

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021 年 7 月 1 日 (01.07.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/129596 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/04 (2006.01) **A61K 31/47** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/138248

(22) 国际申请日: 2020 年 12 月 22 日 (22.12.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201911337586.X 2019 年 12 月 23 日 (23.12.2019) CN

(71) 申请人: 江苏开元药业有限公司 (SKYRUN PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市栖霞区纬地路 9 号 F6-9 楼, Jiangsu 210046 (CN)。

(72) 发明人: 燕立波 (YAN, Libo); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路 9 号 F6-9 楼, Jiangsu 210046 (CN)。胡诗合 (HU, Shihe); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路 9 号 F6-9 楼, Jiangsu 210046 (CN)。王娅 (WANG, Ya); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路 9 号 F6-9 楼, Jiangsu 210046 (CN)。刘宇 (LIU, Yu); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路 9 号 F6-9 楼, Jiangsu 210046 (CN)。

(74) 代理人: 南京经纬专利商标代理有限公司 (NANJING JINGWEI PATENT & TRADEMARK AGENCY CO., LTD); 中国江苏省南京市鼓楼区中山路 179 号 12 楼 B 座, Jiangsu 210005 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: QUINOLINE COMPOUND AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 喹啉类化合物及其应用

(57) Abstract: Disclosed in the present invention are a quinoline compound and application thereof. The compound has good inhibitory activity to a fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4), can be used as a receptor tyrosine kinase inhibitor, in particular as an FGFR4 kinase irreversible inhibitor, and is used for preparing drugs for preventing and/or treating FGFR4 overexpression-mediated diseases in organisms and diseases associated with angiogenesis or cancer metastasis.

(57) 摘要: 本发明公开了一类喹啉类化合物及其应用, 该类化合物对 FGFR4 具有很好的抑制活性, 可以作为受体酪氨酸激酶抑制剂, 尤其是作为成纤维细胞生长因子受体 4 (FGFR4) 激酶不可逆抑制剂, 用于制备预防和/或治疗生物体内与成纤维细胞生长因子受体 4 (FGFR4) 过表达介导相关的疾病的药物以及与血管新生或癌转移相关的疾病的药物。



WO 2021/129596 A1

喹啉类化合物及其应用

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一类喹啉类化合物及其在制备预防和/或治疗生物体内与成纤维细胞生长因子受体 4(FGFR4)过表达介导相关的疾病的药物以及与血管新生或癌转移相关的疾病的药物中的用途。

背景技术

蛋白受体酪氨酸激酶 (RTKs, receptor tyrosine kinases) 在细胞信号转导通路中发挥着重要作用，它将细胞外的信号传递到细胞内，并经过向下游的传导调控肿瘤细胞的增殖、分化、生长及凋亡等生理活动。RTKs 与肿瘤的发生发展密切相关，因此，其家族成员已成为抗肿瘤药物研发的主流靶标。目前，将近 100 多个酪氨酸激酶抑制剂上市或进入临床试验，其中大部分均为可逆抑制剂，该类抑制剂存在以下缺点：1) 选择性差；2) 作用时间短；3) 容易耐药。基于以上原因，不可逆激酶抑制剂的研发已是热门方向。不可逆激酶抑制剂在可逆抑制剂的基础上，在合适的位置连接上迈克尔受体片段，该亲电片段可以与 ATP 结合域附近的半胱氨酸残基发生亲电反应形成共价键，从而实现以永久性灭活的方式来发挥作用，这种方式使得其作用更为强烈而持久。同时，不可逆激酶抑制剂和 ATP 与激酶的结合并不存在竞争性，也使得激酶突变的可能性降低而减轻或规避了耐药性的产生，选择性更高。

成纤维细胞生长因子受体是一种受体型蛋白酪氨酸激酶，共有4种FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4，对维持细胞的生长、增殖、凋亡、迁移等起关键作用。研究表明，FGFR4在多种癌症细胞中高表达，具有调节细胞增殖和抗细胞凋亡的作用，其可作为侵袭性癌症的重要靶标，当基因敲除FGFR4后，可以有效降低癌症细胞的增殖，促进癌症细胞的凋亡，同时，选择性作用于FGFR4可避免作用到FGFR1~3等其他几个亚型所带来的毒副作用。FGFR4在多种癌症中的突变和异常的活性，尤其是肝癌，已经使其成为一个治疗FGFR4阳性癌症的药物靶点。

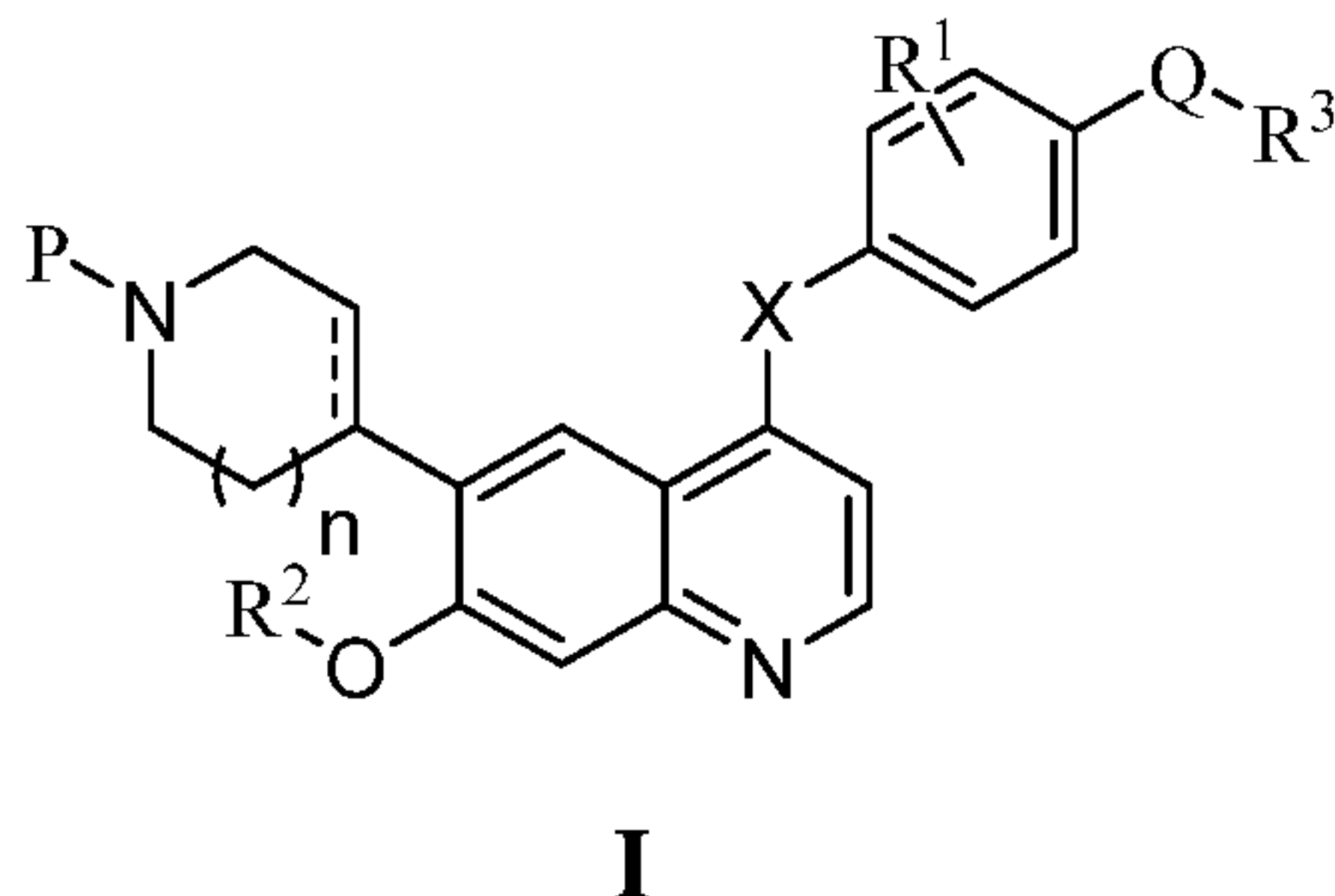
目前，已有多个 FGFR4 激酶抑制剂进入临床试验用于治疗多种癌症，但仍然未有 FGFR4 激酶不可逆抑制剂上市。因此，开发新的具有高抑制活性和优异药代动力学性质的 FGFR4 激酶不可逆抑制剂已成为开发新型抗肿瘤药物的关键。

发明内容

针对上述现有技术的不足，本发明的目的是提供一类喹啉类化合物，该化合物对成纤维细胞生长因子受体 4 (FGFR4) 激酶具有很好的抑制活性，可作为 FGFR4 不可逆抑制剂，为由 FGFR4 介导的疾病的治疗提供了可能性。

为了实现上述发明目的，本发明采用以下技术手段：

通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物：



式 I 中，

X 选自 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、O 或 S，其中 R^4 、 R^5 各自独立地表示氢、氘、卤素、烷基、芳基或 Het；

Q 选自 $-\text{NR}^6\text{CONR}^7-$ 、 $-\text{CONR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{N}-$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ 或 $-\text{CR}^6\text{R}^7$ ，其中 $m=1, 2, 3, 4$ 或 5 ， R^6 、 R^7 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或 Het；

虚线表示可以存在单键或双键；

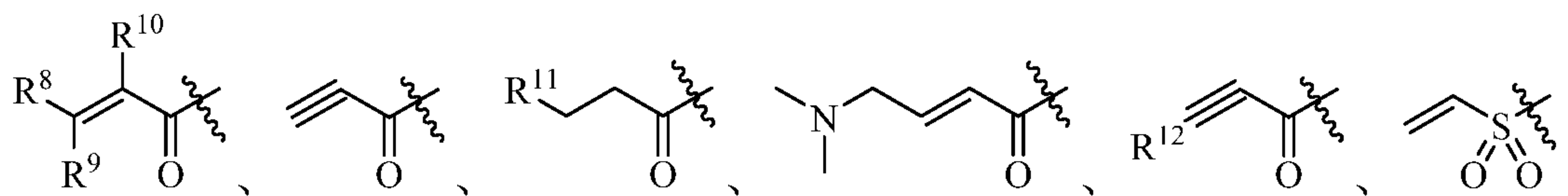
$n=0, 1, 2$ 或 3 ；

R^1 选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基或 Het；

R^2 选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基或 Het；

R^3 选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基或 Het；

P 选自如下结构：



其中， R^{11} 为离去基团或活化酯，所述离去基团为卤素； R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基或 Het；

烷基为 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基、3-6 个碳原子的环状饱和烃基，或连有 1-6 个碳原子直链或支链饱和烃基的 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；

上述基团中，芳基为选自苯基、萘基、茚基或四氢萘基的碳环，其各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各取代基独立地选自氢、烷基、氰基、卤素、硝基、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷巯基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het；

Het 为选自哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基的单环杂环；或选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环；各单环或双环杂环任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各取代基独立选自卤素、卤代烷基、羟基、烷基或烷氧基；

卤素选自氟、氯、溴或碘。

进一步地，式 I 中，

X 为 $-NR^4-$ 或 O，其中 R^4 选自氢、氘、卤素、烷基、芳基或 Het；

Q 选自 $-NR^6CONR^7-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ 、 $-NR^6SO_2NR^7-$ 、 $-SO_2NR^6-$ 或 $-NR^6SO_2-$ ，其中 R^6 、 R^7 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或 Het；

虚线表示可以存在单键或双键；

$n=0$ 、1、2 或 3；

R^1 选自氢、卤素或烷基；

R^2 选自氢、烷基或芳基；

R^3 选自烷氧基、烷基、芳基或 Het。

进一步地，式 I 中，

X 为 O；

Q 选自 $-NR^6CONR^7-$ 、 $-CONR^6-$ 或 $-NR^6CO-$ ，其中 R^6 、 R^7 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或 Het；

虚线表示可以存在单键或双键；

$n=0$ 、1、2 或 3；

R^1 选自氢、卤素或烷基；

R^2 为烷基或芳基；

R^3 选自烷基、芳基或 Het。

进一步地，式 I 中，

X 为 O；

Q 选自 $-NR^6CONR^7-$ 、 $-CONR^6-$ 或 $-NR^6CO-$ ，其中 R^6 、 R^7 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或 Het；

虚线表示可以存在单键或双键；

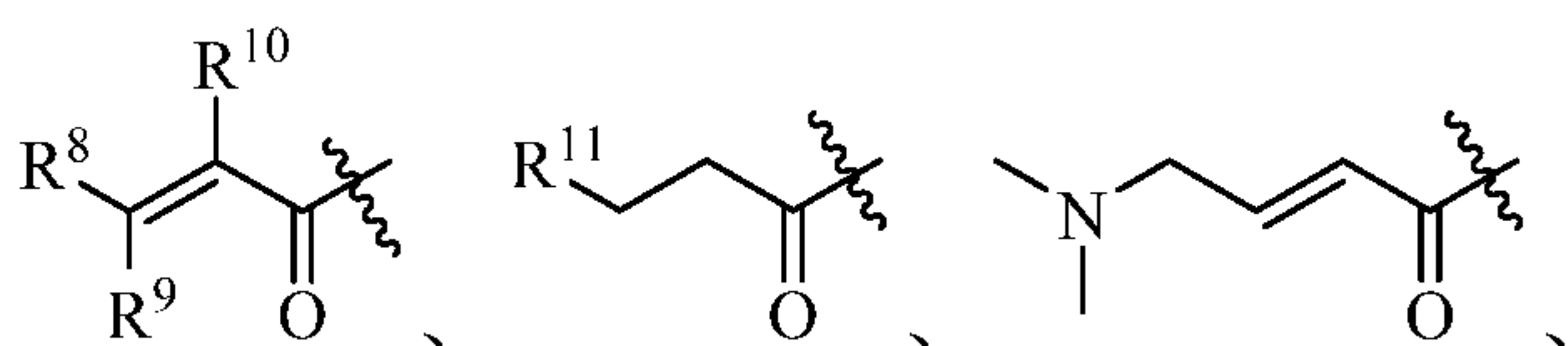
$n=0$ 或 1 ；

R^1 为氢或卤素；

R^2 为烷基或芳基；

R^3 选自烷基、芳基或 Het；

P 选自如下结构：

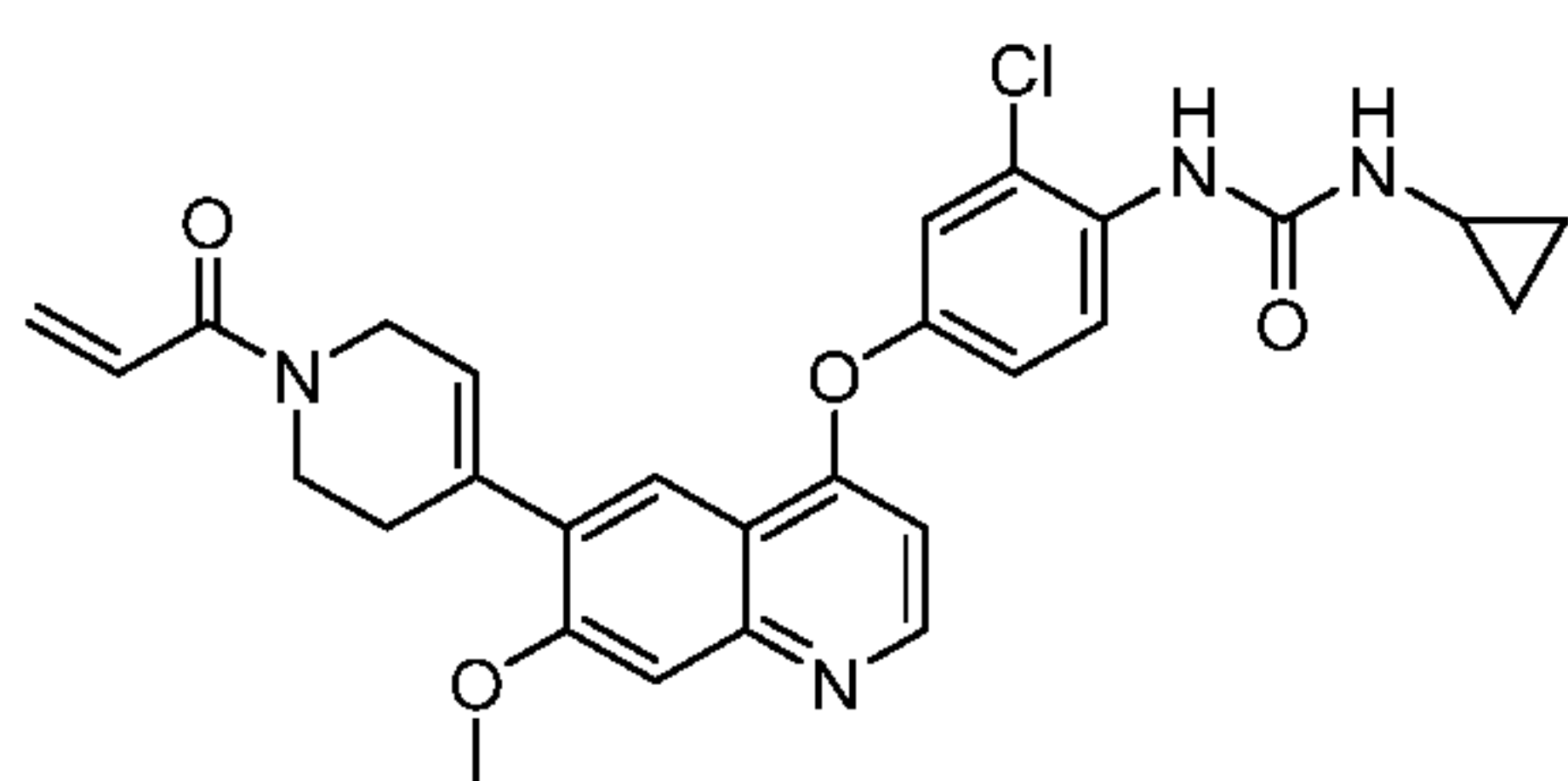


其中， R^{11} 为离去基团或活化酯，所述离去基团为卤素； R^8 、 R^9 、 R^{10} 各自独立地选自氢或烷基。

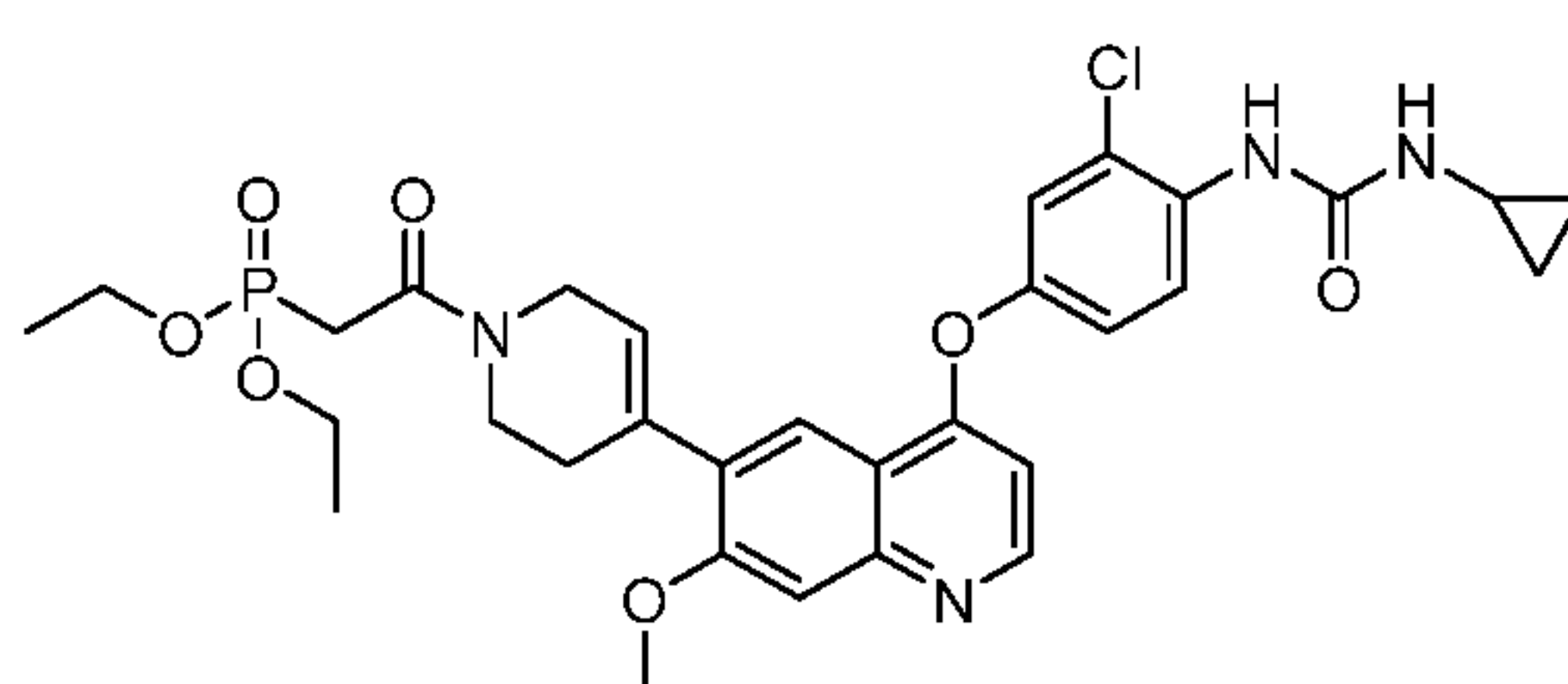
进一步地，所述药学上可接受的盐包括通式 I 的化合物与下列酸形成的酸加成盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸或琥珀酸、富马酸、水杨酸、苯基乙酸、杏仁酸；还包括通式 I 化合物与无机碱形成的酸式盐。

