



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I848990 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：108136944

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 14 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/337 (2006.01)**A61K31/343 (2006.01)**A61K31/7068(2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/10/12 中國大陸

201811195239.3

(71)申請人：大陸商北京強新生物科技有限公司(中國大陸) (CN)

中國大陸

(72)發明人：李嘉強 (CN)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

(56)參考文獻：

TW 201731500A

期刊 Hiroki Sakamoto | Comparison of standard-dose and low-dose gemcitabine regimens in pancreatic adenocarcinoma patients: a prospective randomized trial *Journal of Gastroenterology* 41 2006 70-76

審查人員：江盈盈

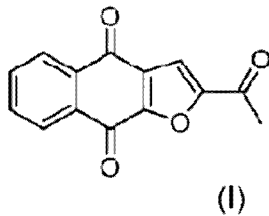
申請專利範圍項數：13 項 圖式數：5 共 45 頁

(54)名稱

治療化療難治性癌症的新聯合用藥方案

(57)摘要

包含治療有效量的式 (I) 化合物，治療有效量的紫杉醇和低劑量的吉西他濱的藥物組合物及其在治療受試者癌症中的用途，以及包含上述組合的套組。



指定代表圖：

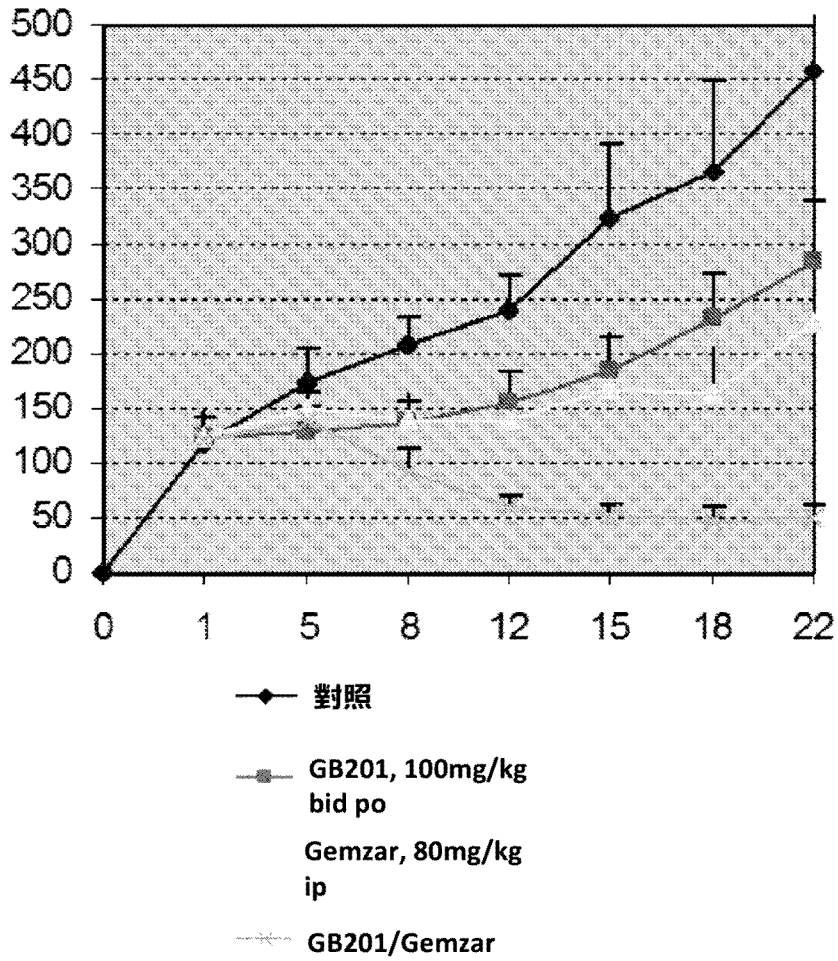
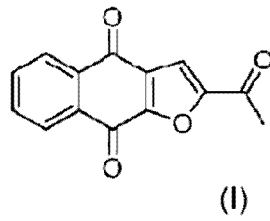


圖 4

特徵化學式：





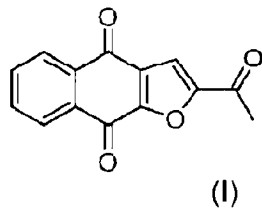
I848990

【發明摘要】

【中文發明名稱】 治療化療難治性癌症的新聯合用藥方案

【中文】

包含治療有效量的式 (I) 化合物，治療有效量的紫杉醇和低劑量的吉西他濱的藥物組合物及其在治療受試者癌症中的用途，以及包含上述組合的套組。

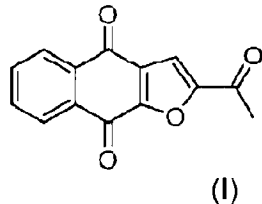


【指定代表圖】 圖4

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 治療化療難治性癌症的新聯合用藥方案

【0001】 本申請案請求申請日為2018年10月12日的中國專利申請案CN201811195239.3的優先權。該申請案的全部內容併入本文作為參考。

【技術領域】

【0002】 本發明涉及一種藥物組合物用於化療難治性癌症治療。

【先前技術】

【0003】 目前，癌症在全世界仍然是一個主要死因。儘管通過手術、放療和化療，人們在治療某些類型的癌症上取得了進展，但癌症仍是不能治癒的。即使有效治療對特定癌症是可用的，但這種治療的副作用可能是嚴重的，並導致患者生活品質的降低，且癌症總是發展成化療難治性的。

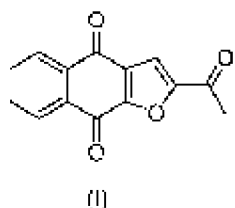
【0004】 多數常規化療藥物具有明顯的毒性和有限的療效，尤其對於晚期實體瘤患者。常規化療藥物在殺傷癌細胞的同時，也會損傷正常人體細胞。這種化學治療指數（*即*，一種區分癌細胞和正常細胞的治療能力的量度）可能非常低。通常，有效殺死癌細胞的化療藥物的劑量也會殺死正常細胞，尤其是那些進行頻繁細胞分裂的正常細胞（例如上皮細胞和骨髓細胞）。當正常細胞受到該治療的影響時，副作用通常包括脫髮、造血功能抑制和噁心。根據患者的總體健康情況，這些不良事件可能會妨礙化療的進一步施用，或至少使癌症患者遭受極其不愉快的副作用。即便對化療作出腫瘤消退反應的癌症患者，癌症經常在化療最初的反應後很快復發。這種復發性的癌症通常對於化療高度耐藥或難治。

【0005】 癌症幹細胞（CSCs，也稱為，例如，腫瘤起始細胞、癌幹樣細胞、幹樣癌細胞、高致瘤細胞、或超惡性細胞）或高幹性的癌細胞（幹性高的

癌細胞)引起了腫瘤的快速復發和對進一步的傳統化療的耐藥性。越來越多的證據表明，CSCs作為獨特的群體幾乎存在於所有腫瘤類型中，它們產生形成腫瘤塊的大部分的分化細胞和在表型上表徵疾病的分化細胞。已經證明CSCs根本性地與癌症發生、癌症轉移、癌症復發 (recurrence) 和癌症復發 (relapse) 有關 (如圖1)。CSCs固有地對常規化療耐藥，這意味著它們被那些能殺死大部分普通腫瘤細胞的常規治療所遺留下來 (如圖2)。因此，CSCs的存在就癌症及其治療而言具有多重含義。這包括，例如，鑒定疾病、選擇藥物靶點、預防癌症轉移和復發、治療對化療和/或放療難治的癌症、治療對化療或放療固有耐藥的癌症和開發抗癌新策略。

【0006】 STAT3是一種有力的轉錄調控因子，靶向大量的涉及細胞週期、細胞存活、腫瘤發生、腫瘤侵襲和轉移的基因，包括但不限於Bcl-x1、c-Myc、細胞週期蛋白D1、IDO1、PDL1、VEGF、MMP-2和生存素 (如圖3)。這些STAT3反應性基因的集體表達維持了癌症幹細胞 (CSCs) 生存和繁殖所需的癌症幹細胞的幹性。因此，STAT3已經成為抑制癌症幹細胞存活和控制轉移的頗有前景的標靶。具有抗CSCs活性的抗STAT3藥劑為癌症患者帶來很大的希望 (Boman, B. M., *et al.* J. Clin. Oncol. 2008. 26(17): p. 2795- 99)。

【0007】 根據PCT專利WO2009/036059，式 (I) 化合物



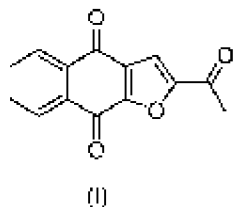
是CSCs生長和存活的抑制劑。式 (I) 化合物以 $\sim 0.25 \mu\text{M}$ 的細胞 IC_{50} 抑制Stat3途徑活性。式 (I) 化合物可以根據PCT專利WO2009/036059合成，例如實施例13。在一些實施方案中，式 (I) 化合物在治療癌症的方法中使用。根據PCT專利WO2014/169078，實施例6，式 (I) 化合物被選擇進入臨床試驗用於晚期癌

症患者的治療。根據PCT專利WO2009/036101，式(I)化合物與另一種第二抗癌藥劑的兩藥聯合方案具有潛在協同抗癌效果。基於抑制CSCs途徑在預防癌症轉移和復發、治療對化療和/或放療難治的癌症、治療對化療或放療固有耐藥的癌症中的抗癌新策略的開發潛力，針對特定癌症患者進一步開發基於式(I)化合物的新的、可替代的、更有效的新聯合用藥治療方案具有迫切需求。

【0008】 胰腺癌是癌症中的常見類型，具有疾病進展快，患者預後差，早期病情隱匿，手術切除率低，術後易復發，化療有效率低的特點。目前，手術是唯一可能的治癒方法，然而80%以上轉移性胰腺癌患者診斷時已發展為局部晚期或出現轉移。對於少數可以接受手術治療的患者，多數最終也將發展為晚期胰腺癌，5年生存率低於5% (Hidalgo, 2010)。目前，對於這種不可切除的轉移性胰腺癌的一線標準化療方案主要包括：FOLFIRINOX (5-氟尿嘧啶 (5-FU)、亞葉酸鈣 (leucovorin/LV)、伊立替康 (irinotecan) 和奧沙利鉑 (oxaliplatin)) 聯合化療，對於未經治療的患者，其中位生存期 (mOS) 為11.1個月 (Conroy, 2011)；以及吉西他濱聯合白蛋白結合型紫杉醇的聯合化療方案，在最近完成的一個II/III期試驗MPACT中 (Von Hoff, 2013)，該聯合用藥組mOS為8.7個月，且聯合用藥組3年生存率達到前所未有的4% (Goldstein, 2014)。而對於一線治療後仍出現疾病進展的患者，目前可選的治療非常有限，例如，對於一線未使用過吉西他濱的患者，在二線可以使用標準劑量吉西他濱進行治療；對於一線使用過吉西他濱的患者，二線治療通常選擇5-FU/LV進行治療。一線治療失敗後的胰腺癌患者mOS約為4~5個月。近期，一項Onivyde聯合5-FU/LV治療方案的研究顯示，對於經吉西他濱為基礎的一線治療後進展的轉移性胰腺癌患者，該聯合治療方案的mOS提高到6.1個月 (Chen, 2015)。目前，研究者們仍在不斷努力，急需開發新的治療方案以改善轉移性胰腺癌患者尤其是一線治療失敗後的轉移性胰腺癌患者的生存狀態。

【發明內容】

【0009】 本文公開了一種新型藥物組合物在治療化療難治性癌症中的用途，所述組合物包含治療有效量的式 (I) 化合物



或其藥學可接受的鹽或溶劑化物、低劑量的吉西他濱或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，及治療有效量的紫杉醇或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0010】 本發明意外地發現式 (I) 化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、聯合低劑量的吉西他濱或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、與紫杉醇或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物的治療方案，在先前治療失敗的轉移性胰腺癌的患者中產生抗腫瘤活性並持久反應。

【0011】 在一些實施方案中，本文公開了治療癌症的方法，其包含給有此需要的受試者施用治療有效量的式 (I) 化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，低劑量的吉西他濱或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，治療有效量的紫杉醇或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

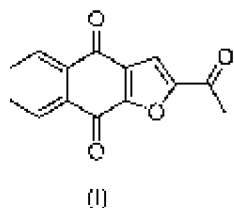
【0012】 所述式 (I) 化合物、低劑量的吉西他濱、與紫杉醇可被同時地 (simultaneously)、同期地 (concurrently)、分別地、和/或依次地給患者施用。因此，在某些實施方案中，所述式 (I) 化合物和低劑量的吉西他濱被同時地、同期地、分別地、和/或依次地給患者施用。在某些實施方案中，所述式 (I) 化合物和紫杉醇被同時地、同期地、分別地、和/或依次地給患者施用。

【0013】 所述式 (I) 化合物每日可以單一或分開劑量施用。其中所述治療有效量的式 (I) 化合物以大約80-960 mg，大約80-480mg的劑量每日施用。

其中式 (I) 化合物以大約80mg，大約160mg，或大約240mg的劑量每日兩次施用。所述紫杉醇可以每週施用。其中紫杉醇可以10-100mg/m²每週施用。其中治療有效量的紫杉醇以約80mg/m²，約60mg/m²，約40mg/m²每週輸注施用。所述低劑量的吉西他濱可以每週施用。其中低劑量的吉西他濱可以100-800mg/m²每週施用，其中低劑量的吉西他濱可小於推薦有效劑量的50%。其中低劑量的吉西他濱以約600mg/m²，約550mg/m²，約500mg/m²，約450mg/m²，約400mg/m²，約300mg/m²，約200mg/m²或約100mg/m²每週輸注施用。

【0014】 在一些實施方案中，癌症是晚期的、轉移的、不可切除的、難治的、或復發的胰腺癌。在一些實施方案中，癌症是化療難治性的胰腺癌。在一些實施方案中，癌症是至少一種先前治療後進展的胰腺癌。在一些實施方案中，癌症是至少一種先前化療後進展的胰腺癌。在一些實施方案中，胰腺癌是胰腺腺癌。在一些實施方案中，胰腺癌是胰腺導管腺癌。在一些實施方案中，胰腺癌是至少一種先前治療後進展的轉移性胰腺癌。

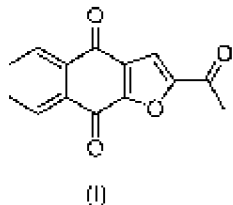
【0015】 在一些實施方案中，本文公開了一種藥物組合物在使受試者對至少一種治療方案再敏感的方法中的用途，其包含給有需要的受試者施用：治療有效量的式 (I) 化合物，選自具有式 (I) 的化合物：



或其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0016】 在一些實施方案中，本文公開了使受試者對至少一種治療方案再敏感的方法，其包含給有需要的受試者施用治療有效量的式 (I) 化合物。

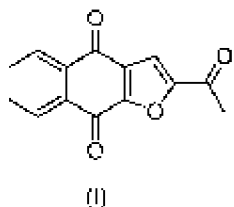
【0017】 在一些實施方案中，本文公開了使受試者對至少一種先前治療方案再敏感的方法，其包含給有需要的受試者施用：治療有效量的式 (I) 化合物，選自具有式 (I) 的化合物：



或其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0018】 在一些實施方案中，本文公開了一種藥物組合物在使受試者對至少一種先前治療方案再敏感的方法中的用途，其包含給有需要的受試者施用治療有效量的式 (I) 化合物。

【0019】 在一些實施方案中，本文公開了一種藥物組合物在使受試者對至少一種先前治療方案再敏感的方法中的用途，其包含給有需要的受試者施用：治療有效量的式 (I) 化合物，選自具有式 (I) 的化合物：

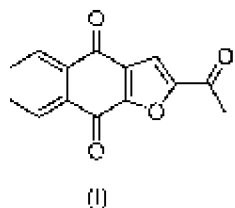


或其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0020】 在一些實施方案中，所述至少一種先前治療方案選自化療方案。在一些實施方案中，所述至少一種先前治療方案選自吉西他濱方案。在一些實施方案中，所述至少一種先前治療方案選自吉西他濱為基礎的單藥或聯合化療方案。在一些實施方案中，所述至少一種先前治療方案選自紫杉醇化療方案。在一些實施方案中，所述至少一種先前治療方案選自 FOLFIRINOX、mFOLFIRINOX 或 Gem-Abraxane (吉西他濱-白蛋白紫杉醇) 方案。在一些實施

方案中，所述至少一種先前治療方案選自手術、放療、標靶治療、免疫治療等癌症常用治療方案。

【0021】 在一些實施方案中，本文公開了使受試者對化療方案再敏感的方法，其包含給有需要的受試者施用：治療有效量的式 (I) 化合物，選自具有式 (I) 的化合物：



或其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，低劑量的吉西他濱，和治療有效量的紫杉醇。在一些實施方案中，所述受試者為先前治療失敗的胰腺癌患者。在一些實施方案中，所述受試者為先前治療失敗的轉移性胰腺癌患者。

【0022】 在一些實施方案中，本文公開了使受試者對化療方案再敏感的方法，其包含給有需要的受試者施用治療有效量的式 (I) 化合物。

【0023】 在一些實施方案中，本文公開了一種藥物組合物在同時抑制、減少和/或減弱選自胰腺癌受試者的癌症幹細胞和異質性癌細胞的存活和/或增殖的方法中的用途，所述方法包含給有需要的受試者施用治療有效量的式 (I) 化合物，低劑量的吉西他濱和治療有效量的紫杉醇。

【0024】 在一些實施方案中，公開了套組，包含至少一種化合物選自式 (I) 化合物、前藥、衍生物、前述的任何的藥學上可接受的鹽、和前述的任何的溶劑化物。在一些實施方案中，公開了套組，包含至少一種吉西他濱選自吉西他濱、前藥、衍生物、前述的任何的藥學上可接受的鹽、和前述的任何的溶劑化物。在一些實施方案中，公開了套組，包含至少一種紫杉醇選自紫杉醇、前藥、衍生物、前述的任何的藥學上可接受的鹽、和前述的任何的溶劑化物。

在一些實施方案中，公開了套組，包含至少一種化合物選自式 (I) 化合物、前藥、衍生物、前述的任何的藥學上可接受的鹽、和前述的任何的溶劑化物，至少一種吉西他濱選自吉西他濱、前藥、衍生物、前述的任何的藥學上可接受的鹽、和前述的任何的溶劑化物，以及至少一種紫杉醇選自紫杉醇、前藥、衍生物、前述的任何的藥學上可接受的鹽、和前述的任何的溶劑化物。

【0025】 本文公開的方面和實施方案在如下發明詳述中闡釋，或將會因其變得顯而易見。應當理解，前面的概述和以下詳細描述僅是示例性的和解釋性的，並不意在限制申請專利範圍。

【圖式簡單說明】

【0026】 圖1顯示了自癌症幹細胞形成異質性癌細胞。

【0027】 圖2顯示了癌症幹細胞特異療法和常規癌症療法。

【0028】 圖3顯示了癌症中的STAT3途徑。

【0029】 圖4根據本文公開的某些實施方案，顯示了在異種移植腫瘤小鼠模型中，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、吉西他濱 (Gemzer)、2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和吉西他濱聯合治療對腫瘤體積的示例性效果。

【0030】 圖5顯示了在胰腺癌癌症幹細胞 (Panc-1) 中，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、紫杉醇、和2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮聯合紫杉醇在體外對癌症幹性標誌物p-Stat3和 β -catenin的蛋白質水平的治療作用。

【實施方式】

【0031】 下文是本說明書中使用術語的定義。為本文的基團或術語所提供的初始定義單獨地或作為其它基團的一部分應用於本說明書全篇中的基團或術語，另有指示除外。

【0032】 當術語「大約」與數字範圍結合使用時，它通過延伸這些數值的上下邊界來修飾該範圍。一般而言，術語「大約」在本文中用於以高於和低

於設定值20%、10%、5%或1%的方差對數值進行修飾。在一些實施方案中，術語「大約」用於以高於和低於設定值10%的方差對數值進行修飾。在一些實施方案中，術語「大約」用於以高於和低於設定值5%的方差對數值進行修飾。在一些實施方案中，術語「大約」用於以高於和低於設定值1%的方差對數值進行修飾。當術語「小於」與數字範圍結合使用時，它意在涵蓋除該範圍在內，小於該範圍的每個可選數值和子範圍。例如，「小於5mg」意在包括1mg、2mg、3mg、4mg。在一些實施例中，如小於600 mg/m²施用包括以599mg/m²施用，598mg/m²施用等等。

【0033】 在本文教導和申請專利範圍中使用的短語「和/或」應當理解為相連元素的「其一或兩者」，即在一些情況下是結合存在的，在一些其他情況下是分別存在的。因此，作為非限制性示例，當與開放式語言（如「包含」）結合使用時，對「A和/或B」的引用，在一個實施方案中可以僅指代A（可選地包括除B之外的其他元素）；在另一個實施方案中，僅指代B（可選地包括除A之外的其他元素）；在又一個實施方案中，指代A和B（可選地包括其他元素）；等等。當文中列出一系列數值時，它意在涵蓋該範圍內的每個數值和子範圍。例如，「1-5mg」意在包括1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、1-2mg、1-3mg、1-4mg、1-5mg、2-3mg、2-4mg、2-5mg、3-4mg、3-5mg和4-5mg。

【0034】 術語「施用」（「administer」、「administering」、「administration」）在本文中以其最廣泛意義使用。這些術語是指介入給受試者本文所述的化合物或藥用組合物的任何方法，並且可以包括例如全身地，局部地或原位地將所述化合物介入給受試者。因此，從組合物（無論其是否包括本化合物）在受試者體內產生的本文公開的化合物包含在這些術語中的。當這些術語與「全身的」或「全身地」結合使用時，它們通常指在血液中化合物或組合物在體內全身吸收或累積，隨後分佈在整個身體中。

【0035】 術語「受試者」通常是指可以施用本文所述的化合物或藥物組合物的生物體。受試者可以是哺乳動物或哺乳動物細胞，包括人或人細胞。該術語也指生物體，其包括細胞或該細胞的供體或受體。在不同實施方案中，術語「受試者」是指任何動物(例如，哺乳動物)，包括但不限於人、哺乳動物和非哺乳動物，如非人靈長類動物、小鼠、兔、羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲動物、爬行動物、魚類、線蟲和昆蟲，其將是本文所述的化合物或藥物組合物的受體。在某些情況下，術語「受試者」和「患者」就人類受試者而言在本文可互換使用。

【0036】 如本文所用，術語「治療有效量」是指其如本領域通常接受的含義。該術語通常是指將在細胞、組織、系統、動物或人體中引發必需的生物或醫學反應的化合物或組合物的量。例如，如果給定的臨床治療在與疾病或病症（disorder）相關的可測量參數減少至少約25%時被認為是有效的，則用於治療該疾病或病症的藥物的治療有效量是指能使該參數至少降低約25%所必需的量。

【0037】 就治療癌症而言，「治療有效量」是指能夠引起一種或多種以下效果的量：（1）在一定程度上抑制癌症或腫瘤生長，包括減緩生長或完全終止生長；（2）減少癌症或腫瘤細胞的數量；（3）減小腫瘤大小；（4）抑制（即減少，減緩或完全停止）癌症或腫瘤細胞浸潤到外周器官中；（5）抑制（即減少，減緩或完全停止）轉移；（6）增強抗腫瘤免疫反應，其可以但不是必須導致腫瘤的消退或排斥；或（7）在一定程度上減輕與癌症或腫瘤相關的一種或多種可測量症狀。在一些實施方案中，「治療有效量」是指全身，局部或原位施用的量（例如，在受試者中原位產生的化合物的量）。治療有效量可以根據諸如個體的疾病狀態、年齡、性別和體重，以及一種或多種抗癌劑

在個體中引起期望回應的能力等因素而變化。「治療有效量」也是其中任何毒性或有害作用被治療有益效果的所超過的量。

【0038】 如本文所用的術語如「治療 (treating)」、「治療 (treatment)」、「以治療 (to treat)」、「減輕 (alleviating)」或「以減輕 (to alleviate)」是指 (1) 治癒、減緩、減輕症狀和/或停止診斷的病理病症或病症的進展，和 (2) 預防或減緩靶病理病症或病症進展 (「預防」或「以預防」) 的預防性 (prophylactic) 或預防性 (preventative) 措施。因此那些需要治療的人，包括那些已經患有這種病症的人；那些容易發生病症的人；以及那些需要預防病症的人。

【0039】 術語「治療癌症」、「癌症的治療」或其同意詞是指減低、減少、或抑制癌細胞的複製；減低、減少、或抑制癌症的擴散 (轉移的形成)；減小腫瘤大小；減低腫瘤的數量 (即減輕腫瘤負荷)；減小或減少體內癌細胞的數量；預防手術摘除或其他抗癌療法後的癌症復發；和/或改善可測量的治療終點 (即結果)。

【0040】 如本文所用，術語「標準治療」是本領域認可的術語，並理解為指在臨床中廣泛使用的癌症治療方法，通常指化學療法治療癌症，它可以與手術和/或放射療法聯合。其具體方案可見於諸如美國癌症研究所 (National Cancer Institute, www.cancer.gov)、美國臨床腫瘤學會 (American Society for Clinical Oncology, www.asco.org) 和美國綜合癌症網 (National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org) 維護的那些網站。在一些實施方案中，術語「一線治療」或「一線療法」是本領域認可的術語，並理解為指對疾病的首次治療，它通常是標準治療方案的一部分，例如手術治療及其後進行的化療及放療，作為最佳治療使用，也稱初級治療或初級療法。在一些實施方案中，術語「二線治療」或「二線療法」是本領域認可的術語，並理解為指當初始或初級

治療（一線或初級療法）不奏效或停止奏效時給予的化學療法治療，它也可以與手術、放射療法和/或免疫治療聯合。如本文所用，術語「先前治療」可以包括患者在接受本發明治療方案前接受的所有針對該疾病的治療，包括但不限於一線治療、二線治療、三線治療等。

【0041】 如本文所用，術語「協同」、「協同性」、「協同地」或「增強」是指兩種或更多種組分相互作用或組合產生大於其單獨作用的效果之和（或「加成效果」）。

【0042】 術語「癌症」指細胞存在具有典型的致癌細胞特徵，如非可控的增殖、永生、轉移潛力、快速生長率和快速增殖率，和特定形態特徵。通常，癌細胞將是腫瘤或腫塊的形式，但這樣的細胞可以單獨存在於受試者內，或者可以作為獨立細胞在血液中循環，例如白血病或淋巴瘤細胞。

【0043】 術語「癌症」包含，例如，AIDS-相關癌症、乳腺癌、消化道/胃腸道癌、內分泌和神經內分泌癌、眼癌、泌尿生殖系統癌症、生殖細胞癌、婦科癌症、頭頸部癌症、血液系統癌症、肌肉骨骼癌症、神經系統癌症、呼吸/胸部癌症、皮膚癌，兒童癌症以及未知原發位點的癌症。

【0044】 示例性的AIDS-相關癌症包括但不限於AIDS-相關淋巴瘤、原發中樞神經系統淋巴瘤和卡波西氏肉瘤。

【0045】 消化道/胃腸道的示例性癌症包括但不限於肛門癌、肛門區癌、闌尾癌、胃腸良性癌瘤、膽管癌、類癌瘤、胃腸癌、結腸癌、食管癌、膽囊癌、胃腸道間質瘤（GIST）、胰島細胞瘤、胰腺神經內分泌瘤、肝癌、胰腺癌、直腸癌、結腸直腸腺癌、小腸癌、胃食管結合部（GEJ）癌，胃腺癌和胃癌。

【0046】 示例性的內分泌和神經內分泌癌包括但不限於腎上腺皮質癌、胃腸類癌腫瘤、胰島細胞腫瘤、胰神經內分泌腫瘤、腎上腺皮質癌、梅克爾細

胞癌、非小細胞肺神經內分泌腫瘤、小細胞肺神經內分泌腫瘤、副甲狀腺癌、嗜鉻細胞瘤、垂體瘤、和甲狀腺癌。

【0047】 示例性的泌尿生殖系統癌症包括但不限於膀胱癌、腎（腎細胞）癌、陰莖癌、前列腺癌、腎盂和輸尿管癌、移行細胞癌、睪丸癌、尿道癌、腎母細胞瘤和其他兒童腎腫瘤。

【0048】 示例性的婦科癌症包括但不限於宮頸癌、子宮內膜癌、子宮癌、輸卵管癌、妊娠性滋養層細胞瘤、卵巢上皮癌、卵巢生殖細胞瘤、卵巢低度惡性潛能腫瘤、原發性腹膜癌、子宮肉瘤、陰道癌和外陰癌。

【0049】 示例性的頭頸部癌症包括但不限於下嚥癌、喉癌、唇和口腔癌、原發灶隱匿轉移性鱗狀頸癌、口癌、鼻咽癌、口腔癌、唇和口咽癌、鼻竇癌和鼻腔癌、甲狀旁腺癌、咽癌、唾液腺癌、喉癌和甲狀腺癌。

【0050】 示例性的血液系統癌症包括但不限於白血病、急性淋巴細胞性白血病、成人、兒童急性淋巴細胞白血病、成人急性髓系白血病、兒童急性骨髓系白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性髓系白血病、多毛細胞白血病、淋巴瘤、AIDS-相關淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、成人霍奇金淋巴瘤、兒童霍奇金淋巴瘤、妊娠期霍奇金淋巴瘤、蕈樣肉芽腫、兒童非霍奇金淋巴瘤、成人非霍奇金淋巴瘤、妊娠期非霍奇金淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、Sezary綜合症、皮膚T細胞淋巴瘤、Waldenstrom巨球蛋白血症、慢性骨髓增生性腫瘤、Langerhans細胞組織增生、多發性骨髓瘤/漿細胞瘤、骨髓增生異常綜合症和骨髓增生異常/骨髓增生性腫瘤。

【0051】 示例性的肌肉骨骼癌症包括但不限於骨癌、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、骨惡性纖維組織細胞瘤、兒童橫紋肌肉瘤、軟骨肉瘤和軟組織肉瘤。

【0052】 示例性的神經癌症包括但不限於成人腦腫瘤、兒童腦腫瘤、星形細胞瘤、腦和脊髓腫瘤、腦幹膠質瘤、多形性成膠質細胞瘤、非典型畸胎樣/

橫紋肌中樞神經系統腫瘤、胚胎中樞神經系統腫瘤、生殖細胞中樞神經系統腫瘤、星形細胞瘤、室管膜瘤、神經鞘瘤、髓母細胞瘤、腦膜瘤顱咽管瘤、神經母細胞瘤、垂體瘤、垂體腺瘤和原發性中樞神經系統（CNS）淋巴瘤。

【0053】 示例性的呼吸/胸部癌症包括但不限於非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性間皮瘤、胸腺瘤和胸腺癌。

【0054】 示例性的皮膚癌包括但不限於皮膚T細胞淋巴瘤、卡波西氏肉瘤、黑色素瘤、梅克爾細胞癌、皮膚癌、皮膚T細胞淋巴瘤、蕈樣肉芽腫、眼內黑色素瘤和Sezary綜合症。

【0055】 癌症包括上述任何一種的難治療型，或上述癌症的一種或多種的結合。一些示例的癌症包括在通用術語和本術語中。例如，泌尿系統癌症，通用術語，包括膀胱癌、前列腺癌、腎癌、睪丸癌等；和肝膽癌，另一通用術語，包括肝癌（本身是一個包括肝細胞癌或膽管癌的通用術語）、膽囊癌、膽道癌或胰腺癌。泌尿系統癌症和肝膽癌都被本發明涵蓋並包括在術語「癌症」中。

【0056】 「實體瘤」也包含在本發明術語「癌症」中，本文所用的「實體瘤」是指形成異常腫瘤塊（例如肉瘤，癌和淋巴瘤）的那些狀況，例如癌症。實體瘤的實例包括但不限於，非小細胞肺癌(NSCLC)、神經內分泌腫瘤、甲狀腺瘤、纖維性腫瘤、轉移性結腸直腸癌（mCRC）等。在一些實施方案中，實體瘤疾病是腺癌、鱗狀細胞癌、大細胞癌等。

【0057】 在一些實施方案中，癌症選自胰腺癌、胃腺癌、胃食管結合部（GEJ）腺癌、胃食管腺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、乳腺癌、三陰性乳腺癌（TNBC；即對以下測試為陰性的乳腺癌：雌激素受體（ER-）、孕酮受體（PR-）、和HER2（受體酪氨酸蛋白激酶erbB-2，也稱為CD340（分化群340）、原癌基因Neu、ERBB2（人）；HER2-））、卵巢癌、鉑抗性卵巢癌

(PROC)、黑色素瘤、小細胞肺癌和膽管癌。在一些實施方案中，癌症是胰腺癌。在一些實施方案中，癌症是胰腺導管腺癌。

【0058】 示例性的胰腺神經內分泌瘤（胰NETs或PNETs）包括但不限於胃泌素瘤（Zollinger-Ellison綜合症）、胰高血糖素瘤、胰島素瘤、生長抑素瘤、VIPomas（Verner-Morrison綜合症）、水樣腹瀉和低血鉀胃酸缺乏症（WDHA）、非功能性胰島細胞瘤和1型多發性內分泌瘤（MEN1；也稱為Wermer綜合症）。

【0059】 示例性的胰腺外分泌腫瘤包括但不限於腺癌、胰腺導管腺癌（PDAC）、腺泡細胞癌、導管內乳頭狀粘液性腫瘤（IPMN）、粘液性囊腺癌、實性假乳頭狀腫瘤和胰腺母細胞瘤。

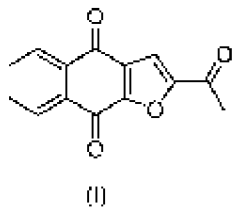
【0060】 在一些實施方案中，癌症是不可切除的、晚期的、難治性的、復發性的或轉移性的。

【0061】 如本文所用，術語「進展」（「progress」，「progressed」，和「progression」）指至少下面之一：（1）對先前治療（如化療）表現為疾病進展（PD）的反應；（2）先前治療（如化療）後出現一個或多個新的病灶；（3）靶病灶直徑總量增加至少5%（如10%，20%），以研究中最小總量作為參考（其包括基線總量，如果其是研究中最小總量）；和（4）非靶病灶明確進展。

【0062】 如本文所用，術語「敏感（sensitizing）」或其同義詞（如，「敏感（sensitize）」或「敏感（sensitization）」）指使對先前治療方案（如，傳統化療、標靶治療、或免疫治療）耐受、無反應、或稍有反應的受試者對先前的治療方案敏感、有反應、或更加有反應。在某些實施方案中，術語「敏感」或其同義詞包括「再敏感」或其同義詞，是指使因為先前暴露於某治

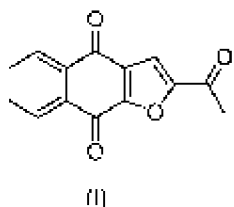
療方案（如，傳統化療、標靶治療、或免疫治療）而對此治療方案耐受、無反應、或稍有反應的受試者對此治療方案敏感、有反應、或更加有反應。

【0063】 如本文所用，術語「至少一種式 (I) 化合物」指化合物選自具有式 (I) 的化合物



前藥、衍生物、前述的任何的藥學上可接受的鹽、和前述的任何的溶劑化物。

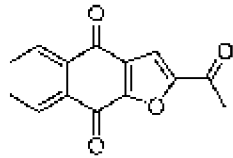
術語「式 (I) 化合物」指化合物選自具有式 (I) 的化合物



或其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0064】 在一些實施方案中，具有式 (I) 化合物的前藥和衍生物是Stat3 抑制劑。具有式 (I) 化合物的前藥的非限制性實例是在PCT專利WO2009/036099中描述的化合物號為4011和4012的磷酸酯和磷酸二酯，也是在美國專利號9,150,530中描述的合適化合物。具有式 (I) 化合物的衍生物的非限制性實例包括在PCT專利WO2009/036059中公開的衍生物。PCT專利WO2009/036099，WO2009/036059和美國專利號9,150,530全部可以任何目的地併入本文作為參考。

【0065】 如下所示，具有式 (I) 的化合物，



(I)

也稱為2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、napabucasin、GB201以及包括其互變異構體。

【0066】 製備2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮（包括其晶體形式和另外的癌症幹細胞抑制劑）合適的方法，在PCT申請WO2009/036099、WO2009/036101、WO2011/116398、WO2011/116399和WO2014/169078中已被描述，以上各申請的全部內容可以任何目的地併入本文作為參考。

【0067】 如本文所用，術語「至少一種吉西他濱」指化合物選自吉西他濱、前藥、衍生物、前述的任何的藥學上可接受的鹽、和前述的任何的溶劑化物。在一些實施方案中，所述「吉西他濱」指化合物選自吉西他濱、或其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0068】 如本文所用，術語「至少一種紫杉醇」指化合物選自紫杉醇、前藥、衍生物、前述的任何的藥學上可接受的鹽、和前述的任何的溶劑化物。術語「紫杉醇」指化合物選自紫杉醇、或其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。在一些實施方案中，所述「紫杉醇」指中國食品藥品監督管理局（現國家藥品監督管理局）批准生產的紫杉醇注射劑。

【0069】 如本文所用，術語「藥物組合物」所包含的「式(I)化合物」、「紫杉醇」、「吉西他濱」既可以混合在一起形成單一的給藥單元，也可分別獨立成為給藥單元，這些活性成分可一起、同時、先後、連續、分別使用。

【0070】 如本文所用的術語「鹽」，包括與無機和/或有機酸和鹼形成的酸性鹽和/或鹼性鹽。本文所用的術語「藥學上可接受的鹽」是指那些在合理的醫學判斷範圍內能適用於與受試者的組織接觸，沒有不適當的毒性、刺激、過敏反應和/或類似情況的鹽，並且具有合理的效益/風險比。藥學上可接受的鹽是本領域熟知的。例如，Berge *et al*在J.Pharmaceutical Sciences，66：1-19(1977)中詳細描述的藥學上可接受的鹽。

【0071】 藥學上可接受的鹽可由無機酸或有機酸製得。合適的無機酸非限制性實例包括鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸和過氧酸。合適的有機酸非限制性實例包括，乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸和丙二酸。合適的藥學上可接受的鹽的其它非限制性實例包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬氨酸鹽、苯磺酸鹽（benzenesulfonate）、苯磺酸鹽（besylate）、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘化物、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，馬來酸鹽，丙二酸鹽，甲磺酸鹽，2-萘磺酸鹽、煙酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽，草酸鹽，棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、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、十一酸鹽和戊酸鹽。在一些實施方案中，可衍生鹽的有機酸包括，例如，乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、乳酸、三氟乙酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸和水楊酸。

【0072】 鹽可在本文所公開的化合物的分離和純化過程中原位製備，或如通過化合物分別與合適的鹼或酸反應來單獨地製備。鹼衍生的藥學上可接受

的鹽非限制性實例包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。合適的鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽非限制性實例包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽和鋁鹽。合適的藥學上可接受的鹽進一步的非限制性實施例包括，適當時，使用抗衡離子如鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低級烷基磺酸鹽和芳基磺酸鹽形成的無毒的銨、季銨和胺陽離子。可衍生鹽的合適的有機鹼的非限制性實例包括伯胺、仲胺、叔胺、取代的胺（包括天然發生的取代的胺）、環胺、和鹼性離子交換樹脂（如異丙胺，三甲胺，二乙胺，三乙胺，三丙胺和乙醇胺）。在一些實施方案中，藥學上可接受的鹼加成鹽可選自銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽和鎂鹽。

【0073】 術語「溶劑化物」表示包含一種或多種本文所公開的化合物分子與一種或多種溶劑分子或溶劑的聚集體。本文所公開的化合物的溶劑化物包括，例如水合物。

【0074】 如本文所用的術語「低劑量的」是指劑量低於標準治療劑量的治療有效量，例如推薦的標準劑量的吉西他濱為 $1000-1200\text{ mg/m}^2$ 。在一些實施方案中，低劑量的吉西他濱為小於約 800mg/m^2 、約 600mg/m^2 、約 550mg/m^2 、約 500mg/m^2 、約 450mg/m^2 、約 400mg/m^2 、約 350mg/m^2 、約 300mg/m^2 、約 250mg/m^2 、約 200mg/m^2 、約 150mg/m^2 或約 100mg/m^2 每週施用。在一些實施方案中，低劑量的吉西他濱小於推薦有效劑量的50%或更低。

【0075】 在一些實施方案中，吉西他濱和紫杉醇根據方案在每28天的週期的第1、8和15天施用。在一些實施方案中，每週施用低劑量的吉西他濱（例如，約 600mg/m^2 、約 550mg/m^2 、約 500mg/m^2 、約 450mg/m^2 、約 400mg/m^2 、約 350mg/m^2 、約 300mg/m^2 、約 250mg/m^2 、約 200mg/m^2 、約 150mg/m^2 或約 100mg/m^2 ）。在一些實施方案中，每週施用低劑量的吉西他濱（例如約 600mg/m^2 、約 550mg/m^2 、約 500mg/m^2 、約 450mg/m^2 、約 400mg/m^2 、約

350mg/m²、約300mg/m²、約250mg/m²、約200mg/m²、約150mg/m²或約100mg/m²)直至7週。在一些實施方案中，每4週中的3週以每週施用低劑量的吉西他濱(例如約600mg/m²、約550mg/m²、約500mg/m²、約450mg/m²、約400mg/m²、約350mg/m²、約300mg/m²、約250mg/m²、約200mg/m²、約150mg/m²或約100mg/m²)。在一些實施方案中，每週施用低劑量的吉西他濱100-800mg/m²，優選100-600mg/m²。在一些實施方案中，每週施用低劑量的吉西他濱約800mg/m²、約600mg/m²、約300mg/m²、或約100mg/m²。在一些實施方案中，每週施用低劑量的吉西他濱小於600mg/m²。在一些實施方案中，每週施用紫杉醇約100mg/m²，約80 mg/m²，約70 mg/m²，約60 mg/m²，約50 mg/m²，約40 mg/m²，約30 mg/m²，約20 mg/m²，或約10 mg/m²。在一些實施方案中，每週施用紫杉醇約100 mg/m²，約80 mg/m²，約70 mg/m²，約60 mg/m²，約50 mg/m²，約40 mg/m²，約30 mg/m²，約20 mg/m²，或約10 mg/m²直至7週。在一些實施方案中，每4週中的3週以每週施用紫杉醇約100 mg/m²，約80 mg/m²，約70 mg/m²，約60 mg/m²，約50 mg/m²，約40 mg/m²，約30 mg/m²，約20 mg/m²，或約10 mg/m²。在一些實施方案中，每4週中的3週每週施用紫杉醇約100 mg/m²，約80 mg/m²，約70 mg/m²，約60 mg/m²，約50 mg/m²，約40 mg/m²，約30 mg/m²，約20 mg/m²，或約10 mg/m²。在一些實施方案中，每週施用紫杉醇10-100mg/m²，優選40-80mg/m²。在一些實施方案中，每週施用紫杉醇約80mg/m²、約60mg/m²、或約40mg/m²。在一些實施方案中，每週施用紫杉醇小於80mg/m²。在一些實施方案中，紫杉醇根據方案以80 mg/m²靜脈給藥，在當日服用式(I)化合物後至少間隔2小時後開始，輸注持續時間約60分鐘。在一些實施方案中，吉西他濱根據方案以600 mg/m²在紫杉醇輸注後立即開始靜脈給藥，持續時間約30-60分鐘。

【0076】 在一些實施方案中，式 (I) 化合物以大約80mg到大約960mg範圍的總日劑量施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以大約80mg到大約480mg範圍的總日劑量施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以大約160mg到大約480mg範圍的總日劑量施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物的總日劑量以每天一次施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以每天大約480mg的劑量施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以每天大約400mg的劑量施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以每天大約320mg的劑量施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以每天大約240mg的劑量施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以每天大約160mg的劑量施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物的總量以每天多於一次的分開劑量施用，例如每天兩次 (BID) 或更經常。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以大約80mg到480mg範圍的總日劑量每天兩次施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以大約80mg到240mg範圍的總日劑量每天兩次施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以大約240mg的總日劑量每天兩次施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以大約480mg的總日劑量每天兩次施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以大約160mg的總日劑量每天兩次施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以大約80mg的總日劑量每天兩次施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以大約240mg，每日2次，間隔8-12小時施用。在一些實施方案中，式 (I) 化合物以大約80mg，每日2次，間隔8-12小時施用。

【0077】 本文所公開的化合物可以是藥物組合物 (藥物製劑) 的形式。在一些實施方案中，該藥物組合物 (藥物製劑) 可包含式 (I) 化合物和至少一種藥學上可接受的載體。在一些實施方案中，該藥物組合物 (藥物製劑) 可包含式 (I) 化合物、紫杉醇和低劑量吉西他濱。在一些實施方案中，該藥物組合

物（藥物製劑）可包含式（I）化合物和紫杉醇。在一些實施方案中，該藥物組合物（藥物製劑）可包含式（I）化合物和低劑量吉西他濱。

【0078】 如本文所用術語「載體」是指一種藥學上可接受的材料、組合物或媒介物，例如，參與或能夠將主體藥物化合物由一種器官或身體部分攜帶或運輸至另一器官或身體部分的液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包封材料。就與製劑中的其他成分相容且對患者無害這一意義上而言，各載體必須是「可接受的」。藥學上可接受的載體和/或稀釋劑的非限制性實例包括：糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和醋酸纖維素；黃蓍膠粉；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，例如可可脂和栓劑蠟；油，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；甘醇，例如丙二醇；多元醇，例如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇；酯，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂和氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏液；乙醇；磷酸鹽緩衝液；以及其他在藥學製劑中採用的無毒相容物質。潤濕劑、乳化劑和潤滑劑(例如月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂和聚環氧乙烷-聚環氧丙烷共聚物)、以及著色劑、釋放劑、包衣劑、甜味劑、矯味劑和香料劑、防腐劑和抗氧化劑也可存在於組合物中。

【0079】 本文所公開的的藥物組合物（藥物製劑）適於以口服給藥，其形式可以是膠囊、扁囊劑、丸劑、片劑、錠劑（使用調味劑，通常為蔗糖和阿拉伯膠或黃蓍膠）、粉末、顆粒、在水性或非水性液體中的溶液，在水性或非水性液體中的懸浮液、水包油乳液、油包水乳液、酞劑、糖漿、錠劑（使用惰性鹼，如明膠，甘油，蔗糖和/或阿拉伯膠）和/或漱口水，每種形式都包含預定量的至少一種的式（I）化合物。

【0080】 本文所公開的藥物組合物（藥物製劑）可以以丸、沖劑、或糊施用。

【0081】 用於口服施用的固體劑型（膠囊、片劑、丸劑、糖衣丸、粉末、顆粒等）可以與一種或多種藥學上可接受的載體混合，如檸檬酸鈉或二鈣磷酸鹽，和/或以下任何一種：填料或增量劑，如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、和/或矽酸；粘合劑，如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯樹膠；保濕劑，如甘油；崩解劑，如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽、碳酸鈉和澱粉羥乙酸鈉；溶液阻滯劑，如石蠟；吸收促進劑，如季銨化合物；潤濕劑，如鯨蠟醇、甘油單硬脂酸酯和聚環氧乙烷-聚環氧丙烷共聚物；吸收劑，如高嶺土和膨潤土；潤滑劑，如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、以及其混合物；和著色劑。在膠囊、片劑和丸劑的情況下，藥物組合物還可以包含緩衝劑。類似類型的固體組合物可以通過使用賦形劑如乳糖（lactose）或乳糖（milk sugars），以及高分子量聚乙二醇等用作軟和硬明膠填充膠囊中的填料。

【0082】 用於口服施用的液體劑型可以包括藥學上可接受的乳劑、微乳劑、溶液劑、懸浮劑、糖漿劑和酞劑。除了活性成分之外，液體劑型可以含有本領域通常使用的惰性稀釋劑，如水或其他溶劑，增溶劑和乳化劑，如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、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、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇和脫水山梨醇的脂肪酸酯、及其混合物。另外，環糊精（例如，羥丙基 β -環糊精）可用於溶解化合物。

【0083】 藥物組合物（藥物製劑）還可以包括佐劑，例如潤濕劑、乳化劑和懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、加香劑和防腐劑。除了本發明化合物之外，懸浮液可以含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烷山梨糖醇和

脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂和黃耆膠、及其混合物。

【0084】 本文公開的藥物組合物（藥物製劑），可以以栓劑的形式向直腸或陰道給藥，其可以通過將本發明一種或多種本文公開的化合物與一種或多種合適的無刺激性賦形劑或載體混合來製備，所述賦形劑或載體包含如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯，其在室溫下是固體，在體溫下是液體，因此，其將在直腸或陰道腔中熔化並釋放本公開的活性藥劑。適用於陰道給藥的藥物組合物還可包括含有本領域已知的適合的載體的陰道栓劑、棉塞、霜劑、凝膠劑、糊劑、泡沫或噴霧製劑。

【0085】 本文公開的藥物組合物（藥物製劑）或藥物片劑用於局部或透皮給藥的劑型可以包括粉劑、噴霧劑、軟膏劑、糊劑、霜劑、洗劑、凝膠劑、溶液、貼劑和吸入劑。藥物組合物或藥物片劑可以在無菌條件下與藥學上可接受的載體、和任何可能需要的防腐劑、緩衝劑、或推進劑混合。

【0086】 除了本文公開的藥物組合物（藥物製劑）或藥物片劑之外，軟膏劑、糊劑、霜劑和凝膠可以含有賦形劑，如動物和植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧烷、膨潤土、矽酸、滑石和氧化鋅、或其混合物。

【0087】 除了本文公開的藥物組合物（藥物製劑）或藥物片劑之外，粉劑和噴霧劑可以含有賦形劑，如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣和聚醯胺粉末、或這些物質的混合物。另外，噴霧劑可以含有常規推進劑（如氯氟烴）和揮發性未取代的烴（如丁烷和丙烷）。

【0088】 眼藥製劑、眼軟膏、粉劑、溶液等也包含在本文公開的範圍內。

【0089】 適於腸胃外給藥的組合物（藥物製劑）可包含至少一種藥學上可接受的無菌等滲水溶液或非水溶液、分散劑、混懸劑或乳劑或無菌粉末（其可以在臨用前重構成無菌的可注射溶液或分散液），其可以含有抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑、使製劑與指定接受者的血液等滲的溶質或者助懸劑或增稠劑。

【0090】 在不同實施方案中，本文所述式（I）化合物包括在藥物組合物中。該藥物組合物（藥物製劑）包括化合物選自式（I）的化合物和其藥學上可接受的鹽和其溶劑化物，和一種或多種表面活性劑。在一些實施方案中，表面活性劑是月桂酸硫酸鈉（SLS）、十二烷基硫酸鈉（SDS）、或一種或多種聚氧化甘油醯酯。例如，聚氧化甘油醯酯可以是月桂聚氧化甘油醯酯（有時候稱為Gelucire™）或亞油醯基聚氧化甘油醯酯（有時候稱為Labrafil™）。這些組合物的實例在PCT專利WO2014/169078中顯示，其全部內容併入本文。

【0091】 CSCs至少有四個特性被認為會導致惡性腫瘤：幹性、幹性訊息傳遞途徑的失調、對傳統癌症治療抵抗和轉移傾向。如本文所用，「幹性」通常是指幹細胞群的自我更新和轉變成癌幹細胞的能力 (Gupta PB *et al.*, *Nat. Med.* 2009; 15(9): 1010-1012)。儘管CSCs在腫瘤中的癌細胞群中僅占很小的百分比 (Clarke MF, *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 11 (2 suppl 2): 14-16)，但是它們可以產生組成大部分腫瘤的分化癌細胞的異質譜系 (Gupta *et al.* 2009)。另外，CSCs具有移動到身體不同部位的能力，從而在這些部位再生腫瘤 (Jordan CT *et al.* *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(12):1253-1261)。

【0092】 CSCs的幹細胞特性的誘發和維持是由幹性訊息傳遞途徑的漸進性失調引起的，該訊息傳遞途徑包括但不限於這些與Janus激酶/信號傳導與轉錄啟動因子(JAK/STAT)、Hedgehog (Desert (DHH)、Indian (IHH)、和Sonic (SHH))/PATCHED/(PTCH1)/ SMOOTHENED (SMO)、NOTCH/DELTA-LIKE (DLL1, DLL3, DLL4)/JAGGED (JAG1, JAG2)/ CSL (CBF1/Su(H)/Lag-1)、

WNT/APC/GSK3/P-CATENIN/TCF4和NANOG相關的訊息傳遞途徑(Boman BM *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(17):2828-2838)。

【0093】 推測認為，正是這些CSCs中幹性訊息傳遞途徑的調節異常 (Boman *et al.* 2008) 導致了CSCs對化療和放療的抗性，最終導致癌症的復發和擴散。因此，雖然化療和放療能殺死腫瘤中大多數快速分裂的癌細胞，但CSCs中幹性訊息傳遞途徑的調節異常可以使CSCs避免化療和放療誘導的細胞死亡，並且解釋了存活的CSCs是如何獲得轉移至身體中遠離原發腫瘤部位能力的。

【0094】 信號轉導和轉錄啟動因子3 (也稱為急性期反應因子，APRF，DNA結合蛋白APRF，ADMI03，HIES；本文稱為STAT3) 作用於多個細胞因子的訊息傳遞途徑的連接處。例如，圖3。(Catlett-Falcone, R., *et al.* *Immunity*, 1999. 10(1): p. 105-15；Bromberg, J. F., *et al.* *Cell*, 1999. 98(3): p. 295-303；Kanda, N., *et al.* *Oncogene*, 2004. 23(28): p. 4921-29；Schlette, E. J., *et al.* *J Clin Oncol*, 2004. 22(9): p. 1682-88；Niu, G., *et al.* *Oncogene*, 2002. 21(13): p. 2000-08；Xie, T. X., *et al.* *Oncogene*, 2004. 23(20): p. 3550-60) STAT3不僅調節控制細胞週期 (CYCLIN D1、D2和c-MYC)、細胞存活 (BCL-XL、BCL- 2、MCL-1) 和血管生成 (HIF1a、VEGF) 的基因表達 (Furqan *et al.* *Journal of Hematology & Oncology* (2013) 6:90)，而且也是腫瘤免疫監視和免疫細胞募集的關鍵負調控因子。(Kortylewski, M., *et al.* *Nat. Med.*, 2005. 11(12): p. 1314-21；Burdelya, L., *et al.* *J. Immunol.*, 2005. 174(7): p. 3925-31；和 Wang, T., *et al.* *Nat. Med.*, 2004. 10(1): p. 48-54)。

【0095】 在正常細胞中，STAT3活化是瞬間的並受到嚴密的調控，例如，持續大約30分鐘至數小時。然而，在多種人類腫瘤中，包括所有主要的癌症以及一些血液腫瘤，STAT3被發現異常活躍 (Lin *et al.*, *Oncogene* (2000) 19,

第 26 頁，共 36 頁(發明說明書)

2496-2504 ; Bromberg J. Clin. Invest. (2002) 109:1139-1142 ; Buettner *et al.*, Clinical Cancer Research (2002) 8, 945-954 ; Frank Cancer Letters 251 (2007) 199-210 ; Yu *et al.* Nature Reviews Cancer (2004) 4, 97-105) 。 STAT3的持續活化發生在超過半數的乳腺癌、肺癌、結腸直腸癌 (CRC)、卵巢癌、肝細胞癌、多發性骨髓瘤和胰腺癌等，以及超過95%的頭頸部癌症。

【0096】 通過反義寡核苷酸、siRNA、顯性失活形式的STAT3、和/或靶向抑制STAT3依賴性酪氨酸激酶活性來阻礙STAT3訊號傳導，在體外和/或體內均會導致癌細胞生長停滯、細胞凋亡和轉移頻率降低，這提示了CSCs的幹性依賴於STAT3轉錄因子的持續性活化。Pedrazzini, L., *et al.* J Clin. Invest., 2004. 114(5): p. 619-22 ; Bromberg, J. F., *et al.* Cell, 1999. 98(3): p. 295- 303 ; Darnell, J. E. Nat. Med., 2005. 11(6): p. 595-96 ; 和Zhang, L., *et al.* Cancer Res, 2007. 67(12): p. 5859-64。因此，STAT3可能在廣譜癌症中對CSCs的存活和自我更新能力均發揮關鍵作用。

【0097】 如上所述，本文公開了在受試者中治療至少一種與STAT3途徑活性異常相關的疾病的方法。STAT3途徑活性異常可以通過磷酸化STAT3 (「pSTAT3」) 或其代替物上游或下游調節子的表達來鑒定。

【0098】 STAT3途徑可反應細胞因子被活化，例如IL-6，或者被一種或多種酪氨酸激酶啟動，例如，EGFR、JAKs、ABL、KDR、c-MET、SRC和HER2，參見，例如，圖3。STAT3的下游效應物包括但不限於BCL-XL、c-MYC、細胞週期蛋白D1、VEGF、MMP-2和存活蛋白。同上。在很多種癌症中發現STAT3途徑是異常活化的。持續活化的STAT3途徑可發生在一半以上的乳腺癌、肺癌、肝細胞癌、多發性骨髓瘤中和95%以上的頭頸癌中。體外和/或體內阻斷STAT3途徑引起癌細胞生長停滯、細胞凋亡以及轉移頻率降低。STAT3的活化在許多自身免疫性和炎性疾病中也被證實。此外，由於已經公開了白細

胞介素-6 (IL-6) 介導的炎症是動脈粥樣硬化、外周血管疾病、冠狀動脈疾病、高血壓、骨質疏鬆症、2型糖尿病和癡呆的共同致病來源，且gp130-JAKS-STATs已經公開是IL-6活化的主要途徑，抑制STAT3途徑可能也會治療或預防這些疾病。(Libby, P., *et al.* *Circulation*, 2002. 105(9): p. 1135-43; Stephens, J. W., *et al.* *Mol. Genet. Metab.*, 2004. 82(2): p. 180-86; Cesari, M., *et al.* *Circulation*, 2003. 108(19): p. 2317-22; Orshal, J. M. and R. A. Khalil. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2004. 286(6): p. R1013-23; Manolagas, S. C. *Bone*, 1995. 17(2 Suppl): p. 63S-67S; 和Yaffe, K., *et al.* *Neurology*, 2003. 61(1): p. 76-80)。

【0099】 在一些實施方案中，所述至少一種病症可選自與STAT3途徑活性異常相關的癌症，如在胰腺癌細胞中檢測到活化的pSTAT3 (Wei *et al.* *Oncogene* (2003) 22(3): 319-329; Scholz *et al.* *Gastroenterology* (2003) 125:891-905; Toyonaga *et al.* *Cancer Lett.* (2003) 10;201(1):107-16; Qiu *et al.* *Cancer Sci.* (2007) 98(7): 1099-106)。

【0100】 在一些實施方案中，所述至少一種病症可以選自與異常STAT3途徑活性有關的自身免疫性疾病和與異常STAT3途徑活性有關的炎性疾病。在一些實施方案中，與異常STAT3途徑活性有關的疾病可以選自炎症性腸病、關節炎、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、類風濕性關節炎、哮喘、過敏和系統性紅斑狼瘡。

【0101】 在一些實施方案中，所述至少一種病症可以選自與異常STAT3途徑活性有關的CNS疾病。在一些實施方案中，CNS疾病可以選自自身免疫脫髓鞘障礙、阿茲海默症、中風、局部缺血再灌注損傷和多發性硬化症。在一些實施方案中，所述至少一種病症選自由炎症引起並與異常STAT3途徑活性有關的疾病。在一些實施方案中，由炎症和相關的異常STAT3途徑活性引起的疾病

可以選自外周血管疾病、冠狀動脈疾病、高血壓、骨質疏鬆症、2型糖尿病和癡呆。

【0102】 如上面所討論的，CSCs是癌細胞的亞群（發現於實體瘤或血液癌症中），具有與幹細胞通常相關的特徵。這些細胞在化療減少非幹普通癌細胞後生長更快，這可能是導致癌症在化療後頻繁復發的機制。與非致瘤的大部分癌細胞相反，CSCs是致瘤的（形成腫瘤的）。在人急性髓性白血病中，這些細胞的比例低於萬分之一。Bonnet, D. and J. E. Dick. *Nat. Med.*, 1997. 3(7): p. 730-37。

【0103】 在試驗初期，癌症治療的效力通常通過它們所消滅的腫瘤塊的數量和大小來測定。由於CSCs形成腫瘤細胞群的非常小的比例並且與其分化後代相比具有顯著不同的生物學特徵，所以腫瘤塊的測定可能不能用於特異性地作用於CSCs的藥物的選擇。實際上，CSCs對放射線是有抗性的，並且對化學治療藥物和標靶藥物是難治療的。正常的人體幹細胞天然地對化療藥物耐藥——它們具有多種使藥物外排的泵（例如，多藥耐藥蛋白泵）、更高的DNA修復能力以及具有緩慢的細胞更新速率（化療藥物天然地標靶作用於快速複製的細胞）。CSCs是正常幹細胞的突變副本，它們也可以具有使其歷經治療而存活的類似功能。換言之，常規的化學治療殺死分化的（或正在分化的）細胞，這些細胞形成腫瘤的主體但不能產生新的腫瘤細胞。例如，圖2。產生新的腫瘤細胞的CSCs群體則能夠保持不變從而引起疾病復發。而且，用化療藥物進行治療後可能僅剩下對化療耐藥的CSCs，增加了後續腫瘤對化療耐藥的可能性。另外，目前也已經證明癌症幹細胞對放射治療(XRT)具有抗性。Hambardzumyan, *et al.* *Cancer Cell*, 2006. 10(6): p. 454-56; 和Baumann, M., *et al.* *Nat. Rev. Cancer*, 2008. 8(7): p. 545-54。

【0104】 因為存活的CSCs可以重新產生腫瘤並引起復發，所以針對CSCs的抗癌療法對治療惡性腫瘤有很大的希望。Jones RJ *et al.*, *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(8):583-585。通過CSCs標靶治療途徑可治療具有侵襲性的不可切除的腫瘤患者和難治性或復發性腫瘤患者以及預防腫瘤轉移和復發。因此，標靶CSCs途徑的特殊療法的開發有望延長癌症患者的生存期以及改善癌症患者的生活品質，尤其是對於發生癌症轉移的那些患者。

【0105】 近來的研究已經揭示了癌症幹細胞（CSCs）能再生腫瘤（如圖1）。揭示了這些癌症幹細胞在功能上與腫瘤繼續的惡性生長、轉移、復發和對癌症藥物耐藥相關。癌症幹細胞及其分化後代顯示具有顯著不同的生物學特徵。它們在腫瘤中作為獨特的、但是稀少的群體持續存在。常規的癌症藥物篩選依賴於測定腫瘤塊的量，因此不可能鑒定出特異性地作用於幹細胞的藥物。事實上，已經揭示癌症幹細胞對標準的化學治療耐藥並且在標準的化療治療後富集，參見，例如，圖2。這導致難治的癌症和癌症復發。也已經證明CSCs對放療有抗性。Baumann, M., *et al. Nat. Rev. Cancer*, 2008. 8(7): p. 545-54。已報導的已經從中分離出癌症幹細胞的癌症類型包括胰腺癌、乳腺癌、頭癌、頸癌、肺癌、卵巢癌、結直腸癌、前列腺癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、卡波西氏肉瘤、尤文氏肉瘤、肝癌、髓母細胞瘤、腦腫瘤和白血病。STAT3已被鑒定為是癌症幹細胞存活和自我更新的因子。因此，STAT3抑制劑能夠殺死癌症幹細胞和/或抑制癌症幹細胞的自我更新。根據一些實施方案，癌症幹細胞是指具有自我更新能力和致瘤性的癌症幹細胞的微群體。在前期的研究中，已證明式（I）化合物能有效抑制STAT3途徑，從而抑制CSCs生長和存活，在臨床試驗中，式（I）化合物能用於治療晚期癌症患者。本發明在前期試驗的基礎上，首次意外地發現，式（I）化合物、低劑量的吉西他濱和紫杉醇的新型藥物組合也能有效治療晚期癌症患者，尤其先前治療失敗後的轉移性胰腺癌患者。而在此之前，

從未報導過包含低劑量吉西他濱和紫杉醇的聯合化療方案能有效用於晚期胰腺癌患者的治療。因此，本發明為改善晚期尤其是一線治療失敗後的轉移性胰腺癌患者的生存提供了新的選擇。

【0106】 本文公開了抑制、減少和/或減弱癌症幹細胞存活和/或自我更新的方法，其包含施用治療有效量的式 (I) 化合物聯合低劑量的吉西他濱。本文還公開了抑制、減少和/或減弱癌症幹細胞存活和/或自我更新的方法，其包含施用治療有效量的式 (I) 化合物聯合治療有效量的紫杉醇。本文還公開了抑制、減少和/或減弱癌症幹細胞存活和/或自我更新的方法，其包含施用治療有效量的式 (I) 化合物聯合低劑量的吉西他濱和治療有效量的紫杉醇。在一些實施方案中，所述式 (I) 化合物包括在藥物組合物中。

【0107】 本文公開了治療至少一種對常規化療和/或標靶治療難治的受試者癌症的方法，其包含施用治療有效量的式 (I) 化合物聯合低劑量的吉西他濱。本文公開了治療至少一種對常規化療和/或標靶治療難治的受試者癌症的方法，其包含施用治療有效量的式 (I) 化合物聯合治療有效量或低劑量的每週施用的紫杉醇。本文公開了治療至少一種對常規化療和/或標靶治療難治的受試者癌症的方法，其包含施用治療有效量的式 (I) 化合物聯合低劑量的吉西他濱和治療有效量或低劑量的每週施用的紫杉醇。在各種的實施方案中，所述式 (I) 化合物包括在藥物組合物中。

【0108】 本文公開了治療或預防受試者癌症復發或轉移的方法，其包含施用治療有效量的式 (I) 化合物聯合低劑量的吉西他濱。本文還公開了治療或預防受試者癌症復發或轉移的方法，其包含施用治療有效量的式 (I) 化合物聯合治療有效量或低劑量的每週施用的紫杉醇。本文還公開了治療或預防受試者癌症復發或轉移的方法，其包含施用治療有效量的式 (I) 化合物聯合低劑量的吉西他濱和治療有效量或低劑量的每週施用的紫杉醇。在不同實施方案中，所

述式 (I) 化合物包括在藥物組合物中。在不同實施方案中，受試者是先前治療失敗後的胰腺癌患者。在不同實施方案中，受試者是先前治療失敗後的轉移性胰腺癌患者。

【0109】 本文公開了治療受試者癌症的方法，其包含施用治療有效量的式 (I) 化合物聯合低劑量的吉西他濱。本文公開了治療受試者癌症的方法，其包含施用治療有效量的式 (I) 化合物聯合治療有效量或低劑量的每週施用的紫杉醇。本文公開了治療受試者癌症的方法，其包含施用治療有效量的式 (I) 化合物聯合低劑量的吉西他濱和治療有效量或低劑量的每週施用的紫杉醇。在不同實施方案中，所述式 (I) 化合物包括在藥物組合物中。

【0110】 本文公開了一種藥物組合物在治療受試者癌症的方法中的用途，該組合物包含治療有效量的式 (I) 化合物、低劑量的吉西他濱和治療有效量或低劑量的每週施用的紫杉醇。所述式 (I) 化合物以80-960mg的劑量每日施用。所述紫杉醇可以10-100mg/m²每週施用。所述吉西他濱可以100-800mg/m²每週施用。在一些優選方案中，所述式 (I) 化合物以大約80mg到大約480mg範圍的總日劑量施用。在一些優選方案中，所述紫杉醇以40-80mg/m²每週施用。在一些優選方案中，所述吉西他濱以100-600mg/m²每週施用。在一些實施方案中，所述受試者是先前治療失敗後的胰腺癌患者。在不同實施方案中，受試者是先前治療失敗後的轉移性胰腺癌患者。

【0111】 在一些實施方案中，癌症可以是晚期的、轉移的、不可切除的、難治的、或復發的。在一些實施方案中，癌症可以是胰腺癌。在一些實施方案中，癌症可以是先前治療後進展的胰腺癌。在一些實施方案中，胰腺癌可以是胰腺腺癌。在一些實施方案中，胰腺癌可以是胰腺導管腺癌。在一些實施方案中，癌症可以是轉移性胰腺癌。在一些實施方案中，癌症是先前治療後進

展的轉移性胰腺癌。在一些實施方案中，癌症可以是與活化pSTAT3過度表達相關的。在一些實施方案中，癌症可以是與核 β -catenin定位相關的。

實施例

【0112】 以下提供實施例以進一步說明本發明的不同特徵。這些實施例還說明了實施本發明的有用方法。這些實施例不限制要求保護的發明。

【0113】 本文公開了給有此需要的受試者施用低劑量的吉西他濱、每週施用的紫杉醇、和式(I)化合物的方法。

實施例1

【0114】 對式(I)化合物2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、吉西他濱以及2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和吉西他濱的組合進行研究。具體而言，將載體對照、2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(100mg/kg, PO, bid)、吉西他濱(Gemzar, 80mg/kg, IV, q3d)或2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和吉西他濱的組合施用於具有人類胰腺癌(Panc-1)的免疫抑制小鼠。治療期間定期評估腫瘤大小。每個點代表五個腫瘤的平均值 \pm SEM。如圖4所示，雖然2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮或吉西他濱在抑制腫瘤生長中顯示出一定效果，但該組合顯著降低小鼠模型中的腫瘤生長。

實施例2

【0115】 在癌症異種移植物模型中檢測在聯合和不聯合紫杉醇時式(I)化合物2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮對癌症幹細胞標誌物的作用。

【0116】 將人類癌細胞皮下植入5-7週齡無胸腺裸鼠的右側腹部。當腫瘤大小達到200mm³時，用2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(例如以50mg/kg (BID)通過口服灌胃(n = 3 /組))、紫杉醇、或2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮聯合紫杉醇治療動物。第一次給藥後24小時收取腫瘤。

【0117】 將收取的組織在3.7%的中性緩衝的甲醛中在4°C下固定過夜。石蠟包埋。切成大約5微米，並固定到帶正電荷的載玻片上。經烘烤和脫石蠟後，將具有腫瘤或對照的組織的載玻片在10mM檸檬酸鈉（pH 6.0）中培育10分鐘。抗原修復後，用一抗P-STAT3（兔源，Cell Signaling，1：100）， β -catenin（鼠源，Santa Cruz，1:400）在4°C下標記載玻片過夜，然後用Alexa Fluor螢光染料綴合的二抗（1:500，Invitrogen）。封片後，在Zeiss螢光顯微鏡20x物鏡下檢測具有Prolong封片介質的含DAPI（Invitrogen）的載玻片，並用Zen軟體進行分析。

【0118】 如圖5所示，紫杉醇單藥會導致幹細胞標誌物增強的染色，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮單藥能顯著降低幹細胞標誌物p-STAT3和 β -catenin兩者的表達，當2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮與紫杉醇聯合時，幹細胞標誌物表達降到更低。

實施例3

【0119】 在一II/III期延伸的開放標籤的國際多中心試驗中，研究式（I）化合物，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮聯合紫杉醇和低劑量吉西他濱對先前治療失敗的晚期胰腺癌患者的作用效果。

【0120】 在該臨床研究中，觀察2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮聯合每週施用的紫杉醇和低劑量吉西他濱在先前治療失敗的晚期胰腺癌患者中的抗腫瘤活性以及安全性。患者既往接受過至少一線系統治療且失敗，出現影像學疾病進展。先前治療包括吉西他濱為基礎的單藥或聯合化療，和/或FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX化療。

【0121】 入組的患者在每4週（28天）為1個治療週期中，接受2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮每日口服給藥，240 mg，每日2次（每日總劑量為480 mg），聯合紫杉醇和低劑量吉西他濱治療，第1個治療週期第1天開始給予紫杉

醇80 mg/m² IV，隨後給予吉西他濱600 mg/m² IV，每28天治療週期中第1，8，15天給藥，一旦發生藥物毒性反應，可以進行劑量調整（減低或停藥）。

【0122】 按照RECIST 1.1標準評價腫瘤的緩解與進展情況。評估2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮聯合紫杉醇和低劑量吉西他濱的抗腫瘤活性。

【0123】 在已入組的晚期胰腺癌患者中，1例患者在入組前曾行三線化療（一線吉西他濱+替吉奧；二線吉西他濱；三線阿維魯單抗）並發生疾病進展，入組治療後，第一次評估（自隨機化進入試驗後8週）靶病灶縮小9.1%，腫瘤評效SD（疾病穩定），第二次評估（自隨機化進入試驗後20週）靶病灶縮小41%，腫瘤評效達到PR（部分反應），非靶病灶明顯縮小；1例患者入組前曾行一線化療（卡培他濱+替吉奧）並發生疾病進展，入組治療後，第一次評估（自隨機化進入試驗後8週）靶病灶縮小25.6%，腫瘤評效SD，非靶病灶明顯縮小。兩名患者當前仍在接受方案治療。

【0124】 在接受治療的所有患者中觀察到的與2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮相關的不良事件主要是胃腸道不良事件（如腹瀉、便秘、噁心、嘔吐等），該聯合用藥方案未增加患者毒副作用，安全性良好。

【0125】 該試驗表明，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮聯合紫杉醇以及低劑量吉西他濱具有良好的協同作用，在先前治療失敗的轉移性胰腺癌患者中，2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮（240mg BID）聯合每週80 mg/m² IV紫杉醇以及吉西他濱600 mg/m² IV是安全的、耐受的，且具有良好的抗腫瘤活性。

【0126】 從詳細的說明書可知本文公開的許多特徵和優勢是顯而易見的，因此所附申請專利範圍旨在覆蓋所有落入本文公開的真實精神和範圍之內的這些特徵和優勢。此外，由於所屬技術領域的通常知識者將容易想到許多修

改和變化，所以不希望限制本文公開為相應示出和描述精確的構成和操作，所有合適的修改和等同物可被訴諸為落入本發明的範圍之內。

【0127】 除非本文另作定義，本文使用的所有技術和科學術語具有與本發明所屬領域的普通技術人員的通常理解相同的意義。本文引用的方法可以在公開的特定順序以外，以任何合乎邏輯可能的順序實施。

通過引用引入

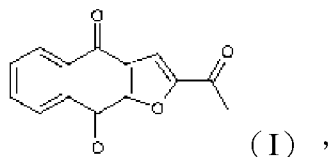
【0128】 本公開對其他文件如專利、專利申請、專利公開、期刊、書記、論文、網站內容進行了參考和引用，此處通過引用引入為所有目的整體引入所有這些文獻。所述的本文以引用引入的任何材料或者其一部分與本文存在的定義、聲明或明確闡述的其他公開材料衝突的，僅引入引用材料與本公開內容之間不衝突的內容。發生衝突時，衝突應當以有利於本公開作為優選公開來解決。

【符號說明】

【0129】 無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種藥物組合物在製備用於治療胰腺癌之藥物的用途，所述組合物包含式 (I) 化合物：



或其藥學可接受的鹽，

低劑量的吉西他濱或其藥學可接受的鹽，和

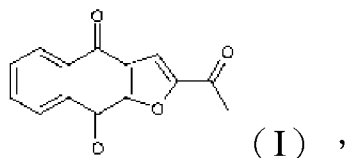
紫杉醇或其藥學可接受的鹽，

其中，

式 (I) 化合物或其藥學可接受的鹽以80-960mg的劑量每日施用，低劑量的吉西他濱或其藥學可接受的鹽以100-600mg/m²每週輸注施用，紫杉醇或其藥學可接受的鹽以40-80mg/m²每週輸注施用，

所述胰腺癌是常規化療和/或靶向治療難治的胰腺癌，且所述胰腺癌的受試者是先前治療失敗的胰腺癌患者或先前治療後進展的轉移性胰腺癌患者。

【第2項】一種藥物組合物在製備用於使先前治療失敗的胰腺癌受試者對化療方案再敏感之藥物的用途，所述組合物包含式 (I) 化合物：



或其藥學可接受的鹽，

低劑量的吉西他濱或其藥學可接受的鹽，和

紫杉醇或其藥學可接受的鹽，

其中，

式 (I) 化合物或其藥學可接受的鹽以80-960mg的劑量每日施用，低劑量的吉西他濱或其藥學可接受的鹽以100-600mg/m²每週輸注施用，紫杉醇或其藥學可接受的鹽以40-80mg/m²每週輸注施用。

【第3項】如請求項1或2所述的用途，所述胰腺癌是晚期的、轉移的、不可切除的、難治的、或復發的化療耐藥性癌症。

【第4項】如請求項3所述的用途，所述胰腺癌是胰腺導管腺癌。

【第5項】如請求項1或2所述的用途，其中所述先前治療包括至少一線系統治療。

【第6項】如請求項5所述的用途，其中所述至少一線系統治療選自由下列所組成之群組：一線治療、二線治療和三線治療。

【第7項】如請求項5所述的用途，其中所述至少一線系統治療選自由下列所組成之群組：FOLFIRINOX、mFOLFIRINOX和Gem-Abraxane化療方案。

【第8項】如請求項1或2所述的用途，其中所述式 (I) 化合物、低劑量的吉西他濱、與紫杉醇可被同時地、分別地、和/或依次地給患者施用。

【第9項】如請求項1或2所述的用途，其中所述式 (I) 化合物以80-480mg的劑量每日施用。

【第10項】如請求項8所述的用途，其中所述式 (I) 化合物以分次劑量施用。

【第11項】如請求項8所述的用途，其中所述式 (I) 化合物以大約240 mg的劑量每日施用兩次。

【第12項】如請求項8所述的用途，其中吉西他濱以約600mg/m²、約550mg/m²、約500mg/m²、約450mg/m²、約400mg/m²、約300mg/m²、約200mg/m²或約100mg/m²每週輸注施用。

【第13項】如請求項8所述的用途，其中紫杉醇以約80 mg/m²、約70 mg/m²、約60 mg/m²、約50 mg/m²或約40 mg/m²每週輸注施用。

【發明圖式】

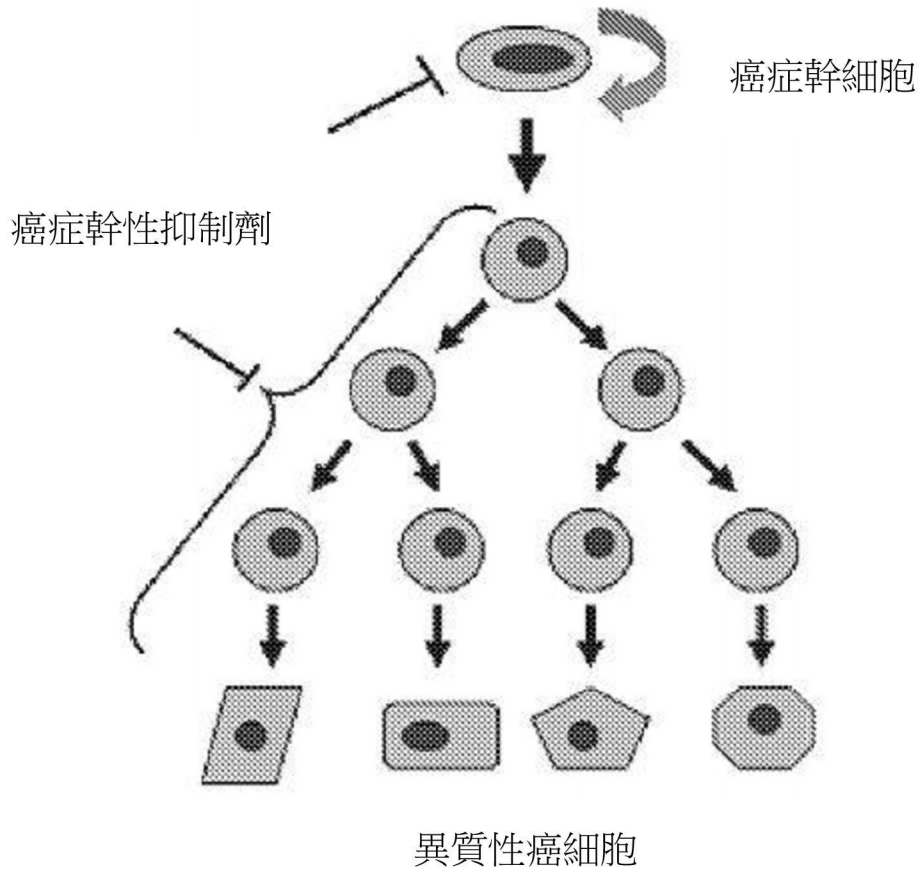


圖 1

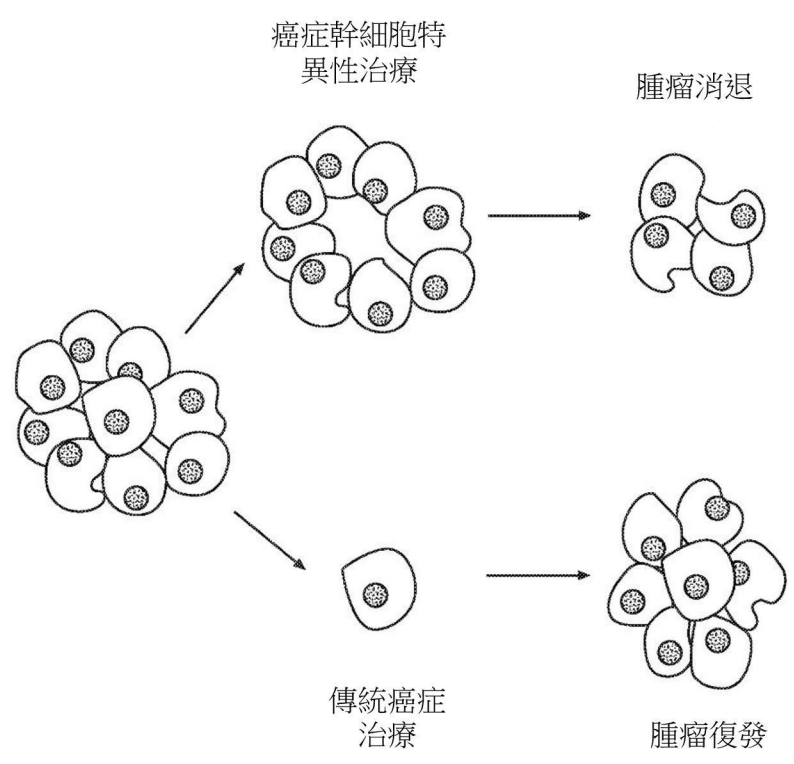


圖 2

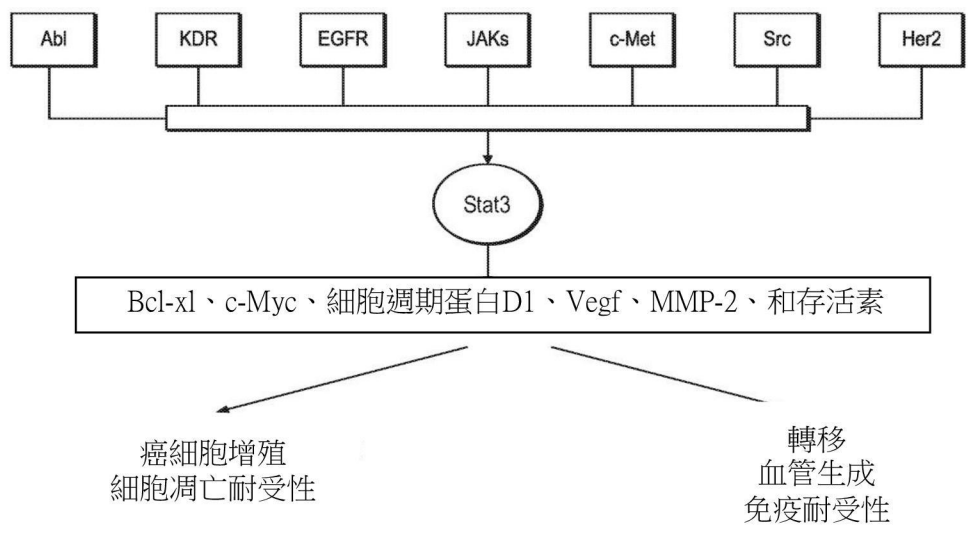


圖 3

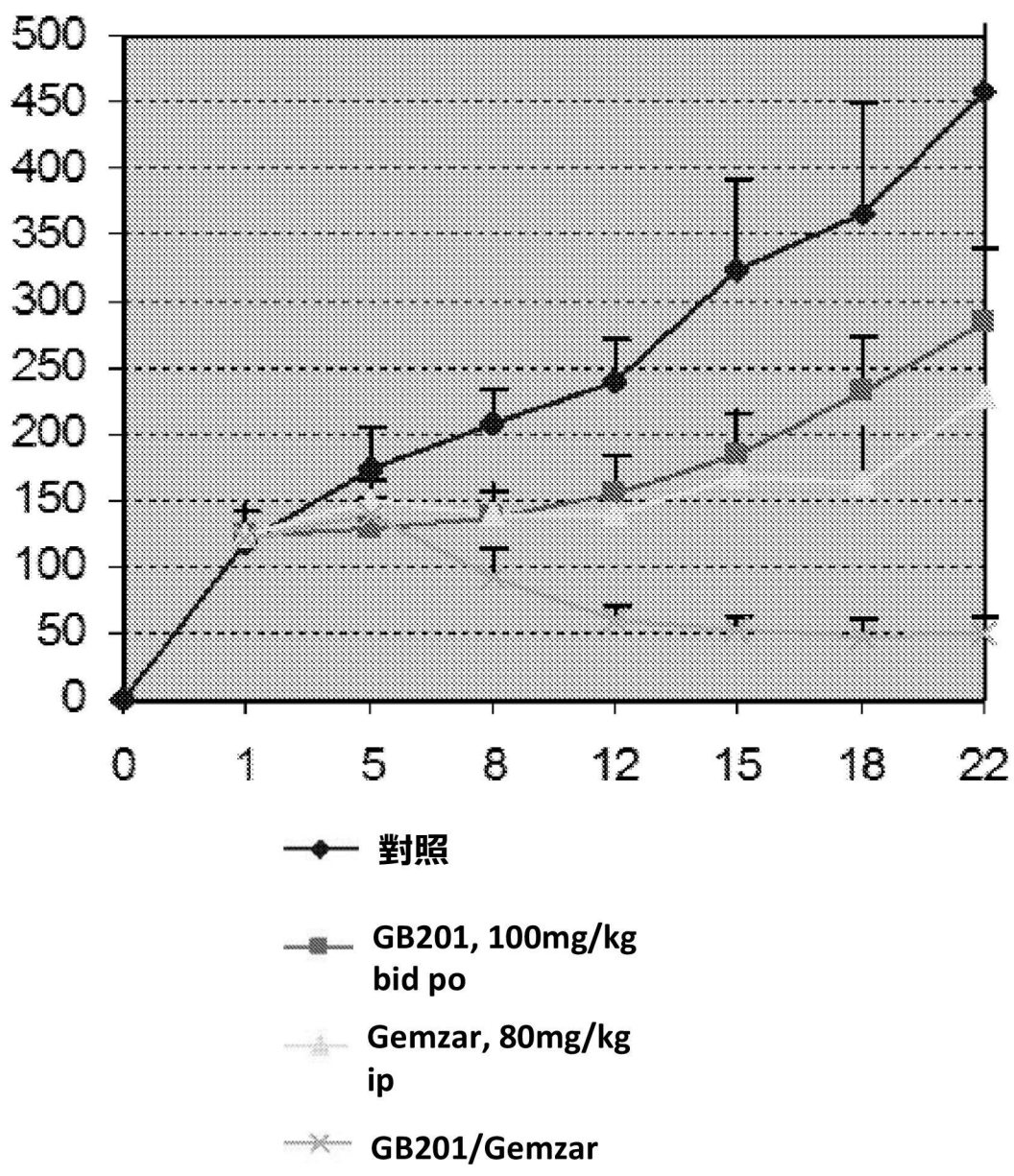


圖 4

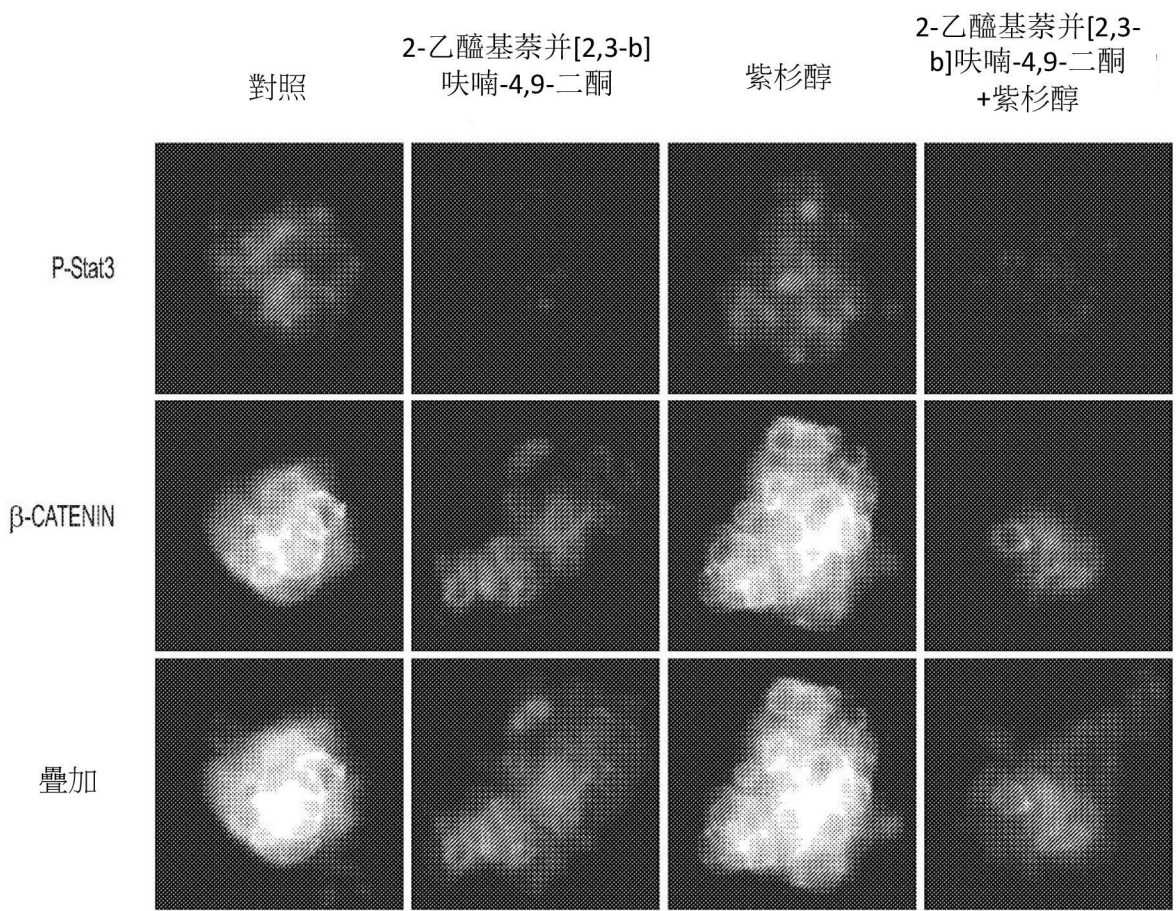


圖 5