



(21)申請案號：106121574

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 28 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/343 (2006.01)**A61K31/427 (2006.01)**A61K31/435 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/06/28

美國

62/355,410

2017/05/16

美國

62/506,929

2017/06/02

美國

62/514,059

(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 J LI, CHIANG J. (CN)；李 威 LI, WEI (US)；歐圖桑 華多 ORTUZAR,

WALDO (US)；希創 馬修 HITRON, MATT (US)；李 尤際 LI, YOUZHI (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：34 項 圖式數：8 共 82 頁

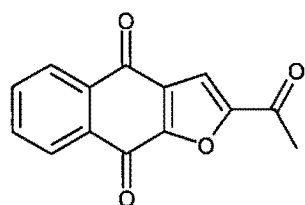
(54)名稱

治療癌症的方法

METHODS FOR TREATING CANCER

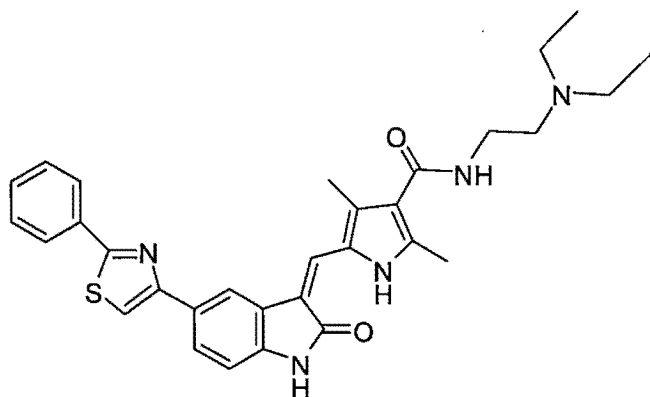
(57)摘要

包含投予以下者的方法與包含以下者的套組：治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自選自具有式 A 的化合物：



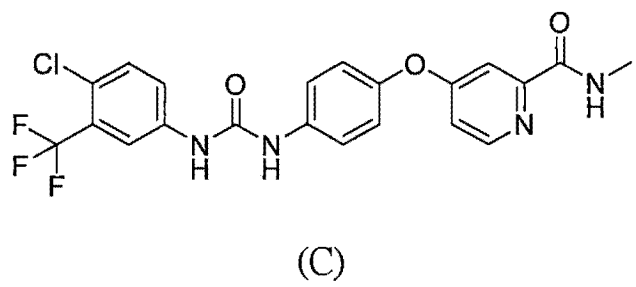
(A)

以及具有式 B 的化合物：



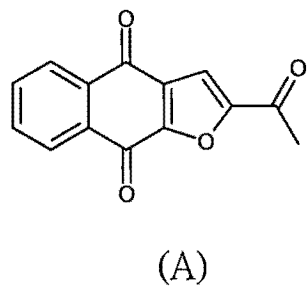
(B)

其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物；以及治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自具有式 C 的化合物：

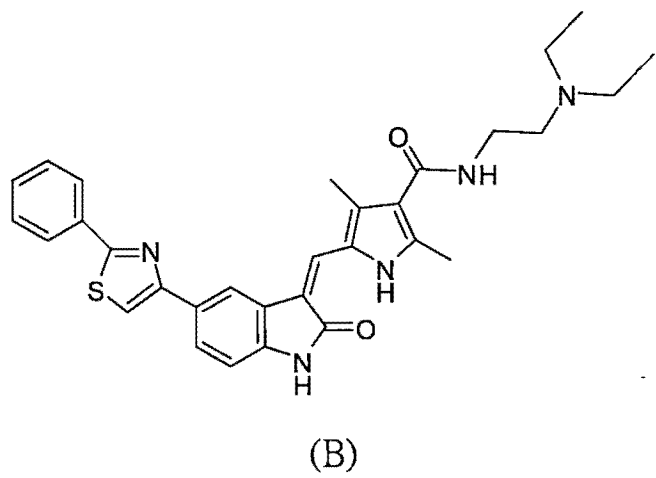


其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

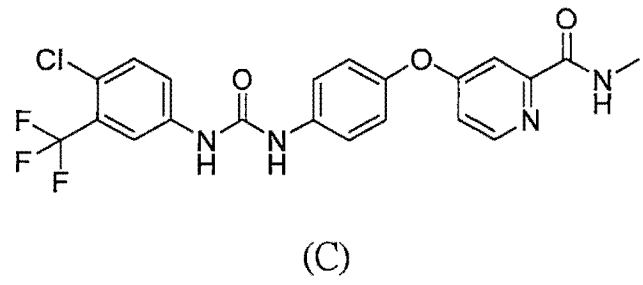
Methods comprising administering and kits comprising a therapeutically effective amount of at least one first compound chosen from compounds having Formula A:



and compounds having Formula B:

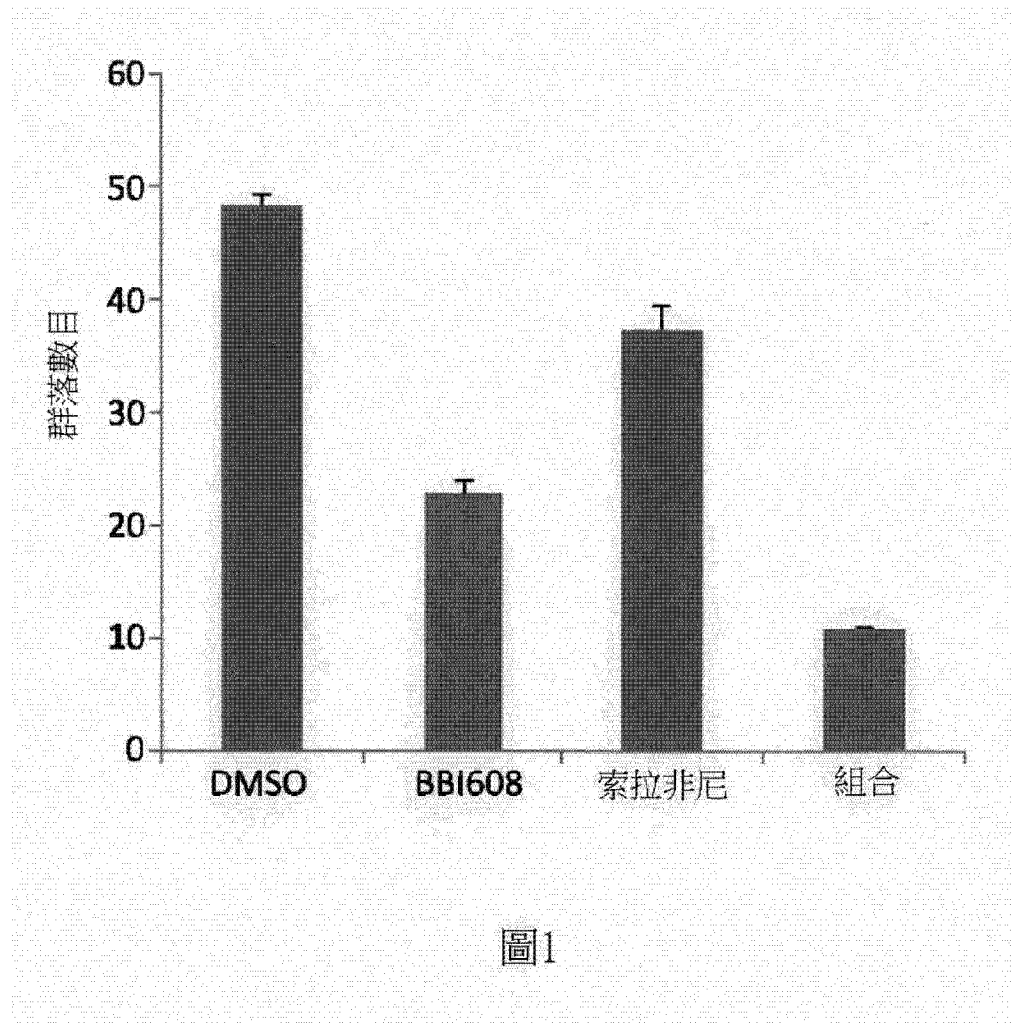


prodrugs thereof, derivatives thereof, pharmaceutically acceptable salts of any of the foregoing, and solvates of any of the foregoing; and a therapeutically effective amount of at least one second compound chosen from compounds having Formula C:

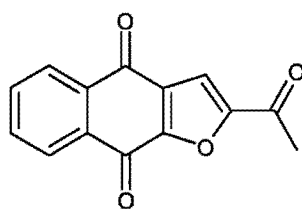


prodrugs thereof, derivatives thereof, pharmaceutically acceptable salts of any of the foregoing, and solvates of any of the foregoing.

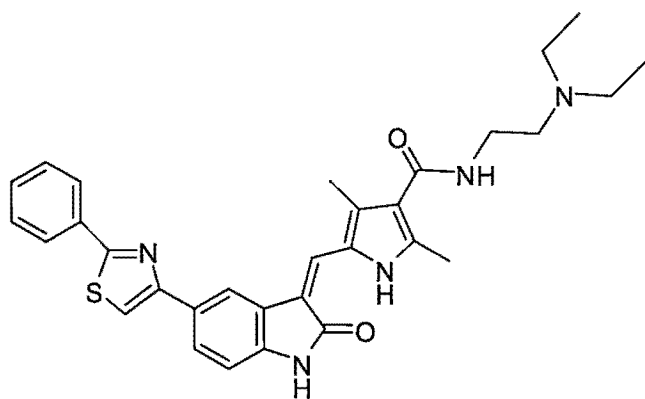
指定代表圖：



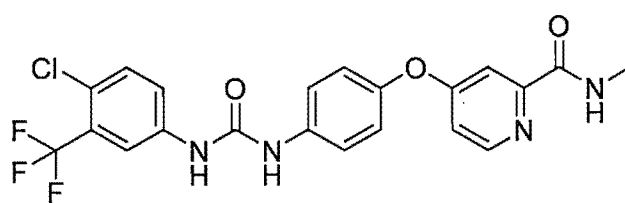
特徵化學式：



(A)



(B)



(C)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

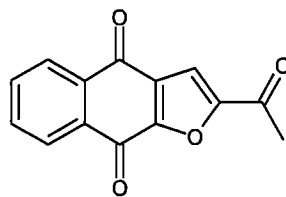
【發明名稱】(中文/英文)

治療癌症的方法

METHODS FOR TREATING CANCER

【0001】 本文所揭示者係用於治療個體癌症的方法，其包含投予治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性(stemness)抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物；與治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物。

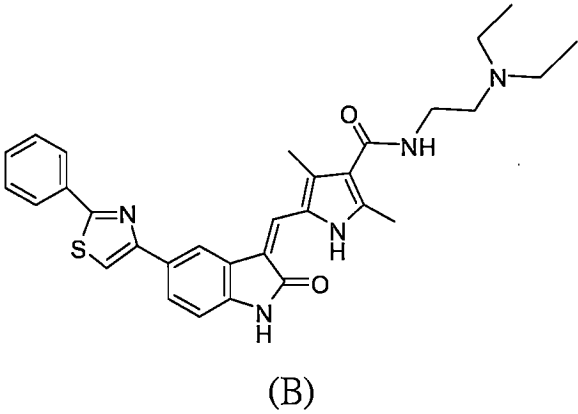
【0002】 在某些具體實例中，該至少一種選自癌症幹性抑制劑的第一化合物可為例如至少一種選自具有式 A 的化合物之化合物：



(A)

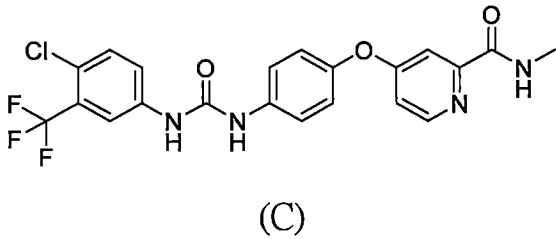
其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

【0003】 在某些具體實例中，該至少一種選自癌症幹性抑制劑的第一化合物可為例如至少一種選自具有式 B 的化合物之化合物：



其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

【0004】 在某些具體實例中，該至少一種選自激酶抑制劑的第二化合物可為例如至少一種選自具有式 C 的化合物之化合物：



其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

【0005】 國家癌症研究院估計於 2016 年在美國會診斷出 1,685,210 個癌症之新病例且 595,690 個人會死於此疾病。最常見的癌症被推斷為乳癌、肺臟與支氣管癌、前列腺癌、結腸與直腸癌、膀胱癌、皮膚之黑色素瘤、非霍奇金淋巴瘤、甲狀腺癌、腎臟與腎盂癌、白血病、子宮內膜癌、與胰臟癌。儘管在透過手術、放射線治療、與化學治療來治療某些形式的癌症的方面有所進展，許多類型的癌症實質上係無法治癒的。即使在對於特定癌症有有效的治療時，如此治療之副作用可能對患者之生活品質有嚴重有

害的影響。

【0006】 大部分的習用化學治療劑具有毒性與有限的效力(特別是對於具有晚期固態腫瘤的患者)。習用的化學治療劑對健康非癌性細胞以及癌性細胞兩者皆造成細胞毒性。此等化學治療性化合物之治療指數(即，該治療區別癌性細胞與正常細胞的能力的度量)可能頗低。往往，一劑有效於滅殺癌症細胞的化學治療藥物也會滅殺正常細胞，特別是該等經歷頻繁細胞分裂的正常細胞(諸如上皮細胞與骨髓之細胞)。當正常細胞經歷化學治療時，往往會產生副作用(諸如掉髮、造血作用之抑制，其造成貧血與免疫不全、與噁心)。取決於該患者之一般健康，如此副作用可能會妨礙整個化學治療之投予，或至少對癌症患者強加降低其等之生活品質的顯著不適。即使是對對化學治療有反應而腫瘤消退的癌症患者而言，在對化學治療初步反應後癌症往往很快再發、進展、並藉由轉移擴散。如此復發的癌症往往對另外幾輪的化學治療性治療是高度不應性的。

【0007】 由於疾病的化學耐藥性質、目前可用的全身性化療劑的毒性特徵以及肝癌(HCC)患者的一般健康不佳狀況及潛在的肝功能障礙，晚期的肝癌仍是一項很大的臨床挑戰。索拉非尼(sorafenib)肝細胞癌評估方案(SHARP)試驗仍是全身性化療劑唯一的隨機對照試驗，以證明具有晚期不可切除 HCC 的患者的統計學顯著的生存利益。在該研究中，602 名患者被隨機分配接受索拉非尼(400 mg，每日兩次)或安慰劑。在治療組中觀察到 10.7 個月的中等總存活(OS)，而安慰劑組為 7.9 個月。索拉非尼和安慰劑組的腫瘤進展時間(TTP)分別為 5.5 個月和 2.8 個月。

【0008】 索拉非尼單一治療達到的利益很重要，但幅度不大。許多患

者沒有經歷疾病控制，在接受治療而實現疾病控制的患者中疾病控制可以是短暫的。不幸的是，沒有其他藥劑被證明更有效。與單用索拉非尼治療相比，其他方案(例如，FOLFOX、布瑞法尼(brivanib)、舒尼替尼及林尼凡(linifanib))最近的 III 期試驗全部未能證實 OS 的統計學顯著改善。

【0009】 還使用索拉非尼加上額外的藥物或方案進行了多項組合治療研究。然而，少數組合已經證明足夠穩健供在 III 期關鍵環節(setting)進一步評估。已經在 III 期試驗中評估的那些，如布瑞法尼、FOLFOX 及埃羅替尼，都未能顯示單獨使用索拉非尼的優勢。在 BRISK-FL 研究中，毒性增加及生活品質較差，且在與 5-FU 或 5-FU 衍生物療法的組合研究中，觀察到手足症候群的發生率增加。對 HCC 的積極全身性治療存在龐大的未獲滿足的醫療需求。

【0010】 據信癌症幹細胞(CSC)或具有高度幹性的癌症細胞(高度幹性癌症細胞)是快速腫瘤復發與抗性的原由。據信 CSC 具有至少以下 4 種特徵：

1. 幹性

【0011】 如本文所用，幹性意謂幹細胞族群之自我更新並轉形成癌症細胞的能力(Gupta PB 等人，Nat. Med. 2009；15(9)：1010-1012)。儘管 CSC 只形成腫瘤中整個癌症細胞族群之小小的百分比(Clarke MF，Biol. Blood Marrow Transplant. 2009；11(2 suppl 2)：14-16)，其等會引起組成腫瘤之主體的經分化癌症細胞之異質譜系(參見 Gupta 等人 2009)。此外，CSC 具有藉由轉移擴散至身體中的其他位置(於該處其等種下新腫瘤之生長的種子)的能力(Jordan CT 等人 N. Engl. J. Med. 2006；355(12)：1253-1261)。

2. 異常發訊途徑

【0012】 CSC 幹性也可與發訊途徑之失調聯結在一起，其可能對其等轉移的能力有貢獻。在正常幹細胞中，幹性發訊途徑被牢牢地控制且在基因上是完整的。相反地，於 CSC 中的幹性發訊途徑之異常調節在此等細胞之不受控的自我更新與其等變成癌症細胞之轉形中扮演關鍵角色(參見 Ajani 等人 Semin. Oncol. (2015) 42 Suppl. 1:S3-17)。幹性發訊途徑之失調亦對 CSC 對化學治療與放射線治療的抗性有貢獻且對癌症復發與轉移有貢獻。涉及在 CSC 中的幹性特性之誘發與維持的例示性幹性發訊途徑包含(但不限於)Janus 激酶 / 轉錄之訊號轉導子與活化子 (JAK/STAT) 、 Hedgehog(Desert(DHH) 、 Indian(IHH) 、 與 Sonic(SHH)) /PATCHED/(PTCH1)/SMOOTHENED(SMO) 、 類 NOTCH/DELTA(DLL1 、 DLL3 、 DLL4)/JAGGED(JAG1 、 JAG2) /CSL(CBF1/Su(H)/Lag-1)、WNT/APC/GSK3/ β -鏈蛋白/TCF4 與 NANOG(Boman BM 等人, J. Clin. Oncol. 2008 ; 26(17) : 2828-2838)。

3. 對傳統治療的抗性

【0013】 不幸地，最初對化學治療與放射線治療有反應的癌症常以對此等傳統治療有抗性的形式再發。儘管構成如此抗性之基礎的詳細機制尚未被充分地瞭解，在腫瘤之微環境的背景下(Borovski T.等人，癌症 Res. 2011;71(3):634-639)的 CSC 幹性發訊途徑之異常調節(參見 Boman 等人 2008)在獲得如此抗性方面可能扮演關鍵性角色。

4. 對腫瘤復發與轉移有貢獻的能力

【0014】 化學治療與放射線滅殺於腫瘤中的快速分裂癌症細胞之大

部分但非 CSC，其藉由獲得抗性來存活(參見 Jordan 等人 2006)。放射線/化學治療抗性 CSC 亦可獲得轉移至身體中的不同位置並於此等位置透過與微環境交互作用而維持幹性的能力，藉此允許轉移性腫瘤生長之散佈(參見 Boman 等人 2008)。有意思地，此 CSC 之致腫瘤性之增強與正常會在成年幹細胞中表現的基因(諸如細胞表面標記，例如 CD44、CD133、與 CD166)之表現相關。

【0015】 因為 CSC 之存活可能是為何癌症會在以化學治療及/或放射線治療後再發的首要原因，專一性地靶向 CSC 之異常發訊途徑的抗癌症治療可能有助於預防腫瘤轉移並為患有不再能用傳統治療治療的復發性疾病的患者提供可行的治療選擇。如此方法可因此改善癌症患者(特別是該等為轉移性疾病所苦的患者)之存活與生活品質。解開此尚未被解開的潛力涉及對 CSC 自我更新與存活而言必要的途徑之鑑認與證實。雖然調節胚胎或成年幹細胞增殖與分化的發訊途徑之許多者係已知的，此等相同的途徑是否對於癌症幹細胞自我更新與存活而言是所需的仍有待觀察。

【0016】 轉錄因子轉錄訊號轉導子與活化子 3(Signal Transducer and Activator of Transcription 3，亦稱為急性期反應因子(Acute-Phase Response Factor，APRF)、DNA 結合蛋白質 APRF、ADMIO 3、HIES；本文稱為 STAT3)係七個轉錄因子(STAT1 至 STAT6，包括 STAT5a 與 STAT5b)之 STAT 家族。STAT 係由受體聯結性酪胺酸激酶(如 Janus 激酶(JAK))活化或由具有固有的酪胺酸激酶活性的受體(諸如 PDGFR、EGFR、FLT3、EGFR、ABL、KDR、c-MET、及或 HER2)活化。在透過受體聯結性激酶的酪胺酸磷酸化後，經磷酸化的 STAT 蛋白質(「pSTAT」)二聚化，形成同元二聚體或異元

二聚體，並從細胞質轉位至細胞核，於該處其與在目標基因之啟動子中的特殊 DNA 反應元件結合並誘發基因表現。STAT 2、4、與 6 主要調節免疫反應，而 STAT3 以及 STAT1 與 STAT5 調節控制細胞循環的基因(周期蛋白 D1、D2、與 c-MYC)、細胞存活的基因(BCL-XL、BCL-2、MCL-1)、與血管生成的基因(HIF1 α 、VEGF)之表現(Furqan 等人 Journal of Hematology & Oncology (2013) 6 : 90)。

【0017】 於正常細胞中，STAT3 活化係短暫的且被牢牢調節的，持續例如約 30 分鐘至數個小時。然而，於多種多樣的人類癌症(不但包含所有主要的上皮癌而且包含一些血液學腫瘤)中，發現 STAT3 係異常有活性的。持續不斷有活性的 STAT3 在所有的乳癌與肺癌、以及直腸結腸癌(CRC)、卵巢癌、肝細胞癌、多發性骨髓瘤之超過一半者中出現，且於所有的頭/頸癌之超過 95%中發生。STAT3 因此於癌症進展中似乎扮演重要的角色且可能是癌症細胞藉由其獲得藥物抗性的主要機制之一。STAT3 係一個有效的轉錄調節子，其靶向涉及細胞循環、細胞存活、腫瘤形成、腫瘤入侵、與轉移的基因，包含(但限於)BCL-XL、c-MYC、周期蛋白 D1、VEGF、MMP-2、與 SURVIVIN。STAT3 亦係腫瘤免疫監視與免疫細胞補充之關鍵負向調節子。因此，STAT3 可能在廣譜的癌症中使 CSC 之存活與自我更新能力成為可能。具有對抗 CSC 的活性的醫藥化合物(例如透過 STAT3 抑制)對患有晚期疾病的癌症患者而言在作為治療選擇方面有很大的前途。

