



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107666906 A

(43)申请公布日 2018.02.06

(21)申请号 201680032355.6

(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所
11313

(22)申请日 2016.04.18

代理人 郝名悦 王建秀

(30)优先权数据

62/149,349 2015.04.17 US

62/280,947 2016.01.20 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/337(2006.01)

A61K 31/343(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.12.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/028177 2016.04.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/168856 EN 2016.10.20

(71)申请人 波士顿生物医药有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 C·J·李 W·李 Y·李

M·J·黑特罗恩 高媛

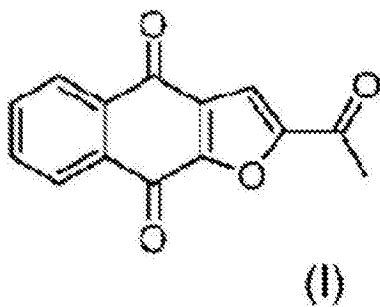
权利要求书3页 说明书22页 附图12页

(54)发明名称

用于治疗癌症的方法

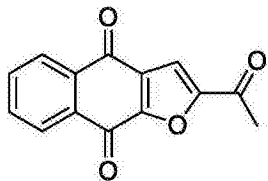
(57)摘要

包括施用至少一种紫杉醇化合物和至少一种式(I)的化合物的方法和包含至少一种紫杉醇化合物和至少一种式(I)的化合物的试剂盒。



1. 一种用于治疗受试者的肺癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、黑色素瘤、小细胞肺癌或胆管癌的方法,其包括向受试者施用

治疗有效量的至少一种式 (I) 的化合物:



(I), 以及

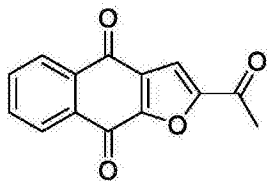
治疗有效量的至少一种选自紫杉醇、其药学上可接受的盐和前述任一种的溶剂化物的紫杉醇化合物,

其中所述至少一种紫杉醇化合物每周施用一次。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述癌症在至少一种前期紫杉烷化疗方案后进展。

3. 一种用于使受试者对紫杉醇化疗方案重新敏感的方法,其包括向前期紫杉烷化疗后肺癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、黑色素瘤、小细胞肺癌或胆管癌进展的受试者施用

治疗有效量的至少一种式 (I) 的化合物:



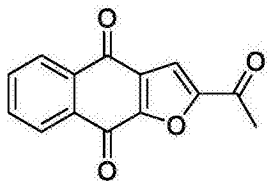
(I)。

4. 一种方法,其在受试者体内同时:

(i) 抑制、降低和/或减少癌症干细胞的存活和/或自我更新,并且

(ii) 抑制、降低和/或减少选自肺癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、黑色素瘤、小细胞肺癌和胆管癌的异源癌症细胞的存活和/或增殖,其包括向有需要的受试者施用:

(i) 治疗有效量的至少一种式 (I) 的化合物

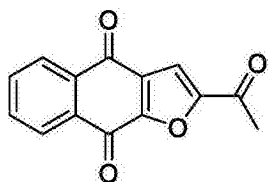


(I) 以及

(ii) 治疗有效量的至少一种选自紫杉醇、其药学上可接受的盐和前述任一种的溶剂化物的紫杉醇化合物。

5. 一种预防受试者的癌症复发的方法,其包括向受试者施用

治疗有效量的至少一种式 (I) 的化合物:

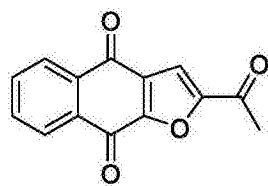


(I), 以及

治疗有效量的至少一种选自紫杉醇、其药学上可接受的盐和前述任一种的溶剂化物的紫杉醇化合物,

其中所述至少一种紫杉醇化合物每周施用一次。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法, 其中所述至少一种式(I)的化合物选自具有式(I)



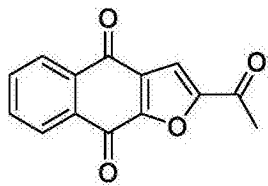
(I)

的化合物、前药、衍生物、前述任一种的药学上可接受的盐以及前述任一种的溶剂化物。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中所述癌症是胰腺癌。
8. 根据权利要求7所述的方法, 其中所述胰腺癌是转移性胰腺腺癌。
9. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中所述癌症是乳腺癌。
10. 根据权利要求9所述的方法, 其中所述乳腺癌是晚期三阴性乳腺癌。
11. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中所述癌症是卵巢癌。
12. 根据权利要求11所述的方法, 其中所述卵巢癌是铂抗性卵巢癌。
13. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中所述癌症是肺癌。
14. 根据权利要求13所述的方法, 其中所述癌症是非小细胞肺癌。
15. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中所述至少一种式(I)的化合物以每天约480mg的剂量施用。
16. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述至少一种式(I)的化合物以分次剂量施用。
17. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中所述至少一种式(I)的化合物以约240mg的剂量、约480mg的剂量或约500mg的剂量每天两次施用。
18. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中所述至少一种紫杉醇化合物作为约80mg/m²的输注液施用。
19. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中所述癌症是晚期、转移性、不可切除性或复发性的癌症。
20. 一种试剂盒, 其包括

至少一种选自紫杉醇、其药学上可接受的盐和前述任一种的溶剂化物的紫杉醇化合物, 以及

至少一种式 (I) 的化合物：



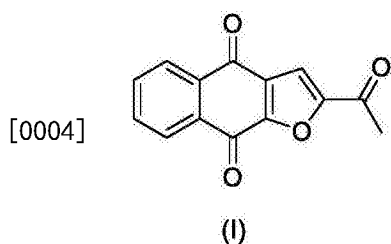
(I)。

用于治疗癌症的方法

[0001] 本申请根据美国法典第35篇第119条要求2015年4月17日提交的美国临时专利申请号62/149,349和2016年1月20日提交的美国临时专利申请号62/280,947的优先权,每个相应申请的内容以引用的方式并入本文。

[0002] 本文公开了包括向受试者施用如下组合的方法,所述组合包括治疗有效量的至少一种式(I)的化合物与治疗有效量的选自紫杉醇、其药学上可接受的盐和前述任一种的溶剂化物的至少一种紫杉醇化合物的组合。

[0003] 至少一种式(I)的化合物选自具有式(I)



[0005] 的化合物、前药、衍生物、前述任一种的药学上可接受的盐以及前述任一种的溶剂化物。

[0006] 仅在美国,每年的癌症死亡人数都在几十万。尽管通过手术、放疗和化疗治疗某些形式的癌症获得了进展,但许多类型的癌症基本上是不可治愈的。即使在可有效治疗特定癌症时,这种治疗的副作用也可能很严重并且导致生活质量显著降低。

[0007] 大多数常规化疗剂具有毒性且功效有限,特别是对于患有晚期实体肿瘤的患者。常规的化疗剂会对非癌细胞以及癌细胞造成损伤。此类化疗化合物的治疗指数(即,辨别癌细胞与正常细胞的治疗能力的量度)可能相当低。通常,化疗药物能够有效杀死癌症细胞的剂量也将杀死正常细胞,特别是发生频繁的细胞分裂的那些正常细胞(诸如上皮细胞和骨髓细胞)。当正常细胞受到治疗影响时,可能会发生诸如脱发、抑制造血作用和恶心的副作用。根据患者的总体健康状况,此类副作用可妨碍化疗的施用,或者至少对于患者来说极度不愉快和不适,并且严重降低癌症患者的剩余生活的质量。即使是对于对化疗产生反应而肿瘤消退的癌症患者,癌症通常也会在对化疗初始反应之后迅速复发、进展并形成更多的转移。此类复发性癌症对于化疗变得高度抗性或难治。如下所讨论,癌症干细胞(CSC)或具有高干性的癌细胞(干性高的癌细胞)负责肿瘤的快速复发和对进一步传统化疗的抗性。

[0008] 据信CSC具有以下四个特征:

[0009] 1. 干性-如本文所用,干性意指自我更新和分化成癌细胞的能力(Gupta PB等人.,Nat.Med.2009;15(9):1010-1012)。虽然CSC仅占总癌细胞群体的一小部分(Clarke MF,Biol.Blood Marrow Transplant.2009;11(2增刊2):14-16),但它们可产生构成肿瘤大部分的癌细胞的异质谱系(参见Gupta等人,2009)。此外,CSC具有在保留其干性特性下移至不同部位,并且因此在这些部位处再生肿瘤的能力(Jordan CT等人.N.Engl.J.Med.2006;355(12):1253-1261)。

[0010] 2. 异常的信号传导途径-CSC干性与信号传导途径的失调相关联,这可能有助于其

再生肿瘤和迁移到远远端部位的能力。在正常干细胞中,干性信号传导途径受到严格控制且基因完整。相比之下,CSC中的干性信号传导途径失调,从而允许这些细胞自我更新并分化成癌症细胞(参见Ajani等人,2015)。干性信号传导途径的失调有助于CSC对化疗和放疗耐药,并且有助于癌症复发和转移。CSC中参与诱导和维持干性的示例性干性信号传导途径包括:JAK/STAT、Wnt/ β -catenin、Hedgehog、Notch、和Nanog (Boman BM等人, J.Clin.Oncol.2008;26(17):2828-2838)。

[0011] 3.对传统疗法具有抗性-证据表明CSC对常规化疗和放射具有抗性。虽然这种抵抗力潜在的详细机制尚未得到充分了解,但CSC的干性途径(参见Boman等人,2008)连同肿瘤微环境和信号传导途径的失调(Borovski T.等人,Cancer Res.2011;71(3):634-639)可能有助于这种抵抗力。

[0012] 4.有助于肿瘤复发和转移的能力-虽然化疗和放射可杀死肿瘤中的大部分细胞,但是由于CSC对传统疗法具有抗性,所以未被根除的CSC可能会导致肿瘤在原发部位或远端部位处再生或复发(参见Jordan等人,2006)。如上所述,CSC可获得动员到不同部位的能力,并且可通过与微环境相互作用来在这些部位处维持干性,从而允许转移性肿瘤生长(参见Boman等人,2008)。

[0013] 转录因子信号转导和转录激活因子3(本文称为Stat3)是Stat家族的成员,所述Stat家族是响应于细胞因子/生长因子而被激活以促进增殖、存活和其他生物学过程的潜在转录因子。Stat3是可通过生长因子受体酪氨酸激酶(包括但不限于例如Janus激酶(JAK)、Src家族激酶、EGFR、Abl、KDR、c-Met和Her2)介导的关键酪氨酸残基的磷酸化来激活的致癌基因。Yu,H.Stat3:Linking oncogenesis with tumor immune evasion in AACR 2008 Annual Meeting.2008.San Diego,CA.在酪氨酸磷酸化时,磷酸化Stat3(“pStat3”)形成同二聚体并转位至细胞核,在那里所述磷酸化Stat3与靶基因启动子中的特异性DNA反应元件结合并诱导基因表达。Pedranzini,L.,等人.J.Clin.Invest.,2004.114(5):第619-22页。

[0014] 在正常细胞中,Stat3激活是瞬时的并且被严格调节,持续例如30分钟至若干小时。然而,发现Stat3在包括所有严重癌瘤以及一些血液肿瘤中的多种人类癌症中异常活跃。持续活跃的Stat3在超过一半的乳腺癌和肺癌、结肠直肠癌(CRC)、卵巢癌、肝细胞癌、多发性骨髓瘤等以及超过95%的头颈癌中出现。Stat3在癌症进展中发挥着多重作用,并且被认为是癌症细胞耐药性的主要机制之一。作为有效的转录调控因子,Stat3靶向参与细胞周期、细胞存活、瘤形成、肿瘤侵袭和转移的基因,诸如Bcl-xl、c-Myc、细胞周期蛋白D1、Vegf、MMP-2和存活素。Catlett-Falcone,R.,等人.Immunity,1999.10(1):第105-15页;Bromberg,J.F.,等人.Cell,1999.98(3):第295-303页;Kanda,N.,等人.Oncogene,2004.23(28):第4921-29页;Schlette,E.J.,等人.J Clin Oncol,2004.22(9):第1682-88页;Niu,G.,等人.Oncogene,2002.21(13):第2000-08页;Xie,T.X.,等人.Oncogene,2004.23(20):第3550-60页。它也是肿瘤免疫监视和免疫细胞募集的关键负调控因子。Kortylewski,M.,等人.Nat.Med.,2005.11(12):第1314-21页;Burdelya,L.,等人.J.Immunol.,2005.174(7):第3925-31页;以及Wang,T.,等人.Nat.Med.,2004.10(1):第48-54页。

[0015] 通过使用反义寡核苷酸、siRNA、显性阴性形式的Stat3和/或靶向抑制酪氨酸激酶活性消除Stat3信号传导在体外和/或体内均引起癌症细胞生长停滞、细胞凋亡和转移发生

率降低。Pedranzini, L., 等人. *J Clin. Invest.*, 2004. 114 (5) : 第619-22页; Bromberg, J. F., 等人. *Cell*, 1999. 98 (3) : 第295-303页; Darnell, J. E. *Nat. Med.*, 2005. 11 (6) : 第595-96页; 以及 Zhang, L., 等人. *Cancer Res*, 2007. 67 (12) : 第5859-64页。

[0016] 此外, Stat 3可在广谱癌症CSC的存活和自我更新能力中发挥作用。因此, 具有抗CSC活性的药剂可能对于癌症患者拥有巨大前景 (Boman, B. M., 等人. *J. Clin. Oncol.* 2008. 26 (17) : 第2795-99页)。

[0017] 如上所讨论, CSC是具有通常与干细胞相关联的特征的癌症细胞的亚群 (在实体肿瘤或血液学癌症中发现)。这些细胞在通过化疗减少非干细胞的常规癌症细胞后可更快生长, 这可能是化疗后快速复发的机制。与癌症细胞的非致癌性的大部分相反, CSC是致癌性的 (形成肿瘤)。在人类急性骨髓性白血病中, 这些细胞的发生率小于10,000分之1。Bonnet, D. 和 J. E. Dick. *Nat. Med.*, 1997. 3 (7) : 第730-37页。越来越多的证据表明此类细胞存在于几乎所有的肿瘤类型中。然而, 由于癌症细胞系选自癌症细胞的特异性适于组织培养生长的亚群, 所以这些细胞系的生物学和功能特性可能发生显著变化。因此, 并非所有的癌症细胞系都含有CSC。

[0018] CSC具有干细胞特性, 诸如自我更新和分化成多种细胞类型的能力。他们坚持认为肿瘤是不同的群体, 并且它们产生形成肿瘤块大部分的分化细胞, 并从表型上对疾病进行表征。已经表明CSC是致癌作用、癌症转移、癌症复发 (recurrence/relapse) 的根本原因。CSC也称为例如肿瘤起始细胞、癌症干样细胞、干样癌症细胞、高致癌性细胞或超恶性细胞。

[0019] CSC本身对常规化疗具有抗性, 这意味着它们被杀死大部分肿瘤细胞的常规疗法遗留下来。因此, CSC的存在在癌症治疗和疗法方面具有若干意义。这些包括例如疾病鉴定、选择性药物靶标、预防癌症转移和复发、治疗对于化疗和/或放疗难治的癌症、治疗本身对化疗或放疗具有抗性的癌症以及开发新的抗癌策略。

[0020] 癌症治疗的功效在测试的初始阶段中通常以其消除的肿瘤块的量来测量。由于CSC形成的肿瘤细胞群体的比例非常小, 并且与其分化后代的生物学特征显著不同, 所以测量肿瘤块可能不会选来用于特异性地作用于干细胞的药物。事实上, CSC具有放射抗性, 并且对于化学治疗和靶向药物是难治性的。正常的体干细胞对化学治疗剂具有天然的抗性—它们具有排出药物的各种泵 (例如, 多药耐药蛋白泵)、更高的DNA修复能力, 并且具有较慢的细胞更新速率 (化疗剂天然地靶向快速复制的细胞)。作为正常干细胞的突变对应物, CSC也可具有类似的功能, 使其在治疗中存活。换句话说, 常规化疗杀死形成肿瘤大部分的不能产生新细胞的分化 (或正在分化的) 细胞。产生肿瘤的CSC群可保持不受影响并引起疾病复发。此外, 用化学治疗剂治疗可能只留下对化疗具有抗性的CSC, 使得随后的肿瘤最有可能对化疗也具有抗性。已经表明癌症干细胞还对放射疗法 (XRT) 具有抗性。Hambardzumyan, 等人. *Cancer Cell*, 2006. 10 (6) : 第454-56页; 以及 Baumann, M., 等人. *Nat. Rev. Cancer*, 2008. 8 (7) : 第545-54页。

[0021] 由于存活的CSC可重建肿瘤并引起复发, 所以包括针对CSC的策略的抗癌疗法拥有巨大希望。Jones RJ等人, *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96 (8) : 583-585。通过靶向CSC途径, 有可能治疗患有侵袭性、不可切除肿瘤和难治性或复发性癌症的患者, 以及预防肿瘤转移和复发。因此, 开发靶向CSC途径的特异性疗法可改善癌症患者、特别是患有转移性疾病的那些患者的存活和生活质量。开启这种未开发的潜力可能涉及对于CSC自我更新和存活选

择性地重要的途径的鉴定和验证。虽然过去已经阐明了癌症中肿瘤发生潜在的多条途径和胚胎干细胞或成体干细胞中的多条途径,但仍在探索癌症干细胞自我更新和存活的途径。

[0022] 已经报道了CSC的鉴定和分离方法。所使用的方法主要利用CSC排出药物的能力,或者基于与癌症干细胞相关联的表面标记物的表达。

[0023] 例如,由于CSC对许多化学治疗剂具有抗性,因此CSC几乎普遍地过度表达药物外排泵(诸如ABCG2 (BCRP-1) 和其他ATP结合盒(ABC) 超家族成员) 也不足为奇。Ho, M.M., 等人. *Cancer Res.*, 2007. 67 (10) : 第4827-33页; Wang, J., 等人. *Cancer Res.*, 2007. 67 (8) : 第3716-24页; Haraguchi, N., 等人. *Stem Cells*, 2006. 24 (3) : 第506-13页; Doyle, L.A. 和 D.D. Ross. *Oncogene*, 2003. 22 (47) : 第7340-58页; Alvi, A.J., 等人. *Breast Cancer Res.*, 2003. 5 (1) : 第R1-R8页; Frank, N.Y., 等人. *Cancer Res.*, 2005. 65 (10) : 第4320-33页; 以及 Schatton, T., 等人. *Nature*, 2008. 451 (7176) : 第345-49页。因此,最初用于富集造血干细胞和白血病干细胞的侧群(SP) 技术也被用于鉴定和分离CSC。Kondo, T., 等人. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2004. 101 (3) : 第781-86页。首先由Goode11等人描述的这种技术利用ABC转运蛋白依赖性外排荧光染料(诸如Hoechst 33342) 的差异来限定富含CSC的细胞群。Doyle, L.A. 和 D.D. Ross. *Oncogene*, 2003. 22 (47) : 第7340-58页; 以及 Goode11, M.A., 等人. *J. Exp. Med.*, 1996. 183 (4) : 第1797-806页。具体地,通过用维拉帕米阻断药物外排来显露SP,此时染料不能再从SP泵出。

[0024] 还努力寻找区分CSC与肿瘤的大部分的特异性标记物。已经发现最初与正常成年干细胞相关联的标记物也标记CSC,并且与CSC增强的致癌性共分离。CSC通常表达的表面标记物包括CD44、CD133和CD166。Al-Hajj, M., 等人. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2003. 100 (7) : 第3983-88页; Collins, A.T., 等人. *Cancer Res.*, 2005. 65 (23) : 第10946-51页; Li, C., 等人. *Cancer Res.*, 2007. 67 (3) : 第1030-37页; Ma, S., 等人. *Gastroenterology*, 2007. 132 (7) : 第2542-56页; Ricci-Vitiani, L., 等人. *Nature*, 2007. 445 (7123) : 第111-15页; Singh, S.K., 等人. *Cancer Res.*, 2003. 63 (18) : 第5821-28页; 以及 Bleau, A.M., 等人. *Neurosurg. Focus*, 2008. 24 (3-4) : 第E28页。主要基于这些表面标记物的差异表达分选的肿瘤细胞已经占到迄今描述的高致癌性CSC的大部分。因此,这些表面标记物被验证用于从癌症细胞系和肿瘤组织的大部分中鉴定和分离CSC。

[0025] 通过使用aiRNA(不对称RNA双链体),已经在干性高的癌症细胞中实现了有效的Stat3选择性沉默。这种Stat3沉默可导致癌症细胞干性的下调和/或干性高的癌症细胞存活和自我更新的抑制。

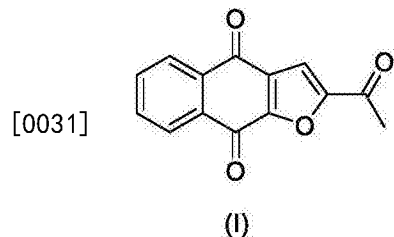
[0026] 在一些实施方案中,至少一种式(I) 的化合物是CSC生长和存活的抑制剂。根据美国专利号8,877,803,式(I) 的化合物以约0.25 μ M的细胞IC₅₀值抑制Stat3途径活性。至少一种式(I) 的化合物可根据美国专利号8,877,803(例如,实施例13) 合成。在一些实施方案中,至少一种式(I) 的化合物用于治疗癌症的方法中。根据PCT专利申请号PCT/US2014/033566 实施例6,至少一种式(I) 的化合物被选来进入晚期癌症患者的临床试验。美国专利号8,877,803和PCT专利申请号PCT/US2014/033566的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0027] 我们在临床试验中意外地发现,Stat3表达水平较高的患者在用至少一种式(I) 的化合物治疗后显示总生存期延长。因此,治疗前在癌症患者中、至少在CRC患者中发现的pStat3的水平越高,施用包括式(I) 化合物的治疗时的总生存期(OS) 就越高。

[0028] 我们还意外地发现,至少一种式(I)的化合物与至少一种紫杉醇化合物的治疗组合在患有某些类型癌症的前期紫杉烷治疗后续展的患者体内产生抗肿瘤活性。

[0029] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗在至少一种前期紫杉烷方案后续展的癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用:

[0030] 治疗有效量的至少一种式(I)的化合物,其选自具有式(I):



[0032] 的化合物、前药、衍生物、前述任一种的药学上可接受的盐以及前述任一种的溶剂化物;以及

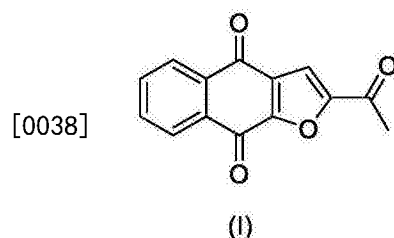
[0033] 治疗有效量的至少一种选自紫杉醇、其药学上可接受的盐和前述任一种的溶剂化物的紫杉醇化合物。

[0034] 至少一种式(I)的化合物和至少一种紫杉醇化合物可同时和/或循序施用给受试者。

[0035] 至少一种式(I)的化合物可以单一剂量或分次剂量每天施用。至少一种紫杉醇化合物可每周施用一次。

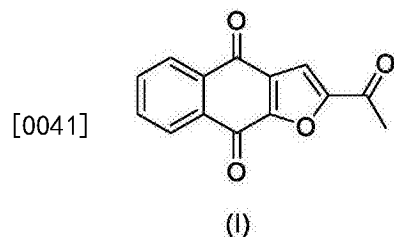
[0036] 在一些实施方案中,本文公开了用于使受试者对至少一种前期治疗方案重新敏感的方法,其包括向有需要的受试者施用:

[0037] 治疗有效量的至少一种式(I)的化合物,其选自具有式(I):



[0039] 的化合物、前药、衍生物、前述任一种的药学上可接受的盐以及前述任一种的溶剂化物。在一些实施方案中,至少一种前期治疗方案选自化疗方案。在一些实施方案中,至少一种前期治疗方案选自紫杉烷化疗方案。在一些实施方案中,本文公开了用于使受试者对紫杉烷化疗方案重新敏感的方法,其包括向有需要的受试者施用:

[0040] 治疗有效量的至少一种式(I)的化合物,其选自具有式(I):



[0042] 的化合物、前药、衍生物、前述任一种的药学上可接受的盐以及前述任一种的溶剂化物。

[0043] 在一些实施方案中,公开了一种试剂盒,其包含:(1)至少一种选自具有式(I)的化合物、前药、衍生物、前述任一种的药学上可接受的盐以及前述任一种的溶剂化物的化合物;以及(2)至少一种选自紫杉醇、其药学上可接受的盐和前述任一种的溶剂化物的紫杉醇化合物,连同用于施用和/或使用的说明书。

[0044] 根据以下详细描述,本公开的各方面和实施方案得到阐述或将显而易见。应理解,前述概括性描述和以下详细描述均仅为示例性和解释性的,并不意图限制本权利要求书。

[0045] 附图简述

[0046] 图1示出Stat3途径。

[0047] 图2示出癌症中的Stat3途径。

[0048] 图3示出癌症干细胞特异性的和常规的癌症疗法。

[0049] 图4示出用常规疗法治疗后癌症干细胞和具有癌症干性特性的细胞启动的复发和转移。

[0050] 图5示出2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮处理对裸鼠中的人类结肠癌异种移植肿瘤(SW480)中癌症干性生物标记物p-Stat3和 β -连环蛋白的蛋白水平的作用。

[0051] 图6示出2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、紫杉醇和2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮连同紫杉醇的组合在体外对胰腺腺癌癌症干细胞(Panc-1)中癌症干性生物标记物pStat3和 β -连环蛋白的蛋白水平的作用。

[0052] 图7示出2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(“那帕布新(napabucasin)”)连同紫杉醇的组合对小鼠模型人类肺异种移植A549中的代谢肿瘤体积的作用大于累加作用。

[0053] 图8示出患有晚期胰腺癌、用2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和紫杉醇治疗的可评价的紫杉烷初治患者(N=19)中靶病变(最佳反应)的变化百分比。

[0054] 图9示出患有晚期胰腺癌、用2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和紫杉醇治疗的所有患者(N=41)的中位无进展生存期(PFS)和中位总生存期(OS),以及每个单个患者的治疗时间和每次RECIST无进展的时间。

[0055] 图10A和图10B示出患有晚期胰腺癌、用2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和紫杉醇治疗的所有紫杉烷初治患者(N=23)的无进展生存期(PFS)(图10A)和总生存期(OS)(图10B)。

[0056] 图11A和图11B示出患者在接受示例性治疗之前和之后16周的CT扫描。

[0057] 以下是本说明书中使用的术语的定义。除非另有说明,否则本文为组或术语提供的初始定义适用于整个说明书中的个别或作为另一个基团的一部分的基团或术语。

[0058] 当术语“约”与数值范围一起使用时,它通过扩展这些数值的边界至这些数值以上及以下来修饰所述范围。一般来说,术语“约”在本文中用于修饰数值以使其在所述值以上及以下20%、10%、5%或1%的变化范围内。在一些实施方案中,术语“约”用于修饰数值以使其在所述值以上及以下10%的变化范围内。在一些实施方案中,术语“约”用于修饰数值以使其在所述值以上及以下5%的变化范围内。在一些实施方案中,术语“约”用于修饰数值以使其在所述值以上及以下1%的变化范围内。

[0059] 术语“施用(administer/administering/administration)”在本文中以其最广泛的意义使用。这些术语是指向受试者体内引入本文所述的化合物或药物组合物的任何方法,并且可包括例如将化合物全身性、局部或原位地引入受试者体内。因此,受试者体内产

生自组合物(无论其是否包含本公开的化合物)的本公开的化合物涵盖在这些术语中。当这些术语与术语“全身性(systemic/systemically)”一起使用时,它们通常是指体内全身性于血流中吸收或积累的化合物或组合物、随后分布在整个身体中。

[0060] 术语“受试者”通常是指可施用本文所述的化合物或药物组合物的生物体。受试者可以是哺乳动物或哺乳动物细胞,包括人类或人类细胞。所述术语还指包括细胞或这种细胞的供体或受体生物体。在各种实施方案中,术语“受试者”是指任何动物(例如,哺乳动物),包括但不限于人类、哺乳动物和非哺乳动物,诸如非人类的灵长类动物、小鼠、兔、绵羊、狗、猫、马、牛、鸡、两栖动物和爬行动物,所述任何动物将是本文所述的化合物或药物组合物的受体。在一些情况下,术语“受试者”和“患者”在指人类受试者时可在本文中互换使用。

[0061] 术语“有效量”和“治疗有效量”是指足以实现预期结果(包括但不限于如下所示的疾病治疗)的本文所述化合物或药物组合物的量。在一些实施方案中,“治疗有效量”是对可检测地杀死癌症细胞或抑制其生长或扩散、减少肿瘤的大小或数量和/或癌症水平、阶段、进展和/或严重程度的其他量度有效的量。在一些实施方案中,“治疗有效量”是指全身性、局部或原位施用的量(例如,化合物在受试者中原位产生的量)。治疗有效量可根据预期应用(体外或体内)或所治疗的受试者和疾病病状(例如,受试者的体重和年龄、疾病状况的严重程度、施用方式等)而变化,其可由本领域普通技术人员容易地确定。所述术语也适用于将在靶细胞中诱发特定反应(例如,减少细胞迁移)的剂量。具体剂量可根据例如特定药物组合物、受试者及其年龄和现有健康状况或健康状况的风险、所遵循的给药方案、疾病的严重程度、是否与其他药剂组合施用、施用时间、所施用的组织以及运载的物理递送系统而变化。

[0062] 如本文所用,术语“治疗(treatment/treating)”、“改善”和“促进”在本文中可互换使用。这些术语是指获得有益或期望的结果(包括但不限于治疗益处和/或预防益处)的方法。所谓治疗益处意指根除或改善所治疗的潜在病症。此外,治疗益处通过根除或改善与潜在病症相关联的一种或多种生理症状以使得在受试者中观察到改善来实现,尽管受试者仍可能受到潜在病症的困扰。对于预防益处,可向有患上特定疾病风险的受试者或报告疾病的一种或多种生理症状的受试者(即使可能还未对这种疾病作出诊断)施用药物组合物。

[0063] 术语“癌症”在受试者中是指存在具有典型致癌细胞特征(诸如不受控制的增殖、不灭性、转移潜力、快速的生长和增殖速率以及某些形态特点)的细胞。通常,癌症细胞将呈肿瘤或肿块的形式,但此类细胞可单独存在于受试者体内,或者可在血流中作为独立细胞(诸如白血病细胞或淋巴瘤细胞)循环。本文所用的癌症的实例包括但不限于肺癌、胰腺癌、骨癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、腹膜癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠腺癌、肛门区癌、胃癌(stomach cancer)、胃癌(gastric cancer)、胃肠癌、胃腺癌、肾上腺皮质癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病、食管癌、胃食管连接部癌、胃食管腺癌、软骨肉瘤、小肠癌、内分泌系统癌症、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尤因氏肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、膀胱癌、睾丸癌、输尿管癌、肾盂癌、间皮瘤、肝细胞癌、胆道癌、肾癌、肾细胞癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、中枢神经系统(CNS)肿瘤、脊柱轴肿瘤、脑干胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、神经鞘瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、脑膜瘤、鳞状细胞癌、垂体腺瘤,包括上述癌症中任

一种的难治性形式或上述癌症的一种或多种的组合。示例性癌症中的一些包括在概括性术语中,并且包括在这一术语中。例如,概括性术语泌尿系癌症包括膀胱癌、前列腺癌、肾癌、睾丸癌等;并且另一个概括性术语肝胆癌包括肝癌(本身是包括肝细胞癌或胆管癌的概括性术语)、胆囊癌、胆道癌或胰腺癌。泌尿系癌症和肝胆癌均由本公开涵盖,并且包括在术语“癌症”中。

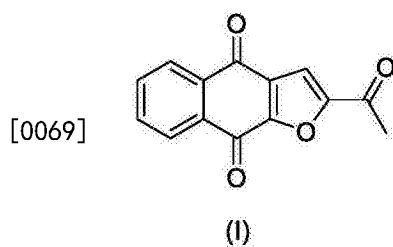
[0064] 术语“癌症”中也包括“实体肿瘤”。如本文所用,术语“实体肿瘤”是指形成异常肿瘤块(诸如肉瘤、癌瘤和淋巴瘤)的那些病状,诸如癌症。实体肿瘤的实例包括但不限于非小细胞肺癌(NSCLC)、神经内分泌肿瘤、胸腺瘤(thyoma)、纤维性肿瘤、转移性结肠直肠癌(mCRC)等。在一些实施方案中,实体肿瘤疾病是腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌等。

[0065] 在一些实施方案中,癌症选自胃腺癌、胃食管连接部(GEJ)腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、乳腺癌、三阴性乳腺癌(TNBC;即,雌激素受体(ER-)、孕激素受体(PR-)和HER2(HER2-)检测呈阴性的乳腺癌)、卵巢癌、铂抗性卵巢癌(PROC)、胰腺腺癌、黑色素瘤、小细胞肺癌和胆管癌。在一些实施方案中,癌症选自非小细胞肺癌(NSCLC)、乳腺癌、三阴性乳腺癌(TNBC)、卵巢癌、铂抗性卵巢癌(PROC)、胰腺腺癌、黑色素瘤、小细胞肺癌和胆管癌。在一些实施方案中,癌症选自铂抗性卵巢癌、三阴性乳腺癌和非小细胞肺癌。在一些实施方案中,癌症是铂抗性卵巢癌。在一些实施方案中,癌症是三阴性乳腺癌。在一些实施方案中,癌症是非小细胞肺癌。在一些实施方案中,癌症并不是胃腺癌。在一些实施方案中,癌症并不是胃食管连接部腺癌。在一些实施方案中,癌症并不是胃食管连接部腺癌或胃腺癌。

[0066] 本文所用的术语“进展(progress/progressed/progression)”是指以下中的至少一种:(1)进展性疾病(PD)对前期疗法(例如,化疗)的反应;(2)在用前期疗法(例如,化疗)治疗后出现一种或多种新病变;以及(3)以研究中的最小总和作为参考(如果基线总和在研究中最小则包括基线总和),靶病变直径的总和增加至少5%(例如,10%、20%)。

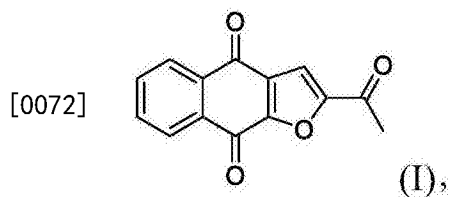
[0067] 如本文所用,“使...重新敏感(re-sensitizing)”意指使先前对前期治疗(例如,化疗)方案具有抗性、无反应性或少许反应性的受试者对所述前期治疗(例如,化疗)方案具有敏感性、反应性或更多反应性。

[0068] 如本文所用,术语“至少一种式(I)的化合物”意指以下至少一种化合物,其选自具有式(I)



[0070] 的化合物、前药、衍生物、前述任一种的药学上可接受的盐以及前述任一种的溶剂化物。在一些实施方案中,具有式(I)的化合物的前药和衍生物是Stat3抑制剂。具有式(I)的化合物的前药的非限制性实例是美国预授予公开号2012/0252763中作为化合物编号4011和4012描述的磷酸酯和磷酸二酯以及美国专利号9,150,530中描述的同样合适的化合物。具有式(I)的化合物的衍生物的非限制性实例包括美国专利号8,977,803中公开的衍生物。美国预授予公开号2012/0252763以及美国专利号9,150,530和8,977,803的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0071] 具有如下所示的式(I)



[0073] 的化合物也可称为2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、那帕布新或BBI608,并且包括其互变异构体。

[0074] 制备2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(包括其结晶形式)和另外的癌症干性抑制剂的合适方法在共同拥有的PCT申请(作为WO 2009/036099、WO 2009/036101、WO 2011/116398、WO 2011/116399和WO 2014/169078公布)中有所描述;每个申请的内容以引用的方式并入本文。

[0075] 本文所用的术语“盐”包括与无机和/或有机酸和碱形成的酸性和/或碱性盐。如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在可靠的医学判断范围内适合用于与受试者的组织接触而不具有异常毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences(1977)66:1-19中详细描述了药学上可接受的盐。

[0076] 药学上可接受的盐可与无机或有机酸形成。合适的无机酸的非限制性实例包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸。合适的有机酸的非限制性实例包括乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸和丙二酸。合适的药学上可接受的盐的其他非限制性实例包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate/besylate)、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐和戊酸盐。在一些实施方案中,可衍生出盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、乳酸、三氟乙酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸。

[0077] 盐可在分离和纯化所公开的化合物期间原位制备,或诸如通过分别将化合物与合适的碱或酸反应来单独制备。衍生自碱的药学上可接受的盐的非限制性实例包括碱金属、碱土金属、铵和 N^+ (C_{1-4} 烷基)₄盐。合适的碱金属或碱土金属盐的非限制性实例包括钠、锂、钾、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝盐。适当时,合适的药学上可接受的盐的其他非限制性实例包括使用抗衡离子(诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根)形成的无毒的铵、季铵和胺阳离子。可衍生出盐的合适的有机碱的非限制性实例包括伯胺、仲胺、叔胺、经取代的胺(包括天然存在的经取代的胺)、环胺和碱性离子交换树脂,诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐可选自铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0078] 术语“溶剂化物”表示包含本公开的化合物的一个或多个分子与一种或多种溶剂

的一个或多个分子的聚集体。本公开的化合物的溶剂化物包括例如水合物。

[0079] 在一些实施方案中,至少一种紫杉醇化合物作为IV输注液每周施用一次。在一些实施方案中,至少一种紫杉醇化合物以约80mg/m²每周施用一次,每4周持续3周。

[0080] 本文所公开的至少一种化合物可呈药物组合物的形式。在一些实施方案中,药物组合物可包含至少一种式(I)的化合物和至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,药物组合物可包含一种或多种化合物和至少一种药学上可接受的载体,其中一种或多种化合物(即,前药)在受试者体内能够转化为至少一种式(I)的化合物。

[0081] 本文所用的术语“载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,例如像涉及或能够将主题药物化合物从身体的一个器官或部分运载或运输到身体的另一个器官或部分的液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。每种载体在可与制剂的其它成分相容、并且对患者无害的意义上必须是“可接受的”。药学上可接受的载体、载体和/或稀释剂的非限制性实例包括:糖类,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸钠纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;油类,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,诸如丙二醇;多元醇类,诸如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;酯类,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;表面活性剂;藻酸;不含热原的水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及其他用于药物制剂中的无毒相容物质。组合物中还可存在润湿剂、乳化剂和润滑剂(诸如月桂基硫酸钠、硬脂酸镁和聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物),以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0082] 在一些实施方案中,至少一种化合物可以约160至约1500mg范围内的量施用。在一些实施方案中,至少一种化合物可以约160至约1000mg范围内的量施用。在一些实施方案中,至少一种化合物可以约300mg至约700mg范围内的量施用。在一些实施方案中,至少一种化合物可以约700mg至约1200mg范围内的量施用。在一些实施方案中,至少一种化合物可以约800mg至约1100mg范围内的量施用。在一些实施方案中,至少一种化合物可以约850mg至约1050mg范围内的量施用。在一些实施方案中,至少一种化合物可以约960mg至约1000mg范围内的量施用。在一些实施方案中,至少一种化合物的总量每天施用一次。在一些实施方案中,至少一种化合物以每天约480mg的剂量施用。在一些实施方案中,至少一种化合物每天以约960mg的剂量施用。在一些实施方案中,至少一种化合物以每天约1000mg的剂量施用。在一些实施方案中,至少一种化合物的总量以分次剂量施用,每天多于一次,诸如每天两次(BID)或更多次。在一些实施方案中,至少一种化合物可以每天约80至约750mg范围内的量施用两次。在一些实施方案中,至少一种化合物可以每天约80至约500mg范围内的量施用两次。在一些实施方案中,至少一种化合物以每天约240mg的剂量施用两次。在一些实施方案中,至少一种化合物以每天约480mg的剂量施用,两次。在一些实施方案中,至少一种化合物以每天约500mg的剂量施用两次。

[0083] 本文所公开的适合用于经口施用的药物组合物可呈以下形式:胶囊剂、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用经调味的基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、粉剂、颗粒剂、水性液体或非水性液体中的溶液剂、水性液体或非水性液体中的混悬剂、水包油型乳剂、油包水型乳剂、酏剂、糖浆剂、软锭剂(使用惰性基质,诸如明胶、甘油、蔗糖和/或阿拉伯胶)和/或

漱口剂,每一种均包含预定量的本公开的至少一种化合物。

[0084] 本文所公开的药物组合物可作为药丸剂、干药糖剂或糊剂施用。

[0085] 用于经口施用的固体剂型(胶囊剂、片剂、丸剂、糖锭剂、粉剂、颗粒剂等)可与一种或多种药学上可接受的载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下项中的任一项混合:填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;粘合剂,例如像羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;湿润剂,诸如甘油;崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠和羟基乙酸淀粉钠;溶液延迟剂,诸如石蜡;吸收加速剂,诸如季铵化合物;润湿剂,例如像鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯和聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物;吸收剂,诸如高岭土和膨润土;润滑剂,诸如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;以及着色剂。在胶囊剂、片剂以及丸剂的情况下,所述药物组合物还可以包含缓冲剂。在使用此类赋形剂(如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等)的软填充和硬填充的明胶胶囊剂中还可采用类似类型的固体组合物作为填充剂。

[0086] 用于经口施用的液体剂型可包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性成分之外,液体剂型可包含本领域常用的惰性稀释剂,例如像水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(具体地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。另外,环糊精(例如羟丙基- β -环糊精)可用于使化合物增溶。

[0087] 药物组合物还可包含佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。除根据本公开的化合物之外,混悬剂可包含助悬剂,例如像乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0088] 本文所公开的用于直肠或阴道施用的药物组合物可作为栓剂呈现,所述栓剂可通过将根据本公开的一种或多种化合物与一种或多种合适的无刺激性赋形剂或载体(包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐)混合来制备,并且所述栓剂在室温下是固体,但在体温下是液体,并且因此将在直肠或阴道腔中熔化并释放本公开的化合物。适合用于阴道施用的药物组合物还可包括包含本领域已知的适当载体的阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂。

[0089] 用于局部或透皮施用本公开的药物组合物或药物片剂的剂型可包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。药物组合物或药物片剂可在无菌条件下与药学上可接受的载体以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂、或推进剂混合。

[0090] 除本公开的药物组合物或药物片剂之外,软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂可包含赋形剂,诸如动物和植物脂肪、油类、蜡类、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧烷、膨润土、硅酸、滑石粉和氧化锌或其混合物。

[0091] 除本公开的药物组合物或药物片剂之外,粉剂和喷雾剂可包含赋形剂,诸如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。另外,喷雾剂可包含常规推进剂,诸如氯氟烃和未取代的挥发性烃,诸如丁烷或丙烷。

[0092] 眼用制剂、眼用软膏剂、粉剂、溶液剂等也涵盖在本公开的范围内。

[0093] 适合用于胃肠外施用的组合物可包含至少一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性溶液或非水性溶液、分散液、混悬液或乳液、或在使用之前可在无菌可注射溶液或分散液中复原的无菌粉末，它们可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期受体的血液等渗的溶质或助悬剂或增稠剂。

