

(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
2016 年 11 月 3 日 (03.11.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/173400 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/4741 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/079282

(22) 国际申请日: 2016 年 4 月 14 日 (14.04.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201510205819.6 2015 年 4 月 27 日 (27.04.2015) CN

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

(72) 发明人: 孙飘扬 (SUN, Piaoyang); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。张连山 (ZHANG, Lianshan); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。杨昌永 (YANG, Changyong); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街

1 号东方广场东三办公楼 19 层程伟, Beijing 100738 (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: USE OF PROTEIN KINASE INHIBITOR IN PREPARING DRUG FOR TREATING FIBROTIC DISEASE

(54) 发明名称: 蛋白激酶抑制剂在制备治疗纤维化疾病的药物中的用途

(57) Abstract: A protein kinase inhibitor 6-(4-((1-amino-cyclopropyl) methoxy)-1,2-dihydro-furo [3,2-f] quinolin-9-yloxy)-N-methyl-1-naphthalene carboxamide or 5-(2-diethylamino-ethyl)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene-methyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-one, or use of one or more pharmaceutically acceptable salts thereof in preparing drug for treating fibrotic diseases.

(57) 摘要: 蛋白激酶抑制剂 6-(4-((1-氨基环丙基)甲氧基)-1,2-二氢呋喃并[3,2-f]喹啉-9-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺或 5-(2-二乙氨基-乙基)-2-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢-吡咯-3-亚基-甲基)-3-甲基-1,5,6,7-四氢-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮, 或者它们的可药用盐中的一种或几种在制备治疗纤维化疾病的药物中的用途。



WO 2016/173400 A1

蛋白激酶抑制剂在制备治疗纤维化疾病的药物中的用途

技术领域

本发明涉及两种蛋白激酶抑制剂在制备治疗纤维化疾病的药物中的用途。

5

背景技术

组织细胞损伤后可导致组织细胞发生变性、坏死和炎症反应，如果损伤很小，损伤细胞周边正常实质细胞将发生增生修复，这种修复可完全恢复正常的结构和功能。然而如果损伤较大或反复损伤超出了损伤周围实质细胞的再生能力时，间质纤维结缔组织（细胞外基质）将大量增生对缺损组织进行修复，即发生纤维化的病理改变。因此本质上纤维化是组织遭受损伤后的修复反应，以保护组织器官的相对完整性。增生的纤维结缔组织虽然修复了缺损， just 却不具备原来器官实质细胞的结构和功能。如果这种修复反应过度、过强和失控时，就会引起器官的纤维化和导致器官的功能下降。纤维化是指由于炎症导致器官实质细胞发生坏死，组织内细胞外基质异常增多和过度沉积的病理过程。轻者成为纤维化，重者引起组织结构破坏而发生器官硬化。

15

纤维化可发生于所有组织，但是在经常受到化学和生物损伤的包括肺、皮肤、消化道、肾和肝中尤其普遍。纤维化常常严重危害器官的正常功能，事实上，很多纤维化疾病是危及生命，例如特发性肺纤维化（IPF）、肝硬化、硬皮病或者肾纤维化。

20

肺纤维化尤其是特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种原因不明的弥漫性肺疾病。主要表现为弥漫性肺泡炎、肺泡单位结构紊乱和肺纤维化，最终导致肺脏结构和功能的严重破坏，其病理主要表现为早期弥漫性肺泡炎及后期大量间质细胞增生、基质胶原进行性聚集以致取代正常的肺组织结构，严重影响肺的通气和换气功能，最终导致呼吸功能衰竭而死亡。其发病机理尚未完全阐明，目前临床上缺乏有效的治疗手段，死亡率很高。

25

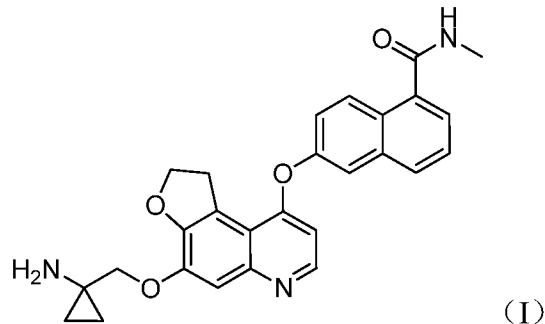
30

肺脏间质组织由胶原蛋白、弹性素及蛋白聚糖类构成，胶原蛋白是肺组织的主要细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白，肺脏中的胶原蛋白与其他类型 ECM 成分构成三维网 状结构，成为肺组织结构的主要骨架，这些蛋白成分保持肺组织结构的完整性，并对维持肺上皮及内皮细胞分化起着十分重要的作用。当肺纤维母细胞受到化学性（如博来霉素、变态源）或物理性（如粉尘、放射线）伤害时，会分泌胶原蛋白进行肺间质组织的修补，进而造成肺脏纤维化。IPF 的基本过程是：肺脏早期损伤之后有肺泡炎，肺泡内有浆液和细胞成分，肺间质内有大量单核细胞、淋巴细胞、浆细胞、肺泡巨噬细胞等炎症免疫细胞浸润，多种细胞因子分泌，此时肺泡结构尚完整；随着炎症免疫反应的进展，促纤维化因子生成增多或抗纤维化因子产生相对不足，炎症和异常修复导致肺间质细胞增殖，导致肺纤维化过程的 ECM 代谢异常，产生大量的 ECM 蛋白；进入晚期，肺泡结构为坚实的胶原代替，肺泡壁、气道和血管最终纤维化，成纤维细胞、胶原等 ECM 分布在肺间质中，肺泡上皮化生为鳞状上皮，纤维化肺最终形成，临床表现为患者呼吸

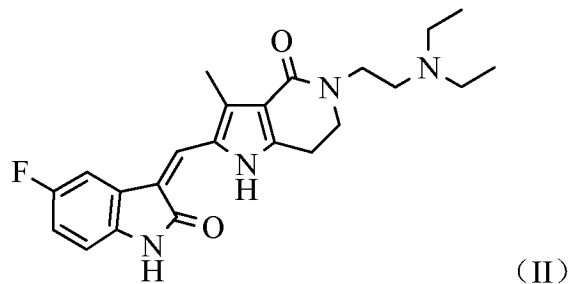
35

困难，呼吸衰竭而死亡。肺间质纤维化的形成中有炎症免疫反应参与，因此糖皮质激素（如泼尼松）和免疫抑制剂（如环磷酰胺）是传统治疗肺纤维化的药物，可以抑制炎症反应和免疫过程，减轻肺泡炎症，从而延缓肺纤维化的进程，但是由于其不良反应，不能长期使用。因此急需寻找到新的有效药物，用于治疗纤维化相关疾病，例如肺纤维化，尤其是特发性肺纤维化。

CN103382206 A 公开了一类蛋白激酶抑制剂，其中包括下式 (I) 所示的化合物，其化学名为 6-(4-((1-氨基环丙基)甲氧基)-1,2-二氢呋喃并[3,2-f]喹啉-9-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺，并公开了其可能用于治疗各类肿瘤。



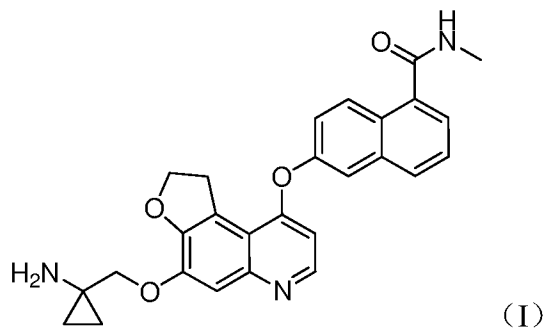
CN101007815A 公开了另一种蛋白激酶抑制剂，其中包括如下式 (II) 所示的化合物，其化学名为 5-(2-二乙胺基-乙基)-2-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢-吡咯-3-亚基-甲基)-3-甲基--1,5,6,7-四氢-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮，并公开了其具有治疗肿瘤的潜力。



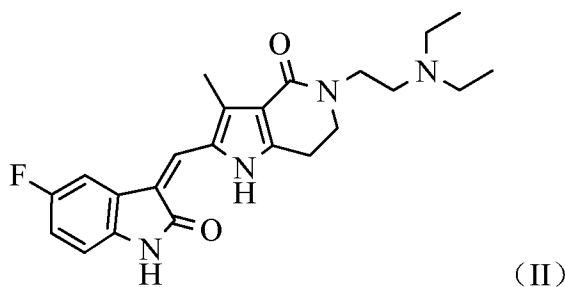
然而这些文献均没有公开这些化合物具有治疗纤维化相关疾病，例如肺纤维化，尤其是特发性肺纤维化的相关作用。已经发现，这两个化合物在治疗前述的纤维化疾病方面表现出了惊人的效果，从而完成了本发明。

发明内容

本发明提供了选自下述两种已知的蛋白激酶抑制剂或其药学上可接受的盐中的任意一种或两种在制备治疗纤维化疾病的药物中的用途，它们的结构式分别如式 (I)、式 (II) 所示：



6-(4-((1-氨基环丙基)甲氧基)-1,2-二氢呋喃并[3,2-f]喹啉-9-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺



5-(2-二乙胺基-乙基)-2-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢-吡咯-3-亚基-甲基)-3-甲基-1,5,6,7-四氢-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮。

具体的，所述的纤维化疾病可以选自肺纤维化、肝硬化、硬皮病或者肾纤维化。

在本发明优选的实施方案中，所述的纤维化疾病是特发性肺纤维化（IPF）。

本发明中的式（I）、（II）化合物优选以其药学上可接受的盐的形式施用，在特别优选的实施方案中，所述的式（I）化合物以盐酸盐的形式存在，式（II）化合物以苹果酸盐的形式存在。

式（I）、（II）化合物或其药学上可接受的盐可以与药学上可接受的载体一起制成本领域熟知的组合物形式，如片剂、胶囊、注射剂等。本发明还涉及含有选自式（I）或式（II）化合物或者它们的药学上可接受的盐的组合物在制备治疗前述的纤维化疾病的药物中的用途。

附图说明

图 1 和图 1' 示出了各化合物对肺纤维化小鼠肺泡灌洗液中炎症细胞的影响（Mean ± SEM, n=7~12），其中与空白组组比较，##p<0.01、###p<0.001；与模型组组比较，*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001。

图 2 示出各化合物对肺纤维化小鼠肺组织中 KC mRNA 表达的影响（Mean ± SEM, n=6），其中与空白组组比较，##p<0.01；与模型组比较，*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001。

图 3 示出各化合物对肺纤维化小鼠肺组织中 IL-1β mRNA 表达的影响（Mean ± SEM, n=6），其中与空白组组比较，###p<0.001；与模型组比较，**p<0.01、***p<0.001。

图 4 示出各化合物对肺纤维化小鼠肺组织中 IL-6 mRNA 表达的影响（Mean ± SEM, n=6），其中与空白组组比较，###p<0.001；与模型组比较，*p<0.05、**p<0.01。

图 5 示出各化合物对肺纤维化小鼠肺组织中 TIMP-1 mRNA 表达的影响 (Mean±SEM, n=6); 其中与空白组比较, ###p<0.001; 与模型组比较, **p<0.01、***p<0.001。

图 6 示出各化合物对肺纤维化小鼠肺组织中 TGF-β mRNA 表达的影响 (Mean±SEM, n=6), 其中与空白组比较, #p<0.05; 与模型组比较, *p<0.05、**p<0.01、***p<0.001。

5 图 7 示出各化合物对肺纤维化小鼠肺组织病理结构改变的影响 (H&E, 100×), 其中, A: 空白组; B: 模型组; C: SHR0583 6mg/kg; D: SHR0583 30mg/kg; E: SHR1020 3mg/kg; F: SHR1020 15mg/kg。

图 8 示出各化合物对肺纤维化小鼠肺组织胶原沉积的影响 (Masson's, 100×), 其中, A: 空白组; B: 模型组; C: SHR0583 6mg/kg; D: SHR0583 30mg/kg; E: SHR1020
10 3mg/kg; F: SHR1020 15mg/kg。

图 9 示出各化合物对肺纤维化小鼠肺组织胶原沉积的影响 (Mean±SEM, n=7~12), 其中与空白组比较, ###p<0.001; 与模型组比较, *p<0.05、**p<0.01。

具体实施方式

15 以下结合实施例用于进一步描述本发明, 但这些实施例并非限制本发明的范围。

实施例 1: 评价式 (I) 化合物和式 (II) 化合物对博莱霉素诱导的小鼠特发性肺纤维化的作用

1、材料

1.1 动物:

20 ICR 小鼠, 90 只, 雌性, 购于浙江省实验动物中心, 动物合格证编号: 0012209, 许可证号码 SCXK(浙)2014-0001。购入后饲养于浙江大学实验动物中心 IVC 系统, 温度: 20~26℃, 湿度 40~70%; 自由摄食饮水。

1.2 受试化合物:

式 (I) 化合物: 批号 SHR140583-013-04, 根据 CN103382206 A 公开的方法合成, 附图
25 中代号 SHR0583。

式 (II) 化合物: 批号 685130501, 根据 CN101007815A 公开的方法合成, 附图中代号 SHR1020。

1.3 仪器:

Mettler Toledo AG245 天平; FLUKO/F6 高速匀浆机; Bio-Rad 荧光定量 PCR 仪; Olympus
30 BX51 显微镜; Eppendorf Centrifuge 5804R 离心机; Leica 切片机包埋机。

1.4 试剂:

(1) 注射用盐酸博莱霉素: 15mg/瓶, 批号 140372, 日本化药株式会社。

(2) SYBR Green、Oligo d(T)、反转录酶、RNA 酶抑制剂均购于北京康为试剂生物有限

公司。

(3) 引物：由生工生物工程（上海）股份有限公司合成。

(4) 羟脯氨酸测定试剂盒：购于南京建成。

2、 方法：

5 2.1 小鼠特发性肺纤维化模型建立

乙醚麻醉小鼠，仰卧位，切开颈部皮肤，分离气管，用微量进样器向气管内喷入 3mg/kg 的博莱霉素（给药体积为 10 μ l/10g 体重）；缝合皮肤，消毒。

2.2 分组给药

小鼠分 6 组，每组 12 只（空白组 10 只），分别为：空白组、模型组、式（I）化合物 6mg/kg 组、式（I）化合物 30mg/kg 组、式（II）化合物 3mg/kg 组、式（II）化合物 15mg/kg 组。空白组气道内喷入生理盐水。各组小鼠于造模后开始灌胃给药，每天 1 次，连续 21 天，模型组和空白组给予溶媒。

2.3 指标测定

末次给药后 24 小时，处死小鼠，分离气管，行气管插管，结扎左肺上叶，行肺泡灌洗，收集灌洗液做白细胞计数，1500rpm/min 离心 10min，上清保存于-80 度冰箱用于测定羟脯氨酸，沉淀用于涂片做分类计数。左肺上叶上半部分液氮速冻后保存于-80 度冰箱用于测定细胞因子，下半部分福尔马林固定，石蜡包埋、切片，做 H&E 染色和 Masson's 染色，采用 Image Pro 软件分析胶原光密度值，做半定量分析。

3、 结果：

20 3.1 各化合物对博莱霉素诱导的肺纤维化小鼠肺泡灌洗液中炎症的影响：

小鼠气道滴入 3mg/kg 博莱霉素，21 天后肺泡灌洗液中白细胞总数、中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞明显上升 ($p<0.001$)；式（I）化合物 6 和 30mg/kg 组呈剂量依赖抑制肺泡灌洗液中的中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞，且均具有统计学差异 ($p<0.05\sim0.001$)；式（II）化合物 3 和 15mg/kg 组呈剂量抑制白细胞总数，且高剂量时具有统计学差异 ($p<0.01$)；式（II）化合物 15mg/kg 组能明显抑制淋巴细胞和巨噬细胞 ($p<0.05$)，有降低中性粒细胞数的趋势，但无统计学差异。3mg/kg 组白细胞总数、中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞有下降趋势，但无统计学差异。见表 1 和图 1、图 1'。

表 1. 各化合物对肺纤维化小鼠肺泡灌洗液中炎症细胞的影响 (Mean $\pm$ SEM)

组别	n	1 $\times$ 10 ⁴ /ml			
		BALF total cell	Neutrophils	Lymphocytes	Macrophages
空白组	10	1.463 $\pm$ 0.102	0 $\pm$ 0	1.454 $\pm$ 0.101	0.009 $\pm$ 0.003

模型组	12	12.156±1.267###	0.376±0.114###	6.964±0.801###	4.816±0.954###
式(I)化合物 6mg/kg	12	6.115±1.161**	0.116±0.060*	3.510±0.519**	2.489±0.828*
式(I)化合物 30mg/kg	7	4.839±0.850***	0.048±0.018*	2.478±0.434***	2.314±0.542*
式(II)化合物 3mg/kg	9	9.111±1.527	0.328±0.091	5.152±1.035	3.631±0.871
式(II)化合物 15mg/kg	12	7.045±1.166**	0.123±0.069	4.228±0.809*	2.107±0.528*

注：式(II)化合物 3mg/kg 组有 3 只小鼠灌洗时肺破裂，灌洗液无法回收，因此剔除。与空白组组比较，## $p<0.01$ 、### $p<0.001$ ；与模型组组比较，* $p<0.05$ 、** $p<0.01$ 、*** $p<0.001$ 。

3.2 各化合物对肺纤维化小鼠肺组织中细胞因子表达的影响（每组取 6 个动物测定）

5 **KC**：小鼠气道喷入 3mg/kg 博莱霉素，21 天后，肺组织中 KC mRNA 表达较空白组明显上升（ $p<0.01$ ）；小鼠口服式(I)化合物 6 和 30mg/kg，呈剂量依赖性明显降低肺组织中 KC mRNA 表达（ $p<0.001$ ）；式(II)化合物 3 和 15mg/kg 组呈剂量依赖降低肺组织 KC mRNA 表达，且具有统计学差异（ $p<0.05\sim0.01$ ）。见图 2。

10 **IL-1 β** ：小鼠气道喷入 3mg/kg 博莱霉素，21 天后，肺组织中 IL-1 β mRNA 表达较空白组明显上升（ $p<0.001$ ）；小鼠口服式(I)化合物 6 和 30mg/kg，呈剂量依赖性明显降低肺组织中 IL-1 β mRNA 表达（ $p<0.05\sim0.01$ ）；式(II)化合物 3 和 15mg/kg 组呈剂量依赖降低肺组织 IL-1 β mRNA 表达，且具有统计学差异（ $p<0.01\sim0.001$ ）。见图 3。

15 **IL-6**：小鼠气道喷入 3mg/kg 博莱霉素，21 天后，肺组织中 IL-6 mRNA 表达较空白组明显上升（ $p<0.001$ ）；小鼠口服式(I)化合物 6 和 30mg/kg，能明显降低肺组织中 IL-6 mRNA 表达（ $p<0.05\sim0.01$ ）；式(II)化合物 3 和 15mg/kg 组呈剂量依赖降低肺组织 IL-6 mRNA 表达，高剂量组有统计学差异（ $p<0.01$ ）。见图 4。

TIMP-1：小鼠气道喷入 3mg/kg 博莱霉素，21 天后，肺组织中 TIMP-1 mRNA 表达较空白组明显上升（ $p<0.001$ ）；小鼠口服式(I)化合物 6 和 30mg/kg，均能明显降低肺组织中 TIMP-1 mRNA 表达（ $p<0.01\sim0.001$ ）。见图 5。

20 **TGF- β** ：小鼠气道喷入 3mg/kg 博莱霉素，21 天后，肺组织中 TGF- β mRNA 表达较空白组明显上升（ $p<0.05$ ）；小鼠口服式(I)化合物 6 和 30mg/kg，呈剂量依赖性降低肺组织中 TGF- β mRNA 表达，且具有统计学差异（ $p<0.001$ ）；小鼠口服式(II)化合物 3 和 15mg/kg 呈剂量依赖性降低肺组织中 TGF- β mRNA 表达，且具有统计学差异（ $p<0.05\sim0.01$ ）。见图 6。

