



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2194987 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.10.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.05.18
(86)	European Application Nr.	08830471.2
(86)	European Filing Date	2008.09.10
(87)	The European Application's Publication Date	2010.06.16
(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	JIANG, Zhiwei, 27 Kettle Plain Road, StowMA 01775, US-USA LI, Chiang, Jia, Unit 16068 Museum Way, Cambridge, MA 02141, US-USA LI, Wei, 18 Oak Street, WaylandMA 01778, US-USA LEGGETT, David, 5 Lincoln Street, MiltonMA 02186, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, DK-5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	NOVEL STAT3 PATHWAY INHIBITORS AND CANCER STEM CELL INHIBITORS
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 860 103 WO-A2-99/62909 WO-A2-2004/026253 US-B1- 6 337 346 US-B2- 6 828 337 DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CHEN, CHENG CHANG ET AL: "Constituents of Markhamia hildebrandtii (Baker) Sprague and their antitumor activity", XP002661423, retrieved from STN Database accession no. 1986:568912 & HUAXUE , 44(2), 61-4 CODEN: HUHSA2; ISSN: 0441-3768, 1986, GAFNER S ET AL: "ANTIFUNGAL AND ANTIBACTERIAL NAPHTHOQUINONES FROM NEWBOULDIA LAEVIS ROOTS", PHYTOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS, GB, vol. 42, no. 5, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 1315-1320, XP001026085, ISSN: 0031-9422, DOI: 10.1016/0031-9422(96)00135-5 GORMANN R ET AL: "Furanonaphthoquinones, atraric acid and a benzofuran from the stem barks of Newbouldia laevis", PHYTOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS, GB, vol. 64, no. 2, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 583-587, XP004448678, ISSN: 0031-9422, DOI: 10.1016/S0031-9422(03)00277-2 DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KIKUCHI, TOSHIHIRO ET AL: "Electrophotographic photosensitive member", XP002661424, retrieved from STN Database accession no. 1992:245248 & EP 0 466 094 A2 (CANON K. K., JAPAN) 15 January 1992 (1992-01-15) DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MARUYAMA, AKIO ET AL: "Electrophotographic photoreceptor, process cartridge and

electrophotographic apparatus using same", XP002661425, retrieved from STN Database accession no. 1999:157137 & JP 11 065141 A (CANON K. K., JAPAN) 5 March 1999 (1999-03-05)

DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KOBAYASHI, KAZUHIRO ET AL: "An improved method for the preparation of 4,7-dioxo-4,7-dihydrobenzo[b]thiophene-2-carboxylates from 2-acyl-1,4-benzoquinones and mercaptoacetates", XP002661426, retrieved from STN Database accession no. 2002:33229 & HETEROCYCLES, 55(12), 2423-2429 CODEN: HETCYAM; ISSN: 0385-5414, 2001, OGAWA MASAYUKI ET AL: "Cytotoxic activity toward KB cells of 2-substituted naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones and their related compounds", BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, vol. 70, no. 4, April 2006 (2006-04), pages 1009-1012, XP002661427, ISSN: 0916-8451

ITOIGAWA M ET AL: "CANCER CHEMOPREVENTIVE ACTIVITY OF NAPHTHOQUINONES AND THEIR ANALOGS FROM AVICENNIA PLANTS", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 174, no. 2, 28 December 2001 (2001-12-28), pages 135-139, XP008047525, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00707-8

WILLIAMS RUSSELL B ET AL: "Two new cytotoxic naphthoquinones from *Mendoncia cowanii* from the rainforest of Madagascar", PLANTA MEDICA, vol. 72, no. 6, May 2006 (2006-05), pages 564-566, XP002661428, ISSN: 0032-0943

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

SONG HUI ET AL: "A low-molecular-weight compound discovered through virtual database screening inhibits Stat3 function in breast cancer cells", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 102, no. 13, March 2005 (2005-03), pages 4700-4705, XP002661430, ISSN: 0027-8424

