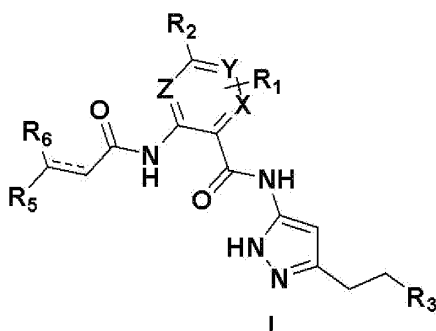


权 利 要 求 书

1、一种式 I 所示的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物：



5

其中，

== 表示双键或三键；

R_6 选自 H 或无，且当 == 表示双键时， R_6 为 H，当 == 为三键时， R_6 为无；

X、Y、Z 分别独立的选自 C 或 N；

10 R_1 的个数为 1-3 个，且独立地选自 H、卤素，-OH，-CN，-NO₂，

-CO₂ R_{1-1} 基团，

-CON R_{1-2} OR R_{1-3} 基团，

-N R_{1-4} COR R_{1-5} 基团，

-N R_{1-6} CO₂ R_{1-7} 基团，

15 -N R_{1-8} R_{1-9} 基团，

-SO₂ R_{1-10} 基团，

-SO₂N R_{1-11} R_{1-12} 基团，

-N R_{1-13} SO₂ R_{1-14} 基团，

20 C1-C8 烷基基团，C3-C8 环烷基基团，C2-C8 链烯基基团，3-8 元杂环基基团，C1-C6 烷氧基基团，5-10 元芳环基基团，5-10 元杂芳环基基团，或者两个相邻的 R_1 基团与和它们连接的原子一起形成 3-8 元碳环基团或杂环基团，或者两个相邻的 R_1 基团与和它们连接的原子一起形成 5-10 元芳环基团或杂芳环基团，所述的杂环基团或杂芳环基团包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S；且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：-D、卤素、-OH、-CN、-NO₂、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基硫基、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、取代或未取代的

C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基羰基、异羟肟酸基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、 $-\text{S}(\text{O})_2$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、 $-\text{N}$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基) $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}$ (取代或未取代 C1-C6 烷基)₂、 $-\text{S}(\text{O})$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、 $-\text{N}$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基) $\text{S}(\text{O})\text{N}$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、 $-\text{N}$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基) $\text{S}(\text{O})$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 5-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基, 取代或未取代的 3-8 元碳环基, 其中, 所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S, 且所述取代基可任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、氨基($-\text{NH}_2$)、 $-\text{N}$ (未取代或卤代的 C1-C6 烷基)₂、 $-\text{NH}$ (未取代或卤代的 C1-C6 烷基)和 $-\text{CO}_2$ (未取代或卤代的 C1-C6 烷基);

R_2 选自卤素,
 $-\text{CO}_2\text{R}_{2-1}$ 基团,
 15 $-\text{CONR}_{2-2}\text{OR}_{2-3}$ 基团,
 $-\text{NR}_{2-4}\text{COR}_{2-5}$ 基团,
 $-\text{NR}_{2-6}\text{CO}_2\text{R}_{2-7}$ 基团,
 $-\text{NR}_{2-8}\text{R}_{2-9}$ 基团,
 $-\text{SO}_2\text{R}_{2-10}$ 基团,
 20 $-\text{SO}_2\text{NR}_{2-11}\text{R}_{2-12}$ 基团,
 $-\text{NR}_{2-13}\text{SO}_2\text{R}_{2-14}$ 基团,

C1-C8 烷基基团, C2-C8 链烯基基团, C1-C6 烷氧基基团, 3-8 元碳环基基团, 3-8 元杂环基基团, 5-10 元芳环基基团, 5-10 元杂芳环基基团; 且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: 卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷基硫基、 $-\text{N}(\text{C1-C6 烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C1-C6 烷基})$ 、C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 烷氧基羰基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C1-C6 烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{N}(\text{C1-C6 烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C1-C6 烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C1-C6 烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{N}(\text{C1-C6 烷基})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C1-C6 烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C1-C6 烷基})\text{S}(\text{O})$ (C1-C6 烷基)、5-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元杂环基和 3-8 元碳环基, 其中, 所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S, 且所述取代基可任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、卤代 C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷氧基、卤代 C3-C8 环烷基、卤代 C1-C6 烷基硫基、(卤代 C1-C6 烷基) $\text{NH}-$ 、(卤代 C1-C6 烷基)₂ $\text{N}-$ 、 $-\text{CO}_2$ (卤代 C1-C6

烷基);

- R_3 选自 H,
 $-CO_2R_{3-1}$ 基团,
 $-CONR_{3-2}OR_{3-3}$ 基团,
5 $-NR_{3-4}COR_{3-5}$ 基团,
 $-NR_{3-6}CO_2R_{3-7}$ 基团,
 $-NR_{3-8}R_{3-9}$ 基团,
 $-SO_2R_{3-10}$ 基团,
 $-SO_2NR_{3-11}R_{3-12}$ 基团,
10 $-NR_{3-13}SO_2R_{3-14}$ 基团,

C1-C8 烷基基团, C3-C8 环烷基基团, C2-C8 链烯基基团, 3-8 元杂环基基团, C1-C6 烷氧基基团, 5-10 元芳环基基团, 5-10 元杂芳环基团, 所述的杂环基团或杂芳环基团包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S; 且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: -D、卤素、-OH、-CN、-NO₂、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基硫基、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基羰基、异羟肟酸基、-S(O)₂N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-S(O)₂(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)S(O)₂N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-S(O)N(取代或未取代 C1-C6 烷基)₂、-S(O)(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)S(O)N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)S(O)(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 5-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基, 取代或未取代的 3-8 元碳环基, 其中, 所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S, 且所述取代基可任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、-OH、-CN、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、氨基(-NH₂)、-N(未取代或卤代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(未取代或卤代的 C1-C6 烷基)、-CO₂(未取代或卤代的 C1-C6 烷基);

R_5 选自 H、C1-C6 烷基基团, C1-C6 烷氧基基团; 上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: -D、卤素、-OH、-CN、-NO₂、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基硫基、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8

烷基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基羰基、异羟肟酸基、-S(O)₂N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-S(O)₂ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)S(O)₂N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-S(O)N(取代或未取代 C1-C6 烷基)₂、-S(O)(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)S(O)N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)S(O)(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 5-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基，取代或未取代的 3-8 元碳环基，其中，所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S，且所述取代基可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、-OH、-CN、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、氨基(-NH₂)、-N(未取代或卤代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(未取代或卤代的 C1-C6 烷基)、-CO₂(未取代或卤代的 C1-C6 烷基)；

R₁₋₁ 代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、或未取代或卤代的 C3-C6 环烷基；

R₁₋₂ 和 **R₁₋₃** 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 **R₁₋₂** 和 **R₁₋₃** 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环；

R₁₋₄ 和 **R₁₋₅** 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 **R₁₋₄** 和 **R₁₋₅** 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环；

R₁₋₆ 和 **R₁₋₇** 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 **R₁₋₆** 和 **R₁₋₇** 和与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4 至 6-元饱和杂环；

R₁₋₈ 和 **R₁₋₉** 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 **R₁₋₈** 和 **R₁₋₉** 和与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环；

R₁₋₁₀ 代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基；

R₁₋₁₁ 和 **R₁₋₁₂** 各自独立代表 H、C1-C6 烷基、或 C3-C6 环烷基，或 **R₁₋₁₁** 和 **R₁₋₁₂** 和与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元饱和杂环，且所述基团可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、-NH₂、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)₂N-、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)NH-、-OH；

R₁₋₁₃ 和 **R₁₋₁₄** 各自独立代表 C1-C6 烷基、C1-C6 环烷基，或 **R₁₋₁₃** 和 **R₁₋₁₄** 和与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元饱和杂环，且所述基团可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、-NH₂、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)₂N-、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)NH-、-OH；

R_{2-1} 代表卤代的 C1-C6 烷基或卤代的 C3-C6 环烷基;

R_{2-2} 和 R_{2-3} 分别独立代表卤代 C1-C6 烷基, 卤代的 C3-C6 环烷基, 或 R_{2-2} 和 R_{2-3} 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 4-6 元饱和杂环;

R_{2-4} 和 R_{2-5} 分别独立代表卤代 C1-C6 烷基, 卤代的 C3-C6 环烷基, 或 R_{2-4} 和 R_{2-5} 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 4-6 元饱和杂环;

R_{2-6} 和 R_{2-7} 分别独立代表卤代 C1-C6 烷基, 卤代的 C3-C6 环烷基, 或 R_{2-6} 和 R_{2-7} 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 4-6 元饱和杂环;

R_{2-8} 和 R_{2-9} 分别独立代表 C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基或卤代的 C3-C6 环烷基, 或 R_{2-8} 和 R_{2-9} 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 4-6 元饱和杂环, 或 R_{2-8} 和 R_{2-9} 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 5-10 元不饱和杂芳环, 或 R_{2-8} 和 R_{2-9} 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 5-10 元杂芳环;

R_{2-10} 代表卤代的 C1-C6 烷基或卤代的 C3-C6 环烷基;

R_{2-11} 和 R_{2-12} 分别独立代表卤代 C1-C6 烷基, 卤代的 C3-C6 环烷基, 或 R_{2-11} 和 R_{2-12} 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 4-6 元饱和杂环;

