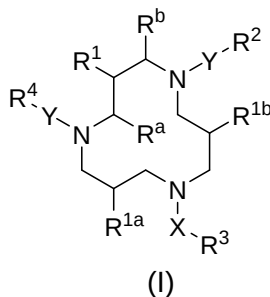


REIVINDICACIONES

1.- un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

cada uno de R^a y R^b es independientemente H o alquilo C_{1-3} ;

R^1 es H, OH, alquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-3} , $=CH_2$, o $=NOR^5$; o R^1 es cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo C_{3-6} y forma un grupo espiro con el anillo de carbono al que está unido;

cada uno de R^{1a} y R^{1b} es independientemente H o alquilo C_{1-3} ;

R^2 es alquilo C_{1-6} , $N(R^5)_2$, cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquenilo C_{3-7} o arilo C_{6-10} ;

R^3 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{2-6} ;

R^4 es cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo C_{3-9} , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{2-9} ;

cada R^5 es independientemente H, alquilo C_{1-3} o alquilenilo C_{0-2} -arilo C_{6-10} ;

X está ausente, alquilenilo C_{1-3} , $C=O$, o $(C=O)O$;

Y es SO o SO_2 ;

cada grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo tiene independientemente 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S.

2.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cada Y es SO.

3.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cada Y es SO₂.

4.- El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque R^a es H.

5.- El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque R^a es alquilo C₁₋₃.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque R^a es CH₃.

7.- El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque R^b es H.

8.- El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque R^b es alquilo C₁₋₃.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque R^a es CH₃.

10.- El compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque R¹ es H, OH, o =NOR⁵.

11.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R⁵ es H o CH₃.

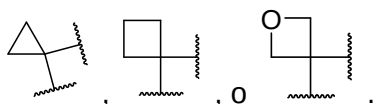
12.- El compuesto o la sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque R¹ es alquilo C₁₋₃ o O-alquilo C₁₋₃.

13.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque R¹ es CH₃ u OCH₃.

14.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R¹ es CH₃ y exhibe estereoquímica S.

15.- El compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque R¹ es cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₆ y forma un grupo espiro con el carbono del anillo al que está unido.

16.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque R^1 junto con el átomo del anillo al que está unido se forma,



17.- El compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque R^1 es $=CH_2$.

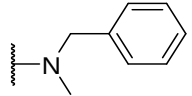
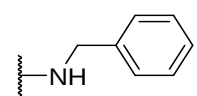
18.- El compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizado porque cada uno de R^{1a} y R^{1b} es H.

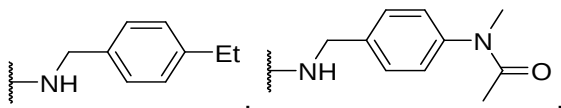
19.- El compuesto o la sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizado porque al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es alquilo C_{1-3} .

20.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque cada uno de R^{1a} y R^{1b} es CH_3 .

21.- El compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque R^2 es alquilo C_{1-6} o $N(R^5)_2$.

22.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque cada R^5 comprende independientemente H, alquilo C_{1-3} o bencilo.

23.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque R^2 es Et, iPr, $N(CH_3)_2$, , ,



24.- El compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque R^2 comprende cicloalquilo C_{3-8} .

25.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque R^2 comprende ciclopentilo o ciclohexilo.

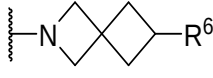
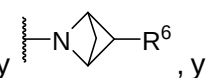
26.- El compuesto o la sal de conformidad con una cualquiera de las

reivindicaciones 1-20, caracterizado porque R^2 es heterocicloalquilo C_{3-9} o heterocicloalquilo C_{3-9} .

27.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque R^2 comprende oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piranilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, morfolinilo o tetrahidropiridinilo.

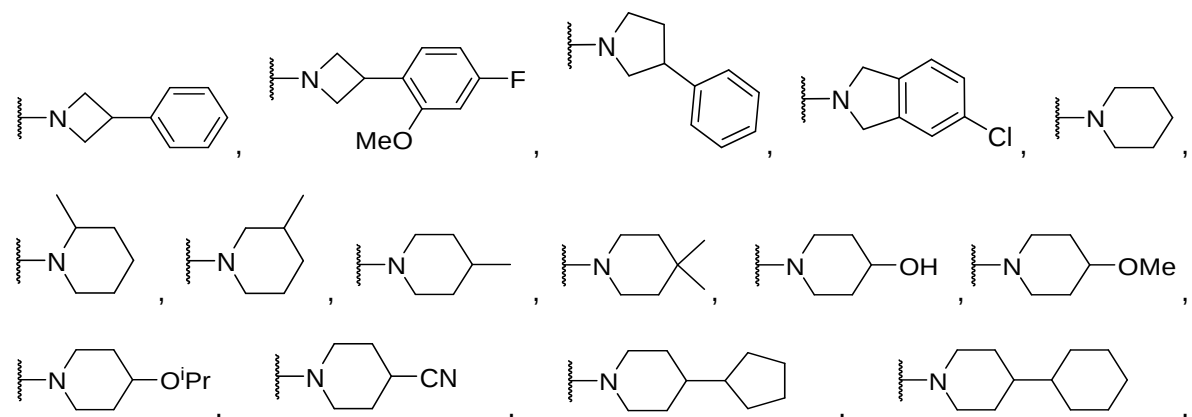
28.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el heterocicloalquilo C_{3-7} o el heterocicloalqueno C_{3-7} comprende un puente o un grupo espiro.

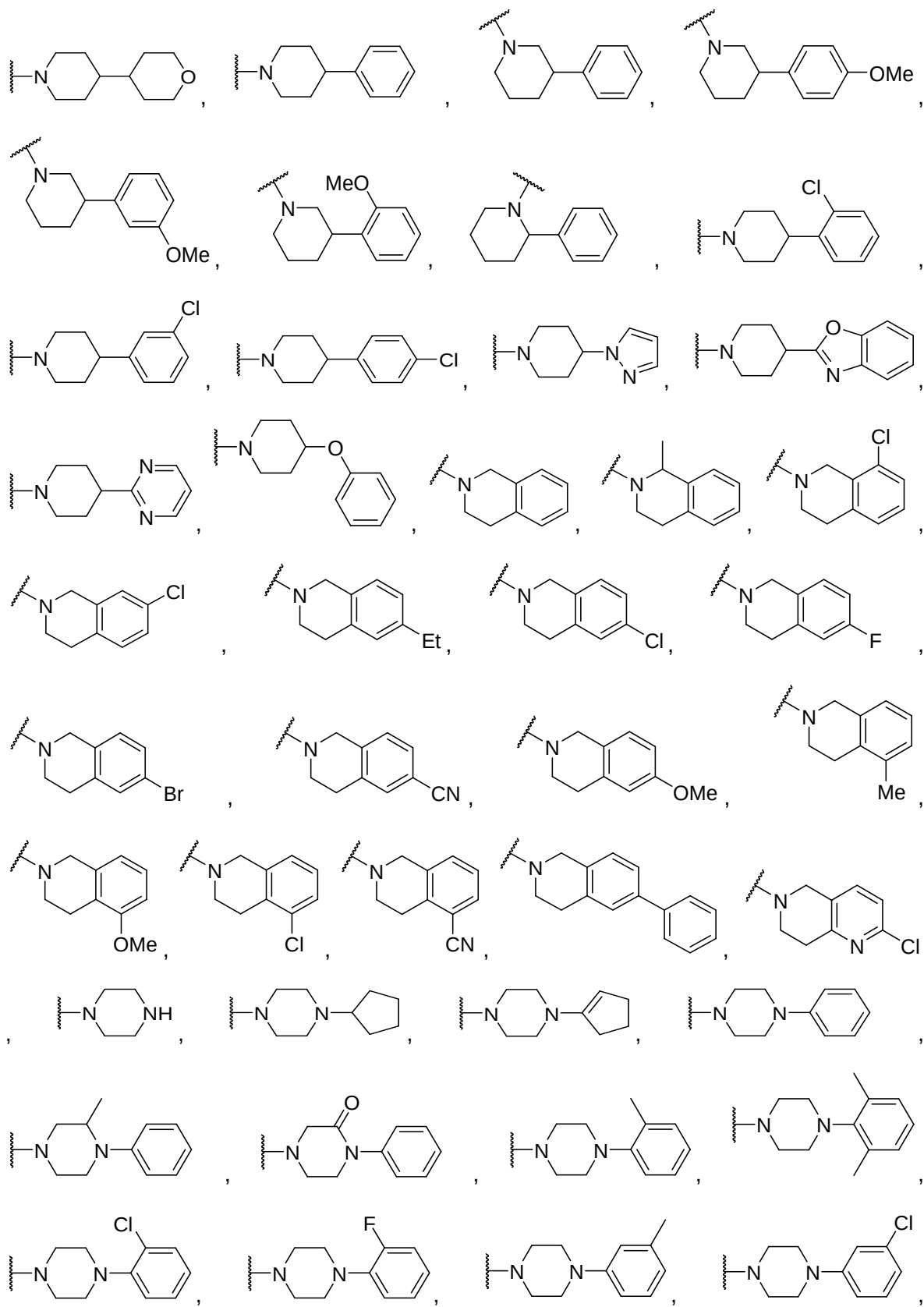
29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque el heterocicloalquilo C_{3-9} que comprende un puente o un grupo espiro se selecciona

