



- (21) 申請案號：105112096 (22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 18 日
- (51) Int. Cl. : *A61K31/343 (2006.01)* *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/513 (2006.01) *A61K31/522 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)
- (30) 優先權：2015/04/17 美國 62/149,349
 2016/01/20 美國 62/281,022
- (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 威 LI, WEI (HK)；李 尤際 LI, YOUZHI
 (US)；博羅戴恩斯基 蘿拉 BORODYANSKY, LAURA (US)；高媛 GAO, YUAN
 (CN)；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：21 項 圖式數：9 共 55 頁

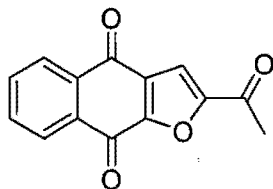
(54) 名稱

治療癌症之方法

METHODS FOR TREATING CANCER

(57) 摘要

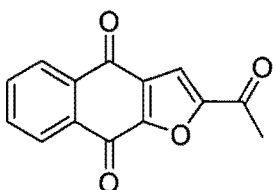
本發明提供包含投予至少一種式(I)化合物



(I),

FOLFIRI 及視情況選用之至少一種血管生成抑制劑的方法，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),

FOLFIRI, and optionally at least one angiogenesis inhibitor.

指定代表圖：

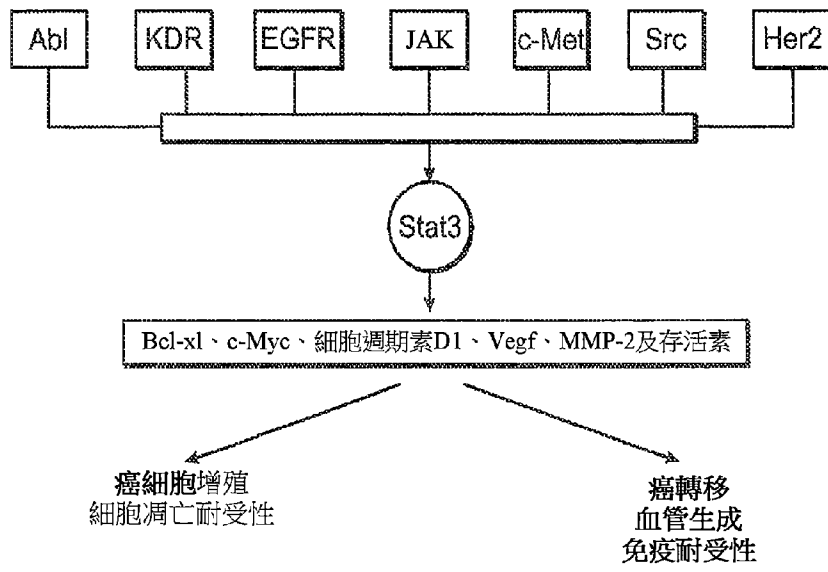
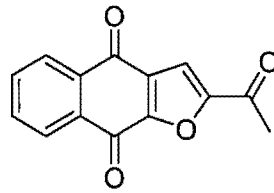


圖 1

特徵化學式：



(I)

201713328

發明摘要

※ 申請案號： 105112096

※ 申請日： 105.4.18

※IPC 分類：A61K ^{31/}~~543~~ ^{31/}437 (2006.01)^{31/}513 ^{31/}522 (2006.01)A61P ^{35/}00 (2006.01)

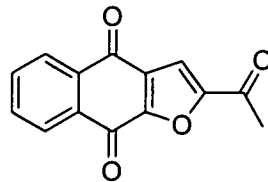
【發明名稱】(中文/英文)

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

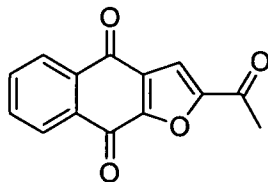


(I),

FOLFIRI 及視情況選用之至少一種血管生成抑制劑的方法，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),

FOLFIRI, and optionally at least one angiogenesis inhibitor.

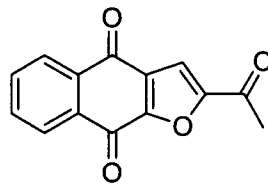
【代表圖】

【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)

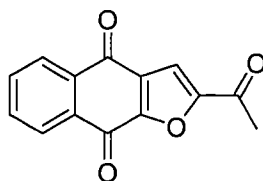
治療癌症之方法

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 號及 2016 年 1 月 20 日申請之美國臨時專利申請案第 62/281,022 號之權益；各各別申請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；至少一種選自伊立替康 (irinotecan)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的伊立替康化合物；及至少一種甲醯四氫葉酸化合物、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物（如下文所定義，該等組分之組合稱為「FOLFIRI」），及視情況選用之至少一種血管生成抑制劑。

【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。Hambarzumyan 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。

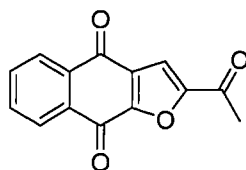
【0020】 在一些具體實例中，至少一種式 (I) 化合物為 CSC 生長及存活之抑制劑。根據美國專利第 8,877,803 號，式 (I) 化合物以約 0.25 μM 之細胞 IC_{50} 值抑制 Stat3 路徑活性。至少一種式 (I) 化合物可根據美國專利第 8,877,803 號（例如實施例 13）合成。在一些具體實例中，至少一種式 (I) 化合物用於治療癌症之方法中。根據 PCT 專利申請案第 PCT/US2014/033566 號實施例 6，至少一種式 (I) 化合物選擇進入臨床試驗用於患有晚期癌症之患者。美國專利第 8,877,803 號及 PCT 專利申請案第 PCT/US2014/033566 號之揭示內容以全部引用的方式併入本文中。

【0021】 已意外發現 Stat3 表現量較高之患者在臨床試驗中用至少一種式 (I) 化合物治療後展示總存活期延長（參見例如圖 7A 及圖 7B）。因此，治療前癌症患者、至少 CRC 患者中發現之 pStat3 水準愈高，投予包含式 (I) 化合物之治療後的總存活期（OS）較長。

【0022】 亦已意外地發現，在至少一種血管生成抑制劑存在或不存在下，至少一種式 (I) 化合物與 FOLFIRI 之治療組合在患有於先前 FOLFIRI 治療時進展之某些類型癌症的患者中產生抗腫瘤活性。

【0023】 在一些具體實例中，本文揭示治療癌症之方法，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，其選自具有式 (I) 之化合物：



(I)

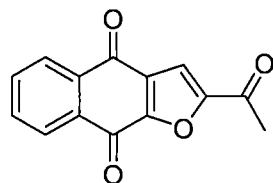
前藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物，及

FOLFIRI 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，例如貝伐單抗（bevacizumab）或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0024】 在一些具體實例中，本文揭示治療在至少一種先前 FOLFIRI 攝生法時進展之癌症的方法，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，其選自具有式 (I) 之化合物：



(I)

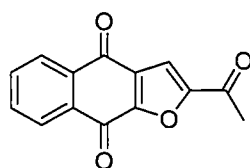
前藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物，

FOLFIRI 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。

【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 (ii) 已分化腫瘤細胞之存活及/或自體更新的方法，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，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，

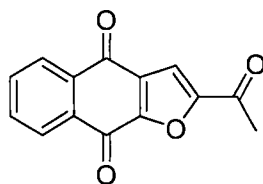
FOLFIRI 之治療有效攝生法，及

視情況選用之至少一種血管生成抑制劑。

【0026】 至少一種式 (I) 化合物、FOLFIRI 之一或多種組分及/或至少一種血管生成抑制劑可同時或依序投予個體。

【0027】 在一些具體實例中，本文揭示使個體對 FOLFIRI 再敏感之方法，其包含投予在至少一種先前治療攝生法時癌症進展之個體：

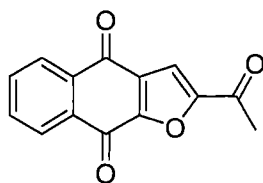
治療有效量之至少一種化合物，其選自具有式 (I) 之化合物



(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。在一些具體實例中，至少一種先前治療攝生法選自化學治療攝生法。在一些具體實例中，至少一種先前治療攝生法係選自 FOLFIRI 攝生法。在一些具體實例中，本文揭示使個體對 FOLFIRI 再敏感之方法，其包含投予在至少一種先前 FOLFIRI 攝生法時癌症進展之個體：

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。

【0028】 在一些具體實例中，揭示一種套組，其包含至少一種式 (I) 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-氟尿嘧啶化合物；至少一種選自伊立替康、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的伊立替康化合物；及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；及視情況選用之至少一種血管生成抑制劑，以及投藥及/或使用之說明。

【0029】 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。

【圖式簡單說明】

【0030】 圖 1 展示癌症中之 Stat3 路徑。

【0031】 圖 2 展示癌症幹細胞特異性療法及習知癌症療法。

【0032】 圖 3 展示自癌症幹細胞形成異質性癌細胞。

【0033】 圖 4 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。

【0034】 圖 5 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。

【0035】 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。

【0036】 圖 7A 及圖 7B 展示 p-Stat3 可預測用 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮及 FOLFIRI 及貝伐單抗治療的患有結腸直腸癌之患者的中值存活期。在圖 7A 中，截止值=腫瘤 5%陽性。在圖 7B 中，截止值=腫瘤 5%陽性&浸潤免疫細胞=1+/2+陽性。

【0037】 圖 8 展示接受 FOLFIRI (8 位患者) 或 FOLFIRI、貝伐單抗及 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮 (9 位患者) 之結腸直腸癌患者中標靶病變 (最佳反應) 之變化百分比。x 軸展示患者鑑別數。

【0038】 圖 9A 及圖 9B 展示在接受本發明之一具體實例之前及之後，患者之例示性 MRI 掃描。

【0039】 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。

【0040】 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。

【0041】 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，且可包括例如全身性、局部或當場引入個體該化合物。因此，在個體中由組成物（無論其是否包括該化合物）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。

【0042】 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。

【0043】 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。

【0044】 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，從而觀察到患者之改良，儘管該患者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患者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患者。

【0045】 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、胃腺癌、腎上腺皮質素癌、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、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。

【0046】 「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。

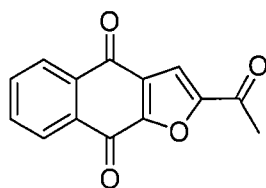
【0047】 在一些具體實例中，癌症係選自結腸腺癌、直腸腺癌、胃腺癌、胃食道接合處腺癌、食道腺癌、肝細胞癌、卵巢癌、鉑耐受性卵巢癌、胰腺癌、乳癌、三陰性乳癌、卵巢癌、膽管癌、黑色素瘤、小細胞肺癌及

非小細胞肺癌。在一些具體實例中，癌症為結腸直腸癌。在一些具體實例中，癌症為晚期結腸直腸癌。在一些具體實例中，癌症為胃腺癌。在一些具體實例中，癌症為結腸腺癌。在一些具體實例中，癌症為直腸腺癌。

【0048】 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)。

【0049】 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患者對先前治療 (例如化學治療) 攝生法產生敏感性、反應性或更多反應性。

【0050】 如本文所用，術語「至少一種式 (I) 化合物」意謂如下化合物，其選自具有式 (I) 之化合物

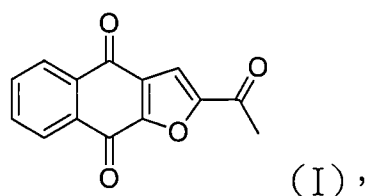


(I)

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。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 號之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

【0051】 以下展示之具有式 (I) 之化合物



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。

【0052】 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。

【0053】 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。

【0054】 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、硫酸及過氧酸。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。

【0055】 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。

【0056】 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。

【0057】 如本文所用之術語「FOLFIRI」指一種組合療法（例如化學療法），其包含至少一種選自伊立替康、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的伊立替康化合物；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化合物。如本文所用之術語「FOLFIRI」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，「FOLFIRI」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「FOLFIRI」之任何敘述可經個別組分之敘述替換。舉例而言，術語「FOLFIRI」可經片語「至少一種選自伊立替康、伊立替康之醫藥學上可接受之鹽、伊立替康之溶劑合物及伊立替康之醫藥學上可接受之鹽的溶劑合物的伊立替康化合物；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、甲醯四氫葉酸之醫藥學上可接受之鹽、甲醯四氫葉酸之溶劑合物及甲醯四氫葉酸之醫藥學上可接受之鹽的溶劑合物的甲醯四氫葉酸化合物」替換。

【0058】 如本文所用之 FOLFIRI 之「治療有效攝生法」意謂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）的治療有效量之如本文所定義之 FOLFIRI 的組分。在各種具體實例中，FOLFIRI 之治療有效攝生法包含治療有效量之伊立替康、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之溶劑合物；治療有效量之醛葉酸及/或左醛葉酸鹽、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之溶劑合物；及治療有效量之氟尿嘧啶（5-FU）、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之溶劑合物，其中術語「治療有效量」如本文所定義。在一些具體實例中，FOLFIRI 之治療有效攝生法包含與治療有效量之醛葉酸及/或左醛葉酸鹽同時（分別或一起）或依次投予治療有效量之伊立替康，繼而投予治療有效量之 5-FU。在一些具體實例中，投予該等組分（伊立替康、醛葉酸及/或左醛葉酸鹽，及 5-FU）中之至少一者包括快速注射。在一些具體實例中，投予該等組分（伊立替康、醛葉酸及/或左醛葉酸鹽，及 5-FU）中之至少一者包括輸注。在一些具體實例中，以各別劑量（例如兩次或兩次以上劑量）投予該等組分（伊立替康、醛葉酸及/或左醛葉酸鹽，及 5-FU）中之至少一者。舉例而言，伊立替康可以兩次或兩次以上各別劑量投予，其中一次劑量在另一組分（例如 5-FU）投予之前，且另一劑量在另一組分（例如 5-FU）投予之後。以類似方式，例如，醛葉酸及/或左醛葉酸鹽可以兩次或兩次以上各別劑量投予，其中一次劑量在另一組分（例如 5-FU）投予之前，且另一劑量在另一組分（例如 5-FU）投予之後。在一些具體實例中，FOLFIRI 之治療有效攝生法包含與左醛葉酸鹽（例如約 200 mg/m²）同時（分別或一起）或依次靜脈內投予伊立替康（例如約 180 mg/m²），繼而快速注射 5-FU（例如約 400 mg/m²），

隨後輸注 5-FU (例如每天約 1200 mg/m²或總共約 2400 mg/m²)。在一些具體實例中，FOLFIRI 之治療有效攝生法包含與經 120 分鐘以 400 mg/m² (或 2 × 250 mg/m²) 靜脈內投予之醛葉酸同時經 90 分鐘以 180 mg/m² 靜脈內投予伊立替康，繼而以 400-500 mg/m² 以靜脈內快速注射形式投予 5-氟尿嘧啶，隨後經 46 小時以 2400-3000 mg/m² 以靜脈內輸注形式投予 5-氟尿嘧啶。在一些具體實例中，FOLFIRI 之治療有效攝生法包含與左醛葉酸鹽 (例如約 200 mg/m²) 同時 (分別或一起) 或依次靜脈內投予伊立替康 (例如約 180 mg/m²)，繼而輸注 5-FU (例如約 2400 mg/m²)。

【0059】 在一些具體實例中，本文所揭示之方法進一步包含投予至少一種血管生成抑制劑。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，本文所揭示之方法進一步包含投予治療有效量之至少一種血管生成抑制劑。在一些具體實例中，輸注伊立替康及/或左醛葉酸鹽/甲醯四氫葉酸後靜脈內投予貝伐單抗 (例如約 5 mg/kg)。在一些具體實例中，貝伐單抗每兩週進行投予。

【0060】 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。

【0061】 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；粉末狀黃耆；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。

【0062】 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。

【0063】 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。

【0064】 本文所揭示之醫藥組成物可以藥丸、舐劑或膏劑形式投予。

【0065】 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。

【0066】 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 α -環糊精）可用於溶解化合物。

【0067】 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。

【0068】 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宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡

沫或噴霧調配物。

【0069】 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。

【0070】 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、黃耆、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。

【0071】 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。

【0072】 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。

【0073】 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。

【0074】 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化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。

【0075】 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。

【0076】 Stat3 路徑可響應於細胞激素（例如 IL-6）活化或由一或多種酪胺酸激酶（例如 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)		
腫瘤學疾病		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)		
		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)	
			蕁樣真菌病 (Buettner, R.等人, Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): 第 945-54 頁)	
		淋巴瘤		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 細胞淋巴癌 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)
				多形性大細胞淋巴癌 Lai, R.等人, Am. J. Pathol., 2004. 164(6): 第 2251-58 頁)

【0077】 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。近期研究已揭示癌症幹細胞能夠使腫瘤再生。此等癌症幹細胞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 CSC 上之藥物。實際上，癌症幹細胞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。癌症幹細胞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。

【0078】 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 FOLFIRI 之治療有效攝生法。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 FOLFIRI 之治療有效攝生法。

【0079】 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 FOLFIRI 之治療有效攝生法。在一些具體實例中，至少一種化合物包括於醫藥組成物中。

【0080】 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 FOLFIRI 之治療有效攝生法。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。

【0081】 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 FOLFIRI 之治療有效攝生法。在各種具體實例中，至少一種化合物包括於醫藥組成物中。

【0082】 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 FOLFIRI 之治療有效攝生法。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。

【0083】 在一些具體實例中，癌症可選自胃及胃食道腺癌、結腸直腸腺癌、乳癌、卵巢癌、頭頸癌及黑色素瘤。在一些具體實例中，癌症為晚期結腸直腸癌(CRC)。在一些具體實例中，癌症為胃腺癌。在一些具體實例中，癌症為胃食道腺癌。

【0084】 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 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。

【0085】 實施例

【0086】 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 FOLFIRI 之治療有效攝生法。

【0087】 實施例 1

【0088】 在伊立替康存在及不存在下在癌症異種移植物模型中檢驗 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮（即式（I）化合物）對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。

【0089】 在 4°C 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。封固後，在具有 20×物鏡之 Zeiss 螢光顯微鏡下檢驗具有含 DAPI 之 ProLong 封固介質（Invitrogen）的蓋玻片，且用 Zen 軟體分析。

【0090】 如圖 4 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。

【0091】 實施例 2

【0092】 藉由使用類似於美國核準前公開案第 2012/0252763 號實施例 3 中所揭示之方法在 5-氟尿嘧啶存在及不存在下檢驗 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮在癌症幹細胞中之作用。

【0093】 如圖 5 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。如圖 5 中所示，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。

【0094】 實施例 3

【0095】 在第 Ib 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-4,9-二酮以及 FOLFIRI 在患有晚期胃腸癌（包括 CRC 及胃癌）之患者中之作用。在一個第 Ib 階段開放標記多中心臨床研究中，在貝伐單抗存在及不存在下，在患有晚期胃腸癌（包括 CRC 及胃癌）之患者中評定 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFIRI 之安全性、耐受性及初步抗腫瘤活性。另外，在貝伐單抗存在及不存在下，研究 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFIRI 之藥物動力學概況及藥效學（生物標記物），且評估在貝伐單抗存在或不存在下，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮及 FOLFIRI 之第 II 階段建議劑量（RP2D）。

【0096】 截至 2015 年 4 月，總共 18 位 40-72 歲患者招收於開放標記多中心第 Ib 階段研究中（參見表 2）。此等患者用平均值 >3 次之先前療法系列預治療。在此組中，10 位患者（56%）先前在使用 FOLFIRI 時進展。

立替康 180 mg/m²及甲醯四氫葉酸 400 mg/m²)，直至疾病、不可接受之毒性進展或滿足其他中斷標準為止。

【0099】 評估藥物動力學及藥效學且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。

【0100】 此研究展現在貝伐單抗存在及不存在下，以 240 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 FOLFIRI 安全地組合。在 94%經受失敗之先前標準化學療法的患有晚期 CRC 之患者中觀察到抗癌活性。舉例而言，如表 3 中所示，94%(16/17)之可評估患者具有部分反應(PR)或穩定疾病(SD)。中值無進展存活期(PFS)為 5.72 個月。另外，59%(10/17)之可評估患者具有延長之 SD (>6 個月)。且如圖 8 中所展現，88%(15/17)之可評估患者具有降低之標靶病變。

【0101】 意外地，即使對於先前暴露於 FOLFIRI 治療但經歷進展之患者，在貝伐單抗存在或不存在下，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮與每兩週 FOLFIRI 之組合亦降低幾乎所有患者中之病變形成。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 FOLFIRI 治療再敏感，甚至在此等患者對 FOLFIRI 治療已產生或開始產生耐受性時。

中。

表 5

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
0005	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	SD ; 25%消退
0010	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	SD ; 4%消退
0011	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	SD	6	SD ; 10%消退
0013	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	SD ; PD ; SD	11	SD ; 18%消退
0023	240	每天兩次	直腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	2	SD ; 14%消退
0062	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	SD ; SD ; SD	9	SD ; 21%消退
0064	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	SD	3	SD ; 1%消退
0065	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	3	SD ; 4%消退
0084	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	SD ; 18%消退
0088	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	PR	1	NE
0090	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	PD ; PR ; PD	3	PR ; 60%消退
0095	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	0	PR ; 65%消退
0101	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	SD	1	PR ; 44%消退
0106	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	PD	3	PD
0113	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	SD	3	NE
0115	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	2	PR ; 58%消退
0119	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	SD ; 12%消退
0120	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	PD	2	SD ; 29%消退
0122	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	SD	1	SD ; 10%生長
0126	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	NE
0127	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	PR ; 34%消退
0130	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	PR ; SD	4	NE
0134	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	SD ; 5%消退
0137	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	SD ; 6%消退
0152	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	PR ; 36%消退
0154	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	PR	2	SD ; 2%消退
0155	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	PD
0159	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	SD ; 18%生長
0169	240	每天兩次	直腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	2	SD ; 27.3%消退
0172	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	0	PR ; 39.1%消退
0180	240	每天兩次	直腸腺癌	FOLFIRI/Bev	PR ; SD	3	SD ; 0%生長
0183	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	SD ; 3.8%生長
0189	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	PR ; 37.5%消退
0191	240	每天兩次	直腸腺癌	FOLFIRI/Bev	PD ; PD	6	PD
0194	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	SD
0196	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	SD	4	PD
0203	240	每天兩次	直腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	0	PR ; 37.2%消退
0004	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	SD ; PD	6	SD ; 19%消退
0017	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	SD ; PR	3	PR ; 44%消退

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
0024	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	SD	3	SD ; 23%消退
0025	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	SD	4	PR ; 33%消退
0066	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	PR	2	PD
0082	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	N/A	2	SD ; 3%生長
0091	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	N/A	1	NE
0104	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	N/A	1	SD ; 17%消退
0114	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	PR ; PR	4	PR ; 40%消退
0142	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	SD ; PD	4	SD ; 8%消退
0156	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	N/A	1	SD ; 28%消退
0175	240	每天兩次	直腸腺癌	FOLFIRI	N/A	1	NE
0184	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	N/A	1	SD ; 4.2%消退
0198	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	N/A	1	SD ; 0%生長
0211	240	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	N/A	1	NE
0043	480	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	N/A	2	PD
0059	480	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI	N/A	1	SD ; 27%消退
0041	480	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	SD ; 9%消退
0045	480	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	PR ; SD	9	NE
0054	480	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	PR ; 83%消退
0056	480	每天兩次	結腸腺癌	FOLFIRI/Bev	N/A	1	SD ; 2%生長
0073	240	每天兩次	胃腺癌	FOLFIRI	N/A	2	NE
0075	240	每天兩次	胃腺癌	FOLFIRI	N/A	2	PD
0202	240	每天兩次	胃腺癌	FOLFIRI	N/A	4	NE
0044	480	每天兩次	胃腺癌	FOLFIRI	N/A	1	SD ; 24%消退
0051	480	每天兩次	胃腺癌	FOLFIRI	N/A	1	CR ; 100%消退

【0106】 在臨床試驗中之個體中，觀察到一位具有完全反應。此患者罹患胃腺癌，其中在肝臟中觀察到轉移性病變（圖 9A）且先前用表柔比星（epirubicin）、奧沙利鉑（oxaliplatin）及希羅達（Xeloda）治療失敗。接受 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮與 FOLFIRI 之組合 8 週後，如圖 9B 中所示，肝臟中之轉移性病變消退。

【0107】 另外，檢驗患者以判定癌症幹細胞生物標記物是否可預測治療結果。如圖 7 中所示，在用 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以及 FOLFIRI 及貝伐單抗治療時，癌症幹細胞標記物 pStat3 陽性患者相較於 pStat3 陰性患者始終展現較長中值存活期。在不受任何特定理論限制下，似乎 pStat3 可

充當預測延長之存活期的生物標記物。

【0108】 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。其他具體實例在以下申請專利範圍內。

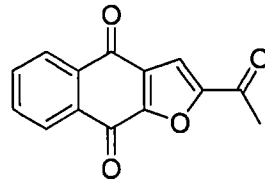
【符號說明】

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 FOLFIRI 攝生法時癌症進展之個體：

(i) 治療有效量之至少一種式 (I) 化合物



(I)，及

(ii) FOLFIRI 之治療有效攝生法。

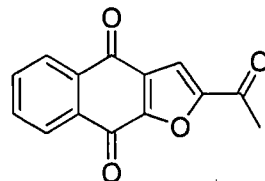
2. 一種方法，其在個體中同時發揮以下作用：

(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：

(i) 治療有效量之至少一種式 (I) 化合物

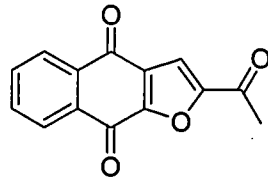


(I)，及

(ii) FOLFIRI 之治療有效攝生法。

3. 一種使個體對 FOLFIRI 再敏感之方法，其包含投予在至少一種先前 FOLFIRI 攝生法時癌症進展之個體

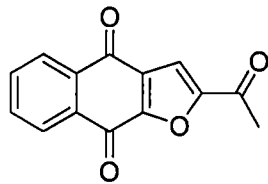
治療有效量之至少一種式 (I) 化合物



(I)。

4. 一種治療個體之癌症的方法，其包含投予有需要之個體：

(i) 治療有效量之至少一種式 (I) 化合物

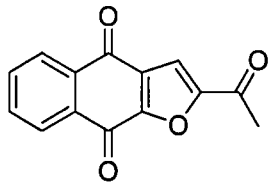


(I)，及

(ii) FOLFIRI 之治療有效攝生法。

5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 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。

6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之方法，其進一步包含投予
該個體治療有效量之至少一種血管生成抑制劑。

7. 如申請專利範圍第 6 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)、貝伐單抗之醫藥學上可接受之鹽及貝伐單

抗之溶劑合物。

8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該至少一種血管生成抑制劑以約 5 mg/kg 之劑量每兩週投予。
9. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該個體已接受至少一種先前 FOLFIRI 攝生法。
10. 如申請專利範圍第 1 項及第 3 項至第 6 項中任一項之方法，其中該個體之癌症與異常 Stat 3 路徑相關。
11. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該等已分化腫瘤細胞來自與異常 Stat 3 路徑相關之癌症。
12. 如申請專利範圍第 10 項或第 11 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、胃腺癌、胃食道接合處腺癌、食道腺癌、肝細胞癌、卵巢癌、鉑耐受性卵巢癌、胰腺癌、乳癌、三陰性乳癌、卵巢癌、膽管癌、黑色素瘤、小細胞肺癌及非小細胞肺癌。
13. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該個體之癌症為晚期、轉移性、不可切除或復發性癌症。
14. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 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 之劑量投予。
15. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該至少一種式 (I) 化合物以分次劑量投予。
16. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項之方法，其中該至少一種式 (I) 化合物以每天約 240 mg 之劑量投予兩次。
17. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項之方法，其中該個體用標準

化學療法預治療。

18. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項及第 4 項至第 6 項中任一項之方法，其中 FOLFIRI 之該治療有效攝生法包含以約 400 mg/m^2 每兩週輸注甲醯四氫葉酸。
19. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項及第 4 項至第 6 項中任一項之方法，其中 FOLFIRI 之該治療有效攝生法包含以約 400 mg/m^2 快速注射形式及以約 1200 mg/m^2 每兩週輸注形式投予 5-氟尿嘧啶。
20. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項及第 4 項至第 6 項中任一項之方法，其中 FOLFIRI 之該治療有效攝生法包含以約 180 mg/m^2 每兩週輸注形式投予伊立替康 (irinotecan)。
21. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項及第 4 項至第 6 項中任一項之方法，其中該至少一種式 (I) 化合物及該 FOLFIRI 之該投予為同時或依序的。

圖式

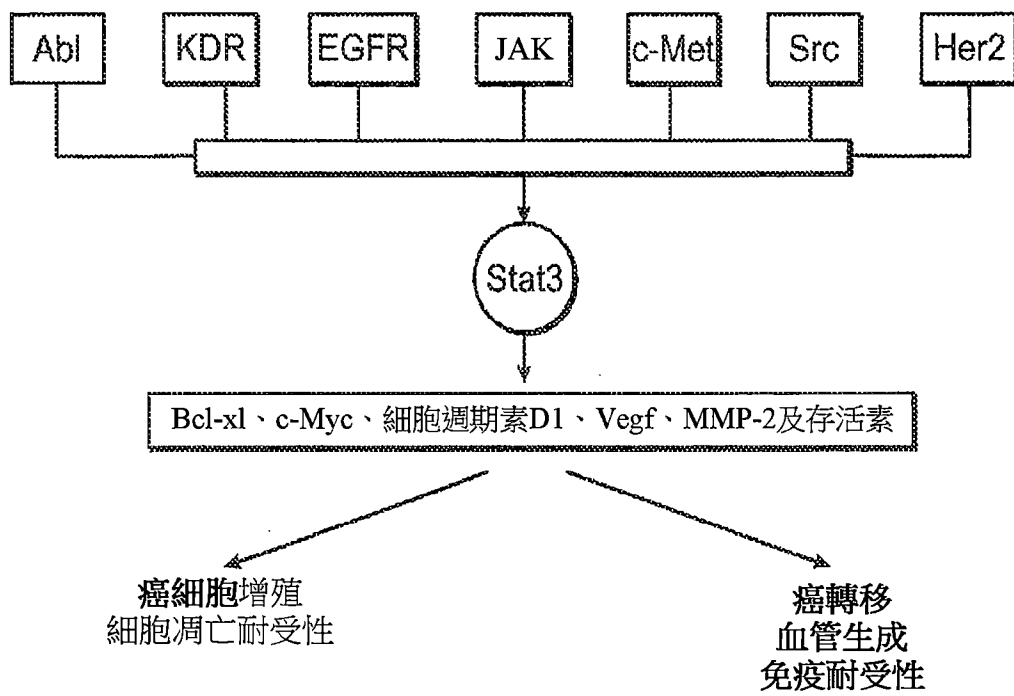


圖1

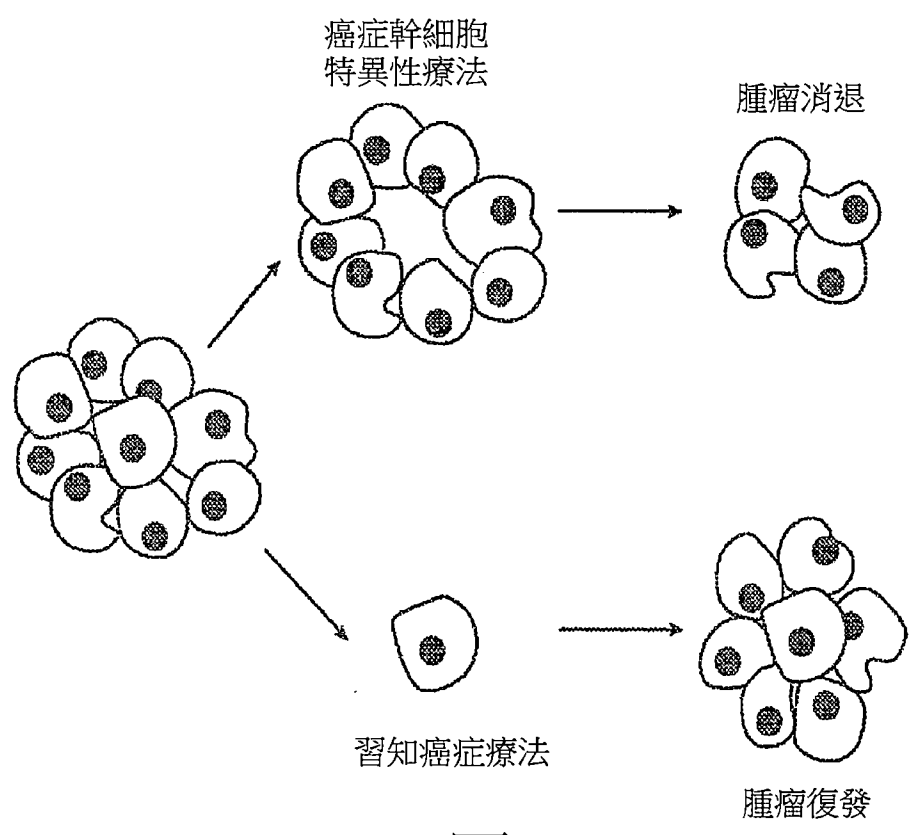
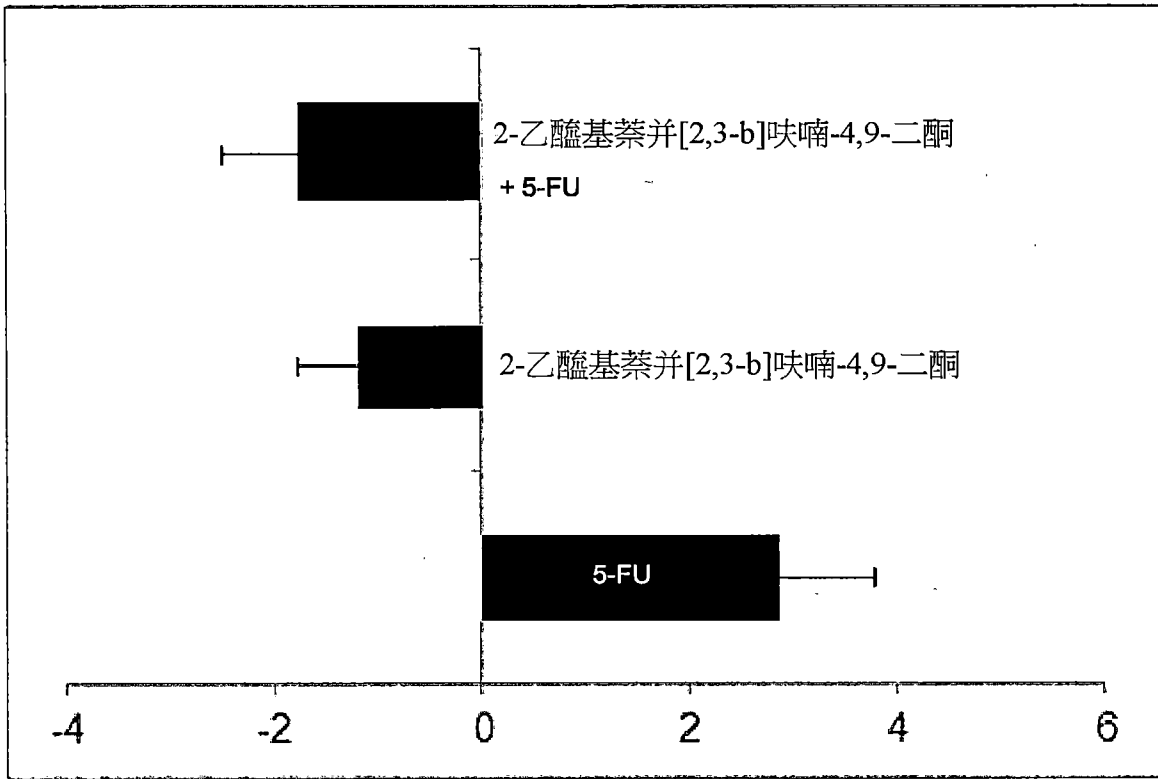
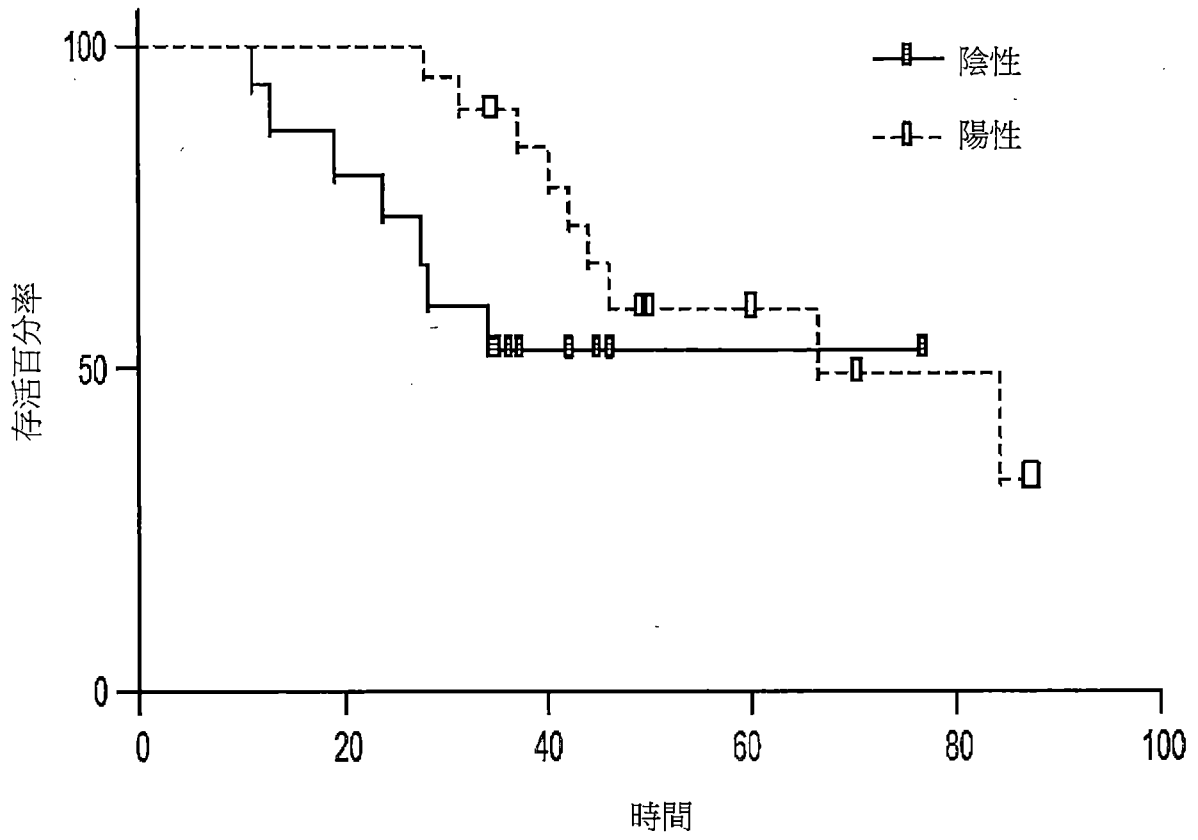


圖2



癌症幹細胞
(相對於對照之倍數變化)

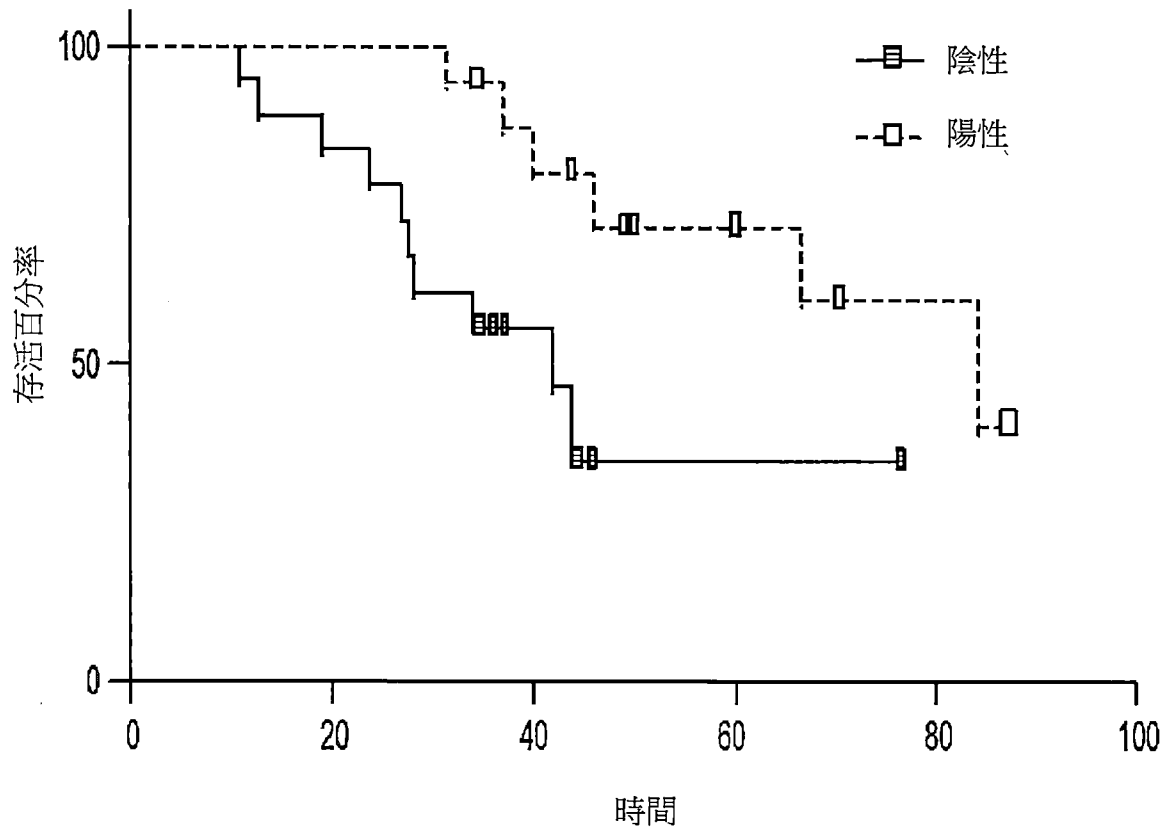
圖5



P值 0.1484

腫瘤+IF免疫細胞	陰性	陽性
總患者數	15	20
中值存活期 (週)	未指定	66.57

圖7A



P值 0.0176*

腫瘤+IF免疫細胞	陰性	陽性
總患者數	18	17
中值存活期 (週)	42	84.29

圖7B

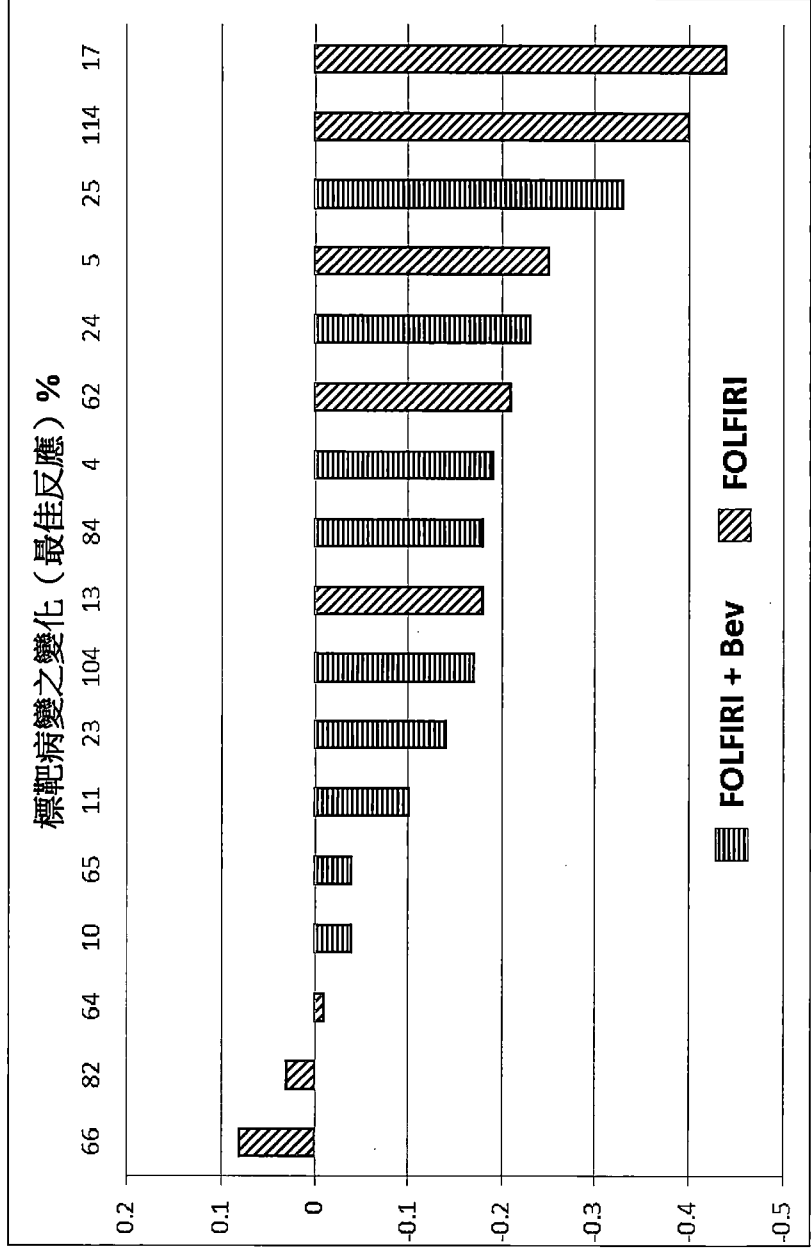


圖8

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)

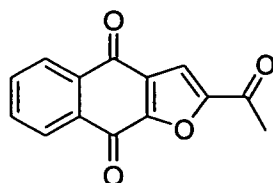
治療癌症之方法

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 號及 2016 年 1 月 20 日申請之美國臨時專利申請案第 62/281,022 號之權益；各各別申請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；至少一種選自伊立替康 (irinotecan)、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物的伊立替康化合物；及至少一種甲醯四氫葉酸化合物、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物（如下文所定義，該等組分之組合稱為「FOLFIRI」），及視情況選用之至少一種血管生成抑制劑。

【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，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—如本文所用，幹性意謂自體更新且分化為癌細胞之能力

【0020】 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 μM 之細胞 IC_{50} 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。

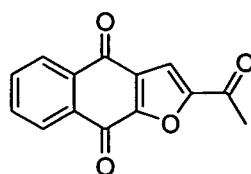
【發明內容】

【0021】 已意外發現 Stat3 表現量較高之患者在臨床試驗中用至少一種式 (I) 化合物治療後展示總存活期延長 (參見例如圖 7A 及圖 7B)。因此，治療前癌症患者、至少 CRC 患者中發現之 pStat3 水準愈高，投予包含式 (I) 化合物之治療後的總存活期 (OS) 較長。

【0022】 亦已意外地發現，在至少一種血管生成抑制劑存在或不存在下，至少一種式 (I) 化合物與 FOLFIRI 之治療組合在患有於先前 FOLFIRI 治療時進展之某些類型癌症的患者中產生抗腫瘤活性。

【0023】 在一些具體實例中，本文揭示治療癌症之方法，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，其選自具有式 (I) 之化合物：



(I)

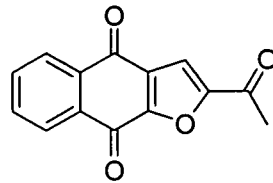
前藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物，及

FOLFIRI 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，例如貝伐單抗（bevacizumab）或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0024】 在一些具體實例中，本文揭示治療在至少一種先前 FOLFIRI 攝生法時進展之癌症的方法，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，其選自具有式 (I) 之化合物：



(I)

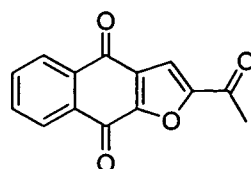
前藥、衍生物、前述任一者之醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之溶劑合物，

FOLFIRI 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。

【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 (ii) 已分化腫瘤細胞之存活及/或自體更新的方法，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，其選自具有式 (I) 之化合物：



(I)

標記物 p-Stat3 及 β -鏈蛋白之蛋白質水準的作用。

【0036】 圖 7A 及圖 7B 展示 p-Stat3 可預測用 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮及 FOLFIRI 及貝伐單抗治療的患有結腸直腸癌之患者的中值存活期。在圖 7A 中，截止值=腫瘤 5%陽性。在圖 7B 中，截止值=腫瘤 5%陽性&浸潤免疫細胞=1+/2+陽性。

【0037】 圖 8 展示接受 FOLFIRI (8 位患者) 或 FOLFIRI、貝伐單抗及 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮 (9 位患者) 之結腸直腸癌患者中標靶病變 (最佳反應) 之變化百分比。x 軸展示患者鑑別數。

【0038】 圖 9A 及圖 9B 展示在接受本發明之一具體實例之前及之後，患者之例示性 MRI 掃描。

【實施方式】

【0039】 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。

【0040】 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。

【0041】 術語「投予 (administer/administering/administration)」在本文

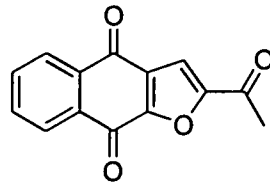
以其最廣意義使用。此等術語指引入個體本文所述之化合物或醫藥組成物的任何方法，且可包括例如全身性、局部或當場引入個體該化合物。因此，在個體中由組成物（無論其是否包括該化合物）產生本發明化合物涵蓋於此等術語中。在此等術語與術語「全身性（systemic/systemically）」結合使用時，其通常指活體內全身性於血流中吸收或聚積化合物或組成物，繼而分佈在整個身體中。

【0042】 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。

【0043】 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

申請專利範圍

1. 一種式 (I) 化合物之用途，

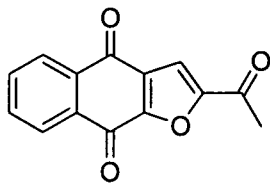


(I)，

其係用於製備用於治療在至少一種先前 FOLFIRI 攝生法時癌症進展之個體之癌症的醫藥品，

其中將該醫藥品與 FOLFIRI 之治療有效攝生法投予至該個體。

2. 一種式 (I) 化合物之用途，



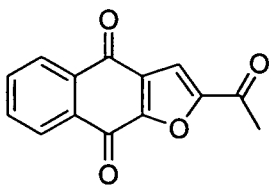
(I)，

其係用於製備在個體中同時發揮以下作用之醫藥品：

- (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，

其中將該醫藥品與 FOLFIRI 之治療有效攝生法投予至該個體。

3. 一種式 (I) 化合物之用途，

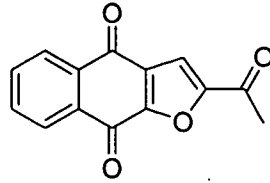


(I)

其係用於製備用於使在至少一種先前 FOLFIRI 攝生法時癌症進展之個

體對 FOLFIRI 再敏感的醫藥品。

4. 一種式 (I) 化合物之用途，

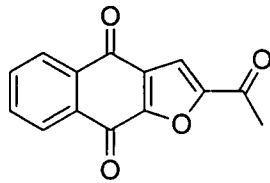


(I)，

其係用於製備用於治療個體之癌症的醫藥品，

其中將該醫藥品與 FOLFIRI 之治療有效攝生法投予至該個體。

5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 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。

6. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之用途，其進一步包含投予該個體治療有效量之至少一種血管生成抑制劑。
7. 如申請專利範圍第 6 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)、貝伐單抗之醫藥學上可接受之鹽及貝伐單抗之溶劑合物。
8. 如申請專利範圍第 7 項之用途，其中該至少一種血管生成抑制劑以約 5 mg/kg 之劑量每兩週投予。

9. 如申請專利範圍第 4 項之用途，其中該個體已接受至少一種先前 FOLFIRI 攝生法。
10. 如申請專利範圍第 1 項、第 3 項及第 4 項中任一項之用途，其中該個體之癌症與異常 Stat 3 路徑相關。
11. 如申請專利範圍第 2 項之用途，其中該等已分化腫瘤細胞來自與異常 Stat 3 路徑相關之癌症。
12. 如申請專利範圍第 10 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、胃腺癌、胃食道接合處腺癌、食道腺癌、肝細胞癌、卵巢癌、鉑耐受性卵巢癌、胰腺癌、乳癌、三陰性乳癌、卵巢癌、膽管癌、黑色素瘤、小細胞肺癌及非小細胞肺癌。
13. 如申請專利範圍第 11 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、胃腺癌、胃食道接合處腺癌、食道腺癌、肝細胞癌、卵巢癌、鉑耐受性卵巢癌、胰腺癌、乳癌、三陰性乳癌、卵巢癌、膽管癌、黑色素瘤、小細胞肺癌及非小細胞肺癌。
14. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該個體之癌症為晚期、轉移性、不可切除或復發性癌症。
15. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該個體之癌症為晚期、轉移性、不可切除或復發性癌症。
16. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之用途，其中該式 (I) 化合物以每天約 480 mg 之劑量投予。
17. 如申請專利範圍第 16 項之用途，其中該式 (I) 化合物以分次劑量投予。
18. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之用途，其中該式 (I) 化

物以每天約 240 mg 之劑量投予兩次。

19. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之用途，其中該個體用標準化學療法預治療。
20. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項及第 4 項中任一項之用途，其中 FOLFIRI 之該治療有效攝生法包含以約 400 mg/m² 每兩週輸注甲醯四氫葉酸。
21. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項及第 4 項中任一項之用途，其中 FOLFIRI 之該治療有效攝生法包含以約 400 mg/m² 快速注射形式及以約 1200 mg/m² 每兩週輸注形式投予 5-氟尿嘧啶。
22. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項及第 4 項中任一項之用途，其中 FOLFIRI 之該治療有效攝生法包含以約 180 mg/m² 每兩週輸注形式投予伊立替康 (irinotecan)。
23. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項及第 4 項中任一項之用途，其中該醫藥品及該 FOLFIRI 之該投予為同時或依序的。