R_{2-13} 和 R_{2-14} 分别独立代表卤代 C1-C6 烷基, 卤代的 C3-C6 环烷基, 或 R_{2-13} 和 R_{2-14} 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 4-6 元饱和杂环;

$-CO_2R_{3-1}$ 基团,

$-CONR_{3-2}OR_{3-3}$ 基团,

$-NR_{3-4}COR_{3-5}$ 基团,

$-NR_{3-6}CO_2R_{3-7}$ 基团,

$-NR_{3-8}R_{3-9}$ 基团,

$-SO_2R_{3-10}$ 基团,

$-SO_2NR_{3-11}R_{3-12}$ 基团,

$-NR_{3-13}SO_2R_{3-14}$ 基团,

R_{3-1} 代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、或未取代或卤代的 C3-C6 环烷基;

R_{3-2} 和 R_{3-3} 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基, 或 R_{3-2} 和 R_{3-3} 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环;

R_{3-4} 和 R_{3-5} 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基, 或 R_{3-4} 和 R_{3-5} 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环;

R_{3-6} 和 R_{3-7} 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基, 或 R_{3-6} 和 R_{3-7} 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4 至 6-元饱和杂环;

R_{3,8} 和 **R_{3,9}** 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 **R_{3,8}** 和 **R_{3,9}** 和与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环；

R_{3,10} 代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基；

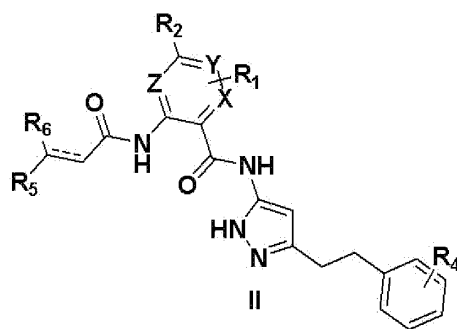
R_{3,11} 和 **R_{3,12}** 各自独立代表 H、C1-C6 烷基、或 C3-C6 环烷基，或 **R_{3,11}** 和 **R_{3,12}** 和与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元饱和杂环，且所述基团可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、-NH₂、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)₂N-、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基) NH-、-OH；

R_{3,13} 和 **R_{3,14}** 各自独立代表 C1-C6 烷基、C1-C6 环烷基，或 **R_{3,13}** 和 **R_{3,14}** 和与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元饱和杂环，且所述基团可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、-NH₂、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)₂N-、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基) NH-、-OH。

2、如权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物，其特征在于，**R₃** 选自：5-10 元芳环基基团和 5-10 元杂芳环基团，所述的杂芳环基团包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S；且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：-D、卤素、-OH、-CN、-NO₂、卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基、卤代或未取代的 C3-C8 环烷基、卤代或未取代的 C1-C6 烷基硫基、-N(卤代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(卤代或未取代的 C1-C6 烷基)、卤代或未取代的 C1-C8 烷氧基、卤代或未取代的 C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、卤代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基羰基、异羟肟酸基、-S(O)₂N(卤代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-S(O)₂(卤代或未取代的 C1-C6 烷基)、-N(卤代或未取代的 C1-C6 烷基)S(O)₂N(卤代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-S(O)N(卤代或未取代 C1-C6 烷基)₂、-S(O)(卤代或未取代的 C1-C6 烷基)、-N(卤代或未取代的 C1-C6 烷基)S(O)N(卤代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-N(卤代或未取代的 C1-C6 烷基)S(O)(卤代或未取代的 C1-C6 烷基)、卤代或未取代的 5-10 元芳基、卤代或未取代的 5-10 元杂芳基、卤代或未取代的 3-8 元杂环基，卤代或未取代的 3-8 元碳环基，其中，所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S；

优选地，**R₃** 选自：5-10 元芳环基基团和 5-10 元杂芳环基团，所述的杂芳环基团包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S；且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：-D、卤素、-OH、卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基、卤代或未取代的 C3-C8 环烷基、卤代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、卤代或未取代的 C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、卤代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基羰基。

3、如权利要求 2 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物，其特征在于，具有如下式 II 所示的结构：



其中， R_4 为 1-5 个，且各自独立表示 H、卤素，-OH，-CN，-NO₂，

- 5 -CO₂R_{4.1} 基团，
- CONR_{4.2}OR_{4.3} 基团，
- NR_{4.4}COR_{4.5} 基团，
- NR_{4.6}CO₂R_{4.7} 基团，
- NR_{4.8}R_{4.9} 基团，
- 10 -SO₂R_{4.10} 基团，
- SO₂NR_{4.11}R_{4.12} 基团，
- NR_{4.13}SO₂R_{4.14} 基团，

C1-C8 烷基基团，C3-C8 环烷基基团，C2-C8 链烯基基团，3-8 元杂环基基团，C1-C6 烷氧基基团，5-10 元芳环基基团，5-10 元杂芳环基团，或者两个相邻的 R_4 基团与和它们连接的原子一起形成 3-8 元碳环基团或杂环基团，或者两个相邻的 R_4 基团与和它们连接的原子一起形成 5-10 元芳环基团或杂芳环基团，所述的杂环基团或杂芳环基团包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S；且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：-D、卤素、-OH、-CN、-NO₂、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基硫基、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基羰基、异羟肟酸基、-S(O)₂N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-S(O)₂（取代或未取代的 C1-C6 烷基）、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)S(O)₂N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-S(O)N(取代或未取代 C1-C6 烷基)₂、-S(O)(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)S(O)N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷

基)S(O)(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 5-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基, 取代或未取代的 3-8 元碳环基, 其中, 所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S, 且所述取代基可任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、-OH、-CN、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、氨基(-NH₂)、-N(未取代或卤代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(未取代或卤代的 C1-C6 烷基)、-CO₂(未取代或卤代的 C1-C6 烷基);

R_{4.1} 代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、或未取代或卤代的 C3-C6 环烷基;

R_{4.2} 和 R_{4.3} 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基, 或 R_{4.2} 和 R_{4.3} 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环;

R_{4.4} 和 R_{4.5} 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基, 或 R_{4.4} 和 R_{4.5} 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环;

R_{4.6} 和 R_{4.7} 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基, 或 R_{4.6} 和 R_{4.7} 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4 至 6-元饱和杂环;

R_{4.8} 和 R_{4.9} 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基, 或 R_{4.8} 和 R_{4.9} 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环;

R_{4.10} 代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基;

R_{4.11} 和 R_{4.12} 各自独立代表 H、C1-C6 烷基、或 C3-C6 环烷基, 或 R_{4.11} 和 R_{4.12} 与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元饱和杂环, 且所述基团可任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、-NH₂、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)₂N-、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)NH-、-OH;

R_{4.13} 和 R_{4.14} 各自独立代表 C1-C6 烷基、C1-C6 环烷基, 或 R_{4.13} 和 R_{4.14} 与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元饱和杂环, 且所述基团可任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、-NH₂、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)₂N-、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)NH-、-OH;

—、X、Y、X、R₁、R₂、R₅ 和 R₆ 的定义如权利要求 1 所述。

4、如权利要求 1-3 任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物, 其特征在于, R₁ 选自下组: H、Cl、F、Br、-OH、-CN、C1-C4 烷基、C1-C4 烷基羟基、-(C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-(C1-C3 烷基)NH₂、C1-C3

烷氧基、-O-(C1-C3 烷基)-OH、-O(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-N(C1-C3 烷基)₂、-NHPh、-NH(C1-C3 烷基)、-NH(C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-CONH₂、-NHCO(C1-C3 烷基)、-NHCOH、-NHCOPh、-CO₂H、-CO₂(C1-C3 烷基)、-SO₂(C1-C3 烷基)、-NHSO₂(C1-C3 烷基)、-SO₂N(C1-C3 烷基)₂；优选地，R₁选自H、Cl、F、Br、C1-C4 烷基和C1-C3 烷氧基。

- 5 5、如权利要求1-3任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物，其特征在于，R₂选自下组：卤素、卤代C1-C4 烷基、卤代C1-C4 烷基羟基、-(卤代C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-(卤代C1-C3 烷基)NH(C1-C3 烷基)、-(C1-C3 烷基)N(卤代C1-C3 烷基)₂、-(C1-C3 烷基)NH(卤代C1-C3 烷基)、-(卤代C1-C3 烷基)NH₂、卤代C1-C3 烷氧基、-O-(卤代C1-C3 烷基)-OH、-O(卤代C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-O(C1-C3 烷基)O(卤代C1-C3 烷基)、-N(C1-C3 烷基)(卤代C1-C3 烷基)、-N(卤代C1-C3 烷基)₂、-NH(卤代C1-C3 烷基)、卤代苯基氨基、-NH(卤代C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-NH(C1-C3 烷基)N(卤代C1-C3 烷基)₂、-NH(C1-C3 烷基)NH(卤代C1-C3 烷基)、-NH(卤代C1-C3 烷基)NH(C1-C3 烷基)、-NHCO(卤代C1-C3 烷基)、卤代苯酰胺、-CO₂(卤代C1-C3 烷基)、-SO₂(卤代C1-C3 烷基)、-NHSO₂(卤代C1-C3 烷基)、-SO₂N(卤代C1-C3 烷基)₂、3-7 元碳环基基团、3-7 元杂环基基团、5-6 元芳环基基团和5-6 元杂芳环基团，所述的杂环基团或杂芳环基团包含1-4个选自下组的杂原子：N、O或S；且上述的环基基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：卤素、卤代C1-C4 烷基、卤代C1-C4 烷氧基、卤代C3-C8 环烷基、卤代C1-C4 烷基硫基、-N(卤代C1-C6 烷基)₂、-NH(卤代C1-C6 烷基)、卤代C1-C3 烷基-O-C1-C3 烷基、C1-C3 烷基-O-卤代C1-C3 烷基、卤代C3-C6 环烷基-C1-C4 烷基、C3-C6 环烷基-卤代C1-C4 烷基、卤代C1-C4 烷基羰基、卤代C1-C4 烷氧基羰基、-S(O)₂N(卤代C1-C4 烷基)₂、-S(O)₂(卤代C1-C4 烷基)、-N(卤代C1-C4 烷基)S(O)₂N(C1-C6 烷基)₂、-N(C1-C4 烷基)S(O)₂N(卤代C1-C4 烷基)₂、-S(O)N(卤代C1-C4 烷基)₂、-S(O)(卤代C1-C4 烷基)、-N(卤代C1-C4 烷基)S(O)N(C1-C4 烷基)₂、-N(C1-C4 烷基)S(O)N(卤代C1-C4 烷基)₂、-N(卤代C1-C4 烷基)S(O)(C1-C6 烷基)、-N(C1-C4 烷基)S(O)(卤代C1-C6 烷基)、卤代5-6 元芳基、卤代5-6 元杂芳基、卤代3-7 元杂环基、卤代3-7 元碳环基，其中，所述杂环基或杂芳基包含1-4个选自下组的杂原子：N、O或S；

优选地，R₂选自-NR_{2.8}R_{2.9}基团，其中，R_{2.8}和R_{2.9}各自独立为H、C1-C6 烷基和卤代C1-C6 烷基，且R_{2.8}和R_{2.9}中至少一个为卤代C1-C6 烷基；和C1-C8 烷基基团，C2-C8 链烯基基团，C1-C6 烷氧基基团，3-8 元碳环基基团，3-8 元杂环基基团，5-10 元芳环基基团和5-10 元杂芳环基团，其中，这些基团至少被卤素和/或C1-C6 卤代烷基取代，可任选地进一步被一个或多个选自以下的取代基所取代：C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8

环烷基、-N(C1-C6 烷基)₂、-NH(C1-C6 烷基)、C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 烷氧基羰基、5-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元杂环基和 3-8 元碳环基，其中，所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S。

- 5 6、如权利要求 1-3 任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物，其特征在于，**R₅** 选自下组：H、C1-C6 烷基基团，C1-C6 烷氧基基团；上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：-D、卤素、-OH、-CN、-NO₂、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 5-10 元芳基、
10 取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基，取代或未取代的 3-8 元碳环基，其中，所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S，且所述取代基可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、-OH、-CN、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、氨基(-NH₂)、-N(未取代或卤代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(未取代或卤代的 C1-C6 烷基)；

- 15 优选地，**R₅** 选自：H、C1-C6 烷基基团和 C1-C6 烷氧基基团；所述基团 C1-C6 烷基基团和 C1-C6 烷氧基基团各自任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：-D、卤素、-OH、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C6 烷基)。

- 20 7、如权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物，其特征在于，

R₁ 选自 H、卤素、C1-C4 烷基和 C1-C3 烷氧基，优选为 H、卤素或 C1-C3 烷氧基，更优选为 H；

- R₂** 选自：-NR_{2.8}R_{2.9} 基团，其中，**R_{2.8}** 和 **R_{2.9}** 各自独立为 H、C1-C6 烷基和卤代 C1-C6 烷基，且 **R_{2.8}** 和 **R_{2.9}** 中至少一个为卤代 C1-C6 烷基；和 C1-C8 烷基基团，C2-C8 链烯基
25 基团，C1-C6 烷氧基基团，3-8 元碳环基基团，3-8 元杂环基基团，5-10 元芳环基基团和 5-10 元杂芳环基基团，其中，这些基团至少被卤素和/或 C1-C6 卤代烷基取代，可任选地进一步被一个或多个选自以下的取代基所取代：C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、-N(C1-C6 烷基)₂、-NH(C1-C6 烷基)、C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 烷氧基羰基、5-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元杂环基和
30 3-8 元碳环基，其中，所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S；

R₃ 选自：5-10 元芳环基基团和 5-10 元杂芳环基基团，所述的杂芳环基基团包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S；且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取