【0018】 在某些具體實例中，該至少一種選自具有式 A 的化合物之化合物可為例如 CSC 生長與存活抑制劑。美國專利第 8,877,803 號描述了一種具有式 A 的化合物，其以~0.25 μ M 的細胞 IC₅₀抑制 STAT3 途徑活性。’

803 專利中的實施例 13 提供了合成至少一種具有式 A 的化合物之例示性方法。在某些具體實例中，該至少一種選自具有式 A 的化合物可用於例如用於供治療癌症的方法。於 PCT 專利申請案第 PCT/US2014/033566 號之實施例 6 中，該至少一種式 A 化合物經選擇以進入具有晚期癌症的患者之臨床試驗。美國專利第 8,877,803 號與 PCT 專利申請案第 PCT/US2014/033566 號全部內容以引用方式納入本文。

【0019】 蛋白質激酶係一個酵素之家族，其調節多種多樣的細胞程序，包含細胞生長、細胞增殖、細胞分化、與代謝作用。蛋白質激酶透過途徑伙伴之接續磷酸化(phosphorylation)來傳遞細胞生長訊號。因此，藥理上抑制給定訊號轉導級聯的任何激酶可以封阻沿著整個途徑的傳遞。此外，咸已知蛋白質激酶於疾病狀態與疾患中扮演某種角色，例如激酶突變及/或激酶過度表現於許多癌症中頻繁出現，造成超活化活性，其往往與不受控的細胞生長相互關連。因此，癌症幹細胞途徑激酶(CSCP K)用於治療多種癌症的重要治療標的(參見，舉例而言，美國專利第 8,299,106 號)。CSCP Ks 的非限制性實例包含 STK33、MELK、AXL、p70S6K，以及 PDGFR α 。

【0020】 藉由 PDGF 配位基活化 CSCP K PDGFR α (受體酪胺酸激酶(RTK))可觸發信號轉導級聯，活化細胞增殖、血管生成及凋亡所需的基因表現。PDGFR α 為第 III 類受體酪胺酸激酶且其與 CFS-1 受體/c-fms 與幹細胞生長因子/c-kit 原致癌基因家族有關。PDGFR α 途徑(其於早期胎兒發育中有活性)亦於許多癌症(包含肝細胞癌(HCC)、頭頸癌、腦腫瘤、胃腸腫瘤、皮膚癌、前列腺癌、卵巢癌、乳癌、肉瘤、與白血病)中再活化。此外，PDGFR α 活化最近已被顯示於前列腺癌之骨轉移中扮演關鍵角色。使用單株抗體

專一性靶向 PDGFR α 導致腫瘤細胞增殖與存活顯著減低而毒性極微。PDGFR α 信號傳導的破壞可能是治療廣泛癌症的可行目標，毒性最小。

【0021】 CSCP K STK33 或人體絲胺酸/蘇胺酸激酶 33 是 Ca^{2+} /鈣調蛋白依賴性激酶家族(CAMK)的成員。儘管其在正常生物學中的功能尚未完全理解，但 STK33 可能藉由波形蛋白(vimentin)磷酸化在中間絲細胞骨架的動態行為中扮演特殊角色。STK33 敲減(knockdown)降低腫瘤相關基因表現並抑制細胞遷移、侵襲及 EMT，顯示 STK33 可能是涉及癌症的發訊途徑的介質。舉例而言，STK33 涉及下咽鱗狀細胞癌(HSCC)的腫瘤發生及進展(Huang 等人, BMC Cancer.(2015)15:13)。

【0022】 產婦胚胎白胺酸拉鍊激酶(或 MELK)是一種絲胺酸/蘇胺酸-CSCP K，其涉及細胞週期調控、幹細胞自我更新、凋亡及剪接調控。MELK 具有廣泛的受質特異性。舉例而言，MELK3 藉由磷酸化及活化 MAP3K5/ASK1 作為凋亡的活化劑。MELK 也藉由 CDC25B 的磷酸化來調節細胞週期，這引發 CDC25B 在有絲分裂期間定位於中心體及心軸極點。MELK 也藉由抑制 BCL2L14 的促凋亡功能，磷酸化及抑制 BCL2L14，顯示在乳腺致癌作用(mammary carcinogenesis)中可能的角色。

【0023】 CSCP K AXL 受體酪胺酸激酶(或 AXL)是 Tyro3-Axl-Mer(TAM)受體酪胺酸激酶亞家族的成員。編碼的蛋白質具有細胞外區域(extracellular domain)，其由 N 末端的兩個類免疫球蛋白(IgL)模體(motifs)，隨後是兩個纖維黏連蛋白 III 型模體(FNIII)構成。它藉由結合維生素 K 依賴性蛋白生長停滯特異性 6(Gas6)將細胞外基質的信號轉導入細胞質。AXL 的下調(downregulation)抑制腦腫瘤細胞生長及侵襲(Vajkoczy 等人，Proc. Natl. Acad.

Sci. U.S.A. 2006 11； 103(15)：5799-804)。因此，AXL 是運動性的潛在介質，可以控制乳腺癌細胞的侵襲性(Zhang 等人., Cancer Res.(2008)15； 68(6)：1905-15)。

【0024】 p70S6K(或 p70 S6 激酶)是作為 PI3K/Akt/mTOR/P70S6K 發訊途徑的一部分的絲胺酸/蘇胺酸 CSCP K。活化 p70S6K 引發 S6 核糖體蛋白磷酸化並誘導蛋白質合成。p70 S6 激酶(p70S6K)在高度惡性人體卵巢癌中頻繁活化，顯示在轉移的可能角色。

【0025】 在某些具體實例中，該至少一種選自具有式 B 的化合物之化合物可為舉例而言，CSCP K 抑制劑(舉例而言，化合物 BBI503)。如同在美國專利第 8,299,106 號所討論者，式 B 化合物抑制 CSC 增殖及/或存活。美國專利第 8,299,106 號的實施例 1-5 進一步提供合成至少一種選自具有式 B 的化合物之化合物之示範性方法。美國專利第 8,299,106 號全部內容以引用方式納入本文。

【0026】 本發明揭示報導令人驚訝的發現：至少一種選自式 A 的化合物之化合物及至少一種選自式 C 的化合物之化合物的組合治療在減少癌細胞數目(包括癌症幹細胞)方面比每種化合物單獨作用的增強功效具有更大的功效。舉例而言，本發明揭示的組合治療相較於單獨使用式 A 化合物治療後以及單獨使用 C 化合物治療後觀察到的增強功效，導致增強抑制活體外及活體內癌細胞幹性相關因子的表現以及增強降低活體外及活體內癌細胞數目。

【0027】 在一個實例中，使用至少一種選自式 A 的化合物之化合物

(例如 BBI608)及至少一種選自式 C 的化合物之化合物(例如索拉非尼)的組合治療 HCC 細胞株導致巨大腫瘤細胞大大的減少(圖 1)，並且在非黏附幹細胞培養基中培養後由 CSCs 形成的球數減少(圖 2)。圖 3 也顯示，與對照的治療相比，HepG2 異種移植小鼠模型中的腫瘤體積由於使用至少一種式 A 化合物(例如 BBI608)治療而下降。

【0028】 本發明揭示進一步報導令人驚訝的發現：至少一種選自式 B 的化合物之化合物及至少一種選自式 C 的化合物之化合物(索拉非尼)的組合治療在減少癌細胞(包括癌症幹細胞)增殖及/或存活方面比任一種化合物單獨作用的增強功效具有更大的功效。舉例而言，本發明揭示的組合治療相較於單獨使用式 B 化合物(例如 BBI503)治療後以及單獨使用 C 化合物(例如，索拉非尼)治療的增強功效，導致增強抑制活體外及活體內癌細胞幹性相關因子的表現以及增強降低活體外及活體內癌細胞數目。

【0029】 在另一個實例中，式 B 化合物單獨及與式 C 化合物(例如，索拉非尼)組合，對來自 HCC 細胞株的 CSCs 具有活性。式 B 的化合物不僅抑制癌幹細胞增殖及/或存活，而且降低 CSCs 在非黏附幹細胞培養基中形成特徵性球的能力。相比之下，式 C 化合物的等效治療對形成 CSC 球能力或癌細胞的增殖及/或存活沒有顯著的抑制活性。相比之下，藉由式 B 化合物與式 C 化合物的組合治療癌細胞增強群落形成的減少(圖 4、圖 5 及圖 6)。式 B 的化合物，例如 BBI503，亦顯示抑制癌幹細胞標記如 CD133 及 CD44 的表現。

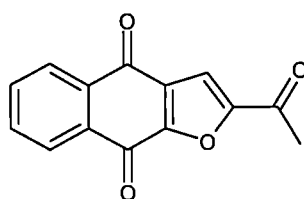
【0030】 在另一個實例中，與對照組相比，用式 B 化合物(例如 BBI503)治療人類肝癌異種移植小鼠模型(HepG2)中的腫瘤顯著抑制腫瘤生長。圖 7

顯示經式 B 化合物治療的動物平均腫瘤體積比對照組中獲得的平均腫瘤體積小 50%。

【0031】 無意受限於任何特別的觀察或假說，咸認為本文之揭示內容之組合治療之組份在與癌細胞(例如，CSC)聯結的不同的途徑上起作用。式 A 化合物以及式 C 化合物或式 B 化合物以及式 C 化合物的組合治療所造成抑制癌症細胞增殖及/或存活大於使用單獨化合物治療之後觀察的增加功效(有時被稱為「增強的」或「協同性」功效)。式 A 化合物可藉由抑制 STAT3 發訊途徑產生作用。特定而言，式 A 化合物可直接與經活化 STAT3(例如經磷酸化 STAT3)結合並抑制其活性，從而防止 STAT3 依賴性目標基因之轉錄，該等基因包含幹性聯結性轉錄因子 c-MYC、OCT4、SOX2、與 β -鏈蛋白。式 B 化合物可抑制多種惡性聯結性絲胺酸-蘇胺酸激酶(或癌症幹細胞途徑激酶(CSPKs))的活性。

【0032】 在某些具體實例中，本文揭示用於治療癌症的方法，該方法包含對有需要的個體投予

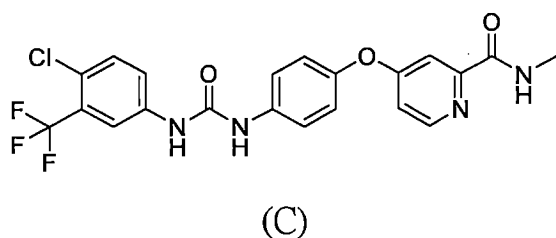
治療有效量的至少一種選自具有式 A 的化合物之化合物：



(A)

其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物，以及

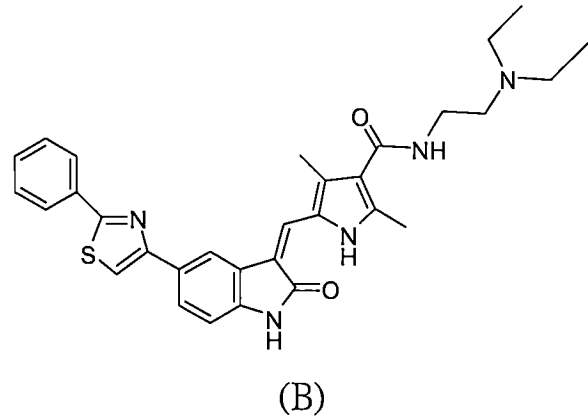
治療有效量的至少一種選自具有式 C 的化合物之化合物：



其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物。

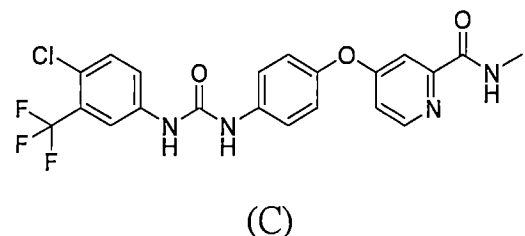
【0033】 在某些具體實例中，本文揭示一種用於治療癌症的方法，該方法包含對個體投予：

治療有效量的至少一種選自具有式 B 的化合物之化合物：



其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物，以及

治療有效量的至少一種選自具有式 C 的化合物之化合物：



其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物。

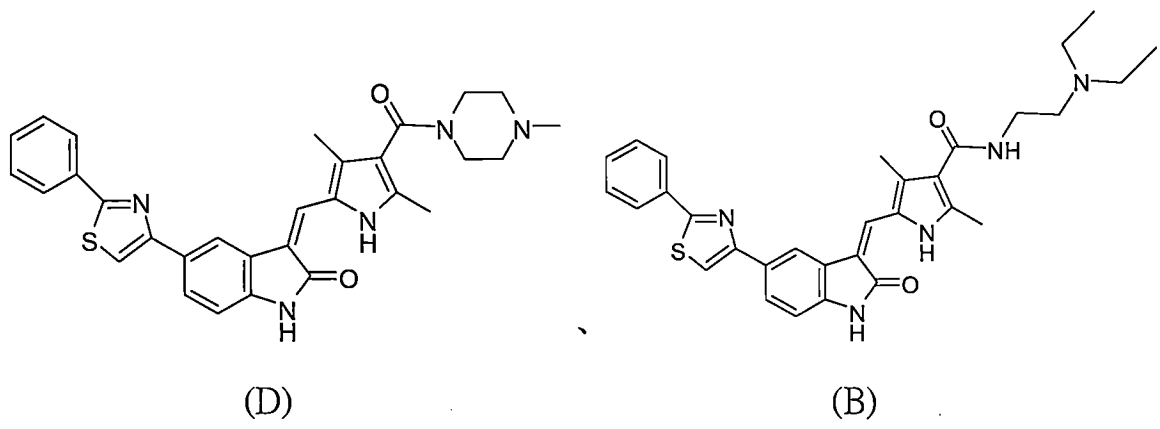
【0034】 在某些具體實例中，揭示治療癌症的方法包含對有需要的個

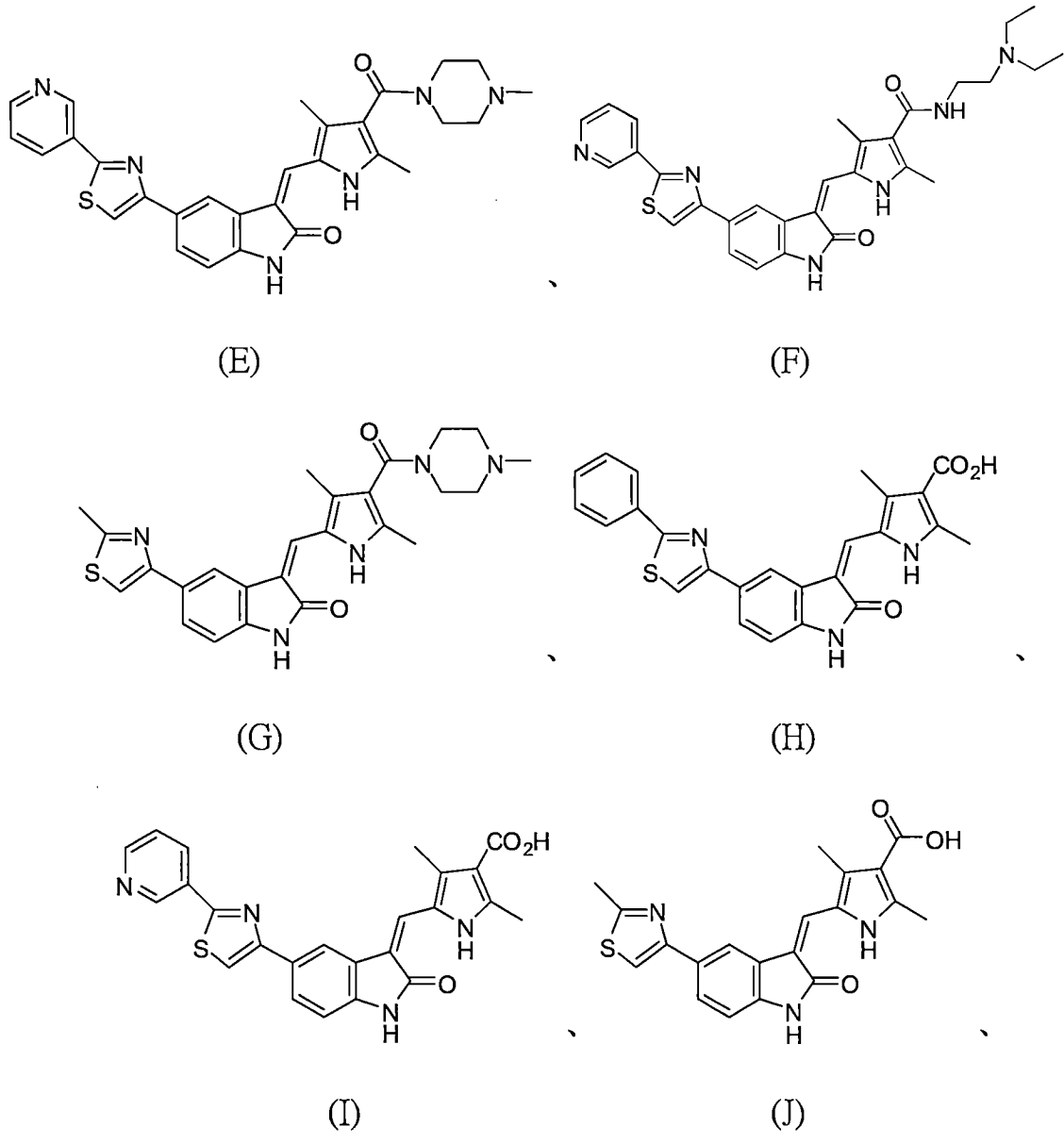
體投予(a)治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物以及(b)治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物。

【0035】 在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可以為，舉例而言，STAT3 途徑抑制劑。

【0036】 在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可以，舉例而言，選自 2-(1-羥乙基)-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基-7-氯-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基-7-氟-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙基-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮，前述任一者之前藥、前述任一者之衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物。

【0037】 在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可為，舉例而言，癌症幹細胞途徑激酶(CASPK)抑制劑。在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可選自，舉例而言，具有下式的化合物：





前述任一者之前藥、前述任一者之衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物。

【0038】 在某些具體實例中，揭示一種套組，其包含(1)至少一種第一化合物，其係選自具有式 A 的化合物、具有式 B 的化合物、前藥、衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物，以及(2)至少一種第二化合物，其係選自具有式 C 的化合物、前藥、衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物，以及投予及/或使用的指示。

【0039】 在某些具體實例中，揭示一種套組，其包含(1)至少一種第一化合物，其係選自具有式 A 的化合物、前藥、衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物，以及(2)至少一種第二化合物，其係選自具有式 C 的化合物、前藥、衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽，以及投予及/或使用的指示。

【0040】 在某些具體實例中，揭示一種套組，其包含(1)至少一種第一化合物，其係選自具有式 B 的化合物、前藥、衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物，以及(2)至少一種第二化合物，其係選自具有式 C 的化合物、前藥、衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物，以及投予及/或使用的指示。

【0041】 在某些具體實例中，揭示一種套組，其包含(1)至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、前述任一者之前藥、前述任一者之衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物；以及(2)至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、前述任一者之前藥、前述任一者之衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物，以及投予及/或使用的指示。

【0042】 本文之揭示內容之各態樣與具體實例係於以下詳細描述提出或會自以下詳細描述輕易變得明顯。應瞭解前述一般性描述與以下詳細描述兩者皆係僅僅用於例示與解釋，且非意欲限制申請專利範圍。

【圖式簡單說明】

【0043】 圖 1 說明使用式 A 化合物以及式 C 化合物的組合治療細胞之後藉 Hep3B 細胞株增強對 HCC 群落形成的抑制。

【0044】 圖 2 顯示使用式 A 化合物以及式 C 化合物的組合治療細胞之後增強對 Sk-Hep1、Huh7、及 HepG2 CSC 生存力(viability)抑制的實例。

【0045】 圖 3 顯示使用式 A 化合物治療之後抑制 HCC 異種移植小鼠模型腫瘤生長的實例。

【0046】 圖 4 說明使用式 B 化合物以及式 C 化合物的組合治療細胞之後藉 Hep3B 細胞株增強對 HCC 群落形成的抑制。

【0047】 圖 5 說明使用式 B 化合物以及式 C 化合物的組合治療細胞之後藉 Huh7 細胞株增強對 HCC 群落形成的抑制。

【0048】 圖 6 顯示使用式 B 化合物以及式 C 化合物的組合治療細胞之後增強對 Skhep1、Hep3B、及 HepG2 CSC 生存力抑制的實例。

【0049】 圖 7 顯示使用式 B 化合物治療之後抑制 HCC 異種移植小鼠模型腫瘤生長的實例。

【0050】 圖 8A 顯示根據 RECIST1.1 及改良 RECIST(mRECIST)評估的用那帕布新(napabucasin) (BBI608，化合物 A)及索拉非尼(化合物 C)治療的晚期 HCC 患者的評估。

【0051】 圖 8B 顯示根據 RECIST1.1 及改良 RECIST(mRECIST)評估的用阿卡西黴素(amcasertib)(BBC503，化合物 B)及索拉非尼(化合物 C)治療的晚期 HCC 患者的評估。

【0052】 以下為用於本說明書中的用語之定義。除非另外指明，對本文中的群組或用語提供的最初定義於本說明書通篇適用於單獨的該群組或用語或作為另一群組之部分的該群組或用語。

【0053】 當用語「約」係結合數字範圍使用時，其藉由延伸該等數字值之上與之下的界限來修飾該範圍。一般而言，於本文，用語「約」係用於以 20%、10%、5%、或 1%之變動來將一數字值修飾至所述的值之上或之下。在某些具體實例中，用語「約」係用於以 10%之變動來將一數字值修飾至所述的值之上或之下。在某些具體實例中，用語「約」係用於以 5%之變動來將一數字值修飾至所述的值之上或之下。在某些具體實例中，用語「約」係用於以 1%之變動來將一數字值修飾至所述的值之上或之下。

【0054】 當本文列舉數值之範圍時，其意欲包含在該範圍內的各數值與次範圍。例如「1-5 mg」意欲包含 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、1-2 mg、1-3 mg、1-4 mg、1-5 mg、2-3 mg、2-4 mg、2-5 mg、3-4 mg、3-5 mg、與 4-5 mg。

【0055】 於本文中，用語「投予」係以其最寬的意義使用。此用語係有關於任何將本文所描述的化合物或醫藥組成物引入個體的方法且可包含(例如)將化合物全身性地、局部性地、或原位地引入至該個體。因此，於個體中自醫藥組成物產生的本文之揭示內容之化合物(無論該醫藥組成物是否包含該化合物)被此用語涵蓋。當此用語係結合用語「全身性的」或「全身性地」使用時，其一般係有關於於血流中該化合物或組成物之活體內全身性吸收或累積，隨著遍及整個身體的散佈。

