

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 3 月 19 日 (19.03.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/052575 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/519 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/105250

(22) 国际申请日: 2019 年 9 月 11 日 (11.09.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811060976.2 2018年9月12日 (12.09.2018) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 唐蜜 (TANG, Mi); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 邓智临 (DENG, Zhilin); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 廖成 (LIAO, Cheng); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 杨昌永 (YANG, Changyong); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 张连山 (ZHANG, Lianshan); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则4.17(ii))
- 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) Title: USE OF COMBINATION OF JAK KINASE INHIBITOR AND EGFR INHIBITOR IN PREPARATION OF MEDICAMENT FOR TREATING TUMOR DISEASES

(54) 发明名称: JAK激酶抑制剂与EGFR抑制剂联合在制备治疗肿瘤疾病的药物中的用途

(57) Abstract: Use of a combination of a JAK kinase inhibitor and a human epidermal growth factor receptor EGFR inhibitor in preparation of a medicament for preventing or treating tumor diseases.

(57) 摘要: JAK 激酶抑制剂与人表皮生长因子受体 EGFR 抑制剂联合在制备预防或治疗肿瘤疾病的药物中的用途。



WO 2020/052575 A1

JAK 激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂联合在制备治疗肿瘤疾病的药物中的用途

本申请要求申请日为 2018 年 9 月 12 日的中国专利申请 CN201811060976.2 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开属于医药领域, 涉及 JAK 激酶抑制剂与人表皮生长因子受体抑制剂(EGFRi)联合在制备预防或治疗肿瘤疾病的药物中的用途。

背景技术

非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌的 85%, 约 75%的 NSCLC 患者发现时已处于中晚期, 5 年生存率很低。对于晚期或转移性 NSCLC 患者选择合适的系统性治疗方式仍在临床上存在很大的需求。NSCLC 又可分为鳞状细胞癌与非鳞状细胞癌。非鳞状细胞癌包括腺癌、大细胞癌及其他亚型细胞癌。非鳞状细胞癌患者再按照有无驱动突变基因(EGFR 突变或 ALK 基因重排)进一步分类。

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)是跨膜蛋白酪氨酸激酶erbB受体家族的一员。通过与其配体-例如表皮生长因子(EGF)的结合, EGFR在细胞膜上可以形成同源二聚体, 或者与家族中其他的受体(比如erbB2, erbB3, 或erbB4)形成异源二聚体。这些二聚体的形成, 可引起EGFR细胞内关键的酪氨酸残基磷酸化, 从而激活细胞内多个下游的信号通路。这些细胞内信号通路在细胞增殖、生存及抗凋亡中起重要作用。EGFR信号传导通路失调, 包括配体及受体的表达增高、EGFR基因扩增以及突变等, 可促进细胞向恶性转化, 并在肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移以及血管形成中起重要作用。EGFR的过度表达已在许多人类恶性疾病中报道, 包括膀胱癌、脑肿瘤、头颈癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌和肾脏癌。在许多情况下, EGFR的过度表达与患者的预后不良有关。

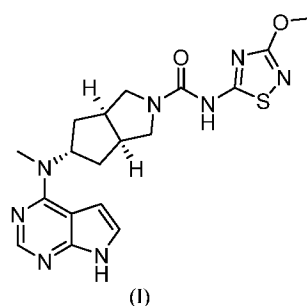
Janus 激酶(JAK)是一类酪氨酸激酶, 包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 四个成员。JAKs 在多种细胞因子的信号传导过程中发挥重要作用。JAK1、JAK2 及 TYK2 广泛存在于各种组织和细胞中, 而 JAK3 主要分布于淋巴细胞中。JAK3 能与细胞因子受体共有的 γ 链(Fc γ)特异性非共价结合, JAK1 则与 beta 链相结合, 两者共同为 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9 和 IL-15 细胞因子所激活。JAK2 在促红细胞生成素(EPO)信号通路中起到重要作用,

包括促红细胞分化和激活信号转导和转录激活子(Signal Transducer and Activator of Transcription, STAT)。

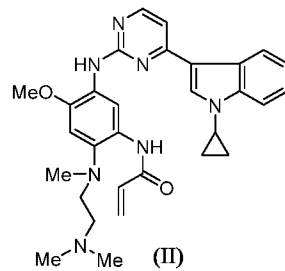
JAK-STAT 信号转导途径是蛋白质之间的相互作用的细胞中的一个链, 并参与例如进程免疫, 细胞分裂, 细胞死亡和肿瘤形成。该途径将信息从细胞外的化学信号传递到细胞核, 从而通过称为转录的过程激活基因。JAK-STAT 信号传导有三个关键部分: Janus 激酶 (JAK), 信号转导和转录蛋白激活因子 (STATs), 以及受体 (结合化学信号)。破坏的 JAK-STAT 信号传导可导致多种疾病, 例如皮肤病, 癌症和影响免疫系统的病症 (Science. 296 (5573): 1653-5)。由于 JAK-STAT 信号传导可以允许参与细胞分裂的基因的转录, 过量 JAK-STAT 信号传导的一个潜在影响是癌症形成。高水平的 STAT 激活与癌症有关, 特别是, 大量的 STAT3 和 STAT5 激活主要与更危险的肿瘤相关(British Journal of Cancer. 113 (3): 365-371.)。越来越多的证据表明, 通过 JAK-STAT (信号转导和转录激活因子) 途径发出信号可能是 EGFR 突变 NSCLC 患者对 EGFR TKI 治疗耐药的一个因素。因此, 阻断 JAK 和 EGFR 活性可以在一些患者中提供改善的靶向治疗益处。

