(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 6 月 16 日 (16.06.2016)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2016/091165 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/4709 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/096770

(22) 国际申请日: 2015 年 12 月 9 日 (09.12.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201410747455.X 2014 年 12 月 9 日 (09.12.2014) 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海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: **王训强 (WANG, Xunqiang)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **缪亚东 (MIAO, Yadong)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **周敏 (ZHOU, Min)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **王善春 (WANG, Shanchun)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **杨玲 (YANG, Ling)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **施伟 (SHI, Wei)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (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)**; 中国北京市海淀区知春路甲 48 号盈都大厦 A 座 19A, Beijing 100098 (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))。

WO 2016/091165 A1

(54) **Title**: QUINOLINE DERIVATIVE FOR TREATING NON-SMALL CELL LUNG CANCER

(54) **发明名称** : 治疗非小细胞肺癌的喹啉衍生物

(57) **Abstract**: Provided in the present application is a quinoline derivative for treating non-small cell lung cancer. 1-[[[4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indole-5-yl)oxy-6-methoxyquinoline-7-yl]oxy]methyl]cyclopropylamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as provided in the present application can be used for treating a patient with non-small cell long cancer who is not suitable for EGFR-TKI therapy, and with respect to placebos, can significantly increase the progression-free survival of the patient with non-small cell long cancer who is not suitable for EGFR-TKI therapy.

(57) **摘要**: 本申请提供了一种治疗非小细胞肺癌的喹啉衍生物。本申请所提供的 1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺或其药学上可接受的盐，可用于治疗不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌患者，且相对于安慰剂，能显著提高不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌患者的无进展生存期。

治疗非小细胞肺癌的喹啉衍生物

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2014 年 12 月 09 日向中国国家知识产权局提交的第 201410747455.X 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

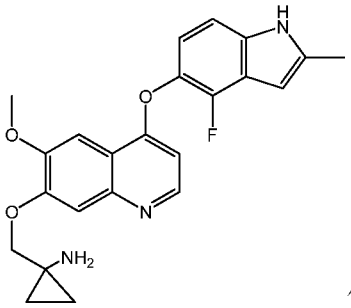
本申请属于医药技术领域，本申请涉及喹啉衍生物用于抗肿瘤的用途。具体而言，本申请涉及喹啉衍生物用于治疗非小细胞肺癌的用途。

背景技术

非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，其主要组织学分型包括腺癌、鳞状细胞癌（squamous cell carcinoma，SCC）和大细胞癌。基于细胞形态，腺癌是常见的 NSCLC 组织学分型。手术切除辅以化疗是对其治疗的主要手段。然而多数患者因确诊时已为晚期失去了手术机会，多数接受手术治疗的患者也需辅助化疗，因此，化疗是治疗的最主要方式。传统的化疗药物因特异性差、毒副作用大，临床应用受到了很大限制。选择恰当的药物，有的放矢的进行个体化治疗，是肿瘤治疗的发展方向。肿瘤分子靶向药物治疗因特异性好，副作用小，正逐渐成为临床肿瘤个体化疗的主流。许多表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibiter, EGFR-TKI）在非小细胞肺癌的治疗中显示出有益的效果，例如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼（icotinib）等；EGFR-TKI 通过与 EGFR 酪氨酸激酶区 ATP 结合位点结合，抑制该酶的活化和磷酸化，使活化信号不能向下传递，抑制肿瘤细胞增殖，启动细胞凋亡。近年来的临床应用发现 EGFR-TKI 对 NSCLC 患者的治疗存在个体差异。因此，迫切需要对非小细胞肺癌做进一步的研究，以期开发出有效的治疗药物，改善生存率，给患者带来实质性益处。

发明概述

一方面，本申请提供了治疗不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者治疗有效量的具有如下结构式的化合物 I 或其药学上可接受的盐，



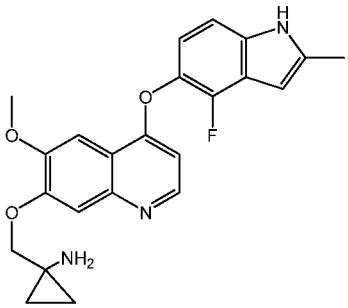
化合物 I 。

另一方面，本申请提供了具有如上结构式的化合物 I 或其药学上可接受的盐在制备用于治疗不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌的药物中的用途。

再一方面，本申请提供了治疗不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌的具有如上结构式的化合物 I 或药物组合物，其中所述药物组合物包含化合物 I 或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体。

发明详述

一方面，本申请提供了一种治疗不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者治疗有效量的具有如下结构式的化合物I或其药学上可接受的盐，



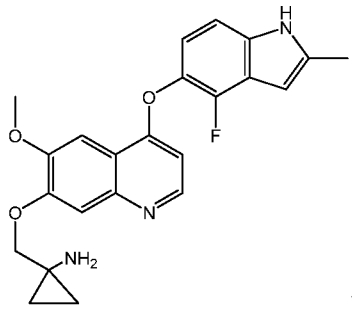
。

在本申请的一些实施方案中，提供了一种治疗不适用 EGFR-TKI 治疗的晚期非小细胞肺癌和/或转移性非小细胞肺癌的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者治疗有效量的化合物 I 或其药学上可接受的盐。

化合物 I 可以以它的游离碱形式给药，也可以以其盐、水合物和前药的形式给药，该前药在体内转换成化合物 I 的游离碱形式。例如，化合物 I 药学上可接受的盐在本申请的范围内，可按照本领域公知的方法由不同的有机酸和无机酸产生所述盐。

