(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
2021 年 9 月 16 日 (16.09.2021)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2021/180093 A1

(51) 国际专利分类号:
*C07D 487/04* (2006.01) *A61P 7/00* (2006.01)
*A61K 31/519* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/079820

(22) 国际申请日: 2021 年 3 月 9 日 (09.03.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010157375.4 2020年3月9日 (09.03.2020) 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)。 连云港润众制药有限公司 (**LIANYUNGANG RUNZHONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市连云港经济技术开发区大浦工业区金桥路16号, Jiangsu 222069 (CN)。 首药控股(北京)有限公司 (**SHOUYAO HOLDINGS (BEIJING) CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国北京市经济技术开发区荣华中路 10 号 1 幢 A座9层915, Beijing 100176 (CN)。

(72) 发明人: 梁洪铭 (**LIANG, Hongming**); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 张喜全 (**ZHANG, Xiquan**); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 王训强 (**WANG, Xunqiang**); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 于鼎 (**YU, Ding**); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 王栋 (**WANG, Dong**); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 葛琪 (**GE, Qi**); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 王昭 (**WANG, Zhao**); 中国北京市北京市西城区永安路95号, Beijing 100050 (CN)。 王旖旎 (**WANG, Yini**); 中国北京市北京市西城区永安路95号, Beijing 100050 (CN)。

(74) 代理人: 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 (**INSIGHT INTELLECTUAL PROPERTY LIMITED**); 中国北京市朝阳区建外大街光华东里8号中海广场中楼7层, Beijing 100020 (CN)。

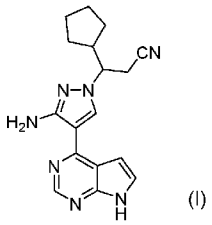
(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, 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, 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, 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)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** USE OF PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUND FOR TREATING HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME

(54) 发明名称: 吡咯并嘧啶化合物的治疗噬血细胞综合征的用途




(I)

(57) **Abstract:** The present invention relates to use of a pyrrolopyrimidine compound for treating hemophagocytic syndrome, and particularly relates to use of a compound of formula (I), a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical composition thereof for treating hemophagocytic syndrome.

(57) 摘要: 吡咯并嘧啶化合物治疗噬血细胞综合征的用途，具体涉及式（I）化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐及其药物组合物治疗噬血细胞综合征的用途。

WO 2021/180093 A1

# 吡咯并嘧啶化合物的治疗噬血细胞综合征的用途

## 相关申请的交叉引用

本申请要求于 2020 年 03 月 09 日向中国国家知识产权局提交的第 202010157375.4 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，涉及吡咯并嘧啶化合物的治疗噬血细胞综合征的用途。

## 背景技术

两面神激酶（Janus kinase，JAK）是一类非受体型酪氨酸激酶（PTK），其存在于细胞内，通过 JAK-STAT 通路传导细胞因子刺激信号。JAK-STAT 通路将细胞外的化学信号经细胞膜传导入位于细胞核内 DNA 上的基因启动子上，最终影响细胞中 DNA 转录与活性水平发生改变。JAK-STAT 通路由三个主要部分组成：1）受体；2）两面神激酶（JAK）和 3）信号转导和转录激活蛋白（STAT）。所述受体可由干扰素、白细胞介素、生长因子或其它化学信使激活，激活导致 JAK 自身磷酸化；接下来 STAT 蛋白与磷酸化受体结合，使得 STAT 被 JAK 磷酸化；然后磷酸化 STAT 蛋白从受体上分离、二聚并易位到细胞核中，以结合到特异性 DNA 位点并改变转录（Scott, M. J. , C. J. Godshall et al. (2002). “Jaks, STATs, Cytokines, and Sepsis” Clin Diagn Lab Immunol 9(6): 1153-9）。

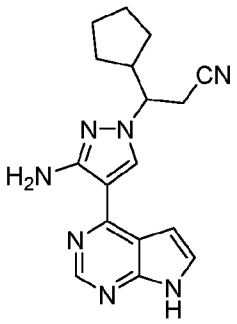
JAK 家族在涉及免疫应答的细胞增殖和功能性细胞因子依赖性调节中产生作用。目前，有四种已知的哺乳动物 JAK 家族成员：JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2（Tyrosine kinase 2）。JAK 蛋白的大小范围在 120-140kDa，其包含 7 个保守的 JAK 同源性（JH）结构域；其中之一为功能性催化激酶结构域，而另一个为假性激酶（pseudokinase）结构域，其有效地发挥调节功能和/或作为 STAT 的停靠位点起作用（Scott, Godshall et al. 2002，supra）。

噬血细胞综合征（hemophagocyic lymphohistiocytosis，HLH），又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症，是一组以 $CD8^+$ T 淋巴细胞及单核-巨噬细胞系统过度增生并产生大量炎症因子，引起多器官系统暴发性炎症反应的临床综合征，临床上以持续发热、肝脾肿大、出血为特征。该病起病急、病情凶险、进展迅速、病死率极高。HLH 是一种调节性 T 细胞与 CD8 +T 细胞平衡失衡，以及 IL-2 网络稳态紊乱的疾病。在 HLH 的过程中，CD8+ T 细胞被过度激活并成功地与调节性 T 细胞竞争 IL-2，从而导致调节性 T 细胞功能减退。HLH 特征是免疫激活的急性临床体征和症状，包括肝肿大，黄疸，淋巴结肿大，皮疹，癫痫发作和局灶性神经功能缺损，实验室检查中显示，多种炎症细胞因子的血清水平升高，包括

干扰素-γ（IFN-γ），肿瘤坏死因子α（TNF-α），白介素6（IL-6），白介素10（IL-10）和巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）。

**发明概述**

一方面，本申请提供用于治疗噬血细胞综合征的式**I**化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐：



I 。

另一方面，本申请提供用于治疗噬血细胞综合征的药物组合物，所述药物组合物包含式**I**化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐。

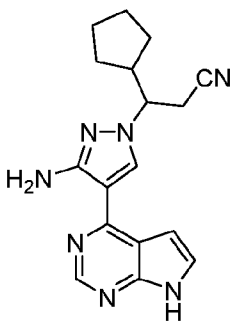
另一方面，本申请提供用于治疗患者的噬血细胞综合征的方法，其包括向所述患者给予有效量的如上所述的式**I**化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐，或其药物组合物。

另一方面，本申请提供如上所述的式**I**化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备用于治疗噬血细胞综合征的药物中的用途。

另一方面，本申请提供如上所述的式**I**化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在治疗噬血细胞综合征中的用途。

**发明详述**

本申请提供用于治疗噬血细胞综合征的式**I**化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐：



I 。

另一方面，本申请提供用于治疗噬血细胞综合征的药物组合物，所述药物组合物包含式**I**化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐。

另一方面，本申请提供用于治疗患者的噬血细胞综合征的方法，其包括向所述患者给予有效量的如上所述的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐，或者包含式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物。

另一方面，本申请提供如上所述的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐，或者包含式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备用于治疗患者的噬血细胞综合征的药物中的用途。

另一方面，本申请提供如上所述的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐，或者包含式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物在治疗患者的噬血细胞综合征中的用途。

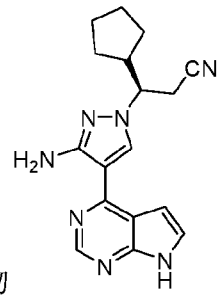
在本申请的部分方案中，本申请所述式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐是作为单一活性剂使用。

在本申请的部分方案中，本申请所述式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐可以是包含治疗有效量的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物。

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。适合的辅料包括但不限于：黏合剂、稀释剂、润湿剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

在本申请的部分方案中，所述的药物组合物是适于口服的制剂，包括片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、滴丸、糊剂、散剂等，优选片剂和胶囊剂。所述的口服制剂可使用本领域公知的药学上可接受的载体通过常规方法制得。药学上可接受的载体包括稀释剂、黏合剂、润湿剂、崩解剂、润滑剂等。稀释剂包括微晶纤维素、甘露醇、乳糖、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉、糊精或其混合物等；黏合剂包括羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、蔗糖、葡萄糖、明胶或其混合物等；润湿剂包括硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶、滑石粉或其混合物等；崩解剂包括羧甲基淀粉钠、干淀粉、微晶纤维素、羟乙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙甲基纤维素或交联聚维酮或其混合物等；润滑剂包括硬脂酸镁、胶体二氧化硅、滑石粉、聚乙二醇、硬脂酸、硬脂富马酸钠或其混合物等。药用辅料还包括着色剂、甜味剂、包衣剂等。

式 I 化合物



在本申请的部分方案中，本申请所述的式 I 化合物是式 II 化合物 。

本申请的式 I 化合物和式 II 化合物可以参照 WO2016095805 或 WO2017215627 中的制备方法制备得到。

噬血细胞综合征

在本申请的部分方案中，所述噬血细胞综合征包括原发性噬血细胞综合征和继发性噬血细胞综合征。其中，所述原发性噬血细胞综合征包括家族性 HLH、免疫缺陷综合征相关 HLH 或 EB 病毒（EBV）驱动 HLH 及其他因相关基因异常所引起的 HLH；所述继发性噬血细胞综合征包括感染相关 HLH、恶性肿瘤相关 HLH、巨噬细胞活化综合征（MAS）、或其他类型的 HLH。

在本申请的部分方案中，所述家族性 HLH（也叫 FHL）包括 FHL-1、FHL-2、FHL-3、FHL-4 或 FHL-5。

在本申请的部分方案中，所述免疫缺陷综合征相关 HLH 包括 Griscelli 综合征 2(GS-2)、Chediak-Higashi 综合征 1(CHS-1)或 Hermansky-Pudlak 综合征Ⅱ(HPS-Ⅱ)。

在本申请的部分方案中，所述 EBV 驱动 HLH 包括 X 连锁淋巴组织增生综合征(XLP)，优选地，其包括 XLP-1 和 XLP-2(即 X 连锁凋亡抑制因子（XIAP）缺陷)；所述 EBV 驱动 HLH 还包括其他 EBV 驱动 HLH，优选地，其包括 IL-2 诱导的 T 细胞激酶缺乏(IL-2-inducible T-cell kinase deficiency, ITK)、CD27 缺乏以及镁离子转运基因(magnesium transporter gene, MAGT1)的突变。

在本申请的部分方案中，所述感染相关 HLH 中所述感染包括病毒、细菌、真菌以及原虫感染等。

在本申请的部分方案中，所述恶性肿瘤相关 HLH 中所述恶性肿瘤包括血液系统肿瘤或实体肿瘤；优选地，所述血液系统肿瘤包括淋巴瘤、急性白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征等；优选地，所述实体肿瘤包括胚胎细胞肿瘤、胸腺瘤、胃癌等。

