



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2997023 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

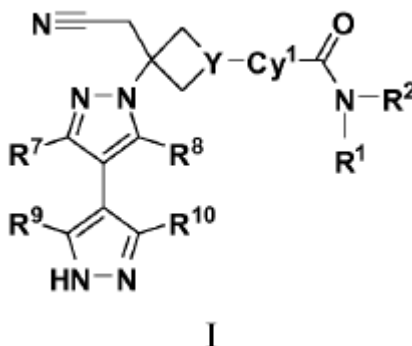
(21)	Translation Published	2017.07.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.03.22
(86)	European Application Nr.	14732705.0
(86)	European Filing Date	2014.05.16
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.23
(30)	Priority	2013.05.17, US, 201361824683 P
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, US-USA
(72)	Inventor	LI, Yun-Long, 1 Pin Oak Drive, Chadds FordPennsylvania 19317, US-USA ZHUO, Jincong, 17 Forwood Drive, Garnet ValleyPennsylvania 19060, US-USA QIAN, Ding-Quan, 10 Donald Preston Drive, NewarkDelaware 19702, US-USA MEI, Song, 151 Monet Circle, WilmingtonDelaware 19808, US-USA CAO, Ganfeng, 10 Shadow Lane, Chadds Ford, PA 19317, US-USA PAN, Yongchun, 11 Emsley Drive, Wilmington, DE 19810, US-USA LI, Qun, 10 Crompton Court, NewarkDelaware 19702, US-USA JIA, Zhongjiang, 516 Silver Fox Road, Kennett SquarePennsylvania 19348, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	BIPYRAZOLE DERIVATIVES AS JAK INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/177606

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Forbindelse med formel I:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvor:

- 5 Cy¹ er fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl, som hver valgfritt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 grupper uavhengig valgt fra R³, R⁴, R⁵ og R⁶;

Y er N eller CH;

- R¹ er C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-halogenalkyl, C₃₋₇-cykloalkyl, C₃₋₇-cykloalkyl-C₁₋₃-alkyl, 4- til 7-leddet heterocykloalkyl, 4- til 7-leddet heterocykloalkyl-C₁₋₃-alkyl, fenyl, fenyl-C₁₋₃-alkyl, 5- til 6-leddet heteroaryl eller 5- til 6-leddet heteroaryl-C₁₋₃-alkyl, som hver valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, klor, C₁₋₃-alkyl, -OH, -O(C₁₋₃-alkyl), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(C₁₋₃-alkyl), -N(C₁₋₃-alkyl)₂, -C(=O)N(C₁₋₃-alkyl)₂, -C(=O)NH(C₁₋₃-alkyl), -C(=O)NH₂, -C(=O)O(C₁₋₃-alkyl), -S(=O)₂(C₁₋₃-alkyl), -S(=O)₂(C₃₋₆-cykloalkyl), -C(=O)(C₃₋₆-cykloalkyl) og -C(=O)(C₁₋₃-alkyl);

R² er H eller C₁₋₃-alkyl; hvor nevnte C₁₋₃-alkyl valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, klor, -OH, -O(C₁₋₃-alkyl), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, NH₂, -NH(C₁₋₃-alkyl) og -N(C₁₋₃-alkyl)₂; eller

- R¹ og R², sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danner en 4-, 5- eller 6-leddet heterocykloalkylring, som valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra F, Cl, -OH, -O(C₁₋₃-alkyl), -CN, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-halogenalkyl, -NH₂, -NH(C₁₋₃-alkyl), -N(C₁₋₃-alkyl)₂, -CH₂CN og -CH₂OH;

R³ er H, F, Cl, -CN, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, -O(C₁₋₃-alkyl) eller -O(C₁₋₃-fluoralkyl);

R^4 er H, F, Cl, -CN, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -fluoralkyl, -O(C_{1-3} -alkyl) eller -OC(C_{1-3} -fluoralkyl);

R^5 er H, F, Cl, -CN, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -fluoralkyl, -O(C_{1-3} -alkyl) eller -OC(C_{1-3} -fluoralkyl);

R^6 er H, F, Cl, -CN, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -fluoralkyl, -O(C_{1-3} -alkyl) eller -OC(C_{1-3} -fluoralkyl);

