



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201731500 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：106102144

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 20 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/343 (2006.01)**A61K31/7068(2006.01)**A61K31/337 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/01/20

美國

62/281,004

(71)申請人：波士頓生醫公司 (美國) BOSTON BIOMEDICAL, INC. (US)

美國

(72)發明人：李嘉強 LI, CHIANG J. (CN)；博羅戴恩斯基 蘿拉 BORODYANSKY, LAURA (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：7 共 62 頁

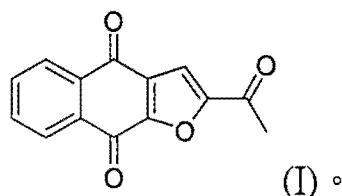
(54)名稱

用於治療癌症的方法

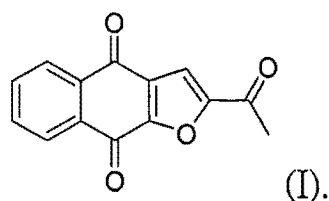
METHODS FOR TREATING CANCER

(57)摘要

使用以下者之治療癌症之方法與包含以下者之套組：至少一吉西他濱(gemcitabine)、至少一 nab-太平洋紫杉醇、與至少一式(I)之化合物



Methods of treating cancer using and kits comprising at least one gemcitabine, at least one nab-paclitaxel, and at least one compound of formula (I)



指定代表圖：

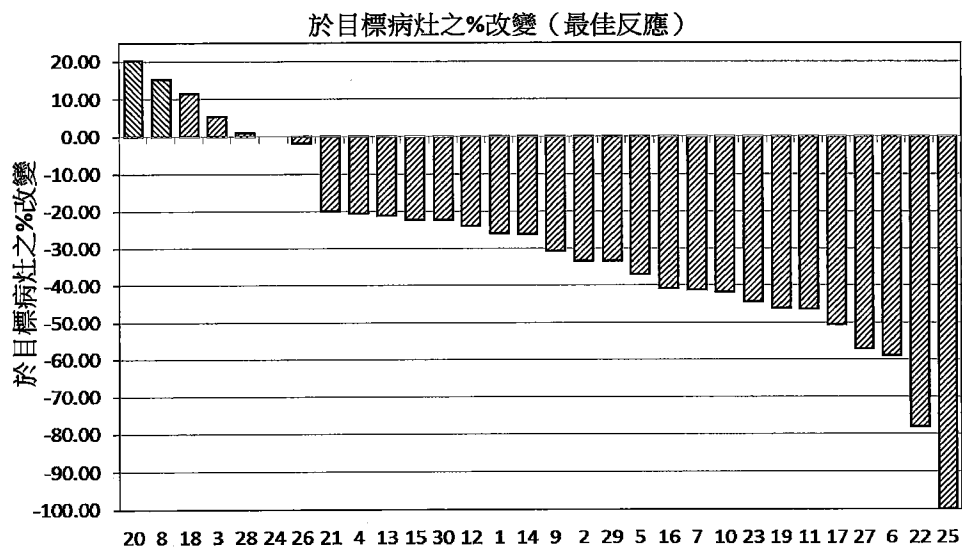
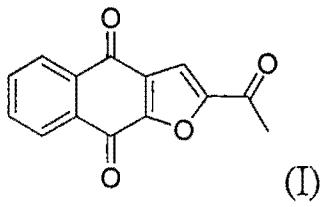


圖 7

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：106102144

※ 申請日： 106/01/20

※IPC 分類：
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

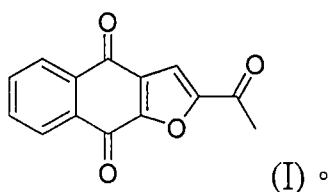
【發明名稱】(中文/英文)

用於治療癌症的方法

METHODS FOR TREATING CANCER

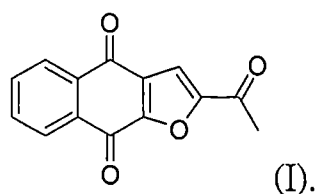
【中文】

使用以下者之治療癌症之方法與包含以下者之套組：至少一吉西他濱 (gemcitabine)、至少一 nab-太平洋紫杉醇、與至少一式(I)之化合物



【英文】

Methods of treating cancer using and kits comprising at least one gemcitabine, at least one nab-paclitaxel, and at least one compound of formula (I)



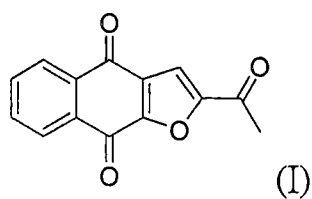
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 7 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

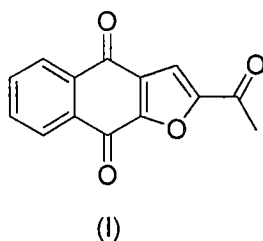
用於治療癌症的方法

METHODS FOR TREATING CANCER

【0001】 本申請案根據 35 U.S.C. § 119 主張於 2016 年 1 月 20 日提申之美國臨時專利申請案編號 62/281,004 之優先權之利益；其內容特此以其完整內容以引用方式併入本文中。

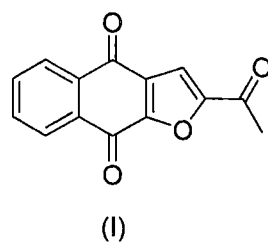
【0002】 本文中所揭示者係包含以下者之方法：將一包含與治療有效量之至少一選自吉西他濱 (gemcitabine) 之吉西他濱與治療有效量之至少一選自 nab-太平洋紫杉醇之 nab-太平洋紫杉醇組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物之組合投予至個體。

【0003】 於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物係選自具有式(I)之化合物



前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物。

【0004】 於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物係選自具有式(I)之化合物



其藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物。

【0005】 癌症死亡單單於美國數目就達每年幾十萬。儘管於透過手術、放射線治療、與化學治療來治療某些種類之癌症方面有進展，許多類型之癌症實質上係無法治癒的。即使在有對於一特殊癌症之有效治療之情況下，如此治療之副作用可能係嚴重的，導致於患者之生活品質的非所欲減低。

【0006】 大多數習用化學治療劑具有明顯之毒性與僅僅有限之效力（特別是對於具有晚期固態腫瘤之患者）。習用化學治療劑會對癌性以及非癌性細胞造成傷害。如此化學治療性化合物之治療指數（即一治療區別癌性與正常細胞之能力之度量）可能頗低。頻繁地，一劑有效於殺死癌細胞之化學治療藥物亦會殺死正常細胞，特別是該等經歷頻繁細胞分裂之正常細胞（諸如上皮細胞與骨髓之細胞）。當正常細胞被該治療影響時，副作用時常包括掉髮、造血之抑制、與噁心。取決於一患者之一般健康，此等不良事件可能排除化學治療之進一步投予，或（至少）使癌症患者經受極端不舒服之副作用。即使對於對化學治療有反應而腫瘤消退之癌症患者，癌症往往於對化學治療之初步反應後快速地再發。如此復發性癌症往往對化學治療係高度抗性或不應性。如於以下討論的，癌症幹細胞（CSC）或具有高度幹性之癌細胞（高度幹性癌細胞）係快速腫瘤復發與對進一步傳統化

學治療之抗性之原由。

【0007】 咸相信 CSC 之至少四個特性對惡性出力：幹性、幹性傳訊途徑之調節異常、對於傳統癌症治療之抗性與轉移之傾向。

【0008】 用於本文中，「幹性」一般意謂一幹細胞族群自我再生與轉形成癌症幹細胞之能力（Gupta PB 等人，Nat. Med. 2009：15(9):1010-1012）。雖然 CSC 僅僅形成一腫瘤中總癌細胞族群之小百分比（Clarke MF、Biol. Blood Marrow Transplant. 2009：11(2 suppl. 2):14-16），其等引起組成該腫瘤之主體之經分化之癌細胞之異質性譜系（參見 Gupta 等人 2009）。此外，CSC 具有藉由轉移擴散至身體內之其他位置之能力，於該等位置其等播種新腫瘤之生長（Jordan CT 等人 N. Engl. J. Med. 2006：355(12):1253-1261）。

【0009】 於 CSC 中幹性特性之誘發與維持係藉由幹性傳訊途徑之進行性調節異常激起，該等傳訊途徑包括（但不限於）該等與 Janus 激酶／轉錄之訊息傳導子與活化子（JAK／STAT）、刺蝟（沙漠（DHH）、印度（IHH）、與音速（SHH））／PATCHED／（PTCH1）／SMOOTHENED（SMO）、NOTCH／類 DELTA（DLL1、DLL3、DLL4）／JAGGED（JAG1、JAG2）／CSL（CBF1／Su（H）／Lag-1）、WNT／APC／GSK3／ β -鏈蛋白基因／TCF4 與 NANOG 聯結之傳訊途徑（Boman BM 等人，J. Clin. Oncol. 2008：26（17）:2828-2838）。

【0010】 咸假定於 CSC 中此等幹性傳訊途徑之異常調節（參見 Boman 等人 2008）於 CSC 中賦予最終導致癌症之再發與擴散之對化學治療與放射線治療之抗性。因此，雖然化學治療與放射線殺死一腫瘤之快速分裂性團塊癌細胞之大部分，於 CSC 中之幹性傳訊途徑之調節異常可使 CSC 能夠避

開化學治療誘發性細胞死亡且亦解釋存活之 CSC 如何獲得轉移至遠離原發性腫瘤之身體之位置之能力。

【0011】 轉錄訊息傳導子與活化子 3 (亦以急性期反應因子、APRF、DNA 結合性蛋白質 APRF、ADMIO 3、HIES 為人所知：於本文中稱為 STAT3) 係一於數個細胞介素-傳訊途徑之連結處起作用之七個普遍存在之轉錄因子之家族之成員 (STAT1 至 STAT6，包括 STAT5a 與 STAT5b)。例如，STAT 可被與受體聯結之酪胺酸激酶 (如 Janus 激酶 (JAK)) 或被具有固有酪胺酸激酶活性之受體 (諸如 (例如) PDGFR、EGFR、FLT3、EGFR、ABL、KDR、c-MET 或 HER2) 活化。在透過與受體聯結之激酶之酪胺酸磷酸化後，經磷酸化之 STAT 蛋白質 (「pSTAT」) 隨即二聚成一同二聚體或異二聚體，並自細胞質轉位至細胞核，於該處其與目標基因之啟動子中之特殊 DNA 反應元件結合並誘發基因表現。例如，圖 1。Catlett-Falcone, R.、等人 Immunity, 1999. 10(1): p. 105-15；Bromberg, J. F.、等人 Cell, 1999. 98(3): p. 295-303；Kanda, N.、等人 Oncogene, 2004. 23(28): p. 4921-29；Schlette, E. J.、等人 J Clin Oncol, 2004. 22(9): p. 1682-88；Niu, G.、等人 Oncogene, 2002. 21(13): p. 2000-08；Xie, T. X.、等人 Oncogene, 2004. 23(20): p. 3550-60。

【0012】 STAT 2、4、& 6 主要調節免疫反應，而 STAT3 以及 STAT1 與 STAT5 調節控制細胞循環之基因 (周期蛋白基因 D1、D2、與 c-MYC)、細胞存活之基因 (BCL-XL、BCL-2、MCL-1)、與血管生長之基因 (HIF1 α 、VEGF) 之表現 (Furqan 等人 Journal of Hematology & Oncology (2013) 6:90)。STAT3 亦係一腫瘤免疫監視與免疫細胞補充之關鍵性負向調節子。Kortylewski, M.、等人 Nat. Med., 2005. 11(12): p. 1314-21；Burdelya, L.、等人

J. Immunol., 2005. 174(7): p. 3925-31；與 Wang, T.、等人 Nat. Med., 2004. 10(1): p. 48-54。

【0013】 於正常細胞中，STAT3 活化係短暫的且被嚴格地調節，持續（例如）約 30 分鐘至幾個小時。然而，於各種各樣的人類癌症（包括所有主要上皮細胞癌以及一些血液腫瘤）中，已發現 STAT3 係異常地有活性（Lin 等人，Oncogene (2000) 19, 2496-2504；Bromberg J. Clin. Invest. (2002) 109:1139 – 1142；Buettner 等人，Clinical Cancer Research (2002) 8, 945 – 954；Frank Cancer Letters 251 (2007) 199 – 210Yu 等人 Nature Reviews Cancer (2004) 4, 97-105）。持續有活性之 STAT3 於所有乳癌與肺癌以及結腸直腸癌（CRC）、卵巢癌、肝細胞癌、與多發性骨髓瘤之超過一半中以及於所有頭／頸癌之超過 95%中存在。如以上所討論的，STAT3 係一有力的轉錄調節子，其瞄準許多涉及細胞循環、細胞存活、腫瘤形成、腫瘤侵入、與轉移之基因（包括（但不限於）BCL-XL、c-MYC、周期蛋白基因 D1、IDO1、PDL1、VEGF、MMP-2、與存活素基因）。此等 STAT3 反應性基因之集體表現維持癌症幹細胞（CSC）之存活與增殖所需之癌症幹細胞之幹性。

【0014】 使用反義寡核苷酸、siRNA、STAT3 之顯性負形式、及／或 STAT3 依賴性酪胺酸激酶活性之瞄準性抑制之 STAT3 傳訊之消除於試管內及／或活體內皆造成癌細胞生長終止、凋亡、與轉移頻率之減低，暗示 CSC 幹性依賴 STAT3 轉錄因子之持續性活化。Pedranzini, L.、等人 J Clin. Invest., 2004. 114(5): p. 619-22；Bromberg, J. F.、等人 Cell, 1999. 98(3): p. 295-303；Darnell, J. E. Nat. Med., 2005. 11(6): p. 595-96；與 Zhang, L.、等人 Cancer Res, 2007. 67(12): p. 5859-64。STAT3 因此可能於廣譜之癌症於 CSC 之存活與自我

再生能力方面扮演一重要之角色。STAT3 因此已浮現為一用於抑制癌症幹細胞存活與預防轉移之有前途之目標。具有對抗 CSC 之活性之抗 STAT3 劑對於癌症患者有很大之希望 (Boman, B. M.、等人 J. Clin. Oncol. 2008. 26(17): p. 2795-99)。

【0015】 如以上所討論的，CSC (亦稱為 (例如) 腫瘤起始細胞、癌症類幹細胞、類幹癌細胞、高度致腫瘤細胞、或超級惡性細胞) 係一癌細胞之次族群 (於固態腫瘤或血液癌症中找到)，其具有通常與幹細胞聯結之特性。此等細胞在非幹性普通癌細胞透過化學治療之減少後可生長較快，其可能係導致癌症於化學治療後頻繁再發之機制。與癌細胞之主體 (其等係非致腫瘤性) 形成對比，CSC 係致腫瘤性 (腫瘤形成性)。於人類急性骨髓性白血病中，此等細胞之頻率係少於 10,000 分之一。Bonnet, D. 與 J. E. Dick. Nat. Med., 1997. 3(7): p. 730-37。有越來越多之證據暗示 CSC 於幾乎所有腫瘤類型中以一分開之族群存在且其等引起形成腫瘤塊之主體之經分化之細胞且於表現型上決定疾病之特徵。已證實 CSC 係致癌作用、癌症轉移、癌症復發、與再發之根本原由。例如，圖 3。

【0016】 CSC 固有地對習用化學治療有抗性，而此意謂其等被殺死腫瘤細胞之主體之習用治療留下。例如，圖 2。就其本身而論，CSC 之存在在癌症治療與療法方面有數個含意。此等包括 (例如) 疾病鑑認、選擇性藥物瞄準、癌症轉移與復發之預防、對化學治療及／或放射線治療為不應性之癌症之治療、固有地對化學治療或放射線治療有抗性之癌症之治療與對抗癌症之新策略之開發。

【0017】 於測試之初期，癌症治療之效力往往係藉由其等殺死之腫瘤

塊之量測量。因為 CSC 形成腫瘤細胞族群之非常小部分且具有與其等之經分化後代明顯不同的生物特性，測量腫瘤塊可能不挑選專一地對幹細胞起作用之藥物。事實上，CSC 有放射線抗性且對化學治療性與瞄準性藥物係不應性。正常體幹細胞天然地對化學治療劑有抗性—其等具有種種排出藥物之泵（例如，多重藥物抗性蛋白質泵）、較高之 DNA 修復能力，且具有一緩慢的細胞更新速率（化學治療劑天然瞄準快速複製性細胞）。CSC（其係正常幹細胞之經突變對應物）亦可具有允許其等逃脫治療之相似功能。換言之，習用化學治療殺死經分化（或分化中）細胞，其等形成無法產生新細胞之腫瘤之主體。例如，圖 2。一引起腫瘤之 CSC 之族群可維持原樣且造成疾病之再發。此外，使用化學治療劑之治療可能留下單單化學治療抗性 CSC，增加接著發生之腫瘤亦對化學治療有抗性之可能性。亦已證明癌症幹細胞對放射線治療（XRT）有抗性。Hambardzumyan，等人 *Cancer Cell*, 2006. 10(6): p. 454-56；與 Baumann, M., 等人 *Nat. Rev. Cancer*, 2008. 8(7): p. 545-54。

【0018】 因為存活之 CSC 可再聚集腫瘤且造成再發，包括對抗 CSC 之策略之抗癌症治療有極佳的前途。Jones RJ 等人，*Natl Cancer Inst.* 2004; 96(8):583-585。藉由瞄準 CSC 途徑，以下者可能係可能的：治療患有侵襲性、不可切除之腫瘤與不應性或復發性癌症之患者以及預防腫瘤轉移與復發。因此，瞄準 CSC 途徑之特殊治療之開發可能改善癌症患者（特別是該等為轉移性疾病所苦之患者）之存活與生活品質。例如，圖 2。開啟此尚未被利用之潛力可能涉及鑑認與確認選擇性地對於 CSC 自我再生與存活而言係重要之途徑。雖然多個於癌症中與於胚胎幹細胞或成人幹細胞中構成腫瘤形

成之基礎之途徑已於過去被闡明，於癌症幹細胞自我再生與存活之途徑仍在搜尋中。

【0019】 用於 CSC 之鑑認與分離之方法已被報導。主要使用之方法利用 CSC 排出藥物之能力或已基於與癌症幹細胞聯結之表面標誌之表現。

【0020】 例如，由於 CSC 對許多化學治療劑有抗性，不令人意外地 CSC 幾乎普遍地過度表現藥物排出泵，諸如 ABCG2 (BCRP-1)、以及其他 ATP 結合匣 (ABC) 超家族成員。Ho, M. M.、等人 Cancer Res., 2007. 67(10): p. 4827-33; Wang, J.、等人 Cancer Res., 2007. 67(8): p. 3716-24; Haraguchi, N.、等人 Stem Cells, 2006. 24(3): p. 506-13; Doyle, L. A.與 D. D. Ross. Oncogene, 2003. 22(47): p. 7340-58; Alvi, A. J.、等人 Breast Cancer Res., 2003. 5(1): p. R1-R8; Frank, N. Y.、等人 Cancer Res., 2005. 65(10): p. 4320-33; 與 Schatton, T.、等人 Nature, 2008. 451(7176): p. 345-49。因此，亦利用側群 (side population, SP) 技術 (原本用於富集造血性與白血病性幹細胞) 以鑑認與分離 CSC。Kondo, T.、等人 Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2004. 101(3): p. 781-86。此技術 (首先由 Goodell 等人描述) 利用螢光染料 (諸如 Hoechst 33342) 之差異性 ABC 運輸蛋白依賴性排出以界定一富含 CSC 之細胞族群。Doyle Doyle, L. A.與 D. D. Ross. Oncogene, 2003. 22(47): p. 7340-58; 與 Goodell, M. A.、等人 J. Exp. Med., 1996. 183(4): p. 1797-806。具體言之，SP 係藉由封阻透過維拉帕米 (verapamil) 之藥物排出來顯露，於該點該染料不再次可從 SP 被泵出。

【0021】 努力亦已聚焦於尋找自腫瘤之主體區分 CSC 之專一性標誌。已發現本來與正常成年幹細胞聯結之標誌亦會標記 CSC 且會與與增強之 CSC 之致腫瘤性共分離。被 CSC 一般地表現之表面標誌包括 CD44、

CD133、與 CD166。Al-Hajj, M.、等人 *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2003. 100(7): p. 3983-88 ; Collins, A. T.、等人 *Cancer Res.*, 2005. 65(23): p. 10946-51 ; Li, C.、等人 *Cancer Res.*, 2007. 67(3): p. 1030-37 ; Ma, S.、等人 *Gastroenterology*, 2007. 132(7): p. 2542-56 ; Ricci-Vitiani, L.、等人 *Nature*, 2007. 445(7123): p. 111-15 ; Singh, S. K.、等人 *Cancer Res.*, 2003. 63(18): p. 5821-28 ; 與 Bleau, A. M.、等人, *Neurosurg. Focus*, 2008. 24(3-4): p. E28。主要基於此（等）表面標誌之差異性表現來分類腫瘤細胞已負責了迄今所描述之高度致腫瘤 CSC 之大多數。因此，此等表面標誌已被確認有效於從癌細胞系與從腫瘤組織之主體鑑認與分離 CSC。

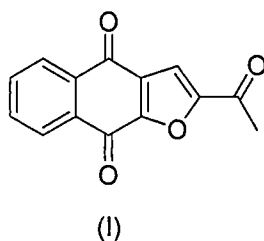
【0022】 於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物係一 CSC 生長與存活之抑制劑。根據美國專利案編號 8,877,803，該至少一式(I)之化合物以~0.25 μ M 之細胞 IC₅₀抑制 STAT3 途徑活性。該至少一式(I)之化合物可根據美國專利案編號 8,877,803（例如實施例 13）合成。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物係用於一治療癌症之方法。根據 PCT 專利申請案編號 PCT/US2014/033566（實施例 6），該至少一式(I)之化合物被挑選以進入一對於患有晚期癌症之患者之臨床試驗。美國專利案編號 8,877,803 與 PCT 專利申請案編號 PCT/US2014/033566 之揭示內容係為了任何目的特此以其等之完整內容以引用方式併入本文中。

【0023】 令人意外地，於臨床試驗，具有較高的 STAT3 之表現水平之患者在使用至少一式(I)之化合物之治療後顯示延長之總存活。因此，至少於 CRC 患者中，於治療前在一癌症患者中找到的 pSTAT3 之水平越高，在投予一包含至少一式(I)之化合物之治療後總存活（overall survival, OS）

越高。

【0024】 此外，至少一式(I)之化合物、至少一吉西他濱、與至少一 nab-太平洋紫杉醇之治療組合於患有轉移性胰管腺癌（mPDAC）之患者中導致有持久的反應之抗腫瘤活性。

【0025】 於一些實施方式中，本文中所揭示者係用於治療癌症的方法，其包含將以下者投予至需要其之個體：治療有效量之至少一選自具有式(I)之化合物



前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之式(I)之化合物、治療有效量之至少一選自吉西他濱、前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之吉西他濱、與治療有效量之至少一選自 nab-太平洋紫杉醇、前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之 nab-太平洋紫杉醇。

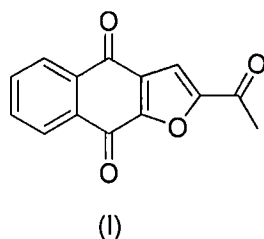
【0026】 於一些實施方式中，本文中所揭示者係用於治療癌症的方法，其包含將以下者投予至需要其之個體：治療有效量之至少一式(I)之化合物、治療有效量之至少一吉西他濱、與治療有效量之至少一 nab-太平洋紫杉醇。

【0027】 該至少一式(I)之化合物、該至少一吉西他濱、與該至少一 nab-太平洋紫杉醇化合物可被同時地、同期地、分開地、及／或相繼地投予

至一患者。因此，於某些實施方式中，該至少一式(I)之化合物與該至少一吉西他濱係同時地、同期地、分開地、及／或相繼地投予至一患者。於某些實施方式中，該至少一式(I)之化合物與該至少一 nab-太平洋紫杉醇係同時地、同期地、分開地、及／或相繼地投予至一患者。

【0028】 該至少一式(I)之化合物可以單一或分開之劑量每日地投予。該至少一 nab-太平洋紫杉醇可每週投予。該至少一吉西他濱可每週投予。

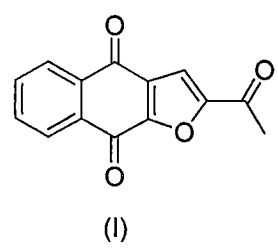
【0029】 於一些實施方式中，本文中所揭示者係用於使個體對至少一包含將以下者投予至需要其之個體之治療攝生法敏化之方法：治療有效量之至少一選自具有式(I)之化合物：



前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之式(I)之化合物。

【0030】 於一些實施方式中，本文中所揭示者係用於使個體對至少一包含將以下者投予至需要其之個體之治療攝生法敏化之方法：治療有效量之至少一式(I)之化合物。

【0031】 於一些實施方式中，本文中所揭示者係用於使個體對至少一包含將以下者投予至需要其之個體之先前之治療攝生法再敏化之方法：治療有效量之至少一選自具有式(I)之化合物：

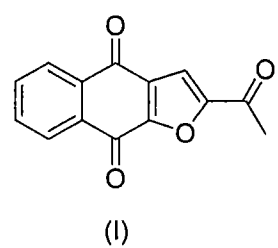


前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之式(I)之化合物。

【0032】 於一些實施方式中，本文中所揭示者係用於使個體對至少一包含將以下者投予至需要其之個體之先前之治療攝生法再敏化之方法：治療有效量之至少一式(I)之化合物。

【0033】 於一些實施方式中，該至少一先前之治療攝生法係選自化學治療攝生法。於一些實施方式中，該至少一先前之治療攝生法選自吉西他濱攝生法。於一些實施方式中，該至少一先前之治療攝生法選自紫杉烷化學治療攝生法。

【0034】 於一些實施方式中，本文中所揭示者係用於使個體對一包含將以下者投予至需要其之個體之化學治療攝生法再敏化之方法：治療有效量之至少一選自具有式(I)之化合物：



前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之式(I)之化合物。

【0035】 於一些實施方式中，本文中所揭示者係用於使個體對一包含將以下者投予至需要其之個體之化學治療攝生法再敏化之方法：治療有效

量之至少一式(I)之化合物。

【0036】 於一些實施方式中，揭示一套組，其包含至少一選自具有式(I)之化合物、前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之化合物。於一些實施方式中，揭示一套組，其包含至少一選自吉西他濱、前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之吉西他濱。於一些實施方式中，揭示一套組，其包含至少一選自 nab-太平洋紫杉醇、前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之 nab-太平洋紫杉醇。

【0037】 本文之揭示內容之各方面與實施方式係於以下詳細描述提出或基於以下詳細描述會係顯而易見的。應瞭解前述之一般描述與以下詳細描述兩者皆僅僅係例示性與解釋性的，且並非意欲對申請專利範圍有限制性。

【圖式簡單說明】

【0038】 圖 1 顯示於癌症中之 STAT3 途徑。

【0039】 圖 2 顯示癌症幹細胞專一性與習用癌症治療。

【0040】 圖 3 顯示自癌症幹細胞之異質性癌細胞之形成。

【0041】 圖 4 顯示根據本文之揭示內容之某些實施方式，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮治療於裸鼠中之人類結腸癌異體移植腫瘤（SW480）中對 p-STAT3 與 β -鏈蛋白蛋白質水平之例示性功效。

【0042】 圖 5A 與 5B 顯示效根據本文之揭示內容之某些實施方式，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮與吉西他濱治療於一異體移植腫瘤小鼠模

型中對胰管腺癌（PDAC）之例示性功效。

【0043】 圖 6 顯示根據本文之揭示內容之某些實施方式，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、吉西他濱（Gemzar）、與 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和吉西他濱治療之組合於一異體移植腫瘤小鼠模型中對腫瘤體積之例示性功效。

【0044】 圖 7 顯示根據本文之揭示內容之某些實施方式，於參加一臨床試驗（特別是該臨床試驗之 RP2D 測定部分）之患者之目標病灶之百分比改變（最佳反應）。x-軸顯示個別患者。

【0045】 以下者係用於本說明書中之術語之定義。除非另加指出，本文對於一群組或術語所提供之最初定義於本說明書通篇中適用於該群組或術語（個別地或作為其他群組之部分）。

【0046】 當術語「約」係結合一數字範圍使用時，其藉由將界線延伸至該等數值之上與之下來修飾該範圍。一般地，術語「約」於本文中係用於以一 20%、10%、5%、或 1%之變異數將一數值修飾至所陳述之值之上與之下。於一些實施方式中，該術語「約」係用於以一 10%之變異數將一數值修飾至所陳述之值之上與之下。於一些實施方式中，該術語「約」係用於以一 5%之變異數將一數值修飾至所陳述之值之上與之下。於一些實施方式中，該術語「約」係用於以一 1%之變異數將一數值修飾至所陳述之值之上與之下。

【0047】 用於本文中，於本教示中與於申請專利範圍中，措辭「及／或」應被理解成意謂如此結合之元件（即於一些實例中係結合地出現且於

其他實中係分開地出現之元件)「之一或兩者」。因此，作為一非限制性實例，當與諸如「包含」之開放性連接詞連接使用時，提及「A 及／或 B」可於一實施方式中意指僅僅 A (視需要地包括除了 B 以外之元件)；於另一實施方式中意指僅僅 B (視需要地包括除了 A 以外之元件)；於又另一實施方式中意指 A 與 B 兩者 (視需要地包括其他元件)；等等。

【0048】 當一值之範圍於本文中列出時，其意欲涵蓋該範圍之各個值與次範圍。例如，「1-5 mg」意欲涵蓋 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、1-2 mg、1-3 mg、1-4 mg、1-5 mg、2-3 mg、2-4 mg、2-5 mg、3-4 mg、3-5 mg、與 4-5 mg。

【0049】 術語「投予 (administer)」、「投予 (administering)」、「投予 (administration)」於本文中係以其之最寬廣之意義使用。此術語係關於任何將一本文中所描述之化合物或醫藥組成物引入至個體之方法且可包括 (例如) 將該化合物全身性地、局部地、或原位引入至該個體。因此，一於個體中自一組成物 (無論其是否包括該化合物) 製造之本文之揭示內容之化合物被涵蓋於此術語內。當此術語係連接術語「全身性」或「全身性地」使用時，其一般係關於該化合物或組成物在分佈到整個身體各處後於血流中之活體內全身性吸收或累積。

【0050】 術語「個體」一般係關於生物，至其本文中所描述之化合物或醫藥組成物可被投予。個體可係哺乳類動物或哺乳類動物細胞，包括人類或人類細胞。該術語亦係關於生物，其包括細胞或如此細胞之供體或接受體。於種種實施方式中，術語「個體」係關於任何動物 (例如，哺乳類動物)，其包括 (但不限於) 人類、哺乳類動物與非哺乳類動物，諸如非人類靈長類動物、小鼠、兔、綿羊、狗、貓、馬、母牛、雞、兩生類動物、

爬蟲類動物、魚、線蟲、與昆蟲，其係欲為一本文中所述之化合物或醫藥組成物之接受體。於一些情況下，關於一人類個體，術語「個體」與「患者」於本文中係可互換地使用。

【0051】 術語「治療有效量」用於本文中係關於如其於所屬技術領域中一般被接受之意義。該術語一般係關於化合物或組成物會於一細胞、組織、系統、動物或人類中引起需要之生物或醫學反應之量。例如，若一給定臨床治療在於一與一疾病或失調聯結之可測量之參數有至少約 25%減低時被視為係有效的，則一用於該疾病或失調之治療之藥物之治療有效量係實現於該參數之至少約 25%減低所需之量。

【0052】 關於癌症之治療，「治療有效量」意指一能夠造成以下功效之一或多者之量：(1)抑制癌症或腫瘤生長（至某種程度），包括減緩生長或完全終止生長；(2)減少癌症或腫瘤細胞之數目；(3)減小腫瘤大小；(4)抑制（即減低、減緩、或完全停止）癌症或腫瘤細胞浸潤至周圍器官內；(5)抑制（即減低、減緩、或完全停止）轉移；(6)增強抗腫瘤免疫反應，其可（但非必須）導致腫瘤之消退或排斥、或(7)緩和一或多種可測量之與該癌症或腫瘤聯結之症狀（至某種程度）。於一些實施方式中，該「治療有效量」係關於被全身性地、局部地、或原位投予之量（例如，化合物於個體中被原位製造之量）。該治療有效量可根據諸如以下者之因子變化：疾病狀態、個體之年齡、性別、與重量與一或多種抗癌劑於該個體中引起一所欲之反應之能力。一「治療有效量」亦為其中任何毒性或有害效果被治療上有利之功效超過者。

【0053】 術語諸如「治療 (treating)」、「治療 (treatment)」、「以治療」、

「減輕」、或「以減輕」用於本文中係關於以下兩者：(1)治癒、減緩、減小一被診斷出之病理狀況或失調之症狀、及／或停止該病理狀況或失調之進展之治療方法與(2)預防或減緩一所瞄準之病理狀況或失調之發展（「預防」或「以預防」）之預防性（prophylactic）或預防性（preventative）方法。因此該等需要治療者包括該等已有該失調者；該等傾向會有該失調者；與該等於其欲預防該失調者。

【0054】 術語「治療癌症」、「癌症之治療」或其相等物意謂去減少、減低、或抑制癌細胞之複製；減少、減低、或抑制癌症之散佈（轉移之形成）；減小腫瘤大小；減少腫瘤之數目（即減低腫瘤負荷）；減小或減低身體內癌性細胞之數目；預防於手術移除或其他抗癌症治療後癌症之復發；及／或改善可測量之治療終點（即結果）。

【0055】 術語「協同」、「協同性」、「協同性地」、或「增強之」用於本文中係關於一二或多個組份之交互作用或組合之功效，其產生一大於其等分開之功效之總和（或「累加性功效」）之組合功效。

【0056】 術語「癌症」係關於具有對造成癌症之細胞而言為典型之特性（諸如不受控制之增殖、永生性、轉移潛力、快速生長與增殖速率、與某種形態特徵）之細胞之存在。往往，癌細胞會呈一腫瘤或團塊之形式，但如此細胞可於個體中獨自存在，或可呈分開之細胞（諸如白血病性或淋巴瘤細胞）於血流中循環。

【0057】 術語「癌症」包含（例如）與 AIDS 相關之癌症、乳癌、消化道／胃腸道之癌症、內分泌與神經內分泌癌症、眼睛之癌症、生殖泌尿癌症、生殖細胞癌症、婦科癌症、頭與頸癌症、血液癌症、肌肉骨骼癌症、

神經癌症、呼吸／胸部癌症、皮膚癌症、兒童癌症以及未知原發位置之癌症。

【0058】 例示性與 AIDS 相關之癌症包括（但不限於）與 AIDS 相關之淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤與卡波西氏肉瘤。

【0059】 例示性乳癌包括（但不限於）乳管原位癌（DCIS）、侵入性乳管癌（IDC）、侵入性小葉癌（ILC）、三陰性乳癌（其中腫瘤細胞對助孕素、雌性素、與 HER2/neu 受體為陰性）、發炎性乳癌、轉移性乳癌、於懷孕期間之乳癌、乳頭之佩吉特氏病、葉狀瘤、腺樣囊性（或腺囊狀）癌、低級別腺鱗癌、髓樣上皮癌、管狀癌、乳突癌、黏液素（膠狀）癌、乳房之淋巴瘤、腺肌肉上皮瘤、乳房之巨細胞肉瘤、乳房之平滑肌肉瘤、乳房之血管肉瘤、葉狀囊肉瘤、與乳房之脂肪肉瘤、乳房之類癌瘤、腺泡細胞癌、瘤細胞癌（乳房上皮瘤細胞瘤）、黏液性上皮性癌、乳房之紡錘狀細胞癌、乳房之鱗狀細胞癌、乳房之分泌性癌（青少年分泌性癌）、乳房之組織變形性癌、乳房之侵入性微乳突癌、乳房之腺樣囊狀癌、篩狀癌、乳房之肌纖維母細胞瘤（乳房之良性紡錘狀基質腫瘤）與乳房之富肝醣透明細胞癌。

【0060】 消化道／胃腸道之例示性癌症包括（但不限於）肛門癌、肛門部位之癌症、闌尾癌、胃腸類癌瘤、膽管癌、類癌瘤、胃腸癌、結腸癌、食道癌、膽囊癌、胃腸基質腫瘤（GIST）、胰島細胞腫瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、肝癌、胰臟癌、直腸癌、結腸直腸腺癌、小腸癌、胃食道賁門（GEJ）癌、胃腺癌與胃臟（胃）癌。

【0061】 例示性內分泌與神經內分泌癌症包括（但不限於）腎上腺皮

質癌、胃腸類癌瘤、胰島細胞腫瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、腎上腺皮質癌、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺臟神經內分泌腫瘤、小細胞肺臟神經內分泌腫瘤、副甲狀腺癌、嗜鉻細胞瘤、腦下垂體腫瘤、與甲狀腺癌。

【0062】 例示性生殖泌尿癌症包括（但不限於）膀胱癌、腎臟（腎細胞）癌、陰莖癌、前列腺癌、腎盂與輸尿管癌、移行細胞、睪丸癌、尿道癌、威爾姆斯式腫瘤與其他兒童腎臟腫瘤。

【0063】 例示性婦科癌症包括（但不限於）子宮頸癌、子宮內膜癌、子宮癌、輸卵管癌、妊娠滋胚層腫瘤、卵巢上皮癌、卵巢生殖細胞腫瘤、卵巢低惡性潛能腫瘤、原發性腹膜癌、子宮肉瘤、陰道癌與陰門癌。

【0064】 例示性頭與頸癌症包括（但不限於）下咽癌、喉癌、唇與口腔癌、原發部位不明之轉移性鱗狀頸部癌症、口癌、鼻咽癌、口腔癌、唇與口咽癌、副鼻腔與鼻腔癌、副甲狀腺癌、咽癌、唾腺癌、喉癌與甲狀腺癌。

【0065】 例示性血液學癌症包括（但不限於）白血病、急性淋巴母細胞白血病、成年、兒童急性淋巴母細胞白血病、成年急性骨髓性白血病、兒童急性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多毛細胞白血病、淋巴瘤、與 AIDS 相關之淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、成年霍奇金氏淋巴瘤、兒童霍奇金氏淋巴瘤、於懷孕期間之霍奇金氏淋巴瘤、蕈狀肉芽腫、兒童非霍奇金氏淋巴瘤、成年非霍奇金氏淋巴瘤、於懷孕期間之非霍奇金氏淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、Sézary 氏症候群、皮膚 T 細胞淋巴瘤、瓦登斯特隆巨球蛋白血症、慢性骨髓增生性贅生物、蘭氏細胞組織球增生症、多發性骨髓瘤／漿細胞贅生物、骨髓發育不良症候群與

骨髓發育不良／骨髓增生性贅生物。

【0066】 例示性肌肉骨骼癌症包括（但不限於）骨癌、尤英氏肉瘤、骨肉瘤、骨骼之惡性纖維性組織細胞瘤、兒童橫紋肌肉瘤、軟骨肉瘤與軟組織肉瘤。

【0067】 例示性神經癌症包括（但不限於）成年腦腫瘤、兒童腦腫瘤、星狀細胞瘤、腦與脊髓腫瘤、腦幹神經膠瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、非典型畸胎樣／橫紋肌樣中樞神經系統腫瘤、胚胎中樞神經系統腫瘤、生殖細胞中樞神經系統腫瘤、星狀細胞瘤、室管膜瘤、神經鞘瘤、神經管胚細胞瘤、腦脊髓膜瘤顱咽管瘤、神經母細胞瘤、腦下垂體腫瘤、腦下垂體腺瘤與原發性中樞神經系統（CNS）淋巴瘤。

【0068】 例示性呼吸／胸部癌症包括（但不限於）非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性間皮瘤、胸腺瘤與胸腺癌。

【0069】 例示性皮膚癌症包括（但不限於）皮膚 T 細胞淋巴瘤、卡波西氏肉瘤、黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、皮膚癌、皮膚 T 細胞淋巴瘤、蕈狀肉芽腫、眼內黑色素瘤與 Sézary 氏症候群。

【0070】 癌症包括以上癌症之任一者或一以上癌症之一或多者之組合之不應性版本。例示性癌症中的一些被包括在一般術語內且被包括在此術語內。例如，泌尿癌症（其係一般術語）包括膀胱癌、前列腺癌、腎臟癌、睪丸癌、與類似者；且肝膽癌症（另一個一般術語）包括肝癌（其本身係一包括肝細胞癌或膽管癌之一般術語）、膽囊癌、膽管癌、或胰臟癌。泌尿癌症與肝膽癌症兩者皆被本文之揭示內容思量且被包括於術語「癌症」內。

【0071】 亦包括在術語「癌症」內者係「固態腫瘤」。用於本文中，術語「固態腫瘤」係關於該等形成一異常腫瘤塊（諸如肉瘤、上皮細胞癌、與淋巴瘤）之病況（諸如癌症）。固態腫瘤之實例包括（但不限於）非小細胞肺癌（NSCLC）、神經內分泌腫瘤、胸腺瘤、纖維瘤、轉移性結腸直腸癌（mCRC）、與類似者。於一些實施方式中，該固態腫瘤疾病係一腺癌、鱗狀細胞癌、大細胞癌、與類似者。

【0072】 於一些實施方式中，該癌症係選自胃腺癌、胃食道賁門（GEJ）腺癌、胃食道腺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、乳癌、三陰性乳癌（TNBC；即對以下者測試為陰性之乳癌：雌性素受體（ER-）、助孕素受體（PR-）、與 HER2（受體酪胺酸蛋白質激酶 erbB-2，亦以 CD340（分化群 340）、原癌基因 Neu、ERBB2（人類）為人所知）；（HER2-）、卵巢癌、鉑抗性卵巢癌（PROC）、胰臟腺癌、黑色素瘤、小細胞肺癌、與膽管癌。於一些實施方式中，該癌症係胰臟腺癌。於一些實施方式中，該癌症係胰管腺癌。

【0073】 例示性胰臟神經內分泌腫瘤（胰臟 NET 或 PNET）包括（但不限於）胃泌素瘤（左林吉-艾勒森二氏症候群）、升糖素瘤、胰島素瘤、體抑素瘤、VIP 瘤（Verner-Morrison 二氏症候群）、水樣腹瀉與低血鉀胃酸缺乏（WDHA）症候群、非功能性胰島細胞腫瘤與第 1 型多發性內分泌贅生物（MEN1；亦以維爾莫氏症候群為人所知）。

【0074】 例示性胰臟外分泌腫瘤包括（但不限於）腺癌、胰管腺癌（PDAC）、腺泡細胞癌、管內乳突-黏液素贅生物（IPMN）、黏液素囊腺瘤、固態偽乳突贅生物與胰母細胞瘤。

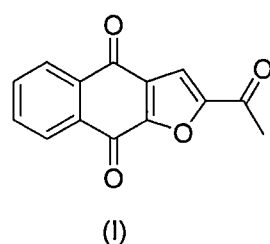
【0075】 於一些實施方式中，該等癌症之各者係無法切除的、晚期

的、不應性的、復發性的、或轉移性的。

【0076】 術語「進展 (progress)」、「進展之」與「進展 (progression)」用於本文中係關於以下之至少一者：(1)一對進行性疾病 (PD) 之先前之治療（例如，化學治療）之反應；(2)於以先前之治療（例如，化學治療）治療後一或多個新病灶之出現；與(3)於目標病灶之直徑之總和之至少 5%（例如，10%、20%）之增加，以研究中之最小總和作為參考（若基線總和係研究中之最小者則此包括基線總和）。

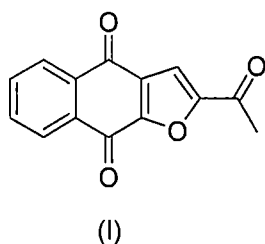
【0077】 用於本文中，術語「敏化 (sensitizing)」或其相等物（例如，「敏化 (sensitize)」或「敏化 (sensitization)」）意謂使先前對一治療攝生法（例如，化學治療、標靶治療、或免疫治療）係有抗性、非反應性、或有些反應性之個體對該治療攝生法變得為敏感、反應性、或更有反應性。於某些實施方式中，術語「敏化」或其相等物包括「再敏化」或其相等物，使因為先前對一治療攝生法（例如，化學治療、標靶治療、或免疫治療）之暴露而對如此治療攝生法變得係抗性、非反應性、或有些反應性之個體對該治療攝生法敏感、反應性、或更有反應性。

【0078】 用於本文中，術語「至少一式(I)之化合物」意謂一選自具有式(I)之化合物



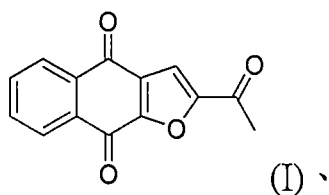
前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之化合物。

【0079】 於一些實施方式中，具有式(I)之化合物之前藥或衍生物係 STAT3 抑制劑。具有式(I)之化合物之前藥之非限制性實例係於美國授予前公開案編號 2012/0252763 中以化合物編號 4011 與 4012 描述之磷酸酯與磷酸二酯以及於美國專利案編號 9,150,530 中描述之適合之化合物。具有式(I)之化合物之衍生物之非限制性實例包括於美國專利案編號 8,977,803 中揭示之衍生物。美國授予前公開案編號 2012/0252763 與美國專利案編號 9,150,530 8,977,803 之揭示內容係特此為了任何目的以其等之完整內容以引用方式併入本文中。於某些實施方式中，術語「至少一式(I)之化合物」意謂一選自具有式(I)之化合物



前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之化合物。

【0080】 於以下顯示之具有式(I)之化合物



亦可以 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、napabucasin、或 BBI608 為人所知且包括其互變異構物。

【0081】 適合用於製備 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮（包括其結晶形式）與額外的癌症幹性抑制劑之方法係於以 WO 2009/036099、WO

2009/036101、WO 2011/116398、WO 2011/116399、與 WO 2014/169078 公開之共同擁有 PCT 申請案中描述；各個申請案之內容特此為了任何目的以其完整內容以引用方式併入本文中。

【0082】 用於本文中，術語「至少一吉西他濱」意謂一選自吉西他濱、前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之化合物。於某些實施方式中，術語「至少一吉西他濱」意謂一選自吉西他濱、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之化合物。

【0083】 用於本文中，術語「至少一 nab-太平洋紫杉醇」意謂一選自 nab-太平洋紫杉醇、前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之化合物。於某些實施方式中，術語「至少一 nab-太平洋紫杉醇」意謂一選自 nab-太平洋紫杉醇、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之化合物。

【0084】 用於本文中，術語「鹽」包括以無機及／或有機酸與鹼形成之酸鹽及／或鹼鹽。用於本文中，術語「藥學上可接受之鹽」係關於該等（於合理醫學判斷之範圍內）適合用於與個體之組織接觸而無過度之毒性、刺激、過敏反應及／或類似者且係與一合理之利益／風險比例相稱之鹽。藥學上可接受之鹽於所屬技術領域中係廣為人知的。例如，Berge 等人於 J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19 中詳細描述藥學上可接受之鹽。

【0085】 藥學上可接受之鹽可使用無機酸或有機酸形成。適合之無機酸之非限制性實例包括氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、與過氯酸。適合之有機酸之非限制性實例包括醋酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、

琥珀酸、與丙二酸。適合之藥學上可接受之鹽之其他非限制性實例包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽 (benzenesulfonate)、苯磺酸鹽 (besylate)、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、延胡索酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、撲酸鹽、果凍酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、與戊酸鹽。於一些實施方式中，鹽可自其衍生出之有機酸包括（例如）醋酸、丙酸、羥乙酸、丙酮酸、草酸、乳酸、三氟醋酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、與水楊酸。

【0086】 鹽可於所揭示之化合物之分離與純化期間原位製備，或分開地製備，諸如藉由使化合物分別與一適合之鹼或酸反應。自鹼衍生之藥學上可接受之鹽之非限制性實例包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽與 $N^+(C_{1-4} \text{ 烷基})_4$ 鹽。適合之鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽之非限制性實例包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、與鋁鹽。適合之藥學上可接受之鹽之進一步非限制性實例包括（當適當時）使用諸如鹵根、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數烷基磺酸根、與芳基磺酸鹽根

之相對離子形成之非毒性銨、四級銨、與胺陽離子。鹽可自其衍生出之適合之有機鹼之非限制性實例包括一級胺、二級胺、三級胺、經取代之胺，包括天然存在之經取代之胺、環胺、與鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、與乙醇胺。於一些實施方式中，藥學上可接受之鹼加成鹽可係選自銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽、與鎂鹽。

【0087】 術語「溶劑合物」代表一包含一或多個分子之一本文之揭示內容之化合物與一或多個分子之一或多種溶劑之聚集體。本文之揭示內容之化合物之溶劑合物包括（例如）水合物。

【0088】 於一些實施方式中，吉西他濱與 nab-太平洋紫杉醇係根據一攝生法於每 28 日循環之第 1、8、與 15 日投予。於一些實施方式中，吉西他濱（例如約 1000 mg/m²或其部分（例如 25%、50%、75%、或 90%））係每週投予。於一些實施方式中，吉西他濱（例如約 1000 mg/m²或其部分（例如 25%、50%、75%、或 90%））係每週投予至多達 7 週。於一些實施方式中，吉西他濱（例如約 1000 mg/m²或其部分（例如 25%、50%、75%、或 90%））係於每 4 週中之 3 週中每週投予。於一些實施方式中，nab-太平洋紫杉醇（例如約 100 mg/m²、約 125 mg/m²、約 250 mg/m²、或約 260 mg/m²）係每週投予。於一些實施方式中，nab-太平洋紫杉醇（例如約 100 mg/m²、約 125 mg/m²、約 250 mg/m²、或約 260 mg/m²）係每週投予至多達 7 週。於一些實施方式中，nab-太平洋紫杉醇（例如約 100 mg/m²、約 125 mg/m²、約 250 mg/m²、或約 260 mg/m²）係於每 4 週中之 3 週中每週投予。於一些實施方式中，nab-太平洋紫杉醇（例如約 100 mg/m²、約 125 mg/m²、約 250 mg/m²、或約 260 mg/m²）係每 3 週投予。

【0089】 本文中所揭示之至少一化合物可呈一醫藥組成物之形式。於一些實施方式中，該醫藥組成物可包含該至少一式(I)之化合物與至少一藥學上可接受之載劑。於一些實施方式中，該醫藥組成物可包含一或多種化合物與至少一藥學上可接受之載劑，其中該一或多種化合物於個體中能夠被轉變成該至少一式(I)之化合物（即一前藥）。

【0090】 術語「載劑」用於本文中意指一藥學上可接受之材料、組成物或媒劑，諸如（例如）一液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或裝膠囊材料，其涉及或能夠將主題醫藥化合物自一器官（或身體之部分）攜帶或運送至另一個器官（或身體之部分）。各個載劑在與該調配物之其他成分相容及對患者非有害之意義上必須係「可接受的」。藥學上可接受之載劑、載劑、及／或稀釋劑之非限制性實例包括：糖，諸如乳糖、葡萄糖與蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉與馬鈴薯澱粉；纖維素與其之衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素與醋酸纖維素；粉末化黃蓍樹膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂與栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油與大豆油；二醇，諸如丙二醇；多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇與聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯與月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂與氫氧化鋁；藻酸；無熱原水；等張鹽水；林格氏溶液；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；與於醫藥調配物中利用之其他非毒性相容物質。潤濕劑、乳化劑、與潤滑劑（諸如月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂、與聚環氧乙烷-聚環氧丙烷共聚物）以及著色劑、釋放劑、塗布劑、甜味劑、矯味劑與香化劑、防腐劑與抗氧化劑亦可存在於組成物中。

【0091】 於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物可以一範圍在約

80 mg 至約 1500 mg 之量投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物可以一範圍在約 160 mg 至約 1000 mg 之量投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物可以一範圍在約 300 mg 至約 700 mg 之量投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物可以一範圍在約 700 mg 至約 1200 mg 之量投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物可以一範圍在約 800 mg 至約 1100 mg 之量投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物可以一範圍在約 850 mg 至約 1050 mg 之量投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物可以一範圍在約 960 mg 至約 1000 mg 之量投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物之總量係每日一次投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物係以一約 480 mg 之劑量每日投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物係以一約 960 mg 之劑量每日投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物係以一約 1000 mg 之劑量每日投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物之總量係以分開之劑量每日投予（超過一次），諸如每日二次（BID）或更多次。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物可以一範圍在約 80 mg 至約 750 mg 之量每日二次投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物可以一範圍在約 80 mg 至約 500 mg 之量每日二次投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物係以一約 240 mg 之劑量每日二次投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物係以一約 480 mg 之劑量每日二次投予。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物係以一約 500 mg 之劑量每日二次投予。

【0092】 本文中所揭示之適用於口服投予之醫藥組成物可呈以下者之形式：膠囊、藥包、丸劑、錠劑、菱形錠（使用一矯味基底，通常係蔗

糖與阿拉伯膠或黃蓍樹膠)、粉末、顆粒、於一水性或非水性液體中之溶液、於一水性或非水性液體中之懸浮液、水包油乳液、油包水乳液、酞劑、糖漿、喉錠(使用一惰性基底, 諸如明膠、甘油、蔗糖、及/或阿拉伯膠)及/或漱口水, 其等各含有一預先決定之量之該至少一本文之揭示內容之化合物。

【0093】 一本文中所揭示之醫藥組成物可以食團、舐劑、或糊劑之型式投予。

【0094】 用於口服投予之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣錠、粉末、顆粒與類似者)可與諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣、及/或以下者之任一者之一或多種藥學上可接受之載劑混合: 填充劑或增量劑, 諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、及/或矽酸; 黏合劑, 諸如(例如)羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠; 保濕劑, 諸如甘油; 崩散劑, 諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、藻酸、某些矽酸鹽、碳酸鈉、與澱粉甘醇酸鈉; 溶液阻滯劑, 諸如石蠟; 吸收加速劑, 諸如四級銨化合物; 潤濕劑, 諸如(例如)鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯、與聚環氧乙烷-聚環氧丙烷共聚物; 吸收劑, 諸如高嶺土與膨潤土; 潤滑劑, 諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、與其混合物; 與著色劑。於膠囊、錠劑與丸劑之實例中, 該醫藥組成物亦可包含緩衝劑。相似類型之固體組成物亦可於使用諸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)之賦形劑、以及高分子量聚乙二醇與類似者之軟與硬經填充明膠膠囊中被利用作為填充劑。

【0095】 用於口服投予之液體劑型可包括藥學上可接受之乳液、微乳

液、溶液、懸浮液、糖漿與酳劑。除了活性成分之外，該液體劑型可含有於所屬技術領域中一般使用之惰性稀釋劑，諸如（例如）水或其他溶劑、助溶劑與乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油（特別是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油與芝麻油）、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇與山梨糖醇酐之脂肪酸酯、與其混合物。此外，可使用環糊精（例如羥基丙基- β -環糊精）以溶解化合物。

【0096】 該醫藥組成物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑與懸浮劑、甜味劑、矯味劑、著色劑、香化劑與防腐劑。除了根據本文之揭示內容之化合物外，懸浮液可含有懸浮劑，諸如（例如）乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇與山梨糖醇酐酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂與黃蓍樹膠、與其混合物。

【0097】 用於直腸或陰道投予之本文中所揭示之醫藥組成物可呈一栓劑之型式，其可藉由混合一或多種根據本文之揭示內容之化合物與一或多種包含（例如）可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸鹽之適合之非刺激性賦形劑或載劑來製備，且其於室溫下係固體，但於體溫下係液體，且因此於直腸或陰道腔會融化並釋放本文之揭示內容之化合物。適用於陰道投予之醫藥組成物亦可包括子宮托、棉塞、乳霜、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物，其含有於所屬技術領域中已知為適當之載劑。

【0098】 用於外用或經皮投予一本文之揭示內容之醫藥組成物或醫藥錠劑之劑型可包括粉末、噴霧、軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、溶液、貼布與吸入物。該醫藥組成物或醫藥錠劑可於無菌條件下與一藥學上可接

受之載劑混合，以及與任何可能需要之防腐劑、緩衝劑、或推進劑混合。

【0099】 除了本文之揭示內容之醫藥組成物或醫藥錠劑外，該軟膏、糊劑、乳霜與凝膠可含有賦形劑，諸如動物與植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆樹膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石與氧化鋅、或其混合物。

【0100】 除了一本文之揭示內容之醫藥組成物或醫藥錠劑外，粉末與噴霧可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣與聚醯胺粉末、或此等物質之混合物。此外，噴霧可含有習用推進劑，諸如氟氯碳氫化合物與揮發性未經取代之碳氫化合物，諸如丁烷與丙烷。

【0101】 眼睛調配物、眼睛軟膏、粉末、溶液與類似者亦被思量為落入本文之揭示內容之範圍內。

【0102】 適用於非經腸投予之組成物可包含至少另一種藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液、或無菌粉末，其可於緊接著使用之前被復水成無菌可注射溶液或分散液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使該調配物與意欲之接受體之血液等張之溶質或懸浮劑或增稠劑。

【0103】 於種種實施方式中，本文中所描述之組成物包括至少一式(I)之化合物與一或多種表面活性劑。於一些實施方式中，該表面活性劑係月桂基硫酸鈉 (SLS)、十二烷基硫酸鈉 (SDS)、或一或多種聚氧甘油酯。例如，該聚氧甘油酯可係月桂醯基聚氧甘油酯 (有時稱為 Gelucire™) 或亞油醯基聚氧甘油酯 (有時稱為 Labrafil™)。如此組成物之實例係於 PCT 專利申請案編號 PCT/US2014/033566 中顯示，其內容係以其完整內容併入本文中。

【0104】 如以上提及的，本文中所揭示之方法可於個體中治療至少一與異常 STAT3 途徑活性相關之失調。異常 STAT3 途徑活性可藉由磷酸化之 STAT3 (「pSTAT3」) 或其之代理上游或下游調節子之表現來鑑認或透過偵測定位至細胞核中之 pSTAT3 來鑑認。

【0105】 STAT3 途徑對細胞介素 (例如 IL-6) 反應而被活化、或被一或多種酪胺酸激酶 (例如 EGFR、JAKs、ABL、KDR、c-MET、SRC、與 HER2) 活化。參見 (例如) 圖 1。STAT3 之下游效應子包括 (但不限於) BCL-XL、c-MYC、周期蛋白 D1、VEGF、MMP-2、與存活素。同上。已發現 STAT3 途徑於各種各樣的癌症中會異常活化，如於表 1 中顯示的。持續有活性之 STAT3 途徑可於乳癌與肺癌、肝細胞癌、多發性骨髓瘤之超過一半中及於頭與頸癌之超過 95% 中發生。封阻 STAT3 途徑於試管內及／或活體內造成癌細胞生長終止、凋亡、與轉移頻率減低。亦已於一些自體免疫與發炎性疾病中展示經活化之 STAT3。此外，由於已揭示介白素 6 介導性發炎係動脈粥狀硬化、周圍血管疾病、冠狀動脈疾病、高血壓、骨質疏鬆症、第 2 型糖尿病、與失智症之共同原因性來源，且由於已揭示 gp130-JAKs- STAT 係被 IL-6 活化之主要途徑，抑制 STAT3 途徑可能也會治療或預防此等疾病。Libby, P.、等人 *Circulation*, 2002. 105(9): p. 1135-43；Stephens, J. W.、等人 *Mol. Genet. Metab.*, 2004. 82(2): p. 180-86；Cesari, M.、等人 *Circulation*, 2003. 108(19): p. 2317-22；Orshal, J. M. 與 R. A. Khalil. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2004. 286(6): p. R1013-23；Manolagas, S. C. *Bone*, 1995. 17(2 Suppl): p. 63S-67S；與 Yaffe, K.、等人 *Neurology*, 2003. 61(1): p. 76-80。

【0106】 表 1。

疾病		
腫瘤疾病	固態腫瘤	乳癌（Watson, C. J.與 W. R. Miller. Br. J. Cancer, 1995. 71(4): p. 840-44）
		頭與頸癌（SCCHN）（Song, J. I.與 J. R. Grandis. Oncogene, 2000. 19(21): p. 2489-95）
		肺癌（Song, L.、等人 Oncogene, 2003. 22(27): p. 4150-65）
		卵巢癌（Savarese, T. M.、等人 Cytokine, 2002. 17(6): p. 324-34）
		胰臟癌（Toyonaga, T.、等人 Cancer Lett., 2003. 201(1): p. 107-16）
		結腸直腸癌（Corvinus, F. M.、等人 Neoplasia, 2005. 7(6): p. 545-55）
		前列腺癌（Gao, B.、等人 FEBS Lett., 2001. 488(3): p. 179-84）
		腎細胞癌（Buettner, R.、等人 Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945-54）
		黑色素瘤（Carson, W. E. Clin. Cancer Res., 1998. 4(9): p. 2219-28）

疾病			
		肝細胞癌（Darnell, J. E. Nat. Med., 2005. 11(6): p. 595-96）	
		子宮頸癌（Chen, C. L.、等人 Br. J. Cancer, 2007. 96(4): p. 591-99）	
		子宮內膜癌(Chen, C. L.、等人 Br. J. Cancer, 2007. 96(4): p. 591-99）	
		肉瘤（Lai, R.、等人 J. Pathol., 2006. 208(5): p. 624-32；與）	
		腦腫瘤（Punjabi, A. S.、等人 J. Virol., 2007. 81(5): p. 2449-58）	
		胃癌（Kanda, N.、等人 Oncogene, 2004. 23(28): p. 4921-29）	
	血液腫瘤	多發性骨髓瘤（Puthier, D.、等人 Eur. J. Immunol., 1999. 29(12): p. 3945-50）	
		白血病	HTLV-1 依賴性白血病 （Migone, T. S.、等人 Science, 1995. 269(5220): p. 79-81）
			慢性骨髓性白血病（Buettner, R.、等人 Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945-54）

疾病			
			急性骨髓性白血病 (Spiekermann, K. 、 等人 Eur. J. Haematol., 2001. 67(2): p. 63-71)
			大顆粒淋巴球白血病 (Epling-Burnette, P. K. 、 等人 J. Clin. Invest., 2001. 107(3): p. 351-62)
		淋巴瘤	與 EBV 相關之／勃兒基特氏 (Weber-Nordt, R. M. 、 等人 Blood, 1996. 88(3): p. 809-16)
			蕈狀肉芽腫 (Buettner, R. 、 等人 Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945-54)
			狨 HSV 依賴性 (T-細胞) (Buettner, R. 、 等人 Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945-54)

疾病			
			皮膚 T 細胞淋巴瘤 (Sommer, V. H.、等人 Leukemia, 2004. 18(7): p. 1288-95)
			霍奇金氏病 (Buettner, R.、等人 Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945-54)
			退行性大細胞淋巴瘤 (Lai, R.、等人 Am. J. Pathol., 2004. 164(6): p. 2251-58)
免疫疾病	發炎性疾病	發炎性腸疾 (Fu, X. Y. Cell Res., 2006. 16(2): p. 214-19)	
		發炎性關節炎 (Feldmann, M.、等人 Ann. Rev. Immunol., 1996. 14: p. 397-440 ； Krause, A.、等人 J. Immunol, 2002. 169(11): p. 6610-16；Pfitzner, E.、等人 Curr. Pharm. Des., 2004. 10(23): p. 2839-50)	
		克羅恩氏病 (Lovato, P.、等人 J. Biol. Chem., 2003. 278(19): p. 16777-81)	

疾病		
		慢性發炎狀況（Ishihara, K.與 T. Hirano. Cytokine Growth Factor Rev., 2002. 13(4-5): p. 357-68）
	自體免疫	類風濕性關節炎（Feldmann, M.、等人 Ann. Rev. Immunol., 1996. 14: p. 397-440；Krause, A.、等人 J. Immunol, 2002. 169(11): p. 6610-16；Ivashkiv, L. B.與 I. Tassiulas. J. Clin. Invest., 2003. 111(6): p. 795-97；Sengupta, T. K.、等人 J. Exp. Med., 1995. 181(3): p. 1015-25；與 Shouda, T.、等人 J. Clin. Invest., 2001. 108(12): p. 1781-88）
		全身性狼瘡（Harada, T.、等人 Autoimmunity, 2007. 40(1): p. 1-8）
		氣喘（Simeone-Penney, M. C.、等人 J. Immunol., 2007. 178(10): p. 6191-99）
		過敏（Hagler, M.、等人 J. of Allergy Clin. Immunol., 2007. 119(S1): p. S263-S265）
		感染（Benkhart, E. M.、等人 J. Immunol., 2000. 165(3): p. 1612-17）
增殖性失調		牛皮癬（Sano, S.、等人 Nat. Med., 2005. 11(1): p. 43-49）

疾病	
	癥瘕 (Lim, C. P.、等人 Oncogene, 2006. 25(39): p. 5416-25)
	疣 (Arany, I.、等人 Antimicrob. Agents Chemother., 2000. 44(7): p. 1869-73)
	骨髓發育不良症候群 (Tefferi, A. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2006: p. 240-45)
	真性多血症 (Roder, S.、等人 Exp. Hematol., 2001. 29(6): p. 694-702)
CNS 疾病	阿滋海默氏疾病 (Kim, O, S.、等人 J. Biol. Chem., 2002. 277(43): p. 40594-601; Wyss-Coray, T. Nat. Med., 2006. 12(9): p. 1005-15; 與 Campbell, I. L. Brain Res. Rev., 2005. 48(2): p. 166-77)
	多發性硬化症 (MS) (Kim, O, S.、等人 J. Biol. Chem., 2002. 277(43): p. 40594-601; Campbell, I. L. Brain Res. Rev., 2005. 48(2): p. 166-77; 與 Stelmasiak, Z.、等人 Med. Sci. Monit., 2000. 6(6): p. 1104-08)

【0107】 於一些實施方式中，該至少一失調可係選自具有異常 STAT3 途徑活性之癌症。例如，經活化之 pSTAT3 已於胰臟癌細胞被偵測到 (Wei 等人 Oncogene (2003) 22(3): 319-329; Scholz 等人 Gastroenterology (2003) 125:891 - 905; Toyonaga 等人 Cancer Lett. (2003) 10;201(1):107-16; Qiu 等人 Cancer Sci. (2007) 98(7):1099-106)。

【0108】 於一些實施方式中，該至少一失調可係選自與異常 STAT3 途徑活性相關之自體免疫疾病及與異常 STAT3 途徑活性相關之發炎性疾病。於一些實施方式中，該與異常 STAT3 途徑活性相關之疾病可係選自發炎性腸疾、關節炎、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、類風濕性關節炎、氣喘、過敏、與全身性紅斑性狼瘡。

【0109】 於一些實施方式中，該至少一失調可係選自與異常 STAT3 途徑活性相關之 CNS 疾病。於一些實施方式中，該 CNS 疾病可係選自自體免疫脫髓鞘失調、阿滋海默氏、中風、缺血再灌注損傷、與多發性硬化症。於一些實施方式中，該至少一失調係選自由發炎引起及與異常 STAT3 途徑活性相關之疾病。於一些實施方式中，該由發炎引起且與異常 STAT3 途徑活性相關之疾病可係選自周圍血管疾病、冠狀動脈疾病、高血壓、骨質疏鬆症、第 2 型糖尿病、與失智症。

【0110】 近期之研究已揭示癌症幹細胞能夠再生腫瘤。參見（例如）圖 3。此等癌症幹細胞被揭示於功能上與持續之惡性生長、癌症轉移、復發、及癌症藥物抗性連結。癌症幹細胞與其等之經分化之後代似乎具有明顯不同的生物特性。其等以一有區別但稀少之族群之型式存留於腫瘤中。習用癌症藥物篩選依賴腫瘤塊之量之測量，且因此可能不會鑑認出專一性對幹細胞起作用之藥物。事實上，已揭示癌症幹細胞會對標準化學治療有抗性且於標準化學治療治療後被富集，參見（例如）圖 2，其可導致不應性癌症與復發。亦已展示癌症幹細胞會對放射線治療有抗性。Baumann, M. 等人 Nat. Rev. Cancer, 2008. 8(7): p. 545-54。被報導之其中癌症幹細胞已被分離之癌症類型包括乳癌、頭癌、頸癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、結腸直腸癌、

前列腺癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、卡波西氏肉瘤、尤英氏肉瘤、肝癌、神經管胚細胞瘤、腦腫瘤、與白血病。已鑑認出 STAT3 係一癌症幹細胞存活與自我再生因子。因此，STAT3 抑制劑可殺死癌症幹細胞及／或可抑制癌症幹細胞自我再生。根據一些實施方式，癌症幹細胞 (cancer stem cell) 或癌症幹細胞 (cancer stem cells) 係關於具有自我再生能力且係致腫瘤性之癌症幹細胞之小族群。

【0111】 本文中所揭示者係抑制、減低、及／或減小癌症幹細胞存活及／或自我再生之方法，其包含投予與治療有效量之至少一吉西他濱組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。本文中所揭示者係抑制、減低、及／或減小癌症幹細胞存活及／或自我再生之方法，其包含投予與治療有效量之至少一 nab-太平洋紫杉醇組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。亦為本文中所揭示者係抑制、減低、及／或減小癌症幹細胞存活及／或自我再生之方法，其包含投予與治療有效量之至少一吉西他濱及治療有效量之至少一 nab-太平洋紫杉醇組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物係包括於一醫藥組成物中。

【0112】 本文中所揭示者係於個體中治療至少一對習用化學治療及／或標靶治療係不應性之癌症之方法，其包含投予與治療有效量之至少一吉西他濱組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。亦為本文中所揭示者係於個體中治療至少一對習用化學治療及／或標靶治療係不應性之癌症之方法，其包含投予與治療有效量之至少一 nab-太平洋紫杉醇組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。本文中所揭示者係於個體中治療至少一對習用化學治療及／或標靶治療係不應性之癌症之方法，其包含投予與治療有

效量之至少一吉西他濱及治療有效量之至少一 nab-太平洋紫杉醇組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。於種種實施方式中，該至少一式(I)之化合物係包括於一醫藥組成物中。

【0113】 本文中所揭示者係於一手術、腫瘤治療（例如化學治療）、或放射線治療已失敗之個體中治療復發性癌症之方法，其包含投予與治療有效量之至少一吉西他濱組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。本文中所揭示者係於一手術、腫瘤治療（例如化學治療）、或放射線治療已失敗之個體中治療復發性癌症之方法，其包含投予與治療有效量之至少一 nab-太平洋紫杉醇組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。本文中所揭示者係於一手術、腫瘤治療（例如化學治療）、或放射線治療已失敗之個體中治療復發性癌症之方法，其包含投予與治療有效量之至少一吉西他濱及治療有效量之至少一 nab-太平洋紫杉醇組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。於種種實施方式中，該至少一式(I)之化合物係包括於一醫藥組成物中。

【0114】 本文中所揭示者係於個體中治療或預防癌症轉移之方法，其包含投予與治療有效量之至少一吉西他濱組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。亦為本文中所揭示者係於個體中治療或預防癌症轉移之方法，其包含投予與治療有效量之至少一 nab-太平洋紫杉醇組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。亦為本文中所揭示者係於個體中治療或預防癌症轉移之方法，其包含投予與治療有效量之至少一吉西他濱及治療有效量之至少一 nab-太平洋紫杉醇組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。於種種實施方式中，該至少一式(I)之化合物係包括於一醫藥組成物中。

【0115】 本文中所揭示者係於個體中治療癌症之方法，其包含投予與

治療有效量之至少一吉西他濱組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。
 本文中所揭示者係於個體中治療癌症之方法，其包含投予與治療有效量之至少一 nab-太平洋紫杉醇組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。本文中所揭示者係於個體中治療癌症之方法，其包含投予與治療有效量之至少一吉西他濱及治療有效量之至少一 nab-太平洋紫杉醇組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物。於種種實施方式中，該至少一式(I)之化合物係包括於一醫藥組成物中。

【0116】 於一些實施方式中，該癌症可係轉移性胰管腺癌。於一些實施方式中，該癌症可係不應性的。於一些實施方式中，該癌症可係復發性的。於一些實施方式中，該癌症可係轉移性的。於一些實施方式中，該癌症可與經活化之 pSTAT3 之過度表現聯結。於一些實施方式中，該癌症可與核 β -鏈蛋白定位聯結。

實施例

【0117】 以下提供實施例以進一步闡明本文之揭示內容之不同特徵。該等實施例亦闡明用於實施本發明之有用方法學。此等實施例並不限制所請發明。

【0118】 本文中所揭示之方法包含將包含治療有效量之至少一吉西他濱、至少一 nab-太平洋紫杉醇、與至少一式(I)之化合物投予至需要其之個體。

實施例 1

【0119】 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮（一式(I)之化合物）對腫瘤細胞之功效係藉由分析具有免疫螢光染色（使用對人類 p-STAT3 與 β -鏈

蛋白有專一性之抗體) 之以該化合物治療或不以該化合物治療(對照組)之腫瘤細胞來研究。如於圖 4 中顯示的, 對人類 p-STAT3 與 β -鏈蛋白染色為陽性之腫瘤細胞被 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(一式(I)之化合物)有效地抑制。

實施例 2

【0120】 研究 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(一式(I)之化合物)對一於裸鼠中之人類 PDAC 異體移植腫瘤(Paca-2)之功效。具體言之, 將以下者給予具有 Paca-2 人類胰臟癌之免疫抑制小鼠: 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(20 mg/kg)或媒劑對照組 IP 每日地或吉西他濱(120 mg/kg)或媒劑對照組 IP 每 3 日。於治療期間定期地評估腫瘤大小。各個點代表五個腫瘤之平均數+ SEM。如於圖 5A 與 5B 中顯示的, 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(一式(I)之化合物)在抑制腫瘤生長方面係有效的而吉西他濱對腫瘤生長僅顯示一微小的功效。

實施例 3

【0121】 研究 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(一式(I)之化合物)、吉西他濱、與一 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮及吉西他濱之組合之功效。具體言之, 以以下者治療具有已建立之人類胰臟腺癌(Panc-1)之免疫抑制小鼠: 媒劑對照組、2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(100 mg/kg, PO, bid)、吉西他濱(Gemzar, 80 mg/kg, IV、q3d)、或 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮及吉西他濱之組合。於治療期間定期地評估腫瘤大小。各個點代表五個腫瘤之平均數+ SEM。如於圖 6 中顯示的, 儘管 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮或吉西他濱於抑制腫瘤生長方面顯示一定程度的功效, 該組合於

小鼠模型中明顯地降低腫瘤生長。

實施例 4

【0122】 與吉西他濱及 nab-太平洋紫杉醇組合之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮（一式(I)之化合物）於具有轉移性胰管腺癌（mPDAC）之患者中之功效係於一第 Ib 期延伸開放標籤多中心研究中研究。

【0123】 於該臨床研究中，於具有轉移性胰臟癌之成年患者中估定與 nab-太平洋紫杉醇及吉西他濱組合之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮之安全性、可容忍性與建議第 II 期劑量（RP2D）、PK 輪廓、與抗癌症活性之徵象。於各個治療循環中，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮係以 240 mg BID 投予 4 週，其組合於 4 週中之 3 週中每週投予之 nab-太平洋紫杉醇 125 mg/m² 及吉西他濱 1000 mg/m²。治療係於 28 日循環中持續。

【0124】 此外，研究與吉西他濱及 nab-太平洋紫杉醇組合之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮之藥動學輪廓與藥效學（生物標記）。

【0125】 總計，37 名年齡為 46-79 且具有已於組織學上或於細胞學上確認之轉移性胰臟腺癌之患者（其等對於吉西他濱及 nab-太平洋紫杉醇係可接受之治療選擇）參加開放標籤多中心第 Ib 期研究（參見表 2）。於 37 名患者中，29 名患者（78%）先前未被治療過且 8 名患者（22%）已接受前導性全身治療且 5 名患者（14%）先前已暴露至吉西他濱治療。

【0126】 表 2 基線人口統計&實驗室值 (N = 37)。

先前之輔佐性 Rx	N	%	血紅素		
未接受過治療	29	78	中位數	129	g/L
任何輔佐性 Rx	8	22	範圍	99 - 154	g/L
先前之吉西他濱	5	14			
			嗜中性球		
年齡			中位數	5	10 ⁹ /L
中位數	63	歲	範圍	0.8 - 10.5	10 ⁹ /L
範圍	46 - 79	歲			
			血小板		
性別	N	%	中位數	224	10 ⁹ /L
女	20	54%	範圍	109 - 564	10 ⁹ /L
男	17	46%			
			ALT		
種族	N	%	中位數	32	U/L
高加索人	34	92%	範圍	12 - 152	U/L
黑人	2	5%			
亞洲人	1	3%	AST		
			中位數	27	U/L
ECOG	N	%	範圍	11 - 101	U/L
0	16	43%			
1	21	57%	肌酸酐		
			中位數	72.5	μMOL/L
			範圍	30.9 - 114	μMOL/L

【0127】 患者於 28 日循環中接受 BBI-608 每日二次之連續口服投予。於每 28 日研究循環之第 1、8 及 15 日投予一標準吉西他濱及 nab-太平洋紫杉醇攝生法。具體言之，BBI-608 係以 240 mg BID 投予，其組合於每 4 週中之 3 週中每週投予之吉西他濱 1000 mg/m² 及 nab-太平洋紫杉醇 125

mg/m²，直到符合疾病之進展、不可接受之毒性、或另一個中斷標準。評估藥動學與藥效學並每 8 週使用固態腫瘤反應評估標準（RECIST 1.1）估定客觀之腫瘤反應。

【0128】 於參加之 37 名患者中，30 名可評估反應。

【0129】 於具有 mPDAC 之患者中觀察到抗癌症活性（參見圖 7）。例如，如於表 3 與圖 7 中顯示的，於 30 名可評估之患者中之 28 名（93%）觀察到疾病控制（CR+PR+SD），其中 24 名患者（80%）有腫瘤消退，其中 1 名患者達到 CR（3%）且 14 名患者（47%）達到 PR（RECIST 1.1：31-100.0% 消退）。於對於治療反應而言為非可評估之 7 名患者中，3 名由於臨床進展而停止治療，1 名因為不順應而停止治療，且 3 名撤回同意。於 37 名參加（意圖治療）之患者中，於 28 名患者（76%）觀察到疾病控制（CR+PR+SD），而於 24 名患者（65%）觀察到腫瘤消退，其中 1 名患者達到 CR（3%）且 14 名患者達到 PR（38%）。

【0130】 此研究顯示與吉西他濱及 nab-太平洋紫杉醇組合之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮（240 mg BID q12 小時）組合於完整劑量有效地促進抗腫瘤活性。

【0131】 表 3（患者總結）。

患者 #	研究之第幾週	最佳反應 (RECIST 1.)	註釋
1	34.0	SD	25.8%腫瘤消退，延長之 SD
2	32.9	PR	33.3%腫瘤消退，延長之 SD/PR
3	4.7	SD	5.5%腫瘤生長，延長之 SD*
4	50.0	SD	20.5%腫瘤消退，延長之 SD
5	39.7	PR	37.1%腫瘤消退，延長之 SD/PR
6	62+	PR	58.9%腫瘤消退，延長之 SD/PR；繼續研究
7	19.4	PR	41.3%腫瘤消退
8	8.9	PD	15.3%腫瘤生長
9	40.0	PR	30.6%腫瘤消退；延長之 SD/PR
10	30.7	PR	41.9%腫瘤消退；延長之 SD/PR
11	24.7	PR	46.4%腫瘤消退
12	47+	SD	23.8%腫瘤消退；延長之 SD；繼續研究
13	48+	SD	21.1%腫瘤消退；延長之 SD；繼續研究
14	16.9	SD	26.1%腫瘤消退
15	22.3	SD	22.2%腫瘤消退
16	9.6	PR	40.8%腫瘤消退
17	39.7	PR	50.6%腫瘤消退；延長之 PR
18	18.1	SD	11.6%腫瘤生長
19	24.9	PR	46.2%腫瘤消退
20	9.0	PD	20.3%腫瘤生長
21	12.9	SD	19.9%腫瘤消退
22	31.3	PR	78.1%腫瘤消退；延長之 PR
23	37+	PR	44.3%腫瘤消退；延長之 SD/PR；繼續研究
24	6.9	SD	無改變
25	34+	CR	100.0%腫瘤消退；延長之 SD/CR；繼續研究
26	16.9	SD	1.7%腫瘤消退
27	32+	PR	57.1%腫瘤消退；延長之 SD/PR；繼續研究

患者 #	研究之第幾 週	最佳反應 (RECIST 1.)	註釋
28	4.9	SD	1.1%腫瘤生長
29	31+	PR	33.3%腫瘤消退；延長之 SD/PR；繼續研究
30	28+	SD	22.2%腫瘤消退；延長之 SD；繼續研究

*患者於中斷方案治療後維持 SD

CR：完全反應；PR：部分反應；SD：穩定之疾病；RECIST：固態腫瘤反應評估標準

【0132】 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、吉西他濱、與 nab-太平洋紫杉醇之組合被良好地容忍而除了典型與吉西他濱及 nab-太平洋紫杉醇聯結者外未觀察到新的不良事件。此組合治療不具有觀察到之劑量限制性毒性且具有一與各個劑個別之安全性輪廓相似之安全性輪廓。未觀察到明顯之藥動學交互作用。

【0133】 所觀察到之不良事件大多數係 1 級或 2 級胃腸不良事件(參見表 4)。例如，與 napabucasin 相關之最常見之不良事件 (AE) 包括 1 級腹瀉、腹部疼痛、噁心、與疲倦，而於 9 名患者中觀察到 3 級 AE：5 名患者 (疲倦)、1 名患者 (腹瀉)、1 名患者 (脫水)、1 名患者 (噁心) 與 1 名患者 (低血鉀) (參見表 4)。未觀察到明顯之藥動學交互作用。胃腸不良事件可輕易地以止洩劑與止吐支持性藥療控制。

【0134】 表 4 (不良事件 (也許／很可能／肯定與 Napabucasin 及／或 nab-PTX 及／或吉西他濱相關)、任何等級>10%，N = 37，截至 2016 年 5 月 31 日)。按等級之具有一給定不良事件之總個體數目與百分比

器官系統	事件	第 1 級		第 2 級		第 3 級		第 4 級	
		#	%	#	%	#	%	#	%
胃腸	腹瀉	26	70.3%	7	18.9%	1	2.7%	0	0.0%
	噁心	15	40.5%	3	8.1%	1	2.7%	0	0.0%
	腹部疼痛	10	27.0%	2	5.4%	0	0.0%	0	0.0%
	嘔吐	9	24.3%	2	5.4%	0	0.0%	0	0.0%
全身性	疲倦	17	45.9%	10	27.0%	7	18.9%	0	0.0%
	發燒	9	24.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	2.7%
	肢體水腫	8	21.6%	3	8.1%	0	0.0%	0	0.0%
	血小板數目減少	7	18.9%	3	8.1%	4	10.8%	0	0.0%
	白血球減少	4	10.8%	5	13.5%	3	8.1%	1	2.7%
	淋巴球數目減少	3	8.1%	3	8.1%	3	8.1%	1	2.7%
皮膚與皮下組織	脫毛	6	16.2%	6	16.2%	0	0.0%	0	0.0%
	斑丘疹（Rash Maculo-Papular）	5	13.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
血液	貧血	7	18.9%	9	24.3%	4	10.8%	0	0.0%
	嗜中性球減少症	3	8.1%	3	8.1%	6	16.2%	1	2.7%
代謝與營養	厭食	8	21.6%	2	5.4%	0	0.0%	0	0.0%
神經-精神	味覺障礙	5	13.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
肺臟	呼吸困難	4	10.8%	1	2.7%	0	0.0%	0	0.0%
感染與寄生蟲感染	黏膜感染	3	8.1%	1	2.7%	0	0.0%	0	0.0%
腎與尿路	尿變色	4	10.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
其他	神經病變	13	35.1%	5	13.5%	4	10.8%	0	0.0%
	疹	5	13.5%	1	2.7%	0	0.0%	0	0.0%

【0135】 基於詳細說明，本文之揭示內容之許多特徵與優點係顯而易見的，且因此所附申請專利範圍意欲涵蓋落入本文之揭示內容之真正精神

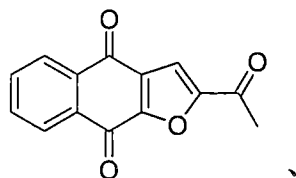
與範圍之本文之揭示內容之所有如此特徵與優點。進一步，因為所屬技術領域中具有通常知識者會輕易想到許多修飾與變化，將本文之揭示內容限制成確切之根據所闡明及描述之構建與操作並非所欲，所有適合之修飾與相等物可被被訴諸且落入本文之揭示內容之範圍。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1.一種用於在個體中治療癌症之方法，其包含將以下者投予至需要其之個體：治療有效量之至少一式(I)之化合物：

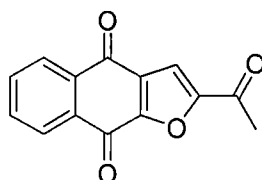


治療有效量之至少一吉西他濱 (gemcitabine)、及／或

治療有效量之至少一 nab-太平洋紫杉醇。

2.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該癌症於至少一先前之化學治療攝生法中進展。

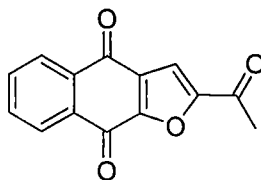
3.一種使個體對先前之化學治療攝生法再敏化之方法，其包含將有效量之至少一式(I)之化合物投予至其之癌症於先前之化學治療治療中進展之個體：



(I)。

4.一種方法，其於具有癌症之個體中同時抑制、減低、及／或減小癌症幹細胞之存活及／或自我再生、並抑制、減低、及／或減小選自胰臟癌細胞之異質性癌細胞之存活及／或增殖，其包含將以下者投予至需要其之個體：

治療有效量之至少一式(I)之化合物



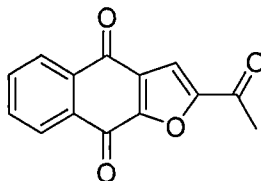
(I)、

治療有效量之至少一吉西他濱、及／或

治療有效量之至少一 nab-太平洋紫杉醇。

5.一種於個體中預防癌症再發之方法，其包含將以下者投予至該個體：

治療有效量之至少一式(I)之化合物：

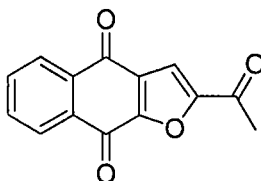


(I)、

治療有效量之至少一吉西他濱、及／或

治療有效量之至少一 nab-太平洋紫杉醇。

6.根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之方法，其中該至少一式(I)之化合物係選自式(I)之化合物



(I)、

前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物。

7.根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項之方法，其中該癌症係胰臟癌。

8.根據申請專利範圍第 7 項之方法，其中該胰臟癌係轉移性胰管腺癌。

9.根據申請專利範圍第 1-8 項中任一項之方法，其中該至少一式(I)之化合物係以每日約 480 mg 之劑量投予。

10.根據申請專利範圍第 9 項之方法，其中該至少一式(I)之化合物係以分開之劑量投予。

11.根據申請專利範圍第 1-8 項中任一項之方法，其中該至少一式(I)之化合物係以每日二次約 240 mg 之劑量投予。

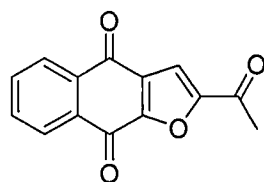
12.根據申請專利範圍第 1-8 項中任一項之方法，其中該患者係以標準化學治療預先治療。

13.根據申請專利範圍第 1-8 項中任一項之方法，其中該至少一吉西他濱以約 1000 mg 吉西他濱/m²之每週灌注投予。

14.根據申請專利範圍第 1-8 項中任一項之方法，其中該至少一 nab-太平洋紫杉醇係以約 125 mg 吉西他濱/m²之每週灌注投予。

15.根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項之方法，其中該癌症係晚期的、轉移性的、無法切除的、或復發性的。

16.一種套組，其包含至少一式(I)之化合物：



至少一吉西他濱及／或；

至少一 nab-太平洋紫杉醇。

圖式

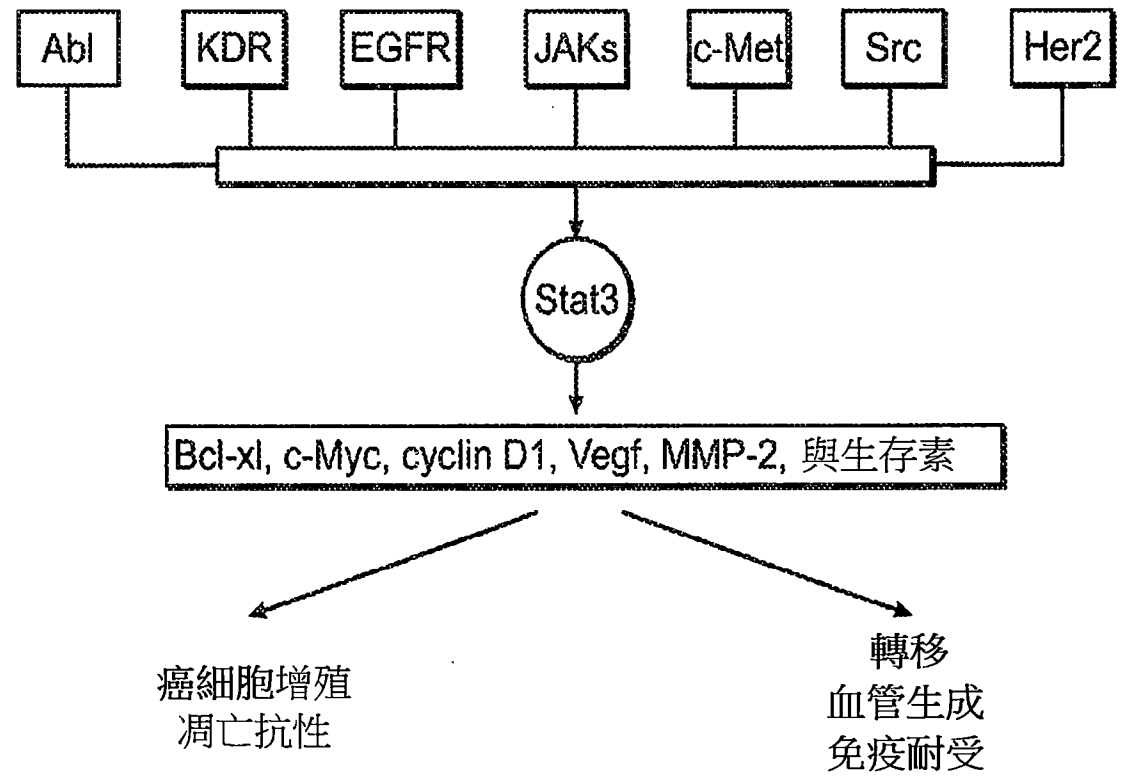


圖 1

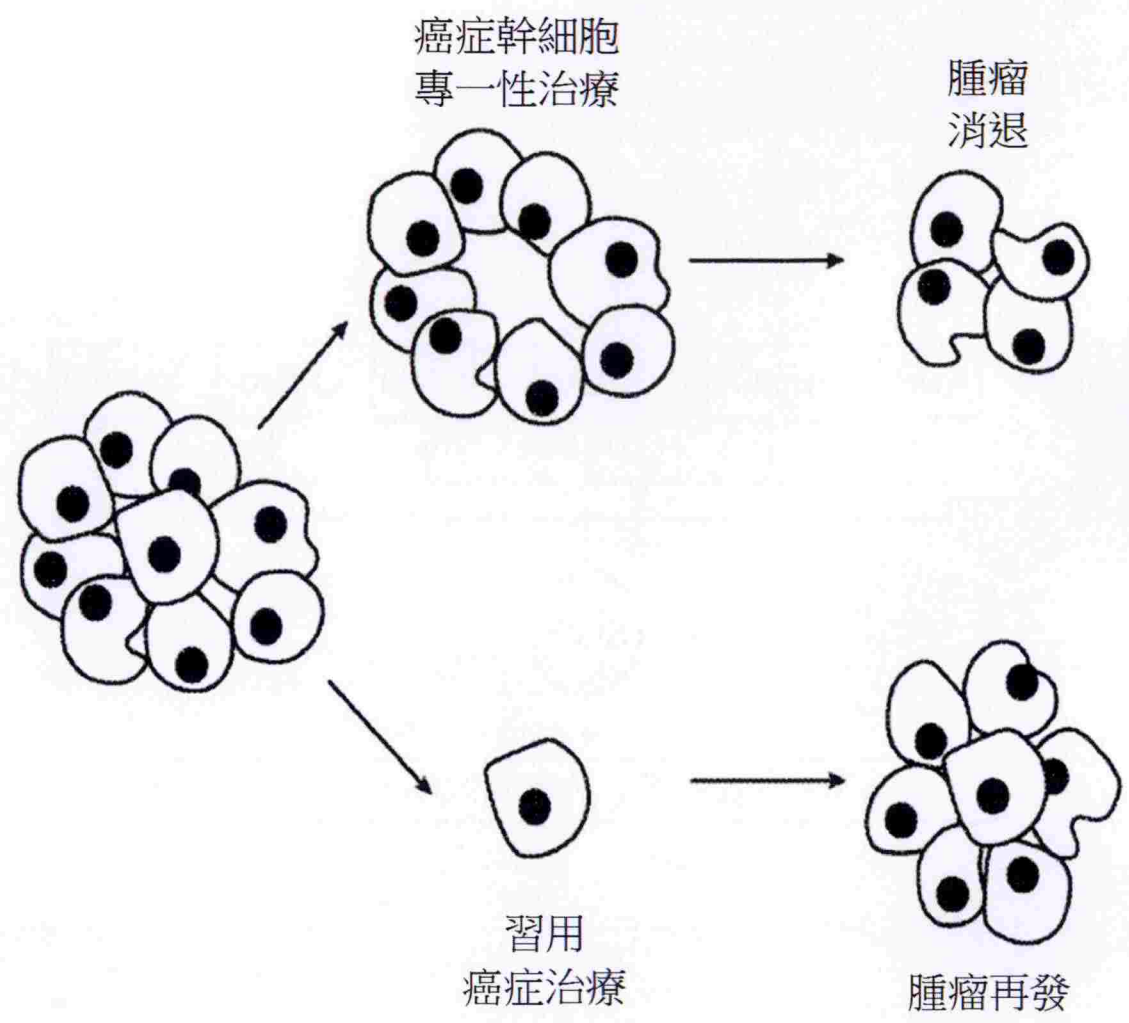


圖 2

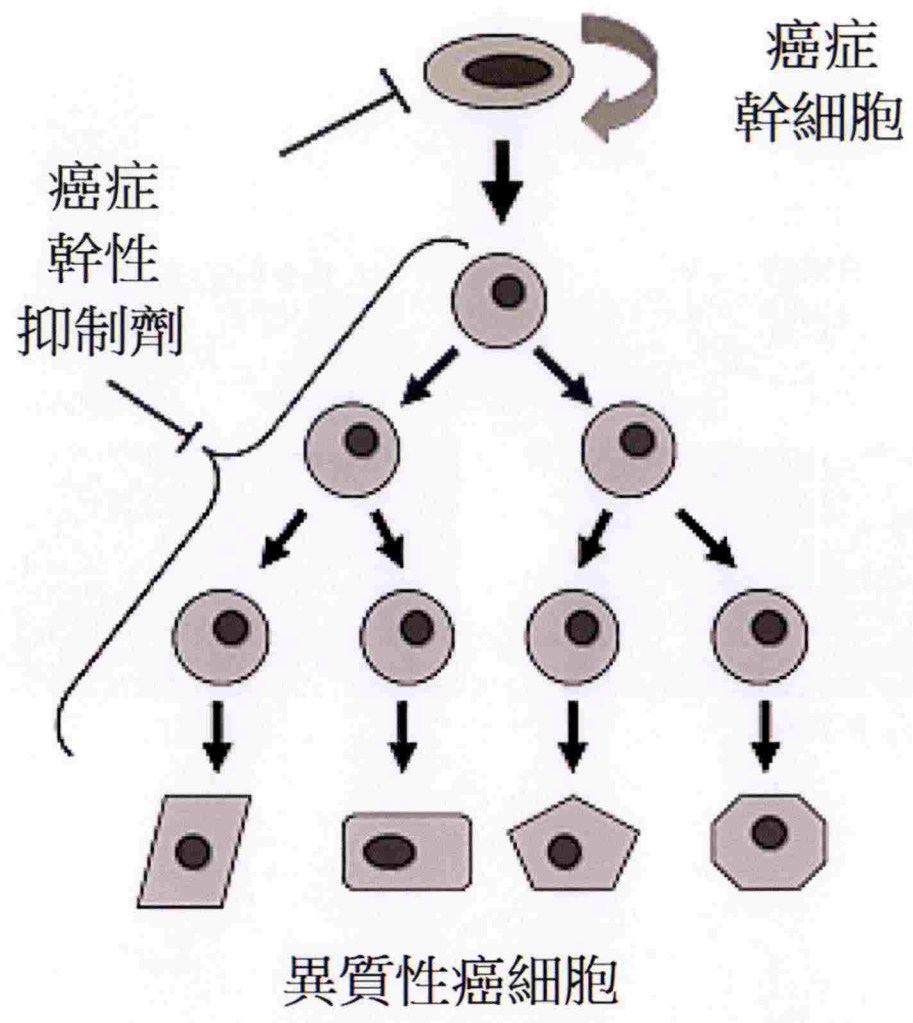


圖 3

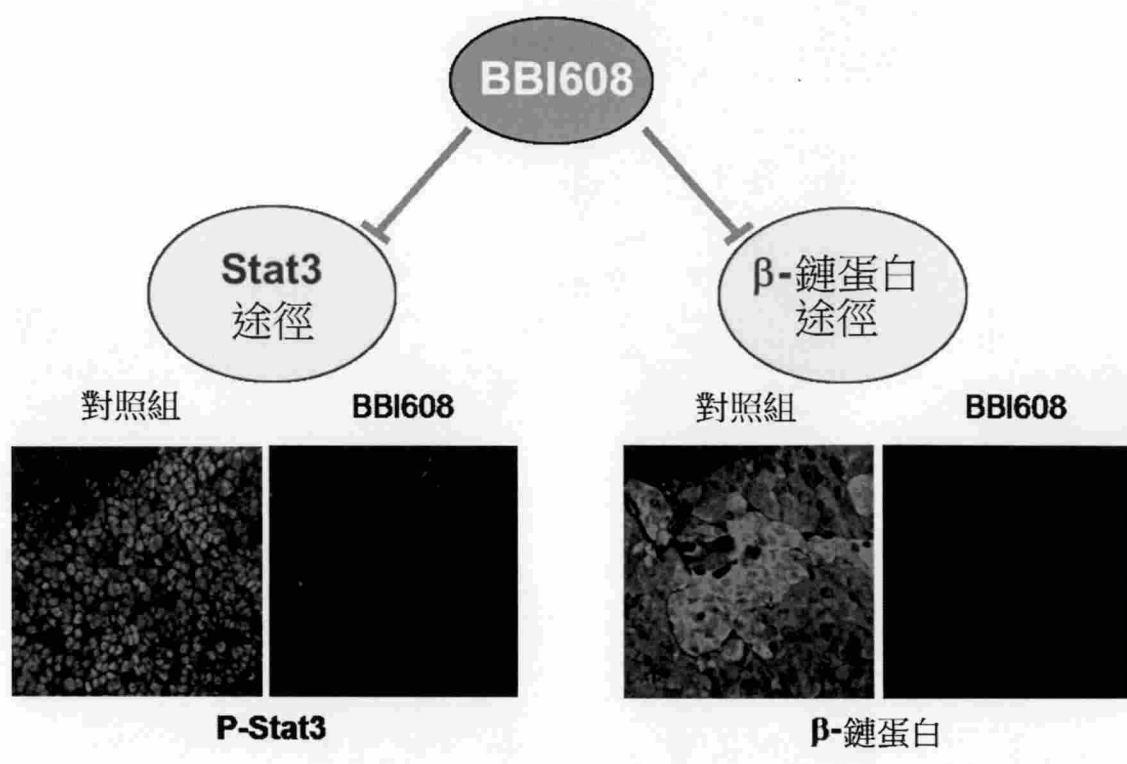


圖 4

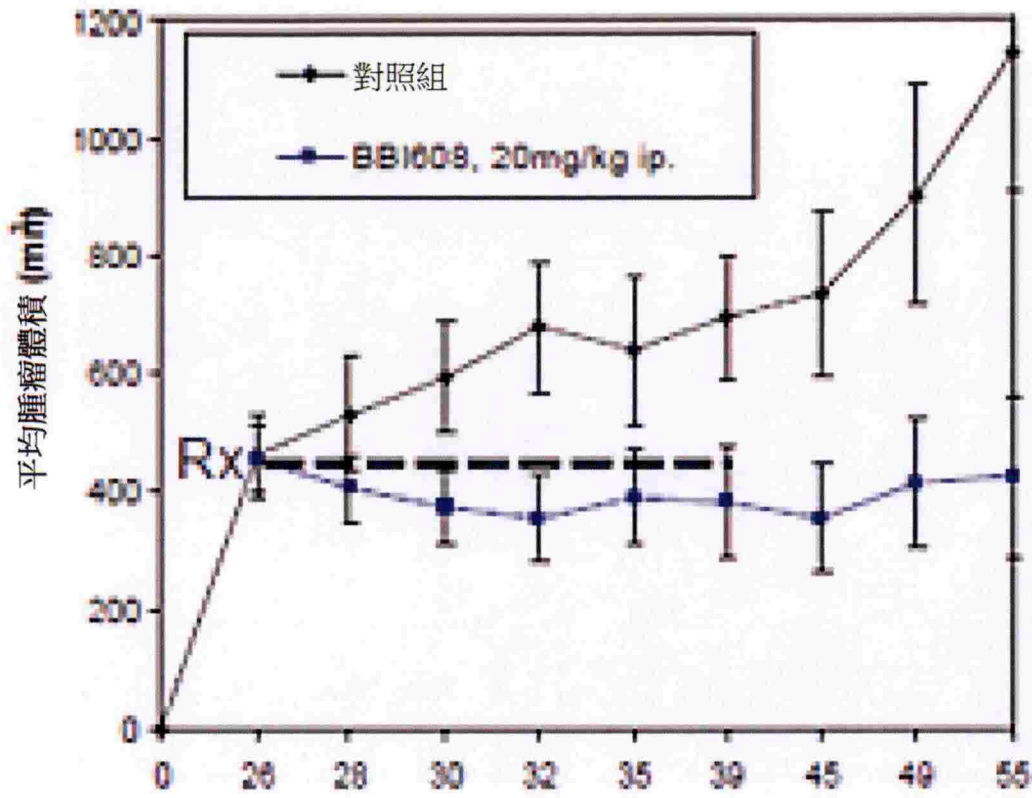


圖 5A

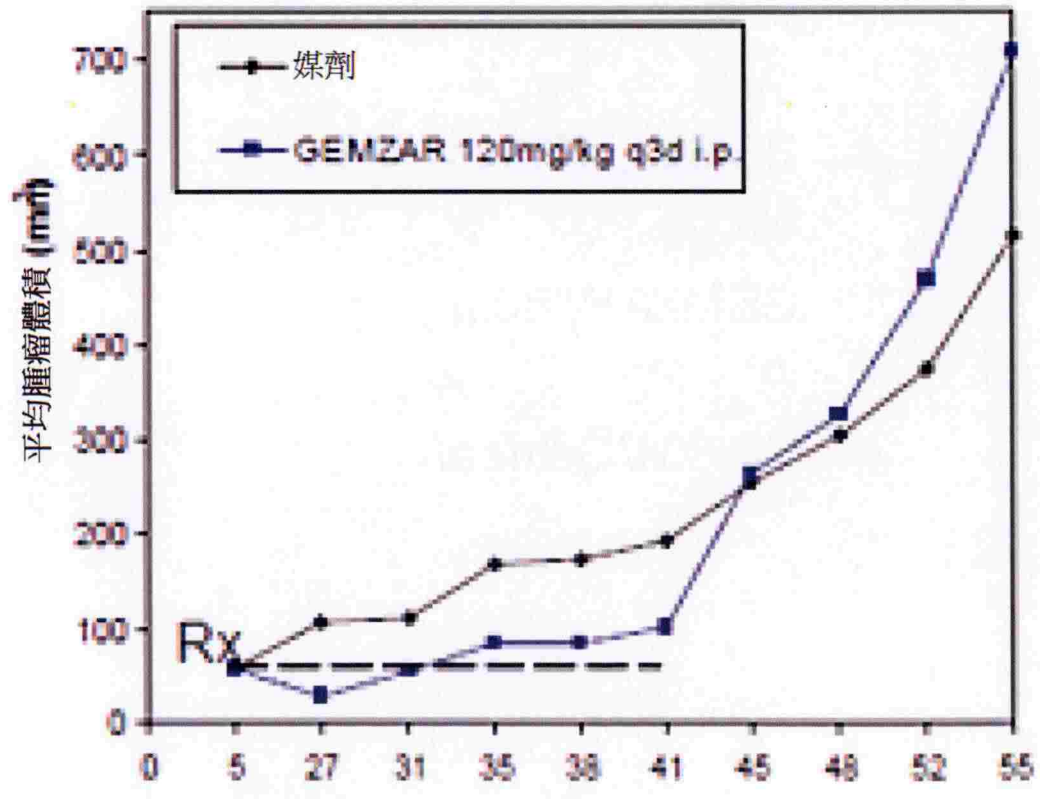


圖 5B

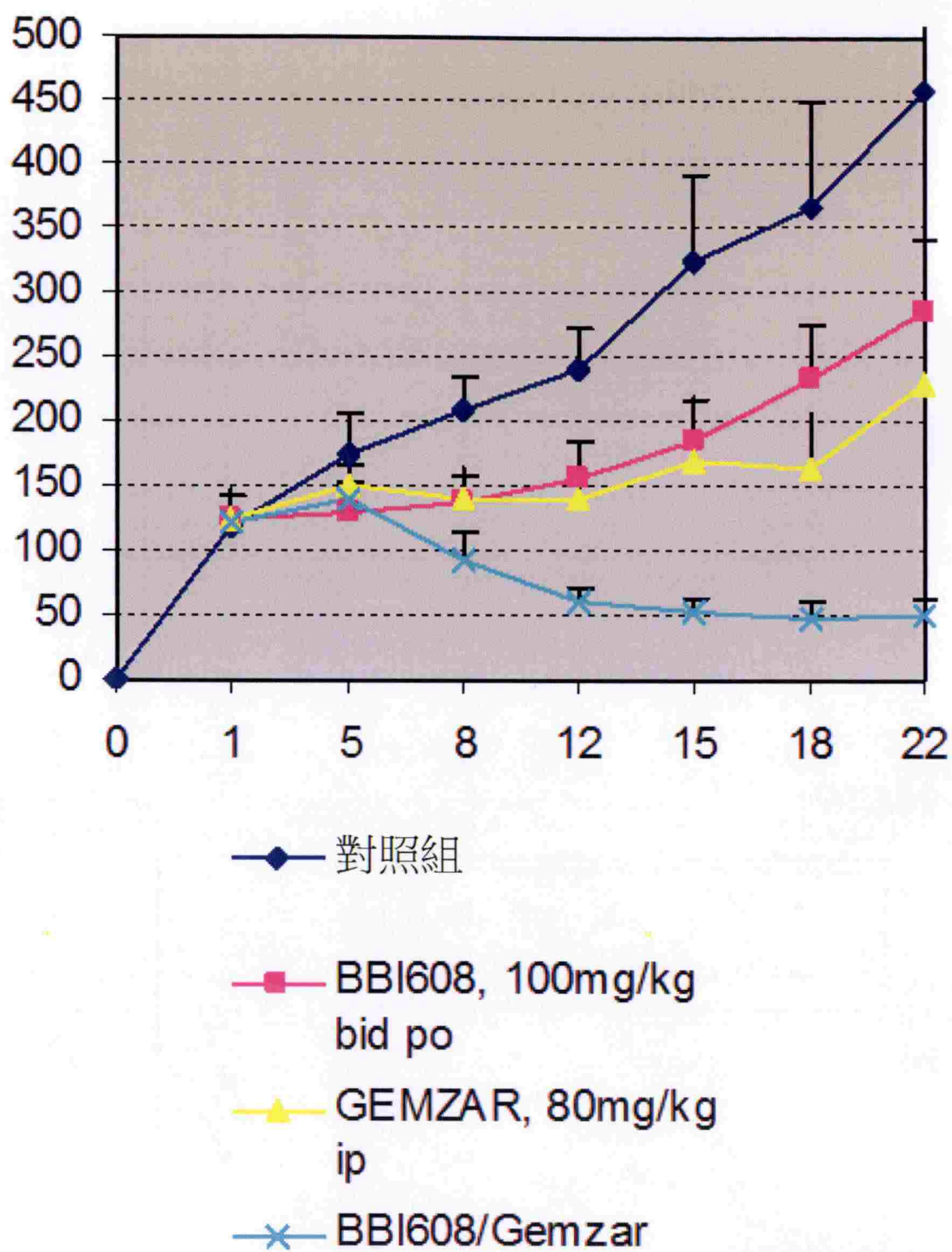


圖 6

於目標病灶之%改變 (最佳反應)

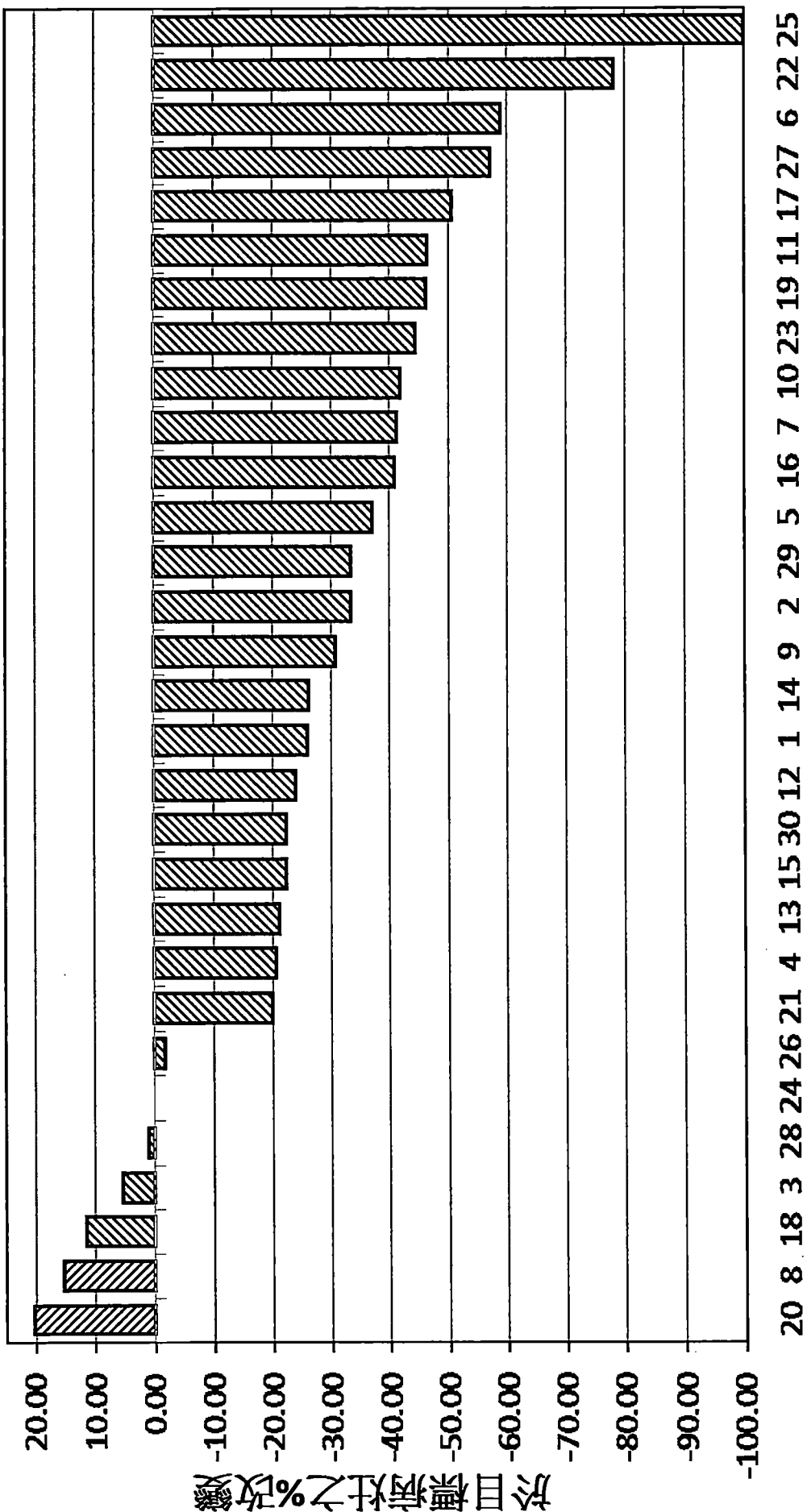


圖 7

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療癌症的方法

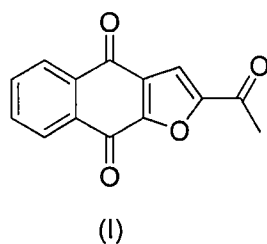
METHODS FOR TREATING CANCER

【0001】 本申請案根據 35 U.S.C. § 119 主張於 2016 年 1 月 20 日提申之美國臨時專利申請案編號 62/281,004 之優先權之利益；其內容特此以其完整內容以引用方式併入本文中。

【技術領域】

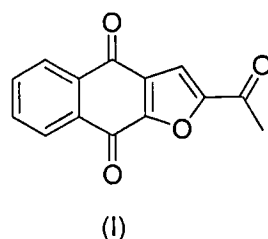
【0002】 本文中所揭示者係包含以下者之方法：將一包含與治療有效量之至少一選自吉西他濱 (gemcitabine) 之吉西他濱與治療有效量之至少一選自 nab-太平洋紫杉醇之 nab-太平洋紫杉醇組合之治療有效量之至少一式(I)之化合物之組合投予至個體。

【0003】 於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物係選自具有式(I)之化合物



前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物。

【0004】 於一些實施方式中，該至少一式(I)之化合物係選自具有式(I)之化合物



其藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物。

【先前技術】

【0005】 癌症死亡單單於美國數目就達每年幾十萬。儘管於透過手術、放射線治療、與化學治療來治療某些種類之癌症方面有進展，許多類型之癌症實質上係無法治癒的。即使在有對於一特殊癌症之有效治療之情況下，如此治療之副作用可能係嚴重的，導致於患者之生活品質的非所欲減低。

【0006】 大多數習用化學治療劑具有明顯之毒性與僅僅有限之效力（特別是對於具有晚期固態腫瘤之患者）。習用化學治療劑會對癌性以及非癌性細胞造成傷害。如此化學治療性化合物之治療指數（即一治療區別癌性與正常細胞之能力之度量）可能頗低。頻繁地，一劑有效於殺死癌細胞之化學治療藥物亦會殺死正常細胞，特別是該等經歷頻繁細胞分裂之正常細胞（諸如上皮細胞與骨髓之細胞）。當正常細胞被該治療影響時，副作用時常包括掉髮、造血之抑制、與噁心。取決於一患者之一般健康，此等不良事件可能排除化學治療之進一步投予，或（至少）使癌症患者經受極端不舒服之副作用。即使對於對化學治療有反應而腫瘤消退之癌症患者，癌症往往於對化學治療之初步反應後快速地再發。如此復發性癌症往往對化學治療係高度抗性或不應性。如於以下討論的，癌症幹細胞（CSC）或具有高度幹性之癌細胞（高度幹性癌細胞）係快速腫瘤復發與對進一步傳統化

學治療之抗性之原由。

【發明內容】

【0007】 咸相信 CSC 之至少四個特性對惡性出力：幹性、幹性傳訊途徑之調節異常、對於傳統癌症治療之抗性與轉移之傾向。

【0008】 用於本文中，「幹性」一般意謂一幹細胞族群自我再生與轉形成癌症幹細胞之能力（Gupta PB 等人，Nat. Med. 2009：15(9):1010-1012）。雖然 CSC 僅僅形成一腫瘤中總癌細胞族群之小百分比（Clarke MF、Biol. Blood Marrow Transplant. 2009：11(2 suppl. 2):14-16），其等引起組成該腫瘤之主體之經分化之癌細胞之異質性譜系（參見 Gupta 等人 2009）。此外，CSC 具有藉由轉移擴散至身體內之其他位置之能力，於該等位置其等播種新腫瘤之生長（Jordan CT 等人 N. Engl. J. Med. 2006：355(12):1253-1261）。

【0009】 於 CSC 中幹性特性之誘發與維持係藉由幹性傳訊途徑之進行性調節異常激起，該等傳訊途徑包括（但不限於）該等與 Janus 激酶／轉錄之訊息傳導子與活化子（JAK／STAT）、刺蝟（沙漠（DHH）、印度（IHH）、與音速（SHH））／PATCHED／（PTCH1）／SMOOTHENED（SMO）、NOTCH／類 DELTA（DLL1、DLL3、DLL4）／JAGGED（JAG1、JAG2）／CSL（CBF1／Su（H）／Lag-1）、WNT／APC／GSK3／ β -鏈蛋白基因／TCF4 與 NANOG 聯結之傳訊途徑（Boman BM 等人，J. Clin. Oncol. 2008：26（17）:2828-2838）。

【0010】 咸假定於 CSC 中此等幹性傳訊途徑之異常調節（參見 Boman 等人 2008）於 CSC 中賦予最終導致癌症之再發與擴散之對化學治療與放射線治療之抗性。因此，雖然化學治療與放射線殺死一腫瘤之快速分裂性團塊癌細胞之大部分，於 CSC 中之幹性傳訊途徑之調節異常可使 CSC 能夠避

開化學治療誘發性細胞死亡且亦解釋存活之 CSC 如何獲得轉移至遠離原發性腫瘤之身體之位置之能力。

【0011】 轉錄訊息傳導子與活化子 3 (亦以急性期反應因子、APRF、DNA 結合性蛋白質 APRF、ADMIO 3、HIES 為人所知：於本文中稱為 STAT3) 係一於數個細胞介素-傳訊途徑之連結處起作用之七個普遍存在之轉錄因子之家族之成員 (STAT1 至 STAT6，包括 STAT5a 與 STAT5b)。例如，STAT 可被與受體聯結之酪胺酸激酶 (如 Janus 激酶 (JAK)) 或被具有固有酪胺酸激酶活性之受體 (諸如 (例如) PDGFR、EGFR、FLT3、EGFR、ABL、KDR、c-MET 或 HER2) 活化。在透過與受體聯結之激酶之酪胺酸磷酸化後，經磷酸化之 STAT 蛋白質 (「pSTAT」) 隨即二聚成一同二聚體或異二聚體，並自細胞質轉位至細胞核，於該處其與目標基因之啟動子中之特殊 DNA 反應元件結合並誘發基因表現。例如，圖 1。Catlett-Falcone, R.、等人 Immunity, 1999. 10(1): p. 105-15；Bromberg, J. F.、等人 Cell, 1999. 98(3): p. 295-303；Kanda, N.、等人 Oncogene, 2004. 23(28): p. 4921-29；Schlette, E. J.、等人 J Clin Oncol, 2004. 22(9): p. 1682-88；Niu, G.、等人 Oncogene, 2002. 21(13): p. 2000-08；Xie, T. X.、等人 Oncogene, 2004. 23(20): p. 3550-60。

【0012】 STAT 2、4、& 6 主要調節免疫反應，而 STAT3 以及 STAT1 與 STAT5 調節控制細胞循環之基因 (周期蛋白基因 D1、D2、與 c-MYC)、細胞存活之基因 (BCL-XL、BCL-2、MCL-1)、與血管生長之基因 (HIF1 α 、VEGF) 之表現 (Furqan 等人 Journal of Hematology & Oncology (2013) 6:90)。STAT3 亦係一腫瘤免疫監視與免疫細胞補充之關鍵性負向調節子。Kortylewski, M.、等人 Nat. Med., 2005. 11(12): p. 1314-21；Burdelya, L.、等人

量之至少一式(I)之化合物。

【0036】 於一些實施方式中，揭示一套組，其包含至少一選自具有式(I)之化合物、前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之化合物。於一些實施方式中，揭示一套組，其包含至少一選自吉西他濱、前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之吉西他濱。於一些實施方式中，揭示一套組，其包含至少一選自 nab-太平洋紫杉醇、前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物之 nab-太平洋紫杉醇。

【0037】 本文之揭示內容之各方面與實施方式係於以下詳細描述提出或基於以下詳細描述會係顯而易見的。應瞭解前述之一般描述與以下詳細描述兩者皆僅僅係例示性與解釋性的，且並非意欲對申請專利範圍有限制性。

【圖式簡單說明】

【0038】 圖 1 顯示於癌症中之 STAT3 途徑。

【0039】 圖 2 顯示癌症幹細胞專一性與習用癌症治療。

【0040】 圖 3 顯示自癌症幹細胞之異質性癌細胞之形成。

【0041】 圖 4 顯示根據本文之揭示內容之某些實施方式，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮治療於裸鼠中之人類結腸癌異體移植腫瘤（SW480）中對 p-STAT3 與 β -鏈蛋白蛋白質水平之例示性功效。

【0042】 圖 5A 與 5B 顯示效根據本文之揭示內容之某些實施方式，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮與吉西他濱治療於一異體移植腫瘤小鼠模

型中對胰管腺癌（PDAC）之例示性功效。

【0043】 圖 6 顯示根據本文之揭示內容之某些實施方式，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、吉西他濱（Gemzar）、與 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和吉西他濱治療之組合於一異體移植腫瘤小鼠模型中對腫瘤體積之例示性功效。

【0044】 圖 7 顯示根據本文之揭示內容之某些實施方式，於參加一臨床試驗（特別是該臨床試驗之 RP2D 測定部分）之患者之目標病灶之百分比改變（最佳反應）。x-軸顯示個別患者。

【實施方式】

【0045】 以下者係用於本說明書中之術語之定義。除非另加指出，本文對於一群組或術語所提供之最初定義於本說明書通篇中適用於該群組或術語（個別地或作為其他群組之部分）。

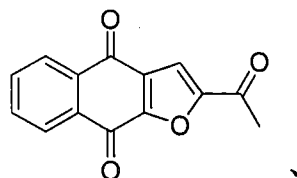
【0046】 當術語「約」係結合一數字範圍使用時，其藉由將界線延伸至該等數值之上與之下來修飾該範圍。一般地，術語「約」於本文中係用於以一 20%、10%、5%、或 1%之變異數將一數值修飾至所陳述之值之上與之下。於一些實施方式中，該術語「約」係用於以一 10%之變異數將一數值修飾至所陳述之值之上與之下。於一些實施方式中，該術語「約」係用於以一 5%之變異數將一數值修飾至所陳述之值之上與之下。於一些實施方式中，該術語「約」係用於以一 1%之變異數將一數值修飾至所陳述之值之上與之下。

【0047】 用於本文中，於本教示中與於申請專利範圍中，措辭「及／或」應被理解成意謂如此結合之元件（即於一些實例中係結合地出現且於

申請專利範圍

1.一種組合之用途，其係用於製造用於治療個體中的癌症之醫藥品，該組合包含

至少一式(I)之化合物：

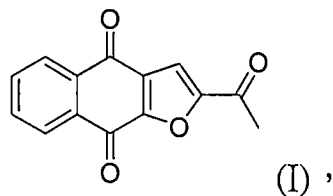


至少一吉西他濱 (gemcitabine)、及／或

至少一 nab-太平洋紫杉醇。

2.根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該癌症於至少一先前之化學治療攝生法中進展。

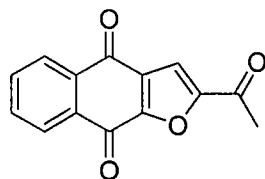
3.一種至少一式(I)之化合物之用途，



其係用於製造使具有癌症之個體對先前之化學治療攝生法再敏化的醫藥品。

4.一種組合之用途，其係用於製造醫藥品，該組合包含

至少一式(I)之化合物



(I) 、

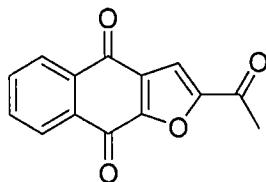
至少一吉西他濱、及／或

至少一 nab-太平洋紫杉醇，

該醫藥品係用於在具有癌症的個體中同時抑制、減低、及／或減小癌症幹細胞之存活及／或自我再生，以及抑制、減低、及／或減小異質性癌細胞之存活及／或增殖。

5.一種組合之用途，其係用於製造用於預防個體中之癌症再發的醫藥品，該組合包含

至少一式(I)之化合物：

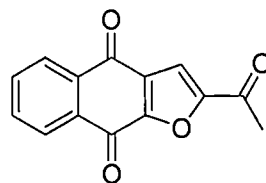


(I)、

至少一吉西他濱、及／或

至少一 nab-太平洋紫杉醇。

6.根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之用途，其中該至少一式(I)之化合物係選自式(I)之化合物



(I)、

前藥、衍生物、前述者之任一者之藥學上可接受之鹽、與前述者之任一者之溶劑合物。

7.根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之用途，其中該癌症係胰臟癌。

8.根據申請專利範圍第 7 項之用途，其中該胰臟癌係轉移性胰管腺癌。

9.根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之用途，其中該至少一式(I)之化合物係以每日約 480 mg 之劑量投予。

10.根據申請專利範圍第 9 項之用途，其中該至少一式(I)之化合物係以分開之劑量投予。

11.根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之用途，其中該至少一式(I)之化合物係以每日二次約 240 mg 之劑量投予。

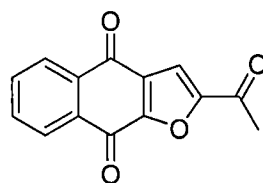
12.根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之用途，其中該患者係以標準化學治療預先治療。

13.根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之用途，其中該至少一吉西他濱以約 1000 mg 吉西他濱/m²之每週灌注投予。

14.根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之用途，其中該至少一 nab-太平洋紫杉醇係以約 125 mg 吉西他濱/m²之每週灌注投予。

15.根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之用途，其中該癌症係晚期的、轉移性的、無法切除的、或復發性的。

16.一種套組，其包含至少一式(I)之化合物：



至少一吉西他濱及／或；

至少一 nab-太平洋紫杉醇。