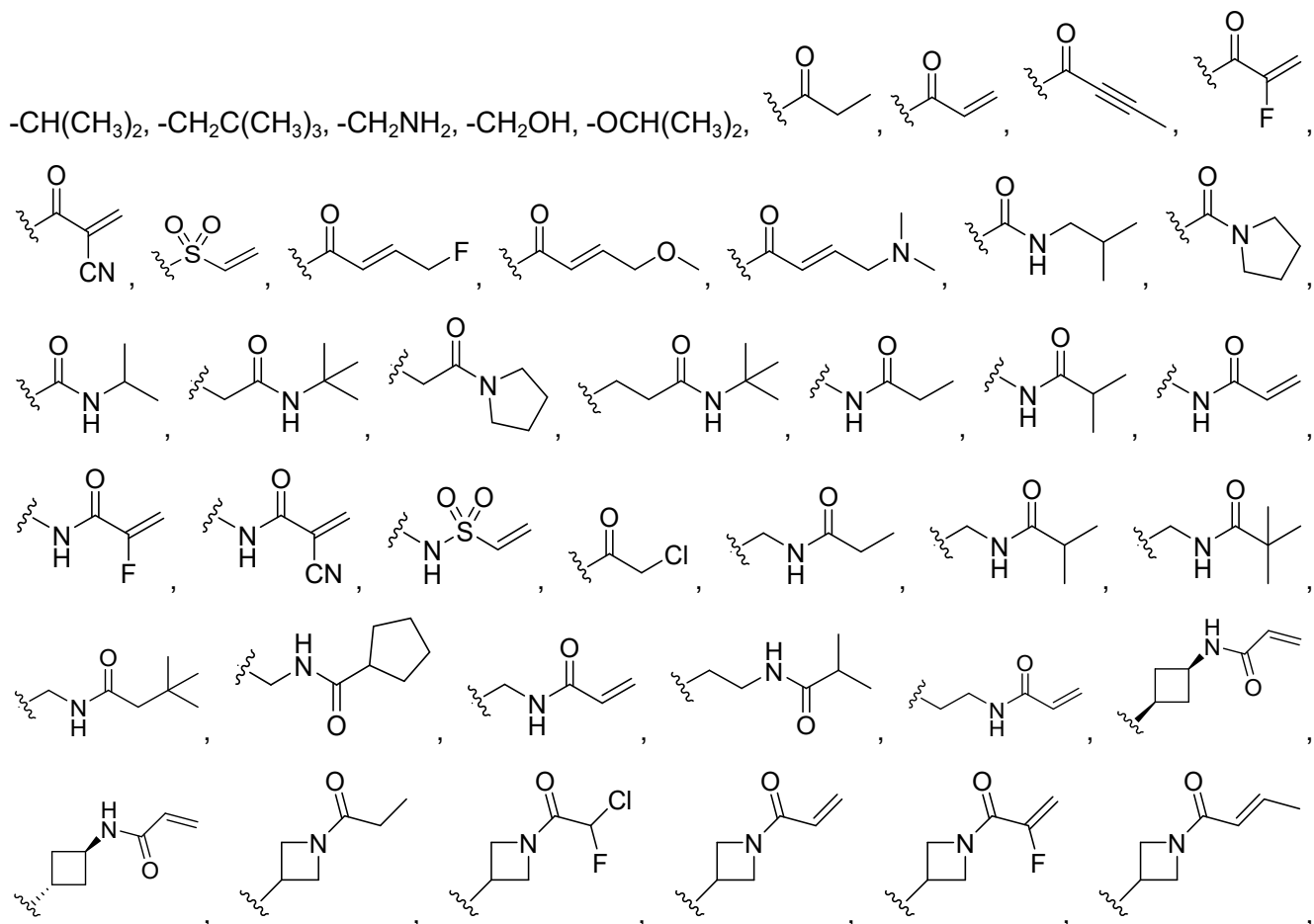
82. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-81, en donde cada L se selecciona independientemente de una cadena alifática C₁₋₈ lineal o ramificada bivalente, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de -N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO₂-, -CH(X)-, -C(X)₂-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO₂N(R)-, y -N(R)SO₂-.
83. El compuesto de la reivindicación 1-82, en donde cada L se selecciona independientemente de una cadena alifática C₁₋₈ bivalente lineal o ramificada que tiene una o más unidades de insaturación, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de -N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO₂-, -CH(X)-, -C(X)₂-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO₂N(R)-, y -N(R)SO₂-.
84. El compuesto de la reivindicación 83, en donde cada L se selecciona independientemente de una cadena alifática C₁₋₈ lineal o ramificada bivalente que tiene un doble enlace, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de -N(R)-, -O-, -C(O)-, -SO₂-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO₂N(R)-, y -N(R)SO₂-.
85. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-84, en donde cada L se selecciona independientemente de una cadena alifática C₁₋₈ lineal o ramificada bivalente, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de -N(R)-, -O-, C(O)-, -C(O)N(R)- y -N(R)C(O)-.
86. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-85, en donde cada L se selecciona independientemente de una cadena alifática C₁₋₄ bivalente lineal o ramificada.
87. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-86, en donde cada L se selecciona independientemente de una cadena alifática C₁₋₄ lineal o ramificada bivalente que tiene un doble enlace, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por un grupo seleccionado de -N(R)-, -C(O)-, y -N(R)C(O)-.
88. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-87, donde cada L se selecciona independientemente de -C(O)CClF-, -C(O)CH=CH-, -N(R)C(O)CH=CH-, -C(O)C(=CH₂)-, -C(O)CH=CH-CH₂-, -C(O)CH=CHCH₂OCH₂-, -C(O)CH=CHCH₂N(R)-, -CH₂N(R)C(O)CH=CH-, y -CH₂CH₂N(R)C(O)CH=CH-.
89. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-88, en donde cada W es hidrógeno.
90. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-88, en donde cada W es un halógeno.
91. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-90, en donde cada -L-W se selecciona independientemente de -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -OCH(CH₃)₂, -CN,

