



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I754170 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：108132822

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 11 日

(51)Int. Cl. : C07D417/14 (2006.01)

C07D403/02 (2006.01)

A61K9/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61K31/395 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/433 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

(30)優先權：2018/09/12 中國大陸

201811060976.2

(71)申請人：大陸商江蘇恒瑞醫藥股份有限公司(中國大陸)JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：唐蜜 TANG, MI (CN)；鄧智臨 DENG, ZHILIN (CN)；廖成 LIAO, CHENG (CN)；楊昌永 YANG, CHANGYONG (CN)；張連山 ZHANG, LIANSHAN (CN)

(74)代理人：洪蘭心

(56)參考文獻：

CN 103415520B

WO 2016/054987A1

Wei Wen ETAL: "Synergistic anti-tumor effect of combined inhibition of EGFR and JAK/STAT3 pathways in human ovarian cancer", Molecular Cancer, Vol 14(100), 20150501, pages 1-11.

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：2 共 22 頁

(54)名稱

J A K 激酶抑制劑與 E G F R 抑制劑聯合在製備治療腫瘤疾病的藥物中的用途

(57)摘要

本發明關於 JAK 激酶抑制劑與 EGFR 抑制劑聯合在製備治療腫瘤疾病的藥物中的用途。具體而言，本發明關於一種 JAK 激酶抑制劑與人表皮生長因子受體抑制劑(EGFRi)聯合在製備預防或治療腫瘤疾病的藥物中的用途。

The invention relates to an use of a JAK kinase inhibitor in combination with an EGFR inhibitor for a preparation of a medicament for treating tumor diseases. In particular, the invention relates to an use of a JAK kinase inhibitor in combination with an human epidermal growth factor receptor inhibitor for a preparation of a medicament for preventing or treating tumor diseases.

指定代表圖：

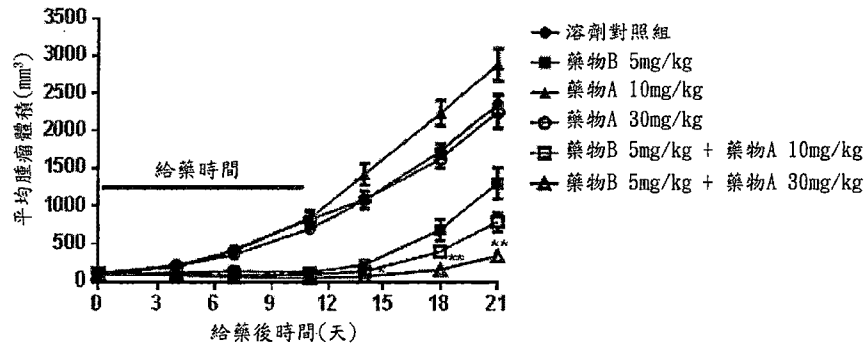


圖 1

【發明摘要】

【中文發明名稱】 JAK激酶抑制劑與EGFR抑制劑聯合在製備治療腫瘤疾病的藥物中的用途

【英文發明名稱】 USE OF JAK KINASE INHIBITOR IN COMBINATION WITH EGFR INHIBITOR FOR PREPARATION OF MEDICAMENT FOR TREATING TUMOR DISEASES

【中文】

本發明關於 JAK 激酶抑制劑與 EGFR 抑制劑聯合在製備治療腫瘤疾病的藥物中的用途。具體而言，本發明關於一種 JAK 激酶抑制劑與人表皮生長因子受體抑制劑(EGFRi)聯合在製備預防或治療腫瘤疾病的藥物中的用途。

【英文】

The invention relates to an use of a JAK kinase inhibitor in combination with an EGFR inhibitor for a preparation of a medicament for treating tumor diseases. In particular, the invention relates to an use of a JAK kinase inhibitor in combination with an human epidermal growth factor receptor inhibitor for a preparation of a medicament for preventing or treating tumor diseases.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 JAK激酶抑制劑與EGFR抑制劑聯合在製備治療腫瘤疾病的藥物中的用途

【英文發明名稱】 USE OF JAK KINASE INHIBITOR IN COMBINATION WITH EGFR INHIBITOR FOR PREPARATION OF MEDICAMENT FOR TREATING TUMOR DISEASES

【技術領域】

【0001】本發明屬於醫藥領域，關於JAK激酶抑制劑與人表皮生長因子受體抑制劑(EGFRi)聯合在製備預防或治療腫瘤疾病的藥物中的用途。

【先前技術】

【0002】非小細胞肺癌(NSCLC)約占所有肺癌的85%，約75%的NSCLC患者發現時已處於中晚期，5年生存率很低。對於晚期或轉移性NSCLC患者選擇合適的系統性治療方式仍在臨床上存在很大的需求。NSCLC又可分為鱗狀細胞癌與非鱗狀細胞癌。非鱗狀細胞癌包括腺癌、大細胞癌及其他亞型細胞癌。非鱗狀細胞癌患者再按照有無驅動突變基因(EGFR突變或ALK基因重排)進一步分類。

【0003】EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)是跨膜蛋白酪胺酸激酶erbB受體家族的一員。通過與其配體-例如表皮生長因子(EGF)的結合，EGFR在細胞膜上可以形成同源二聚體，或者與家族中其他的受體(比如erbB2、erbB3、或erbB4)形成異源二聚體。這些二聚體的形成，可引起EGFR細胞內關鍵的酪胺酸殘基磷酸化，從而活化細胞內多個下游的訊號路徑。這些細胞內訊號路徑在細胞增殖、生存及抗凋亡中起重要作用。EGFR訊號

傳導路徑失調，包括配體及受體的表現增高、EGFR基因擴增以及突變等，可促進細胞向惡性轉化，並在腫瘤細胞的增殖、侵襲、轉移以及血管形成中起重要作用。EGFR的過度表現已在許多人類惡性疾病中報導，包括膀胱癌、腦腫瘤、頭頸癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌和腎臟癌。在許多情況下，EGFR的過度表現與患者的預後不良有關。

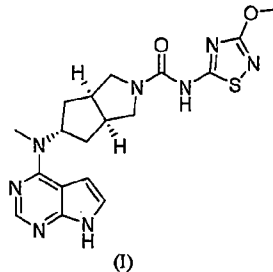
【0004】Janus激酶(JAK)是一類酪胺酸激酶，包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2四個成員。JAKs在多種細胞因子的訊號傳導過程中發揮重要作用。JAK1、JAK2及TYK2廣泛存在於各種組織和細胞中，而JAK3主要分佈於淋巴細胞中。JAK3能與細胞因子受體共有的 γ 鏈(Fc γ)特異性非共價結合，JAK1則與beta鏈相結合，兩者共同為IL-2、IL-4、IL-7、IL-9和IL-15細胞因子所活化。JAK2在促紅細胞生成素(EPO)訊號路徑中起到重要作用，包括促紅細胞分化和活化訊號轉導和轉錄活化子(Signal Transducer and Activator of Transcription, STAT)。

【0005】JAK-STAT訊號轉導途徑是蛋白質之間的相互作用的細胞中的一個鏈，並參與例如進程免疫、細胞分裂、細胞死亡和腫瘤形成。該途徑將信息從細胞外的化學訊號傳遞到細胞核，從而通過稱為轉錄的過程活化基因。JAK-STAT訊號傳導有三個關鍵部分：Janus激酶(JAK)、訊號轉導和轉錄蛋白活化因子(STATs)，以及受體(結合化學訊號)。破壞的JAK-STAT訊號傳導可導致多種疾病，例如皮膚病、癌症和影響免疫系統的病症(Science. 296 (5573): 1653–5)。由於JAK-STAT訊號傳導可以允許參與細胞分裂的基因的轉錄，過量JAK-STAT訊號傳導的一個潛在影響是癌症形成。高水平的STAT活化與癌症有關，特別是，大量的STAT3和STAT5活化主要與更危險的腫瘤相關(British Journal of Cancer. 113 (3): 365–371.)。越來越多的證據表明，通過JAK-STAT(訊號轉導和轉錄活化因子)途徑發出訊號可能是EGFR

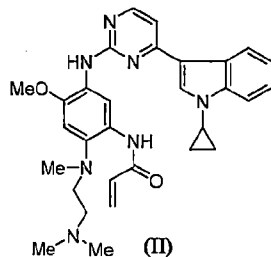
突變NSCLC患者對EGFR TKI治療耐藥的一個因素。因此，阻斷JAK和EGFR活性可以在一些患者中提供改善的靶向治療益處。

【0006】現有技術公開了一些CDK激酶抑制劑與EGFR激酶抑制劑的聯用，具體而言，文獻Synergistic anti-tumor effect of combined inhibition of EGFR and JAK/STAT3 pathways in human ovarian cancer中公開一種JAK2抑制劑AZD1480聯用吉非替尼對於卵巢癌治療表現出協同效果。

【0007】WO2013091539提供了一種有效的JAK激酶抑制劑，其結構如式I所示，WO2014194741公開了式(I)所示JAK激酶抑制劑的硫酸氫鹽，



【0008】WO2016054987A公開了一種結構如式(II)所示的4-取代-2-(N-(5-烯丙醯胺基)苯基)胺基)嘧啶衍生物，該化合物具有抑制L858R EGFR突變體、T790M EGFR突變體和外顯子19缺失活化突變體的活性，可以用來治療單獨或部分地由EGFR突變體活性介導疾病，WO2017161937公開了式(II)所示EGFR抑制劑的甲磺酸鹽，



【0009】本發明提供了一種新的JAK激酶抑制劑聯合EGFR抑制劑在製備預防或治療非小細胞肺癌的藥物中的用途。

【發明內容】

【0010】本發明提供一種JAK激酶抑制劑與EGFR抑制劑聯合在製備預防或治療腫瘤疾病的藥物中的用途。

【0011】本發明所述腫瘤疾病選自乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、黑色素瘤、腦瘤、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、結腸直腸癌、肺癌、腎癌、皮膚癌、成膠質細胞瘤、神經母細胞瘤、肉瘤、脂肪肉瘤、骨軟骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原細胞瘤、睪丸腫瘤、子宮癌、頭頸腫瘤、多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤、真性多紅血球症、白血病、甲狀腺腫瘤、輸尿管腫瘤、膀胱腫瘤、膽囊癌、非小細胞肺癌、膽管癌或絨毛膜上皮癌，優選非小細胞肺癌。

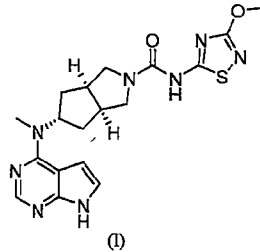
【0012】本發明所述JAK激酶抑制劑與EGFR抑制劑聯合在製備預防或治療腫瘤疾病的藥物中的用途，所述腫瘤疾病為EGFR突變的腫瘤疾病。

【0013】本發明所述的EGFR突變的腫瘤疾病優選為非小細胞肺癌，優選的EGFR突變體選自L858R EGFR突變體和/或T790M EGFR突變體。

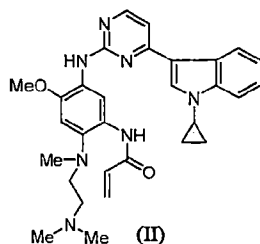
【0014】在一些實施方式中，本發明所述的非小細胞肺癌選自鱗狀細胞癌和非鱗狀細胞癌，優選非鱗狀細胞癌，其中非鱗狀細胞癌可以是腺癌、大細胞癌及其他亞型細胞癌。

【0015】在一些實施方式中，所述的JAK激酶抑制劑選自PF-06826647、tofacitinib、SNA-125、TD-1473、upadacitinib、ilginatinib maleate、peficitinib、momelotinib、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)所示化合物或其複合物或其可藥用鹽，優選tofacitinib、itacitinib、AZD-4205、peficitinib、

baricitinib、filgotinib、BMS-986165、PF-04965842、ruxolitinib或式(I)所示化合物或其複合物或其可藥用鹽，最優選式(I)所示化合物或其複合物或其可藥用鹽，



【0016】在一些實施方式中，所述的EGFR抑制劑選自 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)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽中的至少一種，優選olmutinib、afatinib、osimertinib、CK-101、erlotinib、icotinib、gefitinib或式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽中的至少一種，最優選式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，



【0017】在一些實施方案中，所述JAK激酶抑制劑的劑量選自1-1000mg，所述EGFR抑制劑1-1000mg。

【0018】本發明中所述的JAK激酶抑制劑的劑量選自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、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。

【0019】本發明所述的EGFR抑制劑的劑量選自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。

【0020】在一些實施方案中，所述JAK激酶抑制劑的劑量選自1-1000mg，給藥頻率可以是一日一次、一日二次或一日三次，所述EGFR抑制劑的劑量選自1-1000mg，給藥頻率可以是一日一次、一日二次或一日三次。

【0021】在一些實施方案中，所述JAK激酶抑制劑的劑量選自1-600mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑的劑量選自1-500mg，給藥頻率是一日一次。

【0022】在一些實施方案中，所述JAK激酶抑制劑的劑量選自1-200mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑的劑量選自1-500mg，給藥頻率是一日一次。

【0023】在一些實施方案中，所述JAK激酶抑制劑的劑量選自1-100mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑的劑量選自1-500mg，給藥頻率是一日一次。

【0024】在一些實施方案中，所述JAK激酶抑制劑的劑量選自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，給藥頻率是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑的劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0025】在一些實施方案中，所述JAK激酶抑制劑的劑量選自1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg，給藥頻率是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑的劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0026】在一些實施方案中，所述JAK激酶抑制劑的劑量選自1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg，給藥頻率是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑的劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0027】在一些實施方案中，所述JAK激酶抑制劑的劑量選自1mg、2mg、4mg、6mg、8mg，給藥頻率是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑的劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0028】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑是式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽。

【0029】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑是式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自1-1000mg，給藥頻率可以是一日一次、一日二次、或一日三次，所述EGFR抑制劑劑量選自1-1000mg，給藥頻率可以是一日一次、一日二次、或一日三次。

【0030】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑是式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自1-200mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑劑量選自1-500mg，給藥頻率是一日一次。

【0031】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑是式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自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，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0032】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑是式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0033】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑是式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0034】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑是式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自1mg、2mg、4mg、6mg、8mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0035】可選的實施方案中，所述EGFR抑制劑是式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽。

【0036】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑劑量選自1-1000mg，給藥頻率可以是一日一次、一日二次、或一日三次，所述EGFR抑制劑是式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自1-1000mg，給藥頻率可以是一日一次、一日二次、或一日三次。

【0037】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑的劑量選自1-200mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑是式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自1-500mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次。

【0038】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑的劑量選自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，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑是式(II)化合物或其立體異構體、複合

物或其可藥用鹽，其中式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0039】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑的劑量選自1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑是式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0040】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑的劑量選自1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑是式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0041】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑的劑量選自1mg、2mg、4mg、6mg、8mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，所述EGFR抑制劑是式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0042】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑是式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，所述EGFR抑制劑是式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽。

【0043】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑是式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，所述EGFR抑制劑是式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(I)所示化合物或其立體異構體、

複合物或其可藥用鹽劑量選自1-1000mg，給藥頻率可以是一日一次、一日二次或一日三次，式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽劑量選自1-1000mg，給藥頻率可以是一日一次、一日二次或一日三次。

【0044】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑是式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，所述EGFR抑制劑是式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽劑量選自1-200mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自1-500mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次。

【0045】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑是式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，所述EGFR抑制劑是式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽劑量選自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，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0046】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑是式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，所述EGFR抑制劑是式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽劑量選自1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、

8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0047】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑是式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，所述EGFR抑制劑是式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽劑量選自1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0048】可選的實施方案中，所述JAK激酶抑制劑是式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，所述EGFR抑制劑是式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽，其中式(I)所示化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽劑量選自1mg、2mg、4mg、6mg、8mg，給藥頻率可以是一日一次或一日二次，式(II)化合物或其立體異構體、複合物或其可藥用鹽的劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg，給藥頻率是一日一次。

【0049】本發明所述藥物的可藥用鹽可以是鹽酸鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、戊酸鹽、穀胺酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、對甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、羥乙基磺酸鹽、馬來酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、雙羥萘酸鹽、水楊酸鹽、香草酸鹽、扁桃酸鹽、琥珀酸鹽、葡萄糖酸鹽、乳糖酸鹽或月桂基磺酸鹽等。

【0050】在一些實施方式中，所述式(I)所示化合物的可藥用鹽為硫酸氫鹽。

【0051】在一些實施方案中，所述式(II)所示化合物的可藥用鹽為甲磺酸鹽。

【0052】本發明所述聯合的給藥途徑自經口給藥、胃腸外給藥、經皮給藥，所述胃腸外給藥包括但不限於靜脈注射、皮下注射、肌肉注射，優選口服給藥。

【0053】本發明還提供一種上述JAK激酶抑制劑與EGFR抑制劑以及一種或多種藥用載體、賦形劑、稀釋劑的藥物組合物。所述藥物組合物可以製成藥學上可接受的任一劑型。例如，可以配製為片劑、膠囊劑、丸劑、顆粒劑、溶液劑、混懸劑、糖漿劑、注射劑(包括注射液、注射用無菌粉末與注射用濃溶液)、栓劑、吸入劑或噴霧劑。

【0054】本發明還提供了一種治療腫瘤疾病的方法，包括向患者施用有效量上述JAK激酶抑制劑與有效量的上述EGFR抑制劑。

【0055】本發明還提供了一種用於治療腫瘤疾病的藥物中的用途的藥物試劑盒，其中包裝有本發明所述的JAK激酶抑制劑與EGFR抑制劑的藥物組合物。

【0056】本發明將JAK激酶抑制劑與EGFR抑制劑聯合給藥，從而增強了治療腫瘤疾病的藥物中的效果。

【0057】本發明中所述的「聯合」是一種給藥方式，是指在一定時間期限內給予至少一種劑量的JAK激酶抑制劑和至少一種劑量的EGFR抑制劑，其中兩種物質都顯示藥理學作用。所述的時間期限可以是一個給藥週期內，優選4週內，3週內，2週內，1週內，或24小時以內，更優選12小時以內。可以同時或依次給予JAK激酶抑制劑和EGFR抑制劑。這種期限包括這樣的治療，其中通過相同給藥途徑或不同給藥途徑給予JAK激酶抑制劑和EGFR抑制劑。

【圖式簡單說明】**【0058】**

圖1是式(II)所示化合物甲磺酸鹽、式(I)所示化合物硫酸氫鹽單用或二者合用對人肺癌 H1975 裸小鼠皮下移植瘤的療效；

圖2是式(II)所示化合物甲磺酸鹽、式(I)所示化合物硫酸氫鹽對荷瘤裸小鼠體重的影響。

【實施方式】

【0059】 以下將結合實施例更詳細地解釋本發明，本發明的實施例僅用於說明本發明的技術方案，並非限定本發明的實質和範圍。

【0060】 實驗目的

【0061】 評價式(I)所示化合物硫酸氫鹽(實驗中代號藥物A)與式(II)所示化合物甲磺酸鹽(實驗中代號藥物B)聯用對人肺癌 H1975(EGFR^{L858R/T790M})裸小鼠皮下移植瘤的療效。

【0062】 藥物資訊

【0063】 式(I)所示化合物硫酸氫鹽採用WO2014194741公開的方法製備；式(II)所示化合物甲磺酸鹽採用WO2017161937中公開的方法製備。均用0.1% Tween80和0.5% CMC配製並稀釋。

【0064】 細胞

【0065】 人H1975肺癌細胞購自中國科學院細胞庫。H1975 細胞用10cm培養皿貼壁培養，培養條件為RPMI1640培養基中加10%胎牛血清以及青黴素、鏈黴素，於37°C、含5%CO₂空氣的培養箱中培養。一週2-3次傳代，當細胞呈指數生長期時，胰酶消化、收集細胞，計數，接種。

【0066】 實驗動物

【0067】BALB/c裸小鼠，6-7週，♀，購自上海靈暢生物科技有限公司。生產許可證號：SCXK(滬)2013-0018；動物合格證號2013001834447。飼養環境：SPF級。

【0068】實驗步驟

【0069】裸小鼠皮下接種 5.5×10^6 人H1975肺癌細胞，待腫瘤生長至 $100-200\text{mm}^3$ 後，根據腫瘤體積將動物分組(D0)。小鼠灌胃給藥(i.g.)，每天1次(QD)或每天2次(BID)；給藥體積 10 mL/kg ；溶劑組給予相同體積的「溶劑」(0.1% Tween80+0.5% CMC)；具體給藥劑量和給藥方案見表1。每週測2次腫瘤體積，稱小鼠體重，記錄數據。

【0070】本實驗動物的使用及福利遵照國際實驗動物評估和認可委員會(AAALAC)的規定執行。每天監測動物的健康狀況及死亡情況，例行檢查包括觀察受試物和藥物對動物日常行為表現的影響如行為活動，體重變化，外觀體征等。

【0071】實驗指標

【0072】實驗指標為考察藥物對腫瘤生長的影響，具體指標為T/C%或抑瘤率TGI(%)。每週二次用遊標卡尺測量腫瘤直徑，腫瘤體積(V)計算公式為： $V = 1/2 \times a \times b^2$ 其中 a、b分別表示長、寬。

【0073】 $T/C(\%) = (T - T_0) / (C - C_0) \times 100$ 其中T、C為實驗結束時的腫瘤體積； T_0 、 C_0 為實驗開始時的腫瘤體積。

【0074】抑瘤率(TGI)(%) = $100 - T/C(\%)$ 。

【0075】當腫瘤出現消退時，抑瘤率(TGI)(%) = $100 - (T - T_0) / T_0 \times 100$ 。

【0076】如果腫瘤比起始體積縮小，即 $T < T_0$ 或 $C < C_0$ 時，即定義為腫瘤部分消退(PR)；如果腫瘤完全消失，即定義為腫瘤完全消退(CR)。

【0077】實驗結束後，在最後1次給藥後2、8小時取瘤組織，液氮速凍，-70°C保存、備用。

【0078】統計學分析

【0079】二組腫瘤體積之間比較採用雙尾 Student's t檢驗， $P < 0.05$ 定義為有統計學顯著性差異。

【0080】結果

【0081】藥物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長，抑瘤率為47%；藥物A(10、30mg/kg, i.g., BID×12)對H1975皮下移植瘤的抑瘤率分別為-24%、5%；二者合用抑瘤率分別提高到70%和90%，其中藥物A 30 mg/kg+藥物B 5mg/kg合用組顯著強於單藥療效($P < 0.01$ ，與單藥比較)；荷瘤小鼠對以上藥物均能很好耐受，沒有明顯體重減輕等症狀發生。結果說明藥物A與藥物B合用對人肺癌H1975裸小鼠皮下移植瘤有協同增效作用。

表1.藥物A與藥物B單用或二者合用對人肺癌H1975裸小鼠皮下移植瘤的療效

分組	給藥	途徑	體積 (mm ³)		T/C (%)		抑瘤率 (%)		P值	開始時每組動物數(只)	結束時每組動物數(只)
			D0	SEM	D21	SEM	D21	D21			
溶劑	QD,D0-11	i.g.	110.8	±2.3	2346.3	±151.0	7	0	7	8	8
藥物B 5mg/kg	QD,D0-11	i.g.	113.8	±2.2	1295.7	±223.5	53	47	0.094	8	8
藥物A 10mg/kg	BID,D0-11	i.g.	109.5	±1.8	2876.2	±229.9	124	-24	0.516	8	8
藥物A 30mg/kg	BID,D0-11	i.g.	109.8	±3.4	2244.3	±234.0	95	5	0.889	8	8
藥物B 5mg/kg+藥物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
藥物B 5mg/kg+藥物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：第一次給藥時間；P值指與溶劑相比；* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，與藥物B 5mg/kg比較。

【0082】結論

【0083】式(II)所示化合物甲磺酸鹽(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長；式(I)所示化合物硫酸氫

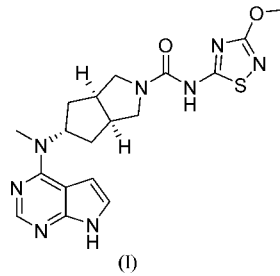
鹽(10、30mg/kg, i.g., BID×12)對H1975皮下移植瘤沒有明顯療效；二者合用抑瘤率顯著提高($P<0.01$)。荷瘤小鼠對以上藥物均能很好耐受。

【符號說明】

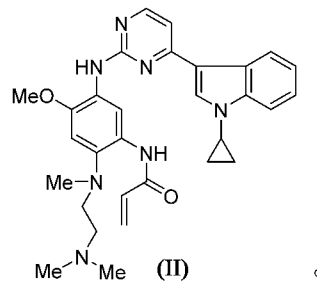
【0084】 無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種JAK激酶抑制劑與EGFR抑制劑聯合在製備預防或治療非小細胞肺癌疾病的藥物中的用途，所述的JAK激酶抑制劑為式(I)化合物或其可藥用鹽，



所述的EGFR抑制劑選自式(II)化合物或其立體異構體或其可藥用鹽，



【第2項】如請求項1所述的用途，所述的非小細胞肺癌疾病為EGFR突變的非小細胞肺癌疾病。

【第3項】如請求項2所述的用途，所述的EGFR突變體選自L858R EGFR突變體及/或T790M EGFR突變體。

【第4項】如請求項1所述的用途，所述的非小細胞肺癌選自鱗狀細胞癌和非鱗狀細胞癌。

【第5項】如請求項4所述的用途，所述的非小細胞肺癌選自非鱗狀細胞癌。

【第6項】如請求項1所述的用途，所述的JAK激酶抑制劑的劑量選自1-1000mg，給藥頻率為一日一次、一日二次或一日三次；EGFR抑制劑的劑量範圍選自1-1000mg，給藥頻率為一日一次、一日二次或一日三次。

【第7項】如請求項6所述的用途，所述的JAK激酶抑制劑的劑量選自1-600mg；EGFR抑制劑的劑量範圍選自1-500mg。

【第8項】如請求項6所述的用途，所述的JAK激酶抑制劑給藥頻率為一日一次或一日兩次，給藥劑量選自1-600mg；EGFR抑制劑給藥頻率為一日一次，給藥劑量選自55mg、110mg、220mg、260mg。

【第9項】如請求項1所述的用途，所述式(I)所示化合物的可藥用鹽為硫酸氫鹽。

【第10項】如請求項1所述的用途，所述式(II)所示化合物的可藥用鹽為甲磺酸鹽。

【發明圖式】

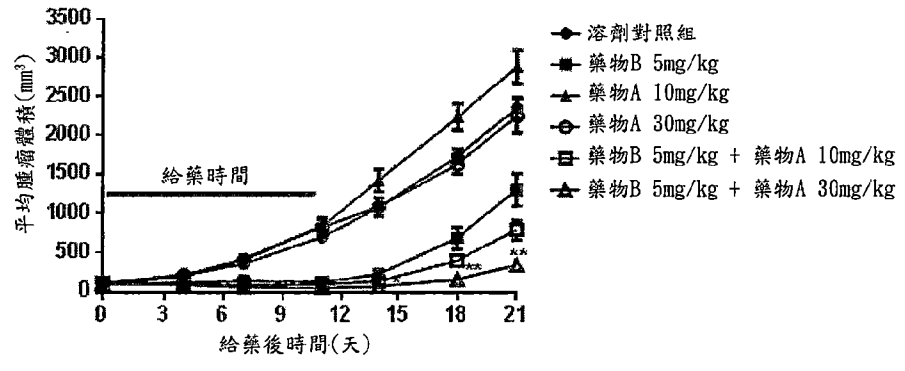


圖 1

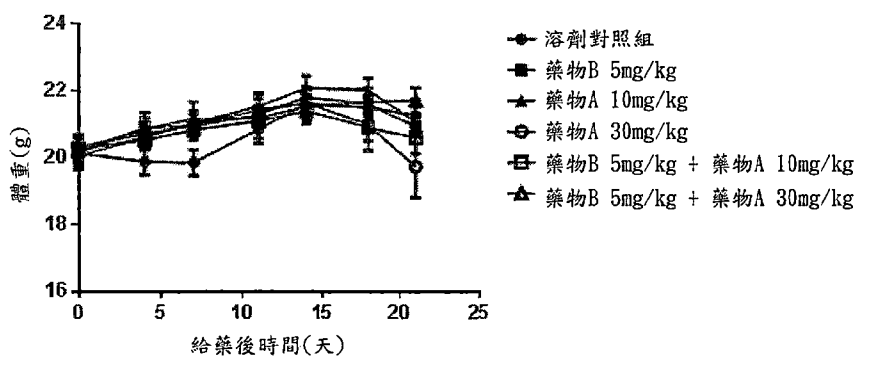


圖 2