



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3307271 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

C07D 215/36 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.11.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.13
(86)	European Application Nr.	16808374.9
(86)	European Filing Date	2016.06.10
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.18
(30)	Priority	2015.06.11, US, 201562174216 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
	Designated Validation States:	MA; MD
(73)	Proprietor	Agios Pharmaceuticals, Inc., 88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	AGRESTA, Samuel, V., 24 Coolidge Road, Lexington, MA 02420, USA CHEN, Yue, 2001 Falls Boulevard Apt. 321, Quincy, MA 02169, USA COHEN, Marvin, Barry, 110 North Lincoln Avenue, Newtown, PA 18940, USA DANG, Leonard Luan, C., 30 Union Park Street 201, Boston, MA 02118, USA KUNG, Charles, 39 Rockmont Road, Arlington, MA 02474, USA MERICA, Elizabeth, A., 227B Lamartine Street, Boston, MA 02130, USA SILVER, Bruce, Alan, 12132 Palisades Drive, Dunkirk, MD 20754, USA YANG, Hua, 48 Conant Street, Acton, MA 01720, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **METHODS OF USING PYRUVATE KINASE ACTIVATORS**

(56) References

Cited:

WO-A1-2012/151451

US-A1- 2014 323 467

US-A1- 2014 155 408

DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; December 2014 (2014-12), YANG HUA ET AL: "Phase I Single (SAD) and Multiple Ascending Dose (MAD) Studies of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of AG-348, a First-in-Class Allosteric Activator of Pyruvate Kinase-R, in Healthy Subjects", Database accession no. PREV201500280858 & BLOOD, vol. 124, no. 21, December 2014 (2014-12), 56TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; SAN FRANCISCO, CA, USA; DECEMBER 06 -09, 2014 ISSN: 0006-4971(print)

ANASTASIOU ET AL.: 'Pyruvate kinase M2 activators promote tetramer formation and suppress tumorigenesis' NAT CHEM BIOL. vol. 8, no. 10, 2012, pages 839 - 847, XP055333200
 DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; December 2014 (2014-12), YANG HUA ET AL: "Phase I Single (SAD) and Multiple Ascending Dose (MAD) Studies of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of AG-348, a First-in-Class Allosteric Activator of Pyruvate Kinase-R, in Healthy Subjects", XP002787329, Database accession no. PREV201500280858 & BLOOD, vol. 124, no. 21, December 2014 (2014-12), 56TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; SAN FRANCISCO, CA, USA; DECEMBER 06 -09, 2014 ISSN: 0006-4971(print)
 DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; December 2014 (2014-12), KUNG CHARLES ET AL: "AG-348 Activation of Pyruvate Kinase in Vivo Enhances Red Cell Glycolysis in Mice", Database accession no. PREV201500280942 & BLOOD, vol. 124, no. 21, December 2014 (2014-12), 56TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; SAN FRANCISCO, CA, USA; DECEMBER 06 -09, 2014 ISSN: 0006-4971(print)
 DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; December 2014 (2014-12), KUNG CHARLES ET AL: "AG-348 Activation of Pyruvate Kinase in Vivo Enhances Red Cell Glycolysis in Mice", XP002787328, Database accession no. PREV201500280942 & BLOOD, vol. 124, no. 21, December 2014 (2014-12), 56TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; SAN FRANCISCO, CA, USA; DECEMBER 06 -09, 2014 ISSN: 0006-4971(print)

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 1 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av pyruvat kinase-mangel (PKD) hos et individ med behov for dette, omfattende oral administrering til
5 individet av en dose på omtrent 10 mg til omtrent 60 mg eller omtrent 60 mg til omtrent 200 mg av forbindelse 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav en eller to ganger daglig for derved å behandle PKD hos individet, hvori forbindelse 1 er N-(4-(4-(syklopropylmetyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)kinolin-8-sulfonamid.
- 10 2. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av pyruvat kinase-mangel (PKD) hos et individ som trenger det, omfattende oral administrering til individet av en dose på omtrent 50 mg til omtrent 300 mg av forbindelse 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav en eller to ganger daglig for derved å
15 behandle PKD hos individet, hvori forbindelse 1 er N-(4-(4-(syklopropylmetyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)kinolin-8-sulfonamid.
3. Forbindelsen 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvori fremgangsmåten omfatter aktivering av pyruvat kinase R, eller
20 hvori fremgangsmåten omfatter aktivering av et mutant PKR-isozym.
4. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori fremgangsmåten omfatter aktivering av et mutant PKR-isozym.
- 25 5. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av hemolytisk anemi omfattende oral administrering til et individ som trenger det en dose på omtrent 10 mg til omtrent 60 mg eller omtrent 60 mg til omtrent 200 mg av forbindelse 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav en eller to ganger daglig for derved å behandle hemolytisk anemi hos individet hvori forbindelse
30 1 er N-(4-(4-(syklopropylmetyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)kinolin-8-sulfonamid.
6. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av hemolytisk anemi hos et individ med behov for det, omfattende oral administrering til individet av en dose på omtrent 50 mg til omtrent 300 mg av forbindelse 1 eller et farmasøytisk
35 akseptabelt salt eller hydrat derav en eller to ganger daglig for derved å behandle hemolytisk anemi hos individet hvori forbindelse 1 er N-(4-(4-

(syklopropylmetyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)kinolin-8-sulfonamid.

7. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge krav 5 eller 6, hvori den hemolytiske anemien er arvelig ikke-sfærocytose hemolytisk anemi.

5

8. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av talassemi, omfattende oral administrering til et individ som trenger det en dose på omtrent 10 mg til omtrent 60 mg eller omtrent 60 mg til omtrent 200 mg av forbindelse 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav en eller to ganger daglig for derved å behandle talassemi hos subjektet hvori forbindelse 1 er N-(4-(4-

10

(syklopropylmetyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)kinolin-8-sulfonamid.

9. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av talassemi hos et individ med behov for det, omfattende oral administrering til individet av en dose på omtrent 50 mg til omtrent 300 mg av forbindelse 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav en eller to ganger daglig for å derved behandle talassemi hos individet hvori forbindelse 1 er N-(4-(4-(syklopropylmetyl)piperazin-1-

15

karbonyl)fenyl)kinolin-8-sulfonamid.

10. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge krav 7 eller 8, hvori talassemien er beta-thalassemi.

20

11. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av sigdcelleanemi omfattende oral administrering til et individ som trenger det en dose på omtrent 10 mg til omtrent 60 mg eller omtrent 60 mg til omtrent 200 mg av forbindelse 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav en eller to ganger daglig for derved å behandle sigdcelleanemi hvori forbindelse 1 er N-(4-(4-

25

(syklopropylmetyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)kinolin-8-sulfonamid.

12. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av sigdcelleanemi hos et individ med behov for det, omfattende oral administrering til individet av en dose på omtrent 50 mg til omtrent 300 mg av forbindelse 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav en eller to ganger daglig for derved å behandle sigdcelleanemi hos individet hvori forbindelse 1 er N-(4-(4-

30

(syklopropylmetyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)kinolin-8-sulfonamid.

35

13. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1, 5, 8 og 11, hvori fremgangsmåten omfatter oral administrering til individet en eller to ganger daglig en dose på omtrent 10 mg til omtrent 60 mg av forbindelse 1.

5

14. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1, 5, 8 og 11, hvori fremgangsmåten omfatter oral administrering til individet en eller to ganger daglig en dose på omtrent 60 mg til omtrent 200 mg av forbindelse 1.

10

15. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori fremgangsmåten omfatter oral administrering til individet en eller to ganger daglig en dose på omtrent 30 mg, eller omtrent 120 mg av forbindelse 1.

15

16. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til individet en eller to ganger daglig en dose på omtrent 50 mg, omtrent 75 mg, omtrent 100 mg, omtrent 125 mg, omtrent mg, omtrent 175 mg, omtrent 200 mg, omtrent 225 mg, omtrent 250 mg, omtrent 275 mg eller omtrent 300 mg av forbindelse 1.

20

17. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av forbindelse 1 én gang daglig.

25

18. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av forbindelse 1 to ganger daglig.

30

19. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av forbindelse 1 i en dose på omtrent 50 mg to ganger daglig.

35

20. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av forbindelse 1 i en dose på omtrent 100 mg to ganger daglig.

21. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til individet av en dose av forbindelse 1 på omtrent 15 mg omtrent hver 12. time, omtrent 60 mg omtrent hver 12. time, omtrent 120 mg omtrent hver 12. time.

5

22. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til individet av en dose av forbindelse 1 på omtrent 10 mg til omtrent 60 mg omtrent hver 12. time eller omtrent 60 mg til omtrent 200 mg omtrent hver 12. time.

10

23. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til individet av en dose av forbindelse 1 på omtrent 60 mg til omtrent 200 mg omtrent hver 24. time.

15

24. Forbindelse 1 for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori fremgangsmåten omfatter å administrere til individet en dose av forbindelse 1 på omtrent 90 mg omtrent hver 24. time, omtrent 120 mg omtrent hver 24. time, omtrent 150 mg omtrent hver 24. time, omtrent 180 mg omtrent hver 24. time, eller omtrent 200 mg omtrent hver 24. time.

20