



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3406251 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2024.02.26

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2023.11.29

(86) European Application Nr. 18166225.5

(86) European Filing Date 2012.05.03

(87) The European Application's Publication Date 2018.11.28

(30) Priority 2011.05.03, US, 201161482171 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

(62) Divided application EP2704721, 2012.05.03

(73) Proprietor Agios Pharmaceuticals, Inc., 88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA

(72) Inventor SU, Shin-San Michael, 128 Beacon Street, Unit F, Boston, MA 02116, USA
DANG, Lenny, 30 Union Park Street, No 201, Boston, MA 02118, USA

(74) Agent or Attorney ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

(54) Title **PYRUVATE KINASE ACTIVATORS FOR USE IN THERAPY**

(56) References

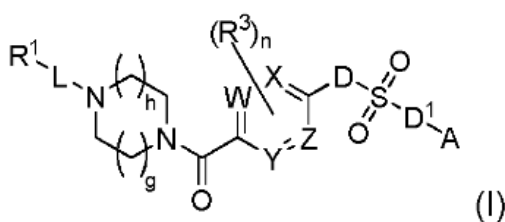
Cited:

WO-A1-2008/050168
WO-A1-2010/023445
WO-A1-2010/130638
WO-A1-2011/002817
US-A1- 2008 214 495
WO-A1-2012/069503
BEUTLER E ET AL: "Elevated pyruvate kinase activity in patients with hemolytic anemia due to red cell pyruvate kinase "deficiency"", AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, EXCERPTA MEDICA, INC, UNITED STATES, vol. 83, no. 5, 1 November 1987 (1987-11-01), pages 899-904, XP023305756, ISSN: 0002-9343, DOI: 10.1016/0002-9343(87)90648-6 [retrieved on 1987-11-01]
PETZ L D ET AL: "Increased IgG molecules bound to the surface of red blood cells of patients with sickle cell anemia.", BLOOD JUL 1984 LNKD- PUBMED:6733279, vol. 64, no. 1, July 1984 (1984-07), pages 301-304, XP008152997, ISSN: 0006-4971

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 for anvendelse i en fremgangsmåte for stabilisering av oksy-
 hemoglobin i blodet til et individ med sigdcelleanemi som omfatter å kontakte blod
 5 med en terapeutisk effektiv mengde av (1) en forbindelse med formel I eller et
 farmasøytisk akseptabelt salt derav eller (2) en farmasøytisk akseptabel
 sammensetning som omfatter en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk
 akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer, der:



10

W, X, Y og Z er hver uavhengig CH eller N,

D og D¹ er uavhengig en binding eller NR^b,

A er eventuelt substituert aryl eller eventuelt substituert heteroaryl,

15 L er en binding, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-
 C(O)-, -NR^bC(S)- eller NR^bC(O)-, (der festepunktet til R¹ er på venstre side),

R¹ er valgt fra gruppen som består av alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl og

heterosyklyl, der hver av disse er substituert med 0-5 forekomster av R^d,

hver R³ er uavhengig valgt fra gruppen som består av halo, haloalkyl, alkyl,

hydroksyl og OR^a, eller to tilliggende R³ tatt sammen med karbonatomene de er

20 festet til danner en eventuel substituert heterosyklyl,

hver R^a er uavhengig valgt fra gruppen som består av alkyl, acyl, hydroksyalkyl og
 haloalkyl,

hver R^b er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen og alkyl,

hver R^c er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, alkyl, alkoksy

25 og haloalkoksy, eller to R^c tatt sammen med karbonatomene de er festet til danner
 en eventuelt substituert sykloalkyl,

hver R^d er uavhengig valgt fra gruppen som består av halo, haloalkyl, haloalkoksy,

alkyl, alkynyl, nitro, cyano, hydroksyl, -C(O)R^a-, -OC(O)R^a-, -C(O)OR^a-, -SR^a-, -

NR^aR^b-, og OR^a-, eller to R^d tatt sammen med karbonatomene de er festet til danner

30 en eventuelt substituert heterosyklyl,

n er 0, 1 eller 2,

m er 1, 2 eller 3,

h er 0, 1 eller 2,

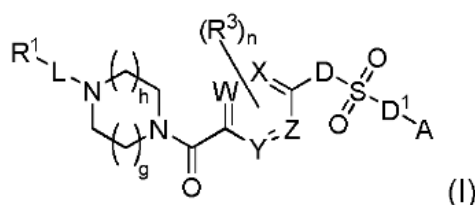
g er 0, 1 eller 2.

35

2. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1 der forbindelsen, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller farmasøytisk akseptabel sammensetning blir tilsatt direkte til helblod eller pakkede celler ekstrakorporalt.

5 3. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1 der forbindelsen, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller farmasøytisk akseptabel sammensetning blir administrert til et individ med behov derav.

10 4. Forbindelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for aktivering av pyruvatkinase-R (PKR) i de røde blodcellene til et individ som lider av pyruvatkinasemangel (PKD) som omfatter å kontakte blod med en terapeutisk effektiv mengde av (1) en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller (2) en farmasøytisk akseptabel sammensetning som omfatter en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en
15 farmasøytisk akseptabel bærer, der:



W, X, Y og Z er hver uavhengig CH eller N,

D og D¹ er uavhengig en binding eller NR^b,

20 A er eventuelt substituert aryl eller eventuelt substituert heteroaryl,
L er en binding, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-
C(O)-, -NR^bC(S)- eller NR^bC(O)-, (der festepunktet til R¹ er på venstre side),

R¹ er valgt fra gruppen som består av alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl og heterosykl, der hver av disse er substituert med 0-5 forekomster av R^d,

25 hver R³ er uavhengig valgt fra gruppen som består av halo, haloalkyl, alkyl, hydroksyl og OR^a, eller to tilliggende R³ tatt sammen med karbonatomene de er festet til danner en eventuelt substituert heterosykl,

hver R^a er uavhengig valgt fra gruppen som består av alkyl, acyl, hydroksyalkyl og haloalkyl,

30 hver R^b er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen og alkyl,

hver R^c er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, alkyl, alkoksy og haloalkoksy, eller to R^c tatt sammen med karbonatomene de er festet til danner en eventuelt substituert sykloalkyl,

35 hver R^d er uavhengig valgt fra gruppen som består av halo, haloalkyl, haloalkoksy, alkyl, alkynyl, nitro, cyano, hydroksyl, -C(O)R^a-, -OC(O)R^a-, -C(O)OR^a-, -SR^a-, -NR^aR^b-, og OR^a-, eller to R^d tatt sammen med karbonatomene de er festet til danner en eventuelt substituert heterosykl,

n er 0, 1 eller 2,
 m er 1, 2 eller 3,
 h er 0, 1 eller 2,
 g er 0, 1 eller 2.

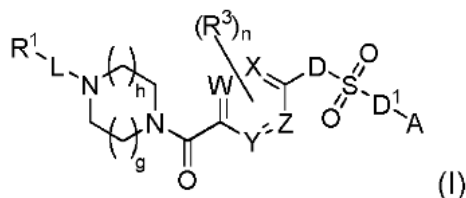
5

5. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der pyruvatkinase-R (PKR) er villtype-PKR.

10

6. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der pyruvatkinase-R (PKR) er mutert PKR.

7. Forbindelsen for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1-6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der forbindelsen er representert ved formel (I), der:



15

W, X, Y og Z er hver uavhengig CH eller N,

D og D¹ er uavhengig en binding eller NR^b,

A er eventuelt substituert bisyklisk heteroaryl,

L er en binding, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-
 20 C(O)-, -NR^bC(S)- eller NR^bC(O)-, (der festepunktet til R¹ er på venstre side),

R¹ er valgt fra gruppen som består av alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl og heterosyklil, der hver av disse er substituert med 0-5 forekomster av R^d,

hver R³ er uavhengig valgt fra gruppen som består av halo, haloalkyl, alkyl, hydroksyl og OR^a, eller to tilliggende R³ tatt sammen med karbonatomene de er

25 festet til danner en eventuelt substituert heterosyklil,

hver R^a er uavhengig valgt fra gruppen som består av alkyl, acyl, hydroksyalkyl og haloalkyl,

hver R^b er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen og alkyl,

30 hver R^c er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, alkyl, alkoksy og haloalkoksy, eller to R^c tatt sammen med karbonatomene de er festet til danner en eventuelt substituert sykloalkyl,

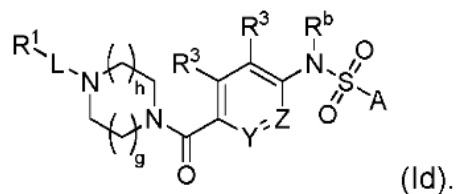
hver R^d er uavhengig valgt fra gruppen som består av halo, haloalkyl, haloalkoksy, alkyl, alkynyl, nitro, cyano, hydroksyl, -C(O)R^a-, -OC(O)R^a-, -C(O)OR^a-, -SR^a, -NR^aR^b-, og OR^a-, eller to R^d tatt sammen med karbonatomene de er festet til danner

35 en eventuelt substituert heterosyklil,

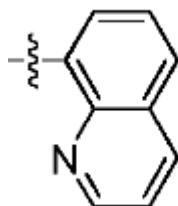
n er 0, 1 eller 2,

m er 1, 2 eller 3,
h er 0, 1 eller 2, og
g er 0, 1 eller 2.

- 5 8. Forbindelsen for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1-6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der forbindelsen er representert ved forbindelse (Id):

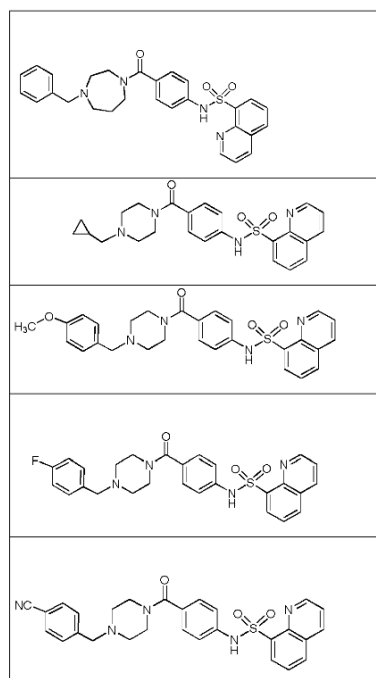
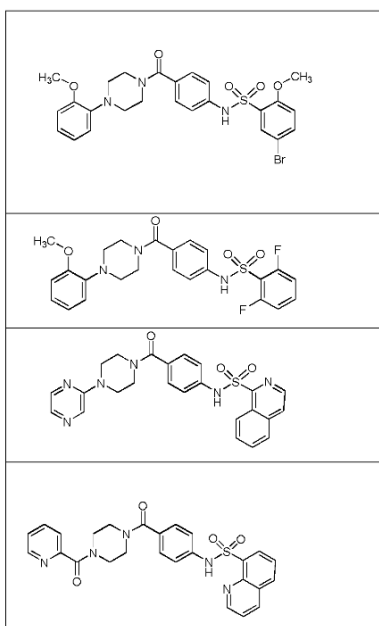


- 10 9. Forbindelsen for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1-8, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,



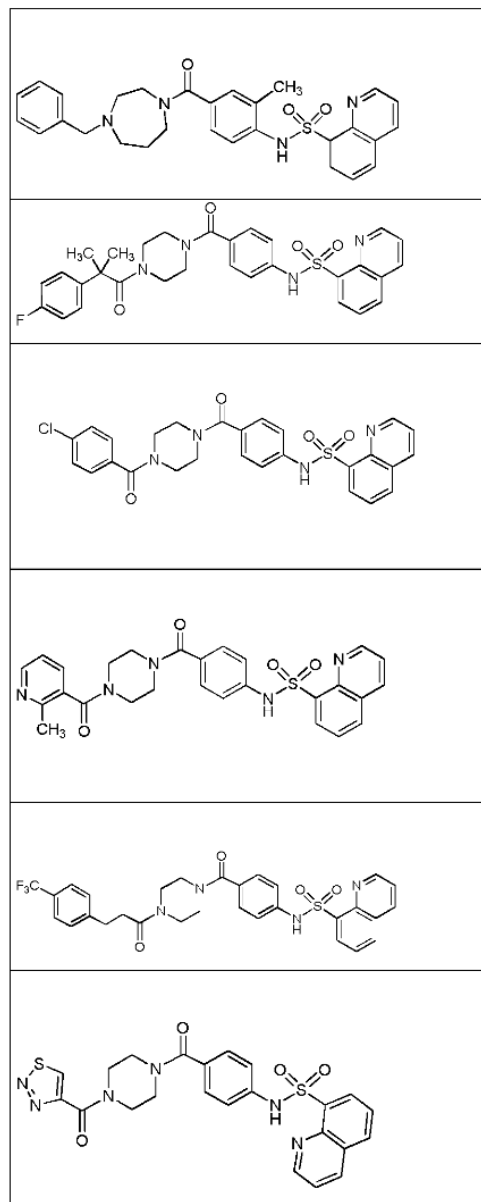
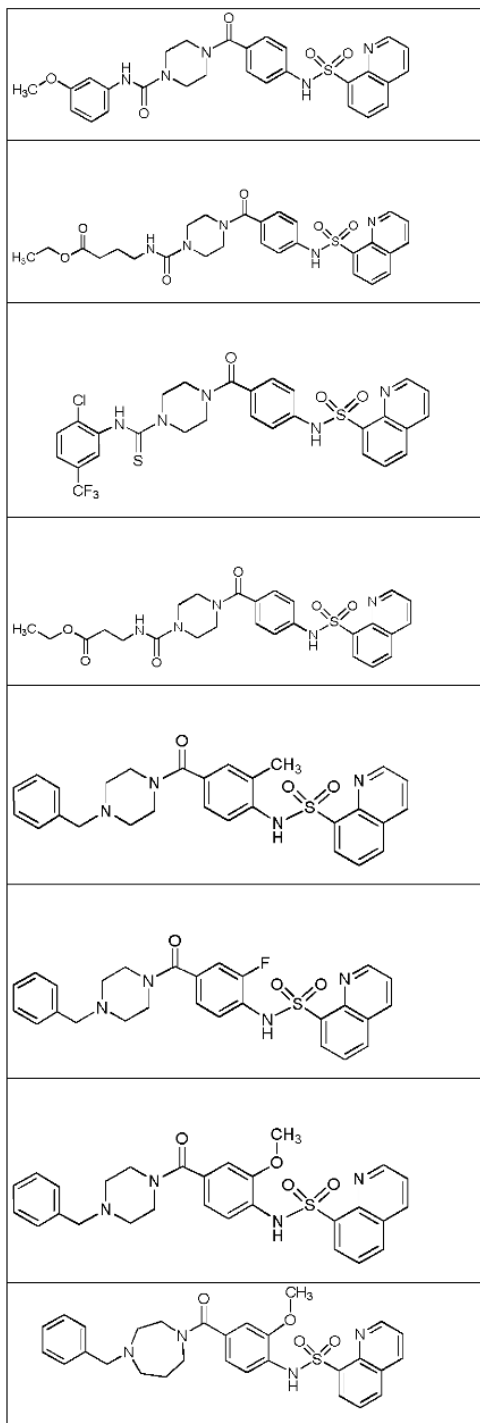
der A er

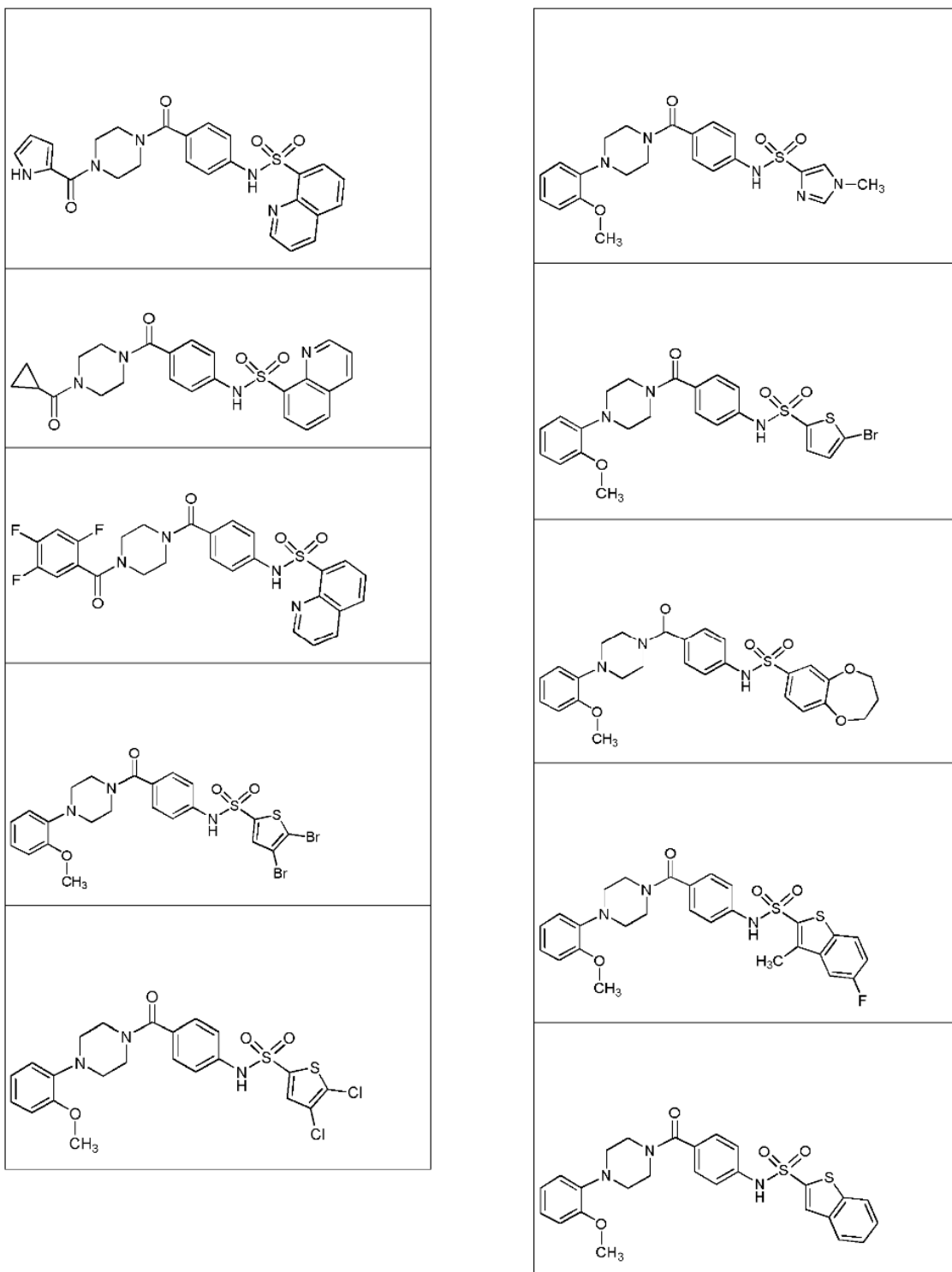
- 15 10. Forbindelsen for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1-6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der forbindelsen er valgt fra gruppen som består av:

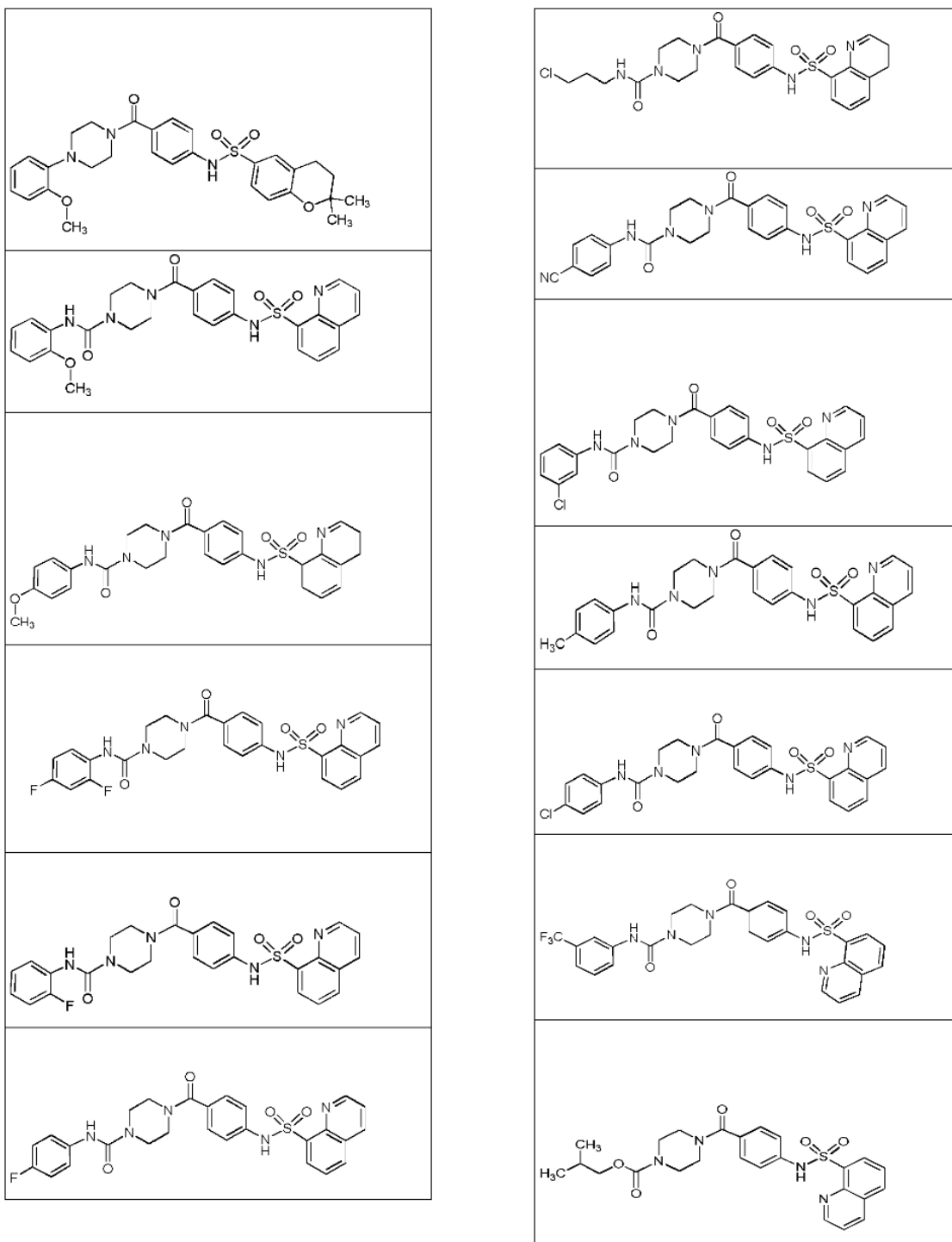


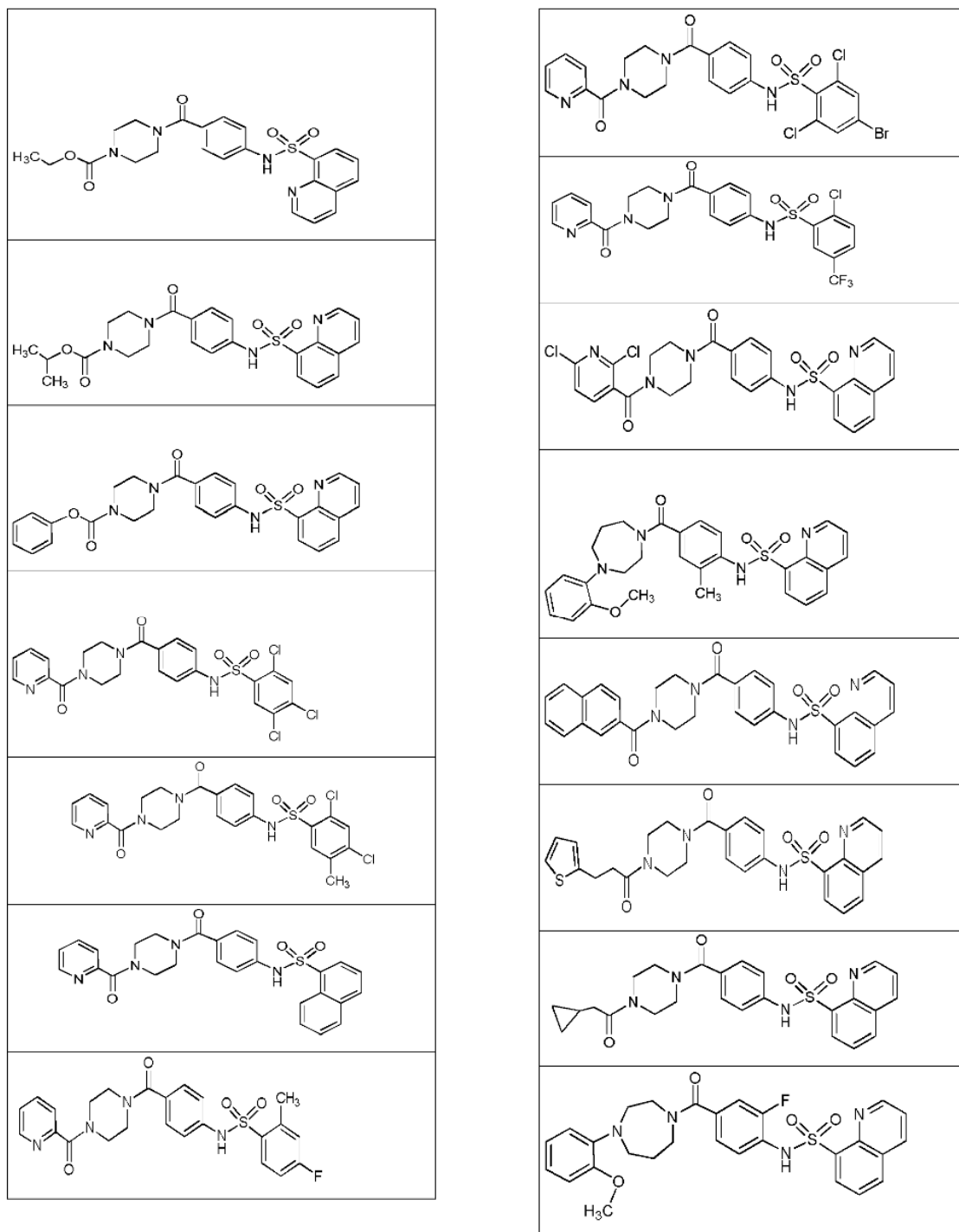
7

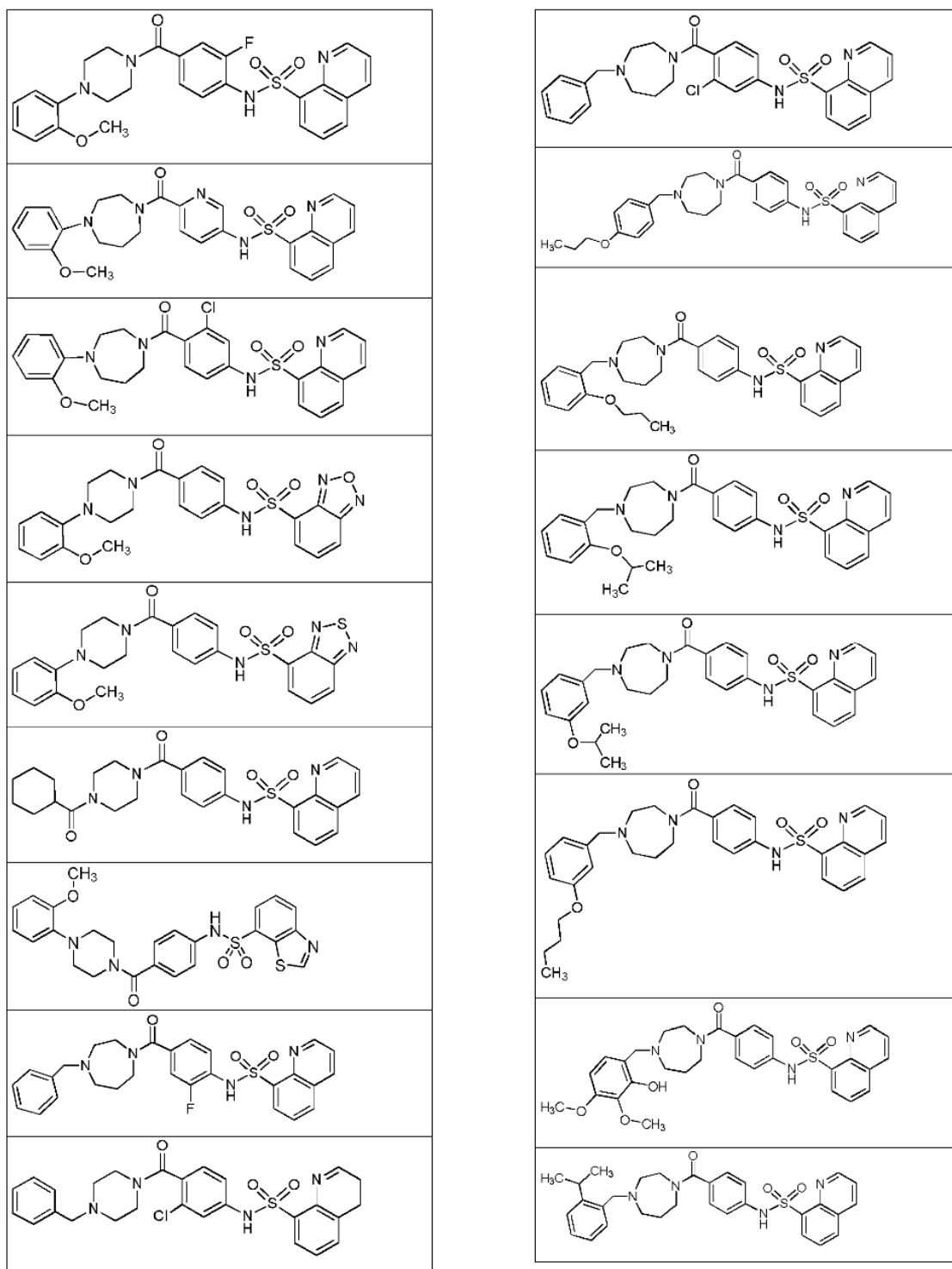
8

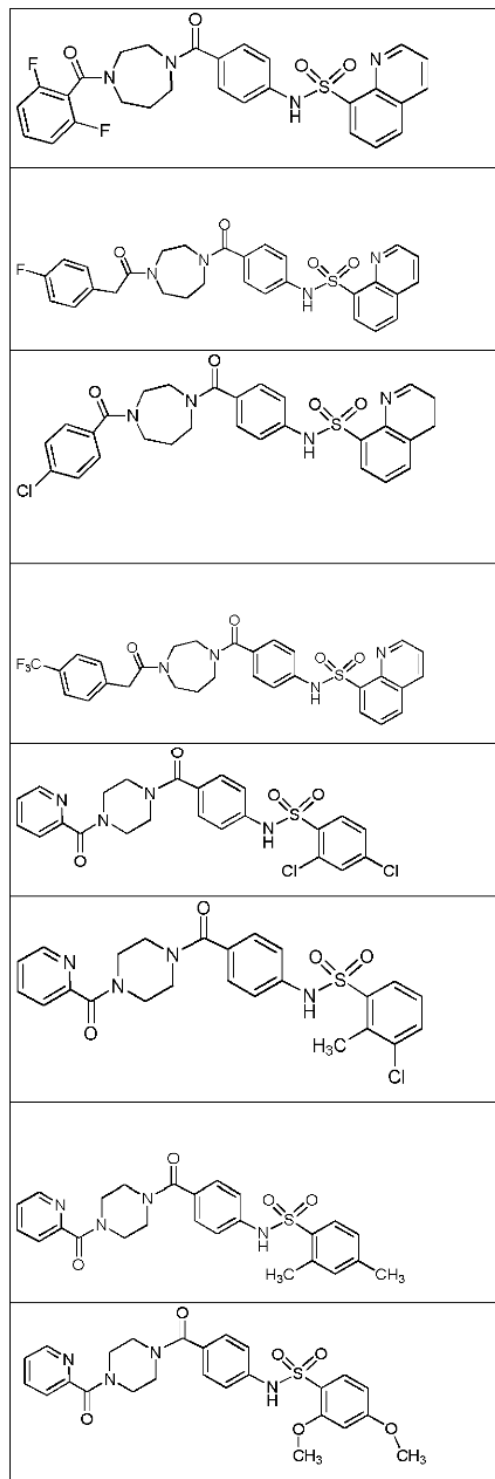
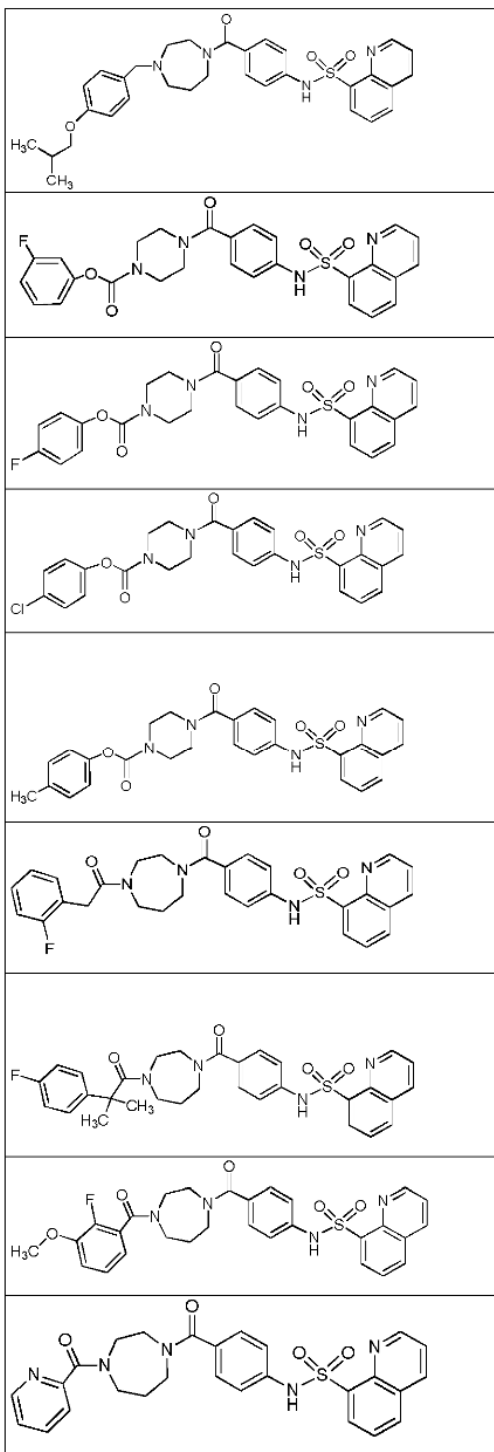


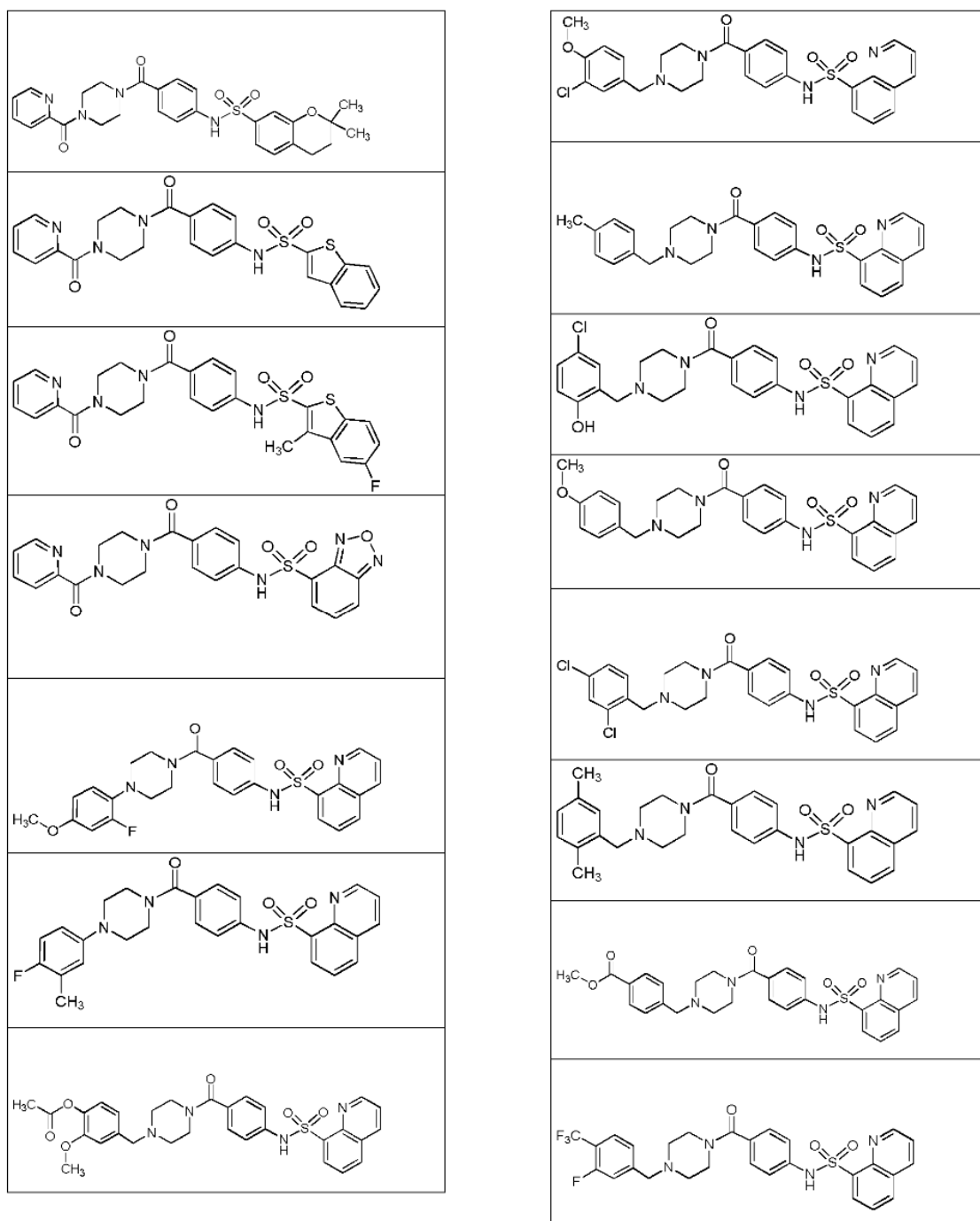


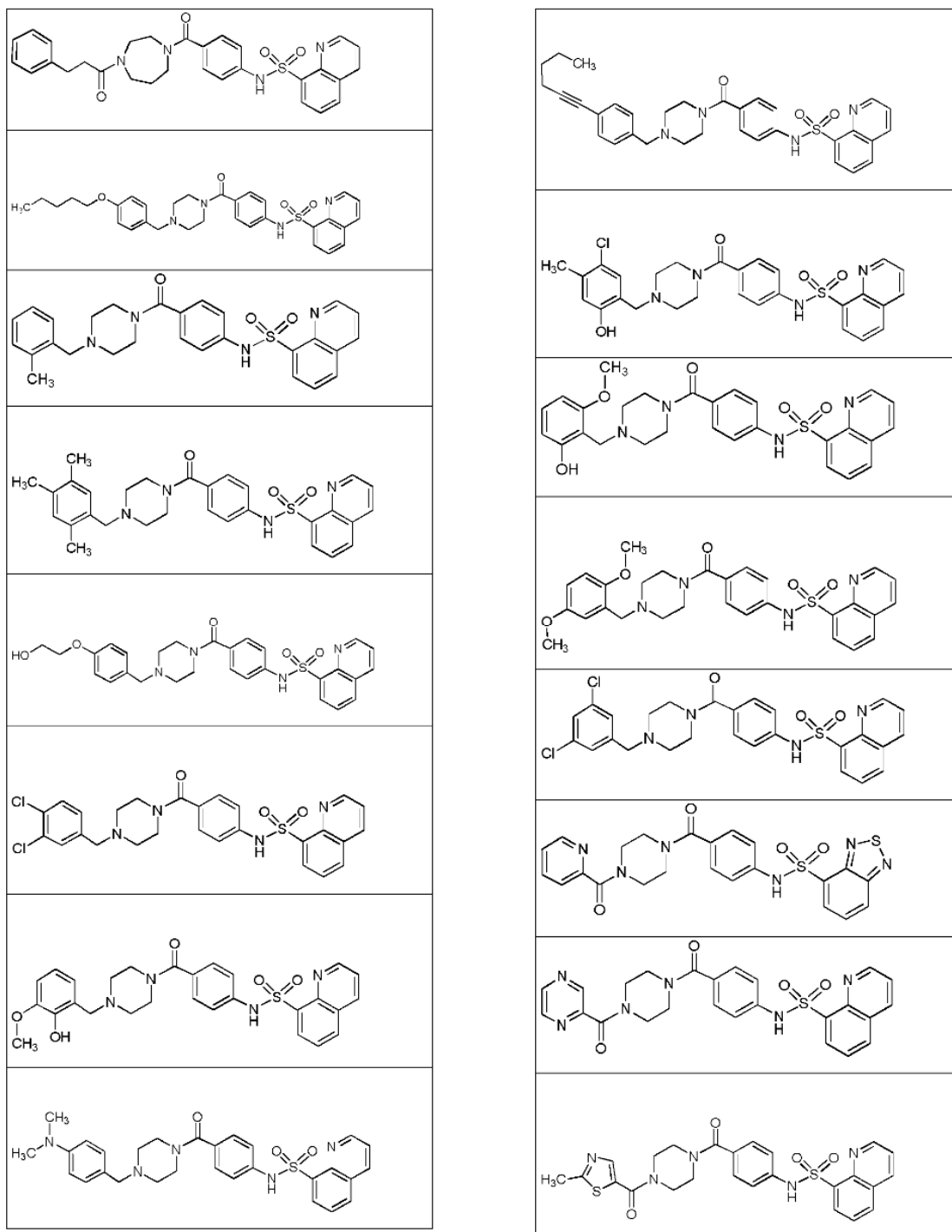


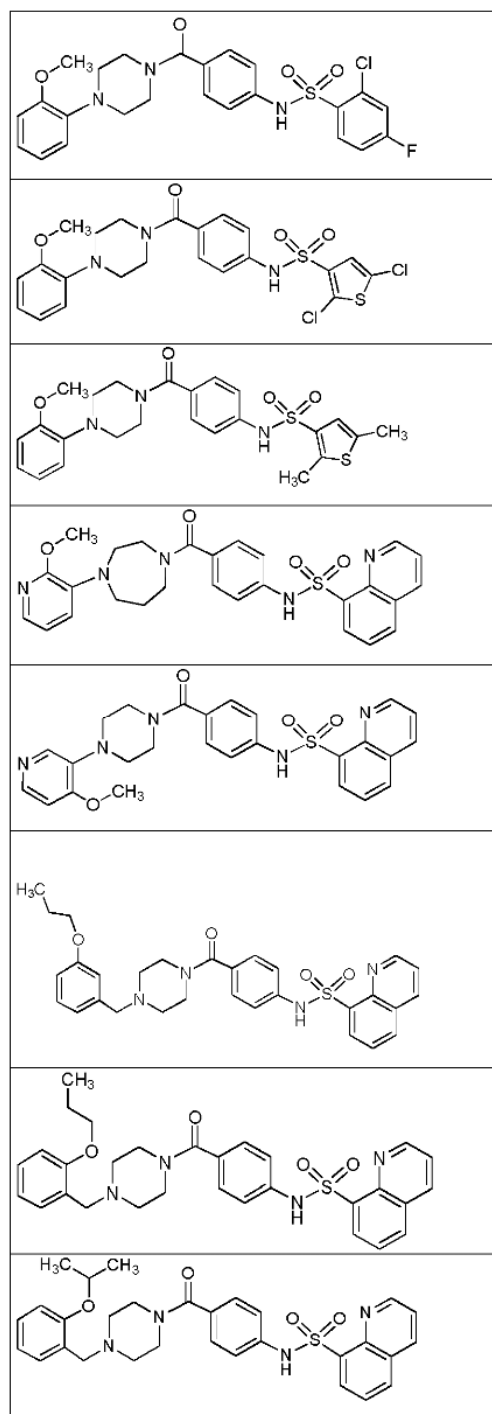
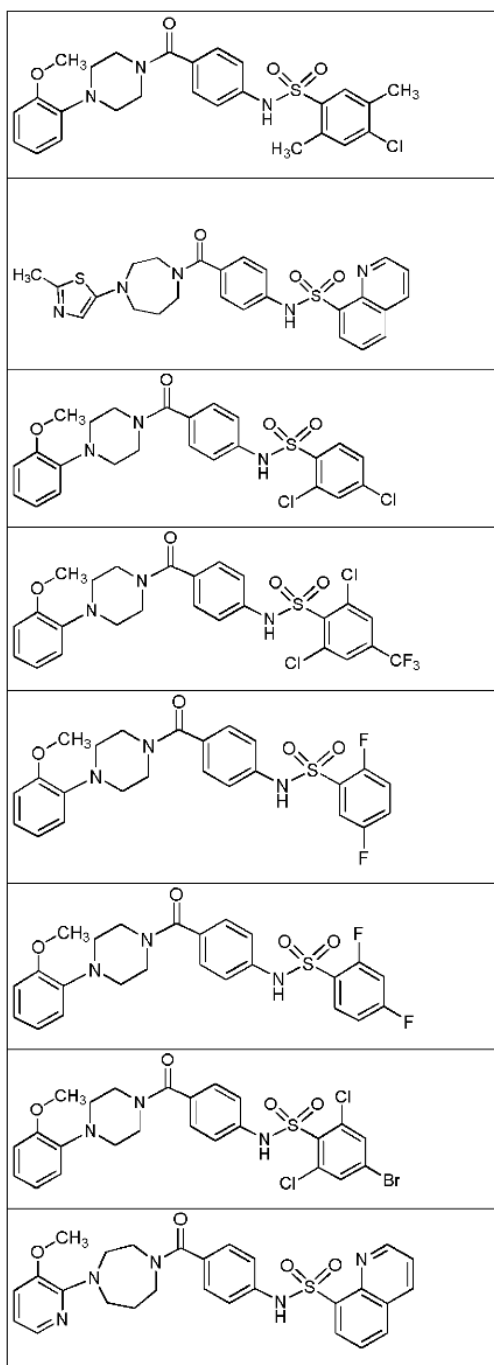


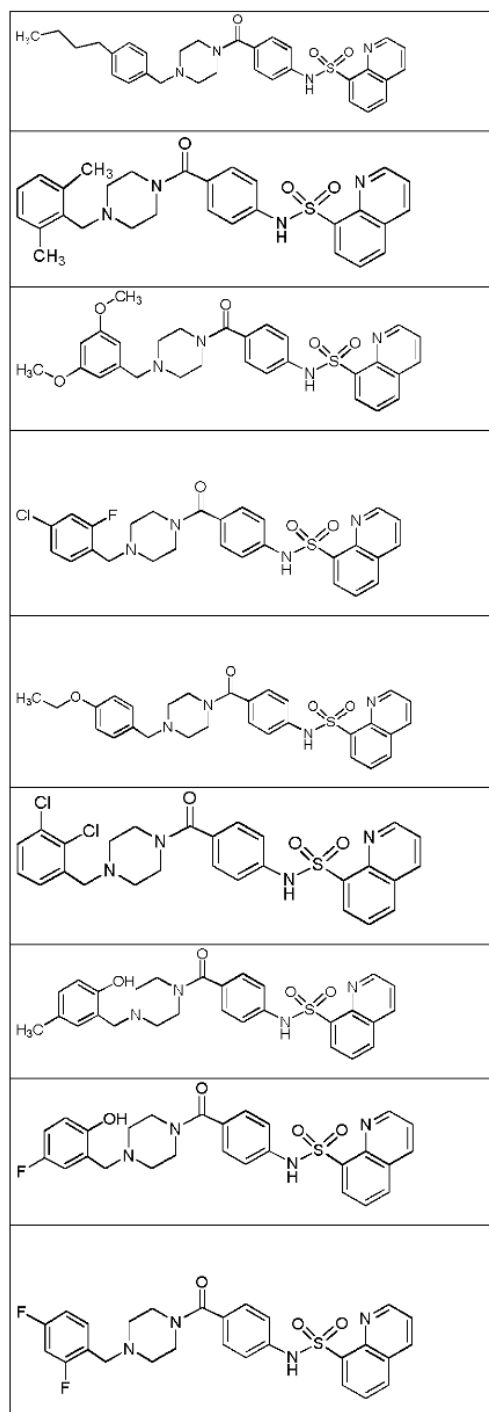
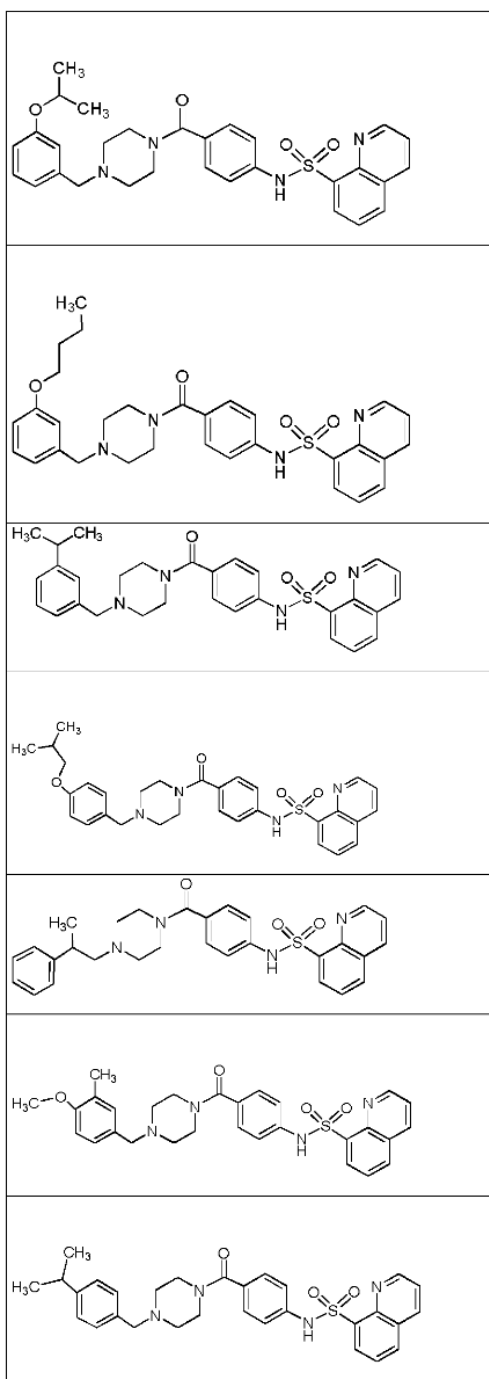


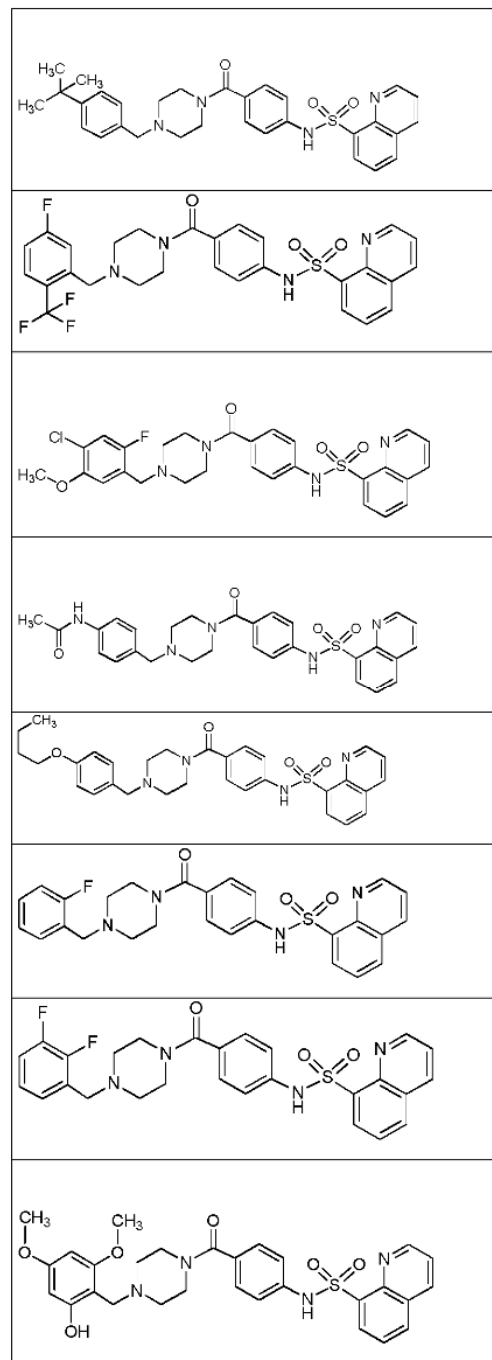
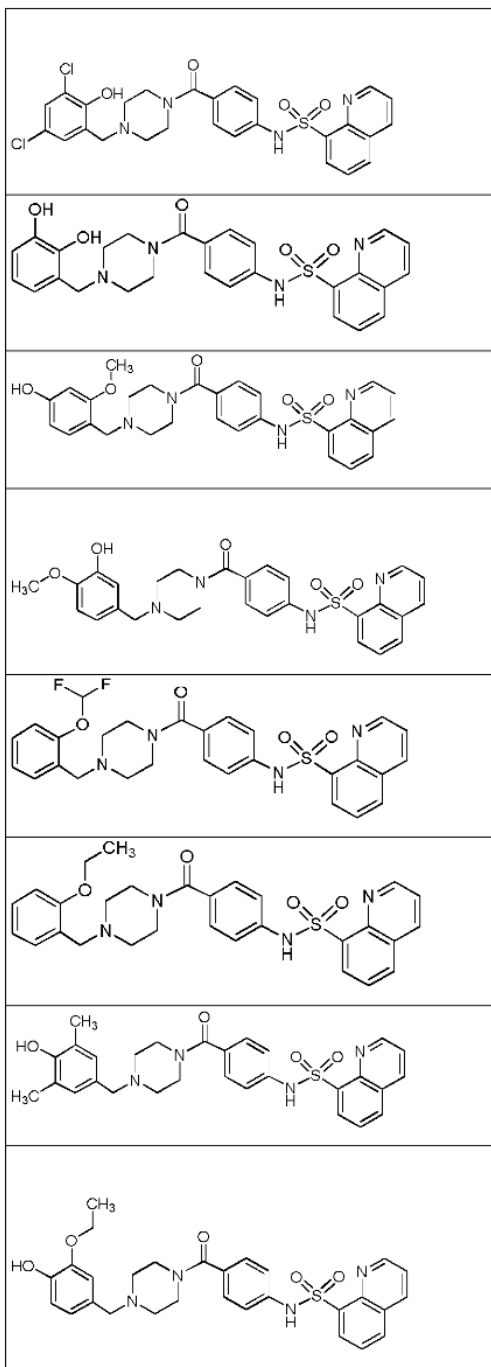


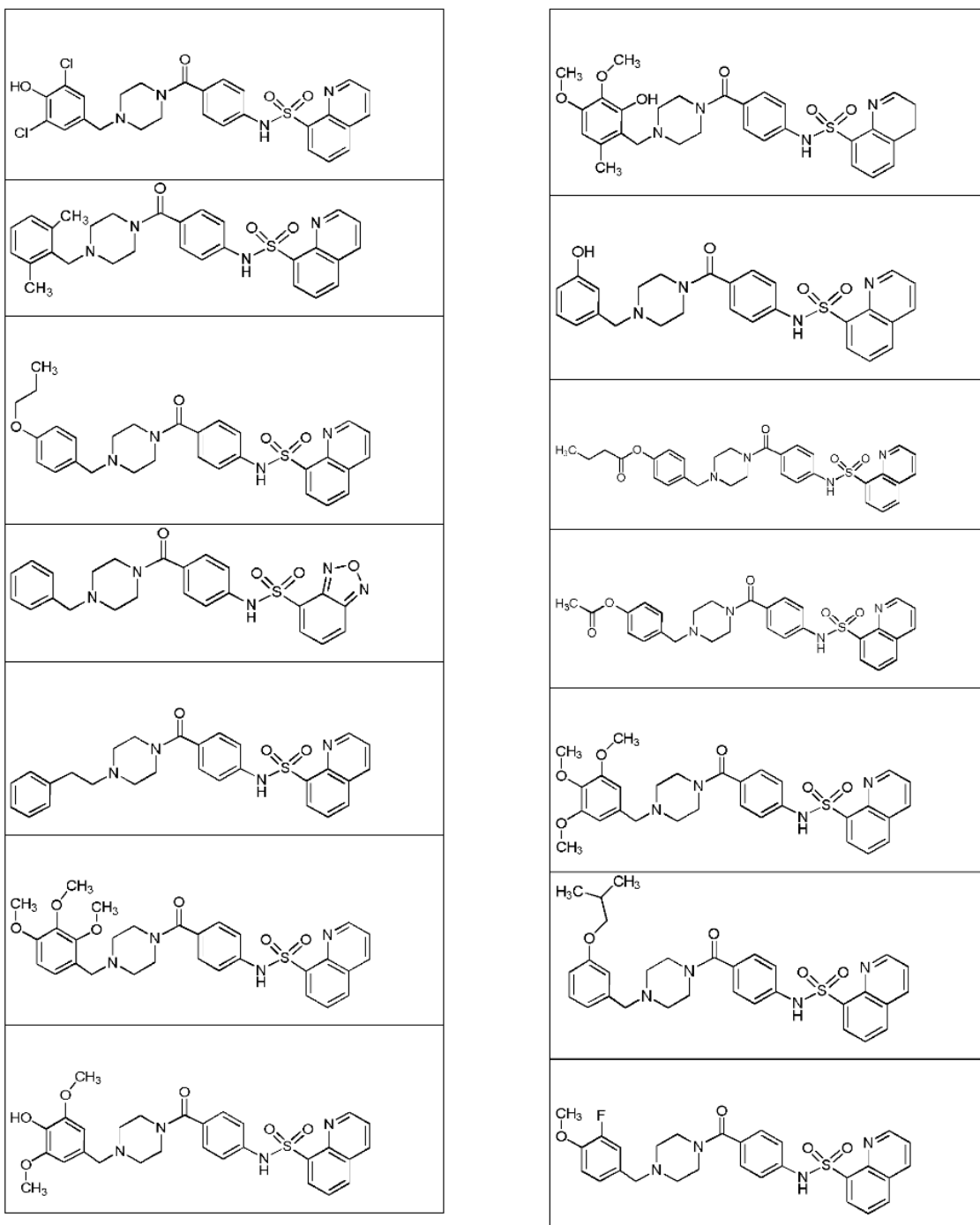


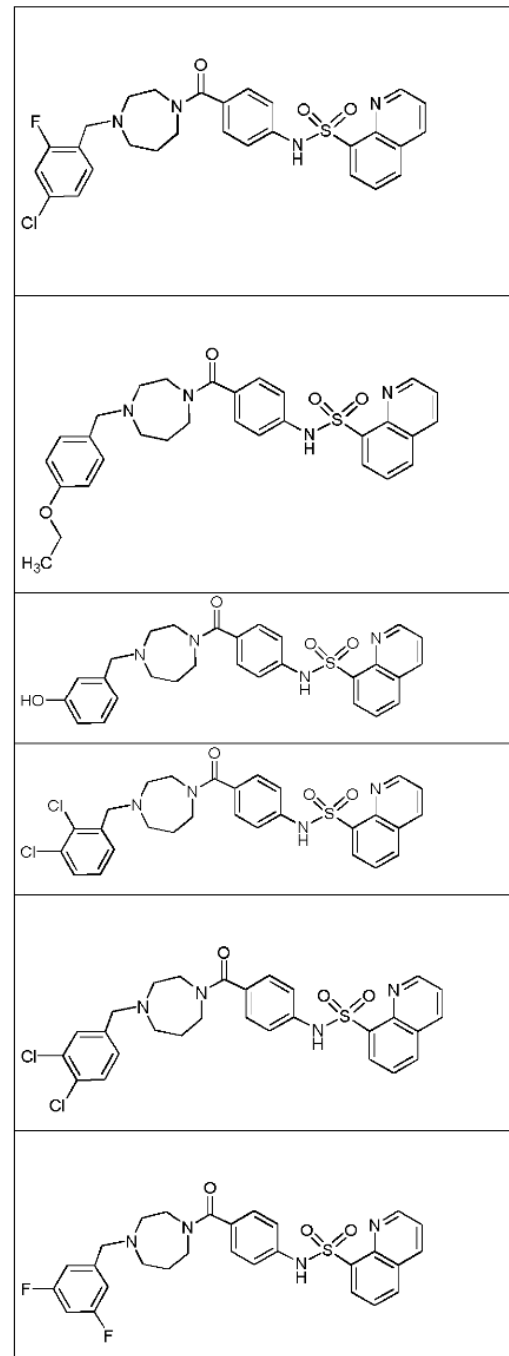
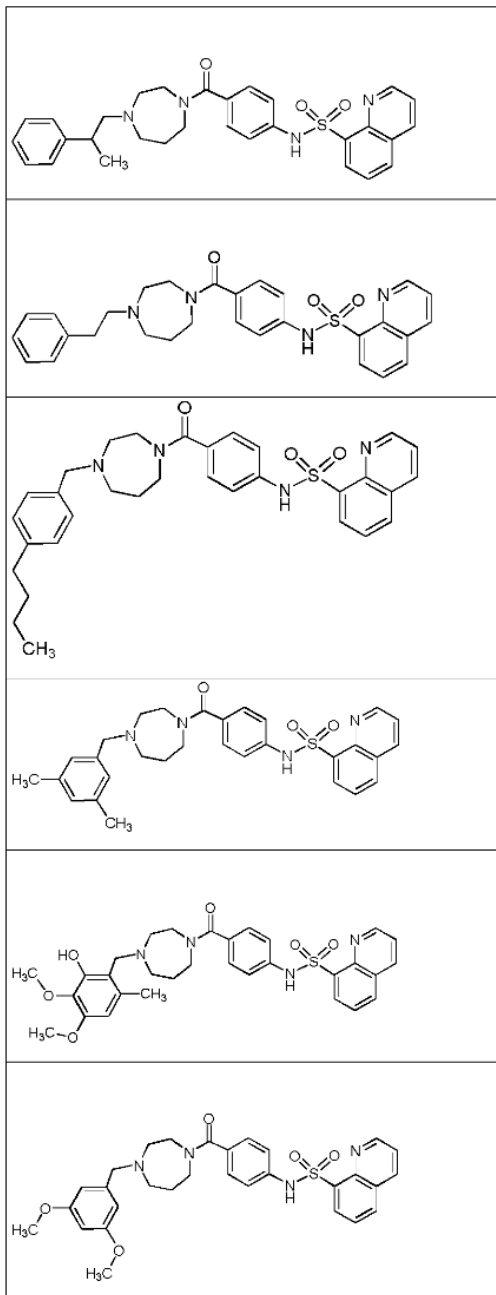


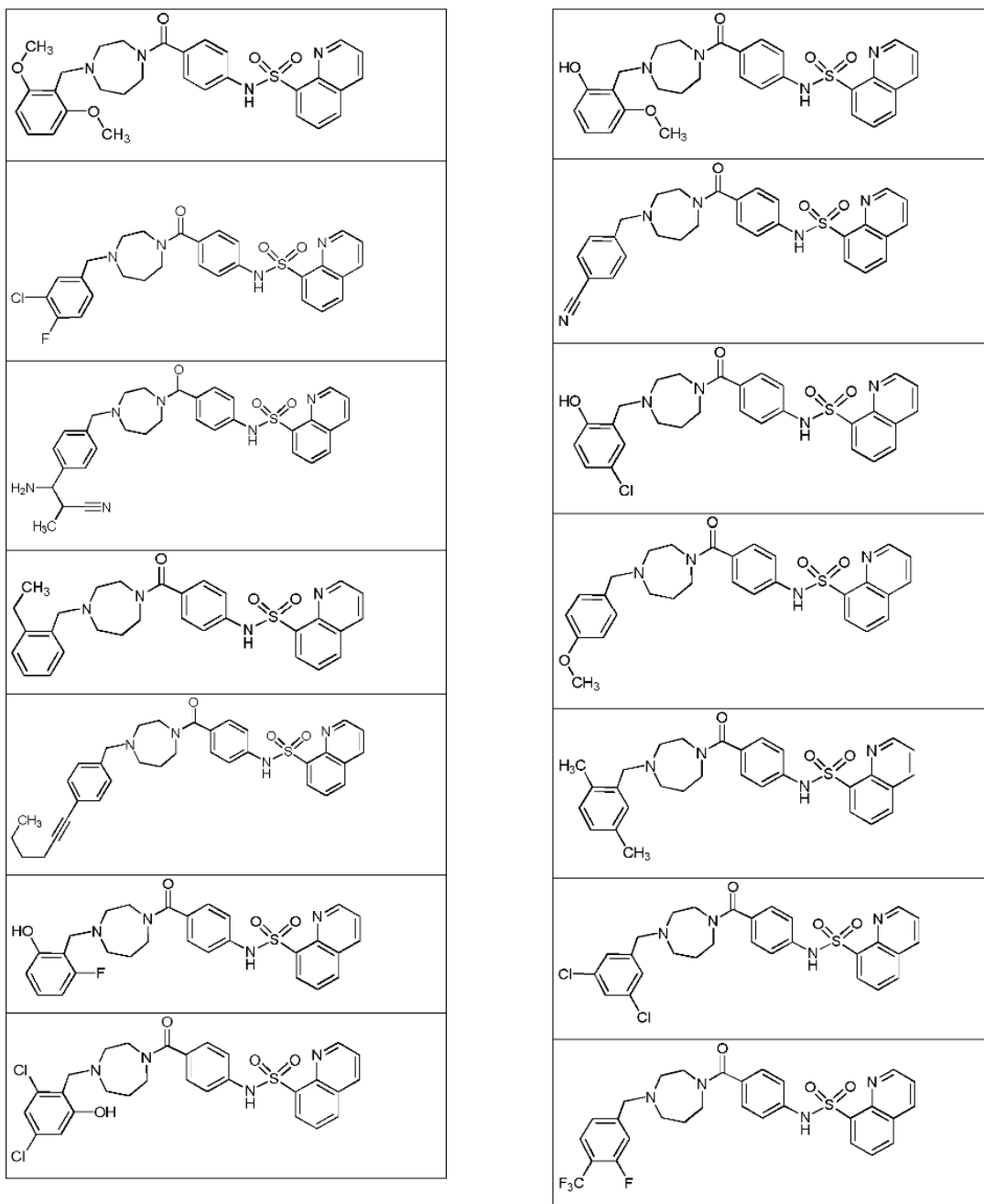


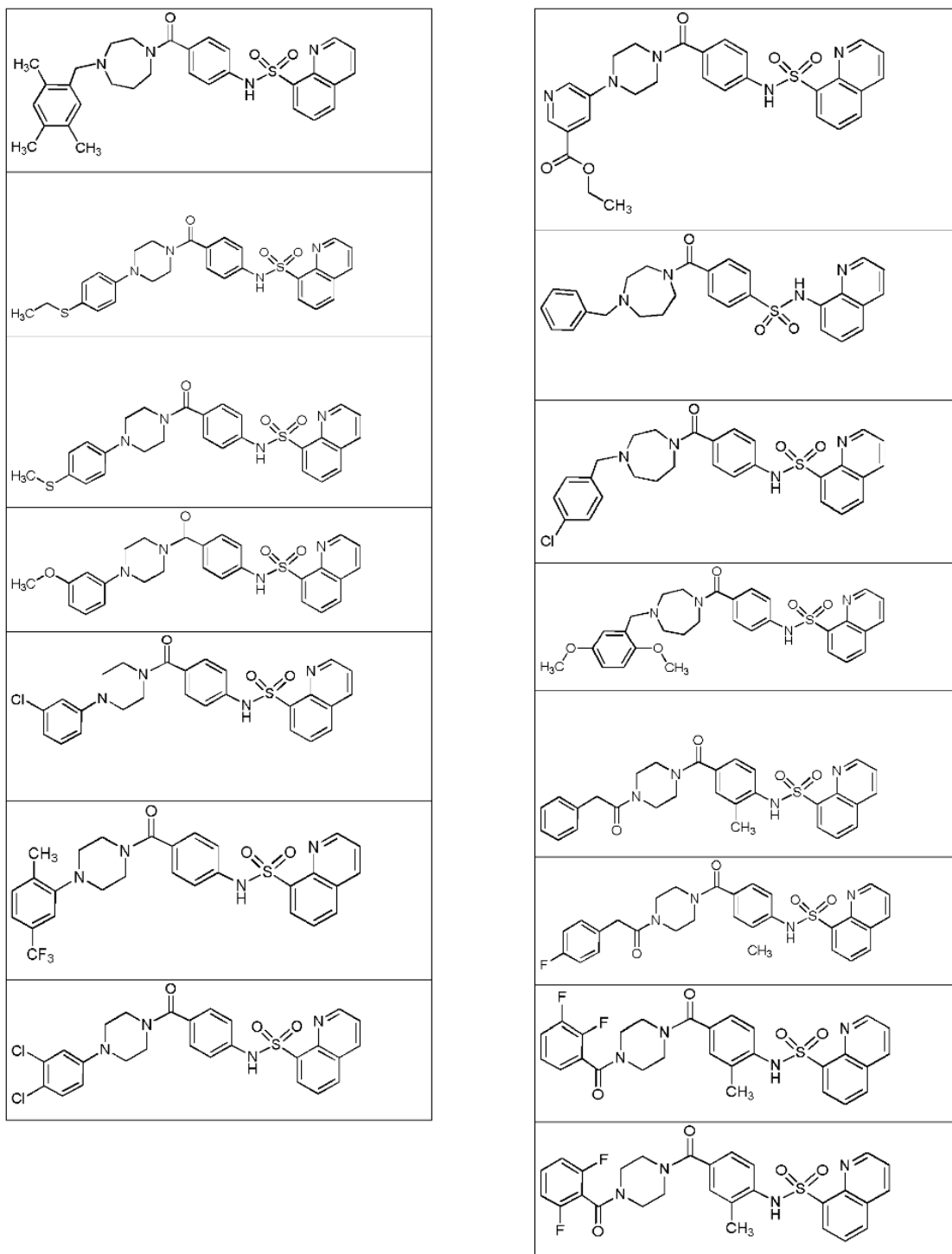


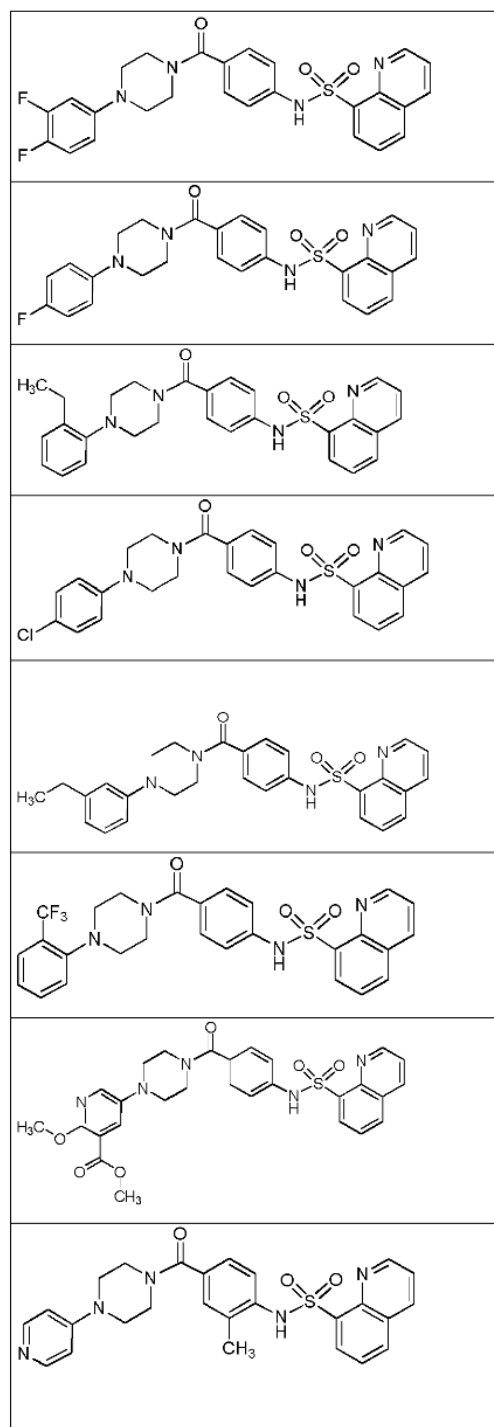
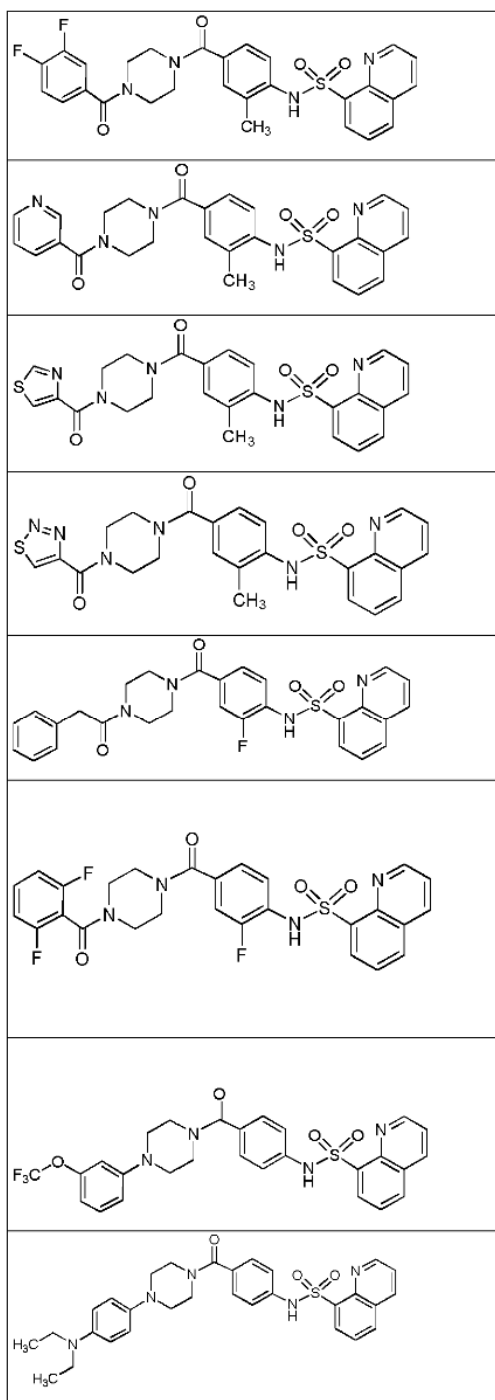


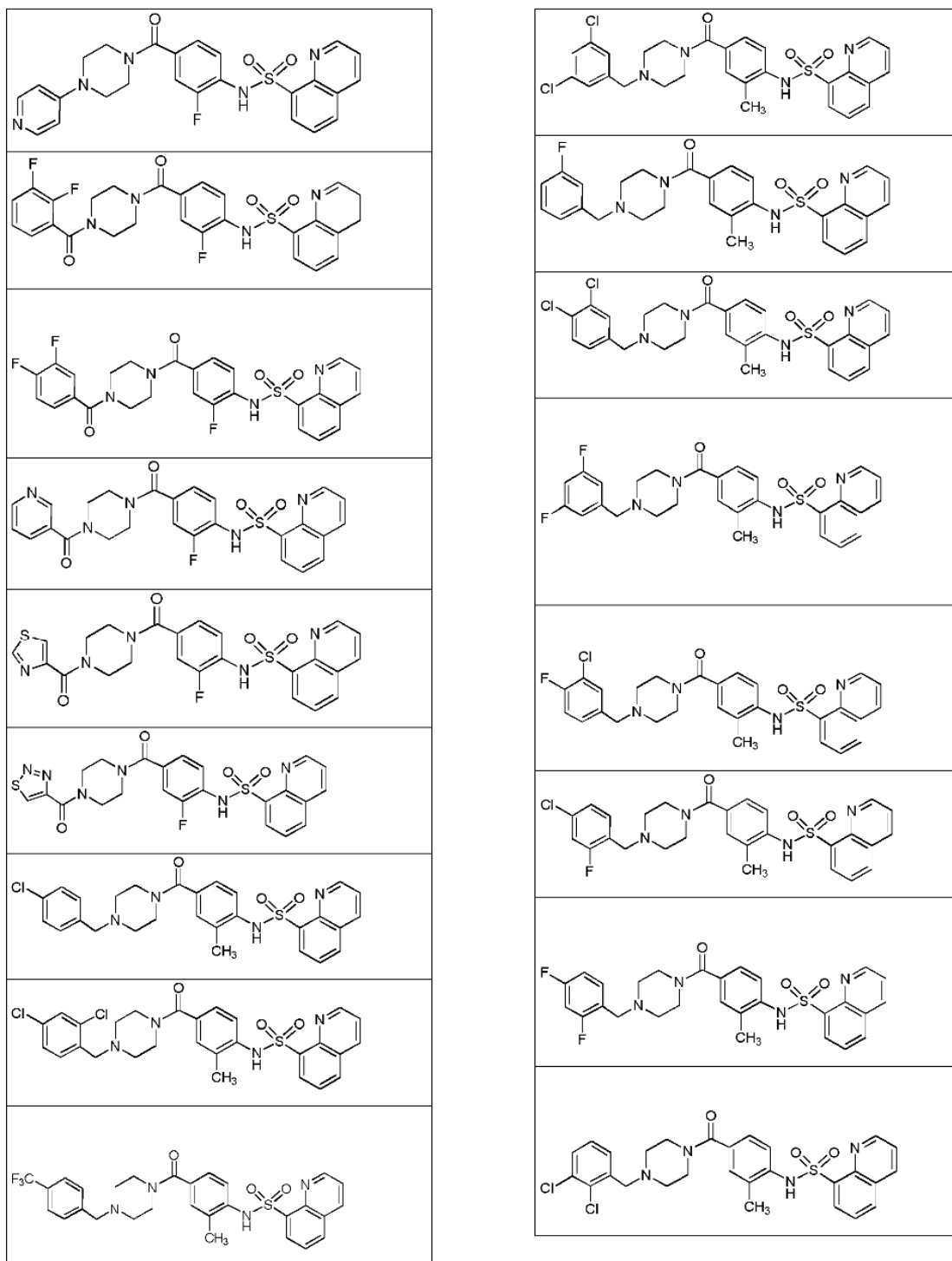


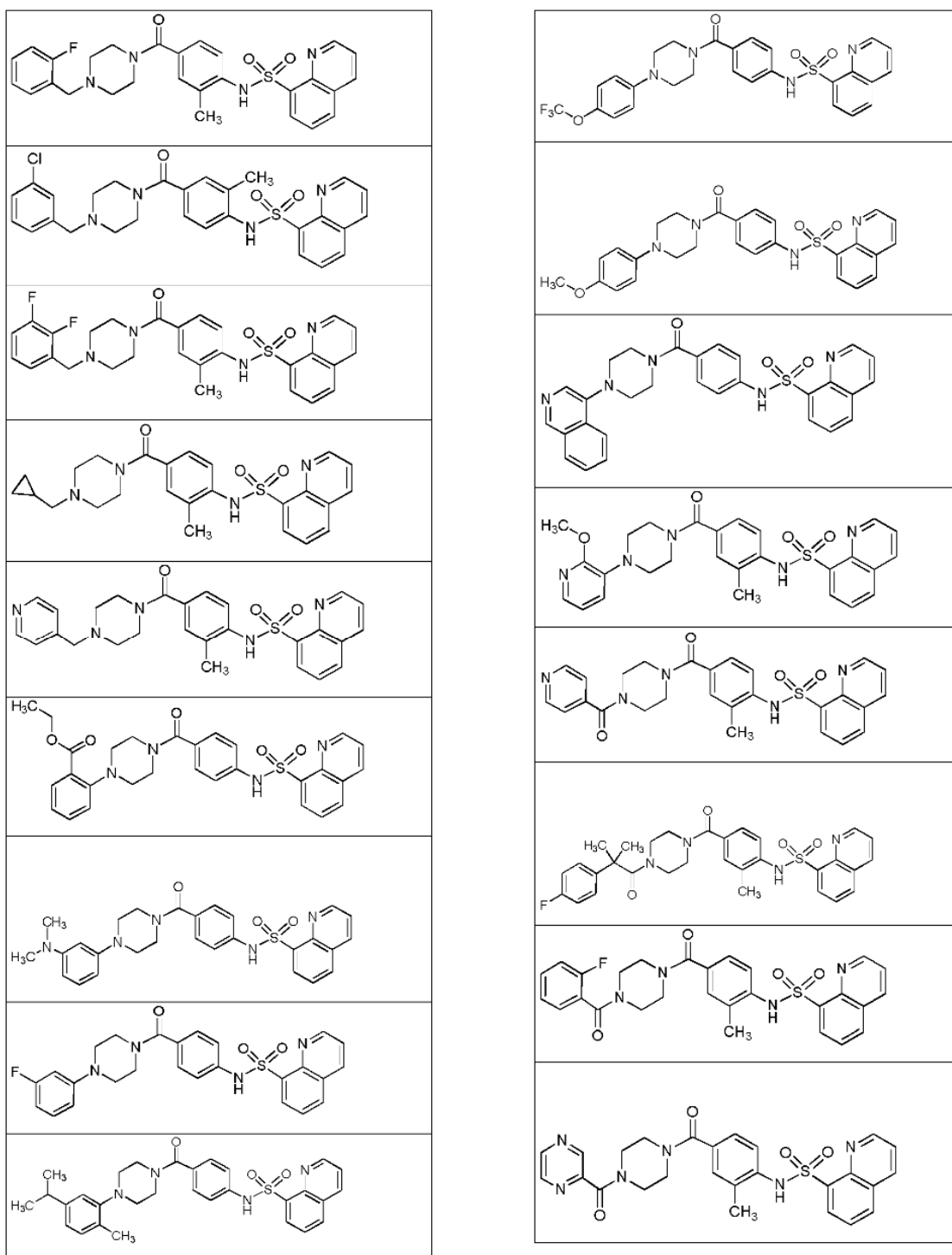


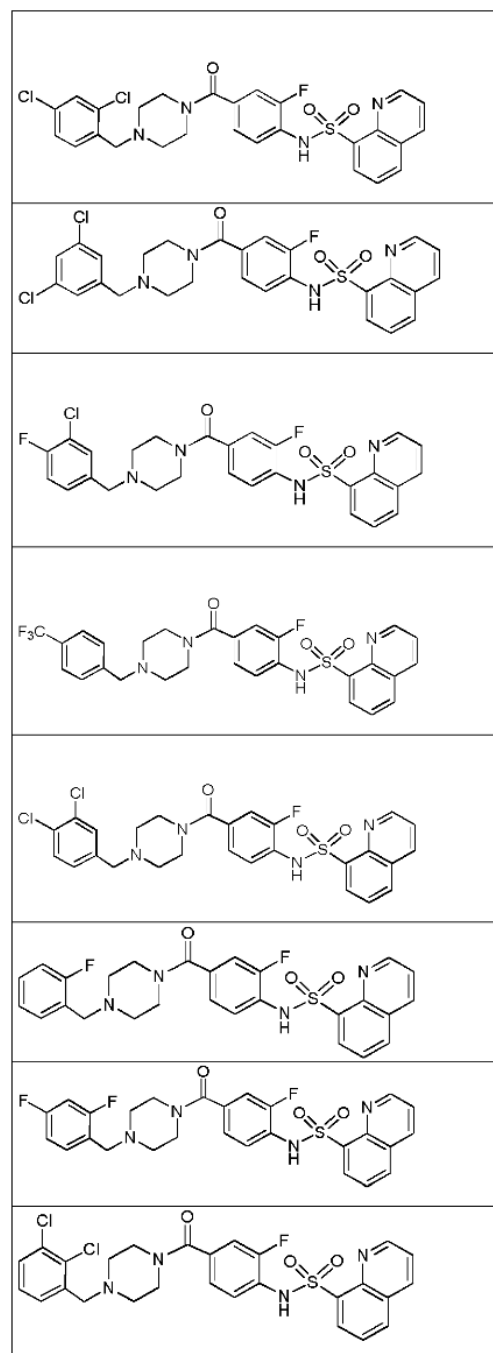
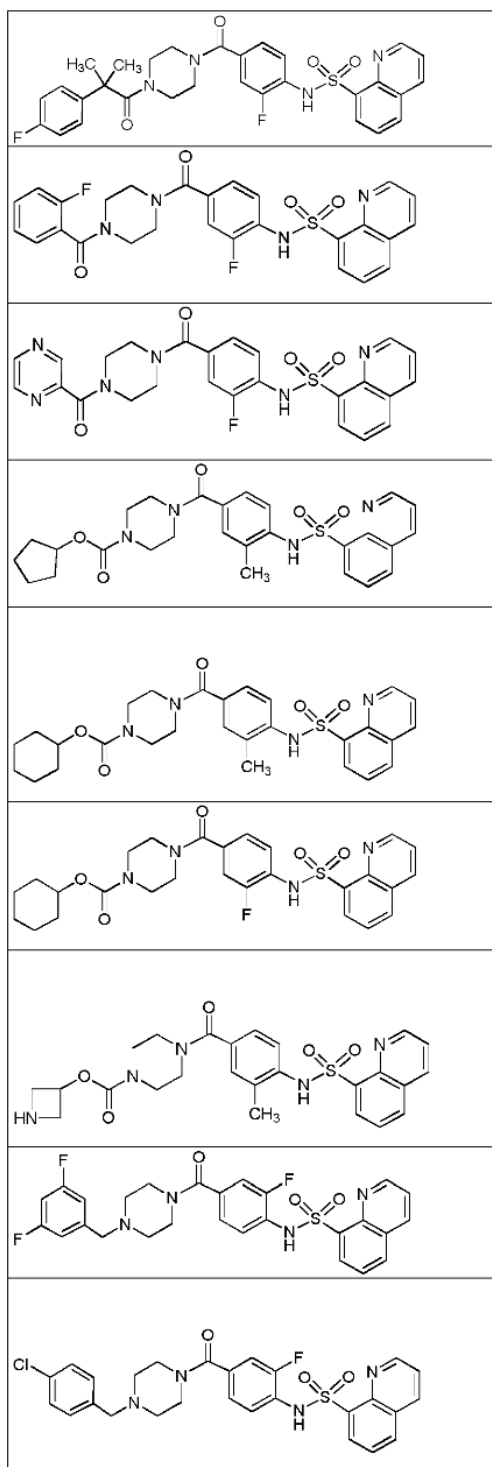


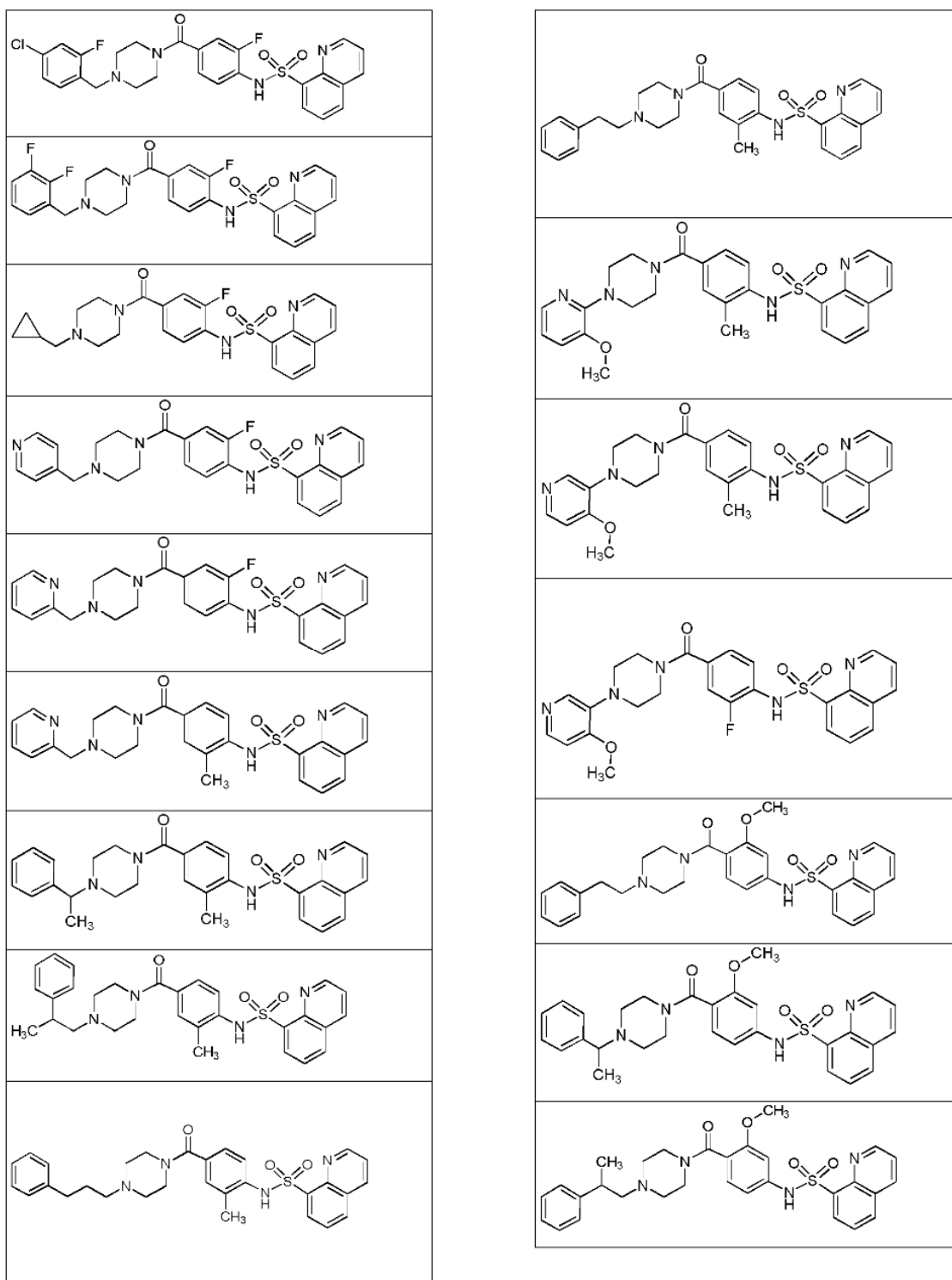


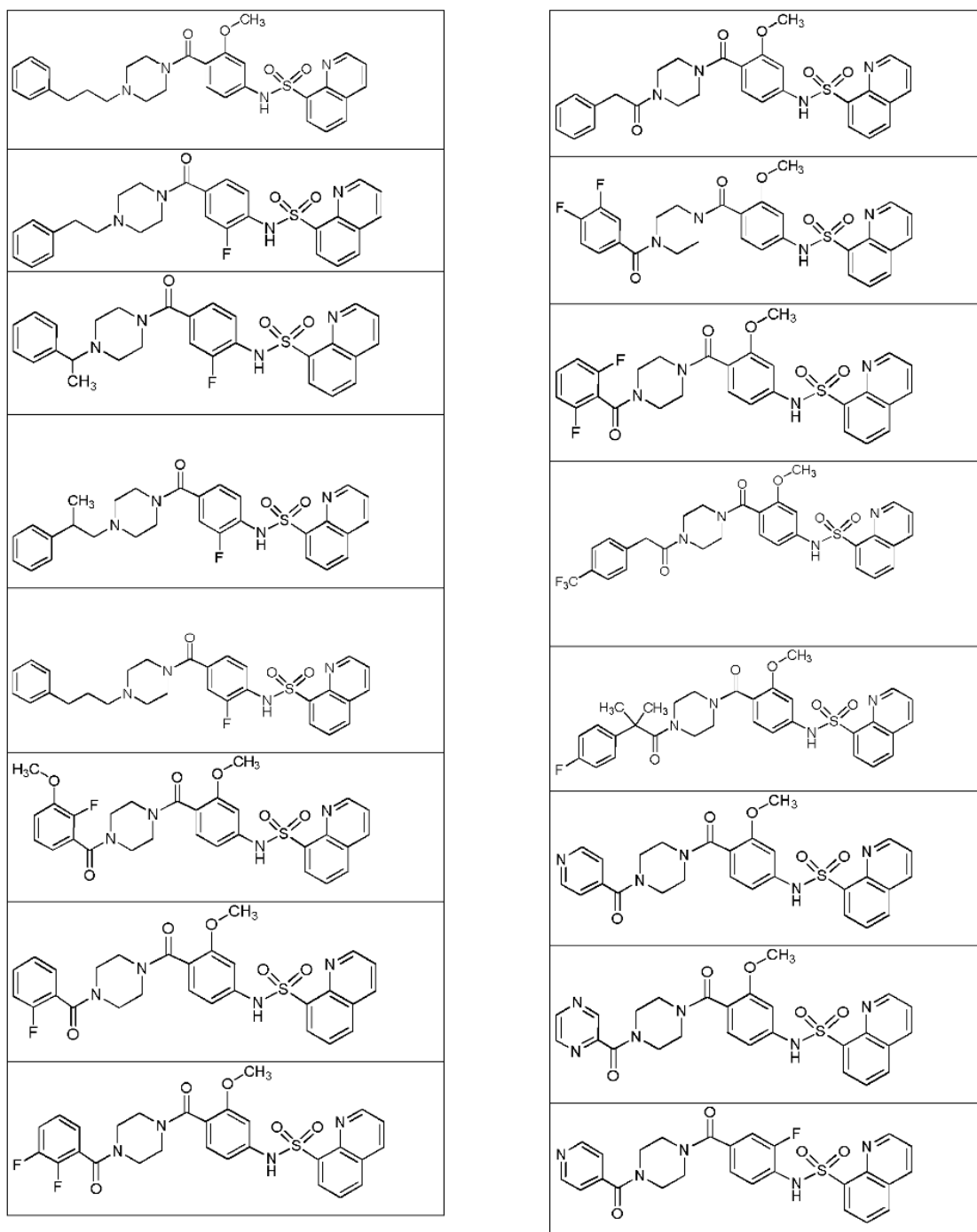


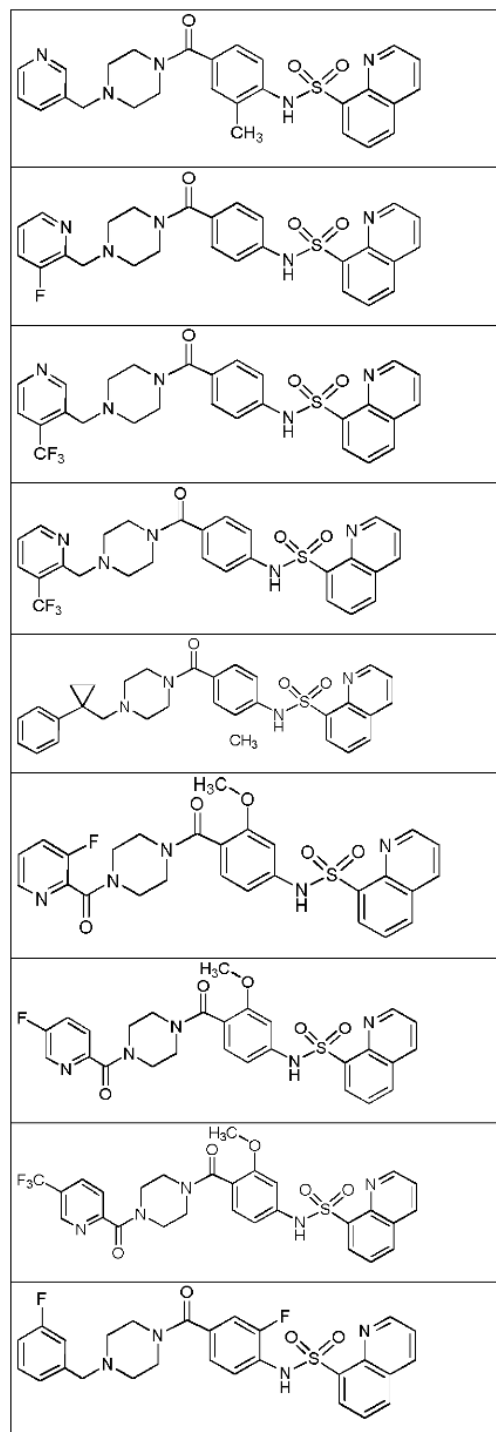
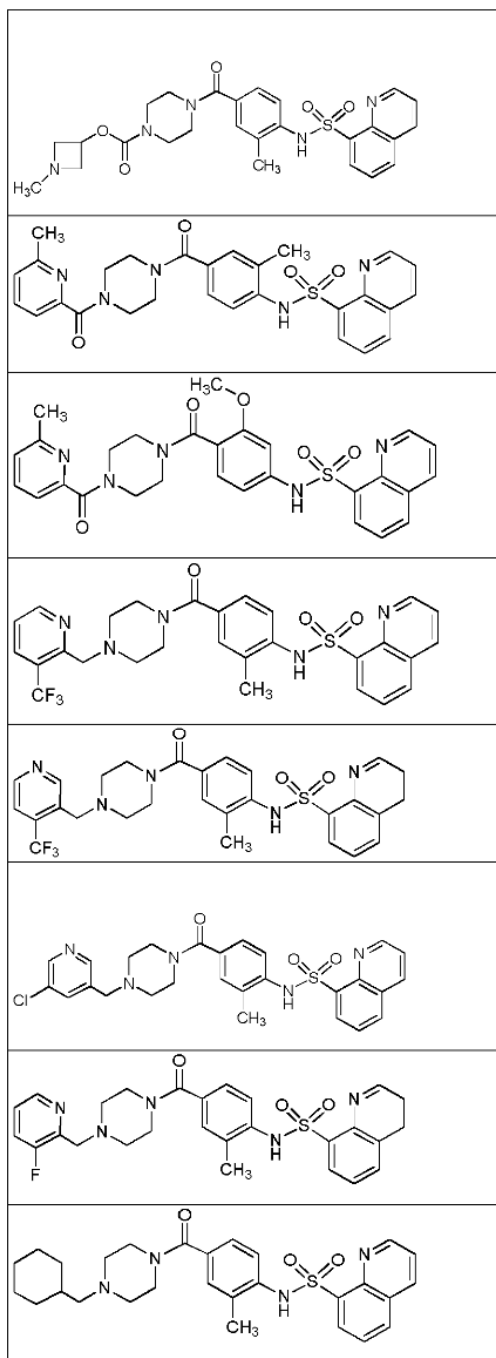


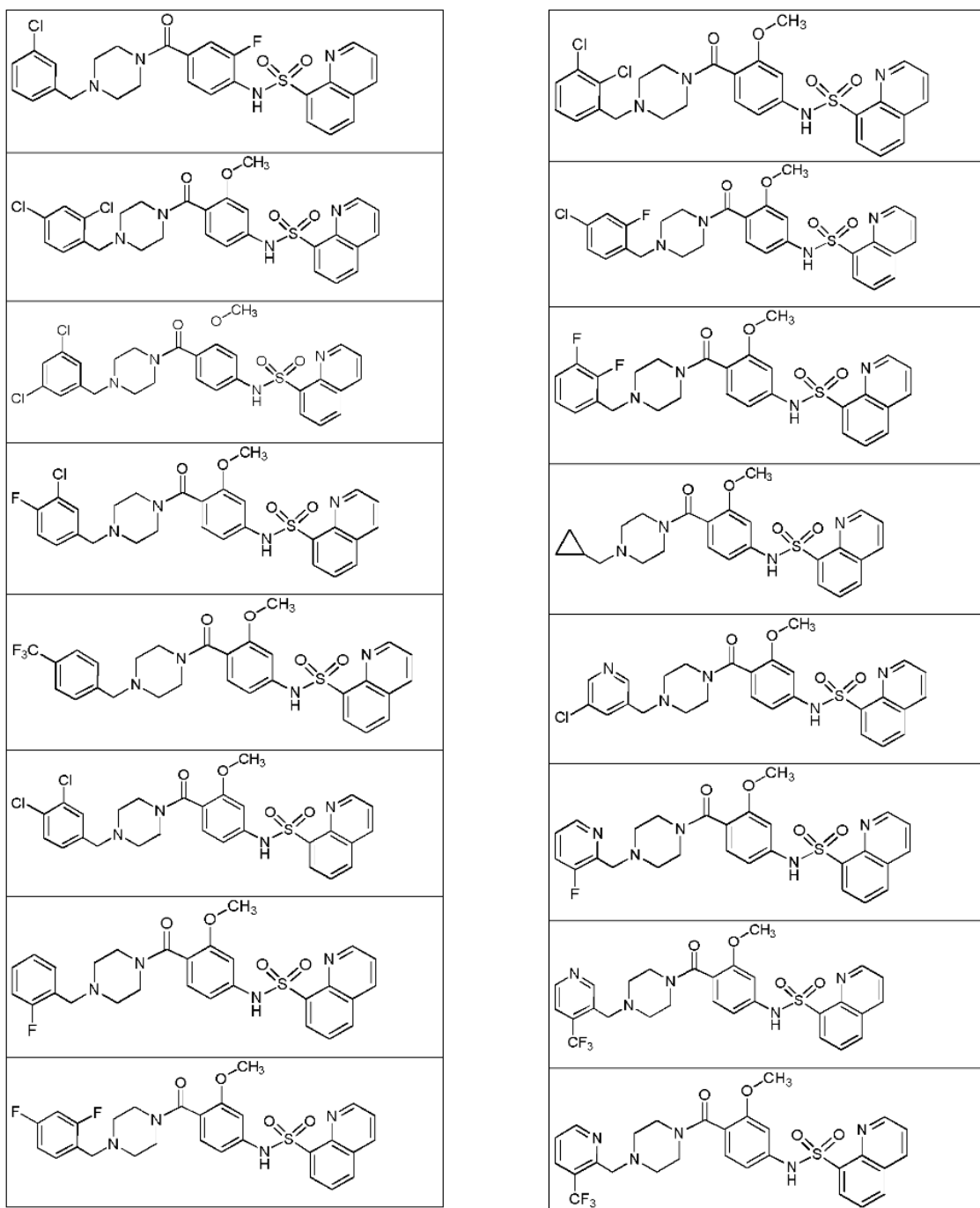


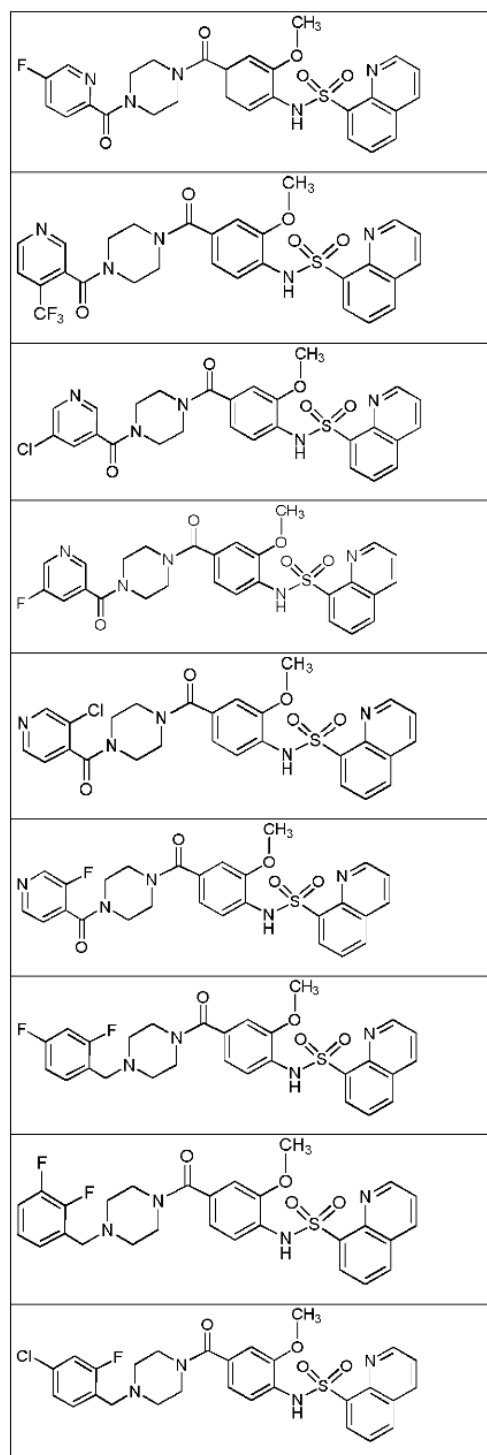
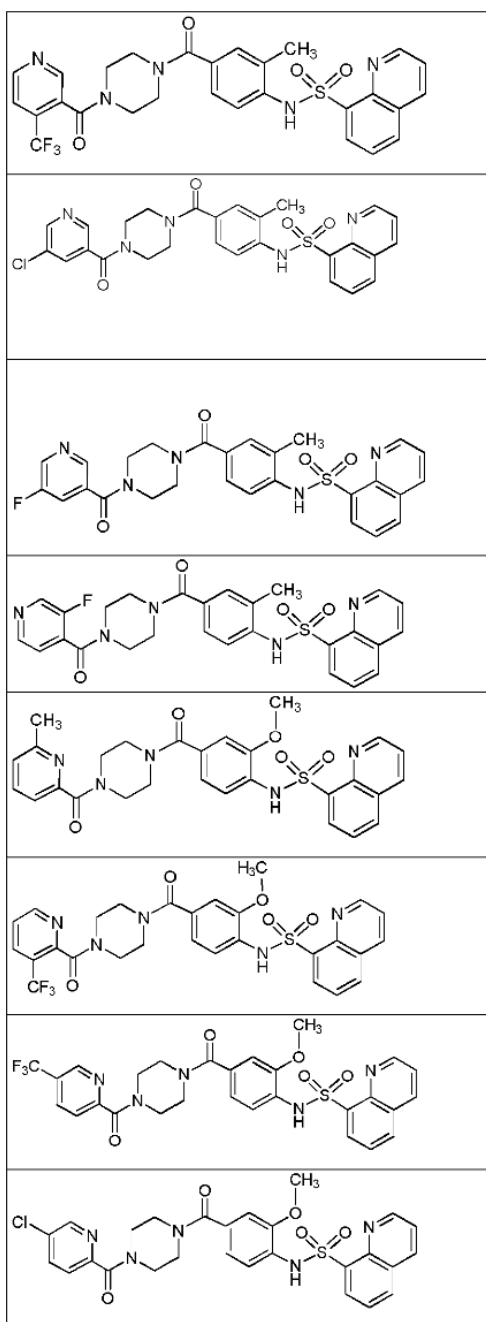


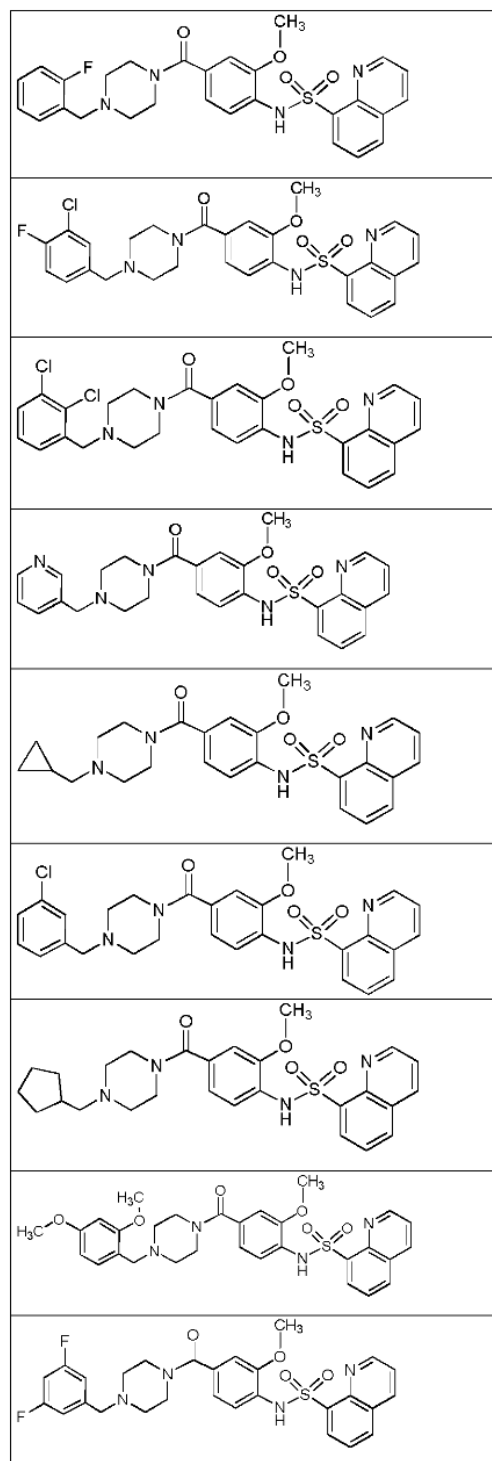
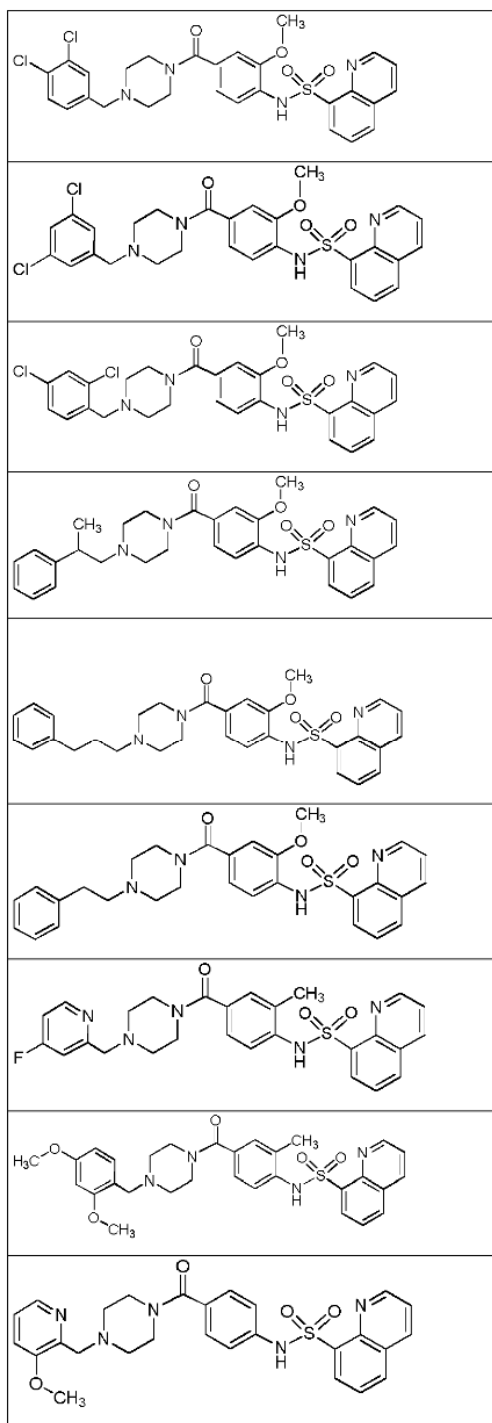


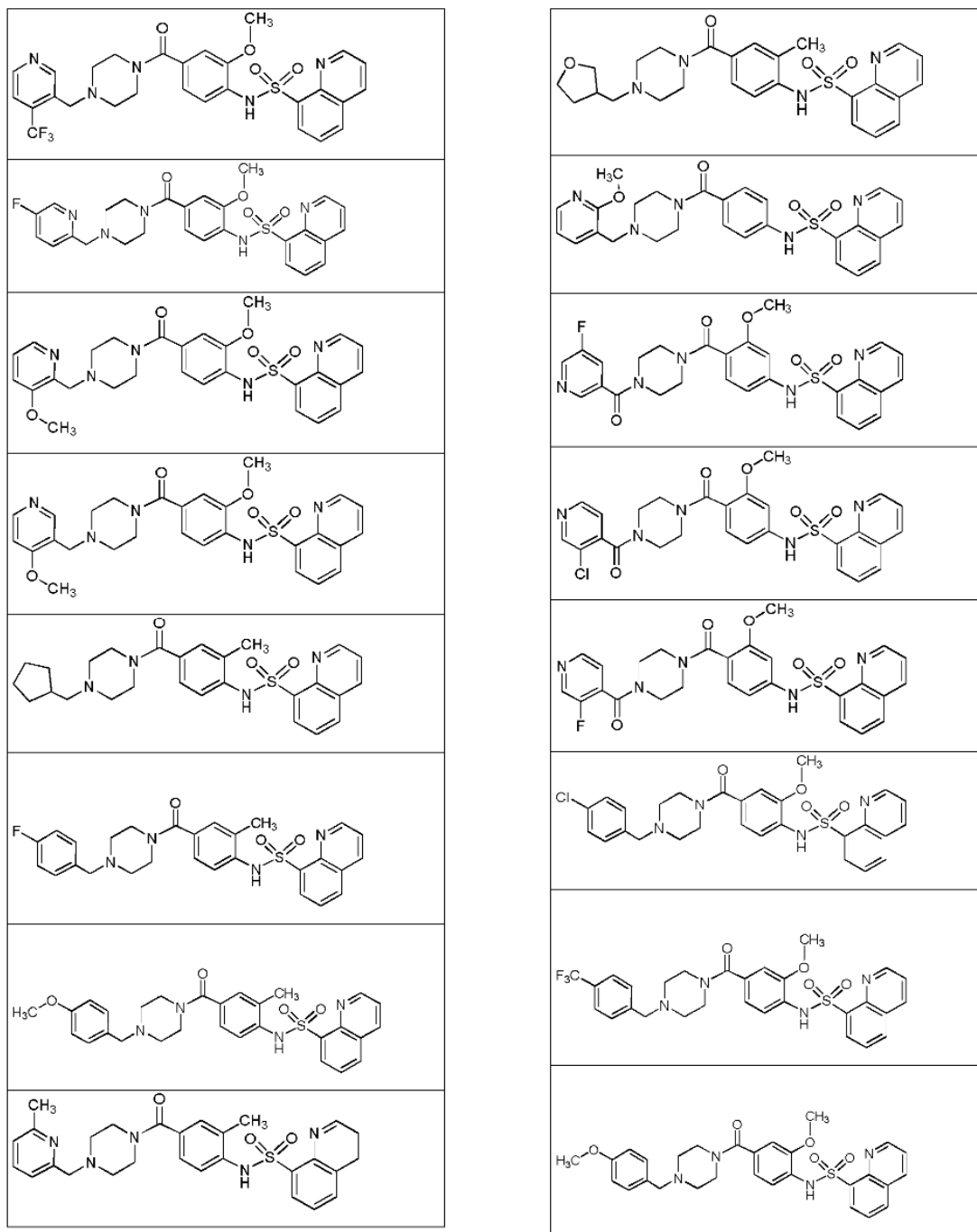


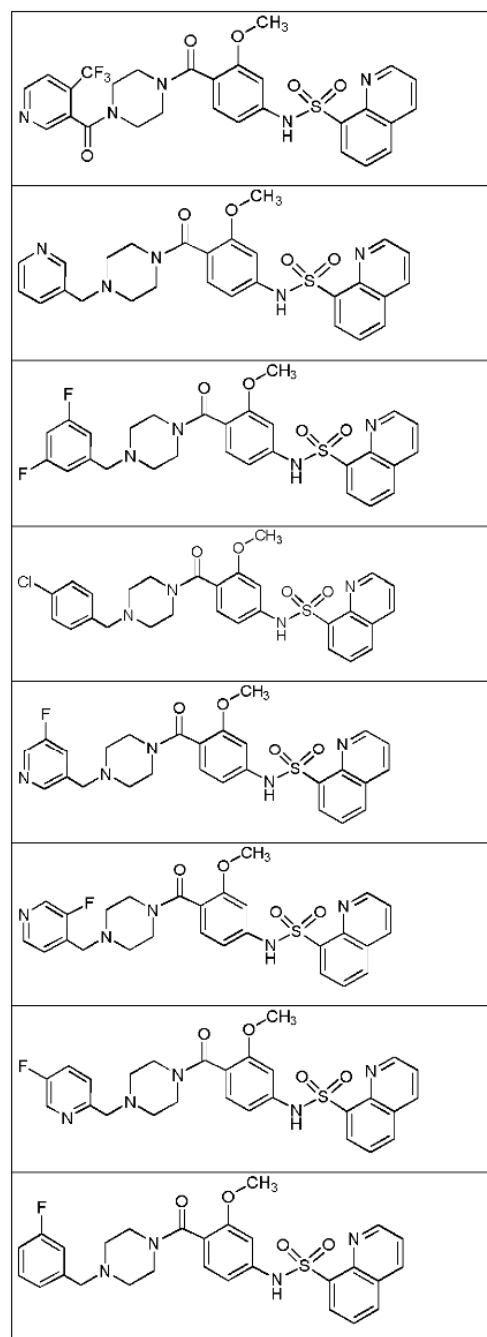
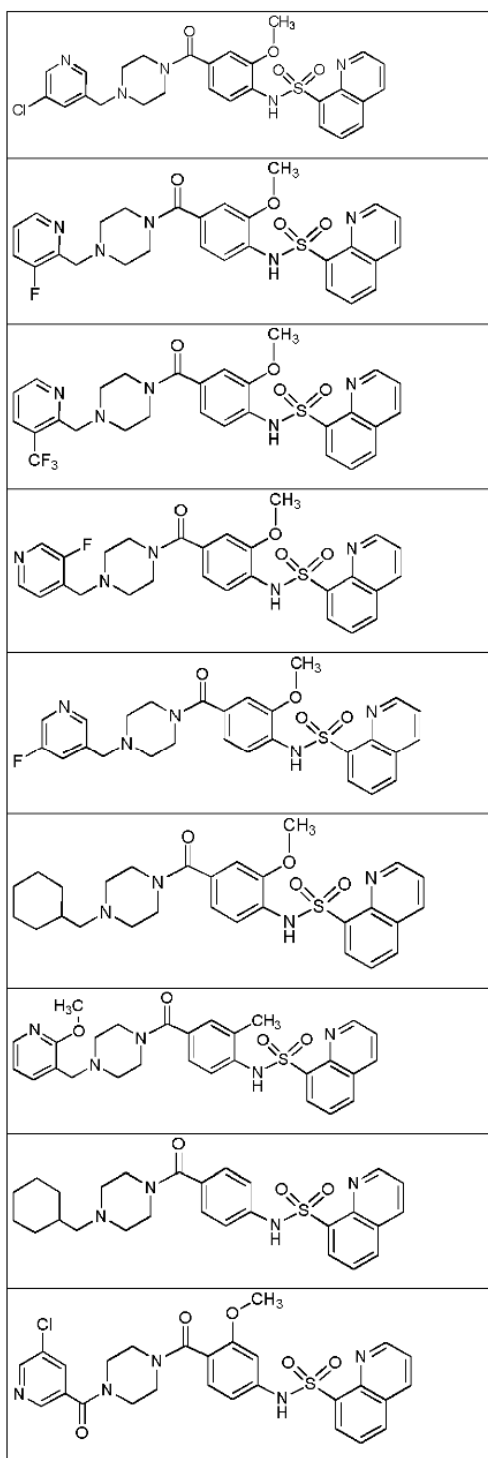


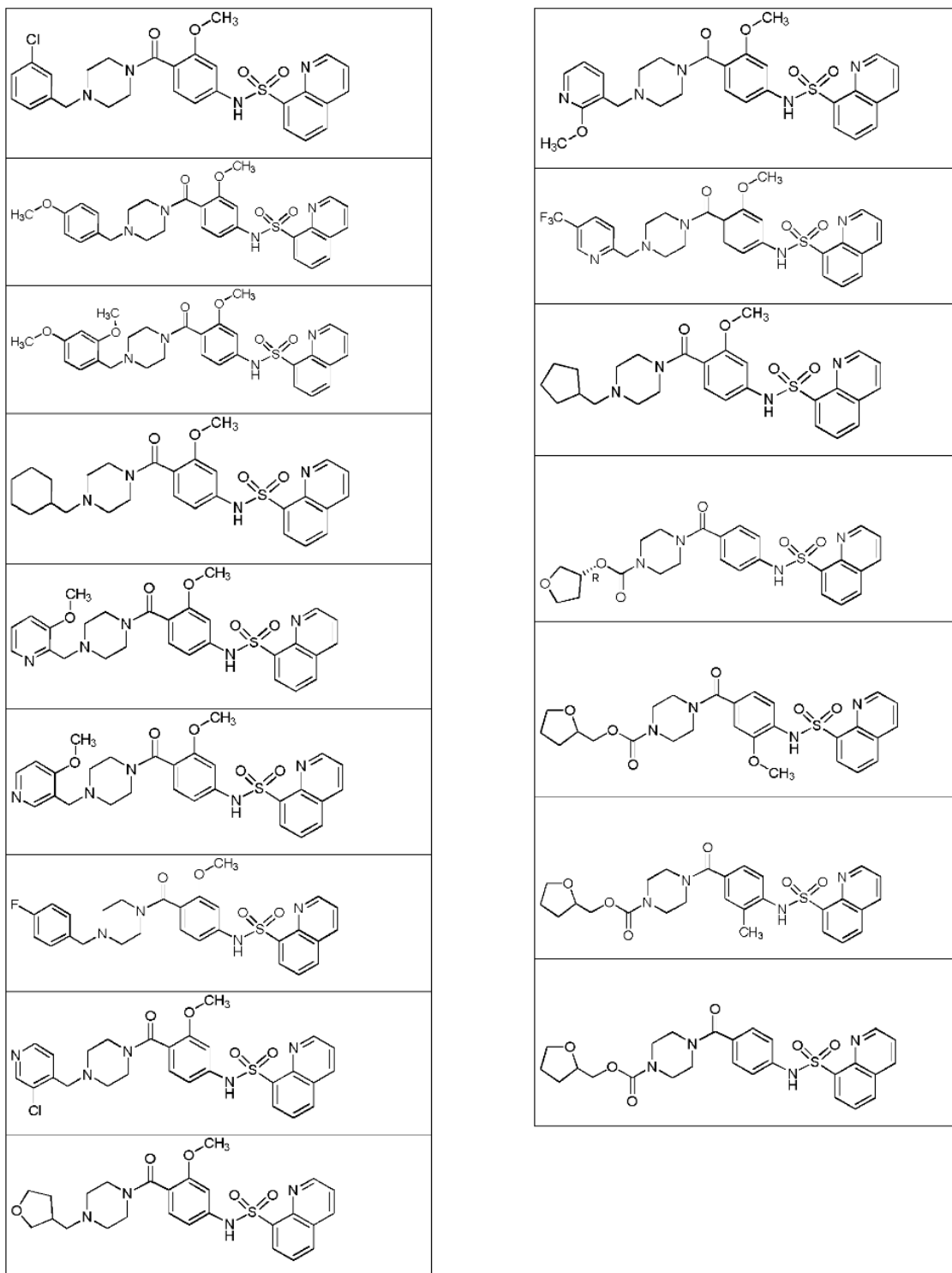


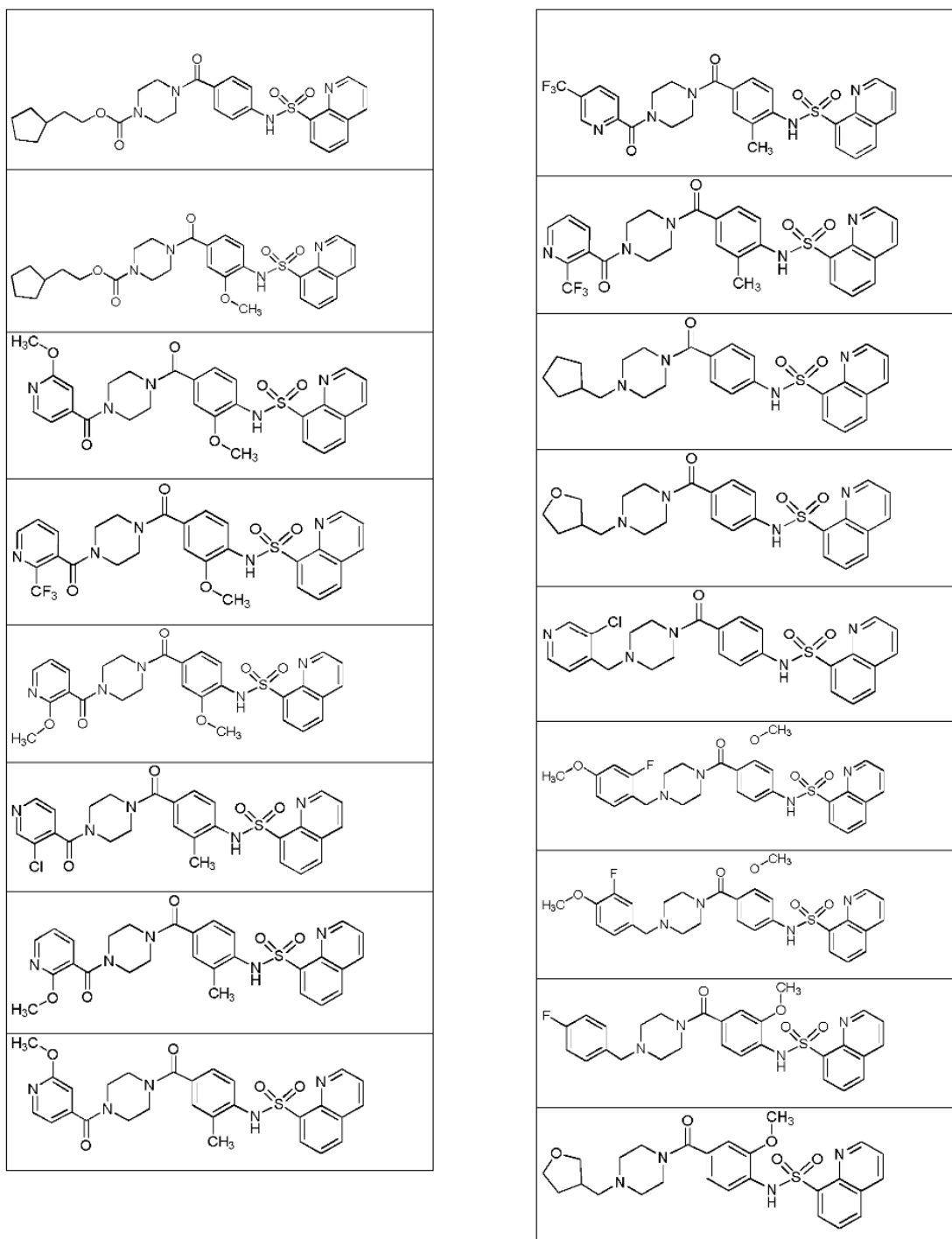


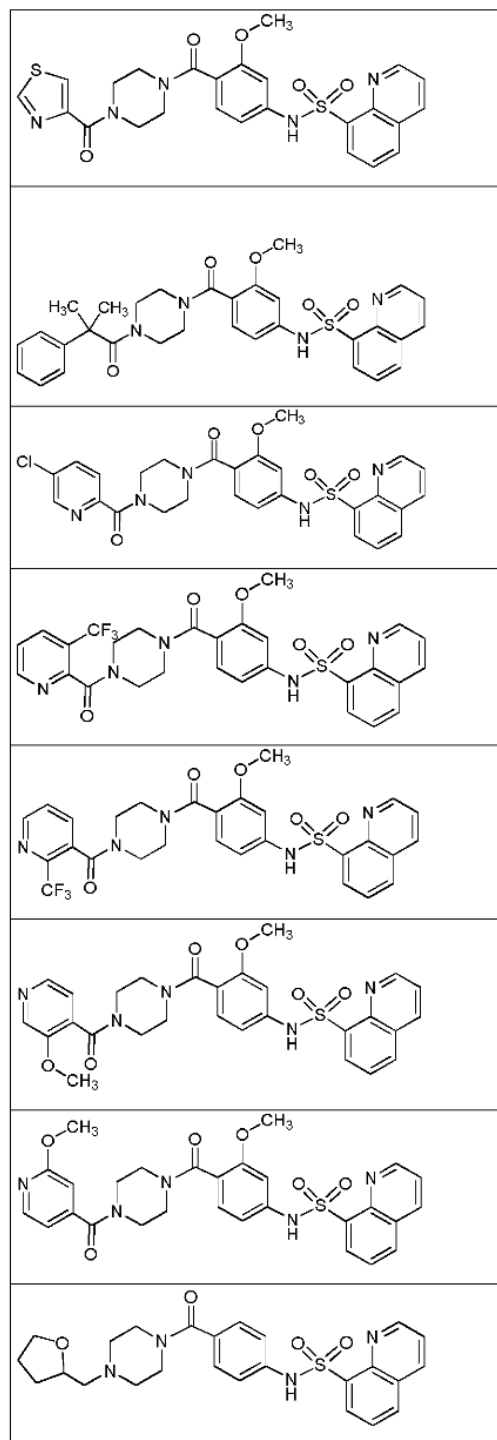
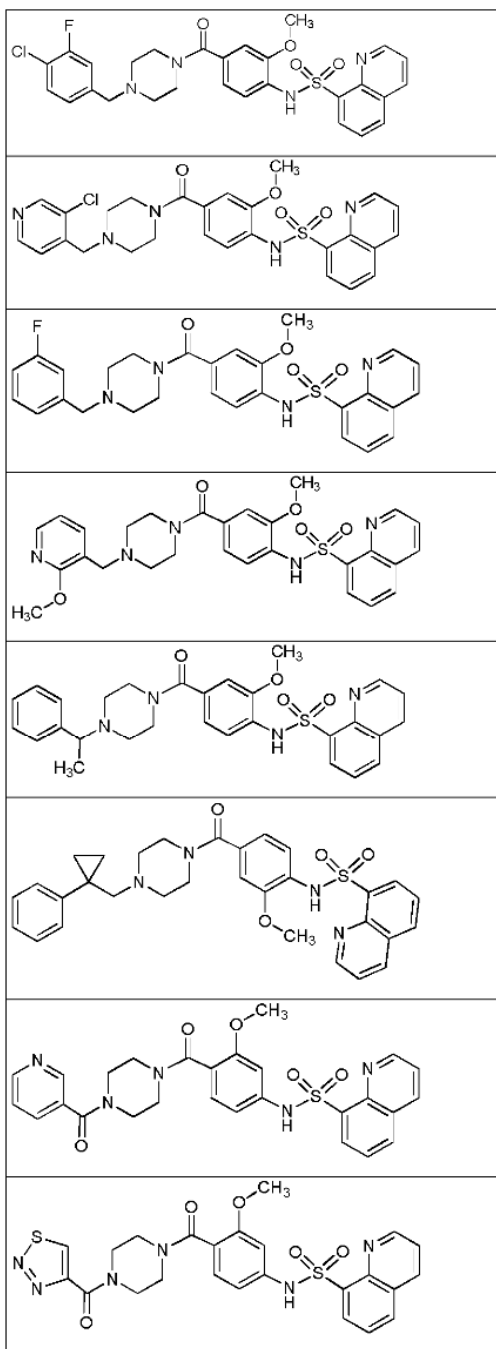


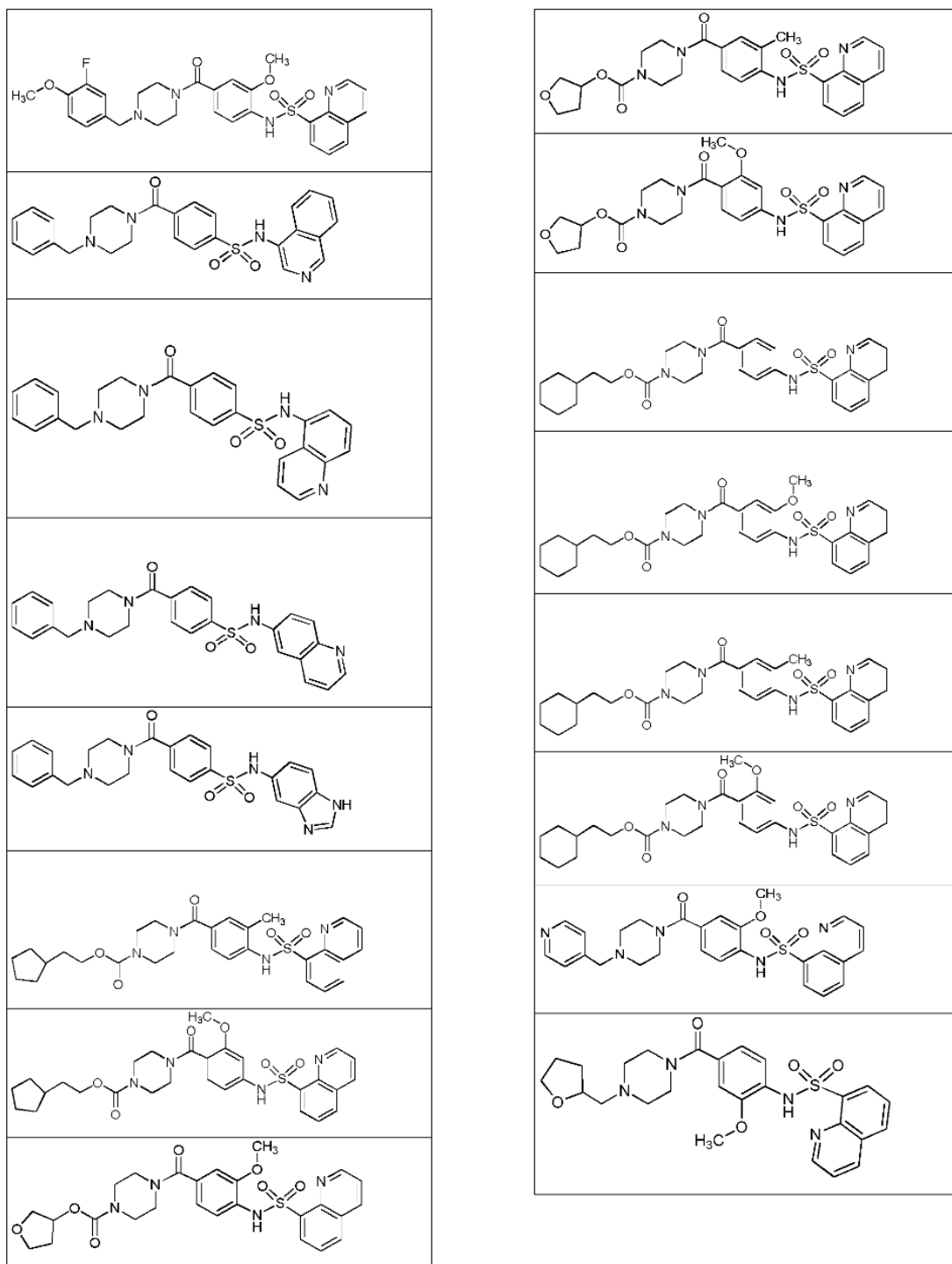


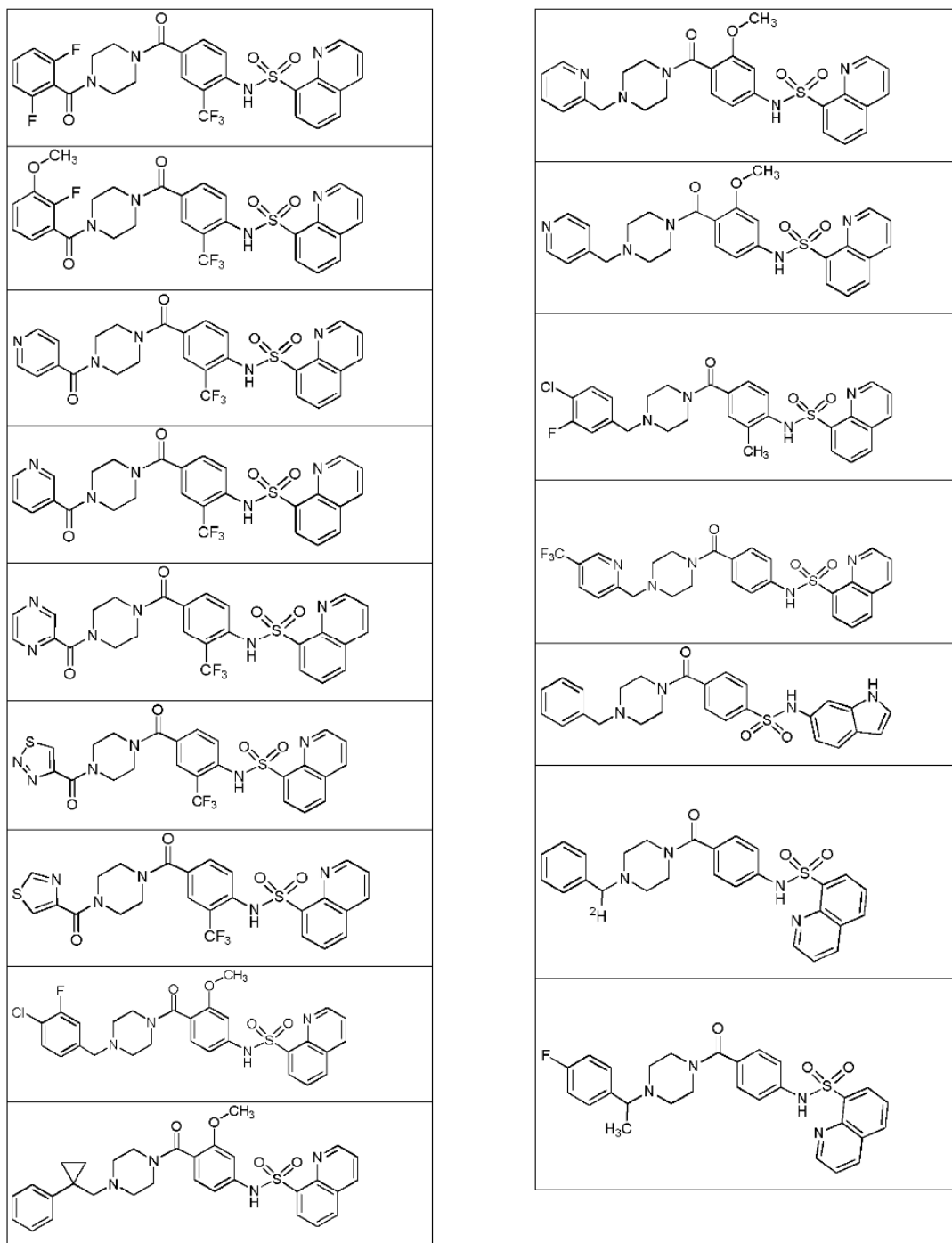


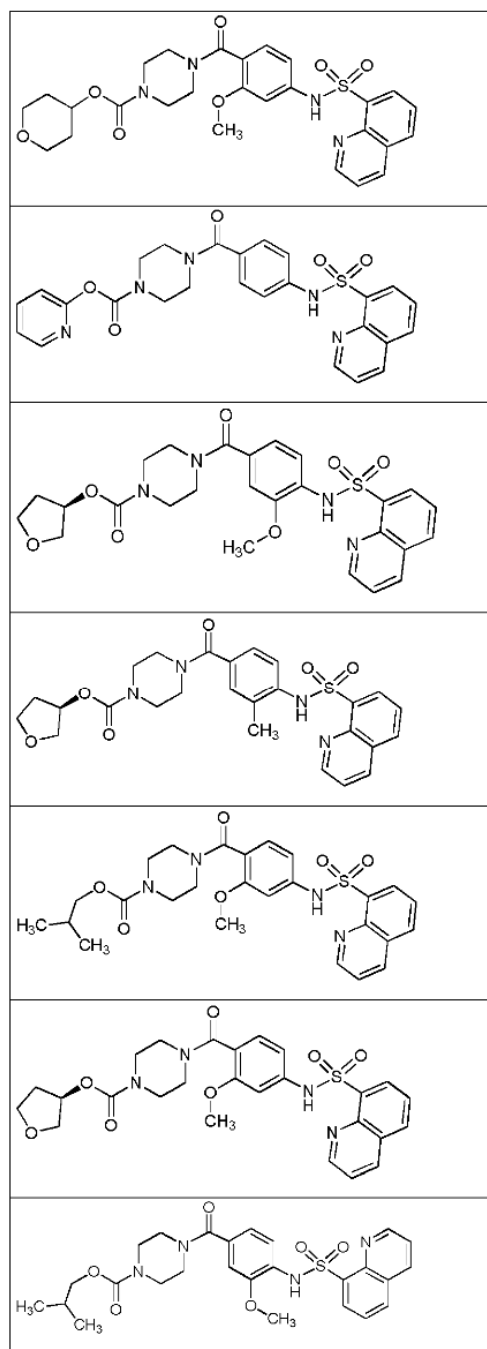
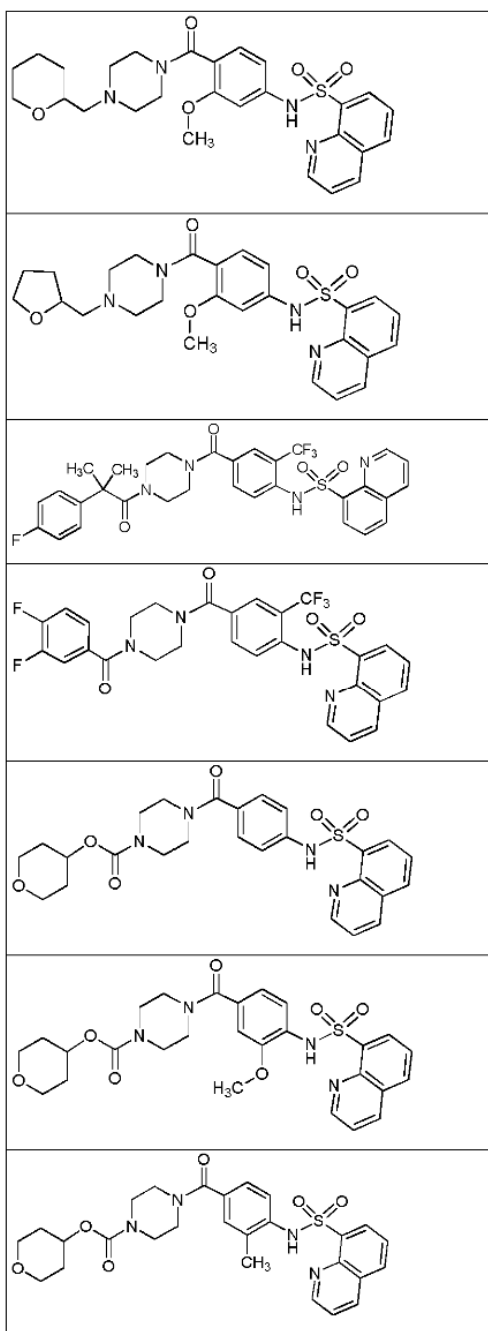


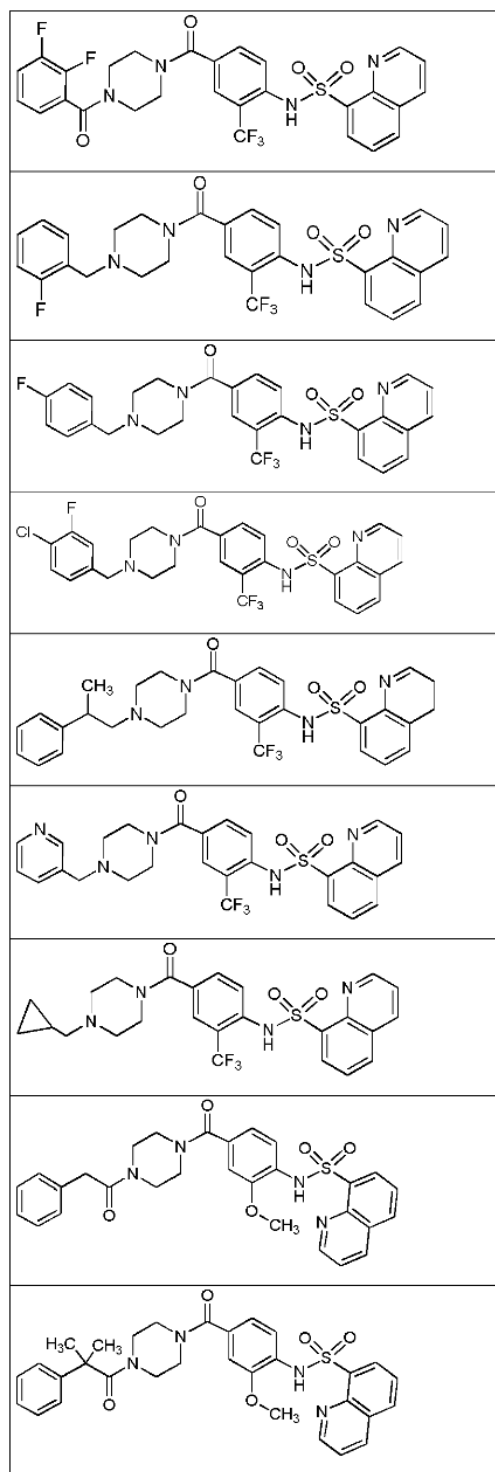
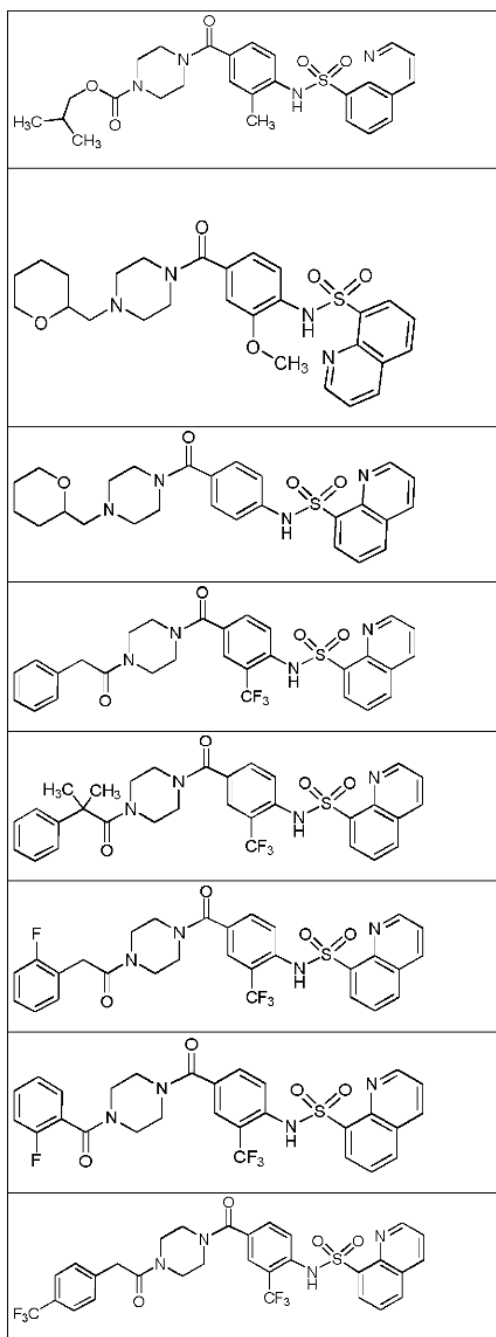


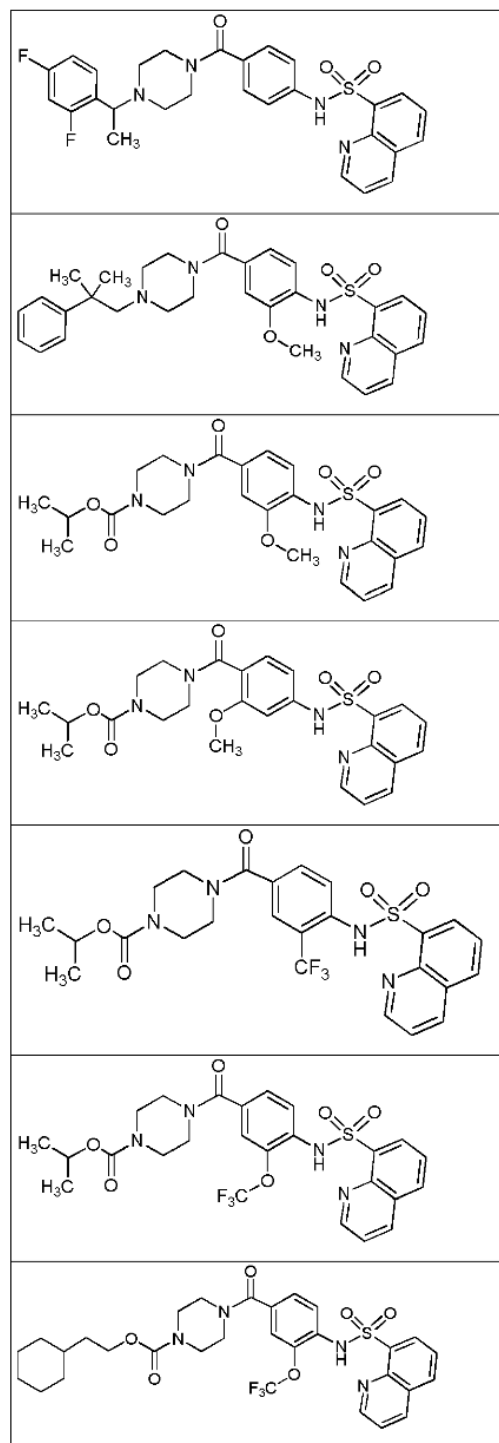
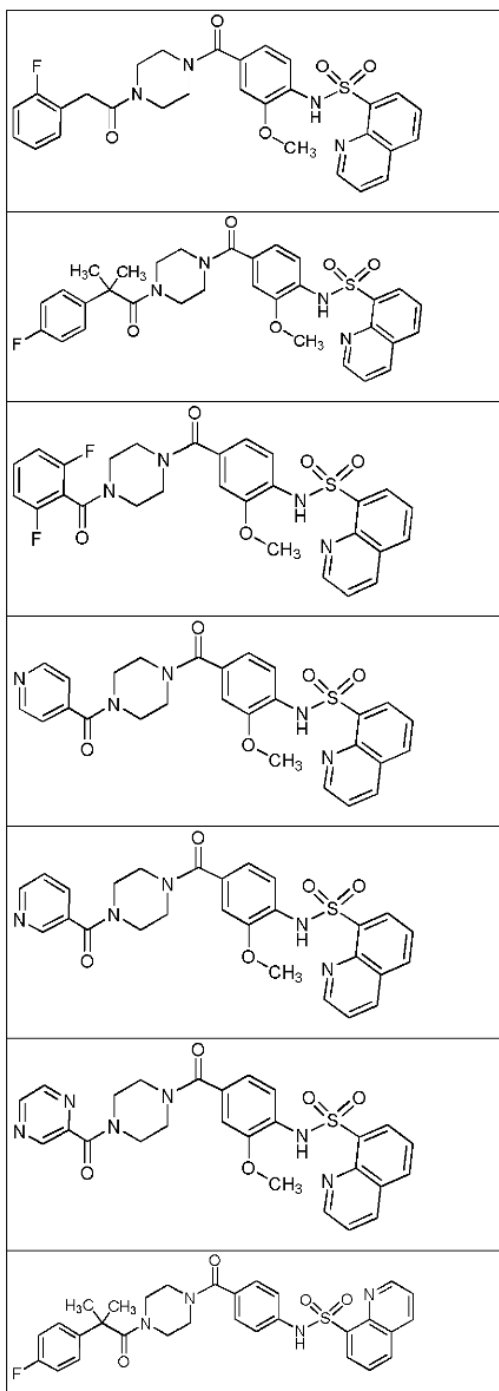


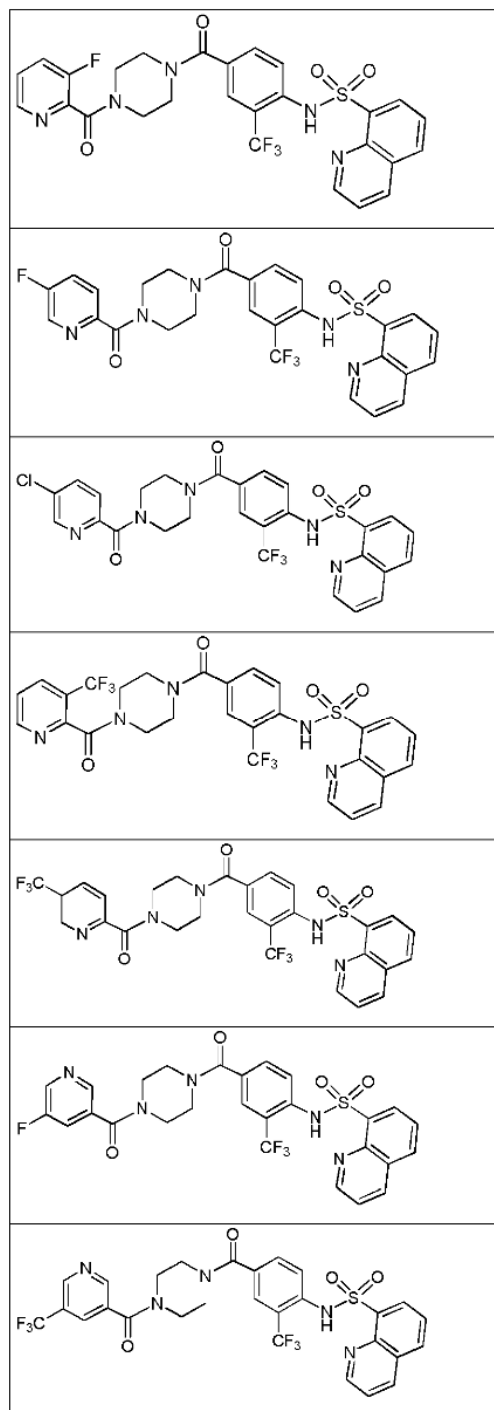
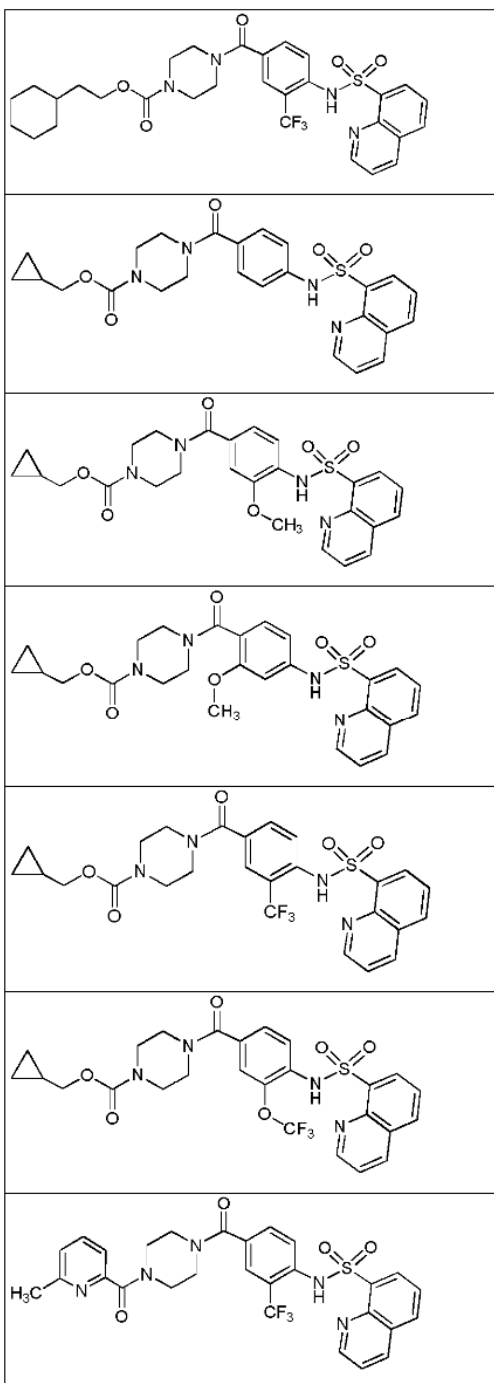


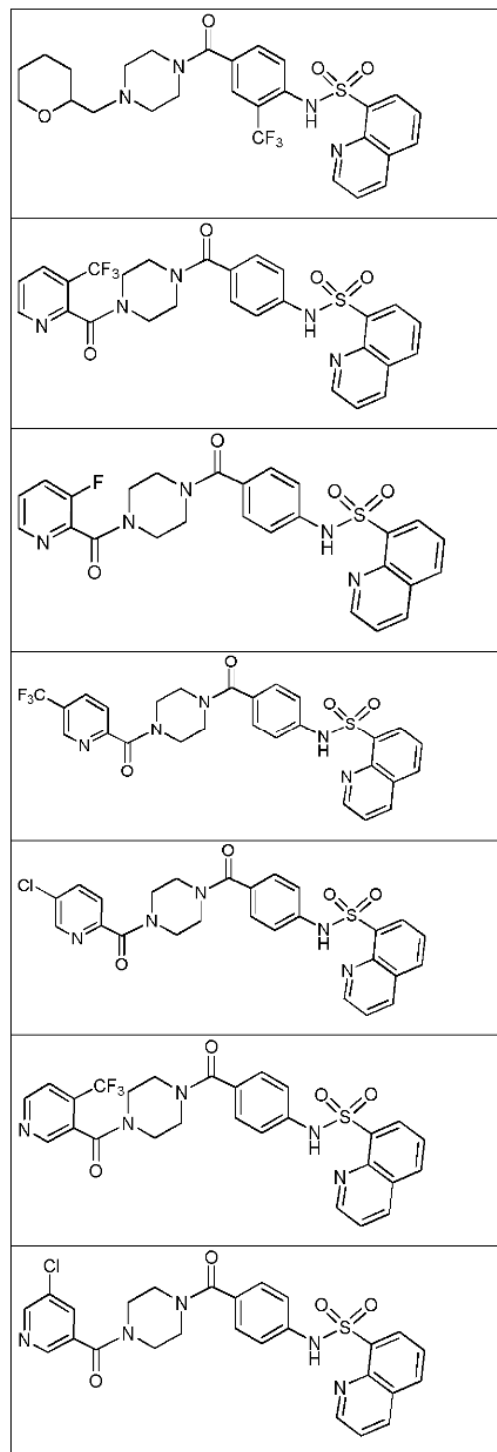
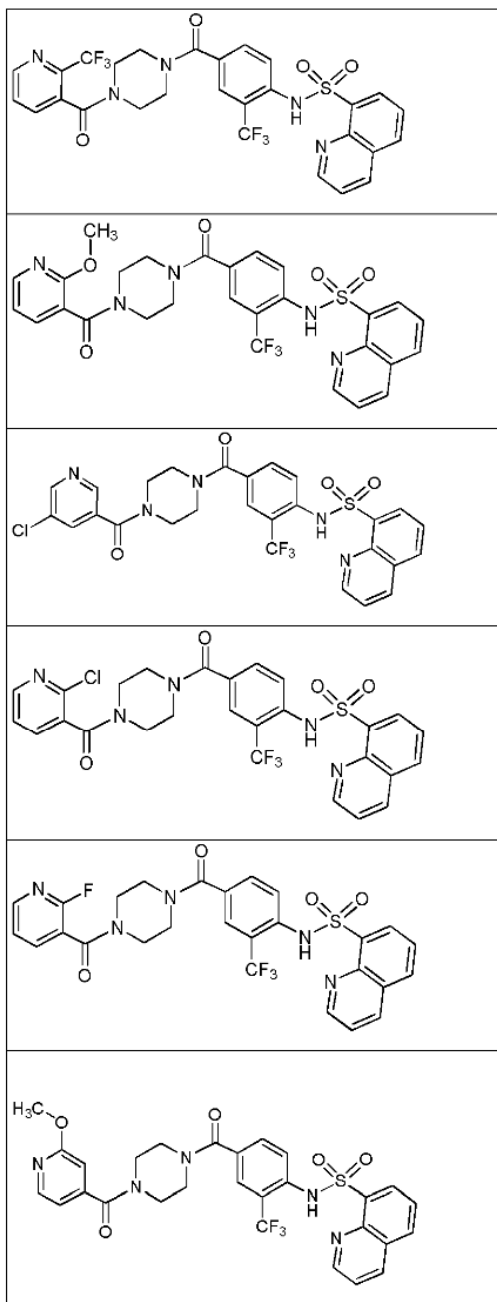


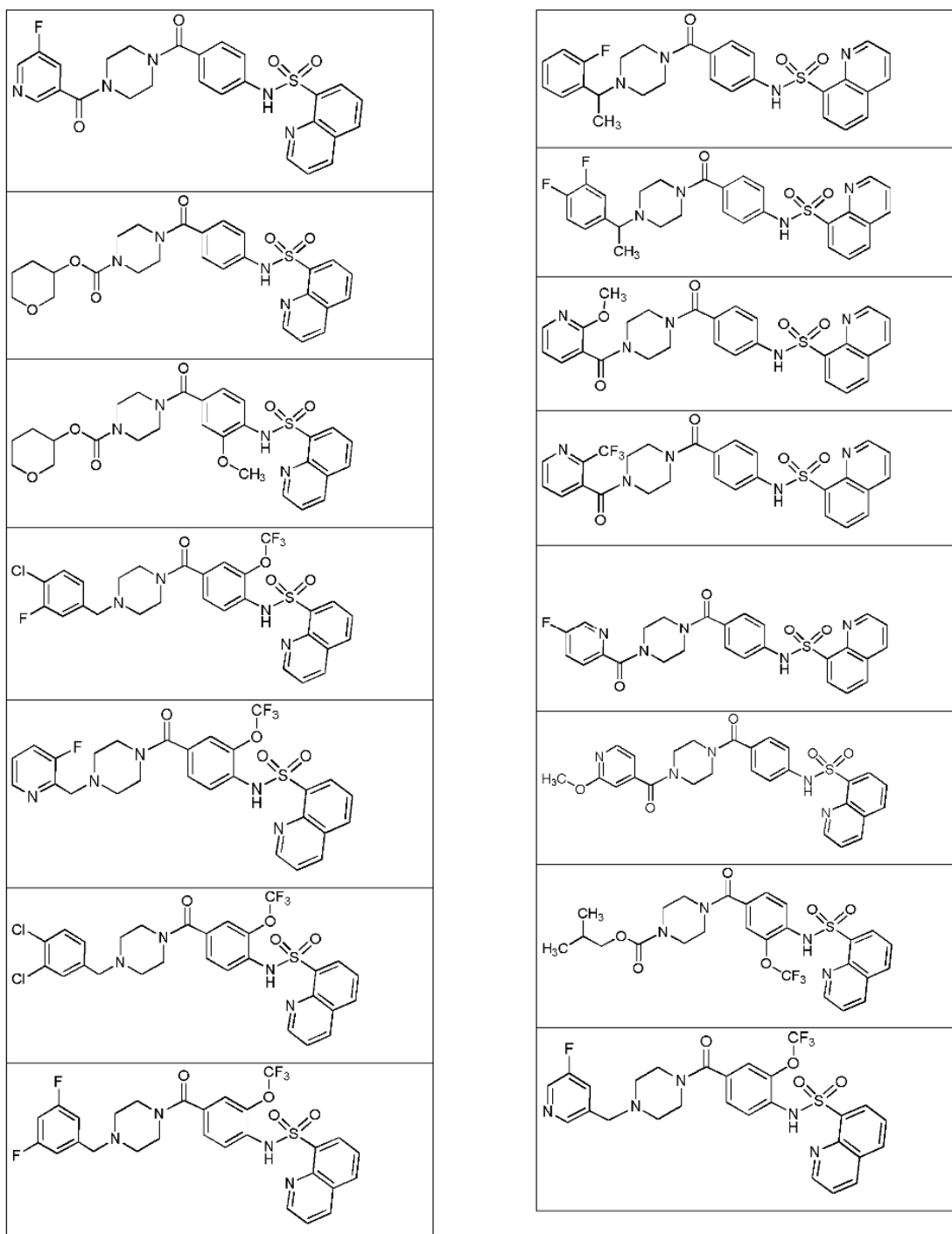


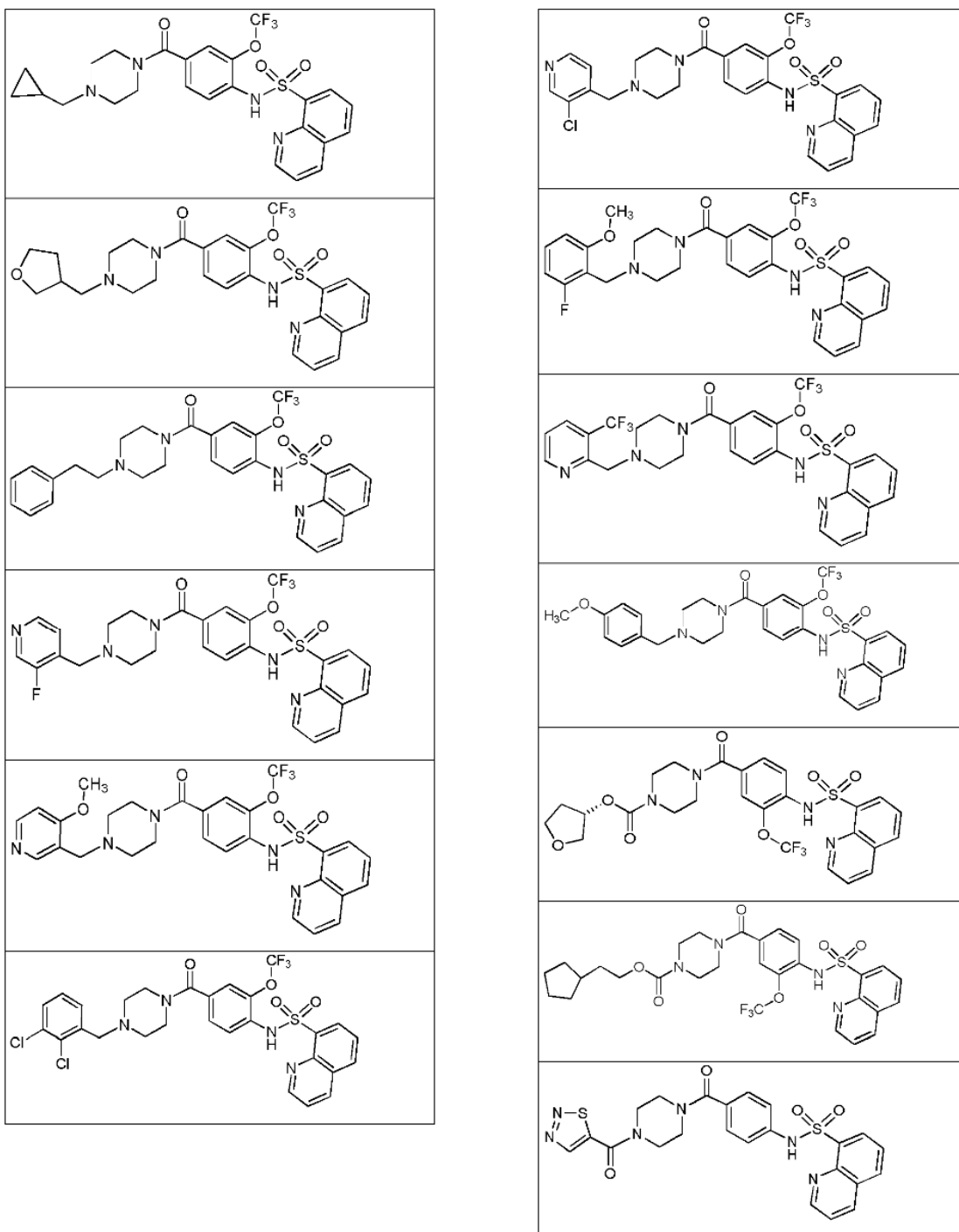


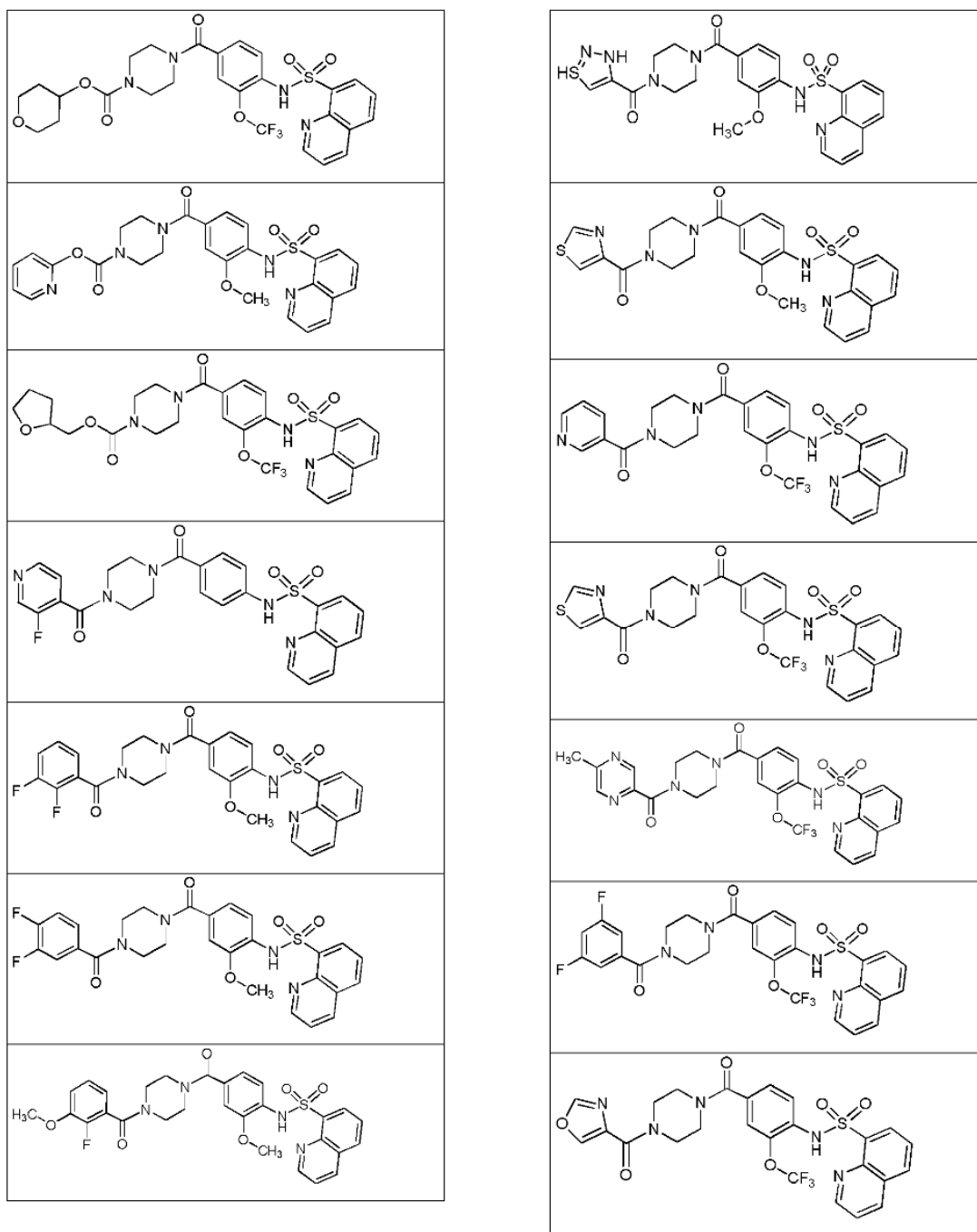


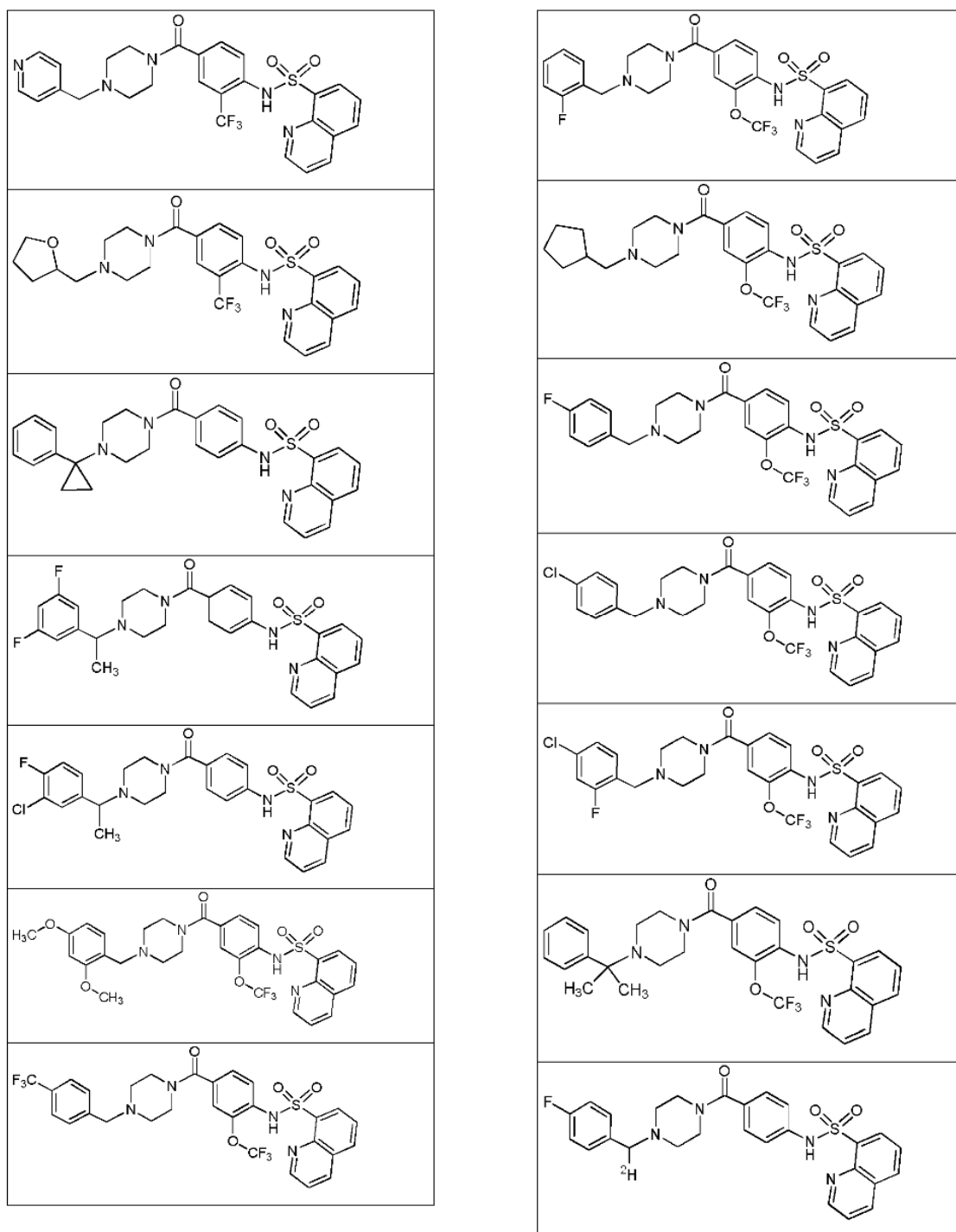


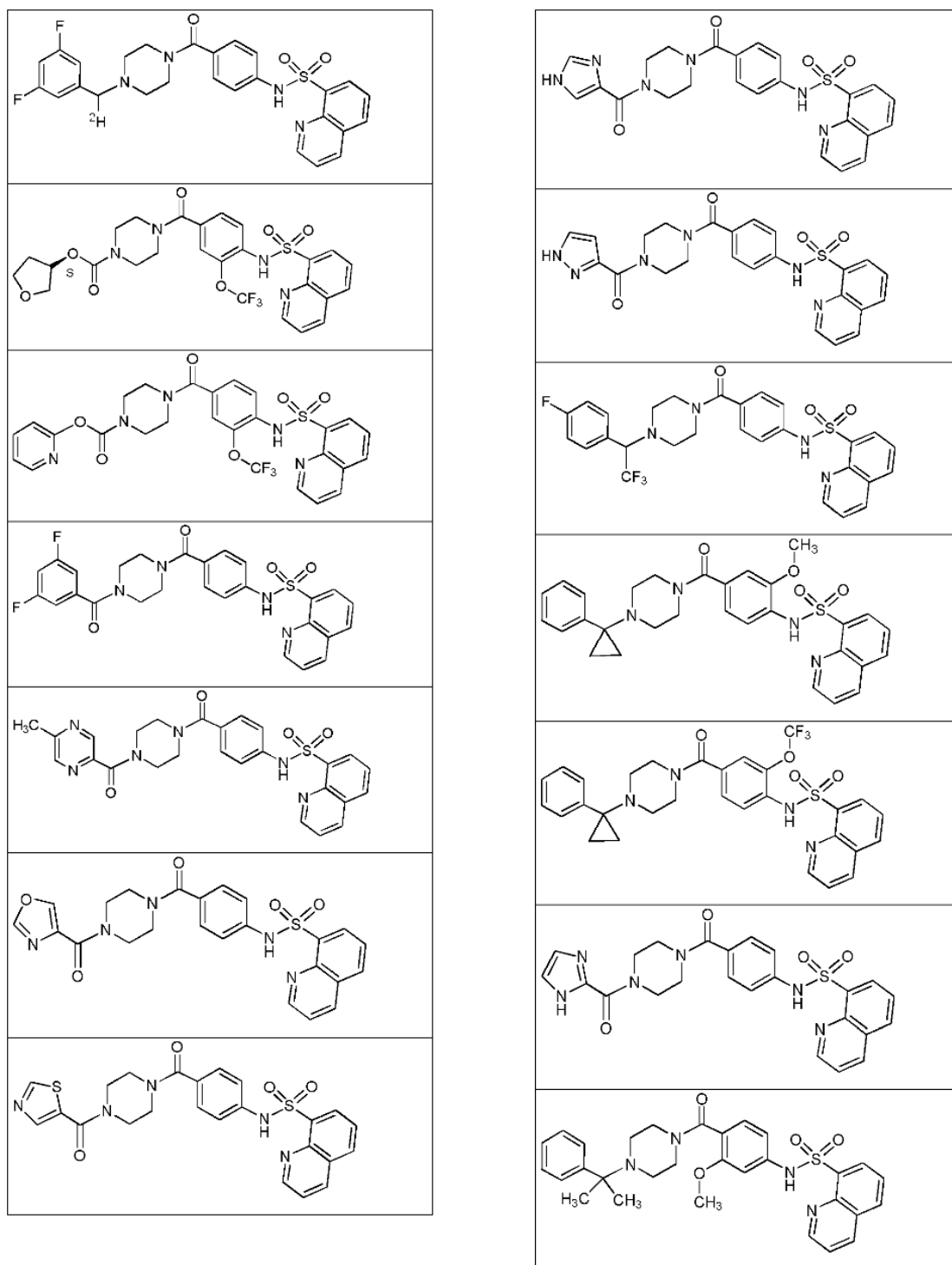


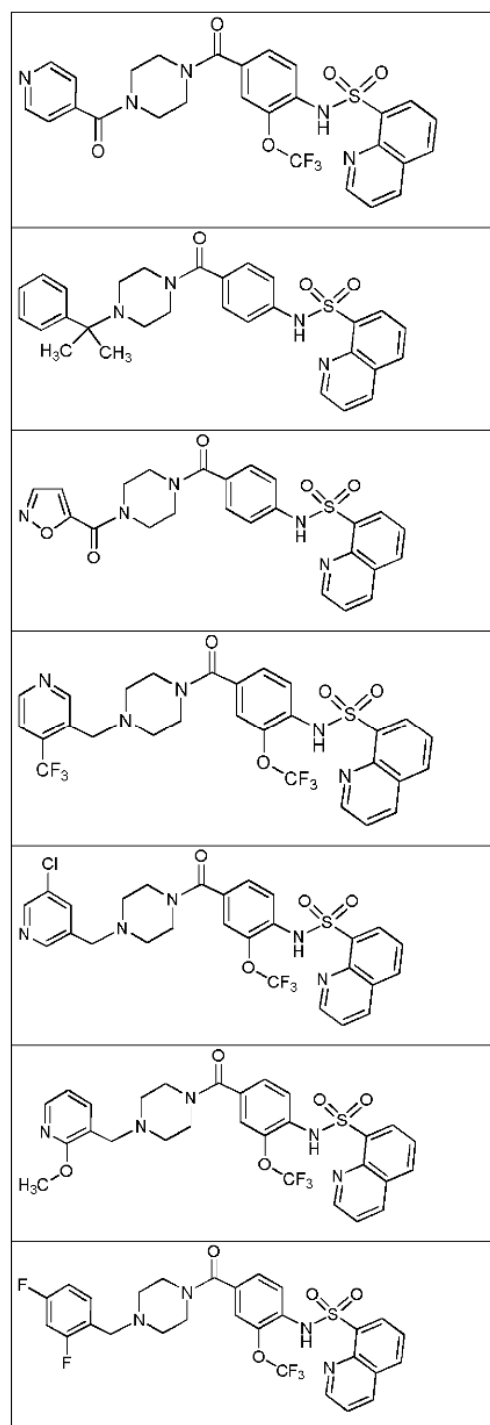
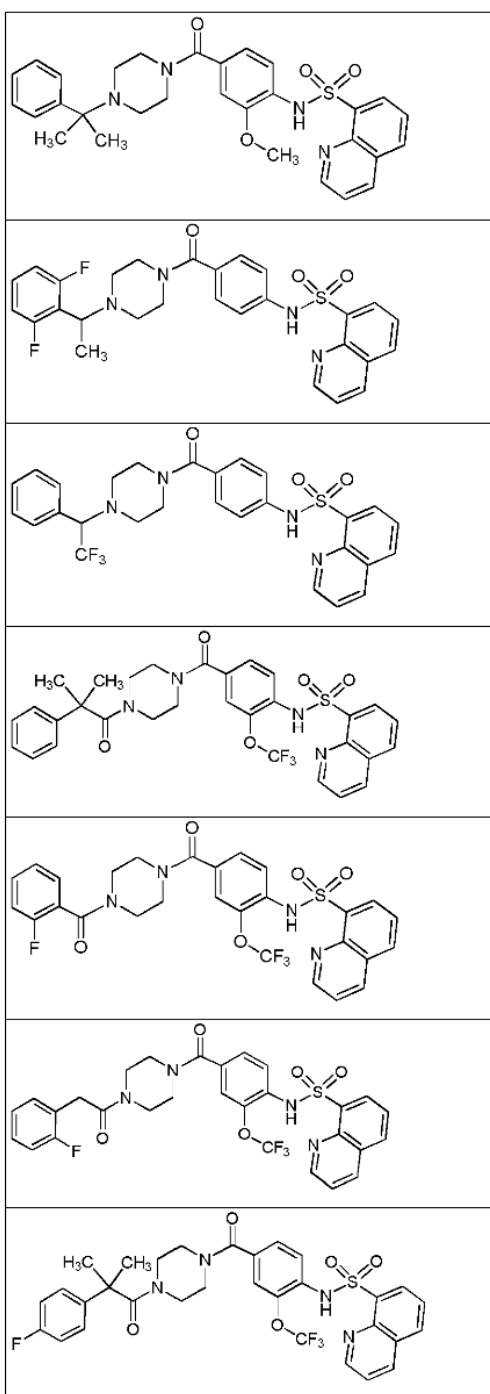


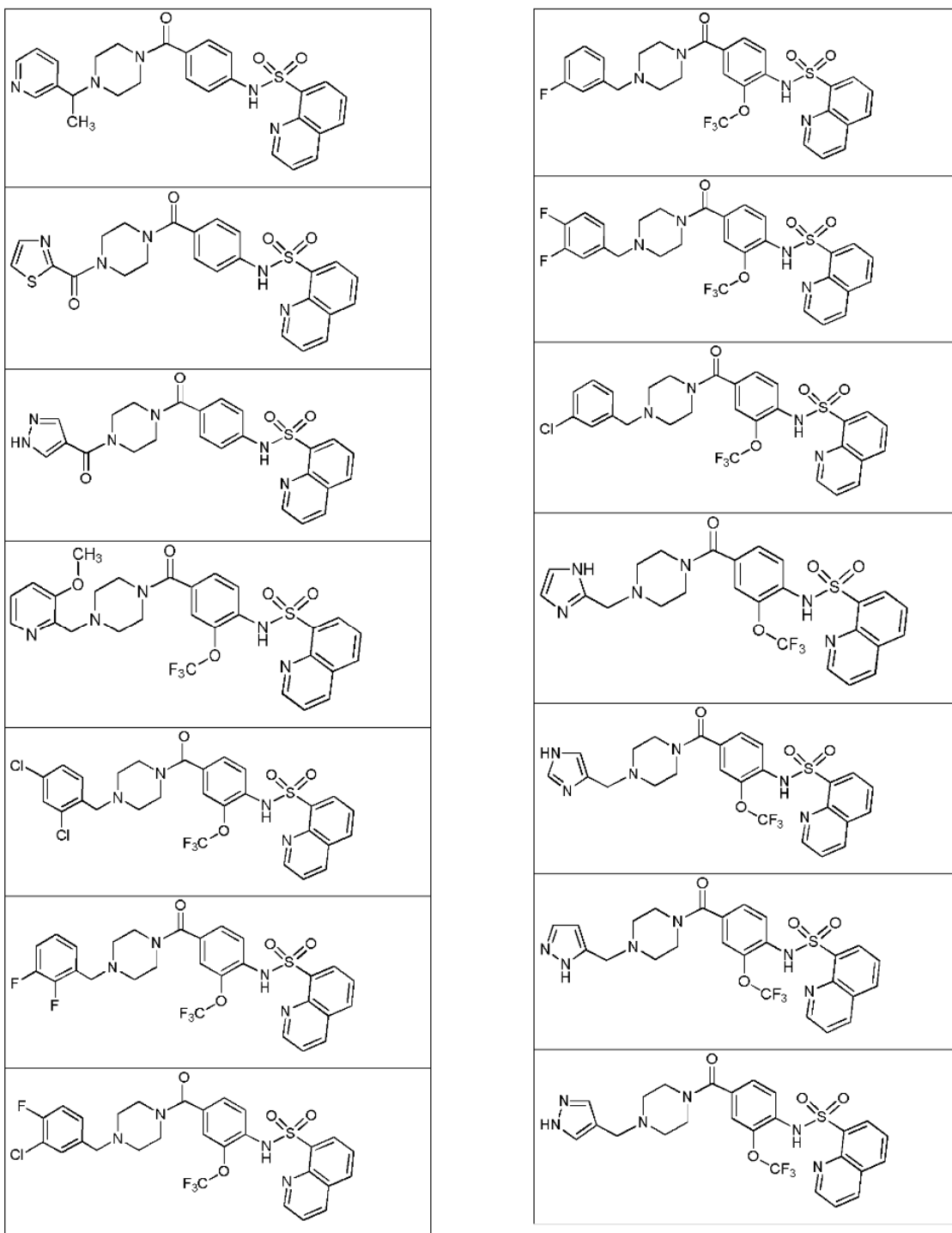


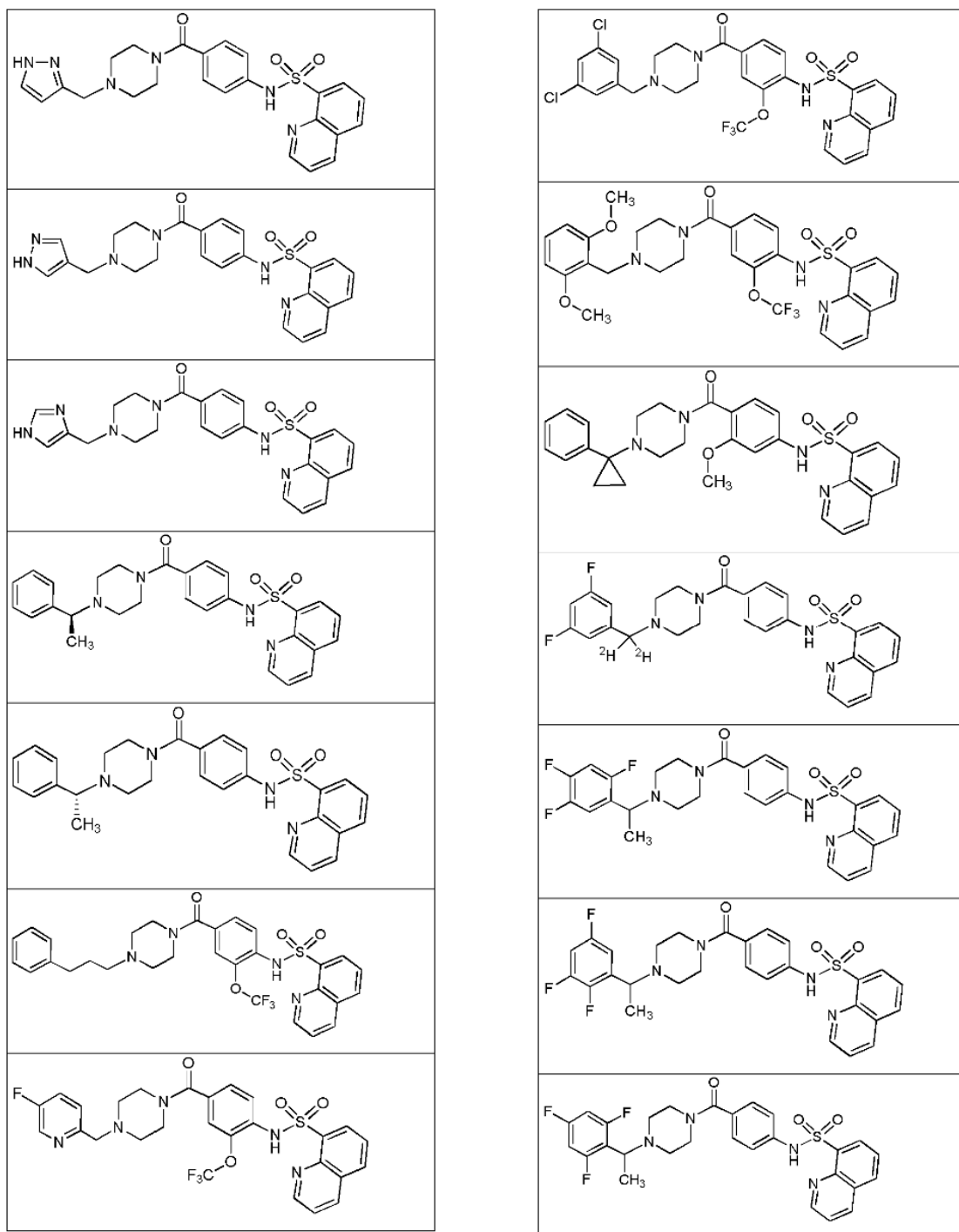


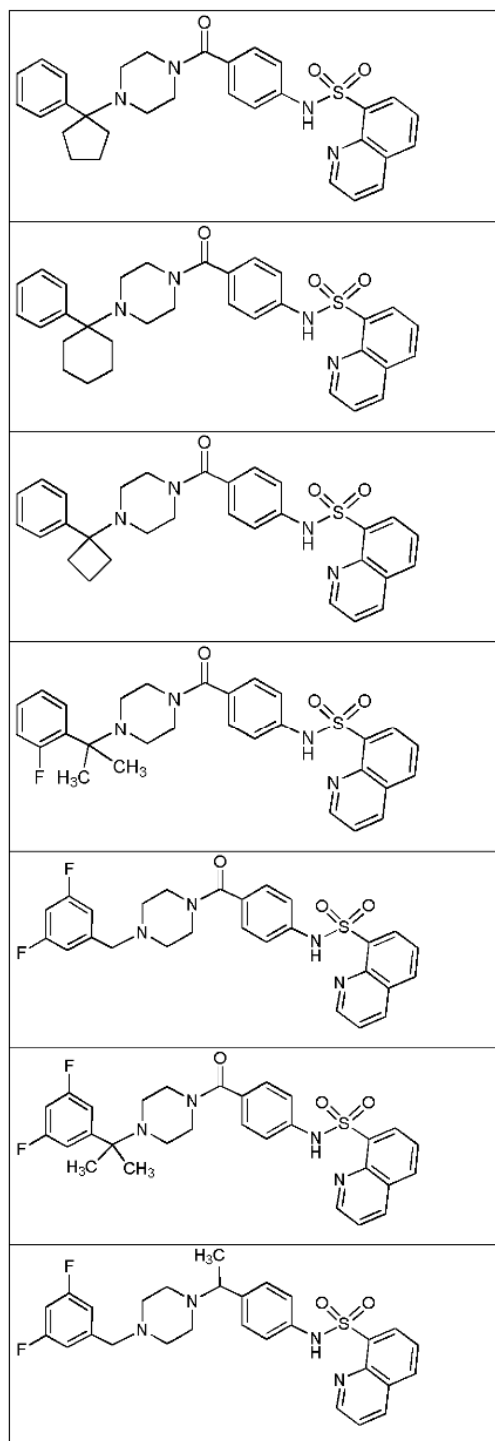
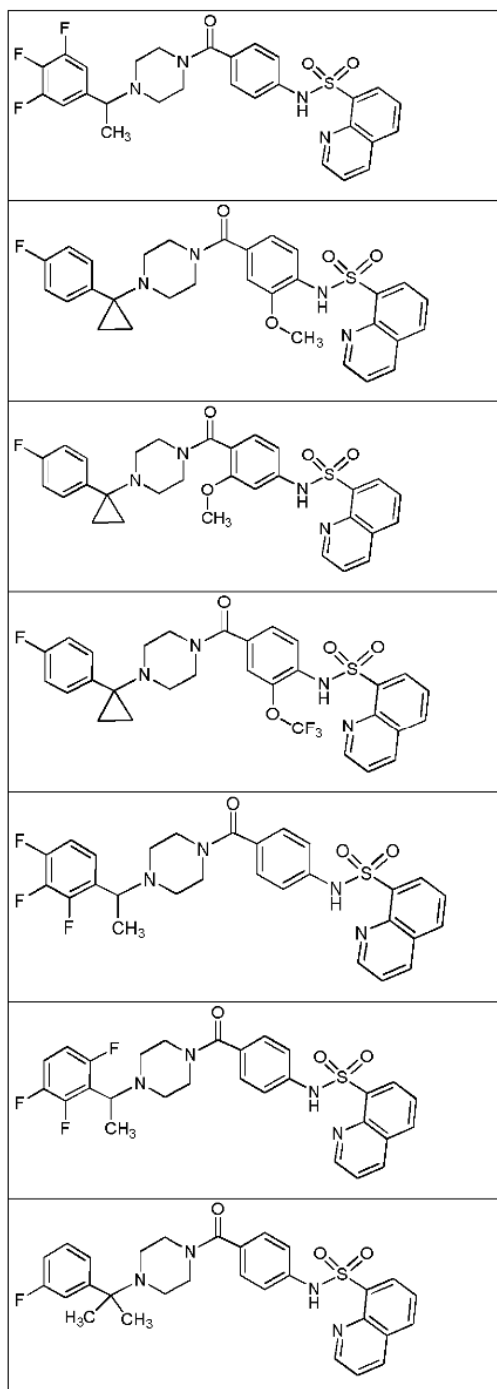


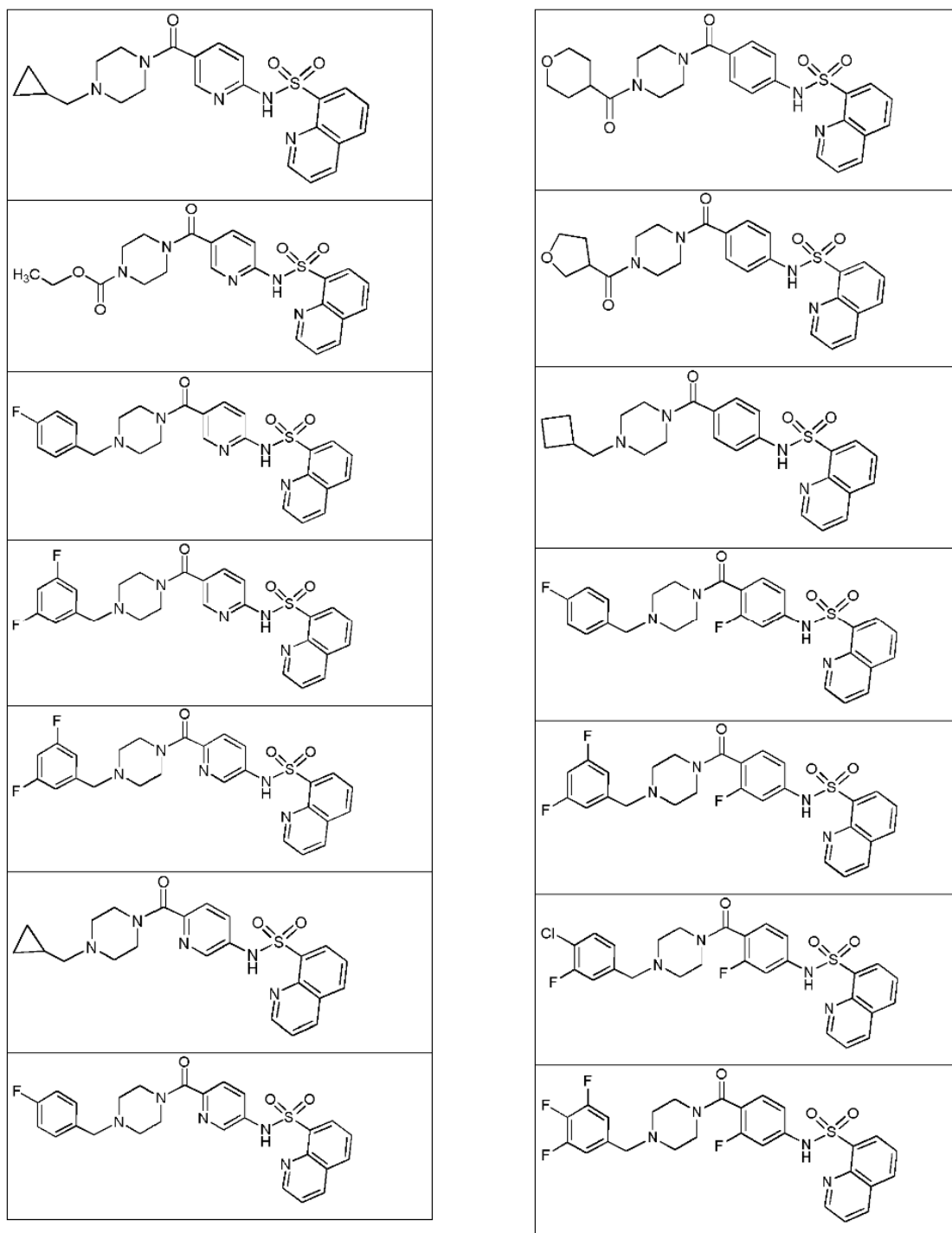


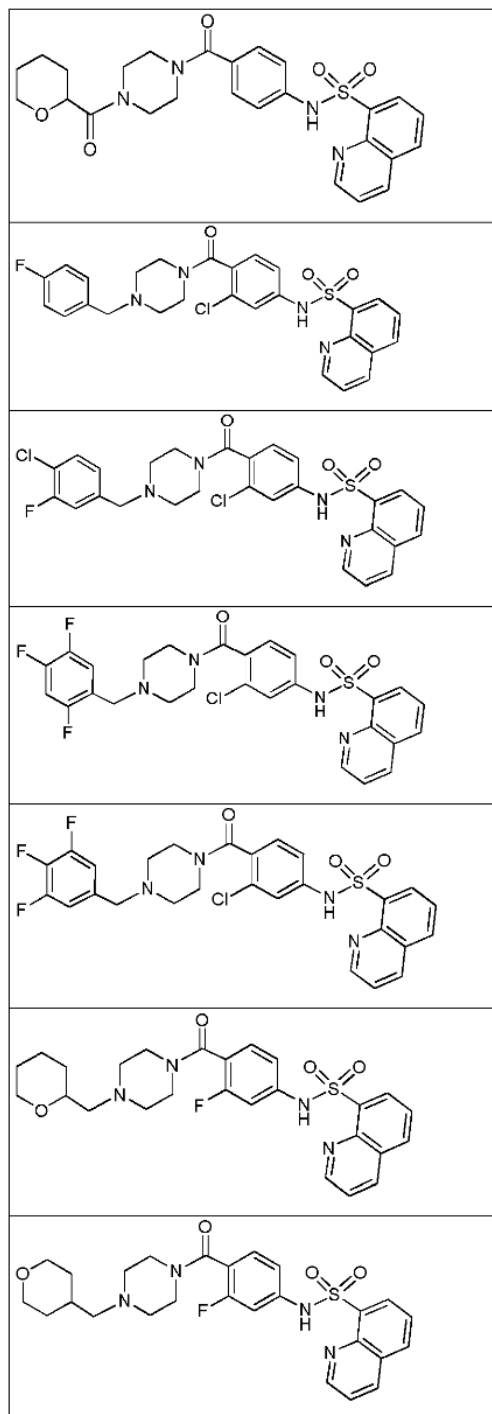
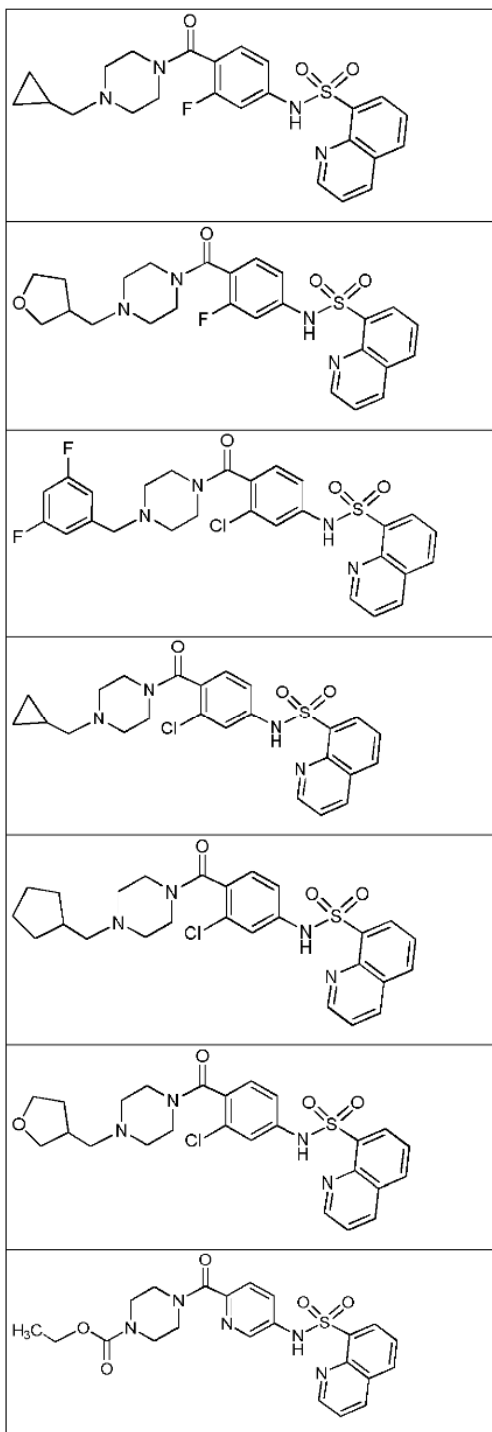




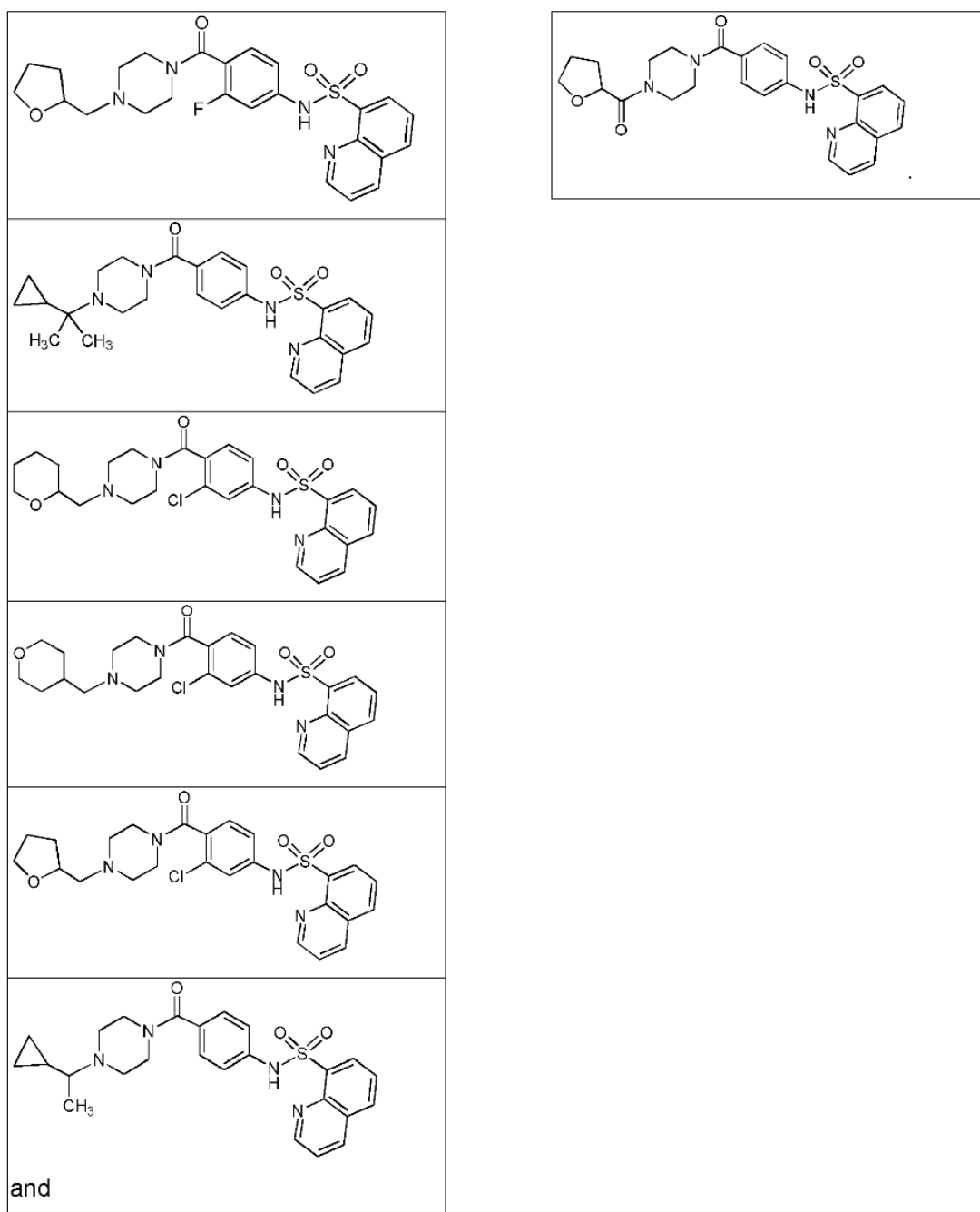




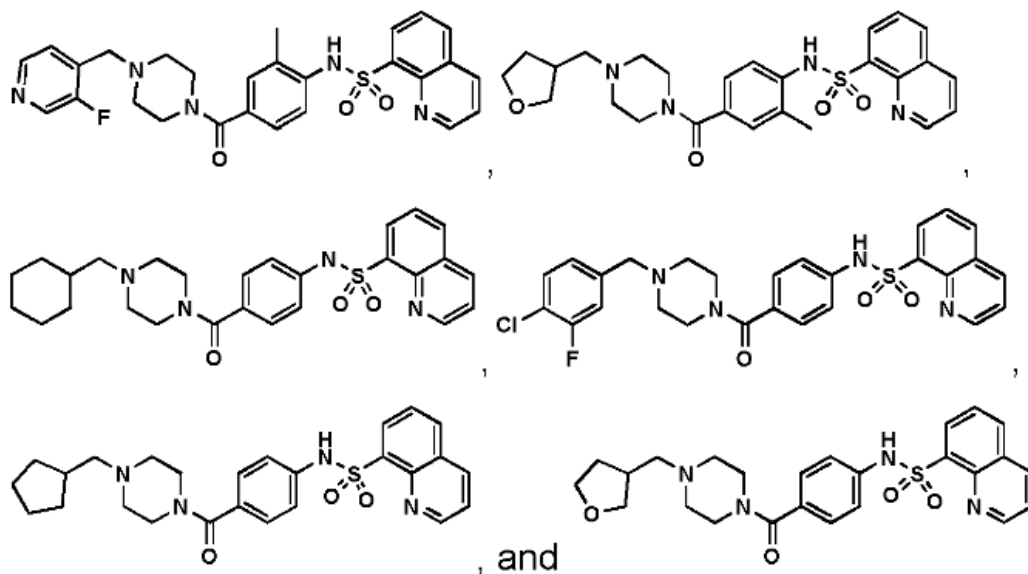




61



- 5 11. Forbindelsen for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1-6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der forbindelsen er valgt fra gruppen som består av:



- 5 12. Forbindelsen for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1-6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der forbindelsen er:

