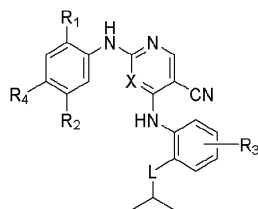


权 利 要 求 书

1、一种式(I)所示化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药，

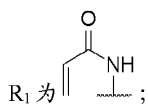


式(I)

式(I)中，

X 为 N 或 CH；

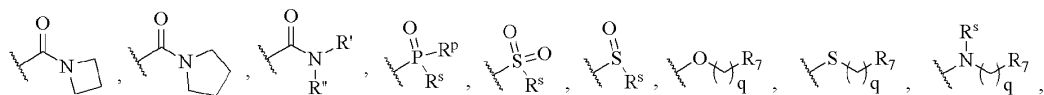
L 为 -O-、-S-、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S--}$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S--}$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}_6}{\text{C}}\text{--}$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}_5}{\text{C}}\text{--}$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P--}$ 或者 -NR₅-，其中，R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢、甲基、乙基、丙基或者异丙基；



R₁ 为 $\text{--}\text{CH}=\text{CH--}$ ；

R₂ 为氢、卤素、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基；

R₃ 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、羧基、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₃ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₃ 炔基、C₂-C₃ 烯基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷硫基、单或双 C₁-C₃ 烷基氨基、C₃-C₄ 环烷基氧基、C₃-C₄ 环烷基取代的 C₁-C₃ 烷基、氰基取代的 C₁-C₃ 烷基、氨基甲酰基取代的 C₁-C₃ 烷基、或以下基团：



q 为 1-3 的整数，

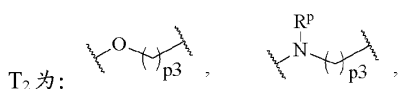
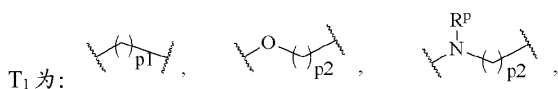
R^s 选自 -H、C₁-C₃ 烷基，R^p 选自 -H、C₁-C₃ 烷基，

R'、R'' 分别独立地为 -H、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₄ 环烷基，

R₇ 选自 -H、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₄ 环烷基、C₁-C₃ 烷氧基、单或双 C₁-C₃

烷基取代的氨基；

R₄ 为 -T₁-R₈ 或 -T₂-R₉，



p1 为 0-4 的整数, p2 为 2-4 的整数, p3 为 0-1 的整数,

R^p 为-H 或 C₁-C₃ 烷基,

R₈选自-H、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₃烷氧基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷硫基、单或双C₁-C₃烷基氨基、或者被1-2个选自羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₃烷氧基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丙酰基、羟基取代的C₁-C₃烷基、羧基取代的C₁-C₃烷基、氧代、C₁-C₃烷基取代或非取代的4-6元杂脂环基、或-NR¹⁰R¹¹中的相同或不同的取代基所取代或非取代的4-6元杂脂环基、

R¹⁰、R¹¹各自独立地选自-H、C₁-C₆烷基、C₃-C₄环烷基、羟基取代的C₂-C₆烷基、氰基取代的C₁-C₂烷基、C₁-C₃烷氧基取代的C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷硫基取代的C₁-C₃烷基、卤代C₁-C₃烷基、甲砒基取代C₁-C₃烷基、单或双C₁-C₃烷氨基取代C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基取代或非取代的4-6元杂脂环基，或者R¹⁰、R¹¹与其相连的氮原子构成被1-2个选自-H、羟基、氧代、卤素、C₁-C₃烷氧基取代C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基砒基、氰基、氨基、C₁-C₃酰基、C₁-C₃烷基、单或双C₁-C₃烷氨基、羟基取代的C₂-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基中的相同或不同的取代基所取代或非取代的4-6元杂脂环基。

所述 4-6 元杂脂环基含 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

15 R⁹选自-H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、被1-2个选自羟基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丙酰基中的相同或不同的取代基所取代或者非取代的4-6元杂脂环基，

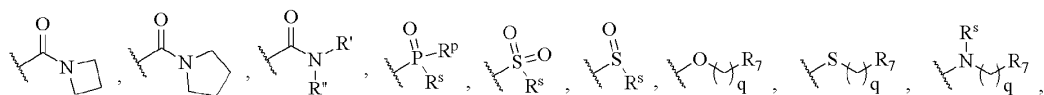
R⁹中所述 4-6 元杂脂环基中含 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子;



2、根据权利要求1所述的式(I)的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药, 其中, R_2 为-H、-F、-Cl、甲基或甲氧基。

20 3、根据权利要求 1-2 中任一项所述的式(I)的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药，其中，

R₃选自-H、-F、-Cl、-Br、羟基、羧基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环丁基氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、乙炔基、乙烯基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基、或以下基团：



q 为 2-3 的整数,

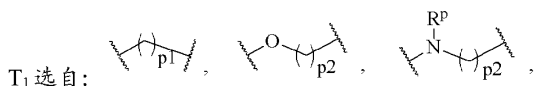
R^s 选自-H、甲基、乙基, R^p 选自-H、甲基、乙基,

R'、R"分别独立的选自-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、

30 R₇ 选自-H、-F、羟基、氰基、羧基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基。

4、根据权利要求 1-3 中任一项所述的式(I)的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药, 其中,

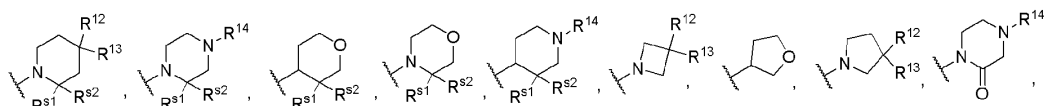
R^4 为 $-T_1-R_8$,



5 p_1 为 0-3 的整数, p_2 为 2-3 的整数;

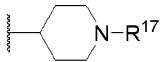
R^p 选自-H、甲基、乙基;

R^8 选自-H、F、-Cl、羟基、氨基、氰基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、己基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、甲氨基、乙氨基、丙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基或以下基团:



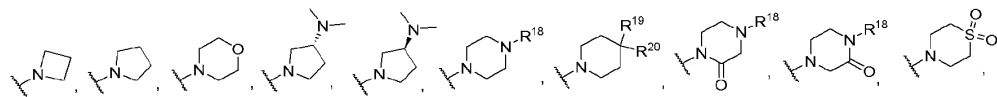
R^{12} 为-H、-F、甲基、乙基,

R^{13} 为-H、-F、羟基、羟甲基、氰基、甲基、乙基、甲氧基、或 $-NR^{15}R^{16}$,

R^{14} 为-H、-F、甲基、乙基、丙基、异丙基、, 其中, R^{17} 为-H、-F、甲基、乙基、丙基、异丙基,

R^{s1} 、 R^{s2} 分别独立地选自 H、甲基;

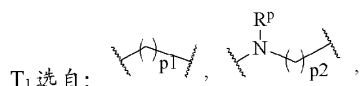
R^{15} 、 R^{16} 分别独立地为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟乙基、羟丙基、氟乙基、氟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、环丙基、环丁基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二乙氨基乙基、二乙氨基丙基、甲基乙基氨基乙基、甲基乙基氨基丙基、氟乙基、氟丙基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、乙硫基乙基、乙硫基丙基、异丙硫基乙基、异丙硫基丙基、甲砒基乙基、甲砒基丙基、乙砒基乙基、乙砒基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基, 或者 R^{15} 、 R^{16} 与其相连的氮原子构成取代或非取代的 4-6 元杂脂环基, 选自以下基团:



25 R^{18} 选自-H、甲基、乙基、甲酰基、乙酰基、羟乙基、羟丙基、氟乙基、氟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲砒基、乙砒基,

R^{19} 和 R^{20} 各自独立地选自-H、甲基、乙基、羟基、氟基、氟基、甲酰基、乙酰基、羟乙基、羟丙基、氟乙基、氟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲砒基、乙砒基、氨基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基。

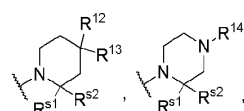
5、根据权利要求4所述的式(I)的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药，其中， R^4 为 $-T_1-R_8$ ，



p_1 为0， p_2 为2-3的整数；

5 R^P 选自-H、甲基、乙基；

R^8 选自甲氨基、乙氨基、丙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基或以下基团：

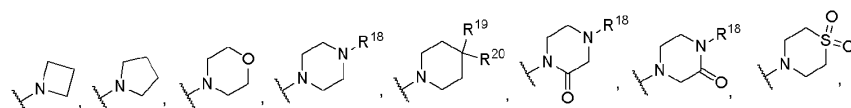


R^{12} 为-H、-F、甲基、乙基，

R^{13} 为-H、 $-NR^{15}R^{16}$ ，

10 R^{14} 为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、，其中， R^{17} 为甲基、乙基、丙基、异丙基，
 R^{s1} 、 R^{s2} 分别独立地选自H、甲基；

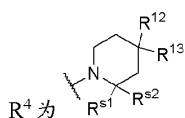
R^{15} 、 R^{16} 分别独立地为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟乙基、羟丙基、氰基甲基、氰基乙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、环丙基、环丁基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二乙氨基乙基、二乙氨基丙基、甲基乙基氨基乙基、甲基乙基氨基丙基、氟乙基、氟丙基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、乙硫基乙基、乙硫基丙基、异丙硫基乙基、异丙硫基丙基、甲砒基乙基、甲砒基丙基、乙砒基乙基、乙砒基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁-3-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基，或者 R^{15} 、 R^{16} 与其相连的氮原子构成取代或非取代的4-6元杂脂环基，选自以下基团：



20 R^{18} 选自-H、甲基、乙基、甲酰基、乙酰基、羟乙基、羟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲砒基、乙砒基，

R^{19} 和 R^{20} 各自独立地选自-H、甲基、乙基、羟基、氰基、氟、羟乙基、羟丙基、氟乙基、氟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲砒基、乙砒基、氨基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基。

25 6、根据权利要求4所述的式(I)的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药，其中，

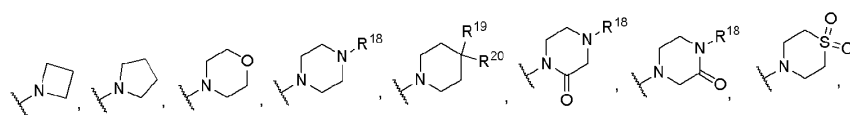


R^{12} 为-H、-F、甲基、乙基、

R^{13} 为-H、-NR¹⁵R¹⁶、

R^{s1} 、 R^{s2} 为 H、

- R^{15} 、 R^{16} 分别独立地为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟乙基、羟丙基、氟基甲基、氟基乙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、环丙基、环丁基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二乙氨基乙基、二乙氨基丙基、甲基乙基氨基乙基、甲基乙基氨基丙基、氟乙基、氟丙基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、乙硫基乙基、乙硫基丙基、异丙硫基乙基、异丙硫基丙基、甲砷基乙基、甲砷基丙基、乙砷基乙基、乙砷基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁-3-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基，或者 R^{15} 、 R^{16} 与其相连的氮原子构成取代或非取代的 4-6 元杂脂环基，
- 选自以下基团：

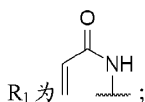


R^{18} 选自-H、甲基、乙基、甲酰基、乙酰基、羟乙基、羟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲砷基、乙砷基、

R^{19} 和 R^{20} 各自独立地选自-H、甲基、乙基、羟基、氟基、氟。

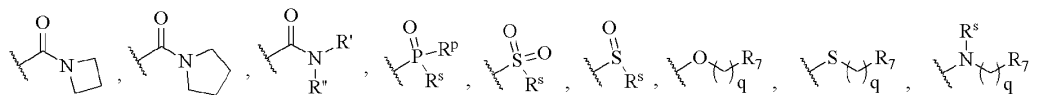
- 7、根据权利要求 1 所述的式(I)的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药，其中，X 为 N 或 CH；

L 为-O-、-S-、、、、 或者-NR₅，其中， R_5 和 R_6 各自独立地为氢、甲基、乙基、丙基或者异丙基；



- R_1 为 ；
- R_2 为-H、-F、-Cl、甲基或甲氧基；

R_3 选自-H、-F、-Cl、-Br、羟基、羧基、氟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环丁基氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙炔基、乙烯基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基、或以下基团：



25

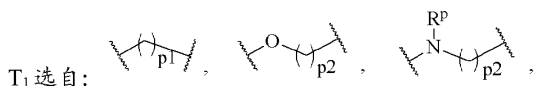
q 为 2-3 的整数，

R^s 选自-H、甲基、乙基， R^p 选自-H、甲基、乙基，

R' 、 R'' 分别独立的选自-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基，

R_7 选自-H、-F、羟基、氰基、羧基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基；

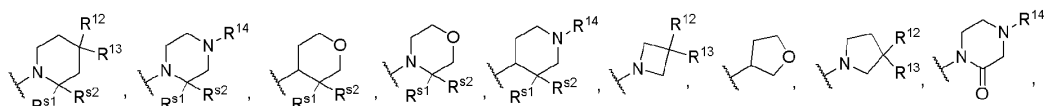
R^4 为 $-T_1-R_8$ ，



5 p_1 为 0-3 的整数， p_2 为 2-3 的整数；

R^p 选自-H、甲基、乙基；

R^8 选自-H、F、-Cl、羟基、氨基、氰基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、己基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、甲氨基、乙氨基、丙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基或以下基团：



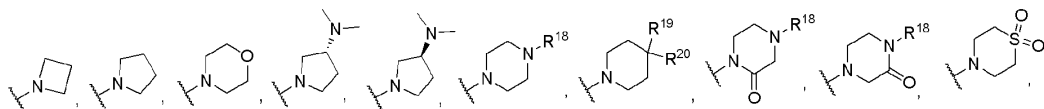
R^{12} 为-H、-F、甲基、乙基，

R^{13} 为-H、-F、羟基、羟甲基、氰基、甲基、乙基、甲氧基、或 $-NR^{15}R^{16}$ ，

15 R^{14} 为-H、-F、甲基、乙基、丙基、异丙基、，其中， R^{17} 为-H、-F、甲基、乙基、丙基、异丙基，

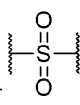
R^{81} 、 R^{82} 分别独立地选自-H、甲基；

R^{15} 、 R^{16} 分别独立地为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟乙基、羟丙基、氰基甲基、氰基乙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、环丙基、环丁基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二乙氨基乙基、二乙氨基丙基、甲基乙基氨基乙基、甲基乙基氨基丙基、氟乙基、氟丙基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、乙硫基乙基、乙硫基丙基、异丙硫基乙基、异丙硫基丙基、甲砜基乙基、甲砜基丙基、乙砜基乙基、乙砜基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基，或者 R^{15} 、 R^{16} 与其相连的氮原子构成取代或非取代的 4-6 元杂脂环基，选自以下基团：



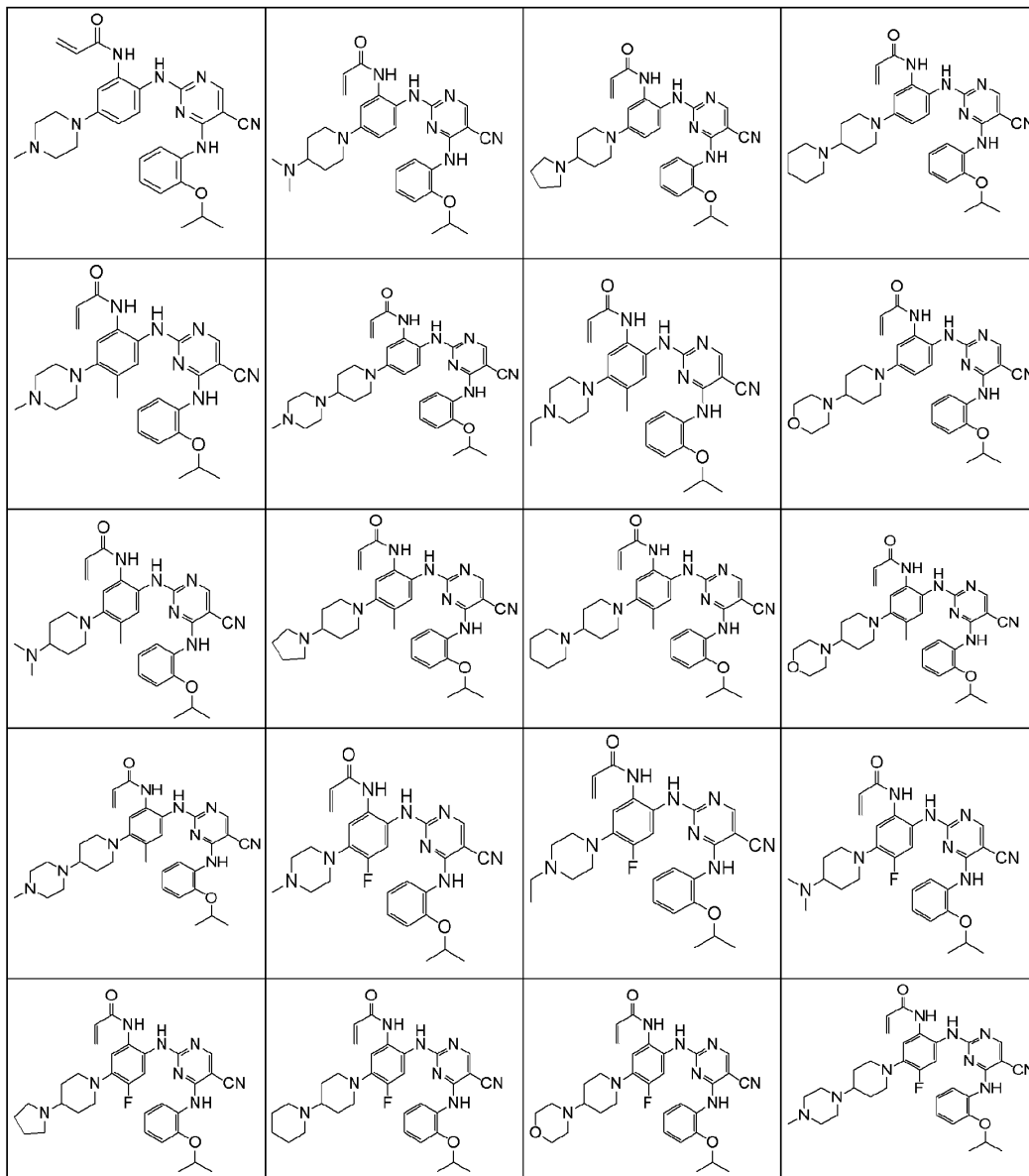
25 R^{18} 选自-H、甲基、乙基、甲酰基、乙酰基、羟乙基、羟丙基、氟乙基、氟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲砜基、乙砜基，

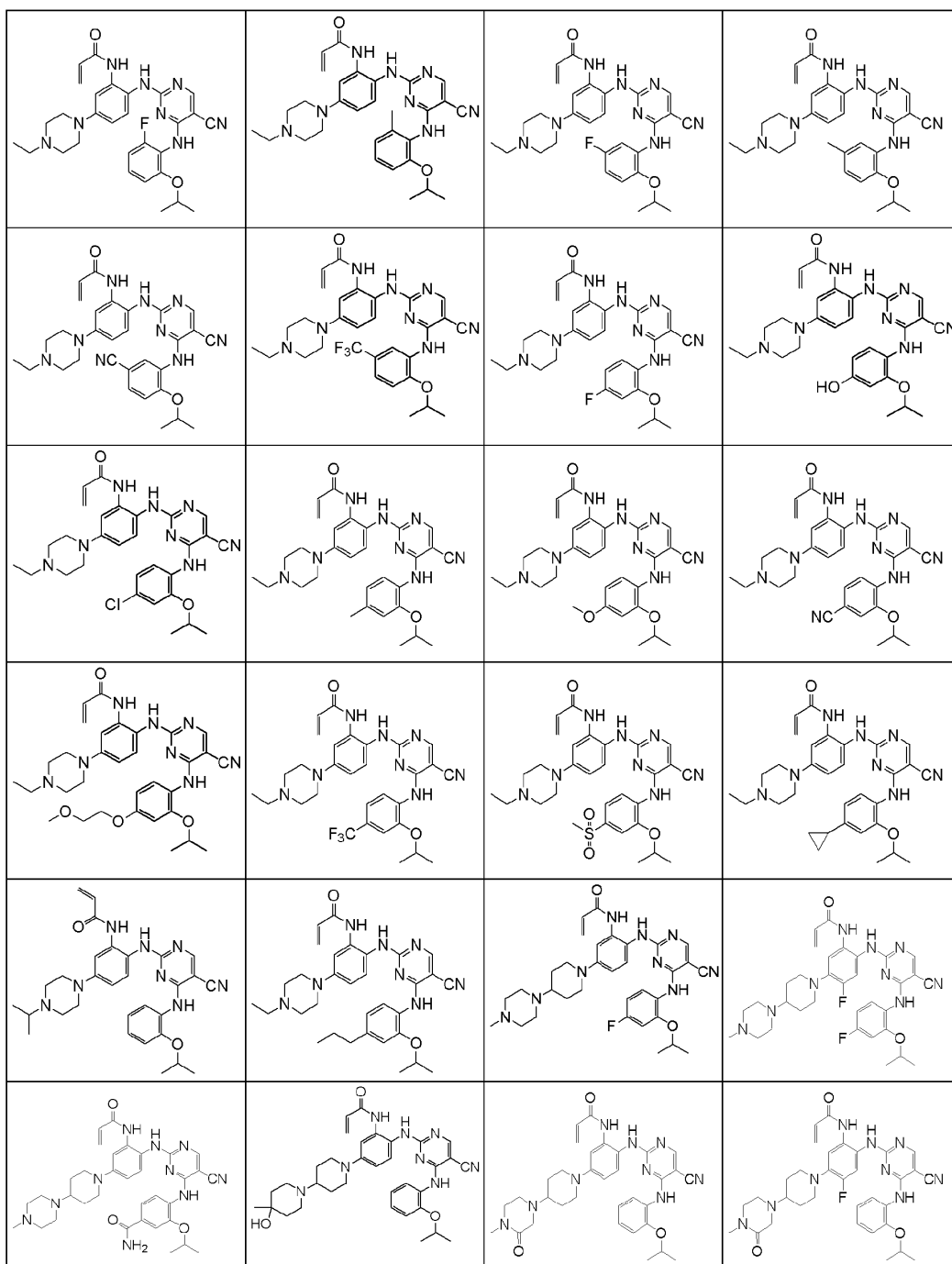
R^{19} 和 R^{20} 各自独立地选自-H、甲基、乙基、羟基、氰基、氟、甲酰基、乙酰基、羟乙基、羟丙基、氟乙基、氟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲砜基、乙砜基、氨基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基，

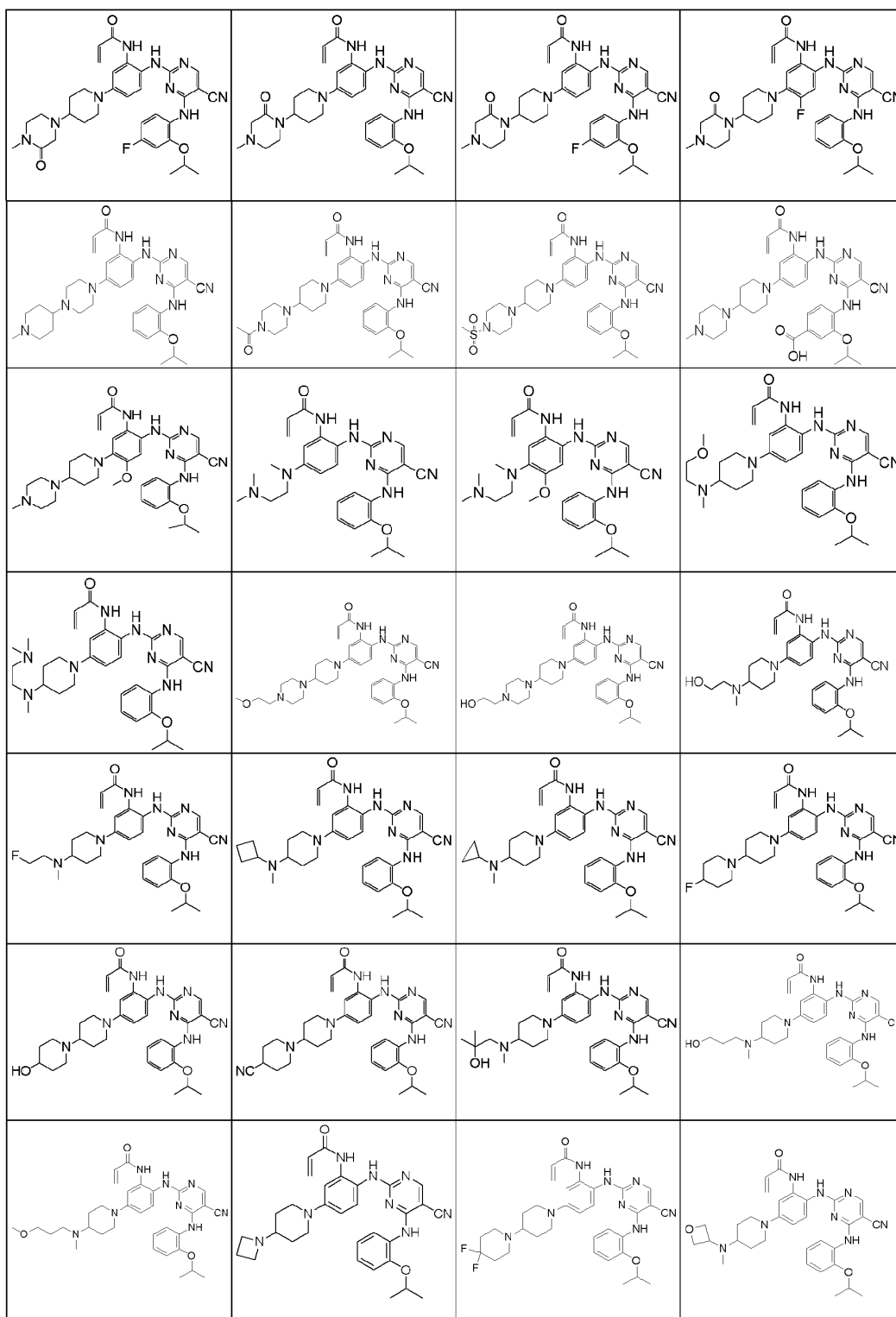
且, 当 R_4 为 4-乙基-哌嗪-1-基、L 为 -O- 或者  时, R_2 和 R_3 不同时为氢。

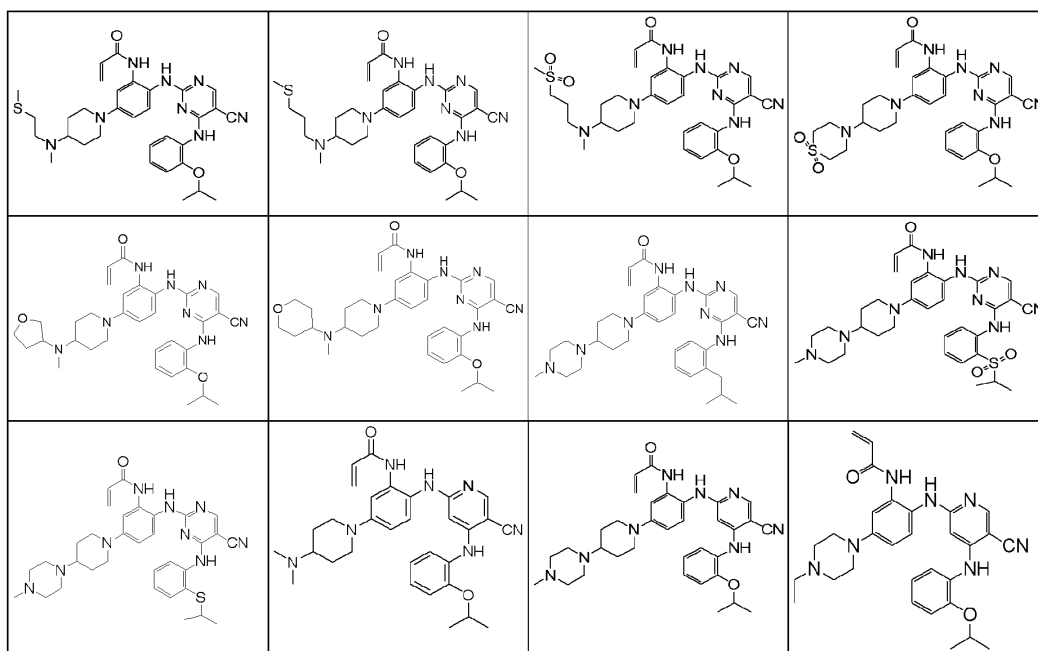
8、根据权利要求 7 所述的式(I)的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药, 其中, L 为 -O-, 且, 当 R_4 为 4-乙基-哌嗪-1-基时, R_2 和 R_3 不同时为氢。

9、权利要求 1 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药, 所述化合物选自:









10、一种药用组合物，包括权利要求 1-9 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其水合物或其溶剂化物或其前药，与药学上可接受的载体或赋形剂。

11、如权利要求 10 所述的药用组合物，其中，所述药用组合物还包含一种或多种其它治疗剂。

12、根据权利要求 1-9 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或其前药在制备治疗与酪氨酸激酶 FGFR4 相关的疾病及自身免疫疾病的药物中的应用。

13、根据权利要求 12 所述的应用，其中所述与酪氨酸激酶 FGFR4 相关的疾病及自身免疫疾病包括眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样硬化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌。