



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3658142 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 27/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.08.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.17
(86)	European Application Nr.	18838277.4
(86)	European Filing Date	2018.07.27
(87)	The European Application's Publication Date	2020.06.03
(30)	Priority	2017.07.28, US, 201762538443 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	2020.02.12
(73)	Proprietor	Applied Therapeutics, Inc., 545 Fifth Avenue, Suite 1400, New York, NY 10017, USA
(72)	Inventor	SHENDELMAN, Shoshana, 5243 Sycamore Avenue, Riverdale New York 10471, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING GALACTOSEMIA
(56)	References Cited:	WO-A1-2019/023648 WO-A1-2018/200258 US-B2- 9 650 383 WO-A1-89/05791 US-A1- 2013 225 592 US-A1- 2002 068 740 US-A1- 2007 060 533 US-A- 4 939 140 WO-A1-2017/223179 COELHO et al.: "Sweet and sour: an update on classic galactosemia", Journal of Inherited Metabolic Disease, vol. 40, no. 3, 9 March 2017 (2017-03-09), pages 325-342, XP036211636, AYDIN-OZEMIR et al.: "Galactosemia and phantom absence seizures", Journal of Pediatric Neurosciences, vol. 9, no. 3, December 2014 (2014-12), pages 253-256, XP055578513,

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/>

3658142

1

5 Patentkrav

1. Aldose-reduktase-hemmer for bruk i:

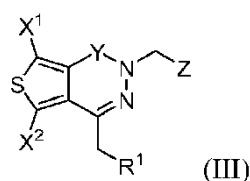
(a) en fremgangsmåte ved behandling av galaktosemi eller forebygging av komplikasjoner knyttet til galaktosemi, omfattende å administrere en terapeutisk virksam mengde av aldose-reduktase-hemmeren til et individ med behov for dette;

10 (b) en fremgangsmåte ved reduksjon av mengden eller nivået av galaktitol hos et individ med galaktosemi, omfattende å administrere en terapeutisk virksam mengde av aldose-reduktase-hemmeren til individet; eller

(c) en fremgangsmåte for behandling av katarakter, omfattende å administrere en terapeutisk virksam mengde av en aldose-reduktase-hemmer til et individ med behov for

15 dette, eventuelt hvor individet med behov for dette har galaktosemi,

hvor aldose-reduktase-hemmeren er en forbindelse med formel (III):



20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

R^1 er CO_2R^2 ;

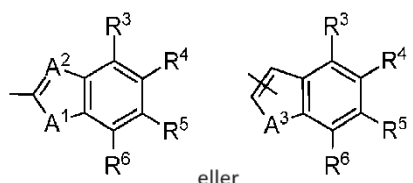
R^2 er H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -hydroksyalkyl eller $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -aminoalkyl;

X^1 er H eller halogen;

X^2 er H eller halogen;

25 Y er en binding, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{C}=\text{NH}$ eller $\text{C}=\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl;

Z er



A^1 er NR^7 , O, S eller CH_2 ;

A^2 er N eller CH;

30 A^3 er NR^7 , O eller S;

R^3 til R^6 uavhengig er hydrogen, halogen, cyano, acyl, haloalkyl, haloalkoksy, haloalkyltio, trifluoracetyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkoksy, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyltio, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylsulfinyl eller $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylsulfonyl; og

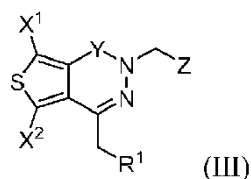
3658142

2

5 R^7 er hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl eller $C(O)O$ -(C_1 - C_4)-alkyl.

2. Aldose-reduktase-hemmer for bruk i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av kognitiv eller nevrologisk mangel knyttet til galaktosemi, omfattende å administrere en terapeutisk virksom mengde av aldose-reduktase-hemmeren til et individ med galaktosemi,

10 hvor aldose-reduktase-hemmeren er en forbindelse med formel (III):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

R^1 er CO_2R^2 ;

15 R^2 er H, (C_1 - C_6)-alkyl, (C_1 - C_6)-hydroksyalkyl eller (C_1 - C_6)-aminoalkyl;

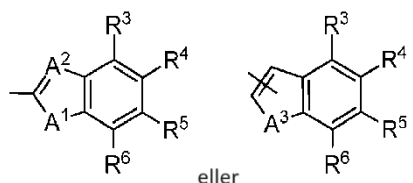
X^1 er H eller halogen;

X^2 er H eller halogen;

Y er en binding, C=O, C=S, C=NH eller C=N(C_1 - C_4)-alkyl;

Z er

20



A^1 er NR^7 , O, S eller CH_2 ;

A^2 er N eller CH;

A^3 er NR^7 , O eller S;

25 R^3 til R^6 uavhengig er hydrogen, halogen, cyano, acyl, haloalkyl, haloalkoksy, haloalkyltio, trifluoracetyl, (C_1 - C_4)-alkyl, (C_1 - C_4)-alkoksy, (C_1 - C_4)-alkyltio, (C_1 - C_4)-alkylsulfinyl eller (C_1 - C_4)-alkylsulfonyl; og

R^7 er hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl eller $C(O)O$ -(C_1 - C_4)-alkyl.

30 3. Aldose-reduktase-hemmer for bruk ifølge krav 2, hvor den kognitive eller nevrologiske mangelen knyttet til galaktosemi er språkdysfunksjon.

3658142

3

5 4. Aldose-reduktase-hemmer for bruk ifølge krav 2, hvor den kognitive eller nevrologiske mangelen knyttet til galaktosemi er motorisk ataksi.

5. Aldose-reduktase-hemmer for bruk ifølge krav 2, hvor den kognitive eller nevrologiske mangelen knyttet til galaktosemi er kognitiv dysfunksjon.

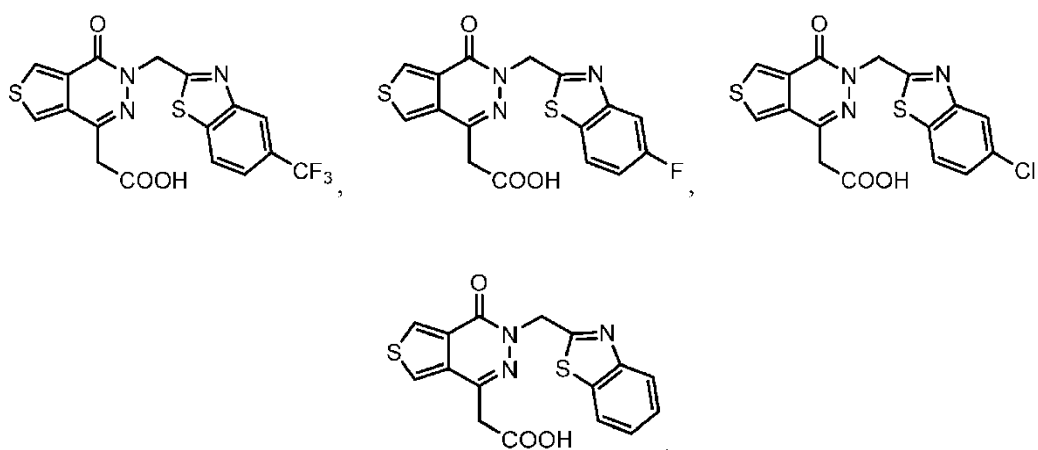
10

6. Aldose-reduktase-hemmer for bruk ifølge krav 2, hvor den kognitive eller nevrologiske mangelen knyttet til galaktosemi er pseudomotorisk cerebri.

7. Aldose-reduktase-hemmer for bruk ifølge krav 2, hvor den kognitive eller nevrologiske mangelen knyttet til galaktosemi er anfall.

15

8. Aldose-reduktase-hemmer for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor aldose-reduktase-hemmeren er valgt fra gruppen bestående av:



og farmasøytisk akseptable salter derav.

25

9. Aldose-reduktase-hemmer for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor individet er et menneske.

10. Aldose-reduktase-hemmer for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor galaktosemien manifesterer seg hos individet som økte alditolnivåer i blod, urin eller intraokulært fluid.

30

3658142

4

5 11. Aldose-reduktase-hemmer for bruk ifølge krav 10, hvor alditolet er galaktitol, myoinositol eller sorbitol.

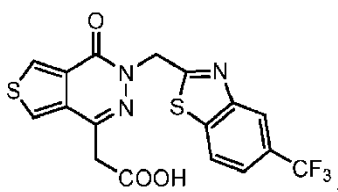
12. Aldose-reduktase-hemmer for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor galaktosemien manifesterer seg hos individet som økt levercirrhose, netthinneforstyrrelse, makulært ødem, øyekatarakt, eggstokkdysfunksjon, muskel -eller nervedysfunksjon, retinopati, nevropati, svekket nerveimpulsledning eller psykisk utviklingshemming.

10

13. Aldose-reduktase-hemmer for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor galaktosemien er Galaktosemi type I (GALT-mangel), Galaktosemi type II (GALK-mangel) eller

15 Galaktosemi type III (GALE-mangel).

14. Aldose-reduktase-hemmer for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor aldose-reduktase-hemmeren er forbindelse B:



20

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.