

FGFR4 抑制剂及其应用

技术领域

本发明涉及一系列作为成纤维细胞生长因子受体 4 (FGFR4) 抑制剂的化合物及其制备方法、药物组合物。本发明还涉及上述化合物或其药物组合物在治疗 FGFR4 介导的疾病中的用途。

背景技术

蛋白激酶是催化蛋白质磷酸化反应的酶，在大多数情况下，这一磷酸化反应发生在蛋白质的丝氨酸 (ser)、苏氨酸 (thr) 和酪氨酸 (tyr) 残基上。细胞生命历程的很多方面 (例如细胞生长、分化、增殖、细胞周期和存活) 均依赖于蛋白激酶的活性。而且，许多疾病 (例如癌症和炎症) 与蛋白激酶活性的异常有关。

目前发现酪氨酸蛋白激酶 (Protein Tyrosine Kinase, PTK) 有 100 多个家族成员，其在调节细胞的分化、生长和增殖中起重要作用。根据 PTK 的结构，可分为受体型和非受体型 PTK 两大类，前者又称跨膜 PTK，后者又称细胞内 PTK。

成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 属于受体型酪氨酸蛋白激酶 (Receptor Tyrosine Kinase, RTK) 超家族的一员，FGFR 通过与成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 结合，在不同组织中经过复杂的信号传递路径对细胞的增殖、分化和移行进行调节 (Jouanneau J *et al.* Oncogene, 1999, 18:327-333)。FGFR 为单链糖蛋白，由胞外区、单次跨膜区及细胞质内的酪氨酸激酶区组成，其中胞外区由前导肽和 3 个免疫球蛋白结构域构成。FGFR 酪氨酸激酶家族包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4。其中 FGFR4 基因位于染色体 5q35.1 上，其长度约为 11.3 kb，有 18 个外显子 (Kostrzewa M. Mammalian genome, 1998, 9(2):131-135)。FGFR4 蛋白属于 FGFR 酪氨酸激酶家族的重要成员，其第 388 位氨基酸位于 RTK 结构高度保守的跨膜区内，此结构改变所导致的 FGFR4 蛋白病理生理功能变化，可增强酪氨酸激酶的活性。FGFR4 蛋白是一类具有自身磷酸化活性的跨膜酪氨酸激酶受体，在胚胎发育、组织修复和血管生成等进程中起着重要的作用 (Eswarakumar V P *et*

al. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16(2):139-149)。

FGFR4 的信号通路：当配体由肝素或类肝素介导后便与 FGFR4 结合，致使 FGFR4 单体发生二聚化，随着细胞质内 C 末端、激酶插入区及近膜区的酪氨酸磷酸化后，A 环（activation loop, A loop）激酶区经磷酸化使得 FGFR4 活化（Schlessinger J *et al. Mol Cell*, 5 2000, 6:743-750）。活化后的 FGFR4 主要有两个胞内作用物：磷脂酶 C 和 FGF 受体底物 2（FRS2）（Dailey L *et al. Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16:233-247）。

FGFR4 活化后，磷脂酶 C 的 Src 同源区 2（SH2）结构域便与其活化的 C 末端酪氨酸结合，使 PLC 磷酸化后结合在 C 末端酪氨酸位点上。激活的 PLC 水解其底物 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇（PIP₂）形成二酰基甘油（DAG）和三磷酸肌醇（IP₃）。IP₃ 与细胞内特异受体 10 结合来刺激细胞内的钙池释放 Ca²⁺，Ca²⁺与钙调蛋白结合以激活 Ca²⁺/钙调蛋白依赖性蛋白激酶。另外，Ca²⁺与二酰基甘油都能激活蛋白激酶 C 家族中的成员。PIP₂ 水解产生的二级信号除了能激活转录因子外，还能激活多种细胞内的反应。

SOS 蛋白与生长因子受体结合蛋白 2（growth factor receptor bound 2, Grb2）的 Src 同源区 3（SH3）结构域结合形成 Grb2/SOS 复合物，该复合物可与 FGFR4 相连或与 FGF 受体底物 2α（FGFR substrate 2α, FRS2α）结合，其中 FRS2α 与跨膜蛋白-磷酸酪氨酸结合域（phosphotyrosine binding domain, PTB）相连，促进鸟嘌呤核苷在 Ras 上面交换使 Ras 成为 Ras-GTP，从而启动下游 MAPK 信号通路。 15

FGFR4 的自身磷酸化使 JAK 家族因子（JAK）活化，活化的 JAK 使 FGFR4 上的特异性信号蛋白吸附位点磷酸化，此位点可以充当信号传导及转录激活蛋白（signal transducer 20 and activator of transcription, STAT）及其他信号分子的停泊位点。STAT 蛋白被 FGFR4 的停泊位点吸附后，其 C 端的酪氨酸残基被 JAK 磷酸化，随后便脱离受体形成稳定的同源或异源二聚体并转移到细胞核中与 γ 干扰素活化部位（gammainterferon activation site, GAS）增强子家族成员结合，激活靶基因的转录。

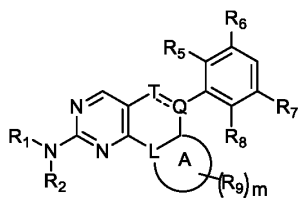
小分子 FGFR4 抑制剂是通过阻断胞外配体分子与受体的结合或胞内激酶信号的传递， 25 以抑制 FGFR4 所介导的增殖信号。目前在开发的靶向 FGFR4 抑制剂有多种，阿斯利康研发了 FGFR4 选择性抑制剂 AZ709，其体外实验对高水平表达 FGF19 或 FGFR4 的细胞显示出很好的抑制效果，但体内实验无明显作用。诺华公司的 FGFR4 选择性抑制剂 FGF401 能特异性靶向 FGFR4，治疗其过表达的肝癌等恶性肿瘤。H3 生物医药公司的 FGFR4 特异性抑制剂 H3B6527 对 FGF19 基因扩增的细胞具有强抗肿瘤活性，且在小鼠和猴的动物模型 30 中没有胆汁酸相关的不良反应。蓝图医药研发并报道了一个 FGFR4 特异性的抑制剂

BLU554 以治疗 FGFR4 过表达的肝癌和胆管癌。

随着科研人员对 FGFR4 结构和功能关系的深入了解以及其与其它基因相互作用的深入研究, 特异性强、治疗效果好且不良反应低的 FGFR4 将会被设计开发出来, 采用 FGFR4 分子靶向治疗肿瘤将非常有意义。

5 发明内容

本发明涉及一种作为成纤维细胞生长因子受体 4 (FGFR4) 抑制剂化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、螯合物、非共价复合物或前体药物。本发明所述化合物结构通式如式 (I) 所示:



式 I

其中,

==表示单键或双键;

L、Q 或 T 任意地选自 O、N、C、CH、CH₂ 或 CR₁₇;

A 环为 C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基、C₅₋₁₀ 杂环基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂环基; 所述 C₅₋₁₀ 杂芳基或 C₅₋₁₀ 杂环基任意地含有 1、2 或 3 个 N 原子、O 原子或 S 原子;

R₁ 选自氢、卤素、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基或含取代基的 C₂₋₈ 炔基;

R₂ 选自 C₃₋₁₀ 环烷基、含取代基的 C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 杂环基、含取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₆₋₁₀ 杂芳基或含取代基的 C₆₋₁₀ 杂芳基, 所述 C₃₋₁₀ 杂环基或 C₆₋₁₀ 杂芳基任意地含有 1 或 2 个选自 N 或 O 的杂原子;

R₂ 可以任选地被 1-2 个 R₁₃ 取代;

R₁₃ 选自羟基、卤素、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₈ 烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 环烷基、含取代基的 C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 杂环基、含取代基的

C₃₋₁₀ 杂环基、C₅₋₁₀ 杂芳基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基、-NR₁₄R₁₅ 或 -CO-R₁₆，所述 C₃₋₁₀ 杂环基或 C₅₋₁₀ 杂芳基含有 1、2 或 3 个 N 原子或 O 原子；

R₁₃ 可以任选地被 0-1 个 R₁₈ 取代；

5 R₁₈ 选自羟基、卤素、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₈ 烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 环烷基、含取代基的 C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 杂环基、含取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基、C₅₋₁₀ 杂芳基或含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基，所述 C₃₋₁₀ 杂环基或 C₅₋₁₀ 杂芳基含有 1、2 或 3 个 N 原子或 O 原子；

10 R₅、R₆、R₇ 和 R₈ 分别独立地选自氢、卤素、C₁₋₈ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、含取代基的 C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₁₀ 杂环基或含取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基；

15 R₉ 选自 H、卤素、氨基、氰基、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₈ 环烷基、含取代基的 C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₁₀ 杂环基、含取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基、C₅₋₁₀ 杂芳基或含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基；

R₉ 可以任选地被 0-1 个 R₁₀ 取代；

20 R₁₀ 选自羟基、卤素、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₈ 烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₈ 环烷基、含取代基的 C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₁₀ 杂环基、含取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基、C₅₋₁₀ 杂芳基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基、-CO-R₁₆ 或 -(CH₂)_nNR₁₁R₁₂；

25 R₁₁ 或 R₁₂ 任意地选自 H、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、含取代基的 C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₁₀ 杂环基或含取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基；

R₁₄ 或 R₁₅ 任意地选自 H、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、-CO-C₂₋₈ 烯基、含取代基的 -CO-C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、含取代基的 C₃₋₁₀ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₁₀ 杂环基或取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基；

R_{16} 任意地选自 C_{1-8} 烷基、含取代基的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、含取代基的 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、含取代基的 C_{2-8} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、含取代基的 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、含取代基的 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、含取代基的 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 杂环基、含取代基的 C_{3-10} 杂环基或 $-NR_{11}R_{12}$;

- 5 R_{17} 选自氧基、 C_{1-8} 烷基、含取代基的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、含取代基的 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、含取代基的 C_{2-8} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、含取代基的 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、含取代基的 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、含取代基的 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 杂环基、含取代基的 C_{3-10} 杂环基或 R_{17} 为 C_{3-10} 环烷基与所连接的 C 原子一起形成螺环;

m 为 0 或 1;

- 10 n 为 0、1 或 2;

当 A 为含有 2 个或 3 个 N 原子的五元杂芳环时, R_2 为乙烯酰胺基取代的六元含氧杂环或, 所述乙烯酰胺基取代的六元含氧杂环可以任选地被 0-1 个 R_{13} 取代;

当 T 为 CR_{17} 且 R_{17} 为氧基时, A 不为五元含 N 杂芳环。

关于式 (I) 所示化合物, 本发明进一步提供了一些优选的技术方案:

- 15 一些实施方式中, 式 (I) 中的 L、Q 和 T 选自以下的组:

(i) L 为 C, Q 为 N, T 为 CH_2 ;

(ii) L 为 C, Q 为 N, T 为 C;

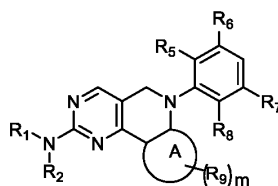
(iii) L 为 C, Q 为 C, T 为 N;

(iv) L 为 C, Q 为 N, T 为 CH;

- 20 (v) L 为 N, Q 为 N, T 为 CH_2 ; 或

(vi) L 为 C, Q 为 CH, T 为 O。

一些实施方式中, 式 (I) 化合物即为式 (II) 化合物;

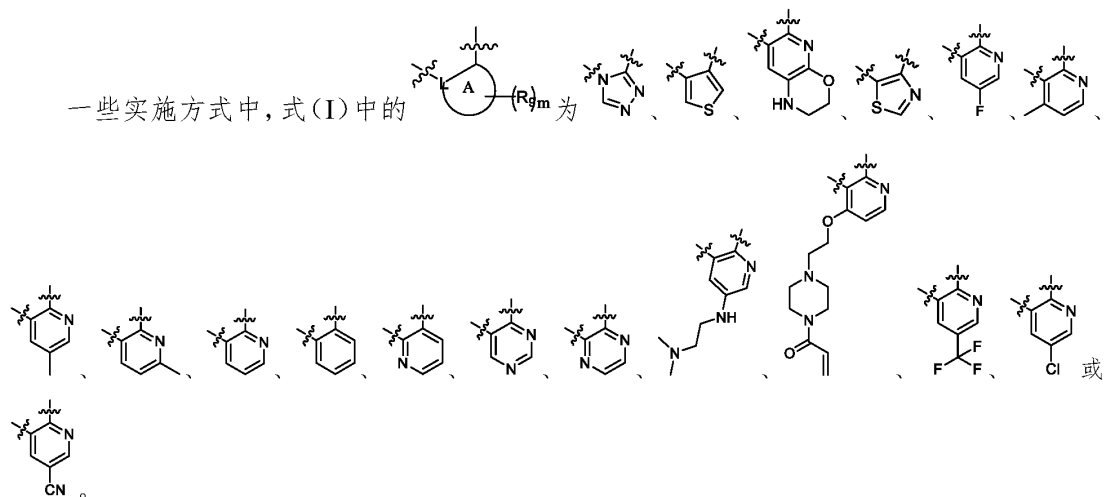


式 (II)

- 25 其中, R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 m 的定义与式 (I) 相同。

一些实施方式中, 式(I)中的A为苯基、C₅₋₆杂芳基或C₁₀杂环基, 所述C₅₋₆杂芳基任意地含有1、2或3个N原子或S原子, 所述C₁₀杂环基为并环结构且含有2个N原子和1个O原子。

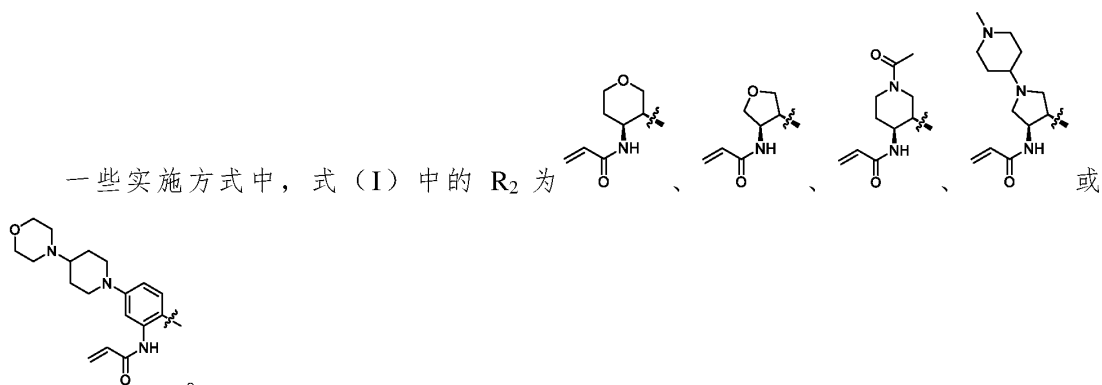
- 一些实施方式中, 式(I)中的R₉选自H、卤素、氰基、C₁₋₆烷基、卤素取代基C₁₋₆烷基、
5 烷基、-(CH₂)_nNR₁₁R₁₂取代的氨基、含取代基的C₆杂环基取代的C₁₋₆烷氧基, 其中R₁₁和R₁₂任意地选自C₁₋₆烷基。



- 10 一些实施方式中, 式(I)中的R₁为氢, R₂选自C₅₋₆环烷基、含取代基的C₅₋₆环烷基、C₅₋₇杂环基、含取代基的C₅₋₇杂环基或苯基, 其中所述C₅₋₇杂环基任意地含有1或2个选自N或O的杂原子。

- 一些实施方式中, 式(I)中的R₂被1或2个R₁₃取代, R₁₃选自C₅₋₆杂环基、含取代基的C₅₋₆杂环基、-NR₁₄R₁₅或-CO-R₁₆, R₁₄为氢, R₁₅为-CO-C₂₋₄烯基, R₁₆为C₁₋₃烷基或
15 含取代基的C₁₋₃烷基。

一些实施方式中, 式(I)中的R₁₃被0-1个R₁₈取代, R₁₈选自C₁₋₆烷基、C₅₋₆杂环基或含取代基的C₅₋₆杂环基, 所述C₅₋₆杂环含有1或2个N原子或O原子。



一些实施方式中，式 (I) 中的 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 分别独立地选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷氧基或含取代基的 C_{1-3} 烷氧基。

5 一些实施方式中，式 (I) 中的 R_5 和 R_8 选自以下的组：

- (i) R_5 和 R_8 均为氯；
- (ii) R_5 和 R_8 均为氢；
- (iii) R_5 为氢， R_8 为氯；或
- (iv) R_5 为氯， R_8 为氢。

10 一些实施方式中，式 (I) 中的 R_6 和 R_7 选自以下的组：

- (i) R_6 和 R_7 均为甲氧基；
- (ii) R_6 为甲氧基、 R_7 为 H；或
- (iii) R_6 为 H、 R_7 为甲氧基。

一些实施方式中，式 (I) 中的 m 为 0 或 1。

15 一些实施方式中，式 (I) 中的 n 为 2。

本发明进一步提供了一种化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物选自：

(1) N -(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- c][1,8]萘啶-2-基)氨基)-5-(4-吗啉基哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；

20 (2) N -((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- c][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺；

(3) N -((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-氧代-5,6-二氢嘧啶并[5,4- c][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺；

(4) N -((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4- c][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺；

(5) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*e*][1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]嘧啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(6) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*]喹啉-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

5 (7) *N*-((3*R*,4*S*)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺;

(8) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,5]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(9) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢吡啶并[2,3-*d*:4,5-*d'*]二嘧啶
10 -2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(10) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢吡嗪并[2',3':5,6]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(11) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-氟-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

15 (12) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-10-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(13) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(14) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶
20 -2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(15) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(16) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-三氟甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

25 (17) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6'-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-6'*H*-螺[环丙烷-1,5'-嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶]-2'-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(18) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)嘧啶并[4,5-*f*][1,7]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(19) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-甲基-5,6-二氢噻吩并[3',4':5,6]
30 吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(20) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-6*H*-吡啶并[3',2':4,5]吡喃并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(21) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2-氯-5-甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

5 (22) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-6,9,10,11-四氢-5*H*-[1,4]恶嗪并[2,3-*b*]嘧啶并[4,5-*f*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(23) *N*-((3*R*,4*S*)-4-((10-(2-(4-丙烯酰哌嗪-1-基)乙氧基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺;

(24) *N*-((3*R*,4*S*)-1-乙酰基-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)哌啶-4-基)丙烯酰胺;

(25) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((4-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-甲基-4,5-二氢噻唑并[5',4':5,6]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-8-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(26) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

15 (27) *N*-((3*S*,4*R*)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)吡咯烷-3-基)丙烯酰胺;

(28) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((9-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(29) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((9-氰基-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(30) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2-氯-5-甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(31) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2-氯-3-甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

25 (32) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3-甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(33) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4',3',1,6]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺; 或

(34) *N*-(3-((9-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-氧代-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺。

30

本发明还提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含有效治疗剂量的本发明的至少任意一种结构式 (I) 所示化合物和至少一种药学上可接受的辅料。

本发明进一步提供了一种药物组合物，所述药物组合物中结构式 (I) 所示化合物与所述辅料的重量比为0.0001-10。

5 本发明提供了结构式 (I) 所示化合物或药物组合物在制备药物中的应用。

本发明进一步提供了所述应用的优选技术方案：

作为优选，所述应用为治疗、预防、延迟或阻止癌症或癌症转移的发生或进展。

作为优选，所述应用为制备治疗由 **FGFR4** 介导的疾病的药物中的应用。

作为优选，所述的疾病是癌症。

10 作为优选，所述的癌症选自乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞癌、头颈部肿瘤、肝胆管细胞癌、骨髓增生异常综合征、恶性胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、许旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。

15 作为优选，所述应用为用作 **FGFR4** 抑制剂。

本发明还提供了一种在治疗对象上施用治疗有效量的至少任意一种结构式 (I) 所示化合物或药物组合物治疗和/或预防由 **FGFR4** 介导的疾病的方法。

作为优选，在上述方法中，所述 **FGFR4** 介导的疾病是癌症。

20 作为优选，在上述方法中，所述的癌症选自乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞癌、头颈部肿瘤、肝胆管细胞癌、骨髓增生异常综合征、恶性胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、许旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。

25 本发明还提供了一种治疗癌症的方法，包括向治疗对象施用治疗有效量的至少任意一种结构式 (I) 所示化合物或药物组合物，所述癌症是乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞癌、头颈部肿瘤、肝胆管细胞癌、骨髓增生异常综合征、恶性胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、许旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。

30 作为优选，在上述方法中，所述的治疗对象为人类。

除非另有说明，本发明所用术语含义如下：

术语“烷基”包括直链、支链或环状的饱和烷基。例如，烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、环戊基、n-己基、2-己基、2-甲基戊基及环己基等类似基团。类似的，“C₁₋₈烷基”中的“C₁₋₈”是指包含有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子的直链、支链或环状形式排列的基团。

“烯基”和“炔基”包括直链、支链或环状的烯基和炔基。同样地，“C₂₋₈烯基”和“C₂₋₈炔基”是指含有2、3、4、5、6、7或8个碳原子以直链、支链或环状形式排列的烯基或炔基。

术语“烷氧基”是指前述的直链、支链或环状烷基的氧醚形式。

10 术语“芳基”是指未取代或取代的包括碳原子的单环或多环芳香基团。优选为6到10元的单环或双环芳香基团。优选为苯基、萘基。最优选为苯基。

术语“杂芳基”是指，从一个母体杂芳环系统的一个碳原子上移走一个氢原子所形成的单价的杂原子基团。杂芳基包括：5-到7-元芳香、单环，包括至少一个选自N、O或S的杂原子，例如，1到4个杂原子，或优选为1到3个杂原子，环上的其他原子为碳；多杂芳基环包括至少一个选自N、O或S的杂原子，例如，1到4个杂原子，或优选为1到3个杂原子，环上的其他原子为碳，且其中至少一个杂原子在芳环上。特别优选的杂芳基基团是C₃₋₁₀的杂芳基，包括但不限于，吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡喃基、吡唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、噻唑基、恶唑基、异恶唑基、三氮唑基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三氮唑基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基等类似基团。

但是，在任何情况下，杂芳基和芳基都不会彼此交叉或相互包含。因此，根据以上定义，如果至少一个全碳芳香环与一个杂环基相稠合，得到的是杂芳基，而不是芳基。

“环烷基”指饱和的或不饱和的但不具有芳香性的环状基团。根据其饱和度的特殊水平，分别采用术语“环烷基”、“环烯基”或“环炔基”。有代表性的环烷基基团包括但不限于，环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷或环己烯等类似基团。具体的，环烷基基团可以是C₃₋₁₀的环烷基，如：C₃₋₆环烷基。

“杂环基”是指饱和的或不饱和的但不具有芳香性的环状基团，而且其中一个或多个碳原子（以及所连接的氢原子）可分别被相同的或不不同的杂原子和相应所连接的氢原子所取代。有代表性的取代碳原子的杂原子包括但不限于N、P、O、S和Si。当需要描述特定的饱和度时，分别采用术语“杂环烷基”或“杂环烯基”。具有代表性的杂环基基团包括但不

限于环氧化合物、咪唑烷、吗啉、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃或四氢吡喃等类似基团。含取代基的杂环基也包含被至少一个含氧的(=O)或氧化物(-O-)取代基取代的环系统,如:哌啶-氮-氧化物、吗啉基-氮-氧化物、1-氧代-1-硫吗啉基和1-二氧-1-硫吗啉基。

- 5 但是,在任何情况下,杂环烷基和环烷基都不会彼此交叉或相互包含。因此,根据上述定义,如果至少一个全碳环与一个杂环烷基稠合形成一个二-、多-或螺-环,将仍然定义为杂环烷基。

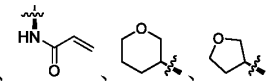
另外,如果一个杂芳基与一个杂环基稠合形成一个二-、多-或螺-环,将定义为杂环基而不是杂芳基。

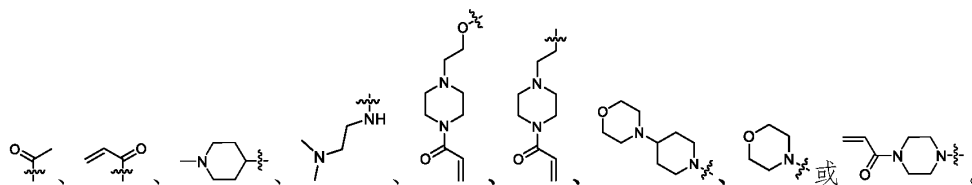
- 10 “卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。优选的卤素是指氟、氯和溴。

“卤代基”是指氟代、氯代、溴代或碘代基团。优选的卤代基是指氟代和氯代。

“取代”是指一个基团中的一个或多个氢原子分别被相同的或不同的取代基所取代。具有代表性的取代基包括但不限于卤素、氨基、羟基、氧代基、羰基、氰基、烷基、卤素取代的烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、烷基酰基、烷基哌啶基、烷基吗啉

- 15 基、烷基酰胺基、烯基酰胺基、吗啉基。在一些实施例中,取代基包括但不限于F、Cl、

CN、氨基、羟基、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、二甲氨基、



- 20 无论何时,术语“烷基”或“芳基”或者其前缀词根出现在取代基名称中(如芳烷基,或二烷基氨基),均应按前述的“烷基”和“芳基”定义对取代基进行限定性解释。碳原子的指定数量(如C₁₋₆)将独立的表示在一个烷基部分或在一个更大的取代基中的烷基部分(其中烷基作为前缀词根)中的碳原子的数量。

本发明所述“化合物”包括式(I)所示的化合物,及其所有药学上可接受的形式。这些药学上可接受的形式包括盐、溶剂化物、非共价复合物、螯合物或其前体药物、或上述所有形式的任意混合物。

- 25 所述“药学上可接受的”是指公知的用于动物的,特别是可用于人体的。

本发明中术语“组合物”包括含有特定数量的特定组分的产品，也包括任何由特定数量的特定组分直接或间接得到的产品。因此，包括本发明中的化合物作为活性组分的药物组合物和制备该化合物的方法都是本发明的内容。

“治疗有效量”是指一个化合物施用于治疗主体时治疗并且预防和/或抑制一种疾病、病情、症状、适应症和/或不适的至少一种临床症状时，足以这种疾病、病情、症状、适应症或不适的治疗产生一定效果的剂量。具体的“有效治疗剂量”可以根据化合物，给药途径、患者年龄、患者体重，所治疗的疾病或不适的类型、症状和严重程度等的不同而变化。在任意可能的情况下，一个合适的剂量对那些在本领域的专业人员可以是显而易见的，也可以是用常规实验方法确定的。

10 本发明提供的化合物可以以“药学上可接受的盐”的形式存在。药物应用方面，本发明提供的化合物的盐是指无毒的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的形式包括药学上可接受的酸/阴离子或碱/阳离子盐。药学上可接受的酸/阴离子盐一般以碱性氮与无机酸或有机酸质子化的形式存在。典型的有机或无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、 α -酮戊二酸、马尿酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、羟乙基磺酸、苯磺酸、草酸、扑酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己胺磺酸、水杨酸、糖精酸或三氟乙酸。药学上可接受的碱/阳离子盐，包括但不限于，铝盐、钙盐、氯普鲁卡因盐、胆碱、二乙醇胺盐、乙二胺盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。

20 本发明化合物的药物前体包含在本发明的保护范围内。通常，所述药物前体是很容易在体内转化成所需要的化合物的功能性衍生物。因此，本发明提供的治疗方法涉及的术语“给药”包括施用本发明公开的化合物，或虽未明确公开但对主体给药后能够在体内转化为本发明公开的化合物治疗所述的各种疾病。有关选择和制备合适药物前体衍生物的常规方法，已记载在例如《药物前体设计》（Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985）这类书中。

25 显然的，一个分子中任何取代基或特定位置的变量的定义，与其他分子中的任何取代基或特定位置的变量的定义是无关的。很容易理解，本发明中的化合物可以根据本学科现有技术选择合适的取代基或取代形式，以提供化学上稳定且容易用本学科现有技术或本发明中所述的方法进行制备合成。

当式 (I) 所示化合物及其药学上可接受的盐为溶剂化物或多晶型的形式时, 本发明包括任何可能的溶剂化物和多晶型。形成溶剂化物的溶剂类型没有特别的限定, 只要该溶剂是药理学上可以接受的。例如, 水、乙醇、丙醇、丙酮等类似的溶剂都可以采用。

术语“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的无毒的碱或酸制备的盐。当本发明提供的化合物是酸时, 可以从药学上可接受的无毒的碱, 包括无机碱和有机碱, 制得其相应的盐。从无机碱衍生的盐包括铝、铵、钙、铜 (ic 和 ous)、铁、亚铁、锂、镁、锰 (ic 和 ous)、钾、钠、锌之类的盐。特别地, 优选铵、钙、镁、钾和钠的盐。能够衍生成药

5 学上可接受的盐的无毒有机碱包括伯胺、仲胺和叔胺, 也包括环胺及含有取代基的胺, 如天然存在的和合成的含取代基的胺。能够成盐的其他药学上可接受的无毒有机碱, 包括离子交换树脂以及精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N',N'-二苄乙烯二胺、二乙胺、2-二氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸, 甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺

10 树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

当本发明提供的化合物是碱时, 可以从药学上可接受的无毒的酸, 包括无机酸和有机酸, 制得其相应的盐。这样的酸包括, 如, 醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、羟乙基磺酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、 α -酮戊二酸、马尿酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。较优地, 苹果酸、柠檬酸、氢溴酸、盐酸、甲磺酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。更优地, 磷酸、盐酸和苹果酸。由于式 (I) 或式 (II) 所

15 示化合物将作为药物应用, 所以优选使用基本上纯的形式, 例如, 至少 60% 纯度, 更适当至少 75% 的纯度, 特别适当至少 98% 的纯度 (% 是重量比)。

20

本发明提供的药物组合物包括作为活性组分的式 (I) 所示化合物 (或其药学上可接受的盐), 一种药学上可接受的赋形剂及其他可选的治疗组分或辅料。尽管任何给定的情况下, 最适合的活性组分给药方式取决于接受给药的特定的主体、主体性质和病情严重程度,

25 但是本发明的药物组合物包括适于口腔、直肠、局部和肠外 (包括皮下给药、肌肉注射、静脉给药) 给药的药物组合物。本发明的药物组合物可以方便地以本领域公知的单位剂型存在和药学领域公知的任何制备方法制备。

实际上, 根据常规的药物混合技术, 本发明式 (I) 所示化合物, 或药物前体, 或代谢物, 或药学上可接受的盐, 可以合并用药作为活性组分, 与药物载体混合成药物组合物。

30 所述药物载体可以采取各种各样的形式, 取决于想采用的给药方式, 例如, 口服或注射 (包

括静脉注射)。因此,本发明的药物组合物可以采用适于口服给药的独立单位的形式,如包含预先确定剂量的活性组分的胶囊剂,扁囊剂或片剂。进一步地,本发明的药物组合物可采用粉末、颗粒、溶液、水性悬浮液、非水液体、水包油型乳液,或油包水型乳液形式。另外,除了上述提到的常见的剂型,式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,也可以通过控释的方式和/或输送装置给药。本发明的药物组合物可以采用任何制药学上的方法制备。一般情况下,这种方法包括使活性组分和构成一个或多个必要组分的载体缔合的步骤。一般情况下,所述药物组合物经由活性组分与液体载体或精细分割的固体载体或两者的混合物经过均匀的的密切混合制得。另外,该产品可以方便地制备成所需要的外观。

因此,本发明的药物组合物包括药学上可接受的载体和式(I)所示化合物,或其药学上可接受的盐。式(I)所示化合物,或其药学上可接受的盐,与其他一种或多种具有治疗活性联合用药的化合物的也包括在本发明的药物组合物中。

本发明采用的药物载体可以是,例如,固体载体、液体载体或气体载体。固体载体的例子,包括,乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸、甘露醇、山梨醇、微晶纤维素、无机盐类、淀粉、预胶化淀粉、糖粉、糊精等。液体载体的例子包括,糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的例子包括二氧化碳和氮气。制备药物口服制剂时,可以使用任何方便的制药学上的介质。例如,水、乙二醇、油类、醇类、增味剂、防腐剂、着色剂等可用于口服的液体制剂如悬浮剂、酏剂和溶液剂;而载体,如淀粉类、糖类、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可用于口服的固体制剂如散剂、胶囊剂和片剂。考虑到易于施用,口服制剂首选片剂和胶囊。可选地,片剂包衣可使用标准的水制剂或非水制剂技术。

含有本发明化合物或药物组合物的片剂可通过,可选地,可以与一种或多种辅助组分或辅药一起混合、压制或成型制备。活性组分以可以自由流动的形式如粉末或颗粒,与润滑剂、惰性稀释剂、表面活性或分散剂混合,在适当的机器中,通过压制可以制得压制片剂。用一种惰性液体稀释剂浸湿粉末状的化合物或药物组合物,然后在适当的机器中,通过成型可以制得模制片。较优地,每个片剂含有大约 0.01mg 到 5g 的活性组分,每个扁囊剂或胶囊剂含有大约 0.1mg 到 0.5g 的活性组分。例如,拟用于人类口服给药的剂型包含约 0.1mg 到约 0.5g 的活性组分,与合适且方便计量的辅助材料复合,该辅助材料约占药物组合物总量的 5%至 99.99%。单位剂型一般包含约 0.1mg 到约 0.5g 的有效组分,典型的是 0.1mg、0.2mg、0.5mg、1mg、2mg、2.5mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg。

本发明提供的适用于胃肠外给药的药物组合物可将活性组分加入水中制备成水溶液或悬浮液。可以包含适当的表面活性剂如十二烷基硫酸钠、聚山梨酯-80（吐温-80）、聚氧乙烯氢化蓖麻油、泊洛沙姆。在甘油、液态聚乙二醇，及其在油中的混合物，也可以制得分散体系。进一步地，防腐剂也可以，包含在本发明的药物组合物中用于防止有害的微生物生长。

5 本发明提供适用于注射使用的药物组合物，包括无菌水溶液或分散体系。进一步地，上述药物组合物可以制备成可用于即时配制无菌注射液的无菌粉末的形式。无论如何，最终的注射形式必须是无菌的，且为了易于注射，必须是易于流动的。此外，所述药物组合物在制备和储存过程中必须稳定。因此，优选抗微生物如细菌和真菌的污染的保存。载体

10 可以是溶剂或分散介质，例如，水、乙醇、多元醇（如甘油、丙二醇、液态聚乙二醇）、植物油，及其适当的混合物。

本发明提供的药物组合物，可以是适于局部用药的形式，例如，气溶胶、乳剂、软膏、洗液、撒粉，或其他类似的剂型。进一步地，本发明提供的药物组合物可以采用适于经皮给药装置使用的形式。利用本发明式（I）所示化合物，或其药学上可接受的盐，通过常规

15 的加工方法，可以制备这些制剂。作为一个例子，乳剂或软膏剂的制备是通过在上述化合物中加入亲水性材料和水（二者总量约为化合物的 5wt%到 50wt%），制得具有预期一致性的乳剂或软膏。

本发明提供的药物组合物，可以制成以固体为载体、适用于直肠给药的形式。混合物形成单位剂量的栓剂是最优选的剂型。适当的辅料包括本领域常用的可可脂和其他材料。

20 栓剂可以方便地制备，首先药物组合物与软化或熔化的辅料混合，然后冷却和模具成型而制得。

除了上述提到的载体组分外，上述药制剂还可以包括，适当的，一种或多种附加的辅料组分，如稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂（包括抗氧化剂）等。进一步地，其他的辅药还可以包括调节药物与血液等渗透压的渗透剂。

25 包含有式（I）所示化合物，或其药学上可接受的盐的药物组合物，也可以制备成粉剂或浓缩液的形式。

具体实施方式

为使上述内容更清楚、明确，本发明将用以下实施例来进一步阐述本发明的技术方案。以下实施例仅用于说明本发明的具体实施方式，以使本领域的技术人员能够理解本发明，

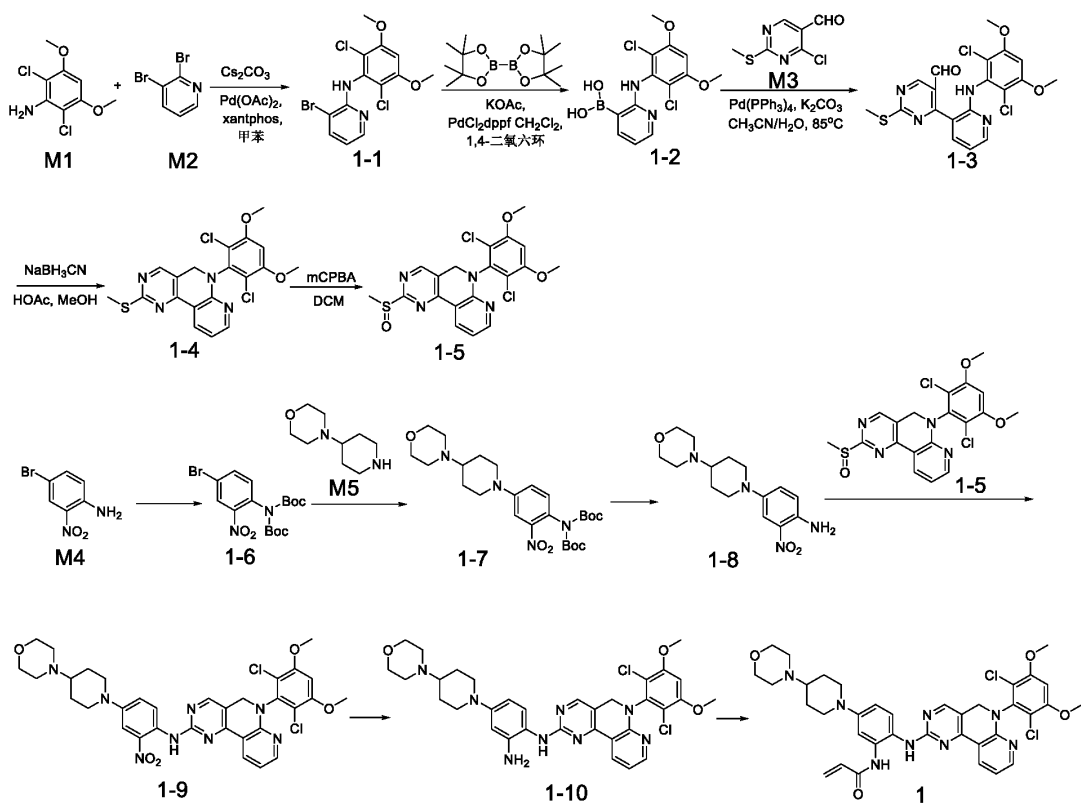
但不用于限制本发明的保护范围。本发明的具体实施方式中，未作特别说明的技术手段或方法等为本领域的常规技术手段或方法等。

除非另有说明，本发明所有的一部分和百分比均按重量计算，所有温度均指摄氏度。

实施例中使用了下列缩略语：

- 5 ATP: 腺嘌呤核苷三磷酸; Pd₂dba₃: 三(二亚苺基丙酮)二钯;
 (Boc)₂O: 二碳酸二叔丁酯;
 DCM: 二氯甲烷;
 DIPEA: *N,N*-二异丙基乙胺;
 DMAP: 4-二甲氨基吡啶;
- 10 DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺;
 DMSO: 二甲基亚砷;
 EA: 乙酸乙酯;
 HCOOEt: 甲酸乙酯;
 HOAc: 醋酸;
- 15 KOAc: 醋酸钾;
 LCMS 或 LC-MS: 液相色谱质谱联用;
 m-CPBA 或 *m*CPBA: 间氯过氧苯甲酸;
 MeMgBr: 甲基溴化镁;
 MeOH: 甲醇;
- 20 PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂: [1,1'-双(二苺基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物;
 Pd(OAc)₂: 乙酸钯(II);
 Pd(PPh₃)₄: 四(三苺基膦)钯;
 rt、r.t.或 RT: 室温;
 h, hr or hrs: 小时;
- 25 TEA: 三乙胺;
 THF: 四氢呋喃;
 TLC: 薄层色谱;
 Xant-phos: 4,5-双二苺基膦-9,9-二甲基氧杂蒽。

实施例 1: 化合物 *N*-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苺基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)-5-(4-吗啶基嘧啶-1-基)苺基)丙烯酰胺的制备



步骤 1: 化合物 1-1 的制备

将 0.85g M1、0.91g M2、2.49g Cs_2CO_3 、0.09g $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、0.44g Xant-phos 溶于 40mL 甲苯中，氮气保护下 115℃ 下反应 5hrs。LCMS 检测反应完全。减压浓缩，残余物用水溶解，DCM 萃取，有机层依次用水、饱和食盐水洗涤，浓缩，残余物用柱层析分离纯化，洗脱剂为正己烷：二氯甲烷=1:5，得到 1.28g 化合物 1-1，黄色固体。

LC-MS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 376.9。

步骤 2: 化合物 1-2 的制备

将 1.25g 1-1、0.91g 联硼酸频哪醇酯、1.20g KOAc 和 0.14g $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶于 40mL 1,4-二氧六环中，氮气保护下 100℃ 下反应 15hrs。LCMS 检测反应完全。减压浓缩，残余物用水溶解，EA 萃取，有机层依次用水、饱和食盐水洗涤，浓缩，残余物用柱层析分离纯化，洗脱剂为二氯甲烷：甲醇=30:1，得到 1.07g 化合物 1-2，咖啡色固体。

LC-MS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 343.0。

步骤 3: 化合物 1-3 的制备

将 1.03g 1-2、0.57g M3、0.83g K_2CO_3 和 0.35g $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 溶于 35mL 乙腈/15mL 水中，氮气保护下 85℃ 下反应 4.5hrs。LCMS 检测反应完全。减压浓缩，残余物用水溶解，DCM

萃取，有机层依次用水、饱和食盐水洗涤，浓缩，残余物用柱层析分离纯化，洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=200:1，得到 0.93g 化合物 1-3，黄色固体。

LC-MS $[M+H]^+$ 451.0。

步骤 4: 化合物 1-4 的制备

- 5 将 0.92g 1-3、0.19g 冰醋酸和 0.20g 氰基硼氢化钠溶于 25mL 甲醇中，氮气保护下室温反应 14hrs。LCMS 检测基本反应完全。减压浓缩，残余物用水、饱和 Na_2CO_3 水溶液和 DCM 溶解，DCM 萃取水层两次，合并有机层，依次用水、饱和食盐水洗涤，浓缩，残余物用柱层析分离纯化，洗脱剂为 DCM:CH₃OH=100: 1，得到 0.39g 化合物 1-4，黄色固体。

LC-MS $[M+H]^+$ 434.9。

10 步骤 5: 化合物 1-5 的制备

将 0.35g 1-4 溶于 25mL DCM 中，冰水浴条件下缓缓加入 0.36g mCPBA(含量 85%)，加毕，自然升至室温反应 7hrs。LCMS 检测反应完全。反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次，合并有机层，用水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥 1h，过滤，减压浓缩，得到 0.39g 化合物 1-5，橙黄色固体。

- 15 LC-MS $[M+H]^+$ 451.0。

步骤 6: 化合物 1-6 的制备

- 将 10.85g M4、1.22g DMAP、17.4mL 三乙胺溶于 250mL 四氢呋喃中搅拌下缓缓滴加 40mL 四氢呋喃溶解的 24.01g (Boc)₂O，加毕，N₂ 保护下升温至回流反应 16hrs。TLC 检测反应几乎完全。减压浓缩，残余物用水溶解，DCM 萃取，有机层依次用水、饱和食盐水洗涤，浓缩，残余物用柱层析分离纯化，洗脱剂为正己烷:乙酸乙酯=5:1，得到 20.18g 化合物 1-6，黄色固体。

LC-MS $[M+H]^+$ 417.1。

步骤 7: 化合物 1-7 的制备

- 25 将 3.02g 1-6、1.13g M5、5.36g Cs₂CO₃、0.60g Pd₂dba₃、0.76g Xant-phos 溶于 50mL 甲苯中，氮气保护下 110℃下反应 14hrs。LCMS 检测反应几乎完全。减压浓缩，残余物用自来水溶解，DCM 萃取，有机层依次用水、饱和食盐水洗涤，浓缩，残余物用柱层析分离纯化，洗脱剂为 DCM:MeOH=40:1，得到 2.20g 化合物 1-7，红棕色粘稠物。

LC-MS $[M+H]^+$ 507.1。

步骤 8: 化合物 1-8 的制备

2.20g 1-7 溶于 30mLDCM 中, 缓缓滴加 20mL 三氟乙酸, 室温反应 2hrs。减压浓缩, 残余物用饱和 Na_2CO_3 水溶液调 pH 至 8~9, DCM 萃取, 水洗、饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥 1h, 过滤, 减压浓缩, 得到 1.20g 粗品, 红棕色固体, 不必纯化直接用于下一步反应。

5 LC-MS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 307.1。

步骤 9: 化合物 1-9 的制备

将 307mg 1-8、451mg 1-5 用 10mL 无水 DMF 溶解, -10°C 条件下缓缓加入 169mg 叔丁醇钾, 加毕后自然升温反应 2hrs。LCMS 检测基本反应完全。反应液中加入水淬灭, EA 萃取, 有机层依次用水、饱和食盐水洗涤, 浓缩, 残余物用柱层析分离纯化, 洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇=40:1, 得到 200mg 化合物 1-9, 黄色固体。

10 氯甲烷: 甲醇=40:1, 得到 200mg 化合物 1-9, 黄色固体。

LC-MS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 693.1。

步骤 10: 化合物 1-10 的制备

将 0.20g 1-9、0.13g 还原铁粉、0.13g 氯化铵溶于 30mL 乙醇和 6mL 水中, 氮气保护下回流反应 3hrs。LCMS 检测反应几乎完全。反应液趁热过滤, 滤液减压浓缩, 残余物直接

15 接用柱层析分离纯化, 洗脱剂为 DCM:MeOH=9:1, 得到 0.16g 化合物 1-10, 橙黄色固体。

LC-MS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 663.1。

步骤 11: 化合物 1 的制备

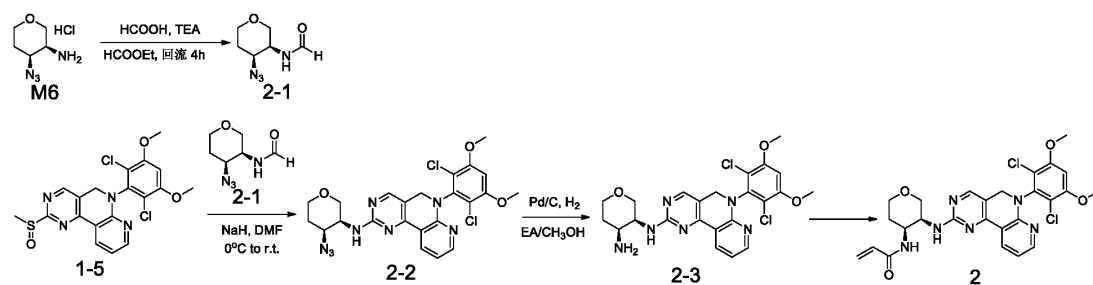
100mg 1-10 用 8mL DCM 溶解, 加入 0.1mL 三乙胺, -10°C 时, 缓缓滴加 46mg 丙烯酰氯, 此温度下反应 1h。LCMS 监测反应几乎完全, 饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭, DCM 层依次用水、饱和食盐水洗涤, 减压浓缩, 残余物用制备板分离纯化, 展开剂为 DCM/MeOH=10:1, 得到 43mg 化合物 1, 橙黄色固体。

20 次用水、饱和食盐水洗涤, 减压浓缩, 残余物用制备板分离纯化, 展开剂为

DCM/MeOH=10:1, 得到 43mg 化合物 1, 橙黄色固体。

LC-MS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 717.2。

实施例 2: 化合物 *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺的制备



步骤 1: 化合物 2-1 的制备

将 3.57g M6、6.2mL TEA 和 2.09g 甲酸(含量 88%)溶于 100mL 甲酸乙酯中，升温回流反应 4hrs。TLC 检测反应完全。减压浓缩，残余物用乙酸乙酯溶解，有机层依次用少量水、饱和食盐水洗涤，浓缩，得到 3.49g 化合物 2-1，类白色固体。不必纯化直接用于下一步。

5 步骤 2: 化合物 2-2 的制备

将 90mg 2-1 溶于 2mL 无水 DMF 中，冰盐浴条件下缓缓加入 42mg NaH(含量 60%)，此温度下反应 40mins，加入 239mg 化合物 1-5，加毕，转移至室温下反应 40mins。LCMS 检测基本反应完全。反应液中加入水淬灭，DCM 萃取，有机层依次用水、饱和食盐水洗涤，浓缩，残余物用柱层析分离纯化，洗脱剂为 DCM:CH₃OH=40:1，得到 139mg 化合物 2-2，橙黄色粘稠物。

LC-MS [M+H⁺] 529.1。

步骤 3: 化合物 2-3 的制备

135mg 2-2 和 50mg 10% Pd/C 溶于 15mL/10mL 的 EA/CH₃OH 混合溶剂中，H₂ 下，加热至 30℃下反应 2hrs。过滤，减压浓缩，得到 132mg 2-3 粗品，橙黄色粘稠物，不必纯化直接用于下一步反应。

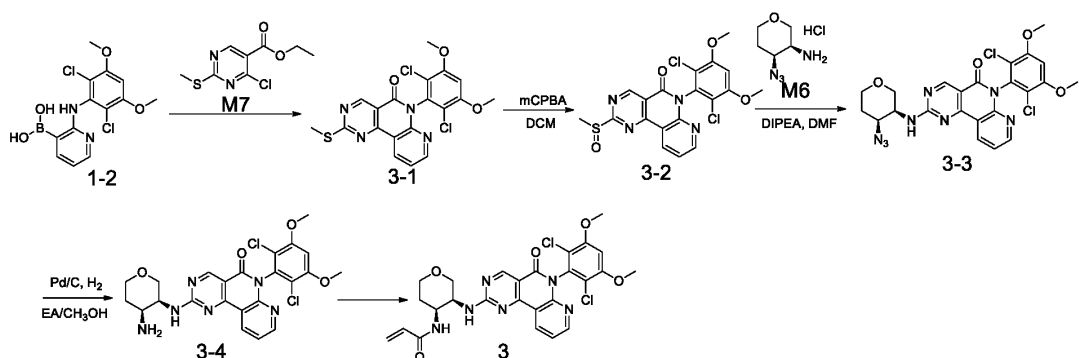
LC-MS [M+H⁺] 503.1。

步骤 4: 化合物 2 的制备

130mg 2-3 用 8mL DCM 溶解，加入 0.12mL 三乙胺，-20℃时，缓缓滴加 23mg 丙烯酰氯，此温度下反应 1h。LCMS 检测反应完全，饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭，DCM 层依次用水、饱和食盐水洗涤，减压浓缩，残余物用厚制备板分离纯化，展开剂为 DCM/MeOH=40:1，得到 41mg 化合物 2，淡黄色固体。

LC-MS [M+H⁺] 557.1。

实施例 3: 化合物 *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-氧代-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺的制备



步骤 1: 化合物 3-1 的制备

采用类似于实施例 1 的步骤 3 方法, 原料 4-氯-2-甲硫基嘧啶-5-甲酸乙酯(M7)替换 M3, 制备化合物 3-1。

5 LC-MS $[M+H]^+$ 449.0。

步骤 2: 化合物 3-2 的制备

采用类似于实施例 1 的步骤 5 方法, 制备化合物 3-2。

LC-MS $[M+H]^+$ 464.9。

步骤 3: 化合物 3-3 的制备

10 780mg 3-2、300mg M6、1.26mL DIPEA 和 8mL DMF 依次加入封管中, 80℃下反应 2hrs。加水淬灭, EA 萃取, 饱和食盐水洗涤 4 次, 浓缩, 柱层析分离纯化, 洗脱剂为 DCM/MeOH=100:1, 得到 722mg 化合物 3-3, 橙黄色固体。

LC-MS $[M+H]^+$ 543.0。

步骤 4: 化合物 3-4 的制备

15 采用类似于实施例 2 的步骤 3 方法, 制备化合物 3-4。

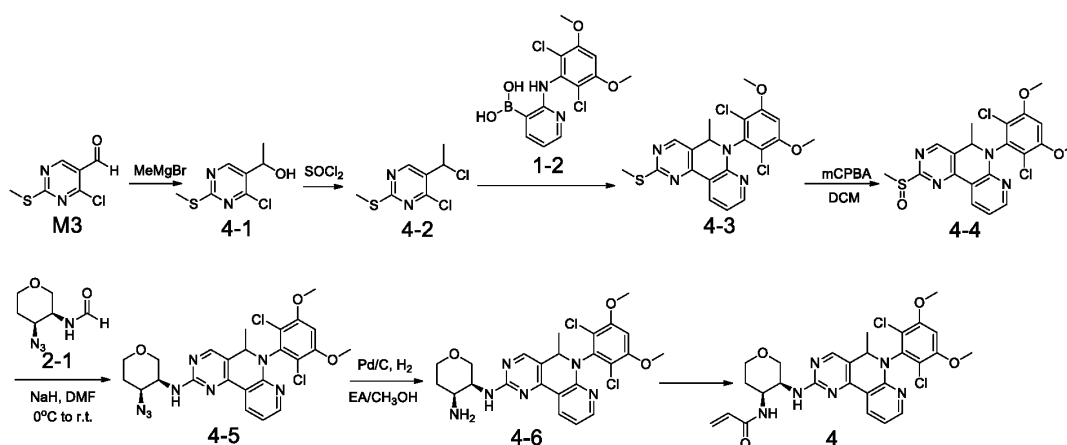
LC-MS $[M+H]^+$ 517.1。

步骤 5: 化合物 3 的制备

采用类似于实施例 2 的步骤 4 方法, 制备化合物 3。

LC-MS $[M+H]^+$ 571.5。

20 **实施例 4: 化合物 *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺的制备**



步骤 1: 化合物 4-1 的制备

将 3.77g M3 溶于 100mL 无水 THF 中，冰水浴 (<5°C) 条件下缓缓加入 1.2 mL 甲基溴化镁溶液(1M in THF)，加毕后，此温度下继续反应 1h。LCMS 检测基本反应完全。反应液中加入氯化铵水溶液淬灭，DCM 萃取，有机层依次用水、饱和食盐水洗涤，浓缩，残余物用柱层析分离纯化，洗脱剂为 DCM:CH₃OH=50:1，得到 3.72g 化合物 4-1，黄色液体。

LC-MS [M+H⁺] 205.4。

步骤 2: 化合物 4-2 的制备

将 2.05g 4-1 溶于 20mL 二氯甲烷中，冰水浴 (<5°C) 条件下缓缓加入 3.63 mL 氯化亚砷，加毕后，此温度下继续反应 2h。LCMS 检测基本反应完全。反应液缓缓倾入 1L 搅拌中的冰水混合物中，二氯甲烷萃取两次，合并有机层，依次用水、饱和食盐水洗涤，浓缩，残余物用柱层析分离纯化，洗脱剂为正己烷:二氯甲烷=3:1，得到 1.62g 化合物 4-2，淡黄色液体。

LC-MS [M+H⁺] 223.3。

步骤 3: 化合物 4-3 的制备

采用类似于实施例 1 的步骤 3 方法，原料 4-2 替换 M3，制备化合物 4-3。

LC-MS [M+H⁺] 449.0。

步骤 4: 化合物 4-4 的制备

采用类似于实施例 1 的步骤 5 方法，制备化合物 4-4。

LC-MS [M+H⁺] 465.0。

步骤 5: 化合物 4-5 的制备

采用类似于实施例 2 的步骤 2 方法，制备化合物 4-5。

LC-MS [M+H⁺] 543.0。

步骤 6：化合物 4-6 的制备

采用类似于实施例 2 的步骤 3 方法制备化合物 4-6。

LC-MS [M+H⁺] 517.1。

5 步骤 7：化合物 4 的制备

采用类似于实施例 2 的步骤 4 方法制备化合物 4。

LC-MS [M+H⁺] 571.1。

经由不同的反应起始原料和合适的试剂，采用与前述实施例类似的方法制备表 1 实施

例化合物，例如化合物 12、13、15、16、28 或 29，可以分别将实施例 1 中的 M2 替换为 、

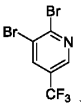
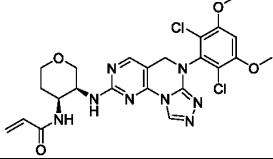
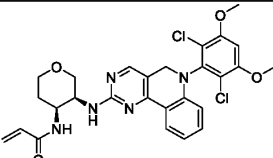
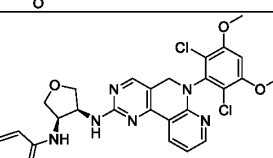
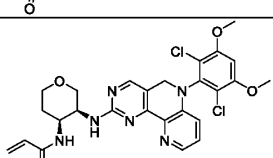
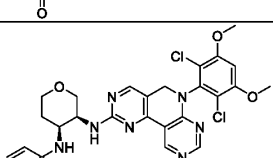
10 、、、 或 ，并参考实施例 2 的制备方法制备而成。

表 1

化合物 编号	化学结构	化学名称	LC-MS [M+H ⁺]
5		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>e</i>][1,2,4]三氮唑并[4,3- <i>a</i>]嘧啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	547.1
6		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>]咪唑-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	556.1
7		<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺	543.7
8		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>][1,5]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	557.1
9		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[2,3- <i>d</i> :4,5- <i>d'</i>]二嘧啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	558.0

10		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢吡啶并[2',3':5,6]吡啶并[4,3- <i>d</i>]啉-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酸酰胺	558.0
11		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-氟-5,6-二氢吡啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酸酰胺	575.7
12		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-10-甲基-5,6-二氢吡啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酸酰胺	571.7
13		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢吡啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酸酰胺	571.7
14		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢吡啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酸酰胺	537.7
15		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-5,6-二氢吡啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酸酰胺	571.7
16		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-三氟甲基-5,6-二氢吡啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酸酰胺	625.6
17		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6'-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-6' <i>H</i> -螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶]-2'-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酸酰胺	583.1
18		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5- <i>f</i> [1,7]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酸酰胺	555.1
19		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-甲基-5,6-二氢噻吩并[3',4':5,6]吡啶并[4,3- <i>d</i>]啉-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酸酰胺	576.2

20		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-6 <i>H</i> -吡啶并[3',2':4,5]吡喃并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	558.1
21		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2-氯-5-甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	493.1
22		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-6,9,10,11-四氢-5 <i>H</i> -[1,4]恶嗪并[2,3- <i>b</i>]嘧啶并[4,5- <i>f</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	614.1
23		<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-((10-(2-(4-丙烯酰哌嗪-1-基)乙氧基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺	725.2
24		<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙酰基-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)哌啶-4-基)丙烯酰胺	598.1
25		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((4-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-甲基-4,5-二氢噻唑并[5',4':5,6]吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-8-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	577.1
26		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	643.2
27		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)吡咯烷-3-基)丙烯酰胺	639.2
28		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((9-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	591.6

29		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((9-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	582.8
30		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2-氯-5-甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	507.2
31		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2-氯-3-甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	507.2
32		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3-甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	541.1
33		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4',3',1,6]吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	543.1
34		<i>N</i> -(3-((9-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-氧代-5,6-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>][1,8]萘啶吡啶-2-基)氨基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)丙烯酰胺	605.9

化合物 13、14、16、28 和 32 的核磁数据如下：

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500MHz) δ(ppm) 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.19 (br, 1H), 6.05-6.01 (m, 1H), 5.49 (br, 1H), 4.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.43 (br, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.91-3.72 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 1H). (化合物 13)；

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ(ppm) 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 16.7, 10.9 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.87 (tt, *J* = 12.3, 6.3 Hz, 1H). (化合物 14)；

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ (ppm) 8.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.17 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.91 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 5.51 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 15.9$ Hz, 2H), 4.49 (br, 1H), 4.30-4.24(m, 2H), 4.01-3.95(m, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.73 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.14-1.96 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H) (化合物 16);

- 5 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ (ppm) 8.27 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.72 (br, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.91 (dd, $J = 16.6$ Hz, 10.5Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.47 (br, 1H), 4.31-4.24(m, 1H), 4.01-3.93(m, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H) (化合物 28);

- 10 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ (ppm) 9.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.22 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 17.0$, 10.4 Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.88-4.72 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.31 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26-1.95(m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H). (化合物 32)。

药理试验

15 实施例A：激酶试验

使用体外激酶检测实验评估本发明的化合物对酪氨酸激酶FGFR4活性的影响。试验中所用的方法是Mobility shift assay法，用于实验的底物是带有荧光标记的多肽，在反应体系中酶的作用下，底物转变为产物，其所带的电荷也发生了相应的变化，该法可利用底物和产物所带电荷的不同，将二者进行分离，并分别进行检测。

20 试验步骤：

(1) 化合物配制：

300 μM 的化合物DMSO溶液在384孔板中稀释成100倍终浓度的DMSO溶液，3倍梯度稀释，使用分液器Echo 550向目的板OptiPlate-384F转移250nL的100倍终浓度的化合物。化合物终浓度为3000nM、1000nM、333.3nM、111.1nM、37.04nM、12.35nM、4.115nM、1.372nM、0.4572nM、0.1524nM，化合物和酶预孵育时间 60mins；

25

(2) 激酶反应：

配制1 $\times$ 激酶缓冲液 (Kinase buffer)，用1 $\times$ 激酶缓冲液配制2.5倍终浓度的激酶溶液，在化合物孔和阳性对照孔分别加10 μL 的2.5倍终浓度的激酶溶液，在阴性对照孔中加10 μL 的1 $\times$ 激酶缓冲液，离心后反应板振荡混匀室温孵育 60mins，用1 $\times$ 激酶缓冲液配制25/15倍

终浓度的腺嘌呤核苷三磷酸（Adenosine Triphosphate, ATP）和激酶底物（Kinase substrate）22的混合溶液，加入15μL的25/15倍终浓度的ATP和底物的混合溶液，起始反应，将384孔板离心振荡混匀后室温孵育30mins，加入30μL终止检测液停止激酶反应，离心振荡混匀后用Caliper EZ Reader 读取转化率；

5 （3） 数据分析：

计算公式：抑制率% = $\frac{\text{Conversion\%}_{\text{max}} - \text{Conversion\%}_{\text{sample}}}{\text{Conversion\%}_{\text{max}} - \text{Conversion\%}_{\text{min}}} * 100$

其中：Conversion%_sample是样品的转化率读数；Conversion%_min是阴性对照孔均值，代表没有酶活孔的转化率读数；Conversion%_max是阳性对照孔比值均值，代表没有化合物抑制孔的转化率读数。

- 10 以浓度的log值作为X轴，百分比抑制率作为Y轴，采用分析软件GraphPad Prism的log(inhibitor) vs. response-Variable slope(four parameters) 拟合量效曲线，从而得到各个化合物对酶活性的IC₅₀值。公式如下：Y=Bottom+(Top-Bottom)/(1+10[^]((LogIC₅₀-X)*HillSlope))
- 部分实施例及BLU554的IC₅₀数据如表2所示。

表2

化合物序号	化合物 IC ₅₀ (nM)	
	FGFR1	FGFR4
化合物 1	∕ ^①	9.4
化合物 2	912	10
化合物 11	1531	1.8
化合物 13	367	1.0
化合物 14	1435	2.6
化合物 15	1001	5.2
化合物 16	166	3.6
化合物 28	741	1.8
BLU554 ^②	1480	13

- 15 注：①“∕”表示未检测；②BLU554 为蓝图药物公司（Blueprint Medicines Corporation）在WO2015061572 中公开的第 40 号化合物。

本发明的化合物对 FGFR4 激酶具有抑制作用，并且化合物对 FGFR4 的抑制作用远强于对 FGFR1 的抑制作用，具有非常好的选择性。

实施例B：细胞增殖试验

- 20 使用体外细胞试验评估本发明的化合物对人肝癌细胞Hep3B细胞增殖的影响。试验中所用的检测方法是CELL TITER-GLO（CTG）发光法，该法可通过对ATP进行定量测定来检测活细胞数目。因为ATP参与生物体内多种酶促反应，是活细胞新陈代谢的一个指标，其含量直接反应了细胞的数量及细胞状态,实验过程中向细胞培养基加入CellTiter-Glo™试

剂，测量发光值，发光值与ATP量成正比，而ATP又和活细胞数正相关，因此可通过检测ATP含量考察细胞活力。

试验步骤：

(1) 细胞铺板：

5 取一瓶对数生长期的 Hep3B 细胞，消化重悬细胞后计数，调整细胞密度后接种到96孔板中，每孔接种180μL（1500个细胞/孔），孔板置于37℃、5%CO₂的培养箱中培养24hrs；

(2) 细胞给药：

溶解在DMSO中的600μM的供试品用DMSO以1:3比例梯度稀释成200倍终浓度的溶
10 液，随后细胞培养液稀释20倍（10×），取20μL化合物溶液加入到含细胞的96孔板中，化合物终浓度从高至低依次为3000nM、1000nM、333.3nM、111.1nM、37.04nM、12.35nM、4.115nM、1.372nM、0.4572nM，孔板放入37℃、5%CO₂培养箱培养96hrs；

(3) CTG检测：

15 孵育96hrs后每孔加入60μL的CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay溶液，轻轻震荡2mins，室温继续孵育10mins，在多功能酶标仪上读取各孔的发光值。

(4) 数据分析：

根据发光值读数计算抑制率，

抑制率%=(空白组值-给药组值)/(空白组值-调零组值)*100

以浓度的log值作为X轴，百分比抑制率作为Y轴，GraphPad Prism的log(inhibitor) vs.

20 response-Variable slope(four parameters)拟合量效曲线，并计算化合物抑制细胞增殖的IC₅₀。

实验数据如表3所示。

表3

化合物序号	化合物对 Hep3B 细胞 IC ₅₀ (nM)
BLU554	62.7
化合物 1	6.9
化合物 3	>3000
化合物 11	10.6
化合物 13	5.1
化合物 14	18.7
化合物 16	14.5
化合物 28	9.9
化合物 33	524.4
化合物 34	1027.0

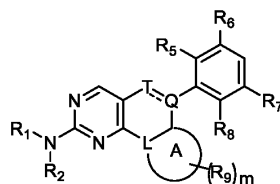
本发明的优选化合物对 Hep3B 细胞的增殖具有良好的抑制作用。

实施例C：异种移植肿瘤模型

- BALB/c nu/nu雌性小鼠右前肩胛处皮下接种 5×10^6 个人肝癌细胞Hep3B，细胞悬浮液与基质胶体积比为1:1 (0.2/mL/只)。待肿瘤平均体积为 158mm^3 时，根据肿瘤大小随机分组，治疗组给予用适当的溶剂制备的待测化合物溶液，溶剂对照组给予空白溶剂。治疗过程中，
- 5 每周测量两次肿瘤体积、末次给药后测定肿瘤重量以确定化合物活性。通过比较治疗组和溶剂对照组的肿瘤体积和重量，计算肿瘤增长抑制率(%, TGI)。体重测量作为毒性的常规测定，与肿瘤体积测量频率相同。在该模型中，实施例13化合物显示出很好的抗肿瘤活性。例如，当剂量为50mg/kg、100mg/kg和200mg/kg (BID $\times$ 14)时，实施例13化合物对Hep3B肿瘤体积增长抑制率分别为73.02%、86.26%和90.26%，对HepB肿瘤重量增长抑制
- 10 率分别为84.76%、92.27%和98.15%，显示实施例13化合物在抑制肿瘤体积和重量方面均表现出剂量依赖效应。实施例16化合物在该模型中也显示出良好的肿瘤活性，当剂量为50mg/kg (BID $\times$ 14)时，其抑制肿瘤体积和重量增长的抑制率分别是78.37%和83.85%。此外，整个实验过程中，给予实施例13和实施例16化合物的动物均未出现明显的体重降低，提示两种化合物在受试剂量条件下耐受良好。
- 15 虽然本发明已通过其实施方式进行了全面的描述，但是值得注意的是，各种变化和修改对于本领域技术人员都是显而易见的。这样的变化和修改都应该包括在本发明所附权利要求的范围内。

权利要求书

1、式 (I) 所示的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、螯合物、非共价复合物或前体药物，



式 (I)

5

其中，

== 表示单键或双键；

L、Q 或 T 任意地选自 O、N、C、CH、CH₂ 或 CR₁₇；

A 环为 C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基、C₅₋₁₀ 杂环基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂环基；所述 C₅₋₁₀ 杂芳基或 C₅₋₁₀ 杂环基任意地含有 1、2 或 3 个 N 原子、O 原子或 S 原子；

R₁ 选自氢、卤素、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基或含取代基的 C₂₋₈ 炔基；

R₂ 选自 C₃₋₁₀ 环烷基、含取代基的 C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 杂环基、含取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₆₋₁₀ 杂芳基或含取代基的 C₆₋₁₀ 杂芳基，所述 C₃₋₁₀ 杂环基或 C₆₋₁₀ 杂芳基任意地含有 1 或 2 个选自 N 或 O 的杂原子；

R₂ 可以任选地被 1-2 个 R₁₃ 取代；

R₁₃ 选自羟基、卤素、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₈ 烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 环烷基、含取代基的 C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 杂环基、含取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基、C₅₋₁₀ 杂芳基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基、-NR₁₄R₁₅ 或 -CO-R₁₆，所述 C₃₋₁₀ 杂环基或 C₅₋₁₀ 杂芳基含有 1、2 或 3 个 N 原子或 O 原子；

R₁₃ 可以任选地被 0-1 个 R₁₈ 取代；

R₁₈ 选自羟基、卤素、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₈ 烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 环烷基、含取代基的 C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 杂环基、含取代基的

25

C₃₋₁₀ 杂环基、C₅₋₁₀ 杂芳基或含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基, 所述 C₃₋₁₀ 杂环基或 C₅₋₁₀ 杂芳基含有 1、2 或 3 个 N 原子或 O 原子;

- R₅、R₆、R₇ 和 R₈ 分别独立地选自氢、卤素、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、含取代基的 C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₁₀ 杂环基或含取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基;

- R₉ 选自 H、卤素、氨基、氰基、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₈ 环烷基、含取代基的 C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₁₀ 杂环基、含取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基、C₅₋₁₀ 杂芳基或含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基;

R₉ 可以任选地被 0-1 个 R₁₀ 取代;

- R₁₀ 选自羟基、卤素、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₈ 烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₈ 环烷基、含取代基的 C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₁₀ 杂环基、含取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基、C₅₋₁₀ 杂芳基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基、-CO-R₁₆ 或 -(CH₂)_nNR₁₁R₁₂;

R₁₁ 或 R₁₂ 任意地选自 H、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、含取代基的 C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₁₀ 杂环基或含取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基;

- R₁₄ 或 R₁₅ 任意地选自 H、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、-CO-C₂₋₈ 烯基、含取代基的 -CO-C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、含取代基的 C₃₋₁₀ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₁₀ 杂环基或含取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基;

- R₁₆ 任意地选自 C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、含取代基的 C₃₋₁₀ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、含取代基的 C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₁₀ 杂环基、含取代基的 C₃₋₁₀ 杂环基或 -NR₁₁R₁₂;

R₁₇ 选自氧基、C₁₋₈ 烷基、含取代基的 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、含取代基的 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、含取代基的 C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、含取代基的 C₃₋₁₀ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、含取代

基的 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、含取代基的 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 杂环基、含取代基的 C_{3-10} 杂环基或 R_{17} 为 C_{3-10} 环烷基与所连接的 C 原子一起形成螺环；

m 为 0 或 1；

n 为 0、1 或 2；

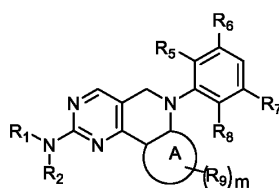
- 5 当 A 为含有 2 个或 3 个 N 原子的五元杂芳环时， R_2 为乙烯酰胺基取代的六元含氧杂环，所述乙烯酰胺基取代的六元含氧杂环可以任选地被 0-1 个 R_{13} 取代；

当 T 为 CR_{17} 且 R_{17} 为氧基时，A 不为五元含 N 杂芳环。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，L、Q 和 T 选自以下的组：

- (i) L 为 C，Q 为 N，T 为 CH_2 ；
- 10 (ii) L 为 C，Q 为 N，T 为 C；
- (iii) L 为 C，Q 为 C，T 为 N；
- (iv) L 为 C，Q 为 N，T 为 CH ；
- (v) L 为 N，Q 为 N，T 为 CH_2 ；或
- (vi) L 为 C，Q 为 CH ，T 为 O。

- 15 3、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述化合物如式 (II) 所示：



式 (II)。

- 4、根据权利要求 1-3 任一所述的化合物，其特征在于，A 为苯基、 C_{5-6} 杂芳基或 C_{10} 杂环基，所述 C_{5-6} 杂芳基任意地含有 1、2 或 3 个 N 原子或 S 原子，所述 C_{10} 杂环基为并
- 20 环结构且含有 2 个 N 原子和 1 个 O 原子。

5、根据权利要求 1-3 任一所述的化合物，其特征在于，A 为 C_6 杂芳基。

6、根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物，其特征在于， R_9 选自 H、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤素取代基 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_nNR_{11}R_{12}$ 取代的氨基、含取代基的 C_6 杂环基取代的 C_{1-6} 烷氧基，其中 R_{11} 和 R_{12} 任意地选自 C_{1-6} 烷基。

(iii) R_5 为氢, R_8 为氯; 或

(iv) R_5 为氯, R_8 为氢。

14、根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物, 其特征在于, R_6 和 R_7 选自以下的组:

(i) R_6 和 R_7 均为甲氧基;

5 (ii) R_6 为甲氧基、 R_7 为 H; 或

(iii) R_6 为 H、 R_7 为甲氧基; 。

15、根据权利要求 1-14 任一项所述的化合物, 其特征在于, m 为 0 或 1。

16、根据权利要求 1-15 任一项所述的化合物, 其特征在于, n 为 2。

17、一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物选自:

10 (1) N -((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- c][1,8]萘啶-2-基)氨基)-5-(4-吗啉基哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

(2) N -((3 S ,4 S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- c][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 H -吡喃-4-基)丙烯酰胺;

15 (3) N -((3 S ,4 S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-氧代-5,6-二氢嘧啶并[5,4- c][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 H -吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(4) N -((3 S ,4 S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4- c][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 H -吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(5) N -((3 S ,4 S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- e][1,2,4]三氮唑并[4,3- a]嘧啶-2-基)氨基)四氢-2 H -吡喃-4-基)丙烯酰胺;

20 (6) N -((3 S ,4 S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- c]喹啉-2-基)氨基)四氢-2 H -吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(7) N -((3 R ,4 S)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- c][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺;

25 (8) N -((3 S ,4 S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4- c][1,5]萘啶-2-基)氨基)四氢-2 H -吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(9) N -((3 S ,4 S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢吡啶并[2,3- d :4,5- d']二嘧啶-2-基)氨基)四氢-2 H -吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(10) N -((3 S ,4 S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢吡嗪并[2',3':5,6]吡啶并[4,3- d]嘧啶-2-基)氨基)四氢-2 H -吡喃-4-基)丙烯酰胺;

- (11) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-氟-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;
- (12) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-10-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;
- 5 (13) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;
- (14) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;
- (15) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;
- 10 (16) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-三氟甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;
- (17) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6'-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-6'*H*-螺[环丙烷-1,5'-嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶]-2'-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;
- 15 (18) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)嘧啶并[4,5-*f*][1,7]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;
- (19) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-甲基-5,6-二氢噻吩并[3',4':5,6]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;
- (20) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-6*H*-吡啶并[3',2':4,5]吡喃并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;
- 20 (21) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2-氯-5-甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;
- (22) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-6,9,10,11-四氢-5*H*-[1,4]恶嗪并[2,3-*b*]嘧啶并[4,5-*f*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;
- 25 (23) *N*-((3*R*,4*S*)-4-((10-(2-(4-丙烯酰哌嗪-1-基)乙氧基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺;
- (24) *N*-((3*R*,4*S*)-1-乙酰基-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)哌啶-4-基)丙烯酰胺;
- (25) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((4-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-甲基-4,5-二氢噻唑并[5',4':5,6]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-8-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;
- 30

(26) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-9-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(27) *N*-((3*S*,4*R*)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)吡咯烷-3-基)丙烯酰胺;

5 (28) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((9-氟-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(29) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((9-氟基-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

10 (30) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2-氯-5-甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(31) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2-氯-3-甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

(32) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3-甲氧基苯基)-9-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺;

15 (33) *N*-((3*S*,4*S*)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4',3',1,6]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺; 或

(34) *N*-(3-((9-氟-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-氧代-5,6-二氢嘧啶并[5,4-*c*][1,8]萘啶吡啶-2-基)氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)丙烯酰胺。

20 18、一种药物组合物，其特征在于，包含治疗有效量的至少一种权利要求 1-17 任一项所述的化合物和至少一种药学上可接受的辅料。

19、根据权利要求 18 所述的药物组合物，其特征在于，所述的化合物和药学上可接受的辅料的质量百分比为 0.0001:1-10。

20、权利要求 1-17 任一项所述的化合物或权利要求 18 或 19 所述的药物组合物在制备药物中的应用。

25 21、根据权利要求 20 所述的应用，其特征在于，所述药物用于治疗、预防、延迟或阻止癌症或癌症转移的发生或进展。

22、权利要求 1-17 任一项所述的化合物或权利要求 18 或 19 所述的药物组合物在制备治疗由 FGFR4 介导的疾病的药物中的应用。

23、根据权利要求 22 所述的应用，其特征在于，所述的疾病是癌症。

24、根据权利要求 21 或 23 所述的应用，其特征在于，所述的癌症选自乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞癌、头颈部肿瘤、肝胆管细胞癌、骨髓增生异常综合征、恶性胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、许旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。

25、根据权利要求 20 所述的应用，其特征在于，所述的药物用作 FGFR4 抑制剂。

26、一种治疗和/或预防由 FGFR4 介导的疾病的方法，其特征在于，向治疗对象施用治疗有效量的权利要求 1-17 任一项所述的化合物或权利要求 18 或 19 所述的药物组合物。

27、根据权利要求 26 所述的方法，其特征在于，所述 FGFR4 介导的疾病是癌症。

28、根据权利要求 27 所述的方法，其特征在于，所述的癌症选自乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞癌、头颈部肿瘤、肝胆管细胞癌、骨髓增生异常综合征、恶性胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、许旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。

29、一种治疗癌症的方法，包括向治疗对象施用治疗有效量的权利要求 1-17 任一项所述的化合物或权利要求 18 或 19 所述的药物组合物，其特征在于，所述癌症是乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞癌、头颈部肿瘤、肝胆管细胞癌、骨髓增生异常综合征、恶性胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、许旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。

30、根据权利要求 26-29 任一项所述的方法，其特征在于，所述治疗对象为人类。