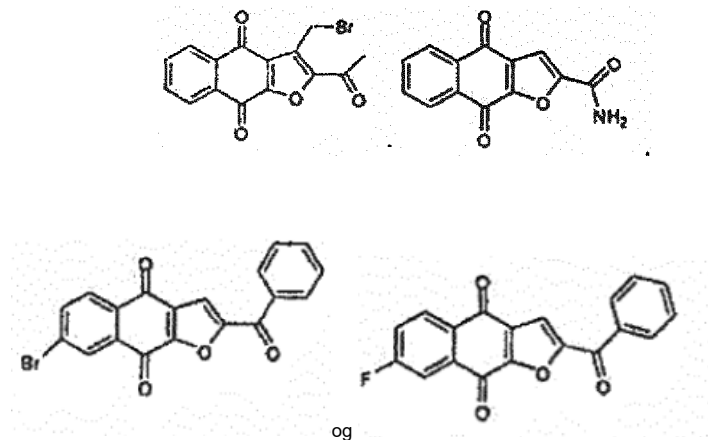
YAO ET AL.: "Experimental study on the growth inhibition of bladder cancer cells by signal conduction blocker AG490", JOURNAL OF CLINICAL UROLOGY, vol. 21, no. 5, May 2006 (2006-05), pages 380-382, XP002661431,

SERGIO R. PERAZA-SANCHEZ ET AL.: 'Cytotoxic Constituents of the Roots of *Ekmanianthe longiflora*' JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS vol. 63, 2000, pages 492 - 495, XP008132280

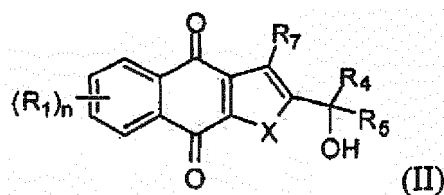
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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, hvori forbindelsen er valgt fra gruppen som består av:



2. Forbindelse av formel II,



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori symbolene har de følgende betydningene og er, for hver forekomst, uavhengig valgt:

X er O eller S;

hver R_1 er uavhengig hydrogen, halogen, cyano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus, aryl eller SR_a ;

R_4 er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus, aryl, alkylaryl;

R_5 er hydrogen, alkyl, sykloalkyl, aryl, alkylaryl; eventuelt kan R_4 og R_5 kombineres for å danne alkenyl;

R_7 er hydrogen, halogen, cyano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus, aryl, OR_a , eller SR_a ;

R_a er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus eller aryl; og

n er 1-4,

forutsatt at minst én av R_1 og R_7 er halogen; eller minst én av R_1 , R_4 , R_5 og R_7 er aryl;

hvor hvert alkyl inneholder 1 til 6 karbonatomer,

alkenyl inneholder 2 til 12 karbonatomer og minst én karbon-karbon dobbeltbinding,

alkynyl inneholder 2 til 12 karbonatomer og minst én karbon-karbon trippelbinding,

sykloalkyl inneholder 3 til 8 karbonatomer,

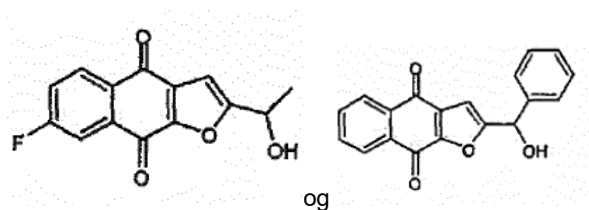
sykloalkenyl inneholder 3 til 8 karbonatomer,

aryl er fenyl, bifenyl eller naftyl, og

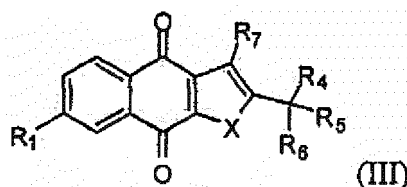
heterosyklus er en 4- til 7-leddet monosyklisk ring som har 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer

valgt fra nitrogen, oksygen og svovel.

3. Forbindelsen ifølge krav 2, valgt fra gruppen som består av:



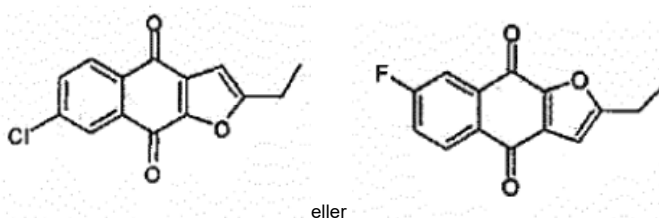
4. Forbindelse av formel III,



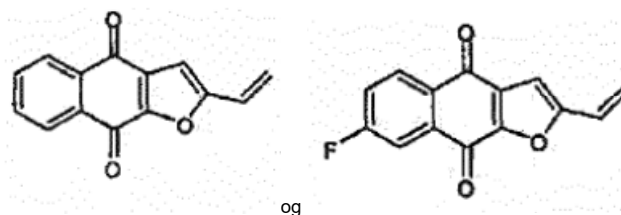
eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv, hvori symbolene har de følgende betydningene og er, for hver forekomst, uavhengig valgt:

X er O eller S;
 R_1 , er halogen;
 R_4 er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus, aryl, alkylaryl;
 R_5 er hydrogen, alkyl, sykloalkyl, aryl, alkylaryl; eventuelt kan R_4 og R_5 kombineres for å danne alkenyl eller substituert alkenyl;
 R_6 er hydrogen, alkyl, OR_a , $OC(=O)R_a$, eller SR_a ;
 R_7 er hydrogen, halogen, cyano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus, aryl, OR_a , eller SR_a ;
 R_a er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus, eller aryl eller?;
og n er 1-4
hvor hvert alkyl inneholder 1 til 6 karbonatomer,
alkenyl inneholder 2 til 12 karbonatomer og minst én karbon-karbon dobbeltbinding,
alkynyl inneholder 2 til 12 karbonatomer og minst én karbon-karbon trippelbinding,
sykloalkyl inneholder fra 3 til 8 karbonatomer,
sykloalkenyl inneholder 3 til 8 karbonatomer, aryl er fenyl, bifenyl eller naftyl, og
heterosyklus er en 4- til 7-leddet monosyklisk ring som har 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel.

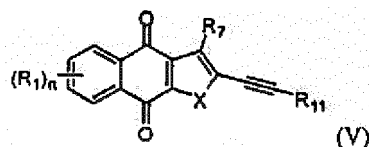
5. Forbindelsen ifølge krav 4, som har strukturen:



6. Forbindelse valgt fra gruppen som består av:



7. Forbindelse av formel V,



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori symbolene har de følgende betydningene og er, for hver forekomst, uavhengig valgt:

X er O eller S;

hver R_1 er uavhengig hydrogen, halogen, cyano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus, aryl, OR_a , eller SR_a ;

R_7 er hydrogen, halogen, cyano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus, aryl, OR_a , eller SR_a ;

R_{11} er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus, aryl, alkylaryl; alkylheteroaryl;

R_a er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus, eller aryl; n er 1-4, hvori

hvert alkyl inneholder 1 til 6 karbonatomer,

alkenyl inneholder 2 til 12 karbonatomer og minst én karbon-karbon dobbeltbinding,

alkynyl inneholder 2 til 12 karbonatomer og minst én karbon-karbon trippelbinding,

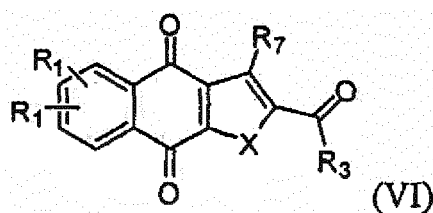
sykloalkyl inneholder 3 til 8 karbonatomer,

sykloalkenyl inneholder 3 til 8 karbonatomer,

aryl er fenyl, biphenyl eller naftyl, og

heterosyklus er en 4- til 7-leddet monosyklisk ring som har 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel.

8. Forbindelse av formel VI,



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori symbolene har de følgende betydningene og er, for hver forekomst, uavhengig valgt:

X er O;

hver R_1 er uavhengig hydrogen, halogen, cyano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus, aryl, OR_a , eller SR_a ;

R_3 er hydrogen, cyano, CF_3 , OCF_3 , alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus, aryl, OR_a , SR_a , eller NR_bR_c ;

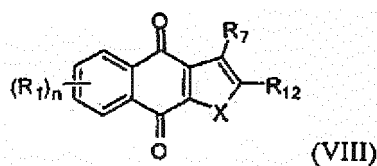
R_7 er hydrogen, halogen, cyano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus, aryl, OR_a , eller SR_a ;

R_a er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklus eller aryl;
 R_b og R_c er uavhengig hydrogen, alkyl, sykloalkyl, heterosyklus, eller aryl, eller R_b og R_c sammen med N-atomet som de er bundet til danner eventuelt en heterosyklus; hvori hvert alkyl inneholder 1 til 6 karbonatomer,
 alkenyl inneholder 2 til 12 karbonatomer og minst én karbon-karbon dobbeltbinding,
 alkynyl inneholder 2 til 12 karbonatomer og minst én karbon-karbon trippelbinding,
 sykloalkyl inneholder 3 til 8 karbonatomer,
 sykloalkenyl inneholder 3 til 8 karbonatomer,
 aryl er fenyl, bifenyl eller naftyl, og
 heterosyklus er en 4- til 7-leddet monosyklisk ring som har 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel.

og forutsatt at når R_3 er hydroksyl, alkyl, så er R_1 halogen, aryl; og videre forutsatt at når R_3 er aryl, så er R_7 ikke hydrogen, og videre forutsatt at 2-acetyl-7-klor-nafto[2,3-b]furan-4,9-dion og 2-acetyl-7-fluor-nafto[2,3-b]furan-4,9-dion er utelukket; og

- (1) minst én av R_1 er halogen; eller
- (2) én av R_1 er halogen, og den andre av R_1 er hydrogen.

9. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som angitt i hvilket som helst av kravene 1-8, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens, bærer eller fortynner.
10. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1-8 for behandling av en kreft hos et individ, omfattende å administrere en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen til individet.
11. Forbindelsen ifølge krav 10, hvori
 - (1) kreften er valgt fra gruppen som består av brystkreft, hode- og halskreft, lungekreft, eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, multippelt myelom, kolorektalt karsinom, prostatakreft, melanom, Kaposi sarkom, Ewings sarkom, leverkreft, magekreft, medulloblastom, hjernesvulster og leukemi;
 - (2) kreften er valgt fra gruppen som består av nyrecellekarsinom, melanom, hepatocellulære karsinomer, livmorhalskreft, sarkomer, magekreft, og lymfomer.
12. Forbindelse av formel VIII:



eller en enantiomer, diastereomer, tautomer, eller farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori symbolene har de følgende betydningene og er, for hver forekomst, uavhengig valgt:

- X er O eller S;
- hver R_1 er uavhengig hydrogen, halogen, cyano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alkyl eller substituert alkyl, alkenyl eller substituert alkenyl, alkynyl eller substituert alkynyl, sykloalkyl eller substituert sykloalkyl, sykloalkenyl eller substituert sykloalkenyl, heterosyklus eller substituert heterosyklus, aryl eller substituert aryl, OR_a , eller SR_a ;
- R_7 er hydrogen, halogen, cyano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alkyl eller substituert alkyl, alkenyl eller substituert alkenyl, alkynyl eller substituert alkynyl, sykloalkyl eller substituert sykloalkyl, sykloalkenyl eller substituert sykloalkenyl, heterosyklus eller substituert heterosyklus, aryl eller substituert aryl, OR_a , eller SR_a ;
- R_{12} er hydrogen, alkyl eller substituert alkyl, alkenyl eller substituert alkenyl, alkynyl eller substituert alkynyl, sykloalkyl eller substituert sykloalkyl, sykloalkenyl eller substituert sykloalkenyl, heterosyklus eller substituert heterosyklus, aryl eller substituert aryl, alkylaryl eller substituert alkylaryl, $-C(=O)R_3$, eller $-C(OH)R_4R_5$;

R_3 er hydrogen, cyano, CF_3 , OCF_3 , alkyl eller substituert alkyl, alkenyl eller substituert alkenyl, alkynyl eller substituert alkynyl, sykloalkyl eller substituert sykloalkyl, sykloalkenyl eller substituert sykloalkenyl, heterosyklus eller substituert heterosyklus, aryl eller substituert aryl, OR_a , SR_a , eller NR_bR_c ;

R_4 er hydrogen, alkyl eller substituert alkyl, alkenyl eller substituert alkenyl, alkynyl eller substituert alkynyl, sykloalkyl eller substituert sykloalkyl, sykloalkenyl eller substituert sykloalkenyl, heterosyklus eller substituert heterosyklus, aryl eller substituert aryl, alkylaryl eller substituert alkylaryl;

R_5 er hydrogen, alkyl eller substituert alkyl, sykloalkyl eller substituert sykloalkyl, aryl eller substituert aryl, alkylaryl eller substituert alkylaryl; eventuelt kan R_4 og R_5 kombineres for å danne alkenyl eller substituert alkenyl;

R_a er hydrogen, alkyl eller substituert alkyl, alkenyl eller substituert alkenyl, alkynyl eller substituert alkynyl, sykloalkyl eller substituert sykloalkyl, sykloalkenyl eller substituert sykloalkenyl, heterosyklus eller substituert heterosyklus, eller aryl eller substituert aryl;

R_b og R_c er uavhengig hydrogen, alkyl eller substituert alkyl, sykloalkyl eller substituert sykloalkyl, heterosyklus eller substituert heterosyklus, eller aryl eller substituert aryl, eller R_b og R_c sammen med N-atomet som de er bundet til danner eventuelt en heterosyklus eller substituert heterosyklus; og n er 1-4;

forutsatt at 2-(1-hydroksyetyl)-nafto[2,3-b]furan-4,9-dion, 2-acetyl-1-7-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, og 2-etyl-nafto[2,3-b]furan-4,9-dion utelukkes; for anvendelse i:

(1) å behandle kreft til en pasient, omfattende trinnene:

å velge en pasient med avvikende Stat3-reaksjonsveieaktivitet; og å administrere en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen av formel VIII til pasienten;

(2) å behandle kreft hos en pasient som testes for å ha kreft som uttrykker avvikende Stat3-reaksjonsveieaktivitet ved administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av formel VIII til pasienten;

(3) å behandle kreft hos et individ ved å hemme en kreftstamcelleoverlevelse og/eller selvfornyeelse, omfattende å administrere en effektiv mengde av forbindelsen av formel VIII til en kreftstamcelle;

(4) å behandle kreft hos et individ som har en refraktær kreft med et standardregime for behandling, omfattende å administrere en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen av formel VIII til individet;

(5) å behandle tilbakevendende kreft hos et individ, omfattende å administrere en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen av formel VIII til individet; eller

(6) å behandle eller forebygge kreftmetastase hos et individ, omfattende å administrere en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen av formel VIII til individet.

13. Forbindelsen ifølge krav 12, hvori i tilfelle (1) forbindelsen er for behandling av en forstyrrelse forbundet med avvikende Stat3-reaksjonsveieaktivitet hos et individ, og hvori avvikende Stat3-reaksjonsveieaktivitet kan identifiseres ved ekspresjon av fosforylert Stat3 eller et surrogat oppstrøms eller nedstrøms for regulatoren av Stat3-fosforylering og hvori forstyrrelsen er (i) en kreft valgt fra gruppen som består av brystkreft, hode- og halskreft, lungekreft, eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, kolorektalt karsinom, prostatakreft, nyrecellekarsinom, melanom, hepatocellulære karsinomer, livmorhalskreft, sarkomer, hjernesvulster, magekreft, multipel myelom, leukemi, lymfomer;

i tilfelle (3) er forbindelsen for å hemme en kreftstamcelleoverlevelse og/eller selvfornyeelse *in vivo* for å behandle kreft hos et individ;

i tilfelle (3) er forbindelsen for å hemme en kreftstamcelleoverlevelse og/eller selvfornyeelse *in vivo* for å behandle kreft hos et individ, hvori (i) kreften er valgt fra gruppen som består av brystkreft, hode- og halskreft, lungekreft, kreft i eggstokkene, bukspyttkjertelkreft, multipel myelom, kolorektalt karsinom, prostatakreft, melanom, Kaposi sarkom, Ewings sarkom, leverkreft, magekreft, medulloblastom, hjernesvulster, leukemi; (ii) kreften er metastatisk; (iii) kreften er refraktorisk for en kjemoterapi eller radioterapi; (iv) kreften er iboende motstandsdyktig overfor kjemoterapi; eller (v) kreften har tilbakevendt hos individet etter en tidligere behandling;

i tilfelle (4) er forbindelsen for å behandle et individ for kreft refraktær til et standardregime for behandling, og hvori (i) standardregimet for behandling omfatter et konvensjonelt standard kjemoterapiregime og/eller radioterapi; (ii) standardregimet for behandling omfatter kirurgi; eller (iii) kreften er iboende motstandsdyktig overfor kjemoterapi;

i tilfelle (5) er forbindelsen for å behandle tilbakevendende kreft hos et individ, og anvendes som en hjelpebehandling etter kirurgi; eller

i tilfelle (6) er forbindelsen for å behandle eller forebygge kreftmetastase hos et individ, og anvendes som en hjelpeterapi etter kirurgien.