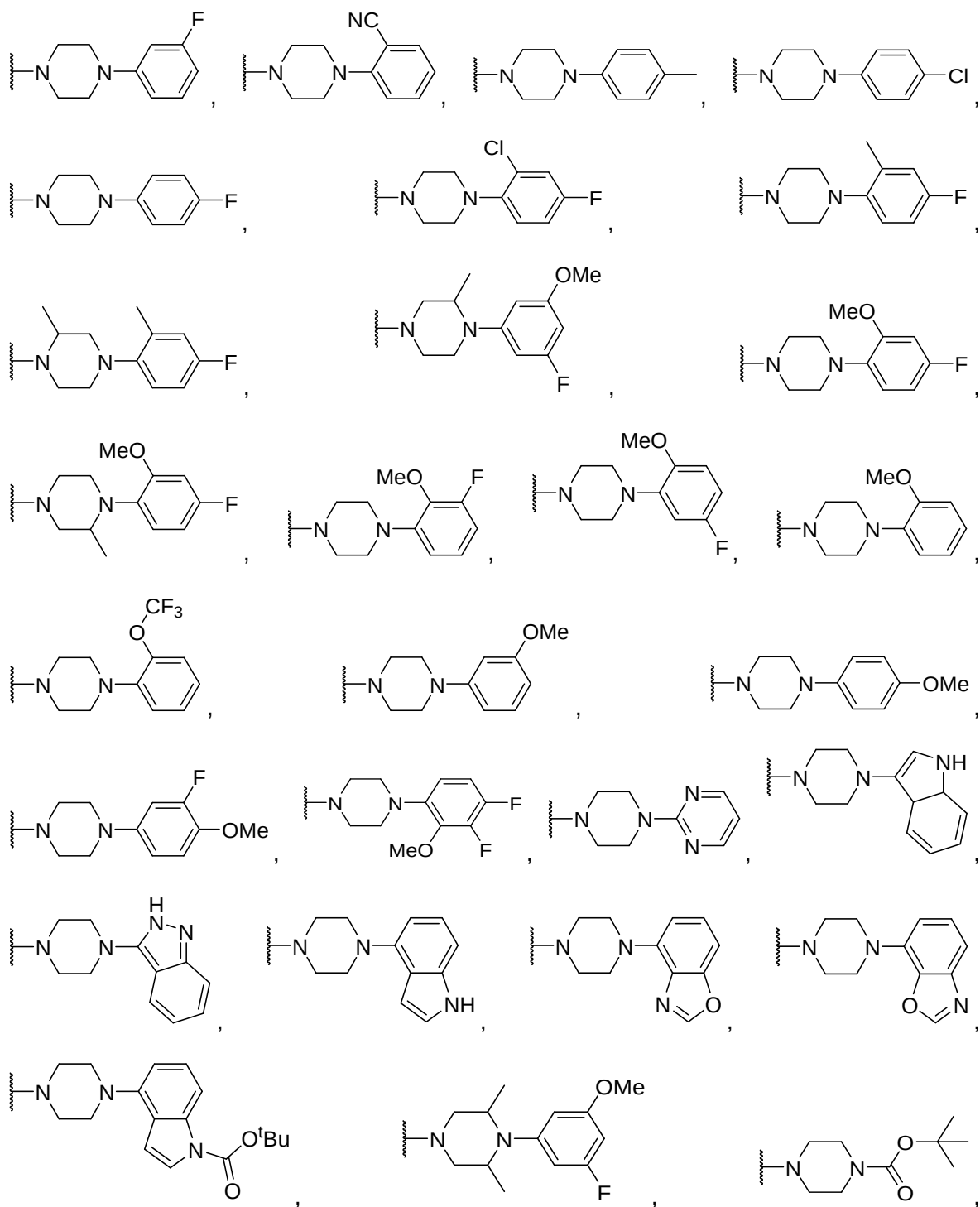
del grupo que consiste de, , , y , y R^6 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o arilo C_{6-10} .