[0094] 在各种实施方案中，本文所述的组合物包含至少一种选自式(I)的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物的化合物和一种或多种表面活性剂。在一些实施方案中，表面活性剂是月桂基硫酸钠(SLS)、十二烷基硫酸钠(SDS)或者一种或多种聚氧甘油酯。例如，聚氧甘油酯可以是月桂酰聚氧甘油酯(有时称为Gelucire™)或亚油酰聚氧甘油酯(有时称为Labrafil™)。此类组合物的实例显示在PCT专利申请号PCT/US2014/033566中，其内容整体并入本文。

[0095] 如上所述，本文所公开的方法可治疗与受试者体内的异常Stat3途径活性相关的至少一种病状。异常Stat3途径活性可通过磷酸化Stat3(“pStat3”)或其替代上游或下游调控因子的表达来鉴定。

[0096] Stat3途径可响应于细胞因子(例如，IL-6)而被激活，或由一种或多种酪氨酸激酶(例如，EGFR、JAK、Abl、KDR、c-Met、Src和Her2)激活。Stat3的下游效应子包括但不限于Bcl-x1、c-Myc、细胞周期蛋白D1、Vegf、MMP-2和存活素。已经发现Stat3途径在多种癌症中异常活跃，如表1所示。持续活跃的Stat3途径可发生在超过一半的乳腺癌和肺癌、肝细胞癌、多发性骨髓瘤以及超过95%的头颈癌中。阻断Stat3途径在体外和/或体内均引起癌症细胞生长停滞、细胞凋亡和转移发生率降低。

[0097] 表1

疾病		
[0098]	肿瘤学疾病	实体肿瘤
		乳腺癌(Watson, C. J.和 W. R. Miller. Br. J. Cancer, 1995. 71(4): 第 840-44 页)
		头颈癌 (SCCHN) (Song, J. I.和 J. R. Grandis. Oncogene, 2000. 19(21): 第 2489-95 页)
		肺癌 (Song, L., 等人. Oncogene, 2003. 22(27): 第 4150-65 页)
		卵巢癌(Savarese, T. M., 等人. Cytokine, 2002. 17(6): 第 324-34 页)
		胰腺癌 (Toyonaga, T., 等人. Cancer Lett., 2003. 201(1): 第 107-16 页)
		结肠直肠癌(Corvinus, F. M., 等人. Neoplasia, 2005. 7(6): 第 545-55 页)

[0099]

		前列腺癌(Gao, B., 等人. FEBS Lett., 2001. 488(3): 第 179-84 页)	
		肾细胞癌(Buettner, R., 等人. Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): 第 945-54 页)	
		黑色素瘤 (Carson, W. E. Clin. Cancer Res., 1998. 4(9): 第 2219-28 页)	
		肝细胞癌 (Darnell, J. E. Nat. Med., 2005. 11(6): 第 595-96 页)	
		子宫颈癌(Chen, C. L., 等人. Br. J. Cancer, 2007. 96(4): 第 591-99 页)	
		子宫内膜癌 (Chen, C. L., 等人. Br. J. Cancer, 2007. 96(4): 第 591-99 页)	
		肉瘤 (Lai, R., 等人. J. Pathol., 2006. 208(5): 第 624-32 页; 以及)	
		脑瘤(Punjabi, A. S., 等人. J. Virol., 2007. 81(5): 第 2449-58 页)	
		胃癌 (Kanda, N., 等人. Oncogene, 2004. 23(28): 第 4921-29 页)	
	血液学肿瘤	多发性骨髓瘤(Puthier, D., 等人. Eur. J. Immunol., 1999. 29(12): 第 3945-50 页)	
		白血病	HTLV-1-依赖性白血病 (Migone, T. S., 等人. Science, 1995. 269(5220): 第 79-81 页)
			慢性骨髓性白血病 (Buettner, R., 等人. Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): 第 945-54 页)
			急性骨髓性白血病 (Spiekermann, K., 等人. Eur. J. Haematol., 2001. 67(2): 第 63-71 页)
			大颗粒淋巴细胞性白血病 (Epling-Burnette, P. K., 等人. J. Clin. Invest., 2001. 107(3): 第 351-62 页)
		淋巴瘤	EBV-相关/伯基特氏病 (Weber-Nordt, R. M., 等人. Blood, 1996. 88(3): 第 809-16 页)
			蕈样真菌病(Buettner, R., 等人. Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): 第 945-54 页)

[0100]

			HSV 松鼠猴依赖性疾病 (T-cell) (Buettner, R., 等人. Clin. Cancer Res., 2002, 8(4): 第 945-54 页)
			皮肤 T 细胞淋巴瘤 (Sommer, V. H., 等人. Leukemia, 2004, 18(7): 第 1288-95 页)
			霍奇金氏病 (Buettner, R., 等人. Clin. Cancer Res., 2002, 8(4): 第 945-54 页)
			多形性大细胞淋巴瘤 (Lai, R., 等人. Am. J. Pathol., 2004, 164(6): 第 2251-58 页)

[0101] 在一些实施方案中,至少一种病状可选自与异常Stat3途径活性相关的癌症,诸如胃癌、胃食管连接部腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌、头颈癌、黑色素瘤、胆管癌和肺癌。

[0102] 最近的研究已经公开CSC能够再生肿瘤。公开这些CSC在功能上与持续恶性生长、癌症转移、复发和癌症耐药性有关。CSC和其分化后代似乎具有显著不同的生物学特征。他们坚持认为肿瘤是不同的但罕见的群体。常规的癌症药物筛选取决于测量的肿瘤块的量,并且因此不能鉴别特异性地作用于CSC的药物。事实上,已经公开CSC对标准化疗具有抗性,并且在标准化疗治疗之后被富集,这可导致难治性癌症和复发。已经表明CSC还对放疗具有抗性。Baumann, M., 等人. Nat. Rev. Cancer, 2008, 8 (7) : 第545-54页。已分离出的CSC报道的癌症类型包括乳腺癌、头癌、颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、卡波西肉瘤、尤因氏肉瘤、肝癌、成神经管细胞瘤、脑肿瘤和白血病。Stat3已被确认为CSC存活和自我更新因子。因此, Stat3抑制剂可杀死CSC和/或可抑制CSC自我更新。根据一些实施方案,一个或多个癌症干细胞是指具有自我更新能力并具有致瘤性的一小群CSC。

[0103] 本文公开了抑制、降低和/或减少CSC存活和/或自我更新的方法,其包括施用治疗有效量的包含至少一种式(I)化合物的至少一种药物组合物与至少一种治疗有效量的选自紫杉醇、其药学上可接受的盐和前述任一种的溶剂化物的紫杉醇化合物组合。本文还公开了抑制、降低和/或减少CSC存活和/或自我更新的方法,其包括施用治疗有效量的至少一种式(I)的化合物与治疗有效量的选自紫杉醇、其药学上可接受的盐和前述任一种的溶剂化物的至少一种紫杉醇化合物组合。

[0104] 本文还公开了治疗受试者的对于常规化疗和/或靶向治疗难治的至少一种癌症的方法,其包括施用治疗有效量的至少一种式(I)的化合物与至少一种治疗有效量的选自紫杉醇、其药学上可接受的盐和前述任一种的溶剂化物的紫杉醇化合物组合。在一些实施方案中,至少一种化合物包括在药物组合物中。

[0105] 本文公开了治疗手术、肿瘤学疗法(例如,化疗)和/或放射疗法失败的受试者的复发性癌症的方法,其包括施用治疗有效量的至少一种式(I)的化合物与至少一种治疗有效量的选自紫杉醇、其药学上可接受的盐和前述任一种的溶剂化物的紫杉醇化合物组合。在

各种实施方案中,至少一种式(I)的化合物包括在药物组合物中。

[0106] 本文还公开了治疗或预防受试者的癌症转移的方法,其包括施用治疗有效量的至少一种式(I)的化合物与治疗有效量的至少一种选自紫杉醇、其药学上可接受的盐和前述任一种的溶剂化物的紫杉醇化合物组合。在各种实施方案中,至少一种式(I)的化合物包括在药物组合物中。

[0107] 本文公开了治疗受试者的癌症的方法,其包括施用治疗有效量的至少一种式(I)的化合物与至少一种治疗有效量的选自紫杉醇、其药学上可接受的盐和前述任一种的溶剂化物的紫杉醇化合物组合。在各种实施方案中,至少一种式(I)的化合物包括在药物组合物中。

[0108] 在一些实施方案中,癌症可选自胃和胃食管腺癌、晚期胃和胃食管连接部腺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、头颈癌、黑色素瘤、肺癌、胆管癌和胰腺癌。在一些实施方案中,癌症可选自乳腺癌、卵巢癌、头颈癌、黑色素瘤、肺癌、胆管癌和胰腺癌。在一些实施方案中,癌症并不是胃腺癌或胃食管连接部腺癌。在一些实施方案中,癌症是转移性胰腺腺癌。在一些实施方案中,癌症是晚期三阴性乳腺癌。在一些实施方案中,癌症是晚期非小细胞肺癌。在一些实施方案中,癌症是铂抗性卵巢癌。在一些实施方案中,癌症是胆管癌。

[0109] 在一些实施方案中,癌症可以是晚期的。在一些实施方案中,癌症可以是难治性的。在一些实施方案中,癌症可以是复发性的。在一些实施方案中,癌症可以是转移性的。在一些实施方案中,癌症可与Stat3的过表达相关联。在一些实施方案中,癌症可与 β -连环蛋白核定位相关联。

实施例

[0110] 本文所公开的方法包括向有需要的受试者施用治疗至少一种有效量的选自紫杉醇、其药学上可接受的盐和前述任一种的溶剂化物的紫杉醇化合物以及至少一种式(I)的化合物。

[0111] 实施例1

[0112] 在紫杉醇存在及不存在下在癌症异种移植模型中检测式(I)的化合物2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮对癌症干细胞标记物的作用。

[0113] 将人癌症细胞经皮下植入5-7周龄的雌性无胸腺裸鼠的右侧腹。当肿瘤大小达到200mm³时,用2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(例如,以50mg/kg(每天两次)经口灌胃(n=3/组))、紫杉醇或2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和紫杉醇处理动物。在第一次给药后24小时收集肿瘤。

[0114] 将收集的组织在4℃下在3.7%中性缓冲甲醛中固定过夜。将石蜡包埋、切成约5微米,并固定到带正电的载玻片上。烘干和脱石蜡后,将具有肿瘤或对照组织的载玻片在10mM柠檬酸钠(pH 6.0)中孵育10分钟。抗原恢复后,在4℃下用一级抗体P-STAT3(兔,Cell Signaling,1:100)、 β -连环蛋白(小鼠,Santa Cruz,1:400)探测载玻片过夜,然后用Alexa Fluor荧光染料缀合的二级抗体(1:500,Invitrogen)探测。封固后,将带有具有DAPI(Invitrogen)的ProLong封固剂的载玻片在Zeiss荧光显微镜下用20x物镜检测,并且用Zen软件进行分析。

[0115] 如图5所示,单独的2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮显著降低p-Stat3和 β -连

环蛋白干细胞标记物的表达。相比之下,如图6所示,单独的紫杉醇使干细胞标记物的染色增强,这通过添加2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮而减弱。

[0116] 实施例2

[0117] 在人类肺癌异种移植(A549)模型中检测2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的作用。将人类肺癌细胞植入小鼠体内,并且使所得的肿瘤生长至预定大小。用媒介物、2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(100mg/kg,每天,经口)、紫杉醇(10.0mg/kg,q3d,iv)或2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(100mg/kg,每天,经口)和紫杉醇(10.0mg/kg,q3d,iv)的组合经口处理小鼠。监测肿瘤大小。

[0118] 如图7所示,相对于对照,单独的2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(“那帕布新”)和紫杉醇(“紫杉醇(taxol)”)降低代谢肿瘤体积。如图7所示,2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇的组合对代谢肿瘤体积的作用大于两种药剂单独添加的作用。因此,在这种人类肺癌异种移植模型中2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和紫杉醇的组合对代谢肿瘤体积具有惊人的作用。

[0119] 实施例3

[0120] 在Ib/II期扩展研究中研究式(I)的化合物2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇组合在重度预治疗过的转移性胰腺腺癌患者体内的作用,以评估本文所公开的组合的安全性、耐受性和初步的抗癌活性。

[0121] 在开放标记的Ib期剂量递增研究中,评估2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇组合在患有晚期实体肿瘤的成年患者中的安全性、耐受性和2期推荐剂量(RP2D)。

[0122] II期临床研究将患者纳入疾病特异性群组,以确定2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇组合的初步抗癌活性。

[0123] 假设疾病控制率(DCR)为60%至80%,则每个群组中样本大小为40的90%CI的界限设定为±10%至14%。

[0124] 总共41名38-82岁的重度预治疗过的胰腺腺癌患者被纳入Ib/II期扩展研究(见表2)。如表3所示,这些患者接受中值为2线的前期治疗,包括FOLFIRINOX(71%)、吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇(44%)或两者(37%)。大多数患者的吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇和/或FOLFIRINOX治疗失败。总的来说,前期疗法包括吉西他滨(90%)、胸苷酸合成酶抑制剂(例如,氟尿嘧啶(5-FU)和卡培他滨)(81%)、铂(76%)、伊立替康(73%)和紫杉醇(44%)。

[0125] 表2

人口统计(N=41)								
年龄			卡氏评分		种族			
中值	65	yrs	90%	20	49%	白种人	33	80%
范围	38-82	yrs	80%	15	37%	黑人	5	12%
			70%	4	10%	亚洲人	1	2%
性别	N	%				其他	2	5%
女	19	46%	ECOG	N	%			
男	22	54%	1	2	5%			

[0127] 表3

		前期治疗 [1-2-1]	
前期手术		术前的手术	N %
任何癌症手术		FOLFIRINOX	29 71%
惠普尔手术		吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇	18 44%
其他胰腺切除		FOLFIRINOX & 吉西他滨+紫杉醇(两者)	15 37%
其他切除		任意量的吉西他滨	37 90%
前期方案		任意量的5-FU	33 80%
1 前期		吉西他滨加5-FU	29 71%
2 前期		铂	31 76%
≥3 前期		伊立替康	30 73%
前期紫杉烷		吉西他滨单一治疗	6 15%
否		厄洛替尼	2 5%
是			

[0129] 31名可评价的患者接受2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇组合。患者每天两次接受经口施用的2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮连同紫杉醇。具体地,2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮每天以480mg或500mg的起始剂量与紫杉醇组合施用两次,所述紫杉醇以80mg/m²作为IV输注液每周施用一次,每4周持续3周。使用实体肿瘤反应评价标准(RECIST 1.1)每8周评估一次客观肿瘤反应。

[0130] 在深度预治疗过的转移性胰腺腺癌患者中观察到抗癌活性(参见图8、图9和图10)。此外,许多患者在“每次RECIST”进展后继续治疗。例如,如表4所示,可评价的患者(N=31)的反应率(部分反应(PR)+完全反应(CR))为6%。这一相同组具有48%的疾病控制率(稳定疾病(SD)+(PR)+(CR))。可评价的紫杉烷初治患者(N=19)的反应率为11%,疾病控制率为63%(也参见图8),并且4名患者经历CA19-9降低>50%。此外,16%可评价的紫杉烷初治患者在24周时无进展。总的来说(意向治疗(ITT),N=41),中位无进展生存期(mPFS)为约10周,并且中位总生存期(mOS)为24周(参见例如图9)。对于紫杉烷初治患者(ITT,N=23),mPFS为约16周,并且mOS为约30周(参见例如表5和图10)。相比之下,每周一次用紫杉醇单独治疗的先前治疗过的晚期胰腺腺癌患者的mOS先前报道为约17.5周(Oettle等人, Anticancer Drugs,11:635-638(2000))。

[0131] 表4

		所有评价的患者 [1-2-1]			
群组	N	前期治疗的平均线数	客观反应率 ORR, %	疾病控制率 DCR, %	疾病控制 ≥ 24周 DCR24, %
总体	31	2.0	6%	48%	16%
紫杉烷初治	19	1.6	11%	63%	16%

[0133] *8名患者具有早期疾病相关症状,并且2名患者在研究扫描之前撤回同意书

[0134] 表5

[0135]

所有患者-意向治疗 (N=41)					
群组	例数	前期治疗的平均线数	客观反应率 ORR, %	疾病控制率 DCR, %	疾病控制≥24周 DCR24, %
总体	41	2.0	5%	37%	12%
紫杉烷初治	28	1.6	9%	52%	13%

[0136] 这项研究表明,与每周一次的紫杉醇组合的2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(480mg或500mg每天两次)是安全、耐受的,并且有效地促进晚期胰腺腺癌患者体内的抗肿瘤活性,包括:客观反应、CA19-9改善、延长的疾病控制以及惊人的无进展生存期和总生存期。

[0137] 这项研究进一步表明,与每周一次的紫杉醇组合的2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(480mg或500mg每天两次)有效地促进紫杉烷初治患者体内的抗肿瘤活性,并且促进这个预防治疗群体中显著持久的疾病控制和延长的总生存期。

[0138] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和紫杉醇的组合耐受性良好。如表6所示,第3等级胃肠不良事件包括腹泻(N=2,4.9%)、腹痛(N=2,4.9%)和恶心(N=1,2.4%)。这些事件迅速可逆。

[0139] 表6

与协议治疗相关的不良事件 (N=41)						
系统	事件术语	第1等级		第2等级		第3等级
		N	%	N	%	N
胃肠	腹泻	2	4.9%	1	2.4%	0
	恶心	1	2.4%	0	0.0%	0
	腹痛	2	4.9%	0	0.0%	0
	呕吐	0	0.0%	0	0.0%	0
	气胀	0	0.0%	0	0.0%	0
	口腔粘膜炎	0	0.0%	0	0.0%	0
体质	疲劳	1	2.4%	0	0.0%	0
	四肢水肿	0	0.0%	0	0.0%	0
	淋巴细胞计数减少	0	0.0%	0	0.0%	0
	肌酸酐增加	0	0.0%	0	0.0%	0
	AST增加	0	0.0%	0	0.0%	0
	ALT增加	0	0.0%	0	0.0%	0
	发热	0	0.0%	0	0.0%	0
	流感样症状	0	0.0%	0	0.0%	0
代谢/营养	厌食	0	0.0%	0	0.0%	0
	脱水	0	0.0%	0	0.0%	0
	低镁血症	0	0.0%	0	0.0%	0
	低钾血症	0	0.0%	0	0.0%	0
	低白蛋白血症	0	0.0%	0	0.0%	0
	低钠血症	0	0.0%	0	0.0%	0
肾脏和泌尿系统	尿潜变色	0	0.0%	0	0.0%	0
	蛋白尿	0	0.0%	0	0.0%	0
血液学	贫血	0	0.0%	0	0.0%	0
	白细胞减少	0	0.0%	0	0.0%	0
神经-精神病学	头晕	0	0.0%	0	0.0%	0
	外周运动神经病变	0	0.0%	0	0.0%	0
皮肤	斑丘疹性皮疹	0	0.0%	0	0.0%	0
损伤	摔倒	0	0.0%	0	0.0%	0
肌肉骨骼	关节痛	0	0.0%	0	0.0%	0
血管	低血压	0	0.0%	0	0.0%	0
其他	粘膜炎, NOS	0	0.0%	0	0.0%	0

[0140]

[0141] 总之,所公开的组合疗法提供有效的抗癌活性,并且表明2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的2期推荐剂量(PR2D)为每天两次480mg。

[0142] 实施例4

[0143] 在Ib/II期研究中研究2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇组合在患有转移性三阴性乳腺癌(TNBC)、前期全身性治疗(包括前期紫杉烷)后进展的患者体内的作用,以评估组合的安全性、耐受性和初步的抗癌活性。

[0144] 患者接受经口施用2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮每天两次连同紫杉醇。例如,2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以480mg的剂量每天两次与紫杉醇组合施用,所述紫杉醇作为IV输注液以80mg/m²每周施用一次,每4周持续3周。

[0145] 假设疾病控制率(DCR)为60%至80%,则样本大小为40的90%CI的界限设定为±10%至14%。在这个实例中,DCR是患有稳定疾病(SD)至少8周或具有客观部分反应(PR)或完全反应(CR)的患者每次RECIST 1.1的比例。

[0146] 35名纳入的患者接受中值为4线的前期治疗,包括前期基于紫杉烷的方案后进展的33名患者(94%)。

[0147] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮连同紫杉醇的组合在患有TNBC的患者体内表现出抗癌活性。对于可评价的患者(N=32),例如,疾病控制率(DCR)为63%,并且总反应率(ORR)为19%。

[0148] 对于意向治疗人群(N=35),中位无进展生存期(mPFS)为10.6周,并且中位总生存期(mOS)为37周。

[0149] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮加每周一次的紫杉醇的组合耐受性良好、没有剂量限制性毒性。这种疗法还表现出与作为单一疗法的每种方案类似的安全性。第3等级不良事件迅速可逆,并且包括腹泻(N=3)以及恶心、呕吐、厌食、腹痛和疲劳(各自N=1)。

[0150] 这个数据显示2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮加每周一次的紫杉醇是安全、耐受的,并且在用基于紫杉烷的方案治疗后进展的深度预治疗过的TNBC患者体内意外地产生有希望的抗癌活性迹象。在不限于任何特定理论的情况下,2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的存在似乎使患者对紫杉醇治疗重新敏感,即使这些患者已经或开始对基于紫杉烷的方案产生抗性。

[0151] 此外,检测患者以确定癌症干细胞生物标记物是否预示治疗结果。与pStat3阴性的患者相比,癌症干细胞标记物pStat3阳性的患者在用2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇组合治疗时一致表现出较长的中位无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。在不限于任何特定理论的情况下,pStat3似乎用作延长生存期的预测性生物标记物。

[0152] 实施例5

[0153] 在Ib/II期研究中研究2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇组合在患有上皮性卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌的患者体内的作用,以评估组合的安全性、耐受性和初步的抗癌活性。2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇组合的2期推荐剂量(RP2D)扩展研究包括患有铂抗性卵巢癌(PROC)的患者。这项研究纳入前期基于紫杉烷的方案后进展并且对于铂治疗抗性或难治的上皮性卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌患者。

[0154] 患者接受经口施用2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮每天两次连同紫杉醇。具体地,2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以240mg至480mg的剂量每天与紫杉醇组合施用

两次,所述紫杉醇作为IV输注液以 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 每周施用一次,每4周持续3周。

[0155] 假设疾病控制率(DCR)为60%至80%,则样本大小为40的90%CI的界限设定为±10%至14%。在这个实例中,DCR是患有稳定疾病(SD)至少8周或具有客观部分反应(PR)或完全反应(CR)的患者每次RECIST 1.1的比例。

[0156] 总共56名患者在中值为4线的前期治疗后被纳入,包括前期紫杉烷(仅92%紫杉醇、仅4%多西他赛、4%的紫杉醇和多西他赛)。

[0157] 观察到抗癌活性,因为可评价的患者($N=40$)具有68%的DCR。此外,40%的患者经历肿瘤消退,并且总反应率(ORR)(PR+CR)为25%,包括1名具有CR的患者。在进行评价之前,2名患者因为神经病变、6名因为其他不良事件、5名因为恶化、2名因为不依从、1名因为心肌梗死(无关)而退出。

[0158] 在意向治疗(ITT)患者($N=56$)中,DCR为48%,并且总反应率为18%。另外,中位无进展生存期(mPFS)为15周,并且中位总生存期(mOS)为38周。

[0159] 在前期治疗最多为2线的患者中($N=11$),总反应率为45%。

[0160] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和紫杉醇的组合耐受性良好、没有剂量限制性毒性,并且安全性与作为单一疗法的每种方案的安全性类似。第3等级不良事件包括迅速可逆的腹泻(18%)、呕吐(7%)、腹痛(7%)、恶心(5%)、脱水(<4%)和疲劳(<4%)。百分之八十(80%)发生第3等级不良事件的患者以减少的剂量继续研究。

[0161] 此外,在临床试验的患者中,具有显著肝转移、严重腹水以及CA-125为2000(图11A)的一名患者在第8周显示28%消退,在第16周显示49%消退(图11B),并且第16周时的CA-125为102。

[0162] 因此,2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以240至480mg的剂量每天两次与每周一次的紫杉醇安全地组合以促进抗癌活性。具体地,所公开的组合在深度预治疗过的卵巢癌患者中表现出可接受的耐受性,并且意外地包括前期基于紫杉烷的方案后进展的深度预治疗过的PROC患者。此外,观察到完全和部分反应、持久的疾病控制、延长的无进展生存期和总生存期。在不限于任何特定理论的情况下,2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的存在似乎使患者对紫杉醇治疗重新敏感,即使这些患者已经或开始对基于紫杉烷的方案产生抗性。

[0163] 实施例6

[0164] 临床评价2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇组合的作用。在患有晚期实体肿瘤的患者Ib期剂量递增研究中,2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮加每周一次的紫杉醇耐受性良好。增加到疾病特异性群组的II期包括晚期、深度预治疗过的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0165] 纳入前期全身性治疗后进展的转移性鳞状或非鳞状NSCLC患者,以评估2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮加每周一次的紫杉醇的安全性、耐受性和初步抗癌活性。

[0166] 患者接受经口施用2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮每天两次连同紫杉醇。例如,2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮以240mg的起始剂量每天与紫杉醇组合施用两次,所述紫杉醇作为IV输注液以 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 每周施用一次,每4周持续3周。

[0167] 假设疾病控制率(DCR)为60%至80%,则样本大小为40的90%CI的界限设定为±10%至14%。在这个实例中,DCR是患有稳定疾病(SD)至少8周或具有客观部分反应(PR)或

完全反应(CR)的患者每次RECIST 1.1的比例。

[0168] 在这项研究中,纳入中位数为3线的前期全身性治疗的27名患者。二十六(26)名纳入的患者(96%)接受过前期基于紫杉烷的治疗。所有这些患者都在前期紫杉烷治疗后进展。

[0169] 本文所公开的组合治疗表现出抗癌活性。对于可评价的患者(N=19),DCR为79%。另外,37%的患者经历肿瘤消退,并且客观部分反应(PR)为16%。

[0170] 对于可评价的非鳞状患者(N=15),DCR为87%。肿瘤消退发生在47%的患者中,并且PR发生在20%的患者中。

[0171] 总的来说,意向治疗(ITT)患者(N=27)的DCR为56%。肿瘤消退发生在26%的患者中,并且PR发生在11%的患者中。中位无进展生存期(mPFS)为16周,并且中位总生存期(mOS)为34周。

[0172] 对于非鳞状患者(意向性治疗(ITT),N=22),mPFS为17周,并且mOS为37周。

[0173] 本文所公开的组合治疗耐受性良好。相关的第3等级不良事件,包括腹泻(N=1)和低钠血症(N=1),迅速可逆。

[0174] 总之,起始剂量为240mg的2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮每天两次与紫杉醇组合产生抗癌活性。具体地,在深度预治疗过的NSCLC患者中观察到客观反应、肿瘤消退、耐久的疾病控制、延长的无进展生存期和总生存期。因此,这些结果表现出2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇组合在紫杉烷难治的患者体内的安全性、耐受性和抗癌活性。在不限于任何特定理论的情况下,2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的存在似乎使患者对紫杉醇治疗重新敏感,即使这些患者已经或开始对基于紫杉烷的方案产生抗性。

[0175] 此外,检测患者以确定癌症干细胞生物标记物是否预示治疗结果。与pStat3阴性的患者相比,癌症干细胞标记物pStat3阳性的患者在用2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇组合治疗时一致表现出较长的生存期(OS)。在不限于任何特定理论的情况下,pStat3似乎用作延长生存期的预测性生物标记物。

[0176] 实施例7

[0177] 在Ib/II期研究中研究2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇组合在患有黑色素瘤、小细胞肺癌或胆管癌的患者体内的作用,以评估组合的安全性、耐受性和初步的抗癌活性。2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇组合的2期推荐剂量(RP2D)扩展研究包括患有这些癌症的患者。这项研究纳入患有晚期黑色素瘤、小细胞肺癌或胆管癌的患者。

[0178] 患者接受每天经口施用2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮两次连同紫杉醇。具体地,2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮每天以240mg至480mg的剂量与紫杉醇组合施用两次,所述紫杉醇作为IV输注液以80mg/m²每周施用一次,每4周持续3周。

[0179] 假设疾病控制率(DCR)为60%至80%,则样本大小为40的90%CI的界限设定为±10%至14%。在这个实例中,DCR是患有稳定疾病(SD)至少8周或具有客观部分反应(PR)或完全反应(CR)的患者每次RECIST 1.1的比例。

[0180] 患有黑色素瘤、小细胞肺癌和胆管癌的患者显示可评价的DCR分别为73%、38%和41%;并且患有黑色素瘤和小细胞肺癌的患者显示可评价的ORR分别为9%和14%。在患有小细胞肺癌的患者中,29%可评价的患者显示消退。

[0181] 根据详细说明书,本公开的许多特点和优点显而易见,并且因此所附权利要求书意图涵盖落入本公开的真实精神和范围内的本公开的所有此类特点和优点。此外,由于本领域技术人员将容易想到许多修改和变化,所以不希望将本公开限制为相应示出和描述的确切构造和操作,可采用落在本公开范围内的所有合适的修改和等效物。

