



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20220039 T1



HR P20220039 T1

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

(51) MKP:

A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)
A61P 7/08 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 15.04.2022.

(21) Broj predmeta: P20220039T

(22) Datum podnošenja : 15.08.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2018000128
Datum podnošenja međunarodne prijave: 15.08.2018.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 18779068.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 15.08.2018.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2019035864
Datum međunarodne objave: 21.02.2019.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3668513 A1
Datum objave europske prijave patenta: 24.06.2020.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3668513 B1
Datum objave europskog patenta: 10.11.2021.

(31) Broj prve prijave: PCT/CN2017/097496 (32) Datum podnošenja prve prijave: 15.08.2017. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: WO
201862673526 P 18.05.2018. US
201862673533 P 18.05.2018. US

(73) Nositelj patenta:

Agios Pharmaceuticals, Inc., 88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, US

(72) Izumitelji:

Giovanni Cianchetta, 82 Herrick Road, Boxford, MA 01921, US
Tao Liu, 11 Frost Circle, Wellesley, MA 02482, US
Anil Kumar Padyana, 20 Woodpark Circle, Lexington, MA 02421, US
Zhihua Sui, 88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, US
Zhenwei Cai, No. 66 Qingli Road, Lane 425, Room 1102, Heqing Zhen Pudong, Shanghai 201201, CN
Dawei Cui, Room 9-1001, 288 Yaxiang Road, Jiading District, Shanghai 201802, CN
Jingjing Ji, Room 401 No. 79, Lane 2077, Guangfuxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, CN

(74) Zastupnik:

Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, 10000 Zagreb, HR

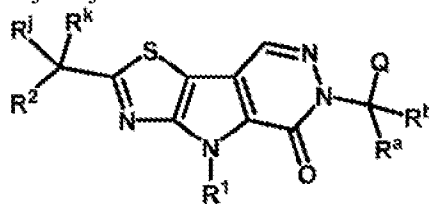
(54) Naziv izuma:

AKTIVATORI PIRUVAT KINAZE ZA UPORABU U LIJEČENJU KRVNIH POREMEĆAJA

HR P20220039 T1

PATENTNI ZAHTEJ

1. Spoj, **naznačen time**, da je predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



(I)

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, gdje:

R^1 je vodik, opcionalno supstituirani alkil, opcionalno supstituirani haloalkil, opcionalno supstituirani alkenil, opcionalno supstituirani alkinil, opcionalno supstituirani cikloalkil, opcionalno supstituirani heterociklil, opcionalno supstituirani aril, $-OR^{01}$, $-C(=O)R^{c1}$, ili dušikova zaštitna skupina; pri čemu:

R^{01} je vodik, opcionalno supstituirani alkil, ili kisikova zaštitna skupina;

R^{c1} je opcionalno supstituirani alkil ili $-N(R^{cn})_2$, pri čemu svaka pojava od R^{cn} je neovisno vodik, $-C_{1-6}$ alkil, ili dušikova zaštitna skupina;

svaki od R^2 i Q je neovisno opcionalno supstituirani 5-člani ili 6-člani monociklički heteroaril;

svaki od R^a i R^b je neovisno vodik, halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, opcionalno supstituirani alkil, $-OR^{03}$, $-N(R^{n1})_2$, $-C(=O)N(R^{n1})_2$, ili $-C(=O)R^{c2}$; ili alternativno R^a i R^b mogu biti zajedno s atomom ugljika s kojim su vezani, u svrhu tvorbe opcionalno supstituiranog cikloalkila ili opcionalno supstituiranog heterociklila;

pri čemu:

svaka pojava od R^{n1} je neovisno vodik, opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, ili dušikova zaštitna skupina;

R^{03} je vodik, opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, ili kisikova zaštitna skupina; i

R^{c2} je opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil; i

svaki od R^j i R^k je neovisno vodik, halogen, $-CN$, $-OR^{07}$, $-N(R^{n5})_2$, $-N(R^{n5})C(=O)R^{c5}$, $-C(=O)N(R^{n5})_2$, $-C(=O)R^{c5}$, $-C(=O)OR^{07}$, $-SR^{j8}$, $-S(=O)_2R^{j8}$, $-S(=O)R^{j8}$, ili opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil; ili alternativno R^j i R^k mogu biti zajedno s atomom ugljika s kojim su vezani, u svrhu tvorbe $C=O$, opcionalno supstituiranog C_1-C_6 monocikličkog cikloalkilnog prstena, ili opcionalno supstituiranog C_3-C_6 monocikličkog heterociklilnog prstena;

pri čemu:

svaka pojava od R^{n5} je neovisno vodik, opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, ili dušikova zaštitna skupina, gdje R^{08} je vodik, opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, ili kisikova zaštitna skupina;

svaka pojava od R^{07} je neovisno vodik, opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, ili kisikova zaštitna skupina;

svaka pojava od R^{c5} je neovisno opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, i

svaka pojava od R^{j8} je neovisno opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, opcionalno supstituirani C_6-C_{12} aril, opcionalno supstituirani heteroaril, ili sumporova zaštitna skupina.

2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time**, da je 5-člani ili 6-člani monociklički heteroaril koji je predstavljen s R^2 , opcionalno supstituiran s R^p na svakom atomu ugljika koji se može supstituirati u prstenu, i opcionalno supstituiran s R^{n6} na svakom atomu dušika koji se može supstituirati u prstenu; pri čemu:

svaka pojava od R^p je neovisno vodik, halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, opcionalno supstituirani alkil, opcionalno supstituirani alkenil, opcionalno supstituirani alkinil, opcionalno supstituirani cikloalkil, opcionalno supstituirani aril, opcionalno supstituirani heterociklil, opcionalno supstituirani heteroaril, $-OR^{06}$, $-SR^{s2}$, $-N(R^{n3})_2$, $-C(=O)N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})C(=O)R^{c4}$, $-C(=O)R^{c4}$, $-C(=O)OR^{06}$, $-OC(=O)R^{c4}$, $-S(=O)R^{s2}$, $-S(=O)_2R^{s2}$, $-S(=O)OR^{06}$, $-OS(=O)R^{c4}$, $-S(=O)_2OR^{06}$, $-OS(=O)_2R^{c4}$, $-S(=O)N(R^{n3})_2$, $-S(=O)_2N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})S(=O)R^{s2}$, $-N(R^{n3})S(=O)_2R^{s2}$, $-N(R^{n3})C(=O)OR^{06}$, $-OC(=O)N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})C(=O)N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})S(=O)N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})S(=O)_2N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})S(=O)OR^{06}$, $-N(R^{n3})S(=O)_2OR^{06}$, $-OS(=O)N(R^{n3})_2$, ili $-OS(=O)_2N(R^{n3})_2$, ili alternativno dvije pojave od R^p koje su vezane na isti ili susjedne atome ugljika, mogu biti zajedno s atomom/atomima ugljika s kojim/a su vezani, u svrhu tvorbe opcionalno supstituiranog cikloalkila ili heterocikloalkila; pri čemu:

svaka pojava od R^{n3} je neovisno vodik, opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, ili dušikova zaštitna skupina;

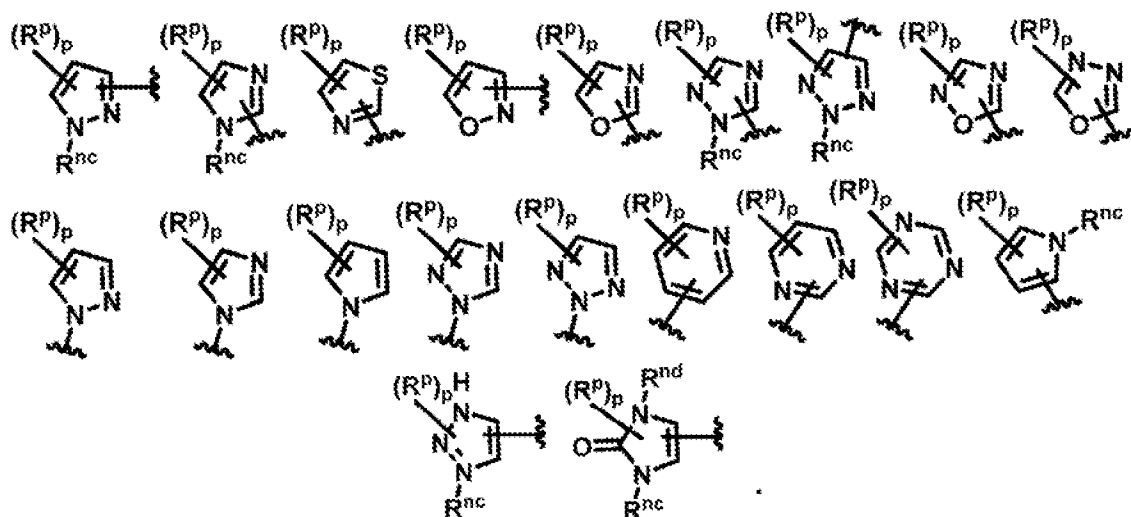
svaka pojava od R^{06} je neovisno vodik, opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, ili kisikova zaštitna skupina; i

svaka pojava od R^{c4} je opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil;

svaka pojava od R^{s2} je neovisno opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, ili sumporova zaštitna skupina; i

R^{n6} je vodik, opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, ili dušikova zaštitna skupina.

3. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 i 2 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time**, da se 5-člani ili 6-člani monociklički heteroaril koji je predstavljen s R^2 , bira od jednog od sljedećih:

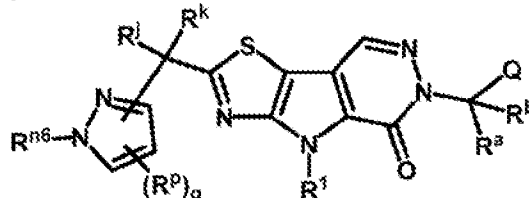


gdje:

svaka pojava od R^{nc} i R^{nd} je neovisno vodik, opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, ili dušikova zaštitna skupina;

p je 0, 1, 2, 3 ili 4, kako dopušta valencija.

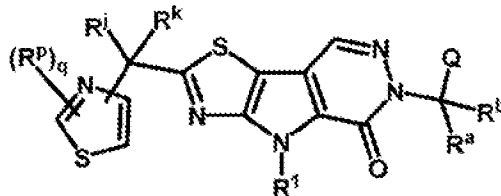
4. Spoj prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da**
(a) spoj je predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



(II)

ili njegova farmaceutske prihodljiva sol, pri čemur q je 0, 1, 2 ali 3; ali

- (b) spoj je predstavljen sljedećom strukturnom formulom:

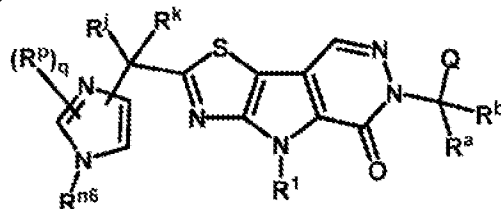


(III)

ili njegova farmaceutske prihodljiva sol, pri čemur q je 0, 1, 2 ali 3.

5. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time, da**

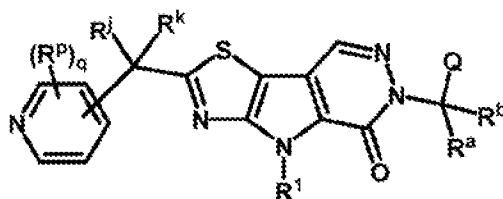
- (a) spoj je predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



(IV)

ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, pri čemu q je 0, 1, 2 ili 3; ili

- (b) spoj je predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



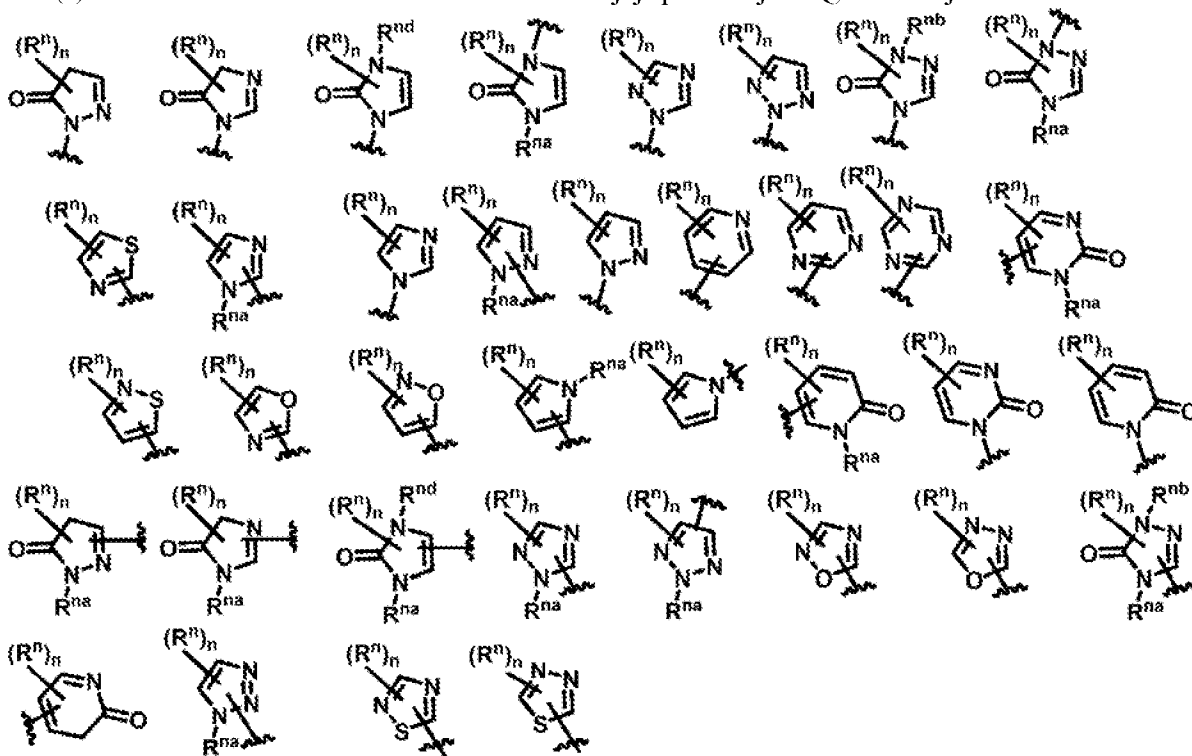
(V)

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, pri čemu q je 0, 1, 2 ili 3.

6. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 2 do 4 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da** svaka pojava od R^p je neovisno vodik, halogen, opcionalno supstituirani C_{1-4} alkil, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^{o6}$, $-N(R^{n3})_2$, $-C(=O)N(R^{n3})_2$, $-C(=O)R^{c4}$, ili $-C(=O)OR^{o6}$.

7. Spoj prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da**

(a) se 5-člani ili 6-člani monociklički heteroaril koji je predstavljen s Q, bira od sljedećih:



gdje:

svaka pojava od R^n je neovisno vodik, halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, opcionalno supstituirani alkil, opcionalno supstituirani alkenil, opcionalno supstituirani alkinil, opcionalno supstituirani cikloalkil, opcionalno supstituirani aril, opcionalno supstituirani heterociklil, opcionalno supstituirani heteroaril,

$-OR^{o4}$, $-SR^{s1}$, $-N(R^{n2})_2$, $-C(=O)N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})C(=O)R^{c3}$, $-C(=O)R^{c3}$, $-C(=O)OR^{o4}$,

$-OC(=O)R^{c3}$, $-S(=O)R^{s1}$, $-S(=O)_2R^{s1}$, $-S(=O)OR^{o4}$, $-OS(=O)R^{c3}$, $-S(=O)_2OR^{o4}$,

$-OS(=O)_2R^{c3}$, $-S(=O)N(R^{n2})_2$, $-S(=O)_2N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})S(=O)R^{s1}$, $-N(R^{n2})S(=O)_2R^{s1}$,

$-N(R^{n2})C(=O)OR^{o4}$, $-OC(=O)N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})C(=O)N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})S(=O)N(R^{n2})_2$,

$-N(R^{n2})S(=O)_2N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n3})S(=O)OR^{o4}$, $-N(R^{n2})S(=O)_2OR^{o4}$, $-OS(=O)N(R^{n2})_2$, ili

$-OS(=O)_2N(R^{n2})_2$, ili dvije pojave od R^n koje su vezane na isti ili susjedne atome ugljika, mogu biti zajedno s atomima ugljika s kojima su vezani, u svrhu tvorbe opcionalno supstituiranog cikloalkila ili heterocikloalkila; pri čemu:

svaki slučaj R^{n2} je neovisno vodik, opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, ili dušikova zaštitna skupina;

svaki slučaj R^{o4} je neovisno vodik, opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, ili kisikova zaštitna skupina;

svaki slučaj R^{c3} je neovisno opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil;

svaki slučaj R^{s1} je neovisno opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, ili sumporova zaštitna skupina;

n je 0, 1, 2 ili 3, kako dopušta valencija; i

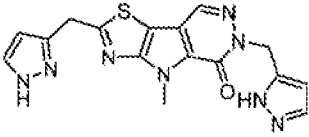
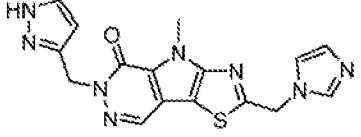
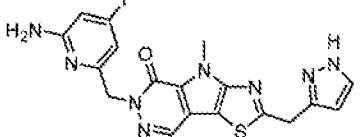
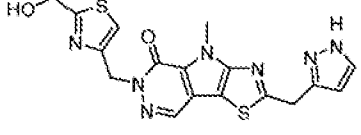
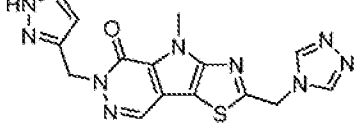
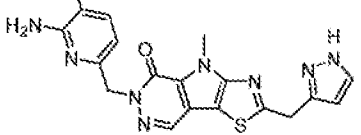
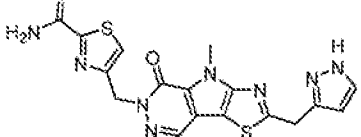
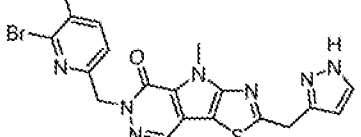
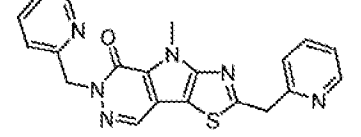
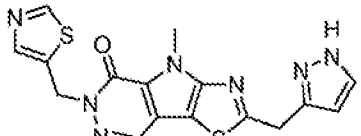
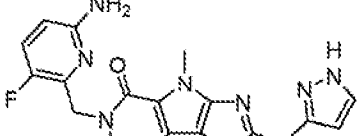
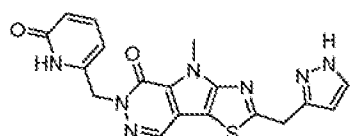
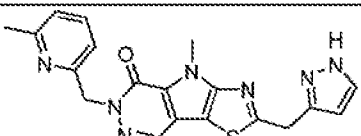
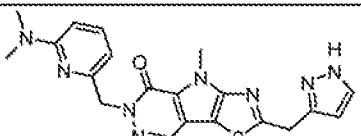
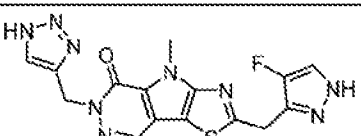
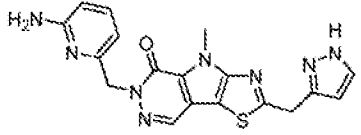
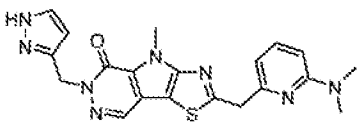
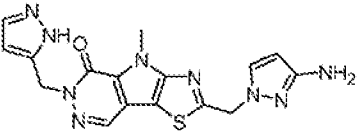
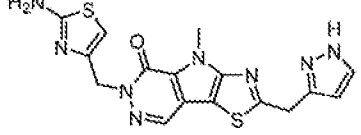
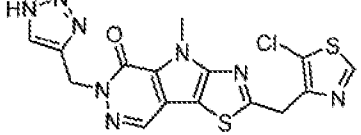
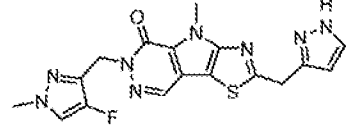
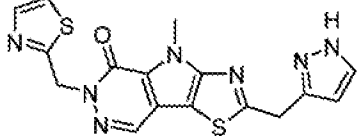
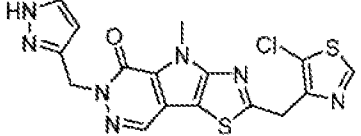
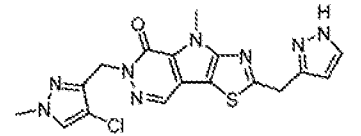
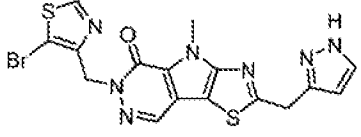
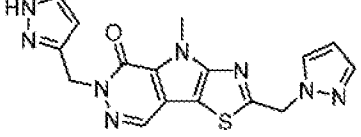
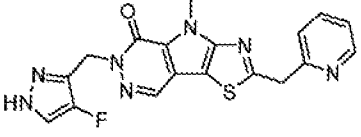
svaki od R^{na} , R^{nb} i R^{nd} je neovisno vodik, opcionalno supstituirani $-C_1-C_6$ alkil, ili dušikova zaštitna skupina;

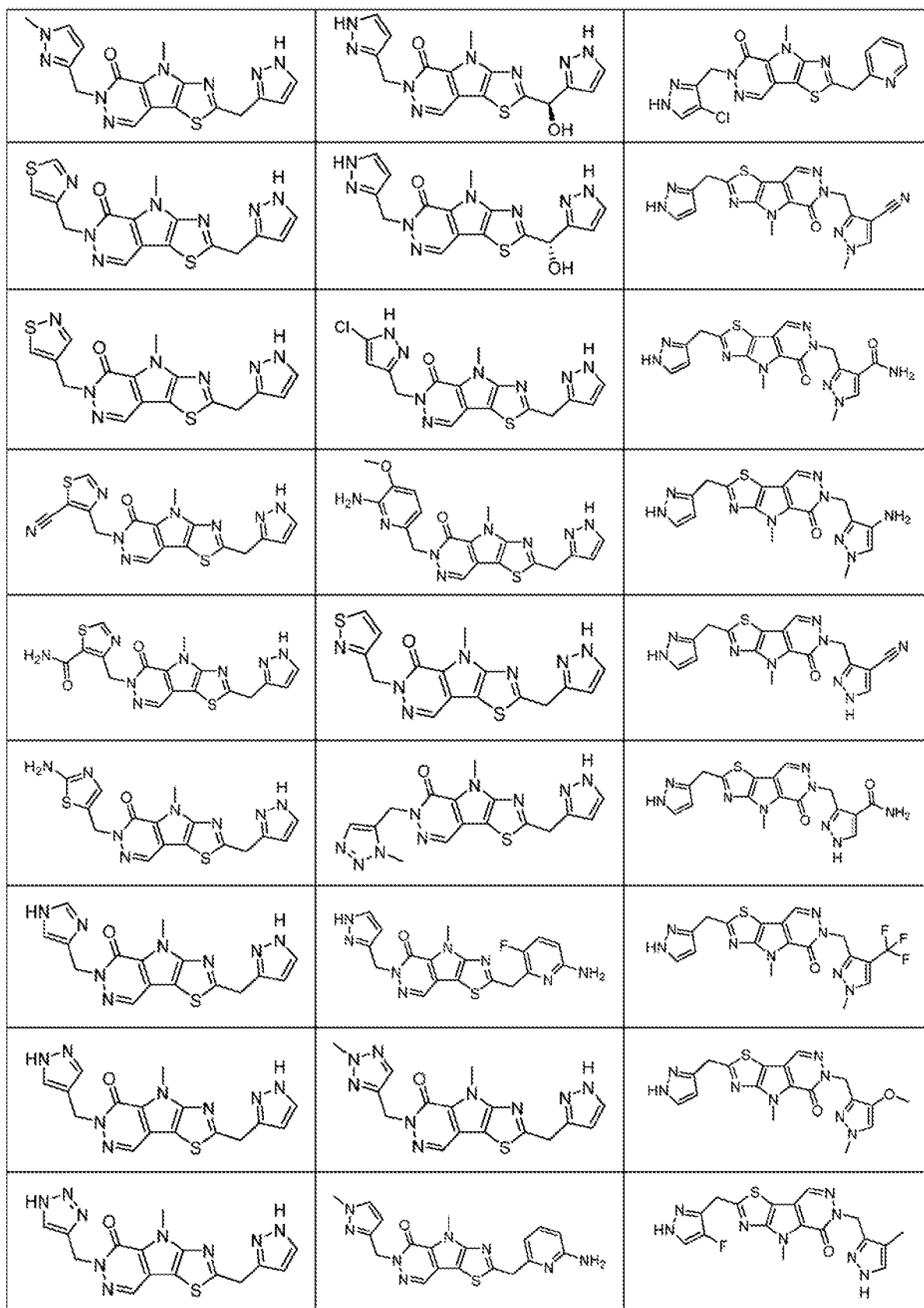
ili

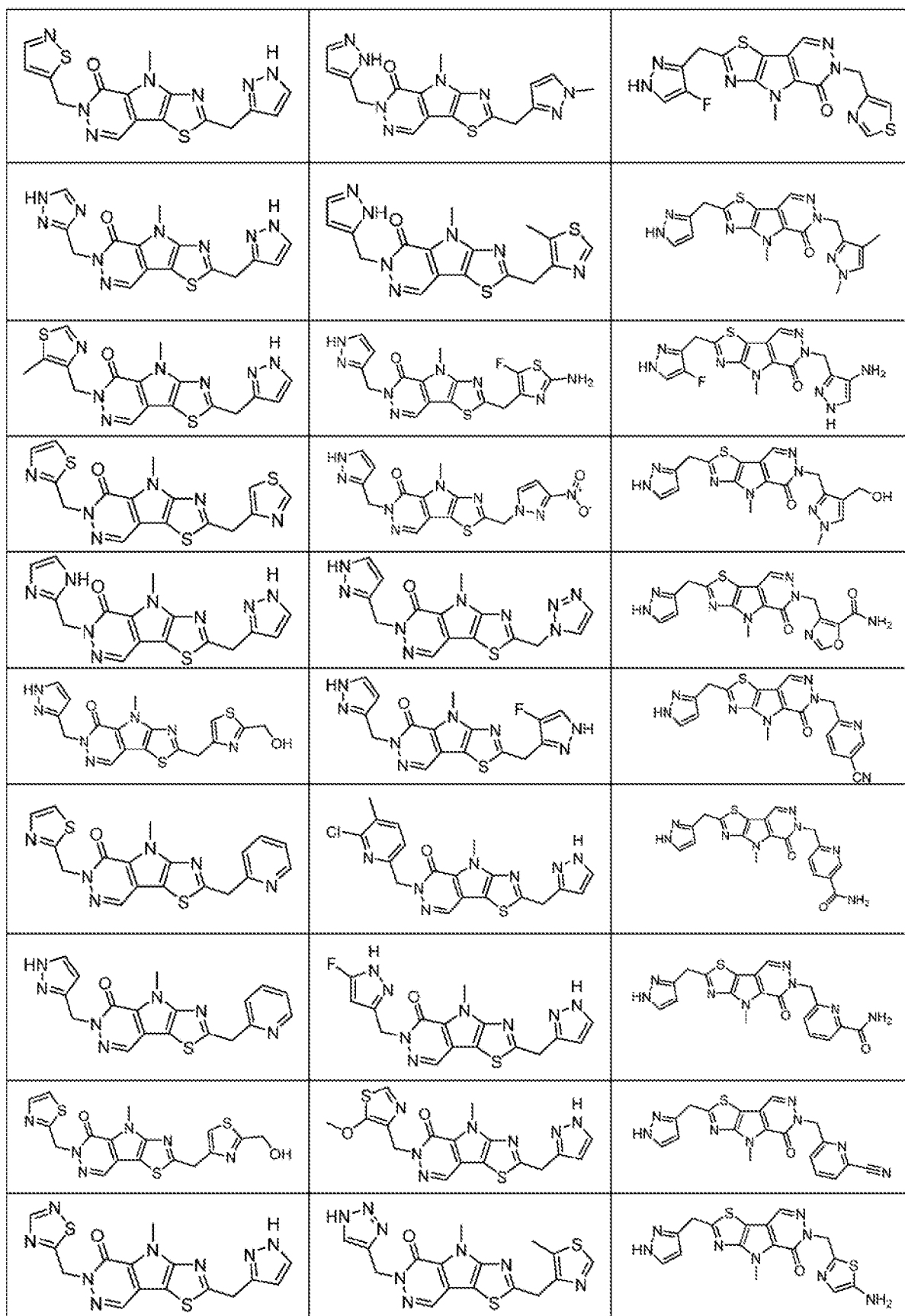
(b) 5-člani ili 6-člani monociklički heteroaril koji je predstavljen s Q, je

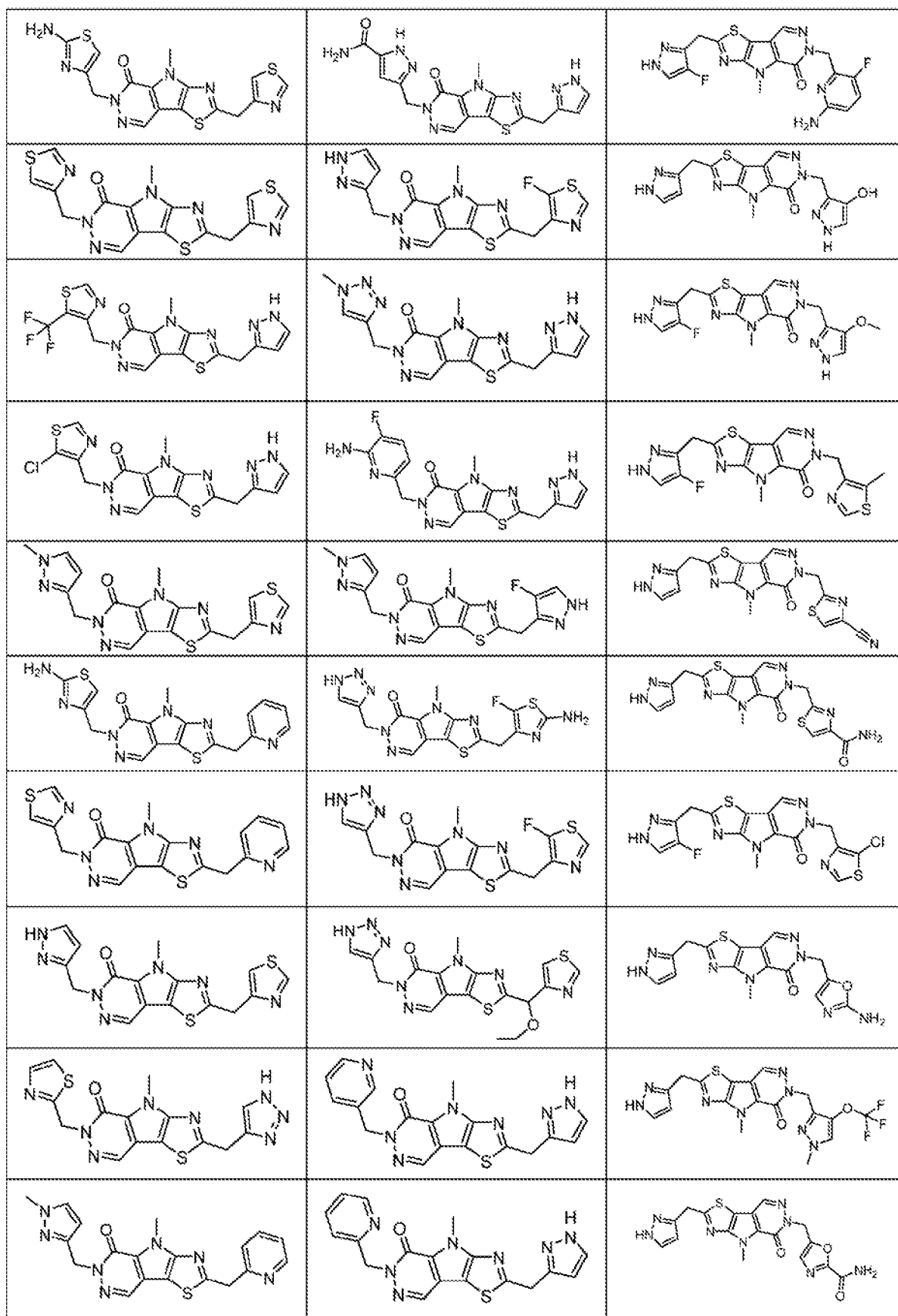


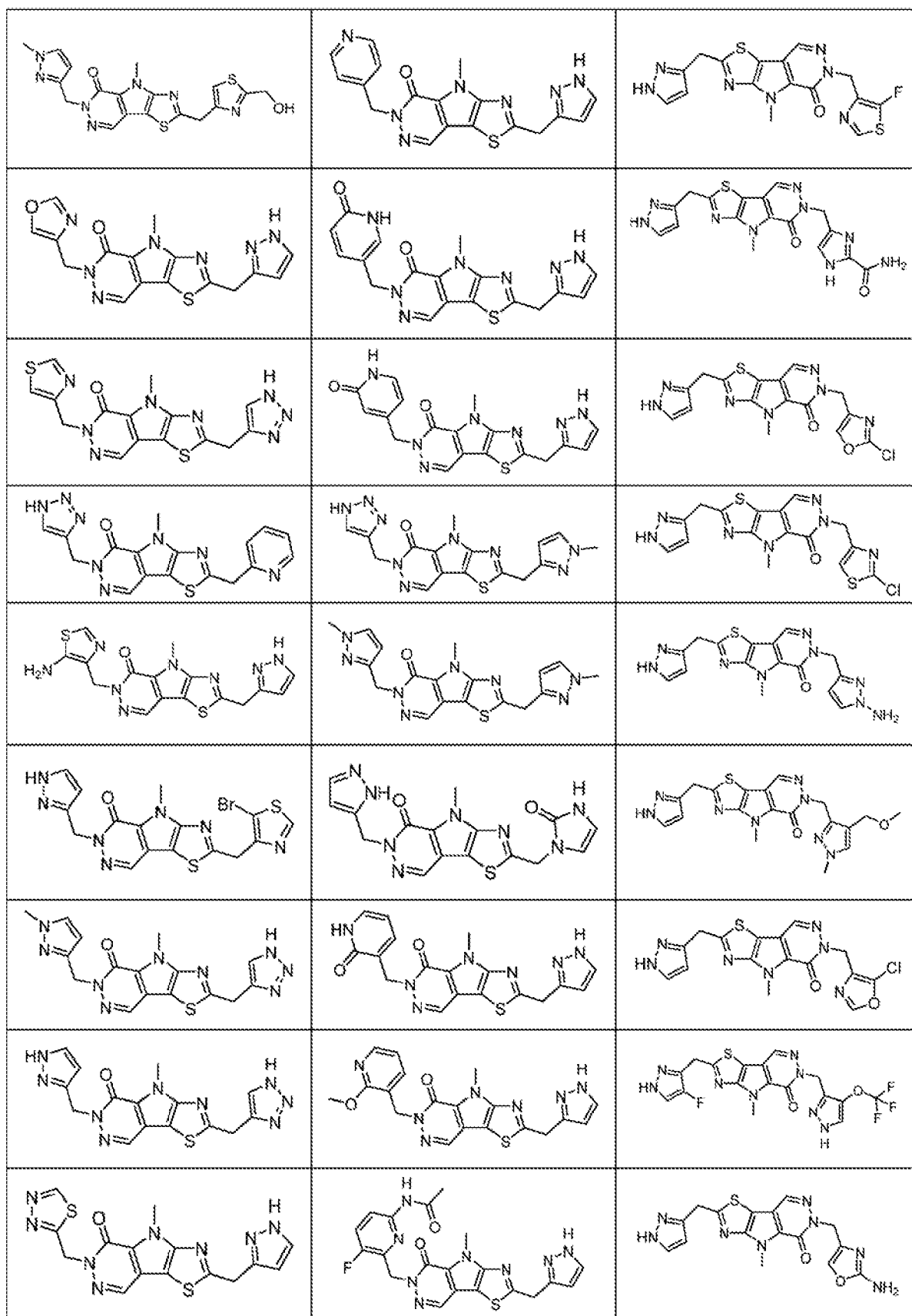
8. Spoj prema patentnom zahtjevu 7 ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time, da** svaki slučaj R^n je neovisno vodik, halogen, opcionalno supstituirani C_{1-4} alkil, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^{o4}$, $-N(R^{n2})_2$, $-C(=O)N(R^{n2})_2$, $-C(=O)R^{c3}$, ili $-C(=O)OR^{o4}$.
- 5 9. Spoj prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time, da** R^1 je vodik, ili $-C_1-C_4$ alkil, i/ili
time da su svaki R^j i R^k vodik; i/ili
time da su svaki R^a i R^b vodik.
- 10 10. Spoj prema patentnom zahtjevu 4 ili zahtjevu 5 ili bilo kojem od patentnih zahtjeva 6 do 9 kada su ovisni o patentnom zahtjevu 4 ili zahtjevu 5, **naznačen time, da** q je 0 ili 1.
11. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time, da** se spoj bira od sljedećih spojeva:

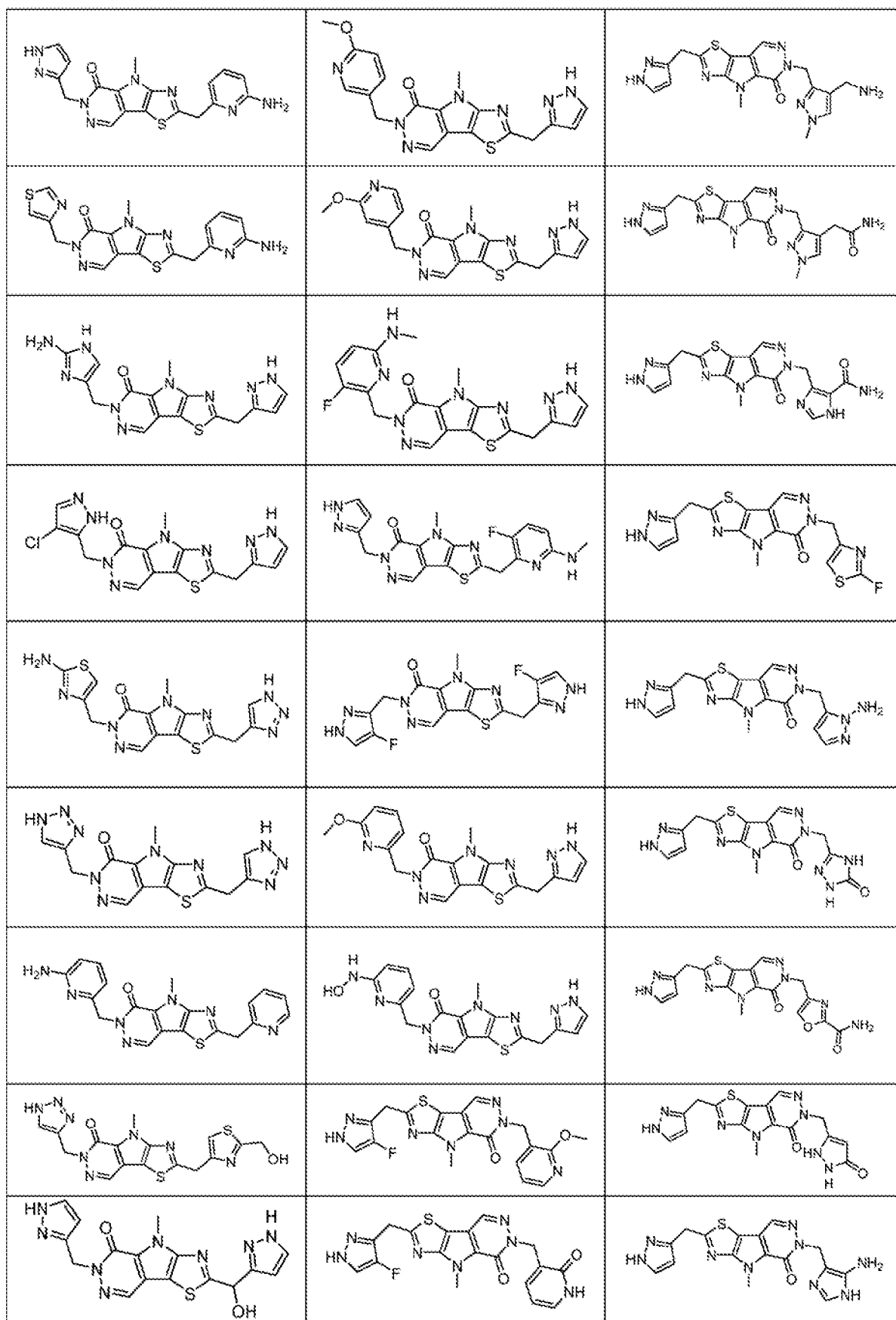
		
		
		
		
		
		
		
		
		



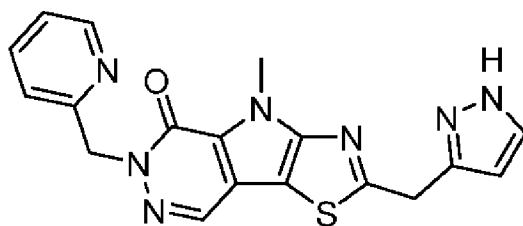




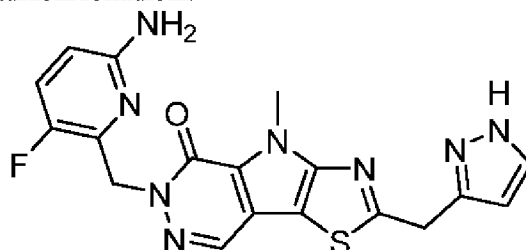




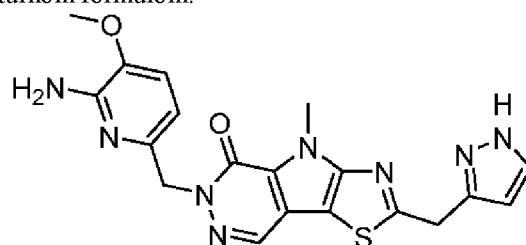
12. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time**, da je spoj predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



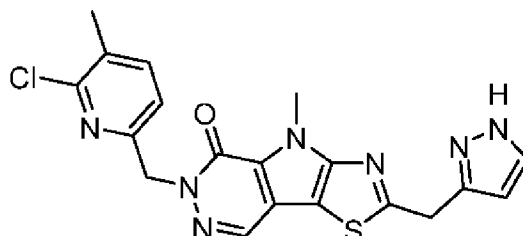
13. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



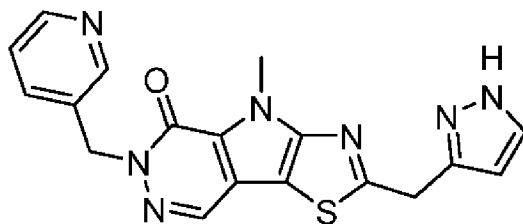
- 5 14. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



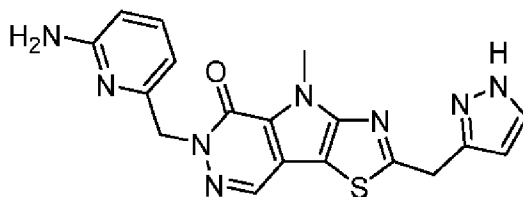
15. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



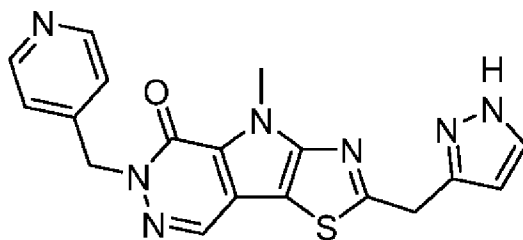
- 10 16. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



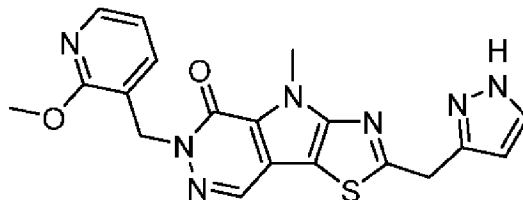
- 15 17. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



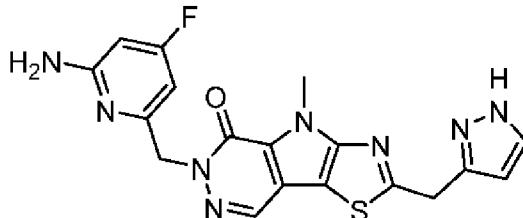
18. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



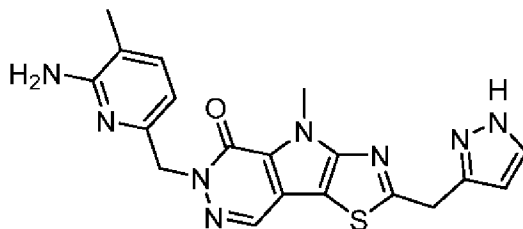
19. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



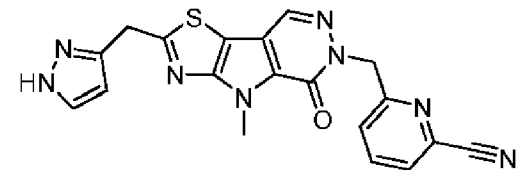
- 5 20. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



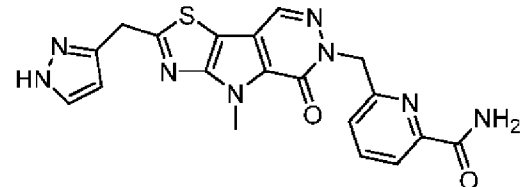
21. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



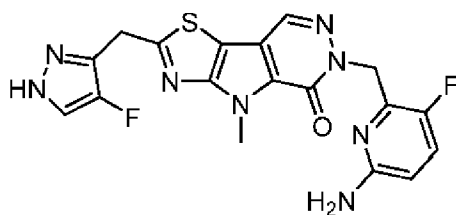
- 10 22. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



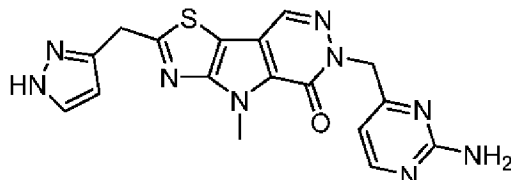
- 15 23. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



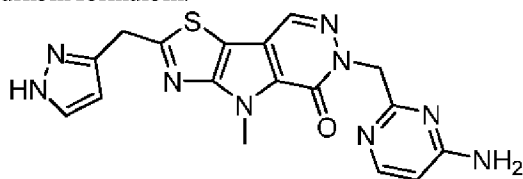
24. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



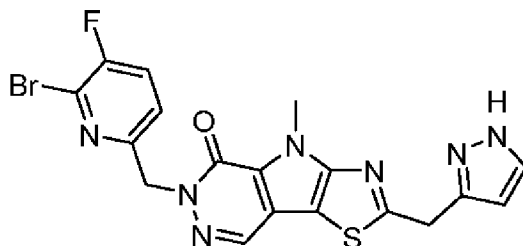
25. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



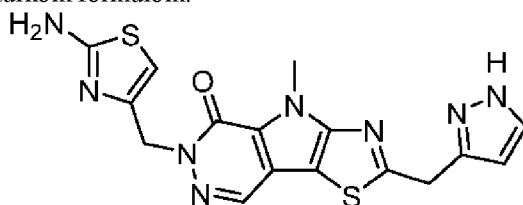
- 5 26. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



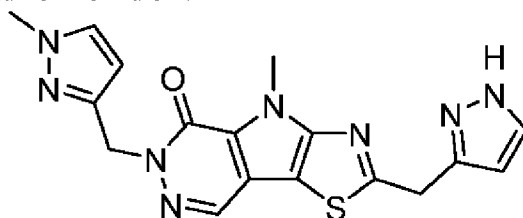
27. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



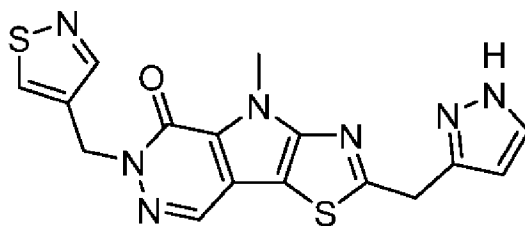
- 10 28. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



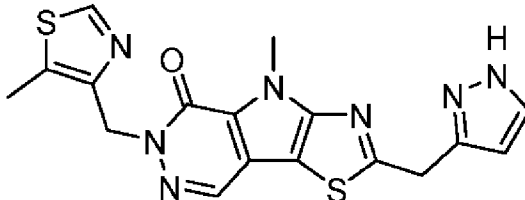
- 15 29. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



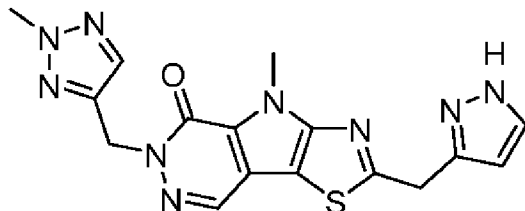
30. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



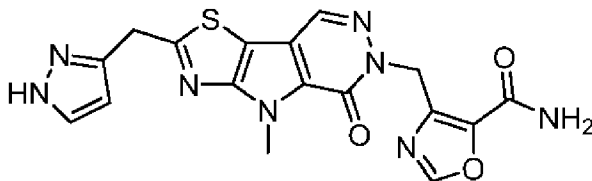
31. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



32. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



33. Spoj prema patentnom zahtjevu 11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da je spoj** predstavljen sljedećom strukturnom formulom:



34. Farmaceutski pripravak, **naznačen time, da** sadrži učinkovitu količinu spoja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 33 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, i farmaceutski prihvatljiv nosač.
35. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 33 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; ili farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 34, **naznačen time, da je** za uporabu u postupku liječenja anemije; pri čemu postupak obuhvaća davanje pojedincu učinkovite količine spoja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 33 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli; ili farmaceutskog pripravka prema patentnom zahtjevu 34.
36. Spoj, farmaceutski prihvatljiva sol ili farmaceutski pripravak, za uporabu prema patentnom zahtjevu 35, **naznačeni time, da se** kod anemije radi o diseritropoetskoj anemiji.
37. Spoj, farmaceutski prihvatljiva sol ili farmaceutski pripravak, za uporabu prema patentnom zahtjevu 35, **naznačeni time, da se** kod anemije radi o hemolitičkoj anemiji; opcionalno pritom hemolitička anemija je nasljedna i/ili urođena hemolitička anemija, stečena hemolitička anemija, ili anemija kao dio višestruke sistavne bolesti.
38. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 33 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; ili farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 34, **naznačen time, da je** za uporabu u postupku liječenja bolesti srpastih stanica; pri čemu postupak obuhvaća davanje pojedincu učinkovite količine spoja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 33 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli; ili farmaceutskog pripravka prema patentnom zahtjevu 34.
39. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 33 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; ili farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 34, **naznačen time, da je** za uporabu u postupku liječenja talasemije, poželjno beta-talasemije, nasljedne sferocitoze, nasljedne eliptocitoze, abetalipoproteinemije ili Bassen-Kornzweigovog sindroma, bolesti srpastih stanica, paroksizmalne noćne hemoglobinurije, stečene hemolitičke anemije, ili anemije kod kroničnih bolesti; pri čemu postupak obuhvaća davanje pojedincu učinkovite količine spoja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 33 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli; ili farmaceutskog pripravka prema patentnom zahtjevu 34.