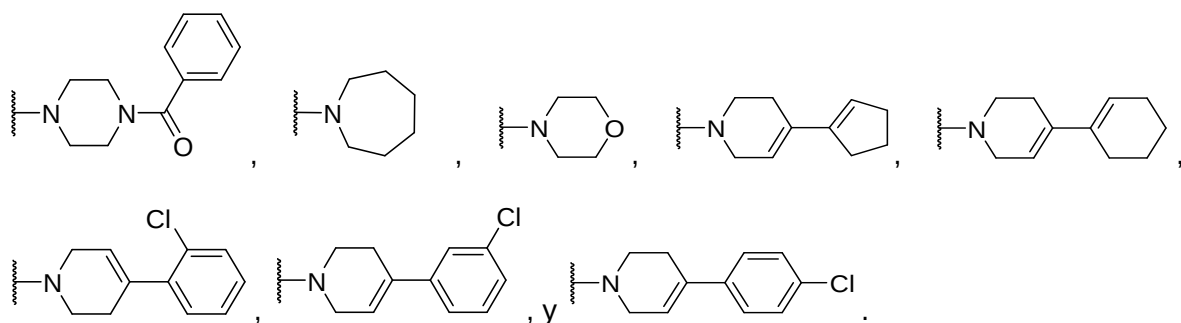
30.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y CN.

31.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque R^2 se selecciona del grupo que consiste de

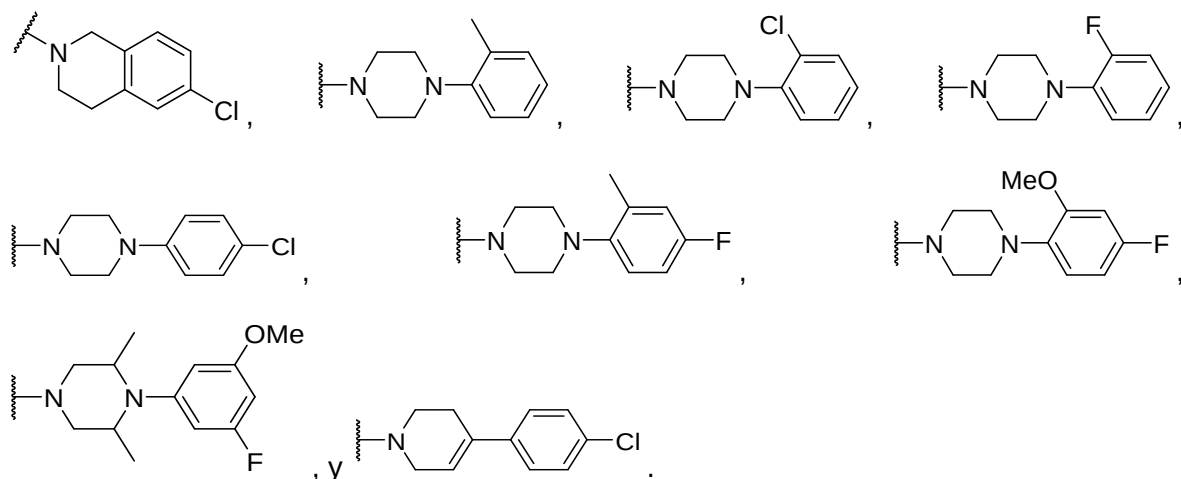






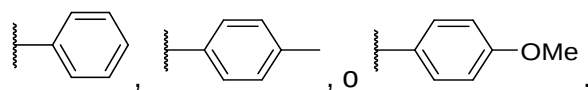


32.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque R^2 se selecciona del grupo que consiste de



33.- El compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque R^2 es arilo C_{6-10} .

34.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque R^2 es



35.- El compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, caracterizado porque X está ausente.

36.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque R^3 comprende alquilo C_{1-6} o H.

37.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque R^3 es 2-metilbutilo, isopropilo, isopentilo, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CN$, CH_2CF_3 , o $CH_2CH_2CF_3$.

38. El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque R^3 es isobutilo.

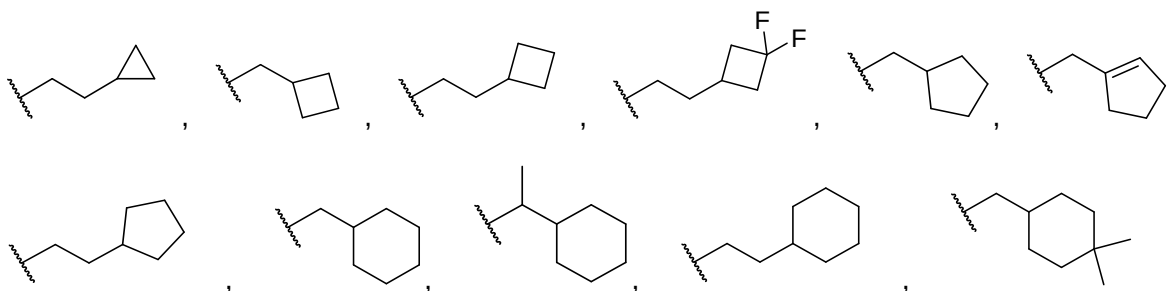
39.- El compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, caracterizado porque X es alquileo C_{1-3} .

