(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108864102 A
(43)申请公布日 2018.11.23

(21)申请号 201810401122.X

(22)申请日 2014.10.03

(30)优先权数据
61/886,552 2013.10.03 US
62/032,446 2014.08.01 US

(62)分案原申请数据
201480054909.3 2014.10.03

(71)申请人 库拉肿瘤学公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 李连生 吴涛 冯军 任平达 刘异

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 贺淑东

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/4745(2006.01)
A61K 31/5517(2006.01)
A61K 31/4188(2006.01)

权利要求书5页 说明书353页 附图1页

(54)发明名称

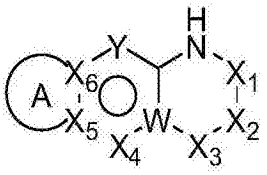
ERK抑制剂及使用方法

(57)摘要

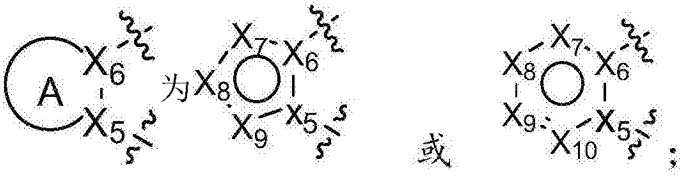
本发明提供能够调节某些蛋白激酶如ERK(MAPK)的化学实体或化合物及其药物组合物。还提供了使用这类化合物或组合物的方法,以及使用这些组合物调节这些激酶中的一种或多种的活性的方法,尤其是用于治疗应用,例如治疗病症如癌症。

CN 108864102 A

1.式I的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药；其中：



X_1为C＝O、C＝S、SO、SO_2或PO_2^-；Y为CR_5；W为N或C；

X_2为NR_1或CR_1R_1’且X_3为键、CR_3R_3’或C＝O；或者X_2-X_3为$R_{11}C$＝CR_3或$R_{11}C$＝N或N＝CR_3或NR_{12}-CR_{11}＝CR_3；

X_4为N、CR_4、C＝O；X_5为N或C；X_6为N或C；

X_7为O、N、NR_{72}或CR_{71}；X_8为O、N、NR_{82}或CR_{81}；

X_9为O、N、NR_{22}或CR_{21}；X_{10}为O、N、NR_{92}或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1’为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔

基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-

L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-、-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-、-C(=S)O-、-C(=O)S-、-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}-、-NR^{31}C(=NR^{32})O-、-NR^{31}C(=NR^{32})S-、-OC(=O)O-、-OC(=O)NR^{31}-、-OC(=O)S-、-SC(=O)S-、-P(O)OR^{31}O-、-SC(=O)NR^{31}-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5、R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$；

R_6为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂

芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}；

R_{10}和R_{14}中的每一个为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$；

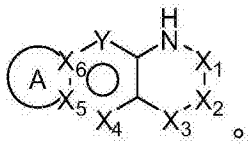
R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子；且

其中如果X_7为O或者X_2-X_3为R_1C=CR_3，则环A包含至少两个选自N、O或S的杂原子；且

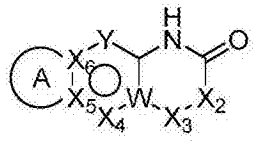
其中如果X_3为O或N，或者X_2-X_3为R_1C=N，则X_7或X_9中的至少一个不是N。

2.如权利要求1所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式I-A的化合物：



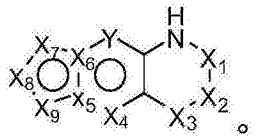
。

3.如权利要求1所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式I-B的化合物：



。

4.如权利要求1所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式II的化合物：



5.如权利要求4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_1为C＝O。

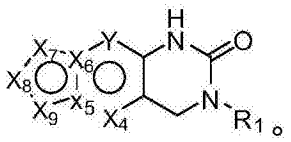
6.如权利要求4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_2为NR_1。

7.如权利要求4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_5为N且X_6为C。

8.如权利要求4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_5为C且X_6为C。

9.如权利要求4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_9为CR_{21}。

10.如权利要求4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式II-A的化合物：



ERK抑制剂及使用方法

本申请是2014年10月03日提交的发明名称为“ERK抑制剂及使用方法”的第201480054909.3号(国际申请号PCT/US2014/059197)中国专利申请的分案申请。

交叉引用

[0001] 本申请要求2013年10月3日提交的序列号为61/886,552的美国临时申请和2014年8月1日提交的序列号为62/032,446的美国临时申请的权益,其中每个申请均通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0002] ERK激酶是介导参与肿瘤生长、进展和转移的细胞内信号转导途径的丝氨酸/苏氨酸激酶。ERK参与Ras/Raf/MEK/ERK途径,该途径通过中继来自配体结合的细胞表面受体酪氨酸激酶(RTK)如ErbB(例如EGFR、HER-2等)、VEGF、PDGF和FGF受体酪氨酸激酶的细胞外信号,从而在调节细胞过程中起到中心作用。RTK的活化触发了一系列磷酸化事件,其开始于Ras的活化,随后是Raf的补充和活化。活化的Raf然后将MAP激酶激酶(MEK)1/2磷酸化,后者随之将ERK 1/2磷酸化。MEK引起的ERK磷酸化,对于ERK1发生在Y204和T202处,对于ERK2发生在Y185和T183处(Ahn等人,Methods in Enzymology 2001,332,417-431)。磷酸化的ERK发生二聚化,易位至细胞核并在其中积累(Khokhlatchev等人,Cell 1998,93,605-615)。在细胞核中,ERK参与几种重要的细胞功能,包括但不限于核转运、信号转导、DNA修复、核小体装配和易位,以及mRNA加工和翻译(Ahn等人,Molecular Cell 2000,6,1343-1354)。ERK2使众多调节蛋白质磷酸化,这些蛋白质包括蛋白激酶Rsk90和MAPKAPK2(Bjorbaek等人,1995,J.Biol.Chem.270,18848;Rouse等人,1994,Cell 78,1027),以及转录因子如ATF2、Elk-1、c-Fos和c-Myc(Raingeaud等人,1996,Mol.Cell Biol.16,1247;Chen等人,1993,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.90,10952;Oliver等人,1995,Proc.Soc.Exp.Biol.Med.210,162)。总的来说,用生长因子处理细胞导致ERK1和ERK2的活化,这会导致增殖以及在一些情况下导致分化(Lewis等人,Adv.Cancer Res.1998,74,49-139)。

[0003] 大量的研究已表明,在增殖性疾病如癌症中,遗传突变和/或Ras/Raf/MEK/ERK途径中的蛋白激酶的过表达会导致不受控制的细胞增殖和肿瘤的形成。例如,一些癌症包含突变,这些突变将导致由于连续产生生长因子使得该途径连续激活。另一些突变可导致活化的GTP结合的Ras复合物的失活缺陷,再次导致MAP激酶途径的激活。突变的、致癌形式的Ras在50%的结肠癌和>90%的胰腺癌以及许多其它类型的癌症中发现(Kohl等人,Science 1993,260,1834-1837)。最近,bRaf突变已经不止在恶性黑素瘤(60%)、甲状腺癌(大于40%)和结直肠癌中被发现。这些bRaf的突变导致了组成性活性的Ras/Raf/MEK/ERK激酶级联。对原发性肿瘤样品和细胞系的研究也已表明在胰腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌和肾癌中存在Ras/Raf/MEK/ERK激酶途径的组成性或过度激活(Hoshino,R.等人,Oncogene 1999,18,813-822)。此外,ERK2已经显示在乳腺癌细胞的负生长控制中发挥作用(Frey和Mulder,1997,Cancer Res.57,628),人乳腺癌中ERK2的超表达也已有报道(Sivaraman等人,1997,J Clin.Invest.99,1478)。活化的ERK2也涉及到内皮素刺激的气道平滑肌细胞的增殖,提示

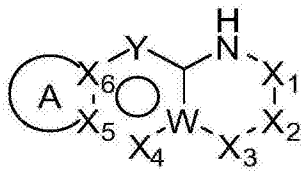
此激酶在哮喘中起作用(Whelchel等人,1997,Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.16,589)。

[0004] 鉴于在Raf/Ras/MEK/ERK途径中的众多上游(例如RAS、Raf)和下游(例如ATF2、c-Fos、c-Myc)信号蛋白已涉及包括但不限于癌症的众多病症,因此ERK已成为药物开发的主要目标。

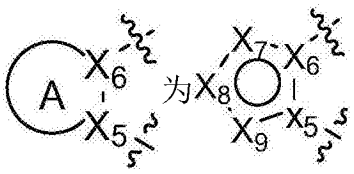
发明内容

[0005] 因此,对于ERK抑制剂、包含这样的ERK抑制剂的药物组合物,和这类ERK抑制剂在多种疾病的治疗和/或诊断中的用途存在相当大的需求。本发明解决了这一需求,并且还提供相关的优点。

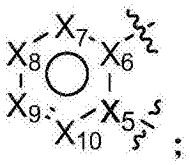
[0006] 在一个方面,本发明提供式I的化合物:



或其药学上可接受的盐或前药;其中:



为



或

;

X_1为C=O、C=S、SO、SO_2或PO_2^-;

Y为CR_5;

X_2为NR_1或CR_1R_1'且X_3为键、CR_3R_3'或C=O;或者

X_2-X_3为$R_1C=CR_3$或$R_1C=N$或$N=CR_3$或NR_{12}-$CR_{11}=CR_3$;

X_4为N、CR_4、C=O;X_5为N或C;

X_6为N或C;

X_7为O、N、NR_{72}或CR_{71};

X_8为O、N、NR_{82}或CR_{81};

X_9为O、N、NR_{22}或CR_{21};

X_{10}为O、N、NR_{92}或CR_{91};

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}

烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)

SR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-、-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-、-C(=S)O-、-C(=O)S-、-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}-、-NR^{31}C(=NR^{32})O-、-NR^{31}C(=NR^{32})S-、-OC(=O)O-、-OC(=O)NR^{31}-、-OC(=O)S-、-SC(=O)S-、-P(O)OR^{31}O-、-SC(=O)NR^{31}-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=

O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5、R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$；

R_6为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$；

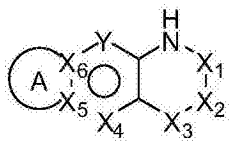
R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子；

其中如果X_7为O或者X_2-X_3为$R_1C=CR_3$，则环A包含至少两个选自N、O或S的杂原子；且

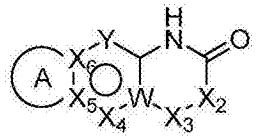
其中如果X_3为O或N，或者X_2-X_3为$R_1C=N$，则X_7或X_9中的至少一个不是N。

[0007] 在一些实施方案中，本发明提供式I-A的化合物：



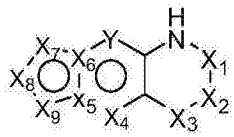
或其药学上可接受的盐或前药。

[0008] 在一些实施方案中，本发明提供式I-B的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药。

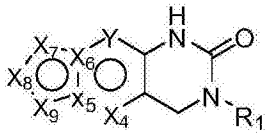
[0009] 在一些情况下，本发明提供式II的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药。

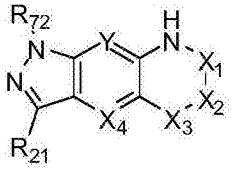
[0010] 在一些实施方案中，X_1为C＝O。在一些实施方案中，X_2为NR_1。在一些实施方案中，X_5为N且X_6为C。在其他实施方案中，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，X_9为CR_{21}。

[0011] 在一些实施方案中，本发明提供式II-A的化合物：



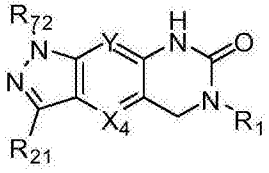
或其药学上可接受的盐或前药。

[0012] 在其他实施方案中，本发明提供式II-B的化合物：



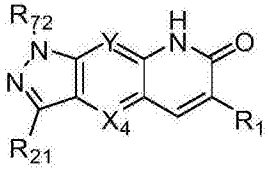
或其药学上可接受的盐或前药。

[0013] 在进一步的实施方案中，本发明提供式II-C的化合物：



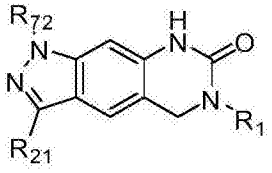
或其药学上可接受的盐或前药。

[0014] 在另外其他的实施方案中，本发明提供式II-D的化合物：



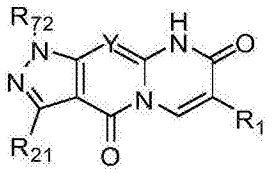
或其药学上可接受的盐或前药。

[0015] 在一些实施方案中，本发明提供式II-E的化合物：



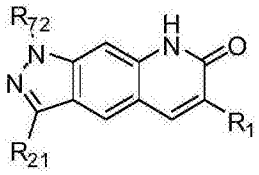
或其药学上可接受的盐或前药。

[0016] 在一些实施方案中，本发明提供式II-F的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药。

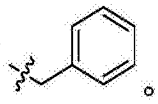
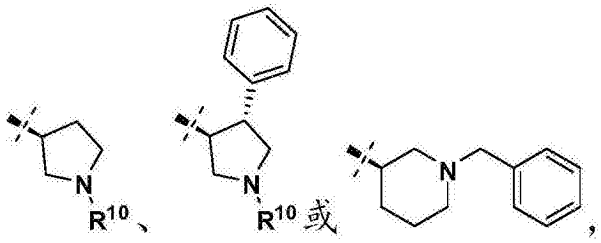
[0017] 在一些实施方案中，本发明提供式II-G的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药。

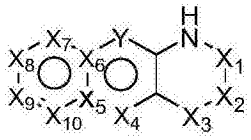
[0018] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括式II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括式III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)的一些实施方案中，R_{21}选自-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基和-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基；且L为键。在一些实施方案中，R_{21}的C_{1-10}杂芳基包含一个或多个氮原子。在一些实施方案中，R_{21}的C_{1-10}杂芳基选自吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基。在一些实施方案中，R_{21}的C_{1-10}杂芳基为未取代的。在其他实施方案中，R_{21}的C_{1-10}杂芳基被一个、两个或三个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{12}取代基独立地选自-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}；其中每个R_{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在进一步的实施方案中，每个R_{12}取代基独立地选自-Me、-Et、-i-Pr、-n-Pr、OH、-OMe、-OEt、-OPr。

[0019] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括式II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括式III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在其他实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在另外其他的实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的

R_{10}或R_{11}取代基取代。在另外其他的实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在进一步的实施方案中，其中R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的  。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为  其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0020] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括式II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括式III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)的一些实施方案中，R_{72}为H。

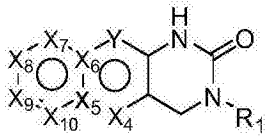
[0021] 在其他情况下，本发明提供式III的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药。

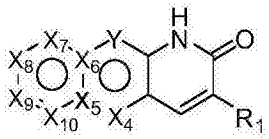
[0022] 在一些实施方案中，X_1为C=O。在一些实施方案中，X_2为NR_1。在一些实施方案中，X_5为N且X_6为C。在其他实施方案中，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，X_8为N且X_{10}为N。在一些实施方案中，X_9为CR_{21}。

[0023] 在进一步的实施方案中，本发明提供式III-A的化合物：



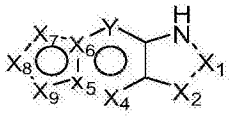
或其药学上可接受的盐或前药。

[0024] 在一些实施方案中，本发明提供式III-B的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药。

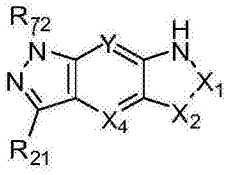
[0025] 在另外其他的情况下，本发明提供式IV-A的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药。

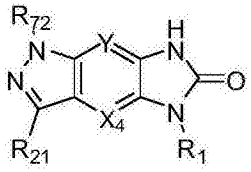
[0026] 在一些实施方案中，X_1为C＝O。在一些实施方案中，X_2为NR_1。在一些实施方案中，X_5为N且X_6为C。在其他实施方案中，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，X_8为N。在一些实施方案中，X_9为CR_{21}。

[0027] 在一些实施方案中，本发明提供式IV-B的化合物：



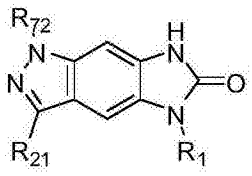
或其药学上可接受的盐或前药。

[0028] 在其他实施方案中，本发明提供式IV-C的化合物：



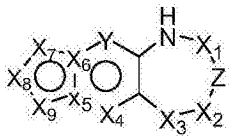
或其药学上可接受的盐或前药。

[0029] 在另外其他的实施方案中，本发明提供式IV-D的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药。

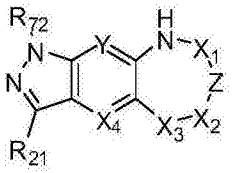
[0030] 在另外其他情况下，本发明提供式V-A的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药。

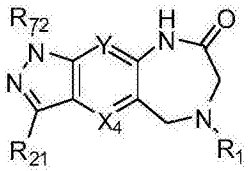
[0031] 在一些实施方案中，X_1为C＝O。在一些实施方案中，X_2为CR_1R_1'。在一些实施方案中，X_5为N且X_6为C。在其他实施方案中，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，X_8为N。在一些实施方案中，X_9为CR_{21}。

[0032] 在一些实施方案中，本发明提供式IV-B的化合物：



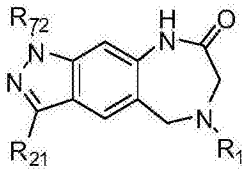
或其药学上可接受的盐或前药。

[0033] 在其他实施方案中，本发明提供式IV-C的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药。

[0034] 在另外其他的实施方案中，本发明提供式IV-D的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药。

[0035] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括式II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E和II-F)、式III(包括式III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)的一些实施方案中，R_5为氢。

[0036] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括式II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E和II-F)、式III(包括式III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)的一些实施方案中，X_4为CR_4。在进一步的实施方案中，X_4为CR_4且R_4为H。在其他实施方案中，X_4为N。

[0037] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括式II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)，式III(包括式III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)的一些实施方案中，X_9为CR_{21}或NR_{22}且R_{21}或R_{22}为卤素、-CN、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0038] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括式II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括式III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)的一些实施方案中，X_9为CR_{21}且R_{21}为卤素或-CN。在其他实施方案中，X_9为CR_{21}且R_{21}为-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{3-10}杂环基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在进一步的实施方案中，X_9为CR_{21}且R_2为-L-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{3-10}杂环基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0039] 在另一方面，本发明提供了一种抑制细胞中存在的蛋白激酶的活性的方法，其包括使所述细胞接触有效量的本文公开的化合物、药学上可接受的盐或前药。在一些实施方案中，该蛋白激酶是ERK。

[0040] 在一些实施方案中，所述化合物以小于约1000nM的IC50值抑制ERK。在其他实施方案中，所述化合物以小于约100nM的IC50值抑制ERK。在进一步的实施方案中，所述化合物以小于约10nM的IC50值抑制ERK抑制ERK。

[0041] 在一些实施方案中，所述接触步骤在体外发生。在其他实施方案中，所述接触步骤在体内发生。

[0042] 在又一方面，本发明提供了一种改善病症的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的如任一前述权利要求所述的化合物或化合物的药学上可接受的盐或前药，其中该病症选自癌症、骨病、炎性疾病、免疫疾病、神经系统疾病、代谢性疾病、呼吸性疾病和心脏病。

[0043] 在一些实施方案中，所述病症是选自乳腺癌、胰腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、甲状腺癌、精原细胞瘤、黑素瘤、膀胱癌、肝癌、肾癌、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性髓性白血

病(AML)和结直肠癌的癌症。在进一步的实施方案中,该癌症是黑素瘤或结直肠癌。

[0044] 在一些实施方案中,所述病症是由ERK 1和/或ERK2介导的。

[0045] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用另一种抗癌剂。

[0046] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含本文公开的化合物和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,该化合物以治疗有效量存在。在一些实施方案中,该组合物被配制成口服剂型。在一些实施方案中,该组合物被配制为片剂或胶囊。

[0047] 基于以下详细描述,本领域技术人员将会容易明白本公开内容的其他方面和优点,以下详细描述中仅显示和描述了本发明的说明性实施方案。应当理解,本发明允许其他的、不同的实施方案,并且其一些细节能够在各个明显的方面进行修改,均不会背离本公开内容。因此,附图和说明书在本质上应被认为是说明性的,而非限制性的。

援引并入

[0048] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同具体地且单独地指明每个单独的出版物、专利或专利申请均通过引用而并入。

附图说明

[0049] 本发明的新颖特征在所附权利要求书中具体阐述。通过参考以下对其中利用到本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述和附图,将会获得对本发明的特征和优点的更好的理解,在附图中:

[0050] 图1显示来自本发明提供的化合物的ERK激酶抑制、p90RSK ELISA和细胞增殖试验的生物学数据,其中使用以下符号:+(大于1000nM),++(250nM至1000nM),+++(50nM至250nM),++++(小于50nM)。

具体实施方式

[0051] 虽然本文已经示出和描述了本发明的优选实施方案,但对于本领域技术人员显而易见的是,这样的实施方式只是通过示例的方式而提供的。本领域技术人员现将想到众多更改、改变和替换,而不会偏离本发明。应当理解,在实施本发明的过程中可以采用本文所述的本发明实施方案的各种替代方案。以下权利要求旨在限定本发明的范围,并因此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

[0052] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的技术人员所通常理解的相同的含义。本文提及的所有专利和出版物均通过引用而并入。

[0053] 除非上下文中另有明确规定,否则如说明书和权利要求中所使用的,单数形式“一个”、“一种”和“所述(该)”包括复数指示物。

[0054] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以实现预期应用的本文所述化合物的量,该预期应用包括但不限于如下文定义的疾病治疗。治疗有效量可根据预期的应用(体外或体内),或被治疗的受试者和疾病状况,例如,受试者的体重和年龄、疾病状况的严重性、给药方式等而改变,这些可以容易地由本领域普通技术人员确定。该术语还适用于将在靶细胞中诱导特定应答(例如,血小板粘附和/或细胞迁移的减少)的剂量。具体的剂量将根据所选择的特定化合物、所遵循的给药方案、是否与其他化合物联合施用、给药时机、其施用至的组织以及携带它的实体递送系统而改变。

[0055] 如本文所用的，“治疗”或“对...进行治疗”或“缓解”或“改善”可互换使用。这些术语是指获得有益或期望结果的途径，该有益或期望结果包括但不限于治疗性益处和/或预防性益处。所谓治疗性益处，是指被治疗的基础病症的根除或改善。另外，治疗性益处也可以如下实现：一种或多种与该基础病症相关的生理学症状得到根除或改善，使得在受试者中观察到起色，虽然该受试者可能仍受基础病症的折磨。对于预防性益处，可将组合物施用至存在发展成特定疾病的风险的受试者，或施用至报告有疾病的一种或多种生理学症状的受试者，即使该疾病的诊断可能尚未作出。

[0056] 如本文所用的，术语“治疗效果”包括如上所述的治疗性益处和/或预防性益处。预防性益处包括延迟或消除疾病或状况的出现，延迟或消除疾病或状况的症状的发作，减缓、停止或逆转疾病或状况的进展，或其任意组合。

[0057] 如本文所用的，术语“共同施用”、“与...联合施用”和其语法上的等同语包括向动物施用两种或更多种药剂，使得两种药剂和/或其代谢物同时存在于受试者中。共同施用包括在单独的组合物中同时施用，在单独的组合物中在不同的时间施用，或在其中存在两种药剂的组合物中施用。

[0058] 术语“药学上可接受的盐”是指衍生自多种本领域公知的有机和无机抗衡离子的盐，并且仅举例而言，当分子包含酸性官能团时，其包括钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵盐等；当分子含有碱性官能团时，其包括有机或无机酸的盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐(甲烷磺酸盐)、乙磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐、磷酸盐等。在具有超过一个碱性部分的化合物中，超过一个的碱性部分可被转化为盐形式，包括但不限于双盐或三盐。或者，具有超过一个碱性部分的化合物可仅在一个碱性部分处形成盐。

[0059] 术语“拮抗剂”和“抑制剂”可互换使用，并且它们是指具有抑制靶蛋白生物功能的能力的化合物，无论是通过抑制靶蛋白的活性还是表达。因此，术语“拮抗剂”和“抑制剂”在靶蛋白的生物作用的背景下定义。尽管本文中优选的拮抗剂特异性地与靶标相互作用(例如，结合)，但通过与信号转导途径(靶蛋白是其中的一员)的其他成员相互作用来抑制靶蛋白的生物活性的化合物也特别地包括在此定义内。优选的被拮抗剂抑制的生物活性与肿瘤的发展、生长或扩散相关。

[0060] 如本文所用的术语“激动剂”是指具有引发或增强靶蛋白生物功能的能力的化合物，无论是通过抑制靶蛋白的活性还是表达。因此，术语“激动剂”在靶多肽的生物作用的背景下定义。尽管本文中优选的激动剂特异性地与靶标相互作用(例如，结合)，但通过与信号转导途径(靶多肽是其中的一员)的其他成员相互作用来引发或增强靶多肽的生物活性的化合物也特别地包括在此定义内。

[0061] 如本文所用的，“药剂”或“生物活性剂”是指生物的、药学的或化学的化合物或其他部分。非限制性实例包括简单的或复杂的有机或无机分子、肽、蛋白质、寡核苷酸、抗体、抗体衍生物、抗体片段、维生素衍生物、碳水化合物、毒素或化疗的化合物。可合成多种化合物，例如，小分子和寡聚物(例如，寡肽和寡核苷酸)，以及基于各种核心结构的合成有机化合物。此外，各种天然来源可提供供筛选的化合物，如植物或动物提取物等。

[0062] 术语“分离的化合物”或“分离的药剂”是指分离至纯度大于90％的生物的、药学的或化学的化合物或其他部分。

[0063] “信号转导”是一种过程，其中刺激性或抑制性信号传输到细胞中并在细胞内传

输，以引起细胞内的响应。信号转导途径的调节剂是指一种化合物，其调节一种或多种映射至相同特异性信号转导途径的细胞蛋白质的活性。调节剂可以增强(激动剂)或抑制(拮抗剂)信号分子的活性。

[0064] “抗癌剂”、“抗肿瘤剂”或“化疗剂”是指任何在肿瘤状况的治疗中有用的药剂。一类抗癌剂包括化疗剂。“化疗”指一种或多种化疗药物和/或其他药剂通过各种方法向癌症患者的施用，该方法包括静脉内、口服、肌内、腹膜内、膀胱内、皮下、经皮、经颊或吸入或以栓剂的形式。

[0065] 术语“细胞增殖”是指一种由于分裂造成细胞数变化的现象。该术语还包括细胞生长，其中细胞形态学与增殖信号一致地改变(例如，大小增加)。

[0066] 术语“选择性的抑制”或“选择性地抑制”指生物活性剂，是指通过与靶标的直接或间接相互作用，与脱靶信号传导活性相比，药剂优先降低靶标信号传导活性的能力。

[0067] 应用于生物活性剂时，“ERK1和/或ERK2活性”是指药剂调节由ERK1和/或ERK2介导的信号转导的能力。例如，对ERK1和/或ERK2活性的调节由来自Ras/Raf/MEK/ERK途径的信号输出的改变来证明。

[0068] “受试者”是指动物，如哺乳动物，例如人。本文所述的方法可在人类治疗学和兽医应用中都有用。在一些实施方案中，受试者是哺乳动物。在一些实施方案中，受试者是人。

[0069] “放射疗法”是指采用从业人员已知的常规方法和组合物，使受试者暴露于辐射发射体如发射α-粒子的放射性核素(例如，锕和钍放射性核素)、低线性能量转移(LET)辐射发射体(即，β发射体)、转换电子发射体(例如，锶-89和钐-153-EDTMP)，或高能辐射，包括但不限于X-射线、γ射线和中子。

[0070] “前药”意在表示可在生理学条件下或通过溶剂分解转化成本文所述的生物活性化合物的化合物。因此，术语“前药”是指药学上可接受的生物活性化合物的前体。前药在施用至受试者时可能是无活性的，但例如通过水解在体内转化成活性化合物。前药化合物常常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优势(见例如，Bundgard，H.，Design of Prodrugs(1985)，pp.7-9，21-24(Elsevier，Amsterdam))。关于前药的讨论在Higuchi，T.等人，“Pro-drugs as Novel Delivery Systems，”A.C.S.Symposium Series，Vol.14和在Bioreversible Carriers in Drug Design，ed.Edward B.Roche，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press，1987中提供，这两者均通过引用全文并入本文。术语“前药”还意在包括任何共价键合的载体，当这种前药施用至哺乳动物受试者时该载体在体内释放活性化合物。如本文所述的，活性化合物的前药可通过以某种方式修饰在该活性化合物中存在的官能团来制备，该方式使得该修饰在常规操作中或在体内裂解成母体活性化合物。前药包括羟基、氨基或巯基与任意基团键合的化合物，当活性化合物的前药施用至哺乳动物受试者时，该基团裂解以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于活性化合物中的羟基官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物，或活性化合物中的胺官能团的乙酰胺、甲酰胺、苯甲酰胺衍生物，等等。

[0071] 术语“体内”是指在受试者的身体中发生的事件。

[0072] 术语“体外”是指在受试者的身体外发生的事件。例如，体外试验包括在受试者试验外运行的任何试验。体外试验包括其中采用活细胞或死细胞的基于细胞的试验。体外试验还包括其中不采用完整细胞的无细胞试验。

[0073] 除非另有说明，化合物名称部分的连接是在最左侧列出的部分。也就是说，取代基名称开始于连接部分，然后是任意的连接部分，并终止于末端部分。例如，“-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基”具有与-C_{1-10}烷基连接部分连接的末端基团-C_{3-10}环烷基基团，该-C_{1-10}烷基部分与成分L连接，成分L自身与带有该取代基的化学物质相连。

[0074] 除非另有说明，本文所示的结构还意在包括仅在是否存在一个或多个同位素富集的原子方面不同的化合物。例如，除了氢被氘或氚替代或者碳被^{13}C-或^{14}C-富集的碳替代之外具有本结构的化合物也在本发明的范围内。

[0075] 本发明的化合物也可以在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非自然比例的原子同位素。例如，该化合物可以用放射性同位素例如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)放射性标记。本发明的化合物的所有同位素变化形式，无论是否是放射性的，均包含在本发明的范围内。

[0076] 如本文所用的，术语“杂原子”或“环杂原子”意在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)。

[0077] 如本文所用，术语“烷基”用来指直链或支链构型的具有1-10个碳原子—即1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子—的烷基。在本发明的所有实施方案中，术语“烷基”包括支链和直链烷基基团，或其组合。烷基基团是完全饱和的、未取代的或取代的，并且可以包括具有指定碳原子数(即C_{1-10}指1至10个碳而C_{2-10}指2至10个碳)的二价和多价基团。典型的烷基基团是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、正庚基、异丁基、壬基、癸基等。烷基是未取代的或取代的。

[0078] 术语“烯基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链的烃链基团，其含有至少一个双键，并具有2至10个碳原子(即-C_{2-10}烯基)。无论在本文中何时出现，数字范围如“C_{2-10}”均指在给定范围内的每一个整数；例如，“C_{2-10}烯基”意味着该烯基基团可由2个碳原子、3个碳原子等直到并包括10个碳原子组成。在某些实施方案中，烯基包含2到8个碳原子(例如，-C_{2-8}烯基)。在其他实施方案中，烯基包含2到5个碳原子(例如，-C_{2-5}烯基)。烯基通过单键与分子的其余部分连接，例如，乙烯基(etheny1)(即，乙烯基(viny1))、丙-1-烯基(即，烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等等。烯基是未取代的或取代的。

[0079] 术语“炔基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链的烃链基团，其含有至少一个三键，并具有2至10个碳原子(即-C_{2-10}炔基)。无论在本文中何时出现，数字范围如“C_{2-10}”均指在给定范围内的每一个整数；例如，“C_{2-10}炔基”意味着该炔基基团可由2个碳原子、3个碳原子等直到并包括10个碳原子组成。在某些实施方案中，炔基包含2到8个碳原子(例如，-C_{2-8}炔基)。在其他实施方案中，炔基具有2到5个碳原子(例如，-C_{2-5}炔基)。炔基通过单键与分子的其余部分连接，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等等。炔基是未取代的或取代的。

[0080] 术语“杂烷基”是指直链或支链基团，其由至少一个碳原子和至少一个选自O、N、P、Si和S的杂原子组成，并且其中氮、磷和硫原子可任选地被氧化且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子O、N、P和S以及Si可位于杂烷基基团的任意内部位置或位于烷基基团与分子的其余部分连接的位置。该部分的烷基部分是未取代的或取代的。实例包括但不限于-CH_2-CH_2-O-CH_3、-CH_2-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3、-CH_2-S-CH_2-CH_3、-CH_2-CH_2,-S(O)-CH_3、-CH_2-CH_2-S(O)$_2$-CH_3、-CH＝CH-O-CH_3、-Si(CH_3)$_3$、-CH_2-CH＝N-OCH_3、-CH＝CH-N(CH_3)-CH_3、O-CH_3、-

O-CH_2-CH_3和-CN。至多两个或三个杂原子可以是连续的，诸如，例如，-CH_2-NH-OCH_3和-CH_2-O-Si(CH_3)$_3$。类似地，术语“杂亚烷基”自身或作为另一取代基的一部分指衍生自杂烷基的二价基团，例如但不限于-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-和-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-。对于杂亚烷基基团，杂原子也可占据任一或两个链末端(例如，亚烷基氧代、亚烷基二氧代、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等等)。更进一步，对于亚烷基和杂亚烷基连接基团，连接基团的通式所书写的方向没有暗示该连接基团的取向。例如，通式-C(O)OR’-同时表示-C(O)OR’-和-R’OC(O)-。如上所述，如本文中所用的，杂烷基基团包括通过杂原子连接至分子的其余部分的那些基团，如-C(O)R’、-C(O)NR’、-NR’R”、-OR’、-SR’和/或-SO_2R’。当列举“杂烷基”，随后列举特定的杂烷基基团，如-NR’R”等时，应理解术语杂烷基和-NR’R”不是多余的或相互排斥的。更确切地说，列举特定的杂烷基基团是为了增加明确性。因此，术语“杂烷基”在本文中不应该被解释为排除特定的杂烷基基团，如-NR’R”等。

[0081] 术语“芳香族”或“芳基”是指具有3到16个碳原子的芳香族基团(例如，-C_{3-16}芳香族或-C_{3-16}芳基)，其具有至少一个具有共轭π电子体系的、为碳环的环(例如，苯基、茚基和萘基)。无论在本文中何时出现，数字范围如“C_{3-10}”均指在给定范围内的每一个整数；例如，“-C_{3-10}芳基”意味着该芳基基团可由3个环原子、4个环原子等直到并包括10个环原子组成。该术语包括单环或稠环多环(即，共享相邻的环原子对的环)基团。芳基的实例包括但不限于苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、3-硝基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、2-甲基-3-甲氧基苯基、2,4-二溴苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、2,4,6-三氯苯基、4-甲氧基苯基、萘基、2-氯萘基、2,4-二甲氧基萘基、4-(三氟甲基)萘基、2-碘-4-甲基萘基，等等。芳基部分是未取代的或取代的。

[0082] 术语“杂芳基”或替代的“杂芳香族”、“杂芳香基”、“杂芳”是指具有1到16个碳原子的芳香基团(例如，-C_{1-16}杂芳基)，其进一步包括一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子，并且其可以是单环、二环、三环或四环的体系。无论在本文中何时出现，数字范围如“C_{1-10}”均指在给定范围内的每一个整数；例如，“-C_{1-10}杂芳基”意味着该杂芳基基团可由1个碳原子、2个碳原子等直到并包括10个碳原子组成。“含N的杂芳香基”或“含N的杂芳基”部分是指这样的芳香族基团，其中环的至少一个骨架原子是氮原子。多环杂芳基可以是稠合的或非稠合的。杂芳基基团中的杂原子任选地被氧化。如果存在的话，一个或多个氮原子任选地被季铵化。杂芳基通过环的任何原子连接至分子的其余部分。杂芳基的实例包括但不限于氮杂䓬基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并二氧戊环基(1,3-benzodioxolyl)、苯并呋喃基、苯并噁唑基(benzooxazolyl)、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂䓬基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基(benzoxazolyl)、苯并二氧戊环基(benzodioxolyl)、苯并二噁英基(benzodioxinyl)、苯并噁唑基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基(benzopyranonyl)、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并呋咱基、苯并噻唑基、苯并噻吩基(benzothienyl)(苯并噻吩基(benzothiophenyl))、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、环戊并[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚并[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋咱基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]吡

啶基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、吲嗪基、异噁唑基、5,8-甲桥-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧氮杂萘基、噁唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、噻喃基(thiapyranyl)、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和噻吩基(thiophenyl)(即,噻吩基(thienyl))。杂芳基部分是未取代的或取代的。

[0083] 术语“环烷基”是指具有3到10个碳原子的、饱和的或部分不饱和的环结构(即,-C_{3-10}环烷基)。无论在本文中何时出现,数字范围如“C_{3-10}”均指在给定范围内的每一个整数;例如,“-C_{3-10}环烷基”意味着该环烷基基团可由3个碳原子、4个碳原子等直到并包括10个碳原子组成。该术语包括单环或稠环多环(即,共享相邻的环原子对的环)基团。环烷基部分是未取代的或取代的。

[0084] 术语“杂环基”或“杂环烷基”是指含有一个、两个或三个杂原子(优选一个或两个独立地选自氧、氮和硫的杂原子)的3、4、5或6元饱和或部分不饱和的环;或指含有至多10个原子(包括至少一个独立地选自氧、氮和硫的杂原子)的双环环系,其中含有杂原子的环是饱和的。无论在本文中何时出现,数字范围如“C_{1-10}”均指在给定范围内的每一个整数;例如,“-C_{1-10}杂环基”意味着该杂环烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子等直到并包括10个碳原子组成。杂环基的实例包括但不限于四氢呋喃基(tetrahydrofuranyl)、四氢呋喃基(tetrahydrofuryl)、吡咯烷基、哌啶基、4-吡喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基(thiolanyl)、吗啉基、哌嗪基、二氧戊环基、二噁烷基、吲哚啉基和色满基。杂环烷基部分是未取代的或取代的。

[0085] 术语“-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基”是指连接至连接烷基基团(支链或直链且含有1到10个碳原子)的、含有3到10个碳原子的芳基基团,例如,1-苯乙基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0086] 术语“-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基”是指连接至连接烷基基团(支链或直链且含有1到10个碳原子)的、含有1到10个碳原子和至少一个杂原子的杂芳基基团,例如,2-嘧啶基乙基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0087] 术语“-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基”是指连接至连接烷基基团(支链或直链且含有1到10个碳原子)的、含有3到10个碳原子的环烷基基团,例如,2-环丙基乙基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0088] 术语“-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基”是指连接至连接烷基基团(支链或直链且含有1到10个碳原子)的、含有1到10个碳原子的杂环基基团,例如,4-哌啶基乙-1-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0089] 术语“-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基”是指连接至连接烯基基团(支链或直链且含有2到10个碳原子)的、含有3到10个碳原子的芳基基团,例如,1-苯基乙烯基等。该部分的任一部分是

未取代的或取代的。

[0090] 术语“-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基”是指一种连接至连接烯基基团(支链或直链且含有2到10个碳原子)的、含有1到10个碳原子和至少一个杂原子的杂芳基基团,例如,2-嘧啶基乙烯基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0091] 术语“-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基”是指连接至连接烯基基团(支链或直链且含有2到10个碳原子)的、含有3到10个碳原子的环烷基基团,例如,2-环丙基乙烯基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0092] 术语“-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基”是指连接至连接烯基基团(支链或直链且含有2到10个碳原子)的、含有1到10个碳原子的杂环基基团,例如,4-哌啶基乙烯-1-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0093] 术语“-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基”是指连接至连接炔基基团(支链或直链且含有2到10个碳原子)的、含有3到10个碳原子的芳基基团,例如,1-苯基乙炔基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0094] 术语“-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基”是指连接至连接炔基基团(支链或直链且含有2到10个碳原子)的、含有1到10个碳原子和至少一个杂原子的杂芳基基团,例如,2-嘧啶基乙炔基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0095] 术语“-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基”是指连接至连接炔基基团(支链或直链且含有2到10个碳原子)的、含有3到10个碳原子的环烷基基团,例如,2-环丙基乙炔基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0096] 术语“-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基”是指连接至连接炔基基团(支链或直链且含有2到10个碳原子)的、含有1到10个碳原子的杂环基基团,例如,4-哌啶基乙炔-1-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0097] 术语“-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基”是指连接至连接杂烷基基团(支链或直链且含有1到10个碳原子和至少一个杂原子)的、含有3到10个碳原子的芳基基团,例如,1-苯基乙氧基乙基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0098] 术语“-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基”是指连接至连接杂烷基基团(支链或直链且含有1到10个碳原子和至少一个杂原子)的、含有1到10个碳原子和至少一个杂原子的杂芳基基团,例如,2-嘧啶基乙氧基乙基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0099] 术语“-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基”是指连接至连接杂烷基基团(支链或直链且含有1到10个碳原子和至少一个杂原子)的、含有3到10个碳原子的环烷基基团,例如,2-环丙基乙氧基乙基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0100] 术语“-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基”是指连接至连接杂烷基基团(支链或直链且含有1到10个碳原子和至少一个杂原子)的、含有1到10个碳原子的杂环基基团,例如,4-哌啶基乙氧基乙-1-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0101] 术语“-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基”是指连接至连接氧原子、且该氧原子进一步与烷基基团(支链或直链且含有1到10个碳原子)连接的、含有3到10个碳原子的芳基基团,例如,1-苯氧基乙基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0102] 术语“-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基”是指连接至连接氧原子、且该氧原子进一步与烷基基团(支链或直链且含有1到10个碳原子)连接的、含有1到10个碳原子和至少一个杂原子

的杂芳基基团，例如，2-嘧啶氧基乙基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0103] 术语“-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基”是指连接至连接氧原子、且该氧原子进一步与烷基基团(支链或直链且含有1到10个碳原子)连接的、含有3到10个碳原子的环烷基基团，例如，2-环丙氧基乙基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0104] 术语“-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基”是指连接至连接氧原子、且该氧原子进一步与烷基基团(支链或直链且含有1到10个碳原子)连接的、含有1到10个碳原子的杂环基基团，例如，4-哌啶氧基乙-1-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0105] 术语“-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基”是指连接至连接芳基基团(含有3到10个碳原子)的、支链或直链且含有1到10个碳原子的烷基基团，例如，4-乙基苯基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0106] 术语“-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基”是指连接至连接芳基基团(含有3到10个碳原子)的、支链或直链且含有2到10个碳原子的烯基基团，例如，4-乙烯基苯基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0107] 术语“-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基”是指连接至连接芳基基团(含有3到10个碳原子)的、支链或直链且含有2到10个碳原子的炔基基团，例如，4-乙炔基苯基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0108] 术语“-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基”是指连接至连接芳基基团(含有3到10个碳原子)的、含有1到10个碳原子和至少一个杂原子的杂芳基基团，例如，4-嘧啶基苯-4-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0109] 术语“-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基”是指连接至连接芳基基团(含有3到10个碳原子)的、含有3到10个碳原子的环烷基基团，例如，4-环丙基苯基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0110] 术语“-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基”是指连接至连接芳基基团(含有3到10个碳原子)的、含有1到10个碳原子和至少一个杂原子的杂环基基团，例如，4-哌啶基苯-4-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0111] 术语“-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基”是指连接至连接杂芳基基团(含有1到10个碳和至少一个杂原子)的、支链或直链且含有1到10个碳原子的烷基基团，例如，4-乙基嘧啶-2-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0112] 术语“-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基”是指连接至连接杂芳基基团(含有1到10个碳和至少一个杂原子)的、支链或直链且含有2到10个碳原子的烯基基团，例如，4-乙烯基嘧啶-2-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0113] 术语“-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基”是指连接至连接杂芳基基团(含有1到10个碳和至少一个杂原子)的、支链或直链且含有2到10个碳原子的炔基基团，例如，4-乙炔基嘧啶-2-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0114] 术语“-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基”是指连接至连接杂芳基基团(含有1到10个碳和至少一个杂原子)的、含有1到10个碳的芳基基团，例如，4-苯基嘧啶-2-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0115] 术语“-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基”是指连接至连接杂芳基基团(含有1到10个碳和至少一个杂原子)的、含有3到10个碳的环烷基基团，例如，4-环丙基嘧啶-2-基等。该部分的任

一部分是未取代的或取代的。

[0116] 术语“-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基”是指连接至连接杂芳基基团(含有1到10个碳和至少一个杂原子)的、含有1到10个碳和至少一个杂原子的杂环基基团,例如,4-哌啶基嘧啶-2-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0117] 术语“-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基”是指连接至连接环烷基基团(含有3到10个碳)的、支链或直链且含有1到10个碳原子的烷基基团,例如,2-乙基环戊基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0118] 术语“-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基”是指连接至连接环烷基基团(含有3到10个碳)的、支链或直链且含有2到10个碳原子的烯基基团,例如,2-乙烯基环戊基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0119] 术语“-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基”是指连接至连接环烷基基团(含有3到10个碳)的、支链或直链且含有2到10个碳原子的炔基基团,例如,2-乙炔基环戊基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0120] 术语“-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基”是指连接至连接环烷基基团(含有3到10个碳)的、含有3到10个碳的芳基基团,例如,2-苯基环戊基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0121] 术语“-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基”是指连接至连接环烷基基团(含有3到10个碳)的、含有1到10个碳和至少一个杂原子的杂芳基基团,例如,4-嘧啶基环戊-2-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0122] 术语“-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基”是指连接至连接环烷基基团(含有3到10个碳)的、含有1到10个碳和至少一个杂原子的杂环基基团,例如,4-哌啶基环戊-2-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0123] 术语“-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基”是指连接至连接杂环基基团(含有1到10个碳和至少一个杂原子)的、支链或直链且含有1到10个碳原子的烷基基团,例如,4-乙基哌啶-2-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0124] 术语“-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基”是指连接至连接杂环基基团(含有1到10个碳和至少一个杂原子)的、支链或直链且含有2到10个碳原子的烯基基团,例如,4-乙烯基哌啶-2-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0125] 术语“-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基”是指连接至连接杂环基基团(含有1到10个碳和至少一个杂原子)的、支链或直链且含有2到10个碳原子的炔基基团,诸如例如,4-乙炔基哌啶-2-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0126] 术语“-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基”是指连接至连接杂环基基团(含有1到10个碳和至少一个杂原子)的、含有1到10个碳的芳基基团,例如,4-苯基哌啶-2-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0127] 术语“-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基”是指连接至连接杂环基基团(含有1到10个碳和至少一个杂原子)的、含有1到10个碳和至少一个杂原子的杂芳基基团,例如,4-嘧啶基哌啶-2-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0128] 术语“-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基”是指连接至连接杂环基基团(含有1到10个碳和至少一个杂原子)的、含有3到10个碳的环烷基基团,例如,4-环丙基哌啶-2-基等。该部分的任一部分是未取代的或取代的。

[0129] 术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0130] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素基团取代的烷基基团，例如氯甲基、2-溴甲基、3-碘丙基、三氟甲基、全氟丙基、8-氯壬基等。卤代烷基部分可被进一步取代或不被进一步取代。

[0131] 术语“胺”或“氨基”是指-NRR'部分，其中每个R'独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{1-10}卤代烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基或-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基，除非在说明书中另外具体说明。当-NR'R"部分的R'和R"均不是氢时，R'和R"可与氮原子组合以形成4、5、6或7元环。例如，-NR'R"意在包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。除非在说明书中另外具体说明，氨基基团任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地为：-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、卤素、-OH、-CN、-CF_3、-OCF_3、-NO_2、-$SiMe_3$、-OR'、-SR'、-OC(O)-R'、-N(R')$_2$、-C(O)R'、-C(O)OR'、-OC(O)N(R')$_2$、-C(O)N(R')$_2$、-N(R')C(O)OR'、-N(R')C(O)R'、-N(R')C(O)N(R')$_2$、-N(R')C(NR')N(R')$_2$、-N(R')S(O)$_t$R'(其中t为1或2)、-S(O)$_t$OR'(其中t为1或2)、-S(O)$_t$N(R')$_2$(其中t为1或2)或PO_3(R')$_2$，其中每个R'独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂烷基、卤代烷基、-C_{1-10}芳基、-C_{1-10}烷基--C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基或-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。

[0132] 术语“酰胺”与“酰胺基”是指具有式-C(O)N(R')$_2$或-NHC(O)R'的化学部分，其中R'选自氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂烷基、卤代烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基(通过环碳键合)、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基(通过环碳键合)或-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，酰胺是C_1-C_4基团，其在该基团的碳总数中包括酰胺羰基。酰胺的-N(R')$_2$的R'$_2$可任选地与它所连接的氮一起形成4、5、6或7元环。除非在说明书中另外具体说明，酰胺基基团任选地被一个或多个如本文针对烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基所描述的取代基独立地取代。酰胺可以是连接至式II或III的化合物、由此形成前药的氨基酸或肽分子。任何在本文所述的化合物上的氨基、羟基或羧基侧链均可被酰胺化。制备这类酰胺的程序和特定基团是本领域技术人员已知的，并且可容易地在参考来源，如Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons,New York,N.Y.,1999中找到，其通过引用全文并入本文。

[0133] 术语“酰基”或“羰基”是指结构-C(=O)-R，其中R为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂烷基、卤代烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基(通过环碳键合)、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基(通过环碳键合)或-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。除非在说明书中另外具体说明，酰基部分的R基团任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地为：-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、卤素、-OH、-CN、-CF_3、-OCF_3、-NO_2、-$SiMe_3$、-OR'、-SR'、-OC(O)-R'、-N(R')$_2$、-C(O)R'、-C(O)OR'、-OC(O)N(R')$_2$、-C(O)N(R')$_2$、-N(R')C(O)OR'、-N(R')C(O)R'、-N(R')C(O)N(R')$_2$、-N(R')C(NR')N(R')$_2$、-N(R')S(O)$_t$R'(其中t为1或2)、-S(O)$_t$OR'(其中t为1或2)、-S(O)$_t$N(R')$_2$(其中t为1或2)或PO_3(R')$_2$，其中每个R'独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂烷基、卤代烷基、-C_{3-10}芳基、-

C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基或-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。

[0134] 术语“羧基”或“羧”是指结构-C(=O)-OR，其中R为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂烷基、卤代烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基(通过环碳键合)、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基(通过环碳键合)或-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。除非在说明书中另外具体说明，羧基部分的R基团任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地为：-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、卤素、-OH、-CN、-CF_3、-OCF_3、-NO_2、-$SiMe_3$、-OR’、-SR’、-OC(O)-R’、-N(R’)$_2$、-C(O)R’、-C(O)OR’、-OC(O)N(R’)$_2$、-C(O)N(R’)$_2$、-N(R’)C(O)OR’、-N(R’)C(O)R’、-N(R’)C(O)N(R’)$_2$、-N(R’)C(NR’)N(R’)$_2$、-N(R’)S(O)$_t$R’(其中t为1或2)、-S(O)$_t$OR’(其中t为1或2)、-S(O)$_t$N(R’)$_2$(其中t为1或2)或PO_3(R’)$_2$，其中每个R’独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂烷基、卤代烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基或-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。

[0135] 术语“氧代”是指与碳原子双键键合的氧原子。本领域人员理解，“氧代”需要在与该氧连接的原子与该氧之间有第二个键。因此，应理解，氧代不能被取代到芳基或杂芳基环上，除非它作为互变异构体构成芳香体系的一部分。

[0136] 如本文所用的，在-S(O)$_{(0-2)}$-中的0-2是为0、1和2的整数。

[0137] 术语“磺酰胺基”是指结构-S(=O)$_2$-NR’R’，其中R’独立地选自氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基(通过环碳键合)和-C_{1-10}-C_{1-10}杂环基(通过环碳键合)。-S(=O)$_2$-NR’R’基团的-NR’R’中的R’可与它所连接的氮一起形成4、5、6或7元环。除非在说明书中另外具体说明，磺酰胺基部分的R’基团任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地为：-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、卤素、-OH、-CN、-CF_3、-OCF_3、-NO_2、-$SiMe_3$、-OR’、-SR’、-OC(O)-R’、-N(R’)$_2$、-C(O)R’、-C(O)OR’、-OC(O)N(R’)$_2$、-C(O)N(R’)$_2$、-N(R’)C(O)OR’、-N(R’)C(O)R’、-N(R’)C(O)N(R’)$_2$、-N(R’)C(NR’)N(R’)$_2$、-N(R’)S(O)$_t$R’(其中t为1或2)、-S(O)$_t$OR’(其中t为1或2)、-S(O)$_t$N(R’)$_2$(其中t为1或2)或PO_3(R’)$_2$，其中每个R’独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂烷基、卤代烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基或-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。

[0138] 所描述的化合物可含有一个或多个不对称中心，并可因此产生非对映体和光学异构体。本发明包括所有这些可能的非对映体以及其外消旋混合物、其基本上纯的拆分的对映体、所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。此外，还包括立体异构体的混合物以及分离的特定立体异构体。在用于制备这类化合物的合成程序的过程中，或在使用本领域技术人员已知的外消旋化或差向异构化程序中，这类程序的产物可以是立体异构体的混合物。

[0139] 本发明包括本发明化合物的各种各样的旋转异构体和构象限制状态。

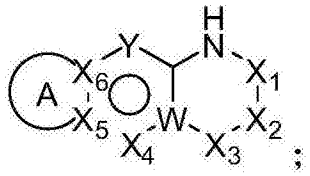
A.通式和详细描述

[0140] 除非另有说明，否则此处示出的结构也意在包括仅在是否存在一个或多个同位素

富集的原子方面不同的化合物。例如，除了氢被氘或氚替代或者碳被^{13}C-或^{14}C-富集的碳替代以外具有本结构的化合物也在本发明的范围内。

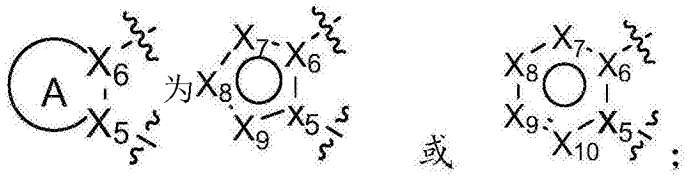
[0141] 本发明的化合物也可以在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非自然比例的原子同位素。例如，该化合物可以用放射性同位素例如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)放射性标记。本发明的化合物的所有同位素变化形式，无论是否是放射性的，均包含在本发明的范围内。

[0142] 提供了一种化合物或其药学上可接受的前药或盐，其中该化合物具有式I：



；

其中：



；

X_1为C＝O、C＝S、SO、SO_2或PO_2^-；Y为CR_5；W为N或C；

X_2为NR_1或CR_1R_1'且X_3为空、CR_3R_3'或C＝O；或者X_2-X_3为R_1C＝CR_3或R_1C＝N或N＝CR_3或NR_{12}-CR_{11}＝CR_3；

X_4为N或CR_4；X_5为N或C；X_6为N或C；X_7为O、N、NR_{72}或CR_{71}；X_8为O、N、NR_{82}或CR_{81}；X_9为O、N、NR_{22}或CR_{21}；X_{10}为O、N、NR_{92}或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-

C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}

芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-、-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-、-C(=S)O-、-C(=O)S-、-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}-、-NR^{31}C(=NR^{32})O-、-NR^{31}C(=NR^{32})S-、-OC(=O)O-、-OC(=O)NR^{31}-、-OC(=O)S-、-SC(=O)S-、-P(O)OR^{31}O-、-SC(=O)NR^{31}-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5、R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC

(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$；

R_6为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$；

R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子；且

其中如果X_7为O或者X_2-X_3为$R_1C=CR_3$，则环A包含至少两个选自N、O或S的杂原子；且

其中如果X_2-X_3为$R_1C=N$，则X_7或X_9中的至少一个不是N。

[0143]

[0144] 在式I的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，且X_3为C=O。在一些实施方案中，X_1为C=S，X_2为CR_1R_1'，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为SO_2，X_2为NR_1，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为SO_2，且X_2和X_3为$R_{11}C=CR_3$。

[0145] 在式I的一些实施方案中，W为C，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N或C且X_6为C。在一些实施方案中，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5

为C且X_6为C。在一些实施方案中，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N且X_6为C。在一些实施方案中，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为N。在一些实施方案中，W为N，Y为CR_5，X_4为C＝O，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，W为N，Y为CR_5，X_4为C＝O，X_5为C且X_6为N。

[0146] 在式I的一些实施方案中，X_7为NH，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为N且X_8为CR_{81}且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为N且X_9为NR_{22}。在一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为CR_8且X_9为NR_{22}。

[0147] 在式I的一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C＝O，W为N或C，Y为N或CR_5，X_4为N、C＝O或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，W为C，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}。

[0148] 在式I的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0149] 在式I的一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-

C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0150] 在式I的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-L-

C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0151] 在式I的一些实施方案中，R_{22}为氢、-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C(=S)OR^{31}$、$-C(=O)SR^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}

取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0152] 在式I的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-、-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-、-C(=S)O-、-C(=O)S-、-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}-、-NR^{31}C(=NR^{32})O-、-NR^{31}C(=NR^{32})S-、-OC(=O)O-、-OC(=O)NR^{31}-、-OC(=O)S-、-SC(=O)S-、-P(O)OR^{31}O-、-SC(=O)NR^{31}-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0153] 在式I的一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0154] 在式I的一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)

R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-SO_2NR^{31}R^{32}$、$-NR^{31}C(=O)R^{32}$、$-NR^{31}C(=O)OR^{32}$、$-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$、$-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$、-C(=S)$OR^{31}$、-C(=O)$SR^{31}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}R^{33}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$、-OC(=O)$OR^{33}$、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)$SR^{31}$、-SC(=O)$SR^{31}$、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{2-10}$炔基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{2-10}$炔基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{2-10}$炔基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{2-10}$炔基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$杂烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂烷基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$杂烷基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂烷基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷氧基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$烷氧基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$烷氧基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$烷氧基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{3-10}$芳基$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基$-C_{2-10}$烯基、$-C_{3-10}$芳基$-C_{2-10}$炔基、$-C_{3-10}$芳基$-C_{3-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$芳基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{3-10}$芳基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$杂芳基$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂芳基$-C_{2-10}$烯基、$-C_{1-10}$杂芳基$-C_{2-10}$炔基、$-C_{3-10}$杂芳基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂芳基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{2-10}$烯基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{2-10}$炔基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{2-10}$烯基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{1-10}$杂芳基或$-C_{1-10}$杂环基$-C_{3-10}$环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的$R_{13}$取代基取代。在一些实施方案中，$R_3$'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)$R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)$NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基或$-C_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的$R_{13}$取代基取代。在一些实施方案中，$R_3$'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)$R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)$NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基或$-C_{2-10}$炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的$R_{13}$取代基取代。在一些实施方案中，$R_3$'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、--$NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基或$-C_{2-10}$炔基。在一些实施方案中，$R_3$'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或$-C_{1-10}$烷基。

[0155] 在式I的一些实施方案中，R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、$-S(O)_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)$N(R^{34})R^6$或$-N(R^{34})C(=O)R^6$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、-C(=O)$N(R^{34})R^6$或$-N(R^{34})C(=O)R^6$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3'为$-OR^6$或$-NR^6R^{34}$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。

[0156] 在式I的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-SO_2NR^{31}R^{32}$、$-NR^{31}C(=O)R^{32}$、$-NR^{31}C(=O)OR^{32}$、$-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$、$-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$、-C(=S)$OR^{31}$、-C(=O)$SR^{31}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}R^{33}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$、-OC(=O)$OR^{33}$、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)$SR^{31}$、-SC(=O)$SR^{31}$、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{2-10}$炔基$-C_{3-10}$

芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0157] 在式I的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0158] 在式I的一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯

基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R15取代基取代。在一些实施方案中，R6为-C1-10烷基、-C_1-10杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。

[0159] 在式I的一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_1-10杂芳基、-C_3-10环烷基、-C_1-10杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢。

[0160] 在式I的一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C1-10杂芳基、-C3-10环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C3-10芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢。

[0161] 在式I的一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一

个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0162] 在式I的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0163] 在式I的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0164] 在式I的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C=O，W为C，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，X_9为NR_{22}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一

个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、$-N(R^{31})-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-C(=O)-$、$-C(=O)O-$、$-OC(=O)-$、$-C(=O)N(R^{31})-$、$-N(R^{31})C(=O)-$、$-NR^{31}C(=O)O-$、$-NR^{31}C(=O)NR^{32}-$、$-NR^{31}S(O)_{0-2}-$或$-S(O)_{0-2}N(R^{31})-$；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、$-S(O)_{0-2}R^6$、$-C(=O)R^6$、$-C(=O)OR^6$、$-OC(=O)R^6$、$-C(=O)N(R^{34})R^6$或$-N(R^{34})C(=O)R^6$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5、R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$或$-S(O)_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0165] 在式I的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，W为C，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，X_9为NR_{21}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、$-N(R^{31})-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-C(=O)-$、$-C(=O)O-$、$-OC(=O)-$、$-C(=O)N(R^{31})-$或$-N(R^{31})C(=O)-$；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、$-C(=O)N(R^{34})R^6$或$-N(R^{34})C(=O)R^6$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5和R_{71}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$或$-S(O)_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0166] 在式I的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、$-N(R^{31})-$、$-C(=O)N(R^{31})-$或$-N(R^{31})C(=O)-$；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基；或者R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、$-C(=O)N(R^{34})R^6$或$-N(R^{34})C(=O)R^6$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂

环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0167] 在式I的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；或者R_3'为-OR^6或-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基；或者R_3'为-OR^6或-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

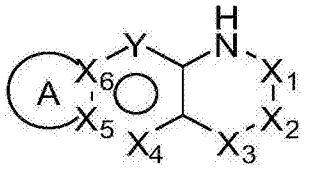
R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；

R^{31}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0168] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式I-A的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0169] 在式I-A的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，且X_3为C=O。在一些实施方案中，X_1为C=S，X_2为CR_1R_1'，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为SO_2，X_2为NR_1，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为SO_2，且X_2和X_3为$R_{11}C=CR_3$。

[0170] 在式I-A的一些实施方案中，X_4为N或CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，X_4为

CR_4，X_5为N或C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，X_4为CR_4，X_5为N且X_6为C。在一些实施方案中，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为N。

[0171] 在式I-A的一些实施方案中，X_7为NH，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为N且X_8为CR_{81}且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为N且X_9为NR_{22}。在一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为CR_8且X_9为NR_{22}。

[0172] 在式I-A的一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C＝O，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}。

[0173] 在式I-A的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0174] 在式I-A的一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯

基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0175] 在式I-A的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷

基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0176] 在式I-A的一些实施方案中，R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}

环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0177] 在式I-A的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-、-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-、-C(=S)O-、-C(=O)S-、-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}-、-NR^{31}C(=NR^{32})O-、-NR^{31}C(=NR^{32})S-、-OC(=O)O-、-OC(=O)NR^{31}-、-OC(=O)S-、-SC(=O)S-、-P(O)OR^{31}O-、-SC(=O)NR^{31}-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0178] 在式I-A的一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0179] 在式I-A的一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)

OR^{32}、$-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$、$-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$、$-C(=S)OR^{31}$、$-C(=O)SR^{31}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}R^{33}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$、$-OC(=O)OR^{33}$、$-OC(=O)NR^{31}R^{32}$、$-OC(=O)SR^{31}$、$-SC(=O)SR^{31}$、$-P(O)OR^{31}OR^{32}$、$-SC(=O)NR^{31}R^{32}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{2-10}$炔基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{2-10}$炔基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{2-10}$炔基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{2-10}$炔基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$杂烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂烷基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$杂烷基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂烷基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷氧基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$烷氧基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$烷氧基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$烷氧基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{3-10}$芳基$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基$-C_{2-10}$烯基、$-C_{3-10}$芳基$-C_{2-10}$炔基、$-C_{3-10}$芳基$-C_{3-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$芳基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{3-10}$芳基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$杂芳基$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂芳基$-C_{2-10}$烯基、$-C_{1-10}$杂芳基$-C_{2-10}$炔基、$-C_{3-10}$杂芳基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂芳基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{2-10}$烯基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{2-10}$炔基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{2-10}$烯基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{1-10}$杂芳基或$-C_{1-10}$杂环基$-C_{3-10}$环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的$R_{13}$取代基取代。在一些实施方案中，$R_3$'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基或$-C_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的$R_{13}$取代基取代。在一些实施方案中，$R_3$'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基或$-C_{2-10}$炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的$R_{13}$取代基取代。在一些实施方案中，$R_3$'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、--$NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基或$-C_{2-10}$炔基。在一些实施方案中，$R_3$'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或$-C_{1-10}$烷基。

[0180] 在式I-A的一些实施方案中，R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、$-S(O)_{0-2}R^6$、$-C(=O)R^6$、$-C(=O)OR^6$、$-OC(=O)R^6$、$-C(=O)N(R^{34})R^6$或$-N(R^{34})C(=O)R^6$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、$-C(=O)N(R^{34})R^6$或$-N(R^{34})C(=O)R^6$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3'为$-OR^6$或$-NR^6R^{34}$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。

[0181] 在式I-A的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-SO_2NR^{31}R^{32}$、$-NR^{31}C(=O)R^{32}$、$-NR^{31}C(=O)OR^{32}$、$-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$、$-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$、$-C(=S)OR^{31}$、$-C(=O)SR^{31}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}R^{33}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$、$-OC(=O)OR^{33}$、$-OC(=O)NR^{31}R^{32}$、$-OC(=O)SR^{31}$、$-SC(=O)SR^{31}$、$-P(O)OR^{31}OR^{32}$、$-SC(=O)NR^{31}R^{32}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{2-10}$烯基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{2-10}$炔基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{2-10}$炔基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{2-10}$炔基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{2-10}$炔基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$杂烷

基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0182] 在式I-A的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0183] 在式I-A的一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳

基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。

[0184] 在式I-A的一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢。

[0185] 在式I-A的一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢。

[0186] 在式I-A的一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷

基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0187] 在式I-A的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0188] 在式I-A的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0189] 在式I-A的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C=O，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，X_9为NR_{22}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5、R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0190] 在式I-A的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，X_9为NR_{21}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-

S(O)$_{0-2}$R^{31}、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C$_{1-10}$烷基、-L-C$_{3-10}$芳基、-L-C$_{1-10}$杂芳基、-L-C$_{3-10}$环烷基或-L-C$_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{12}$取代基取代；

R$_{22}$为-OH、-CF$_3$、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}$R^{31}、-L-C$_{1-10}$烷基、-L-C$_{3-10}$芳基、-L-C$_{1-10}$杂芳基、-L-C$_{3-10}$环烷基或-L-C$_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{12}$取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R$_3$、R$_3$'和R$_4$中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF$_3$、-OCF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{2-10}$烯基或-C$_{2-10}$炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{13}$取代基取代；或者R$_3$'为-OR^6、-NR^{6}R^{34}、-C(=O)N(R^{34})R^{6}或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^{6}与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R$_5$和R$_{71}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-OH、-CF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R$_6$为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$环烷基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{1-10}$烷基或-C$_{1-10}$杂环基-C$_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{14}$或R$_{15}$取代基取代；

R$_{72}$为氢、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-OH、-CF$_3$、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}$R^{31}；

R$_{10}$和R$_{14}$中的每一个独立地为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基或-C$_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R$_{11}$取代基取代；

R$_{11}$、R$_{12}$、R$_{13}$和R$_{15}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-OH、-CF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C$_{1-10}$烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0191] 在式I-A的一些实施方案中，X$_1$为C=O，X$_2$为NR$_1$，X$_3$为CR$_3$R$_3$'，Y为CR$_5$，X$_4$为CR$_4$，X$_5$为C，X$_6$为C，X$_7$为NR$_{72}$，X$_8$为N，X$_9$为CR$_{21}$，且X$_{10}$为N或CR$_{91}$；

R$_1$为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{1-10}$烷基或-C$_{1-10}$杂环基-C$_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{10}$或R$_{11}$取代基取代；

R$_{21}$为卤素、-OH、-CF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-L-C$_{1-10}$烷基、-L-C$_{3-10}$芳基、-L-C$_{1-10}$杂芳基、-L-C$_{3-10}$环烷基或-L-C$_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{12}$取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R$_3$、R$_3$'和R$_4$中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF$_3$、-OCF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、--NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{2-10}$烯基或-C$_{2-10}$炔基；或者R$_3$'为-OR^6、-NR^{6}R^{34}、-C(=O)N(R^{34})R^{6}或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^{6}与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R$_5$为氢、卤素或-C$_{1-10}$烷基；

R$_6$为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{1-10}$烷基或-C$_{1-10}$杂环基-C$_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{14}$或R$_{15}$取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0192] 在式I-A的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；或者R_3'为-OR^6或-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基；或者R_3'为-OR^6或-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

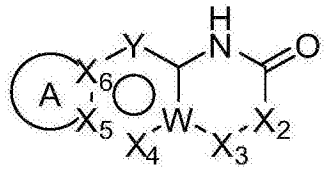
R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；

R^{31}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0193] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式I-B的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0194] 在式I-B的一些实施方案中，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_2为NR_1，且X_3为C=O。在一些实施方案中，X_2为CR_1R_1'，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_2为NR_1，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_2且X_3为$R_{11}C=CR_3$。

[0195] 在式I-B的一些实施方案中，W为C，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N或C且X_6为C。在一些实施方案中，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N且X_6为C。在一些实施方案

中，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为N。在一些实施方案中，W为N，Y为CR_5，X_4为C＝O，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，W为N，Y为CR_5，X_4为C＝O，X_5为C且X_6为N。

[0196] 在式I-B的一些实施方案中，X_7为NH，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为N且X_8为CR_{81}且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为N且X_9为NR_{22}。在一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为CR_8且X_9为NR_{22}。

[0197] 在式I-B的一些实施方案中，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C＝O，W为N或C，Y为N或CR_5，X_4为N、C＝O或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，W为C，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}。

[0198] 在式I-B的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0199] 在式I-B的一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯

基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0200] 在式I-B的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷

基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0201] 在式I-B的一些实施方案中，R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}

环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0202] 在式I-B的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-、-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-、-C(=S)O-、-C(=O)S-、-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}-、-NR^{31}C(=NR^{32})O-、-NR^{31}C(=NR^{32})S-、-OC(=O)O-、-OC(=O)NR^{31}-、-OC(=O)S-、-SC(=O)S-、-P(O)OR^{31}O-、-SC(=O)NR^{31}-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0203] 在式I-B的一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0204] 在式I-B的一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)