代：-D、卤素、-OH、卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基、卤代或未取代的 C3-C8 环烷基、卤代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、卤代或未取代的 C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、卤代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基羰基；

≡ 表示双键；

- 5 R_5 选自：H、C1-C6 烷基基团和 C1-C6 烷氧基基团；所述基团 C1-C6 烷基基团和 C1-C6 烷氧基基团各自任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：-D、卤素、-OH、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C6 烷基)；

R_6 为 H。

- 10 8、如权利要求 3 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物，其特征在于，

R_1 选自 H、卤素、C1-C4 烷基和 C1-C3 烷氧基，优选为 H、卤素或 C1-C3 烷氧基，更优选为 H；

- 15 R_2 选自：-NR_{2.8}R_{2.9} 基团，其中， $R_{2.8}$ 和 $R_{2.9}$ 各自独立为 H、C1-C6 烷基和卤代 C1-C6 烷基，且 $R_{2.8}$ 和 $R_{2.9}$ 中至少一个为卤代 C1-C6 烷基；和 C1-C8 烷基基团，C2-C8 链烯基基团，C1-C6 烷氧基基团，3-8 元碳环基基团，3-8 元杂环基基团，5-10 元芳环基基团和 5-10 元杂芳环基基团，其中，这些基团至少被卤素和/或 C1-C6 卤代烷基取代，可任选地进一步被一个或多个选自以下的取代基所取代：C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、-N(C1-C6 烷基)₂、-NH(C1-C6 烷基)、C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 烷氧基羰基、5-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元杂环基和 3-8 元碳环基，其中，所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S；

20 R_4 选自：C1-C8 烷基基团，C2-C8 链烯基基团，C1-C6 烷氧基基团；其中，这些基团任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：-D、卤素、-OH 和取代或未取代的 C1-C6 烷氧基；

- 25 ≡ 表示双键；

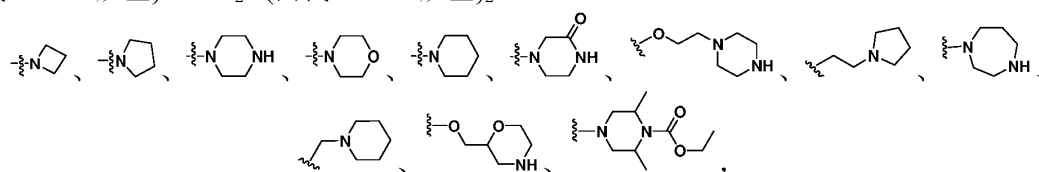
R_5 选自：H、C1-C6 烷基基团和 C1-C6 烷氧基基团；所述基团 C1-C6 烷基基团和 C1-C6 烷氧基基团各自任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：-D、卤素、-OH、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C6 烷基)；

- 30 R_6 为 H。

9、如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物，其特征在于， R_2 选自下组：卤代 C1-C3 烷基、卤代 C1-C3

烷氧基、-N(卤代 C1-C3 烷基)(C1-C3 烷基)、-(卤代 C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-(卤代 C1-C3 烷基)NH(C1-C3 烷基)、-(C1-C3 烷基)N(卤代 C1-C3 烷基)₂、-(C1-C3 烷基)NH(卤代 C1-C3 烷基)、-(卤代 C1-C3 烷基)NH₂、-O-(卤代 C1-C3 烷基)-OH、-O(卤代 C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-O(C1-C3 烷基)O(卤代 C1-C3 烷基)、-N(卤代 C1-C3 烷基)₂、-NH(卤代 C1-C3 烷基)、-NH(卤代 C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-NH(C1-C3 烷基)N(卤代 C1-C3 烷基)₂、-NH(C1-C3 烷基)NH(卤代 C1-C3 烷基)、-NH(卤代 C1-C3 烷基)NH(C1-C3 烷基)、-NHCO(卤代 C1-C3 烷基)、-CO₂(卤代 C1-C3 烷基)、-SO₂(卤代 C1-C3 烷基)、-NHSO₂(卤代 C1-C3 烷基)、-SO₂N(卤代 C1-C3 烷基)₂、

10



其中, 这些环基被至少一个选自以下的基团的取代基取代: 卤素、C1-C4 烷基和卤代 C1-4 烷基, 且取代基中至少一个是卤素或卤代 C1-C4 烷基。

10、如权利要求 1 或 3 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物, 其特征在于,

15 X 选自 C 或 N;

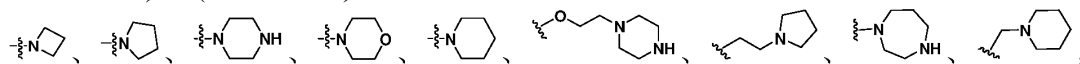
Y 为 C;

Z 为 C;

R₁ 选自 H、卤素、C1-C4 烷基和 C1-C3 烷氧基, 优选为 H、卤素或 C1-C3 烷氧基, 更优选为 H;

20 R₂ 选自下组: 卤代 C1-C3 烷基、卤代 C1-C3 烷氧基、-N(卤代 C1-C3 烷基)(C1-C3 烷基)、-(卤代 C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-(卤代 C1-C3 烷基)NH(C1-C3 烷基)、-(C1-C3 烷基)N(卤代 C1-C3 烷基)₂、-(C1-C3 烷基)NH(卤代 C1-C3 烷基)、-(卤代 C1-C3 烷基)NH₂、-N(卤代 C1-C3 烷基)₂、-NH(卤代 C1-C3 烷基)、-NH(卤代 C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-NH(C1-C3 烷基)N(卤代 C1-C3 烷基)₂、-NH(C1-C3 烷基)NH(卤代 C1-C3 烷基)、-NH(卤代 C1-C3 烷基)NH(C1-C3 烷基)、和

25



其中, 这些环基被至少一个选自以下的基团的取代基取代: 卤素、C1-C4 烷基和卤代 C1-4 烷基, 且取代基中至少一个是卤素或卤代 C1-C4 烷基;

R₃ 为任选被一个或多个选自卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基取代的 5-10 元芳环基; 或

30 R⁴ 为卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基;

≡ 表示双键；

R₅ 选自：H、C1-C3 烷基基团和 C1-C3 烷氧基基团；

R₆ 为 H。

11、如权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物，其特征在于，

X 选自 C 或 N；

Y 为 C；

Z 为 C；

10 R₁ 选自 H、卤素、C1-C4 烷基和 C1-C3 烷氧基，优选为 H、卤素或 C1-C3 烷氧基，更优选为 H；

R₂ 选自卤代 C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷氧基、-N(卤代 C1-C3 烷基)(C1-C3 烷基)、-NH(卤代 C1-C3 烷基)、-N(卤代 C1-C3 烷基)₂、-(C1-C3 烷基)N(卤代 C1-C3 烷基)₂、-(C1-C3 烷基)NH(卤代 C1-C3 烷基)、卤代 3-8 元杂环基和卤代 C1-C6 烷基取代的 3-8 元杂环基，其中，所述杂环基任选地被 1 或 2 个选自除所述卤素和卤代 C1-C6 烷基以外的 C1-C6 烷基和 C1-C6 烷氧基的取代基进一步地取代；优选地，所述杂环基为含 1 或 2 个氮的杂环基，更优选地，所述杂环基选自哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基和氮杂环丁烷基；

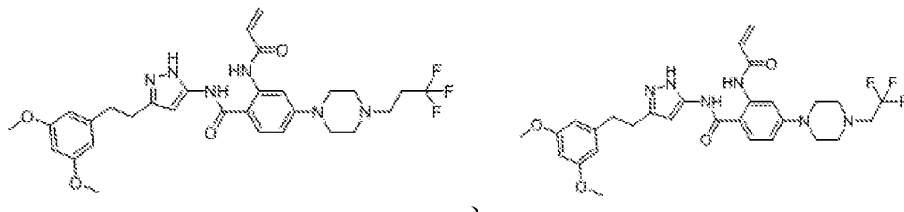
R₃ 为任选被一个或多个选自卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基的取代基取代的 5-10 元芳环基，优选为被一个或多个选自卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基的取代基取代的苯基；

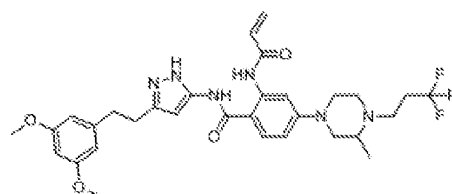
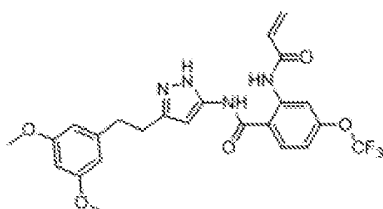
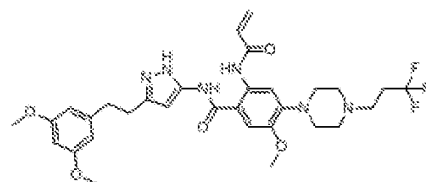
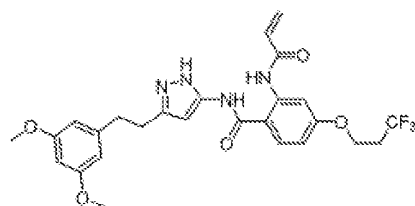
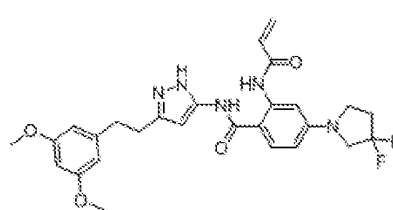
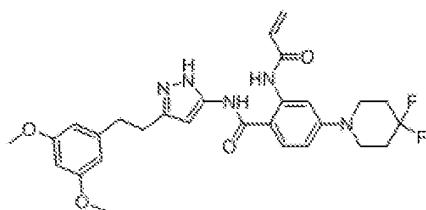
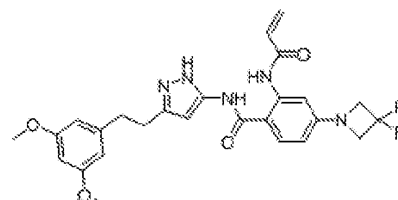
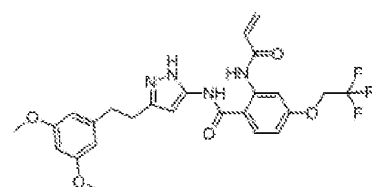
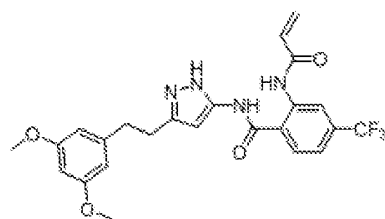
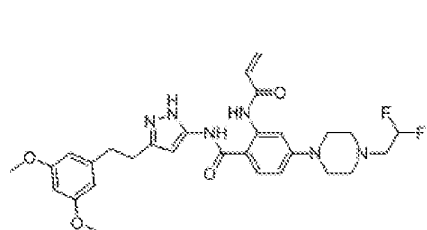
≡ 表示双键；

20 R₅ 为 H 或 C1-C3 烷基；和

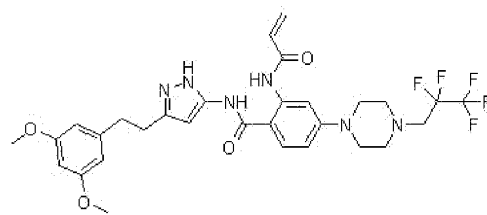
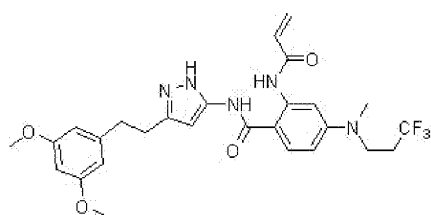
R₆ 为 H。

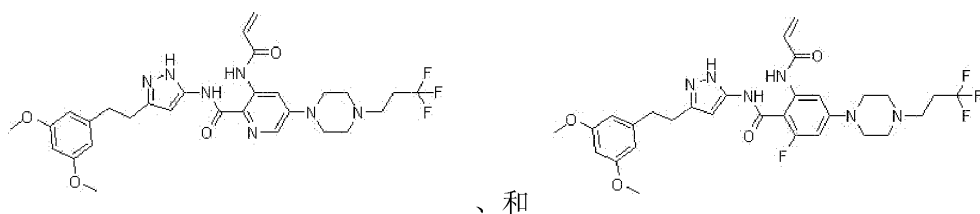
12、如权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自以下：





5





13、一种药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物包括：

(i) 作为活性成分的如权利要求 1-12 所述的有效量的式 I 化合物，或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物；和

5 (ii) 药学上可接受的载体。

14、如权利要求 13 所述的药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物用于治疗或预防与 FGFR 的活性或表达量相关的疾病，优选地，所述的疾病选自下组：膀胱癌、肝癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、子宫颈癌、结肠癌、甲状腺癌、皮肤癌、胆管癌、急性淋巴细胞白血病、B-细胞淋巴瘤、Burkett's 淋巴瘤、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、早幼粒细胞白血病、纤维肉瘤、横纹肌瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤。

15、权利要求 1-12 中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药、代谢产物，或它们混合物的用途，其特征在于，用于：

(1) 制备治疗或预防与 FGFR 激酶活性或表达量相关的疾病的药物组合物；

15 (2) 制备 FGFR 激酶抑制剂。

16、如权利要求 15 所述的用途，其特征在于，所述的 FGFR 激酶选自下组：FGFR1、FGFR2、FGFR3，和 FGFR4。

17、如权利要求 15 所述的用途，其特征在于，所述的疾病选自下组：膀胱癌、肝癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、子宫颈癌、结肠癌、甲状腺癌、皮肤癌、胆管癌、急性淋巴细胞白血病、B-细胞淋巴瘤、Burkett's 淋巴瘤、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、早幼粒细胞白血病、纤维肉瘤、横纹肌瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤。