(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119039273 A
(43)申请公布日 2024.11.29

(21)申请号 202411163925.8

(22)申请日 2020.12.16

(30)优先权数据
62/949,027 2019.12.17 US

(62)分案原申请数据
202080095171.0 2020.12.16

(71)申请人 奥里尼斯生物科学股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 N·克雷 R·萨巴蒂尼 E·苏赫

(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所 11313
专利代理师 陈艳娟 王艳波

(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 491/056(2006.01)
C07D 491/048(2006.01)
C07D 211/88(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
A61K 31/498(2006.01)
A61K 31/501(2006.01)
A61K 31/53(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 21/04(2006.01)

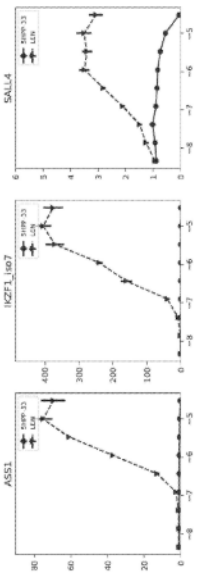
权利要求书6页 说明书166页 附图180页

(54)发明名称

调节蛋白质募集和/或降解的化合物

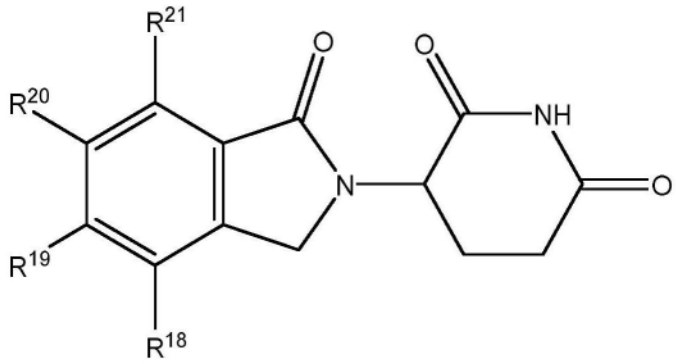
(57)摘要

本发明的发明名称是调节蛋白质募集和/或降解的化合物。本发明提供用于通过泛素蛋白酶体途径降解蛋白质的塞勒布隆结合剂,其用于治疗应用。



CN 119039273 A

1.一种式VII的化合物



VII

或其药学上可接受的盐,其中:

R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}各自独立地为H、卤代基、(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基或$-N(R^5)-X-R^6$,附带条件为R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}中不超过两个取代基是H;或者

R^{18}、R^{19}与它们所连接的碳合起来形成(C_3-C_{10})环烷基或(C_3-C_{10})杂环,或者R^{19}、R^{20}与它们所连接的碳合起来形成(C_3-C_{10})环烷基或(C_3-C_{10})杂环,或者R^{20}、R^{21}与它们所连接的碳合起来形成(C_3-C_{10})环烷基或(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、$-(C_1-C_3)$烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

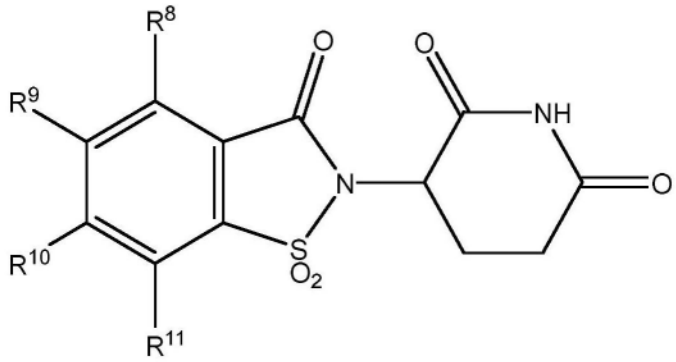
R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

X是键、$-SO_2-$、$-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_m-$、$-C(O)NH-$、$-C(O)N(R^w)-$、$-NHC(O)NH-$或$-(CH_2)_n-$;

m是0、1、2、3或4;

n是0、1、2、3或4。

2.一种式VIII的化合物



VIII

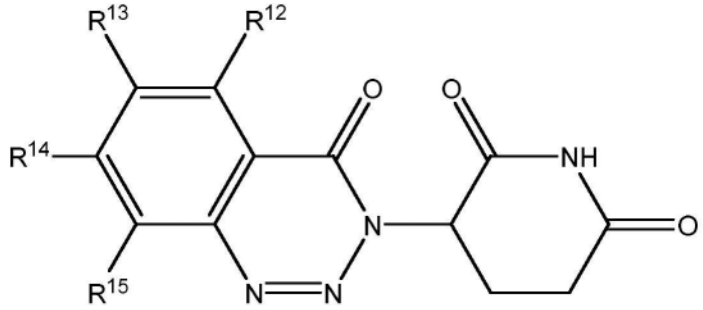
或其药学上可接受的盐,其中:

R^8、R^9、R^{10}、R^{11}各自独立地为H、卤代基、OH、氰基、(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

n是0、1、2、3或4。

3.一种式IX的化合物



IX

或其药学上可接受的盐,其中:

R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}各自独立地为H、NH_2、(C_1-C_3)烷基、$-N(R^5)-(CH_2)m-N(R^5)-X-R^6$,附带条件为$R^{12}$、$R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$中不超过三个取代基是H,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

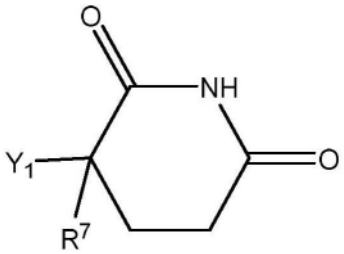
R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

X是键、-SO_2-、-$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_m$-、-C(O)NH-、-C(O)N(R^w)-、-NHC(O)NH-或-$(CH_2)_n$-;

m是0、1、2、3或4;

n是0、1、2、3或4。

4.一种式X的化合物



X

或其药学上可接受的盐,其中:

Y_1是-NHR^{33}、-$NHC(O)R^{33}$或-$CHR^{33}R^{34}$;

R^7是H、(C_1-C_3)烷基,或者R^7和R^{34}与它们所连接的碳合起来形成碳碳双键;

R^{33}是芳基、杂芳基或(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

n是0、1、2、3或4。

5.一种选自由以下组成的组的化合物:

3-[1-氧代-5-(喹唑啉-4-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

3-[5-[(4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺;

3-[5-[(2-氨基嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

6-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]哒嗪-3-甲腈;

3-[[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺;

2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酸;

N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]喹啉-2-甲酰胺;

3-[6-[[2-(2-甲基-1-哌啶基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

3-[6-[(2-异吲哚啉-2-基-2-氧代-乙基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

N-(环丙基甲基)-2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-甲基-乙酰胺;

乙酸;3-[1-氧代-6-(喹唑啉-4-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

3-[6-[[2-(3-甲基-1-哌啶基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

3-[6-[(4-甲基-3-氧代-吡嗪-2-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

3-[1-氧代-6-(喹喔啉-2-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

3-[6-[(1-甲基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

3-[6-(5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

3-[6-[(6-甲基嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-苯基-乙酰胺;

3-[6-[[2-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

3-[6-(二甲基氨基)-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

3-(1-氧代-6-苯基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺;

3-[6-[[2-(2-甲基吗啉-4-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-甲基-N-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]乙酰胺;

N-苄基-2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰胺;

6-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]哒嗪-3-甲腈;

3-[6-[(6-甲基吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

2-(二甲基氨基)-N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺;

N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-

甲酰胺;

N-环丙基-2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰胺;

3-[1-氧代-6-(2-氧代咪唑烷-1-基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-甲腈;

2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]丙酸;

2-乙酰氨基-N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺;

2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰胺;

3-[6-[[2-(3-甲基-5-氧代-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺;

3-[6-[[2-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酰胺;

2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-乙酰胺;

2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酸;

3-[1-氧代-6-[[2-氧代-2-(1-哌啶基)乙基]氨基]异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

3-(1-氧代-7-苯基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-4-甲腈;

2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]乙酸;

3-(7-氟-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-氨基-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-1-基]乙酸叔丁酯;

3-[1-(2H-吲哚-3-基)-3-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-1-甲腈;

3-[1-(二甲基氨基)-3-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

3-(2-氧代吡咯烷-1-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(喹唑啉-2-基氨基)哌啶-2,6-二酮;

(3Z)-3-亚苄基哌啶-2,6-二酮;

3-(喹喔啉-2-基氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-(嘧啶-2-基氨基)哌啶-2,6-二酮;

N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-3H-吡啶-6-甲酰胺;

3-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2-苯并噻唑-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(8-氨基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-氨基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-甲基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-甲基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮;和

3-(8-甲基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮。

6.一种组合物,其包含药学有效量的如前述权利要求中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

7.一种治疗疾病的方法,其包括对有需要的受试者施用权利要求6所述的组合物。

8.一种调节塞勒布隆的方法,其包括对有需要的受试者施用权利要求6所述的组合物。

9.一种调节蛋白质的蛋白酶体降解的方法,其包括对有需要的受试者施用权利要求6所述的组合物。

10.一种调节蛋白质与蛋白酶体的螯合的方法,其包括对有需要的受试者施用权利要求6所述的组合物。

调节蛋白质募集和/或降解的化合物

[0001] 本申请为国际申请号为PCT/US2020/065303、国际申请日为2020年12月16日、发明名称为“调节蛋白质募集和/或降解的化合物”的PCT申请于2022年07月29日进入中国国家阶段后申请号为202080095171.0的中国国家阶段专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明提供用于通过泛素蛋白酶体途径降解蛋白质的塞勒布隆(cereblon)结合剂,其用于如本文进一步描述的治疗应用。

[0003] 相关申请的交叉引用

[0004] 本申请要求2019年12月17日提交的62/949,027号美国临时申请的权益,该临时申请的全部内容并入本文。

背景技术

[0005] 蛋白质降解是维持细胞内稳态的高度调控和必要的过程。受损、错误折叠或过量的蛋白质的选择性识别和移除是经由泛素-蛋白酶体途径(UPP)实现的。UPP对于几乎所有的细胞过程的调控都是必要的。

[0006] 通过E3泛素连接酶将多个泛素分子与末端赖氨酸残基共价附接标记了用于蛋白酶体降解的蛋白质,其中蛋白质被消化成小肽,并最终消化成其组成氨基酸,其作为新蛋白质的构建模块。

[0007] 已经发现沙利度胺及其类似物与泛素连接酶塞勒布隆结合,并使其泛素化活性改变(Ito,T.等人,Science,2010,327:1345)。塞勒布隆形成E3泛素连接酶复合物的一部分,该部分与受损的DNA结合蛋白相互作用,从而与Cullin 4和E2-结合蛋白ROC1(称为RBX1)形成E3泛素连接酶复合物,其中其充当底物受体以选择用于泛素化的蛋白质。来那度胺与塞勒布隆的结合促进塞勒布隆与Ikaros和Aiolos的后续结合,导致它们的泛素化和被蛋白酶体降解(Lu,G.等人,Science,2014,343:305-309;Kronke,J.等人,Science,2014,343:301-305)。

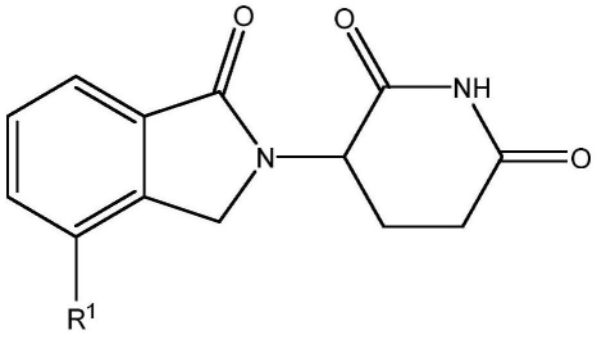
[0008] 本发明的目的是提供与塞勒布隆结合的新化合物及其用于例如通过调节蛋白质降解来治疗各种疾病和病症的用途。

发明内容

[0009] 提供了结合塞勒布隆的新化合物以及它们的用途和制备。不希望受理论的束缚,据信所公开的化合物与塞勒布隆的结合导致塞勒布隆与IKZF1、SALL4和ASS1中的一者或多者的相互作用增加或减少,从而导致它们的后续泛素化和在蛋白酶体中降解。发现选定的化合物既是塞勒布隆的有效结合剂,又显示出潜在的治疗用途。因此,在各种实施方案中,所述化合物是“分子胶”,且因此可以结合例如塞勒布隆上的蛋白质表面或界面,并稳定与另一种蛋白质的相互作用,潜在地导致细胞反应(例如泛素化和在蛋白酶体中的降解)的激活或抑制。

[0010] 本文公开的化合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物可用于治疗由塞勒布隆、IKZF1、SALL4或ASS1介导的病症,例如各种癌症和自身免疫性疾病或病症。

[0011] 一方面,本发明的化合物选自式I:

[0012] 

I

[0013] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0014] R^1是芳基、-N(R^5)-X-R^6、-SO_2R^5或-O$(CH_2)_mR^5$,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0015] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0016] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

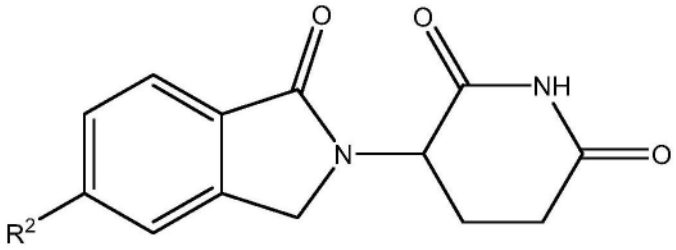
[0017] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0018] X是键、-SO_2-、-$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_m$-、-C(O)NH-、-C(O)N(R^w)-、-NHC(O)NH-或-$(CH_2)_n$-;

[0019] m是0、1、2、3或4;

[0020] n是0、1、2、3或4。

[0021] 一方面,本发明的化合物选自式I I:

[0022] 

II

[0023] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0024] R^2是芳基、-NH-(C_3-C_{10})杂芳基或-N(R^5)-(CH_2)$_m$-X-(CH_2)$_n$-R^6,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0025] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})杂环、-(CH_2)$_n$-芳基、-(CH_2)$_n$-杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0026] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})杂环、-(CH_2)$_n$-芳基、-(CH_2)$_n$-杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

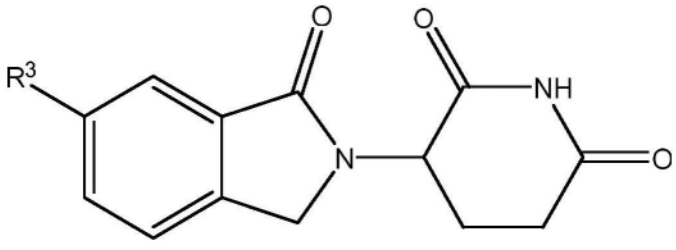
[0027] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})杂环、-(CH_2)$_n$-芳基、-(CH_2)$_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0028] X是键、-SO_2-、-(CH_2)$_n$C(O)(CH_2)$_m$-、-C(O)NH-、-C(O)N(R^w)-、-NHC(O)NH-或-(CH_2)$_n$-;

[0029] m是0、1、2、3或4;

[0030] n是0、1、2、3或4。

[0031] 一方面,本发明的化合物选自式III:

[0032] 

III

[0033] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0034] R^3是氰基、芳基、-NH-(C_3-C_{10})杂芳基、(C_3-C_{10})杂环或-N(R^5)-(CH_2)$_m$-X-(CH_2)$_n$-R^6,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0035] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})杂环、-(CH_2)$_n$-芳基、-(CH_2)$_n$-杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0036] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})杂环、-(CH_2)$_n$-芳基、-(CH_2)$_n$-杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

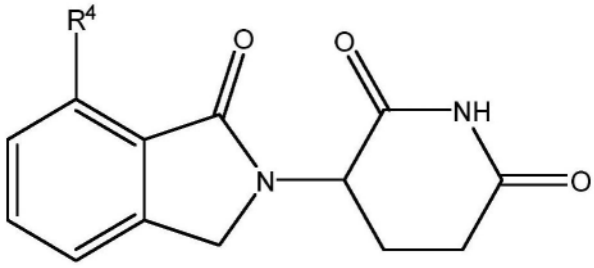
[0037] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})杂环、-(CH_2)$_n$-芳基、-(CH_2)$_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0038] X是键、-SO_2-、-(CH_2)$_n$C(O)(CH_2)$_m$-、-C(O)NH-、-C(O)N(R^w)-、-NHC(O)NH-或-(CH_2)$_n$-;

[0039] m是0、1、2、3或4;

[0040] n是0、1、2、3或4。

[0041] 一方面,本发明的化合物选自式IV:

[0042] 

[0043] IV

[0044] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0045] R^4是卤代基、氰基、芳基、OR^5或-N(R^5)-(CH_2)$_m$-X-(CH_2)$_n$-R^6,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0046] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})杂环、-(CH_2)$_n$-芳基、-(CH_2)$_n$-杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0047] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})杂环、-(CH_2)$_n$-芳基、-(CH_2)$_n$-杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0048] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷

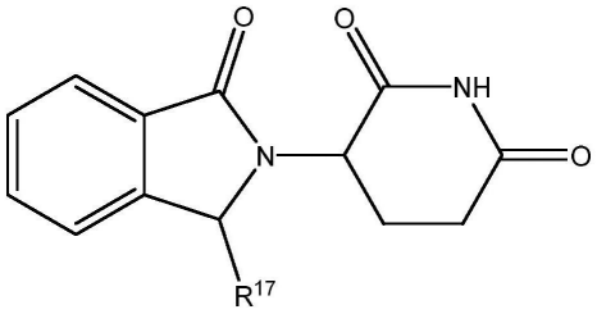
基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0049] X是键、$-SO_2-$、$-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_m-$、$-C(O)NH-$、$-C(O)N(R^w)-$、$-NHC(O)NH-$或$-(CH_2)_n-$;

[0050] m是0、1、2、3或4;

[0051] n是0、1、2、3或4。

[0052] 一方面,本发明的化合物选自式V:

[0053] 

V

[0054] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0055] R^{17}是氰基、杂芳基、$-(CH_2)_m-C(O)O-R^6$或$-N(R^5)-(CH_2)_m-X-(CH_2)_n-R^6$,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0056] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0057] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、$-(C_1-C_3)$烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

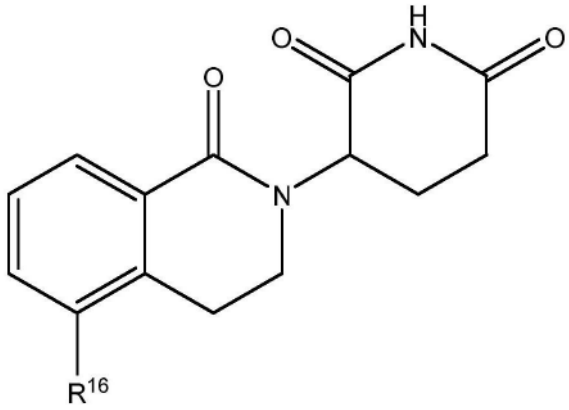
[0058] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0059] X是键、$-SO_2-$、$-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_m-$、$-C(O)NH-$、$-C(O)N(R^w)-$、$-NHC(O)NH-$或$-(CH_2)_n-$;

[0060] m是0、1、2、3或4;

[0061] n是0、1、2、3或4。

[0062] 一方面,本发明的化合物选自式VI:

[0063] 

VI

[0064] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0065] R^{16}是NH_2或-N(R^5)-$(CH_2)_m$-X-$(CH_2)_n$-R^6,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0066] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0067] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

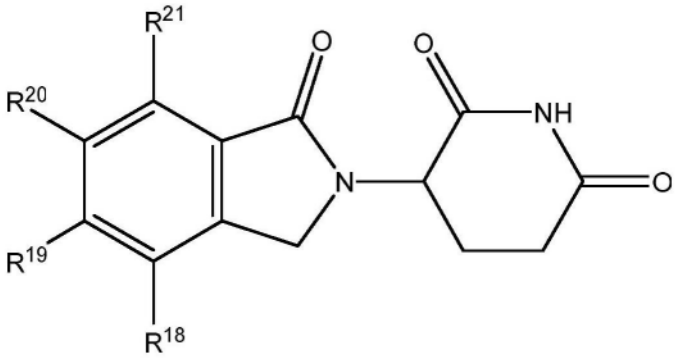
[0068] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0069] X是键、-SO_2-、-$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_m$-、-C(O)NH-、-C(O)N(R^w)-、-NHC(O)NH-或-$(CH_2)_n$-;

[0070] m是0、1、2、3或4;

[0071] n是0、1、2、3或4。

[0072] 一方面,本发明的化合物选自式VI I:

[0073] 

[0074] VII

[0075] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0076] R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}各自独立地为H、卤代基、(C_1-C_3)烷基或$-N(R^5)-X-R^6$,附带条件为R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}中不超过两个取代基是H;或者

[0077] R^{18}、R^{19}与它们所连接的碳合起来形成(C_3-C_{10})环烷基或(C_3-C_{10})杂环,或者R^{19}、R^{20}与它们所连接的碳合起来形成(C_3-C_{10})环烷基或(C_3-C_{10})杂环,或者R^{20}、R^{21}与它们所连接的碳合起来形成(C_3-C_{10})环烷基或(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0078] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0079] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、$-(C_1-C_3)$烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

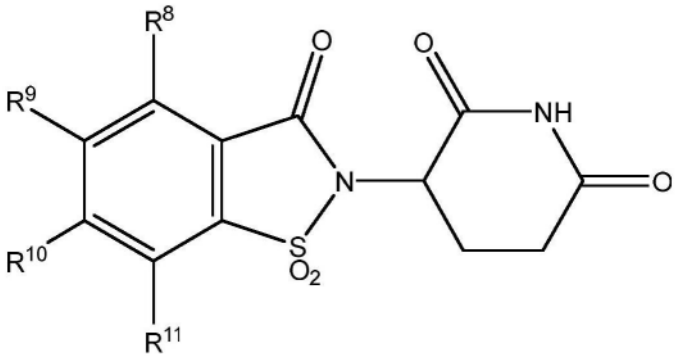
[0080] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0081] X是键、$-SO_2-$、$-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_m-$、$-C(O)NH-$、$-C(O)N(R^w)-$、$-NHC(O)NH-$或$-(CH_2)_n-$;

[0082] m是0、1、2、3或4;

[0083] n是0、1、2、3或4。

[0084] 一方面,本发明的化合物选自式VIII:

[0085] 

VIII

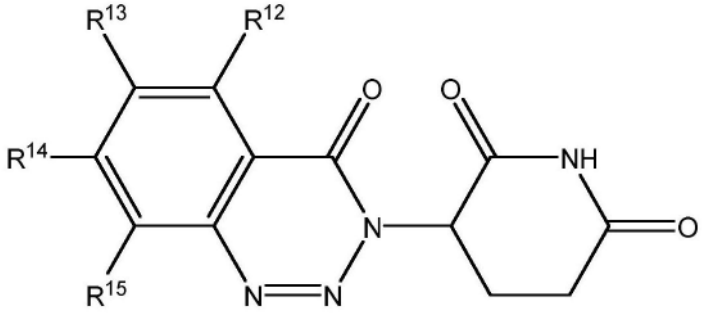
[0086] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0087] R^8、R^9、R^{10}、R^{11}各自独立地为H、卤代基、OH、氰基、(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0088] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0089] n是0、1、2、3或4。

[0090] 一方面,本发明的化合物选自式IX:

[0091] 

IX

[0092] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0093] R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}各自独立地为H、NH_2、(C_1-C_3)烷基、$-N(R^5)-(CH_2)m-N(R^5)-X-R^6$,附带条件为$R^{12}$、$R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$中不超过三个取代基是H,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0094] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0095] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、$-(C_1-C_3)$烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})

环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的$(C_3$-$C_{10})$杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

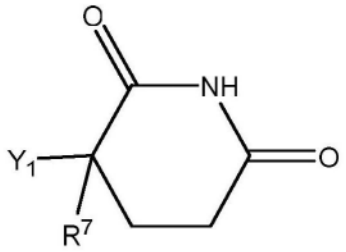
[0096] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代$(C_3$-$C_{10})$杂环、$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0097] X是键、-SO_2-、-$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_m$-、-C(O)NH-、-C(O)N(R^w)-、-NHC(O)NH-或-$(CH_2)_n$-;

[0098] m是0、1、2、3或4;

[0099] n是0、1、2、3或4。

[0100] 一方面,本发明的化合物选自式X:

[0101] 

X

[0102] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0103] Y是-NHR^{33}、-$NHC(O)R^{33}$或-$CHR^{33}R^{34}$;

[0104] R^7是H、$(C_1$-$C_3)$烷基,或者R^7和R^{34}与它们所连接的碳合起来形成碳碳双键;

[0105] R^{33}是芳基、杂芳基或$(C_3$-$C_{10})$杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0106] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代$(C_3$-$C_{10})$杂环、$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0107] n是0、1、2、3或4。

[0108] 一方面,本发明的化合物选自:

[0109] 3-[1-氧代-5-(喹唑啉-4-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0110] 3-[5-[(4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0111] N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺;

[0112] 3-[5-[(2-氨基嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0113] 6-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]哒嗪-3-甲腈;

[0114] 3-[[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺;

[0115] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酸;

[0116] N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]喹啉-2-甲酰胺;

[0117] 3-[6-[[2-(2-甲基-1-哌啶基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0118] 3-[6-[(2-异吲哚啉-2-基-2-氧代-乙基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0119] N-(环丙基甲基)-2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-甲基-乙酰胺;

[0120] 乙酸;3-[1-氧代-6-(喹唑啉-4-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0121] 3-[6-[[2-(3-甲基-1-哌啶基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0122] 3-[6-[(4-甲基-3-氧代-吡嗪-2-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0123] 3-[1-氧代-6-(喹喔啉-2-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0124] 3-[6-[(1-甲基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0125] 3-[6-(5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0126] 3-[6-[(6-甲基嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0127] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-苯基-乙酰胺;

[0128] 3-[6-[[2-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0129] 3-[6-(二甲基氨基)-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0130] 3-(1-氧代-6-苯基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[0131] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺;

[0132] 3-[6-[[2-(2-甲基吗啉-4-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0133] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-甲基-N-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]乙酰胺;

[0134] N-苄基-2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰胺;

[0135] 6-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]哒嗪-3-甲腈;

[0136] 3-[6-[(6-甲基吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0137] 2-(二甲基氨基)-N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰

胺；

[0138] N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酰胺；

[0139] N-环丙基-2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰胺；

[0140] 3-[1-氧代-6-(2-氧代咪唑烷-1-基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；

[0141] 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-甲腈；

[0142] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]丙酸；

[0143] 2-乙酰氨基-N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺；

[0144] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰胺；

[0145] 3-[6-[[2-(3-甲基-5-氧代-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；

[0146] N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺；

[0147] 3-[6-[[2-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；

[0148] N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酰胺；

[0149] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-乙酰胺；

[0150] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酸；

[0151] 3-[1-氧代-6-[[2-氧代-2-(1-哌啶基)乙基]氨基]异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；

[0152] 3-(1-氧代-7-苯基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

[0153] 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-4-甲腈；

[0154] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]乙酸；

[0155] 3-(7-氟-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

[0156] 3-(5-氨基-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

[0157] 2-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-1-基]乙酸叔丁酯；

[0158] 3-[1-(2H-吲哚-3-基)-3-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；

[0159] 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-1-甲腈；

[0160] 3-[1-(二甲基氨基)-3-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；

[0161] 3-(2-氧代吡咯烷-1-基)哌啶-2,6-二酮；

[0162] 3-(喹唑啉-2-基氨基)哌啶-2,6-二酮；

[0163] (3Z)-3-亚苄基哌啶-2,6-二酮；

[0164] 3-(喹喔啉-2-基氨基)哌啶-2,6-二酮；

[0165] 3-(嘧啶-2-基氨基)哌啶-2,6-二酮；

[0166] N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-3H-吡啶-6-甲酰胺；

[0167] 3-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2-苯并噻唑-2-基)哌啶-2,6-二酮；

[0168] 3-(8-氨基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮；

[0169] 3-(5-氨基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮;

[0170] 3-(4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮;

[0171] 3-(5-甲基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮;

[0172] 3-(6-甲基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮;和

[0173] 3-(8-甲基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮。

[0174] 一方面,本发明涉及包含药学有效量的本文所述的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

[0175] 一方面,本发明涉及治疗疾病的方法,包括对有需要的受试者施用包含药学有效量的本文所述的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

[0176] 一方面,本发明涉及治疗或预防癌症的方法,包括对有需要的受试者施用包含药学有效量的本文所述的化合物和药学上可接受的载体的组合物。在一实施方案中,所述癌症选自鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱癌、肠癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、子宫癌、白血病、淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、黑素瘤、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、肉瘤(包括尤因氏肉瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤、脂肪肉瘤、肌肉瘤、周围神经上皮瘤、滑膜肉瘤)、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、胶质母细胞瘤、成神经细胞瘤、神经节瘤、神经节神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、松果体细胞肿瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤、神经鞘瘤、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、霍奇金病、维尔姆斯瘤和畸胎癌。在一实施方案中,所述受试者是人。

[0177] 另一方面,本发明涉及治疗或预防一种或多种自身免疫性疾病或病症的方法,包括对有需要的受试者施用包含药学有效量的本文所述的化合物和药学上可接受的载体的组合物。在一实施方案中,所述自身免疫性疾病或病症选自如多发性硬化症、糖尿病、狼疮、乳糜泻、克罗恩病、溃疡性结肠炎、格林-巴利综合征、硬皮病、古德帕斯丘综合征、韦格纳肉芽肿病、自身免疫性癫痫、拉斯穆森脑炎、原发性胆汁性硬化、硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎、阿狄森病、桥本甲状腺炎、纤维肌痛、美尼尔综合征;移植排斥(例如,预防同种异体移植排斥)恶性贫血、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、皮肌炎、舍格伦综合征、红斑狼疮、多发性硬化症、重症肌无力、赖特综合征、格雷夫斯病及其他自身免疫性疾病或病症。

附图说明

[0178] 当结合附图阅读时,将会更好地理解本发明的前述发明内容以及以下具体实施方式。提及各种化合物均参考实施例4中的表1。

[0179] 图1示出与来那度胺(LEN)相比,在与5HPP-3结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0180] 图2示出与LEN相比,在与C98696结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。来那度胺是右图片的顶部曲线。

[0181] 图3示出与LEN相比,在与C36126结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0182] 图4示出与LEN相比,在与C44292结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0183] 图5示出与LEN相比,在与C97402结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0184] 图6示出与LEN相比,在与C51830结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0185] 图7示出与LEN相比,在与C55468结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0186] 图8示出与LEN相比,在与C28661结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0187] 图9示出与LEN相比,在与C29137结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0188] 图10示出与LEN相比,在与C29408结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0189] 图11示出与LEN相比,在与C47997结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0190] 图12示出与LEN相比,在与C48009结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0191] 图13示出与LEN相比,在与C48020结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0192] 图14示出与LEN相比,在与C66979结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0193] 图15示出与LEN相比,在与C68121结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0194] 图16示出与LEN相比,在与C49708结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0195] 图17示出与LEN相比,在与C96622结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0196] 图18示出与LEN相比,在与C45748结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0197] 图19示出与LEN相比,在与C84961结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0198] 图20示出与LEN相比,在与C84964结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0199] 图21示出与LEN相比,在与C84966结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0200] 图22示出与LEN相比,在与C84971结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0201] 图23示出与LEN相比,在与C56572结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0202] 图24示出与LEN相比,在与C64324结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能

力的变化。

[0203] 图25示出与LEN相比,在与C64376结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0204] 图26示出与LEN相比,在与C80370结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0205] 图27示出与LEN相比,在与C80375结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0206] 图28示出与LEN相比,在与C80382结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0207] 图29示出与LEN相比,在与C80383结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0208] 图30示出与LEN相比,在与C80384结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0209] 图31示出与LEN相比,在与C80386结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0210] 图32示出与LEN相比,在与C80387结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0211] 图33示出与LEN相比,在与C80389结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0212] 图34示出与LEN相比,在与C80392结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0213] 图35示出与LEN相比,在与C98053结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0214] 图36示出与LEN相比,在与C49713结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0215] 图37示出与LEN相比,在与C11892结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0216] 图38示出与LEN相比,在与C12581结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0217] 图39示出与LEN相比,在与C12583结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0218] 图40示出与LEN相比,在与C12584结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0219] 图41示出与LEN相比,在与C12586结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0220] 图42示出与LEN相比,在与C12595结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0221] 图43示出与LEN相比,在与C12597结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0222] 图44示出与LEN相比,在与C12598结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0223] 图45示出与LEN相比,在与C95330结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0224] 图46示出与LEN相比,在与C95333结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0225] 图47示出与LEN相比,在与C95338结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0226] 图48示出与LEN相比,在与C74668结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0227] 图49示出与LEN相比,在与C73349结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0228] 图50示出与LEN相比,在与C35833结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0229] 图51示出与LEN相比,在与5'-OH-THL结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0230] 图52示出与LEN相比,在与C60651结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0231] 图53示出与LEN相比,在与C58181结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0232] 图54示出与LEN相比,在与CC-122结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0233] 图55示出与LEN相比,在与CC-220结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0234] 图56示出与LEN相比,在与CC-885结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0235] 图57示出与LEN相比,在与C15352结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0236] 图58示出与LEN相比,在与C36124结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0237] 图59示出与LEN相比,在与C36128结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0238] 图60示出与LEN相比,在与戊二酰亚胺结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0239] 图61示出在结合后,LEN对塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的影响。

[0240] 图62示出与LEN相比,在与C10001结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0241] 图63示出与LEN相比,在与POM结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0242] 图64示出与LEN相比,在与THL结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0243] 图65示出与LEN相比,在与CC07128结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0244] 图66示出与LEN相比,在与C38930结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0245] 图67示出与LEN相比,在与C38935结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0246] 图68示出与LEN相比,在与C75987结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0247] 图69示出与LEN相比,在与C87699结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0248] 图70示出与LEN相比,在与C24031结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0249] 图71示出与LEN相比,在与C07207结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0250] 图72示出与LEN相比,在与C89676结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0251] 图73示出与LEN相比,在与C28558结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0252] 图74示出与LEN相比,在与C28577结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0253] 图75示出与LEN相比,在与C28620结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0254] 图76示出与LEN相比,在与C28891结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0255] 图77示出与LEN相比,在与C28928结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0256] 图78示出与LEN相比,在与C28973结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0257] 图79示出与LEN相比,在与C29330结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0258] 图80示出与LEN相比,在与C29361结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0259] 图81示出与LEN相比,在与C29457结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0260] 图82示出与LEN相比,在与C29490结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0261] 图83示出与LEN相比,在与C14950结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能

力的变化。

[0262] 图84示出与LEN相比,在与C24191结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0263] 图85示出与LEN相比,在与C02896结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0264] 图86示出与LEN相比,在与C47927结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0265] 图87示出与LEN相比,在与C47928结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0266] 图88示出与LEN相比,在与C47930结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0267] 图89示出与LEN相比,在与C47932结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0268] 图90示出与LEN相比,在与C47933结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0269] 图91示出与LEN相比,在与C47959结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0270] 图92示出与LEN相比,在与C47995结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0271] 图93示出与LEN相比,在与C47998结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0272] 图94示出与LEN相比,在与C48003结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0273] 图95示出与LEN相比,在与C48005结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0274] 图96示出与LEN相比,在与C48007结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0275] 图97示出与LEN相比,在与C48014结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0276] 图98示出与LEN相比,在与C48016结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0277] 图99示出与LEN相比,在与C48018结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0278] 图100示出与LEN相比,在与C22548结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0279] 图101示出与LEN相比,在与C22564结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0280] 图102示出与LEN相比,在与C22586结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0281] 图103示出与LEN相比,在与C22594结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0282] 图104示出与LEN相比,在与C22622结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0283] 图105示出与LEN相比,在与C30231结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0284] 图106示出与LEN相比,在与C29737结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0285] 图107示出与LEN相比,在与C67858结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0286] 图108示出与LEN相比,在与C68126结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0287] 图109示出与LEN相比,在与C55859结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0288] 图110示出与LEN相比,在与C23258结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0289] 图111示出与LEN相比,在与C47935结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0290] 图112示出与LEN相比,在与C05955结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0291] 图113示出与LEN相比,在与C49278结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0292] 图114示出与LEN相比,在与C39453结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0293] 图115示出与LEN相比,在与C51383结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0294] 图116示出与LEN相比,在与C99884结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0295] 图117示出与LEN相比,在与C34491结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0296] 图118示出与LEN相比,在与C98103结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0297] 图119示出与LEN相比,在与C96413结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0298] 图120示出与LEN相比,在与C35745结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0299] 图121示出与LEN相比,在与C35751结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0300] 图122示出与LEN相比,在与C35754结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能

力的变化。

[0301] 图123示出与LEN相比,在与C35797结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0302] 图124示出与LEN相比,在与C35811结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0303] 图125示出与LEN相比,在与C35856结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0304] 图126示出与LEN相比,在与C23066结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0305] 图127示出与LEN相比,在与C39772结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0306] 图128示出与LEN相比,在与C51647结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0307] 图129示出与LEN相比,在与C40531结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0308] 图130示出与LEN相比,在与C84963结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0309] 图131示出与LEN相比,在与C84965结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0310] 图132示出与LEN相比,在与C84967结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0311] 图133示出与LEN相比,在与C84970结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0312] 图134示出与LEN相比,在与C64319结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0313] 图135示出与LEN相比,在与C64329结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0314] 图136示出与LEN相比,在与C64340结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0315] 图137示出与LEN相比,在与C64344结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0316] 图138示出与LEN相比,在与C64348结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0317] 图139示出与LEN相比,在与C64372结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0318] 图140示出与LEN相比,在与C89940结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0319] 图141示出与LEN相比,在与C12697结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0320] 图142示出与LEN相比,在与C16899结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0321] 图143示出与LEN相比,在与C80369结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0322] 图144示出与LEN相比,在与C80373结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0323] 图145示出与LEN相比,在与C80374结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0324] 图146示出与LEN相比,在与C80376结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0325] 图147示出与LEN相比,在与C80378结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0326] 图148示出与LEN相比,在与C80379结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0327] 图149示出与LEN相比,在与C80380结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0328] 图150示出与LEN相比,在与C80385结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0329] 图151示出与LEN相比,在与C80390结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0330] 图152示出与LEN相比,在与C80391结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0331] 图153示出与LEN相比,在与C80393结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0332] 图154示出与LEN相比,在与C80394结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0333] 图155示出与LEN相比,在与C80395结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0334] 图156示出与LEN相比,在与C80396结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0335] 图157示出与LEN相比,在与C33779结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0336] 图158示出与LEN相比,在与C46003结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0337] 图159示出与LEN相比,在与CC08493结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0338] 图160示出与LEN相比,在与C09063结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0339] 图161示出与LEN相比,在与C09563结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能

力的变化。

[0340] 图162示出与LEN相比,在与C10239结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0341] 图163示出与LEN相比,在与C10537结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0342] 图164示出与LEN相比,在与C10981结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0343] 图165示出与LEN相比,在与C12582结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0344] 图166示出与LEN相比,在与C12589结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0345] 图167示出与LEN相比,在与C12693结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0346] 图168示出与LEN相比,在与C12694结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0347] 图169示出与LEN相比,在与C12695结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0348] 图170示出与LEN相比,在与C95329结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0349] 图171示出与LEN相比,在与C95334结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0350] 图172示出与LEN相比,在与C95336结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0351] 图173示出与LEN相比,在与C59904结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0352] 图174示出与LEN相比,在与C75688结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0353] 图175示出与LEN相比,在与C35830结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0354] 图176示出与LEN相比,在与C13247结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0355] 图177示出与LEN相比,在与C16463结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0356] 图178示出与LEN相比,在与C17800结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0357] 图179示出与LEN相比,在与C21223结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

[0358] 图180示出与LEN相比,在与ZE26-0001结合后,塞勒布隆募集ASS1、IKZF1和SALL4的能力的变化。

具体实施方式

[0359] 定义

[0360] 术语“H”表示单个氢原子。该基团可与例如氧原子连接以形成羟基基团。

[0361] “”表示E或Z构型的双键。

[0362] 在单独使用或在其他术语如“卤代烷基”或“烷基氨基”内使用术语“烷基”的情况下,其包括具有一至约十二个碳原子的直链或支链基团。更优选的烷基是具有一至约六个碳原子的“低级烷基”。这类基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基等。甚至更优选的是具有一个或两个碳原子的低级烷基。术语“亚烷基(alkylenyl/alkylene)”包括桥连的二价烷基,如亚甲基或亚乙基。术语“被R^2取代的低级烷基”不包括缩醛部分。术语“烷基”进一步包括其中链中的一个或多个碳原子被选自氧、氮或硫的杂原子取代的烷基。

[0363] 术语“烯基”包括具有至少一个碳-碳双键的二至约十二个碳原子的直链或支链基团。更优选的烯基是具有二至约六个碳原子的“低级烯基”。最优选的低级烯基是具有二至约四个碳原子的基团。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基和4-甲基丁烯基。术语“烯基”和“低级烯基”包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。

[0364] 术语“炔基”表示具有至少一个碳-碳三键并具有二至约十二个碳原子的直链或支链基团。更优选的炔基是具有二至约六个碳原子的“低级炔基”。最优选的是具有二至约四个碳原子的低级炔基。这类基团的实例包括炔丙基和丁炔基等。

[0365] 烷基、亚烷基、烯基和炔基可任选被一个或多个诸如卤代基、羟基、硝基、氨基、氰基、卤代烷基、芳基、杂芳基和杂环等的官能团取代。

[0366] 术语“卤代基”意指卤素,如氟、氯、溴或碘原子。

[0367] 术语“卤代烷基”包括其中任何一个或多个烷基碳原子被如上所定义的卤代基取代的基团。具体包括单卤代烷基、二卤代烷基和多卤代烷基,包括全卤代烷基。单卤代烷基例如可在基团内具有碘代、溴代、氯代或氟代原子。二卤代和多卤代烷基可具有两个或更多个相同的卤代原子或不同的卤代基团的组合。“低级卤代烷基”包括具有1至6个碳原子的基团。甚至更优选的是具有一至三个碳原子的低级卤代烷基。卤代烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。

[0368] 术语“全氟烷基”意指所有氢原子都被氟代原子置换的烷基。实例包括三氟甲基和五氟乙基。

[0369] 术语“羟烷基”包括具有一至约十个碳原子的直链或支链烷基,其中的任何一个碳原子可以被一个或多个羟基取代。更优选的羟烷基是具有一至六个碳原子和一个或多个羟基的“低级羟烷基”。这类基团的实例包括羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基和羟己基。甚至更优选的是具有一至三个碳原子的低级羟烷基。

[0370] 术语“烷氧基”包括各自具有一至约十个碳原子的烷基部分的直链或支链含氧基团。更优选的烷氧基是具有一至六个碳原子的“低级烷氧基”。这类基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基和叔丁氧基。甚至更优选的是具有一至三个碳原子的低级烷氧基。烷氧基可以被一个或多个诸如氟代、氯代或溴代的卤代原子进一步取代,得到“卤代烷氧基”。甚至更优选的是具有一至三个碳原子的低级卤代烷氧基。这类基团的实例包括氟甲氧

基、氯甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基和氟丙氧基。

[0371] 单独或组合的术语“芳基”意指含有一个或两个环的碳环芳族体系,其中这类环可以按稠合的方式连接在一起。术语“芳基”包括芳族基团,如苯基、萘基、茚基、四氢萘基和茚满基。更优选的芳基是苯基。“芳基”可具有1个或多个取代基,如低级烷基、羟基、卤代基、卤代烷基、硝基、氰基、烷氧基和低级烷基氨基等。被-O-CH_2-O-取代的苯基形成芳基苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)取代基。

[0372] 术语“杂环基”(或“杂环”)包括饱和的、部分饱和的和不饱和的含杂原子的环基团,其中杂原子可选自氮、硫和氧。其不包括含有-O-O-、-O-S-或-S-S-部分的环。“杂环基”可具有1至4个取代基,如羟基、Boc、卤代基、卤代烷基、氰基、低级烷基、低级芳烷基、氧代、低级烷氧基、氨基和低级烷基氨基。

[0373] 饱和杂环基团的实例包括含有1至4个氮原子的饱和3至6元杂单环基团[例如,吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、哌嗪基];含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的饱和3至6元杂单环基团[例如,吗啉基];含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的饱和3至6元杂单环基团[例如,噻唑烷基]。部分饱和的杂环基的实例包括二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基和二氢噻唑基。

[0374] 不饱和杂环基团(也称为“杂芳基”)的实例包括含有1至4个氮原子的不饱和5至6元杂单环基,例如吡咯基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基[例如,4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基];含有氧原子的不饱和5至6元杂单环基团,例如吡喃基、2-呋喃基、3-呋喃基等;含有硫原子的不饱和5至6元杂单环基团,例如2-噻吩基、3-噻吩基等;含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和5至6元杂单环基团,例如噁唑基、异噁唑基、噁二唑基[例如,1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基];含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和5至6元杂单环基团,例如噻唑基、噻二唑基[例如,1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基]。

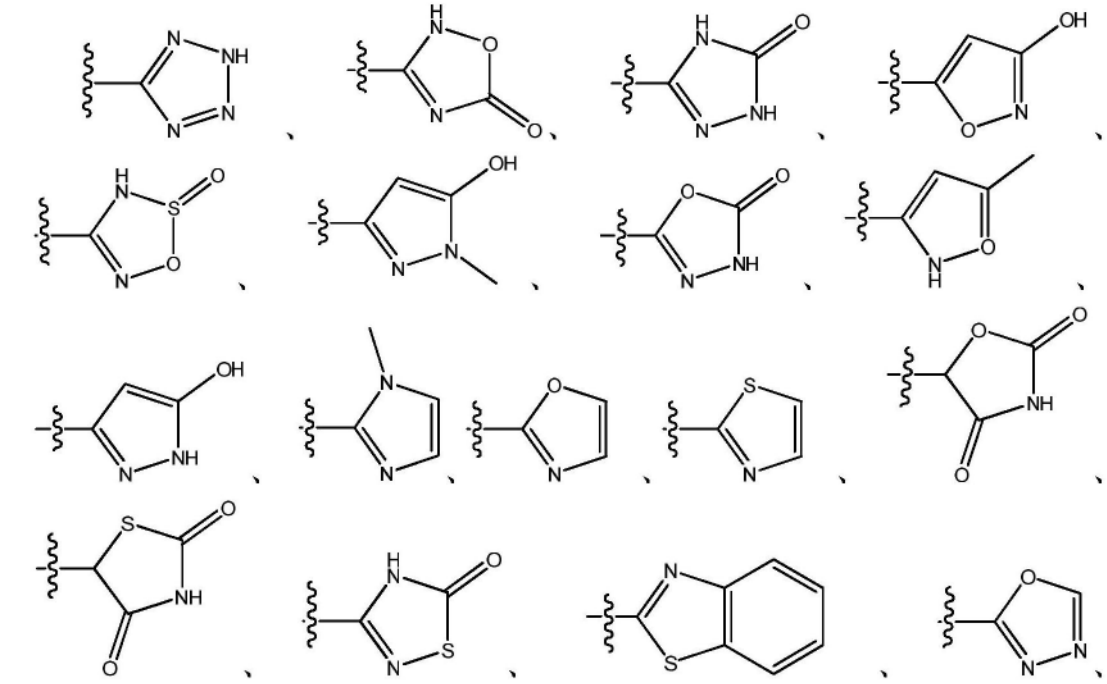
[0375] 术语杂环基(或杂环)还包括其中杂环基团与芳基稠合(fused/condensed)的基团:含有1至5个氮原子的不饱和稠合杂环基团,例如吲哚基、异吲哚基、吲哚嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吲唑基、苯并三唑基、四唑并哒嗪基[例如,四唑并[1,5-b]哒嗪基];含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和稠合杂环基团[例如苯并噁唑基、苯并噁二唑基];含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和稠合杂环基团[例如,苯并噻唑基、苯并噻二唑基];以及含有1至2个氧或硫原子的饱和的、部分不饱和的和不饱和的稠合杂环基团[例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基和二氢苯并呋喃基]。优选的杂环基团包括五至十元稠合或非稠合基团。杂芳基更优选的实例包括喹啉基、异喹啉基、咪唑基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、呋喃基和吡嗪基。其他优选的杂芳基有含有一或两个选自硫、氮和氧的杂原子的5或6元杂芳基,其选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、吲唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哌啶基和吡嗪基。

[0376] 非含氮杂芳基的特定实例包括吡喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、苯并呋喃基和苯并噻吩基等。

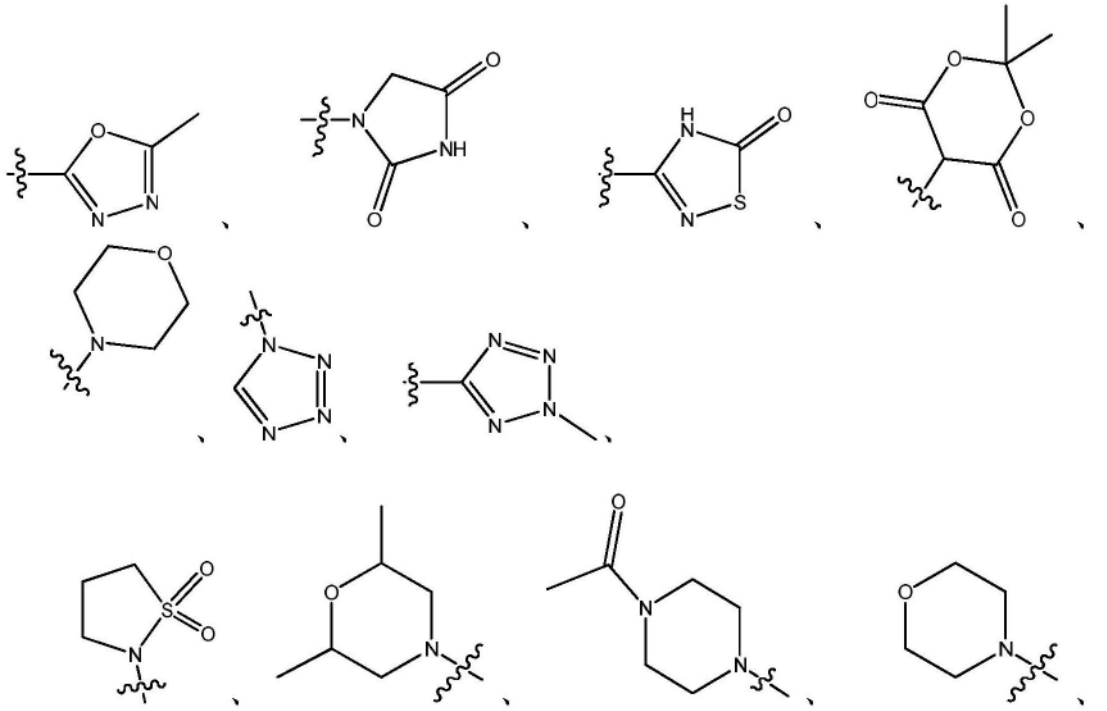
[0377] 部分饱和的和饱和的杂环基的特定实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、吡唑烷基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、噻唑烷基、二氢噻吩基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烷基、吲哚啉基、异吲哚啉基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、异色满基、色满基、1,2-

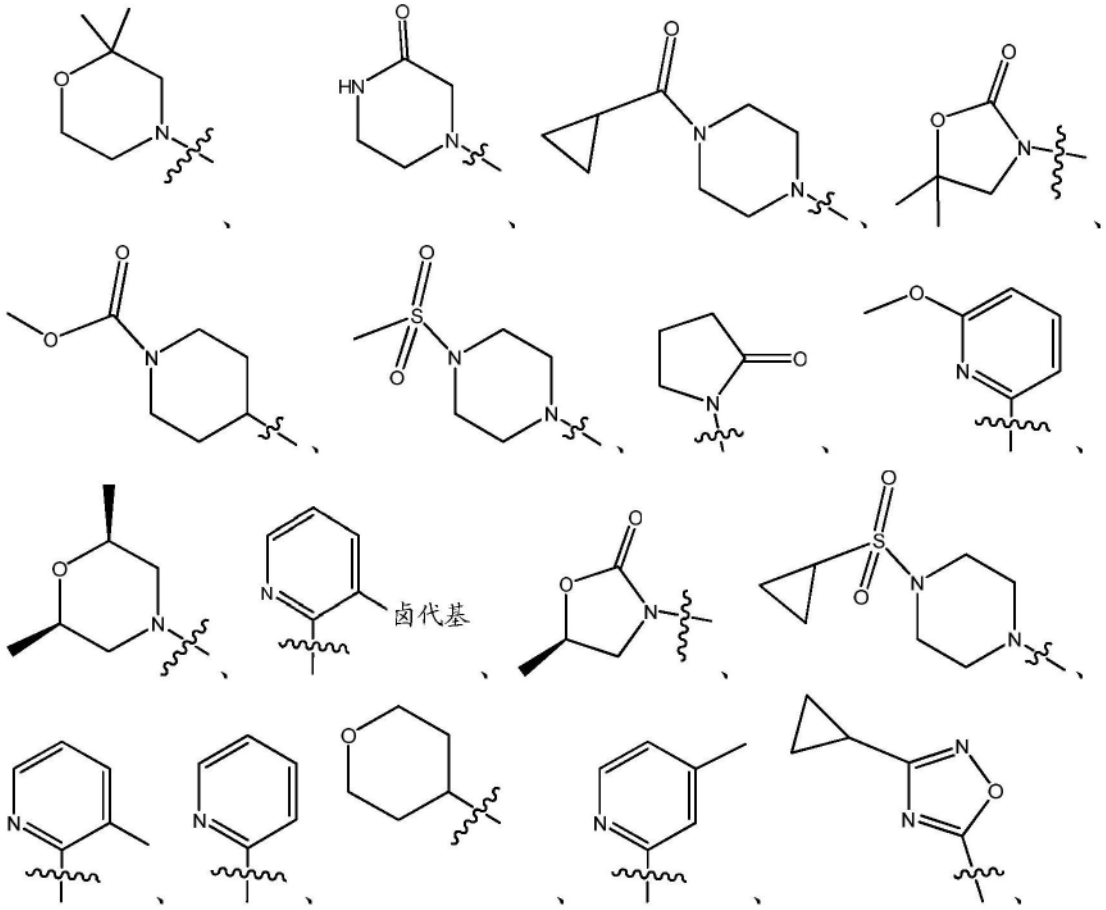
二氢喹啉基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-喹啉基、2,3,4,4a,9,9a-六氢-1H-3-氮杂-芴基、5,6,7-三氢-1,2,4-三唑并[3,4-a]异喹啉基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、苯并[1,4]二噁烷基、2,3-二氢-1H-1λ'-苯并[d]异噻唑-6-基、二氢吡喃基、二氢呋喃基和二氢噻唑基等。

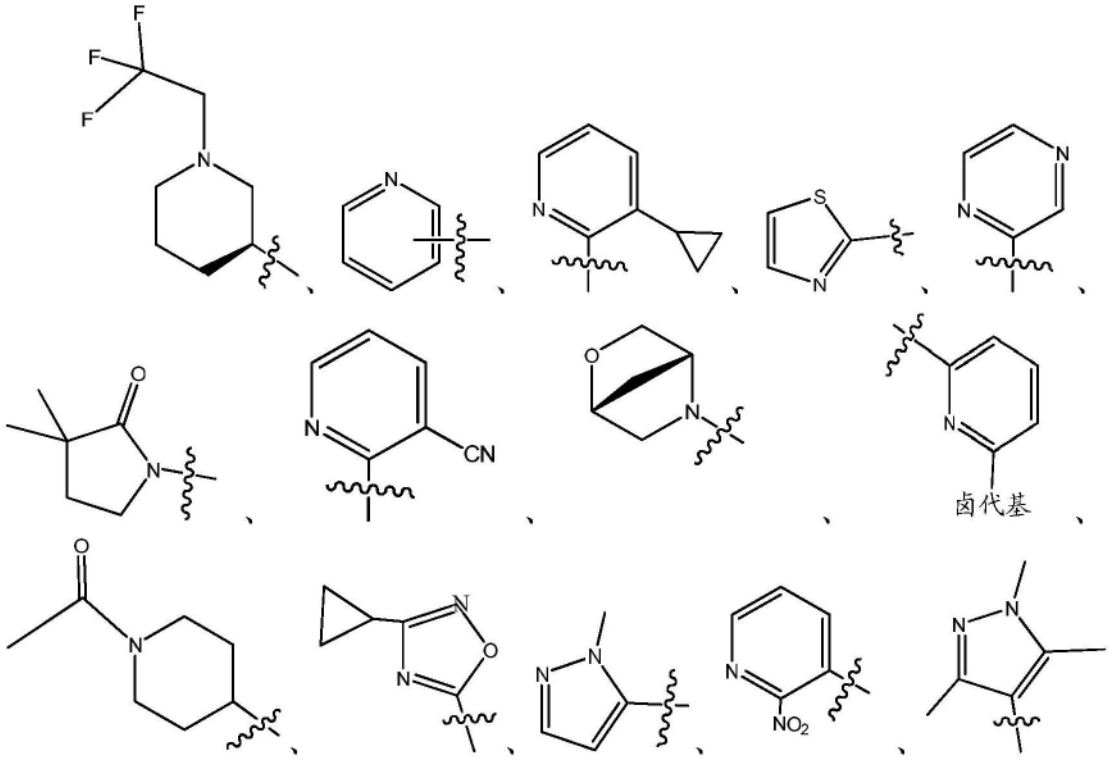
[0378] 术语"杂环"因此涵盖以下环体系：



[0379]



[0380] 



[0381] 等。

[0382] 术语“磺酰基”无论单独使用还是与其他术语连接(如烷基磺酰基)分别表示二价基团-SO_2-。

[0383] 术语“氨磺酰基”、“氨基磺酰基”和“磺酰胺基”表示被胺基团取代的磺酰基,形成磺酰胺(-SO_2NH_2)。

[0384] 术语“烷基氨基磺酰基”包括“N-烷基氨基磺酰基”,其中氨磺酰基独立地被一个或两个烷基取代。更优选的烷基氨基磺酰基是具有一至六个碳原子的“低级烷基氨基磺酰基”。甚至更优选的是具有一至三个碳原子的低级烷基氨基磺酰基。这类低级烷基氨基磺酰基的实例包括N-甲基氨基磺酰基和N-乙基氨基磺酰基。

[0385] 术语“羧基(carboxy/carboxyl)”无论单独使用还是与其他术语一起使用(如“羧烷基”)均表示-CO_2H。

[0386] 术语“羰基”无论单独使用还是与其他术语一起使用(如“氨基羰基”)均表示-(C=O)-。

[0387] 术语“氨基羰基”表示式C(=O)NH_2的酰胺基团。

[0388] 术语“N-烷基氨基羰基”和“N,N-二烷基氨基羰基”表示分别独立地被一个或两个烷基取代的氨基羰基。更优选的是具有与氨基羰基连接的如上所述的低级烷基的“低级烷基氨基羰基”。

[0389] 术语“N-芳基氨基羰基”和“N-烷基-N-芳基氨基羰基”表示分别被一个芳基或一个烷基和一个芳基取代的氨基羰基。

[0390] 术语“杂环基亚烷基”和“杂环基烷基”包括杂环取代的烷基。更优选的杂环基烷基是具有一至六个碳原子的烷基部分和5或6元杂芳基的“5或6元杂芳基烷基”。甚至更优选的是具有一至三个碳原子的烷基部分的低级杂芳基亚烷基。实例包括诸如吡啶基甲基和噻吩基甲基的基团。

[0391] 术语“芳烷基”包括芳基取代的烷基。优选的芳烷基是具有与具有一至六个碳原子的烷基连接的芳基的“低级芳烷基”。甚至更优选的是与具有一至三个碳原子的烷基部分连接的“苯基亚烷基”。这类基团的实例包括苄基、二苯基甲基和苯基乙基。所述芳烷基中的芳基可另外被卤代基、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基取代。

[0392] 术语“烷硫基”包括含有与二价硫原子连接的一至十个碳原子的直链或支链烷基的基团。甚至更优选的是具有一至三个碳原子的低级烷硫基。“烷硫基”的实例有甲硫基(CH_3S-)。

[0393] 术语“卤代烷硫基”包括含有与二价硫原子连接的一至十个碳原子的卤代烷基的基团。甚至更优选的是具有一至三个碳原子的低级卤代烷硫基。“卤代烷硫基”的实例有三氟甲硫基。

[0394] 术语“烷基氨基”包括“N-烷基氨基”和“N,N-二烷基氨基”,其中氨基分别独立地被一个烷基和被两个烷基取代。更优选的烷基氨基是具有一个或两个与氮原子连接的一至六个碳原子的烷基的“低级烷基氨基”。甚至更优选的是具有一至三个碳原子的低级烷基氨基。合适的烷基氨基可以是单烷基氨基或二烷基氨基,如N-甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二甲基氨基和N,N-二乙基氨基等。

[0395] 术语“芳基氨基”表示已被一个或两个芳基取代的氨基,如N-苯基氨基。芳基氨基可在该基团的芳基环部分上被进一步取代。

[0396] 术语“杂芳基氨基”表示已被一个或两个杂芳基取代的氨基,如N-噻吩基氨基。“杂芳基氨基”可在该基团的杂芳基环部分上被进一步取代。

[0397] 术语“芳烷基氨基”表示已被一个或两个芳烷基取代的氨基。更优选的是苯基-C_1-C_3-烷基氨基，如N-苄基氨基。芳烷基氨基可在芳基环部分上被进一步取代。

[0398] 术语“N-烷基-N-芳基氨基”和“N-芳烷基-N-烷基氨基”表示对于氨基已分别独立地被一个芳烷基和一个烷基或一个芳基和一个烷基取代的氨基。

[0399] 术语“氨基烷基”包括具有一至约十个碳原子的直链或支链烷基，其中的任何一个碳原子可以被一个或多个氨基取代。更优选的氨基烷基是具有一至六个碳原子和一个或多个氨基的“低级氨基烷基”。这类基团的实例包括氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基和氨基己基。甚至更优选的是具有一至三个碳原子的低级氨基烷基。

[0400] 术语“烷基氨基烷基”包括被烷基氨基取代的烷基。更优选的烷基氨基烷基是具有一至六个碳原子的烷基的“低级烷基氨基烷基”。甚至更优选的是具有一至三个碳原子的烷基的低级烷基氨基烷基。合适的烷基氨基烷基可以是单烷基或二烷基取代的，如N-甲基氨基甲基、N,N-二甲基-氨基乙基和N,N-二乙基氨基甲基等。

[0401] 术语“烷基氨基烷氧基”包括被烷基氨基取代的烷氧基。更优选的烷基氨基烷氧基是具有一至六个碳原子的烷氧基的“低级烷基氨基烷氧基”。甚至更优选的是具有一至三个碳原子的烷基的低级烷基氨基烷氧基。合适的烷基氨基烷氧基可以是单烷基或二烷基取代的，如N-甲基氨基乙氧基、N,N-二甲基氨基乙氧基和N,N-二乙基氨基乙氧基等。

[0402] 术语“烷基氨基烷氧基烷氧基”包括被烷基氨基烷氧基取代的烷氧基。更优选的烷基氨基烷氧基烷氧基是具有一至六个碳原子的烷氧基的“低级烷基氨基烷氧基烷氧基”。甚至更优选的是具有一至三个碳原子的烷基的低级烷基氨基烷氧基烷氧基。合适的烷基氨基烷氧基烷氧基可以是单烷基或二烷基取代的，如N-甲基氨基甲氧基乙氧基、N-甲基氨基乙氧基乙氧基、N,N-二甲基氨基乙氧基乙氧基和N,N-二乙基氨基甲氧基甲氧基等。

[0403] 术语“羧烷基”包括具有一至约十个碳原子的直链或支链烷基，其中的任何一个碳原子可以被一个或多个羧基取代。更优选的羧烷基是具有一至六个碳原子和一个羧基的“低级羧烷基”。这类基团的实例包括羧甲基和羧丙基等。甚至更优选的是具有一至三个CH_2基团的低级羧烷基。

[0404] 术语“卤代磺酰基”包括被卤素基团取代的磺酰基。这类卤代磺酰基的实例包括氯磺酰基和氟磺酰基。

[0405] 术语“芳硫基”包括与二价硫原子连接的六至十个碳原子的芳基。“芳硫基”的实例有苯硫基。

[0406] 术语“芳烷硫基”包括与二价硫原子连接的如上所述的芳烷基。更优选的是苯基-C_1-C_3-烷硫基。“芳烷硫基”的实例有苄硫基。

[0407] 术语“芳氧基”包括与氧原子连接的如上所定义的任选取代的芳基。这类基团的实例包括苯氧基。

[0408] 术语“芳烷氧基”包括通过氧原子与其他基团连接的含氧芳烷基。更优选的芳烷氧基是具有与如上所述的低级烷氧基连接的任选取代的苯基的“低级芳烷氧基”。

[0409] 术语“杂芳氧基”包括与氧原子连接的如上所定义的任选取代的杂芳基。

[0410] 术语“杂芳基烷氧基”包括通过氧原子与其他基团连接的含氧杂芳基烷基。更优选的杂芳基烷氧基是具有与如上所述的低级烷氧基连接的任选取代的杂芳基的“低级杂芳基烷氧基”。

[0411] 术语“环烷基”包括饱和碳环基团。优选的环烷基包括C_3-C_6环。更优选的化合物包括环戊基、环丙基和环己基。

[0412] 术语“环烷基烷基”包括环烷基取代的烷基。优选的环烷基烷基是环烷基与具有一至六个碳原子的烷基连接的“低级环烷基烷基”。甚至更优选的是与具有一至三个碳原子的烷基部分连接的“5至6元环烷基烷基”。这类基团的实例包括环己基甲基。所述基团中的环烷基可另外被卤代基、烷基、烷氧基和羟基取代。

[0413] 术语“环烯基”包括具有一个或多个碳-碳双键的碳环基团,包括“环烷基二烯基”化合物。优选的环烯基包括C_3-C_6环。更优选的化合物包括例如环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基和环庚二烯基。

[0414] 术语“包含”意指开放式的,包括所指示的组分,但不排除其他元素。

[0415] 置换氢原子的基团或原子也被称为取代基。

[0416] 任何特定的分子或基团可具有一个或多个取代基,这取决于可以被置换的氢原子的数目。

[0417] 符号“-”代表共价键,并且也可用在基团中表示与另一基团的连接点。在化学结构中,该符号通常用于代表分子中的甲基。

[0418] 术语“治疗有效量”意指改善、减轻或消除特定疾病或病状的一种或多种症状或者预防或延迟特定疾病或病状的一种或多种症状发作的化合物的量。

[0419] 术语“患者”和“受试者”可以互换使用,表示动物,如狗、猫、母牛、马、绵羊和人。特定的患者是哺乳动物。术语患者包括雄性和雌性。

[0420] 术语“药学上可接受的”意指所提到的物质如式I的化合物或式I的化合物的盐或含有式I的化合物的制剂或特定的赋形剂适合于对患者施用。

[0421] 术语“治疗(treat ing/treat/treatment)”包括预防性(例如,预防的)和姑息性治疗。

[0422] 术语“赋形剂”意指除活性药物成分(API)之外的任何药学上可接受的添加剂、载体、稀释剂、佐剂或其他成分,其通常被包括用于配制和/或对患者施用。

[0423] 术语“癌症”意指哺乳动物中以不受控制的细胞生长为特征的生理病状。癌症的一般类别包括癌、淋巴瘤、肉瘤和胚细胞瘤。

[0424] 组合物

[0425] 以治疗有效量对患者施用本发明的化合物。所述化合物可单独施用或作为药学上可接受的组合物或制剂的一部分施用。此外,所述化合物或组合物可一次全部施用,例如通过推注,多次施用,如通过一系列片剂,或经一段时间基本上均匀地递送,例如采用透皮递送。还要注意的是,化合物的剂量可随时间变化。

[0426] 如果需要的话,可以口服、经直肠、肠胃外(例如,静脉内、肌内或皮下)、脑池内、阴道内、腹膜内、膀胱内、局部(例如,粉剂、软膏或滴剂)或作为口腔或鼻喷雾剂对患者施用。本领域技术人员用于施用药物活性剂的所有方法都是预期的。

[0427] 适用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌水溶液或非水溶液、分散体、悬浮液或乳液和用于重构成无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)、其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和可注射的有机酯如油酸乙酯。可例如通过使用包衣如

卵磷脂、在分散体的情况下通过维持所需的粒度和通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。

[0428] 这些组合物还可以含有佐剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可通过添加各种抗细菌剂和抗真菌剂来防止微生物污染,例如添加对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。还可取的是包括等渗剂,例如糖、氯化钠等。可通过使用延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶来实现可注射药物组合物的延长吸收。

[0429] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性常规赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙或(a)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、甘露糖醇和硅酸;(b)粘结剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c)保湿剂,例如甘油;(d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些复合硅酸盐和碳酸钠;(a)溶液缓凝剂,例如石蜡;(f)吸收促进剂,例如季铵化合物;(g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h)吸附剂,例如高岭土和膨润土;和(i)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠或其混合物。在胶囊和片剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。

[0430] 类似类型的固体组合物也可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,所述胶囊使用诸如乳糖(lactose)或奶糖(mi lk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂。

[0431] 固体剂型如片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂可制备有包衣和壳,如本领域中熟知的肠溶包衣等。它们还可以含有遮光剂,并且还可以有这样的组成,使得它们在肠道的某一部分中以延迟的方式释放一种或多种活性化合物。可以使用的包埋组合物的实例是聚合物质和蜡。如果适当的话,活性化合物也可与一种或多种上述赋形剂呈微囊化形式。

[0432] 用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。除了活性化合物之外,液体剂型还可含有本领域中常用的惰性稀释剂,如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油;甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯或这些物质的混合物等。

[0433] 除了这类惰性稀释剂之外,组合物还可以包括佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。除了活性化合物之外,混悬液可含有悬浮剂,如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶或这些物质的混合物等。

[0434] 用于经直肠施用的组合物优选为栓剂,其可通过将本发明的化合物与合适的非刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,这些物质在通常的室温下为固体,但在体温下为液体,因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性组分。

[0435] 用于局部施用本发明的化合物的剂型包括软膏、粉剂、喷雾剂和吸入剂。将活性化合物或适合的化合物在无菌条件下与生理上可接受的载体和可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼用制剂、眼用软膏、粉剂和溶液也涵盖在本发明的范围内。

[0436] 可以将本发明的化合物以每天约0.1至约3,000mg范围内的剂量水平对患者施用。对于体重约70kg的正常成年人,每千克体重约0.01至约100mg范围内的剂量通常是足够的。可以使用的具体剂量和剂量范围取决于许多因素,包括患者的要求、所治疗的病状或疾病的严重程度和所施用的化合物的药理学活性。对于特定患者确定剂量范围和最佳剂量在本

领域普通技术人员的技能范围内。

[0437] 本发明的化合物可作为药学上可接受的盐、酯、酰胺或前药施用。术语“盐”是指本发明的化合物的无机盐和有机盐。盐可以在化合物的最终分离和纯化期间原位制备，或者通过将纯化的化合物以其游离碱或酸形式与合适的有机或无机碱或酸单独反应并分离由此形成的盐来制备。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖醛酸盐和月桂基磺酸盐等。盐可包括基于碱金属和碱土金属的阳离子，如钠、锂、钾、钙、镁等，以及无毒铵、季铵和胺阳离子，包括但不限于铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。参见例如S.M.Berge等人，"Pharmaceut ical Salts，"J Pharm Sci，66:1-19(1977)。

[0438] 本发明的化合物的药学上可接受的酯的实例包括C_1-C_8烷基酯。可接受的酯还包括C_5-C_7环烷基酯以及芳基烷基酯如苄基。通常使用C_1-C_4烷基酯。可根据本领域中熟知的方法制备本发明的化合物的酯。