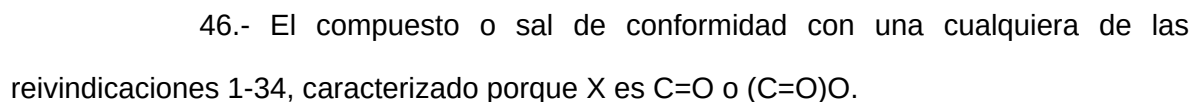
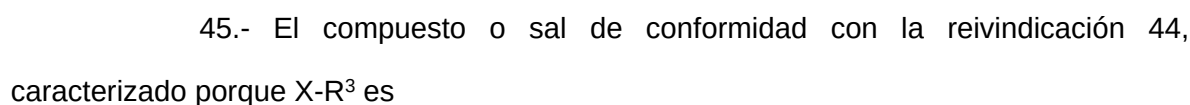
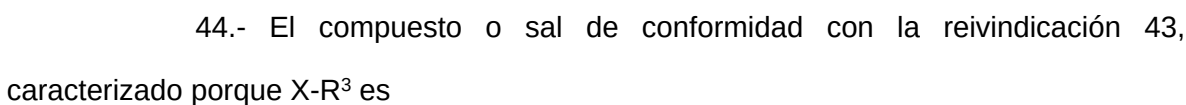
40.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque X es CH_2 , CH_2CH_2 , o $CH(CH_3)$.

41.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 39 o 40, caracterizado porque R^3 comprende cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , o heteroarilo C_{2-6} .

42.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque R^3 comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, tetrahidropirano, phenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo.

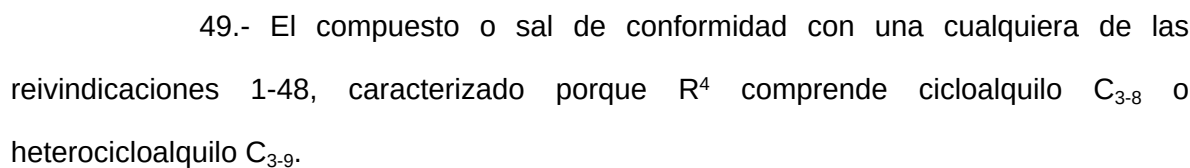
43.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque X- R^3 se selecciona del grupo que consiste de





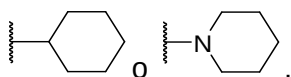
47.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado porque R³ comprende alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀.

48.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque X-R³ es



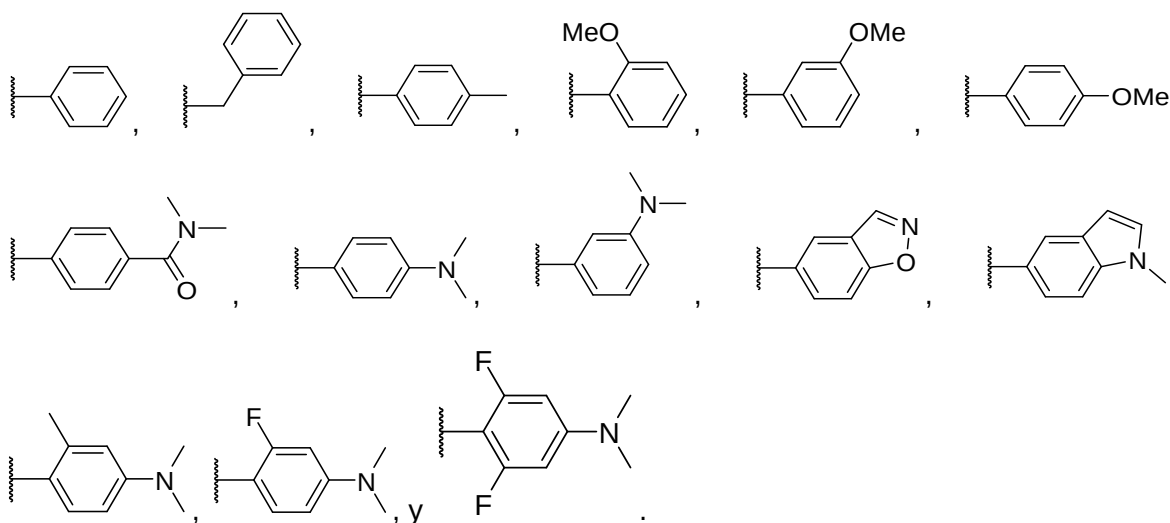
50.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 49,

caracterizado porque R⁴ es



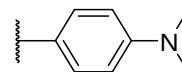
51.- El compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-48, caracterizado porque R⁴ comprende arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₂₋₉, y R⁴ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, C(O)N(R^N)₂ y N(R^N)₂, y cada R^N es independientemente H o alquilo C₁₋₃.

