

(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
2020 年 9 月 10 日 (10.09.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/177678 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/404 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/077520

(22) 国际申请日: 2020 年 3 月 3 日 (03.03.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910160268.4 2019年3月4日 (04.03.2019) 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: 任文明 (REN, Wenming); 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)。 唐蜜 (TANG, Mi); 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)。 廖成 (LIAO, Cheng); 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)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (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, 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)。

根据细则4.17的声明:

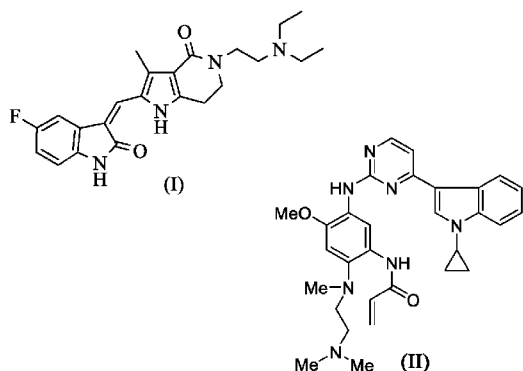
- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则4.17(ii))
- 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) **Title:** USE OF MULTI-TARGET TYROSINE KINASE INHIBITOR IN COMBINATION WITH EGFR INHIBITOR IN PREPARING DRUG FOR TREATING TUMOR

(54) 发明名称: 多靶点酪氨酸激酶抑制剂与EGFR抑制剂联合在制备治疗肿瘤的药物中的用途



(57) **Abstract:** Disclosed is a use of a multi-target tyrosine kinase inhibitor in combination with an EGFR inhibitor in preparing a drug for treating a tumor. In particular, the multi-target tyrosine kinase inhibitor described in the present application is selected from a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the EGFR inhibitor is selected from a compound represented by formula (II) or a stereoisomer, complex, or pharmaceutically acceptable salt thereof. (I), (II)

(57) **摘要:** 本申请公开了一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂与EGFR抑制剂联合在制备治疗肿瘤的药物中的用途。具体而言, 本申请所述的多靶点酪氨酸激酶抑制剂选自式(I)所示化合物或其可药用盐, EGFR抑制剂选自式(II)化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐。

WO 2020/177678 A1

多靶点酪氨酸激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂联合在制备治疗肿瘤的药物中的用途

本申请要求申请日为 2019 年 03 月 04 日的中国专利申请 201910160268.4 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本申请涉及一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂与人表皮生长因子受体抑制剂（EGFRi）联合在制备治疗肿瘤的药物中的用途，属于制药领域。

背景技术

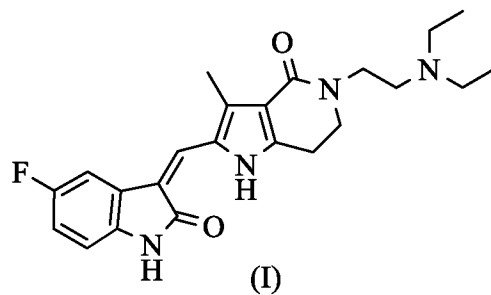
在世界范围内，肺癌已成为癌症死亡的主要原因。在中国，不论是癌症发生率还是死亡率，肺癌都占据了首位。尽管在过去 20 年内推出了更新的几代细胞毒性药物和靶向治疗，但是晚期肺癌患者、特别是没有已知的驱动突变基因的患者生存预后仍很差，晚期或转移性肺癌仍是一种有大量医疗需求未被满足的致死性疾病。

非小细胞肺癌（NSCLC）约占所有肺癌的 85%，约 75% 的 NSCLC 患者发现时已处于中晚期，5 年生存率很低。对于晚期或转移性 NSCLC 患者选择合适的系统性治疗方式仍在临床上存在很大的需求。NSCLC 又可分为鳞状细胞癌与非鳞状细胞癌。非鳞状细胞癌包括腺癌、大细胞癌及其他亚型细胞癌。非鳞状细胞癌患者再按照有无驱动突变基因（EGFR 突变或 ALK 基因重排）进一步分类。

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) 是跨膜蛋白酪氨酸激酶 erbB 受体家族的一员。通过与其配体-例如表皮生长因子（EGF）的结合，EGFR 在细胞膜上可以形成同源二聚体，或者与家族中其他的受体（比如 erbB2、erbB3 或 erbB4）形成异源二聚体。这些二聚体的形成，可引起 EGFR 细胞内关键的酪氨酸残基磷酸化，从而激活细胞内多个下游的信号通路。这些细

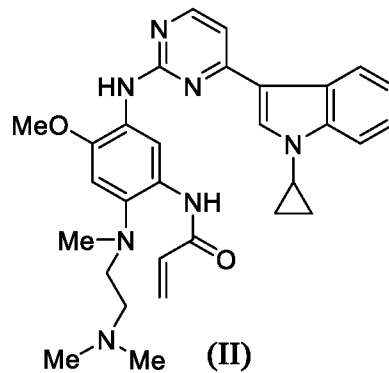
胞内信号通路在细胞增殖、生存及抗凋亡中起重要作用。EGFR 信号传导通路失调，包括配体及受体的表达增高、EGFR 基因扩增以及突变等，可促进细胞向恶性转化，并在肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移以及血管形成中起重要作用。EGFR 的过度表达已在许多人类恶性疾病中报道，包括膀胱癌、脑肿瘤、头颈癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌和肾脏癌。在许多情况下，EGFR 的过度表达与患者的预后不良有关。

氨酸激酶抑制剂（TKIs）的抗肿瘤作用机制可能通过以下途径实现：抑制肿瘤细胞的损伤修复、使细胞分裂阻滞在 G1 期、诱导和维持细胞凋亡、抗新生血管形成等。EGFR 过度表达常预示病人预后差、转移快、对化疗药物抗拒、激素耐药、生存期较短等。FDA 已批准多种多靶点 TKIs 上市，如：索拉非尼(sorafenib)、凡德他尼(vandetanib)和 Sunitinib(Sutent, SU-11248)，其中 Sunitinib 于 2006 年 1 月份批准上市，治疗 GIST 和晚期肾癌。由于目前临床上除了伊马替尼外，没有治疗晚期 GIST 的药物，治疗肾癌的药物也很少，所以 Sunitinib 的结果令人鼓舞。WO2007085188 公开了一种与 Sunitinib 类似的化合物，如下式 (I) 所示，其可能更好地应用于上述肿瘤的治疗。该化合物化学名为 5-(2-二乙氨基-乙基)-2-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基-甲基)-3-甲基-1,5,6,7-四氢-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮，已知其具有抑制参与肿瘤增殖和血管生成，能够选择性抑制血管内皮生长因子（VEGF）受体的激酶活性，临床上可用于肾癌、胃肠间质瘤、结直肠癌和胰腺神经内分泌瘤等多种肿瘤的治疗。



WO2016054987A 公开了一种式 (II) 结构所示的 4-取代-(2-(N-(5-烯丙

酰胺基)苯基)氨基)嘧啶衍生物, 该化合物具有抑制 L858R EGFR 突变体、T790M EGFR 突变体和外显子 19 缺失激活突变体的活性, 可以用来治疗单独或部分地由 EGFR 突变体活性介导疾病, WO2017161937 公开了式 (II) 所示 EGFR 抑制剂的甲磺酸盐,



关于多靶点酪氨酸激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂的联合, 虽然现有技术有公开, 但并没有具体的实验数据, 例如 WO2006120557A 公开了一种治疗非小细胞肺癌的患者方法, 包括给与患者每日 25-50mg 的苹果酸舒尼替尼和每日约 250mg 的吉非替尼或者 150mg 的厄洛替尼, 但该申请的说明书中并没有具体的实验数据, 故联用效果无从知晓。

发明内容

本申请提供一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂联合在制备治疗肿瘤的药物中的用途。

本申请中所述肿瘤可选自乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、黑色素瘤、脑瘤、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、皮肤癌、成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、肉瘤、脂肪肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌、头颈肿瘤、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、胆管癌或绒毛膜上皮癌, 优选非小细胞肺癌。

本申请中所述多靶点酪氨酸激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂联合在制备预

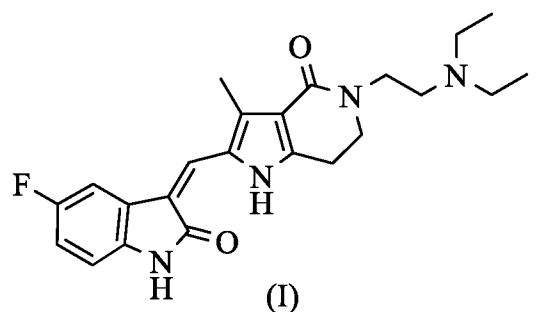
防或治疗肿瘤的药物中的用途，所述肿瘤优选为 EGFR 突变的肿瘤。

本申请中所述的 EGFR 突变的肿瘤优选为非小细胞肺癌，优选的 EGFR 突变体选自 L858R EGFR 突变体和/或 T790M EGFR 突变体和/或 EGFR 外显子 20 插入和/或 EGFR 外显子 19 缺失。

在一些实施方案中，本申请中所述的非小细胞肺癌选自鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌，优选非鳞状细胞癌，其中非鳞状细胞癌可以是腺癌、大细胞癌及其他亚型细胞癌。

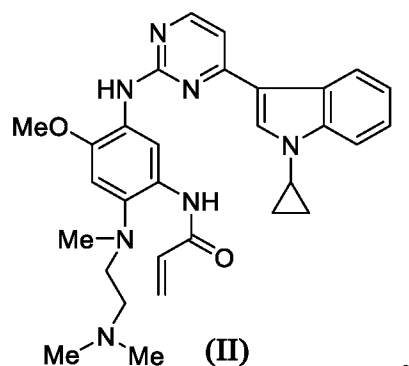
在可选的实施方案中，所述的多靶点酪氨酸激酶抑制剂对 VEGFR 激酶产生抑制作用。

本申请所述的多靶点酪氨酸激酶抑制剂可选自 sunitinib、axitinib、sorafenib、nintedanib、cabozantinib S-malate、lenvatinib mesylate、regorafenib、ponatinib、MP-0250、pazopanib、anlotinib、ningetinib、rebastinib、PF-06753512、tivozanib、telatinib、AL-2846、vorolanib、BMS-817378、lucitanib hydrochloride、ODM-203、sitravatinib、fenretinide、surufatinib、vandetanib、ENMD-2076、AMC-303、brivanib alaninate、cediranib、BI-836880、dovitinib、muparfostat sodium、CYC-116、tesevatinib、chiauranib、ilorasertib、altiratinib 或式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，优选式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



本申请所述的 EGFR 抑制剂可选自 osimertinib、gefitinib、erlotinib、olmutinib、icotinib、pyrotinib、brigatinib、dacomitinib、afatinib、neratinib、lapatinib、ABT-414、varlitinib、HLX-07、theliatinib、epitinib succinate、S-222611、

poziotinib、AST-2818、GNS-1480、mavelertinib、AP-32788、AZD-3759、nazartinib、Sym-013、allitinib tosylate、tarloxotinib bromide、poziotinib、CK-101、QL-1203、JNJ-61186372、SKLB-1028、TAS-121、Hemay-020、Hemay-022、NRC-2694-A、simotinib hydrochloride、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) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐, 优选 olmutinib、afatinib、osimertinib、CK-101、erlotinib、icotinib、gefitinib 或式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐, 最优选式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐,



本申请所述药物的可药用盐可以是盐酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、乙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、戊酸盐、谷氨酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、羟乙基磺酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、双羟萘酸盐、水杨酸盐、香草酸盐、扁桃酸盐、琥珀酸盐、葡萄糖酸盐、乳糖酸盐或月桂基磺酸盐等。

在可选实施方式中, 所述式 (I) 所示化合物的可药用盐为苹果酸盐。

在可选实施方案中, 所述式 (II) 所示化合物的可药用盐为甲磺酸盐。

在优选的实施方案中, 所述式 (I) 所示化合物的可药用盐为苹果酸盐, 所述式 (II) 所示化合物的可药用盐为甲磺酸盐。

本申请的一些实施方案中，所述多靶点酪氨酸激酶抑制剂的剂量选自0.1-1000mg，给药频次可以是一日一次、一日二次或一日三次；EGFR抑制剂的剂量范围选自1-1000mg，给药频次可以是一日一次、一日二次或一日三次。

在本申请的一些实施方案中，所述多靶点酪氨酸激酶抑制剂的剂量选自0.1-500mg，给药频次可以是一日一次、一日二次或一日三次，优选一日一次；EGFR抑制剂的剂量范围选自1-500mg，具体可选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或500mg，给药频次可以是一日一次、一日二次或一日三次，优选一日一次。

在本申请的一些实施方案中，所述多靶点酪氨酸激酶抑制剂的剂量选自0.1-100mg，具体可选0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、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或100mg，给药频次可以是一日一次、一日二次或一日三次，优选一日一次；

EGFR 抑制剂的剂量范围选自 1-500mg, 具体可选 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 或 500mg, 给药频次可以是一日一次、一日二次或一日三次, 优选一日一次。

在可选的实施方案中, 多靶点酪氨酸激酶抑制剂的剂量选自 1-25mg, 具体可选 15mg、20mg 或 25mg, 给药频次可以是一日一次、一日二次或一日三次, 优选一日一次, EGFR 抑制剂的剂量范围选自 1-500mg, 具体可选 55mg、110mg、220mg 或 260mg, 优选一日一次。

本申请优选的实施方案中, 多靶点酪氨酸激酶抑制剂的剂量可选 15mg、20mg 或 25mg, 给药频次是一日一次, EGFR 抑制剂的剂量可选 55mg、110mg、220mg 或 260mg, 给药频次是一日一次。

在本申请优选的实施方案中, 多靶点酪氨酸激酶抑制剂的剂量是 15mg, 给药频次是一日一次, EGFR 抑制剂的剂量可选 55mg、110mg、220mg 或 260mg, 给药频次是一日一次。

本申请优选的实施方案中, 多靶点酪氨酸激酶抑制剂的剂量是 20mg, 给药频次是一日一次, EGFR 抑制剂的剂量可选 55mg、110mg、220mg 或 260mg, 给药频次是一日一次。

本申请优选的实施方案中, 多靶点酪氨酸激酶抑制剂的剂量为 25mg, 给药频次是一日一次, EGFR 抑制剂的剂量可选 55mg、110mg、220mg 或 260mg, 给药频次是一日一次。

本申请优选的实施方案中, 多靶点酪氨酸激酶抑制剂的剂量可选 15mg、20mg 或 25mg, 给药频次是一日一次, EGFR 抑制剂的剂量为 55mg, 给药频

次是一日一次。

本申请优选的实施方案中，多靶点酪氨酸激酶抑制剂的剂量可选 15mg、20mg 或 25mg，给药频次是一日一次，EGFR 抑制剂的剂量为 110mg，给药频次是一日一次。

本申请优选的实施方案中，多靶点酪氨酸激酶抑制剂的剂量可选 15mg、20mg 或 25mg，给药频次是一日一次，EGFR 抑制剂的剂量为 220mg，给药频次是一日一次。

本申请优选的实施方案中，多靶点酪氨酸激酶抑制剂的剂量可选 15mg、20mg 或 25mg，给药频次是一日一次，EGFR 抑制剂的剂量为 260mg，给药频次是一日一次。

本申请可选的实施方案中，所述多靶点酪氨酸激酶抑制剂按体重给药，所述的剂量选自 0.1~10.0 mg/kg，给药频次可以是一日一次、一日二次或一日三次；EGFR 抑制剂的剂量范围选自 1-1000mg，给药频次可以是一日一次、一日二次或一日三次。

在上述按照体重给药的方案中，所述多靶点酪氨酸激酶抑制剂的剂量可以为 0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、0.6mg/kg、0.7mg/kg、0.8mg/kg、0.9mg/kg、1.0mg/kg、1.2mg/kg、1.4mg/kg、1.6mg/kg、1.8mg/kg、2.0mg/kg、2.2mg/kg、2.4mg/kg、2.6mg/kg、2.8mg/kg、3.0mg/kg、3.2mg/kg、3.4mg/kg、3.6mg/kg、3.8mg/kg、4.0mg/kg、4.2mg/kg、4.4mg/kg、4.6mg/kg、4.8mg/kg、5.0mg/kg、5.2mg/kg、5.4mg/kg、5.6mg/kg、5.8mg/kg、6.0mg/kg、6.2mg/kg、6.4mg/kg、6.6mg/kg、6.8mg/kg、7.0mg/kg、7.2mg/kg、7.4mg/kg、7.6mg/kg、7.8mg/kg、8.0mg/kg、8.2mg/kg、8.4mg/kg、8.6mg/kg、8.8mg/kg、9.0mg/kg、9.2mg/kg、9.4mg/kg、9.6mg/kg、9.8mg/kg 或 10.0mg/kg。

本申请所述联合的给药途径可选自经口给药、胃肠外给药、经皮给药，所述胃肠外给药包括但不限于静脉注射、皮下注射、肌肉注射，优选口服给药。

本申请提供的多靶点酪氨酸激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂联合在制备治疗肿瘤的药物中的用途，所述多靶点酪氨酸激酶抑制剂优选经口给药。

本申请提供的多靶点酪氨酸激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂联合在制备治疗肿瘤的药物中的用途，所述的 EGFR 抑制剂优选经口给药。

本申请所述的方案中，所述的联合任选的还包含其他组分，所述其他组分包括但不限于其他治疗肿瘤的药物。

本申请还提供了一种治疗肿瘤的方法，包括向患者施用有效量上述多靶点酪氨酸激酶抑制剂与有效量上述 EGFR 抑制剂。

本申请还涉及一种包含上述多靶点酪氨酸激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂以及一种或多种药用载体、赋形剂、稀释剂的药物组合物。所述药物组合物可以制成药学上可接受的任意剂型。例如，可以配制为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、注射剂（包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液）、栓剂、吸入剂或喷雾剂。

本申请所述的包含多靶点酪氨酸激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂的药物组合物，可以单独给药，或者与一种或多种治疗剂联合使用。

本申请还提供了一种药物试剂盒，其中包装有本申请所述的包含多靶点酪氨酸激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂的药物组合物。

本申请将多靶点酪氨酸激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂联合给药改善了治疗效果。

本申请中所述的“联合”是一种给药方式，是指在一定时间期限内给予至少一种剂量的多靶点酪氨酸激酶抑制剂和至少一种剂量的 EGFR 抑制剂，其中两种物质都显示药理学作用。所述的时间期限可以是一个给药周期内，优选 4 周内、3 周内、2 周内、1 周内或 24 小时以内。可以同时或依次给予多靶点酪氨酸激酶抑制剂和 EGFR 抑制剂。这种期限包括这样的治疗，其中通过相同给药途径或不同给药途径给予多靶点酪氨酸激酶抑制剂和 EGFR 抑制剂。

术语“有效量”指在哺乳动物中有效治疗疾病或病症的药物量。在癌症的

情况中，治疗有效量的药物可减少癌细胞的数目；缩小肿瘤的尺寸；抑制(即一定程度的减缓和优选阻止)癌细胞浸润到周围器官中；抑制(即一定程度的减缓和优选阻止)肿瘤转移；一定程度的抑制肿瘤生长；和/或一定程度的减轻一种或多种与该病症有关的症状。根据药物可阻止现有癌细胞生长和/或杀死现有癌细胞的程度，它可以是细胞抑制性的和/或细胞毒性的。对于癌症治疗，可通过评估存活持续时间、无进展存活(PFS)持续时间、响应率(RR)、响应持续时间和/或生活质量来测量体内功效。

附图说明

图 1. 药物 A、药物 B 单用或二者合用对人肺癌 H1975 裸小鼠皮下移植瘤的疗效；

图 2. 药物 A、药物 B 单用或二者合用对荷瘤裸小鼠体重的影响；

图 3. 药物 A、药物 B 单用或二者合用对人肺癌 PC-9 裸小鼠皮下移植瘤的疗效；

图 4. 药物 A、药物 B 单用或二者合用对荷瘤裸小鼠体重的影响。

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本申请，本申请的实施例仅用于说明本申请的技术方案，并非限定本申请的实质和范围。

实施例 1.评价式 (I) 所示化合物苹果酸盐 (化合物 A)、式 (II) 所示化合物甲磺酸盐 (药物 B) 单用或二者合用对人肺癌 H1975 裸小鼠皮下移植瘤的疗效

1、实验材料

药物 A 依据 WO2007085188 公开方法制备；

药物 B 依据 WO2017161937 公开的方法制备；药物配置均用 0.1%Tween-80+0.5% CMC 配制并稀释。

H1975 细胞购自 American Type Culture Collection。用 10-cm 培养皿贴壁培养，培养条件为 RPMI 1640 培养基中加 10% 胎牛血清以及青、链霉素，于 37℃、含 5% CO₂ 空气的培养箱中培养。一周 2-3 次传代，当细胞呈指数生长期时，胰酶消化，收集细胞，计数，接种。

BALB/c 裸小鼠，6-7 周，♀，购自上海灵畅生物科技有限公司。

2、实验方法

裸小鼠皮下接种人肺癌 H1975 细胞，待肿瘤生长至 100-150mm³ 后，根据肿瘤体积将动物分组(D0)。小鼠灌胃给药(i.g.)，每日 1(QD；给药体积 10 mL/kg；溶剂组给予相同体积的“溶剂”(0.1% Tween-80+0.5% CMC)；具体给药剂量和给药方案见表 1。每周测 2 次肿瘤体积，称小鼠体重，记录数据。

实验指标为考察药物对肿瘤生长的影响，具体指标为 T/C%或抑瘤率 TGI(%)。

每周二次用游标卡尺测量肿瘤直径，肿瘤体积 (V) 计算公式为：

$V = 1/2 \times a \times b^2$ 其中 a、b 分别表示长、宽。

$T/C(\%) = (T - T_0) / (C - C_0) \times 100$ 其中 T、C 为实验结束时的肿瘤体积；T₀、C₀ 为实验开始时的肿瘤体积。

抑瘤率(TGI)(%)=100-T/C(%)。

当肿瘤出现消退时，抑瘤率(TGI) (%)=100-(T - T₀)/T₀ ×100

如果肿瘤比起始体积缩小，即 T<T₀ 或 C<C₀ 时，即定义为肿瘤部分消退(PR)；如果肿瘤完全消失，即定义为肿瘤完全消退(CR)。

实验结束(D21)、达到实验终点、或肿瘤体积达到 1500mm³，CO₂ 麻醉处死动物，随后解剖取瘤并拍照。

二组肿瘤体积之间比较采用双尾 Student's t 检验，P<0.05 定义为差异有统计学显著性。

表 1

分组	给药	途径
----	----	----

溶剂	QD,D0-16	i.g.
药物 A 10mg/kg	QD,D0-16	i.g.
药物 B 3 mg/kg	QD,D0-16	i.g.
药物 B 5 mg/kg	QD,D0-16	i.g.
药物 A 10mg/kg+药物 B 3 mg/kg	QD,D0-16	i.g.
药物 A 10mg/kg+药物 B 5mg/kg	QD,D0-16	i.g.

3、实验结果

表 2. 药物 A、药物 B 单用或二者合用对人肺癌 H1975 裸小鼠皮下移植瘤的疗效

分组	平均肿瘤 体±SEM (mm ³) D0	平均肿瘤体 积±SEM (mm ³) D16	% T/C D16	% TGI D16	P 值 D16	部 分 消 退	开始 每组 动物 数	结束 每组 动物 数
溶剂	108.6±2.2	1611.4±66.8	-	-	-	0	8	8
药物 A 10mg/kg	109.5±3.3	1060.8±72.8	63	37	0.000	0	8	8
药物 B 3 mg/kg	109.8±2.6	951.0±58.0	56	44	0.000	0	8	8
药物 B 5 mg/kg	109.0±2.5	505.5±106.3	26	74	0.000	0	8	8
药物 A 10mg/kg+药 物 B 3 mg/kg	108.5±2.8	338.4±53.9	15	85	*** 0.000	0	8	8
药物 A 10mg/kg+药 物 B 5mg/kg	107.9±1.9	138.8±32.5	2	98	**\$ 0.000	4	8	8

D0: 第一次给药时间; P 值指与溶剂相比; ** P<0.01, 与药物 A 10mg/kg 组比较; ## P<0.01, 与药物 B 3mg/kg 组比较; \$ P<0.05, 与 药物 B 5mg/kg 组比较; n=8。

药物 A、药物 B 单用或二者合用对人肺癌 H1975 裸小鼠皮下移植瘤的

疗效见附图 1，药物 A、药物 B 单用或二者合用对荷瘤裸小鼠体重的影响见附图 2。

药物 B (3、5mg/kg, i.g., QD×17) 剂量依赖性抑制人肺癌 H1975(EGFRL858R/T790M)裸小鼠皮下移植瘤的生长，抑瘤率分别为 44%和 74%；药物 A(10mg/kg, i.g., QD×17)对 H1975 皮下移植瘤的抑瘤率为 37%；药物 B (3、5mg/kg, i.g., QD×17) 与药物 A (10mg/kg, i.g., QD×17)合用抑瘤率分别提高到 85%和 98%，显著强于单药疗效($P<0.05$ ，与单药比较)，其中药物 B 5mg/kg 合用组有 4/8 肿瘤部分消退；荷瘤小鼠对以上药物均能很好耐受，没有明显体重减轻等症状发生。结果说明药物 B、药物 A 二者合用对人肺癌 H1975 裸小鼠皮下移植瘤有协同增效作用。

结论：药物 B(3、5mg/kg, i.g., QD×17)、药物 A(10mg/kg, i.g., QD×17)抑制人肺癌 H1975(EGFR L858R/T790M)裸小鼠皮下移植瘤的生长；二者合用有显著协同增效作用 ($P<0.05$ ，与单药比较)；荷瘤小鼠对以上药物合用均能很好耐受。

实施例 2. 评价式 (I) 所示化合物苹果酸盐 (化合物 A)、式 (II) 所示化合物甲磺酸盐 (药物 B) 单用或二者合用对人肺癌 PC-9 裸小鼠皮下移植瘤的疗效

1、实验材料

药物 A 依据 WO2007085188 公开方法制备；

药物 B 依据 WO2017161937 共开的方法制备；药物配置均用 0.1%Tween-80+0.5% CMC 配制并稀释。

PC-9 细胞用 10-cm 培养皿贴壁培养，培养条件为 RPMI 1640 培养基中加 10%胎牛血清以及青、链霉素，于 37℃、含 5%CO₂ 空气的培养箱中培养。一周 2-3 次传代，当细胞呈指数生长期时，胰酶消化，收集细胞，计数，接种。

BALB/c 裸小鼠，6-7 周，♀，购自上海灵畅生物科技有限公司。

2、实验方法

裸小鼠皮下接种人肺癌 PC-9 细胞，待肿瘤生长至 100-150mm³ 后，根据肿瘤体积将动物分组(D₀)。小鼠灌胃给药(i.g.)，每日 1 (QD；给药体积 10 mL/kg；溶剂组给予相同体积的“溶剂”(0.1% Tween-80+0.5% CMC)；具体给药剂量和给药方案见表 3。每周测 2 次肿瘤体积，称小鼠体重，记录数据。

实验指标为考察药物对肿瘤生长的影响，具体指标为 T/C%或抑瘤率 TGI(%)。

每周二次用游标卡尺测量肿瘤直径，肿瘤体积 (V) 计算公式为：

$V = 1/2 \times a \times b^2$ ，其中 a、b 分别表示长、宽。

$T/C(\%) = (T - T_0)/(C - C_0) \times 100$ ，其中 T、C 为实验结束时的肿瘤体积；T₀、C₀ 为实验开始时的肿瘤体积。

抑瘤率(TGI)(%)=100-T/C(%)。

当肿瘤出现消退时，抑瘤率(TGI) (%)=100-(T- T₀)/T₀ ×100。

如果肿瘤比起始体积缩小，即 T<T₀ 或 C<C₀ 时，即定义为肿瘤部分消退(PR)；如果肿瘤完全消失，即定义为肿瘤完全消退(CR)。

实验结束(D21)、达到实验终点、或肿瘤体积达到 1500mm³，CO₂ 麻醉处死动物，随后解剖取瘤并拍照。

二组肿瘤体积之间比较采用双尾 Student's t 检验，P<0.05 定义为有统计学显著性差异。

表 3

分组	给药	途径
溶剂	QD,D0-19	i.g.
药物 A 10mg/kg	QD,D0-19	i.g.
药物 B 1 mg/kg	QD,D0-19	i.g.
药物 B 3mg/kg	QD,D0-19	i.g.
药物 A 10mg/kg+药物 B 1mg/kg	QD,D0-19	i.g.

药物 A 10mg/kg+药物 B 3mg/kg

QD,D0-19

i.g.

3、实验结果

表 4. 药物 A、药物 B 单用或二者合用对人肺癌 PC-9 裸小鼠皮下移植瘤的疗效

分组	平均肿瘤 体 (mm ³) D0 SEM	平均肿瘤体 积 (mm ³) D19 SEM	% T/C D19	% TGI D19	P 值 D19	部 分 消 退	开始 每组 动物 数	结束 每组 动物 数
溶剂	121.5±3.5	925.8±50.6	-	-	-	0	8	8
药物 A 10mg/kg	119.0±2.6	447.8±42.1	41	59	0.000	0	8	8
药物 B 1 mg/kg	115.5±2.0	699.2±94.8	73	27	0.058	0	8	8
药物 B 3 mg/kg	116.9±3.0	443.1±30.9	41	59	0.000	0	8	8
药物 A 10mg/kg+药物 B 1 mg/kg	119.1±2.6	325.9±50.8	26	74	\$\$ 0.000	0	8	8
药物 A 10mg/kg+药物 B 3mg/kg	118.6±3.4	154.8±19.8	4	96	*** 0.000	3	8	8

其中药物 A 10mg/kg+药物 B 1 mg/kg 在第 11 天具有-6.3%的最大体重变化；药物 A 10mg/kg+药物 B 3mg/kg 在第 11 天具有-4.7%的最大体重变化。

D0: 第一次给药时间；P 值指与溶剂相比；** P<0.01, 与药物 A 10mg/kg 组比较；## P<0.01, 与药物 B 3mg/kg 组比较；\$\$ P<0.01, 与药物 B 1mg/kg 组比较。

药物 A、药物 B 单用或二者合用对人肺癌 PC-9 裸小鼠皮下移植瘤的疗效见附图 3, 药物 A、药物 B 单用或二者合用对荷瘤裸小鼠体重的影响见附图 4。

药物 B(1、3mg/kg, i.g., QD×20)剂量依赖性抑制人肺癌 PC-9(EGFR ex19del)裸小鼠皮下移植瘤的生长, 抑瘤率分别为 27%和 59%；药物

A(10mg/kg,i.g., QD×20)对 PC-9 皮下移植瘤的抑瘤率为 59%；药物 B(1、3mg/kg, i.g., QD×20)与药物 A (10mg/kg, i.g., QD×20)合用抑瘤率分别提高到 74%和 96%，显著强于单药疗效($P<0.01$)，其中药物 B 3mg/kg 合用组有 3/8 肿瘤部分消退，药效显著强于单药疗效($P<0.01$)；药物 B 1mg/kg、3mg/kg 合用组分别引起小鼠最大体重下降 6.3%(D11)和 4.7% (D11)；其他荷瘤小鼠对以上药物均能很好耐受，没有明显体重减轻等症状发生。结果说明药物 A、药物 B 二者合用对人肺癌 PC-9 裸小鼠皮下移植瘤有协同增效作用。

结论：药物 B (1、3mg/kg, i.g., QD×20)、药物 A(10mg/kg, i.g., QD×20)均抑制人肺癌 PC-9(EGFR ex19del)裸小鼠皮下移植瘤的生长；二者合用有显著协同增效作用($P<0.01$ ，与单药比较)；合用组引起小鼠一过性体重下降，其他荷瘤小鼠对以上药物均能很好耐受。

权利要求

1. 一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂联合在制备治疗肿瘤的药物中的用途。

2. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述的肿瘤选自乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、黑色素瘤、脑瘤、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、皮肤癌、成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、肉瘤、脂肪肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌、头颈肿瘤、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、胆管癌或绒毛膜上皮癌，优选非小细胞肺癌。

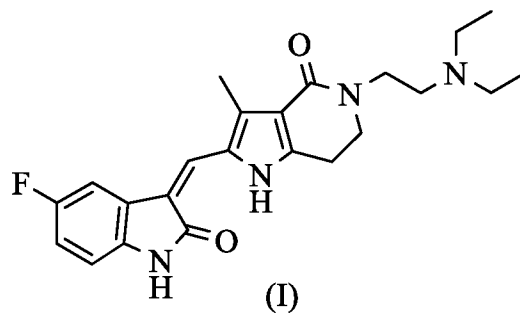
3. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述的肿瘤为 EGFR 突变的肿瘤。

4. 如权利要求 3 所述的用途，其中所述的 EGFR 突变的肿瘤为非小细胞肺癌，优选的 EGFR 突变体选自 L858R EGFR 突变体和/或 T790M EGFR 突变体和/或 EGFR 外显子 20 插入和/或 EGFR 外显子 19 缺失。

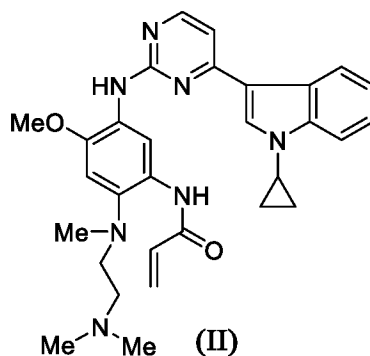
5. 如权利要求 2 所述的用途，其中所述的非小细胞肺癌选自鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌，优选非鳞状细胞癌。

6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的用途，其中所述的多靶点酪氨酸激酶抑制剂对 VEGFR 激酶产生抑制作用。

7. 如权利要求 1-5 中任一项所述的用途，其中所述的多靶点酪氨酸激酶抑制剂选自 sunitinib、axitinib、sorafenib、nintedanib、cabozantinib S-malate、lenvatinib mesylate、regorafenib、ponatinib、MP-0250、pazopanib、anlotinib、ningetinib、rebastinib、PF-06753512、tivozanib、telatinib、AL-2846、vorolanib、BMS-817378、lucitanib hydrochloride、ODM-203、sitravatinib、fenretinide、surufatinib、vandetanib、ENMD-2076、AMC-303、brivanib alaninate、cediranib、BI-836880、dovitinib、muparfostat sodium、CYC-116、tesevatinib、chiauranib、ilorasertib、altiratinib 或式 (I) 所示化合物或其可药用盐，优选式 (I) 所示化合物或其可药用盐，



8. 如权利要求 1-5 中任一项所述的用途, 其中所述的 EGFR 抑制剂选自 osiartinib、gefitinib、erlotinib、olmutinib、icotinib、pyrotinib、brigatinib、dacomitinib、afatinib、neratinib、lapatinib、ABT-414、varlitinib、HLX-07、theliatinib、epitinib succinate、S-222611、poziotinib、AST-2818、GNS-1480、mavelertinib、AP-32788、AZD-3759、nazartinib、Sym-013、allitinib tosylate、tarloxotinib bromide、poziotinib、CK-101、QL-1203、JNJ-61186372、SKLB-1028、TAS-121、Hemay-020、Hemay-022、NRC-2694-A、simotinib hydrochloride、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) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐, 优选 olmutinib、afatinib、CK-101、osimertinib、erlotinib、icotinib、gefitinib 或式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐, 最优选式 (II) 化合物或其立体异构体、复合物或其可药用盐,



9. 如权利要求 7 所述的用途, 其中所述式 (I) 所示化合物的可药用盐为苹果酸盐。

10. 如权利要求 8 所述的用途, 其中所述式 (II) 所示化合物的可药用盐为甲磺酸盐。

11. 如权利要求 1-10 中任一项所述的用途, 其中所述多靶点酪氨酸激酶抑制剂的剂量选自 0.1-1000mg, 给药频次为一日一次、一日二次或一日三次; EGFR 抑制剂的剂量范围选自 1-1000mg, 给药频次为一日一次、一日二次或一日三次。

12. 如权利要求 11 所述的用途, 其中所述的多靶点酪氨酸激酶抑制剂一日一次给药, 给药剂量选自 15mg、20mg 或 25mg; EGFR 抑制剂一日一次给药, 给药剂量选自 55mg、110mg、220mg 或 260mg。

13. 一种药物组合物, 包含如权利要求 1-12 中任一项所述的多靶点酪氨酸激酶抑制剂与 EGFR 抑制剂, 以及一种或多种可药用载体、赋形剂、稀释剂。

14. 一种药物试剂盒, 包含如权利要求 13 所述的药物组合物。

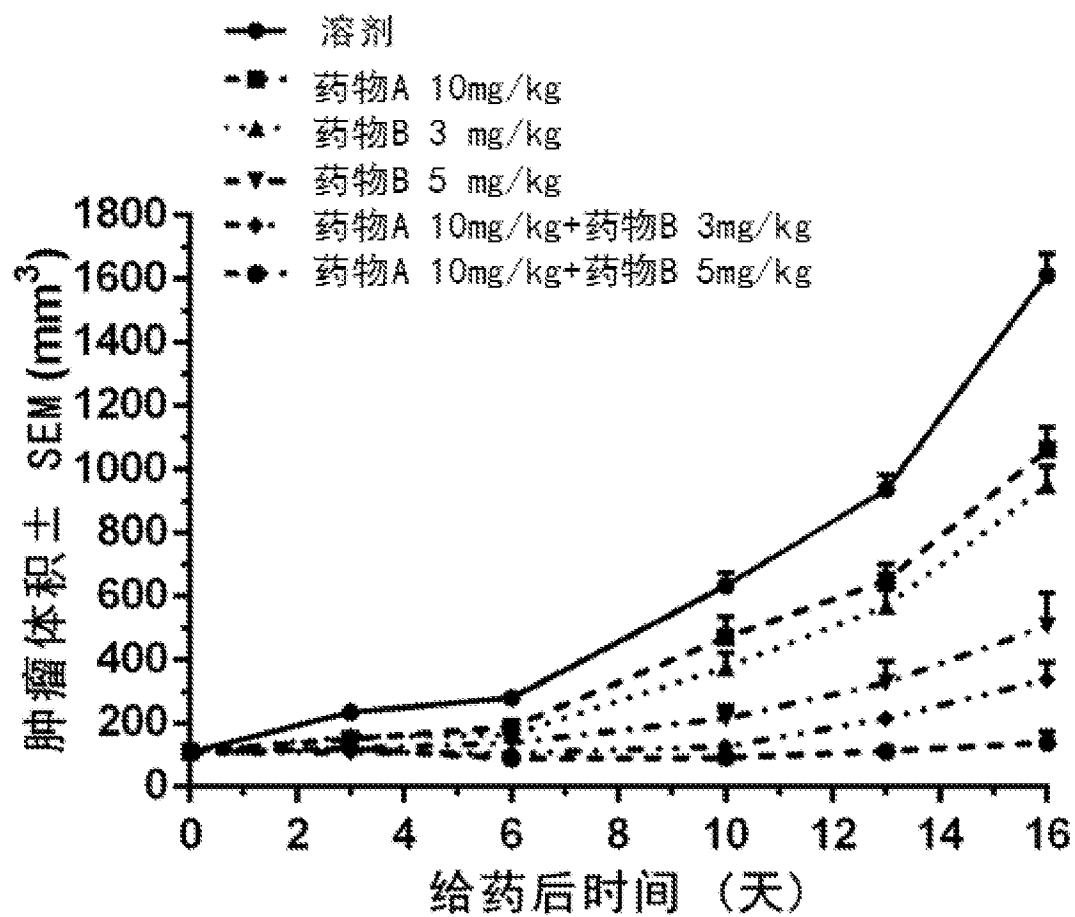


图 1

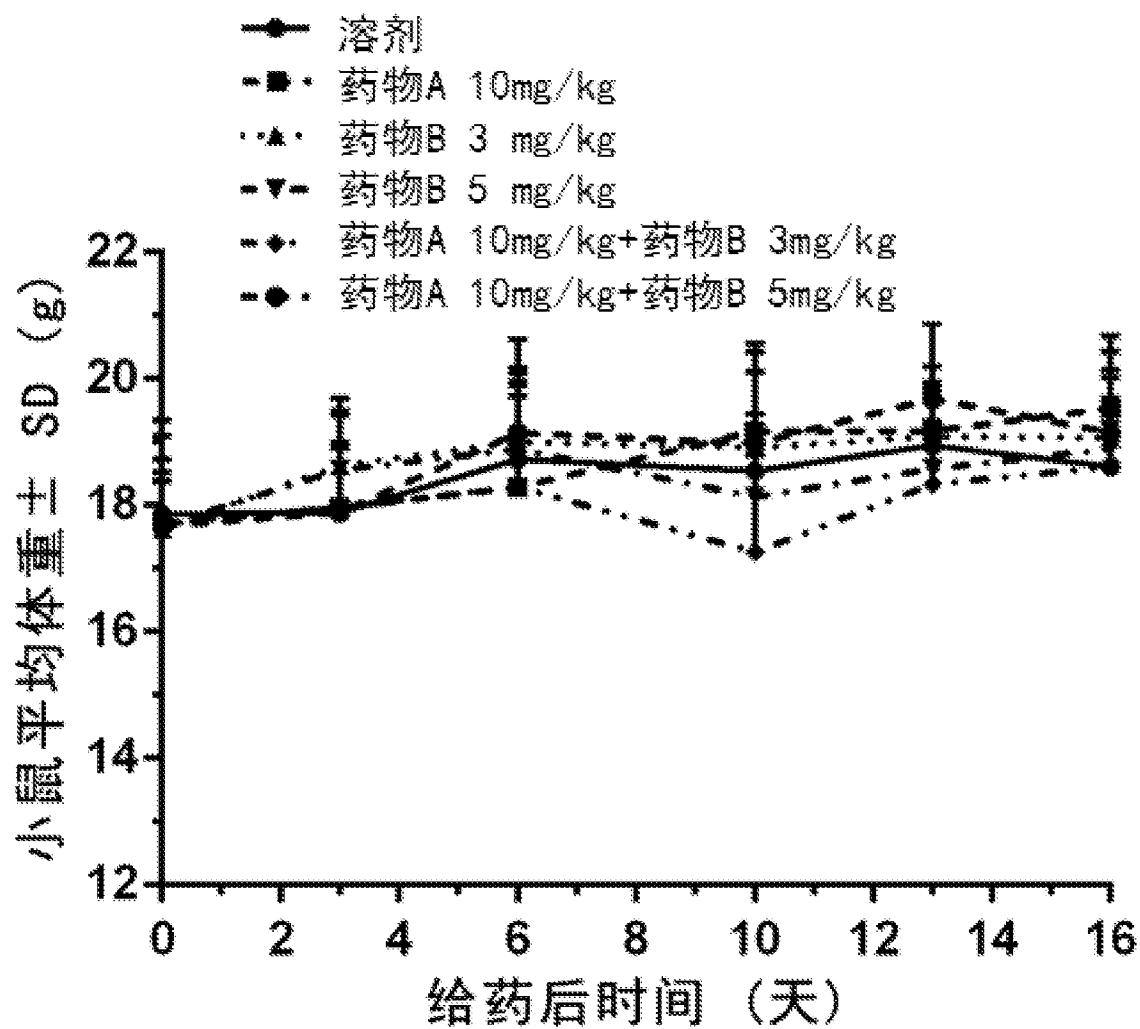


图 2

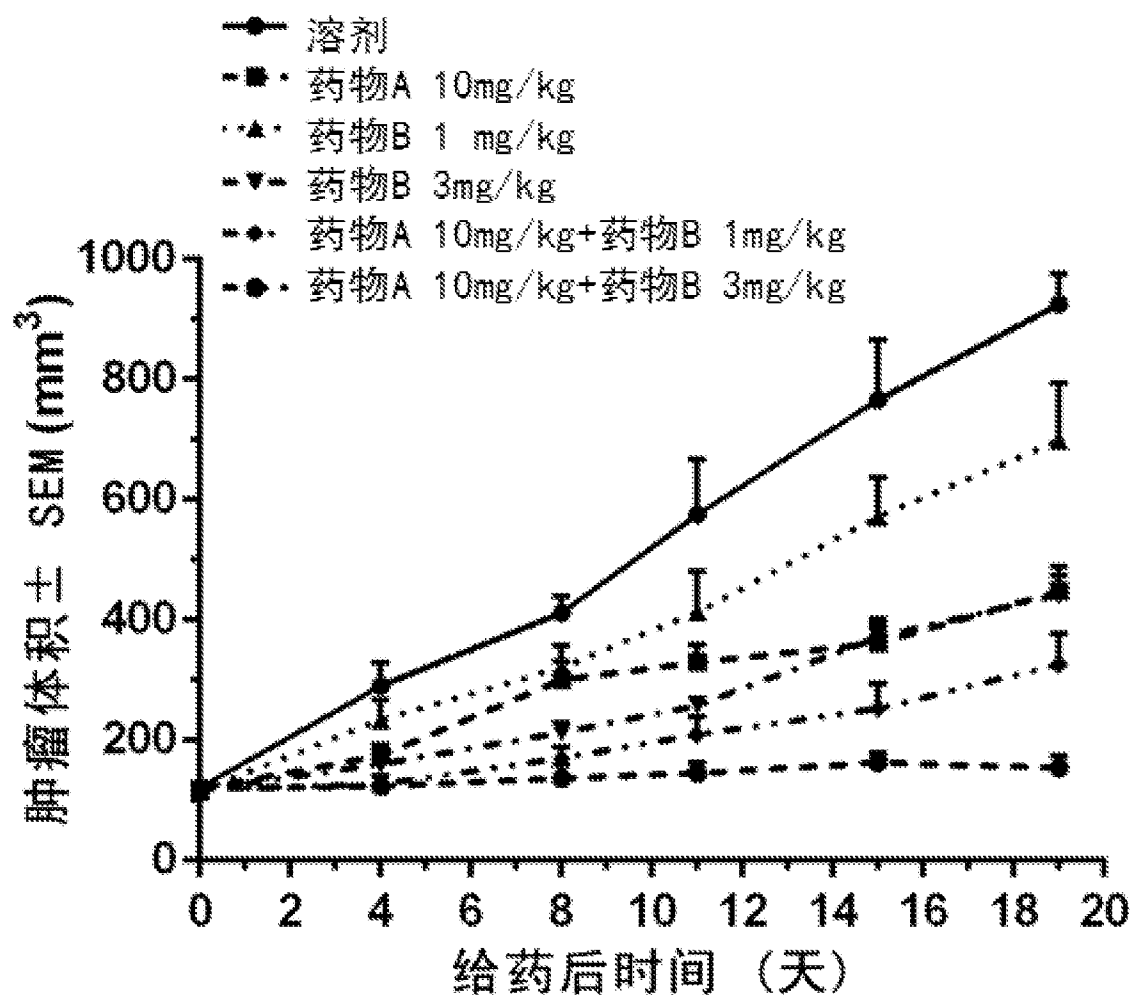


图 3

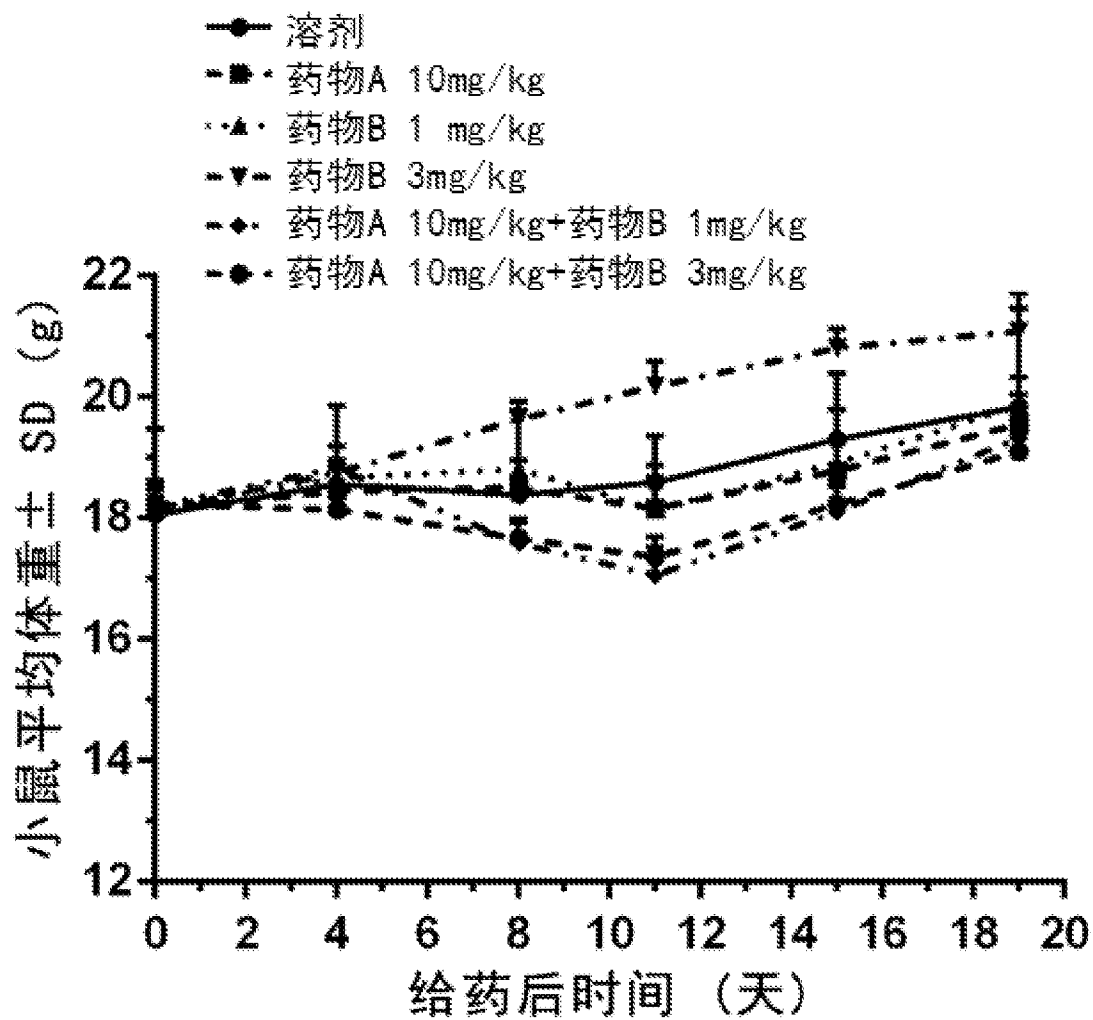


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/077520

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/404(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 519/00(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 C07D 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; CJFD; DWPI; SIPOABS; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; PATENTICS; 万方; WANFANG, 超星读秀; SUPERSTAR DUXIU, ISI-Web of Science; STN-registry; STN-caplus; 恒瑞医药, 任文明, 唐蜜, 杨昌永, 廖成, 张连山, 多靶点酪氨酸激酶, 酪氨酸激酶抑制剂, EGFR抑制剂, 表皮生长因子, 癌, 肿瘤, 非小细胞肺癌, 替尼, 法米替尼, 联合, 联用, Multi-Target, TKIs, VEGFR, EGFR, NSCLC, Epidermal Growth Factor Receptor, +tinib, Famitinib, Lung Cancer, Cancer, Combination, 结构式(I), structural formula (I), 结构式(II), structural formula (II)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101163473 A (PFIZER INC.) 16 April 2008 (2008-04-16) claims 1 and 2, description, page 1, lines 9-16 and page 31, line 24 to page 35, line 15	1, 2, 6-11
Y	CN 101163473 A (PFIZER INC.) 16 April 2008 (2008-04-16) claims 1 and 2, and description, page 1, lines 9-16, and page 31, line 24 to page 35, line 15	1-14
Y	WO 2016110243 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 14 July 2016 (2016-07-14) claims 1 and 5	1-14
Y	WO 2017161937 A1 (JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.) 28 September 2017 (2017-09-28) description, page 1, lines 18-28, and claims 1, 14 and 15	1-14
A	CN 102048737 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 11 May 2011 (2011-05-11) entire document	1-14



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

10 April 2020

Date of mailing of the international search report

29 May 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/077520

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 107137407 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 08 September 2017 (2017-09-08) entire document	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/077520

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101163473	A	16 April 2008	EP	1885355	A1	13 February 2008
				ZA	200708873	A	26 November 2008
				BR	200609957	A2	11 May 2010
				US	2008193448	A1	14 August 2008
				WO	2006120557	A1	16 November 2006
				JP	2006316060	A	24 November 2006
				AU	2006245421	A1	01 November 2007
				SG	136238	A1	29 November 2007
				KR	20070119745	A	20 December 2007
				TW	200722083	A	16 June 2007
WO	2016110243	A1	14 July 2016	CN	106029664	A	12 October 2016
WO	2017161937	A1	28 September 2017	EP	3434673	A1	30 January 2019
				EP	3434673	A4	07 August 2019
				HK	1259142	A0	29 November 2019
				US	2019077791	A1	14 March 2019
				KR	20180131572	A	10 December 2018
				JP	2019509290	A	04 April 2019
				AU	2016399168	A1	25 October 2018
				TW	201734006	A	01 October 2017
				CA	3016092	A1	28 September 2017
				CN	108884072	A	23 November 2018
CN	102048737	A	11 May 2011	CN	102048737	B	03 October 2012
				WO	2011050684	A1	05 May 2011
				HK	1157189	A0	29 June 2012
				HK	1157189	A1	31 May 2013
CN	107137407	A	08 September 2017	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/077520

A. 主题的分类

A61K 31/404(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 519/00(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 C07D 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;CJFD;DWPI;SIPOABS;WOTXT;USTXT;EPTXT;CNKI;PATENTICS;万方;超星读秀;ISI-Web of Science;STN-registry;STN-caplus; 恒瑞医药, 任文明, 唐蜜, 杨昌永, 廖成, 张连山, 多靶点酪氨酸激酶, 酪氨酸激酶抑制剂, EGFR抑制剂, 表皮生长因子, 癌, 肿瘤, 非小细胞肺癌, 替尼, 法米替尼, 联合, 联用, Multi-Target, TKIs, VEGFR, EGFR, NSCLC, Epidermal Growth Factor Receptor, +tinib, Famitinib, Lung Cancer, Cancer, Combination, 结构式(I), 结构式(II)

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 101163473 A (辉瑞大药厂) 2008年 4月 16日 (2008 - 04 - 16) 权利要求1、2, 说明书第1页第9-16行、第31页第24行-第35页第15行	1、2、6-11
Y	CN 101163473 A (辉瑞大药厂) 2008年 4月 16日 (2008 - 04 - 16) 权利要求1、2, 说明书第1页第9-16行、第31页第24行-第35页第15行	1-14
Y	WO 2016110243 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2016年 7月 14日 (2016 - 07 - 14) 权利要求1、5	1-14
Y	WO 2017161937 A1 (江苏豪森药业集团有限公司 等) 2017年 9月 28日 (2017 - 09 - 28) 说明书第1页第18-28行, 权利要求1、14、15	1-14
A	CN 102048737 A (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2011年 5月 11日 (2011 - 05 - 11) 全文	1-14
A	CN 107137407 A (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2017年 9月 8日 (2017 - 09 - 08) 全文	1-14

☐ 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

2020年 4月 10日

国际检索报告邮寄日期

2020年 5月 29日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(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

蒋薇薇

电话号码 (86-512)88996871

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/077520

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	101163473	A	2008年 4月 16日	EP	1885355	A1	2008年 2月 13日
				ZA	200708873	A	2008年 11月 26日
				BR	200609957	A2	2010年 5月 11日
				US	2008193448	A1	2008年 8月 14日
				WO	2006120557	A1	2006年 11月 16日
				JP	2006316060	A	2006年 11月 24日
				AU	2006245421	A1	2007年 11月 1日
				SG	136238	A1	2007年 11月 29日
				KR	20070119745	A	2007年 12月 20日
				TW	200722083	A	2007年 6月 16日
WO	2016110243	A1	2016年 7月 14日	CN	106029664	A	2016年 10月 12日
WO	2017161937	A1	2017年 9月 28日	EP	3434673	A1	2019年 1月 30日
				EP	3434673	A4	2019年 8月 7日
				HK	1259142	A0	2019年 11月 29日
				US	2019077791	A1	2019年 3月 14日
				KR	20180131572	A	2018年 12月 10日
				JP	2019509290	A	2019年 4月 4日
				AU	2016399168	A1	2018年 10月 25日
				TW	201734006	A	2017年 10月 1日
				CA	3016092	A1	2017年 9月 28日
				CN	108884072	A	2018年 11月 23日
CN	102048737	A	2011年 5月 11日	CN	102048737	B	2012年 10月 3日
				WO	2011050684	A1	2011年 5月 5日
				HK	1157189	A0	2012年 6月 29日
				HK	1157189	A1	2013年 5月 31日
CN	107137407	A	2017年 9月 8日	无			