OR^{32}、$-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$、$-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$、$-C(=S)OR^{31}$、$-C(=O)SR^{31}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}R^{33}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$、$-OC(=O)OR^{33}$、$-OC(=O)NR^{31}R^{32}$、$-OC(=O)SR^{31}$、$-SC(=O)SR^{31}$、$-P(O)OR^{31}OR^{32}$、$-SC(=O)NR^{31}R^{32}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基-$C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$烷基-$C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$烷基-$C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$烷基-$C_{1-10}$杂环基、$-C_{2-10}$烯基-$C_{3-10}$芳基、$-C_{2-10}$烯基-$C_{1-10}$杂芳基、$-C_{2-10}$烯基-$C_{3-10}$环烷基、$-C_{2-10}$烯基-$C_{1-10}$杂环基、$-C_{2-10}$炔基-$C_{3-10}$芳基、$-C_{2-10}$炔基-$C_{1-10}$杂芳基、$-C_{2-10}$炔基-$C_{3-10}$环烷基、$-C_{2-10}$炔基-$C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$杂烷基-$C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂烷基-$C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$杂烷基-$C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂烷基-$C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷氧基-$C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$烷氧基-$C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$烷氧基-$C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$烷氧基-$C_{1-10}$杂环基、$-C_{3-10}$芳基-$C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基-$C_{2-10}$烯基、$-C_{3-10}$芳基-$C_{2-10}$炔基、$-C_{3-10}$芳基-$C_{3-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$芳基-$C_{3-10}$环烷基、$-C_{3-10}$芳基-$C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$杂芳基-$C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂芳基-$C_{2-10}$烯基、$-C_{1-10}$杂芳基-$C_{2-10}$炔基、$-C_{3-10}$杂芳基-$C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基-$C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂芳基-$C_{1-10}$杂环基、$-C_{3-10}$环烷基-$C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$环烷基-$C_{2-10}$烯基、$-C_{3-10}$环烷基-$C_{2-10}$炔基、$-C_{3-10}$环烷基-$C_{3-10}$芳基、$-C_{3-10}$环烷基-$C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基-$C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$杂环基-$C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂环基-$C_{2-10}$烯基、$-C_{1-10}$杂环基-$C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂环基-$C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂环基-$C_{1-10}$杂芳基或$-C_{1-10}$杂环基-$C_{3-10}$环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的$R_{13}$取代基取代。在一些实施方案中，$R_3$'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基或$-C_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的$R_{13}$取代基取代。在一些实施方案中，$R_3$'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基或$-C_{2-10}$炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的$R_{13}$取代基取代。在一些实施方案中，$R_3$'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、--$NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基或$-C_{2-10}$炔基。在一些实施方案中，$R_3$'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或$-C_{1-10}$烷基。

[0205] 在式I-B的一些实施方案中，R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、$-S(O)_{0-2}R^6$、$-C(=O)R^6$、$-C(=O)OR^6$、$-OC(=O)R^6$、$-C(=O)N(R^{34})R^6$或$-N(R^{34})C(=O)R^6$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、$-C(=O)N(R^{34})R^6$或$-N(R^{34})C(=O)R^6$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3'为$-OR^6$或$-NR^6R^{34}$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。

[0206] 在式I-B的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-SO_2NR^{31}R^{32}$、$-NR^{31}C(=O)R^{32}$、$-NR^{31}C(=O)OR^{32}$、$-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$、$-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$、$-C(=S)OR^{31}$、$-C(=O)SR^{31}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}R^{33}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$、$-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$、$-OC(=O)OR^{33}$、$-OC(=O)NR^{31}R^{32}$、$-OC(=O)SR^{31}$、$-SC(=O)SR^{31}$、$-P(O)OR^{31}OR^{32}$、$-SC(=O)NR^{31}R^{32}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基-$C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$烷基-$C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$烷基-$C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$烷基-$C_{1-10}$杂环基、$-C_{2-10}$烯基-$C_{3-10}$芳基、$-C_{2-10}$烯基-$C_{1-10}$杂芳基、$-C_{2-10}$烯基-$C_{3-10}$环烷基、$-C_{2-10}$烯基-$C_{1-10}$杂环基、$-C_{2-10}$炔基-$C_{3-10}$芳基、$-C_{2-10}$炔基-$C_{1-10}$杂芳基、$-C_{2-10}$炔基-$C_{3-10}$环烷基、$-C_{2-10}$炔基-$C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$杂烷

基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0207] 在式I-B的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0208] 在式I-B的一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳

基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。

[0209] 在式I-B的一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢。

[0210] 在式I-B的一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢。

[0211] 在式I-B的一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷

基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0212] 在式I-B的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0213] 在式I-B的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0214] 在式I-B的一些实施方案中，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C=O，W为C，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，X_9为NR_{22}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯

基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5、R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0215] 在式I-B的一些实施方案中，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'、W为C，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，X_9为NR_{21}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-

L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5和R_{71}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0216] 在式I-B的一些实施方案中，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-$S(O)_{0-2}R^{31}$；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0217] 在式I-B的一些实施方案中，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-$N(R^{31})$-或-$C(=O)N(R^{31})$-；或者R_3'为-OR^6或-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基；或者R_3'为-OR^6或-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$或-$S(O)_{0-2}R^{31}$；

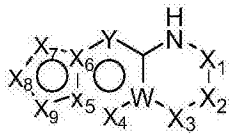
R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；

R^{31}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0218] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式II的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0219] 在式II的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为C=O。在一些实施方案中，X_1为C=S，X_2为CR_1，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为SO_2，X_2为NR_1，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为SO_2，且X_2和X_3为$R_{11}C=CR_3$。

[0220] 在式II的一些实施方案中，W为C，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N或C且X_6为C。在一些实施方案中，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N且X_6为C。在一些实施方案中，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为N。在一些实施方案中，W为N，Y为CR_5，X_4为C=O，X_5为C且X_6

为C。在一些实施方案中，W为N，Y为CR_5，X_4为C＝O，X_5为C且X_6为N。

[0221] 在式II的一些实施方案中，X_7为NH，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为N且X_8为CR_{81}且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为CR_7，X_8为N且X_9为NR_{22}。在一些实施方案中，X_7为CR_7，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为N且X_9为CR_2。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为CR_{81}且X_9为NR_{21}。

[0222] 在式II的一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C＝O，W为N或C，Y为N或CR_5，X_4为N、C＝O或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，W为C，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}。

[0223] 在式II的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0224] 在式II的一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0225] 在式II的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(＝O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(＝O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(＝O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(＝O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方

案中，R_{21}为卤素、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0226] 在式II的一些实施方案中，R_{22}为氢、-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0227] 在式II的一些实施方案中，L为键、-O-、$-N(R^{31})-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-C(=O)-$、$-C(=O)O-$、$-OC(=O)-$、$-C(=O)N(R^{31})-$、$-N(R^{31})C(=O)-$、$-NR^{31}C(=O)O-$、$-NR^{31}C(=O)NR^{32}-$、$-NR^{31}S(O)_{0-2}-$或$-S(O)_{0-2}N(R^{31})-$。在一些实施方案中，L为键、-O-、$-N(R^{31})-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-C(=O)-$、$-C(=O)O-$、$-OC(=O)-$、$-C(=O)N(R^{31})-$或$-N(R^{31})C(=O)-$。在一些实施方案中，L为键、$-N(R^{31})-$、$-C(=O)N(R^{31})-$或$-N(R^{31})C(=O)-$。在一些实施方案中，L为键、$-N(R^{31})-$或$-C(=O)N(R^{31})-$。

[0228] 在式II的一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或-C_{1-10}烷基。

[0229] 在式II的一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或-C_{1-10}烷基。

[0230] 在式II的一些实施方案中，R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、$-S(O)_{0-2}R^6$、$-C(=O)R^6$、$-C(=O)OR^6$、$-OC(=O)R^6$、$-C(=O)N(R^{34})R^6$或$-N(R^{34})C(=O)R^6$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环

状环。在一些实施方案中，R_3' 为-OR^6、-NR^6R^{34}、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3' 为-OR^6或-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。

[0231] 在式II的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0232] 在式II的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0233] 在式II的一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。

[0234] 在式II的一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢。

[0235] 在式II的一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一

个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢。

[0236] 在式II的一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0237] 在式II的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0238] 在式II的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0239] 在式II的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C=O，W为N或C，Y为CR_5，X_4为N、C=O或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为NR_{22}或CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}

杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5、R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8或X_9中的至少一个包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0240] 在式II的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，W为N或C，Y为CR_5，X_4为N、C=O或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，且X_9为NR_{21}或CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、$-N(R^{31})-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-C(=O)-$、$-C(=O)O-$、$-OC(=O)-$、$-C(=O)N(R^{31})-$或$-N(R^{31})C(=O)-$；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、$-C(=O)N(R^{34})R^6$或$-N(R^{34})C(=O)R^6$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5和R_{71}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$或$-S(O)_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8或X_9中的至少一个包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0241] 在式II的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、$-N(R^{31})-$、$-C(=O)N(R^{31})-$或$-N(R^{31})C(=O)-$；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基；或者R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、$-C(=O)N(R^{34})R^6$或$-N(R^{34})C(=O)R^6$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任

选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-$S(O)_{0-2}R^{31}$；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8或X_9中的至少一个包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0242] 在式II的一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，W为C，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-$N(R^{31})$-或-$C(=O)N(R^{31})$-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基；或者R_3'为-OR^6或-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$或-$S(O)_{0-2}R^{31}$；

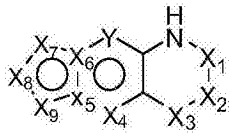
R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；

R^{31}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8或X_9中的至少一个包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0243] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式II'的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0244] 在式II'的一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为C＝O。在一些实施方案中，X_1为C＝S，X_2为CR_1，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为SO_2，X_2为NR_1，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为SO_2，且X_2和X_3为$R_{11}C＝CR_3$。

[0245] 在式II'的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N或C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为N。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为C＝O，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为C＝O，X_5为C且X_6为N。

[0246] 在式II'的一些实施方案中，X_7为NH，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为N且

X_8为CR_{81}且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为CR_7，X_8为N且X_9为NR_{22}。在一些实施方案中，X_7为CR_7，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为N且X_9为CR_2。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为CR_{81}且X_9为NR_{21}。

[0247] 在式II'的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C=O，Y为N或CR_5，X_4为N、C=O或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}。

[0248] 在式II'的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0249] 在式II'的一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0250] 在式II'的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未

取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0251] 在式II'的一些实施方案中，R_{22}为氢、-OH、$-CF_3$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、$-CF_3$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、$-CF_3$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0252] 在式II'的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、$-NR^{31}C(=O)O-$、$-NR^{31}C(=O)NR^{32}-$、$-NR^{31}S(O)_{0-2}-$或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0253] 在式II'的一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或-C_{1-10}烷基。

[0254] 在式II'的一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或-C_{1-10}烷基。

[0255] 在式II'的一些实施方案中，R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3'为$-OR^6$或$-NR^6R^{34}$，其中R^6与R^{34}一

起可以任选地形成杂环状环。

[0256] 在式II'的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基或$-C_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基或$-C_{2-10}$炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基或$-C_{2-10}$炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或$-C_{1-10}$烷基。

[0257] 在式II'的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{3-10}$环烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或$-C_{1-10}$烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0258] 在式II'的一些实施方案中，R_6为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{1-10}$杂芳基或$-C_{1-10}$杂环基$-C_{3-10}$环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{1-10}$烷基或$-C_{1-10}$杂环基$-C_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{1-10}$烷基或$-C_{1-10}$杂环基$-C_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。

[0259] 在式II'的一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{3-10}$环烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素或$-C_{1-10}$烷基。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢。

[0260] 在式II'的一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$或$-S(O)_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$或$-S(O)_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢或$-C_{1-10}$烷基。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢。

[0261] 在式II'的一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、-

C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0262] 在式II'的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0263] 在式II'的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0264] 在式II'的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C=O，Y为CR_5，X_4为N、C=O或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为NR_{22}或CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5、R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8或X_9中的至少一个包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0265] 在式II'的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为N、C=O或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，且X_9为NR_{21}或CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R$_3$、R$_3$'和R$_4$中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF$_3$、-OCF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{2-10}$烯基或-C$_{2-10}$炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{13}$取代基取代；或者R$_3$'为-OR^6、-NR^{6}R^{34}、-C(=O)N(R^{34})R^{6}或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^{6}与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R$_5$和R$_{71}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-OH、-CF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R$_6$为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$环烷基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{1-10}$烷基或-C$_{1-10}$杂环基-C$_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{14}$或R$_{15}$取代基取代；

R$_{72}$为氢、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}$R^{31}；

R$_{10}$和R$_{14}$中的每一个独立地为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基或-C$_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R$_{11}$取代基取代；

R$_{11}$、R$_{12}$、R$_{13}$和R$_{15}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-OH、-CF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C$_{1-10}$烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X$_5$、X$_6$、X$_7$、X$_8$或X$_9$中的至少一个包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0266] 在式II'的一些实施方案中，X$_1$为C=O，X$_2$为NR$_1$，X$_3$为CR$_3$R$_3$'，Y为CR$_5$，X$_4$为CR$_4$，X$_5$为C，X$_6$为C，X$_7$为NR$_{72}$，X$_8$为N，且X$_9$为CR$_{21}$；

R$_1$为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{1-10}$烷基或-C$_{1-10}$杂环基-C$_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{10}$或R$_{11}$取代基取代；

R$_{21}$为卤素、-OH、-CF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-L-C$_{1-10}$烷基、-L-C$_{3-10}$芳基、-L-C$_{1-10}$杂芳基、-L-C$_{3-10}$环烷基或-L-C$_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{12}$取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R$_3$、R$_3$'和R$_4$中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF$_3$、-OCF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、--NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{2-10}$烯基或-C$_{2-10}$炔基；或者R$_3$'为-OR^6、-NR^{6}R^{34}、-C(=O)N(R^{34})R^{6}或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^{6}与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R$_5$独立地为氢、卤素或-C$_{1-10}$烷基；

R$_6$为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{1-10}$烷基或-C$_{1-10}$杂环基-C$_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{14}$或R$_{15}$取代基取代；

R$_{72}$为氢或-C$_{1-10}$烷基；

R$_{10}$和R$_{14}$中的每一个独立地为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基或-C$_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R$_{11}$取代基取代；

R$_{11}$和R$_{12}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-OH、-CF$_3$、-OR^3、-NR^{31}R^{32}、-NO$_2$、-CN或-S(O)$_{0-2}$R^{31}；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8或X_9中的至少一个包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0267] 在式II'的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基；或者R_3'为-OR^6或-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

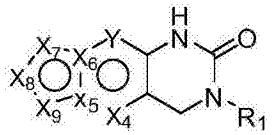
R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；

R^{31}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8或X_9中的至少一个包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0268] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式II-A的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0269] 在式II-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N且X_6为C。在一些实施方案中，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为N。

[0270] 在式II-A的一些实施方案中，X_7为NH，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为N且X_8为CR_{81}且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为N且X_9为NR_{22}。在一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为CR_8且X_9为NR_{21}。

[0271] 在式II-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{71}或CR_7，X_8为N或CR_{81}，且X_9为NR_2或CR_{21}。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}。

[0272] 在式II-A的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷

基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0273] 在式II-A的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-$NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-$NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0274] 在式II-A的一些实施方案中，R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、-CF_3、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、-CF_3、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0275] 在式II-A的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-$S(O)_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-$NR^{31}C(=O)O$-、-$NR^{31}C(=O)NR^{32}$-、-$NR^{31}S(O)_{0-2}$-或-$S(O)_{0-2}N(R^{31})$-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-$S(O)_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0276] 在式II-A的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)

R^{31}、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基或$-C_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基或$-C_{2-10}$炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基或$-C_{2-10}$炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或$-C_{1-10}$烷基。

[0277] 在式II-A的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{3-10}$环烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或$-C_{1-10}$烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0278] 在式II-A的一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{3-10}$环烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素或$-C_{1-10}$烷基。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢。

[0279] 在式II-A的一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$或$-S(O)_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$或$-S(O)_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢或$-C_{1-10}$烷基。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢。

[0280] 在式II-A的一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基或$-C_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基或$-C_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0281] 在式II-A的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{3-10}$环烷基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{3}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-NO_2$、-CN或$-S(O)_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、-OH或$-CF_3$。

[0282] 在式II-A的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$

烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0283] 在式II-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为NR_{22}或CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5、R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8和X_9中的至少一个为选自N、O或S的杂原子。

[0284] 在式II-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为NR_{22}或CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基或C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5、R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、C_{1-10}烷基、C_{3-10}芳基、C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_{72}为氢、C_{1-10}烷基、C_{3-10}芳基、C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8和X_9中的至少一个为选自N、O或S的杂原子。

[0285] 在式II-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基；

R_5、R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基；

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-$S(O)_{0-2}R^{31}$，

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8和X_9中的至少一个为选自N、O或S的杂原子。

[0286] 在式II-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-$N(R^{31})$-或-C(=O)$N(R^{31})$-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基；

R_5、R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基；

R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8和X_9中的至少一个为选自N、O或S的杂原子。

[0287] 在式II-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为-L-C_{3-10}芳基或-L-C_{1-10}杂芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键或-$N(R^{31})$-；

R_4为氢；

R_5、R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基；

R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3或-OR^{31}；

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8和X_9中的至少一个为选自N、O或S的杂原子。

[0288] 在式II-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的

R_{11}取代基取代；

R_{21}为选自2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基的吡啶基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键；

R_4为氢；

R_5、R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢；

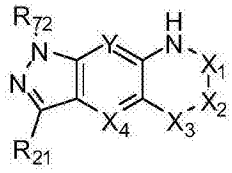
R_{72}为氢；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为卤素、-C_{1-10}烷基、-CF_3或-OR^{31}；

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8和X_9中的至少一个为选自N、O或S的杂原子。

[0289] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式II-B的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0290] 在式II-B的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为C=O。在一些实施方案中，X_1为C=S，X_2为CR_1，且X_3为CR_3。在一些实施方案中，X_1为SO_2，X_2为NR_1，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为SO_2，且X_2和X_3为$R_1C=CR_3$。

[0291] 在式II-B的一些实施方案中，X_1为C=O或SO_2，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CH或C=O，Y为CR_5，且X_4为N或CR_4。在一些实施方案中，X_1为C=O或SO_2，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CH，Y为CR_5且X_4为N或CR_4。在一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，X_3为CH，Y为CR_5且X_4为CR_4。

[0292] 在式II-B的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0293] 在式II-B的一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多

个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0294] 在式II-B的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0295] 在式II-B的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0296] 在式II-B的一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0297] 在式II-B的一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-

C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0298] 在式II-B的一些实施方案中，R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3'为-OR^6或-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。

[0299] 在式II-B的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0300] 在式II-B的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0301] 在式II-B的一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。

[0302] 在式II-B的一些实施方案中，R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}为氢。

[0303] 在式II-B的一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独

立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0304] 在式II-B的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0305] 在式II-B的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0306] 在式II-B的一些实施方案中，X_1为C=O或SO_2，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C=O，Y为CR_5且X_4为N或CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0307] 在式II-B的一些实施方案中，X_1为C=O或SO_2，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5且X_4为N或CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0308] 在式II-B的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5且X_4为CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；且

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0309] 在式II-B的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基；或者R_3'为-OR^6或-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任

选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；且

R^{31}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0310] 在式II-B的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为-L-C_{3-10}芳基或-L-C_{1-10}杂芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键或-$N(R^{31})$-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基；

R_5为氢；

R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3或-OR^{31}；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0311] 在式II-B的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{21}为选自2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基的吡啶基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基；

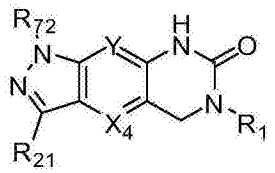
R_5为氢；

R_{72}为氢；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为卤素、-C_{1-10}烷基、-CF_3或-OR^{31}；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0312] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式II-C的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0313] 在式II-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4。在式II-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4。在式II-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4。

[0314] 在式II-C的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环

基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0315] 在式II-C的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-$NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-$NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0316] 在式II-C的一些实施方案中，L为键、-O-、-$N(R^{31})$-、-$S(O)_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)$N(R^{31})$-、-$N(R^{31})C(=O)$-、-$NR^{31}C(=O)O$-、-$NR^{31}C(=O)NR^{32}$-、-$NR^{31}S(O)_{0-2}$-或-$S(O)_{0-2}N(R^{31})$-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-$N(R^{31})$-、-$S(O)_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)$N(R^{31})$-或-$N(R^{31})C(=O)$-。在一些实施方案中，L为键、-$N(R^{31})$-、-C(=O)$N(R^{31})$-或-$N(R^{31})C(=O)$-。在一些实施方案中，L为键、-$N(R^{31})$-或-C(=O)$N(R^{31})$-。

[0317] 在式II-C的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0318] 在式II-C的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$或-$NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$或-$NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0319] 在式II-C的一些实施方案中，R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢。

[0320] 在式II-C的一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0321] 在式II-C的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0322] 在式II-C的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0323] 在式II-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0324] 在式II-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0325] 在式II-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-

L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基；

R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基；

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0326] 在式II-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基；

R_5为氢；

R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0327] 在式II-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为-L-C_{3-10}芳基或-L-C_{1-10}杂芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键或-N(R^{31})-；

R_4为氢；

R_5为氢；R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3或-OR^{31}；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0328] 在式II-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的

R_{11}取代基取代；

R_{21}为选自2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基的吡啶基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键；

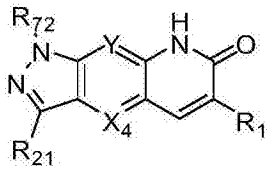
R_4为氢；

R_5为氢；R_{72}为氢；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为卤素、-C_{1-10}烷基、-CF_3或-OR^{31}；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0329] 本发明进一步提供如上定义的化合物，其中该化合物是式II-D的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0330] 在式II-D的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4。在式II-D的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4。在式II-D的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4。

[0331] 在式II-D的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0332] 在式II-D的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0333] 在式II-D的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0334] 在式II-D的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0335] 在式II-D的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0336] 在式II-D的一些实施方案中，R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢。

[0337] 在式II-D的一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0338] 在式II-D的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0339] 在式II-D的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷

基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0340] 在式II-D的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0341] 在式II-D的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R31)-、-S(O)0-2-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R31)-或-N(R31)C(=O)-；

R4为氢、卤素、-OH、-CF3、-OCF3、-OR31、-NR31R32、-C(O)R31、-CO2R31、-C(=O)NR31、-NO2、-CN、-S(O)0-2R31、-C1-10烷基、-C2-10烯基或-C2-10炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R13取代基取代；

R5为氢、卤素、-C1-10烷基、-OH、-CF3、-OR31、-NR31R32、-C(O)R31、-CO2R31、-C(=O)NR31、-NO2、-CN、-S(O)0-2R31或-NR31C(=O)R32；

R72为氢、-C1-10烷基、-C3-10芳基、-C3-10环烷基、-C(O)R31、-CO2R31、-C(=O)NR31、-S(O)0-2R31；

R10为-C1-10烷基、-C3-10芳基、-C1-10杂芳基、-C3-10环烷基或-C1-10杂环基，其任选地被一个或多个独立的R11取代基取代；

R11、R12和R13中的每一个独立地为氢、卤素、-C1-10烷基、-OH、-CF3、-OR31、-NR31R32、-C(O)R31、-CO2R31、-C(=O)NR31、-NO2、-CN、-S(O)0-2R31或-NR31C(=O)R32；且

R31和R32中的每一个独立地为氢或-C1-10烷基，或者其中R31与R32一起形成杂环状环。

[0342] 在式II-D的一些实施方案中，Y为CR5，X4为CR4；

R1为C1-10烷基、-C1-10杂环基、-C1-10烷基-C3-10芳基、-C1-10烷基-C1-10杂芳基、-C1-10烷基-C3-10环烷基、-C1-10烷基-C1-10杂环基、-C1-10杂环基-C1-10烷基或-C1-10杂环基-C3-10芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R10或R11取代基取代；

R21为卤素、-OH、-CF3、-OCF3、-OR31、-NR31R32、-C(O)R31、-CO2R31、-C(=O)NR31、-NO2、-CN、-S(O)0-2R31、-NR31C(=O)R32、-L-C1-10烷基、-L-C3-10芳基、-L-C1-10杂芳基、-L-C3-10环烷基或-L-C1-10杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R12取代基取代；

L为键、-O-、-N(R31)-、-S(O)0-2-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R31)-或-N(R31)C(=O)-；

R4为氢、卤素、-OH、-CF3、-OCF3、-OR31、-NR31R32、-C(O)R31、-CO2R31、-C(=O)NR31、-NO2、-CN、-S(O)0-2R31、-C1-10烷基、-C2-10烯基或-C2-10炔基；

R5为氢、卤素或-C1-10烷基；

R72为氢或-C1-10烷基；

每个R10独立地为-C1-10烷基、-C3-10芳基、-C1-10杂芳基、-C3-10环烷基或-C1-10杂环基，其任选地被一个或多个独立的R11取代基取代；

R11和R12中的每一个独立地为氢、卤素、-C1-10烷基、-OH、-CF3、-OR31、-NR31R32、-C(O)R31、-CO2R31、-C(=O)NR31、-NO2、-CN、-S(O)0-2R31或-NR31C(=O)R32；且

R31和R32中的每一个独立地为氢或-C1-10烷基。

[0343] 在式II-D的一些实施方案中，Y为CR5，X4为CR4；

R1为-C1-10烷基、-C1-10杂环基、-C1-10烷基-C3-10芳基、-C1-10杂环基-C1-10烷基或-C1-10杂环基-C3-10芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R10或R11取代基取代；

R21为卤素、-CN、-L-C1-10烷基、-L-C3-10芳基、-L-C1-10杂芳基、-L-C3-10环烷基或-L-C1-10杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R12取代基取代；

L为键、-N(R31)-或-C(=O)N(R31)-；

R4为氢、卤素、-OH、-CF3或-C1-10烷基；

R_5为氢；

R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0344] 在式II-D的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为-L-C_{3-10}芳基或-L-C_{1-10}杂芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键或-N(R^{31})-；

R_4为氢；

R_5为氢；R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3或-OR^{31}；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0345] 在式II-D的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{21}为选自2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基的吡啶基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键；

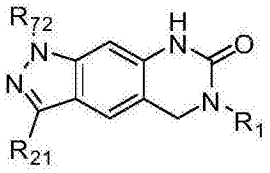
R_4为氢；

R_5为氢；R_{72}为氢；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为卤素、-C_{1-10}烷基、-CF_3或-OR^{31}；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0346] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式II-E的化合物：



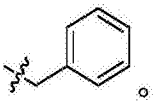
或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

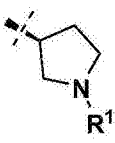
[0347] 在式II-E的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的

R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0348] 在式II-E的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

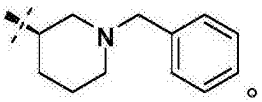
[0349] 在式II-E的一些实施方案中，R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基；其中R_{21}的C_{1-10}杂芳基包含一个或多个氮原子；每个R_{12}取代基，当存在时，独立地选自-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}；其中每个R_{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基；L为键；且R_1为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0350] 在式II-E的一些实施方案中，R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基；其中R_{21}的C_{1-10}杂芳基包含一个或多个氮原子；每个R_{12}取代基，当存在时，独立地选自-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}；其中每个R_{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基；L为键；且R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的  。

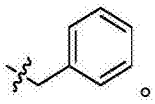
[0351] 在式II-E的一些实施方案中，R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基；其中R_{21}的C_{1-10}杂芳基包含一个或多个氮原子；每个R_{12}取代基，当存在时，独立地选自-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}；其中每个R_{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基；L为键；且R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的 

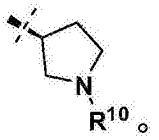
。

[0352] 在式II-E的一些实施方案中，R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取

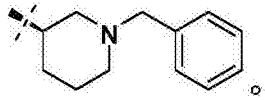
代的-L-C_{1-10}杂芳基;其中R_{21}的C_{1-10}杂芳基包含一个或多个氮原子;每个R_{12}取代基,当存在时,独立地选自-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31};其中每个R_{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基;L为键;且R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的  。

[0353] 在式II-E的一些实施方案中,R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基;R_{21}的C_{1-10}杂芳基选自吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基;每个R_{12}取代基,当存在时,独立地选自-Me、-Et、-i-Pr、-n-Pr、OH、-OMe、-OEt、-OPr;L为键;且R_1为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基,其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0354] 在式II-E的一些实施方案中,R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基;R_{21}的C_{1-10}杂芳基选自吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基;每个R_{12}取代基,当存在时,独立地选自-Me、-Et、-i-Pr、-n-Pr、OH、-OMe、-OEt、-OPr;L为键;且R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的  。

[0355] 在式II-E的一些实施方案中,R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基;R_{21}的C_{1-10}杂芳基选自吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基;每个R_{12}取代基,当存在时,独立地选自-Me、-Et、-i-Pr、-n-Pr、OH、-OMe、-OEt、-OPr;L为键;且R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的  。

[0356] 在式II-E的一些实施方案中,R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基;R_{21}的C_{1-10}杂芳基选自吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基;每个R_{12}取代基,当存在时,独立地选自-Me、-Et、-i-Pr、-n-Pr、OH、-OMe、-OEt、-OPr;L为键;且R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的

 。

[0357] 在式II-E的一些实施方案中,L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中,L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中,L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中,L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0358] 在式II-E的一些实施方案中,R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中,R_{72}独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中,R_{72}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中,R_{72}独立地为氢。

[0359] 在式II-E的一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0360] 在式II-E的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0361] 在式II-E的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0362] 在式II-E的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与

R^{32}一起形成杂环状环。

[0363] 在式II-E的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0364] 在式II-E的一些实施方案中，

R_1为C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0365] 在式II-E的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；

R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}或-CN；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0366] 在式II-E的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为-L-C_{3-10}芳基或-L-C_{1-10}杂芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键或-$N(R^{31})$-；

R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3或-OR^{31}；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0367] 在式II-E的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{21}为选自2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基的吡啶基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

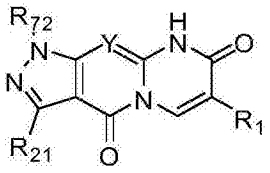
L为键；

R_{72}为氢；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为卤素、-C_{1-10}烷基、-CF_3或-OR^{31}；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0368] 本发明进一步提供如上定义的化合物，其中该化合物是式II-F的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0369] 在式II-F的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4。在式II-F的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4。在式II-F的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4。

[0370] 在式II-F的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-

C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0371] 在式II-F的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0372] 在式II-F的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0373] 在式II-F的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0374] 在式II-F的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0375] 在式II-F的一些实施方案中，R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}

或-S(O)$_{0-2}$R^{31}。在一些实施方案中，R$_{72}$独立地为氢或-C$_{1-10}$烷基。在一些实施方案中，R$_{72}$独立地为氢。

[0376] 在式II-F的一些实施方案中，每个R$_{10}$独立地为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{2-10}$烯基、-C$_{2-10}$炔基、-C$_{1-10}$杂烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-C$_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R$_{11}$取代基取代。在一些实施方案中，每个R$_{10}$独立地为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基或-C$_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R$_{11}$取代基取代。在一些实施方案中，每个R$_{10}$独立地为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基或-C$_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R$_{11}$取代基取代。

[0377] 在式II-F的一些实施方案中，R$_{11}$、R$_{12}$和R$_{13}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-OH、-CF$_3$、-OCF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R$_{11}$、R$_{12}$和R$_{13}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-OH、-CF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R$_{11}$、R$_{12}$和R$_{13}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-OH、-CF$_3$、-OR^3、-NR^{31}R^{32}、-NO$_2$、-CN或-S(O)$_{0-2}$R^{31}。在一些实施方案中，R$_{11}$、R$_{12}$和R$_{13}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-OH或-CF$_3$。

[0378] 在式II-F的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{2-10}$烯基、-C$_{2-10}$炔基、-C$_{1-10}$杂烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-C$_{1-10}$杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基或-C$_{3-10}$环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C$_{1-10}$烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C$_{1-10}$烷基。

[0379] 在式II-F的一些实施方案中，Y为CR$_5$，X$_4$为N或CR$_4$；

R$_1$为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$环烷基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{3-10}$环烷基-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$环烷基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{3-10}$环烷基-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{1-10}$烷基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{1-10}$杂芳基或-C$_{1-10}$杂环基-C$_{3-10}$环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{10}$或R$_{11}$取代基取代；

R$_{21}$为氢、卤素、-OH、-CF$_3$、-OCF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C$_{1-10}$烷基、-L-C$_{2-10}$烯基、-L-C$_{2-10}$炔基、-L-C$_{1-10}$杂烷基、-L-C$_{3-10}$芳基、-L-C$_{1-10}$杂芳基、-L-C$_{3-10}$环烷基或-L-C$_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{12}$取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R$_4$为氢、卤素、-OH、-CF$_3$、-OCF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{2-10}$烯基、-C$_{2-10}$炔基、-C$_{1-10}$杂烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基或-C$_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{13}$取代基取代；

R$_5$为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-C$_{1-10}$杂环基、-OH、-CF$_3$、-OCF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0380] 在式II-F的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0381] 在式II-F的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基或$-C_{2-10}$炔基；

R_5为氢、卤素或$-C_{1-10}$烷基；

R_{72}为氢或$-C_{1-10}$烷基；

每个R_{10}独立地为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基或$-C_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或$-C_{1-10}$烷基。

[0382] 在式II-F的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{1-10}$烷基或$-C_{1-10}$杂环基$-C_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、$-L-C_{1-10}$烷基、$-L-C_{3-10}$芳基、$-L-C_{1-10}$杂芳基、$-L-C_{3-10}$环烷基或$-L-C_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、$-N(R^{31})-$或$-C(=O)N(R^{31})-$；

R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或$-C_{1-10}$烷基；

R_5为氢；

R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基或$-C_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、-OH或$-CF_3$；且

每个R^{31}独立地为氢或$-C_{1-10}$烷基。

[0383] 在式II-F的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$芳基或$-C_{1-10}$杂环基$-C_{1-10}$烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为$-L-C_{3-10}$芳基或$-L-C_{1-10}$杂芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键或$-N(R^{31})-$；

R_4为氢；

R_5为氢；R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基或$-C_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为卤素、$-C_{1-10}$烷基、-OH、$-CF_3$或$-OR^{31}$；且

每个R^{31}独立地为氢或$-C_{1-10}$烷基。

[0384] 在式II-F的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为$-C_{1-10}$烷基或$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{21}为选自2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基的吡啶基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键；

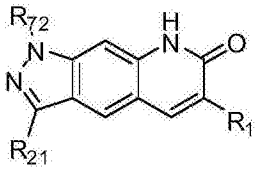
R_4为氢；

R_5为氢；R_{72}为氢；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为卤素、-C_{1-10}烷基、-CF_3或-OR^{31}；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0385] 本发明进一步提供如上定义的化合物，其中该化合物是式II-G的化合物：



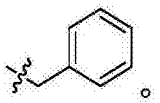
或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

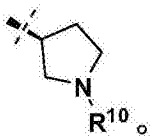
[0386] 在式II-G的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

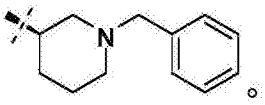
[0387] 在式II-G的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0388] 在式II-G的一些实施方案中，R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基；其中R_{21}的C_{1-10}杂芳基包含一个或多个氮原子；每个R_{12}取代基，当存在时，独立地选自-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}；其中每个R_{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基；L为键；且R_1为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环

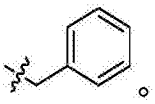
基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

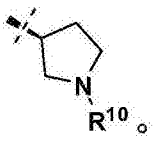
[0389] 在式II-G的一些实施方案中，R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基；其中R_{21}的C_{1-10}杂芳基包含一个或多个氮原子；每个R_{12}取代基，当存在时，独立地选自-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}；其中每个R_{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基；L为键；且R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的  。

[0390] 在式II-G的一些实施方案中，R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基；其中R_{21}的C_{1-10}杂芳基包含一个或多个氮原子；每个R_{12}取代基，当存在时，独立地选自-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}；其中每个R_{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基；L为键；且R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的  。

[0391] 在式II-G的一些实施方案中，R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基；其中R_{21}的C_{1-10}杂芳基包含一个或多个氮原子；每个R_{12}取代基，当存在时，独立地选自-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}；其中每个R_{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基；L为键；且R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的  。

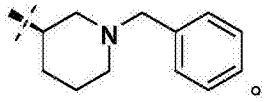
[0392] 在式II-G的一些实施方案中，R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基；R_{21}的C_{1-10}杂芳基选自吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基；每个R_{12}取代基，当存在时，独立地选自-Me、-Et、-i-Pr、-n-Pr、OH、-OMe、-OEt、-OPr；L为键；且R_1为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0393] 在式II-G的一些实施方案中，R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基；R_{21}的C_{1-10}杂芳基选自吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基；每个R_{12}取代基，当存在时，独立地选自-Me、-Et、-i-Pr、-n-Pr、OH、-OMe、-OEt、-OPr；L为键；且R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的  。

[0394] 在式II-G的一些实施方案中，R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基；R_{21}的C_{1-10}杂芳基选自吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基；每个R_{12}取代基，当存在时，独立地选自-Me、-Et、-i-Pr、-n-Pr、OH、-OMe、-OEt、-OPr；L为键；且R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的  。

[0395] 在式II-G的一些实施方案中，R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取

代的-L-C_{1-10}杂芳基；R_{21}的C_{1-10}杂芳基选自吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基；每个R_{12}取代基，当存在时，独立地选自-Me、-Et、-i-Pr、-n-Pr、OH、-OMe、-OEt、-OPr；L为键；且R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的



。

[0396] 在式II-G的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0397] 在式II-G的一些实施方案中，R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢。

[0398] 在式II-G的一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0399] 在式II-G的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0400] 在式II-G的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0401] 在式II-G的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环

基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0402] 在式II-G的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0403] 在式II-G的一些实施方案中，

R_1为C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-

L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0404] 在式II-G的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；

R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0405] 在式II-G的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为-L-C_{3-10}芳基或-L-C_{1-10}杂芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键或-N(R^{31})-；

R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3或-OR^{31}；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0406] 在式II-G的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

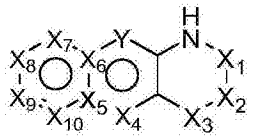
R_{21}为选自2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基的吡啶基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为卤素、-C_{1-10}烷基、-CF_3或-OR^{31}；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0407] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式III的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0408] 在式III的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为C=O。在一些实施方案中，X_1为C=S，X_2为CR_1R_1'，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为SO_2，X_2为NR_{12}，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为SO_2，且X_2和X_3为$R_1C=CR_3$。

[0409] 在式III的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为N。

[0410] 在式III的一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N。在一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为CR_{91}。在一些实施方案中，X_7为NR_{72}，X_8为CR_{81}，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N。在一些实施方案中，X_7为NR_{72}，X_8为CR_{81}，X_9为CR_{21}，且X_{10}为CR_{91}。在一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为CR_{81}，X_9为NR_{22}，且X_{10}为N。在一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为CR_{81}，X_9为NR_{22}，且X_{10}为CR_{91}。

[0411] 在式III的一些实施方案中，X_1为C=O或SO_2，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C=O，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_7或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，X_9为NR_{22}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}。在一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，X_9为NR_{22}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}。在一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}。

[0412] 在式III的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0413] 在式III的一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环

基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0414] 在式III的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0415] 在式III的一些实施方案中，R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0416] 在式III的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0417] 在式III的一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-

$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0418] 在式III的一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0419] 在式III的一些实施方案中，R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3'为-OR^6或-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。

[0420] 在式III的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0421] 在式III的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0422] 在式III的一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}

取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。

[0423] 在式III的一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢。

[0424] 在式III的一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢。

[0425] 在式III的一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0426] 在式III的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0427] 在式III的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0428] 在式III的一些实施方案中，X_1为C=O或SO_2，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C=O，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，X_9为NR_{22}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-

C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5、R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}或-C(=O)SR^{31}；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0429] 在式III的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为N

或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，X_9为NR_{22}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5、R_{71}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}或-C(=O)SR^{31}；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0430] 在式III的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_{12}，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}

取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基或-OH；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$，

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0431] 在式III的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_{12}，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基；或者R_3'为-OR^6或-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢；

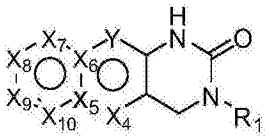
R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；

R^{31}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0432] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式III-A的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0433] 在式III-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N或C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为N。

[0434] 在式III-A的一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N。在一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为CR_{91}。在一些实施方案中，X_7为NR_{72}，X_8为CR_{81}，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N。在一些实施方案中，X_7为NR_{72}，X_8为CR_{81}，X_9为CR_{21}，且X_{10}为CR_{91}。在一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为CR_{81}，X_9为NR_{22}，且X_{10}为N。在一些实施方案中，X_7为CR_{71}，X_8为CR_{81}，X_9为NR_{22}，且X_{10}为CR_{91}。

[0435] 在式III-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，X_9为NR_{21}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，X_9为NR_{22}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}。

[0436] 在式III-A的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0437] 在式III-A的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、氢、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代

的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0438] 在式III-A的一些实施方案中，R_{22}为氢、-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0439] 在式III-A的一些实施方案中，L为键、-O-、$-N(R^{31})-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-C(=O)-$、$-C(=O)O-$、$-OC(=O)-$、$-C(=O)N(R^{31})-$、$-N(R^{31})C(=O)-$、$-NR^{31}C(=O)O-$、$-NR^{31}C(=O)NR^{32}-$、$-NR^{31}S(O)_{0-2}-$或$-S(O)_{0-2}N(R^{31})-$。在一些实施方案中，L为键、-O-、$-N(R^{31})-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-C(=O)-$、$-C(=O)O-$、$-OC(=O)-$、$-C(=O)N(R^{31})-$或$-N(R^{31})C(=O)-$。在一些实施方案中，L为键、$-N(R^{31})-$、$-C(=O)N(R^{31})-$或$-N(R^{31})C(=O)-$。在一些实施方案中，L为键、$-N(R^{31})-$或$-C(=O)N(R^{31})-$。

[0440] 在式III-A的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或-C_{1-10}烷基。

[0441] 在式III-A的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0442] 在式III-A的一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢。

[0443] 在式III-A的一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-

C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢。

[0444] 在式III-A的一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0445] 在式III-A的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0446] 在式III-A的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0447] 在式III-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，X_9为NR_{22}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N

$(R^{31})C(=O)-$、$-NR^{31}C(=O)O-$、$-NR^{31}C(=O)NR^{32}-$、$-NR^{31}S(O)_{0-2}-$或$-S(O)_{0-2}N(R^{31})-$；

R_3和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基或$-C_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5、R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；

R_{72}为氢、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$杂环基、-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$或$-S(O)_{0-2}R^{31}$；

R_{10}为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、$-C_{1-10}$杂烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基或$-C_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{3-10}$环烷基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基或$-C_{3-10}$环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8、X_9和X_{10}中的至少一个为选自N、O或S的杂原子。

[0448] 在式III-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，X_9为NR_{22}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基-C_{3-10}芳基、$-C_{1-10}$烷基-C_{1-10}杂芳基、$-C_{1-10}$烷基-C_{3-10}环烷基、$-C_{1-10}$烷基-C_{1-10}杂环基、$-C_{1-10}$杂环基-C_{1-10}烷基或$-C_{1-10}$杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-NR^{31}C(=O)R^{32}$、$-L-C_{1-10}$烷基、$-L-C_{3-10}$芳基、$-L-C_{1-10}$杂芳基、$-L-C_{3-10}$环烷基或$-L-C_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-L-C_{1-10}$烷基、$-L-C_{3-10}$芳基、$-L-C_{1-10}$杂芳基、$-L-C_{3-10}$环烷基或$-L-C_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、$-N(R^{31})-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-C(=O)-$、$-C(=O)O-$、$-OC(=O)-$、$-C(=O)N(R^{31})-$、$-N(R^{31})C(=O)-$；

R_3和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基或$-C_{2-10}$炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5、R_{71}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；

R_{72}为氢、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C(=S)OR^{31}$或$-C(=O)SR^{31}$；

每个R_{10}独立地为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基或$-C_{1-10}$杂环基，其

任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8、X_9和X_{10}中的至少一个为选自N、O或S的杂原子。

[0449] 在式III-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、--L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_3和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基；

R_5和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基、

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$、

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8、X_9和X_{10}中的至少一个为选自N、O或S的杂原子。

[0450] 在式III-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；

R_3和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基；

R_5为氢；

R_{72}为氢；

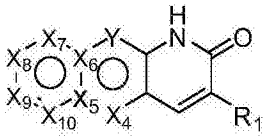
每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基;且

其中X_5、X_6、X_7、X_8、X_9和X_{10}中的至少一个为选自N、O或S的杂原子。

[0451] 本发明还提供如上定义的化合物,其中该化合物是式III-B的化合物:



或其药学上可接受的盐或前药,并且其中所述取代基如上所述定义。

[0452] 在式III-B的一些实施方案中,Y为CR_5,X_4为N或CR_4,X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中,Y为CR_5,X_4为CR_4,X_5为N或C且X_6为C。在一些实施方案中,Y为CR_5,X_4为CR_4,X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中,Y为CR_5,X_4为CR_4,X_5为N且X_6为C。在一些实施方案中,Y为CR_5,X_4为CR_4,X_5为C且X_6为N。

[0453] 在式III-B的一些实施方案中,X_7为CR_{71},X_8为N,X_9为CR_{21},且X_{10}为N。在一些实施方案中,X_7为CR_{71},X_8为N,X_9为CR_{21},且X_{10}为CR_{91}。在一些实施方案中,X_7为NR_{72},X_8为CR_{81},X_9为CR_{21},且X_{10}为N。在一些实施方案中,X_7为NR_{72},X_8为CR_{81},X_9为CR_{21},且X_{10}为CR_{91}。在一些实施方案中,X_7为CR_{71},X_8为CR_{81},X_9为NR_{22},且X_{10}为N。在一些实施方案中,X_7为CR_{71},X_8为CR_{81},X_9为NR_{22},且X_{10}为CR_{91}。

[0454] 在式III-B的一些实施方案中,Y为CR_5,X_4为N或CR_4,X_5为N或C,X_6为C,X_7为N或NR_{72}或CR_{71},X_8为N或CR_{81},X_9为NR_{21}或CR_{21},且X_{10}为N或CR_{91}。在一些实施方案中,Y为CR_5,X_4为N或CR_4,X_5为N或C,X_6为C,X_7为NR_{72}或CR_{71},X_8为N,X_9为NR_{22}或CR_{21},且X_{10}为N或CR_{91}。在一些实施方案中,Y为CR_5,X_4为CR_4,X_5为C,X_6为C,X_7为NR_{72},X_8为N,X_9为CR_{21},且X_{10}为N或CR_{91}。

[0455] 在式III-B的一些实施方案中,R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基,其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中,R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基,其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中,R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基,其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0456] 在式III-B的一些实施方案中,R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-$NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基,其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中,R_{21}为卤素、氢、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-$NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基,其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中,R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-L-

C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0457] 在式III-B的一些实施方案中，R_{22}为氢、-OH、$-CF_3$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、$-CF_3$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、$-CF_3$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0458] 在式III-B的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、$-NR^{31}C(=O)O-$、$-NR^{31}C(=O)NR^{32}$-、$-NR^{31}S(O)_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0459] 在式III-B的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或-C_{1-10}烷基。

[0460] 在式III-B的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0461] 在式III-B的一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一

些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢。

[0462] 在式III-B的一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢。

[0463] 在式III-B的一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0464] 在式III-B的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0465] 在式III-B的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0466] 在式III-B的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，X_9为NR_{22}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}

烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_3和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5、R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8、X_9和X_{10}中的至少一个为选自N、O或S的杂原子。

[0467] 在式III-B的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，X_9为NR_{22}或CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-；

R_3和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5、R_{71}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}或-C(=O)SR^{31}；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8、X_9和X_{10}中的至少一个为选自N、O或S的杂原子。

[0468] 在式III-B的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、--L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_3和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基；

R_5和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基，

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$、

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8、X_9和X_{10}中的至少一个为选自N、O或S的杂原子。

[0469] 在式III-B的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，X_9为CR_{21}，且X_{10}为N；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；

R_3和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基；

R_5为氢；

R_{72}为氢；

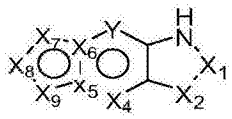
每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8、X_9和X_{10}中的至少一个为选自N、O或S的杂原子。

[0470] 本发明还提供式IV-A的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0471] 在式IV-A的一些实施方案中，X_1为C＝O且X_2为NR_1或CR_1R_1'。在一些实施方案中，X_1为C＝O且X_2为NR_1或CR_1R_1'。在一些实施方案中，X_1为C＝S且X_2为CR_1。在一些实施方案中，X_1为SO_2且X_2为NR_1。

[0472] 在式IV-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N或C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为N。

[0473] 在式IV-A的一些实施方案中，X_7为NH，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为N且X_8为CR_{81}且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为CR_7，X_8为N且X_9为NR_{22}。在一些实施方案中，X_7为CR_7，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为N且X_9为CR_2。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为CR_{81}且X_9为NR_{21}。

[0474] 在式IV-A的一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，Y为N或CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，X_1为C＝O，X_2为NR_1，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}。

[0475] 在式IV-A的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0476] 在式IV-A的一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷

基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0477] 在式IV-A的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0478] 在式IV-A的一些实施方案中，R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0479] 在式IV-A的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0480] 在式IV-A的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂

烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0481] 在式IV-A的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0482] 在式IV-A的一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。

[0483] 在式IV-A的一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢。

[0484] 在式IV-A的一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢

[0485] 在式IV-A的一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独

立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0486] 在式IV-A的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0487] 在式IV-A的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0488] 在式IV-A的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为NR_{22}或CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基

取代；

R_5、R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0489] 在式IV-A的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1或CR_1R_1'，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，且X_9为NR_{21}或CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_4独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5和R_{71}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-

OR^{31}、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；

R_6为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$环烷基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{1-10}$烷基或$-C_{1-10}$杂环基$-C_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{3-10}$环烷基、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$或$-S(O)_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基、$-C_{3-10}$环烷基或$-C_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或$-C_{1-10}$烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0490] 在式IV-A的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}；

R_1为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{1-10}$烷基或$-C_{1-10}$杂环基$-C_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-L-C_{1-10}$烷基、$-L-C_{3-10}$芳基、$-L-C_{1-10}$杂芳基、$-L-C_{3-10}$环烷基或$-L-C_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、$-N(R^{31})-$、$-C(=O)N(R^{31})-$或$-N(R^{31})C(=O)-$；

R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{2-10}$烯基或$-C_{2-10}$炔基；

R_5独立地为氢、卤素或$-C_{1-10}$烷基；

R_6为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{1-10}$烷基或$-C_{1-10}$杂环基$-C_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢或$-C_{1-10}$烷基；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂芳基或$-C_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、$-C_{1-10}$烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^3$、$-NR^{31}R^{32}$、$-NO_2$、-CN或$-S(O)_{0-2}R^{31}$；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或$-C_{1-10}$烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0491] 在式IV-A的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}；

R_1为$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$杂环基、$-C_{1-10}$烷基$-C_{3-10}$芳基、$-C_{1-10}$杂环基$-C_{1-10}$烷基或$-C_{1-10}$杂环基$-C_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、$-L-C_{1-10}$烷基、$-L-C_{3-10}$芳基、$-L-C_{1-10}$杂芳基、$-L-C_{3-10}$环烷基或$-L-C_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、$-N(R^{31})-$或$-C(=O)N(R^{31})-$；

R_4为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或$-C_{1-10}$烷基；

R_5为氢；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

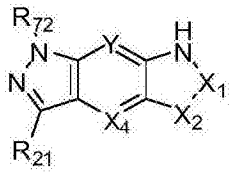
R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0492] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式IV-B的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0493] 在式IV-B的一些实施方案中，X_1为C=O且X_2为NR_1或CR_1R_1'。在一些实施方案中，X_1为C=O且X_2为NR_1或CR_1R_1'。在一些实施方案中，X_1为C=S且X_2为CR_1。在一些实施方案中，X_1为SO_2且X_2为NR_1。

[0494] 在式IV-B的一些实施方案中，X_1为C=O或SO_2，X_2为NR_1或CR_1R_1'，Y为CR_5，且X_4为N或CR_4。在一些实施方案中，X_1为C=O或SO_2，X_2为NR_1或CR_1R_1'，Y为CR_5且X_4为N或CR_4。在一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，Y为CR_5且X_4为CR_4。

[0495] 在式IV-B的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0496] 在式IV-B的一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-

C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0497] 在式IV-B的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0498] 在式IV-B的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0499] 在式IV-B的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0500] 在式IV-B的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0501] 在式IV-B的一些实施方案中，R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}为氢。

[0502] 在式IV-B的一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯

基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0503] 在式IV-B的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0504] 在式IV-B的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0505] 在式IV-B的一些实施方案中，X_1为C=O或SO_2，X_2为NR_1或CR_1R_1'，Y为CR_5且X_4为N或CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0506] 在式IV-B的一些实施方案中，X_1为C=O或SO_2，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5且X_4为N或CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}

杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0507] 在式IV-B的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，Y为CR_5且X_4为CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基；

R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0508] 在式IV-B的一些实施方案中，X_1为C=O，X_2为NR_1，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基；或者R_3'为-OR^6或-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

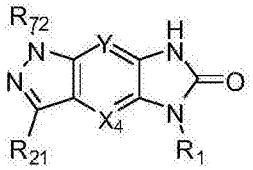
R_{72}为氢；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；且

每一个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0509] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式IV-C的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0510] 在式IV-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4。在式IV-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4。在式IV-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4。

[0511] 在式IV-C的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0512] 在式IV-C的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0513] 在式IV-C的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0514] 在式IV-C的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂

烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0515] 在式IV-C的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0516] 在式IV-C的一些实施方案中，R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢。

[0517] 在式IV-C的一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0518] 在式IV-C的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3

[0519] 在式IV-C的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0520] 在式IV-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷

基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0521] 在式IV-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-}$

$_2R^{31}$；

R_{10}为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0522] 在式IV-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_3和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基；

R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基；

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0523] 在式IV-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；

R_3和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基；

R_5为氢；

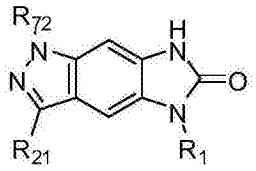
R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0524] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式IV-D的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0525] 在式IV-D的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0526] 在式IV-D的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-$NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-$NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0527] 在式IV-D的一些实施方案中，L为键、-O-、-$N(R^{31})$-、-$S(O)_{0-2}$-、-$C(=O)$-、-$C(=O)O$-、-$OC(=O)$-、-$C(=O)N(R^{31})$-、-$N(R^{31})C(=O)$-、-$NR^{31}C(=O)O$-、-$NR^{31}C(=O)NR^{32}$-、-$NR^{31}S(O)_{0-2}$-或-$S(O)_{0-2}N(R^{31})$-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-$N(R^{31})$-、-$S(O)_{0-2}$-、-$C(=O)$-、-$C(=O)O$-、-$OC(=O)$-、-$C(=O)N(R^{31})$-或-$N(R^{31})C(=O)$-。在一些实施方案中，L为键、-$N(R^{31})$-、-$C(=O)N(R^{31})$-或-$N(R^{31})C(=O)$-。在一些实施方案中，L为键、-$N(R^{31})$-或-$C(=O)N(R^{31})$-。

[0528] 在式IV-D的一些实施方案中，R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$或-$S(O)_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$或-$S(O)_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}为氢。

[0529] 在式IV-D的一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-

C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0530] 在式IV-D的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0531] 在式IV-D的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0532] 在式IV-D的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环

[0533] 在式IV-D的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0534] 在式IV-D的一些实施方案中，

R_1为C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0535] 在式IV-D的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；

R_{72}为氢；

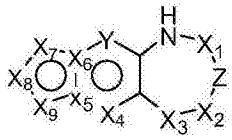
每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个

或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0536] 本发明还提供式V-A的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0537] 在式V-A的一些实施方案中，X_1为C＝O，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为C＝O，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为C＝O。在一些实施方案中，X_1为C＝S，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为CR_1，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为SO_2，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1，且X_3为CR_3R_3'。

[0538] 在式V-A的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N或C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为N且X_6为C。在一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C且X_6为N。

[0539] 在式V-A的一些实施方案中，X_7为NH，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为N且X_8为CR_{81}且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为CR_7，X_8为N且X_9为NR_{22}。在一些实施方案中，X_7为CR_7，X_8为N且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为N且X_9为CR_2。在一些实施方案中，X_7为O，X_8为CR_{81}且X_9为NR_{21}。

[0540] 在式V-A的一些实施方案中，X_1为C＝O，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C＝O，Y为N或CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，X_1为C＝O，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，且X_9为NR_{22}或CR_{21}。在一些实施方案中，X_1为C＝O，Z为CR_1R_1'，X_2为NR_1，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}。在一些实施方案中，X_1为C＝O，Z为NR_1，X_2为CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}。

[0541] 在式V-A的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0542] 在式V-A的一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环

烷基、-C1-10杂环基、-C1-10烷基-C3-10芳基、-C1-10烷基-C1-10杂芳基、-C1-10烷基-C3-10环烷基、-C1-10烷基-C1-10杂环基、-C3-10环烷基-C1-10烷基、-C3-10环烷基-C3-10芳基、-C3-10环烷基-C1-10杂芳基、-C3-10环烷基-C1-10杂环基、-C1-10杂环基-C1-10烷基、-C1-10杂环基-C3-10芳基、-C1-10杂环基-C1-10杂芳基或-C1-10杂环基-C3-10环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R10或R11取代基取代。在一些实施方案中，R1'为氢、-C1-10烷基、-C1-10杂环基、-C1-10烷基-C3-10芳基、-C1-10烷基-C1-10杂芳基、-C1-10烷基-C3-10环烷基、-C1-10烷基-C1-10杂环基、-C1-10杂环基-C1-10烷基或-C1-10杂环基-C3-10芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R10或R11取代基取代。在一些实施方案中，R1'为氢、-C1-10烷基、-C1-10杂环基、-C1-10烷基-C3-10芳基、-C1-10杂环基-C1-10烷基或-C1-10杂环基-C3-10芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R10或R11取代基取代。

[0543] 在式V-A的一些实施方案中，R21为氢、卤素、-OH、-CF3、-OCF3、-OR31、-NR31R32、-C(O)R31、-CO2R31、-C(=O)NR31、-NO2、-CN、-S(O)0-2R31、-NR31C(=O)R32、-L-C1-10烷基、-L-C2-10烯基、-L-C2-10炔基、-L-C1-10杂烷基、-L-C3-10芳基、-L-C1-10杂芳基、-L-C3-10环烷基或-L-C1-10杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R12取代基取代。在一些实施方案中，R21为卤素、-OH、-CF3、-OCF3、-OR31、-NR31R32、-C(O)R31、-CO2R31、-C(=O)NR31、-NO2、-CN、-S(O)0-2R31、-NR31C(=O)R32、-L-C1-10烷基、-L-C3-10芳基、-L-C1-10杂芳基、-L-C3-10环烷基或-L-C1-10杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R12取代基取代。在一些实施方案中，R21为卤素、-OH、-CF3、-OR31、-NR31R32、-C(O)R31、-CO2R31、-C(=O)NR31、-NO2、-CN、-L-C1-10烷基、-L-C3-10芳基、-L-C1-10杂芳基、-L-C3-10环烷基或-L-C1-10杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R12取代基取代。在一些实施方案中，R21为卤素、-CN、-L-C1-10烷基、-L-C3-10芳基、-L-C1-10杂芳基、-L-C3-10环烷基或-L-C1-10杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R12取代基取代。

[0544] 在式V-A的一些实施方案中，R22为氢、-OH、-CF3、-C(O)R31、-CO2R31、-C(=O)NR31、-S(O)0-2R31、-L-C1-10烷基、-L-C2-10烯基、-L-C2-10炔基、-L-C1-10杂烷基、-L-C3-10芳基、-L-C1-10杂芳基、-L-C3-10环烷基或-L-C1-10杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R12取代基取代。在一些实施方案中，R22为-OH、-CF3、-C(O)R31、-CO2R31、-C(=O)NR31、-S(O)0-2R31、-L-C1-10烷基、-L-C3-10芳基、-L-C1-10杂芳基、-L-C3-10环烷基或-L-C1-10杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R12取代基取代。在一些实施方案中，R22为-OH、-CF3、-C(O)R31、-CO2R31、-C(=O)NR31、-L-C1-10烷基、-L-C3-10芳基、-L-C1-10杂芳基、-L-C3-10环烷基或-L-C1-10杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R12取代基取代。在一些实施方案中，R22为-L-C1-10烷基、-L-C3-10芳基、-L-C1-10杂芳基、-L-C3-10环烷基或-L-C1-10杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R12取代基取代。

[0545] 在式V-A的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R31)-、-S(O)0-2-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R31)-、-N(R31)C(=O)-、-NR31C(=O)O-、-NR31C(=O)NR32-、-NR31S(O)0-2-或-S(O)0-2N(R31)-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R31)-、-S(O)0-2-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R31)-或-N(R31)C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R31)-、-C(=O)N(R31)-或-N(R31)C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R31)-或-C(=O)N(R31)-。

[0546] 在式V-A的一些实施方案中，R3为氢、卤素、-OH、-CF3、-OCF3、-OR31、-NR31R32、-C(O)

R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0547] 在式V-A的一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0548] 在式V-A的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0549] 在式V-A的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0550] 在式V-A的一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的

R_{14}或R_{15}取代基取代。

[0551] 在式V-A的一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢。

[0552] 在式V-A的一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}和R_{82}中的每一个独立地为氢

[0553] 在式V-A的一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0554] 在式V-A的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0555] 在式V-A的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0556] 在式V-A的一些实施方案中，X_1为C=O、Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C=O，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为N或NR_{72}或CR_{71}，X_8为N或CR_{81}，且X_9为NR_{22}或CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环

基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5、R_{71}和R_{81}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8或X_9中的至少一个包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0557] 在式V-A的一些实施方案中，X_1为C＝O，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为N或CR_4，X_5为N或C，X_6为C，X_7为NR_{72}或CR_{71}，X_8为N，且X_9为NR_{21}或CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(＝O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(＝O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(＝O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(＝O)-、-C(＝O)O-、-OC(＝O)-、-C(＝O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(＝O)-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(＝O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-C(＝O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(＝O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5和R_{71}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(＝O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(＝O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(＝O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(＝O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(＝O)R^{32}；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8或X_9中的至少一个包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0558] 在式V-A的一些实施方案中，X_1为C＝O，Z为NR_1或CR_1R_1，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、$-N(R^{31})-$、$-C(=O)N(R^{31})-$或$-N(R^{31})C(=O)-$；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基；或者R_3'为$-OR^6$、$-NR^6R^{34}$、$-C(=O)N(R^{34})R^6$或$-N(R^{34})C(=O)R^6$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5独立地为氢、卤素或-C_{1-10}烷基；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^3$、$-NR^{31}R^{32}$、$-NO_2$、-CN或$-S(O)_{0-2}R^{31}$；

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8或X_9中的至少一个包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0559] 在式V-A的一些实施方案中，X_1为C＝O，Z为NR_1或CR_1R_1，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5，X_4为CR_4，X_5为C，X_6为C，X_7为NR_{72}，X_8为N，且X_9为CR_{21}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、$-N(R^{31})-$或$-C(=O)N(R^{31})-$；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或-C_{1-10}烷基；或者R_3'为$-OR^6$或$-NR^6R^{34}$，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-OH、$-CF_3$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$或$-S(O)_{0-2}R^{31}$；

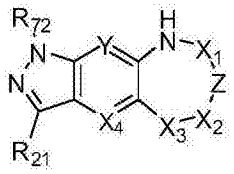
R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或$-CF_3$；

R^{31}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基；且

其中X_5、X_6、X_7、X_8或X_9中的至少一个包含一个或多个选自N、O或S的杂原子。

[0560] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式V-B的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0561] 在式V-B的一些实施方案中，X_1为C＝O，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为CR_3R_3'。在一些实施方案中，X_1为C＝O，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为C＝O。在一些实施方案中，X_1为C＝S，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为CR_3。在一些实施方案中，X_1为SO_2，为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，且X_3为CR_3R_3'。

[0562] 在式V-B的一些实施方案中，X_1为C＝O或SO_2，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CH或C＝O，Y为CR_5，且X_4为N或CR_4。在一些实施方案中，X_1为C＝O或SO_2，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CH，Y为CR_5且X_4为N或CR_4。在一些实施方案中，X_1为C＝O，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CH，Y为CR_5且X_4为CR_4。

[0563] 在式V-B的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0564] 在式V-B的一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0565] 在式V-B的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(＝O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(＝O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0566] 在式V-B的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-

[0567] 在式V-B的一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0568] 在式V-B的一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_3'为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0569] 在式V-B的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0570] 在式V-B的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-

C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为氢。

[0571] 在式V-B的一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。

[0572] 在式V-B的一些实施方案中，R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}为氢。

[0573] 在式V-B的一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0574] 在式V-B的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0575] 在式V-B的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0576] 在式V-B的一些实施方案中，X_1为C=O或SO_2，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'或C=O，Y为CR_5且X_4为N或CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-

$NR^{31}C(=O)R^{32}$；且

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0577] 在式V-B的一些实施方案中，X_1为C=O或SO_2，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5且X_4为N或CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-$NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-$S(O)_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$或-$NR^{31}C(=O)R^{32}$；

R_6为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$或-$S(O)_{0-2}R^{31}$；

R_{10}和R_{14}中的每一个独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$或-$NR^{31}C(=O)R^{32}$；且

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0578] 在式V-B的一些实施方案中，X_1为C=O，Z为NR_1或CR_1R_1'，X_2为NR_1或CR_1R_1'，X_3为CR_3R_3'，Y为CR_5且X_4为CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-$C(O)R^{31}$、-CO_2R^{31}、-$C(=O)NR^{31}$、-NO_2、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{31}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、--NO_2、-CN、-

S(O)$_{0-2}$R^{31}、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{2-10}$烯基或-C$_{2-10}$炔基；或者R$_3$'为-OR^6、-NR^{6}R^{34}、-C(=O)N(R^{34})R^{6}或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^{6}与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R$_5$为氢、卤素或-C$_{1-10}$烷基；

R$_6$为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$环烷基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{1-10}$烷基或-C$_{1-10}$杂环基-C$_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{14}$或R$_{15}$取代基取代；

R$_{72}$为氢或-C$_{1-10}$烷基；

R$_{10}$和R$_{14}$中的每一个独立地为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基或-C$_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R$_{11}$取代基取代；

R$_{11}$、R$_{12}$、R$_{13}$和R$_{15}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-OH、-CF$_3$、-OR^3、-NR^{31}R^{32}、-NO$_2$、-CN或-S(O)$_{0-2}$R^{31}；且

R^{31}、R^{32}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C$_{1-10}$烷基。

[0579] 在式V-B的一些实施方案中，X$_1$为C=O，Z为NR$_1$或CR$_1$R$_1$'，X$_2$为NR$_1$或CR$_1$R$_1$'，X$_3$为CR$_3$R$_3$'，Y为CR$_5$，X$_4$为CR$_4$；

R$_1$为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{1-10}$烷基或-C$_{1-10}$杂环基-C$_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{10}$或R$_{11}$取代基取代；

R$_{21}$为卤素、-CN、-L-C$_{1-10}$烷基、-L-C$_{3-10}$芳基、-L-C$_{1-10}$杂芳基、-L-C$_{3-10}$环烷基或-L-C$_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{12}$取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；

R$_3$、R$_3$'和R$_4$中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF$_3$或-C$_{1-10}$烷基；或者R$_3$'为-OR^{6}或-NR^{6}R^{34}，其中R^{6}与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R$_5$为氢；

R$_6$为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{1-10}$烷基或-C$_{1-10}$杂环基-C$_{3-10}$芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{14}$或R$_{15}$取代基取代；

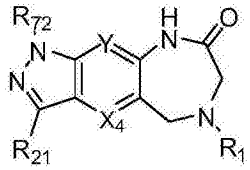
R$_{72}$为氢；

R$_{10}$和R$_{14}$中的每一个独立地为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基或-C$_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R$_{11}$取代基取代；

R$_{11}$、R$_{12}$和R$_{15}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-OH或-CF$_3$；且

R^{31}和R^{34}中的每一个独立地为氢或-C$_{1-10}$烷基。

[0580] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式V-C的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0581] 在式V-C的一些实施方案中，Y为CR$_5$，且X$_4$为N或CR$_4$。在式V-C的一些实施方案中，Y为CR$_5$，且X$_4$为CR$_4$。。

[0582] 在式V-C的一些实施方案中，R$_1$为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$环烷基、-

C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0583] 在式V-C的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0584] 在式V-C的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0585] 在式V-C的一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_4为氢、卤素、-OH、-CF_3或-C_{1-10}烷基。

[0586] 在式V-C的一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S

(O)$_{0-2}$R^{31}或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R$_5$为氢、卤素或-C$_{1-10}$烷基。在一些实施方案中，R$_5$为氢。

[0587] 在式V-C的一些实施方案中，R$_{72}$为氢、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-C$_{1-10}$杂环基、-OH、-CF$_3$、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}$R^{31}。在一些实施方案中，R$_{72}$独立地为氢、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}$R^{31}。在一些实施方案中，R$_{72}$独立地为氢或-C$_{1-10}$烷基。在一些实施方案中，R$_{72}$独立地为氢。

[0588] 在式V-C的一些实施方案中，每个R$_{10}$独立地为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{2-10}$烯基、-C$_{2-10}$炔基、-C$_{1-10}$杂烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-C$_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R$_{11}$取代基取代。在一些实施方案中，每个R$_{10}$独立地为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基或-C$_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R$_{11}$取代基取代。在一些实施方案中，每个R$_{10}$独立地为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基或-C$_{1-10}$杂环基，其任选地被一个或多个独立的R$_{11}$取代基取代。

[0589] 在式V-C的一些实施方案中，R$_{11}$、R$_{12}$和R$_{13}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-OH、-CF$_3$、-OCF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R$_{11}$、R$_{12}$和R$_{13}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-OH、-CF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R$_{11}$、R$_{12}$和R$_{13}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-OH、-CF$_3$、-OR^3、-NR^{31}R^{32}、-NO$_2$、-CN或-S(O)$_{0-2}$R^{31}。在一些实施方案中，R$_{11}$、R$_{12}$和R$_{13}$中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-OH或-CF$_3$。

[0590] 在式V-C的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、卤素、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{2-10}$烯基、-C$_{2-10}$炔基、-C$_{1-10}$杂烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-C$_{1-10}$杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基或-C$_{3-10}$环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C$_{1-10}$烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C$_{1-10}$烷基。

[0591] 在式V-C的一些实施方案中，Y为CR$_5$，X$_4$为N或CR$_4$；

R$_1$为-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基、-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{3-10}$环烷基、-C$_{1-10}$烷基-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{3-10}$环烷基-C$_{1-10}$烷基、-C$_{3-10}$环烷基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{3-10}$环烷基-C$_{1-10}$杂芳基、-C$_{3-10}$环烷基-C$_{1-10}$杂环基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{1-10}$烷基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{3-10}$芳基、-C$_{1-10}$杂环基-C$_{1-10}$杂芳基或-C$_{1-10}$杂环基-C$_{3-10}$环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{10}$或R$_{11}$取代基取代；

R$_{21}$为氢、卤素、-OH、-CF$_3$、-OCF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-CO$_2$R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO$_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}$R^{31}、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C$_{1-10}$烷基、-L-C$_{2-10}$烯基、-L-C$_{2-10}$炔基、-L-C$_{3-10}$芳基、-L-C$_{1-10}$杂芳基、-L-C$_{3-10}$环烷基或-L-C$_{1-10}$杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R$_{12}$取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R$_3$和R$_4$中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF$_3$、-OCF$_3$、-OR^{31}、-NR^{31}R^{32}、-C(O)R^{31}、-

CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、$-CF_3$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0592] 在式V-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为N或CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、$-NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_3和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；

R_5为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、$-CO_2R^{31}$、-C(=O)NR^{31}、$-NO_2$、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0593] 在式V-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中

每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、$-NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、$-N(R^{31})-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-C(=O)-$、$-C(=O)O-$、$-OC(=O)-$、$-C(=O)N(R^{31})-$或$-N(R^{31})C(=O)-$；

R_3和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基或-C_{2-10}炔基；

R_5为氢、卤素或-C_{1-10}烷基；

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、$-CF_3$、$-OR^{31}$、$-NR^{31}R^{32}$、$-C(O)R^{31}$、$-CO_2R^{31}$、$-C(=O)NR^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{31}$或$-NR^{31}C(=O)R^{32}$；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0594] 在式V-C的一些实施方案中，Y为CR_5，X_4为CR_4；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、$-N(R^{31})-$或$-C(=O)N(R^{31})-$；

R_3和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、$-CF_3$或-C_{1-10}烷基；

R_5为氢；

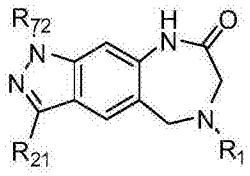
R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或$-CF_3$；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0595] 本发明还提供如上定义的化合物，其中该化合物是式V-D的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，并且其中所述取代基如上所述定义。

[0596] 在式V-D的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的

R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0597] 在式V-D的一些实施方案中，R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

[0598] 在式V-D的一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中，L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中，L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-。

[0599] 在式V-D的一些实施方案中，R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}独立地为氢。

[0600] 在式V-D的一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[0601] 在式V-D的一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-

NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-$NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^3、-$NR^{31}R^{32}$、-NO_2、-CN或-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3。

[0602] 在式V-D的一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。在一些实施方案中，R^{31}、R^{32}和R^{33}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0603] 在式V-D的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-$NR^{31}C(=O)O$-、-$NR^{31}C(=O)NR^{32}$-、-$NR^{31}S(O)_{0-2}$-或-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}或-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-$NR^{31}C(=O)R^{32}$；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基或-C_{3-10}环烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环。

[0604] 在式V-D的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$NR^{31}C(=O)R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_{72}为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$；

R_{10}为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}和R_{13}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环

[0605] 在式V-D的一些实施方案中，

R_1为C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-或-N(R^{31})C(=O)-；

R_{72}为氢或-C_{1-10}烷基；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH、-CF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$或-NR^{31}C(=O)R^{32}；且

R^{31}和R^{32}中的每一个独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0606] 在式V-D的一些实施方案中，

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为卤素、-CN、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-N(R^{31})-或-C(=O)N(R^{31})-；

R_{72}为氢；

每个R_{10}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}和R_{12}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-OH或-CF_3；且

每个R^{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

[0607] 以下描述了式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的其他实施方案。

[0608] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为

被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基。

[0609] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烯基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烯基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烯基。

[0610] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基。

[0611] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基。

[0612] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基。

[0613] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基。

[0614] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基。

[0615] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_1为-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基。

[0616] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_1为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基。

[0617] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_1为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基。

[0618] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_1为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基。

[0619] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_1为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。

[0620] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_1为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中,R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基。

[0621] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_1为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施

方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基。

[0622] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基。

[0623] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基。

[0624] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基。

[0625] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II-A、II-B、II-C和II-D)和IIII(包括III-A和III-B)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基。

[0626] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II-A、II-B、II-C和II-D)和IIII(包括III-A和III-B)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基。

[0627] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基。

[0628] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-

C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基。

[0629] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基。

[0630] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基。

[0631] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基。

[0632] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基。

[0633] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基。

[0634] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方

案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基。

[0635] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基。

[0636] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基。

[0637] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基。

[0638] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基。

[0639] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基。

[0640] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基。

[0641] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-

C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基。

[0642] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基。

[0643] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基。

[0644] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基。

[0645] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基。

[0646] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基。

[0647] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方

案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基。

[0648] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基。

[0649] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基。

[0650] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基。

[0651] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基。

[0652] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基。

[0653] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基。

[0654] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-

C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基。

[0655] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基。

[0656] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基。

[0657] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基。

[0658] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基。

[0659] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基。

[0660] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为氢。

[0661] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-

C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基。

[0662] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烯基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烯基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烯基。

[0663] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基。

[0664] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基。

[0665] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基。

[0666] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基。

[0667] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立

的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基。

[0668] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_1'为-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基。

[0669] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_1'为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基。

[0670] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_1'为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基。

[0671] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_1'为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基。

[0672] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_1'为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。

[0673] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_1'为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中,R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基。

[0674] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-

C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基。

[0675] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基。

[0676] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基。

[0677] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基。

[0678] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II-A、II-B、II-C和II-D)和IIII(包括III-A和III-B)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基。

[0679] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II-A、II-B、II-C和II-D)和IIII(包括III-A和III-B)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基。

[0680] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基。

[0681] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基。

[0682] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基。

[0683] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基。

[0684] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基。

[0685] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基

[0686] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基。

[0687] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基。在一些

实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基。

[0688] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基。

[0689] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基。

[0690] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基。

[0691] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基。

[0692] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基。

[0693] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基。

[0694] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基。

[0695] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基。

[0696] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基。

[0697] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基。

[0698] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基。

[0699] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基。

[0700] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基。在一些

实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基。

[0701] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基。

[0702] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基。

[0703] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基。

[0704] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基。

[0705] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基。

[0706] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基。

[0707] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基。

[0708] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基。

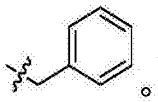
[0709] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基。

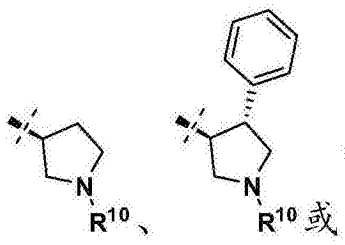
[0710] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基。

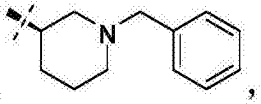
[0711] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基。

[0712] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1'为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_1'为被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基。

[0713] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括式II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括式III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)的一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，

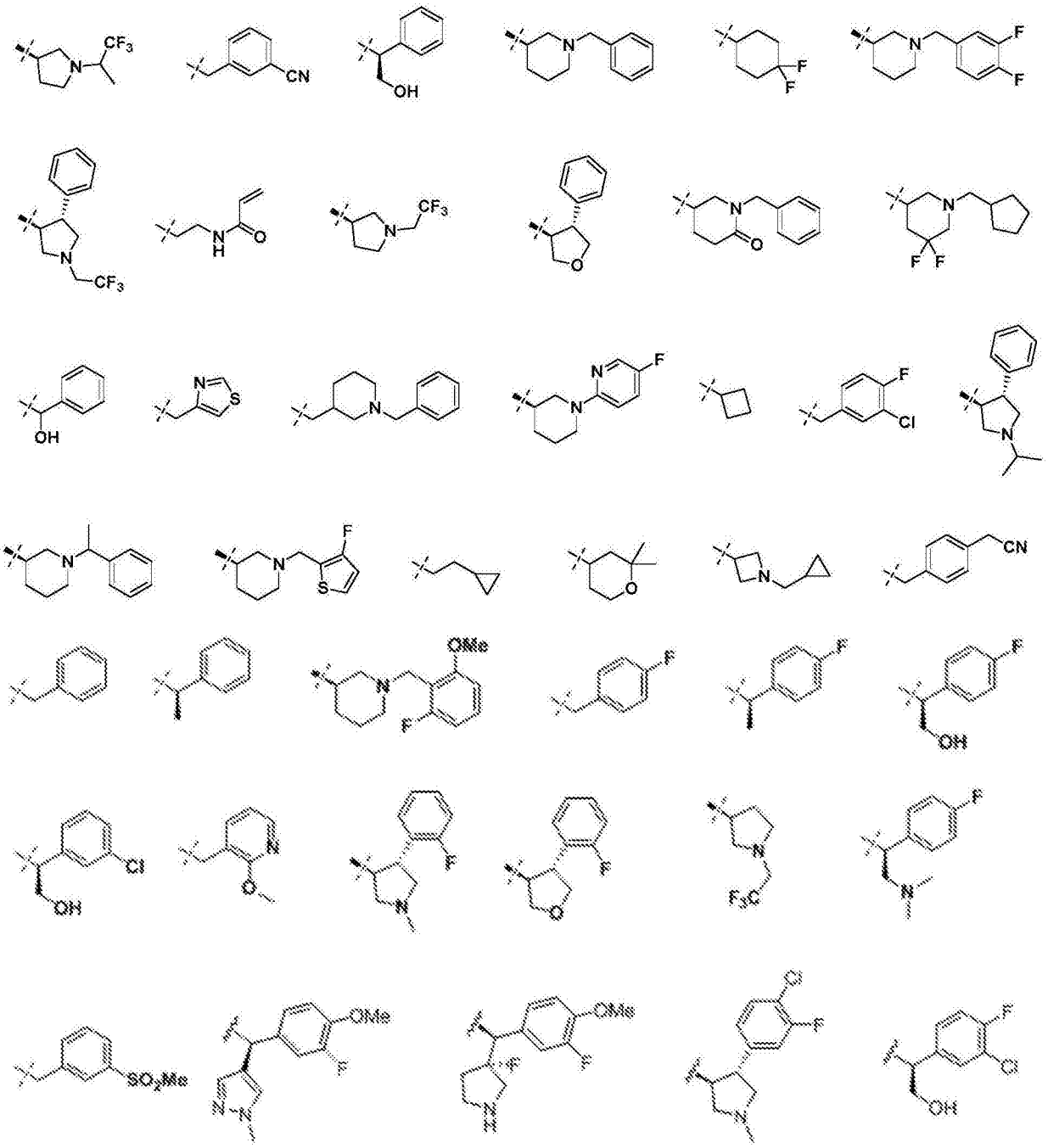
其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在其他实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在另外其他的实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在另外其他的实施方案中，R_1为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在进一步的实施方案中，其中R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的  。在一些实施方案中，R_1为-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。在一些实施方案中，R_1为



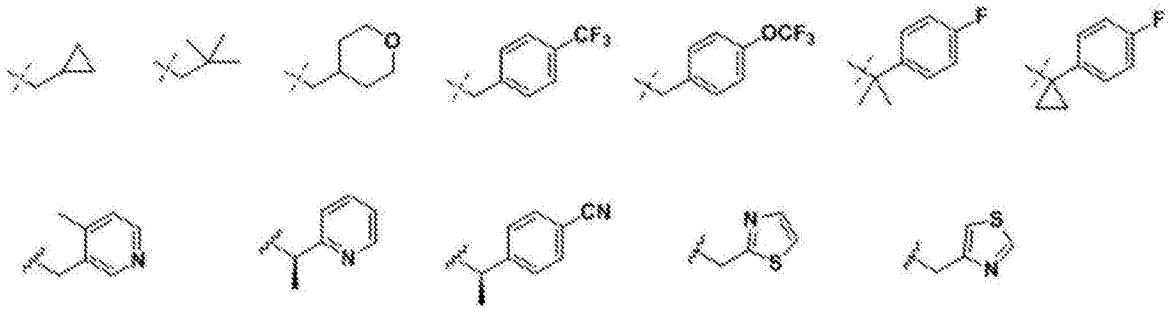
或


，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

[0714] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_1或R_1'中的每一个独立地为如下所示的取代基：



[0715] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的进一步的实施方案中,R_1或R_1'中的每一个独立地为如下所示的取代基:



[0716] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为卤素，其为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中，R_{21}为-OH。在一些实施方案中，R_{21}为$-CF_3$。在一些实施方案中，R_{21}为$-OCF_3$。在一些实施方案中，R_{21}为$-OR^{31}$。在一些实施方案中，R_{21}为$-NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{21}为$-C(O)R^{31}$。在一些实施方案中，R_{21}为$-CO_2R^{31}$。在一些实施方案中，R_{21}为$-C(=O)NR^{31}$。在一些实施方案中，R_{21}为$-NO_2$。在一些实施方案中，R_2为-CN。在一些实施方案中，R_{21}为$-S(O)_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{21}为$-SO_2NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{21}为$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_{21}为$-NR^{31}C(=O)OR^{32}$。在一些实施方案中，R_{21}为$-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，$R_{21}$为$-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$。在一些实施方案中，$R_{21}$为$-C(=S)OR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{21}$为$-C(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{21}$为$-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，$R_{21}$为$-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$。在一些实施方案中，$R_{21}$为$-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$。在一些实施方案中，$R_{21}$为$-OC(=O)OR^{33}$。在一些实施方案中，$R_{21}$为$-OC(=O)NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，$R_{21}$为$-OC(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{21}$为$-SC(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{21}$为$-P(O)OR^{31}OR^{32}$。在一些实施方案中，$R_{21}$为$-SC(=O)NR^{31}R^{32}$。

[0717] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0718] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0719] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0720] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0721] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0722] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0723] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0724] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0725] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0726] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0727] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些

实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0728] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0729] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0730] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0731] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0732] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0733] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0734] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0735] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0736] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0737] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0738] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0739] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0740] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在

一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0741] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0742] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0743] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0744] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0745] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0746] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0747] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0748] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0749] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0750] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0751] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0752] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0753] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些

实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0754] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0755] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0756] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0757] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0758] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0759] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0760] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0761] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0762] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0763] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0764] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0765] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0766] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些

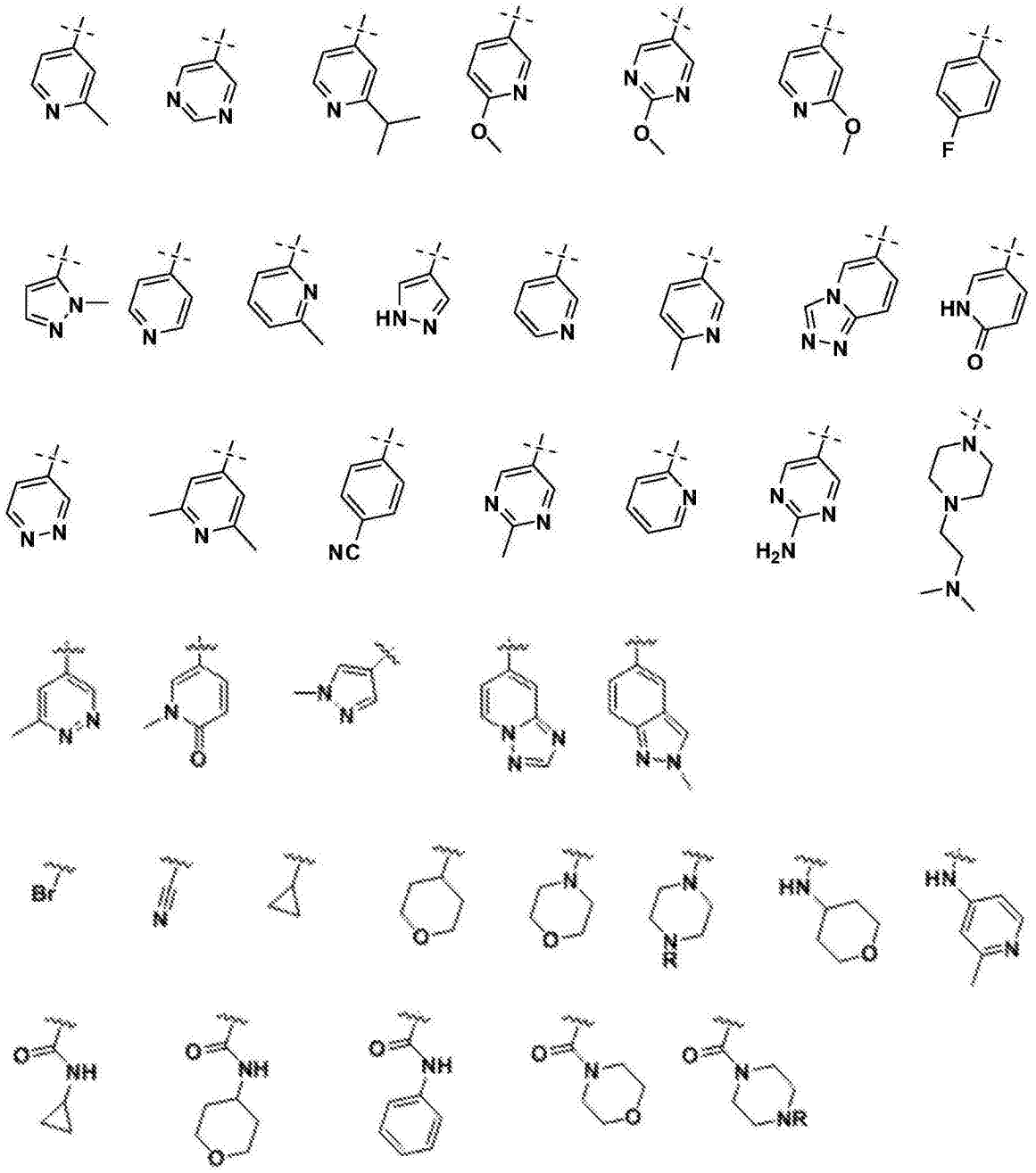
实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0767] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0768] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0769] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括式II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括式III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)的一些实施方案中，R_{21}选自-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基和-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；且L为键。在一些实施方案中，R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基；且L为键。在一些实施方案中，R_{21}的C_{1-10}杂芳基包含一个或多个氮原子。在一些实施方案中，R_{21}的C_{1-10}杂芳基选自吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基。在一些实施方案中，R_{21}的C_{1-10}杂芳基为未取代的。在其他实施方案中，R_{21}的C_{1-10}杂芳基被一个、两个或三个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，每个R_{12}取代基独立地选自-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}；其中每个R_{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。在进一步的实施方案中，每个R_{12}取代基独立地选自-Me、-Et、-i-Pr、-n-Pr、OH、-OMe、-OEt、-OPr。

[0770] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{21}为如下所示的取代基：



[0771] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_{22}为-OH。在一些实施方案中,R_{22}为-CF_3。在一些实施方案中,R_{22}为-C(O)R^{31}。在一些实施方案中,R_{22}为-CO_2R^{31}。在一些实施方案中,R_{22}为-C(=O)NR^{31}。在一些实施方案中,R_{22}为-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中,R_{22}为-C(=S)OR^{31}。在一些实施方案中,R_{22}为-C(=O)SR^{31}。

[0772] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_{22}为-L-C_{1-10}烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_{22}为-L-C_{1-10}烷基,其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中,R_{22}为-L-C_{1-10}烷基,其为未取代的且L为键。在一些实施方案中,R_{22}为-L-C_{1-10}烷基,其被一个或多个独立

的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0773] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0774] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0775] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0776] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0777] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0778] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0779] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-

C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0780] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0781] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0782] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0783] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0784] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0785] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}

为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0786] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0787] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0788] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0789] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0790] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0791] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0792] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-

C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0793] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0794] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0795] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0796] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0797] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0798] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方

案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0799] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0800] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0801] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0802] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0803] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0804] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0805] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-

C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0806] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0807] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0808] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0809] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0810] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0811] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方

案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0812] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0813] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0814] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0815] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0816] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0817] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0818] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-

C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0819] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

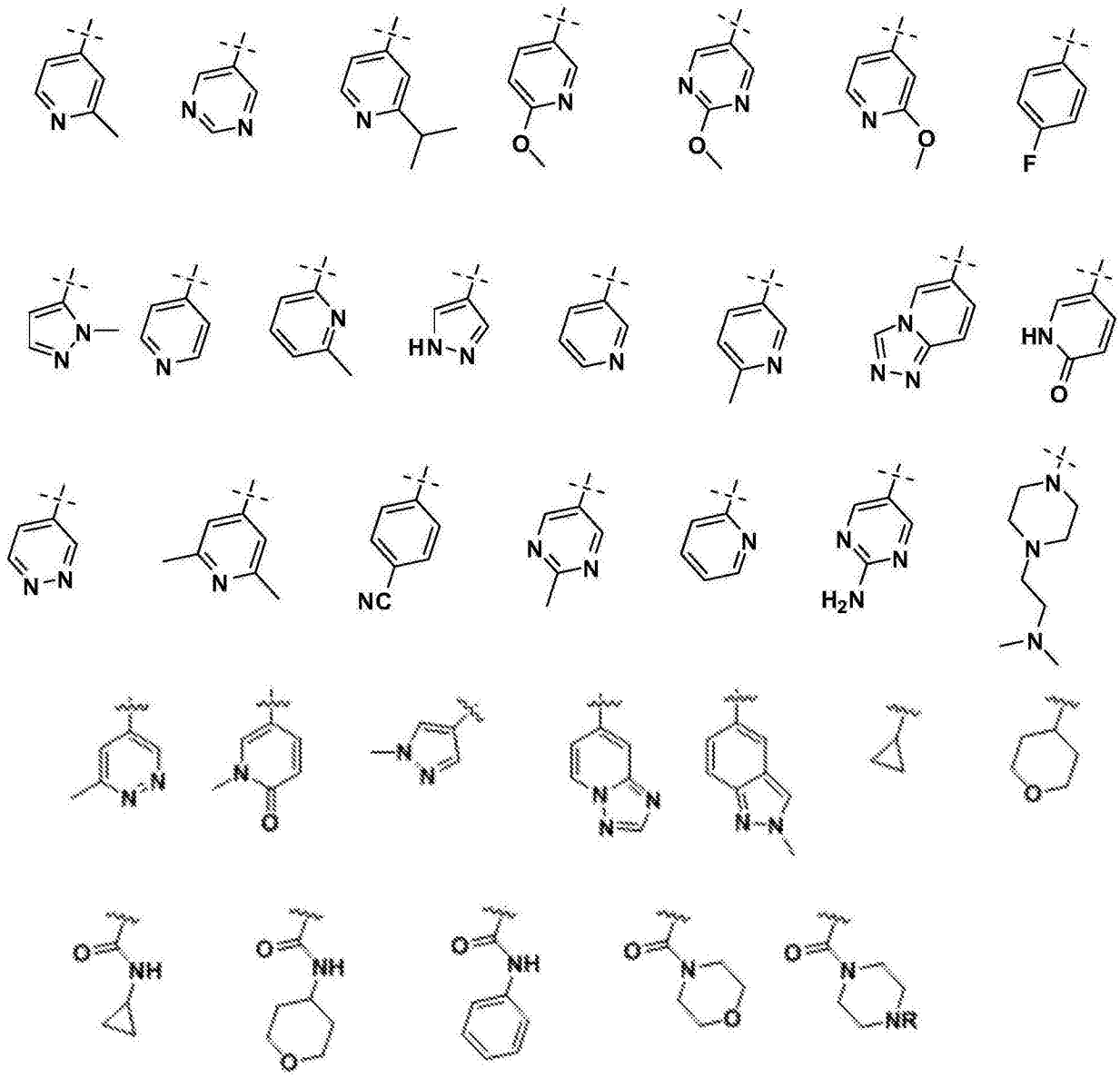
[0820] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0821] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0822] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0823] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的且L为键。在一些实施方案中，R_{22}为-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{12}取代基取代，其中L为键。

[0824] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{22}为如下所示的取代基：



[0825] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,L为键。在一些实施方案中,L为-O-。在一些实施方案中,-N(R^{31})-。在一些实施方案中,L为-S(O)$_{0-2}$-。在一些实施方案中,L为-C(=O)-。在一些实施方案中,L为-C(=O)O-。在一些实施方案中,L为-OC(=O)-。在一些实施方案中,L为-C(=O)N(R^{31})-。在一些实施方案中,L为-N(R^{31})C(=O)-。在一些实施方案中,L为-NR^{31}C(=O)O-。在一些实施方案中,L为-NR^{31}C(=O)NR^{32}-。在一些实施方案中,L为-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-。在一些实施方案中,L为-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-。在一些实施方案中,L为-C(=S)O-。在一些实施方案中,L为-C(=O)S-。在一些实施方案中,L为-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}-。在一些实施方案中,L为-NR^{31}C(=NR^{32})O-。在一些实施方案中,L为-NR^{31}C(=NR^{32})S-。在一些实施方案中,L为-OC(=O)O-。在一些实施方案中,L为-OC(=O)NR^{31}-。在一些实施方案中,L为-OC(=O)S-。在一些实施方案中,L为-SC(=O)S-。在一些实施方案中,L为-P(O)OR^{31}O-。在一些实施方案中,L为-SC(=O)NR^{31}-。

[0826] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为氢。在一些实施方案中,R_3为卤素,其为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,R_3为-OH。在一些实施方案中,R_3为$-CF_3$。在一些实施方案中,R_3为$-OCF_3$。在一些实施方案中,R_3为$-OR^{31}$。在一些实施方案中,R_3为$-NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中,R_3为$-C(O)R^{31}$。在一些实施方案中,R_3为$-CO_2R^{31}$。在一些实施方案中,R_3为$-C(=O)NR^{31}$。在一些实施方案中,R_3为$-NO_2$。在一些实施方案中,R_3为-CN。在一些实施方案中,R_3为$-S(O)_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中,R_3为$-SO_2NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中,R_3为$-NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中,R_3为$-NR^{31}C(=O)OR^{32}$。在一些实施方案中,R_3为$-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中,$R_3$为$-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$。在一些实施方案中,$R_3$为$-C(=S)OR^{31}$。在一些实施方案中,$R_3$为$-C(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中,$R_3$为$-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中,$R_3$为$-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$。在一些实施方案中,$R_3$为$-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$。在一些实施方案中,$R_3$为$-OC(=O)OR^{33}$。在一些实施方案中,$R_3$为$-OC(=O)NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中,$R_3$为$-OC(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中,$R_3$为$-SC(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中,$R_3$为$-P(O)OR^{31}OR^{32}$。在一些实施方案中,$R_3$为$-SC(=O)NR^{31}R^{32}$。

[0827] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为$-C_{1-10}$烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为$-C_{1-10}$烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0828] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为$-C_{2-10}$烯基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为$-C_{2-10}$烯基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0829] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为$-C_{2-10}$炔基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为$-C_{2-10}$炔基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0830] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为$-C_{1-10}$杂烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为$-C_{1-10}$杂烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0831] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为$-C_{3-10}$芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为$-C_{3-10}$芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0832] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为$-C_{1-10}$杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为$-C_{1-10}$杂芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0833] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{3-10}环烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{3-10}环烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0834] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂环基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0835] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0836] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0837] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0838] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0839] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0840] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0841] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0842] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0843] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0844] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0845] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0846] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0847] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0848] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0849] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0850] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0851] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0852] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实

施方案中，R_3为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0853] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0854] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0855] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0856] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0857] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0858] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0859] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0860] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0861] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0862] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-

C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0863] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0864] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0865] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0866] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0867] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0868] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0869] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0870] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0871] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0872] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0873] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0874] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0875] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0876] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0877] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0878] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0879] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为氢。在一些实施方案中,R_3'为卤素,其为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,R_3'为-OH。在一些实施方案中,R_3'为-CF_3。在一些实施方案中,R_3'为-OCF_3。在一些实施方案中,R_3'为-OR^{31}。在一些实施方案中,R_3'为-$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中,R_3'为-C(O)R^{31}。在一些实施方案中,R_3'为-CO_2R^{31}。在一些实施方案中,R_3'为-C(=O)NR^{31}。在一些实施方案中,R_3'为-NO_2。在一些实施方案中,R_3'为-CN。在一些实施方案中,R_3'为-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中,R_3'为-$SO_2NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中,R_3'为-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中,R_3'为-NR^{31}C(=O)OR^{32}。在一些实施方案中,R_3'为-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中,R_3'为-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$。在一些实施方案中,R_3'为-C(=S)OR^{31}。在一些实施方案中,R_3'为-C(=O)SR^{31}。在一些实施方案中,R_3'为-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中,R_3'为-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}。在一些实施方案中,R_3'为-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}。在一

些实施方案中，R_3' 为-OC(=O)OR^{33}。在一些实施方案中，R_3' 为-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_3' 为-OC(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_3' 为-SC(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_3' 为-P(O)$OR^{31}OR^{32}$。在一些实施方案中，R_3' 为-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$。

[0880] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3' 为-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3' 为-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0881] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3' 为-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3' 为-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0882] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3' 为-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3' 为-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0883] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3' 为-C_{1-10}杂烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3' 为-C_{1-10}杂烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0884] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3' 为-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3' 为-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0885] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3' 为-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3' 为-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0886] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3' 为-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3' 为-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0887] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3' 为-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3' 为-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0888] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3' 为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3' 为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0889] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0890] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0891] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0892] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0893] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0894] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0895] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0896] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0897] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0898] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基,其为未取代的。在一些实

施方案中，R_3'为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0899] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0900] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0901] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0902] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0903] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0904] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0905] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0906] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0907] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0908] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0909] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0910] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0911] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0912] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0913] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0914] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0915] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0916] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0917] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0918] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0919] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0920] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0921] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0922] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0923] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0924] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0925] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0926] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_3'为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0927] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_3'为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基,其为未取代的。在一些实

施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0928] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0929] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0930] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0931] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_3'为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_3'为-OR^6。在一些实施方案中，R_3'为-NR^6R^{34}，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3'为-S(O)$_{0-2}R^6$。在一些实施方案中，R_3'为-C(=O)R^6。在一些实施方案中，R_3'为-C(=O)OR^6。在一些实施方案中，R_3'为-OC(=O)R^6。在一些实施方案中，R_3'为-C(=O)N(R^{34})R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环。在一些实施方案中，R_3'为或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

[0932] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为氢。在一些实施方案中，R_4为卤素，其为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中，R_4为-OH。在一些实施方案中，R_4为-CF_3。在一些实施方案中，R_4为-OCF_3。在一些实施方案中，R_4为-OR^{31}。在一些实施方案中，R_4为-$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_4为-C(O)R^{31}。在一些实施方案中，R_4为-CO_2R^{31}。在一些实施方案中，R_4为-C(=O)NR^{31}。在一些实施方案中，R_4为-NO_2。在一些实施方案中，R_4为-CN。在一些实施方案中，R_4为-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_4为-$SO_2NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_4为-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_4为-NR^{31}C(=O)OR^{32}。在一些实施方案中，R_4为-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，R_4为-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$。在一些实施方案中，R_4为-C(=S)OR^{31}。在一些实施方案中，R_4为-C(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_4为-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，R_4为-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}。在一些实施方案中，R_4为-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}。在一些实施方案中，R_4为-OC(=O)OR^{33}。在一些实施方案中，R_4为-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_4为-OC(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_4为-SC(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_4为-P(O)$OR^{31}OR^{32}$。在一些实施方案中，R_4为-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$。

[0933] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{1-10}烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{1-10}烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0934] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{2-10}烯基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{2-10}烯基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0935] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{2-10}炔基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{2-10}炔基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0936] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{1-10}杂烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{1-10}杂烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0937] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{3-10}芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0938] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{1-10}杂芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0939] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{3-10}环烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{3-10}环烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0940] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{1-10}杂环基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0941] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0942] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施

方案中，R_4为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0943] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0944] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0945] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0946] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0947] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0948] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0949] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0950] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0951] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0952] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-

C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0953] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0954] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0955] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0956] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0957] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0958] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0959] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0960] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0961] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0962] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0963] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0964] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0965] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0966] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0967] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0968] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0969] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0970] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0971] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0972] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0973] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0974] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0975] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0976] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0977] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0978] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0979] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0980] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_4为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基,其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0981] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_4为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基,其为未取代的。在一些实施

方案中，R_4为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0982] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0983] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0984] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_4为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{13}取代基取代。

[0985] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_5为氢。在一些实施方案中，R_5为卤素，其为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中，R_5为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_5为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_5为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_5为-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_5为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_5为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_5为-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_5为-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_5为-OH。在一些实施方案中，R_5为-CF_3。在一些实施方案中，R_5为-OCF_3。在一些实施方案中，R_5为-OR^{31}。在一些实施方案中，R_5为-$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_5为-C(O)R^{31}。在一些实施方案中，R_5为-CO_2R^{31}。在一些实施方案中，R_5为-C(=O)NR^{31}。在一些实施方案中，R_5为-NO_2。在一些实施方案中，R_5为-CN。在一些实施方案中，R_5为-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_5为-$SO_2NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_5为-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_5为-NR^{31}C(=O)OR^{32}。在一些实施方案中，R_5为-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，R_5为-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$。在一些实施方案中，R_5为-C(=S)OR^{31}。在一些实施方案中，R_5为-C(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_5为-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，R_5为-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}。在一些实施方案中，R_5为-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}。在一些实施方案中，R_5为-OC(=O)OR^{33}。在一些实施方案中，R_5为-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_5为-OC(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_5为-SC(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_5为-P(O)$OR^{31}OR^{32}$。在一些实施方案中，R_5为-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$。

[0986] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷基。

[0987] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-

C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}烯基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烯基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烯基。

[0988] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{2-10}炔基。

[0989] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂烷基，被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代。

[0990] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}芳基。

[0991] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基。

[0992] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}环烷基。

[0993] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或

R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂环基。

[0994] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_6为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基。

[0995] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_6为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基。

[0996] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_6为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基。

[0997] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_6为-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基。

[0998] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_6为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基。

[0999] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中,R_6为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基,其为未取代的。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中,R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基。

[1000] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-

C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基。

[1001] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基。

[1002] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基。

[1003] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II-A、II-B、II-C和II-D)和IIII(包括III-A和III-B)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基。

[1004] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II-A、II-B、II-C和II-D)和IIII(包括III-A和III-B)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基。

[1005] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基。

[1006] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基。

[1007] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基。

[1008] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基。

[1009] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基。

[1010] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基。

[1011] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基。

[1012] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基。

[1013] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施

方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基。

[1014] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基。

[1015] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基。

[1016] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基。

[1017] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基。

[1018] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基。

[1019] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基。

[1020] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基。

[1021] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基。

[1022] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基。

[1023] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基。

[1024] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基。

[1025] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基。

[1026] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案

中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基。

[1027] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基。

[1028] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基。

[1029] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基。

[1030] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基。

[1031] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基。

[1032] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基。

[1033] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-

G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基。

[1034] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基。

[1035] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基。

[1036] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基。

在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_6为-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_6为被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代的-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基。

[1037] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{71}为氢。在一些实施方案中，R_{71}为卤素，其为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中，R_{71}为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{71}为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_{71}为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_{71}为-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_{71}为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_{71}为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_{71}为-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_{71}为-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_{71}为-OH。在一些实施方案中，R_{71}为-CF_3。在一些实施方案中，R_{71}为-OCF_3。在一些实施方案中，R_{71}为-OR^{31}。在一些实施方案中，R_{71}为-$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{71}为-C(O)R^{31}。在一些实施方案中，R_{71}为-CO_2R^{31}。在一些实施方案中，R_{71}为-C(=O)NR^{31}。在一些实施方案中，R_{71}为-NO_2。在一些实施方案中，R_{71}为-

CN。在一些实施方案中，R_{71}为-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{71}为-$SO_2NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{71}为-$NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_{71}为-$NR^{31}C(=O)OR^{32}$。在一些实施方案中，R_{71}为-$NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，$R_{71}$为-$NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$。在一些实施方案中，$R_{71}$为-$C(=S)OR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{71}$为-$C(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{71}$为-$NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，$R_{71}$为-$NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$。在一些实施方案中，$R_{71}$为-$NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$。在一些实施方案中，$R_{71}$为-$OC(=O)OR^{33}$。在一些实施方案中，$R_{71}$为-$OC(=O)NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，$R_{71}$为-$OC(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{71}$为-$SC(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{71}$为-$P(O)OR^{31}OR^{32}$。在一些实施方案中，$R_{71}$为-$SC(=O)NR^{31}NR^{32}$。

[1038] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{72}为氢。在一些实施方案中，R_{72}为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{72}为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_{72}为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_{72}为-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_{72}为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_{72}为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_{72}为-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_{72}为-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_{72}为-OH。在一些实施方案中，R_{72}为-CF_3。在一些实施方案中，R_{72}为-$C(O)R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}为-CO_2R^{31}。在一些实施方案中，R_{72}为-$C(=O)NR^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}为-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}为-$C(=S)OR^{31}$。在一些实施方案中，R_{72}为-$C(=O)SR^{31}$。

[1039] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{81}为氢。在一些实施方案中，R_{81}为卤素，其为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中，R_{81}为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{81}为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_{81}为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_{81}为-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_{81}为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_{81}为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_{81}为-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_{81}为-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_{81}为-OH。在一些实施方案中，R_{81}为-CF_3。在一些实施方案中，R_{81}为-OCF_3。在一些实施方案中，R_{81}为-OR^{31}。在一些实施方案中，R_{81}为-$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{81}为-$C(O)R^{31}$。在一些实施方案中，R_{81}为-CO_2R^{31}。在一些实施方案中，R_{81}为-$C(=O)NR^{31}$。在一些实施方案中，R_{81}为-NO_2。在一些实施方案中，R_{81}为-CN。在一些实施方案中，R_{81}为-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{81}为-$SO_2NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{81}为-$NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_{81}为-$NR^{31}C(=O)OR^{32}$。在一些实施方案中，R_{81}为-$NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，$R_{81}$为-$NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$。在一些实施方案中，$R_{81}$为-$C(=S)OR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{81}$为-$C(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中，$R_8$为-$NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，$R_{81}$为-$NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$。在一些实施方案中，$R_{81}$为-$NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$。在一些实施方案中，$R_{81}$为-$OC(=O)OR^{33}$。在一些实施方案中，$R_{81}$为-$OC(=O)NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，$R_{81}$为-$OC(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{81}$为-$SC(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{81}$为-$P(O)OR^{31}OR^{32}$。在一些实施方案中，$R_{81}$为-$SC(=O)NR^{31}NR^{32}$。

[1040] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{82}为氢。在一些实施方案中，R_{82}为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{82}为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_{82}为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_{82}为-

C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_{82}为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_{82}为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_{82}为-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_{82}为-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_{82}为-OH。在一些实施方案中，R_{82}为-CF_3。在一些实施方案中，R_{82}为-C(O)R^{31}。在一些实施方案中，R_{82}为-CO_2R^{31}。在一些实施方案中，R_{82}为-C(=O)NR^{31}。在一些实施方案中，R_{82}为-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{82}为-C(=S)OR^{31}。在一些实施方案中，R_{82}为-C(=O)SR^{31}。

[1041] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{91}为氢。在一些实施方案中，R_{91}为卤素，其为F、-Cl、Br或I。在一些实施方案中，R_{91}为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{91}为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_{91}为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_{91}为-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_{91}为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_{91}为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_{91}为-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_{91}为-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_{91}为-OH。在一些实施方案中，R_{91}为-CF_3。在一些实施方案中，R_{91}为-OCF_3。在一些实施方案中，R_{91}为-OR^{31}。在一些实施方案中，R_{91}为-$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{91}为-C(O)R^{31}。在一些实施方案中，R_{91}为-CO_2R^{31}。在一些实施方案中，R_{91}为-C(=O)NR^{31}。在一些实施方案中，R_{91}为-NO_2。在一些实施方案中，R_{91}为-CN。在一些实施方案中，R_{91}为-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{91}为-$SO_2NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{91}为-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{91}为-NR^{31}C(=O)OR^{32}。在一些实施方案中，R_{91}为-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，R_{91}为-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{91}为-C(=S)OR^{31}。在一些实施方案中，R_{91}为-C(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_9为-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，R_{91}为-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}。在一些实施方案中，R_{91}为-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}。在一些实施方案中，R_{91}为-OC(=O)OR^{33}。在一些实施方案中，R_{91}为-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{91}为-OC(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_{91}为-SC(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_{91}为-P(O)$OR^{31}OR^{32}$。在一些实施方案中，R_{91}为-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$；

[1042] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{92}为氢。在一些实施方案中，R_{92}为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{92}为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_{92}为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_{92}为-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_{92}为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_{92}为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_{92}为-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_{92}为-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_{92}为-OH。在一些实施方案中，R_{92}为-CF_3。在一些实施方案中，R_{92}为-C(O)R^{31}。在一些实施方案中，R_{92}为-CO_2R^{31}。在一些实施方案中，R_{92}为-C(=O)NR^{31}。在一些实施方案中，R_{92}为-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{92}为-C(=S)OR^{31}。在一些实施方案中，R_{92}为-C(=O)SR^{31}。

[1043] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{10}为-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{10}为-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[1044] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{10}为-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{10}

为-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[1045] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{10}为-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{10}为-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[1046] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{10}为-C_{1-10}杂烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{10}为-C_{1-10}杂烷基，其被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[1047] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{10}为-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{10}为-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[1048] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{10}为-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{10}为-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[1049] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{10}为-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{10}为-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[1050] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{10}为-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{10}为-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{11}取代基取代。

[1051] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{14}为-C_{1-10}烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{14}为-C_{1-10}烷基，其被一个或多个独立的R_{15}取代基取代。

[1052] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{14}为-C_{2-10}烯基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{14}为-C_{2-10}烯基，其被一个或多个独立的R_{15}取代基取代。

[1053] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{14}为-C_{2-10}炔基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{14}为-C_{2-10}炔基，其被一个或多个独立的R_{15}取代基取代。

[1054] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-

C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{14}为-C_{1-10}杂烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{14}为-C_{1-10}杂烷基，其被一个或多个独立的R_{15}取代基取代。

[1055] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{14}为-C_{3-10}芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{14}为-C_{3-10}芳基，其被一个或多个独立的R_{15}取代基取代。

[1056] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{14}为-C_{1-10}杂芳基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{14}为-C_{1-10}杂芳基，其被一个或多个独立的R_{15}取代基取代。

[1057] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{14}为-C_{3-10}环烷基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{14}为-C_{3-10}环烷基，其被一个或多个独立的R_{15}取代基取代。

[1058] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{14}为-C_{1-10}杂环基，其为未取代的。在一些实施方案中，R_{14}为-C_{1-10}杂环基，其被一个或多个独立的R_{15}取代基取代。

[1059] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{11}为氢。在一些实施方案中，R_{11}为卤素，其为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中，R_{11}为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{11}为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_{11}为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_{11}为-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_{11}为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_{11}为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_{11}为-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_{11}为-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_{11}为-OH。在一些实施方案中，R_{11}为-CF_3。在一些实施方案中，R_{11}为-OCF_3。在一些实施方案中，R_{11}为-OR^{31}。在一些实施方案中，R_{11}为-$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{11}为-$C(O)R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}为-CO_2R^{31}。在一些实施方案中，R_{11}为-$C(=O)NR^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}为-NO_2。在一些实施方案中，R_{11}为-CN。在一些实施方案中，R_{11}为-$S(O)_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{11}为-$SO_2NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{11}为-$NR^{31}C(=O)R^{32}$。在一些实施方案中，R_{11}为-$NR^{31}C(=O)OR^{32}$。在一些实施方案中，R_{11}为-$NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，$R_{11}$为-$NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$。在一些实施方案中，$R_{11}$为-$C(=S)OR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{11}$为-$C(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{11}$为-$NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，$R_{11}$为-$NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$。在一些实施方案中，$R_{11}$为-$NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$。在一些实施方案中，$R_{11}$为-$OC(=O)OR^{33}$。在一些实施方案中，$R_{11}$为-$OC(=O)NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，$R_{11}$为-$OC(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{11}$为-$SC(=O)SR^{31}$。在一些实施方案中，$R_{11}$为-$P(O)OR^{31}OR^{32}$。在一些实施方案中，$R_{11}$为或-$SC(=O)NR^{31}NR^{32}$。

[1060] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{12}为氢。在一些实施方案中，R_{12}为卤素，其为F、Cl、Br或

I。在一些实施方案中，R_{12}为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{12}为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_{12}为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_{12}为-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_{12}为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_{12}为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_{12}为-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_{12}为-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_{12}为-OH。在一些实施方案中，R_{12}为-CF_3。在一些实施方案中，R_{12}为-OCF_3。在一些实施方案中，R_{12}为-OR^{31}。在一些实施方案中，R_{12}为-$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{12}为-C(O)R^{31}。在一些实施方案中，R_{12}为-CO_2R^{31}。在一些实施方案中，R_{12}为-C(=O)NR^{31}。在一些实施方案中，R_{12}为-NO_2。在一些实施方案中，R_{12}为-CN。在一些实施方案中，R_{12}为-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{12}为-$SO_2NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{12}为-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{12}为-NR^{31}C(=O)OR^{32}。在一些实施方案中，R_{12}为-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，R_{12}为-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{12}为-C(=S)OR^{31}。在一些实施方案中，R_{12}为-C(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_{12}为-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，R_{12}为-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}。在一些实施方案中，R_{12}为-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}。在一些实施方案中，R_{12}为-OC(=O)OR^{33}。在一些实施方案中，R_{12}为-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{12}为-OC(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_{12}为-SC(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_{12}为-P(O)$OR^{31}OR^{32}$。在一些实施方案中，R_{12}为-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$。

[1061] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{13}为氢。在一些实施方案中，R_{13}为卤素，其为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中，R_{13}为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{13}为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_{13}为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_{13}为-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_{13}为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_{13}为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_{13}为-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R_{13}为-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_{13}为-OH。在一些实施方案中，R_{13}为-CF_3。在一些实施方案中，R_{13}为-OCF_3。在一些实施方案中，R_{13}为-OR^{31}。在一些实施方案中，R_{13}为-$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{13}为-C(O)R^{31}。在一些实施方案中，R_{13}为-CO_2R^{31}。在一些实施方案中，R_{13}为-C(=O)NR^{31}。在一些实施方案中，R_{13}为-NO_2。在一些实施方案中，R_{13}为-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{13}为-$SO_2NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{13}为-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{13}为-NR^{31}C(=O)OR^{32}。在一些实施方案中，R_{13}为-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，R_{13}为-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{13}为-C(=S)OR^{31}。在一些实施方案中，R_{13}为-C(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_{13}为-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，R_{13}为-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}。在一些实施方案中，R_{13}为-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}。在一些实施方案中，R_{13}为-OC(=O)OR^{33}。在一些实施方案中，R_{13}为-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{13}为-OC(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_{13}为-SC(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_{13}为-P(O)$OR^{31}OR^{32}$。在一些实施方案中，R_{13}为-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$。

[1062] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R_{15}为氢。在一些实施方案中，R_{15}为卤素，其为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中，R_{15}为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R_{15}为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R_{15}为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R_{15}为-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R_{15}为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R_{15}为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R_{15}为-C_{3-10}环烷基。在

一些实施方案中，R_{15}为-C_{1-10}杂环基。在一些实施方案中，R_{15}为-OH。在一些实施方案中，R_{15}为-CF_3。在一些实施方案中，R_{15}为-OCF_3。在一些实施方案中，R_{15}为-OR^{31}。在一些实施方案中，R_{15}为-$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{15}为-C(O)R^{31}。在一些实施方案中，R_{15}为-CO_2R^{31}。在一些实施方案中，R_{15}为-C(=O)NR^{31}。在一些实施方案中，R_{15}为-NO_2。在一些实施方案中，R_{15}为-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$。在一些实施方案中，R_{15}为-$SO_2NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{15}为-NR^{31}C(=O)R^{32}。在一些实施方案中，R_{15}为-NR^{31}C(=O)OR^{32}。在一些实施方案中，R_{15}为-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，R_{15}为-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{15}为-C(=S)OR^{31}。在一些实施方案中，R_{15}为-C(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_{15}为-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$。在一些实施方案中，R_{15}为-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}。在一些实施方案中，R_{15}为-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}。在一些实施方案中，R_{15}为-OC(=O)OR^{33}。在一些实施方案中，R_{15}为-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$。在一些实施方案中，R_{15}为-OC(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_{15}为-SC(=O)SR^{31}。在一些实施方案中，R_{15}为-P(O)$OR^{31}OR^{32}$。在一些实施方案中，R_{15}为-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$。

[1063] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R^{31}为氢。在一些实施方案中，R^{31}为卤素，其为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中，R^{31}为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R^{31}为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R^{31}为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R^{31}为-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R^{31}为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R^{31}为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R^{31}为-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R^{31}为-C_{1-10}杂环基。

[1064] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R^{32}为氢。在一些实施方案中，R^{32}为卤素，其为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中，R^{32}为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R^{32}为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R^{32}为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R^{32}为-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R^{32}为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R^{32}为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R^{32}为-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R^{32}为-C_{1-10}杂环基。

[1065] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R^{33}为氢。在一些实施方案中，R^{33}为卤素，其为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中，R^{33}为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R^{33}为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R^{33}为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R^{33}为-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R^{33}为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R^{33}为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R^{33}为-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R^{33}为-C_{1-10}杂环基。

[1066] 在式I(包括I-A和I-B)、式II(包括II'、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F和II-G)、式III(包括III-A和III-B)、式IV(包括IV-A、IV-B、IV-C和IV-D)和式V(包括V-A、V-B、V-C和V-D)化合物的多个实施方案中，R^{34}为氢。在一些实施方案中，R^{34}为卤素，其为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中，R^{34}为-C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，R^{34}为-C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，R^{34}为-C_{2-10}炔基。在一些实施方案中，R^{34}为-C_{1-10}杂烷基。在一些实施方案中，R^{34}为-C_{3-10}芳基。在一些实施方案中，R^{34}为-C_{1-10}杂芳基。在一些实施方案中，R^{34}为-C_{3-10}环烷基。在

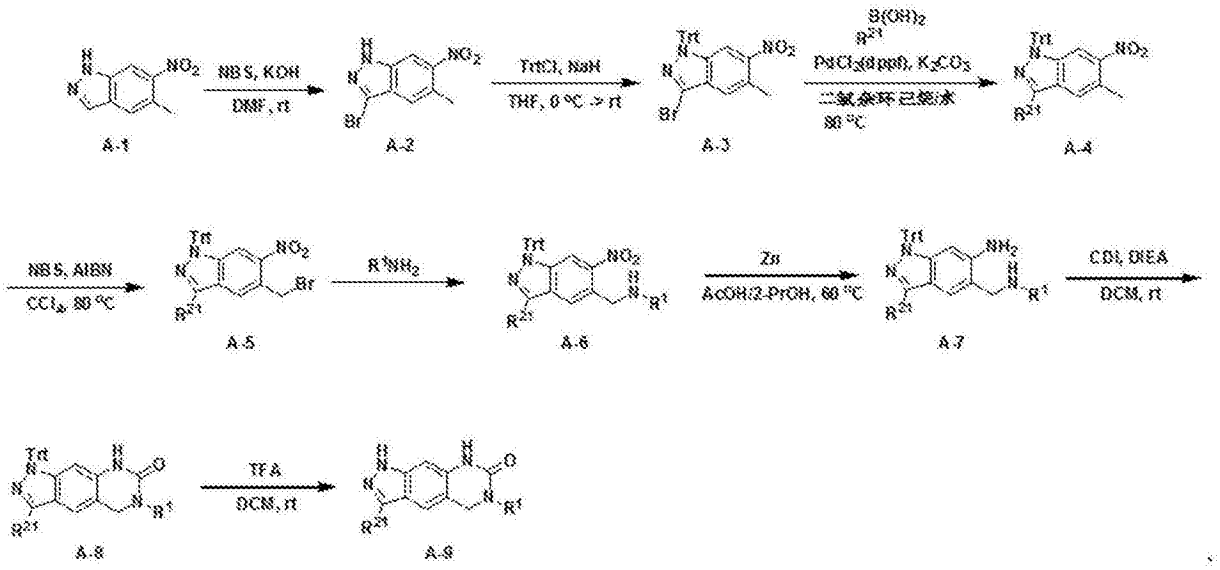
一些实施方案中，R^{34}为-C_{1-10}杂环基。

B.反应流程

[1067] 本文公开的化合物可通过以下所述的途径制备。本文所用的材料可商购获得或通过本领域公知的合成方法制备。这些流程不限于所列出的化合物或不受为了说明性目的而采用的任何特定取代基的限制。编号不一定对应于权利要求或其他表格的编号。

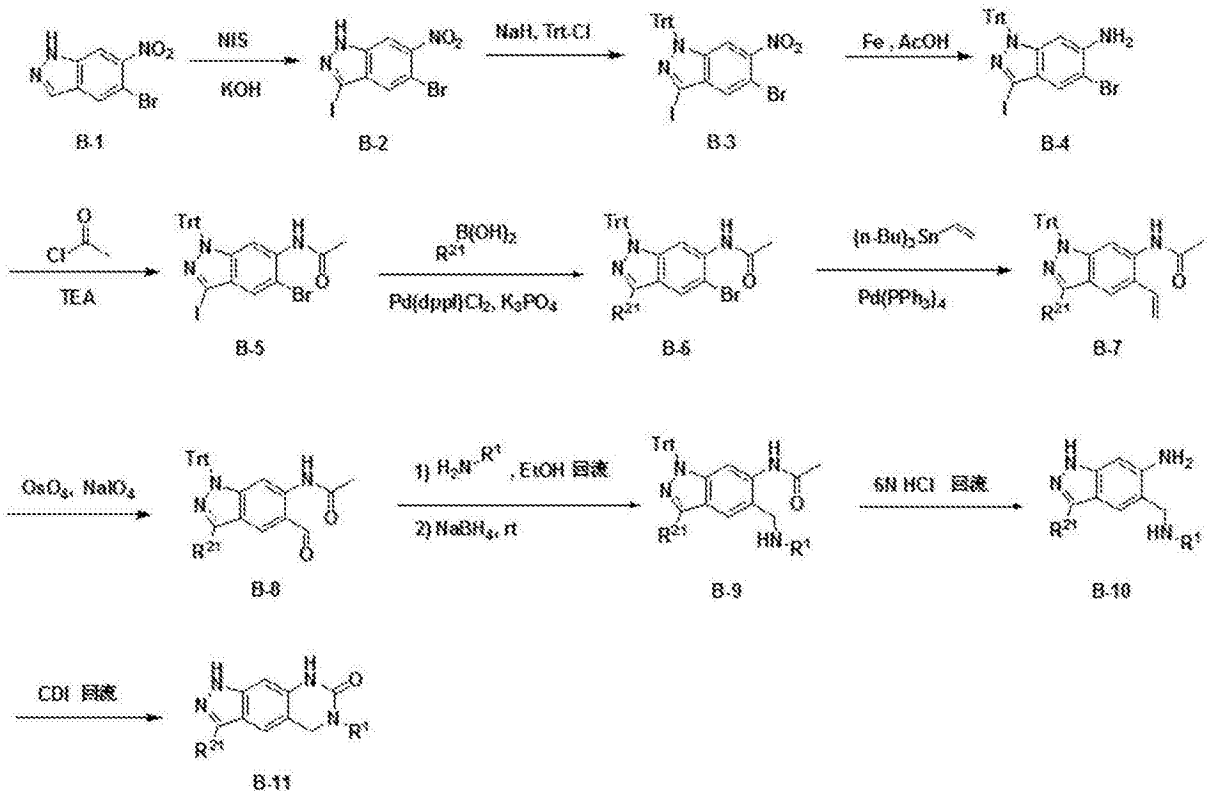
[1068] 在一些实施方案中，如下合成化合物：经由偶合反应(例如Suzuki反应)将R^{21}部分偶合至N-保护的吲唑A-3上，以产生式A-4的化合物。用N-溴琥珀酰亚胺(NBS)试剂处理中间体A-4，以在烯丙基位置处安装溴基团，如在A-5中那样，其随后与氨基反应以引入R1基团并产生式A-6的化合物。在酸性条件下用锌催化剂还原硝基产生了二氨基芳杂环化合物A-7，其随后与羰基二咪唑(CDI)缩合，以产生式A-8的三环化合物。在酸性条件下对保护基进行脱保护得到了化合物A-9。

流程A



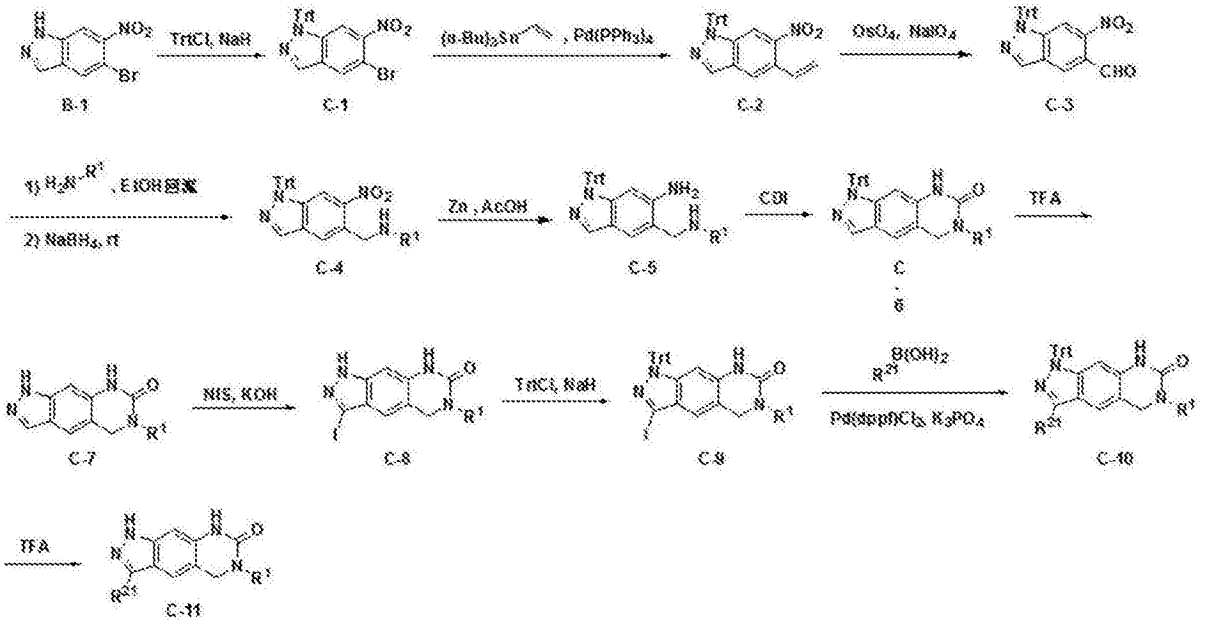
[1069] 在其他实施方案中，R^{21}部分经由第一偶合反应(例如Suzuki反应)偶合至N-保护的吲唑B-5上，以产生式B-6的化合物。随后经由第二偶合反应(例如Stille反应)向B-6中引入乙烯基，如在B-7中那样，其随后用四氧化锇和高碘酸钠进行处理，以产生醛B-8。中间体B-8随后与氨基反应以引入R1基团，然后用硼氢化钠还原以得到式B-8的化合物。在酸性条件下去除保护基，以得到二氨基吲唑B-10，其与羰基二咪唑(CDI)缩合，以产生式B-11的三环化合物。

流程B



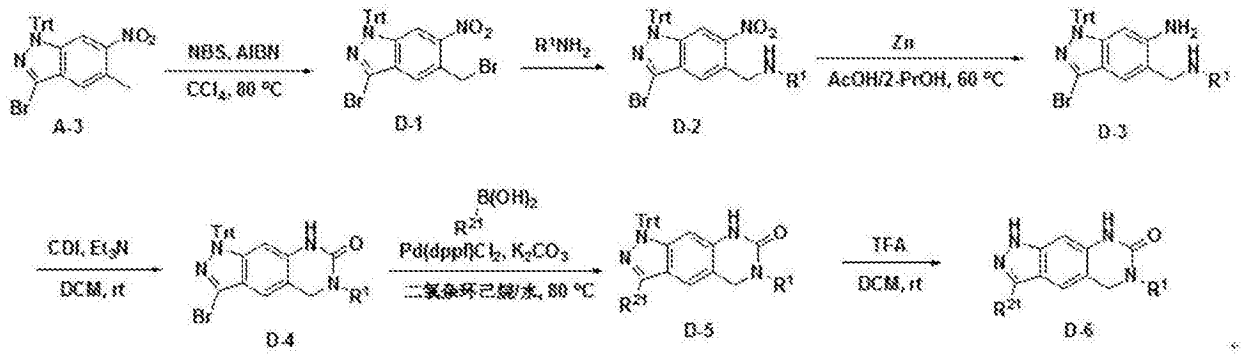
[1070] 在另外其他的实施方案中，可经由第一偶合反应(例如Stille反应)向N-保护的吲唑C-1中引入乙烯基，如在C-2中那样，其随后用四氧化锇和高碘酸钠进行处理，以产生醛C-3。中间体C-3与氨基反应以引入R1部分，如在C-4中那样。在酸性条件下用锌催化剂还原硝基产生了二氨基芳杂环化合物C-5，其随后与羰基二咪唑(CDI)缩合，以产生式C-6的三环化合物。化合物C-6在酸性条件下脱保护，并用N-碘琥珀酰亚胺(NIS)处理以产生碘-吲唑C-7。在碱性条件下安装三苯甲基保护基(如在C-8中那样)之后，经由第二偶合反应(例如Stille反应)引入R^{21}基团，以产生N-保护的三环化合物C-9。在酸性条件下去除保护基提供了式C-11的化合物。

流程C



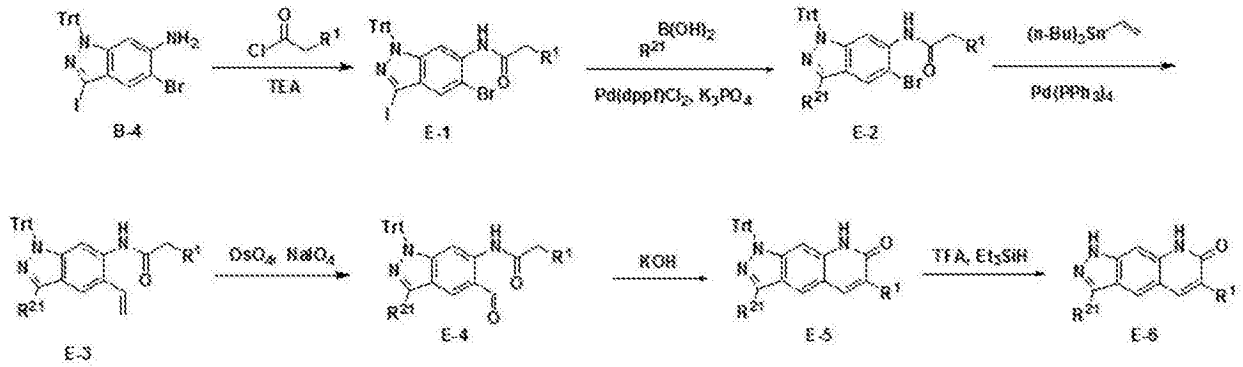
[1071] 在一些实施方案中，N-保护的吲唑A-3使用NBS进行溴化，以提供二溴化物D-1，其随后与氨基反应以引入R1部分，以产生中间体D-2。在酸性条件下用锌催化剂还原硝基产生了二氨基芳杂环化合物D-3，其随后与羰基二咪唑(CDI)缩合，以产生式D-4的三环化合物。经由偶合反应(例如Suzuki反应)引入R^{21}基团，以产生N-保护的三环化合物D-5。在酸性条件下去除保护基提供了式D-6的化合物。

流程D



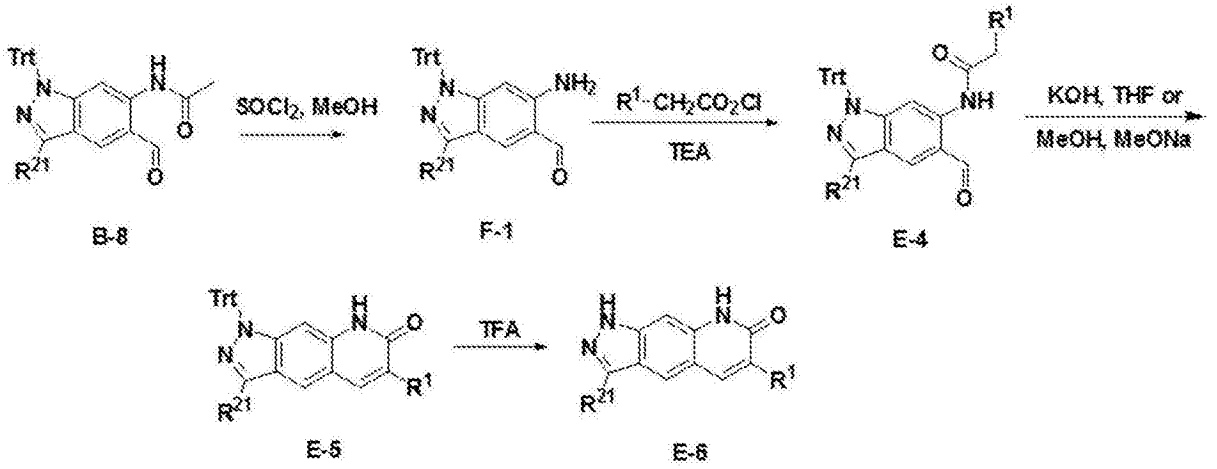
[1072] 在其他实施方案中，中间体B-4与酰氯反应以形成酰胺E-1。经由第一偶合反应(例如Suzuki反应)安装R^{21}基团，以得到中间体E-2。可经由第二偶合反应(例如Stille反应)引入乙烯基，如在E-3中那样，其随后用四氧化锇和高碘酸钠进行处理，以产生醛E-4。在碱性条件下经由分子内羟醛缩合产生三环化合物E-5。在酸性条件下去除保护基产生了式E-6的化合物。

流程E



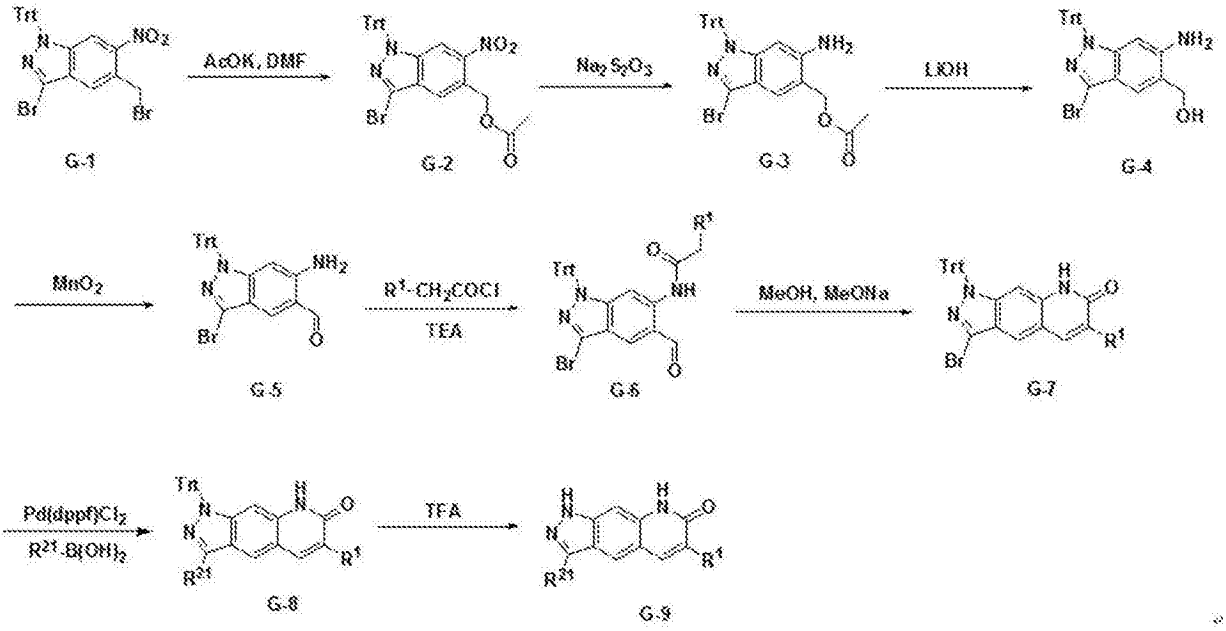
[1073] 或者，中间体B-8可脱去乙酰基以形成苯胺F-1。在TEA的存在下用酰氯处理F-1提供了相应的酰胺E-4。在碱性条件下经由分子内羟醛缩合产生三环化合物E-5。在酸性条件下去除保护基产生了式E-6的化合物。

流程F



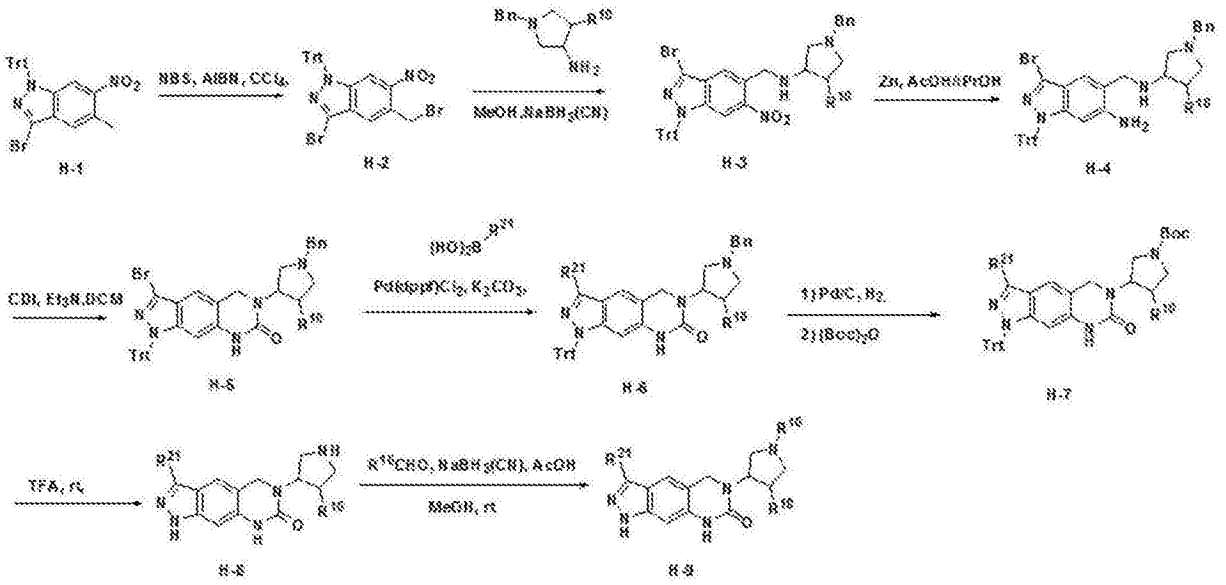
[1074] 在一些实施方案中，二溴化合物G-1可在DMF中用乙酸钾处理以形成乙酸酯G-2。可在硫代硫酸钠的存在下还原硝基，并随后用氢氧化锂水解酯可提供氨基醇G-4。苯甲基醇氧化成醛提供了G-5。用酰氯酰化可形成相应的酰胺G-6。可经由分子内羟醛缩合形成三环化合物G-7。可经由与芳基溴G-7偶合(例如Suzuki偶合)引入R21基团。在酸性条件下去除保护基产生了式G-9的化合物。

流程G

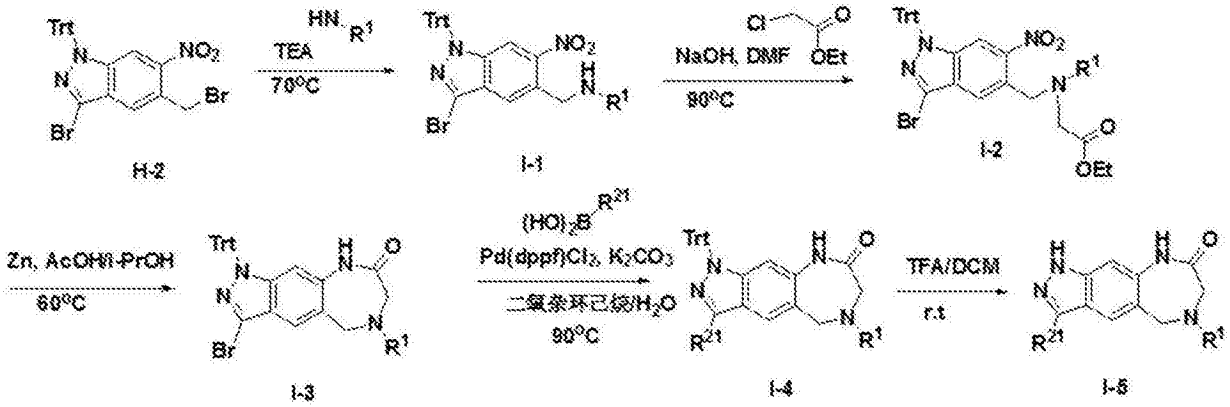


[1075] 在一些实施方案中，可用NBS和AIBN处理双环化合物H-1，以得到相应的溴化物H-2。用胺处理可形成相应的苄胺H-3。随后硝基芳烃的还原提供了苯胺H-4。通过添加CDI形成三环化合物。可经由与硼酸的偶合反应(例如Suzuki偶合)引入R^{21}基团。经由氢化去除保护基并用Boc酸酐处理可提供Boc-保护的胺H-7。在酸性条件下去除Boc基团并用醛进行还原胺化可形成取代的胺H-9。

流程H

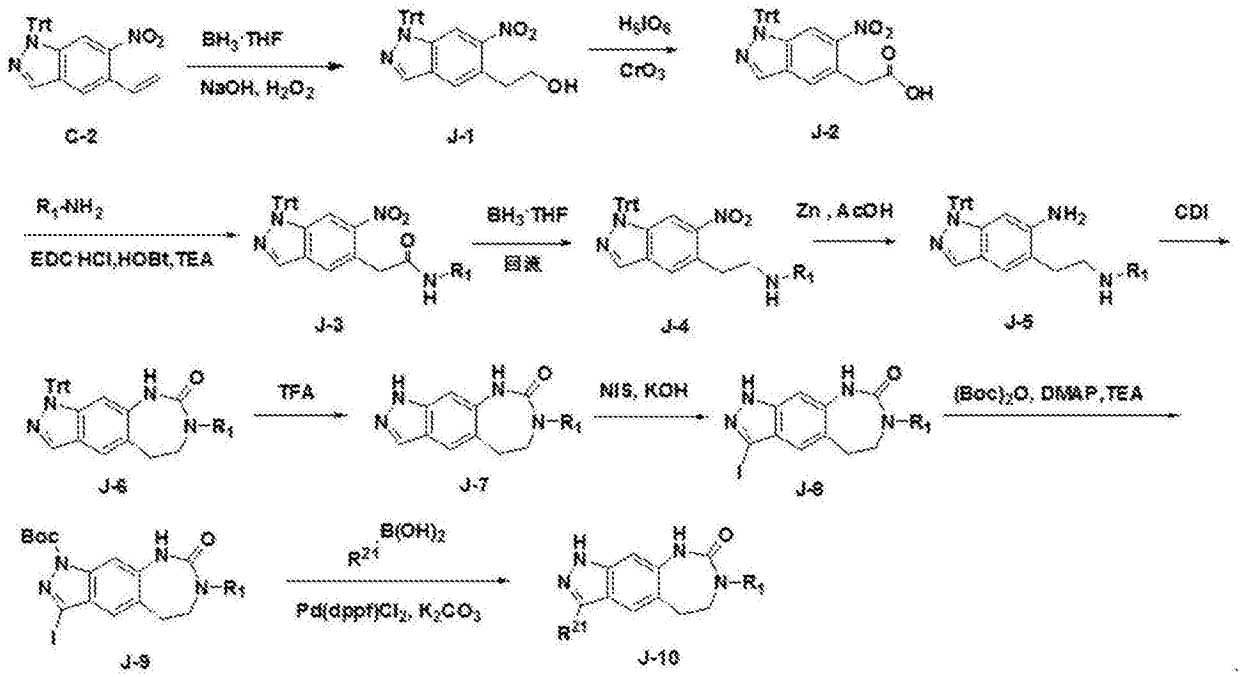


[1076] 在一些实施方案中，溴化物H-2与胺偶合以形成相应的苄胺I-1。在碱的存在下用2-氯乙酸乙酯处理可产生I-2。在乙酸中用Zn还原芳基硝基基团产生了三环化合物I-3。可经由与硼酸的偶合反应(例如Suzuki偶合)引入R^{21}基团，以得到产物I-4。在酸性条件下去除保护基可得到产物I-5。



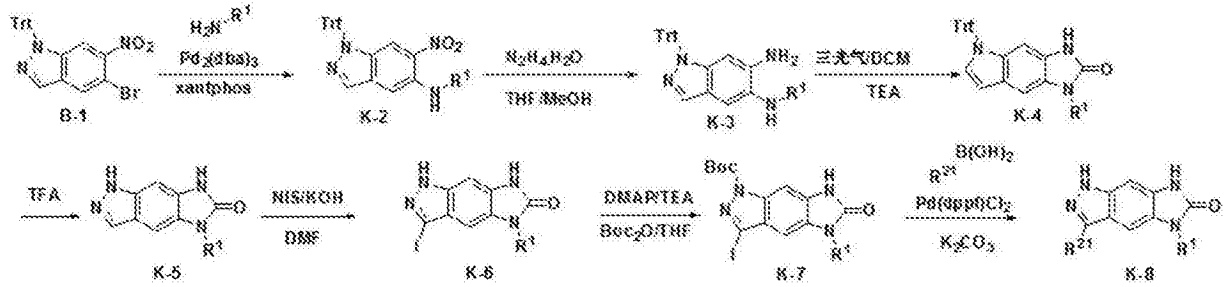
[1077] 在一些实施方案中，可对芳基烯烃C-2进行硼氢化以形成直链醇J-1。该醇氧化为J-2可提供羧酸。该酸可与胺偶合以形成酰胺J-3，从而经由酰胺键形成反应引入R1基团。该酰胺经由硼烷的还原可提供胺J-4，并且在乙酸中用锌进一步还原硝基可提供苯胺J-5。可通过添加CDI形成三环化合物J-6。在酸性条件下脱保护并随后碘化产生了芳基碘J-8。用Boc基团进行保护得到中间体J-9，其可经由偶合反应(即Suzuki反应)进行偶合以引入R21基团。去除Boc基团得到产物J-10。

流程J



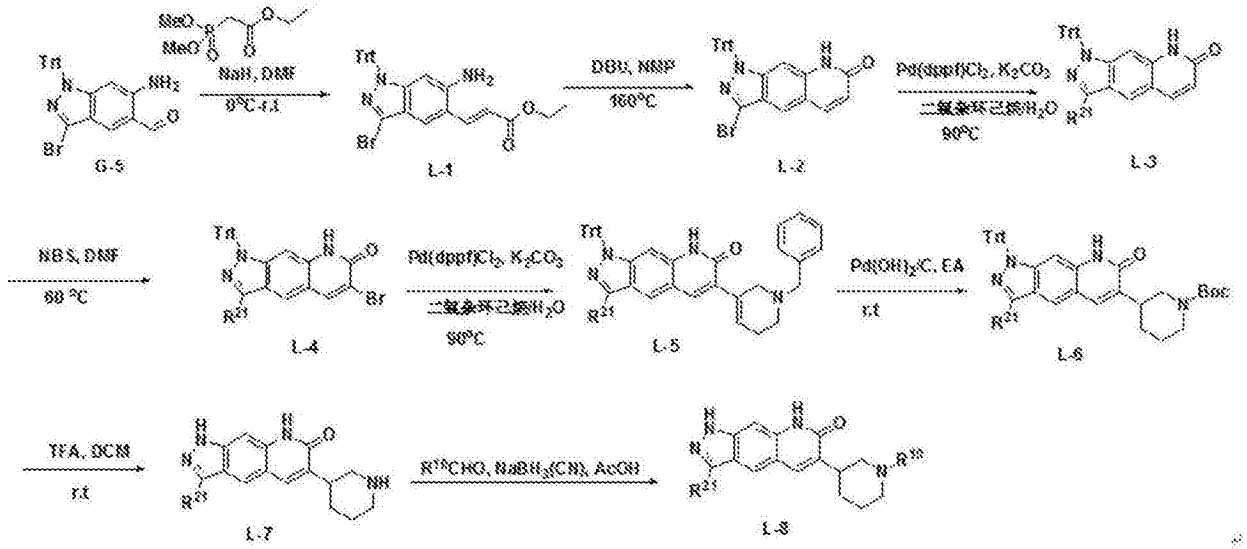
[1078] 在一些实施方案中，芳基溴B-1与胺偶合以形成K-2。芳基硝基基团的还原提供了苯胺K-3。通过添加三光气形成三环化合物K-4。在酸性条件下去除保护基，以形成化合物K-5，其用NIS进行碘化以提供芳基碘K-6。用Boc基团保护该化合物得到K-7。K-7经由偶合反应偶合可引入R21基团(即Suzuki偶合)，以提供化合物K-8。

流程K



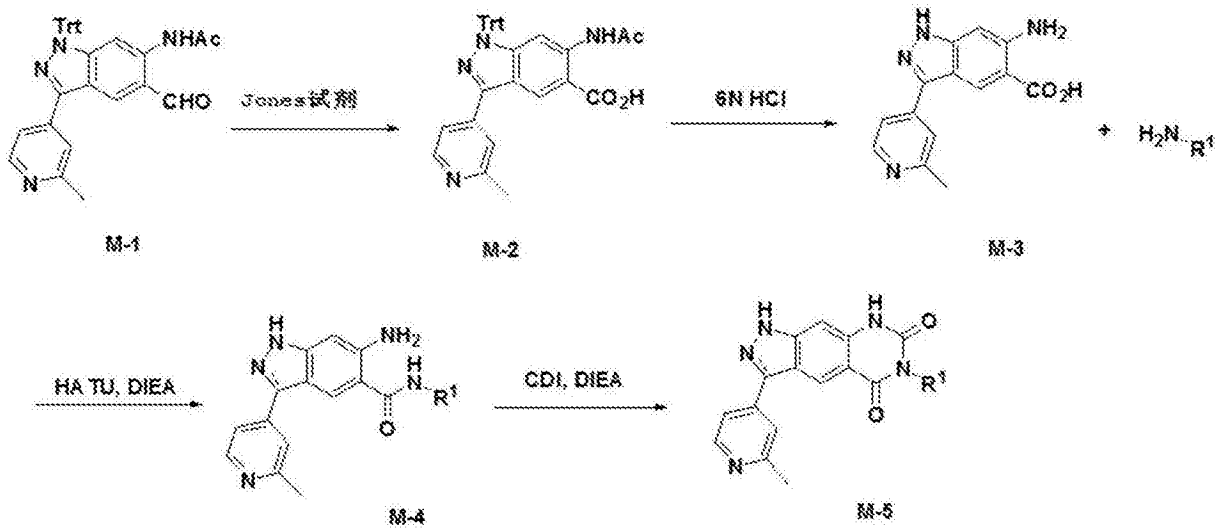
[1079] 在一些实施方案中，对醛G-5进行烯烃化(即HWE反应)以提供酯L-1。用碱如DBU处理提供了三环化合物L-2。可经由与硼酸的偶合反应(例如Suzuki偶合)引入R^{21}基团以形成L-3。选择性溴化提供了L-4，其可以偶合以形成L-5。烯烃的还原和苄基的去除提供了L-6。在酸性条件下脱保护及随后的还原胺化可提供L-8。

流程L



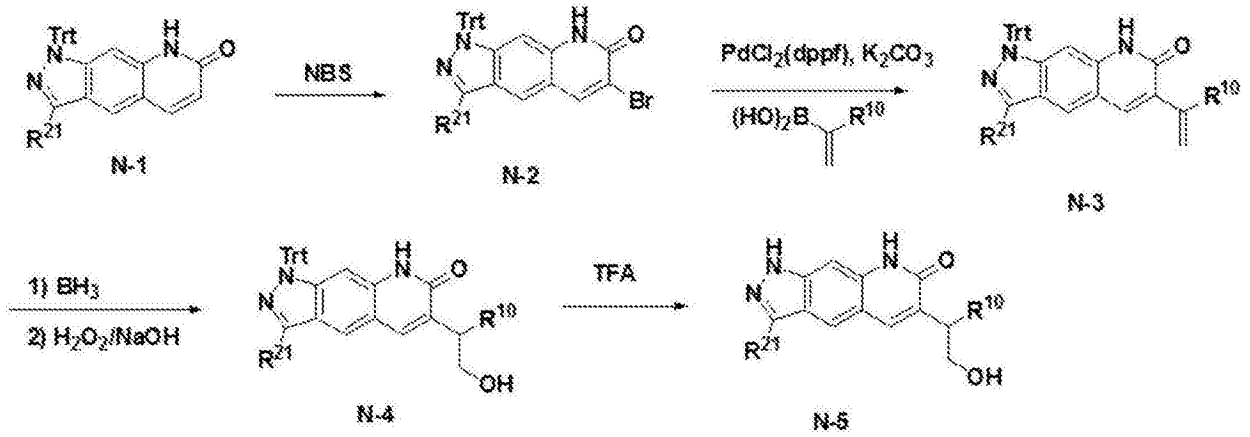
[1080] 在一些实施方案中，用Jones试剂将醛M-1氧化为酸M-2。在酸性条件下实现乙酸基团的裂解以形成M-3。采用与胺偶合(即酰胺键形成反应)引入R1基团，从而形成M-4。通过添加CDI形成三环化合物M-5。

流程M



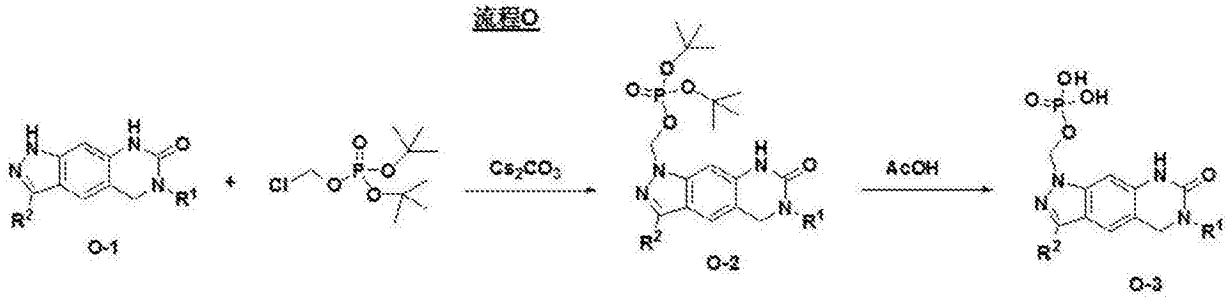
[1081] 在其他实施方案中，化合物N-1用NIS选择性地溴化以形成N-1。可采用与乙烯基硼酸或硼酸酯偶合来提供N-3并引入R^{10}基团。烯烃的硼氢化和氧化可提供醇N-4。在酸性条件下去除保护基产生了N-5。

流程N



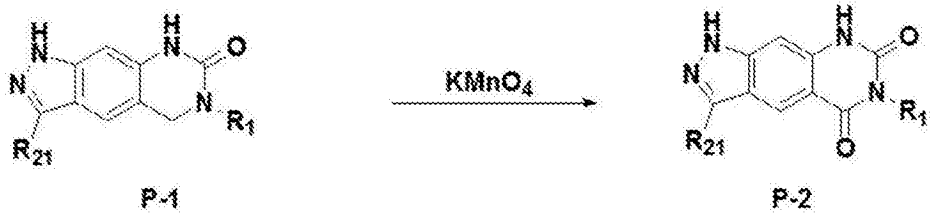
[1082] 在一些实施方案中，化合物O-1可在吡唑氮处选择性地偶合以形成O-2。在酸性条件下去除叔丁基可形成O-3。

流程O

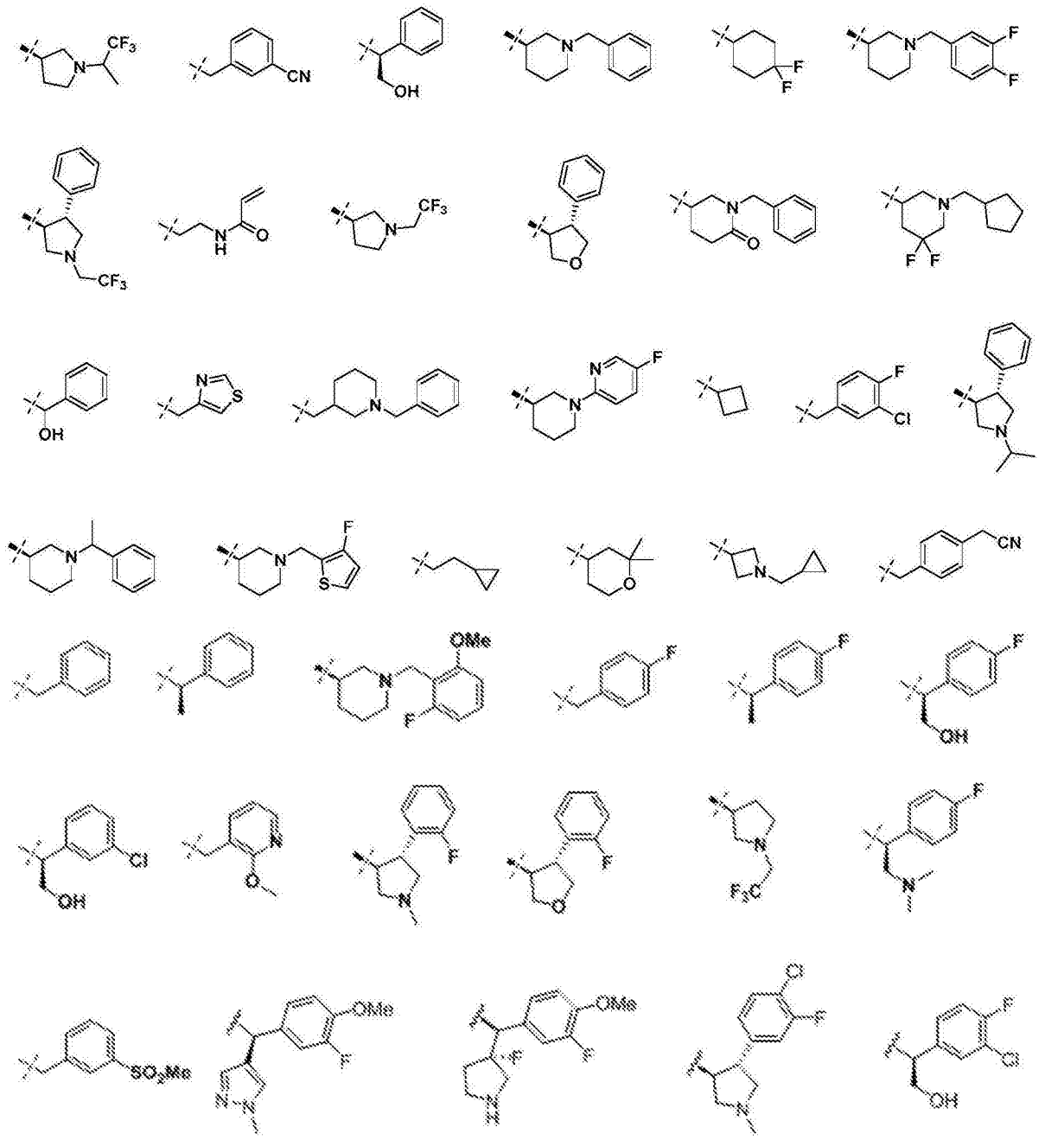


[1083] 在一些实施方案中，例如，在高锰酸钾的存在下，结构P-1的化合物可氧化成P-2。

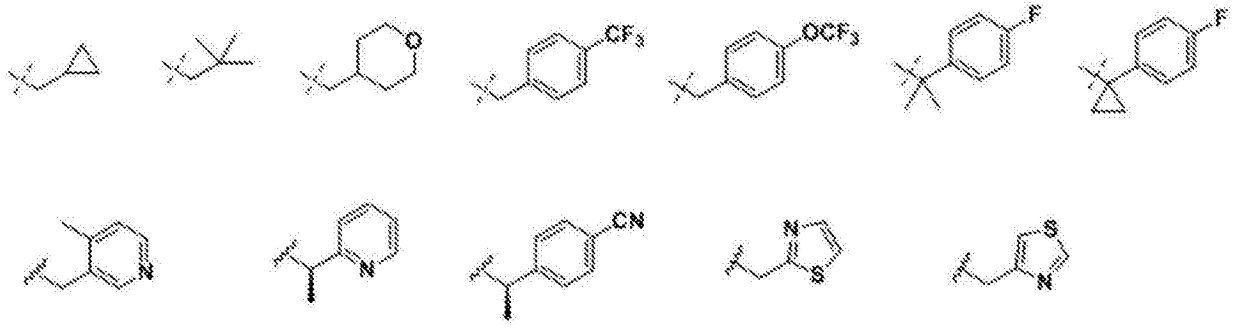
流程P



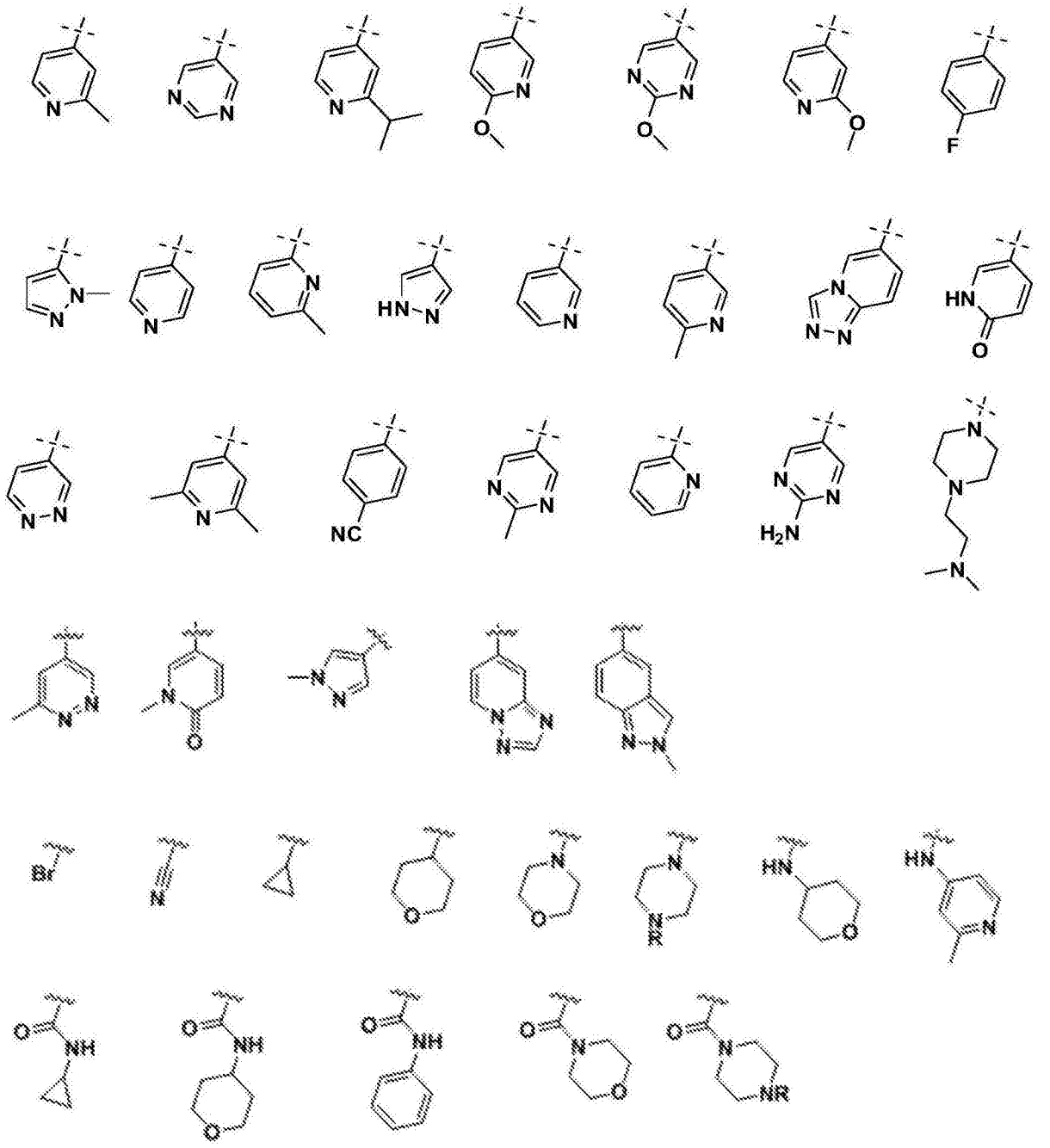
[1084] 可经由流程A-P中的任何一个并入的一些示例性R^1部分包括但不限于：



[1085] 可经由流程A-P中的任何一个并入的另外的示例性R^1部分包括但不限于：



[1086] 可经由流程A-P中的任何一个并入的一些示例性R^{21}和/或R^{22}部分包括但不限于：



[1087] 可通过流程A-P中的任何一个合成的一些示例性化合物包括但不限于表1中公开的那些(参见实施例)。

C.使用本文公开的组合物的方法

[1088] 本发明提供了抑制ERK家族(包括ERK1和ERK2)ERK的一种或多种激酶在细胞中的活性的方法,其包括使细胞与有效量的本文公开的一种或多种化合物接触。激酶活性的抑制可通过本领域已知的多种方法进行评估和证明。非限制性实例包括(a)采用抗体如识别磷酸化蛋白质的抗磷酸酪氨酸、抗磷酸丝氨酸或抗磷酸苏氨酸抗体的免疫印迹法和免疫沉淀法;(b)使用特异性识别特定磷酸化形式的激酶底物的抗体(例如抗磷酸ERK);(c)细胞增殖试验,例如但不限于氚化胸苷摄取试验、BrdU(5'-溴-2'-脱氧尿苷)摄取(由Calibochem销售的试剂盒)、MTS摄取(由Promega销售的试剂盒)、MTT摄取(由Cayman Chemical销售的

试剂盒)、CyQUANT®染料摄取(由Invitrogen销售)。

[1089] 选择性PI3Kα抑制还可通过与其他PI3-激酶或蛋白激酶相比,PI3Kα基因、其下游信号基因的表达水平(例如通过RT-PCR)或蛋白质的表达水平(例如通过免疫细胞化学、免疫组织化学、Western印迹法)来确定。

[1090] 试剂盒和可商购获得的试验可用于确定以上的一种或多种。

[1091] 在一些实施方案中,本发明方法的实践包括在体外发生的接触步骤。在其他实施方案中,接触步骤在体内发生。

[1092] 以上所示的化合物中的任何一种可在ERK抑制试验中显示出约0.5nM至25μM(IC_{50})的生物活性。

[1093] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种化合物可与ERK(MAPK)激酶或选自Ras、Raf、JNK、ErbB-1(EGFR)、Her2(ErbB-2)、Her 3(ErbB-3)、Her 4(ErbB-4)、MAP2K1(MEK1)、MAP2K2(MEK2)、MAP2K3(MEK3)、MAP2K4(MEK4)、MAP2K5(MEK5)、MAP2K6(MEK6)、MAP2K7(MEK7)、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK11的蛋白激酶和所附的表格和图中列出的任何其他蛋白激酶以及其任何功能性突变体特异性结合。

[1094] 在一些实施方案中,本发明的化合物对于ERK1和/或ERK2的IC50小于约1μM、小于约100nM、小于约50nM、小于约10nM、小于1nM或甚至小于约0.5nM。在一些实施方案中,本发明的化合物对于ERK的IC50小于约1μM、小于约100nM、小于约50nM、小于约10nM、小于1nM或甚至小于约0.5nM。在一些其他实施方案中,本发明的一种或多种化合物显示出双结合特异性,并且能够以小于约1μM、小于约100nM、小于约50nM、小于约10nM、小于1nM或甚至小于约0.5nM的IC50值抑制ERK激酶(例如,ERK-1激酶、ERK-2激酶等)以及蛋白激酶(例如,Ras、Raf、Her-2、MEK1等)。在一些实施方案中,本发明的一种或多种化合物可能能够抑制Ras-Raf-MEK-ERK途径中涉及的激酶,包括,例如,Ras、Raf、JNK、ErbB-1(EGFR)、Her2(ErbB-2)、Her 3(ErbB-3)、Her 4(ErbB-4)、MAP2K1(MEK1)、MAP2K2(MEK2)、MAP2K3(MEK3)、MAP2K4(MEK4)、MAP2K5(MEK5)、MAP2K6(MEK6)、MAP2K7(MEK7)、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK11以及其任何功能性突变体。在一些实施方案中,该激酶是Ras、Raf、JNK、ErbB-1(EGFR)、Her2(ErbB-2)、MAP2K1(MEK1)、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6或本文的表格中列出的任何其他激酶。

[1095] 在另一实施方案中,包括但不限于表1所示的那些的本发明的化合物相对于一种或多种蛋白激酶选择性地抑制ERK1和/或ERK2活性,所述蛋白激酶包括但不限于丝氨酸/苏氨酸激酶如DNA-PK和mTor。这样的选择性抑制可通过例如本发明的化合物的IC_{50}值得到证明,该值相比于参考蛋白激酶的值可能为1/2、1/3、1/4、1/5、1/7、1/10、1/20、1/25、1/50、1/100、1/200、1/300、1/400、1/500、1/1000、1/2000或更小。在一些情况下,包括但不限于表1所示的那些的本发明的化合物与至少约100、200、300种或更多种除ERK1或ERK2以外的蛋白激酶缺乏显著的交叉反应性。当将本发明的化合物以1μM、5μM、10μM或更高的浓度施加至蛋白激酶时保留有例如至少50%、60%、70%、80%、90%或更高的激酶活性可以证明缺乏与其他非ERK蛋白激酶的显著交叉反应性。

[1096] 在一些实施方案中,一种或多种本发明的化合物选择性地抑制ERK1和ERK2两者的活性,如在体外激酶试验中确定的,其IC50值为约100nM、50nM、10nM、5nM、100pM、10pM或甚至1pM或更小。

[1097] 在一些实施方案中，一种或多种本发明的化合物与ATP竞争结合在ERK1和/或ERK2上的ATP结合位点。在一些实施方案中，一种或多种本发明的化合物与ERK1和/或ERK2在除了ATP结合位点之外的位点处结合。

[1098] 在一些实施方案中，一种或多种本发明的化合物能够经由本文公开的一种或多种蛋白激酶或脂质激酶抑制和/或以其他方式调节细胞信号转导。例如，一种或多种本发明的化合物能够抑制或调节信号转导途径的输出。给定途径的信号转导的输出可通过信号分子在感兴趣的途径中的磷酸化、去磷酸化、破裂、还原、氧化的水平来测量。在另一特定的实施方案中，途径的输出可以是细胞或表型输出(例如，细胞增殖、细胞死亡、细胞凋亡、自体吞噬、吞噬作用、细胞周期进程、转移、细胞侵袭、血管发生、血管形成、泛素化、翻译、转录、蛋白质运输、线粒体功能、高尔基体功能、内质网功能等的调节/抑制)。在一些实施方案中，一种或多种本发明的化合物能够，例如，引起细胞凋亡、引起细胞周期停滞、抑制细胞增殖、抑制肿瘤生长、抑制血管发生、抑制血管形成、抑制转移和/或抑制细胞侵袭。

[1099] 在一些实施方案中，一种或多种本发明的化合物引起所述细胞的凋亡或细胞周期停滞。本发明的化合物可以使细胞周期停滞在G0/G1期、S期和/或G2/M期。

[1100] 在一些实施方案中，包括但不限于以上列出的化合物的一种或多种本发明的化合物能够抑制细胞增殖。例如，在一些情况下，以上列出的一种或多种本发明的化合物可抑制具有广泛范围的遗传组成的肿瘤细胞或肿瘤细胞系的增殖。在一些情况下，本发明的化合物可在体外或在体内模型如异种移植小鼠模型中抑制PC3细胞增殖。在一些情况下，体外培养的PC3细胞增殖可被以上列出的一种或多种本发明的化合物抑制，其IC_{50}小于100nM、75nM、50nM、25nM、15nM、10nM、5nM、3nM、2nM、1nM、0.5nM、0.1nM或更小。

[1101] 在一些实施方案中，如体外试验或体内模型(例如，使用受试者的肿瘤细胞以生成异种移植模型)所示，本发明的化合物可抑制源自受试者(例如癌症患者)的原发性肿瘤的增殖。在一些情况下，表1列出的一种或多种本发明的化合物可抑制原发性肿瘤细胞系增殖，其IC_{50}小于100nM、75nM、50nM、25nM、15nM、10nM、5nM、3nM、2nM、1nM、0.5nM、0.1nM或甚至更小。在一些情况下，本发明的化合物抑制一组10、20、30、40、50、100种或更多种原发性肿瘤细胞的平均IC_{50}可以为约200nM、100nM、75nM、50nM、25nM、15nM、10nM、5nM、3nM、2nM、1nM、0.5nM、0.1nM或甚至更小。可被本发明的化合物抑制的肿瘤细胞包括但不限于胰腺细胞、肾脏(肾)细胞、骨细胞、鼻咽细胞、胃部细胞、胃细胞、卵巢细胞、口腔细胞、乳腺细胞、血细胞、前列腺细胞、直肠细胞、结肠细胞、结直肠细胞、神经胶质(blial)、神经细胞、肺细胞和皮肤细胞。

[1102] 在一些实施方案中，本发明的化合物有效阻断了细胞中的细胞增殖信号。在一些情况下，包括但不限于表1所示的那些的一种或多种本发明的化合物可抑制细胞增殖信号，如通过蛋白质磷酸化诸如FOXO1(在T24/3a T32处的磷酸化)、GSK3β(在S9处的磷酸化)、PRAS40(在T246处的磷酸化)或MAPK磷酸化的Western印迹分析所证明的。在一些情况下，本发明的化合物可抑制信号蛋白的磷酸化并抑制含有这些信号蛋白的细胞的增殖，但对包括但不限于雷帕霉素、格列卫(Gleevec)、达沙替尼、烷化剂、抗代谢物、蒽环类、植物生物碱、拓扑异构酶抑制剂和本文公开的其他抗肿瘤剂的现有化疗剂具有抗性。

[1103] 在一些实施方案中，包括但不限于以上列出的那些的一种或多种本发明的化合物可引起细胞周期停滞。在一些情况下，用包括但不限于以上列出的那些的一种或多种本发

明的化合物处理的细胞可能停滞或花较长的时间通过一个或多个细胞周期阶段如G_0/G_1、S或G_2/M。例如，用一种或多种本发明的化合物处理的细胞可能停滞或花较长的时间通过G_0/G_1细胞周期阶段。在一些情况下，用一种或多种本发明的化合物处理的细胞中的约35％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或更多可能处于G_0/G_1细胞周期阶段。在一些情况下，响应于用本发明的化合物处理而表现出细胞周期停滞在G_0/G_1细胞周期阶段的细胞是肿瘤细胞或快速分裂的细胞。在一些情况下，本发明的化合物相比于多柔比星影响相当的或更大程度的G_0/G_1停滞。

[1104] 在一些实施方案中，一种或多种本发明的化合物，如以上列出的化合物，可抑制异种移植到雌性无胸腺裸鼠中的肿瘤细胞中的细胞信号传导。在一些情况下，一种或多种本发明的化合物可抑制细胞信号传导，如通过对从匀浆化肿瘤中提取的ERK激酶的磷酸化的Western印迹检测所证明的。在一些情况下，磷酸化的抑制可能相当于或大于由已知的激酶抑制剂所提供的抑制，所述已知抑制剂在测试的条件下也抑制ERK的一种或多种同种型。

[1105] 在一些实施方案中，包括但不限于以上列出的化合物的本发明的化合物引起雌性无胸腺裸鼠中异种移植肿瘤的肿瘤体积的减小。例如，用一种或多种本发明的化合物治疗导致在裸鼠中由A375(突变体B-Raf V600E)、LOX(突变体B-Raf V600E)和Colo-205(突变体B-Raf V600E)、PANC-1(突变体K-Ras G12D)、MiaPaca-2(突变体K-Ras G12C)、HCT116(突变体K-Ras G13D)、H441(突变体K-Ras G12V)、H23(突变体K-Ras G12C)、MDA-MB-231(突变体K-Ras G13D))和LS1034(突变体N-Ras)肿瘤细胞的移植引起的生长或肿瘤体积的减小。本发明的化合物可口服、皮下或静脉内施用，或本文提供的任何其他化合物施用方法。在一些情况下，每周一次、每隔一天一次、每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或更多次施用所述化合物。在一些情况下，每次施用0.01mg/kg的化合物，施用0.05mg/kg、0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、1.5mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg、100mg/kg或更多的化合物。在一些情况下，可在肿瘤移植的5、10、15、20、25或30天内检测到肿瘤体积的明显减小。

D.治疗方法

[1106] 本发明还提供了使用本发明的化合物或药物组合物治疗疾病状况的方法，该疾病状况包括但不限于与ERK1、ERK2、Ras、Raf和/或MEK激酶功能障碍有关的状况。

[1107] 本发明还涉及治疗哺乳动物中的过度增生病症的方法，其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

[1108] 在一些实施方案中，本方法涉及诸如癌症、骨病、炎性疾病、免疫疾病、神经系统疾病、代谢性疾病、呼吸性疾病和心脏病等病症的治疗。

[1109] 在一些实施方案中，本方法涉及癌症如急性髓样白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)、胸腺癌、脑癌、肺癌(NSCLC和SCLC)、鳞状细胞癌、精原细胞瘤、黑素瘤、皮肤癌、眼癌、视网膜母细胞瘤、眼内黑素瘤、口腔和口咽癌、膀胱癌、胃部癌、胃癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、头癌、颈癌、肾脏癌、肾癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、子宫内膜癌、结直肠癌、食管癌、睾丸癌、妇科癌症、甲状腺癌、CNS癌、PNS癌、AIDS相关癌症(例如淋巴瘤和卡波西肉瘤)或病毒诱发的癌症的治疗。在一些实施方案中，所述方法涉及非癌性过度增生病症如皮肤(例如，银屑病)、再狭窄或前列腺(例如，良性前列腺肥大(BPH))的良性增生的治疗。在一些

实施方案中，所述癌症是黑素瘤或结直肠癌。

[1110] 在一些实施方案中，所述方法涉及具有Ras或Raf基因的突变的受试者的疾病或状况的治疗。在一些情况下，该疾病是癌症并且该突变是Ras基因中的突变。例如，该疾病可以是具有N-Ras突变的受试者中的黑素瘤。或者，该疾病可以是具有K-Ras突变的受试者中的肺癌或结肠癌。

[1111] 在一些实施方案中，所述方法涉及对Ras、Raf和/或MEK抑制剂具有抗性的疾病或状况的治疗。例如，该疾病可以是对B-Raf和/或MEK抑制剂具有抗性的黑素瘤。

[1112] 本文提供的治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物。在一个实施方案中，本发明提供了治疗哺乳动物中包括自身免疫病在内的炎症病症的方法。该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物，或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。与一种或更多种类型的ERK的功能障碍相关的疾病包括但不限于急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、艾迪生病、抗磷脂抗体综合征(APS)、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泻、克罗恩病、糖尿病(1型)、古德帕斯丘综合征、格雷夫斯病、格林-巴利综合征(GBS)、桥本病、红斑狼疮、多发性硬化、重症肌无力、视性眼阵挛肌阵挛综合征(OMS)、视神经炎、奥德氏甲状腺炎(Ord's thyroiditis)、天疱疮(oemphigus)、多关节炎、原发性胆汁性肝硬化、银屑病、类风湿性关节炎、莱特尔综合征、高安动脉炎、颞动脉炎(也称为"巨细胞动脉炎")、温型自身免疫性溶血性贫血(warm autoimmune hemolytic anemia)、韦格纳肉芽肿病、普秃、查加斯病、慢性疲劳综合征、自主神经功能异常、子宫内膜异位症、化脓性汗腺炎、间质性膀胱炎、神经性肌强直、结节病、硬皮病、溃疡性结肠炎、白癜风和外阴痛。其他病症包括骨吸收障碍和血栓病(thromobsis)。

[1113] 在一些实施方案中，治疗炎性或自身免疫病的方法包括向受试者(例如哺乳动物)施用治疗有效量的一种或多种本发明的化合物，所述化合物相比于Ras/Raf/MEK/ERK途径中的全部其他激酶选择性地抑制ERK1和/或ERK2。对ERK1和/或ERK2的这样的选择性抑制对于治疗本文所述的任何疾病或状况可能是有利的。例如，对ERK2的选择性抑制可抑制与炎性疾病、自身免疫病相关的炎症应答或与不期望的免疫应答相关的疾病，包括但不限于哮喘、肺气肿、变态反应、皮炎、类风湿性关节炎、银屑病、红斑狼疮或移植物抗宿主病。对ERK2的选择性抑制可进一步导致炎性或不期望的免疫应答的减少，而同时不降低减轻细菌、病毒和/或真菌感染的能力。对ERK1和ERK2两者的选择性抑制可有利地抑制受试者中的炎症应答，其程度大于选择性地单独抑制ERK1或ERK2的抑制剂所提供的抑制。在一方面，本发明的方法中的一种或多种有效地使体内抗原特异性抗体的产生减小了约2倍、3倍、4倍、5倍、7.5倍、10倍、25倍、50倍、100倍、250倍、500倍、750倍或约1000倍或更多倍。在另一方面，本发明的方法中的一种或多种有效地使体内抗原特异性IgG3和/或IgGM的产生减小了约2倍、3倍、4倍、5倍、7.5倍、10倍、25倍、50倍、100倍、250倍、500倍、750倍或约1000倍或更多倍。

[1114] 在一个方面，本发明的方法中的一种或多种有效改善了与类风湿性关节炎相关的症状，包括但不限于减轻关节的肿胀、降低血清抗胶原水平和/或减轻关节病理学如骨吸收、软骨损伤、血管翳和/或炎症。在另一方面，本发明的方法有效地使踝部炎症减轻了至少约2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、50%、60%或约75%至90%。在另一方面，本发明的方法有效地使膝部炎症减轻了至少约2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、50%、60%或约75%至90%或更多。在又一方面，本发明的方法有效地使血清抗类型II胶原水平降低

了至少约10%、12%、15%、20%、24%、25%、30%、35%、50%、60%、75%、80%、86%、87%或约90%或更多。在另一方面，本发明的方法有效地使踝组织病理学得分减少了约5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或更多。在又另一方面，本发明的方法有效地使膝组织病理学得分减少了约5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或更多。

[1115] 在其他实施方案中，本发明提供了使用化合物或药物组合物治疗呼吸性疾病的方法，所述疾病包括但不限于影响到肺叶、胸膜腔、支气管、气管、上呼吸道或呼吸神经和肌肉的疾病。例如，本文提供了治疗阻塞性肺病的方法。慢性阻塞性肺病(COPD)是一组特征在于气流阻塞或受限的呼吸道疾病的涵盖性术语。这一涵盖性术语中包含的状况有：慢性支气管炎、肺气肿和支气管扩张。

[1116] 在另一实施方案中，本文所述的化合物用于治疗哮喘。而且，本文所述的化合物或药物组合物可用于治疗内毒素血症和脓毒症。在一个实施方案中，本文所述的化合物或药物组合物用于治疗类风湿性关节炎(RA)。在又另一个实施方案中，本文所述的化合物或药物组合物用于治疗接触性皮炎或特应性皮炎。接触性皮炎包括刺激性皮炎、光毒性皮炎、变应性皮炎、光变态反应皮炎、接触性荨麻疹、全身接触型皮炎等。当皮肤对某种物质过敏，而过多的这种物质应用在皮肤上时，可发生刺激性皮炎。特应性皮炎(有时称为湿疹)是皮炎的一种，它是一种特应性皮肤病。

[1117] 本发明还涉及治疗哺乳动物中与血管生成或血管发生有关的疾病的方法，其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。在一些实施方案中，所述方法用于治疗选自下组的疾病：肿瘤血管发生，慢性炎性疾病如类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、炎性肠病，皮肤病如银屑病、湿疹和硬皮病，糖尿病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、年龄相关性黄斑变性，血管瘤、神经胶质瘤、黑素瘤、卡波西肉瘤和卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌和表皮样癌。

[1118] 可以根据本发明的方法用本发明的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物治疗的受试者包括，例如，已被诊断为患有以下疾病的受试者：银屑病；再狭窄；动脉粥样硬化；BPH；乳腺癌，诸如在乳腺的导管组织中的导管癌、髓样癌、胶质癌、管癌和炎性乳腺癌；卵巢癌，包括卵巢上皮肿瘤，诸如卵巢中的腺癌和已经从卵巢迁移到腹腔的腺癌；子宫癌；宫颈癌，诸如包括鳞状细胞癌和腺癌在内的在宫颈上皮中的腺癌；前列腺癌，诸如选自以下的前列腺癌：腺癌或已迁移到骨的腺癌；胰腺癌，诸如胰管组织中的上皮癌和胰管中的腺癌；膀胱癌，诸如膀胱中的移行细胞癌、膀胱上皮癌(移行细胞癌)、在内衬于膀胱的膀胱上皮细胞中的肿瘤、鳞状细胞癌、腺癌和小细胞癌；白血病，诸如急性髓样白血病(AML)、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓样白血病、毛细胞白血病、脊髓发育不良、骨髓增殖性疾病、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、肥大细胞增多症、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、多发性骨髓瘤(MM)和骨髓增生异常综合征(MDS)；骨癌；肺癌，诸如非小细胞肺癌(NSCLC)，其分为鳞状细胞癌、腺癌和大细胞未分化癌，以及小细胞肺癌；皮肤癌，诸如基底细胞癌、黑素瘤、鳞状细胞癌和光化性角化病，其为有时发展成鳞状细胞癌的皮肤状况；眼睛视网膜母细胞瘤；皮肤或眼内(眼)黑素瘤；原发性肝癌(在肝中开始的癌症)；肾癌；甲状腺癌，诸如乳头状、滤泡状、髓样和未分化

性甲状腺癌;AIDS相关的淋巴瘤,诸如弥漫性大B细胞淋巴瘤、B细胞免疫母细胞性淋巴瘤和小无裂细胞淋巴瘤;卡波西肉瘤;病毒诱发的癌症,包括乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)和肝细胞癌;人1型嗜淋巴细胞病毒(HTLV-1)和成年T细胞白血病/淋巴瘤;和人乳头状瘤病毒(HPV)和宫颈癌;中枢神经系统癌症(CNS),诸如原发性脑瘤,其包括神经胶质瘤(星形细胞瘤、间变型星形细胞瘤或多形性胶质母细胞瘤)、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、脑膜瘤、淋巴瘤、许旺细胞瘤和髓母细胞瘤;周围神经系统(PNS)癌症,诸如听神经瘤和恶性周围神经鞘肿瘤(MPNST),包括神经纤维瘤和许旺细胞瘤、恶性纤维细胞瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性脑膜瘤、恶性间皮瘤和恶性混合性苗勒管瘤;口腔和口咽癌,诸如下咽癌、喉癌、鼻咽癌和口咽癌;胃癌,诸如淋巴瘤、胃间质瘤和类癌瘤;睾丸癌,诸如生殖细胞瘤(GCTS),其包括精原细胞瘤和非精原细胞瘤,以及性腺间质瘤,其包括莱迪希细胞瘤和塞尔托利细胞瘤;胸腺癌症,诸如胸腺瘤、胸腺癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤或类癌瘤;直肠癌;和结肠癌。

[1119] 本发明还涉及治疗哺乳动物中的糖尿病的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

[1120] 此外,本文所述的化合物可用来治疗痤疮。

[1121] 此外,本文所述的化合物可用于治疗动脉硬化,包括动脉粥样硬化。动脉硬化是描述中动脉或大动脉的任何硬化的通用术语。动脉粥样硬化是一种具体由动脉粥样斑块引起的动脉的硬化。

[1122] 本文所述的化合物可进一步用于肾小球肾炎的治疗。肾小球肾炎是原发性或继发性自身免疫性肾脏疾病,其特征在于肾小球的炎症。它可以是无症状的,或表现为血尿和/或蛋白尿。有许多公认的类型,分为急性、亚急性或慢性肾小球肾炎。病因是感染(细菌、病毒或寄生性病原体)、自身免疫性或癌旁的。

[1123] 此外,本文所述的化合物可用于以下疾病的治疗:滑囊炎、狼疮、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、艾迪生病、抗磷脂抗体综合征(APS)、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泻、克罗恩病、糖尿病(1型)、古德帕斯丘综合征、格雷夫斯病、格林-巴利综合征(GBS)、桥本病、炎性肠病、红斑狼疮、重症肌无力、视性眼阵挛肌阵挛综合征(OMS)、视神经炎、奥德氏甲状腺炎、骨关节炎、葡萄膜视网膜炎、天疱疮、多关节炎、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征、高安动脉炎、颞动脉炎、温型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿病、普秃、查加斯病、慢性疲劳综合征、自主神经功能异常、子宫内膜异位症、化脓性汗腺炎、间质性膀胱炎、神经性肌强直、结节病、硬皮病、溃疡性结肠炎、白癜风、外阴痛、阑尾炎、动脉炎、关节炎、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、绒毛膜羊膜炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮肌炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、肠胃炎、齿龈炎、肝炎、汗腺炎、回肠炎、虹膜炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。

[1124] 本发明还涉及治疗哺乳动物的心血管疾病的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物,或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。心血管病状的实例包括但不限于动脉粥样硬化、再狭窄、血管闭塞和颈动脉阻塞性疾

病。

[1125] 在另一方面，本法提供了破坏白细胞的功能或破坏破骨细胞的功能的方法。该方法包括使白细胞或破骨细胞与功能破坏量的本发明化合物接触。

[1126] 在本发明的另一方面，提供了通过向受试者的眼睛施用一种或多种本发明的化合物或药物组合物来治疗眼部疾病的方法。

[1127] 还提供了通过滴眼剂、眼内注射、玻璃体内注射、局部地或通过使用药物洗脱装置、微胶囊、植入物或微流体装置施用本发明化合物的方法。在一些情况下，本发明的化合物与提高该化合物的眼内透入性的载体或赋形剂，如具有胶体颗粒(具有被界面膜包围的油性核)的油和水乳液一起施用。预期可使用所有到达眼睛的局部途径，包括局部、结膜下、眼周、眼球后、球筋膜下(subtenon)、前房内、玻璃体内、眼内、视网膜下、巩膜旁(juxtascleral)和脉络膜上给药。全身或肠胃外给药可能是可行的，包括但不限于静脉内、皮下和经口递送。示例性的给药方法将是溶液或悬浮液的玻璃体内或球筋膜下注射，或可生物蚀解的或不可生物蚀解的装置的玻璃体内或球筋膜下放置，或通过溶液或悬浮液的局部眼部给药，或凝胶或乳膏制剂的后巩膜旁给药。

[1128] 在一些情况下，胶体颗粒包括至少一种阳离子剂和至少一种非离子型表面活性剂如泊洛沙姆、泰洛沙泊、聚山梨醇酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、脱水山梨醇酯或聚乙二醇硬脂酸脂。在一些情况下，该阳离子剂是烷基胺、叔烷基胺、季铵化合物、阳离子脂质、氨基醇、双胍盐、阳离子化合物或其混合物。在一些情况下，该阳离子剂是双胍盐，如氯己定、聚氨基丙基双胍、苯乙双胍、烷基双胍或其混合物。在一些情况下，该季铵化合物为苯扎卤铵、劳拉卤铵、西曲溴铵(cetrimide)、十六烷基三甲基卤化铵、十四烷基三甲基卤化铵、十二烷基三甲基卤化铵、西曲卤铵(cetrimonium halide)、苄索卤铵(benzethonium halide)、山萮基苄基二甲基卤化铵(behenalkonium halide)、十六烷基苄基二甲基卤化铵、鲸蜡基乙基二甲基卤化铵、鲸蜡基吡啶鎓卤化物、苯并十二烷基卤化铵(benzododecinium halide)、氯烯丙基六亚甲基四胺卤化物、肉豆蔻基苄基二甲基卤化铵(rnyristylalkonium)、司拉卤铵(stearalkonium halide)或其两种或更多种的混合物。在一些情况下，该阳离子剂是苯扎氯铵、劳拉氯铵、苯并十二烷基溴化铵、苄索氯铵、十六烷基三甲基溴化铵、十四烷基三甲基溴化铵、十二烷基三甲基溴化铵或其两种或更多种的混合物。在一些情况下，油相是矿物油和轻质矿物油、中链甘油三酯(MCT)、椰子油;氢化油，包括氢化棉籽油、氢化棕榈油、氢化蓖麻油或氢化大豆油;聚氧乙烯氢化蓖麻油衍生物，包括聚氧乙烯(poluoxyl)-40氢化蓖麻油、聚氧乙烯-60氢化蓖麻油或聚氧乙烯(polyoxyl)-100氢化蓖麻油。

[1129] 本发明还提供了通过使激酶与有效量的本发明化合物接触来调节ERK激酶活性的方法。调节可以是抑制或激活激酶活性。在一些实施方案中，本发明提供了通过使激酶与在溶液中的有效量的本发明化合物接触来抑制激酶活性的方法。在一些实施方案中，本发明提供了通过接触表达感兴趣的激酶的细胞、组织、器官来抑制激酶活性的方法。在一些实施方案中，本发明提供了通过向受试者施用有效量的本发明化合物来抑制受试者中的激酶活性的方法，该受试者包括但不限于啮齿动物和哺乳动物(例如，人)。在一些实施方案中，抑制的百分比超过25％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％。

[1130] 在一些实施方案中，所述激酶选自:ERK，包括不同的同种型如ERK1和ERK2;Ras;Raf;JNK;ErbB-1(EGFR);Her2(ErbB-2);Her3(ErbB-3);Her 4(ErbB-4);MAP2K1(MEK1);

MAP2K2(MEK2);MAP2K3(MEK3);MAP2K4(MEK4);MAP2K5(MEK5)'MAP2K6(MEK6);MAP2K7(MEK7);CDK1;CDK2;CDK3;CDK4;CDK5;CDK6;CDK7;CDK8;CDK9;CDK11。

[1131] 本发明还提供了通过使ERK与足以调节ERK活性的量的本发明化合物接触来调节ERK活性的方法。调节可以是抑制或激活ERK活性。在一些实施方案中,本发明提供了通过使ERK与足以抑制ERK活性的量的本发明化合物接触来抑制ERK的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使溶液与足以抑制所述溶液中的ERK活性的量的本发明化合物接触来抑制所述溶液中的ERK活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使细胞与足以抑制所述细胞中的ERK活性的量的本发明化合物接触来抑制所述细胞中的ERK活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使组织与足以抑制所述组织中的ERK活性的量的本发明化合物接触来抑制所述组织中的ERK活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使生物体与足以抑制所述生物体中的ERK活性的量的本发明化合物接触来抑制所述生物体中的ERK活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使动物与足以抑制所述动物中的ERK活性的量的本发明化合物接触来抑制所述动物中的ERK活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使哺乳动物与足以抑制所述哺乳动物中的ERK活性的量的本发明化合物接触来抑制所述哺乳动物中的ERK活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使人与足以抑制所述人中的ERK活性的量的本发明化合物接触来抑制所述人中的ERK活性的方法。本发明提供了在需要此类治疗的受试者中治疗由ERK活性介导的疾病的方法。

[1132] 本发明还提供了联合治疗方法,其中已知会调节其他途径或相同途径的其他组分的药剂,或者甚至重叠组的靶酶与本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物联合使用。在一方面,这样的治疗包括但不限于一种或多种本发明化合物与化疗剂、治疗性抗体和放射治疗的组合,以提供协同的或累加的治疗效果。

[1133] 在一方面,当与抑制IgE产生或活性的药剂联合施用时,本发明的化合物或药物组合物可呈现协同或累加功效。如果这样的效果出现,则这样的组合可减少与一种或多种ERK抑制剂的使用相关的高水平IgE的不良影响。这在自身免疫性和炎性病症(AIID)如类风湿关节炎的治疗中可能是有用的。

[1134] 对于自身免疫病的治疗,本发明的化合物或药物组合物可与常开出的药物联合使用,该药物包括但不限于Enbrel®、Remicade®、Humira®、Avonex®和Rebif®。对于呼吸性疾病的治疗,本发明的化合物或药物组合物可与常开出的药物联合施用,该药物包括但不限于Xolair®、Advair®、Singulair®和Spiriva®。

[1135] 本发明的化合物可与其他药剂一起配制或施用,该药剂起到减轻炎性状况如脑脊髓炎、哮喘和本文所述的其他疾病的症状的作用。这些药剂包括非甾体抗炎药(NSAID),例如,乙酰水杨酸;布洛芬;萘普生;吲哚美辛;萘丁美酮;托美汀等。皮质类固醇用于减少炎症和抑制免疫系统的活性。这种类型的最常开出的药物是强的松。氯喹(Aralen)或羟氯喹(Plaquenil)在一些患有狼疮的个体中也可能是非常有用的。它们是针对狼疮的皮肤和关节症状最常开出的药物。硫唑嘌呤(Imuran)和环磷酰胺(Cytoxan)抑制炎症并倾向于抑制免疫系统。其他药剂,例如甲氨蝶呤和环孢菌素,用于控制狼疮的症状。抗凝剂用于防止血液迅速凝固。它们的范围从防止血小板粘附的非常低剂量的阿司匹林到肝素/香豆素。

[1136] 在另一方面,本发明还涉及用于抑制哺乳动物中的异常细胞生长的方法和药物组

合物，其包含一定量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物与一定量的抗癌剂(例如，化疗剂)的组合。许多化疗剂是目前本领域已知的，并且可与本发明的化合物联合使用。

[1137] 在一些实施方案中，化疗剂选自：有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、嵌入抗生素(intercalating antibiotics)、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄激素。

[1138] 非限制性实例为化疗剂、细胞毒性剂和非肽小分子如Gleevec®(甲磺酸伊马替尼)、Velcade®(硼替佐米)、Casodex(比卡鲁胺)、Iressa®(吉非替尼)和阿霉素以及许多化疗剂。化疗剂的非限制性实例包括烷化剂，如噻替派和环磷酰胺(CYTOXAN™)；烷基磺酸酯，如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡；氮丙啶类，如苯佐替派、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替派；乙烯亚胺和甲蜜胺类，包括六甲蜜胺、曲他胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酸胺和三羟甲蜜胺(trimethylolomelamine)；氮芥类，如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、雌氮芥、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、盐酸氧氮芥、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼氮芥、曲磷胺、尿嘧啶氮芥；亚硝基脲如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀；抗生素如阿克那霉素、放线菌素、安曲霉素、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、加利车霉素、卡柔比星、洋红霉素、嗜癌霉素、Casodex™、色霉素、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑菌素、链脲菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星；抗代谢物，如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU)；叶酸类似物，如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙；嘌呤类似物，如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物，如安西他滨、阿扎胞苷、6-阿扎尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷，雄激素类，如卡芦睾酮、屈他雄酮丙酸酯、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯；抗肾上腺素类，如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦；叶酸补充剂，如亚叶酸；醋葡醛内酯；醛磷酰胺糖苷；氨基酮戊酸；安吖啶；贝塔布辛(bestrabucil)；比生群；依达曲沙；defofamine；秋水仙胺；地吖醌；elfomithine；依利醋铵；依托格鲁；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖；氯尼达明；米托胍腙；米托蒽醌；莫哌达醇；硝氨丙吖啶；喷司他丁；蛋氨氮芥；吡柔比星；鬼臼酸；2-乙基酰肼；甲基苄肼；PSK.R™；丙亚胺；西左非兰；锗螺胺；替奴佐酸；三亚胺醌；2,2',2左非三氯三乙胺；乌拉坦；长春地辛；达卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴卫矛醇；哌泊溴烷；加胞嘧啶；阿糖胞苷("Ara-C")；环磷酰胺；塞替派；紫杉烷类，例如紫杉醇(TAXOL™,Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)和多西他赛(TAXOTERE™,Rhone-Poulenc Rorer,Antony,France)；视黄酸；埃斯波霉素；卡培他滨；以及上述任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。合适的化疗细胞调节剂还包括用来调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂，如抗雌激素类，包括例如他莫昔芬(Nolvadex™)、雷洛昔芬、抑制芳香酶的4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲奥昔芬、雷洛昔芬、LY 117018、奥那司酮和托瑞米芬(Fareston)；和抗雄激素类，如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林；苯丁酸氮芥；吉西他滨；6-硫鸟嘌呤；巯基嘌呤；甲氨蝶呤；铂类似物，如顺铂和卡铂；长春碱；铂；依托泊苷(VP-16)；异环磷酰胺；丝裂霉素C；米托蒽醌；长春新碱；长春瑞滨；诺维本；诺消灵；替尼泊苷；道诺霉素；氨基蝶呤；希罗达；伊班膦酸盐；喜树碱-11(CPT-11)；拓扑异构酶抑制剂RFS 2000；二氟甲基鸟氨酸(DMFO)。需要时，本发明的化

合物或药物组合物可与常开出的抗癌药联合使用，该抗癌药如Herceptin®、Avastin®、Erbitux®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、AVICINE、阿巴伏单抗、吖啶甲酰胺、阿德木单抗、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素、Alpharadin、阿伏西地(Alvocidib)、3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲、氨萘非特、蒽二酮、抗-CD22免疫毒素、抗肿瘤药、抗肿瘤发生药草、阿帕齐醌、阿替莫德、硫唑嘌呤、贝洛替康、苯达莫司汀、BIBW 2992、比立考达、溴他利星、苔藓抑素、丁硫氨酸亚砜胺、CBV(化疗)、花萼海绵诱癌素、细胞周期非特异性抗肿瘤剂、二氯乙酸、盘皮海绵内酯、依沙芦星、依诺他滨、埃博霉素、艾日布林、依维莫司、依沙替康、依昔舒林、弥罗松酚、呋咯地辛、磷雌酚、ICE化疗方案、IT-101、伊美克、咪喹莫德、吲哚并咔唑、伊罗夫文、拉尼喹达、拉罗他赛、来那度胺、硫恩酮、勒托替康、马磷酰胺、米托唑胺、萘福昔定、奈达铂、奥拉帕利、奥他赛、PAC-1、木瓜、匹克生琼、蛋白酶体抑制剂、蝴蝶霉素、瑞喹莫德、芦比替康、SN-38、放线菌酰胺A(Salinosporamide A)、沙帕他滨、Stanford V、苦马豆素、他拉泊芬、他立喹达、喃氟啶-尿嘧啶、替莫唑胺、替司他赛、四硝酸三铂(Triplatin tetranitrate)、三(2-氯乙基)胺、曲沙他滨、乌拉莫司汀、伐地美生、长春氟宁、ZD6126以及佐舒喹达。

[1139] 本发明还涉及使用本文提供的化合物或药物组合物联合放射治疗在哺乳动物中抑制异常细胞生长或治疗过度增生性病症的方法。施用放射治疗的技术是本领域已知的，并且这些技术可在本文所述的联合治疗中使用。可如本文所述确定本发明化合物在该联合治疗中的施用。

[1140] 放射治疗可通过若干种方法中的一种或方法的组合来施用，包括但不限于外线束治疗、内照射治疗、植入物辐射、立体定位性放射外科手术、全身放射治疗、放疗以及永久或临时间质近距离放射治疗。如本文所用的术语“近距离放射治疗”是指通过插入到体内的、在肿瘤或其他增生性组织疾病部位处或附近的、空间上限定的放射性物质实现的放射治疗。该术语意在非限制性地包括对放射性同位素(例如，At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32和Lu的放射性同位素)的暴露。用作本发明的细胞调节物的合适的放射源包括固体和液体两者。举非限制性的实例来说，该放射源可以是放射性核素，如I-125、I-131、Yb-169、Ir-192(作为固体源)，1-125(作为固体源)或发射光子、β粒子、γ射线或其他治疗射线的其他放射性核素。放射性物质也可以是由任意的放射性核素溶液(例如，I-125或1-131的溶液)制备的流体，或者放射性流体可采用含有固体放射性核素的小颗粒(如Au-198，Y-90)的合适的流体的浆料产生。此外，放射性核素可呈现在凝胶或放射性微球中。

[1141] 不希望受到任何理论的限制，本发明的化合物可使异常细胞对通过放射的治疗更加敏感，以达到杀死和/或抑制此类细胞生长的目的。因此，本发明还涉及使哺乳动物中的异常细胞对通过放射的治疗敏感的方法，该方法包括向哺乳动物施用一定量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物，该量有效地使异常细胞对通过放射的治疗敏感。该方法中的化合物、盐或溶剂化物的量可根据用于确定本文所述的这类化合物的有效量的手段来确定。

[1142] 本发明的化合物或药物组合物可与一定量的一种或多种物质联合使用，该物质选自：抗血管生成剂、信号转导抑制剂、抗增殖剂、糖酵解抑制剂或自噬抑制剂。

[1143] 抗血管生成剂，如MMP-2(基质-金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质-金属蛋白酶9)抑制剂和COX-11(环加氧酶11)抑制剂，可与本发明的化合物和本文所述的药物组合物结合使用。抗血管生成剂包括，例如，雷帕霉素、西罗莫司(CCI-779)、依维莫司(RAD001)、索拉非尼、舒尼替尼和贝伐珠单抗。有用的COX-II抑制剂的实例包括CELEBREX™(alecoxib)、伐地考昔和罗非昔布。以下文献中描述了有用的基质金属蛋白酶抑制剂的实例：WO 96/33172(1996年10月24日公开)、WO 96/27583(1996年5月7日公开)、欧洲专利申请号97304971.1(1997年7月8日提交)、欧洲专利申请号99308617.2(1999年10月29日提交)、WO98/07697(1998年2月26日公开)、WO 98/03516(1998年1月29日公开)、WO 98/34918(1998年8月13日公开)、WO 98/34915(1998年8月13日公开)、WO 98/33768(1998年8月6日公开)、WO 98/30566(1998年7月16日公开)、欧洲专利公开606,046(1994年7月13日公开)、欧洲专利公开931,788(1999年7月28日公开)、WO 90/05719(1990年5月31日公开)、WO 99/52910(1999年10月21日公开)、WO 99/52889(1999年10月21日公开)、WO 99/29667(1999年6月17日公开)、PCT国际申请号PCT/IB98/01113(1998年7月21日提交)、欧洲专利申请号99302232.1(1999年3月25日提交)、英国专利申请号9912961.1(1999年6月3日提交)、美国临时申请号60/148,464(1999年8月12日提交)、美国专利号5,863,949(1999年1月26日授权)、美国专利号5,861,510(1999年1月19日授权)以及欧洲专利公开780,386(1997年6月25日公开)，所有这些文献均通过引用全文并入本文。优选的MMP-2和MMP-9抑制剂是没有或具有很少的抑制MMP-1的活性的那些抑制剂。更优选的是相对于其他基质-金属蛋白酶(即，MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13)选择性地抑制MMP-2和/或AMP-9的那些抑制剂。在本发明中有用的MMP抑制剂的一些具体实例是AG-3340、RO 32-3555和RS 13-0830。

[1144] 自噬抑制剂包括但不限于氯喹、3-甲基腺嘌呤、羟氯喹(Plaquenil™)、巴弗洛霉素A1、5-氨基-4-咪唑甲酰胺核苷(AICAR)、冈田酸、抑制2A型或1型蛋白磷酸酶的自噬抑制性藻毒素、cAMP的类似物，以及提升cAMP水平的药物，如腺苷、LY204002、N6-巯基嘌呤核苷和长春碱。此外，还可以使用抑制蛋白质表达的反义或siRNA，该蛋白质包括但不限于ATG5(与自噬有关)。

[1145] 本发明还涉及用于治疗哺乳动物的心血管疾病的方法和药物组合物，其包含一定量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物，或其同位素标记的衍生物，以及一定量的一种或多种用于治疗心血管疾病的治疗剂。

[1146] 用于心血管疾病应用的示例性药剂为抗血栓形成剂(例如，前列环素和水杨酸盐)，血栓溶解剂(例如，链激酶、尿激酶、组织纤溶酶原激活剂(TPA)和茴香酰化纤溶酶原-链激酶激活剂复合物(APSAC))，抗血小板剂(例如，乙酰-水杨酸(ASA)和氯吡格雷)，血管扩张剂(例如，硝酸盐、钙通道阻断药)，抗增殖剂(例如，秋水仙碱和烷化剂)，嵌入剂，生长调节因子(如白介素、转化生长因子-β和血小板衍生的生长因子的同源物)，针对生长因子的单克隆抗体，抗炎剂(甾族和非甾族的)，以及可以调节血管张力、功能、动脉硬化和干预后对血管或器官损伤的愈合反应的其他药剂。抗生素也可包含在本发明所包括的组合或涂层中。此外，涂层可用于实现血管壁内的局灶性治疗递送。通过在可膨胀的聚合物中掺入活性剂，该活性剂将在聚合物膨胀时释放。

[1147] 本文所述的化合物可连同液体或固体组织屏障(也称为润滑剂)一起配制或施用。

组织屏障的实例包括但不限于多糖、聚多糖(polyglycans)、seprafilm、interceed和透明质酸。

[1148] 可连同本文所述的化合物一起施用的药物包括通过吸入有效地递送的任何合适的药物，例如，镇痛药，例如，可待因、二氢吗啡、麦角胺、芬太尼或吗啡；心绞痛制剂，例如，地尔硫䓬；抗过敏药，例如，色甘酸盐、酮替芬或奈多罗米；抗感染药，例如，头孢菌素、青霉素、链霉素、磺胺、四环素或喷他脒；抗组胺药，例如，美沙吡啉；抗炎药，例如，倍氯米松、氟尼缩松、布地奈德、替泼尼旦、曲安奈德或氟替卡松；止咳药，例如，那可丁；支气管扩张剂，例如，麻黄碱、肾上腺素、非诺特罗、福莫特罗、异丙肾上腺素、奥西那林、苯肾上腺素、苯丙醇胺、吡布特罗、瑞普特罗、利米特罗、沙丁胺醇、沙美特罗、特布他林、异他林、妥洛特罗、奥西那林或(-)-4-氨基-3,5-二氯-α-[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]-氨基]甲基]苯甲醇；利尿药，例如，阿米洛利；抗胆碱能药，例如，异丙托铵、阿托品或氧托品；激素，例如，可的松、氢化可的松或泼尼松龙；黄嘌呤，例如，氨茶碱、胆茶碱、赖氨酸茶碱或茶碱；以及治疗性蛋白质和肽，例如，胰岛素或胰高血糖素。本领域技术人员将会清楚，合适时，该药物可以以盐的形式(例如，作为碱金属或胺盐，或作为酸加成盐)或作为酯(例如，低级烷基酯)或作为溶剂化物(例如，水合物)使用，以最优化药物的活性和/或稳定性。

[1149] 对联合治疗有用的其他示例性治疗剂包括但不限于，如上所述的药剂、放射治疗、激素拮抗剂、激素及其释放因子、甲状腺和抗甲状腺药物、雌激素和孕激素、雄激素、促肾上腺皮质激素；肾上腺皮质类固醇及其合成类似物；肾上腺皮质激素的合成和作用的抑制剂，胰岛素，口服降血糖药和内分泌胰腺药物，影响钙化和骨转换的药剂：钙、磷酸盐、甲状旁腺素、维生素D、降钙素、维生素(如水溶性维生素、维生素B复合物、抗坏血酸、脂溶性维生素、维生素A、K和E)、生长因子、细胞因子、趋化因子、毒蕈碱型受体激动剂和拮抗剂；抗胆碱酯酶剂；在神经肌肉接点和/或自主神经节处作用的药剂；儿茶酚胺、拟交感神经药和肾上腺素能受体激动剂或拮抗剂；以及5-羟色胺(5-HT，血清素)受体激动剂和拮抗剂。

[1150] 治疗剂还可包括用于疼痛和炎症的药剂，如组胺和组胺拮抗剂、缓激肽和激肽拮抗剂、5-羟色胺(血清素)、由膜磷脂的选择性水解产物的生物转化生成的脂类物质、类二十烷酸、前列腺素、血栓素、白三烯、阿司匹林、非甾体抗炎剂、解热镇痛剂、抑制前列腺素和血栓烷合成的药剂、可诱导的环加氧酶的选择性抑制剂、可诱导的环加氧酶-2的选择性抑制剂、自体有效物质(autacoids)、旁分泌激素、生长激素抑制素(somatostatin)、胃泌素、介导参与体液和细胞免疫应答的相互作用的细胞因子、脂质衍生的自体有效物质、类二十烷酸、β-肾上腺素能激动剂、异丙托铵、糖皮质激素、甲基黄嘌呤、钠通道阻滞剂、阿片受体激动剂、钙通道阻滞剂、膜稳定剂以及白三烯抑制剂。

[1151] 本文中涉及的另外的治疗剂包括利尿剂，血管加压素，影响水、肾素、血管紧张素的肾保存的药剂，在心肌缺血的治疗中有用的药剂，抗高血压剂，血管紧张素转化酶抑制剂，β-肾上腺素能受体拮抗剂，用于高胆固醇血症治疗的药剂，以及用于血脂异常治疗的药剂。

[1152] 涉及的其他治疗剂包括用于胃液酸度控制的药物，用于消化性溃疡治疗的药剂，用于胃食管返流疾病治疗的药剂，促胃肠动力剂，止吐剂，在肠易激综合征中使用的药剂，用于腹泻的药剂，用于便秘的药剂，用于炎性肠病的药剂，用于胆疾病的药剂，用于胰腺疾病的药剂。用于治疗原虫感染的治疗剂，用于治疗疟疾、阿米巴病、贾第虫病、滴虫病、锥虫

病和/或利什曼病的药物，和/或在蠕虫病的化疗中使用的药物。其他治疗剂包括抗微生物剂，磺胺，甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲噁唑喹诺酮，和用于尿路感染的药剂，青霉素，头孢菌素等，β-内酰胺抗生素，包含氨基糖苷的药剂，蛋白质合成抑制剂，在肺结核、鸟复合分枝杆菌病以及麻风病的化疗中使用的药物，抗真菌剂，抗病毒剂(包括非逆转录病毒药剂和抗逆转录病毒药剂)。

[1153] 可与本发明的化合物联合的治疗性抗体的实例包括但不限于抗受体酪氨酸激酶抗体(西妥昔单抗、帕尼单抗、曲妥珠单抗)、抗CD20抗体(利妥昔单抗、托西莫单抗)和其他抗体(如阿仑珠单抗、贝伐珠单抗和吉妥珠单抗)。

[1154] 此外，本文的方法涉及用于免疫调节的治疗剂，如免疫调节剂、免疫抑制剂、耐受原和免疫刺激剂。此外，作用于血液和造血器官的治疗剂，如造血剂、生长因子、矿物质和维生素、抗凝剂、溶解血栓剂以及抗血小板药物。

[1155] 可与本发明的化合物联合的其他治疗剂可以在Goodman和Gilman的“The Pharmacological Basis of Therapeutics”，第十版，Hardman，Limbird和Gilman编著，或Physician's Desk Reference中找到，这两个文献均通过引用全文并入本文。

[1156] 根据所治疗的状况，本文所述的化合物可与本文公开的药剂或其他合适的药剂联合使用。因此，在一些实施方案中，一种或多种本发明化合物将与如上所述的其他药剂共同施用。当在联合治疗中使用时，本文所述的化合物可与第二药剂同时或分开施用。这种联合施用可包括两种药剂在同一剂型中同时施用，在分开的剂型中同时施用，以及分开施用。也就是说，本文所述的化合物和任何上述药剂可以在同一剂型中配制在一起并同时施用。或者，本发明的化合物和任何上述药剂可同时施用，其中两种药剂存在于分开的制剂中。在另一个替代方案中，可施用本发明的化合物，紧接着施用任何上述药剂，反之亦然。在分开施用的方案中，本发明的化合物和任何上述药剂可隔开数分钟或隔开数小时或隔开数天施用。

[1157] 本发明的化合物的施用可通过能够将该化合物递送至作用部位的任何方法来实现。有效量的本发明化合物可通过任何公认的、具有相似用途的药剂施用模式以单剂量或多剂量施用，该施用模式包括直肠、颊部、鼻内和经皮途径，通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌内、皮下、口服、局部，作为吸入剂，或经由浸渍或涂覆的装置如支架，或例如插入动脉的圆柱形聚合物。

[1158] 施用的化合物的量将取决于被治疗的哺乳动物、病症或状况的严重性、施用的速率、化合物的处置和处方医师的判断。然而，单剂量或分剂量的有效剂量在约0.001至约100mg/kg体重/天，优选约1至约35mg/kg/天的范围内。对于70kg的人，这将为约0.05至7g/天，优选约0.05至约2.5g/天的量。在一些情况下，低于上述范围的下限的剂量水平可能是足够的，而在其他情况下，在不引起任何有害副作用的情况下可以使用更大的剂量，例如通过将这样的较大剂量分成若干小剂量以供在全天给药。

[1159] 在一些实施方案中，本发明的化合物以单剂量施用。通常，这样的施用将是通过注射，例如，静脉内注射，以快速引入药剂。然而，适当时可使用其他途径。本发明的化合物的单次剂量也可以用于治疗急性状况。

[1160] 在一些实施方案中，本发明的化合物以多剂量施用。给药可为每天约一次、两次、三次、四次、五次、六次或多于六次。给药可为约每月一次、每两周一次、每周一次或每隔一

天一次。在另一个实施方案中，本发明的化合物和另一药剂约每天一次至约每天6次一起施用。在另一个实施方案中，本发明的化合物和药剂的施用持续少于约7天。在又一个实施方案中，所述施用持续多于约6、10、14、28天、两个月、六个月或一年。在一些情况下，实现连续给药，并且根据需要连续给药保持尽可能长的时间。

[1161] 本发明药剂的施用根据需要可以持续尽可能长的时间。在一些实施方案中，本发明的药剂施用多于1、2、3、4、5、6、7、14或28天。在一些实施方案中，本发明的药剂施用少于28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些实施方案中，本发明的药剂长期持续施用，例如，用于慢性作用的治疗。

[1162] 当本发明的化合物在包含一种或多种药剂的组合物中施用并且该试剂具有比本发明化合物更短的半衰期时，可相应地调整该药剂和本发明化合物的单位剂型。

[1163] 根据所治疗的状况，本文所述的化合物可与本文公开的其他药剂或其他合适的药剂联合使用。因此，在一些实施方案中，一种或多种本发明化合物将与如上所述的其他药剂共同施用。在一些实施方案中，该其他药剂是抗癌剂。当在联合治疗中使用时，本文所述的化合物可与第二药剂同时或分开施用。该联合施用可包括两种药剂在同一剂型中同时施用，在分开的剂型中同时施用，或分开施用。也就是说，本文所述的化合物和任何上述药剂可以在同一剂型中配制在一起并同时施用。或者，本发明的化合物和任何上述药剂可同时施用，其中两种药剂存在于分开的制剂中。在另一个替代方案中，可施用本发明的化合物，紧接着施用任何上述药剂，反之亦然。在分开施用的方案中，本发明的化合物和任何上述药剂可隔开数分钟或隔开数小时或隔开数天施用。

E.药物组合物和药剂盒

[1164] 本发明提供了包含本文公开的一种或多种化合物的药物组合物。在一些实施方案中，本发明提供了用于治疗病症如过度增生性病症的药物组合物，该病症包括但不限于，癌症，如急性髓样白血病、淋巴瘤、胸腺癌、脑癌、肺癌(NSCLC和/或SCLC)、鳞状细胞癌、皮肤癌、眼癌、视网膜母细胞瘤、眼内黑素瘤、间皮瘤、纵隔癌、口腔和口咽癌、膀胱癌、胃部癌、胃癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、头癌、颈癌、肾癌、肾脏癌、肝癌、肝胆系统癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌、肛门癌、前列腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、尿道癌、食管癌、睾丸癌、妇科癌症、阴茎癌、睾丸癌、卵巢癌、内分泌系统癌、皮肤癌、甲状腺癌、CNS癌、PNS癌、AIDS相关癌症(例如淋巴瘤和卡波西肉瘤)、其他病毒诱发的癌症、软组织和骨肉瘤，以及皮肤和眼内起源的黑素瘤。癌症包括实体瘤以及恶性血液病。此外，可以治疗处于任何发展阶段的癌症，例如原发性癌、转移性癌和复发的癌。

[1165] 在一些实施方案中，所述药物组合物用于治疗非癌性过度增生性病症，例如良性肿瘤，例如但不限于用于治疗皮肤(例如，银屑病)、乳腺、肺、肾、胰腺、再狭窄或前列腺(例如，良性前列腺肥大(BPH))的良性增生。

[1166] 在一些实施方案中，本发明提供了用于治疗哺乳动物中与不期望的、过度活跃的、造成损害的或有害的免疫应答相关的疾病或状况的药物组合物。这样的不期望的免疫应答可能与例如以下疾病相关或导致例如以下疾病：哮喘、肺气肿、支气管炎、银屑病、变态反应、过敏反应、自身免疫病、类风湿性关节炎、移植物抗宿主病和红斑狼疮。本发明的药物组合物可用于治疗其他呼吸性疾病，包括但不限于影响肺叶、胸膜腔、支气管、气管、上呼吸道或负责呼吸的神经和肌肉的疾病。

[1167] 本发明还提供了用于治疗多器官衰竭的组合物。

[1168] 本发明还提供了用于治疗哺乳动物的肝病(包括糖尿病)、胰腺炎、胆囊病(包括胆结石)或肾疾病(包括增生性肾小球肾炎和糖尿病诱发的肾病)或疼痛的组合物。

[1169] 本发明进一步提供了用于防止哺乳动物的胚细胞着床的组合物。

[1170] 本发明还涉及用于治疗哺乳动物中与血管生成或血管发生相关的疾病的组合物,该疾病可表现为肿瘤血管发生、慢性炎性疾病如类风湿关节炎、炎性肠病、动脉粥样硬化、皮肤疾病(如银屑病、湿疹和硬皮病)、糖尿病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、年龄相关性黄斑变性、血管瘤、胶质瘤、黑素瘤、卡波西肉瘤和卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌和表皮癌。

[1171] 本发明进一步提供了用于治疗涉及血小板聚集或血小板粘附的病症的组合物,该病症包括但不限于巨大血小板综合征(Bernard-Soulier syndrome)、血小板无力症(Glanzmann's thrombasthenia)、斯科特综合征(Scott's syndrome)、血管性血友病(von Willebrand disease)、赫曼斯基-普德拉克综合征(Hermansky-Pudlak Syndrome)和灰色血小板综合征。

[1172] 在一些实施方案中,提供了用于治疗骨骼肌萎缩、骨骼或肌肉肥大的疾病的组合物。本发明进一步提供了用于治疗包括但不限于以下的病症的组合物:如本文讨论的癌症、移植相关病症(如降低排斥率、移植物抗宿主病等)、肌肉硬化(MS)、变应性病症(如关节炎、变应性脑脊髓炎)和其他免疫抑制相关病症、代谢障碍(如糖尿病)、血管损伤后内膜增厚减少和错误折叠蛋白病症(如阿尔茨海默病、高歇病、帕金森病、亨廷顿病、囊性纤维化、黄斑变性、色素性视网膜炎和朊病毒病症)。该病症还包括错构瘤综合征,如结节性硬化症和考登病(也称为考登综合征和多发性错构瘤综合征)。

[1173] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗眼部病症的药物组合物。该组合物被配制用于眼部施用,并且它包含有效量的本发明的化合物和适于眼部施用的药物赋形剂。本发明的适于眼部施用的药物组合物可以呈现为离散的剂型,如各自在溶液中含有预定量的活性成分的滴剂或喷雾剂,或者在水性或非水性液体中的悬浮液,水包油乳液或油包水液体乳液。滴眼剂可通过将活性成分溶解于无菌水溶液如生理盐水、缓冲溶液等中,或通过合并将在使用前溶解的粉末组合物来制备。如本领域中已知的,可选择其他载体,包括但不限于:平衡盐溶液、盐水溶液、水溶性聚醚(如聚乙二醇)、聚乙烯类(如聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮)、纤维素衍生物(如甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素)、石油衍生物(如矿物油和白凡士林)、动物脂肪(如羊毛脂)、丙烯酸聚合物(如羧基聚亚甲基凝胶)、植物脂肪(如花生油)和多糖(如葡聚糖)和粘多糖(如透明质酸钠)。如果需要,可以添加在滴眼剂中常用的添加剂。这样的添加剂包括等渗剂(例如,氯化钠等)、缓冲剂(例如,硼酸、磷酸一氢钠、磷酸二氢钠等)、防腐剂(例如,苯扎氯铵、苄索氯铵、氯丁醇等)、增稠剂(例如,糖类如乳糖、甘露醇、麦芽糖等;例如,透明质酸或其盐,如透明质酸钠、透明质酸钾等;例如,粘多糖如硫酸软骨素等;例如,聚丙烯酸钠、羧乙烯基聚合物、交联聚丙烯酸酯、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素或本领域技术人员已知的其他试剂)。

[1174] 本发明的药物组合物通常配制为提供治疗有效量的作为活性成分的本发明化合物,或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。需要时,该药物组合物含

有药学上可接受的盐和/或其配位络合物，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体，包括惰性固体稀释剂和填充剂、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透促进剂、增溶剂和佐剂。

[1175] 本发明的药物组合物可单独地或与一种或多种其他药剂联合地施用，后者也通常以药物组合物的形式施用。需要时，本发明的一种或多种化合物和其他药剂可以混合成制剂，或两种组分可配制成分开的制剂以便分开或同时联合使用它们。

[1176] 在一些实施方案中，本发明的药物组合物中提供的一种或多种化合物的浓度小于100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[1177] 在一些实施方案中，本发明的药物组合物中提供的一种或多种化合物的浓度大于90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、125%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[1178] 在一些实施方案中，本发明的药物组合物中提供的一种或多种化合物的浓度范围为约0.0001%至约50%、约0.001%至约40%、约0.01%至约30%、约0.02%至约29%、约0.03%至约28%、约0.04%至约27%、约0.05%至约26%、约0.06%至约25%、约0.07%至约24%、约0.08%至约23%、约0.09%至约22%、约0.1%至约21%、约0.2%至约20%、约0.3%至约19%、约0.4%至约18%、约0.5%至约17%、约0.6%至约16%、约0.7%至约15%、约0.8%至约14%、约0.9%至约12%、约1%至约10%w/w、w/v或v/v。

[1179] 在一些实施方案中，本发明的药物组合物中提供的一种或多种化合物的浓度范围为约0.001%至约10%、约0.01%至约5%、约0.02%至约4.5%、约0.03%至约4%、约0.04%至约3.5%、约0.05%至约3%、约0.06%至约2.5%、约0.07%至约2%、约0.08%至约1.5%、约0.09%至约1%、约0.1%至约0.9%w/w、w/v或v/v。

[1180] 在一些实施方案中，本发明的药物组合物中提供的一种或多种化合物的量等于或小于10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、

0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g或0.0001g。

[1181] 在一些实施方案中，本发明的药物组合物中提供的一种或多种化合物的量大于0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.35g、0.4g、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5、3g、3.5、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g或10g。

[1182] 在一些实施方案中，本发明的一种或多种化合物的量在0.0001-10g、0.0005-9g、0.001-8g、0.005-7g、0.01-6g、0.05-5g、0.1-4g、0.5-4g或1-3g的范围内。

[1183] 根据本发明的化合物在很宽的剂量范围内有效。例如，在成年人的治疗中，每天0.01至1000mg、0.1至500mg、0.5至100mg、每天1至50mg、每天2至40mg、每天3至30mg、每天4至20mg以及每天5至10mg的剂量是可以使用的剂量的实例。确切的剂量将取决于给药途径、施用化合物的形式、待治疗的受试者、待治疗的受试者的体重以及主治医师的偏好和经验。

[1184] 本发明的药物组合物通常包含本发明的活性成分(例如，化合物)或其药学上可接受的盐和/或配位络合物，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体，包括但不限于惰性固体稀释剂和填充剂、稀释剂、无菌水溶液和各种有机溶剂、渗透促进剂、增溶剂和佐剂。

[1185] 下文描述了非限制性的示例性药物组合物和制备该药物组合物的方法。

[1186] 在一些实施方案中，本发明提供了含有本发明的化合物以及适合于口服给药的药物赋形剂的供口服给药的药物组合物。

[1187] 在一些实施方案中，本发明提供了一种供口服给药的固体药物组合物，其包含：(i)有效量的本发明的化合物；任选的(ii)有效量的第二药剂；以及(iii)适合于口服给药的药物赋形剂。在一些实施方案中，该组合物进一步包含：(iv)有效量的第三药剂。

[1188] 在一些实施方案中，所述药物组合物可以是适合于口服的液体药物组合物。本发明的适合于口服给药的药物组合物可以呈现为离散的剂型，如胶囊、扁囊剂或片剂，或各自含有预定量的作为粉末或颗粒的活性成分的液体或喷雾剂，溶液，或在水性或非水性液体中的悬浮液，水包油乳液，或油包水液体乳液。这样的剂型可通过任何药学方法制备，但所有的方法均包括使活性成分与载体结合，从而构成一种或多种必需成分的步骤。通常，所述组合物通过将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀并紧密地混合，并随后(如果需要的话)将产品成形为所需的形式来制备。例如，片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备。压制的片剂可通过在合适的机器中对任选地与赋形剂诸如但不限于粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂或分散剂混合的自由流动形式的活性成分如粉末或颗粒进行压制来制备。模制片剂可通过在合适的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物进行模制来制备。

[1189] 由于水可以促进一些化合物的降解，因此本发明进一步包括含有活性成分的无水药物组合物和剂型。例如，在药学领域中作为模拟长期储存的手段可以添加水(例如，5%)，

以确定如贮存期或制剂随时间的稳定性等特性。本发明的无水药物组合物和剂型可使用无水成分或低水分含量成分以及低水分或低湿度条件制备。本发明的含有乳糖的药物组合物和剂型，如果预期在制备、包装和/或储存过程中与水分和/或湿气发生实质性接触，则可以制成无水的。可制备并储存无水药物组合物，以使得其无水性质得以保持。因此，无水组合物可以使用已知防止暴露于水的材料进行包装，以使得无水组合物可以被包含在合适的制剂药盒中。合适的包装的实例包括但不限于密封的箔、塑料等，单位剂量容器，泡罩包装和条带包装。

[1190] 可根据常规的药物复合技术将活性成分与药物载体以紧密的混合物形式组合。该载体可以采取很多种形式，取决于给药所需的制剂形式。在制备口服剂型的组合物时，任何常用的药物介质均可用作载体，例如，在口服液体制剂(如悬浮液、溶液和酏剂)或气雾剂的情况下的水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等；或者在口服固体制剂的情况下可使用载体如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂，在一些实施方案中，不使用乳糖。例如，对于固体口服制剂，合适的载体包括粉末、胶囊和片剂。如果需要，片剂可以通过标准的水性或非水性技术进行包衣。

[1191] 适用于药物组合物和剂型的粘合剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉、明胶、天然和合成树胶如阿拉伯胶、藻酸钠、藻酸、其他藻酸盐、粉末状黄蓍胶、瓜尔胶、纤维素及其衍生物(例如、乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素以及它们的混合物。

[1192] 用于本文公开的药物组合物和剂型的合适的填充剂的实例包括但不限于滑石、碳酸钙(例如，颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂(dextrates)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉以及它们的混合物。

[1193] 可以在本发明的组合物中使用的崩解剂旨在提供在暴露于水性环境时发生崩解的片剂。太多的崩解剂可产生可在瓶中崩解的片剂。太少可能不足以使崩解发生，并且可能因此改变活性成分从剂型中释放的速率和程度。因此，可以使用足量的崩解剂来形成本文所公开的化合物的剂型，该量既不太少也不会因太多而有害地改变活性成分的释放。使用的崩解剂的量可基于制剂的类型和给药方式而变化，并且可以被本领域普通技术人员容易地确定。可以在药物组合物中使用约0.5重量％至约15重量％的崩解剂，或约1重量％至约5重量％的崩解剂。可用于形成本发明的药物组合物和剂型的崩解剂包括但不限于：琼脂、藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾、羟乙酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其他淀粉、预胶化淀粉、其他淀粉、粘土、其他藻胶、其他纤维素、树胶或其混合物。

[1194] 可用于形成本发明的药物组合物和剂型的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如，花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂或它们的混合物。另外的润滑剂包括，例如，syloid硅胶、合成二氧化硅的凝固气溶胶或它们的混合物。润滑剂可任选地以小于药物组合物的约1重量％的量添加。

[1195] 当口服给药需要水性悬浮液和/或酏剂时，可将其中的活性成分与各种甜味剂或

调味剂、着色物质或染料以及(如果期望这样的话)乳化剂和/或悬浮剂,连同诸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种组合等稀释剂一起组合。

[1196] 片剂可以是未包衣的,或通过已知技术进行包衣以延迟崩解和在胃肠道的吸收,从而提供较长时间的持续作用。例如,可采用延时材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。供口服使用的制剂还可以呈现为硬明胶胶囊(其中活性成分与惰性固体稀释剂,例如,碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合),或者呈现为软明胶胶囊(其中活性成分与水或油介质,例如,花生油、液体石蜡或橄榄油混合)。

[1197] 可用于形成本发明的药物组合物和剂型的表面活性剂包括但不限于亲水性表面活性剂、亲脂性表面活性剂以及它们的混合物。即,可以使用亲水性表面活性剂的混合物,可以使用亲脂性表面活性剂的混合物,或者可使用至少一种亲水性表面活性剂和至少一种亲脂性表面活性剂的混合物。

[1198] 合适的亲水性表面活性剂通常可具有至少10的HLB值,而合适的亲脂性表面活性剂通常可具有小于约10的HLB值。用于表征非离子两亲性化合物的相对亲水性和疏水性的经验参数是亲水-亲脂平衡("HLB"值)。具有较低HLB值的表面活性剂更具亲脂性或疏水性,并在油中具有较大的溶解度,而具有较高HLB值的表面活性剂更具亲水性,并在水溶液中具有较大的溶解度。

[1199] 亲水性表面活性剂通常被认为是HLB值大于约10的那些化合物,以及HLB尺度通常不适用的阴离子、阳离子或两性离子化合物。类似地,亲脂性(即,疏水性)表面活性剂是HLB值等于或小于约10的化合物。然而,表面活性剂的HLB值仅是一般用于实现工业、药物和化妆品乳液的配制的粗略指导。

[1200] 亲水性表面活性剂可以是离子型或非离子型的。合适的离子型表面活性剂包括但不限于:烷基铵盐;夫西地酸盐;氨基酸、寡肽和多肽的脂肪酸衍生物;氨基酸、寡肽和多肽的甘油酯衍生物;卵磷脂和氢化卵磷脂;溶血卵磷脂和氢化溶血卵磷脂;磷脂及其衍生物;溶血磷脂及其衍生物;肉碱脂肪酸酯盐;烷基硫酸盐;脂肪酸盐;多库酯钠;酰基乳酸酯;单甘油酯和二甘油酯的单乙酰化和二乙酰化酒石酸酯;琥珀酰化的单甘油酯和二甘油酯;单甘油酯和二甘油酯的柠檬酸酯;以及它们的混合物。

[1201] 在以上提到的组中,离子型表面活性剂包括,例如:卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂及其衍生物;肉碱脂肪酸酯盐;烷基硫酸盐;脂肪酸盐;多库酯钠;酰基丙烯酸盐;单甘油酯和二甘油酯的单乙酰化和二乙酰化酒石酸酯;琥珀酰化的单甘油酯和二甘油酯;单甘油酯和二甘油酯的柠檬酸酯;以及它们的混合物。

[1202] 离子型表面活性剂可以是离子化形式的卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂酰丝氨酸、PEG-磷脂酰乙醇胺、PVP-磷脂酰乙醇胺、脂肪酸的乳酸酯、硬脂酰-2-乳酸、硬脂酰乳酸、琥珀酰化单甘油酯、单/二甘油酯的单/二乙酰化酒石酸酯、单/二甘油酯的柠檬酸酯、胆酰肌氨酸、己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、油酸、蓖麻酸、亚油酸、亚麻酸、硬脂酸、月桂基硫酸、十四烷基硫酸、多库酯、月桂酰肉碱、棕榈酰肉碱、肉豆蔻酰肉碱,及其盐和混合物。

[1203] 亲水性非离子型表面活性剂可以包括但不限于:烷基葡萄糖苷;烷基麦芽糖苷;烷基硫代葡萄糖苷;月桂基聚乙二醇甘油酯;聚氧化烯烷基醚,如聚乙二醇烷基醚;聚氧化烯

烷基酚，如聚乙二醇烷基酚；聚氧化烯烷基酚脂肪酸酯，如聚乙二醇脂肪酸单酯和聚乙二醇脂肪酸二酯；聚乙二醇甘油脂肪酸酯；聚甘油脂肪酸酯；聚氧化烯脱水山梨醇脂肪酸酯，如聚乙二醇脱水山梨醇脂肪酸酯；多元醇与由甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇组成的组中的至少一个成员的亲水酯交换产物；聚氧乙烯甾醇、其衍生物和类似物；聚氧乙烯化维生素及其衍生物；聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物；和它们的混合物；聚乙二醇脱水山梨醇脂肪酸酯和多元醇与由甘油三酯、植物油和氢化植物油组成的组中的至少一个成员的亲水酯交换产物。该多元醇可以是甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨醇、丙二醇、季戊四醇或糖类。

[1204] 其他亲水性非离子型表面活性剂包括但不限于PEG-10月桂酸酯、PEG-12月桂酸酯、PEG-20月桂酸酯、PEG-32月桂酸酯、PEG-32二月桂酸酯、PEG-12油酸酯、PEG-15油酸酯、PEG-20油酸酯、PEG-20二油酸酯、PEG-32油酸酯、PEG-200油酸酯、PEG-400油酸酯、PEG-15硬脂酸酯、PEG-32二硬脂酸酯、PEG-40硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-20二月桂酸酯、PEG-25三油酸甘油酯、PEG-32二油酸酯、PEG-20月桂酸甘油酯、PEG-30月桂酸甘油酯、PEG-20硬脂酸甘油酯、PEG-20油酸甘油酯、PEG-30油酸甘油酯、PEG-30月桂酸甘油酯、PEG-40月桂酸甘油酯、PEG-40棕榈仁油、PEG-50氢化蓖麻油、PEG-40蓖麻油、PEG-35蓖麻油、PEG-60蓖麻油、PEG-40氢化蓖麻油、PEG-60氢化蓖麻油、PEG-60玉米油、PEG-6癸酸/辛酸甘油酯、PEG-8癸酸/辛酸甘油酯、聚甘油-10月桂酸酯、PEG-30胆固醇、PEG-25植物甾醇、PEG-30大豆甾醇、PEG-20三油酸酯、PEG-40脱水山梨醇油酸酯、PEG-80脱水山梨醇月桂酸酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、POE-9月桂基醚、POE-23月桂基醚、POE-10油基醚、POE-20油基醚、POE-20硬脂基醚、生育酚PEG-100琥珀酸酯、PEG-24胆固醇、聚甘油-10油酸酯、吐温40、吐温60、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、PEG 10-100壬基酚系列、PEG 15-100辛基酚系列和泊洛沙姆。

[1205] 仅举例而言，合适的亲脂性表面活性剂包括：脂肪醇；甘油脂肪酸酯；乙酰化甘油脂肪酸酯；低级醇脂肪酸酯；丙二醇脂肪酸酯；脱水山梨醇脂肪酸酯；聚乙二醇脱水山梨醇脂肪酸酯；甾醇和甾醇衍生物；聚氧乙烯化甾醇和甾醇衍生物；聚乙二醇烷基醚；糖酯；糖醚；单甘油酯和二甘油酯的乳酸衍生物；多元醇与由甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇组成的组中的至少一个成员的疏水酯交换产物；油溶性维生素/维生素衍生物；和它们的混合物。在该组中，优选的亲脂性表面活性剂包括甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯和它们的混合物，或者是多元醇与由植物油、氢化植物油和甘油三酯组成的组中的至少一个成员的疏水酯交换产物。

[1206] 在一个实施方案中，所述组合物可以包含增溶剂以确保本发明的化合物的良好溶解和/或溶出，并使本发明的化合物的沉淀减至最小。这对于非口服使用的组合物，例如，注射用组合物可能尤其重要。也可添加增溶剂，以增加亲水性药物和/或其他组分如表面活性剂的溶解度，或者维持组合物作为稳定或均匀的溶液或分散体。

[1207] 合适的增溶剂的实例包括但不限于以下物质：醇和多元醇，如乙醇、异丙醇、丁醇、苄醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇及其异构体、甘油、季戊四醇、山梨醇、甘露醇、卡必醇(transcutol)、二甲基异山梨醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素和其他纤维素衍生物、环糊精和环糊精衍生物；具有约200至约6000的平均分子量的聚乙二醇的醚，如四氢糠醇PEG醚(四氢呋喃聚乙二醇醚)或甲氧基PEG；酰胺和其他含氮化合物，例如2-

吡咯烷酮、2-哌啶酮、8-己内酰胺、N-烷基吡咯烷酮、N-羟基烷基吡咯烷酮、N-烷基哌啶酮、N-烷基己内酰胺、二甲基乙酰胺和聚乙烯吡咯烷酮;酯,如丙酸乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三乙酸甘油酯、丙二醇单乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、ε-己内酯及其异构体、δ-戊内酯及其异构体、β-丁内酯及其异构体;以及本领域中已知的其他增溶剂,如二甲基乙酰胺、二甲基异山梨醇、N-甲基吡咯烷酮、单辛酸甘油酯(monooctanoin)、二乙二醇单乙醚和水。

[1208] 也可以使用增溶剂的混合物。实例包括但不限于三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟基乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、聚乙二醇200-100、四氢呋喃聚乙二醇醚、卡必醇、丙二醇和二甲基异山梨醇。特别优选的增溶剂包括山梨醇、甘油、三乙酸甘油酯、乙醇、PEG-400、四氢呋喃聚乙二醇醚和丙二醇。

[1209] 可包含的增溶剂的量并没有特别的限制。给定增溶剂的量可限于生物可接受的量,该量可由本领域技术人员容易地确定。在一些情况下,可能有利的是包含远超过生物可接受量的量的增溶剂,例如以使药物的浓度最大化,并在向受试者提供组合物之前使用常规技术如蒸馏或蒸发去除过量的增溶剂。因此,如果存在的话,增溶剂的重量比可以是按重量计基于药物和其他赋形剂的组合重量的10%、25%、50%、100%或最多约200%。如果需要的话,也可以使用极少量的增溶剂,如5%、2%、1%或甚至更少。典型地,增溶剂可以以按重量计约1%至约100%,更典型地约5%至约25%的量存在。

[1210] 所述组合物可进一步包含一种或多种药学上可接受的添加剂和赋形剂。这样的添加剂和赋形剂包括但不限于防粘剂、防泡剂、缓冲剂、聚合物、抗氧化剂、防腐剂、螯合剂、粘度调节剂、张力剂(tonicifier)、调味剂、着色剂、增味剂、遮光剂、悬浮剂、粘合剂、填充剂、增塑剂、润滑剂以及它们的混合物。

[1211] 此外,为了增强稳定性或基于其他原因,可将酸或碱掺入到组合物中以方便处理。药学上可接受的碱的实例包括:氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、硅酸镁铝、合成硅酸铝、合成水滑石、氢氧化镁铝、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺、三甲胺、三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)等。同样合适的碱是药学上可接受的酸的盐,该酸如乙酸、丙烯酸、己二酸、藻酸、烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、氢醌磺酸(hydroquinosulfonic acid)、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、单宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。也可以使用多元酸的盐,如磷酸钠、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。当所述碱为盐时,阳离子可为任何方便的药学上可接受的阳离子,如铵、碱金属、碱土金属等。实例可包括但不限于钠、钾、锂、镁、钙和铵。

[1212] 合适的酸为药学上可接受的有机或无机酸。合适的无机酸的实例包括盐酸,氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸等。合适的有机酸的实例包括乙酸、丙烯酸、己二酸、藻酸、烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、单宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。

[1213] 在一些实施方案中,本发明提供了含有本发明的化合物和适合于注射的药物赋形

剂的注射用药物组合物。该组合物中的药剂的组分和量如本文所述。

[1214] 本发明的新型组合物可掺入其中以供注射给药的形式包括水性或油性悬浮液、或乳液，其具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油，以及酏剂、甘露醇、右旋糖，或无菌水溶液以及类似的药物载体。

[1215] 在盐水中的水溶液也常规地用于注射。也可以采用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等(以及它们的合适的混合物)、环糊精衍生物和植物油。例如，在分散体的情况下通过使用包衣如卵磷脂以保持所需的颗粒大小以及通过使用表面活性剂，可保持适当的流动性。各种抗细菌剂和抗真菌剂，例如，对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等，可引起对微生物作用的阻止。

[1216] 无菌可注射溶液通过将所需量的本发明化合物掺入到具有如上文列举的多种其他成分的合适的溶剂中，(如果需要)随后过滤除菌来制备。通常，分散体通过将多种灭菌活性成分掺入到无菌载体中来制备，该无菌载体含有基础分散介质和所需的来自以上列举的那些的其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下，某些理想的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，其由其先前过滤除菌的溶液产生活性成分加任何额外所需成分的粉末。

[1217] 在一些实施方案中，本发明提供了含有本发明的化合物和适合于经皮递送的药物赋形剂的供经皮递送的药物组合物。

[1218] 本发明的组合物可以配制成适合于局部或外部施用的固体、半固体或液体形式的制剂，如凝胶、水溶性胶冻剂、乳膏、洗剂、悬浮液、泡沫剂、粉剂、浆剂、软膏、溶液、油、糊剂、栓剂、喷雾剂、乳液、盐水溶液、基于二甲基亚砜(DMSO)的溶液。通常，具有较高密度的载体能够提供区域对活性成分的延长暴露。相比之下，溶液制剂可以提供活性成分对所选区域的更即时的暴露。

[1219] 所述药物组合物也可以包含合适的固体或凝胶相载体或赋形剂，后者是允许增加治疗分子穿过皮肤的角质层渗透屏障的渗透，或帮助治疗分子穿过皮肤的角质层渗透屏障的递送的化合物。这些渗透促进分子中的许多是局部制剂领域的技术人员所知的。这样的载体和赋形剂的实例包括但不限于保湿剂(例如，尿素)、二醇(例如，丙二醇)、醇(例如，乙醇)、脂肪酸(例如，油酸)、表面活性剂(例如，肉豆蔻酸异丙酯和月桂基硫酸钠)、吡咯烷酮、甘油单月桂酸酯、亚砜、萜(例如，薄荷醇)、胺、酰胺、烷烃、烷醇、水、碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶，以及聚合物如聚乙二醇。

[1220] 供本发明的方法使用的另一种示例性制剂采用经皮递送装置(“贴剂”)。这样的经皮贴剂可用于提供控制量的本发明化合物的连续或不连续输注(有或没有另一种药剂)。

[1221] 用于递送药剂的经皮贴剂的构造和使用是本领域中公知的。参见，例如，美国专利号5,023,252、4,992,445和5,001,139。这样的贴剂可被构造用于药剂的连续、脉冲或按需递送。

[1222] 供吸入或吹入的组合物包含药学上可接受的溶液和悬浮液、水性或有机溶剂或其混合物以及粉末。液体或固体组合物可以含有合适的如上文所述的药学上可接受的赋形剂。优选地，所述组合物通过口服或鼻呼吸途径施用以达到局部或全身效果。在优选的药学上可接受的溶剂中的组合物可通过使用惰性气体进行雾化。雾化的溶液可以直接从雾化装置吸入，或雾化装置可以连接到面罩或间歇正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可以以

适当的方式从递送制剂的装置施用，优选口服或经鼻施用。

[1223] 药物组合物也可以由本文所述的组合物以及一种或多种适于舌下、颊部、直肠、骨内、眼内、鼻内、硬膜外或脊柱内施用的药学上可接受的赋形剂来制备。这样的药物组合物的制剂是本领域公知的。参见，例如，Anderson,Philip O.;Knoben,James E.;Troutman,William G编著,Handbook of Clinical Drug Data,第十版,McGraw-Hill,2002;Pratt和Taylor编著,Principles of Drug Action,第三版,Churchill Livingston,New York,1990;Katzung编著,Basic and Clinical Pharmacology,第九版,McGraw Hill,20037ybg;Goodman和Gilman编著,The Pharmacological Basis of Therapeutics,第十版,McGraw Hill,2001;Remingtons Pharmaceutical Sciences,第20版,Lippincott Williams&Wilkins.,2000;Martindale,The Extra Pharmacopoeia,第三十二版(The Pharmaceutical Press,London,1999);所有这些文献均通过引用全文并入本文。

[1224] 本发明的化合物或药物组合物的给药可以通过能够将所述化合物递送至作用部位的任何方法来实现。这些方法包括口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、动脉内、皮下、肌内、血管内、腹膜内或输注)、局部(例如，经皮施用)、直肠给药、通过导管或支架局部递送或通过吸入。化合物也可脂肪内或鞘内施用。

[1225] 施用的化合物的量将取决于被治疗的受试者、病症或状况的严重性、施用的速率、化合物的处置和处方医师的判断。然而，单剂量或分剂量的有效剂量在约0.001至约100mg每kg体重/天，优选约1至约35mg/kg/天的范围内。对于70kg的人，这将为约0.05至7g/天，优选约0.05至约2.5g/天的量。在一些情况下，低于上述范围的下限的剂量水平可能是足够的，而在其他情况下，在不引起任何有害副作用的情况下可以使用更大的剂量，例如通过将这样的较大剂量分成若干小剂量以供全天给药。

[1226] 在一些实施方案中，本发明的化合物以单剂量施用。通常，这样的施用可以是通过注射，例如，静脉内注射，以快速引入药剂。然而，适当时可使用本领域中已知的或本文公开的其他途径。本发明的化合物的单剂量也可以用于治疗急性状况。

[1227] 在一些实施方案中，本发明的化合物以多剂量施用。给药可为每天约一次、两次、三次、四次、五次、六次或多于六次。给药可为约每月一次、每两周一次、每周一次或每隔一天一次。在另一个实施方案中，本发明的化合物和另一药剂约每天一次至约每天6次一起施用。在另一个实施方案中，本发明的化合物和药剂的施用持续少于约7天。在又一个实施方案中，该施用持续多于约6、10、14、28天、两个月、六个月或一年。在一些情况下，实现连续给药，并且根据需要连续给药保持尽可能长的时间。

[1228] 本发明化合物的施用根据需要可以持续尽可能长的时间。在一些实施方案中，本发明的化合物施用多于1、2、3、4、5、6、7、14或28天。在一些实施方案中，本发明的化合物施用少于28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些实施方案中，本发明的化合物长期持续施用，例如，用于慢性作用的治疗。

[1229] 有效量的本发明化合物可以以单剂量或多剂量通过具有相似效用的任何接受的药剂施用方式来施用，该方式包括直肠、颊部、鼻内和经皮途径，通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌内、皮下、口服、局部或作为吸入剂。

[1230] 本发明的组合物也可以通过浸渍或涂覆的装置如支架或例如插入动脉的圆柱形聚合物进行递送。这样的给药方法可以，例如，帮助防止或改善诸如气囊血管成形术等操作

后的再狭窄。不受理论的束缚，本发明的化合物可以减缓或抑制导致再狭窄的平滑肌细胞在动脉壁的迁移和增殖。本发明的化合物可例如通过从支架的支撑物、从支架移植物、从移植物或从支架的盖或护套局部递送来施用。在一些实施方案中，本发明的化合物与基质混合。这样的基质可以是聚合基质，并可用于将化合物粘合至支架。适合于该用途的聚合基质包括，例如，基于内酯的聚酯或共聚酯如聚交酯、聚己内酯乙交酯(polycaprolactonglycolide)、聚原酸酯、聚酐、聚氨基酸、多糖、聚磷腈、聚(醚-酯)共聚物(例如PEO-PLLA)；聚二甲基硅氧烷、聚(乙烯-乙酸乙烯酯)、基于丙烯酸酯的聚合物或共聚物(例如，聚羟乙基甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯基吡咯烷酮)、氟化聚合物如聚四氟乙烯和纤维素酯。合适的基质可以是非降解的，或可以随时间降解，释放出一种或多种化合物。本发明的化合物可通过各种方法如浸涂/旋涂、喷涂、浸涂和/或刷涂来施加到支架表面。所述化合物可以施加到溶剂中并可使该溶剂蒸发，从而在支架上形成化合物层。或者，所述化合物可以位于支架或移植物的主体中，例如在微通道或微孔中。当植入时，所述化合物扩散出支架主体以接触动脉壁。这样的支架可以通过将制造为含有此类微孔或微通道的支架浸渍到本发明化合物在合适溶剂中的溶液中，随后蒸发溶剂来制备。支架表面上的多余药物可以通过额外的短暂溶剂洗涤来去除。在另外其他的实施方案中，本发明的化合物可以与支架或移植物共价连接。可以使用共价连接体，其在体内降解，从而导致本发明化合物的释放。任何生物不稳定的键均可用于这样的目的，如酯、酰胺或酸酐键。本发明的化合物可另外从血管成形术过程中使用的球囊经血管内施用。也可以通过本发明制剂的心包(pericard)或外膜(advential)施用而进行化合物的血管外施用，以减少再狭窄。

[1231] 例如，在下列参考文献中公开了可以如所述使用的多种支架装置(所有这些文献均通过引用并入于此)：美国专利号5,451,233；美国专利号5,040,548；美国专利号5,061,273；美国专利号5,496,346；美国专利号5,292,331；美国专利号5,674,278；美国专利号3,657,744；美国专利号4,739,762；美国专利号5,195,984；美国专利号5,292,331；美国专利号5,674,278；美国专利号5,879,382；美国专利号6,344,053。

[1232] 本发明的化合物可以按剂量施用。本领域已知，由于化合物药代动力学在受试者间的可变性，给药方案的个性化对于最佳治疗是必要的。本发明化合物的给药可根据本公开内容通过常规实验而确定。

[1233] 当本发明的化合物在包含一种或多种药剂的组合物中施用并且该药剂具有比本发明化合物更短的半衰期时，可相应地调整该药剂和本发明化合物的单位剂型。

[1234] 本发明的药物组合物可以，例如，为作为片剂、胶囊、丸剂、粉末、持续释放制剂、溶液、悬浮液适合于口服给药，作为无菌溶液、悬浮液或乳液适合于胃肠外注射，作为软膏或乳膏适合于局部给药，或作为栓剂适合于直肠给药的形式。该药物组合物可以是适于精确剂量的单次给药的单位剂型。该药物组合物将包含常规的药物载体或赋形剂以及作为活性成分的根据本发明的化合物。此外，它可包含其他医药或药物剂、载体、佐剂等。

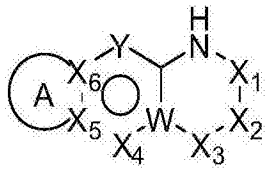
[1235] 示例性的肠胃外给药形式包括活性化合物在无菌水性溶液例如丙二醇水溶液或右旋糖水溶液中的溶液或悬浮液。如果需要的话，这样的剂型可以适当地缓冲。

[1236] 本发明还提供了药剂盒。该药剂盒包含在合适的包装中的一种或多种如本文所述的本发明化合物，以及书面材料，该书面材料可包括使用说明、临床研究的讨论、副作用列表等。这样的药剂盒也可以包含诸如科学文献参考、包装插页材料、临床试验结果和/或这

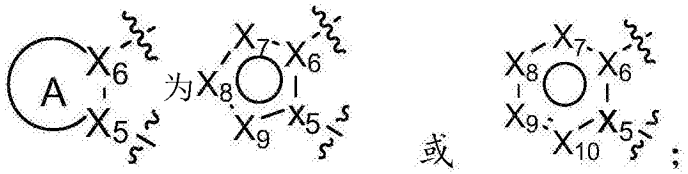
些的摘要等信息，其表明或证实该组合物的活性和/或优点，和/或描述对医疗保健提供者有用的剂量、给药、副作用、药物相互作用或其他信息。这样的信息可以基于各种研究的结果，例如，涉及体内模型的使用实验动物的研究和基于人类临床试验的研究。所述药剂盒可进一步包含另一种药剂。在一些实施方案中，本发明的化合物和所述药剂作为单独的组合物在药剂盒内的分开的容器中提供。在一些实施方案中，本发明的化合物和所述药剂作为单一组合物在药剂盒的容器中提供。供使用的合适的包装和附加物品(例如，用于液体制剂的量杯，使空气暴露最小化的箔包装等)是本领域已知的，并且可以包含在药剂盒中。可将本文所述的药剂盒提供、销售和/或推销给健康提供者，包括医生、护士、药剂师、处方师(formulary officials)等。在一些实施方案中，也可将药剂盒直接销售给消费者。

本发明提供了包括但不限于以下实施方案：

1.式I的化合物：



或其药学上可接受的盐或前药；其中：



X_1为C＝O、C＝S、SO、SO_2或PO_2^-；Y为CR_5；W为N或C；

X_2为NR_1或CR_1R_1'且X_3为键、CR_3R_3'或C＝O；或者X_2-X_3为$R_{11}C$＝CR_3或$R_{11}C$＝N或N＝CR_3或NR_{12}-CR_{11}＝CR_3；

X_4为N、CR_4、C＝O；X_5为N或C；X_6为N或C；

X_7为O、N、NR_{72}或CR_{71}；X_8为O、N、NR_{82}或CR_{81}；

X_9为O、N、NR_{22}或CR_{21}；X_{10}为O、N、NR_{92}或CR_{91}；

R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环

基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_1'为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代；

R_{21}为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

R_{22}为氢、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-L-C_{1-10}烷基、-L-C_{2-10}烯基、-L-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}

杂芳基、-L-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-L-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；

L为键、-O-、-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R^{31})-、-N(R^{31})C(=O)-、-NR^{31}C(=O)O-、-NR^{31}C(=O)NR^{32}-、-NR^{31}S(O)$_{0-2}$-、-S(O)$_{0-2}$N(R^{31})-、-C(=S)O-、-C(=O)S-、-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}-、-NR^{31}C(=NR^{32})O-、-NR^{31}C(=NR^{32})S-、-OC(=O)O-、-OC(=O)NR^{31}-、-OC(=O)S-、-SC(=O)S-、-P(O)OR^{31}O-、-SC(=O)NR^{31}-；

R_3、R_3'和R_4中的每一个独立地为氢、卤素、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$、-SC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{13}取代基取代；或者R_3'为-OR^6、-NR^6R^{34}、-S(O)$_{0-2}R^6$、-C(=O)R^6、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-C(=O)N(R^{34})R^6或-N(R^{34})C(=O)R^6，其中R^6与R^{34}一起可以任选地形成杂环状环；

R_5、R_{71}、R_{81}和R_{91}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-

$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$；

R_6为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}烯基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}烯基-C_{1-10}杂环基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}芳基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂芳基、-C_{2-10}炔基-C_{3-10}环烷基、-C_{2-10}炔基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}烷氧基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}烷氧基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂烷基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}杂芳基、-C_{3-10}芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{3-10}芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂芳基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}杂芳基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂芳基-C_{1-10}杂环基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}烯基、-C_{3-10}环烷基-C_{2-10}炔基、-C_{3-10}环烷基-C_{3-10}芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}烯基、-C_{1-10}杂环基-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}杂芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}环烷基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{14}或R_{15}取代基取代；

R_{72}、R_{82}和R_{92}中的每一个独立地为氢、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}；

R_{10}和R_{14}中的每一个为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，其任选地被一个或多个独立的R_{11}取代基取代；

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{15}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}、-$NR^{31}R^{32}$、-C(O)R^{31}、-CO_2R^{31}、-C(=O)NR^{31}、-NO_2、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{31}$、-$SO_2NR^{31}R^{32}$、-NR^{31}C(=O)R^{32}、-NR^{31}C(=O)OR^{32}、-NR^{31}C(=O)$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}S(O)$_{0-2}R^{32}$、-C(=S)OR^{31}、-C(=O)SR^{31}、-NR^{31}C(=NR^{32})$NR^{32}R^{33}$、-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}、-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}、-OC(=O)OR^{33}、-OC(=O)$NR^{31}R^{32}$、-OC(=O)SR^{31}、-SC(=O)SR^{31}、-P(O)$OR^{31}OR^{32}$或-SC(=O)$NR^{31}NR^{32}$；

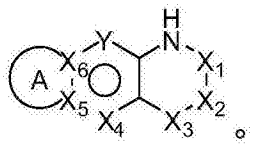
R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}中的每一个独立地为氢、卤素、-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基，或者其中R^{31}与R^{32}一起形成杂环状环；

其中环A包含一个或多个选自N、O或S的杂原子；且

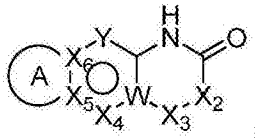
其中如果X_7为O或者X_2-X_3为$R_1C=CR_3$，则环A包含至少两个选自N、O或S的杂原子；且

其中如果X_3为O或N，或者X_2-X_3为$R_1C=N$，则X_7或X_9中的至少一个不是N。

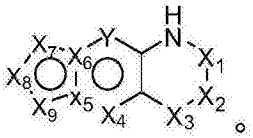
2.如实施方案1所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式I-A的化合物：



3.如实施方案1所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式I-B的化合物：



4.如实施方案1所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式II的化合物：



5.如实施方案4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_1为C＝O。

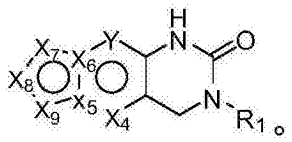
6.如实施方案4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_2为NR_1。

7.如实施方案4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_5为N且X_6为C。

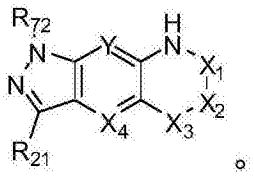
8.如实施方案4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_5为C且X_6为C。

9.如实施方案4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_9为CR_{21}。

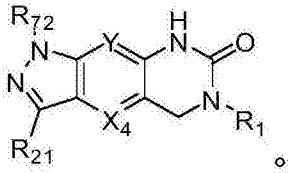
10.如实施方案4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式II-A的化合物：



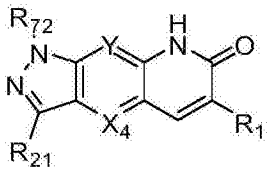
11.如实施方案4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式II-B的化合物：



12.如实施方案4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式II-C的化合物：

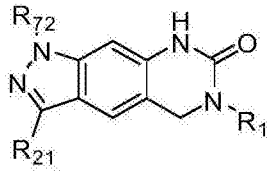


13.如实施方案4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式II-D的化合物：



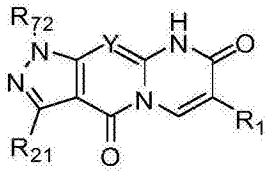
。

14.如实施方案4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式II-E的化合物：



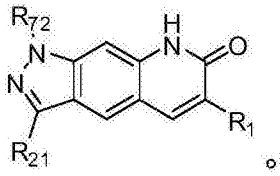
。

15.如实施方案4所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式II-F的化合物：



。

16.如实施方案13所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式II-G的化合物：



。

17.如实施方案14-16中任一项所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_{21}选自-L-C_{1-10}杂烷基、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基和-L-C_{1-10}杂环基，其中每一个为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代；且L为键。

18.如实施方案17所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_{21}为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代的-L-C_{1-10}杂芳基；且L为键。

19.如实施方案18所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_{21}的C_{1-10}杂芳基包含一个或多个氮原子。

20.如实施方案19所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_{21}的C_{1-10}杂芳基选自吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基。

21.如实施方案20所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_{21}的C_{1-10}杂芳基为未取代的。

22.如实施方案20所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_{21}的C_{1-10}杂芳基被一个、两个或三个独立的R_{12}取代基取代。

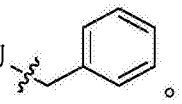
23.如实施方案17-20或22中任一项所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中每个R_{12}取代基独立地选自-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烯基、-C_{2-10}炔基、-C_{1-10}杂烷基、-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}杂芳基、-C_{3-10}环烷基、-C_{1-10}杂环基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-OR^{31}；其中每个R_{31}独立地为氢或-C_{1-10}烷基。

24.如实施方案23所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中每个R_{12}取代基独立地选自-Me、-Et、-i-Pr、-n-Pr、OH、-OMe、-OEt、-OPr。

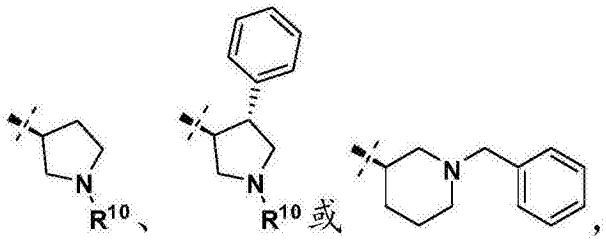
25.如实施方案14-24中任一项所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_1为-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}杂环基、-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

26.如实施方案25所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_1为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基、-C_{1-10}烷基-C_{1-10}杂芳基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

27.如实施方案26所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_1为-C_{1-10}烷基-C_{3-10}芳基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

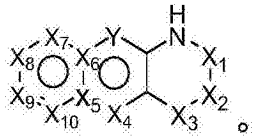
28.如实施方案26所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_1为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代的  。

29.如实施方案25所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_1为-C_{1-10}杂环基、-C_{1-10}杂环基-C_{1-10}烷基或-C_{1-10}杂环基-C_{3-10}芳基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

30.如实施方案29所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_1为  其为未取代的或被一个或多个独立的R_{10}或R_{11}取代基取代。

31.如任一前述实施方案所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_{72}为H。

32.如实施方案1所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式III的化合物：

 。

33.如实施方案32所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_1为C=O。

34.如实施方案32所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_2为NR_1。

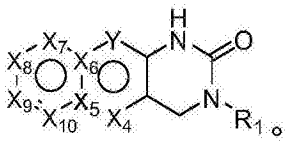
35.如实施方案32所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_5为N且X_6为C。

36.如实施方案32所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_5为C且X_6为C。

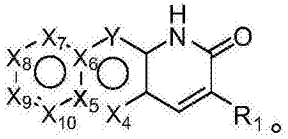
37.如实施方案32所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_8为N且X_{10}为N。

38.如实施方案32所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_9为CR_{21}。

39.如实施方案32所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式III-A的化合物：



40.如实施方案32所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中所述化合物是式III-B的化合物：



41.如任一前述实施方案所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_5为氢。

42.如任一前述实施方案所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_4为CR_4。

43.如实施方案42所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中R_4为氢。

44.如任一前述实施方案所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_4为N。

45.如任一前述实施方案所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_9为CR_{21}或NR_{22}，其中R_{21}或R_{22}为卤素、-CN、-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{1-10}杂环基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

46.如实施方案45所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_9为CR_{21}且R_{21}为卤素或-CN。

47.如实施方案45所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_9为CR_{21}且R_{21}为-L-C_{3-10}芳基、-L-C_{1-10}杂芳基、-L-C_{3-10}环烷基或-L-C_{3-10}杂环基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

48.如实施方案47所述的化合物、药学上可接受的盐或前药，其中X_9为CR_{21}且R_2为-L-C_{1-10}杂芳基或-L-C_{3-10}杂环基，其为未取代的或被一个或多个独立的R_{12}取代基取代。

49.一种抑制细胞中存在的蛋白激酶的活性的方法，其包括使所述细胞接触有效量的如任一前述实施方案所述的化合物、药学上可接受的盐或前药。

50.如实施方案49所述的方法，其中所述蛋白激酶为ERK。

51.如实施方案49所述的方法，其中所述化合物、药学上可接受的盐或前药以小于约1000nM的IC50值抑制ERK。

52.如实施方案49所述的方法，其中所述化合物、药学上可接受的盐或前药以小于约100nM的IC50值抑制ERK。

53.如实施方案49所述的方法，其中所述化合物、药学上可接受的盐或前药以小于约10nM的IC50值抑制ERK。

54.如实施方案49所述的方法，其中所述接触步骤在体外发生。

55.如实施方案49所述的方法，其中所述接触步骤在体内发生。

56.一种改善病症的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的如任一前述实施方案所述的化合物或化合物的药学上可接受的盐或前药，其中该病症选自癌症、骨病、炎性疾病、免疫疾病、神经系统疾病、代谢性疾病、呼吸性疾病和心脏病。

57.如实施方案56所述的方法，其中所述病症是选自乳腺癌、胰腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、甲状腺癌、精原细胞瘤、黑素瘤、膀胱癌、肝癌、肾癌、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性髓性白血病(AML)和结直肠癌的癌症。

58.如实施方案57所述的方法，其中所述癌症是黑素瘤或结直肠癌。

59.如实施方案56所述的方法，其中所述病症是由ERK 1和/或ERK2介导的。

60.如实施方案56所述的方法，其进一步包括施用另一种抗癌剂。

61.一种药物组合物，其包含如任一前述实施方案所述的化合物、药学上可接受的盐或前药和药学上可接受的赋形剂。

62.如实施方案61所述的药物组合物，其中所述化合物、药学上可接受的盐或前药以治疗有效量存在。

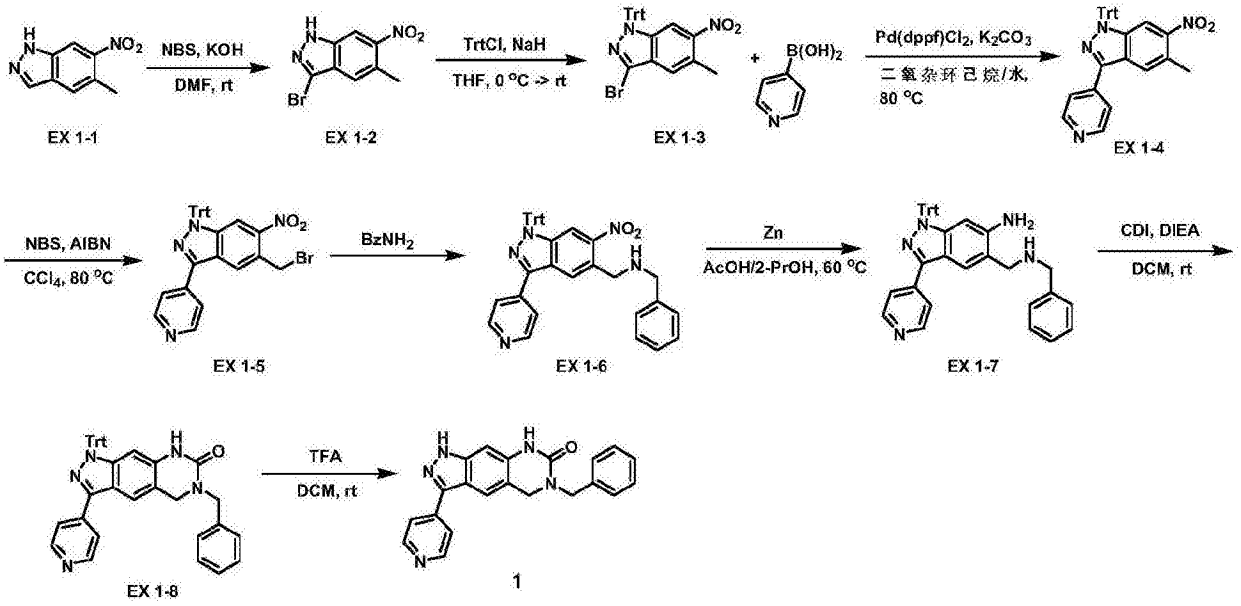
63.如实施方案61所述的药物组合物，其中所述组合物被配制成口服剂型。

64.如实施方案61所述的药物组合物，其中所述组合物被配制为片剂或胶囊。

实施例

[1237] 以下提供的实施例和制备进一步说明和例示了本发明的化合物以及使用和制备此类化合物的方法。应当理解，本发明的范围绝不受以下实施例和制备的范围的限制。在以下实施例中，除非另有说明，否则具有单个手性中心的分子作为外消旋混合物存在。除非另有说明，否则那些具有两个或更多个手性中心的分子作为非对映体的外消旋混合物存在。单一对映体/非对映体可以通过本领域技术人员所知的方法获得。

实施例1.(6-苄基-3-(吡啶-4-基)-1,5,6,8-四氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7-酮)的合成



[1238] 3-溴-5-甲基-6-硝基-1H-吲唑(EX 1-2)。向搅拌的5-甲基-6-硝基-1H-吲唑(1.77g,10mmol)在20mL无水DMF中的室温溶液中加入NBS(2.14g,12mmol)，随后加入KOH(1.12g,20mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，用水和饱和NH_4Cl水溶液洗涤。有机溶液经无水$MgSO_4$干燥，过滤并真空浓缩以得到呈棕色固体的所需产物(3.1g)，其用于下一步而无需进一步纯化。

[1239] 3-溴-5-甲基-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑(EX 1-3)。向搅拌的3-溴-5-甲基-6-硝基-1H-吲唑(2.43g,9.5mmol)在30mL无水THF中的0℃溶液中加入NaH(在矿物油中60％，0.76g,19mmol)，并将反应混合物在相同温度下搅拌30min。加入TrtCl(3.97g,14.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌6h。除去溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中并用盐水洗涤。有机

溶液经无水$MgSO_4$干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过Biotage(25g柱，己烷中的0-30％乙酸乙酯)纯化以得到呈黄色固体的所需产物(4.5g，95％产率)。

[1240] 5-甲基-6-硝基-3-(吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑(EX 1-4)。向3-溴-5-甲基-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑(2.0g，4.0mmol)和吡啶-4-基硼酸(736mg，6.0mmol)在二氧杂环己烷和水的30mL的4:1混合物中的室温溶液中加入$PdCl_2$(dppf)(327mg，0.40mmol)和K_2CO_3(1.10g，8.0mmol)。将反应混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。除去溶剂并将残余物用乙酸乙酯吸收。将混合物通过Celite垫过滤，并将滤液用盐水洗涤。有机溶液经无水$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩。残余物在Biotage(25g柱，己烷中的10-80％乙酸乙酯)上纯化以得到所需产物(1.12g，56％产率)。ESI-MS m/z:497$[M+H]^+$

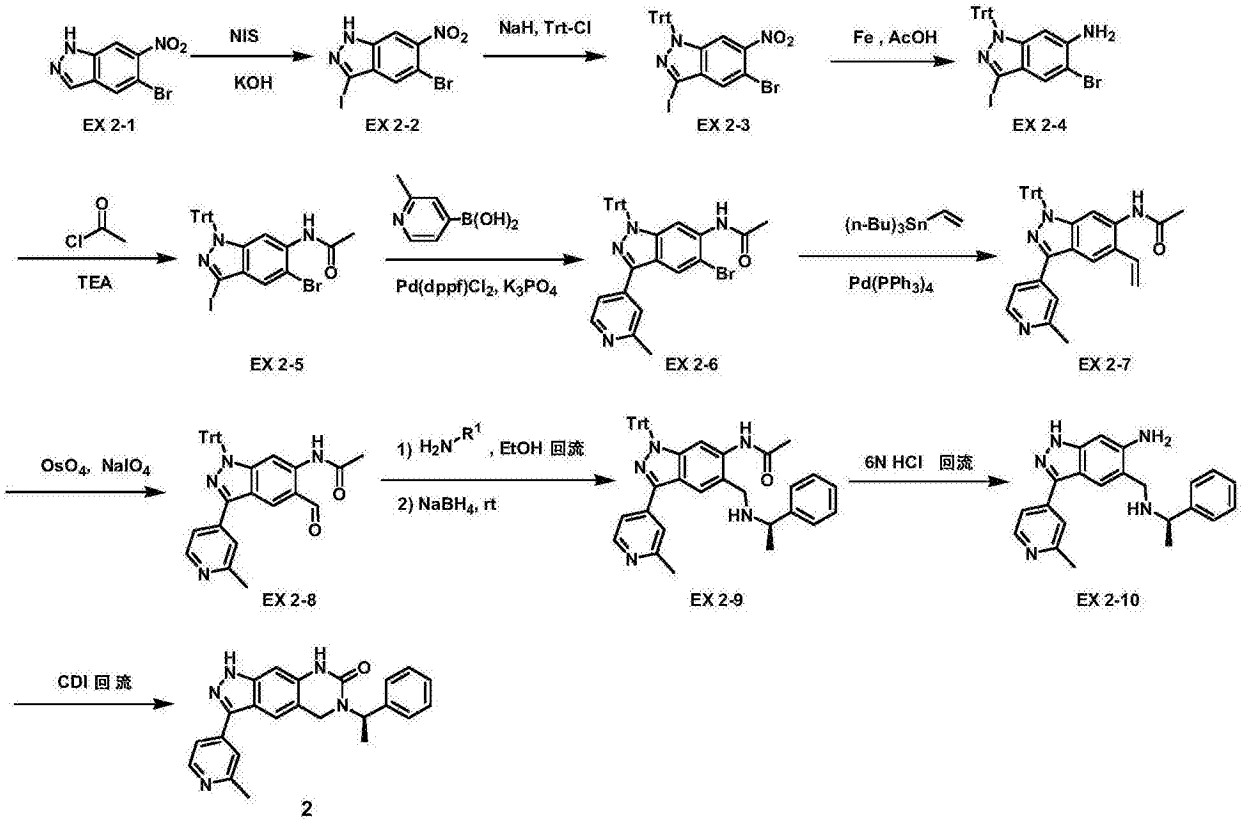
[1241] N-苄基-1-(6-硝基-3-(吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲胺(EX 1-6)。向5-甲基-6-硝基-3-(吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑(222mg，0.45mmol)和NBS(239mg，1.35mmol)在10mL CCl_4中的室温溶液中加入AIBN(22mg，0.30mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温，然后加入苄胺(1.64mL，15mmol)。所得的混合物在相同温度下搅拌3h。除去溶剂并将残余物用乙酸乙酯吸收，用饱和NH_4Cl水溶液和盐水洗涤。有机溶液经无水$MgSO_4$干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化以得到所需产物(58mg，21％产率)。ESI-MS m/z:602$[M+H]^+$。

[1242] 5-((苄基氨基)甲基)-3-(吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-胺(EX1-7)。向N-苄基-1-(6-硝基-3-(吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲胺(60mg，0.10mmol)在3mL 1:5AcOH/2-PrOH混合物中的室温溶液中加入Zn粉(130mg，2.0mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌3h。将反应混合物冷却至室温。通过过滤除去固体并将滤液真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化以得到所需产物(36mg，63％产率)。ESI-MS m/z:572$[M+H]^+$。

[1243] 6-苄基-3-(吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1,5,6,8-四氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7-酮(EX 1-8)。向5-((苄基氨基)甲基)-3-(吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-胺(24mg，0.04mmol)在3mL DCM中的溶液中加入Et_3N(42μL，0.24mmol)，随后加入CDI(65mg，0.40mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h。将混合物真空浓缩并将残余物用于下一步而无需进一步纯化。ESI-MS m/z:598$[M+H]^+$。

[1244] 6-苄基-3-(吡啶-4-基)-1,5,6,8-四氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7-酮(1)。向6-苄基-3-(吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1,5,6,8-四氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7-酮(从前一步获得的粗品)在4mL DCM中的溶液中加入1mL TFA。将反应混合物在室温下搅拌30min。除去溶剂并将残余物通过制备型HPLC纯化以得到所需产物(8mg，56％产率，2步)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ:13.25(br，1H)，9.62(s，1H)，8.63(dd，J＝1.4，4.6Hz，1H)，7.92-7.95(m，3H)，7.29-7.37(m，5H)，6.98(s，1H)，4.60(s，2H)，4.45(s，2H)。ESI-MS m/z:356.0$[M+H]^+$。

实施例2.((R)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(1-苯乙基)-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮)的合成



[1245] 5-溴-3-碘-6-硝基-1H-吲唑(EX 2-2)。向搅拌的5-溴-6-硝基-1H-吲唑(3.5g,14.5mmol)在DMF(50mL)中的室温混合物中加入KOH(2.84g,50.6mmol,3.5当量),并将所得混合物在室温下搅拌10min。向反应混合物中加入NIS(3.58g,15.91mmol,1.1当量)。将所得的混合物在室温下搅拌10h。将反应混合物倒入水(100mL)中并用乙酸乙酯(200mL x3)萃取。合并的有机层用H_2O(200mL x 3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈黄色固体的所需产物(4.2g,79%产率)。粗产物直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1246] 5-溴-3-碘-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑(EX 2-3)。向搅拌的5-溴-3-碘-6-硝基-1H-吲唑(1g,2.7mmol)在THF(10mL)中的室温混合物中加入NaH(162mg,4.08mmol),并在氮气气氛下将所得的反应混合物在室温下搅拌30min。向该混合物中加入Trt-Cl(912mg,3.27mmol)。将所得的混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物倒入水(30mL)中并用乙酸乙酯(80mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(5-20%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈黄色固体的所需产物(1.6g,96%产率)。

[1247] 5-溴-3-碘-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-胺(EX 2-4)。向搅拌的5-溴-3-碘-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑(1.15g,1.89mmol)在HOAc/H_2O(16mL/4mL)中的60℃混合物中加入Fe粉(530mg,9.46mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌6h,然后使之冷却至室温。将反应混合物通过硅胶过滤并用乙酸乙酯(100mL)漂洗。合并的滤液用乙酸乙酯(80mL x 3)萃取。合并的有机层用H_2O(80mL x 3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈黄色固体的所需产物(750mg,69%产率)。获得的粗产物直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1248] N-(5-溴-3-碘-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-基)乙酰胺(EX 2-5)。向搅拌的5-溴-3-碘-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-胺(346mg,0.6mmol)在DCM(10mL)中的0℃混合物中加入Et_3N

(91mg,0.9mmol)。将混合物在0℃下搅拌30min,然后逐滴添加乙酰氯(61mg,0.78mmol)的DCM(5mL)溶液。所得的混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物倒入水(20mL)中并用DCM(50mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL x 3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈黄色固体的所需产物(350mg,95%产率)。获得的产物直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1249] N-(5-溴-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-基)乙酰胺(EX 2-6)。向N-(5-溴-3-碘-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-基)乙酰胺(173mg,0.278mmol)和2-甲基吡啶-4-基硼酸(42mg,0.306mmol)在1,4-二氧杂环己烷/H_2O(8mL/2mL)中的混合物中依次加入$PdCl_2$dppf(31mg,0.042mmol)和$K_3PO_4.3H_2O$(222mg,0.834mmol)。将所得的混合物脱气并用氩气回填三次,然后在85℃下搅拌4h。使混合物冷却至室温。将反应混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(60mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(60mL x 3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(10-40%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈白色固体的所需产物(46mg,35%产率)。

[1250] N-(3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-5-乙烯基-1H-吲唑-6-基)乙酰胺(EX 2-7)。向N-(5-溴-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-基)乙酰胺(46mg,0.0785mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(18mg,0.016mmol)在甲苯(6mL)中的混合物中加入三丁基(乙烯基)锡(30mg,0.094mmol)。将所得的混合物脱气并用氩气回填三次,然后在115℃下搅拌4h。使反应混合物冷却至室温,倒入水(20mL)中,然后用乙酸乙酯(60mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(60mL x 3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(20-50%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈白色固体的所需产物(30mg,90%产率)。

[1251] N-(5-甲酰基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-基)乙酰胺(EX 2-8)。向搅拌的N-(3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-5-乙烯基-1H-吲唑-6-基)乙酰胺(28mg,0.0524mmol)在THF(4mL)和H_2O(1mL)中的0℃混合物中加入四氧化锇(5mg),并将所得混合物在0℃下搅拌1h。向该混合物中加入高碘酸钠(56mg,0.262mmol)。所得的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入水(10mL)中,并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL x 3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(30-60%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈白色固体的所需产物(20mg,80%产率)。

[1252] (R)-N-(3-(2-甲基吡啶-4-基)-5-((1-苯乙基氨基)甲基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-基)乙酰胺(EX 2-9)。将N-(5-甲酰基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-基)乙酰胺(84mg,0.157mmol)和(R)-1-苯基乙胺(21mg,0.172mmol)在EtOH中的混合物在回流下搅拌3h。使混合物冷却至室温,然后加入$NaBH_4$(12mg,0.31mmol)。将反应混合物搅拌4h,倒入水(10mL)中,并用乙酸乙酯(40mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL x 3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈白色固体的所需产物(80mg,65%产率)。获得的产物直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1253] (R)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-5-((1-苯乙基氨基)甲基)-1H-吲唑-6-胺(EX 2-10)。将(R)-N-(3-(2-甲基吡啶-4-基)-5-((1-苯乙基氨基)甲基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-基)乙酰胺(40mg,0.062mmol)在6N HCl(5mL)中的混合物在回流下搅拌5h。使混合物冷却至0℃,加入K_2CO_3以将pH调节至9。用乙酸乙酯(40mL x 3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(40mL x3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈白色固体的所需产物(30mg,

85%产率)。获得的产物直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1254] (R)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(1-苯乙基)-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮(2)。向(R)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-5-((1-苯乙基氨基)甲基)-1H-吲唑-6-胺(30mg,0.084mmol)在THF(5mL)中的混合物中加入CDI(21mg,0.12mmol)。所得的混合物在70℃下搅拌5h。将混合物冷却至室温,倒入水中(10mL),并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(2-10%MeOH/DCM)纯化以得到呈白色固体的所需产物(10mg,31%产率)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:13.25(s,1H),9.57(s,1H),8.48(d,J=5.4Hz,1H),7.95(s,1H),7.78(s,1H),7.73(d,J=5.1Hz,1H),7.38(m,4H),7.28(m,1H),6.97(s,1H),5.76(m,1H),4.56(d,J=4.7Hz,1H),4.01(d,J=4.9Hz,1H),2.54(s,3H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。ESI-MS m/z:384.3$[M+H]^+$。

实施例3:6-(4-氟苄基)-5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮的合成

[1255] N-((3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)(4-氟苯基)甲胺。向3-溴-5-甲基-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑(500mg,1.0mmol)和NBS(268mg,1.5mmol)在10mL CCl_4的室温溶液中加入AIBN(98mg,0.6mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,并通过过滤除去固体。加入(4-氟苯基)甲胺(500mg,4.0mmol)和1mL DMF。将所得的混合物在相同温度下搅拌1h。除去溶剂并将残余物用乙酸乙酯吸收,用饱和NH_4Cl水溶液和盐水洗涤。有机溶液经无水$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(用石油中的15%乙酸乙酯洗脱)纯化以得到所需产物(280mg,45%产率)。ESI-MS m/z:621。

[1256] 5-((4-氟苄基氨基)甲基)-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-胺。向N-((3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)(4-氟苯基)甲胺(280mg,0.45mmol)在6mL AcOH/2-PrOH的1:5混合物中的溶液中加入Zn粉(587mg,9.0mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌1h。将反应混合物冷却至室温。通过过滤除去固体并将滤液真空浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中,并用水洗涤。有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩,以得到呈黄色固体的所需粗产物(230mg)。ESI-MS m/z:591。

[1257] 6-(4-氟苄基)-3-溴-5,6-二氢-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮。向5-((4-氟苄基氨基)甲基)-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-胺(230mg,0.39mmol)在6mL DCM中的溶液中加入Et_3N(433mg,4.3mmol),随后加入CDI(316mg,1.95mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓缩并将残余物通过硅胶柱(用石油中的40%乙酸乙酯洗脱)纯化以得到所需产物(180mg,经2步75%产率)。ESI-MS m/z:617。

[1258] 6-(4-氟苄基)-5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮。向6-(4-氟苄基)-3-溴-5,6-二氢-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮(135mg,0.22mmol)和吡啶-4-基硼酸(60mg,0.44mmol)在二氧杂环己烷和水的11mL的10:1混合物中的室温溶液中加入$PdCl_2$(dppf)(16mg,0.02mmol)和K_2CO_3(91mg,0.66mmol)。将反应混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。除去溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱法(用石油中的40%乙酸乙酯洗脱)纯化以得到所需产物(22mg,16%产率)。ESI-MS m/z:630。

[1259] 6-(4-氟苄基)-5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7

(8H)-酮。向6-(4-氟苄基)-5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮(22mg,0.03mmol)在3mL DCM中的溶液中加入3mL TFA,并将混合物在室温下搅拌2h。除去溶剂,并加入NH_3.MeOH以调节pH>8.0。将所得的混合物真空浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱法(用DCM中的7%MeOH洗脱)纯化以得到所需产物(3mg,22%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:13.21(br,1H),9.62(s,1H),8.50(d,J=5.2Hz,1H),7.96(s,1H),7.80(s,1H),7.74(d,J=4.4Hz,1H),7.41(dd,J=5.6,8.0Hz,2H),7.22(t,J=8.8Hz,2H),6.97(s,1H),4.58(s,2H),4.45(s,2H),2.55(s,3H)。ESI-MS m/z:388。

实施例4:5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-6-((噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮的合成

[1260] 2-((3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮。向3-溴-5-甲基-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑(4.0g,8.0mmol)和NBS(2.14mg,12.0mmol)在40mL CCl_4中的室温溶液中加入AIBN(787mg,4.8mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。使混合物冷却至室温并通过过滤除去固体。通过真空除去溶剂,加入n-邻苯二甲酰亚胺钾(n-potassiophthalimide)(4.44g,24mmol)和40mL DMF。所得的混合物在相同温度下搅拌1h。除去溶剂并将残余物用乙酸乙酯吸收,用水和盐水洗涤。有机溶液经无水$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(用石油中的15%乙酸乙酯洗脱)纯化以得到所需产物(2.3g,45%产率)。ESI-MS m/z:645

[1261] (3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲胺。向2-((3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(300mg,0.47mmol)的甲醇(6mL)溶液中加入水合肼(233mg,4.7mmol),并将反应在70℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,并通过过滤除去固体。将滤液真空浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱法(用石油中的50%乙酸乙酯洗脱)纯化以得到所需产物(140mg,58%产率)。ESI-MS m/z:515

[1262] N-((3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)(噻唑-4-基)甲胺。向(3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲胺(380mg,0.74mmol)和噻唑-4-甲醛(84mg,0.74mmol)的混合物中加入3滴乙酸,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。向反应中加入氰基硼氢化钠(93mg,1.48mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法(用二氯甲烷中的25%乙酸乙酯洗脱)纯化以得到所需产物(177mg,32%产率)。ESI-MS m/z:612。

[1263] 5-(((噻唑-4-基)甲基氨基)甲基)-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-胺。向N-((3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)(噻唑-4-基)甲胺(177mg,0.29mmol)在12mL AcOH/2-PrOH的1:5混合物中的溶液中加入Zn粉(378mg,5.8mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌1h。将反应混合物冷却至室温。通过过滤除去固体并将滤液真空浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中,然后用水洗涤。收集有机相,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩,以得到呈黄色固体的所需粗产物(158mg)。ESI-MS m/z:582。

[1264] 5-(((噻唑-4-基)甲基氨基)甲基)-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-胺。向5-(((噻唑-4-基)甲基氨基)甲基)-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-胺(158mg,0.27mmol)在8mL DCM中的溶液中加入Et_3N(303mg,43.0mmol),随后加入CDI(221mg,1.36mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓缩并将残余物通过硅胶柱(用二氯甲烷中的4%甲醇洗脱)纯化以得到所需产物(65mg,经2步39%产率)。ESI-MS m/z:606。

[1265] 5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-6-((噻唑-4-基)甲基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮。向5-(((噻唑-4-基)甲基氨基)甲基)-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-胺(65mg,0.11mmol)和吡啶-4-基硼酸(29mg,0.21mmol)在二氧杂环己烷和水的11mL的10:1混合物中的室温溶液中加入$PdCl_2$(dppf)(23mg,0.03mmol)和K_2CO_3(45mg,0.33mmol)。将反应混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。除去溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱法(用甲醇中的2.5%二氯甲烷洗脱)纯化以得到所需产物(38mg,57%产率)。ESI-MS m/z:630。

[1266] 5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-6-((噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮。向5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-6-((噻唑-4-基)甲基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮(38mg,0.06mmol)在3mL DCM中的溶液中加入3mL TFA,并将所得混合物在室温下搅拌2h。除去溶剂,加入NH_3.MeOH以调节pH>8.0。将所得的混合物真空浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱法(用DCM中的7%MeOH洗脱)纯化以得到所需产物(15mg,64%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:13.24(br,1H),9.60(s,1H),9.10(d,J=1.6Hz,1H),8.51(d,J=5.6Hz,1H),7.99(s,1H),7.82(s,1H),7.76(s,1H),7.57(s,1H),6.69(s,1H),4.72(s,2H),4.60(s,2H),2.56(s,3H)。ESI-MS m/z:376。

[1267] 实施例5:5,6-二氢-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-6-((R)-1-((噻吩-2-基)甲基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮

[1268] 3-溴-5-(溴甲基)-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑。将3-溴-5-甲基-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑(2g,4mmol)、NBS(1g,5.6mmol)和AIBN(400mg,2.4mmol)在40mL CCl_4中的混合物在80℃下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩以得到呈棕色固体的所需产物(2.5g),其用于下一步而无需进一步纯化。

[1269] (R)-3-((3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。将3-溴-5-(溴甲基)-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑(2.5g,4.3mmol)和(R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.5g,12.9mmol)在30mL THF中的混合物在室温下搅拌16h。将混合物真空浓缩并将残余物通过硅胶柱(在PE中的0-20%EA)纯化以得到呈橙色油的所需产物(860mg,47.8%产率)。

[1270] (R)-3-((6-氨基-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。将3-((3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基氨基)哌啶-1-甲酸酯(860mg,1.23mmol)在HOAc和IPA的10mL的4:1混合物中的60℃混合物搅拌1h。向该混合物中加入Zn(1.6g,24.7mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌1h。除去溶剂并将残余物用乙酸乙酯吸收。将混合物通过Celite垫过滤并将滤液用盐水洗涤。有机溶液经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并将残余物真空浓缩,以得到所需产物(668mg,81%产率)。ESI-MS m/z:668。

[1271] (R)-3-(3-溴-7,8-二氢-7-氧代-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-6(5H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。将(R)-3-((6-氨基-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(668mg,1mmol)、CDI(890mg,5.5mmol)和Et_3N(1.1g,11mmol)在10mL DCM中的混合物在室温下搅拌16h。除去溶剂并将残余物用乙酸乙酯吸收,并用盐水洗涤。有机溶液经无水$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱(PE中的0-30%EA)纯化以得到呈黄色固体的所需产物(400mg,58%产率)。ESI-MS m/z:692。

[1272] (R)-3-(7,8-二氢-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7-氧代-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,

3-g]喹唑啉-6(5H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。将(R)-3-(3-溴-7,8-二氢-7-氧代-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-6(5H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg,0.56mmol)、2-甲氧基嘧啶-5-基-5-硼酸(250mg,1.65mmol)、Pd(dppf)Cl_2(81mg,0.1mmol)和K_2CO_3(138mg,1mmol)在18mL 1:5H_2O/二氧杂环己烷中的混合物在100℃下搅拌16h。除去溶剂并将残余物用乙酸乙酯吸收,并用盐水洗涤。有机溶液经无水$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化(在PE中的0-50%EA)以得到呈淡黄色固体的所需产物(270mg,75%产率)。ESI-MS m/z:722。

[1273] 5,6-二氢-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-6-((R)-哌啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮。(R)-3-(7,8-二氢-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7-氧代-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-6(5H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(270mg,0.37mmol)和3mL TFA和7mL DCM的混合物。将反应混合物在室温下搅拌16h。将混合物真空浓缩并将残余物通过硅胶柱(DCM中的0-20%MeOH)纯化以得到呈白色固体的所需产物(130mg,92.8%产率)。ESI-MS m/z:380。

[1274] 5,6-二氢-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-6-((R)-1-((噻吩-2-基)甲基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮。将5,6-二氢-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-6-((R)-哌啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮(130mg,0.34mmol)和噻吩-2-甲醛(307mg,2.74mmol)在HOAc和MeOH的70mL的8:1混合物中的混合物在室温下搅拌1h。加入$NaBH_3CN$(55mg,0.86mmol)并将所得混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩并将残余物通过硅胶柱(DCM中的0-10%MeOH)纯化以得到呈淡黄色固体的所需产物(110mg,67.5%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:13.05(s,1H),9.45(s.1H),9.14(s,2H),7.94(s,1H),7.42~7.41(m,1H),6.96-6.91(m,3H),4.5494.37(m,2H),4.30-4.23(m,1H),4.00(s,3H),3.72-3.71(m,2H),2.86-2.27(m,2H),2.19-2.14(m,1H),1.91-1.87(m,1H),1.75-1.50(m,4H)。ESI-MS m/z:476。

实施例6:3-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(1-苯乙基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮的合成

[1275] 6-氨基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-甲醛。向搅拌的N-(5-甲酰基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-基)乙酰胺(16.0g,28mmol)在200mL无水MeOH中的℃溶液中逐滴添加$SOCl_2$(12ml)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯稀释,并用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。有机溶液经无水$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈棕色固体的所需产物(15g),其用于下一步而无需进一步纯化。

[1276] N-(5-甲酰基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-基)-3-苯基丁酰胺。向搅拌的6-氨基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-甲醛(1.5g,3.1mmol)在20mL无水DCM中的0℃溶液中加入TEA(1.5g,13.7mmol),随后缓慢加入3-苯基丁酰氯(1.6g,9.1mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌4h。除去溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法(用DCM/MeOH=25:1洗脱)纯化以得到呈黄色固体的所需产物(2.0g,95%产率)。

[1277] 3-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(1-苯乙基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮

[1278] 条件1:向N-(5-甲酰基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-基)-3-苯基丁酰胺(2.0g,3.1mmol)在60mL THF中的室温溶液中加入KOH(700mg,12.5mmol)和1mL EtOH。将反应混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在40℃下搅拌过夜。除去溶剂并将残

余物通过硅胶柱色谱法(用EA/PE＝1:2洗脱)纯化以得到所需产物(50mg,3％产率)。ESI-MS m/z:623。

[1279] 条件2:向N-(5-甲酰基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-基)-3-苯基丁酰胺(7.0g,10.9mmol)在200mL MeOH中的溶液中加入MeONa(5.5g,100mmol)。将反应混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在回流下搅拌过夜。除去溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱法(用EA/PE＝1:2洗脱)纯化以得到所需产物(1.3g,18％产率)。ESI-MS m/z:623。

[1280] 3-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(1-苯乙基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮。向3-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(1-苯乙基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮(1.3g,2.0mmol)在4mL DCM中的溶液中加入4mL TFA。将反应在室温下搅拌1h。除去溶剂并将残余物用7M NH_3.MeOH猝灭。除去溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱法(用DCM/MeOH＝20:1洗脱)纯化以得到所需产物(500mg,66％产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:13.44(br,1H),11.67(s,1H),8.62(s,1H),8.56(d,J＝5.2Hz,1H),8.01(s,1H),7.93(s,1H),7.86(d,J＝5.2Hz,1H),7.38(s,1H),7.15-7.35(m,5H),4.38(q,J＝7.2Hz,1H),2.61(s,3H),1.56(q,J＝7.2Hz,3H)。ESI-MS m/z:381。

实施例7:3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-苯乙基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮的合成

[1281] (3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基乙酸酯。向搅拌的3-溴-5-(溴甲基)-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑(500mg,1mmol,不纯)在10mL无水DMF中的溶液中加入AcOK(700mg,7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h。使反应在EA与H_2O之间分配。将有机层真空浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱法(用EA/PE＝1:6洗脱)纯化以得到呈黄色固体的所需产物(250mg,50％产率)。

[1282] (6-氨基-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基乙酸酯。向搅拌的(3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基乙酸酯(500mg,1mmol)在10mL EtOH中的溶液中加入$Na_2S_2O_4$(1.7g,10mmol)。将反应混合物在回流下搅拌10h。除去溶剂,并使残余物在EA与H_2O之间分配。将有机层真空浓缩以得到呈黄色固体的产物(350mg,70％产率),而无需进一步纯化。

[1283] (6-氨基-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲醇。向(6-氨基-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基乙酸酯(350mg,0.65mmol)在THF/EtOH/H_2O混合物(6.0mL,1:1:1)中的室温溶液中加入LiOH(109mg,2.61mmol)。将反应混合物搅拌8h。除去溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱法(用EA/PE＝1:3洗脱)纯化以得到呈黄色固体的产物(130mg,50％产率)。

[1284] 6-氨基-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-甲醛。向搅拌的(6-氨基-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲醇(130mg,0.27mmol)在10mL DCM中的溶液中加入MnO_2(480mg,5.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10h。通过过滤除去固体并将滤液真空浓缩以得到呈黄色固体的产物(100mg,70％产率),而无需进一步纯化。

[1285] 3-溴-6-(1-苯乙基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮。向N-(3-溴-5-甲酰基-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-基)-3-苯基丁酰胺(2.0g,3.2mmol)在40mL MeOH中的溶液中加入MeONa(1.73g,32mmol)。将反应混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在回流下搅拌过夜。除去溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱法(用EA/PE＝1:5洗脱)纯化以得到所需产物(300mg,15％产率)。回收一部分起始材料(约1.0g)。ESI-MS m/z:612。

[1286] 3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-苯乙基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮。将3-溴-6-(1-苯乙基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮(200mg,0.33mmol)、K_2CO_3(100mg,0.72mmol)和1-甲基哌嗪(0.5mL)在2mL DMSO中的混合物在密封管中在100℃下搅拌10h。将残余物通过硅胶柱色谱法(用EA/PE=1:2洗脱)纯化以得到所需产物(70mg,30%产率)。ESI-MS m/z:707。

[1287] 3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-苯乙基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮。向3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-苯乙基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮(70mg,0.1mmol)在2mL DCM中的溶液中加入2mL TFA。将反应混合物在室温下搅拌1h。除去溶剂并将残余物用7M NH_3.MeOH猝灭。除去溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱法(用DCM/MeOH=20:1洗脱)纯化以得到所需产物(10mg,66%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:13.02(br,1H),11.59(br,1H),8.82(d,J=2.0Hz,1H),8.47(s,1H),8.56(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.99(s,1H),7.29(m,5H),7.18(m,1H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),4.37(q,J=7.2Hz,1H),3.60(m,4H),2.51(m,3H),2.46(m,4H),1.54(d,J=7.2Hz,3H)。ESI-MS m/z:465。

实施例8:6-(4-叔丁基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)-5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮的合成

[1288] 3,3-二甲基-1-硝基丁-2-醇。向冰浴中的特戊醛(10g,116mmol)和硝基甲烷(7.1mg,116mmol)在150mL甲醇中的混合物中缓慢添加氢氧化钠水溶液(4.88g,122mmol,88ml H_2O),并使温度缓慢升至室温。将混合物搅拌1h。除去溶剂,并将残余物溶解在水和乙酸乙酯中。用碳酸钠溶液洗涤混合物。分离有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈黄色油的所需产物(14g,82%产率)。ESI-MS m/z:148

[1289] (E)-3,3-二甲基-1-硝基丁-1-烯。向3,3-二甲基-1-硝基丁-2-醇(4.0g,27mmol)在20mL二氯甲烷中的0℃溶液中缓慢加入三氟乙酸酐(3.5g,16.5mmol),随后加入三乙胺,并使温度缓慢升至室温。将混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物通过硅胶垫过滤并用二氯甲烷漂洗。将滤液真空浓缩(不加热)以得到黄色油。将油吸收在含20%石油的醚中,通过硅胶垫过滤,并用含20%石油的醚漂洗。将滤液真空浓缩(不加热)以得到呈黄色油的产物(3g粗产物)。ESI-MS m/z:130。

[1290] 3-叔丁基-1-苄基-4-硝基吡咯烷。向(E)-3,3-二甲基-1-硝基丁-1-烯(3.5g,27mmol)和TFA(307mg,2.7mmol)在300mL二氯甲烷中的混合物中缓慢加入N-(甲氧基甲基)-N-((三甲基硅烷基)甲基)(苯基)甲胺(7.7g,32mmol),并将所得混合物在室温下搅拌一个周末。除去溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱法(用石油中的2-2.5%乙酸乙酯洗脱)纯化以得到呈黄色油的所需产物(2.3g,32%产率)。ESI-MS m/z:263。

[1291] 4-叔丁基-1-苄基吡咯烷-3-胺。向3-叔丁基-1-苄基-4-硝基吡咯烷(1.2g,4.6mmol)在20mL甲醇中的0℃混合物中加入雷尼镍(1g),并将所得混合物在室温下搅拌1h。通过过滤除去固体并将滤液真空浓缩以得到呈黄色油的产物(2.3g,32%产率)。ESI-MS m/z:233。

[1292] 4-叔丁基-1-苄基-N-((3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-胺通过通用流程D合成。

[1293] 5-((4-叔丁基-1-苄基吡咯烷-3-基氨基)甲基)-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-胺

通过通用流程D合成。

[1294] 6-(4-叔丁基-1-苄基吡咯烷-3-基)-3-溴-5,6-二氢-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮通过通用流程D合成。

[1295] 6-(4-叔丁基-1-苄基吡咯烷-3-基)-5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮通过通用流程D合成。

[1296] 3-叔丁基-4-(7,8-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-7-氧代-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-6(5H)-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。将6-(4-叔丁基-1-苄基吡咯烷-3-基)-5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮(200mg,0.27mmol)、$(Boc)_2O$(190mg,0.81mmol)和10%$Pd(OH)_2/C$(50mg)在20mL乙酸乙酯中的混合物在H_2气氛下于室温搅拌过夜。通过过滤除去固体并将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(用石油中的50%乙酸乙酯洗脱)纯化以得到呈黄色固体的所需产物(60mg,30%产率)。ESI-MS m/z:747。

[1297] 6-(4-叔丁基吡咯烷-3-基)-5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮。将3-叔丁基-4-(7,8-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-7-氧代-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-6(5H)-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(60mg,0.08mmol)在AcOH/MeOH(1:4,6mL)中的溶液在室温下搅拌1.5h。向该混合物中加入NH_3.MeOH以将pH调节至>8.0。将混合物真空浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱法(用二氯甲烷中的8%NH_3.MeOH洗脱)纯化以得到呈黄色固体的所需产物(30mg,58%产率)。ESI-MS m/z:647。

[1298] 6-(4-叔丁基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)-5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮。向6-(4-叔丁基吡咯烷-3-基)-5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮(30mg,0.05mmol)的DMF溶液中加入2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(22mg,0.09mmol),随后加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(24mg,0.18mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。使混合物在水与乙酸乙酯之间分配。有机层用盐水洗涤,经碳酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(用二氯甲烷中的5%甲醇洗脱)纯化以得到呈黄色固体的所需产物(30mg,89%产率)。ESI-MS m/z:729。

[1299] 6-(4-叔丁基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)-5,6-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7(8H)-酮通过通用流程D合成。

[1300] (10mg,50%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:13.22(br,1H),9.47(s,1H),8.54(d,J=4.8Hz,1H),8.03(s,1H),7.84(s,1H),7.79(d,J=5.2Hz,1H),6.96(s,1H),4.91(m,2H),4.65(d,J=12.3MHz,1H),4.51(d,J=12.3Hz,1H),3.34(m,1H),3.20(m,1H),3.02(m,1H),2.91(m,1H),2.73(m,1H),2.58(s,3H),0.85(s,9H)。ESI-MS m/z:487。

实施例9:6-(3-氯苄基)-6,7-二氢-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-[1,4]二氮杂䓬并[6,5-f]吲哚-8(1H,5H,9H)-酮的合成

[1301] 3-溴-5-(溴甲基)-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲哚。向搅拌的3-溴-5-甲基-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲哚(5.0g,10mmol)在150mL CCl_4中的溶液中加入NBS(2.7g,15mmol)和AIBN(1.0g,6.0mmol)。将混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。残余物用于下一步而无需进一步纯化。

[1302] N-((3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲哚-5-基)甲基)(3-氯苯基)甲胺。将3-溴-5-

(溴甲基)-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑(4.0g,8mmol)、(3-氯苯基)甲胺(7.0g,50mmol)和TEA(5.0g,50mmol)在150mL CCl_4中的混合物在70℃下搅拌3h。将混合物用水洗涤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱(在二氯甲烷中的0-2%甲醇)纯化以得到呈黄色固体的所需产物(1.6g,25%产率)。ESI-MS m/z:639。

[1303] 2-(N-(3-氯苄基)-N-((3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)氨基)乙酸乙酯。将N-((3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)(3-氯苯基)甲胺(1.6g,2.5mmol)和NaOH(150mg,3.76mmol)在10mL DMF中的混合物在室温下搅拌30min。向混合物中加入2-溴乙酸乙酯(630mg,3.76mmol)并将所得混合物在90℃下搅拌3h。将混合物冷却,倒入水中,并用EA(100mL x 3)萃取。将有机层真空浓缩并将残余物通过硅胶柱(在二氯甲烷中的0-1%甲醇)纯化以得到所需产物(1.2g,67%产率)。ESI-MS m/z:725。

[1304] 6-(3-氯苄基)-3-溴-6,7-二氢-1-三苯甲基-[1,4]二氮杂䓬并[6,5-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮。向2-(N-(3-氯苄基)-N-((3-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)氨基)乙酸乙酯(1.1g,1.52mmol)在AcOH/i-PrOH(20mL/4mL)中的60℃溶液中加入Zn(2.0g,30.3mmol),并将所得混合物在60℃下搅拌5h。将混合物真空浓缩。残余物用EA稀释并用饱和$NaHCO_3$洗涤。将有机层真空浓缩并将残余物通过硅胶柱(在二氯甲烷中的0-2%甲醇)纯化以得到所需产物(910mg,93%产率)。ESI-MS m/z:649。

[1305] 6-(3-氯苄基)-6,7-二氢-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1-三苯甲基-[1,4]二氮杂䓬并[6,5-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮。将6-(3-氯苄基)-3-溴-6,7-二氢-1-三苯甲基-[1,4]二氮杂䓬并[6,5-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮(400mg,0.62mmol)、2-甲氧基嘧啶-5-基-5-硼酸(240mg,1.54mmol)、Pd(dppf)Cl_2和K_2CO_3在二氧杂环己烷/H_2O(15mL/1.5mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物真空浓缩并将残余物通过硅胶柱(在二氯甲烷中的0-1%甲醇)纯化以得到所需产物(320mg,76%产率)。ESI-MS m/z:677。

[1306] 6-(3-氯苄基)-6,7-二氢-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-[1,4]二氮杂䓬并[6,5-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮。向6-(3-氯苄基)-6,7-二氢-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1-三苯甲基-[1,4]二氮杂䓬并[6,5-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮(100mg,0.147mmol)在3mL DCM中的溶液中加入TFA(6mL)。该混合物在室温下搅拌1h。将混合物真空浓缩,并用甲醇中的NH_3稀释。将混合物真空浓缩并将残余物通过硅胶柱(在二氯甲烷中的0-10%甲醇)纯化以得到所需产物(25mg,39%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:13.34(s,1H),10.25(s,1H),9.21(m,2H),8.09(s,1H),7.34-7.41(m,4H),7.23(s,1H),4.00(s,3H)3.83(s,2H),3.75(s,2H),3.12(s,2H)。ESI-MS m/z:435。

实施例10:7-(4-氟苄基)-6,7-二氢-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-[1,3]二氮杂䓬并[5,4-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮的合成

[1307] 5-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑。向搅拌的5-溴-6-硝基-1H-吲唑(5g,20.7mmol)在60mL无水THF中的0℃溶液中加入NaH(在矿物油中60%,1.16g,29mmol),并将反应混合物在相同温度下搅拌30min。向混合物中加入TrtCl(6.92g,24.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌6h。除去溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中并用盐水洗涤。有机溶液经无水$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化以得到呈黄色固体的所需产物

(9g,90%产率)。

[1308] 6-硝基-1-三苯甲基-5-乙烯基-1H-吲唑。向5-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑(9g,18.6mmol)和Pd(pph3)4(2.15g,1.86mmol)在甲苯(60mL)中的混合物中加入三丁基(乙烯基)锡(7g,22.32mmol)。将所得的混合物脱气并用氩气回填三次,然后在115℃下搅拌4h。使混合物冷却至室温。将溶液倒入水(100mL)中并用EA(300mL)萃取三次。有机层用盐水洗涤两次,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化以得到呈白色固体的所需产物6-硝基-1-三苯甲基-5-乙烯基-1H-吲唑(6.8g,85%产率)。

[1309] 2-(6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)乙醇。向搅拌的6-硝基-1-三苯甲基-5-乙烯基-1H-吲唑(6.8g,15.77mmol)在60mL无水THF中的0℃溶液中缓慢加入BH_3.THF(1N,47.33mL,47.33mmol),并将反应混合物在室温下搅拌5h。向该混合物中缓慢加入NaOH(3N,15.77mL,47.33mmol)和H_2O_2(4.94g,47.33mmol,30%),并将所得混合物在室温下搅拌5h。将溶液倒入水(100mL)中并用EA(100mL)萃取三次。有机层用盐水洗涤两次,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。残余物通过硅胶纯化以得到所需产物2-(6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)乙醇(3.9g,55%产率)。

[1310] 2-(6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)乙酸。将H_5IO_6(4.94g,21.69mmol)和CrO_3(43mg,0.43mmol)在50mL CH_3CN:H_2O(99.25%:0.75%)中的混合物在室温下搅拌2h。向该混合物中缓慢加入在50mL CH_3CN:H_2O(99.25%:0.75%)中的2-(6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)乙醇(3.9g,8.67mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3h。将溶液倒入水(100mL)中并用EA(100mL)萃取三次。有机层用盐水洗涤两次,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶纯化以得到所需产物2-(6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)乙酸(3.2g,80%产率)。

[1311] N-(4-氟苄基)-2-(6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)乙酰胺。向搅拌的2-(6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)乙酸(3.2g,6.91mmol)在40mL无水DMF中的溶液中加入(4-氟苯基)甲胺(1.04g,8.29mmol)、EDC.HCl(2.64g,13.82mmol)、HOBt(1.86g,13.82mmol)和TEA(2.79g,27.64mmol),并在室温下搅拌反应混合物过夜。将溶液倒入水(100mL)中并用EA(100mL)萃取三次。有机层用盐水洗涤两次,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化以得到所需产物N-(4-氟苄基)-2-(6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)乙酰胺(3.15g,80%产率)。

[1312] N-(4-氟苄基)-2-(6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)乙胺。向搅拌的N-(4-氟苄基)-2-(6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)乙酰胺(3.15g,5.53mmol)在30mL无水THF中的0℃溶液中缓慢加入BH_3.THF(1N,16.6mL,16.6mmol),并将反应混合物在回流下搅拌5h。将溶液倒入水(80mL)并用EA萃取(100mL)三次。有机层用盐水洗涤两次,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化以得到所需产物N-(4-氟苄基)-2-(6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)乙胺(2.31g,75%产率)。

[1313] 5-(2-(4-氟苄基氨基)乙基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-胺。向搅拌的N-(4-氟苄基)-2-(6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)乙胺(2.31g,4.15mmol)在40mL 1:5AcOH/2-PrOH混合物中的60℃溶液中加入Zn粉(5.4g,83.1mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌1h。将反应混合物冷却至室温。通过过滤除去固体并将滤液真空浓缩。将残余物倒入$NaHCO_3$溶液(80mL)中并用EA(100mL)萃取三次。有机层用盐水洗涤两次,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。收集黄色固体5-(2-(4-氟苄基氨基)乙基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-胺(1.96g,90%产率),其

用于下一步而无需进一步纯化。

[1314] 7-(4-氟苄基)-6,7-二氢-1-三苯甲基-[1,3]二氮杂萘并[5,4-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮。向5-(2-(4-氟苄基氨基)乙基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-胺(1.96g,4.56mmol)在20mL DCM中的溶液中加入Et_3N(5g,50mmol)和CDI(4g,25.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h。将溶液倒入水(40mL)中并用DCM(60mL)萃取三次。有机层用盐水洗涤两次,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。残余物通过硅胶纯化以得到所需产物7-(4-氟苄基)-6,7-二氢-1-三苯甲基-[1,3]二氮杂萘并[5,4-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮(1.51g,60%产率)。

[1315] 7-(4-氟苄基)-6,7-二氢-[1,3]二氮杂萘并[5,4-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮。向7-(4-氟苄基)-6,7-二氢-1-三苯甲基-[1,3]二氮杂萘并[5,4-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮(1.51g,2.73mmol)在10mL DCM中的溶液中加入5mL TFA。将反应混合物在室温下搅拌5h。除去溶剂并将残余物通过制备型HPLC纯化以得到所需产物7-(4-氟苄基)-6,7-二氢-[1,3]二氮杂萘并[5,4-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮(677mg,80%产率)。

[1316] 7-(4-氟苄基)-6,7-二氢-3-碘-[1,3]二氮杂萘并[5,4-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮。向搅拌的7-(4-氟苄基)-6,7-二氢-[1,3]二氮杂萘并[5,4-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮(677mg,2.18mmol)在DMF(10mL)中的室温混合物中加入KOH(366mg,6.54mmol),并将所得混合物在室温下搅拌10min。向反应混合物中加入NIS(540mg,2.4mmol)。所得的混合物在室温下搅拌10h。将反应混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(60mL x 3)萃取。合并的有机层用H_2O(200mL x 3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈黄色固体的所需产物(713mg,75%产率)。粗产物直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1317] 7-(4-氟苄基)-6,7,8,9-四氢-3-碘-8-氧代-[1,3]二氮杂萘并[5,4-f]吲唑-1(5H)-甲酸叔丁酯。向搅拌的7-(4-氟苄基)-6,7-二氢-3-碘-[1,3]二氮杂萘并[5,4-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮(713mg,1.68mmol)在THF(10mL)中的室温混合物中加入$(Boc)_2O$(403mg,1.85mmol)、DMAP(31mg,0.25mmol)、TEA(339mg,3.36mmol)。所得的混合物在室温下搅拌10h。将反应混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(60mL x 3)萃取。合并的有机层用H_2O(200mL x 3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化以得到所需产物7-(4-氟苄基)-6,7,8,9-四氢-3-碘-8-氧代-[1,3]二氮杂萘并[5,4-f]吲唑-1(5H)-甲酸叔丁酯(720mg,80%产率)。

[1318] 7-(4-氟苄基)-6,7-二氢-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-[1,3]二氮杂萘并[5,4-f]吲唑-8(1H,5H,9H)-酮。向7-(4-氟苄基)-6,7,8,9-四氢-3-碘-8-氧代-[1,3]二氮杂萘并[5,4-f]吲唑-1(5H)-甲酸叔丁酯(720mg,1.34mmol)和2-甲氧基嘧啶-5-基-5-硼酸(616mg,4mmol)在1,4-二氧杂环己烷/H_2O(8mL/2mL)中的混合物中依次加入$PdCl_2$(dppf)(292mg,0.4mmol)和K_2CO_3(553mg,4mmol)。将所得的混合物脱气并用氩气回填三次,然后在85℃下搅拌4h。使混合物冷却至室温。将反应混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(60mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(60mL x 3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化以得到呈白色固体的所需产物7-(4-氟苄基)-6,7-二氢-3-(2-甲氧

基嘧啶-5-基)-[1,3]二氮杂萘并[5,4-f]吲哚-8(1H,5H,9H)-酮(392mg,70%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:13.12(s,1H),9.15(s,2H),9.06(s,1H),7.86(s,1H),7.36(m,2H),7.27(s,1H),7.17(m,2H),4.54(s,2H),3.99(s,3H),3.42(m,2H),3.08(m,2H)。

实施例11:5-苄基-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[4,5-f]吲哚-6(1H,5H,7H)-酮的合成

[1319] N-苄基-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲哚-5-胺。将5-溴-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲哚(4g,8.23mmol)、苯基甲胺(1.32g,12,39mmol)、$Pd_2(dba)_3$(760mg,0.823mmol)、Xantphos(480mg,1.24mmol)、Cs_2CO_3(8g,24.49mmol)在二氧杂环己烷(30mL)中的溶液在氮气下于110℃搅拌过夜。将混合物冷却至室温,并浓缩至干。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0-5%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈红色固体的所需产物(2.16g,51%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:8.08(s,1H),7.70(t,J=6.0Hz,1H),7.23-7.42(m,14H),7.14-7.18(m,7H),7.04(s,1H),4.51(d,J=6.0Hz,2H)。

[1320] N^5-苄基-1-三苯甲基-1H-吲哚-5,6-二胺。向N-苄基-6-硝基-1-三苯甲基-1H-吲哚-5-胺和雷尼镍(1g)在THF(20mL)和MeOH(10mL)中的0℃溶液中逐滴添加$N_2H_4.H_2O$(10mL)。使混合物升温至室温并在该温度下搅拌1h。将混合物过滤,并将滤液真空浓缩以得到呈灰色固体的产物(2g,97%产率),其直接用于下一步。

[1321] 1-苄基-5-三苯甲基咪唑并[4,5-f]吲哚-2(1H,3H,5H)-酮。向N^5-苄基-1-三苯甲基-1H-吲哚-5,6-二胺(2g,4.17mmol)、TEA(1.2mL,4.17mmol)在DCM(20mL)中的0℃溶液中缓慢添加三光气(1.19g,4.17mmol),并将所得混合物在N_2下于室温搅拌1h。使混合物在水与DCM之间分配。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0-30%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到所需产物(720mg,34%产率)。

[1322] 5-苄基咪唑并[4,5-f]吲哚-6(1H,5H,7H)-酮。将5-苄基-1-三苯甲基咪唑并[4,5-f]吲哚-6(1H,5H,7H)-酮(720mg,1.42mmol)在TFA中的混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至干。加入NH3/MeOH(7N),并将混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0-10%MeOH/DCM)纯化以得到呈白色固体的所需产物(358mg,95%产率)。

[1323] 5-苄基-3-碘咪唑并[4,5-f]吲哚-6(1H,5H,7H)-酮。向5-苄基咪唑并[4,5-f]吲哚-6(1H,5H,7H)-酮(620mg,2.35mmol)的DMF(5mL)溶液中加入KOH(657mg,11.74mmol),并将所得混合物在室温下搅拌30min。向混合物中加入NIS(684mg,3.05mmol),然后将混合物在室温下搅拌过夜。使混合物在水与乙酸乙酯之间分配。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0-10%MeOH/DCM)纯化以得到呈白色固体的所需产物(358mg,75%产率)。

[1324] 5-苄基-3-碘-6-氧代-6,7-二氢咪唑并[4,5-f]吲哚-1(5H)-甲酸叔丁酯。将5-苄基-3-碘咪唑并[4,5-f]吲哚-6(1H,5H,7H)-酮(690mg,1.77mmol)、DMAP(108mg,0.88mmol)、TEA(0.5ml,3.54mmol)在THF(5mL)中的混合物在室温下搅拌10min。向该混合物中加入BOC_2O(1.16g,5.3mmol),并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至干,并将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0-20%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈黄色固体的所需产物(516mg,59%产率)。

[1325] 5-苄基-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[4,5-f]吲哚-6(1H,5H,7H)-酮。将5-苄基-3-碘-6-氧代-6,7-二氢咪唑并[4,5-f]吲哚-1(5H)-甲酸叔丁酯(250mg,0.51mmol)、2-甲基吡啶-4-基硼酸(209mg,1.53mmol)、K_2CO_3(209mg,1.53mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(112mg,

0.15mmol)在H_2O(3mL)和二氧杂环己烷(12mL)中的混合物在氮气下于100℃搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0-10%MeOH/DCM)纯化以得到呈棕色固体的所需产物(43mg,24%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:13.24(s,1H),11.08(s,1H),8.52(d,J=5.2Hz,1H),7.75(m,2H),7.63(s,1H),7.36(m,4H),7.26(m,1H),7.09(s,1H),5.16(s,2H),2.57(s,3H)。ESI-MS m/z:356.1

实施例12:6-(1-苄基哌啶-3-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮的合成

[1326] 4-(6-氨基-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)丁-3-烯酸乙酯。向0℃的膦酰乙酸三乙酯(1.06g,4.73mmol)的THF(20mL)溶液中加入NaH(145mg,4.73mmol),并将所得混合物搅拌30min。向该混合物中缓慢添加在THF(10mL)中的6-氨基-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-甲醛(1.9g,3.94mmol),然后将其在室温下搅拌1h。使混合物在水与EA之间分配。将有机层浓缩至干。将残余物通过硅胶柱(二氯甲烷中的0-1.5%甲醇)纯化以得到所需产物(1.9g,88%产率)。ESI-MS m/z:553。

[1327] 3-溴-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮。将4-(6-氨基-3-溴-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)丁-3-烯酸乙酯(1.7g,3.08mmol)和DBU(9.35g,61.54mmol)在NMP(170mL)中的混合物在160℃下搅拌过夜。将混合物真空浓缩。使残余物在水与EA之间分配。将有机层真空浓缩并将残余物通过硅胶柱(二氯甲烷中的0-3%甲醇)纯化以得到所需产物(1.0g,64%产率)。ESI-MS m/z:506。

[1328] 3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮。将3-溴-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮(1.1g,2.17mmol)、2-甲基吡啶-4-基-4-硼酸(743mg,5.43mmol)、Pd(dppf)Cl_2(480mg,0.65mmol)和K_2CO_3(900mg,6.52mmol)在二氧杂环己烷/H_2O(50mL/5mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干。将残余物通过硅胶柱(二氯甲烷中的0-2%甲醇)纯化以得到所需产物(700mg,64%产率)。ESI-MS m/z:519。

[1329] 6-溴-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮。将3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮(700mg,1.35mmol)和NBS(1.44g,8.10mmol)在DMF(15mL)中的混合物在55℃下搅拌过夜。将混合物倒入水中并用EA萃取。将有机层浓缩至干。将残余物通过硅胶柱(DCM/MeOH=200/1-75/1)纯化以得到所需产物(450mg,56%产率)。ESI-MS m/z:597。

[1330] 6-(1-苄基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮。将6-溴-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮(170mg,0.28mmol)、1-苄基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基-3-硼酸(300mg,1.38mmol)、Pd(dppf)Cl_2(52mg,0.07mmol)和K_2CO_3(120mg,0.85mmol)在二氧杂环己烷/H_2O(12mL/3mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干。将残余物通过硅胶柱(DCM/MeOH=200/1-50/1)纯化以得到所需产物(170mg,87%产率)。ESI-MS m/z:690。

[1331] 3-(7,8-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-7-氧代-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。将6-(1-苄基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮(200mg,0.29mmol)、Pd(OH)$_2$/C(300mg)和(Boc)$_2$O(160mg,0.73mmol)在EtOAc(15mL)中的混合物在氢气下搅拌过夜。将混合物过滤

并将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶柱(DCM/MeOH＝200/1-50/1)纯化以得到所需产物(80mg,40％产率)。ESI-MS m/z:702。

[1332] 3-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮。向3-(7,8-二氢-3-(2-甲基吡啶-4-基)-7-氧代-1-三苯甲基-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(75mg,0.107mmol)的DCM(3mL)溶液中加入TFA(3ml)和Et_3SiH(3滴)。在室温下搅拌该混合物2h。将混合物真空浓缩并将残余物用NH_3(在甲醇中)稀释。将该混合物真空浓缩,残余物(38mg,100％产率)无需进一步纯化而用于下一步。ESI-MS m/z:360。

[1333] 6-(1-苄基哌啶-3-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮。将3-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7(8H)-酮(38mg,0.2mmol)、苯甲醛(120mg,2.1mmol)和AcOH(50mg,0.83mmol)在10mLMeOH中的混合物在室温下搅拌2h。向该混合物中加入氰基硼氢化钠(50mg,0.79mmol)并将所得混合物搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干。将残余物通过硅胶柱(DCM/MeOH＝100/1-10/1)纯化以得到所需产物(20mg,43％产率)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ:8.70(m,2H),8.44(s,1H),8.39(d,J＝6.4Hz,1H),8.11(s,1H),7.53(s,1H),3.77-3.62(m,2H),3.15(m,1H),2.96(s,3H),2.85(s,3H),2.21-1.95(m,6H)。ESI-MS m/z:450

实施例13:6-(3-氯苄基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-5,7(6H)-二酮的合成

[1334] 6-乙酰胺基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-甲酸。向搅拌的N-(5-甲酰基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-6-基)乙酰胺(220mg,0.40mmol)在40mL丙酮中的室温溶液中加入20mL Jones试剂。将反应混合物在室温下搅拌1h。除去溶剂并使残余物经历快速柱纯化以得到所需产物(68mg,30％)。

[1335] 6-氨基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-甲酸。向搅拌的6-乙酰胺基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-甲酸(268mg,0.50mmol)在10mL二氧杂环己烷中的室温溶液中加入10mL的6N HCl。将反应混合物在100℃下搅拌2h。除去溶剂。残余物用DCM稀释,用$NaHCO_3$和水洗涤。将有机层干燥并真空浓缩以得到102mg粗产物。其无需进一步纯化而用于下一步。

[1336] 6-氨基-N-(3-氯苄基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-甲酰胺。向搅拌的来自前一步的粗6-氨基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-甲酸(14mg,0.05mmol)和(3-氯苯基)甲胺(18μL,0.15mmol)在2mL无水DMF中的溶液中加入HATU(29mg,0.075mmol),随后加入DIEA(45μL,0.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤两次。将有机层干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化以得到呈黄色粉末的所需产物(11mg,54％)。

[1337] 6-(3-氯苄基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-5,7(6H)-二酮。向6-氨基-N-(3-氯苄基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-甲酰胺(5mg,0.013mmol)在3mL DCM中的溶液中加入Et_3N(14μL,0.078mmol),随后加入CDI(21mg,0.128mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。除去溶剂并使残余物经历制备型HPLC和制备型TLC纯化以得到所需产物(2.8mg,53％产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ:13.62(s,1H),10.56(s,1H),8.75(s,1H),8.594(d,J＝5.5Hz,1H),7.84(s,1H),7.78(d,J＝5.0Hz,1H),7.41(s,1H),7.28-7.36(m,3H),7.13(s,1H),5.12(s,2H),2.59(s,3H)。ESI-MS m/z:

417.1。

实施例14:6-(2-羟基-1-苯乙基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1,8-二氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7-酮的合成

[1338] 6-溴-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1,8-二氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7-酮。向3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1,8-二氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7-酮(14mg,0.025mmol)在3.0mLDMF中的室温溶液中加入NBS(22mg,0.12mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌1h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并经Na_2SO_4干燥。将干燥的溶液浓缩并使残余物经历柱纯化以得到所需产物(12mg,75%)。

[1339] 3-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(1-苯基乙烯基)-1-三苯甲基-1,8-二氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7-酮。向6-溴-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1,8-二氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7-酮(120mg,0.20mmol)和(1-苯基乙烯基)硼酸(89mg,0.60mmol)在3.0mL4:1二氧杂环己烷/水混合物中的室温溶液中加入$PdCl_2$(dppf)(33mg,0.04mmol)和K_2CO_3(83mg,0.60mmol)。将反应混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。滤除固体并将滤液真空浓缩。使残余物经历快速柱色谱法纯化以得到所需产物(72mg,58%产率)。

[1340] 6-(2-羟基-1-苯乙基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1,8-二氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7-酮。将搅拌的3-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(1-苯基乙烯基)-1-三苯甲基-1,8-二氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7-酮(96.8mg,0.16mmol)在5mL无水THF中的溶液在冰-水浴中冷却至0℃,逐滴添加高过量的硼烷二甲基硫醚络合物(4mL)。将反应混合物在0℃下搅拌2h然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物冷却至0℃,然后加入5mL去离子水。向反应混合物中加入5mL的3M NaOH,随后逐滴加入10mL H_2O_2溶液,并将所得混合物在50℃下搅拌1h。将反应混合物用DCM萃取3次。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,并真空浓缩,以产生作为粗产物的棕色固体。粗化合物用于下一步而无需进一步纯化。

[1341] 6-(2-羟基-1-苯乙基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1,8-二氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7-酮。向来自前一步的粗6-(2-羟基-1-苯乙基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1,8-二氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹啉-7-酮在10mL DCM中的溶液中加入1mL TFA,并将所得混合物在室温下搅拌2h。该混合物用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(DCM中的10%MeOH)纯化,以产生作为所需产物的黄色固体(32mg,55%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ:13.42(s,1H),11.65(s,1H),8.60(s,1H),8.56(d,J=5.0Hz,1H),8.03(s,1H),7.93(s,1H),7.86(d,J=5.5Hz,1H),7.37(s,1H),7.33(d,J=7.0Hz,2H),7.29(t,J=7.0Hz,2H),7.19(t,J=7.5Hz,1H),4.84(t,J=5.5Hz,1H),4.34(t,J=7.5Hz,1H),4.00(m,1H),3.90(m,1H),2.60(s,3H)。ESI-MS m/z:397.2。

实施例15:(6-苄基-3-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-1-基)甲基的合成

[1342] (6-苄基-3-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-1-基)甲基二叔丁基磷酸酯。向搅拌的6-苄基-3-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,5,6,8-四氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7-酮(76mg,0.20mmol)在5.0mL无水DMA中的室温溶液中加入Cs_2CO_3(196mg,0.60mmol),随后加入二叔丁基(氯甲基)磷酸酯(78mg,0.30mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌2h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。分离有机溶液并干燥。除去溶剂并使残余物经历快速柱纯化以得到所需产物(50mg,41%产率)。

[1343] (6-苄基-3-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-1-基)甲基二氢磷酸酯。将(6-苄基-3-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢-1H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-1-基)甲基二叔丁基磷酸酯(80mg,0.132mmol)在4.0mL1:3AcOH/H_2O中的溶液在50℃下搅拌12h。将反应混合物真空浓缩并使残余物经历制备型HPLC纯化以得到所需产物(38mg,58%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ:10.21(s,1H),8.23(br,1H),7.90(s,1H),7.60(s,2H),7.28-7.41(m,5H),5.91(s,2H),4.62(s,2H),4.44(s,2H)。ESI-MS m/z:493.1。

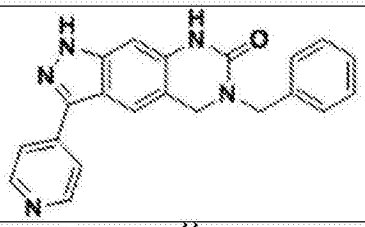
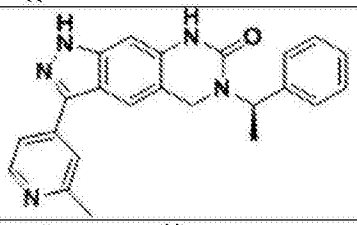
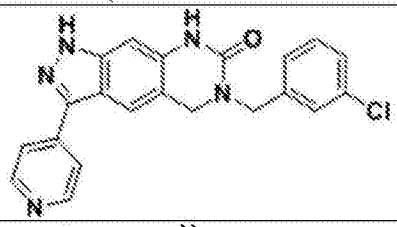
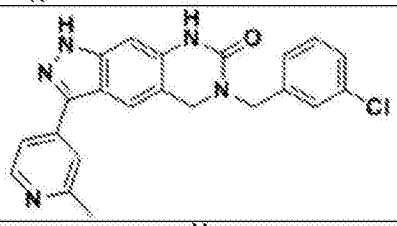
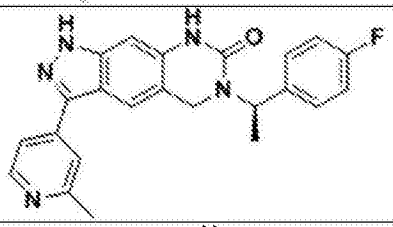
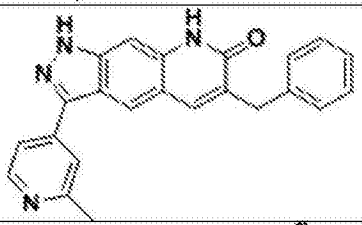
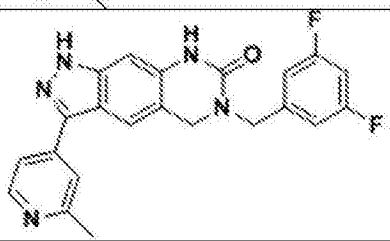
实施例16:6-(3-氯-4-氟苄基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-5,7(6H)-二酮的合成

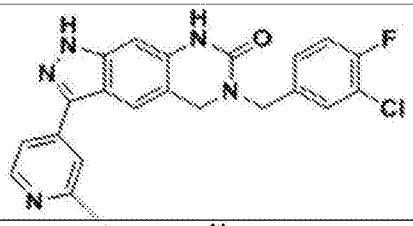
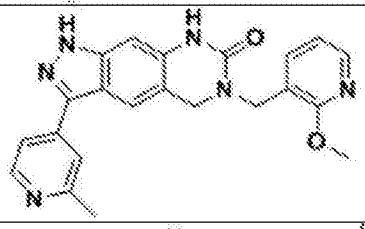
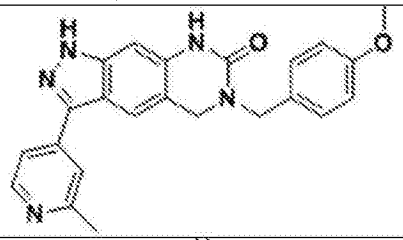
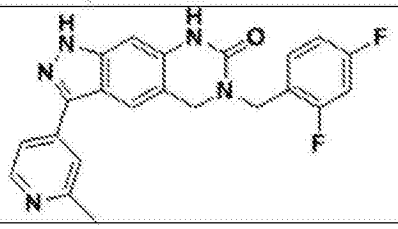
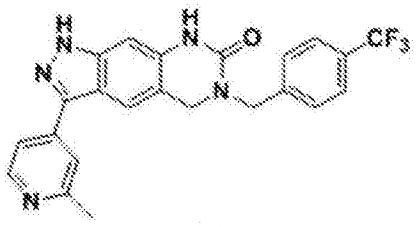
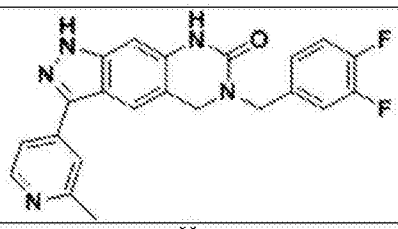
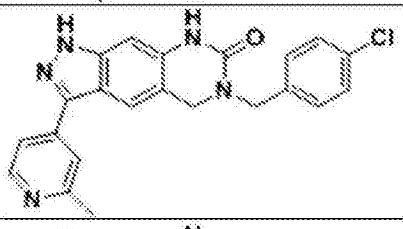
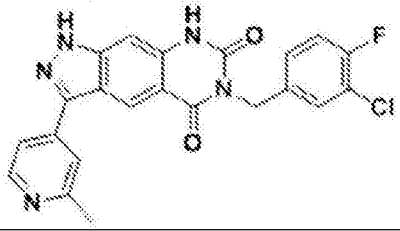
[1344] 向搅拌的6-(3-氯-4-氟苄基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1,5,6,8-四氢-7H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7-酮(8mg,0.02mmol)在2mL DMSO中的室温溶液加入$KMnO_4$(63mg,0.40mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌2h。滤除固体并使所得的DMSO溶液经历制备型HPLC纯化以得到所需产物(2.5mg 30%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ:13.71(br,1H),11.60(br,1H),8.74(s,1H),8.59(d,J=5.0Hz,1H),7.83(s,1H),7.78(d,J=5.5Hz,1H),7.58(dd,J=2.0,7.0Hz,1H),7.36-7.39(m,2H),7.28(s,1H),5.10(s,2H),2.54(s,3H)。ESI-MS m/z:435.1。

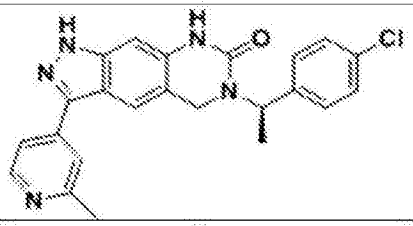
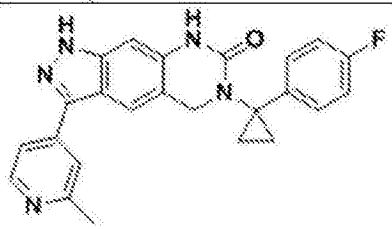
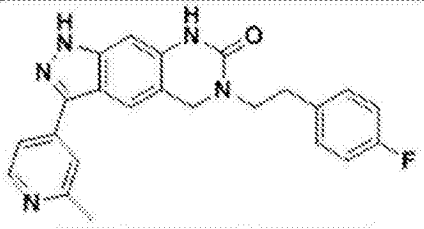
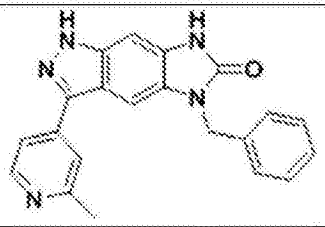
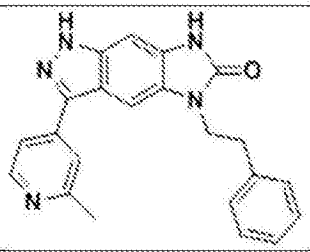
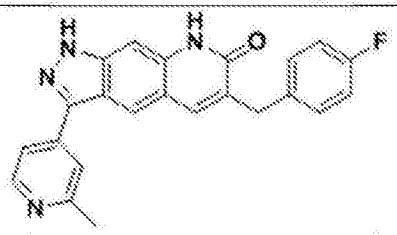
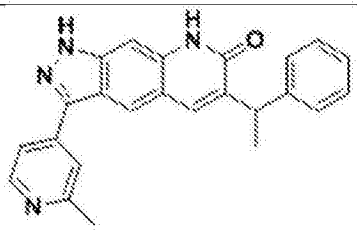
实施例17ERK的抑制试验

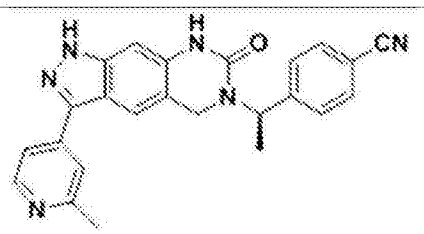
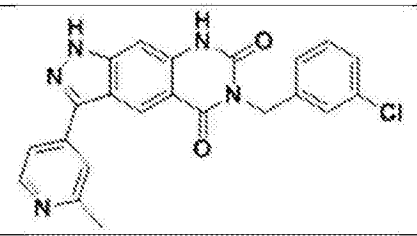
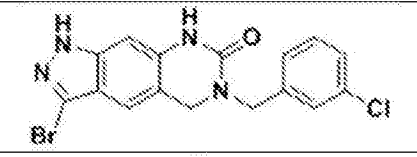
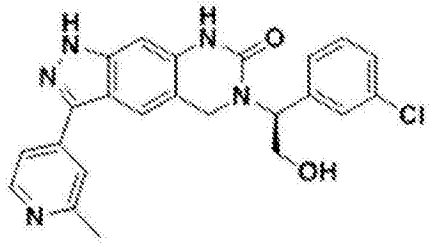
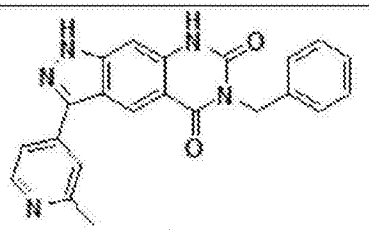
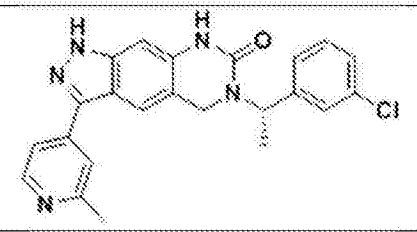
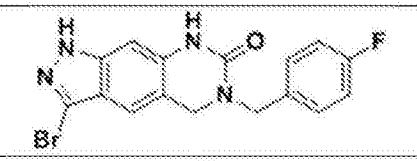
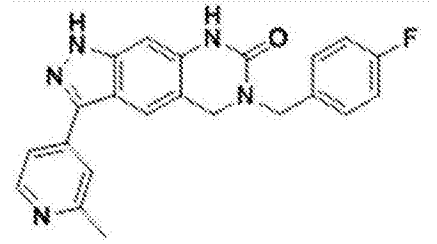
[1345] 本文公开的化合物对ERK活性的抑制采用Z'-LYTE激酶测定试剂盒(Life Technologies)按照制造商的说明用Ser/Thr 3肽底物(Life Technologies)来确定。该试验在100μM ATP(大约为针对ERK2的ATP K_m)下用0.47ng/μL的ERK2酶(Life Technologies)浓度进行。化合物的IC50值用3-倍连续稀释液一式两份确定。在加到酶溶液中之前,首先将化合物以所需浓度的100倍在100%DMSO中以1:3稀释度稀释,然后在20mM HEPES缓冲液(Invitrogen)中进一步稀释(1:25)以制备4X溶液。该试验中的最终DMSO浓度为1%。384孔板中的最终反应体积为20μL/孔。激酶反应进行1小时,随后在384孔板格式中以20ul/孔进行试验显色反应(1小时)。在该试验中测试时,本文公开的一种或多种化合物表现出小于10nM的IC50(见图1)。

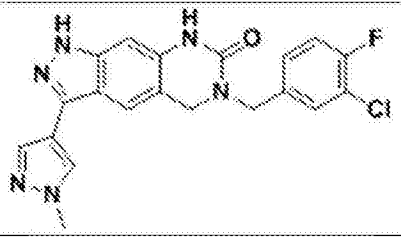
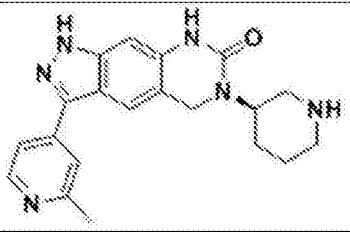
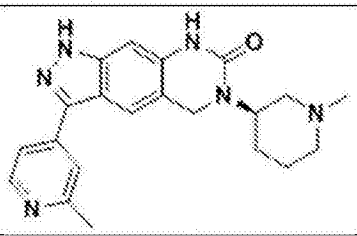
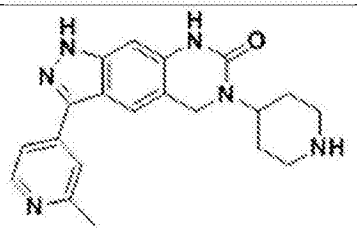
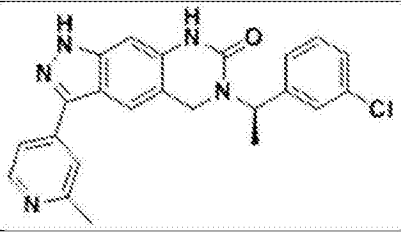
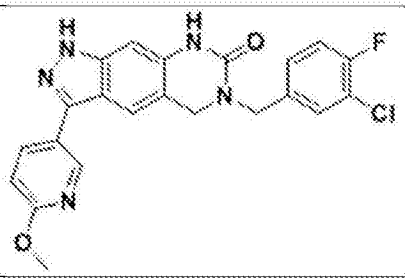
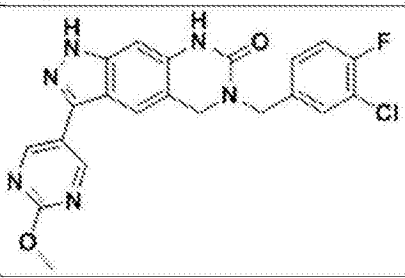
表1.选定的本发明化合物的体外Erk2IC50数据。使用以下符号:+(大于1000nM),++(250nM至1000nM),+++(50nM至250nM),++++(小于50nM)。

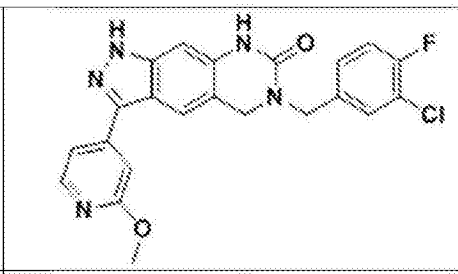
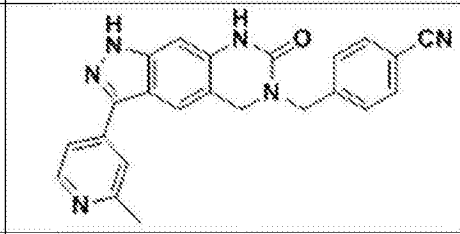
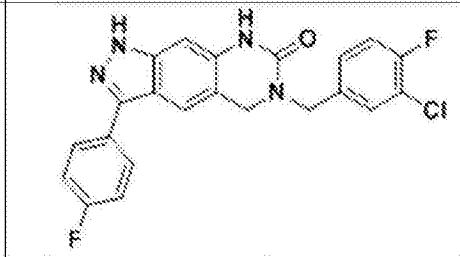
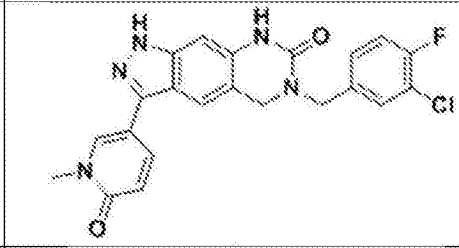
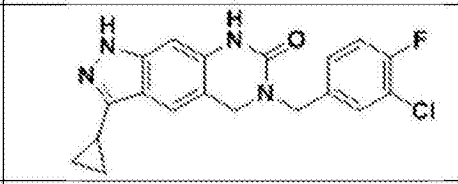
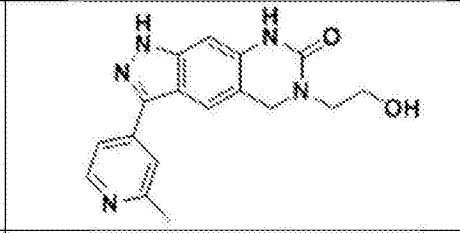
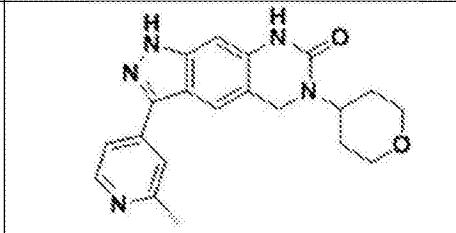
编号	化学结构	Erk2 IC50 (nM)	计算的分子量	实测质量 (M+1)
1		++++	355.4	356.1
2		++++	383.5	384.3
3		++++	389.8	390.1
4		++++	403.9	404.4
5		+++	401.4	402.2
6		+++	366.4	367.2
7		++++	405.4	406.2

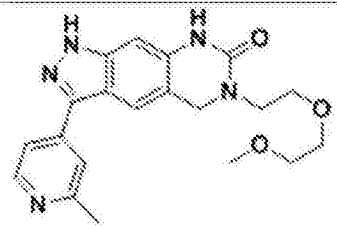
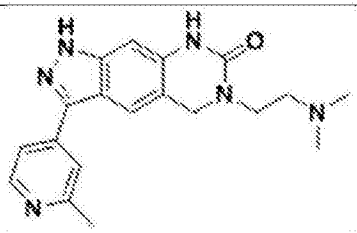
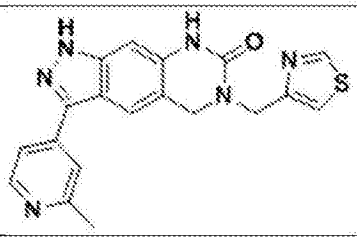
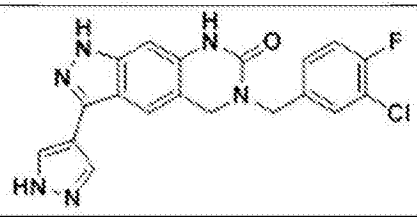
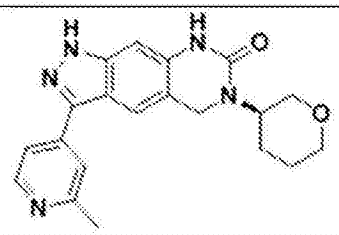
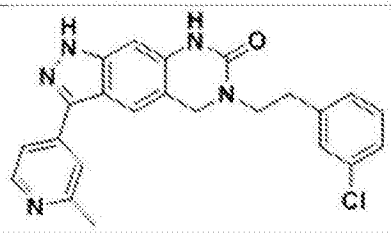
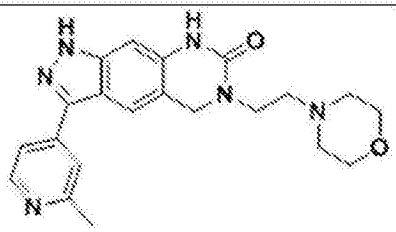
8		++++	**421.9**	**422.2**
9		++++	**400.4**	**401.4**
10		++++	**399.4**	**400.3**
11		++++	**405.4**	**406.3**
12		+++	**437.4**	**438.2**
13		++++	**405.4**	**406.3**
14		++++	**403.9**	**402.5 (M-1)**
15		+++	**435.8**	**436.1**

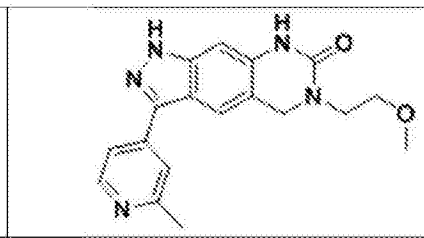
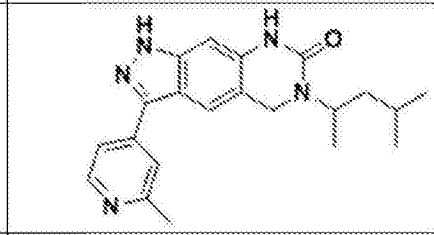
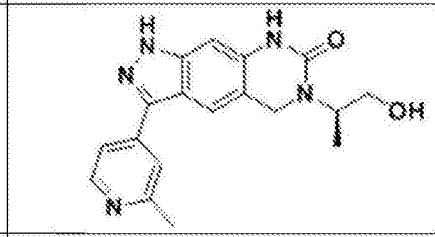
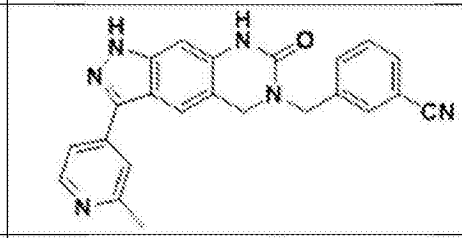
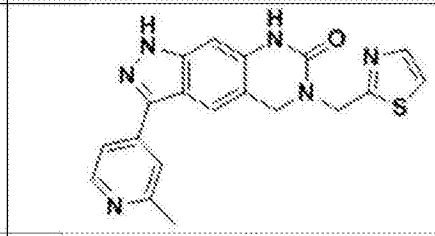
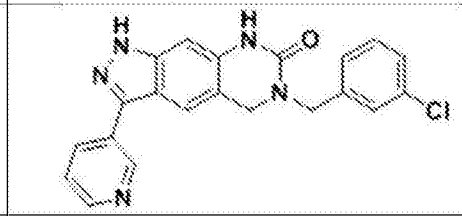
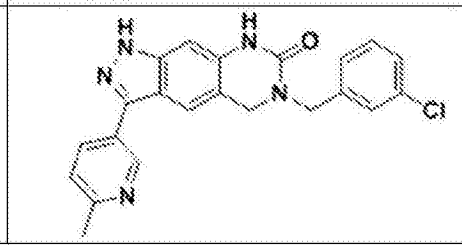
16		**++++**	**417.9**	**418.2**
17		**+++**	**413.4**	**414.2**
18		**++++**	**401.4**	**402.2**
19		**++++**	**355.4**	**356.2**
20		**+++**	**369.4**	**370.2**
21		**+++**	**384.4**	**385.2**
22		**++++**	**380.4**	**381.2**

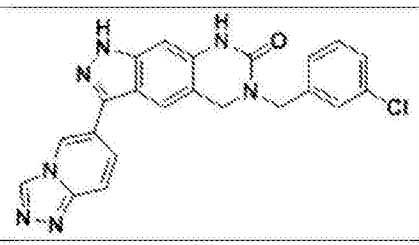
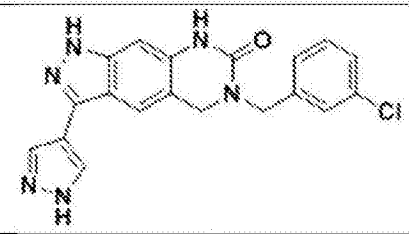
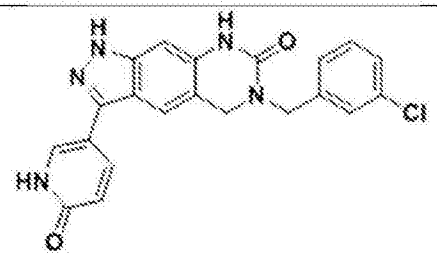
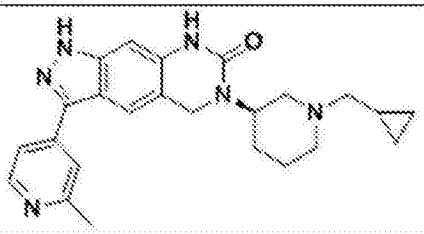
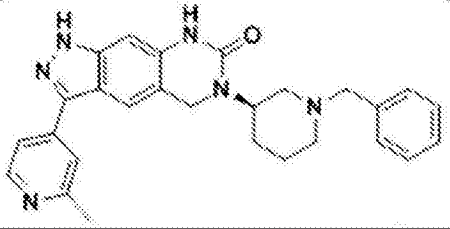
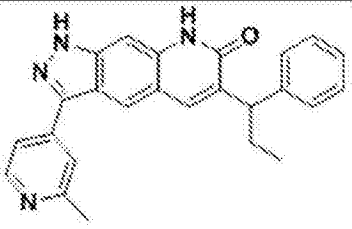
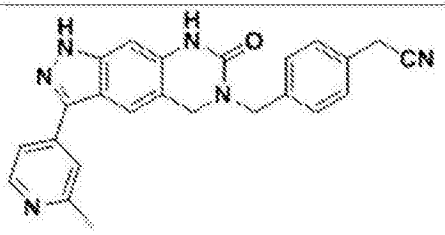
23		++++	408.5	409.2
24		+++	417.1	418.1
25		++	391.7	391
26		++++	433.9	434.1
27		++++	383.4	384.2
28		+++	417.9	418.4
29		++	374.0	375.2
30		++++	387.4	388.2

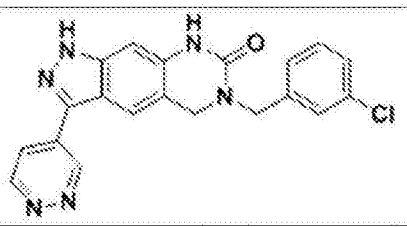
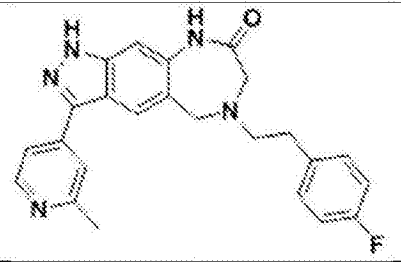
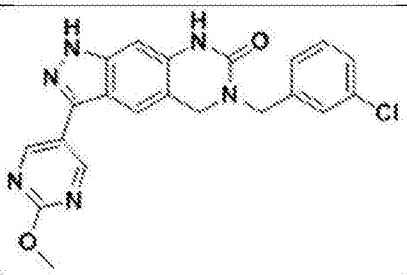
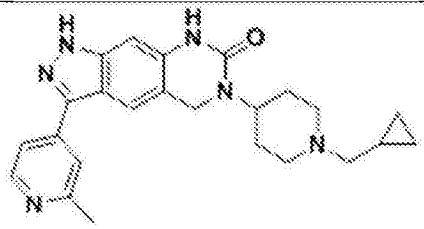
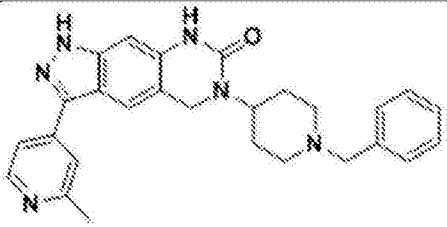
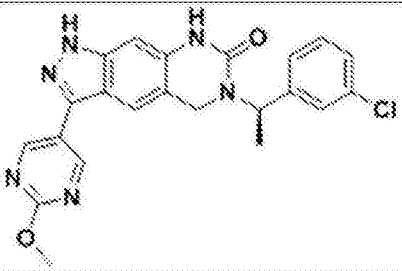
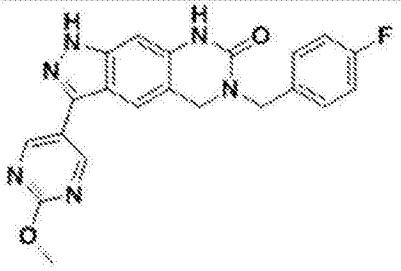
31		**++++**	**410.8**	**411.1**
32		**+++**	**362.4**	**363.2**
33		**++++**	**376.5**	**377.3**
34		**+++**	**362.4**	**363.2**
35		**++++**	**417.9**	**418.1**
36		**++++**	**437.9**	**438.1**
37		**++++**	**438.8**	**439.1**

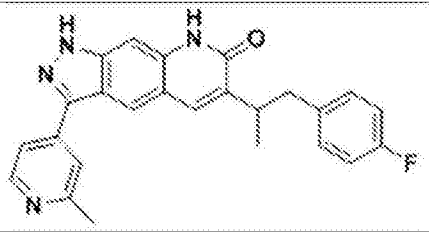
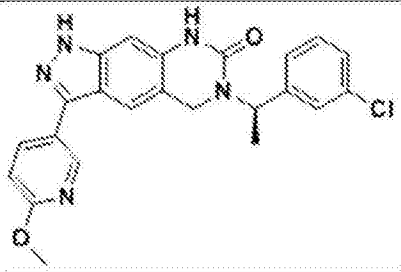
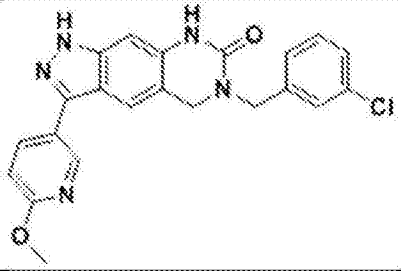
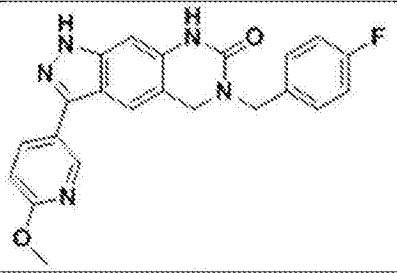
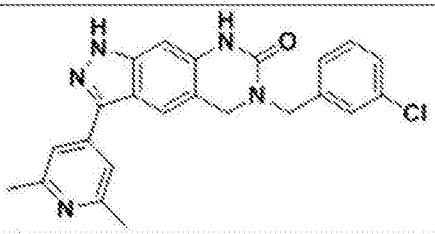
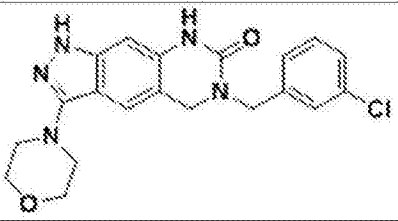
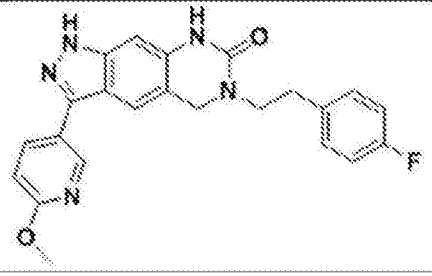
38		**++++**	**437.9**	**438.1**
39		**++++**	**394.4**	**395.2**
40		**+++**	**424.8**	**425.1**
41		**++++**	**437.9**	**438.2**
42		**+++**	**370.8**	**371.1**
43		**++++**	**323.3**	**325.2**
44		**++++**	**363.4**	**364.2**

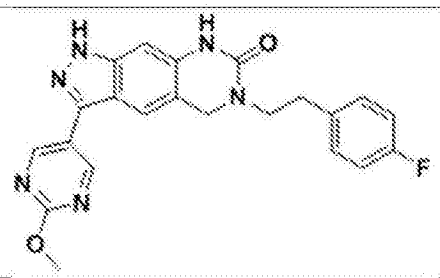
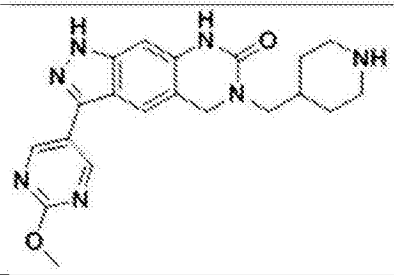
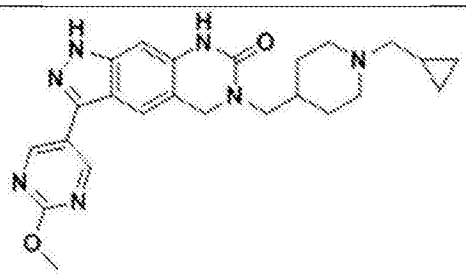
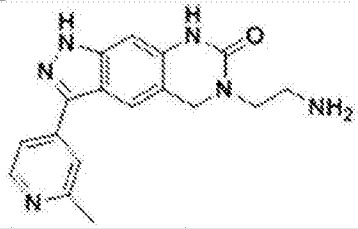
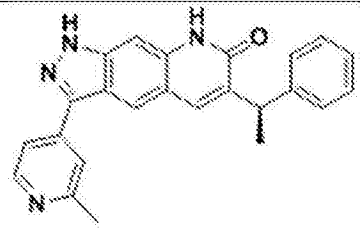
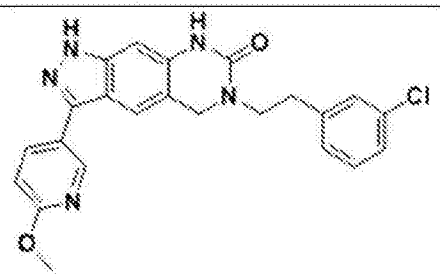
45		++++	**381.4**	**382.2**
46		+++	**350.4**	**351.2**
47		++++	**376.4**	**377.1**
48		++++	**396.8**	**397.1**
49		++++	**363.4**	**364.2**
50		++++	**417.9**	**418.1**
51		++++	**392.5**	**393.2**

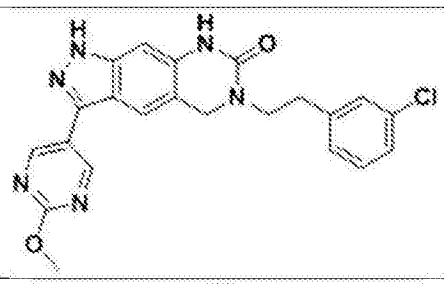
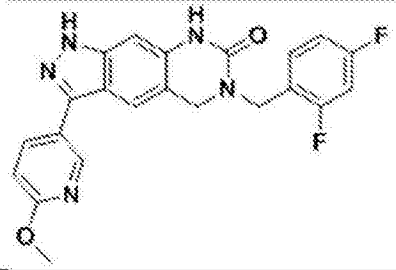
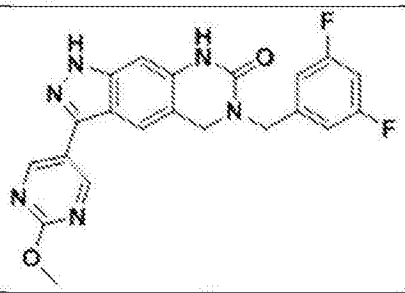
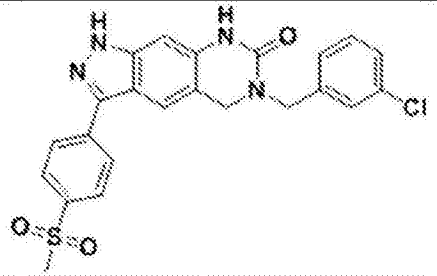
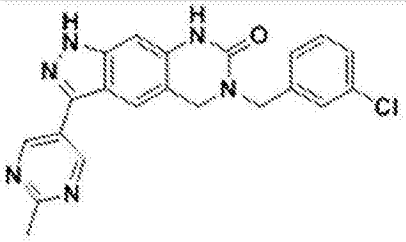
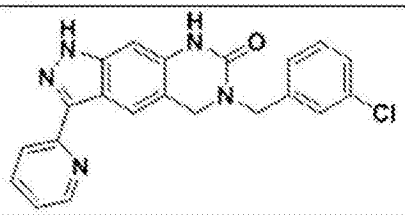
52		**++++**	**337.4**	**338.2**
53		**++++**	**363.5**	**364.2**
54		**++++**	**337.4**	**338.2**
55		**++++**	**394.4**	**395.2**
56		**++++**	**376.4**	**377.2**
57		**++++**	**389.8**	**390.1**
58		**++++**	**403.9**	**404.1**

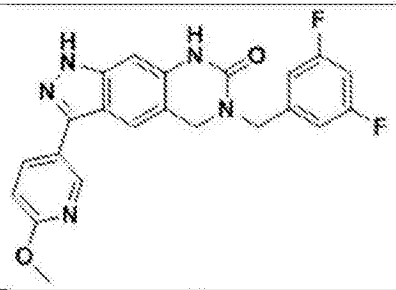
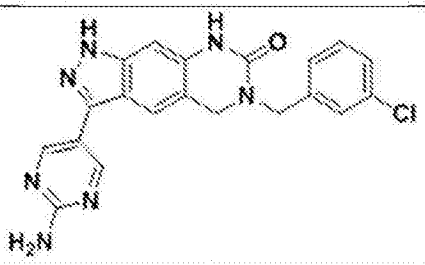
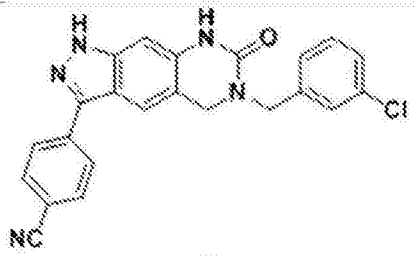
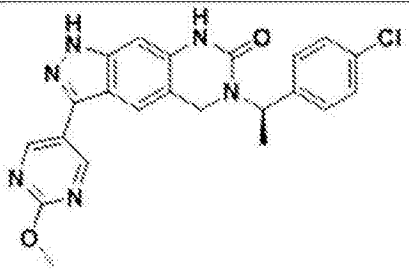
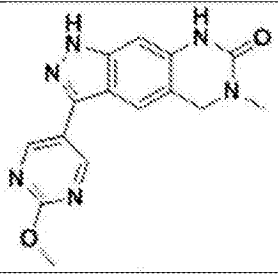
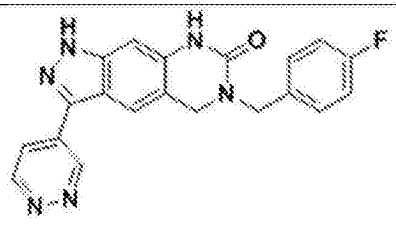
59		**++++**	**429.9**	**430.1**
60		**++++**	**378.8**	**379.1**
61		**++++**	**405.8**	**406.1**
62		**+++**	**416.5**	**417.3**
63		**++++**	**452.6**	**453.3**
64		**++++**	**394.5**	**395.3**
65		**++++**	**408.5**	**409.2**

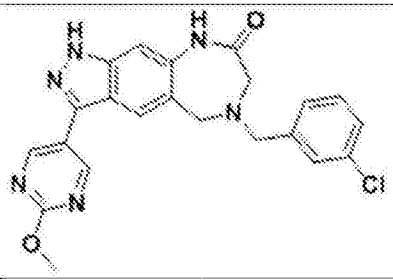
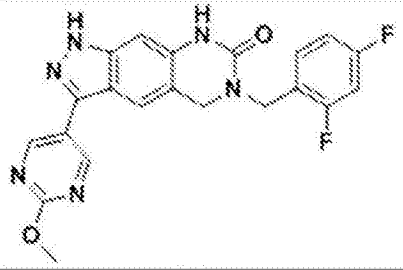
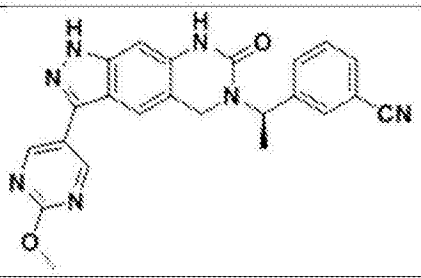
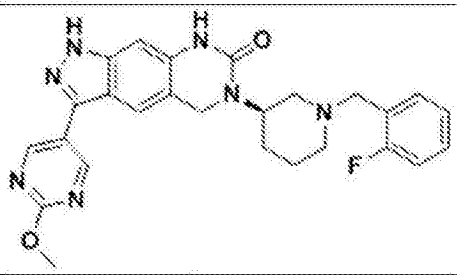
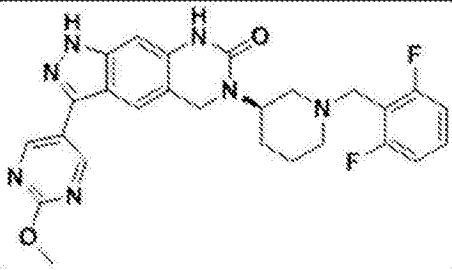
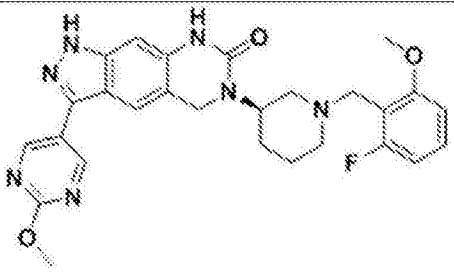
66		++++	390.8	391.1
67		++	415.5	416.2
68		++++	420.9	421.1
69		+++	416.5	417.2
70		++++	452.6	453.3
71		++++	434.9	435.1
72		++++	404.4	405.1

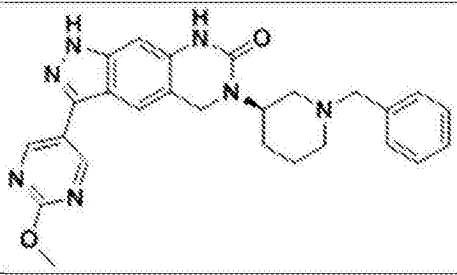
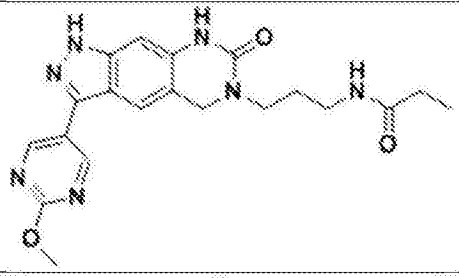
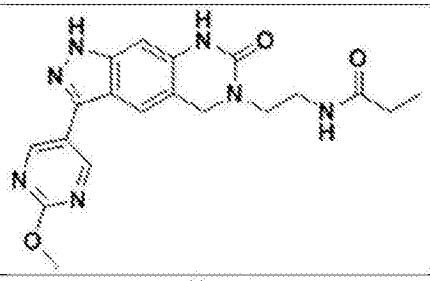
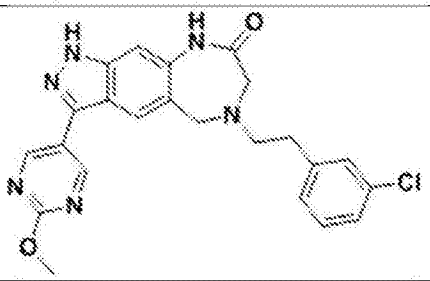
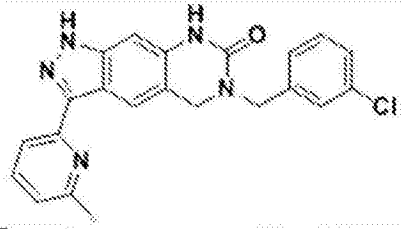
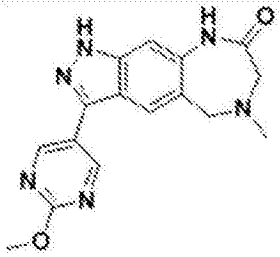
73		+	**412.5**	**413.2**
74		+++	**433.9**	**434.1**
75		++++	**419.9**	**420.1**
76		++++	**403.4**	**404.1**
77		++++	**417.9**	**418.1**
78		++++	**397.9**	**398.1**
79		++++	**417.4**	**418.1**

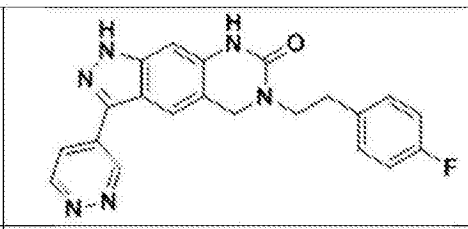
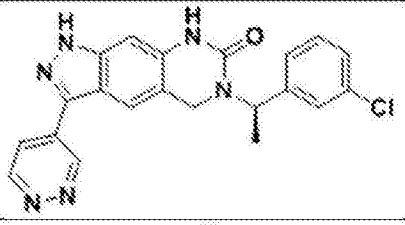
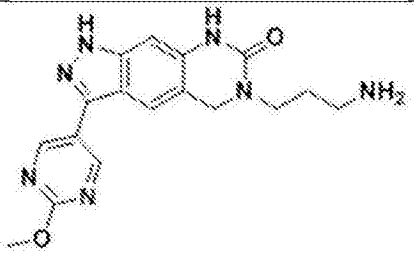
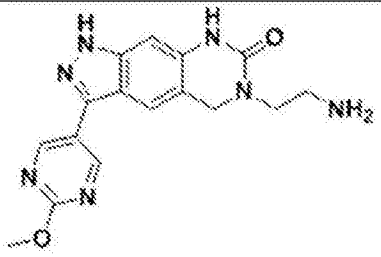
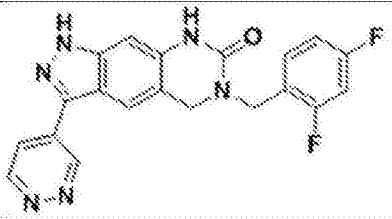
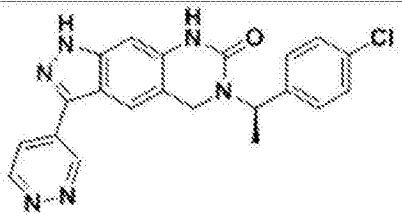
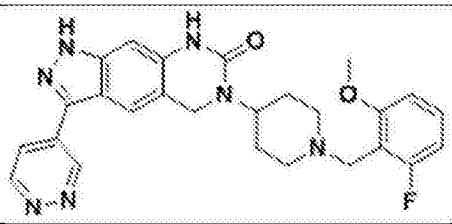
80		++++	**418.4**	**419.1**
81		++	**393.4**	**394.2**
82		++	**447.5**	**448.3**
83		++++	**322.4**	**323.2**
84		++++	**380.4**	**381.2**
85		++++	**433.9**	**434.1**

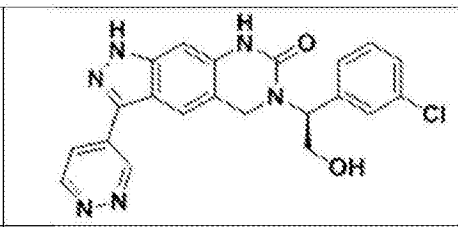
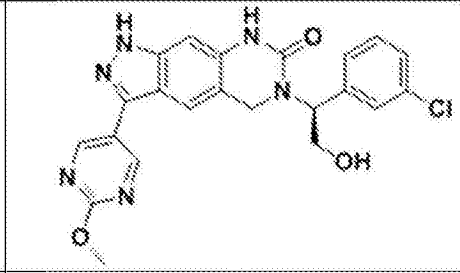
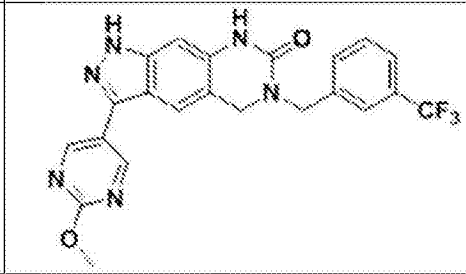
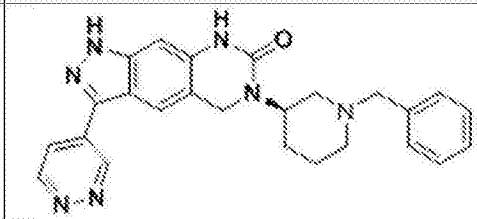
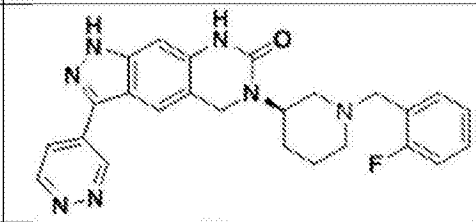
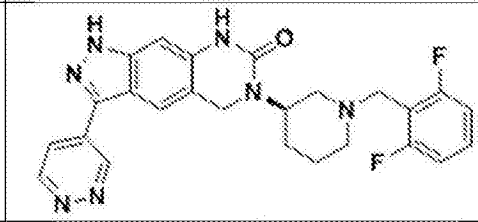
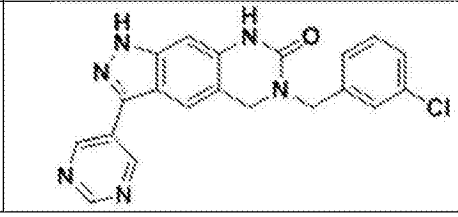
86		**++++**	**434.9**	**435.1**
87		**++++**	**421.4**	**422.1**
88		**++++**	**422.4**	**423.1**
89		**++++**	**466.9**	**467**
90		**++++**	**404.9**	**405.1**
91		**+++**	**389.8**	**390.1**

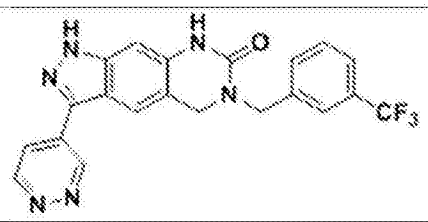
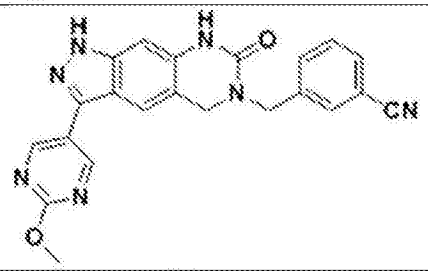
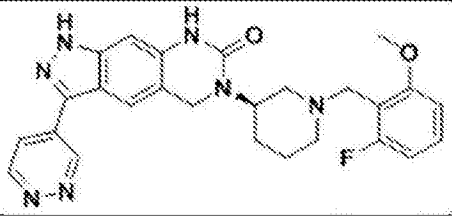
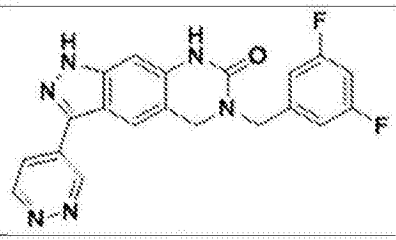
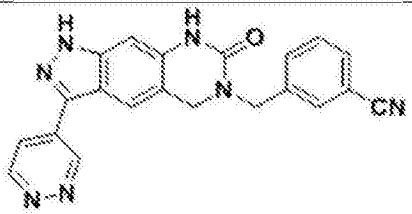
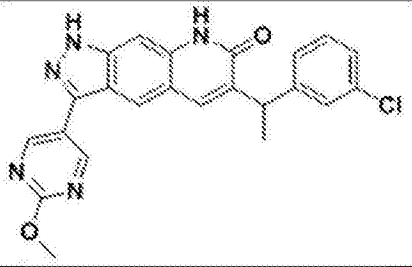
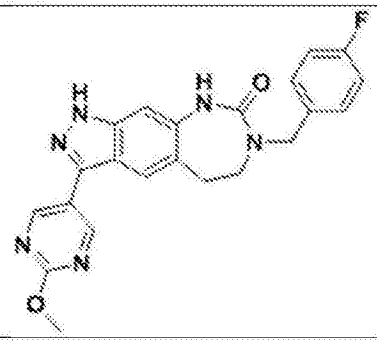
92		**++++**	**421.4**	**422.1**
93		**++++**	**405.8**	**406.1**
94		**+++**	**413.9**	**414.1**
95		**++++**	**434.9**	**435.1**
96		**+++**	**310.3**	**311.1**
97		**++++**	**374.4**	**375.1**

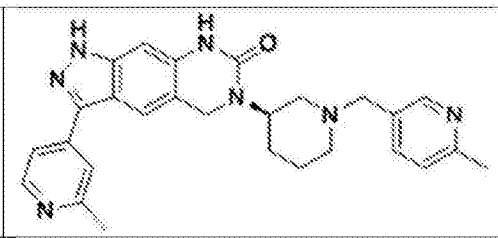
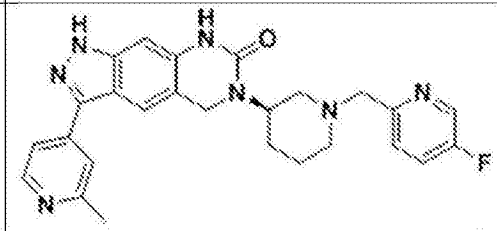
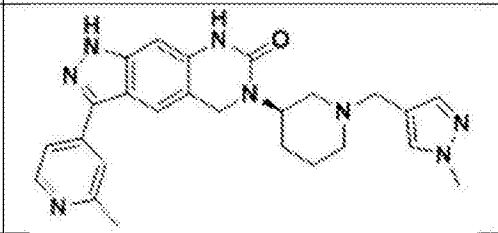
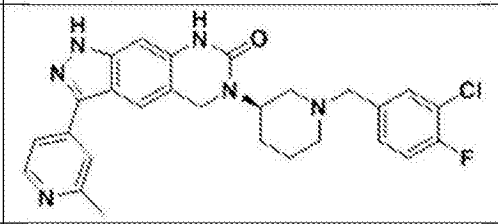
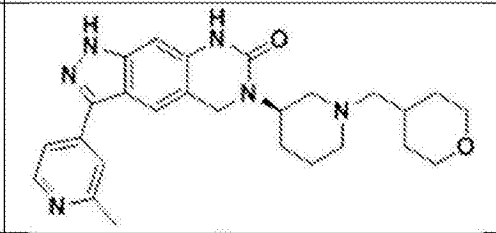
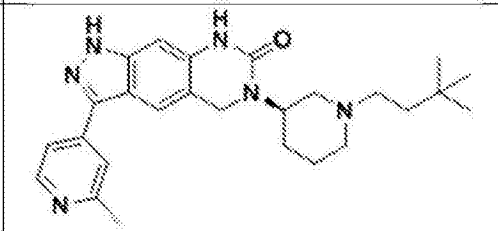
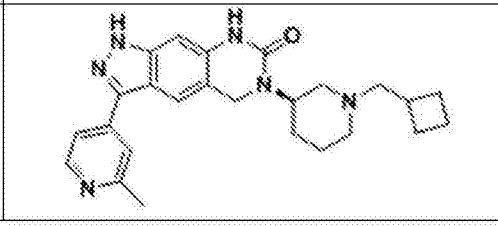
98		+	**434.9**	**435.1**
99		++++	**422.4**	**423.1**
100		++++	**425.4**	**426.1**
101		++++	**487.5**	**488.2**
102		++++	**505.5**	**506.2**
103		++++	**517.6**	**518.2**

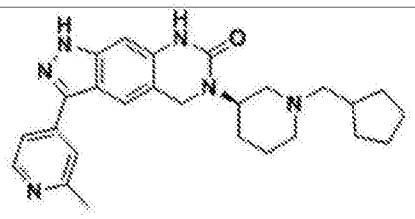
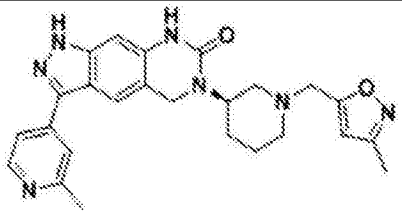
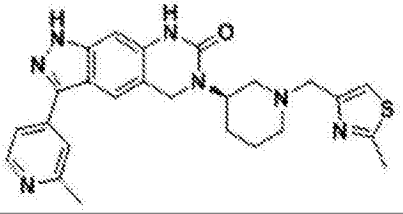
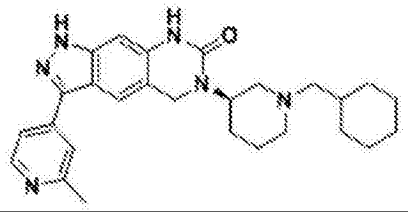
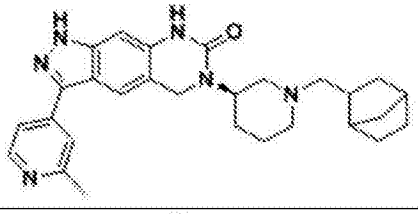
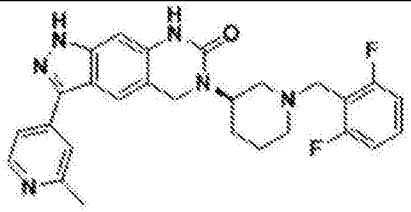
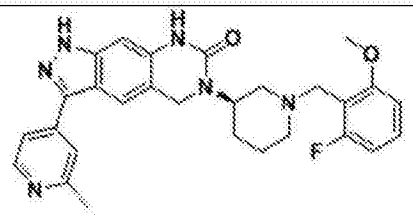
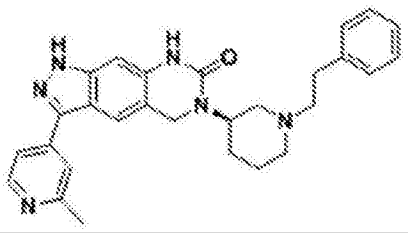
104		**++++**	**469.5**	**470.2**
105		**++++**	**409.4**	**410.2**
106		**+++**	**395.4**	**396.2**
107		**++**	**448.9**	**449.1**
108		**+++**	**403.9**	**404.1**
109		**+**	**324.3**	**325.2**

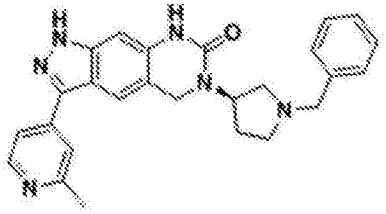
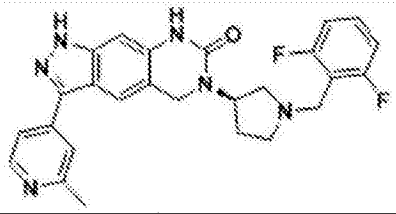
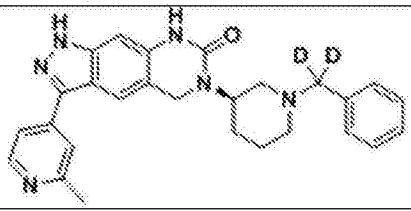
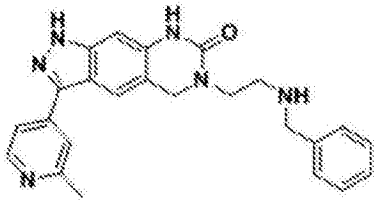
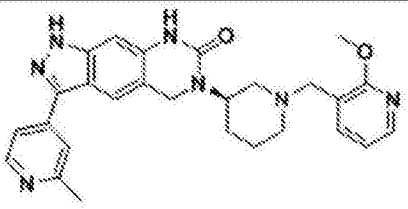
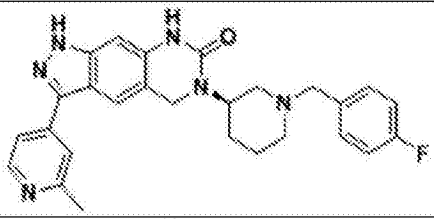
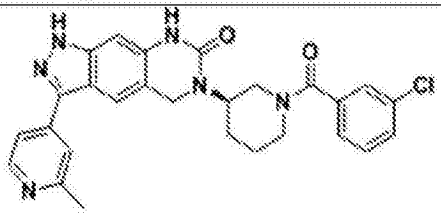
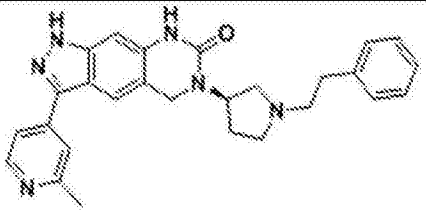
110		++++	**388.4**	**389.2**
111		++++	**404.9**	**405.1**
112		++++	**353.4**	**354.2**
113		+++	**339.4**	**340.2**
114		++++	**392.4**	**393.1**
115		++++	**404.9**	**405.1**
116		+++	**487.5**	**488.2**

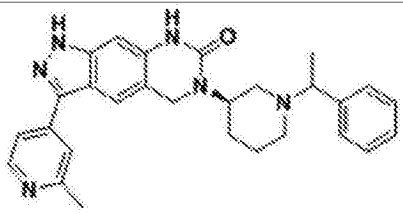
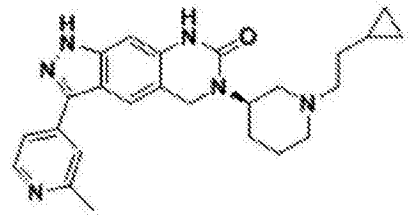
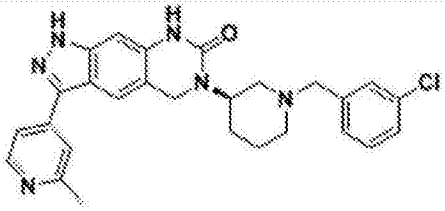
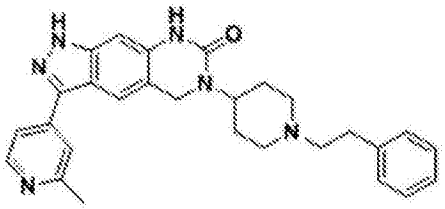
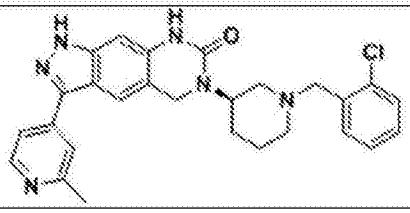
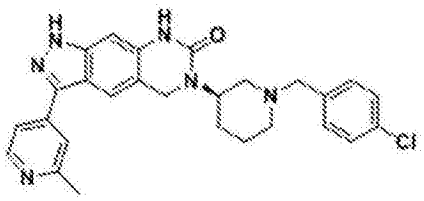
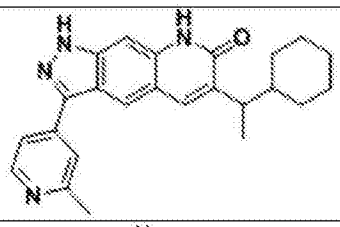
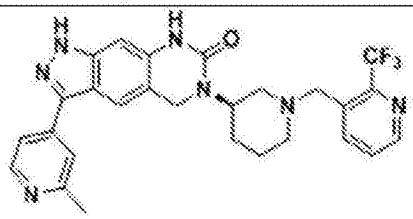
117		**++++**	**420.9**	**421.1**
118		**++++**	**450.9**	**451.1**
119		**++++**	**454.4**	**455.1**
120		**++++**	**439.5**	**440.1**
121		**++++**	**457.5**	**458.2**
122		**++++**	**475.5**	**476.2**
123		**++++**	**390.8**	**391.1**

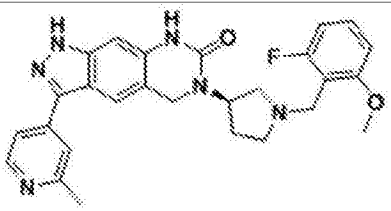
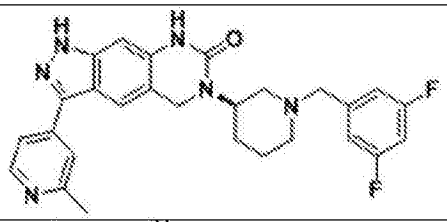
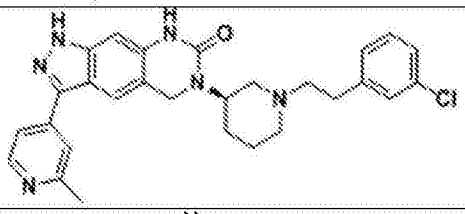
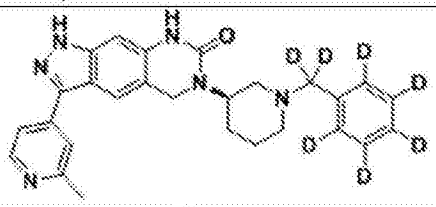
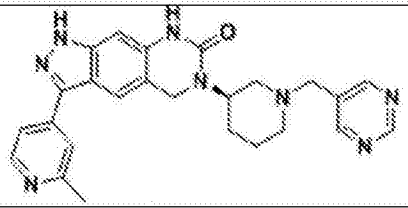
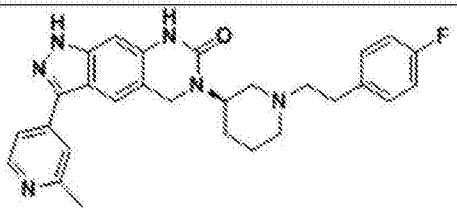
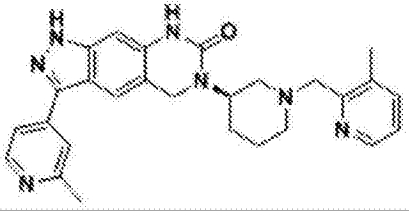
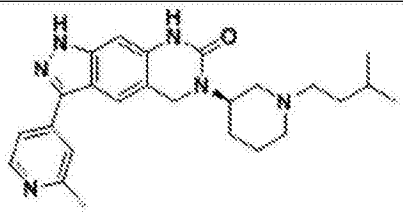
124		**++++**	**424.4**	**425.1**
125		**++++**	**411.4**	**412.2**
126		**++++**	**487.5**	**488.2**
127		**++++**	**392.4**	**393.1**
128		**++++**	**381.4**	**382.1**
129		**+++**	**431.9**	**432.1**
130		**+++**	**418.4**	**419.1**

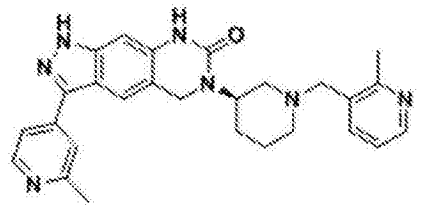
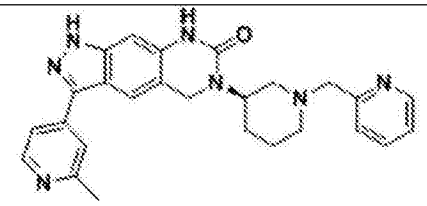
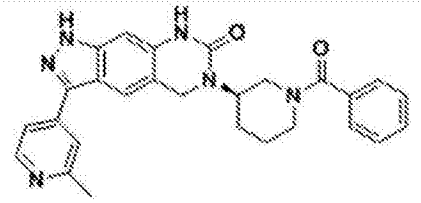
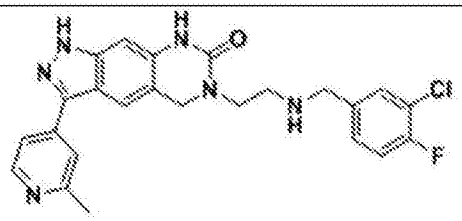
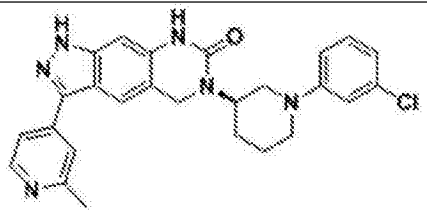
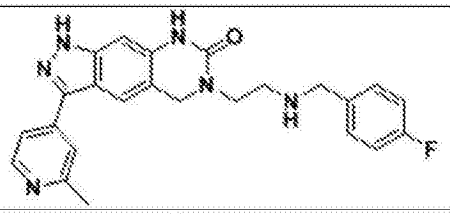
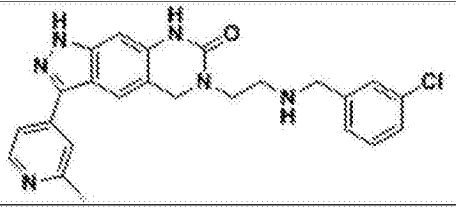
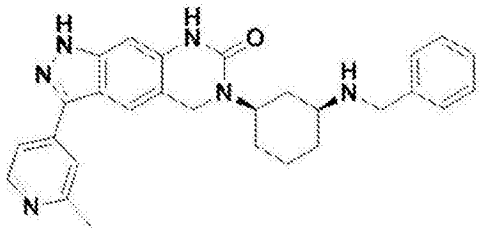
131		+++	**467.6**	**468.2**
132		++++	**471.5**	**472.2**
133		++++	**456.5**	**457.2**
134		++++	**505.0**	**505.2**
135		+++	**460.6**	**461.2**
136		+++	**446.6**	**447.3**
137		+++	**430.5**	**431.3**

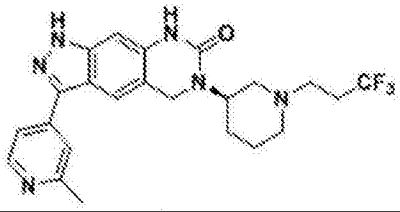
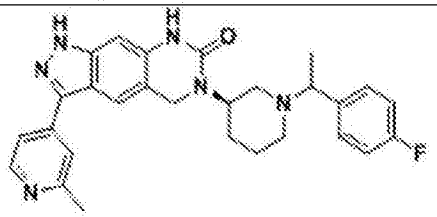
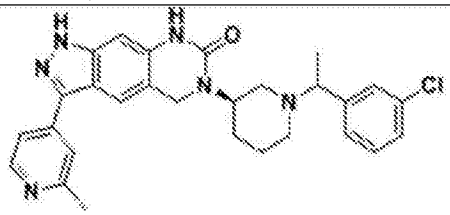
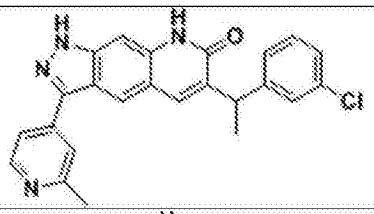
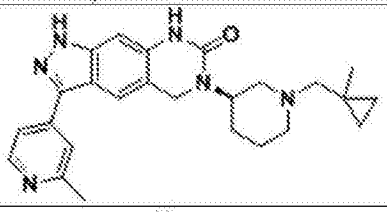
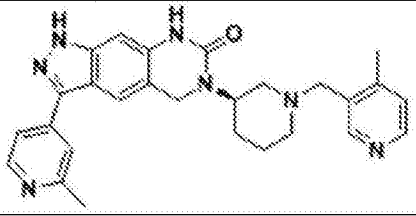
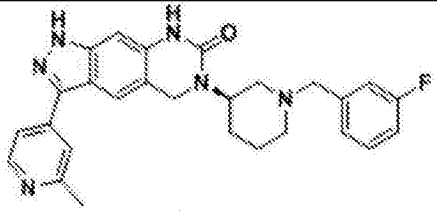
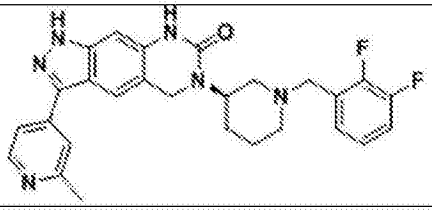
138		**+++**	**444.6**	**445.2**
139		**++++**	**457.5**	**458.2**
140		**++++**	**473.6**	**474.2**
141		**+++**	**458.6**	**459.3**
142		**++++**	**470.6**	**471.3**
143		**++++**	**488.5**	**489.2**
144		**++++**	**500.6**	**501.2**
145		**++++**	**466.6**	**467.2**

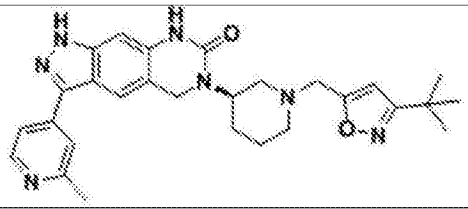
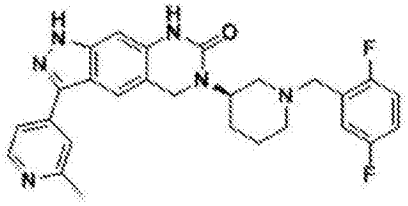
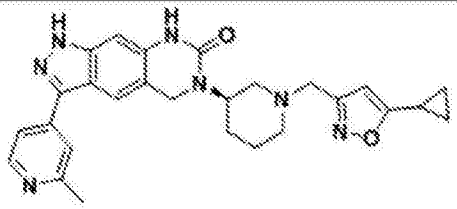
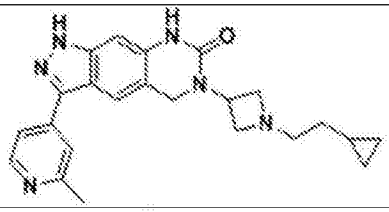
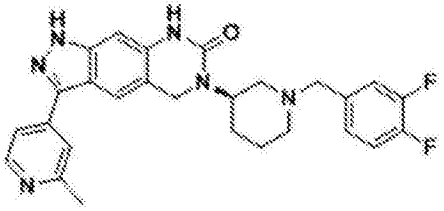
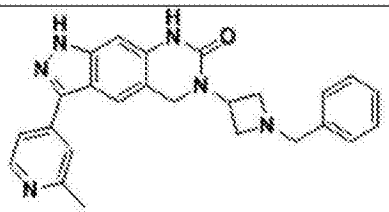
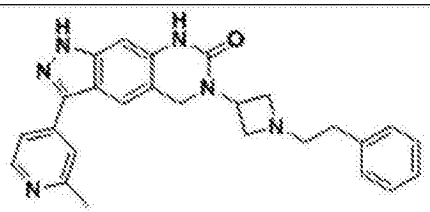
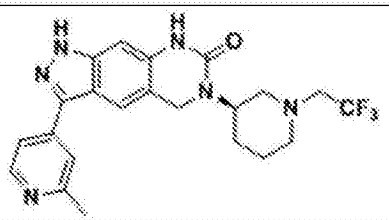
146		++++	**438.5**	**439.2**
147		+++	**474.5**	**475.5**
148		++++	**454.6**	**455.2**
149		++++	**412.5**	**413.2**
150		++++	**483.6**	**484.2**
151		++++	**470.5**	**471.2**
152		++++	**501.0**	**501.2**
153		++++	**452.6**	**453.2**

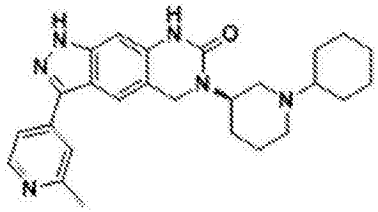
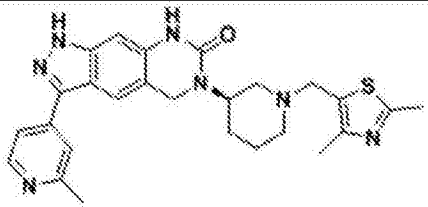
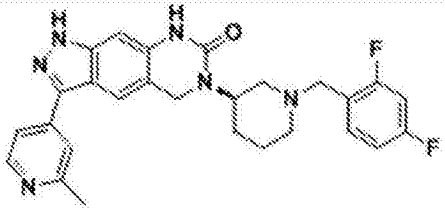
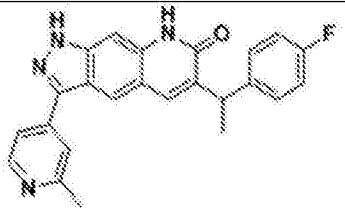
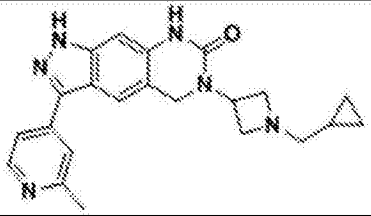
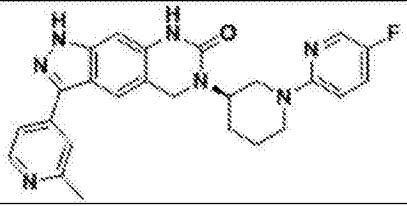
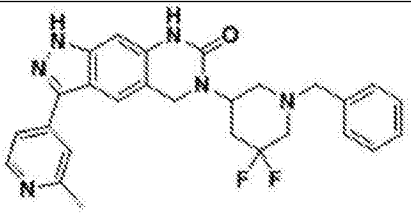
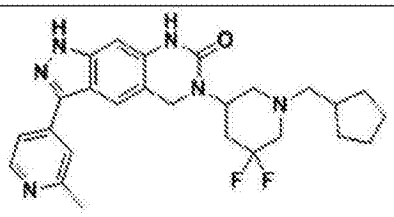
154		++++	466.6	467.2
155		++++	430.5	431.3
156		++++	487.0	487.2
157		+++	466.6	467.2
158		++++	487.0	487.1
159		++++	487.0	487.2
160		+++	386.5	387.2
161		++++	521.5	522.2

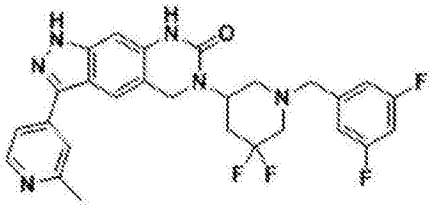
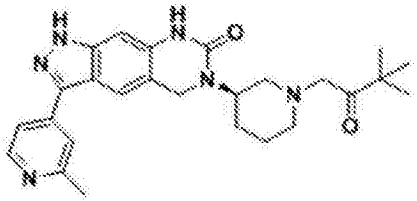
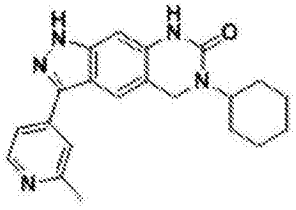
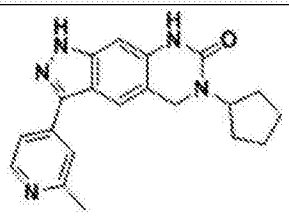
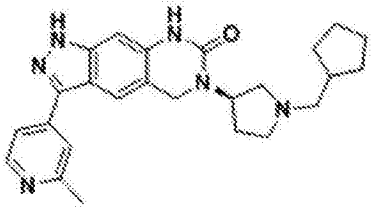
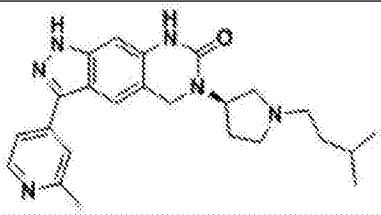
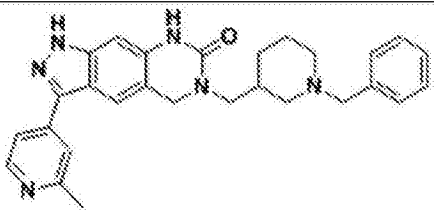
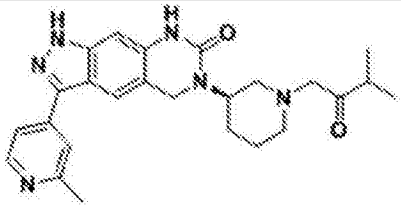
162		++++	486.5	487.2
163		++++	488.5	489.2
164		++++	501.0	501.2
165		++++	459.6	460.3
166		++++	454.5	455.5
167		+++	484.6	485.2
168		++++	467.6	468.5
169		++++	432.6	433.2

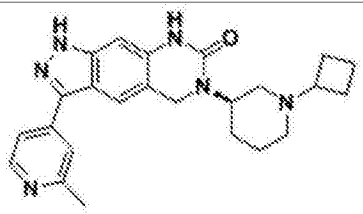
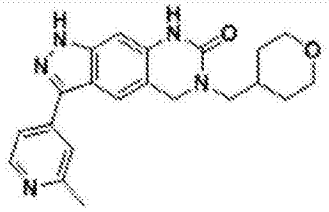
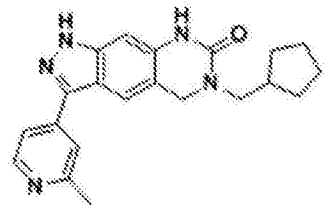
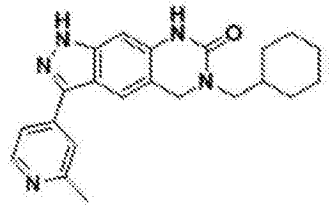
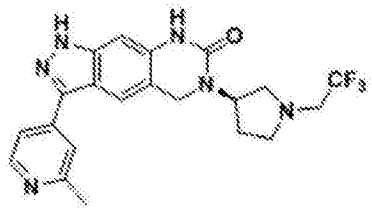
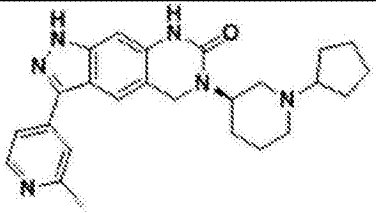
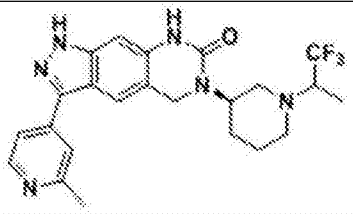
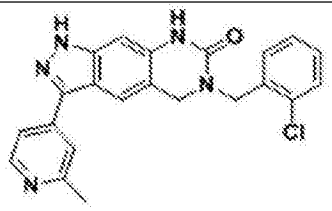
170		++++	467.6	468.2
171		+++	453.5	454.2
172		++++	466.5	467.2
173		++++	464.9	465.1
174		++++	473.0	473.2
175		++++	430.5	431.2
176		++++	446.9	447.2
177		++++	466.6	467.2

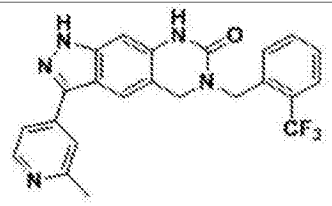
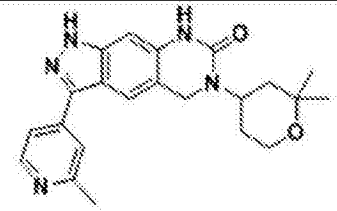
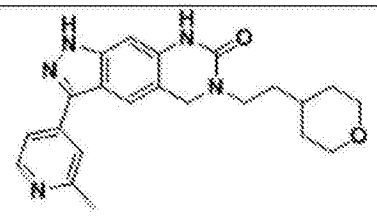
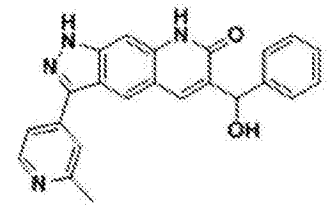
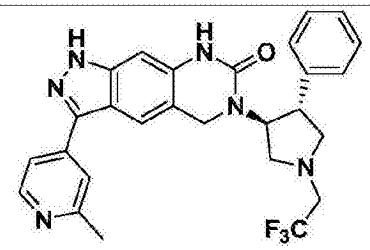
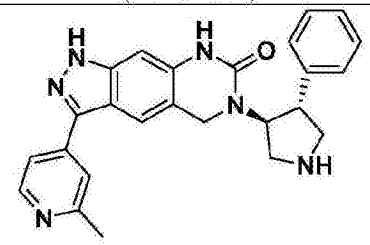
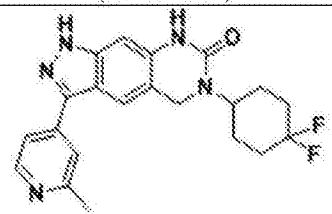
178		++++	458.5	459.2
179		+++	484.6	485.2
180		+++	501.0	501.2
181		+++	414.9	415.1
182		+++	430.5	431.3
183		+++	467.6	468.2
184		++++	470.5	471.2
185		++++	488.5	489.2

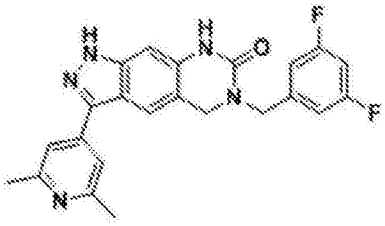
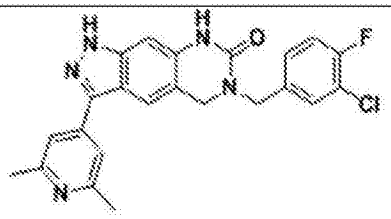
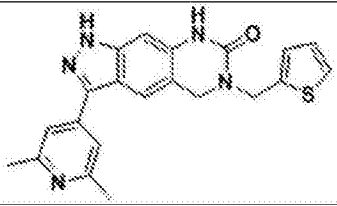
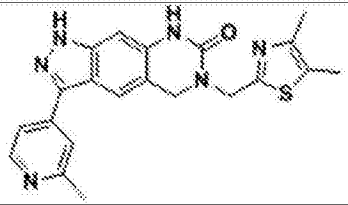
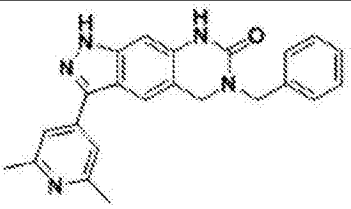
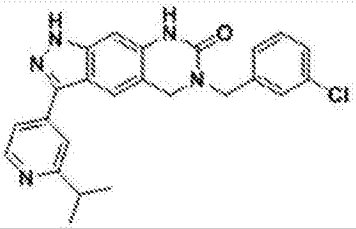
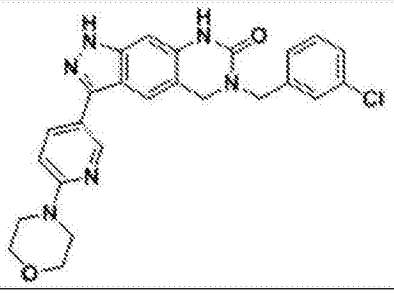
186		**+++**	**499.6**	**500.3**
187		**++++**	**488.5**	**489.2**
188		**++++**	**483.6**	**484.2**
189		**+++**	**402.5**	**403.2**
190		**++++**	**488.5**	**489.2**
191		**++++**	**424.5**	**425.2**
192		**+++**	**438.5**	**439.2**
193		**++++**	**444.5**	**445.2**

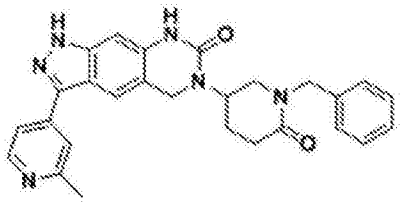
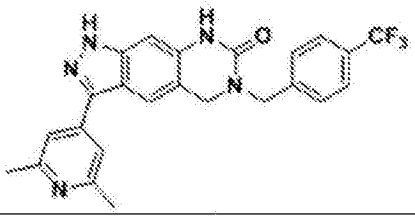
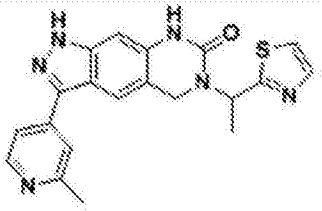
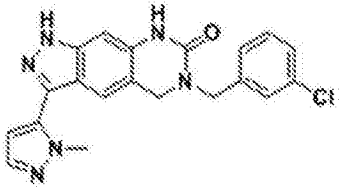
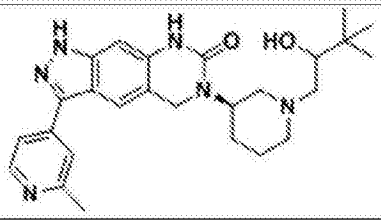
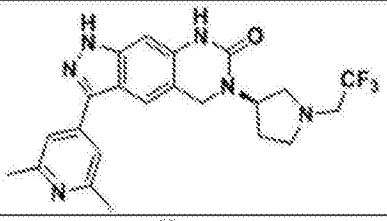
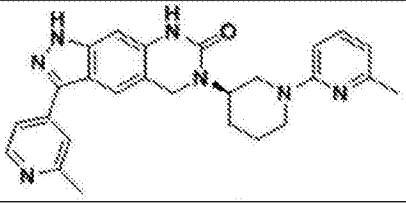
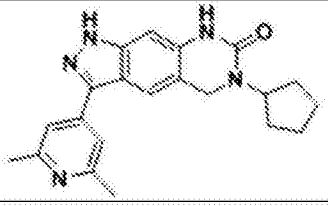
194		+++	**444.6**	**445.5**
195		+++	**487.6**	**488.3**
196		++++	**488.5**	**489.2**
197		++++	**398.4**	**399.2**
198		++	**388.5**	**389.1**
199		++++	**457.5**	**458.2**
200		++++	**488.5**	**489.4**
201		++	**480.6**	**481.5**

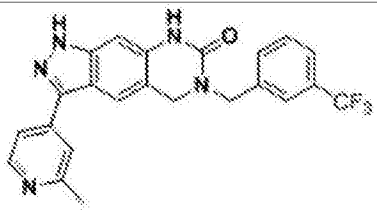
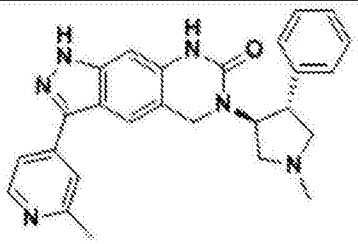
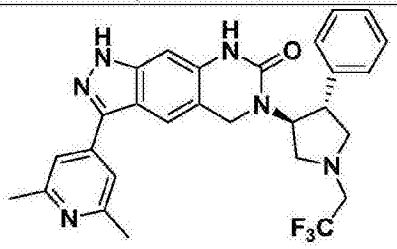
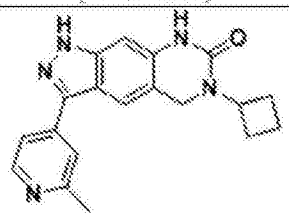
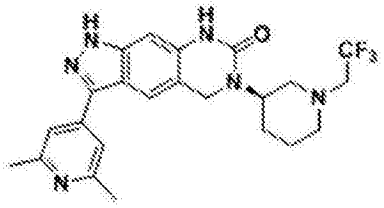
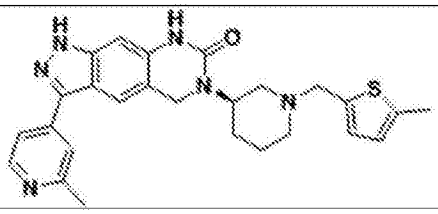
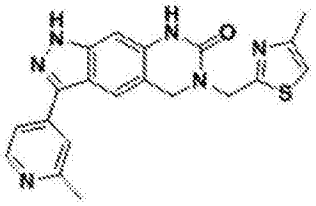
202		++	**524.5**	**525.5**
203		++++	**460.6**	**461.5**
204		++++	**361.4**	**362.3**
205		++++	**347.4**	**348.3**
206		++	**430.5**	**431.4**
207		+++	**418.5**	**419.4**
208		+++	**466.6**	**467.5**
209		++++	**446.5**	**447.4**

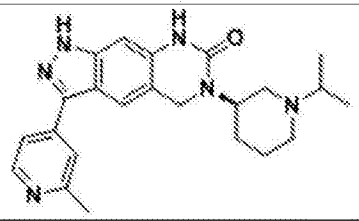
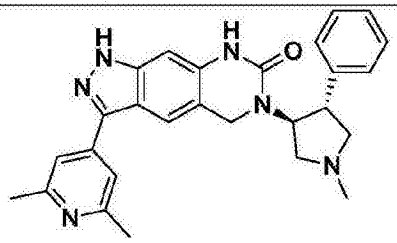
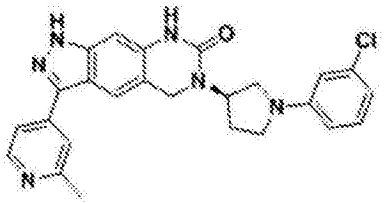
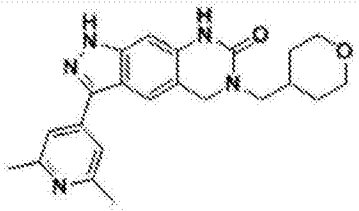
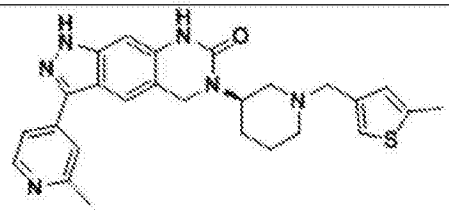
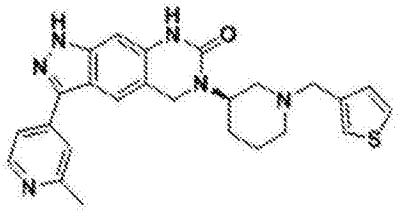
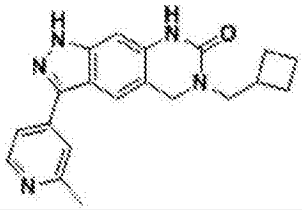
210		**+++**	**416.5**	
211		**++++**	**377.4**	**378.2**
212		**++++**	**361.4**	**362.2**
213		**++++**	**375.2**	**376.3**
214		**++++**	**430.4**	**431.1**
215		**+++**	**430.5**	**431.3**
216		**++++**	**458.5**	**459.3**
217		**++++**	**403.9**	**404.2**

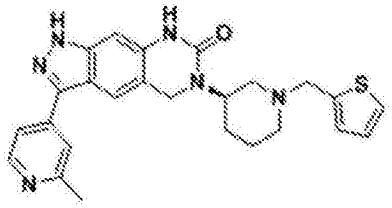
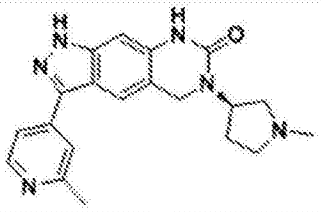
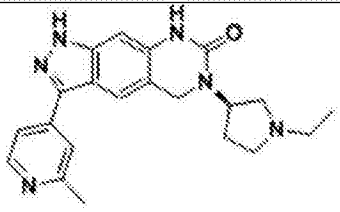
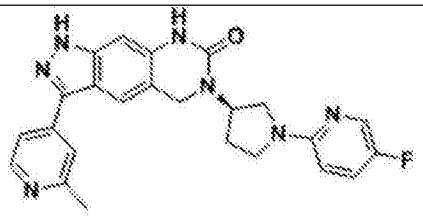
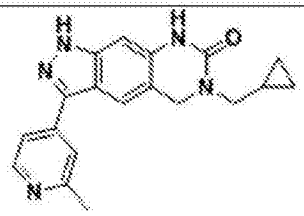
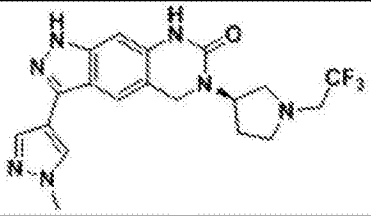
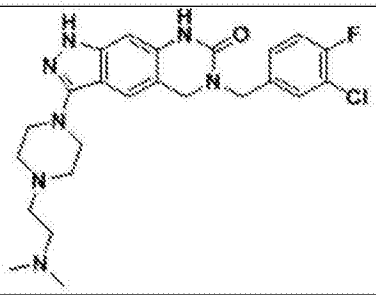
218		++++	**437.4**	**438.2**
219		++++	**391.5**	**392.3**
220		++++	**391.5**	**392.7**
221		++++	**382.4**	**383.2**
222	 (外消旋物)	+++	**506.5**	**507.3**
223	 (外消旋物)	++++	**424.5**	**425.3**
224		++++	**397.4**	**398.2**

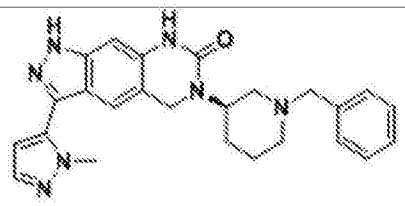
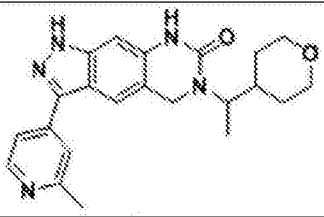
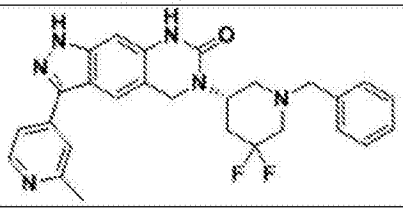
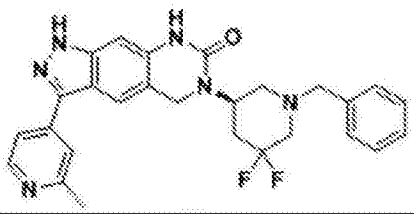
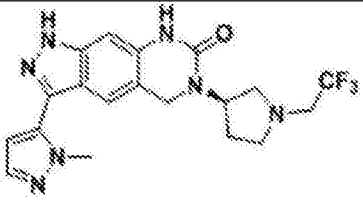
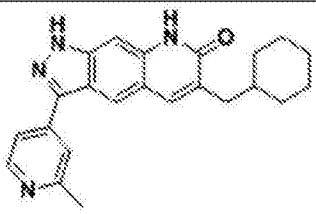
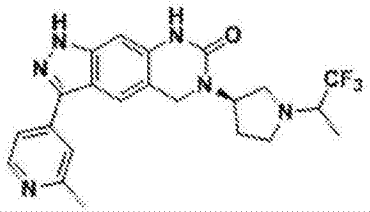
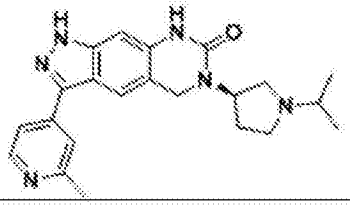
225		**++++**	**419.4**	**420.1**
226		**++++**	**435.9**	**436.1**
227		**++++**	**389.5**	**390.1**
228		**++++**	**404.5**	**405.1**
229		**++++**	**383.4**	**384.2**
230			**431.9**	**432.1**
231		**++++**	**474.9**	**475.1**

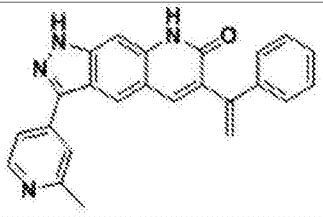
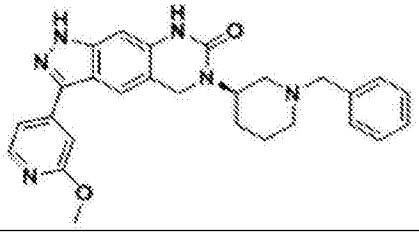
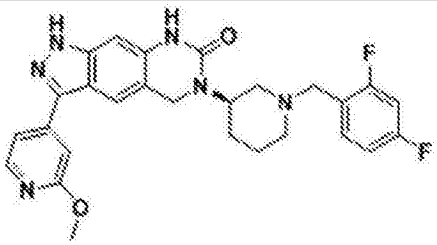
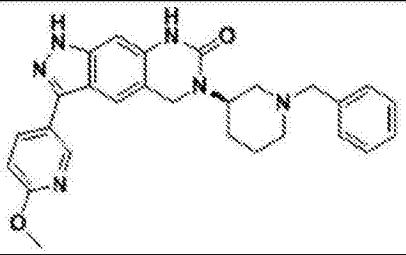
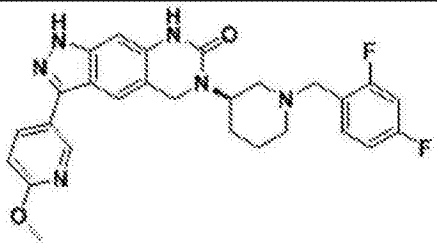
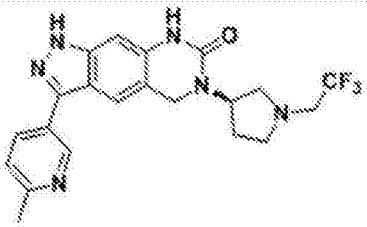
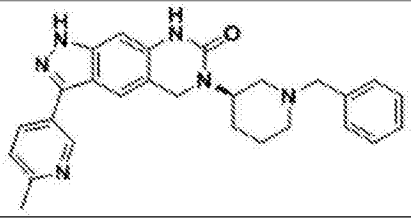
232		++++	466.5	467.2
233		++++	451.4	452.2
234		++++	390.5	391.1
235		+++	392.8	393.1
236		+++	462.6	461.4 (M-1)
237		++++	444.5	445.2
238		+++	453.5	454.2
239		++++	361.4	362.2

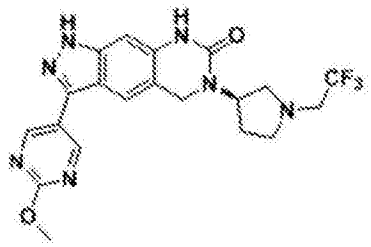
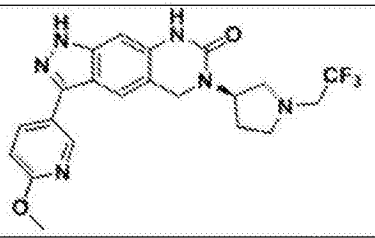
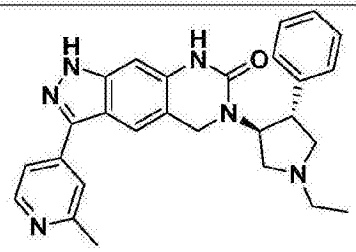
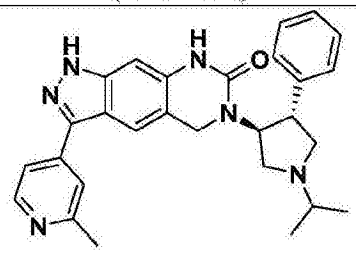
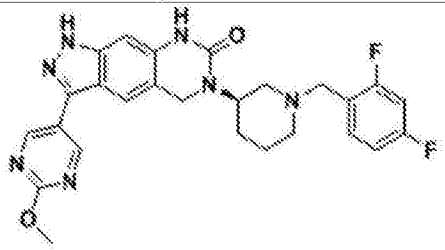
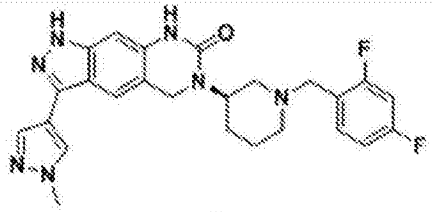
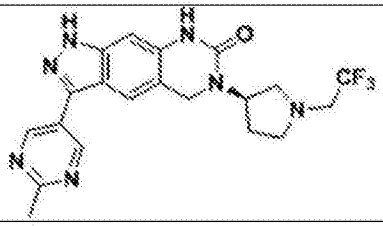
240		++++	**437.4**	**438.2**
241	 (外消旋物)	++++	**438.5**	**439.2**
242	 (外消旋物)	+++	**520.5**	**521.3**
243		++++	**333.4**	**334.2**
244		++++	**458.5**	**459.3**
245		++++	**472.6**	**473.2**
246		++++	**390.5**	**391.1**

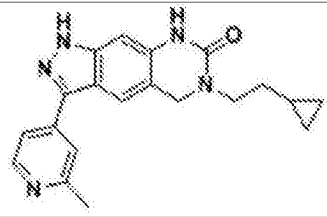
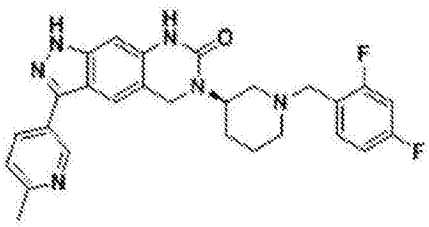
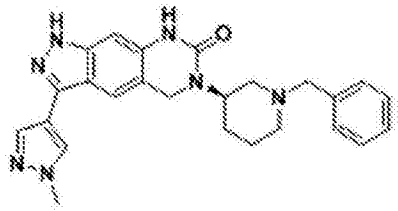
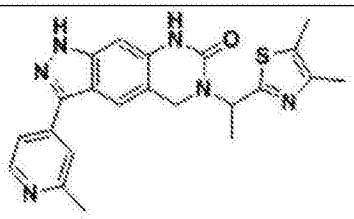
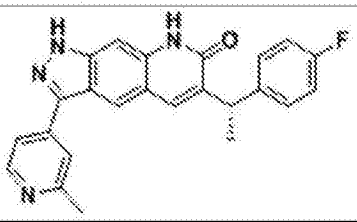
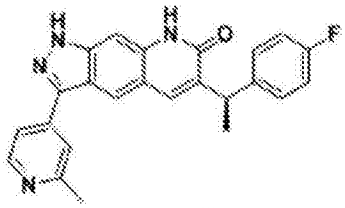
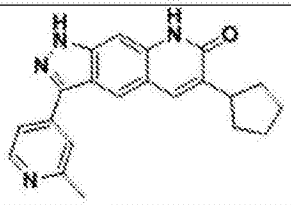
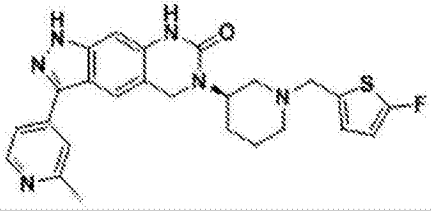
247		++++	404.5	405.3
248	 (外消旋物)	++++	452.6	453.3
249		+++	458.9	459.2
250		++++	391.5	392.2
251		++++	472.6	472.3 (M-1)
252		++++	458.6	459.2
253		++++	347.4	348.2

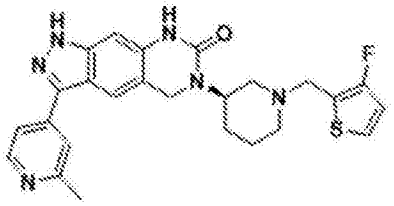
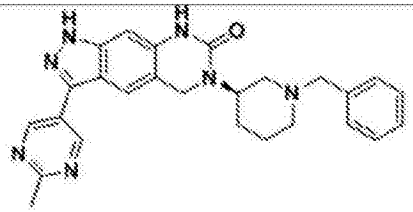
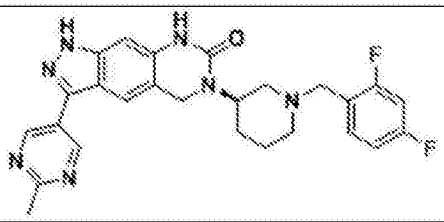
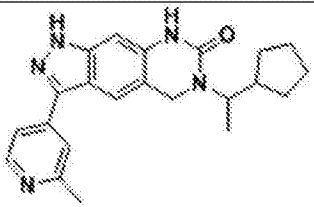
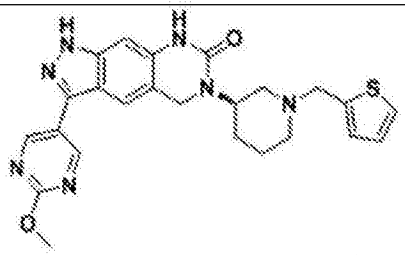
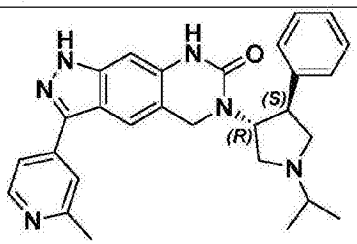
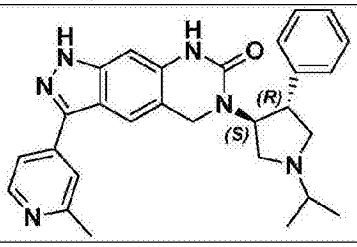
254		++++	458.6	459.2
255		++++	362.4	363.1
256		++++	376.5	377.2
257		+++	443.5	444.2
258		++++	333.4	334.1
259		++++	419.4	420.1
260		++	486.0	486.2

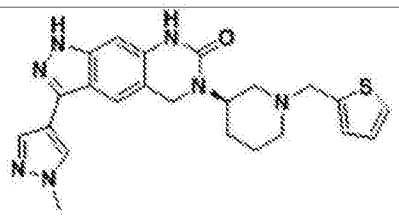
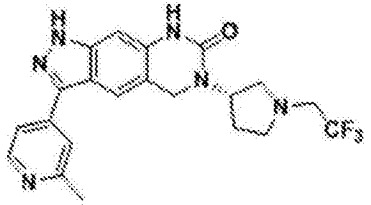
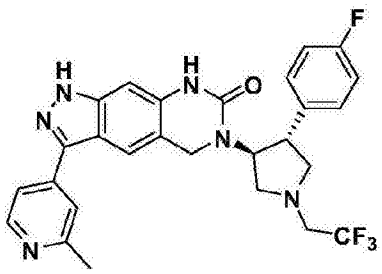
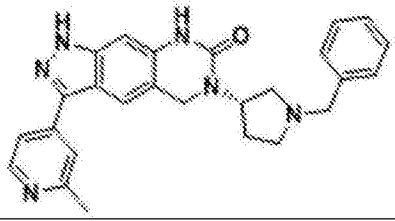
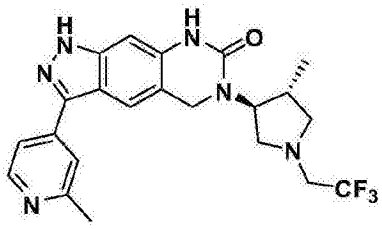
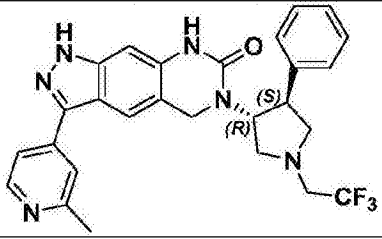
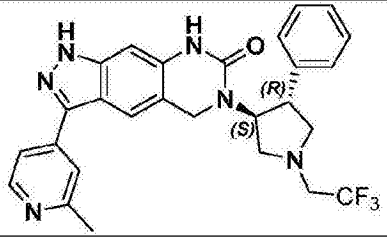
261		++++	**441.5**	**442.2**
262		++++	**391.5**	**392.2**
263		++	**488.5**	**489.2**
264		++++	**488.5**	**489.3**
265		+++	**419.4**	**420.1**
266		++++	**372.5**	**373.2**
267		++++	**444.5**	**445.1**
268		+++	**390.5**	**391.3**

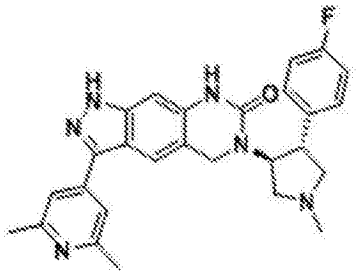
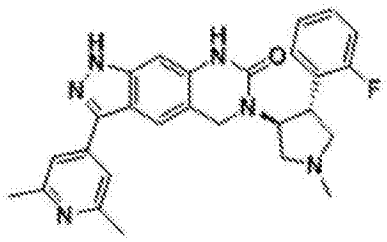
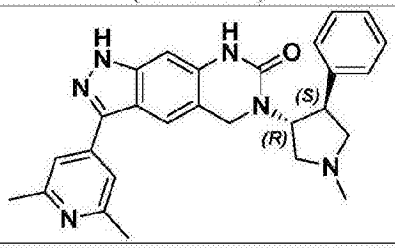
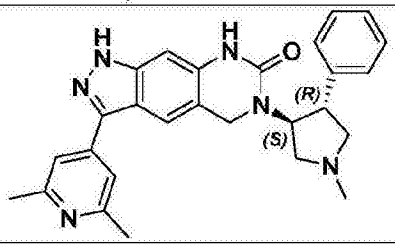
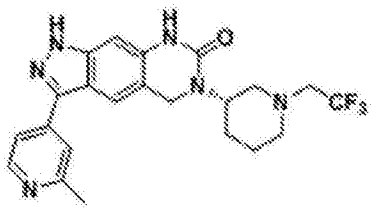
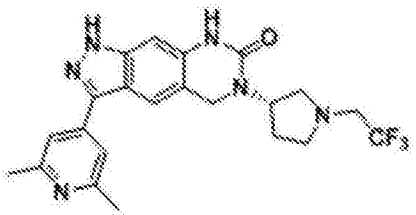
269		**++++**	**378.4**	**379.2**
270		**++++**	**468.6**	**469.2**
271		**++++**	**504.5**	**505.2**
272		**++++**	**468.6**	**469.2**
273		**++++**	**504.5**	**505.2**
274		**++++**	**430.4**	**431.1**
275		**++++**	**452.6**	**453.2**

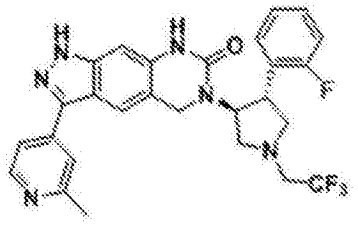
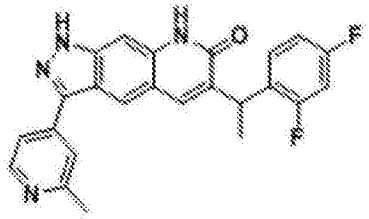
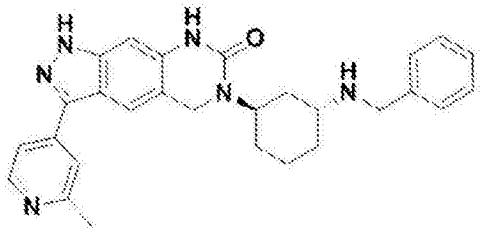
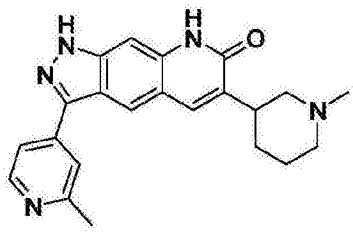
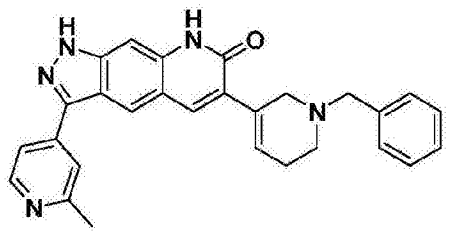
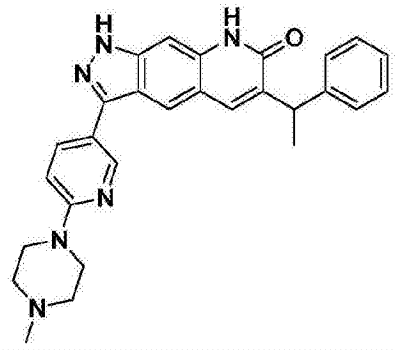
276		**++++**	**447.4**	**448.2**
277		**++++**	**446.4**	**447.1**
278	 (外消旋物)	**++++**	**452.6**	**453.2**
279	 (外消旋物)	**++++**	**466.6**	**467.2**
280		**++++**	**505.5**	**506.2**
281		**++++**	**477.5**	**478.2**
282		**++++**	**431.4**	**432.2**

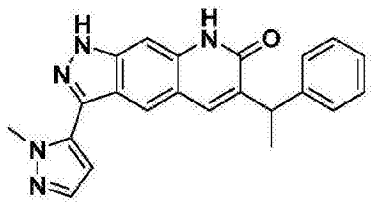
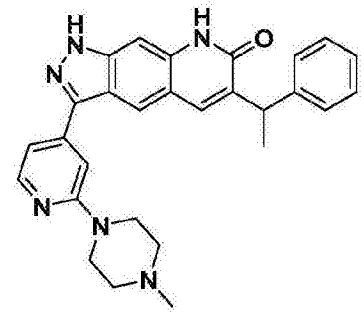
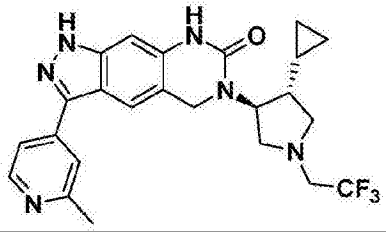
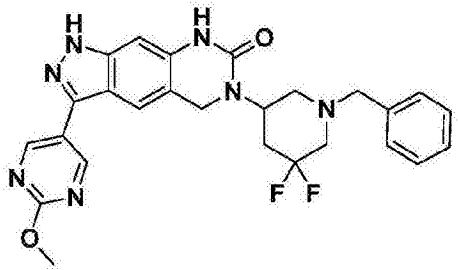
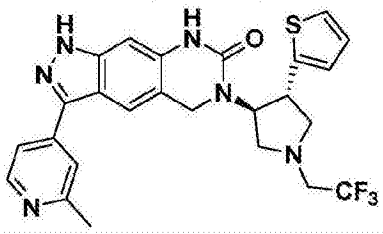
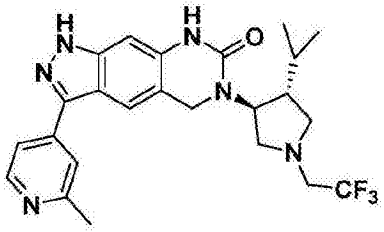
283		**+++**	**347.4**	**348.2**
284		**++++**	**488.5**	**489.2**
285		**++++**	**441.5**	**442.2**
286		**++++**	**418.5**	**419.2**
287		**+++**	**398.4**	**399.1**
288		**++++**	**398.4**	**399.2**
289		**++++**	**344.4**	**345.2**
290		**++++**	**476.6**	**477.2**

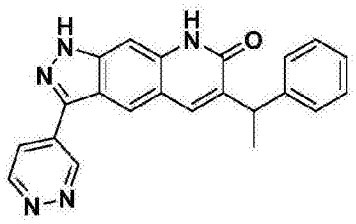
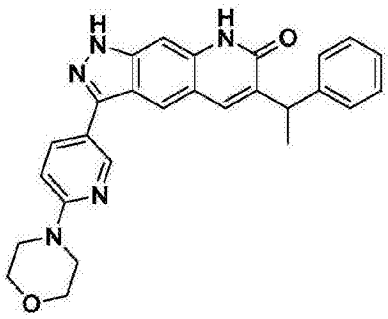
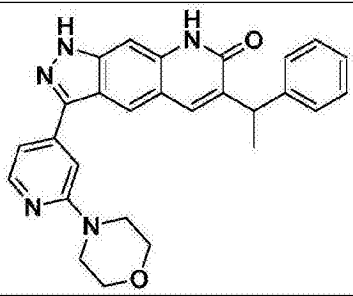
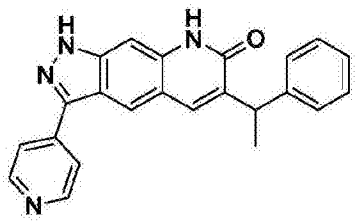
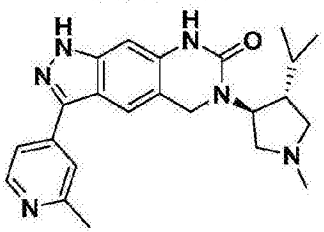
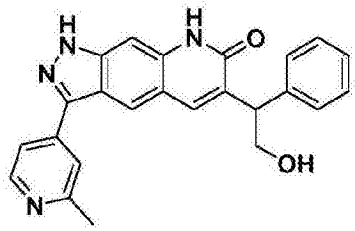
291		**++++**	**476.6**	**477.3**
292		**++++**	**453.5**	**454.3**
293		**++++**	**489.5**	**490.3**
294		**++++**	**375.5**	**376.2**
295		**++++**	**475.6**	**476.2**
296		**+++**	**466.6**	**467.3**
297		**++++**	**466.6**	**467.2**

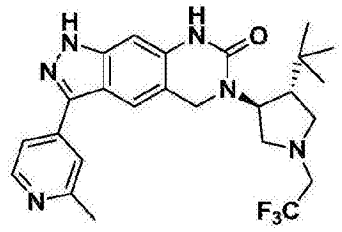
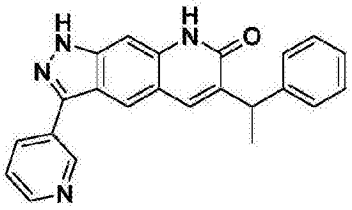
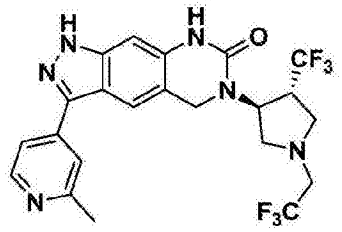
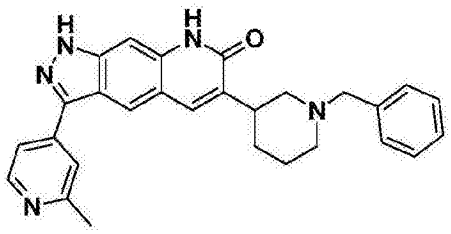
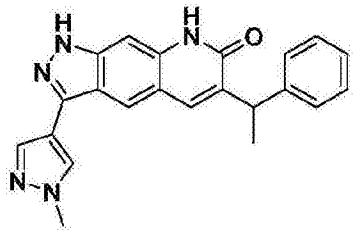
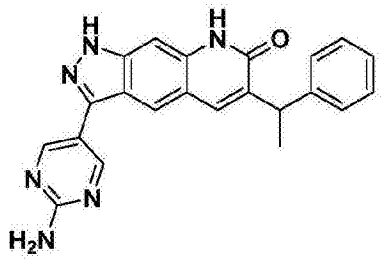
298		++++	**447.6**	**448.2**
299		++++	**430.4**	**431.2**
300	 (外消旋物)	++++	**524.5**	**525.2**
301		++++	**438.5**	**439.2**
302	 (外消旋物)	++++	**444.5**	**445.2**
303		++	**506.5**	**507.2**
304		++++	**506.5**	**507.2**

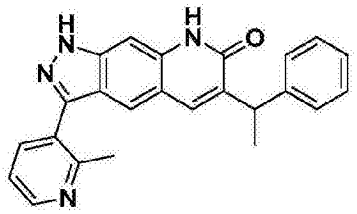
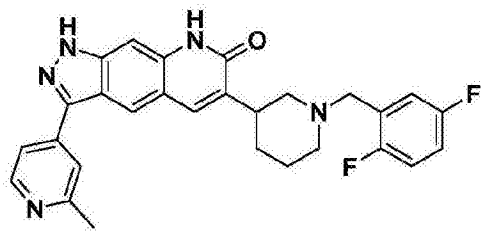
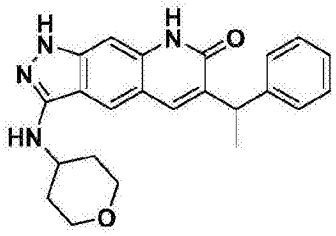
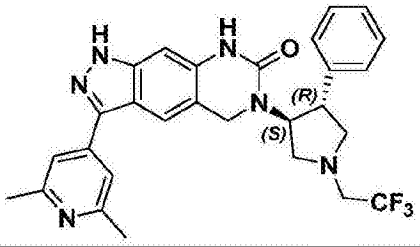
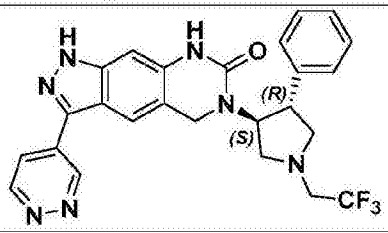
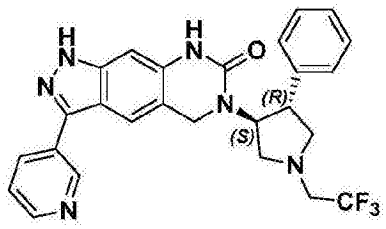
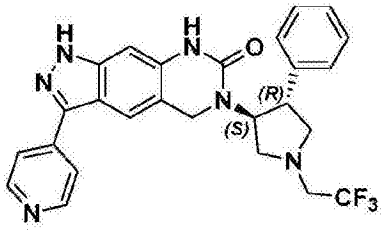
305	 (外消旋物)	+++	470.5	471.2
306	 (外消旋物)	++++	470.5	471.2
307		+++	452.6	453.2
308		++++	452.6	453.2
309		+++	444.5	445.2
310		++++	444.5	445.2

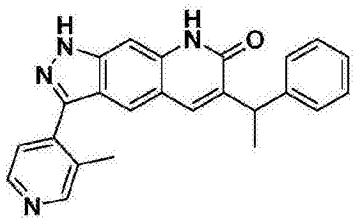
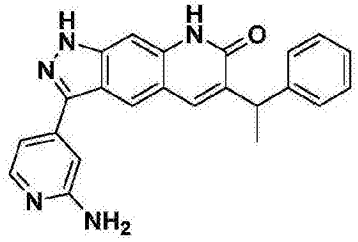
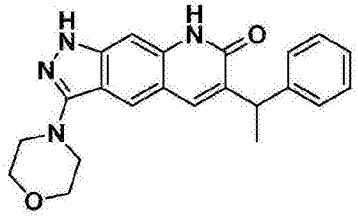
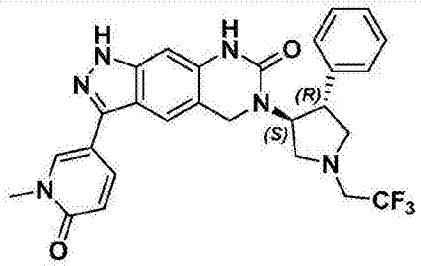
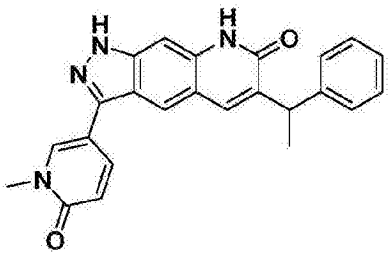
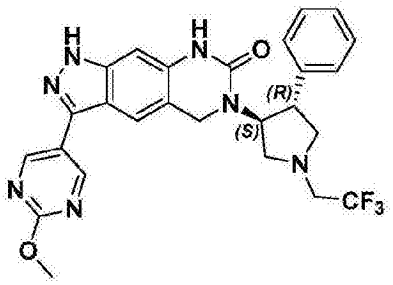
311	 (外消旋物)	**+++**	**524.5**	**525.2**
312		**+++**	**416.4**	**417.2**
313		**++++**	**466.6**	**467.3**
314		**++++**	**373.5**	**374.2**
315		**++++**	**447.5**	**370.1**
316		**++++**	**464.6**	**465.3**

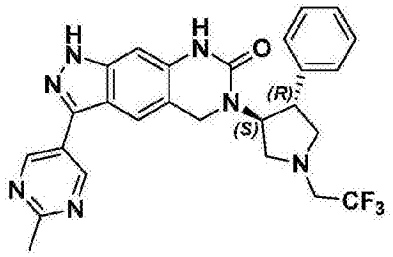
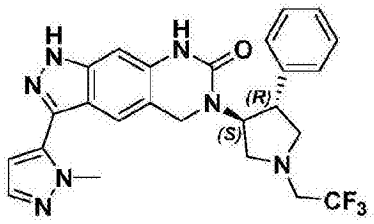
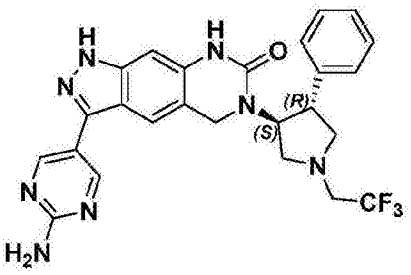
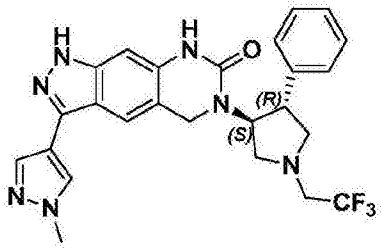
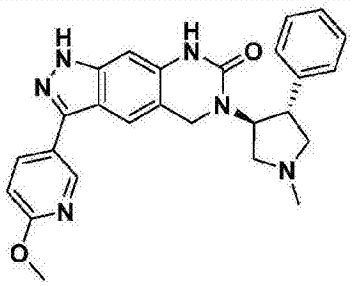
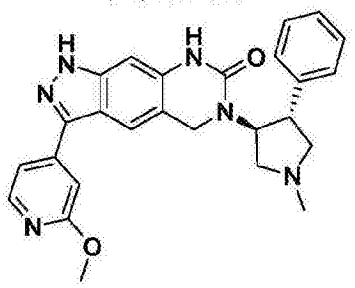
317		**+++**	**369.4**	**370.2**
318		**++++**	**464.6**	**465.3**
319	外消旋混合物 	**+++**	**470.5**	**471.2**
320		**+++**	**505.5**	**506.3**
321	外消旋混合物 	**++++**	**512.6**	**513.3**
322	外消旋混合物 	**+++**	**472.5**	**473.3**

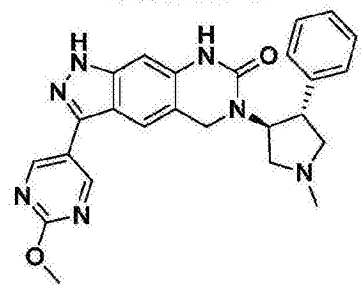
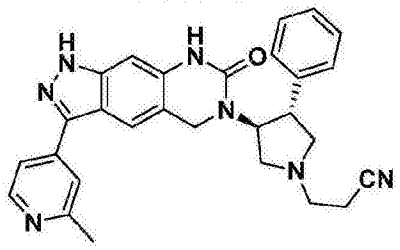
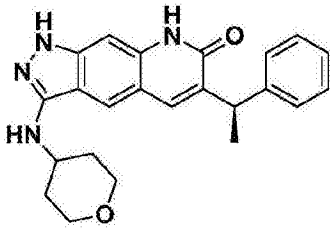
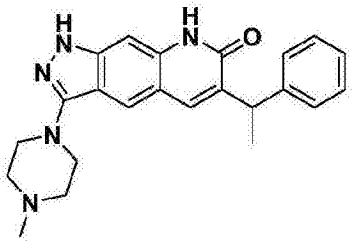
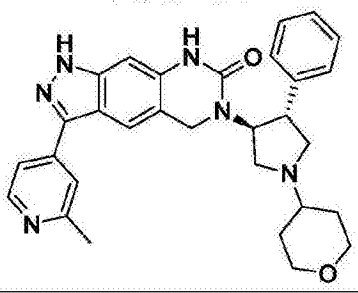
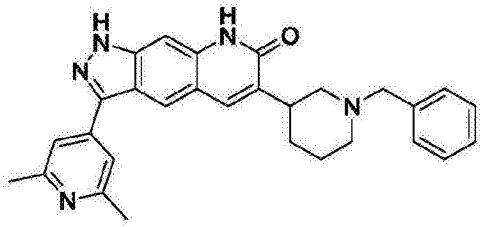
323		++++	367.4	368.2
324		+++	451.5	452.3
325		++++	451.5	452.3
326		++++	366.4	367.2
327	外消旋混合物 	++	404.5	405.3
328		++++	396.4	397.2

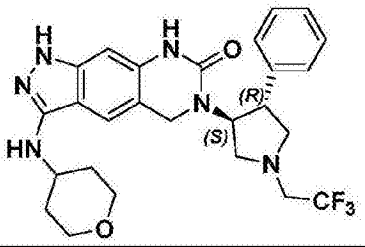
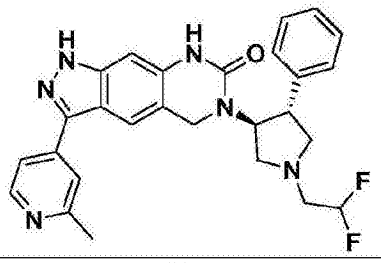
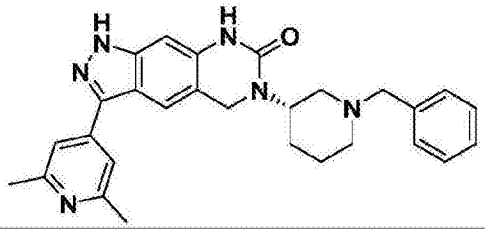
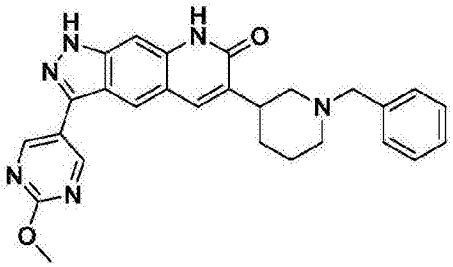
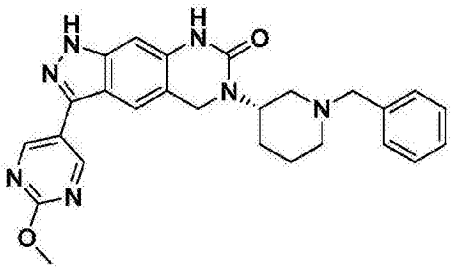
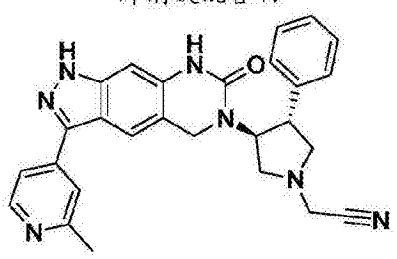
329	 外消旋混合物	++	486.5	487.4
330		++++	366.4	367.2
331	外消旋混合物 	++++	498.4	499.3
332		++++	449.5	450.4
333		++++	369.4	370.2
334		++++	382.4	383.2

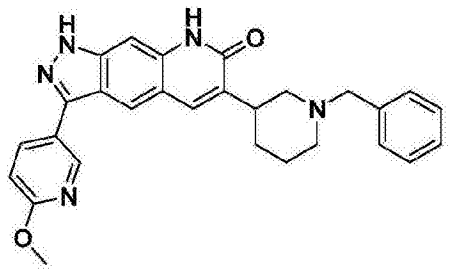
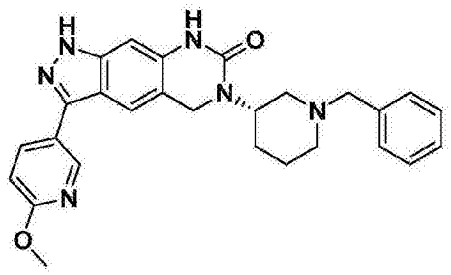
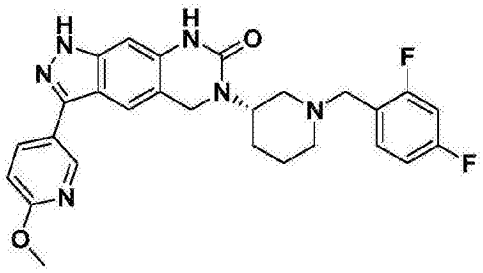
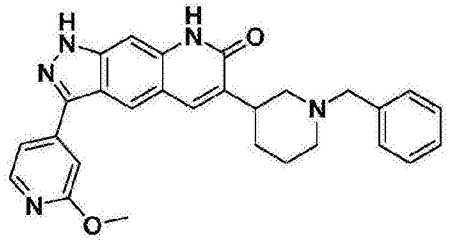
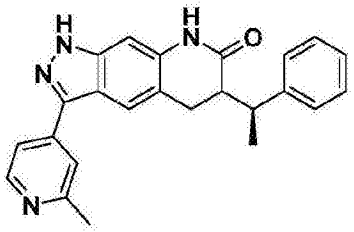
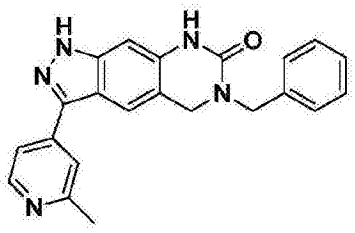
335		**++++**	**380.4**	**381.2**
336		**++++**	**485.5**	**486.2**
338		**++++**	**388.5**	**389.2**
339		**++++**	**520.5**	**521.4**
340		**++++**	**493.5**	**494.4**
341		**++++**	**492.5**	**493.3**
342		**++++**	**492.5**	**493.3**

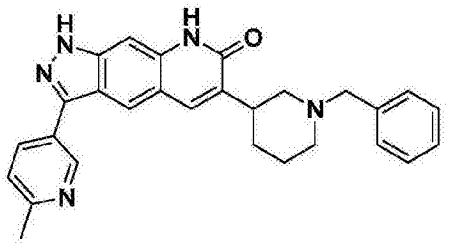
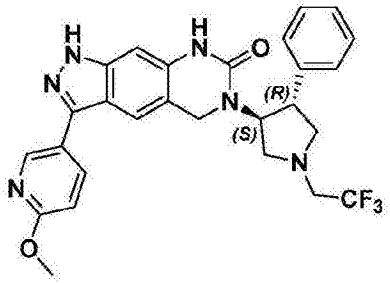
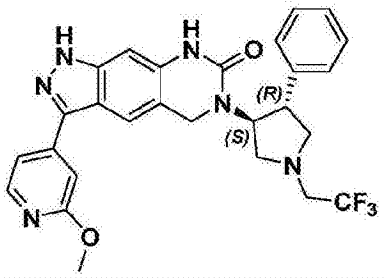
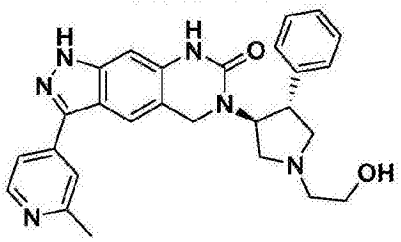
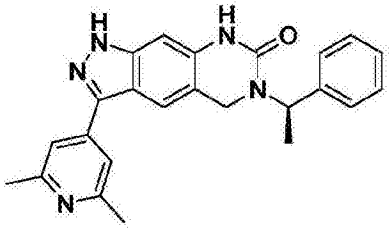
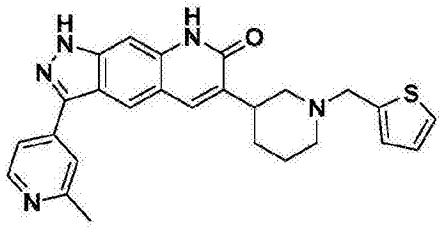
343		+++	380.4	381.2
344		++++	381.4	382.1
345		++++	374.4	375.2
346		++++	522.5	523.3
347		++++	396.4	397.1
348		++++	523.5	524.4

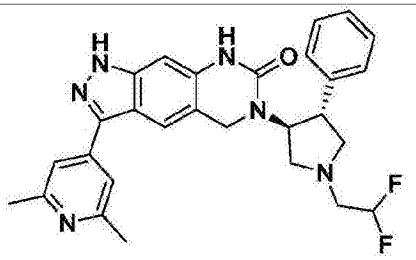
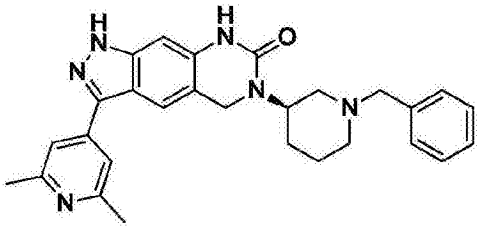
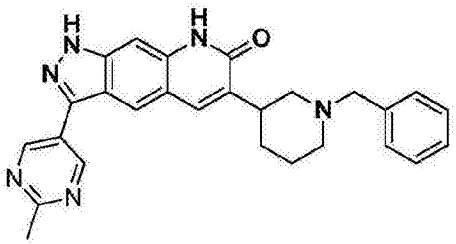
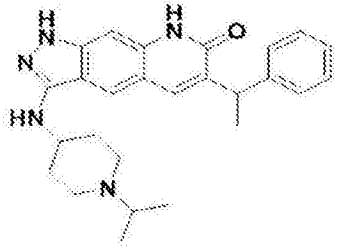
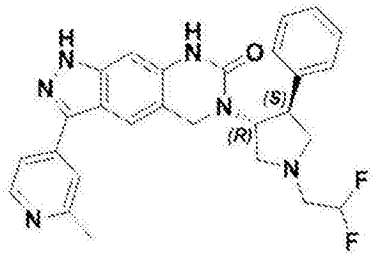
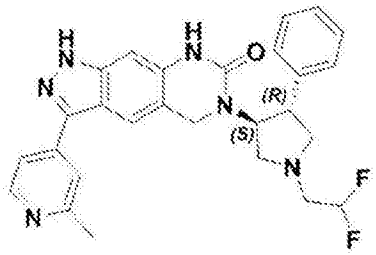
349		++++	507.5	508.3
350		++	495.5	496.3
351		++++	508.5	509.2
352		++++	495.5	496.2
353	 外消旋混合物	++++	454.5	455.3
354	外消旋混合物 	++++	454.5	455.3

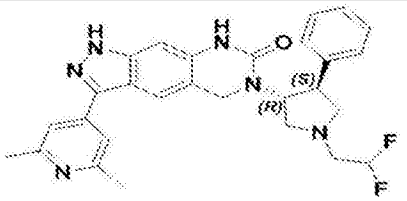
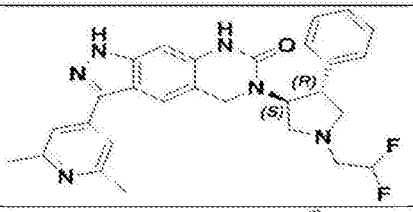
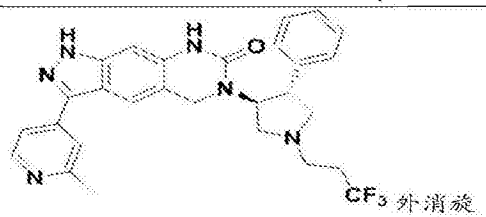
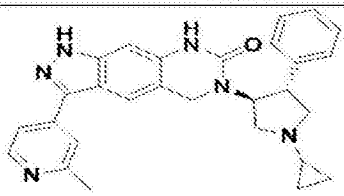
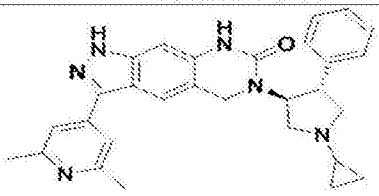
355	外消旋混合物 	++++	455.5	456.3
356	外消旋混合物 	++++	477.6	478.3
357		++++	388.5	389.2
358		+++	387.5	388.2
359	外消旋混合物 	+++	508.6	509.3
360		+++	463.6	464.3

361		+++	**514.5**	**515.3**
362	外消旋混合物 	++++	**488.5**	**489.2**
363		++++	**466.6**	**467.3**
364		++++	**466.5**	**467.3**
365		+++	**469.5**	**470.3**
366	外消旋混合物 	++++	**463.5**	**464.2**

367		+++	**465.5**	**466.3**
368		+++	**468.6**	**469.3**
369		++	**504.5**	**505.4**
370		++++	**465.5**	**466.4**
371		+++	**382.5**	**383.2**
372		++++	**369.4**	**370.2**

373		+++	449.5	450.3
374		++++	522.5	523.3
375		+++	522.5	523.3
376	外消旋混合物 	++++	468.6	469.3
377		++++	397.5	398.3
378		+++	455.2	456.2

379	 外消旋混合物	++++	**502.2**	**503.2**
380			**466.3**	**467.3**
381			**450.2**	**451.3**
382			**429.3**	**430.2**
383			**488.2**	**489.3**
384			**488.2**	**489.3**

385			502.2	503.3
386			502.2	503.3
387	 混合物		520.2	521.2
388	 外消旋混合物		464.6	465.3
389	 外消旋混合物		478.6	479.3

实施例18.使用A375(Braf V600E)细胞的磷酸-p90RSK ELISA

[1346] 第1天,A375细胞(具有Braf V600E突变的黑素瘤细胞系)生长至接近80%汇合,用胰蛋白酶消化,并以每孔50,000个细胞接触到96孔板中的100μL完全生长培养基(含10%FBS的DMEM)中。在处理前,细胞在5%CO_2下于37℃温育过夜。在该试验的准备过程中,用在PBS中1:800稀释(150ng/孔)的小鼠抗人RSK1抗体(单克隆,Invitrogen)处理以山羊抗小鼠抗体(Thermo Scientific)预包被的ELISA板,并将板置于4℃的培养板摇床上过夜。第3天,将化合物首先以所需浓度的250倍在100%DMSO中以1:3稀释度稀释,然后在10%DMEM生长培养基中进一步稀释(1:50)。将稀释的化合物添加至细胞板中(对于5X稀释为25μL),并在37℃、5%CO_2下用化合物(含0.4%DMSO的10%FBS DMEM)处理细胞2小时。细胞对照孔中仅添加载体(含0.4%DMSO的10%FBS DMEM)。一式两份测试化合物的每个浓度。化合物处理两小时后,从细胞板中除去上清液,并在4℃的培养板摇床上将细胞在100μl/孔的含有磷酸酶和蛋白酶抑制剂(Cell Signaling Technologies)的细胞裂解缓冲液(Cell Signaling Technologies)中裂解20分钟。用ELISA洗涤缓冲液(Thermo Scientific)洗涤ELISA板四次,之后加入100μL细胞裂解物。该裂解物在ELISA板上于室温及轻轻振摇下温育2小时。除去各孔的内容物,并用洗涤缓冲液将ELISA板洗涤四次,并在培养板摇床上与100μL/孔在

StartingBlock缓冲液(Thermo Scientific)中1:1000稀释的抗磷酸-RSK1(Thr359/Ser363)兔单克隆抗体(Millipore)一起室温温育1小时。除去各孔的内容物,并用洗涤缓冲液将ELISA板洗涤四次,并在培养板摇床上与100μL/孔在StartingBlock缓冲液(Thermo Scientific)中1:3000稀释的山羊抗兔HRP(Thermo Scientific)一起室温温育1小时。除去各孔的内容物,并用洗涤缓冲液将ELISA板洗涤四次,然后在培养板摇床上与100μL/孔的TMB底物溶液(Thermo Scientific)一起室温温育20分钟。最后,向每孔中加入100μL的TMB终止溶液(Thermo Scientific),并在Tecan读板仪上测量450nm处的吸光度。当在该试验中测试时,本文公开的一种或多种化合物表现出小于50nM的EC50(见图1)。

实施例19.肿瘤细胞系增殖试验

[1347] 按照本领域已知的标准程序确定一种或多种本发明的化合物抑制肿瘤细胞系增殖的能力。例如,进行体外细胞增殖试验以测量活细胞的代谢活性。肿瘤细胞系A375、WM-266-4或HCT116细胞(ATCC)生长至接近80%汇合,用胰蛋白酶消化,并以1500个细胞/孔接种到96孔板中的完全生长培养基(含10%FBS的DMEM或含10%FBS的RPMI)中,每孔体积为100。将细胞在37℃、5%CO_2下温育两小时,以使之附着至培养板。首先将化合物以所需浓度的250倍在100%DMSO中以1:3稀释度稀释,然后在10%DMEM生长培养基中进一步稀释(1:50)。将稀释的化合物添加至细胞板上(对于5X稀释为25μL),并将细胞与化合物(含0.4%DMSO的10%FBS DMEM)一起在37℃、5%CO_2下温育96小时。细胞对照孔仅添加载体(含0.4%DMSO的10%FBS DMEM或10%FBS RPMI)。一式两份测试每个浓度的化合物。化合物处理96小时后,向细胞板的每孔中添加1:5稀释的CellTiter Glo试剂(Promega),并将细胞板置于室温下30分钟。使用Tecan读板仪测定孔的发光。当在该试验中测试时,本文公开的一种或多种化合物在A375细胞中表现出小于80nM的IC50,在HCT1116细胞中表现出小于50nM的IC50,而在H358细胞中表现出小于110nM的IC50(见图1)。

表2.选定的本发明化合物的体外IC50数据(化合物编号对应于表1中提供的编号)。

	250 nM 或更低 (+++)	**250nM 至 1000 nM (++)**	**大于 1000nM (+)**
细胞 磷酸-p90RSK IC50 (nM)	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 22, 23, 26, 30, 31, 35, 37, 41, 50, 55, 57, 58, 63, 64, 68, 71, 72, 75, 76, 77, 78, 84, 86, 88, 90, 92, 99, 101, 102, 103, 104, 118, 120, 121, 122, 123, 126, 132, 134, 140, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 150, 153, 154, 156, 158, 161, 162, 163, 165, 174, 178, 179, 180, 181, 184, 185, 187, 188, 190, 193, 196, 197,	5, 915, 17, 19, 21, 27, 36, 38, 39, 44, 45, 47, 48, 49, 53, 56, 62, 66, 70, 95, 97, 100, 110, 111, 114, 115, 124, 125, 127, 129, 136, 137, 138, 139, 145, 149, 152, 155, 159, 168, 169, 170, 172, 175, 176, 177, 182, 183, 186, 191, 192, 194, 195, 203, 204, 207, 209, 215, 218, 219, 221, 223, 230, 232, , 257, 287, 289, 307, 309, 310, 313, 315, 319, 322, 331, 351, 355, 359, 360,	20, 32, 33, 34, 40, 42, 43, 46, 51, 54, 59, 60, 61, 67, 83, 117, 128, 131, 133, 151, 157, 160, 164, 166, 167, 171, 173, 189, 201, 202, 206, 208, 210, 235, 236, 247, 255, 256, 260, 263, 265, 268, 283, 296, 303, 314, 317, 327, 329, 335, , 343, 350, 358, 363, 365, 383, 385

	199, 200, 205, 211, 212, 213, 214, 216, 217, 220, 222, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 231, 233, 234, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 258, 259, 261, 262, 264, 266, 267, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 284, 285, 286, 288, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 304, 305, 306, 308, 311 , 312, 316, 318, 320, 321, 323, 324, 325, 326, 328, 330, 332, 333, 334, 336, 338, 339, 340, 341, 342, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 352, 353, 354, 356, 357, 361, 362, 364, 366, 370, 372, 380, 384, 386	367, 371, 373, 387	
A375 (V599E) 细胞增殖 IC50 (nM)	1, 3, 4, 22, 63, 64, 68, 77, 84, 101, 102, 103, 104, 134, 143, 144, 146, 148, 149, 151, 153, 154, 156, 158, 162, 165, 181, 184, 185, 187, 190, 196, 197, 212, 213, 214, 225, 237, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 248, 251, 252, 254, 264, 267, 269, 270, 271, 272, 273, 275, 278, 279, 280, 281, 284, 285, 288, 291, 292, 293, 304, 305, 306, 316, 318, 324, 325, 326, 332, 333, 338, 339, 357, 362, 364	2, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 21, 23, 26, 30, 31, 35, 36, 37, 41, 92, 99, 120, 123, 132, 136, 138 ,139 ,140, 141, 147, 161, 163,174, 178, 179, 180, 193, 199, 200, 204, 205, 211, 216, 221, 222, 224, 226, 227, 228, 229, 231, 234, 242, 301, 308, 311, 320, 321, 323, 328, 330, 331,	5, 9, 15, 17, 19, 20, 24, 27, 32, 33, 34, 39, 47, 49, 201, 202, 257, 317, 366
H358 (Kras,G12C)	1, 35, 63, 64, 84,	30, 31, 36, 37, 39, 41,	26, 27, 32, 33, 34, 47,

细胞增殖 IC50 (nM)	101, 102, 103, 143, 144, 146, 147, 165, 174, 181, 196, 197, 214	68, 77, 99, 120, 123, 132, 134, 139, 140, 141, 161, 163, 178, 179, 180, 190, 193, 199, 200, 205, 221, 222	49, 136, 138, 201, 202, 204
WM-266-4 (V599D) 细胞增殖 IC50 (nM)	1, 3, 4, 7, 8, 10, 11, 12, 22	2, 5, 6, 9, 13, 14, 16, 18, 21	15, 17, 19, 20, 23, 24

实施例20.微粒体稳定性试验

[1348] 一种或多种本发明化合物的稳定性按照本领域中已知的标准程序来确定。例如，一种或多种本发明化合物的稳定性通过体外试验来确立。尤其是，建立一种体外微粒体稳定性试验，其测量一种或多种本发明化合物在与来自肝脏的小鼠、大鼠或人微粒体反应时的稳定性。微粒体与化合物的反应在1.5mLEppendorf管中进行。每个管含有0.1μL 10.0mg/ml NADPH;75μL 20.0mg/ml小鼠、大鼠或人肝脏微粒体;0.4μL 0.2M磷酸盐缓冲液，和425μL ddH_2O。阴性对照(不含NADPH)管含有75μL20.0mg/ml小鼠、大鼠或人肝脏微粒体;0.4μL 0.2M磷酸盐缓冲液，和525μL ddH_2O。通过添加1.0μL 10.0mM测试化合物启动该反应。反应管在37℃下温育。在反应0、5、10、15、30和60分钟时将100μL样品收集到含有300μL冷甲醇的新Eppendorf管中。以15,000rpm离心样品以除去蛋白质。将经离心的样品的上清液转移到新管中。稳定的化合物在与上清液中的微粒体反应后的浓度通过液相色谱法/质谱法(LC-MS)来测定。当在该条件下测定时，一种或多种本发明化合物的微粒体稳定性具有完全处于临床开发所需范围内的T1/2(min)。

实施例21.血浆稳定性试验

[1349] 一种或多种本发明化合物在血浆中的稳定性按照本领域中已知的标准程序来确定。参见，例如，Rapid Commun.Mass Spectrom.,10:1019-1026。以下程序是使用人血浆的HPLC-MS/MS试验;包括猴、狗、大鼠和小鼠在内的其他物种也是可用的。冷冻的、肝素化的人血浆在冷水中融化，并在使用前在4℃下以2000rpm离心10分钟。将本发明的化合物从400μM储备溶液添加至一份预温的血浆中，以得到400μL的最终试验体积(或者对于半衰期测定为800μL)，其中含有5μM测试化合物和0.5％DMSO。将反应在振摇下温育0分钟，并在37℃下温育60分钟，或者对于半衰期测定在37℃下温育0、15、30、45和60分钟。通过将50μL温育混合物转移到200μL冰冷的乙腈中并通过摇荡混合5分钟而终止反应。样品在4℃下以6000×g离心15分钟，并且将120μL上清液移至干净的管中。然后将样品蒸发至干，并且提交进行HPLC-MS/MS分析。

[1350] 需要时，与测试化合物同时测试一种或多种对照或参考化合物(5μM)：一种化合物，丙氧卡因，其具有低血浆稳定性，以及另一种化合物，丙胺太林，其具有中度的血浆稳定性。

[1351] 将样品在乙腈/甲醇/水(1/1/2,v/v/v)中重建，并使用选定的反应监测(SRM)通过(RP)HPLC-MS/MS进行分析。HPLC条件由具有自动进样器的二元LC泵、混合模式的C12,2×20mm柱和梯度程序组成。由HPLC-MS/MS记录对应于分析物的峰面积。将60分钟后剩余的母体化合物相对于时间为零时剩余的量的比例(表示为百分比)报告为血浆稳定性。在半衰期

测定的情况下，假设为一级动力学，由剩余化合物(%)相对于时间的对数曲线的初始线性范围的斜率估算半衰期。

实施例22.化学稳定性试验

[1352] 一种或多种本发明化合物的化学稳定性按照本领域中已知的标准程序来确定。以下详细说明了确定本发明化合物的化学稳定性的示例性程序。用于化学稳定性试验的默认缓冲液是pH 7.4的磷酸盐缓冲盐水(PBS)；其他合适的缓冲液也可以使用。将本发明的化合物从100μM储备溶液加入到一份PBS中(一式两份)，以得到400μL的最终试验体积，其中含有5μM测试化合物和1％DMSO(对于半衰期测定，准备700μL的总样品体积)。反应液在振摇下于37℃温育0分钟和24小时；对于半衰期测定，将样品温育0、2、4、6和24小时。通过立即将100μL温育混合物加入100μL乙腈中并涡旋5分钟来停止反应。然后将样品于-20℃储存，直到通过HPLC-MS/MS分析。在需要时，对照化合物或参考化合物如苯丁酸氮芥(5μM)与感兴趣的本发明化合物同时测试，因为这种化合物在24小时的过程中大量水解。将样品使用选定的反应监测(SRM)通过(RP)HPLC-MS/MS进行分析。HPLC条件由具有自动进样器的二元LC泵、混合模式的C12，2×20mm柱和梯度程序组成。由HPLC-MS/MS记录对应于分析物的峰面积。将24小时后剩余的母体化合物相对于时间为零时剩余的量的比例(表示为百分比)报告为血浆稳定性。在半衰期测定的情况下，假设为一级动力学，由剩余化合物(%)相对于时间的对数曲线的起始线性范围的斜率估算半衰期。

实施例23.啮齿动物药代动力学试验

[1353] 为了研究本发明的化合物的药代动力学，将化合物溶解在适当的载体(例如，5％1-甲基-2-吡咯烷酮，85％聚乙二醇400，10％Solutor)中，并且每天以12小时的间隔经口施用到一组4-10周龄小鼠中。所有动物均在施用最终化合物后2小时用CO_2实施安乐死。立即收集血液并保存在冰上用于血浆分离。通过以5000rpm离心10分钟分离血浆。将收获的血浆冷冻以备药代动力学检测。

[1354] 或者，将化合物短时间给药(例如一次)，并且在一定时间(例如，约0、30秒、1分钟、5分钟、10分钟、20分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、5小时、8小时、10小时、12小时、1天、2天，等等)后收集血液并如下所述进行分析。

[1355] 预期结果将显示本发明化合物的药代动力学参数，如吸收、分布、代谢、排泄和毒性。

实施例24.体内肿瘤生长的抑制

[1356] 细胞系：人肿瘤细胞系A375(突变体B-Raf V600E)、LOX(突变体B-Raf V600E)和Colo-205(突变体B-Raf V600E)、PANC-1(突变体K-ras G12D)、MiaPaca-2(突变体K-ras G12C)、HCT116(突变体K-ras G13D)、H441(突变体K-ras G12V)、H23(突变体K-ras G12C)、MDA-MB-231(突变体K-Ras G13D)以及LS1034(突变体N-Ras)从ATCC获得。将细胞维持在37℃、5％CO_2/空气下在由ATCC推荐的培养基中的细胞培养物中。这些细胞在指数生长期收获。

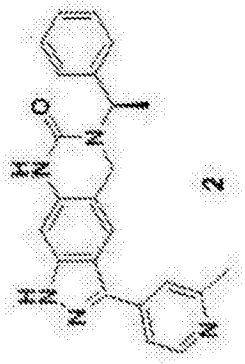
[1357] 动物：5-7周龄的雌性Balb/c裸鼠，CB17.SCID(重症联合免疫缺陷)或者SCID/米色小鼠，从Charles River Laboratories获得。将动物安置在一次性的单独通风的笼子中，该笼子置于无病原体条件下的SPF室或屏蔽室中。动物使用灭菌的标准干粒状小鼠食物喂食并可自由获取无菌水。所有的研究均由进行该研究的Explora Biolabs的机构内动物饲养

和使用委员会批准，并符合Wellspring Biosciences的机构内动物饲养和使用委员会指南，并符合《实验动物饲养和使用指南(1996)》。

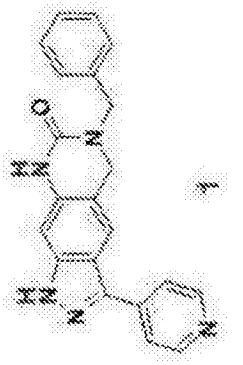
[1358] 肿瘤异种移植模型：在7-9周龄的小鼠右肋皮下接种(2-5×10^6个细胞，在PBS或PBS:Matrigel混合物中)。每周3次测量动物体重，直到治疗开始时改为每日在给药前测量体重。使用卡尺每周测量肿瘤尺寸2-3次。肿瘤体积使用公式I(LxW^2)/2计算，其中L是肿瘤的长度，W是肿瘤宽度。通常在达到100mm^{3}的平均大小时开始给药。将小鼠随机分至研究组(n＝9-10/组)。化合物在PBS、PEG-300(聚乙二醇)或CMC/H_2O(羧甲基纤维素)中配制，并根据体重(5μL/mg)向动物经口给药，每日一次或每日两次。一旦载体对照组的肿瘤体积达到2000mm^3，即将动物处死。对于萤光素酶转染的肿瘤模型，使用Xenogen IVIS®200每周监测肿瘤存活率2-3次。

[1359] 数据和统计分析：肿瘤生长抑制(TGI)按照[1-(T-T_0)/(C-C_0)]/100计算，其中T和T_0分别是对于实验组，治疗组在特定实验日和治疗首日的平均肿瘤体积；C和C_0是对照组的平均肿瘤体积。

[1360] 数据表示为平均值±SEM(平均值的标准误差)。平均值的统计学显著性通过ANOVA(方差分析)，使用Dunnett多重比较后检验(GraphPad Prism®)或Tukey检验(SPSS 16.0)来确定。p值<0.05被认为是统计学显著的。



1



2

化合物	Erk2 IC_{50} (nM)	细胞的 p90RSK EC_{50} (nM)	细胞增殖 IC_{50} (nM) A375 细胞 (Braf)	细胞增殖 IC_{50} (nM) HCT116 细胞 (G13D)	细胞增殖 IC_{50} (nM) H358 细胞 (G12C)
1	++++	+++	+++	+++	+++
2	++++	+++	++	TBD	TBD

图1