



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2805945 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/10 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

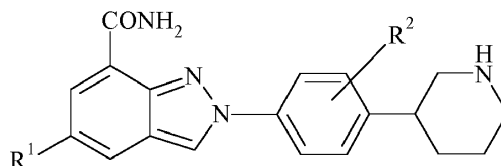
(21)	Translation Published	2019.09.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.04.03
(86)	European Application Nr.	14176452.2
(86)	European Filing Date	2008.01.08
(87)	The European Application's Publication Date	2014.11.26
(30)	Priority	2007.01.10, GB, 0700432 2007.04.02, US, 921310 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 ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
	Designated Extension States:	AL ; BA ; MK ; RS
(62)	Divided application	EP2336120, 2008.01.08
(73)	Proprietor	MSD Italia S.r.l., Via Vitorchiano, 151, 00189 Rome, Italia
(72)	Inventor	Ontoria Ontoria, Jesus Maria, MSD Italia S.r.l.Via Vitorchiano 151, CAP 00189 Rome, Italia Scarpeli, Rita, MSD Italia S.r.l.Via Vitorchiano 151, CAP 00189 Rome, Italia Schultz-Fademrecht, Carsten, MSD Italia S.r.l.Via Vitorchiano 151, CAP 00189 Rome, Italia Jones, Philip, Merck & Co., Inc.33 Avenue Louis Pasteur, Boston, MA 02115-5727, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	Amide substituted indazoles as poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) inhibitors
(56)	References Cited:	WO-A-00/26192 WO-A-2006/003146 WO-A-2007/113596 WO-A-2007/041357 PEUKERT S ET AL: "New inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 200411 GB, vol. 14, no. 11, November 2004 (2004- 11), pages 1531-1551, XP002475387, ISSN: 1354-3776

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. Kombinasjon som omfatter en forbindelse med formel I:



(I)

hvor:

R¹ er hydrogen eller fluor; og

R² er hydrogen eller fluor;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, stereoisomer eller tautomer derav og ett eller flere anti-kreftmidler.

2. Kombinasjon ifølge krav 1, hvor anti-kreftmidlene velges fra HDAC-inhibitorer, østrogenreseptormodulatorer, androgenreseptormodulatorer, retinoidreseptormodulatorer, cytotoxiske/cytostatiske midler, antiproliferative midler, prenyl-protein-transferaseinhibitorer, HMG-CoA-reduktaseinhibitorer, HIV-proteaseinhibitorer, reverstranskriptaseinhibitorer og andre angiogeneseinhibitorer, inhibitorer av celleproliferasjon og overlevelsessignaler, apoptoseinduserende midler og midler som forstyrrer cellesyklussjekkpunkter.

3. Kombinasjonen ifølge krav 1, hvor anti-kreftmidlene er valgt fra:

HDAC-inhibitorer valgt fra suberoylanilidhydroksaminsyre (SAHA), LAQ824, LBH589, PXD101, MS275, FK228, valproinsyre, smørsyre og CI-994;

østrogenreseptormodulatorer valgt fra tamoksifen, raloksifen, idoksifen, LY353381, LY117081, toremifen, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetyl-1-oksopropoksy-4-metyl-2-[4-[2-(1-piperidiny)etoksy]fenyl]-2*H*-1-benzopyran-3-yl)]-fenyl-2,2-dimetylpropanoat, 4,4'-dihydroksybenzofenon-2,4-dinitrofenyl-hydrazon, og SH646;

androgenreseptormodulatorer valgt fra finasterid og andre 5α-reduktaseinhibitorer, nilutamid, flutamid, bicalutamid, liarozol og abirateronacetat;

retinoidreseptormodulatorer valgt fra beksaroten, tretinoin, 13-cis-retinsyre,

9-cis-retinsyre, α-difluormetylnitrit, ILX23-7553, trans-*N*-(4'-hydroksyfenyl)retinamid, og *N*-4-karboksyfenylretinamid;

