

多激酶抑制剂的新用途

技术领域

- 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种用于治疗胆道系统癌症的多激酶抑制剂化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型,包含其的药物组合物,使用其治疗胆道系统癌症的方法,其用于治疗胆道系统癌症的用途,及其在制备治疗胆道系统癌症的药物中的用途。

背景技术

- 胆道系统癌症 (biliary tract cancer, BTC) 是起源于胆道上皮细胞的恶性肿瘤,在临床上相对罕见,发病率较低,但近年来有逐渐增长的趋势。其早期临床症状缺乏特异性,往往就诊时已为晚期。根据解剖学位置可将其区分为胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 和胆囊癌 (gallbladder carcinoma, GBC)。
- 胆管癌 (cholangiocarcinoma) 是在胆道中形成的异质性强的恶性肿瘤,约占所有消化系统肿瘤的 3%。根据病灶的解剖部位胆管癌可分为三种,包括肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, iCC)、肝门部胆管癌 (perihilar cholangiocarcinoma, pCC) 和远端胆管癌 (distal cholangiocarcinoma, dCC)。其中肝内胆管癌位于肝实质内,约占 10%-20%,肝门部胆管癌和远端胆管癌均属于肝外胆管癌,约占胆管癌的 80% (Rizvi, S., & Gores, G. J. (2013). Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. Gastroenterology, 145(6), 1215-1229)。胆管癌的预后很差,患者早期没有明显临床症状,确诊时通常已经发生转移。由于胆管癌对化疗有显著抵抗性,化疗通常用于姑息治疗,一般有效的治疗手段是手术切除和/或肝移植。手术是可切除胆管癌的主要治疗方法,术后生存率主要取决于肿瘤边缘阴性、无血管浸润和淋巴转移以及足够的有功能的残余肝脏。由于大多数患者被诊断时已处于疾病晚期,因此复发很常见,在手术切除后的 2-3 年内复发率约为 49%~64%。手术切除后五年存活率也很差,肝内胆管癌为 22%~44%,肝门部胆管癌为 11%~41%,远端胆管癌为 27%~37%。由于局部肿瘤的浸润、腹膜或远处转移、缺乏胆道重建方案及预测术后残余肝脏不足等原因,只有不到 1/3 的患者具有可手术切除的机会。

对于无法手术切除的胆管癌患者，另一种治疗选择是肝移植。但是肝移植对患者的选择标准十分苛刻且可用性有限，即使在可以接受肝移植的患者中，预后仍然很差且复发率高，存活率仅 10%~25%。目前，对于不可切除或转移性肿瘤患者的首选治疗选择包括：1) 临床试验；
5 2) 氟尿嘧啶为基础或吉西他滨为基础的化疗；或 3) 最佳支持治疗。

胆管癌的发病率和死亡率呈逐年上升趋势。目前研究情况表明，胆管癌的发生和治疗可能与多种靶点相关。

成纤维细胞生长因子受体 (Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR) 可以调节细胞的存活和增殖，已有多项研究提出 FGFR 变异是
10 多种肿瘤的潜在治疗靶点。FGFR2 融合是胆管癌的重要诱发因素之一，该基因常见于肝内胆管癌，约占肝内胆管癌的 15%。除 FGFR 融合变异外，胆管癌中也已经发现一系列 FGFR 变异耐药，如 FGFR2 N549H、FGFR2 V564F、FGFR3 K650E、FGFR3 R248C 等 (Shiao MS, Chiablaem K, Charoensawan V, et al. Emergence of Intrahepatic Cholangiocarcinoma:
15 How High-Throughput Technologies Expedite the Solutions for a Rare Cancer Type. *Frontiers in Genetics*. 2018;9:309.)。

Janus 激酶/信号转导子和转录激活子 (JAK/STAT) 通路可通过 IL6 参与癌细胞增殖并调节肿瘤微环境 (Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. *Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma*. *BMC Cancer*.
20 2019;19(1):185)。已有研究报导在一组具有 7 种不同遗传特征的人胆管癌细胞系中观察到 STAT3 的组成型磷酸化，证实在胆管癌细胞中 IL-6/JAK/STAT3 途径的负反馈回路被表观遗传沉默，从而导致持续信号传导 (Isomoto H, Mott JL, Kobayashi S, et al. Sustained IL-6/STAT-3 signaling in cholangiocarcinoma cells due to SOCS-3 epigenetic silencing.
25 *Gastroenterology*. 2007;132(1):384 - 396)。

极光激酶 A (Aurora A) 的表达也可能在胆管癌中上调，并与较差的无进展生存期和总体生存期有关 (Ding X, Huang T, Ahn KS, et al. Su1459 – Aurora Kinase A Sustains Cholangiocarcinoma Proliferation and Represents a New Therapeutic Target. *Gastroenterology*.
30 2018;154(6):S-1153)。WO2018108079A1 公开了一类多激酶抑制剂化合物，其能够抑制、调节和/或调控一种或多种蛋白激酶例如 Aurora 激酶和 VEGFR 激酶的活性，从而起到抗肿瘤的效果。

总之，胆管癌术后的最佳辅助治疗策略尚不确定，支持标准辅助治疗方案
 的临床结果非常有限。目前临床上有针对胆管癌的靶向抑制剂在研，但是尚有很多没有携带 FGFR 变异的胆管癌患者，也迫切需要有效的靶向疗法，所以，针对 FGFR 变异型、非 FGFR 变异型胆管癌
 5 和 FGFR 野生型的胆管癌，临床上存在巨大的未满足需求，针对胆管癌的有效的靶向制剂研发，成为临床急需。

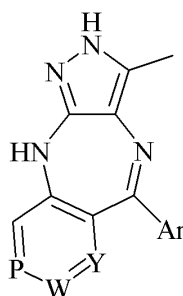
发明内容

1. 发明概述

10 本发明研究了如下通式 (I) 所述的多激酶抑制剂化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型在癌症领域的新用途。研究发现，通式 (I) 所述的多激酶抑制剂化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型对于胆道系统癌症具有治疗作用，特别是对于胆管癌具有显著的治疗作用。

15 因此，本发明的目的是，提供通式 (I) 所述的多激酶抑制剂化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型在治疗胆道系统癌症方面的新用途。

因此，在本发明的第一方面中，提供了一种通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型在制备治疗胆道系统癌症
 20 的药物中的用途：



(I)

其中，Ar 为任选被 1-3 个 R_6 取代的苯基，每个 R_6 独立地选自氢、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基和三氟甲基；

25 Y 为 CR_3 ;

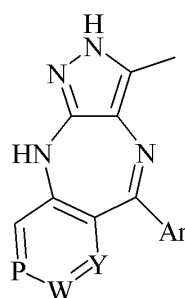
P 为 CR_4 ;

W 为 N;

R_3 选自氢和 C_{1-4} 烷基；

R_4 为 $-(CH_2)_n-$ (5-11) 元杂环基，其中， $n=0-6$ ，所述杂环基中的成环 S 原子任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ，成环 C 原子任选被氧化为 $C(O)$ ，所述杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。

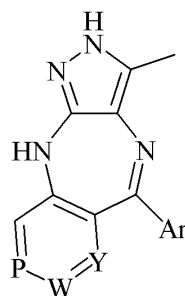
在本发明的第二方面中，提供了一种通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型用于治疗胆道系统癌症的用途：



(I)

10 其中上述通式 (I) 中的各个变量如上文中所定义。

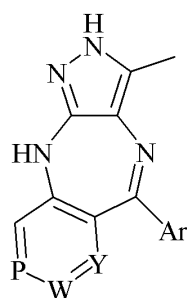
在本发明的第三方面中，提供了一种用于治疗胆道系统癌症的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型：



(I)

15 其中上述通式 (I) 中的各个变量如上文中所定义。

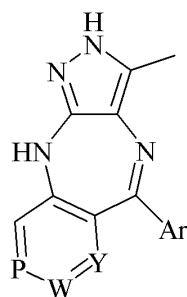
在本发明的第四方面中，提供了一种治疗胆道系统癌症的方法，该方法包括向有需要的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型：



(I)

其中上述通式 (I) 中的各个变量如上文中所定义。

- 在本发明的第五方面中,提供了一种用于治疗胆道系统癌症的药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型并任选地包含药学上可接受的载体:

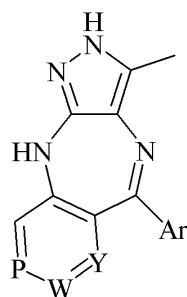


(I)

其中上述通式 (I) 中的各个变量如上文中所定义。

2. 发明详述

如上所述,在本发明的第一方面中,提供了一种通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型在制备治疗胆道系统癌症的药物中的用途:



(I)