R^7 er H, F, Cl, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -halogenalkyl, -NR^{17a}R^{17b}, -NHC(=O)R^{17b},
 5 -C(=O)NR^{17a}R^{17b}, -NHS(=O)₂R^{17b} eller -S(=O)₂NR^{17a}R^{17b}, hvor nevnte C_{1-3} -alkyl
 valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra F, Cl, -CN,
 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ og
 -OCH₂F;

R^8 er H, F, Cl, C_{1-3} -alkyl eller C_{1-3} -halogenalkyl;

10 R^9 er H, F, Cl, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -halogenalkyl, cyklopropyl, -CN, -NH₂, -NH(C_{1-3} -alkyl)
 eller -N(C_{1-3} -alkyl)₂, hvor nevnte C_{1-3} -alkyl valgfritt kan være substituert med 1, 2
 eller 3 substituenten valgt fra F, klor, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ og OH;

R^{10} er H, F, Cl, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -halogenalkyl, cyklopropyl, -CN, -NH₂, -NH(C_{1-3} -alkyl)
 eller -N(C_{1-3} -alkyl)₂, hvor nevnte C_{1-3} -alkyl valgfritt kan være substituert med 1, 2
 15 eller 3 substituenten valgt fra F, klor, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ og OH;

R^{17} er C_{1-6} -alkyl, fenyl eller 5- til 6-leddet heteroaryl, som hver valgfritt kan være
 substituert med 1, 2, 3 eller 4 uavhengig valgte R²⁷-substituenten;

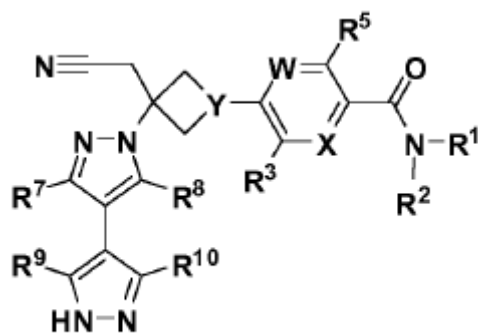
R^{17a} er H eller C_{1-3} -alkyl;

R^{17b} er C_{1-3} -alkyl som valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten
 20 valgt fra F, klor, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, OH, -OCH₃ og
 -OCF₃, -OCHF₂ og -OCH₂F; og

hver R²⁷ er uavhengig valgt fra halogen, -OH, NO₂, -CN, C_{1-3} -alkyl, C_{2-3} -alkenyl, C_{2-3} -
 alkynyl, C_{1-3} -halogenalkyl, cyano- C_{1-3} -alkyl, HO- C_{1-3} -alkyl, CF₃- C_{1-3} -hydroksyalkyl,
 C_{1-3} -alkoksy- C_{1-3} -alkyl, C_{3-7} -cykloalkyl, C_{1-3} -alkoksy, C_{1-3} -halogenalkoksy, H₂N-, (C_{1-3} -
 25 alkyl)NH-, (C_{1-3} -alkyl)₂N-, HS-, C_{1-3} -alkyl-S-, C_{1-3} -alkyl-S(=O)-, C_{1-3} -alkyl-S(=O)₂-,
 karbamyl, C_{1-3} -alkylkarbamyl, di(C_{1-3} -alkyl)karbamyl, karboksy, C_{1-3} -alkyl-C(=O)-,
 C_{1-4} -alkoksy-C(=O)-, C_{1-3} -alkyl-C(=O)O-, C_{1-3} -alkyl-C(=O)NH-, C_{1-3} -alkyl-S(=O)₂NH-,
 H₂N-SO₂-, C_{1-3} -alkyl-NH-S(=O)₂-, (C_{1-3} -alkyl)₂N-S(=O)₂-, H₂N-S(=O)₂NH-, C_{1-3} -alkyl-

NHS(=O)₂NH-, (C₁₋₃-alkyl)₂N-S(=O)₂NH-, H₂N-C(=O)NH-, C₁₋₃-alkyl-NHC(=O)NH- og (C₁₋₃-alkyl)₂N-C(=O)NH-.

