



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20170795 T1

HR P20170795 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 25.08.2017.

(21) Broj predmeta: P20170795T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 29.05.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2014038388
Datum podnošenja međunarodne prijave: 16.05.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14732705.0
Datum podnošenja europske prijave patenta: 16.05.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014186706
Datum međunarodne objave: 20.11.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2997023 A1
Datum objave europske prijave patenta: 23.03.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2997023 B1
Datum objave europskog patenta: 22.03.2017.

(31) Broj prve prijave: 201361824683 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 17.05.2013.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-off, Wilmington, DE 19803, US
Yun-Long Li, 1 Pin Oak Drive, Chadds Ford, PA 19317, US
Jincong Zhuo, 17 Forwood Drive, Garnet Valley, PA 19060, US
Ding-Quan Qian, 10 Donald Preston Drive, Newark, DE 19702, US
Song Mei, 151 Monet Circle, Wilmington, DE 19808, US
Ganfeng Cao, 10 Shadow Lane, Chadds Ford, PA 19317, US
Yongchun Pan, 11 Emsley Drive, Wilmington, DE 19810, US
Qun Li, 10 Crompton Court, Newark, DE 19702, US
Zhongjiang Jia, 516 Silver Fox Road, Kennett Square, PA 19348, US

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

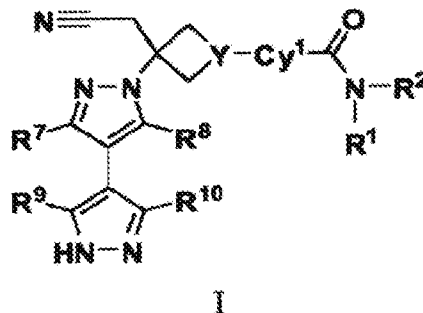
(54) Naziv izuma:

DERIVATI BIPIRAZOLA KAO INHIBITORI JAK

HR P20170795 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj, koji ima Formulu I:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol;

gdje:

Cy¹ je fenil, piridil, pirimidinil, pirazinil, ili piridazinil, od kojih je svaki proizvoljno supstituiran s 1, 2, 3, ili 4 skupine, koje se neovisno biraju između R³, R⁴, R⁵ i R⁶;

Y je N ili CH;

R¹ je C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₃₋₇ cikloalkil, C₃₋₇ cikloalkil-C₁₋₃ alkil, 4-člani do 7-člani heterocikloalkil, 4-člani do 7-člani heterocikloalkil-C₁₋₃ alkil, fenil, fenil-C₁₋₃ alkil, 5-člani do 7-člani heteroaril ili 5-člani do 6-člani heteroaril-C₁₋₃ alkil, od kojih je svaki proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se neovisno biraju između fluoro, kloro, C₁₋₃ alkil, -OH, -O(C₁₋₃ alkil), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alkil), -N(C₁₋₃ alkil)₂, -C(=O)N(C₁₋₃ alkil)₂, -C(=O)NH(C₁₋₃ alkil), -C(=O)NH₂, -C(=O)O(C₁₋₃ alkil), -S(=O)₂(C₁₋₃ alkil), -S(=O)₂(C₃₋₆ cikloalkil), -C(=O)(C₃₋₆ cikloalkil) i -C(=O)(C₁₋₃ alkil);

R² je H ili C₁₋₃ alkil; pri čemu je navedeni C₁₋₃ alkil proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se neovisno biraju između fluoro, kloro, -OH, -O(C₁₋₃ alkil), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, NH₂, -NH(C₁₋₃ alkil) i -N(C₁₋₃ alkil)₂; ili

R¹ i R², zajedno s atomom dušika za koji su vezani, tvore 4-, 5- ili 6-člani heterocikloalkilni prsten, koji je proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se neovisno biraju između F, Cl, -OH, -O(C₁₋₃ alkil), -CN, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ haloalkil, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alkil), -N(C₁₋₃ alkil)₂, -CH₂CN i -CH₂OH;

R³ je H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ fluoroalkil, -O(C₁₋₃ alkil), ili -O(C₁₋₃ fluoroalkil);

R⁴ je H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ fluoroalkil, -O(C₁₋₃ alkil), ili -OC(C₁₋₃ fluoroalkil);

R⁵ je H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ fluoroalkil, -O(C₁₋₃ alkil), ili -OC(C₁₋₃ fluoroalkil);

