



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2767537 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01)
C07D 487/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

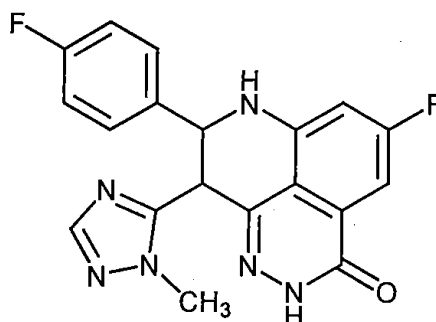
(21)	Translation Published	2017.09.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.04.12
(86)	European Application Nr.	14154664.8
(86)	European Filing Date	2009.07.27
(87)	The European Application's Publication Date	2014.08.20
(30)	Priority	2008.08.06, US, 86687 P 2009.02.09, US, 151036 P 2009.04.27, US, 173088 P
(84)	Designated Contracting States:	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 SE SI SK SM TR
(62)	Divided application	EP2326650, med inndato 2009.07.27
(73)	Proprietor	Medivation Technologies, Inc., 525 Market Street, 36th Floor, San Francisco, CA 94105, US-USA
(72)	Inventor	Wang, Bing, 2041 Mandelay Place, San Jose, CA 95138, US-USA Chu, Daniel, 3767 Benton Street, Santa Clara, CA 95051, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	Dihydropyridophthalazinone inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)
(56)	References Cited:	WO-A1-96/29327 WO-A2-2004/105700 US-A- 5 328 905 US-A1- 2004 106 631 MERCHANT ET AL.: "Synthesis of benzoquinolizine derivatives", INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 26B, no. 1-12, 1987, pages 471-472, XP009156296,

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 som har formelen:

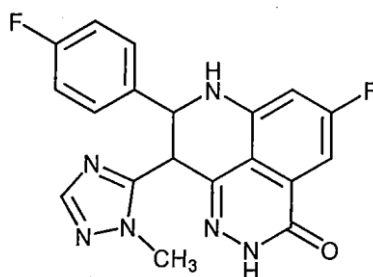


eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er
 - (i) (8R,9S)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller
 - (ii) (8S,9R)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er (8S,9R)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge krav 1 med formelen



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer, hjelpestoff, bindemiddel eller fortynningsmiddel.

5. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 4, hvori forbindelsen er

(i) (8R,9S)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

5 (ii) (8S,9R)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Sammensetningen ifølge krav 5, hvori forbindelsen er (8S,9R)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

7. Sammensetningen ifølge krav 4 eller 5, hvori sammensetningen er egnet for oral, bukkal, sublingual, intravenøs, inhalering, nasal, injeksjon, topisk, oftalmisk, rektal, parenteral, eller transdermal administrering.

8. Sammensetningen ifølge krav 7, hvori sammensetningen er egnet for oral administrering.

15

9. Sammensetningen ifølge krav 8, hvori sammensetningen egnet for oral administrering er i en enhetsdoseringsform, eventuelt hvori doseringsenheten er en tablett, pulver, pille, dragee, kapsel, væske, gel, sirup, eliksir, oppslemming eller suspensjon.

10. Sammensetningen ifølge krav 9, hvori enhetsdoseringsformen omfatter fra omtrent 1 til 50 mg av forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet eller solvatet derav.

20

11. Sammensetningen ifølge krav 8, hvori sammensetningen for oral administrering er:

(i) i en dose på fra omtrent 0,01 til omtrent 2,5 mg/kg av forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet eller solvatet derav, administrerbar som en daglig dose; eller

25

(ii) i en dose på omtrent 0,5 mg til omtrent 100 mg av forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet eller solvatet derav, eventuelt administrerbar i oppdelte doser opptil fire ganger om dagen eller i en utvidet frigjøringsform.

12. Forbindelsen ifølge krav 1-3 eller sammensetningen ifølge ett av kravene 4-11 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft.

13. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12, hvori fremgangsmåten omfatter administreringen av forbindelsen eller sammensetningen
5 samtidig eller etter sekvensielt med ioniserende stråling, ett eller flere kjemoterapeutiske midler, eller en kombinasjon derav.

14. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12, hvori kreften velges fra gruppen som består av brystkreft, eggstokkreft, en svulst i endometriet, cervikalt karsinom, lungekreft, prostatakreft, bukspyttkjertelkreft, en hematologisk kreft, leukemi,
10 tykktarmskreft, en tarmsvulst, et glioblastom, et lymfom og et melanom.

15. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 14, hvori kreften velges fra gruppen som består av brystkreft, eggstokkreft, lungekreft, prostatakreft, bukspyttkjertelkreft, tykktarmskreft og glioblastom.

16. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 13, hvori ett eller
15 flere kjemoterapeutiske midler uavhengig

(i) velges fra alemtuzumab, arsenikktrioksid, pegylert asparaginase, ikke-pegylert asparaginase, bevacizumab, cetuksimab, cisplatin, kladribin, daunorubicin/dokсорubicin/idarubicin, irinotekan, fludarabin, 5-fluoruracil, gemtuzumab, metotreksat, Paclitaxel™, taksol, temozolomid, tioguanin, en antiøstrogenhormonanalogue,
20 en antiandrogen hormonanalogue, en gonadotropinfrigjørende hormonanalogue, alfa interferon, busulfan, melfalan, mekloretoamin, tretinoin, irinotekan, topotekan, gefinitinib, imatinib, allopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron, og dronabinol; eller

(ii) et alkyleringsmiddel eller en topoisomerase-1-hemmer, eventuelt hvori alkylerings- eller topoisomerase-1-hemmeren er metylmetansulfonat, temozolomid,
25 dakarbazin (DTIC), Topotecan, Irinotecan, Rubitecan, Exatecan, Lurtotecan, Gimetecan, Diflomotecan (homokamptoteciner), et 7-substituert ikke-silatekan, 7-silylkamptotecin, BNP 1350 eller XR 11576/MLN 576; eller

(iii) irinotekan, cisplatin eller temozolomid.

17. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge kravene 12 til 16, hvori kreften er mangelfull i den homologe rekombinasjonsavhengige (HR-avhengige) DNA-dobbeltrådede bruddreparasjonsveien (DSB-reparasjonsveien).

18. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 17, hvori kreften
5 omfatter én eller flere kreftceller:

(i) som har en redusert eller avskaffet evne til å reparere DNA DSB ved HR i forhold til normale celler, hvori kreftcellene eventuelt har en BRCA1- eller BRCA2-mangelfull fenotype, hvori kreftcellene videre eventuelt er mangelfulle i BRCA1 eller BRCA2; eller

10 (ii) mangelfulle i proteiner involvert i DNA DSB-reparasjon ved HR, hvori kreftcellene eventuelt er mangelfulle i ATM, Rad51, Rad52, Rad54, Rad50, MRE11, NBS1, XRCC2, XRCC3, cABL, RPA, CtIP og MBC.

19. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 17, hvori individet
15 som skal behandles er heterozygot for:

(i) en mutasjon i et gen som koder for en komponent av den HR-avhengige DNA DSB-reparasjonsveien; eller

(ii) en mutasjon i BRCA1 og/eller BRCA2.

20. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge kravene 12 til 16, hvori
20 kreften:

(i) er mangelfulle i feiltilpasnings-DNA-reparasjonsveien, eventuelt hvori kreftcellene er mangelfulle i MutS, MutH og MutL; eller

(ii) viser mikrosatellittustabilitet på grunn av reduserte eller svekkede DNA-reparasjonsveier; eller

25 (iii) viser genomisk ustabilitet på grunn av reduserte eller svekkede DNA-reparasjonsveier.