在本申请的部分方案中，所述巨噬细胞活化综合征（MAS）包括系统性或器官特异性自身免疫性疾病。

在本申请的部分方案中，所述其他类型的 HLH 包括由妊娠、药物、器官及造血干细胞移植、罕见的代谢性疾病诱发的 HLH。

本申请中，所述噬血细胞综合征诊断标准可参考本领域通用的原则，例如《噬血细胞综合征诊治中国专家共识（2018）》或 HLH-2004 诊断标准。

本申请中，所述的噬血细胞综合征包括基因突变的噬血细胞综合征，所述的突变型基因包括但不限于如 JAK2/STAT、PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3β1、MAGT1、CD27。

给药方案

在本申请的部分方案中，所述治疗患者的噬血细胞综合征的给药周期是 2~6 周。在本申请的一些方案中，所述治疗患者的噬血细胞综合征的给药周期是 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，所述治疗患者的淋巴瘤的给药周期是 4 周。

本申请的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的量可根据疾病的严重程度、疾病的响应、任何治疗相关的毒性、患者的年龄和健康状态确定，例如可以根据受试者/患者血常规化验结果确定，所述血常规化验结果包括血小板计数、中性粒细胞计数、或血红蛋白浓度等。在部分实施方案中，给予本申请的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的日剂量为 1mg 至 100mg。在部分实施方案中，给予本申请的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的日剂量可选自 1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、或 100mg，或者任意前述值作为端点构成的范围或其中的任意值，例如 1mg 至 90mg、5mg 至 80mg、10mg 至 70mg、15mg 至 60mg、20mg 至 50mg、20mg 至 40mg、30mg 至 40mg 等。在部分特定实施方案中，给予本申请的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的日剂量可选自 1mg 至 50mg、5mg 至 50mg、5mg 至 45mg、5mg 至 40mg、10mg 至 35mg、10mg 至 30mg、20mg 至 40mg、30mg 至 40mg。在部分特定实施方案中，给予本申请的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的日剂量可选自 1mg、2mg、5mg、8mg、10mg、12mg、15mg、18mg、20mg、22mg、25mg、28mg、30mg、32mg、35mg、38mg、40mg、42mg、45mg、48mg 或 50mg，或者任意前述值作为端点构成的范围或其中的任意值，例如 2mg 至 50mg、10mg 至 40mg、5mg 至 30mg、5mg 至 20mg、20mg 至 40mg、30mg 至 40mg 等。

给予本申请的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐可以每日施用一次或多次。在部分实施方案中，每天一次或两次给予本申请的化合物、其立体异构体、或其药学上可接

受的盐。给予本申请的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐也可以单剂量形式给药。在一个实施方案中，以单剂量每天给药一次或两次。在一个实施方案中，以单剂量的口服固体制剂每天给药一次或两次。在一个具体的实施方案中，以单剂量的口服固体制剂每天给药两次。

给予本申请的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐还可以多剂量形式给药。在一个实施方案中，以多剂量每天给药一次或两次。在一个实施方案中，以多剂量的口服固体制剂每天给药一次或两次。在一个具体的实施方案中，以多剂量的口服固体制剂每天给药两次。

在本申请的部分方案中，所述式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐以药物组合物的形式提供，优选地，其为单剂量药物组合物。在部分实施方案中，所述药物组合物含有 1mg 至 50mg 的本申请的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐。在部分实施方案中，所述药物组合物含有 1mg、2mg、5mg、8mg、10mg、12mg、15mg、18mg、20mg、22mg、25mg、28mg、30mg、32mg、35mg、38mg、40mg、42mg、45mg、48mg 或 50mg、或者任意前述值作为端点构成的范围或其中的任意值的本申请的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐，例如 2mg 至 50mg、10mg 至 40mg、5mg 至 30mg、5mg 至 20mg、20mg 至 40mg、30mg 至 40mg 等。

在本申请的部分方案中，所述式 **I** 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物为每日剂量。在本申请的部分方案中，所述式 **I** 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物为每日两次剂量。在本申请的部分方案中，所述两次剂量的每次剂量相同。

在本申请的部分方案中，所述式 **I** 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物为每日两次剂量，每次剂量分别为单剂量或多剂量。

在本申请的部分方案中，所述式 **I** 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物为每日两次剂量，每次剂量为多剂量，其由单剂量为 5mg、10mg、15mg 和/或 20mg 的式 **I** 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐组成。在本申请的部分方案中，所述药物组合物由单剂量为 5mg 的式 **I** 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐组成。

在本申请的部分方案中，所述式 **I** 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物为每日两次剂量，每次剂量为单剂量，所述单剂量为 5mg、10mg、15mg 和/或 20mg 的式 **I** 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐。在本申请的部分方案中，所述单剂量为 20mg 的式 **I** 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐。

在本申请的部分方案中，所述式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物包装于一试剂盒中，所述试剂盒还含有式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐用于治疗噬血噬血细胞综合征的说明。

在本申请的部分方案中，所述治疗噬血噬血细胞综合征的方法或用途中，所述式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物为每日剂量，其通过如下方式给药：式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物每日给药 1 次或 2 次；在本申请的部分方案中，式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物每日给药 2 次，且每次剂量相同；在本申请的部分方案中，式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物每日给药 2 次，且每次剂量相同，并且每次给药间隔为 12 小时。