R⁶ je H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ fluoroalkil, -O(C₁₋₃ alkil), ili -OC(C₁₋₃ fluoroalkil);

R⁷ je H, F, Cl, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ haloalkil, -NR^{17a}R^{17b}, -NHC(=O)R^{17b},

-C(=O)NR^{17a}R^{17b}, -NHS(=O)₂R^{17b} ili S(=O)₂NR^{17a}R^{17b}, pri čemu je navedeni C₁₋₃ alkil proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se biraju između F, Cl, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, OH, -OCH₃, -OCF₃,

-OCHF₂, i -OCH₂F;

R⁸ je H, F, Cl, C₁₋₃ alkil, ili C₁₋₃ haloalkil;

R⁹ je H, F, Cl, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ haloalkil, ciklopropil, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alkil), ili

-N(C₁₋₃ alkil)₂, pri čemu je navedeni C₁₋₃ alkil proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se biraju između F, kloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ i OH;

R¹⁰ je H, F, Cl, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ haloalkil, ciklopropil, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alkil), ili -N(C₁₋₃ alkil)₂, pri čemu je navedeni C₁₋₃ alkil proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se biraju između F, kloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ i OH;

R¹⁷ je C₁₋₆ alkil, fenil ili 5-člani do 6-člani heteroaril, od kojih je svaki proizvoljno supstituiran s 1, 2, 3 ili 4 supstituenta koji se neovisno biraju od R²⁷;

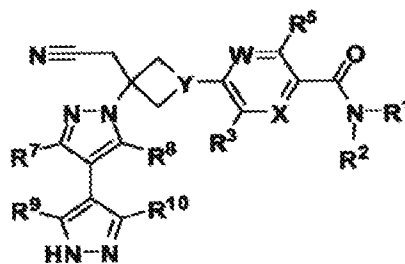
R^{17a} je H ili C₁₋₃ alkil;

R^{17b} je C₁₋₃ alkil, proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se biraju od F, kloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, OH,

-OCH₃ i -OCF₃, -OCHF₂ i -OCH₂F; i

svaki R^{27} se neovisno bira između halo, -OH, NO_2 , -CN, C_{1-3} alkil, C_{2-3} alkenil, C_{2-3} alkinil, C_{1-3} haloalkil, cijano- C_{1-3} alkil, HO-C_{1-3} alkil, $\text{CF}_3\text{-C}_{1-3}$ hidroksialkil, C_{1-3} alkoksi- C_{1-3} alkil, C_{3-7} cikloalkil, C_{1-3} alkoksi, C_{1-3} haloalkoksi, $\text{H}_2\text{N-}$, $(\text{C}_{1-3} \text{ alkil})\text{NH-}$, $(\text{C}_{1-3} \text{ alkil})_2\text{N-}$, HS-, C_{1-3} alkil-S-, C_{1-3} alkil-S(=O)-, C_{1-3} alkil-S(=O) $_2$ -, karbamil, C_{1-3} alkilkarbamil, di(C_{1-3} alkil)karbamil, karboksi, C_{1-3} alkil-C(=O)-, C_{1-4} alkoksi-C(=O)-, C_{1-3} alkil-C(=O)O-, C_{1-3} alkil-C(=O)NH-, C_{1-3} alkil-S(=O) $_2$ NH-, $\text{H}_2\text{N-SO}_2$ -, C_{1-3} alkil-NH-S(=O) $_2$ -, $(\text{C}_{1-3} \text{ alkil})_2\text{N-S(=O)}_2$ -, $\text{H}_2\text{N-S(=O)}_2\text{NH-}$, C_{1-3} alkil-NHS(=O) $_2$ NH-, $(\text{C}_{1-3} \text{ alkil})_2\text{N-S(=O)}_2\text{NH-}$, $\text{H}_2\text{N-C(=O)NH-}$, C_{1-3} alkil-NHC(=O)NH- i $(\text{C}_{1-3} \text{ alkil})_2\text{N-C(=O)NH-}$.

2. Spoj prema zahtjevu 1, koji ima Formulu Ia:



Ia

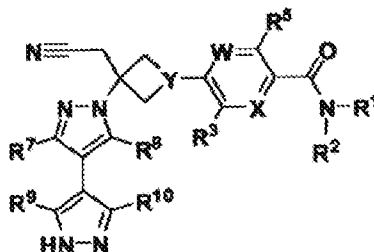
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol;

gdje:

X je N ili CR^4 ; i

W je N ili CR^6 .

3. Spoj prema zahtjevu 1, koji ima Formulu Ia:



Ia

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol;

gdje:

X je N ili CR^4 ;

W je N ili CR^6 ;

Y je N ili CH;

R^1 je C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-6} cikloalkil, C_{3-6} cikloalkil- C_{1-3} alkil, 4-člani do 6-člani heterocikloalkil, ili 4-člani do 6-člani heterocikloalkil- C_{1-3} alkil, od kojih je svaki proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se neovisno biraju između fluoro, kloro, C_{1-3} alkil, -OH, -O(C_{1-3} alkil), -CN, - CF_3 , - CHF_2 , - CH_2F , - NH_2 , -NH(C_{1-3} alkil), -N(C_{1-3} alkil) $_2$, -C(=O)N(C_{1-3} alkil) $_2$, -C(=O)NH(C_{1-3} alkil), -C(=O)NH $_2$, -C(=O)O(C_{1-3} alkil), -S(=O) $_2$ (C_{1-3} alkil), -S(=O) $_2$ (C_{3-6} cikloalkil), -C(=O)(C_{3-6} cikloalkil) i -C(=O)(C_{1-3} alkil);

R^2 je H ili C_{1-3} alkil; pri čemu je navedeni C_{1-3} alkil proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se neovisno biraju između fluoro, kloro, -OH, -O(C_{1-3} alkil), -CN, - CF_3 , - CHF_2 , - CH_2F , NH_2 , -NH(C_{1-3} alkil) i -N(C_{1-3} alkil) $_2$; ili

R^1 i R^2 , zajedno s atomom dušika za koji su vezani, tvore 4-, 5- ili 6-člani heterocikloalkilni prsten, koji je proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se neovisno biraju između fluoro, -OH, -O(C_{1-3} alkil), -CN, C_{1-3} alkil, C_{1-3} haloalkil, - NH_2 , -NH(C_{1-3} alkil), -N(C_{1-3} alkil) $_2$ i - CH_2CN ;

R^3 je H, F, Cl, -CN, C_{1-3} alkil, -OCF $_3$, - CF_3 , ili -O(C_{1-3} alkil);

R^4 je H, F, Cl, -CN, C_{1-3} alkil, ili -O(C_{1-3} alkil);

R^5 je H, F, Cl, -CN, C_{1-3} alkil, ili -O(C_{1-3} alkil);

R^6 je H, F, Cl, -CN, ili C_{1-3} alkil;

R^7 je H, F, Cl, C_{1-3} alkil, C_{1-3} haloalkil, $-NR^{17a}R^{17b}$, $-NHC(=O)R^{17b}$, $-C(=O)NR^{17a}R^{17b}$, $-NHS(=O)_2R^{17b}$ ili $-S(=O)_2NR^{17a}R^{17b}$, pri čemu je navedeni C_{1-3} alkil proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se biraju između F, Cl, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$ i OH;

R^8 je H, F, Cl, C_{1-3} alkil, ili C_{1-3} haloalkil;

R^9 je H, F, Cl, C_{1-3} alkil, C_{1-3} haloalkil, ciklopropil, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3} \text{ alkil})$, ili

$-N(C_{1-3} \text{ alkil})_2$, pri čemu je navedeni C_{1-3} alkil proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se biraju između F, kloro, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$ i OH;

R^{10} je H, F, Cl, C_{1-3} alkil, C_{1-3} haloalkil, ciklopropil, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3} \text{ alkil})$, ili $-N(C_{1-3} \text{ alkil})_2$, pri čemu je navedeni C_{1-3} alkil proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se biraju između F, kloro, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$ i OH;

R^{17} je C_{1-6} alkil, fenil ili 5-člani do 6-člani heteroaril, od kojih je svaki proizvoljno supstituiran s 1, 2, 3 ili 4 supstituenta koji se neovisno biraju od R^{27} ;

R^{17a} je H ili C_{1-3} alkil;