52.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado porque R⁴ se selecciona del grupo que consiste de



53.- El compuesto o sal de conformidad con la

reivindicación 52, caracterizado porque R⁴ es

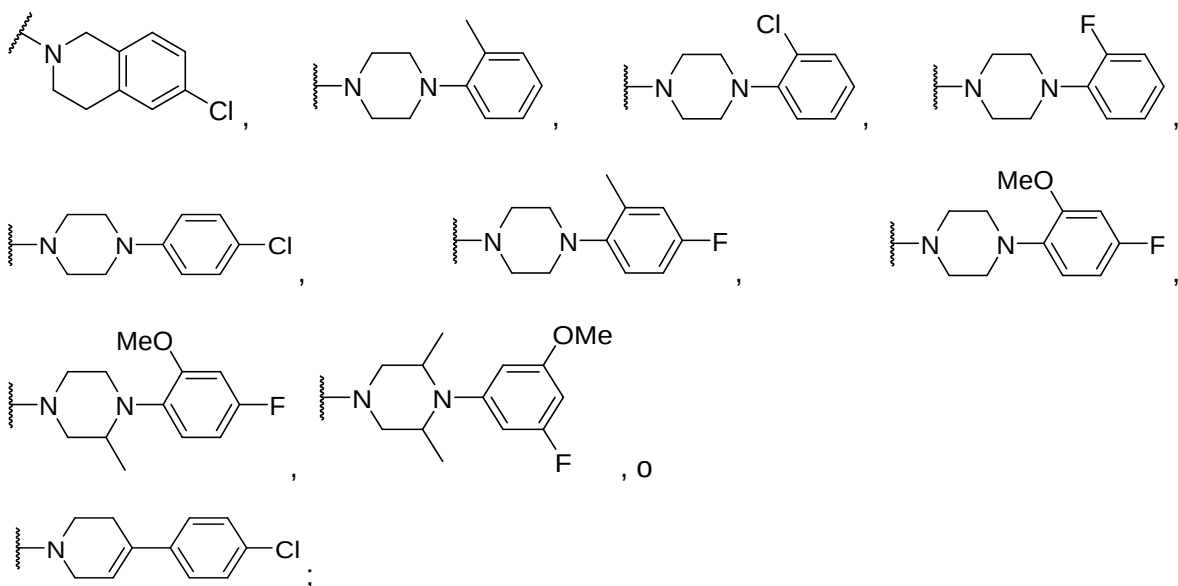


54.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

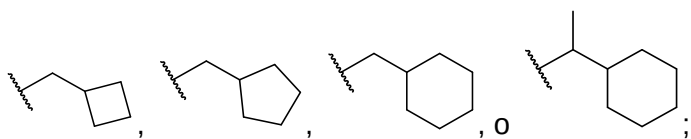
R^a, R^b, R^{1a} y R^{1b} son cada uno H;

R¹ es =CH₂ o CH₃;

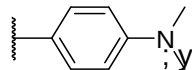
R² es



X-R³ es isobutilo



R⁴ es;

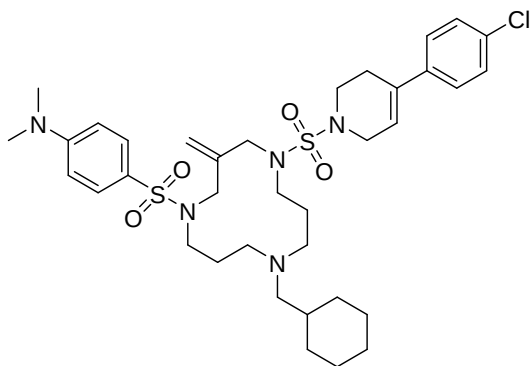


cada Y es SO₂.

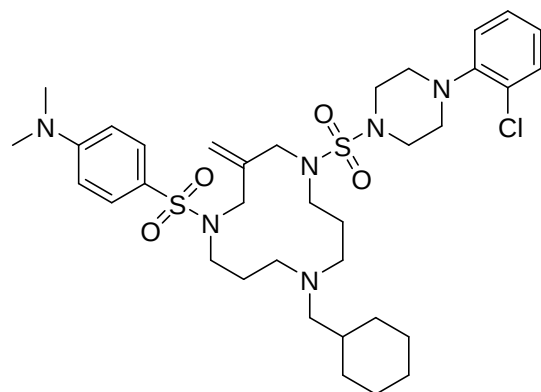
55.- El compuesto o la sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, caracterizado porque R¹ está en una configuración (S).

56.- Un compuesto listado en el cuadro A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

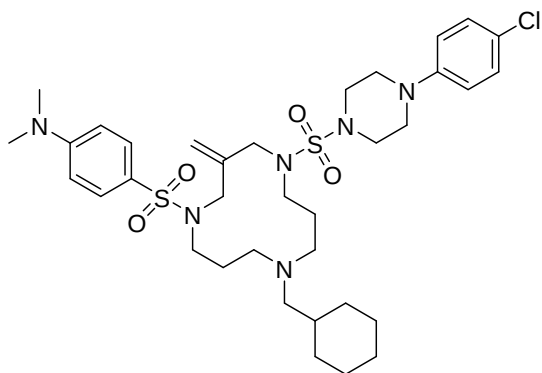
57.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:



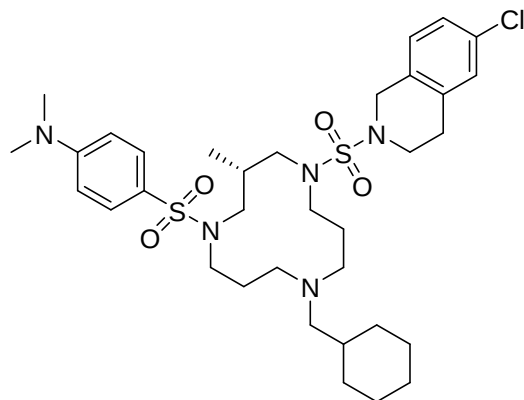
,



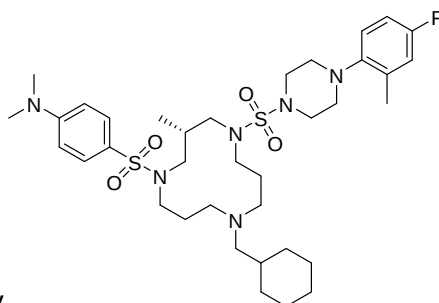
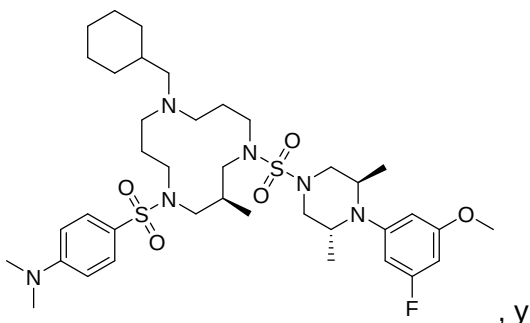
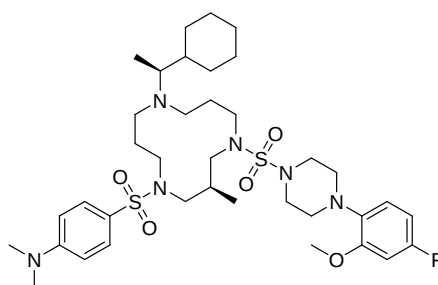
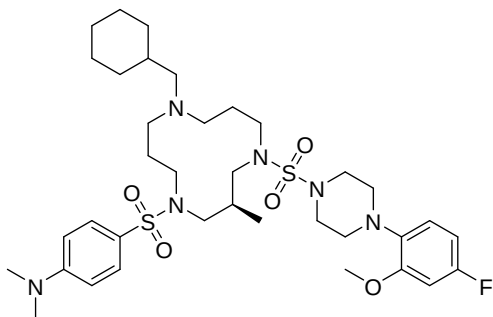
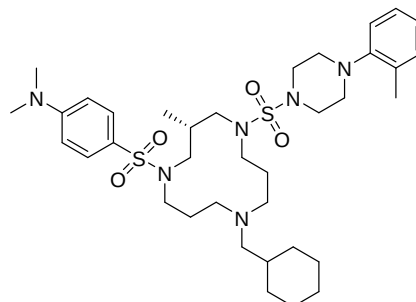
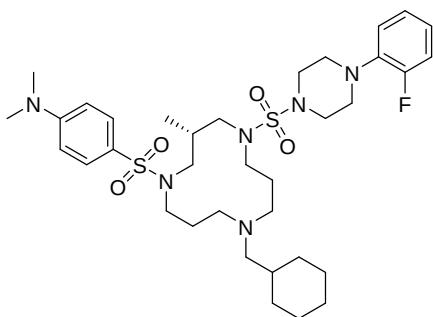
,



,



,



58.- Un compuesto seleccionado de un compuesto listado en el cuadro B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

59.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-58 y un portador farmacéuticamente aceptable.

60.- Un método para inhibir la secreción de proteínas en una célula que comprende poner en contacto la célula con el compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-58, o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 59 en una cantidad efectiva para inhibir la secreción.

61.- El método de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque la proteína es una proteína de punto de control.

62.- El método de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque la proteína es una proteína de la superficie celular, una proteína asociada al retículo endoplásmico o una proteína segregada involucrada en la regulación de la respuesta inmune antitumoral.

63.- El método de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque la proteína es al menos una de PD-1, PD-L1, TIM-1, LAG-3, CTLA4, BTLA, OX-40, B7H1, B7H4, CD137, CD47, CD96, CD73, CD40, VISTA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR β y combinaciones de los mismos.

64.- El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 60-63, caracterizado porque el contacto comprende administrar el compuesto o la composición a un sujeto.

65.- Un método para tratar la inflamación en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-58 o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 59.

66.- Un método para tratar o prevenir el cáncer o una condición precancerosa en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-58 o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 59.

67.- El método de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado porque el cáncer es melanoma, mieloma múltiple, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, carcinoma de células escamosas, leucemia, linfoma, un tumor neuroendocrino, cáncer de vejiga o cáncer colorrectal.

68.- El método de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado porque el cáncer es carcinoma pulmonar de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas, leucemia, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma, linfoma anaplásico de células grandes transformado con NPM/ALK, linfoma difuso de

células B grandes, tumores neuroendocrinos, cáncer de mama, linfoma de células del manto, carcinoma de células renales, rhabdomyosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma, carcinoma gástrico, carcinoma hepatocelular, cáncer de páncreas, carcinoma de tiroides, linfoma anaplásico de células grandes, hemangioma y cáncer de cabeza y cuello.

69.- El método de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado porque el cáncer es un tumor sólido.

70.- El método de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado porque el cáncer es cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, carcinoma gástrico o cáncer pancreático.

71.- Un método para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-58 o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 59.

72.- El método de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado porque la enfermedad autoinmune es psoriasis, dermatitis, esclerodermia sistémica, esclerosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; síndrome de dificultad respiratoria, meningitis; encefalitis; uveítis, colitis; glomerulonefritis; eccema, asma, inflamación crónica; aterosclerosis; deficiencia de adhesión de leucocitos; artritis reumatoide; lupus eritematoso sistémico (SLE); diabetes mellitus; esclerosis múltiple; síndrome de Reynaud; tiroiditis autoinmune; encefalomielitis alérgica; Síndrome de Sjorgen; diabetes de inicio juvenil; tuberculosis, sarcoidosis, polimiositis, granulomatosis y vasculitis; anemia perniciosa (enfermedad de Addison); enfermedades que implican diapedesis leucocitaria; trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (CNS); síndrome de lesión de órganos múltiples; anemia hemolítica; miastenia gravis; enfermedades mediadas por el complejo antígeno-anticuerpo; enfermedad de la membrana basal antiglomerular; síndrome antifosfolípido; neuritis alérgica; enfermedad de Graves; Síndrome miasténico de Lambert-Eaton;

penfigoide bulloso pénfigo; poliendocrinopatías autoinmunes; Enfermedad de Reiter; síndrome del hombre rígido; Enfermedad de Behcet; arteritis de células gigantes; nefritis por complejos inmunitarios; Nefropatía por IgA; Polineuropatías IgM; púrpura trombocitopénica inmune (ITP) o trombocitopenia autoinmune.

73.- Un método para el tratamiento de una enfermedad relacionada con el sistema inmune en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-58 o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 59.

74.- El método de conformidad con la reivindicación 73, caracterizado porque la enfermedad relacionada con el sistema inmune es la artritis reumatoide, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple o enfermedad de Crohn.

75.- Un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-58 o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 59.

76.- El método de conformidad con la reivindicación 75, caracterizado porque la enfermedad neurodegenerativa es la esclerosis múltiple.

77.- Un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-58 o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 59.

78.- El método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la enfermedad inflamatoria es bronquitis, conjuntivitis, miocarditis, pancreatitis, colecistitis crónica, bronquiectasias, estenosis de la válvula aórtica, restenosis, psoriasis o artritis.