【0056】 用語「個體」一般係有關於本文所描述的化合物或醫藥組成物可被投予至其的生物體。個體可為哺乳類動物或哺乳類動物的細胞，其包含人類或人類細胞。該用語亦有關於生物體，其包含細胞或如此細胞之供體或接受者。在種種的具體實例中，用語「個體」係有關於任何動物(例如哺乳類動物)，其包含但不限於人類、哺乳類動物與非哺乳類動物，諸如

非人類靈長動物、小鼠、兔、綿羊、犬、貓、馬、奶牛、雞、兩生類動物、爬蟲類動物、魚類、線蟲、與昆蟲，其是要成為本文所描述的化合物或醫藥組成物之接受者。在一些情況下，用語「個體」與「患者」於本文在有關於人類個體時可交換使用。

【0057】 用語「有效量」與「治療有效量」係有關於一種本文所描述的化合物或醫藥組成物之量，其足以產生預期的結果，包含但不限於疾病治療，如以下闡明的。在某些具體實例中，「治療有效量」係有效於可偵測的滅殺或抑制癌細胞之生長或散佈、腫瘤尺寸或數目、及/或癌症之等級、期、進展及/或嚴重性之其他度量的量。在某些具體實例中，化合物或醫藥組成物之「治療有效量」係有關於全身性地、局部性地、或原位地投予的化合物或醫藥組成物之量(例如於個體中原位產生的化合物之量)。治療有效量可取決於預期的應用(試管內或活體內)或欲治療的個體與疾病病況(例如該個體之體重與年齡、該疾病病況之嚴重性、投予之方式與類似者)變化，其可由所屬技術領域中具有通常知識者輕易地決定。此用語亦適用於會於目標細胞中誘發特別的反應(例如減低細胞遷移)的劑量。具體劑量會取決於(例如)以下者而變化：個體之體重、特別的醫藥組成物、個體與其年齡與現存健康狀況或關於健康狀況的風險、要採用的給藥攝生法、疾病之嚴重性、其是否組合其他藥劑投予、投予之時間安排、其被投予的組織、與攜帶其的物理遞送系統。

【0058】 關於治療個體之癌症，「治療有效量」意謂一種量，其能夠造成(例如)一或多種以下功效：(1)抑制癌症或腫瘤生長(至某種程度)，包含減低或停止該個體之癌症之進展；(2)減低癌症或腫瘤細胞之數目；(3)減低

腫瘤尺寸；(4)抑制(例如減低或停止)癌症或腫瘤細胞浸潤至周圍的器官內；(5)抑制(例如減低或停止)轉移；(6)增強抗腫瘤免疫反應，其可(但不必定)造成腫瘤之消退或排斥、或(7)減輕一或多種與癌症或腫瘤聯結的症狀(至某種程度)。治療有效量可根據諸如疾病期、個體之年齡、性別、與體重與一或多種抗癌症藥劑於該個體中引發所欲的反應的能力的因子而變化。「治療有效量」可以為，舉例而言，一種化合物的量，對其而言治療上有益的功效超過由投予該化合物造成的任何毒性作用或有害作用。

【0059】 用於本文，用語「治療」、「改善」、與「促進」於本文可互換地使用。此等用語係有關於用於獲得有益的或所欲的結果(包含(但不限於)治療上的及/或預防上的益處)的方法。關於治療上的益處，其意謂根絕或改善所治療的根本疾患。此外，治療上的益處隨以下者達成；與根本的疾患聯結的生理症狀之一或多者被根絕或改善而在個體中觀察到改善(儘管該個體可能仍受根本的疾患所苦)。對於預防上的益處，該醫藥組成物可被投予至有發展出特定疾病之風險的個體，或投予至被報導有一疾病之生理症狀之一或多者的個體(即使尚未作出此疾病之診斷)。

【0060】 用於本文，用語「組合」、「組合的」、或「組合治療」意指投予至少兩種不同的藥劑(例如至少一種選自癌症幹性抑制劑的第一化合物及/或至少一種選自免疫治療劑的第二化合物、以及(視需要)一或多種另外的藥劑)以治療疾患、病況、或症狀，例如癌症病況。如此組合/組合治療可涉及在投予第二藥劑之前、期間、及/或之後投予一藥劑。該第一藥劑與該第二藥劑可於分開的醫藥組成物同時地、分開地、或接續地投予至個體。該第一藥劑與該第二藥劑可藉由相同或不同的投予途徑投予至個體。在某些

具體實例中，組合治療包含治療有效量的至少一種選自癌症幹性的第一化合物與治療有效量的至少一種選自免疫治療劑的第二化合物。

【0061】 舉例而言，該至少一種選自癌症幹性抑制劑的第一化合物與該至少一種選自激酶抑制劑的第二化合物可具有不同的作用機制。在某些具體實例中，組合治療會藉由一起起作用以具有累加性、協同性、或增強的功效而改善該至少一種選自癌症幹性抑制劑的第一化合物與該至少一種選自激酶抑制劑的第二化合物之預防上的或治療上的功效。於某些具體實例中，本文之揭示內容之組合治療會減小與該至少一種選自癌症幹性抑制劑的第一化合物或該至少一種選自激酶抑制劑的第二化合物聯結的副作用。該至少一種選自癌症幹性抑制劑的第一化合物與該至少一種選自激酶抑制劑的第二化合物之投予可在時間上分開至多達數週，但更常於 48 個小時內，且最常於 24 個小時內。

【0062】 如本文所用者，用語「前藥」指的是需要在生物體內自發或酶促生物轉化以釋放活性藥物的母藥分子衍生物。舉例而言，前藥是具有在某些代謝條件下可切割的基團的式 A、B 或 C 化合物的變體或衍生物，當被切割時，分別成為式 A、B 或 C 的化合物。此種在活體內是藥學上無活性的，直到它們在生理條件下由於例如溶劑分解或酶降解而變得有活性。取決於釋放活性藥物於生物體內所需生物轉化步驟的數目及以前驅體形式存在的官能基的數目，本文所述的前藥化合物可被稱為單、雙、三重等。

【0063】 前藥形式通常提供在哺乳動物生物體內的溶解度、組織相容性或延遲釋放的優點。此技藝通常已知的前藥包括但不限於，眾所周知的

酸衍生物，例如由母體酸與合適的醇反應製備的酯，由母體酸化合物與胺或鹼性基團反應以形成醯化的鹼衍生物等的醯胺。其它前藥衍生物也可與本文揭示的其它特徵組合以提高生物利用性。此技藝人士將理解，具有游離胺基、醯胺基、羥基或羧基的某些本文揭示的化合物可被轉化為前藥。前藥包括具有胺基酸殘基的化合物或兩個或更多個(例如，兩個、三個或四個)胺基酸殘基的多肽鏈，其藉由肽鍵共價結合至本文揭示化合物的游離胺基、羥基或羧基基團。胺基酸殘基包括通常由三個字母符號命名的 20 個天然生成的胺基酸，以及例如 4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、鎖鍊素(demosine)、異鎖鍊素、3-甲基組胺酸、諾瓦林(norvalin)、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸高半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸及甲硫胺酸。前藥也可以包括具有共價結合至本文揭示的任何上述取代基的碳酸酯、胺基甲酸酯、醯胺或烷基酯部分的化合物。

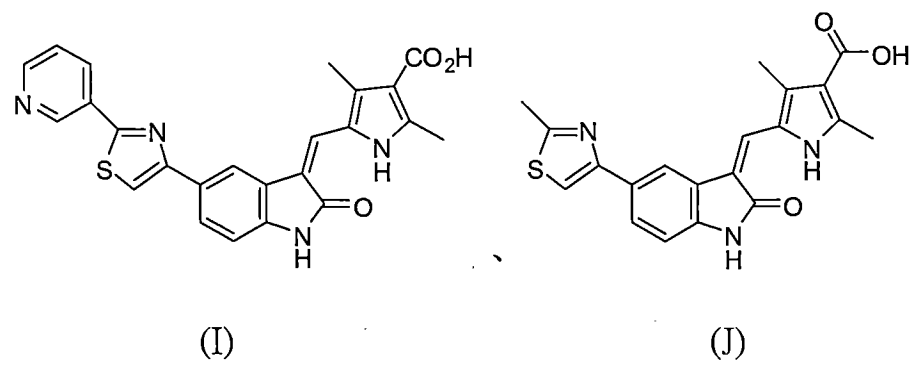
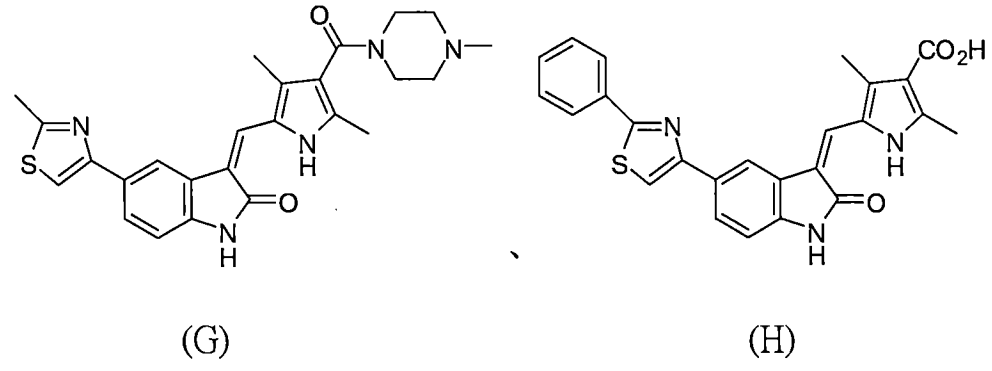
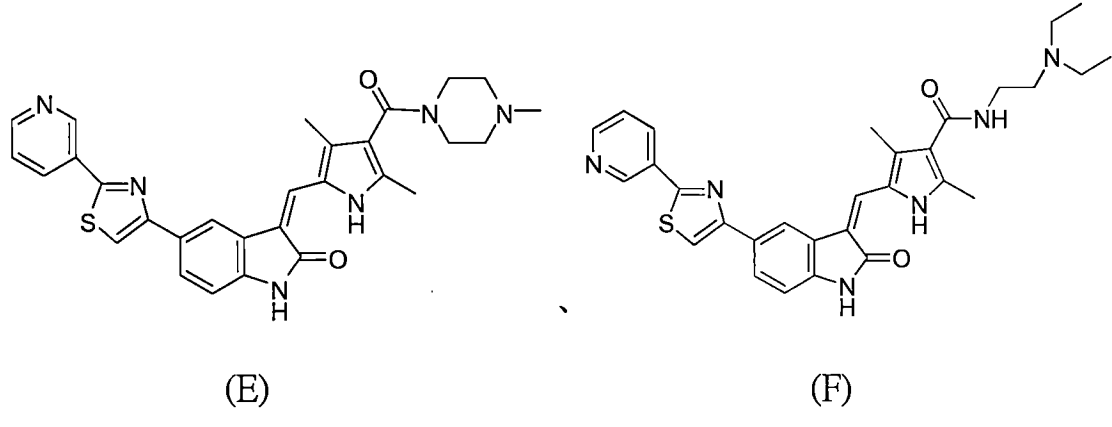
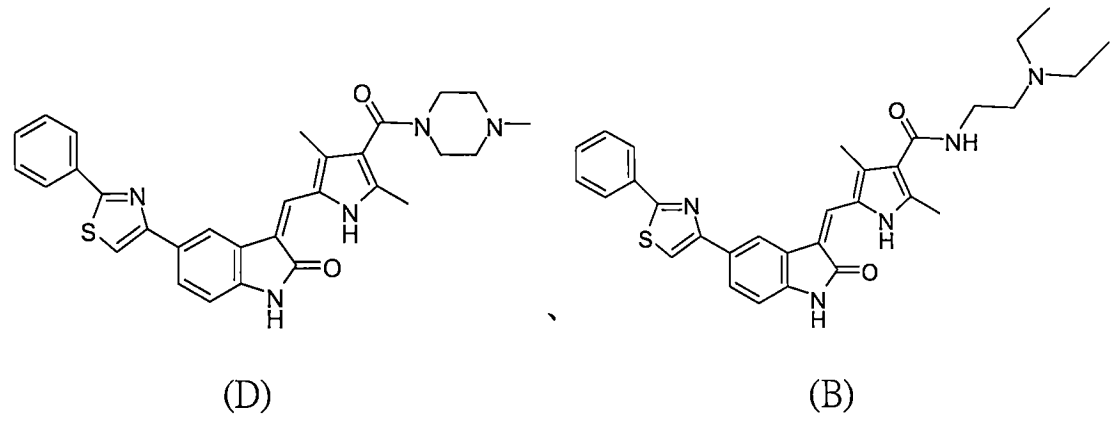
【0064】 如本文所用者，用語「協同作用」、「協同性的」、「協同性地」或「增強的」係有關於二或更多種組份之交互作用或組合以產生大於其等分開的功效之總和(或「累加性功效」)的組合功效的功效。當化合物為(1)在組合調配物中共同調配及投予或同時遞送時、(2)以單獨調配物交替或併行遞送；或(3)藉由其他攝生法可以獲得協同性功效。當以交替治療遞送時，當接續投予或遞送化合物時，可以獲得協同性功效，例如以單獨片劑、丸劑或膠囊，或藉由分開的注射器的不同注射。通常，在交替治療期間，可以例如接續投予，即連續投予有效劑量的每種活性成分，而在組合治療中，一起投予兩種或更多活性成分的有效劑量。協同性抗癌功效作用表示抗癌功效大於單獨投予組合的各化合物預測的純累加性功效。

【0065】 如本文所用者，用語「癌症幹性抑制劑」是指可以靶向、減少、抑制、干擾或調節涉及複數個癌症幹性基因中至少一種的癌症幹性或表現(例如，產生功能性產物如蛋白質)的複數種途徑中至少一種的分子。表現或表現蛋白質可以作為相應癌症幹性基因的生物標誌。此等生物標誌的實例包含但不限於 β -鏈蛋白、NANOG、SMO、SOX2、STAT3、AXL、ATM、c-MYC、KLF4、SURVIVIN、或 BMI-1。癌症幹性抑制劑可能改變癌症幹細胞生長以及異質性癌症細胞生長。

【0066】 在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言與由癌症幹性基因編碼的蛋白質結合的小分子。在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑係生物的，例如重組的結合性蛋白質或胜肽(例如 APTSTAT3；參見 Kim 等人 Cancer Res. (2014) 74(8):2144-51)或核酸(例如 STAT3 aiRNA；參見美國專利第 9,328,345 號，其內容係以其整體併入本文中)、或其共軛物，其與由癌症幹性基因編碼的蛋白質結合。在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言細胞。在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言 STAT3 抑制劑(例如與 STAT3 結合並抑制其生物活性者(參見 Furtek 等人, ACS Chem. Biol., 2016, 11 (2), pp 308 - 318))。在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言，CSCPK 抑制劑。

【0067】 在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言，至少一種選自 2-(1-羥乙基)-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基-7-氯-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基-7-氟-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、或 2-乙基-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮的化合物，其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物。

【0068】 在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言，至少一種選自舉例而言以下具有下式的化合物之化合物：



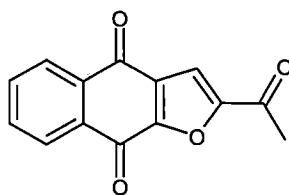
前述任一者之前藥、前述任一者之衍生物、前述任一者之醫藥上可接

受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物。

【0069】 在某些具體實例中，本文之揭示內容之癌症幹性抑制劑可以範圍在約 300 mg 至約 700 mg 的量投予。在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可以範圍在約 700 mg 至約 1200 mg 的量投予。在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可以範圍在約 800 mg 至約 1100 mg 的量投予。在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可以範圍在約 850 mg 至約 1050 mg 的量投予。在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可以範圍在約 960 mg 至約 1000 mg 的量投予。

【0070】 在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑之總量可以每日投予一次。在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可以約 480 mg 的劑量每日投予。在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可以約 960 mg 的劑量每日投予。在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可以約 1000 mg 的劑量每日投予。在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑之總量可以分開的劑每日超過一次，諸如每日兩次(BID)或更多次投予。在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可以約 240 mg 的劑量每日兩次投予。在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可以約 480 mg 的劑量每日兩次投予。在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可以約 500 mg 的劑量每日兩次投予。在某些具體實例中，該癌症幹性抑制劑可以口服投予。

【0071】 在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言，至少一種選自具有式 A 的化合物之化合物。如本文所用者，可互相取代的用語「具有式 A 的化合物」、「具有式 A 的該等化合物」以及「化合物 A」，每個意謂選自具有式 A 的化合物之化合物：

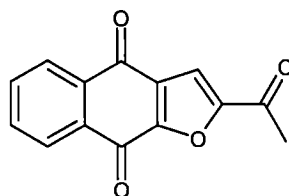


(A)

其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物。

【0072】 在某些具體實例中，具有式 A 的化合物之前藥與衍生物可為，舉例而言 STAT3 抑制劑。具有式 A 的化合物之前藥之非限制性實例包含(例如)於美國授予前公開案第 2012/0252763 號中以化合物編號 4011 與 4012 描述的磷酸酯與磷酸二酯以及於美國專利第 9,150,530 號中描述的適合化合物。具有式 A 的化合物之衍生物之非限制性實例包含(例如)於美國專利第 8,977,803 號中揭示的衍生物。美國授予前公開案第 2012/0252763 號與美國專利第 9,150,530 號與 8,977,803 號之揭示內容係以其等之全部內容以引用方式納入本文中。

【0073】 如以下顯示的具有式 A 的化合物



(A)

亦為為人所知的 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、那帕布新(napabucasin)、BBI608 或 BB608，且包含其互變異構物。

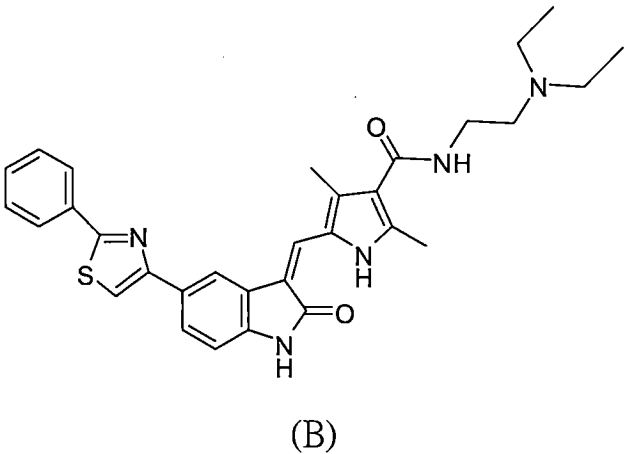
【0074】 製備 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(包含其結晶形式)與其他癌症幹性抑制劑的適合方法係於以 WO 2009/036099、WO 2009/036101、

WO 2011/116398、WO 2011/116399、與 WO 2014/169078 公開的共同擁有 PCT 申請案中描述。此等申請案之各者之內容係以其等之全部內容以引用方式納入本文中。

【0075】 在某些具體實例中，化合物 A 可以範圍在約 80 mg 至約 1500 mg 的量投予。在某些具體實例中，化合物 A 可以範圍在約 160 mg 至約 1000 mg 的量投予。在某些具體實例中，化合物 A 可以一日範圍在約 300 mg 至約 700 mg 的量投予。在某些具體實例中，化合物 A 可以範圍在約 700 mg 至約 1200 mg 的量投予。在某些具體實例中，化合物 A 可以範圍在約 800 mg 至約 1100 mg 的量投予。在某些具體實例中，化合物 A 可以範圍在約 850 mg 至約 1050 mg 的量投予。在某些具體實例中，化合物 A 可以範圍在約 960 mg 至約 1000 mg 的量投予。在某些具體實例中，化合物 A 之總量可以，舉例而言每日投予一次。在某些具體實例中，化合物 A 係以約 480 mg 的劑量每日投予。在某些具體實例中，化合物 A 可以，舉例而言約 960 mg 的劑量每日投予。在某些具體實例中，化合物 A 可以，舉例而言約 1000 mg 的劑量每日投予。在某些具體實例中，化合物 A 之總量可以，舉例而言分開的劑量每日超過一次，諸如每日兩次(BID)或更多次投予。在某些具體實例中，化合物 A 可以範圍在約 80 mg 每日兩次至約 750 mg 每日兩次的量投予。在某些具體實例中，化合物 A 可以範圍在約 80 mg 每日兩次至約 500 mg 每日兩次的量投予。在某些具體實例中，化合物 A 可以，舉例而言約 240 mg 的劑量每日投予兩次。在某些具體實例中，化合物 A 可以，舉例而言約 480 mg 的劑量每日投予兩次。在某些具體實例中，化合物 A 可以，舉例而言約 500 mg 的劑量每日投予兩次。在某些具體實例中，化合物 A 可以，舉例而言口

服投予。

【0076】 在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言，至少一種選自具有式 B 的化合物之化合物。如本文所用者，可互相取代的用語「具有式 B 的化合物」、「具有式 B 的該等化合物」以及「化合物 B」，每個意謂選自具有式 B 的化合物之化合物：