现有技术公开了一些 CDK 激酶抑制剂与 EGFR 激酶抑制剂的联用, 具体的, 文献 Synergistic anti-tumor effect of combined inhibition of EGFR and JAK/STAT3 pathways in human ovarian cancer 中公开一种 JAK2 抑制剂 AZD1480 联用吉非替尼对于卵巢癌治疗表现出协同效果。

WO2013091539 提供了一种有效的 JAK 激酶抑制剂, 其结构如式 I 所示, WO2014194741 公开了式 I 所示 JAK 激酶抑制剂的硫酸氢盐,



WO2016054987A 公开了一种结构如式 (II) 所示的 4-取代-2-(N-(5-烯丙酰胺基)苯基)氨基)嘧啶衍生物, 该化合物具有抑制 L858R EGFR 突变体、T790M EGFR 突变体和外显子 19 缺失激活突变体的活性, 可以用来治疗单独或部分地由 EGFR 突变体活性介导疾病, WO2017161937 公开了式 (II) 所示 EGFR 抑制剂的甲磺酸盐,



本公开提供了一种新的 JAK 激酶抑制剂联合 EGFR 抑制剂在制备预防或治疗非小细胞肺癌的药物中的用途。

发明内容

本公开提供一种 JAK 激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂联合在制备预防或治疗肿瘤疾病的药物中的用途。

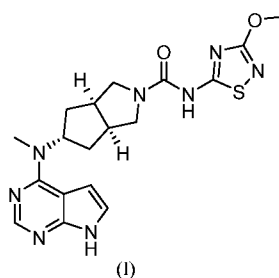
本公开所述肿瘤疾病选自乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、黑色素瘤、脑瘤、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、皮肤癌、成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、肉瘤、脂肪肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌、头颈肿瘤、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、非小细胞肺癌、胆管癌或绒毛膜上皮癌，优选非小细胞肺癌。

本公开所述 JAK 激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂联合在制备预防或治疗肿瘤疾病的药物中的用途，所述肿瘤疾病为 EGFR 突变的肿瘤疾病。

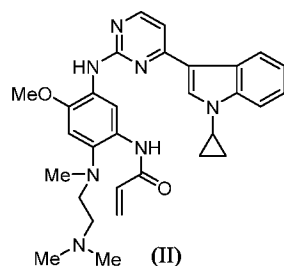
本公开所述的 EGFR 突变的肿瘤疾病优选为非小细胞肺癌，优选的 EGFR 突变体选自 L858R EGFR 突变体和/或 T790M EGFR 突变体。

在一些实施方式中，本公开所述的非小细胞肺癌选自鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌，优选非鳞状细胞癌，其中非鳞状细胞癌可以是腺癌、大细胞癌及其他亚型细胞癌。

在一些实施方式中，所述的 JAK 激酶抑制剂选自 PF-06826647、tofacitinib、SNA-125、TD-1473、upadacitinib、ilginatinib maleate、peficitinib、mometinib、panobinostat、AZD-4205、itacitinib、baricitinib、ganetespib、filgotinib、BMS-986165、PF-06700841、PF-04965842、ATI-502、ATI-501、pacritinib、ruxolitinib、WP-1066、ASN-002、INCB-054707、cerdulatinib、TG-02、fedratinib、INCB-52793、PF-06651600、ENMD-2076、TD-3504、delgocitinib、vidofludimus、delgocitinib、R-348 或式 (I) 所示化合物或其复合物或其可药用盐，优选 tofacitinib、itacitinib、AZD-4205、peficitinib、baricitinib、filgotinib、BMS-986165、PF-04965842、ruxolitinib 或式 (I) 所示化合物或其复合物或其可药用盐，最优选式 (I) 所示化合物或其复合物或其可药用盐，



在一些实施方式中,所述的 EGFR 抑制剂选自 osimertinib、gefitinib、erlotinib、olmutinib、icotinib、pyrotinib、vandetanib、brigatinib、dacomitinib、afatinib、neratinib、lapatinib、ABT-414、varlitinib、HLX-07、tesevatinib、theliatinib、epitinib succinate、S-222611、poziotinib、AST-2818、GNS-1480、mavelertinib、AP-32788、AZD-3759、nazartinib、Sym-013、tesevatinib、allitinib tosylate、tarloxotinib bromide、poziotinib、CK-101、QL-1203、JNJ-61186372、SKLB-1028、TAS-121、Hemay-020、Hemay-022、NRC-2694-A、simotinib hydrochloride、vandetanib、SPH-1188-11、GR-1401、SYN-004、ABBV-221、MP-0274、GC-1118、BPI-15000、DBPR-112、Pirotinib、PB-357、lifirafenib、SCT-200、QLNC-120、agerafenib hydrochloride 或式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐中的至少一种,优选 olmutinib、afatinib、osimertinib、CK-101、erlotinib、icotinib、gefitinib 或式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐中的至少一种,最优选式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐,



在一些实施方案中,所述 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1-1000mg,所述 EGFR 抑制剂 1-1000mg。

本公开中所述的 JAK 激酶抑制剂的剂量选自本公开

1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、

74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg、100mg、101mg、102mg、103mg、104mg、105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、110mg、111mg、112mg、113mg、114mg、115mg、116mg、117mg、118mg、119mg、120mg、121mg、122mg、123mg、124mg、125mg、126mg、127mg、128mg、129mg、130mg、131mg、132mg、133mg、134mg、135mg、136mg、137mg、138mg、139mg、140mg、141mg、142mg、143mg、144mg、145mg、146mg、147mg、148mg、149mg、150mg、151mg、152mg、153mg、154mg、155mg、156mg、157mg、158mg、159mg、160mg、161mg、162mg、163mg、164mg、165mg、166mg、167mg、168mg、169mg、170mg、171mg、172mg、173mg、174mg、175mg、176mg、177mg、178mg、179mg、180mg、181mg、182mg、183mg、184mg、185mg、186mg、187mg、188mg、189mg、190mg、191mg、192mg、193mg、194mg、195mg、196mg、197mg、198mg、199mg、200mg。

本公开所述的 EGFR 抑制剂的剂量选自 1mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、27.5mg、30mg、32.5mg、35mg、37.5mg、40mg、42.5mg、45mg、47.5mg、50mg、52.5mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg。

在一些实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1-1000mg，给药频次可以是一日一次、一日二次或一日三次，所述 EGFR 抑制剂的剂量选自 1-1000mg，给药频次可以是一日一次、一日二次或一日三次。

在一些实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1-600mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂的剂量选自 1-500mg，给药频次是一日一次。

在一些实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1-200mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂的剂量选自 1-500mg，给药频次是一日一次。

在一些实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1-100mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂的剂量选自 1-500mg，给药频次是一日一次。

在一些实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、

31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg，给药频次是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂的剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

在一些实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg，给药频次是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂的剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

在一些实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg，给药频次是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂的剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

在一些实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg，给药频次是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂的剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂是式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂是式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 1-1000mg，给药频次可以是一日一次、一日二次、或一日三次，所述 EGFR 抑制剂剂量选自 1-1000mg，给药频次可以是一日一次、一日二次、或一日三次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂是式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 1-200mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂剂量选自 1-500mg，给药频次是一日一次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂是式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂是式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂是式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂是式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

可选的实施方案中，所述 EGFR 抑制剂是式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂剂量选自 1-1000mg，给药频次可以是一日一次、一日二次、或一日三次，所述 EGFR 抑制剂是式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 1-1000mg，给药频次可以是一日一次、一日二次、或一日三次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1-200mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂是式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 1-500mg，给药频次可以是一日一次或一日二次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂是式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 55mg、110mg、220mg、

260mg，给药频次是一日一次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂是式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂是式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，所述 EGFR 抑制剂是式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂是式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，所述 EGFR 抑制剂是式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂是式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，所述 EGFR 抑制剂是式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐剂量选自 1-1000mg，给药频次可以是一日一次、一日二次或一日三次，式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐剂量选自 1-1000mg，给药频次可以是一日一次、一日二次或一日三次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂是式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，所述 EGFR 抑制剂是式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐剂量选自 1-200mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 1-500mg，给药频次可以是一日一次或一日二次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂是式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，所述 EGFR 抑制剂是式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式 (I) 所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐剂量选自 1mg、2mg、

3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，式(II)化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂是式(I)所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，所述 EGFR 抑制剂是式(II)化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式(I)所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐剂量选自 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，式(II)化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂是式(I)所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，所述 EGFR 抑制剂是式(II)化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式(I)所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐剂量选自 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，式(II)化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

可选的实施方案中，所述 JAK 激酶抑制剂是式(I)所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，所述 EGFR 抑制剂是式(II)化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐，其中式(I)所示化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐剂量选自 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg，给药频次可以是一日一次或一日二次，式(II)化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐的剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg，给药频次是一日一次。

本公开所述药物的可药用盐可以是盐酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、乙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、戊酸盐、谷氨酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、羟乙基磺酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、双羟萘酸盐、水杨酸盐、香草酸盐、扁桃酸盐、琥珀酸盐、葡萄糖酸盐、乳糖酸盐或月桂基磺酸盐等。

