



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3067054 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

(45)	Translation Published	2021.06.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.12.30
(86)	European Application Nr.	16156278.0
(86)	European Filing Date	2008.09.10
(87)	The European Application's Publication Date	2016.09.14
(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
(62)	Divided application	EP2200431, 2008.09.10
(73)	Proprietor	Boston Biomedical, Inc., 640 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	LI, Chiang, Jia, Unit 16068 Museum Way, Cambridge, MA Massachusetts 02141, USA MIKULE, Keith, c/o Boston Biomedical, Inc.640 Memorial Drive, Cambridge, MA Massachusetts 02139, USA LI, Youzhi, 142 Gay Street, Westwood, MA 02090, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	NOVEL COMPOSITIONS AND METHODS FOR CANCER TREATMENT
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-2005/058829 WO-A2-2005/110477 US-A1- 2007 123 502 WO-A2-2007/100640 WO-A2-2005/033048 WO-A1-03/075917 WO-A2-2008/077062 WO-A2-2006/056399 WO-A2-00/44774 WO-A2-2006/113790 WO-A2-2004/026253
------	----------------------	--

WO-A2-2008/094321

WO-A2-2007/115269

DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1989, IKEGAWA, TETSUO ET AL: "Furanaphthoquinone derivatives, antitumor agents containing them, and their isolation from *Tabebuia avellaneda*", retrieved from STN Database accession no. 1989:560194 -& JP 63 196576 S (JAPAN) 1989

WIESENAUER ET AL: "Multiple anticancer effects of blocking MEK-ERK signaling in hepatocellular carcinoma", JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF SURGE, COLLEGE, CHICAGO, IL, US, vol. 198, no. 3, 1 March 2004 (2004-03-01), pages 410-421, XP005290074, ISSN: 1072-7515, DOI: 10.1016/J.JAMCOLLSURG.2003.10.004

Mary Rieber: "Mcl-1 cleavage and sustained phosphorylation of c-Jun-N-terminal kinase mediate melanoma apoptosis induced by 2-acetyl furanonaphthoquinone: roles of Bcl-2 and p53.", Cancer biology & therapy, vol. 7, no. 8, 1 August 2008 (2008-08-01), pages 1206-1211, XP055078281, ISSN: 1538-4047, DOI: 10.4161/cbt.7.8.6217

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,

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

KIM KWANG WOON ET AL: "Inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 activity results in down-regulation of Survivin following irradiation", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 5, no. 11, November 2006 (2006-11), pages 2659-2665, XP002661520, ISSN: 1535-7163

ENNIS BRUCE W ET AL: "Inhibition of tumor growth, angiogenesis, and tumor cell proliferation by a small molecule inhibitor of c-Jun N-terminal kinase", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US, vol. 313, no. 1, 1 April 2005 (2005-04-01), pages 325-332, XP002494399, ISSN: 0022-3565, DOI: 10.1124/JPET.104.078873

HIRAI KEI-ICHI ET AL: "Furanonaphthoquinone analogs possessing preferential antitumor activity compared to normal cells", CANCER DETECTION AND PREVENT, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 223, no. 6, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 539-550, XP009152976, ISSN: 0361-090X

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 stemlike 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,

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]

SUN X ET AL: "Comparison of effects of the tyrosine kinase inhibitors AG957, AG490, and STI571 on BCR-ABL-expressing cells, demonstrating synergy between AG490 and STI571", BLOOD, vol. 97, no. 7, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 2008-2015, XP001151676, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD.V97.7.2008

DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1997, HIRAI, KEIICHI ET AL: "Furanonaphthoquinone derivatives as antiviral, antifungal and antibacterial agents", retrieved from STN Database accession no. 1997:632811-& JP 09 249560 H (FOUNDATION FOR SCIENTIFIC TECHNOLOGY PROMOTION, JAPAN; JAPAN SCIENCE A) 1997

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

YAU CINDY Y F ET AL: "Inhibition of integrin-linked kinase by QLT0254 inhibits Akt-dependent pathways and is growth inhibitory in orthotopic primary pancreatic cancer xenografts", CANCER

RESEARCH, vol. 65, no. 4, 15 February 2005 (2005-02-15), pages 1497-1504, XP002661524, ISSN: 0008-5472

JOHNSON FAYE M ET AL: "Abrogation of signal transducer and activator of transcription 3 reactivation after Src kinase inhibition results in synergistic antitumor effects.", CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, vol. 13, no. 14, 15 July 2007 (2007-07-15) , pages 4233-4244, XP002661521, ISSN: 1078-0432

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

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

TERAISHI F ET AL: "JNK1-dependent antimitotic activity of thiazolidin compounds in human non-small-cell lung and colon cancer cells", CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES, BIRKHÄUSER-VERLAG, BA, vol. 62, no. 19-20, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 2382-2389, XP019200855, ISSN: 1420-9071, DOI: 10.1007/S00018-005-5365-Z

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 omfattende:

et først middel valgt fra gruppen bestående av 2-(1-hydroksyetyl)-
5 nafto[2,3-b]furan-4,9-dion, 2-acetyl-7-klor-nafto[2,3-b]furan-4,9-dion,
2-acetyl-7-fluornafto[2,3-b]furan-4,9-dion, 2-acetylnafto[2,3-b]furan-
4,9-dion, 2-etylnafto[2,3-b]furan-4,9-dion og et farmasøytisk
akseptabelt salt eller solvat derav eller et farmasøytisk preparat
omfattende det første midlet;

10 og

et andre middel,

for anvendelse i:

(i) en metode for å hemme en kreftstamcelle for å behandle kreft hos et
individ, hvor metoden omfatter administrering til individet en første
15 mengde av det første midlet for å hemme en kreftstamcellepopulasjon
og en andre mengde av det andre midlet for å hemme et antall normale
kreftceller;

(ii) en metode for behandling av et individ for kreft som er
motstandsdyktig mot en standardbehandling, hvor metoden omfatter
20 administrering til individet en terapeutisk effektiv mengde av det første
midlet og det andre midlet;

(iii) en metode for behandling eller forebygging av tilbakefall av kreft
hos et individ, hvor metoden omfatter administrering til individet en
terapeutisk effektiv mengde av det første midlet og det andre midlet;

25 (iv) en metode for behandling eller forebygging av kreftmetastase hos
et individ, hvor metoden omfatter administrering til individet en
terapeutisk effektiv mengde av det første midlet og det andre midlet;
eller

(v) en metode for å hemme en kreftstamcelle for å behandle kreft hos
30 et individ, hvor metoden omfatter administrering til individet en
terapeutisk effektiv mengde av det første midlet og det andre midlet,

hvor den andre midlet er et antikreftmiddel som er valgt fra gruppen bestående av et DNA-skadende middel, et antimitotisk middel og et antimetabolittmiddel.

5 2. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1, hvor det første midlet er 2-acetyl-nafto[2,3-b]furan-4,9-dion eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

3. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor den andre
10 midlet er

(a) et DNA-skadende middel som er et alkyleringsmiddel, en topoisomerasehemmer og/eller en DNA interkalator;

(b) et antimitotisk middel valgt fra paclitaxel, taxol, docetaxel, BMS-275183, xyotax, tokosal, vinorelbin, vincristin, vinblastin, vindesin,
15 vinzolidin, etoposid, teniposid, ixabepilon, larotaxel, ortataxel, tesetaxel og ispinesib; og/eller

(c) et antimetabolittmiddel valgt fra fluoruracil (5-FU), floksuridin, metotreksat, capecitabin, arranon, leucovorin, hydroksyurea, tioguanin, merkaptopurin, cytarabin, pentostatin, fludarabinfosfat, kladribin,
20 asparaginase, gemcitabin, pemetrexed, bortezomib, aminopterin, raltitrexed, clofarabin, enocitabin, sapacitabin og azacitidin.

4. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 3(a), hvor:

(a) alkyleringsmidlet er valgt fra klorambucil, cyklofosfamid, ifosfamid,
25 meklorethamin, melfalan, uracil sennep, tiotepa, busulfan, karmustin, lomustin, streptozocin, karboplatin, cisplatin, satraplatin, oksaliplatin, altretamin, ET-743, XL119, dakarbazin, klormetin, bendamustin, trofosfamid, uramustin, fotemustin, nimustin, prednimustin, ranimustin, semustin, nedaplatin, triplatin, tetranitrat, mannosulfan, treosulfan,
30 temozolomid, karboquon, triaziquon, trietylenmelamin og prokarbazin;

(b) topoisomerasehemmeren er valgt fra doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, antracenedion, mitoksantron, mitomycin C, bleomycin, dactinomycin, plicatomycin, irinotecan, camptothecin, rubitecan, belotecan, etoposid, teniposid og topotecan; og/eller

5 (c) DNA-interkalatoren er valgt fra proflavin, doksorubicin, daunorubicin, dactinomycin og talogenidomid.

5. Kombinasjonen for anvendelse ifølge hvilket som helst ett av kravene 1 til 4, hvor det første midlet er 2-acetylnafto[2,3-b]furan-4,9-dion og
10 den andre midlet er valgt fra gruppen bestående av paclitaxel, gemcitabin, capecitabin, fluoruracil (5-FU), leucovorin, oksaliplatin, karboplatin, temozolomid, bortezomib og irinotecan.

6. Kombinasjonen for anvendelse ifølge hvilket som helst ett av kravene
15 1-5, hvor kreften er valgt fra gruppen bestående av brystkreft, hode- og nakkekreft, lungekreft, eggstokkreft, kreft i bukspyttkjertelen, kolorektalt karsinom, prostatakreft, nyrecellekreft, melanom, hepatocellulære karsinomer, livmorhalskreft, endometriumkarsinom, sarkomer, plateepitelkreft, hjernesvulster, gastrisk kreft,
20 gastrointestinalkreft, blærekreft, multippelt myelom, leukemi og lymfom.

7. Kombinasjon omfattende:
et først middel valgt fra gruppen bestående av 2-(1-hydroksyetyl)-
25 nafto[2,3-b]furan-4,9-dion, 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-acetylnafto[2,3-b]furan-4,9-dion, 2-etyl-nafto[2,3-b]furan-4,9-dion og et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav eller et farmasøytisk preparat omfattende det første midlet; og
30 et andre middel;
for anvendelse i:

- (i) en *in vivo* metode for å hemme Stat3-mekanismeaktivitet i en celle, omfattende administrering til cellen en effektiv mengde av det første midlet som Stat3-mekansimehemmer og det andre midlet, slik at i det minste avvikende Stat3-mekanismeaktivitet i cellen reduseres;
- 5 (ii) en metode for behandling eller forebygging av en lidelse forbundet med avvikende Stat3-mekanismeaktivitet hos et individ, hvor metoden omfatter administrering til individet en terapeutisk effektiv mengde av det første midlet og det andre midlet, slik at i det minste avvikende Stat3-mekanismeaktivitet reduseres;
- 10 (iii) en metode for å hemme en kreftstamcelle for å behandle kreft hos et individ, hvor metoden omfatter administrering til individet en første mengde av det første midlet for å hemme en kreftstamcellepopulasjon og en andre mengde av det andre midlet for å hemme et antall normale kreftceller;
- 15 (iv) en metode for behandling av et individ for kreft motstandsdyktig mot standardbehandling, hvor metoden omfatter administrering til individet en terapeutisk effektiv mengde av det første midlet og det andre midlet;
- (v) en metode for behandling eller forebygging tilbakefall av kreft hos et
- 20 individ, hvor metoden omfatter administrering til individet en terapeutisk effektiv mengde av det første midlet og det andre midlet;
- (vi) en metode for behandling eller forebygging av kreftmetastase hos et individ, hvor metoden omfatter administrering til individeten en terapeutisk effektiv mengde av det første midlet og det andre midlet;
- 25 (vii) en metode for å hemme en kreftstamcelle for å behandle kreft hos et individ, hvor metoden omfatter administrering til individet en terapeutisk effektiv mengde av det første midlet og det andre midlet; eller
- (viii) en metode for behandling av kreft hos et individ, hvor metoden
- 30 omfatter administrering til individet en første mengde av det første antikreftmidlet for å hemme Stat3-mekanismeaktivitet og en andre

mengde av det andre midlet som kreftstamcellehemmer for å hemme aktiviteter ved forskjellig mekanismer;

hvor det andre midlet er valgt fra gruppen bestående av et vekstfaktor-reseptormålrettende middel og en tyrosinkinasehemmer.

5

8. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 7, hvor det første midlet er 2-acetylnafto[2,3-b]furan- 4,9-dion eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

10

9. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 7 eller 8, hvor de andre midlene er

(a) et vekstfaktor-reseptormålrettende middel valgt fra gefitinib, erlotinib, PD153035, cetuximab, bevacizumab, panitumumab, trastuzumab og anti-c-Met antistoff;

15

(b) en tyrosinkinasehemmer valgt fra erlotinib, suturent, lapatinib, sorafenib, vandetanib, axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, gefitinib, imatinib, lestaurtinib og ARQ197.

20

10. Kombinasjonen for anvendelse ifølge hvilket som helst ett av kravene 7 til 9, hvor det første midlet er 2-acetylnafto[2,3-b]furan-4,9-dion eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav og det andre midlet er valgt fra gruppen bestående av panitumumab, cetuximab, bevacizumab, sorafenib og imatinib.

25

11. Kombinasjonen for anvendelse ifølge hvilket som helst ett av kravene 7 til 9, hvor det første midlet er 2-acetylnafto[2,3-b]furan-4,9-dion og det andre midlet er en tyrosinkinasehemmer.

30

12. Kombinasjonen for anvendelse ifølge hvilket som helst ett av kravene 7, del (iii) til (viii) og 8-11, hvor kreften er valgt fra gruppen bestående av brystkreft, hode- og nakkekreft, lungekreft, eggstokkreft,

kreft i bukspyttkjertelen, kolorektalt karsinom, prostatakreft, nyre-cellekarsinom, melanom, hepatocellulære karsinomer, livmorhalskreft, endometriumkarsinom, sarkomer, plateepitelkreft, hjernesvulster, gastrisk kreft, gastrointestinal kreft, blærekreft multippelt myelom, leukemi og lymfom.

13. Kombinasjon omfattende et farmasøytisk preparat omfattende 2-acetylnafto[2,3-b]furan-4,9-dion eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav og
- et andre middel valgt fra gruppen bestående av paclitaxel, gemcitabin, capecitabin, panitumumab, cetuximab, fluoruracil (5-FU), leucovorin, oksaliplatin, bevacizumab, karboplatin, temozolomid, sorafenib, bortezomib, irinotecan og imatinib; for anvendelse i:
- (i) en metode for behandling av et individ for kreft motstandsdyktig mot standardbehandling, hvor metoden omfatter administrering til individet en terapeutisk effektiv mengde av det farmasøytiske preparatet og det andre midlet;
- (ii) en metode for behandling eller forebygging av tilbakefall av kreft hos et individ, hvor metoden omfatter administrering til individet en terapeutisk effektiv mengde av det farmasøytiske preparatet og det andre midlet;
- (iii) en metode for behandling eller forebygging av kreftmetastase hos et individ, hvor metoden omfatter administrering til individet en terapeutisk effektiv mengde av det farmasøytiske preparatet og det andre midlet;
- (iv) en metode for behandling av kreft hos et individ, hvor metoden omfatter administrering til individet en første mengde av det farmasøytiske preparatet for å hemme kreft stamcellepopulasjon; og administrering til individet en andre mengde av det andre midlet for å hemme et antall normale kreftceller.

14. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 13, hvor kreften er
brystkreft, hode- og nakkekreft, lungekreft, eggstokkreft, kreft i
bukspyttkjertelen, kolorektalt karsinom, prostatakreft,
nyrecellekarsinom, melanom, hepatocellulære karsinomer,
5 livmorhalskreft, endometriumkarsinom, sarkomer, plateepitelkreft,
hjernesvulster, gastrisk kreft, gastrointestinalkreft, blærekreft
multippelt myelom, leukemi og lymfom.