



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3150610 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 487/06 (2006.01)**  
**A61K 31/55 (2006.01)**  
**A61K 45/06 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**  
**C07C 57/145 (2006.01)**  
**C07C 309/19 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(21) Translation Published 2020.01.13

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2019.07.31

(86) European Application Nr. 16183844.6

(86) European Filing Date 2011.02.10

(87) The European Application's Publication Date 2017.04.05

(30) Priority 2010.02.12, US, 304277 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

(62) Divided application EP2534153, 2011.02.10

(73) Proprietor Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA

(72) Inventor BASFORD, Patricia Ann, Pfizer Global Research & Development Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Storbritannia  
CAMPETA, Anthony Michael, 12 Deer Lane, Ledyard, CT 06339, USA  
GILLMORE, Adam, Pfizer Global Research & Development Ramsgate road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Storbritannia  
JONES, Matthew Cameron, Pfizer Global Research & Development Ramsgate road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Storbritannia  
KOUGOULOS, Eleftherios, 4407 Hopson Road Apartment 2308, Morrisville, NC 27560, USA  
LUTHRA, Suman, Pfizer Global Research & Development Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA  
WALTON, Robert, Pfizer Global Research & Development Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Storbritannia

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

---

(54) Title **SALTS AND POLYMORPHS OF 8-FLUORO-2-4-[(METHYLAMINOMETHYL)PHENYL]-1,3,4,5-TETRAHYDRO-6H-AZEPINO[5,4,3-CD]INDOL-6-ONE**

(56) References

Cited:

WO-A1-2004/087713  
US-A1- 2006 074 073

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**

- 5           **1.** Salt for anvendelse i en fremgangsmåte for å hemme poly(ADP-ribose) polymerase- (PARP-) aktivitet hos et pattedyr, der fremgangsmåten omfatter å administrere til pattedyret en terapeutisk effektiv mengde av et salt valgt fra gruppen bestående av et kamsylatsalt av 8-fluor-2-{4-[(metylamino)metyl]fenyl}-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-on og et maleatsalt av 8-fluor-2-{4-[(metylamino)metyl]fenyl}-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-on.
- 10           **2.** Saltet for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori pattedyret har en BRCA1- og/eller BRCA2-mutasjon.
- 15           **3.** Saltet for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1 eller krav 2, hvori fremgangsmåten er en fremgangsmåte for behandling av kreft.
- 20           **4.** Saltet for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori pattedyret har en krefttype valgt fra gruppen bestående av mesoteliom, hepatobiliær kreft, en primærtumor i sentralnervesystemet (CNS), en sekundær CNS-tumor, en primær hjernetumor, en sekundær hjernetumor, lungekreft, benkreft, pankreaskreft, hudkreft, hodekreft, halskreft, kutant melanom, intraokulært melanom, eggstokkreft, tykktarmskreft, endetarmskreft, kreft i analregionen, magekreft, mage-tarmkreft, brystkreft, livmorkreft, karsinom i egglederne, karsinom i endometrium, karsinom i livmorhals, karsinom i vagina, 25 karsinom i vulva, Hodgkins sykdom, kreft i spiserøret, kreft i tynntarmen, kreft i det endokrine systemet, kreft i skjoldbruskkjertelen, kreft i biskjoldbruskkjertelen, kreft i binyren, sarkom i bløtvev, kreft i urinrøret, kreft i penis, prostatakreft, testikkelkreft, kronisk leukemi, akutt leukemi, kronisk myeloid leukemi, lymfocytiske lymfomer, kreft i blæren, kreft i nyren, kreft i urinlederen, 30 nyrecellekarsinom, karsinom i nyrebekkenet, neoplasmer i CNS, primært CNS-lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, spinalaksetumorer, hjernestammegliom, hypofyseadenom, adrenokortikal kreft, galleblærekreft, multippelt myelom, kolangiokarsinom, fibrosarkom, nevroblastom og retinoblastom.
- 35           **5.** Saltet for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori pattedyret har en sykdomstilstand valgt fra gruppen bestående av diabetisk retinopati,

neovaskulært glaukom, revmatoid artritt, psoriasis og aldersrelatert makuladegenerasjon.

5 **6.** Saltet for anvendelse i fremgangsmåten ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse valgt fra gruppen bestående av et antitumormiddel, et antiangiogenesemiddel, en signaltransduksjonshemmer, et antiproliferativt middel, en mitosehemmer, et alkylende middel, en antimetabolitt, interkalerende antibiotika, en vekstfaktorhemmer, en  
10 cellesyklusshemmer, et enzym, en topoisomerasehemmer, en biologisk responsmodifikator, et antistoff, cytotoksika, et antihormon og et antiandrogen; eventuelt hvori antitumormiddelet er valgt fra gruppen bestående av temozolomid, irinotekan, topotekan, cisplatin og doksorubicinhydroklorid.

15 **7.** Saltet for anvendelse i fremgangsmåten ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori saltet er et kamsylatsalt av 8-fluor-2-{4-[(metylamino)metyl]fenyl}-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-on, hvori saltet er krystallin og har et pulverrøntgendiffraksjonsmønster som omfatter topper ved diffraksjonsvinkler ( $2\theta$ ) på  $12,2 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  og  $22,4 \pm 0,2$ , hvori  
20 pulverrøntgendiffraksjonsmønsteret oppnås ved å anvende kobber K-alfa1-røntgenstråler ved en bølgelengde på 1,5406 ångstrøm.

**8.** Saltet for anvendelse i fremgangsmåten ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori saltet er et kamsylatsalt av 8-fluor-2-{4-[(metylamino)metyl]fenyl}-  
25 1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-on, hvori kamsylatet er S-kamsylat eller R-kamsylat.

**9.** Saltet for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori saltet er et kamsylatsalt av 8-fluor-2-{4-[(metylamino)metyl]fenyl}-  
30 1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-on, hvori kamsylatsaltet er et S-kamsylat polymorf form A, hvori polymorfen har et pulverrøntgendiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere, eller to eller flere eller tre topper ved diffraksjonsvinkler ( $2\theta$ ) valgt fra gruppen bestående av  $12,2 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  og  $22,4 \pm 0,2$ , hvori pulverrøntgendiffraksjonsmønsteret  
35 oppnås ved å anvende kobber-K-alfa1-røntgenstråler ved en bølgelengde på 1,5406 ångstrøm.

**10.** Saltet for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori saltet er et maleatsalt av 8-fluor-2-{4-[(metylamino)metyl]fenyl}-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-on, hvori maleatsaltet er valgt fra gruppen bestående av maleat polymorf form A, hvori polymorfen har et pulverrøntgendiffraksjonsmønster som omfatter topper ved diffraksjonsvinkler (2 $\theta$ ) på  $6,0 \pm 0,2$ ,  $20,3 \pm 0,2$  og  $21,7 \pm 0,2$ , hvori pulverrøntgendiffraksjonsmønsteret oppnås ved å anvende kobber-K-alfa1-røntgenstråler ved en bølgelengde på 1,5406 ångstrøm og maleat polymorf form B, hvori polymorfen har et pulverrøntgendiffraksjonsmønster som omfatter topper ved diffraksjonsvinkler (2 $\theta$ ) på  $7,5 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$  og  $24,3 \pm 0,2$ , hvori pulverrøntgendiffraksjonsmønsteret oppnås ved å anvende kobber K-alfa1-røntgenstråler ved en bølgelengde på 1,5406 ångstrøm.

**11.** Saltet for anvendelse i fremgangsmåten ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori saltet er tilveiebrakt i en farmasøytisk sammensetning som administreres i en fast doseringsform; eventuelt hvori den faste doseringsformen er valgt fra gruppen bestående av en tablett, et pulver, en pellet, en pastill og en sugetablett.

**12.** Saltet for anvendelse i fremgangsmåten ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori dosen av det administrerte saltet er fra rundt 0,001 til rundt 1000 mg/kg av kroppsvekten til pattedyret; eventuelt hvori dosen av det administrerte saltet er fra rundt 0,001 til rundt 50 mg/kg av kroppsvekten til pattedyret.

**13.** Anvendelse av et salt valgt fra gruppen bestående av et kamsylatsalt av 8-fluor-2-{4-[(metylamino)metyl]fenyl}-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-on og et maleatsalt av 8-fluor-2-{4-[(metylamino)metyl]fenyl}-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-on i fremstillingen av et medikament for behandlingen av en pattedyrsykdomstilstand mediert av poly(ADP-ribose)polymeraseaktivitet.

**14.** Anvendelsen ifølge krav 13, hvori sykdomstilstanden er kreft; eventuelt der kreften er valgt fra gruppen bestående av mesoteliom, leverkreft, hepatobiliær kreft, en primærtumor i sentralnervesystemet (CNS), en sekundær CNS-tumor, en primær hjernetumor, en sekundær hjernetumor, lungekreft, benkreft, pankreaskreft, hudkreft, hodekreft, halskreft, kutant melanom, intraokulært

melanom, eggstokkreft, tykktarmskreft, endetarmskreft, kreft i analregionen, magekreft, mage-tarmkreft, brystkreft, livmorkreft, karsinom i egglederne, karsinom i endometrium, karsinom i livmorhals, karsinom i vagina, karsinom i vulva, Hodgkins sykdom, kreft i spiserøret, kreft i tynntarmen, kreft i det endokrine systemet, kreft i skjoldbruskkjertelen, kreft i biskjoldbruskkjertelen, kreft i binyren, sarkom i bløtvev, kreft i urinrøret, kreft i penis, prostatakreft, testikkelkreft, kronisk leukemi, akutt leukemi, kronisk myeloid leukemi, lymfocytiske lymfomer, kreft i blæren, kreft i nyren, kreft i urinlederen, nyrecellekarsinom, karsinom i nyrebekkenet, neoplasmer i CNS, primært CNS-lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, spinalaksetumorer, hjernestammegliom, hypofyseadenom, adrenokortikal kreft, galleblærekreft, multippelt myelom, kolangiokarsinom, fibrosarkom, nevroblastom og retinoblastom.

**15.** Anvendelsen ifølge krav 13, hvori sykdomstilstanden er valgt fra gruppen bestående av diabetisk retinopati, neovaskulært glaukom, revmatoid artritt, psoriasis og aldersrelatert makuladegenerasjon.

**16.** Anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 15, hvori saltet er et kamsylatsalt av 8-fluor-2-{4-[(metylamino)metyl]fenyl}-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-on, hvori saltet er krystallin og har et pulverrøntgendiffraksjonsmønster som omfatter topper ved diffraksjonsvinkler ( $2\theta$ ) på  $12,2 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  og  $22,4 \pm 0,2$ , hvori pulverrøntgendiffraksjonsmønsteret oppnås ved å anvende kobber K-alfa1-røntgenstråler ved en bølgelengde på 1,5406 ångstrøm.

**17.** Anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 16, hvori saltet er et kamsylatsalt av 8-fluor-2-{4-[(metylamino)metyl]fenyl}-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-on, hvori kamsylatet er S-kamsylat eller R-kamsylat.

**18.** Anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 15, hvori saltet er et kamsylatsalt av 8-fluor-2-{4-[(metylamino)metyl]fenyl}-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-on, hvori kamsylatsaltet er S-kamsylat polymorf form A, hvori polymorfen har et pulverrøntgendiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere, eller to eller flere eller tre topper ved diffraksjonsvinkler ( $2\theta$ ) valgt fra gruppen bestående av  $12,2 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  og  $22,4 \pm 0,2$ , hvori pulverrøntgendiffraksjonsmønsteret oppnås ved å anvende kobber-K-alfa1-røntgenstråler ved en bølgelengde på 1,5406 ångstrøm.

- 5 **19.** Anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 15, hvori saltet er et maleatsalt av 8-fluor-2-{4-[(metylamino)metyl]fenyl}-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-on, hvori maleatsaltet er valgt fra gruppen bestående av
- 10 maleat polymorf form A, hvori polymorfen har et pulverrøntgendiffraksjonsmønster som omfatter topper ved diffraksjonsvinkler ( $2\theta$ ) på  $6,0 \pm 0,2$ ,  $20,3 \pm 0,2$  og  $21,7 \pm 0,2$ , hvori pulverrøntgendiffraksjonsmønsteret oppnås ved å anvende kobber K-alfa1-røntgenstråler ved en bølgelengde på 1,5406 ångstrøm og maleat polymorf form
- 10 B, hvori polymorfen har et pulverrøntgendiffraksjonsmønster som omfatter topper ved diffraksjonsvinkler ( $2\theta$ ) på  $7,5 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$  og  $24,3 \pm 0,2$ , hvori pulverrøntgendiffraksjonsmønsteret oppnås ved å anvende kobber K-alfa1-røntgenstråler ved en bølgelengde på 1,5406 ångstrøm.