



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2190429 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.07.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.04.20
(86)	European Application Nr.	08830619.6
(86)	European Filing Date	2008.09.10
(87)	The European Application's Publication Date	2010.06.02
(30)	Priority	2007.09.10, US, 971144 P 2007.12.13, US, 13372
(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
(73)	Proprietor	Boston Biomedical, Inc., 640 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139, US-USA
(72)	Inventor	LI, Chiang, Jia, Unit 16068 Museum Way, Cambridge, MA 02141, US-USA JIANG, Zhiwei, 27 Kettle Plain Road, StowMA 01775, US-USA ROGOFF, Harry, 55 Walnut Rd., Wrentham, MA 02093, US-USA LI, Youzhi, 37 Woodridge Road, WestwoodMA 02090, US-USA LIU, Jifeng, 23 Nathaniel Rd., WinchesterMA 01890, US-USA LI, Wei, 18 Oak Street, WaylandMA 01778, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, DK-5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	A NOVEL GROUP OF STAT3 PATHWAY INHIBITORS AND CANCER STEM CELL PATHWAY INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A2-2004/026253 WO-A2-2005/033048 WO-A2-2006/056399 WO-A2-2006/113790 WO-A2-2007/100640 WO-A2-2007/115269 US-A1- 2004 006 009 US-A1- 2005 010 060 US-A1- 2006 019 256 US-A1- 2006 099 251 US-A1- 2006 222 696 US-A1- 2006 247 318 US-A1- 2007 060 521 YAO ET AL.: "Experimental study on the growth inhibition of bladder cancer cells by signal conduction blocker AG490", JOURNAL OF CLINICAL UROLOGY, vol. 21, no. 5, May 2006 (2006-05), pages 379-382, XP002661522, CLARKE MICHAEL F ET AL: "Cancer stem cells--perspectives on current status and future

- directions: AACR Workshop on cancer stem cells.", CANCER RESEARCH, vol. 66, no. 19, 1 October 2006 (2006-10-01), pages 9339-9344, XP002661633, ISSN: 1538-7445
- KATOH MASUKO ET AL: "STAT3-induced WNT5A signaling loop in embryonic stem cells, adult normal tissues, chronic persistent inflammation, rheumatoid arthritis and cancer (Review)", INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE, vol. 19, no. 2, 1 February 2007 (2007-02-01), pages 273-278, XP009090900, SPANDIDOS PUBLICATIONS, GR ISSN: 1107-3756
- Colman et al.: "Effect of a small molecule inhibitor of the JAK2/STAT3 pathway on self-renewal of glioblastoma stem cells", Journal of Clinical Oncology, vol. 26, no. 15S May 2008 (2008-05), XP002661523, Retrieved from the Internet: URL:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/2003?sid=22d20bba-d0ca-4739-a434-779df098ec93 [retrieved on 2010-10-17]
- FRANK DAVID A: "STAT3 as a central mediator of neoplastic cellular transformation", CANCER LETTERS, vol. 251, no. 2, June 2007 (2007-06), pages 199-210, XP022059608, ISSN: 0304-3835
- ZHOU JIANGBING ET AL: "Activation of the PTEN/mTOR/STAT3 pathway in breast cancer stem-like cells is required for viability and maintenance", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 104, no. 41, October 2007 (2007-10), pages 16158-16163, XP002661526, ISSN: 0027-8424 -& ZHOU JIANGBING ET AL: "Corrections: Activation of the PTEN/mTOR/STAT3 pathway in breast cancer stem-like cells is required for viability and maintenance", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 104, no. 49, 4 December 2007 (2007-12-04), XP002662722,
- HIRAI KEI-ICHI ET AL: "Furanonaphthoquinone analogs possessing preferential antitumor activity compared to normal cells", CANCER DETECTION AND PREVENTION, vol. 223, no. 6, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 539-550, XP009152976, ELSEVIER SCIENCE ISSN: 0361-090X
- DESMOND JULIAN C ET AL: "The synthetic furanonaphthoquinone induces growth arrest, apoptosis and differentiation in a variety of leukaemias and multiple myeloma cells", BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, vol. 131, no. 4, November 2005 (2005-11), pages 520-529, XP002661429, ISSN: 0007-1048
- KOYAMA ET AL.: 'Micellar electrokinetic chromatography (MEKC) separation of furanonaphthoquinones from *Tabebuia impetiginosa*' CHEM.PHARM.BULL. vol. 48, no. 6, June 2000, TOKYO, pages 873 - 875, XP002553570
- SOLORZANO ET AL.: 'Decreased glycolytic metabolism accelerates apoptosis in response to 2-acetyl furanonaphthoquinone in K1735 melanoma irrespective of bcl-2 overexpression' CANCER BIOL.THER. vol. 4, no. 3, March 2005, pages 329 - 335, XP008132345

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. Sammensetning omfattende (i) en forbindelse valgt fra gruppen som består av 2-acetyl-7-klor-nafto[2,3-b]furan-4,9-dion, 2-acetyl-7-fluor-nafto[2,3-b]furan-4,9-dion, 2-acetyl-nafto[2,3-b]furan-4,9-dion, 2-etyl-nafto[2,3-b]furan-4,9-dion, fosforsyremono-[1-(4,9-diokso-3a,4,9,9a-tetrahydro-nafto[2,3-b]furan-2-yl)-vinyl]ester, og fosforsyre 1-(4,9-diokso-3a,4,9,9a-tetrahydro-nafto[2,3-b]furan-2-yl)-vinylesterdimetylester og et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav og (ii) en eksipient, bærer eller fortynningsmiddel for anvendelse ved å hemme en kreftstamcelle for å behandle en kreft som er kjent for å ha kreftstamceller og for å ha avvikende Stat3-reaksjonsveitaktivitet i et individ med behov derav, der eksipienten, bæreren eller fortynningsmidlet omfatter:
 - et lipid valgt fra gruppen som består av fosfolipid, syntetisk fosfatidylkolin, naturlig fosfatidylkolin, sfingomyelin, ceramid, fosfatidyletanolamin, fosfatidylglyserol, fosfatidinsyre kolesterol, kolesterol sulfat og haptene og polyetylen glykol (PEG) konjugerte lipider for intravenøs avlevering, eller
 - et voksmateriale valgt fra gruppen som består av mono-, di- eller triglyserider, mono-, di-fettsyreester av PEG, PEG-konjugert vitamin E, og Gelucire for oral avlevering, eller
 - eksipienten, bæreren eller fortynningsmidlet er i en form valgt fra gruppen som består av micellær emulsjon, suspensjon og nanopartikkelsuspensjon og videre omfatter human albumin for intravenøs avlevering.
2. Sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori sammensetningen hemmer kreftstamcelleselvfornyelse.
3. Sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1 hvori sammensetningen dreper kreftstamceller.
4. Forbindelsen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori kreften velges fra gruppen som består av brystkreft, hode- og halskreft, lungekreft, eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, kolorektalt karsinom, prostatakreft, melanom, sarkom, leverkreft, hjernetumorer, multipel myelom og leukemi.
5. Sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori kreften er metastatisk, refraktorisk for kjemoterapi eller strålebehandling, eller gjenoppbluset etter innledende behandling.
6. Sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori kreften velges fra gruppen som består av leverkreft, hode- og halskreft, bukspyttkjertelkreft, magekreft, nyrekreft, sarkom, multipel myelom, metastatisk brystkreft, leukemi, lymfom, spiserørskreft, hjernetumor, gliom, blærekreft, endometriekreft, tyreoidkreft, gallegangkreft, beinkreft, øyekreft (retinoblastom), galleblærekreft, hypofysekreft, tykktarmskreft, kolorektalkreft, spyttkjertelkreft, kreft i nesesvelget, brystkreft, lungekreft, prostatakreft, eggstokkreft, nevroblastom, cervixkreft, melanom og hudkreft.
7. Sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 6, hvori kreften er kolorektalkreft.
8. Sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 6, hvori kreften er magekreft.

9. Sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 6, hvori kreften er spiserørskreft.
10. Sammensetningen for anvendelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori sammensetningen administreres oralt og ikke mer enn fire ganger om dagen (QID).
11. Sammensetningen for anvendelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori sammensetningen anvendes ved en dosering fra rundt 1 mg/m² til rundt 50 000 mg/m² (PO).
12. Sammensetningen for anvendelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori sammensetningen anvendes ved en dosering fra rundt 10 mg/m² til rundt 50 000 mg/m² (PO).
13. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er 2-acetylnafto[2,3-b]furan-4,9-dion.