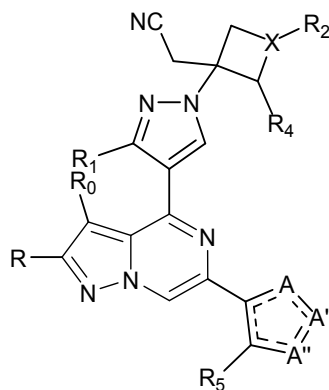


REIVINDICACIONES:

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



(I)

o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto o de la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

A, A' y A'' son independientemente O, C=O, C-R' o N-R'', en donde R' y R'' pueden ser independientemente H, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alquilo o hidroxil(C₁-C₆ alquil)-, y R'' puede estar presente o ausente, y está presente en donde las reglas de valencia lo permiten, y en donde no más de uno de A, A' y A'' es O o C=O;

R₀ y R son independientemente H, Br, Cl, F o C₁-C₆ alquilo;

R₁ es H, C₁-C₆ alquilo o hidroxil(C₁-C₆ alquil)-;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₆ alquil-, C₁-C₆ alcoxi-, hidroxil(C₁-C₆ alquil)-, fenil(C₁-C₆ alquil)-, formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en donde W es ciano, hidroxil, C₃-C₈ cicloalquilo, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en donde R₉ es C₁-C₆ alquilo, C₃-C₈ cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico; en donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede ser no sustituido o sustituido con halo, ciano, hidroxil o C₁-C₆ alquilo;

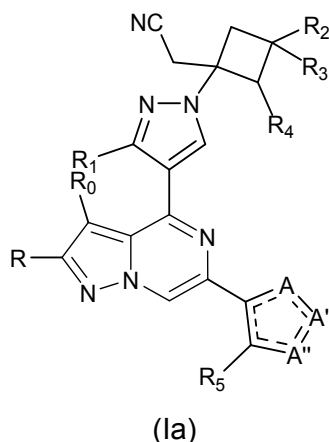
X es C-R₃ o N, en donde R₃ puede ser H o C₁-C₆ alquilo;

R₄ y R₅ son independientemente H, amino, C₁-C₆ alquilo o hidroxil(C₁-C₆ alquil)-;

R₆, R₇ y R₈ son, cada uno independientemente, H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₄ alcoxi(C₁-C₆ alquil) o C₃-C₈ cicloalquilo, en donde C₁-C₆ alquilo se sustituye opcionalmente con halo, CN o hidroxil; o R₇ y R₈, junto con el átomo unido a estos, forman un anillo de 5 o 6 miembros, en donde el anillo se sustituye opcionalmente con halo, hidroxil, CN o C₁-C₆ alquilo;

y n es 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura (Ia):



o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto o de la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

A, A' y A'' son independientemente O, C=O, C-R' o N-R'', en donde R' y R'' pueden ser independientemente H, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alquilo o hidroxi(C₁-C₆ alquilo), y R'' puede estar presente o ausente, y está presente en donde las reglas de valencia lo permiten, y en donde no más de uno de A, A' y A'' es O o C=O;

R₀ y R son independientemente H, Br, Cl, F o C₁-C₆ alquilo;

R₁ es H, C₁-C₆ alquilo o hidroxi(C₁-C₆ alquilo);

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₆ alquil-, C₁-C₆ alcoxi-, hidroxi(C₁-C₆ alquil)-, fenil(C₁-C₆ alquil)-, formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en donde W es ciano, hidroxi, C₃-C₈ cicloalquilo, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en donde R₉ es C₁-C₆ alquilo, C₃-C₈ cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico; en donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede ser no sustituido o sustituido con halo, ciano, hidroxi o C₁-C₆ alquilo;

R₃ puede ser H o C₁-C₆ alquilo;

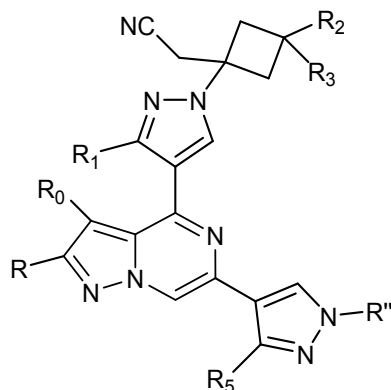
R₄ y R₅ son independientemente H, amino, C₁-C₆ alquilo o hidroxi(C₁-C₆ alquil)-;

R₆, R₇ y R₈ son, cada uno independientemente, H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₄ alcoxi(C₁-C₆ alquil)- o C₃-C₈ cicloalquilo, en donde C₁-C₆ alquilo se sustituye opcionalmente con halo, CN o hidroxi; o R₇ y R₈, junto con el átomo unido a estos, forman un anillo de 5 o 6 miembros, en donde el anillo se sustituye opcionalmente con halo, hidroxi, CN o C₁-C₆ alquilo;

y n es 0, 1, 2 o 3.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura

(Ib):