进一步地，所述药学上可接受的盐包括碱性金属阳离子盐、碱土金属阳离子盐和铵阳离子盐。

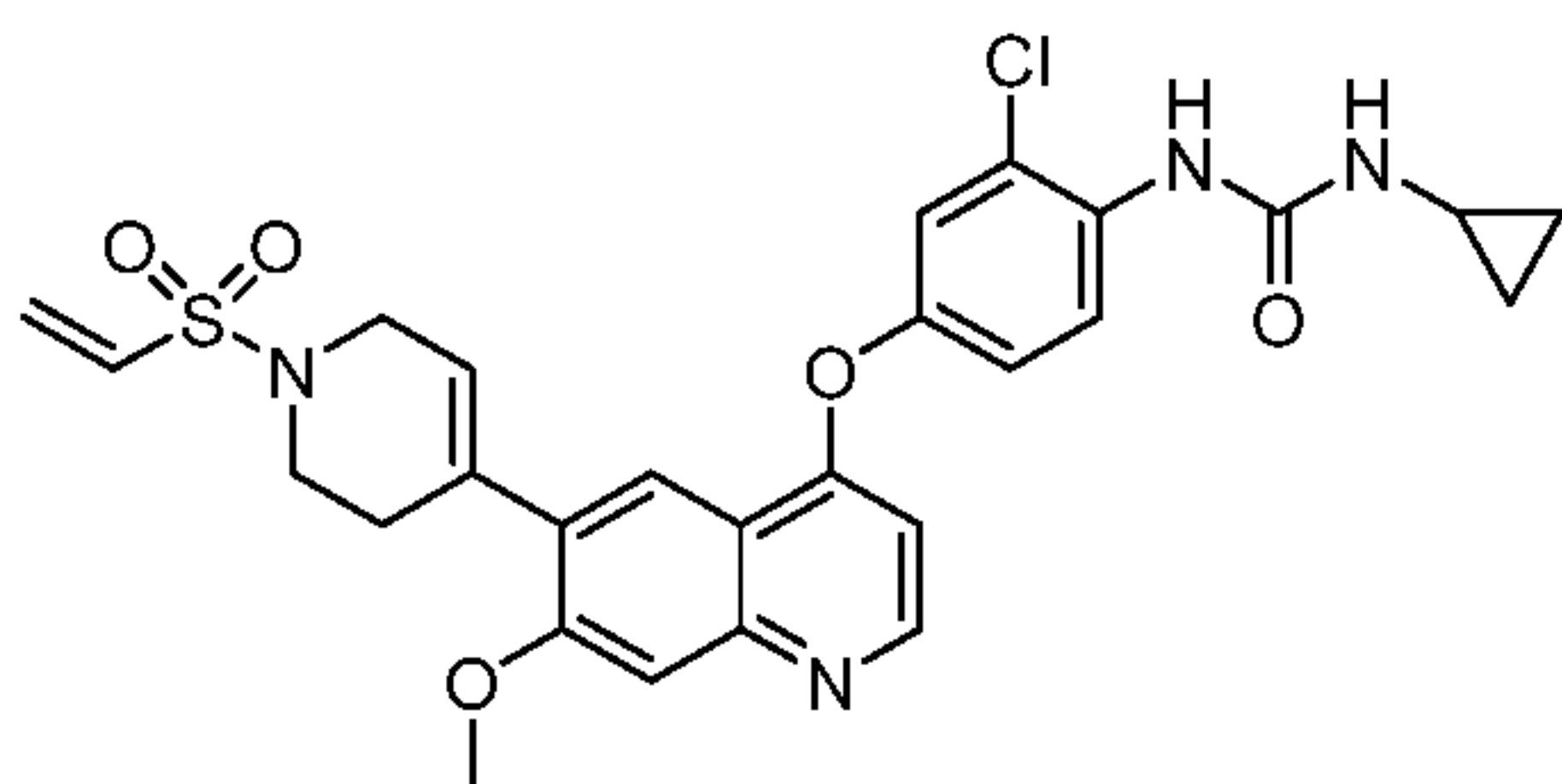
进一步地，通式 I 的化合物为下述化合物中的一种：



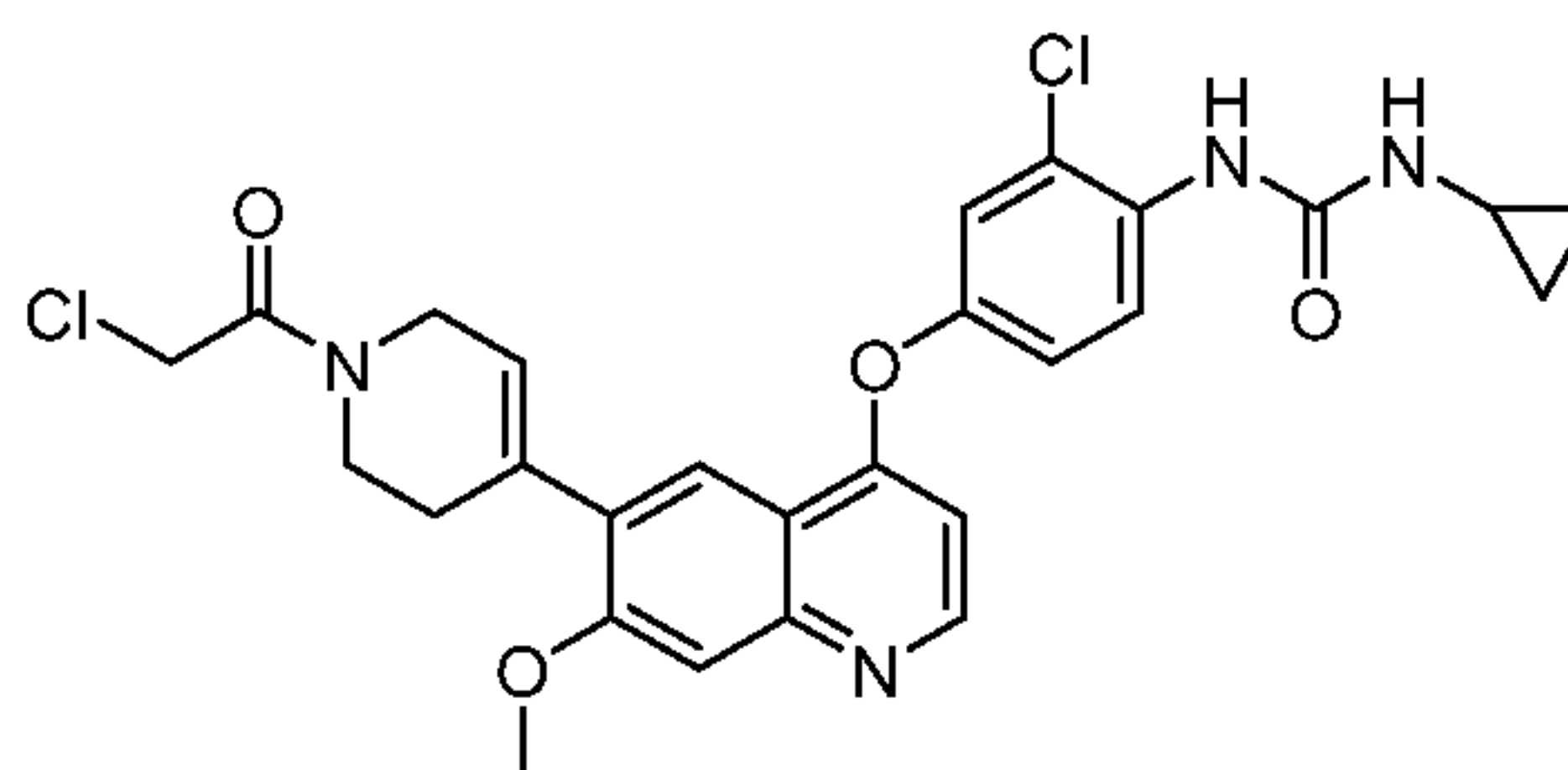
I-1



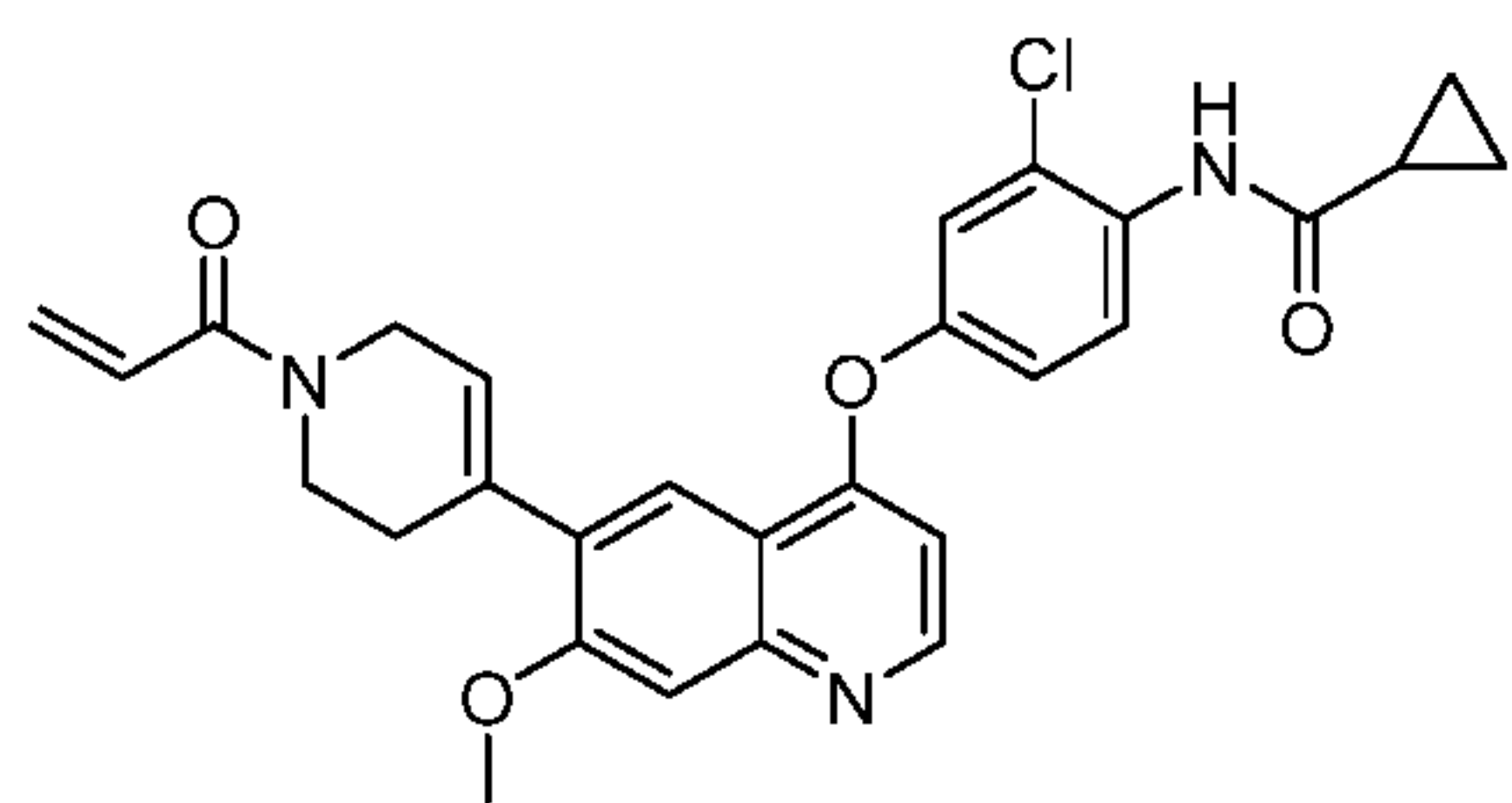
I-2



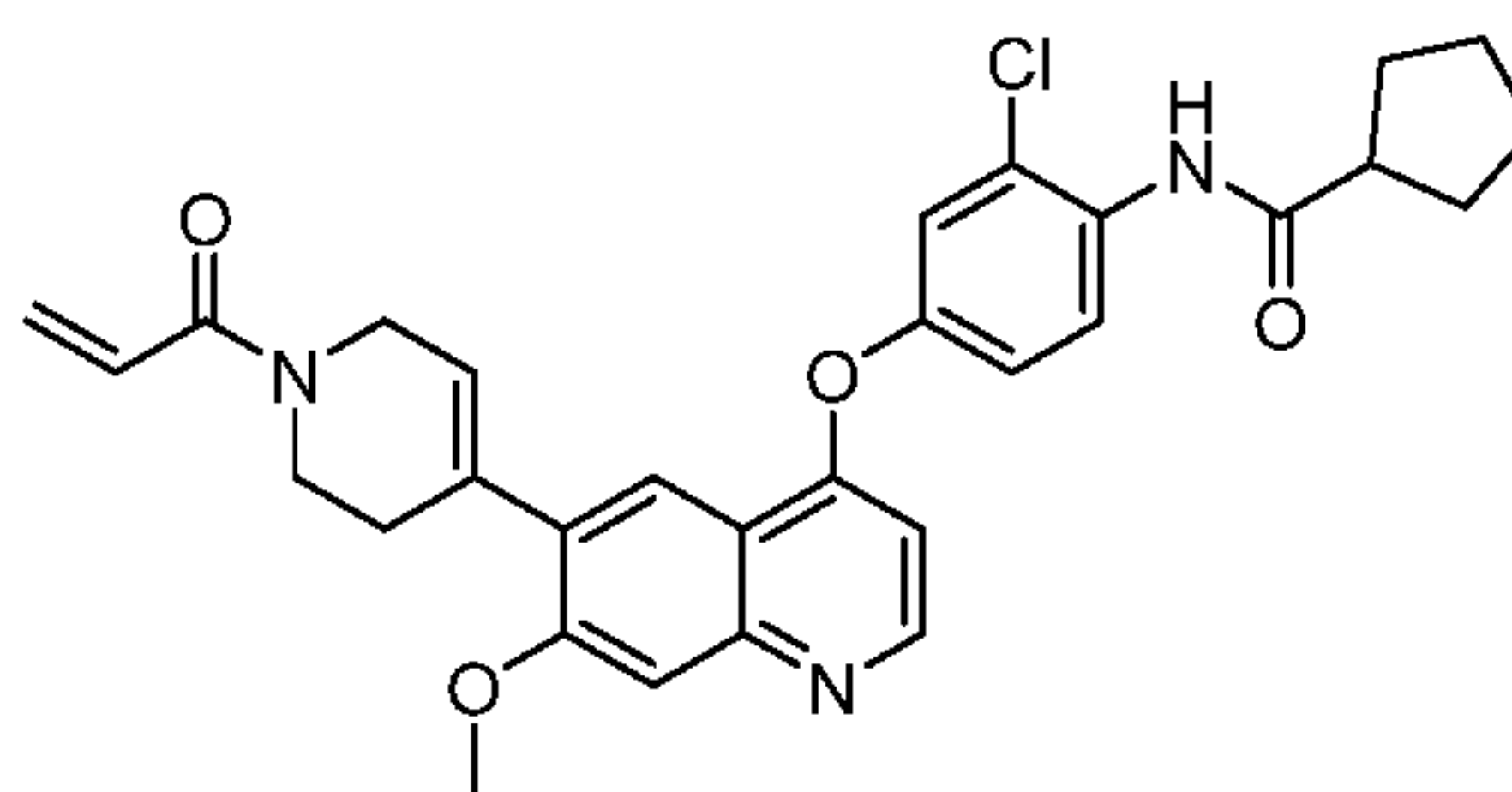
I-3



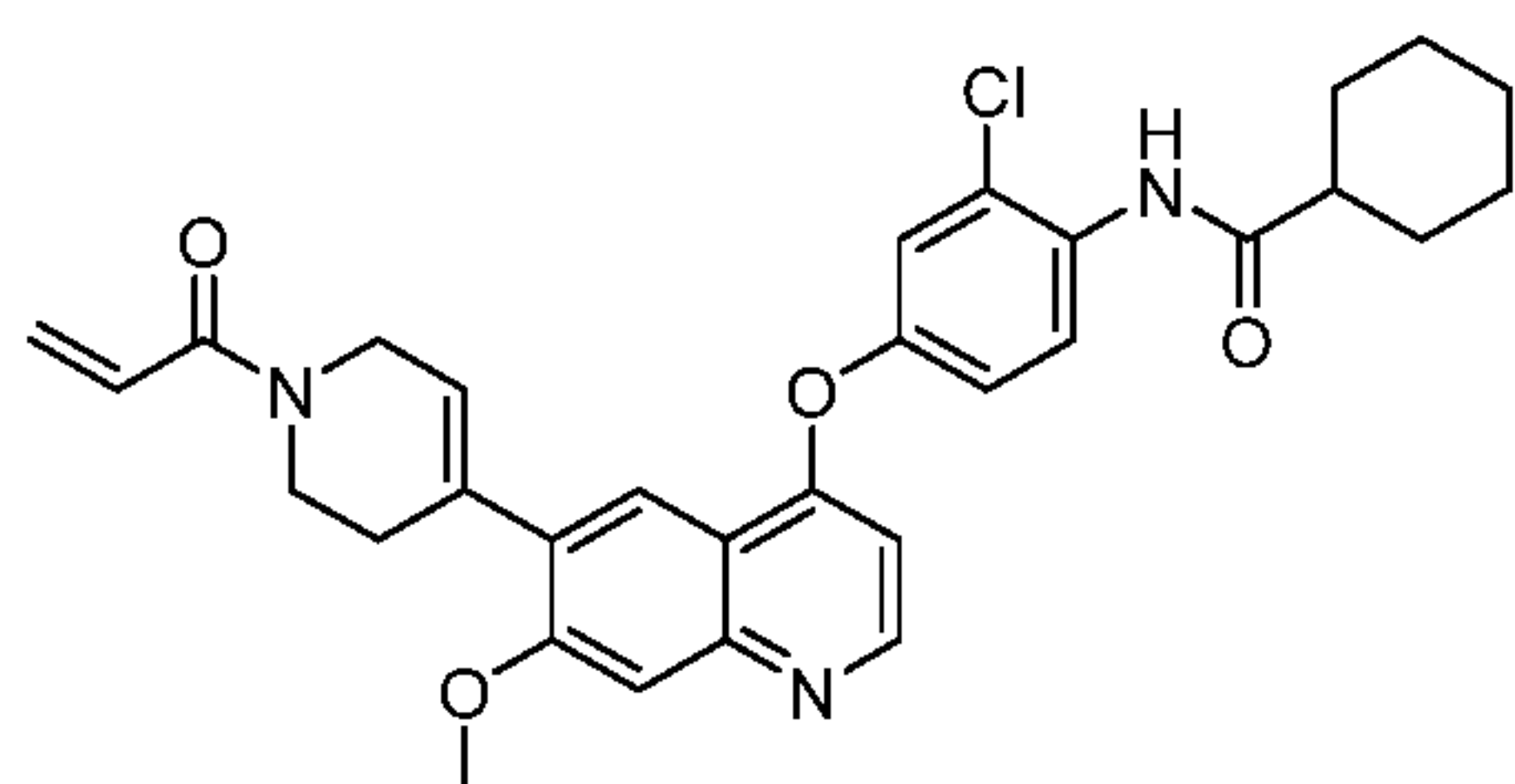
I-4



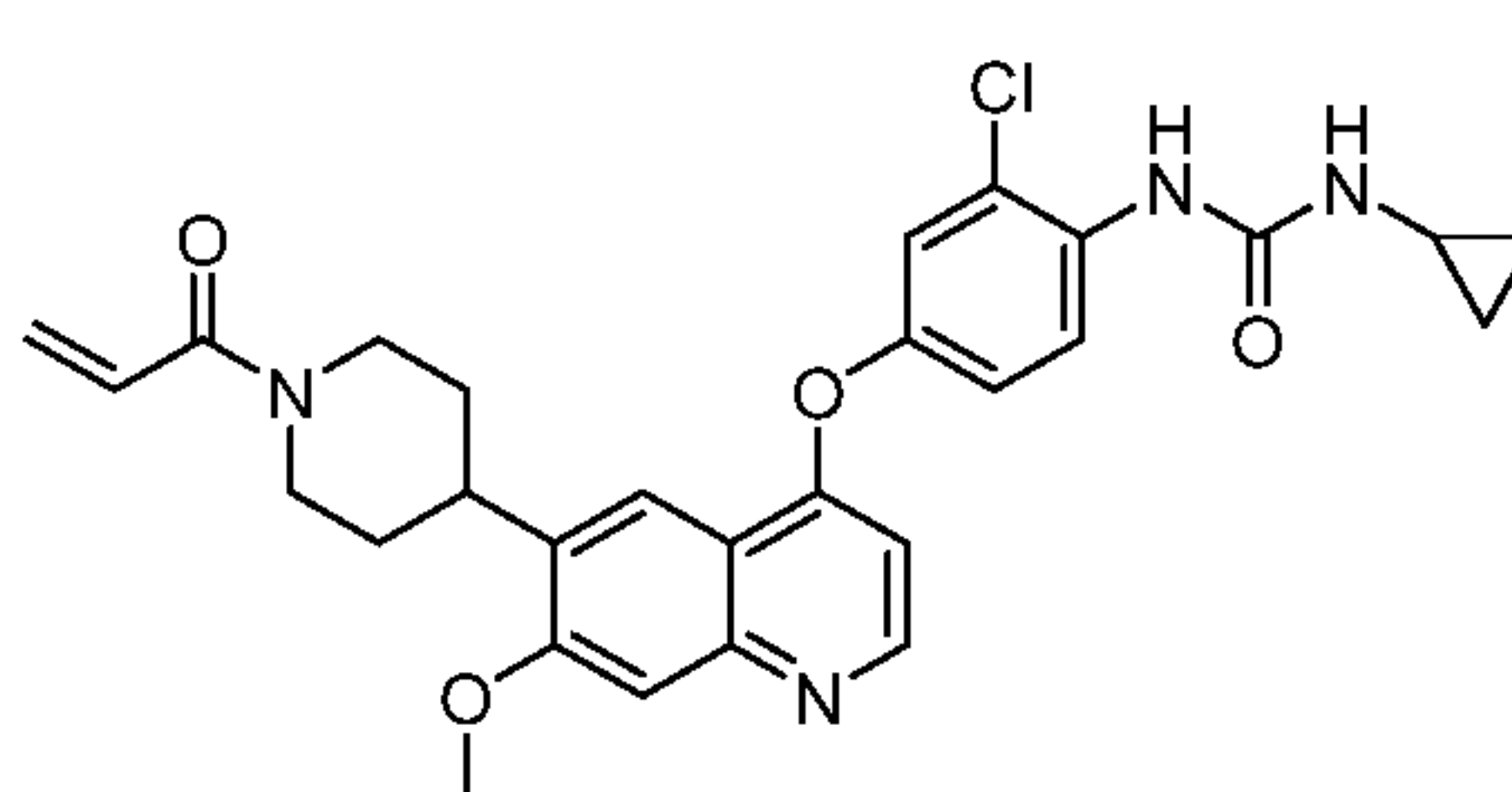
I-5



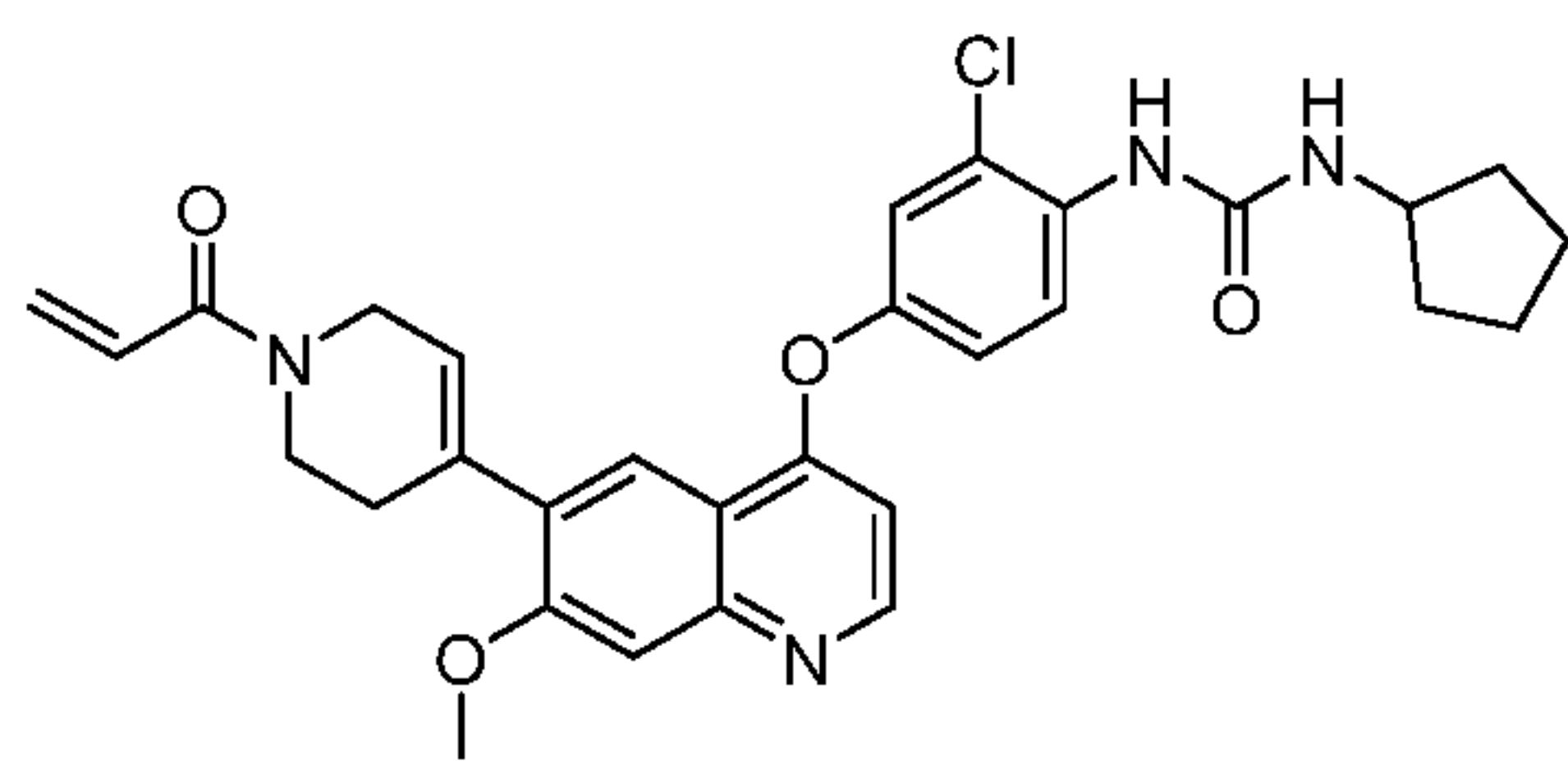
I-6



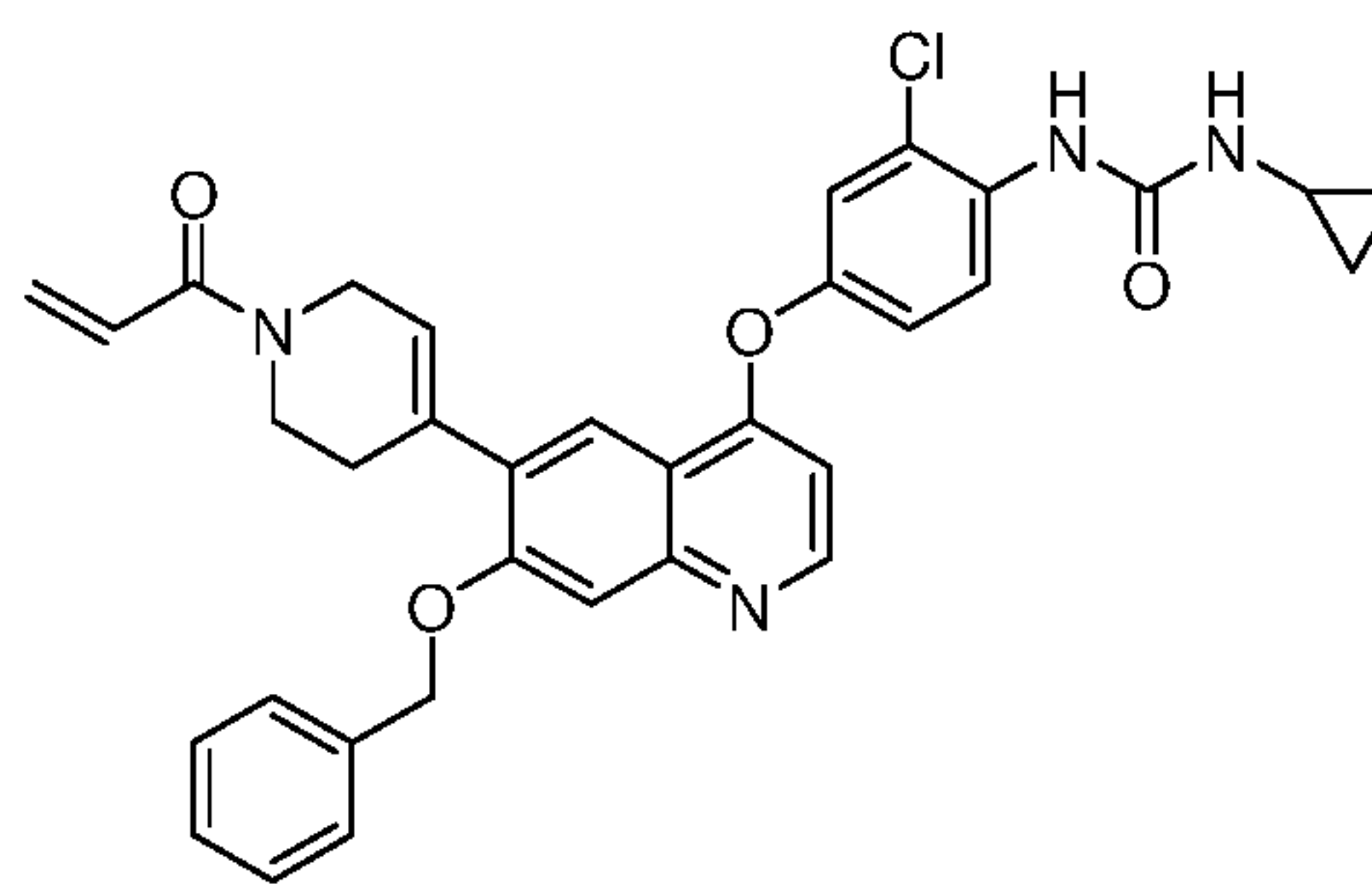
I-7



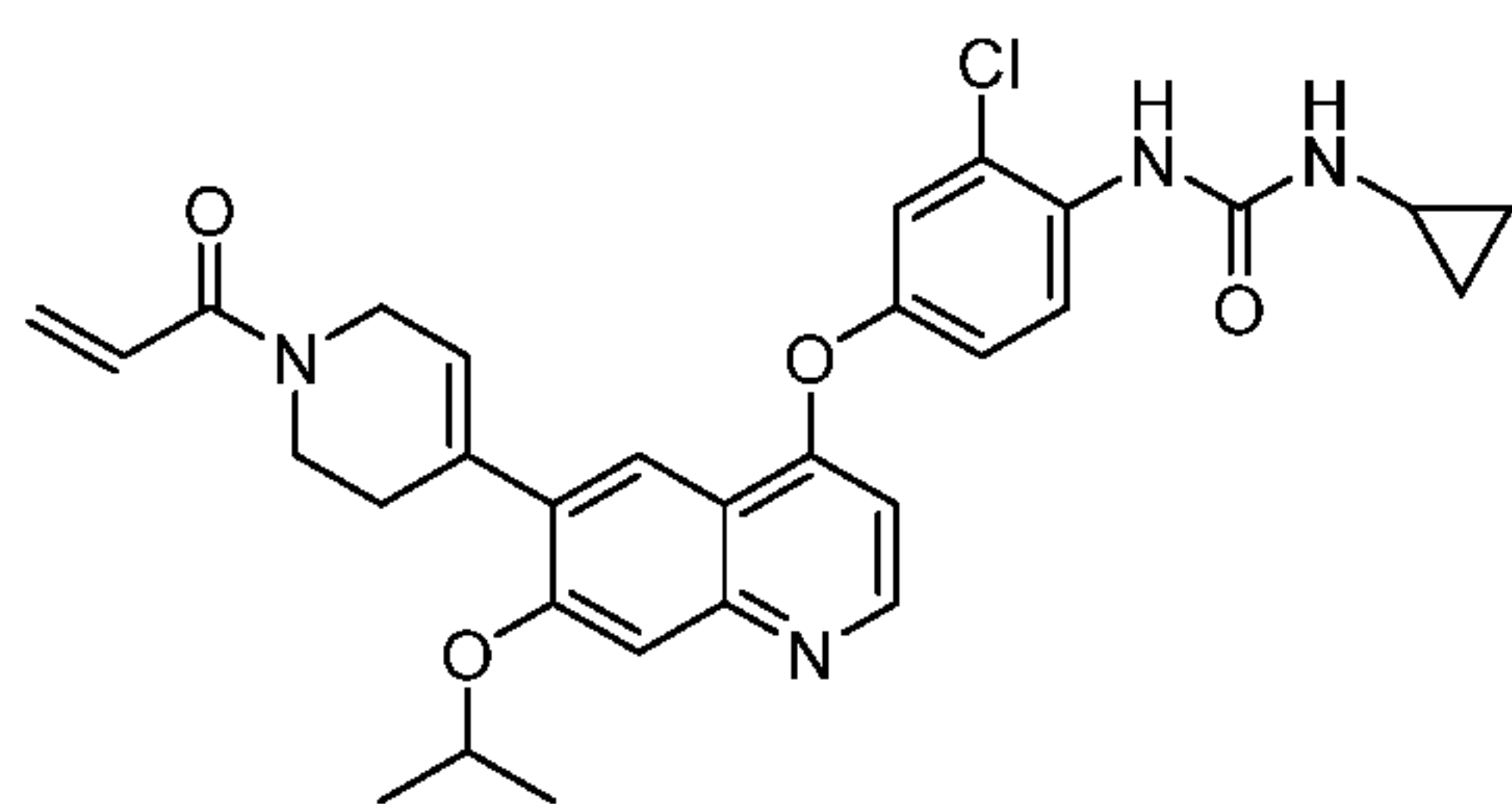
I-8



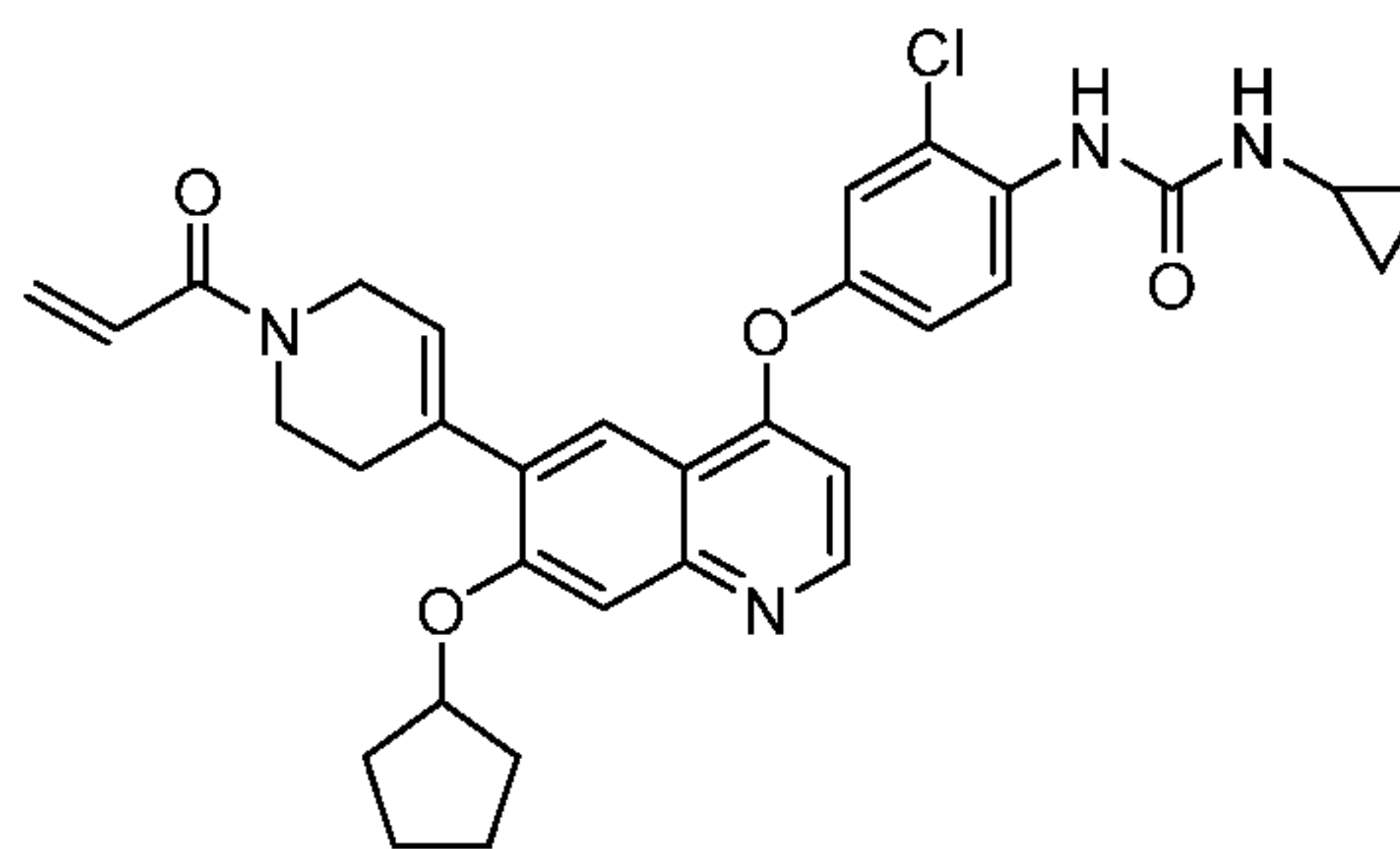
I-9



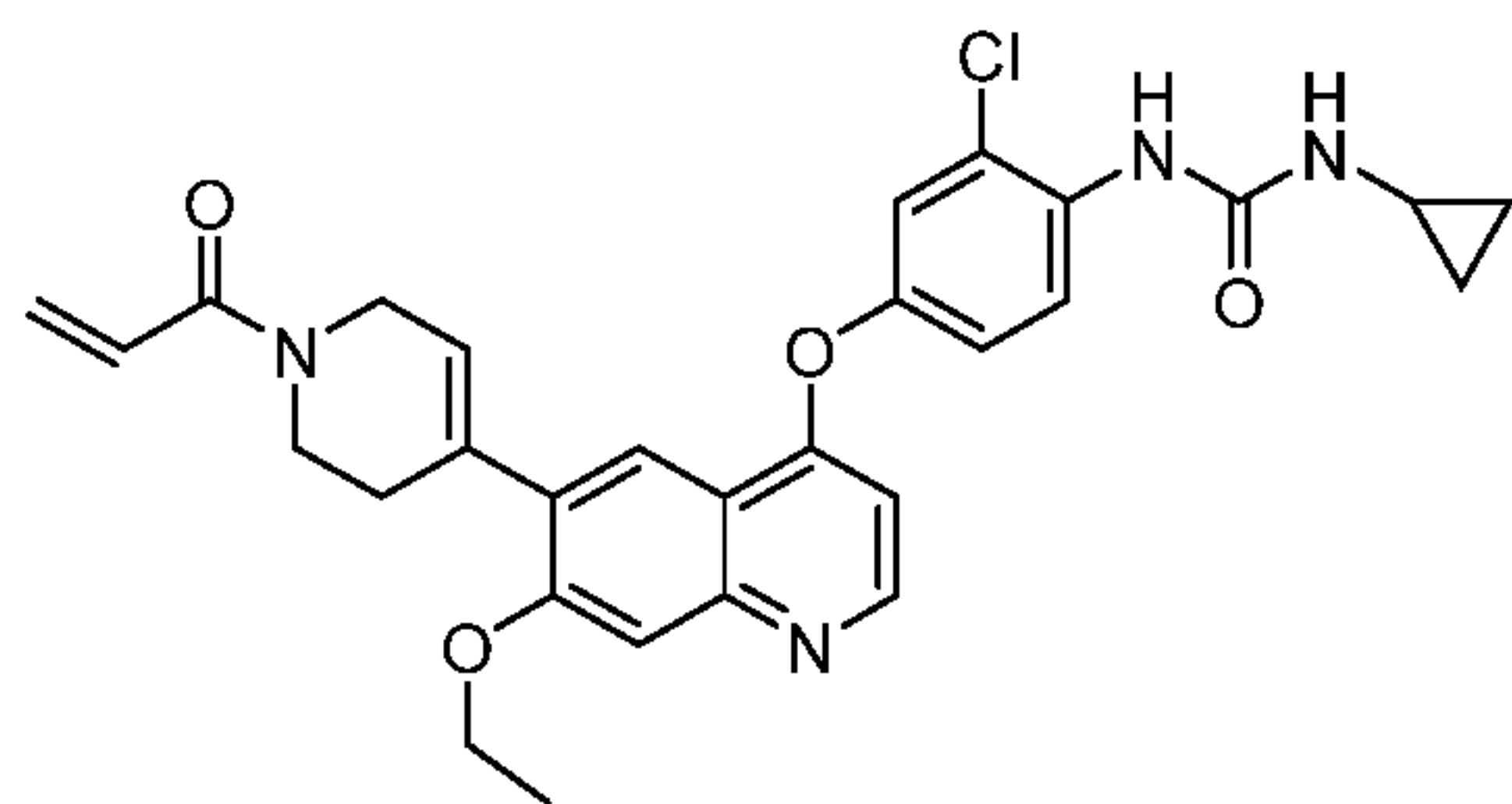
I-10



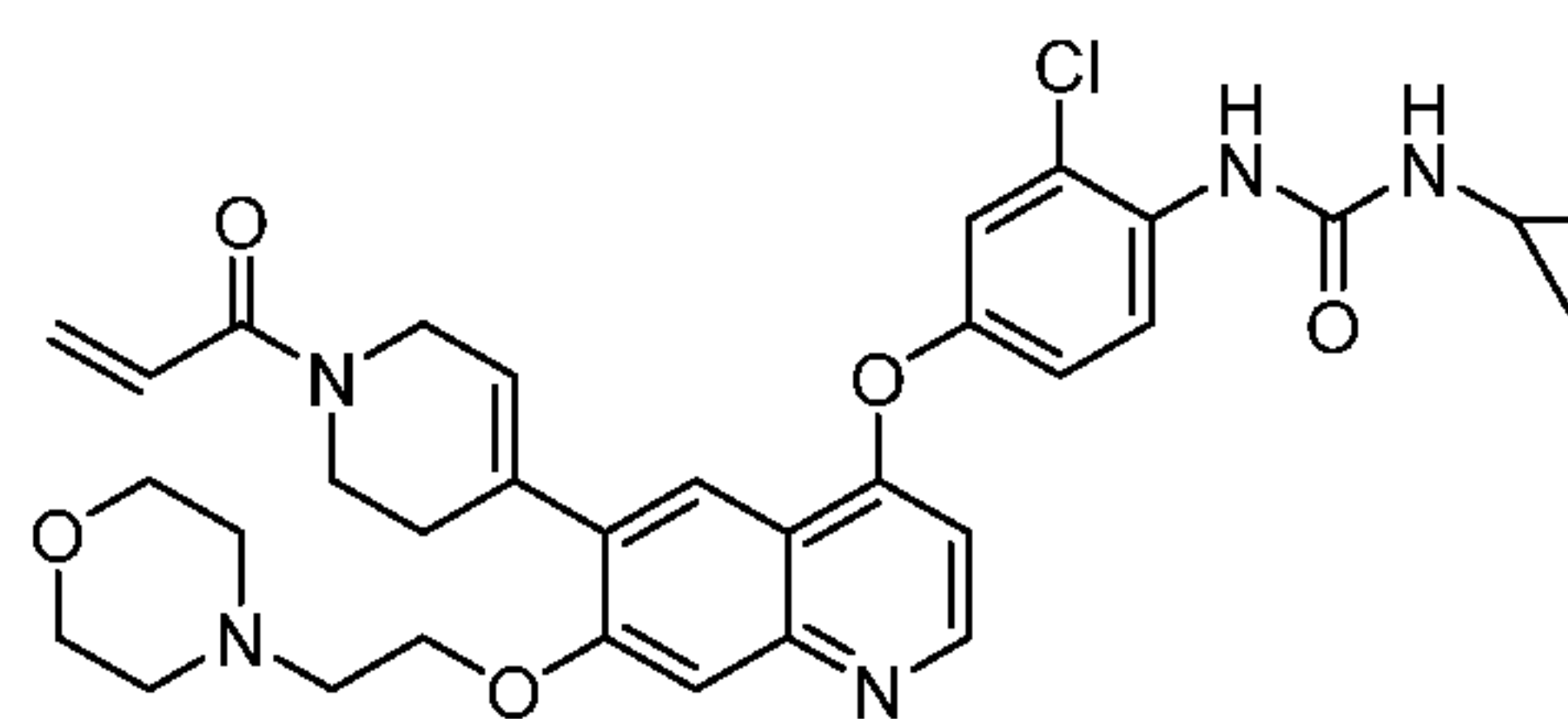
I-11



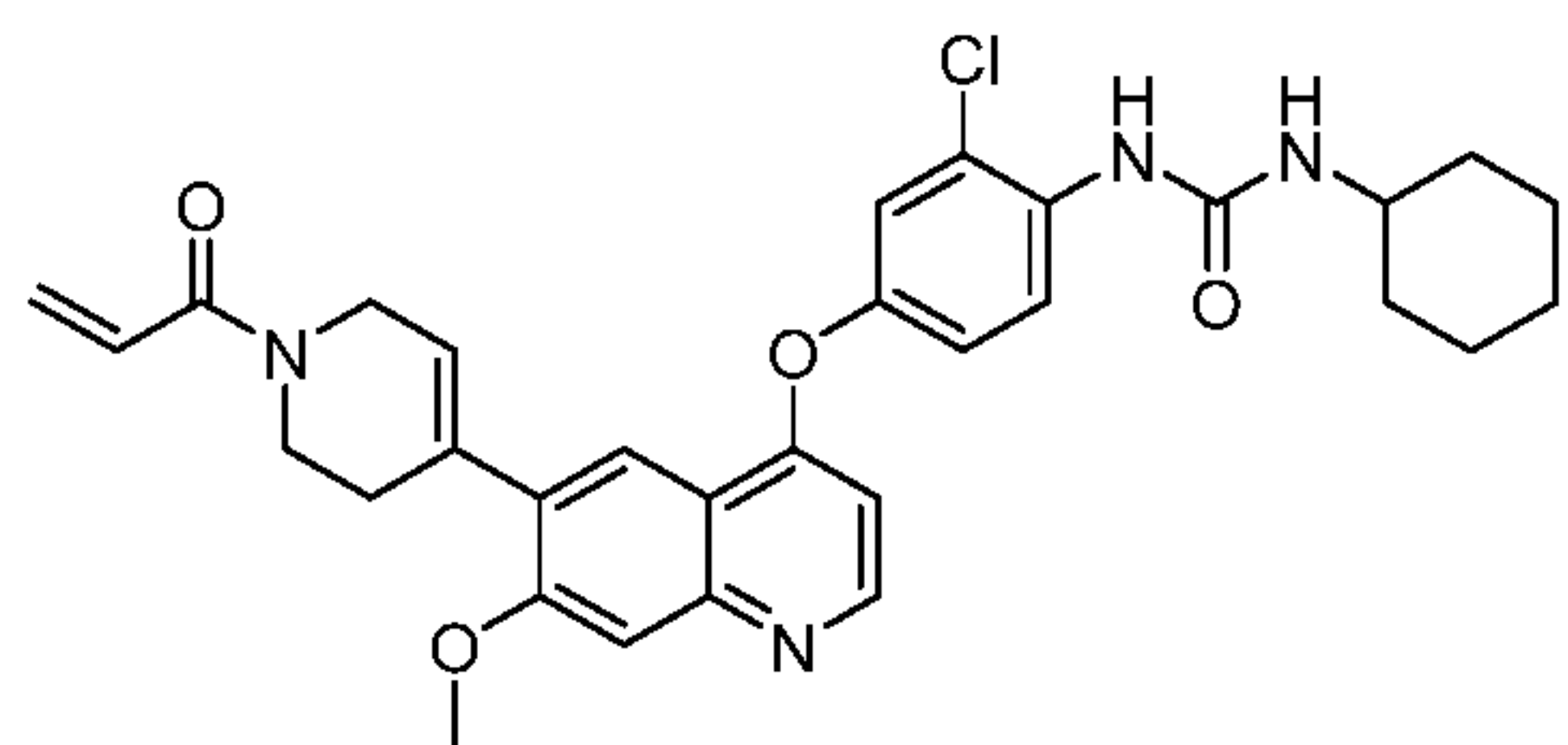
I-12



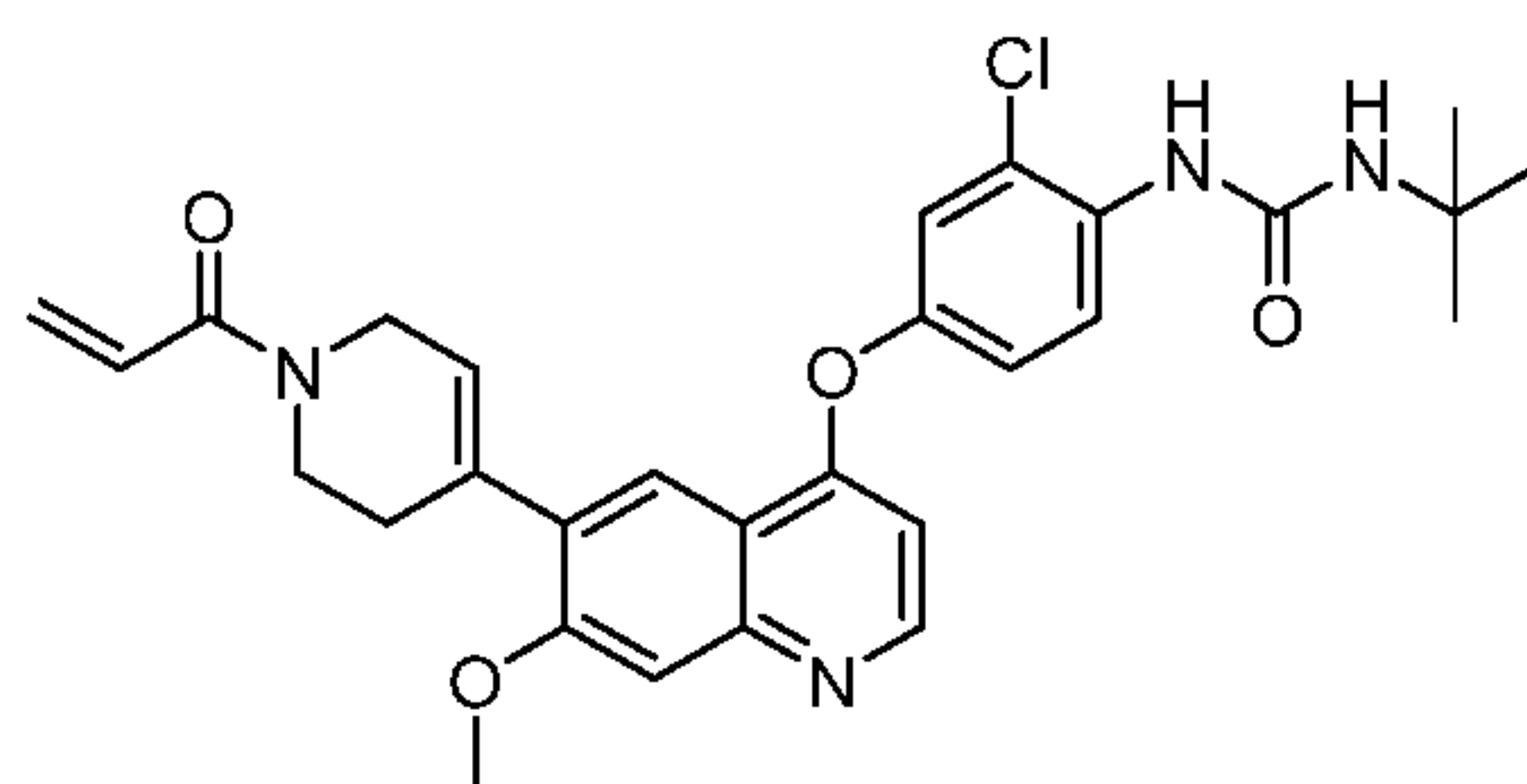
I-13



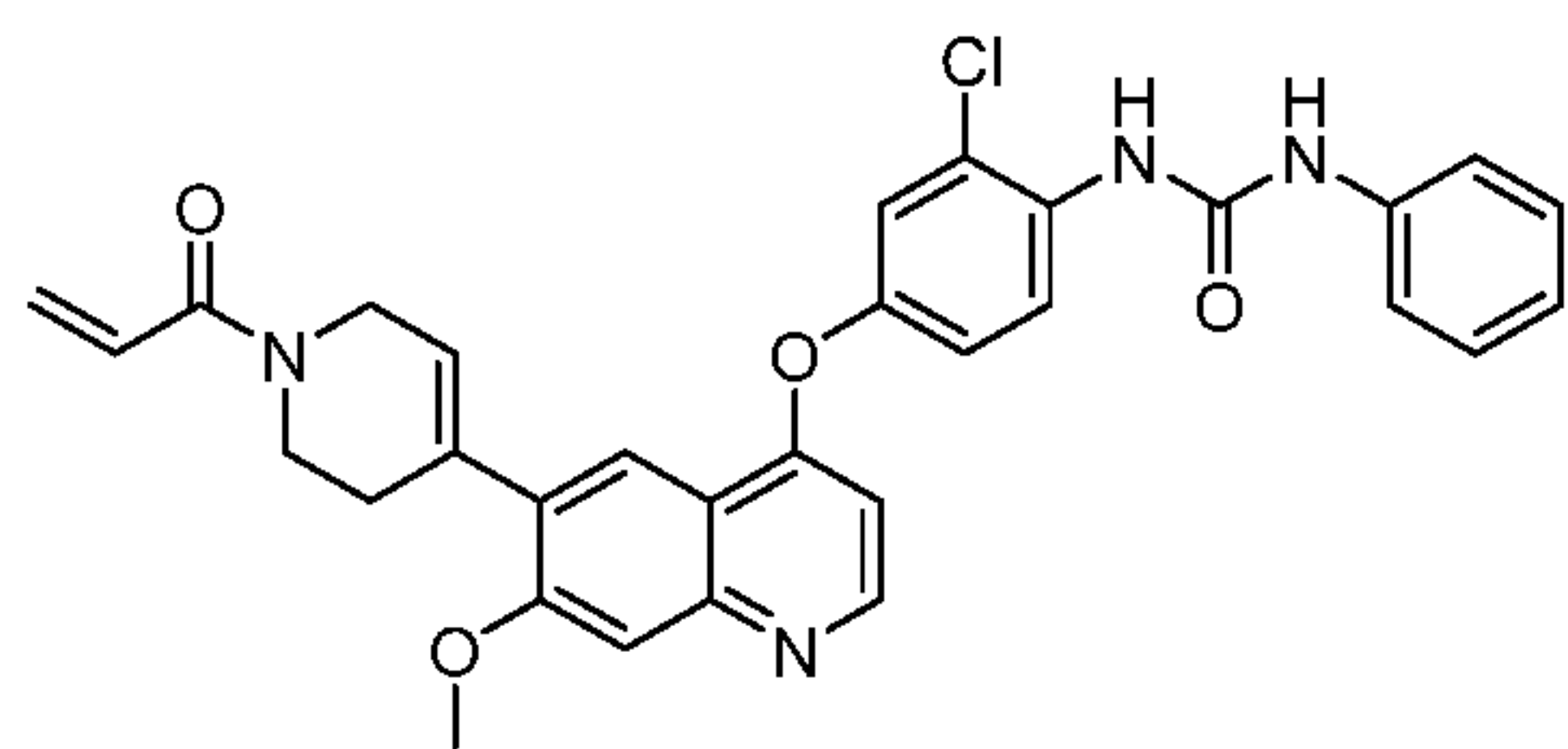
I-14



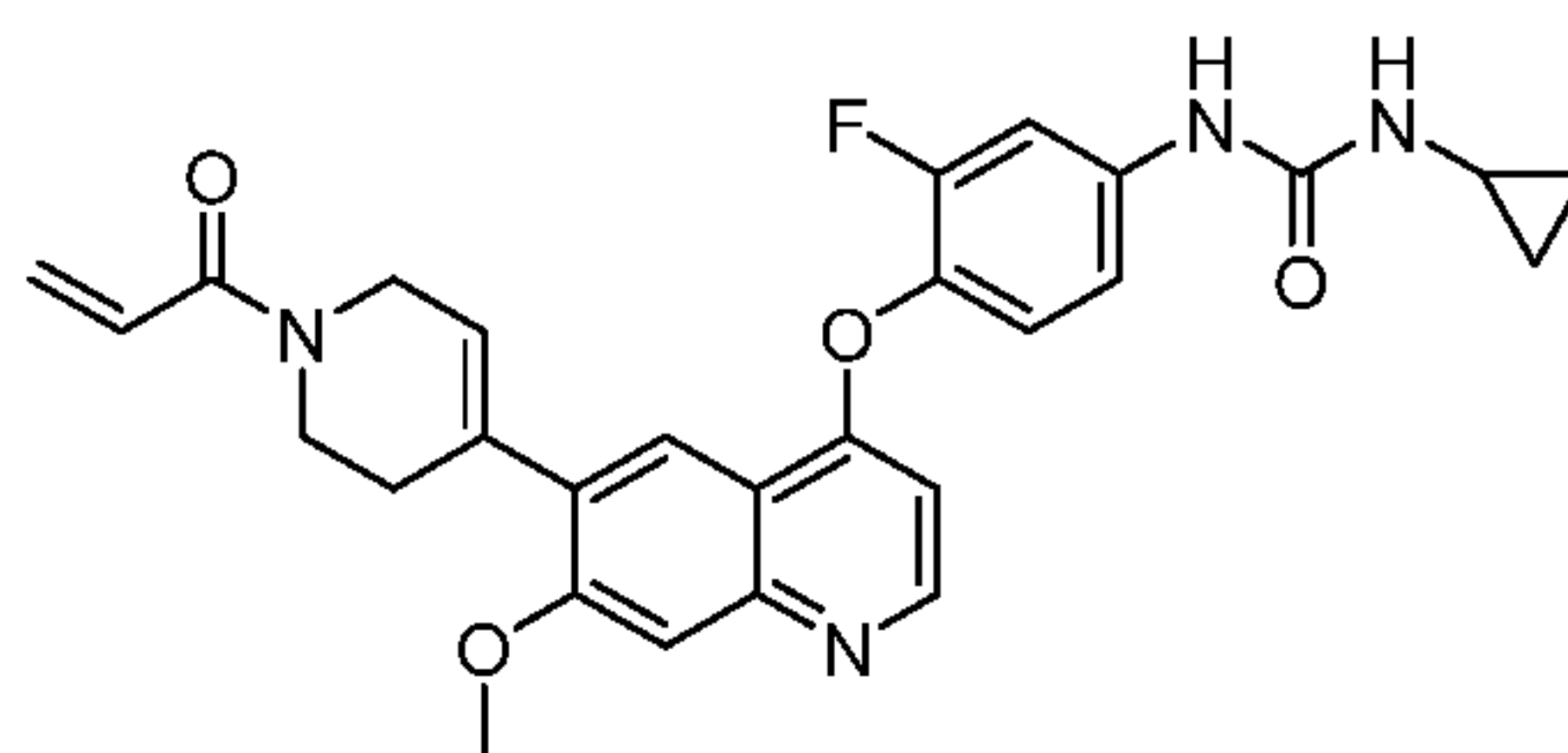
I-15



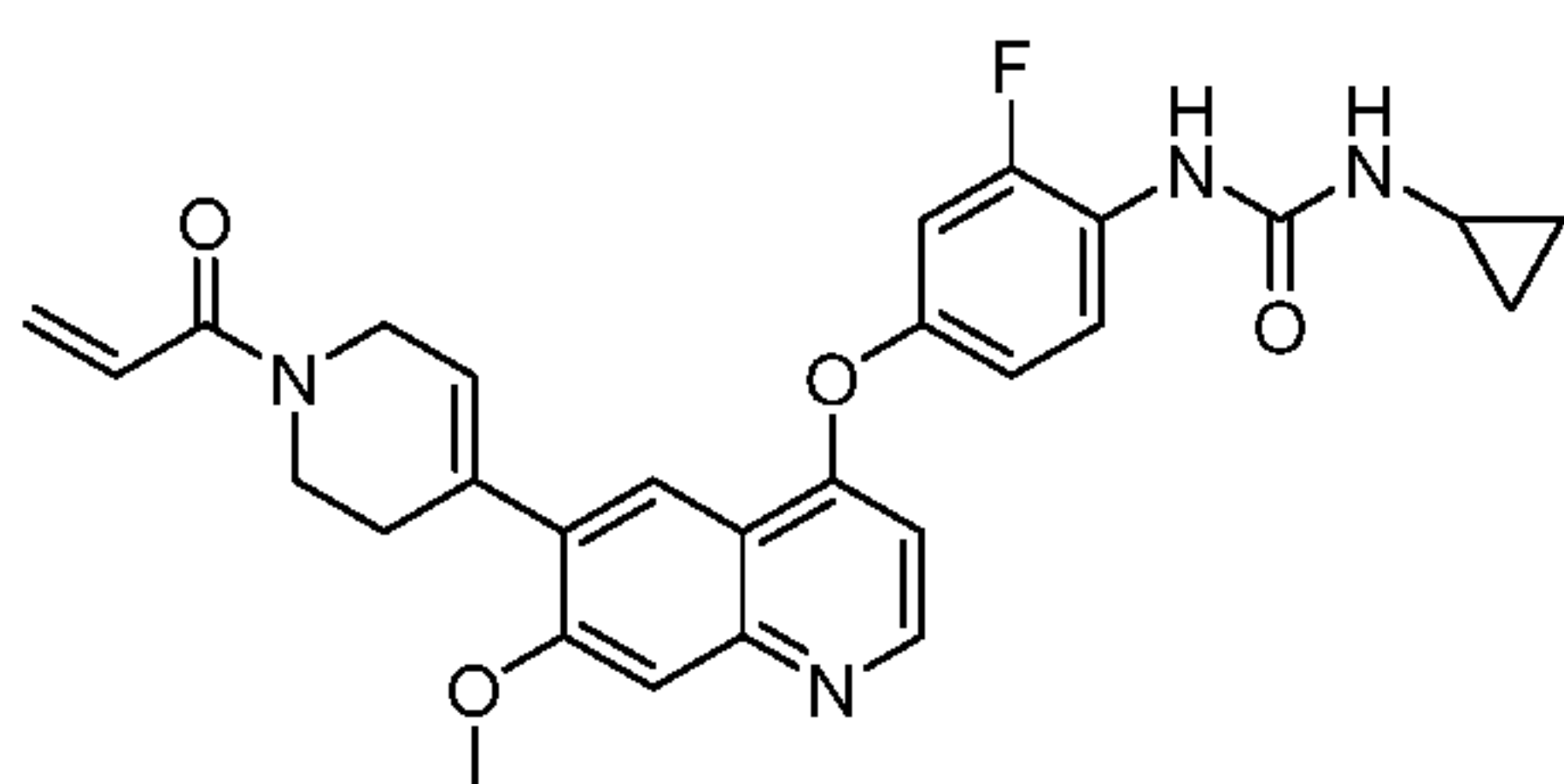
I-16



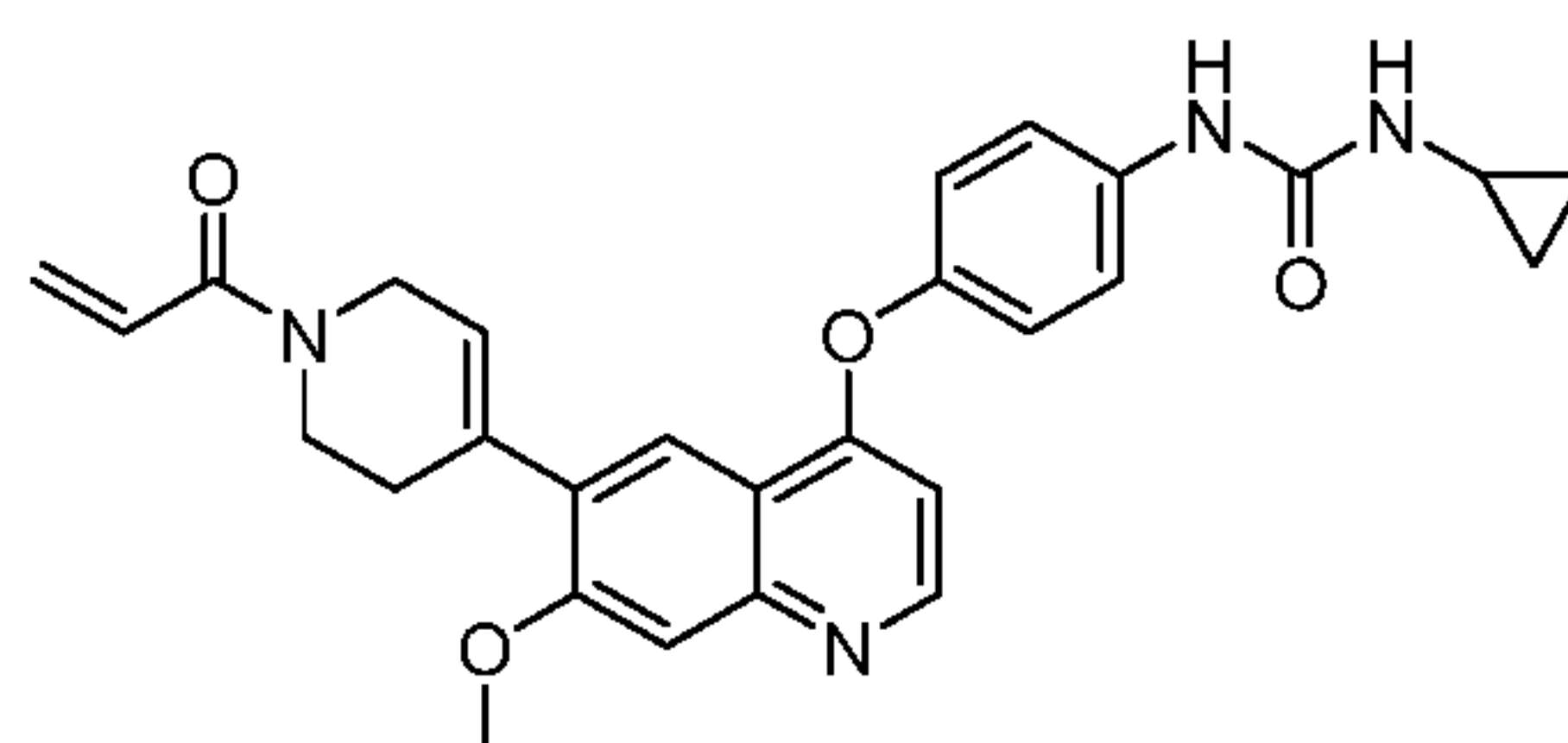
I-17



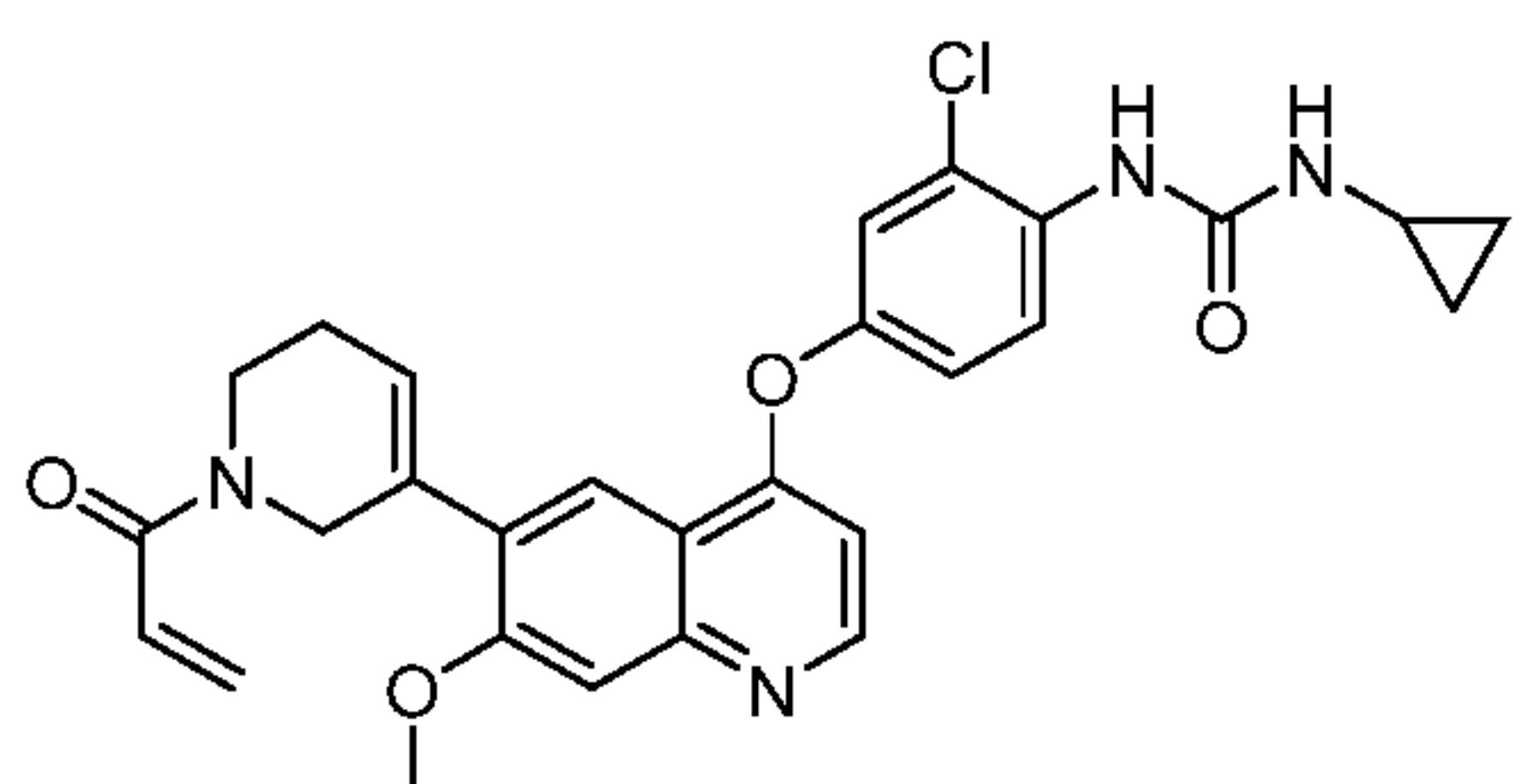
I-18



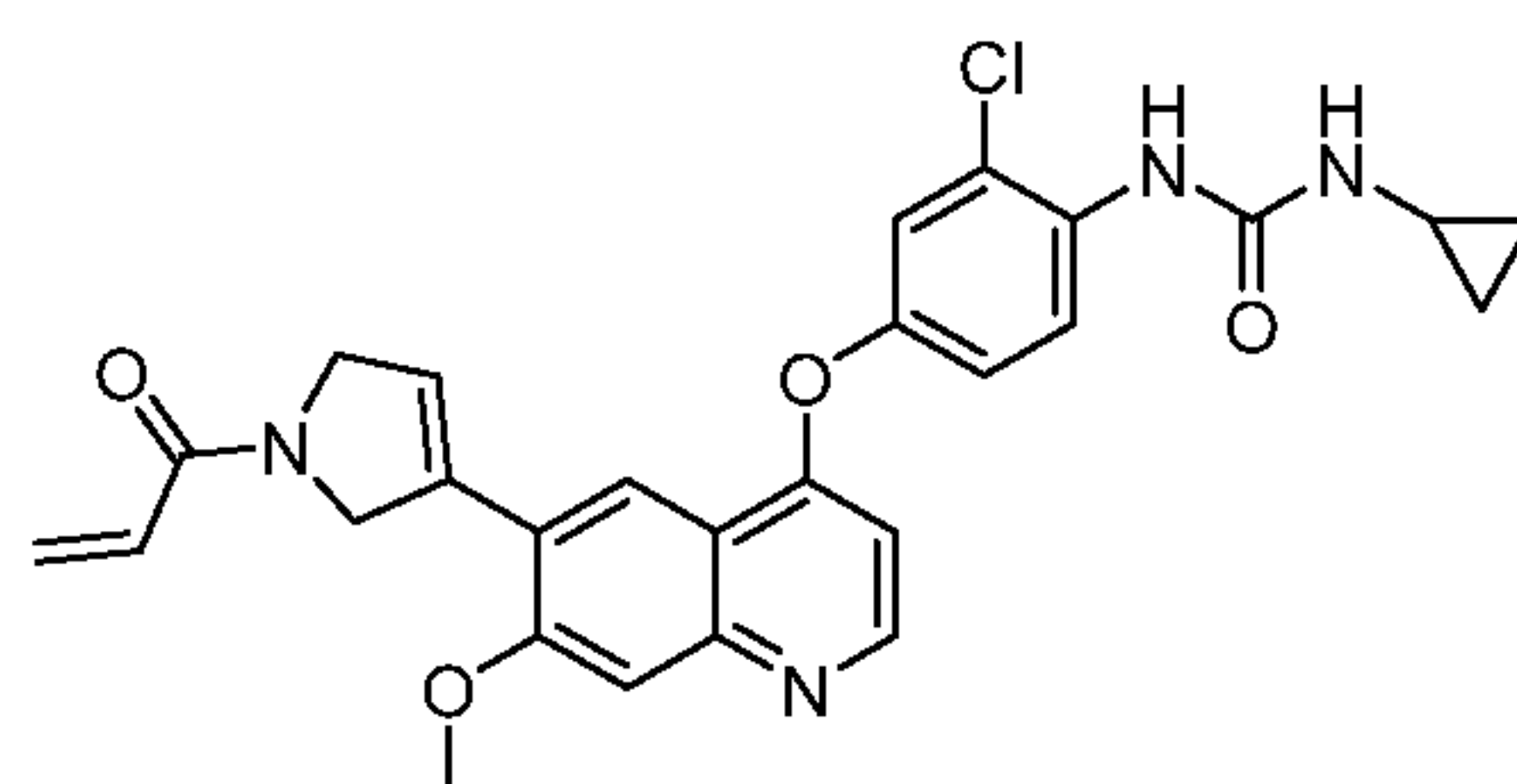
I-19



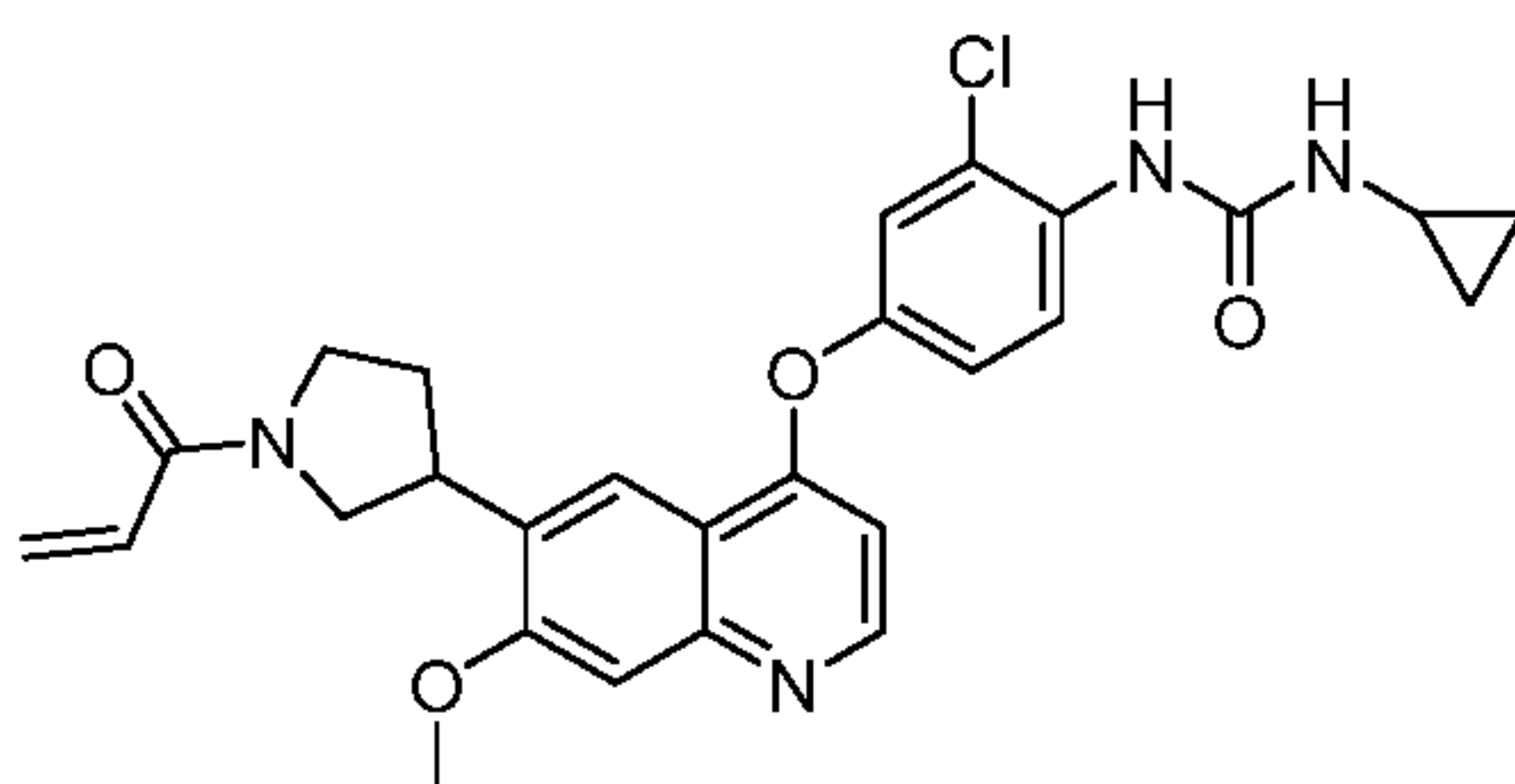
I-20



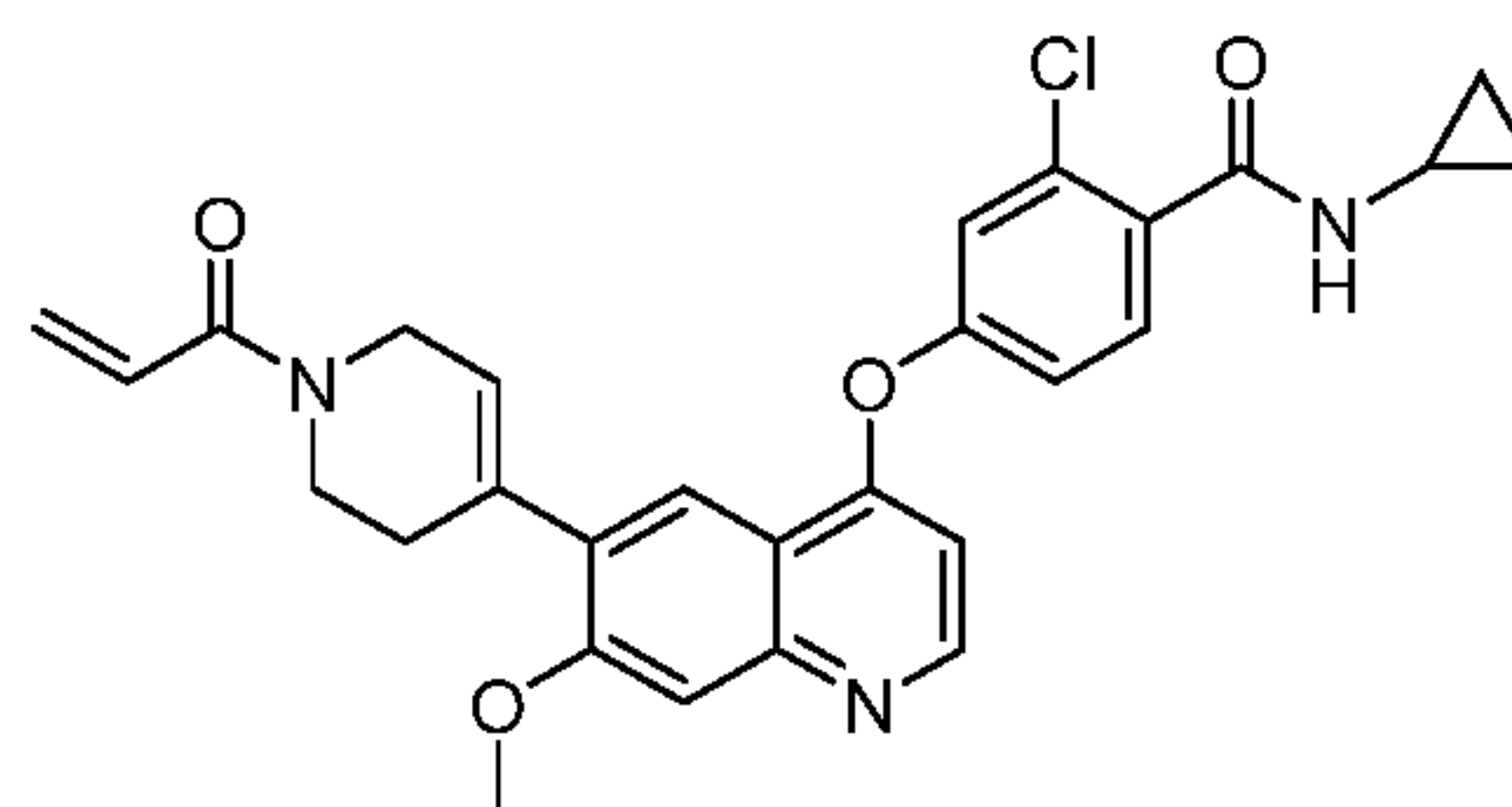
I-21



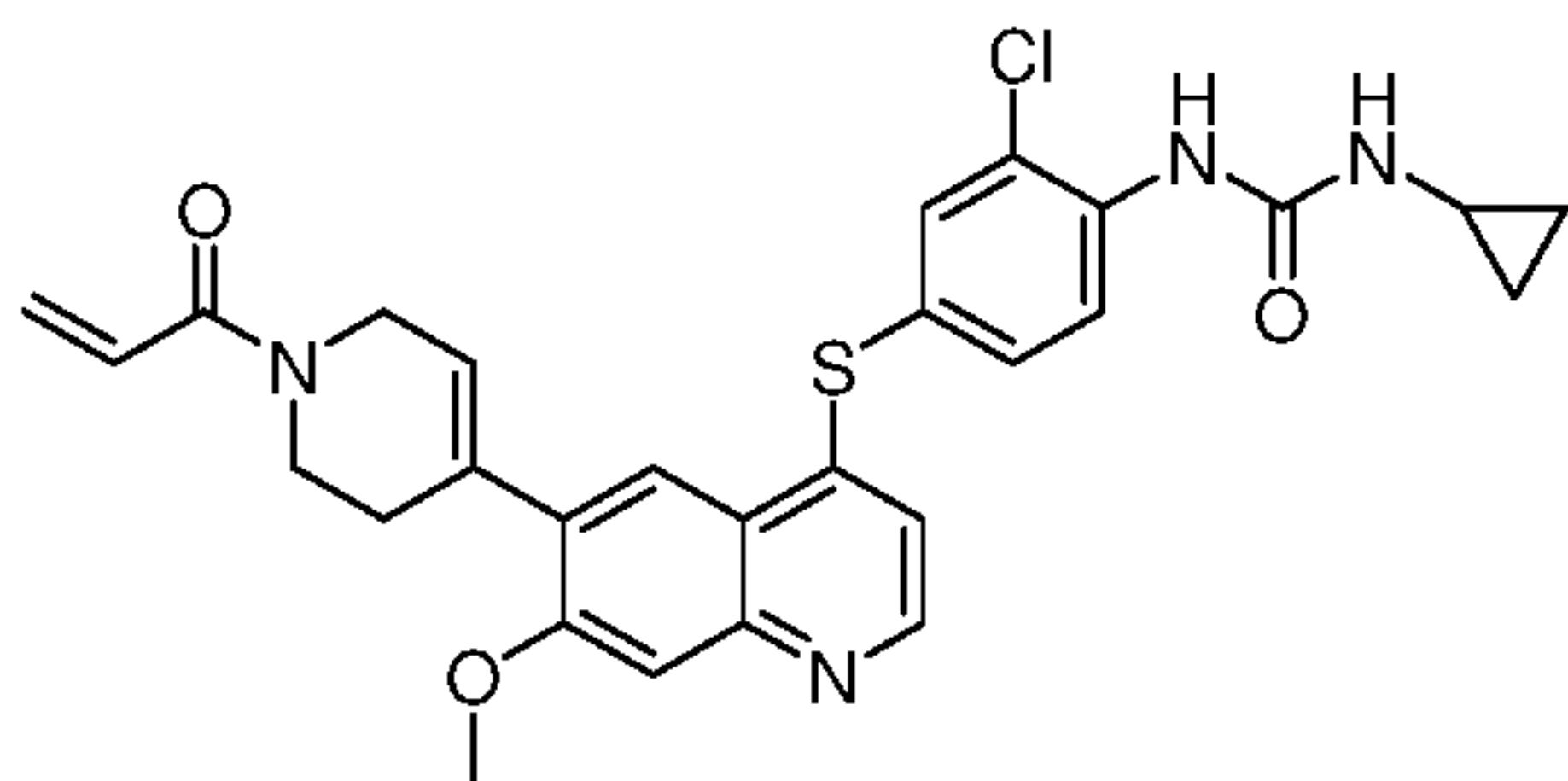
I-22



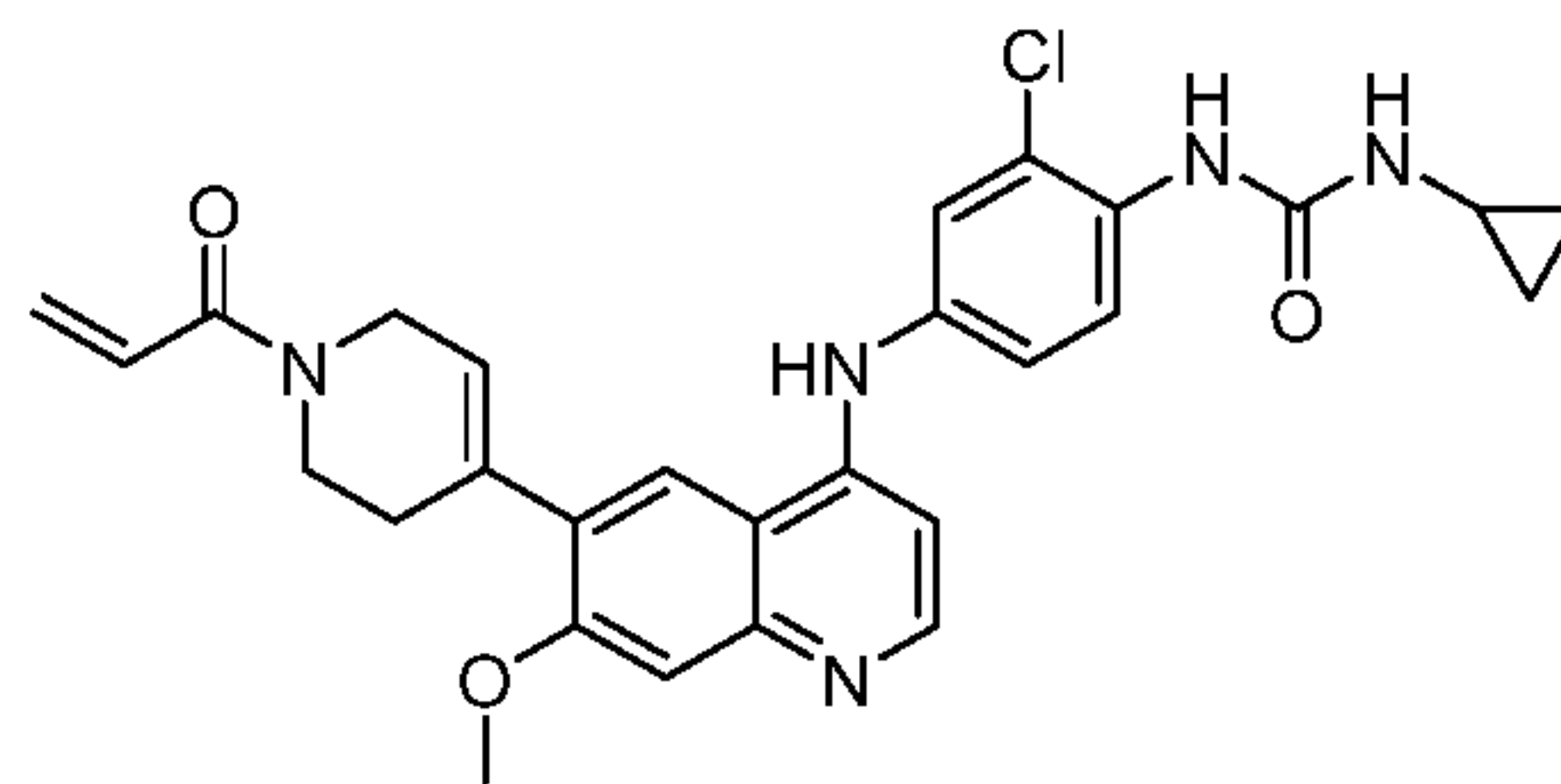
I-23



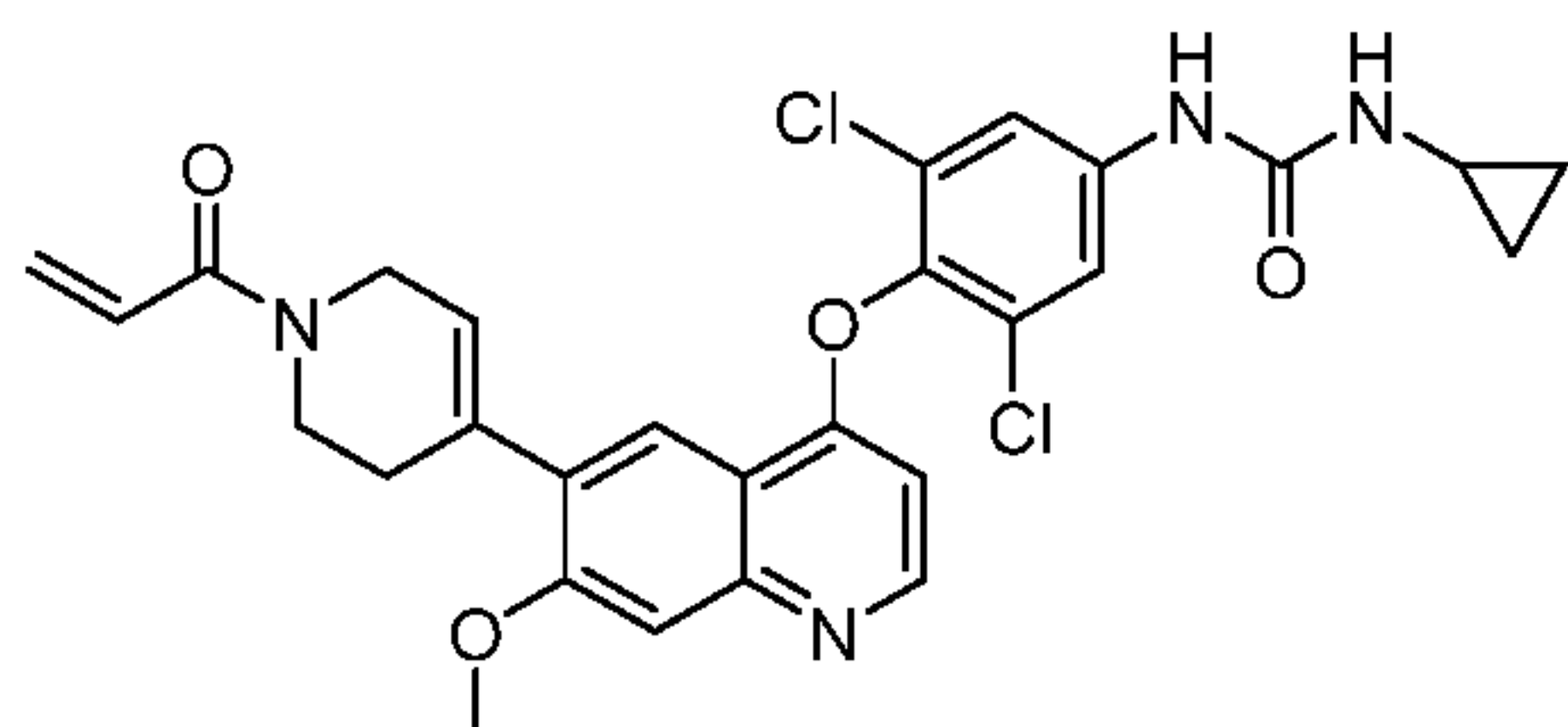
I-24



I-25



I-26



I-27

一种药物组合物，包括上述化合物或其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物以及药学上可接受的载体或赋形剂。

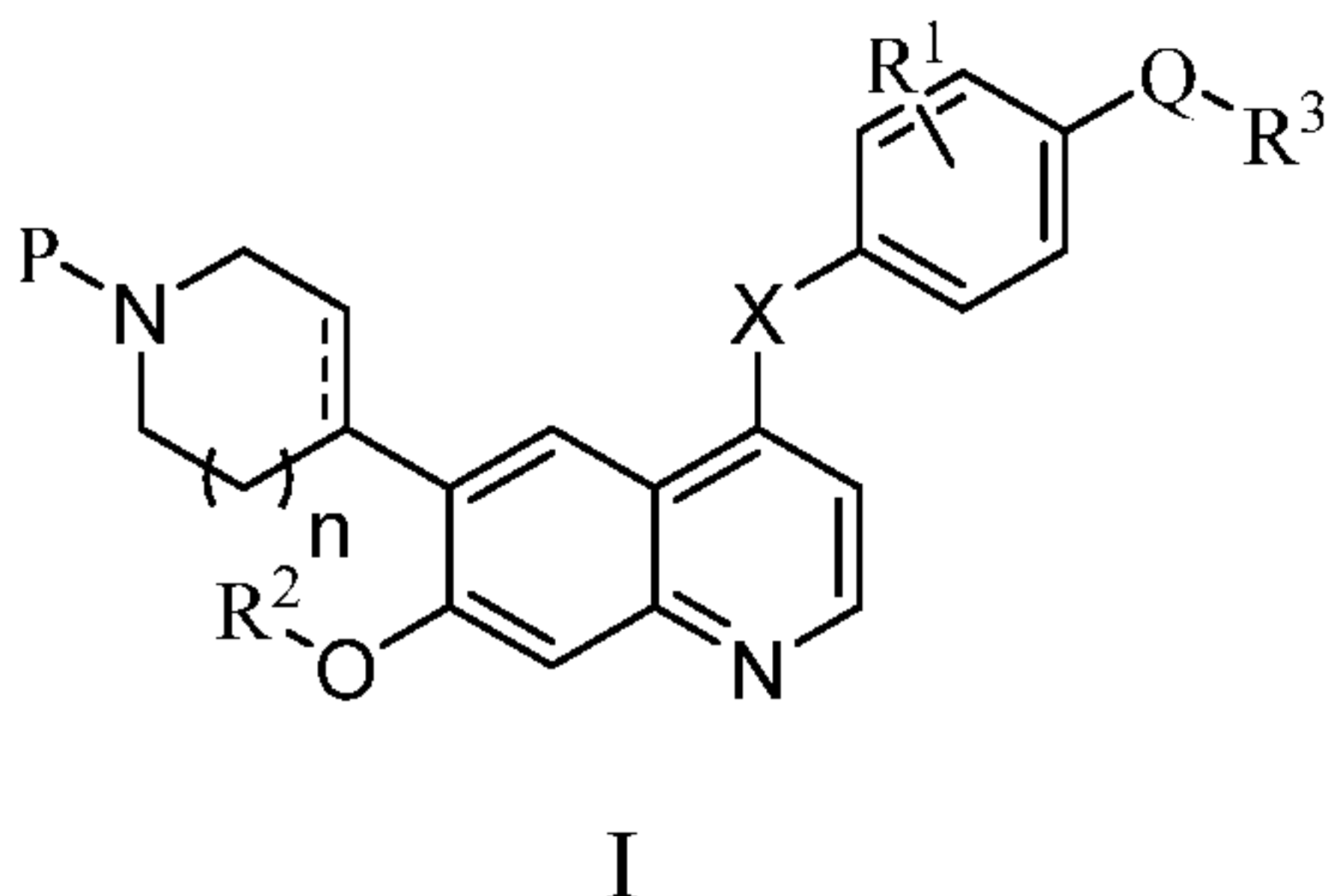
上述化合物在制备用于预防和/或治疗 **FGFR4** 相关疾病的药物中的用途。

进一步地，所述 **FGFR4** 相关疾病选自但不限于高脂血症或癌症；所述的癌症包括肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、乳腺癌、乳腺导管癌、头颈癌、子宫内膜癌、宫体癌、直肠癌、肝癌、肾癌、肾盂癌、食管癌、食管腺癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、女性生殖系统癌症、原位癌、淋巴瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、口腔癌、咽癌、多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、大肠绒毛腺瘤、黑色素瘤、细胞瘤和肉瘤，以及骨髓增生异常综合症。

有益效果：本发明提供的通式 **I** 的化合物及其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物作为受体酪氨酸激酶抑制剂，尤其对 **FGFR4** 激酶具有优良的抑制活性。因此，上述化合物可以用于制备治疗与 **FGFR4** 有关的临床病症的药物，如：制备预防和/或治疗生物体内与 **FGFR4** 相关的细胞异常增殖、形态变化以及运动功能亢进等相关的疾病的药物以及与血管新生或癌转移相关的疾病的药物中的用途。

具体实施方式

本发明提供了式 I 的化合物：



药理试验结果表明该化合物对 FGFR4 具有很好的抑制活性，可作为一类新型的 FGFR4 不可逆抑制剂，为由 FGFR4 介导的疾病的治疗提供了可能性。

在本发明中，式 I 的化合物还可以以其盐、水合物、溶剂合物的形式存在，它们在体内转化为式 I 的化合物。例如，在本发明的范围内，按照本领域已知的工艺，将本发明化合物转化为药学上可接受的盐的形式，并且以盐形式使用它们。

同时，式 I 的化合物还可以以多晶或无定形形式存在。

另外，式 I 的化合物还可以存在特定的几何或立体异构体形式。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子，所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

本发明中使用的“前药”是指当给予哺乳动物患者时释放活性母体药物的任何共价结合的载体。可通过常规操作或在体内，按可分解为母体化合物的修饰方式，修饰存在于化合物中的官能团，制备前药。前药包括当给予哺乳动物患者时，其中例如：羟基、氨基、巯基或羧基与任何基团连接的分解后分别形成游离羟基、氨基、巯基或羧基的化合物。前药的实例包括但不限于本发明化合物中醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物，或者胺官能团甲基胺、乙基胺衍生物。

本发明中涉及的药物组合物包括通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物以及药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明的药物组合物可以采用各种已知的方式施用，例如口服、胃肠外施用、通过吸入喷雾施用或经由植入的贮库施用。本发明的药物组合物可单独给药也可与其他抗肿瘤药物联合用药。口服组合物可以是任何口服可接受的剂型，包含但不限于片剂、胶囊剂、乳剂以及混悬剂、分散物和溶液。常用的药学上可接受的载体或赋形剂包括稳定剂、稀释剂、表面活性剂、润滑剂、抗氧化剂、粘合剂、着色剂、填充剂、乳化剂等。

无菌可注射组合物可按照本领域已知的技术使用适合的分散剂或润湿剂和助悬剂来配制。可以使用的药学上可接受的载体和溶剂包括水、甘露醇、氯化钠溶液等。

局部组合物可被配制成油、洗剂、乳膏剂等。用于组合物的载体包括植物油或矿物油、动物脂肪和高分子量醇等。药学上可接受的载体是活性成分在其中可溶的载体。

可以改变本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平以获得对特定患者、组合物和施用方式而言可以有效实现所需治疗响应、对患者无毒的活性成分的量。所选择的剂量水平取决于多种因素，包括所用的具体的本发明的化合物或其盐的活性、施用途径、施用时间、所用的具体组合物的排泄速率、治疗的持续时间、与所用的具体组合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料、所治疗的患者的年龄、性别、体重、一般健康状况和既往病史以及医学领域中公知的类似因素。

本发明还提供了式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物在制备用于预防和/或治疗 FGFR4 相关疾病的药物中的用途。如：制备预防和/或治疗生物体内与 FGFR4 相关的细胞异常增殖、形态变化以及运动功能亢进等相关的疾病的药物以及与血管新生或癌转移相关的疾病的药物中的用途。

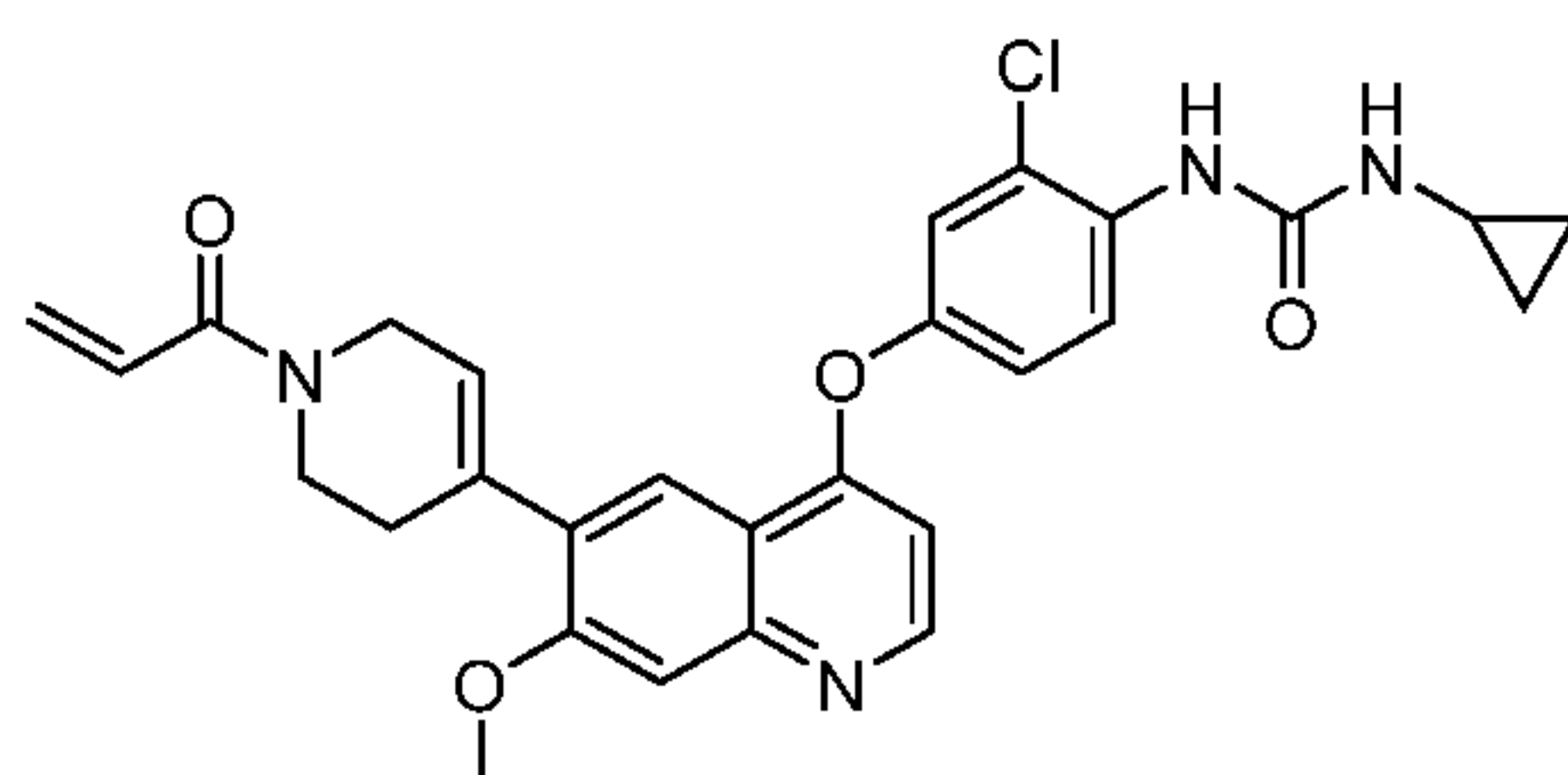
所述 FGFR4 相关疾病选自但不限于高脂血症或癌症；所述的癌症包括肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、乳腺癌、乳腺导管癌、头颈癌、子宫内膜癌、宫体癌、直肠癌、肝癌、肾癌、肾盂癌、食管癌、食管腺癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、女性生殖系统癌症、原位癌、淋巴瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、口腔癌、咽癌、多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、大肠绒毛腺瘤、黑色素瘤、细胞瘤和肉瘤，骨髓增生异常综合症。

下面结合具体实施例描述本发明通式 I 化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便地制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

本发明具体实施例中使用的起始原料、反应试剂等均为市售。本发明可以采用本领域常用的成盐方法制备成盐的形式。

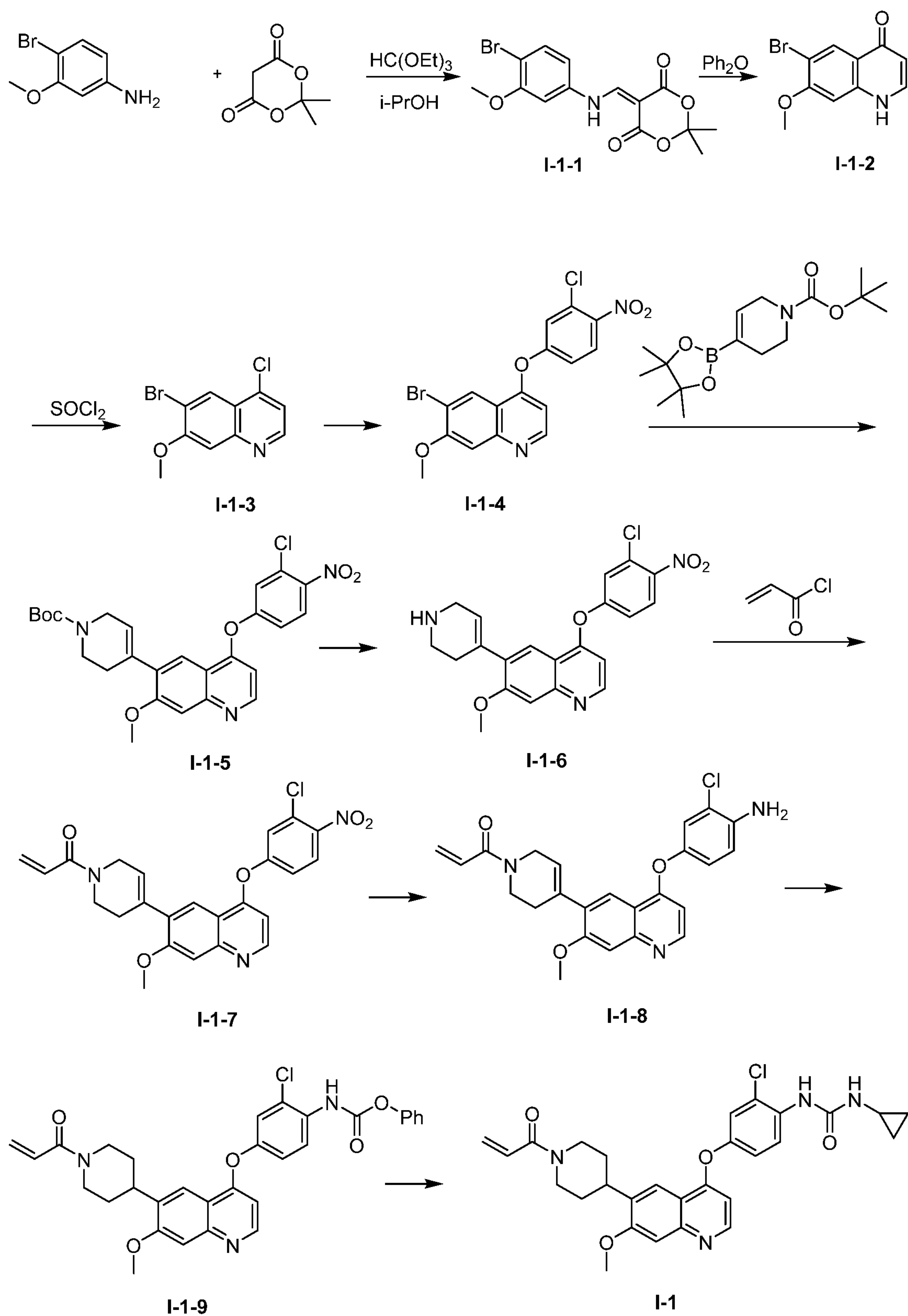
实施例1

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(I-1)



I-1

合成路线如下:



化合物 **I-1-1** 合成:

于 500 mL 单颈瓶中加入丙二酸亚异丙酯(35.50 g, 248 mmol), 原甲酸三乙酯(36.60 g, 248 mmol) 和异丙醇 300 mL, 升温至 90℃ 反应 2.5h, 分批加入 4-溴-3-甲氧基苯胺(25.00 g,

124 mmol), 继续 90℃反应 3h, TLC(PE:EA=1:1) 监测反应完毕, 反应液降至室温, 析出固体, 过滤, 滤饼用乙醇洗涤 3 次, 滤饼烘干得白色固体 40.02 g, 收率 91%, MS m/z: 357.1[M+H]⁺。

化合物 **I-1-2** 合成:

于 1000 mL 单颈瓶中加入 I-1-1 (30.00 g, 84 mmol) 和二苯醚 600 mL, 升温至 230℃反应 0.5h, TLC(PE:EA=1:1)监测反应完毕, 反应液降至室温, 析出固体, 过滤, 滤饼用乙醇洗涤 3 次, 滤饼烘干得浅黄色固体 18.03 g, 收率 84%, MS m/z: 255.1[M+H]⁺。

化合物 **I-1-3** 合成:

于 500 mL 单颈瓶中加入 I-1-2 (18.00 g, 70.8 mmol), 氯化亚砷 300 mL 和 DMF 1 mL, 升温至 90℃反应 2h, TLC(PE:EA=1:1)监测反应完毕, 反应液降至室温, 反应液浓缩至干后搅拌下分批加入饱和碳酸氢钠水溶液 300 mL, EA(150 mL×3)萃取, 有机相干燥浓缩, 经柱层析(PE:EA=5:1)得浅黄色固体 14.60 g, 收率 76%, MS m/z: 273.5[M+H]⁺。

化合物 **I-1-4** 合成:

于 500 mL 单颈瓶中加入 3-氯-4-硝基苯酚 (5.60 g, 32.1 mmol)和 DMF 200 mL, 降温至 0℃, 分批加入钠氢(1.60 g, 40.2 mmol), 继续 0℃反应 0.5h, 加入 I-1-3 (7.30 g, 26.8 mmol), 升温至 160℃反应 16h, TLC(PE:EA=1:1)监测反应完毕, 反应液降至室温, 反应液加入冰水 300 mL, EA(100 mL×3)萃取, 有机相干燥浓缩, 经柱层析(PE:EA=5:1)得黄色固体 3.41 g, 收率 31%, MS m/z: 410.2[M+H]⁺。

化合物 **I-1-5** 合成:

于 100 mL 单颈瓶中分别加入 I-1-4 (3.40 g, 8.3 mmol)、*N*-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (2.80 g, 9.1 mmol)、碳酸钾 (0.46 g, 33.2 mmol)、二氧六环 60 mL 和水 20 mL, 氮气氛围下, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.60 g, 0.8 mmol), 氮气置换 3 次, 升温至 110℃反应 3h, TLC(PE:EA=1:1)监测反应完毕, 反应液降至室温, 反应液加入冰水 100 mL, EA(50 mL×3)萃取, 有机相干燥浓缩, 经柱层析(PE:EA=4:1)得黄色固体 1.50 g, 收率 35%, MS m/z: 512.1[M+H]⁺。

化合物 **I-1-6** 合成:

于 100 mL 单颈瓶中分别加入 I-1-5 (0.80 g, 1.6 mmol)、三氟乙酸 2 mL 和二氯甲烷 15 mL, 室温反应 1h, LCMS 检测原料无剩余, 直接将反应液浓缩得到粗品, 深黄色固体 0.71 g, MS m/z: 412.1[M+H]⁺。

化合物 **I-1-7** 合成:

于 100 mL 单颈瓶中分别加入 I-1-6 (0.70 g, 1.7 mmol)、三乙胺(0.50 g, 5.1 mmol)和二氯甲烷 10 mL, 降温至 0℃, 滴加丙烯酰氯(0.20 g, 2.0 mmol),滴加完毕, 室温反应 2h, LCMS

检测原料无剩余, 加入水 10 mL, 二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 浓缩旋干, 经柱层析(PE:EA=3:1)得黄色固体 0.52 g, 收率 66%, MS m/z: 466.3[M+H]⁺。

化合物 **I-1-8** 合成:

于 100 mL 单颈瓶中分别加入 I-1-7 (0.52 g, 1.1 mmol)、还原铁粉(0.60 g, 11.0 mmol)、盐酸 10 滴和乙醇 10 mL, 升温至 80℃反应 2h, LCMS 检测原料无剩余, 直接将反应液浓缩得到粗品, 向其中加入水 10 mL, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠水溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 有机层浓缩旋干, 得到粗品 0.40g 待用, MS m/z: 436.9[M+H]⁺。

化合物**I-1-9**合成:

于50 mL单颈瓶中分别加入I-1-8 (0.05 g, 0.11 mmol)、氯甲酸苯酯(0.036 g, 0.22 mmol)、*N*-甲基吡咯烷酮1 mL和乙腈4 mL, 升温至70℃反应3h, LCMS检测原料无剩余, 向其中加入水5 mL, 乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠水溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 有机层浓缩旋干, 得到粗品0.06g待用, MS m/z: 559.2[M+H]⁺。

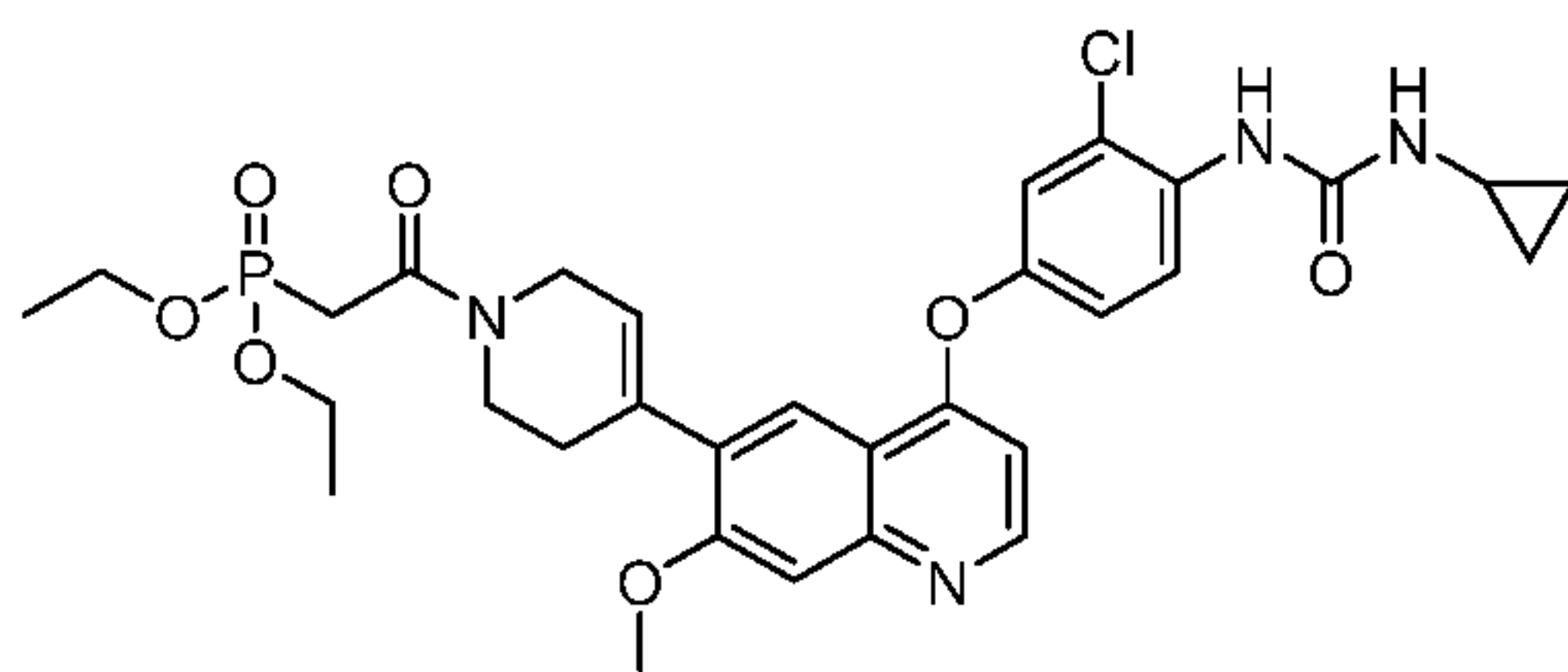
化合物**I-1**合成:

于50 mL单颈瓶中分别加入I-1-9 (0.06 g, 0.11 mmol)、环丙胺(0.013 g, 0.22 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺1 mL和四氢呋喃4 mL, 升温至65℃反应3h, LCMS检测原料无剩余, 向其中加入水15 mL, 乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠水溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 有机层浓缩旋干, TLC纯化得黄色固体0.02 g, 收率36%, MS m/z: 519.3[M+H]⁺。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.56 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.20 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.92-3.86 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 3H), 0.83-0.77 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 2H)。

实施例 2

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-二乙基磷酸酰基乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(**I-2**)



I-2

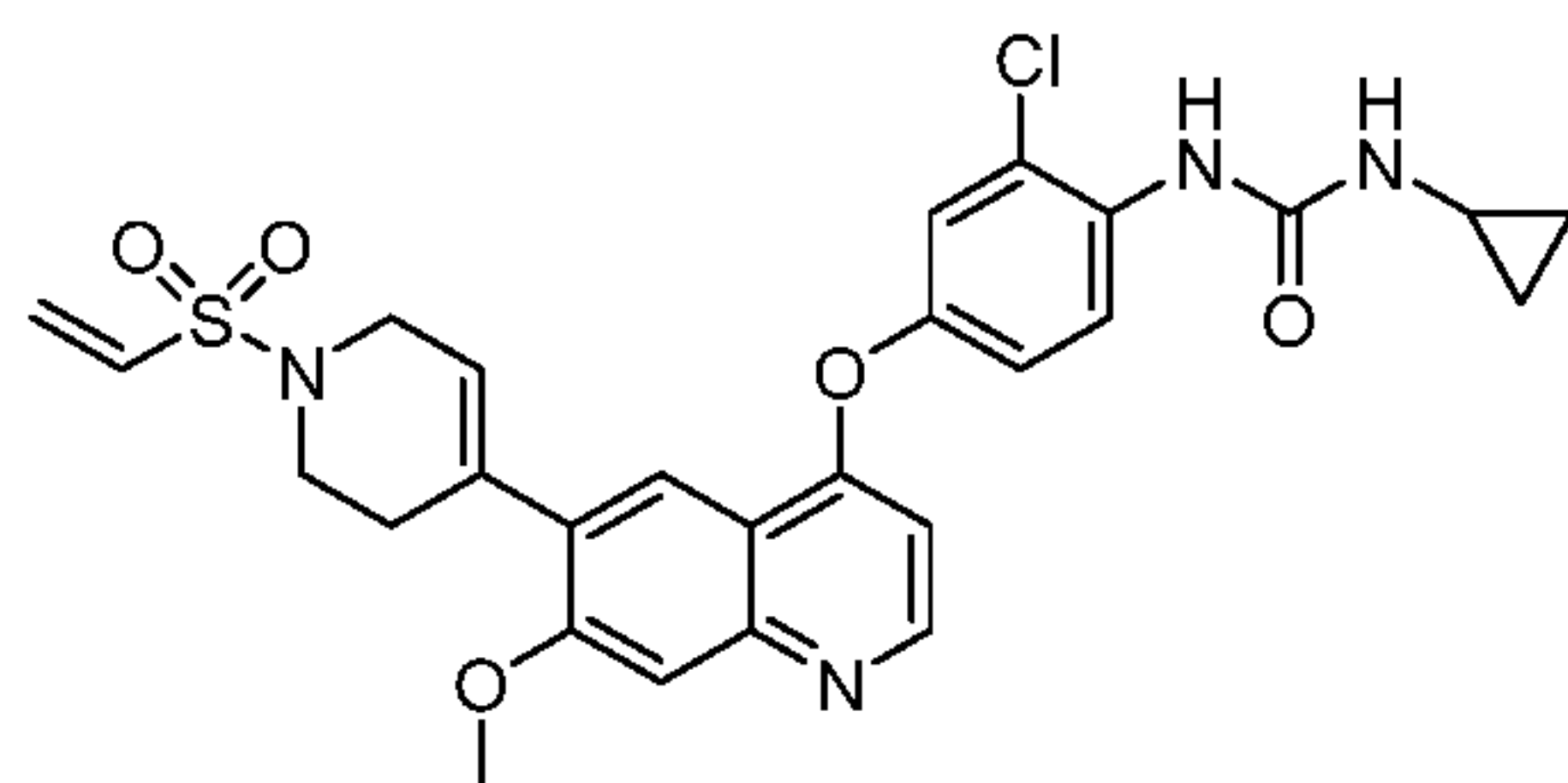
制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 30 mg, 收率 47%,

MS m/z : 644.2 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 21.6$ Hz, 1H), 5.35-5.30 (br.s, 1H), 4.34 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 4.24-4.19 (m, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.88 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 22.0, 11.0$ Hz, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 1.37 (t, $J = 3.5$ Hz, 6H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H)。

实施例 3

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-乙烯磺酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(I-3)



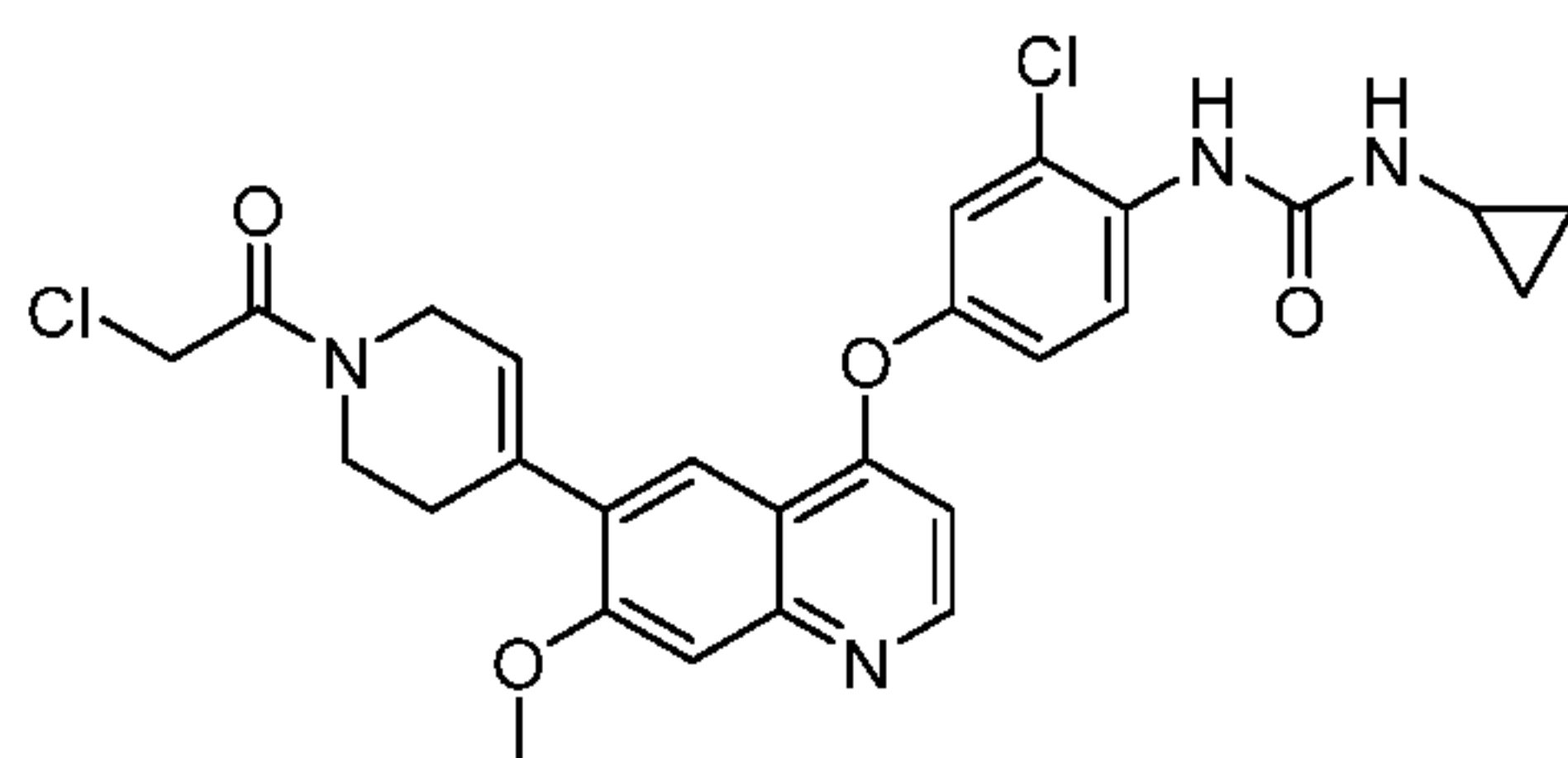
I-3

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 20 mg, 收率 36%, MS m/z : 556.2 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.55 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 16.6, 10.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.47 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 7.0, 3.6$ Hz, 1H), 0.83-0.76 (m, 2H), 0.61-0.53 (m, 2H)。

实施例 4

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-氯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(I-4)



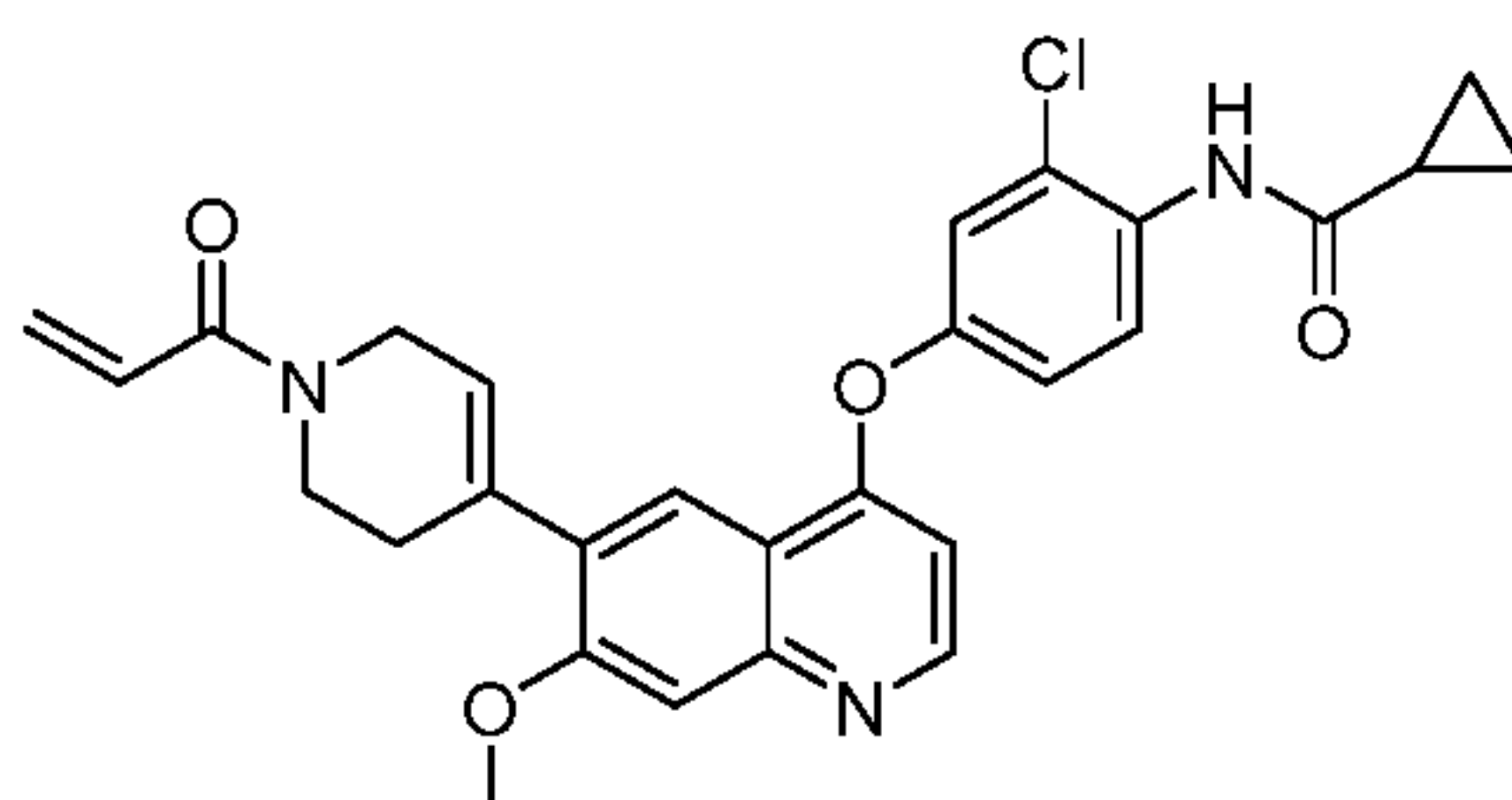
I-4

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 20 mg, 收率 37%, MS m/z: 542.3 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.64 (br.s, 1H), 8.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (br.s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.76 (br.s, 1H), 6.04 (t, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.81 (m, 2H)。

实施例 5

4-[3-氯-4-环丙甲酰基氨基苯氧基]-6-[(1-氯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉 (I-5)



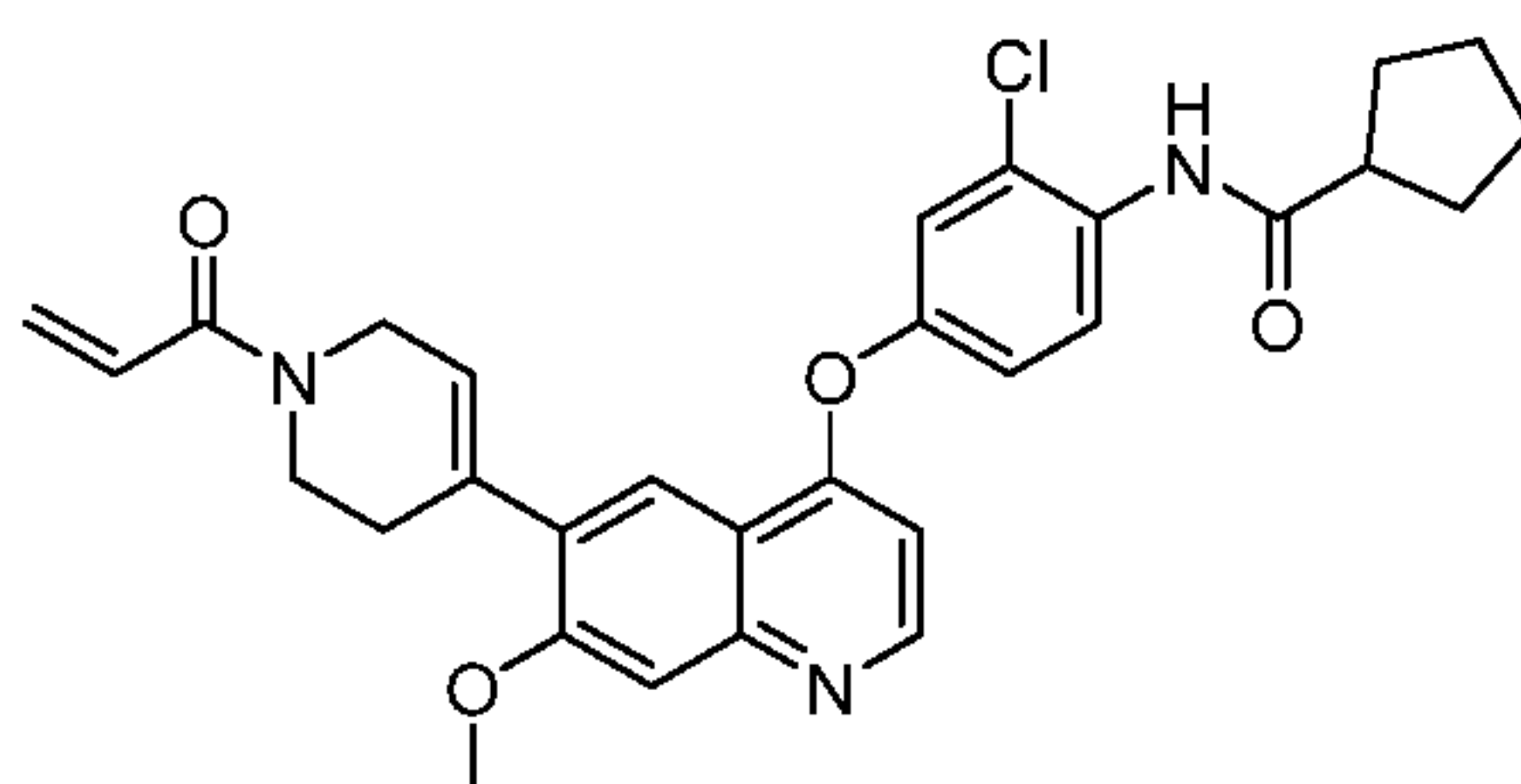
I-5

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 50 mg, 收率 50%, MS m/z: 504.3 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.64 (br.s, 1H), 8.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (br.s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.04 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 2H)。

实施例 6

4-[3-氯-4-环戊甲酰基氨基苯氧基]-6-[(1-氯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉 (I-6)



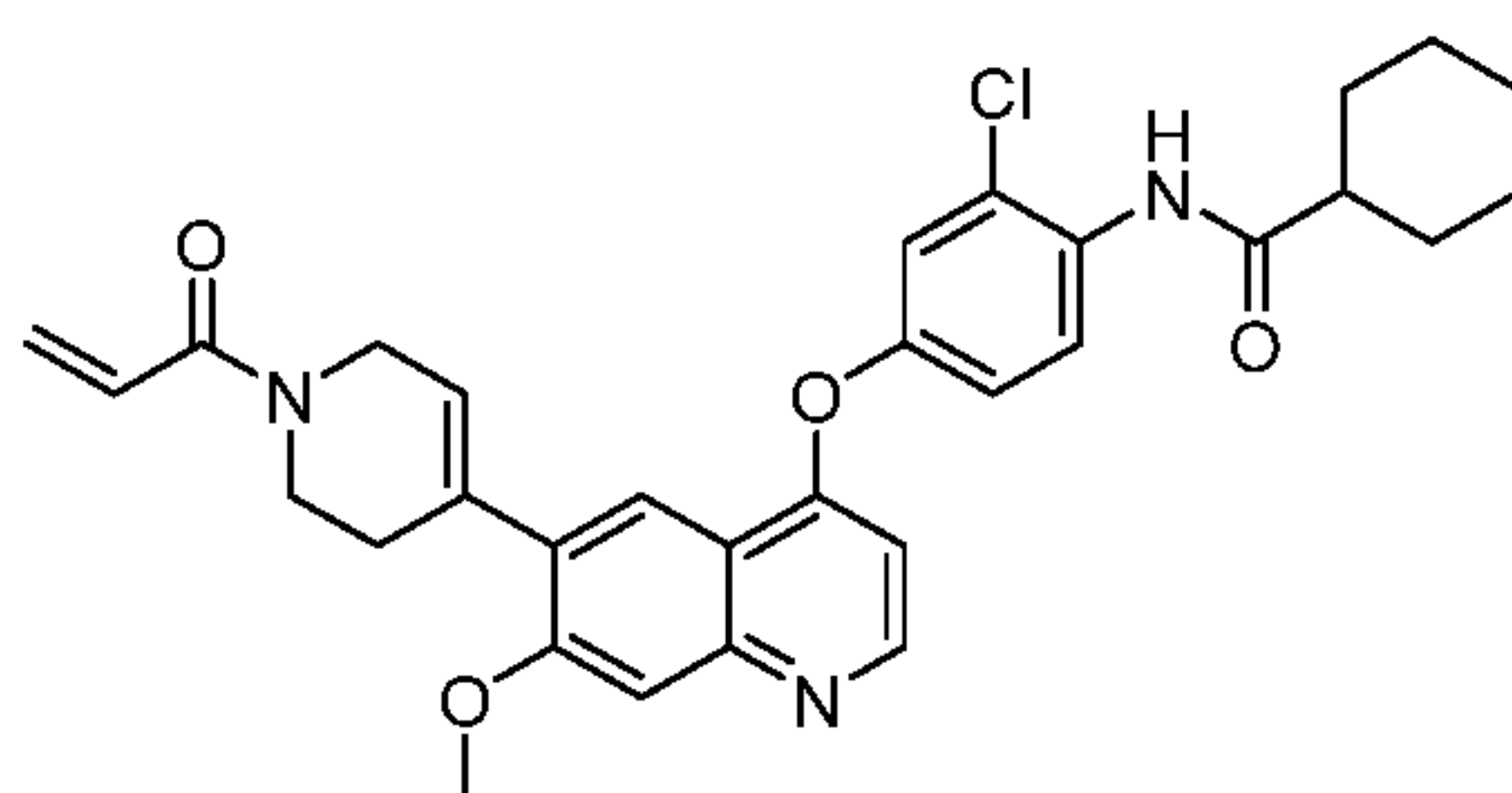
I-6

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 42 mg, 收率 39%, MS m/z: 533.1 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.68 (br.s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.21 (br.s, 1H), 6.74 (br.s, 1H), 6.70-6.61 (m, 1H), 6.38 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 6.08-6.02 (m, 1H), 5.77 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.92-3.82 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 2H)。

实施例 7

4-[3-氯-4-环己甲酰基氨基苯氧基]-6-[(1-氯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉
(**I-7**)



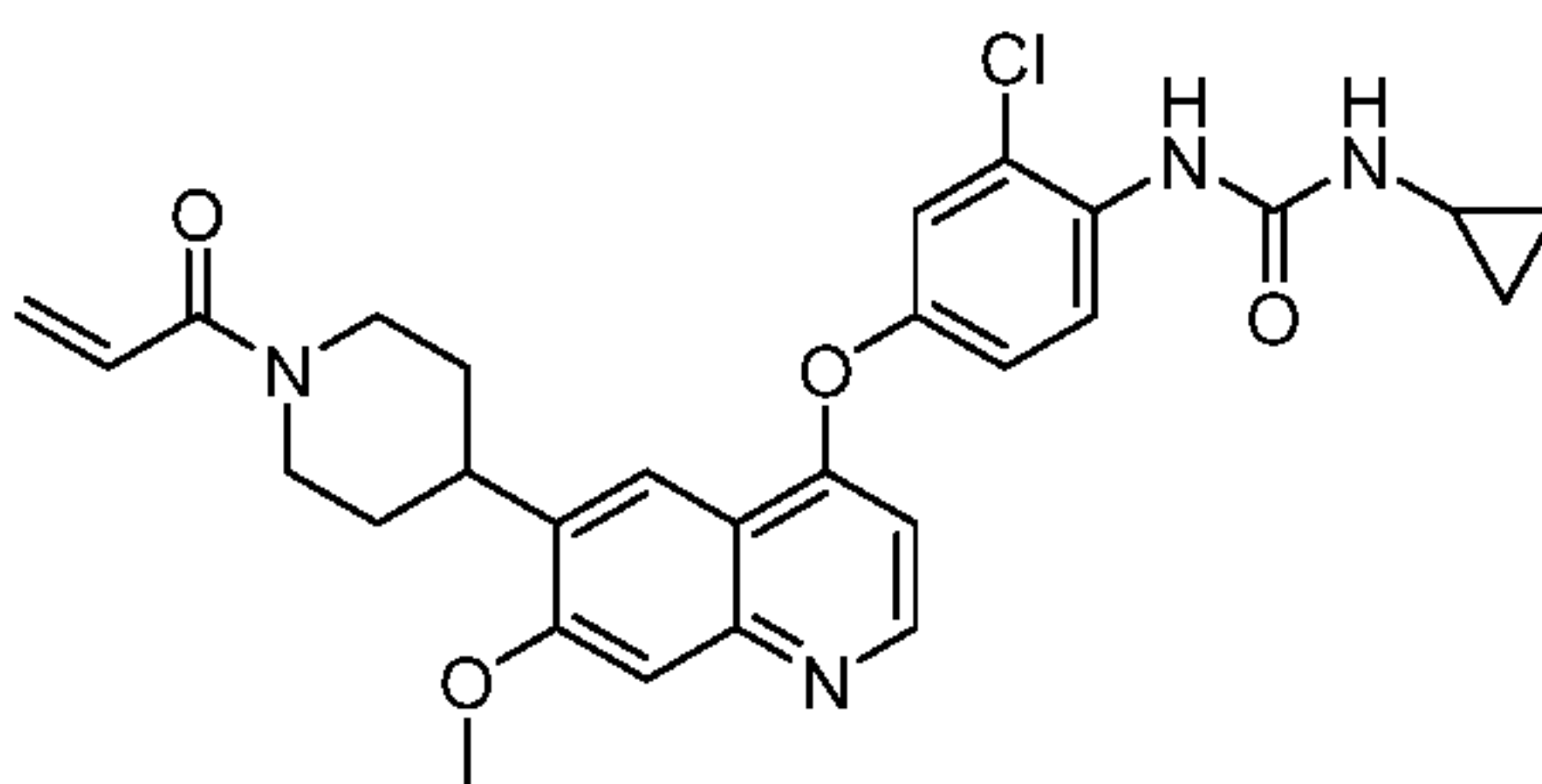
I-7

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 45 mg, 收率 41%, MS m/z : 547.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (br.s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.75 (br.s, 1H), 6.65 (dd, $J = 16.9, 10.3$ Hz, 1H), 6.38 (br.s, 1H), 6.05 (br.s, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 3H), 1.65-1.59 (m, 3H)。

实施例 8

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-哌啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(**I-8**)



I-8

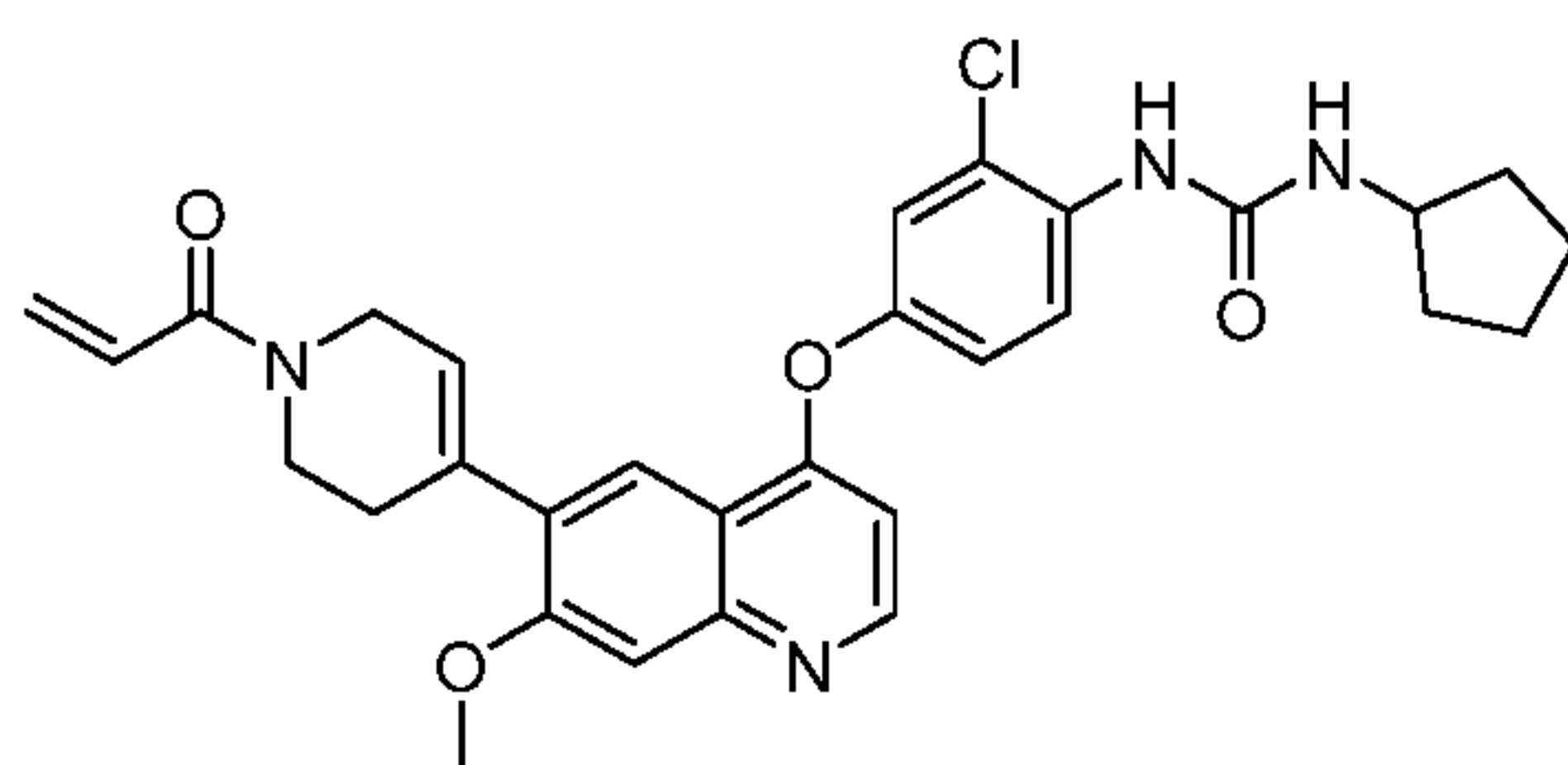
制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 20 mg, 收率 38%, MS m/z : 522.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H),

8.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.41-6.33 (m, 1H), 5.98-5.89 (m, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.32 (d, $J = 26.5$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 1.41-1.29 (m, 3H), 0.97 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 0.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H)。

实施例 9

4-[3-氯-4-(环戊基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(I-9)



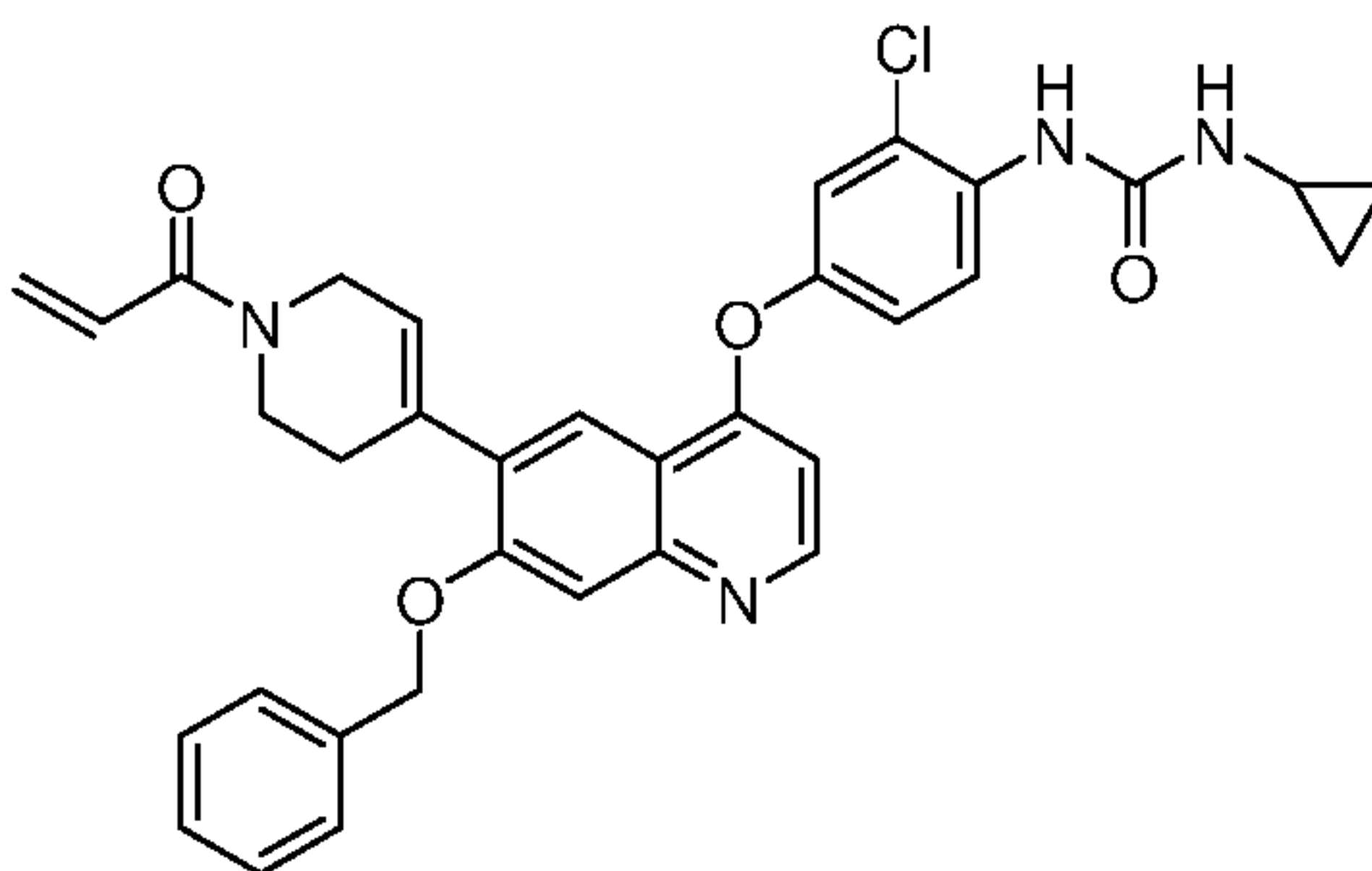
I-9

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 25 mg, 收率 46%, MS m/z : 548.2 $[M+H]^+$ 。

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.57 (br.s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (br.s, 1H), 8.08 (br.s, 1H), 7.60(br.s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.72 (br.s, 1H), 6.70-6.61 (m, 1H), 6.38 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 6.04 (br.s, 1H), 5.78 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H)。

实施例 10

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-苄基喹啉(I-10)



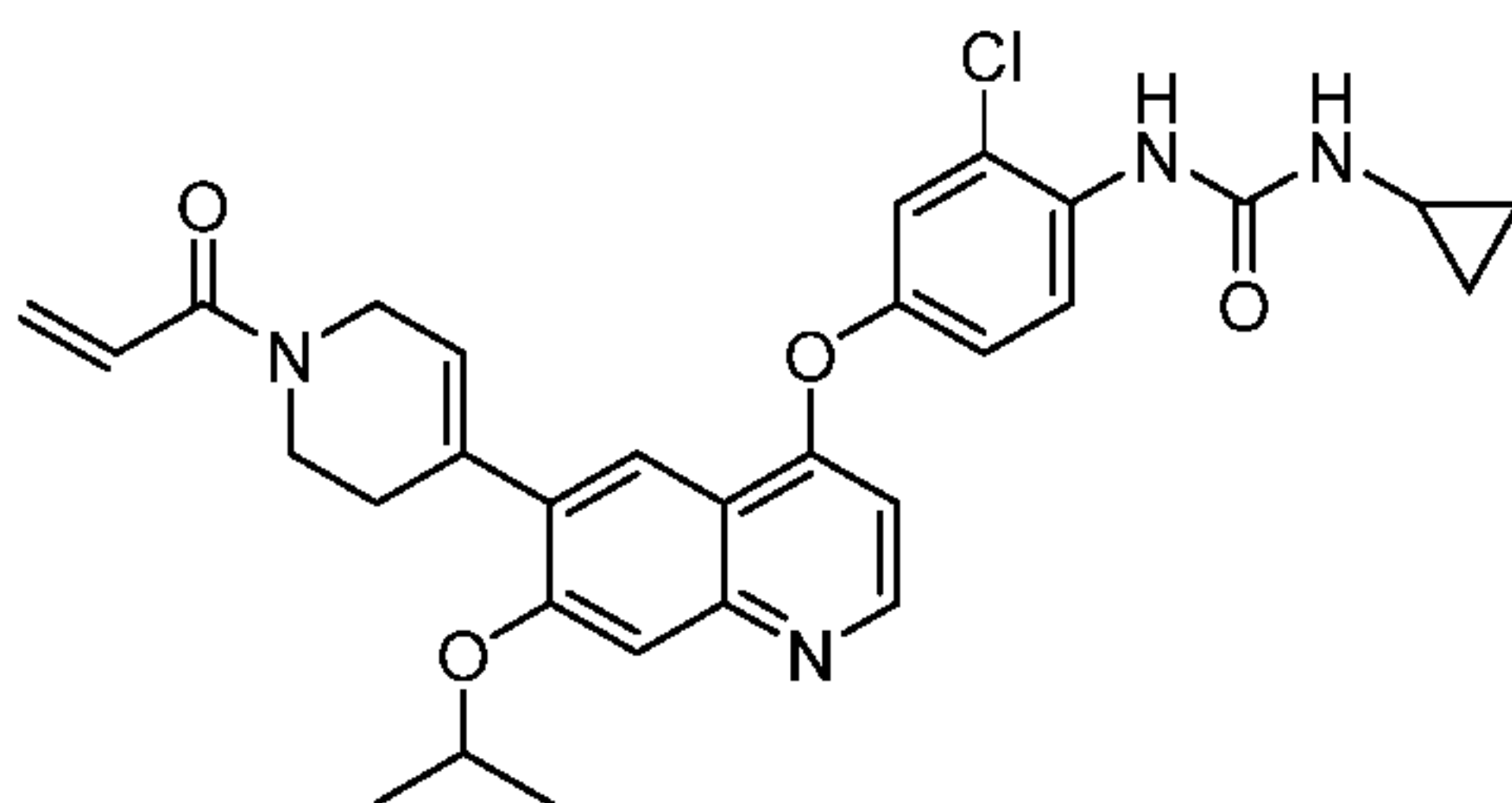
I-10

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 20 mg, 收率 34%, MS m/z : 596.2 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.59 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 1H), 6.83 (ddd, $J = 27.3, 16.6, 10.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.22-6.08 (m, 1H), 5.98 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 5.76-5.67 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.24 (d, $J = 36.9$ Hz, 2H), 3.76 (dd, $J = 23.1, 17.0$ Hz, 2H), 2.71-2.52 (m, 3H), 0.76-0.57 (m, 2H), 0.54-0.35 (m, 2H)。

实施例 11

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-异丙基喹啉(**I-11**)



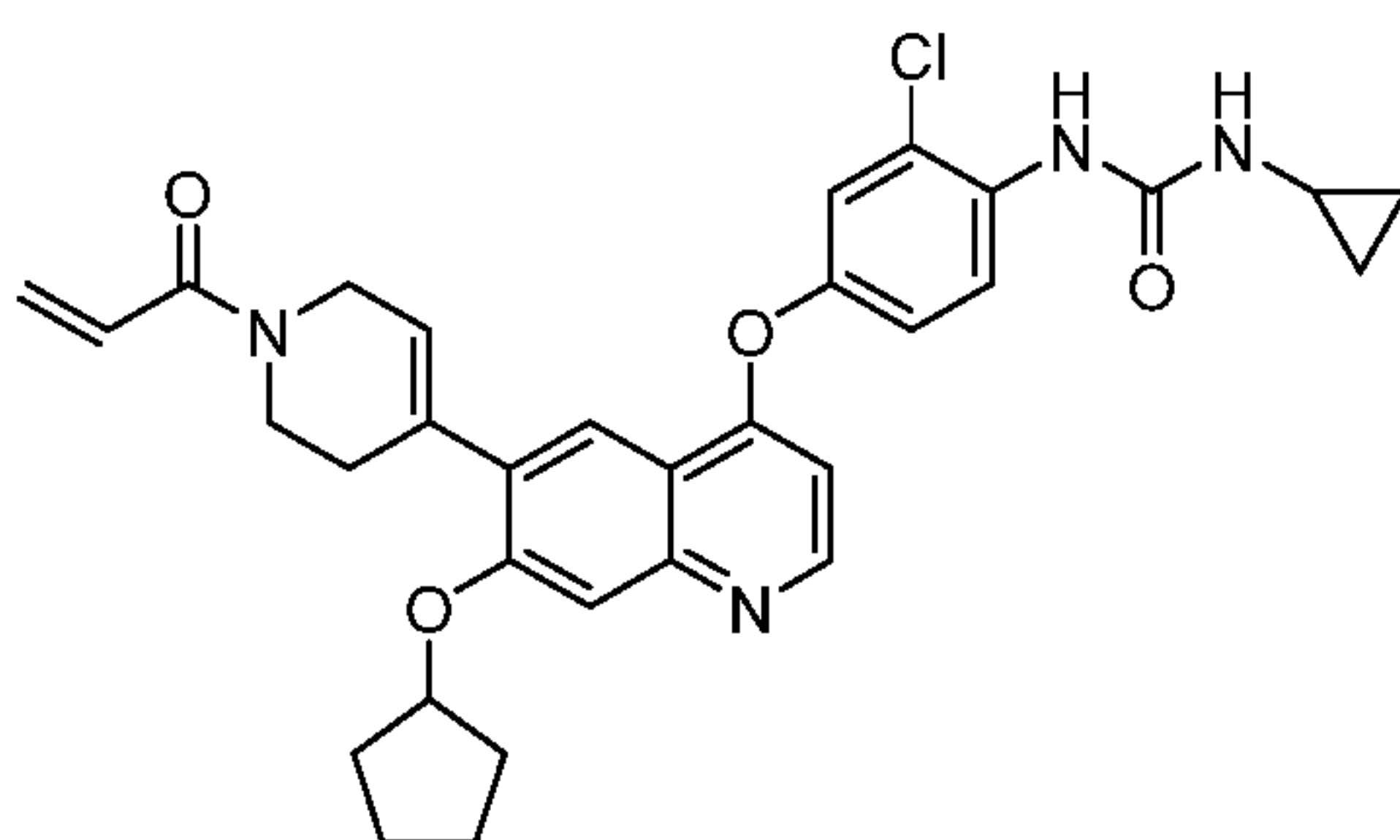
I-11

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 30 mg, 收率 55%, MS m/z : 548.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67-7.49 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 20.1$ Hz, 1H), 6.66 (td, $J = 17.0, 10.7$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.44-6.28 (m, 1H), 5.96 (d, $J = 27.4$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.84 (dt, $J = 11.7, 5.8$ Hz, 1H), 4.43-4.16 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 47.8$ Hz, 2H), 2.67 (dd, $J = 6.3, 3.2$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J = 5.9$ Hz, 5H), 0.95-0.88 (m, 4H), 0.78-0.75 (m, 2H)。

实施例 12

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-环戊基喹啉(**I-12**)



I-12

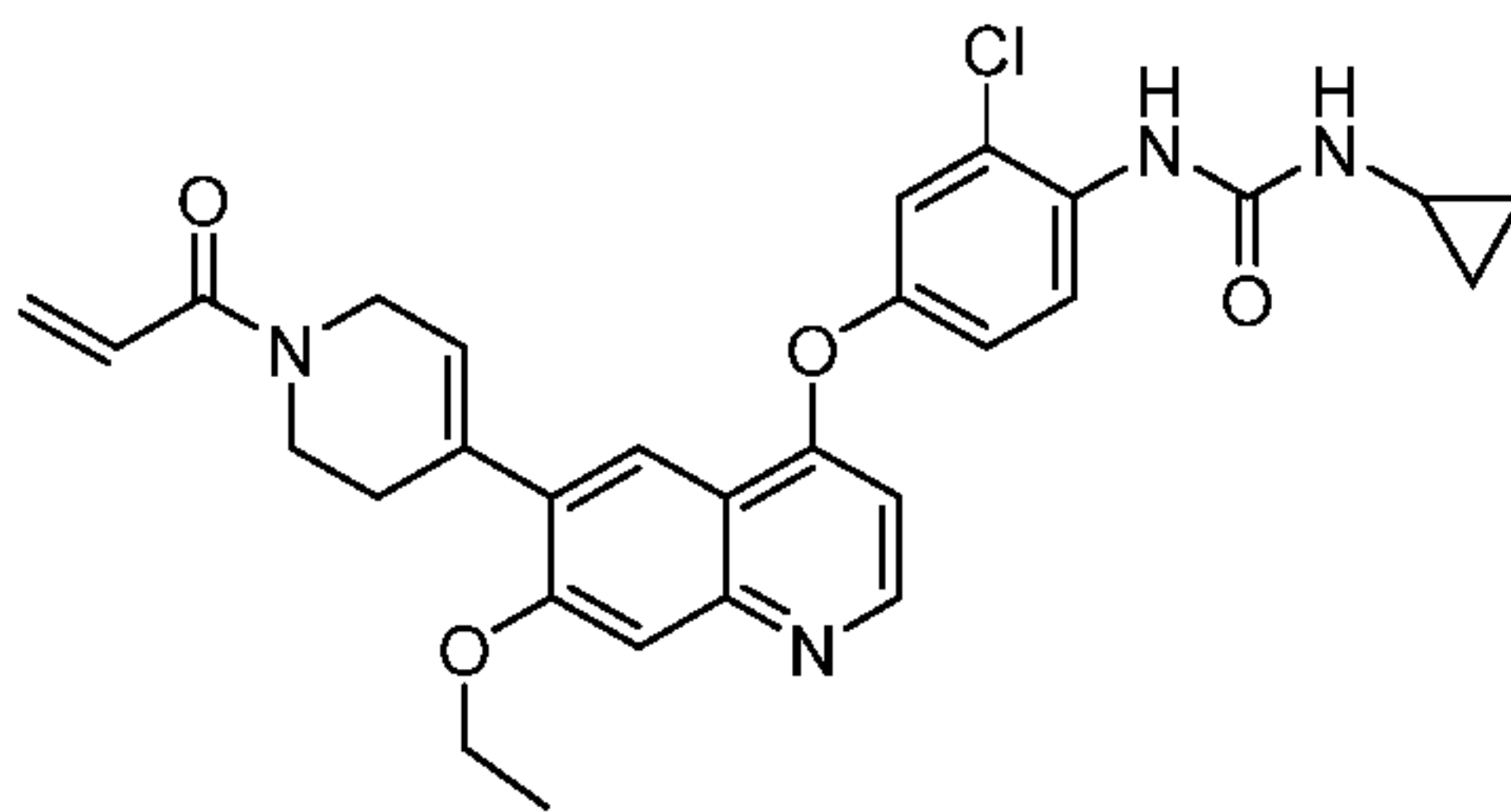
制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 15 mg, 收率 26%,

MS m/z: 574.2 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.55 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.35 (t, $J = 25.3$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.64 (td, $J = 17.1, 10.7$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.40-6.25 (m, 1H), 5.93 (d, $J = 21.7$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.73 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 24.1$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 46.6$ Hz, 2H), 2.71-2.59(m, 3H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.85-1.58 (m, 4H), 0.90-0.81 (m, 3H), 0.71-0.62 (m, 3H)。

实施例 13

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-乙基喹啉(I-13)



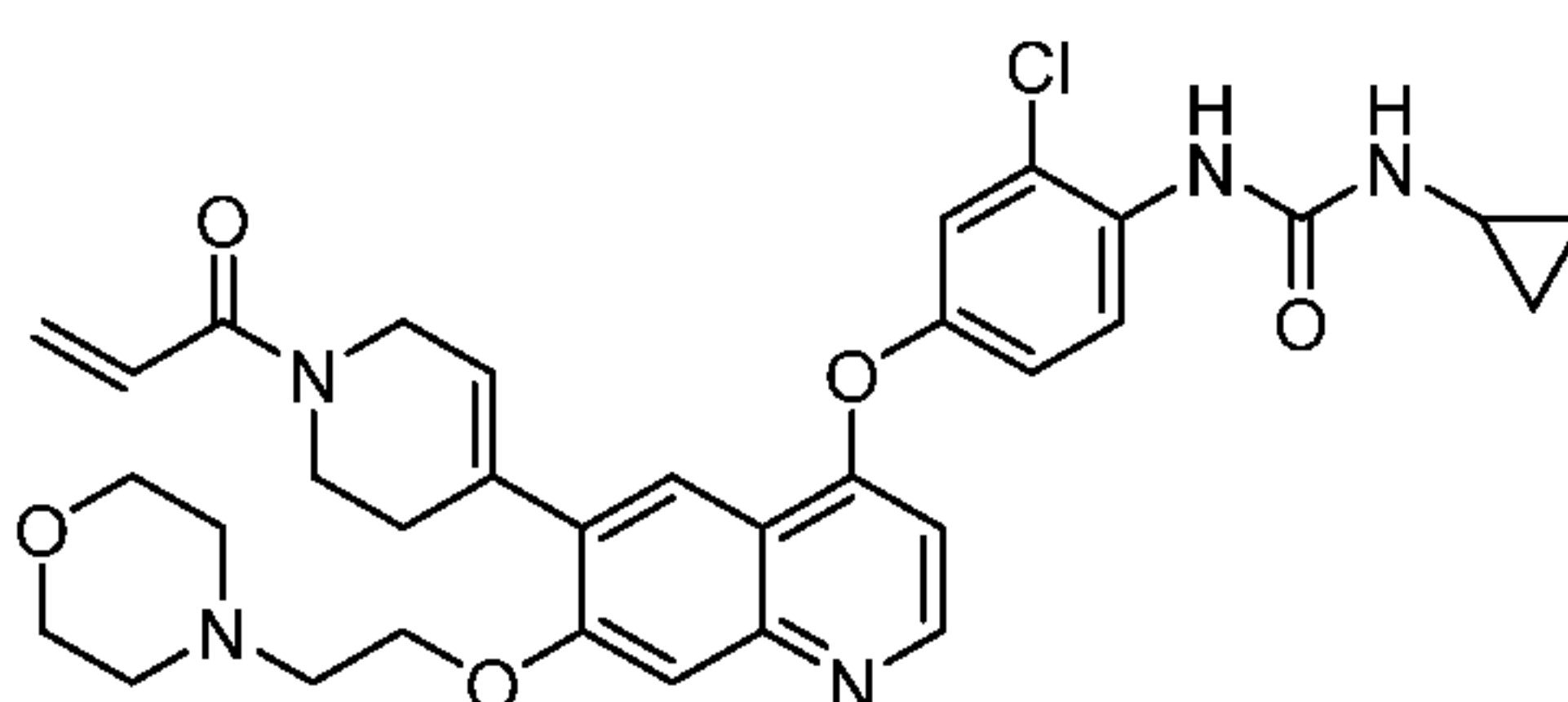
I-13

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 10 mg, 收率 19%, MS m/z: 534.4 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 17.1, 14.5$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.66 (td, $J = 17.2, 10.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 16.1, 10.9$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 31.4$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.32-4.15 (m, 3H), 3.91 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 6.3, 2.8$ Hz, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.53 (q, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.91-0.84 (m, 2H)。

实施例 14

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-(2-吗啉基)乙基喹啉(I-14)



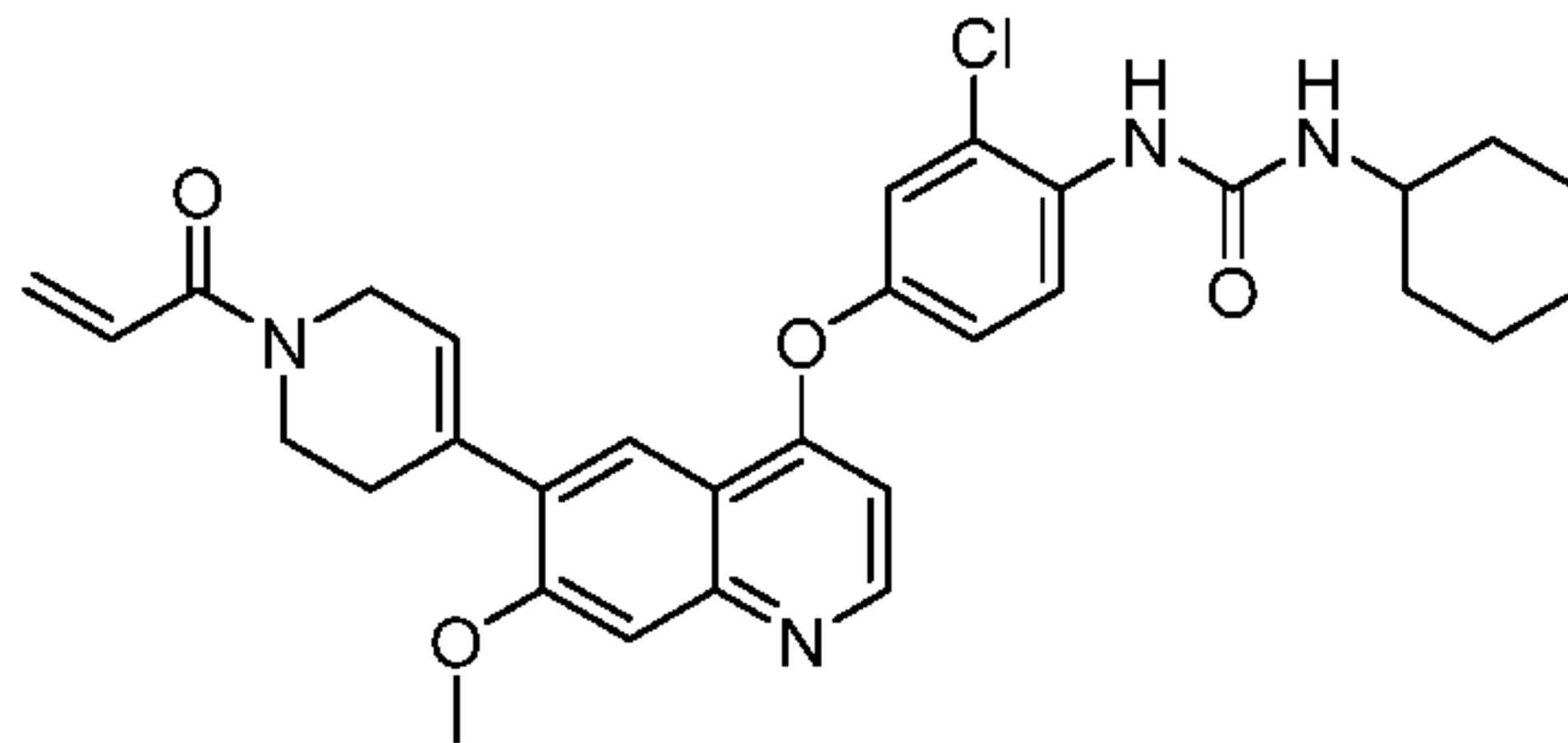
I-14

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 18 mg, 收率 29%, MS m/z: 619.2 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.64 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.28 (s, 3H), 7.15 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 16.6$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.33 (d, $J = 25.8$ Hz, 2H), 4.00-3.90 (m, 3H), 3.80-3.87 (m, 3H), 3.38-3.25 (m, 2H), 3.11-3.02 (m, 4H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 2H)。

实施例 15

4-[3-氯-4-(环己基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(**I-15**)



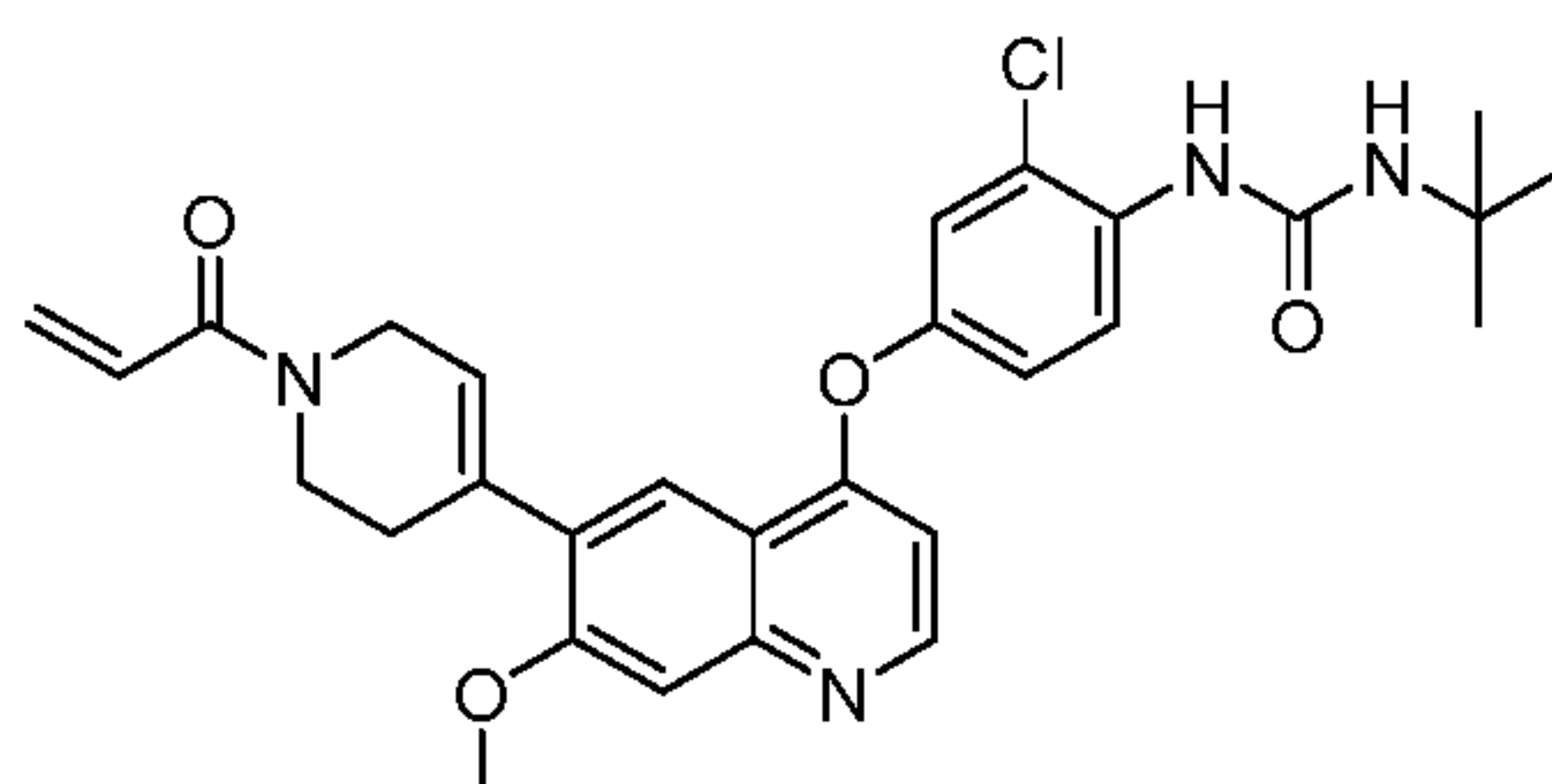
I-15

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 25 mg, 收率 44%, MS m/z: 562.2 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.59 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.73-6.60 (m, 1H), 6.47 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 16.8, 7.0$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 28.1$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.6, 1.9$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 21.8, 7.5$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 26.4$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 3H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 3H)。

实施例 16

4-[3-氯-4-(叔丁基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(**I-16**)



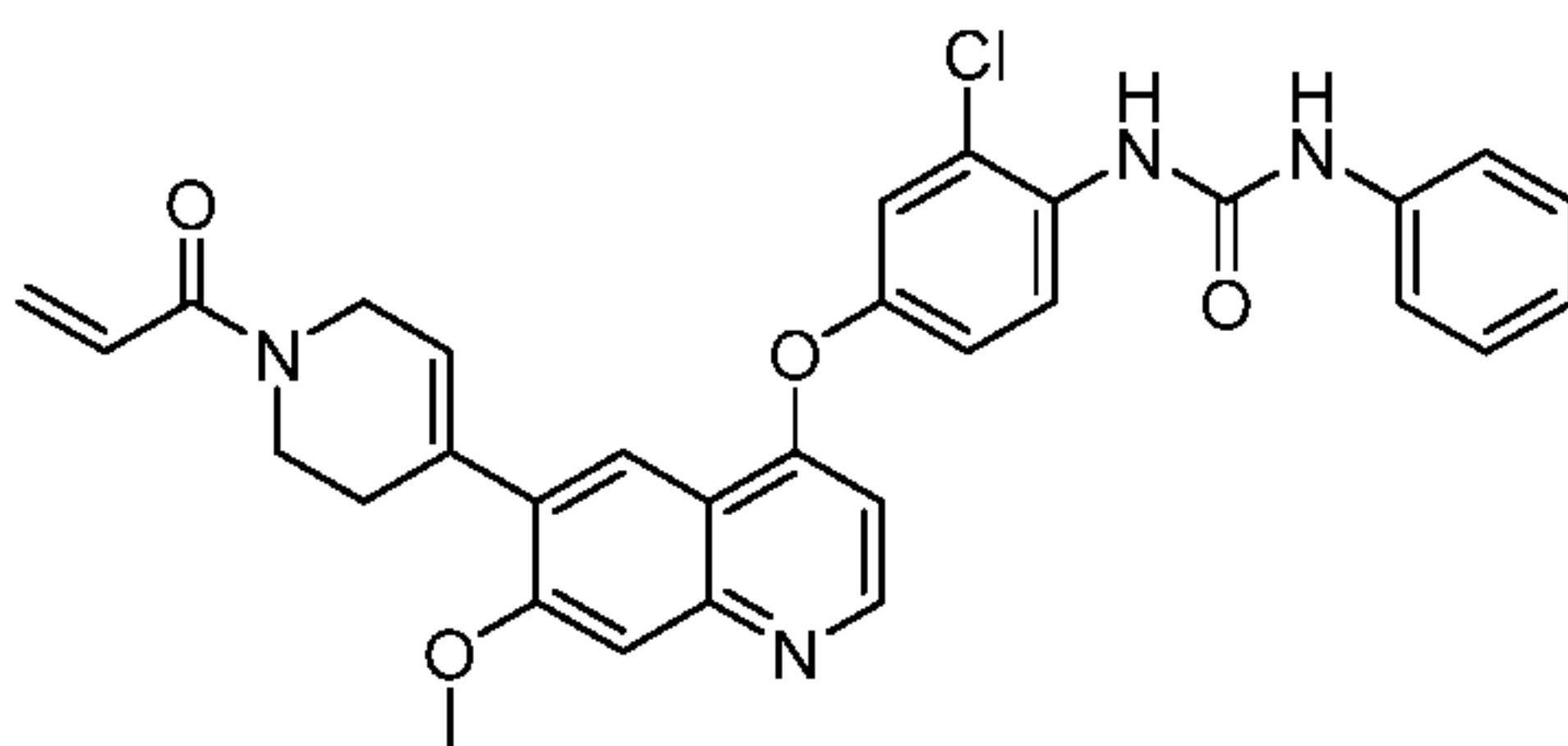
I-16

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 40 mg, 收率 37%, MS m/z: 536.2 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.58 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.73-6.60 (m, 1H), 6.46 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 16.7, 7.1$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 27.6$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.6, 1.7$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 25.1$ Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

实施例 17

4-[3-氯-4-(苯基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(**I-17**)

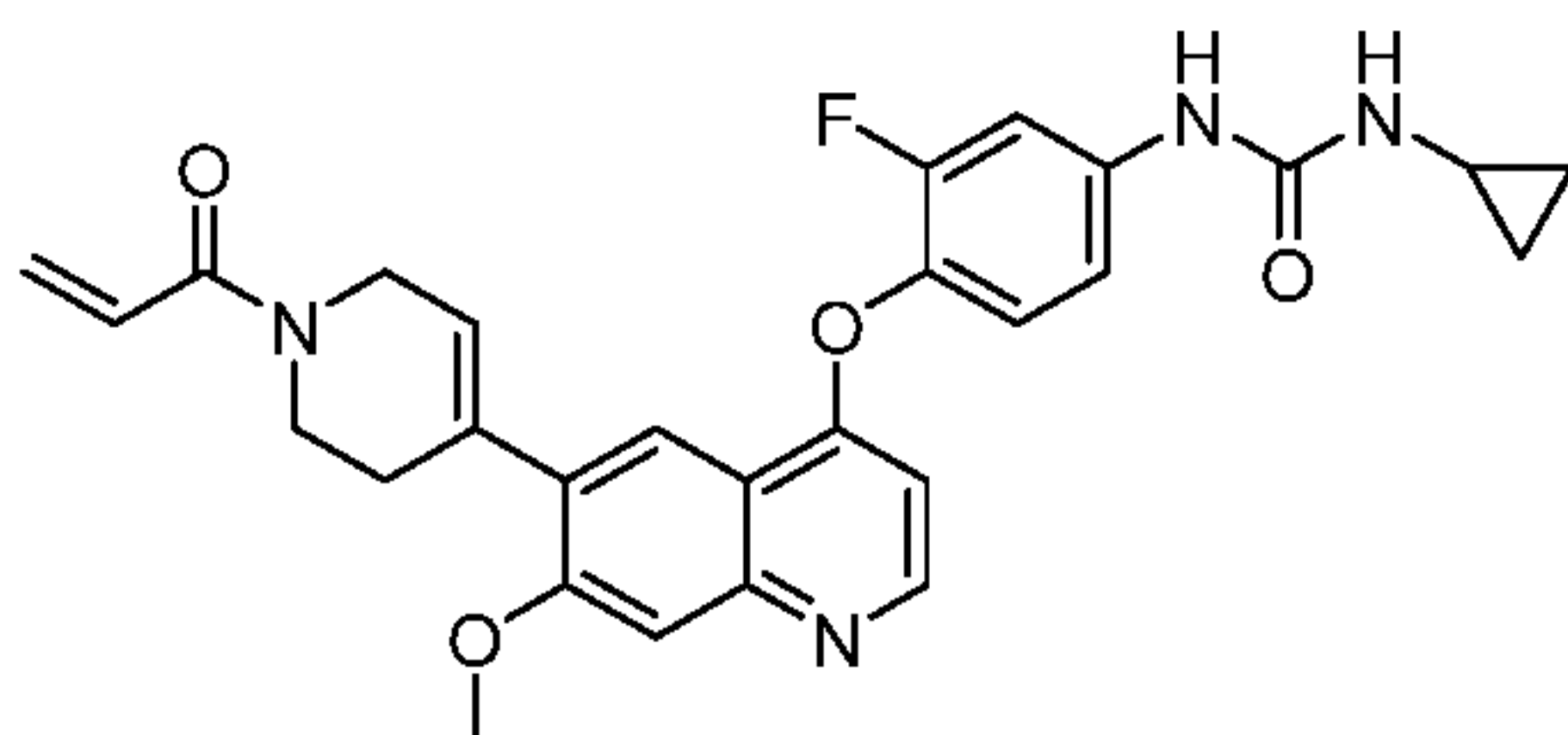
**I-17**

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 57 mg, 收率 51%, MS m/z: 556.2 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.60-8.54 (m, 1H), 8.41-8.55 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 26.2$ Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.77-6.62 (m, 1H), 6.48-6.36 (m, 2H), 5.99-5.95 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 4H), 3.84 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 2H)。

实施例 18

4-[2-氟-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(**I-18**)



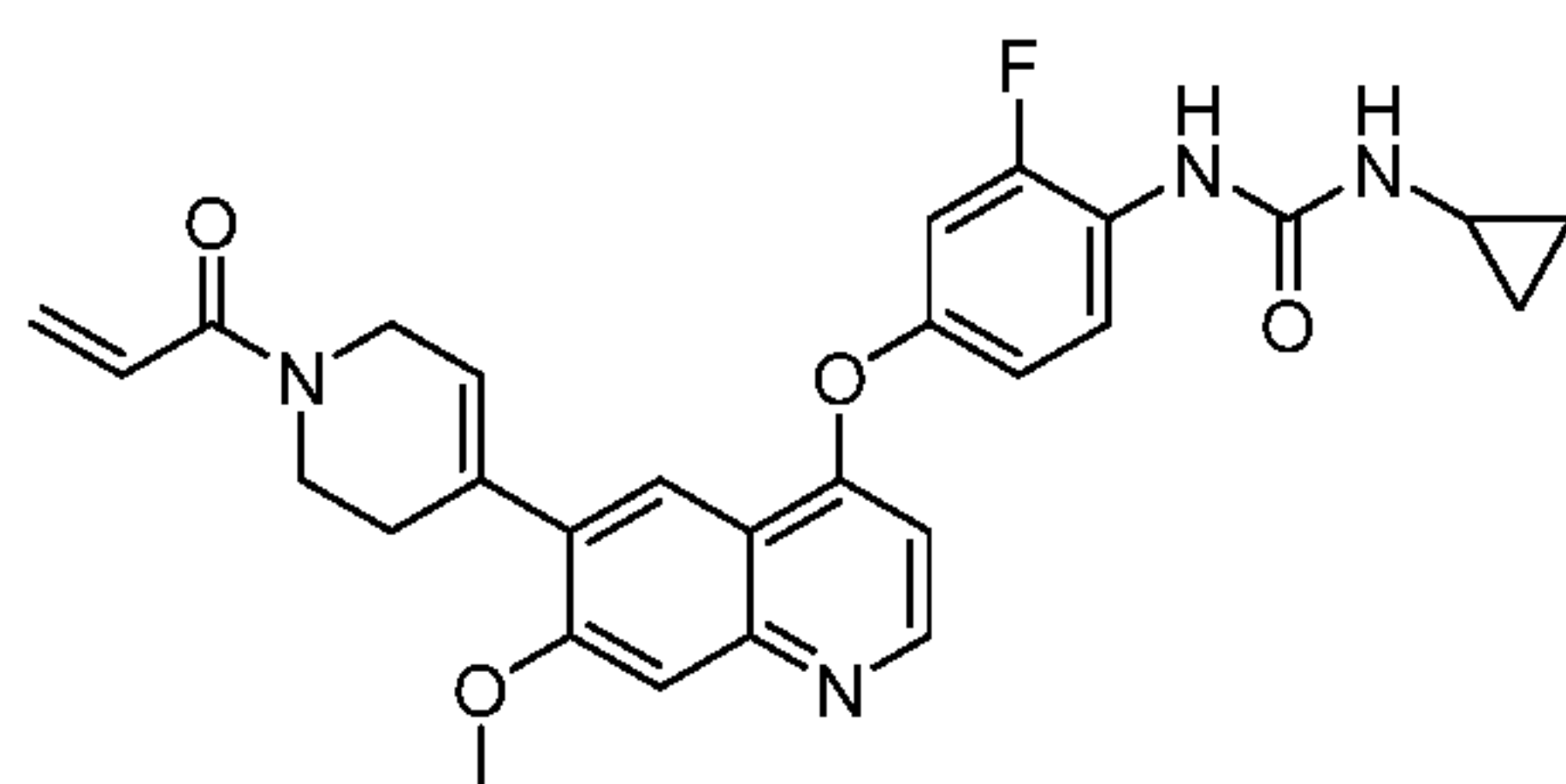
I-18

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 32 mg, 收率 64%, MS m/z : 503.2 $[M+H]^+$ 。

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.80 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.85 (ddd, $J = 36.4, 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 19.5$ Hz, 1H), 5.73 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 37.8$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.60-2.56 (m, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.52-0.36 (m, 2H)。

实施例 19

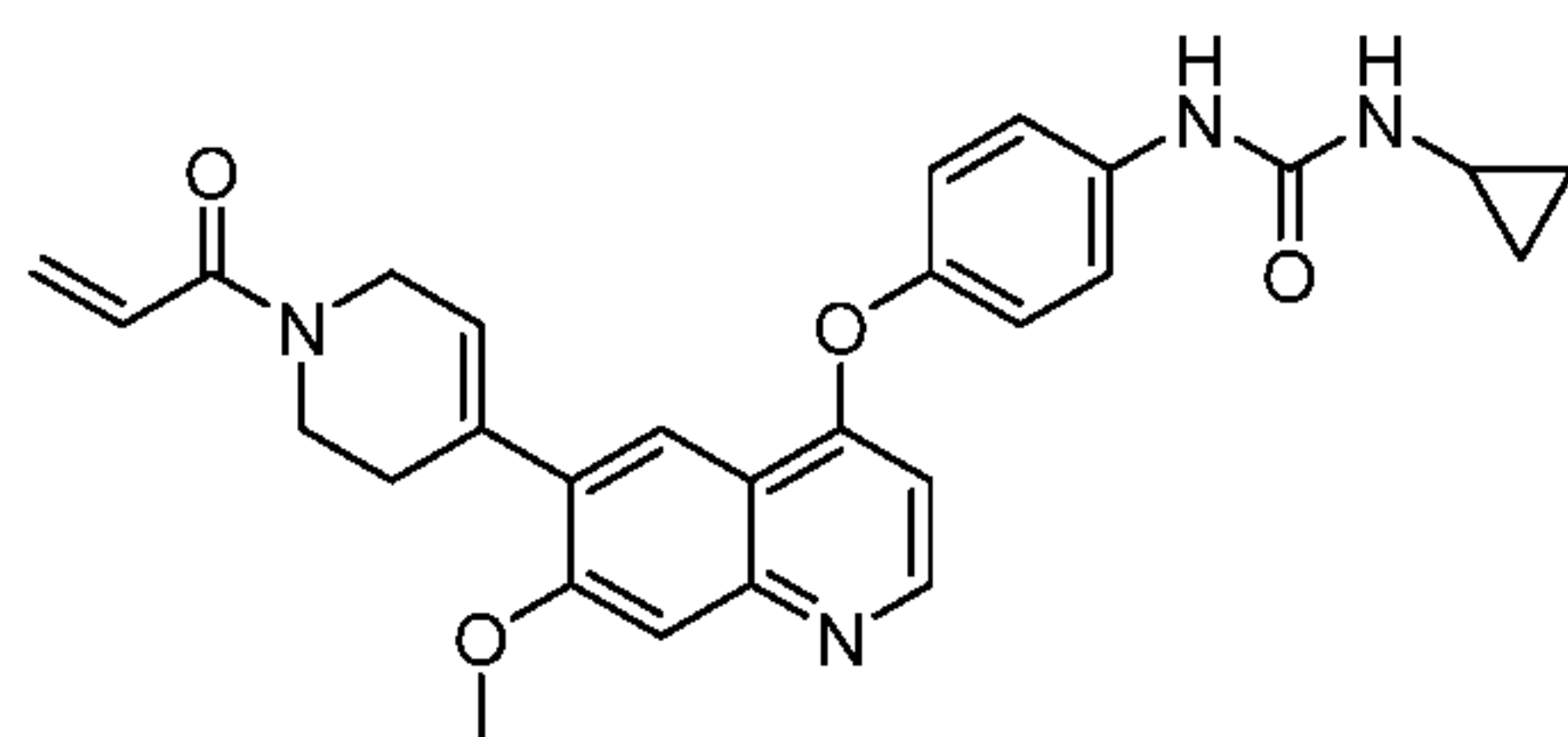
4-[3-氟-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(**I-19**)

**I-19**

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 35 mg, 收率 70%, MS m/z : 503.2 $[M+H]^+$ 。

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.29-8.13 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (dd, $J = 11.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.95-6.73 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.79-5.66 (m, 1H), 4.23 (d, $J = 38.7$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82-3.66 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 2H), 0.45-0.34 (m, 2H)。

实施例 20 4-[4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(**I-20**)

**I-20**

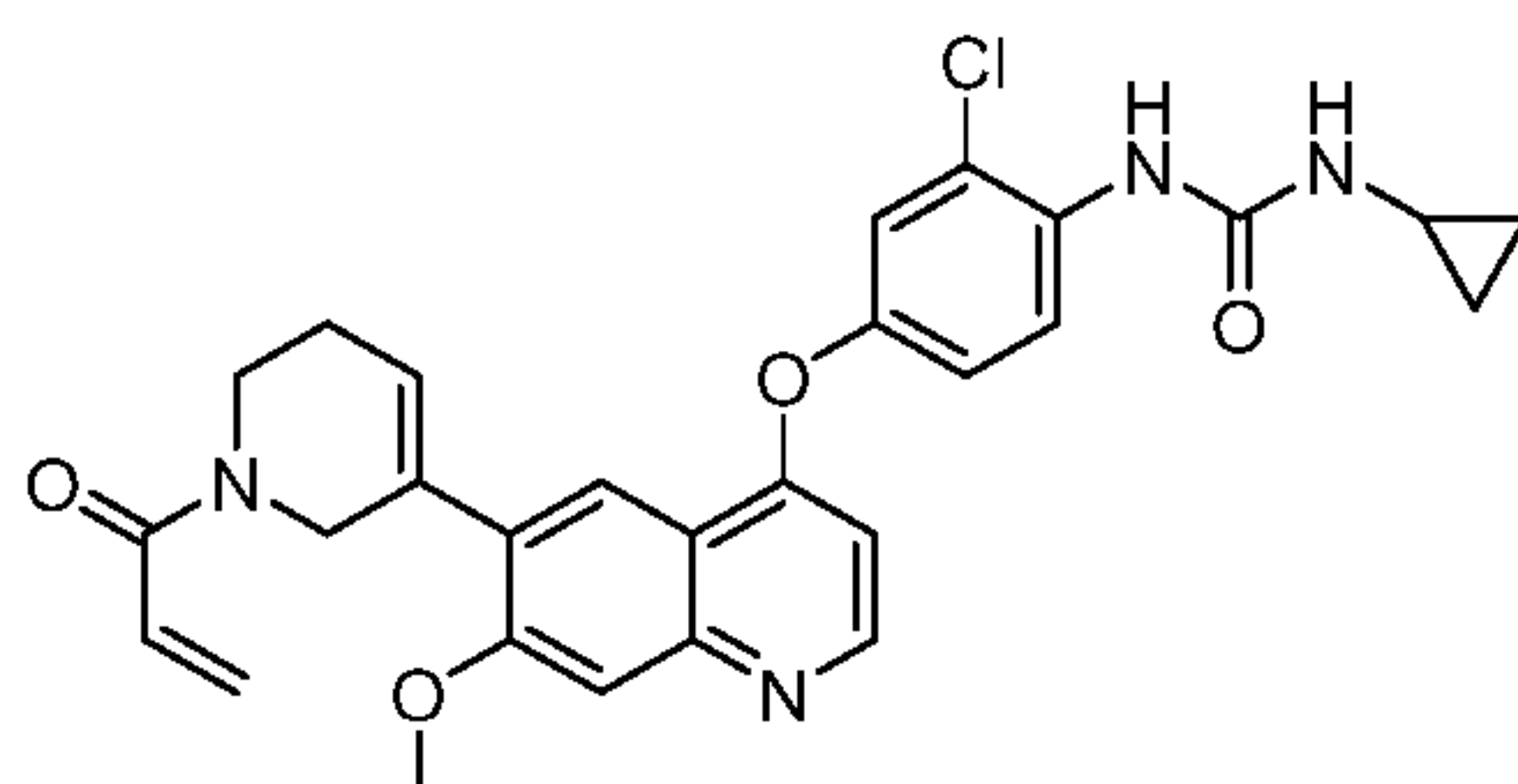
制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 25 mg, 收率 52%,

MS m/z : 485.2 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.62-8.39 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.85 (ddd, $J = 36.0, 16.6, 10.5$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 10.9, 3.7$ Hz, 2H), 6.16 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.77-5.67 (m, 1H), 4.23 (d, $J = 38.2$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82-3.70 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 2H), 0.47-0.36 (m, 2H)。

实施例 21

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶)-3-基]-7-甲氧基喹啉(**I-21**)



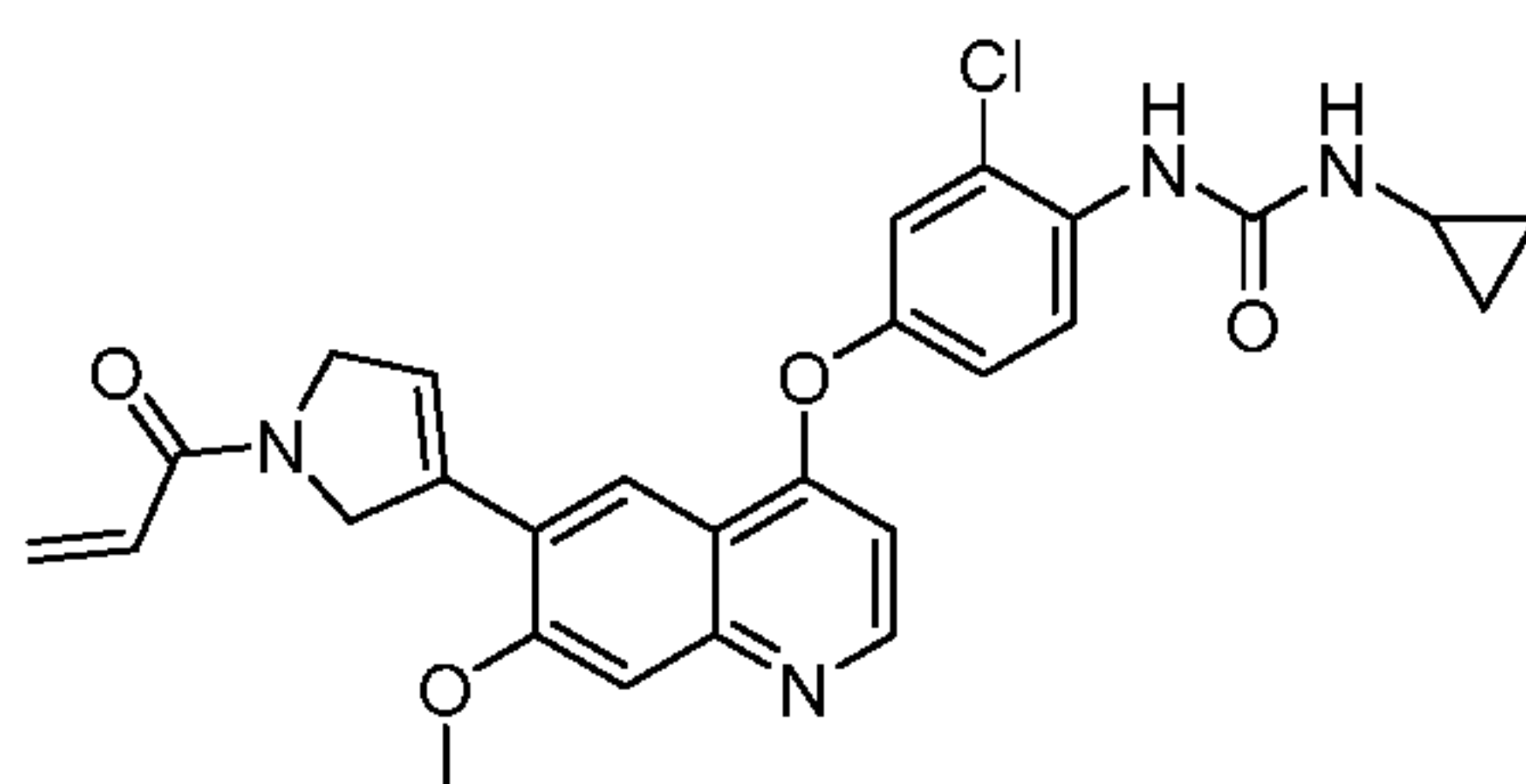
I-21

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 13 mg, 收率 25%, MS m/z : 519.2 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.61 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 19.0$ Hz, 2H), 6.50 (s, 2H), 5.82 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.67-4.60 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.50-2.43(m, 2H), 1.10-0.96 (m, 2H), 0.90-0.81 (m, 2H)。

实施例 22

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-2,5-二氢吡咯)-3-基]-7-甲氧基喹啉(**I-22**)



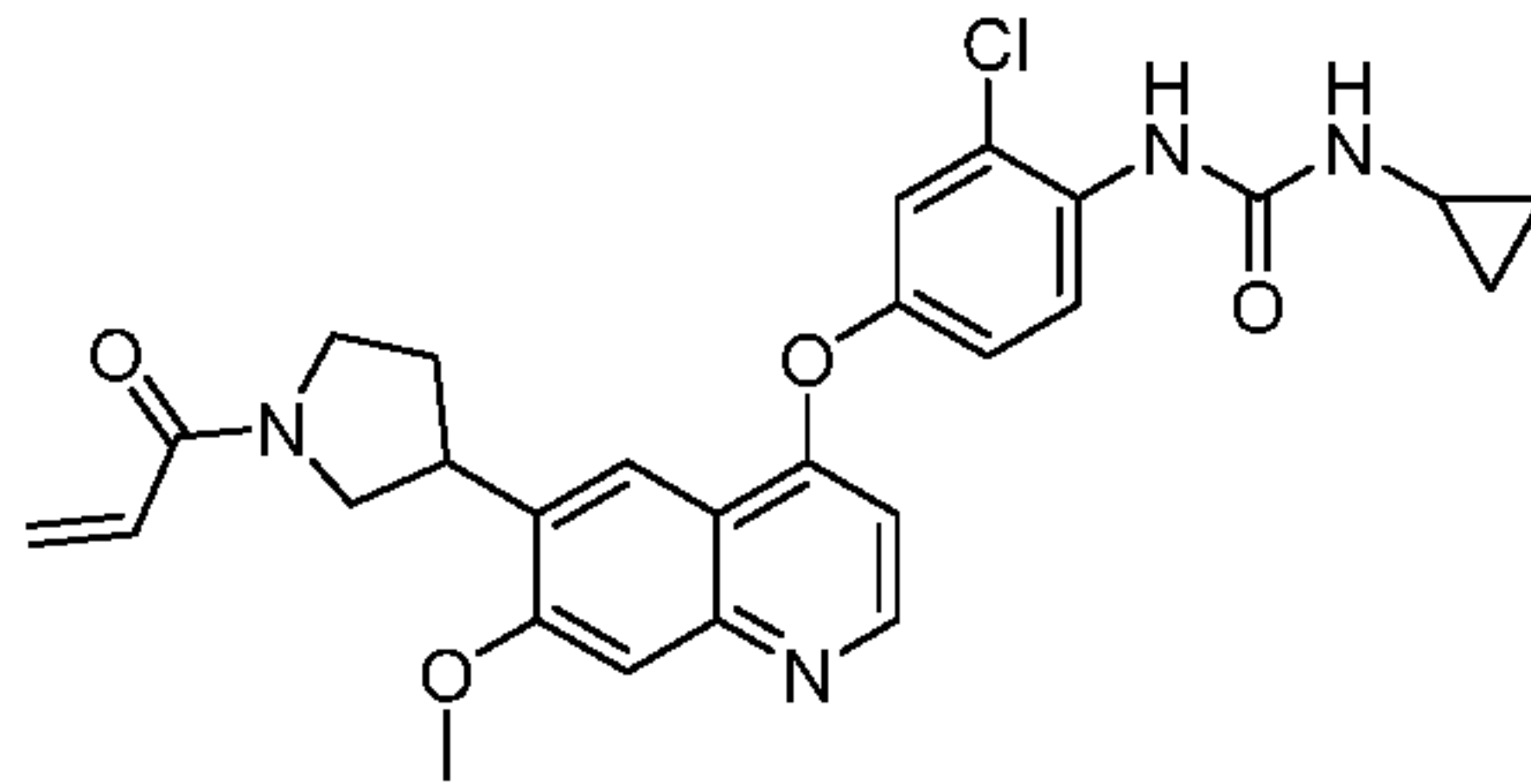
I-22

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 10 mg, 收率 20%, MS m/z : 505.2 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 20.0$ Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.82 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.67 (d, $J = 25.6$ Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 0.96 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 0.81 (s, 2H)。

实施例 23

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-四氢吡咯)-3-基]-7-甲氧基喹啉
(I-23)



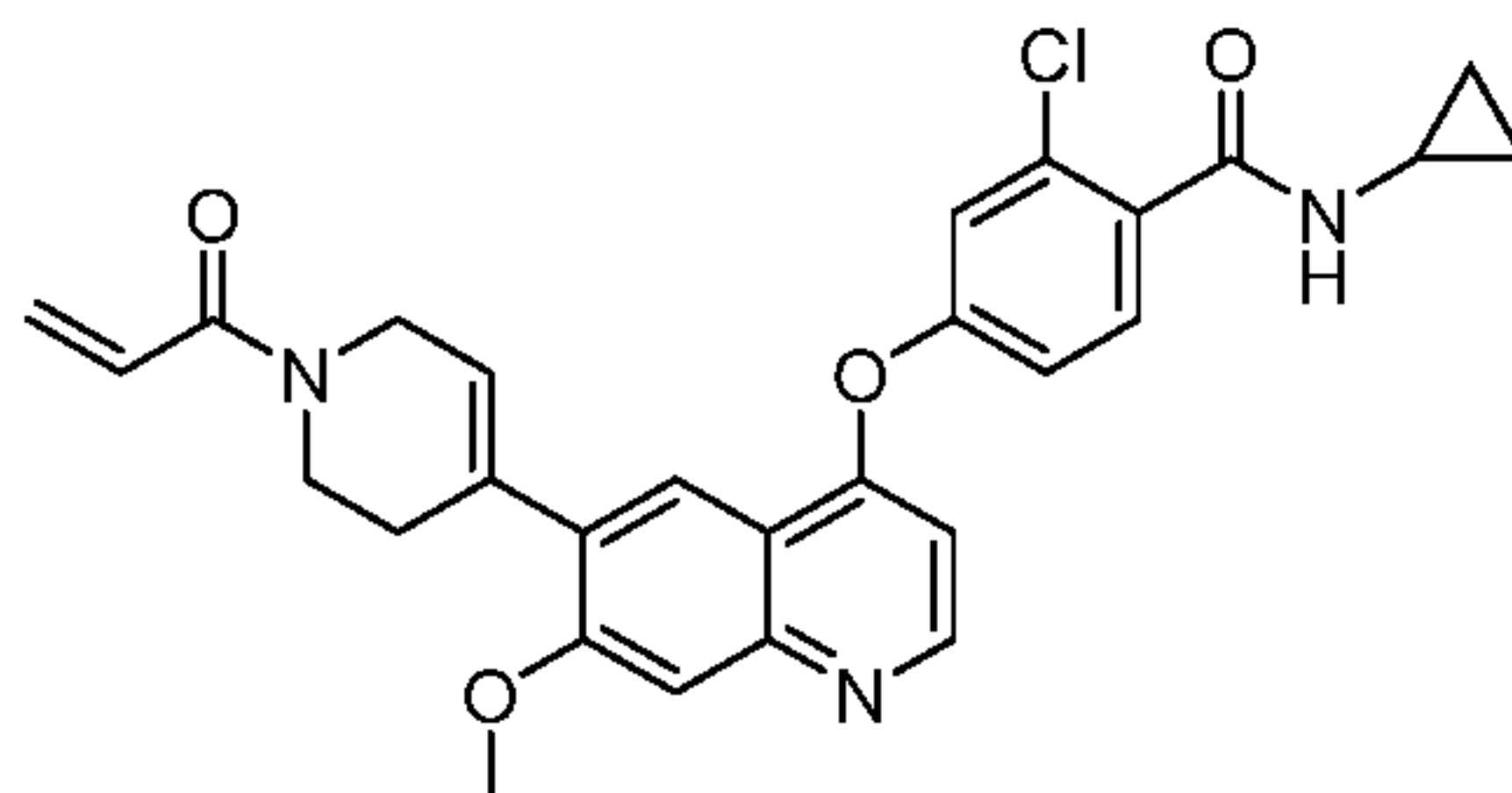
I-23

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 19 mg, 收率 38%, MS m/z : 507.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.41-6.37 (m, 1H), 5.98-5.90 (m, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.6, 1.8$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.32 (d, $J = 20.5$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 0.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H)。

实施例 24

4-[3-氯-4-(环丙基氨基)羰基苯氧基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(I-24)



I-24

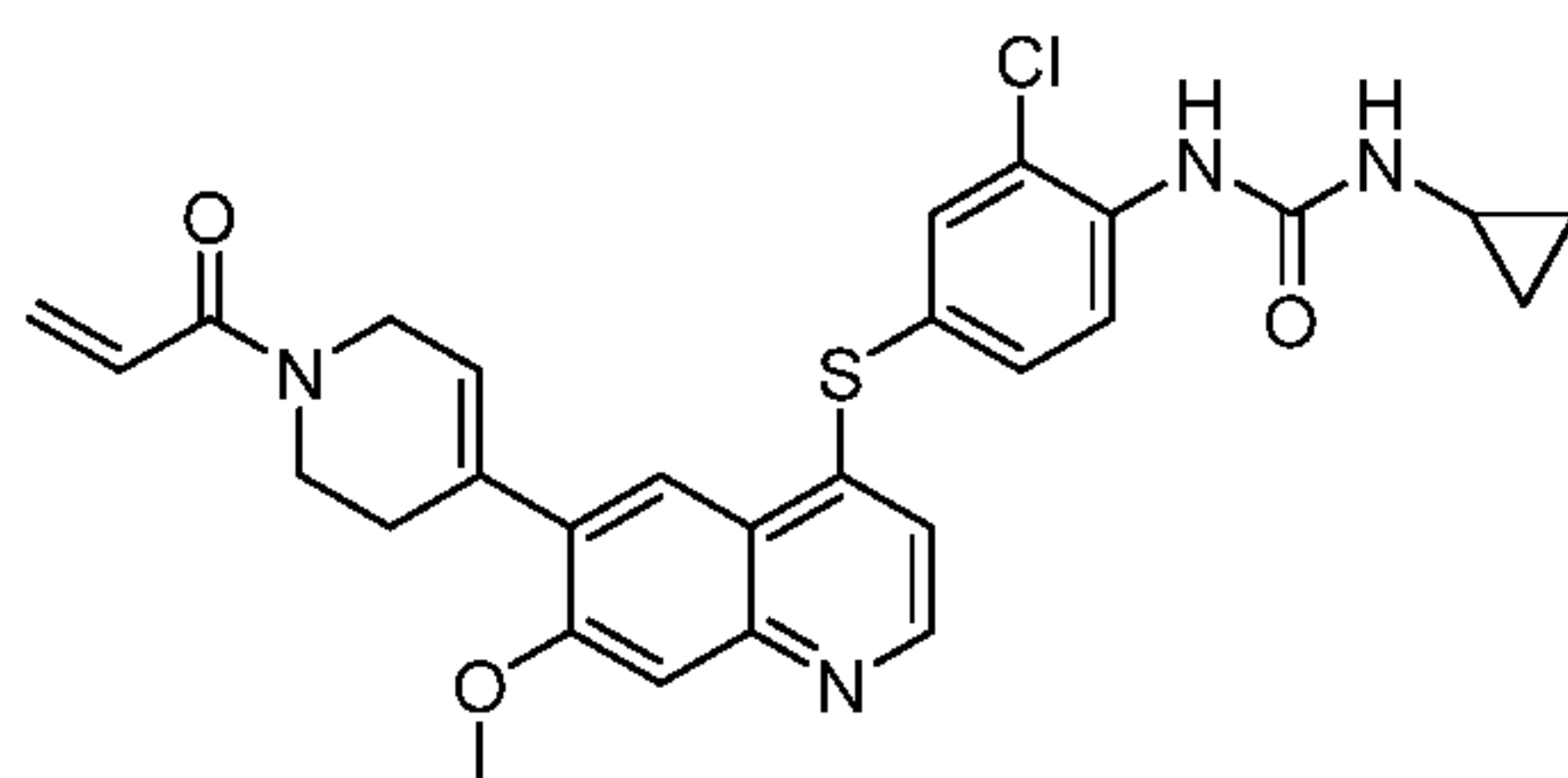
制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 12 mg, 收率 24%, MS m/z : 505.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.66 (br.s, 1H), 8.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (br.s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.06 (d, $J = 18.0$

Hz, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.89-0.83 (m, 2H)。

实施例 25

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯硫基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(**I-25**)



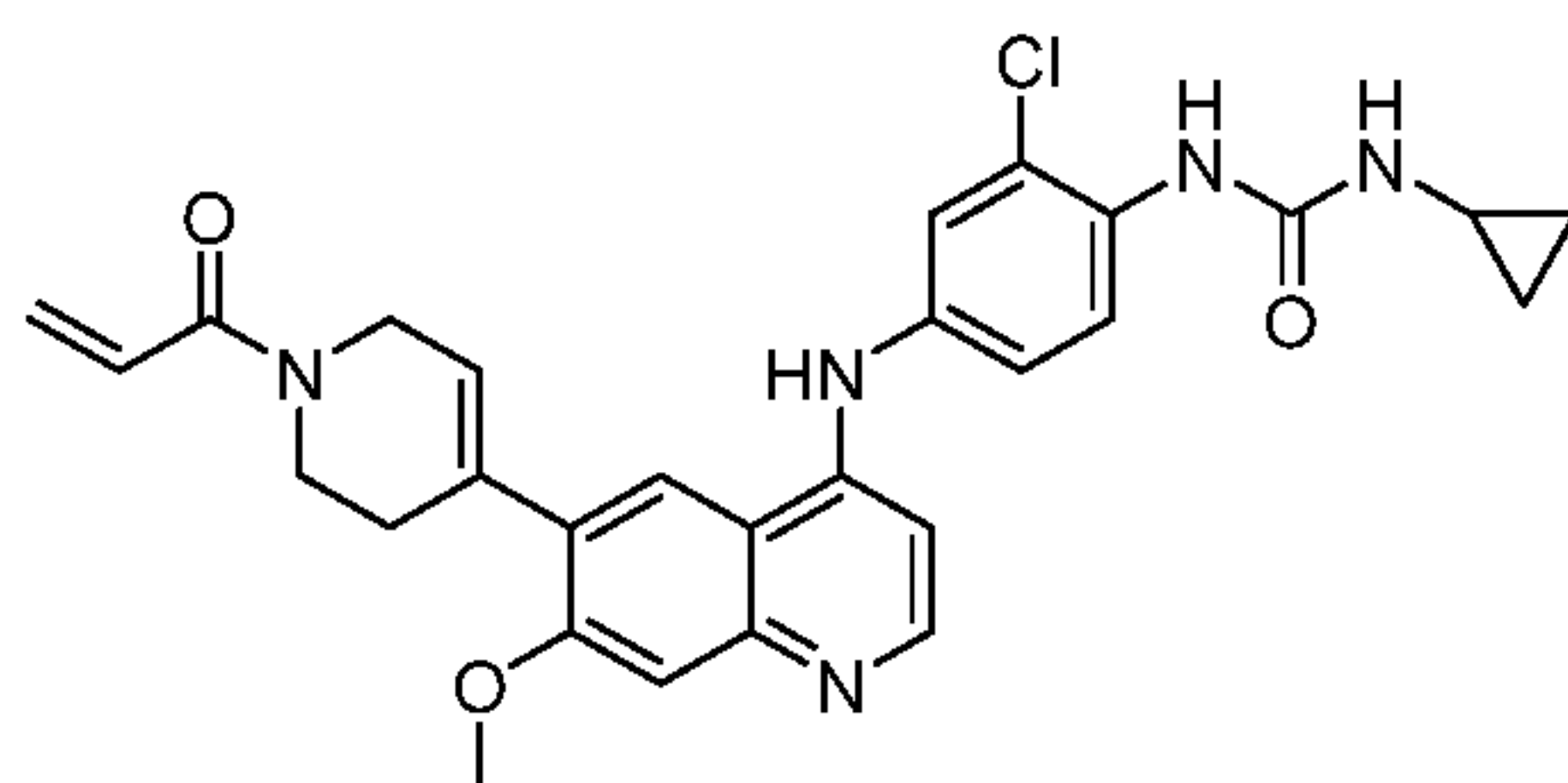
I-25

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 9 mg, 收率 17%, MS m/z: 536.2 [M+H]⁺。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.55 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.19 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93-3.86 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 3H), 0.83-0.78 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H)。

实施例 26

4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氨基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(**I-26**)



I-26

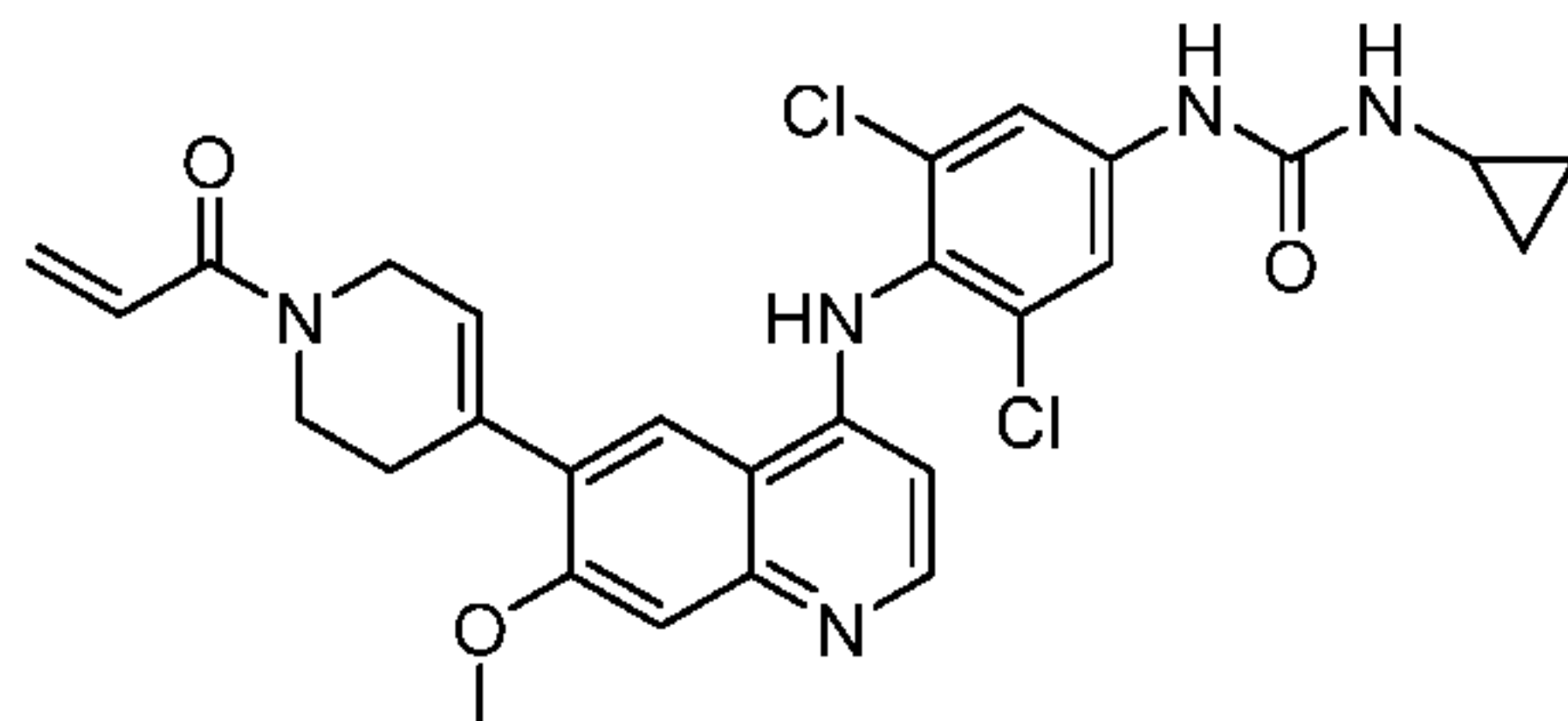
制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 23 mg, 收率 44%, MS m/z: 519.2 [M+H]⁺。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.21 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.38-4.35 (m,

1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 2H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H), 0.65-0.58 (m, 2H)。

实施例 27

4-[2,6-二氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氨基]-6-[(1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶)-4-基]-7-甲氧基喹啉(I-27)



I-28

制备方法参考实施例 1, 以 4-溴-3-甲氧基苯胺为起始原料, 得黄色固体 11 mg, 收率 20%, MS m/z: 553.2 [M+H]⁺。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94-6.75 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.57-2.51 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.54-0.42 (m, 2H)。

实施例 28: 生物学活性

1. 目标化合物的 FGFR4 抑制活性测定

所合成的化合物用荧光共振能量转移(FRET)法测定对 FGFR4 的抑制活性(具体实施办法参考文献: Lebakken CS, Kang HC, Vogel KW, A fluorescence lifetime-based binding assay to characterize kinase inhibitors. *J Biomol Screen*. 2007. 12(6):828–841.), 并与阳性对照药比较, 筛选出活性较好的化合物。FGFR4 通过直接购买试剂盒获得。

2. 目标化合物的 Hep3B 细胞抑制活性测定

a. 细胞复苏, 培养细胞至对数生长期; b. 配制化合物: 供试品溶解在 DMSO 中, 浓度为 30 mM, 以 1 : 3 比例梯度稀释, 共 10 个梯度; c. 将 4~6*10⁴/ml 密度的细胞, 接种到 384 孔板中, 每个孔中接种 25μL, 加入化合物, 化合物的终浓度为 30, 10, 3.33, 1.11, 0.37, 0.123, 0.041, 0.014, 0.005, 0.002 mM; c. 化合物与细胞孵育 72h, 通过 CTG 方法检测细胞活性。

下表是部分化合物的体外 FGFR4 激酶活性及体外癌细胞活性测试结果：

化合物代号	体外 FGFR4 激酶抑制活性 IC ₅₀ (nM)	Hep3B 细胞抑制活性 IC ₅₀ (nM)
I-1	<2	<50
I-2	<5	<100
I-3	<5	<100
I-4	<5	<100
I-5	<5	<100
I-6	<5	<100
I-7	<2	<50
I-8	<2	<50
I-9	<5	<100
I-10	<5	<100
I-11	<2	<50
I-12	<5	<100
I-13	<2	<50
I-14	<5	<100
I-15	<2	<50
I-16	<5	<50
I-17	<2	<50
I-18	<5	<50
I-19	<2	<50
I-20	<5	<500
I-21	<5	<500
I-22	<5	<100
I-23	<5	<500
I-24	<2	<50
I-25	<5	<100

I-26	<5	<500
I-27	<5	<500
Blu9931	1.78	174
Lenvatinib	43	<500

(表中化合物代号对应于前面的化合物代号)

从上表可知：本发明的上述化合物及其医学上可接受的盐具有 **FGFR4** 抑制作用，可为制备治疗/预防与 **FGFR4** 相关疾病的药物提供依据。

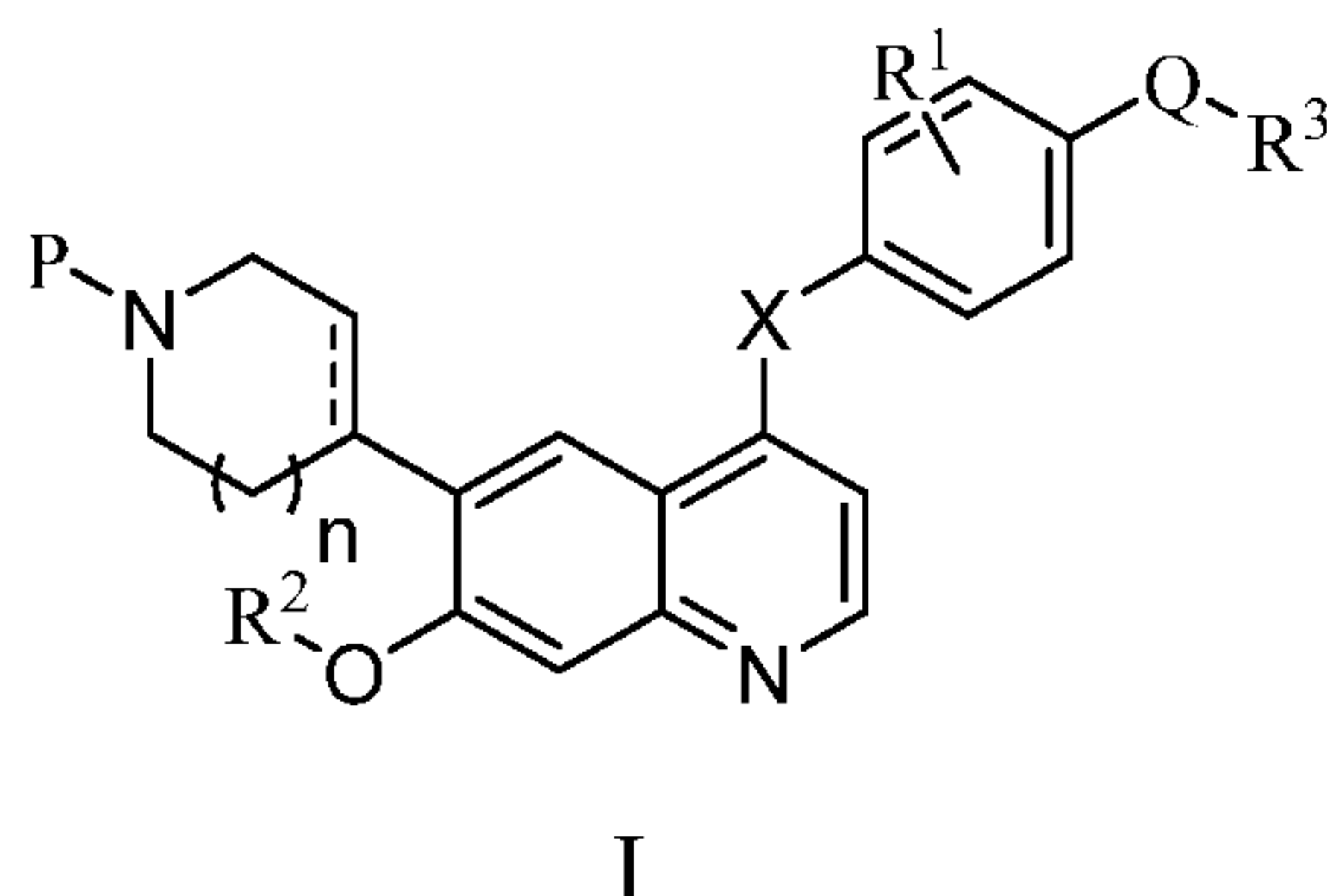
药理测试结果表明，本发明中喹啉类化合物化合物具有较好的 **FGFR4** 激酶和 **Hep3B** 细胞抑制活性，部分化合物 **IC₅₀** 值与阳性对照药 **Blu9931** 和 **Lenvatinib** 相当或优于阳性对照，可用于预防或治疗与 **FGFR4** 激酶抑制剂有关的临床疾病。

本发明的上述化合物及其医学上可接受的盐具有 **FGFR4** 抑制作用，可用作医药品中的有效成分。因此，含有上述化合物作为有效成分的药物，可以用于制备治疗与 **FGFR4** 有关的临床病症的药物，如：制备预防和/治疗生物体内与 **FGFR4** 相关的细胞异常增殖、形态变化以及运动功能亢进等相关的疾病的药物以及与血管新生或癌转移相关的疾病的药物中的用途。

如上所述，尽管参照特定的优选实施例已经表示和表述了本发明，但其不得解释为对本发明自身的限制。在不脱离所附权利要求定义的本发明的精神和范围前提下，可对其在形式上和细节上作出各种变化。

权 利 要 求 书

1. 通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物：



式 I 中，

X 选自 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、O 或 S，其中 R^4 、 R^5 各自独立地表示氢、氘、卤素、烷基、芳基或 Het；

Q 选自 $-\text{NR}^6\text{CONR}^7-$ 、 $-\text{CONR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{N}-$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ 或 $-\text{CR}^6\text{R}^7$ ，其中 $m=1, 2, 3, 4$ 或 5 ， R^6 、 R^7 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或 Het；

虚线表示可以存在单键或双键；

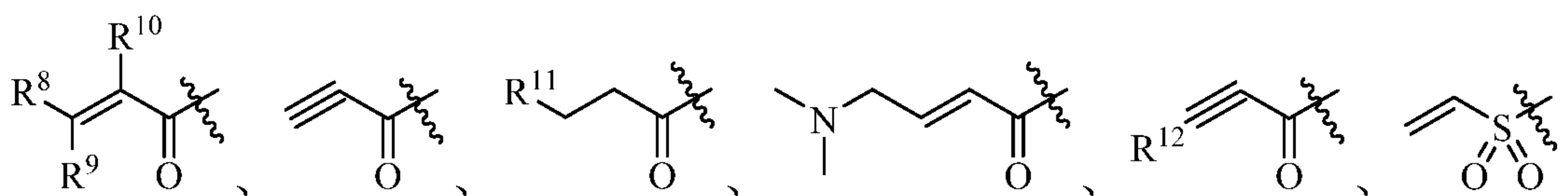
$n=0, 1, 2$ 或 3 ；

R^1 选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基或 Het；

R^2 选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基或 Het；

R^3 选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基或 Het；

P 选自如下结构：



其中， R^{11} 为离去基团或活化酯； R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基或 Het；

烷基为 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基、3-6 个碳原子的环状饱和烃基，或连有 1-6 个碳原子直链或支链饱和烃基的 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；

上述基团中，芳基为选自苯基、萘基、茚基或四氢萘基的碳环，其各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各取代基独立地选自氢、烷基、氰基、卤素、硝基、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷巯基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het；

Het 为选自哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、

噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基的单环杂环；或选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环；各单环或双环杂环任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各取代基独立选自卤素、卤代烷基、羟基、烷基或烷氧基；

卤素选自氟、氯、溴或碘。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于：式 I 中，

X 为 $-\text{NR}^4-$ 或 O，其中 R^4 选自氢、氘、卤素、烷基、芳基或 Het；

Q 选自 $-\text{NR}^6\text{CONR}^7-$ 、 $-\text{CONR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 或 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ ，其中 R^6 、 R^7 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或 Het；

虚线表示可以存在单键或双键；

$n=0$ 、1、2 或 3；

R^1 选自氢、卤素或烷基；

R^2 选自氢、烷基或芳基；

R^3 选自烷氧基、烷基、芳基或 Het。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于：式 I 中，

X 为 O；

Q 选自 $-\text{NR}^6\text{CONR}^7-$ 、 $-\text{CONR}^6-$ 或 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ ，其中 R^6 、 R^7 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或 Het；

虚线表示可以存在单键或双键；

$n=0$ 、1、2 或 3；

R^1 选自氢、卤素或烷基；

R^2 为烷基或芳基；

R^3 选自烷基、芳基或 Het。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于：式 I 中，

X 为 O；

Q 选自 $-\text{NR}^6\text{CONR}^7-$ 、 $-\text{CONR}^6-$ 或 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ ，其中 R^6 、 R^7 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或 Het；

虚线表示可以存在单键或双键；

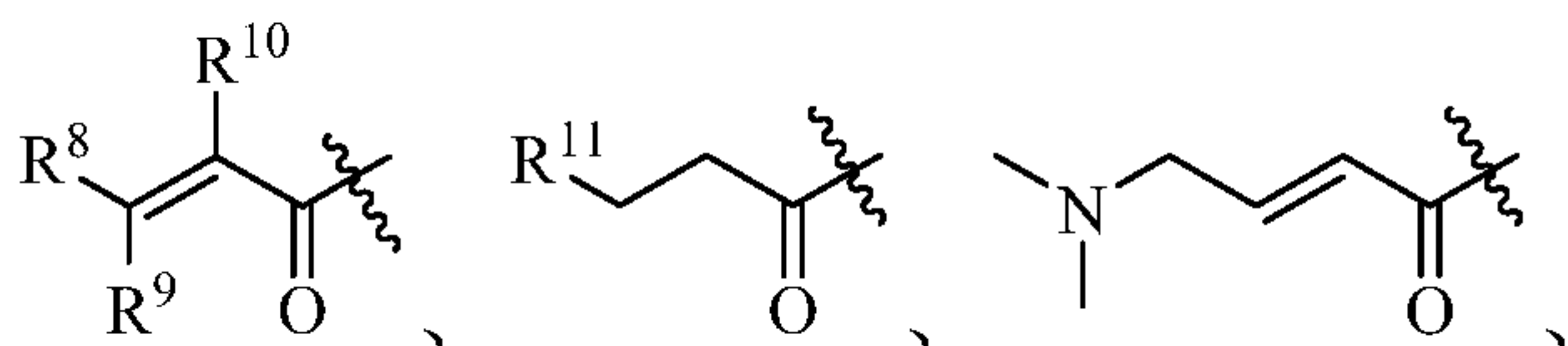
$n=0$ 或 1 ;

R^1 为氢或卤素;

R^2 为烷基或芳基;

R^3 选自烷基、芳基或 Het;

P 选自如下结构:

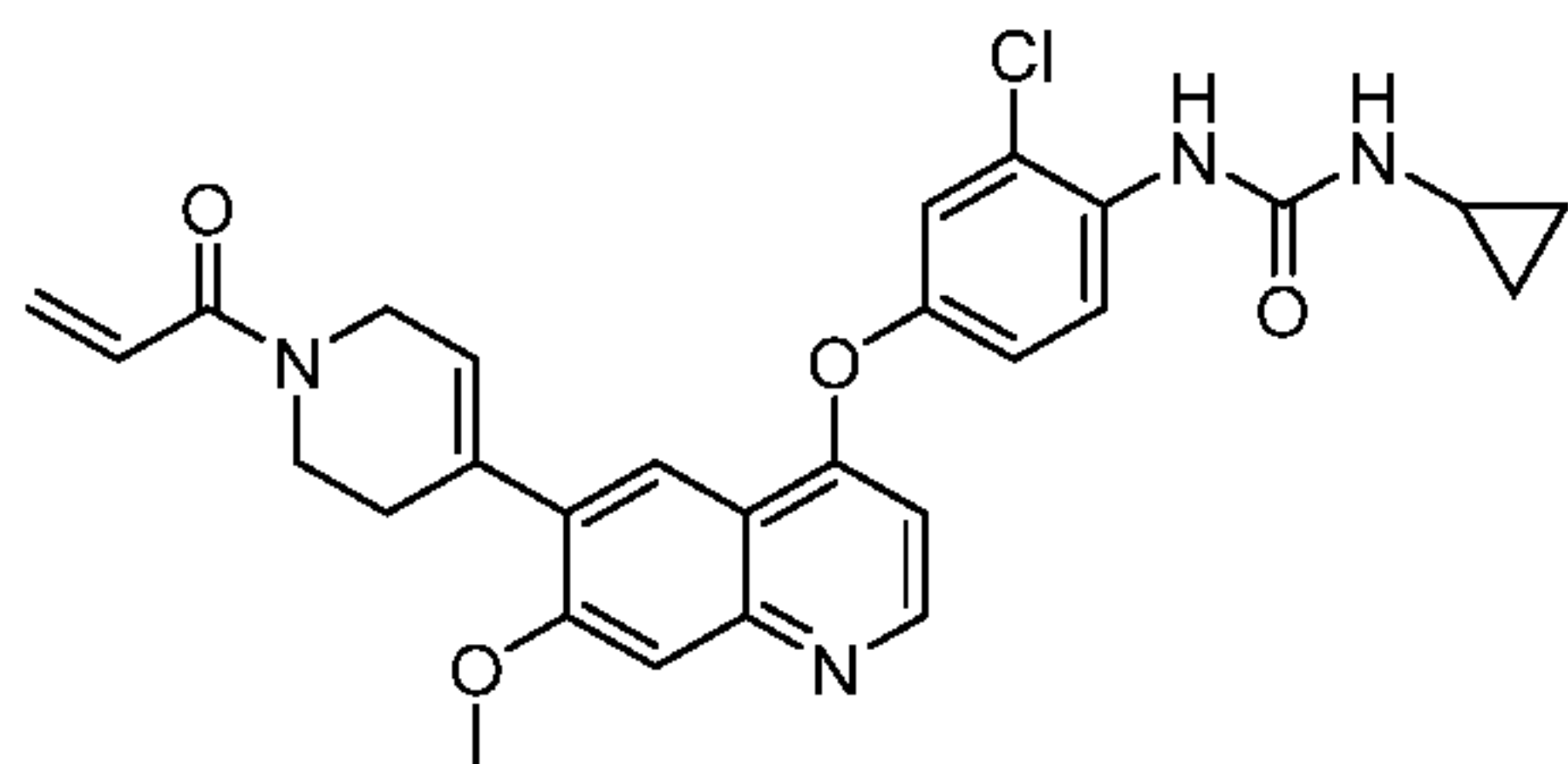


其中, R^{11} 为离去基团或活化酯; R^8 、 R^9 、 R^{10} 各自独立地选自氢或烷基。

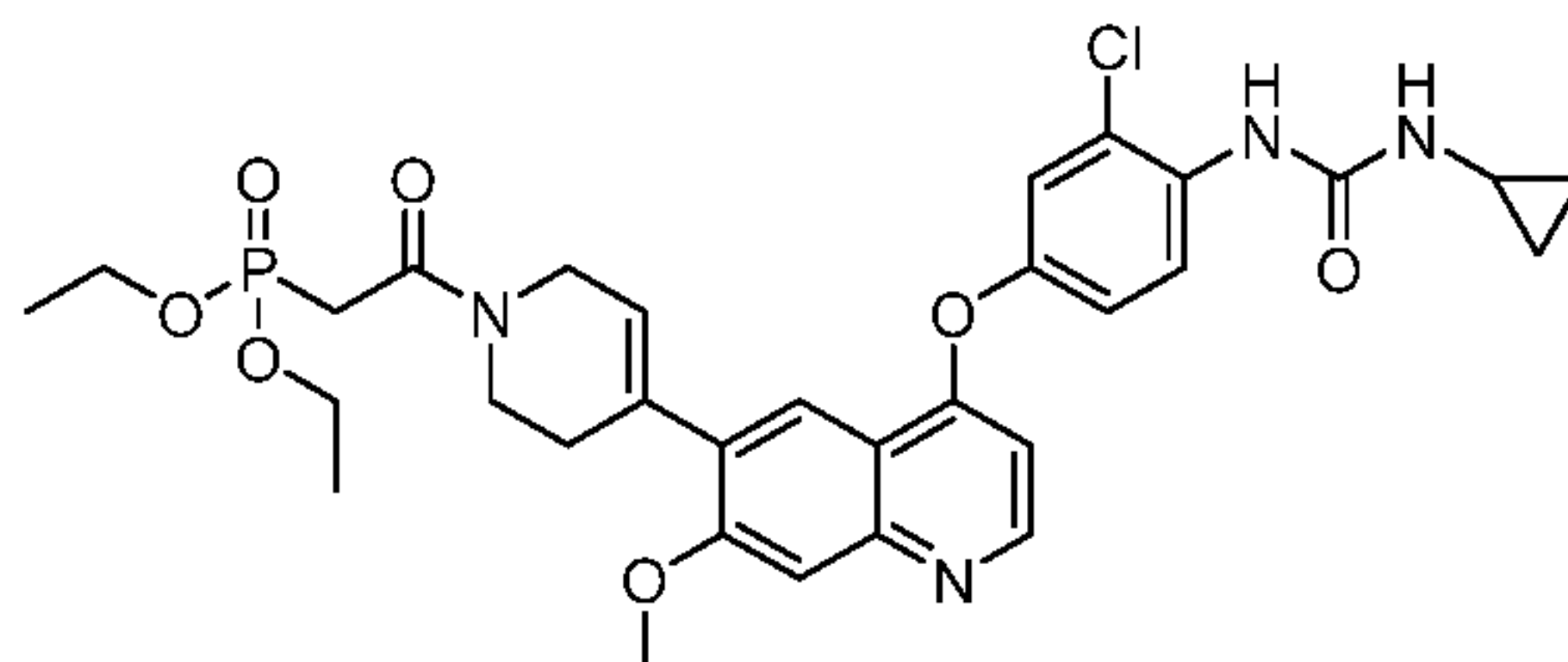
5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: 所述药学上可接受的盐包括通式 I 的化合物与下列酸形成的酸加成盐: 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸或琥珀酸、富马酸、水杨酸、苯基乙酸、杏仁酸; 还包括通式 I 化合物与无机碱形成的酸式盐。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物, 其特征在于: 所述药学上可接受的盐包括碱性金属阳离子盐、碱土金属阳离子盐和铵阳离子盐。

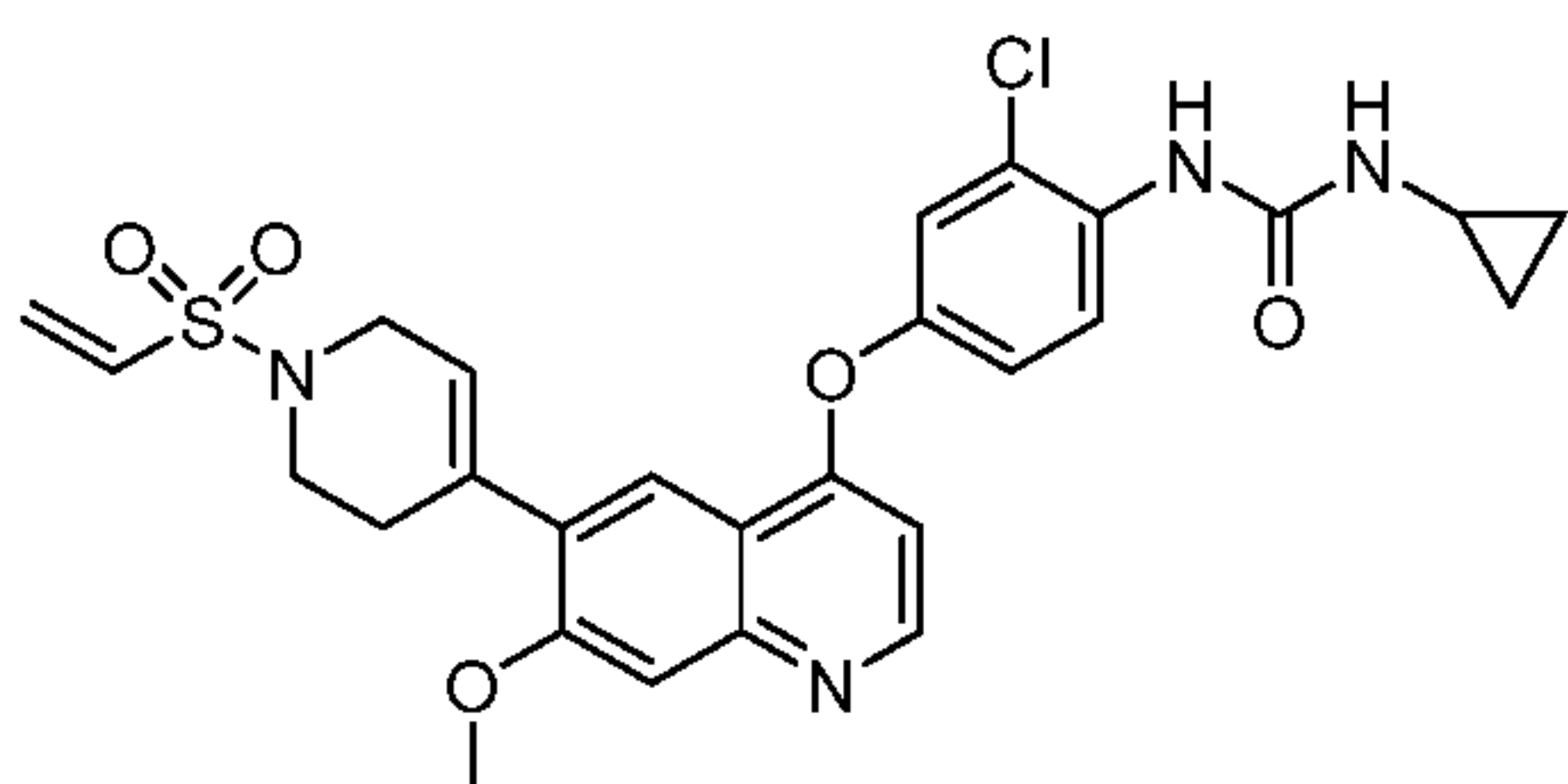
7. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: 式 I 的化合物为下述化合物中的一种:



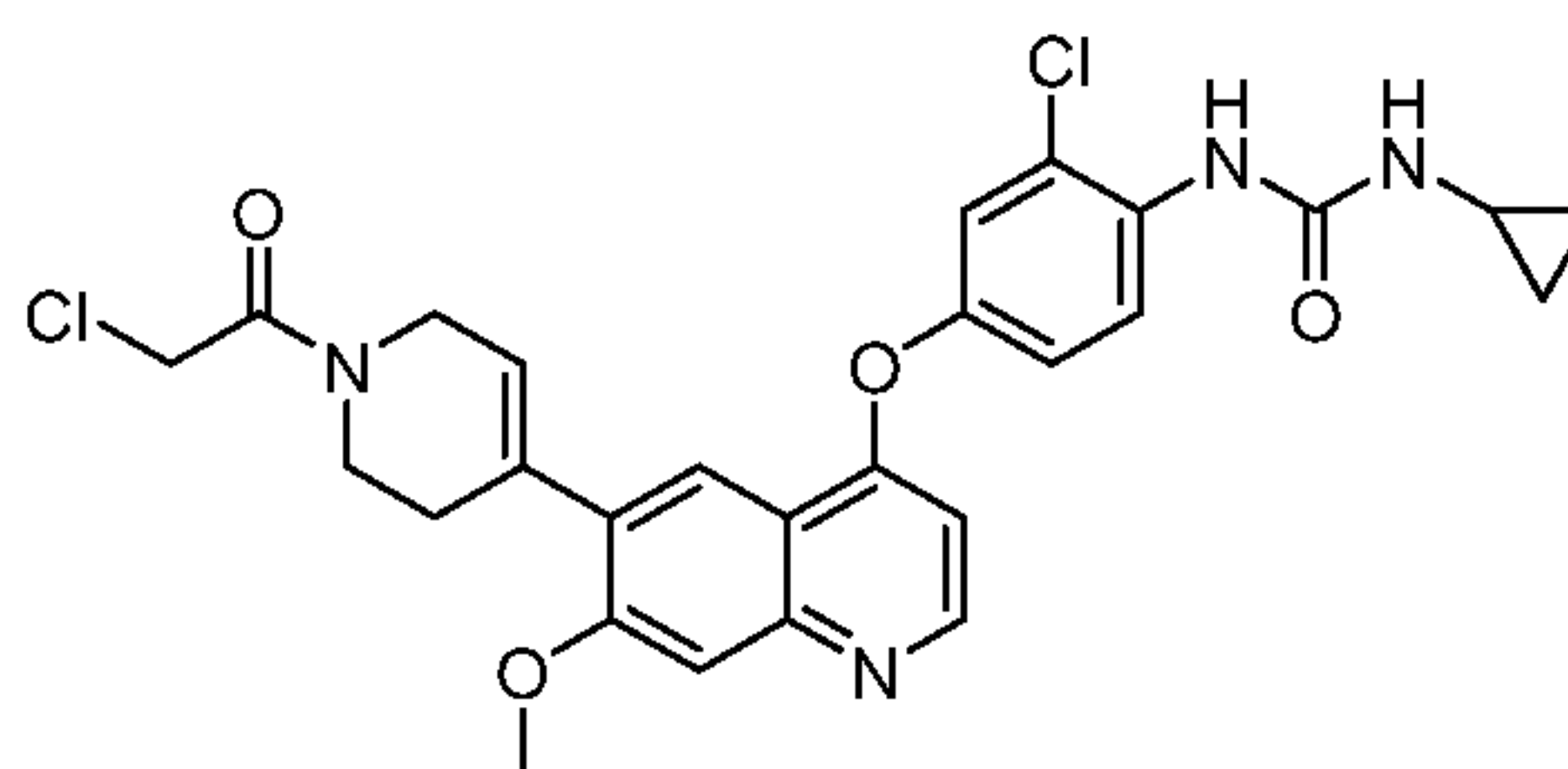
I-1



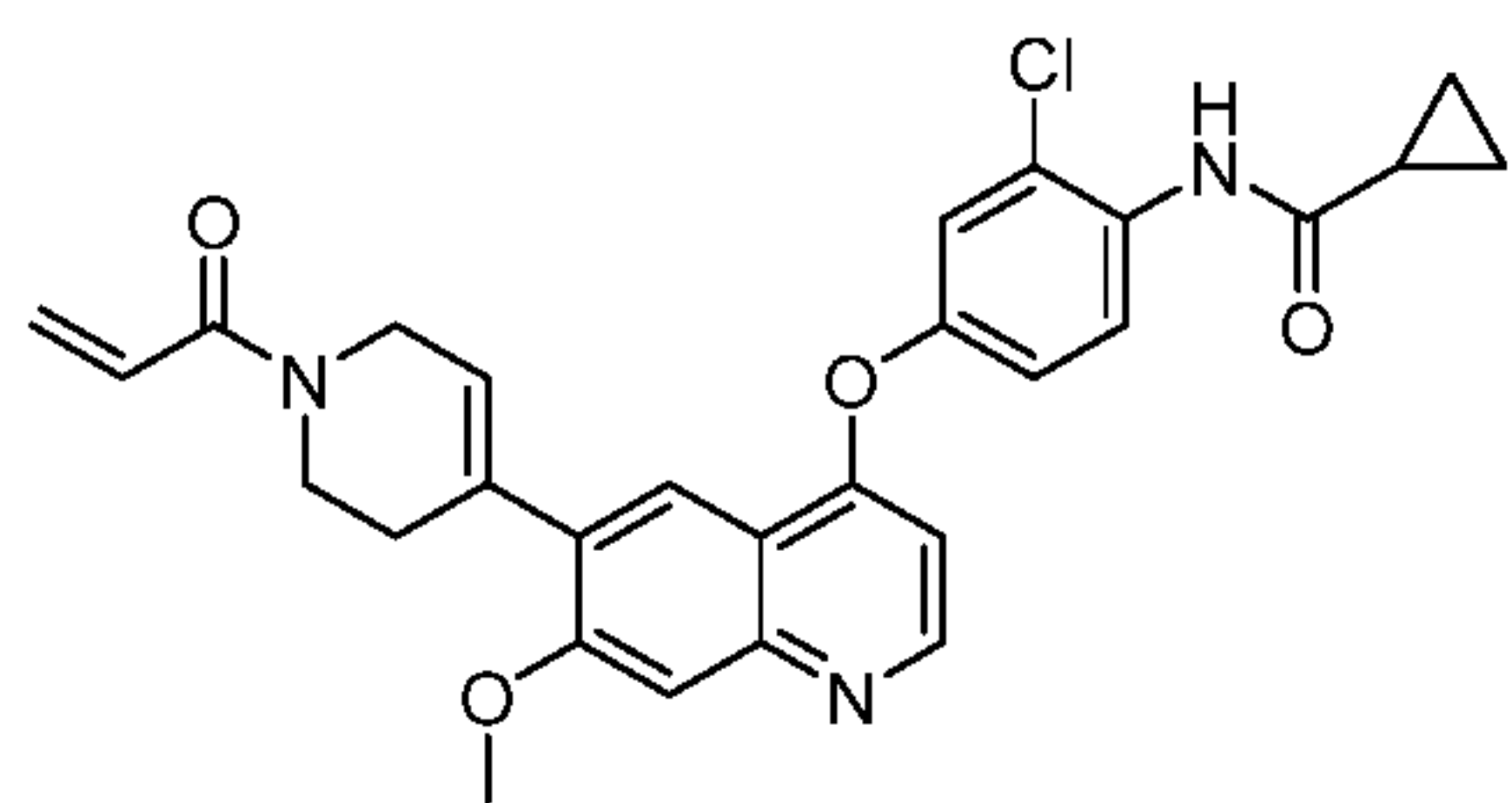
I-2



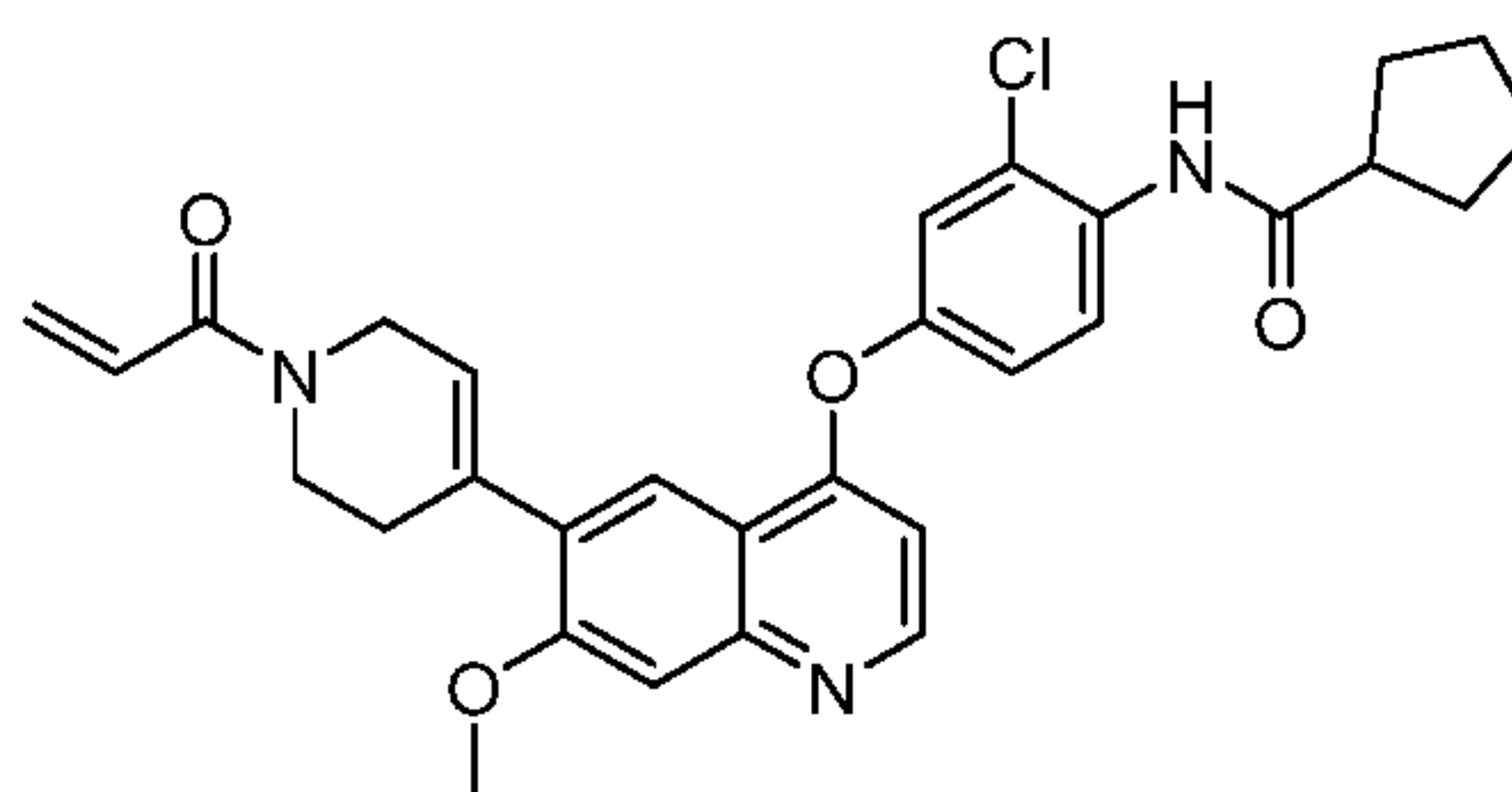
I-3



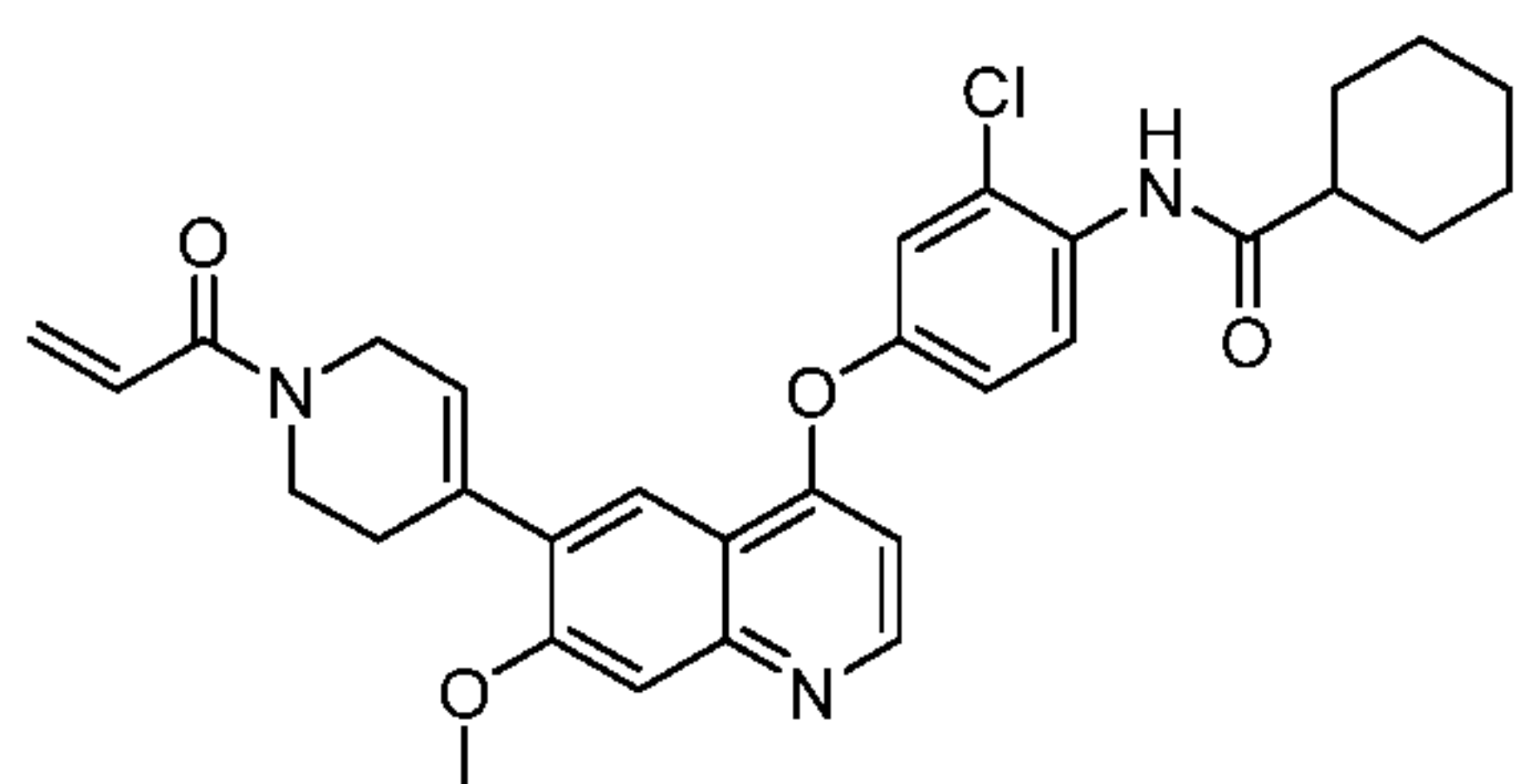
I-4



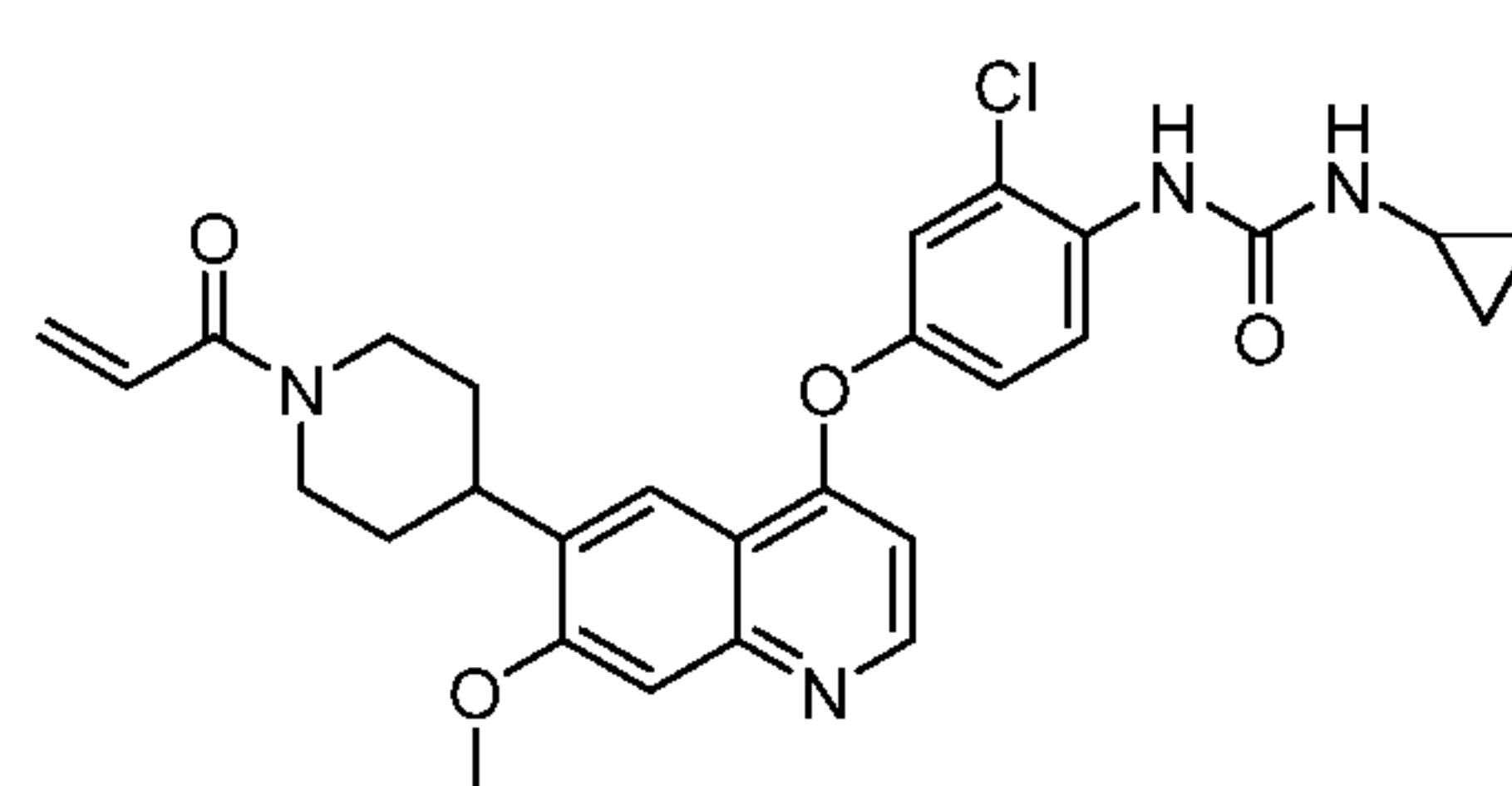
I-5



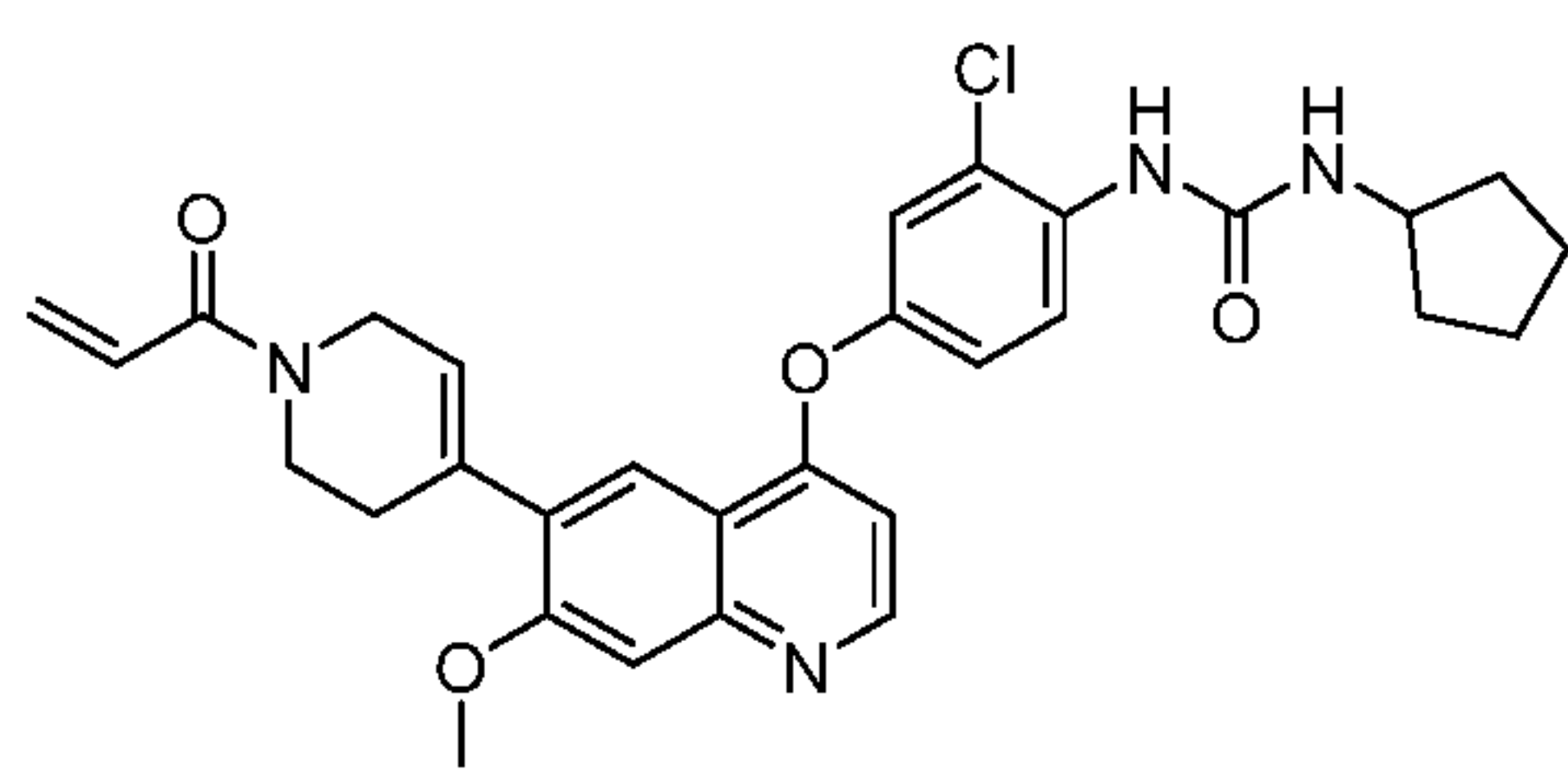
I-6



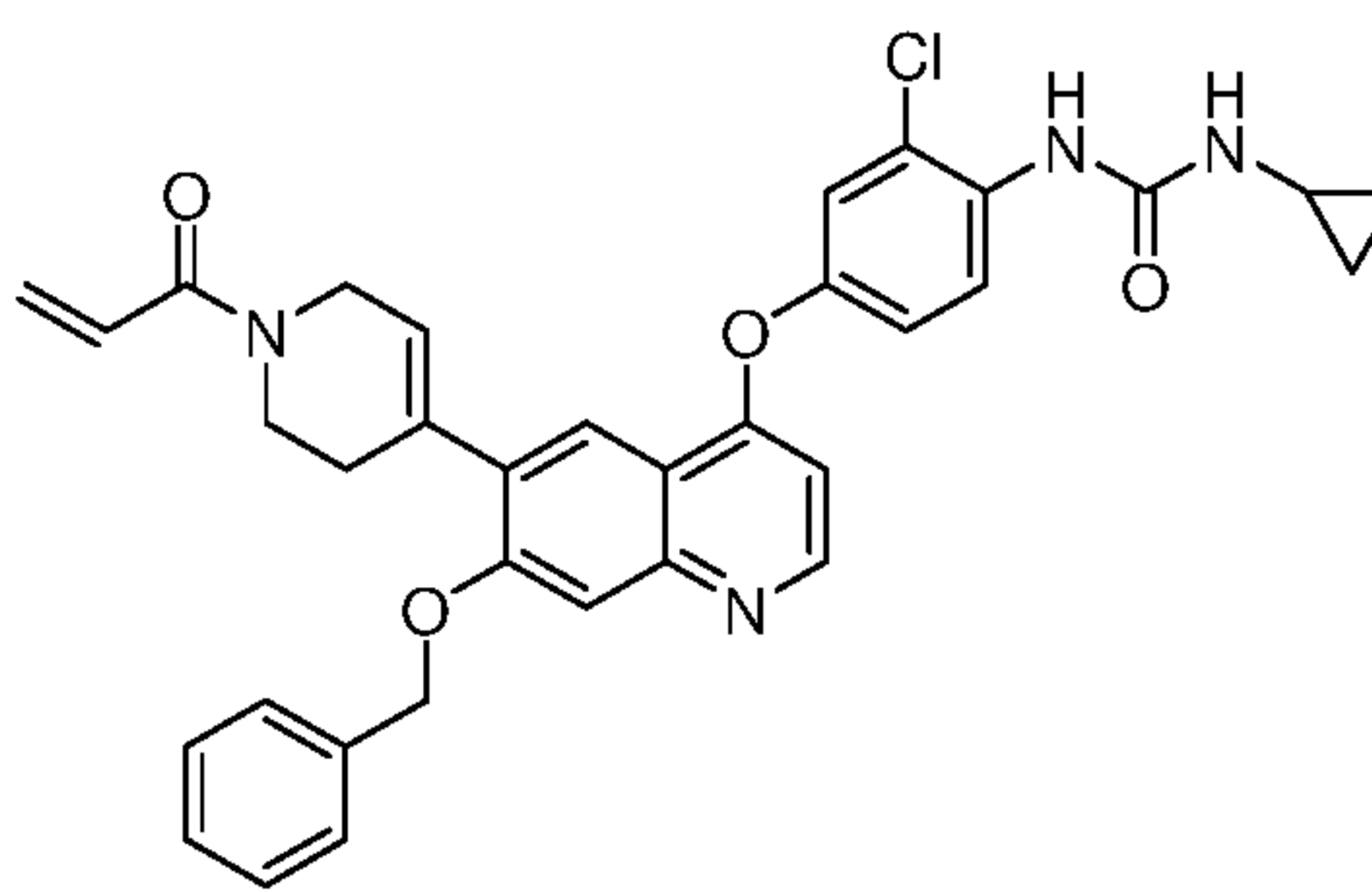
I-7



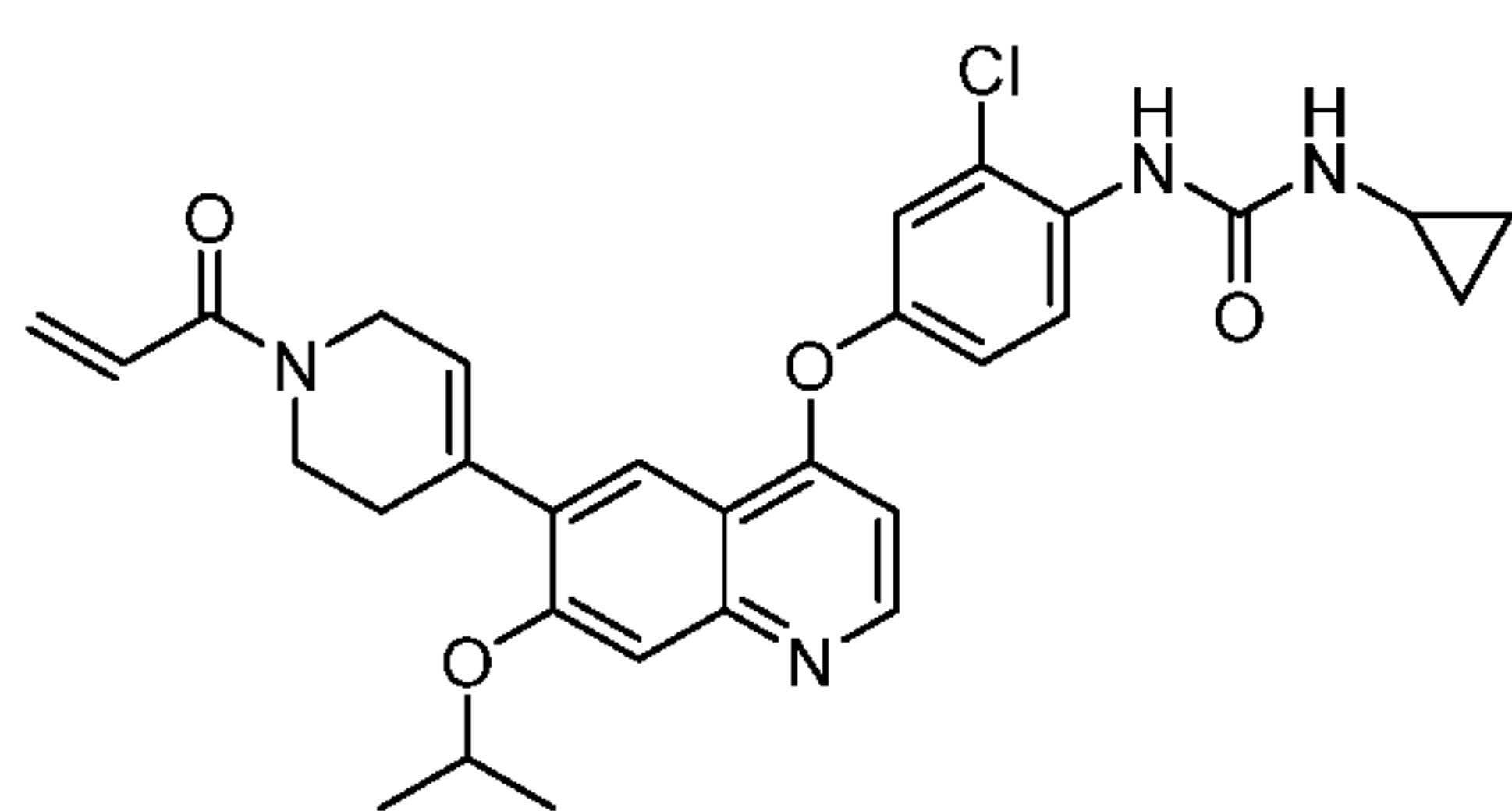
I-8



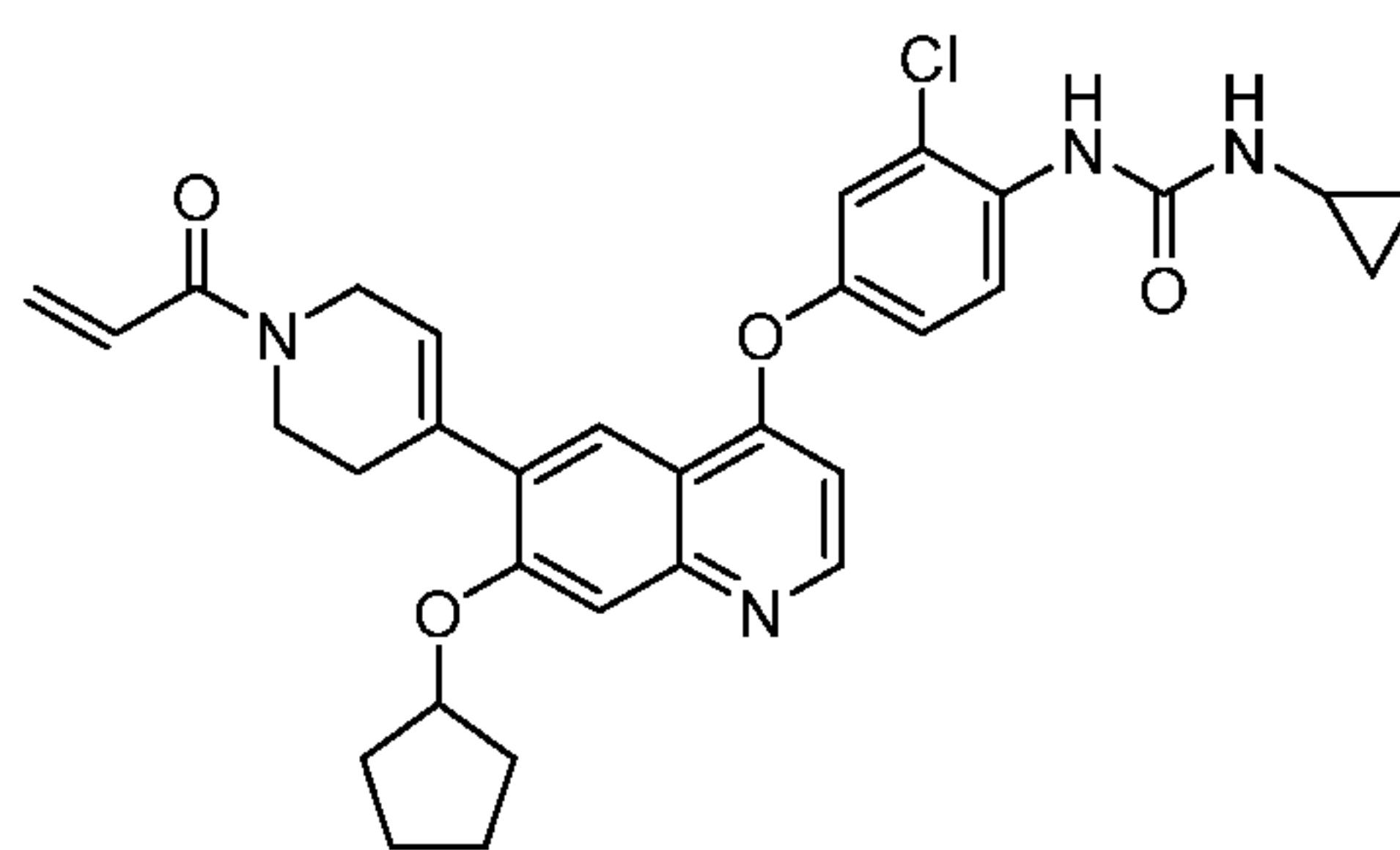
I-9



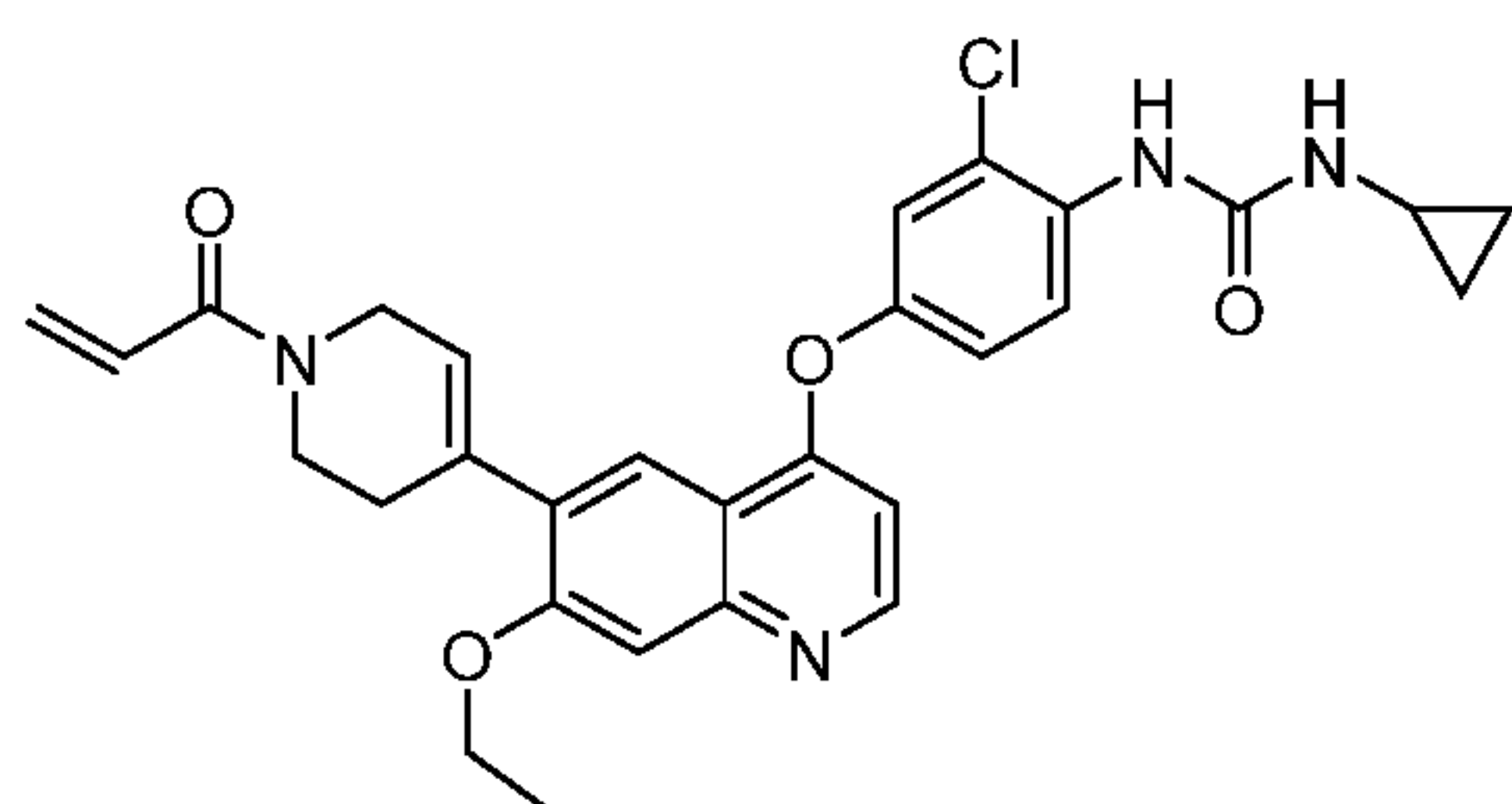
I-10



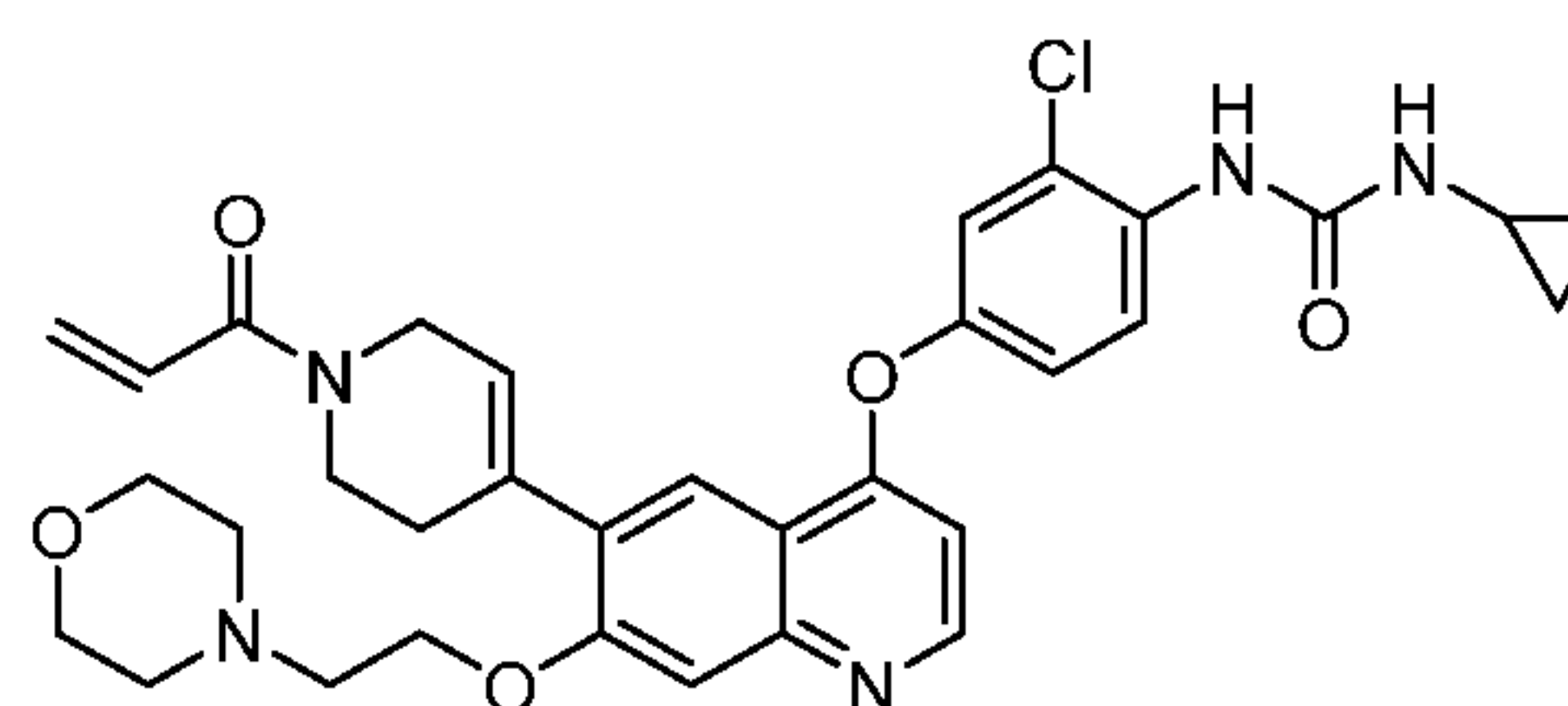
I-11



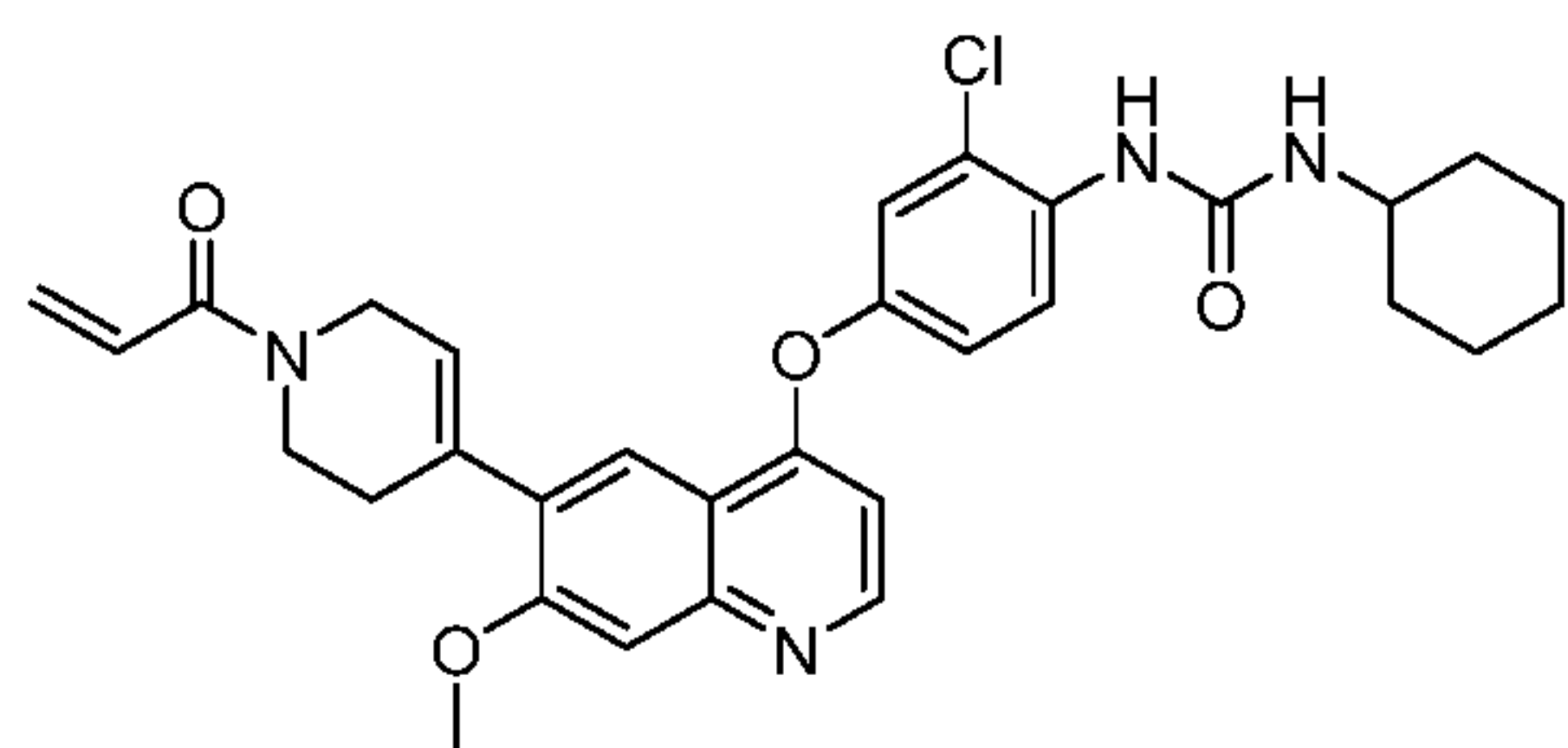
I-12



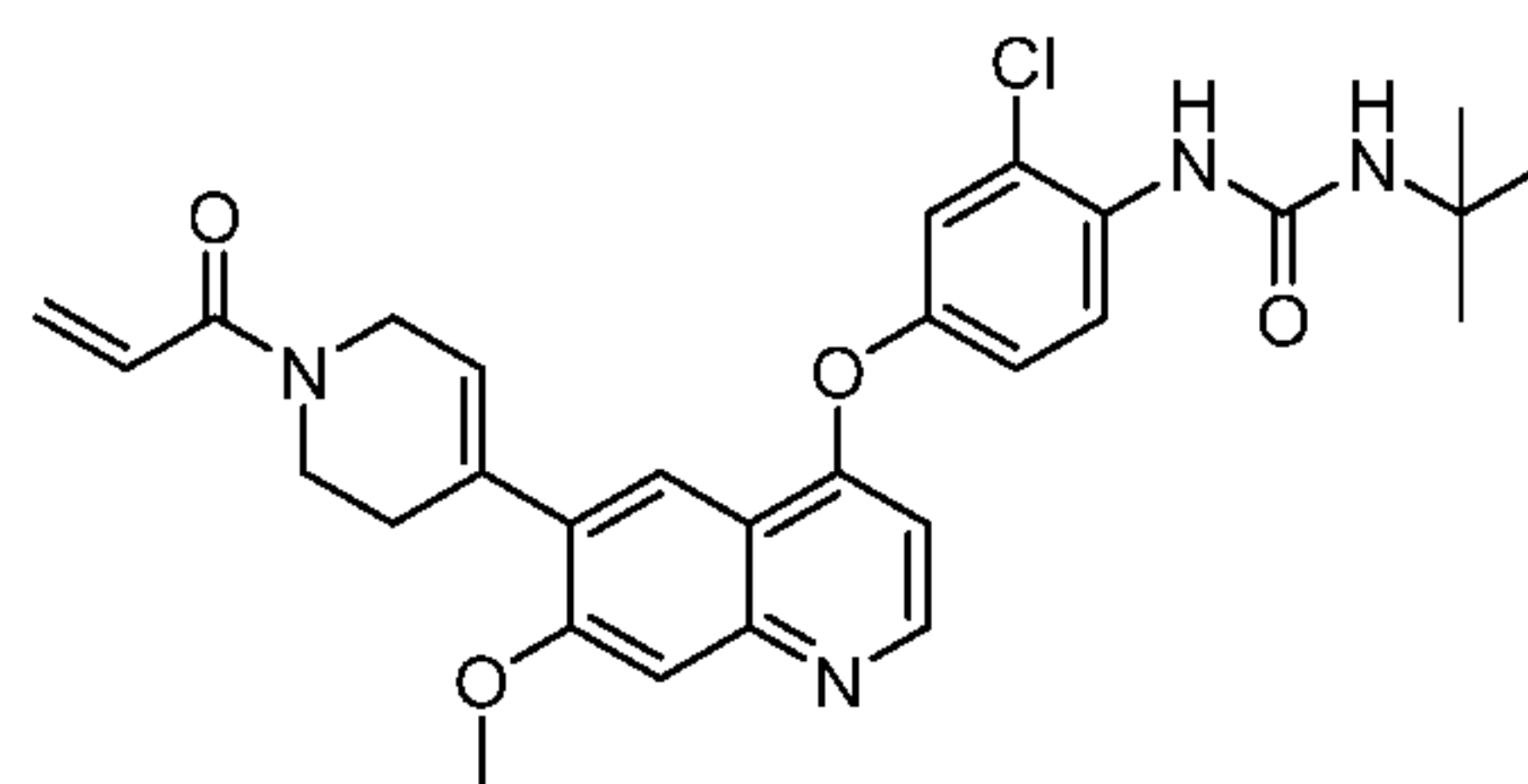
I-13



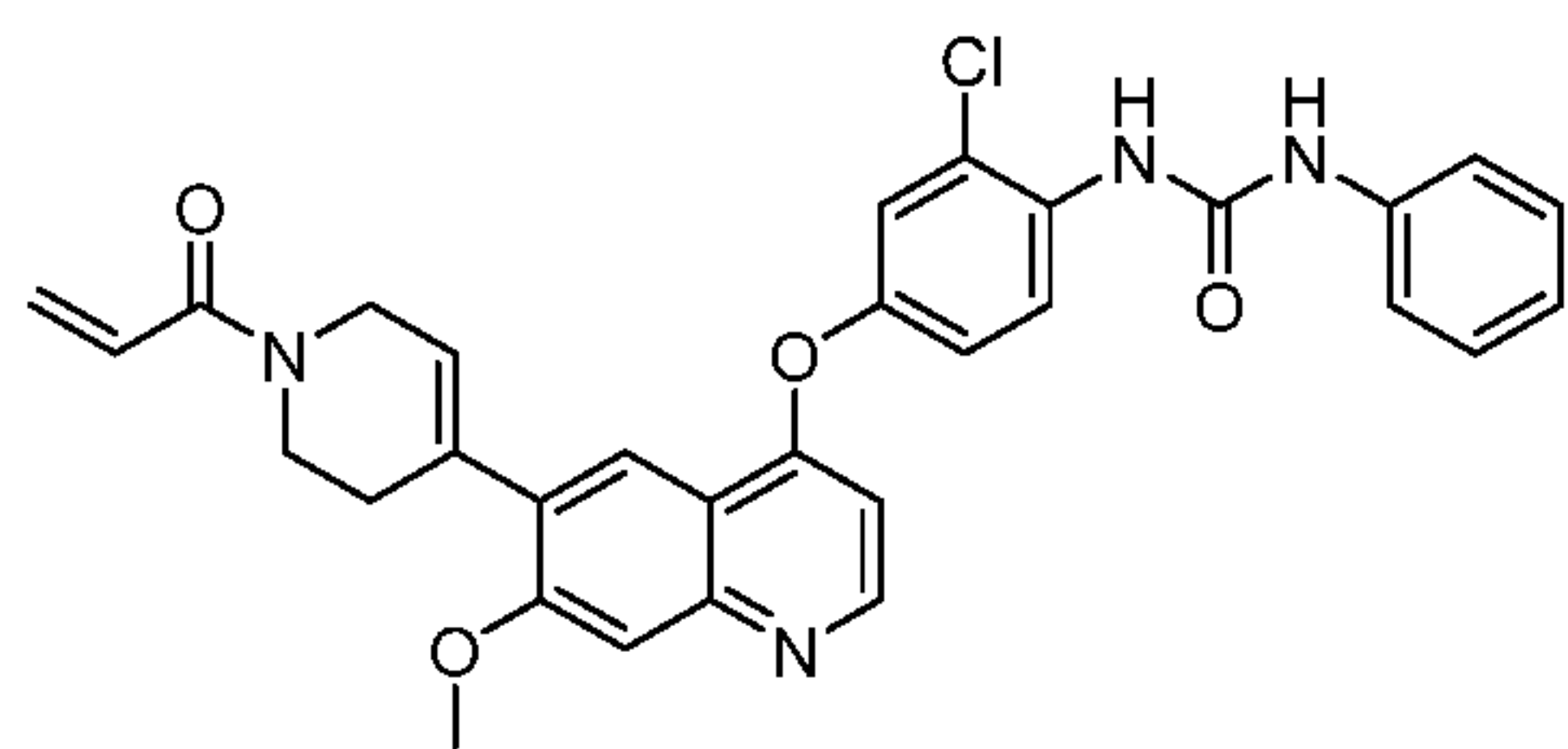
I-14



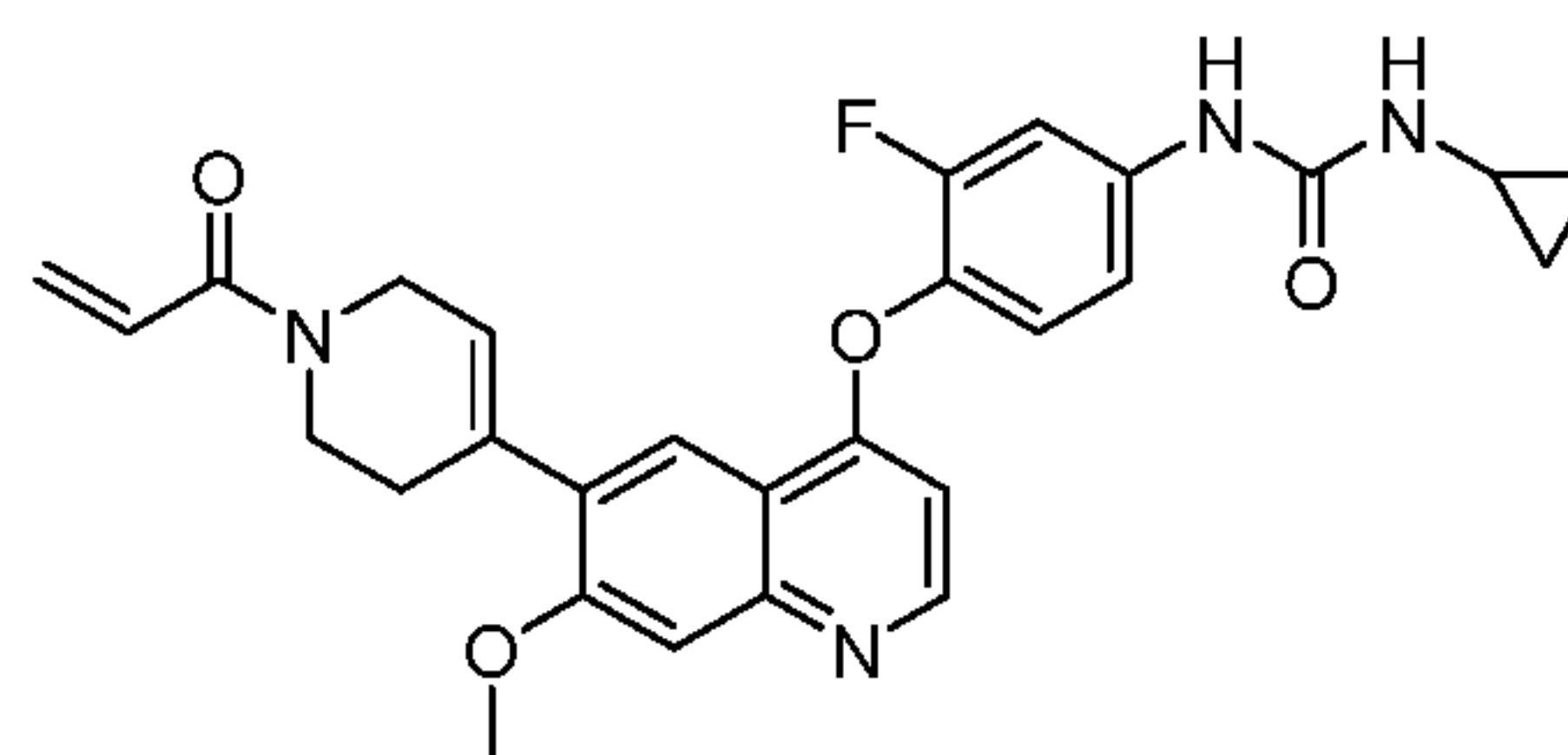
I-15



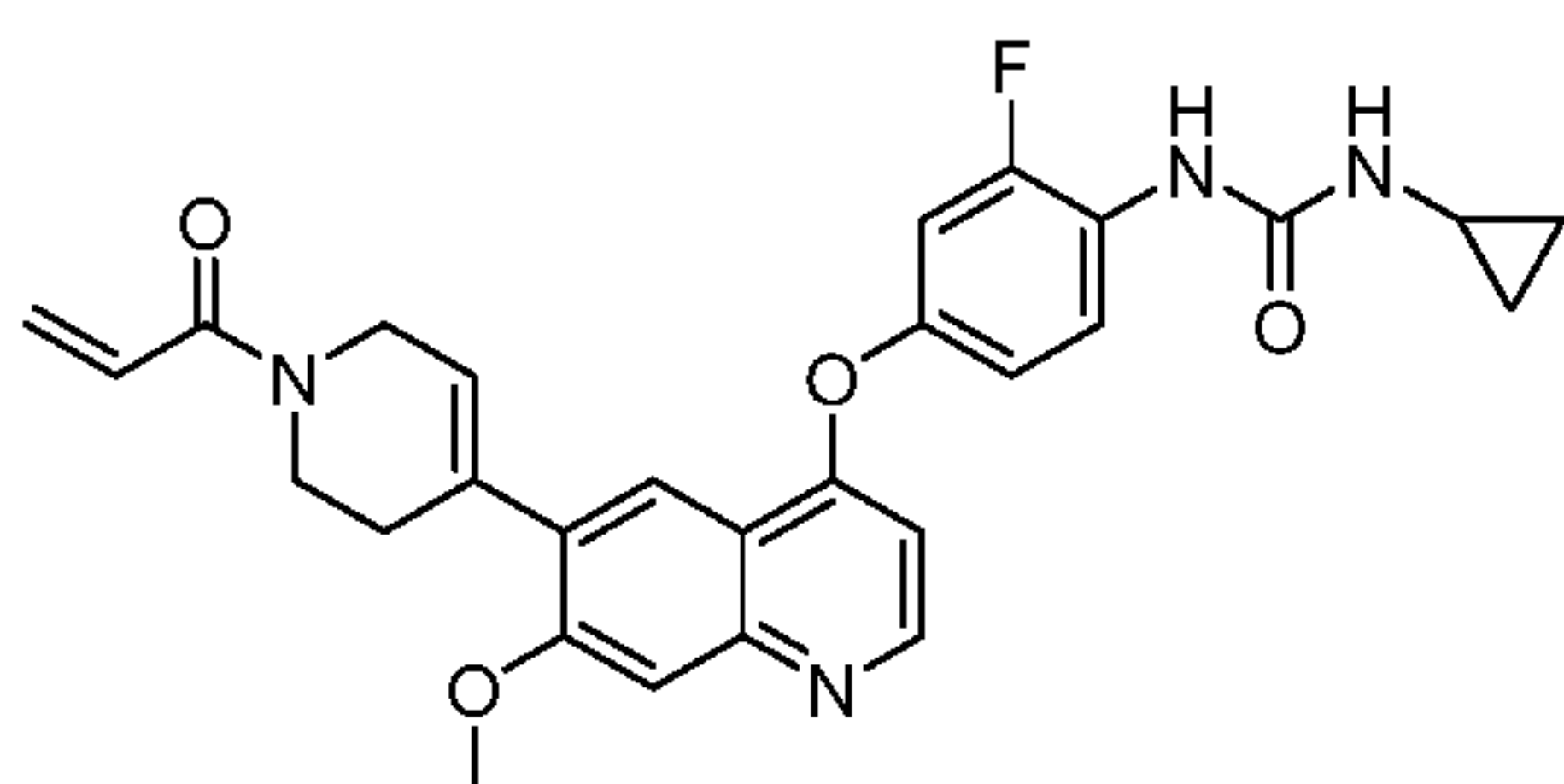
I-16



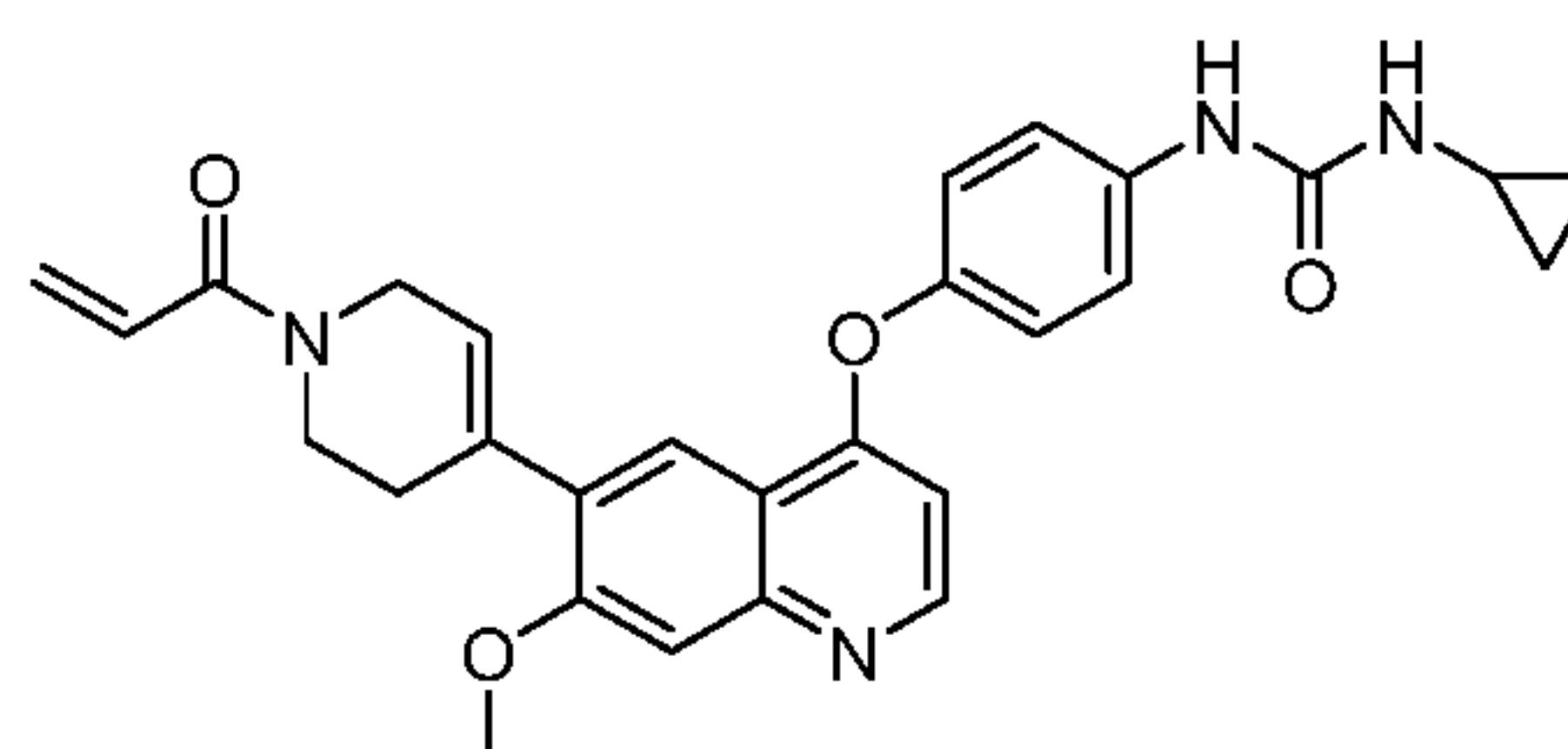
I-17



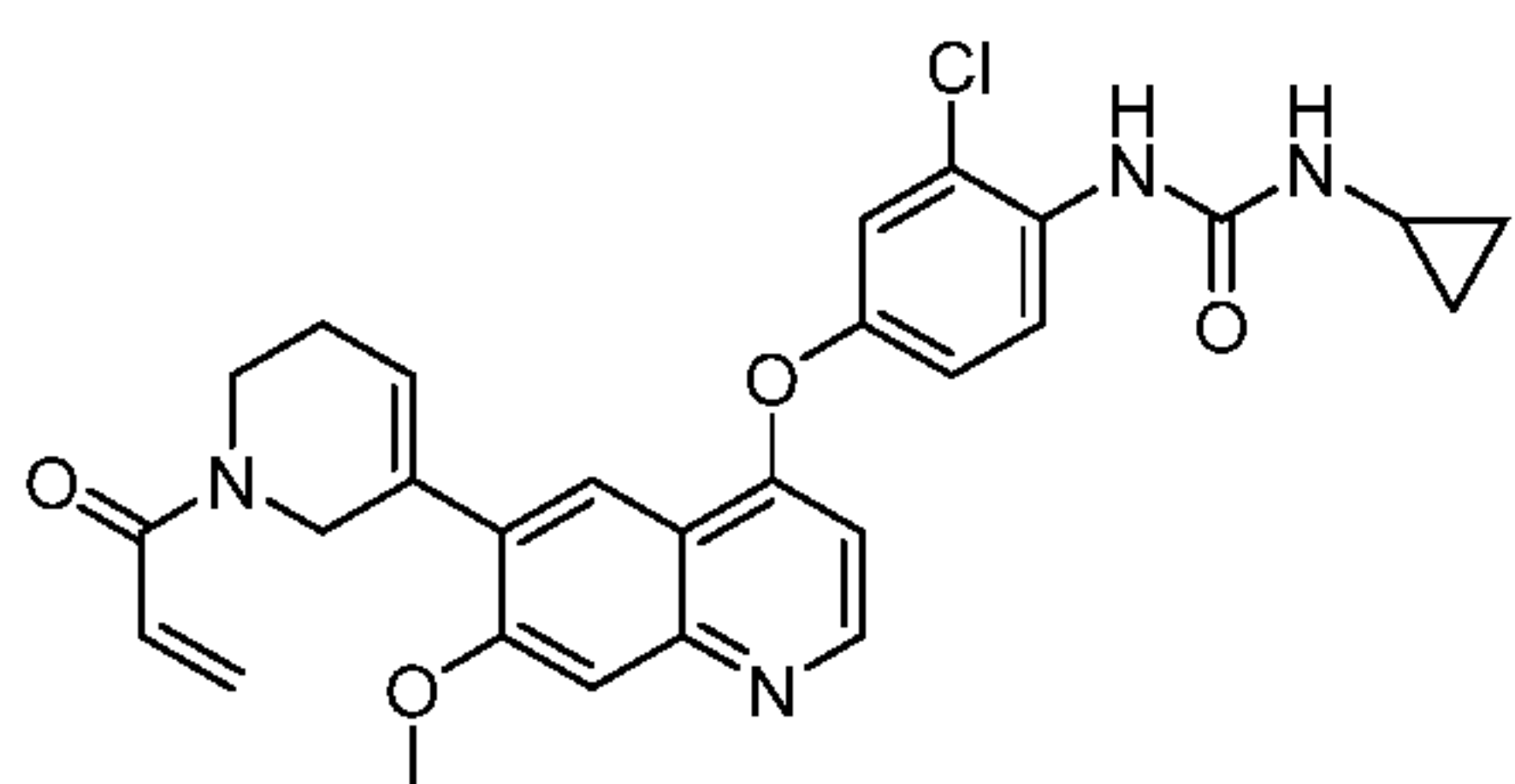
I-18



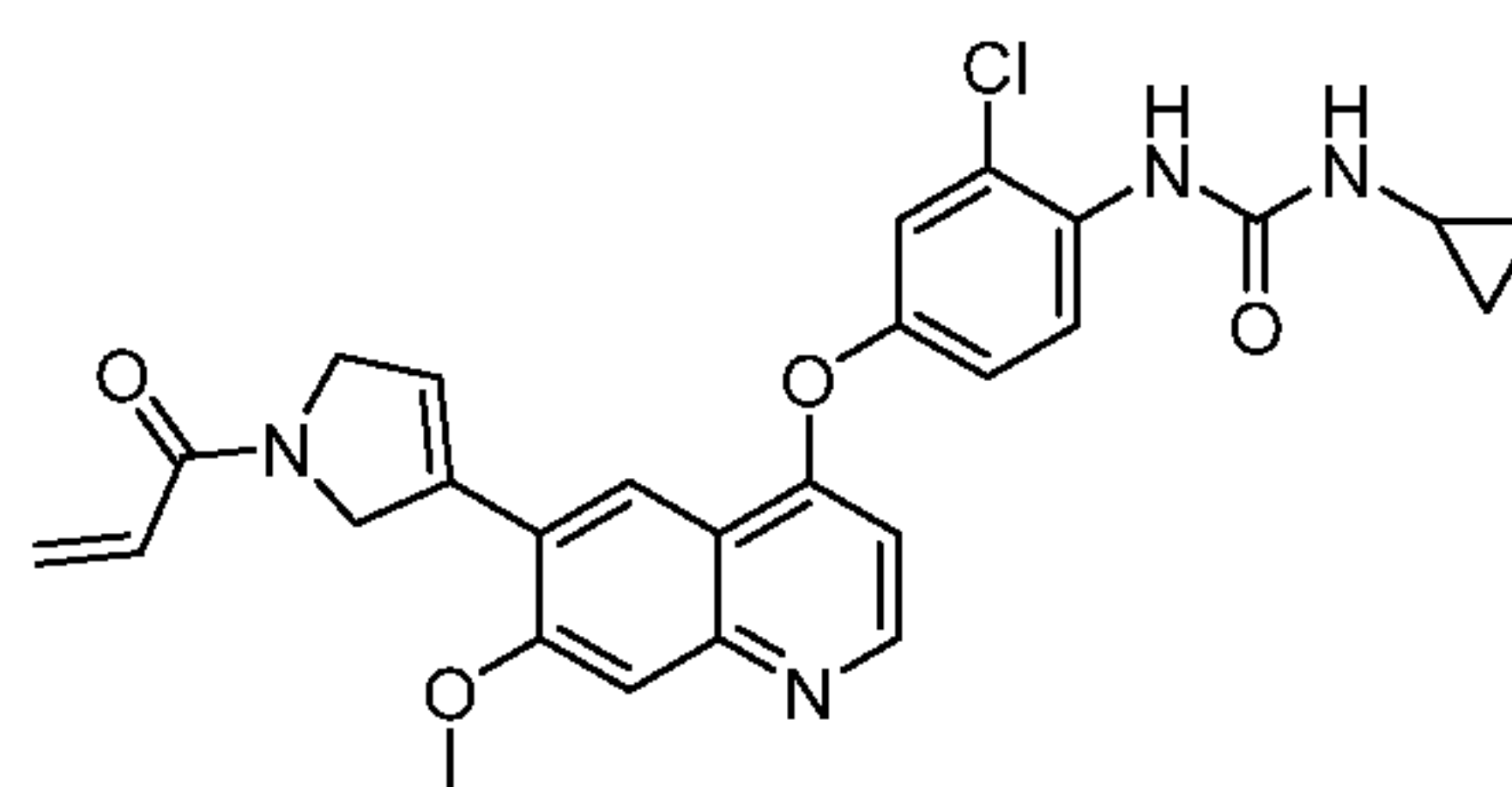
I-19



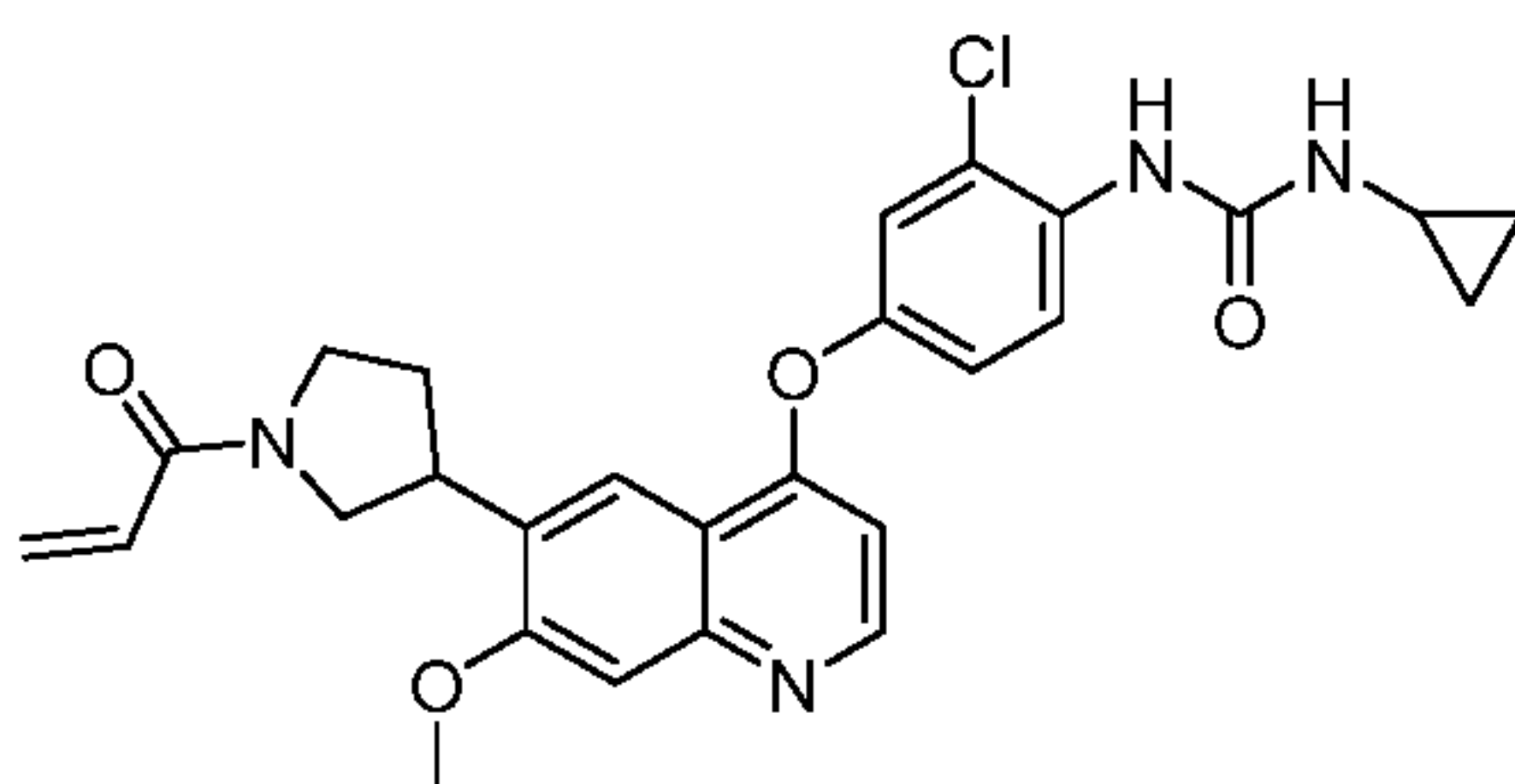
I-20



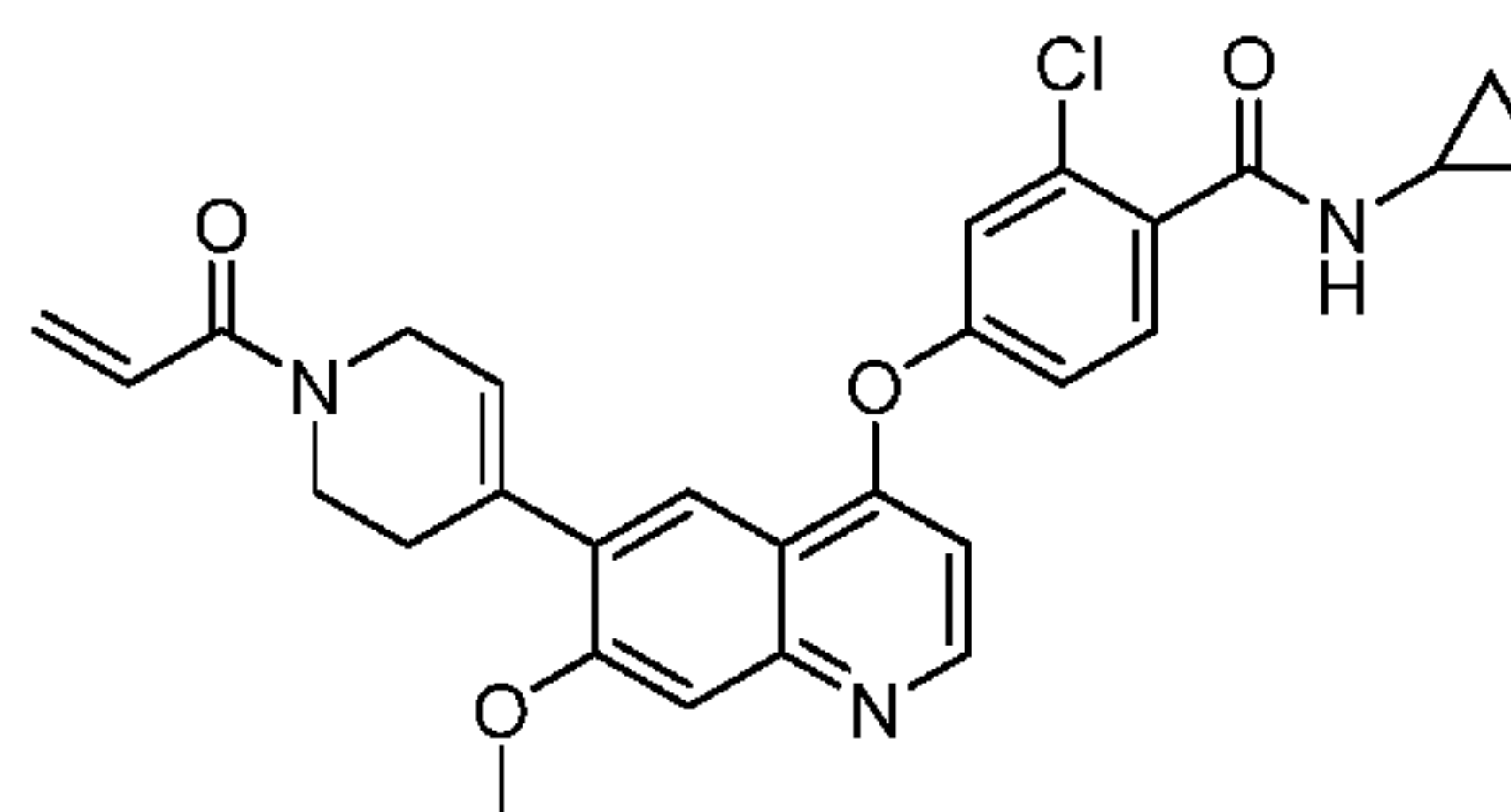
I-21



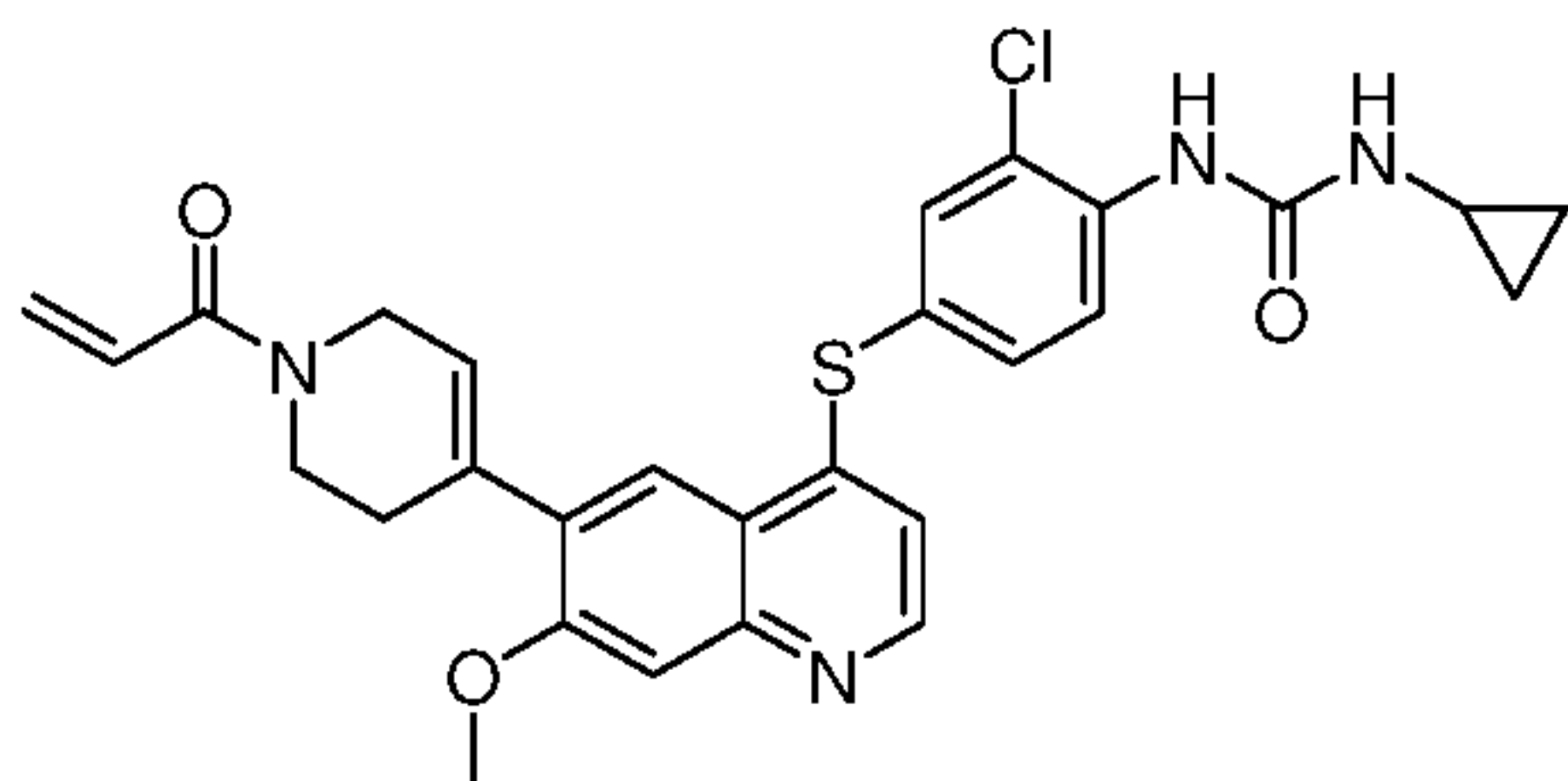
I-22



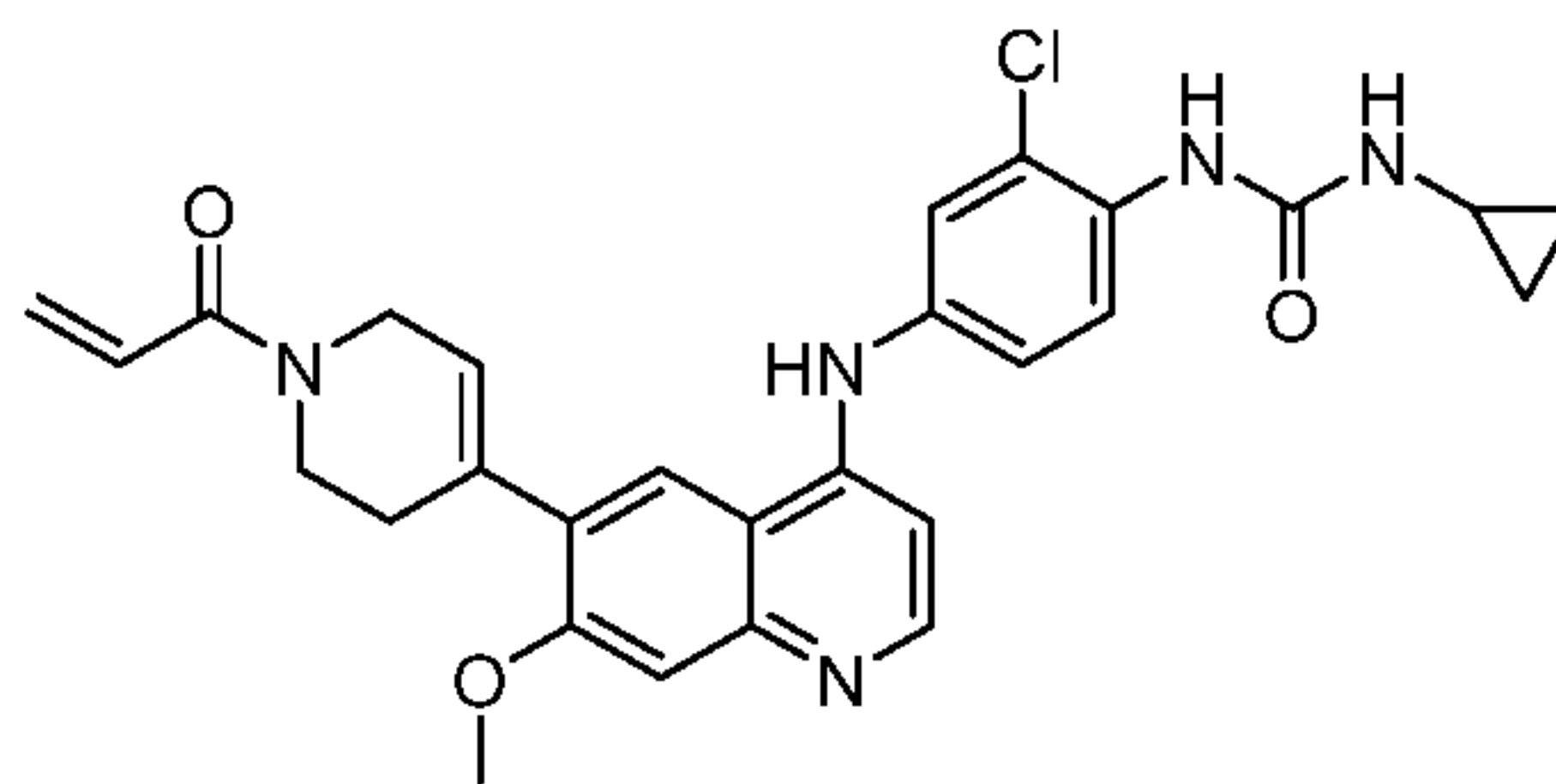
I-23



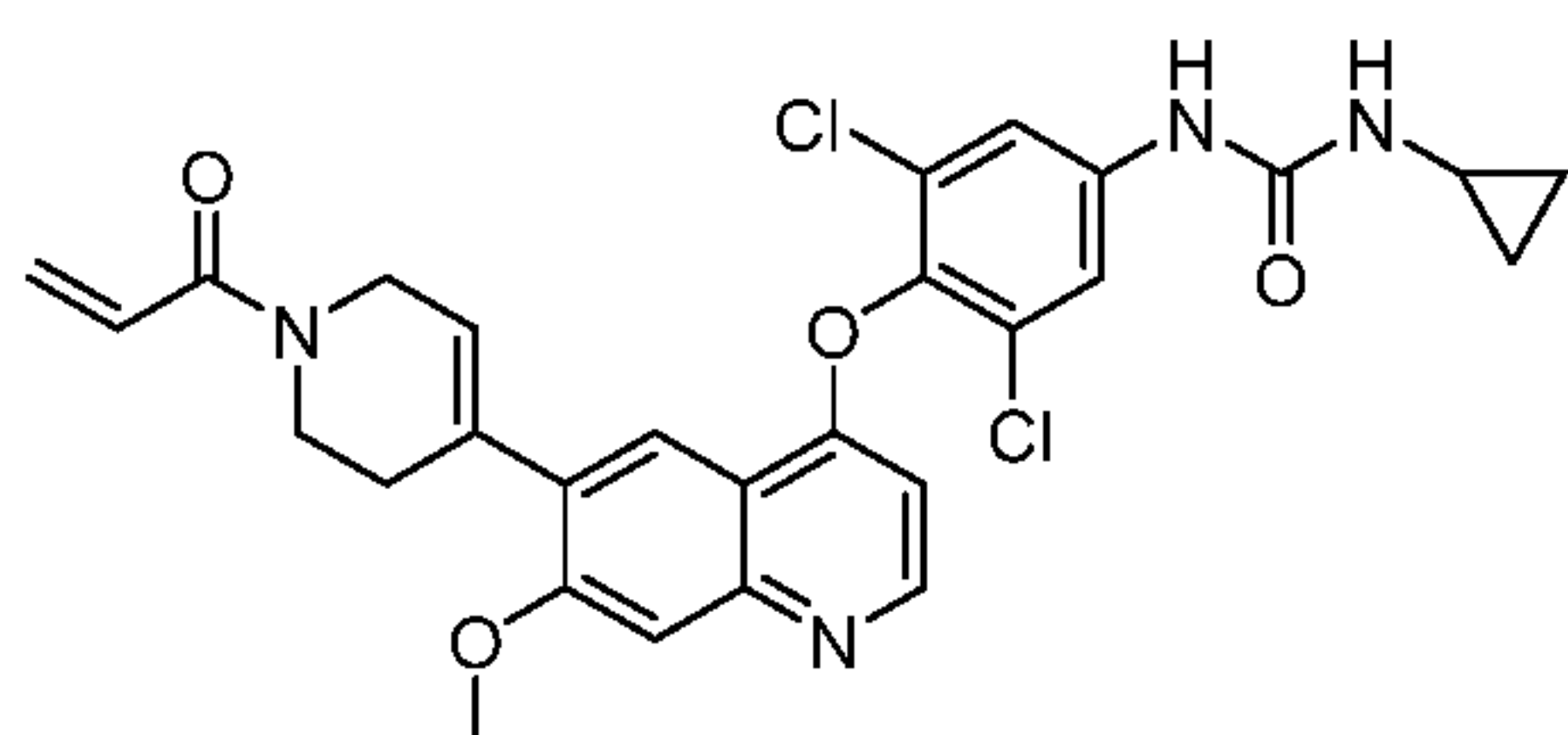
I-24



I-25



I-26



I-27

8. 一种药物组合物，其特征在于：包括权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

9. 权利要求 1 所述的化合物在制备用于预防和/或治疗 **FGFR4** 相关疾病的药物中的用途。

10. 根据权利要求 9 所述的应用，其特征在于：所述 **FGFR4** 相关疾病选自但不限于高脂血症或癌症；所述的癌症包括肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、乳腺癌、乳腺导管癌、头颈癌、子宫内膜癌、宫体癌、直肠癌、肝癌、肾癌、肾盂癌、食管癌、食管腺癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、女性生殖系统癌症、原位癌、淋巴瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、口腔癌、咽癌、多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、大肠绒毛腺瘤、黑色素瘤、细胞瘤和肉瘤，及骨髓增生异常综合症。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/138248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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

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

CNABS, CNKI, VEN, SIPOABS, STN(CAPLUS, REG), 癌, 肿瘤, 增殖, CANCER, TUMOR, TUMOUR OR FGFR? OR RTK? structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101611011 A (ASTRAZENECA AB) 23 December 2009 (2009-12-23) entire document	1-10
A	WO 2009097325 A1 (MEDIMMUNE LTD. et al.) 06 August 2009 (2009-08-06) entire document	1-10
A	CN 101573340 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO.) 04 November 2009 (2009-11-04) entire document	1-10
A	CN 104011025 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD.) 27 August 2014 (2014-08-27) entire document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 18 February 2021	Date of mailing of the international search report 09 March 2021
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/138248

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101611011	A	23 December 2009	ZA	200903100	B	28 April 2010
				ZA	200903100	A	28 April 2010
				CL	2007003220	A1	30 May 2008
				UY	30699	A1	03 July 2008
WO	2009097325	A1	06 August 2009	CA	2712000	A1	06 August 2009
				US	10329345	B2	25 June 2019
				AU	2009209251	A8	26 March 2015
				US	2013280251	A1	24 October 2013
				JP	5596559	B2	24 September 2014
				AU	2009209251	B2	12 March 2015
				RU	2509085	C2	10 March 2014
				EP	2247305	A4	14 November 2012
				US	8507656	B2	13 August 2013
				US	2011044998	A1	24 February 2011
				RU	2010135624	A	10 July 2012
				JP	2014128271	A	10 July 2014
				MX	2010008099	A	04 August 2010
				JP	6335249	B2	30 May 2018
				AU	2009209251	A1	06 August 2009
				EP	2247305	A1	10 November 2010
				AU	2009209251	B8	26 March 2015
				US	2017174756	A1	22 June 2017
				JP	2011510632	A	07 April 2011
				JP	2015038067	A	26 February 2015
				JP	2017075153	A	20 April 2017
CN	101573340	A	04 November 2009	JP	2010508358	A	18 March 2010
				WO	2008057857	A1	15 May 2008
				US	2010075961	A1	25 March 2010
				US	8198311	B2	12 June 2012
				NO	20091678	L	29 May 2009
				EP	2099767	A1	16 September 2009
				NO	20091678	A	29 May 2009
CN	104011025	A	27 August 2014	BR	112014010177	A2	25 April 2017
				AU	2012328164	B2	03 August 2017
				MX	2014004857	A	26 August 2014
				KR	102072869	B1	02 March 2020
				KR	20140093665	A	28 July 2014
				US	9439896	B2	13 September 2016
				IN	988MUN2014	A	24 April 2015
				US	10039759	B2	07 August 2018
				EP	2776397	B1	29 November 2017
				DK	2776397	T3	26 February 2018
				GB	201118652	D0	07 December 2011
				AU	2012328164	A1	15 May 2014
				RU	2014121494	A	10 December 2015
				MX	353806	B	30 January 2018
				WO	2013061074	A1	02 May 2013
				ES	2661003	T3	27 March 2018
				RU	2625303	C2	13 July 2017
				CA	2853366	A1	02 May 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/138248

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		HU E037458 T2	28 September 2018
		US 2014296236 A1	02 October 2014
		CN 104011025 B	05 April 2017
		EP 2776397 A1	17 September 2014
		US 2017000781 A1	05 January 2017
		JP 2014530896 A	20 November 2014
		JP 6067725 B2	25 January 2017

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2020/138248
A. 主题的分类 C07D 401/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNKI, VEN, SIPOABS, STN(CAPLUS, REG), 癌, 肿瘤, 增殖, CANCER, TUMOR, TUMOUR OR FGFR? OR RTK? 结构式检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 101611011 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2009年 12月 23日 (2009 - 12 - 23) 全文	1-10
A	W0 2009097325 A1 (MEDIMMUNE LTD等) 2009年 8月 6日 (2009 - 08 - 06) 全文	1-10
A	CN 101573340 A (百时美施贵宝公司) 2009年 11月 4日 (2009 - 11 - 04) 全文	1-10
A	CN 104011025 A (阿斯特克斯治疗有限公司) 2014年 8月 27日 (2014 - 08 - 27) 全文	1-10
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2021年 2月 18日		国际检索报告邮寄日期 2021年 3月 9日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 韩雅婷 电话号码 (86-10)62086315

国际检索报告 关于同族专利的信息						国际申请号 PCT/CN2020/138248	
检索报告引用的专利文件				同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101611011	A	2009年 12月 23日	ZA	200903100	B	2010年 4月 28日
				ZA	200903100	A	2010年 4月 28日
				CL	2007003220	A1	2008年 5月 30日
				UY	30699	A1	2008年 7月 3日
WO	2009097325	A1	2009年 8月 6日	CA	2712000	A1	2009年 8月 6日
				US	10329345	B2	2019年 6月 25日
				AU	2009209251	A8	2015年 3月 26日
				US	2013280251	A1	2013年 10月 24日
				JP	5596559	B2	2014年 9月 24日
				AU	2009209251	B2	2015年 3月 12日
				RU	2509085	C2	2014年 3月 10日
				EP	2247305	A4	2012年 11月 14日
				US	8507656	B2	2013年 8月 13日
				US	2011044998	A1	2011年 2月 24日
				RU	2010135624	A	2012年 7月 10日
				JP	2014128271	A	2014年 7月 10日
				MX	2010008099	A	2010年 8月 4日
				JP	6335249	B2	2018年 5月 30日
				AU	2009209251	A1	2009年 8月 6日
				EP	2247305	A1	2010年 11月 10日
				AU	2009209251	B8	2015年 3月 26日
				US	2017174756	A1	2017年 6月 22日
				JP	2011510632	A	2011年 4月 7日
				JP	2015038067	A	2015年 2月 26日
				JP	2017075153	A	2017年 4月 20日
CN	101573340	A	2009年 11月 4日	JP	2010508358	A	2010年 3月 18日
				WO	2008057857	A1	2008年 5月 15日
				US	2010075961	A1	2010年 3月 25日
				US	8198311	B2	2012年 6月 12日
				NO	20091678	L	2009年 5月 29日
				EP	2099767	A1	2009年 9月 16日
				NO	20091678	A	2009年 5月 29日
CN	104011025	A	2014年 8月 27日	BR	112014010177	A2	2017年 4月 25日
				AU	2012328164	B2	2017年 8月 3日
				MX	2014004857	A	2014年 8月 26日
				KR	102072869	B1	2020年 3月 2日
				KR	20140093665	A	2014年 7月 28日
				US	9439896	B2	2016年 9月 13日
				IN	988MUN2014	A	2015年 4月 24日
				US	10039759	B2	2018年 8月 7日
				EP	2776397	B1	2017年 11月 29日
				DK	2776397	T3	2018年 2月 26日
				GB	201118652	D0	2011年 12月 7日
				AU	2012328164	A1	2014年 5月 15日
				RU	2014121494	A	2015年 12月 10日
				MX	353806	B	2018年 1月 30日
				WO	2013061074	A1	2013年 5月 2日
				ES	2661003	T3	2018年 3月 27日
				RU	2625303	C2	2017年 7月 13日
				CA	2853366	A1	2013年 5月 2日

国际申请号
PCT/CN2020/138248

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		HU	E037458	T2	2018年 9月 28日
		US	2014296236	A1	2014年 10月 2日
		CN	104011025	B	2017年 4月 5日
		EP	2776397	A1	2014年 9月 17日
		US	2017000781	A1	2017年 1月 5日
		JP	2014530896	A	2014年 11月 20日
		JP	6067725	B2	2017年 1月 25日