在一些实施方式中，所述式(I)所示化合物的可药用盐为硫酸氢盐。

在一些实施方案中，所述式(II)所示化合物的可药用盐为甲磺酸盐。

本公开所述联合的给药途径自经口给药、胃肠外给药、经皮给药，所述胃肠外给药包括但不限于静脉注射、皮下注射、肌肉注射，优选口服给药。

本公开还提供一种上述 JAK 激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂以及一种或多种药用载体、赋形剂、稀释剂的药物组合物。所述药物组合物可以制成药学上可接受的任一剂型。例如，可以配制为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、注射剂（包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液）、栓剂、吸入剂或喷雾剂。

本公开还提供了一种治疗肿瘤疾病的方法，包括向患者施用有效量上述 JAK 激酶抑制剂与有效量的上述 EGFR 抑制剂。

本公开还提供了一种用于治疗肿瘤疾病的药物中的用途的药物试剂盒，其中包装有本公开所述的 JAK 激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂的药物组合物。

本公开将 JAK 激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂联合给药，从而增强了治疗肿瘤疾病的药物中的效果。

本公开中所述的“联合”是一种给药方式，是指在一定时间期限内给予至少一种剂量的 JAK 激酶抑制剂和至少一种剂量的 EGFR 抑制剂，其中两种物质都显示药理学作用。所述的时间期限可以是一个给药周期内，优选 4 周内，3 周内，2 周内，1 周内，或 24 小时以内，更优选 12 小时以内。可以同时或依次给予 JAK 激酶抑制剂和 EGFR 抑制剂。这种期限包括这样的治疗，其中通过相同给药途径或不同给药途径给予 JAK 激酶抑制剂和 EGFR 抑制剂。

附图说明

图 1. 式 (II) 所示化合物甲磺酸盐、式 (I) 所示化合物硫酸氢盐单用或二者合用对人肺癌 H1975 裸小鼠皮下移植瘤的疗效；

图 2. 式 (II) 所示化合物甲磺酸盐、式 (I) 所示化合物硫酸氢盐对荷瘤裸小鼠体重的影响。

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本公开，本公开的实施例仅用于说明本公开的技术方案，并非限定本公开的实质和范围。

实验目的

评价式 (I) 所示化合物硫酸氢盐(实验中代号药物 A)与式 (II) 所示化合物甲磺酸盐(实验中代号药物 B)联用对人肺癌 H1975(EGFR^{L858R/T790M})裸小鼠皮下移植瘤的疗效。

药物信息

式 (I) 所示化合物硫酸氢盐采用 WO2014194741 公开的方法制备；式 (II) 所示化合物甲磺酸盐采用 WO2017161937 中公开的方法制备。均用 0.1% Tween80 和 0.5% CMC 配制并稀释。

细胞

人 H1975 肺癌细胞购自中国科学院细胞库。H1975 细胞用 10cm 培养皿贴壁培养，培养条件为 RPMI 1640 培养基中加 10%胎牛血清以及青、链霉素，于 37℃、含 5%CO₂ 空气的培养箱中培养。一周 2-3 次传代，当细胞呈指数生长期时，胰酶消化、收集细胞，计数，接种。

实验动物

BALB/c 裸小鼠，6-7 周，♀，购自上海灵畅生物科技有限公司。生产许可证号：SCXK（沪）2013-0018；动物合格证号 2013001834447。饲养环境：SPF 级。

实验步骤

裸小鼠皮下接种 5.5×10^6 人 H1975 肺癌细胞，待肿瘤生长至 100-200mm³ 后，根据肿瘤体积将动物分组(D0)。小鼠灌胃给药(i.g.)，每天 1 次(QD)或每天 2 次 (BID)；给药体积 10 mL/kg；溶剂组给予相同体积的“溶剂”(0.1% Tween80+0.5%CMC)；具体给药剂量和给药方案见表 1。每周测 2 次肿瘤体积，称小鼠体重，记录数据。

本实验动物的使用及福利遵照国际实验动物评估和认可委员会 (AAALAC) 的规定执行。每天监测动物的健康状况及死亡情况，例行检查包括观察受试物和药物对动物日常行为表现的影响如行为活动，体重变化，外观体征等。

实验指标

实验指标为考察药物对肿瘤生长的影响，具体指标为 T/C%或抑瘤率 TGI(%)。每周二次用游标卡尺测量肿瘤直径，肿瘤体积 (V) 计算公式为：

$V = 1/2 \times a \times b^2$ 其中 a、b 分别表示长、宽。

$T/C(\%) = (T - T_0) / (C - C_0) \times 100$ 其中 T、C 为实验结束时的肿瘤体积；T₀、C₀ 为实验开始时的肿瘤体积。