其中上述通式 (I) 中的各个变量如上文中所定义。

在一个实施方式中，Ar 为任选被 1-3 个 R_6 取代的苯基，每个 R_6 独立地选自氢和卤素；

Y 为 CR_3 ；

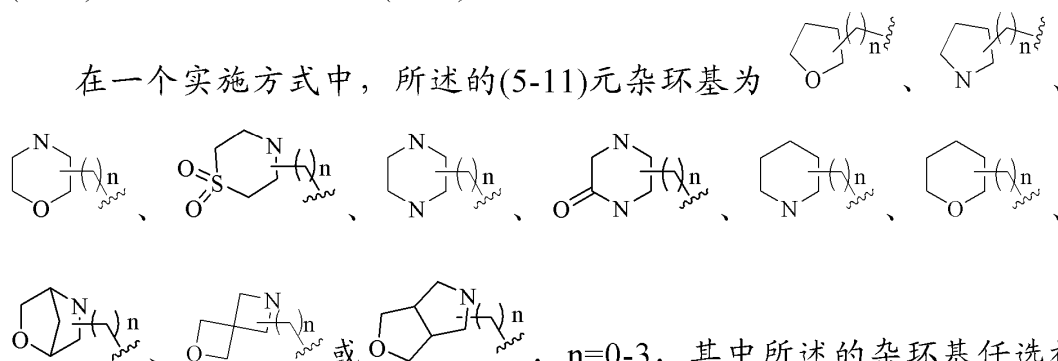
P 为 CR_4 ；

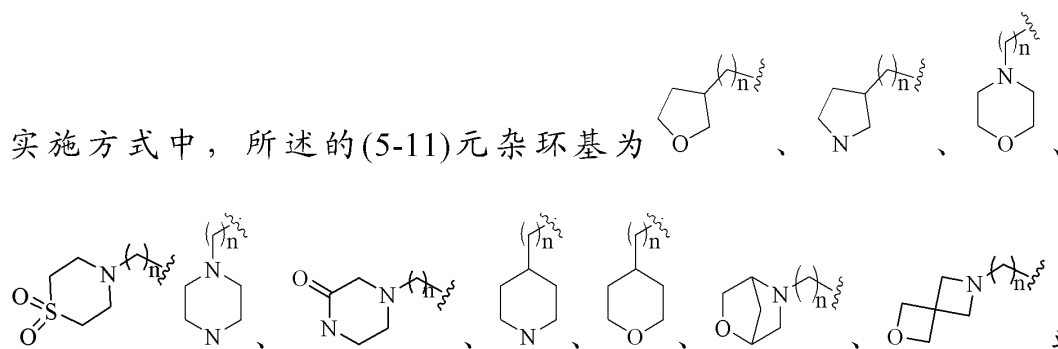
5 W 为 N；

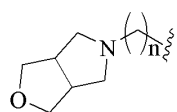
R_3 为氢；

R_4 选自 $-(CH_2)_n$ -(5-6)元单杂环基和 $-(CH_2)_n$ -(7-11)元稠杂环基，其中， $n=0-6$ ，所述杂环基中的成环 S 原子任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ，成环 C 原子任选被氧化为 $C(O)$ ，所述杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。

在进一步的实施方式中，所述的(5-6)元单杂环基为(5-6)元饱和单杂环基，所述的(7-11)元稠杂环基为(7-11)元饱和稠杂环基。在一个优选的实施方式中，所述的(7-11)元稠杂环基为(7-11)元饱和并杂环基、(7-11)元饱和螺杂环基或(7-11)元饱和桥杂环基。

15 在一个实施方式中，所述的(5-11)元杂环基为 ， $n=0-3$ ，其中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。在优选的

实施方式中，所述的(5-11)元杂环基为  或



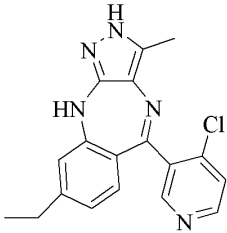
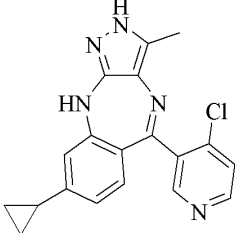
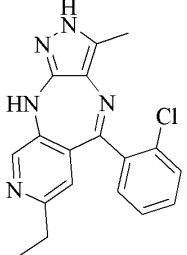
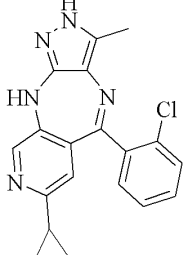
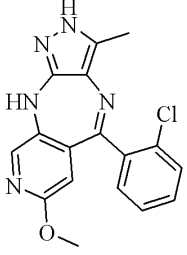
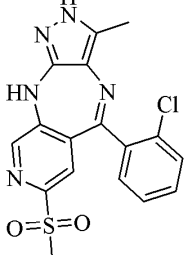
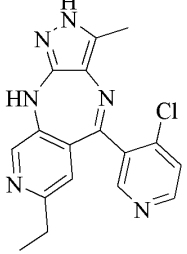
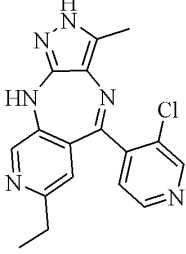
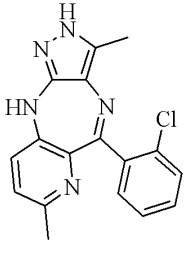
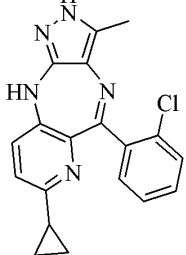
, n=0-3, 其中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自 C₁₋₃

烷基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代。

在一个实施方式中, 所述通式 (I) 的化合物为表 1 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型。

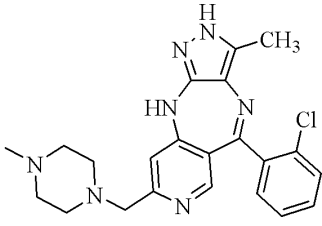
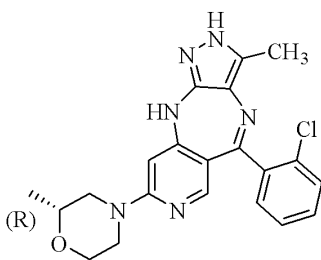
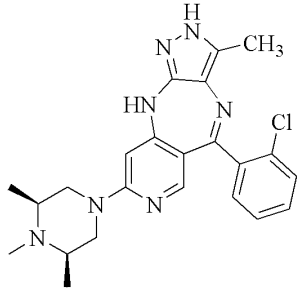
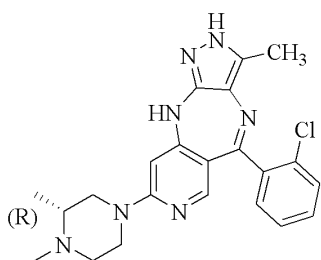
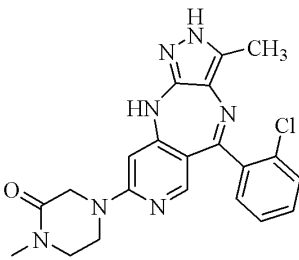
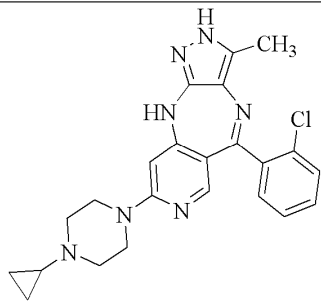
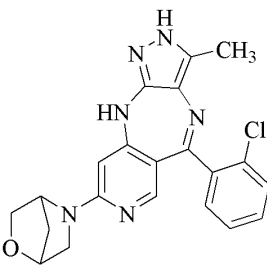
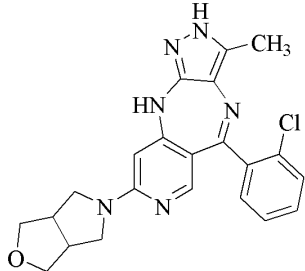
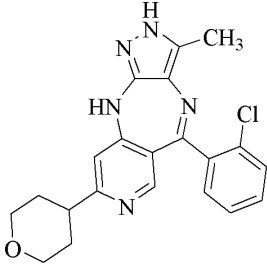
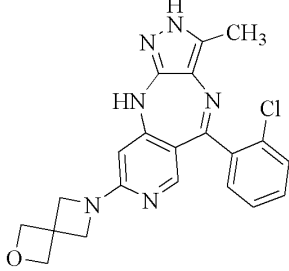
5 表 1 本发明的化合物

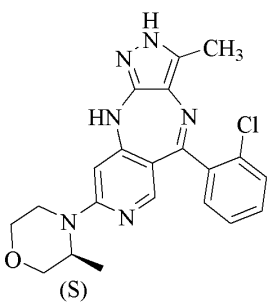
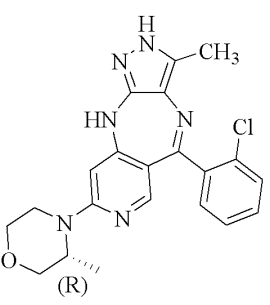
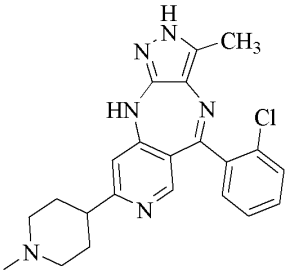
序号	结构	序号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

序号	结构	序号	结构
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

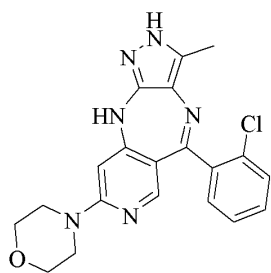
序号	结构	序号	结构
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

序号	结构	序号	结构
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

序号	结构	序号	结构
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

序号	结构	序号	结构
49		50	
51			

在一个优选的实施方式中，所述通式 (I) 的化合物为



或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型。

在一个实施方式中，所述胆道系统癌症是指胆管癌。

在进一步的实施方式中，所述胆管癌是指 FGFR 介导的胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述 FGFR 介导的胆管癌是指 FGFR1、FGFR2、FGFR3 中的任何一种或其任何组合介导的胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中，所述胆管癌是指非 FGFR 变异型胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述非 FGFR 变异型胆管癌是指非 FGFR2 变异型胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中，所述胆管癌是指 FGFR 变异型胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述 FGFR 变异型胆管癌是指 FGFR2 和/或 FGFR3 变异型胆管癌。

在更进一步的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR 融合、FGFR

突变、FGFR 过表达中的任何一种或其任何组合的胆管癌。其中，FGFR 突变包括 FGFR 点突变和 FGFR 插入/缺失突变。

在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 融合、FGFR2 和/或 FGFR3 突变、FGFR 过表达中的任何一种或其任何组合的胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 融合和/或 FGFR3 突变的胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 N549H、FGFR2 V564F、FGFR3 K650E 中的任何一种或其任何组合的胆管癌。

10 在另一个进一步的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR 变异阳性，但对 FGFR 抑制剂不响应的耐药的胆管癌，或者使用 FGFR 抑制剂后耐药的胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 和/或 FGFR3 变异耐药的胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中，所述胆管癌是指肝内胆管癌、肝门部胆管癌和远端胆管癌中的任何一种或其任何组合。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指肝门部胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指远端胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述肝内胆管癌是指 FGFR2 变异型肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述肝内胆管癌是指具有 FGFR2 融合的肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述肝内胆管癌是指非 FGFR 变异型肝内胆管癌。

在一个实施方式中，所述的胆管癌还包括其他机制介导的胆管癌，包括极光激酶介导的胆管癌、IL-6 介导的 JAK-STAT 信号通路异常导致的胆管癌。

25 在一个实施方式中，所述的治疗胆道系统癌症的药物，除了含有通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型，还可以含有药学上可接受的载体。

在一个实施方式中，所述药物可以包含一种或多种药学上可接受的载体，可以以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。用于口服给药时，药物组合物可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时，可以加入

适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时，药物组合物可制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，配置注射剂时，可以不加入附加剂，也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时，药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时，药物组合物可制成吸入剂或喷雾剂等。

在一个实施方式中，所述的治疗胆道系统癌症的药物，除了含有通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型，还含有一种或多种第二治疗活性剂。

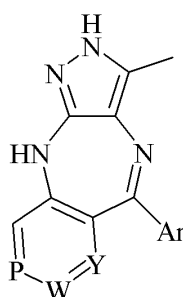
在进一步的实施方式中，所述的第二治疗活性剂为抗代谢物、生长因子抑制剂、有丝分裂抑制剂、抗肿瘤激素类、烷化剂类、金属铂类、拓扑异构酶抑制剂、激素药、免疫调节剂、肿瘤抑制基因、癌疫苗、免疫检查点抑制剂。

在一个实施方式中，所述的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型与第二治疗活性剂采用联合给药的方式施用于需要治疗的患者或受试者。

在一个实施方式中，所述的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型与第二治疗活性剂采用先后、同时或制成复方制剂的方式施用于需要治疗的患者或受试者。

在进一步的实施方式中，所述的患者或受试者是指哺乳动物。在一个优选的实施方式中，所述的患者或受试者是指人。

在本发明的第二方面中，提供了一种通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型用于治疗胆道系统癌症的用途，



(I)

其中上述通式 (I) 中的各个变量如上文中所定义。

在一个实施方式中，Ar 为任选被 1-3 个 R_6 取代的苯基，每个 R_6

独立地选自氢和卤素；

Y 为 CR_3 ；

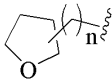
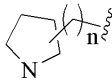
P 为 CR_4 ；

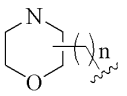
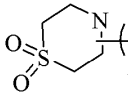
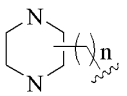
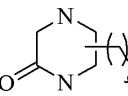
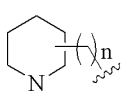
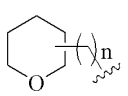
W 为 N；

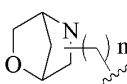
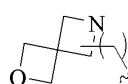
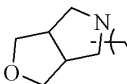
5 R_3 为氢；

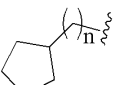
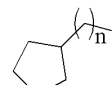
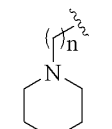
R_4 选自 $-(\text{CH}_2)_n-(5-6)$ 元单杂环基和 $-(\text{CH}_2)_n-(7-11)$ 元稠杂环基，其中， $n=0-6$ ，所述杂环基中的成环 S 原子任选被氧化为 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ ，成环 C 原子任选被氧化为 $\text{C}(\text{O})$ ，所述杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。

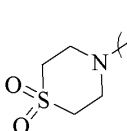
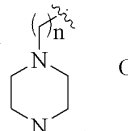
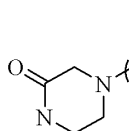
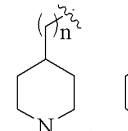
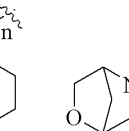
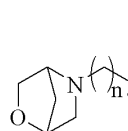
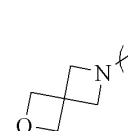
10 在进一步的实施方式中，所述的(5-6)元单杂环基为(5-6)元饱和单杂环基，所述的(7-11)元稠杂环基为(7-11)元饱和稠杂环基。在一个优选的实施方式中，所述的(7-11)元稠杂环基为(7-11)元饱和并杂环基、(7-11)元饱和螺杂环基或(7-11)元饱和桥杂环基。

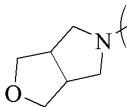
在一个实施方式中，所述的(5-11)元杂环基为 、、

15 、、、、、、

、或， $n=0-3$ ，其中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。在优选的

实施方式中，所述的(5-11)元杂环基为 、、、

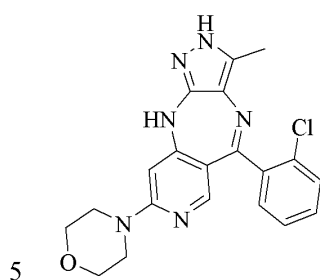
、、、、、、或

20 ， $n=0-3$ ，其中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3}

烷基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代。

在一个实施方式中，所述通式 (I) 的化合物为表 1 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型。

在一个优选的实施方式中，所述通式 (I) 的化合物为



或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型。

在一个实施方式中，所述胆道系统癌症是指胆管癌。

在进一步的实施方式中，所述胆管癌是指 FGFR 介导的胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述 FGFR 介导的胆管癌是指 FGFR1、FGFR2、FGFR3 中的任何一种或其任何组合介导的胆管癌。

- 10 在另一个进一步的实施方式中，所述胆管癌是指非 FGFR 变异型胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述非 FGFR 变异型胆管癌是指非 FGFR2 变异型胆管癌。

- 在另一个进一步的实施方式中，所述胆管癌是指 FGFR 变异型胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述 FGFR 变异型胆管癌是指 FGFR2 和/或 FGFR3 变异型胆管癌。

在更进一步的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR 融合、FGFR 突变、FGFR 过表达中的任何一种或其任何组合的胆管癌。其中，FGFR 突变包括 FGFR 点突变和 FGFR 插入/缺失突变。

- 20 在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 融合、FGFR2 和/或 FGFR3 突变、FGFR 过表达中的任何一种或其任何组合的胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 融合的胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 和/或 FGFR3 突变的胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 N549H、FGFR2 V564F、FGFR3 K650E 中的任何一种
- 25 或其任何组合的胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR 变异阳

性，但对 FGFR 抑制剂不响应的耐药的胆管癌，或者使用 FGFR 抑制剂后耐药的胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 和/或 FGFR3 变异耐药的胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中，所述胆管癌是指肝内胆管癌、肝门部胆管癌和远端胆管癌中的任何一种或其任何组合。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指肝门部胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指远端胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述肝内胆管癌是指 FGFR2 变异型肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述肝内胆管癌是指具有 FGFR2 融合的肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述肝内胆管癌是指非 FGFR 变异型肝内胆管癌。

在一个实施方式中，所述的胆管癌还包括其他机制介导的胆管癌，包括极光激酶介导的胆管癌、IL-6 介导的 JAK-STAT 信号通路异常导致的胆管癌。

在一个实施方式中，所述用途包括向有需要的患者或受试者给予治疗有效量的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型。

在一个实施方式中，治疗有效量的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型，还可以与一种或多种药学上可接受的载体制成药学上可接受的任意药物制剂。

在一个实施方式中，所述药物制剂可以包含一种或多种药学上可接受的载体，可以以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。用于口服给药时，药物组合物可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时，药物组合物可制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，配置注射剂时，可以不加入附加剂，也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时，药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时，药物组合物可制成吸入剂或喷雾剂等。

在一个实施方式中，所述用途还包括向有需要的患者或受试者给

予治疗有效量的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型和一种或多种第二治疗活性剂。

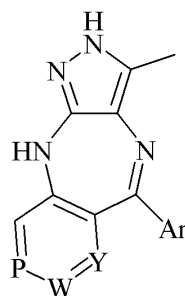
在进一步的实施方式中，所述的第二治疗活性剂为抗代谢物、生长因子抑制剂、有丝分裂抑制剂、抗肿瘤激素类、烷化剂类、金属铂类、拓扑异构酶抑制剂、激素药、免疫调节剂、肿瘤抑制基因、疫苗、免疫检查点抑制剂。

在一个实施方式中，所述的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型与第二治疗活性剂采用联合给药的方式施用于需要治疗的患者或受试者。

10 在一个实施方式中，所述的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型与第二治疗活性剂采用先后、同时或制成复方制剂的方式施用于需要治疗的患者或受试者。

在进一步的实施方式中，所述的患者或受试者是指哺乳动物。在一个优选的实施方式中，所述的患者或受试者是指人。

15 在本发明的第三方面中，提供了一种提供了一种用于治疗胆道系统癌症的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型：



(I)

20 其中上述通式 (I) 中的各个变量如上文中所定义。

在一个实施方式中，Ar 为任选被 1-3 个 R_6 取代的苯基，每个 R_6 独立地选自氢和卤素；

Y 为 CR_3 ；

P 为 CR_4 ；

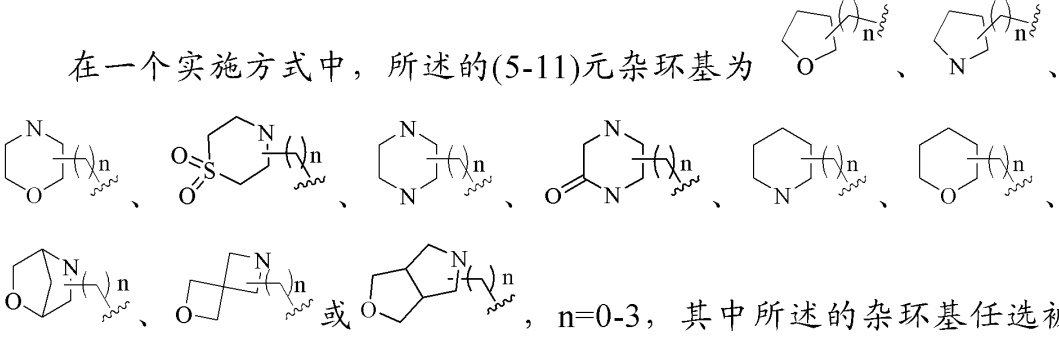
25 W 为 N；

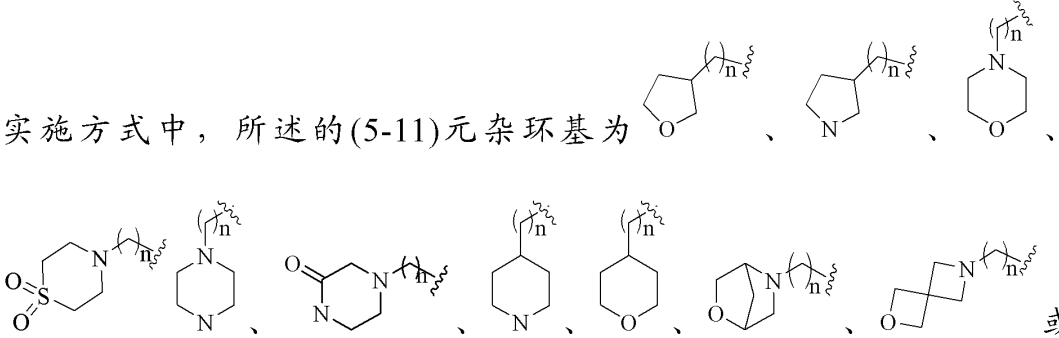
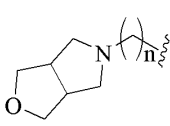
R_3 为氢；

R_4 选自 $-(CH_2)_n-(5-6)$ 元单杂环基和 $-(CH_2)_n-(7-11)$ 元稠杂环基，其中，

$n=0-6$, 所述杂环基中的成环 S 原子任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$, 成环 C 原子任选被氧化为 $C(O)$, 所述杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。

在进一步的实施方式中, 所述的(5-6)元单杂环基为(5-6)元饱和单杂环基, 所述的(7-11)元稠杂环基为(7-11)元饱和稠杂环基。在一个优选的实施方式中, 所述的(7-11)元稠杂环基为(7-11)元饱和并杂环基、(7-11)元饱和螺杂环基或(7-11)元饱和桥杂环基。

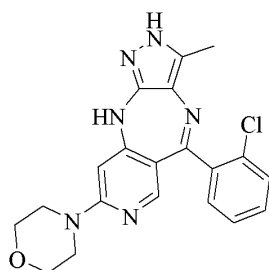
在一个实施方式中, 所述的(5-11)元杂环基为  , $n=0-3$, 其中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。在优选的

实施方式中, 所述的(5-11)元杂环基为  或  , $n=0-3$, 其中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3}

15 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。

在一个实施方式中, 所述通式(I)的化合物为表 1 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型。

在一个优选的实施方式中, 所述通式(I)的化合物为



或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型。

在一个实施方式中，所述胆道系统癌症是指胆管癌。

在进一步的实施方式中，所述胆管癌是指 FGFR 介导的胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述 FGFR 介导的胆管癌是指 FGFR1、FGFR2、
5 FGFR3 中的任何一种或其任何组合介导的胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中，所述胆管癌是指非 FGFR 变异型胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述非 FGFR 变异型胆管癌是指非 FGFR2 变异型胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中，所述胆管癌是指 FGFR 变异型胆管
10 癌。在一个优选的实施方式中，所述 FGFR 变异型胆管癌是指 FGFR2 和/或 FGFR3 变异型胆管癌。

在更进一步的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR 融合、FGFR 突变、FGFR 过表达中的任何一种或其任何组合的胆管癌。其中，FGFR 突变包括 FGFR 点突变和 FGFR 插入/缺失突变。

15 在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 融合、FGFR2 和/或 FGFR3 突变、FGFR 过表达中的任何一种或其任何组合的胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 融合的胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 和/或 FGFR3 突变的胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述胆管癌
20 是指具有 FGFR2 N549H、FGFR2 V564F、FGFR3 K650E 中的任何一种或其任何组合的胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR 变异阳性，但对 FGFR 抑制剂不响应的耐药的胆管癌，或者使用 FGFR 抑制剂后耐药的胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有
25 FGFR2 和/或 FGFR3 变异耐药的胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中，所述胆管癌是指肝内胆管癌、肝门部胆管癌和远端胆管癌中的任何一种或其任何组合。在一个优选的实

施方式中，所述胆管癌是指肝门部胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指远端胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述肝内胆管癌是指 FGFR2 变异型肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述肝内胆管癌是指具有 FGFR2 融合的肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述肝内胆管癌是指非 FGFR 变异型肝内胆管癌。

在一个实施方式中，所述的胆管癌还包括其他机制介导的胆管癌，包括极光激酶介导的胆管癌、IL-6 介导的 JAK-STAT 信号通路异常导致的胆管癌。

10 在一个实施方式中，所述通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型以治疗有效量施用于有需要的患者或受试者。

在一个实施方式中，治疗有效量的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型，还可以与一种或多种药学上可接受的载体制成药学上可接受的任意药物制剂。

15 在一个实施方式中，所述药物制剂可以包含一种或多种药学上可接受的载体，可以以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。用于口服给药时，药物组合物可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时，
20 可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时，药物组合物可制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，配置注射剂时，可以不加入附加剂，也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时，药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时，药物组合物可制成吸入剂或喷雾剂等。

25 在一个实施方式中，治疗有效量的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型还可以和一种或多种第二治疗活性剂组合施用于有需要的患者或受试者。

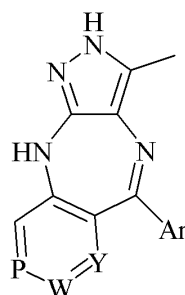
30 在进一步的实施方式中，所述的第二治疗活性剂为抗代谢物、生长因子抑制剂、有丝分裂抑制剂、抗肿瘤激素类、烷化剂类、金属铂类、拓扑异构酶抑制剂、激素药、免疫调节剂、肿瘤抑制基因、癌疫苗、免疫检查点抑制剂。

在一个实施方式中，所述的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型与第二治疗活性剂采用联合给药的方式施用于需要治疗的患者或受试者。

5 在一个实施方式中，所述的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型与第二治疗活性剂采用先后、同时或制成复方制剂的方式施用于需要治疗的患者或受试者。

在进一步的实施方式中，所述的患者或受试者是指哺乳动物。在一个优选的实施方式中，所述的患者或受试者是指人。

10 在本发明的第四方面中，提供了一种治疗胆道系统癌症的方法，该方法包括向有需要的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型，



(I)

其中上述通式 (I) 中的各个变量如上文中所定义。

15 在一个实施方式中，Ar 为任选被 1-3 个 R_6 取代的苯基，每个 R_6 独立地选自氢和卤素；

Y 为 CR_3 ；

P 为 CR_4 ；

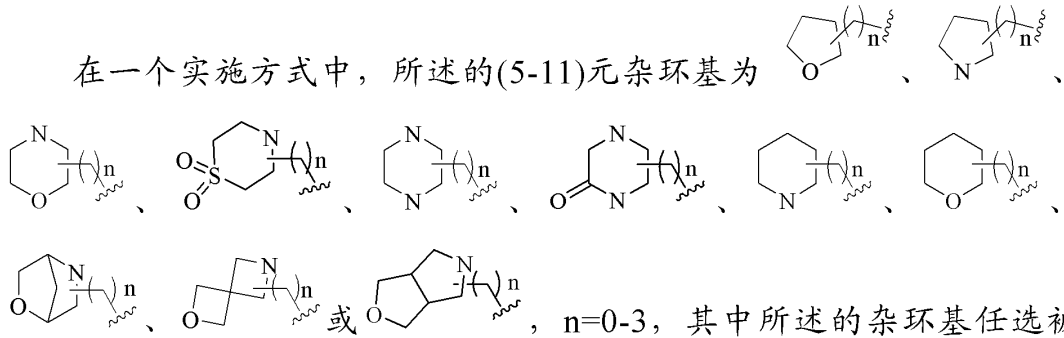
W 为 N；

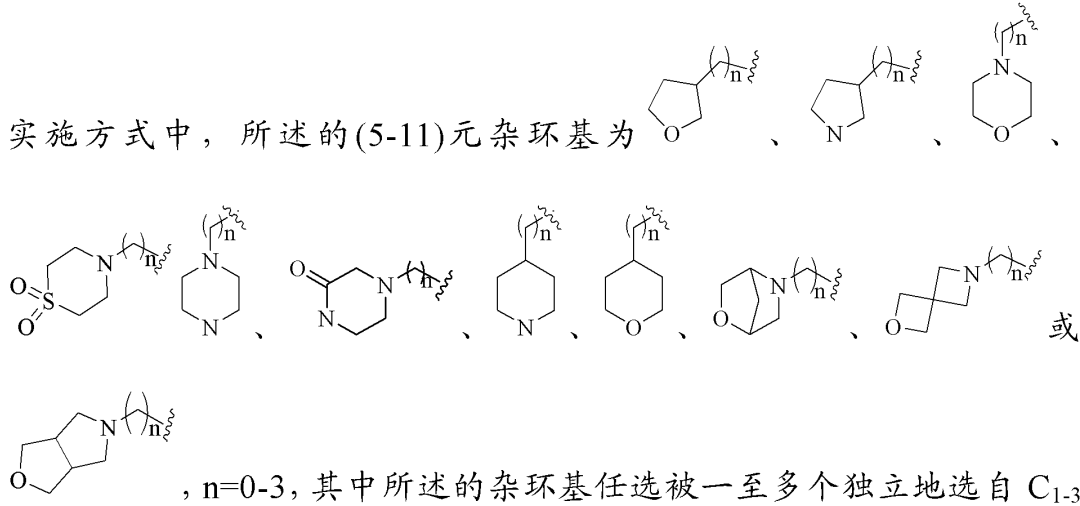
20 R_3 为氢；

R_4 选自 $-(CH_2)_n$ -(5-6)元单杂环基和 $-(CH_2)_n$ -(7-11)元稠杂环基，其中， $n=0-6$ ，所述杂环基中的成环 S 原子任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ，成环 C 原子任选被氧化为 $C(O)$ ，所述杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。

25 在进一步的实施方式中，所述的(5-6)元单杂环基为(5-6)元饱和单杂环基，所述的(7-11)元稠杂环基为(7-11)元饱和稠杂环基。在一个优选的实施方式中，所述的(7-11)元稠杂环基为(7-11)元饱和并杂环基、

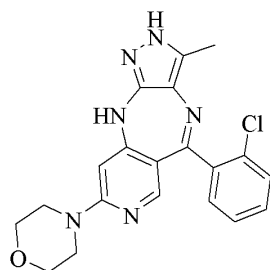
(7-11)元饱和螺杂环基或(7-11)元饱和桥杂环基。

在一个实施方式中, 所述的(5-11)元杂环基为 , $n=0-3$, 其中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。在优选的

实施方式中, 所述的(5-11)元杂环基为 , $n=0-3$, 其中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。

10 在一个实施方式中, 所述通式(I)的化合物为表1所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型。

在一个优选的实施方式中, 所述通式(I)的化合物为



或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型。

在一个实施方式中, 所述胆道系统癌症是指胆管癌。

在进一步的实施方式中,所述胆管癌是指 FGFR 介导的胆管癌。在一个优选的实施方式中,所述 FGFR 介导的胆管癌是指 FGFR1、FGFR2、FGFR3 中的任何一种或其任何组合介导的胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中,所述胆管癌是指非 FGFR 变异型胆管癌。在一个优选的实施方式中,所述非 FGFR 变异型胆管癌是指非 FGFR2 变异型胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中,所述胆管癌是指 FGFR 变异型胆管癌。在一个优选的实施方式中,所述 FGFR 变异型胆管癌是指 FGFR2 和/或 FGFR3 变异型胆管癌。

10 在更进一步的实施方式中,所述胆管癌是指具有 FGFR 融合、FGFR 突变、FGFR 过表达中的任何一种或其任何组合的胆管癌。其中,FGFR 突变包括 FGFR 点突变和 FGFR 插入/缺失突变。

在一个优选的实施方式中,所述胆管癌是指具有 FGFR2 融合、FGFR2 和/或 FGFR3 突变、FGFR 过表达中的任何一种或其任何组合的胆管癌。在另一个优选的实施方式中,所述胆管癌是指具有 FGFR2 融合和/或 FGFR3 突变的胆管癌。在另一个优选的实施方式中,所述胆管癌是指具有 FGFR2 N549H、FGFR2 V564F、FGFR3 K650E 中的任何一种或其任何组合的胆管癌。

20 在另一个进一步的实施方式中,所述胆管癌是指具有 FGFR 变异阳性,但对 FGFR 抑制剂不响应的耐药的胆管癌,或者使用 FGFR 抑制剂后耐药的胆管癌。在一个优选的实施方式中,所述胆管癌是指具有 FGFR2 和/或 FGFR3 变异耐药的胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中,所述胆管癌是指肝内胆管癌、肝门部胆管癌和远端胆管癌中的任何一种或其任何组合。在一个优选的实施方式中,所述胆管癌是指肝门部胆管癌。在一个优选的实施方式中,所述胆管癌是指远端胆管癌。在一个优选的实施方式中,所述胆管癌是指肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中,所述肝内胆管癌是指 FGFR2 变异型肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中,所述肝内胆管癌是指具有 FGFR2 融合的肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中,所述肝内胆管癌是指非 FGFR 变异型肝内胆管癌。

在一个实施方式中,所述的胆管癌还包括其他机制介导的胆管癌,

包括极光激酶介导的胆管癌、IL-6 介导的 JAK-STAT 信号通路异常导致的胆管癌。

在一个实施方式中，所述治疗有效量的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型，还可以与一种或多种药学上可接受的载体制成药学上可接受的任意药物制剂。

在一个实施方式中，所述药物制剂可以包含一种或多种药学上可接受的载体，可以以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。用于口服给药时，药物组合物可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时，药物组合物可制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，配置注射剂时，可以不加入附加剂，也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时，药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时，药物组合物可制成吸入剂或喷雾剂等。

在一个实施方式中，所述方法还包括向有需要的患者或受试者给予治疗有效量的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型和一种或多种第二治疗活性剂。

在进一步的实施方式中，所述的第二治疗活性剂为抗代谢物、生长因子抑制剂、有丝分裂抑制剂、抗肿瘤激素类、烷化剂类、金属铂类、拓扑异构酶抑制剂、激素药、免疫调节剂、肿瘤抑制基因、癌疫苗、免疫检查点抑制剂。

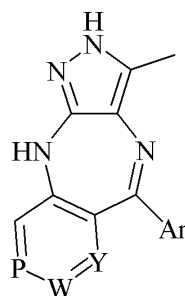
在一个实施方式中，所述的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型与第二治疗活性剂采用联合给药的方式施用于需要治疗的患者或受试者。

在一个实施方式中，所述的通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型与第二治疗活性剂采用先后、同时或制成复方制剂的方式施用于需要治疗的患者或受试者。

在进一步的实施方式中，所述的患者或受试者是指哺乳动物。在一个优选的实施方式中，所述的患者或受试者是指人。

在本发明的第五方面中，提供了一种用于治疗胆道系统癌症的药物

组合物，该药物组合物包含治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型并任选地包含药学上可接受的载体：



(I)

5 其中上述通式 (I) 中的各个变量如上文中所定义。

在一个实施方式中，Ar 为任选被 1-3 个 R_6 取代的苯基，每个 R_6 独立地选自氢和卤素；

Y 为 CR_3 ；

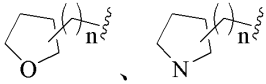
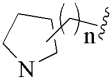
P 为 CR_4 ；

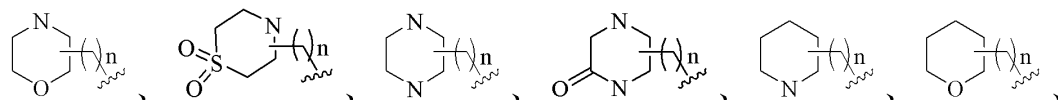
10 W 为 N；

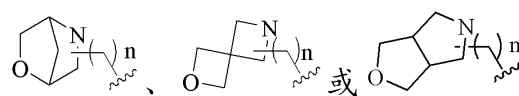
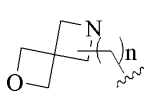
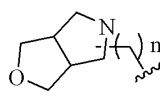
R_3 为氢；

R_4 选自 $-(CH_2)_n$ -(5-6)元单杂环基和 $-(CH_2)_n$ -(7-11)元稠杂环基，其中， $n=0-6$ ，所述杂环基中的成环 S 原子任选被氧化为 S(O)或 S(O)₂，成环 C 原子任选被氧化为 C(O)，所述杂环基任选被一至多个独立地选自 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代。

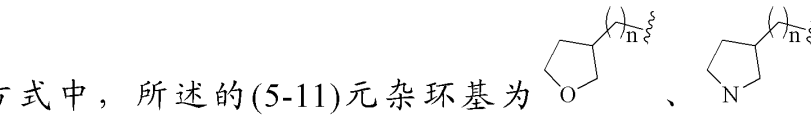
在进一步的实施方式中，所述的(5-6)元单杂环基为(5-6)元饱和单杂环基，所述的(7-11)元稠杂环基为(7-11)元饱和稠杂环基。在一个优选的实施方式中，所述的(7-11)元稠杂环基为(7-11)元饱和并杂环基、(7-11)元饱和螺杂环基或(7-11)元饱和桥杂环基。

20 在一个实施方式中，所述的(5-11)元杂环基为 、、

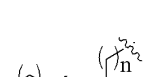


、或， $n=0-3$ ，其中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代。在优选的

实施方式中, 所述的(5-11)元杂环基为



或

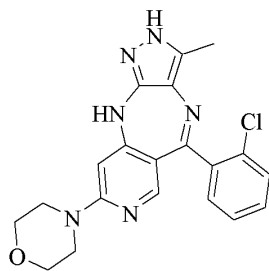


, n=0-3, 其中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3}

烷基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代。

5 在一个实施方式中, 所述通式 (I) 的化合物为表 1 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型。

在一个优选的实施方式中，所述通式(I)的化合物为



或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型。

在一个实施方式中，所述胆道系统癌症是指胆管癌。

10 在进一步的实施方式中,所述胆管癌是指 FGFR 介导的胆管癌。在一个优选的实施方式中,所述 FGFR 介导的胆管癌是指 FGFR1、FGFR2、FGFR3 中的任何一种或其任何组合介导的胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中,所述胆管癌是指非 FGFR 变异型胆管癌。在一个优选的实施方式中,所述非 FGFR 变异型胆管癌是指非 FGFR2 变异型胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中,所述胆管癌是指 FGFR 变异型胆管癌。在一个优选的实施方式中,所述 FGFR 变异型胆管癌是指 FGFR2 和/或 FGFR3 变异型胆管癌。

在更进一步的实施方式中,所述胆管癌是指具有 FGFR 融合、FGFR

突变、FGFR 过表达中的任何一种或其任何组合的胆管癌。其中，FGFR 突变包括 FGFR 点突变和 FGFR 插入/缺失突变。

在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 融合、FGFR2 和/或 FGFR3 突变、FGFR 过表达中的任何一种或其任何组合的胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 融合和/或 FGFR3 突变的胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 N549H、FGFR2 V564F、FGFR3 K650E 中的任何一种或其任何组合的胆管癌。

10 在另一个进一步的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR 变异阳性，但对 FGFR 抑制剂不响应的耐药的胆管癌，或者使用 FGFR 抑制剂后耐药的胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指具有 FGFR2 和/或 FGFR3 变异耐药的胆管癌。

在另一个进一步的实施方式中，所述胆管癌是指肝内胆管癌、肝门部胆管癌和远端胆管癌中的任何一种或其任何组合。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指肝门部胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指远端胆管癌。在一个优选的实施方式中，所述胆管癌是指肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述肝内胆管癌是指 FGFR2 变异型肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述肝内胆管癌是指具有 FGFR2 融合的肝内胆管癌。在另一个优选的实施方式中，所述肝内胆管癌是指非 FGFR 变异型肝内胆管癌。

在一个实施方式中，所述的胆管癌还包括其他机制介导的胆管癌，包括极光激酶介导的胆管癌、IL-6 介导的 JAK-STAT 信号通路异常导致的胆管癌。

25 在一个实施方式中，所述通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型，还可以与一种或多种药学上可接受的载体制成药学上可接受的任意药物制剂。

在一个实施方式中，所述药物制剂可以包含一种或多种药学上可接受的载体，可以以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。用于口服给药时，所述药物组合物可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂

时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时，所述药物组合物可制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，配置注射剂时，可以不加入附加剂，也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时，所述药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时，所述药物组合物可制成吸入剂或喷雾剂等。

在一个实施方式中，所述药物组合物还包含一种或多种第二治疗活性剂。

在进一步的实施方式中，所述的第二治疗活性剂为抗代谢物、生长因子抑制剂、有丝分裂抑制剂、抗肿瘤激素类、烷化剂类、金属铂类、拓扑异构酶抑制剂、激素药、免疫调节剂、肿瘤抑制基因、疫苗、免疫检查点抑制剂。

在一个实施方式中，所述的通式(I)所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型与第二治疗活性剂采用联合给药的方式施用于需要治疗的患者或受试者。

在一个实施方式中，所述的通式(I)所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型与第二治疗活性剂采用先后、同时或制成复方制剂的方式施用于需要治疗的患者或受试者。

在进一步的实施方式中，所述的患者或受试者是指哺乳动物。在一个优选的实施方式中，所述的患者或受试者是指人。

3. 定义

本发明所述的“卤素”是指氟、氯、溴和碘等，优选氟和氯。

本发明所述的“卤代”是指取代基中的任一氢原子可被一个或多个相同或不同的卤素替代。“卤素”如前文所定义。

本发明所述的“氰基”是指-CN基团。

本发明所述的“氨基”是指-NH₂基团。

本发明所述“C₁₋₄烷基”是指含有1-4个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。所述“C₁₋₃烷基”指含有1-3个碳原子的上述烷基。

本发明所述的“C₃₋₆环烷基”，是指含有3-6个碳原子的单环环烷基、双环环烷基系统或者多环环烷基系统。这些基团是饱和的、但不是芳

族的。在不特别指明的情况下，包括所能够形成的单环和稠环结构。其实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、双环[2.2.2]己烷、双环[3.2.1]己烷。

本发明所述的“5-11元杂环基”是指具有5-11个环碳原子的非芳香性的环状基团，其中至少一个环碳原子被选自O、S、N的一个或多个杂原子替代，优选1-3个杂原子，同时包括碳原子、氮原子和硫原子在内的成环原子可以被氧化。

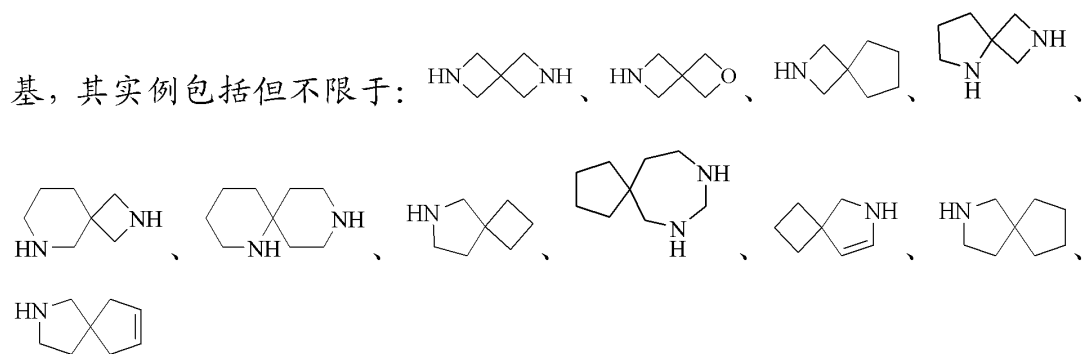
所述的“杂环基”是指单环杂环基、双环杂环基系统或多环杂环基系统，包括饱和、部分饱和的杂环基，但不包括芳环。本发明所述的“5-11元杂环基”在不特别指明的情况下，包括所能够形成的单环和稠环结构。

所述的单杂环基可以为5-7元杂环基、5-6元杂环基、5-6元含氧杂环基、5-6元含氮杂环基、5-6元饱和杂环基等。本发明所述的5-6元单杂环基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基、1,2-噻唑烷基、1,3-噻唑烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氧杂环己烷基、1,4-氧硫杂环己烷基、4,5-二氢异噁唑基、4,5-二氢噁唑基、2,5-二氢噁唑基、2,3-二氢噁唑基、3,4-二氢-2H-吡咯基、2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-吡唑基、4,5-二氢-3H-吡唑基、4,5-二氢噻唑基、2,5-二氢噻唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-噻喃基、4H-噻喃基、2,3,4,5-四氢吡啶基、1,2-异噁嗪基、1,4-异噁嗪基或6H-1,3-噁嗪基等。

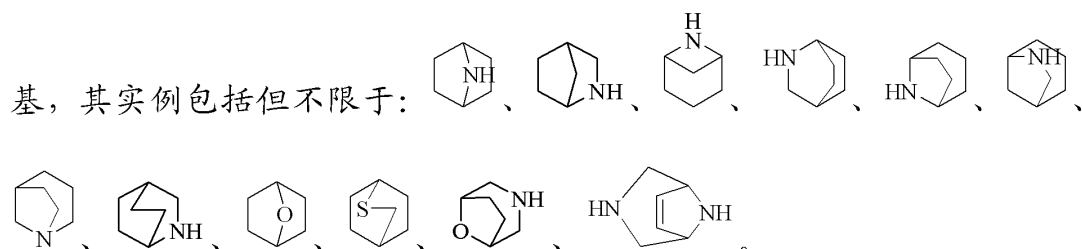
所述的稠杂环包括并杂环基、螺杂环基、桥杂环基，可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的，但不是芳香性的。本发明所述的7-11元稠杂环基，在不特别指明的情况下，包括所能够形成的并、螺、桥结构。

所述的并杂环基可以为7-11元并环基，优选7-11元饱和并环基，其实例包括但不限于：3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷、3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯、八氢吡咯并[3,4-b]吡咯、八氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪基、八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶、2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃基-3-基、二氢吲哚-1-基、二氢吲哚-2-基、二氢吲哚-3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2-基、八氢-1H-吲哚基、八氢苯并呋喃基。

所述的螺杂环基可以为 7-11 元螺杂环基, 优选 7-11 元饱和螺杂环



5 所述的桥杂环基可以为 7-11 元桥杂环基, 优选 7-11 元饱和桥杂环



本发明所述的“药学上可接受的盐”是指可药用的酸和碱的加成盐和溶剂化物。这样的可药用盐包括诸如以下的酸的盐: 盐酸、磷酸、
10 氢溴酸、硫酸、亚硫酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸(诸如乙酸、
HOOC-(CH₂)_n-COOH(其中 n 0~4)) 等。这样的可药用盐还包括诸如以下的碱的盐: 钠、钾、钙、铵等。本领域技术人员知晓多种无毒的可药用加成盐。

15 本发明所述的所有数值范围, 均表示包括该范围的两个端点、该范围之内的所有整数以及由这些整数形成的子范围。例如“5-11 元”包括 5、6、7、8、9、10、11 元, “5-6 元”包括 5、6 元, “7-11 元”包括 7、8、9、10、11 元等等。

本发明关于取代基所述的“一至多个”是指取代基的数量可以为所
20 取代基团所有化学上可以被取代的位置, 优选 1-6 个, 更优选 1-5 个, 更优选 1-3 个, 更优选 1-2 个。

本发明所述的“晶型”可以通过本领域用于制备晶型的常规方法由

通式 (I) 的化合物制备。

本发明所述的通式 (I) 化合物的“立体异构体”是指当通式 (I) 化合物存在不对称碳原子时，会产生对映异构体；当化合物存在碳碳双键或环状结构时，会产生顺反异构体；当化合物存在酮或肟时，会产生互变异构体。所有通式 (I) 化合物的对映异构体、非对映异构体、消旋异构体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物，均包括在本发明范围内。

本发明所述的通式 (I) 化合物的制备可参见 WO2018108079A1 具体实施方式部分。

10 本发明所述的“治疗有效量”是指当给药到患者时至少能够减轻患者病症的症状的前述化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、和/或药物制剂的量。包含“治疗有效量”的实际量会根据多种情况而变化，多种情况包括但不限于所治疗的特定病症、病症的严重程度、患者的体格和健康状况以及给药途径。熟练的医疗从业者可容易地使用
15 用医疗领域中已知的方法确定合适的量。

本发明所述的“哺乳动物”是指脊椎动物亚门下哺乳纲的一类动物类群，其通过乳腺分泌乳汁来给幼体哺乳。其可分为人类和动物类。动物类的哺乳动物的实例包括但不限于虎、豹、狼、鹿、长颈鹿、貂、猴、猩猩、獾、狐、树懒、熊、无尾熊、北极熊、象、麝牛、犀牛、海牛、狮子、小熊猫、熊猫、疣猪、羚羊、考拉、豺、穿山甲、食蚁兽、水獭、海豚、海象、海豹、鲸鱼、鸭嘴兽、刺猬、袋鼠、河马、鼬、獾、狸、马、牛、羊、骡、驴、狗、鼠、猫、兔。

本发明所述的“药学上可接受的载体”包括但不限于固体载体和液体载体。合适的固体载体包括但不限于纤维素、葡萄糖、乳糖、甘露醇、硬脂酸镁、碳酸镁、碳酸钠、糖精钠、蔗糖、糊精、滑石、淀粉、果胶、明胶、黄芪胶、阿拉伯胶、藻酸钠、对羟基苯甲酸酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。合适的液体载体包括但不限于水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等）、植物油、甘油酯及其混合物。

30 本发明所述的“FGFR 抑制剂”是指，已经上市的，或者处于临床研究的，或者处于临床前研究的，经证明能够靶向 FGFR 激酶起到治疗癌症作用的小分子抑制剂药物，特别是用于治疗胆管癌的药物。如：

Erdafitinib、BGJ-398、TAS-120、INCB-054828。

本发明的有益效果

5 本发明通式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型能够有效的治疗胆道系统癌症，特别是对于胆管癌具有显著的治疗作用。研究表明，其对于非FGFR变异型胆管癌、FGFR变异型胆管癌、各种FGFR耐药型胆管癌、各种解剖部位的胆管癌均有非常好的治疗效果。

10 具体实施方式

为使本发明的目的、技术方案、及优点更加清楚明白，以下对本发明进一步详细说明。显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于
15 本发明保护的范围。

在本发明中所使用的缩写和英文表述具有以下含义：

表 2 缩写和英文表述

缩写/英文	含义
DMSO	二甲基亚砷
MOPS	3-吗啉代丙磺酸
EDTA	乙二胺四乙酸
MnCl ₂	氯化锰
MC	甲基纤维素
ATP	三磷酸腺苷
Glu	谷氨酸
Tyr	酪氨酸
PEG	聚乙二醇
Qd	每日一次
Qw	每周一次
BiW	每周两次

实验例 1 本发明化合物对 FGFR 野生型酶的抑制活性测试

测试物：本发明中的化合物，其结构如表 1 所示，制备如 WO2018108079A1 具体实施方式部分所述。

5 试验方法

(1) 化合物板准备

将化合物溶解于 DMSO 制备成最高浓度为 500 μ M 的储备液。用 DMSO 稀释化合物储备液至终浓度为 500, 150, 50, 15, 5, 1.5, 0.5, 0.15, 0.05 μ M，成为化合物工作液（50 $\times$ ）。

10 (2) 实验步骤

a) 制备不同反应体系

FGFR1(h) 溶解于 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 250 μ M KKKSPGEYVNIEFG;

15 FGFR2(h) 溶解于 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 2.5 mM MnCl₂, 0.1 mg/mL poly(Glu, Tyr) 4:1;

FGFR3(h) 溶解于 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 10 mM MnCl₂, 0.1 mg/mL poly(Glu, Tyr) 4:1;

b) 酶学反应

通过添加 10 mM 醋酸镁和 10 μ M [γ -³³P]-ATP 起始反应。室温孵育

40min 后，使用 3% (v/v) 磷酸溶液终止反应。吸取其中 10 μ L 反应液滴于 P30 滤纸，使用 75 mM 磷酸溶液清洗 3 次，每次 5min 后，干燥、闪烁计数。2% (v/v) DMSO 替代化合物溶液，作为阳性对照 (Max)；高浓度阳对抑制剂 (10 μ M 星孢菌素) 替代化合物溶液，作为阴性对照 (Min)。

测试结果

表 3 本发明化合物对 FGFRs 野生型的抑制活性(IC₅₀)

测试物	FGFR1 (nM)	FGFR2 (nM)	FGFR3 (nM)
化合物 29	2	3	5

由表 3 实验结果可见，本发明的化合物能够靶向 FGFR1-3，且对 FGFR1-3 具有良好的抑制活性，说明本发明化合物在治疗由 FGFR1-3 介导的疾病方面具有较好的临床应用潜力。

实验例 2 本发明化合物对 FGFR 野生型和突变型的抑制活性测试

测试物：本发明中的化合物，其结构如表 1 所示，制备如 WO2018108079A1 具体实施方式部分所述。

表 4 酶/试剂的名称和来源

缩写	名称	来源
FGFR2 WT	野生型 FGFR2 酶	Invitrogen
FGFR2 N549H	N549H 基因突变型 FGFR2 酶	Signalchem
FGFR2 V564F	V564F 基因突变型 FGFR2 酶	Signalchem
FGFR3 WT	野生型 FGFR3 酶	Invitrogen
FGFR3 K650E	K650E 基因突变型 FGFR3 酶	Signalchem
HTRF KinEASE-TK 试剂盒	均相时间分辨荧光法试剂盒	Cisbio
BIBF 1120	尼达尼布	ChemExpress

试验方法

(1) 化合物板准备

将化合物溶解于 DMSO 后，再用 DMSO 3 倍稀释得到 10 个浓度梯度的储备液，加入 384 孔板体系中得到终浓度为 10 μ M 起始，3 倍梯度浓度降低的一系列 10 个梯度的化合物浓度。

(2) 实验步骤

制备 2×不同酶液，转入 384 孔板后与不同浓度的化合物室温孵育 10min 后，加入 2×生物素标记的酪氨酸激酶底物/ATP 混合液激活反应。室温孵育 50min 后，加入 HTRF 检测试剂以及对应激酶抗体穴状物，室温孵育 1h 后使用 Envision 2104 多功能酶标仪检测 615 nm（穴状物）以及 665 nm（HTRF 检测剂）荧光读值。使用 10 μM BIBF-1120 替代化合物溶液作为阳性化合物对照（PC），使用 0.1%（v/v） DMSO 替代化合物溶液作为溶剂阴性对照（VC）。

(3) 数据处理

计算 665/615nm 的荧光比值，酶活抑制率（%）按照如下公式计算：

抑制率% = 100 - $\frac{\text{化合物荧光比值} - \text{PC 荧光比值均值}}{\text{VC 荧光比值均值} - \text{PC 荧光比值均值}} \times 100$

根据不同化合物浓度的抑制率数值，使用 GraphPad 6.0 拟合 IC₅₀ 数值。

测试结果

表 5 本发明化合物对 FGFR 酶的抑制活性（IC₅₀）

测试物	酶	IC ₅₀ (nM)
化合物 29	FGFR2 WT	0.5
	FGFR2 N549H	1.9
	FGFR2 V564F	0.7
化合物 29	FGFR3 WT	1.0
	FGFR3 K650E	1.7

由表 5 实验结果可见，本发明的化合物对 FGFR2 和 FGFR3 野生型和突变型均显示出明显的抑制效果，说明本发明化合物在治疗由 FGFR 野生型和/或突变型介导的疾病，例如胆管癌，具有较好的临床应用潜力。

实验例 3 本发明化合物的胆管癌类器官实验

测试物：本发明中的化合物，其结构如表 1 所示，制备如 WO2018108079A1 具体实施方式部分所述。

类器官信息：人远端胆管癌（dCC），来源于北京科途医学科技有限公司样本库，代码 KOBD-002

表 6 试剂和仪器的名称和来源

名称	来源/型号
96 道高通量全自动液体工作站	耐优生物 N96
酶标仪	BMG FLUOstar
胎牛血清	Gibco
青霉素/链霉素双抗	Gibco 15140122
胰酶	Gibco 12604013
细胞活力荧光检测试剂盒 CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay	Promega G7573
GAS-Ad-BD medium	K2 Oncology, K2O-CML-01801
BEZ235	MCE
吉西他滨	
顺铂	MCE
5-氟尿嘧啶	MCE
基质胶 Matrigel	BD 356231

试验方法

(1) 化合物板准备

将化合物溶解于 DMSO 后，3 倍稀释得到 10 个浓度梯度的储备液
5 (1000×)，使用 GAS-Ad-BD medium 培养基稀释 100 倍得到 10×工作液。

(2) 实验步骤

待肿瘤类器官可以传代，在 4℃使基质胶融化备用。用巴氏滴管收集培养的肿瘤类器官，加入胰酶解肿瘤类器官，以形成单细胞悬液。
10 细胞计数后，用 GAS-Ad-BD medium 调整细胞浓度到 8×10^4 细胞/ml，取 2ml 细胞悬液置于冰上备用。通过混合细胞悬液和基质胶制备基质胶混合液在冰上备用，在 96 孔板中加入 50ul 混合液，置于 37℃孵育 30 分钟，加入 GAS-Ad-BD medium，在 37℃细胞培养箱中培养 2 天后，观察肿瘤类器官开始形成和生长。

15 待观察肿瘤类器官开始形成和生长后，依次加入 10μL 10 个梯度浓度、当天制备好的 10×工作液。置于 37℃, 5%二氧化碳条件下孵育 96h。各化合物起始浓度如下：化合物 29, 10 μM, 吉西他滨, 40 μM, 顺铂,

60 μM , 5-氟尿嘧啶, 30 μM 。设置溶剂阴性对照组 (DMSO, 100%存活), 阳性对照组 (2.5 μM BEZ235, 0%存活)。

培养结束后加入 70 μL CellTiter-Glo®溶液, 按照说明书操作后测定荧光值。

5 (3) 数据处理

用 GraphPad Prism 5 软件计算存活率为 50%时对应的化合物浓度, 即为该化合物在这些细胞上的 IC_{50} 值 (绝对 IC_{50} 值)。

测试结果

表 7 本发明的化合物对 KOBD-002 远端胆管癌类器官的抑制活性

测试物	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$
化合物 29	1.27
吉西他滨	17.97
顺铂	18.77
5-氟尿嘧啶	>30

10 由表 7 实验结果可见, 本发明的化合物对 KOBD-002 远端胆管癌类器官具有良好的抑制活性, 优于吉西他滨、顺铂和 5-氟尿嘧啶, 说明本发明化合物在治疗胆管癌, 尤其是远端胆管癌方面具有较好的临床应用潜力。

15 实验例 4 本发明化合物对 HuPrime®人胆管癌 CC6204 皮下异种移植肿瘤模型的体内药效测试

测试物: 本发明中的化合物, 其结构如表 1 所示, 制备如 WO2018108079A1 具体实施方式部分所述; 盐酸吉西他滨, 市购。

瘤块来源: CC6204 是源于一名女性患者胆管癌建立的 HuPrime®异种移植模型。病理诊断为肝内胆管癌, FGFR2-BICC1 融合变异。

20 动物: Balb/c 裸小鼠, 5-6 周 (接种时小鼠周龄) 雌性。

试验方法:

(1) 荷瘤小鼠构建与分组

从 HuPrime®胆管癌异种移植模型 CC6204 荷瘤小鼠收取肿瘤组织, 切成直径为 2-3mm 的瘤块皮下接种于 Balb/c 裸小鼠右前肩胛处, 待肿瘤平均体积达到 133mm^3 时开始分组给药。分组方法: 给药前称重动物, 25 测量瘤体积。根据瘤体积采用区组设计分组, 每组 6 只小鼠。

(2) 给药方案

表 8 给药方案

组 别	溶媒	剂量 (mg/kg)	给药量 (mL/kg)	给药 途径	给药 频率	给药 周期
溶媒对照	含有 0.5% (v/v) 吐温 80 的 0.5% (v/v) MC	0	10	口服灌胃	Qd	68 天
化合物 29	0.5%(w/v)MC	15	10	口服灌胃	Qd	68 天
盐酸吉西他滨	生理盐水	120	10	腹腔注射	QW ^a	68 天

注：^a 盐酸吉西他滨每周给药一次，共给药 10 次。

(3) 实验观察指标

每天监测动物的健康状况及死亡情况，每周测量两次体重以及瘤体
5 积，末次给药后收集样本。肿瘤体积大小的疗效用 TGI%评价，相对
肿瘤抑制率 TGI (%)：TGI=1-T/C (%)。T/C % 为相对肿瘤增值率，
即在某一时间点，治疗组和对照组相对肿瘤体积的百分比值。T 和 C
分别为治疗组和对照组在某一特定时间点的相对肿瘤体积 (RTV)。

计算公式为：T/C % = $T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} ：治疗组平均 RTV；
10 C_{RTV} ：溶媒对照组平均 RTV； $RTV = V_t / V_0$ ， V_0 为分组时该动物的瘤体
积， V_t 为治疗后该动物的瘤体积)。根据美国国立卫生研究院 (NIH)
指导原则 TGI≥58%，认为此药有效。

测试结果

表 9 本发明的化合物对 HuPrime[®]人胆管癌 CC6204
15 皮下异种移植肿瘤模型小鼠肿瘤生长的影响

组别	动物数	肿瘤体积 ^a (mm ³)	TGI (%) ^b	P^c
溶媒对照	6	696.52	--	--
化合物 29	6	147.8	80	<0.001
盐酸吉西他滨	6	397.22	43	0.973

注：^a：肿瘤体积为给药 21 天的统计数据。^b：TGI：相对肿瘤抑制率，
给药 21 天的统计数据。^c：P<0.05 表示有统计学差异，P<0.01 表示有显
著统计学差异，P<0.001 表示有极其显著的统计学差异。

表 10 本发明的化合物对 HuPrime[®]人胆管癌 CC6204
皮下异种移植肿瘤模型小鼠生存率的影响

组别	动物数	存活动物数 ^a	生存率(%)	P ^b
溶媒对照	6	0	0	--
化合物 29	6	6	100	<0.001
盐酸吉西他滨	6	1	16.7	0.467

注：^a:存活动物为末次给药后的数据统计（第 67 天）。^b:P<0.05 表示有统计学差异，P<0.01 表示有显著统计学差异，P<0.001 表示有极其显著的统计学差异。

由表 9 和表 10 实验结果可见，本发明化合物对 HuPrime[®]人胆管癌 CC6204 皮下异种移植肿瘤模型具有显著的抑制作用，有效延长荷瘤动物的生存周期，明显优于临床标准治疗吉西他滨，说明本发明化合物可用于 FGFR2 变异的肝内胆管癌肿瘤的临床治疗，具有较好的临床应用潜力。

实验例 5 本发明化合物对 HuPrime[®]人源胆管癌 CC6639 皮下异种移植肿瘤模型的体内药效测试

测试物：本发明中的化合物，其结构如表 1 所示，制备如 WO2018108079A1 具体实施方式部分所述。

15 瘤块来源：CC6639 是源于一名男性患者胆管癌建立的 HuPrime[®]异种移植模型。病理诊断为肝内胆管癌，无 FGFR2 变异。

动物：Balb/c 裸小鼠，4-5 周（接种时小鼠周龄）雌性。

试验方法

（1）荷瘤小鼠构建与分组

20 从 HuPrime[®]胆管癌异种移植模型 CC6639 荷瘤小鼠收取肿瘤组织，切成直径为 2-3mm 的瘤块皮下接种于 Balb/c 裸小鼠右前肩胛处，待肿瘤平均体积达到 202mm³ 时开始分组给药。分组方法：给药前称重动物，测量瘤体积。根据瘤体积采用区组设计分组，每组 5 只小鼠。

（2）给药方案见表 11

25

表 11 给药方案

组 别	溶媒	剂量 (mg/kg)	给药量 (mL/kg)	给药途径	给药频率	给药周期
溶媒对照	0.5% (w/v) MC	0	10	口服灌胃	Qd	21 天
化合物 29	0.5% (w/v) MC	15	10	口服灌胃	Qd	21 天

(3) 实验观察指标

每天监测动物的健康状况及死亡情况,每周测量两次体重以及瘤体
 积,末次给药后收集样本。肿瘤体积大小的疗效用 TGI%评价,相对肿
 5 瘤抑制率 TGI (%) : $TGI=1-T/C (%)$ 。T/C % 为相对肿瘤增值率,
 即在某一时间点,治疗组和对照组相对肿瘤体积的百分比值。T 和 C
 分别为治疗组和对照组在某一特定时间点的相对肿瘤体积 (RTV)。
 计算公式为: $T/C \% = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} : 治疗组平均 RTV ;
 C_{RTV} : 溶媒对照组平均 RTV; $RTV=V_t/V_0$, V_0 为分组时该动物的瘤体
 10 积, V_t 为治疗后该动物的瘤体积)。根据 NIH 指导原则 $TGI \geq 58\%$, 认
 为此药有效。

测试结果:

表 12 本发明的化合物 29 对 HuPrime[®]人胆管癌 CC6639
 皮下异种移植肿瘤模型肿瘤生长的影响

组别	动物数	肿瘤体积 (mm ³)	TGI (%) ^a	P^b
溶媒对照	5	2195.88	--	--
化合物 29	5	623.72	72	0.0045

15 注: ^a: 为末次给药后的统计数据; TGI: 相对肿瘤抑制率。 ^b: $P < 0.05$ 表
 示有统计学差异, $P < 0.01$ 表示有显著统计学差异, $P < 0.001$ 表示有极其
 显著的统计学差异。

由表 12 实验结果可见,化合物 29 对 HuPrime[®]人胆管癌 CC6639
 皮下异种移植肿瘤模型具有显著的抑制作用,说明本发明化合物可用
 20 于非 FGFR2 变异的肝内胆管癌肿瘤的临床治疗,具有较好的临床应用
 潜力。

实验例 6 本发明化合物对人肝门部胆管癌 PDX 皮下异种移植
 肿瘤模型的体内药效学测试

测试物：本发明中的化合物，其结构如表 1 所示，制备如 WO2018108079A1 具体实施方式部分所述。

瘤块来源：本人源肝门部胆管癌肿瘤样本来源于一名女性患者。

动物：NCG 小鼠，5-8 周，雄性。

5 试验方法：

(1) 荷瘤小鼠构建与分组

外科手术中切除的肿瘤样本，接种于小鼠后为 P0 代，继续传代为 P1 代用于药效评估。瘤块接种于小鼠右后背，待肿瘤平均体积达到约 100mm³ 时开始分组给药。分组方法：给药前称重动物，测量瘤体积。

10 根据瘤体积采用区组设计分组，每组 6 只小鼠。

(2) 按照表 13 的给药方案给药

表 13 给药方案

组 别	溶媒	剂量 (mg/kg)	给药量 (mL/kg)	给药途径	给药频率	给药周期
溶媒对照	0.5%(w/v)MC	0	10	口服灌胃	Qd	25 天
化合物 29	0.5%(w/v)MC	15	10	口服灌胃	Qd	25 天
盐酸吉西他滨	生理盐水	30	10	腹腔注射	BiW	25 天
+顺铂		+3	+10		Qw	

(3) 实验观察指标

每天监测动物的健康状况及死亡情况，每周测量两次体重以及瘤体
 15 积，末次给药后收集样本。肿瘤体积大小的疗效用 TGI%评价，相对肿瘤抑制率 TGI (%)：TGI=1-T/C (%)。T/C % 为相对肿瘤增值率，即在某一时间点，治疗组和对照组相对肿瘤体积的百分比值。T 和 C 分别为治疗组和对照组在某一特定时间点的相对肿瘤体积 (RTV)。计算公式为：T/C % = T_{RTV} / C_{RTV} × 100% (T_{RTV}：治疗组平均 RTV；
 20 C_{RTV}：溶媒对照组平均 RTV；RTV=V_t/V₀，V₀ 为分组时该动物的瘤体积，V_t 为治疗后该动物的瘤体积)。根据 NIH 指导原则 TGI ≥ 58%，认为此药有效。

测试结果

表 14 本发明的化合物 29 对 HuPrime[®]人胆管癌 CC6204
皮下异种移植肿瘤模型肿瘤生长的影响

组别	动物数	肿瘤体积 ^a (mm ³)	TGI (%) ^b	P ^c
溶媒对照	6	233.9	--	--
化合物 29	6	70.9	70	0.0039
盐酸吉西他滨+顺铂	6	157.3	35	0.247

注：^a：肿瘤体积为给药 21 天的统计数据；^b：TGI：相对肿瘤抑制率，
给药 21 天统计数据。^c：P<0.05 表示有统计学差异，P<0.01 表示有显著
5 统计学差异，P<0.001 表示有极其显著的统计学差异。

由表 14 实验结果可见，化合物 29 对人肝门部胆管癌 PDTX 皮下
异种移植肿瘤模型具有显著的抑制作用，明显优于临床标准治疗吉西
他滨+顺铂，说明本发明化合物可用于肝门部胆管癌肿瘤的临床治疗，
具有较好的临床应用潜力。

10 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，凡
在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，
均应包含在本发明保护的范围之内。