[0439] 本发明的化合物的药学上可接受的酰胺的实例包括衍生自氨、伯C_1-C_8烷基胺和仲C_1-C_8二烷基胺的酰胺。在仲胺的情况下，胺也可以呈含有至少一个氮原子的5或6元杂环烷基的形式。通常使用衍生自氨、C_1-C_3伯烷基胺和C_1-C_2二烷基仲胺的酰胺。可根据本领域技术人员熟知的方法制备本发明的化合物的酰胺。

[0440] 术语“前药”意指在体内转化以产生本发明的化合物的化合物。可通过各种机制发生转化，如通过在血液中水解。在T.Higuchi和W.Stel la的“Prodrugs as Novel Del ivery Systems”，A.C.S.Sympos ium Series的第14卷以及Biorevers ible Carriers in Drug Des ign，Edward B.Roche编，American Pharmaceut ical Associat ion and Pergamon Press，1987中提供了关于前药用途的讨论。

[0441] 举例而言，如果本发明的化合物含有羧酸官能团，则前药可包含通过用诸如以下的基团置换酸基团的氢原子形成的酯：(C_1-C_8烷基、(C_2-C_{12})烷酰氧基甲基、具有4至9个碳原子的1-(烷酰氧基)乙基、具有5至10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰氧基)乙基、具有3至6个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基、具有4至7个碳原子的1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有5至8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有3至9个碳原子的N-(烷氧基羰基)氨基甲基、具有4至10个碳原子的1-(N-(烷氧基羰基)氨基甲基、3-邻苯二甲酰基、4-巴豆内酯基、γ-丁内酯-4-基、二-N，N-(C_1-C_2)烷基氨基(C_2-C_3)烷基(如β-二甲基氨基乙基)、氨基甲酰基-(C_1-C_2)烷基、N，N-二(C_1-C_2)烷基氨基甲酰基-(C_1-C_2)烷基和哌啶子基-、吡咯烷子基-或吗啉代(C_2-C_3)烷基。

[0442] 类似地，如果本发明的化合物包含醇官能团，则前药可通过用诸如以下的基团置换醇基团的氢原子而形成：(C_1-C_6)烷酰氧基甲基、1-((C_1-C_6)烷酰氧基)乙基、1-甲基-1-((C_1-C_6)烷酰氧基)乙基、(C_1-C_6)烷氧羰基氧基甲基、N-(C_1-C_6)烷氧羰基氨基甲基、琥珀酰基、(C_1-C_6)烷酰基、α-氨基(C_1-C_4)烷酰基、芳基酰基和α-氨基酰基或α-氨基酰基-α-氨基酰基，其中每个α-氨基酰基独立地选自天然存在的L-氨基酸、-P(O)(OH)2、-P(O)(O(C_1-C_6)烷基)2或糖基(由移除碳水化合物的半缩醛形式的羟基而产生的基团)。

[0443] 本发明的化合物可含有不对称或手性中心，因此以不同的立体异构形式存在。预

期化合物的所有立体异构形式以及其混合物(包括外消旋混合物)形成本发明的一部分。此外,本发明涵盖所有的几何异构体和位置异构体。例如,如果化合物含有双键,则涵盖顺式和反式形式(分别指定为S和E)以及混合物。

[0444] 立体异构体的混合物(如非对映异构体混合物)可基于它们的物理化学差异而通过已知的方法(如色谱法和/或分级结晶法)分离成它们单独的立体化学组分。对映异构体也可通过如下方式分离:通过与适当的光学活性化合物(例如,醇)反应将对映异构体混合物转化成非对映异构体混合物,分离非对映异构体,并将单独的非对映异构体转化(例如,水解)为相应的纯对映异构体。另外,一些化合物可以是阻转异构体(例如,取代的联芳基)。

[0445] 本发明的化合物可以以非溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂如水(水合物)、乙醇等的溶剂化形式存在。本发明考虑并涵盖溶剂化和非溶剂化形式两者。

[0446] 还可能的是,本发明的化合物可以以不同的互变异构形式存在。本发明的化合物的所有互变异构体均被考虑在内。例如,本发明包括四唑部分的所有互变异构形式。另外,例如本发明包括化合物的所有酮-烯醇或亚胺-烯胺形式。

[0447] 本领域技术人员将认识到,本文包含的化合物名称和结构可基于化合物的特定互变异构体。虽然可以使用仅特定互变异构体的名称或结构,但除另有说明外,本发明旨在涵盖所有互变异构体。

[0448] 本发明还旨在涵盖采用实验室技术(如合成化学家熟知的技术)在体外合成的化合物;或采用体内技术(如通过代谢、发酵、消化等)合成的化合物。还预期可采用体外技术和体内技术的组合来合成本发明的化合物。

[0449] 本发明还包括同位素标记的化合物,它们与本文列举的化合物相同,但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常存在的原子质量或质量数的原子置换。可结合到本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{16}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。一方面,本发明涉及其中一个或多个氢原子被氘(2H)原子置换的化合物。

[0450] 含有上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明的化合物在本发明的范围内。本发明的某些同位素标记的化合物可用于药物和/或底物组织分布测定,例如结合了放射性同位素如^{3}H和^{14}C的那些。氚化(即,^{3}H)和碳-14(即,^{14}C)同位素是特别优选的,因为它们易于制备和检测。进一步地,用较重的同位素如氘(即,^{2}H)取代可由于代谢稳定性更大而提供某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求,因此在一些情况下可能是优选的。通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备本发明的同位素标记的化合物。

[0451] 本发明的化合物可以各种固体状态存在,包括结晶状态和非晶状态。预期本发明化合物的不同结晶状态(也称为多晶型物)和非晶状态为本发明的一部分。

[0452] 本文列举的所有专利、公布的专利申请及其他出版物特此以引用的方式并入本文。

[0453] 化合物

[0454] 本发明涉及新的化合物,其能结合塞勒布隆(CRBN),但不同程度地具有降低的募集敏感性(liability)底物蛋白如SALL4和ASS1的能力,并且具有不同的募集更常见的底物如IKZF1至CRBN的能力。CRBN结合分子之间有差别的募集特征为选择性小分子底物降解胶

(单独或作为CRBN结合异双功能分子(HBM)的模块组分)创建了新的起始点。关键敏感性底物的募集特征提供了区分优先次序和选择有前景的小分子的客观方式。在一个实施方案中,本文所述的一些CRBN结合化合物在与CRBN结合后降低了CRBN募集选定的敏感性底物如SALL4和ASS1以及常见底物如IKZF1的能力。这些化合物被称为“沉默”化合物。在一个实施方案中,本文所述的一些CRBN结合化合物在与CRBN结合后增加了CRBN募集选定的敏感性底物的能力。

[0455] CRBN充当E3连接酶复合物内的底物受体蛋白,以指导底物蛋白经由蛋白酶体降解,与DNA损伤结合蛋白1(DDB1)、Cullin4(4A或4B)和Culling 1的调节剂(RoC1)以及E2连接酶蛋白如UBE2G1形成功能性相互作用,至底物泛素化和随后的降解。

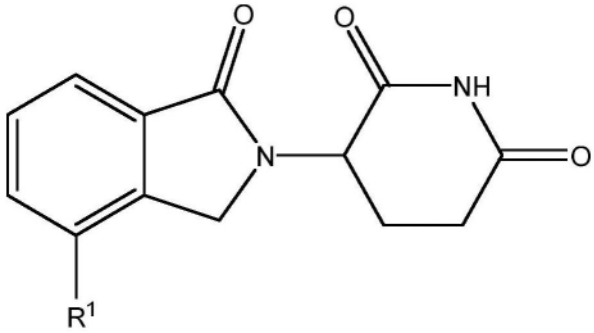
[0456] 衍生自含戊二酰亚胺的药物(IMiD)沙利度胺的小分子已显示出结合CRBN,并作为复合物将新的新底物募集至E3连接酶复合物。

[0457] IMiD诱导的底物蛋白向CRBN的募集的结果是这类蛋白质然后通过泛素蛋白酶体途径(UPP)降解。

[0458] 提供了结合塞勒布隆的新化合物以及它们的用途和制备。据信所公开的化合物与塞勒布隆的结合导致塞勒布隆与IKZF1、SALL4或ASS1的相互作用增加或减少,从而导致它们的后续泛素化和在蛋白酶体中降解。发现选定的化合物既是塞勒布隆的有效结合剂,又显示出潜在的治疗用途。

[0459] 本文公开的化合物、其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物可用于治疗由塞勒布隆、IKZF1、SALL4和ASS1中的一者或多者介导的病症。

[0460] 一方面,本发明的化合物选自式I:

[0461] 

I

[0462] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0463] R^1是芳基、-N(R^5)-X-R^6、-SO_2R^5或-O$(CH_2)_mR^5$,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0464] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0465] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一

者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代；

[0466] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基，其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代；

[0467] X是键、$-SO_2-$、$-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_m-$、$-C(O)NH-$、$-C(O)N(R^w)-$、$-NHC(O)NH-$或$-(CH_2)_n-$；

[0468] m是0、1、2、3或4；

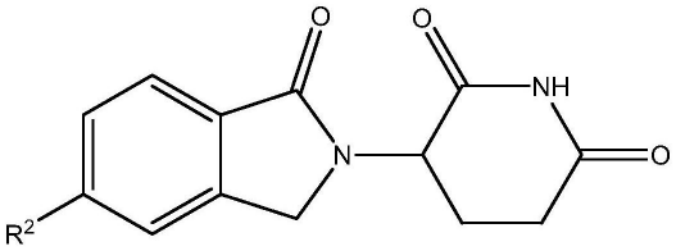
[0469] n是0、1、2、3或4。

[0470] 在一实施方案中，R^1是在化合价允许的情况下任选被1个或多个R^w基团取代的苯基。

[0471] 在一实施方案中，R^1是苯基。

[0472] 在一实施方案中，R^1是任选被一个或多个(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基或OH取代的苯基。

[0473] 一方面，本发明的化合物选自式I I：

[0474] 

[0475] II

[0476] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0477] R^2是芳基、$-NH-(C_3-C_{10})$杂芳基或$-N(R^5)-(CH_2)_m-X-(CH_2)_n-R^6$，它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代；

[0478] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基或杂芳基，它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代；

[0479] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、$-(C_1-C_3)$烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基、杂芳基，或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环，它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代；

[0480] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基，其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、-

$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代；

[0481] X是键、-SO_2-、-$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_m$-、-C(O)NH-、-C(O)N(R^w)-、-NHC(O)NH-或-$(CH_2)_n$-；

[0482] m是0、1、2、3或4；

[0483] n是0、1、2、3或4。

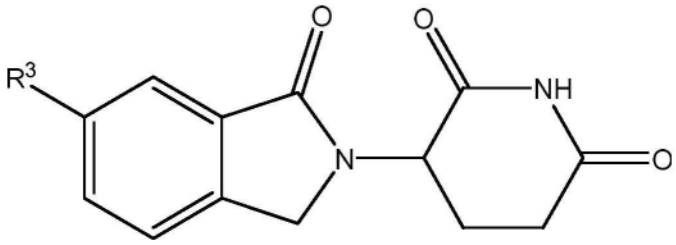
[0484] 在一实施方案中，R^2是在化合价允许的情况下任选被1个或多个R^w基团取代的苯基。

[0485] 在一实施方案中，R^2是-NH-$(C_3$-$C_{10})$杂芳基。

[0486] 在一实施方案中，R^2是任选被一个或多个$(C_1$-$C_3)$烷基、$(C_1$-$C_3)$烷氧基或OH取代的苯基。

[0487] 在一实施方案中，R^2是-N(R^5)-$(CH_2)_m$-X-$(CH_2)_n$-R^6；R^5是H；R^6是OH、$(C_1$-$C_3)$烷基、-$(C_1$-$C_3)$烷氧基、-NR^5R^5、$(C_3$-$C_{10})$杂环、$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基或杂芳基。

[0488] 一方面，本发明的化合物选自式III：

[0489] 

III

[0490] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0491] R^3是氰基、芳基、-NH-$(C_3$-$C_{10})$杂芳基、$(C_3$-$C_{10})$杂环或-N(R^5)-$(CH_2)_m$-X-$(CH_2)_n$-R^6，它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代；

[0492] R^5在每次出现时独立地为H、$(C_1$-$C_3)$烷基、$(C_3$-$C_{10})$杂环、$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基或杂芳基，它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代；

[0493] R^6在每次出现时独立地为OH、$(C_1$-$C_3)$烷基、-$(C_1$-$C_3)$烷氧基、$(C_3$-$C_{10})$杂环、$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基、杂芳基，或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的$(C_3$-$C_{10})$杂环，它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代；

[0494] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基，其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代$(C_3$-$C_{10})$杂环、$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代；

[0495] X是键、-SO_2-、-$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_m$-、-C(O)NH-、-C(O)N(R^w)-、-NHC(O)NH-或-

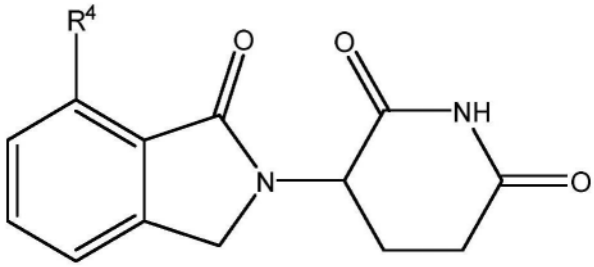
$(CH_2)_n$-；

[0496] m是0、1、2、3或4；

[0497] n是0、1、2、3或4。

[0498] 在一实施方案中，R^3是-N(R^5)-$(CH_2)_m$-X-$(CH_2)_n$-R^6；R^5是H；R^6是OH、(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷氧基、-NR^5R^5、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基或杂芳基。

[0499] 一方面，本发明的化合物选自式IV：

[0500] 

IV

[0501] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0502] R^4是卤代基、氰基、芳基、OR^5或-N(R^5)-$(CH_2)_m$-X-$(CH_2)_n$-R^6，它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代；

[0503] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基或杂芳基，它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代；

[0504] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基、杂芳基，或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环，它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代；

[0505] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基，其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代；

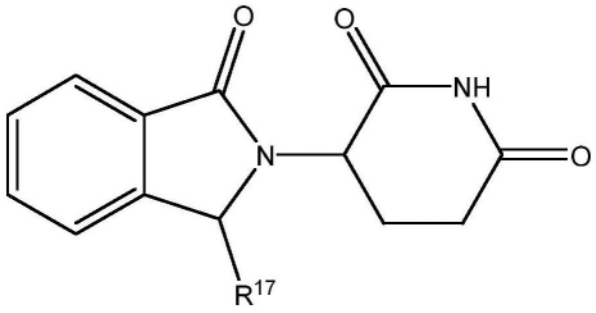
[0506] X是键、-SO_2-、-$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_m$-、-C(O)NH-、-C(O)N(R^w)-、-NHC(O)NH-或-$(CH_2)_n$-；

[0507] m是0、1、2、3或4；

[0508] n是0、1、2、3或4。

[0509] 在一实施方案中，R^4是-N(R^5)-$(CH_2)_m$-X-$(CH_2)_n$-R^6；R^5是H；R^6是OH、(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷氧基、-NR^5R^5、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基或杂芳基。

[0510] 一方面,本发明的化合物选自式V:

[0511] 

V

[0512] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0513] R^{17}是氰基、杂芳基、-$(CH_2)_m$-C(O)O-R^6或-N(R^5)-$(CH_2)_m$-X-$(CH_2)_n$-R^6,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0514] R^5在每次出现时独立地为H、$(C_1$-$C_3)$烷基、$(C_3$-$C_{10})$杂环、$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0515] R^6在每次出现时独立地为OH、$(C_1$-$C_3)$烷基、-$(C_1$-$C_3)$烷氧基、$(C_3$-$C_{10})$杂环、$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的$(C_3$-$C_{10})$杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0516] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代$(C_3$-$C_{10})$杂环、$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

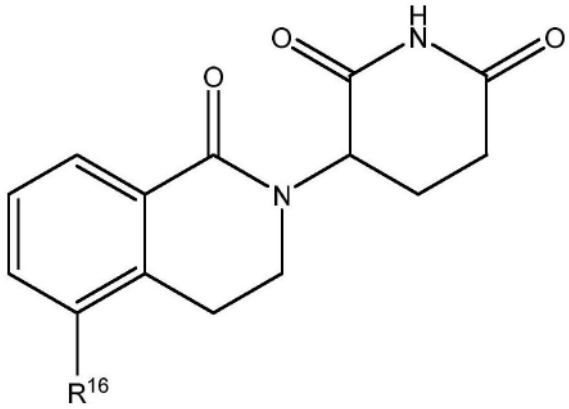
[0517] X是键、-SO_2-、-$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_m$-、-C(O)NH-、-C(O)N(R^w)-、-NHC(O)NH-或-$(CH_2)_n$-;

[0518] m是0、1、2、3或4;

[0519] n是0、1、2、3或4。

[0520] 在一实施方案中,R^{17}是任选被OH、卤代基、$(C_1$-$C_3)$烷基或$(C_1$-$C_3)$烷氧基取代的杂芳基。

[0521] 一方面,本发明的化合物选自式VI:

[0522] 

VI

[0523] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0524] R^{16}是NH_2或-N(R^5)-$(CH_2)_m$-X-$(CH_2)_n$-R^6,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0525] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0526] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

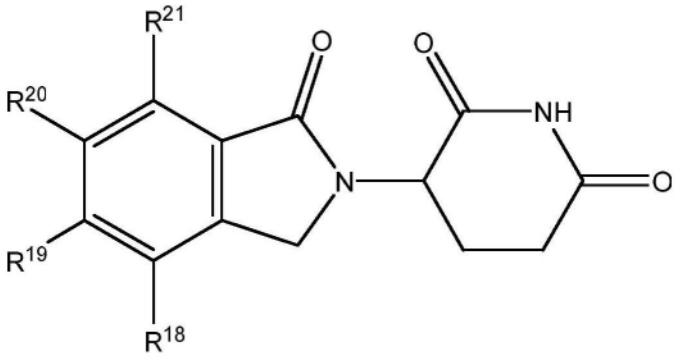
[0527] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0528] X是键、-SO_2-、-$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_m$-、-C(O)NH-、-C(O)N(R^w)-、-NHC(O)NH-或-$(CH_2)_n$-;

[0529] m是0、1、2、3或4;

[0530] n是0、1、2、3或4。

[0531] 一方面,本发明的化合物选自式VI I:

[0532] 

VII

[0533] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0534] R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}各自独立地为H、卤代基、(C_1-C_3)烷基或$-N(R^5)-X-R^6$,附带条件为R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}中不超过两个取代基是H;或者

[0535] R^{18}、R^{19}与它们所连接的碳合起来形成(C_3-C_{10})环烷基或(C_3-C_{10})杂环,或者R^{19}、R^{20}与它们所连接的碳合起来形成(C_3-C_{10})环烷基或(C_3-C_{10})杂环,或者R^{20}、R^{21}与它们所连接的碳合起来形成(C_3-C_{10})环烷基或(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0536] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0537] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、$-(C_1-C_3)$烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

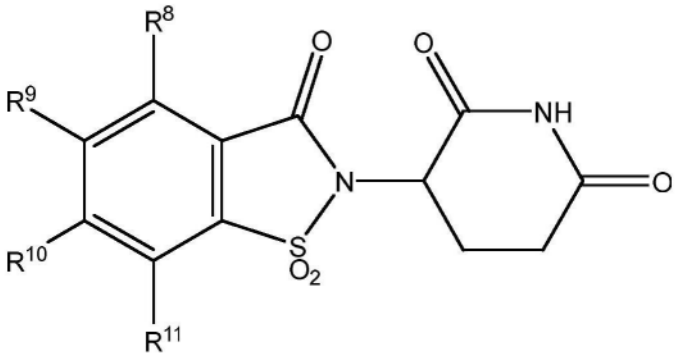
[0538] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0539] X是键、$-SO_2-$、$-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_m-$、$-C(O)NH-$、$-C(O)N(R^w)-$、$-NHC(O)NH-$或$-(CH_2)_n-$;

[0540] m是0、1、2、3或4;

[0541] n是0、1、2、3或4。

[0542] 一方面,本发明的化合物选自式VIII:

[0543] 

VIII

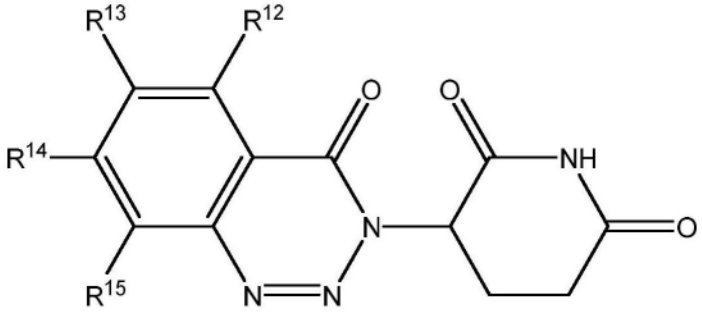
[0544] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0545] R^8、R^9、R^{10}、R^{11}各自独立地为H、卤代基、OH、氰基、(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0546] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0547] n是0、1、2、3或4。

[0548] 一方面,本发明的化合物选自式IX:

[0549] 

IX

[0550] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0551] R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}各自独立地为H、NH_2、(C_1-C_3)烷基、$-N(R^5)-(CH_2)m-N(R^5)-X-R^6$,附带条件为$R^{12}$、$R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$中不超过三个取代基是H,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0552] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$环烷基、$-(CH_2)_n-(C_3-C_{10})$杂环、$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0553] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、$-(C_1-C_3)$烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})

环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的$(C_3$-$C_{10})$杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

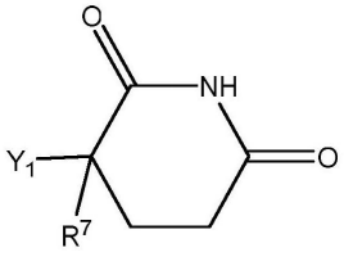
[0554] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代$(C_3$-$C_{10})$杂环、$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0555] X是键、-SO_2-、-$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_m$-、-C(O)NH-、-C(O)N(R^w)-、-NHC(O)NH-或-$(CH_2)_n$-;

[0556] m是0、1、2、3或4;

[0557] n是0、1、2、3或4。

[0558] 一方面,本发明的化合物选自式X:

[0559] 

X

[0560] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0561] Y是-NHR^{33}、-$NHC(O)R^{33}$或-$CHR^{33}R^{34}$;

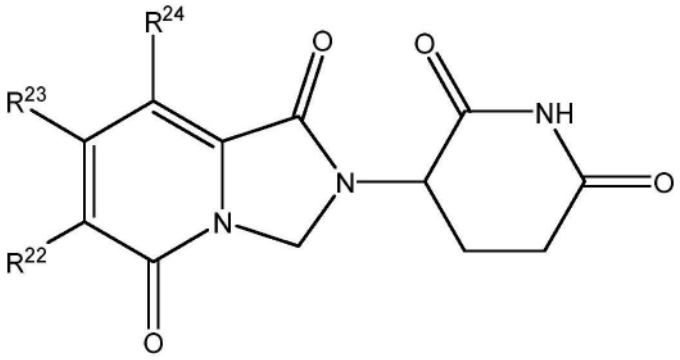
[0562] R^7是H、$(C_1$-$C_3)$烷基,或者R^7和R^{34}与它们所连接的碳合起来形成碳双键;

[0563] R^{33}是芳基、杂芳基或$(C_3$-$C_{10})$杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0564] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代$(C_3$-$C_{10})$杂环、$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$环烷基、-$(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_{10})$杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0565] n是0、1、2、3或4。

[0566] 一方面,本发明的化合物是式XI的化合物

[0567] 

XI

[0568] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0569] R^{22}是H、卤代基、OH、-NR^5R^5、(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、(羟基)(C_1-C_3)烷基、氰基、-N(R^5)-X-R^6、-N(R^5)-(CH_2)m-N(R^5)-X-R^6、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0570] R^{23}是H、卤代基、OH、-NR^5R^5、-(CH_2)$_n$-NR^5R^5、(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、-C(O)NR^5R^6、(羟基)(C_1-C_3)烷基、氰基、-N(R^5)-X-R^6、-N(R^5)-(CHR^5)$_m$-X-R^6、-N(R^5)-(CH_2)m-N(R^5)-X-R^6、芳基、杂芳基,或者R^{22}和R^{23}与它们所连接的碳合起来形成(C_3-C_{10})环烷基环或(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0571] R^{24}是H、卤代基、OH、-NR^5R^5、-(CH_2)$_n$-NR^5R^5、(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、(卤代基)(C_1-C_3)烷基、(羟基)(C_1-C_3)烷基、氰基、-NO_2、-N(R^5)-X-R^6、-N(R^5)-(CH_2)m-N(R^5)-X-R^6、芳基、杂芳基,或者R^{23}和R^{24}与它们所连接的碳合起来形成(C_3-C_{10})环烷基环或(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0572] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})杂环、-(CH_2)$_n$-芳基、-(CH_2)$_n$-杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0573] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})杂环、-(CH_2)$_n$-芳基、-(CH_2)$_n$-杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0574] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-(CH_2)$_n$-(C_3-C_{10})杂环、-(CH_2)$_n$-芳基、-(CH_2)$_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0575] X是键、-SO_2-、-(CH_2)$_n$C(O)(CH_2)$_m$-、-C(O)NH-、-C(O)N(R^w)-、-NHC(O)NH-或-(CH_2)$_n$-;

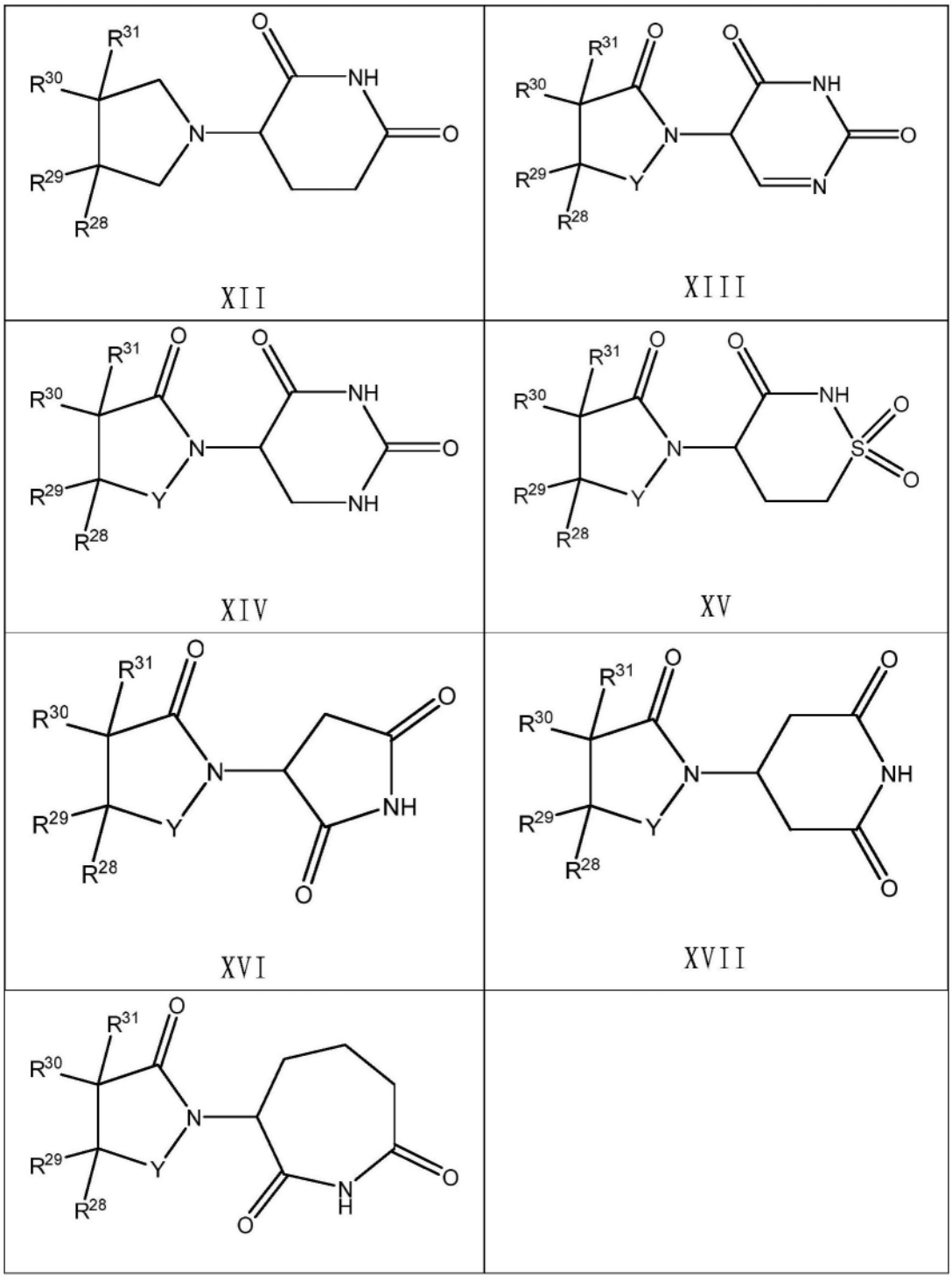
[0576] m是0、1、2、3或4;

[0577] n是0、1、2、3或4。

[0578] 在一实施方案中,R^{22}是H;R^{23}是H;R^{24}是卤代基。

[0579] 一方面,本发明涉及式XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII或XVIII的化合物

[0580]



[0581]

[0582] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0583] R^{28}、R^{29}、R^{30}、R^{31}独立地为H、卤代基、OH、$-NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NR^5R^5$、(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、(卤代基)(C_1-C_3)烷基、(羟基)(C_1-C_3)烷基、氰基、$-NO_2$、$-N(R^5)-X-R^6$、$-N(R^5)-(CH_2)$

m-N(R^5)-X-R^6、芳基、杂芳基,或者R^{28}、R^{29}与它们所连接的碳合起来形成(C_3-C_{10})环烷基或(C_3-C_{10})杂环,或者R^{30}、R^{31}与它们所连接的碳合起来形成(C_3-C_{10})环烷基或(C_3-C_{10})杂环,或者R^{29}、R^{30}合起来形成键,或者R^{29}、R^{30}与它们所连接的碳合起来形成(C_3-C_{10})环烷基或(C_3-C_{10})杂环或芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0584] R^5在每次出现时独立地为H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基或杂芳基,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0585] R^6在每次出现时独立地为OH、(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷氧基、(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基、杂芳基,或者R^5和R^6与它们所连接的原子合起来形成含氮的(C_3-C_{10})杂环,它们中的任一者在化合价允许的情况下可任选被1个或多个R^w基团取代;

[0586] R^w在每次出现时独立地为H、卤代基、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环(heterocyclo)、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基,其中所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地被一个或多个选自卤代基、氰基、氧代(C_3-C_{10})杂环、(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})环烷基、-$(CH_2)_n$-(C_3-C_{10})杂环、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基、芳基和杂芳基的基团取代;

[0587] X是键、-SO_2-、-$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_m$-、-C(O)NH-、-C(O)N(R^w)-、-NHC(O)NH-或-$(CH_2)_n$-;

[0588] m是0、1、2、3或4;

[0589] n是0、1、2、3或4。

[0590] 一方面,本发明的化合物选自实施例4的表1中所列的化合物。

[0591] 一方面,本发明的化合物选自:

[0592] 3-[1-氧代-5-(喹唑啉-4-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0593] 3-[5-[(4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0594] N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺;

[0595] 3-[5-[(2-氨基嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0596] 6-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]哒嗪-3-甲腈;

[0597] 3-[[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺;

[0598] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酸;

[0599] N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]喹啉-2-甲酰胺;

[0600] 3-[6-[[2-(2-甲基-1-哌啶基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0601] 3-[6-[(2-异吲哚啉-2-基-2-氧代-乙基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0602] N-(环丙基甲基)-2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨

基]-N-甲基-乙酰胺;

[0603] 乙酸;3-[1-氧代-6-(喹唑啉-4-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0604] 3-[6-[[2-(3-甲基-1-哌啶基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0605] 3-[6-[(4-甲基-3-氧代-吡嗪-2-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0606] 3-[1-氧代-6-(喹喔啉-2-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0607] 3-[6-[(1-甲基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0608] 3-[6-(5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0609] 3-[6-[(6-甲基嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0610] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-苯基-乙酰胺;

[0611] 3-[6-[[2-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0612] 3-[6-(二甲基氨基)-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0613] 3-(1-氧代-6-苯基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[0614] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺;

[0615] 3-[6-[[2-(2-甲基吗啉-4-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0616] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-甲基-N-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]乙酰胺;

[0617] N-苄基-2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰胺;

[0618] 6-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]哒嗪-3-甲腈;

[0619] 3-[6-[(6-甲基吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0620] 2-(二甲基氨基)-N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺;

[0621] N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酰胺;

[0622] N-环丙基-2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰胺;

[0623] 3-[1-氧代-6-(2-氧代咪唑烷-1-基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0624] 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-甲腈;

[0625] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]丙酸;

[0626] 2-乙酰氨基-N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺;

[0627] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰胺;

[0628] 3-[6-[[2-(3-甲基-5-氧代-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-

2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0629] N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺;

[0630] 3-[6-[[2-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0631] N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酰胺;

[0632] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-乙酰胺;

[0633] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酸;

[0634] 3-[1-氧代-6-[[2-氧代-2-(1-哌啶基)乙基]氨基]异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0635] 3-(1-氧代-7-苯基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[0636] 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-4-甲腈;

[0637] 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]乙酸;

[0638] 3-(7-氟-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[0639] 3-(5-氨基-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[0640] 2-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-1-基]乙酸叔丁酯;

[0641] 3-[1-(2H-吲哚-3-基)-3-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0642] 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-1-甲腈;

[0643] 3-[1-(二甲基氨基)-3-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮;

[0644] 3-(2-氧代吡咯烷-1-基)哌啶-2,6-二酮;

[0645] 3-(喹唑啉-2-基氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0646] (3Z)-3-亚苄基哌啶-2,6-二酮;

[0647] 3-(喹喔啉-2-基氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0648] 3-(嘧啶-2-基氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0649] N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-3H-吡啶-6-甲酰胺;

[0650] 3-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2-苯并噻唑-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[0651] 3-(8-氨基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮;

[0652] 3-(5-氨基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮;

[0653] 3-(4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮;

[0654] 3-(5-甲基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮;

[0655] 3-(6-甲基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮;和

[0656] 3-(8-甲基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮。

[0657] 一方面,本发明涉及包含药学有效量的本文所述的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

[0658] 一方面,本发明涉及治疗疾病的方法,包括对有需要的受试者施用包含药学有效量的本文所述的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

[0659] 一方面,本发明涉及治疗癌症的方法,包括对有需要的受试者施用包含药学有效量的本文所述的化合物和药学上可接受的载体的组合物。在一实施方案中,所述癌症选自

鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱癌、肠癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、子宫癌、白血病、淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、黑素瘤、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、肉瘤(包括尤因氏肉瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤、脂肪肉瘤、肌肉瘤、周围神经上皮瘤、滑膜肉瘤)、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、胶质母细胞瘤、成神经细胞瘤、神经节瘤、神经节神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、松果体细胞肿瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤、神经鞘瘤、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、霍奇金病、维尔姆斯瘤和畸胎癌。

[0660] 另一方面,本发明涉及治疗或预防一种或多种自身免疫性疾病或病症的方法,包括对有需要的受试者施用包含药学有效量的本文所述的化合物和药学上可接受的载体的组合物。在一实施方案中,所述自身免疫性疾病或病症选自如多发性硬化症、糖尿病、狼疮、乳糜泻、克罗恩病、溃疡性结肠炎、格林-巴利综合征、硬皮病、古德帕斯丘综合征、韦格纳肉芽肿病、自身免疫性癫痫、拉斯穆森脑炎、原发性胆汁性硬化、硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎、阿狄森病、桥本甲状腺炎、纤维肌痛、美尼尔综合征;移植排斥(例如,预防同种异体移植排斥)恶性贫血、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、皮肌炎、舍格伦综合征、红斑狼疮、多发性硬化症、重症肌无力、赖特综合征、格雷夫斯病及其他自身免疫性疾病或病症。

[0661] 在一实施方案中,所述受试者是人。

[0662] 另一方面,本发明涉及调节塞勒布隆的方法,包括对有需要的受试者施用包含式I-XVIII的化合物的组合物。在一实施方案中,本发明涉及调节塞勒布隆的方法,包括对有需要的受试者施用包含选自实施例4的表1中所列的化合物的化合物的组合物。

[0663] 另一方面,本发明涉及调节蛋白质的蛋白酶体降解的方法,包括对有需要的受试者施用包含式I-XVIII的化合物的组合物。在一实施方案中,本发明涉及调节蛋白质的蛋白酶体降解的方法,包括对有需要的受试者施用包含选自实施例4的表1中所列的化合物的化合物的组合物。

[0664] 另一方面,本发明涉及调节蛋白质与蛋白酶体的螯合的方法,包括对有需要的受试者施用包含式I-XVIII的化合物的组合物。在一实施方案中,本发明涉及调节蛋白质与蛋白酶体的螯合的方法,包括对有需要的受试者施用包含选自实施例4的表1中所列的化合物的化合物的组合物。

[0665] 实施例

[0666] 一般合成方案

[0667] 通常可以从市售的起始物开始,采用本领域技术人员已知的合成技术来制备本发明的化合物。下面概述了一些适合于制备本发明的化合物的反应方案。进一步的示例见于所提供的具体实施例中。

[0668] 实施例1:竞争测定

[0669] 通过测定测试化合物与甲氧苄啶-来那度胺杂合配体竞争与细胞中的CRBN结合的能力,用MAPPIT样测定法评估CRBN结合。例如在Lemmens等人"MAPPIT,a mammalian two-hybrid method for in-cell detection of protein-protein interactions,"Methods Mol Biol.2015;1278:447-55中描述的传统MAPPIT测定法已用于监测蛋白质-蛋白质相互作用。诱饵蛋白(蛋白A)被表达为融合蛋白,其中其与瘦素受体的工程化细胞内受体结构域遗传融合,瘦素受体本身又与促红细胞生成素(Epo)受体的细胞外结构域融合。Epo配体与

EpoR组分的结合导致受体相关的细胞内JAK2的激活。然而,激活的JAK2不能激活瘦素受体以触发STAT3结合及其磷酸化,因为其酪氨酸残基(通常由激活的JAK2磷酸化)已经发生了突变。JAK2可磷酸化的STAT3对接位点的重构反而是通过蛋白B与蛋白A的相互作用产生的,由此蛋白B与gp130受体(其现在拥有由激活的JAK2激酶识别的适当酪氨酸残基)的胞质结构域融合。因此,蛋白A与蛋白B的物理相互作用重构,并且Epo触发JAK2-STAT3信号传导途径激活。可通过引入STAT3响应性报告基因来监测STAT3的激活,包括荧光素酶编码基因或编码荧光标记如GFP或一些其他类型的荧光蛋白(EGF等)的基因。以这种方式,MAPPIT测定法提供了评估完整细胞中的这类重组蛋白质-蛋白质相互作用或化合物或杂合配体诱导的蛋白质-蛋白质相互作用的通用测定法。

[0670] 在此,类似的MAPPIT样测定法用于测定测试化合物与甲氧苄啶-来那度胺诱导的DHFR与CRBN之间的结合竞争的能力。因此,用编码转基因(编码DHFR和CRBN融合蛋白)的适当cDNA转染的HEK293细胞用于产生阳性测定信号,这是由于三元蛋白质/化合物复合物形成,包括DHFR-融合蛋白、甲氧苄啶(TMP)-来那度胺杂合配体(TMP是DHFR的配体)和CRBN-gp130融合蛋白(CRBN结合配体来那度胺)-因此,形成DHFR-TMP-LEN-CRBN复合物。复合物的形成导致STAT响应性荧光素酶报告基因的激活。该信号被设定为100%荧光素酶活性。在单独的样品设置中,以相同的方式准备细胞,但另外与测试化合物共温育,该测试化合物与CRBN的相互作用经过了研究。与CRBN融合蛋白的结合将同杂合配体与相同CRBN蛋白的结合竞争,因此由于阻止产生测定信号所需的三元复合物形成而抑制测定信号。评估浓度增加的测试化合物以测定CRBN结合效率,如在活细胞中的这种类型的配体竞争实验中所测定。通过平行实验设置评估信号抑制的特异性,其中评估测试化合物抑制由对照gp130融合蛋白(CTRL)产生的信号的效果,所述对照gp130融合蛋白在不存在杂合配体的情况下与DHFR-融合蛋白直接结合(即蛋白质的直接相互作用)。

[0671] 更详细地,将HEK293T细胞在补充有10%胎牛血清的杜尔贝科氏改良伊格尔培养基中培养,在37℃、8% CO_2下温育。采用标准的转染方法,将细胞用编码与突变瘦素受体(pCLG-eDHFR)的胞质结构域尾部融合的大肠杆菌二氢叶酸还原酶(DHFR)的质粒、编码与gp130胞质结构域(pMG1-CRBN)融合的CRBN捕获物的质粒或编码可与DHFR融合蛋白(pMG1-REM2)的瘦素受体直接相互作用的REM2对照捕获物的质粒和STAT3响应性pXP2d2-rPAPI-荧光素酶报告质粒转染,如所描述的那样(Lievens等人,"Array MAPPIT:high-throughput interactome analys is in mammal ian cel ls."Journal of Proteome Research 8.2(2009):877-886)。在转染后24小时,将细胞用瘦素处理以激活瘦素受体融合蛋白,并补充300nM甲氧苄啶-来那度胺融合化合物(杂合配体,其中甲氧苄啶与DHFR相互作用,且来那度胺与CRBN相互作用),不含或含有指示剂量的测试化合物。使用带有Ens ight读板器(PERKIN ELMER LIFE SCIENCES,Waltham,MA)的萤光素酶测定系统试剂盒(PROMEGA,Madison,WI),在化合物处理后24小时测量由包括DHFR-甲氧苄啶-来那度胺-CRBN的三元复合物的形成以及随之而来的STAT3信号传导的激活诱导的萤光素酶活性。数据点代表一式三份样品的平均荧光素酶活性,这些样品来源于用瘦素+测试化合物处理的用于REM2对照(CTRL)的细胞或用瘦素+杂合配体+测试化合物(CRBN)处理的细胞相对于仅用瘦素(CTRL)或瘦素+杂合配体(CRBN)处理的样品(对于两种情况,在不存在添加的测试化合物的情况下获得的信号在y轴上设定为100%的荧光素酶活性)。误差条代表标准偏差。在GRAPHPAD

PRISM软件中采用4参数非线性回归进行曲线拟合。

[0672] 实施例2:募集测定:

[0673] 在此实施例2中,如实施例1中所述应用类似的MAPPIT样测定法以测定测试化合物诱导的所关注的特定底物蛋白与CRBN的结合。在此实验装置中,将细胞用编码CRBN-融合蛋白的构建体和另一种编码底物-融合蛋白的构建体转染。用浓度增加的测试化合物评估测试化合物活性(剂量响应研究)以监测促进CRBN-配体诱导的蛋白质相互作用的能力。

[0674] 具体地,将HEK293T细胞用编码MAPPIT受体融合物的质粒(其中所关注的蛋白质(CRBN或底物蛋白)与瘦素受体的胞质结构域遗传连接,而瘦素受体本身与促红细胞生成素(Epo)受体(pSEL-X,其中X代表CRBN或所关注的任何测试的底物蛋白)的胞外结构域融合)、编码MAPPIT gp130融合物(pMG1-Y,Y是任何测试的底物蛋白或CRBN)的质粒和STAT3响应性荧光素酶编码报告质粒(pXP2d2-rPAPI-荧光素酶报告质粒)转染,如所描述的那样(Lievens等人,"Array MAPPIT:high-throughput interactome analysis in mammalian cells."Journal of Proteome Research 8.2(2009):877-886)。除了在使用同种型7的IKZF1的情况下,对测试的靶蛋白中的每一者融合全尺寸蛋白。对于该研究,采用以下方式:IKZF1募集:pSEL-CRBN+pMG1-IKZF1(同种型7);ASS1募集:pSEL-CRBN+pMG1-ASS1。SALL4募集:pSEL-SALL4+pMG1-CRBN。在转染后24小时用促红细胞生成素(Epo)在有或没有指示剂量的测试化合物的情况下处理细胞。使用带有Ens ight读板器(PERKIN ELMER LIFE SCIENCES,Wal tham,MA)的萤光素酶测定系统试剂盒(PROMEGA,Madison,WI),在测试化合物处理后24小时测量荧光素酶活性。数据点描绘来自EPO+测试化合物处理的细胞相比仅EPO处理的细胞的一式三份样品的平均荧光素酶活性的诱导倍数。误差条代表标准偏差。在GRAPHPAD PRISM软件中采用4参数非线性回归进行曲线拟合。

[0675] 实施例3:化合物的制备

[0676] 可通过有机化学领域中熟知的方法制备本发明的化合物。参见例如J.March,'Advanced Organic Chemistry'第4版,John Wiley and Sons。在合成顺序期间,可能有必要和/或希望保护任何相关分子上的敏感性或反应性基团。这是借助于常规的保护基团实现的,诸如T.W.Greene和P.G.M.Wutts'Protective Groups in Organic Synthesis'第3版,John Wiley and Sons,1999中描述的那些。任选在方便的后续阶段采用本领域中熟知的方法移除保护性基团。如果需要的话,任选采用常规的技术分离和纯化反应的产物,所述常规技术不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。这类物质任选采用常规手段表征,包括物理常数和光谱数据。

[0677] 在本发明的化合物的合成中,可取的是使用某些离去基团。术语"离去基团"("LG")通常是指可被亲核试剂置换的基团。这类离去基团是本领域中已知的。离去基团的实例包括但不限于卤离子(例如,I、Br、F、Cl)、磺酸根(例如,甲磺酸根、甲苯磺酸根)、硫化物(例如,SCH3)、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并三唑等。亲核试剂的实例包括但不限于胺、硫醇、醇、格氏试剂(Grignard reagents)、阴离子物质(例如,醇盐、酰胺、碳负离子)等。

[0678] HPLC纯化

[0679] 使用HPLC(H_2O-MeOH;配有DAD和质量检测器的Agilent 1260Infinity系统。Waters Sunfire C18 OBD制备柱,100Å,5μm,19mm X 100mm,具有SunFire C18制备保护柱,100Å,10μm,19mm X 10mm)进行纯化。将物质溶解在0.7mL DMSO中。流量:30mL/min。经由分

析型LCMS检查获得的级分的纯度。记录每一级分以溶液形式直接在色谱后获得时的光谱。在80℃的N_2流中蒸发溶剂。基于色谱后的LCMS分析将级分合并。将固体级分溶解在0.5mL MeOH中,并转移到预先称重的标记小瓶中。将获得的溶液在80℃的N_2流中再次蒸发。干燥后,最终通过LCMS和^{1}H NMR表征产物。为清楚起见,在本部分的合成方案中,为简单起见未显示氢原子,例如:“-NH_2”显示为“-N”;“-OH”显示为“-O”。

[0680] 分析方法

[0681] NMR

[0682] 仪器规格:

[0683] Bruker AVANCE DRX 500

[0684] Varian UNITYplus 400

[0685] LC/MS

[0686] 仪器规格:

[0687] 具有DAD\ELSD和Agi lent LC\MSD VL(G1956A)、SL(G1956B)质谱仪的Agi lent 1100系列LC/MSD系统。

[0688] 具有DAD\ELSD和Agi lent LC\MSD SL(G6130A)、SL(G6140A)质谱仪的Agi lent 1200系列LC/MSD系统。

[0689] 所有LC/MS数据均使用正/负模式切换获得。

[0690] 柱Zorbax SB-C18 1.8μm 4.6x15mm快速拆分柱(PN 821975-932)

[0691] 流动相A-乙腈,0.1%甲酸

[0692] B-水(0.1%甲酸)

[0693] 流速3ml/min

[0694] 梯度0min-100% B

[0695] 0.01min-100% B

[0696] 1.5min-0% B

[0697] 1.8min-0% B

[0698] 1.81min-100% B

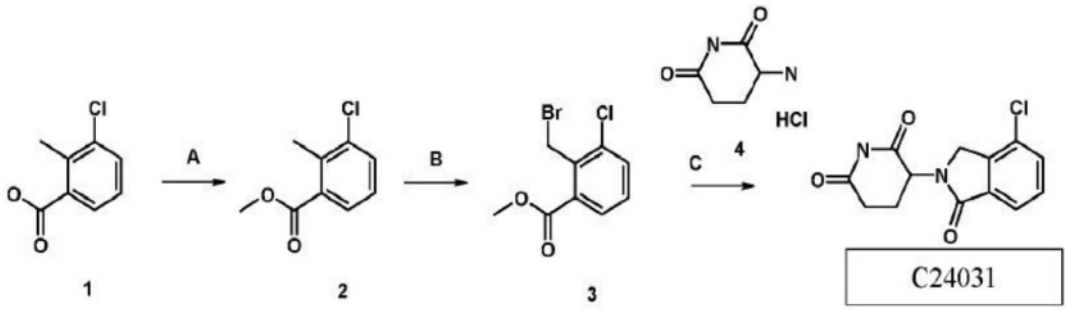
[0699] 注入体积1μl

[0700] 电离模式大气压化学电离(APCI)

[0701] 扫描范围m/z 80-1000

[0702] C24031

[0703] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[0704] 

[0705] 一般程序A:

[0706] 将化合物1(20mmol)和K_2CO_3(24mmol)悬浮在DMF(20mL)中。向反应混合物中添加碘甲烷(24mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜,然后用水(150mL)稀释。将溶液用乙酸乙酯(2x200 mL)萃取,将有机相用盐水(3x150ml)洗涤,用$CaCl_2$干燥并蒸发,得到甲酯2。收率:94%。

[0707] 一般程序B:

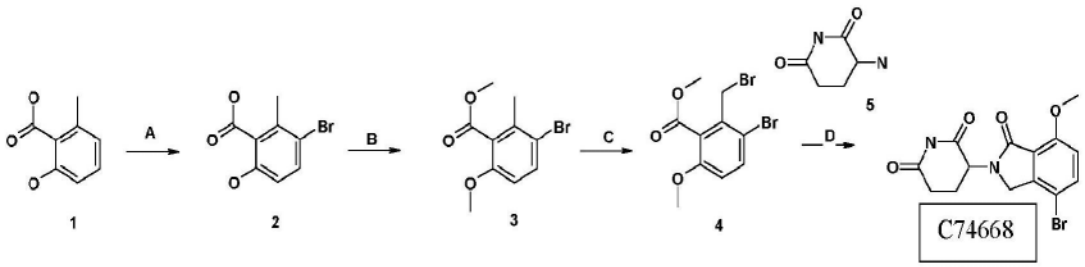
[0708] 在25℃下历时15min向化合物2(1.6mmol)在CCl_4(3ml)中的溶液中添加AIBN(0.1mmol)和NBS(2mmol)。将反应物在60℃下加热12h并冷却到室温。然后真空移除溶剂。采用LC纯化粗残留物。收率:64%。

[0709] 一般程序C:

[0710] 将化合物1(1mmol)、DIPEA(2.1mmol)和化合物2盐酸盐(1.3mmol)溶解在5ml DMF中,将混合物在80℃下加热18小时(TLC和LCMS控制)。将反应混合物冷却,过滤并蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率:49%。

[0711] C74668

[0712] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[0713] 

[0714] 步骤A:

[0715] 在0℃下经30min向1(13.2g,86.8mmol)在乙酸(150mL)中的悬浮液中接着分次添加N-溴代琥珀酰亚胺(17g,95.4mmol)。将混合物升温至20℃并搅拌3h,然后用40%硫酸氢钠水溶液(100mL)处理。在真空下移除乙腈,并用EtOAc(3×40mL)萃取含水残留物。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并浓缩,得到3-溴-6-羟基-2-甲基苯甲酸,为白色固体16g。收率82%。

[0716] 步骤B:

[0717] 根据C24031的一般程序A制备此化合物。收率:87%。

[0718] 步骤C:

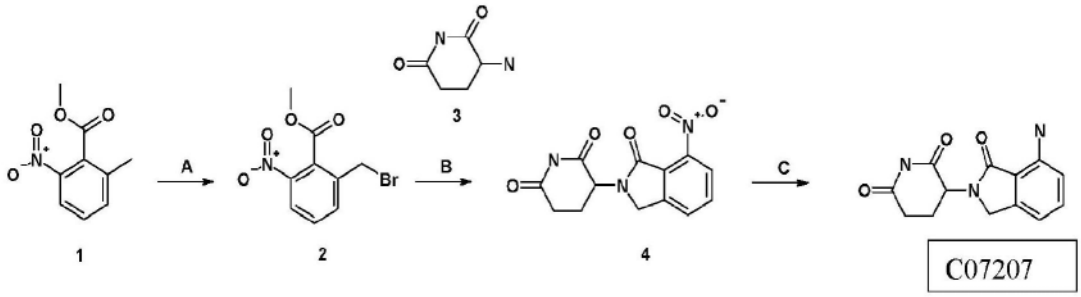
[0719] 根据C24031的一般程序B制备此化合物。收率:92%。

[0720] 步骤D:

[0721] 根据C24031的一般程序C制备此化合物。收率:42%。

[0722] C07207

[0723] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[0724] 

[0725] 步骤A:

[0726] 根据C24031的一般程序B制备此化合物。收率:84%。

[0727] 步骤B:

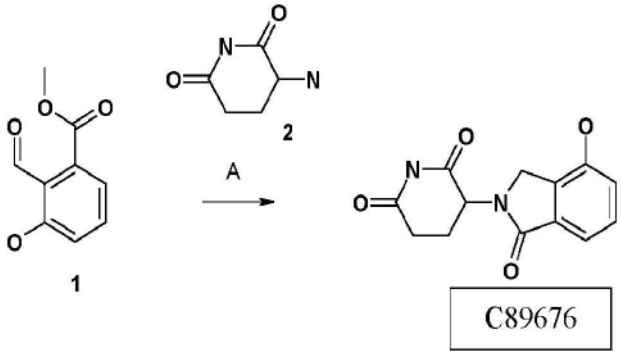
[0728] 根据C24031的一般程序C制备此化合物。收率:87%。

[0729] 步骤C:

[0730] 向化合物4(0.5mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中添加钯碳(5%,10mg),并将混合物在氢气氛和室温下搅拌10h。将反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩,之后通过采用HPLC纯化。收率:39%。

[0731] C89676

[0732] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

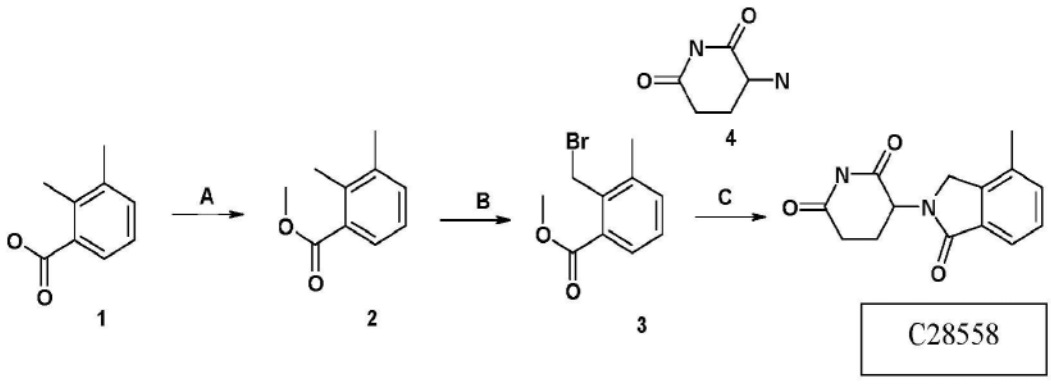
[0733] 

[0734] 一般程序A:

[0735] 将化合物1(1mmol)、$NaH(OAc)_3$(5mmol)、HOAc(1mmol)和化合物2(1.3mmol)溶解在5ml的MeOH中,将混合物在80℃下加热12小时。TLC和LCMS控制。将反应混合物冷却,然后过滤并蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率58%。

[0736] C28558

[0737] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[0738] 

[0739] 步骤A：

[0740] 根据C24031的一般程序A制备此化合物。收率：98％。

[0741] 步骤B：

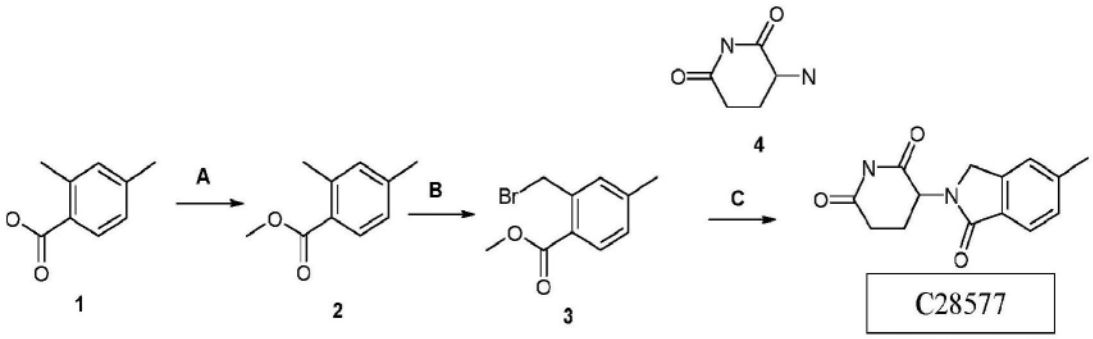
[0742] 根据C24031的一般程序B制备此化合物。收率：56％。

[0743] 步骤C：

[0744] 根据C24031的一般程序C制备此化合物。收率：67％。

[0745] C28577

[0746] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0747] 

[0748] 步骤A：

[0749] 根据C24031的一般程序A制备此化合物。收率：98％。

[0750] 步骤B：

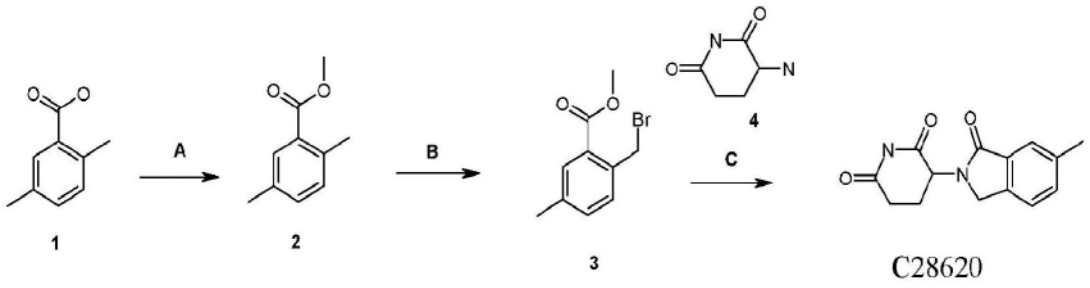
[0751] 根据C24031的一般程序B制备此化合物。收率：59％。

[0752] 步骤C：

[0753] 根据C24031的一般程序C制备此化合物。收率：81％。

[0754] C28620

[0755] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0756] 

[0757] 步骤A：

[0758] 根据C24031的一般程序A制备此化合物。收率：95％。

[0759] 步骤B：

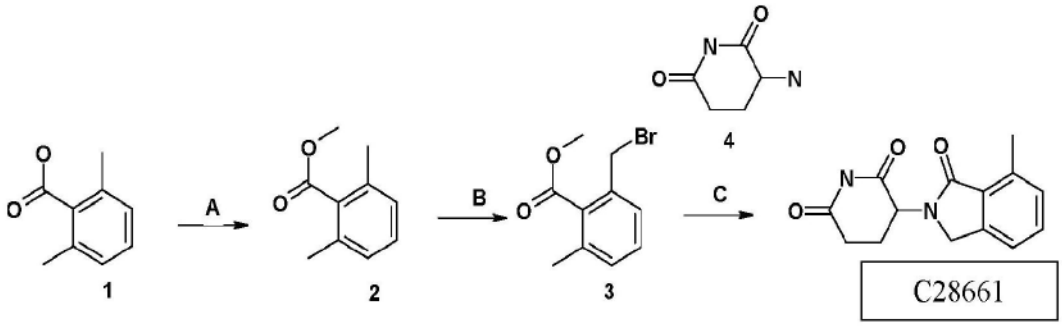
[0760] 根据C24031的一般程序B制备此化合物。收率：59％。

[0761] 步骤C：

[0762] 根据C24031的一般程序C制备此化合物。收率：72％。

[0763] C28661

[0764] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0765] 

[0766] 步骤A：

[0767] 根据C24031的一般程序A制备此化合物。收率：95％。

[0768] 步骤B：

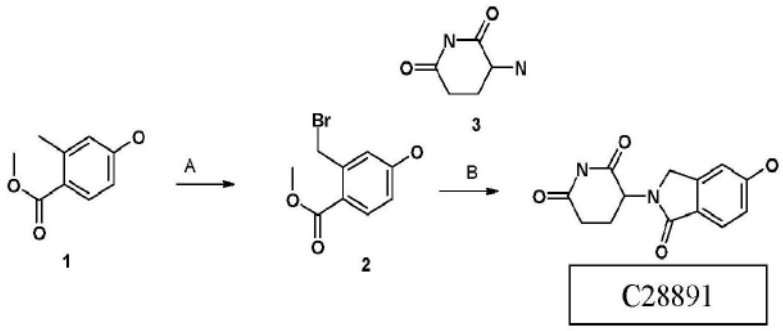
[0769] 根据C24031的一般程序B制备此化合物。收率：49％。

[0770] 步骤C：

[0771] 根据C24031的一般程序C制备此化合物。收率：64％。

[0772] C28891

[0773] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0774] 

[0775] 步骤A：

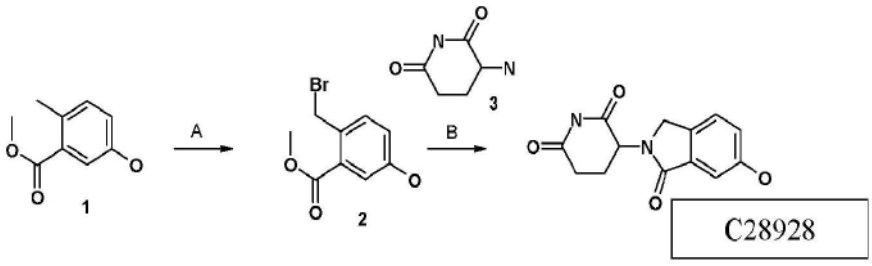
[0776] 根据C24031的一般程序B制备此化合物。收率：69％。

[0777] 步骤B：

[0778] 根据C24031的一般程序C制备此化合物。收率：62％。

[0779] C28928

[0780] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0781] 

[0782] 步骤A：

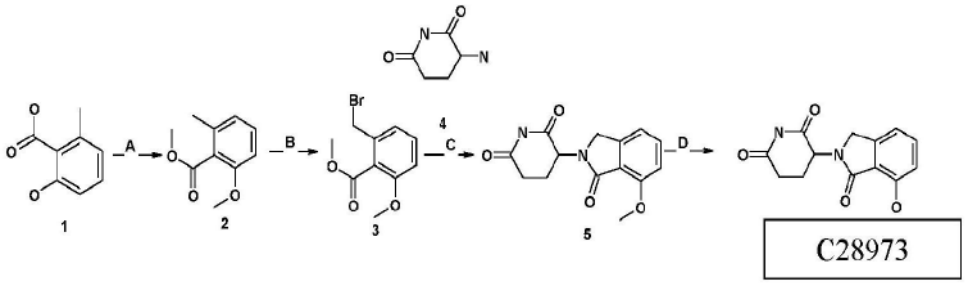
[0783] 根据C24031的一般程序B制备此化合物。收率：37％。

[0784] 步骤B：

[0785] 根据C24031的一般程序C制备此化合物。收率：55％。

[0786] C28973

[0787] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0788] 

[0789] 步骤A：

[0790] 向化合物1(10mmol)在丙酮(10mL)中的搅拌溶液中添加无水粉状碳酸钾(20mmol)。在室温下持续约10min分次添加硫酸二甲酯(12mmol)。添加完成后，将溶液在水浴上加热至回流温度并保持5h。将溶液冷却到室温，然后在减压下浓缩。将蒸馏水(20mL)添加到反应混合物中，然后将其用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层用蒸馏水(2x 20mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥并浓缩。收率86％。

[0791] 步骤B：

[0792] 根据C24031的一般程序B制备此化合物。收率：45％。

[0793] 步骤C：

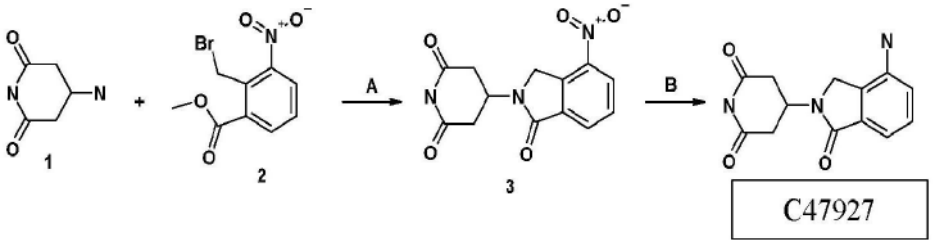
[0794] 根据C24031的一般程序C制备此化合物。收率：74％。

[0795] 步骤D：

[0796] 向化合物5(0.5mmol)在二氯甲烷(2.0ml)中的溶液中添加TFA(2mmol)。将反应物在室温下搅拌0.5h。将反应物倒入水中，并用二氯甲烷萃取(2x)。将合并的有机层经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。通过HPLC纯化粗残留物。收率：26％。

[0797] C47927

[0798] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0799] 

[0800] 步骤A：

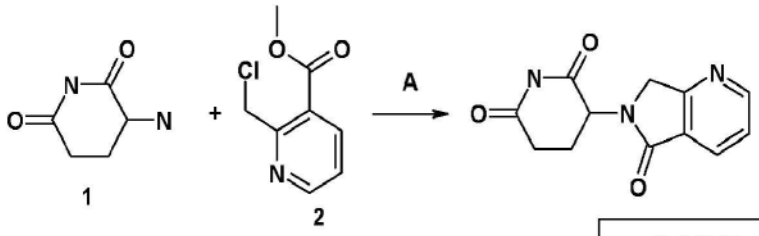
[0801] 根据C24031的一般程序C制备此化合物。收率：84％。

[0802] 步骤B：

[0803] 向化合物4(0.5mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中添加钯碳(5％，10mg)，并将混合物在氢气氛和室温下搅拌10h。将反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩，之后通过采用HPLC纯化。收率：79％。

[0804] C47959

[0805] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

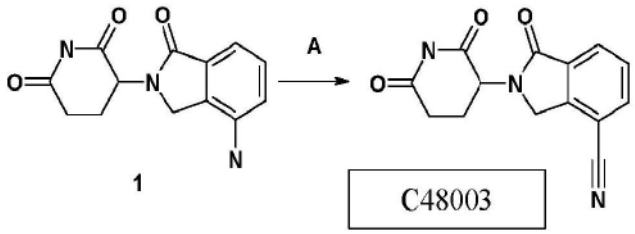
[0806] 

[0807] 一般程序A:

[0808] 将化合物1(1mmol)、DIPEA(3.1mmol)和化合物2盐酸盐(1.3mmol)溶解在5ml DMF中,将混合物在80℃下加热18小时(TLC和LCMS控制)。将反应混合物冷却,过滤并蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率:29%。

[0809] C48003

[0810] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

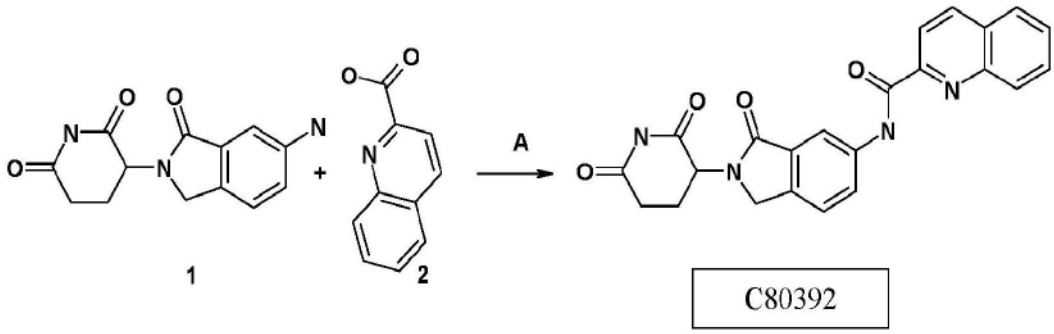
[0811] 

[0812] 一般程序A:

[0813] 用50ml稀(1:3)盐酸处理化合物1(27mmol)。将所得悬浮液冷却到0-3℃,并历时20min添加$NaNO_2$(108mmol)在50ml水中的溶液。将混合物用$NaHCO_3$中和,并添加CuCN(30mmol)在20ml甲苯中的悬浮液。将混合物在室温下保持10-12h,并添加100ml甲苯。将甲苯蒸发,用水洗涤,并从混合物DMF/i-PrOH(1/3)中重结晶。收率:39%。

[0814] C80392

[0815] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

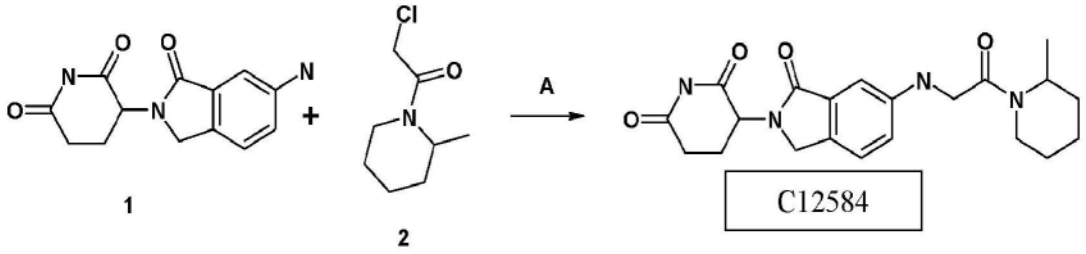
[0816] 

[0817] 一般程序A:

[0818] 将化合物1(1mmol)和2(1mmol)溶解在7ml无水DMF中,添加DIPEA(3mmol)和HATU(2mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌10-12h(LCMS控制),冷却到室温,添加15ml水和HOAc(5mmol)。将混合物用EtOAc(3x25ml)萃取,用盐水(3x25ml)洗涤,并将EtOAc蒸发。采用HPLC纯化粗残留物。收率:49%。

[0819] C12584

[0820] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

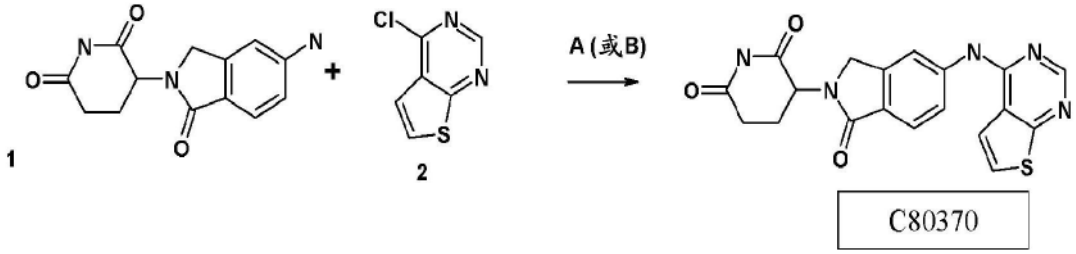
[0821] 

[0822] 一般程序A:

[0823] 将化合物1(1mmol)和2(1mmol)溶解在10ml无水DMF中,添加DIPEA(3mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌3-5h(LCMS控制),冷却到室温,添加20ml水。将沉淀物过滤,用水(3x25ml)洗涤。采用HPLC纯化粗残留物。收率:24%。

[0824] C80370

[0825] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[0826] 

[0827] 一般程序A:

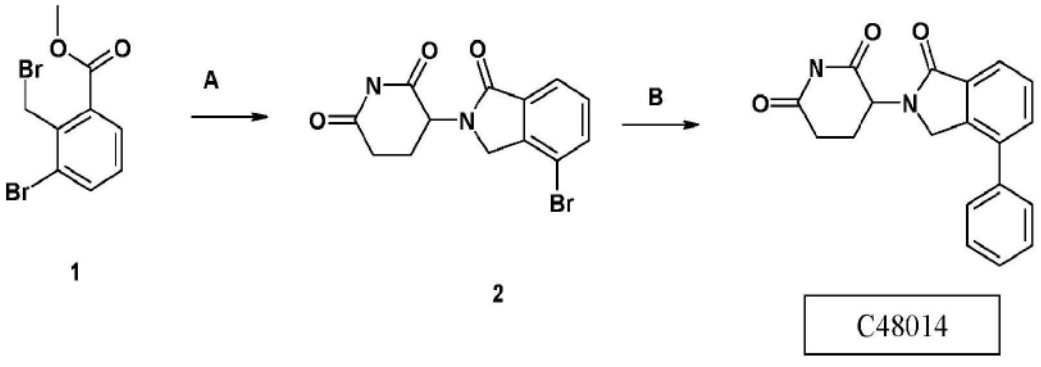
[0828] 将化合物1(1mmol)和2(1mmol)溶解在10ml无水DMF中,添加DIPEA(2mmol)。将所得混合物在℃下搅拌10-12h(LCMS控制),冷却到室温,添加20ml水。将沉淀物过滤,用水(3x25ml)洗涤。采用HPLC纯化粗残留物。收率:32%。

[0829] 一般程序B:

[0830] 将化合物1(1mmol)和2(1mmol)溶解在10ml无水HOAc中。将所得混合物伴随搅拌在80℃下加热10-48h(LCMS控制),冷却到室温,添加20ml水。将沉淀物过滤,用水(3x25ml)洗涤。采用HPLC纯化粗残留物。收率:38%。

[0831] C48014

[0832] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[0833] 

[0834] 步骤A:

[0835] 根据C47959的一般程序A制备此化合物。收率:82%。

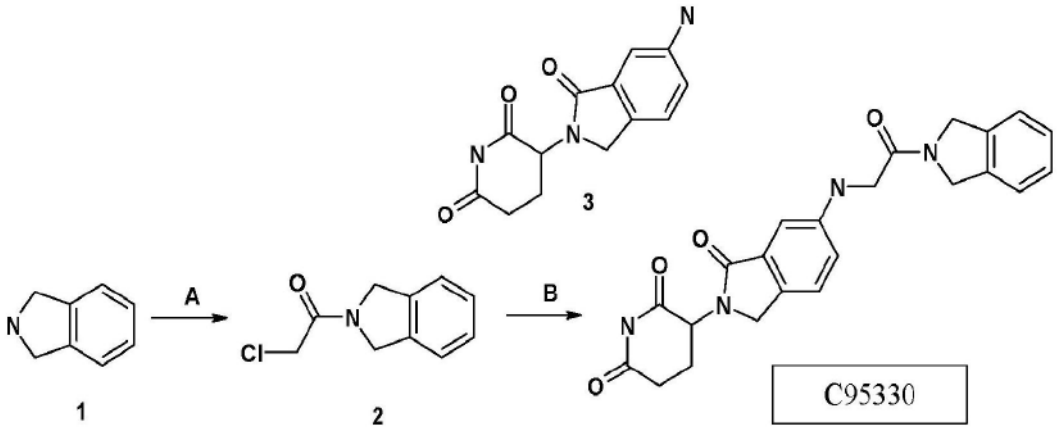
[0836] 一般程序B:

[0837] 在Ar下将化合物2(1mmol)、$PhB(OH)_2$(1.5mmol)、$NaHCO_3$(2mmol)、Pd(PPh3)4

(0.1mmol)和xPhOS(0.05mmol)溶解在10ml无水二噁烷中,并添加10ml水。将所得混合物伴随搅拌在80℃下加热10-12h(LCMS控制),冷却到室温,将溶剂蒸发。采用HPLC纯化粗残留物。收率:24%。

[0838] C95330

[0839] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[0840] 

[0841] 一般程序A:

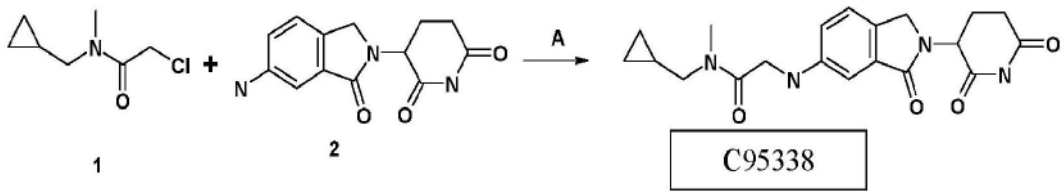
[0842] 将化合物1(1mmol)溶解在20ml的CH_2Cl_2中,添加水(20ml)和$NaHCO_3$(2mmol)。伴随搅拌在10-15℃下历时15min滴加氯乙酰氯(1.1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3-5h。移除有机相,用盐水(3x25ml)洗涤,干燥并蒸发溶剂。采用FC纯化粗残留物。收率:88%。

[0843] 步骤B:

[0844] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率:22%。

[0845] C95338

[0846] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

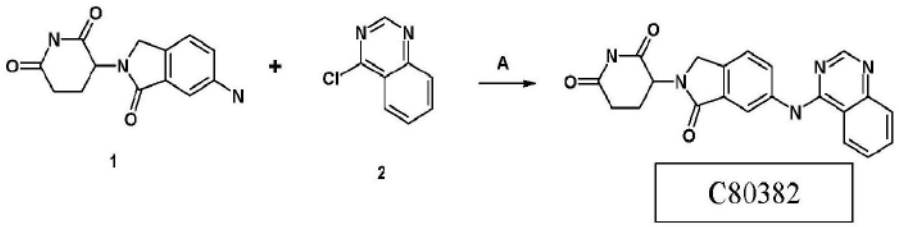
[0847] 

[0848] 步骤A:

[0849] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率:29%。

[0850] C80382

[0851] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

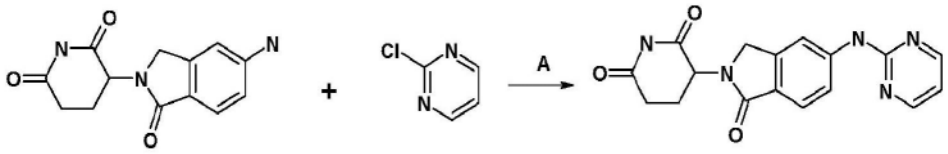
[0852] 

[0853] 步骤A:

[0854] 根据C80370的一般程序A制备此化合物。收率:31%。

[0855] C80369

[0856] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

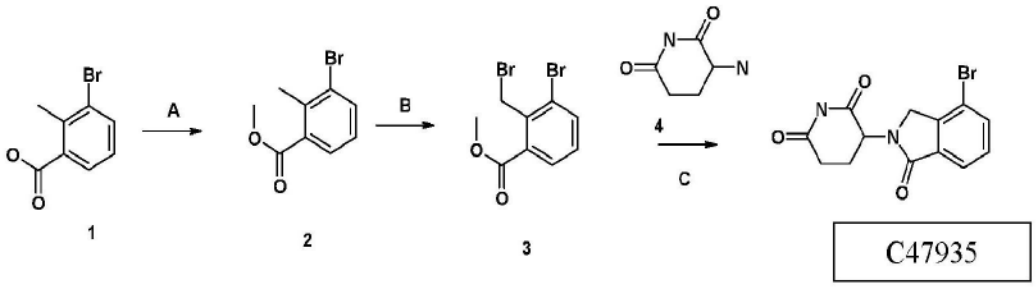
[0857] 

[0858] 步骤A：

[0859] 根据C80370的一般程序A制备此化合物。收率：41％。

[0860] C47935

[0861] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0862] 

[0863] 一般程序A：

[0864] 将化合物1(20mmol)和K_2CO_3(24mmol)悬浮在DMF(20mL)中。向反应混合物中添加碘甲烷(24mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜，然后用水(150mL)稀释。将溶液用乙酸乙酯(2x200 mL)萃取，将有机相用盐水(3x150ml)洗涤，用$CaCl_2$干燥并蒸发，得到甲酯2。收率：94％。

[0865] 一般程序B：

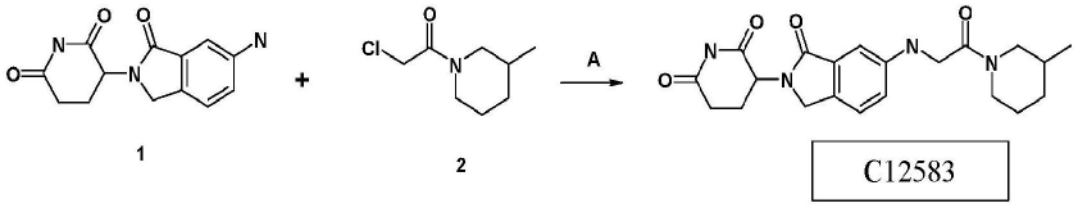
[0866] 在25℃下历时15min向化合物2(1.6mmol)在CCl_4(3ml)中的溶液中添加AIBN(0.1mmol)和NBS(2mmol)。将反应物在60℃下加热12h并冷却到室温。然后真空移除溶剂。采用LC纯化粗残留物。收率：64％。

[0867] 步骤C：

[0868] 根据C47959的一般程序A制备此化合物。收率：79％。

[0869] C12583

[0870] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

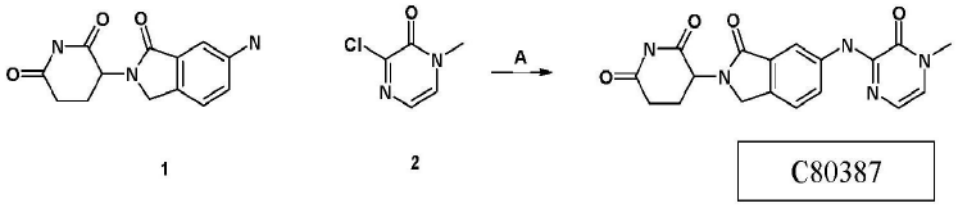
[0871] 

[0872] 步骤A：

[0873] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率：32％。

[0874] C80387

[0875] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

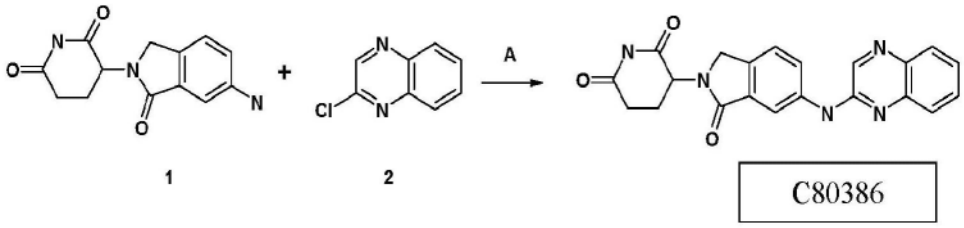
[0876] 

[0877] 步骤A：

[0878] 根据C80370的一般程序A制备此化合物。收率：44％。

[0879] C80386

[0880] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

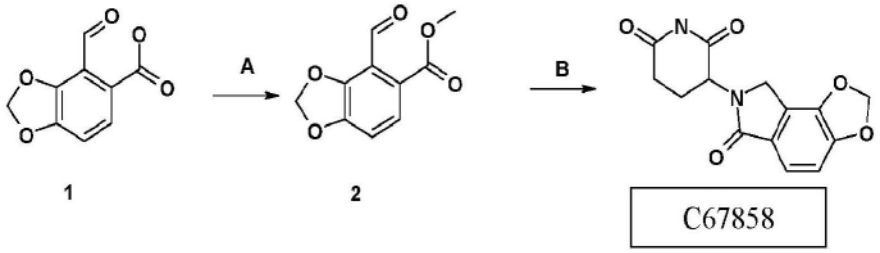
[0881] 

[0882] 步骤A：

[0883] 根据C80370的一般程序B制备此化合物。收率：46％。

[0884] C67858

[0885] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0886] 

[0887] 步骤A：

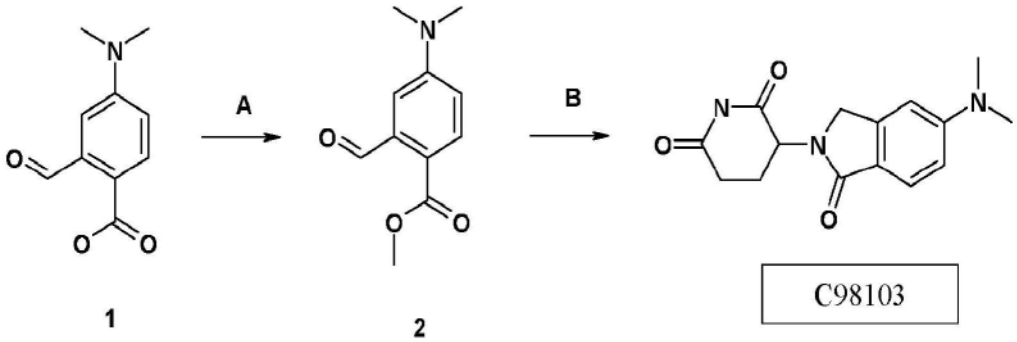
[0888] 根据C47935的一般程序A制备此化合物。收率：69％。

[0889] 一般程序B：

[0890] 将化合物1(1mmol)、$NaH(OAc)_3$(5mmol)、HOAc(1mmol)和化合物2(1.3mmol)溶解在5ml的MeOH中，将混合物在80℃下加热12小时。TLC和LCMS控制。将反应混合物冷却，然后过滤并蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率48％。

[0891] C98103

[0892] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0893] 

[0894] 步骤A：

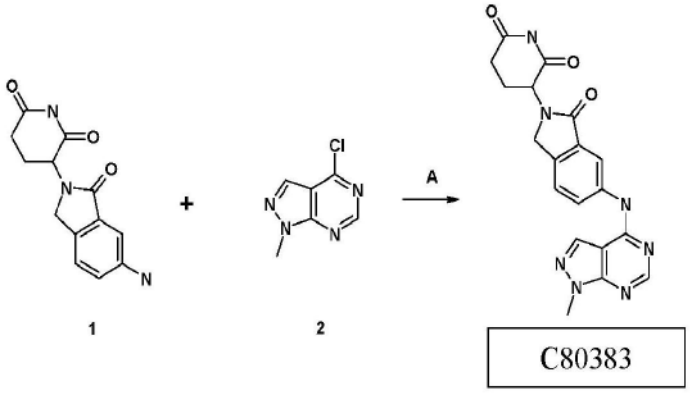
[0895] 根据C47935的一般程序A制备此化合物。收率：71％。

[0896] 步骤B：

[0897] 根据C67858的一般程序B制备此化合物。收率：43％。

[0898] C80383

[0899] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

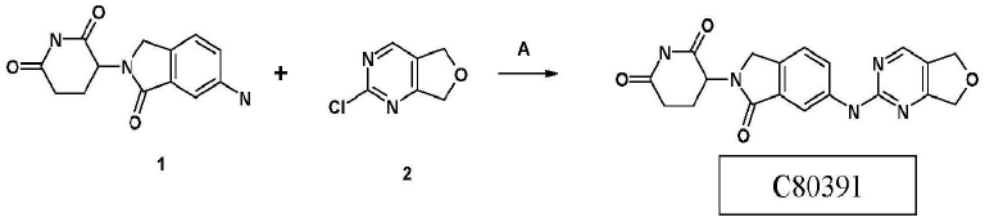
[0900] 

[0901] 步骤A：

[0902] 根据C80370的一般程序A制备此化合物。收率：39％。

[0903] C80391

[0904] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

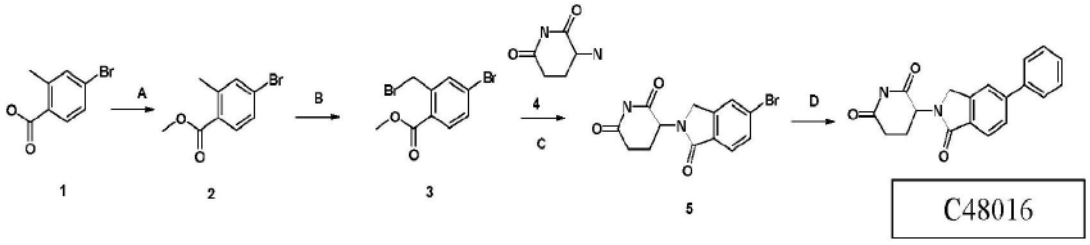
[0905] 

[0906] 步骤A：

[0907] 根据C80370的一般程序A制备此化合物。收率：49％。

[0908] C48016

[0909] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0910] 

[0911] 步骤A：

[0912] 根据C47935的一般程序A制备此化合物。收率：95％。

[0913] 步骤B：

[0914] 根据C47935的一般程序B制备此化合物。收率：64％。

[0915] 步骤C：

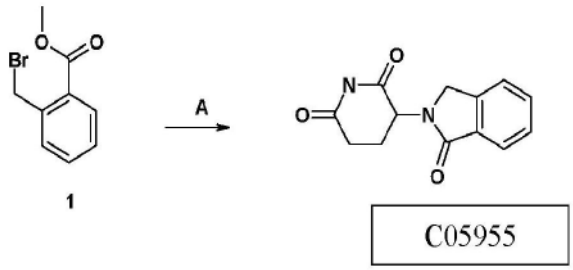
[0916] 根据C47959的一般程序A制备此化合物。收率：79％。

[0917] 步骤D：

[0918] 根据C48014的一般程序A制备此化合物。收率：33％。

[0919] C05955

[0920] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

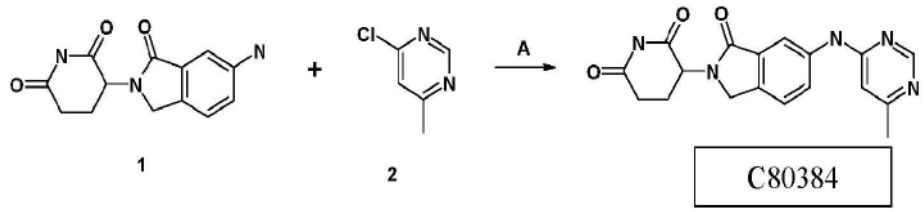
[0921] 

[0922] 步骤A：

[0923] 根据C47959的一般程序A制备此化合物。收率：91％。

[0924] C80384

[0925] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

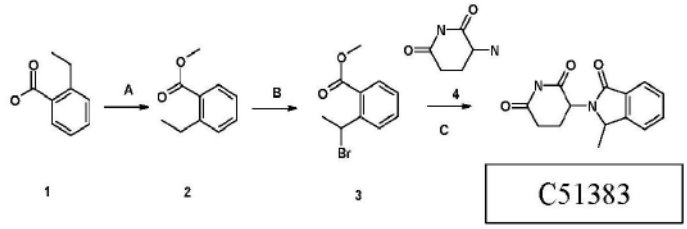
[0926] 

[0927] 步骤A：

[0928] 根据C80370的一般程序A制备此化合物。收率：52％。

[0929] C51383

[0930] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0931] 

[0932] 步骤A：

[0933] 根据C47935的一般程序A制备此化合物。收率：89％。

[0934] 步骤B：

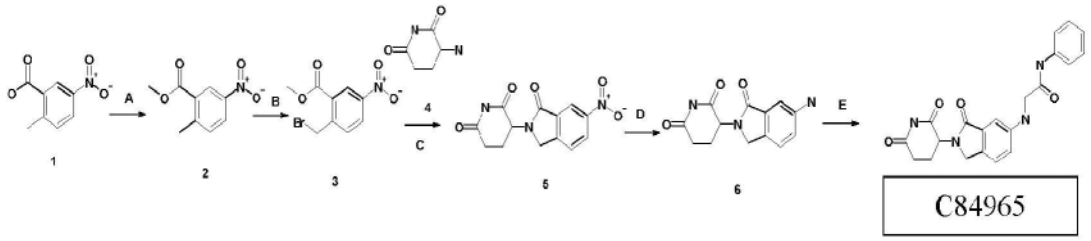
[0935] 根据C47935的一般程序B制备此化合物。收率：25％。

[0936] 步骤C：

[0937] 根据C47959的一般程序A制备此化合物。收率：22％。

[0938] C84965

[0939] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0940] 

[0941] 步骤A：

[0942] 根据C47935的一般程序A制备此化合物。收率：93％。

[0943] 步骤B：

[0944] 根据C47935的一般程序B制备此化合物。收率：74％。

[0945] 步骤C：

[0946] 根据C47959的一般程序A制备此化合物。收率：82％。

[0947] 一般程序D：

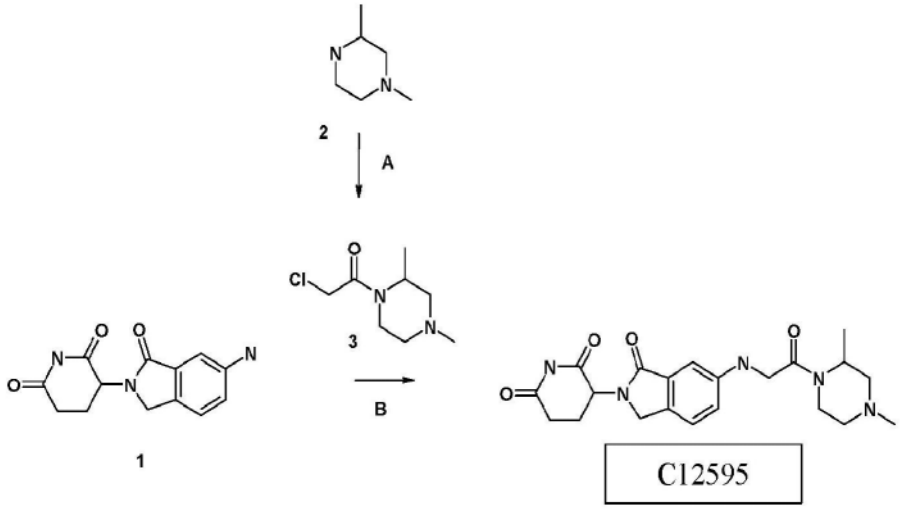
[0948] 向化合物5(0.5mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中添加钯碳(5％,10mg)，并将混合物在氢气氛和室温下搅拌10h。将反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩，之后通过采用HPLC纯化。收率：39％。

[0949] 步骤E：

[0950] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率：34％。

[0951] C12595

[0952] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0953] 

[0954] 步骤A：

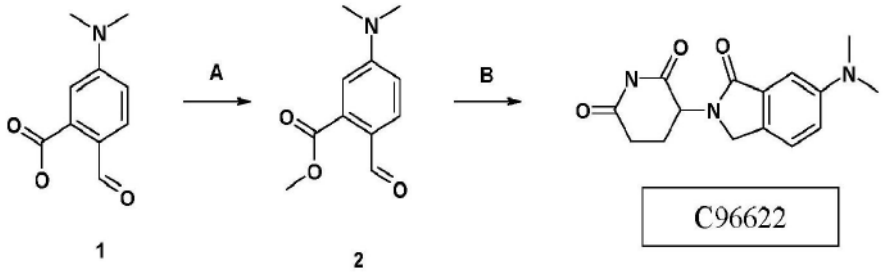
[0955] 根据C95330的一般程序A制备此化合物。收率：82％。

[0956] 步骤B：

[0957] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率：22％。

[0958] C96622

[0959] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0960] 

[0961] 步骤A：

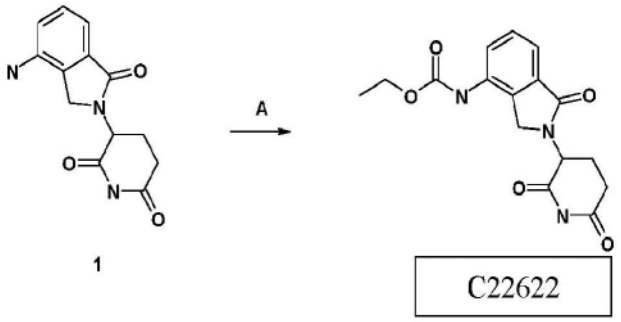
[0962] 根据C47935的一般程序A制备此化合物。收率：88％。

[0963] 步骤B：

[0964] 根据C67858的一般程序B制备此化合物。收率：57％

[0965] C22622

[0966] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

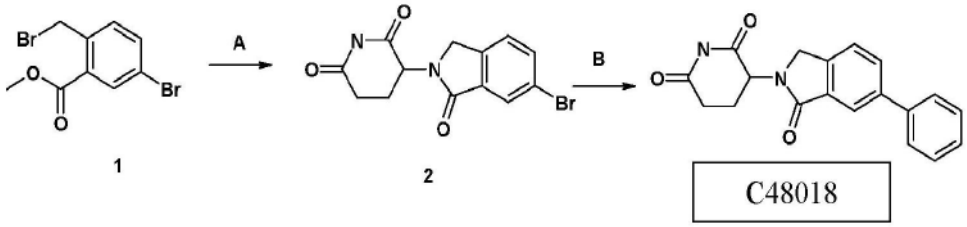
[0967] 

[0968] 步骤A：

[0969] 根据C95330的一般程序A制备此化合物。收率：53％。

[0970] C48018

[0971] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0972] 

[0973] 步骤A：

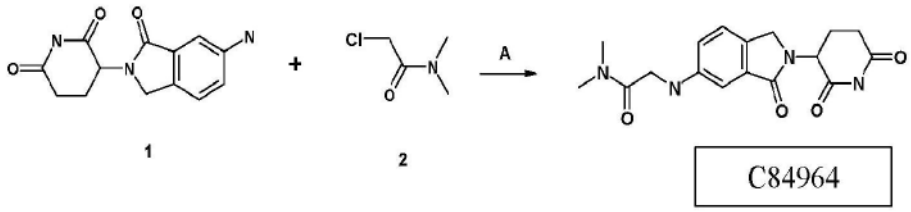
[0974] 根据C47959的一般程序A制备此化合物。收率：79％。

[0975] 步骤B：

[0976] 根据C48014的一般程序A制备此化合物。收率：28％。

[0977] C84964

[0978] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

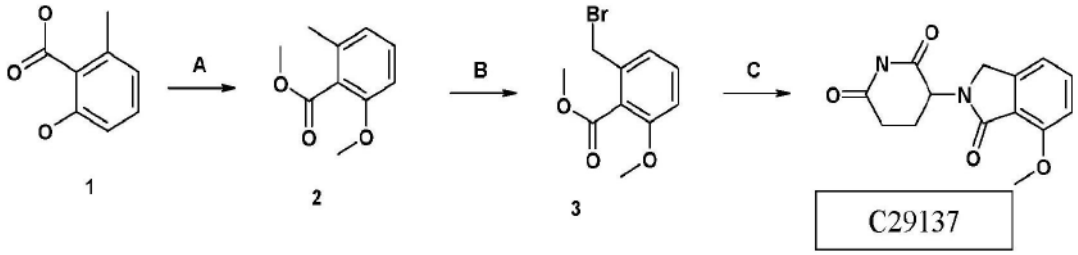
[0979] 

[0980] 步骤A：

[0981] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率：39％。

[0982] C29137

[0983] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0984] 

[0985] 步骤A：

[0986] 根据C47935的一般程序A制备此化合物。收率：97％。

[0987] 步骤B：

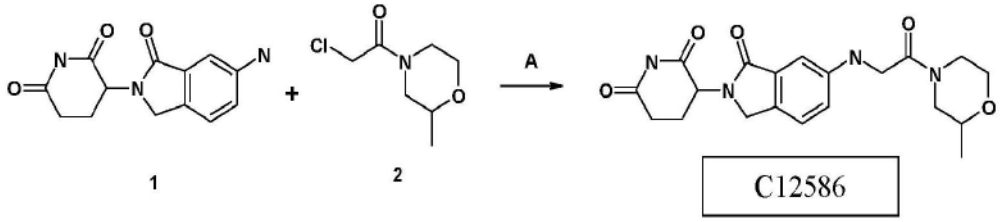
[0988] 根据C47935的一般程序B制备此化合物。收率：64％。

[0989] 步骤C：

[0990] 根据C47959的一般程序A制备此化合物。收率：62％。

[0991] C12586

[0992] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

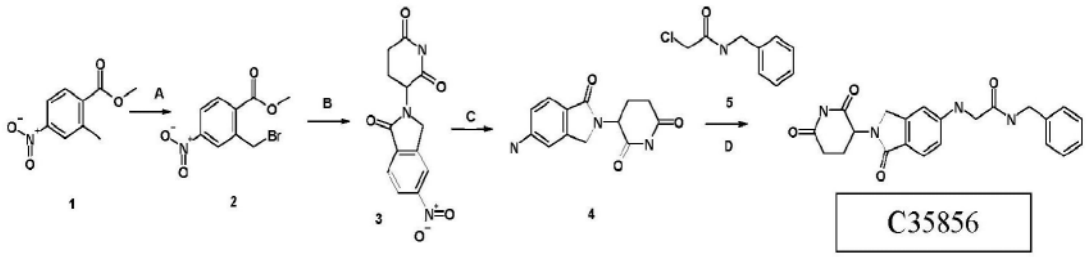
[0993] 

[0994] 步骤A：

[0995] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率：42％。

[0996] C35856

[0997] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[0998] 

[0999] 步骤A：

[1000] 根据C47935的一般程序B制备此化合物。收率：91％。

[1001] 步骤B：

[1002] 根据C47959的一般程序A制备此化合物。收率：82％。

[1003] 步骤C：

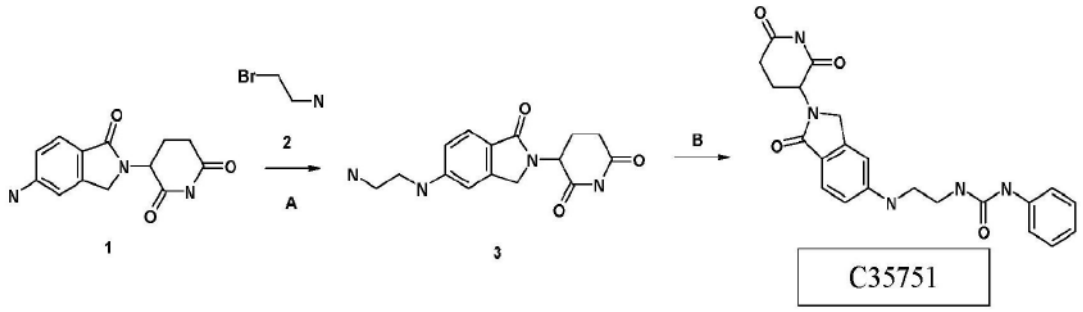
[1004] 根据C84965的一般程序D制备此化合物。收率：81％。

[1005] 步骤D:

[1006] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率:22%。

[1007] C35751

[1008] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[1009] 

[1010] 一般程序A:

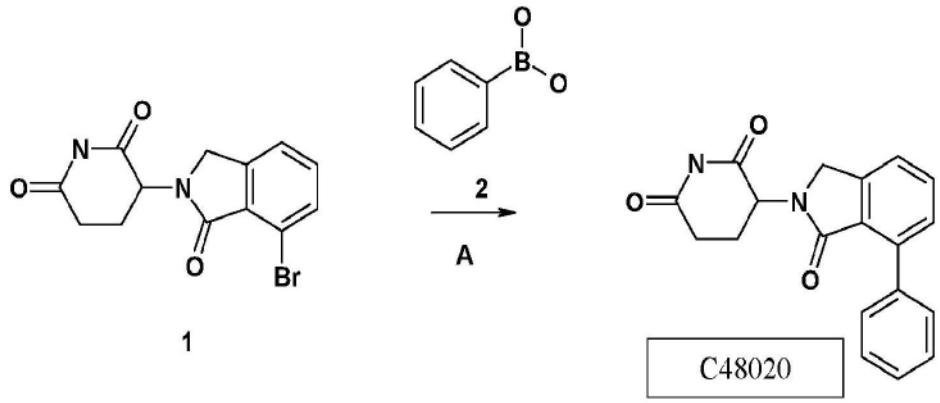
[1011] 将化合物1(20mmol)和K_2CO_3(24mmol)悬浮在DMF(20mL)中。添加化合物2氢溴酸盐(100mmol),并伴随搅拌将反应混合物在90℃下加热10h。将悬浮液过滤,用DMF(3x10ml)洗涤并蒸发溶剂,得到化合物3。采用LC纯化粗残留物。收率:9%。

[1012] 一般程序B:

[1013] 将化合物3(1mmol)溶解在乙腈(10mL)中。添加PhNCO(1.1mmol)和1滴NEt_3,并伴随搅拌将反应混合物在60-70℃下加热3-5h。将悬浮液冷却,过滤,用乙腈(3x10 mL)洗涤并蒸发溶剂,得到化合物3。采用LC纯化粗残留物。收率:46%。

[1014] C48020

[1015] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

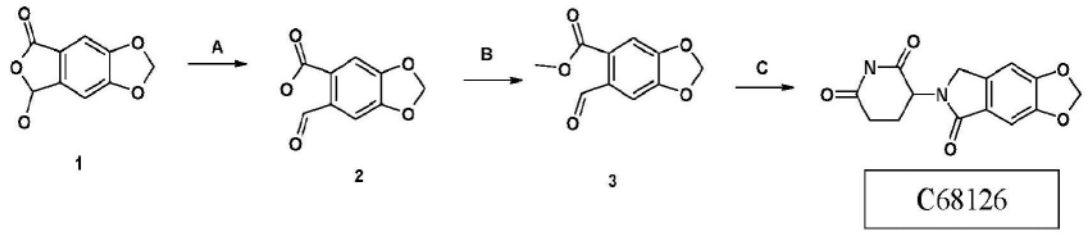
[1016] 

[1017] 步骤A:

[1018] 根据C48014的一般程序A制备此化合物。收率:25%。

[1019] C68126

[1020] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[1021] 

[1022] 一般程序A:

[1023] 将化合物1(1mmol)和K_2CO_3(2mmol)与水(20mL)混合。伴随搅拌将反应混合物在80℃下加热过夜,然后将水蒸发,并将产物的Na盐用50ml的混合物EtOAc:THF(4:1)处理,过滤,用混合物EtOAc:THF(4:1)洗涤并干燥。收率:44%。

[1024] 步骤B:

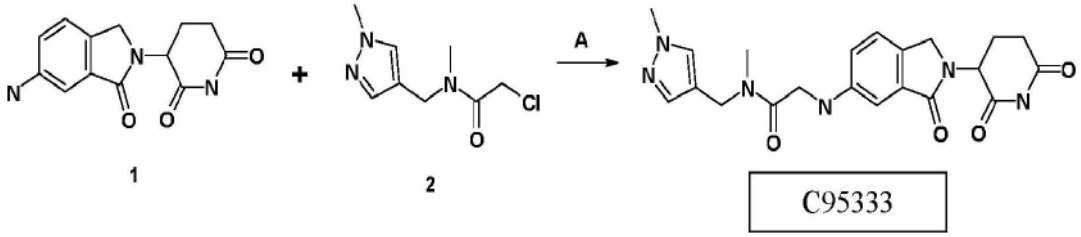
[1025] 根据C47935的一般程序A制备此化合物。收率:69%。

[1026] 步骤C:

[1027] 根据C67858的一般程序B制备此化合物。收率:38%。

[1028] C95333

[1029] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

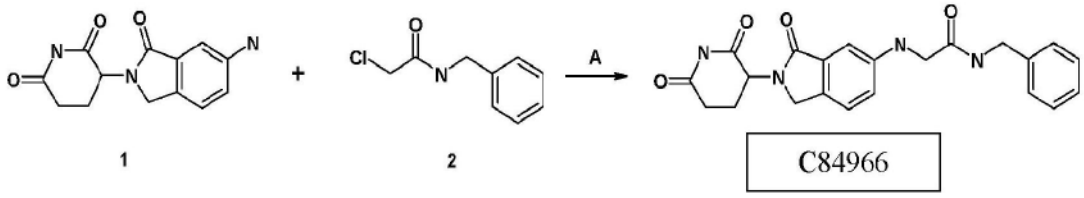
[1030] 

[1031] 步骤A:

[1032] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率:42%。

[1033] C84966

[1034] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

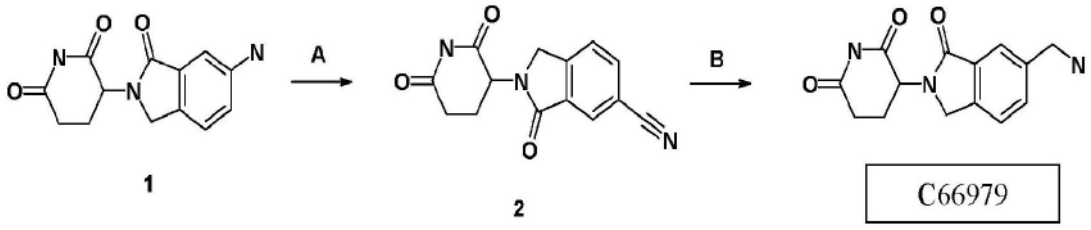
[1035] 

[1036] 步骤A:

[1037] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率:37%。

[1038] C66979

[1039] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[1040] 

[1041] 步骤A:

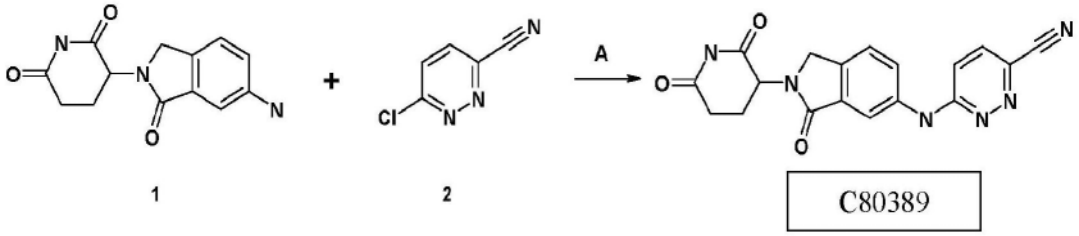
[1042] 根据C48003的一般程序A制备此化合物。收率:59%。

[1043] 步骤B:

[1044] 向化合物4(0.5mmol)在THF(2mL)中的溶液中添加钯碳(5%,10mg),并将混合物在氢气氛和80℃下搅拌20h。将反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩,之后通过采用HPLC纯化。收率:14%。

[1045] C80389

[1046] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

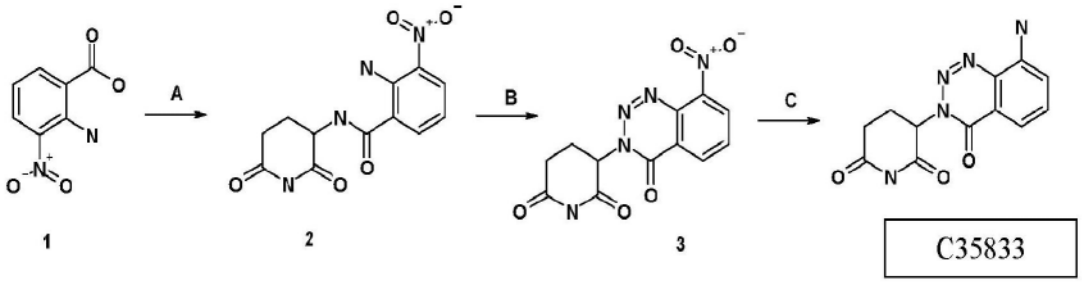
[1047] 

[1048] 步骤A：

[1049] 根据C80370的一般程序B制备此化合物。收率：25％。

[1050] C35833

[1051] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1052] 

[1053] 步骤A：

[1054] 根据C47935的一般程序B制备此化合物。收率：96％。

[1055] 一般程序B：

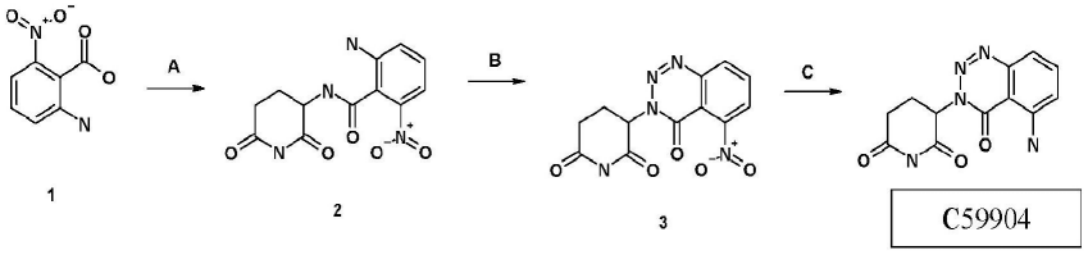
[1056] 将化合物2(1mmol)用10ml稀(1:3)盐酸处理，并添加10ml二噁烷。将所得悬浮液冷却到10℃，并历时2-3min添加$NaNO_2$(2mmol)在10ml水中的溶液。将混合物在室温下搅拌10h，用$NaHCO_3$中和并过滤沉淀物，用水(3x25ml)洗涤，并从混合物DMF/i-PrOH(1/1)中重结晶。收率：29％。

[1057] 步骤C：

[1058] 根据C84965的一般程序D制备此化合物。收率：32％。

[1059] C59904

[1060] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1061] 

[1062] 步骤A：

[1063] 根据C47935的一般程序B制备此化合物。收率：95％。

[1064] 步骤A：

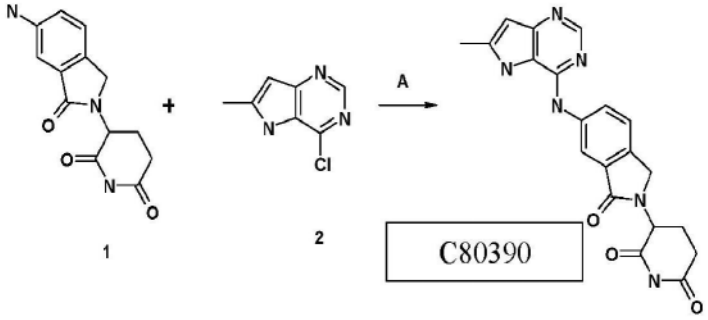
[1065] 根据C35833的一般程序B制备此化合物。收率：23％。

[1066] 步骤C：

[1067] 根据C84965的一般程序D制备此化合物。收率:37%。

[1068] C80390

[1069] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

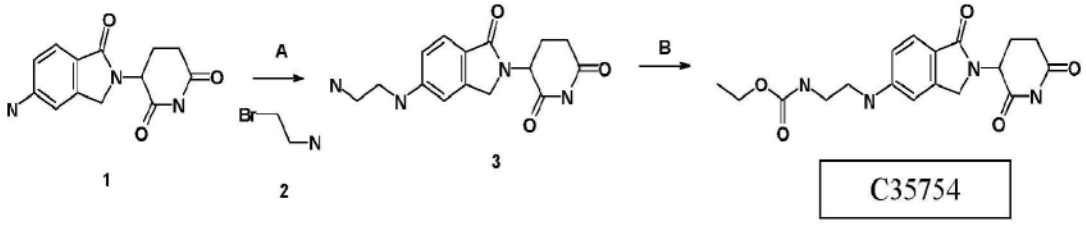
[1070] 

[1071] 步骤A:

[1072] 根据C80370的一般程序B制备此化合物。收率:21%。

[1073] C35754

[1074] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[1075] 

[1076] 步骤A:

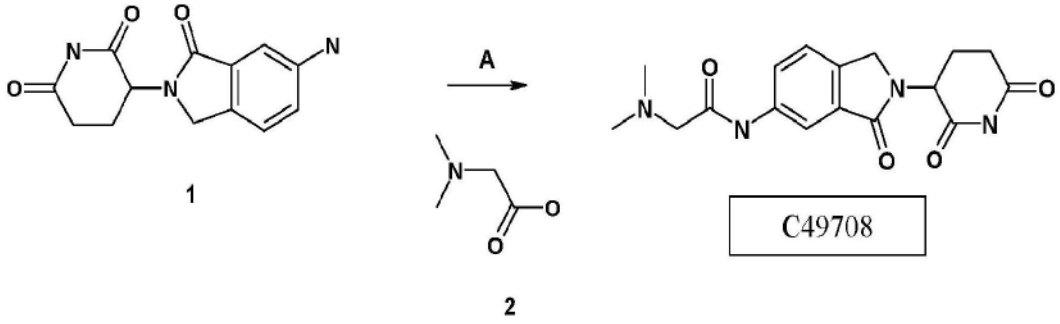
[1077] 根据C35751的一般程序A制备此化合物。收率:9%。

[1078] 步骤B:

[1079] 根据C95330的一般程序A制备此化合物。收率:51%。

[1080] C49708

[1081] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

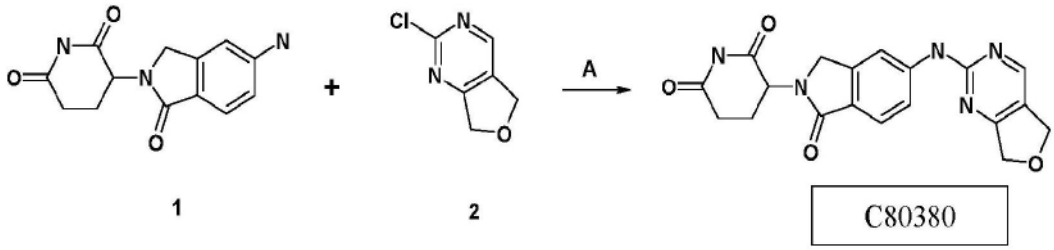
[1082] 

[1083] 步骤A:

[1084] 根据C80392的一般程序A制备此化合物。收率:57%

[1085] C80380

[1086] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

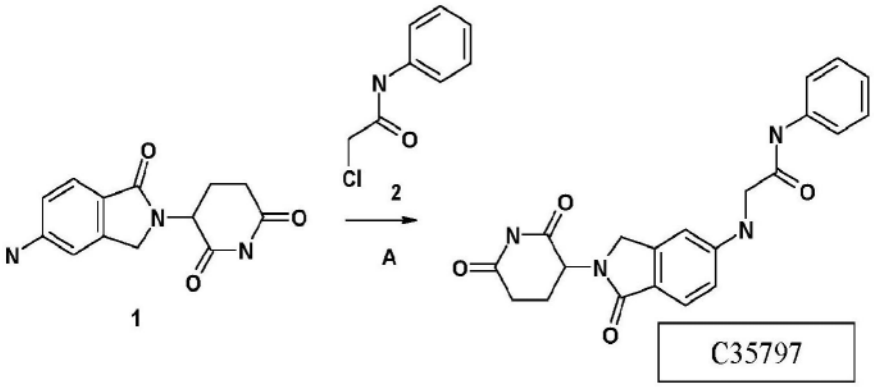
[1087] 

[1088] 步骤A：

[1089] 根据C80370的一般程序A制备此化合物。收率：36％。

[1090] C35797

[1091] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

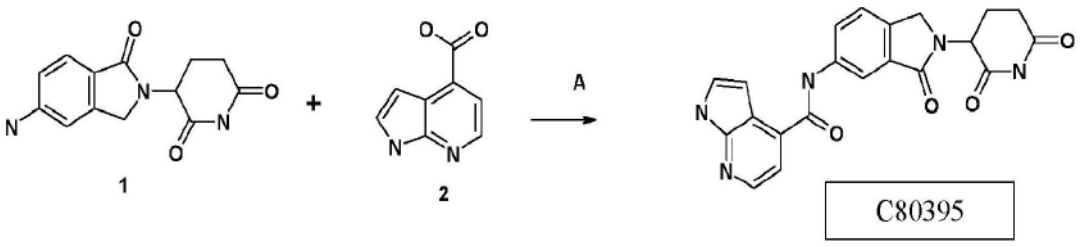
[1092] 

[1093] 步骤A：

[1094] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率：39％。

[1095] C80395

[1096] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

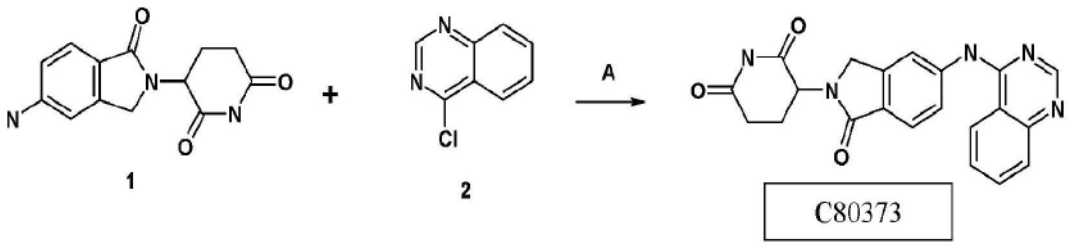
[1097] 

[1098] 步骤A：

[1099] 根据C80392的一般程序A制备此化合物。收率：32％。

[1100] C80373

[1101] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

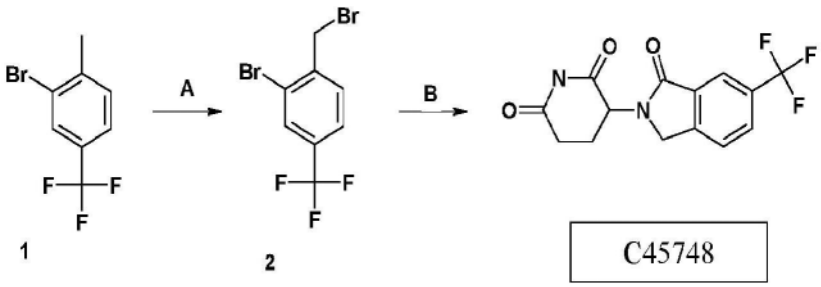
[1102] 

[1103] 步骤A：

[1104] 根据C80370的一般程序A制备此化合物。收率：71％。

[1105] C45748

[1106] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1107] 

[1108] 步骤A：

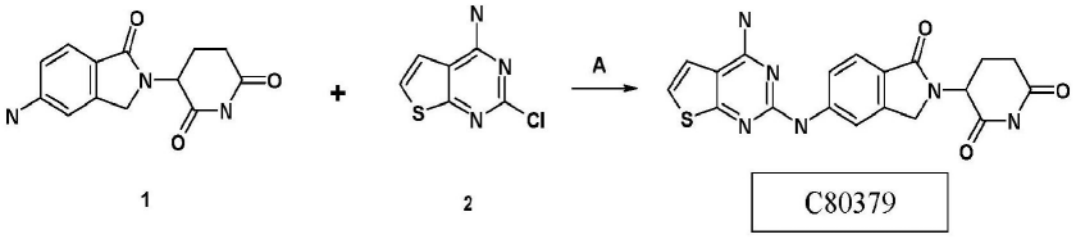
[1109] 根据C47935的一般程序B制备此化合物。收率：66％。

[1110] 步骤B：

[1111] 根据C47959的一般程序A制备此化合物。收率：65％。

[1112] C80379

[1113] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

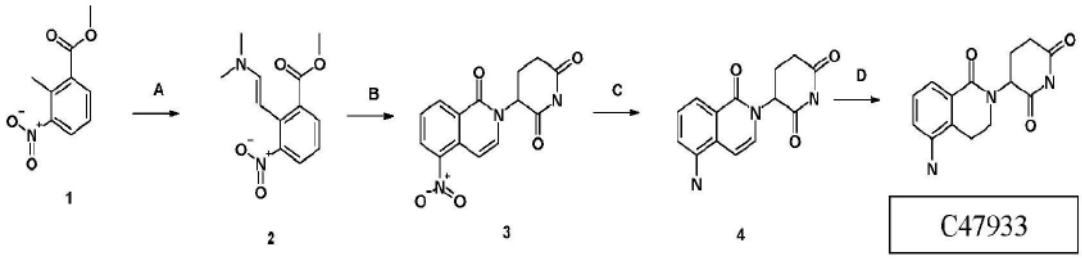
[1114] 

[1115] 步骤A：

[1116] 根据C80370的一般程序B制备此化合物。收率：26％。

[1117] C47933

[1118] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1119] 

[1120] 一般程序A：

[1121] 将化合物1(1mmol)溶解在10ml无水DMF中，添加DMFDMA(1.2mmol)，并将反应混合物在50℃下搅拌过夜，然后用水(50mL)稀释。将溶液用乙酸乙酯(2x50 mL)萃取，将有机相用盐水(3x150ml)洗涤，用$CaCl_2$干燥并蒸发，得到甲酯2。收率：88％。

[1122] 一般程序B：

[1123] 将化合物2(1mmol)溶解在10ml无水DMF中，添加戊二酰亚胺(1.2mmol)，并将反应混合物在90℃下搅拌10h，然后将溶剂蒸发，得到化合物3。使用混合物DMF:iPrOH(1:2)将粗残留物重结晶。收率：76％。

[1124] 步骤C：

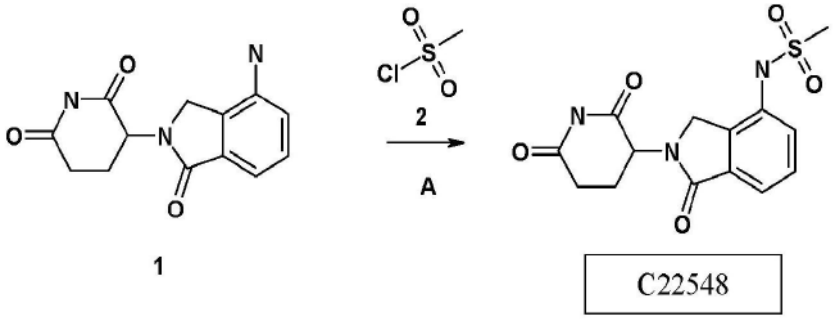
[1125] 根据C84965的一般程序D制备此化合物。收率:53%。

[1126] 步骤D:

[1127] 向化合物4(1mmol)在二噁烷(20mL)中的悬浮液中添加钯碳(5%,15mg),并将混合物在氢气氛和90℃下搅拌15h。将反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩,之后通过采用HPLC纯化。收率:65%。

[1128] C22548

[1129] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

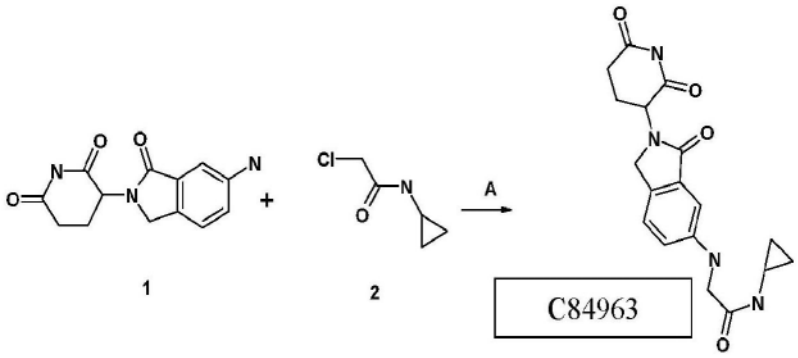
[1130] 

[1131] 步骤A:

[1132] 根据C95330的一般程序A制备此化合物。收率:37%。

[1133] C84963

[1134] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

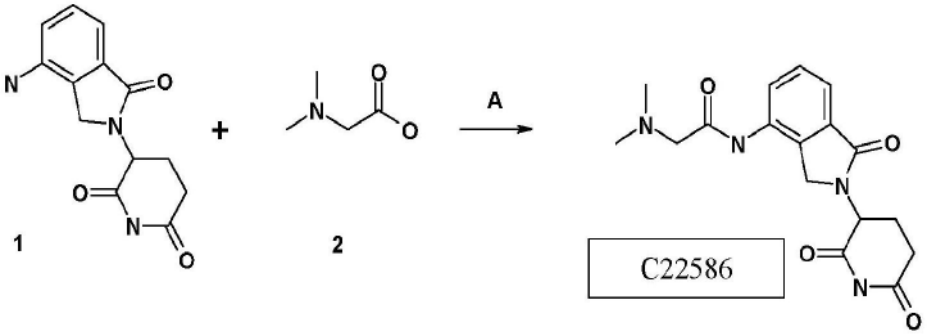
[1135] 

[1136] 步骤A:

[1137] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率:31%。

[1138] C22586

[1139] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

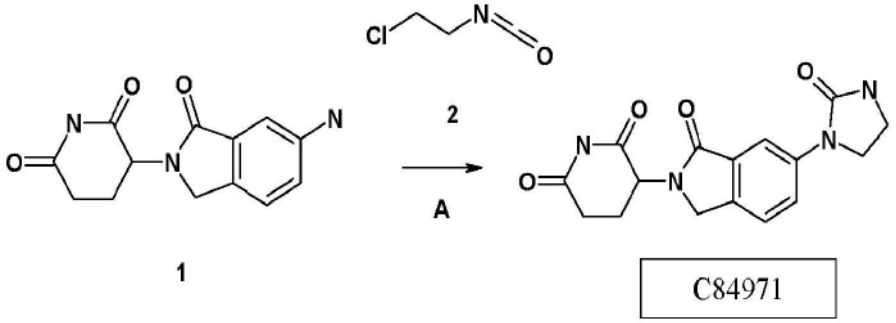
[1140] 

[1141] 步骤A:

[1142] 根据C80392的一般程序A制备此化合物。收率:58%。

[1143] C84971

[1144] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

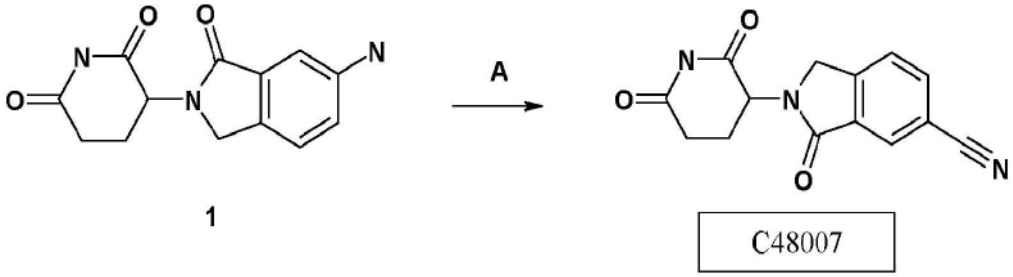
[1145] 

[1146] 步骤A：

[1147] 根据C35751的一般程序B制备此化合物。收率：48％。

[1148] C48007

[1149] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

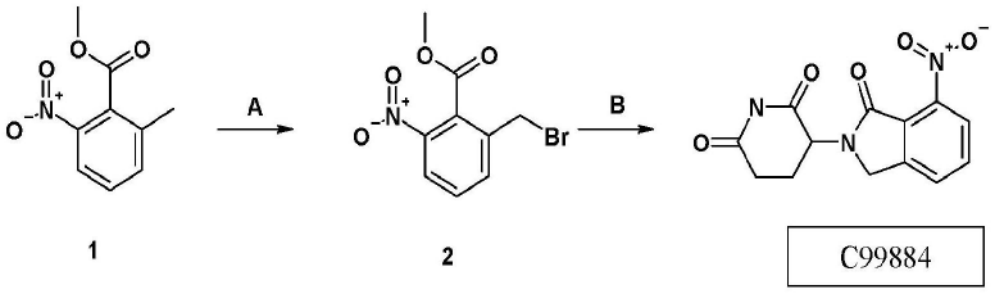
[1150] 

[1151] 步骤A：

[1152] 根据C48003的一般程序A制备此化合物。收率：69％。

[1153] C99884

[1154] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1155] 

[1156] 步骤A：

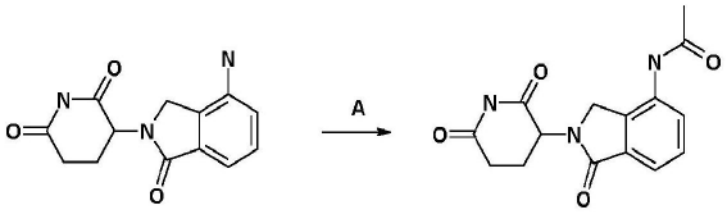
[1157] 根据C47935的一般程序B制备此化合物。收率：79％。

[1158] 步骤B：

[1159] 根据C47959的一般程序A制备此化合物。收率：82％。

[1160] C29330

[1161] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1162] 

1

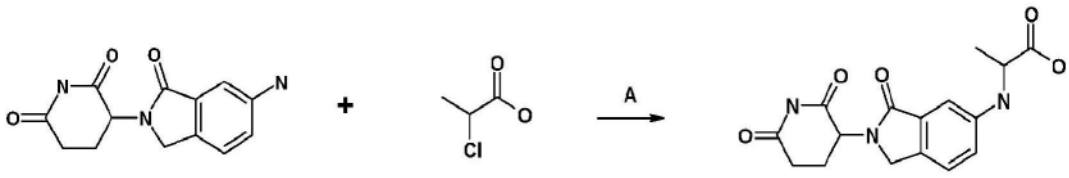
C29330

[1163] 步骤A：

[1164] 根据C80392的一般程序A制备此化合物。收率：87％。

[1165] C84970

[1166] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1167] 

1 2

C84970

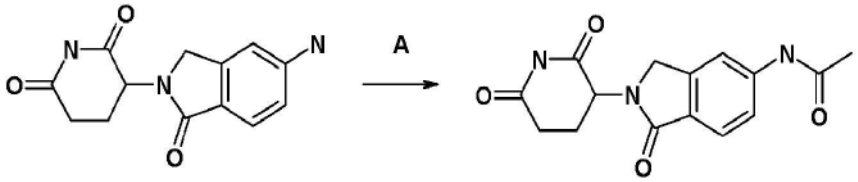
[1168] 步骤A：

[1169] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率：11％。

[1170] 在这种情况下，在从反应混合物中分离产物之前，我们使用了额外量的HOAc（3当量）。

[1171] C29361

[1172] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1173] 

1

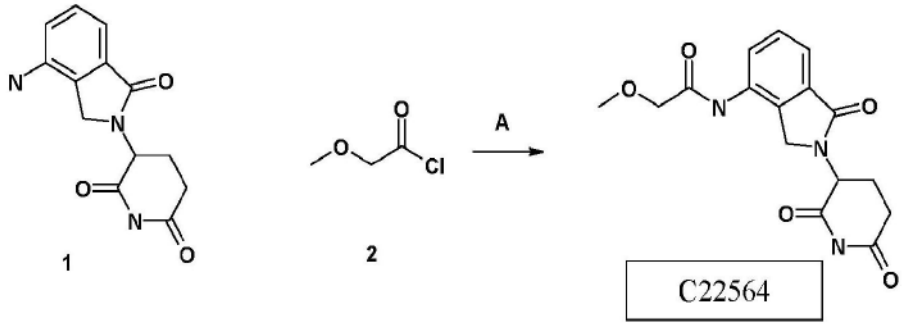
C29361

[1174] 步骤A：

[1175] 根据C80392的一般程序A制备此化合物。收率：78％。

[1176] C22564

[1177] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

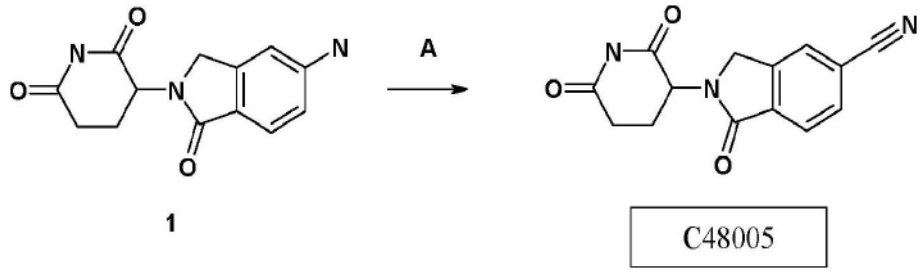
[1178] 

[1179] 步骤A：

[1180] 根据C95330的一般程序A制备此化合物。收率：45％。

[1181] C48005

[1182] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

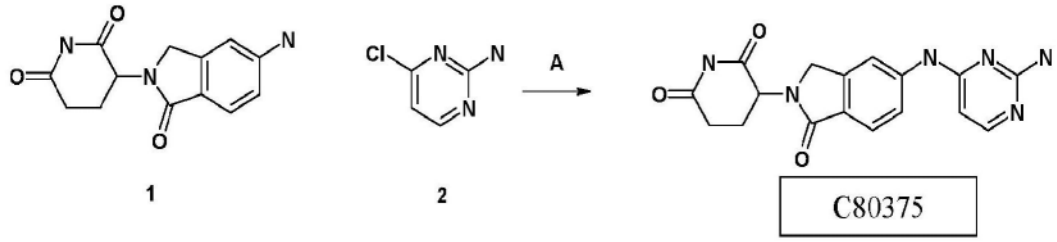
[1183] 

[1184] 步骤A：

[1185] 根据C48003的一般程序A制备此化合物。收率：59％。

[1186] C80375

[1187] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

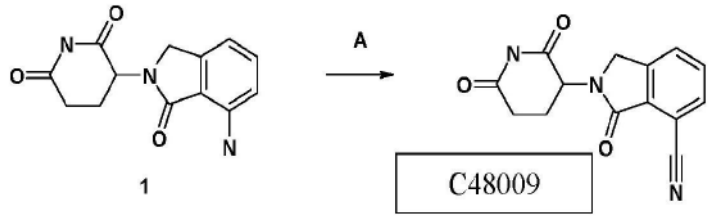
[1188] 

[1189] 步骤A：

[1190] 根据C80370的一般程序A制备此化合物。收率：19％。

[1191] C48009

[1192] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

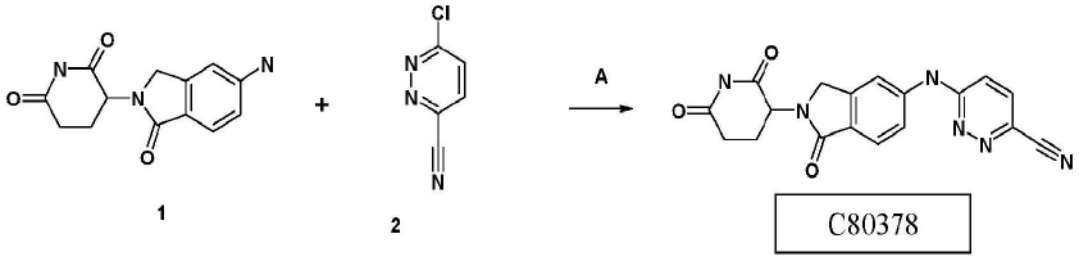
[1193] 

[1194] 步骤A：

[1195] 根据C48003的一般程序A制备此化合物。收率：22％。

[1196] C80378

[1197] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

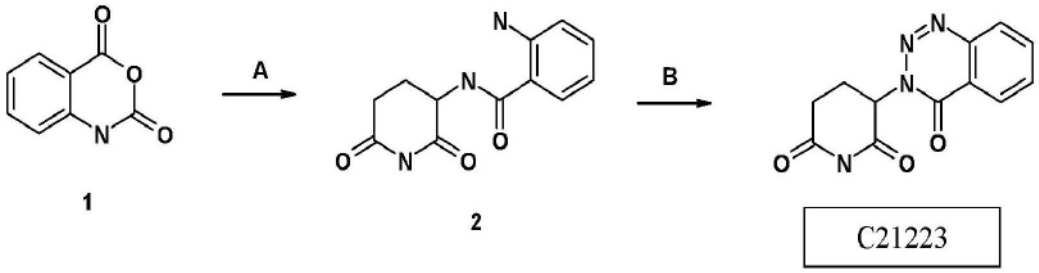
[1198] 

[1199] 步骤A：

[1200] 根据C80370的一般程序A制备此化合物。收率：31％。

[1201] C21223

[1202] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1203] 

[1204] 一般程序A：

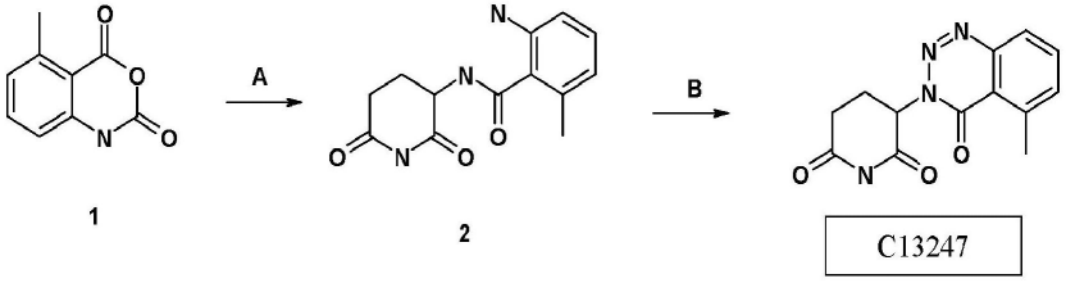
[1205] 将化合物1(1.1mmol)和戊二酰亚胺(1mmol)溶解在二噁烷(10mL)中，并添加NEt 3(1.3mmol)。伴随搅拌将反应混合物在80℃下加热过夜，然后用水(150mL)稀释。将沉淀物过滤，用水(3x25ml)洗涤，并从混合物iPrOH:水(4:1)中重结晶。收率：90％。

[1206] 步骤B：

[1207] 根据C35833的一般程序B制备此化合物。收率：42％。

[1208] C13247

[1209] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1210] 

[1211] 步骤A：

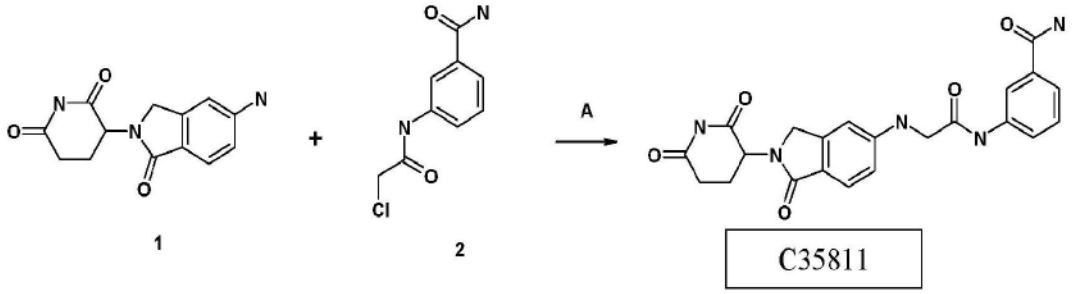
[1212] 根据C21223的一般程序A制备此化合物。收率：73％。

[1213] 步骤B：

[1214] 根据C35833的一般程序B制备此化合物。收率：33％。

[1215] C35811

[1216] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

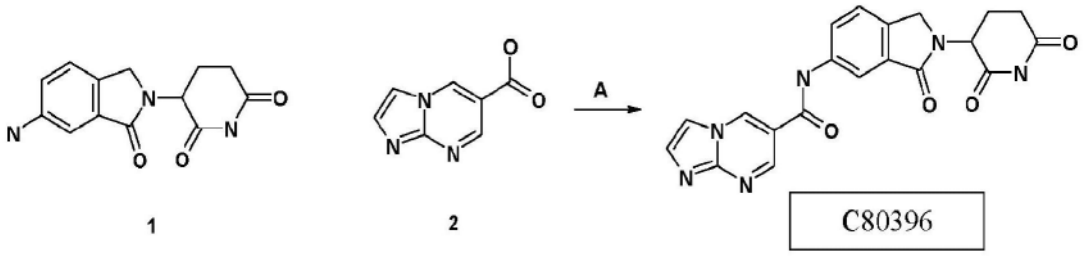
[1217] 

[1218] 步骤B：

[1219] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率：21％。

[1220] C80396

[1221] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

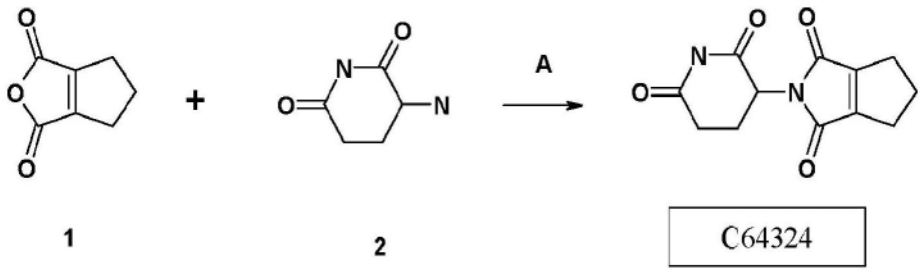
[1222] 