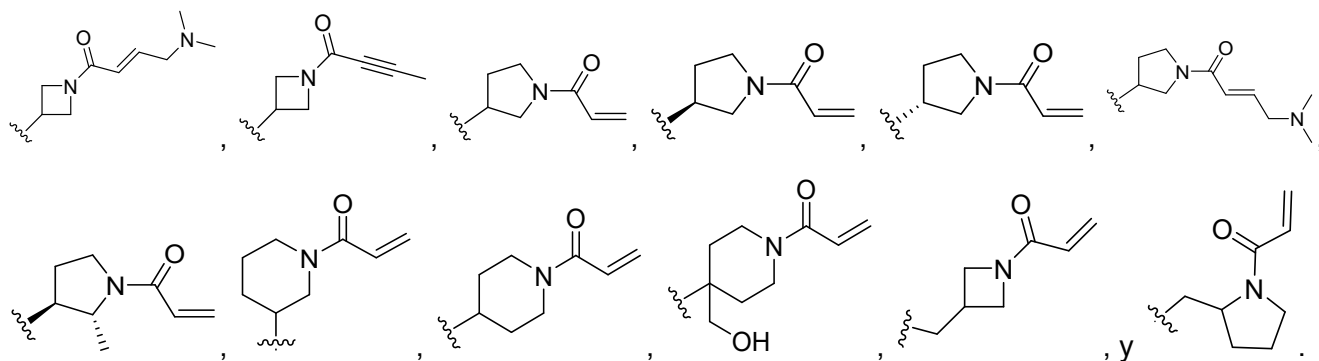




92. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-91, en donde cada -L-W se selecciona independientemente de -C(O)CH=CH₂, -C(O)CF=CH₂, -NHC(O)CF=CH₂, y -NHC(O)CH=CH₂.

93. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-92, en donde R¹ se selecciona de -CH₃,





94. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-93, en donde cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆ o haloalifático C₁₋₆.
- 5 95. Un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.
96. Un compuesto seleccionado de la Tabla 2, o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.
97. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96, o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 98. Un método que comprende administrar una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este a un sujeto que lo necesita.
- 15 99. El método de la reivindicación 98, en el que el sujeto tiene una enfermedad, trastorno o afección mejorada por la interrupción, inhibición y/o prevención de una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3K α .
100. El método de la reivindicación 99, en el que la GTPasa pequeña es Rac1, CDC42, o una proteína RAS.
- 20 101. El método de la reivindicación 100, en el que la GTPasa pequeña es una proteína RAS.
102. El método de la reivindicación 101, en el que la proteína RAS es KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1.
103. El método de cualquiera de las reivindicaciones 98-102, en donde el sujeto tiene un cáncer.
104. Un método para tratar un cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.
- 25 105. El método de la reivindicación 103 o 104, en el que el cáncer se asocia y/o caracteriza por la activación atípica de PI3K α y/o una mutación en PI3K α .
106. El método de la reivindicación 105, en el que la proteína PI3K α comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R, y/o H1047L.
- 30 107. El método de la reivindicación 106, en donde la proteína PI3K α comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

