



(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 201709905 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：105112095

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 18 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/343 (2006.01)**A61K31/4353 (2006.01)**A61K31/7068 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/04/17

美國

62/149,349

(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)；李 尤際 LI, YOUZHI (US)；博羅戴恩斯基 蘿拉

BORODYANSKY, LAURA (US)；高媛 GAO, YUAN (CN)；雷各特 大衛

LEGGETT, DAVID (US)；克爾斯汀 大衛 P KERSTEIN, DAVID P. (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：22 項 圖式數：7 共 75 頁

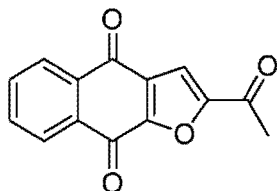
(54)名稱

治療癌症之方法

METHODS FOR TREATING CANCER

(57)摘要

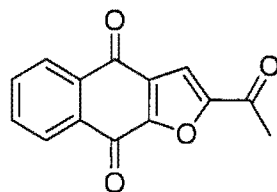
本發明提供包含投予至少一種式(I)化合物：



(I)，及

至少一種選自帕尼單抗(panitumumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、卡培他濱(capecitabine)、CAPOX、瑞戈非尼(regorafenib)及 FOLFOX 之其他抗癌療法的方法，及包含該等物質之套組。

Methods comprising administration of and kits comprising at least one compound of formula (I):



(I), and

at least one additional anti-cancer therapy chosen from panitumumab, cetuximab, capecitabine, CAPOX, regorafenib, and FOLFOX.

指定代表圖：

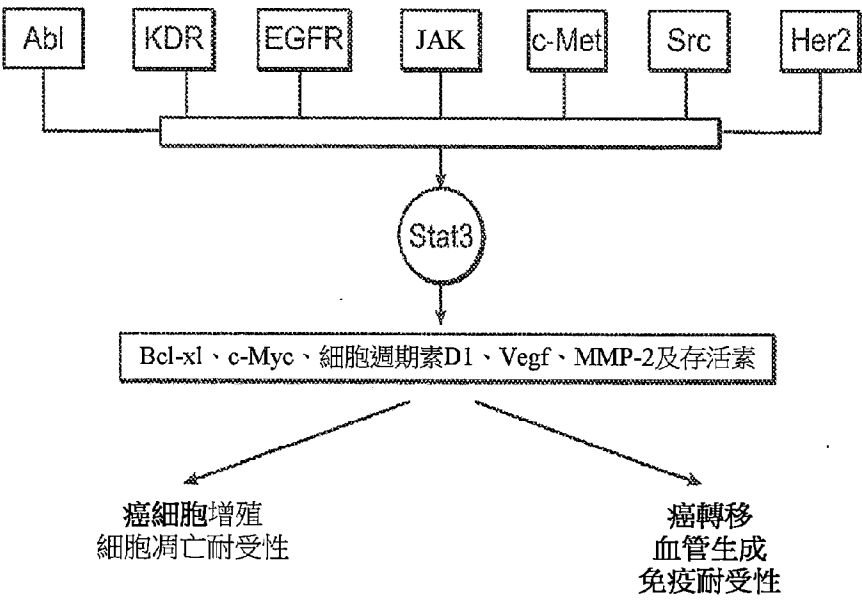
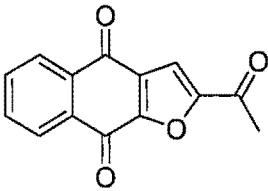


圖1

特徵化學式：



(I)

201709905

發明摘要

※ 申請案號：105112095

※ 申請日：105.4.18

※IPC 分類：A61K 31/43, 31/433, 31/4068 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

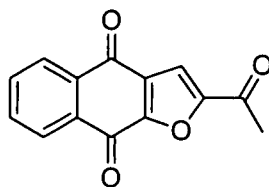
【發明名稱】(中文/英文)

治療癌症之方法

METHODS FOR TREATING CANCER

【中文】

本發明提供包含投予至少一種式 (I) 化合物：



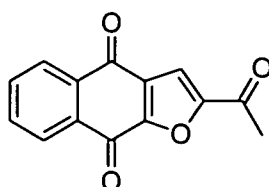
(I), 及

至少一種選自帕尼單抗 (panitumumab)、西妥昔單抗 (cetuximab)、卡培他濱 (capecitabine)、CAPOX、瑞戈非尼 (regorafenib) 及 FOLFOX 之其他

抗癌療法的方法，及包含該等物質之套組。

【英文】

Methods comprising administration of and kits comprising at least one compound of formula (I):



(I), and

at least one additional anti-cancer therapy chosen from panitumumab, cetuximab, capecitabine, CAPOX, regorafenib, and FOLFOX.

100.00%

100.00%

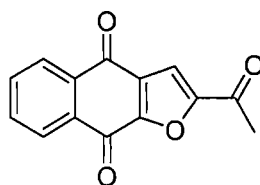
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）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】：



(I)

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)

治療癌症之方法

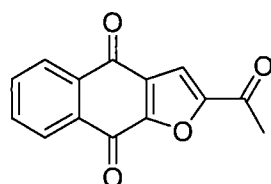
METHODS FOR TREATING CANCER

【0001】 本申請案依據 35 U.S.C. § 119 主張 2015 年 4 月 17 日申請之美國臨時專利申請案第 62/149,349 號之權益，該案之內容以引用的方式併入本文中。

【0002】 本文揭示包含投予個體如下組合之方法，其包含治療有效量之至少一種式 (I) 化合物以及治療有效量之：(i) 至少一種選自帕尼單抗 (panitumumab)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的帕尼單抗化合物；(ii) 至少一種選自西妥昔單抗 (cetuximab)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的西妥昔單抗化合物；(iii) 至少一種選自甲醯四氫葉酸 (leucovorin)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的甲醯四氫葉酸化合物，至少一種選自奧沙利鉑 (oxaliplatin)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的奧沙利鉑化合物，及至少一種選自 5-氟尿嘧啶、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的 5-氟尿嘧啶化合物 (如下文所定義，該等組分之組合稱為「FOLFOX」)，其視情況與至少一種血管生成抑制劑組合；(iv) 至少一種選自卡培他濱 (capecitabine)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的卡培他濱化合物，其視情況與至少一種選自奧沙利鉑、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶

劑合物的奧沙利鉑化合物組合（如下文所定義，該等組分之組合稱為「CAPOX」）；或（v）至少一種選自瑞戈非尼（regorafenib）、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的瑞戈非尼化合物。

【0003】 至少一種式（I）化合物係選自具有式（I）之化合物



(I)

前藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物。

【0004】 每年癌症死亡人數僅在美國就達幾十萬之多。儘管經由手術、放射線療法及化學療法治療某些形式之癌症已取得進展，但多種類型之癌症基本上不可治癒。即使在可有效治療特定癌症時，此類治療之副作用亦可為嚴重的且導致生活品質顯著下降。

【0005】 大多數習知化學治療劑具有毒性及有限功效，尤其對於患有晚期實體腫瘤之患者。習知化學治療劑對非癌細胞以及癌細胞均造成損害。此類化學治療性化合物之治療指數（亦即療法辨別癌細胞與正常細胞之能力的量度）可極低。經常地，化學治療藥物有效殺滅癌細胞之劑量亦將殺滅正常細胞，尤其經歷頻繁細胞分裂之彼等正常細胞（諸如上皮細胞）。當正常細胞受到療法影響時，可出現諸如脫髮、造血抑制及噁心之副作用。視患者之整體健康狀況而定，此類副作用可妨礙化學療法之投予，

或至少使患者極其不愉快及不適，且嚴重降低癌症患者之剩餘生活品質。即使對於以腫瘤消退對化學療法起反應之癌症患者，此類腫瘤反應通常並不伴隨有無進展存活期（PFS）之延長或總存活期（OS）之延長。事實上，癌症通常在對化學療法最初反應後快速進展且形成更多癌轉移。此類復發性癌症變為對化學治療劑極具耐受性或難治性。如下文所論述，化學療法後之此快速復發及難治性可由癌症幹細胞（CSC）引起。

【0006】 CSC 被認為具有以下四種特徵：

1. 幹性一如本文所用，幹性意謂自體更新且分化為癌細胞之能力（Gupta PB 等人，Nat. Med. 2009；15(9):1010-1012）。儘管 CSC 僅為整個癌細胞群體之較少部分（Clarke MF，Biol. Blood Marrow Transplant. 2009；11(2 增刊 2):14-16），但其可產生癌細胞中構成腫瘤之主體的異質譜系（參見 Gupta 等人，2009）。另外，CSC 具有在保留其幹性特性下移至不同位點，因此使腫瘤在此等位點再生的能力（CT 等人，N. Engl. J. Med. 2006；355(12):1253-1261）。

2. 異常信號傳導路徑— CSC 幹性與信號傳導路徑失調結合，從而可促成其使腫瘤再生且遷移至遠距離位點的能力（Ajani JA 等人，Semin. Oncol. 2015；42(增刊 1):S3-S17）。在正常幹細胞中，幹性信號傳導路徑受嚴格控制且在遺傳上完整。相比之下，CSC 中之幹性信號傳導路徑失調，從而使此等細胞自體更新且分化為癌細胞（參見 Ajani 等人，2015）。幹性信號傳導路徑之失調促成 CSC 對化學療法及放射線療法之耐受性且促成癌症復發及癌轉移。參與誘發及維持 CSC 中之幹性的例示性幹性信號傳導路徑包括：JAK/STAT、Wnt/ β -鏈蛋白、Hedgehog、Notch 及 Nanog（Boman BM 等人，

J. Clin. Oncol. 2008 ; 26(17):2828-2838)。

3. 對傳統療法之耐受性—證據表明 CSC 對習知化學療法及放射線具有耐受性 (參見 Ajani 等人, 2015)。CSC 之相對緩慢增殖速率 (參見 Boman 等人, 2008) 以及腫瘤微環境及信號傳導路徑失調 (Borovski T.等人, Cancer Res. 2011 ; 71(3):634-639) 可促成此類耐受性。

4. 能夠促成腫瘤復發及癌轉移—儘管化學療法及放射線可殺滅腫瘤中之大多數細胞, 但因為 CSC 對傳統療法具有耐受, 故未根除之 CSC 可導致腫瘤在原發性位點或遠距離位點之再生或復發 (參見 Jordan 等人, 2006)。如上文所提及, CSC 可獲得移至不同位點之能力且可經由與微環境相互作用在此等位點維持幹性, 從而致使轉移性腫瘤生長 (參見 Boman 等人, 2008)。

【0007】 轉錄因子信號轉導子及轉錄活化子 3 (在本文中稱為 Stat3) 為 Stat 家族之成員, 其為響應於細胞激素/生長因子活化以促進增殖、存活及其他生物過程的潛在轉錄因子。Stat3 為可藉由生長因子受體酪胺酸激酶所介導之關鍵酪胺酸殘基磷酸化而活化的致癌基因, 該等生長因子受體酪胺酸激酶包括 (但不限於) 例如傑納斯激酶 (Janus kinase ; JAK)、Src 家族激酶、EGFR、Abl、KDR、c-Met 及 Her2。Yu, H. Stat3: Linking oncogenesis with tumor immune evasion, AACR 2008 Annual Meeting. 2008. San Diego, CA。酪胺酸磷酸化後, 經磷酸化之 Stat3 (「pStat3」) 形成均二聚體且易位至細胞核, 在此處其結合於標靶基因之啟動子中的特異性 DNA 反應元素且誘導基因表現。Pedranzini, L.等人, *J. Clin. Invest.*, 2004. 114(5): 第 619-22 頁。

【0008】 在正常細胞中, Stat3 活化為暫時性且經嚴格調節的, 持續

例如 30 分鐘至數小時。然而，在包括所有嚴重癌瘤以及一些血液腫瘤之多種人類癌症中發現 Stat3 異常活躍。持久具有活性之 Stat3 在超過一半之乳癌及肺癌、結腸直腸癌（CRC）、卵巢癌、肝細胞癌瘤、多發性骨髓瘤等及超過 95%之頭/頸癌中出現。Stat3 在癌症進展中發揮多種作用且認為是對癌細胞之抗藥性的重大機構中之一者。作為有效轉錄調節子，Stat3 靶向參與細胞循環、細胞存活、瘤形成、腫瘤侵襲及癌轉移之基因，諸如 Bcl-x1、c-Myc、細胞週期素 D1、Vegf、MMP-2 及存活素。Catlett-Falcone, R.等人, Immunity, 1999. 10(1): 第 105-15 頁；Bromberg, J. F.等人, Cell, 1999. 98(3): 第 295-303 頁；Kanda, N.等人, Oncogene, 2004. 23(28): 第 4921-29 頁；Schlette, E. J. 等人, J Clin Oncol, 2004. 22(9): 第 1682-88 頁；Niu, G.等人, Oncogene, 2002. 21(13): 第 2000-08 頁；Xie, T. X.等人, Oncogene, 2004. 23(20): 第 3550-60 頁。其亦為腫瘤免疫監督及免疫細胞募集之關鍵負調節劑。Kortylewski, M.等人, Nat. Med., 2005. 11(12): 第 1314-21 頁；Burdelya, L.等人, J. Immunol., 2005. 174(7): 第 3925-31 頁；及 Wang, T.等人, Nat. Med., 2004. 10(1): 第 48-54 頁。

【0009】 藉由使用反義寡核苷酸、siRNA、Stat3 之顯性陰性形式及/或靶向抑制酪胺酸激酶活性廢除 Stat3 信號傳導引起試管內及/或活體內癌細胞生長遏止、細胞凋亡及癌轉移頻率降低。Pedranzini, L.等人, J Clin. Invest., 2004. 114(5): 第 619-22 頁；Bromberg, J. F.等人, Cell, 1999. 98(3): 第 295-303 頁；Darnell, J. E. Nat. Med., 2005. 11(6): 第 595-96 頁；及 Zhang, L.等人, Cancer Res, 2007. 67(12): 第 5859-64 頁。

【0010】 此外，Stat 3 可在廣譜癌症中 CSC 之存活及自體更新能力中

起作用。因此，具有針對 CSC 之活性的藥劑可對癌症患者具有很大前景（Boman，B. M.等人，J. Clin. Oncol. 2008. 26(17): 第 2795-99 頁）。

【0011】 如上所述，CSC 為癌細胞之具有通常與幹細胞相關之特徵的亞群（在腫瘤或血液癌症中發現）。此等細胞在藉由化學療法減少非幹性規則癌細胞後可更快地生長，此可為化學療法後快速復發之機制。與大多數非致瘤癌細胞相比，CSC 為致瘤（形成腫瘤）的。在人類急性骨髓性白血病中，此等細胞之出現率小於 1/10,000。Bonnet，D.及 J. E. Dick. Nat. Med.，1997. 3(7): 第 730-37 頁。已有證據表明此類細胞存在於幾乎所有腫瘤類型中。然而，由於癌細胞系選自癌細胞中尤其適合於在組織培養物中生長的亞群，故癌細胞系之生物學及功能特性可顯著變化。因此，並非所有癌細胞系均含有 CSC。

【0012】 CSC 具有幹細胞特性，諸如自體更新及分化成多種細胞類型之能力。其以不同群體形式保持於腫瘤中，且其產生經分化細胞，該等細胞形成腫瘤塊之主體且表型特性化該疾病。已展現 CSC 在根本上造成癌發生、癌轉移、癌復發及復發。CSC 亦稱為例如腫瘤起始細胞、癌症幹樣細胞、幹樣癌細胞、高度致瘤細胞或超惡性細胞。

【0013】 CSC 固有地對習知化學療法具有耐受性，此意謂其被殺滅大多數腫瘤細胞之習知療法保留。因此，就癌症治療及療法而言，CSC 之存在具有數種推論。其包括例如疾病鑑別、所選藥物標靶、預防癌轉移及復發、治療化學療法及/或放射線療法難治性癌症、治療固有地對化學療法或放射線療法具有耐受性之癌症及在對抗癌症中產生新策略。