抑瘤率(TGI)(%)=100-T/C(%)。

当肿瘤出现消退时，抑瘤率(TGI)(%)=100-(T-T₀)/T₀ ×100。

如果肿瘤比起始体积缩小，即 T<T₀ 或 C<C₀ 时，即定义为肿瘤部分消退(PR)；如果肿瘤完全消失，即定义为肿瘤完全消退(CR)。

实验结束后，在最后 1 次给药后 2、8 小时取瘤组织，液氮速冻，-70℃保存、备用。

统计学分析

二组肿瘤体积之间比较采用双尾 Student's t 检验, $P < 0.05$ 定义为有统计学显著性差异。

结果

药物 B(5mg/kg, i.g., QD×12)抑制人肺癌 H1975(EGFR^{L858R/T790M})裸小鼠皮下移植瘤的生长, 抑瘤率为 47%; 药物 A(10、30mg/kg, i.g., BID×12)对 H1975 皮下移植瘤的抑瘤率分别为-24%、5%; 二者合用抑瘤率分别提高到 70%和 90%, 其中药物 A 30 mg/kg+药物 B 5mg/kg 合用组显著强于单药疗效 ($P < 0.01$, 与单药比较); 荷瘤小鼠对以上药物均能很好耐受, 没有明显体重减轻等症状发生。结果说明药物 A 与药物 B 合用对人肺癌 H1975 裸小鼠皮下移植瘤有协同增效作用。

表 1. 药物 A 与药物 B 单用或二者合用对人肺癌 H1975 裸小鼠皮下移植瘤的疗效

分组	给药	途径	体积 (mm ³)		体积 (mm ³)		T/C (%)	抑瘤率 (%)	P值	开始时每组动物数 (只)	结束时每组动物数 (只)
			D0	SEM	D21	SEM	D21	D21	D21		
溶剂	QD.D0-11	i.g.	110.8	±2.3	2346.3	±151.0	/	0	/	8	8
药物 B 5mg/kg	QD.D0-11	i.g.	113.8	±2.2	1295.7	±223.5	53	47	0.094	8	8
药物 A 10mg/kg	BID.D0-11	i.g.	109.5	±1.8	2876.2	±229.9	124	-24	0.516	8	8
药物 A 30mg/kg	BID.D0-11	i.g.	109.8	±3.4	2244.3	±234.0	95	5	0.889	8	8
药物 B 5mg/kg+药物 A 10mg/kg	QD.D0-11:BID.D0-11	i.g.	111.1	±2.3	785.0	±132.3	30	70	0.008	8	8
药物 B 5mg/kg+药物 A 30mg/kg	QD.D0-11:BID.D0-11	i.g.	111.0	±2.4	340.1	±30.7	10	90	**0.001	8	8

D0: 第一次给药时间; P 值指与溶剂相比; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与药物 B 5mg/kg 比较。

结论

式(II)所示化合物甲磺酸盐(5mg/kg, i.g., QD×12)抑制人肺癌 H1975 (EGFR^{L858R/T790M})裸小鼠皮下移植瘤的生长; 式(I)所示化合物硫酸氢盐(10、30mg/kg, i.g., BID×12)对 H1975 皮下移植瘤没有明显疗效; 二者合用抑瘤率显著提高($P < 0.01$)。荷瘤小鼠对以上药物均能很好耐受。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式, 但是本领域的技术人员应当理解, 这些仅是举例说明, 在不背离本发明的原理和实质的前提下, 可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此, 本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1、一种 JAK 激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂联合在制备预防或治疗肿瘤疾病的药物中的用途。

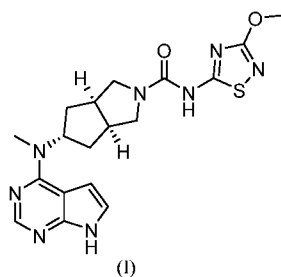
2、根据权利要求 1 所述的用途，所述肿瘤疾病选自乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、黑色素瘤、脑瘤、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、皮肤癌、成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、肉瘤、脂肪肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌、头颈肿瘤、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、非小细胞肺癌、胆管癌或绒毛膜上皮癌，优选非小细胞肺癌。

3、根据权利要求 1 所述的用途，所述的肿瘤疾病为 EGFR 突变的肿瘤疾病。

4、根据权利要求 3 所述的用途，所述的 EGFR 突变的肿瘤疾病为非小细胞肺癌，优选的 EGFR 突变体选自 L858R EGFR 突变体和/或 T790M EGFR 突变体。

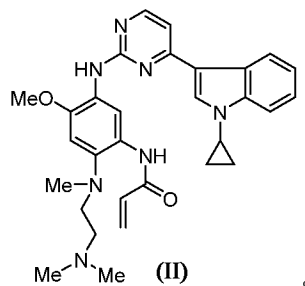
5、根据权利要求 2 所述的用途，所述的非小细胞肺癌选自鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌，优选非鳞状细胞癌。

6、根据权利要求 1-5 任一项所述的用途，所述的 JAK 激酶抑制剂选自 PF-06826647、tofacitinib、SNA-125、TD-1473、upadacitinib、ilginatinib maleate、peficitinib、mometinib、panobinostat、AZD-4205、itacitinib、baricitinib、ganetespib、filgotinib、BMS-986165、PF-06700841、PF-04965842、ATI-502、ATI-501、pacritinib、ruxolitinib、WP-1066、ASN-002、INCB-054707、cerdulatinib、TG-02、fedratinib、INCB-52793、PF-06651600、ENMD-2076、TD-3504、delgocitinib、vidofludimus、delgocitinib、R-348 或式 (I) 所示化合物或其复合物或其可药用盐，优选 tofacitinib、itacitinib、AZD-4205、peficitinib、baricitinib、filgotinib、BMS-986165、PF-04965842、ruxolitinib 或式 (I) 所示化合物或其复合物或其可药用盐，最优选式 (I) 所示化合物或其复合物或其可药用盐，



7、根据权利要求 1-5 任一项所述的用途，所述的 EGFR 抑制剂选自 osimertinib、

gefitinib、erlotinib、olmutinib、icotinib、pyrotinib、vandetanib、brigatinib、dacomitinib、afatinib、neratinib、lapatinib、ABT-414、varlitinib、HLX-07、tesevatinib、theliatinib、epitinib succinate、S-222611、poziotinib、AST-2818、GNS-1480、mavelertinib、AP-32788、AZD-3759、nazartinib、Sym-013、tesevatinib、allitinib tosylate、tarloxotinib bromide、poziotinib、CK-101、QL-1203、JNJ-61186372、SKLB-1028、TAS-121、Hemay-020、Hemay-022、NRC-2694-A、simotinib hydrochloride、vandetanib、SPH-1188-11、GR-1401、SYN-004、ABBV-221、MP-0274、GC-1118、BPI-15000、DBPR-112、Pirrotinib、PB-357、lifirafenib、SCT-200、QLNC-120、agerafenib hydrochloride 或式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐中的至少一种, 优选 olmutinib、afatinib、osimertinib、CK-101、erlotinib、icotinib、gefitinib 或式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐中的至少一种, 最优选式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐,



8、根据权利要求 1-7 任一项所述的用途, 所述的 JAK 激酶抑制剂的剂量选自 1-1000mg, 优选 1-600mg, 给药频次为一日一次、一日二次或一日三次; EGFR 抑制剂的剂量范围选自 1-1000mg, 优选 1-500mg, 给药频次为一日一次、一日二次或一日三次。

9、根据权利要求 8 所述的用途, 所述的 JAK 激酶抑制剂给药频次为一日一次或一日两次, 给药剂量选自 1-600mg; EGFR 抑制剂给药频次我一日一次, 给药剂量选自 55mg、110mg、220mg、260mg。

10、根据权利要求 6、8-9 任一项所述的用途, 所述式 (I) 所示化合物的可药用盐为硫酸氢盐。

11、根据权利要求 7、8-9 任一项所述的用途, 所述式 (II) 所示化合物的可药用盐为甲磺酸盐。

12、一种药物组合物, 包含权利要求 1-11 任一项所述的 JAK 激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂, 以及一种或多种可药用载体、赋形剂、稀释剂。

13、一种药物试剂盒, 其特征在于包含权利要求 12 所述的药物组合物。

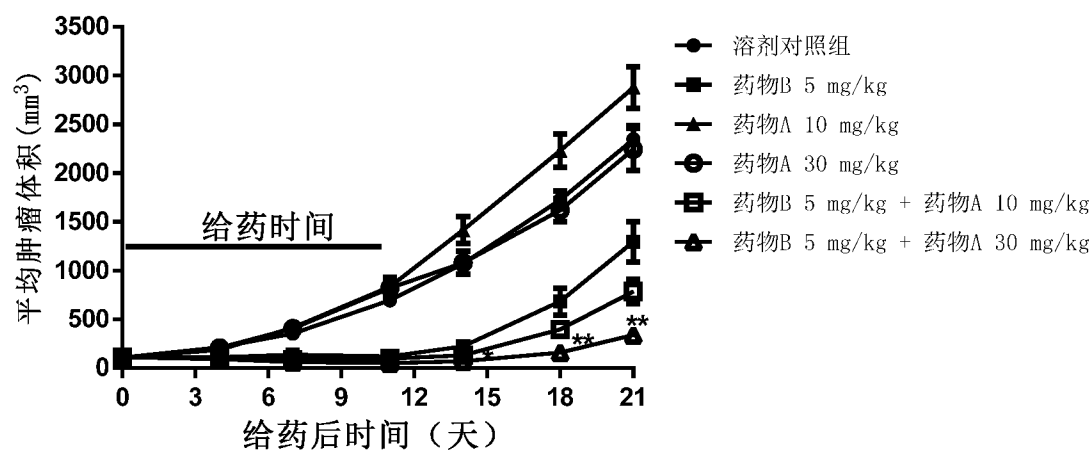


图 1

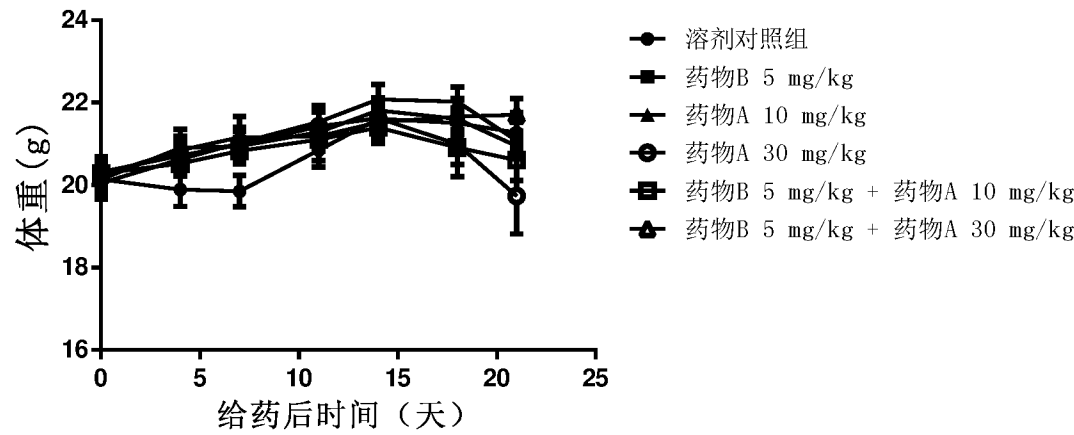


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/105250

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; CPRSABS; CNTXT; TWTXT; CNKI; 读秀; DUXIU; DWPI; EPODOC; CA; NCBI; VEN: 人表皮生长因子, 酪氨酸激酶, 癌, 肿瘤, 替尼, 结构式, epidermal growth factor receptor, EGFR, JAK, cancer, tumor, neoplasm

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016054987 A1 (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD.; JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 14 April 2016 (2016-04-14) claims 1-49, and embodiment 26	1-13
Y	CN 103415520 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.; SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 27 November 2013 (2013-11-27) embodiment 34, and description, page 14, structure 34, paragraphs [0131], [0140], [0143] and [0146]	1-13
X	WEN, Wei et al. "Synergistic Anti-tumor Effect of Combined Inhibition of EGFR and JAK/STAT3 Pathways in Human Ovarian Cancer" <i>Molecular Cancer</i> , 31 December 2015 (2015-12-31), ISSN: 1476-4598, page 2, right column, the last paragraph	1-3, 7-9, 12, 13
Y	WEN, Wei et al. "Synergistic Anti-tumor Effect of Combined Inhibition of EGFR and JAK/STAT3 Pathways in Human Ovarian Cancer" <i>Molecular Cancer</i> , 31 December 2015 (2015-12-31), ISSN: 1476-4598, page 2, right column, the last paragraph	4-6, 10, 11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 December 2019

Date of mailing of the international search report

23 December 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/105250

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2016054987	A1	14 April 2016	JP	2017532326	A	02 November 2017
				RU	2702631	C2	09 October 2019
				US	2017313714	A1	02 November 2017
				EP	3205650	A1	16 August 2017
				US	2019100528	A1	04 April 2019
				TW	201613875	A	16 April 2016
				BR	112017006713	A2	26 December 2017
				US	10259820	B2	16 April 2019
				CN	106661000	A	10 May 2017
				AU	2015330506	A1	06 April 2017
				RU	2017114687	A	20 November 2018
				CN	106661000	B	09 April 2019
				US	10428081	B2	01 October 2019
				ZA	201701465	B	28 August 2019
				RU	2017114687	A3	31 January 2019
				KR	20170118681	A	25 October 2017
				MX	2017004234	A	08 June 2017
				CA	2959194	A1	14 April 2016
				EP	3205650	A4	26 September 2018
CN	103415520	A	27 November 2013	MX	2014007033	A	16 September 2014
				DK	2796460	T3	27 August 2018
				EP	2796460	B1	04 July 2018
				LT	2796460	T	10 October 2018
				US	2018222912	A1	09 August 2018
				MX	358679	B	31 August 2018
				WO	2013091539	A1	27 June 2013
				CN	103415520	B8	05 April 2017
				HR	P20181201	T1	19 October 2018
				AU	2012357296	A1	03 July 2014
				SI	2796460	T1	30 October 2018
				JP	6075736	B2	08 February 2017
				PT	2796460	T	05 November 2018
				HK	1187615	A1	02 June 2017
				EP	2796460	A4	20 May 2015
				US	10428074	B2	01 October 2019
				BR	112014014325	A2	13 June 2017
				CN	103415520	B	20 January 2016
				KR	20140103300	A	26 August 2014
				US	2014336207	A1	13 November 2014
				RU	2014128307	A	10 February 2016
				TW	I601728	B	11 October 2017
				RU	2618673	C2	10 May 2017
				US	9527851	B2	27 December 2016
				PL	2796460	T3	31 December 2018
				EP	2796460	A1	29 October 2014
				AU	2012357296	B2	13 April 2017
				TW	201326176	A	01 July 2013
				JP	2015500845	A	08 January 2015
				HU	E039111	T2	28 December 2018
				ES	2682755	T3	21 September 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/105250

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		RS 57621 B1	30 November 2018
		BR 112014014325 A8	13 June 2017
		US 2017044171 A1	16 February 2017
		CA 2857977 A1	27 June 2013

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/105250

A. 主题的分类

A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS; CPRSABS; CNTXT; TWXT; CNKI; 读秀; DWPI; EPDOC; CA; NCBI; VEN:人表皮生长因子, 酪氨酸激酶, 癌, 肿瘤, 替尼, 结构式, epidermal growth factor receptor, EGFR, JAK, cancer, tumor, neoplasm

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO 2016054987 A1 (上海翰森生物医药科技有限公司; 江苏豪森药业集团有限公司) 2016年 4月 14日 (2016 - 04 - 14) 实施例26、权利要求1-49	1-13
Y	CN 103415520 A (江苏恒瑞医药股份有限公司; 上海恒瑞医药有限公司) 2013年 11月 27日 (2013 - 11 - 27) 实施例34、说明书第14页结构34、说明书第[0131]、[0140]、[0143]和[0146]段	1-13
X	wei wen等. "Synergistic anti-tumor effect of combined inhibition of EGFR and JAK/STAT3 pathways in human ovarian cancer" Molecular Cancer, 2015年 12月 31日 (2015 - 12 - 31), ISSN: 1476-4598, 第2页右栏最后一段	1-3, 7-9, 12-13
Y	wei wen等. "Synergistic anti-tumor effect of combined inhibition of EGFR and JAK/STAT3 pathways in human ovarian cancer" Molecular Cancer, 2015年 12月 31日 (2015 - 12 - 31), ISSN: 1476-4598, 第2页右栏最后一段	4-6, 10-11

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 12月 2日

国际检索报告邮寄日期

2019年 12月 23日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

孙镜沂

电话号码 62089169

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/105250

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2016054987	A1	2016年 4月 14日	JP	2017532326	A	2017年 11月 2日
				RU	2702631	C2	2019年 10月 9日
				US	2017313714	A1	2017年 11月 2日
				EP	3205650	A1	2017年 8月 16日
				US	2019100528	A1	2019年 4月 4日
				TW	201613875	A	2016年 4月 16日
				BR	112017006713	A2	2017年 12月 26日
				US	10259820	B2	2019年 4月 16日
				CN	106661000	A	2017年 5月 10日
				AU	2015330506	A1	2017年 4月 6日
				RU	2017114687	A	2018年 11月 20日
				CN	106661000	B	2019年 4月 9日
				US	10428081	B2	2019年 10月 1日
				ZA	201701465	B	2019年 8月 28日
				RU	2017114687	A3	2019年 1月 31日
				KR	20170118681	A	2017年 10月 25日
				MX	2017004234	A	2017年 6月 8日
				CA	2959194	A1	2016年 4月 14日
				EP	3205650	A4	2018年 9月 26日
CN	103415520	A	2013年 11月 27日	MX	2014007033	A	2014年 9月 16日
				DK	2796460	T3	2018年 8月 27日
				EP	2796460	B1	2018年 7月 4日
				LT	2796460	T	2018年 10月 10日
				US	2018222912	A1	2018年 8月 9日
				MX	358679	B	2018年 8月 31日
				WO	2013091539	A1	2013年 6月 27日
				CN	103415520	B8	2017年 4月 5日
				HR	P20181201	T1	2018年 10月 19日
				AU	2012357296	A1	2014年 7月 3日
				SI	2796460	T1	2018年 10月 30日
				JP	6075736	B2	2017年 2月 8日
				PT	2796460	T	2018年 11月 5日
				HK	1187615	A1	2017年 6月 2日
				EP	2796460	A4	2015年 5月 20日
				US	10428074	B2	2019年 10月 1日
				BR	112014014325	A2	2017年 6月 13日
				CN	103415520	B	2016年 1月 20日
				KR	20140103300	A	2014年 8月 26日
				US	2014336207	A1	2014年 11月 13日
				RU	2014128307	A	2016年 2月 10日
				TW	I601728	B	2017年 10月 11日
				RU	2618673	C2	2017年 5月 10日
				US	9527851	B2	2016年 12月 27日
				PL	2796460	T3	2018年 12月 31日
				EP	2796460	A1	2014年 10月 29日
				AU	2012357296	B2	2017年 4月 13日
				TW	201326176	A	2013年 7月 1日
				JP	2015500845	A	2015年 1月 8日
				HU	E039111	T2	2018年 12月 28日
				ES	2682755	T3	2018年 9月 21日

国际申请号
PCT/CN2019/105250

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		RS 57621 B1	2018年 11月 30日
		BR 112014014325 A8	2017年 6月 13日
		US 2017044171 A1	2017年 2月 16日
		CA 2857977 A1	2013年 6月 27日