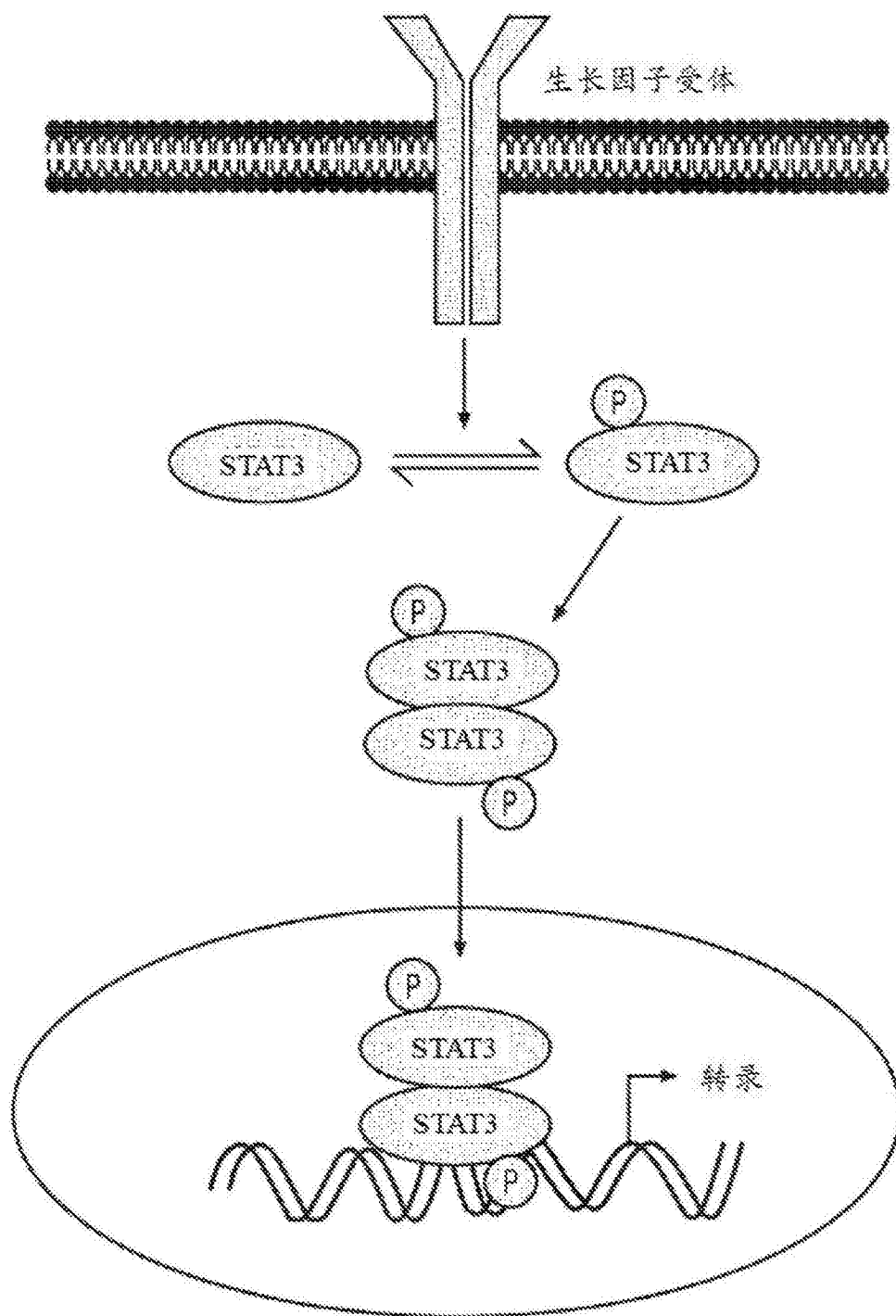


图1

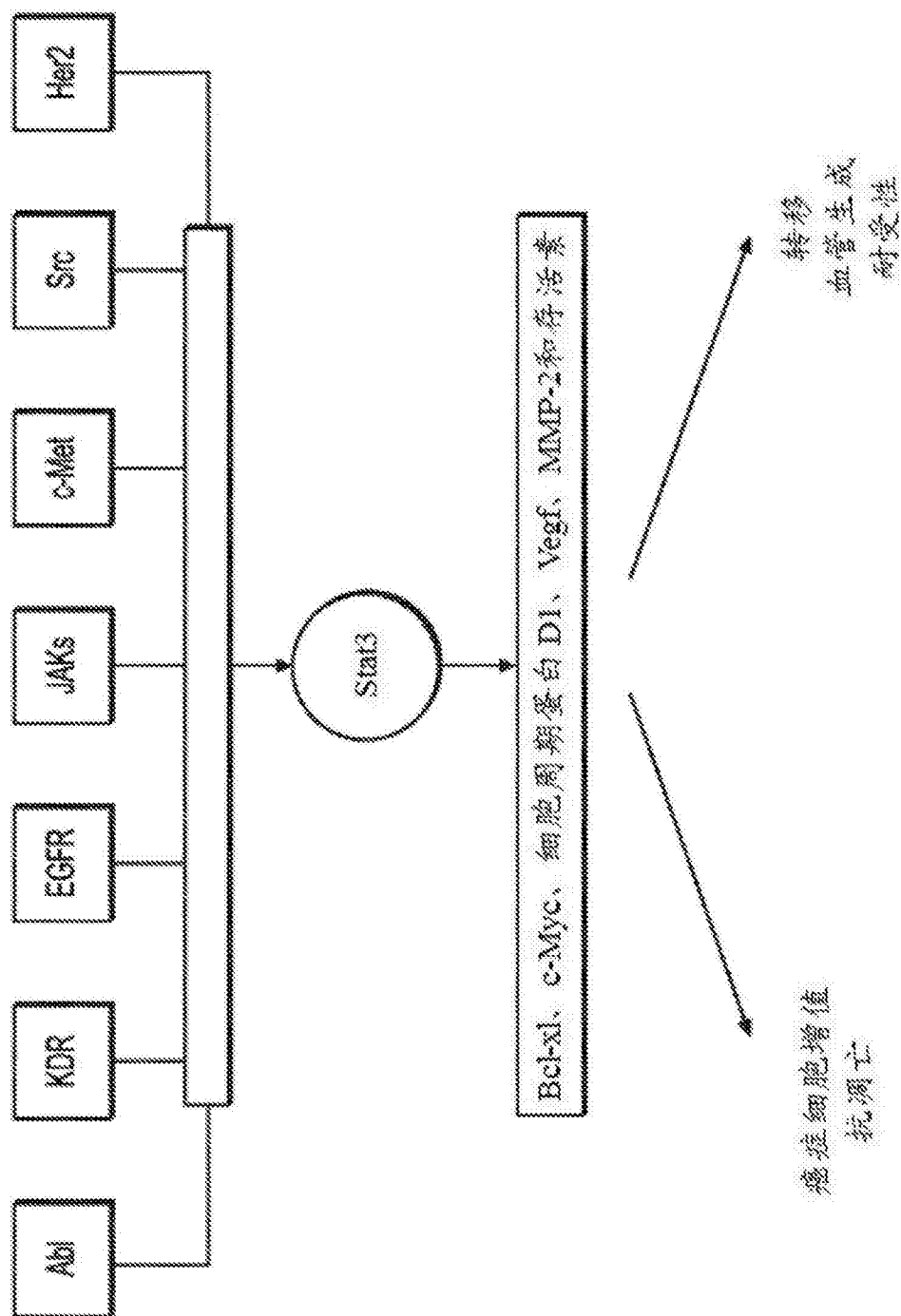


图2

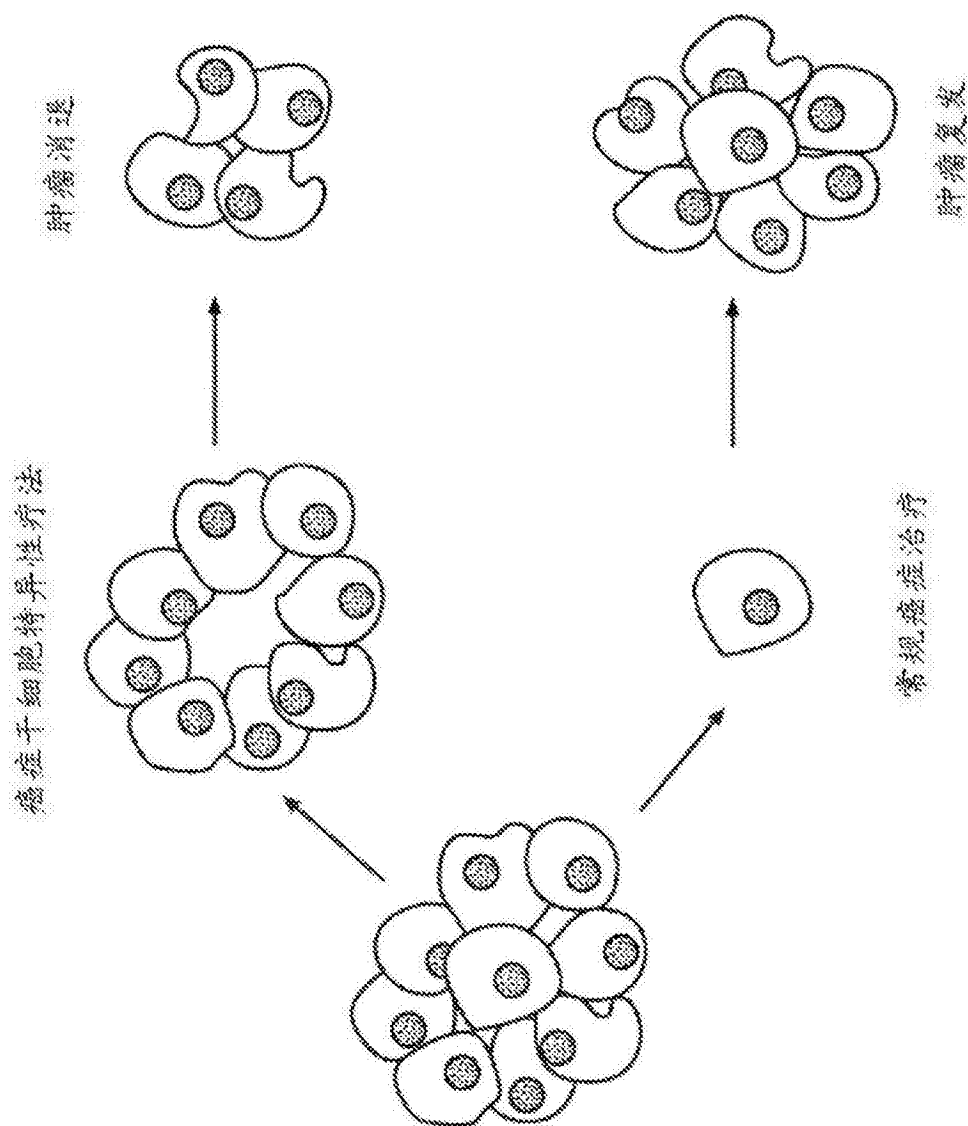


图3

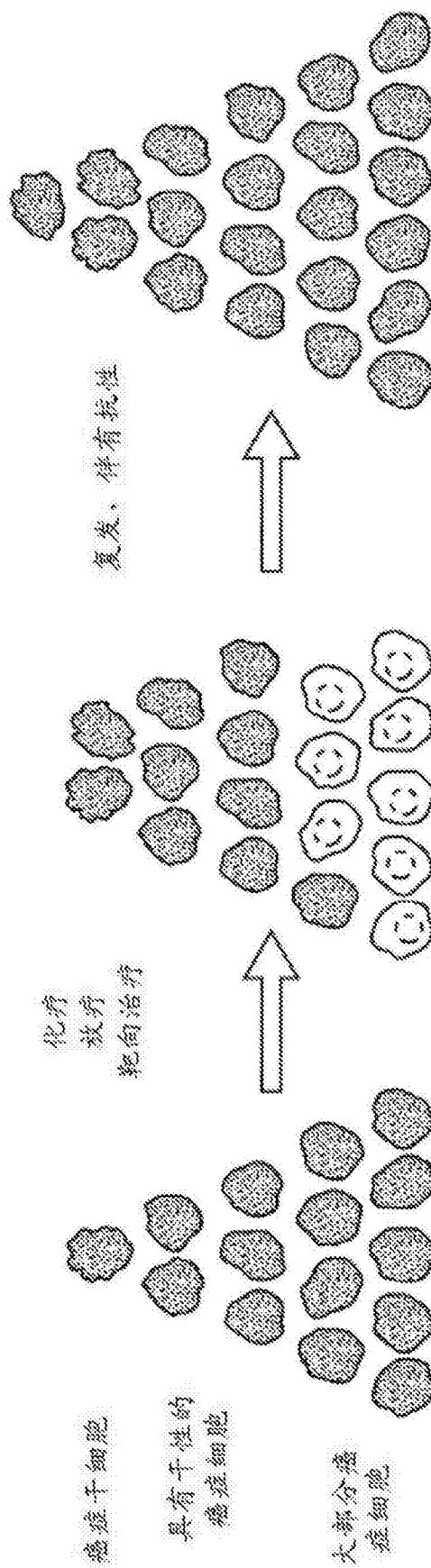


图4

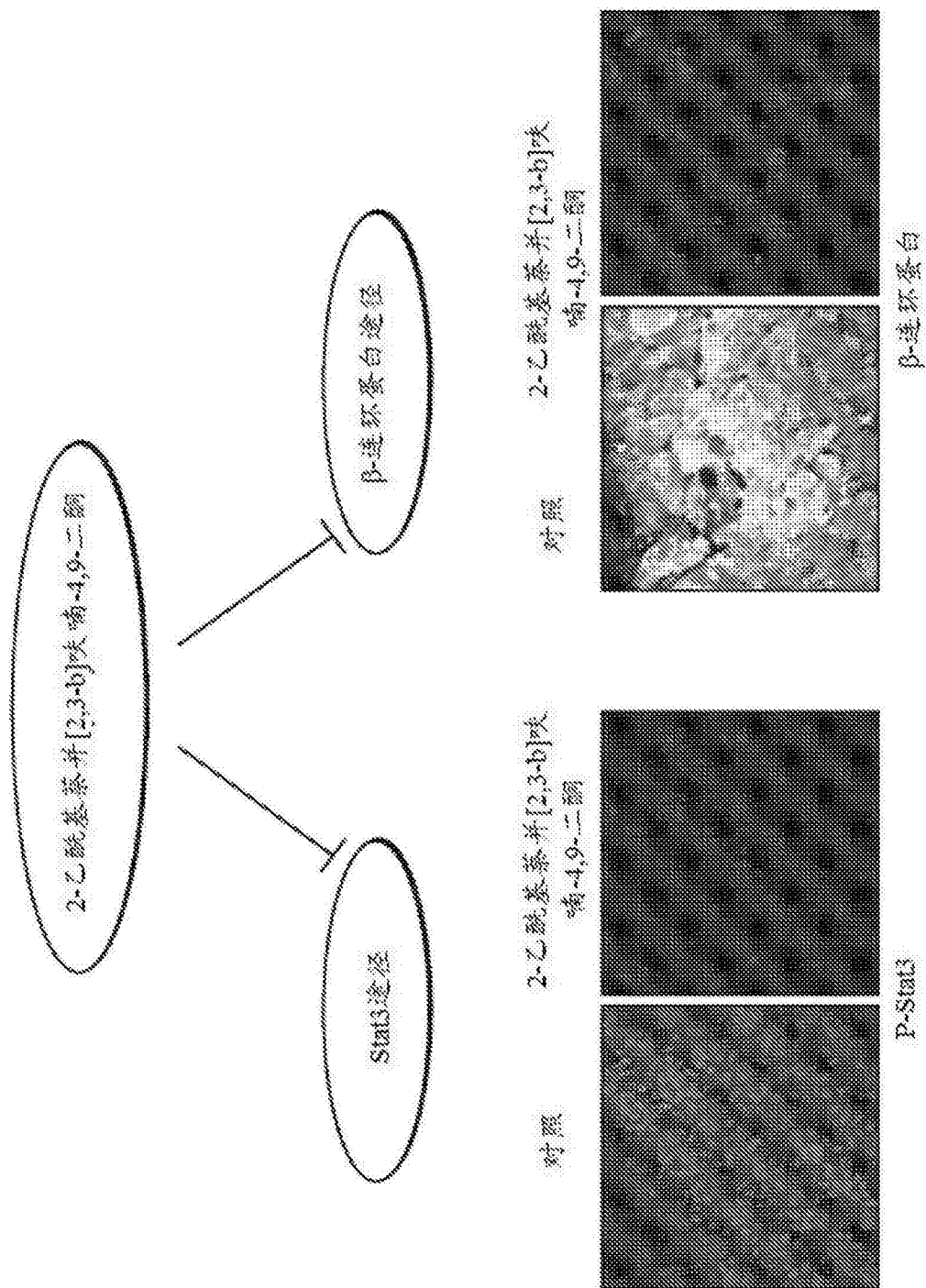


图5

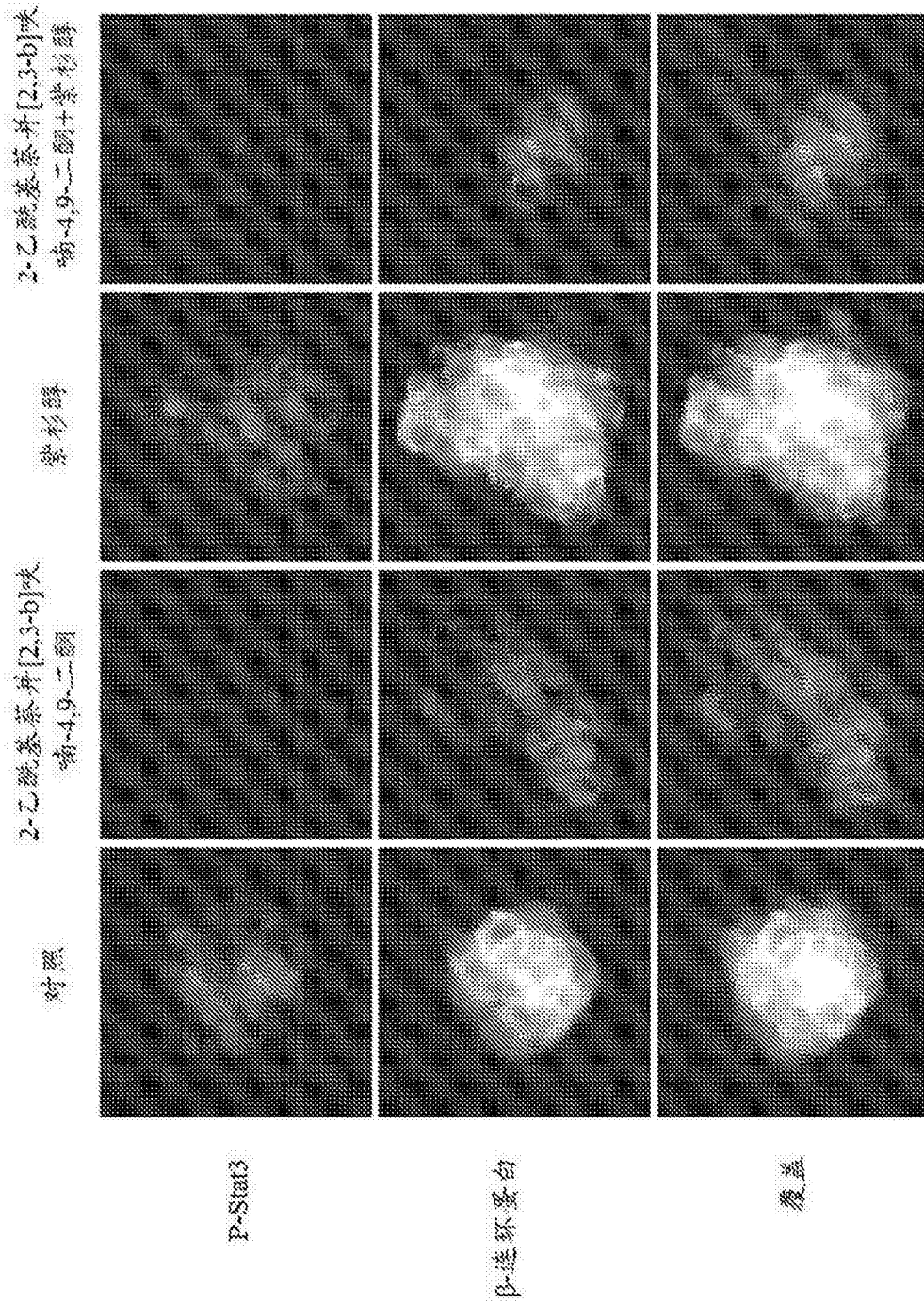


图6

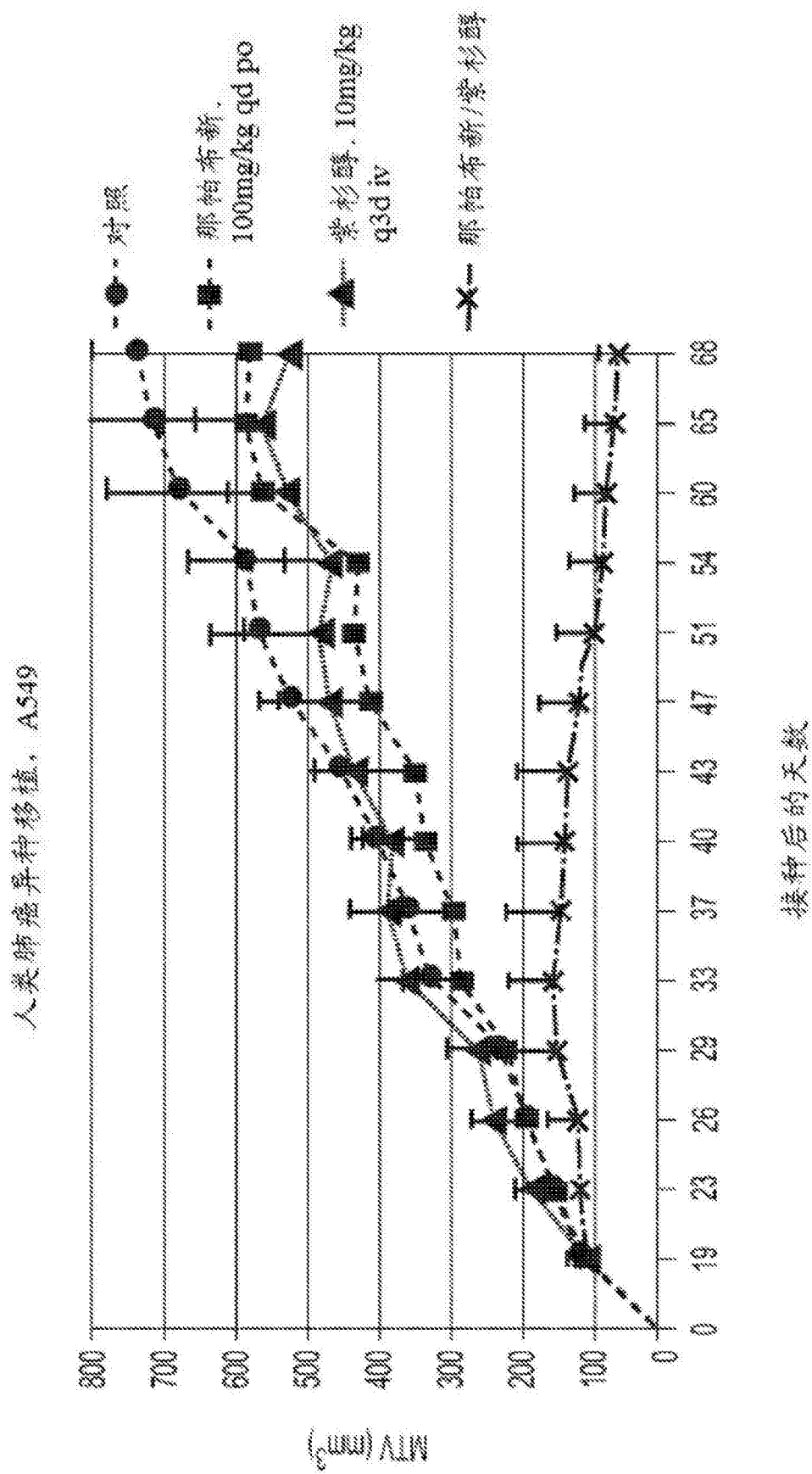


图7

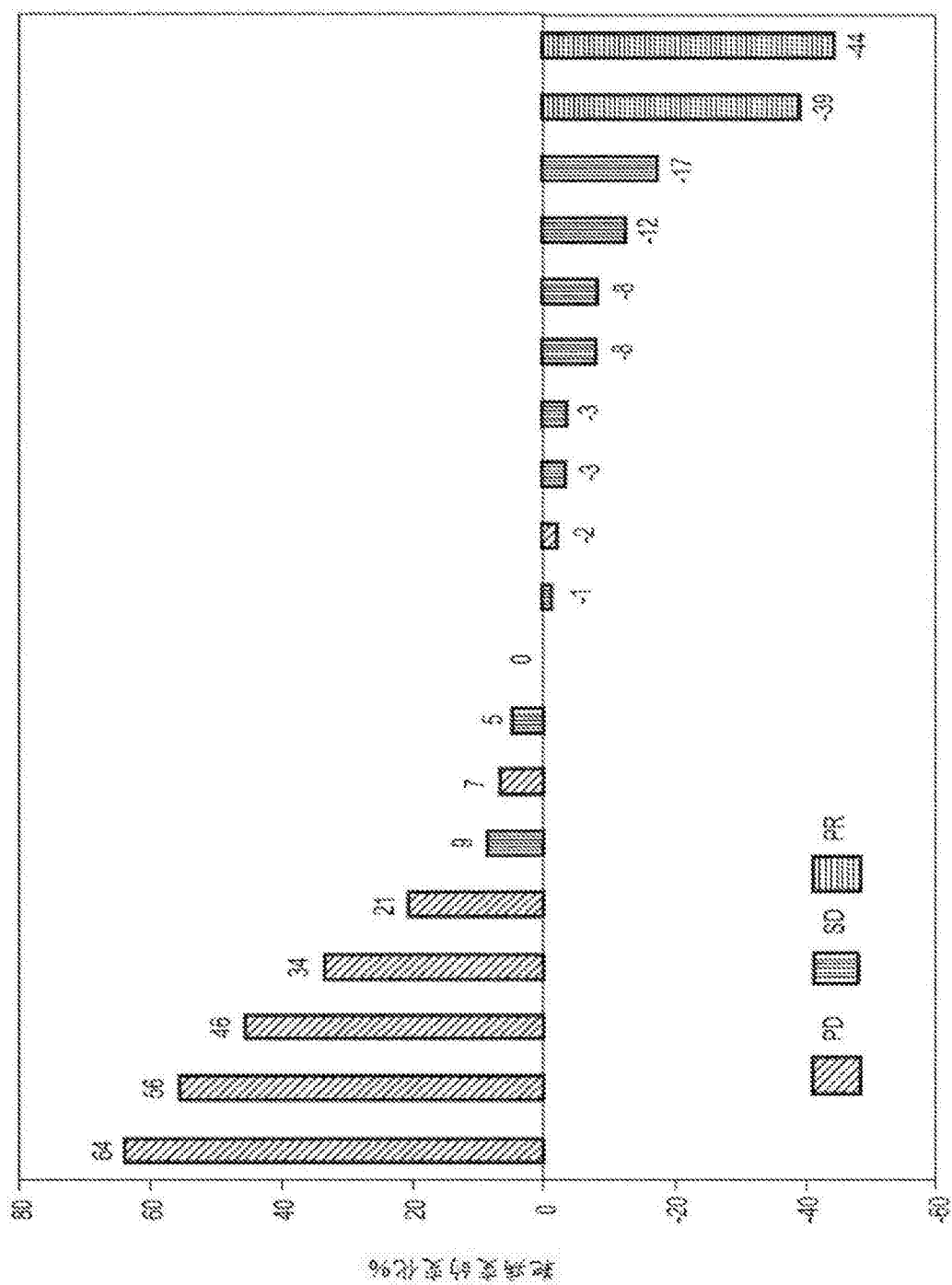


图8

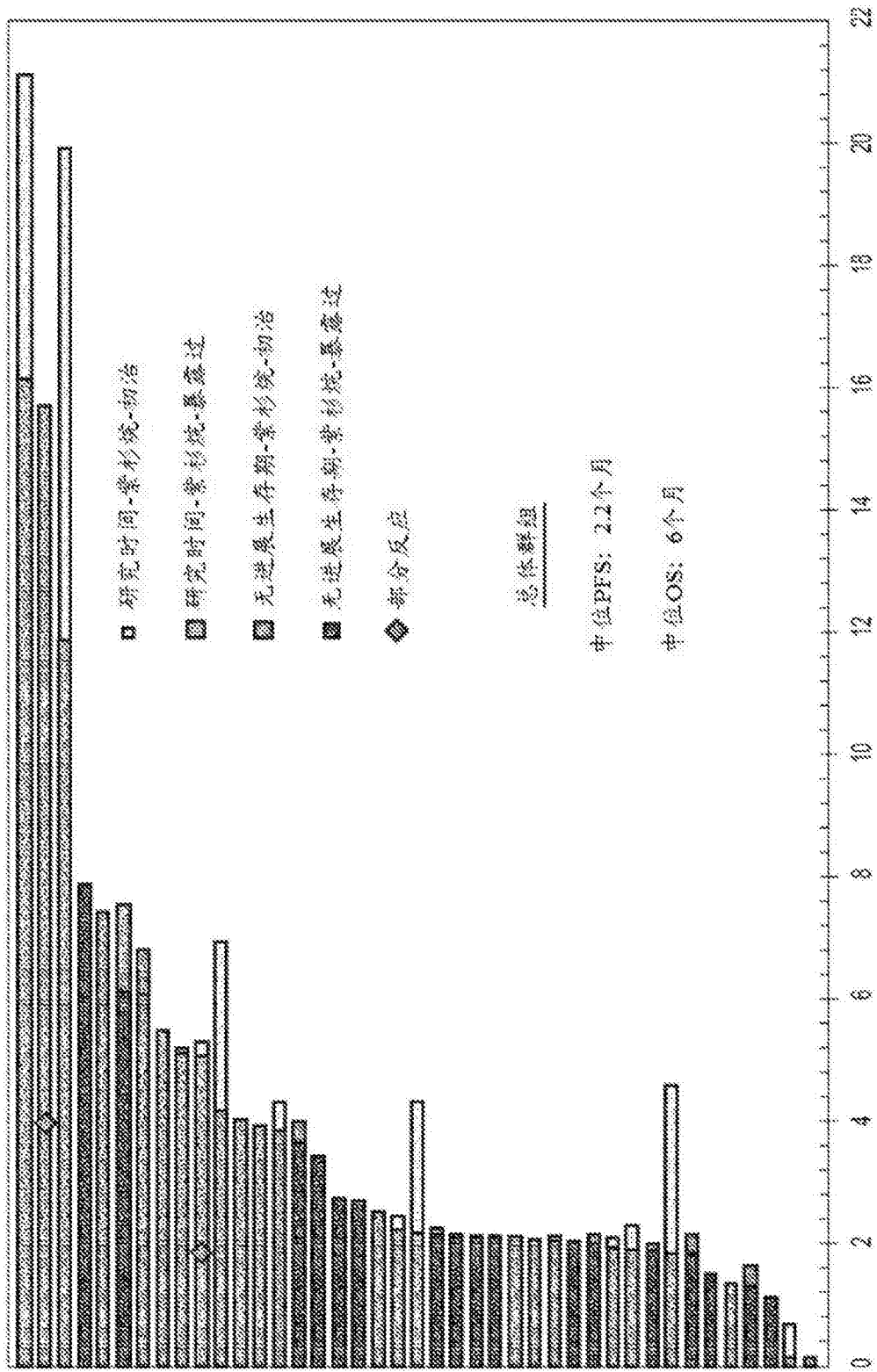