【0014】 在初始測試階段，癌症療法之功效通常藉由其殺滅之腫瘤塊

之量來量測。因為 CSC 形成腫瘤細胞群之極少比例且具有與其分化後代明顯不同之生物特徵，故不為特異性作用於幹細胞之藥物選擇腫瘤塊量測。實際上，CSC 對放射線具有耐受性且對化學治療性及靶向藥物具有難治性。正常體細胞性幹細胞天然對化學治療劑具有耐受性-其具有流出藥物之各種泵（例如多藥耐受性蛋白泵）、較高 DNA 修復能力，且具有緩慢細胞轉化速率（化學治療劑天然快速靶向複製性細胞）。CSC，為正常幹細胞之突變對應物，亦可具有使其經受住療法之類似功能。換言之，習知化學療法殺滅已分化（或正分化）細胞，該等細胞形成不能產生新細胞之腫瘤的主體。產生腫瘤之 CSC 群體可保持不接觸且引起疾病復發。此外，用化學治療劑治療僅可保留化學療法耐受性 CSC，使得後續腫瘤最可能亦對化學療法具有耐受性。亦展現癌症幹細胞對放射線療法（XRT）具有耐受性。Hambardzumyan 等人，Cancer Cell，2006. 10(6): 第 454-56 頁；及 Baumann，M.等人，Nat. Rev. Cancer，2008. 8(7): 第 545-54 頁。

【0015】 因為存活之 CSC 可重新進入腫瘤且引起復發，故包括針對 CSC 之策略的抗癌療法具有極大前景。Jones RJ 等人，J Natl Cancer Inst. 2004；96(8):583-585。藉由選擇性靶向 CSC，可治療具有侵襲性不可切除腫瘤及患有難治性或復發性癌症的患者以及預防腫瘤轉移及復發。因此，靶向 CSC 之特定療法的開發可改良癌症患者之存活期及生活品質，尤其罹患轉移性疾病之彼等患者。開啟此未使用之潛力可包括鑑別及驗證對於 CSC 自體更新及存活選擇性重要的路徑。儘管以往已闡明癌症及胚胎幹細胞或成人幹細胞中之多種潛在致瘤路徑，但仍在尋求癌症幹細胞自體更新及存活之路徑。

【0016】 已報導鑑別及分離 CSC 之方法。所用方法主要採用 CSC 流出藥物之能力，或基於與癌症幹細胞相關之表面標記物之表現。

【0017】 舉例而言，由於 CSC 對多種化學治療劑具有耐受性，因此並不意外，CSC 幾乎普遍地過度表現藥物流出泵（諸如 ABCG2 (BCRP-1)）及其他 ATP 結合卡匣（ABC）超家族成員。Ho, M. M.等人, Cancer Res., 2007. 67(10): 第 4827-33 頁; Wang, J.等人, Cancer Res., 2007. 67(8): 第 3716-24 頁; Haraguchi, N.等人, Stem Cells, 2006. 24(3): 第 506-13 頁; Doyle, L. A. 及 D. D. Ross. Oncogene, 2003. 22(47): 第 7340-58 頁; Alvi, A. J.等人, Breast Cancer Res., 2003. 5(1): 第 R1-R8 頁; Frank, N. Y.等人, Cancer Res., 2005. 65(10): 第 4320-33 頁; 及 Schatton, T.等人, Nature, 2008. 451(7176): 第 345-49 頁。因此，最初用於富集造血及白血病幹細胞之側群（SP）技術亦用於鑑別及分離 CSC。Kondo, T.等人, Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2004. 101(3): 第 781-86 頁。首先由 Goodell 等人描述之此技術利用螢光染料（諸如 Hoechst 33342）之差別 ABC 轉運子依賴性流出來定義且富含 CSC 之細胞群體。Doyle, L. A. 及 D. D. Ross. Oncogene, 2003. 22(47): 第 7340-58 頁; 及 Goodell, M. A.等人, J. Exp. Med., 1996. 183(4): 第 1797-806 頁。特定言之，SP 藉由用維拉帕米（verapamil）阻斷藥物流出來顯露，此時染料可不再自 SP 泵出。

【0018】 亦努力集中於尋求區分 CSC 與腫瘤主體之特異性標記物。已發現，最初與正常成人幹細胞相關之標記物亦標記 CSC，且隨著 CSC 之致瘤性提高共分離。CSC 通常表現之表面標記物包括 CD44、CD133 及 CD166。Al-Hajj, M.等人, Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2003. 100(7): 第 3983-88 頁; Collins, A. T.等人, Cancer Res., 2005. 65(23): 第 10946-51 頁; Li, C.

等人, Cancer Res., 2007. 67(3): 第 1030-37 頁; Ma, S.等人, Gastroenterology, 2007. 132(7): 第 2542-56 頁; Ricci-Vitiani, L.等人, Nature, 2007. 445(7123): 第 111-15 頁; Singh, S. K.等人, Cancer Res., 2003. 63(18): 第 5821-28 頁; 及 Bleau, A. M.等人, Neurosurg. Focus, 2008. 24(3-4): 第 E28 頁。主要基於此等表面標記物之差別表現分選之腫瘤細胞已佔據迄今為止描述之大部分高度致瘤 CSC。因此, 經驗證此等表面標記物用於自癌細胞系及自腫瘤組織之主體鑑別及分離 CSC。

【0019】 藉由使用 aiRNA (不對稱 RNA 雙螺旋), 已在高幹性癌細胞中達成有效 Stat3 選擇性沉默。此 Stat3 沉默可下調癌細胞幹性及/或抑制高幹性癌細胞存活及自體更新。

【0020】 此外, 具有較高表現量之幹性基因的患者已在臨床試驗中展示在用式 (I) 化合物治療後總存活期延長。

【0021】 在一些具體實例中, 至少一種式 (I) 化合物為 CSC 生長及存活之抑制劑。根據美國專利第 8,877,803 號, 式 (I) 化合物以約 0.25 μ M 之細胞 IC₅₀ 值抑制 Stat3 路徑活性。至少一種式 (I) 化合物可根據美國專利第 8,877,803 號 (例如實施例 13) 合成。在一些具體實例中, 至少一種式 (I) 化合物用於治療癌症之方法中。根據 PCT 專利申請案第 PCT/US2014/033566 號實施例 6, 至少一種式 (I) 化合物選擇進入臨床試驗用於患有晚期癌症之患者。美國專利第 8,877,803 號及 PCT 專利申請案第 PCT/US2014/033566 號之揭示內容以全部引用的方式併入本文中。

【0022】 已意外發現至少一種式 (I) 化合物可使個體對至少一種先

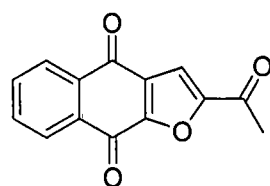
前療法再敏感，甚至在個體對該至少一種先前療法已產生或開始產生耐受性或不反應性時。至少一種先前療法可選自抗 EGFR（表皮生長因子受體）療法、西妥昔單抗療法、FOLFOX 療法、卡培他濱療法及瑞戈非尼療法。

【0023】 舉例而言，已意外發現至少一種式 (I) 化合物與帕尼單抗之治療組合在具有失敗之先前抗 EGFR 療法的患有某些類型癌症之患者中產生抗腫瘤活性。

【0024】 在一些具體實例中，本文揭示使個體對抗 EGFR 療法再敏感之方法。

【0025】 在一些具體實例中，本文揭示同時抑制、減少及/或降低 (i) 癌症幹細胞存活及/或自體更新及/或 (ii) 已分化腫瘤細胞之自體更新的方法。

【0026】 在一些具體實例中，此等方法包含投予有需要之個體：治療有效量之至少一種式 (I) 化合物，其選自具有式 (I) 之化合物：



(I)

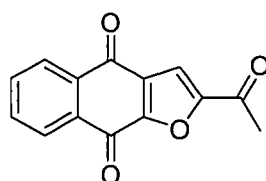
前藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物；及

治療有效量之至少一種選自帕尼單抗、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的帕尼單抗化合物。

【0027】 在一些具體實例中，本文提供包含投予有需要之個體如下物

質之方法：

治療有效量之至少一種式 (I) 化合物，其選自具有式 (I) 之化合物：



(I)

前藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物；及

治療有效量之至少一種選自西妥昔單抗、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的西妥昔單抗化合物。

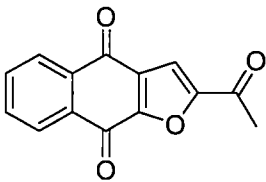
【0028】 亦已意外發現至少一種式 (I) 化合物與 FOLFOX 之治療組合在具有失敗之先前 FOLFOX 療法的患有某些類型癌症的患者中產生抗腫瘤活性。

【0029】 在一些具體實例中，本文揭示使個體對 FOLFOX 療法再敏感之方法。

【0030】 在一些具體實例中，本文揭示同時抑制、減少及/或降低 (i) 癌症幹細胞存活及/或自體更新及/或 (ii) 已分化腫瘤細胞之自體更新的方法。

【0031】 在一些具體實例中，此等方法包含投予有需要之個體：

治療有效量之至少一種式 (I) 化合物，其選自具有式 (I) 之化合物：



(I)

前藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物；及

FOLFOX 之治療有效攝生法，及

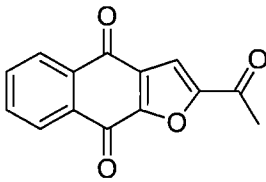
視情況選用之至少一種血管生成抑制劑，例如選自貝伐單抗、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物。

【0032】 亦已發現在奧沙利鉑存在及不存在下，至少一種式 (I) 化合物與卡培他濱之治療組合在患有某些類型癌症之患者中產生抗腫瘤活性。

【0033】 在一些具體實例中，本文揭示使個體對卡培他濱療法再敏感之方法。

【0034】 在一些具體實例中，本文揭示同時抑制、減少及/或降低 (i) 癌症幹細胞存活及/或自體更新及/或 (ii) 已分化腫瘤細胞之自體更新的方法。

【0035】 在一些具體實例中，此等方法包含投予有需要之個體：治療有效量之至少一種化合物，其選自具有式 (I) 之化合物：



(I)

前藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物，

治療有效量之卡培他濱，及

視情況選用之至少一種選自奧沙利鉑、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的奧沙利鉑化合物。

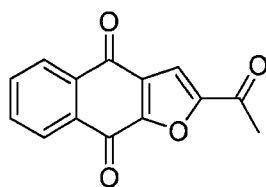
【0036】 亦已發現至少一種式 (I) 化合物與瑞戈非尼之治療組合在患有某些類型癌症之患者中產生抗腫瘤活性。

【0037】 在一些具體實例中，本文揭示使個體對瑞戈非尼療法再敏感之方法。

【0038】 在一些具體實例中，本文揭示同時抑制、減少及/或降低 (i) 癌症幹細胞存活及/或自體更新及/或 (ii) 已分化腫瘤細胞之自體更新的方法。

【0039】 在一些具體實例中，此等方法包含投予有需要之個體：

治療有效量之至少一種化合物，其選自具有式 (I) 之化合物：



(I)

藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物，及

治療有效量之至少一種選自瑞戈非尼、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的瑞戈非尼化合物。

【0040】 在一些具體實例中，前述方法中之任一者之癌症係選自結腸直腸癌（例如 K-Ras 野生型）、食道癌、食道腺癌、胃食道接合處癌、胃食道腺癌、軟骨肉瘤、結腸直腸腺癌、直腸腺癌、結腸腺癌、胰腺癌、乳癌、卵巢癌、頭頸癌、黑色素瘤、胃腺癌、胃食道接合處（GEJ）腺癌、腎上腺皮質素癌、膽管癌及肝細胞癌。

【0041】 在一些具體實例中，揭示一種套組，其包含：(1) 至少一種式 (I) 化合物；(2) (a) 至少一種選自帕尼單抗、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的帕尼單抗化合物；(b) 至少一種選自西妥昔單抗、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的西妥昔單抗化合物；(c) 至少一種選自甲醯四氫葉酸、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的甲醯四氫葉酸化合物，至少一種選自 5-氟尿嘧啶、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的 5-氟尿嘧啶，至少一種奧沙利鉑化合物或其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物，及視情況選用之至少一種血管生成抑制劑；(d) 至少一種選自卡培他濱、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的卡培他濱化合物，及視情況選用之至少一種選自奧沙利鉑、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的奧沙利鉑化合物；或 (e) 至少一種選自瑞戈非尼、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的瑞戈非尼化合物；及 (3) 投予及/或使用之說明。

【0042】 本發明之態樣及具體實例將進行闡述或由以下詳細描述顯而易見。應瞭解，前文一般描述與以下詳細描述均僅為例示性及解釋性的，且不欲限制申請專利範圍。

【0043】 圖 1 展示癌症中之 Stat3 路徑。

【0044】 圖 2 展示癌症幹細胞特異性療法及習知癌症療法。

【0045】 圖 3 展示用習知療法治療後由癌症幹細胞及具有癌症幹性特性之細胞進行的復發及癌轉移的起始。

【0046】 圖 4 (A)、圖 4 (B)、圖 4 (C) 及圖 4 (D) 分別展示 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、舒尼替尼 (Sunitinib)、吉西他濱 (Gemcitabine) 及卡鉑 (Carboplatin) 處理對 FaDu 細胞系中 β -鏈蛋白、Nanog、Smo 及 Sox2 水準之作用。

【0047】 圖 5 展示 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮之處理對裸鼠中人類結腸癌異種移植瘤 (SW480) 的癌症幹性生物標記物 p-Stat3 及 β -鏈蛋白之蛋白質水準的作用。

【0048】 圖 6 展示處理對癌症異種移植瘤模型中癌症幹性生物標記物 p-Stat3 及 β -鏈蛋白之蛋白質水準的作用。

【0049】 圖 7 展示 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮與 5-氟尿嘧啶之組合對癌症幹細胞之大於累加作用。

【0050】 以下為本說明書中所用之術語的定義。除非另外規定，否則對於本文之基團或術語提供的初始定義適用於本發明通篇中的個別或作為另一基團之一部分的基團或術語。

【0051】 當術語「約 (about)」與數值範圍結合使用時，其藉由擴展邊界至彼等數值以上及以下來調整該範圍。一般而言，術語「約」在本文

中用於修飾一數值以使其在所述值以上及以下 20%、10%、5%或 1%變化範圍內。一般而言，術語「約」用於修飾一數值以使其在所述值以上及以下 10%變化範圍內。在一些具體實例中，術語「約」用於修飾一數值以使其在所述值以上及以下 5%變化範圍內。在一些具體實例中，術語「約」用於修飾一數值以使其在所述值以上及以下 1%變化範圍內。

【0052】 術語「投予 (administer/administering/administration)」在本文以其最廣意義使用。此等術語指引入個體本文所述之化合物或醫藥組成物的任何方法，且可包括全身性、局部或當場引入個體該化合物。因此，在個體中由組成物（無論是否包括該化合物）產生本發明化合物涵蓋於此等術語中。在此等術語與術語「全身性 (systemic/systemically)」結合使用時，其通常指活體內全身性於血流中吸收或聚積化合物或組成物，繼而分佈在整個身體中。

【0053】 術語「個體 (subject)」通常指本文所述之化合物或醫藥組成物可投予之生物體。個體可為哺乳動物或哺乳動物細胞，包括人類或人類細胞。該術語亦指包括細胞或此類細胞之供者或接受者的生物體。在各種具體實例中，術語「個體」指任何動物（例如哺乳動物），包括（但不限於）人類、哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類動物、小鼠、兔、羊、犬、貓、馬、牛、雞、兩棲動物及爬蟲，其將為本文所述之化合物或醫藥組成物之接受者。在一些情況下，術語「個體」及「患者 (patient)」在本文中可互換用於指人類個體。

【0054】 術語「有效量 (effective amount)」及「治療有效量 (therapeutically effective amount)」指本文所述之化合物或醫藥組成物足以實

現預期結果（包括（但不限於）如下文所說明之疾病治療）的量。在一些具體實例中，「治療有效量」為對於可偵測地殺滅或抑制癌細胞之生長或擴散、減少腫瘤之尺寸或數量及/或癌症之水準、階段、進展及/或嚴重性之其他量度有效的量。在一些具體實例中，「治療有效量」指全身性、局部或當場投予之量（例如在個體中當場產生之化合物之量）。治療有效量可視預期應用（試管內或活體內）或所治療之個體及疾病病狀（例如個體之重量及年齡、疾病病狀之嚴重性、投予方式及其類似因素）而變化，該等因素可由一般技術者容易地確定。該術語亦適用於在標靶細胞中誘導特定反應（例如減少細胞遷移）的劑量。特定劑量可視例如特定醫藥組成物、個體及其年齡及現有健康狀況或健康狀況之風險、遵循之給藥攝生法、疾病之嚴重性、其是否與其他藥劑組合投予、投予時間安排、其所投予之組織及運載其之身體傳遞系統而變化。

【0055】 如本文所用，術語「治療（treatment/treating）」、「改善（ameliorate）」及「促進（encourage）」在本文中可互換使用。此等術語指獲得有利或所要結果之方法，其包括（但不限於）治療益處及/或預防益處。治療益處（therapeutic benefit）意謂根除或改善所治療之潛在病症。此外，經由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理學症狀來達成治療益處，從而觀察到個體之改良，儘管該個體仍可能罹患潛在病症。對於預防益處，可將醫藥組成物投予具有產生特定疾病之風險的個體或報導疾病之一或多種生理學症狀但可能尚未進行此疾病之診斷的個體。

【0056】 術語個體之「癌症（cancer）」指存在具有引起癌症之細胞的典型特徵（諸如不受控之增殖、不滅性、轉移潛力、快速生長及增殖速率

及某些形態特徵)的細胞。通常，癌細胞為腫瘤或腫塊形式，但此類細胞可單獨存在於個體內或可在血流中以獨立細胞形式循環，諸如白血病或淋巴瘤細胞。如本文所用之癌症之實例包括(但不限於)肺癌、胰臟癌、骨癌、皮膚癌、頭部或頸部癌症、皮膚或眼內黑色素瘤、乳癌、子宮癌、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌(stomach cancer/gastric cancer)、胃腸癌、胃或胃食道接合處(GEJ)腺癌、腎上腺皮質素癌、肝細胞癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、食道癌、胃食道接合處癌、胃食道腺癌、軟骨肉瘤、結腸直腸腺癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、膀胱癌、睪丸癌、尿管癌、腎盂癌、間皮瘤、肝細胞癌、膽道癌、腎癌、腎細胞癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞性淋巴瘤、中樞神經系統(CNS)贅瘤、脊椎軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、神經鞘瘤、室管膜瘤、神經管母細胞瘤、脊膜瘤、鱗狀細胞癌、垂體腺瘤，包括以上癌症中之任一者的難治型式或以上癌症中之一或多者的組合。一些例示性癌症包括於通用術語中且包括於此術語中。舉例而言，通用術語泌尿癌包括膀胱癌、前列腺癌、腎癌、睪丸癌及其類似癌症；且另一通用術語肝膽癌包括肝癌(自身為包括肝細胞癌或膽管癌之通用術語)、膽囊癌、膽道癌或胰臟癌。泌尿癌與肝膽癌均由本發明涵蓋且包括於術語「癌症」中。

【0057】 「實體腫瘤(solid tumor)」亦包括於術語「癌症」內。如本文所用，術語「實體腫瘤」指形成異常腫瘤塊(諸如肉瘤、癌瘤及淋巴瘤)之彼等病狀(諸如癌症)。實體腫瘤之實例包括(但不限於)非小細胞肺癌

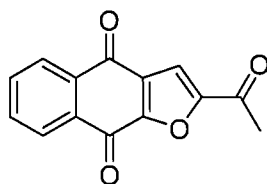
(NSCLC)、神經內分泌腫瘤、胸腺瘤、纖維腫瘤、轉移性結腸直腸癌(mCRC)及其類似實體腫瘤。在一些具體實例中，實體腫瘤疾病為腺癌、鱗狀細胞癌、大細胞癌及其類似疾病。

【0058】 在一些具體實例中，癌症為結腸直腸癌（例如 K-Ras 野生型）。在一些具體實例中，癌症為結腸腺癌。在一些具體實例中，癌症為直腸腺癌。在一些具體實例中，癌症為胃腺癌。在一些具體實例中，癌症為胃食道接合處（GEJ）腺癌。在一些具體實例中，癌症為胰腺癌。在一些具體實例中，癌症為食道腺癌。在一些具體實例中，癌症為膽管癌。在一些具體實例中，癌症為食道腺癌。在一些具體實例中，癌症為肝細胞癌。

【0059】 術語「進展 (progress/progressed/progression)」指以下中之至少一者：(1) 對進行性疾病 (PD) 之先前療法（例如化學療法）的反應；(2) 用先前療法（例如化學療法）治療後一或多種新穎病變出現；及 (3) 標靶病變之直徑的總和增加至少 5%，其視為研究時最小總和的參考值（若基線總和在研究時為最小時，其包括基線總和）。

【0060】 如本文所用，「再敏感 (re-sensitize)」意謂使之前對先前治療（例如化學治療）攝生法具有耐受性、不反應性或微小反應之個體對先前治療（例如化學治療）攝生法產生敏感性、反應性或更多反應性。

【0061】 如本文所用，術語「至少一種式 (I) 化合物」意謂如下至少一種化合物，其選自具有式 (I) 之化合物：

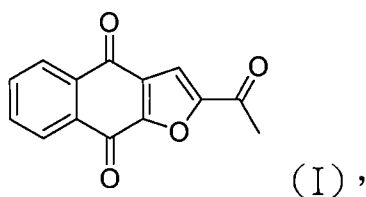


(I)

前藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物。

【0062】 在一些具體實例中，具有式 (I) 之化合物的前藥及衍生物為 Stat3 抑制劑。具有式 (I) 之化合物之前藥的非限制性實例為美國核準前公開案第 2012/0252763 號中所述之作為化合物編號 4011 及 4012 的磷酸酯及磷酸二酯以及美國專利第 9,150,530 號中所述之適合化合物。具有式 (I) 之化合物的衍生物的非限制性實例包括美國專利第 8,877,803 號中所揭示之衍生物。美國核準前公開案第 2012/0252763 號及美國專利第 9,150,530 號及第 8,877,803 號之揭示內容以引用的方式併入本文中。

【0063】 以下展示之具有式 (I) 之化合物



(I)，

亦可稱為 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、那帕布新或 BBI608 且包括其互變異構體。

【0064】 製備 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮（包括其結晶形式）及其他癌症幹性抑制劑之適合方法描述於如 WO 2009/036099、WO 2009/036101、WO 2011/116398、WO 2011/116399 及 WO 2014/169078 公開之共同所有之 PCT 申請案中；各申請案之內容以引用的方式併入本文中。

【0065】 如本文所用之術語「鹽 (salt)」包括與無機及/或有機酸及鹼形成之酸及/或鹼鹽。如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」指在合理醫學判斷範疇內適用於與個體之組織接觸而無異常毒性、刺激、過敏反應及/或其類似反應且與合理益處/風險比相稱的彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中熟知。舉例而言，Berge 等人，在 J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19 中詳細描述醫藥學上可接受之鹽。

【0066】 醫藥學上可接受之鹽可與無機或有機酸形成。適合無機酸之非限制性實例包括鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸。適合有機酸之非限制性實例包括乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸及丙二酸。醫藥學上可接受之適合鹽的其他非限制性實例包括己二酸鹽、褐藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、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、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、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-乙烷磺酸鹽、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、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽及戊酸鹽。在一些具體實例中，可衍生出鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、乳酸、三氟乙酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、

對甲苯磺酸及水楊酸。

【0067】 鹽可在所揭示化合物之分離及純化期間當場製備或諸如藉由使該化合物分別與適合鹼或酸反應分別製備。衍生自鹼之醫藥學上可接受之鹽的非限制性實例包括鹼金屬、鹼土金屬、銨及 $N^+(C_{1-4} \text{ 烷基})_4$ 鹽。適合鹼或鹼土金屬鹽之非限制性實例包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳及鋁鹽。醫藥學上可接受之適合鹽的其他非限制性實例在適當時包括無毒性銨、四級銨及使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根之相對離子形成的胺陽離子。可衍生出鹽之適合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）、環胺及鹼性離子交換樹脂（諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺）。在一些具體實例中，醫藥學上可接受之鹼加成鹽可選自銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。

【0068】 術語「溶劑合物」表示包含本發明化合物之一或多個分子與一或多個溶劑分子之凝集物。本發明化合物之溶劑合物包括例如水合物。

【0069】 如本文所用之術語「FOLFOX」指一種組合療法（例如化學療法），其包含至少一種選自奧沙利鉑、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的奧沙利鉑化合物；至少一種選自 5-氟尿嘧啶（亦稱為 5-FU）、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的 5-氟尿嘧啶化合物；及至少一種選自醛葉酸（亦稱為甲醯四氫葉酸）、左醛葉酸鹽（醛葉酸之左旋同功異構物）、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的醛葉酸化合物。如本文所用之術語「FOLFOX」不欲限於此等組分之任何特定量或給藥攝生法。確切而言，如本文所用，「FOLFOX」包括任

何量及給藥攝生法之此等組分之所有組合。如本文所用，術語「FOLFOX」之任何敘述可經個別組分之敘述替換。舉例而言，術語「FOLFOX」可經片語「至少一種選自奧沙利鉑、奧沙利鉑之醫藥學上可接受之鹽、奧沙利鉑之溶劑合物及奧沙利鉑之醫藥學上可接受之鹽的溶劑合物的奧沙利鉑化合物；至少一種選自 5-氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶之醫藥學上可接受之鹽、5-氟尿嘧啶之溶劑合物及 5-氟尿嘧啶之醫藥學上可接受之鹽的溶劑合物的 5-氟尿嘧啶化合物；及至少一種選自甲醯四氫葉酸、左醛葉酸鹽、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的醛葉酸化合物」替換。

【0070】 如本文所用之「治療有效攝生法」之 FOLFOX 意謂根據足以實現如下文所說明之預期結果（包括（但不限於）疾病治療）的給藥攝生法投予之治療有效量之如本文所定義之 FOLFOX 之組分。在一些具體實例中，FOLFOX 之治療有效攝生法包含靜脈內投予奧沙利鉑以及甲醯四氫葉酸，繼而靜脈內投予 5-FU。在一些具體實例中，FOLFOX 之治療有效攝生法包含以約 50 mg/m^2 至約 200 mg/m^2 之量投予奧沙利鉑以及以約 200 mg/m^2 至約 600 mg/m^2 之量靜脈內投予甲醯四氫葉酸，繼而以約 1200 mg/m^2 至約 3600 mg/m^2 之量靜脈內投予 5-FU。在一些具體實例中，FOLFOX 之治療有效攝生法包含靜脈內投予約 85 mg/m^2 奧沙利鉑以及約 400 mg/m^2 甲醯四氫葉酸，繼而投予約 2400 mg/m^2 5-FU。在一些具體實例中，FOLFOX 之治療有效攝生法包含靜脈內投予 85 mg/m^2 奧沙利鉑以及 400 mg/m^2 甲醯四氫葉酸，繼而以快速注射形式投予 400 mg/m^2 5-FU 且以連續靜脈內輸注形式每天投予 1200 mg/m^2 5-FU（經 46-48 小時，總共 2400 mg/m^2 ）。在一些具體實例中，FOLFOX 之以上治療有效攝生法每數天重複一次，例如每 7 天、14 天或 21

天重複一次。在一些具體實例中，FOLFOX 之治療有效攝生法包含：第 1 天，以靜脈內輸注形式給予 85 mg/m^2 奧沙利鉑及以靜脈內輸注形式給予 200 mg/m^2 甲醯四氫葉酸，兩者均經 120 分鐘在各別袋中同時給予，繼而以靜脈內快速注射形式經 2-4 分鐘給予 400 mg/m^2 5-FU，繼而以靜脈內輸注形式以 22 小時連續輸注形式於 500 mL D5W 中給予 600 mg/m^2 5-FU；第 2 天，以靜脈內輸注形式經 120 分鐘給予 200 mg/m^2 甲醯四氫葉酸，繼而以靜脈內快速注射形式經 2-4 分鐘給予 400 mg/m^2 5-FU，繼而以靜脈內輸注形式以 22 小時連續輸注形式給予 600 mg/m^2 5-FU。在一些具體實例中，FOLFOX 之治療有效攝生法包含：第 1-2 天，以 120 分鐘靜脈內輸注形式給予 100 mg/m^2 奧沙利鉑，同時以靜脈內輸注形式給予 400 mg/m^2 甲醯四氫葉酸（或 200 mg/m^2 左旋甲醯四氫葉酸），繼而以靜脈內快速注射形式給予 400 mg/m^2 5-FU，繼而以輸注形式給予 46 小時 5-FU（對於前兩個週期， 2400 mg/m^2 ，在無毒性之情形下增加至 3000 mg/m^2 ）；第 3-14 天：休息。

【0071】 在一些具體實例中，每週投予帕尼單抗。在一些具體實例中，每兩週以約 6 mg/kg 之劑量投予帕尼單抗。在一些具體實例中，以靜脈內輸注形式經 60 分鐘投予約 6 mg/kg 之劑量的帕尼單抗。

【0072】 在一些具體實例中，每週投予西妥昔單抗。在一些具體實例中，每週以約 250 mg/m^2 之劑量投予西妥昔單抗。在一些具體實例中，以靜脈內輸注形式經 60 分鐘投予約 250 mg/m^2 之劑量的西妥昔單抗。在一些具體實例中，投予一或多種初始劑量。在一些具體實例中，投予 400 mg/m^2 之初始劑量。在一些具體實例中，以靜脈內輸注形式經 120 分鐘投予 400 mg/m^2 之初始劑量。

【0073】 在一些具體實例中，每週投予卡培他濱。在一些具體實例中，以分次劑量經口投予卡培他濱，諸如每天兩次。在一些具體實例中，以 1000 mg 1000 mg/m²之劑量每天（BID）經口投予卡培他濱，每 3 週投予 2 週。

【0074】 在一些具體實例中，與奧沙利鉑組合投予卡培他濱。如本文所用之術語「CAPOX」指一種組合療法（例如化學療法），其包含至少一種選自卡培他濱、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的卡培他濱化合物，及至少一種選自奧沙利鉑、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的奧沙利鉑化合物。如本文所用之術語「CAPOX」不欲限於此等組分之任何特定量或給藥攝生法。確切而言，如本文所用，「CAPOX」包括任何量及給藥攝生法之此等組分之所有組合。舉例而言，術語「CAPOX」可經片語「至少一種選自卡培他濱、卡培他濱之醫藥學上可接受之鹽、卡培他濱之溶劑合物及卡培他濱之醫藥學上可接受之鹽的溶劑合物的卡培他濱化合物；及至少一種選自奧沙利鉑、奧沙利鉑之醫藥學上可接受之鹽、奧沙利鉑之溶劑合物及奧沙利鉑之醫藥學上可接受之鹽的溶劑合物的奧沙利鉑化合物」替換。

【0075】 如本文所用之「治療有效攝生法」之 CAPOX 意謂根據足以實現如下文所說明之預期結果（包括（但不限於）疾病治療）的給藥攝生法投予之治療有效量之如本文所定義之 CAPOX 之組分。在一些具體實例中，CAPOX 之治療有效攝生法以 3 週週期操作，通常總共具有 8 個週期。在一些具體實例中，每天經口服用卡培他濱兩次，持續兩週，而奧沙利鉑在週期之第一天藉由靜脈內投予。在一些具體實例中，在下一週期前存在

一週休息階段。在一些具體實例中，CAPOX 之治療有效攝生法包含每天兩次經口投予 850 mg/m^2 卡培他濱及靜脈內投予 130 mg/m^2 奧沙利鉑。在一些具體實例中，CAPOX 之治療有效攝生法包含每天兩次經口投予 850 mg/m^2 卡培他濱，持續 14 個連續日，及每數天（例如 21 天）靜脈內投予 130 mg/m^2 奧沙利鉑。在一些具體實例中，治療有效攝生法每 21 天重複一次。若耐受 850 mg/m^2 每天兩次劑量之卡培他濱，則劑量可在第一週期後耐受時增加至每天兩次 1000 mg/m^2 。

【0076】 在一些具體實例中，每天投予瑞戈非尼。在一些具體實例中，經口投予瑞戈非尼。在一些具體實例中，每天一次投予瑞戈非尼。在一些具體實例中，以約 100 mg 至約 200 mg 之劑量經口投予瑞戈非尼。在一些具體實例中，以 120 mg 之劑量經口投予瑞戈非尼。在一些具體實例中，以 160 mg 之劑量經口投予瑞戈非尼。在一些具體實例中，以四個 40 mg 錠劑之分次劑量投予瑞戈非尼。在一些具體實例中，在低脂膳食中經口投予瑞戈非尼。在一些具體實例中，瑞戈非尼之治療有效攝生法包括四週週期，在其中每一者內，每天一次經口投予瑞戈非尼，持續 7、14、或 21 個連續日。在一些具體實例中，瑞戈非尼之治療有效攝生法包括四週週期，在其中每一者內，每天一次經口投予瑞戈非尼，持續 21 個連續日。

【0077】 在一些具體實例中，可將式 (I) 化合物與 FOLFOX 及至少一種血管生成抑制劑一起投予。在一些具體實例中，至少一種血管生成抑制劑係選自貝伐單抗及其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體實例中，輸注醛葉酸（或甲醯四氫葉酸鈣）及/或氟尿嘧啶及/或奧沙利鉑後靜脈內投予貝伐單抗（例如約 5 mg/kg ）。在一些具體實例中，每兩週投予貝伐單抗。

【0078】 至少一種本文所揭示化合物可為醫藥組成物形式。在一些具體實例中，醫藥組成物可包含至少一種式 (I) 化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑。在一些具體實例中，醫藥組成物可包含一或多種化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑，其中一或多種化合物（亦即前藥）能夠在個體中轉化為至少一種選自式 (I) 化合物及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑化合物的化合物。

【0079】 如本文所用，術語「載劑 (carrier)」意謂醫藥學上可接受之材料、組成物或媒劑，諸如，液體固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或參與或能夠將標的醫藥化合物自一個器官或身體之部分攜帶或傳輸至另一器官或身體之部分的囊封材料。各載劑 (carrier) 在與調配物之其他成分相容且對患者無害的意義上必須為「可接受的 (acceptable)」。醫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、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧基甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原質水；等張生理食鹽水；林格氏溶液 (Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；及醫藥調配物中所用之其他無毒相容物質。濕潤劑、乳化劑及潤滑劑（諸如月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂及聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物）以及著色劑、脫模劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組

成物中。

【0080】 在一些具體實例中，至少一種化合物可以約 300 mg 至約 700 mg 範圍內之量投予。在一些具體實例中，至少一種化合物可以約 700 mg 至約 1200 mg 範圍內之量投予。在一些具體實例中，至少一種化合物可以約 800 mg 至約 1100 mg 範圍內之量投予。在一些具體實例中，至少一種化合物可以約 850 mg 至約 1050 mg 範圍內之量投予。在一些具體實例中，至少一種化合物可以約 960 mg 至約 1000 mg 範圍內之量投予。在一些具體實例中，至少一種化合物之總量每天投予一次。在一些具體實例中，至少一種化合物以每天約 480 mg 之劑量投予。在一些具體實例中，至少一種化合物以約每天 960 mg 之劑量投予。在一些具體實例中，至少一種化合物以每天約 1000 mg 之劑量投予。在一些具體實例中，至少一種化合物之總量以分次劑量每天投予超過一次，諸如每天兩次（BID）或更頻繁。在一些具體實例中，至少一種化合物以每天約 240 mg 之劑量投予兩次。在一些具體實例中，至少一種化合物以每天約 480 mg 之劑量投予兩次。在一些具體實例中，至少一種化合物以每天約 500 mg 之劑量投予兩次。

【0081】 適合於經口投予之本文所揭示之醫藥組成物可為以下形式：膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠（使用調味基質，通常蔗糖及阿拉伯膠或黃耆）、粉末、顆粒、於水性或非水性液體中之溶液、於水性或非水性液體中之懸浮液、水包油乳液、油包水乳液、酏劑、糖漿、片劑（使用惰性基質，諸如明膠、甘油、蔗糖及/或阿拉伯膠）及/或漱口劑，其各含有預定量之本發明之至少一種化合物。

【0082】 本文所揭示之醫藥組成物可以藥丸、舐劑或膏劑形式投予。

【0083】 經口投予之固體劑型（膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、粉末、顆粒及其類似劑型）可與一或多種醫藥學上可接受之載劑（諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣）及/或以下中之任一者混合：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，諸如羧基甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，諸如甘油；崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽、碳酸鈉及羥基乙酸澱粉鈉；溶液延遲劑，諸如石蠟；吸收促進劑，諸如四級銨化合物；濕潤劑，諸如鯨蠟醇、甘油單硬脂酸酯及聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物；吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，醫藥組成物亦可包含緩衝劑。類似類型之固體組成物亦可使用諸如乳糖（lactose/milk sugar）以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑用作軟及硬填充明膠膠囊中之填充物。

【0084】 用於經口投予之液體劑型可包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性成分以外，液體劑型可含有常用於此項技術中之惰性稀釋劑（諸如水或其他溶劑）、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油（尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油）、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。另外，環糊精（例如羥丙基- β -環糊精）可用於溶解化合物。

【0085】 醫藥組成物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。除本發明之化合物以外，懸

浮液亦可含有懸浮劑，諸如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍及其混合物。

【0086】 用於經直腸或經陰道投予之本文所揭示之醫藥組成物可以栓劑形式呈現，其可藉由將一或多種本發明化合物與一或多種包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯之適合無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，因此熔融於直腸或陰道腔中且釋放本發明之活性藥劑。適合於經陰道投予之醫藥組成物亦包括含有此項技術中已知為適當之載劑的子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物。

【0087】 用於經表面或經皮投予之本發明之醫藥組成物或醫藥錠劑的劑型可包括粉末、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。醫藥組成物或醫藥錠劑可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0088】 除本發明之醫藥組成物或醫藥錠劑以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

【0089】 除本發明之醫藥組成物或醫藥錠劑以外，粉末及噴霧劑亦可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物。另外，噴霧劑可含有習用推進劑，諸如氯氟烴及未經取代之揮發性烴，諸如丁烷及丙烷。

【0090】 眼用調配物、眼用軟膏、粉末、溶液及其類似物亦涵蓋於本

發明之範疇內。

【0091】 適合於非經腸投予之組成物可包含至少一種醫藥學上可接受之無菌等張水溶液或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液或可在臨使用之前在無菌可注射溶液或分散液中復原之無菌粉末，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使調配物與預期接受者之血液血液等張之溶質或懸浮或增稠劑。

【0092】 在各種具體實例中，本文所述之組成物包括至少一種選自式 (I) 化合物及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物的化合物及一或多種界面活性劑。在一些具體實例中，界面活性劑為月桂基硫酸鈉 (SLS)、十二烷基硫酸鈉 (SDS) 或一或多種聚氧甘油酯。舉例而言，聚氧甘油酯可為十二醯基聚氧甘油酯 (有時稱為 Gelucire) 或亞油醯基聚氧甘油酯 (有時稱為 Labrafil)。此類組成物之實例展示於 PCT 專利申請案第 PCT/US2014/033566 號中，其內容之全文併入本文中。

【0093】 如上所述，本文所揭示之方法可治療個體之至少一種與異常 Stat3 路徑活性有關之病症。異常 Stat3 路徑活性可藉由表現磷酸化 Stat3 (「pStat3」) 或其替代性上游或下游調節子鑑別。

【0094】 Stat3 路徑可響應於細胞激素 (諸如 IL-6) 活化或由酪胺酸激酶 (諸如 EGFR、JAK、Abl、KDR、c-Met、Src 及 Her2) 活化。Stat3 之下游作用子包括 (但不限於) Bcl-xl、c-Myc、細胞週期素 D1、Vegf、MMP-2 及存活素。已發現在表 1 所示之多種癌症中 Stat3 路徑異常活躍。乳癌及肺癌、肝細胞癌、多發性骨髓瘤中之超過一半及超過 95% 頭頸癌中可出現持續活躍之 Stat3 路徑。阻斷 Stat3 路徑使試管內及/或活體內癌細胞生長遏止、

細胞凋亡及癌轉移出現率降低。

表 1

疾病		
實體 腫瘤		乳癌 (Watson, C. J.及 W. R. Miller. Br. J. Cancer, 1995. 71(4): 第 840-44 頁)
		頭頸癌(SCCHN) (Song, J. I.及 J. R. Grandis. Oncogene, 2000. 19(21): 第 2489-95 頁)
		肺癌 (Song, L.等人, Oncogene, 2003. 22(27): 第 4150-65 頁)
		卵巢癌 (Savarese, T. M.等人, Cytokine, 2002. 17(6): 第 324-34 頁)
		胰臟癌 (Toyonaga, T.等人, Cancer Lett., 2003. 201(1): 第 107-16 頁)
		結腸直腸癌 (Corvinus, F. M.等人, Neoplasia, 2005. 7(6): 第 545-55 頁)
		前列腺癌 (Gao, B.等人, FEBS Lett., 2001. 488(3): 第 179-84 頁)
		腎細胞癌 (Buettner, R.等人, Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): 第 945-54 頁)
		黑色素瘤 (Carson, W. E. Clin. Cancer Res., 1998. 4(9): 第 2219-28 頁)
		肝細胞癌 (Darnell, J. E. Nat. Med., 2005. 11(6): 第 595-96 頁)
		子宮頸癌 (Chen, C. L.等人, Br. J. Cancer, 2007. 96(4): 第 591-99 頁)
		子宮內膜癌 (Chen, C. L.等人, Br. J. Cancer, 2007. 96(4): 第 591-99 頁)
		肉瘤 (Lai, R.等人, J. Pathol., 2006. 208(5): 第 624-32 頁 ; 及)
		腦瘤 (Punjabi, A. S.等人, J. Virol., 2007. 81(5): 第 2449-58 頁)
		胃癌 (Kanda, N.等人, Oncogene, 2004. 23(28): 第 4921-29 頁)
腫瘤 學疾 病		多發性骨髓瘤 (Puthier, D.等人, Eur. J. Immunol., 1999. 29(12): 第 3945-50 頁)
	白 血 病	HTLV-1-依賴性白血病 (Migone, T. S.等人, Science, 1995. 269(5220): 第 79-81 頁)
		慢性骨髓性白血病 (Buettner, R.等人, Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): 第 945-54 頁)
		急性骨髓性白血病 (Spiekermann, K.等人, Eur. J. Haematol., 2001. 67(2): 第 63-71 頁)
		大顆粒淋巴細胞性白血病 (Epling-Burnette, P. K.等人, J. Clin. Invest., 2001. 107(3): 第 351-62 頁)
	血 液 腫 瘤	EBV 相關/伯基特氏病 (Burkitt's) (Weber-Nordt, R. M.等人, Blood, 1996. 88(3): 第 809-16 頁)
		蕈樣真菌病 (Buettner, R.等人, Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): 第 945-54 頁)
		HSV 松鼠猴依賴型疾病 (HSV Saimiri-dependent) (T 細胞) (Buettner, R.等人, Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): 第 945-54 頁)
		皮膚 T 細胞淋巴瘤 (Sommer, V. H.等人, Leukemia, 2004. 18(7): 第 1288-95 頁)
		霍奇金氏病 (Hodgkin's Disease) (Buettner, R.等人, Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): 第 945-54 頁)
		多形性大細胞淋巴瘤 (Lai, R.等人, Am. J. Pathol., 2004. 164(6): 第 2251-58 頁)

【0095】 在一些具體實例中，至少一種病症可選自與異常 Stat3 路徑活性有關之癌症，諸如結腸直腸癌。

【0096】 近期研究已揭示 CSC 能夠使腫瘤再生。此等 CSC 經揭示與持續惡性生長、癌轉移、復發及癌症抗藥性在功能上有關。CSC 及其經分化之後代似乎具有顯著不同的生物特徵。其以分開的但罕見群體保持於腫瘤中。習知癌症藥物篩選取決於腫瘤塊之量的量測，因此，可能不能鑑別特異性作用於幹細胞上之藥物。實際上，CSC 已揭示對標準化學療法具有耐受性且在標準化學療法治療後富集，從而可造成難治性癌症及復發。CSC 亦展現對放射線療法具有耐受性。Baumann, M.等人，Nat. Rev. Cancer, 2008. 8(7): 第 545-54。已分離出 CSC 之報導癌症類型包括乳癌、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、卡波西肉瘤 (Kaposi sarcoma)、尤文氏肉瘤 (Ewing's sarcoma)、肝癌、神經管母細胞瘤、腦瘤及白血病。Stat3 已鑑別為 CSC 存活及自體更新因子。因此，Stat3 抑制劑可殺滅 CSC 及/或可抑制 CSC 自體更新。根據一些具體實例，癌症幹細胞指癌症幹細胞中具有自體更新能力且為致瘤的微小群體。

【0097】 本文揭示抑制、減少及/或降低 CSC 存活及/或自體更新之方法，其包含投予治療有效量之至少一種醫藥組成物，其包含至少一種式 (I) 化合物以及至少一種其他抗癌療法。本文亦揭示抑制、減少及/或降低 CSC 存活及/或自體更新之方法，其包含投予治療有效量之至少一種式 (I) 化合物以及至少一種其他抗癌療法。

【0098】 本文亦揭示治療個體之至少一種習知化學療法及/或靶向療法難治性癌症的方法，其包含投予治療有效量之至少一種式 (I) 化合物以及至少一種其他抗癌療法。在各種具體實例中，至少一種化合物包括於醫藥組成物中。

【0099】 本文揭示治療經歷失敗之手術、腫瘤學療法(例如化學療法)及/或放射線療法之個體的復發性癌症的方法，其包含投予治療有效量之至少一種式(I)化合物以及至少一種其他抗癌療法。在各種具體實例中，至少一種式(I)化合物包括於醫藥組成物中。

【0100】 本文亦揭示治療或預防個體之癌轉移的方法，其包含投予治療有效量之至少一種式(I)化合物以及至少一種其他抗癌療法。在各種具體實例中，至少一種化合物包括於醫藥組成物中。

【0101】 本文揭示治療個體之癌症的方法，其包含投予治療有效量之至少一種式(I)化合物以及至少一種其他抗癌療法。

【0102】 在一些具體實例中，至少一種其他抗癌療法為治療有效量之至少一種選自帕尼單抗及/或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的帕尼單抗化合物。在一些具體實例中，至少一種其他抗癌療法為治療有效量之至少一種選自西妥昔單抗及/或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的西妥昔單抗化合物。在一些具體實例中，至少一種其他抗癌療法為在治療有效量之血管生成抑制劑(例如貝伐單抗)存在或不存在下，FOLFOX 之治療有效攝生法。在一些具體實例中，至少一種其他抗癌療法為在治療有效量之至少一種選自奧沙利鉑、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的奧沙利鉑化合物存在或不存在下，治療有效量之至少一種選自卡培他濱、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的卡培他濱化合物。在一些具體實例中，至少一種其他抗癌療法為治療有效量之至少一種選自瑞戈非尼、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的瑞戈非尼化合物。

【0103】 在一些具體實例中，癌症係選自結腸直腸癌(例如 K-Ras

野生型)、食道癌、食道腺癌、胃食道接合處癌、胃食道腺癌、軟骨肉瘤、結腸直腸腺癌、直腸腺癌、結腸腺癌、胰腺癌、乳癌、卵巢癌、頭頸癌、黑色素瘤、胃腺癌、胃食道接合處(GEJ)腺癌、腎上腺皮質素癌、膽管癌或肝細胞癌。

【0104】 在一些具體實例中，癌症可為晚期癌症。在一些具體實例中，癌症可為難治性癌症。在一些具體實例中，癌症可為復發性癌症。在一些具體實例中，癌症可為轉移性癌症。在一些具體實例中，癌症可與 Stat3 之過度表現相關。在一些具體實例中，癌症可與細胞核 β -鏈蛋白過度表現相關。

【0105】 實施例

【0106】 本文所揭示之方法包含投予有需要之個體治療有效量之至少一種式(I)化合物及至少一種選自以下之其他抗癌療法：(i) 至少一種帕尼單抗化合物；(ii) 至少一種西妥昔單抗化合物；(iii) FOLFOX，有或無至少一種血管生成抑制劑；(iv) 至少一種卡培他濱化合物，有或無至少一種奧沙利鉑化合物；及(v) 至少一種瑞戈非尼化合物。

【0107】 實施例 1

【0108】 在第 Ib/II 階段開放標記多中心研究中研究 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(式(I)化合物)以及帕尼單抗在抗 EGFR 療法時進展後之患有轉移性結腸直腸癌(mCRC)之患者中之作用以評定該組合之安全性及初步抗癌活性。

【0109】 清除 6 位患者中劑量限制性毒性(DLT)階段後，又招收 18 位患者。用>2 次之療法系列預治療截至 2015 年 4 月招收之所有 24 位患者，

且 12/24 (50%) 用>3 次之療法系列預治療。

【0110】 患有晚期 K-Ras 野生型 mCRC 之患者接受每天兩次經口投予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及帕尼單抗。特定言之，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以 480 mg 或 500 mg 之劑量每天兩次投予，以及帕尼單抗以 6 mg/kg 每兩週投予，直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。

【0111】 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮與帕尼單抗之組合展現抗癌活性。舉例而言，在 4/9 (44.4%) 未經抗 EGFR 治療之患者中觀察到疾病控制（穩定疾病 (SD) +客觀部分反應 (PR)）。在彼等患者中，2/9 (22%) 具有 PR (35.5%及 33.3%消退)，且 2 位具有 SD。

【0112】 意外地，在 8/15 (53.3%) 具有失敗之抗 EGFR (西妥昔單抗) 療法的患者中觀察到疾病控制(僅 SD)，其中 2 位具有 SD 且產生消退(12.9%及 6.8%)。在不受任何特定理論限制下，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮之存在似乎使患者對帕尼單抗治療再敏感，甚至在此等患者對帕尼單抗治療已產生或開始產生耐受性時。

【0113】 未經抗 EGFR 治療之患者及先前暴露之患者的中值無進展存活期 (mPFS) 分別為 9 週及 16.4 週。

【0114】 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮加上每兩週給予之帕尼單抗的組合具有良好耐受性。最大耐受劑量 (MTD) 尚未確定且 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮可與全劑量帕尼單抗組合給予。此療法亦展現類似於單一療法形式之各攝生法的安全概況。最常見不良事件包括 1-2 級腹瀉、腹部絞痛、噁心及嘔吐。2 位患者中發生 3 級血鉀過低及脫水。未觀察到顯著

的可評估患者 (N=47) 中，DCR 為 51.1% 且客觀反應率 (ORR) 為 6.4% (參見表 2)。相比之下，K-Ras 野生型 mCRC 患者中帕尼單抗之歷史 DCR 為 30-40% (參見表 3)。

【0118】 類似地，在意向治療群體 (ITT) 中，檢驗 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及帕尼單抗之反應率。2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮與帕尼單抗之組合所產生之 DCR 為 33.8% 且客觀反應率為 4.2% (參見表 4)。

【0119】 如表 5 中所示，該組合再次證明在先前抗 EGFR 療法時進展的暴露於抗 EGFR 之患者中有效。舉例而言，在 17/35 (48.6%) 此類患者中觀察到疾病控制率 (DCR) (穩定疾病 (SD) + 客觀部分反應 (PR))。

【0120】 在各別組中，患有晚期 K-Ras 野生型 mCRC 之患者接受每天兩次經口投予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及西妥昔單抗。特定言之，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以 480 mg 或 500 mg 之劑量每天兩次投予，以及西妥昔單抗以初始劑量 400 mg/m² 靜脈內輸注形式經 120 分鐘靜脈內投予，隨後在後續週期中以 250 mg/m² 經 60 分鐘每週投予或直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。

【0121】 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮與西妥昔單抗之組合展現抗癌活性。舉例而言，觀察到可評估患者中之疾病控制率 (DCR) 及客觀反應率 (ORR) 分別為 44.4% 及 11.1%；且觀察到意向治療群體 (ITT) 中之客觀反應率 (ORR) 分別為 31.3% 及 6.2%。相比之下，西妥昔單抗之歷史 DCR 為 30-40%。

【0122】 實施例 2

【0123】 研究了 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及卡培他濱在患

中所示，多位患者具有穩定疾病（SD）。

表 9（「BBI608」 = 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮）

患者	BBI608（mg）		診斷	化療骨架	先前系列之次數	最佳反應
0007	240	每天兩次	結腸腺癌	CAPOX	4	SD；10%消退
0171	240	每天兩次	結腸腺癌	CAPOX	3	PD
0026	480	每天兩次	結腸腺癌	CAPOX	2	SD；13%消退
0030	480	每天兩次	結腸腺癌	CAPOX	4	PD
0032	480	每天兩次	結腸腺癌	CAPOX	3	NE
0037	480	每天兩次	結腸腺癌	CAPOX	3	SD；25%消退
0038	480	每天兩次	結腸腺癌	CAPOX	2	NE
0046	480	每天兩次	結腸腺癌	CAPOX	2	SD；6%消退

【0132】 實施例 4

【0133】 在患有胃及胃食道接合處（GEJ）腺癌之成年患者中評定 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及作為 CAPOX 攝生法之一部分的卡培他濱的作用。

【0134】 用 0 或 4 次先前治療系列預治療之兩位 55 及 71 歲患者接受每天兩次經口投予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 CAPOX。舉例而言，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以 240 mg 之劑量每天兩次投予，以及投予 CAPOX，直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。經口（卡培他濱）及靜脈內（奧沙利鉑）投予 CAPOX。每天兩次經口投予 850 mg/m²卡培他濱，持續 14 個連續日，且每 21 天重複一次或直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。靜脈內投予 130 mg/m²奧沙利鉑且之後每 21 天重複一次。若耐受 850 mg/m²每天兩次劑量之卡培他濱，則劑量可在第一週期後耐受時增加至每天兩次 1000 mg/m²。

【0135】 使用此攝生法觀察到抗癌活性。舉例而言，一位患者具有穩定疾病（SD）（參見表 10）。

表 10 (「BBI608」= 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮)

患者	BBI608 (mg)		診斷	化療骨架	先前反應	先前系列之次數	最佳反應
0068	240	每天兩次	胃腺癌	CAPOX	N/A	4	SD
0207	240	每天兩次	胃腺癌	CAPOX	N/A	0	待定

【0136】 實施例 5

【0137】 在患有胰腺癌之成年患者中評定 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及作為 CAPOX 攝生法之一部分的卡培他濱的作用。

【0138】 用 1-3 次先前治療系列預治療之九位 55-78 歲患者接受每天兩次經口投予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 CAPOX。舉例而言，將 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以 240 mg 之劑量每天兩次或 480 mg 之劑量每天兩次與 CAPOX 組合投予，直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。經口（卡培他濱）及靜脈內（奧沙利鉑）投予 CAPOX。每天兩次經口投予 850 mg/m² 卡培他濱，持續 14 個連續日，且每 21 天重複一次或直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。靜脈內投予奧沙利鉑且之後每 21 天重複一次。若耐受 850 mg/m² 每天兩次劑量之卡培他濱，則劑量可在第一週期後耐受時增加至每天兩次 1000 mg/m²。

【0139】 使用此攝生法觀察到抗癌活性。舉例而言，三位患者具有穩定疾病（SD）（參見表 11）。

表 11 (「BBI608」= 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮)

患者	BBI608 (mg)		診斷	化療骨架	先前系列之次數	最佳反應
0111	240	每天兩次	胰腺癌	CAPOX	2	SD；12%消退
0139	240	每天兩次	胰腺癌	CAPOX	2	SD；16%消退
0158	240	每天兩次	胰腺癌	CAPOX	1	PD
0164	240	每天兩次	胰腺癌	CAPOX	1	NE
0176	240	每天兩次	胰腺癌	CAPOX	1	NE
0188	240	每天兩次	胰腺癌	CAPOX	3	SD
0027	480	每天兩次	胰腺癌	CAPOX	2	NE
0047	480	每天兩次	胰腺癌	CAPOX	1	NE
0053	480	每天兩次	胰腺癌	CAPOX	1	NE

【0140】 實施例 6

【0141】 在患有食道腺癌之成年患者中評定 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及作為 CAPOX 攝生法之一部分的卡培他濱的作用。

【0142】 用 0-3 次先前治療系列預治療之四位 58-82 歲患者接受每天兩次經口投予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 CAPOX。舉例而言，將 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以 240 mg 之劑量每天兩次或 480 mg 之劑量每天兩次與 CAPOX 組合投予，直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。經口（卡培他濱）及靜脈內（奧沙利鉑）投予 CAPOX。每天兩次經口投予 850 mg/m² 卡培他濱，持續 14 個連續日，且每 21 天重複一次或直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。靜脈內投予 130 mg/m² 奧沙利鉑且之後每 21 天重複一次。若耐受 850 mg/m² 每天兩次劑量之卡培他濱，則劑量可在第一週期後耐受時增加至每天兩次 1000 mg/m²。

【0143】 使用此攝生法觀察到抗癌活性。舉例而言，一位患者具有穩定疾病（SD）（參見表 12）。

表 12 (「BBI608」= 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮)

患者	BBI608 (mg)		診斷	化療骨架	先前系列之次數	最佳反應
0012	240	每天兩次	食道腺癌	CAPOX	0	PR；50%消退
0145	240	每天兩次	食道腺癌	CAPOX	1	NE
0250	240	每天兩次	食道腺癌	CAPOX	3	待定
0021	480	每天兩次	食道腺癌	CAPOX	0	SD；24%消退

【0144】 實施例 7

【0145】 在患有膽管癌之成年患者中評定 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及作為 CAPOX 攝生法之一部分的卡培他濱的作用。

【0146】 用 1-3 次先前治療系列預治療之八位 51-77 歲患者接受每天兩次經口投予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 CAPOX。舉例而言，將 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以 240 mg 之劑量每天兩次或 480 mg 之劑量每天兩次與 CAPOX 組合投予，直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。經口（卡培他濱）及靜脈內（奧沙利鉑）投予 CAPOX。每天兩次經口投予 850 mg/m²卡培他濱，持續 14 個連續日，且每 21 天重複一次或直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。靜脈內投予 130 mg/m²奧沙利鉑且之後每 21 天重複一次。若耐受 850 mg/m²每天兩次劑量之卡培他濱，則劑量可在第一週期後耐受時增加至每天兩次 1000 mg/m²。

【0147】 使用此攝生法觀察到抗癌活性。舉例而言，兩位患者具有部分反應（PR）且腫瘤消退，且一位患者具有穩定疾病（SD）（參見表 13）。

表 13 (「BBI608」= 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮)

患者	BBI608 (mg)		診斷	化療骨架	先前系列之次數	最佳反應
0009	240	每天兩次	膽管癌	CAPOX	3	PR；47%消退
0071	240	每天兩次	膽管癌	CAPOX	1	PR；34%消退
0072	240	每天兩次	膽管癌	CAPOX	3	SD；3%生長
0107	240	每天兩次	膽管癌	CAPOX	2	PD
0150	240	每天兩次	膽管癌	CAPOX	2	NE
0165	240	每天兩次	膽管癌	CAPOX	2	PD
0179	240	每天兩次	膽管癌	CAPOX	1	NE
0049	480	每天兩次	膽管癌	CAPOX	1	PD

【0148】 實施例 8

【0149】 在患有肝細胞癌之成年患者中評定 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及作為 CAPOX 攝生法之一部分的卡培他濱的作用。

【0150】 用 0-3 次先前治療系列預治療之四位 21-69 歲患者接受每天兩次經口投予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 CAPOX。舉例而言，將 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以 240 mg 之劑量每天兩次或 480 mg 之劑量每天兩次與 CAPOX 組合投予，直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。經口（卡培他濱）及靜脈內（奧沙利鉑）投予 CAPOX。每天兩次經口投予 850 mg/m² 卡培他濱，持續 14 個連續日，且每 21 天重複一次或直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。靜脈內投予 130 mg/m² 奧沙利鉑且之後每 21 天重複一次。若耐受 850 mg/m² 每天兩次劑量之卡培他濱，則劑量可在第一週期後耐受時增加至每天兩次 1000 mg/m²。

【0151】 使用此攝生法觀察到抗癌活性。舉例而言，一位患者具有部分反應（PR）（參見表 14）。

表 14 (「BBI608」= 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮)

患者	BBI608 (mg)		診斷	化療骨架	先前系列之次數	最佳反應
0125	240	每天兩次	肝細胞癌	CAPOX	1	PD
0163	240	每天兩次	肝細胞癌	CAPOX	1	PR；46%消退
0215	240	每天兩次	肝細胞癌	CAPOX	0	待定
0031	480	每天兩次	肝細胞癌	CAPOX	3	NE

【0152】 實施例 9

【0153】 研究 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及瑞戈非尼在患有結腸腺癌及直腸腺癌之患者中之作用。

【0154】 此研究中之患者為 36-82 歲且用至少 2 次先前療法系列預治療（參見表 15）。

【0155】 此等患者接受每天兩次經口投予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及瑞戈非尼。舉例而言，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以 240 mg 之劑量每天兩次或 480 mg 之劑量每天兩次投予，以及瑞戈非尼以 120 mg 之經口劑量每天一次與低脂膳食一起投予，且之後每 28 天持續 21 個連續日或直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。若第一週期中耐受瑞戈非尼，則在第一週期後耐受時將劑量增加至每天一次 160 mg。

【0156】 如表 15 中所示，多位患者中觀察到疾病控制（穩定疾病（SD））。因此，每天兩次 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及瑞戈非尼產生抗癌活性。

表 15 (「BBI608」= 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮)

患者	BBI608 (mg)		診斷	化療骨架	先前系列之次數	最佳反應
0001	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	3	SD；8%消退
0006	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	2	SD；18%消退
0008	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	3	SD；4%消退
0016	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	3	NE
0020	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	5	PD
0067	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	2	PD
0069	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	2	PD
0077	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	4	NE
0086	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	2	PD
0132	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	3	SD；13%生長
0143	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	4	SD；5%消退
0168	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	4	PD
0170	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	3	PD
0177	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	2	PD
0178	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	3	SD；19%消退
0182	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	4	PD
0186	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	2	NE
0187	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	2	PD
0193	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	2	SD；4%消退
0220	240	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	2	NE
0033	480	每天兩次	直腸腺癌	瑞戈非尼	4	PD
0035	480	每天兩次	直腸腺癌	瑞戈非尼	3	NE
0036	480	每天兩次	直腸腺癌	瑞戈非尼	3	SD；3%消退
0040	480	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	2	NE
0050	480	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	3	NE
0052	480	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	3	NE
0061	480	每天兩次	結腸腺癌	瑞戈非尼	2	PD

【0157】 實施例 10

【0158】 在貝伐單抗存在及不存在下，在患有結腸腺癌或直腸腺癌之成年患者中研究 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX 之安全性、耐受性及初步抗腫瘤活性。

【0159】 實施例 10a

【0160】 在貝伐單抗不存在下，用 0-5 次先前療法系列預治療之 40-77 歲患者接受 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX（參見表 16）。

患者每天兩次接受連續經口投予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮。舉例而言，將 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以 240 mg 之劑量每天兩次或 480 mg 之劑量每天兩次與 FOLFOX 組合投予，直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。靜脈內投予 85 mg/m² 奧沙利鉑以及 400 mg/m² 甲醯四氫葉酸。奧沙利鉑/甲醯四氫葉酸輸注後，立即以快速注射形式靜脈內投予 400 mg/m² 5-FU，繼而每天連續靜脈內輸注 1200 mg/m² 5-FU（經 46-48 小時總共 2400 mg/m²）。之後每 14 天重複此攝生法一次或直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。

【0161】 使用實體腫瘤反應評估準則（RECIST 1.1）每 8 週評定客觀腫瘤反應。

【0162】 此研究展現以 240 mg 每天兩次或 480 mg 每天兩次給予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮可與 FOLFOX 安全地組合。意外地，如表 16 中所示，在具有失敗的先前 FOLFOX 化學治療的患者中觀察到抗癌活性。在不受任何特定理論限制下，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮之存在似乎使患者對 FOLFOX 攝生法再敏感，甚至在此等患者對 FOLFOX 治療已產生或開始產生耐受性時。

表 16 (「BBI608」= 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮)

患者	BBI608 (mg)		診斷	化療骨架	先前反應	先前系列之次數	最佳反應
0014	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	SD	2	PD
0022	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	PD ; SD	3	PD
0063	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	SD	2	PD
0074	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	N/A	1	NE
0085	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	SD	3	PD
0094	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	SD	3	PD
0096	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	SD	3	SD ; 3%生長
0097	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	N/A	2	SD ; 21%消退
0098	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	PR;SD	2	SD ; 13%消退
0103	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	PD	4	SD ; 17%生長
0117	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	N/A	0	PR ; 58%消退
0128	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	SD	2	NE
0129	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	N/A	2	SD ; 11%消退
0136	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	N/A	3	SD
0141	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	PD;PD	4	SD ; 8%消退
0144	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	PD	5	NE
0149	240	每天兩次	直腸腺癌	FOLFOX	CR;CR;CR	3	NE
0039	480	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	N/A	2	PR ; 50%消退
0048	480	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	SD	3	PD
0055	480	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	N/A	2	PD
0060	480	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX	SD	3	SD ; 7%消退

【0163】 實施例 10b

【0164】 用 0-6 次先前療法系列預治療之 24-79 歲患者接受 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX 及貝伐單抗 (參見表 17)。患者以每天兩次 240 mg 之劑量或每天兩次 480 mg 之劑量接受每天兩次連續經口投予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮。靜脈內投予 85 mg/m² 奧沙利鉑以及 400 mg/m² 甲醯四氫葉酸。奧沙利鉑/甲醯四氫葉酸輸注後，立即以快速注射形式靜脈內投予 400 mg/m² 5-FU，繼而每天連續靜脈內輸注 1200 mg/m² 5-FU (經 46-48 小時總共 2400 mg/m²)。之後每 14 天重複此攝生法一次或直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。奧沙利鉑/甲醯四氫葉酸輸注後靜脈內投予 5 mg/kg 貝伐單抗直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其

他中斷標準為止。

【0165】 使用實體腫瘤反應評估準則（RECIST 1.1）每 8 週評定客觀腫瘤反應。

【0166】 此研究展現以 240 mg 每天兩次或 480 mg 每天兩次給予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮可與 FOLFOX 及貝伐單抗安全組合。如表 17 中所示，例如多位患者具有部分反應（PR）或穩定疾病（SD）。

表 17 （「BBI608」= 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮）

患者	BBI608（mg）		診斷	化療骨架	先前反應	先前系列之次數	最佳反應
0002	240	每天兩次	直腸腺癌	FOLFOX/Bev	N/A	1	SD；9%生長
0003	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX/Bev	N/A	0	PR；35%消退
0018	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX/Bev	PR	2	PD
0029	240	每天兩次	直腸腺癌	FOLFOX/Bev	PR;SD	2	SD；2%生長
0070	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX/Bev	NED	6	NE
0093	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX/Bev	NED	2	PD
0161	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX/Bev	N/A	0	SD；2%消退
0166	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX/Bev	SD	3	SD；4%生長
0173	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX/Bev	SD	3	SD
0181	240	每天兩次	直腸腺癌	FOLFOX/Bev	N/A	0	PR；38%消退
0190	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX/Bev	N/A	0	PR；38%消退
0192	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX/Bev	PR	1	NE
0058	480	每天兩次	結腸腺癌	FOLFOX/Bev	NED	3	SD；6%生長

【0167】 實施例 11

【0168】 在患有胃及胃食道接合處（GEJ）腺癌之成年患者中評定 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX 之作用。

【0169】 用 0-4 次先前治療系列預治療之 45-78 歲患者接受每天兩次經口投予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX。舉例而言，以 240 mg 之劑量每天兩次或 480 mg 之劑量每天兩次投予 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX。靜脈內投予 85 mg/m² 奧沙利鉑以及 400 mg/m²

甲醯四氫葉酸。奧沙利鉑/甲醯四氫葉酸輸注後，立即以快速注射形式靜脈內投予 400 mg/m² 5-FU，繼而每天連續靜脈內輸注 1200 mg/m² 5-FU（經 46-48 小時總共 2400 mg/m²）。之後每 14 天重複此攝生法一次或直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。

【0170】 使用此攝生法觀察到抗癌活性。舉例而言，多位患者具有部分反應（PR）或穩定疾病（SD）（參見表 18）。

表 18 （「BBI608」= 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮）

患者	BBI608（mg）		診斷	化療骨架	先前反應	先前系列之次數	最佳反應
0079	240	每天兩次	GEJ 腺癌	FOLFOX	N/A	4	SD；13%消退
0100	240	每天兩次	GEJ 腺癌	FOLFOX	N/A	0	NE
0112	240	每天兩次	胃腺癌	FOLFOX	N/A	0	PR
0138	240	每天兩次	GEJ 腺癌	FOLFOX	N/A	1	PR；45%消退
0148	240	每天兩次	胃腺癌	FOLFOX	N/A	0	PR；47%消退
0219	240	每天兩次	胃腺癌	FOLFOX	N/A	0	NE
0042	480	每天兩次	胃腺癌	FOLFOX	N/A	1	SD；8%消退

【0171】 實施例 12

【0172】 在臨床研究中在患有胰腺癌之成年患者中研究 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX 之作用。

【0173】 在此研究中，52-79 歲患者接受每天兩次經口投予之乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX。特定言之，以 240 mg 之劑量每天兩次投予 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX。靜脈內投予 85 mg/m² 奧沙利鉑以及 400 mg/m² 甲醯四氫葉酸。奧沙利鉑/甲醯四氫葉酸輸注後，立即以快速注射形式靜脈內投予 400 mg/m² 5-FU，繼而每天連續靜脈內輸注 1200 mg/m² 5-FU（經 46-48 小時總共 2400 mg/m²）。之後每 14 天重複此攝生法一次或直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。

【0174】 如表 19 中所示，每天兩次 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮

與 FOLFOX 之組合在多位患者中產生部分反應（PR）或穩定疾病（SD），從而確定此組合之抗癌活性。

表 19 （「BBI608」= 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮）

患者	BBI608（mg）		診斷	化療骨架	先前系列之次數	最佳反應
0015	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	2	NE
0019	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	0	PD
0081	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	1	PD
0092	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	3	PD
0102	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	2	PR；100%消退
0105	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	2	NE
0108	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	1	SD；10%消退
0116	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	1	NE
0118	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	1	PD
0123	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	2	PD
0124	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	1	PD
0140	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	2	PD
0151	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	1	SD
0157	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	2	PD
0160	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	2	NE
0167	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	4	SD；20%消退
0201	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	0	NE
0204	240	每天兩次	胰腺癌	FOLFOX	2	PD

【0175】 實施例 13

【0176】 在患有食道腺癌之成年患者中評定 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX 之作用。

【0177】 用 1 次先前治療系列預治療之 64 及 71 歲患者接受每天兩次經口投予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX。舉例而言，以 240 mg 之劑量每天兩次投予 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX。靜脈內投予 85 mg/m² 奧沙利鉑以及 400 mg/m² 甲醯四氫葉酸。奧沙利鉑/甲醯四氫葉酸輸注後，立即以快速注射形式靜脈內投予 400 mg/m² 5-FU，繼而每天連續靜脈內輸注 1200 mg/m² 5-FU（經 46-48 小時總共 2400

mg/m²)。之後每 14 天重複此攝生法一次或直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。

【0178】 使用此攝生法觀察到抗癌活性。舉例而言，多位患者具有部分反應 (PR) 或穩定疾病 (SD) (參見表 20)。

【0179】 如表 20 中所示，此組合療法在 1/3 患者中產生穩定疾病 (SD)，從而確定此組合之抗癌活性。

表 20 (「BBI608」= 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮)

患者	BBI608 (mg)		診斷	化療骨架	先前系列之次數	最佳反應
0099	240	每天兩次	食道腺癌	FOLFOX	1	PD
0109	240	每天兩次	食道腺癌	FOLFOX	1	PD
0153	240	每天兩次	食道腺癌	FOLFOX	1	SD；僅不可量測之疾病

【0180】 實施例 14

【0181】 在患有膽管癌之成年患者中研究 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX 之作用 (參見表 21)。

【0182】 用多達 6 次先前治療系列預治療之 44-76 歲患者接受每天兩次經口投予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX。舉例而言，以 240 mg 之劑量每天兩次或 480 mg 之劑量每天兩次投予 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX。靜脈內投予 85 mg/m² 奧沙利鉑以及 400 mg/m² 甲醯四氫葉酸。奧沙利鉑/甲醯四氫葉酸輸注後，立即以快速注射形式靜脈內投予 400 mg/m² 5-FU，繼而每天連續靜脈內輸注 1200 mg/m² 5-FU (經 46-48 小時總共 2400 mg/m²)。之後每 14 天重複此攝生法一次或直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。

【0183】 如表 21 中所示，每天兩次 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮與 FOLFOX 之組合在多位患者中產生穩定疾病 (SD)，從而確定此組合之抗

癌活性。

表 21 (「BBI608」= 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮)

患者	BBI608 (mg)		診斷	化療骨架	先前系列之次數	最佳反應
0076	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	1	SD；14%生長
0078	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	0	NE
0083	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	1	SD；7%消退
0087	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	1	PD
0110	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	1	NE
0131	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	6	NE
0133	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	1	NE
0135	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	1	PD
0146	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	2	SD；0%生長
0147	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	2	SD；5%生長
0162	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	1	PD
0174	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	0	SD；10%生長
0185	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	2	SD；11%生長
0195	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	1	PD
0199	240	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	0	待定
0057	480	每天兩次	膽管癌	FOLFOX	1	NE

【0184】 實施例 15

【0185】 在臨床研究中在患有肝細胞癌之成年患者中評定 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX 之作用。

【0186】 分別用 1 次及 4 次先前治療系列預治療之 64 及 29 歲患者接受每天兩次經口投予之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX。舉例而言，以 240 mg 之劑量每天兩次投予 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFOX。靜脈內投予 85 mg/m² 奧沙利鉑以及 400 mg/m² 甲醯四氫葉酸。奧沙利鉑/甲醯四氫葉酸輸注後，立即以快速注射形式靜脈內投予 400 mg/m² 5-FU，繼而每天連續靜脈內輸注 1200 mg/m² 5-FU（經 46-48 小時總共 2400 mg/m²）。之後每 14 天重複此攝生法一次或直至疾病進展、不可接受之毒性或滿足其他中斷標準為止。

【0187】 如表 22 中所示，此組合在兩位患者中均產生穩定疾病 (SD)，從而確定此組合之抗癌活性。

表 22 (「BBI608」= 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮)

患者	BBI608 (mg)		診斷	化療骨架	先前系列之次數	最佳反應
0089	240	每天兩次	肝細胞癌	FOLFOX	1	SD；9%消退
0121	240	每天兩次	肝細胞癌	FOLFOX	4	SD；9%消退

【0188】 實施例 16

【0189】 使用癌症幹細胞 PCR 陣列評估用 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮處理後基因表現之變化。發現藉由用 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮處理，多個分子標記物及造成癌症幹細胞增殖及自體更新之基因（諸如 Nanog、Axl、Atm 及 Bmi-1）下調。

【0190】 用 DMSO（對照）或 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以 2 mM 處理 FaDu 球體培養物 6 小時。分離 RNA，逆轉錄且使用 qPCR 癌症幹細胞陣列分析所得 cDNA。使用甘油醛 3-磷酸去氫酶（GAPDH）作為管家基因以將資料標準化。表 23 中之資料展示用 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮處理後一些基因下調，該等資料已關於對照處理樣品標準化。

【0191】 由於用 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮處理可抑制多個自體更新路徑，故隨後將 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮對幹性基因表現之作用與化學治療劑及靶向治療劑比較。用 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮處理高幹性癌細胞使自體更新基因 β -鏈蛋白、Nanog、Smo 及 Sox2 之表現降低。圖 4(A)-(D)描繪用以下物質處理 FaDu 癌症幹細胞 24 小時之 FaDu 癌症幹細胞：DMSO 及 (i) 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮 (2 mM) (圖 4(A))、(ii) 舒尼替尼 (20 mM) (圖 4(B))、(iii) 吉西他濱 (2 mM) (圖

4 (C)) 或 (iv) 卡鉑 (32 mM) (圖 4 (D))。此等結果一起展現用 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮處理降低分子標記物及造成癌症幹細胞增殖及自體更新之基因的表現。然而，其他治療劑（包括舒尼替尼、吉西他濱及卡鉑以及 5-FU、伊立替康、瑞戈非尼及奧沙利鉑）在某些情況下引起 CSC 基因表現增加。

表 23

基因	變化%	基因	變化%	基因	變化%
NANOG	-93.34	YAP1	-47.45	FLOT2	-29.19
KLF17	90.1S	BMI1	-47.40	CHEK1	-28.88
CD34	-88.18	NOTCH1	-46.24	B2M	-27.69
LIN2SA	-87.52	ATXN1	-45.26	MUC1	-27.42
POUSF1	-77.31	ERBB2	-43.31	CD21	-26.46
PEC AMI	-70.26	SIRT1	-43.35	NFKB1	-25.54
ATM	-63.65	WEE1	-42.86	ACTB	-24.49
MERTK	-65.78	FGFR2	-41.18	EPCAM	-22.87
NOTCH2	-64.37	DDR1	-38.59	STAT3	-21.87
LATS1	-60.75	GSK3B	-33.06	IWIST2	-21.59
ITGA2	-60.71	ENG	-37.62	PLAUR	-20.64
SMO	-55.56	DACH1	-36.55	EGF	-19.07
TGFBR1	-53.34	ALCAM	-36.13	ALDH1A1	-18.18
MAMI1	-52.82	HDAC1	-36.10	RPLP0	-17.48
WWC1	-51.64	CD44	-35.44	TAZ	-15.09
ITGA6	-54.63	HPRT1	-33.31	JAG1	-14.24
ITGB1	-50.45	IKBKB	-32.11	ID1	-12.68
AXL	-43.50	DNMT1	-32.09	TTGA4	-11.52
KIT LG	-47.99	ETFA	-31.12	IL8	-7.62
JAK2	-47.94	FOXP1	-29.76	MYC	-3.91

【0192】 亦在伊立替康存在及不存在下，在癌症異種移植模型中檢驗 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮 DUI 癌症幹細胞標記物之作用。將人類癌細胞皮下植入 5-7 週齡雌性無胸腺裸鼠之右側腹。在腫瘤尺寸達到 200 mm³時，用 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、伊立替康或 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮與伊立替康之組合處理動物。首次給藥後收集腫瘤。

【0193】 在 4℃下將所收集之組織固定於 3.7%經緩衝中性甲醛中隔

夜。包埋石蠟，切成約 5 微米且附著於帶正電之蓋玻片上。烘烤且去除石蠟後，於 10 mM 檸檬酸鈉 (pH 6.0) 中培育具有腫瘤或對照組織之蓋玻片 10 分鐘。抗原修復後，在 4°C 下，用初級抗體 P-STAT3 (兔，Cell Signaling，1:100)、 β -鏈蛋白 (小鼠，Santa Cruz，1:400) 探測蓋玻片隔夜，隨後用 Alexa Fluor 螢光染料結合之二次抗體 (1:500, Invitrogen) 探測。用含 DAPI 之 ProLong 封固介質 (Invitrogen) 封固後，在具有 20×物鏡之 Zeiss 螢光顯微鏡下檢驗蓋玻片，且用 Zen 軟體分析。

【0194】 如圖 5 中所示，單獨之 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮顯著降低 p-Stat3 與 β -鏈蛋白幹細胞標記物之表現。相比之下，如圖 6 中所示，單獨之伊立替康使幹細胞標記物之染色增加，其藉由添加 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮降低。

【0195】 亦在 5-氟尿嘧啶存在及不存在下藉由使用類似於美國核準前公開案第 2012/0252763 號實施例 3 中所揭示之方法檢驗 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮對癌症幹細胞之作用。

【0196】 如圖 7 中所示，單獨之 5-氟尿嘧啶使癌症幹細胞之數目顯著增加 (為對照細胞之約 3 倍)，其藉由添加 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮減少。此外，圖 7 展現 5-氟尿嘧啶與 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮之組合對癌症幹細胞之作用大於單獨兩種藥劑之累加作用。因此，5-氟尿嘧啶與 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮之組合對癌症幹細胞生長具有大於累加作用。

【0197】 本發明之多種特徵及優點由詳細說明書顯而易見，因此隨附申請專利範圍意欲涵蓋本發明之所有屬於本發明之真實精神及範疇內的此

類特徵及優點。此外，由於熟習此項技術者容易想到諸多修改及變化形式，因此不希望將本發明限於所說明及描述之精確構造及操作，可使用屬於本發明範疇內之所有適合修改及等效形式。

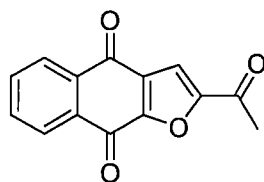
【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種治療個體之癌症的方法，其包含投予在至少一種先前抗 EGFR 療法時癌症進展之個體：

治療有效量之至少一種式 (I) 化合物：



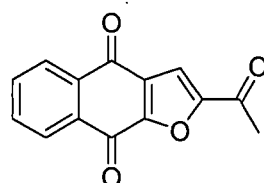
(I)，及

治療有效量之至少一種選自帕尼單抗 (panitumumab)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的帕尼單抗化合物，或

治療有效量之至少一種選自西妥昔單抗 (cetuximab)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的西妥昔單抗化合物。

2. 一種使個體對抗 EGFR 療法再敏感之方法，其包含投予在至少一種抗 EGFR 療法時癌症進展之個體：

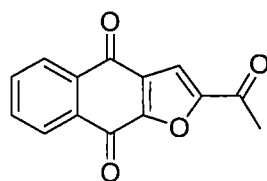
治療有效量之至少一種式 (I) 化合物：



(I)。

3. 一種方法，其在個體中同時發揮以下作用：
 - (i) 抑制、減少及/或降低癌症幹細胞之存活及/或自體更新，及
 - (ii) 抑制、減少及/或降低已分化腫瘤細胞之存活及/或自體更新，
 其包含投予有需要之個體

治療有效量之至少一種式 (I) 化合物：



(I)，及

(a) 治療有效量之至少一種選自帕尼單抗、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的帕尼單抗化合物；

(b) 治療有效量之至少一種選自西妥昔單抗、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的西妥昔單抗化合物；

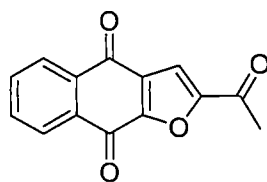
(c) 治療有效量之至少一種選自卡培他濱 (capecitabine)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的卡培他濱化合物；

(d) 治療有效量之至少一種選自瑞戈非尼 (regorafenib)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的瑞戈非尼化合物；或

(e) FOLFOX 之治療有效攝生法。

4. 一種治療個體之癌症的方法，其包含投予在至少一種先前卡培他濱療法時癌症進展之個體：

治療有效量之至少一種式 (I) 化合物：

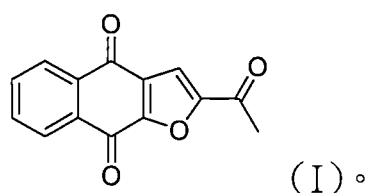


(I)，及

治療有效量之至少一種選自卡培他濱、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的卡培他濱化合物。

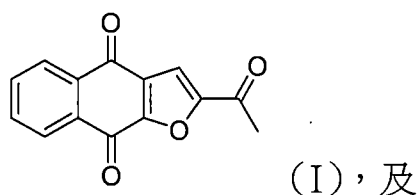
5. 一種使個體對卡培他濱療法再敏感之方法，其包含投予在至少一種先前卡培他濱療法時癌症進展之個體：

治療有效量之至少一種式 (I) 化合物：



6. 一種治療個體之癌症的方法，其包含投予在至少一種先前瑞戈非尼療法時癌症進展之個體

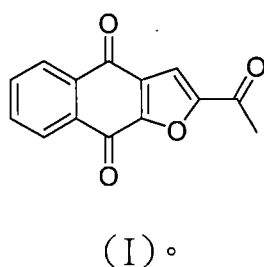
治療有效量之至少一種式 (I) 化合物：



治療有效量之至少一種選自瑞戈非尼、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的瑞戈非尼化合物。

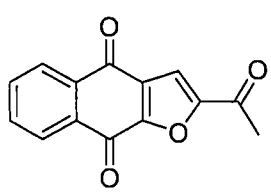
7. 一種使個體對瑞戈非尼療法再敏感之方法，其包含投予在至少一種先前瑞戈非尼療法時癌症進展之個體

治療有效量之至少一種式 (I) 化合物：



8. 一種治療個體之癌症的方法，其包含投予在至少一種先前 FOLFOX 療法時癌症進展之個體

治療有效量之至少一種式 (I) 化合物：

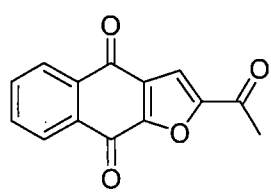


(I)，及

FOLFOX 之治療有效攝生法。

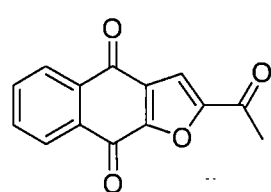
9. 一種使個體對 FOLFOX 療法再敏感之方法，其包含投予在至少一種先前 FOLFOX 療法時癌症進展之個體

治療有效量之至少一種式 (I) 化合物：



(I)。

10. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之方法，其中該至少一種式 (I) 化合物係選自具有式 (I) 之化合物



(I)、

前藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物。

11. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該至少一種式 (I) 化合物與以下一起投予：治療有效量之至少一種選自卡培他濱、其醫藥學上可接受

- 之鹽及前述任一者之溶劑合物的卡培他濱化合物，及治療有效量之至少一種選自奧沙利鉑（oxaliplatin）、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的奧沙利鉑化合物。
12. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其進一步包含投予治療有效量之至少一種選自奧沙利鉑、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的奧沙利鉑化合物。
 13. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該至少一種式(I)化合物與 FOLFOX 之治療有效攝生法及治療有效量之至少一種血管生成抑制劑一起投予。
 14. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其進一步包含投予治療有效量之至少一種血管生成抑制劑。
 15. 如申請專利範圍第 13 項或第 14 項之方法，其中該至少一種血管生成抑制劑係選自貝伐單抗（bevacizumab）、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物。
 16. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項或第 4 項至第 9 項中任一項之方法，其中該個體之癌症與異常 Stat3 路徑相關。
 17. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該等已分化腫瘤細胞來自與異常 Stat3 路徑相關之癌症。
 18. 如申請專利範圍第 16 項或第 17 項之方法，其中該與異常 Stat 3 路徑相關之癌症係選自結腸腺癌、直腸腺癌、胃食道接合處腺癌、胃腺癌、胰腺癌、食道腺癌、膽管癌、肝細胞癌及結腸直腸癌。
 19. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中該與異常 Stat 3 路徑相關之癌症

為晚期、轉移性、不可切除性或復發性癌症。

20. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之方法，其中該至少一種式 (I) 化合物以每天約 480 mg、約 960 mg 或約 1000 mg 之劑量投予。
21. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該至少一種式 (I) 化合物以分次劑量投予。
22. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之方法，其中該至少一種式 (I) 化合物以約 240 mg 之劑量每天兩次、約 480 mg 之劑量每天兩次或約 500 mg 之劑量每天兩次投予。

圖式

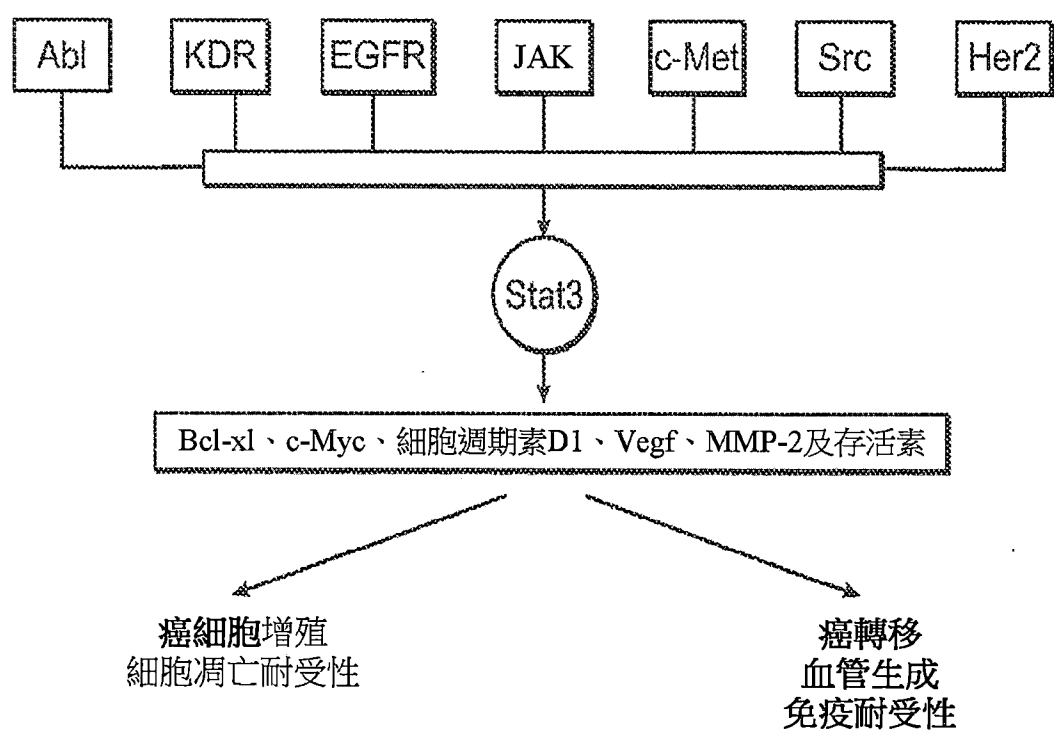


圖 1

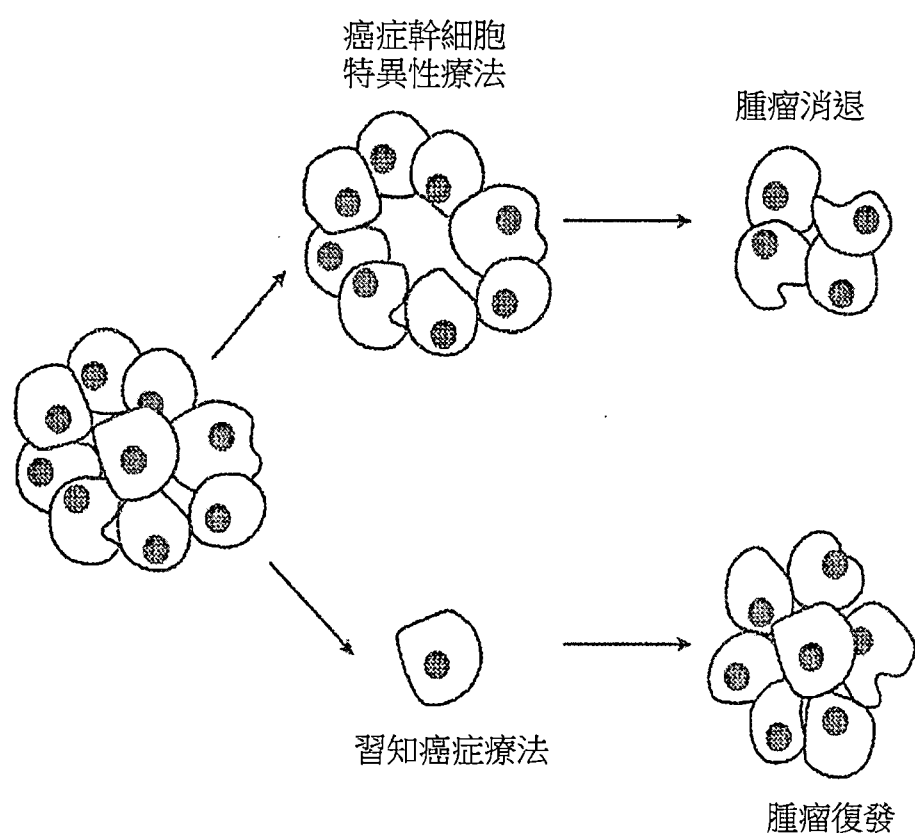
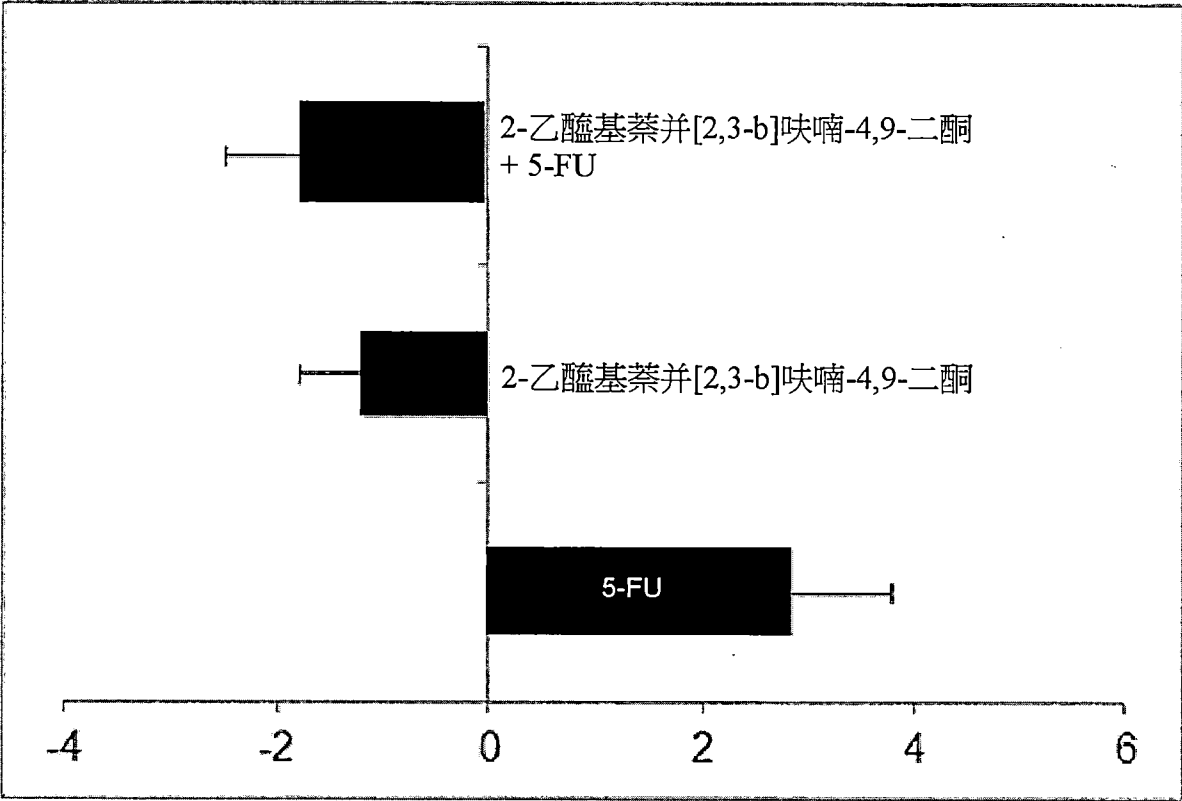


圖2



癌症幹細胞
(相對於對照之倍數變化)

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)

治療癌症之方法

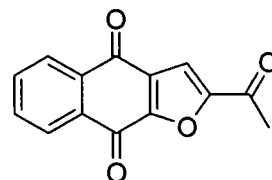
METHODS FOR TREATING CANCER

【0001】 本申請案依據 35 U.S.C. § 119 主張 2015 年 4 月 17 日申請之美國臨時專利申請案第 62/149,349 號之權益，該案之內容以引用的方式併入本文中。

【0002】 本文揭示包含投予個體如下組合之方法，其包含治療有效量之至少一種式 (I) 化合物以及治療有效量之：(i) 至少一種選自帕尼單抗 (panitumumab)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的帕尼單抗化合物；(ii) 至少一種選自西妥昔單抗 (cetuximab)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的西妥昔單抗化合物；(iii) 至少一種選自甲醯四氫葉酸 (leucovorin)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的甲醯四氫葉酸化合物，至少一種選自奧沙利鉑 (oxaliplatin)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的奧沙利鉑化合物，及至少一種選自 5-氟尿嘧啶、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的 5-氟尿嘧啶化合物 (如下文所定義，該等組分之組合稱為「FOLFOX」)，其視情況與至少一種血管生成抑制劑組合；(iv) 至少一種選自卡培他濱 (capecitabine)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的卡培他濱化合物，其視情況與至少一種選自奧沙利鉑、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶

劑合物的奧沙利鉑化合物組合（如下文所定義，該等組分之組合稱為「CAPOX」）；或（v）至少一種選自瑞戈非尼（regorafenib）、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的瑞戈非尼化合物。

【0003】 至少一種式（I）化合物係選自具有式（I）之化合物



(I)

前藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物。

【技術領域】

【0004】 每年癌症死亡人數僅在美國就達幾十萬之多。儘管經由手術、放射線療法及化學療法治療某些形式之癌症已取得進展，但多種類型之癌症基本上不可治癒。即使在可有效治療特定癌症時，此類治療之副作用亦可為嚴重的且導致生活品質顯著下降。

【0005】 大多數習知化學治療劑具有毒性及有限功效，尤其對於患有晚期實體腫瘤之患者。習知化學治療劑對非癌細胞以及癌細胞均造成損害。此類化學治療性化合物之治療指數（亦即療法辨別癌細胞與正常細胞之能力的量度）可極低。經常地，化學治療藥物有效殺滅癌細胞之劑量亦將殺滅正常細胞，尤其經歷頻繁細胞分裂之彼等正常細胞（諸如上皮細胞）。當正常細胞受到療法影響時，可出現諸如脫髮、造血抑制及噁心之副作用。視患者之整體健康狀況而定，此類副作用可妨礙化學療法之投予，

等人，Cancer Res.，2007. 67(3): 第 1030-37 頁；Ma，S.等人，Gastroenterology，2007. 132(7): 第 2542-56 頁；Ricci-Vitiani，L.等人，Nature，2007. 445(7123): 第 111-15 頁；Singh，S. K.等人，Cancer Res.，2003. 63(18): 第 5821-28 頁；及 Bleau，A. M.等人，Neurosurg. Focus，2008. 24(3-4): 第 E28 頁。主要基於此等表面標記物之差別表現分選之腫瘤細胞已佔據迄今為止描述之大部分高度致瘤 CSC。因此，經驗證此等表面標記物用於自癌細胞系及自腫瘤組織之主體鑑別及分離 CSC。

● **【0019】** 藉由使用 aiRNA（不對稱 RNA 雙螺旋），已在高幹性癌細胞中達成有效 Stat3 選擇性沉默。此 Stat3 沉默可下調癌細胞幹性及/或抑制高幹性癌細胞存活及自體更新。

【0020】 此外，具有較高表現量之幹性基因的患者已在臨床試驗中展示在用式（I）化合物治療後總存活期延長。

【0021】 在一些具體實例中，至少一種式（I）化合物為 CSC 生長及存活之抑制劑。根據美國專利第 8,877,803 號，式（I）化合物以約 0.25 μ M 之細胞 IC₅₀ 值抑制 Stat3 路徑活性。至少一種式（I）化合物可根據美國專利第 8,877,803 號（例如實施例 13）合成。在一些具體實例中，至少一種式（I）化合物用於治療癌症之方法中。根據 PCT 專利申請案第 PCT/US2014/033566 號實施例 6，至少一種式（I）化合物選擇進入臨床試驗用於患有晚期癌症之患者。美國專利第 8,877,803 號及 PCT 專利申請案第 PCT/US2014/033566 號之揭示內容以全部引用的方式併入本文中。

【發明內容】

【0022】 已意外發現至少一種式（I）化合物可使個體對至少一種先

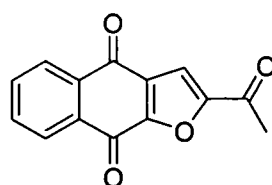
前療法再敏感，甚至在個體對該至少一種先前療法已產生或開始產生耐受性或不反應性時。至少一種先前療法可選自抗 EGFR（表皮生長因子受體）療法、西妥昔單抗療法、FOLFOX 療法、卡培他濱療法及瑞戈非尼療法。

【0023】 舉例而言，已意外發現至少一種式 (I) 化合物與帕尼單抗之治療組合在具有失敗之先前抗 EGFR 療法的患有某些類型癌症之患者中產生抗腫瘤活性。

【0024】 在一些具體實例中，本文揭示使個體對抗 EGFR 療法再敏感之方法。

【0025】 在一些具體實例中，本文揭示同時抑制、減少及/或降低 (i) 癌症幹細胞存活及/或自體更新及/或 (ii) 已分化腫瘤細胞之自體更新的方法。

【0026】 在一些具體實例中，此等方法包含投予有需要之個體：治療有效量之至少一種式 (I) 化合物，其選自具有式 (I) 之化合物：



(I)

前藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物；及

治療有效量之至少一種選自帕尼單抗、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的帕尼單抗化合物。

【0027】 在一些具體實例中，本文提供包含投予有需要之個體如下物

【0043】 圖 1 展示癌症中之 Stat3 路徑。

【0044】 圖 2 展示癌症幹細胞特異性療法及習知癌症療法。

【0045】 圖 3 展示用習知療法治療後由癌症幹細胞及具有癌症幹性特性之細胞進行的復發及癌轉移的起始。

【0046】 圖 4 (A)、圖 4 (B)、圖 4 (C) 及圖 4 (D) 分別展示 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、舒尼替尼 (Sunitinib)、吉西他濱 (Gemcitabine) 及卡鉑 (Carboplatin) 處理對 FaDu 細胞系中 β -鏈蛋白、Nanog、Smo 及 Sox2 水準之作用。

【0047】 圖 5 展示 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮之處理對裸鼠中人類結腸癌異種移植物腫瘤 (SW480) 的癌症幹性生物標記物 p-Stat3 及 β -鏈蛋白之蛋白質水準的作用。

【0048】 圖 6 展示處理對癌症異種移植物腫瘤模型中癌症幹性生物標記物 p-Stat3 及 β -鏈蛋白之蛋白質水準的作用。

【0049】 圖 7 展示 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮與 5-氟尿嘧啶之組合對癌症幹細胞之大於累加作用。

【實施方式】

【0050】 以下為本說明書中所用之術語的定義。除非另外規定，否則對於本文之基團或術語提供的初始定義適用於本發明通篇中的個別或作為另一基團之一部分的基團或術語。

【0051】 當術語「約 (about)」與數值範圍結合使用時，其藉由擴展邊界至彼等數值以上及以下來調整該範圍。一般而言，術語「約」在本文

中用於修飾一數值以使其在所述值以上及以下 20%、10%、5%或 1%變化範圍內。一般而言，術語「約」用於修飾一數值以使其在所述值以上及以下 10%變化範圍內。在一些具體實例中，術語「約」用於修飾一數值以使其在所述值以上及以下 5%變化範圍內。在一些具體實例中，術語「約」用於修飾一數值以使其在所述值以上及以下 1%變化範圍內。

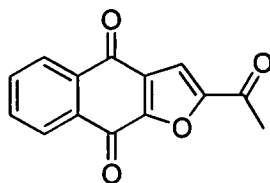
【0052】 術語「投予 (administer/administering/administration)」在本文以其最廣意義使用。此等術語指引入個體本文所述之化合物或醫藥組成物的任何方法，且可包括全身性、局部或當場引入個體該化合物。因此，在個體中由組成物（無論是否包括該化合物）產生本發明化合物涵蓋於此等術語中。在此等術語與術語「全身性 (systemic/systemically)」結合使用時，其通常指活體內全身性於血流中吸收或聚積化合物或組成物，繼而分佈在整個身體中。

【0053】 術語「個體 (subject)」通常指本文所述之化合物或醫藥組成物可投予之生物體。個體可為哺乳動物或哺乳動物細胞，包括人類或人類細胞。該術語亦指包括細胞或此類細胞之供者或接受者的生物體。在各種具體實例中，術語「個體」指任何動物（例如哺乳動物），包括（但不限於）人類、哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類動物、小鼠、兔、羊、犬、貓、馬、牛、雞、兩棲動物及爬蟲，其將為本文所述之化合物或醫藥組成物之接受者。在一些情況下，術語「個體」及「患者 (patient)」在本文中可互換用於指人類個體。

【0054】 術語「有效量 (effective amount)」及「治療有效量 (therapeutically effective amount)」指本文所述之化合物或醫藥組成物足以實

申請專利範圍

1. 一種式 (I) 化合物之用途，



(I)，

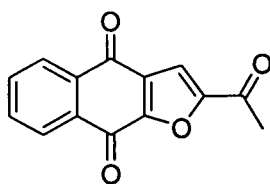
其係用於製造用於治療在至少一種先前抗 EGFR 療法時癌症進展的個體之癌症的醫藥品，

其中該醫藥品係與以下一起投予：

治療有效量之至少一種選自帕尼單抗 (panitumumab)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的帕尼單抗化合物，或

治療有效量之至少一種選自西妥昔單抗 (cetuximab)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的西妥昔單抗化合物。

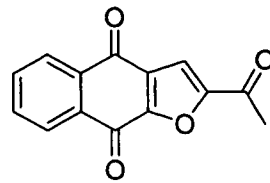
2. 一種式 (I) 化合物之用途，



(I)，

其係用於製造用於使在至少一種抗 EGFR 療法時癌症進展之個體對於抗 EGFR 療法再敏感的醫藥品。

3. 一種式 (I) 化合物之用途，，



(I),

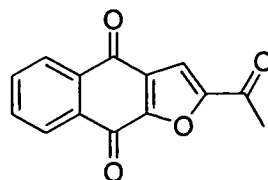
其係用於製造在個體中同時發揮以下作用的醫藥品：

- (i) 抑制、減少及/或降低癌症幹細胞之存活及/或自體更新，及
- (ii) 抑制、減少及/或降低已分化腫瘤細胞之存活及/或自體更新，

其中該醫藥品係與以下一起投予：

- (a) 治療有效量之至少一種選自帕尼單抗、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的帕尼單抗化合物；
- (b) 治療有效量之至少一種選自西妥昔單抗、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的西妥昔單抗化合物；
- (c) 治療有效量之至少一種選自卡培他濱 (capecitabine)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的卡培他濱化合物；
- (d) 治療有效量之至少一種選自瑞戈非尼 (regorafenib)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的瑞戈非尼化合物；或
- (e) FOLFOX 之治療有效攝生法。

4. 一種式 (I) 化合物之用途，



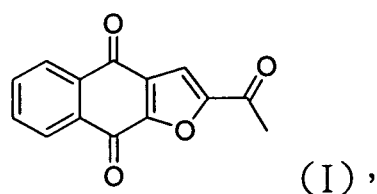
(I),

其係用於製造用於治療在至少一種先前卡培他濱療法時癌症進展之個

體之癌症的醫藥品，

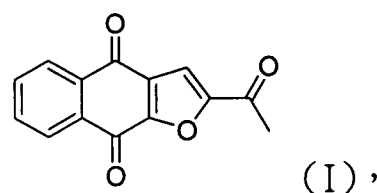
其中該醫藥品係與以下一起投予：治療有效量之至少一種選自卡培他濱、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的卡培他濱化合物。

5. 一種式 (I) 化合物之用途，



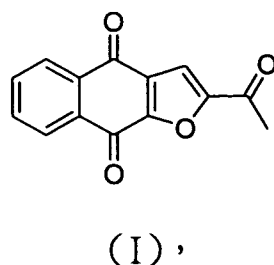
其係用於製造用於使在至少一種先前卡培他濱療法時癌症進展之個體對卡培他濱療法再敏感的醫藥品。

6. 一種式 (I) 化合物之用途，



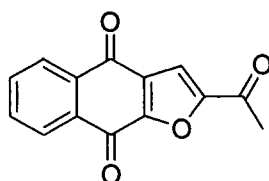
其係用於製造用於治療在至少一種先前瑞戈非尼療法時癌症進展之個體的癌症之醫藥品，其中該醫藥品係與以下一起投予：治療有效量之至少一種選自瑞戈非尼、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的瑞戈非尼化合物。

7. 一種式 (I) 化合物之用途，



其係用於製造用於使在至少一種先前瑞戈非尼療法時癌症進展之個體對瑞戈非尼療法再敏感的醫藥品。

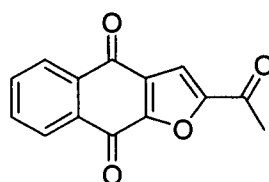
8. 一種式 (I) 化合物之用途，



(I)，

其係用於製造用於治療在至少一種先前 FOLFOX 療法時癌症進展之個體之癌症的醫藥品，其中該醫藥品係與 FOLFOX 之治療有效攝生法一起投予。

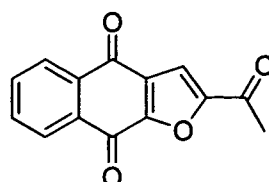
9. 一種式 (I) 化合物之用途，



(I)，

其係用於製造用於使在至少一種先前 FOLFOX 療法時癌症進展之個體對 FOLFOX 療法再敏感的醫藥品。

10. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之用途，其中該式 (I) 化合物係選自具有式 (I) 之化合物



(I)、

前藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物。

11. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中該醫藥品與以下一起投予：治療有效量之至少一種選自卡培他濱、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的卡培他濱化合物，及治療有效量之至少一種選自奧沙利鉑（oxaliplatin）、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的奧沙利鉑化合物。
- 12. 如申請專利範圍第 4 項之用途，其進一步包含投予治療有效量之至少一種選自奧沙利鉑、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的奧沙利鉑化合物。
13. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中該醫藥品與 FOLFOX 之治療有效攝生法及治療有效量之至少一種血管生成抑制劑一起投予。
14. 如申請專利範圍第 8 項之用途，其進一步包含投予治療有效量之至少一種血管生成抑制劑。
- 15. 如申請專利範圍第 13 項或第 14 項之用途，其中該至少一種血管生成抑制劑係選自貝伐單抗（bevacizumab）、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物。
16. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項或第 4 項至第 9 項中任一項之用途，其中該個體之癌症與異常 Stat3 路徑相關。
17. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中該等已分化腫瘤細胞來自與異常 Stat3 路徑相關之癌症。
18. 如申請專利範圍第 16 項之用途，其中該與異常 Stat 3 路徑相關之癌症

係選自結腸腺癌、直腸腺癌、胃食道接合處腺癌、胃腺癌、胰腺癌、
食道腺癌、膽管癌、肝細胞癌及結腸直腸癌。

19. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該與異常 Stat 3 路徑相關之癌症
係選自結腸腺癌、直腸腺癌、胃食道接合處腺癌、胃腺癌、胰腺癌、
食道腺癌、膽管癌、肝細胞癌及結腸直腸癌。
20. 如申請專利範圍第 18 項之用途，其中該與異常 Stat 3 路徑相關之癌症
為晚期、轉移性、不可切除性或復發性癌症。
21. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中該與異常 Stat 3 路徑相關之癌症
為晚期、轉移性、不可切除性或復發性癌症。
22. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之用途，其中該式 (I) 化合
物以每天約 480 mg、約 960 mg 或約 1000 mg 之劑量投予。
23. 如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該式 (I) 化合物以分次劑量投予。
24. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之用途，其中該式 (I) 化合
物以約 240 mg 之劑量每天兩次、約 480 mg 之劑量每天兩次或約 500 mg
之劑量每天兩次投予。