在本申请的部分方案中，28 天为一个治疗周期，在每个周期的第 1-28 天连续施用式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物。

在本申请的部分方案中，28 天为一个治疗周期，在每个周期的第 1-28 天连续每日两次施用式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物。

在本申请的部分方案中，28 天为一个治疗周期，每个治疗周期施用式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物的总剂量为 140~840mg（以活性成分式（I）化合物本身计）。在本申请的部分方案中，所述式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物的总剂量选自 140 mg、280 mg、420 mg、560 mg、700 mg、840mg 或上述任意两个值所形成的范围（以活性成分式（I）化合物本身计）。在本申请的部分方案中，所述式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物的总剂量优选为 560~840mg（以活性成分式（I）化合物本身计）。

在本申请的部分方案中，只要疾病仍处于控制之下和给药方案具有临床耐受性，就重复上述治疗周期。

本申请的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐可通过多种途径给药，所述途径包括但不限于以下途径：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。在一个特定的方案中，通过口服给药。

在本申请的部分方案中，所述式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物可以被配制为适合于向人口服给药的制剂形式，例如包括但不限于片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂或颗粒剂等。

在本申请的部分方案中，所述式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物为口服片剂。

在本申请的部分方案中，所述式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的口服片剂的单剂量规格为 5mg 或 20mg。

技术效果

本申请的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或其药物组合物具有良好的治疗效果，体现在包括但不限于更好的疾病控制率、更长的生存期（例如中位生存期、无进展生存期或总生存期）、更长时间的疾病缓解持续时间（DOR）。本申请的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或其药物组合物在具有良好的治疗效果时，也具有良好的安全性，包括但不限于较低的不良反应发生率。

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。

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述，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。

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在此明确地并入本文。在本文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。

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、过敏性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”，包括碱根离子与自由酸形成的盐或酸根离子与自由碱形成的盐。本申请所述的药学上可接受的盐选自马来酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、棕榈酸盐、苯甲酸盐、苯乙酸盐、肉桂酸盐、水杨酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐或甲基苯磺酸盐。

如本申请所用，式 I 化合物的量，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。

本申请化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括，如对映异构体和非对映异构体。本申请的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

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受试者给予本申请的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，包括部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的作用。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“有效量”意指(i) 治疗特定疾病、病况或障碍，或(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的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请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元，例如一盒药有七粒胶囊，则每个胶囊为单剂量；或者每瓶注射液为单剂量。

术语“多剂量”由多个单剂量组成。

术语“施用”和“给药”表示使用本领域技术人员已知的多种方法和递送系统中的任一种向个体物理引入包含治疗剂的组合物。在某些实施方案中，施用为口服施用。

术语“每日剂量”是指每日施用于患者的剂量。

涉及给药方案时，术语“天（日）”、“每天（每日）”等指一个日历日内的时间，开始于午夜且终止于下一个午夜。

**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。

制备例 1：制备 5mg 和 20mg 规格片剂固体药物组合物

5mg 和 20mg 规格片剂固体药物组合物处方组成如表 1 所示：

表 1　5mg 和 20mg 规格片剂处方组成

| 成分 | 处方组成（mg） | |
|---|---|---|
| 式 **II** 化合物 | 5 | 20 |
| 甘露醇 | 35.275 | 141.1 |
| 微晶纤维素 | 70 | 280 |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 3.6 | 14.4 |
| 十二烷基硫酸钠 | 0.125 | 0.5 |
| 羟丙基纤维素 | 4.8 | 19.2 |
| 硬脂酸镁 | 1.2 | 4.8 |
| 纯化水 | 适量 | 适量 |

制备流程：

1）将甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合，所得混合物 A 留用；

原料药混悬液配制：将羟丙基纤维素加入处方量纯化水中溶解，配制成 4%（w/w）羟丙基纤维素溶液；溶解十二烷基硫酸钠；加式 **II** 化合物搅拌分散，得原料药混悬液；

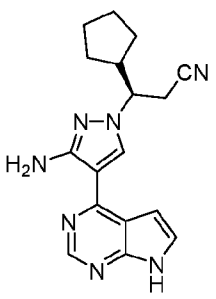
2）流化床制粒、干燥：将原料药混悬液喷雾到混合物 A 上，进行流化制粒。制粒参数：进风温度 55~80℃，雾化压力 600~1000mbar，物料温度 25~35℃；喷液结束后烘干，物料温度高于 45℃时干燥结束；采用粉碎整粒机整粒，整粒筛网孔径 Φ0.6~1.2mm，获得整粒后的干颗粒；

3）将整粒后的干颗粒、硬脂酸镁依次投入料斗混合机中，充分混合，所得固体药物组合物进行压片。

实施例 1　噬血细胞综合征临床方案

**1.1 给药方案**

给药方法：每天早晨空腹口服一次，12 小时后再口服一次，连续给药 28 天为一个治疗周期。

药物：式 I 化合物的片剂，5mg 或 20mg，所述式 I 化合物表现为其立体异构体式 II 化合物 

。

**1.2 入组标准**

1) 年龄≥18 周岁；ECOG 体力状况：0~3 分；预计生存期超过 3 个月；
2) 根据 HLH-2004 标准，明确诊断为 HLH 的初发或首次复发患者；
3) 使用过其它 HLH 治疗药物者，需停药 2 周以上。接受过大手术者需手术 4 周以后；
4) 实验室检查需满足：血常规检查：血红蛋白（Hb）≥60g/L；绝对中性粒细胞计数（ANC）≥0.5×$10^9$/L；血小板（PLT）≥30×$10^9$/L；肝功能：血清总胆红素（TBIL）< 171 μmol/L；肾功能：血清肌酐（Cr）≤1.5×ULN；凝血功能：活化部分凝血活酶时间（APTT）、国际标准化比值（INR）≤1.5×ULN；
5) 女性患者应同意在研究期间和研究结束后至少 6 个月内必须采用避孕措施（如宫内节育器[IUD]，避孕药或避孕套）；在研究入组用药前的 7 天内血清妊娠试验阴性，且必须为非哺乳期患者；男性应同意在研究期间和研究期结束后至少 6 个月内必须采用避孕措施；
6) 患者自愿加入本研究，签署知情同意书，依从性好。

**1.3 评价方法**

参考《噬血细胞综合征诊治中国专家共识（2018）》标准评价疗效。诱导治疗期间，建议每 2 周评估一次疗效。

疗效评价的主要指标包括 sCD25、铁蛋白、血细胞计数、三酰甘油、噬血现象、意识水平(有 CNS-HLH 者)。

a) 完全应答( complete response):上述所有指标均恢复正常范围。

b) 部分应答( partial response): ≥2 项症状/实验室指标改善 25%以上，个别指标需达到以下标准:①sCD25 水平下降 1/3 以上;②铁蛋白和甘油三酯下降 25%以上;③不输血情况下:中性粒细胞<0.5x$10^9$/L 者,需上升 100%并> 0.5 x $10^9$/L;中性粒细胞 0.5~2.0x$10^9$/L 者,需增加 100%并恢复正常;④ALT>400U/L 者,需下降 50%以上。

**1.4 治疗效果**

病例 1

45 岁女性患者，诊断为噬血细胞综合征，按照 1.1 所述给药方案给予式 II 化合物的片剂 20mg/次。定点行血检检测血药浓度，动态监测血象、生化、凝血等指标，继续密切动态监测患者病情及生命体征变化。病例 1 在用药一个周期后，疾病保持稳定，患者耐受性尚可。

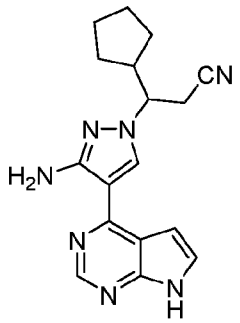
病例 2

44 岁女性患者，诊断为噬血细胞综合征，按照 1.1 所述给药方案给予式 II 化合物的片剂 15mg/次。定点行血检检测血药浓度，动态监测血象、生化、凝血等指标，继续密切动态监测患者病情及生命体征变化。

病例 2 在用药一个周期后，疾病保持稳定，其 sCD25 水平下降 1/3 以上，铁蛋白下降 25% 以上，疾病出现部分应答，患者耐受性尚可。

# 权利要求书

1. 用于治疗噬血细胞综合征的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐，或者包含式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物，



I 。

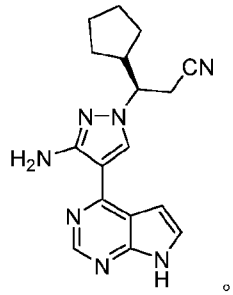
2. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者所述的药物组合物，其中，所述噬血细胞综合征选自原发性噬血细胞综合征和继发性噬血细胞综合征。

3. 如权利要求 2 所述的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者所述的药物组合物，其中，所述原发性噬血细胞综合征选自家族性 HLH、免疫缺陷综合征相关 HLH 或 EB 病毒驱动 HLH 及其他因相关基因异常所引起的 HLH，所述相关基因选自 JAK2/STAT、PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3β1、MAGT1、CD27。

4. 如权利要求 2 所述的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者所述的药物组合物，其中，所述继发性噬血细胞综合征选自感染相关 HLH、恶性肿瘤相关 HLH、巨噬细胞活化综合征、或由妊娠、药物、器官及造血干细胞移植、罕见的代谢性疾病诱发的 HLH。

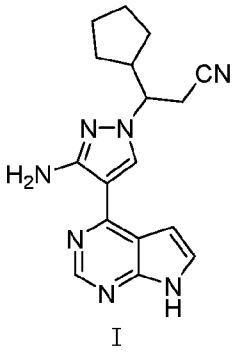
5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者所述的药物组合物，其中，所述噬血细胞综合征为基因突变的噬血细胞综合征，所述的突变型基因选自 JAK2/STAT、PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3β1、MAGT1、CD27。

6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者所述的药物组合物，其中所述式 I 化合物为：



。

7. 式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者包含式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物在治疗噬血细胞综合征中的用途：



I

。

8. 如权利要求 7 所述的用途，其中式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者包含式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物日剂量为 1mg 至 100mg；优选日剂量为 1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、或 100mg，或者任意前述值作为端点构成的范围，或者 1mg 至 90mg、5mg 至 80mg、10mg 至 70mg、15mg 至 60mg、20mg 至 50mg、30mg 至 40mg。

9. 如权利要求 7 所述的用途，其中式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者包含式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物每日施用一次或多次；优选每天一次或两次。

10. 如权利要求 7 所述的用途，其中式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者包含式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物以单剂量每天给药一次或两次；优选以单剂量的口服固体制剂每天给药一次或两次；更优选以单剂量的口服固体制剂每天给药两次。

11. 如权利要求 7 所述的用途，其中式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者包含式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物以多剂量每天给药一次或两次；优选以多剂量的口服固体制剂每天给药一次或两次；更优选以多剂量的口服

固体制剂每天给药两次。

12. 如权利要求 7 所述的用途，其中式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者包含式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物为每日两次剂量，每次剂量为多剂量，其由单剂量为 5mg、10mg、15mg 和/或 20mg 的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐组成；优选由单剂量为 5mg 的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐组成。

13. 如权利要求 7 所述的用途，其中式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者包含式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物为每日两次剂量，每次剂量为单剂量，所述单剂量为 5mg、10mg、15mg 和/或 20mg 的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐；优选单剂量为 20mg 的式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求 7 所述的用途，其中 28 天为一个治疗周期，在每个周期的第 1-28 天连续施用式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物。

15. 如权利要求 7 所述的用途，其中 28 天为一个治疗周期，每个治疗周期施用式 I 化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物的总剂量为 140~840mg；优选总剂量选自 140 mg、280 mg、420 mg、560 mg、700 mg、840mg 或上述任意两个值所形成的范围；更优选总剂量为 560~840mg。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
**PCT/CN2021/079820**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 7/00(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)

C07D; 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, CNTXT, SIPOABS, DWPI, STNext, CNKI, PUBMED, 百度学术, BAIDU XUESHU: 正大天晴药业, 润众制药, 首药控股, 梁洪铭, 张喜全, 吡咯并嘧啶, 吡唑, 环戊基, 丙腈, 两面神激酶, 噬血细胞综合征, 芦可替尼, pyrrolo, pyrimidin, pyrazol, cyclopentylpropane, nitrile, JAK, hemophagocyic lymphohistiocytosis, HLH, ruxolitinib, 1948242-55-4, 1948242-59-8, 1948242-60-1, 1948242-61-2

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | CN 107001378 B (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.) 16 August 2019 (2019-08-16)<br>claims 1-13, description, paragraph [0137], and embodiments 1 and 5 | 1-6 |
| Y | CN 107001378 B (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.) 16 August 2019 (2019-08-16)<br>claims 1-13, description, paragraph [0137], and embodiments 1 and 5 | 7-15 |
| Y | 王晶石等 (WANG, Jingshi et al.). "芦可替尼挽救治疗难治/复发噬血细胞综合征三例并文献复习 (Non-official translation: Three Cases of Ruxolitinib Rescue Therapy for Refractory/Relapsed Phagocytic Syndrome and Review of the Literature)"<br>*中华血液学杂志 (Chinese Journal of Hematology)*,<br>Vol. 40, No. 1, 31 January 2019 (2019-01-31),<br>第73-75页 (pages 73-75) | 7-15 |
| Y | WO 2017114461 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 06 July 2017 (2017-07-06)<br>description, page 1, paragraphs 3 and 4 | 7-15 |

☑ 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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| **23 May 2021** | **07 June 2021** |

| Name and mailing address of the ISA/CN | Authorized officer |
|---|---|
| **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)**<br>**No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**<br>**China** | |
| Facsimile No. **(86-10)62019451** | Telephone No. |

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 2017101777 A1 (CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD. et al.) 22 June 2017 (2017-06-22)<br>claims 1-13 | 1-6 |
| X | WO 2017215630 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.) 21 December 2017 (2017-12-21)<br>claims 1-12 | 1-6 |
| X | WO 2017215627 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.) 21 December 2017 (2017-12-21)<br>description, page 2, paragraph 2 | 1-6 |
| A | WO 2017215628 A1 (CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD. et al.) 21 December 2017 (2017-12-21)<br>entire document | 1-15 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
**PCT/CN2021/079820**

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **7-15**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 7-15 relate to the use of a compound of Formula I, a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I, a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the treatment of phagocytic syndromes, which relates to the treatment of a disease in a human or animal body, and does not comply with the provisions of PCT Implementing Rule 39.1(iv). This search report is made on the assumption that the subject matter of claims 7-15 is modified to "the use of a compound of formula I, a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I, a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the preparation of a drug for the treatment of hemophagocytic syndrome".

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/CN2021/079820**

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CN | 107001378 | B | 16 August 2019 | CN | 105777754 | B | 26 July 2019 |
| | | | | JP | 6684803 | B2 | 22 April 2020 |
| | | | | EP | 3235819 | B1 | 18 November 2020 |
| | | | | AU | 2015366636 | A1 | 27 July 2017 |
| | | | | WO | 2016095805 | A1 | 23 June 2016 |
| | | | | US | 2019201403 | A1 | 04 July 2019 |
| | | | | US | 10561657 | B2 | 18 February 2020 |
| | | | | JP | 2020105206 | A | 09 July 2020 |
| | | | | RU | 2017122824 | A3 | 28 March 2019 |
| | | | | CA | 2971114 | A1 | 23 June 2016 |
| | | | | EP | 3235819 | A1 | 25 October 2017 |
| | | | | AU | 2015366636 | B2 | 12 March 2020 |
| | | | | JP | 2017537950 | A | 21 December 2017 |
| | | | | CN | 111018861 | A | 17 April 2020 |
| | | | | RU | 2017122824 | A | 18 January 2019 |
| | | | | DK | 3235819 | T3 | 07 December 2020 |
| | | | | RU | 2701206 | C2 | 25 September 2019 |
| | | | | KR | 20170095310 | A | 22 August 2017 |
| | | | | CN | 105777754 | A | 20 July 2016 |
| | | | | CN | 107001378 | A | 01 August 2017 |
| | | | | EP | 3235819 | A4 | 01 November 2017 |
| WO | 2017114461 | A1 | 06 July 2017 | CN | 108699063 | A | 23 October 2018 |
| | | | | US | 10562904 | B2 | 18 February 2020 |
| | | | | EP | 3398952 | A4 | 14 August 2019 |
| | | | | CN | 108699063 | B | 26 June 2020 |
| | | | | EP | 3398952 | A1 | 07 November 2018 |
| | | | | JP | 2019506379 | A | 07 March 2019 |
| | | | | CN | 111763209 | A | 13 October 2020 |
| | | | | US | 2019023712 | A1 | 24 January 2019 |
| WO | 2017101777 | A1 | 22 June 2017 | CN | 108368115 | B | 03 January 2020 |
| | | | | CN | 108368115 | A | 03 August 2018 |
| WO | 2017215630 | A1 | 21 December 2017 | AU | 2017284702 | A1 | 24 January 2019 |
| | | | | CN | 109311891 | B | 04 September 2020 |
| | | | | EP | 3473626 | A4 | 19 February 2020 |
| | | | | CA | 3026602 | A1 | 21 December 2017 |
| | | | | CN | 109311891 | A | 05 February 2019 |
| | | | | KR | 20190017977 | A | 20 February 2019 |
| | | | | EP | 3473626 | A1 | 24 April 2019 |
| | | | | TW | 201800413 | A | 01 January 2018 |
| | | | | CN | 107759600 | A | 06 March 2018 |
| | | | | JP | 2019521980 | A | 08 August 2019 |
| | | | | RU | 2018145948 | A3 | 16 October 2020 |
| | | | | US | 2019330215 | A1 | 31 October 2019 |
| | | | | RU | 2018145948 | A | 16 July 2020 |
| | | | | US | 10626118 | B2 | 21 April 2020 |
| WO | 2017215627 | A1 | 21 December 2017 | US | 10766901 | B2 | 08 September 2020 |
| | | | | US | 2019211021 | A1 | 11 July 2019 |
| | | | | EP | 3473625 | A4 | 19 February 2020 |
| | | | | CN | 107513069 | A | 26 December 2017 |
| | | | | EP | 3473625 | A1 | 24 April 2019 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/CN2021/079820**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|
| | | CN 109311892 B | 04 September 2020 |
| | | CN 111875607 A | 03 November 2020 |
| | | CN 109311892 A | 05 February 2019 |
| | | JP 2019523772 A | 29 August 2019 |
| WO 2017215628 A1 | 21 December 2017 | CN 109311893 B | 04 September 2020 |
| | | US 10617692 B2 | 14 April 2020 |
| | | CN 109311893 A | 05 February 2019 |
| | | US 2019183899 A1 | 20 June 2019 |
| | | CN 107513067 A | 26 December 2017 |

# 国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/079820

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 7/00(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)

C07D; 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, CNTXT, SIPOABS, DWPI, STNext, CNKI, PUBMED, 百度学术：正大天晴药业、润众制药、首药控股、梁洪铭、张喜全、吡咯并嘧啶、吡唑、环戊基、丙腈、两面神激酶、噬血细胞综合征、芦可替尼、pyrrolo, pyrimidin, pyrazol, cyclopentylpropane, nitrile, JAK, hemophagocyic lymphohistiocytosis, HLH, ruxolitinib, 1948242-55-4, 1948242-59-8, 1948242-60-1, 1948242-61-2

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 |
|---|---|---|
| X | CN 107001378 B (正大天晴药业集团股份有限公司等) 2019年 8月 16日 (2019-08-16)<br>权利要求1-13，说明书第0137段及实施例1、实施例5 | 1-6 |
| Y | CN 107001378 B (正大天晴药业集团股份有限公司等) 2019年 8月 16日 (2019-08-16)<br>权利要求1-13，说明书第0137段及实施例1、实施例5 | 7-15 |
| Y | 王晶石 等，. "芦可替尼挽救治疗难治/复发噬血细胞综合征三例并文献复习，" 中华血液学杂志，, 第40卷，第1期，2019年 1月 31日 (2019-01-31)，<br>第73-75页 | 7-15 |
| Y | WO 2017114461 A1 (正大天晴药业集团股份有限公司) 2017年 7月 6日 (2017-07-06)<br>说明书第1页第3-4段 | 7-15 |
| X | WO 2017101777 A1 (北京赛林泰医药技术有限公司等) 2017年 6月 22日 (2017-06-22)<br>权利要求1-13 | 1-6 |

☑ 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

"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 | 国际检索报告邮寄日期 |
|---|---|
| 2021年 5月 23日 | 2021年 6月 7日 |
| ISA/CN的名称和邮寄地址<br>中国国家知识产权局(ISA/CN)<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088<br>传真号 (86-10)62019451 | 受权官员<br>刘军政<br>电话号码 (86-10)-53961911 |

# 国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/079820

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 |
|---|---|---|
| X | WO 2017215630 A1 (正大天晴药业集团股份有限公司等) 2017年 12月 21日 (2017-12-21)<br>权利要求1-12 | 1-6 |
| X | WO 2017215627 A1 (正大天晴药业集团股份有限公司等) 2017年 12月 21日 (2017-12-21)<br>说明书第2页第2段 | 1-6 |
| A | WO 2017215628 A1 (北京赛林泰医药技术有限公司等) 2017年 12月 21日 (2017-12-21)<br>全文 | 1-15 |

# 国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/079820

## 第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☑ 权利要求： 7-15
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求7-15涉及式I化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者包含式I化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物在治疗噬血细胞综合征中的用途，该用途涉及人体或动物体的疾病的治疗，不符合PCT实施细则39.1(iv)的规定。本检索报告是假设权利要求7-15的主题修改为“式I化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者包含式I化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备治疗噬血细胞综合征的药物中的用途”的基础上作出的。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

# 国际检索报告
## 关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/079820

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日<br>(年/月/日) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CN | 107001378 | B | 2019年 8月 16日 | CN | 105777754 | B | 2019年 7月 26日 |
| | | | | JP | 6684803 | B2 | 2020年 4月 22日 |
| | | | | EP | 3235819 | B1 | 2020年 11月 18日 |
| | | | | AU | 2015366636 | A1 | 2017年 7月 27日 |
| | | | | WO | 2016095805 | A1 | 2016年 6月 23日 |
| | | | | US | 2019201403 | A1 | 2019年 7月 4日 |
| | | | | US | 10561657 | B2 | 2020年 2月 18日 |
| | | | | JP | 2020105206 | A | 2020年 7月 9日 |
| | | | | RU | 2017122824 | A3 | 2019年 3月 28日 |
| | | | | CA | 2971114 | A1 | 2016年 6月 23日 |
| | | | | EP | 3235819 | A1 | 2017年 10月 25日 |
| | | | | AU | 2015366636 | B2 | 2020年 3月 12日 |
| | | | | JP | 2017537950 | A | 2017年 12月 21日 |
| | | | | CN | 111018861 | A | 2020年 4月 17日 |
| | | | | RU | 2017122824 | A | 2019年 1月 18日 |
| | | | | DK | 3235819 | T3 | 2020年 12月 7日 |
| | | | | RU | 2701206 | C2 | 2019年 9月 25日 |
| | | | | KR | 20170095310 | A | 2017年 8月 22日 |
| | | | | CN | 105777754 | A | 2016年 7月 20日 |
| | | | | CN | 107001378 | A | 2017年 8月 1日 |
| | | | | EP | 3235819 | A4 | 2017年 11月 1日 |
| WO | 2017114461 | A1 | 2017年 7月 6日 | CN | 108699063 | A | 2018年 10月 23日 |
| | | | | US | 10562904 | B2 | 2020年 2月 18日 |
| | | | | EP | 3398952 | A4 | 2019年 8月 14日 |
| | | | | CN | 108699063 | B | 2020年 6月 26日 |
| | | | | EP | 3398952 | A1 | 2018年 11月 7日 |
| | | | | JP | 2019506379 | A | 2019年 3月 7日 |
| | | | | CN | 111763209 | A | 2020年 10月 13日 |
| | | | | US | 2019023712 | A1 | 2019年 1月 24日 |
| WO | 2017101777 | A1 | 2017年 6月 22日 | CN | 108368115 | B | 2020年 1月 3日 |
| | | | | CN | 108368115 | A | 2018年 8月 3日 |
| WO | 2017215630 | A1 | 2017年 12月 21日 | AU | 2017284702 | A1 | 2019年 1月 24日 |
| | | | | CN | 109311891 | B | 2020年 9月 4日 |
| | | | | EP | 3473626 | A4 | 2020年 2月 19日 |
| | | | | CA | 3026602 | A1 | 2017年 12月 21日 |
| | | | | CN | 109311891 | A | 2019年 2月 5日 |
| | | | | KR | 20190017977 | A | 2019年 2月 20日 |
| | | | | EP | 3473626 | A1 | 2019年 4月 24日 |
| | | | | TW | 201800413 | A | 2018年 1月 1日 |
| | | | | CN | 107759600 | A | 2018年 3月 6日 |
| | | | | JP | 2019521980 | A | 2019年 8月 8日 |
| | | | | RU | 2018145948 | A3 | 2020年 10月 16日 |
| | | | | US | 2019330215 | A1 | 2019年 10月 31日 |
| | | | | RU | 2018145948 | A | 2020年 7月 16日 |
| | | | | US | 10626118 | B2 | 2020年 4月 21日 |
| WO | 2017215627 | A1 | 2017年 12月 21日 | US | 10766901 | B2 | 2020年 9月 8日 |
| | | | | US | 2019211021 | A1 | 2019年 7月 11日 |
| | | | | EP | 3473625 | A4 | 2020年 2月 19日 |
| | | | | CN | 107513069 | A | 2017年 12月 26日 |

# 国际检索报告
## 关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/079820

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日<br>(年/月/日) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | EP | 3473625 | A1 | 2019年 4月 24日 |
| | | | | CN | 109311892 | B | 2020年 9月 4日 |
| | | | | CN | 111875607 | A | 2020年 11月 3日 |
| | | | | CN | 109311892 | A | 2019年 2月 5日 |
| | | | | JP | 2019523772 | A | 2019年 8月 29日 |
| WO | 2017215628 | A1 | 2017年 12月 21日 | CN | 109311893 | B | 2020年 9月 4日 |
| | | | | US | 10617692 | B2 | 2020年 4月 14日 |
| | | | | CN | 109311893 | A | 2019年 2月 5日 |
| | | | | US | 2019183899 | A1 | 2019年 6月 20日 |
| | | | | CN | 107513067 | A | 2017年 12月 26日 |