图9

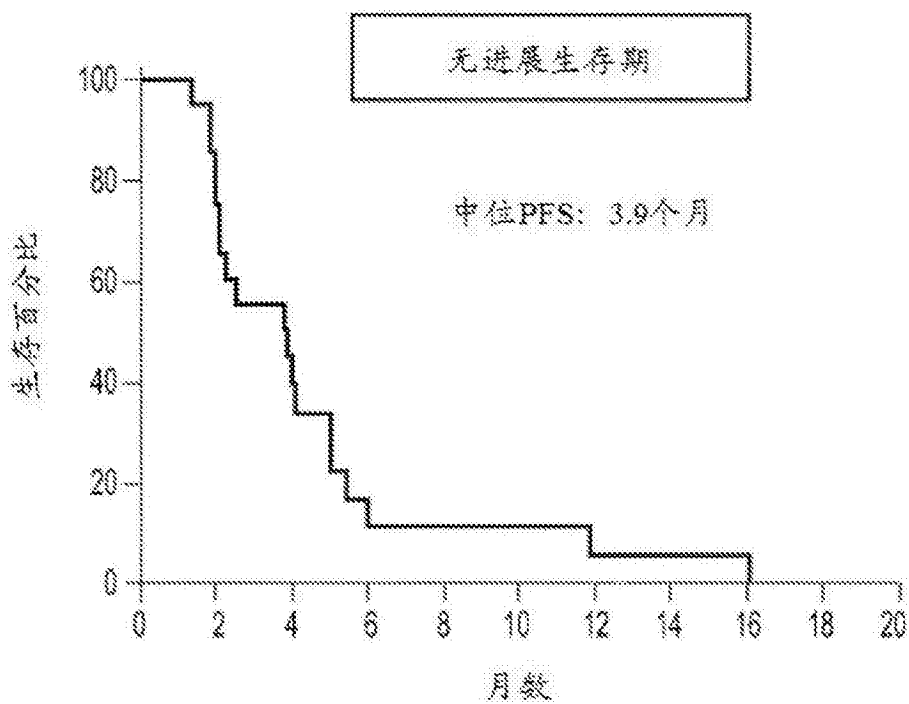


图10A

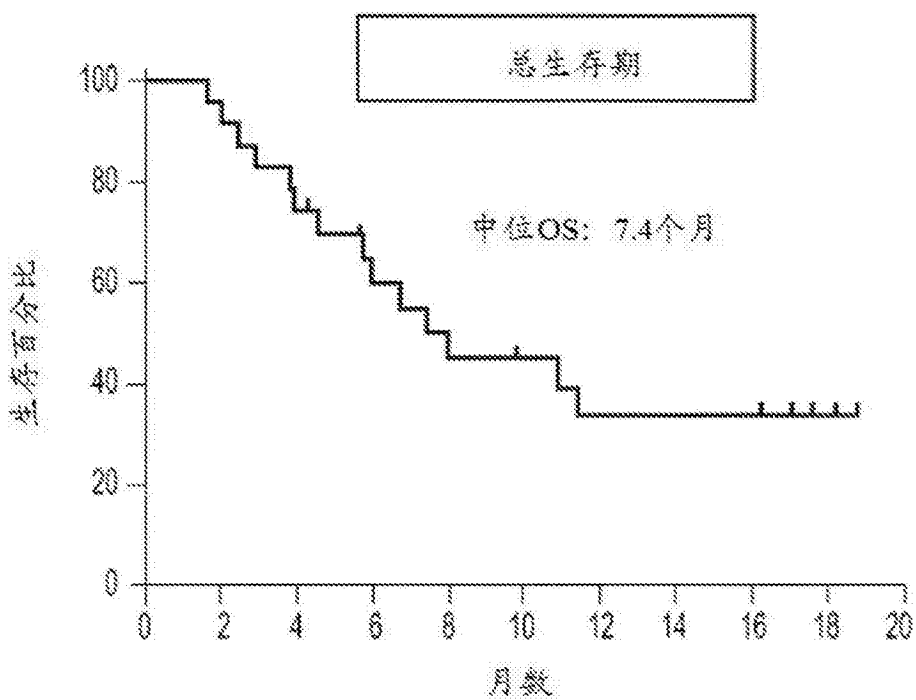


图10B

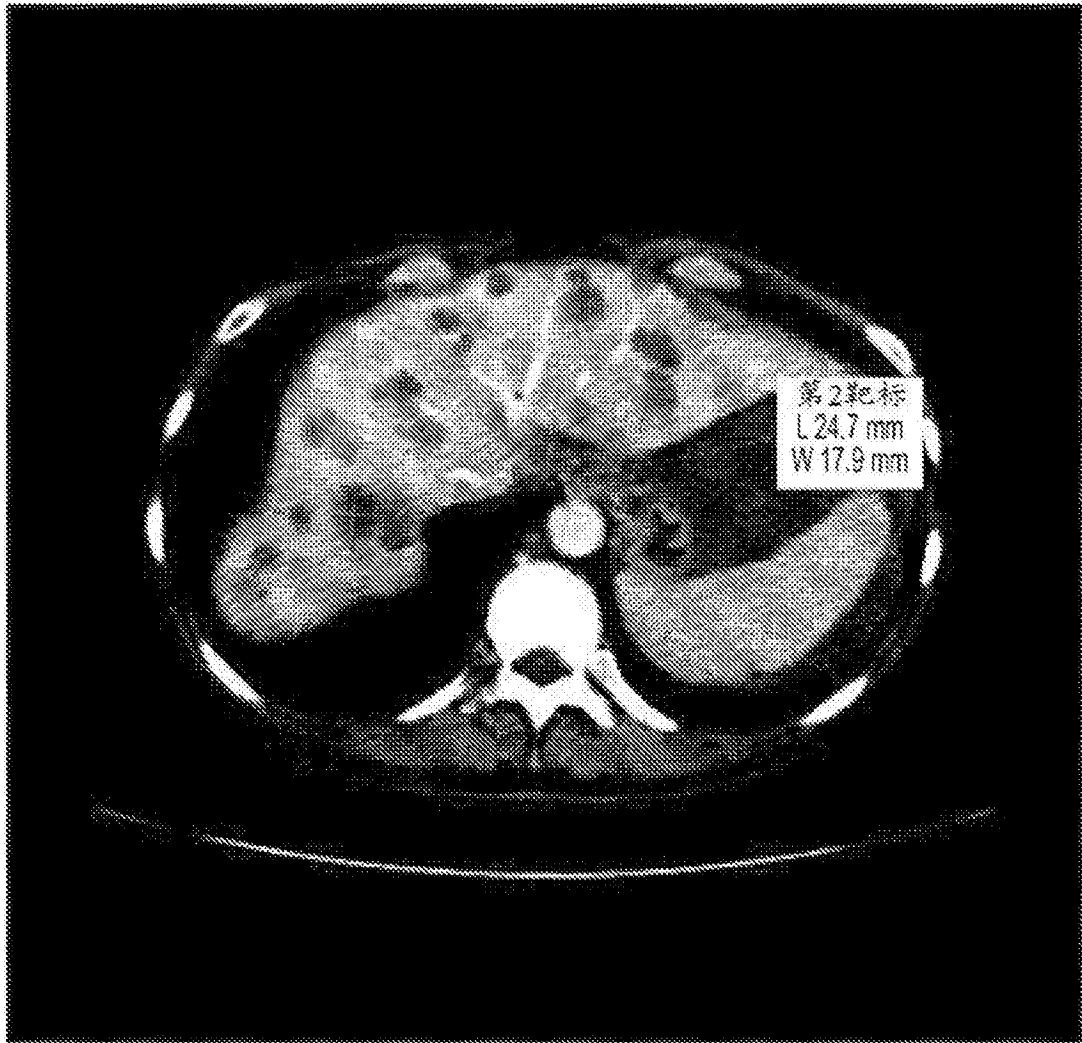


图11A

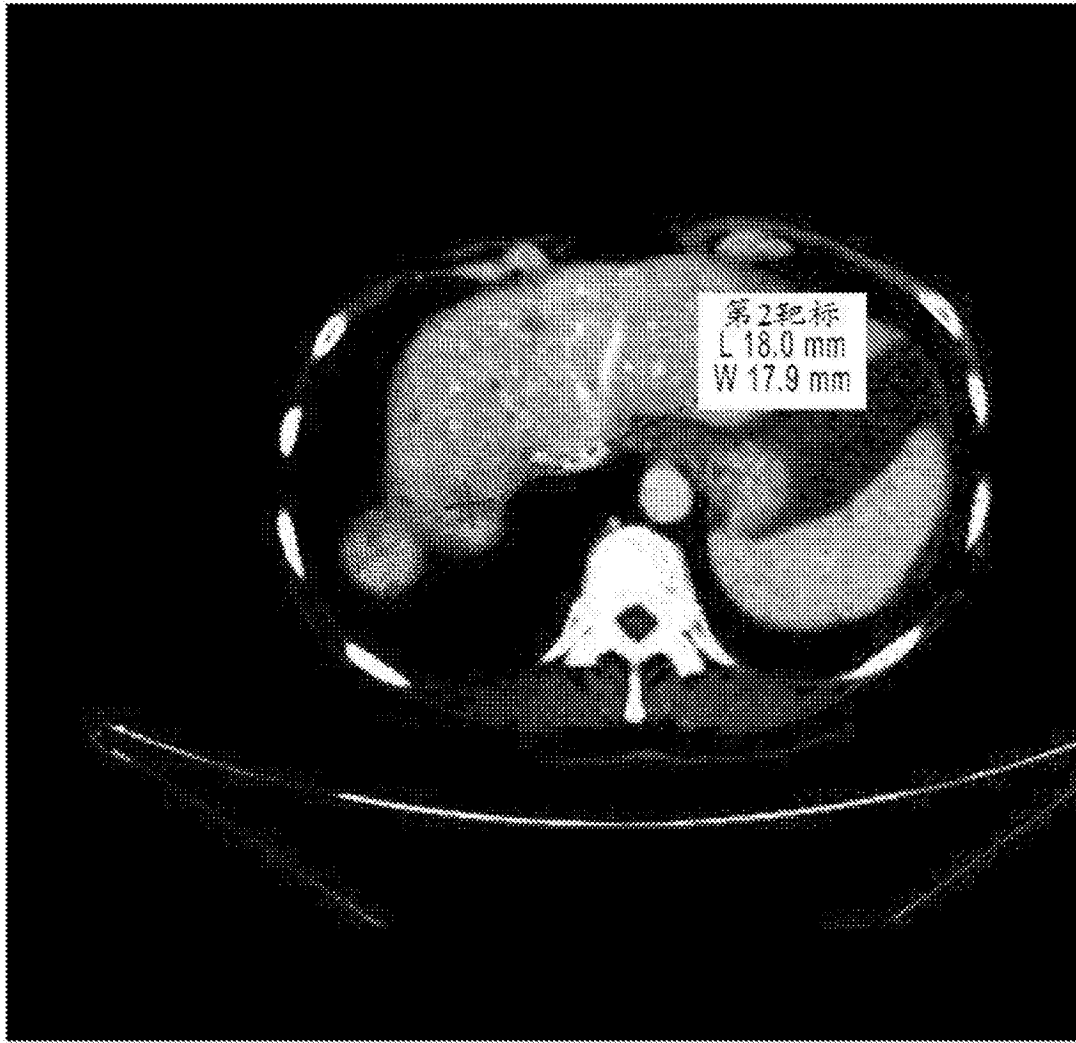


图11B