在一些实施方案中，以化合物 I 盐酸盐的形式给药。在一些实施方案中，以化合物 I 一盐酸盐的形式给药。在一些实施方案中，以化合物 I 二盐酸盐的形式给药。在一些实施方案中，以化合物 I 盐酸盐的晶体形式给药。在特定的实施方案中，以化合物 I 二盐酸盐的晶体形式给药。

化合物I的化学名为1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺，其具有如下的结构式：



化合物I。

化合物 I 或其药学上可接受的盐可通过多种途径给药，该途径包括但不限于选自以下的途径：口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌内、直肠、透颊、鼻内、吸入、阴道、眼内、局部、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内和鞘内。在一个特定的实施方案中，通过口服给药。

给予化合物 I 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来确定。在一些实施方案中，给予化合物 I 或其药学上可接受的盐的日剂量为 3 毫克至 30 毫克。在一些实施方案中，给予化合物 I 或其药学上可接受的盐的日剂量为 5 毫克至 20 毫克。在一些实施方案中，给予化合物 I 或其药学上可接受的盐的日剂量为 8 毫克至 16 毫克。在一些实施方案中，给予化合物 I 或其药学上可接受的盐的日剂量为 10 毫克至 14 毫克。在一个特定的实施方案中，给予化合物 I 或其药学上可接受的盐的日剂量为 8 毫克。在一个特定的实施方案中，给予化合物 I 或其药学上可接受的盐的日剂量为 10 毫克。在一个特定的实施方案中，给予化合物 I 或其药学上可接受的盐的日剂量为 12 毫克。

化合物 I 或其药学上可接受的盐可以每日施用一次或多次。在一些实施方案中，每天一次给予化合物 I 或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中，以口服固体制剂每天给药一次。

上述治疗方法中，给药的方法可根据药物的活性、毒性以及患者的耐受性等来综合确定。优选地，以间隔给药的方式给予化合物 I 或其药学上可接受的盐。所述的间隔给药包括给药期和停药期，在给药期内可以每天一次或多次给予化合物 I 或其药学上可接受的盐。例如在给药期内每天给予化合物 I 或其药学上可接受的盐，然后停药期内停止给药一段时间，接着给药期，然后停药期，如此可以反复进行多次。其中，给药期和停药期的以天数计的比值为 2:0.5~5，优选 2:0.5~3，较优选 2:0.5~2，更优选 2:0.5~1。

在一些实施方案中，连续给药 2 周停药 2 周。在一些实施方案中，每天给药 1 次，持续给药 14 天，然后停药 14 天；接着每天给药 1 次，持续给药 14 天，然后停药 14 天，如此连

续给药 2 周停药 2 周的间隔给药方式可以反复进行多次。

在一些实施方案中，连续给药 2 周停药 1 周。在一些实施方案中，每天给药 1 次，持续给药 14 天，然后停药 7 天；接着每天给药 1 次，持续给药 14 天，然后停药 7 天，如此连续给药 2 周停药 1 周的间隔给药方式可以反复进行多次。

在一些实施方案中，连续给药 5 天停药 2 天。在一些实施方案中，每天给药 1 次，持续给药 5 天，然后停药 2 天；接着每天给药 1 次，持续给药 5 天，然后停药 2 天，如此连续给药 5 天停药 2 天的间隔给药方式可以反复进行多次。

在某些特定的实施方案中，以每日一次 12mg 的剂量口服给药，连续用药 2 周，停 1 周的给药方式给药。

在一个实施方案中，化合物 I 或其药学上可接受的盐是作为唯一的活性成分单独给予患者的。

另一方面，本申请还提供了化合物 I 或其药学上可接受的盐在制备用于治疗不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌的药物中的用途。

在本申请的一些实施方案中，提供了化合物 I 或其药学上可接受的盐在制备用于治疗不适用 EGFR-TKI 治疗的晚期非小细胞肺癌和/或转移性非小细胞肺癌的药物中的用途。

化合物 I 可以是它的游离碱形式，也可以是其盐、水合物和前药的形式，该前药在体内转换成化合物 I 的游离碱形式。例如，化合物 I 药学上可接受的盐在本申请的范围内，可按照本领域公知的方法由不同的有机酸和无机酸产生所述盐。

在一些实施方案中，化合物 I 或其药学上可接受的盐为化合物 I 的盐酸盐形式。在一些实施方案中，为化合物 I 一盐酸盐的形式。在一些实施方案中，为化合物 I 二盐酸盐的形式。在一些实施方案中，为化合物 I 盐酸盐的晶体形式。在特定的实施方案中，为化合物 I 二盐酸盐的晶体形式。

化合物 I 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来确定。在一些实施方案中，给予化合物 I 或其药学上可接受的盐的日剂量为 3 毫克至 30 毫克。在一些实施方案中，给予化合物 I 或其药学上可接受的盐的日剂量为 5 毫克至 20 毫克。在一些实施方案中，给予化合物 I 或其药学上可接受的盐的日剂量为 8 毫克至 16 毫克。在一些实施方案中，给予化合物 I 或其药学上可接受的盐的日剂量为 10 毫克至 14 毫克。

再一方面，本申请提供了一种治疗不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌的化合物 I 或药物组合物，其中所述药物组合物包含化合物 I 或其药学上可接受的盐，以及至少一种药学上可接受的载体。

在本申请的一些实施方案中，提供了一种治疗不适用 EGFR-TKI 治疗的晚期非小细胞肺癌和/或转移性非小细胞肺癌的化合物 I 或药物组合物，其中所述药物组合物包含化合物 I 或其药学上可接受的盐，以及至少一种药学上可接受的载体。

化合物 I 可以是它的游离碱形式，也可以是其盐、水合物和前药的形式，该前药在体内转换成化合物 I 的游离碱形式。例如，化合物 I 药学上可接受的盐在本申请的范围内，可按照本领域公知的方法由不同的有机酸和无机酸产生所述盐。

在一些实施方案中，化合物 I 或其药学上可接受的盐为化合物 I 的盐酸盐形式。在一些实施方案中，为化合物 I 一盐酸盐的形式。在一些实施方案中，为化合物 I 二盐酸盐的形式。在一些实施方案中，为化合物 I 盐酸盐的晶体形式。在特定的实施方案中，为化合物 I 二盐酸盐的晶体形式。

化合物 I 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来确定。在一些实施方案中，上述药物组合物以单位剂量为基础含有 3 毫克至 30 毫克的化合物 I 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，上述药物组合物以单位剂量为基础含有 5 毫克至 20 毫克的化合物 I 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，上述药物组合物以单位剂量为基础含有 8 毫克至 16 毫克的化合物 I 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，上述药物组合物以单位剂量为基础含有 10 毫克至 14 毫克的化合物 I 或其药学上可接受的盐。在本申请中，例如，对于片剂或胶囊剂而言，“以单位剂量为基础含有 12mg 的化合物 I”意味着最终制成的每片片剂或每颗胶囊剂中含有 12mg 的化合物 I。

在一些特定的实施方案中，其中所述的药物组合物以单位剂量为基础含有 8、10 或 12 毫克化合物 I 或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，化合物 I 被配制为适于口服、肠胃外、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、腹膜内和鞘内给药的制剂；优选适于口服的制剂，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。其中片剂可以是普通片剂、分散片、泡腾片、缓释片、控释片或肠溶片，胶囊剂可以是普通胶囊、缓释胶囊、控释胶囊或肠溶胶囊。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填充剂、吸收剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。填充剂包括淀粉、乳糖、甘露醇、微晶纤维素等；吸收剂包括硫酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙等；润湿剂包括水、乙醇等；粘合剂包括羟丙甲纤维素、聚维酮、微晶纤维素等；崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、表面活性剂、低取代羟丙基纤维素等；润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇、

十二烷基硫酸钠、微粉硅胶、滑石粉等。药用辅料还包括着色剂、甜味剂等。

所述的药物组合物可以是适于口服、肠胃外、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、腹膜内和鞘内给药的制剂；优选适于口服的制剂，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。其中片剂可以是普通片剂、分散片、泡腾片、缓释片、控释片或肠溶片，胶囊剂可以是普通胶囊、缓释胶囊、控释胶囊或肠溶胶囊。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填充剂、吸收剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。填充剂包括淀粉、乳糖、甘露醇、微晶纤维素等；吸收剂包括硫酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙等；润湿剂包括水、乙醇等；粘合剂包括羟丙甲纤维素、聚维酮、微晶纤维素等；崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、表面活性剂、低取代羟丙基纤维素等；润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶、滑石粉等。药用辅料还包括着色剂、甜味剂等。

优选地，以间隔给药的方式给予化合物 I 或上述药物组合物。所述的间隔给药包括给药期和停药期，在给药期内可以每天一次或多次给予化合物 I 或上述药物组合物。例如在给药期内每天给予化合物 I 或上述药物组合物，然后停药期内停止给药一段时间，接着给药期，然后停药期，如此可以反复进行多次。其中，给药期和停药期的以天数计的比值为 2:0.5~5，优选 2:0.5~3，较优选 2:0.5~2，更优选 2:0.5~1。

在一些实施方案中，连续给药 2 周停药 2 周。在一些实施方案中，每天给药 1 次，持续给药 14 天，然后停药 14 天；接着每天给药 1 次，持续给药 14 天，然后停药 14 天，如此连续给药 2 周停药 2 周的间隔给药方式可以反复进行多次。

在一些实施方案中，连续给药 2 周停药 1 周。在一些实施方案中，每天给药 1 次，持续给药 14 天，然后停药 7 天；接着每天给药 1 次，持续给药 14 天，然后停药 7 天，如此连续给药 2 周停药 1 周的间隔给药方式可以反复进行多次。

在一些实施方案中，连续给药 5 天停药 2 天。在一些实施方案中，每天给药 1 次，持续给药 5 天，然后停药 2 天；接着每天给药 1 次，持续给药 5 天，然后停药 2 天，如此连续给药 5 天停药 2 天的间隔给药方式可以反复进行多次。

在一些实施方案中，化合物 I 或上述药物组合物可以每日施用一次或多次。在一些实施方案中，每天一次给予化合物 I 或上述药物组合物。在一个实施方案中，以口服固体制剂每天给药一次。

在某些特定的实施方案中，以每日一次 12mg 的剂量口服给药，连续用药 2 周，停 1 周的给药方式给药。

本领域技术人员可以理解的是，本申请所述的 EGFR-TKI 为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，可以列举的实例包括但不限于吉非替尼（易瑞沙）、厄洛替尼（特罗凯）、埃克替尼（凯美纳）。

本文中，“晚期”，是指根据病变的程度和并发疾病对非小细胞肺癌进行分期，例如可以是按照 AJCC cancer staging manual 肺癌分期系统中 TNM 分类法的 III-IV期的非小细胞肺癌，在一些实施方案中，晚期非小细胞肺癌为IIIB-IV期的非小细胞肺癌。

本文中，“EGFR”是指表皮生长因子受体。

对本领域技术人员而言，“EGFR 突变阴性”通常是指按照临床诊断常用的基因检测方法未检测到 EGFR 基因突变。EGFR 突变状态可用多种方法进行检测，DNA 突变检测是检测 EGFR 状态的首选方法，多种 DNA 突变检测分析可以用于检测肿瘤细胞的 EGFR 突变状态，对于非小细胞肺癌患者最常见的 EGFR 突变为外显子 19 缺失和外显子 21 突变，外显子 18-21（或仅外显子 19 和 21）的直接 DNA 测序是一种合理的选择。

本文中，除非另有说明，这里提供的剂量和范围都是基于化合物 I 游离碱形式的分子量计算得到。

本文中，给予化合物 I 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来确定。给药的周期可根据药物的活性、毒性以及患者的耐受性等来综合确定。

本文中，不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌包括：不推荐首先选用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌，例如 EGFR 突变阴性的非小细胞肺癌；和对 EGFR-TKI 耐药或不耐受的非小细胞肺癌，即采用 EGFR-TKI 治疗后，初期治疗获益，继续使用出现病情进展的非小细胞肺癌或患者出现不可能耐受的毒副反应的非小细胞肺癌。不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌也包括：对 EGFR-TKI 不敏感的非小细胞肺癌，即采用 EGFR-TKI 治疗时，未获益，疾病仍然进展的非小细胞肺癌。这里，“获益”是指疾病无进展。

除非另有说明，为本申请的目的，本说明书和权利要求书中所用的下列术语应具有下述含义。

“患者”是指哺乳动物，优选人。

“药学上可接受的”是指其用于制备药物组合物，该药物组合物通常是安全、无毒的并且既不在生物学上或其它方面不合乎需要，并且包括其对于人类药物使用是可接受的。

“药学上可接受的盐”包括，但不限于与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等等形成的酸加成盐；或者与有机酸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、庚酸、环戊烷丙酸、乙

醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对氯苯磺酸、对甲苯磺酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸等形成的酸加成盐。

“治疗有效量”意指化合物被给予人用于治疗疾病时，足以实现对该疾病控制的使用量。

“治疗”意指治疗上有效量的化合物的任何施用，并且包括：

（1）抑制正经历或显示出所述疾病的病理学或症状学的人体中的该疾病(即，阻止所述病理学和/或症状学的进一步发展)，或

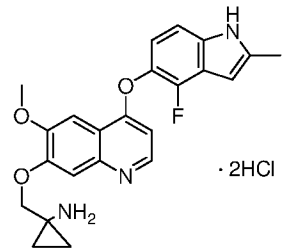
（2）改善正经历或显示出所述疾病的病理学或症状学的人体中的该疾病（即逆转所述病理学和/或症状学）。

本文中，无进展生存期 P50 是指参与统计的患者中，50%的患者疾病无进展的时间；无进展生存期 P75 是指参与统计的患者中，25%的患者疾病无进展的时间；无进展生存期均值是指参与结果统计的患者的无进展生存期的平均数值。

具体实施例

以下以具体的实施例说明本申请的技术方案，但本申请的保护范围不限于所述的实施例范围。

实施例 1 1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺二盐酸盐



参照 WO2008112407 中实施例 24 的方法制备得到 1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺，然后参照说明书中盐形式的实施例的制备方法，制备得到标题化合物。

实施例 2 1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺二盐酸盐（化合物Ⅰ的二盐酸盐）的胶囊的制备

原辅料名称	用量（1000 粒）
化合物Ⅰ的二盐酸盐	14.16 g（相当于 12g 的化合物Ⅰ）

甘露醇	89 g
微晶纤维素	138.4 g
羟丙纤维素	5.9 g
硬脂酸镁	0.99 g

将化合物Ⅰ的二盐酸盐粉碎，过 80 目筛；然后与甘露醇、羟丙纤维素混合均匀；接着加入处方量的微晶纤维素，混合均匀，过 0.8mm 筛网；最后加入处方量的硬脂酸镁混合均匀，并填充胶囊。

实施例 3

在患有可测量病灶的经病理学确诊为晚期非小细胞肺癌、接受过二线及以上治疗或无法耐受治疗的和接受其它细胞毒性药物、放疗或手术超过四周的患者中，实施了随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心的 II 期临床试验研究。在该研究中，与安慰剂对照，初步评价化合物Ⅰ的二盐酸盐胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的有效性。评价主要指标是疾病无进展生存期（PFS）。在该研究中有 117 例患者入组，其中随机 57 例入组安慰剂组，随机 60 例入组盐酸盐组，这些患者的年龄在 18-70 岁之间。

上述符合条件的非小细胞肺癌患者，接受化合物Ⅰ二盐酸盐/安慰剂进行临床试验。按每天 1 次，每次 12 mg/0 mg 剂量，连续用药 2 周停 1 周，即 3 周（21 天）为一个周期方案；直至研究者认为患者不适合继续用药或疗效评价为疾病进展（PD）时用药结束。

研究结果：共招募 117 例非小细胞肺癌患者入组，其中随机 57 例入组安慰剂组，随机 60 例入组化合物Ⅰ二盐酸盐组，目前进行数据统计的安慰剂组有 43 例，化合物Ⅰ二盐酸盐组有 32 例，其余病例因试验过程中受试者脱落或者剔除或受试者还未出组，仍在访视中，未纳入数据统计中。研究过程中，对于不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌，按照既往服用 EGFR-TKI 是否获益进行分层分析，这里获益是指疾病无进展。统计结果如下表所示：

分层因素	组别	例数	无进展生存期（PFS，月）		
			P50	P75	Mean
既往服用 EGFR-TKI 获益	安慰剂	14	1.30	2.87	2.31
	化合物Ⅰ二盐酸盐	12	4.17	6.87	4.79
既往服用 EGFR-TKI 未获益	安慰剂	29	0.83	2.73	1.99
	化合物Ⅰ二盐酸盐	20	5.60	7.80	4.94

根据上述结果，化合物Ⅰ的二盐酸盐可以显著延长不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌患者的无进展生存期。

实施例 4

A）病史

一位41岁妇女，2012年2月因“咳嗽一周”入院，行胸部CT示右肺占位，2月24日行右肺下叶切除术，术后病理：右肺下叶背段及基底段侵润性粘液腺癌，中分化。术后于2013年3月17日复查胸片示术后改变。2012年3月28日-7月6日使用NP（长春瑞宾与顺铂）方案化疗4个周期。2012年9月因胸痛不适，复查胸部CT提示两肺多发小结节，后经头孢替安治疗11天后复查两肺小结节增大增多；2012年11月6日、2012年12月8日使用A（培美曲赛）方案化疗2次，疾病进展；2013年1月23日使用GP（吉西他滨与顺铂）化疗一周期；2013年3月-2013年4月使用D（多西他赛）方案化疗一周期，疗效PD（疾病进展）；2013年6月1日-7月31日给予凯美纳（盐酸埃克替尼）治疗，疗效PD（疾病进展）。2013年8月12日-9月30日使用IE（异环磷酰胺+依托泊苷）方案化疗两个周期，疗效不详。无放疗史，入组时伴随脂肪肝、左肾肾乳征。

2013 年 11 月 21 日开始每日一次口服 12mg（连续用 2 周停 1 周为一个治疗周期）剂量的化合物Ⅰ二盐酸盐胶囊进行治疗。

B）CT 结果

在服用化合物Ⅰ二盐酸盐前的 CT 扫描中，两个大的可测量病灶直径之和为 71.51mm（右上肺病灶存在空洞，直径 33.34mm，右下肺病灶 38.17mm）。在其后的化合物Ⅰ二盐酸盐治疗过程进行的 CT 扫描中，开始用化合物Ⅰ二盐酸盐治疗后第一周期（2013-12-11）直径之和降至 68.65mm（右上肺空洞变大，壁变薄；右下肺实性病灶出现空洞）；第二周期（2014-1-1）直径之和为 70.29mm（上肺空洞继续变大，壁变薄；右下肺空洞变大）、第四周期（2014-2-12）直径之和为 74.2mm（空洞继续增大）至第十六周期 CT 检查提示：右上叶在筛选时存在的空洞在治疗过程中持续增大，壁变薄；右下叶的实性病灶在之后第一周期时候出现空腔，此后空腔持续增大；非靶病灶均未进展，也未出现新发病灶。截止到 2014 年 12 月 4 日，患者已经接受化合物Ⅰ二盐酸盐治疗一年零一个月，在第十九治疗周期时仍服用化合物Ⅰ二盐酸盐胶囊，肿瘤继续应答且临床表现较好。

C）耐受性

用化合物Ⅰ二盐酸盐治疗总体耐受良好。血常规变化不显著，治疗期间，未见与药物相关的心脏毒性。

实施例 5

A）病史

一位 66 岁高龄的离退休妇女，无吸烟史，1990 年行子宫肌瘤切除术。2007 年于门诊行淋巴结切检术，病理提示（右锁上）淋巴结转移性癌，为低分化腺癌。结合影像学检查结果，临床诊断：右肺上叶腺癌，双肺转移，纵隔淋巴结转移，右锁骨上淋巴结转移（T4N3M1，Ⅳ期），无其他疾病史。2008 年 1 月 4 日至 2008 年 3 月 13 日接受了 4 周期 NP（长春瑞滨+顺铂）+恩度方案化疗，最佳疗效 PR（部份缓解），2008 年 5 月 19 日至 2008 年 6 月 17 日使用恩度+艾素方案，2008 年 7 月开始用恩度单药维持治疗，于 2008 年 7 月 28 日复查胸部 CT，提示右肺上叶肿物浸润较前增多，考虑进展，2008 年 8 月 5 日开始吉西他滨+顺铂方案，最佳疗效 SD（疾病稳定），2008 年 9 月开始服用易瑞沙（吉非替尼）治疗，复查 CT 显示右肺上叶肿物较前缩小，右侧胸腔积液消失。2009 年 3 月 3 日培美曲塞+顺铂+恩度两周期后继续口服易瑞沙（吉非替尼），2009 年 7 月 CT 显示双肺结节较前增大，2009 年 9 月 21 日培美曲塞+顺铂 3 周期，2010 年 3 月 6 日口服厄洛替尼 3 个月，疗效 PD（疾病进展）。2010 年 7 月培美曲塞+奥沙利铂 3 周期，2011 年 1 月 19 日口服甲磺酸阿帕替尼，PD 进展；继续培美曲塞+奥沙利铂，16 周期后疾病进展，2013 年 4 月 1 日使用席栗替尼（Theliatinib）2 周期后疾病进展，2013 年 7 月口服吉非替尼后，2013 年 12 月 CT 提示双肺多发结节及肿物较前增大。肿瘤标志物 CEA 检查结果异常，7.25ng/mL。

2013 年 12 月 18 日开始每日一次口服 12mg（连续用药 2 周停 1 周为一个治疗周期）剂量的化合物Ⅰ二盐酸盐胶囊进行治疗。

B）CT 结果

用化合物Ⅰ二盐酸盐治疗后患者的肿瘤靶病灶长径之和有相当大的降低。在服用化合物Ⅰ二盐酸盐前一天的 CT 扫描中，2 个大的可测量的靶病灶直径之和为 142mm（右肺上叶前段病灶 72mm，右肺病灶 70mm）。在其后的化合物Ⅰ二盐酸盐治疗过程进行的 CT 扫描中，开始用化合物Ⅰ二盐酸盐治疗后的 3 个星期时靶病灶直径之和降至 108mm，降低 23.9%（右肺上叶前段病灶 48mm，右肺病灶 60mm），用药 14 天时，降低剂量至 10mg，6 星期 CT 结果示 2 个大的可测量的靶病灶直径之和为 114mm，降低 21.1%（右肺上叶前段病灶 52mm，右肺病灶 62mm，影像学提示肿瘤出现空洞）；截止到 2014 年 12 月 4 日，患者已经接受化合物Ⅰ二盐酸盐治疗 351 天，在第 16 治疗周期时仍服用化合物Ⅰ二盐酸盐，肿瘤继续应答且临床表现仍良好。

C）耐受性

用化合物Ⅰ二盐酸盐治疗总体耐受良好，治疗期间，未见与药物相关的心脏毒性。

实施例 6

一名 62 岁女性患者，2014 年 6 月 2 日经 CT 检查发现左肺癌，双肺转移，双肺门及纵膈、右锁骨上淋巴结转移，并 ECT 提示骨转移，颅 MRI 提示左额叶转移。行 CT 引导下肺穿刺确诊为非小细胞肺癌腺癌，基因检测 EML4-ALK 融合基因无突变，EGFR 基因无突变。

2014 年 6 月 9 日至 2014 年 9 月 25 日给予顺铂和培美曲塞化疗 6 周期，最佳疗效 PR，期间出现 II 度胃肠道反应，无骨髓抑制。2014 年 10 月 17 日至 2014 年 11 月 1 日出院期间口服替吉奥胶囊 2 周，咳嗽减轻，轻度胸闷。2015 年 1 月 27 日检查发现疾病进展，于 2015 年 1 月 31 日至 2015 年 6 月 21 日给予埃克替尼联合多西他赛化疗 6 周期，最佳疗效 SD。2015 年 7 月 8 日参加化合物 I 二盐酸盐胶囊的临床研究，并于当日开始每日一次口服 12mg（连续用药 2 周停 1 周为一个治疗周期）剂量的化合物 I 二盐酸盐胶囊进行治疗。

2015 年 7 月 29 日患者接受治疗 1 周期，增强 CT 提示左肺上叶癌伴阻塞性炎症，双肺转移，双肺下叶小叶间间隔增厚，左肺门及纵膈淋巴结转移，右侧锁骨上淋巴结肿大，考虑双侧叶间胸膜转移，部分较好转，部分变化不显著，按 RECIST1.1 评价最佳疗效已达 PR。

2015 年 8 月 20 日患者头部增强 CT 提示左颞叶结节灶较基线略缩小。

2015 年 11 月 12 日增强 CT 提示病情持续被控制，经确认疗效仍为 PR。截至申请日，患者不良反应基本可耐受，仍在继续接受治疗。

实施例 7

一名 62 岁男性，2013 年 3 月经 CT 引导下肺穿刺确诊为非小细胞肺癌鳞癌，颅 MRI 提示左额叶转移。基因检测 EML4-ALK 融合基因无突变，EGFR 基因无突变。

2013 年 3 月 26 日至 2013 年 6 月 5 日给予顺铂和吉西他滨，化疗 4 周期，最佳疗效 SD，上述化疗结束后行肺部局部放疗一周期，期间不良反应轻。2013 年 9 月 9 日至 2013 年 10 月 6 日给予顺铂和吉西他滨化疗 2 周期。2013 年 12 月复查 CT，提示病情进展。2014 年 3 月 24 日给予多西他赛化疗一周期，化疗后出现骨髓抑制，口腔感染、肺炎，对症处理后好转。2014 年 12 月 10 日复查 CT 提示：1.右上肺门软组织影，较前增大；2.双肺多发肺大泡，较前变化不大；3.双肺炎症，范围较前缩小；4.左侧锁骨上、纵膈内及右肺门多发淋巴结，较前略增大。2015 年 1 月 7 日至 2015 年 1 月 29 日给予吉西他滨和奈达铂（NDP），化疗后出现 III 度骨髓抑制，给予升白后恢复。2015 年 3 月 4 日复查 CT 提示右肺肿块较前增大。2015 年 3 月 6 日口服替吉奥治疗。2015 年 5 月 27 日复查 CT 提示进展。2015 年 6 月 2 日病理诊断提示：右

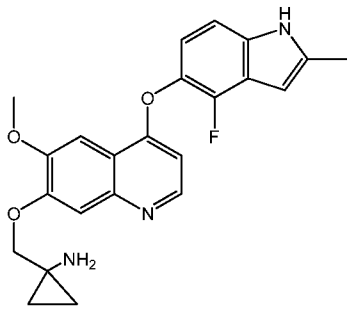
肺鳞癌放化疗后，（右肺）低分化癌。

2015 年 6 月 4 日开始每日一次口服 12mg 的化合物 I 二盐酸盐的胶囊（连续用药 2 周停 1 周为一个治疗周期）进行治疗。2015 年 6 月 25 日患者接受治疗 1 周期，增强 CT 提示右肺门软组织密度肿块，较前略缩小；左侧锁骨上、纵膈内及右肺门多发淋巴结；双肺炎症，范围较前变化不大，双肺多发肺大泡，较前变化不大；按 RECIST1.1 评价为 SD（小），靶病灶总和为 66mm，较基线缩小 10mm。

2015 年 07 月 15 日患者增强 CT 提示右肺门软组织密度肿块，较前略缩小。靶病灶总和为 63mm；2015 年 9 月 8 日增强 CT 提示病灶进一步缩小，靶病灶总和 57mm；2015 年 10 月 16 日增强 CT 提示病灶缩小，较前变化不大，靶病灶总和 56mm；截至申请日，患者不良反应基本可耐受，仍在继续接受治疗。

权利要求书

1、治疗不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者治疗有效量的具有如下结构式的化合物 I 或其药学上可接受的盐，



。

2、如权利要求 1 所述的方法，其中所述不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌和/或转移性非小细胞肺癌。

3、如权利要求 1-2 中任一项所述的方法，其中所述化合物 I 或其药学上可接受的盐为化合物 I 的盐酸盐，优选为化合物 I 的一盐酸盐或二盐酸盐。

4、如权利要求 1-3 中任一项所述的方法，其中，给予所述化合物 I 或其药学上可接受的盐的日剂量为 3 毫克至 30 毫克，优选为 5 毫克至 20 毫克，更优选为 8 毫克至 16 毫克，进一步优选为 10 毫克至 14 毫克，最优选为 8 毫克、10 毫克或 12 毫克。

5、如权利要求 1-4 中任一项所述的方法，以间隔给药的方式给予所述化合物 I 或其药学上可接受的盐，优选给药期和停药期以天数计的比值为 2:0.5~5，优选 2:0.5~3，较优选 2:0.5~2，更优选 2:0.5~1。

6、如权利要求 1-5 中任一项所述的方法，其中将所述化合物 I 或其药学上可接受的盐连续给药 2 周停药 2 周，或者连续给药 2 周停药 1 周，或者连续给药 5 天停药 2 天。

7、如权利要求 1-6 中任一项所述的方法，其中每 3 周为一个治疗的周期，连续用药 2 周，停 1 周。

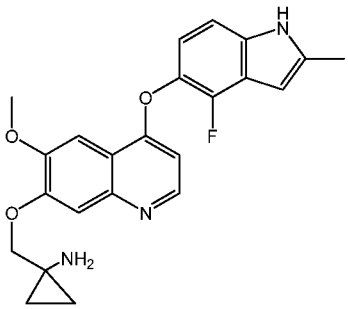
8、如权利要求 1-7 中任一项所述的方法，其中所述化合物 I 或其药学上可接受的盐的给药途径包括：口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌内、直肠、透颊、鼻内、吸入、阴道、眼内、局部、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内和鞘内，优选口服。

9、如权利要求 1-8 中任一项所述的方法，其中所述化合物 I 或其药学上可接受的盐每日施用一次或多次，优选每天给药 1 次，更优选以口服固体制剂每天给药一次。

10、如权利要求 1-9 中任一项所述的方法，其中所述化合物 I 或其药学上可接受的盐以

每日一次 12mg 的剂量口服给药，连续用药 2 周，停 1 周的给药方式给药。

11、具有如下结构式的化合物 I 或其药学上可接受的盐在制备用于治疗不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌的药物中的用途，

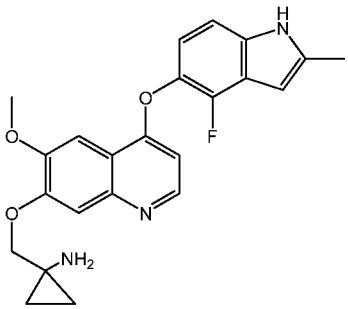


。

12、如权利要求 11 所述的用途，其中所述不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌和/或转移性非小细胞肺癌。

13、如权利要求 11-12 中任一项所述的用途，其中所述化合物 I 或其药学上可接受的盐为化合物 I 的盐酸盐，优选为化合物 I 的一盐酸盐或二盐酸盐。

14、治疗不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌的具有如下结构式的化合物 I 或药物组合物，其中所述药物组合物包含化合物 I 或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体，



。

15、如权利要求 14 所述的化合物 I 或药物组合物，其中所述不适用 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌为晚期非小细胞肺癌和/或转移性非小细胞肺癌。

16、如权利要求 14-15 中任一项所述的化合物 I 或药物组合物，其中所述化合物 I 或其药学上可接受的盐为化合物 I 的盐酸盐，优选为化合物 I 的一盐酸盐或二盐酸盐。

17、权利要求 14-16 中任一项所述的化合物 I 或药物组合物，其中所述药物组合物以单位剂量为基础含有 3 毫克至 30 毫克的化合物 I 或其药学上可接受的盐，优选为 5 毫克至 20 毫克，更优选为 8 毫克至 16 毫克，进一步优选为 10 毫克至 14 毫克，最优选为 8 毫克、10 毫克或 12 毫克。

18、权利要求 14-17 中任一项所述的化合物 I 或药物组合物，其中所述化合物 I 被配制为适于口服、肠胃外、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、腹膜内和鞘内给药的制剂，优选适于口服的制剂；或者所述药物组合物是适于口服、肠胃外、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、腹膜内和鞘内给药的制剂；优选适于口服的制剂。

19、权利要求 18 所述的化合物 I 或药物组合物，其中所述制剂为片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、滴丸、糊剂或散剂，优选片剂和胶囊剂。

20、如权利要求 14-19 中任一项所述的化合物 I 或药物组合物，其中以间隔给药的方式给予所述化合物 I 或药物组合物，给药期和停药期以天数计的比值为 2:0.5~5，优选 2:0.5~3，较优选 2:0.5~2，更优选 2:0.5~1。

21、如权利要求 14-20 中任一项所述的化合物 I 或药物组合物，其中将所述化合物 I 或药物组合物连续给药 2 周停药 2 周，或者连续给药 2 周停药 1 周，或者连续给药 5 天停药 2 天。

22、如权利要求 14-21 中任一项所述的化合物 I 或药物组合物，其中所述化合物 I 或药物组合物每日施用一次或多次，优选每天给药 1 次，更优选以口服固体制剂每天给药一次。

23、如权利要求 14-22 中任一项所述的化合物 I 或药物组合物，其中所述化合物 I 或药物组合物以每日一次 12mg 的剂量口服给药，连续用药 2 周，停 1 周的给药方式给药。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/096770

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4709(2006.01) i, A61P 35/00(2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

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

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

CNPAT(Cprs), CTCMPD, CNKI Full-Text database, Chinese Medicine Abstract, WPI, EPODOC, STN;
search based on the structure of the compound, cancer, tumor , carcinoma, lung cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103483319 A (ADVENCHEN LAB LLC et al.) 01 January 2014 (01.01.2014), see claims 1, 7 and 11-13, description, paragraph [0035] and [0036], embodiment 24, embodiments of formulation 1 and 2, and figure 2	1-23

☐ 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
29 February 2016	07 March 2016
Name and mailing address of the ISA 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 CHEN, Yanyan Telephone No. (86-10) 62089312

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/096770

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.:1-10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 1-10 are directed to a method of treatment of the human/animal body(PCT Article 17 (2) (a) (i) and Rule 39. 1(iv)), however, the search has been carried out and on the basis of the use of composition in manufacturing medicament for treating corresponding diseases in claims 1-10.

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).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/096770

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103483319 A	01 January 2014	US 2008227811 A1	18 September 2008
		IN 200905258 P1	09 April 2010
		MX 302069 B	07 August 2012
		KR 1514469 B	22 April 2015
		WO 2008112407 A1	18 September 2008
		CN 101809012 A	18 August 2010
		AU 2008226666 B2	03 October 2013
		JP 5522371 B2	18 June 2014
		BRPI 0805826 A2	30 August 2011
		JP 2010521473 A	24 June 2010
		CN 103467454 A	25 December 2013
		MX 2009008953 A	30 November 2009
		CA 2709220 A1	18 September 2008
		IL 200931 A	31 October 2012
		NZ 579389 A	27 April 2012
		KR 20090129985 A	17 December 2009
		EP 2125776 A1	02 December 2009
		US 8148532 B2	03 April 2012

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2015/096770

A. 主题的分类

A61K 31/4709(2006.01)i；A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNPAT(Cprs), CTCMPD , CNKI Full-Text database, Chinese Medicine Abstract, WPI, EPODOC, stn; 本申请化合物结构式检索，癌，肿瘤，肺癌, search based on the strucure of the compound, cancer, tumor, carcinoma,

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 103483319 A (南京爱德程医药科技有限公司 等) 2014年 1月 1日 (2014-01-01) 权利要求1，7，11-13，说明书第[0035]-[0036]段，实施例24，制剂实施例1和2，附图2	1-23

☐ 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 2月 29日	2016年 3月 7日
ISA/CN的名称和邮寄地址 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 传真号 (86-10)62019451	受权官员 陈晏晏 电话号码 (86-10)62089312

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2015/096770

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： 1-10
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1-10所要求保护的应用涉及对人体或动物体的治疗，属于不要求检索的主题(PCT条约第17 (2) (a) (i)和细则第39. 1(iv))。但是审查员还是针对权利要求1-10所要求的相应制药应用进行了检索。

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/CN2015/096770

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	103483319	A	2014年 1月 1日	US	2008227811	A1	2008年 9月 18日
				IN	200905258	P1	2010年 4月 9日
				MX	302069	B	2012年 8月 7日
				KR	1514469	B	2015年 4月 22日
				WO	2008112407	A1	2008年 9月 18日
				CN	101809012	A	2010年 8月 18日
				AU	2008226666	B2	2013年 10月 3日
				JP	5522371	B2	2014年 6月 18日
				BRPI	0805826	A2	2011年 8月 30日
				JP	2010521473	A	2010年 6月 24日
				CN	103467454	A	2013年 12月 25日
				MX	2009008953	A	2009年 11月 30日
				CA	2709220	A1	2008年 9月 18日
				IL	200934	A	2012年 10月 31日
				NZ	579389	A	2012年 4月 27日
				KR	20090129985	A	2009年 12月 17日
				EP	2125776	A1	2009年 12月 2日
				US	8148532	B2	2012年 4月 3日