(Ib)

o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto o de la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R'' es H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alquilo o hidroxi(C₁-C₆ alquil)-;

R₀ y R son independientemente H, Br, Cl, F o C₁-C₆ alquilo;

R₁ es H, C₁-C₆ alquilo o hidroxi(C₁-C₆ alquilo);

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, hidroxi(C₁-C₆ alquilo), fenil(C₁-C₆ alquilo), formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en donde W es ciano, hidroxi, C₃-C₈ cicloalquilo, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en donde R₉ es C₁-C₆ alquilo, C₃-C₈ cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico; en donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede ser no sustituido o sustituido con halo, ciano, hidroxi o C₁-C₆ alquilo;

R₃ puede ser H o C₁-C₆ alquilo;

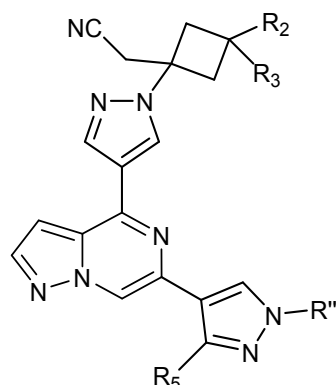
R₅ es independientemente H, amino, C₁-C₆ alquilo o hidroxi(C₁-C₆ alquilo);

R₆, R₇ y R₈ son, cada uno independientemente, H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₄ alcoxi(C₁-C₆ alquilo) o C₃-C₈ cicloalquilo, en donde C₁-C₆ alquilo se sustituye opcionalmente con halo, CN o hidroxi; o R₇ y R₈, junto con el átomo unido a estos, forman un anillo de 5 o 6 miembros, en donde el anillo se sustituye opcionalmente con halo, hidroxi, CN o C₁-C₆ alquilo;

y n es 0, 1, 2 o 3.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R'' es C₁-C₆ alquilo, y R₅ es H.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura (Ic):



(Ic)

o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto o de la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R'' es H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alquil- o hidroxil(C₁-C₆ alquil)-;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi-, hidroxil(C₁-C₆ alquil)-, fenil(C₁-C₆ alquil-), formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en donde W es ciano, hidroxil, C₃-C₈ cicloalquilo, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en donde R₉ es C₁-C₆ alquilo, C₃-C₈ cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico; en donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede ser no sustituido o sustituido con halo, ciano, hidroxil o C₁-C₆ alquilo;

R₃ es H, C₁-C₆ alquilo, amino, ciano o C₁-C₆ alcoxi-;

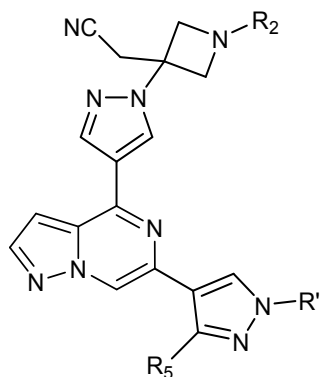
R₅ es H, amino, C₁-C₆ alquilo o hidroxil(C₁-C₆ alquil)-;

R₆, R₇ y R₈ son, cada uno independientemente, H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₄ alcoxi(C₁-C₆ alquil)- o C₃-C₈ cicloalquilo, en donde C₁-C₆ alquilo se sustituye opcionalmente con halo, CN o hidroxil; o R₇ y R₈, junto con el átomo unido a estos, forman un anillo de 5 o 6 miembros, en donde el anillo se sustituye opcionalmente con halo, hidroxil, CN o C₁-C₆ alquilo;

y n es 0, 1, 2 o 3.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R'' es C₁-C₆ alquilo, y R₅ es H.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura (Id):



(Id)

o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto o de la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R'' es H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alquilo o hidroxi(C₁-C₆ alquil)-;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi-, hidroxi(C₁-C₆ alquil)-, fenil(C₁-C₆ alquil)-, formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en donde W es ciano, hidroxi, C₃-C₈ cicloalquil-, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en donde R₉ es C₁-C₆ alquilo, C₃-C₈ cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico; en donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede ser no sustituido o sustituido con halo, ciano, hidroxi o C₁-C₆ alquilo;

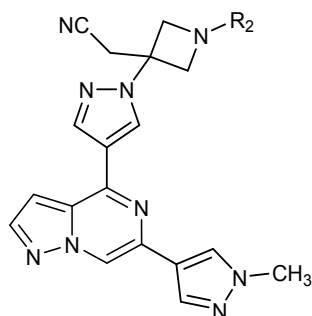
R₅ es H, amino, C₁-C₆ alquil- o hidroxi(C₁-C₆ alquil)-;