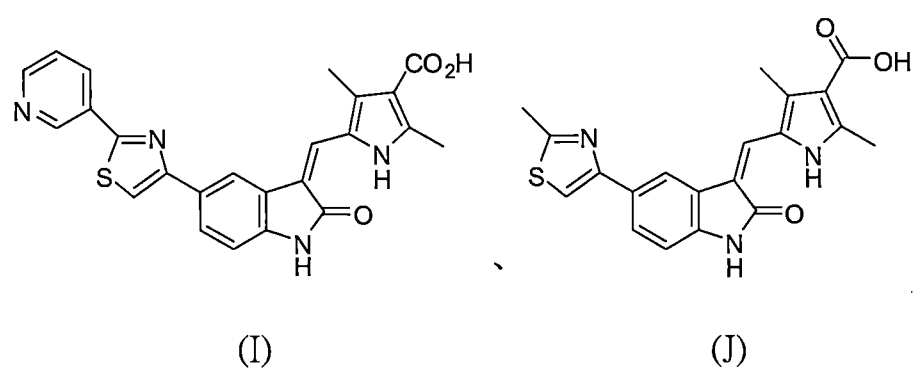
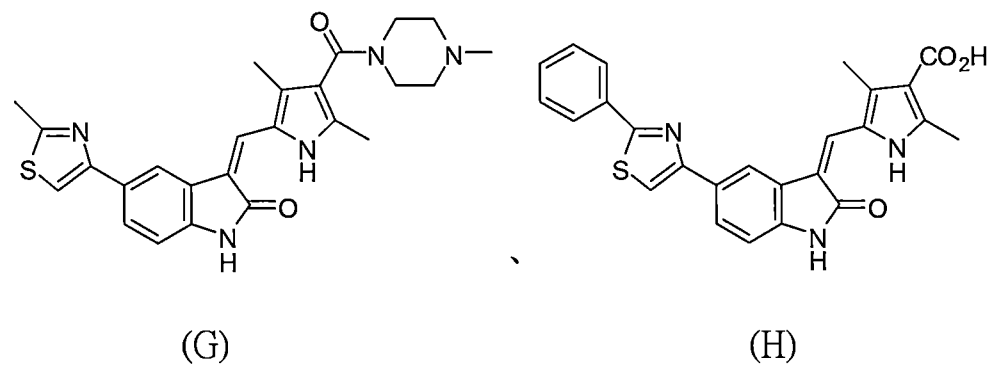
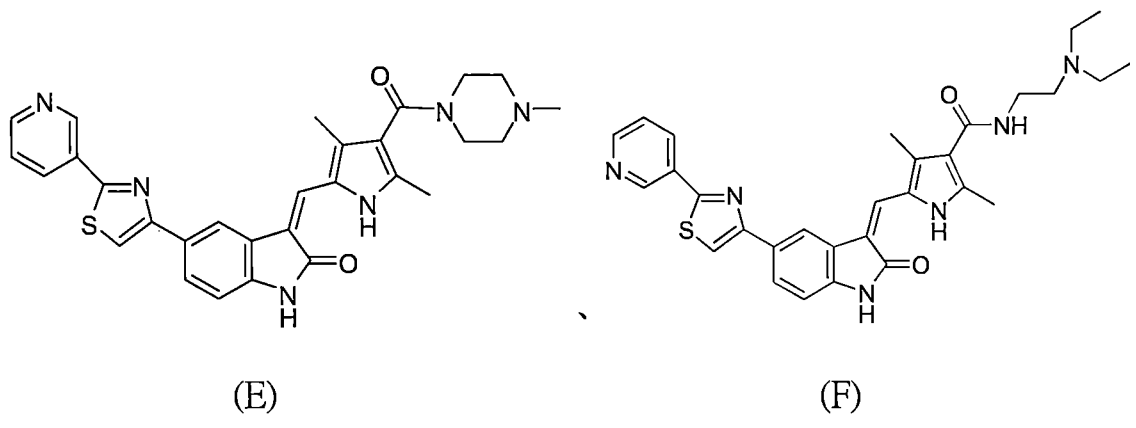
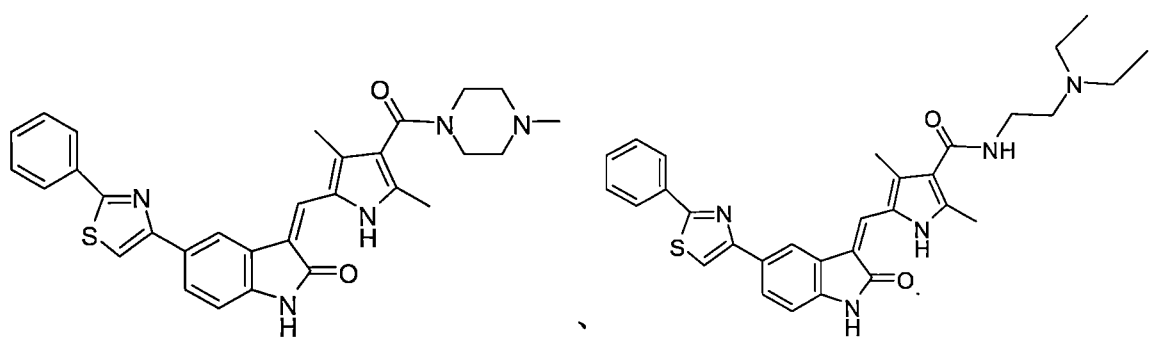
其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物。

【0077】 在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言，癌症幹細胞途徑激酶(CSCPK)抑制劑、STK33 抑制劑、MELK 抑制劑、AXL 抑制劑、p70S6K 抑制劑、PDGFR α 抑制劑、或 NANOG 抑制劑。在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言，癌症幹細胞途徑激酶(CSCPK)抑制劑。在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言，STK33 抑制劑。在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言，MELK 抑制劑。在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言，AXL 抑制劑。在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言，p70S6K 抑制劑。在某些具體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言，PDGFR α 抑制劑。在某些具

體實例中，癌症幹性抑制劑可為，舉例而言，NANOG 抑制劑。

【0078】 在某些具體實例中，具有式 B 的化合物，以及其衍生物可為舉例而言，癌症幹細胞途徑激酶(CSCPK)抑制劑。在某些具體實例中，具有式 B 的化合物，以及其衍生物可包含，舉例而言，STK33、MELK、AXL、p70S6K，以及 PDGFR α 抑制劑。在某些具體實例中，該至少一種化合物選自具有式 B 的化合物，以及其衍生物可為舉例而言，STK33 抑制劑。在某些具體實例中，該至少一種化合物選自具有式 B 的化合物，以及其衍生物可為舉例而言，MELK 抑制劑。在某些具體實例中，該至少一種化合物選自具有式 B 的化合物，以及其衍生物可為舉例而言，AXL 抑制劑。在某些具體實例中，該至少一種化合物選自具有式 B 的化合物，以及其衍生物可為舉例而言，p70S6K 抑制劑。在某些具體實例中，該至少一種化合物選自具有式 B 的化合物，以及其衍生物可為舉例而言，PDGFR α 抑制劑。在某些具體實例中，該至少一種化合物選自具有式 B 的化合物，以及其衍生物，可抑制 NANOG 表現。具有式 B 的化合物，以及其衍生物的非限制性實例可包含，舉例而言，揭示於 U.S. Patent No. 8,299,106 以及 PCT Patent Application Publication No. WO2014160401 的衍生物。U.S. Patent No. 8,299,106 以及 PCT Patent Application Publication No. WO2014160401 的揭示全部內容以引用方式納入本文。

【0079】 在某些具體實例中，該 CSCPK 抑制劑可選自，舉例而言，具有下式的化合物：



其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物。

【0080】 在某些具體實例中，該 CSCPK 抑制劑可為，舉例而言，至

少一種選自具有式 B 的化合物之化合物。

【0081】 製備具有式 B 的化合物以及其衍生物的合適方法，描述於美國專利第 8,299,106 號以及 PCT 專利申請公開 WO2014160401 中；其每一申請案的全部內容以引用方式納入本文中。

【0082】 在某些具體實例中，CSCPK 抑制劑可能以約 20 mg 至約 600 mg 範圍的量投予。在某些具體實例中，CSCPK 抑制劑可能以約 50 mg 至約 500 mg 範圍的量投予。在某些具體實例中，CSCPK 抑制劑可能以約 80 mg 至約 400 mg 範圍的量投予。在某些具體實例中，CSCPK 抑制劑可能以約 80 mg 至約 300 mg 範圍的量投予。在某些具體實例中，CSCPK 抑制劑可以，舉例而言，每日投予一次。在某些具體實例中，CSCPK 抑制劑可以投予，舉例而言，每日約 100 mg 劑量。在某些具體實例中，CSCPK 抑制劑可以投予，舉例而言，每日約 200 mg 劑量。在某些具體實例中，CSCPK 抑制劑可以投予，舉例而言，每日約 300 mg 劑量。在某些具體實例中，CSCPK 抑制劑總量可以，舉例而言，單一每日劑量投予。在某些具體實例中，CSCPK 抑制劑之總量可以，舉例而言以分開的劑量每日超過一次，諸如每日兩次 (BID) 或更多次投予。在某些具體實例中，CSCPK 抑制劑可以，舉例而言，以約 100 mg 的劑量每日投予一次。在某些具體實例中，CSCPK 抑制劑可以，舉例而言，以約 200 mg 的劑量每日投予一次。在某些具體實例中，CSCPK 抑制劑可以，舉例而言，以口服投予。

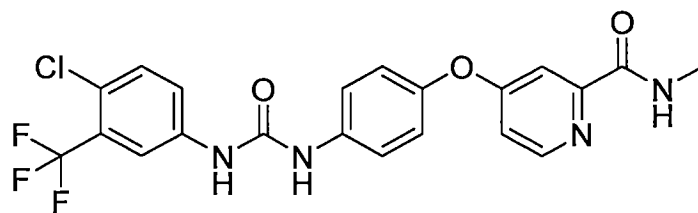
【0083】 在某些具體實例中，化合物 B 可以約 20 mg 至約 600 mg 範圍的量投予。在某些具體實例中，化合物 B 可以約 50 mg 至約 500 mg 範圍的量投予。在某些具體實例中，化合物 B 可以約 80 mg 至約 400 mg 範圍的

量投予。在某些具體實例中，化合物 B 可以約 80 mg 至約 300 mg 範圍的量投予。在某些具體實例中，化合物 B 可以，舉例而言，每日投予一次。在某些具體實例中，化合物 B 可以，舉例而言，每日約 100 mg 的劑量投予。在某些具體實例中，化合物 B 可以，舉例而言，每日約 200 mg 的劑量投予。在某些具體實例中，化合物 B 可以，舉例而言，每日約 300 mg 的劑量投予。在某些具體實例中，化合物 B 的總量可以，舉例而言，單一每日劑量投予。在某些具體實例中，化合物 B 之總量可以，舉例而言以分開的劑量每日超過一次，諸如每日兩次(BID)或更多次投予。在某些具體實例中，化合物 B 可以，舉例而言，每日約 100 mg 的劑量投予。在某些具體實例中，化合物 B 可以，舉例而言，每日約 200 mg 的劑量投予。在某些具體實例中，化合物 B 可以，舉例而言，以口服投予。

【0084】 如本文所用者，用語「激酶抑制劑(kinase inhibitor)」或「激酶抑制劑(kinase inhibitors)」指的是可以靶向、減少、抑制、干擾或調節複數種蛋白質激酶中至少一種活性的分子。此等蛋白質激酶的實例包含但不限於，細胞內激酶(例如，c-CRAF、BRAF、以及突變 BRAF)及細胞表面激酶(例如，KIT、FLT-3、RET、RET/PTC、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 以及 PDGFR-β)。激酶抑制劑的實例包含但不限於，阿法替尼(afatinib) (EGFR/ErbB2 抑制劑)、阿西替尼(axitinib)、(VEGFR1/VEGFR2/VEGFR3/PDGFRB/c-KIT 抑制劑)、伯舒替尼(bosutinib) (Bcr-Abl/SRC 抑制劑)、西妥昔單抗(cetuximab) (EGFR 抑制劑)、考比替尼(cobimetinib) (MEK 抑制劑)、克卓替尼(crizotinib) (ALK/Met 抑制劑)、卡博替尼(cabozantinib) (RET/MET/VEGFR2 抑制劑)，達沙替尼(dasatinib)(多重激酶抑制劑)、恩曲替尼(entrectinib)

(TrkA/TrkB/TrkC/ROS1/ALK 抑制劑)、埃羅替尼(erlotinib) (EGFR 抑制劑)、福他替尼(fostamatinib) (Syk 抑制劑)、吉非替尼(gefitinib) (EGFR 抑制劑)、依魯替尼(ibrutinib) (BTK 抑制劑)、伊馬替尼(imatinib) (Bcr-Abl 抑制劑)、拉帕替尼(lapatinib)(EGFR/ErbB2 抑制劑)、樂伐替尼(lenvatinib) (VEGFR2 抑制劑)、木利替尼(mubritinib)、尼羅替尼(nilotinib) (Bcr-Abl 抑制劑)、帕唑帕尼(pazopanib) (VEGFR2/PDGFR/c-kit 抑制劑)、哌加他尼(pegaptanib) (VEGF 抑制劑)、蘆可替尼(ruxolitinib) (JAK 抑制劑)、索拉非尼(多重激酶抑制劑)、舒尼替尼(sunitinib) (多重激酶抑制劑)、SU6656 (Src 抑制劑)、凡德他尼(vandetanib) (RET/VEGFR/EGFR 抑制劑)、或維羅非尼(vemurafenib) (BRAF 抑制劑)。

【0085】 在某些具體實例中，激酶抑制劑可為，舉例而言，至少一種選自具有式 C 的化合物之化合物。本文所用者，用語「具有式 C 的化合物」以及「化合物 C」可交換使用，每一者意謂選自具有式 C 的化合物之化合物：



(C)

其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者之溶劑合物。化合物 C 亦稱為 4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲羰基胺基]苯氧基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、Nexavar、或索拉非尼。

【0086】 在某些具體實例中，化合物 C 可以約 80 mg 至約 1500 mg 範圍的量投予。在某些具體實例中，化合物 C 可以約 100 mg 至約 1200 mg 範圍

圍的量投予。在某些具體實例中，化合物 C 可以一日約 200 mg 至約 1000 mg 範圍的量投予。在某些具體實例中，化合物 C 可以約 400 mg 至約 900 mg 範圍的量投予。在某些具體實例中，化合物 C 可以約 600 mg 至約 900 mg 範圍的量投予。在某些具體實例中，化合物 C 可以約 700 mg 至約 900 mg 範圍的量投予。在某些具體實例中，化合物 C 可以約 800 mg 的量投予。在某些具體實例中，化合物 C 的總量可以，舉例而言，每日一次投予。在某些具體實例中，化合物 C 之總量可以，舉例而言以分開的劑量每日超過一次，諸如每日兩次(BID)或更多次投予。在某些具體實例中，化合物 C 可以範圍在約 80 mg 每日二次至約 750 mg 每日二次的量投予。在某些具體實例中，化合物 C 可以範圍在約 80 mg 每日二次至約 600 mg 每日二次的量投予。在某些具體實例中，化合物 C 可以，舉例而言，約 200 mg 的劑量每日投予二次。在某些具體實例中，化合物 C 可以，舉例而言，約 400 mg 的劑量每日投予二次。在某些具體實例中，化合物 C 可以，舉例而言，口服投予。在某些具體實例中，化合物 C 可以，舉例而言，空腹投予。在某些具體實例中，化合物 C 可以，舉例而言，飯前約 1 小時或飯後約 2 小時投予。

【0087】 用於本文，用語「進展」、「進展的」與「進展」係有關於以下者之至少一者：(1)對於進展性疾病(PD)之先前的治療(例如化學治療)的反應；(2)在以先前的治療(例如化學治療)治療後出現一或多個新的病變(lesion)；與(3)目標病變之直徑總和的至少增加 5%(例如 10%、20%)，作為研究上最小總和的參考值(若基線總和為研究上的最小值，則此包含基線總和)。

【0088】 如本文所用，用語「敏感化」意謂使先前對治療(例如化學

治療)攝生法為有抗性、非反應性、或有稍微反應性的個體變得對該治療(例如化學治療)攝生法有敏感性、有反應性、或更有反應性。

【0089】 個體中的「癌症」用語係有關於具有造成癌症的細胞之典型特徵(諸如不受控的增殖、不滅性、轉移性潛力、快速的生長及增殖速率、與某些形態學特徵)的細胞之出現。通常，癌細胞可呈腫瘤或團塊的形式，但如此細胞於個體內可單獨存在，或可於血流中呈獨立的細胞(諸如白血病或淋巴瘤細胞)循環。用於本文，癌症之實例包含(但不限於)肺癌、胰臟癌、骨癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚黑色素瘤或眼內黑色素瘤、乳癌、子宮癌、卵巢癌、腹膜癌、結腸癌、直腸癌、直腸結腸腺癌、肛門區之癌症、胃(stomach)癌、胃(gastric)癌、胃腸癌、胃腺癌、腎上腺皮質癌、子宮癌、輸卵管之上皮癌、子宮內膜之上皮癌、陰道之上皮癌、陰戶之上皮癌、霍奇金氏病、食道癌、胃食道連接部癌、胃食道腺癌、軟骨肉瘤、小腸之癌症、內分泌系統之癌症、甲狀腺之癌症、副甲狀腺之癌症、腎上腺之癌症、軟組織之肉瘤、Ewing 氏肉瘤、尿道之癌症、陰莖之癌症、前列腺癌、膀胱癌、睪丸癌、輸尿管之癌症、腎盂之上皮癌、間皮瘤、肝細胞癌、膽癌、腎臟症、腎細胞上皮癌、慢性或急性白血病、淋巴球淋巴瘤、中樞神經系統(CNS)之贅瘤、脊柱腫瘤、腦幹神經膠瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、星狀細胞瘤、神經鞘瘤、室管膜瘤、神經管胚細胞瘤、腦脊髓膜瘤、鱗狀上皮細胞癌、垂體腺瘤，包含任何以上癌症之不應性變體、或以上癌症之一或多者之組合。例示性癌症中的一些係包含在一般用語內且係包含在此用語內。例如，泌尿癌(一個一般用語)可包含膀胱癌、前列腺癌、腎臟症、睪丸癌、與類似者；與肝膽癌(另一個一般用語)包含肝癌(其本身係一個一般用語，其包含

肝細胞癌或膽管癌)、膽囊癌、膽癌、或胰臟癌。泌尿癌與肝膽癌兩者皆為本文之揭示內容所涵蓋且包含在用語「癌症」中。

【0090】 如本文所用者，「癌症」可包含用語「固態腫瘤」。如本文所用者，用語「固態腫瘤」係有關於該等形成異常腫瘤團塊(諸如肉瘤、上皮癌、與淋巴瘤)的病況(諸如癌症)。固態腫瘤之實例包含(但不限於)非小細胞肺癌(NSCLC)、神經內分泌腫瘤、胸腺瘤、纖維瘤、轉移性直腸結腸癌(mCRC)、與類似者。在某些具體實例中，該固態腫瘤疾病可為例如腺癌、鱗狀上皮細胞癌、大型細胞上皮癌、與類似者。

【0091】 在某些具體實例中，該癌症可為例如食道癌、胃食道連接部癌、胃食道腺癌、胃癌、軟骨肉瘤、直腸結腸腺癌、乳癌、卵巢癌、頭頸癌、黑色素瘤、胃腺癌、肺癌、胰臟癌、腎細胞上皮癌、肝細胞癌、子宮頸癌、腦腫瘤、多發性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、前列腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、小腸腺癌、子宮肉瘤、或腎上腺皮質癌。在某些具體實例中，該癌症可為例如食道癌、胃食道連接部癌、胃食道腺癌、直腸結腸腺癌、乳癌、卵巢癌、頭頸癌、黑色素瘤、胃腺癌、肺癌、胰臟癌、腎細胞上皮癌、肝細胞癌、子宮頸癌、腦腫瘤、多發性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、前列腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、小腸腺癌、子宮肉瘤、或腎上腺皮質癌。在某些具體實例中，該癌症可為例如乳癌。在某些具體實例中，該癌症可為例如直腸結腸腺癌。在某些具體實例中，該癌症可為例如小腸腺癌。在某些具體實例中，該癌症可為例如肝細胞癌。在某些具體實例中，該癌症可為例如頭頸癌。在某些具體實例中，該癌症可為例如腎細胞上皮癌。在一些具體實例中，該癌症可為例如卵巢癌。在某些具體實例中，該癌症可

為例如前列腺癌。在某些具體實例中，該癌症可為例如肺癌。在某些具體實例中，該癌症可為例如子宮肉瘤。在某些具體實例中，該癌症可為例如食道癌。在某些具體實例中，該癌症可為例如子宮內膜癌。在某些具體實例中，該癌症可為例如膽管癌。在某些具體實例中，癌症之各者可為例如不可切除的、晚期的、不應性的、復發的、或轉移性的。

【0092】 如本文所用，用語「鹽」包含以無機及/或有機酸與鹼形成的酸鹽及/或鹼鹽。用於本文，用語「醫藥上可接受的鹽」係有關於該等(在合理的醫學判斷之範圍內)適用於與個體之組織接觸而不會有過度的毒性、刺激、過敏反應及/或與類似者並與合理的益處/風險比率相稱的鹽。醫藥上可接受的鹽在技術領域中係廣為人知的。例如，Berge 等人於 *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66: 1-19 中詳細描述了醫藥上可接受的鹽。

【0093】 醫藥上可接受的鹽可以無機或有機酸形成。適合的無機酸之非限制性實例包含氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、與過氯酸。適合的有機酸之非限制性實例包含乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、與丙二酸。適合的醫藥上可接受的鹽之其他非限制性實例包含己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、日門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、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、環戊丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、撲酸鹽(pamoate)、果凍酸

鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、與戊酸鹽。在某些具體實例中，自其可衍生出鹽的有機酸包含(例如)乙酸、丙酸、甘醇酸、丙酮酸、草酸、乳酸、三氟乙酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、與水楊酸。

【0094】 鹽可在所揭示的化合物之分離與純化期間原位製備，或諸如藉由將該化合物與適合的鹼或酸(分別的)反應來分開地製備。自鹼衍生的醫藥上可接受的鹽之非限制性實例包含鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽與 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。適合的鹼金屬或鹼土金屬鹽之非限制性實例包含鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、與鋁鹽。適合的醫藥上可接受的鹽之進一步非限制性實例包含(當適當時)非毒性銨、四級銨、與使用相對離子形成的胺陽離子的諸如鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低碳數烷基磺酸鹽、與芳基磺酸鹽。自其可衍生出鹽的適合的有機鹼之非限制性實例包含一級胺、二級胺、三級胺、經取代的胺，包含自然存在的經取代的胺、環胺、與鹼性離子交換樹脂，諸如異丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、與乙醇胺。在某些具體實例中，醫藥上可接受的鹼加成鹽可選自銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽、與鎂鹽。

【0095】 用語「溶劑合物」代表一種聚集體，其包含一或多個分子的本文之揭示內容之化合物與一或多個分子的溶劑。本文之揭示內容之化合物之溶劑合物包含(例如)水合物。

【0096】 本文所揭示的至少一種化合物可呈醫藥組成物的形式。在某

些具體實例中，該醫藥組成物可包含至少一種具有式 A 的化合物以及至少一種醫藥上可接受的載劑。在某些具體實例中，該醫藥組成物可包含至少一種具有式 B 的化合物以及至少一種醫藥上可接受的載劑。在某些具體實例中，該醫藥組成物可包含至少一種具有式 C 的化合物以及至少一種醫藥上可接受的載劑。在某些具體實例中，該醫藥組成物可包含一或多種化合物以及至少一種醫藥上可接受的載劑，其中該一或多種化合物能夠在一個體中被轉變成至少一種式 A 化合物(即，前藥)。在某些具體實例中，該醫藥組成物可包含一或多種化合物以及至少一種醫藥上可接受的載劑，其中該一或多種化合物能夠在一個體中被轉變成至少一種式 B 化合物(即，前藥)。在某些具體實例中，該醫藥組成物可包含一或多種化合物以及至少一種醫藥上可接受的載劑，其中該一或多種化合物能夠在一個體中被轉變成至少一種式 C 化合物(即，前藥)。

【0097】 如本文所用，用語「載劑」意謂一種醫藥上可接受的材料、組成物或媒劑，諸如(例如)液體或固體充填劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或封膠囊材料，其(例如)涉及或能夠為個體將化合物自一個器官(或身體之部分)攜帶或運輸至另一個器官(或身體之部分)。在與調配物之其他成分相容且對患者而言係無害的意義上，各載劑必須是「可接受的」。醫藥上可接受的載劑、載劑、及/或稀釋劑之非限制性實例包含：糖，諸如乳糖、葡萄糖與蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉與馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧基甲基纖維素鈉、乙基纖維素與纖維素乙酸酯；粉末化黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂與栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油與大豆油；甘醇，諸如丙二醇；多元醇，諸如甘

油、山梨醇、甘露糖醇與聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯與月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂與氫氧化鋁；海藻酸；無熱原水；等張食鹽水；林格氏溶液；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；與其他於醫藥調配物中利用的非毒性可相容物質。濕潤劑、乳化劑與潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉與硬脂酸鎂)與聚環氧乙烷-聚環氧丙烷共聚物以及著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑與香化劑，保存劑與抗氧化劑亦可在該醫藥組成物中出現。

【0098】 適用於口服投予的本文所揭示的醫藥組成物可呈以下者的形式：膠囊、藥包、藥丸、錠劑、菱形錠(使用經調味基底，通常係蔗糖與阿拉伯膠或黃蓍膠)、粉末、顆粒、於水性或非水性液體中的溶液、於水性或非水性液體中的懸浮液、水包油乳液、油包水乳液、酏劑、糖漿、糖錠(使用惰性基底，諸如明膠、甘油、蔗糖、及/或阿拉伯膠)及/或漱口水，其等各含有預決定量的該至少一種本文之揭示內容之化合物。

【0099】 本文所揭示的醫藥組成物可以食團、舐劑、或糊劑的形式投予。

【0100】 用於口服投予的固體劑量形式(膠囊、錠劑、藥丸、糖衣錠、粉末、顆粒與類似者)可與一或多種醫藥上可接受的載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下者之任一者混合：充填劑或增劑量，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、及/或矽酸；結合劑，諸如(例如)羧基甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖、及/或阿拉伯膠；保濕劑，諸如甘油；崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽、碳酸鈉、與澱粉甘醇酸鈉；溶液阻滯劑，諸如石蠟；吸收加速劑，諸如四級銨化合物；潤溼劑，諸如(例如)鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯、與

聚環氧乙烷-聚環氧丙烷共聚物；吸收劑，諸如高嶺土與膨潤土；潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、與其混合物；與著色劑。於膠囊、錠劑與藥丸之例子中，該醫藥組成物亦可包含緩衝劑。類似類型的固體組成物亦可被利用作為在使用諸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)、以及高分子量聚乙二醇與類似者的賦形劑的軟或硬經填滿明膠膠囊中的充填劑。

【0101】 用於口服投予的液體劑量形式可包含醫藥上可接受的乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿、與酏劑。除了活性成分以外，該液體劑量形式可含有所屬技術領域中通常使用的惰性稀釋劑，諸如(例如)水或其他溶劑、助溶劑與乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特別是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油與芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇、與去水山梨糖醇之脂肪酸酯、與其混合物。此外，可使用環糊精(例如 α -環糊精、 β -環糊精)以溶解化合物。

【0102】 該醫藥組成物亦可包含佐劑，諸如潤溼劑、乳化劑與懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、香化劑、與保存劑。除了根據本案之揭示內容的化合物以外，懸浮液可含有懸浮劑，諸如(例如)乙氧化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇與去水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂、與黃蓍膠、與其混合物。

【0103】 用於直腸或陰道投予的本文所揭示的醫藥組成物可呈栓劑的形式，其可藉由混合一或多種根據本文之揭示內容的化合物與一或多種適合的非刺激性賦形劑或載劑來製備，該非刺激性賦形劑或載劑包含(例如)

可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯，其於室溫下係固體，但於體溫下係液體，且因此會在直腸或陰道腔融化並釋放本文之揭示內容之化合物。適用於陰道投予的醫藥組成物亦可包含含有所屬技術領域中已知為適當者的載劑的子宮托、衛生棉條、乳霜、凝膠、糊劑、泡沫、或噴霧調配物。

【0104】 用於局部或跨皮投予本文之揭示內容之醫藥組成物或醫藥錠劑的劑量形式可包含粉末、噴霧、軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、溶液、貼片、與吸入劑。該醫藥組成物或醫藥錠劑可在無菌條件下與醫藥上可接受的載劑混合，以及與任何可能需要的保存劑、緩衝劑、或推進劑混合。

【0105】 除了本文之揭示內容之醫藥組成物或醫藥錠劑以外，該軟膏、糊劑、乳霜與凝膠可含有賦形劑，諸如動物與植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石、與氧化鋅、或其混合物。

【0106】 除了本文之揭示內容之醫藥組成物或醫藥錠劑以外，粉末與噴霧可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣、與聚醯胺粉末、或此等物質之混合物。此外，噴霧可含有慣用的推進劑，諸如氯基氟基碳氫化合物與揮發性未經取代碳氫化合物，諸如丁烷與丙烷。

【0107】 眼睛調配物(眼睛軟膏、粉末、溶液與類似者)亦被涵蓋落入本文之揭示內容之範圍。

【0108】 適用於非經腸投予的醫藥組成物可包含至少另一種醫藥上可接受的無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液、乳液、或無菌粉末，其可在緊鄰使用前被恢復成無菌可注射溶液或分散液，其可含有抗氧

化劑、緩衝劑、抑菌劑、使該調配物與預期的接受者之血液等張的溶質或懸浮劑或增稠劑。

【0109】 在某些具體實例，本文所述組成物可包含至少一種選自式 A 化合物及其醫藥上可接受的鹽及溶劑合物之化合物及一或多種界面活性劑。在某些具體實例中，該界面活性劑可以例如為月桂基硫酸鈉(SLS)、十二烷基硫酸鈉(SDS)、或一或多種聚氧基甘油酯。例如，該聚氧基甘油酯可為月桂醯基聚氧基甘油酯(有時被稱為 Gelucire™)或亞油醯基聚氧基甘油酯(有時被稱為 Labrafil™)。此種組成物之實例顯示於 PCT 專利申請案第 PCT/US2014/033566 號中，其內容係以其整體納入本文中。

【0110】 本發明提供以下進一步具體實例：已挑選粒子尺寸分布的適合醫藥調配物與用於鑑認最理想的粒子尺寸分布、適合的藥物攝生法、劑量與間隔、製備 2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(包含其之結晶形式)的適合方法、與進一步特定的合適癌症幹性及抑制劑激酶抑制的方法，如以 WO2009/036099、WO 2009/036101、WO 2011/116398、WO 2011/116399、WO 2014/169078 以及 WO 2009/033033 公開的共同擁有 PCT 申請案中描述的，其全部內容以引用方式納入本文中。

【0111】 在某些具體實例，本文所述組成物可包含至少一種選自式 B 化合物及其醫藥上可接受的鹽及溶劑合物之化合物及一或多種界面活性劑。在某些具體實例中，該界面活性劑可以例如為月桂基硫酸鈉(SLS)、十二烷基硫酸鈉(SDS)、或一或多種聚氧基甘油酯。例如，該聚氧基甘油酯可為月桂醯基聚氧基甘油酯(有時被稱為 Gelucire™)或亞油醯基聚氧基甘油酯(有時被稱為 Labrafil™)。

【0112】 在某些具體實例中，本文所描述的化合物或醫藥組成物可以組合各種各樣的已知治療之任一者來投予，該等治療包含例如，化學治療劑與其他抗贅瘤劑、抗發炎化合物、及/或免疫抑制化合物。在某些具體實例中，本文所描述的化合物、產物、及/或醫藥組成物係有用於結合各種各樣的已知治療之任一者，該等治療包含(以非限制性實例之方式)外科手術治療與方法、放射線治療、化學治療、及/或激素或其他內分泌相關性治療。

【0113】 在某些具體實例中，本文揭示治療需要治療癌症的個體癌症的方法，該方法包含投予(a)治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物以及(b)治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物。在某些具體實例中，該至少一種選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第一化合物可包含於醫藥組成物中。在某些具體實例中，該至少一種選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第二化合物可包含於醫藥組成物中。

【0114】 在某些具體實例中，本文所提供者係在需要治療癌症的個體中治療癌症細胞的方法，該方法包含投予(a)治療有效量的至少一種選自癌症幹性抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第一化合物以及(b)治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生

物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物。在某些具體實例中，該癌症細胞係在個體中。在某些具體實例中，該至少一種選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第一化合物可包含於醫藥組成物中。在某些具體實例中，該至少一種選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第二化合物可包含於醫藥組成物中。

【0115】 在某些具體實例中，本文揭示一種抑制、降低、及/或減少癌症幹細胞存活及/或自我更新的方法，該方法投予(a)治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物以及(b)治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物。在某些具體實例中，該癌症細胞係在個體中。在某些具體實例中，該癌症幹細胞係在個體中。在某些具體實例中，該至少一種選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第一化合物可包含於醫藥組成物中。在某些具體實例中，該至少一種選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第二化合物可包含於醫藥組成物中。

【0116】 在某些具體實例中，本文揭示一種治療個體中傳統化學療法及/或標靶療法難以治療的癌症的方法，該方法投予(a)治療有效量的至少一

種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物以及(b)治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物。在某些具體實例中，該癌症幹細胞係在個體中。在某些具體實例中，該至少一種選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第一化合物可包含於醫藥組成物中。在某些具體實例中，該至少一種選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第二化合物可包含於醫藥組成物中。在某些具體實例中，該傳統化學療法及/或靶向療法可包含投予至少一種選自激酶抑制劑的化合物、其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物。在某些具體實例中，該傳統化學療法及/或靶向療法可包含投予索拉非尼。

【0117】 在某些具體實例中，本文揭示一種治療手術、腫瘤治療(例如化療)及/或放射治療失敗的個體中復發性癌症的方法，該方法投予(a)治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物以及(b)治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物。在某些具體實例中，該癌症幹細胞係在個體中。在某些具體實例中，該至少一種選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前

述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第一化合物可包含於醫藥組成物中。在某些具體實例中，該至少一種選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第二化合物可包含於醫藥組成物中。

【0118】 在某些具體實例中，本文揭示一種治療或預防個體癌症轉移的方法，該方法投予(a)治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物以及(b)治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物。在某些具體實例中，該癌症幹細胞係在個體中。在某些具體實例中，該至少一種選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第一化合物可包含於醫藥組成物中。在某些具體實例中，該至少一種選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第二化合物可包含於醫藥組成物中。

【0119】 在某些具體實例中，本文揭示一種預防復發或抑制癌症再生長或復發的方法，該方法投予(a)治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物以及(b)治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物。在某些具體實

例中，該癌症幹細胞係在個體中。在某些具體實例中，該至少一種選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第一化合物可包含於醫藥組成物中。在某些具體實例中，該至少一種選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第二化合物可包含於醫藥組成物中。在某些具體實例中，該方法是輔助治療的一部分。在某些具體實例中，該方法包含投予在癌症的初次治療之後或同時進行本發明的組合治療。在某些具體實例中，該初次治療係選自化學療法、放射療法、激素療法、標靶治療或生物療法。

【0120】 在某些具體實例中，本文揭示一種使細胞對至少一種激酶抑制劑敏感化或再敏感化的方法，該方法包含投予治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物。在某些具體實例中，該至少一種激酶抑制劑為索拉非尼。在某些具體實例中，該方法包含投予治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物。在某些具體實例中，該至少一種選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第一化合物可包含於醫藥組成物中。在某些具體實例中，該至少一種選自激酶抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者之醫藥上可接受的鹽、與前述任一者之溶劑合物的第二化合物可包含於醫藥組成物中。

【0121】 在某些具體實例中，該癌症可以例如為肝細胞癌。在某些具體實例中，該癌症可以例如為膽管癌。

【0122】 某些具體實例中，該癌症可為無法切除的。在某些具體實例中，該癌症可為晚期的。在某些具體實例中，該癌症可為不應性的。在某些具體實例中，該癌症可為復發的。在某些具體實例中，該癌症可為轉移性的。在某些具體實例中，該癌症可以與 STAT3 過度表現有關聯。在某些具體實例中，該癌症可能與核 β -鏈蛋白定位有關聯。

實施例

【0123】 以下提供實施例以進一步闡明本發明之不同特徵。該等實施例亦闡明用於實施本發明的有用方法論。此等實施例並不限制所請發明。

【0124】 本文所揭示的方法包含將治療有效量的至少一種選自癌症幹性抑制劑的化合物及治療有效量的至少一種選自激酶抑制劑的化合物之組合投予至有需要的個體。

實施例 1：使用化合物 A (BBI608)及化合物 C (索拉非尼)的組合治療增強對活體外大量(bulk)癌症細胞群落形成的抑制

【0125】 使用群落形成測定法檢視經化合物 A 及化合物 C 的組合治療後大量癌症細胞經歷純株化擴張(clonogenic expansion)的能力。對於這些研究，將人類 HCC 細胞株(HepG2，1000 細胞/孔)接種在 6 孔盤中。接種 24 小時後，用 DMSO(對照組)、單獨的化合物 A(0.15 μ M)、單獨的化合物 C(2 μ M)或化合物 A(0.15 μ M)及化合物 C(2 μ M)的組合處理細胞。然後將細胞培養 7-10 天，直到形成看的見的群落。

【0126】 如圖 1 所示，使用化合物 A 及化合物 C 的組合(「combo」)

治療，相較於使用單獨化合物 A (BBI608)或使用單獨化合物 C (索拉非尼)治療導致增強對 HCC 群落形成的抑制。

實施例 2：使用化合物 A (BBI608)及化合物 C (索拉非尼)的組合治療增強對活體外癌症幹細胞球體形成的抑制

【0127】 在使用化合物 A (BBI608)及化合物 C (索拉非尼)組合(「combo」)治療癌症細胞之後，檢視癌症幹細胞球體形成(即球體發生)。單獨的 Sk-Hep1、Huh7 及 HepG2 細胞在懸浮液中生長 48 小時，然後在濃度分別為 $1.6\ \mu\text{M}$ 和 $2\ \mu\text{M}$ 的單獨化合物 A(BBI608; $1.6\ \mu\text{M}$)、單獨的化合物 C(索拉非尼; $2\ \mu\text{M}$)或化合物 A(BBI608)及化合物 C(索拉非尼)的組合存在下培養 24 小時。然後洗滌細胞並在標準細胞培養基中再培養 24 小時。然後使用干涉相位差(DIC)顯微鏡檢視細胞並拍照。由於台酚藍(Trypan Blue)使細胞著色成藍色，顯示存在死細胞。

【0128】 如圖 2 所示，使用化合物 A(BBI608)及化合物 C(索拉非尼)的組合(「combo」)治療相較於使用單獨化合物 A(BBI608)或使用單獨化合物 C(索拉非尼)治療，導致顯著增強對 Sk-Hep1、Huh7、及 HepG2 CSC 生存力的抑制。

【0129】 總之，實施例 1 及 2 中描述的研究證明，化合物 A 及化合物 C 在活體外有協同性作用，並且此等數據表示使用化合物 A 及化合物 C 進行 HCC 組合治療的顯著潛力。

實施例 3：使用化合物 A(BBI608)治療人類癌症鼠類異種移植模型

【0130】 在人類 HCC 的小鼠異種移植模型中，將 HepG2 細胞皮下接種到雄性無胸腺裸鼠(8×10^6 個細胞/小鼠)中，並形成可觸摸的腫瘤。一旦腫

瘤達到約 500 mm³，用如圖 3 所示的載劑(對照組)或化合物 A(BBI608；10mg/kg，i.v.)以口服方式治療動物。動物共接受 5 劑。與對照組動物相比，用化合物 A(BBI608)治療抑制腫瘤生長。

實施例 4：使用化合物 B (BBI503)及化合物 C (索拉非尼)組合治療增強對活體外大量癌症細胞群落形成的抑制

【0131】 使用群落形成測定法檢視經化合物 B (BBI503)及化合物 C(索拉非尼)的組合治療後大量癌症細胞經歷純株化擴張的能力。對於這些研究，將人類 HCC 細胞株(Hep3B 及 Huh7，1000 細胞/孔)接種在 6 孔盤中。接種 24 小時後，用 DMSO(對照組)、單獨的化合物 B(0.3 μM)、單獨的化合物 C(2 μM)或化合物 B(0.3 μM)及化合物 C(2 μM)的組合處理細胞。然後將細胞培養 7-10 天，直到形成看的見的群落。

【0132】 如圖 4 及圖 5 所示，使用化合物 B (BBI503)及化合物 C(索拉非尼)的組合治療，相較於使用單獨化合物 B (BBI503)或使用單獨化合物 C (索拉非尼)治療導致增強對 HCC 群落形成的抑制。

實施例 5：使用化合物 B (BBI503)及化合物 C (索拉非尼)的組合治療增強對活體外癌症幹細胞球體形成的抑制

【0133】 在使用化合物 B (BBI503)及化合物 C (索拉非尼)組合(「combo」)治療癌症細胞之後，檢視癌症幹細胞球體形成(即球體發生)。單獨的 Sk-Hep1、Huh7 及 HepG2 細胞在懸浮液中生長 48 小時，然後在濃度分別為 1 μM 及 2 μM 的單獨化合物 B(BBI503；1 μM)、單獨的化合物 C(索拉非尼；2 μM)或化合物 B (BBI503)及化合物 C(索拉非尼)的組合存在下培養 24 小時。然後洗滌細胞並在標準細胞培養基中再培養 24 小時。然後使用

干涉相位差(DIC)顯微鏡檢視細胞並拍照。由於台酚藍(Trypan Blue)使細胞著色成藍色，顯示存在死細胞。

【0134】 如圖 6 所示，使用化合物 B(BBI503)及化合物 C(索拉非尼)的組合(「combo」)治療相較於使用單獨化合物 B(BBI503)或使用單獨化合物 C(索拉非尼)治療，導致顯著增加對 Sk-Hep1、Huh7、及 HepG2 CSC 生存力的抑制。

【0135】 總之，實施例 4 及 5 中描述的研究證明，化合物 B 及化合物 C 在活體外有協同性作用，並且此等數據表示使用化合物 B 及化合物 C 進行 HCC 組合治療的顯著潛力。

實施例 6：使用化合物 B(BBI503)治療人類癌症鼠類異種移植模型

【0136】 在人類 HCC 的小鼠異種移植模型中，將 HepG2 細胞皮下接種到雄性無胸腺裸鼠(8×10^6 個細胞/小鼠)中，並形成可觸摸的腫瘤。一旦腫瘤達到約 500 mm³，用如圖 7 所示的載劑(對照組)或化合物 B(BBI503；100 mg/kg，p.o.)以口服方式治療動物。動物共接受 5 劑。與對照組動物相比，用化合物 B(BBI503)治療抑制腫瘤生長。

實施例 7：化合物 A(BBI608)及化合物 C(索拉非尼)或化合物 B(BBI503)及化合物 C(索拉非尼)組合治療的臨床試驗

【0137】 在 IB/II 期研究中研究兩種組合治療對晚期肝細胞癌患者的功效，以評估本文揭示的藥物組合的安全性、耐受性及初步的抗癌活性。第一組合治療包含化合物 A(BBI608)及化合物 C(索拉非尼)，第二組合治療包含化合物 B(BBI503)及化合物 C(索拉非尼)。

【0138】 這個開放標籤(open label)，IB/II 期研究確定了上述藥物組合

對尚未接受全身性化療的晚期肝細胞癌患者群體的安全性及有效性。IB 期部分涉及與固定起始劑量的化合物 C(索拉非尼)組合投予劑量遞增的化合物 A(BBI608) (1 組)以及與固定起始劑量組合投予的化合物 B(BBI503)的劑量遞增的化合物 C(索拉非尼)(2 組)。兩組索拉非尼的固定起始劑量水平為 400 mg，每日兩次(800 mg 總日劑量)。符合條件的患者隨機分配到 1 組或 2 組。

【0139】 在 1 組中，將劑量遞增的化合物 A(BBI608)投予三至六名患者隊列，直到根據用於確定劑量限制毒性(DLT)及劑量遞增的建立標準確定建議的 II 期劑量(RP2D)為止。

【0140】 在 2 組中，將劑量遞增的化合物 B(BBI503)投予三至六名患者隊列，直到根據用於確定劑量限制毒性(DLT)及劑量遞增的建立標準確定建議的 II 期劑量(RP2D)為止。

【0141】 在每一組開始組合治療之前，投予化合物 C(索拉非尼)作為單一次治療，從周期 1，第 1 天開始 14 天。根據批准的產品標籤對索拉非尼進行劑量調整。在索拉非尼導入期(run-in period)後，組合方案從第 1 週，第 15 天開始。方案治療繼續重複 28 天的周期，直到符合疾病進展、不可接受的毒性或其他停藥標準為止。

【0142】 對於兩組，在周期 1，第 15 天及第 2 週，第 15 天進行藥物動力學(PK)研究。視需要也另外進行藥物動力學研究以確認劑量修飾後的暴露(exposure)。一旦建立兩個研究組的建議 II 期劑量(RP2D)，開始進行 II 期部分。

【0143】 II 期部分是一項未接受過全身性治療的晚期 HCC 患者的開放標籤、3 組的隨機 II 期試驗。患者被隨機分配接受 1 組：化合物 C(索拉

非尼)與化合物 A(BBI608)組合投予(在 IB 期部分期間對 BBI608 加上索拉非尼確認的 RP2D)；2 組：化合物 C(索拉非尼)與化合物 B(BBI503)的組合(在 IB 期部分期間對 BBI503 加上索拉非尼確認的 RP2D)，或 3 組：單獨化合物 C(索拉非尼)，起始劑量為每天二次 400 mg。所有研究組的索拉非尼起始劑量是相同的。

【0144】 共有約 90 名患者參加研究的 II 期部分，或每個研究組約 30 名患者。

【0145】 藉由可選用的研究腫瘤活檢，對容易獲得腫瘤的患者進行藥效性評估。從所有患者收集建檔組織(如果有的話)。

【0146】 在整個研究中，持續評估化合物 A(BBI608)與化合物 C(索拉非尼)的組合及化合物 B(BBI503)與化合物 C(索拉非尼)的組合在研究治療期間的安全性及耐受性，並在停止研究藥物(化合物 A 或化合物 B)後持續達 30 天。

