

(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
2023 年 9 月 14 日 (14.09.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/169488 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/519 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/080377

(22) 国际申请日: 2023 年 3 月 9 日 (09.03.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210224023.5 2022年3月9日 (09.03.2022) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 桂在智 (GUI, Zaizhi); 中国江苏省南京市江宁区福英路 1099 号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。符兆坚 (FU, Zhaojian); 中国江苏省南京市江宁区福英路 1099 号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。王训强 (WANG, Xunqiang); 中国江苏省南京市江宁区福英路 1099 号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。于鼎 (YU, Ding); 中国江苏省南京市江宁区福英路 1099 号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。张楚茹 (ZHANG, Churu); 中国江苏省南京市江宁区福英路 1099 号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。吴江鹏 (WU, Jiangpeng);

中国江苏省南京市江宁区福英路 1099 号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。

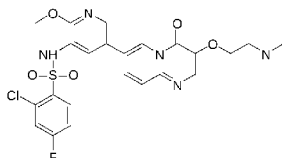
(74) 代理人: 北京信慧永光知识产权代理有限公司等 (BEIJING SUNHOPE INTELLECTUAL PROPERTY LTD. et al.); 中国北京市海淀区知春路9号坤讯大厦1106室, Beijing 100191 (CN)。

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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)。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING PYRIDO [1,2-A] PYRIMIDINONE COMPOUND AND EGFR INHIBITOR

(54) 发明名称: 包括吡啶并[1,2-a]嘧啶酮化合物和EGFR抑制剂的药物组合



(I)

(57) Abstract: The present application relates to the field of pharmaceutical chemistry, and provides a pharmaceutical combination comprising a pyrido [1,2-a] pyrimidinone compound and an EGFR inhibitor. Specifically, the pharmaceutical combination comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and osimertinib or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the use of the pharmaceutical combination, or the independent use of the compound of formula (I) or the pharmaceutically acceptable salt thereof in the treatment of non-small cell lung cancer.

(57) 摘要: 本申请属于医药化学领域, 涉及包括吡啶并[1,2-a]嘧啶酮化合物和EGFR抑制剂的药物组合。具体而言, 其药物组合包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐, 以及该药物组合、或式(I)化合物或其药学上可接受的盐单独使用在治疗非小细胞肺癌中的用途。

[见续页]



WO 2023/169488 A1

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

包括吡啶并[1,2-a]嘧啶酮化合物和 EGFR 抑制剂的药物组合

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2022 年 03 月 09 日向中国国家知识产权局提交的第 202210224023.5 号中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本申请属于医药化学领域，涉及包括吡啶并[1,2-a]嘧啶酮化合物和 EGFR 抑制剂的药物组合及其治疗非小细胞肺癌的用途，以及吡啶并[1,2-a]嘧啶酮化合物治疗非小细胞肺癌的用途。

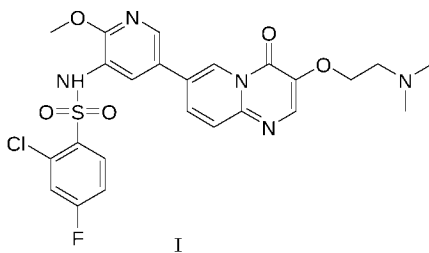
背景技术

PI3K 通路是人体癌细胞中最常发生变异的地方，可导致细胞的增殖、活化、放大信号。

PI3K 激酶（磷脂酰肌醇 3-激酶，phosphatidylinositol-3-kinase, PI3Ks）属于脂质激酶家族，能够磷酸化磷脂酰肌醇的肌醇环 3'-OH 端，其作为一种由调节亚单位 p85 或 p101 和催化亚单位 p110 组成的脂激酶，通过催化磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸（phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2）磷酸化为磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸（phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3）而激活下游的 Akt 等从而对细胞的增殖、生存和代谢等起关键作用。因此，抑制磷酸酯酰肌醇 3 激酶，可以影响 PI3K 通路，从而抑制癌细胞的增殖与活化。

肿瘤抑制基因 PTEN（phosphatase and tension homolog deleted on chromosome ten）使 PIP3 去磷酸化生成 PIP2，从而实现 PI3K/Akt 信号通路的负性调节，抑制细胞增殖和促进细胞凋亡。PI3K 基因突变和扩增在癌症中频繁发生以及 PTEN 在癌症中缺失等都提示 PI3K 与肿瘤发生的密切关系。

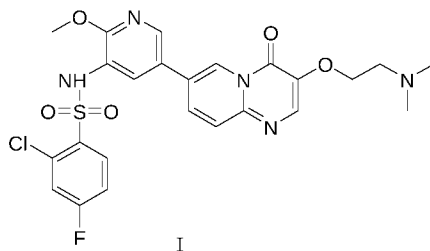
WO2015192760 公开了一系列作为 PI3K 抑制剂的化合物，还具体公开了如下结构的式 I 化合物：



表皮生长因子受体（EGFR）是一种跨膜受体，在正常的生物过程中起着重要作用，包括细胞增殖和迁移。在非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）中发现了 EGFR 基因外显子 18-21 的体细胞突变，导致 EGFR 酪氨酸激酶（TK）的配体独立激活而导致癌症的发生。有研究（PI3K-AKT-mTOR pathway alterations in advanced NSCLC patients after progression on EGFR-TKI and clinical response to EGFR-TKI plus everolimus combination therapy. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9: 1258-1267）表明，在非小细胞肺癌表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）的耐药研究中，PI3K-AKT-mTOR 通路激活在 EGFR-TKI 耐药事件中发挥重要作用；PI3K 通路激活的 EGFR 突变，会导致受试者出现更短的无进展生存期（PFS）和更差的总生存期（OS）。因此，PI3K 抑制剂联合 EGFR-TKI 可能成为治疗非小细胞肺癌的潜在药物组合。

发明概述

本申请提供一种药物组合，其包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐，



本申请提供一种用于治疗非小细胞肺癌的药物组合，其包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐。

本申请提供一种药盒，其包括本申请的药物组合，以及式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐联合使用治疗非小细胞肺癌的说明。

本申请提供一种用于治疗非小细胞肺癌的药盒，其包括本申请的药物组合，以及式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐联合使用的说明。

本申请提供上述药物组合在制备治疗患者的非小细胞肺癌的药物中的用途。

本申请提供上述药物组合在治疗患者的非小细胞肺癌中的用途。

本申请提供一种治疗患者的非小细胞肺癌的方法，所述方法包括向患者给予有效量的本申请所述的药物组合。

另一方面，本申请提供用于治疗患者的非小细胞肺癌的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

另一方面，本申请提供包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分的用于治疗非小细胞肺癌的药物。

另一方面，本申请提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗患者的非小细胞肺癌的药物中的用途。

另一方面，本申请提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐在治疗患者的非小细胞肺癌中的用途。

另一方面，本申请提供用于治疗非小细胞肺癌的药物组合，其包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

另一方面，本申请提供一种用于治疗非小细胞肺癌的药盒，其包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其药物或药物组合，以及使用说明。

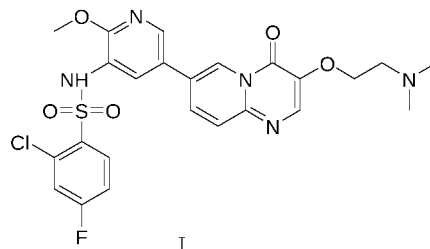
另一方面，本申请提供一种治疗患者的非小细胞肺癌的方法，所述方法包括向患者给予式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

另一方面，本申请提供一种治疗患者的非小细胞肺癌的方法，所述方法包括向患者给予有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

发明详述

以下将对本申请的示例性的实施方式进行了描述，但是本领域技术人员将理解的是本申请的保护范围并不限于此，而是可基于本申请的精神和构思进行各种修饰、修改或改变，这些修饰、修改或改变后的内容仍然落在本申请的范围。

本申请提供一种药物组合，其包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐，



在本申请的一些方案中，所述药物组合用于治疗患者的非小细胞肺癌。

式 I 化合物或其药学上可接受的盐或者奥希替尼或其药学上可接受的盐在给药方案、剂量、给药方式等方面可相同或不同。

在本申请的一些方案中，所述药物组合中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐各自呈药物组合形式。

在本申请的一些方案中，所述药物组合中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐各自呈药物组合形式，可同时、顺序或间隔给药。

在本申请的一些方案中，所述药物组合中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐各自为单剂量或多剂量。

在本申请的一些方案中，所述药物组合含有单剂量为 1-50 mg 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合；优选地，式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合的单剂量为 1 mg、5 mg 或 20 mg；进一步优选地，式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合的单剂量为 5 mg。

在本申请的一些方案中，所述药物组合含有单剂量为 40-80 mg 的奥希替尼或其药学上可接受的盐的药物组合；优选地，奥希替尼或其药学上可接受的盐的药物组合的单剂量为 40 mg 或 80 mg。

在本申请的一些实施方案中，所述药物组合包装于同一药盒中，所述药盒还包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐联合使用治疗患者的非小细胞肺癌的说明。

在本申请的一些实施方案中，所述药物组合中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药

学上可接受的盐分开包装于各自的药盒中，所述药盒还包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐联合使用治疗患者的非小细胞肺癌的说明。

本申请提供一种药盒，其包括本申请的药物组合，以及式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐联合使用治疗非小细胞肺癌的说明。

本申请提供一种用于治疗非小细胞肺癌的药盒，其包括本申请的药物组合，以及式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐联合使用的说明。

本申请提供一种用于治疗非小细胞肺癌的药物组合，其包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐。

本申请提供上述药物组合在制备治疗患者的非小细胞肺癌的药物中的用途。

本申请提供上述药物组合在治疗患者的非小细胞肺癌中的用途。

本申请提供一种治疗患者的非小细胞肺癌的方法，所述方法包括向患者给予有效量的本申请所述的药物组合。

另一方面，本申请提供用于治疗患者的非小细胞肺癌的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

另一方面，本申请提供包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分的用于治疗非小细胞肺癌的药物。

另一方面，本申请提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗患者的非小细胞肺癌的药物中的用途。

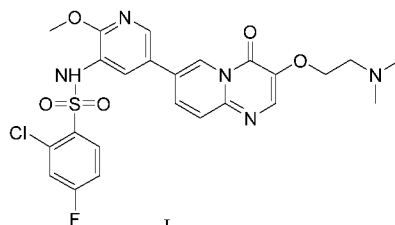
另一方面，本申请提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐在治疗患者的非小细胞肺癌中的用途。

另一方面，本申请提供用于治疗非小细胞肺癌的药物组合物，其包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

另一方面，本申请提供一种用于治疗非小细胞肺癌的药盒，其包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其药物或药物组合物，以及使用说明。

另一方面，本申请提供一种治疗患者的非小细胞肺癌的方法，所述方法包括向患者给予有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物



本申请所述的式 I 化合物如下所示： I ，其公开于 WO2015192760。

在本申请的一些方案中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物的单剂量包括 1-50 mg 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐（以式 I 化合物计）；优选地，所述单剂量包括 1 mg、5 mg 或 20 mg。

在本申请的一些方案中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可为任何适合的剂型，包括但不限于片剂、含片、丸剂、胶囊剂（例如硬胶囊、软胶囊、肠溶胶囊、微囊剂）、酞剂、颗粒剂、糖浆剂、注射剂（肌肉内、静脉内、腹腔内）、乳剂、悬浮液、溶液、分散剂和用于口服或非口服给药的缓释制剂的剂型；优选为片剂。

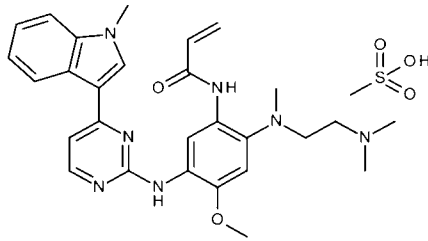
在本申请的一些方案中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物进一步包括有药学上可接受的载体和/或赋形剂。

在本申请的一些方案中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物还包含微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素和硬脂酸镁中的一种或多种。

在本申请的一些方案中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物选自包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素和硬脂酸镁的片剂。

奥希替尼或其药学上可接受的盐或其药物组合物

在本申请的一些方案中，所述奥希替尼或其药学上可接受的盐为甲磺酸奥希替尼，甲磺酸奥希替尼如下所示：



可采用任一市售形式的奥希替尼或其药学上可接受的盐以进行施用，包括但不限于商品名为泰瑞沙®或 TAGRISSO®的奥希替尼或其药学上可接受的盐。

在本申请的一些方案中，所述奥希替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物可为任何适合的剂型，包括但不限于片剂、含片、丸剂、胶囊剂（例如硬胶囊、软胶囊、肠溶胶囊、微囊剂）、酞剂、颗粒剂、糖浆剂、注射剂（肌肉内、静脉内、腹腔内）、乳剂、悬浮液、溶液、分散剂和用于口服或非口服给药的缓释制剂的剂型。

在本申请的一些方案中，所述奥希替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物可为任何适合的剂型，包括但不限于片剂、胶囊剂（例如硬胶囊、软胶囊、肠溶胶囊、微囊剂）、丸剂、颗粒剂、注射剂（肌肉内、静脉内、腹腔内）、溶液和同于口服或非口服给药的缓释制剂的剂型；优选为片剂。

在本申请的一些方案中，所述奥希替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物可含有药学上可接受的载体和/或赋形剂。

在本申请的一些方案中，所述奥希替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物是单剂量为 40 mg 或 80 mg（按奥希替尼计）的片剂。

非小细胞肺癌

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者是晚期非小细胞肺癌患者。在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者是转移性非小细胞肺癌患者。

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌包括鳞状细胞癌、大细胞癌和腺癌。

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌包括IIIB 期非小细胞肺癌、IIIC 期非小细胞肺癌以及IV期非小细胞肺癌。

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者是既往接受过在先治疗失败的非小细胞肺癌患者。

在本申请的一些方案中，所述在先治疗包括手术治疗、放疗和药物治疗。

在本申请的一些方案中，所述药物治疗包括化疗、靶向治疗和免疫治疗。

在本申请的一些方案中，所述化疗所用药物包括但不限于顺铂、卡铂、奈达铂、长春瑞滨、环磷酰胺、异环磷酰胺、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、多西他赛、培美曲塞、吉西他滨、依托泊苷、或上述任意两种或更多种药物的组合。

在本申请的一些方案中，所述靶向治疗所用药物包括但不限于厄洛替尼（Erlotinib）、吉非替尼（Gefitinib）、拉帕替尼（Lapatinib）、埃克替尼（Icotinib）、阿法替尼（Afatinib）、达克替尼（Dacomitinib）、奥希替尼（Osimertinib）、舒尼替尼（Sunitinib）、坎奈替尼（Canertinib）、艾维替尼（AC0010）、CO-1686、BI1482694/HM61713、WZ4002、DZD9008、安罗替尼（Anlotinib）、阿美替尼（Almonertinib）、阿来替尼（Alectinib）、克唑替尼（Crizotinib）、塞瑞替尼（Ceritinib）、布加替尼（Brigatinib）、劳拉替尼（Lorlatinib）、恩曲替尼（Entrectinib）、洛普替尼（Repotrectinib）、达拉非尼（Dabrafenib）、曲美替尼（Trametinib）、拉罗替尼（Larotrectinib）、塞尔帕替尼（Selpercatinib）、普拉替尼（Pralsetinib）、taletrectinib、Amivantamab、Mobocertinib、Sotorasib、Adagrasib、伏美替尼（Furmonertinib）、JMT101、BPI7711、D0316、或上述任意两种或更多种药物的组合。

在本申请的一些方案中，所述免疫治疗所用药物包括但不限于度伐利尤单抗（Durvalumab）、贝伐珠单抗（Bevacizumab）、帕博利珠单抗（Pembrolizumab）、阿替利珠单抗（Atezolizumab）、纳武利尤单抗（Nivolumab）、伊匹木单抗（Ipilimumab）、曲妥珠单抗（Trastuzumab）、舒格利单抗（Sugemalimab）、特瑞普利单抗（Toripalimab）、曲美木单抗（Tremelimumab）、安可达、LAG3、QL1706、或上述任意两种或更多种药物的组合。

在本申请的一些方案中，所述药物治疗所用药物包括但不限于顺铂、卡铂、奈达铂、长春瑞滨、环磷酰胺、异环磷酰胺、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、多西他赛、培美曲塞、吉西他滨、依托泊苷、厄洛替尼（Erlotinib）、吉非替尼（Gefitinib）、拉帕替尼（Lapatinib）、埃克替尼（Icotinib）、阿法替尼（Afatinib）、达克替尼（Dacomitinib）、奥希替尼（Osimertinib）、舒尼替尼（Sunitinib）、坎奈替尼（Canertinib）、艾维替尼（AC0010）、

CO-1686、BI1482694/HM61713、WZ4002、DZD9008、安罗替尼（Anlotinib）、阿美替尼（Almonertinib）、阿来替尼（Alectinib）、克唑替尼（Crizotinib）、塞瑞替尼（Ceritinib）、布加替尼（Brigatinib）、劳拉替尼（Lorlatinib）、恩曲替尼（Entrectinib）、洛普替尼（Repotrectinib）、达拉非尼（Dabrafenib）、曲美替尼（Trametinib）、拉罗替尼（Larotrectinib）、塞尔帕替尼（Selpercatinib）、普拉替尼（Pralsetinib）、taletrectinib、Amivantamab、Mobocertinib、Sotorasib、Adagrasib、伏美替尼（Furmonertinib）、JMT101、BPI7711、D0316、度伐利尤单抗（Durvalumab）、贝伐珠单抗（Bevacizumab）、帕博利珠单抗（Pembrolizumab）、阿替利珠单抗（Atezolizumab）、纳武利尤单抗（Nivolumab）、伊匹木单抗（Ipilimumab）、曲妥珠单抗（Trastuzumab）、舒格利单抗（Sugemalimab）、特瑞普利单抗（Toripalimab）、曲美木单抗（Tremelimumab）、安可达、LAG3、QL1706、或上述任意两种或更多种药物的组合。

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者是经 EGFR-TKI 治疗失败的非小细胞肺癌患者。

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者是经 EGFR-TKI 治疗失败的晚期非小细胞肺癌患者。

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者是既往标准治疗失败（疾病进展或毒性不耐受），或者临床上不适合接受/无法接受/拒绝接受标准治疗的非小细胞肺癌患者。

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者存在 EGFR 敏感突变。

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者具有 PI3K 信号通路基因异常。在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者存在 EGFR 敏感突变，并且具有 PI3K 信号通路基因异常。

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者不具有 PI3K 信号通路基因异常。在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者存在 EGFR 敏感突变，并且不具有 PI3K 信号通路基因异常。

在本申请的一些方案中，所述 EGFR-TKI 治疗失败包括既往接受过第一代、第二代和/或第三代 EGFR-TKI 治疗后耐药。

在本申请的一些方案中，所述 EGFR-TKI 治疗失败包括既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后，没有 T790M 突变。

在本申请的一些方案中，所述 EGFR-TKI 治疗失败包括既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗之后耐药。在本申请的一些方案中，所述 EGFR-TKI 治疗失败包括既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗之后耐药，并且具有 T790M 突变。

在本申请的一些方案中，所述 EGFR-TKI 治疗失败包括持续接受 EGFR-TKI 治疗至少 1 个月后出现疾病进展（根据 RECIST 1.1 标准的定义）。其中，所述 EGFR-TKI 治疗包括第一代、第二代和/或第三代 EGFR-TKI 治疗。

在本申请的一些方案中，所述 EGFR-TKI 治疗失败进一步包括停用 EGFR-TKI 治疗及开始新的治疗方法之间无其他系统性治疗。

在本申请的一些方案中，所述“新的治疗方法”包括使用本发明所述的包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐的药物组合、或者包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合对患者非小细胞肺癌进行治疗的方法。

在本申请的一些方案中，所述 EGFR-TKI 治疗失败进一步包括无论是接受 EGFR-TKI 治疗前或后接受过其它系统性治疗，总体允许接受不超过二线的系统性治疗。

在本申请的一些方案中，所述 EGFR-TKI 治疗失败进一步包括允许接受不超过一线的系统性抗肿瘤治疗。

在本申请的一些方案中，所述 EGFR-TKI 治疗失败包括：

1) 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后，没有 T790M 突变；或既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗耐药，任选具有 T790M 突变；和/或

2) 持续接受 EGFR-TKI 治疗至少 1 个月后出现疾病进展（根据 RECIST 1.1 标准的定义）；和/或

3) 任选地，停用 EGFR-TKI 治疗及开始新的治疗方法之间无其他系统性治疗。

在本申请的一些方案中，所述 EGFR-TKI 治疗失败包括：

1) 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后，没有 T790M 突变；或既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗耐药，任选具有 T790M 突变；和/或

2) 持续接受 EGFR-TKI 治疗至少 1 个月后出现疾病进展（根据 RECIST 1.1 标准的定义）；和/或

3) 任选地，无论是接受 EGFR-TKI 治疗前或后接受过其它系统性治疗，总体允许接受不超过二线的系统性治疗。

在本申请的一些方案中，所述 EGFR-TKI 治疗失败包括：

1) 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后，没有 T790M 突变；或既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗耐药，任选具有 T790M 突变；和/或

2) 允许接受不超过一线的系统性抗肿瘤治疗。

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者包括：

a) 既往标准治疗失败（疾病进展或毒性不耐受），或者临床上不适合接受/无法接受/拒绝接受标准治疗；和/或

b) 存在 EGFR 敏感突变；和/或

c) 经 EGFR-TKI 治疗失败，包括：

1) 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后，没有 T790M 突变；或既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗耐药，任选具有 T790M 突变；和/或

2) 持续接受 EGFR-TKI 治疗至少 1 个月后出现疾病进展（根据 RECIST 1.1 标准的定义）；和/或

3) 任选地，停用 EGFR-TKI 治疗及开始新的治疗方法之间无其他系统性治疗。

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者包括：

a) 既往标准治疗失败（疾病进展或毒性不耐受），或者临床上不适合接受/无法接受/拒绝接受标准治疗；和/或

b) 存在 EGFR 敏感突变；和/或

c) 经 EGFR-TKI 治疗失败，包括：

1) 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后，没有 T790M 突变；或既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗耐药，任选具有 T790M 突变；和/或

2) 持续接受 EGFR-TKI 治疗至少 1 个月后出现疾病进展（根据 RECIST 1.1 标准的定义）；和/或

3) 任选地，无论是接受 EGFR-TKI 治疗前或后接受过其它系统性治疗，总体允许接受不超过二线的系统性治疗。

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者包括：

a) 既往标准治疗失败（疾病进展或毒性不耐受），或者临床上不适合接受/无法接受/拒绝接受标准治疗；和/或

b) 存在 EGFR 敏感突变；和/或

c) 经 EGFR-TKI 治疗失败，包括：

1) 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后，没有 T790M 突变；或既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗耐药，任选具有 T790M 突变；和/或

2) 允许接受不超过一线的系统性抗肿瘤治疗。

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者包括：

a) 既往标准治疗失败（疾病进展或毒性不耐受），或者临床上不适合接受/无法接受/拒绝接受标准治疗；和/或

b) 存在 EGFR 敏感突变，并具有 PI3K 信号通路基因异常；和/或

c) 经 EGFR-TKI 治疗失败，包括：

1) 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后，没有 T790M 突变；或既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗耐药，任选具有 T790M 突变；和/或

2) 持续接受 EGFR-TKI 治疗至少 1 个月后出现疾病进展（根据 RECIST 1.1 标准的定义）；和/或

3) 任选地，停用 EGFR-TKI 治疗及开始新的治疗方法之间无其他系统性治疗。

在本申请的一些方案中，所述非小细胞肺癌患者包括：

a) 既往标准治疗失败（疾病进展或毒性不耐受），或者临床上不适合接受/无法接受/拒绝接受标准治疗；和/或

b) 存在 EGFR 敏感突变，并具有 PI3K 信号通路基因异常；和/或

c) 经 EGFR-TKI 治疗失败，包括：

1) 既往接受过第一代或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后，没有 T790M 突变；或既往接受过第三

代 EGFR-TKI 治疗耐药, 任选具有 T790M 突变; 和/或

2) 持续接受 EGFR-TKI 治疗至少 1 个月后出现疾病进展 (根据 RECIST 1.1 标准的定义); 和/或

3) 任选地, 无论是接受 EGFR-TKI 治疗前或后接受过其它系统性治疗, 总体允许接受不超过二线的系统性治疗。

在本申请的一些方案中, 所述非小细胞肺癌患者包括:

a) 既往标准治疗失败 (疾病进展或毒性不耐受), 或者临床上不适合接受/无法接受/拒绝接受标准治疗; 和/或

b) 存在 EGFR 敏感突变, 并具有 PI3K 信号通路基因异常; 和/或

c) 经 EGFR-TKI 治疗失败, 包括:

1) 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后, 没有 T790M 突变; 或既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗耐药, 任选具有 T790M 突变; 和/或

2) 允许接受不超过一线的系统性抗肿瘤治疗。

在本申请的一些方案中, 所述非小细胞肺癌患者包括:

a) 既往标准治疗失败 (疾病进展或毒性不耐受), 或者临床上不适合接受/无法接受/拒绝接受标准治疗; 和/或

b) 存在 EGFR 敏感突变, 并且不具有 PI3K 信号通路基因异常; 和/或

c) 经 EGFR-TKI 治疗失败, 包括:

1) 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后, 没有 T790M 突变; 或既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗耐药, 任选具有 T790M 突变; 和/或

2) 持续接受 EGFR-TKI 治疗至少 1 个月后出现疾病进展 (根据 RECIST 1.1 标准的定义); 和/或

3) 任选地, 停用 EGFR-TKI 治疗及开始新的治疗方法之间无其他系统性治疗。

在本申请的一些方案中, 所述非小细胞肺癌患者包括:

a) 既往标准治疗失败 (疾病进展或毒性不耐受), 或者临床上不适合接受/无法接受/拒绝接受标准治疗; 和/或

b) 存在 EGFR 敏感突变, 并且不具有 PI3K 信号通路基因异常; 和/或

c) 经 EGFR-TKI 治疗失败, 包括:

1) 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后, 没有 T790M 突变; 或既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗耐药, 任选具有 T790M 突变; 和/或

2) 持续接受 EGFR-TKI 治疗至少 1 个月后出现疾病进展 (根据 RECIST 1.1 标准的定义); 和/或

3) 任选地, 无论是接受 EGFR-TKI 治疗前或后接受过其它系统性治疗, 总体允许接受不超过二线的系统性治疗。

在本申请的一些方案中, 所述非小细胞肺癌患者包括:

a) 既往标准治疗失败 (疾病进展或毒性不耐受), 或者临床上不适合接受/无法接受/拒绝接受标准治疗; 和/或

b) 存在 EGFR 敏感突变, 并且不具有 PI3K 信号通路基因异常; 和/或

c) 经 EGFR-TKI 治疗失败, 包括:

1) 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后, 没有 T790M 突变; 或既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗耐药, 任选具有 T790M 突变; 和/或

2) 允许接受不超过一线的系统性抗肿瘤治疗。

在本申请的一些方案中, 所述非小细胞肺癌患者既往未接受过任何针对局部晚期或转移性非小细胞肺癌系统性治疗。

在本申请的一些方案中, 所述非小细胞肺癌患者包括:

a) 既往未接受过任何针对局部晚期或转移性非小细胞肺癌系统性治疗; 和/或

b) 存在 EGFR 敏感突变。

在本申请的一些方案中, 所述第一代 EGFR-TKI 治疗包括但不限于厄洛替尼 (Erlotinib)、吉非替尼 (Gefitinib)、埃克替尼 (Icotinib) 或其组合的治疗; 所述第二代 EGFR-TKI 治疗包括但不限于阿法替尼

(Afatinib)、达克替尼 (Dacomitinib) 或其组合的治疗; 所述第三代 EGFR-TKI 治疗包括但不限于奥希替尼 (Osimertinib) 的治疗。

在本申请的一些方案中, 所述 PI3K 信号通路基因异常包括但不限于 PIK3CA 突变、PTEN 缺失等。在本申请的一些方案中, 所述 PIK3CA 突变包括一个或多个以下氨基酸突变: Q60K、R88Q、E110K、K111N、R263Q、R277W、R278W、K331E、K333N、N345K、G353D、S405F、E418K、E453K、P539R、E542K/Q/V/G、Q546E/H/K/L/P/R、E545A/D/G/K/Q/V、F909L、Y1021C/H/H、T1025A/S、M1043I/V、H1047R/L/Y、G1049R/S、E1093K、C1258R、E1624K、E1633K、E1634G、Q1636K、H3140K、H3140R、H3140L、H3139Y、C420R、H1047Q、或 I143V。

在本申请的一些方案中, 所述非小细胞肺癌患者是具有 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者。

在本申请的一些方案中, 所述非小细胞肺癌患者是具有 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌患者。

在本申请的一些方案中, 所述 EGFR 突变包括敏感突变和获得性耐药突变。

在本申请的一些方案中, 所述 EGFR 突变包括 18、19、20 或 21 号外显子的突变。

在本申请的一些方案中, 所述 EGFR 突变的类型包括: 点突变、缺失突变、插入突变、框内重复突变、或上述突变类型的复合突变等。

在本申请的一些方案中, 所述 EGFR 的 18 号外显子突变包括点突变、缺失/插入突变等。在本申请的一些方案中, 所述 EGFR 的 18 号外显子突变包括一个或多个以下突变: V689M、P691S、L692P/F、N700D、A702S、L703F、E711K、E709K/A/G/V/H、DelE709_T710insA/G/D、G719A/C/D/S/V、S720P/I、V726M、Y727H 等。

在本申请的一些方案中, 所述 EGFR 的 19 号外显子突变包括一个或多个以下突变: 缺失突变 (Del19)、框内插入突变、G729R、V742A、E746G/V、L747P/S、A750V、G753S、K757R、D761Y; 其中, 所述缺失突变包括大的缺失突变、缺失合并点突变、缺失合并插入突变等, 所述框内插入突变包括 I745insKIPV AI、L747-S752insP 等。

在本申请的一些方案中, 所述 EGFR 的 20 号外显子突变包括一个或多个以下突变: A763_A764insFQEA、A763_Y764insFQQA、Val769_Asp770insASV、Asp770_Asn771insSVD、A763V、V765A、S768I/R、P772R、V774A/M、R776H/L/G、S784F、T790M、C797S/G、L798F/H、K806E、Q812R、L814P 等。

在本申请的一些方案中, 所述 EGFR 的 21 号外显子突变包括一个或多个以下突变: N826S/Y、F829G、R831H、V834I、G836S、D837N、L838P、N842S、V843I、T847I、V851I、T854A、G857E、L858R/M、A859T、K860E、L861Q/R、L862V、G863D/S、G874S 等。

在本申请的一些方案中, 所述 EGFR 突变包含上述任意两种及以上不同突变的复合突变。

给药方案

在本申请的一些方案中, 用本申请所述的药物组合治疗患者的非小细胞肺癌的一个治疗周期是 2-6 周。在本申请的一些方案中, 治疗患者的非小细胞肺癌的一个治疗周期是 2 周、3 周、4 周、5 周、6 周或上述任意值形成的范围。在本申请的一些方案中, 治疗患者的非小细胞肺癌的一个治疗周期是 4-5 周。

在本申请的一些方案中, 用本申请所述的所述药物组合物治疗患者的非小细胞肺癌的一个治疗周期是 2-6 周。在本申请的一些方案中, 用所述药物组合物治疗患者的非小细胞肺癌的一个治疗周期是 2 周、3 周、4 周、5 周、6 周或上述任意值形成的范围。在本申请的一些方案中, 用所述药物组合物治疗患者的非小细胞肺癌的一个治疗周期是 4-5 周。

在本申请的一些方案中, 用本申请所述的药物组合治疗患者的非小细胞肺癌的一个治疗周期为 15-45 天。在本申请的一些方案中, 用所述药物组合治疗患者的非小细胞肺癌的一个治疗周期为 20-40 天。在本申请的一些方案中, 用所述药物组合治疗患者的非小细胞肺癌的一个治疗周期为 30 天。

在本申请的一些方案中, 用本申请所述的药物组合物治疗患者的非小细胞肺癌的一个治疗周期为 15-45 天。在本申请的一些方案中, 用所述药物组合物治疗患者的非小细胞肺癌的一个治疗周期为 20-40 天。在本申请的一些方案中, 用所述药物组合物治疗患者的非小细胞肺癌的一个治疗周期为 30 天。

在本申请的一些方案中, 所述药物组合可实施 1 个、2 个、3 个、4 个或更多个治疗周期。

在本申请的一些方案中, 在治疗患者的非小细胞肺癌中, 所述药物组合中式 I 化合物或其药学上可接受的盐的给药方案是每日给药 1-3 次, 或每两日给药 1 次; 优选每日给药 1 次。在本申请的一些方案中, 在治疗患者的非小细胞肺癌中, 式 I 化合物或其药学上可接受的盐的给药方案是每日给药 1、2 或 3 次, 或每两日给药 1 次; 优选每日给药 1 次。

在本申请的一些方案中，在治疗患者的非小细胞肺癌中，所述药物组合中奥希替尼或其药学上可接受的盐的给药方案是每日给药 1-3 次，或每两日给药 1 次；优选每日给药 1 次。在本申请的一些方案中，在治疗患者的非小细胞肺癌中，奥希替尼或其药学上可接受的盐的给药方案是每日给药 1、2 或 3 次，或每两日给药 1 次；优选每日给药 1 次。

在本申请的一些方案中，在治疗患者的非小细胞肺癌中，所述药物组合中式 I 化合物或其药学上可接受的盐的给药方案是每日给药 1 次，每 30 天为 1 个治疗周期；奥希替尼或其药学上可接受的盐的给药方案是每日给药 1 次，每 30 天为 1 个治疗周期。

在本申请的一些方案中，在治疗患者的非小细胞肺癌中，所述药物组合中式 I 化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量选自 1-100 mg。在本申请的一些方案中，所述药物组合中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量选自 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、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、或上述任意值形成的范围。在本申请的一些方案中，所述药物组合中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量选自 5-50 mg、10-50 mg、10-30 mg、10-20mg、10-15 mg 或 7.5-15mg。

在本申请的一些方案中，在治疗患者的非小细胞肺癌中，所述药物组合中式 I 化合物或其药学上可接受的盐的每次剂量选自 1-100 mg。在本申请的一些方案中，所述药物组合中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐的每次剂量选自 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、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、或上述任意值形成的范围。在本申请的一些方案中，所述药物组合中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐的每次剂量选自 5-50 mg、10-50 mg、10-30 mg、10-20mg、10-15 mg 或 7.5-15mg。

在本申请的一些方案中，在治疗患者的非小细胞肺癌中，所述药物组合中奥希替尼或其药学上可接受的盐的每日剂量选自 40-200 mg、40-120 mg、或 40-80 mg。

在本申请的一些方案中，所述药物组合包括在单个治疗周期内，式 I 化合物或其药学上可接受的盐与奥希替尼或其药学上可接受的盐的重量比为(0.01-0.5):1，优选(0.05-0.5):1，更优选(0.1-0.4):1，进一步优选(0.125-0.2):1。

在本申请的一些方案中，治疗患者的非小细胞肺癌中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐可同时、顺序或间隔给药。

在本申请的一些方案中，所述药物组合中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐各自以其药物组合物形式给药。

在本申请的一些方案中，所述药物组合中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐各自以其药物组合物形式给药，可同时、顺序或间隔给药。

在本申请的一些方案中，所述治疗患者的非小细胞肺癌的给药方案包括：式 I 化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量是 10-30 mg，奥希替尼或其药学上可接受的盐的每日剂量是 40-120 mg，给药周期是 2-6 周，每日给药次数是 1-3 次，式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐可同时、顺序或间隔给药。

在本申请的一些方案中，所述药物组合中的式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐的给药方式均为口服给药。

如本申请所用，上述给药方案适用于本申请所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、奥希替尼或其药学上可接受的盐、药物组合、药物组合物、药盒，或本申请所述的治疗患者的非小细胞肺癌的用途或方法。

施用方式

下述内容并非限制本申请药物组合的施用方式。

除非另有说明，本申请的药物组合中的组分可以各自独立地、或其中的部分或全部共同以适合的各种途径施用，所述途径包括但不限于：口服、胃肠外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌内、直肠、透颊、鼻内、经吸入、阴道、眼内、经局部给药、皮下、脂肪内、关节内或鞘内。在本申请的一些方案中，药物组合中的组分可以各自独立地、或其中的部分或全部共同口服施用或注射施用。

本申请的药物组合中的组分可以各自独立地、或其中的部分或全部共同是适合的剂型，包括但不限于，片剂、含片、丸剂、胶囊剂（例如硬胶囊、软胶囊、肠溶胶囊、微囊剂）、酞剂、颗粒剂、糖浆剂、注射剂（肌肉内、静脉内、腹腔内）、乳剂、悬浮液、溶液、分散剂和用于口服或非口服给药的缓释制剂的剂型。

本申请的药物组合中的组分可以各自独立地、或其中的部分或全部共同含有药学上可接受的载体和/或赋形剂。药学上可接受的载体和/或赋形剂包括稀释剂、黏合剂、润湿剂、崩解剂、润滑剂等。

技术效果

本申请的药物组合具有良好的抗肿瘤活性，尤其是抗非小细胞肺癌的活性。本申请的药物组合具有良好的安全性。

另外，本申请证实式 I 化合物或其药学上可接受的盐能够有效治疗非小细胞肺癌。本申请的 I 化合物或其药学上可接受的盐具有良好的安全性。

进一步地，本申请的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或者本申请的药物组合将有助于：

- (1) 提供在所治疗患者中的更高的客观缓解率（包含完全缓解和部分缓解）；
- (2) 提供在患者中具有良好耐受的治疗，不良反应和/或并发症更少；
- (3) 提供在所治疗患者中的更长的生存期（例如无进展生存期或总生存期）；
- (4) 提供在所治疗患者之中的更好的疾病控制率；和/或
- (5) 提供更长时间的缓解持续时间（DOR）。

定义和说明

除非另有说明，本申请中所用的术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本申请中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“组合”指一个剂量单位形式中的固定组合、或非固定组合（或成套药盒）以用于联合施用，其中式 I 化合物和组合中的另一活性成分可同时单独施用或在一定时间间隔内分开施用。术语“固定组合”指所述活性成分如式 I 化合物和组合中的另一活性成分以单一实体或剂量同时施用于患者。术语“非固定组合”或“成套药盒”指所述活性成分如式 I 化合物和组合中的另一活性成分分别作为单独实体同时或顺序（无特定时间限制）施用于患者。

术语“联合使用/施用”等意在涵盖向单个患者施用选定治疗剂（即活性成分），且意在包括所述治疗剂不必定通过相同施用途径或同时施用的治疗方案。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”，包括碱根离子与游离酸形成的盐或酸根离子与游离碱形成的盐。

如本申请所用，式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐的量，例如给药量、剂量、药物组合物中的含量，以其游离碱形式计算。

如本申请所用，本申请药物组合中的活性化合物如果具有例如至少一个碱性中心，则其可以形成酸加成盐。如果需要的话，还可以形成具有另外存在的碱性中心的相应的酸加成盐。具有至少一个酸性基团（例如 COOH）的化合物还可以与碱形成盐。如果化合物例如既包含羧基又包含氨基，则还可以形成相应的内盐。

术语“患者”是哺乳动物，如人、狗、牛、马、猪、绵羊、山羊、猫、小鼠、兔、大鼠和转基因非人动物。在部分实施方案中，所述患者是人。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的活性化合物或其药物组合或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对患者给予本申请的活性化合物或其药物组合。

术语“治疗”一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应根据部分或完全稳定或治愈疾病和/或

由于疾病产生的副作用，可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗，包括：(a) 抑制疾病的症状，即阻止其发展；或 (b) 缓解疾病的症状，即，导致疾病或症状退化。

术语“治疗失败”是指经治疗之后疾病进展或毒性不耐受。

术语“有效量”意指(i) 治疗特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii)延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请活性化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请活性化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“单剂量”是指含有一定量药品的最小包装单位，例如每片药物为单剂量；一盒药有七粒胶囊，则每个胶囊为单剂量；或者每瓶注射液为单剂量。

在癌症背景下，术语“一线治疗”(first-line therapy)指针对疾病的第一次治疗。它通常是一组标准治疗方法的一部分，例如化学治疗和放射治疗。一线疗法单独使用时，是公认的最佳疗法。如果它不能治愈疾病或引起严重的副作用，则可以添加或使用其他治疗方法。

在癌症背景下，术语“二线治疗”(second-line therapy)指当初始治疗(一线治疗)无效或停止发挥作用时所给予的治疗。三线治疗或多线治疗的意思可以此类推。

在癌症背景下，术语“标准治疗”(standard therapy)指被医学专家接受为特定类型疾病的适当治疗方法，并且被医疗专业人员广泛使用。例如，在中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2020 中列举的：顺铂+依托泊苷(足叶乙苷)化疗、顺铂/卡铂+紫杉醇化疗、吉非替尼治疗、厄洛替尼治疗等。

在癌症背景下，术语“系统性治疗”(systemic therapy)指美国国家综合癌症网络(NCCN)或中国临床肿瘤学会(CSCO)指南中推荐的标准治疗方案。

在癌症背景下，术语“系统性抗肿瘤治疗”指用于治疗肿瘤的系统性治疗。

在本文中，除非另有说明，否则术语“包含、包括和含有(comprise、comprises 和 comprising)”或等同物为开放式表达，意味着除所列出的要素、组分和步骤外，还可涵盖其它未指明的要素、组分和步骤。

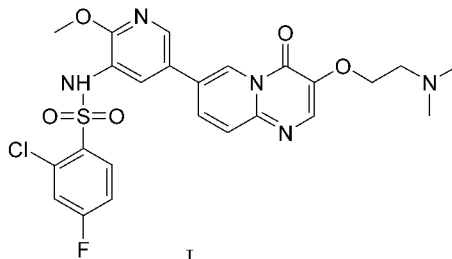
在本文中，除非上下文另有明确规定，否则单数术语涵盖复数指代物，反之亦然。

在本文中，除非另有说明，否则非小细胞肺癌的“IIIB 期”、“IIIC 期”、“IV 期”如 2017 年 1 月 1 日起执行的第 8 版肺癌分期(参见中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2020)所述。

为了描述和公开的目的，以引用的方式将所有的专利、专利申请和其它已确定的出版物(例如中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2020)在此明确地并入本文。这些出版物仅因为它们的公开早于本申请的申请日而提供。所有关于这些文件的日期的声明或这些文件的内容的表述是基于申请者可得的信息，并且不构成任何关于这些文件的日期或这些文件的内容的正确性的承认。而且，在任何国家，在本中对这些出版物的任何引用并不构成关于该出版物成为本领域的公知常识的一部分的认可。

具体实施方式

通过具体的实施例更详细地说明本发明。为说明目的提供以下实施例，它们不应以任何方式限制本发明。



实施例中所述式 I 化合物如下所示：I，其制备方法公开于 WO2015192760。

实施例 1：式 I 化合物的片剂

表1 式I化合物的片剂的处方组成

成分	用量					
	规格 5mg		规格 20mg		规格 1mg	
	mg	%	mg	%	mg	%
式 I 化合物	5.0	5.0	20.0	5.0	1.0	1.0

微晶纤维素	25.0	25.0	100.0	25.0	25.0	25.0
甘露醇	63.0	63.0	252.0	63.0	67.0	67.0
交联羧甲基纤维素钠	5	5	20	5	5	5
羟丙甲纤维素	1.0	1.0	4.0	1.0	1.0	1.0
硬脂酸镁	1.0	1.0	4.0	1.0	1.0	1.0
素片重量	100	100	400	100	100	100

制备方法:

1) 将式 I 化合物、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠依次过粉碎整粒机, 过筛后收集物料, 然后进行预混, 得到预混物料。

2) 将羟丙甲纤维素配置为水溶液作为粘合剂。

3) 将步骤 1) 中的预混物料转至湿法制粒锅中加入步骤 2) 获得的粘合剂开始制粒。

4) 制备得到的软湿材整粒, 干燥, 加入硬脂酸镁总混。

5) 压片。

任选地, 对所得片剂进行包衣。

其中, 式 I 化合物根据 WO2015192760 中公开的方法进行制备。

实施例 2 关于非小细胞肺癌的临床试验

2.1 试验药物和给药方案

药物: 式 I 化合物的片剂, 2.5 mg、5 mg 规格; 甲磺酸奥希替尼片剂: 40 mg 或 80 mg 规格。

给药方法: 式 I 化合物, 口服给药, 每日 1 次, 每次 7.5 mg、10 mg 或 15 mg, 连续服药 30 天为一个周期; 甲磺酸奥希替尼, 口服给药, 每日 1 次, 每次 80 mg, 连续服药 30 天为一个周期。

剂量递增: 式 I 化合物设计了 10 mg 和 15 mg 共 2 个递增剂量, 在临床试验中, 可以根据安全性、耐受性等实际情况, 酌情调整递增剂量的范围。

研究队列:

队列 1: 评价式 I 化合物联合奥希替尼, 治疗经 EGFR 抑制剂治疗失败伴 PI3K 信号通路基因异常的晚期非小细胞肺癌受试者的有效性、安全性和生活质量。

队列 2: 评价式 I 化合物联合奥希替尼, 治疗经 EGFR 抑制剂治疗失败, 但不伴有 PI3K 信号通路基因异常的晚期非小细胞肺癌受试者的有效性、安全性和生活质量。

队列 3: 评价式 I 化合物联合奥希替尼, 治疗初治的晚期非小细胞肺癌受试者的有效性、安全性和生活质量。

2.2 入组标准

1) 年龄 18-75 周岁, 性别不限;

2) ECOG 评分[0-1]分, 预计生存期 $\geq$ 12 周;

3) 经组织学或细胞学确诊为非小细胞肺癌 (NSCLC)、并且为 IIIB-IV 期的受试者;

4) 剂量递增阶段入组要求如下:

a) 既往标准治疗失败 (疾病进展或毒性不耐受), 或者临床上不适合接受/无法接受/拒绝接受标准治疗;

b) 存在 EGFR 敏感突变 (检测报告可反映受试者入组本试验时的基因状态);

c) 符合 EGFR-TKI 治疗失败 (获得性耐药) 标准的要求:

i) 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后, 没有 T790M 突变的受试者; 或既往接受过三代 EGFR-TKI 治疗耐药之后的受试者;

ii) 允许接受不超过一线的系统性抗肿瘤治疗; 或者

iiib) 持续接受 EGFR-TKI 治疗至少 1 个月后发现疾病进展 (根据 RECIST 1.1 标准的定义);

且停用 EGFR-TKI 治疗及开始新的治疗方法 (例如根据本申请的治疗方法, 使用本发明所述的包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐的药物组合、或者包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物) 之间无其他系统性治疗。

5) 剂量扩展阶段队列 1 入组要求如下:

a) 既往标准治疗失败 (疾病进展或毒性不耐受), 或者临床上不适合接受/无法接受/拒绝接受标准治疗;

b) 存在 EGFR 敏感突变, 既往报告证实同时伴有 PI3K 信号通路基因异常 (包括如 PIK3CA 突变、PTEN 缺失等引起的 PI3K 信号通路基因异常), 且报告可反映受试者入组本试验时的基因状态;

c) 符合 EGFR-TKI 治疗失败 (获得性耐药) 标准的要求:

i) 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后, 没有 T790M 突变的受试者; 或既往接受过三代 EGFR-TKI 治疗耐药之后的受试者;

ii a) 允许接受不超过一线的系统性抗肿瘤治疗; 或者

ii b) 持续接受 EGFR-TKI 治疗至少 1 个月后出现疾病进展 (根据 RECIST 1.1 标准的定义);

且停用 EGFR-TKI 治疗及开始新的治疗方法 (例如根据本申请的治疗方法, 使用本发明所述的包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐的药物组合、或者包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物) 之间无其他系统性治疗。

6) 剂量扩展阶段队列 2 入组要求如下:

a) 既往标准治疗失败 (疾病进展或毒性不耐受), 或者临床上不适合接受/无法接受/拒绝接受标准治疗;

b) 存在 EGFR 敏感突变, 既往报告证实不伴有 PI3K 信号通路基因异常, 且报告可反映受试者入组本试验时的基因状态;

c) 符合下列关于 EGFR-TKI 治疗失败 (获得性耐药) 标准的定义:

i) 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后, 没有 T790M 突变的受试者; 或既往接受过三代 EGFR-TKI 治疗耐药之后的受试者;

ii a) 允许接受不超过一线的系统性抗肿瘤治疗; 或者

ii b) 持续接受 EGFR-TKI 治疗至少 1 个月后出现疾病进展 (根据 RECIST 1.1 标准的定义);

且停用 EGFR-TKI 治疗及开始新的治疗方法 (例如根据本申请的治疗方法, 使用本发明所述的包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐的药物组合、或者包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物) 之间无其他系统性治疗。

7) 剂量扩展阶段队列 3 入组要求如下:

a) 既往未接受过任何针对局部晚期或转移性 NSCLC 系统性治疗;

b) 存在 EGFR 敏感突变, 检测报告可反映受试者入组本试验时的基因状态。

8) 筛选时, 按照 RECIST v. 1.1 标准, 至少有一处可测量的靶病灶;

9) 筛选期的检查应满足以下条件:

- 中性粒细胞绝对值 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$;
- 血小板计数 (PLT) $\geq 75 \times 10^9/L$;
- 血红蛋白 $\geq 90g/L$;
- 总胆红素 ≤ 1.5 倍 ULN (Gilbert 综合症受试者, $\leq 3 \times ULN$);
- 血清肌酐 (Cr) $\leq 1.5 \times ULN$, 或肌酐清除率 $\geq 60mL/min$;
- ALT、AST ≤ 2.5 倍 ULN (若有肝转移, AST、ALT 可以放宽至相应 5 倍 ULN);
- 凝血功能检查需符合以下标准: 凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、国际标准化比值 (INR) 均小于等于 1.5 倍正常值上限 (ULN) (未接受过抗凝治疗);
- 多普勒超声: 左室射血分数 (LVEF) $\geq 50\%$;

10) 受试者自愿参加本项研究, 并签署知情同意书。

2.3 评价方法及指标

采用 RECIST 1.1 标准进行疗效评估。

主要疗效评价指标: 客观缓解率 (ORR), 即 CR+PR 例数/总例数, 包含完全缓解 (CR) 和部分缓解 (PR) 的病例。

主要安全性评价指标: 剂量限制性毒性 (DLT)。

次要疗效评价指标：疾病稳定（SD）、无进展生存期（PFS）、疾病控制率（DCR）、总生存期（OS）、缓解持续时间（DOR）。

受试者肿瘤评估时间点不因给药方案调整而改变，按首次用药日期开始计，每 2 个周期进行一次疗效评估，直至受试者发生肿瘤影像学证实的疾病进展，该评估不会因为受试者延迟或中断治疗而改变评估频率。疾病控制（CR+PR+SD）且不良反应可以耐受的受试者，可持续用药，至失去临床获益、毒性不可耐受、疗效评价为疾病进展（PD）、研究者认为不适合继续用药时研究结束。

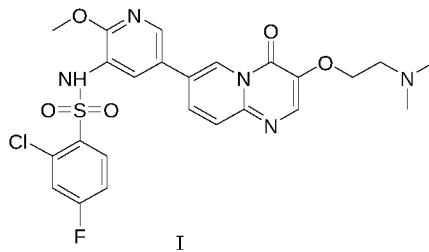
2.4 试验结果

部分患者的在先用药情况包括但不限于：卡铂、顺铂、奈达铂、长春瑞滨、吉非替尼、阿美替尼、伏美替尼、阿法替尼、安罗替尼、奥希替尼、埃克替尼、厄洛替尼、培美曲塞、多西他赛、贝伐珠单抗、特瑞普利单抗、LAG3、JMT101、QL1706、BPI7711、或 D0316 中的任意一种或多种药物的组合。

截至目前，对入组的 33 例非小细胞肺癌患者进行疗效评价，客观缓解率（ORR）为 27.3%（9/33）；剂量递增阶段，对入组的 7 例非小细胞肺癌患者进行疗效评价，客观缓解率（ORR）达 42.9%（3/7）。结果显示，式 I 化合物和奥希替尼的药物组合对非小细胞肺癌患者具有良好的治疗效果，同时，式 I 化合物和奥希替尼的药物组合在治疗使用时，具有良好的安全性。

权利要求书

1. 一种药物组合，其包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐，



2. 根据权利要求 1 所述的药物组合，其中式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐各自呈药物组合物形式；任选地，同时、顺序或间隔给药。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合，其中式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐各自为单剂量或多剂量。
4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的药物组合，其中所述药物组合含有单剂量为 1-50 mg 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物，以及单剂量为 40-80 mg 的奥希替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物。
5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的药物组合，其中所述药物组合包装于同一药盒中，所述药盒还包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐和奥希替尼或其药学上可接受的盐联合使用治疗患者的非小细胞肺癌的说明。
6. 用于治疗患者的非小细胞肺癌的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。
7. 用于治疗患者的非小细胞肺癌的包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。
8. 根据权利要求 1-5 任一项所述的药物组合、或权利要求 6 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求 7 所述的药物组合物在制备治疗患者的非小细胞肺癌的药物中的用途。
9. 根据权利要求 8 所述的用途，其中所述非小细胞肺癌患者是晚期非小细胞肺癌患者或转移性非小细胞肺癌患者。
10. 根据权利要求 8 或 9 所述的用途，其中所述非小细胞肺癌患者是既往接受过在先治疗失败的非小细胞肺癌患者；
 任选地，所述在先治疗包括手术治疗、放疗和药物治疗；
 任选地，所述药物治疗包括化疗、靶向治疗和免疫治疗；
 任选地，所述药物治疗所用药物包括顺铂、卡铂、奈达铂、长春瑞滨、环磷酰胺、异环磷酰胺、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、多西他赛、培美曲塞、吉西他滨、依托泊苷、厄洛替尼、吉非替尼、拉帕替尼、埃克替尼、阿法替尼、达克替尼、奥希替尼、舒尼替尼、坎奈替尼、艾维替尼、CO-1686、BI1482694/HM61713、WZ4002、DZD9008、安罗替尼、阿美替尼、阿来替尼、克唑替尼、塞瑞替尼、布加替尼、劳拉替尼、恩曲替尼、洛普替尼、达拉非尼、曲美替尼、拉罗替尼、塞尔帕替尼、普拉替尼、taletrectinib、Amivantamab、Mobocertinib、Sotorasib、Adagrasib、伏美替尼、JMT101、BPI7711、D0316、度伐利尤单抗、贝伐珠单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、纳武利尤单抗、伊匹木单抗、曲妥珠单抗、舒格利单抗、特瑞普利单抗、曲美木单抗、安可达、LAG3、QL1706、或上述任意两种或更多种药物的组合。
11. 根据权利要求 8-10 任一项所述的用途，其中所述非小细胞肺癌患者是经 EGFR-TKI 治疗失败的非小细胞肺癌患者；或者，所述非小细胞肺癌患者是经 EGFR-TKI 治疗失败的晚期非小细胞肺癌患者；
 任选地，所述 EGFR-TKI 治疗失败包括：
 既往接受过第一代和/或第二代 EGFR-TKI 治疗耐药之后，没有 T790M 突变；或既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗之后耐药，任选具有 T790M 突变；和/或
 持续接受 EGFR-TKI 治疗至少 1 个月后出现疾病进展；和/或
 停用 EGFR-TKI 及开始新的治疗方法之间无其他系统性治疗；和/或
 任选地，无论是接受 EGFR-TKI 治疗前或后接受过其它系统性治疗，总体允许接受不超过二线的系统性治疗；和/或
 允许接受不超过一线的系统性抗肿瘤治疗。
12. 根据权利要求 8-11 任一项所述的用途，其中所述非小细胞肺癌患者具有 PI3K 信号通路基因异常；或者，所述非小细胞肺癌患者存在 EGFR 敏感突变，并且具有 PI3K 信号通路基因异常。
13. 根据权利要求 8-12 任一项所述的用途，其中所述非小细胞肺癌患者不具有 PI3K 信号通路基因异常；或者，所述非小细胞肺癌患者存在 EGFR 敏感突变，并且不具有 PI3K 信号通路基因异常。
14. 根据权利要求 8-13 任一项所述的用途，其中所述非小细胞肺癌患者是 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者；

或者，所述非小细胞肺癌患者是 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌患者；

任选地，所述 EGFR 突变包括敏感突变和获得性耐药突变；

任选地，所述 EGFR 突变包括 18、19、20 或 21 号外显子的突变；

任选地，所述 EGFR 突变的类型包括：点突变、缺失突变、插入突变、框内重复突变、或上述突变类型的复合突变；

任选地，所述 EGFR 的 18 号外显子突变包括一个或多个以下突变：V689M、P691S、L692P/F、N700D、A702S、L703F、E711K、E709K/A/G/V/H、DelE709_T710insA/G/D、G719A/C/D/S/V、S720P/I、V726M、Y727H；

任选地，所述 EGFR 的 19 号外显子突变包括一个或多个以下突变：缺失突变（Del19）、框内插入突变、G729R、V742A、E746G/V、L747P/S、A750V、G753S、K757R、D761Y；

任选地，所述 EGFR 的 20 号外显子突变包括一个或多个以下突变：A763_A764insFQEA、A763_Y764insFQQA、Val769_Asp770insASV、Asp770_Asn771insSVD、A763V、V765A、S768I/R、P772R、V774A/M、R776H/L/G、S784F、T790M、C797S/G、L798F/H、K806E、Q812R、L814P；

任选地，所述 EGFR 的 21 号外显子突变包括一个或多个以下突变：N826S/Y、F829G、R831H、V834I、G836S、D837N、L838P、N842S、V843I、T847I、V851I、T854A、G857E、L858R/M、A859T、K860E、L861Q/R、L862V、G863D/S、G874S。

15. 根据权利要求 8-14 任一项所述的用途，其中，所述药物组合的一个治疗周期为 15-45 天；或者，所述药物组合的一个治疗周期为 20-40 天；或者，所述药物组合的一个治疗周期为 30 天。

16. 根据权利要求 8-15 任一项所述的用途，其中所述药物组合中，式 I 化合物或其药学上可接受的盐的给药方案是每日给药 1-3 次，或每两日给药 1 次；

奥希替尼或其药学上可接受的盐的给药方案是每日给药 1-3 次，或每两日给药 1 次。

17. 根据权利要求 8-16 任一项所述的用途，其中式 I 化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量选自 1-100 mg；或者，式 I 化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量选自 5-50 mg、10-50 mg、10-30 mg、10-20mg、10-15 mg 或 7.5-15mg；

奥希替尼或其药学上可接受的盐的每日剂量选自 40-200 mg、40-120 mg、或 40-80 mg。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/080377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/519(2006.01);C07D471/04(2006.01);A61P35/00(2006.01);

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 C07D A61P35

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)

CNXTX, ENTXT, ENTXTC, VEN, ISI Web of Science, CNKI, 万方, WANFANG, 超星读秀, CHAOXING DUXIU, STN: 非小细胞肺癌, 肺癌, 磷脂酰肌醇3-激酶, 奥希替尼, PI3K, NSCLC, Non small cell lung cancer, Gilmelisib, Osimertinib, AZD9291, 根据式I结构进行结构检索, structure search according to structure of formula I.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022057812 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 24 March 2022 (2022-03-24) claims 1 and 14	6-7
X	WO 2015192760 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 23 December 2015 (2015-12-23) figures 2-2	6-7
X	WO 2021180111 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 16 September 2021 (2021-09-16) description, page 3, paragraphs 16-17	6-7
X	WO 2017101847 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 22 June 2017 (2017-06-22) page 1, compound 1, page 4, compound 2, page 3, paragraph 8, and page 4, paragraph 8, claim 17, and test example 3	6-7



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
 “D” document cited by the applicant in the international application
 “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

08 May 2023

Date of mailing of the international search report

27 May 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/080377

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017101847 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 22 June 2017 (2017-06-22) page 1, compound 1, page 4, compound 2, page 3, paragraph 8, and page 4, paragraph 8, claim 17, and test example 3	1-5, 8-17
Y	孙肖 等 (SUN, Xiao et al.). "PI3K 抑制剂与非小细胞性肺癌 (PI3K Inhibitors And Non-Small Cell Lung Cancer)" <i>中国肿瘤生物治疗杂志 (Chinese Journal of Cancer Biotherapy)</i> , Vol. 24, No. 5, 31 March 2017 (2017-03-31), 547-552 ISSN: 1007-385X, page 548, right-hand column, penultimate paragraphs 1-2 and page 549, left-hand column, paragraph 2, and abstract	1-5, 8-17
Y	董超 等 (DONG, Chao et al.). "PI3K抑制剂在肺癌治疗中的研究进展 (The Research Progress of PI3K Inhibitors in The Lung Cancer)" <i>重庆医学 (Chongqing Medicine)</i> , Vol. 48, No. 16, 31 August 2019 (2019-08-31), 2834-2837 ISSN: 1671-8348, page 2835, section 2.1	1-5, 8-17
Y	Paola Claudia Sacco et al. "The PI3k inhibitors: new hopes in the battle against advanced NSCLC" <i>Frontiers in Bioscience-LANDMARK</i> , Vol. 19, No. 2, 01 January 2014 (2014-01-01), 259-271 ISSN: 2768-6698, abstract	1-5, 8-17
Y	ZHANG, Zhirui et al. "AZD9291 promotes autophagy and inhibits PI3K/Akt pathway in NSCLC cancer cells" <i>Journal of Cellular Biochemistry</i> , Vol. volume 120, No. 1, 31 December 2019 (2019-12-31), 756-767 ISSN: 1097-4644, abstract	1-5, 8-17
A	CN 103539777 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 29 January 2014 (2014-01-29) claims 1-8	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/080377

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022057812	A1	24 March 2022	CA	3194730	A1	24 March 2022
WO	2015192760	A1	23 December 2015	CA	2951971	A1	23 December 2015
				CN	105461711	A	06 April 2016
				TW	201625612	A	16 July 2016
				AU	2015276699	A1	19 January 2017
				KR	20170016465	A	13 February 2017
				CN	106470992	A	01 March 2017
				EP	3159341	A1	26 April 2017
				IN	201717001043	A	05 May 2017
				US	2017137420	A1	18 May 2017
				JP	2017519821	W	20 July 2017
				US	9856256	B2	02 January 2018
				HK	1238629	A0	04 May 2018
				EP	3159341	A4	16 May 2018
				TW	628180	B1	01 July 2018
				CN	106470992	B	06 November 2018
				CN	105461711	B	06 November 2018
				EA	032642	B1	28 June 2019
				EP	3159341	B1	21 August 2019
				HK	1238629	A1	13 September 2019
				AU	2015276699	B2	10 October 2019
				TR	201917908	T4	23 December 2019
				EP	3159341	B8	08 January 2020
				JP	6680774	B2	15 April 2020
				ES	2754264T3	T3	16 April 2020
				IN	381336	B	12 November 2021
				KR	102495840	B1	03 February 2023
WO	2021180111	A1	16 September 2021	EP	4119557	A1	18 January 2023
				CN	115135649	A	30 September 2022
WO	2017101847	A1	22 June 2017	CA	3008689	A1	22 June 2017
				AU	2016369835	A1	19 July 2018
				KR	20180095565	A	27 August 2018
				CN	108602815	A	28 September 2018
				EP	3395817	A1	31 October 2018
				US	2018319799	A1	08 November 2018
				JP	2018537497	W	20 December 2018
				ZA	201804007	A	29 May 2019
				EP	3395817	A4	07 August 2019
				HK	1256044	A0	13 September 2019
				RU	2018125475	A	16 January 2020
				CN	108602815	B	28 July 2020
				AU	2016369835	B2	15 October 2020
				HK	1256044	A1	05 February 2021
				RU	2753696	C2	19 August 2021
				EP	3395817	B1	23 February 2022
				JP	7037483	B2	16 March 2022
				ES	2908498	T3	29 April 2022
CN	103539777	A	29 January 2014	CN	103539777	B	02 March 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/080377

A. 主题的分类

A61K31/519 (2006.01) i; C07D471/04 (2006.01) i; A61P35/00 (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 C07D A61P35

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))

CNTXT, ENTXT, ENTXTC, VEN, ISI Web of Science, CNKI, 万方, 超星读秀, STN, 非小细胞肺癌, 肺癌, 磷脂酰肌醇3-激酶, 奥希替尼, PI3K, NSCLC, Non small cell lung cancer, Gilmelisib, Osimertinib, AZD9291, 根据式I 结构进行结构检索。

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
PX	WO 2022057812 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD) 2022年3月24日 (2022 - 03 - 24) 权利要求1、14	6-7
X	WO 2015192760 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC) 2015年12月23日 (2015 - 12 - 23) 图2-2	6-7
X	WO 2021180111 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD) 2021年9月16日 (2021 - 09 - 16) 说明书第3页第16-17段	6-7
X	WO 2017101847 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD) 2017年6月22日 (2017 - 06 - 22) 第1页化合物1, 第4页化合物2, 第3页第8段, 第4页第8段, 权17, 试验例3	6-7
Y	WO 2017101847 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD) 2017年6月22日 (2017 - 06 - 22) 第1页化合物1, 第4页化合物2, 第3页第8段, 第4页第8段, 权17, 试验例3	1-5、8-17



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

2023年5月8日

国际检索报告邮寄日期

2023年5月27日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

孙妍妍

电话号码 (+86) 027-59182821

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	孙肖 等. "PI3K 抑制剂与非小细胞性肺癌" 《中国肿瘤生物治疗杂志》, 第24卷, 第5期, 2017年3月31日 (2017 - 03 - 31), 547-552 ISSN: 1007-385X, 548页右栏倒数第1-2段, 549页左栏第2段, 摘要	1-5、8-17
Y	董超 等. "PI3K抑制剂在肺癌治疗中的研究进展" 《重庆医学》, 第48卷, 第16期, 2019年8月31日 (2019 - 08 - 31), 2834-2837 ISSN: 1671-8348, 第2835页第2.1节	1-5、8-17
Y	Paola Claudia Sacco et al. "The PI3k inhibitors: new hopes in the battle against advanced NSCLC" 《Frontiers in Bioscience-LANDMARK》, 第19卷, 第2期, 2014年1月1日 (2014 - 01 - 01), 259-271 ISSN: 2768-6698, 摘要	1-5、8-17
Y	Zhirui Zhang et al. "AZD9291 promotes autophagy and inhibits PI3K/Akt pathway in NSCLC cancer cells" 《Journal of Cellular Biochemistry》, 第120卷, 第1期, 2019年12月31日 (2019 - 12 - 31), 756-767 ISSN: 1097-4644, 摘要	1-5、8-17
A	CN 103539777 A (广东东阳光药业有限公司 等) 2014年1月29日 (2014 - 01 - 29) 权1-8	1-17

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/080377

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	2022057812	A1	2022年3月24日	CA	3194730	A1	2022年3月24日
WO	2015192760	A1	2015年12月23日	CA	2951971	A1	2015年12月23日
				CN	105461711	A	2016年4月6日
				TW	201625612	A	2016年7月16日
				AU	2015276699	A1	2017年1月19日
				KR	20170016465	A	2017年2月13日
				CN	106470992	A	2017年3月1日
				EP	3159341	A1	2017年4月26日
				IN	201717001043	A	2017年5月5日
				US	2017137420	A1	2017年5月18日
				JP	2017519821	W	2017年7月20日
				US	9856256	B2	2018年1月2日
				HK	1238629	A0	2018年5月4日
				EP	3159341	A4	2018年5月16日
				TW	628180	B1	2018年7月1日
				CN	106470992	B	2018年11月6日
				CN	105461711	B	2018年11月6日
				EA	032642	B1	2019年6月28日
				EP	3159341	B1	2019年8月21日
				HK	1238629	A1	2019年9月13日
				AU	2015276699	B2	2019年10月10日
				TR	201917908	T4	2019年12月23日
				EP	3159341	B8	2020年1月8日
				JP	6680774	B2	2020年4月15日
				ES	2754264T3	T3	2020年4月16日
				IN	381336	B	2021年11月12日
				KR	102495840	B1	2023年2月3日
WO	2021180111	A1	2021年9月16日	EP	4119557	A1	2023年1月18日
				CN	115135649	A	2022年9月30日
WO	2017101847	A1	2017年6月22日	CA	3008689	A1	2017年6月22日
				AU	2016369835	A1	2018年7月19日
				KR	20180095565	A	2018年8月27日
				CN	108602815	A	2018年9月28日
				EP	3395817	A1	2018年10月31日
				US	2018319799	A1	2018年11月8日
				JP	2018537497	W	2018年12月20日
				ZA	201804007	A	2019年5月29日
				EP	3395817	A4	2019年8月7日
				HK	1256044	A0	2019年9月13日
				RU	2018125475	A	2020年1月16日
				CN	108602815	B	2020年7月28日
				AU	2016369835	B2	2020年10月15日
				HK	1256044	A1	2021年2月5日
				RU	2753696	C2	2021年8月19日
				EP	3395817	B1	2022年2月23日
				JP	7037483	B2	2022年3月16日
				ES	2908498	T3	2022年4月29日
CN	103539777	A	2014年1月29日	CN	103539777	B	2016年3月2日