R^{17b} je C_{1-3} alkil proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se biraju između F, kloro, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$ i OH, i

svaki R^{27} se neovisno bira između halo, $-OH$, NO_2 , $-CN$, C_{1-3} alkil, C_{2-3} alkenil, C_{2-3} alkinil, C_{1-3} haloalkil, cijano- C_{1-3} alkil, $HO-C_{1-3}$ alkil, CF_3-C_{1-3} hidroksialkil, C_{1-3} alkoksi- C_{1-3} alkil, C_{3-7} cikloalkil, C_{1-3} alkoksi, C_{1-3} haloalkoksi, H_2N- , $(C_{1-3} \text{ alkil})NH-$, $(C_{1-3} \text{ alkil})_2N-$, $HS-$, C_{1-3} alkil-S-, C_{1-3} alkil-S(=O)-, C_{1-3} alkil-S(=O) $_2$ -, karbamil, C_{1-3} alkilkarbamil, di(C_{1-3} alkil)karbamil, karboksi, C_{1-3} alkil-C(=O)-, C_{1-4} alkoksi-C(=O)-, C_{1-3} alkil-C(=O)O-, C_{1-3} alkil-C(=O)NH-, C_{1-3} alkil-S(=O) $_2$ NH-, H_2N-SO_2- , C_{1-3} alkil-NH-S(=O) $_2$ -, $(C_{1-3} \text{ alkil})_2N-S(=O)_2$ -, $H_2N-S(=O)_2NH-$, C_{1-3} alkil-NHS(=O) $_2$ NH-, $(C_{1-3} \text{ alkil})_2N-S(=O)_2NH-$, $H_2N-C(=O)NH-$, C_{1-3} alkil-NHC(=O)NH- i $(C_{1-3} \text{ alkil})_2N-C(=O)NH-$.

4. Spoj prema zahtjevu 3, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da:

R^1 je C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-6} cikloalkil, ili C_{3-6} cikloalkil- C_{1-3} alkil, pri čemu je svaki navedeni C_{1-6} alkil, C_{3-6} cikloalkil i C_{3-6} cikloalkil- C_{1-3} alkil, proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se neovisno biraju između fluoro,

$-CF_3$ i metil;

R^2 je H ili metil;

R^3 je H, F, ili Cl;

R^4 je H ili F;

R^5 je H ili F;

R^6 je H ili F;

R^7 je H, metil, etil ili $HO-CH_2-$;

R^8 je H ili metil;

R^9 je H, metil ili etil; i

R^{10} je H, metil, etil ili $HO-CH_2-$.

5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 2 do 4, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da:

a) Y je N; ili

b) Y je CH.

6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 2 do 5, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da:

a) X je N; ili

b) X je CR^4 ; ili

c) X je CR^4 , i R^4 je H ili F.

7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 2 do 6, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da:

a) W je N; ili

b) W je CR^6 ; ili

c) W je CR^6 , i R^6 je H, F, ili Cl; ili

d) W je CR^6 , i R^6 je H ili F; ili

e) W je CR^6 , i R^6 je H.

8. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 2 do 7, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da R^3 predstavlja H ili F.

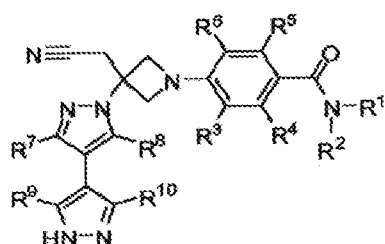
9. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 2 do 8, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da R^5 predstavlja H ili F.

10. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 9, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da:

a) R^2 je H ili metil; ili

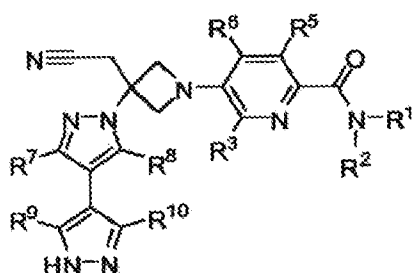
b) R^2 je H.

11. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 10, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da:
 - a) R^1 je C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-6} cikloalkil, ili C_{3-6} cikloalkil- C_{1-3} alkil, pri čemu je svaki od navedenih C_{1-6} alkil, C_{3-6} cikloalkil i C_{3-6} cikloalkil- C_{1-3} alkil, proizvoljno supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta koji se neovisno biraju između fluoro, $-CF_3$ i metil; ili
 - b) R^1 je izopropil, etil, 1-metilpropil, 2,2,2-trifluoro-1-metiletil, 1-ciklopropiletil, ciklopropil, 1-trifluorometilciklopropil, 1-ciklopropil-2,2,2-trifluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, ili 2,2-difluoroetil; ili
 - c) R^1 je izopropil, etil, 1-metilpropil, ili 2,2,2-trifluoro-1-metiletil.
12. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 11, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da R^7 predstavlja H, metil, etil, ili $HO-CH_2-$.
13. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 12, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da
 - a) R^8 je H ili metil; ili
 - b) R^8 je H.
14. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 13, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da
 - a) R^9 je H, metil ili etil; ili
 - b) R^9 je H; ili
 - c) R^9 je metil.
15. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 14, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da
 - a) R^{10} je H, metil, etil, ili $HO-CH_2-$; ili
 - b) R^{10} je H; ili
 - c) R^{10} je metil; ili
 - d) R^{10} is etil; ili
 - e) R^{10} je $HO-CH_2-$.
16. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-4 i 6-15, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da
 - a) ima Formulu II:



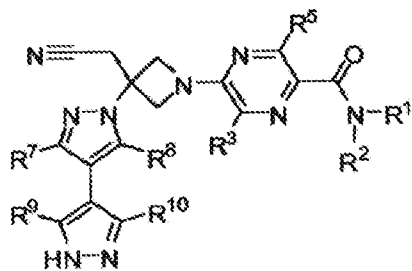
II

- ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; ili
- b) ima formulu III:



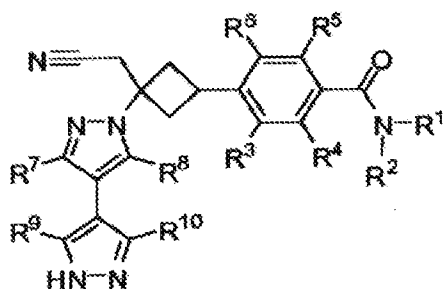
III

- ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; ili
- c) ima formulu IV:



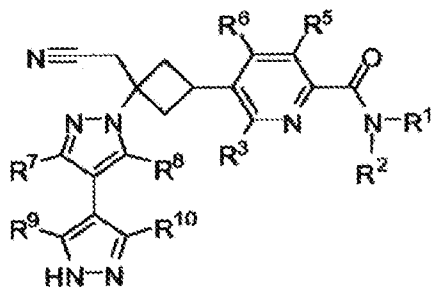
IV

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; ili
d) ima formulu IIa:



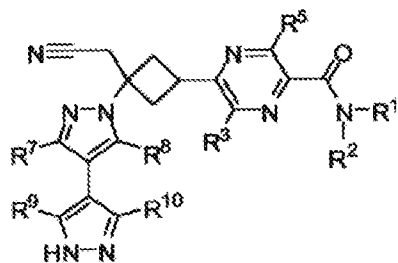
IIa

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; ili
e) ima formulu IIIa:



IIIa

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; ili
f) ima formulu IVa:



IVa

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

17. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da da je odabran iz skupne koja sadrži:

- 5-[3-(cijanometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-karboksamid;
- 5-[3-(cijanometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-izopropilpirazin-2-karboksamid;
- 4-[3-(cijanometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-izopropilbenzamid;
- 4-[3-(cijanometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamid;
- 4-[3-(1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)-3-(cijanometil)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamid;
- 5-[3-(cijanometil)-3-(3,3'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-izopropilpirazin-2-karboksamid;
- 4-[3-(cijanometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamid;
- 5-[3-(cijanometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-izopropilpirazin-2-karboksamid;
- 5-[3-(cijanometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-karboksamid;
- 5-[3-(cijanometil)-3-(3'-etil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-karboksamid;
- 4-[3-(cijanometil)-3-(3'-(hidroksimetil)-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamid;
- 4-[3-(cijanometil)-3-[3-(hidroksimetil)-3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il]azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamid;
- ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
18. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da predstavlja 4-[3-(cijanometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamid, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
19. Sol prema zahtjevu 1, naznačena time da se bira iz skupa koji sadži:
- 4-[3-(cijanometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamidnu sol fosforne kiseline;
- 4-[3-(cijanometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamidnu sol klorovodične kiseline;
- 4-[3-(cijanometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamidnu sol bromovodične kiseline; i
- 4-[3-(cijanometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamidnu sol sumporne kiseline.
20. Pripravak, naznačen time da sadrži spoj ili sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 19, te farmaceutski prihvatljiv nosač.
21. Postupak inhibiranja aktivnosti JAK1, naznačen time da se sastoji od:
- a) dovođenja *in vitro* u kontakt JAK1 sa spojem ili soli prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 19; ili
- b) dovođenja *in vitro* u kontakt JAK1 sa spojem ili soli prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 19, pri čemu su navedeni spoj ili sol selektivni za JAK1, u usporedbi s JAK2.
22. Spoj ili sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 19 naznačen time da je za upotrebu, u postupku za liječenje autoimune bolesti, raka, mijeloproliferativnog poremećaja, upalne bolesti, bolesti resorpcije kosti ili odbacivanja transplantiranog organa.
23. Spoj ili sol za upotrebu prema zahtjevu 22, naznačen time da
- a) navedena autoimuna bolest predstavlja poremećaj na koži, multiplu sklerozu, reumatoidni artritis, psorijazni artritis, juvenilni artritis, dijabetes tip I, lupus, upalnu bolest crijeva, Crohnovu bolest, mijasteniju gravis, imunoglobulinsku nefropatiju, miokarditis, ili autoimuni poremećaj štitnjače; ili
- b) navedena autoimuna bolest predstavlja reumatoidni artritis; ili
- c) navedena autoimuna bolest predstavlja poremećaj na koži; ili
- d) navedena autoimuna bolest predstavlja poremećaj na koži, pri čemu navedeni poremećaj na koži predstavlja atopijski dermatitis, psorijazu, senzibilizaciju kože, iritaciju kože, crvenilo kože, kontaktni dermatitis ili alergijsku kontaktnu senzibilizaciju.
24. Spoj ili sol za upotrebu prema zahtjevu 22, naznačen time da

- a) navedeni rak predstavlja solidni tumor; ili
 - b) navedeni rak predstavlja rak prostate, rak bubrega, rak jetre, rak dojke, rak pluća, rak štitnjače, Kaposijev sarkom, Castlemanovu bolest ili rak gušterače; ili
 - c) navedeni rak predstavlja limfom, leukemiju, ili multipli mijelom.
25. Spoj ili sol za upotrebu prema zahtjevu 22, naznačen time da
- a) navedeni mijeloproliferativni poremećaj predstavlja policitemija vera (PV), primarna trombocitemija (ET), primarna mijelofibroza (PMF), kronična mijelogena leukemija (CML), kronična mijelomonocitna leukemija (CMML), hipereozinofilni sindrom (HES), idiopatska mijelofibroza (IMF) ili sistemska bolest mastocitnih stanica (SMCD); ili
 - b) navedeni mijeloproliferativni poremećaj predstavlja mijelofibroza; ili
 - c) navedeni mijeloproliferativni poremećaj predstavlja primarna mijelofibroza (PMF); ili
 - d) navedeni mijeloproliferativni poremećaj predstavlja post policitemija vera mijelofibroza (Post-PV MF); ili
 - e) navedeni mijeloproliferativni poremećaj predstavlja post-esencijalna trombocitemija mijelofibroza (Post-ET MF).
26. Spoj ili sol za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 19 naznačen time da je za postupak liječenja:
- a) mijelodisplastičnog sindroma (MDS); ili
 - b) mijelodisplastičnog sindroma (MDS), pri čemu se navedeni mijelodisplastični sindrom bira od refraktorne citopenije s displazijom jedne loze (RCUD), refraktorne anemije s prstenastim sideroblastima (RARS), refraktorne citopenije s displazijom više loza, refraktorne anemije sa suviškom blasta-1 (RAEB-1), refraktorne anemije sa suviškom blasta-2 (RAEB-2), mijelodisplastičnog sindroma, neklasificiranog (MDS-U) i mijelodisplastičnog sindroma povezanog s izoliranim del(5q).
27. Postupak za pripremanje 4-[3-(cijanometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamidne soli fosforne kiseline, naznačen time da se sastoji od:
- (a) otapanja 4-[3-(cijanometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamidne soli fosforne kiseline u metanolu, na temperaturi od 40°C do 70°C, uz nastanak primarne smjese;
 - (b) dodavanja n-heptana ovoj primarnoj smjesi, na temperaturi od 40°C do 70°C, uz nastanak sekundarne smjese; i
 - (c) hlađenja navedene sekundarne smjese, tako da se dobije 4-[3-(cijanometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamidnu sol fosforne kiseline.