2. Forbindelse ifølge krav 1, med formel Ia:



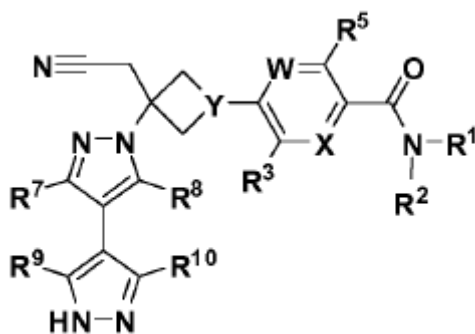
Ia

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvor:

X er N eller CR⁴; og

W er N eller CR⁶.

3. Forbindelse ifølge krav 1, med formel Ia:



Ia

10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvor:

X er N eller CR⁴;

W er N eller CR⁶;

Y er N eller CH;

R^1 er C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -halogenalkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{3-6} -cykloalkyl- C_{1-3} -alkyl, 4- til 6-leddet heterocykloalkyl eller 4- til 6-leddet heterocykloalkyl- C_{1-3} -alkyl, som hver valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, klor, C_{1-3} -alkyl, -OH, -O(C_{1-3} -alkyl), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(C_{1-3} -alkyl), -N(C_{1-3} -alkyl)₂, -C(=O)N(C_{1-3} -alkyl)₂, -C(=O)NH(C_{1-3} -alkyl), -C(=O)NH₂,
 5 -C(=O)O(C_{1-3} -alkyl), -S(=O)₂(C_{1-3} -alkyl), -S(=O)₂(C_{3-6} -cykloalkyl), -C(=O)(C_{3-6} -cykloalkyl) og -C(=O)(C_{1-3} -alkyl);

R^2 er H eller C_{1-3} -alkyl; hvor nevnte C_{1-3} -alkyl valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, klor, -OH, -O(C_{1-3} -alkyl), -CN, -CF₃,
 10 -CHF₂, -CH₂F, NH₂, -NH(C_{1-3} -alkyl) og -N(C_{1-3} -alkyl)₂; eller

R^1 og R^2 , sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danner en 4-, 5- eller 6-leddet heterocykloalkylring, som valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, -OH, -O(C_{1-3} -alkyl), -CN, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -halogenalkyl, -NH₂, -NH(C_{1-3} -alkyl), -N(C_{1-3} -alkyl)₂ og -CH₂CN;

15 R^3 er H, F, Cl, -CN, C_{1-3} -alkyl, -OCF₃, -CF₃ eller -O(C_{1-3} -alkyl);

R^4 er H, F, Cl, -CN, C_{1-3} -alkyl eller -O(C_{1-3} -alkyl);

R^5 er H, F, Cl, -CN, C_{1-3} -alkyl eller -O(C_{1-3} -alkyl);

R^6 er H, F, Cl, -CN eller C_{1-3} -alkyl;

R^7 er H, F, Cl, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -halogenalkyl, -NR¹⁷R^{17a}, -NHC(=O)R^{17b},
 20 -C(=O)NR^{17a}R^{17b}, -NHS(=O)₂R^{17b} eller -S(=O)₂NR^{17a}R^{17b} hvor nevnte C_{1-3} -alkyl valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra F, Cl, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ og OH;

R^8 er H, F, Cl, C_{1-3} -alkyl eller C_{1-3} -halogenalkyl;

R^9 er H, F, Cl, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -halogenalkyl, cyklopropyl, -CN, -NH₂, -NH(C_{1-3} -alkyl)
 25 eller -N(C_{1-3} -alkyl)₂, hvor nevnte C_{1-3} -alkyl valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra F, klor, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ og OH;

R^{10} er H, F, Cl, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -halogenalkyl, cyklopropyl, -CN, -NH₂, -NH(C_{1-3} -alkyl) eller -N(C_{1-3} -alkyl)₂, hvor nevnte C_{1-3} -alkyl valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra F, klor, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ og OH;

R^{17} er C_{1-6} -alkyl, fenyl eller 5- til 6-leddet heteroaryl, som hver valgfritt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituenten valgt fra R^{27} ;

R^{17a} er H eller C_{1-3} -alkyl;