cytotoxiske/cytostatiske midler valgt fra alkyleringsmidler, tumornekrosefaktorer, interkalatorer, hypoksiaktiverbare forbindelser, mikrotubulininhibitorer/mikrotubul-stabiliserende midler, inhibitorer av mitotiske kinesiner, inhibitorer av kinaser involvert i

mitotisk progresjon, antimetabolitter, biologiske responsmodifikatorer, hormonelle/anti-hormonelle terapeutiske midler, hematopoietiske vekstfaktorer, monoklonale antistoffmålrettede terapeutiske midler, topoisomeraseinhibitorer, proteasominhibitorer og ubikvitinligaseinhibitorer;

- 5 antiproliferative midler valgt fra antisense RNA- og DNA-oligonukleotider så som G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, og INX3001, og antimetabolitter så som enocitabin, karmofur, tegafur, pentostatin, doksifluridin, trimetreksat, fludarabin, capecitabin, galocitabin, cytarabinokfosfat, fosteabinnatriumhydrat, raltitreksed, paltitreksid, emitefur, tiazofurin, decitabin, nolatreksed, pemetreksed, nelzarabin,
- 10 2'-deoksy-2'-metylidencytidin, 2'-fluormetylen-2'-deoksycytidin, *N*-[5-(2,3-dihydro-benzofuryl)sulfonyl]-*N'*-(3,4-diklorfenyl)urea, *N*-6-[4-deoksy-4-[*N*2-[2(E), 4(E)-tetradekadienoyl]glycylamino]-L-glysero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenin, aplidin, ekteinascidin, troksacitabin, 4-[2-amino-4-okso-4,6,7,8-tetrahydro-3*H*-pyrimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-yl-(*S*)-etyl]-2,5-tienoyl-L-glutaminsyre, aminopterin, 5-fluoruracil,
- 15 alanosin, 11-acetyl-8-(karbamoyloksymetyl)-4-formyl-6-metoksy-14-oksa-1,11-diazatetrasyklo(7.4.1.0.0)-tetradeka-2,4,6-trien-9-yl-eddiksyreester, swainsonin, lometreksol, deksrazoksan, metioninase, 2'-cyano-2'-deoksy-N-4-palmitoyl-1-B-D-arabinofuranosylcytosin og 3-aminopyridin-2-karbokaldehyd-tiosemikarbazon; HMG-CoA-reduktaseinhibitorer valgt fra lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin
- 20 og atorvastatin;
- prenyl-transferaseinhibitor valgt fra farnesyl-proteintransferase (FPTase), geranylgeranyl-proteintransferase type I (GGPTase-I), og geranylgeranyl-proteintransferasetype II (GGPTase-II, også kalt Rab GGPTase);
- angiogeneseinhibitorer valgt fra tyrosinkinaseinhibitorer, så som inhibitorer av
- 25 tyrosinkinasereseptorene Flt-1 (VEGFR1) og Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibitorer av epidermalavledede fibroblastavledede eller blodplateavledede vekstfaktorer, inhibitorer av MMP (matriksmetallprotease), integrinblokkere, interferon- α , interleukin-12, pentosanpolysulfat, syklooksygenaseinhibitorer, inkludert ikke-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAID-er) så som aspirin og ibuprofen, så vel som selektive
- 30 syklooksygenase-2-inhibitorer så som celecoxib og rofecoxib, steroidale anti-inflammatoriske midler (så som kortikosteroider, mineralokortikoider, deksametason, prednison, prednisolon, metylpred, betametason), karboksyamidotriazol, kombretastatin A-4, skvalamin, 6-O-kloracetylkarbonyl)-fumagillol, talidomid, angiostatin, troponin-1, angiotensin II-antagonister og antistoffer mot VEGF, midler som modulerer eller
- 35 inhiberer koagulasjons- og fibrinolysesystemene, så som heparin, hepariner med lav molekylvekt og karboksypeptidase-U-inhibitorer (også kjent som inhibitorer av aktiv trombinaktiverbar fibrinolyseinhibitor [TAFIa]);

midler som forstyrrer cellesykluskontrollpunkter valgt fra ATR, ATM, Chk1- og Chk2-kinasene og cdk og cdc-kinaseinhibitorer valgt fra 7-hydroksystaurosporin, staurosporin, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) og BMS-387032;

inhibitorer av celleproliferasjon og overlevelsessignaleringsvei valgt fra inhibitorer av

- 5 EGFR (inkludert gefitinib og erlotinib), inhibitorer av ERB-2 (inkludert trastuzumab), inhibitorer av IGFR, inhibitorer av cytokinreseptorer, inhibitorer av MET, inhibitorer av PI3K (inkludert LY294002) serin/treonin-kinaser (inkludert, men ikke begrenset til, inhibitorer av Akt, inhibitorer av Raf-kinase (inkludert BAY-43-9006), inhibitorer av MEK (inkludert CI-1040 og PD-098059) og inhibitorer av mTOR (inkludert Wyeth CCI-779 og
- 10 Ariad AP23573);

apoptose-induserende midler som er aktivatorer av medlemmer i TNF-reseptorfamilien (inkludert TRAIL-reseptorer); og

angiogeneseinhibitorer valgt fra endostatin, ukrain, ranpirnase, IM862,

- 15 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]okt-6-yl(kloracetyl)karbamat, acetyldinanal, 5-amino-1-[[3,5-diklor-4-(4-klorbenzoyl)fenyl]metyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksamid, CM101, skvalamin, kombretastatin, RPI4610, NX31838, sulfatert mannopentaosefosfat, 7,7-(karbonyl-bis[imino-*N*-metyl-4,2-pyrrolokarbonylimino[*N*-metyl-4,2-pyrrol]-karbonylimino]-bis-(1,3-naftalendisulfonat), og 3-[(2,4-dimetylpyrrol-5-yl)metylen]-2-indolinon (SU5416).
- 20

4. Kombinasjon ifølge krav 1, hvori anti-kreftmidlene er valgt fra:

cytotoksiske midler valgt fra syklofosfamid, klorambucilkarmustin (BCNU), lomustin (CCNU), busulfan, treosulfan, sertenef, kakektin, ifosfamid, tasonermin, lonidamin, karboplatin, altretamin, prednimustin, dibromdulcitol, ranimustin, fotemustin, nedaplatin,

25 aroplatin, oksaliplatin, metylmetansulfonat, prokarbazin, dakarbazin, heptaplatin, estramustin, improsulfantosilat, trofosfamid, nimustin, dibrospidiumklorid, pumitepa, lobaplatin, satraplatin, profiromycin, cisplatin, irofulven, deksifosfamid, cis-amindiklor(2-metyl-pyridin)platina, benzyguanin, glufosfamid, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(heksan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platina(II)]bis[diamin(klor)platina (II)]tetraklorid,

30 diarizidinylspermin, arsenikktrioksid, 1-(11-dodecylamino-10-hydroksyundecyl)-3,7-dimetyl-xantin, zorubicin, idarubicin, daunorubicin, bisantren, mitoksantron, pirarubicin, pinafid, valrubicin, amrubicin, doksorubicin, epirubicin, pirarubicin, antineoplaston, 3'-deamino-3'-morfolino-13-deokso-10-hydroksykarminomycin, annamycin, galarubicin, elinafid, MEN10755 og 4-demetoksy-3-deamino-3-aziridinyl-4-metylsulfonyl-

- 35 daunorubicin;

alkyleringsmidler valgt fra nitrogensenneper: syklofosfamid, ifosfamid, trofosfamid og klorambukil; nitrosourear: karmustin (BCNU) og lomustin (CCNU); alkylsulfonater:

busulfan og treosulfan; triazener: dakarbazin og prokarbazin; platinaholdige komplekser: cisplatin, karboplatin, aroplatin og oksaliplatin;

anti-mitotiske midler valgt fra allokokkisin, halikondrin B, kolkisin, kolkisinderivat, dolstatin 10, maytansin, rizoksin, tiokolkisin og tritylcystein;

5 proteasominhibitorer valgt fra laktacystin, bortezomib, epoksomicin og peptidaldehyder så som MG 132, MG 115 og PSI;

mikrotubulinhibitorer/mikrotubulstabiliserende midler valgt fra paklitaksel, vindesinsulfat, vinkristin, vinblastin, vinorelbin, 3',4'-didehydro-4'-deoksy-8'-norvinkaleukoblastin, docetaksol, rhizoksin, dolastatin, mivobulinisetionat, auristatin, cemadotin, RPR109881,

10 BMS184476, vinflunin, kryptofycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-*N*-(3-fluor-4-metoksyfenyl)benzensulfonamid, anhydrovinblastin, *N,N*-dimetyl-L-valyl-L-valyl-*N*-metyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-*t*-butylamid, TDX258, epotilonene og BMS188797;

topoisomeraseinhibitorer valgt fra topotekan, hykaptamin, irinotekan, rubitekan, eksatekan, gimetekan, diflomotekan, silyl-kamptoteciner, 9-aminokamptotecin,

15 kamptotecin, krisnatol, mitomycin C, 6-etoksypropionyl-3',4',-*O*-ekso-benzyliden-kartreusin, 9-metoksy-*N,N*-dimetyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-*kl*]akridin-2-(6*H*)propanamin, 1-amino-9-etyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroksy-4-metyl-1*H*, 12*H*-benzo[*de*]-pyrano-[3',4':*b*,7]-indolizino[1,2*b*]kinolin-10,13(9*H*,15*H*)dion, lurtotekan, 7-[2-(*N*-isopropylamino)etyl]-(20*S*)kamptotecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915,

20 BN80942, etoposidfosfat, teniposid, sobuzoksan, 2'-dimetylamino-2'-deoksy-etoposid, GL331, *N*-[2-(dimetylamino)etyl]-9-hydroksy-5,6-dimetyl-6*H*-pyrido[4,3-*b*]karbazol-1-karboksamid, asulakrin, (5*a*,5*aB*,8*aa*,9*b*)-9-[2-[*N*-[2-(dimetylamino)etyl]-*N*-metylamino]etyl]-5-[4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl]-5,5*a*,6,8,8*a*,9-heksohydrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-*d*)-1,3-dioksol-6-on, 2,3-(metylendioksy)-5-metyl-7-

25 hydroksy-8-metoksybenzo[*c*]-fenantridinium, 6,9-bis[(2-aminoetyl)amino]benzo[*g*]isoguinolin-5,1-*O*-dion, 5-(3-aminopropylamino)-7,10-dihydroksy-2,2-hydroksyetylaminometyl)-6*H*-pyrazolo[4,5,1-*de*]akridin-6-on, *N*-[1-[2(dietylamino)etylamin]-7-metoksy-9-okso-9*H*-tioksanten-4-ylmetyl]formamid, *N*-(2-(dimetylamino)etyl)akridin-4-karboksamid,

30 6-[[2-(dimetylamino)etyl]amino]-3-hydroksy-7*H*-indeno[2,1-*c*]kinolin-7-on, og dimesna; ikke-kamptotecintopoisomerase-1-inhibitorer, så som indolokarbazoler; og duale topoisomerase-I- og II-inhibitorer så som benzofenaziner, XR 20 115761MLN 576 og benzopyridoindoler;

mitotiske kineser valgt fra kinesin KSP, inhibitorer av KSP, inhibitorer av MKLP1,

35 inhibitorer av CENP-E, inhibitorer av MCAK, inhibitorer av Kifl4, inhibitorer av Mphosph1 og inhibitorer av Rab6-KIFL;

inhibitorer av kinaser involvert i mitotisk progresjon valgt fra inhibitorer av aurorakinase, inhibitorer av Polo-lignende kinaser (PLK) (særlig inhibitorer av PLK-1), inhibitorer av bub-1 og inhibitorer av bub-R1;

monoklonalt antistoffmålrettet terapeutisk middel tositumomab (Bexxar); og

- 5 tyrosinkinaseinhibitorer valgt fra N-(trifluormetylfenyl)-5-metylisoksazol-4-karboksamid, 3-[(2,4-dimetylpyrrol-5-yl)metylidenyl]indolin-2-on, 17-(allylamino)-17-demetoksygeldanamycin, 4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7-metoksy-6-[3-(4-morfolinyl)propoksy]kinazolin, N-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazolinamin, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-heksahydro-10-(hydroksymetyl)-10-hydroksy-10
10 9-metyl-9,12-epoksy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-on, SH268, genistein, STI571, CEP2563, 4-(3-klorfenylamino)-5,6-dimetyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinmetansulfonat, 4-(3-brom-4-hydroksyfenyl)amino-6,7-dimetoksykinazolin, 4-(4'-hydroksyfenyl)amino-6,7-dimetoksykinazolin, SU6668, STI571A, N-4-klorfenyl-4-(4-pyridylmetyl)-1-ftalazinamin, og EMD121974.

15

5. Kombinasjon ifølge krav 1, hvori anti-kreftmidlet er abirateronacetat.

6. Kombinasjon ifølge krav 1, hvori anti-kreftmidlet er karboplatin.

- 20 **7.** Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori forbindelsen er: 2-(4-piperidin-3-ylfenyl)-2H-indazol-7-karboksamid; 2-{4-[(3R)-piperidin-3-yl]fenyl}-2H-indazol-7-karboksamid; 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]fenyl}-2H-indazol-7-karboksamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, stereoisomer eller tautomer derav.

25

8. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori forbindelsen er: 2-(4-piperidin-3-ylfenyl)-2H-indazol-7-karboksamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller tautomer derav.

- 30 **9.** Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori forbindelsen er: 2-{4-[(3R)-piperidin-3-yl]fenyl}-2H-indazol-7-karboksamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller tautomer derav.

- 10.** Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori forbindelsen er:
35 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]fenyl}-2H-indazol-7-karboksamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller tautomer derav.

11. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en kombinasjon av et hvilket som helst foregående krav i forbindelse med en farmasøytisk akseptabel bærer.

12. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse i terapi.

5

13. Anvendelsen av en kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for fremstillingen av et medikament for behandling eller forebygging av tilstander som kan lindres ved inhibering av poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).

10 **14.** Anvendelsen av en kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av kreft, inflammatoriske sykdommer, reperfusjonsskader, iskemiske tilstander, hjerneslag, nyresvikt, kardiovaskulære sykdommer, andre karsykdommer enn kardiovaskulære sykdommer, diabetes, nevrodegenerative sykdommer, retrovirusinfeksjon, retinal skade eller
15 hudaldring og UV-indusert hudskade.

15. Anvendelsen av en kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av kreft.

20 **16.** Anvendelsen ifølge krav 15, hvori kreften er en kreft som er mangelfull i homolog rekombinasjon (HR)-avhengig DNA DSB-reparasjonsaktivitet.

17. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse ved behandling eller forebygging av tilstander som kan lindres ved inhibering av
25 poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).

18. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse ved behandling eller forebygging av kreft, inflammatoriske sykdommer, reperfusjonsskader, iskemiske tilstander, hjerneslag, nyresvikt, kardiovaskulære sykdommer, andre
30 karsykdommer enn kardiovaskulære sykdommer, diabetes, nevrodegenerative sykdommer, retrovirusinfeksjon, retinal skade eller hudaldring og UV-indusert hudskade.

19. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse ved behandling eller forebygging av kreft.

35

20. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse ved behandling eller forebygging av kreft som er mangelfull i homolog rekombinasjon (HR)-avhengig DNA DSB-reparasjonsaktivitet.