【0147】 以例行 8 週期間進行抗腫瘤活性的評價，在第 1 週期第 1 天後的 8 週(56 天)進行第一次評估。按照 RECIST1.1 及修改的 RECIST(mRECIST)對 HCC 患者進行放射學評估。在 2 週的索拉非尼單藥治療導入期結束時，以及在隨後的每個研究週期開始時，進行在基線時 α 胎蛋白(AFP)測量。

【0148】 只要患者在調查員的意見下獲得潛在的臨床益處，讓患者繼續方案治療，超過由 RECIST 標準(用於 HCC 患者的 RECIST1.1 或 mRECIST)確定的進展。如果索拉非尼因索拉非尼相關的毒性而中止，則讓患者繼續接受研究藥物(BBI608 或 BBI503)，前提是沒有毒性跡象且患者從該藥物獲

得臨床益處。

患者特徵

那帕布新 N=14					
年紀	<u>N</u>	<u>%</u>	巨觀血管侵襲	<u>N</u>	<u>%</u>
>65 yrs	10	71	是	7	50
性別			肝外部轉移位置數目		
女	2	14	1	7	50
			≥2	0	0
ECOG			兒童Pugh分級		
0	4	28.6	A	13	93
1	10	71	B	1	7
病因學			肝硬化	11	79
酒精	4	28.6			
HBV	3	21	先前治療		
HCV	1	7	先前手術	2	14
NAFLD	2	14	栓塞	9	64

阿卡西黴素 N=13					
年紀	<u>N</u>	<u>%</u>	巨觀血管侵襲	<u>N</u>	<u>%</u>
>65 yrs	3	23	是	6	46
性別			肝外部轉移位置數目		
女	5	38	1	7	54
			≥2	3	23
ECOG			兒童Pugh分級		
0	0	0	A	12	92
1	13	100	B	1	8
病因學			肝硬化	7	54
酒精	1	8			
HBV	3	23	先前治療		
HCV	7	54	先前手術	1	8
NAFLD	2	8	栓塞	6	46

組合方案安全性

- 用那帕布新及阿卡西黴素所觀察到的1級和2級腹瀉是可處理的
- 由於索拉非尼毒性，每一組在水平I者有1名患者停藥
- 研究上有3名死亡，都在2組；1名是索拉非尼導入期因MI之故，2名是因為疾病進展(1名胃腸道出血，1名急性腹部併發症)。
- 那帕布新及阿卡西黴素與索拉非尼組合的安全性與每一試劑作為單獨治療者一致。
- 基於臨床耐受性，測定1組的240 mg BID之RP2D及2組的100 mg QD。未測定MTD。
- 那帕布新及阿卡西黴素在建議的劑量安全地與索拉非尼組合。

那帕布新水平 I (160 mg BID)	那帕布新水平 II (240 mg BID)	總暴露,那帕布新
4名可評估DLT的患者 1 NE,由於索拉非尼過敏反應	4名可評估DLT的患者 4 NE -2 由於藥物AEs及2 N/R AEs之故 1名待處理(未接受DLT形式) RP2D 劑量水平	索拉非尼總數: 14 索拉非尼+那帕布新總數: 11 3名患者未啓用那帕布新
阿卡西黴素水平 I (100 mg QD)	阿卡西黴素水平 II (200 mg QD)	阿卡西黴素總暴露
3名可評估DLT的患者 1 NE,啓用劑量前因MI之故 RP2D 劑量水平	4名可評估DLT的患者 2名患者NE,因素加性Gi毒性而劑量減少之故 2 NE 惡性腫瘤併發症 1名待處理(未接受DLT形式)	索拉非尼總數: 13 索拉非尼+阿卡西黴素總數: 10 3名患者未啓用阿卡西黴素

不良事件(AE)：所有AE及所有與那帕布新相關的AE									
器官	CTCAE	所有 AEs				與那帕布新相關的AEs *			
		等級 1+2		等級 3+4		等級 1+2		等級 3+4	
		N	%	N	%	N	%	N	%
胃腸道	腹瀉	7	50.0%	0	0.0%	4	36.4%	0	0.0%
	噁心	6	42.8%	0	0.0%	5	45.4%	0	0.0%
	腹痛	5	35.7%	0	0.0%	3	27.3%	0	0.0%
	上腹痛	2	14.3%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%
	腹水	1	7.1%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%
	便秘	1	7.1%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%
	痔瘡	1	7.1%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%
	黏膜炎症	4	28.6%	1	7.1%	0	0.0%	0	0.0%
構成代謝&營養	疲倦	10	71.4%	1	7.1%	6	54.5%	1	9.1%
	低鈣血症	1	7.1%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%
	食欲不振	4	28.6%	0	0.0%	3	27.3%	0	0.0%
	脫水	1	7.1%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%
	重量減輕	2	14.3%	0	0.0%	2	18.2%	0	0.0%
	AST 增加	1	7.1%	1	7.1%	0	0.0%	1	9.1%
血液學	貧血	1	7.1%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%
	血小板減少症	2	14.3%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%
腎及泌尿 肝膽疾病 皮膚及皮下組織	嗜中性白血球減少	0	0.0%	1	7.1%	0	0.0%	1	9.1%
	血尿	1	7.1%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%
	高膽紅素血症	3	21.4%	0	0.0%	2	18.2%	0	0.0%
	皮膚乾燥	3	21.4%	0	0.0%	2	18.2%	0	0.0%
肺 肌肉骨骼	疹 / PPE	5	35.7%	3	21.4%	4	36.4%	2	18.2%
	呼吸困難	1	7.1%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%
	關節痛	2	14.3%	1	7.1%	1	9.1%	0	0.0%
	肌肉痙攣	2	14.3%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%

不良事件(AE)：所有AE及所有與阿卡西黴素相關的AE									
器官	CTCAE	所有 AEs				阿卡西黴素相關的AE**			
		等級 1+2		等級 3+4		等級 1+2		等級 3+4	
		N	%	N	%	N	%	N	%
胃腸道	腹瀉	6	46.1%	2	15.4%	5	50.0%	1	10.0%
	噁心	4	30.8%	0	0.0%	3	30.0%	0	0.0%
	嘔吐	3	23.1%	1	7.7%	2	20.0%	0	0.0%
	腹痛	2	15.4%	1	7.7%	1	10.0%	0	0.0%
	上腹痛	1	7.7%	1	7.7%	0	0.0%	1	10.0%
	腹漲	2	15.4%	0	0.0%	2	20.0%	0	0.0%
	便秘	2	15.4%	0	0.0%	2	20.0%	0	0.0%
	上胃腸道出血	0	0.0%	1	7.7%	0	0.0%	0	0.0%
構成代謝&營養	疲倦	6	46.1%	1	7.7%	5	50.0%	0	0.0%
	高鉀血症	1	7.7%	0	0.0%	1	10.0%	0	0.0%
	食欲不振	4	30.8%	1	7.7%	3	30.0%	0	0.0%
	脫水	2	15.4%	0	0.0%	1	10.0%	0	0.0%
	重量減輕	4	30.8%	0	0.0%	2	20.0%	0	0.0%
血液學	嗜中性白血球減少	1	7.7%	0	0.0%	1	10.0%	0	0.0%
	腺腫大	1	7.7%	0	0.0%	1	10.0%	0	0.0%
	血小板減少症	3	23.1%	0	0.0%	1	10.0%	0	0.0%
腎及泌尿	急性腎損傷	1	7.7%	0	0.0%	1	10.0%	0	0.0%
	尿道感染	2	15.4%	0	0.0%	1	10.0%	0	0.0%
皮膚及皮下組織	皮膚炎痤瘡	2	15.4%	0	0.0%	1	10.0%	0	0.0%
	疹 / PPE	8	61.5%	1	7.7%	6	60.0%	0	0.0%
肺	呼吸困難	2	15.4%	0	0.0%	2	20.0%	0	0.0%
血管	高血壓	1	7.7%	0	0.0%	1	10.0%	0	0.0%
肌肉骨骼	關節痛	4	30.8%	0	0.0%	3	30.0%	0	0.0%
神經系統病病	精神狀態改變	4	30.8%	0	0.0%	4	40.0%	0	0.0%
	頭痛	1	7.7%	0	0.0%	1	10.0%	0	0.0%
心臟	房顫	1	7.7%	0	0.0%	1	10.0%	0	0.0%

*3名患者未啓用那帕布新

**3名患者未啓用阿卡西黴素

藥物動力學

那帕布新水平 II (240 mg BID)						
患者 #	C1D15			C2D15		
	AUC	Cmax	Tmax	AUC	Cmax	Tmax
	(uM*h)	(uM)	(hr)	(uM*h)	(uM)	(hr)
n=3	11.26	2.03	3	12.41	2.21	3
	± 3.07	± 0.15		± 4.50	± 0.99	

阿卡西黴素水平 II (100 mg QD)						
患者 #	C1D15			C2D15		
	AUC	Cmax	Tmax	AUC	Cmax	Tmax
	(nM*h)	(nM)	(hr)	(nM*h)	(nM)	(hr)
n=4	375.81	30.98	4	429.55	59.02	5
	± 73.38	± 14.31		± 50.63	± 19.45	

【0149】 在 RECIST 可評估的 17 個患者中，9 個在 1 組，8 個在 2 組。

在 1 組及 2 組中的 100%可評估患者中觀察到 DCR，在 1 組中為 9SD，在 2 組中為 8SD。針對那帕布新+索拉非尼以及阿卡西黴素+索拉非尼的 RECIST

1.1 及 mRECIST 的初步結果分別顯示於圖 8A 及 8B。

無進展存活&總存活				
	組	N	mPFS (月)	mOS (月)
ITT	總體	27	5.1	17.5
ITT	那帕布新	14	7.5	19.2
ITT	阿卡西黴素	13	3.4	5.1

【0150】 那帕布新及阿卡西黴素與全劑量索拉非尼安全地組合，無意外的不良事件。觀察到尚未接受過全身性治療的 HCC 患者令人振奮的抗癌活性。經確定 RP2D 劑量對那帕布新為 240mg BID 及對阿卡西黴素為 100mg QD。本研究的隨機 II 期部分目前正將招募患者編為三組。I 組：那帕布新+索拉非尼，II 組：阿卡西黴素+索拉非尼以及 III 組：單獨索拉非尼。

【0151】 本文之揭示內容之許多特徵與優點從詳細的說明書是明顯的，且因此所附申請專利範圍意欲涵蓋落入本文之揭示內容之真正精神與範圍的本文之揭示內容之所有如此特徵與優點。此外，由於許多的修飾與變化對所屬技術領域中具有通常知識者而言可輕易地發生，將本文之揭示內容限於所闡明與描述的精確構築與操作實非所欲。因此，可訴諸所有適合的修飾與同等物，其等落入本文之揭示內容之範圍內。

【符號說明】

無

發明摘要

※ 申請案號：106121574

※ 申請日：106/06/28

※IPC 分類：
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

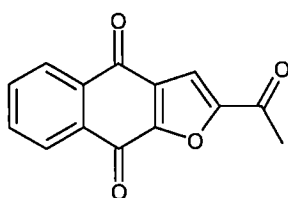
【發明名稱】(中文/英文)

治療癌症的方法

METHODS FOR TREATING CANCER

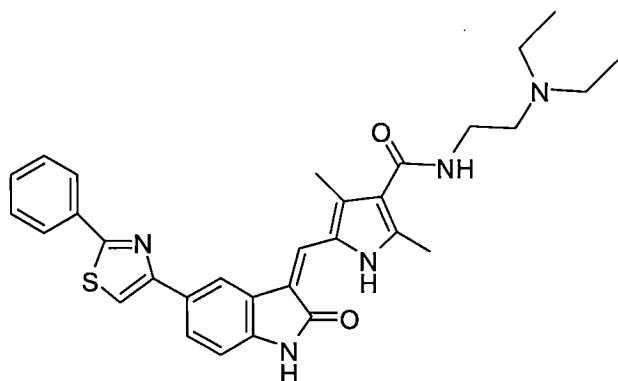
【中文】

包含投予以下者的方法與包含以下者的套組：治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自具有式 A 的化合物：



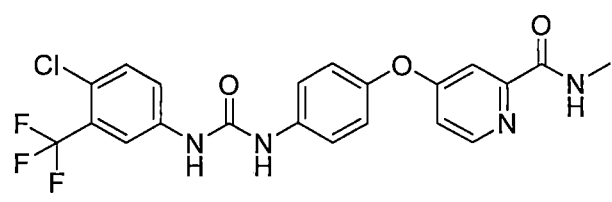
(A)

以及具有式 B 的化合物：



(B)

其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物；以及治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自具有式 C 的化合物：

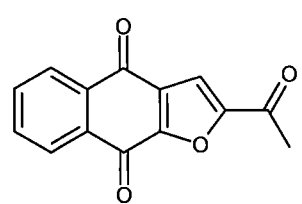


(C)

其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

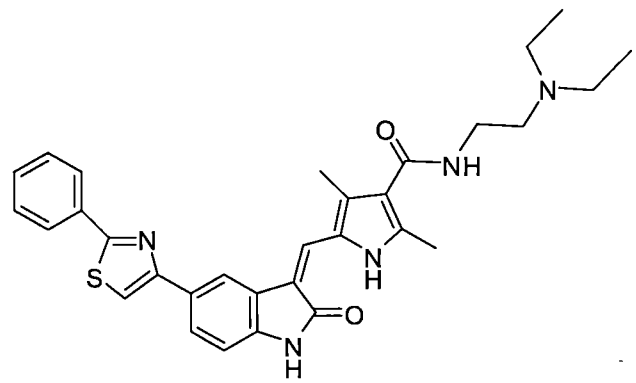
【英文】

Methods comprising administering and kits comprising a therapeutically effective amount of at least one first compound chosen from compounds having Formula A:



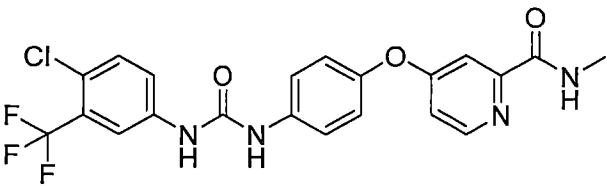
(A)

and compounds having Formula B:



(B)

prodrugs thereof, derivatives thereof, pharmaceutically acceptable salts of any of the foregoing, and solvates of any of the foregoing; and a therapeutically effective amount of at least one second compound chosen from compounds having Formula C:



(C)

prodrugs thereof, derivatives thereof, pharmaceutically acceptable salts of any of the foregoing, and solvates of any of the foregoing.

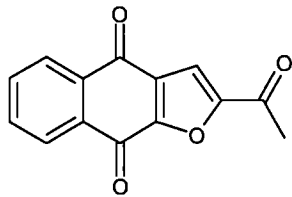
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

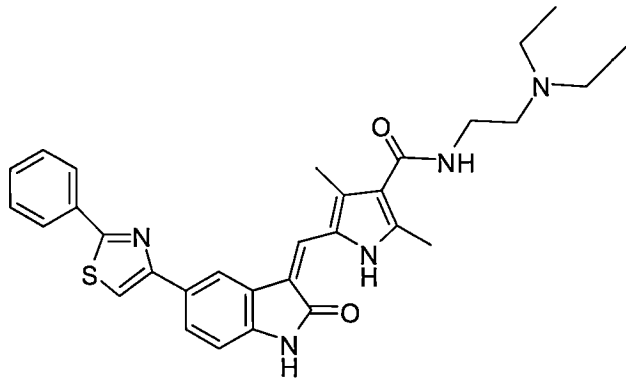
【本代表圖之符號簡單說明】：

無

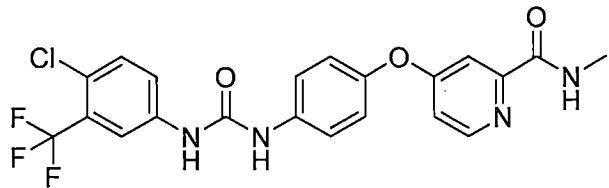
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(A)



(B)



(C)

申請專利範圍

1. 一種用於在有需要的個體中治療癌症的方法，其包含投予：
 - (a) 治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性(stemness)抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物；以及
 - (b) 治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。
2. 一種用於治療個體中對於激酶抑制劑有不應性或抗性的癌症的方法，其包含投予：
 - (a) 治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物；以及
 - (b) 治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。
3. 一種預防個體癌症復發的方法，其包含投予：
 - (a) 治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物；以及
 - (b) 治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的

溶劑合物。

4. 一種抑制個體癌症再生長或復發的方法，其包含投予：

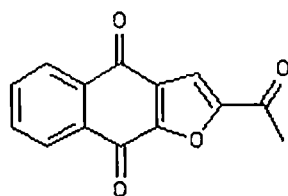
(a) 治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物；以及

(b) 治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的方法，其中該癌症幹性抑制劑包含 STAT3 途徑抑制劑。

6. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項的方法，其中該癌症幹性抑制劑包含 2-(1-羥乙基)-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基-7-氯-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基-7-氟-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、以及 2-乙基-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮。

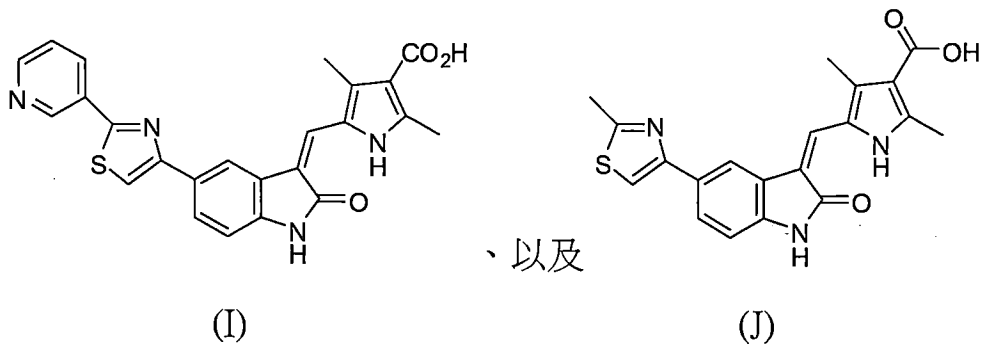
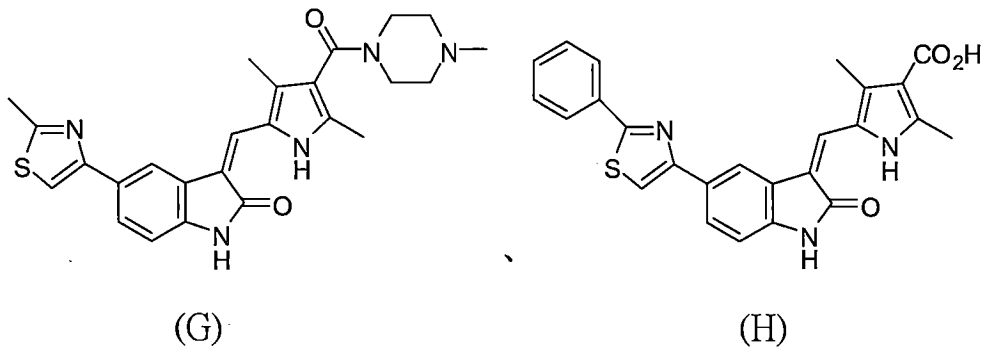
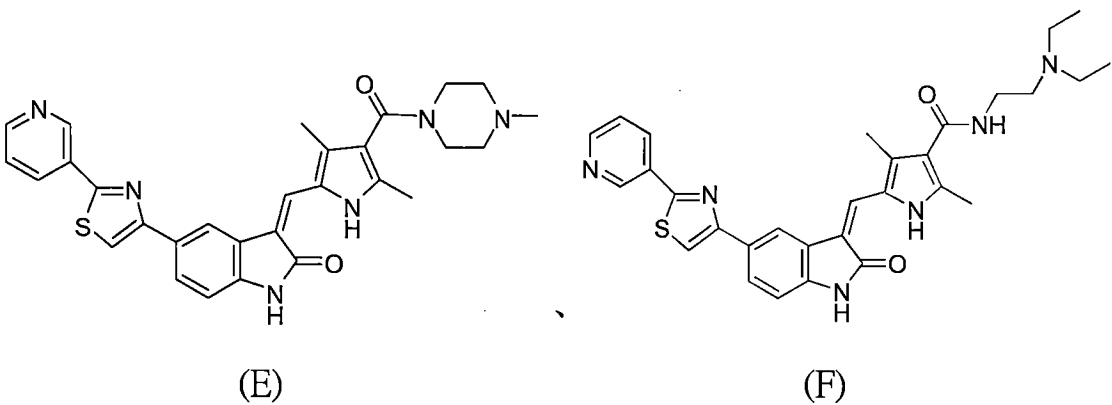
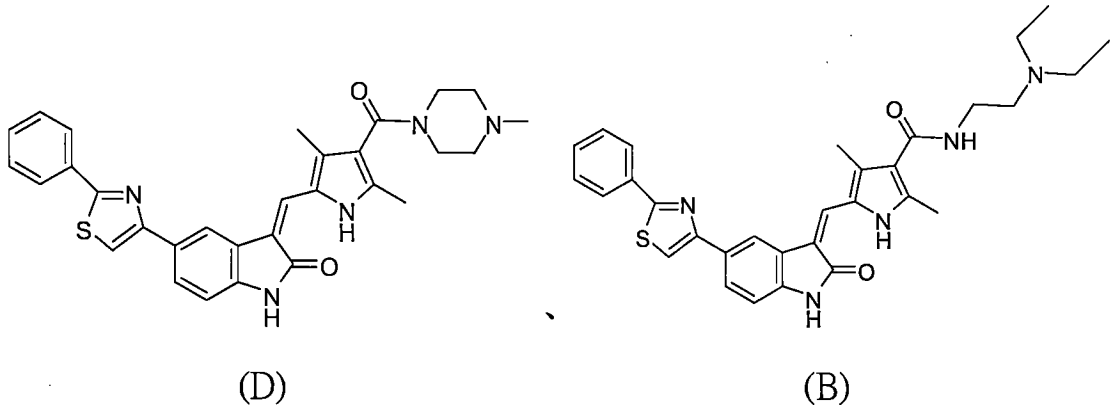
7. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項的方法，其中該癌症幹性抑制劑包含具有式 A 的化合物：



(A)。

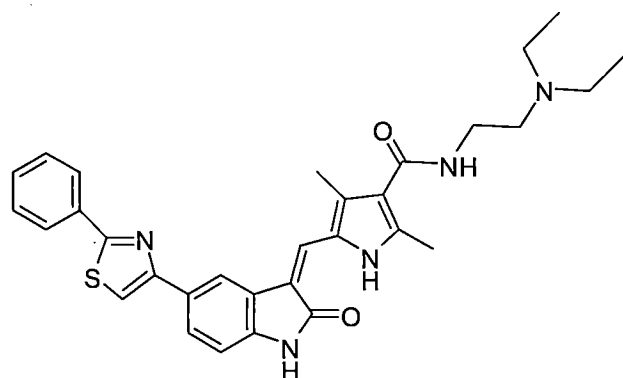
8. 根據申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項的方法，其中該癌症幹性抑制劑包含至少一種選自癌症幹細胞途徑激酶(CSCP)的激酶的抑制劑。