R^{17b} er C_{1-3} -alkyl som valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra F, klor, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ og OH, og

hver R^{27} er uavhengig valgt fra halogen, -OH, NO₂, -CN, C_{1-3} -alkyl, C_{2-3} -alkenyl, C_{2-3} -alkynyl, C_{1-3} -halogenalkyl, cyano- C_{1-3} -alkyl, HO- C_{1-3} -alkyl, CF₃- C_{1-3} -hydroksyalkyl, C_{1-3} -alkoksy- C_{1-3} -alkyl, C_{3-7} -cykloalkyl, C_{1-3} -alkoksy, C_{1-3} -halogenalkoksy, H₂N-, (C_{1-3} -alkyl)NH-, (C_{1-3} -alkyl)₂N-, HS-, C_{1-3} -alkyl-S-, C_{1-3} -alkyl-S(=O)-, C_{1-3} -alkyl-S(=O)₂-, karbamyl, C_{1-3} -alkylkarbamyl, di(C_{1-3} -alkyl)karbamyl, karboksy, C_{1-3} -alkyl-C(=O)-, C_{1-4} -alkoksy-C(=O)-, C_{1-3} -alkyl-C(=O)O-, C_{1-3} -alkyl-C(=O)NH-, C_{1-3} -alkyl-S(=O)₂NH-, H₂N-SO₂-, C_{1-3} -alkyl-NH-S(=O)₂-, (C_{1-3} -alkyl)₂N-S(=O)₂-, H₂N-S(=O)₂NH-, C_{1-3} -alkyl-NHS(=O)₂NH-, (C_{1-3} -alkyl)₂N-S(=O)₂NH-, H₂N-C(=O)NH-, C_{1-3} -alkyl-NHC(=O)NH- og (C_{1-3} -alkyl)₂N-C(=O)NH-.

4. Forbindelse ifølge krav 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

R^1 er C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -halogenalkyl, C_{3-6} -cykloalkyl eller C_{3-6} -cykloalkyl- C_{1-3} -alkyl, hvor nevnte C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl og C_{3-6} -cykloalkyl- C_{1-3} -alkyl, hver valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra fluor, -CF₃ og metyl;

R^2 er H eller metyl;

R^3 er H, F eller Cl;

R^4 er H eller F;

R^5 er H eller F;

R^6 er H eller F;

R^7 er H, metyl, etyl eller HO-CH_2 -;

R^8 er H eller metyl;

R^9 er H, metyl eller etyl; og

R^{10} er H, metyl, etyl eller HO-CH_2 -.

5 5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

a) Y er N; eller

b) Y er CH.

10 6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

a) X er N; eller

b) X er CR^4 ; eller

c) X er CR^4 og R^4 er H eller F.

15 7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

a) W er N; eller

b) W er CR^6 ; eller

c) W er CR^6 og R^6 er H, F eller Cl; eller

d) W er CR^6 og R^6 er H eller F; eller

20 e) W er CR^6 og R^6 er H.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 7 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^3 er H eller F.
9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^5 er H eller F.
- 5 10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:
- a) R^2 er H eller metyl; eller
- b) R^2 er H.
11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 eller et
10 farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:
- a) R^1 er C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -halogenalkyl, C_{3-6} -cykloalkyl eller C_{3-6} -cykloalkyl- C_{1-3} -alkyl, hvor nevnte C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl og C_{3-6} -cykloalkyl- C_{1-3} -alkyl hver valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, $-CF_3$ og metyl; eller
- 15 b) R^1 er isopropyl, etyl, 1-metylpropyl, 2,2,2-trifluor-1-metyletyl, 1-cyklopropyletyl, cyklopropyl, 1-trifluormetylcyklopropyl, 1-cyklopropyl-2,2,2-trifluoretyl, 2,2,2-trifluoretyl eller 2,2-difluoretyl; eller
- c) R^1 er isopropyl, etyl, 1-metylpropyl eller 2,2,2-trifluor-1-metyletyl.
12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller et
20 farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^7 er H, metyl, etyl eller $HO-CH_2-$.
13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:
- a) R^8 er H eller metyl; eller
- b) R^8 er H.

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

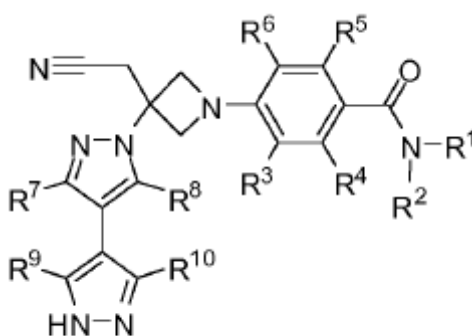
- a) R^9 er H, metyl eller etyl; eller
- b) R^9 er H; eller
- 5 c) R^9 er metyl.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- a) R^{10} er H, metyl, etyl eller HO-CH_2^- ; eller
- b) R^{10} er H; eller
- 10 c) R^{10} er metyl; eller
- d) R^{10} er etyl; eller
- e) R^{10} er HO-CH_2^- .

16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 og 6-15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

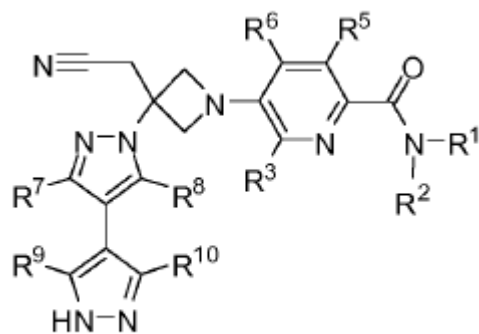
- 15 a) med formel II:



II

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

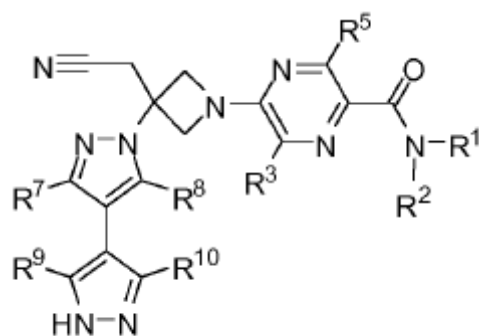
b) med formel III:



III

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

c) med formel IV:

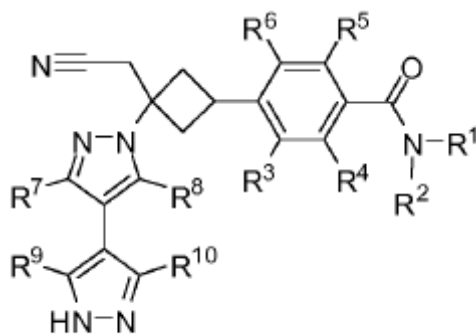


IV

5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

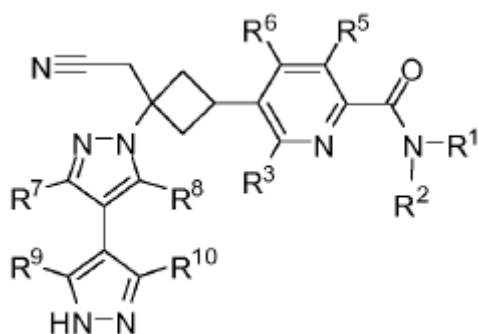
d) med formel IIa:



IIa

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

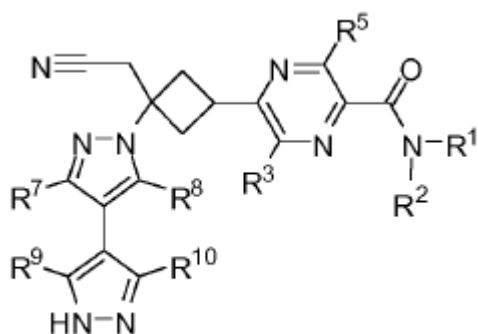
e) med formel IIIa:



IIIa

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

f) med formel IVa:



IVa

5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

17. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra:

5-[3-(cyanometyl)-3-(3'-metyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]pyrazin-2-karboksamid;

10 5-[3-(cyanometyl)-3-(3'-metyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-N-isopropylpyrazin-2-karboksamid;

4-[3-(cyanometyl)-3-(3'-metyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-N-isopropylbenzamid;

4-[3-(cyanometyl)-3-(3'-metyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid;

4-[3-(1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)-3-(cyanometyl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid;

5 5-[3-(cyanometyl)-3-(3,3'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-N-isopropylpyrazin-2-karboksamid;

4-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid;

10 5-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-N-isopropylpyrazin-2-karboksamid;

5-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]pyrazin-2-karboksamid;

5-[3-(cyanometyl)-3-(3-metyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-N-isopropylpyrazin-2-karboksamid;

15 5-[3-(cyanometyl)-3-(3'-etyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]pyrazin-2-karboksamid;

4-{3-(cyanometyl)-3-[3'-(hydroksymetyl)-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl]azetidin-1-yl}-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid;

20 4-{3-(cyanometyl)-3-[3-(hydroksymetyl)-3'-metyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl]azetidin-1-yl}-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

18. Forbindelse ifølge krav 1, som er 4-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 19. Salt ifølge krav 1, som er valgt fra:

4-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamidfosforsyresalt;

4-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamidaltsyresalt;

- 5 4-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamidhydrobromsyresalt; og

4-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamidsvovelsyresalt.

20. Sammensetning omfattende en forbindelse eller et salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

21. Fremgangsmåte for å hemme en aktivitet av JAK1, omfattende å:

- a) *in vitro* bringe JAK1 i berøring med en forbindelse eller et salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19; eller
- b) *in vitro* bringe JAK1 i berøring med en forbindelse eller et salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19, hvor nevnte forbindelse eller salt er selektivt for JAK1 over JAK2.

22. Forbindelse eller salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en autoimmun sykdom, kreft, en myeloproliferativ forstyrrelse, en inflammatorisk sykdom, en benresorpsjonssykdom eller organtransplantatutstøtning.

23. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge krav 22, hvor:

- a) autoimmunsykdommen er en hudforstyrrelse, multippel sklerose, reumatoid artritt, psoriatisk artritt, juvenil artritt, type I diabetes, lupus, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, myasthenia gravis, immunoglobulin-nefropatier, myokarditt eller autoimmun skjoldbruskkjertelforstyrrelse; eller
- b) autoimmunsykdommen er reumatoid artritt; eller

- c) autoimmunsykdommen er en hudforstyrrelse; eller
- d) autoimmunsykdommen er en hudforstyrrelse, hvor nevnte hudforstyrrelse er atopisk dermatitt, psoriasis, hudsensitivisering, hudirritasjon, hudutslett, kontaktdermatitt eller allergisk kontaktsensitivisering.
- 5 24. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge krav 22, hvor:
- a) kreftarten er en fast svulst; eller
- b) kreftarten er prostatakreft, nyrekreft, leverkreft, brystkreft, lungekreft, skjoldbruskkjertelkreft, Kaposi sarkom, Castlemans sykdom eller bukspyttkjertelkreft; eller
- 10 c) kreftarten er lymfom, leukemi eller multippelt myelom.
25. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge krav 22, hvor:
- a) den myeloproliferative forstyrrelse er polycytemi vera (PV), essensiell trombocytomi (ET), primær myelofibrose (PMF), kronisk myelogen leukemi (CML), kronisk myelomonocytisk leukemi (CMML), hypereosinofilt syndrom (HES),
- 15 idiopatisk myelofibrose (IMF) eller systemisk mastcellesykdom (SMCD); eller
- b) den myeloproliferative forstyrrelse er myelofibrose; eller
- c) den myeloproliferative forstyrrelse er primær myelofibrose (PMF); eller
- d) den myeloproliferative forstyrrelse er post-polycytemi vera-myelofibrose (Post-PV MF); eller
- 20 e) den myeloproliferative forstyrrelse er post-essensiell trombocytomi-myelofibrose (Post-ET MF).
26. Forbindelse eller salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19 for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av:
- a) et myelodysplastisk syndrom (MDS); eller

- b) et myelodysplastisk syndrom (MDS), hvor nevnte myelodysplastiske syndrom er valgt fra refraktorisk cytopeni med unilineardysplasi (RCUD), refraktorisk anemi med ring-sideroblaster (RARS), refraktorisk cytopeni med multilineardysplasi, refraktorisk anemi med overskudd av blaster-1 (RAEB-1),
 5 refraktorisk anemi med overskudd av blaster-2 (RAEB-2), myelodysplastisk syndrom, uklassifisert (MDS-U) og myelodysplastisk syndrom forbundet med isolert del(5q).

27. Fremgangsmåte ved fremstilling av 4-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamidfosforsyresalt, omfattende å:
 10

- (a) løse opp 4-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamidfosforsyre-salt i metanol ved en temperatur fra 40°C til 70°C for å danne en første blanding;
- (b) tilsette n-heptan til den første blanding ved en temperatur fra 40°C til 70°C for
 15 å danne en andre blanding; og
- (c) kjøle ned den andre blanding for å tilveiebringe 4-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamidfosforsyresalt.