治疗化疗难治性癌症的新联合用药方案

[0001] 本申请要求申请日为 2018 年 10 月 12 日的中国专利申请 CN201811195239.3 的优先权。该申请的全部内容并入本文作为参考。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种药物组合物用于化疗难治性癌症治疗。

技术背景

[0003] 目前，癌症在全世界仍然是一个主要死因。尽管通过手术、放疗和化疗，人们在治疗某些类型的癌症上取得了进展，但癌症仍是不能治愈的。即使有效治疗对特定癌症是可用的，但这种治疗的副作用可能是严重的，并导致患者生活质量的降低，且癌症总是发展成化疗难治性的。

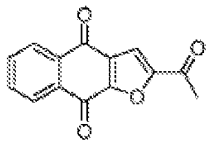
[0004] 多数常规化疗药物具有明显的毒性和有限的疗效，尤其对于晚期实体瘤患者。常规化疗药物在杀伤癌细胞的同时，也会损伤正常人体细胞。这种化学治疗指数（*即*，一种区分癌细胞和正常细胞的治疗能力的量度）可能非常低。通常，有效杀死癌细胞的化疗药物的剂量也会杀死正常细胞，尤其是那些进行频繁细胞分裂的正常细胞（例如上皮细胞和骨髓细胞）。当正常细胞受到该治疗的影响时，副作用通常包括脱发、造血功能抑制和恶心。根据患者的总体健康情况，这些不良事件可能会妨碍化疗的进一步施用，或至少使癌症患者遭受极其不愉快的副作用。即便对化疗作出肿瘤消退应答的癌症患者，癌症经常在化疗最初的应答后很快复发。这种复发性的癌症通常对于化疗高度耐药或难治。

[0005] 癌症干细胞（CSCs，也称为，例如，肿瘤起始细胞、癌干样细胞、干样癌细胞、高致瘤细胞、或超恶性细胞）或高干性的癌细胞（干性高的癌细胞）引起了肿瘤的快速复发和对进一步的传统化疗的耐药。越来越多的证据表明，CSCs 作为独特的群体几乎存在于所有肿瘤类型中，它们产生形成肿瘤块的大部分的分化细胞和在表型上表征疾病的分化细胞。已经证明 CSCs 根本性地与癌症发生、癌症转移、癌症复发（recurrence）和癌症复发（relapse）有关（如图 1）。CSCs 固有地对常规化疗耐药，这意味着它们被那些能杀死大部分普通肿瘤细胞的常规治疗所遗留下来（如图 2）。因此，CSCs 的存在就癌症及其治疗而言具有多重含义。这包括，例如，鉴定疾病、选择药物靶点、预防癌症

转移和复发、治疗对化疗和/或放疗难治的癌症、治疗对化疗或放疗固有耐药的癌症和开发抗癌新策略。

[0006] STAT3 是一种有力的转录调控因子，靶向大量的涉及细胞周期、细胞存活、肿瘤发生、肿瘤侵袭和转移的基因，包括但不限于 Bcl-xl、c-Myc、细胞周期蛋白 D1、IDO1、PDL1、VEGF、MMP-2 和生存素（如图 3）。这些 STAT3 应答基因的集体表达维持了癌症干细胞（CSCs）生存和繁殖所需的癌症干细胞的干性。因此，STAT3 已经成为抑制癌症干细胞存活和控制转移的颇有前景的靶标。具有抗 CSCs 活性的抗 STAT3 药剂为癌症患者带来很大的希望（Boman, B. M., *et al.* J. Clin. Oncol. 2008. 26(17): p. 2795-99）。

[0007] 根据 PCT 专利 WO2009/036059，式（I）化合物



(I)

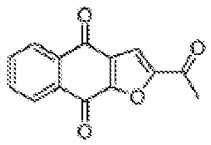
是 CSCs 生长和存活的抑制剂。式（I）化合物以～0.25 μM 的细胞 IC_{50} 抑制 Stat3 通路活性。式（I）化合物可以根据 PCT 专利 WO2009/036059 合成，例如实施例 13。在一些实施方案中，式（I）化合物在治疗癌症的方法中使用。根据 PCT 专利 WO2014/169078，实施例 6，式（I）化合物被选择进入临床试验用于晚期癌症患者的治疗。根据 PCT 专利 WO2009/036101，式（I）化合物与另一种第二抗癌药剂的两药联合方案具有潜在协同抗癌效果。基于抑制 CSCs 途径在预防癌症转移和复发、治疗对化疗和/或放疗难治的癌症、治疗对化疗或放疗固有耐药的癌症中的抗癌新策略的开发潜力，针对特定癌症患者进一步开发基于式（I）化合物的新的、可替代的、更有效的新联合用药治疗方案具有迫切需求。

[0008] 胰腺癌是癌症中的常见类型，具有疾病进展快，患者预后差，早期病情隐匿，手术切除率低，术后易复发，化疗有效率低的特点。目前，手术是唯一可能的治愈方法，然而 80%以上转移性胰腺癌患者诊断时已发展为局部晚期或出现转移。对于少数可以接受手术治疗的患者，多数最终也将发展为晚期胰腺癌，5 年生存率低于 5%（Hidalgo, 2010）。目前，对于这种不可切除的转移性胰腺癌的一线标准化疗方案主要包括：FOLFIRINOX（5-氟尿嘧啶（5-FU）、亚叶酸钙（leucovorin/LV）、伊立替康

（irinotecan）和奥沙利铂（oxaliplatin））联合化疗，对于未经治疗的患者，其中位生存期（mOS）为 11.1 个月（Conroy, 2011）；以及吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇的联合化疗方案，在最近完成的一个 II/III 期试验 MPACT 中（Von Hoff, 2013），该联合用药组 mOS 为 8.7 个月，且联合用药组 3 年生存率达到前所未有的 4%（Goldstein, 2014）。而对于一线治疗后仍出现疾病进展的患者，目前可选的治疗非常有限，例如，对于一线未使用过吉西他滨的患者，在二线可以使用标准剂量吉西他滨进行治疗；对于一线使用过吉西他滨的患者，二线治疗通常选择 5-FU/LV 进行治疗。一线治疗失败后的胰腺癌患者 mOS 约为 4~5 个月。近期，一项 Onivyde 联合 5-FU/LV 治疗方案的研究显示，对于经吉西他滨为基础的一线治疗后进展的转移性胰腺癌患者，该联合治疗方案的 mOS 提高到 6.1 个月（Chen, 2015）。目前，研究者们仍在不断努力，急需开发新的治疗方案以改善转移性胰腺癌患者尤其是一线治疗失败后的转移性胰腺癌患者的生存状态。

发明简述

[0009] 本文公开了一种新型药物组合物在治疗化疗难治性癌症中的用途，所述组合物包含治疗有效量的式（I）化合物



(I)

或其药学可接受的盐或溶剂化物、低剂量的吉西他滨或其药学上可接受的盐或溶剂化物，及治疗有效量的紫杉醇或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0010] 本发明意外地发现式（I）化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、联合低剂量的吉西他滨或其药学上可接受的盐或溶剂化物、与紫杉醇或其药学上可接受的盐或溶剂化物的治疗方案，在先前治疗失败的转移性胰腺癌的患者中产生抗肿瘤活性并持久应答。

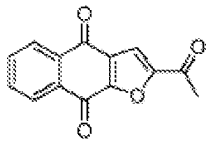
[0011] 在一些实施方案中，本文公开了治疗癌症的方法，其包含给有此需要的受试者施用治疗有效量的式（I）化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，低剂量的吉西他滨或其药学上可接受的盐或溶剂化物，治疗有效量的紫杉醇或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0012] 所述式（I）化合物、低剂量的吉西他滨、与紫杉醇可被同时地（simultaneously）、同期地（concurrently）、分别地、和/或依次地给患者施用。因此，在某些实施方案中，所述式（I）化合物和低剂量的吉西他滨被同时地、同期地、分别地、和/或依次地给患者施用。在某些实施方案中，所述式（I）化合物和紫杉醇被同时地、同期地、分别地、和/或依次地给患者施用。

[0013] 所述式（I）化合物每日可以单一或分开剂量施用。其中所述治疗有效量的式（I）化合物以大约 80-960 mg，大约 80-480mg 的剂量每日施用。其中式（I）化合物以大约 80mg，大约 160mg，或大约 240 mg 的剂量每日两次施用。所述紫杉醇可以每周施用。其中紫杉醇可以 10-100mg/m^2 每周施用。其中治疗有效量的紫杉醇以约 80mg/m^2，约 60mg/m^2，约 40mg/m^2 每周输注施用。所述低剂量的吉西他滨可以每周施用。其中低剂量的吉西他滨可以 100-800mg/m^2 每周施用，其中低剂量的吉西他滨可小于推荐有效剂量的 50%。其中低剂量的吉西他滨以约 600mg/m^2，约 550mg/m^2，约 500mg/m^2，约 450mg/m^2，约 400mg/m^2，约 300mg/m^2，约 200mg/m^2 或约 100mg/m^2 每周输注施用。

[0014] 在一些实施方案中，癌症是晚期的、转移的、不可切除的、难治的、或复发的胰腺癌。在一些实施方案中，癌症是化疗难治性的胰腺癌。在一些实施方案中，癌症是至少一种先前治疗后进展的胰腺癌。在一些实施方案中，癌症是至少一种先前化疗后进展的胰腺癌。在一些实施方案中，胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方案中，胰腺癌是胰腺导管腺癌。在一些实施方案中，胰腺癌是至少一种先前治疗后进展的转移性胰腺癌。

[0015] 在一些实施方案中，本文公开了一种药物组合物在使受试者对至少一种治疗方案再敏感的方法中的用途，其包含给有需要的受试者施用：治疗有效量的式（I）化合物，选自具有式（I）的化合物：

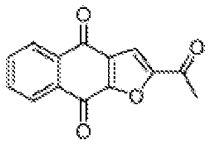


(I)

或其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0016] 在一些实施方案中，本文公开了使受试者对至少一种治疗方案再敏感的方法，其包含给有需要的受试者施用治疗有效量的式（I）化合物。

[0017] 在一些实施方案中，本文公开了使受试者对至少一种先前治疗方案再敏感的方法，其包含给有需要的受试者施用：治疗有效量的式（I）化合物，选自具有式（I）的化合物：

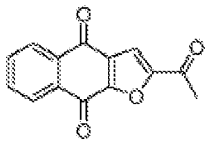


(I)

或其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0018] 在一些实施方案中，本文公开了一种药物组合物在使受试者对至少一种先前治疗方案再敏感的方法中的用途，其包含给有需要的受试者施用治疗有效量的式（I）化合物。

[0019] 在一些实施方案中，本文公开了一种药物组合物在使受试者对至少一种先前治疗方案再敏感的方法中的用途，其包含给有需要的受试者施用：治疗有效量的式（I）化合物，选自具有式（I）的化合物：

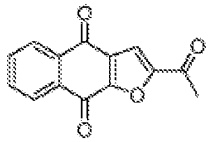


(I)

或其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0020] 在一些实施方案中，所述至少一种先前治疗方案选自化疗方案。在一些实施方案中，所述至少一种先前治疗方案选自吉西他滨方案。在一些实施方案中，所述至少一种先前治疗方案选自吉西他滨为基础的单药或联合化疗方案。在一些实施方案中，所述至少一种先前治疗方案选自紫杉醇化疗方案。在一些实施方案中，所述至少一种先前治疗方案选自 FOLFIRINOX、mFOLFIRINOX 或 Gem-Abraxane（吉西他滨-白蛋白紫杉醇）方案。在一些实施方案中，所述至少一种先前治疗方案选自手术、放疗、靶向治疗、免疫治疗等癌症常用治疗方案。

[0021] 在一些实施方案中，本文公开了使受试者对化疗方案再敏感的方法，其包含给有需要的受试者施用：治疗有效量的式（I）化合物，选自具有式（I）的化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐和溶剂化物，低剂量的吉西他滨，和治疗有效量的紫杉醇。在一些实施方案中，所述受试者为先前治疗失败的胰腺癌患者。在一些实施方案中，所述受试者为先前治疗失败的转移性胰腺癌患者。

[0022] 在一些实施方案中，本文公开了使受试者对化疗方案再敏感的方法，其包含给有需要的受试者施用治疗有效量的式（I）化合物。

[0023] 在一些实施方案中，本文公开了一种药物组合物在同时抑制、减少和/或减弱选自胰腺癌受试者的癌症干细胞和异质性癌细胞的存活和/或增殖的方法中的用途，所述方法包含给有需要的受试者施用治疗有效量的式（I）化合物，低剂量的吉西他滨和治疗有效量的紫杉醇。

[0024] 在一些实施方案中，公开了试剂盒，包含至少一种化合物选自式（I）化合物、前药、衍生物、前述的任何的药学上可接受的盐、和前述的任何的溶剂化物。在一些实施方案中，公开了试剂盒，包含至少一种吉西他滨选自吉西他滨、前药、衍生物、前述的任何的药学上可接受的盐、和前述的任何的溶剂化物。在一些实施方案中，公开了试剂盒，包含至少一种紫杉醇选自紫杉醇、前药、衍生物、前述的任何的药学上可接受的盐、和前述的任何的溶剂化物。在一些实施方案中，公开了试剂盒，包含至少一种化合物选自式（I）化合物、前药、衍生物、前述的任何的药学上可接受的盐、和前述的任何的溶剂化物，至少一种吉西他滨选自吉西他滨、前药、衍生物、前述的任何的药学上可接受的盐、和前述的任何的溶剂化物，以及至少一种紫杉醇选自紫杉醇、前药、衍生物、前述的任何的药学上可接受的盐、和前述的任何的溶剂化物。

[0025] 本文公开的方面和实施方案在如下发明详述中阐释，或将会因其变得显而易见。应当理解，前面的概述和以下详细描述仅是示例性的和解释性的，并不旨在限制权利要求。

附图简述

[0026] 图 1 显示了自癌症干细胞形成异质性癌细胞。

[0027] 图 2 显示了癌症干细胞特异疗法和常规癌症疗法。

[0028] 图 3 显示了癌症中的 STAT3 通路。

[0029] 图 4 根据本文公开的某些实施方案，显示了在异种移植肿瘤小鼠模型中，2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、吉西他滨（Gemzer）、2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和吉西他滨联合治疗对肿瘤体积的示例性效果。

[0030] 图 5 显示了在胰腺癌癌症干细胞（Panc-1）中，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-4,9-二酮联合紫杉醇在体外对癌症干性标志物 p-Stat3 和 β-catenin 的蛋白质水平的治疗作用。

发明详述

[0031] 下文是本说明书中使用术语的定义。为本文的基团或术语所提供的初始定义单独地或作为其它基团的一部分应用于本说明书全篇中的基团或术语，另有指示除外。

[0032] 当术语“大约”与数字范围结合使用时，它通过延伸这些数值的上下边界来修饰该范围。一般而言，术语“大约”在本文中用于以高于和低于设定值 20%、10%、5%或 1%的方差对数值进行修饰。在一些实施方案中，术语“大约”用于以高于和低于设定值 10%的方差对数值进行修饰。在一些实施方案中，术语“大约”用于以高于和低于设定值 5%的方差对数值进行修饰。在一些实施方案中，术语“大约”用于以高于和低于设定值 1%的方差对数值进行修饰。当术语“小于”与数字范围结合使用时，它意在涵盖除该范围在内，小于该范围的每个可选数值和子范围。例如，“小于 5mg” 意在包括 1mg、2mg、3mg、4mg。在一些实施例中，如小于 600 mg/m^2 施用包括以 599mg/m^2 施用，598mg/m^2 施用等等。

[0033] 在本文教导和权利要求中使用的短语“和/或”应当理解为相连元素的“其一或两者”，即在一些情况下是结合存在的，在一些其他情况下是分别存在的。 因此，作为非限制性示例，当与开放式语言（如“包含”）结合使用时，对“A 和/或 B”的引用，在一个实施方案中可以仅指代 A（可选地包括除 B 之外的其他元素）；在另一个实施方案中，仅指代 B（可选地包括除 A 之外的其他元素）；在又一个实施方案中，指代 A 和 B（可选地包括其他元素）；等等。当文中列出一系列数值时，它意在涵盖该范围内的每个数值和子范围。 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] 术语“施用”（“administer”、“administering”、“administration”）在本文中以其最宽泛意义使用。这些术语是指介入给受试者本文所述的化合物或药用组合物的任何方法，并且可以包括例如全身地，局部地或原位地将所述化合物介入给受试者。因此，从组合物（无论其是否包括本化合物）在受试者体内产生的本文公开的化合物包含在这些术语中的。当这些术语与“全身的”或“全身地”结合使用时，它们通常指在血液中化合物或组合物在体内全身吸收或积累，随后分布在整个身体中。

[0035] 术语“受试者”通常是指可以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，包括人或人细胞。该术语也指生物体，其包括细胞或该细胞的供体或受体。在不同实施方案中，术语“受试者”是指任何动物(例如，哺乳动物)，包括但不限于人、哺乳动物和非哺乳动物，如非人灵长类动物、小鼠、兔、羊、狗、猫、马、牛、鸡、两栖动物、爬行动物、鱼类、线虫和昆虫，其将是本文所述的化合物或药物组合物的受体。在某些情况下，术语“受试者”和“患者”就人类受试者而言在本文可互换使用。

[0036] 如本文所用，术语“治疗有效量”是指其如本领域通常接受的含义。该术语通常是指将在细胞、组织、系统、动物或人体中引发必需的生物或医学反应的化合物或组合物的量。例如，如果给定的临床治疗在与疾病或紊乱相关的可测量参数减少至少约 25％时被认为是有效的，则用于治疗该疾病或紊乱的药物的治疗有效量是指能使该参数至少降低约 25％所必需的量。

[0037] 就治疗癌症而言，“治疗有效量”是指能够引起一种或多种以下效果的量：（1）在一定程度上抑制癌症或肿瘤生长，包括减缓生长或完全终止生长；（2）减少癌症或肿瘤细胞的数量；（3）减小肿瘤大小；（4）抑制（即减少，减缓或完全停止）癌症或肿瘤细胞浸润到外周器官中；（5）抑制（即减少，减缓或完全停止）转移；（6）增强抗肿瘤免疫应答，其可以但不是必须导致肿瘤的消退或排斥；或（7）在一定程度上减轻与癌症或肿瘤相关的一种或多种可测量症状。在一些实施方案中，“治疗有效量”是指全身，局部或原位施用的量（例如，在受试者中原位产生的化合物的量）。治疗有效量可以根据诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重，以及一种或多种抗癌剂在个体中引起期望响应的能力等因素而变化。“治疗有效量”也是其中任何毒性或有害作用被治疗有益效果的所超过的量。

[0038] 如本文所用，的术语如“治疗（treating）”、“治疗（treatment）”、“以治疗（to treat）”、“减轻（alleviating）”或“以减轻（to alleviate）”是指（1）治愈、减缓、减轻症状和/或停止诊断的病理病症或紊乱的进展，和（2）预防或减缓靶病理病症或紊乱进展（“预防”或“以预防”）的预防性（prophylactic）或预防性（preventative）措施。 因此那些需要治疗的人，包括那些已经患有这种紊乱的人；那些容易发生紊乱的人；以及那些需要预防紊乱的人。

[0039] 术语“治疗癌症”、“癌症的治疗”或其同意词是指减低、减少、或抑制癌细胞的复制；减低、减少、或抑制癌症的扩散（转移的形成）；减小肿瘤大小；减低肿瘤的数量（即减轻肿瘤负荷）；减小或减少体内癌细胞的数量；预防手术摘除或其他抗癌疗法后的癌症复发；和/或改善可测量的治疗终点（即结果）。

[0040] 如本文所用，术语“标准治疗”是本领域认可的术语，并理解为指在临床中广泛使用的癌症治疗方法，通常指化学疗法治疗癌症，它可以与手术和/或放射疗法联合。其具体方案可见于诸如美国癌症研究所(National Cancer Institute, www.cancer.gov)、美国临床肿瘤学会(American Society for Clinical Oncology, www.asco.org)和美国综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org)维护的那些网站。在一些实施方案中，术语“一线治疗”或“一线疗法”是本领域认可的术语，并理解为指对疾病的首次治疗，它通常是标准治疗方案的一部分，例如手术治疗及其后进行的化疗及放疗，作为最佳治疗使用，也称初级治疗或初级疗法。在一些实施方案中，术语“二线治疗”或“二线疗法”是本领域认可的术语，并理解为指当初始或初级治疗（一线或初级疗法）不奏效或停止奏效时给予的化学疗法治疗，它也可以与手术、放射疗法和/或免疫治疗联合。如本文所用，术语“先前治疗”可以包括患者在接受本发明治疗方案前接受的所有针对该疾病的治疗，包括但不限于一线治疗、二线治疗、三线治疗等。

[0041] 如本文所用，术语“协同”、“协同性”、“协同地”或“增强”是指两种或更多种组分相互作用或组合产生大于其单独作用的效果之和（或“加合效果”）。

[0042] 术语"癌症"指细胞存在具有典型的致癌细胞特征，如非可控的增殖、永生、转移潜力、快速生长率和快速增殖率，和特定形态特征。通常，癌细胞将是肿瘤或肿块的形式，但这样的细胞可以单独存在于受试者内，或者可以作为独立细胞在血液中循环，例如白血病或淋巴瘤细胞。

[0043] 术语“癌症”包含，例如，AIDS-相关癌症、乳腺癌、消化道/胃肠道癌、内分泌和神经内分泌癌、眼癌、泌尿生殖系统癌症、生殖细胞癌、妇科癌症、头颈部癌症、血液系统癌症、肌肉骨骼癌症、神经系统癌症、呼吸/胸部癌症、皮肤癌，儿童癌症以及未知原发位点的癌症。

[0044] 示例性的 AIDS-相关癌症包括但不限于 AIDS-相关淋巴瘤、原发中枢神经系统淋巴瘤和卡波西肉瘤。

[0045] 消化道/胃肠道的示例性癌症包括但不限于肛门癌、肛门区癌、阑尾癌、胃肠良性癌瘤、胆管癌、类癌瘤、胃肠癌、结肠癌、食管癌、胆囊癌 、胃肠道间质瘤（GIST）、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌瘤、肝癌、胰腺癌、直肠癌、结肠直肠腺癌、小肠癌、胃食管结合部（GEJ）癌，胃腺癌和胃癌。

[0046] 示例性的内分泌和神经内分泌癌包括但不限于肾上腺皮质癌、胃肠类癌肿瘤、胰岛细胞肿瘤、胰神经内分泌肿瘤、肾上腺皮质癌、梅克尔细胞癌、非小细胞肺神经内分泌肿瘤、小细胞肺神经内分泌肿瘤、甲状旁腺癌、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、和甲状腺癌。

[0047] 示例性的泌尿生殖系统癌症包括但不限于膀胱癌、肾（肾细胞）癌、阴茎癌、前列腺癌、肾盂和输尿管癌、移行细胞癌、睾丸癌、尿道癌、肾母细胞瘤和其他儿童肾肿瘤。

[0048] 示例性的妇科癌症包括但不限于宫颈癌、子宫内膜癌、子宫癌、输卵管癌、妊娠性滋养层细胞瘤、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低度恶性潜能肿瘤、原发性腹膜癌、子宫肉瘤、阴道癌和外阴癌。

[0049] 示例性的头颈部癌症包括但不限于下咽癌、喉癌、唇和口腔癌、原发灶隐匿转移性鳞状颈癌、口癌、鼻咽癌、口腔癌、唇和口咽癌、鼻窦癌和鼻腔癌、甲状旁腺癌、咽癌、唾液腺癌、喉癌和甲状腺癌。

[0050] 示例性的血液系统癌症包括但不限于白血病、急性淋巴细胞性白血病、成人、儿童急性淋巴细胞白血病、成人急性髓系白血病、儿童急性骨髓系白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓系白血病、多毛细胞白血病、淋巴瘤、AIDS-相关淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、成人霍奇金淋巴瘤、儿童霍奇金淋巴瘤、妊娠期霍奇金淋巴瘤、蕈样肉芽肿、儿童非霍奇金淋巴瘤、成人非霍奇金淋巴瘤、妊娠期非霍奇金淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、Sezary 综合征、皮肤 T 细胞淋巴瘤、Waldenstrom 巨球蛋白血症、慢性骨髓

增生性肿瘤、Langerhans 细胞组织增生、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、骨髓增生异常综合征和骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤。

[0051] 示例性的肌肉骨骼癌症包括但不限于骨癌、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤、儿童横纹肌肉瘤、软骨肉瘤和软组织肉瘤。

[0052] 示例性的神经癌症包括但不限于成人脑肿瘤、儿童脑肿瘤、星形细胞瘤、脑和脊髓肿瘤、脑干胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌中枢神经系统肿瘤、胚胎中枢神经系统肿瘤、生殖细胞中枢神经系统肿瘤、星形细胞瘤、室管膜瘤、神经鞘瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤颅咽管瘤、神经母细胞瘤、垂体瘤、垂体腺瘤和原发性中枢神经系统（CNS）淋巴瘤。

[0053] 示例性的呼吸/胸部癌症包括但不限于非小细胞肺癌、小细胞肺癌、恶性间皮瘤、胸腺瘤和胸腺癌。

[0054] 示例性的皮肤癌包括但不限于皮肤 T 细胞淋巴瘤、卡波西肉瘤、黑色素瘤、梅克尔细胞癌、皮肤癌、皮肤 T 细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿、眼内黑素瘤和 Sezary 综合征。

[0055] 癌症包括上述任何一种的难治疗型，或上述癌症的一种或多种的结合。一些示例的癌症包括在通用术语和本术语中。例如，泌尿系统癌症，通用术语，包括膀胱癌、前列腺癌、肾癌、睾丸癌等；和肝胆癌，另一通用术语，包括肝癌（本身是一个包括肝细胞癌或胆管癌的通用术语）、胆囊癌、胆道癌或胰腺癌。泌尿系统癌症和肝胆癌都被本发明涵盖并包括在术语 “癌症”中。

[0056] “实体瘤”也包含在本发明术语“癌症”中，本文所用的“实体瘤”是指形成异常肿瘤块（例如肉瘤，癌和淋巴瘤）的那些状况，例如癌症。实体瘤的实例包括但不限于，非小细胞肺癌(NSCLC)、神经内分泌肿瘤、甲状腺瘤、纤维性肿瘤、转移性结肠直肠癌（mCRC）等。在一些实施方案中，实体瘤疾病是腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌等。

[0057] 在一些实施方案中，癌症选自胰腺癌、胃腺癌、胃食管结合部（GEJ）腺癌、胃食管腺癌、非小细胞肺癌（NSCLC）、乳腺癌、三阴性乳腺癌（TNBC；即对以下测试为阴性的乳腺癌：雌激素受体（ER-）、孕酮受体（PR-）、和 HER2（受体酪氨酸蛋白激酶 erbB-2，也称为 CD340（分化群 340）、原癌基因 Neu、ERBB2（人）；HER2- ））、卵巢癌、铂抗性卵巢癌（PROC）、黑色素瘤、小细胞肺癌和胆管癌。在一些实施方案中，癌症是胰腺癌。在一些实施方案中，癌症是胰腺导管腺癌。

[0058] 示例性的胰腺神经内分泌瘤（胰 NETs 或 PNETs）包括但不限于胃泌素瘤（Zollinger-Ellison 综合征）、胰高血糖素瘤、胰岛素瘤、生长抑素瘤、VIPomas（Verner-Morrison 综合征）、水样腹泻和低血钾胃酸缺乏症（WDHA）、非功能性胰岛细胞瘤和 1 型多发性内分泌瘤（MEN1；也称为 Wermer 综合征）。

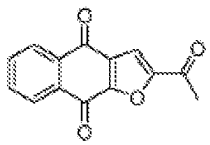
[0059] 示例性的胰腺外分泌肿瘤包括但不限于腺癌、胰腺导管腺癌（PDAC）、腺泡细胞癌、导管内乳头状粘液性肿瘤（IPMN）、粘液性囊腺癌、实性假乳头状肿瘤和胰腺母细胞瘤。

[0060] 在一些实施方案中，癌症是不可切除的、晚期的、难治性的、复发性的或转移性的。

[0061] 如本文所用，术语“进展”（“progress”，“progressed”，和“progression”）指至少下面之一：（1）对先前治疗（如化疗）表现为疾病进展（PD）的应答；（2）先前治疗（如化疗）后出现一个或多个新的病灶；（3）靶病灶直径总量增加至少 5%（如 10%，20%），以研究中最小总量作为参考（其包括基线总量，如果其是研究中最小总量）；和（4）非靶病灶明确进展。

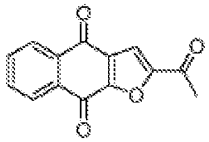
[0062] 如本文所用，术语“敏感（sensitizing）”或其同义词（如，“敏感（sensitize）”或“敏感（sensitization）”）指使对先前治疗方案（如，传统化疗、靶向治疗、或免疫治疗）耐受、无反应、或稍有反应的受试者对先前的治疗方案敏感、有反应、或更加有反应。在某些实施方案中，术语“敏感”或其同义词包括“再敏感”或其同义词，是指使因为先前暴露于某治疗方案（如，传统化疗、靶向治疗、或免疫治疗）而对此治疗方案耐受、无反应、或稍有反应的受试者对此治疗方案敏感、有反应、或更加有反应。

[0063] 如本文所用，术语“至少一种式（I）化合物”指化合物选自具有式（I）的化合物



(I)

前药、衍生物、前述的任何的药学上可接受的盐、和前述的任何的溶剂化物。术语“式（I）化合物”指化合物选自具有式（I）的化合物

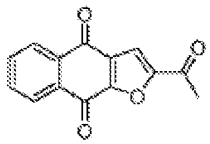


(I)

或其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0064] 在一些实施方案中，具有式（I）化合物的前药和衍生物是 Stat3 抑制剂。具有式（I）化合物的前药的非限制性实例是在 PCT 专利 WO2009/036099 中描述的化合物号为 4011 和 4012 的磷酸酯和磷酸二酯，也是在美国专利号 9,150,530 中描述的合适化合物。具有式（I）化合物的衍生物的非限制性实例包括在 PCT 专利 WO2009/036059 中公开的衍生物。PCT 专利 WO2009/036099，WO2009/036059 和美国专利号 9,150,530 全部可以任何目的地并入本文作为参考。

[0065] 如下所示，具有式（I）的化合物，



(I)

也称为 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、napabucasin、GB201 以及包括其互变异构体。

[0066] 制备 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮（包括其晶体形式和另外的癌症干细胞抑制剂）合适的方法，在 PCT 申请 WO2009/036099、WO2009/036101、WO2011 /116398、WO2011/116399 和 WO2014/169078 中已被描述，以上各申请的全部内容可以任何目的地并入本文作为参考。

[0067] 如本文所用，术语“至少一种吉西他滨”指化合物选自吉西他滨、前药、衍生物、前述的任何的药学上可接受的盐、和前述的任何的溶剂化物。在一些实施方案中，所述“吉西他滨”指化合物选自吉西他滨、或其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0068] 如本文所用，术语“至少一种紫杉醇”指化合物选自紫杉醇、前药、衍生物、前述的任何的药学上可接受的盐、和前述的任何的溶剂化物。术语“紫杉醇”指化合物选自紫杉醇、或其药学上可接受的盐和溶剂化物。在一些实施方案中，所述“紫杉醇”指中国食品药品监督管理局（现国家药品监督管理局）批准生产的紫杉醇注射剂。

[0069] 如本文所用，术语“药物组合物”所包含的“式（I）化合物”、“紫杉醇”、“吉西他滨”既可以混合在一起形成单一的给药单元，也可分别独立成为给药单元，这些活性成分可一起、同时、先后、连续、分别使用。

[0070] 如本文所用的术语“盐”，包括与无机和/或有机酸和碱形成的酸性盐和/或碱性盐。本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指那些在合理的医学判断范围内能适用于与受试者的组织接触，没有不适当的毒性、刺激、过敏反应和/或类似情况的盐，并且具有合理的效益/风险比。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如，Berge *et al* 在 J.Pharmaceutical Sciences，66：1-19(1977)中详细描述的药学上可接受的盐。

[0071] 药学上可接受的盐可由无机酸或有机酸制得。合适的无机酸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它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）、苯磺酸盐（besylate）、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、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-苯基丙酸盐、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、十一酸盐和戊酸盐。在一些实施方案中，可衍生盐的有机酸包括，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。

[0072] 盐可在本文所公开的化合物的分离和纯化过程中原位制备，或如通过化合物分别与合适的碱或酸反应来单独地制备。碱衍生的药学上可接受的盐非限制性实例包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}$ 烷基$)_4$ 盐。合适的碱金属盐或碱土金属盐非限制性实例包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐和铝盐。合适的药学上可接受的盐进一步的非限制性实施例包括，适当时，使用抗衡离子如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的无毒的铵、季铵和胺阳离子。可衍生盐的合适的有机碱的非限制性实例包括伯胺、仲胺、叔胺、取代的胺（包括天然发生的取代的胺）、环胺、和碱性离子交换树脂（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盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0073] 术语“溶剂化物”表示包含一种或多种本文所公开的化合物分子与一种或多种溶剂分子或溶剂的聚集体。本文所公开的化合物的溶剂化物包括，例如水合物。

[0074] 如本文所用的术语“低剂量的”是指剂量低于标准治疗剂量的治疗有效量，例如推荐的标准剂量的吉西他滨为 1000-1200 mg/m^2。在一些实施方案中，低剂量的吉西他滨为小于约 800mg/m^2、约 600mg/m^2、约 550mg/m^2、约 500mg/m^2、约 450mg/m^2、约 400mg/m^2、约 350mg/m^2、约 300mg/m^2、约 250mg/m^2、约 200mg/m^2、约 150mg/m^2 或约 100mg/m^2 每周施用。在一些实施方案中，低剂量的吉西他滨小于推荐有效剂量的 50%或更低。

[0075] 在一些实施方案中，吉西他滨和紫杉醇根据方案在每 28 天的周期的第 1、8 和 15 天施用。在一些实施方案中，每周施用低剂量的吉西他滨（例如，约 600mg/m^2、约 550mg/m^2、约 500mg/m^2、约 450mg/m^2、约 400mg/m^2、约 350mg/m^2、约 300mg/m^2、约 250mg/m^2、约 200mg/m^2、约 150mg/m^2 或约 100mg/m^2）。在一些实施方案中，每周施用低剂量的吉西他滨（例如约 600mg/m^2、约 550mg/m^2、约 500mg/m^2、约 450mg/m^2、约 400mg/m^2、约 350mg/m^2、约 300mg/m^2、约 250mg/m^2、约 200mg/m^2、约 150mg/m^2 或约 100mg/m^2）直至 7 周。在一些实施方案中，每 4 周中的 3 周以每周施用低剂量的吉西他滨（例如约 600mg/m^2、约 550mg/m^2、约 500mg/m^2、约 450mg/m^2、约 400mg/m^2、约 350mg/m^2、约 300mg/m^2、约 250mg/m^2、约 200mg/m^2、约 150mg/m^2 或约 100mg/m^2）。在一些实施方案中，每周施用低剂量的吉西他滨 100-800mg/m^2，优选 100-600mg/m^2。在一些实施方案中，每周施用低剂量的吉西他滨约 800mg/m^2、约 600mg/m^2、约 300mg/m^2、或约 100mg/m^2。在一些实施方案中，每周施用低剂量的吉西他滨小于 600mg/m^2。在一些实施方案中，每周施用紫杉醇约 100 mg/m^2，约 80 mg/m^2，约 70 mg/m^2，约 60 mg/m^2，约 50 mg/m^2，约 40 mg/m^2，约 30 mg/m^2，约 20 mg/m^2，或约 10 mg/m^2。在一些实施方案中，每周施用紫杉醇约 100 mg/m^2，约 80 mg/m^2，约 70 mg/m^2，约 60 mg/m^2，约 50 mg/m^2，约 40 mg/m^2，约 30 mg/m^2，约 20 mg/m^2，或约 10 mg/m^2 直至 7 周。在一些实施方案中，每 4 周中的 3 周以每周施用紫杉醇约 100 mg/m^2，约 80 mg/m^2，约 70 mg/m^2，约 60 mg/m^2，约 50 mg/m^2，约 40 mg/m^2，约 30 mg/m^2，约 20 mg/m^2，或约 10 mg/m^2。在一些实施方案中，每 4 周中的 3 周每周施用紫杉醇约 100 mg/m^2，约 80 mg/m^2，约 70 mg/m^2，约 60 mg/m^2，约 50 mg/m^2，约 40 mg/m^2，约 30

mg/m^2，约 20 mg/m^2，或约 10 mg/m^2。在一些实施方案中，每周施用紫杉醇 10-100mg/m^2，优选 40-80mg/m^2。在一些实施方案中，每周施用紫杉醇约 80mg/m^2、约 60mg/m^2、或约 40mg/m^2。在一些实施方案中，每周施用紫杉醇小于 80mg/m^2。在一些实施方案中，紫杉醇根据方案以 80 mg/m^2 静脉给药，在当日服用式（I）化合物后至少间隔 2 小时后开始，输注持续时间约 60 分钟。在一些实施方案中，吉西他滨根据方案以 600 mg/m^2 在紫杉醇输注后立即开始静脉给药，持续时间约 30-60 分钟。

[0076] 在一些实施方案中，式（I）化合物以大约 80mg 到大约 960mg 范围的总日剂量施用。在一些实施方案中，式（I）化合物以大约 80mg 到大约 480mg 范围的总日剂量施用。在一些实施方案中，式（I）化合物以大约 160mg 到大约 480mg 范围的总日剂量施用。在一些实施方案中，式（I）化合物的总日剂量以每天一次施用。在一些实施方案中，式（I）化合物以每天大约 480mg 的剂量施用。在一些实施方案中，式（I）化合物以每天大约 400mg 的剂量施用。在一些实施方案中，式（I）化合物以每天大约 320mg 的剂量施用。在一些实施方案中，式（I）化合物以每天大约 240mg 的剂量施用。在一些实施方案中，式（I）化合物以每天大约 160mg 的剂量施用。在一些实施方案中，式（I）化合物的总量以每天多于一次的分开剂量施用，例如每天两次（BID）或更经常。在一些实施方案中，式（I）化合物以大约 80mg 到 480mg 范围的总日剂量每天两次施用。在一些实施方案中，式（I）化合物以大约 80mg 到 240mg 范围的总日剂量每天两次施用。在一些实施方案中，式（I）化合物以大约 240mg 的总日剂量每天两次施用。在一些实施方案中，式（I）化合物以大约 480mg 的总日剂量每天两次施用。在一些实施方案中，式（I）化合物以大约 160mg 的总日剂量每天两次施用。在一些实施方案中，式（I）化合物以大约 80mg 的总日剂量每天两次施用。在一些实施方案中，式（I）化合物以大约 240mg，每日 2 次，间隔 8-12 小时施用。在一些实施方案中，式（I）化合物以大约 80mg，每日 2 次，间隔 8-12 小时施用。

[0077] 本文所公开的化合物可以是药物组合物（药物制剂）的形式。在一些实施方案中，该药物组合物（药物制剂）可包含式（I）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，该药物组合物（药物制剂）可包含式（I）化合物、紫杉醇和低剂量吉西他滨。在一些实施方案中，该药物组合物（药物制剂）可包含式（I）化合物和紫杉醇。在一些实施方案中，该药物组合物（药物制剂）可包含式（I）化合物和低剂量吉西他滨。

[0078] 如本文所用术语“载体”是指一种药学上可接受的材料、组合物或媒介物，例如，参与或能够将主体药物化合物由一种器官或身体部分携带或运输至另一器官或身体部分的液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。就与制剂中的其他成分相容且对患者无害这一意义上而言，各载体必须是“可接受的”。药学上可接受的载体和/或稀释剂的非限制性实例包括：糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；黄芪胶粉；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，例如可可脂和栓剂蜡；油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、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；琼脂；缓冲剂，例如氢氧化镁和氢氧化铝；褐藻酸；无热原水；等渗盐水；林格液；乙醇；磷酸盐缓冲液；以及其他在药学制剂中采用的无毒相容物质。润湿剂、乳化剂和润滑剂(例如月桂基硫酸钠、硬脂酸镁和聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物)、以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和香料剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中。

[0079] 本文所公开的的药物组合物（药物制剂）适于以口服给药，其形式可以是胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂（使用调味剂，通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶）、粉末、颗粒、在水性或非水性液体中的溶液，在水性或非水性液体中的悬浮液、水包油乳液、油包水乳液、酏剂、糖浆、锭剂（使用惰性碱，如明胶，甘油，蔗糖和/或阿拉伯胶）和/或漱口水，每种形式都包含预定量的至少一种的式（I）化合物。

[0080] 本文所公开的药物组合物（药物制剂）可以以丸、冲剂、或糊施用。

[0081] 用于口服施用的固体剂型（胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉末、颗粒等）可以与一种或多种药学上可接受的载体混合，如柠檬酸钠或二钙磷酸盐，和/或以下任何一种：填料或增量剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、和/或硅酸；粘合剂，如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯树胶；保湿剂，如甘油；崩解剂，如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠和淀粉羟乙酸钠；溶液阻滞剂，如石蜡；吸收促进剂，如季铵化合物；润湿剂，如鲸蜡醇、甘油单硬脂酸酯和聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物；吸收剂，如高岭土和膨润土；润滑剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、以及其混合物；和着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，药物组合物还可以包含缓冲剂。类似类型的固体组合物可以通过使用赋形剂如乳糖（lactose）或乳糖（milk sugars），以及高分子量聚乙二醇等用作软和硬明胶填充胶囊中的填料。

[0082] 用于口服施用的液体剂型可以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。除了活性成分之外，液体剂型可以含有本领域通常使用的惰性稀释剂，如水或其他溶剂，增溶剂和乳化剂，如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油（特别是棉籽油、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）可用于溶解化合物。

[0083] 药物组合物（药物制剂）还可以包括佐剂，例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、加香剂和防腐剂。除了本发明化合物之外，悬浮液可以含有悬浮剂，例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶、及其混合物。

[0084] 本文公开的药物组合物（药物制剂），可以以栓剂的形式向直肠或阴道给药，其可以通过将本发明一种或多种本文公开的化合物与一种或多种合适的无刺激性赋形剂或载体混合来制备，所述赋形剂或载体包含如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯，其在室温下是固体，在体温下是液体，因此，其将在直肠或阴道腔中熔化并释放本公开的活性药剂。适用于阴道给药的药物组合物还可包括含有本领域已知的适合的载体的阴道栓剂、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾制剂。

[0085] 本文公开的药物组合物（药物制剂）或药物片剂用于局部或透皮给药的剂型可以包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂和吸入剂。药物组合物或药物片剂可以在无菌条件下与药学上可接受的载体、和任何可能需要的防腐剂、缓冲剂、或推进剂混合。

[0086] 除了本文公开的药物组合物（药物制剂）或药物片剂之外，软膏剂、糊剂、霜剂和凝胶可以含有赋形剂，如动物和植物脂肪、油、蜡、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、滑石和氧化锌、或其混合物。

[0087] 除了本文公开的药物组合物（药物制剂）或药物片剂之外，粉剂和喷雾剂可以含有赋形剂，如乳糖、滑石、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，喷雾剂可以含有常规推进剂（如氯氟烃）和挥发性未取代的烃（如丁烷和丙烷）。

[0088] 眼药制剂、眼软膏、粉剂、溶液等也包含在本文公开的范围内。

[0089] 适于肠胃外给药的组合物（药物制剂）可包含至少一种药学上可接受的无菌等渗水溶液或非水溶液、分散剂、混悬剂或乳剂或无菌粉末（其可以在临用前重构成无菌的可注射溶液或分散液），其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、制菌剂、使制剂与指定接受者的血液等渗的溶质或者助悬剂或增稠剂。

[0090] 在不同实施方案中，本文所述式（I）化合物包括在药物组合物中。该药物组合物（药物制剂）包括化合物选自式（I）的化合物和其药学上可接受的盐和其溶剂化物，和一种或多种表面活性剂。在一些实施方案中，表面活性剂是月桂酸硫酸钠（SLS）、十二烷基硫酸钠（SDS）、或一种或多种聚氧化甘油酰酯。例如，聚氧化甘油酰酯可以是月桂聚氧化甘油酰酯（有时候称为 Gelucire™）或亚油酰基聚氧化甘油酰酯（有时候称为 Labrafil™）。这些组合物的实例在 PCT 专利 WO2014/169078 中显示，其全部内容并入本文。

[0091] CSCs 至少有四个特性被认为会导致恶性肿瘤：干性、干性信号通路的失调、对传统癌症治疗抵抗和转移倾向。如本文所用，“干性”通常是指干细胞群的自我更新和转变成癌干细胞的能力 (Gupta PB *et al*., Nat. Med. 2009; 15(9): 1010-1012)。尽管 CSCs 在肿瘤中的癌细胞群中仅占很小的百分比(Clarke MF, Biol. Blood Marrow Transplant. 2009; 11 (2 suppl 2): 14-16)，但是它们可以产生组成大部分肿瘤的分化癌细胞的异质谱系(Gupta *et al.* 2009)。另外，CSCs 具有移动到身体不同部位的能力，从而在这些部位再生肿瘤（Jordan CT *et al. N. Engl. J. Med.* 2006; 355(12):1253-1261）。

[0092] CSCs 的干细胞特性的诱发和维持是由干性信号通路的渐进性失调引起的，该信号通路包括但不限于这些与 Janus 激酶/信号传导与转录激活因子(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 相关的信号通路 (Boman BM *et al*., J. Clin. Oncol. 2008; 26(17):2828-2838)。

[0093] 推测认为，正是这些 CSCs 中干性信号通路的调节异常（Boman *et al.* 2008）导致了 CSCs 对化疗和放疗的抗性，最终导致癌症的复发和扩散。因此，虽然化疗和放疗能杀死肿瘤中大多数快速分裂的癌细胞，但 CSCs 中干性信号通路的调节异常可以使 CSCs 避免化疗和放疗诱导的细胞死亡，并且解释了存活的 CSCs 是如何获得转移至身体中远离原发肿瘤部位能力的。

[0094] 信号转导和转录激活因子 3（也称为急性期反应因子，APRF，DNA 结合蛋白 APRF，ADMI03，HIES；本文称为 STAT3）作用于多个细胞因子的信号转导通路的连接处。例如，图 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 不仅调节控制细胞周期（CYCLIN D1、D2 和 c-MYC）、细胞存活（BCL-XL、BCL- 2、MCL-1）和血管生成（HIF1a、VEGF）的基因表达（Furqan *et al.* Journal of Hematology & Oncology (2013) 6:90），而且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., *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] 在正常细胞中，STAT3 激活是瞬时的并受到严密的调控，例如，持续大约 30 分钟至数小时。然而，在多种人类肿瘤中，包括所有主要的癌症以及一些血液肿瘤，STAT3 被发现异常活跃（Lin et al., Oncogene (2000) 19, 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 的持续激活发生在超过半数的乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌（CRC）、卵巢癌、肝细胞癌、多发性骨髓瘤和胰腺癌等，以及超过 95%的头颈部癌症。

[0096] 通过反义寡核苷酸、siRNA、显性失活形式的 STAT3、和/或靶向抑制 STAT3 依赖性酪氨酸激酶活性来阻碍 STAT3 信号传导，在体外和/或体内均会导致癌细胞生长停滞、细胞凋亡和转移频率降低，这提示了 CSCs 的干性依赖于 STAT3 转录因子的持续性激活。Pedranzini, 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 可能在广谱癌症中对 CSCs 的存活和自我更新能力均发挥关键作用。

[0097] 如上所述，本文公开了在受试者中治疗至少一种与 STAT3 通路活性异常相关的疾病的方法。STAT3 通路活性异常可以通过磷酸化 STAT3（“pSTAT3”）或其代替物上游或下游调节子的表达来鉴定。

[0098] STAT3 通路可应答细胞因子被激活，例如 IL-6，或者被一种或多种酪氨酸激酶激活，例如，EGFR、JAKs、ABL、KDR、c-MET、SRC 和 HER2，参见，例如，图 3。STAT3 的下游效应物包括但不限于 BCL-XL、c-MYC、细胞周期蛋白 D1、VEGF、MMP-2 和存活蛋白。同上。在很多种癌症中发现 STAT3 通路是异常活化的。持续活化的 STAT3 通路可发生在一半以上的乳腺癌、肺癌、肝细胞癌、多发性骨髓瘤中和 95%以上的头颈癌中。体外和/或体内阻断 STAT3 通路引起癌细胞生长停滞、细胞凋亡以及转移频率降低。STAT3 的活化在许多自身免疫性和炎性疾病中也被证实。此外，由于已经公开了白细胞介素-6（IL-6）介导的炎症是动脉粥样硬化、外周血管疾病、冠状动脉疾病、高血压、骨质疏松症、2 型糖尿病和痴呆的共同致病来源，且 gp130-JAKS-STATs 已经公开是 IL-6 激活的主要途径，抑制 STAT3 通路可能也会治疗或预防这些疾病。（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., etal. Neurology, 2003. 61(1): p. 76-80）

[0099] 在一些实施方案中，所述至少一种紊乱可选自与 STAT3 通路活性异常相关的癌症，如在胰腺癌细胞中检测到活化的 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）。

[00100] 在一些实施方案中，所述至少一种紊乱可以选自与异常 STAT3 途径活性有关的自身免疫性疾病和与异常 STAT3 途径活性有关的炎性疾病。 在一些实施方案中，与异常 STAT3 途径活性有关的疾病可以选自炎症性肠病、关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、哮喘、过敏和系统性红斑狼疮。

[00101] 在一些实施方案中，所述至少一种紊乱可以选自与异常 STAT3 途径活性有关的 CNS 疾病。 在一些实施方案中，CNS 疾病可以选自自身免疫脱髓鞘障碍、阿尔茨海默氏症、中风、局部缺血再灌注损伤和多发性硬化症。 在一些实施方案中，所述至少一种紊乱选自由炎症引起并与异常 STAT3 途径活性有关的疾病。 在一些实施方案中，由炎症和相关的异常 STAT3 途径活性引起的疾病可以选自外周血管疾病、冠状动脉疾病、高血压、骨质疏松症、2 型糖尿病和痴呆。

[00102] 如上面所讨论的，CSCs 是癌细胞的亚群（发现于实体瘤或血液癌症中），具有与干细胞通常相关的特征。这些细胞在化疗减少非干普通癌细胞后生长更快，这可能是导致癌症在化疗后频繁复发的机制。与非致瘤的大部分癌细胞相反，CSCs 是致瘤的（形成肿瘤的）。在人急性髓性白血病中，这些细胞的比例低于万分之一。Bonnet, D. and J. E. Dick. Nat. Med., 1997. 3(7): p. 730-37。

[00103] 在试验初期，癌症治疗的效力通常通过它们所消灭的肿瘤块的数量和大小来测定。由于 CSCs 形成肿瘤细胞群的非常小的比例并且与其分化后代相比具有显著不同的生物学特征，所以肿瘤块的测定可能不能用于特异性地作用于 CSCs 的药物的选择。实际上，CSCs 对放射是有抗性的，并且对化学治疗药物和靶向药物是难治疗的。正常的人体干细胞天然地对化疗药物耐药——它们具有多种使药物外排的泵（例如，多药耐药蛋白泵）、更高的 DNA 修复能力以及具有缓慢的细胞更新速率（化疗药物天然地靶向作用于快速复制的细胞）。CSCs 是正常干细胞的突变副本，它们也可以具有使其历经治疗而存活的类似功能。换言之，常规的化学治疗杀死分化的（或正在分化的）细胞，这些细胞形成肿瘤的主体但不能产生新的肿瘤细胞。例如，图 2。产生新的肿瘤细胞的 CSCs 群体则能够保持不变从而引起疾病复发。而且，用化疗药物进行治疗后可能仅剩下对化疗耐药的 CSCs，增加了后续肿瘤对化疗耐药的可能性。另外，目前也已经证明癌症干细胞对放射治疗(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。

[00104] 因为存活的 CSCs 可以重新产生肿瘤并引起复发，所以针对 CSCs 的抗癌疗法对治疗恶性肿瘤有很大的希望。Jones RJ *et al*., J Natl Cancer Inst. 2004; 96(8):583-585。通过 CSCs 靶向治疗途径可治疗具有侵袭性的不可切除的肿瘤患者和难治性或复发性肿瘤患者以及预防肿瘤转移和复发。因此，靶向 CSCs 途径的特殊疗法的开发有望延长癌症患者的生存期以及改善癌症患者的生活质量，尤其是对于发生癌症转移的那些患者。

[00105] 近来的研究已经揭示了癌症干细胞（CSCs）能再生肿瘤（如图 1）。揭示了这些癌症干细胞在功能上与肿瘤继续的恶性生长、转移、复发和对癌症药物耐药相关。癌症干细胞及其分化后代显示具有显著不同的生物学特征。它们在肿瘤中作为独特的、但是稀少的群体持续存在。常规的癌症药物筛选依赖于测定肿瘤块的量，因此不可能鉴定出特异性地作用于干细胞的药物。事实上，已经揭示癌症干细胞对标准的化学治疗耐药并且在标准的化疗治疗后富集，参见，例如，图 2。这导致难治的癌症和癌症复发。也已经证明 CSCs 对放疗有抗性。Baumann, M., *et al*. Nat. Rev. Cancer, 2008. 8(7): p. 545-54。已报

道的已经从中分离出癌症干细胞的癌症类型包括胰腺癌、乳腺癌、头癌、颈癌、肺癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、卡波西肉瘤、尤因肉瘤、肝癌、成神经管细胞瘤、脑肿瘤和白血病。STAT3 已被鉴定为是癌症干细胞存活和自我更新的因子。因此，STAT3 抑制剂能够杀死癌症干细胞和/或抑制癌症干细胞的自我更新。根据一些实施方案，癌症干细胞是指具有自我更新能力和致瘤性的癌症干细胞的微群体。在前期的研究中，已证明式（I）化合物能有效抑制 STAT3 通路，从而抑制 CSCs 生长和存活，在临床试验中，式（I）化合物能用于治疗晚期癌症患者。本发明在前期试验的基础上，首次意外地发现，式（I）化合物、低剂量的吉西他滨和紫杉醇的新型药物组合也能有效治疗晚期癌症患者，尤其先前治疗失败后的转移性胰腺癌患者。而在此之前，从未报道过包含低剂量吉西他滨和紫杉醇的联合化疗方案能有效用于晚期胰腺癌患者的治疗。因此，本发明为改善晚期尤其是一线治疗失败后的转移性胰腺癌患者的生存提供了新的选择。

[00106] 本文公开了抑制、减少和/或减弱癌症干细胞存活和/或自我更新的方法，其包含施用治疗有效量的式（I）化合物联合低剂量的吉西他滨。本文还公开了抑制、减少和/或减弱癌症干细胞存活和/或自我更新的方法，其包含施用治疗有效量的式（I）化合物联合治疗有效量的紫杉醇。本文还公开了抑制、减少和/或减弱癌症干细胞存活和/或自我更新的方法，其包含施用治疗有效量的式（I）化合物联合低剂量的吉西他滨和治疗有效量的紫杉醇。在一些实施方案中，所述式（I）化合物包括在药物组合物中。

[00107] 本文公开了治疗至少一种对常规化疗和/或靶向治疗难治的受试者癌症的方法，其包含施用治疗有效量的式（I）化合物联合低剂量的吉西他滨。本文公开了治疗至少一种对常规化疗和/或靶向治疗难治的受试者癌症的方法，其包含施用治疗有效量的式（I）化合物联合治疗有效量或低剂量的每周施用的紫杉醇。本文公开了治疗至少一种对常规化疗和/或靶向治疗难治的受试者癌症的方法，其包含施用治疗有效量的式（I）化合物联合低剂量的吉西他滨和治疗有效量或低剂量的每周施用的紫杉醇。在各种的实施方案中，所述式（I）化合物包括在药物组合物中。

[00108] 本文公开了治疗或预防受试者癌症复发或转移的方法，其包含施用治疗有效量的式（I）化合物联合低剂量的吉西他滨。本文还公开了治疗或预防受试者癌症复发或转移的方法，其包含施用治疗有效量的式（I）化合物联合治疗有效量或低剂量的每周施用的紫杉醇。本文还公开了治疗或预防受试者癌症复发或转移的方法，其包含施用治疗有效量的式（I）化合物联合低剂量的吉西他滨和治疗有效量或低剂量的每周施用的紫杉醇。

在不同实施方案中，所述式（I）化合物包括在药物组合物中。在不同实施方案中，受试者是先前治疗失败后的胰腺癌患者。在不同实施方案中，受试者是先前治疗失败后的转移性胰腺癌患者。

[00109] 本文公开了治疗受试者癌症的方法，其包含施用治疗有效量的式（I）化合物联合低剂量的吉西他滨。本文公开了治疗受试者癌症的方法，其包含施用治疗有效量的式（I）化合物联合治疗有效量或低剂量的每周施用的紫杉醇。本文公开了治疗受试者癌症的方法，其包含施用治疗有效量的式（I）化合物联合低剂量的吉西他滨和治疗有效量或低剂量的每周施用的紫杉醇。在不同实施方案中，所述式（I）化合物包括在药物组合物中。

[00110] 本文公开了一种药物组合物在治疗受试者癌症的方法中的用途，该组合物包含治疗有效量的式（I）化合物、低剂量的吉西他滨和治疗有效量或低剂量的每周施用的紫杉醇。所述式（I）化合物以 80-960mg 的剂量每日施用。所述紫杉醇可以 10-100mg/m^2 每周施用。所述吉西他滨可以 100-800mg/m^2 每周施用。在一些优选方案中，所述式（I）化合物以大约 80mg 到大约 480mg 范围的总日剂量施用。在一些优选方案中，所述紫杉醇以 40-80mg/m^2 每周施用。在一些优选方案中，所述吉西他滨以 100-600mg/m^2 每周施用。在一些实施方案中，所述受试者是先前治疗失败后的胰腺癌患者。在不同实施方案中，受试者是先前治疗失败后的转移性胰腺癌患者。

[00111] 在一些实施方案中，癌症可以是晚期的、转移的、不可切除的、难治的、或复发的。在一些实施方案中，癌症可以是胰腺癌。在一些实施方案中，癌症可以是先前治疗后进展的胰腺癌。在一些实施方案中，胰腺癌可以是胰腺腺癌。在一些实施方案中，胰腺癌可以是胰腺导管腺癌。在一些实施方案中，癌症可以是转移性胰腺癌。在一些实施方案中，癌症是先前治疗后进展的转移性胰腺癌。在一些实施方案中，癌症可以是与活化 pSTAT3 过度表达相关的。在一些实施方案中，癌症可以是与核 β-catenin 定位相关的。

实施例

[00112] 以下提供实施例以进一步说明本发明的不同特征。这些实施例还说明了实施本发明的有用方法。这些实施例不限制要求保护的发明。

[00113] 本文公开了给有此需要的受试者施用低剂量的吉西他滨、每周施用的紫杉醇、和式（I）化合物的方法。

实施例 1

[00114] 对式（I）化合物 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、吉西他滨以及 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9 二酮和吉西他滨的组合进行研究。具体而言，将载体对照、2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮（100mg/kg，PO，bid）、吉西他滨（Gemzar，80mg/kg，IV，q3d）或 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和吉西他滨的组合施用于具有人类胰腺癌（Panc-1）的免疫抑制小鼠。治疗期间定期评估肿瘤大小。每个点代表五个肿瘤的平均值±SEM。如图 4 所示，虽然 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮或吉西他滨在抑制肿瘤生长中显示出一定效果，但该组合显著降低小鼠模型中的肿瘤生长。

实施例 2

[00115] 在癌症异种移植物模型中检测在联合和不联合紫杉醇时式（I）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志物的作用。

[00116] 将人类癌细胞皮下植入 5-7 周龄无胸腺裸鼠的右侧腹部。当肿瘤大小达到 200mm^3 时，用 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮（例如以 50mg/kg（BID）通过口服灌胃（n = 3 / 组））、紫杉醇、或 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮联合紫杉醇治疗动物。第一次给药后 24 小时收取肿瘤。

[00117] 将收取的组织在 3.7%的中性缓冲的甲醛中在 4℃下固定过夜。石蜡包埋。切成大约 5 微米，并固定到带正电荷的载玻片上。经烘烤和脱石蜡后，将具有肿瘤或对照的组织的载玻片在 10mM 柠檬酸钠（pH 6.0）中孵育 10 分钟。抗原修复后，用一抗 P-STAT3（兔源，Cell Signaling，1：100），β-catenin（鼠源，Santa Cruz，1:400）在 4℃下标记载玻片过夜，然后用 Alexa Fluor 荧光染料缀合的二抗（1:500，Invitrogen）。封片后，在 Zeiss 荧光显微镜 20x 物镜下检测具有 Prolong 封片介质的含 DAPI（Invitrogen）的载玻片，并用 Zen 软件进行分析。

[00118] 如图 5 所示，紫杉醇单药会导致干细胞标志物增强的染色，2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮单药能显著降低干细胞标志物 p-STAT3 和 β-catenin 两者的表达，当 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮与紫杉醇联合时，干细胞标志物表达降到更低。

实施例 3

[00119] 在一 II/III 期延伸的开放标签的国际多中心试验中，研究式（I）化合物，2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮联合紫杉醇和低剂量吉西他滨对先前治疗失败的晚期胰腺癌患者的作用效果。

[00120] 在该临床研究中，观察 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮联合每周施用的紫杉醇和低剂量吉西他滨在先前治疗失败的晚期胰腺癌患者中的抗肿瘤活性以及安全性。患者既往接受过至少一线系统治疗且失败，出现影像学疾病进展。先前治疗包括吉西他滨为基础的单药或联合化疗，和/或 FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX 化疗。

[00121] 入组的患者在每 4 周（28 天）为 1 个治疗周期中，接受 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮每日口服给药，240 mg，每日 2 次（每日总剂量为 480 mg），联合紫杉醇和低剂量吉西他滨治疗，第 1 个治疗周期第 1 天开始给予紫杉醇 80 mg/m^2 IV，随后给予吉西他滨 600 mg/m^2 IV，每 28 天治疗周期中第 1，8，15 天给药，一旦发生药物毒性反应，可以进行剂量调整（减低或停药）。

[00122] 按照 RECIST 1.1 标准评价肿瘤的缓解与进展情况。评估 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮联合紫杉醇和低剂量吉西他滨的抗肿瘤活性。

[00123] 在已入组的晚期胰腺癌患者中，1 例患者在入组前曾行三线化疗（一线吉西他滨+替吉奥；二线吉西他滨；三线阿维鲁单抗）并发生疾病进展，入组治疗后，第一次评估（自随机化进入试验后 8 周）靶病灶缩小 9.1%，肿瘤评效 SD（疾病稳定），第二次评估（自随机化进入试验后 20 周）靶病灶缩小 41%，肿瘤评效达到 PR（部分应答），非靶病灶明显缩小；1 例患者入组前曾行一线化疗（卡培他滨+替吉奥）并发生疾病进展，入组治疗后，第一次评估（自随机化进入试验后 8 周）靶病灶缩小 25.6%，肿瘤评效 SD，非靶病灶明显缩小。两名患者当前仍在接受方案治疗。

[00124] 在接受治疗的所有患者中观察到的与 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮相关的不良事件主要是胃肠道不良事件（如腹泻、便秘、恶心、呕吐等），该联合用药方案未增加患者毒副作用，安全性良好。

[00125] 该试验表明，2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮联合紫杉醇以及低剂量吉西他滨具有良好的协同作用，在先前治疗失败的转移性胰腺癌患者中，2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮（240mg BID）联合每周 80 mg/m^2 IV 紫杉醇以及吉西他滨 600 mg/m^2 IV 是安全的、耐受的，且具有良好的抗肿瘤活性。

[00126] 从详细的说明书可知本文公开的许多特征和优势是显而易见的，因此所附权利要求旨在覆盖所有落入本文公开的真实精神和范围之内的这些特征和优势。此外，由于本领域技术人员将容易想到许多修改和变化，所以不希望限制本文公开为相应示出和描述精确的构成和操作，所有合适的修改和等同物可被诉诸为落入本发明的范围之内。

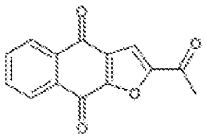
[00127] 除非本文另作定义，本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员的通常理解相同的意义。本文引用的方法可以在公开的特定顺序以外，以任何合乎逻辑可能的顺序实施。

通过引用引入

[00128] 本公开对其他文件如专利、专利申请、专利公开、期刊、书记、论文、网站内容进行了参考和引用，此处通过引用引入为所有目的整体引入所有这些文献。所述的本文以引用引入的任何材料或者其一部分与本文存在的定义、声明或明确阐述的其他公开材料冲突的，仅引入引用材料与本公开内容之间不冲突的内容。发生冲突时，冲突应当以有利于本公开作为优选公开来解决。

权 利 要 求 书

1. 一种药物组合物在治疗化疗难治性胰腺癌中的用途，所述组合物包含治疗有效量的式（I）化合物：


（I），

或其药学可接受的盐或溶剂化物，

低剂量的吉西他滨或其药学可接受的盐或溶剂化物，和

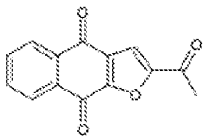
治疗有效量的每周施用的紫杉醇或其药学可接受的盐或溶剂化物，

其中，

治疗有效量的式（I）化合物或其药学可接受的盐或溶剂化物以约 80-960mg 的剂量每日施用，低剂量的吉西他滨或其药学可接受的盐或溶剂化物以约 100-800mg/m^2 每周输注施用，治疗有效量的紫杉醇或其药学可接受的盐或溶剂化物以约 10-100mg/m^2 每周输注施用。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，所述胰腺癌对常规化疗有耐药性。

3. 一种药物组合物在使先前治疗失败的受试者胰腺癌对化疗方案再敏感的方法中的用途，所述组合物包含治疗有效量的式（I）化合物：


（I），

或其药学可接受的盐或溶剂化物，

低剂量的吉西他滨或其药学可接受的盐或溶剂化物，和

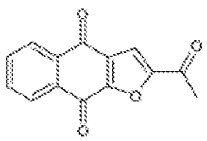
治疗有效量的紫杉醇或其药学可接受的盐或溶剂化物，

其中，

治疗有效量的式（I）化合物或其药学可接受的盐或溶剂化物以约 80-960mg 的剂量每日施用，低剂量的吉西他滨或其药学可接受的盐或溶剂化物以约 100-800mg/m^2 每周输注施用，治疗有效量的紫杉醇或其药学可接受的盐或溶剂化物以约 10-100mg/m^2 每周输注施用。

4. 一种药物组合物在同时抑制、减少和/或减弱选自胰腺癌受试者的癌症干细胞和异质性癌细胞的存活和/或增殖的方法中的用途，所述组合物包含：

治疗有效量的式（I）化合物


（I），

或其药学可接受的盐或溶剂化物，

低剂量的吉西他滨或其药学可接受的盐或溶剂化物，和

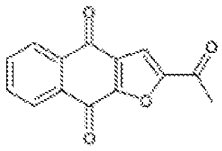
治疗有效量的紫杉醇或其药学可接受的盐或溶剂化物，

其中，

治疗有效量的式（I）化合物或其药学可接受的盐或溶剂化物以约 80-960mg 的剂量每日施用，低剂量的吉西他滨或其药学可接受的盐或溶剂化物以约 100-800mg/m^2 每周输注施用，治疗有效量的紫杉醇或其药学可接受的盐或溶剂化物以约 10-100mg/m^2 每周输注施用。

5. 一种药物组合物在治疗或预防受试者癌症复发或转移的方法中的用途，所述组合物包含：

治疗有效量的式（I）化合物：



（I），

或其药学可接受的盐或溶剂化物，

低剂量的吉西他滨或其药学可接受的盐或溶剂化物，和

治疗有效量的紫杉醇或其药学可接受的盐或溶剂化物，

其中，

治疗有效量的式（I）化合物或其药学可接受的盐或溶剂化物以约 80-960mg 的剂量每日施用，低剂量的吉西他滨或其药学可接受的盐或溶剂化物以约 100-800mg/m^2 每周输注施用，治疗有效量的紫杉醇或其药学可接受的盐或溶剂化物以约 10-100mg/m^2 每周输注施用。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的用途，所述癌症是晚期的、转移的、不可切除的、难治的、或复发的化疗耐药性癌症。

7. 根据权利要求 1-5 任一项所述的用途，所述癌症是胰腺癌。

8. 据权利要求 1-5 任一项所述的用途，其中所述受试者是先前化疗后失败的胰腺癌患者。

9. 根据权利要求 1-5 任一项所述的用途，其中所述受试者是先前治疗后进展的转移性胰腺癌患者。

10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的用途，其中所述式（I）化合物、低剂量的吉西他滨、与紫杉醇可被同时地、分别地、和/或依次地给患者施用。

11. 根据权利要求 1-9 任一项所述的用途，其中所述式（I）化合物以大约 80-480mg 的剂量每日施用。

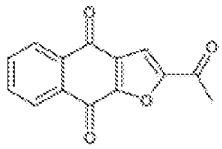
12. 根据权利要求 1-9 任一项所述的用途，其中所述式（I）化合物以分次剂量施用。

13. 根据权利要求 1-9 任一项所述的用途，其中所述式（I）化合物以大约 240 mg 的剂量每日两次施用。

14. 根据权利要求 1-9 任一项所述的用途，其中吉西他滨以约 600mg/m^2，约 550mg/m^2，约 500mg/m^2，约 450mg/m^2，约 400mg/m^2，约 300mg/m^2，约 200mg/m^2 或约 100mg/m^2 每周输注施用。

15. 根据权利要求 1-9 任一项所述的用途，其中紫杉醇以约 80 mg/m^2，约 70 mg/m^2，约 60 mg/m^2，约 50 mg/m^2，约 40 mg/m^2，约 30 mg/m^2，约 20 mg/m^2，或约 10 mg/m^2 每周输注施用。

16. 一种试剂盒，其包含至少一种式（I）化合物：


（I），

至少一种吉西他滨，和

至少一种紫杉醇。