R₆, R₇ y R₈ son, cada uno independientemente, H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₄ alcoxi(C₁-C₆ alquilo) o C₃-C₈ cicloalquilo, en donde C₁-C₆ alquilo se sustituye opcionalmente con halo, CN o hidroxi; o R₇ y R₈, junto con el átomo unido a estos, forman un anillo de 5 o 6 miembros, en donde el anillo se sustituye opcionalmente con halo, hidroxi, CN o C₁-C₆ alquilo;

y n es 0, 1, 2 o 3.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R'' es C₁-C₆ alquilo, y R₅ es H.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura (Ie):



(Ie)

o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto o de la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

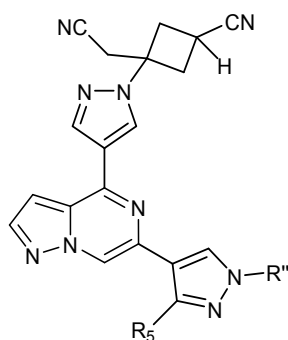
R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxi-, hidroxi(C_1 - C_6 alquil)-, fenil(C_1 - C_6 alquil)-, formilo, heteroarilo, heterocíclico, $-COR^6$, $-OCOR^6$, $-COOR^6$, $-CONR^7R^8$ y $-(CH_2)_n-W$, en donde W es ciano, hidroxi, C_3 - C_8 cicloalquilo, $-SO_2NR^7R^8$ y $-SO_2-R^9$, en donde R^9 es C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico; en donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede ser no sustituido o sustituido con halo, ciano, hidroxi o C_1 - C_6 alquilo;

R_6 , R_7 y R_8 son, cada uno independientemente, H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_4 alcoxi(C_1 - C_6 alquilo) o C_3 - C_8 cicloalquilo, en donde C_1 - C_6 alquilo se sustituye opcionalmente con halo, CN o hidroxi; o R_7 y R_8 , junto con el átomo unido a estos, forman un anillo de 5 o 6 miembros, en donde el anillo se sustituye opcionalmente con halo, hidroxi, CN o C_1 - C_6 alquilo;

y n es 0, 1, 2 o 3.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R_2 es $-(CH_2)_n-W$, en donde W es ciano, y n es 1, 2 o 3.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura (If):



(If)

o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto o de la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R" es H, C₁-C₆ alquilo o hidroxi(C₁-C₆ alquil)-; y

R₅ es H, amino, C₁-C₆ alquilo o hidroxi(C₁-C₆ alquil)-.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R" es C₁-C₆ alquilo, y R₅ es H.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

(1r,3r)-3-(4-(6-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutan-1-carbonitrilo;

2,2'-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1,3-diil)diacetónitrilo;

2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetónitrilo;

5-(4-(1-((1s,3r)-1-(cianometil)-3-metoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

(1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutan-1-carbonitrilo;

(1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutan-1-carbonitrilo;

(1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutan-1-carbonitrilo

(1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutan-1-carbonitrilo;

2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-amino-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetónitrilo;

2-(1-etil-3-(4-(6-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetónitrilo

(1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutan-1-carbonitrilo (isómero trans)

(1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-(hidroximetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutan-1-carbonitrilo; y

o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es

(1r,3r)-3-(4-(6-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutan-1-carbonitrilo, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es 2,2'-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1,3-diil)diacetónitrilo, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es 2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetónitrilo, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es 5-(4-(1-((1s,3r)-1-(cianometil)-3-metoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutan-1-carbonitrilo, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutan-1-carbonitrilo, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutan-1-carbonitrilo, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutan-1-carbonitrilo, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-amino-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetónitrilo, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es 2-

(1-etil-3-(4-(6-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto o la sal, y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

25. Un método para el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual se indica un inhibidor de Tyk2, en un sujeto que necesita ese tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto o de la sal.

26. Un método para tratar una afección inflamatoria o autoinmunitaria que comprende administrar a un sujeto que la padece una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto o de la sal.

27. Un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada de inflamación, enfermedad autoinmunitaria, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, lupus discoide, lupus cutánea, lupus del sistema nervioso central, artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, asma alérgica, diabetes tipo I, polimiositis, dermatomiositis, interferonopatías tipo I que incluyen síndrome de Aicardi–Goutières y otras enfermedades mendelianas de sobreexpresión del interferón tipo I, esclerosis múltiple, esclerosis múltiple progresiva primaria, esclerosis múltiple remitente-recidivante, cirrosis biliar primaria también denominada colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmunitaria, hepatopatía grasa no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, psoriasis, dermatomiositis, escleroderma, dermatitis atópica, vitíligo, alopecia areata, espondilopatía, espondilitis anquilosante, enfermedad de Alzheimer, neuroinflamación, que comprende administrar a una persona que padece una afección una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto o de la sal.

28. Un método para tratar un síntoma de una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria que comprende administrar a un sujeto que la padece una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto o de la sal.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el síntoma se selecciona del grupo que consiste en, por ejemplo, prurito y fatiga.