25 3.3 各化合物对肺纤维化小鼠肺泡灌洗液中羟脯氨酸含量的影响

说明：取小鼠肺泡灌洗液 0.8ml，根据试剂盒说明书操作，发现肺泡灌洗液中羟脯氨酸含量低于试剂盒的定量限，由于小鼠肺组织已用于病理和荧光定量 PCR 检测，无剩余的肺组织用于匀浆测定羟脯氨酸含量，因此本试验中无羟脯氨酸的数据。

3.4 各化合物对肺纤维化小鼠肺组织病理结构改变的影响

小鼠气道喷入博莱霉素后,肺泡闭合,肺泡间质增生;口服式(I)化合物 6、30mg/kg、式(II)化合物 3、15mg/kg 21 天,小鼠肺泡间质增生明显减轻,肺泡形态趋于完整,见图 7。Masson's 染色可见,小鼠气道喷入博莱霉素后,肺组织中胶原沉积,半定量分析,

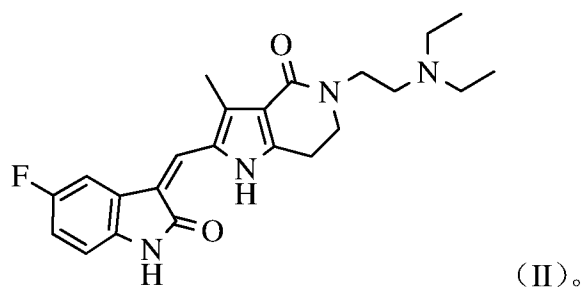
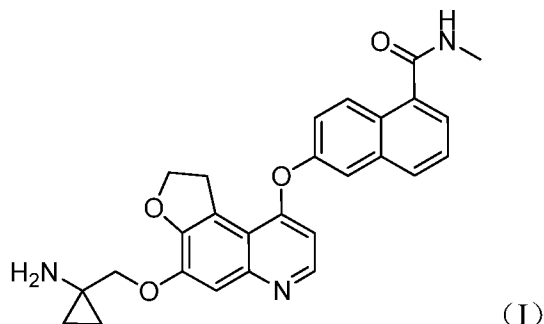
5 口服式(I)化合物 6、30mg/kg 以及式(II)化合物 3、15mg/kg 呈剂量依赖性降低胶原沉积($p<0.05\sim0.01$)见图 8 和 9。

4、 结论:

10 式(I)化合物和式(II)化合物对小鼠特发性肺纤维化都具有较好的治疗作用。作用强度为:式(I)化合物 30mg/kg > 式(I)化合物 6mg/kg 式(II)化合物 15mg/kg > 式(II)化合物 3mg/kg。

权利要求书:

1. 选自式 (I) 或式 (II) 所示化合物, 或它们的药学上可接受的盐中的任意一种或两种在制备治疗纤维化疾病的药物中的用途,



2. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述的纤维化疾病选自肺纤维化、肝硬化、硬皮病或者肾纤维化。

3. 根据权利要求 2 所述的用途, 其中所述的纤维化疾病是特发性肺纤维化。

4. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中式 (I) 化合物的药学上可接受的盐是盐酸盐。

5. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中式 (II) 化合物的药学上可接受的盐是苹果酸盐。

6. 含有式 (I) 或式 (II) 所示化合物, 或它们的药学上可接受的盐中的任意一种或两种的组合物在制备治疗权利要求 1 至 3 任一项所述的疾病的药物中的用途, 其中所述的组合物还含有药学上可接受的载体。

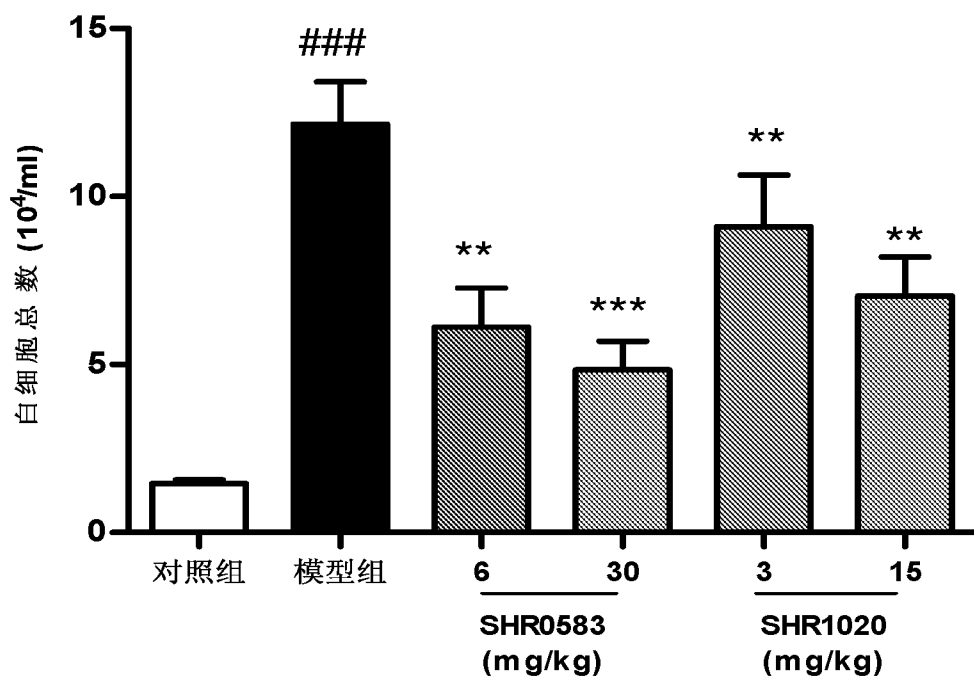


图 1

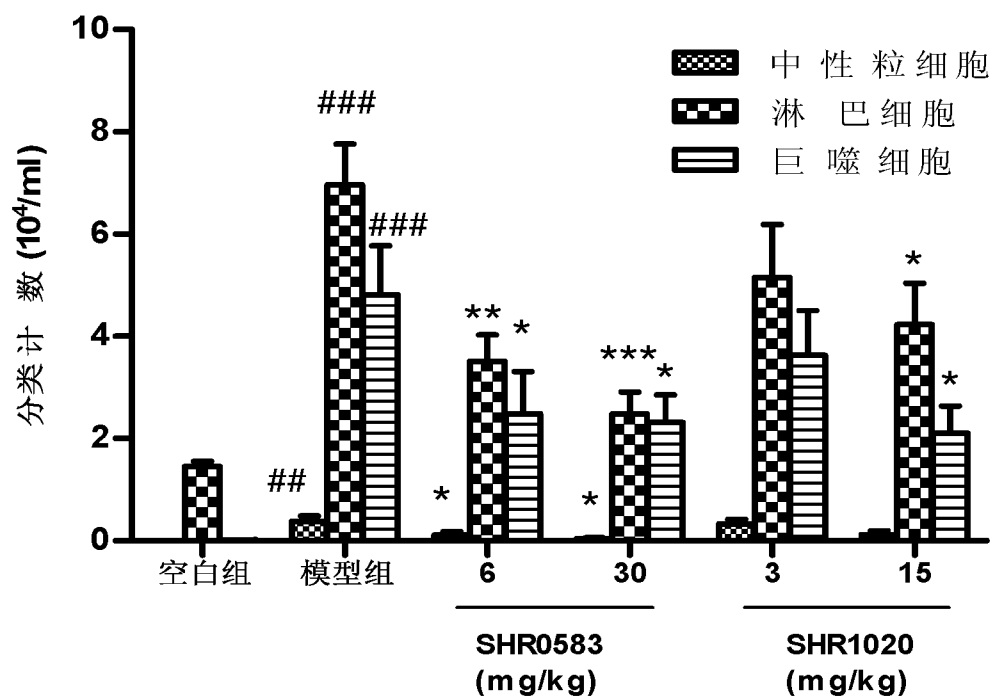


图 1'

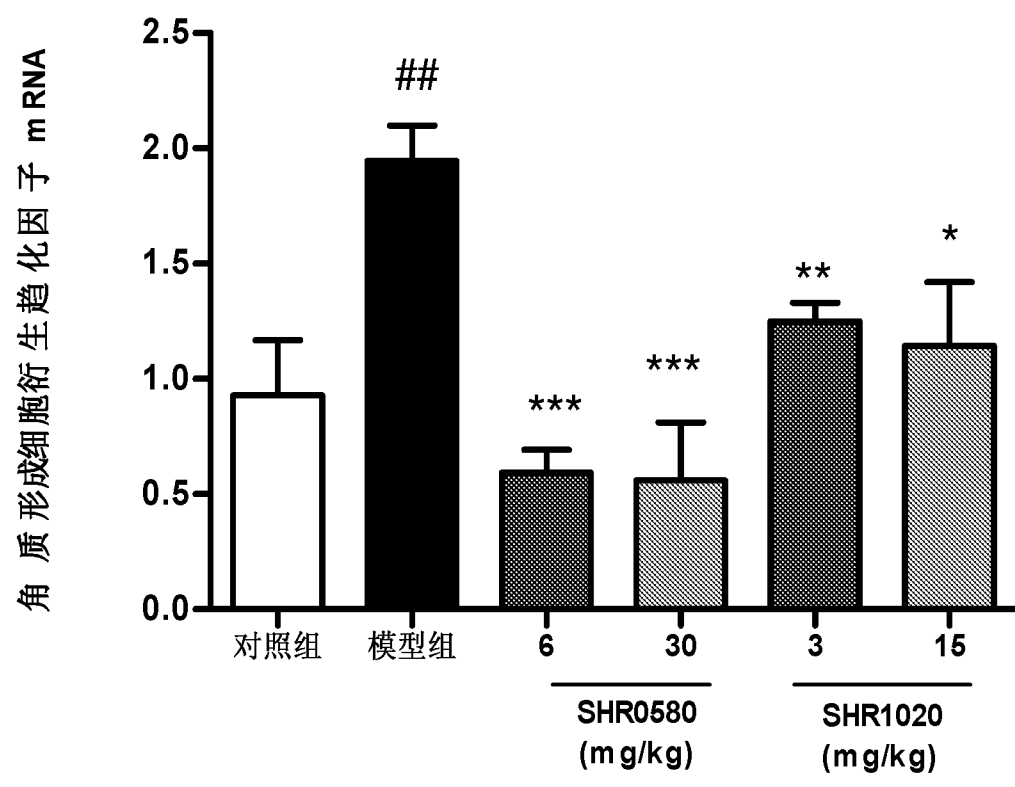


图 2

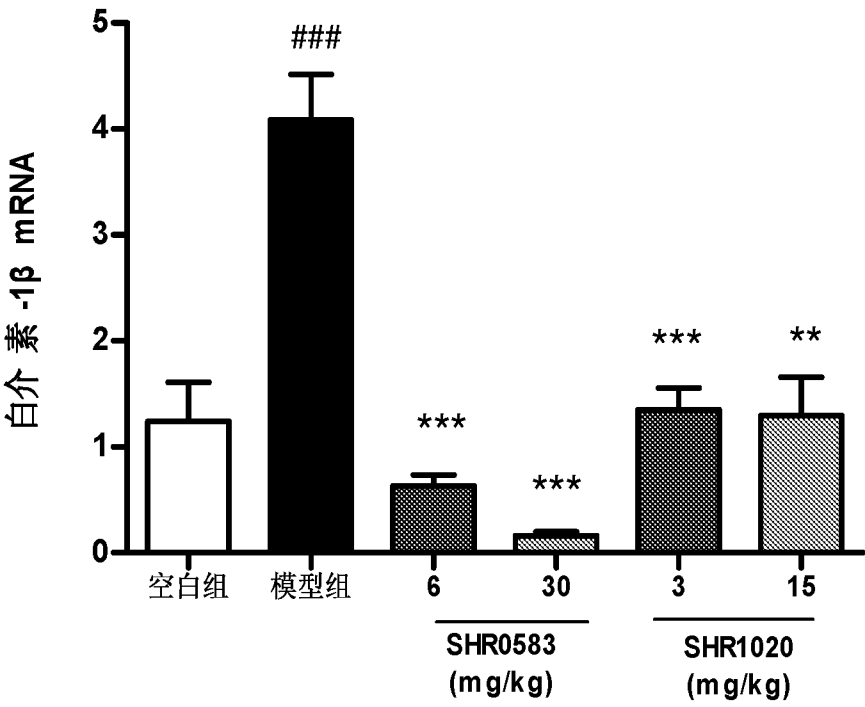


图 3

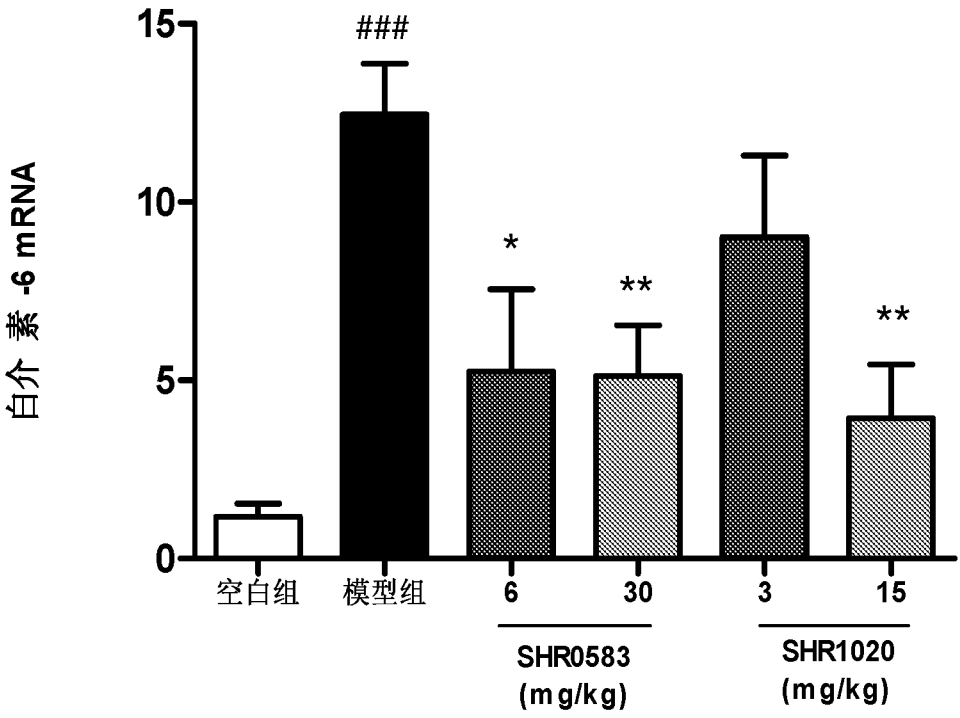


图 4

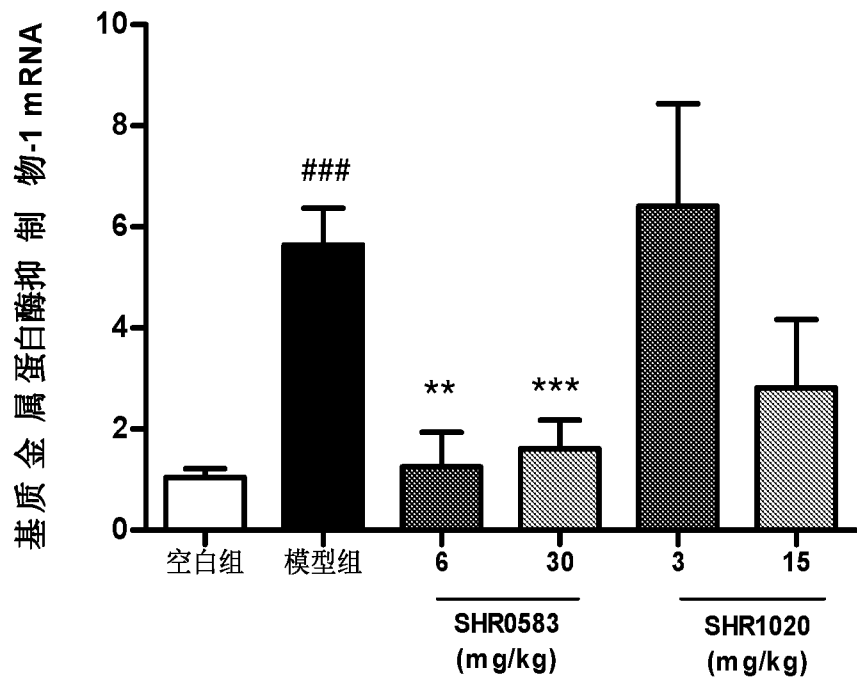


图 5

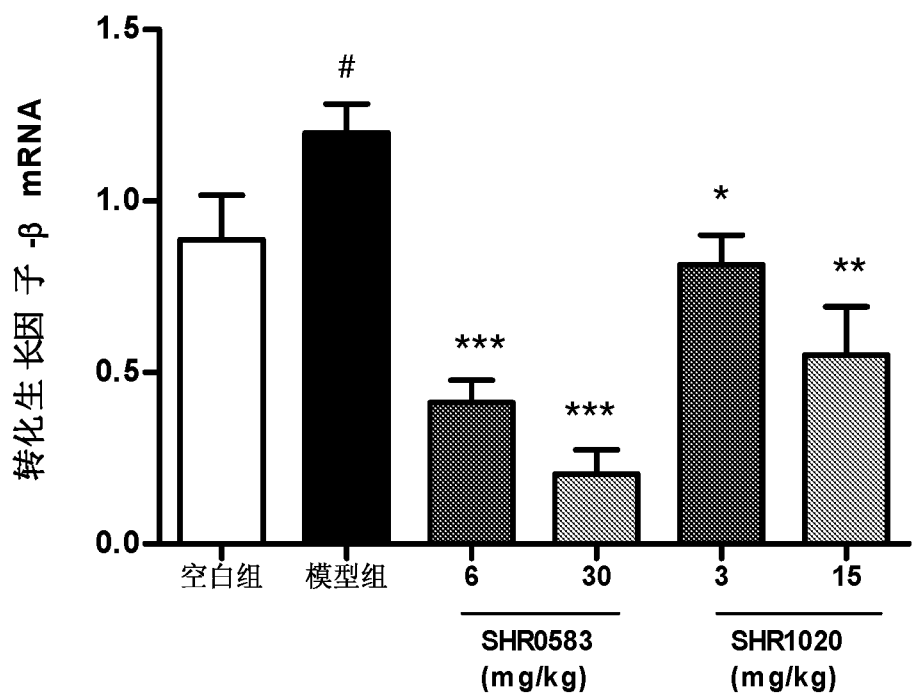


图 6

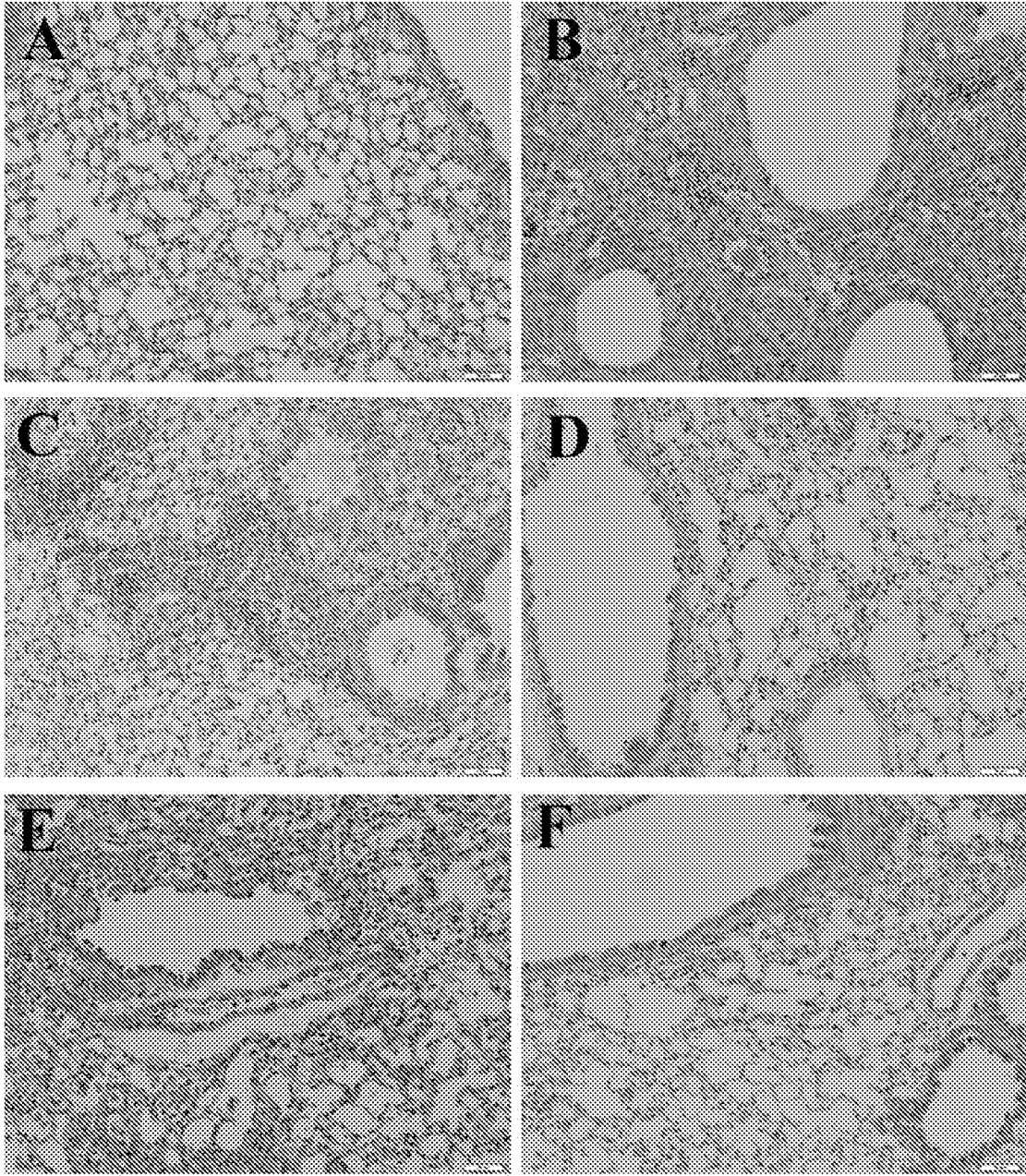


图 7

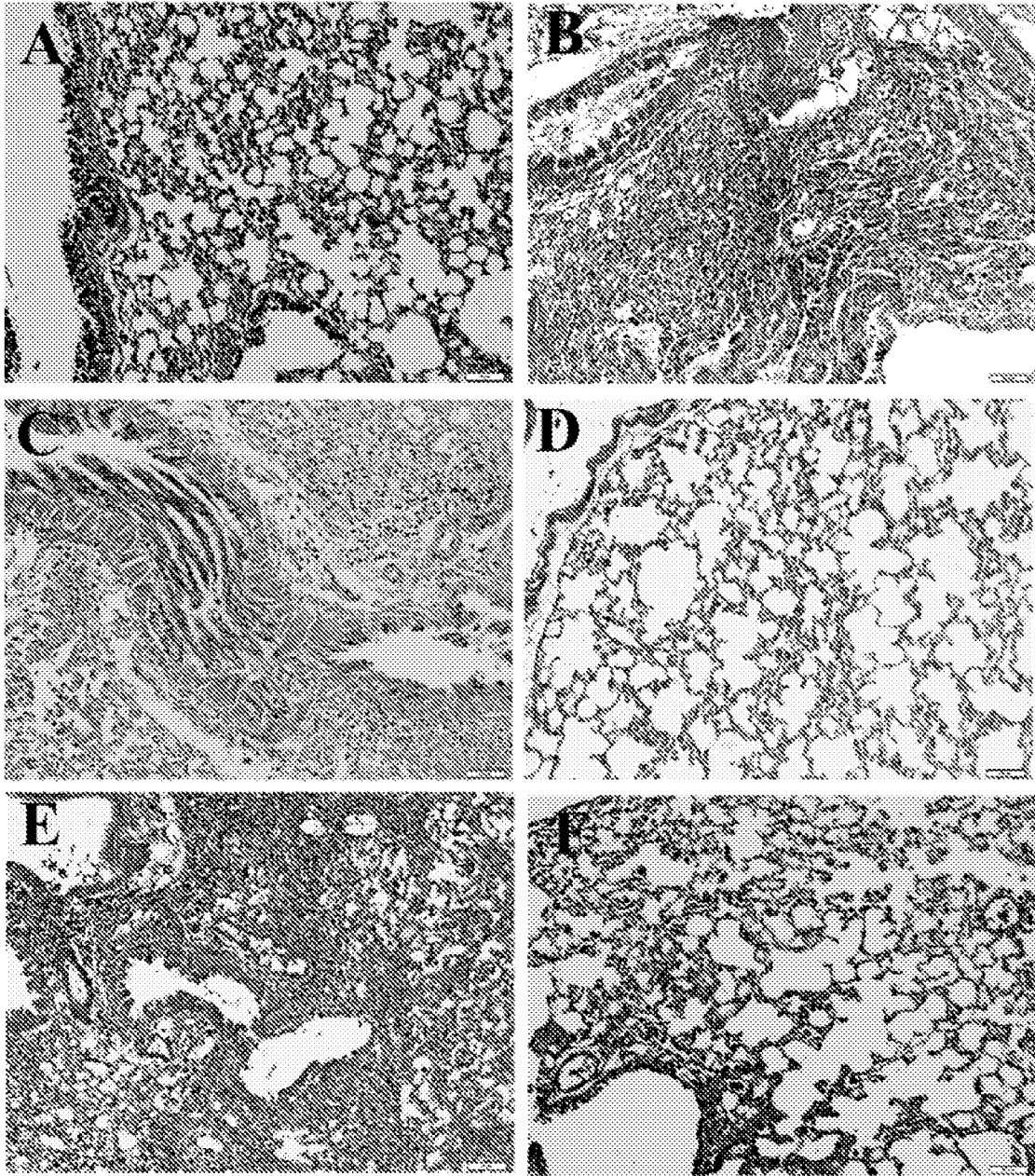


图 8

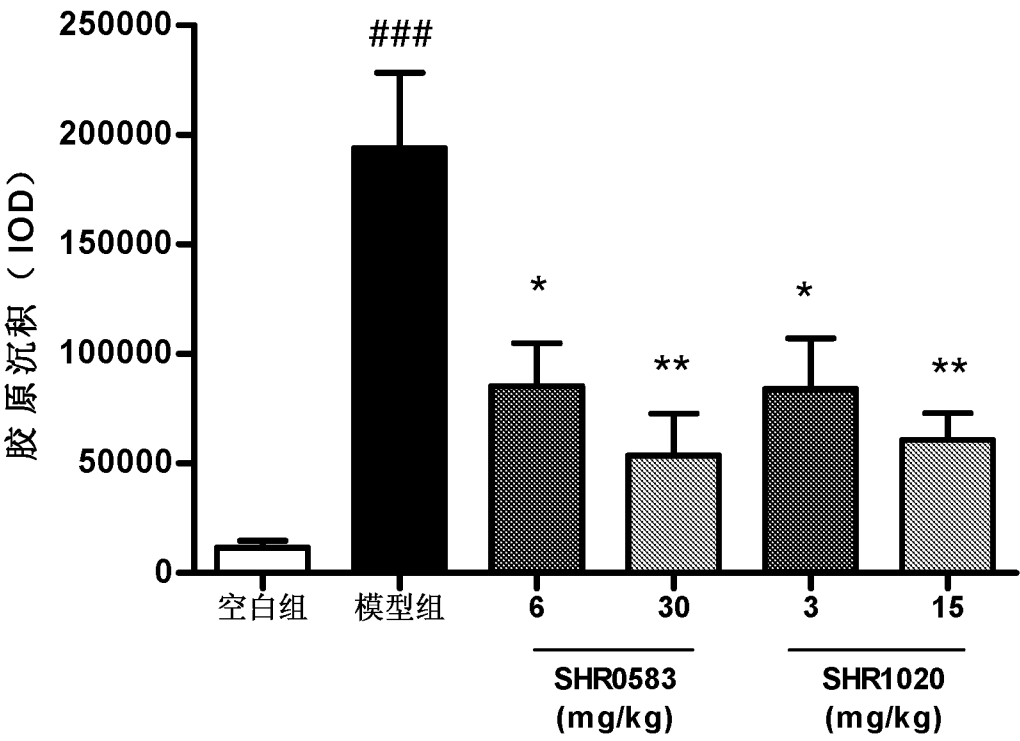


图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/079282

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4741 (2006.01) i; A61K 31/437 (2006.01) i; A61P 1/16 (2006.01) i; A61P 11/00 (2006.01) i; A61P 13/12 (2006.01) i; A61P 17/00 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

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

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

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CAPLUS: Famitinib, cirrhosis of liver, fibrosis, scleroderma, formula I and II structural formula retrieval etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103382206 A (SHANGHAI HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.), 06 November 2013 (06.11.2013), see claims 14, 16 and 20, description, paragraphs [0080]-[0082], and embodiment 1	1-4 and 6
X	WO 2007085188 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARM CO., LTD. et al.), 02 August 2007 (02.08.2007), see claims 5, 7 and 20, description, page 45, paragraph 2 to page 47, paragraph 2, and embodiments 1 and 125	1-3, 5 and 6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 30 June 2016 (30.06.2016)	Date of mailing of the international search report 14 July 2016 (14.07.2016)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer XIAO, Ying Telephone No.: (86-10) 62089320

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/079282

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103382206 A	06 November 2013	None	
WO 2007085188 A1	02 August 2007	DK 1973910 T3	12 August 2013
		AU 2007209689 B2	15 March 2012
		JP 2009524604 A	02 July 2009
		KR 20080091258 A	09 October 2008
		BR PI0707312 A2	03 May 2011
		US 2010004239 A1	07 January 2010
		EP 1973910 B1	26 June 2013
		AU 2007209689 A1	02 August 2007
		CA 2636701 A1	02 August 2007
		US 8362251 B2	29 January 2013
		US 8697692 B2	15 April 2014
		US 2012058107 A1	08 March 2012
		MX 2008009557 A	07 January 2009
		US 8012966 B2	06 September 2011
		US 2011301353 A1	08 December 2011
		ES 2426448 T3	23 October 2013
		HK 1115879 A1	07 March 2014
		EP 1973910 A4	25 August 2010
		CA 2636701 C	05 August 2014
		KR 101452520 B1	21 October 2014
		PT 1973910 E	06 September 2013
		JP 5256047 B2	07 August 2013
		EP 1973910 A1	01 October 2008

A. 主题的分类		
A61K 31/4741(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
A61K; A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI, EPDOC, CNPAT, CNKI, CAPLUS: Famitinib, 法米替尼, 纤维化, 肝硬化, 硬皮病, cirrhosis of liver, fibrosis, scleroderma, 式I, II结构式检索 等		
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 103382206 A (上海恒瑞医药有限公司等) 2013年 11月 6日 (2013 - 11 - 06) 见权利要求14、16和20, 说明书第[0080] - [0082]段, 实施例1	1-4和6
X	WO 2007085188 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARM CO LTD等) 2007年 8月 2日 (2007 - 08 - 02) 见权利要求5、7和20, 说明书第45页第2段至第47页第2段, 实施例1、125	1-3、5和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
2016年 6月 30日		2016年 7月 14日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		肖瑛
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62089320

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/079282

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)
CN	103382206	A	2013年 11月 6日	无		
WO	2007085188	A1	2007年 8月 2日	DK	1973910 T3	2013年 8月 12日
				AU	2007209689 B2	2012年 3月 15日
				JP	2009524604 A	2009年 7月 2日
				KR	20080091258 A	2008年 10月 9日
				BR	PI0707312 A2	2011年 5月 3日
				US	2010004239 A1	2010年 1月 7日
				EP	1973910 B1	2013年 6月 26日
				AU	2007209689 A1	2007年 8月 2日
				CA	2636701 A1	2007年 8月 2日
				US	8362251 B2	2013年 1月 29日
				US	8697692 B2	2014年 4月 15日
				US	2012058107 A1	2012年 3月 8日
				MX	2008009557 A	2009年 1月 7日
				US	8012966 B2	2011年 9月 6日
				US	2011301353 A1	2011年 12月 8日
				ES	2426448 T3	2013年 10月 23日
				HK	1115879 A1	2014年 3月 7日
				EP	1973910 A4	2010年 8月 25日
				CA	2636701 C	2014年 8月 5日
				KR	101452520 B1	2014年 10月 21日
				PT	1973910 E	2013年 9月 6日
				JP	5256047 B2	2013年 8月 7日
				EP	1973910 A1	2008年 10月 1日