108. El método de cualquiera de las reivindicaciones 103-107, en donde el cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.
109. El método de la reivindicación 108, en donde la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.
- 5 110. El método de la reivindicación 108 o 109, en donde la proteína RAS es KRAS.
111. El método de la reivindicación 110, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.
112. El método de la reivindicación 111, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C
10 o G12D.
113. El método de acuerdo con la reivindicación 108 o 109, en el que la proteína RAS es HRAS.
114. El método de acuerdo con la reivindicación 113, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.
- 15 115. El método de acuerdo con la reivindicación 108 o 109, en el que la proteína RAS es NRAS.
116. El método de acuerdo con la reivindicación 115, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.
117. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 103-116, en el que el cáncer se
20 selecciona de cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de tripa, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de la cavidad bucal y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esofágico, de estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y pasajes biliares, hueso, tejido conjuntivo, piel, cuello del útero, útero, cuerpo del endometrio, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, que incluyen carcinoma
- 25 de células renales (RCC); cánceres del ojo, cerebro, médula ósea, y otros componentes del sistema nervioso central y periférico, así como también estructuras asociadas como las meninges; cánceres de la tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias malignas hematopoyéticas que incluyen leucemias (leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena
30 aguda (AML)), y linfomas que incluyen linfomas monocíticos, granulocíticos y linfocíticos.
118. El método de acuerdo con la reivindicación 117, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinomas broncopulmonares no microcíticos), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer pancreático.
- 35 119. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 103-118, en el que el cáncer se caracteriza por tirosinas cinasas receptores mutadas, sobreexpresadas y/o amplificadas (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR, o cinaas ROS).
120. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 103-119, en el que el cáncer se

caracteriza por una mutación o una eliminación de una proteína PTEN.

121. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 98-120, en el que el sujeto se ha sometido previamente a un régimen de tratamiento para el cáncer.

5 122. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 98-121, en el que el sujeto ha entrado previamente en remisión del cáncer.

123. Un método para tratar un trastorno metabólico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

10 124. El método de acuerdo con la reivindicación 123, en el que el trastorno metabólico se selecciona de hiperinsulinemia y diabetes de tipo 2.

125. Un método para tratar una rasopatía, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

15 126. El método de acuerdo con la reivindicación 125, en el que la rasopatía se selecciona de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación arteriovenosa-malformación capilar y síndrome de Legius.

20 127. Un método para tratar un trastorno o afección vascular, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

25 128. El método de acuerdo con la reivindicación 127, en el que el trastorno o afección vascular se selecciona del síndrome de crecimiento excesivo relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (por ejemplo, malformaciones venosas, malformaciones linfáticas, crecimiento excesivo lipomatoso congénito con síndrome de anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES), síndrome de Klippel-Trenaunay, síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS) y anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

30 129. Un método para interrumpir, inhibir y/o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3K α en un sujeto, que comprende administrarle al sujeto un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

130. Un método para interrumpir, inhibir y/o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3K α , que comprende poner en contacto una células que contiene la GTPasa pequeña y una proteína PI3K α con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

35 131. Un método que comprende poner en contacto una célula que contiene una GTPasa pequeña y una proteína PI3K α con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

132. El método de la reivindicación 130 o 131, en el que la célula se encuentra dentro de un sujeto.

133. El método de cualquiera de las reivindicaciones 129-132, en donde la GTPasa pequeña se selecciona de Rac1, CDC42 y una proteína RAS.
134. El método de la reivindicación 133, en el que la GTPasa pequeña es una proteína RAS.
135. El método de la reivindicación 134, en donde la proteína RAS se selecciona de HRAS, NRAS,
5 KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1.
136. El método de la reivindicación 135, en donde la proteína RAS es KRAS.
137. El método de la reivindicación 136, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.
- 10 138. El método de la reivindicación 137, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.
139. El método de acuerdo con la reivindicación 135, en el que la proteína RAS es HRAS.
140. El método de acuerdo con la reivindicación 139, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L,
15 Q61P, Q61R y/o Q61H.
141. El método de acuerdo con la reivindicación 135, en el que la proteína RAS es NRAS.
142. El método de acuerdo con la reivindicación 141, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.
- 20 143. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este para usar como medicamento.
144. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este en la fabricación de un medicamento.
145. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 143 o 144, en el que el medicamento es
25 para tratar un cáncer.
146. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 145, en el que el cáncer se asocia y/o caracteriza por la activación atípica de PI3K α y/o una mutación en PI3K α .
147. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 146, en el que la proteína PI3K α comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I,
30 K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R, y/o H1047L.
148. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 147, en donde la proteína PI3K α comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.
149. El compuesto o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 145-148, en el que el
35 cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.
150. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 149, en el que la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.
151. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 149 o 150, en el que la proteína RAS es

KRAS.

152. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 151, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

5 153. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 152, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

154. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 149 o 150, en el que la proteína RAS es HRAS.

10 155. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 154, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

156. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 149 o 150, en el que la proteína RAS es NRAS.

15 157. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 156, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

20 158. El compuesto o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 145-157, en el que el cáncer se selecciona de cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de tripa, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de la cavidad bucal y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esofágico, de estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y pasajes biliares, hueso, tejido conjuntivo, piel, cuello del útero, útero, cuerpo del endometrio, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, que incluyen carcinoma de células renales (RCC); cánceres del ojo, cerebro, médula ósea, y otros componentes del sistema nervioso central y periférico, así como también estructuras asociadas como las meninges;

25 cánceres de la tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias malignas hematopoyéticas que incluyen leucemias (leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena aguda (AML)), y linfomas que incluyen linfomas monocíticos, granulocíticos y linfocíticos.

30 159. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 158, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinomas broncopulmonares no microcíticos), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

35 160. El compuesto o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 145-159, en el que el cáncer se caracteriza por tirosinas cinasas receptoras mutadas, sobreexpresadas y/o amplificadas (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR, o cinasas ROS).

161. El compuesto o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 145-159, en el que el cáncer se caracteriza por una mutación o una eliminación de una proteína PTEN.

162. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 143 o 144, en el que el medicamento es

para tratar un trastorno metabólico, una rasopatía o un trastorno vascular.

163. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 162, en el que (i) el trastorno metabólico se selecciona de hiperinsulinemia y diabetes de tipo 2; (ii) la rasopatía se selecciona de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación arteriovenosa-malformación capilar, y
 5 síndrome de Legius; y/o (iii) el trastorno o afección vascular se selecciona del síndrome de crecimiento excesivo relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (por ejemplo, malformaciones venosas, malformaciones linfáticas, crecimiento excesivo lipomatoso congénito con síndrome de anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES), síndrome de Klippel-Trenaunay, síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS) y anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

10 164. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este para usar para tratar una enfermedad, trastorno o afección.

165. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 164, para usar para tratar un cáncer.

166. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 165, en el que el cáncer se asocia y/o
 15 caracteriza por la activación atípica de PI3K α y/o una mutación en PI3K α .

167. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 166, en el que la proteína PI3K α comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R, y/o H1047L.

20 168. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 167, en donde la proteína PI3K α comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

169. El compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 165-168, en el que el cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.

170. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 169, en el que la proteína RAS
 25 comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

171. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 169 o 170, en el que la proteína RAS es KRAS.

172. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 171, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S,
 30 G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

173. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 172, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

174. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 169 o 170, en el que la proteína RAS es HRAS.

35 175. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 174, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

176. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 169 o 170, en el que la proteína RAS

es NRAS.

177. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 176, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

5 178. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 165-177, en el que el cáncer se selecciona de cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de tripa, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de la cavidad bucal y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esofágico, de estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y pasajes biliares, hueso, tejido conjuntivo, piel,
10 cuello del útero, útero, cuerpo del endometrio, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, que incluyen carcinoma de células renales (RCC); cánceres del ojo, cerebro, médula ósea, y otros componentes del sistema nervioso central y periférico, así como también estructuras asociadas como las meninges; cánceres de la tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias malignas hematopoyéticas que incluyen leucemias
15 (leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena aguda (AML)), y linfomas que incluyen linfomas monocíticos, granulocíticos y linfocíticos.

179. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 178, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinomas broncopulmonares no microcíticos),
20 cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

180. El compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 165-179, en el que el cáncer se caracteriza por tirosinas cinasas receptoras mutadas, sobreexpresadas y/o amplificadas (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR, o cinasas ROS).

25 181. El compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 165-180, en el que el cáncer se caracteriza por una mutación o una eliminación de una proteína PTEN.

182. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 164, para usar para tratar un trastorno metabólico, una rasopatía o un trastorno vascular.

183. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 182, en el que: (i) el trastorno metabólico se selecciona de hiperinsulinemia y diabetes de tipo 2; (ii) la rasopatía se selecciona de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación arteriovenosa-malformación capilar, y síndrome de Legius; y/o (iii) el trastorno o afección vascular se selecciona del síndrome de crecimiento excesivo relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (por ejemplo, malformaciones venosas, malformaciones linfáticas, crecimiento excesivo lipomatoso congénito con síndrome de
30 anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES), síndrome de Klippel-Trenaunay, síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS); y anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

184. Un compuesto capaz de interrumpir, inhibir y/o prevenir una interacción entre una pequeña GTPasa y una proteína PI3K α .

185. El compuesto de la reivindicación 184, en el que el compuesto es capaz de unirse a PI3K α , de modo que (i) la interacción entre la GTPasa pequeña y PI3K α está al menos parcialmente interrumpida, prevenida o inhibida; y/o (ii) la actividad cinasa de PI3K α no está inhibida considerablemente.
186. El compuesto de la reivindicación 184 o 185, en donde el compuesto tiene una actividad de:
- 5 (i) $< 5 \mu\text{M}$ o $\geq 5 \mu\text{M}$ y $\leq 25 \mu\text{M}$ en el ensayo del Ejemplo biológico 1 (por ejemplo, un ensayo de unión por resonancia de plasmón superficial (SPR) que evalúa la inhibición de la interacción KRAS-PI3K α);
- (ii) $\geq 75\%$, $<75\%$ y $\geq 50\%$, o $<50\%$ y $\geq 25\%$ en el ensayo del Ejemplo Biológico 2 (por ejemplo, un análisis de espectrometría de masas de tiempo de vuelo con desorción por láser asistida por matriz (MALDI-TOF MS) de modificación covalente de Cys242 en PIK3CA humano (157-299);
- 10 (iii) $< 1 \mu\text{M}$ o $\geq 1 \mu\text{M}$ y $\leq 10 \mu\text{M}$ en el ensayo del Ejemplo Biológico 3 (por ejemplo, un ensayo de fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) de pAKT basado en células asistidas por matriz en células HeLa Tet-on KRAS G12D); y/o
- (iv) $< 0,1 \mu\text{M}$, $\geq 0,1 \mu\text{M}$ y $< 1 \mu\text{M}$, o $\geq 1 \mu\text{M}$ y $\leq 3 \mu\text{M}$ en el ensayo del Ejemplo biológico 4 (por
- 15 ejemplo, un ensayo de pAKT HTRF basado en células asistido por matriz en células BT474).
187. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 184-186, en donde el compuesto comprende un resto electrófilo.
188. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 184-187, en el que el compuesto es capaz de interactuar con un residuo Cys242 en la subunidad catalítica de PI3K α .
- 20 189. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 184-188, en donde el compuesto es capaz de unirse irreversiblemente a la proteína PI3K α .
190. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 184-189, en donde el compuesto es capaz de unirse reversiblemente a la proteína PI3K α .
191. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 184-190, en donde la GTPasa pequeña es
- 25 Rac1, CDC42 o una proteína RAS.
192. El compuesto de la reivindicación 191, en el que la proteína RAS es KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1.
193. El compuesto de la reivindicación 191 o 192, en donde la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.
- 30 194. El compuesto de la reivindicación 192 o 193, en donde la proteína RAS es KRAS.
195. El compuesto de la reivindicación 194, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.
196. El compuesto de la reivindicación 195, en donde la proteína KRAS comprende una mutación
- 35 G12C o G12D.
197. El compuesto de la reivindicación 192 o 193, en donde la proteína RAS es HRAS.
198. El compuesto de la reivindicación 197, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P,

Q61R, y/o Q61H.

199. El compuesto de la reivindicación 192 o 193, en donde la proteína RAS es NRAS.

200. El compuesto de la reivindicación 199, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

201. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 184-200, en el que el compuesto es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96.

202. Un método para interrumpir, inhibir y/o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3K α , que comprende poner en contacto una células que contiene la GTPasa pequeña y una proteína PI3K α con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 184-201, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

203. El método de la reivindicación 202, en donde la célula está dentro de un sujeto.

204. El método de la reivindicación 202 o 203, en donde la GTPasa pequeña es Rac1, CDC42 o una proteína RAS.

205. El método de la reivindicación 204, en el que la proteína RAS es KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1.

206. El método de la reivindicación 205, en donde la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

207. El método de la reivindicación 205 o 206, en donde la proteína RAS es KRAS.

208. El método de la reivindicación 207, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

209. El método de la reivindicación 208, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

210. El método de la reivindicación 205 o 206, en donde la proteína RAS es HRAS.

211. El método de la reivindicación 210, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

212. El método de la reivindicación 205 o 206, en donde la proteína RAS es NRAS.

213. El método de la reivindicación 212, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.