9. 根據申請專利範圍第 8 項的方法，其中該至少一種激酶係選自 STK33、MELK、AXL、p70S6K、以及 PDGFR α 。
10. 根據申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項的方法，其中該癌症幹性抑制劑包含



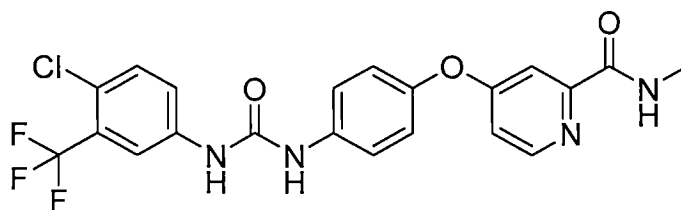
、以及

11. 根據申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項的方法，其中該癌症幹性抑制劑包含具有式 B 的化合物：



(B)。

12. 根據申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項的方法，其中該激酶抑制劑包含具有式 C 的化合物：

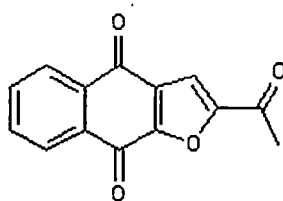


(C)。

13. 根據申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項的方法，其中該癌症係選自肝癌。
14. 根據申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項的方法，其中該癌症係選自肝細胞癌以及膽管癌。
15. 根據申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項的方法，其中該癌症係晚期、不應性的、復發的、或轉移性的。
16. 一種使癌症細胞對激酶抑制劑敏感化或再敏感化的方法，其包含對該癌症細胞投予至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的

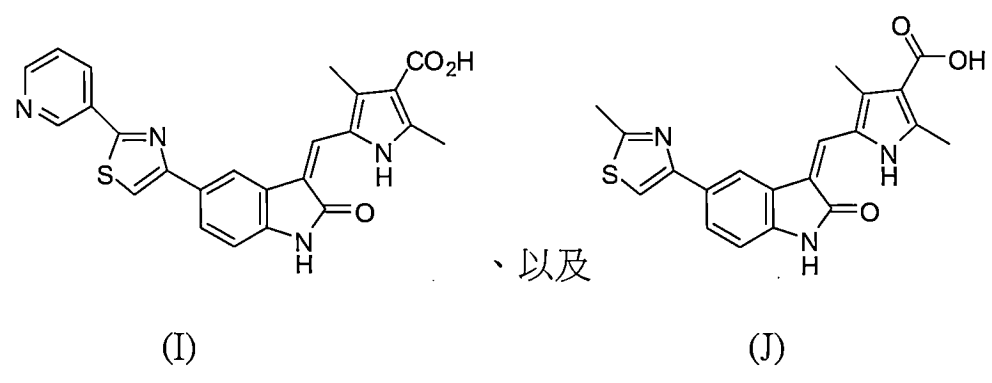
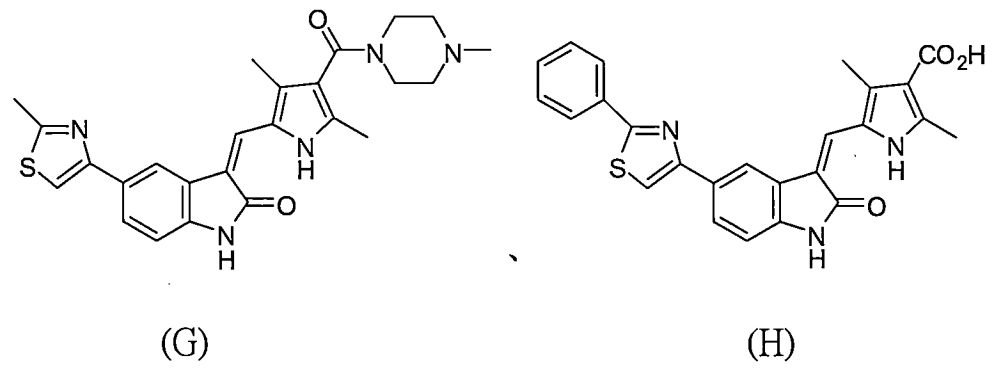
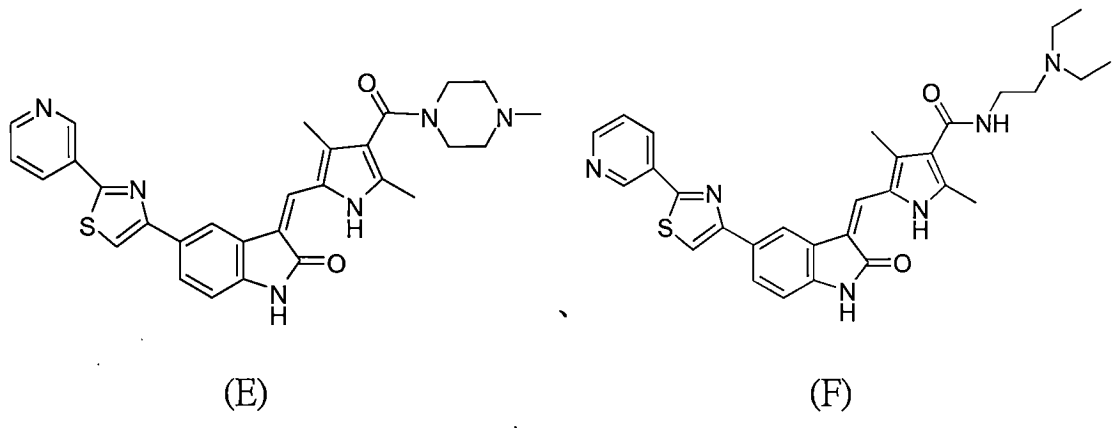
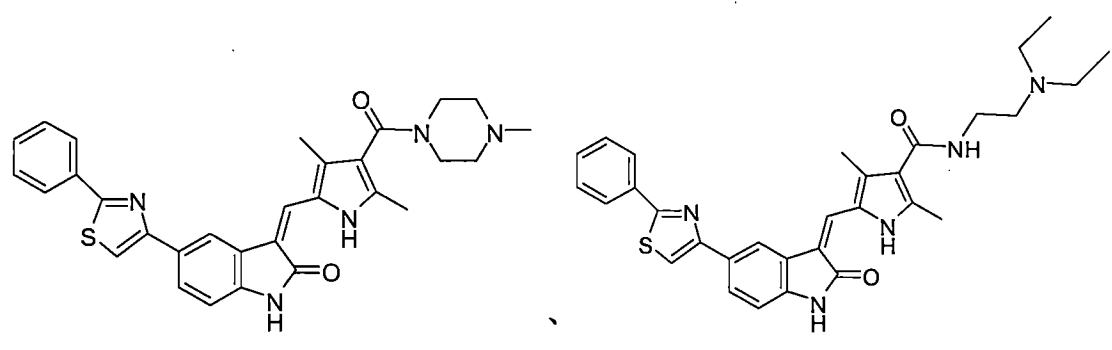
溶劑合物。

17. 一種治療癌症細胞的方法，其包投予治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。
18. 根據申請專利範圍第 16 至 17 項中任一項的方法，其中該癌症細胞係在個體內。
19. 根據申請專利範圍第 16 至 18 項中任一項的方法，其中該癌症幹性抑制劑包含 STAT3 途徑抑制劑。
20. 根據申請專利範圍第 16 至 19 項中任一項的方法，其中該癌症幹性抑制劑包含 2-(1-羥乙基)-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基-7-氯-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基-7-氟-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、以及 2-乙基-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮。
21. 根據申請專利範圍第 16 至 20 項中任一項的方法，其中該癌症幹性抑制劑包含具有式 A 的化合物：



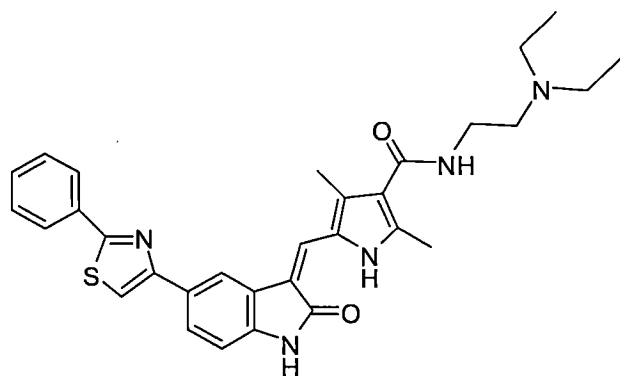
(A)。

22. 根據申請專利範圍第 16 至 18 項中任一項的方法，其中該癌症幹性抑制劑包含癌症幹細胞途徑抑制劑。
23. 根據申請專利範圍第 16 至 18 項及 22 項中任一項的方法，其中該癌症幹性包含



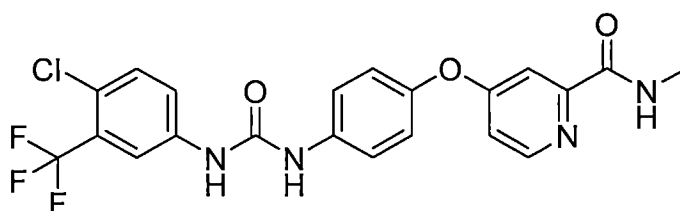
、以及

24. 根據申請專利範圍第 16 至 18 項、22 項及 23 項中任一項的方法，其中該癌症幹性抑制劑包含具有式 B 的化合物：



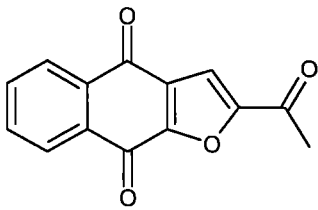
(B)。

25. 根據申請專利範圍第 16 至 23 項中任一項的方法，其包含投予治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、及前述任一者的溶劑合物。
26. 根據申請專利範圍第 16 至 25 項中任一項的方法，其中激酶抑制劑包含具有式 C 的化合物：



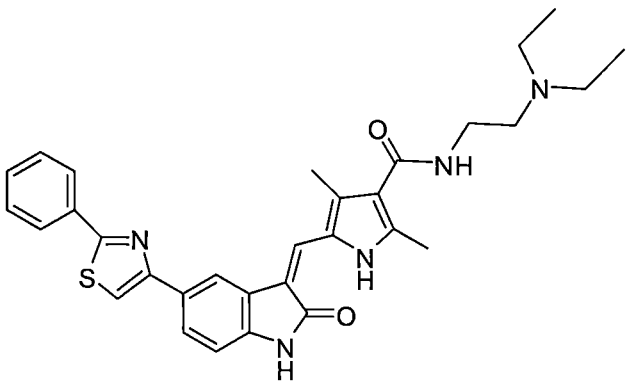
(C)。

27. 根據申請專利範圍第 16 至 26 項中任一項的方法，其中該癌症係選自肝癌。
28. 根據申請專利範圍第 16 至 27 項中任一項的方法，其中該癌症係選自肝細胞癌以及膽管癌。
29. 根據申請專利範圍第 16 至 28 項中任一項的方法，其中該癌症係晚期、不應性的、復發的、或轉移性的。
30. 一種用於治療個體癌症的方法，其包含對有需要的個體投予治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自具有式 A 的化合物：



(A)

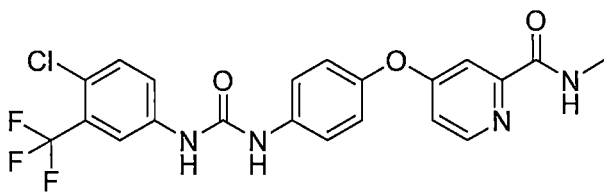
以及具有式 B 的化合物：



(B)

其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物；以及

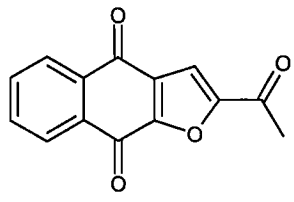
治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自具有式 C 的化合物：



(C)

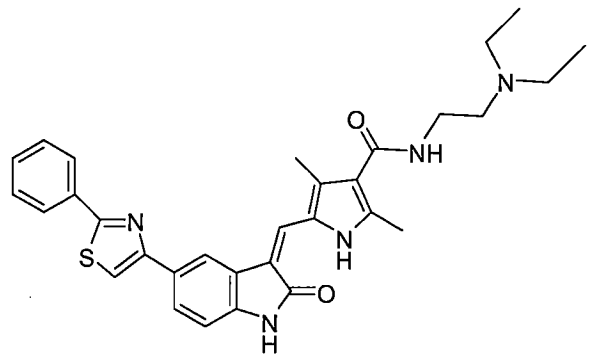
其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

31. 一種用於治療個體中對於至少一種激酶抑制劑有不應性或抗性的癌症的方法，其包含對有需要的個體投予治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自具有式 A 的化合物：



(A)

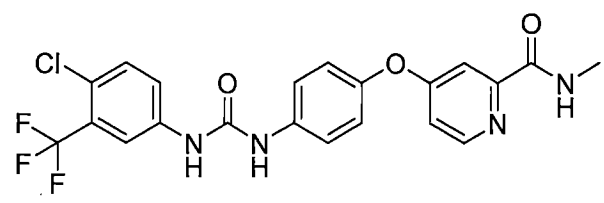
以及具有式 B 的化合物：



(B)

其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物；以及

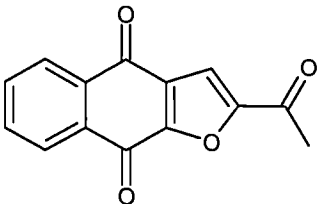
治療有效量的至少一種第二化合物，其係選自具有式 C 的化合物：



(C)

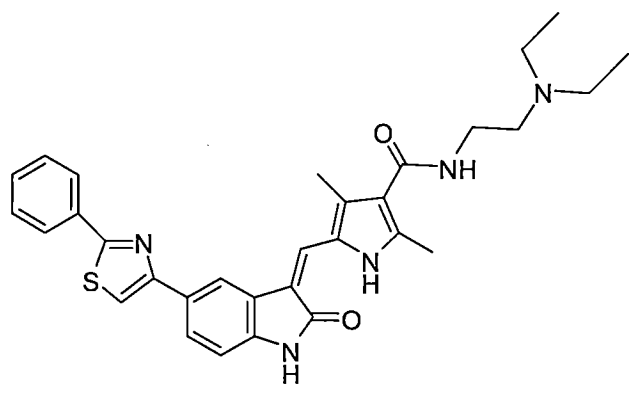
其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

32. 一種在個體中使癌症對至少一種激酶抑制劑敏感的方法，其包含對有需要的個體投予治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自具有式 A 的化合物：



(A)

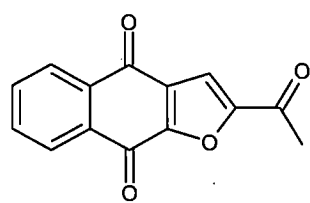
以及具有式 B 的化合物：



(B)

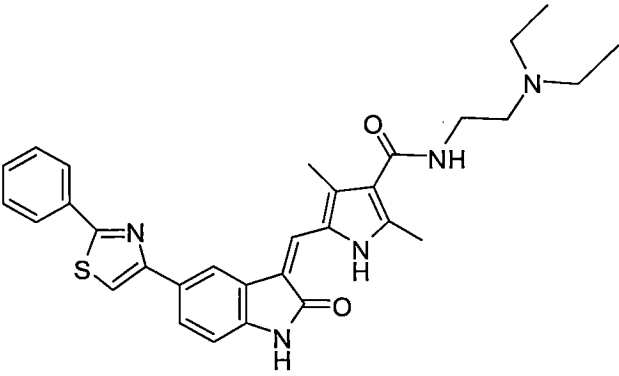
其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

33. 一種在個體中使癌症對至少一種激酶抑制劑再敏感的方法，其包含對有需要的個體投予治療有效量的至少一種第一化合物，其係選自具有式 A 的化合物：



(A)

以及具有式 B 的化合物：



(B)

其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

34. 一種套組，其包含(a)至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物；(b) 至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物；以及(c)供投予及/或使用該至少一種第一化合物及該至少一種第二化合物的指引。

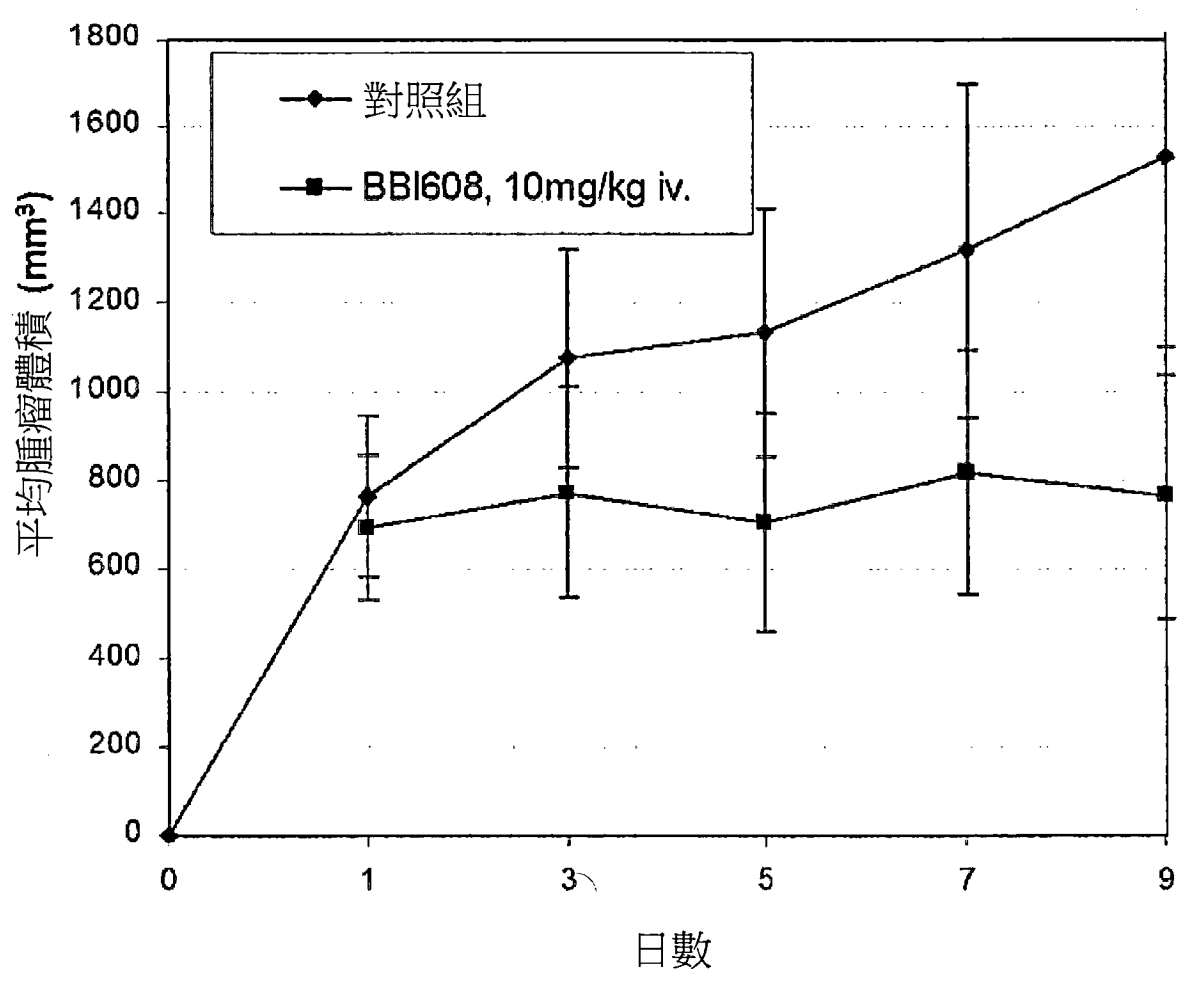


圖3

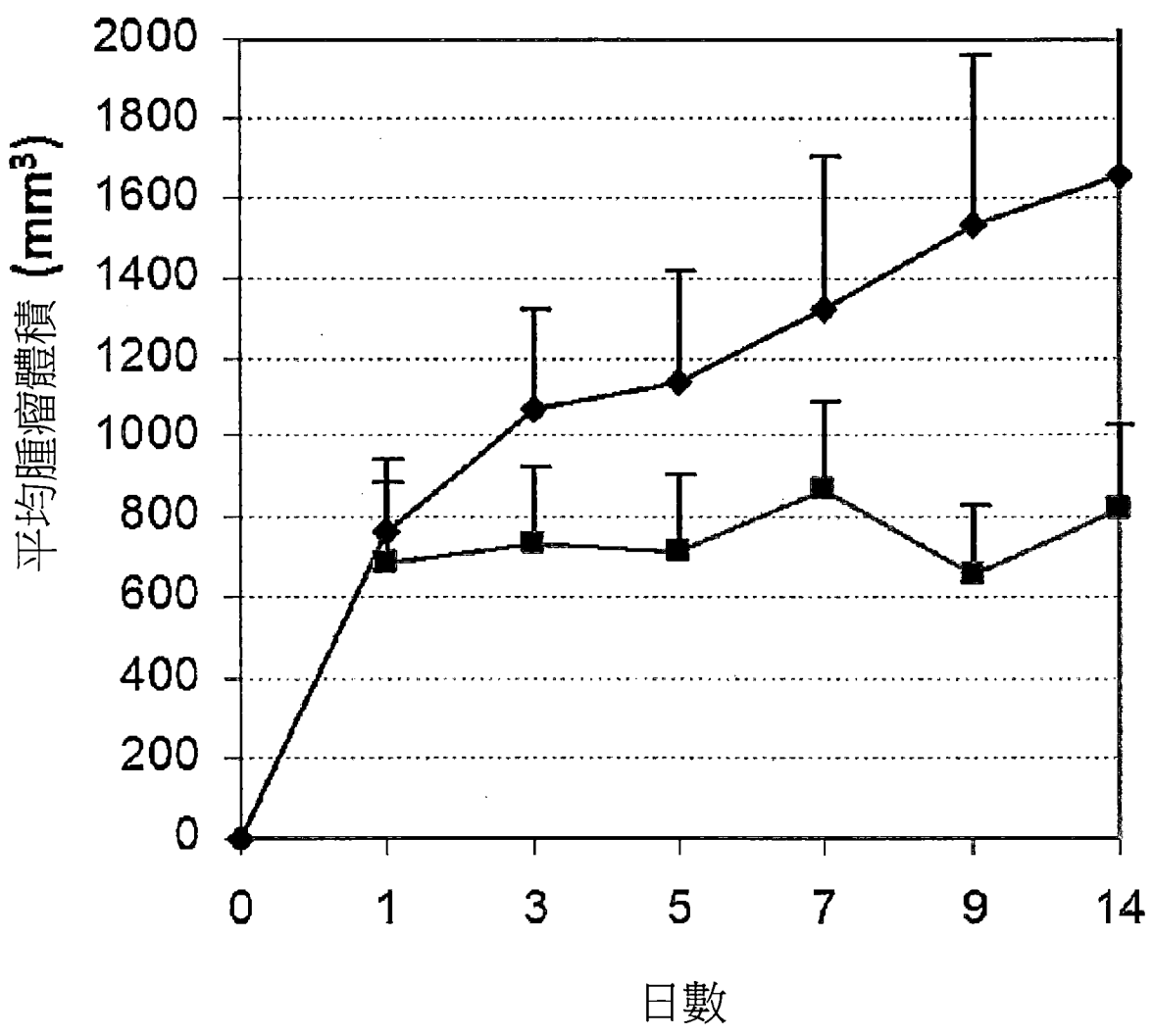


圖7

申請專利範圍

1. 一種至少一種第一化合物及至少一種第二化合物的用途，其係用於製造在有需要的個體中治療癌症的醫藥品，其中

該第一化合物係選自癌症幹性(stemness)抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物，且

該第二化合物係選自激酶抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

2. 一種至少一種第一化合物及至少一種第二化合物的用途，其係用於製造在有需要的個體中治療對於激酶抑制劑有不應性或抗性的癌症的醫藥品，其中

該第一化合物係選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物，且

該第二化合物係選自激酶抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

3. 一種至少一種第一化合物及至少一種第二化合物的用途，其係用於製造在有需要的個體中預防癌症復發的醫藥品，其中

該第一化合物係選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物，且

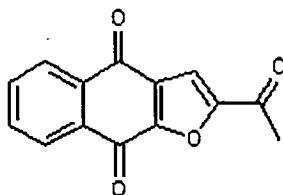
該第二化合物係選自激酶抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

4. 一種至少一種第一化合物及至少一種第二化合物的用途，其係用於製造在有需要的個體中抑制癌症再生長或復發的醫藥品，其中

該第一化合物係選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物，且

該第二化合物係選自激酶抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

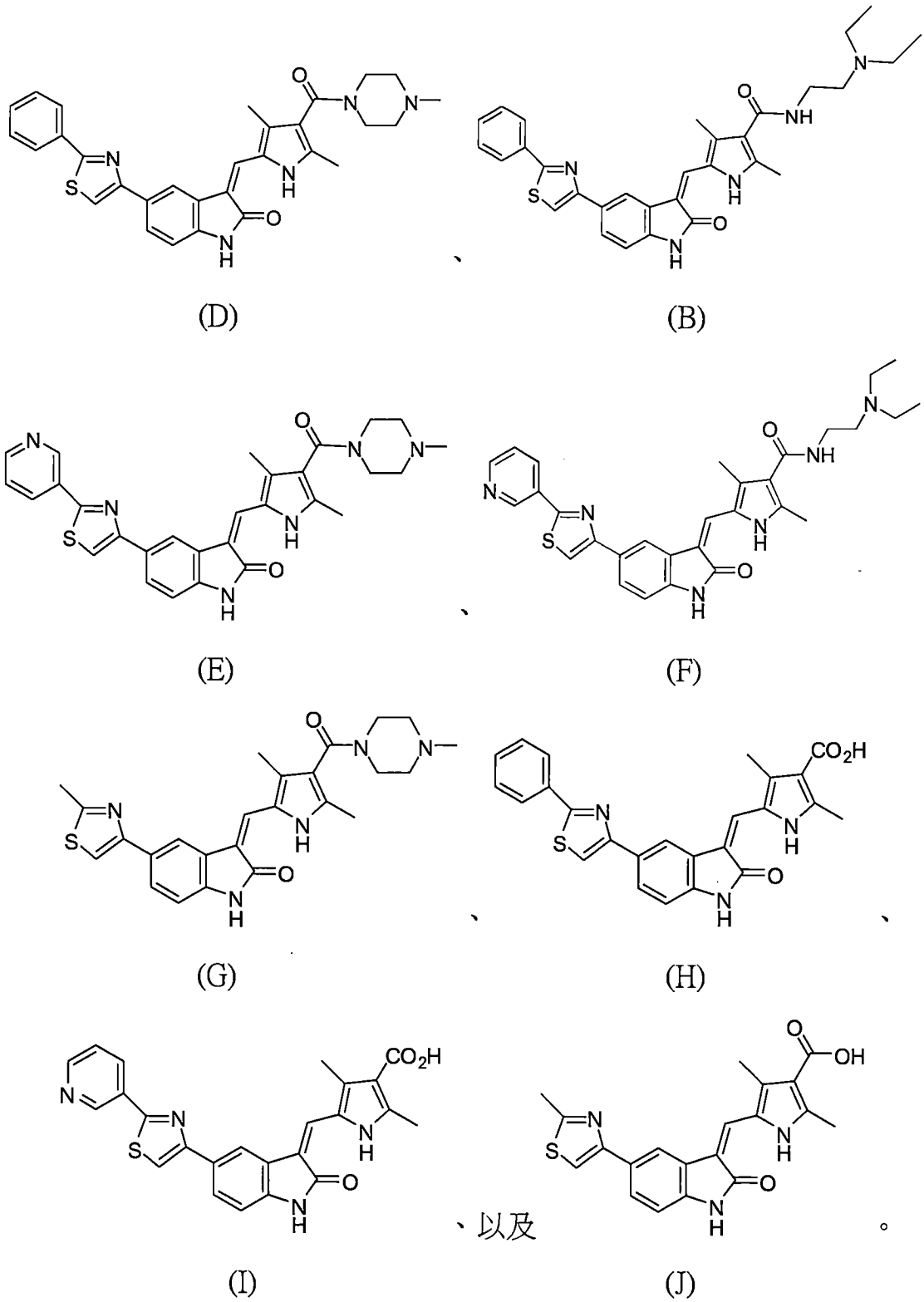
5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的用途，其中該癌症幹性抑制劑包含 STAT3 途徑抑制劑。
6. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的用途，其中該癌症幹性抑制劑包含 2-(1-羥乙基)-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基-7-氯-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基-7-氟-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、以及 2-乙基-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮。
7. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的用途，其中該癌症幹性抑制劑包含具有式 A 的化合物：



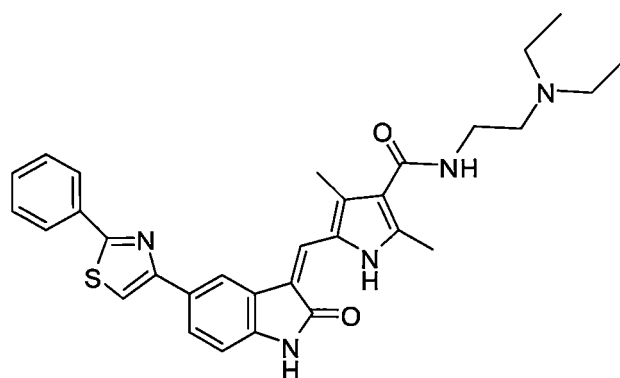
(A)。

8. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的用途，其中該癌症幹性抑制劑包含至少一種選自癌症幹細胞途徑激酶(CSCPK)的激酶的抑制劑。
9. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的用途，其中該癌症幹性抑制劑包含至少一種選自 STK33、MELK、AXL、p70S6K、以及 PDGFR α 之激酶的抑制劑。
10. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的用途，其中該癌症幹性抑制

劑包含

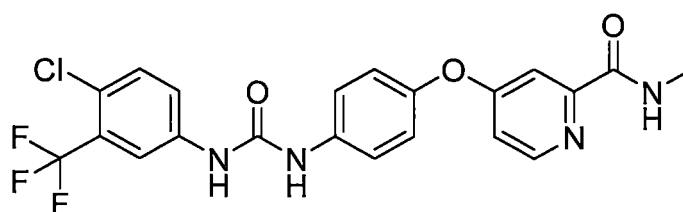


11. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的用途，其中該癌症幹性抑制劑包含具有式 B 的化合物：



(B)。

12. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的用途，其中該激酶抑制劑包含具有式 C 的化合物：

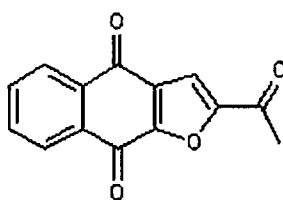


(C)。

13. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的用途，其中該癌症係選自肝癌。
14. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的用途，其中該癌症係選自肝細胞癌以及膽管癌。
15. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的用途，其中該癌症係晚期、不應性的、復發的、或轉移性的。
16. 一種至少一種第一化合物的用途，其係用於製造在有需要的個體中使癌症細胞對激酶抑制劑敏感化或再敏感化的醫藥品，其中該第一化合物係選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。
17. 一種至少一種第一化合物的用途，其係用於製造在有需要的個體中治

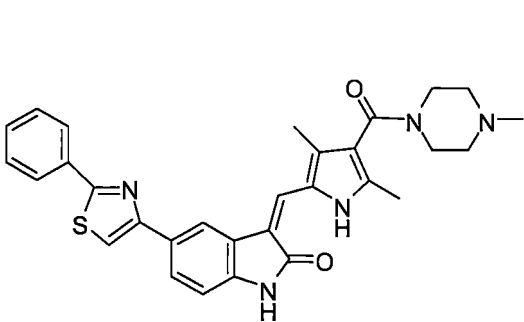
療癌症細胞的醫藥品，其中該第一化合物係選自癌症幹性抑制劑、前述者的前藥、前述者的衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

18. 根據申請專利範圍第 16 至 17 項中任一項的用途，其中該癌症細胞係在個體內。
19. 根據申請專利範圍第 16 至 17 項中任一項的用途，其中該癌症幹性抑制劑包含 STAT3 途徑抑制劑。
20. 根據申請專利範圍第 16 至 17 項中任一項的用途，其中該癌症幹性抑制劑包含 2-(1-羥乙基)-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基-7-氯-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基-7-氟-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮、以及 2-乙基-萘并[2,3-*b*]呋喃-4,9-二酮。
21. 根據申請專利範圍第 16 至 17 項中任一項的用途，其中該癌症幹性抑制劑包含具有式 A 的化合物：

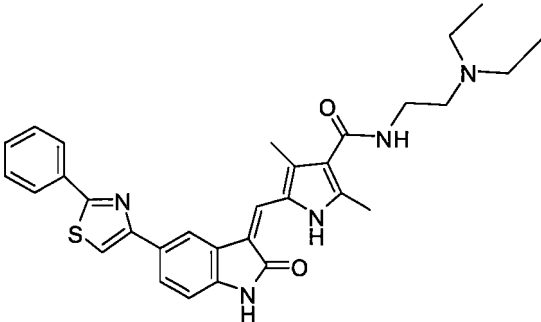


(A)。

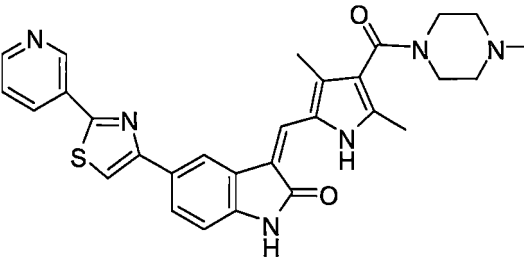
22. 根據申請專利範圍第 16 至 17 項中任一項的用途，其中該癌症幹性抑制劑包含癌症幹細胞途徑抑制劑。
23. 根據申請專利範圍第 16 至 17 項中任一項的用途，其中該癌症幹性抑制劑包含至少一種具有下式的化合物



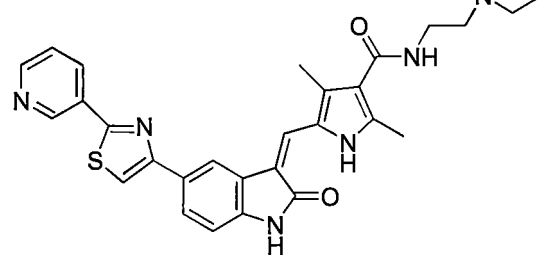
(D)



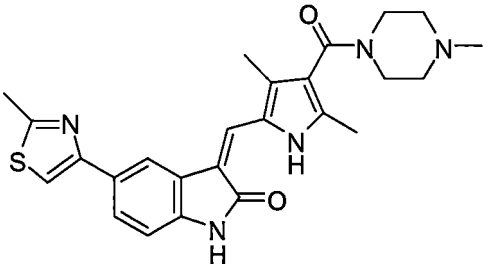
(B)



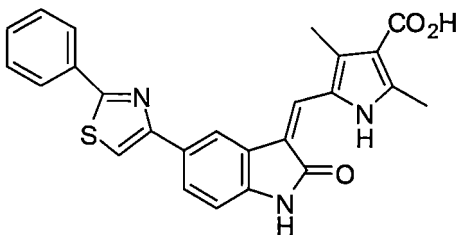
(E)



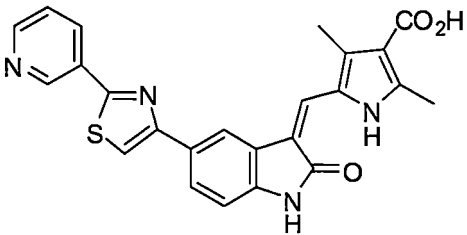
(F)



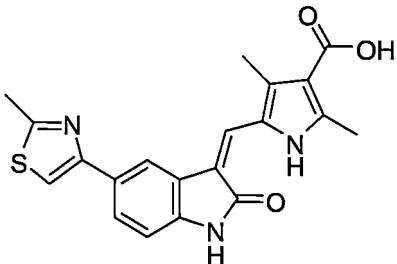
(G)



(H)



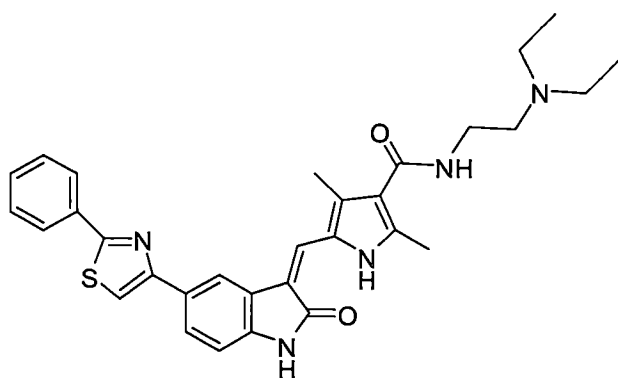
(I)



(J)

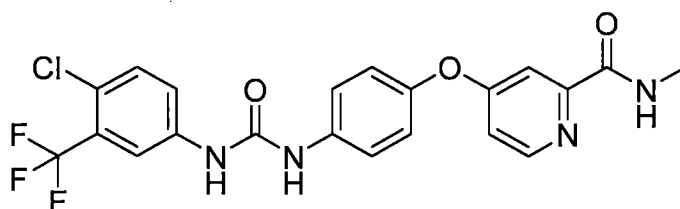
、以及

24. 根據申請專利範圍第 16 至 17 項中任一項的用途，其中該癌症幹性抑制劑包含具有式 B 的化合物：



(B)。

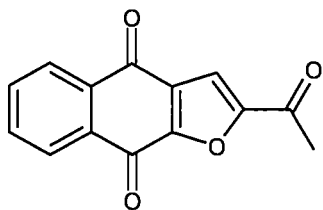
25. 根據申請專利範圍第 17 項的用途，其進一步包含將至少一種第二化合物用於製造該醫藥品，其中該第二化合物係選自激酶抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、及前述任一者的溶劑合物。
26. 根據申請專利範圍第 25 項的用途，其中該激酶抑制劑包含具有式 C 的化合物：



(C)。

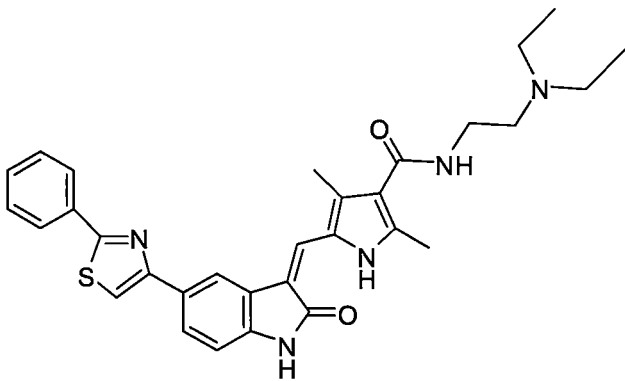
27. 根據申請專利範圍第 17 及 25 項中任一項的用途，其中該癌症係選自肝癌。
28. 根據申請專利範圍第 17 及 25 項中任一項的用途，其中該癌症係選自肝細胞癌以及膽管癌。
29. 根據申請專利範圍第 17 及 25 項中任一項的用途，其中該癌症係晚期、不應性的、復發的、或轉移性的。
30. 一種至少一種第一化合物及至少一種第二化合物的用途，其係用於製

造在有需要的個體中治療癌症的醫藥品，其中該第一化合物係選自具有式 A 的化合物：



(A)

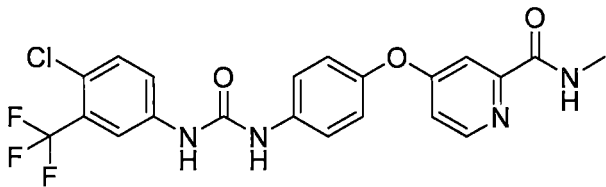
以及具有式 B 的化合物：



(B)

其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物；且

該第二化合物係選自具有式 C 的化合物：

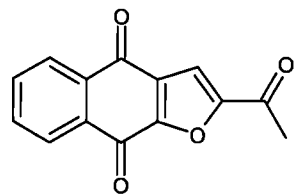


(C)

其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

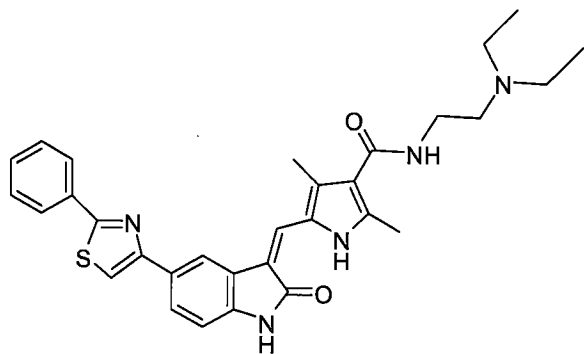
31. 一種至少一種第一化合物及至少一種第二化合物的用途，其係用於製

造在有需要的個體中治療對於至少一種激酶抑制劑有不應性或抗性的癌症的醫藥品，其中該第一化合物係選自具有式 A 的化合物：



(A)

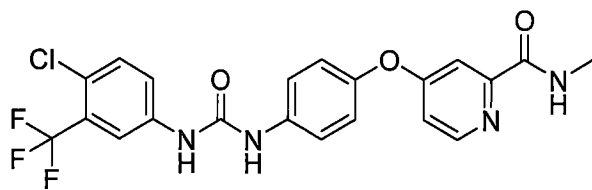
以及具有式 B 的化合物：



(B)

其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物；且

該第二化合物係選自具有式 C 的化合物：

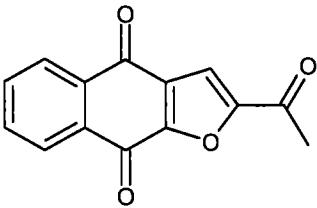


(C)

其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

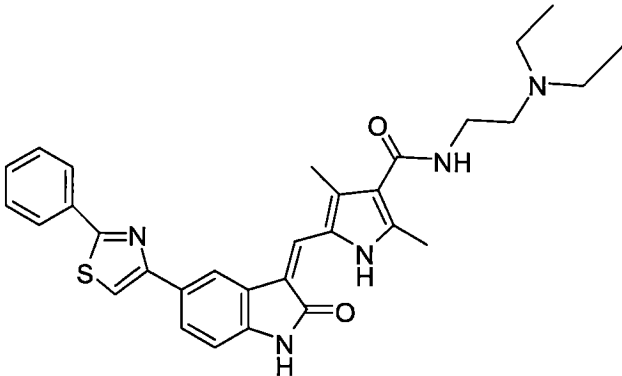
32. 一種至少一種第一化合物的用途，其係用於製造在有需要的個體中使癌症對至少一種激酶抑制劑敏感的醫藥品，其中該第一化合物係選自

具有式 A 的化合物：



(A)

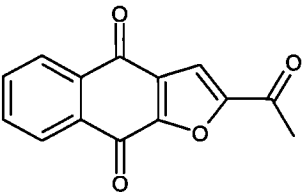
以及具有式 B 的化合物：



(B)

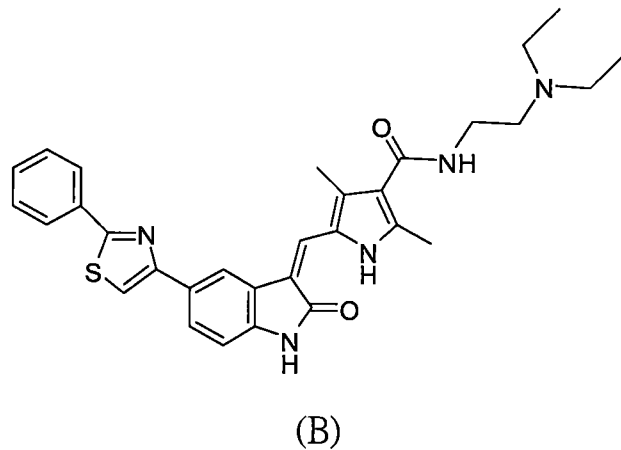
其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

33. 一種至少一種第一化合物的用途，其係用於製造在個體中使癌症對至少一種激酶抑制劑再敏感的醫藥品，其中該第一化合物係選自具有式 A 的化合物：



(A)

以及具有式 B 的化合物：



其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物。

34. 一種套組，其包含(a)至少一種第一化合物，其係選自癌症幹性抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物；(b) 至少一種第二化合物，其係選自激酶抑制劑、其前藥、其衍生物、前述任一者的醫藥上可接受的鹽、以及前述任一者的溶劑合物；以及(c)該至少一種第一化合物及該至少一種第二化合物用於製造在有需要的個體中治療癌症的醫藥品之用途的指引。