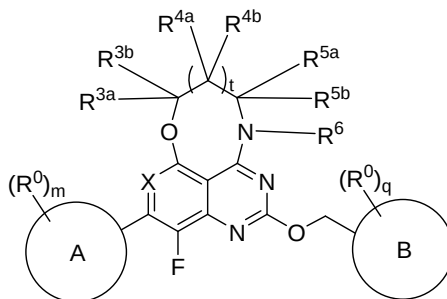


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que tiene la Fórmula (I):



(I)

- 5 o una sal, tautómero, isotopólogo, estereoisómero, enantiómero, atropisómero, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde
el anillo A es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
el anillo B es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no
10 sustituido;
X es N o C-R⁸;
cada uno de R⁰ es, de manera independiente, H, halógeno, amino, -CN, -OH, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquenilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquinilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido
15 o no sustituido, heterocililo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido, alquilamino de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, carboxi, nitro, tiol, o tioéter; o uno o más pares de los grupos R⁰, junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
20 cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, y R^{5b}, es, de manera independiente, H, halógeno, amino sustituido o no sustituido, -CN, -OH, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, heterocililo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido, alquilamino de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, carboxi, nitro, tiol, o tioéter; o
25 de manera opcional, R^{3a}, y R^{3b}, junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

R^{4a}, y R^{4b}, junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

R^{5a}, y R^{5b}, junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

5 los grupos R^{3a}, y R^{4a}, junto con los átomos a los cuales estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

los grupos R^{3a}, y R^{5a}, junto con los átomos a los cuales estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

10 los grupos R^{4a}, y R^{5a}, junto con los átomos a los cuales estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

R⁶ es H, alquilo de C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₁₋₈ sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 8 miembros sustituido o no sustituido;

15 R⁸ es H, halógeno, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquenilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, alcoxilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquilo halogenado de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo halogenado de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, alcoxilo halogenado de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, CN, OH, o amino;

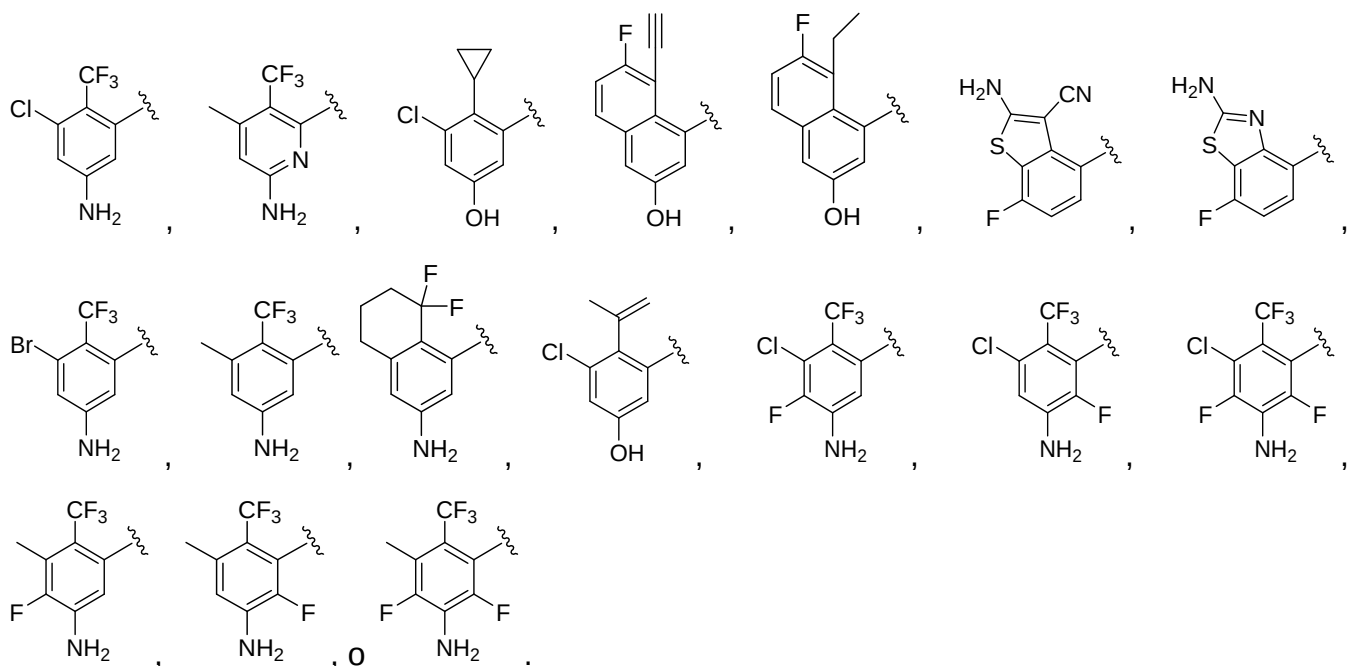
t es 0 o 1; y

20 cada uno de m, y q es, de manera independiente, un entero entre 0 y el número máximo de los grupos sustituyentes permitidos en los anillos A, y B, respectivamente.

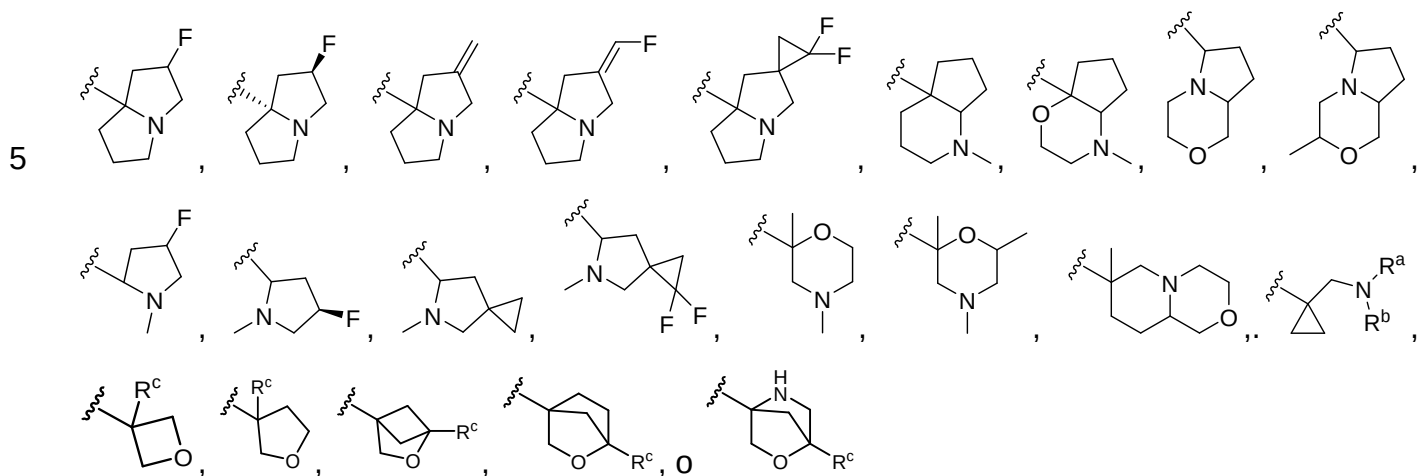
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde X es N, C-H, C-Cl, o C-CF₃.

25 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde el anillo A es fenilo sustituido o no sustituido, piridinilo sustituido o no sustituido, naftilo sustituido o no sustituido, benzo[b]tiofenilo sustituido o no sustituido, o benzo[d]tiazolilo sustituido o no sustituido; y el anillo B es hexahidro-1H-pirrolizino sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, aminometilciclopropilo sustituido o no sustituido, oxetanilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido, oxabicyclo[2.1.1]hexanilo sustituido o no sustituido, oxabicyclo[2.2.1]heptanilo sustituido o no sustituido.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde el anillo A es



5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde el anillo B es



en donde cada uno de R^a y R^b es, de manera independiente, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido; cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido; o R^a y R^b junto con el N al cual se enlazan para formar un heterociclo sustituido o no sustituido que contiene N, O, o S; y

R^c es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, alcoxilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, en donde R⁶ es alquilo de C₁₋₅ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, en donde cada uno de R^{3a},

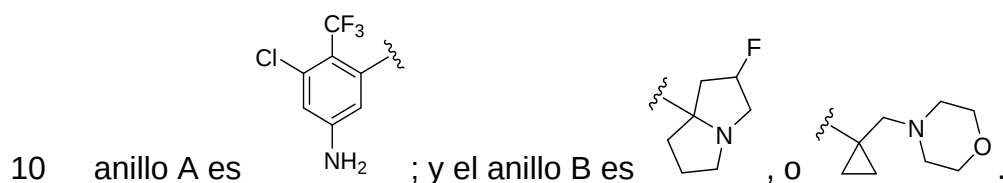
R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, OH, CN, halógeno, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido;

de manera opcional, R^{3a} , y R^{3b} , junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

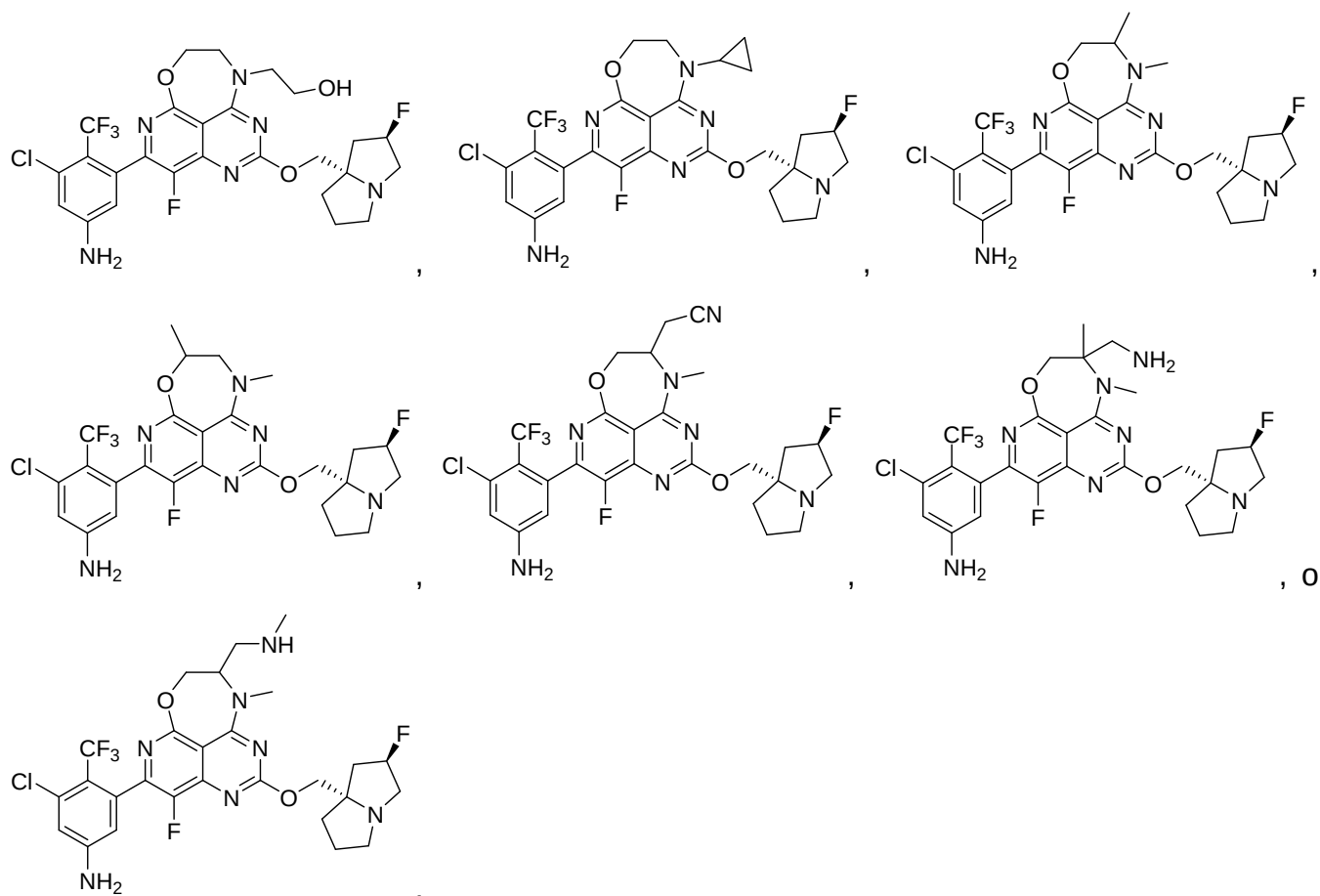
5 R^{4a} , y R^{4b} , junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

R^{5a} , y R^{5b} , junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido.

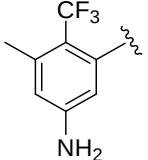
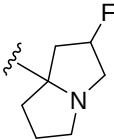
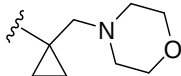
8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 0; X es N; el



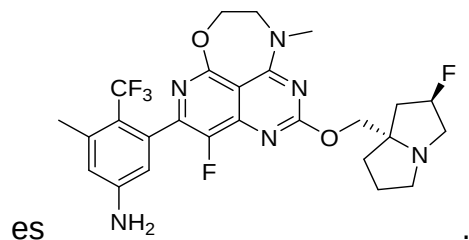
9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, en donde el compuesto es



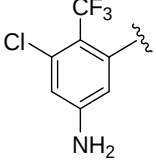
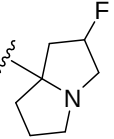
15 10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 0; X es N; el

anillo A es  ; y el anillo B es  o .

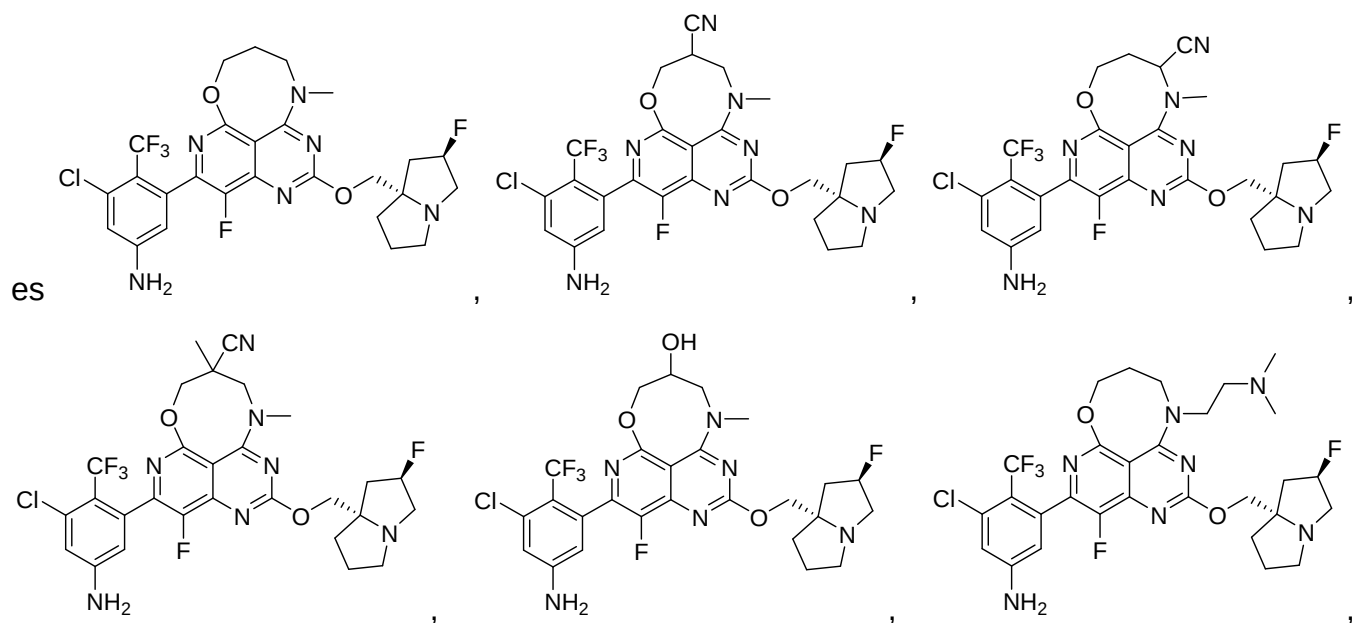
11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde el compuesto

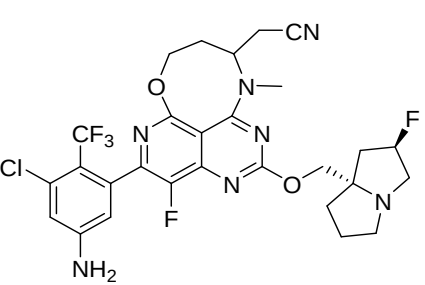
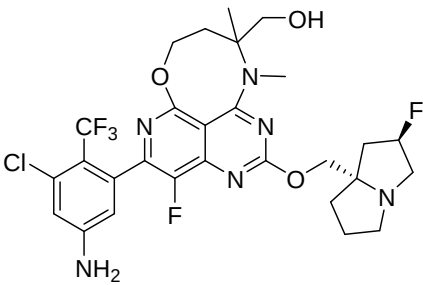
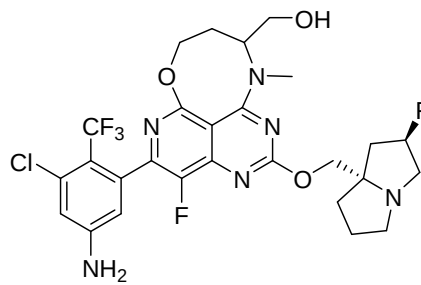
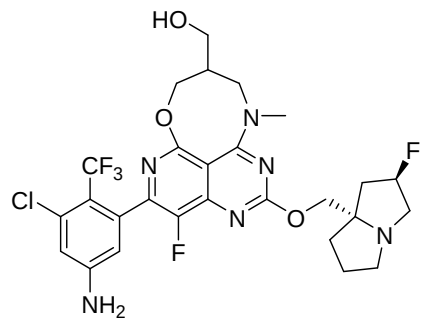
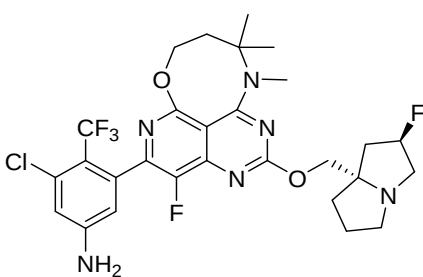
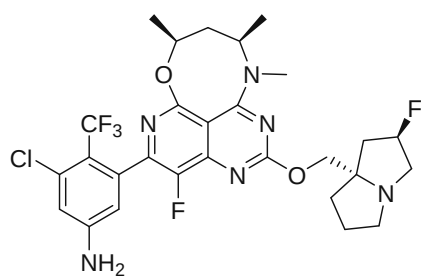
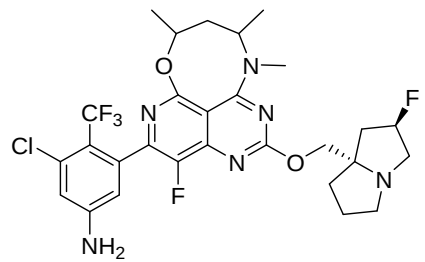
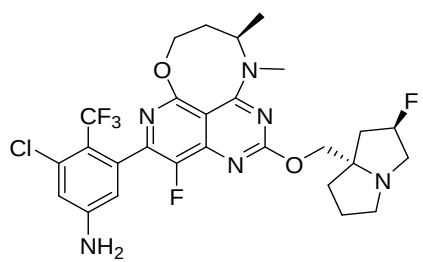
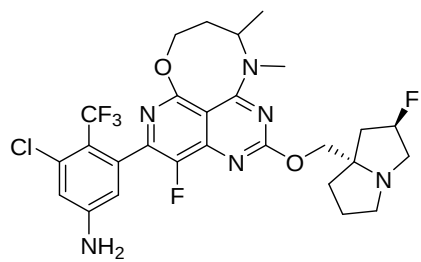
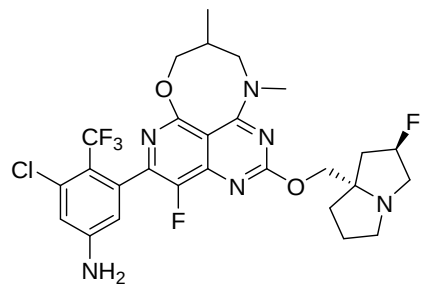
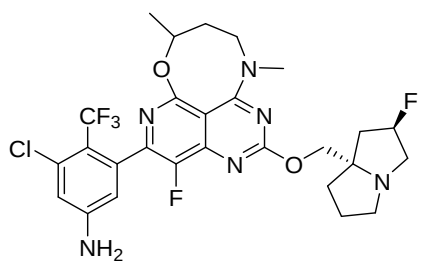
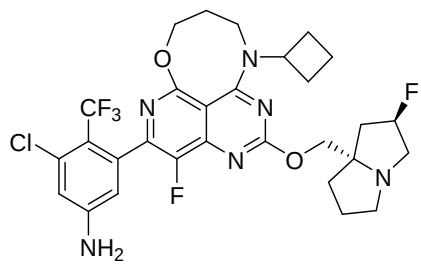
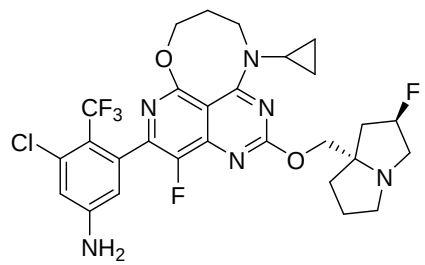
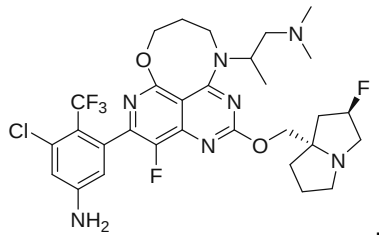
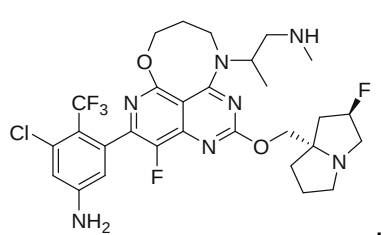


12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es N; el

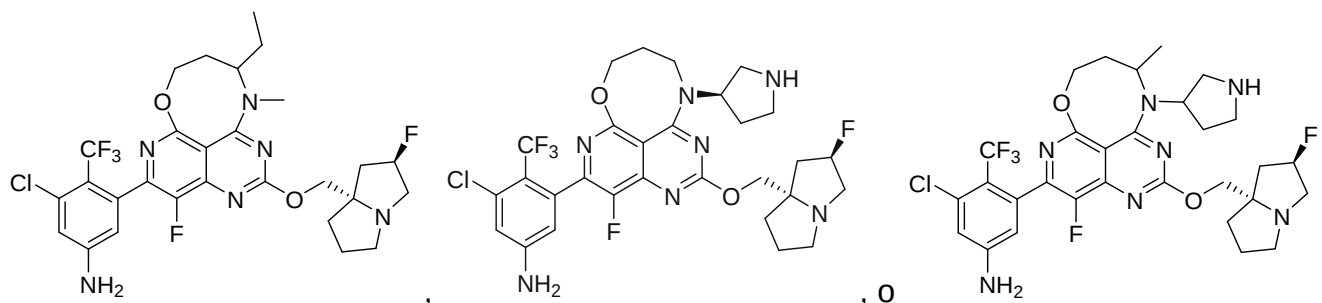
5 anillo A es  ; y el anillo B es .

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, en donde el compuesto

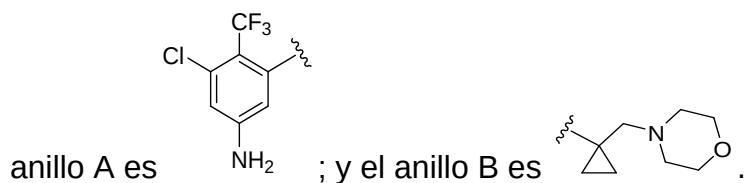




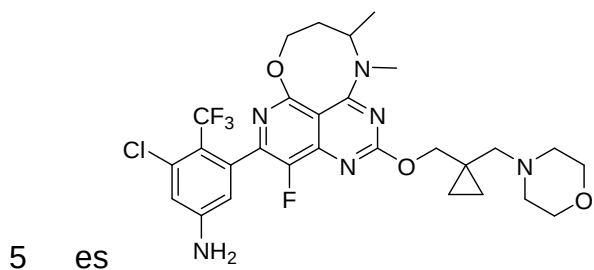
5



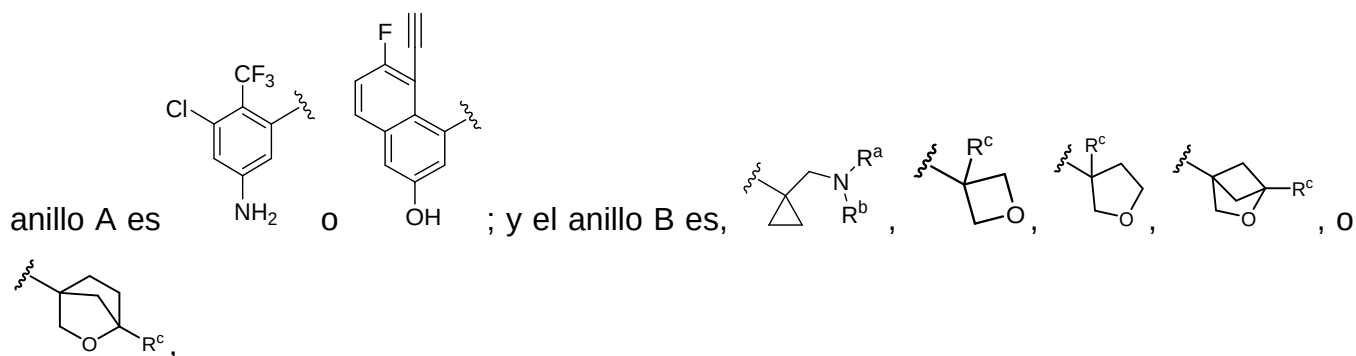
14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es N; el



15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, en donde el compuesto



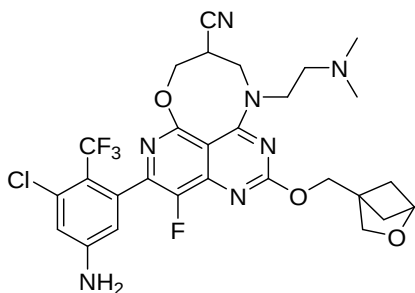
16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es N; el



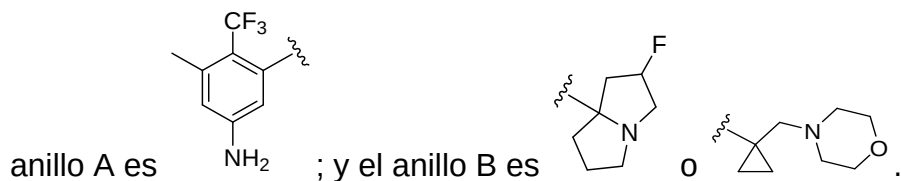
10 en donde cada uno de R^a y R^b es, de manera independiente, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido; cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido; o R^a y R^b junto con el N al cual se enlazan forman un heterociclo sustituido o no sustituido que contiene N, O, o S; y

R^c es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, alcoxilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

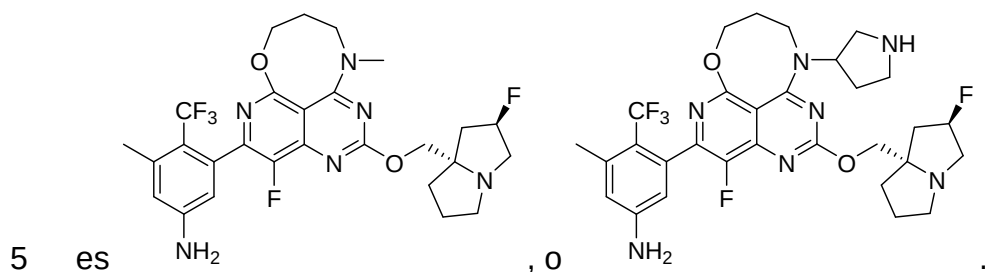
15 17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, en donde el compuesto es



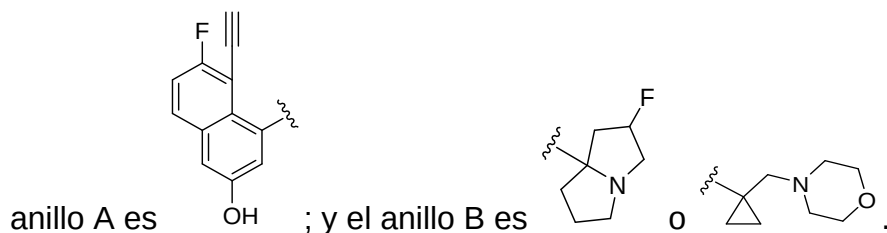
18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es N; el



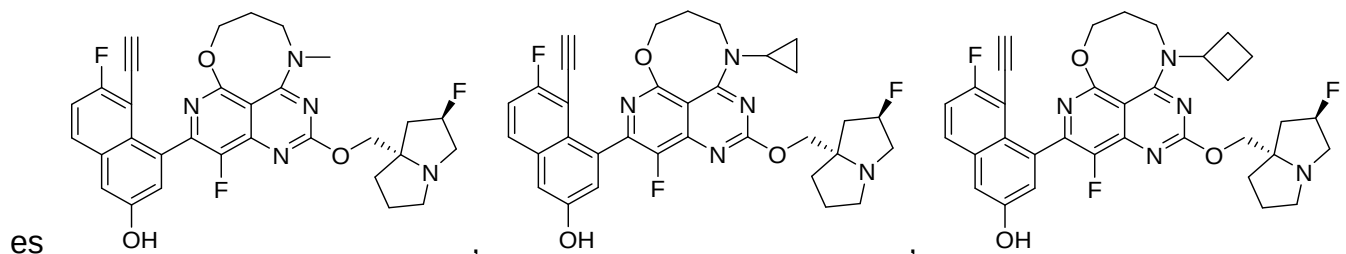
19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, en donde el compuesto

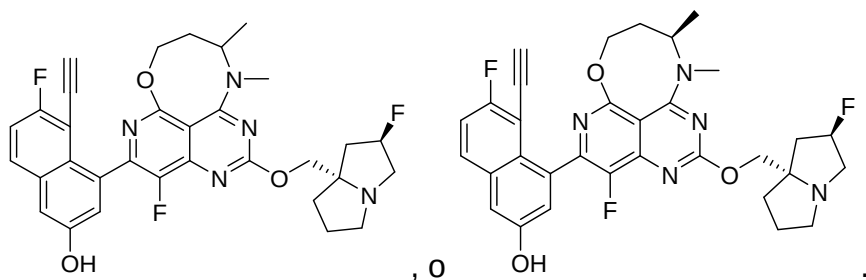


20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es N; el

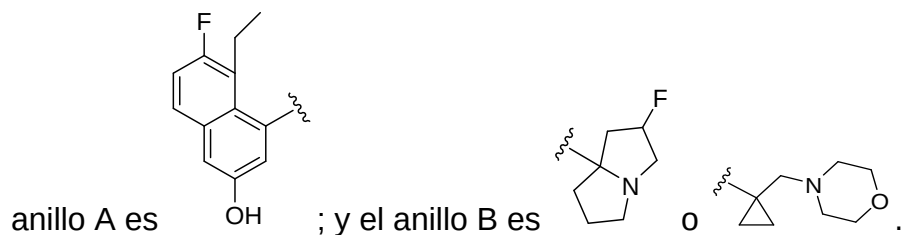


21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, en donde el compuesto

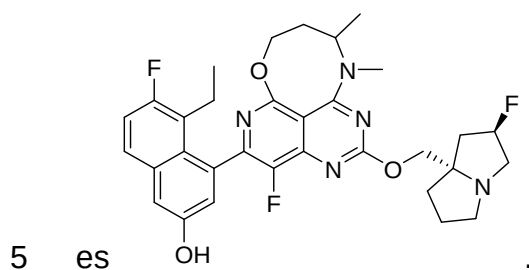




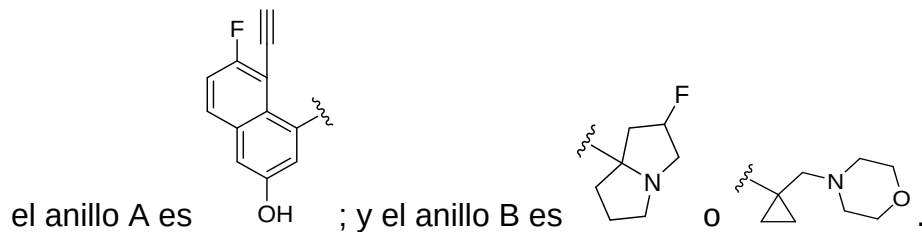
22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es N; el



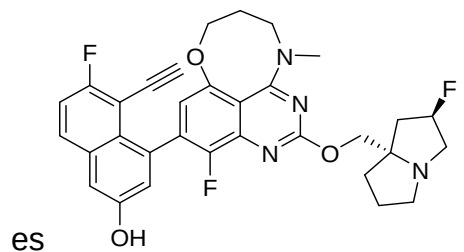
23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 22, en donde el compuesto



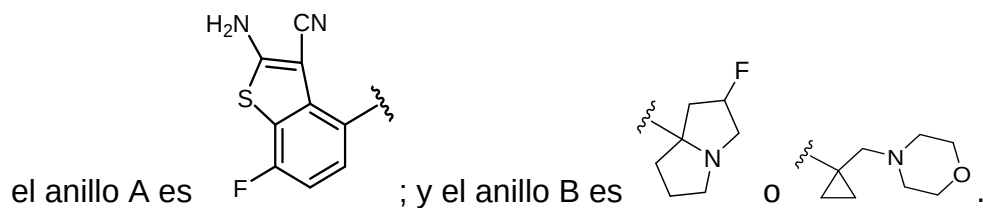
24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es C-H;



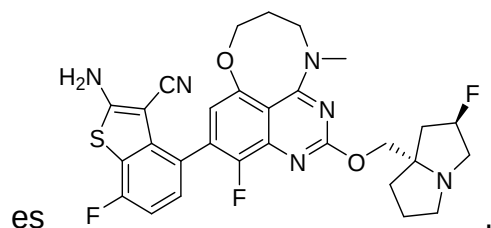
25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, en donde el compuesto



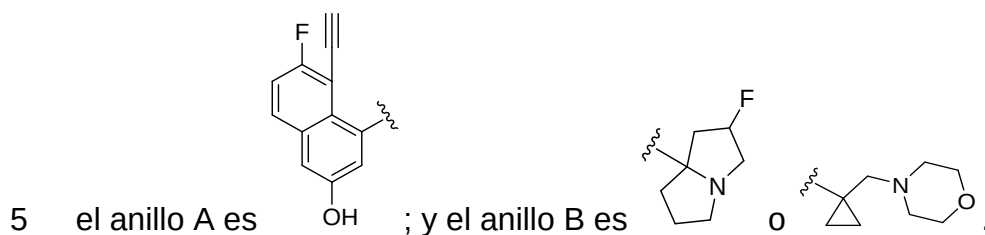
10 26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es C-H;



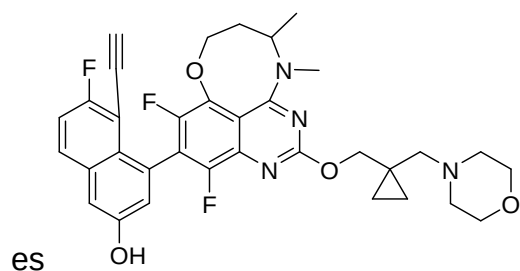
27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26, en donde el compuesto



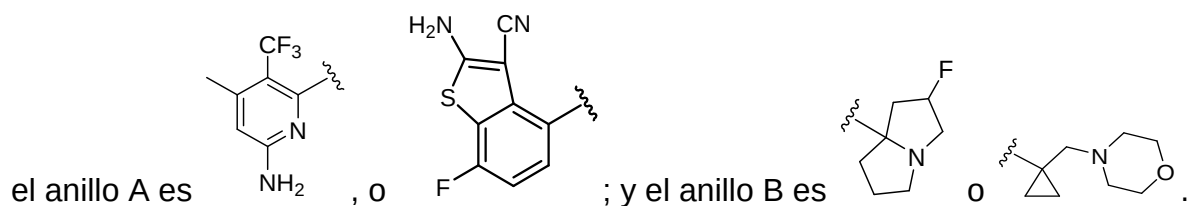
28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es C-F;



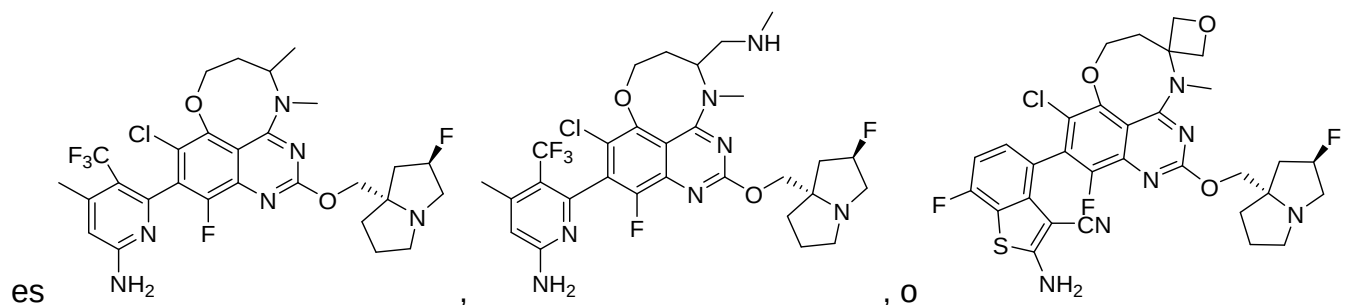
29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 28, en donde el compuesto



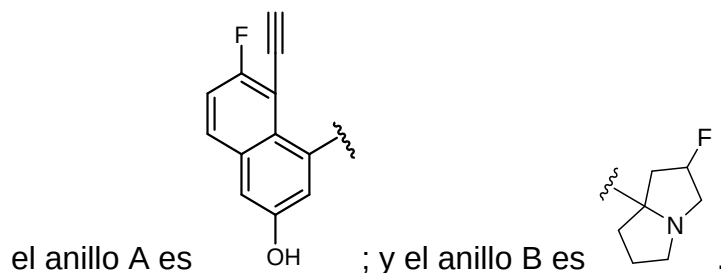
30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es C-Cl;



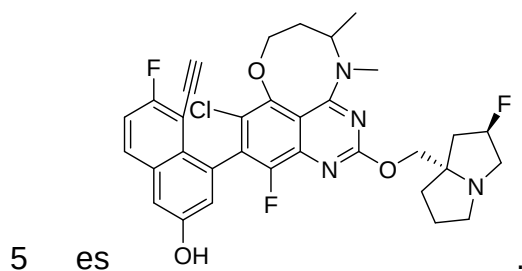
10 31. El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, en donde el compuesto



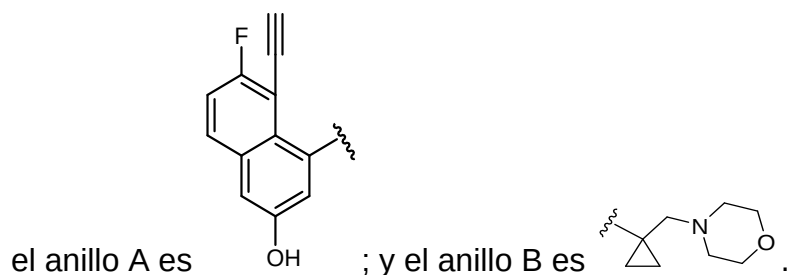
32. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es C-Cl;



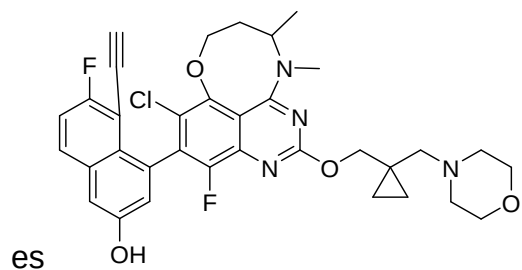
33. El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, en donde el compuesto



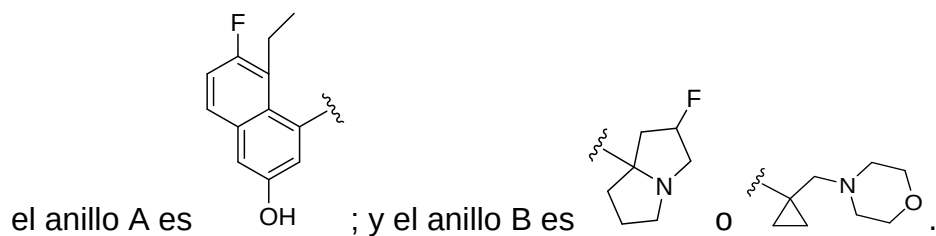
34. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es C-Cl;



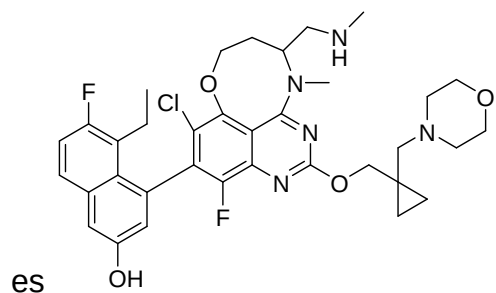
35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, en donde el compuesto



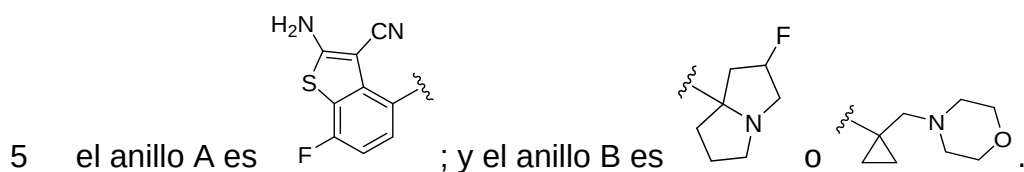
10 36. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es C-Cl;



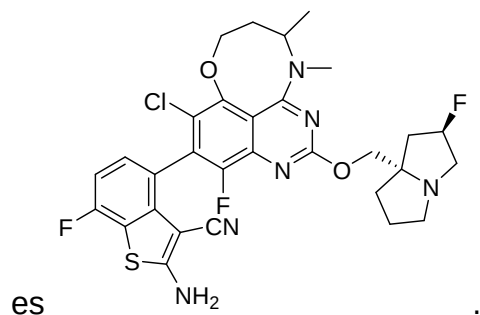
37. El compuesto de conformidad con la reivindicación 36, en donde el compuesto



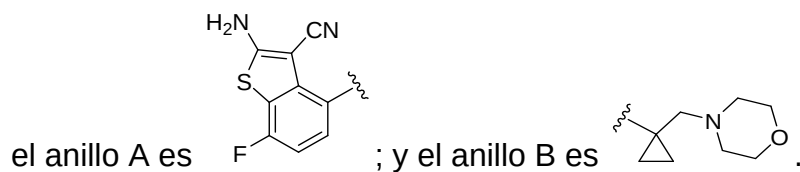
38. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es C-Cl;



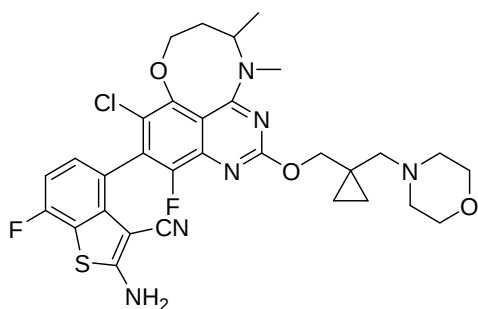
39. El compuesto de conformidad con la reivindicación 38, en donde el compuesto



40. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es C-Cl;

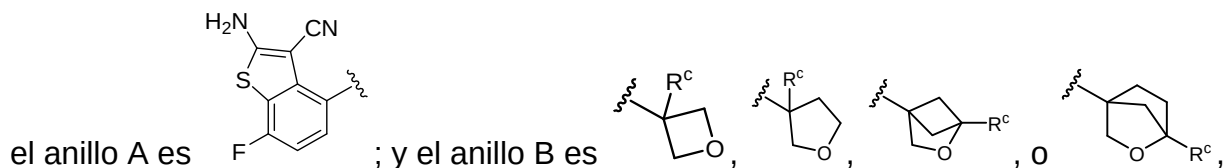


41. El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, en donde el compuesto



es

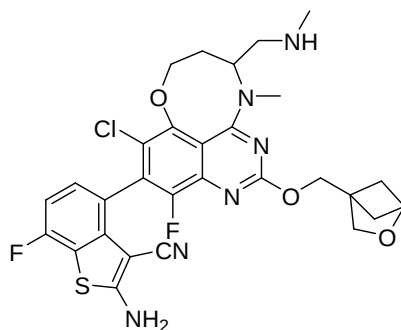
42. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es C-Cl;



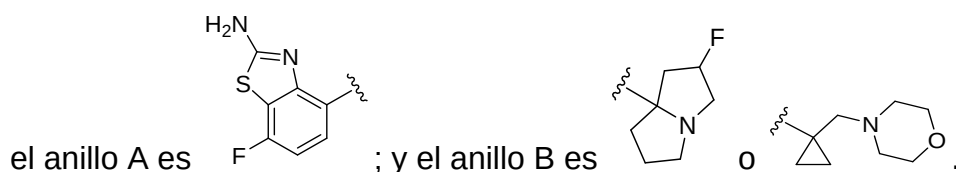
en donde cada uno de R^a y R^b es, de manera independiente, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido; cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido; o R^a y R^b junto con el N al cual se enlazan forman un heterociclo sustituido o no sustituido que contiene N, O, o S; y

R^c es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, alcoxilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

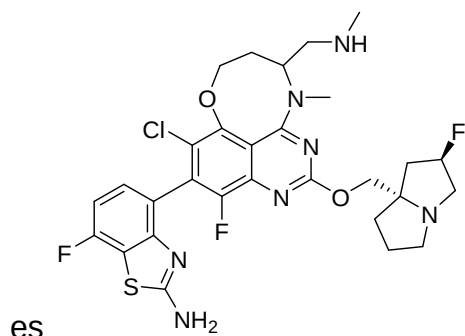
43. El compuesto de conformidad con la reivindicación 42, en donde el compuesto es



44. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde t es 1; X es C-Cl;



45. El compuesto de conformidad con la reivindicación 44, en donde el compuesto



46. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, en donde

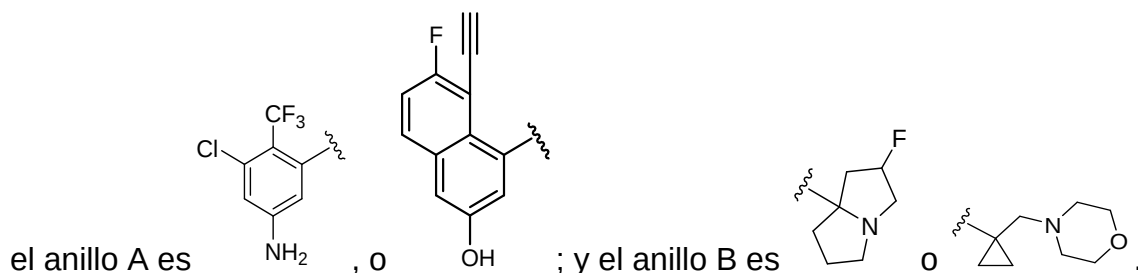
R^{3a}, y R^{3b}, junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

5 R^{4a}, y R^{4b}, junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

R^{5a}, y R^{5b}, junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; y

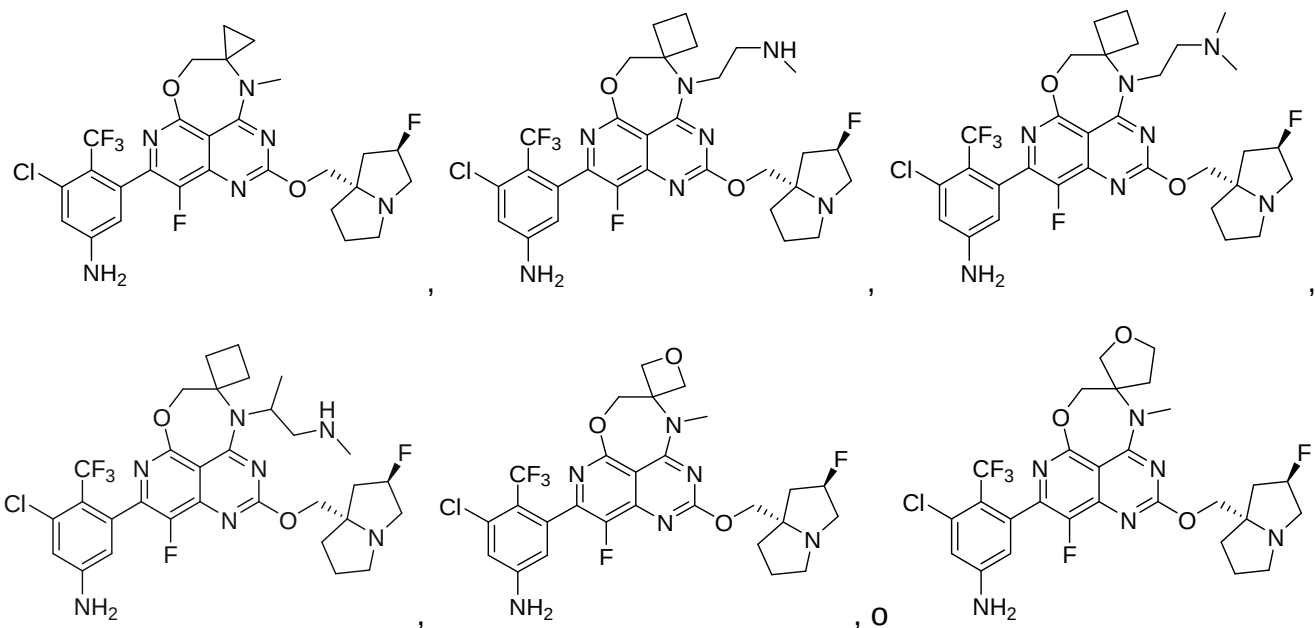
10 cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, y R^{5b}, de manera independiente, es H, OH, halógeno, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

47. El compuesto de conformidad con la reivindicación 46, en donde t es 0; X es N;

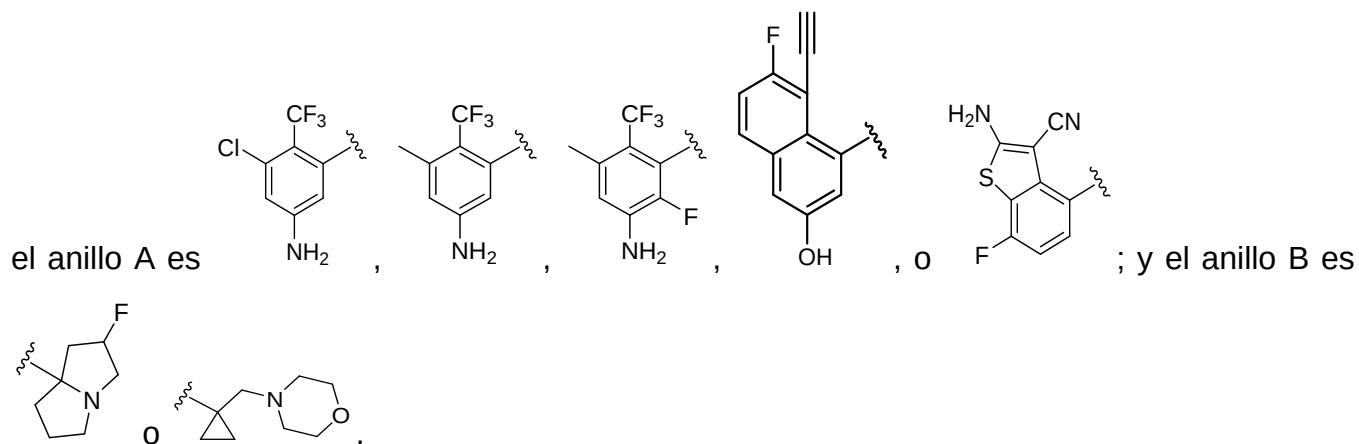


48. El compuesto de conformidad con la reivindicación 47, en donde R^{5a} y R^{5b}, junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido.

49. El compuesto de conformidad con la reivindicación 48, en donde el compuesto es

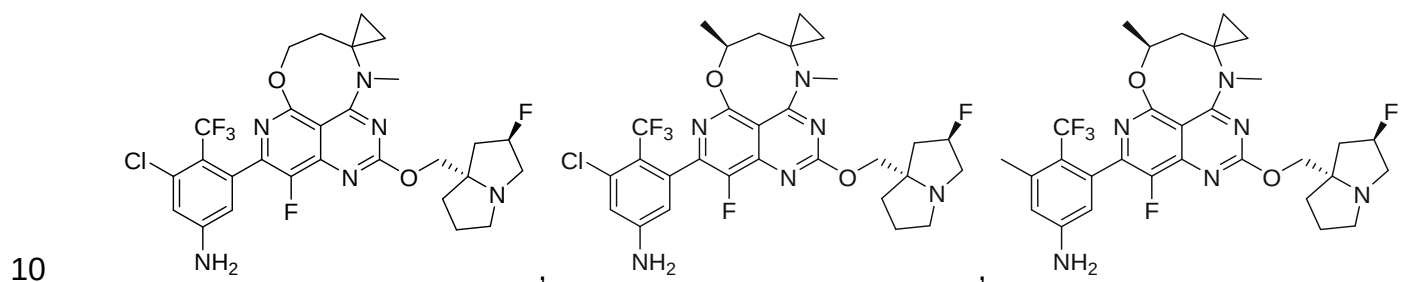


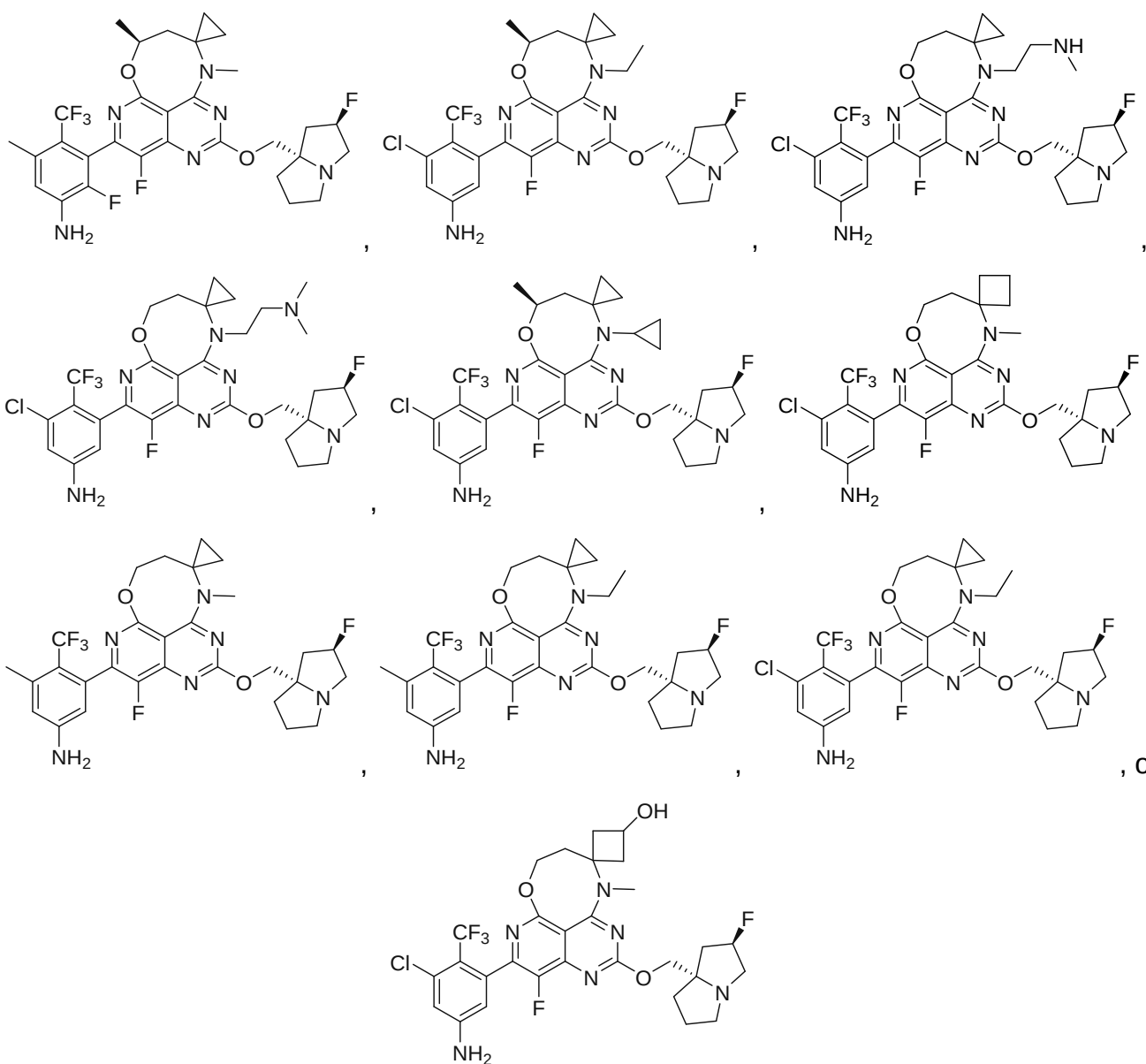
50. El compuesto de conformidad con la reivindicación 46, en donde t es 1; X es N;



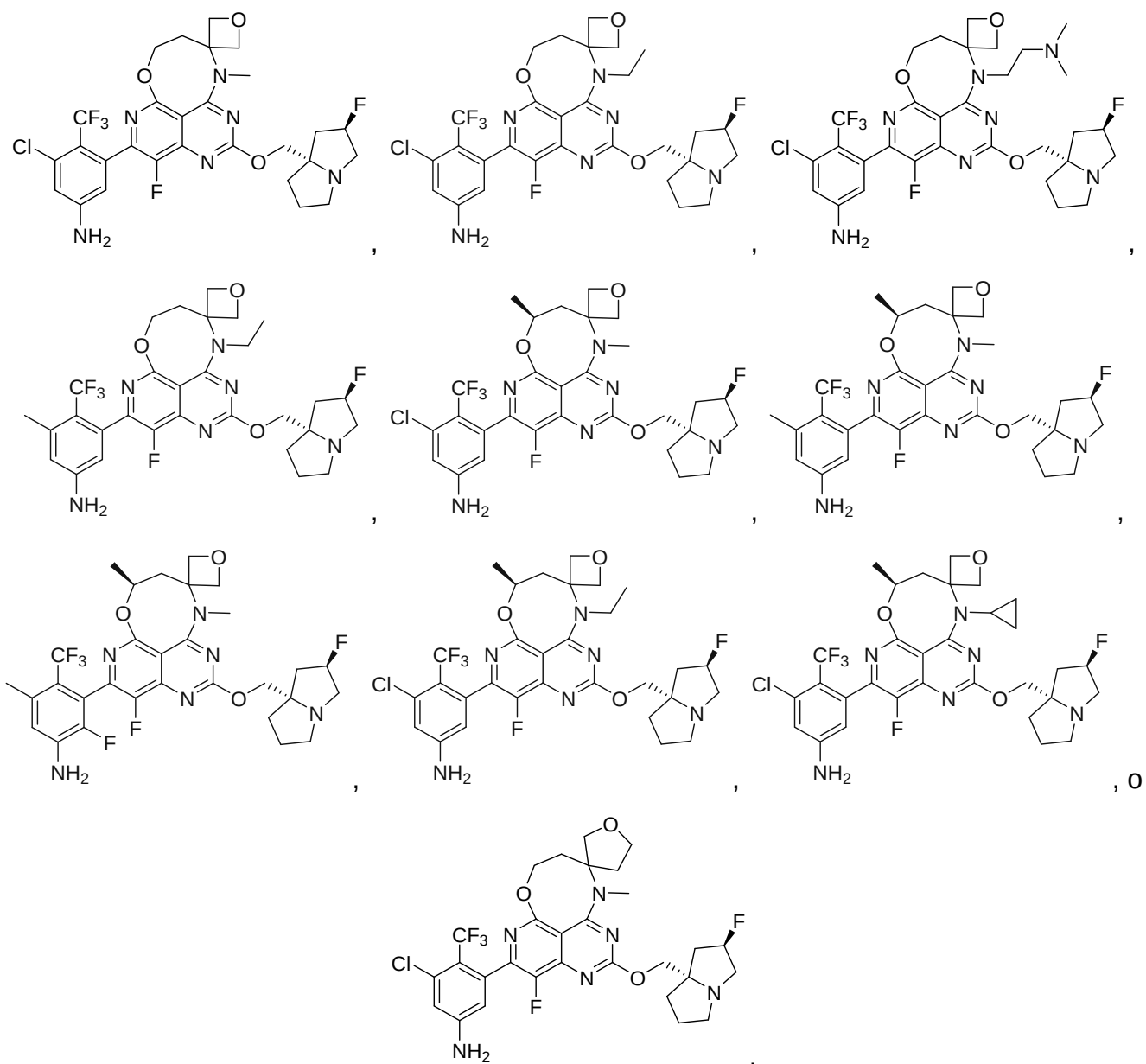
51. El compuesto de conformidad con la reivindicación 50, en donde R^{5a} y R^{5b}, junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido.

52. El compuesto de conformidad con la reivindicación 51, en donde el compuesto es



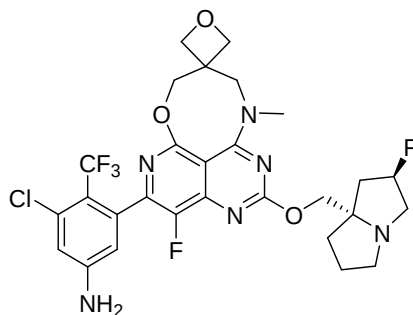


53. El compuesto de conformidad con la reivindicación 50, en donde R^{5a} y R^{5b} , junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman heterociclilo sustituido o no sustituido.
54. El compuesto de conformidad con la reivindicación 53, en donde el compuesto es

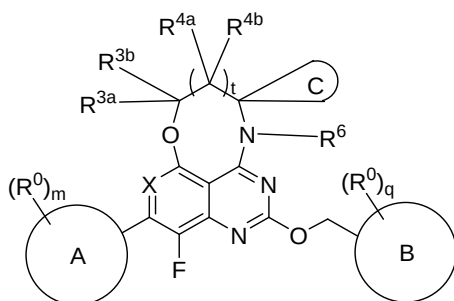


5 55. El compuesto de conformidad con la reivindicación 50, en donde R^{4a} y R^{4b} , junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman heterociclilo sustituido o no sustituido.

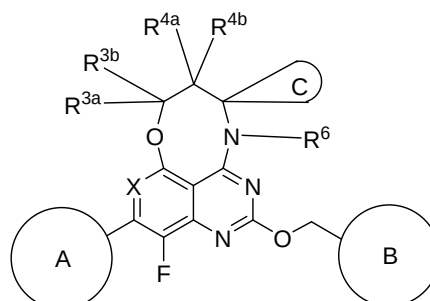
56. El compuesto de conformidad con la reivindicación 55, en donde el compuesto es



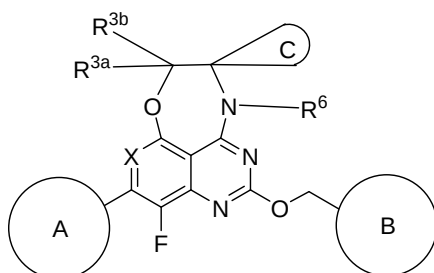
57. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde el compuesto tiene una de las siguientes fórmulas:



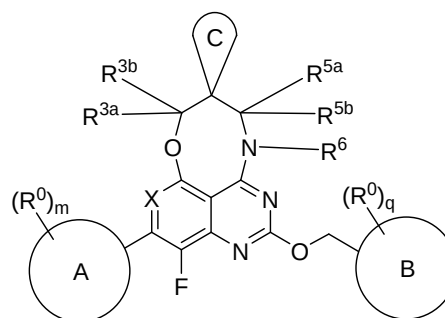
(Ia)



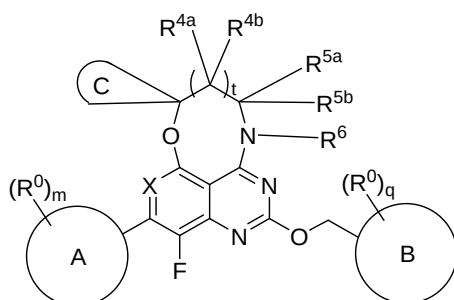
(Ia2)



(Ia3)



(Ib)



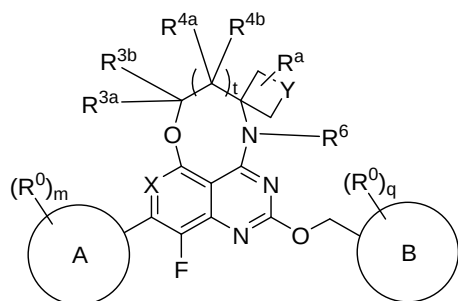
(Ic)

o una sal, tautómero, estereoisómero, enantiómero, atropisómero, isotópologo, o
5 profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

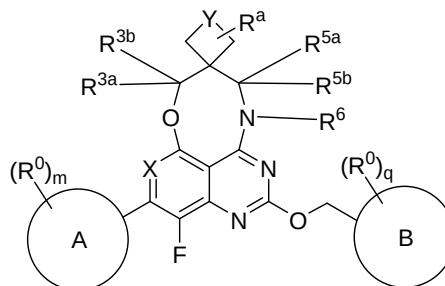
en donde:

el anillo C es cicloalquilo de C₃₋₆ sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 6 miembros sustituido o no sustituido.

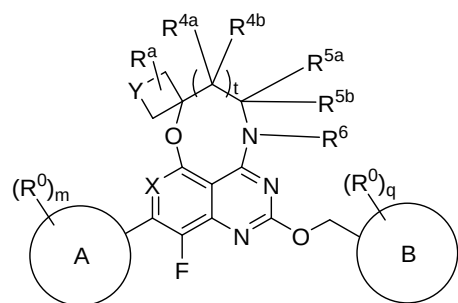
58. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde el compuesto
5 tiene una de las siguientes fórmulas:



(IIa),



(IIb),



(IIc)

o una sal, tautómero, estereoisómero, enantiómero, atropisómero, isotópologo, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

Y es CH₂, O, NH, N-R⁹, N-C(=O)-R¹⁰, u O=S=O;

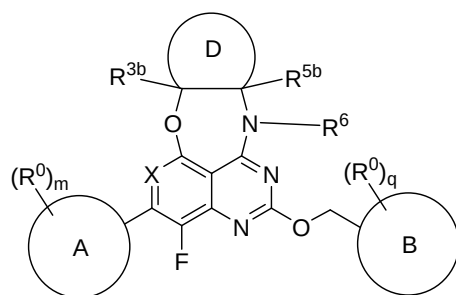
10 R⁹ es alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, o cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido; y

15 R^a es H, halógeno, amino, -CN, -OH, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, o alquilamino de C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

59. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde el compuesto

tiene la siguiente fórmula:



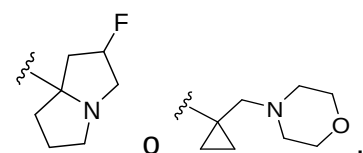
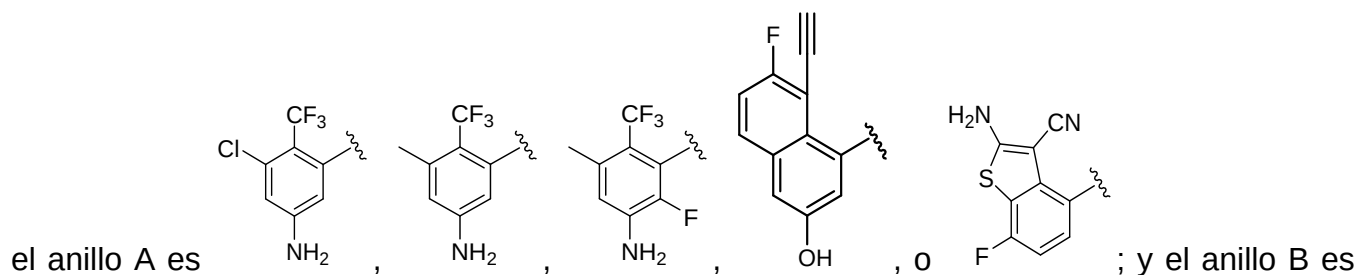
(Id)

o una sal, tautómero, estereoisómero, enantiómero, atropisómero, isotópologo, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

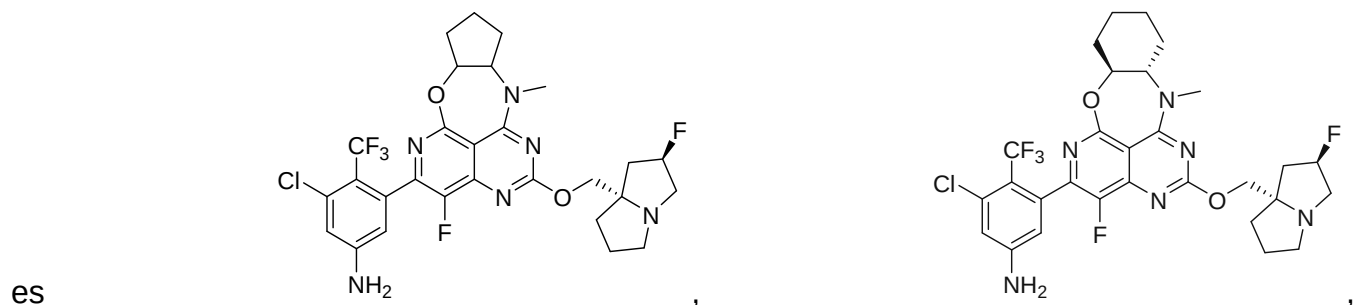
en donde:

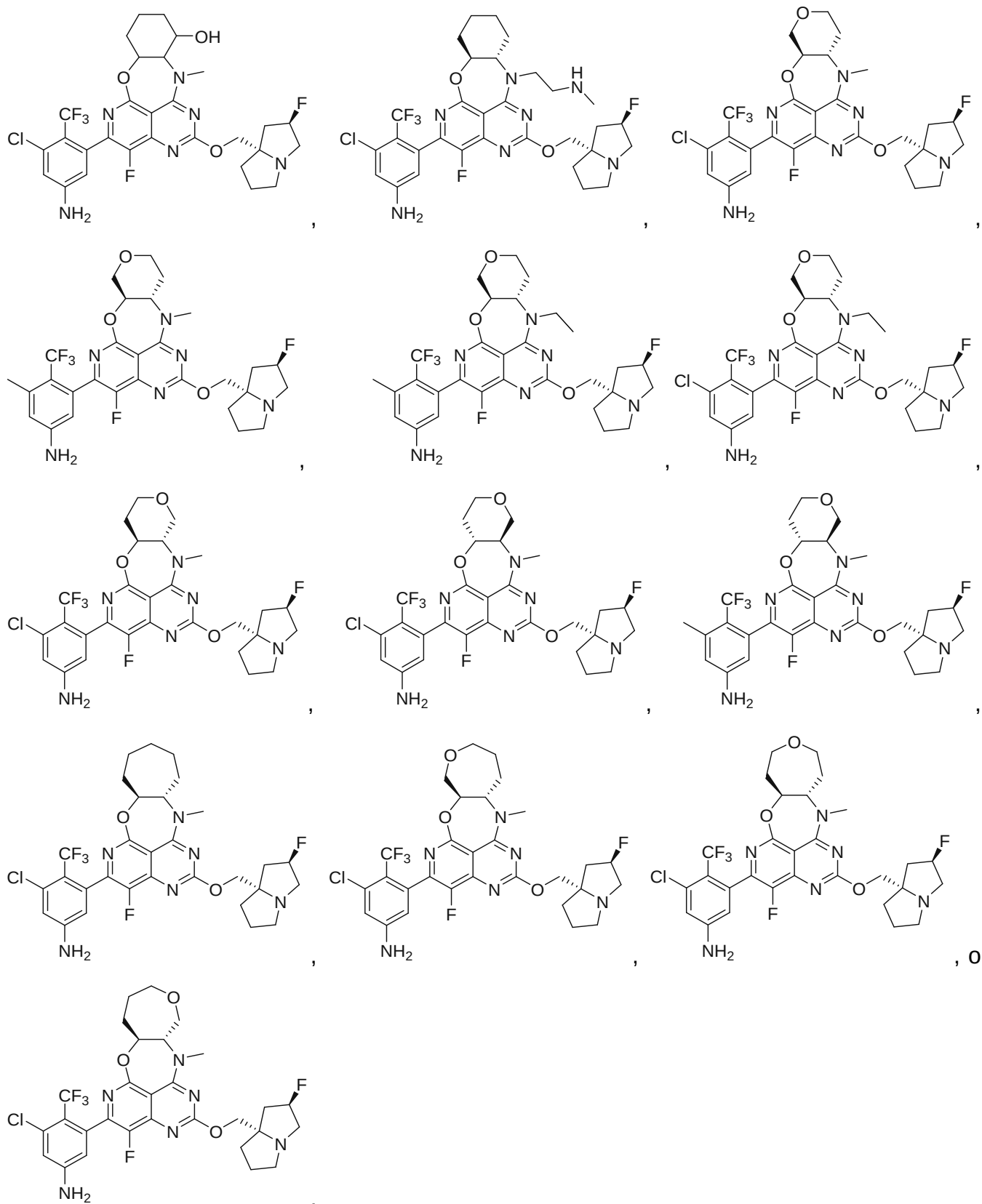
- 5 el anillo D es cicloalquilo de 3 miembros hasta 7 miembros sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 miembros hasta 7 miembros sustituido o no sustituido.

60. El compuesto de conformidad con la reivindicación 59, en donde t es 1; X es N;



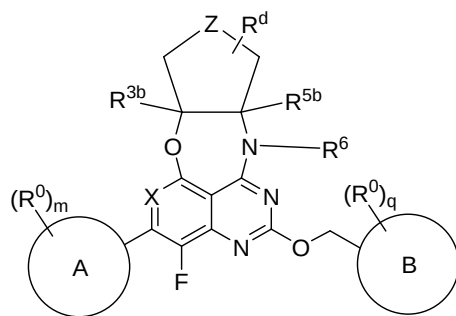
- 10 61. El compuesto de conformidad con la reivindicación 60, en donde el compuesto





62. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde el compuesto

tiene la siguiente fórmula:



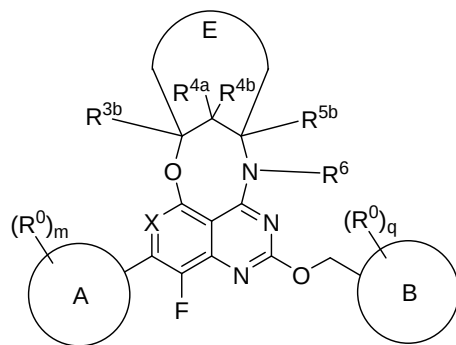
(IId)

o una sal, tautómero, estereoisómero, enantiómero, atropisómero, isotopólogo, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

- 5 Z es CH₂, NH, u O; y R^d es H, halógeno, amino, -CN, -OH, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, o alquilamino de C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

63. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



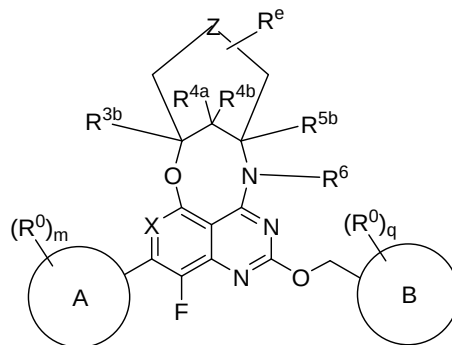
(Ie)

- 10 o una sal, tautómero, estereoisómero, enantiómero, atropisómero, isotopólogo, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

el anillo E es cicloalquilo de 4 miembros hasta 6 miembros sustituido o no sustituido o heterociclilo de 4 miembros hasta 6 miembros sustituido o no sustituido.

- 15 64. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



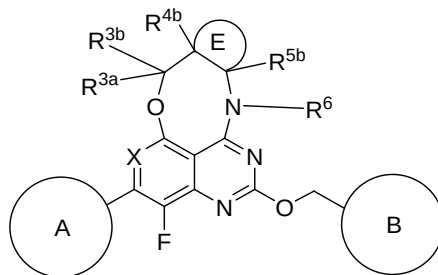
(Ile)

o una sal, tautómero, estereoisómero, enantiómero, atropisómero, isotópologo, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

Z es CH₂, NH, u O; y R^e es H, halógeno, amino, -CN, -OH, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, o alquilamino de C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

65. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



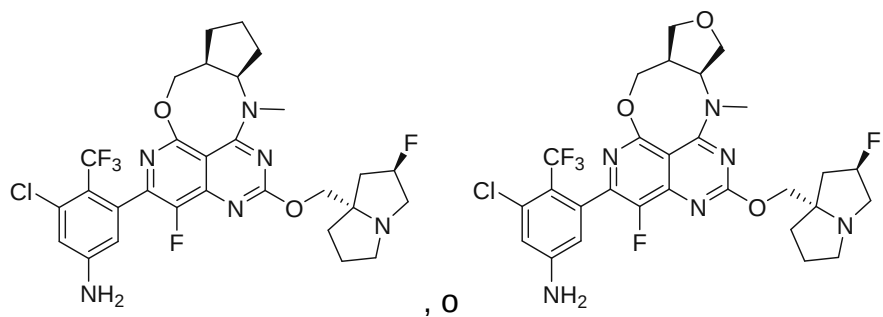
(Ile2)

o una sal, tautómero, estereoisómero, enantiómero, atropisómero, isotópologo, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

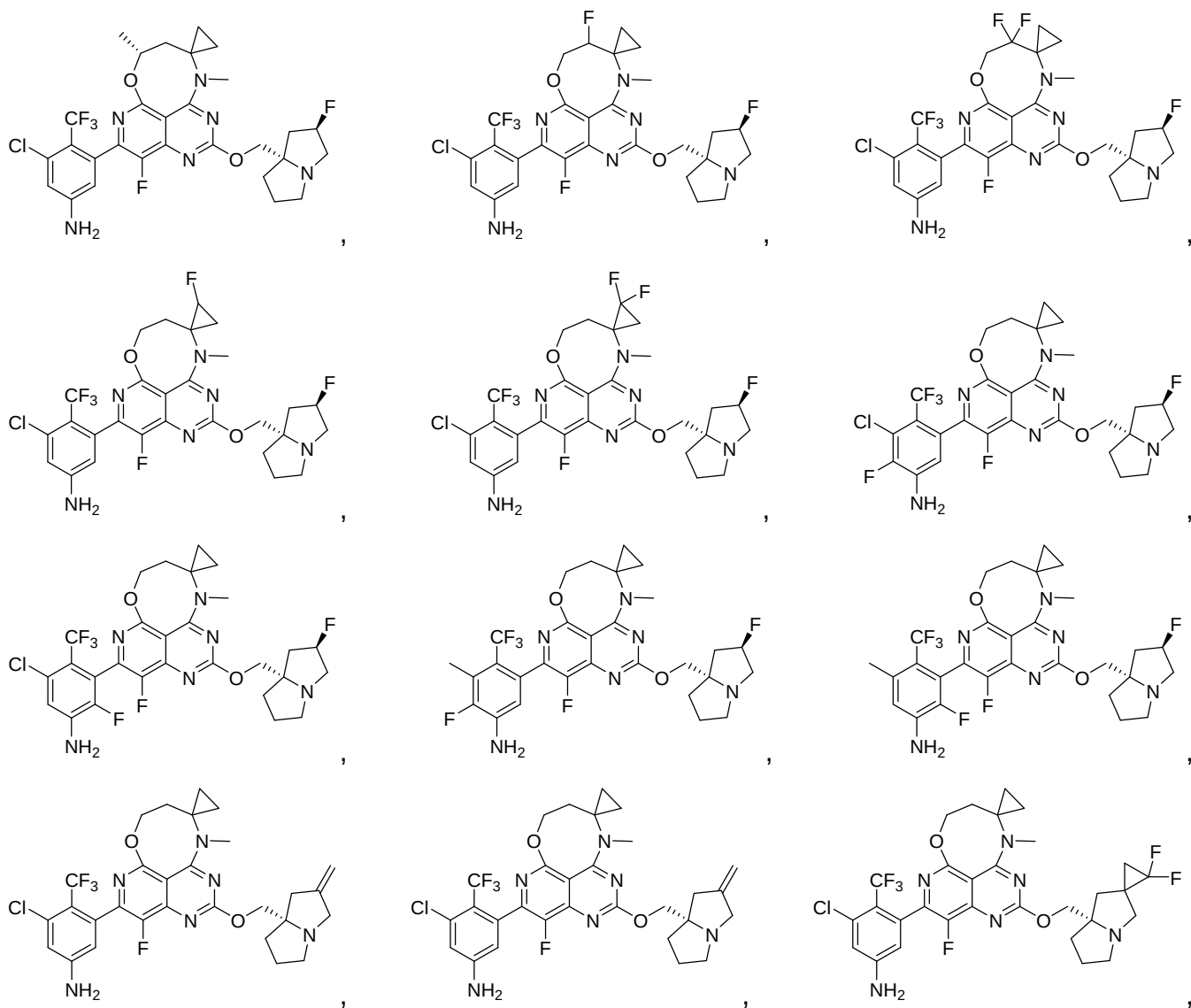
en donde:

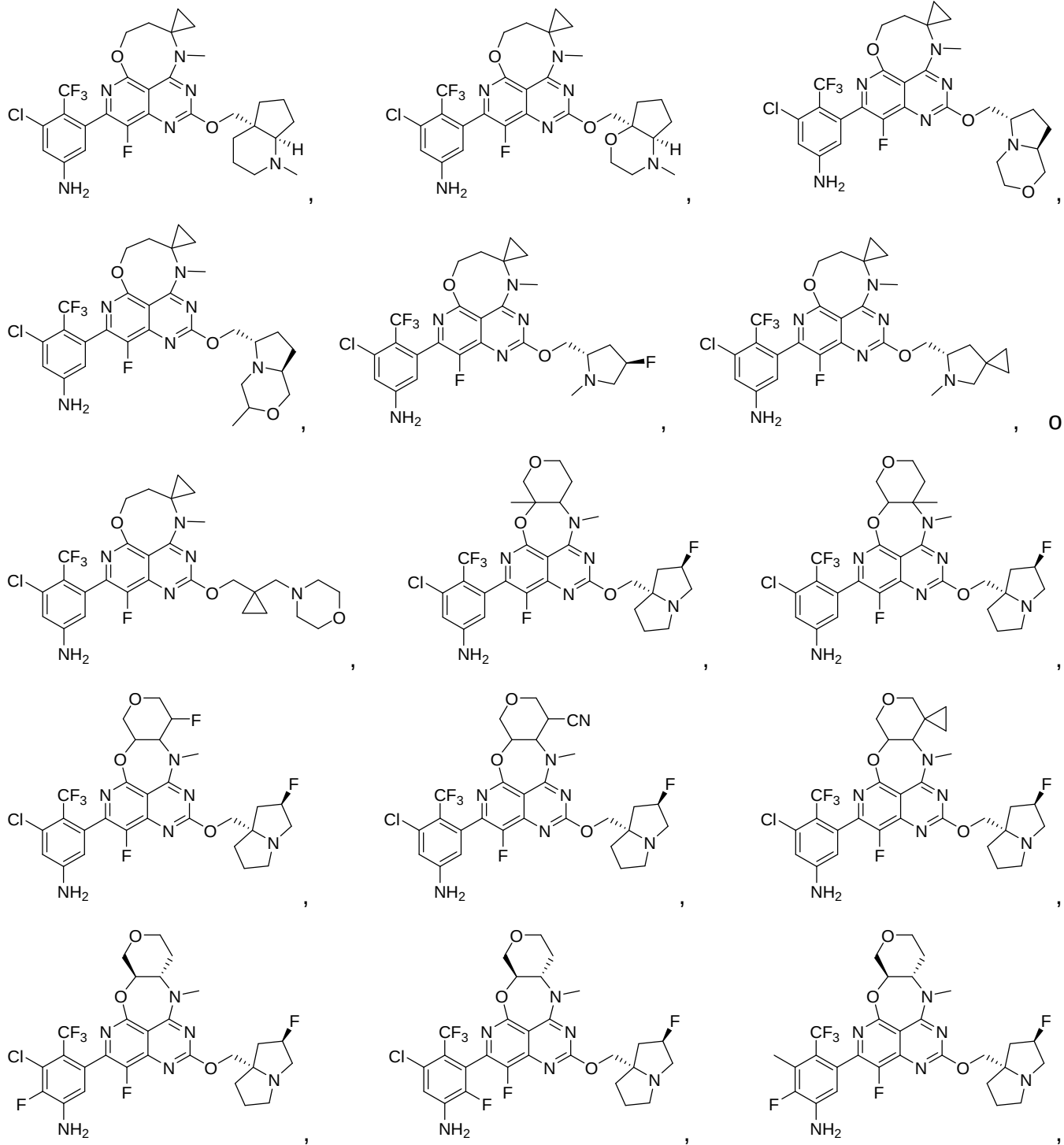
el anillo E es anillo ciclopentilo sustituido o no sustituido, anillo ciclohexilo sustituido o no sustituido, anillo cicloheptilo sustituido o no sustituido, anillo tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido, anillo tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido, o anillo oxepanilo sustituido o no sustituido.

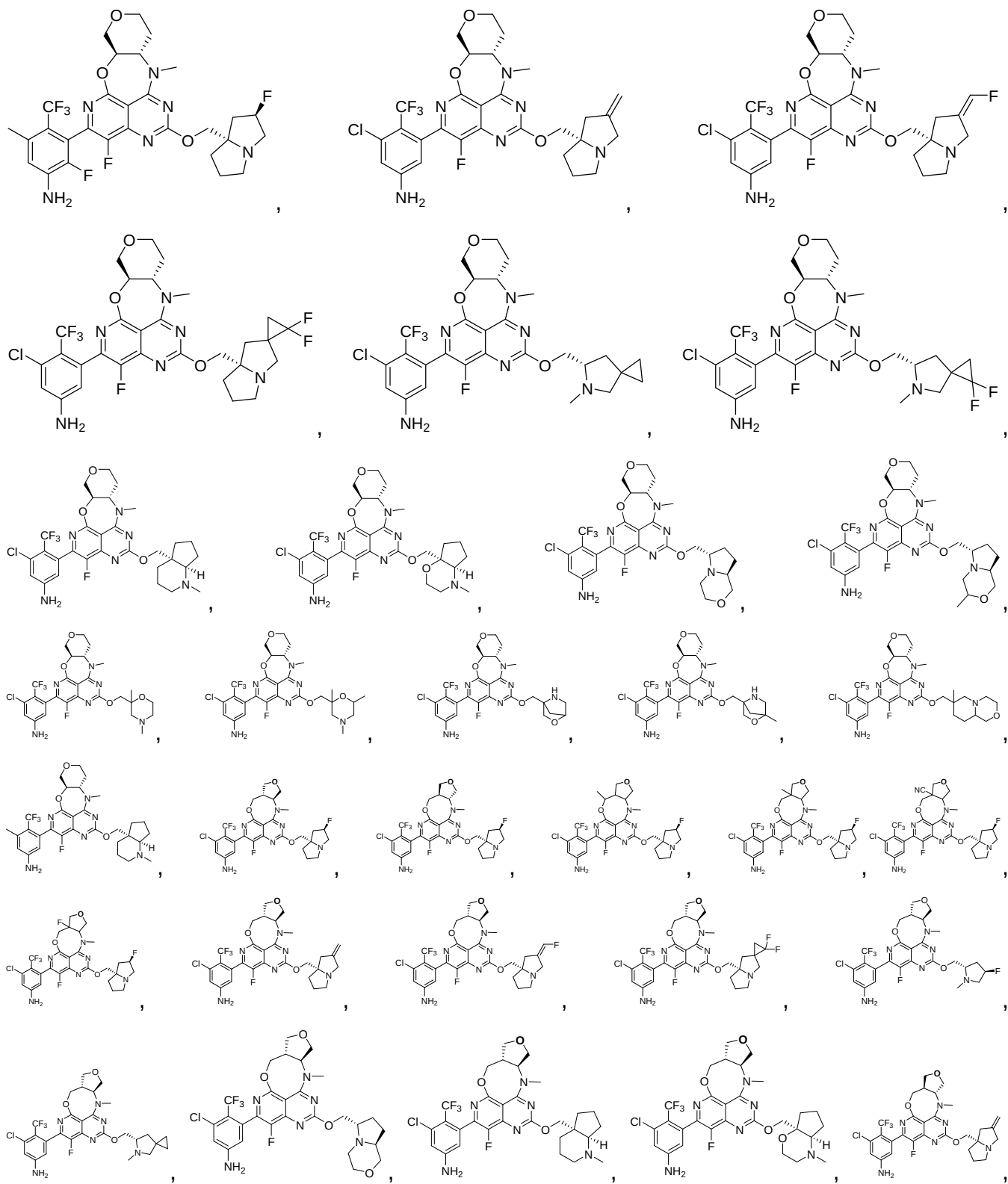
66. El compuesto de conformidad con la reivindicación 65, en donde el compuesto es

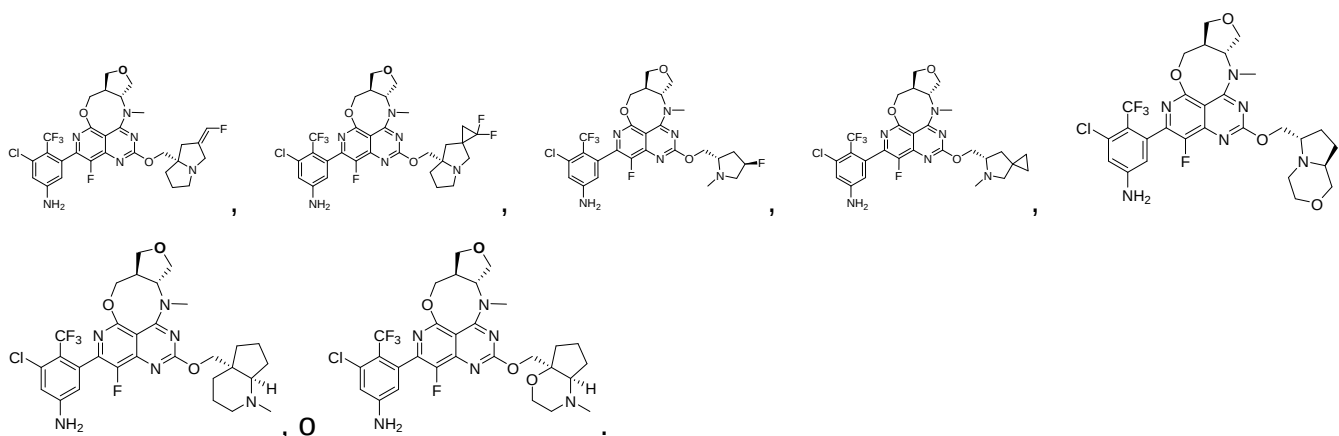


67. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es









68. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-67, en donde el compuesto se selecciona de la Tabla 1-Tabla 5 o un compuesto proporcionado en el presente documento.

69. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-68, o una sal, tautómero, isotópologo, estereoisómero, enantiómero, atropisómero, o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

70. Un método para inhibir la actividad de la proteína mutante KRAS o amplificación de KRAS en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-68, o una sal, tautómero, isotópologo, estereoisómero, enantiómero, atropisómero o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, de manera opcional en donde la proteína mutante KRAS es la proteína mutante KRAS G12D y/o G12V.

71. Un método para el tratamiento o la prevención del cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-68, o una sal, tautómero, isotopólogo, estereoisómero, enantiómero, atropisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, de manera opcional en donde el cáncer está mediado por la mutación de KRAS; de manera preferible la mutación de KRAS G12D y/o G12V.