[1223] 步骤A：

[1224] 根据C80392的一般程序A制备此化合物。收率：47％。

[1225] C64324

[1226] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

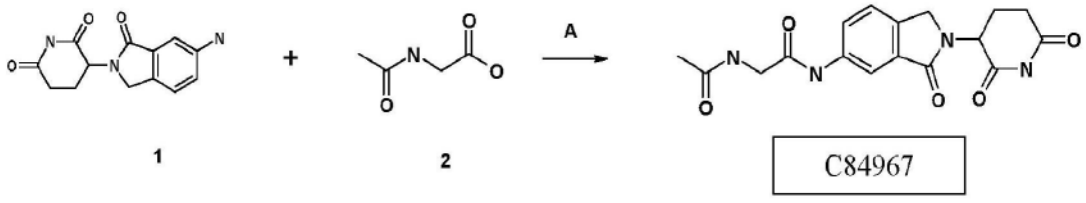
[1227] 

[1228] 一般程序A：

[1229] 将化合物1(1mmo l)、盐酸盐2(1mmol)和无水NaOAc(5mmol)溶解在10ml无水HOAc中，将混合物在100℃下加热10-24小时(LCMS控制)。将反应混合物冷却，过滤并蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率：29％。

[1230] C84967

[1231] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

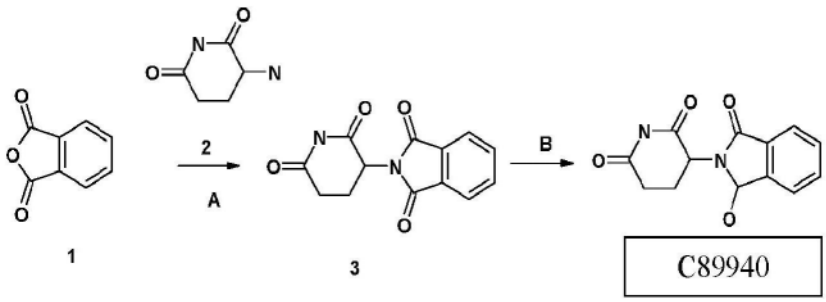
[1232] 

[1233] 步骤A：

[1234] 根据C80392的一般程序A制备此化合物。收率：34％。

[1235] C89940

[1236] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1237] 

[1238] 步骤A：

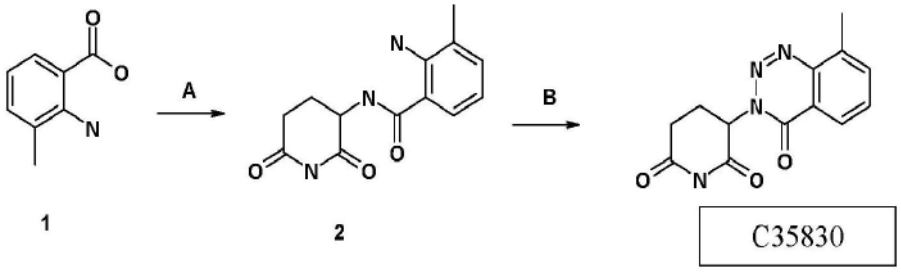
[1239] 根据C64324的一般程序A制备此化合物。收率：34％。

[1240] 一般程序B：

[1241] 将化合物1(1mmol)溶解在10ml的HOAc中，在室温下历时15min分次添加$NaBH_4$(1mmol)。将混合物在室温下搅拌10小时。TLC和LCMS控制。将反应混合物与水(25ml)混合，然后过滤，并用水(3x25ml)洗涤。采用HPLC纯化粗残留物。收率58％。

[1242] C35830

[1243] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1244] 

[1245] 步骤A：

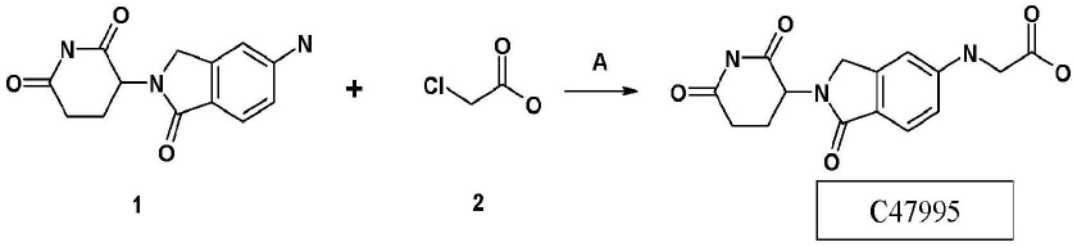
[1246] 根据C35833的一般程序B制备此化合物。收率：36％。

[1247] 步骤B：

[1248] 根据C35833的一般程序B制备此化合物。收率：30％。

[1249] C47995

[1250] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1251] 

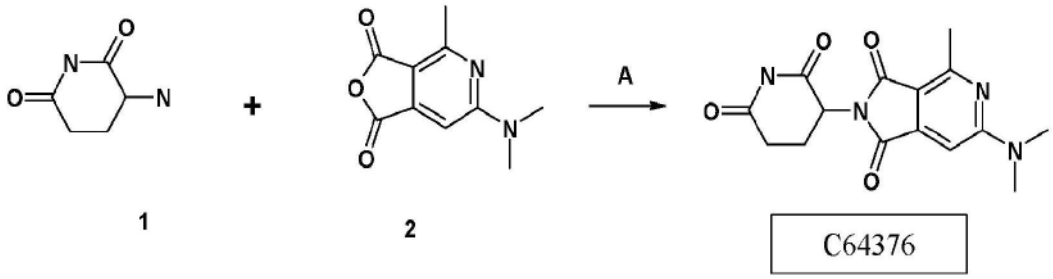
[1252] 步骤A：

[1253] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率：8％。

[1254] 在这种情况下，在从反应混合物中分离产物之前，我们使用了额外量的HOAc(3当量)。

[1255] C64376

[1256] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

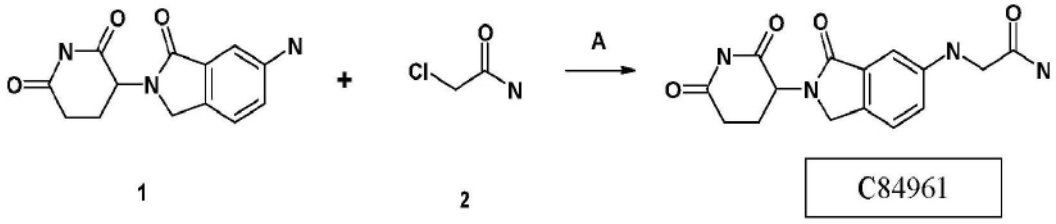
[1257] 

[1258] 步骤A：

[1259] 根据C64324的一般程序A制备此化合物。收率：31％。

[1260] C84961

[1261] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

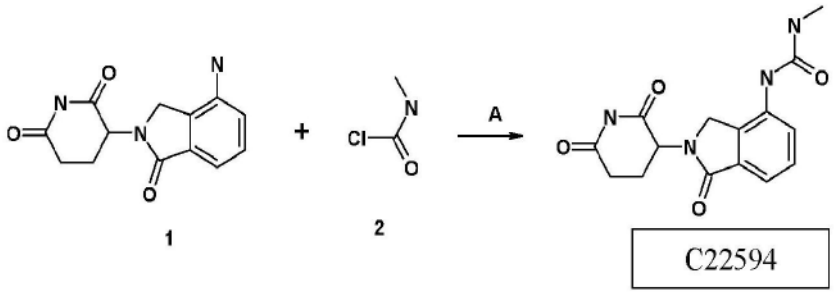
[1262] 

[1263] 步骤A：

[1264] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率：11％。

[1265] C22594

[1266] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

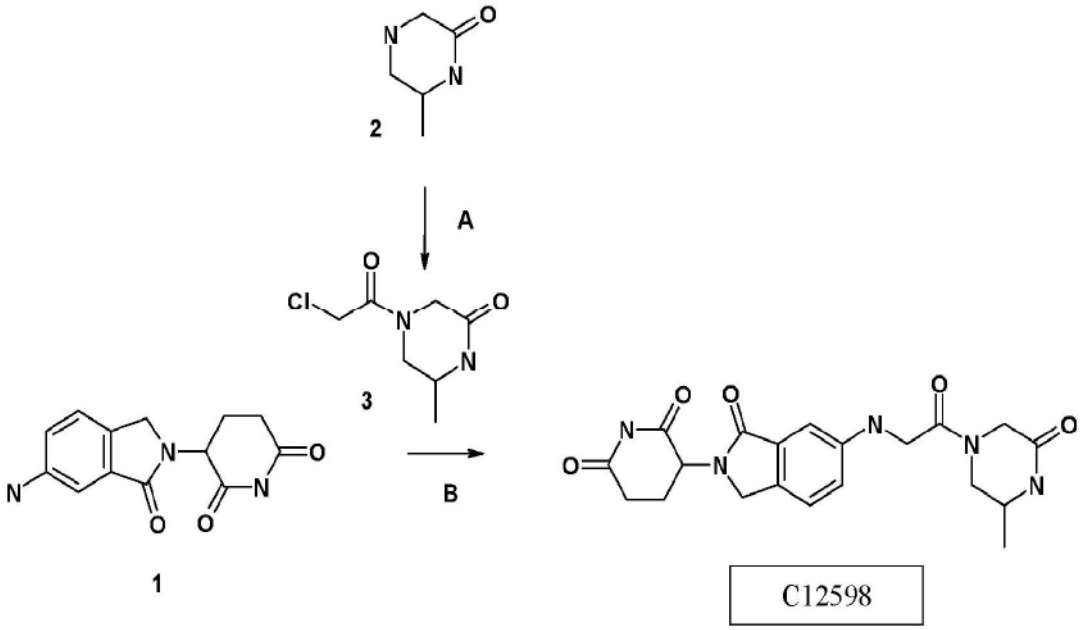
[1267] 

[1268] 步骤A：

[1269] 根据C95330的一般程序A制备此化合物。收率：34％。

[1270] C12598

[1271] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1272] 

[1273] 步骤A：

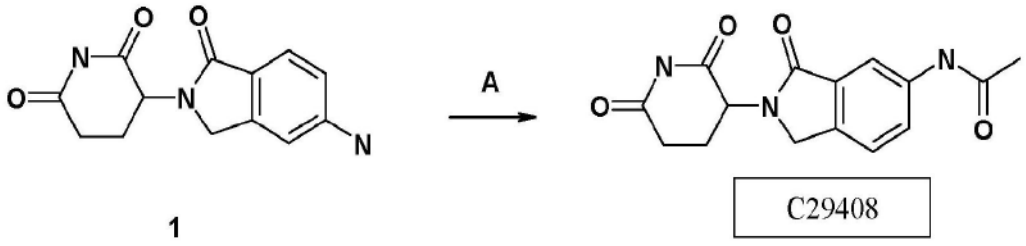
[1274] 根据C95330的一般程序A制备此化合物。收率：81％。

[1275] 步骤B：

[1276] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率：19％。

[1277] C29408

[1278] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

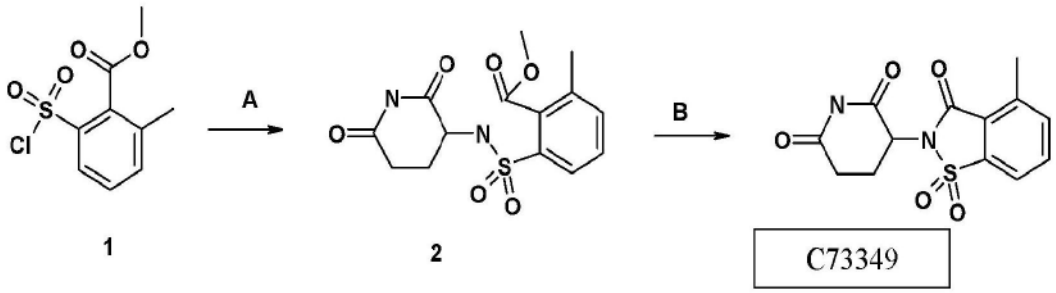
[1279] 

[1280] 步骤A：

[1281] 根据C80392的一般程序A制备此化合物。收率：68％。

[1282] C73349

[1283] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1284] 

[1285] 步骤A：

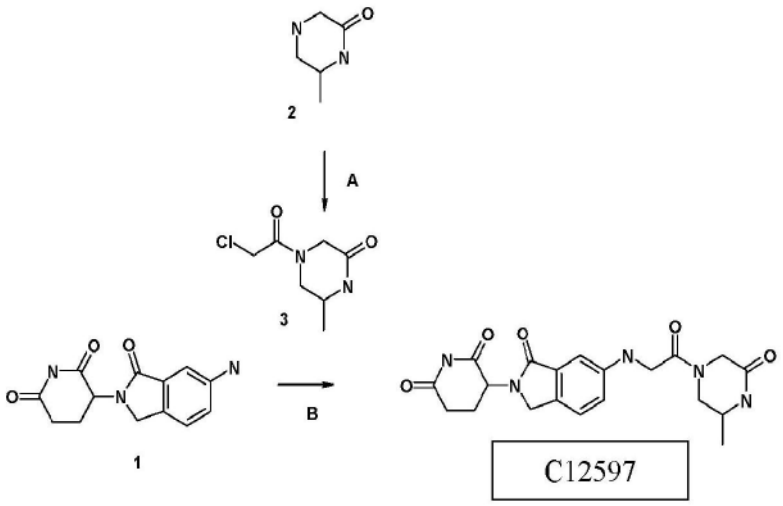
[1286] 根据C95330的一般程序A制备此化合物。收率：86％。

[1287] 步骤B：

[1288] 将化合物2(1mmol)、DIPEA(2mmol)溶解在10ml二噁烷中,将混合物在90℃下加热20小时(TLC和LCMS控制)。将反应混合物冷却并蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率:22%。

[1289] C12597

[1290] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[1291] 

[1292] 步骤A:

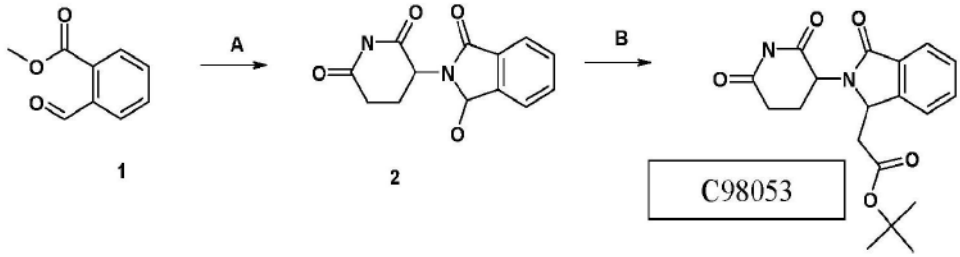
[1293] 根据C95330的一般程序A制备此化合物。收率:84%。

[1294] 步骤B:

[1295] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率:16%。

[1296] C98053

[1297] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[1298] 

[1299] 步骤A:

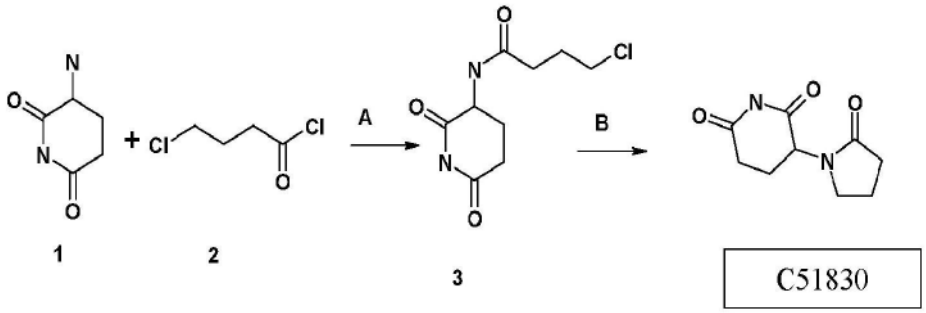
[1300] 根据C67858的一般程序B制备此化合物。收率:79%。

[1301] 步骤B:

[1302] 将化合物2(1mmol)、维蒂希试剂叔丁酯(1.1mmol)在20ml甲苯中回流96小时(TLC和LCMS控制)。将反应混合物冷却,过滤并蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率:29%。

[1303] C51830

[1304] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[1305] 

[1306] 步骤A:

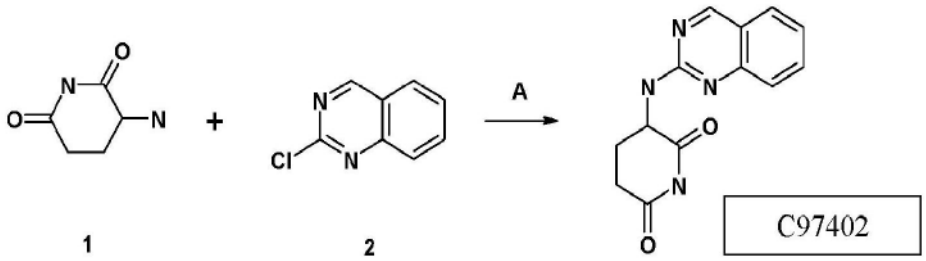
[1307] 根据C95330的一般程序A制备此化合物。收率:12%。

[1308] 步骤B:

[1309] 将化合物2(1mmol)、K_2CO_3(2mmol)溶解在10ml乙腈中,将混合物在80℃下加热12小时。将反应混合物冷却,过滤并蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率:14%。

[1310] C97402

[1311] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

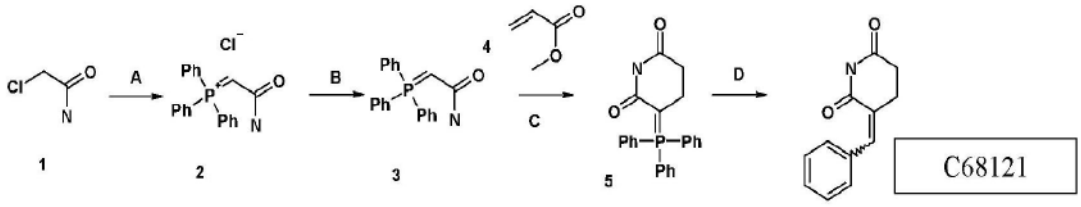
[1312] 

[1313] 步骤A:

[1314] 根据C80370的一般程序A制备此化合物。收率:26%。

[1315] C68121

[1316] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[1317] 

[1318] 步骤A:

[1319] 将化合物1(1mmol)和PPh_3(1.1mmol)在80℃下在甲苯(20ml)中加热10小时(TLC和LCMS控制)。将反应混合物冷却,过滤并用甲苯(3x25ml)洗涤沉淀物。收率:94%。

[1320] 步骤B:

[1321] 将化合物2(1mmol)溶解在THF(20ml)中,添加$NaHCO_3$(5mmol),并将混合物在室温下搅拌30min。然后添加50ml水,过滤沉淀物,用水洗涤并干燥。收率:54%。

[1322] 步骤C:

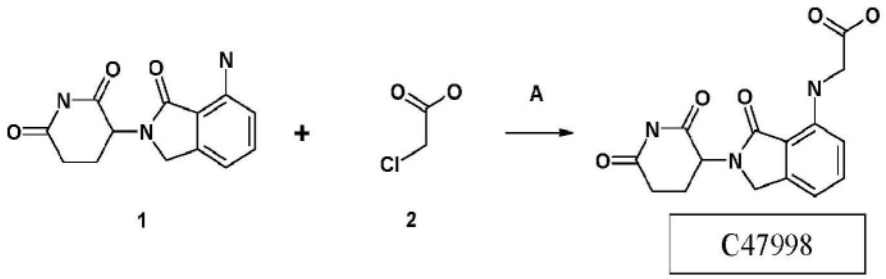
[1323] 在Ar下将化合物3(1mmol)和4(1.2mmol)溶解在10ml的THF中。在0℃下添加NEt_3(0.1mmol)。将混合物在室温下搅拌1h,然后在50℃下搅拌10h。添加HOAc(0.1mol),蒸发溶剂。使用LC纯化残留物。收率:42%。

[1324] 步骤D:

[1325] 将化合物5(1mmol)、苯甲醛(1.1mmol)在20ml甲苯中回流96小时(TLC和LCMS控制)。将反应混合物冷却,过滤并蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率:22%。

[1326] C47998

[1327] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[1328] 

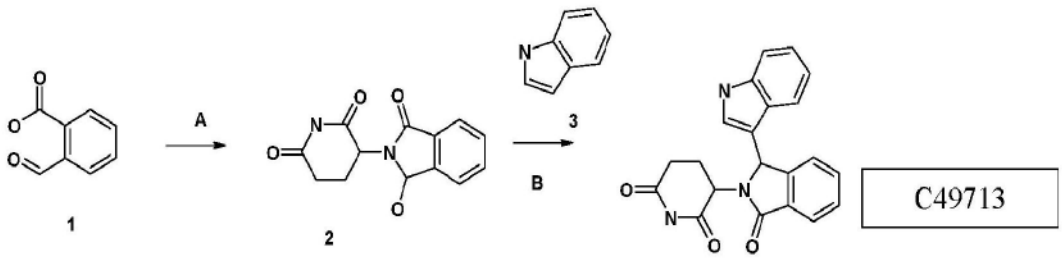
[1329] 步骤A:

[1330] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率:14%。

[1331] 在这种情况下,在从反应混合物中分离产物之前,我们使用了额外量的HOAc(3当量)。

[1332] C49713

[1333] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[1334] 

[1335] 步骤A:

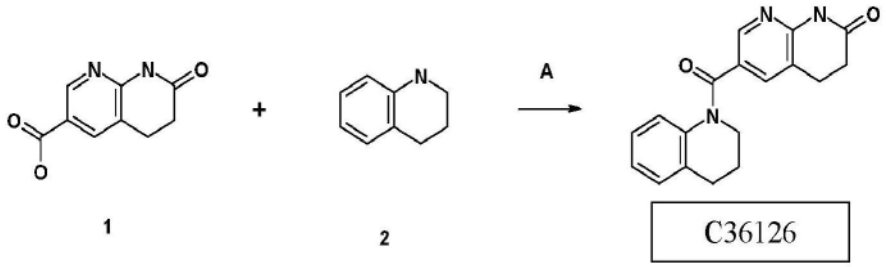
[1336] 根据C80392的一般程序A制备此化合物。收率:39%。

[1337] 步骤B:

[1338] 将化合物2(1mmol)溶解在10ml的TFA中,冷却到10℃,并在Ar下添加3在5ml的TFA中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌12h,蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率:64%。

[1339] C36126

[1340] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

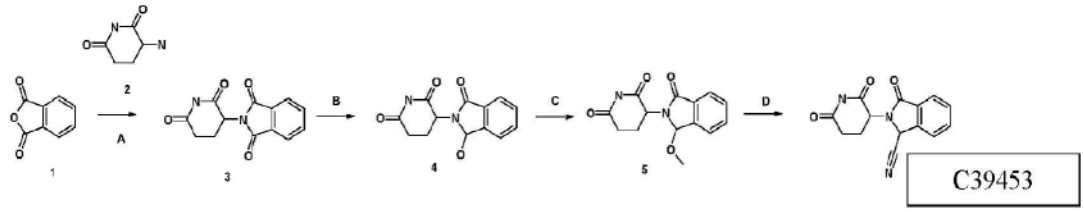
[1341] 

[1342] 步骤A:

[1343] 根据C80392的一般程序A制备此化合物。收率:59%。

[1344] C39453

[1345] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[1346] 

[1347] 步骤A:

[1348] 根据C64324的一般程序A制备此化合物。收率:54%。

[1349] 步骤B:

[1350] 根据C89940的一般程序B制备此化合物。收率:58%。

[1351] 步骤C:

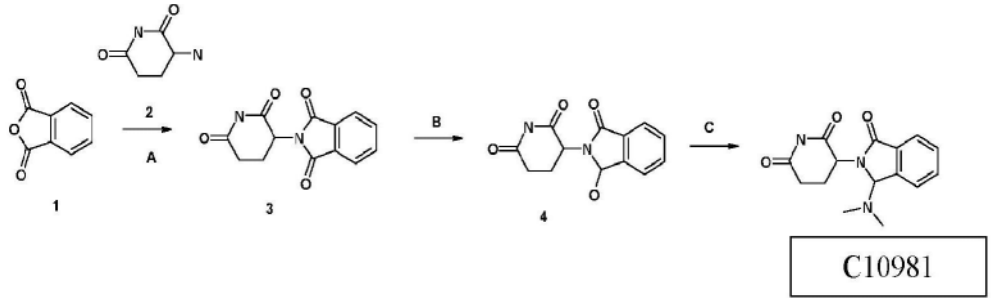
[1352] 将化合物4(1mmol)溶解在50ml甲醇中并回流12h。蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率:83%。

[1353] 步骤D:

[1354] 将化合物5(1mmol)溶解在10ml的DMF中,添加NaCN(0.5mmol)。将反应混合物在65℃下加热10h并回流12h。将混合物过滤,用甲醇(3x10ml)洗涤并蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率:12%。

[1355] C10981

[1356] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[1357] 

[1358] 步骤A:

[1359] 根据C64324的一般程序A制备此化合物。收率:54%。

[1360] 步骤B:

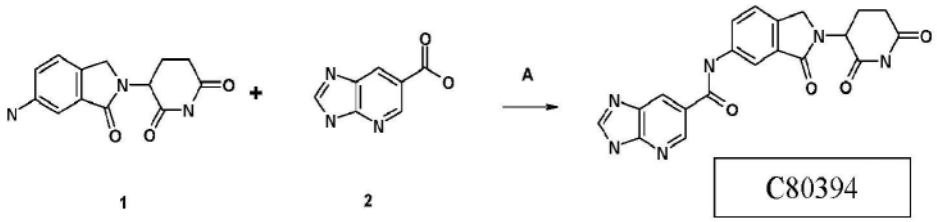
[1361] 根据C89940的一般程序B制备此化合物。收率:58%。

[1362] 步骤C:

[1363] 将化合物4(1mmol)、二甲胺40%水溶液(10mmol)溶解在50ml甲苯中并添加5mg的TSA。将混合物用us Din-Stark 18回流,冷却,蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率:34%。

[1364] C80394

[1365] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成:

[1366] 

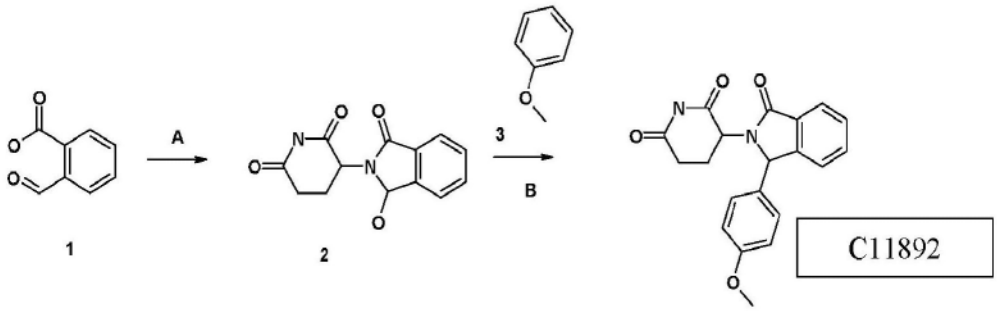
1 2

[1367] 步骤A：

[1368] 根据C80392的一般程序A制备此化合物。收率：60％。

[1369] C11892

[1370] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1371] 

1 2

[1372] 步骤A：

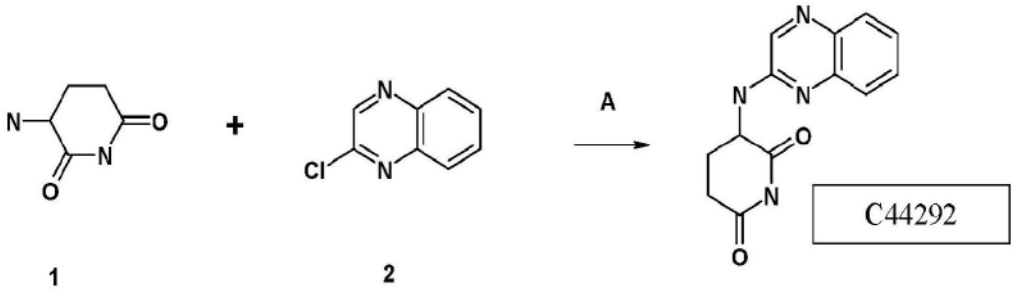
[1373] 根据C80392的一般程序A制备此化合物。收率：39％。

[1374] 步骤B：

[1375] 根据C49713的一般程序B制备此化合物。收率：62％。

[1376] C44292

[1377] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1378] 

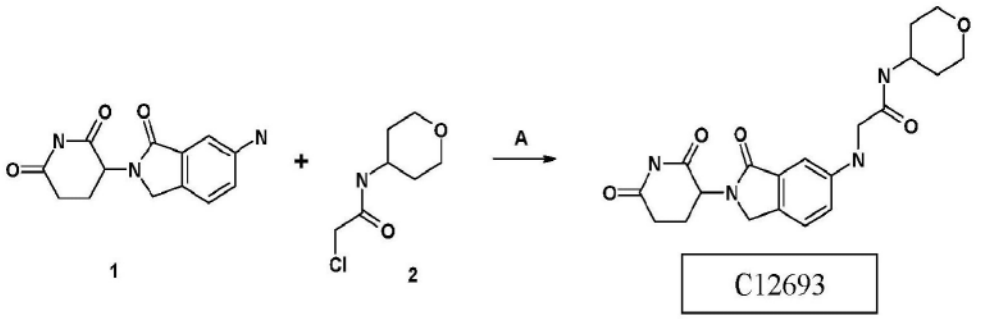
1 2

[1379] 步骤A：

[1380] 根据C80370的一般程序B制备此化合物。收率：18％。

[1381] C12693

[1382] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

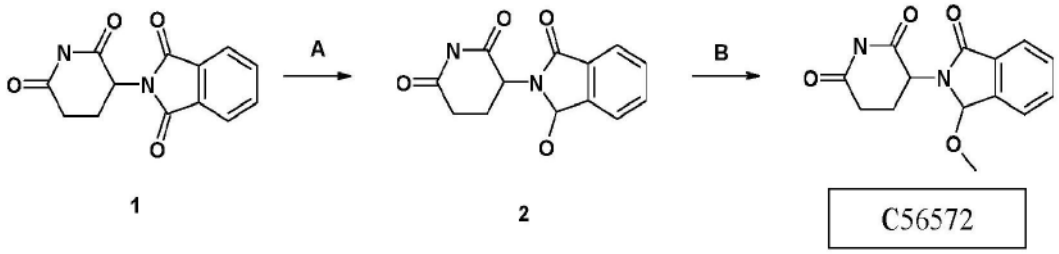
[1383] 

[1384] 步骤A：

[1385] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率：26％。

[1386] C56572

[1387] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1388] 

[1389] 步骤A：

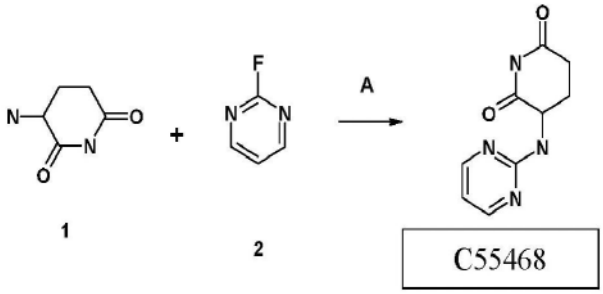
[1390] 根据C89940的一般程序B制备此化合物。收率：58％。

[1391] 步骤B：

[1392] 将化合物4(1mmol)溶解在50ml甲醇中并回流12h。蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率：83％。

[1393] C55468

[1394] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

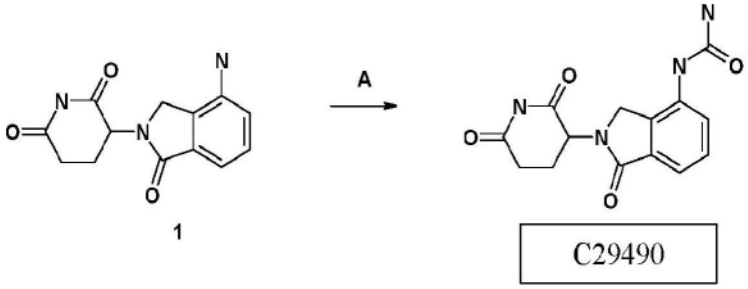
[1395] 

[1396] 步骤A：

[1397] 根据C80370的一般程序A制备此化合物。收率：38％。

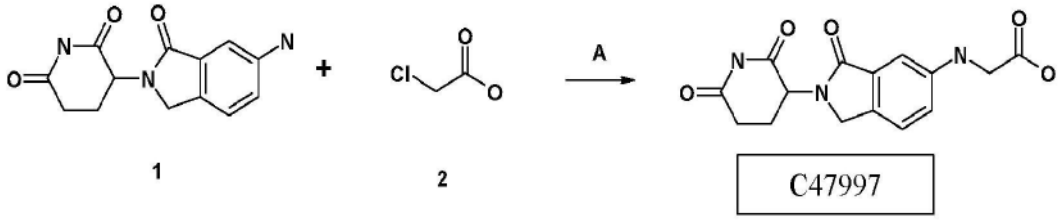
[1398] C29490

[1399] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1400] 

[1401] C47997

[1402] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1403] 

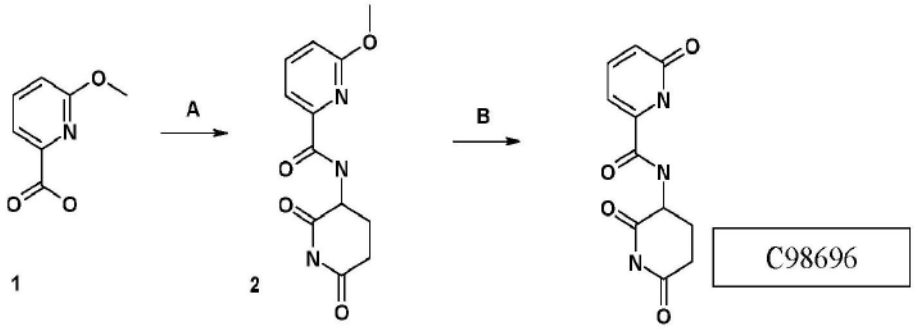
[1404] 步骤A：

[1405] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率：14％。

[1406] 在这种情况下，在从反应混合物中分离产物之前，我们使用了额外量的HOAc（3当量）。

[1407] C98696

[1408] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1409] 

[1410] 步骤A：

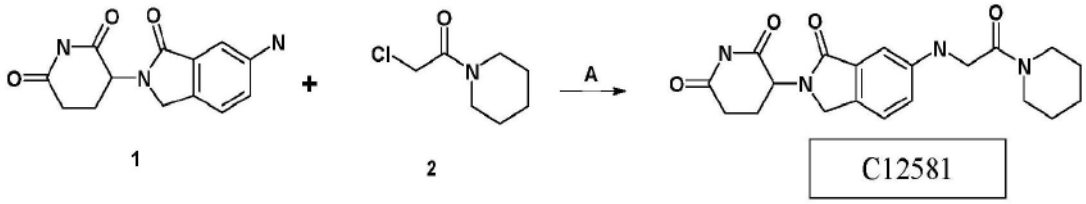
[1411] 根据C80392的一般程序A制备此化合物。收率：72％。

[1412] 步骤B：

[1413] 将化合物2（1mmol）溶解在10ml的TFA中，并伴随搅拌将混合物在80℃下加热12h。将反应混合物冷却，过滤并蒸发溶剂。采用HPLC纯化粗残留物。收率：29％。

[1414] C12581

[1415] 按照下面给出的方案进行目标化合物的合成：

[1416] 

[1417] 步骤A：

[1418] 根据C12584的一般程序A制备此化合物。收率:22%。

[1419]

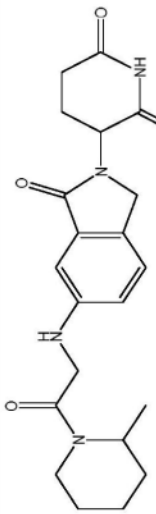
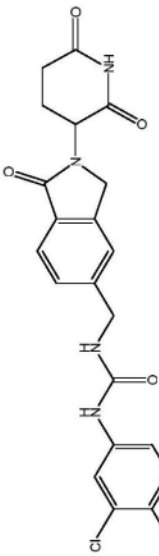
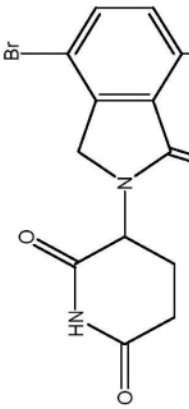
实施例 4：测试结果

在本文所述的竞争测定和/或募集测定中测试以下化合物，并且结果在下面列出。

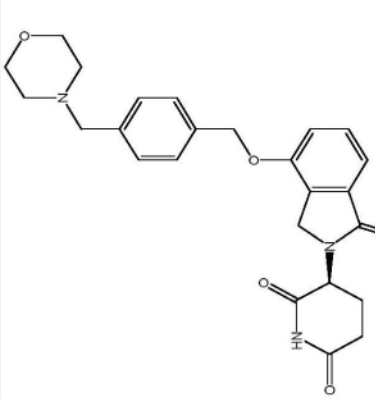
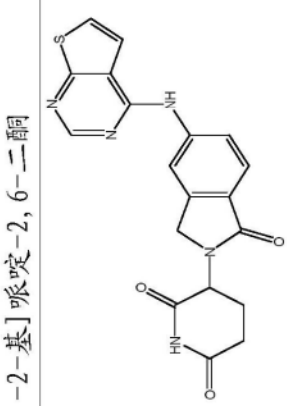
表 1：采用实施例 1 中所述的方案和试剂测定 IC50 竞争值。采用实施例 2 中所述的方案和试剂测定募集 IKZF1、ASS1 和 SALL4 的 EC50 值。对每种化合物进行募集评估，其中真=在 IKZF1、ASS1 和 SALL4 当中在任何测试化合物浓度下观察到任何测试底物的募集，且伪=在 IKF1、ASS1 和 SALL4 当中在任何测试化合物浓度下未观察到任何测试底物的募集。NA 代表在任何测试浓度下均未观察到底物募集的情况，>>代表无法计算 EC50 曲线的情况，因为值没有达到超过测量的浓度范围内的平稳值，且<<代表无法计算 EC50 的情况，因为在化合物测试的第一浓度(13.7 nM)下读取值高于对照的 50%。

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF1 (M)	EC50_ASS1 (M)	EC50_SALL4 (M)	募集评估
C80392	 N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]喹啉-2-甲酰胺	2.05303E-1	不适用	不适用	不适用	伪

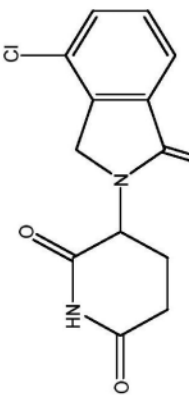
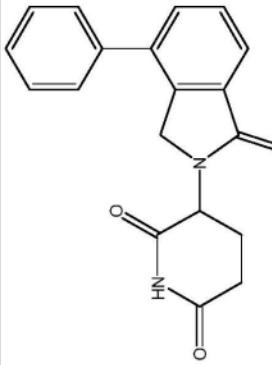
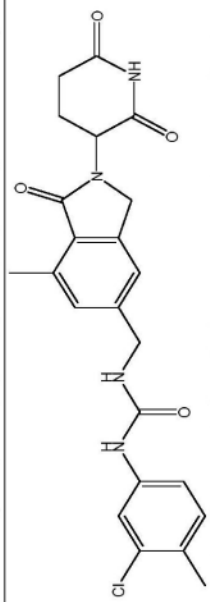
[1420]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C12584	 3-[6-[[2-(2-甲基-1-哌啶基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	7.91364E-11	不适用	不适用	不适用	伪
CC-885	 1-(3-氯-4-甲基-苯基)-3-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]甲基]脲	4.65169E-10	<<	8.01E-08	不适用	真
C74668	 3-(4-溴-7-甲氧基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.88601E-09	不适用	不适用	不适用	伪

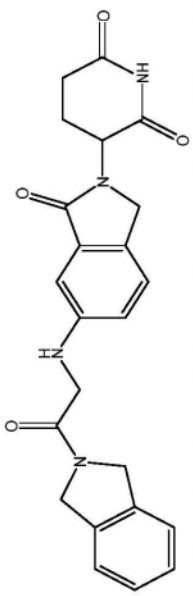
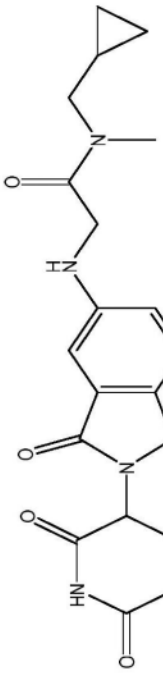
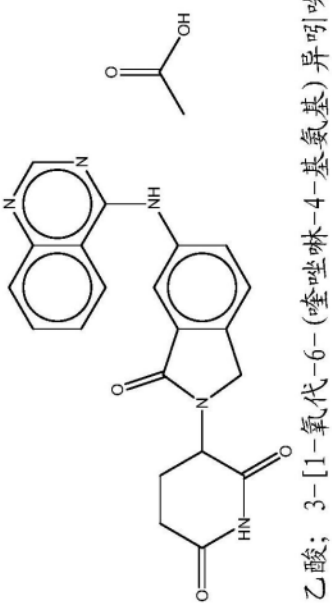
[1421]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
CC-220	 (3S)-3-[4-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲氧基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	1.00796E-08	<<	6.24E-08	<<	真
C80370	 3-[1-氧代-5-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	1.09103E-08	不适用	不适用	不适用	伪

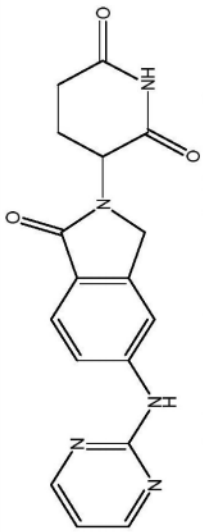
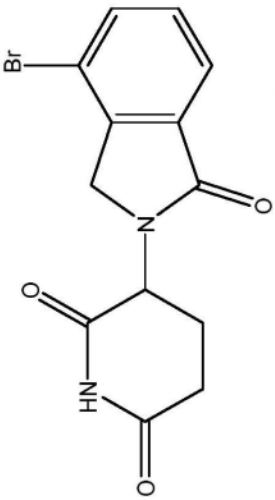
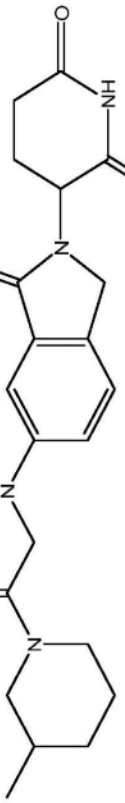
[1422]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	蒸集评估
C24031	 3-(4-氯-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.14592E-08	5.87E-08	2.59E-07	<<	真
C48014	 3-(1-氧代-4-苯基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	2.43314E-08	1.24E-06	9.21E-07	6.21E-08	真
C58181	 1-(3-氯-4-甲基-苯基)-3-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-7-甲基-1-氧代-异吲哚啉-5-基]甲基]脲	2.91268E-08	不适用	>>	不适用	真

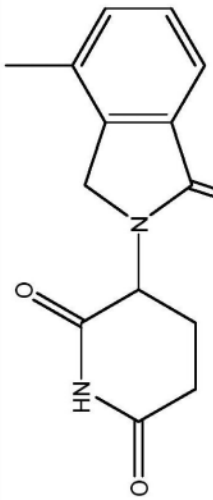
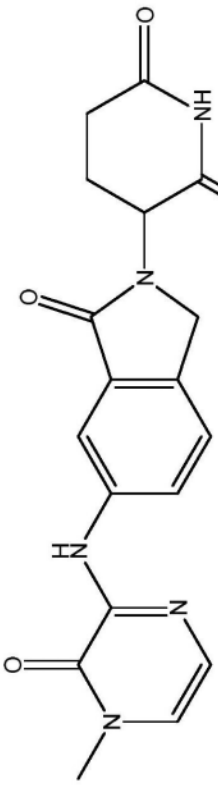
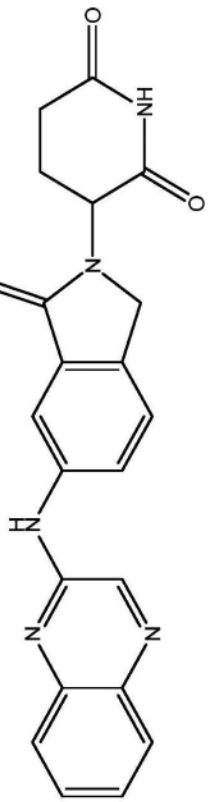
[1423]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C95330	 3-[6-[(2-异吲哚啉-2-基-2-氧代-乙基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	3.0027E-08	不适用	不适用	不适用	伪
C95338	 N-(环丙基甲基)-2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-甲基-乙酰胺	3.20528E-08	不适用	不适用	不适用	伪
C80382 乙酸盐	 乙酸; 3-[1-氧代-6-(喹唑啉-4-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	3.34174E-08	不适用	不适用	不适用	伪

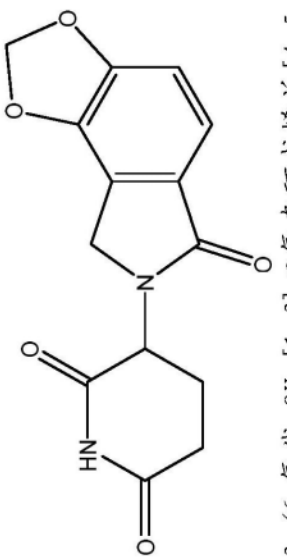
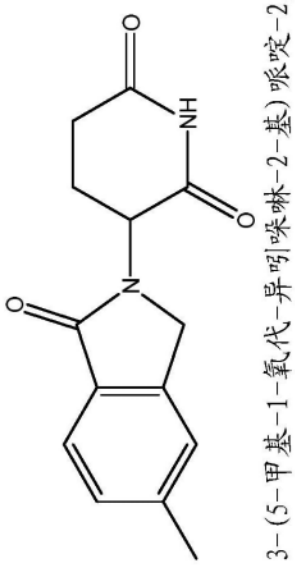
[1424]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C80369	 3-[1-氧代-5-(嘧啶-2-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	4.15416E-08	>>	1.29E-06	不适用	真
C47935	 3-(4-溴-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	4.53754E-08	1.62E-07	6.77E-07	2.70E-08	真
C12583	 3-[6-[[2-(3-甲基-1-哌啶基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	4.9194E-08	不适用	不适用	不适用	伪

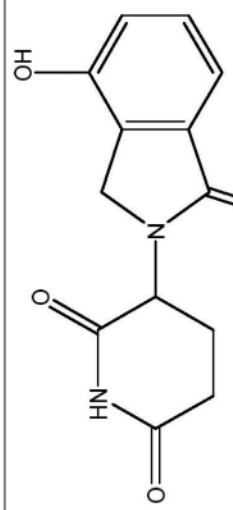
[1425]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C28558	 3-(4-甲基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	5.04383E-08	7.74E-08	3.68E-07	<<	真
C80387	 3-[6-[(4-甲基-3-氧代-吡嗪-2-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	5.41939E-08	不适用	不适用	不适用	伪
C80386	 3-[1-氧代-6-(喹喔啉-2-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二	6.73708E-08	不适用	不适用	不适用	伪

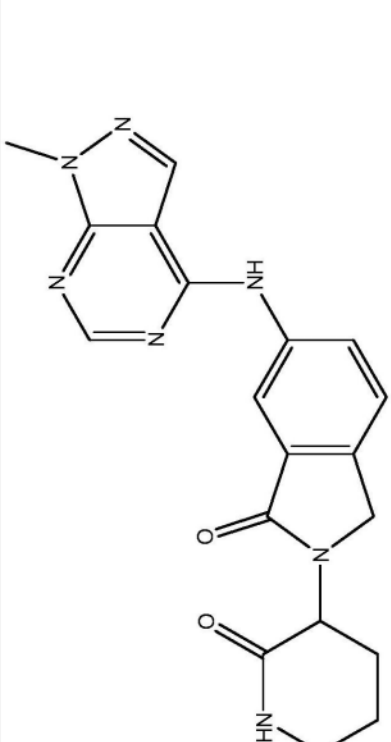
[1426]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
	酮					
C67858	 3-(6-氧代-8H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-e]异吲哚-7-基)哌啶-2,6-二酮	1.06453E-07	5.69E-07	8.84E-07	2.93E-08	真
C28577	 3-(5-甲基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.12883E-07	1.61E-06	6.53E-07	<<	真

[1427]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C89676	 3-(4-羟基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.26858E-07	1.13E-07	8.32E-07	<<	真
C98103	3-[5-(二甲基氨基)-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	1.44886E-07	1.29E-06	>>	<<	真

[1428]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C80383	 3-[6-[(1-甲基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	1.47987E-07	不适用	不适用	不适用	伪
C80391	 3-[6-(5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	1.62797E-07	>>	不适用	1.52E-07	真

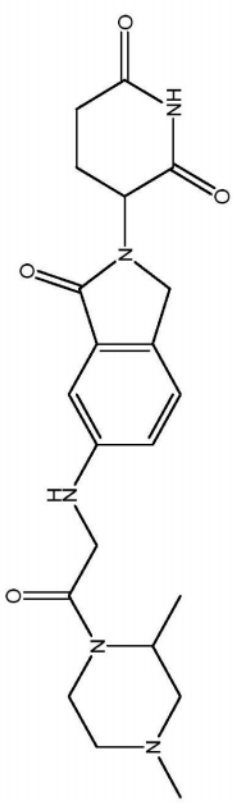
[1429]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C48016	3-(1-氧代-5-苯基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.73495E-07	>>	不适用	1.22E-07	真
C05955	3-(1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.7519E-07	5.21E-07	1.55E-06	<<	真
C28620	3-(6-甲基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.78223E-07	>>	不适用	2.70E-07	真

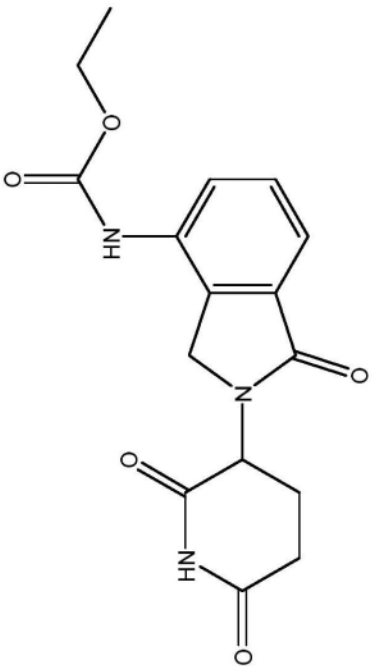
[1430]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C80384	 3-[6-[(6-甲基嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	1.78827E-07	不适用	不适用	不适用	伪
C51383	 3-(1-甲基-3-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.90194E-07	1.52E-06	1.70E-06	5.93E-08	真
C84965	 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-苯基-乙酰胺	1.99835E-07	>>	不适用	不适用	真

[1431]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C12595	 3-[6-[[2-(2,4-二甲基吡嗪-1-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	2.07712E-07	不适用	不适用	不适用	伪
C96622	 3-[6-(二甲基氨基)-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	2.13914E-07	不适用	不适用	不适用	伪

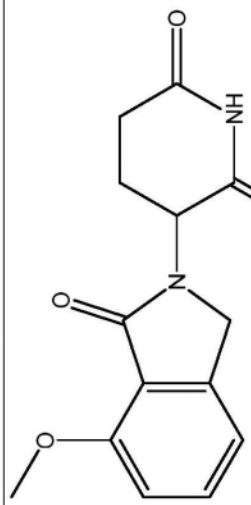
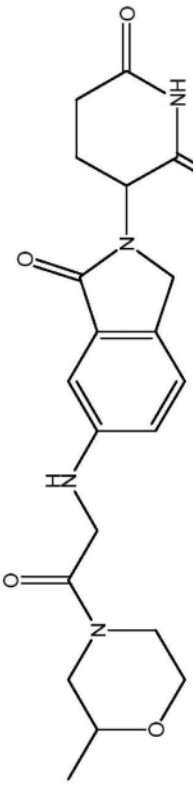
[1432]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C22622	 N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-4-基]氨基甲酸乙酯	2.25027E-07	>>	>>	1.21E-07	真
C48018	3-(1-氧代-6-苯基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	2.28101E-07	>>	不适用	3.95E-07	真

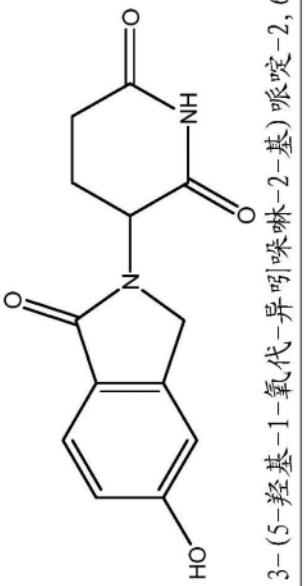
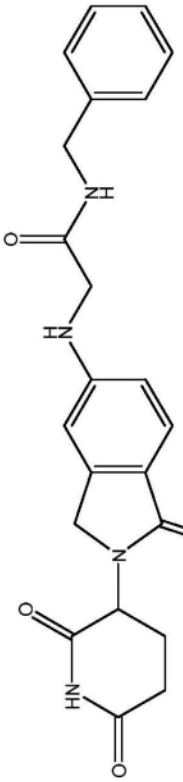
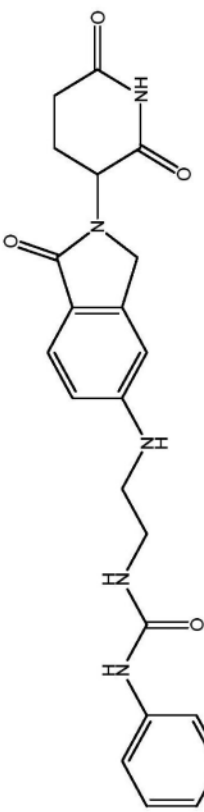
[1433]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
LEN	3-(4-氨基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	2.43162E-07	6.22E-07	1.05E-06	1.33E-07	真
C23066	3-(7-氟-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	2.48406E-07	>>	>>	8.82E-08	真
C84964	2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨	2.65591E-07	不适用	不适用	不适用	伪

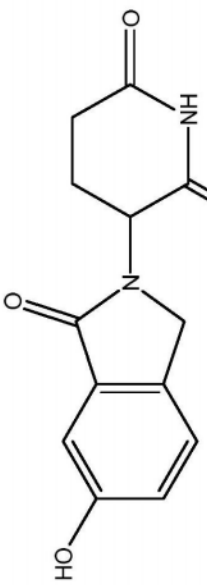
[1434]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
	基]-N,N-二甲基-乙酰胺					
C29137	 3-(7-甲氧基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	3.04218E-07	不适用	不适用	不适用	伪
C12586	 3-[6-[[2-(2-甲基吗啉-4-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	3.82684E-07	不适用	不适用	不适用	伪

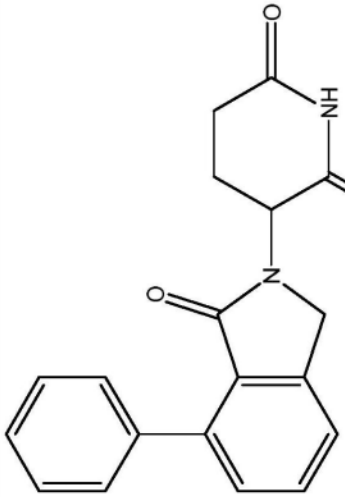
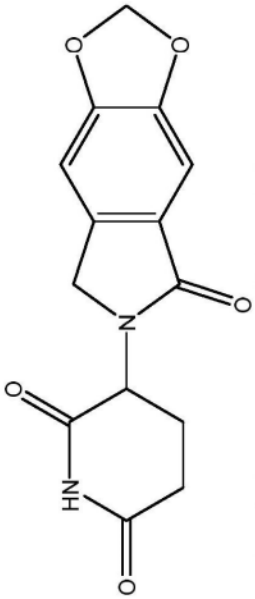
[1435]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C28891	 3-(5-羟基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	4.79112E-07	1.04E-07	4.23E-06	1.05E-07	真
C35856	 N-苄基-2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰胺	4.84125E-07	1.15E-06	>>	1.88E-07	真
C35751	 1-[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙基]-3-苯基-脲	4.85851E-07	>>	1.45E-06	2.32E-07	真

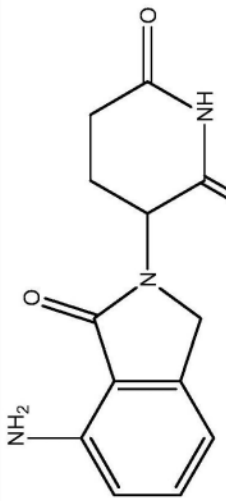
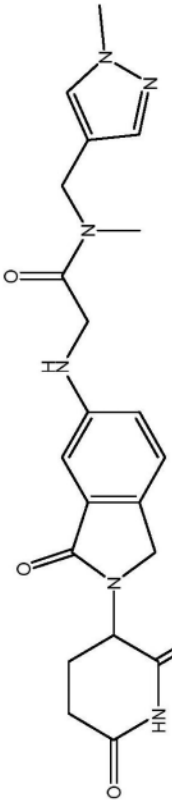
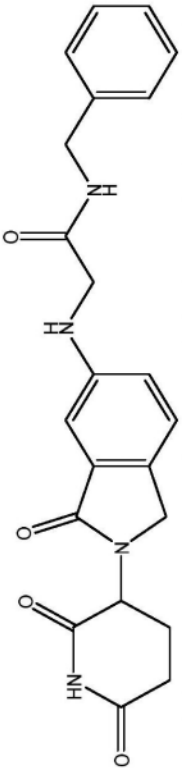
[1436]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C28928	 3-(6-羟基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	4.88558E-07	>>	>>	2.26E-07	真
C28973	3-(7-羟基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	5.26297E-07	>>	不适用	1.50E-07	真

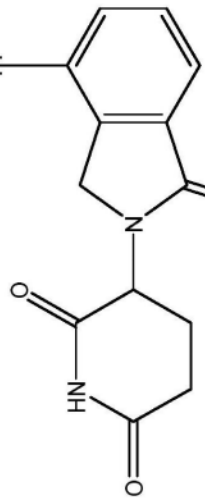
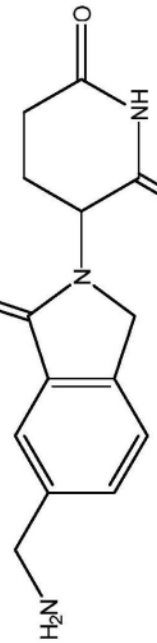
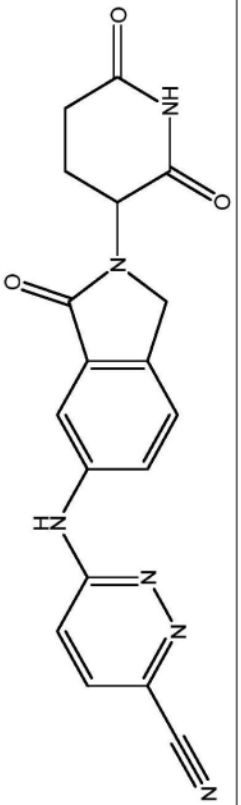
[1437]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C48020	 3-(1-氧代-7-苯基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	5.4615E-07	不适用	不适用	不适用	伪
C68126	 3-(7-氧代-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-6-基)哌啶-2,6-二酮	5.64062E-07	>>	>>	3.19E-07	真

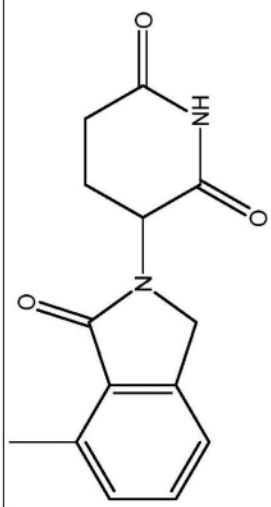
[1438]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C07207	 3-(7-氨基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	5.86861E-07	>>	不适用	3.07E-07	真
C95333	 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-甲基-N-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]乙酰胺	5.90522E-07	不适用	不适用	不适用	伪
C84966	 N-苄基-2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰胺	5.99373E-07	不适用	不适用	不适用	伪

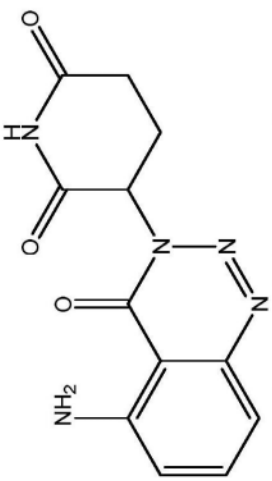
[1439]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C48003	 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-4-甲腈	6.21907E-07	>>	>>	5.81E-07	真
C66979	 3-[6-(氨基甲基)-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	6.33015E-07	不适用	不适用	不适用	伪
C80389		6.45036E-07	不适用	不适用	不适用	伪

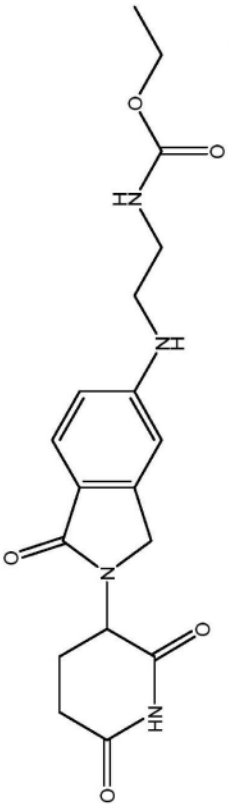
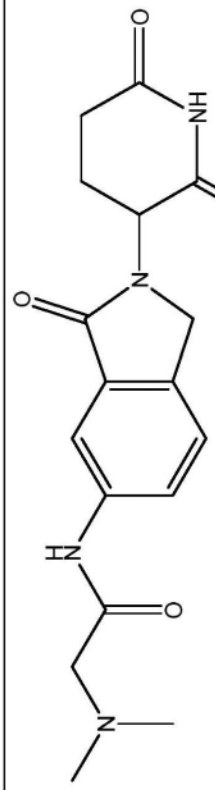
[1440]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
	6-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]哒嗪-3-甲腈					
C28661	 3-(7-甲基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	6.54317E-07	不适用	不适用	不适用	伪
C35833	3-(8-氨基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮	6.83558E-07	不适用	不适用	不适用	伪

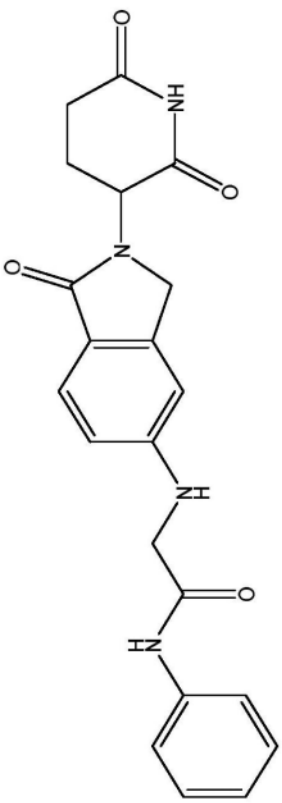
[1441]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C59904	 3-(5-氨基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮	7.03899E-07	1.22E-07	6.98E-07	3.30E-08	真
C80390	3-[6-[(6-甲基吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	7.28895E-07	>>	不适用	不适用	真

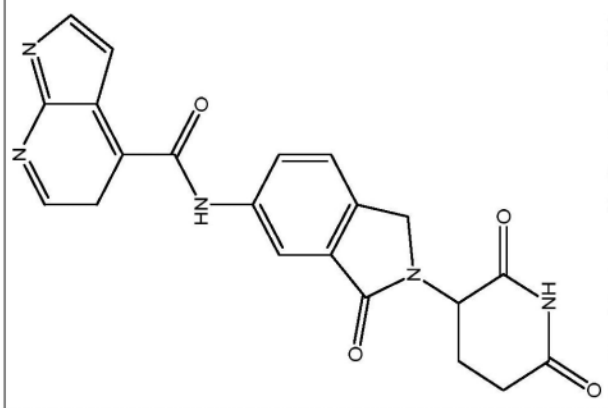
[1442]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C35754	 N-[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙基]氨基甲酸乙酯	7.36821E-07	>>	>>	2.78E-07	真
C49708	 2-(二甲基氨基)-N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺	7.5179E-07	不适用	不适用	不适用	伪
C80380	 3-[5-(5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	7.6043E-07	1.78E-06	不适用	9.89E-09	真

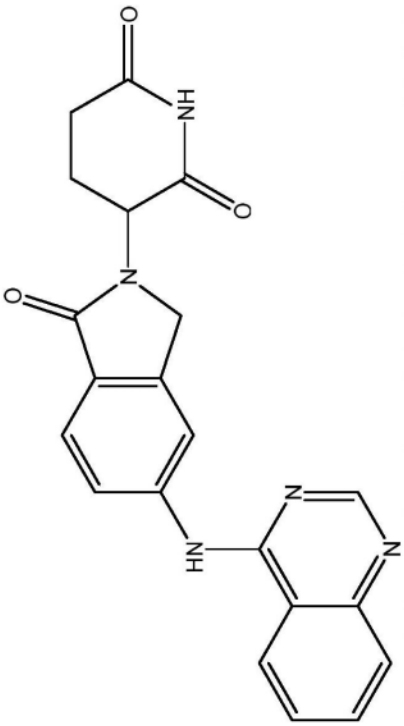
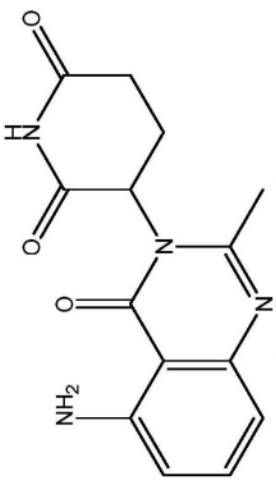
[1443]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C35797	 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-苯基-乙酰胺	8.50894E-07	1.33E-06	>>	1.08E-06	真

[1444]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C80395	 N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酰胺	8.80494E-07	>>	不适用	不适用	真

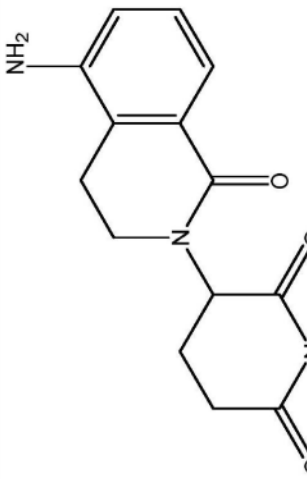
[1445]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C80373	 3-[1-氧代-5-(喹唑啉-4-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	8.92014E-07	>>	>>	不适用	真
CC-122	 3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-喹唑啉-3-基)哌啶-2,6-二酮	9.46128E-07	2.01E-07	1.39E-06	1.99E-07	真

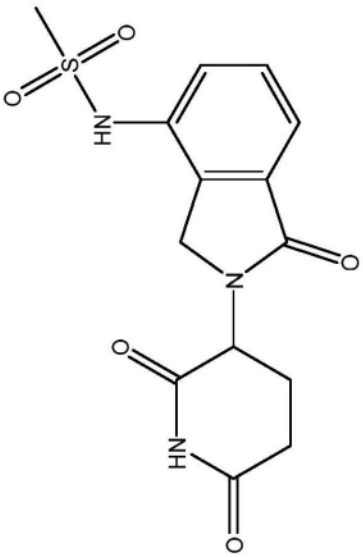
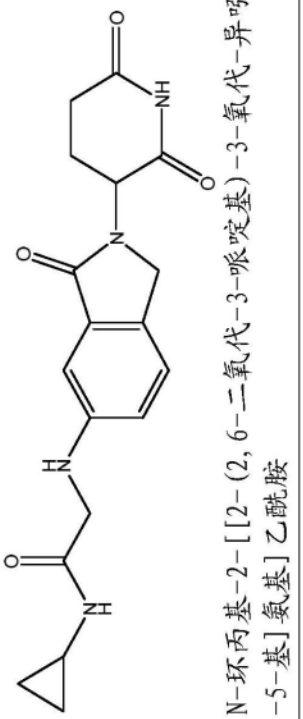
[1446]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C45748	3-[1-氧代-6-(三氟甲基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	9.52933E-07	不适用	不适用	不适用	伪
C80379	3-[5-[(4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	9.70979E-07	>>	不适用	不适用	真

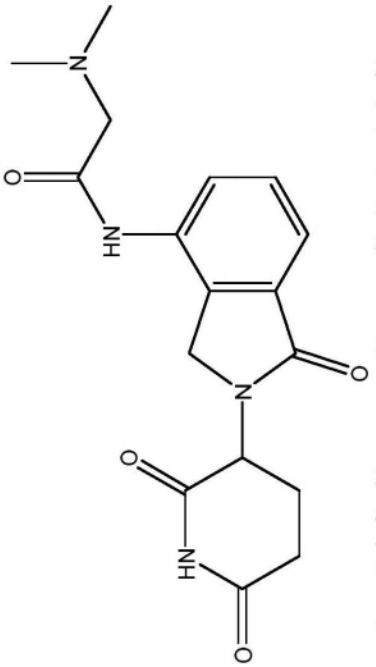
[1447]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C47933	 3-(5-氨基-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.0938E-06	>>	不适用	不适用	真
POM	4-氨基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮	1.10121E-06	7.27E-07	2.07E-06	6.77E-08	真

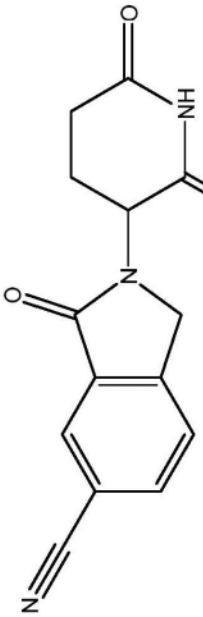
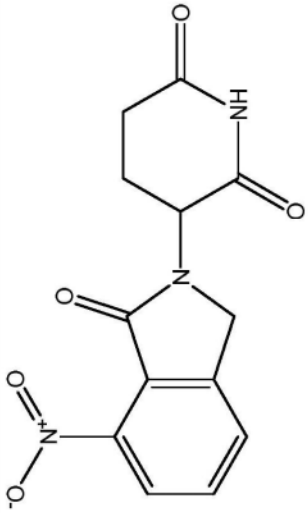
[1448]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C22548	 N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-4-基]甲磺酰胺	1.10968E-06	4.94E-07	>>	6.31E-07	真
C84963	 N-环丙基-2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰胺	1.21084E-06	不适用	不适用	不适用	伪

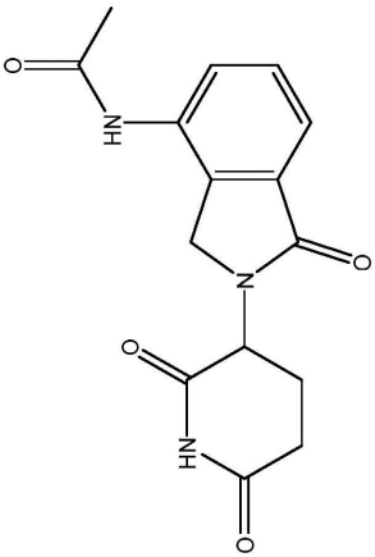
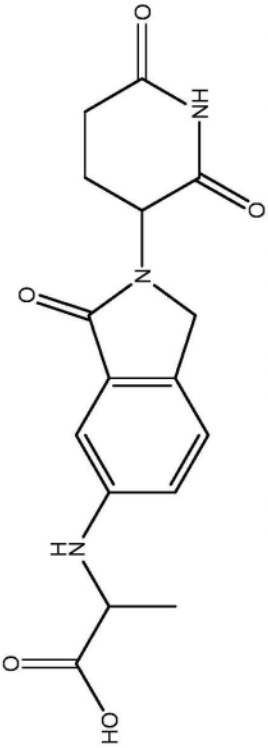
[1449]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C22586	 2-(二甲基氨基)-N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-4-基]乙酰胺	1.29799E-06	>>	不适用	1.14E-06	真
C84971	3-[1-氧代-6-(2-氧代哌啶烷-1-基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	1.31113E-06	不适用	不适用	不适用	伪

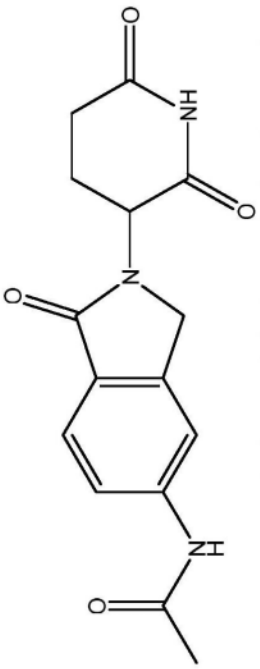
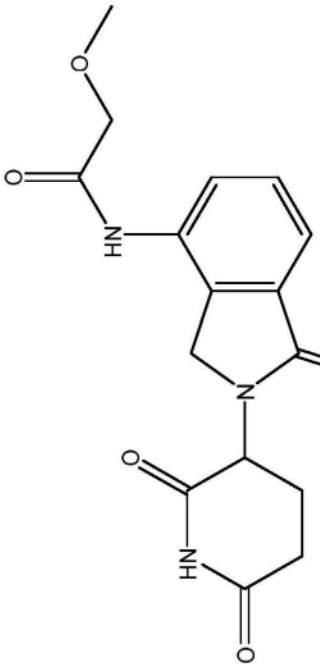
[1450]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C48007	 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-甲腈	1.34315E-06	1.62E-06	>>	4.30E-07	真
C99884	 3-(7-硝基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.36829E-06	不适用	不适用	不适用	伪

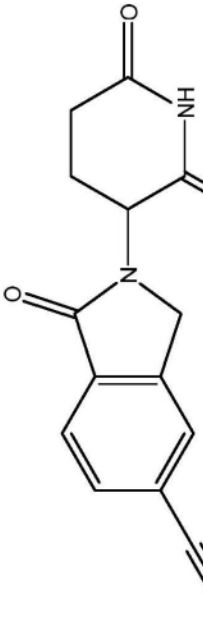
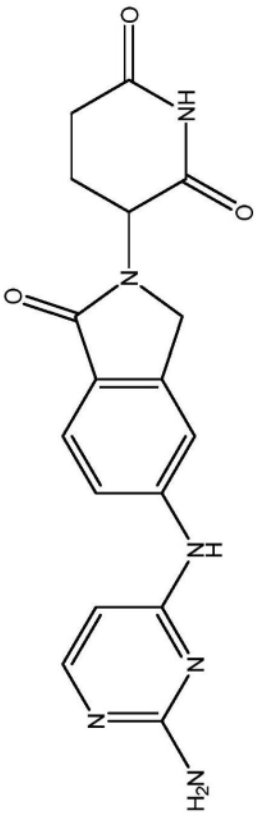
[1451]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C29330	 N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-4-基]乙酰胺	1.41494E-06	>>	>>	2.50E-07	真
C84970	 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]丙酸	1.42322E-06	不适用	不适用	1.01E-06	真

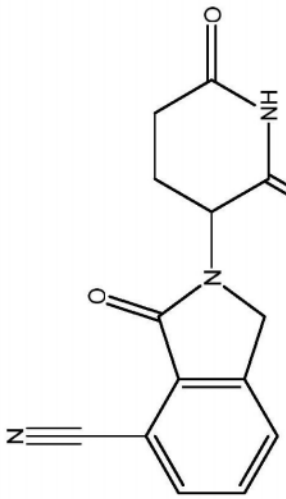
[1452]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C29361	 N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺	1.43168E-06	>>	>>	1.86E-07	真
C22564	 N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺	1.67347E-06	>>	>>	8.73E-07	真

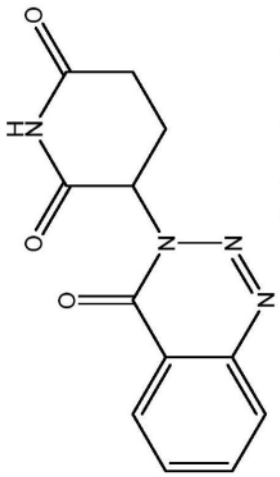
[1453]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C48005	 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-甲腈	1.73199E-06	>>	不适用	5.95E-07	真
C80375	 3-[5-[(2-氨基嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	2.05608E-06	不适用	不适用	不适用	伪

[1454]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C48009	 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-4-甲腈	2.18134E-06	不适用	不适用	不适用	伪
C80378	6-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]哒嗪-3-甲腈	2.20805E-06	>>	9.42E-06	3.87E-07	真

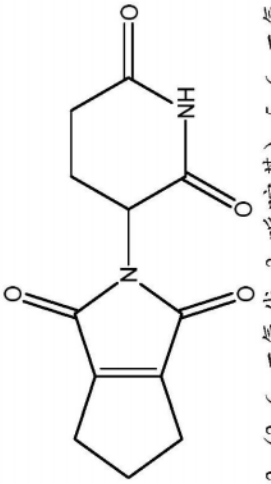
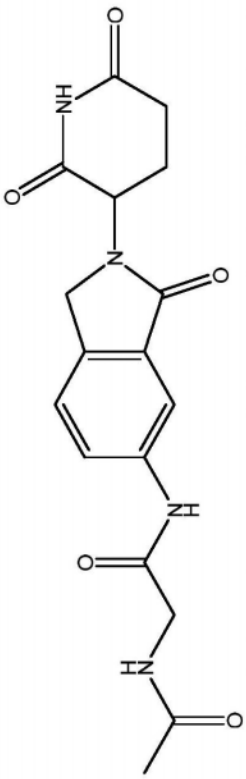
[1455]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C21223	 3-(4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮	2.29375E-06	>>	>>	5.17E-07	真
C13247	3-(5-甲基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮	2.29444E-06	2.88E-06	8.55E-06	4.02E-07	真
C35811	3-[[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]	2.44321E-06	>>	>>	6.41E-07	真

[1456]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
	氨基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺					
C47959	3-(5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)哌啶-2,6-二酮	2.5664E-06	>>	>>	4.41E-07	真
C80396	N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺	2.62647E-06	>>	不适用	1.38E-06	真
C16463	3-(6-甲基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮	2.67093E-06	>>	不适用	7.72E-07	真

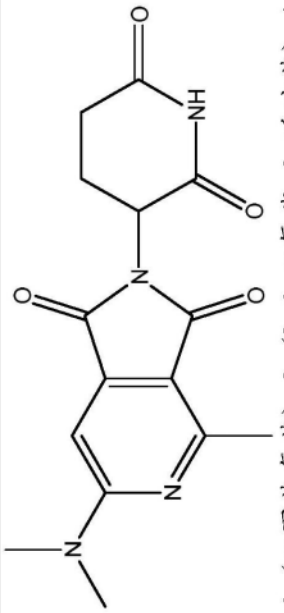
[1457]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C64324	 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5,6-二氢-4H-环戊并[c]吡咯-1,3-二酮	2.74862E-06	不适用	不适用	不适用	伪
C84967	 2-乙酰氨基-N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺	3.15182E-06	不适用	不适用	>>	真
C89940		3.28532E-06	>>	>>	4.38E-07	真

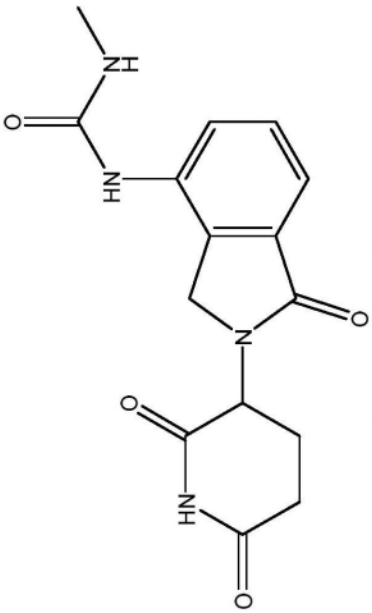
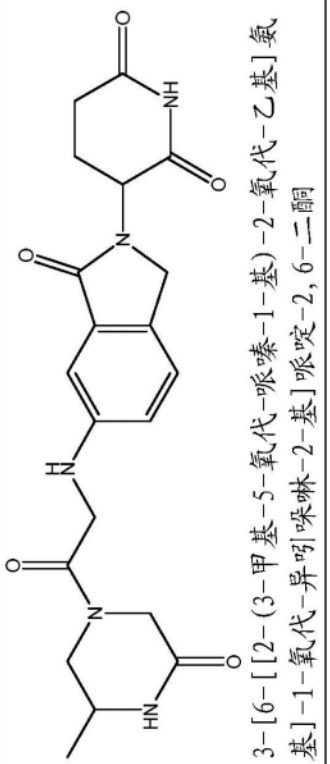
[1458]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
	3-(1-羟基-3-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮					
C35830	3-(8-甲基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮	3.45963E-06	>>	5.56E-06	5.88E-07	真
C47995	2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酸	3.70808E-06	>>	>>	5.18E-07	真

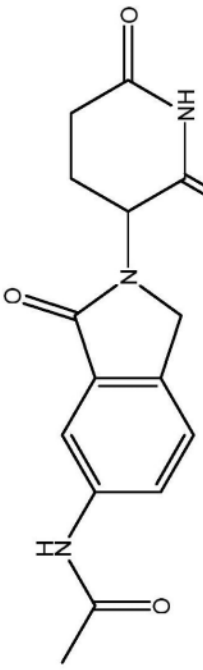
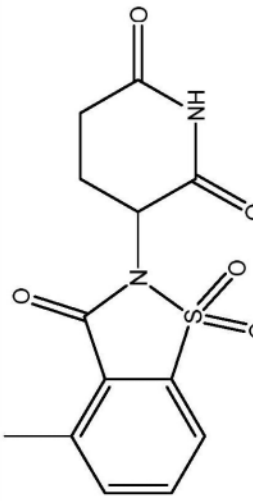
[1459]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C64376	 6-(二甲基氨基)-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-甲基-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3-二酮	3.94892E-06	不适用	不适用	不适用	伪
C84961	 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酰胺	4.00542E-06	不适用	不适用	不适用	伪

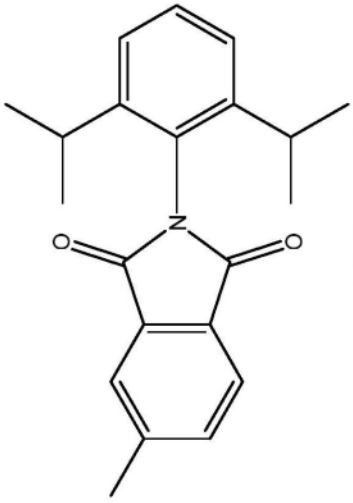
[1460]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C22594	 1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-4-基]-3-甲基-脲	4.49003E-06	2.76E-06	>>	7.71E-07	真
C12598	 3-[6-[[2-(3-甲基-5-氧代-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	4.88466E-06	不适用	不适用	不适用	伪

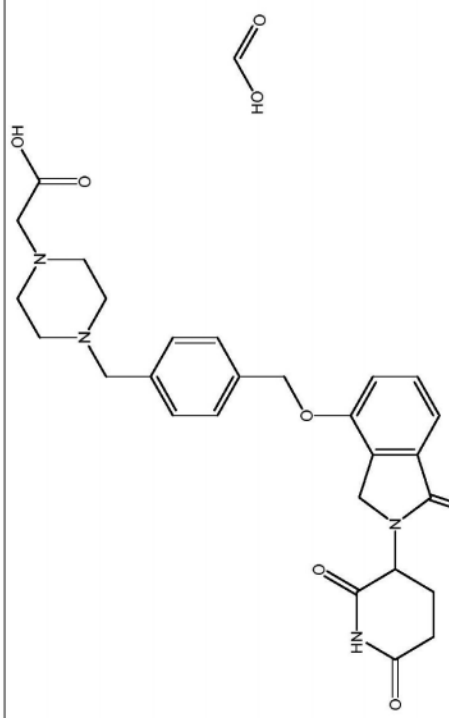
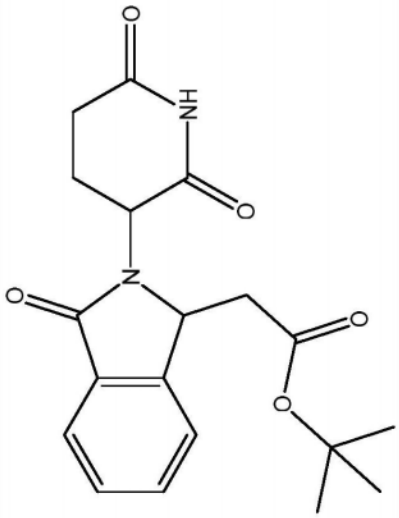
[1461]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C29408	 N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]乙酰胺	4.92017E-06	不适用	不适用	不适用	伪
C73349	 3-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2-苯并噻唑-2-基)哌啶-2,6-二酮	4.94642E-06	不适用	不适用	不适用	伪

[1462]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
5HPP-33	 2-(2,6-二异丙基苯基)-5-甲基-异吲哚啉-1,3-二酮	5.1107E-06	不适用	不适用	不适用	伪
C12597	3-[6-[[2-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	5.50144E-06	不适用	不适用	不适用	伪

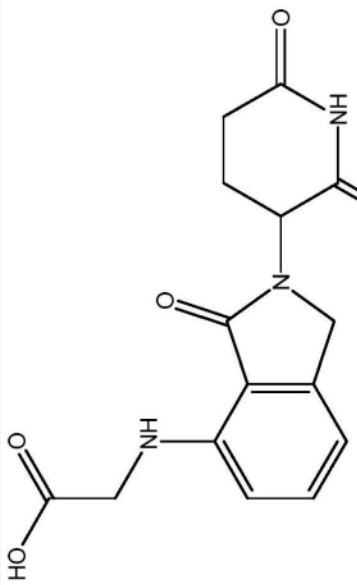
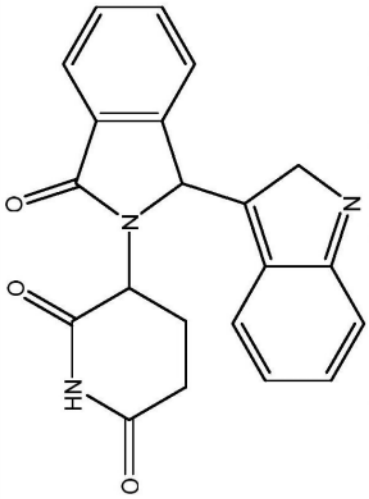
[1463]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	蒸集评估
ZE26-0001	 2-[4-[[4-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-4-基]氧基甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]乙酸；甲酸	5.76168E-06	4.68E-06	>>	8.01E-07	真
C98053		5.76611E-06	不适用	不适用	不适用	伪

[1464]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
	2-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-1-基]乙酸叔丁酯					
C51830	3-(2-氧代吡咯烷-1-基)哌啶-2,6-二酮	6.03878E-06	不适用	不适用	不适用	伪
C97402	3-(喹唑啉-2-基氨基)哌啶-2,6-二酮	6.3212E-06	不适用	不适用	不适用	伪
C68121	(3Z)-3-亚苄基哌啶-2,6-二酮	6.5036E-06	不适用	不适用	不适用	伪

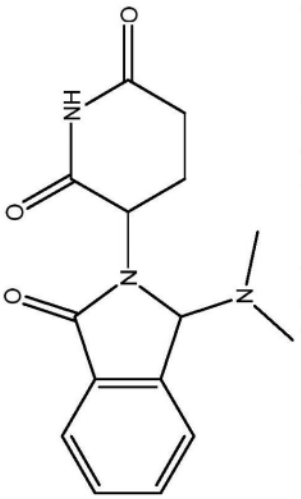
[1465]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C47998	 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]乙酸	6.58948E-06	不适用	不适用	2.17E-06	真
C49713	 3-[1-(2H-吲哚-3-基)-3-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	6.73708E-06	不适用	不适用	不适用	伪

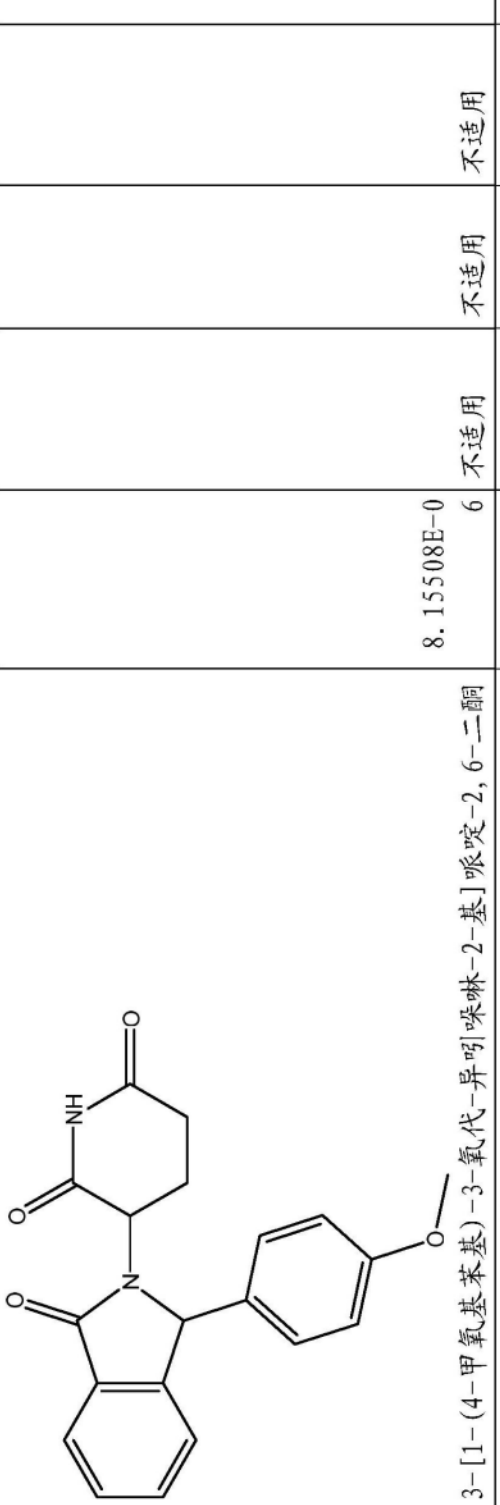
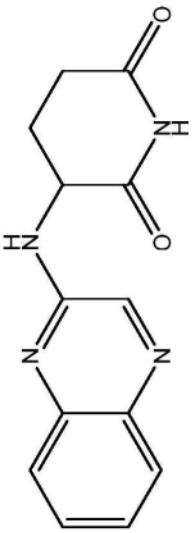
[1466]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C36126	6-(3,4-二氢-2H-喹啉-1-羰基)-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	7.23164E-06	不适用	不适用	不适用	伪
C39453	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-1-甲腈	7.51549E-06	1.71E-05	不适用	8.75E-07	真

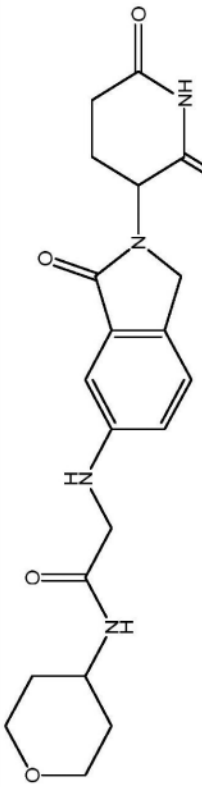
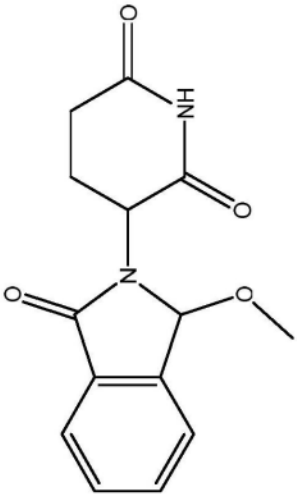
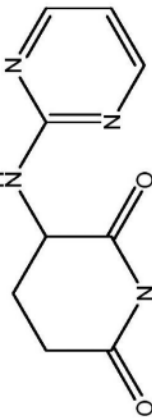
[1467]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C10981	 3-[1-(二甲基氨基)-3-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	7.80566E-06	>>	>>	1.46E-06	真
C80394	N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]-3H-咪唑并[4,5-b]嘧啶-6-甲酰胺	7.99132E-06	>>	不适用	不适用	真

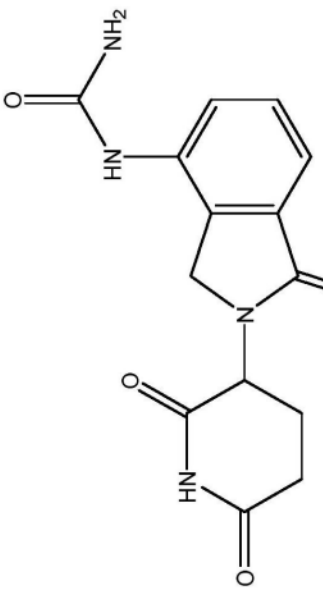
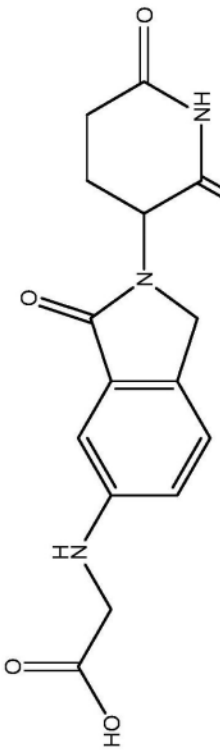
[1468]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C11892	 3-[1-(4-甲氧基苯基)-3-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	8.15508E-06	不适用	不适用	不适用	伪
C44292	 3-(喹喔啉-2-基氨基)哌啶-2,6-二酮	8.32122E-06	不适用	不适用	不适用	伪

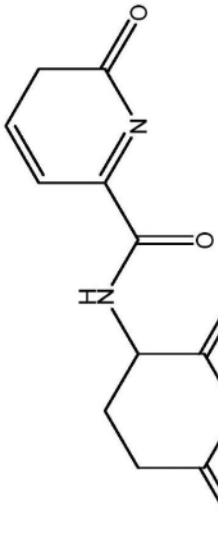
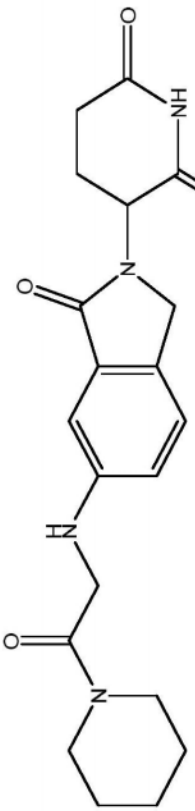
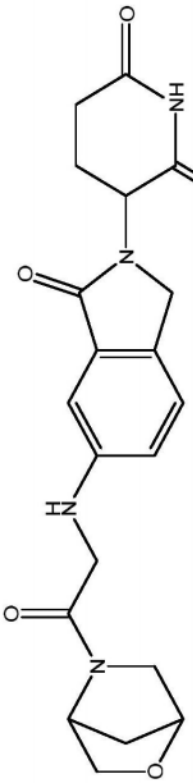
[1469]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C12693	 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-乙酰胺	8.32631E-06	>>	不适用	2.62E-06	真
C56572	 3-(1-甲氧基-3-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	8.60508E-06	不适用	不适用	不适用	伪
C55468	 3-(嘧啶-2-基氨基)哌啶-2,6-二酮	8.68221E-06	不适用	不适用	不适用	伪

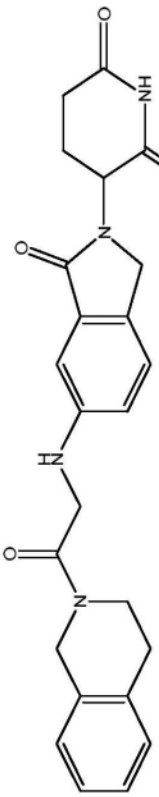
[1470]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C29490	 [2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-4-基]脲	8.86373E-06	>>	不适用	不适用	真
C47997	 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙酸	9.09859E-06	不适用	不适用	不适用	伪

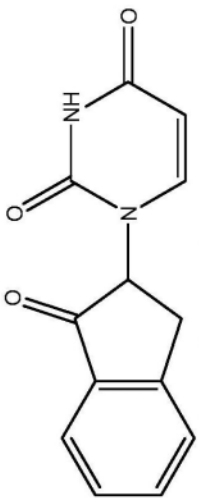
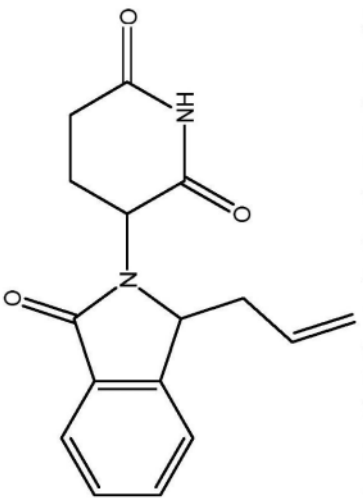
[1471]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C98696	 N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-3H-吡啶-6-甲酰胺	9.3409E-06	不适用	不适用	不适用	伪
C12581	 3-[1-氧代-6-[[2-氧代-2-(1-哌啶基)乙基]氨基]异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	9.99653E-06	不适用	不适用	不适用	伪
C12589	 3-[6-[[2-(2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	1.02777E-05	不适用	不适用	不适用	伪

[1472]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C15352	 4H-异喹啉-1,3-二酮	1.031E-05	不适用	不适用	不适用	伪
C95329	 3-[6-[[2-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	1.03261E-05	不适用	不适用	不适用	伪
C29457		1.03599E-05	>>	不适用	>>	真

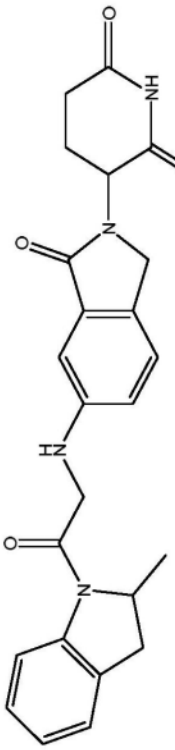
[1473]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
	N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-4-基]乙酰胺					
C16899	 1-(1-氧代茚满-2-基)嘧啶-2,4-二酮	1.03816E-05	不适用	不适用	不适用	伪
C96413	 3-(1-烯丙基-3-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.03991E-05	不适用	不适用	不适用	伪

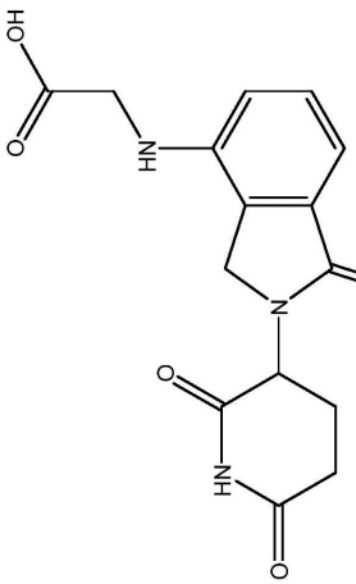
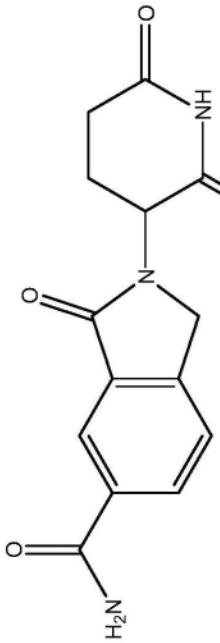
[1474]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C40531	 3-(2,5-二氧代吡咯-1-基)哌啶-2,6-二酮	1.10435E-05	不适用	不适用	不适用	伪
C75987	 2-氨基茚满-1-酮；盐酸盐	1.12251E-05	不适用	不适用	不适用	伪
C35745	 N-[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙基]乙酰胺	1.12483E-05	>>	不适用	2.63E-06	真

[1475]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C95336	 3-[6-[[2-(2-甲基吲哚啉-1-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	1.19471E-05	不适用	不适用	不适用	伪
C64348	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-1,3-二酮	1.29256E-05	不适用	不适用	不适用	伪

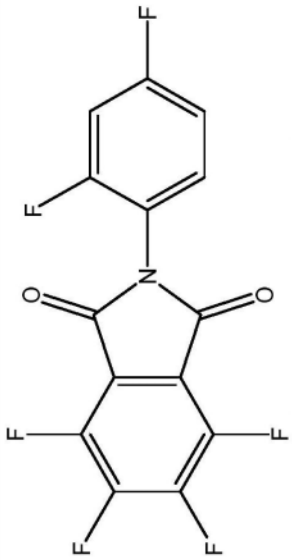
[1476]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C02896	 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]乙酸	1.38151E-05	不适用	不适用	不适用	伪
C39772	 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-甲酰胺	1.38404E-05	不适用	不适用	不适用	伪

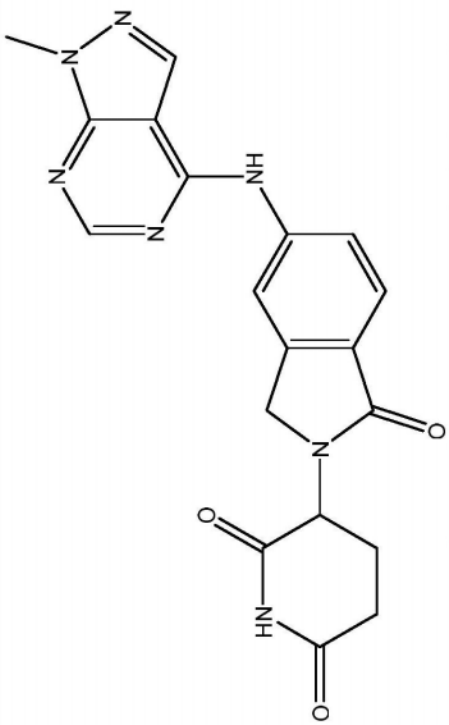
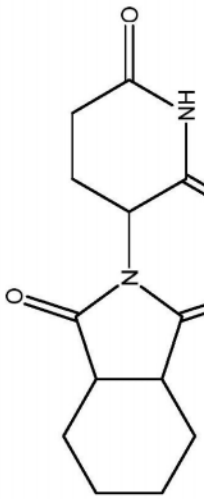
[1477]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C75688	 3-(7-甲基-1,1,3-三氧代-1,2-苯并噻唑-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.47323E-05	不适用	不适用	不适用	伪
C64329	 1′-(2,6-二氧代-3-哌啶基)螺[茚满-2,3′-吡咯烷]-2′,5′-二酮	1.51214E-05	不适用	不适用	不适用	伪

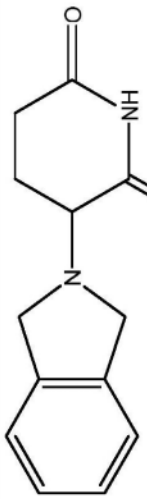
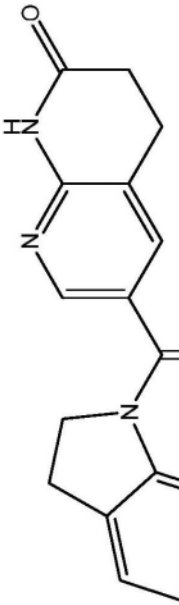
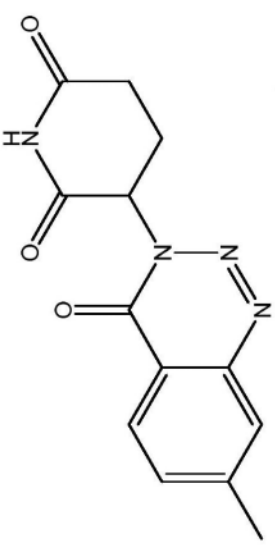
[1478]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C34491	 2-(2,4-二氟苯基)-4,5,6,7-四氟-异吲哚啉-1,3-二酮	1.61223E-05	不适用	不适用	不适用	伪
5'-OH-THL	3-(1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.61621E-05	不适用	不适用	不适用	伪

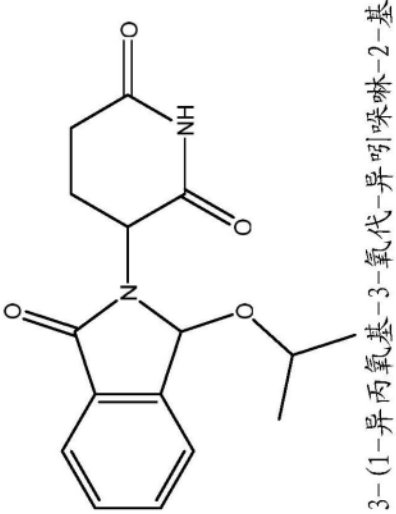
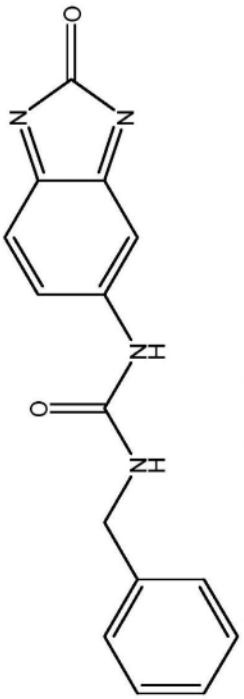
[1479]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C80374	 3-[5-[(1-甲基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	1.65805E-05	>>	不适用	不适用	真
C24191	 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3a,4,5,6,7,7a-六氢异吲哚-1,3-二酮	1.7708E-05	不适用	不适用	不适用	伪

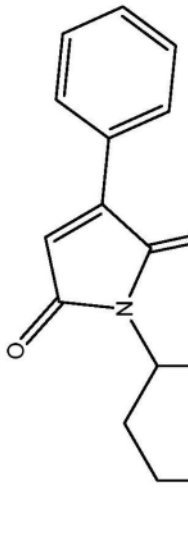
[1480]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	蒸集评估
C87699	 3-异吲哚啉-2-基哌啶-2,6-二酮	1.96334E-05	不适用	不适用	4.82E-06	真
C36128	 6-(2,3-二氢吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	2.02561E-05	不适用	不适用	不适用	伪
C17800	 3-(7-甲基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)哌啶-2,6-二酮	2.18924E-05	>>	不适用	9.04E-07	真

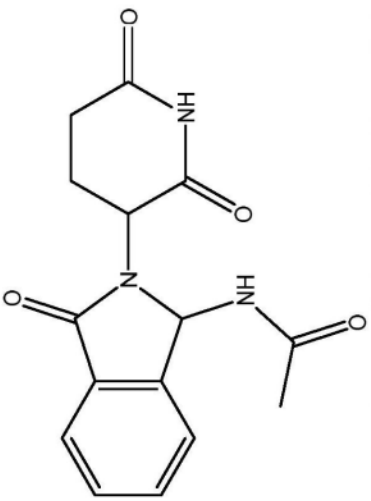
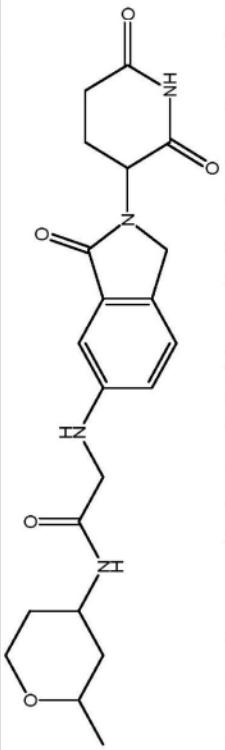
[1481]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C08493	 3-(1-异丙氧基-3-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	2.28752E-05	>>	不适用	2.70E-06	真
C07128	 1-苄基-3-(2-氧代苯并咪唑-5-基)脲	2.3835E-05	不适用	不适用	不适用	伪

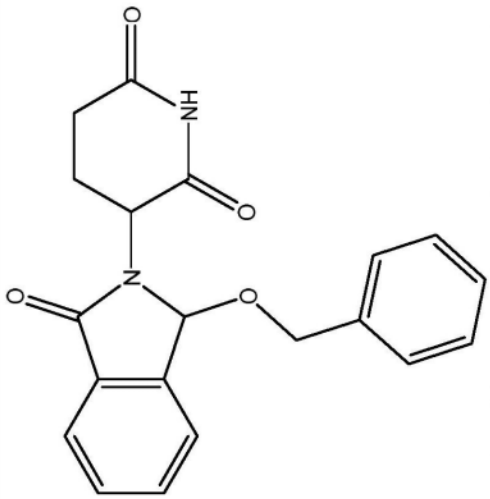
[1482]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C64319	 3-(2,5-二氧代-3-苯基-吡咯-1-基)哌啶-2,6-二酮	4.28801E-05	不适用	不适用	不适用	伪
C49278	2-(2,6-二氧代-5H-嘧啶-5-基)异吲哚啉-1,3-二酮	4.53958E-05	不适用	不适用	不适用	伪

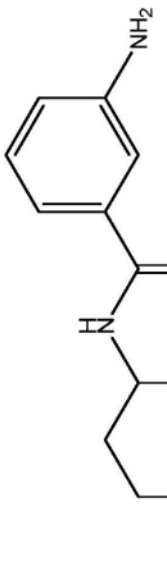
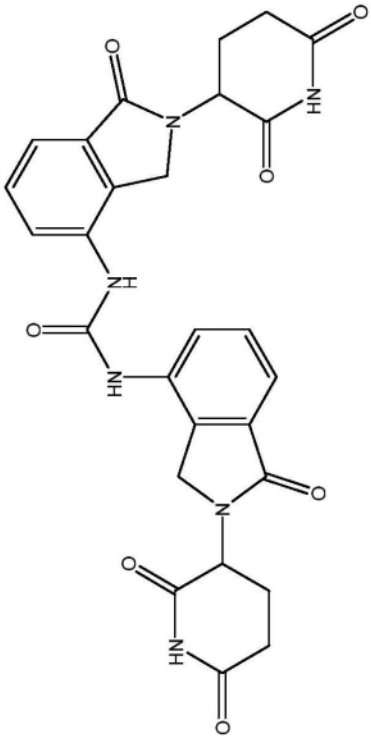
[1483]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C33779	 N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-1-基]乙酰胺	4.94369E-05	不适用	不适用	3.03E-06	真
C12695	 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-(2-甲基四氢吡喃-4-基)乙酰胺	5.79759E-05	不适用	不适用	不适用	伪

[1484]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C09563	 3-(1-苄氧基-3-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	5.82854E-05	不适用	不适用	不适用	伪
戊二酰亚胺	哌啶-2,6-二酮	9.53602E-05	不适用	不适用	不适用	伪

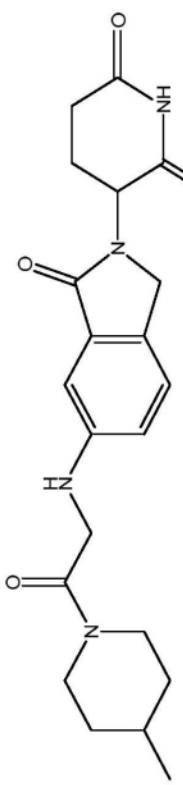
[1485]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C38935	 3-氨基-N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)苯甲酰胺	9.92946E-05	>>	不适用	不适用	真
C30231	 1,3-双[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-4-基]脲	0.000247103	2.73E-06	>>	1.78E-06	真

[1486]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C64340	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4,5-二氢苯并[e]异吲哚-1,3-二酮	0.00250326 1	>>	不适用	1.49E-06	真
C23258	2-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)甲基]异吲哚啉-1,3-二酮	0.01452654 6	不适用	不适用	不适用	伪

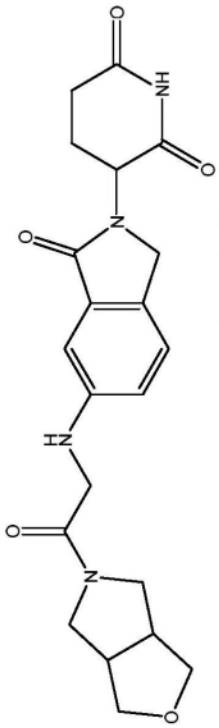
[1487]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C12582	 3-[6-[[2-(4-甲基-1-哌啶基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	0.037396754	不适用	不适用	不适用	伪
C60651	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1,5-二酮	0.113371238	不适用	不适用	不适用	伪
C29737		0.122564012	1.41E-06	不适用	不适用	真

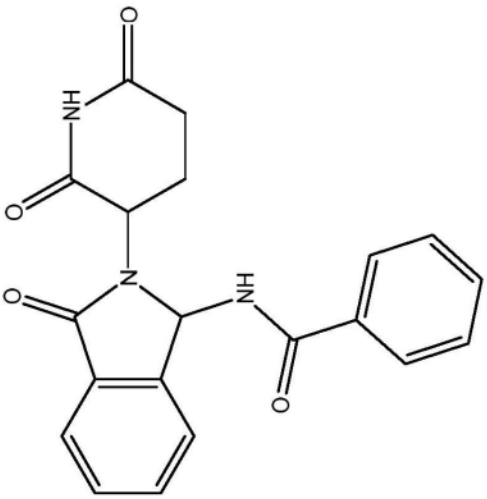
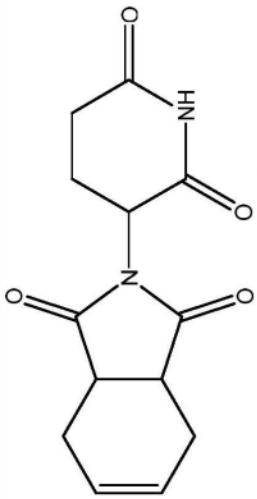
[1488]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
	3-(4-硝基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)氮杂环庚烷-2,7-二酮					
C64372	 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-8-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,3-二酮	0.223963175	不适用	不适用	不适用	伪
C09063	 3-[1-(环己氧基)-3-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	0.453327822	不适用	不适用	不适用	伪

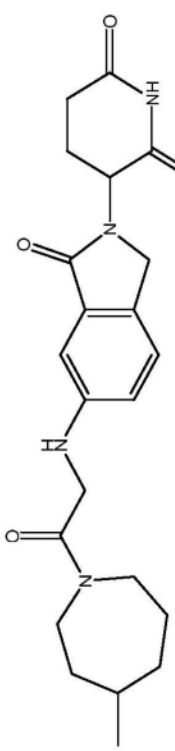
[1489]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C95334	 3-[6-[[2-(1,3,3a,4,6,6a-六氢呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	1.59493442 9	不适用	不适用	不适用	伪
C14950	3-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)哌啶-2,6-二酮	3.95829587 4	不适用	不适用	不适用	伪

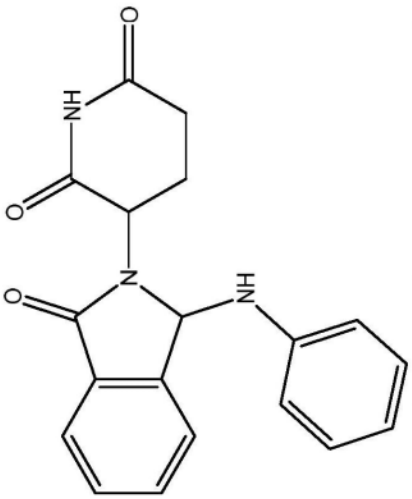
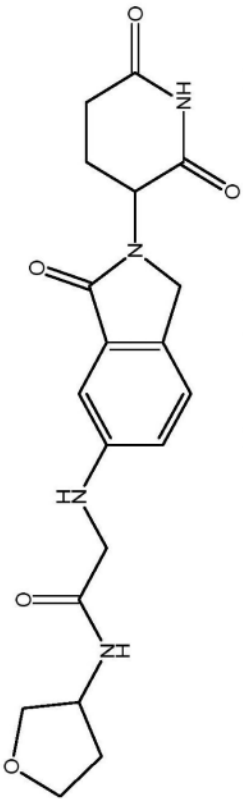
[1490]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C46003	 N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-1-基]苯甲酰胺	32.56223026	不适用	不适用	不适用	伪
C51647	 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3a,4,7,7a-四氢异吲哚-1,3-二酮	51.17761807	不适用	不适用	不适用	伪

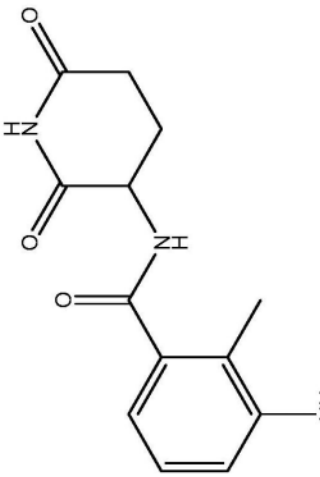
[1491]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C12697	 3-[6-[[2-(4-甲基氮杂环庚烷-1-基)-2-氧代-乙基]氨基]-1-氧代异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮	2	不适用	不适用	不适用	伪
C64344	N-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2,5-二氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸苄酯	112.709749 6	不适用	不适用	不适用	伪

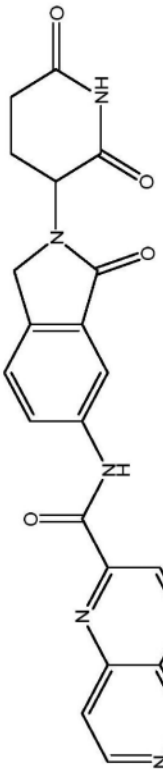
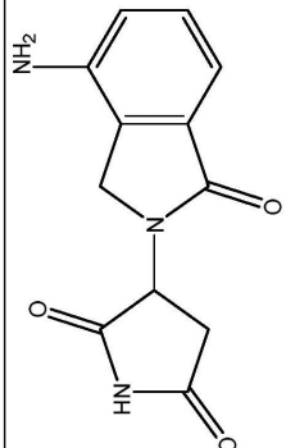
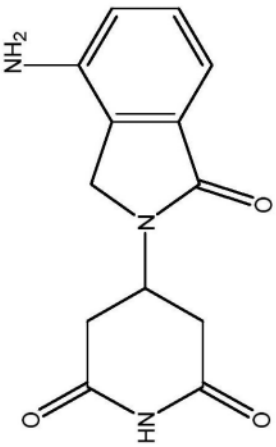
[1492]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C10537	 3-(1-苯胺基-3-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		不适用	不适用	不适用	伪
C12694	 2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]-N-四氢呋喃-3-基-乙酰胺		>>	不适用	3.43E-06	真

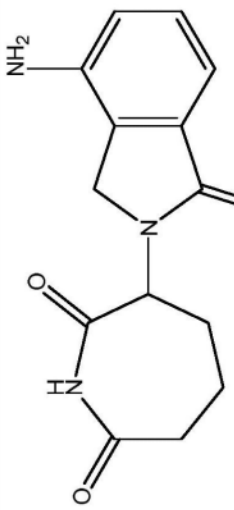
[1493]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C38930	 3-氨基-N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-甲基-苯甲酰胺		不适用	不适用	不适用	伪
C80385	3-[1-氧代-6-(3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮		不适用	不适用	不适用	伪

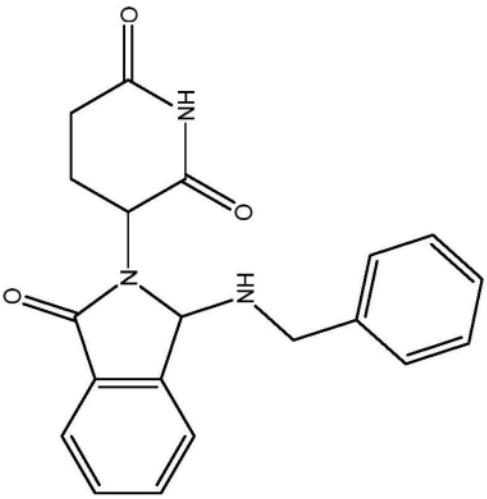
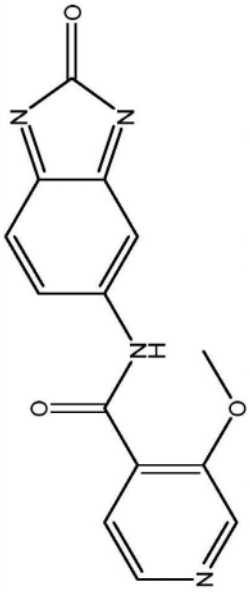
[1494]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C80393	 N-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]-1,6-萘啶-2-甲酰胺	7.00E-09	不适用	不适用	不适用	伪
C47930	 3-(4-氨基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)吡咯烷-2,5-二酮		7.84E-07	不适用	不适用	真
C47927	 4-(4-氨基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		>>	不适用	不适用	真

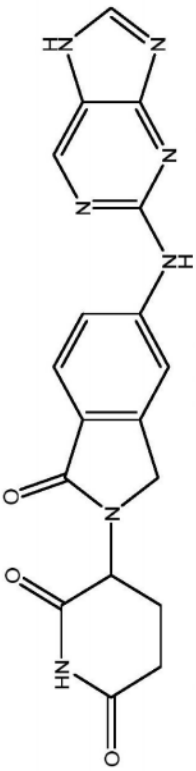
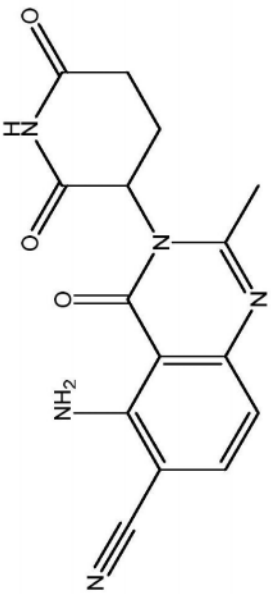
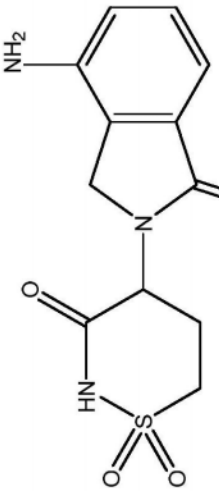
[1495]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C47932	 3-(4-氨基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)氮杂环庚烷-2,7-二酮		>>	不适用	不适用	真
C47928	5-(4-氨基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)六氢嘧啶-2,4-二酮		不适用	不适用	不适用	伪

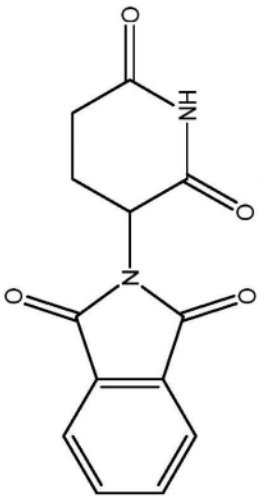
[1496]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C10239	 3-[1-(苄基氨基)-3-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮		>>	不适用	1.16E-06	真
C36124	 3-甲氧基-N-(2-氧代苯并咪唑-5-基)吡啶-4-甲酰胺		不适用	不适用	不适用	伪

[1497]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
C80376	 3-[1-氧代-5-(7H-嘌呤-2-基氨基)异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮		>>	不适用	5.59E-07	真
C10001	 5-氨基-3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-甲基-4-氧代-喹唑啉-6-甲腈		>>	>>	1.25E-06	真
C55859	 4-(4-氨基-1-氧代异吲哚啉-2基)-1,2-噻嗪烷-3-酮 1,1-二氧		不适用	不适用	不适用	伪

[1498]

ID	结构/名称	IC50 竞争 (M)	EC50_IKZF 1 (M)	EC50_ASS 1 (M)	EC50_SALL 4 (M)	募集评估
	化物					
THL	 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮		>>	>>	不适用	真

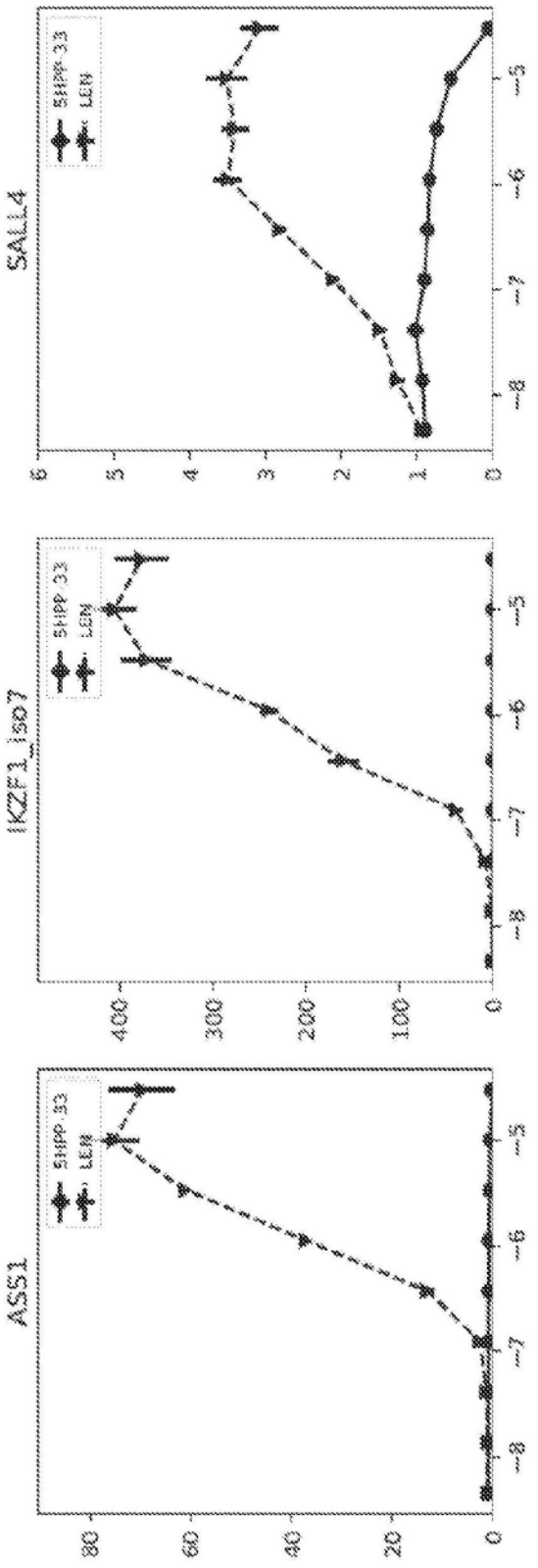

SALL4
IKZF1_isD7
ASS1
SHIPP.33
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图1

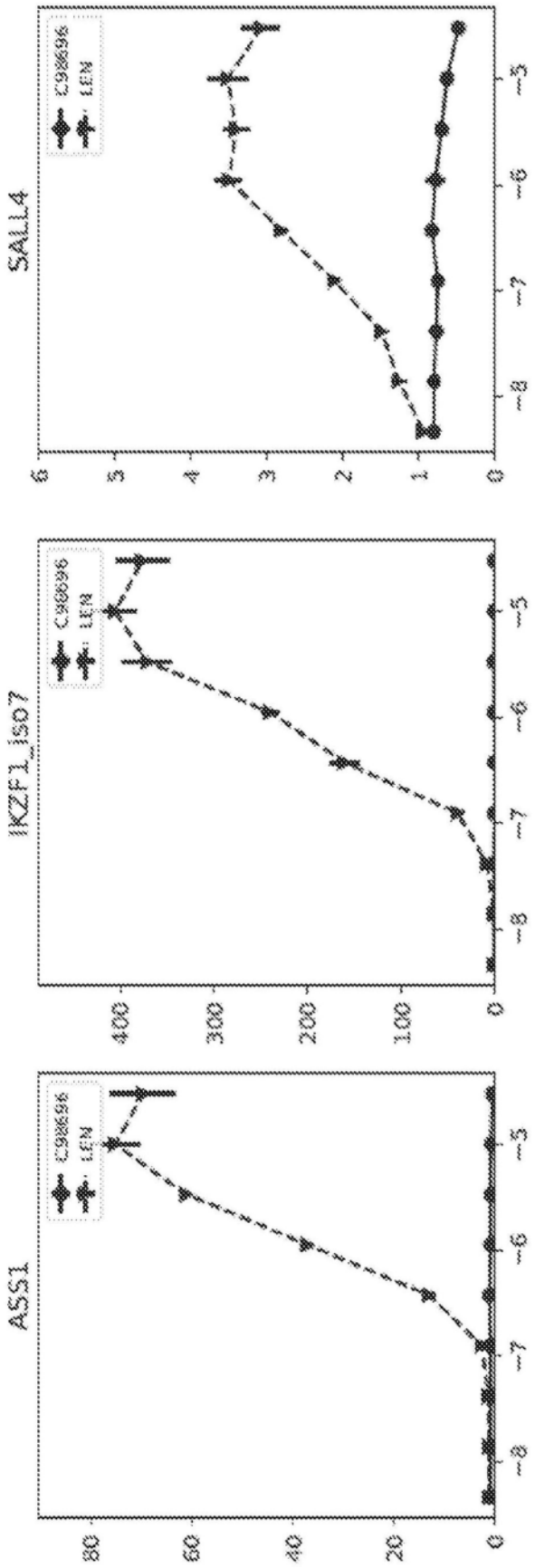


图2

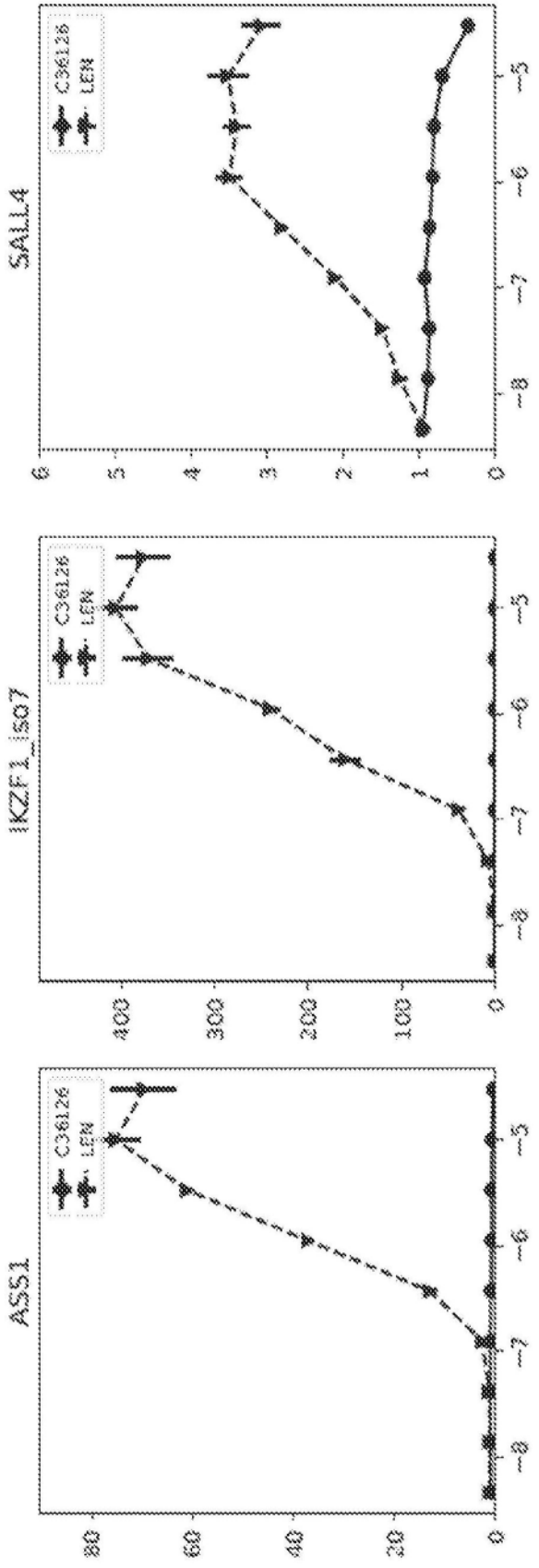

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C36126
LEN
0
1
2
3
4
5
6
-5
-6
-7
-8
0
100
200
300
400
0
20
40
60
80

图3

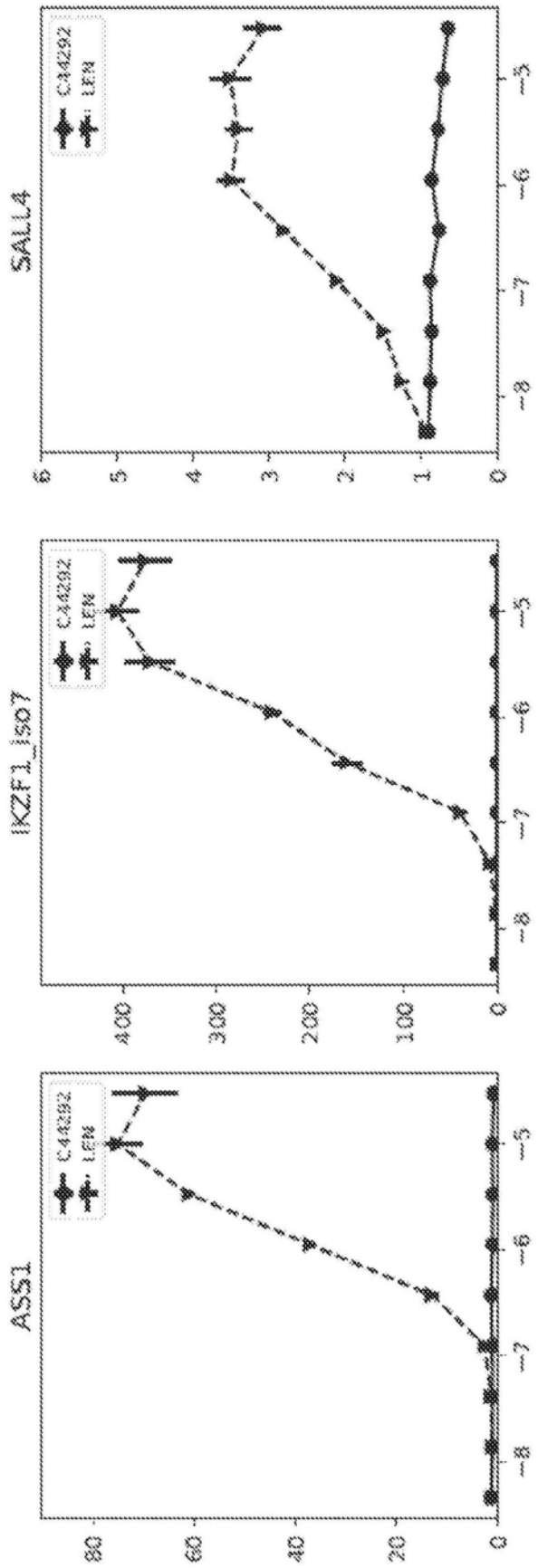

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C44292
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图4

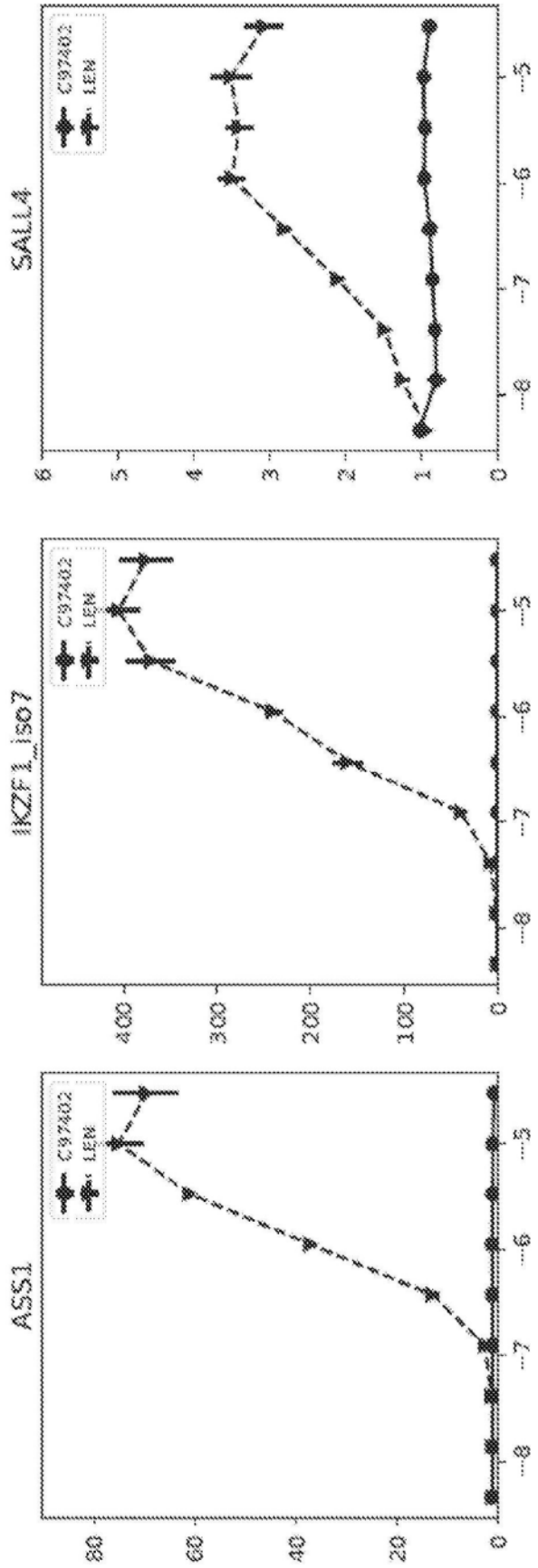

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C97402
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-8
-7
-6
-5

图5

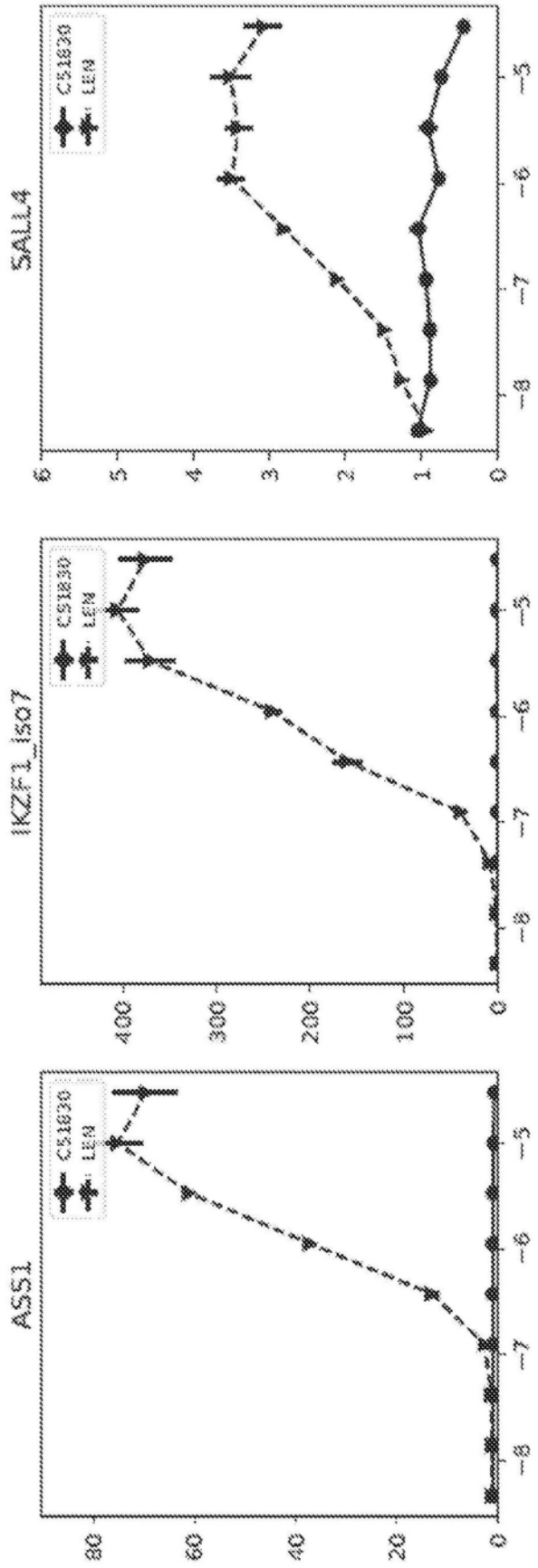

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
CS1830
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-3
-5
-6
-7
-8

图6

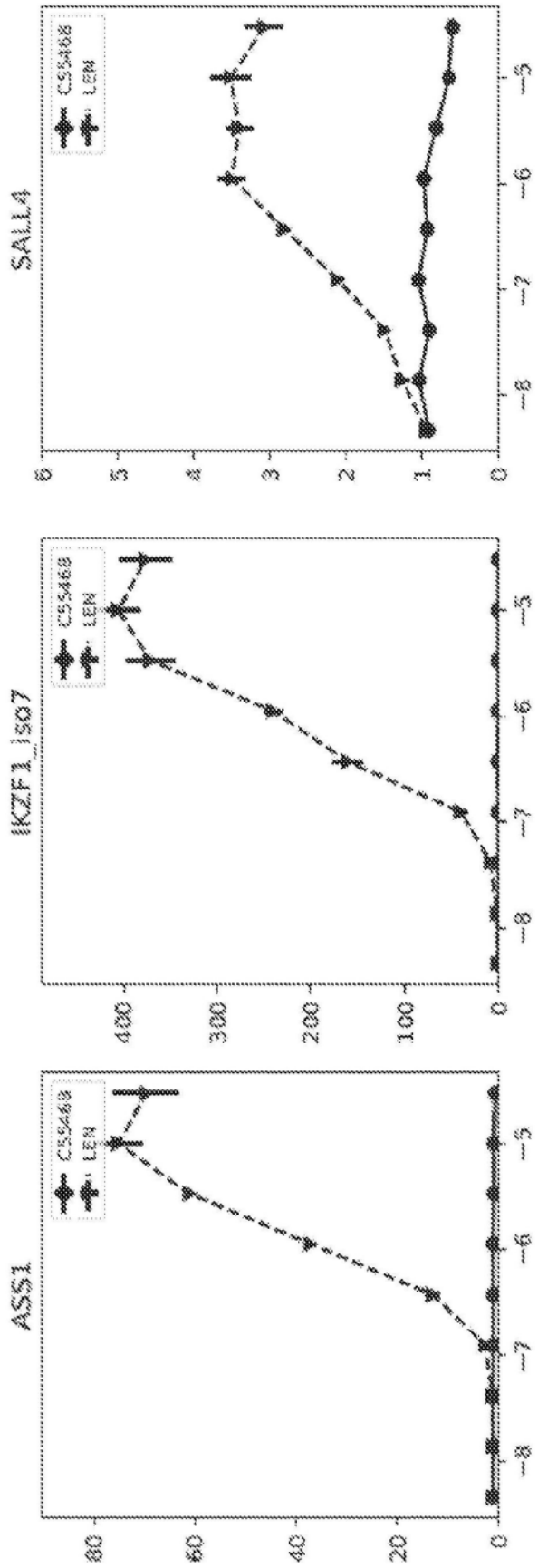

SALL4
CS5468
LEN
6
5
4
3
2
1
0
-5
-6
-7
-8
IKZF1_iso7
CS5468
LEN
400
300
200
100
0
-5
-6
-7
-8
ASS1
CS5468
LEN
80
60
40
20
0
-5
-6
-7
-8

图7

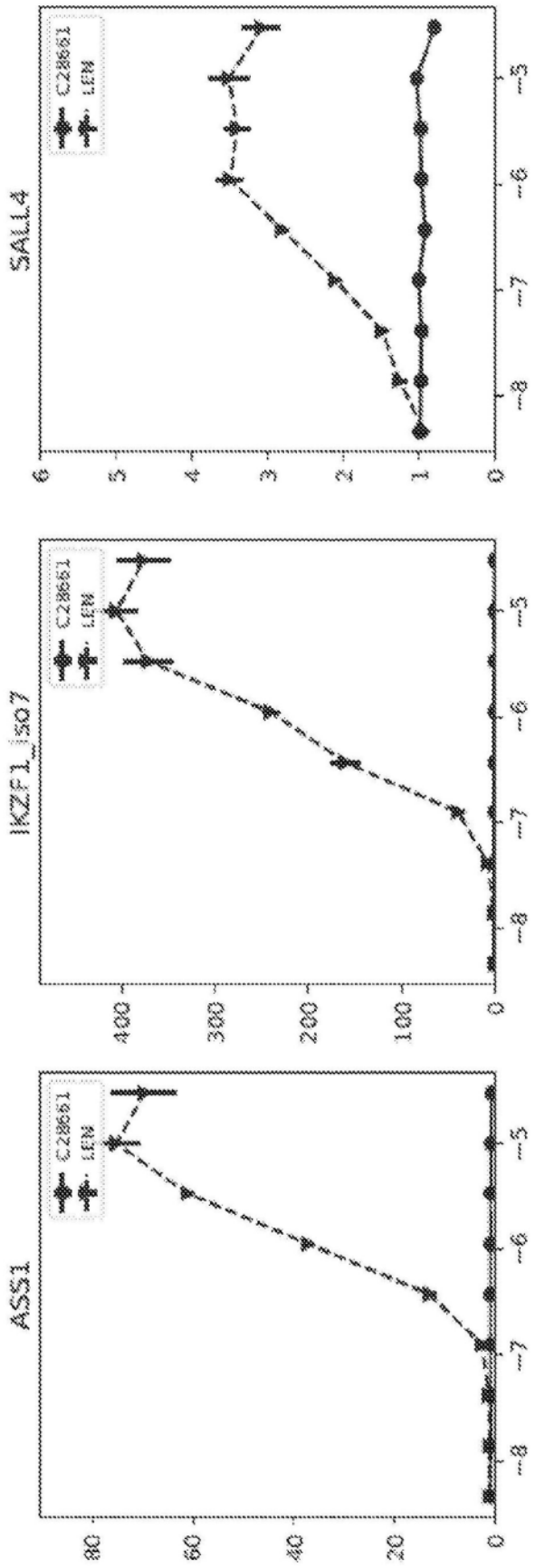

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C28661
LETN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-3
-6
-7
-8

图8

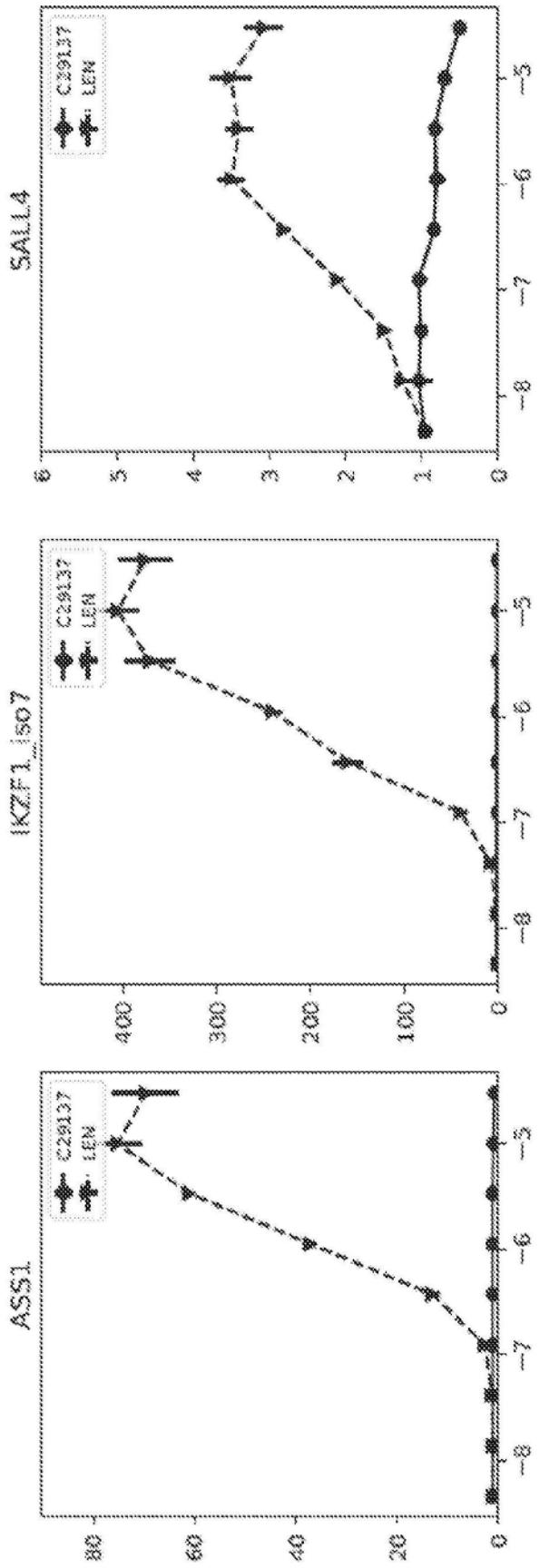


图9

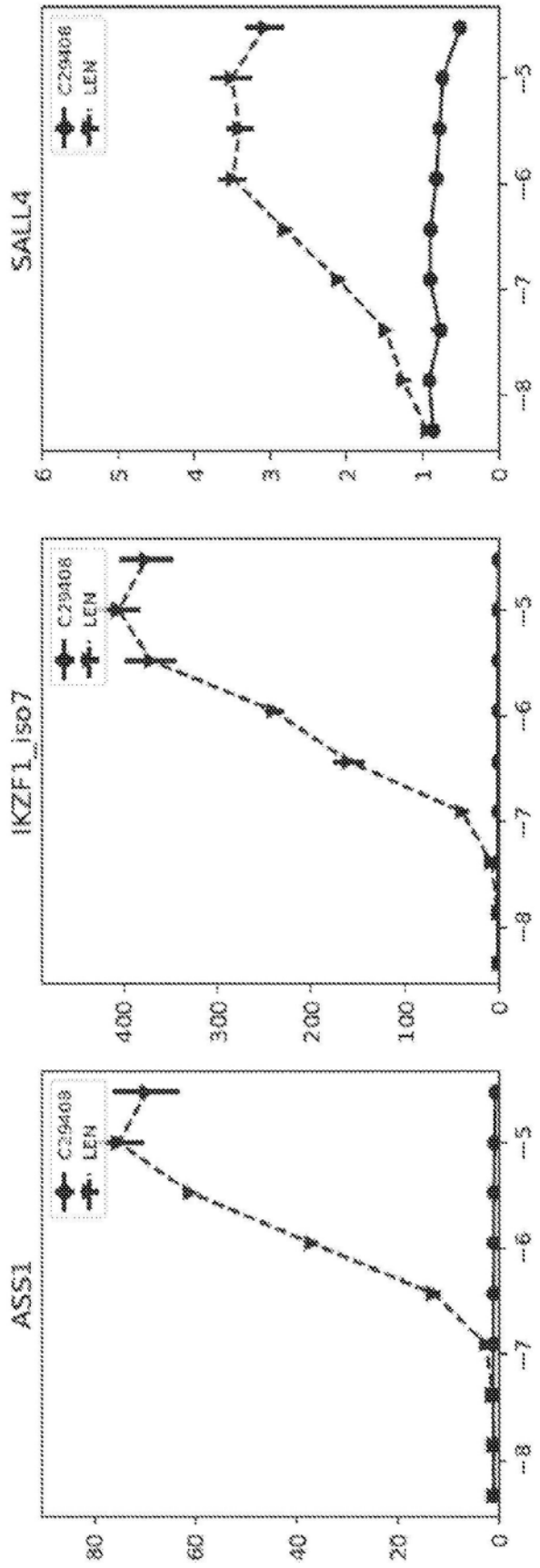

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C29408
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8

图10

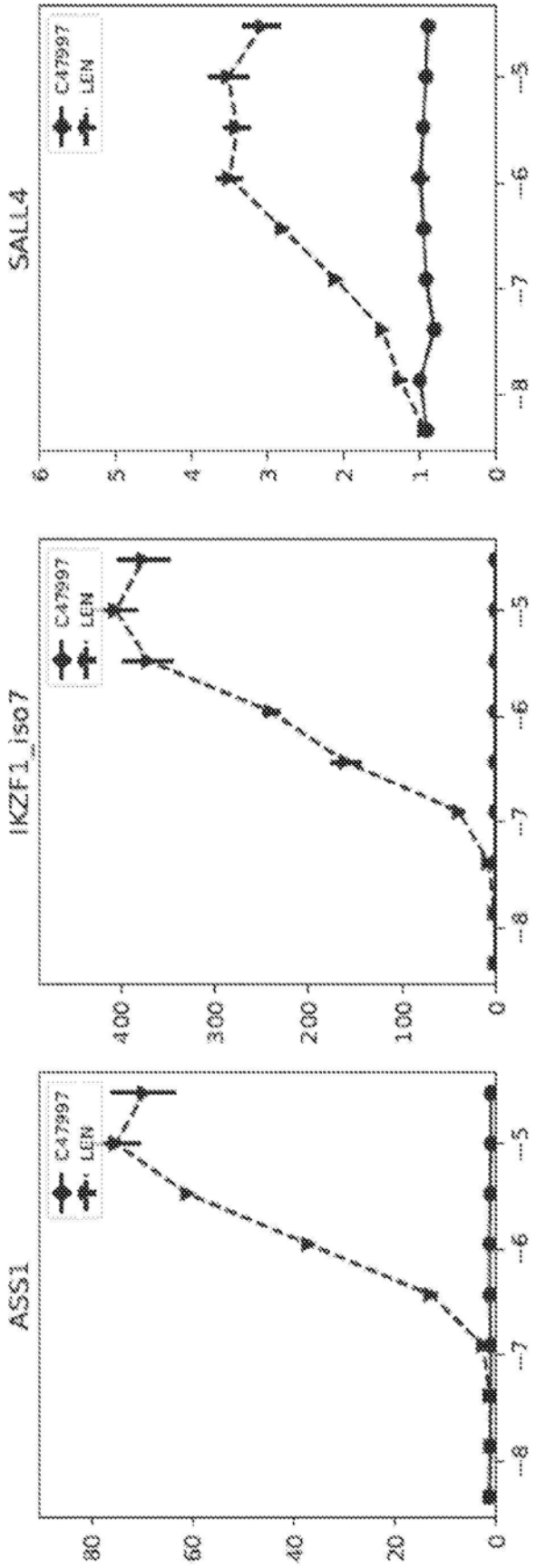

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C47997
LEN
-3
-5
-6
-7
-8
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80

图11

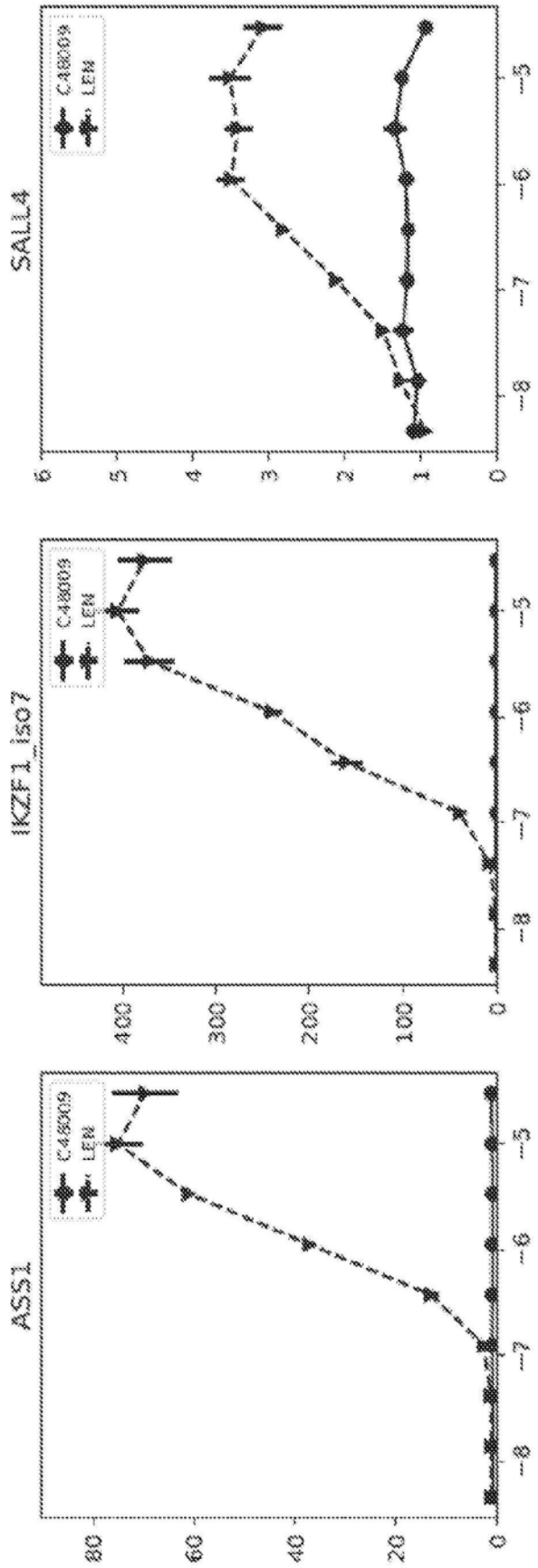


图12

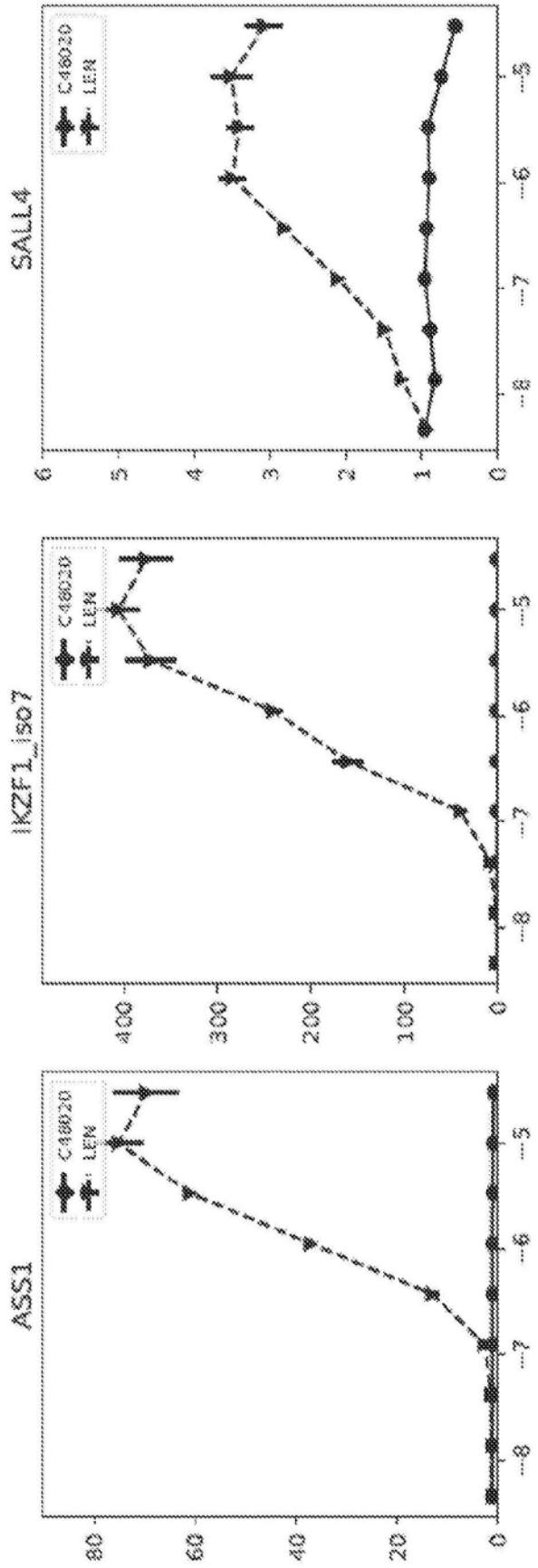

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C46020
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-3
-5
-6
-7
-8

图13

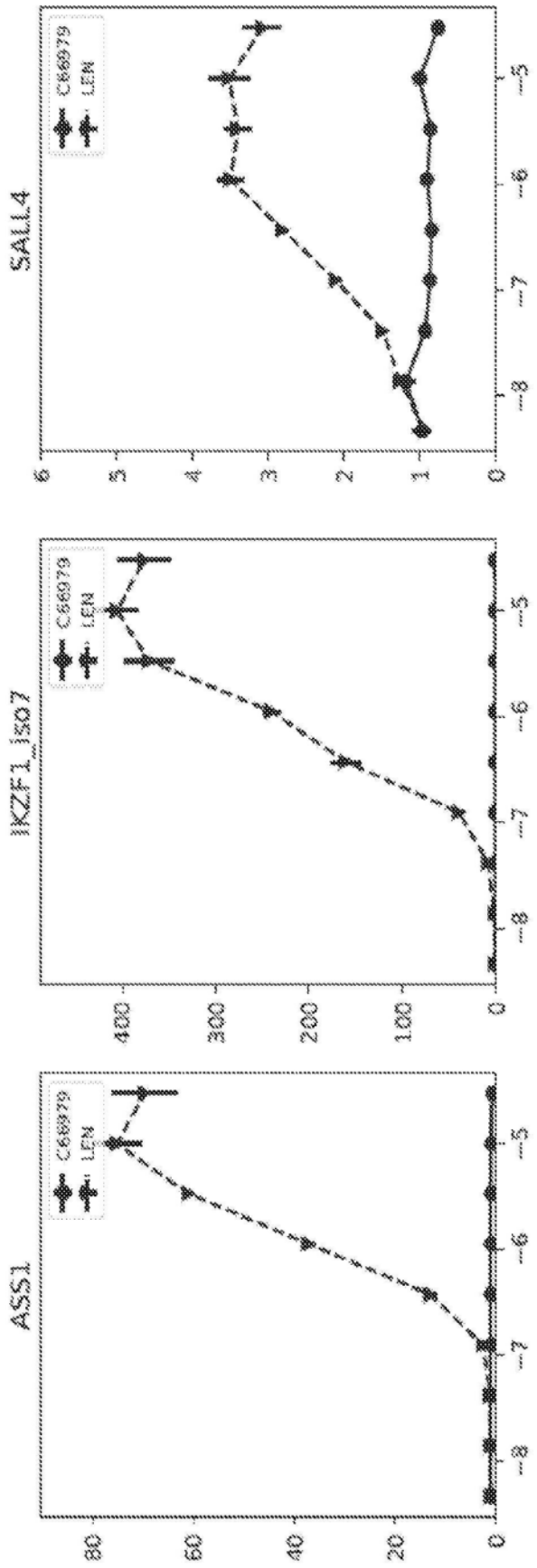


图14

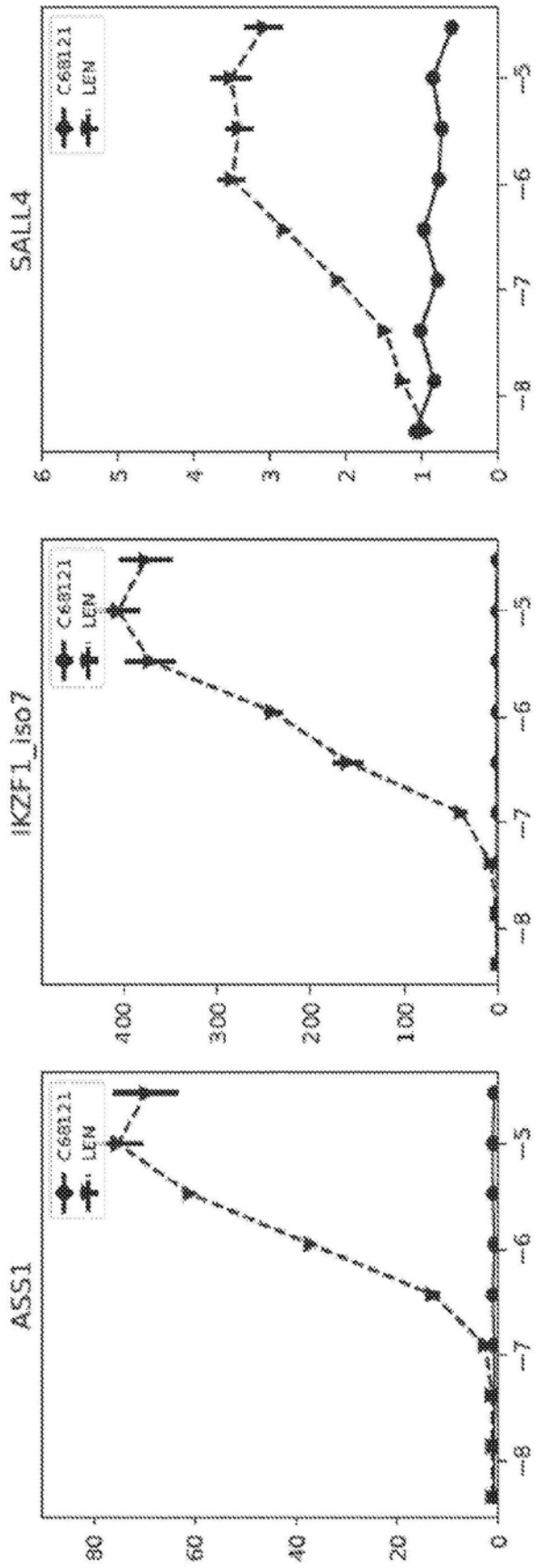

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C68121
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8
-9

图15

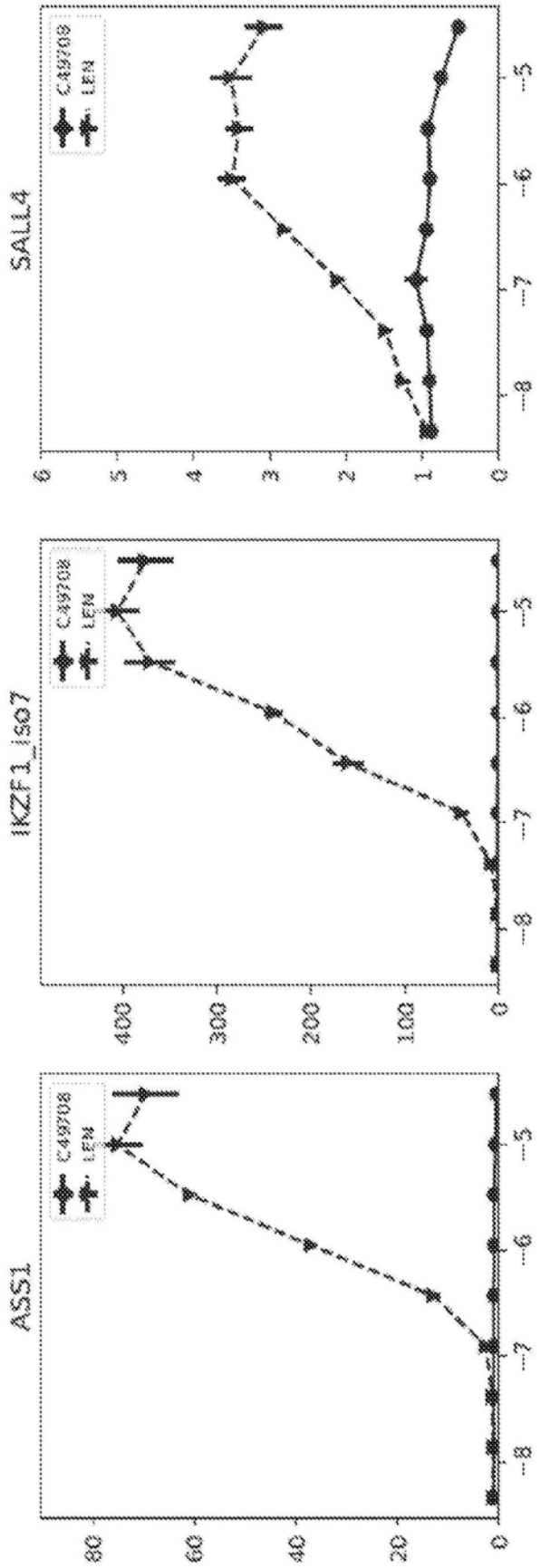

SALL4
C49709
LEN
0
1
2
3
4
5
-8
-7
-6
-5
IKZF1_iso7
C49708
LEN
0
100
200
300
400
-8
-7
-6
-5
ASS1
C49708
LEN
0
20
40
60
80
-8
-7
-6
-3

图16

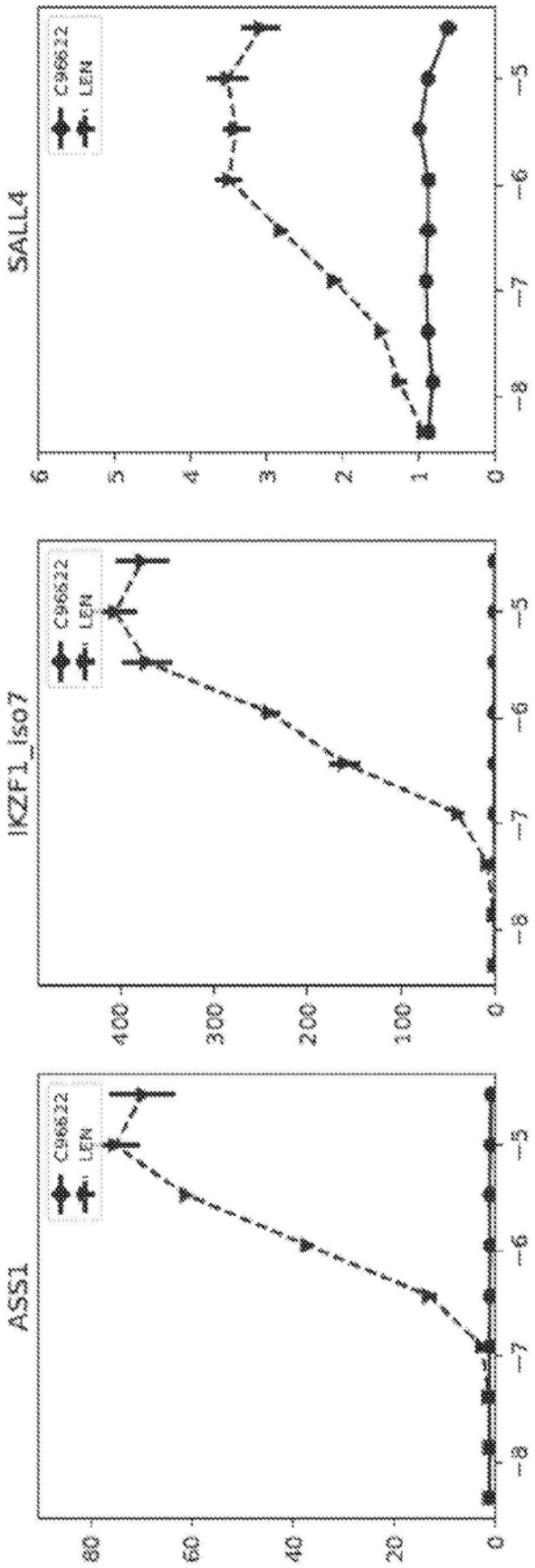

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C96822
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-3
-5
-6
-7
-8

图17

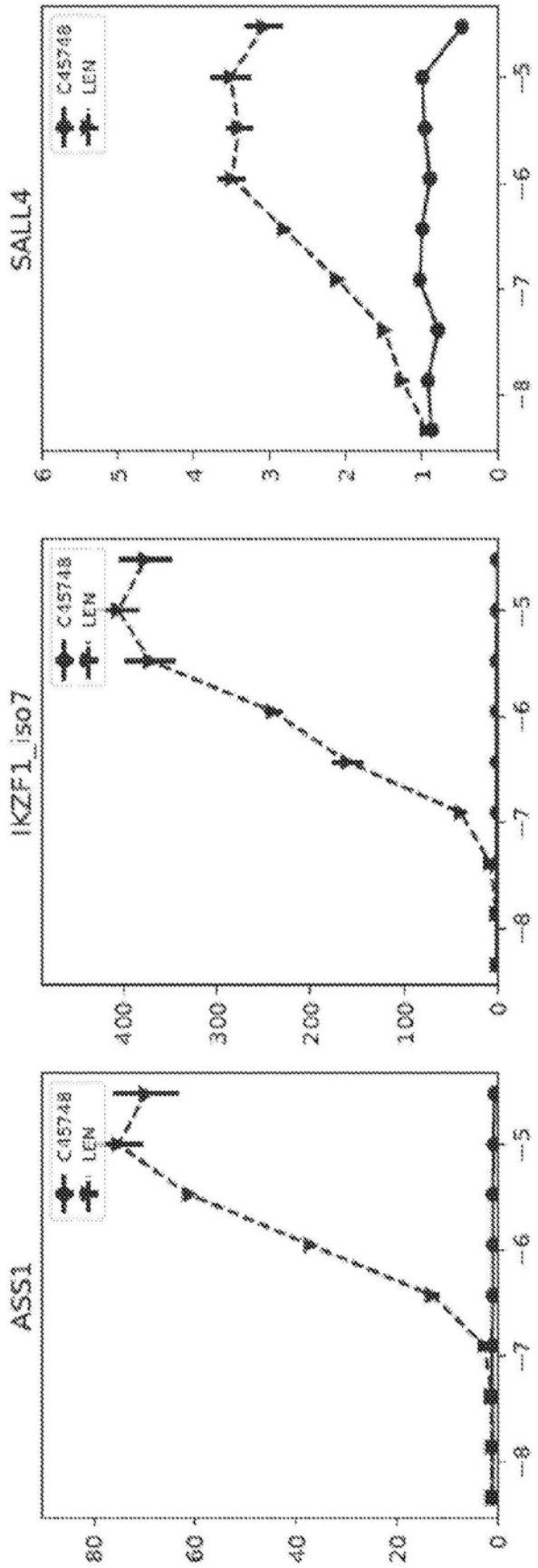

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C45748
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-3
-5
-6
-7
-8

图18

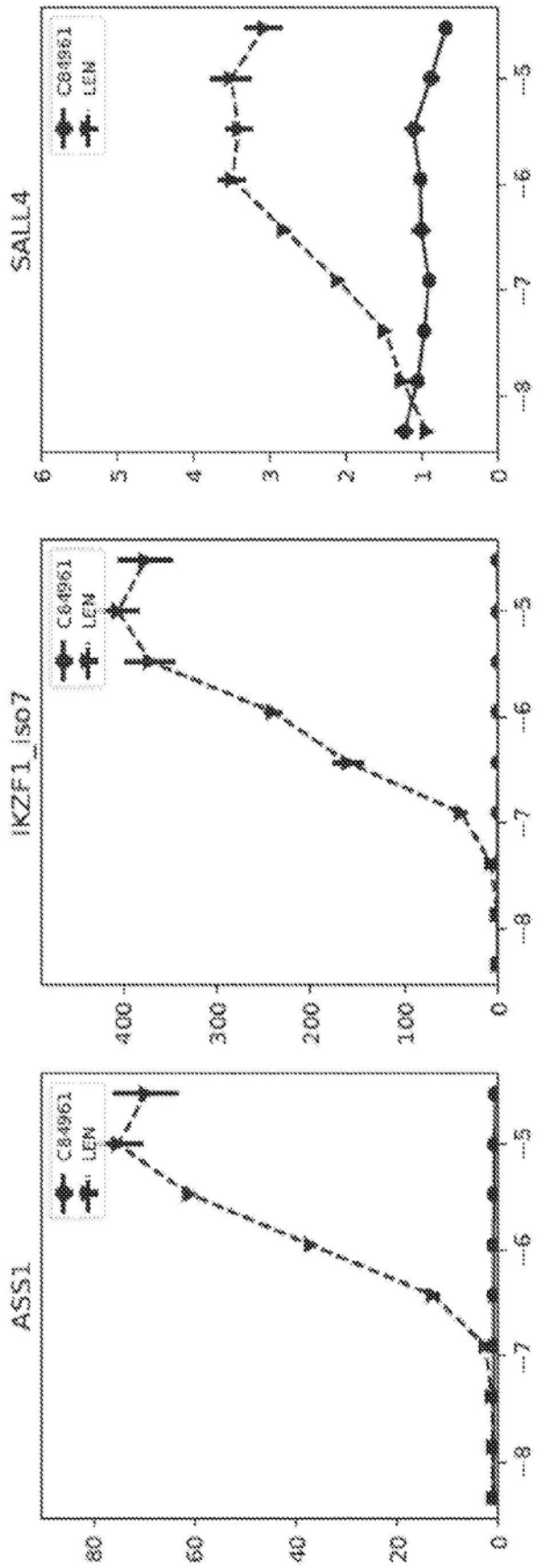

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C84961
LEN
0
1
2
3
4
6
100
200
300
400
20
40
60
80
3
6
7
8

图19

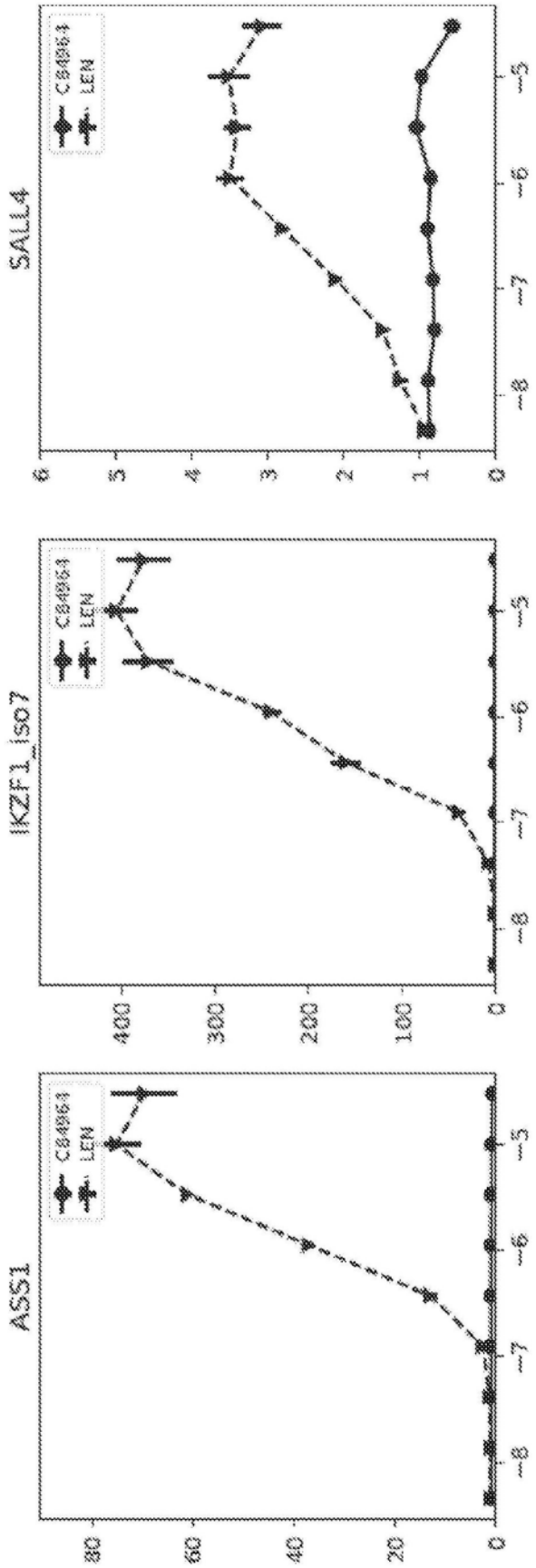


图20

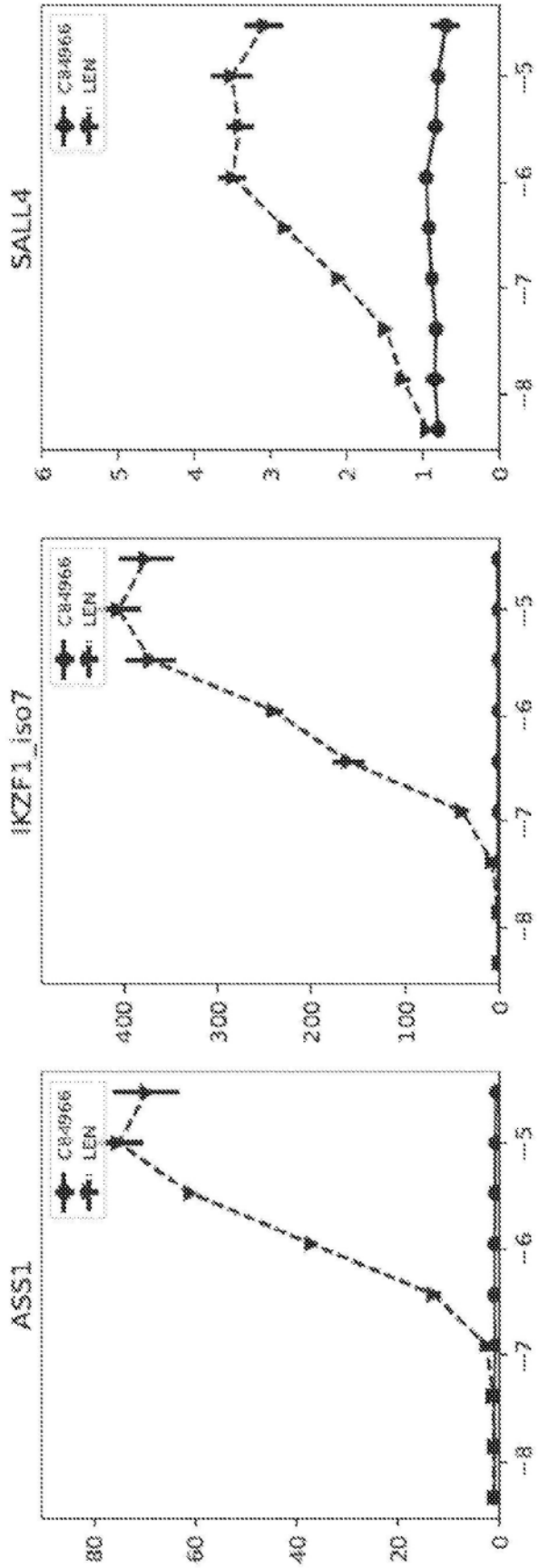


图21

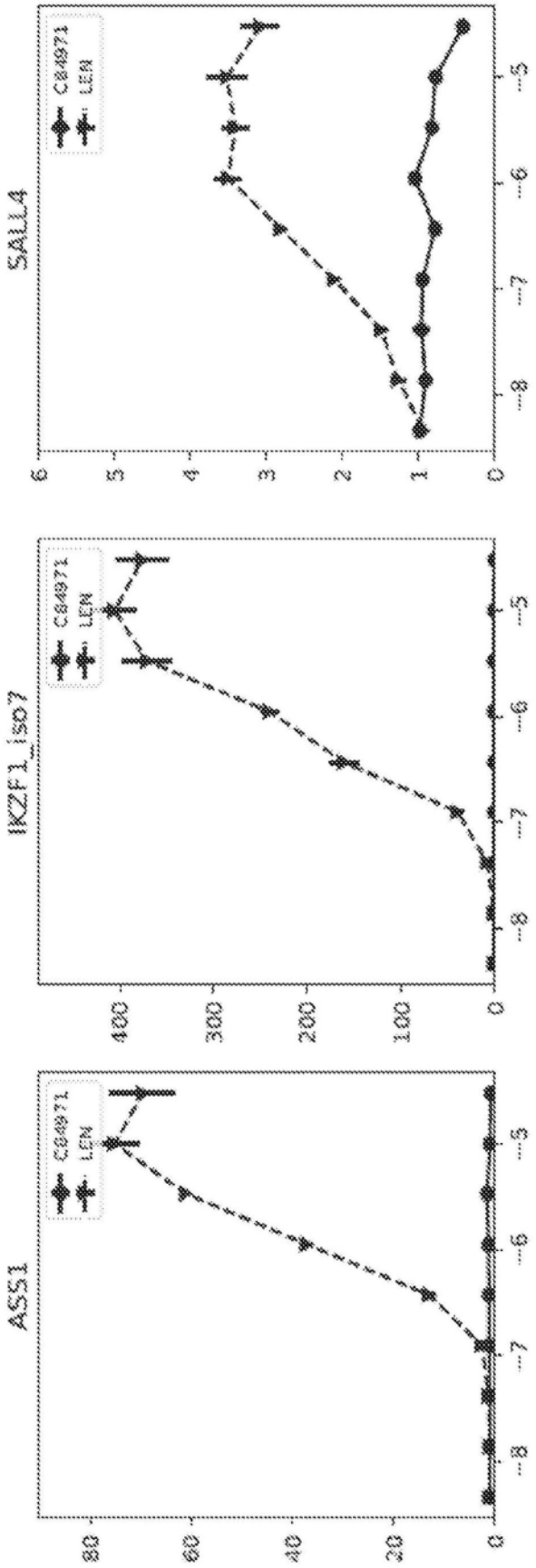

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C84971
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
5
6
7
8
9

图22

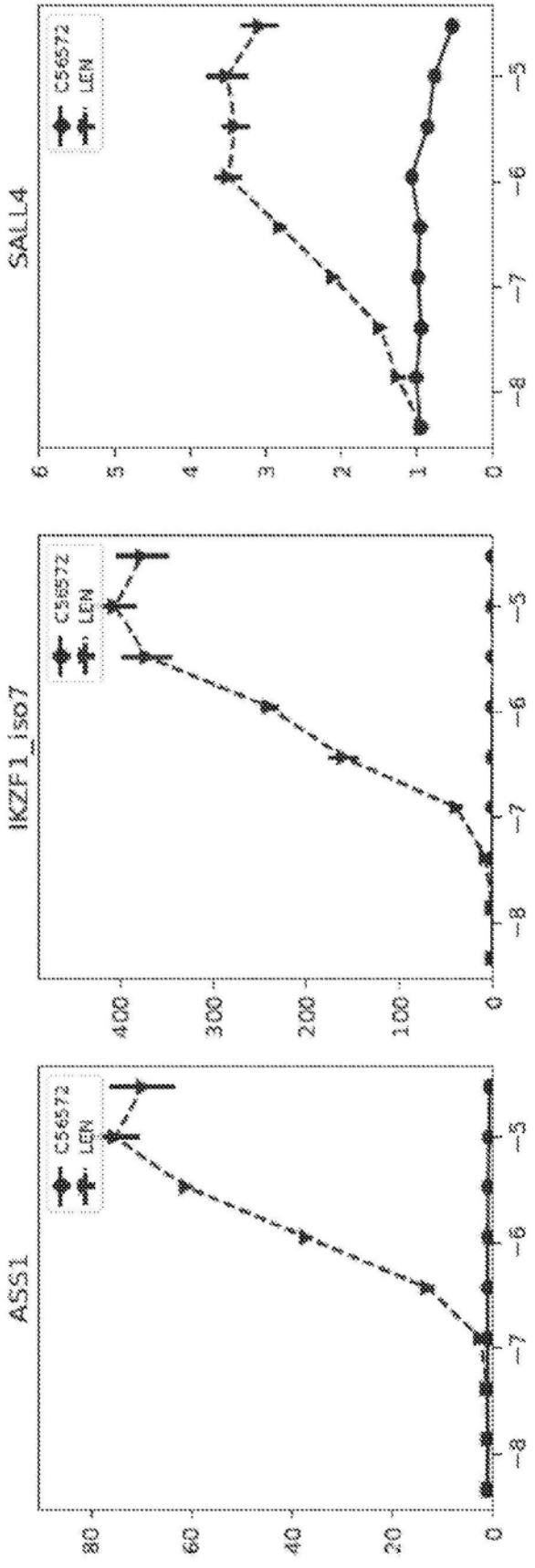


图23

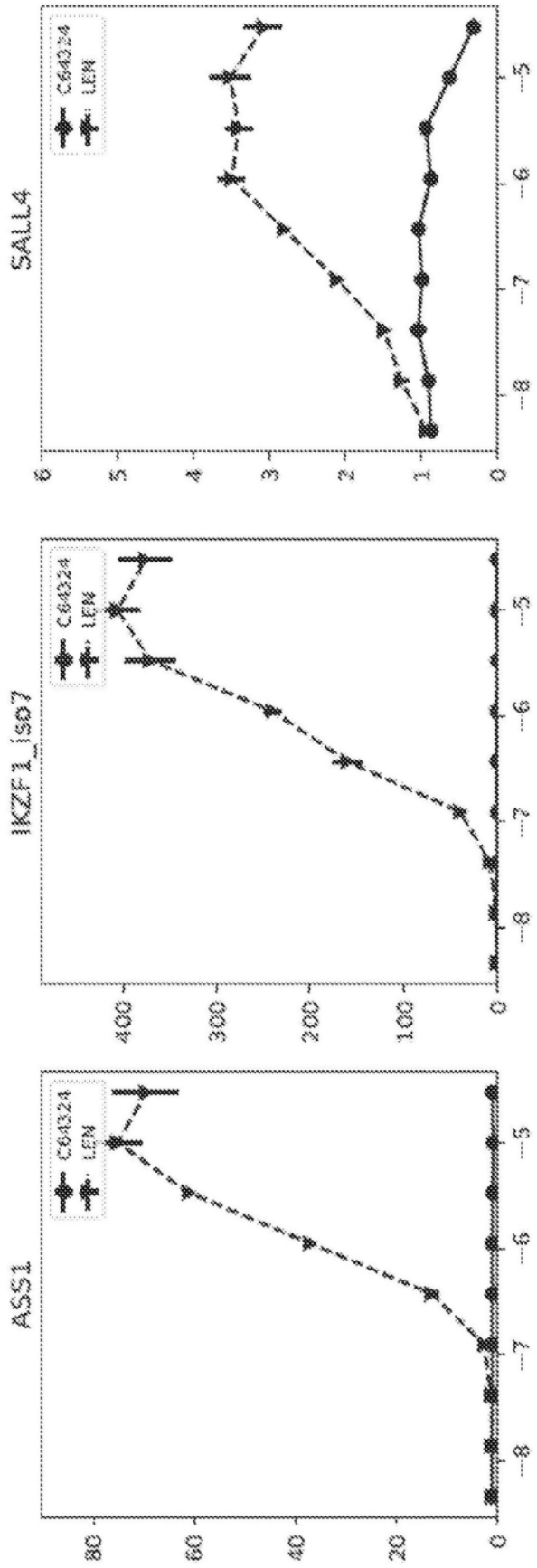

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C64324
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图24

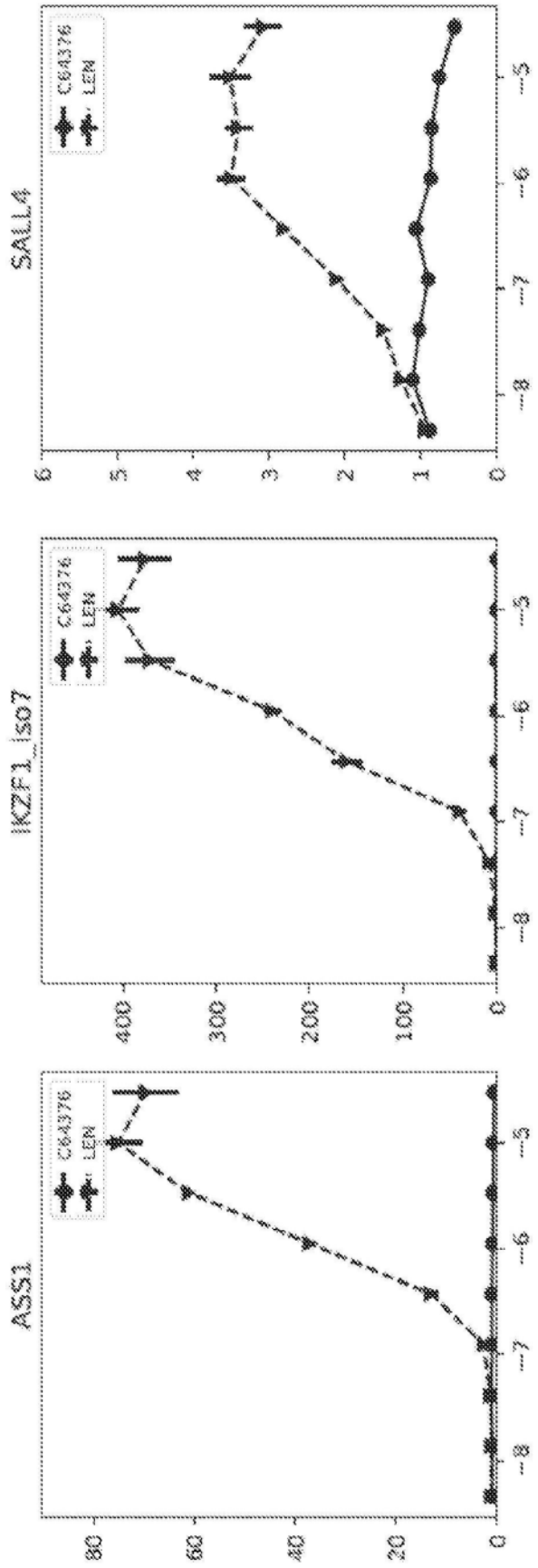

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C64376
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8
-9

图25

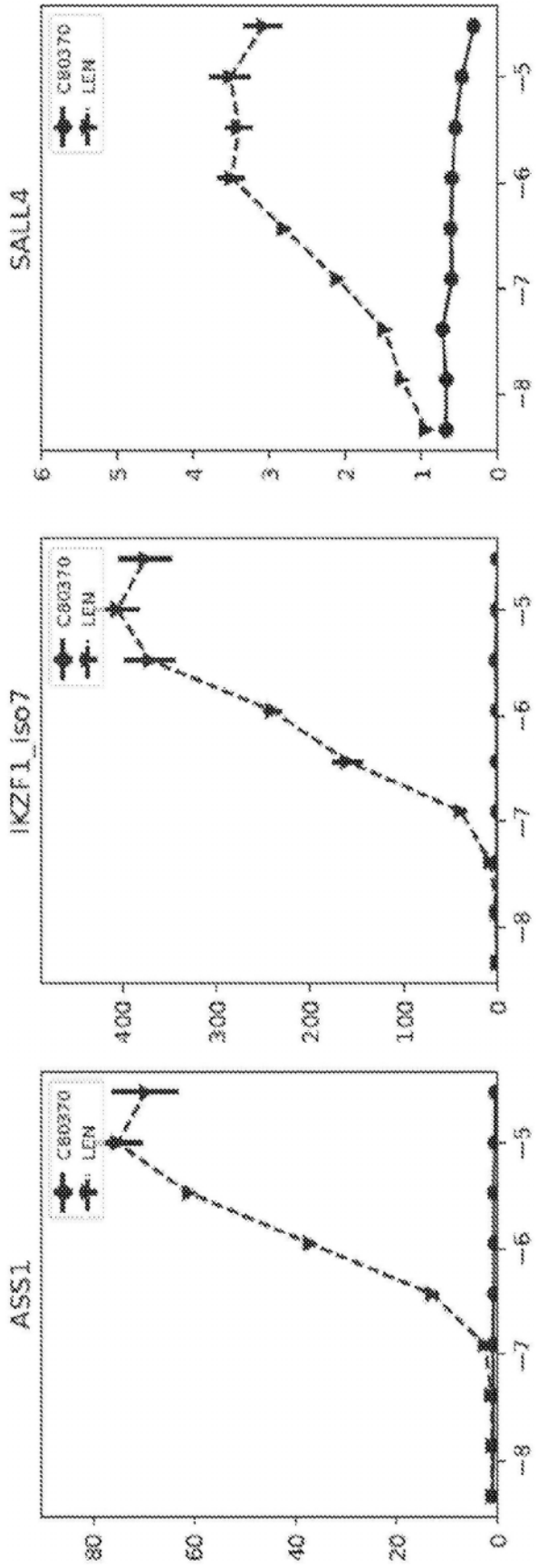

SALL4
C80370
LEN
0
1
2
3
4
5
6
-5
-6
-7
-8
IKZF1_iso7
C80370
LEN
0
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8
ASS1
C80370
LEN
0
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图26

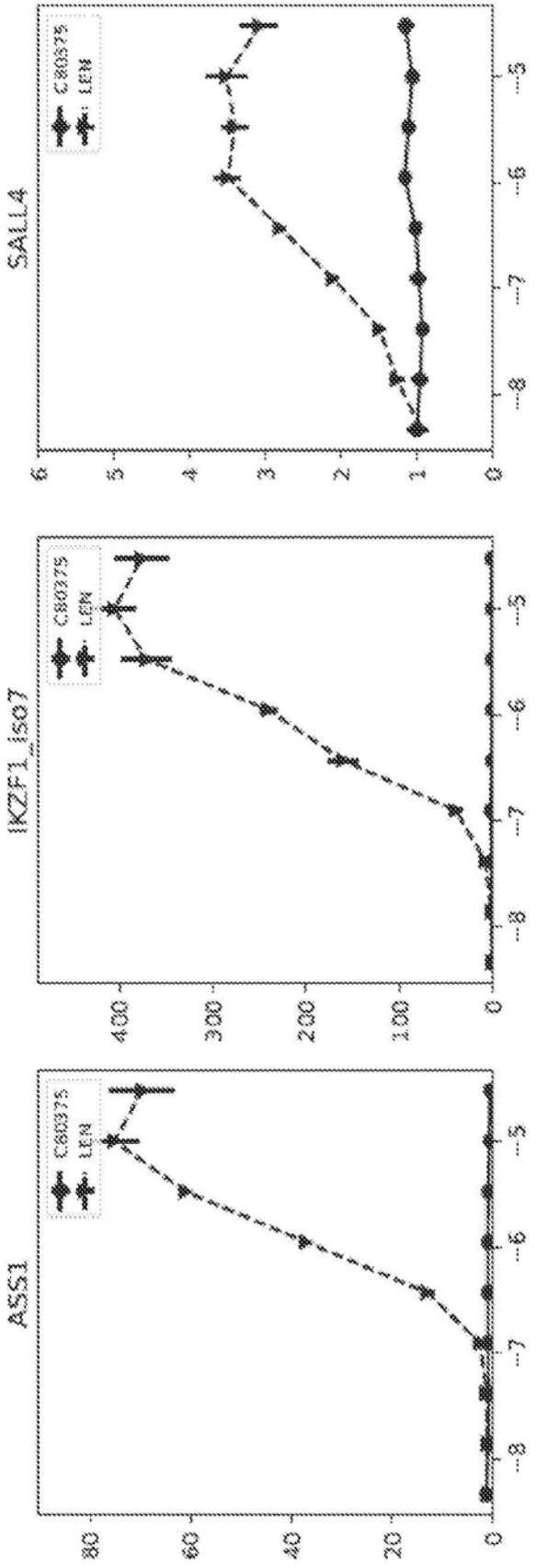


图27

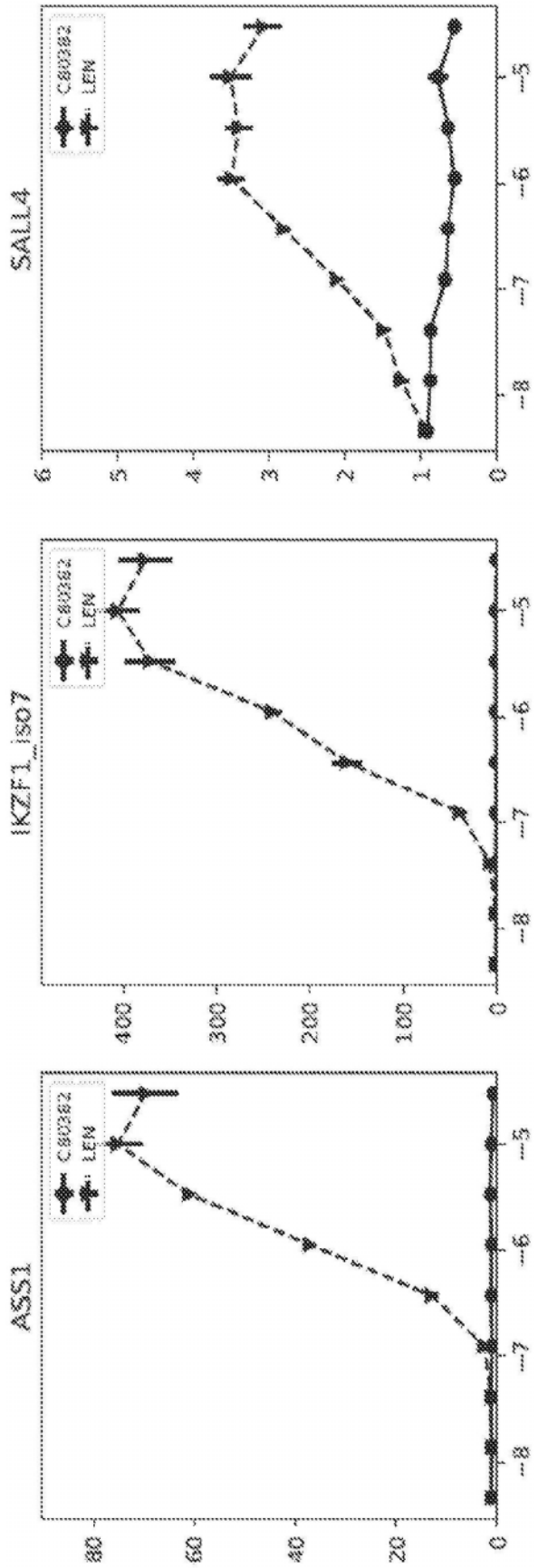

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C80382
LEN
-5
-6
-7
-8
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80

图28

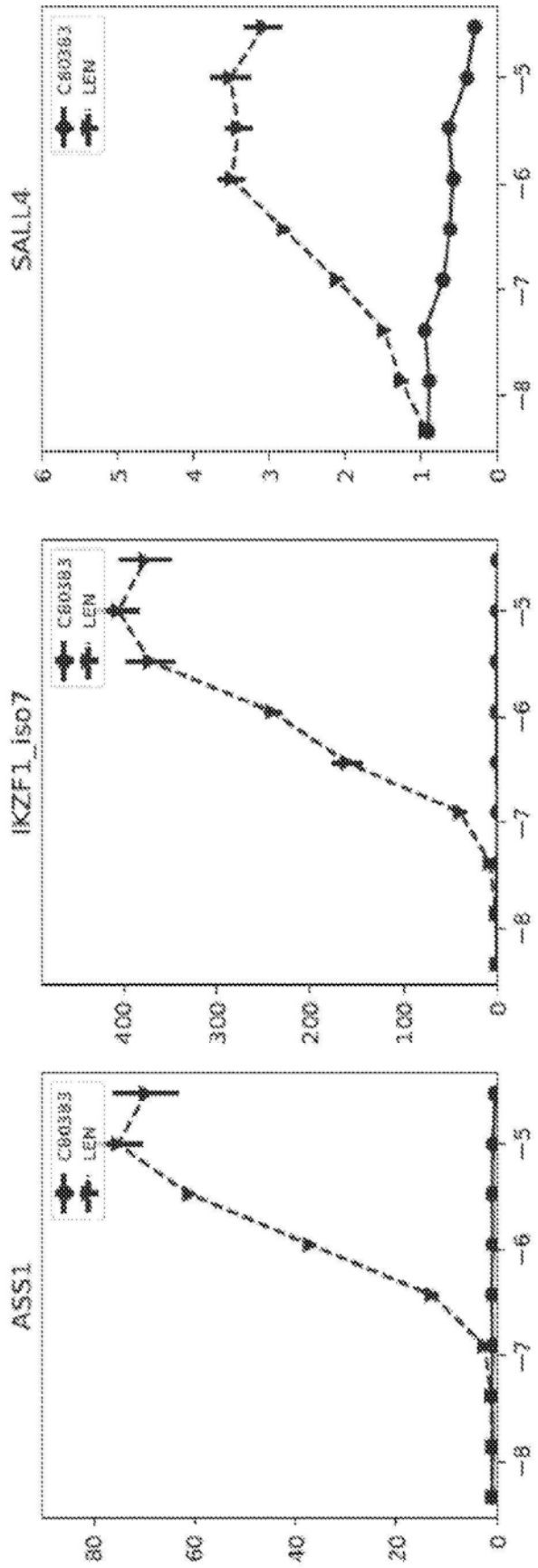

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C80383
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-3
-5
-6
-7
-8

图29

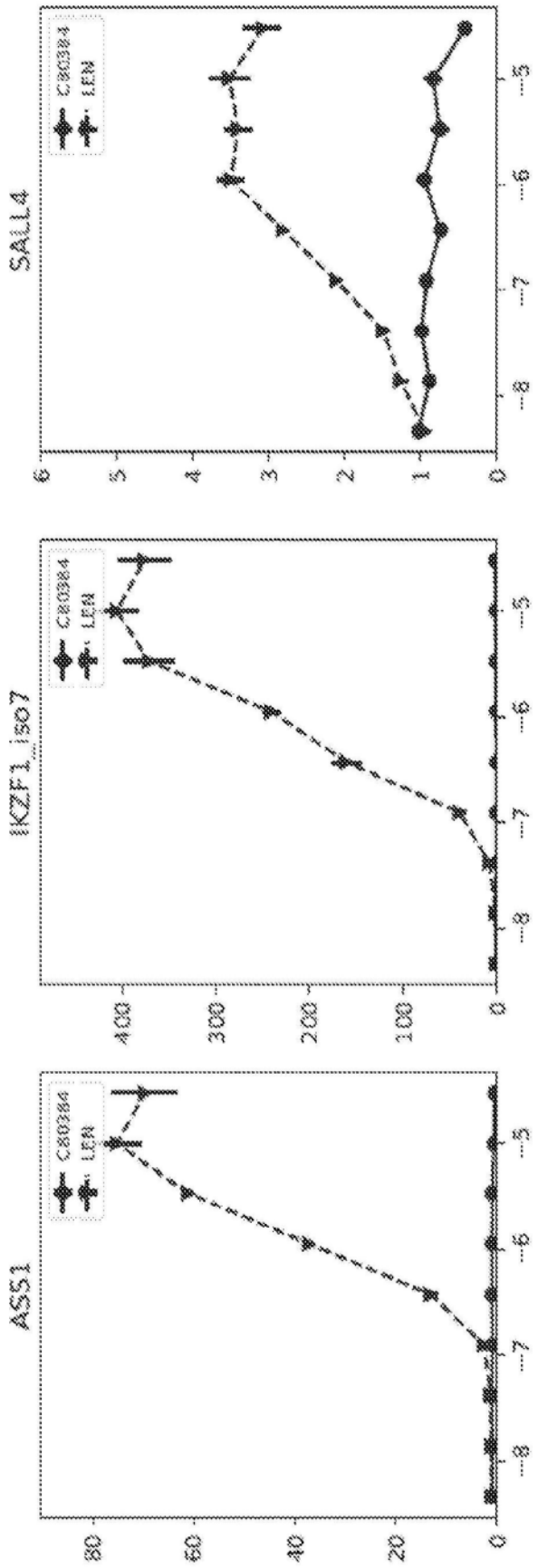

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C80384
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8
-9

图30

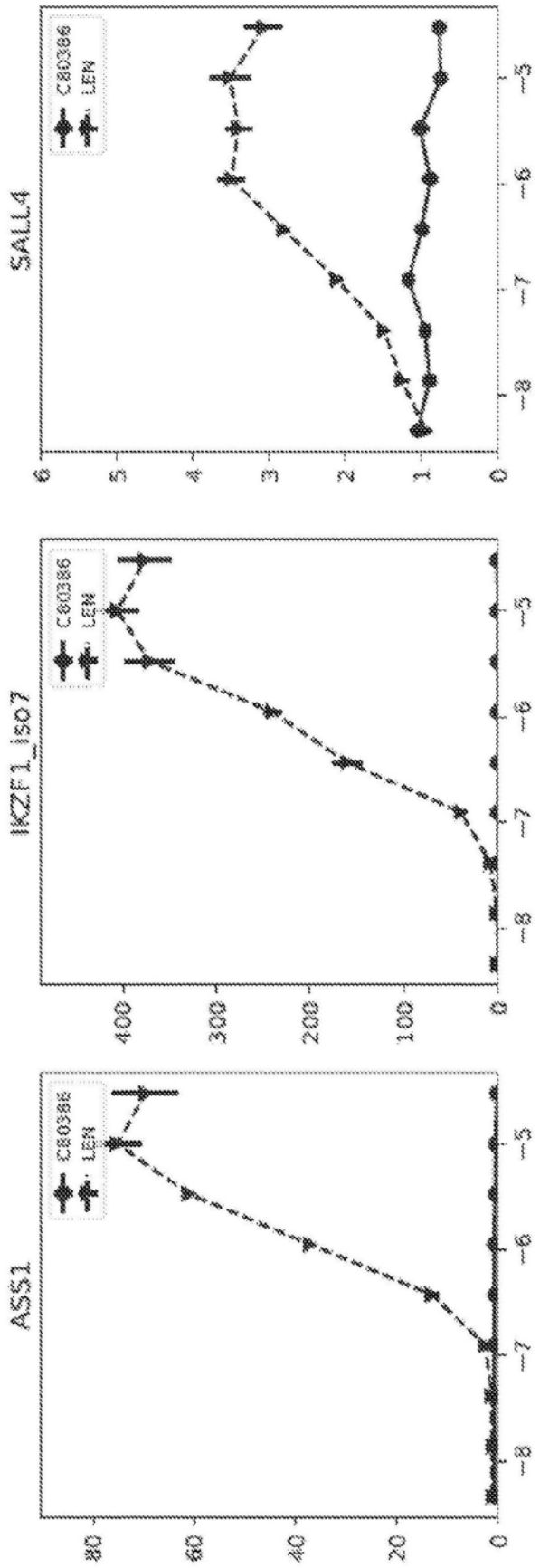


图31

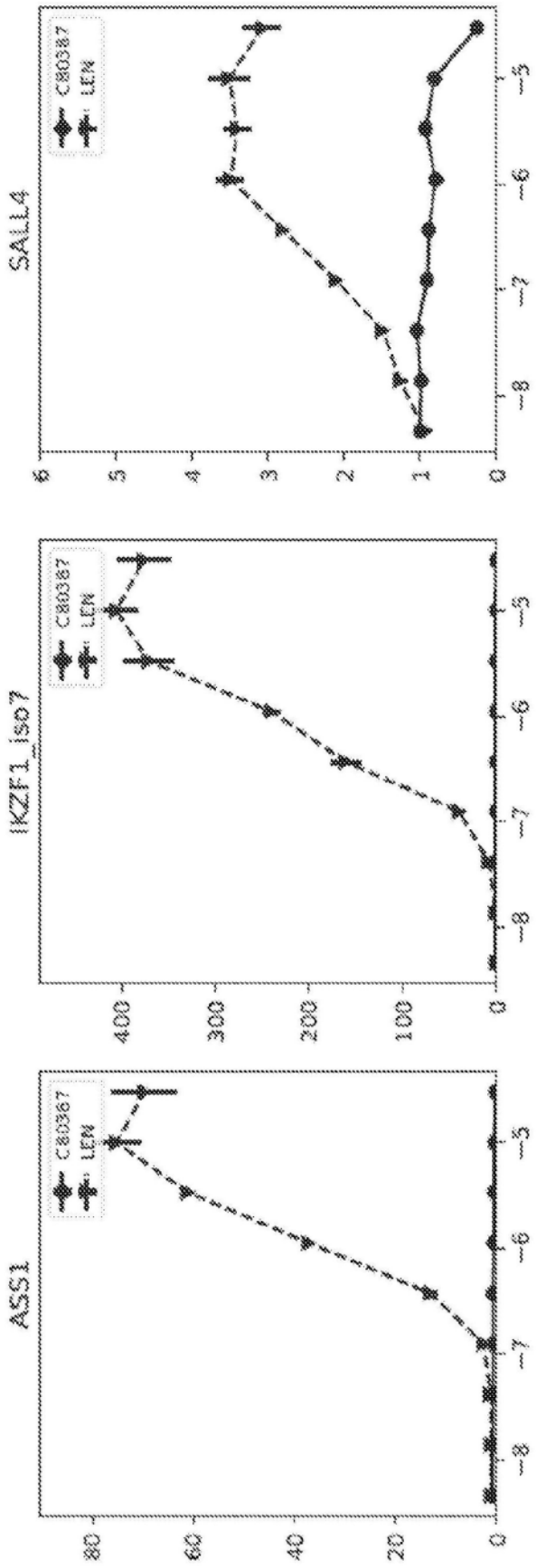

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C80387
LEN
C80367
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-3
-6
-7
-8

图32

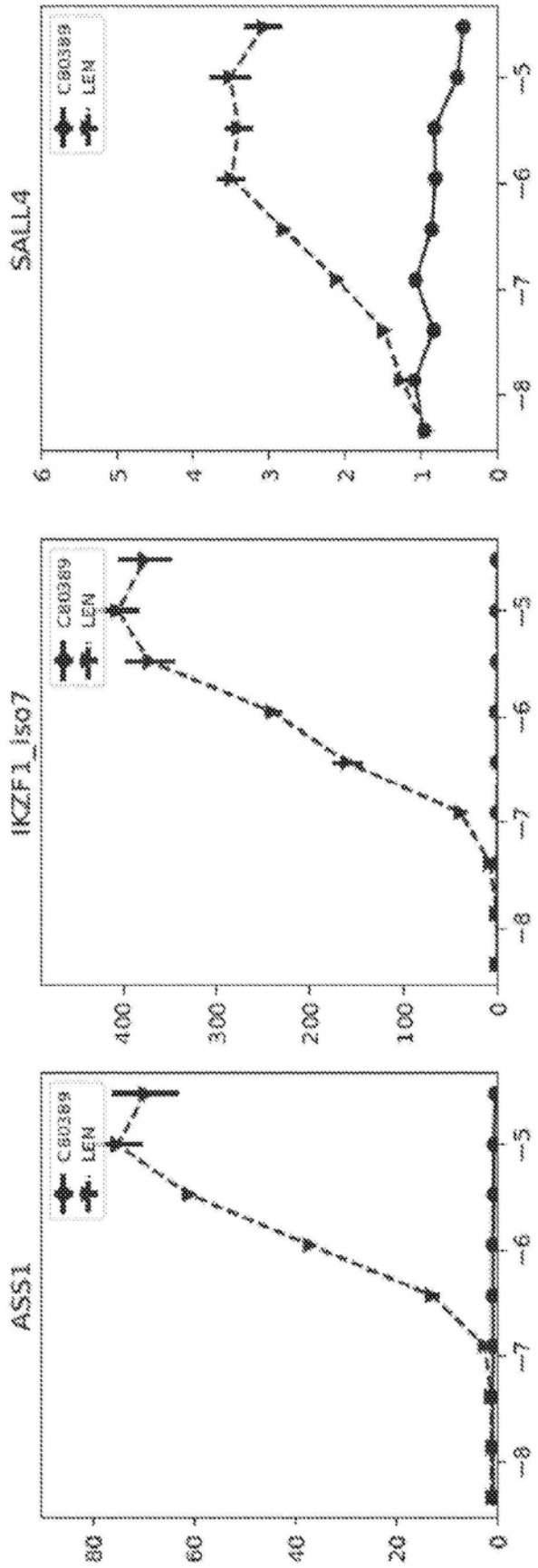

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
CR0389
LEN
-5
-6
-7
-8
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80

图33

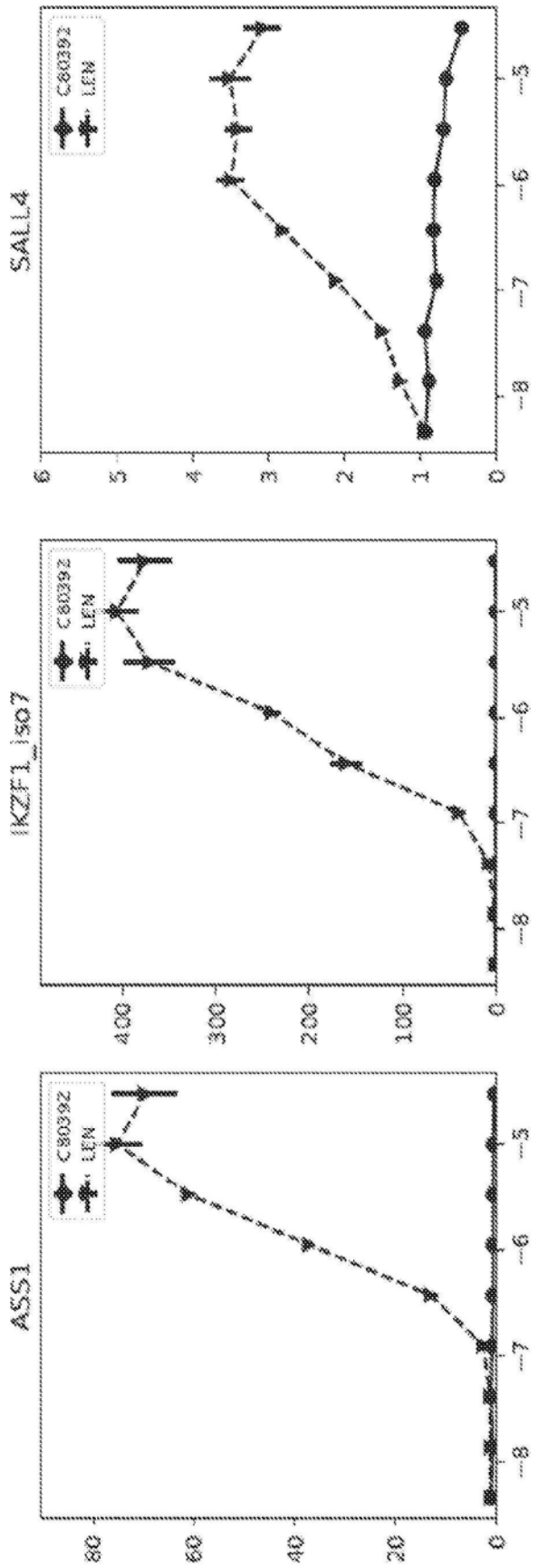

SALL4
KZF1_iso7
ASS1
C80392
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-3
-6
-7
-8

图34

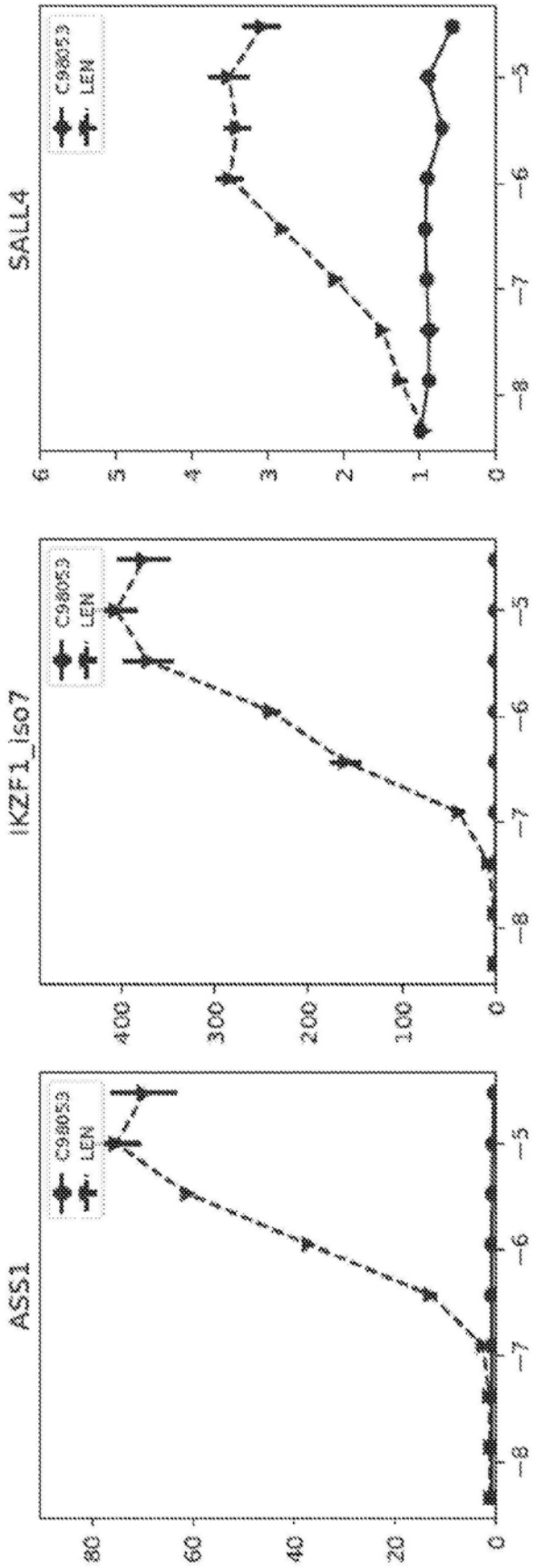

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C98053
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-3
-6
-7
-8

图35

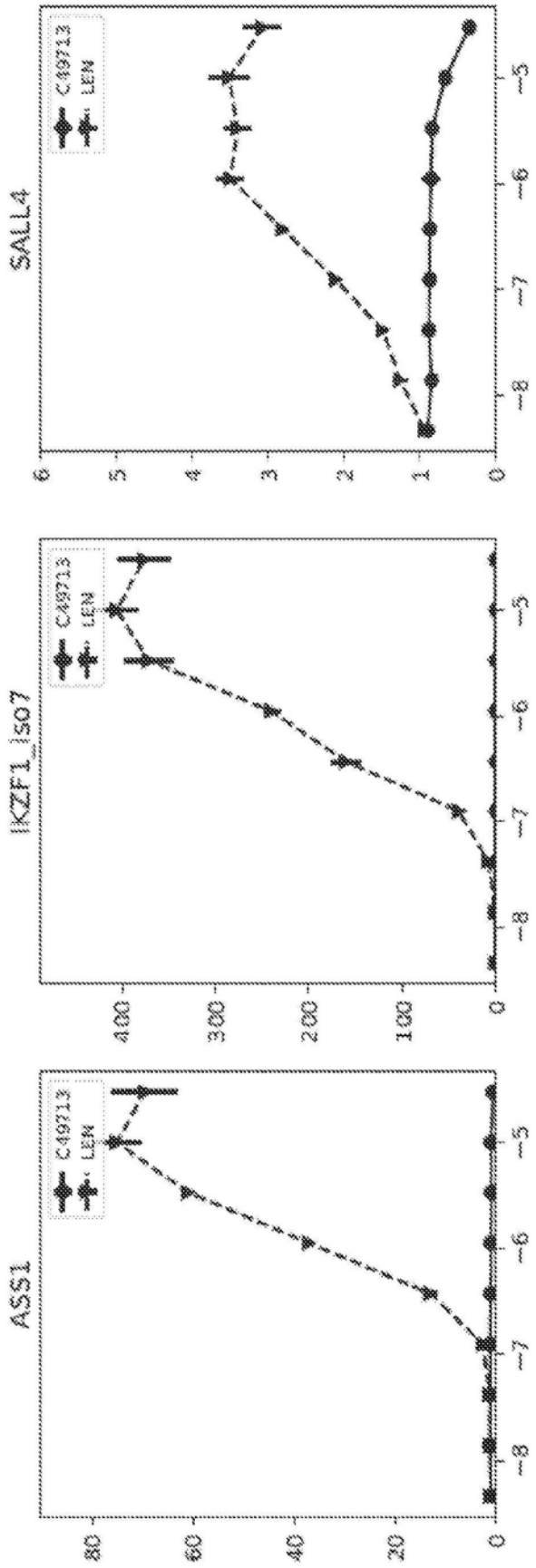


图36

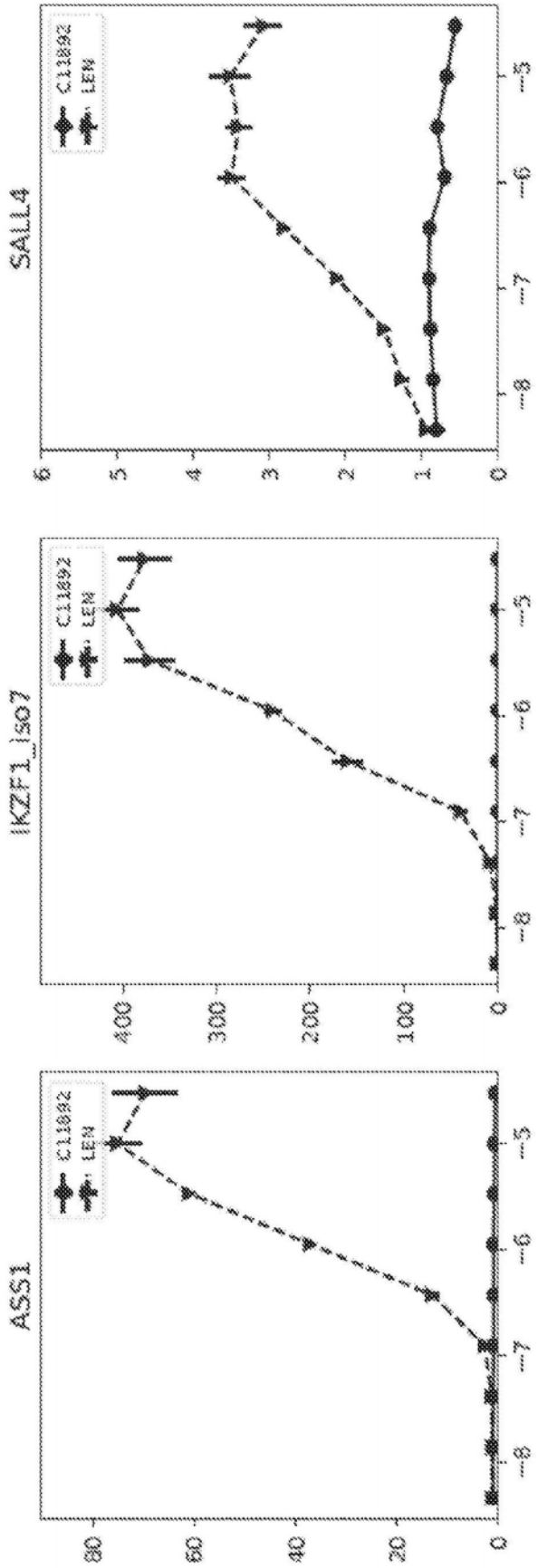

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C11892
LEM
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图37

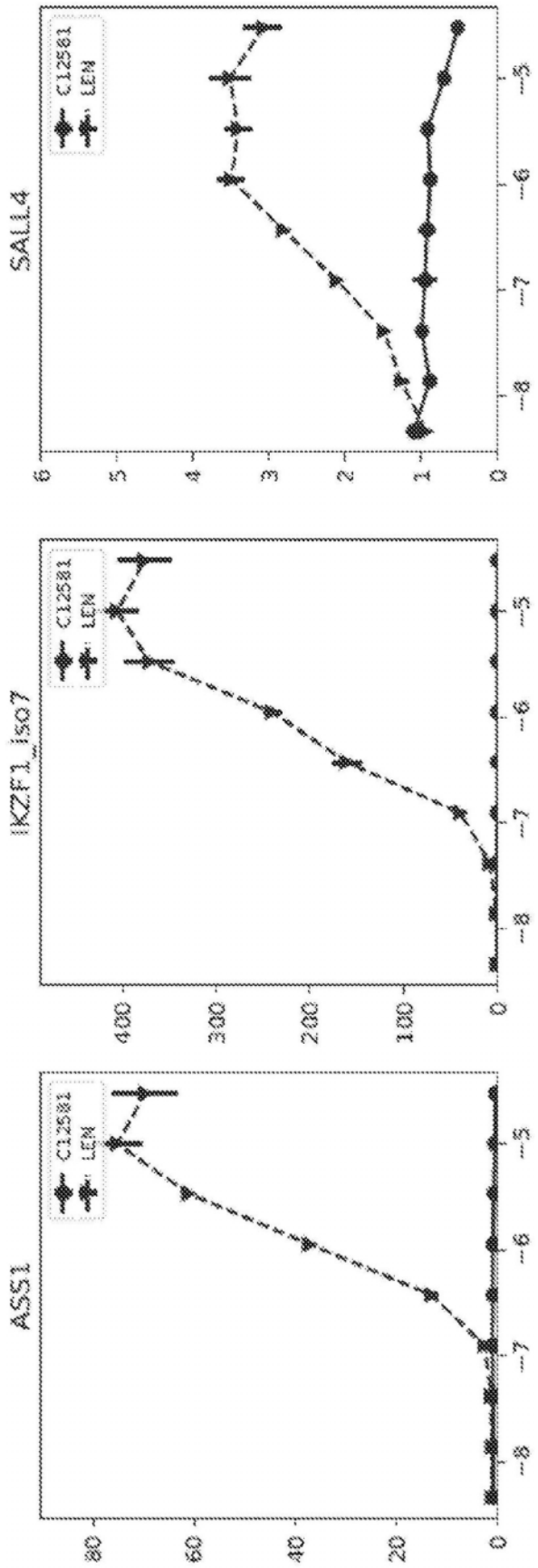

SALL4
C12581
LEN
0
1
2
3
4
5
6
-5
-6
-7
-8
IKZF1_iso7
C12581
LEN
0
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8
ASS1
C12581
LEN
0
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图38

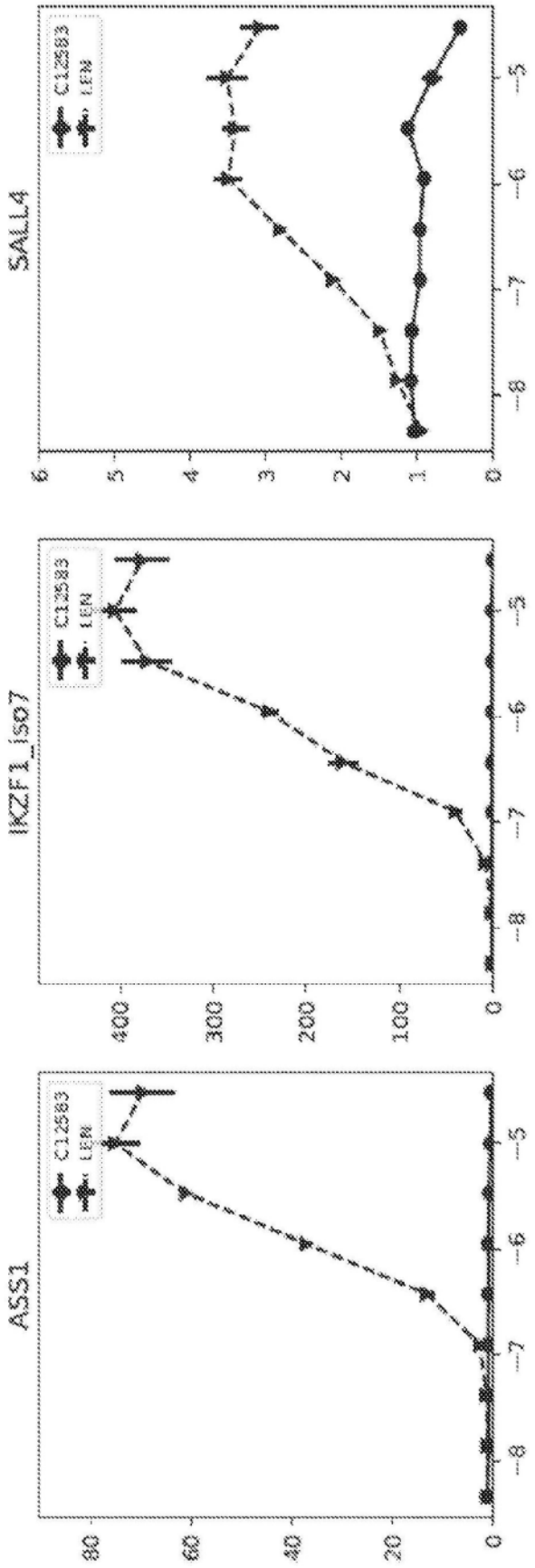

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C12583
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
5
6
7
8
9

图39

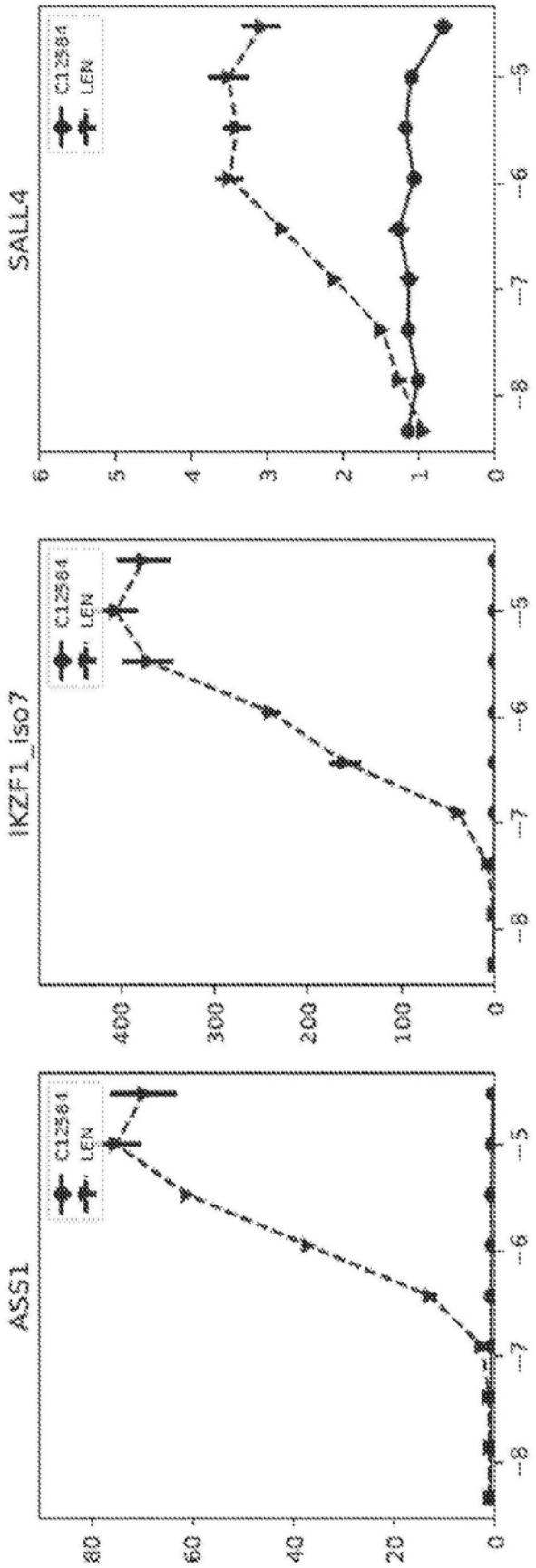

SALL4
C12564
LEN
0
1
2
3
4
5
6
-8
-7
-6
-5
IKZF1_iso7
C12564
LEN
0
100
200
300
400
-8
-7
-6
-5
ASS1
C12564
LEN
0
20
40
60
80
-8
-7
-6
-5

图40

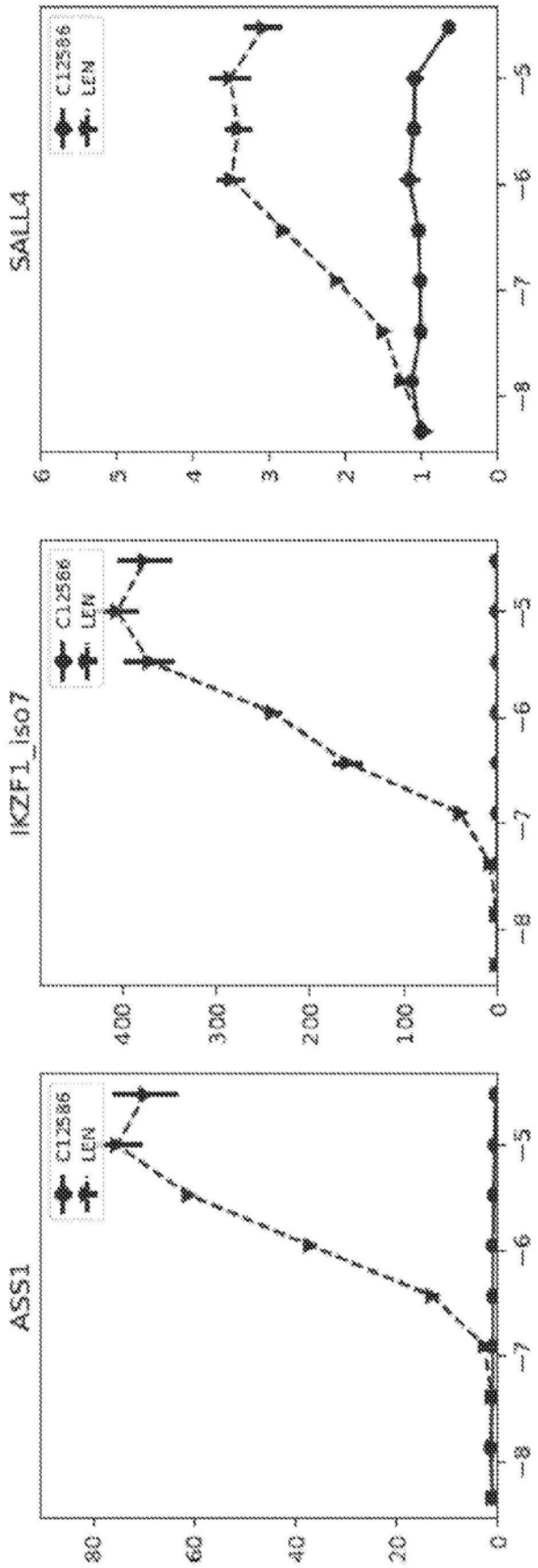

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C12586
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-3
-5
-6
-7
-8

图41

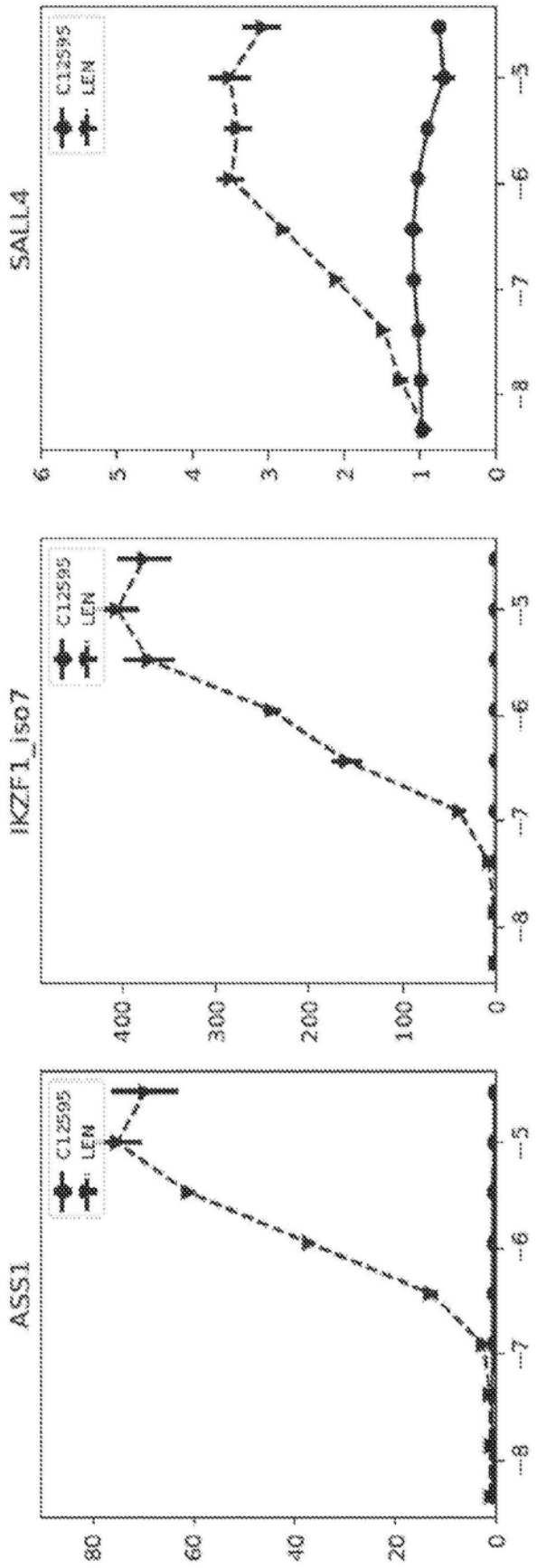


图42

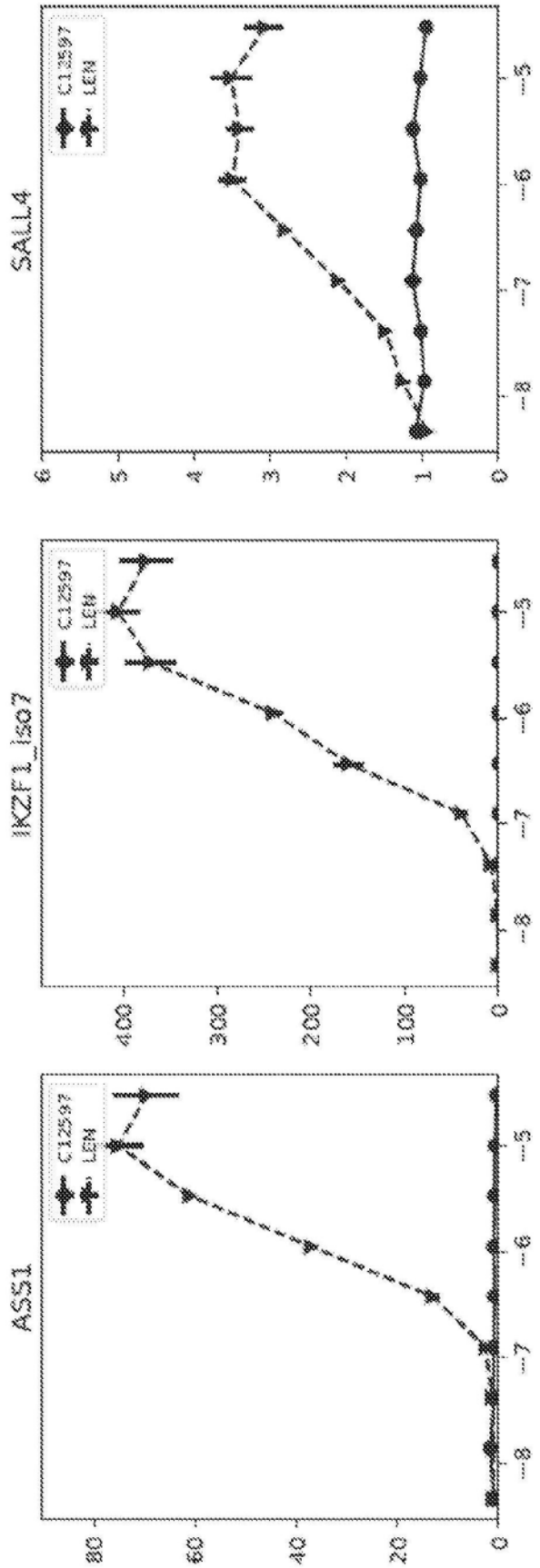

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C12597
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8
-9

图43

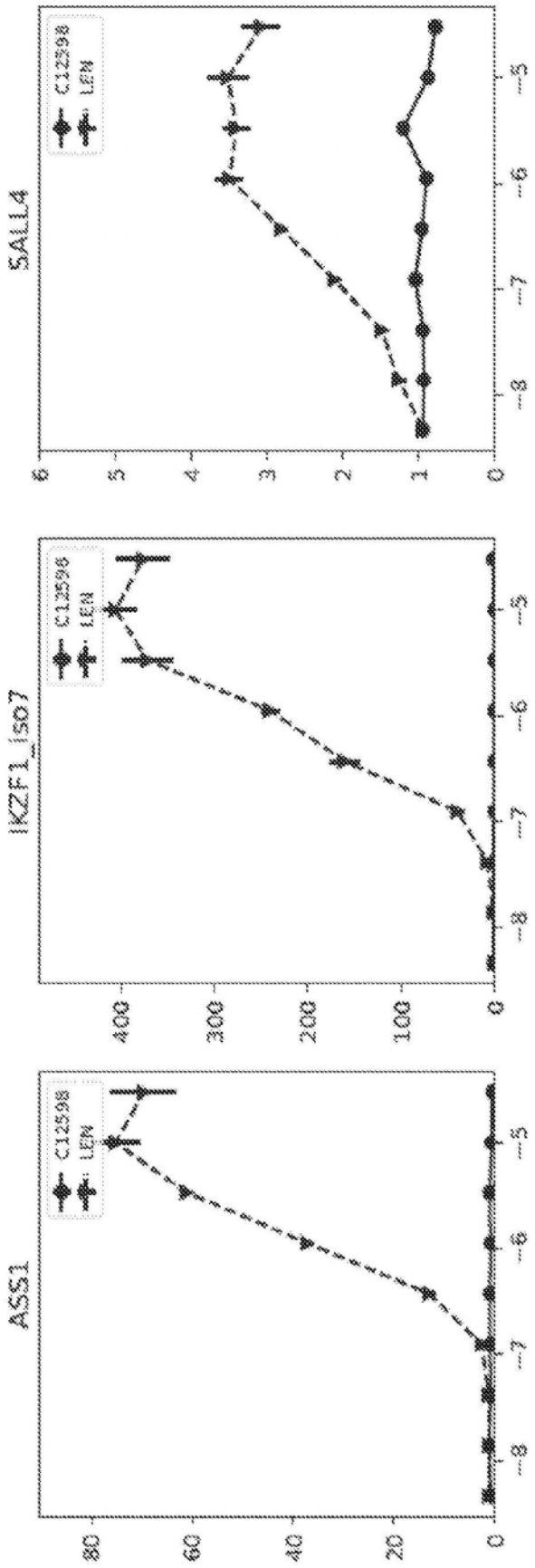


图44

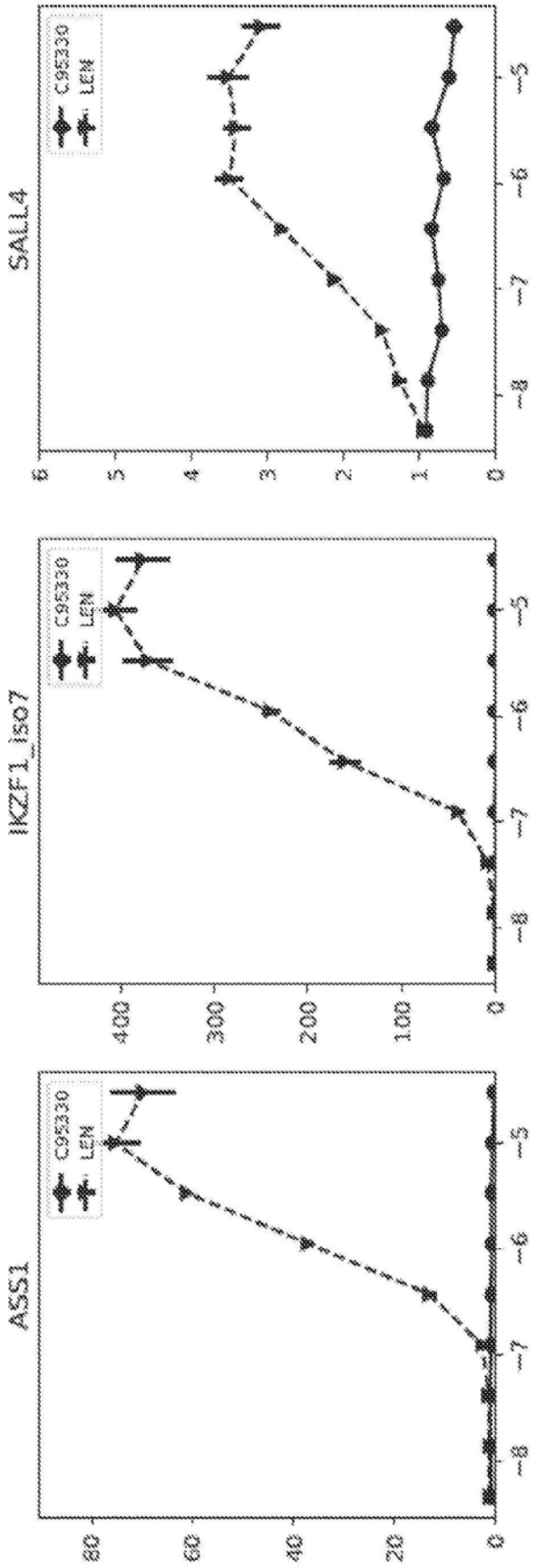

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C95330
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图45

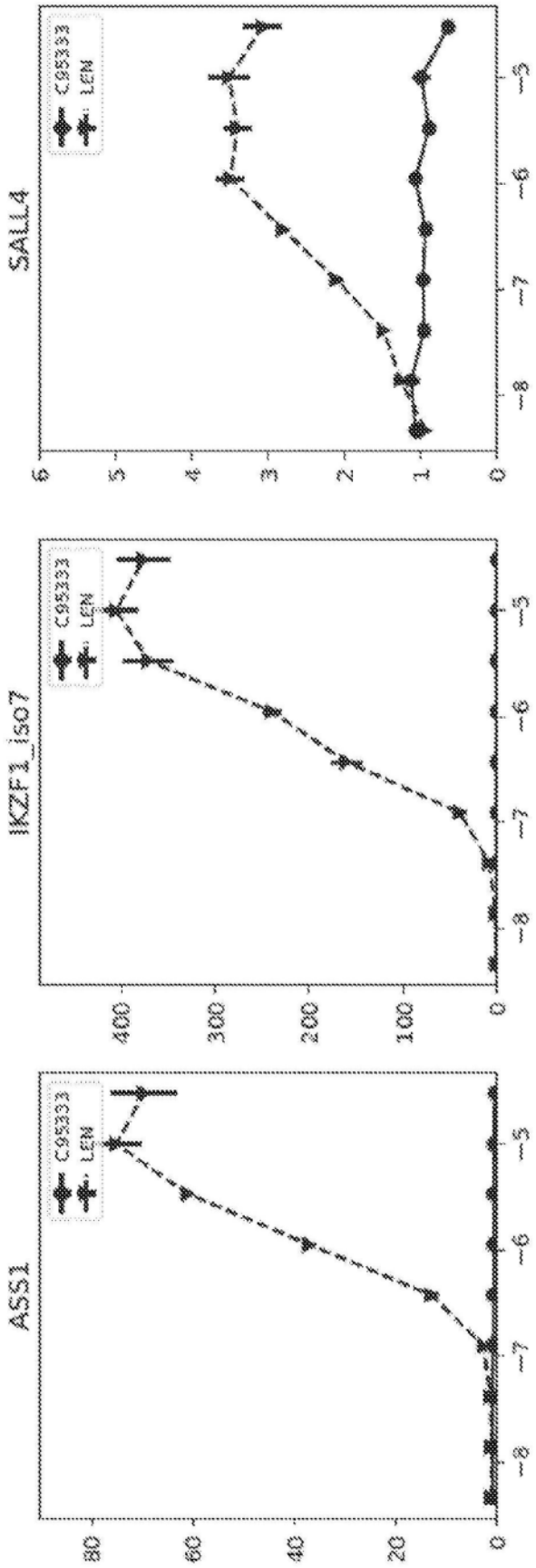

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C95333
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
−5
−6
−7
−8

图46

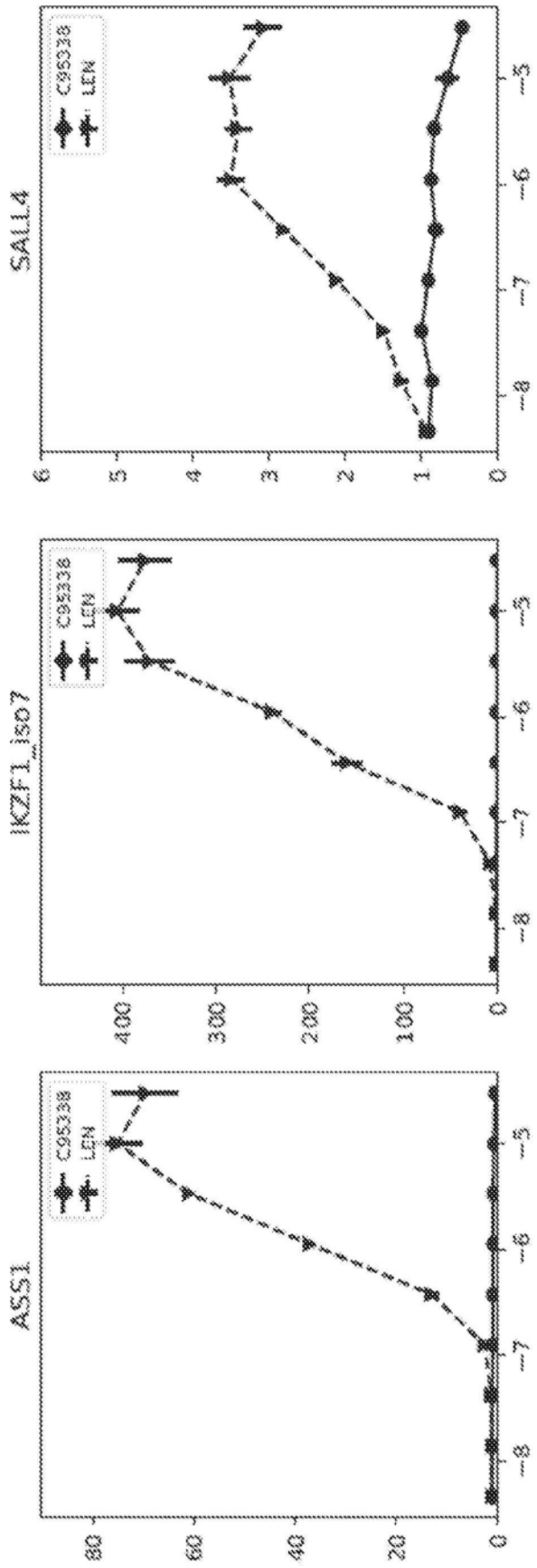

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C95338
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-3
-5
-6
-7
-8

图47

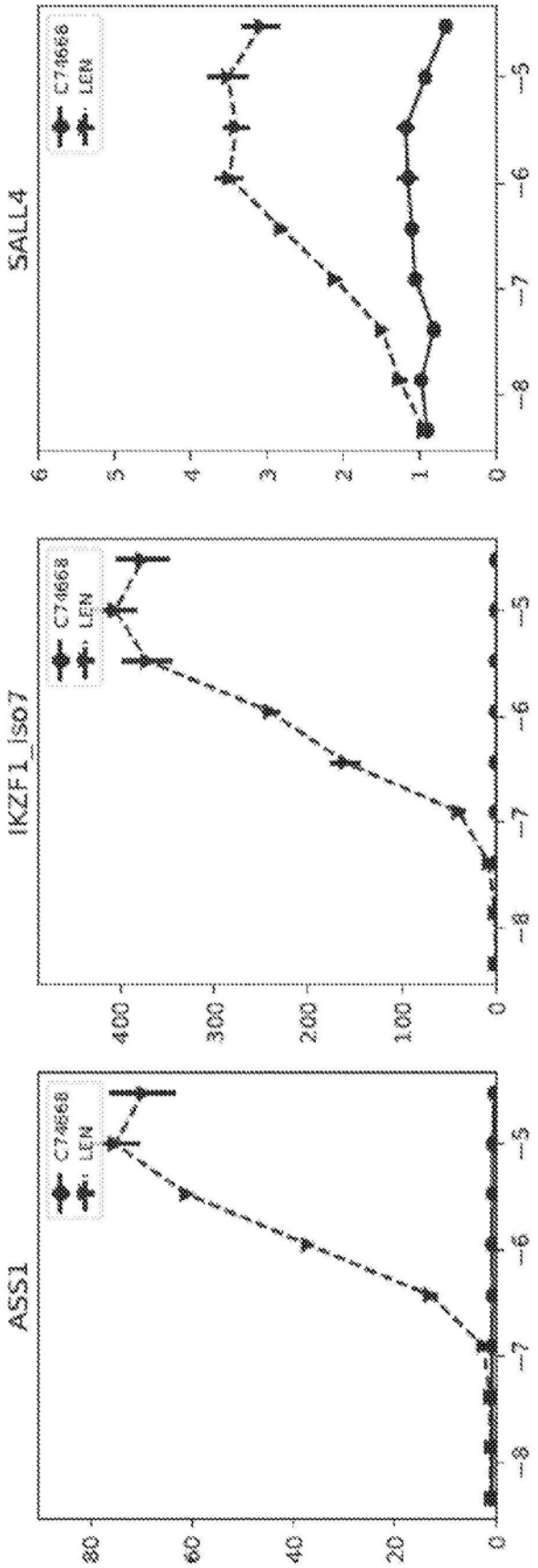


图48

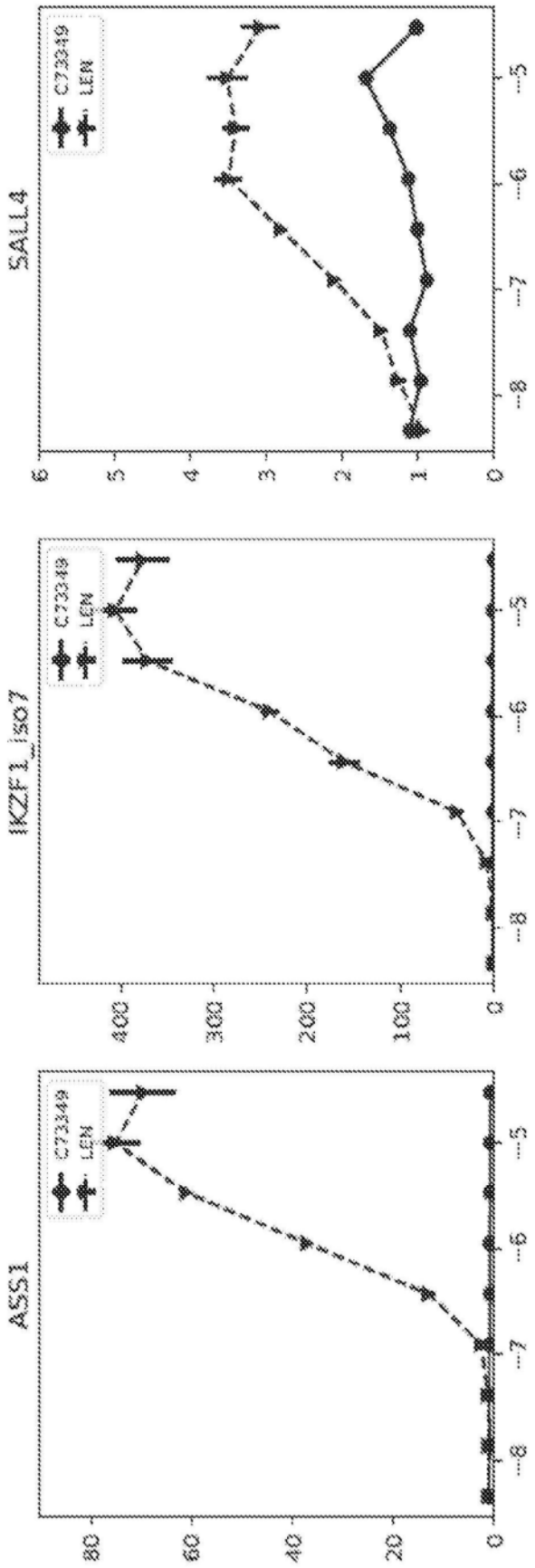


图49

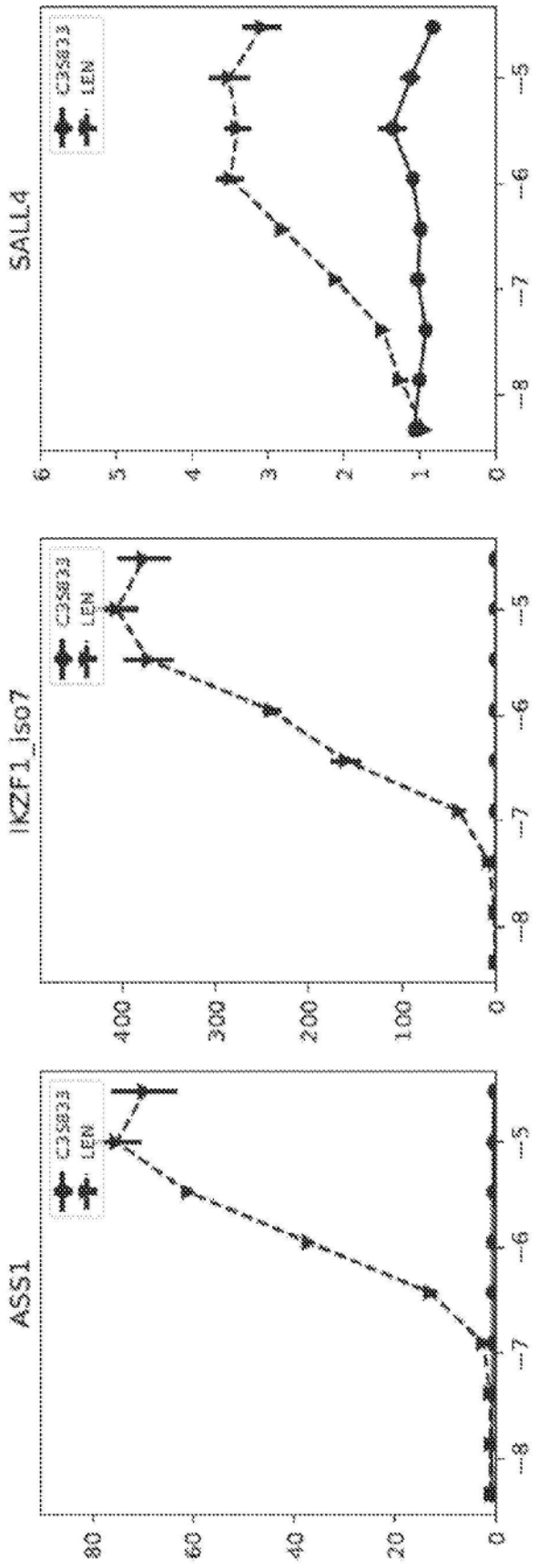


图50

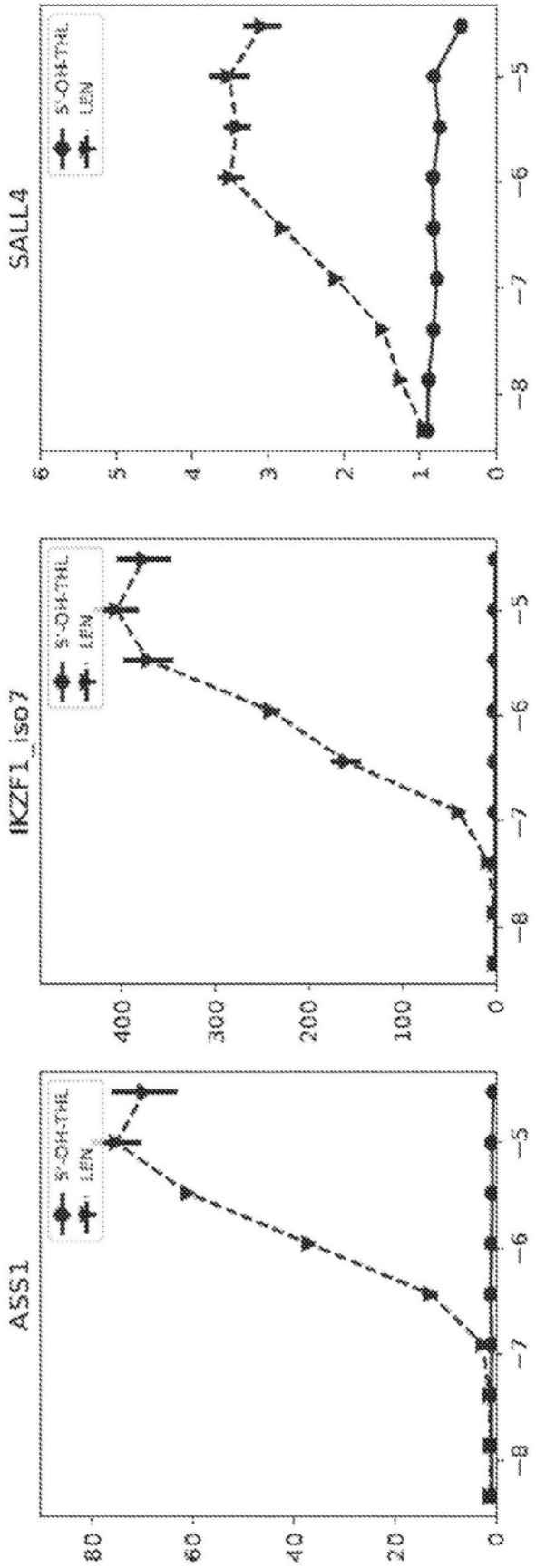

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
5'-OH-THL
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-3
-4
-5
-6
-7
-8

图51

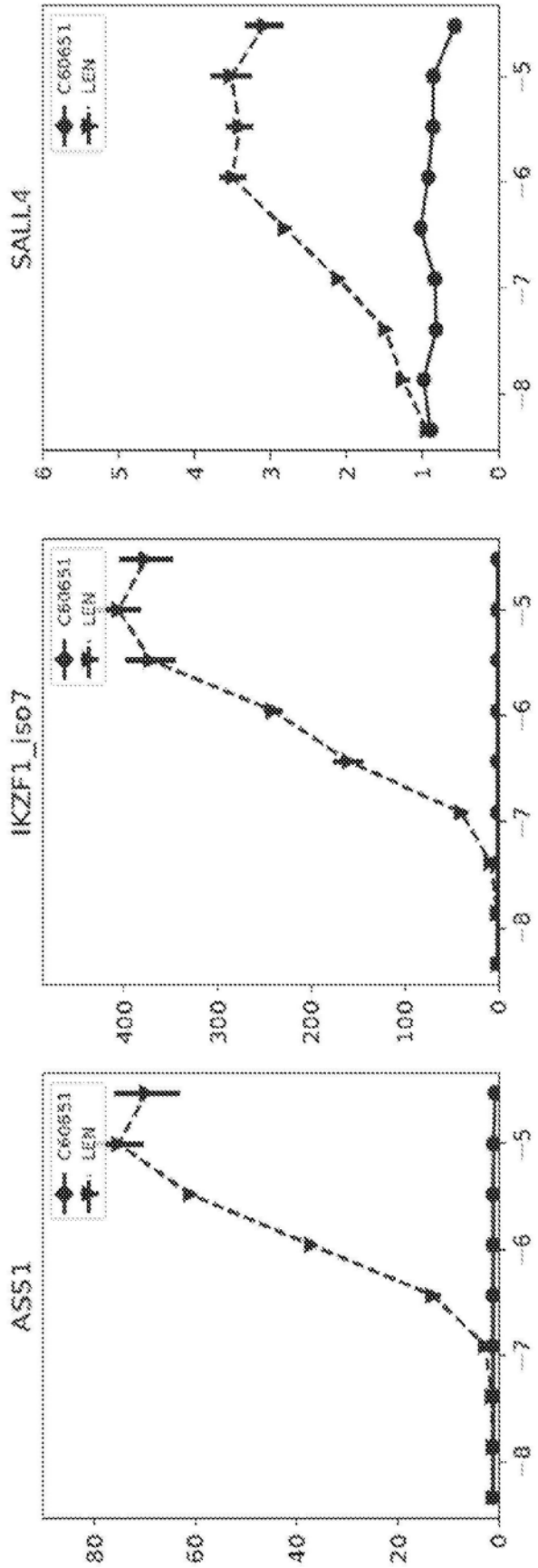


图52

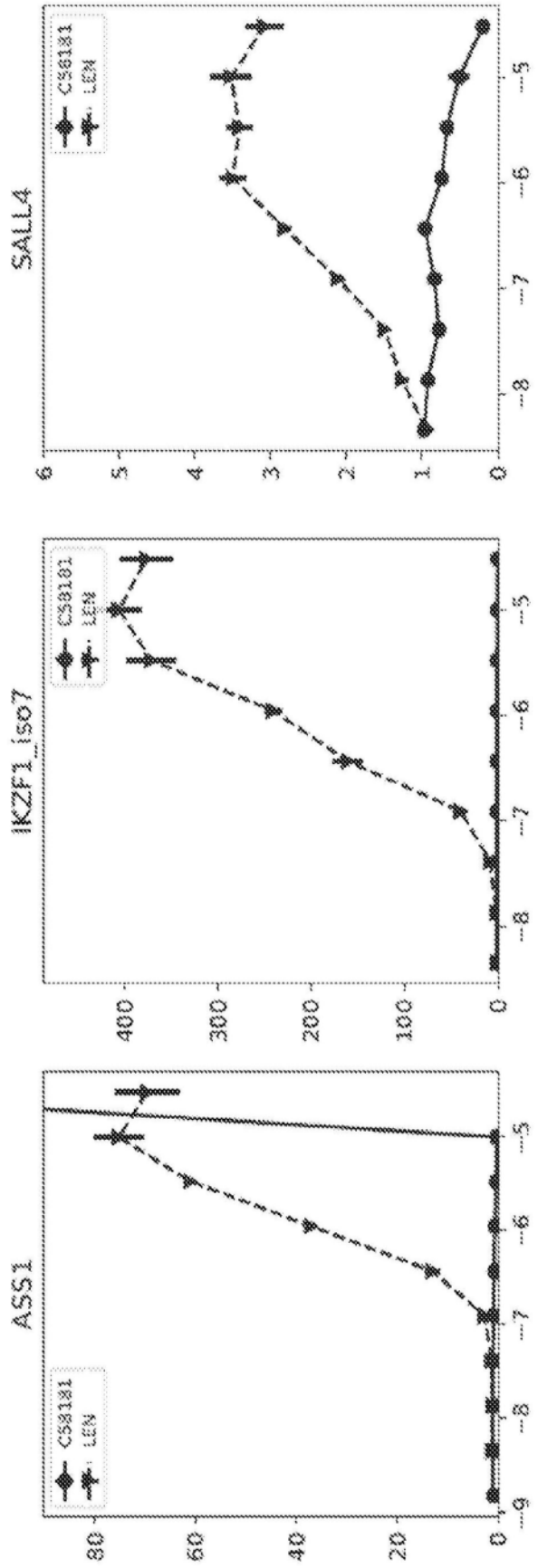


图53

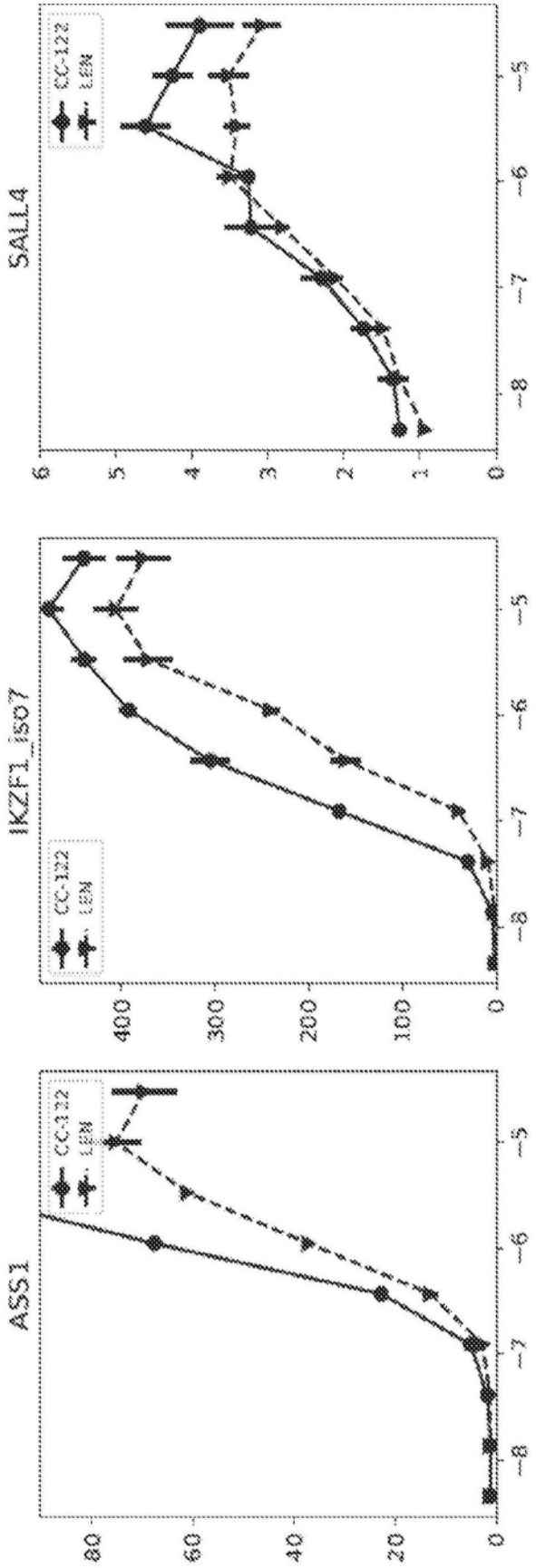

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
CC-122
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图54

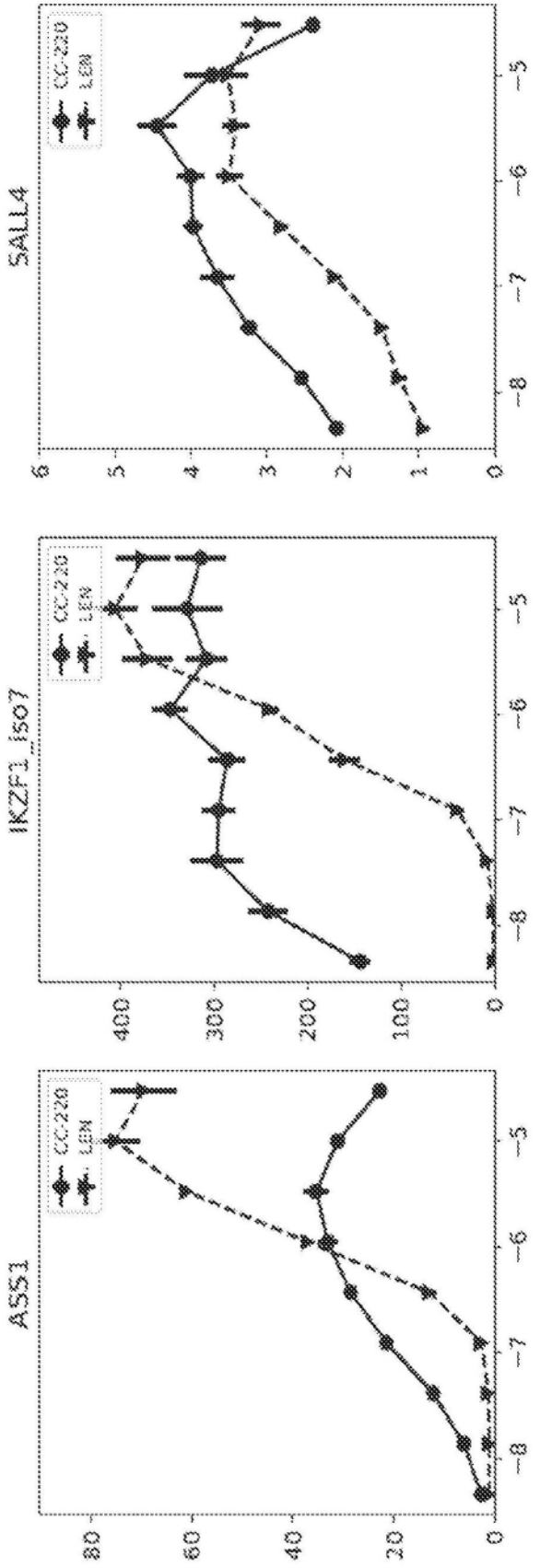

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
CC-220
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图55

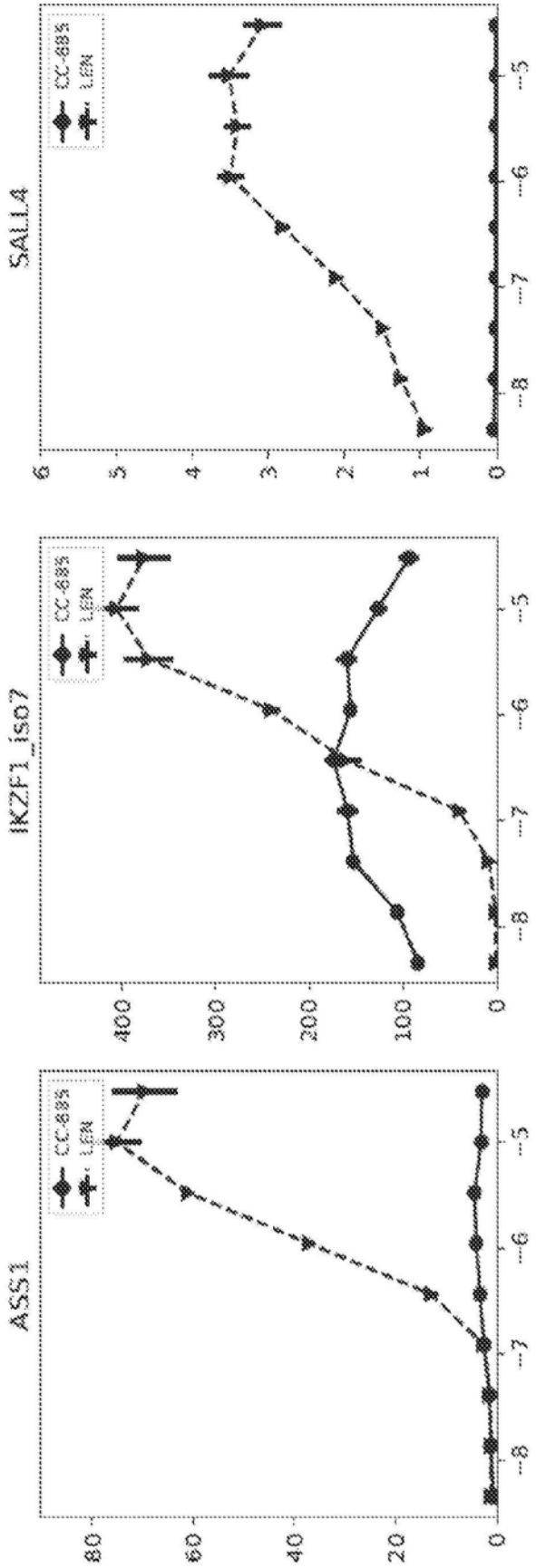

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
CC-885
LEN
-5
-6
-7
-8
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80

图56

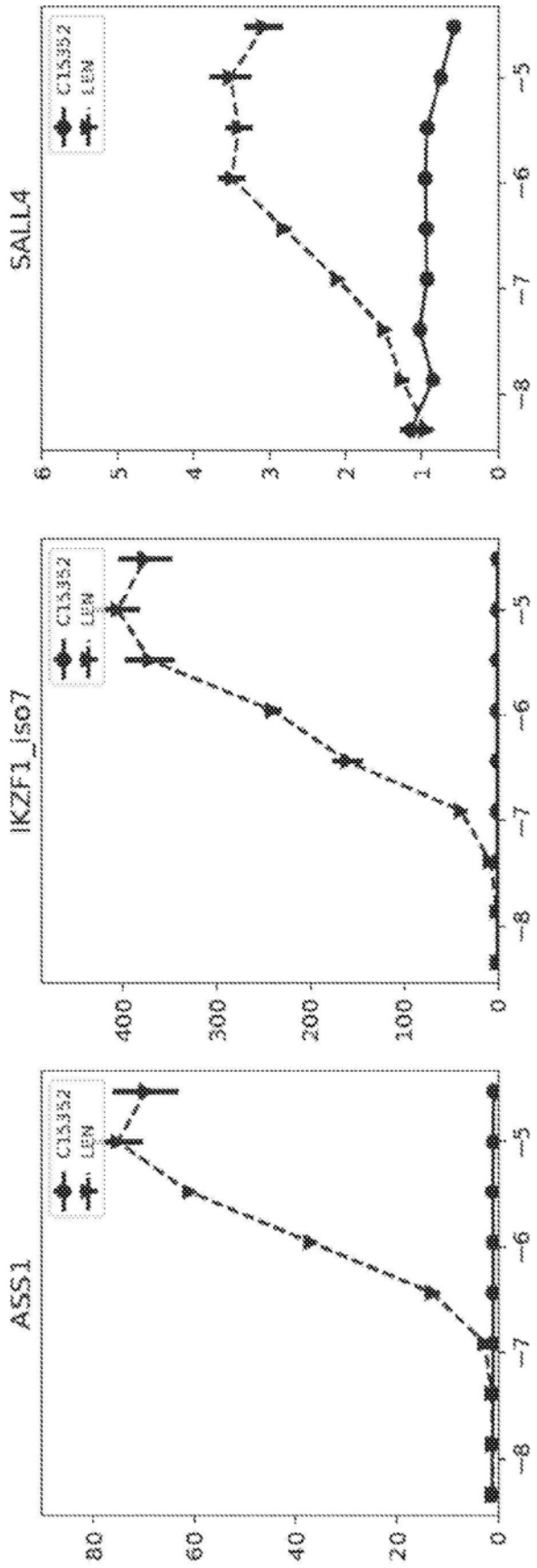

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C15352
LEM
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图57

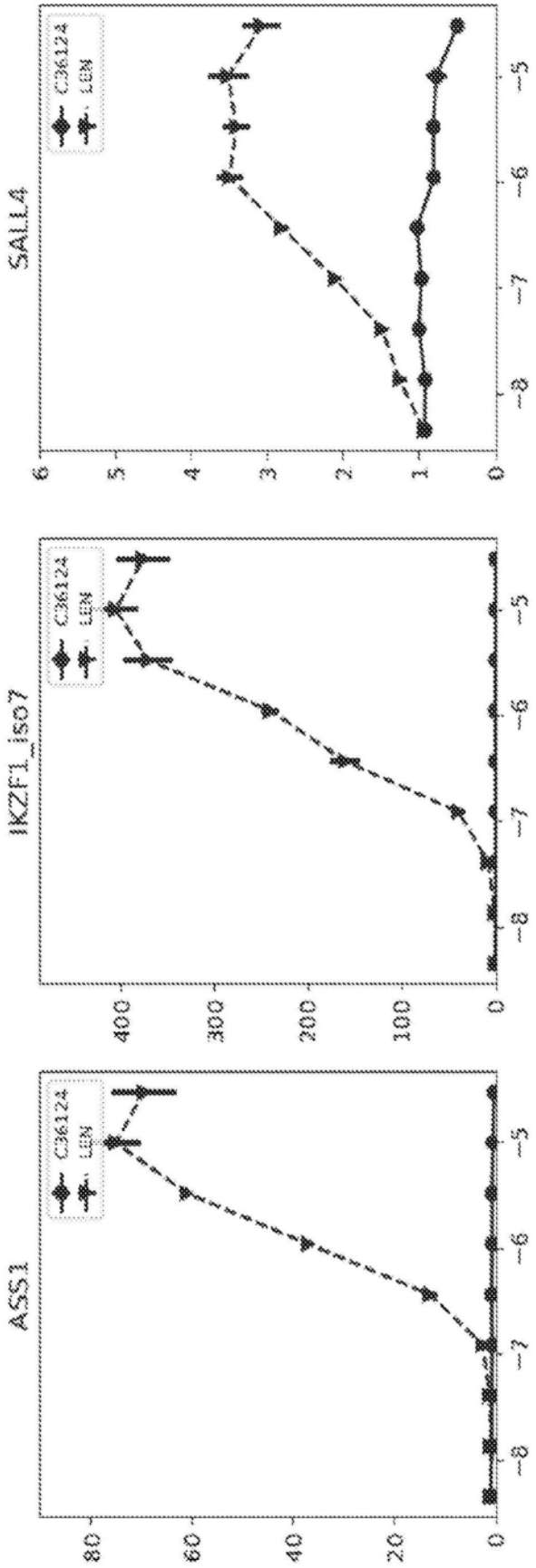

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C36124
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图58

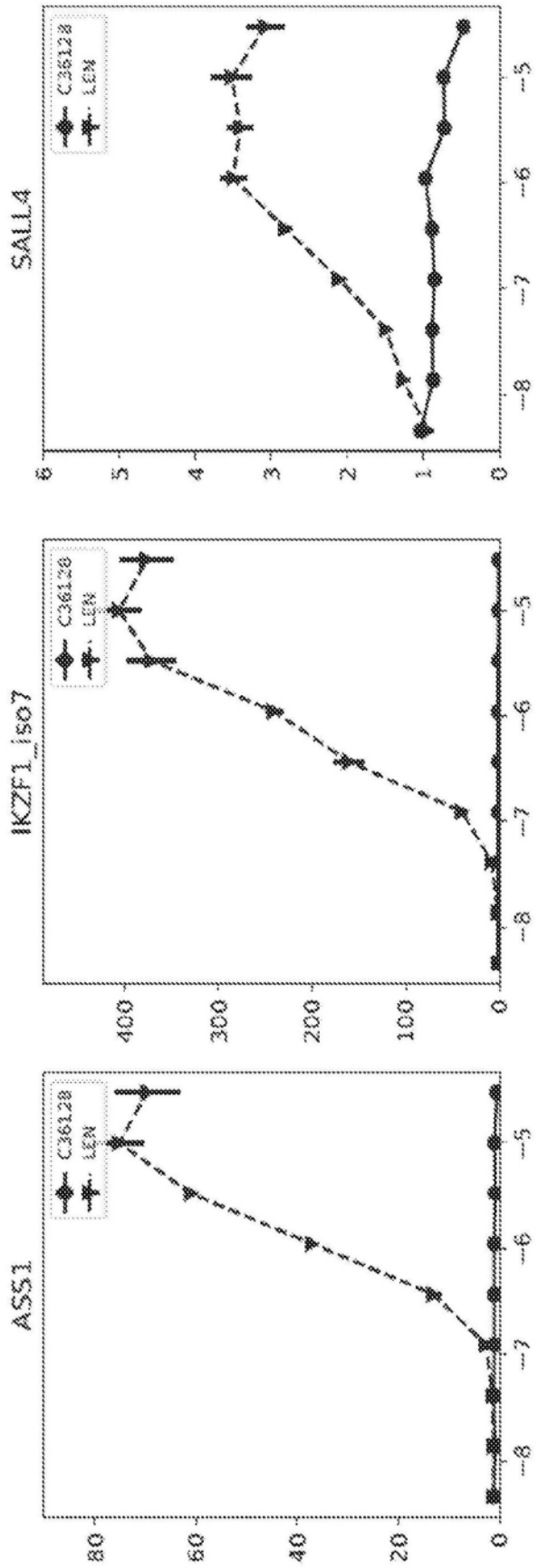


图59

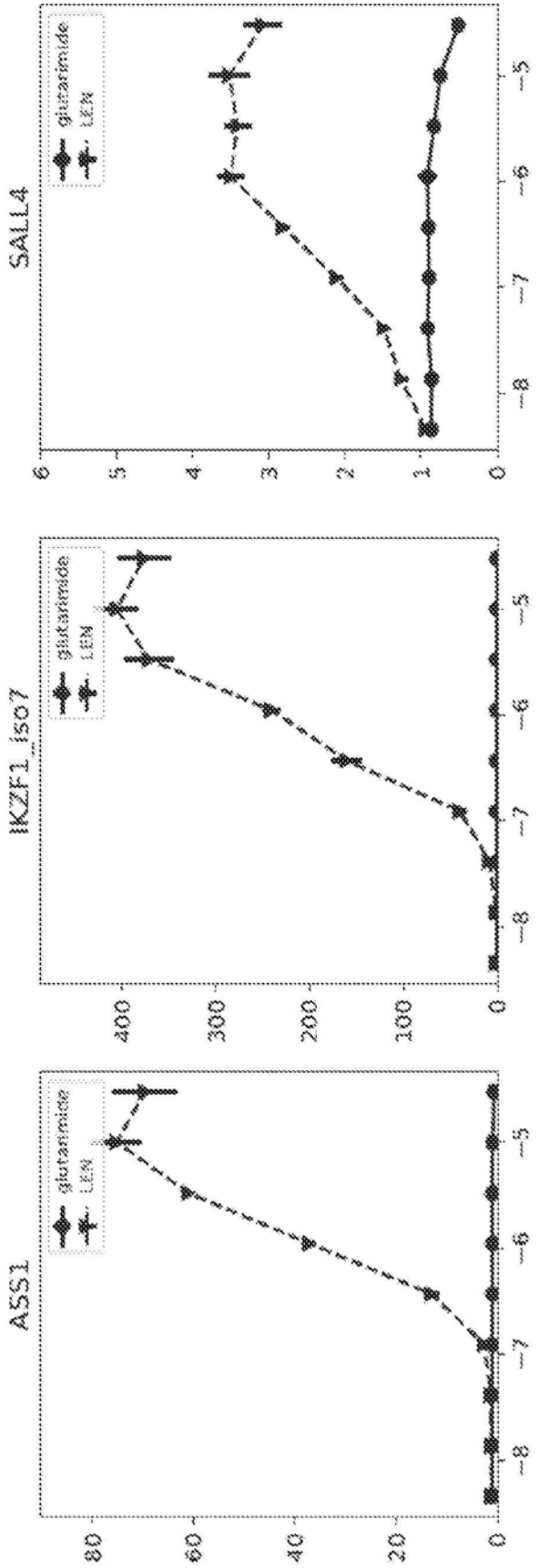

SALL4
glutarimide
LEN
IKZF1_iso7
glutarimide
LEN
ASS1
glutarimide
LEN

图60

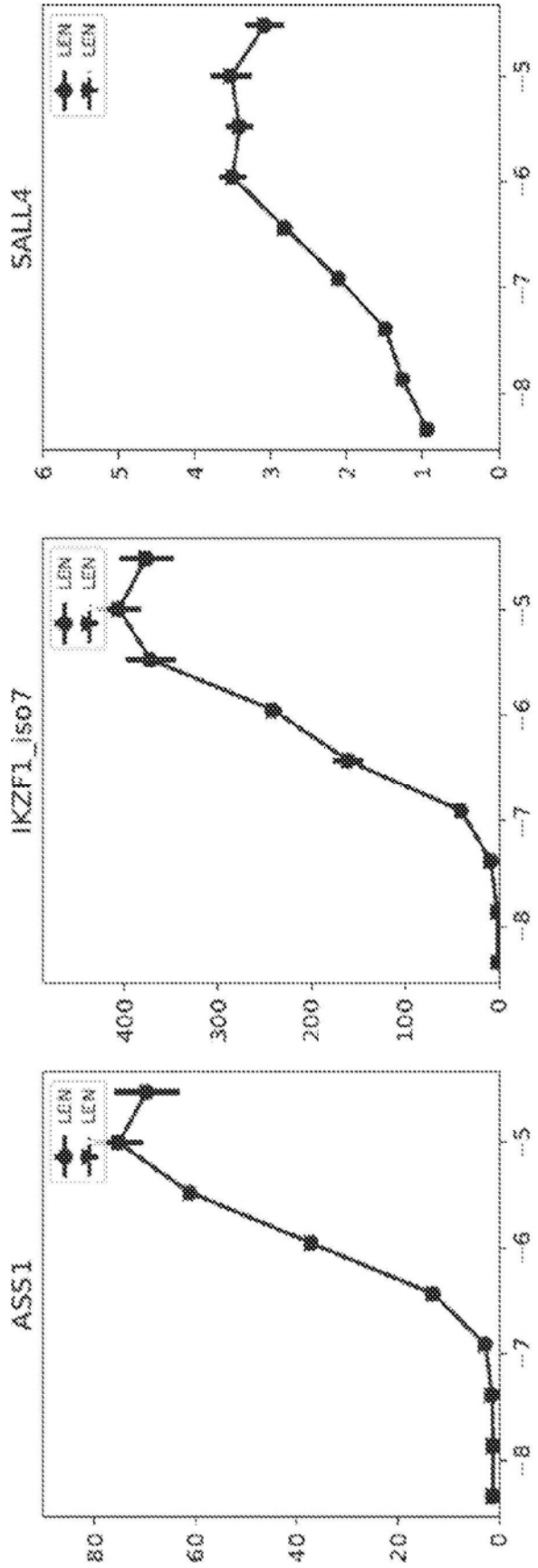


图61

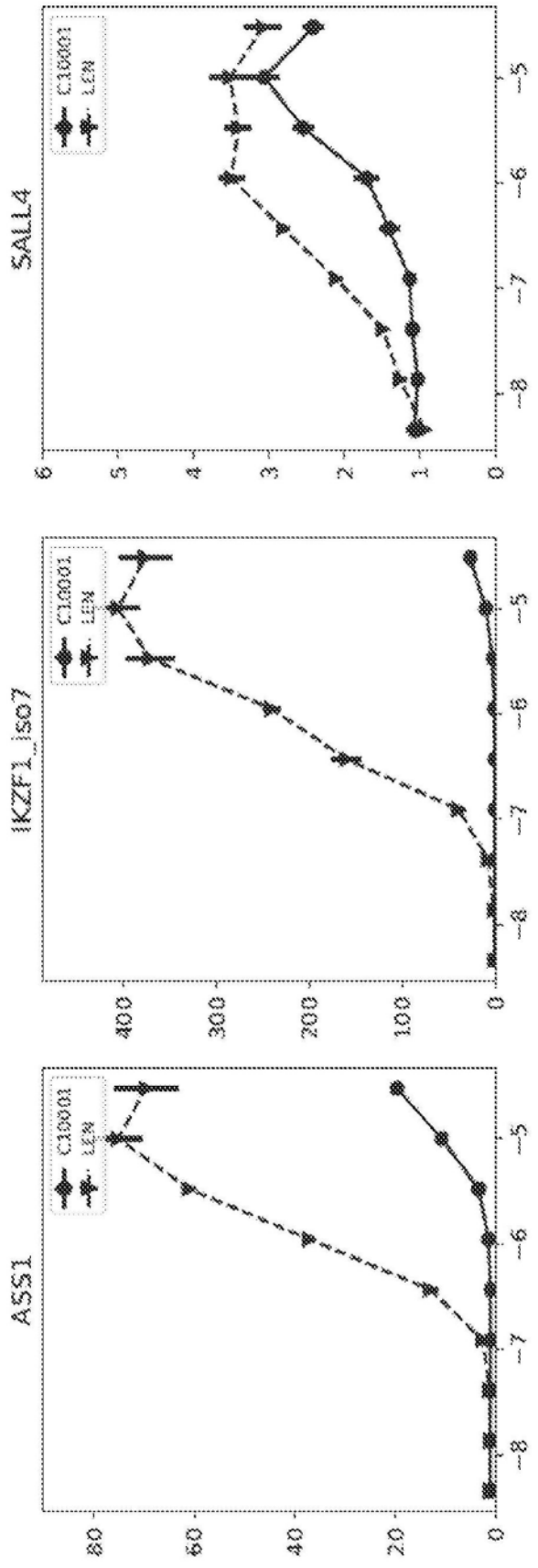

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C10001
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图62

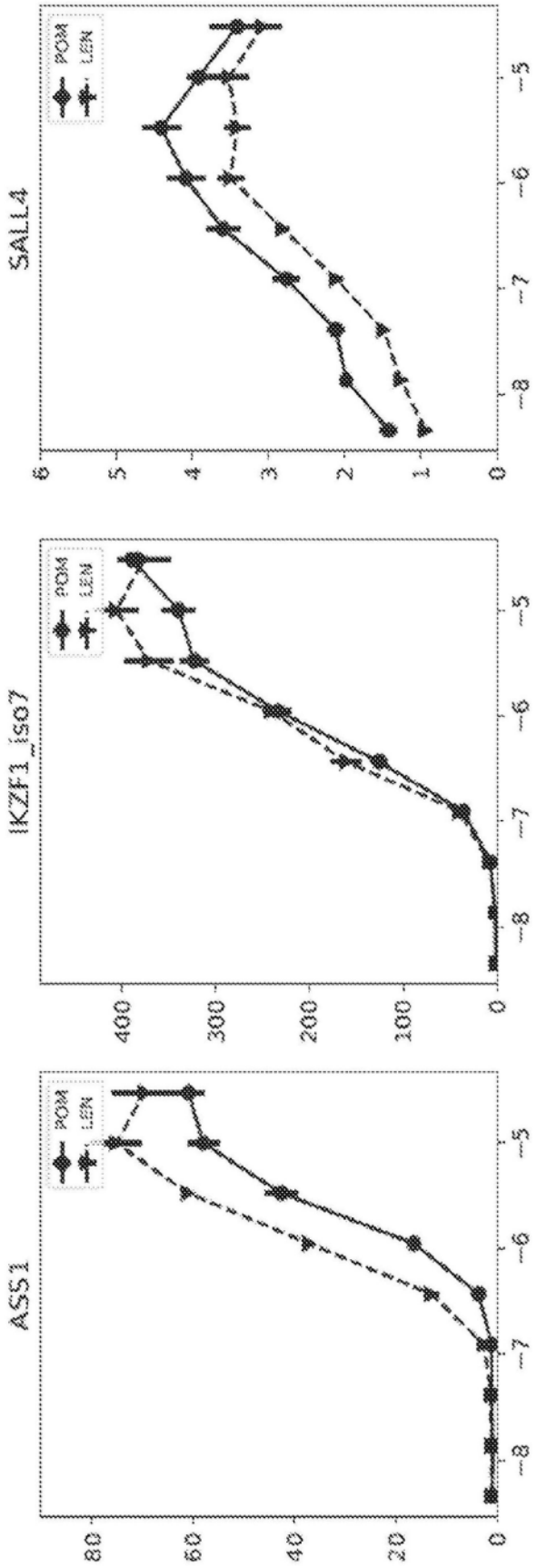

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
POM
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图63

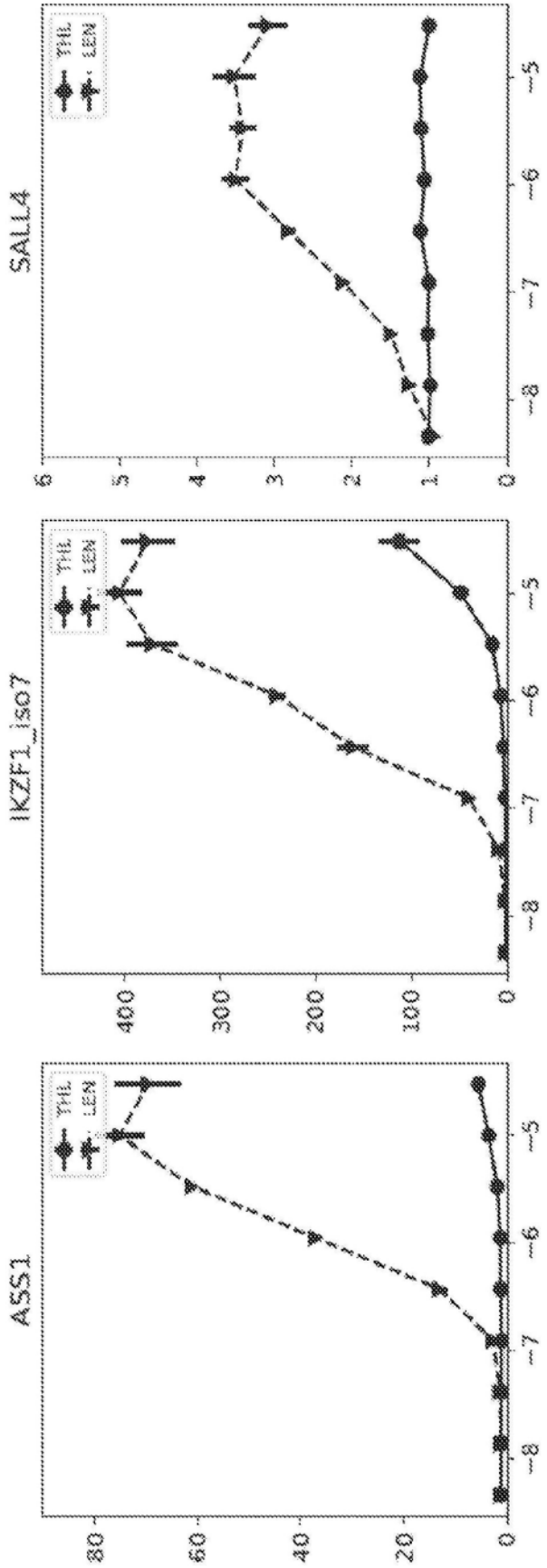

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
THL
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图64

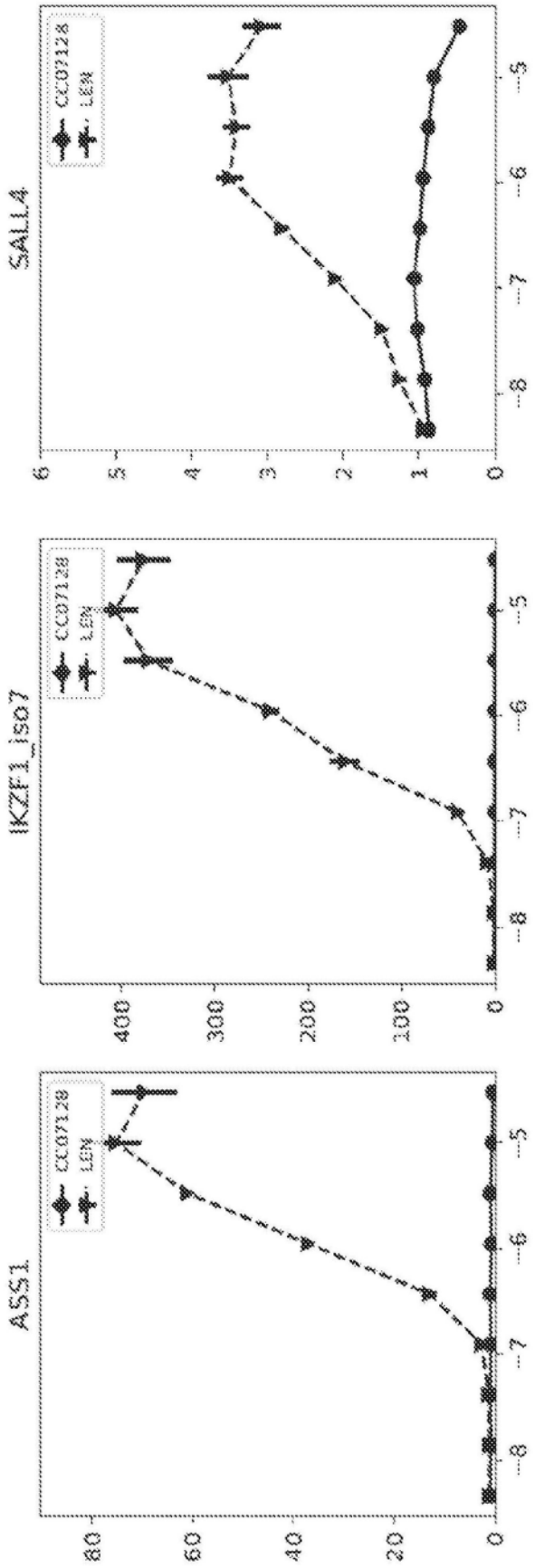


图65

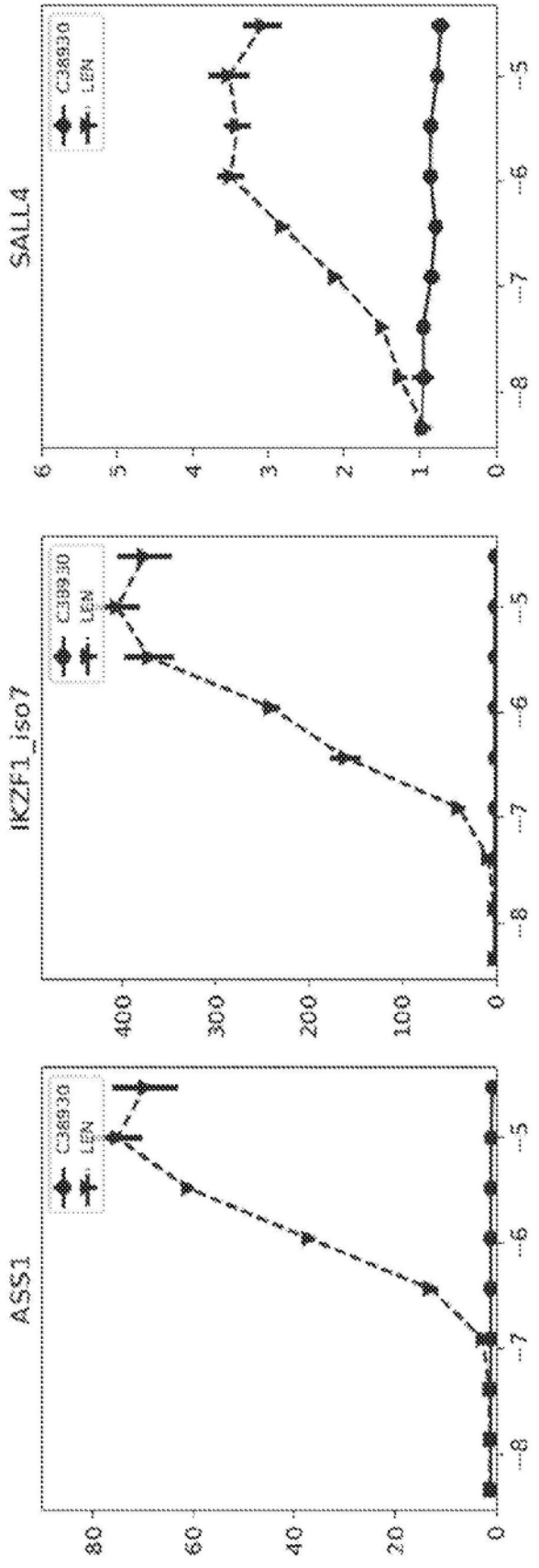


图66

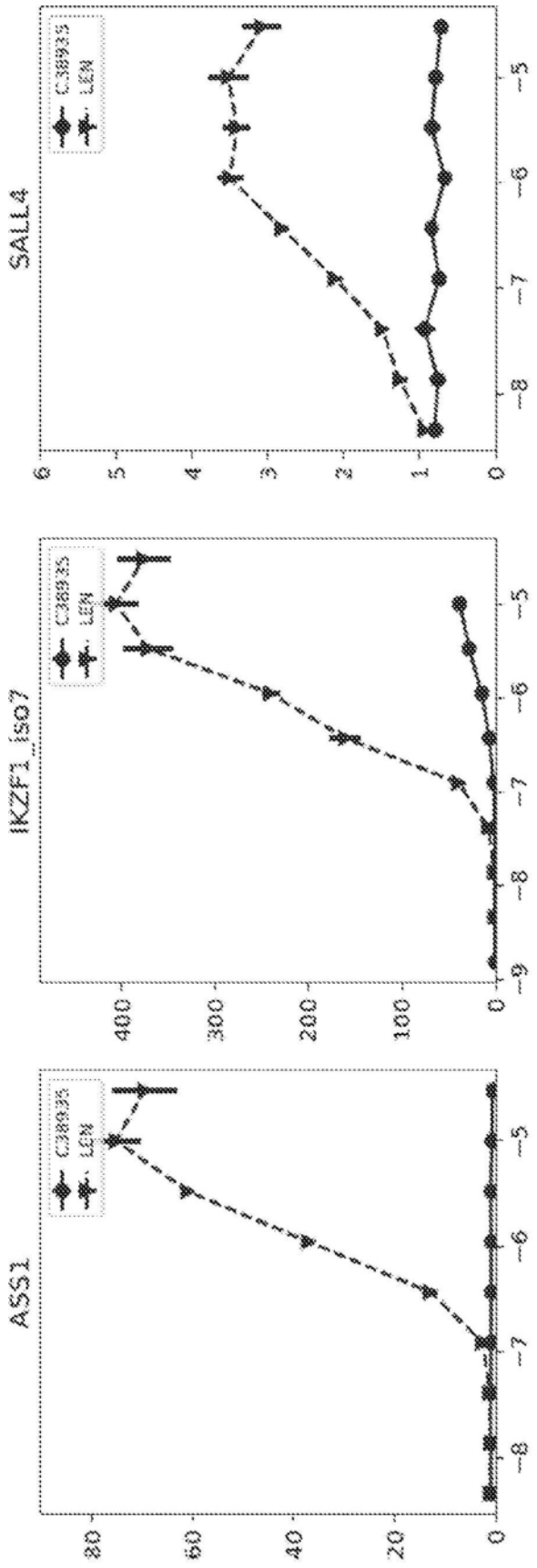

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C38935
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8
-9

图67

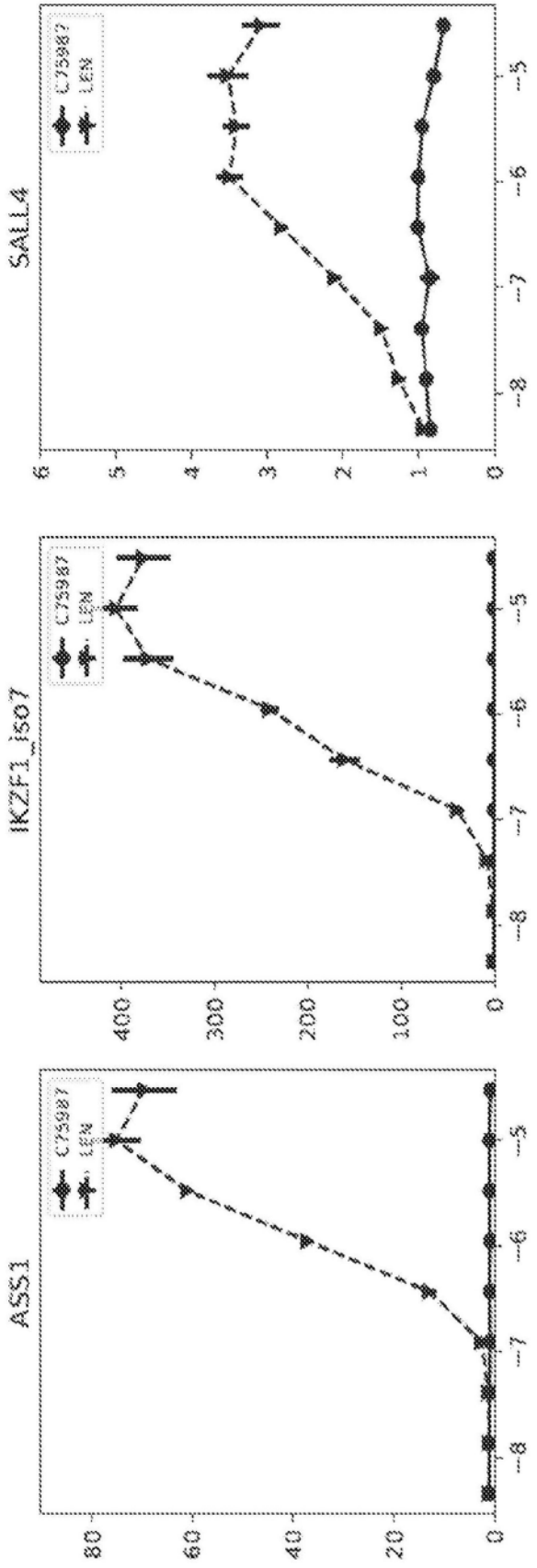


图68

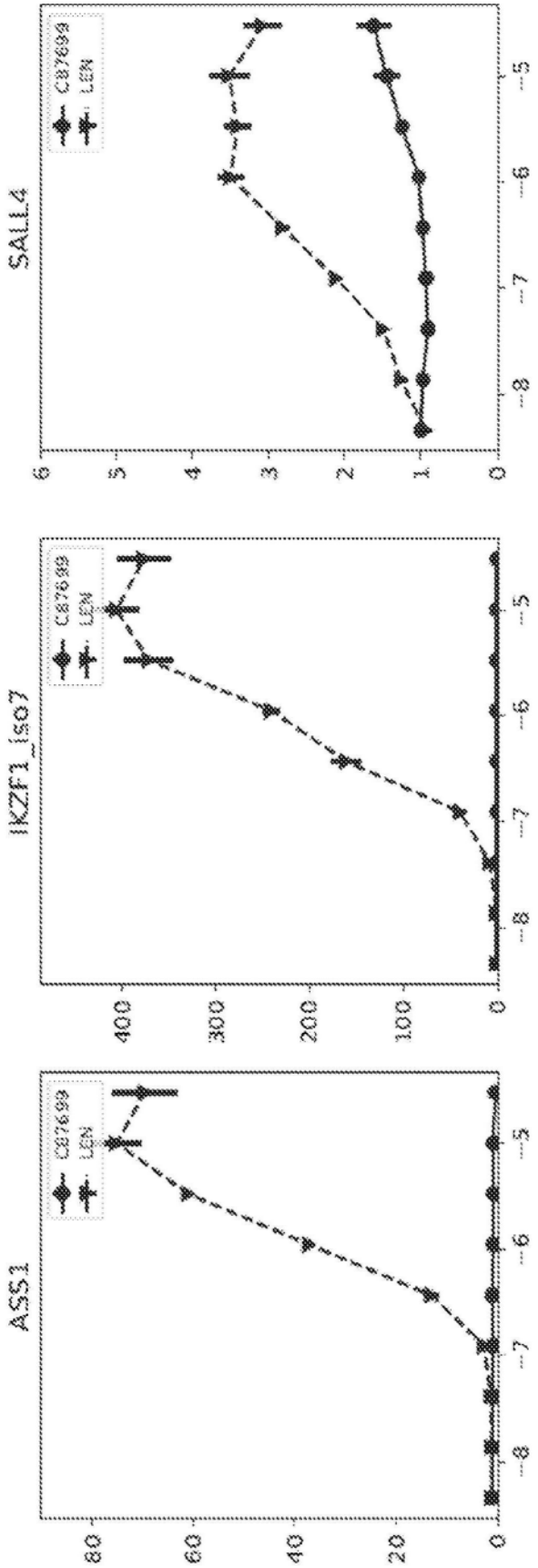

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C87699
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图69

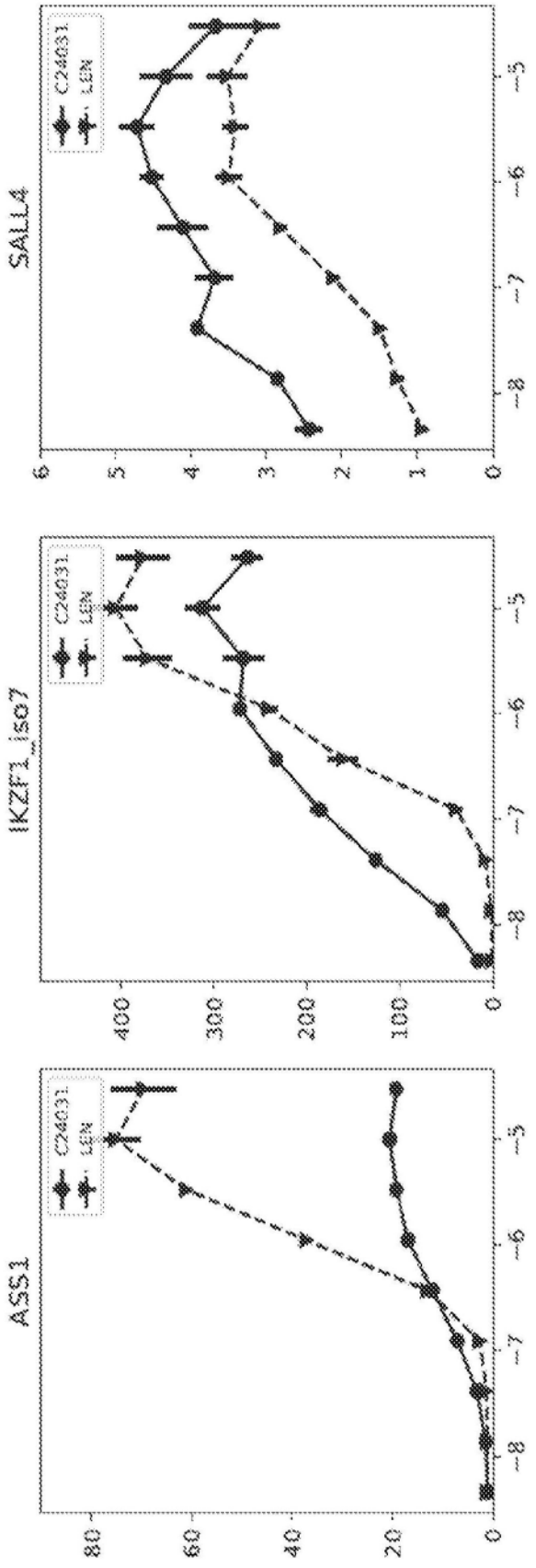

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C24031
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图70

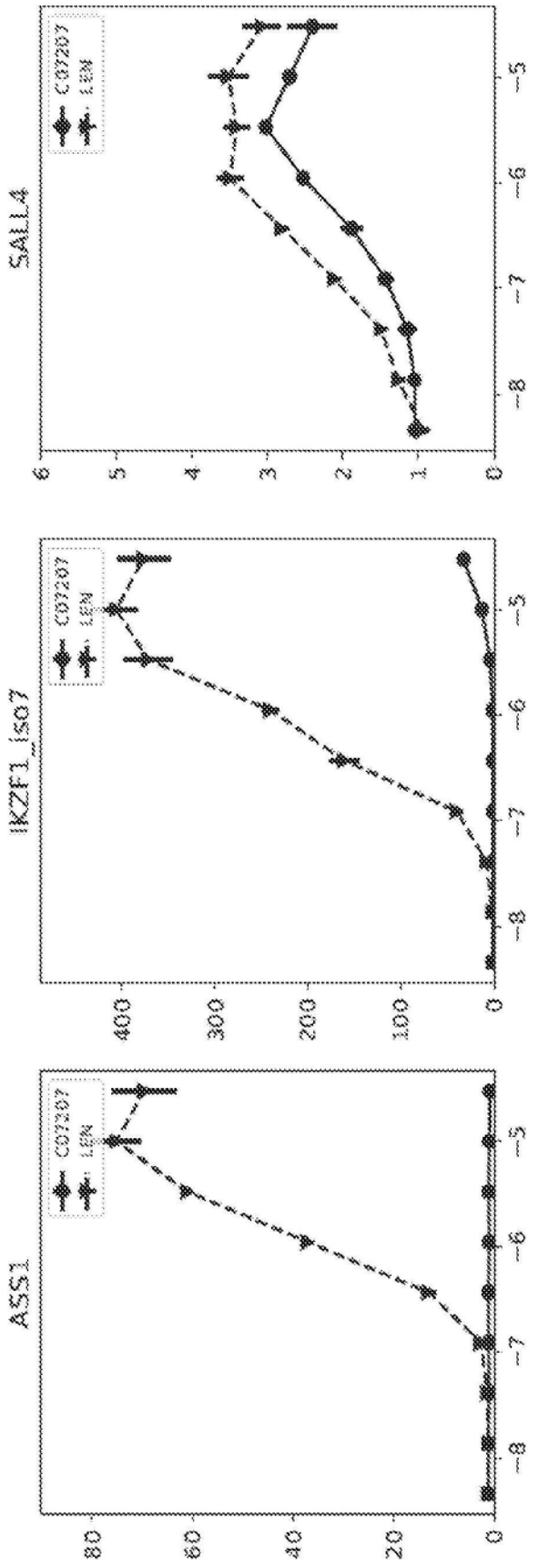

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C07207
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图71

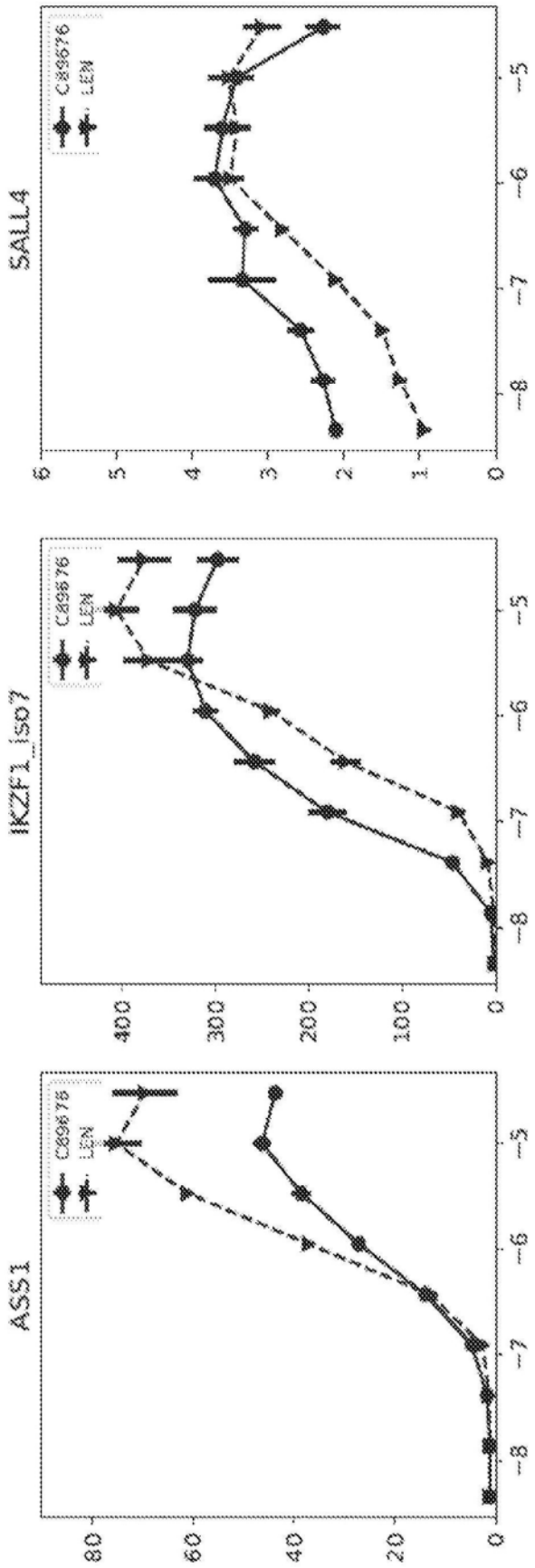


图72

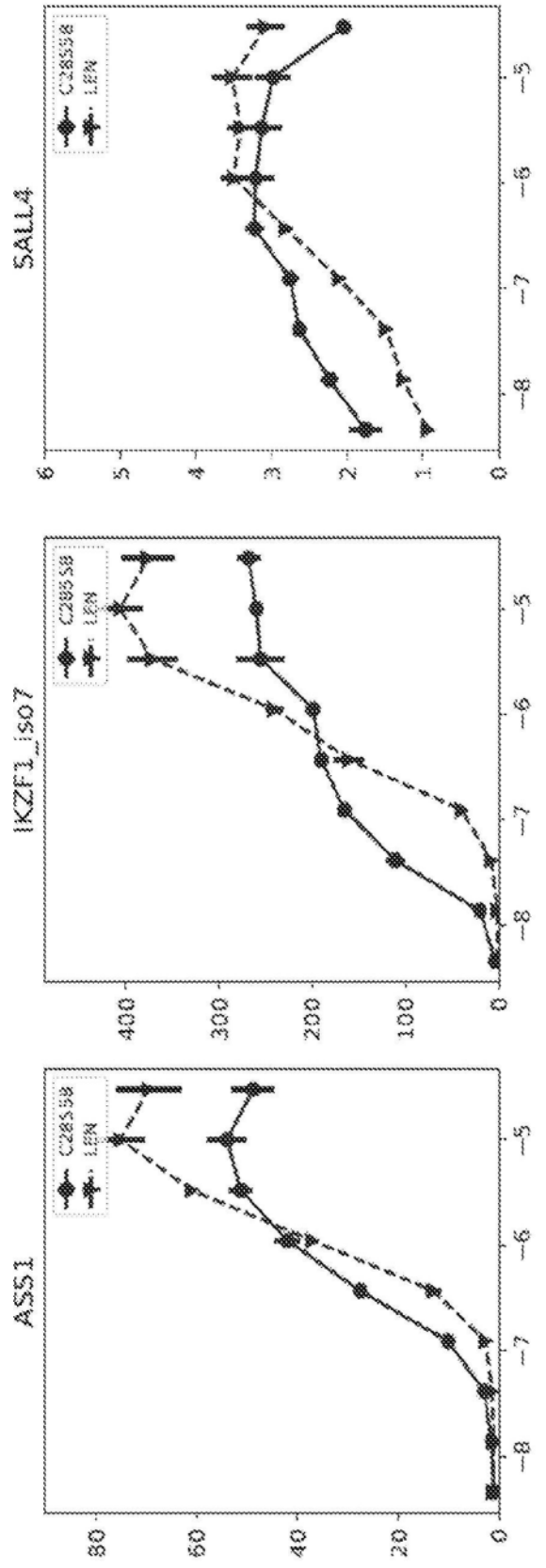

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C285S8
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图73

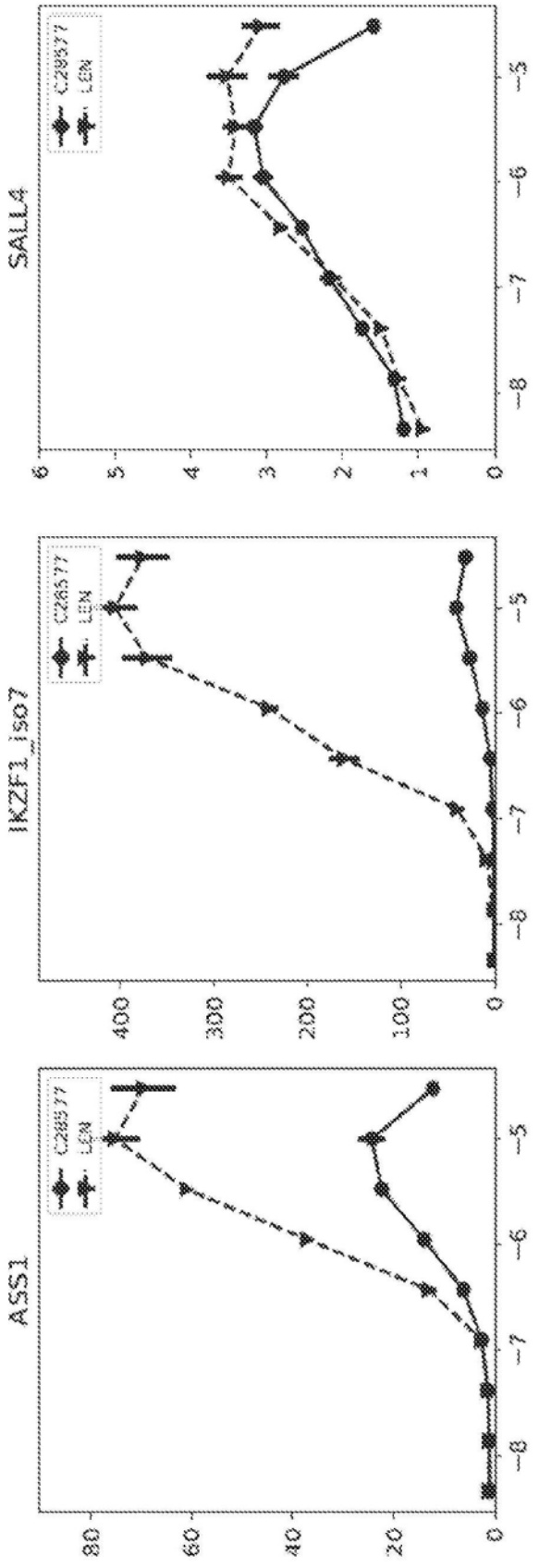


图74

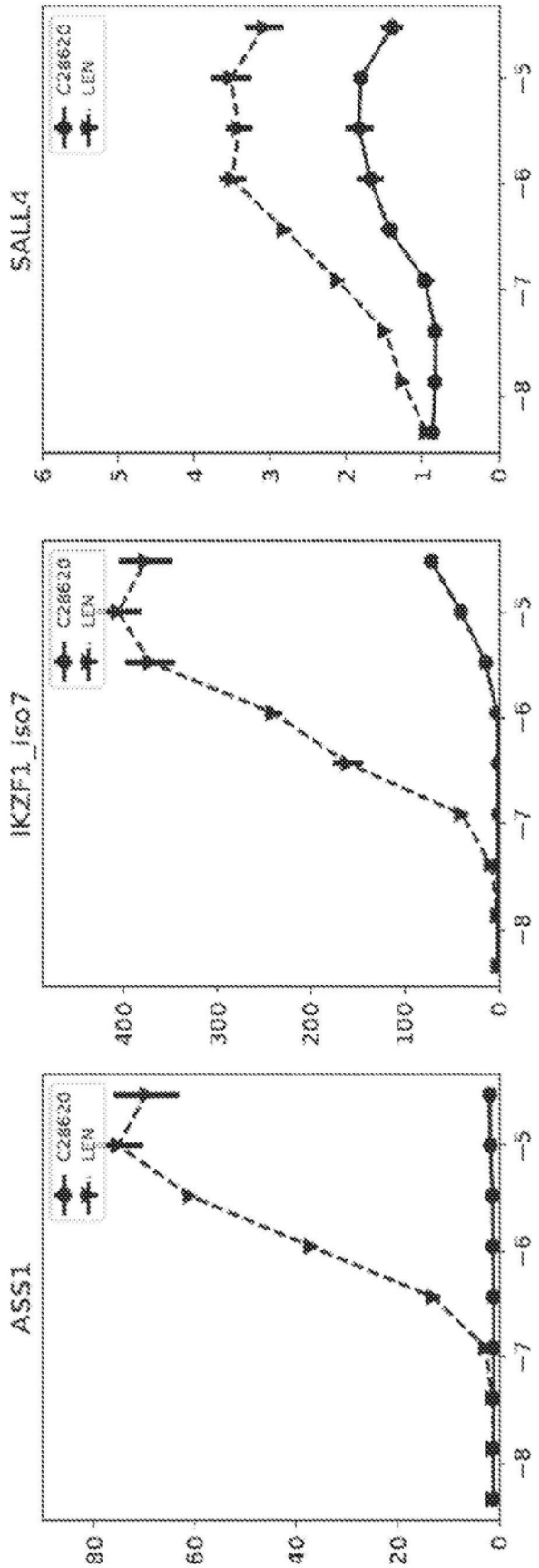

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C28620
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8
-9

图75

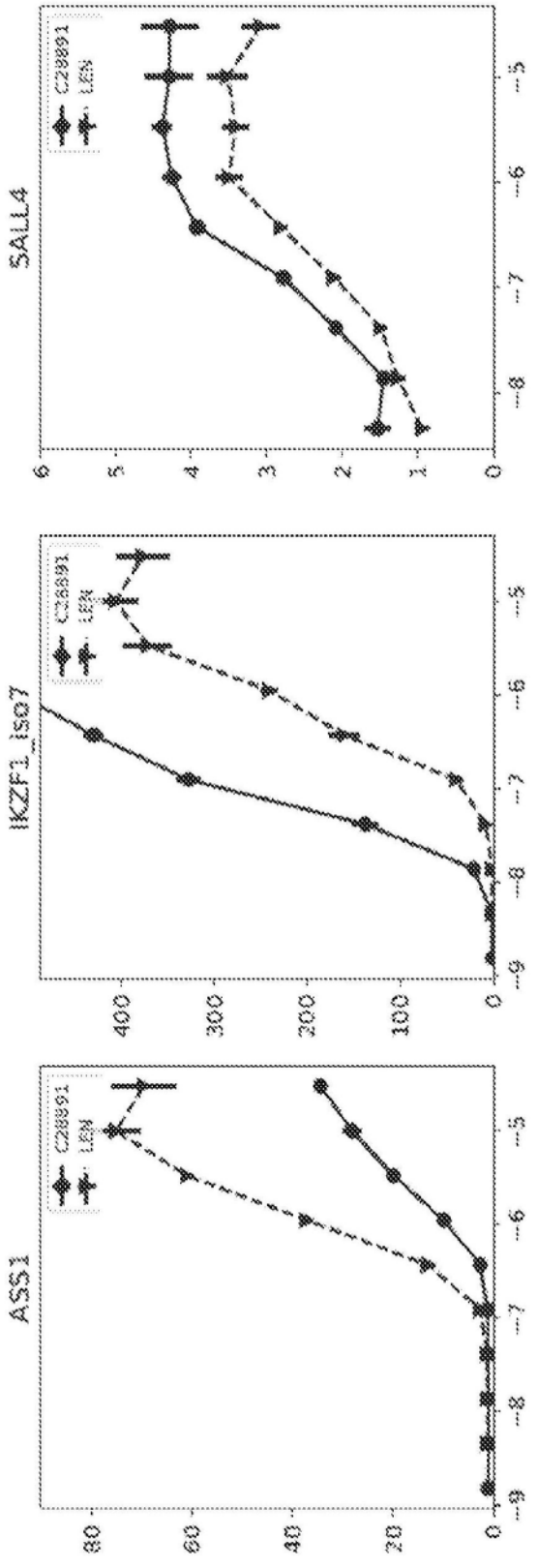


图76

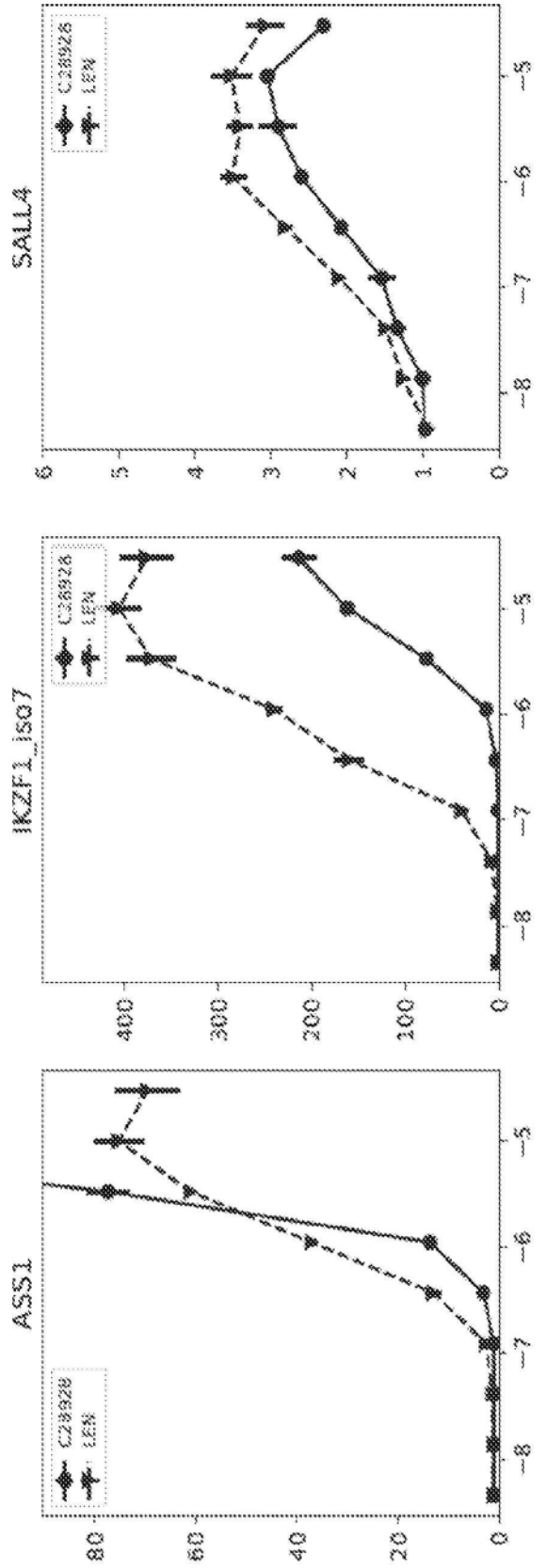

SALL4
IKZF1_isq7
ASS1
C28926
LEN
0
20
40
60
80
100
200
300
400
1
2
3
4
5
6
-8
-7
-6
-5

图77

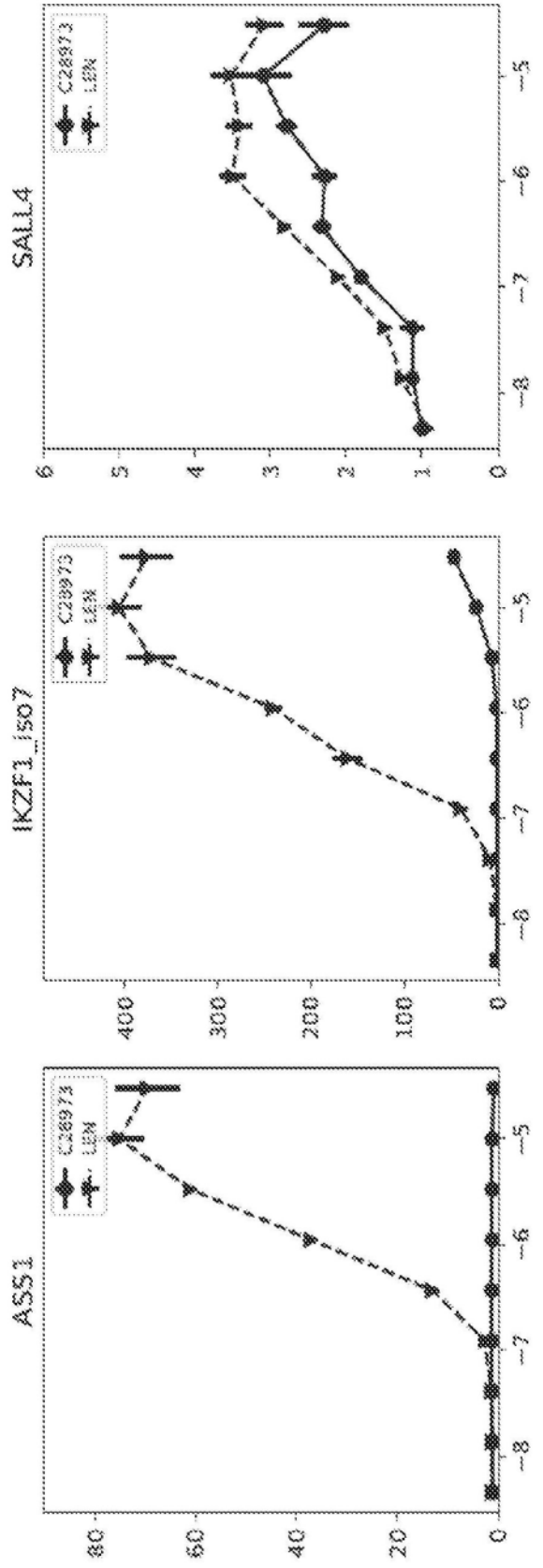


图78

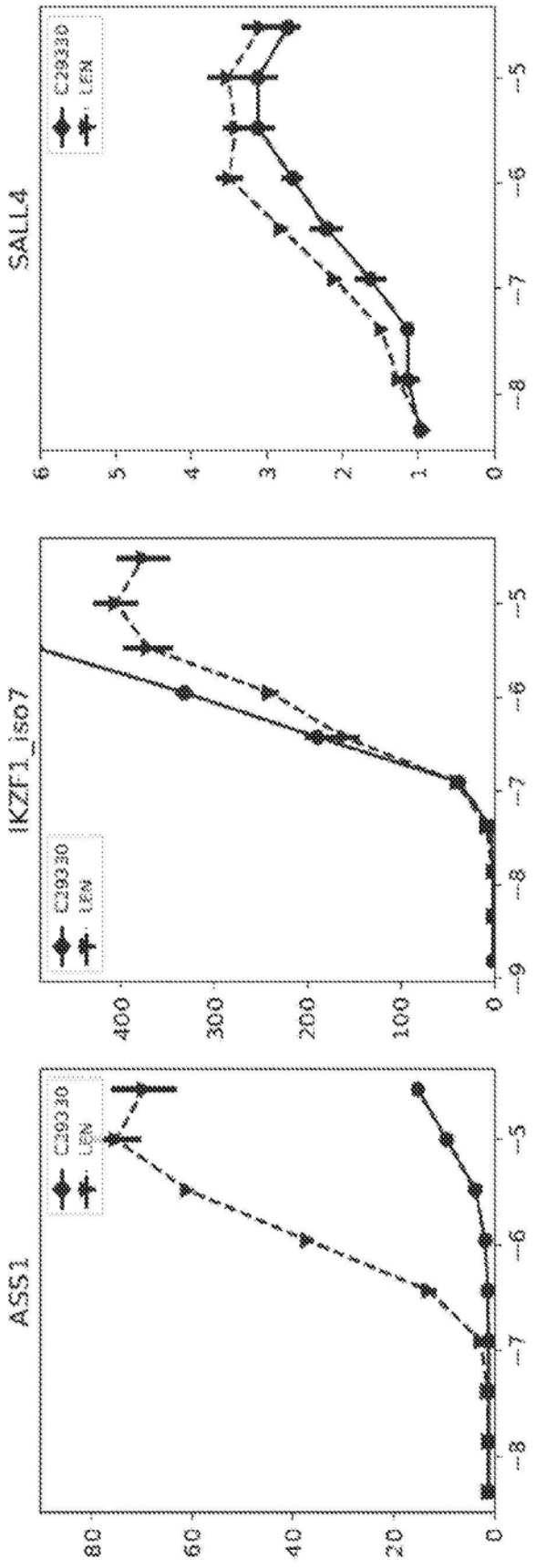


图79

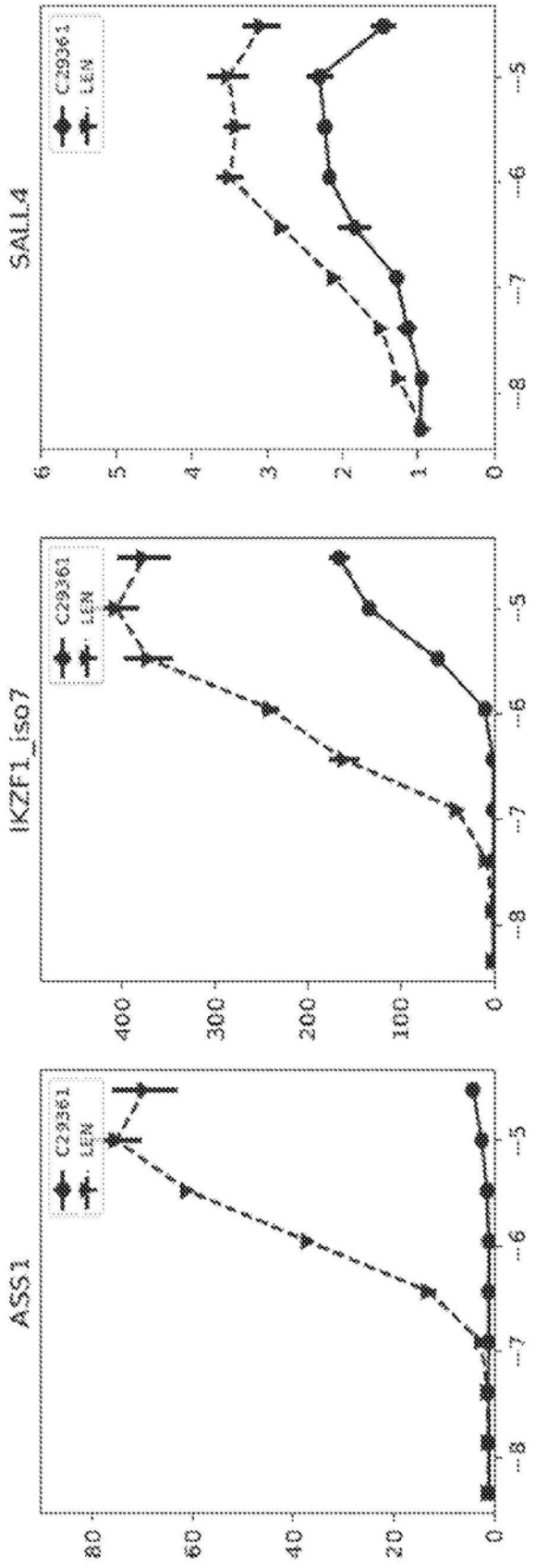

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C29361
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图80

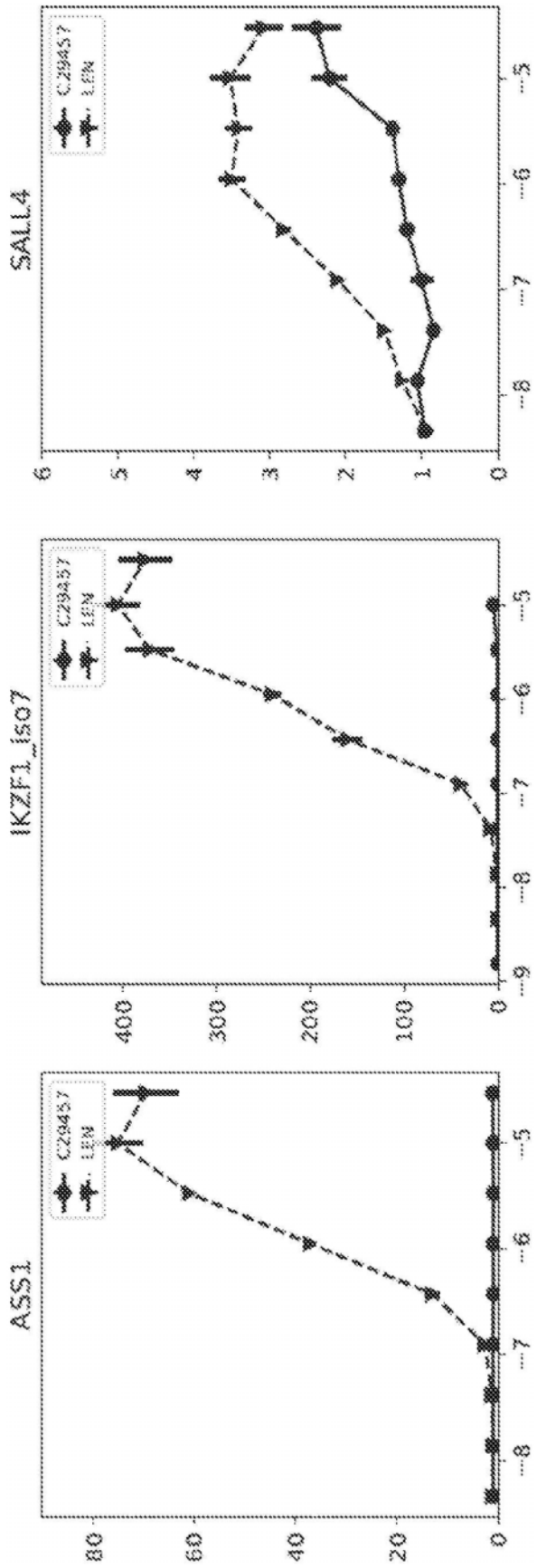


图81

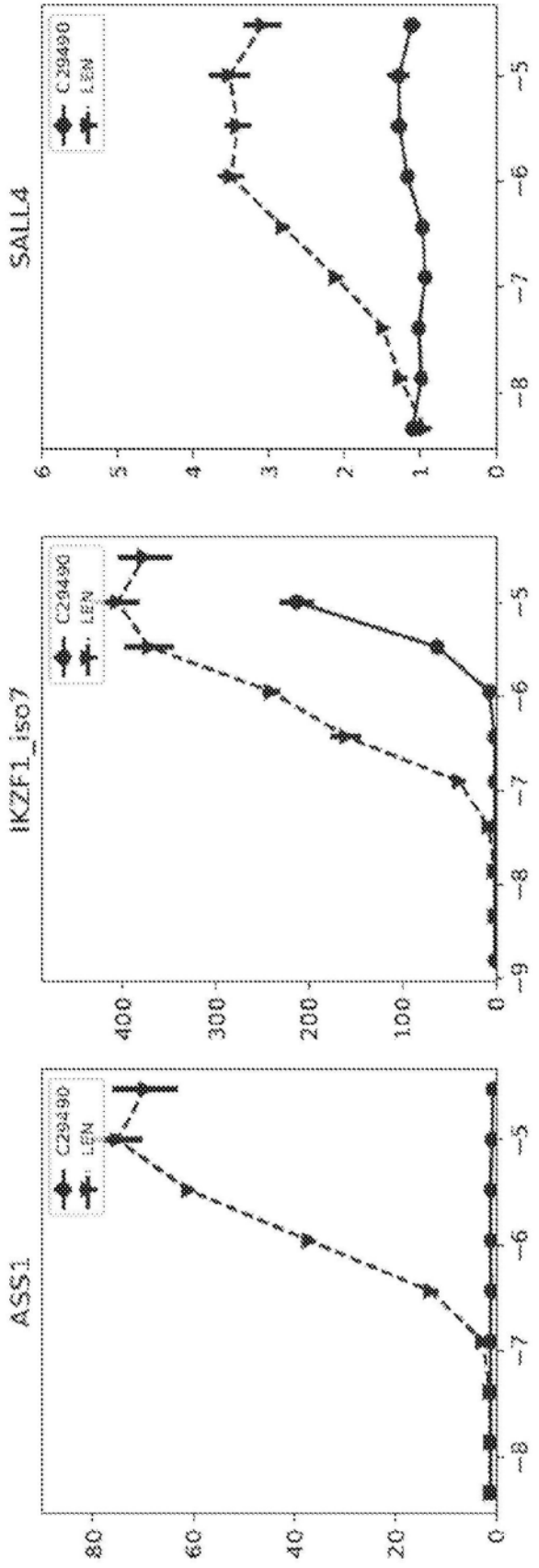


图82

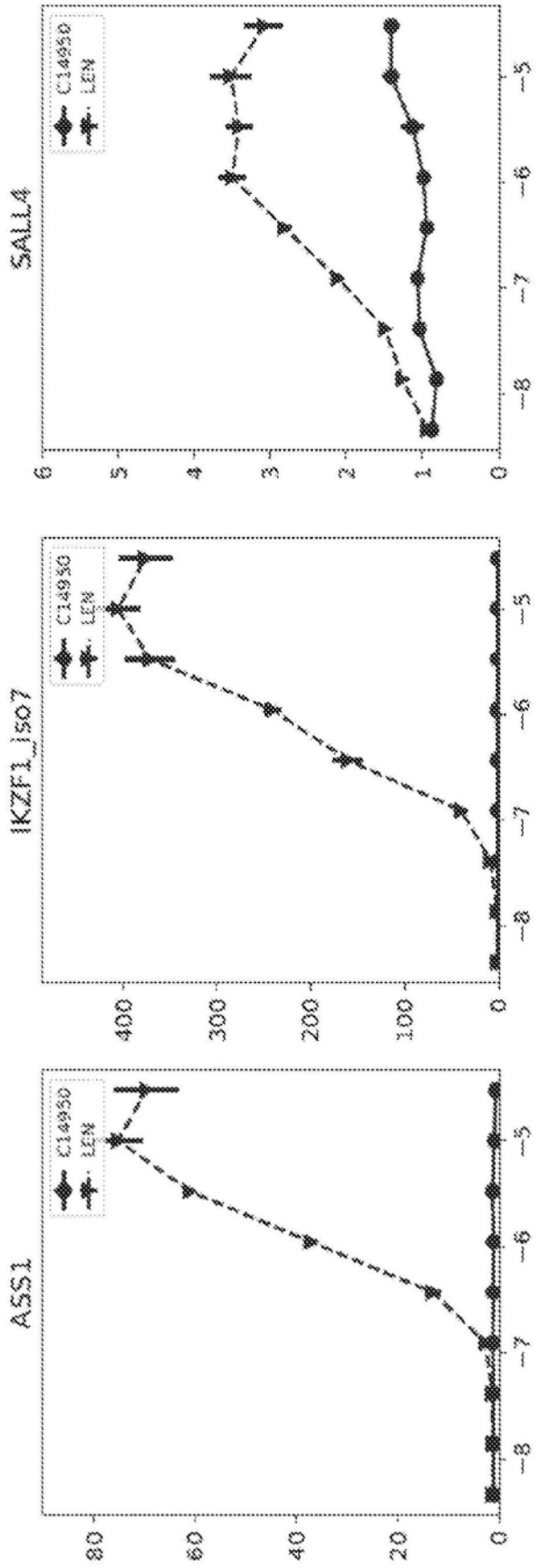


图83

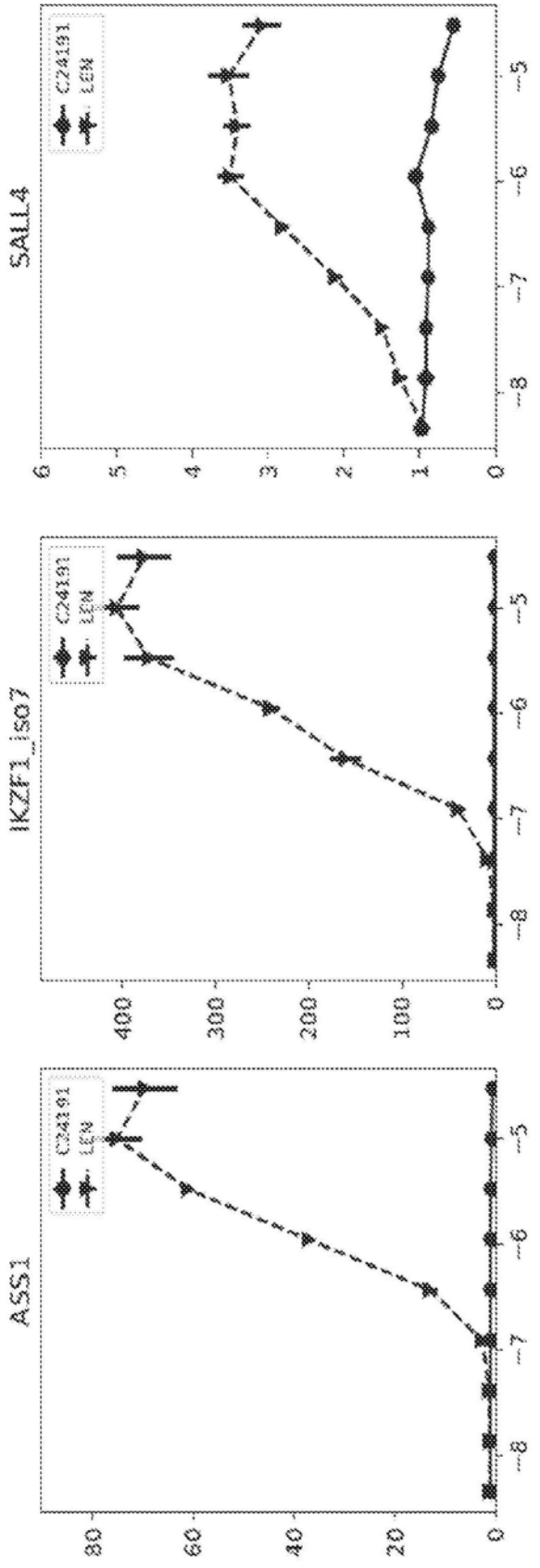

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C24191
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图84

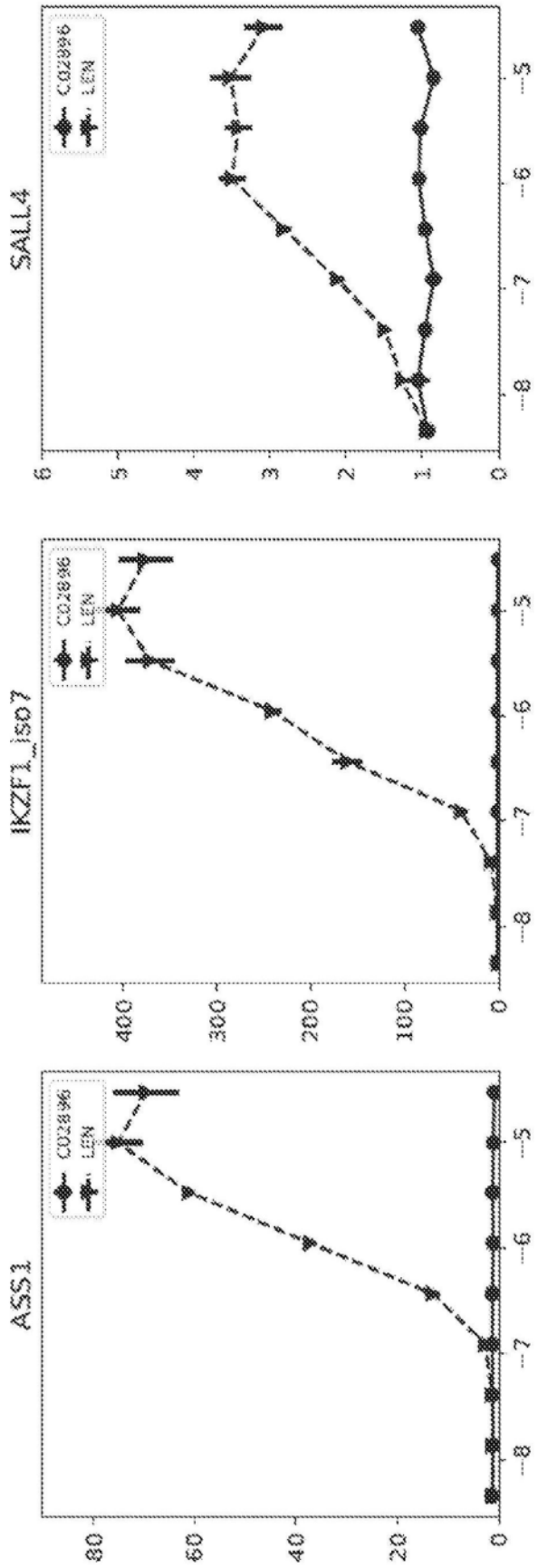


图85

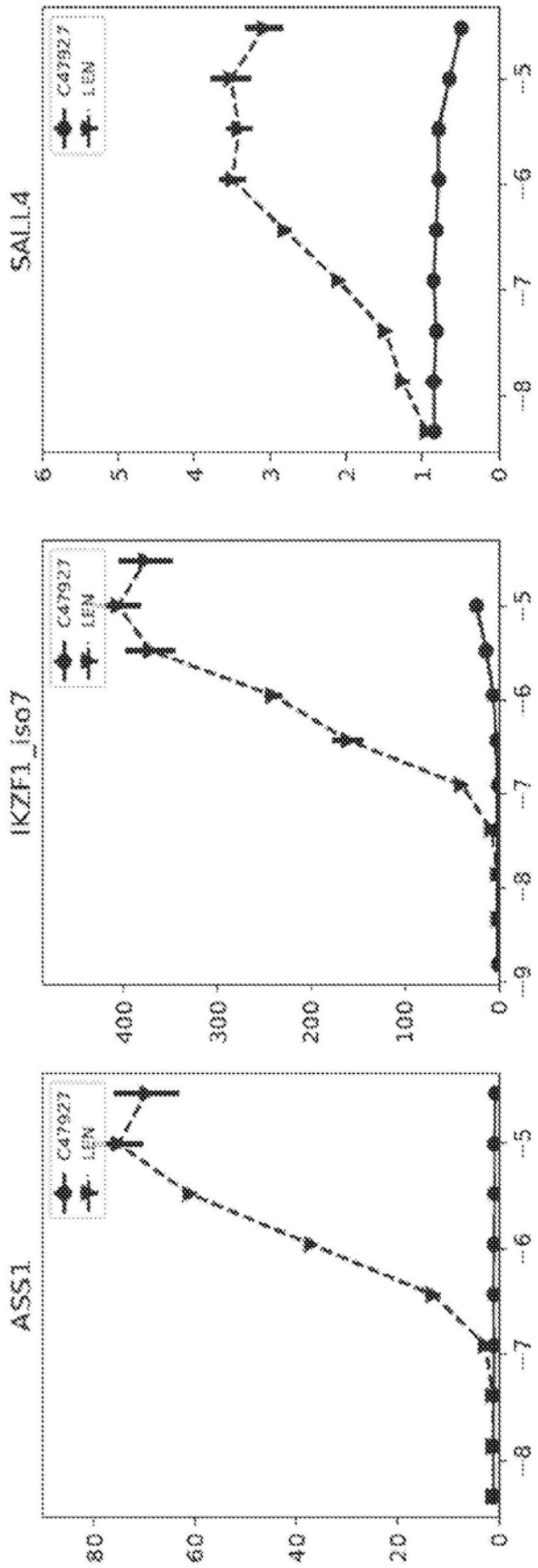


图86

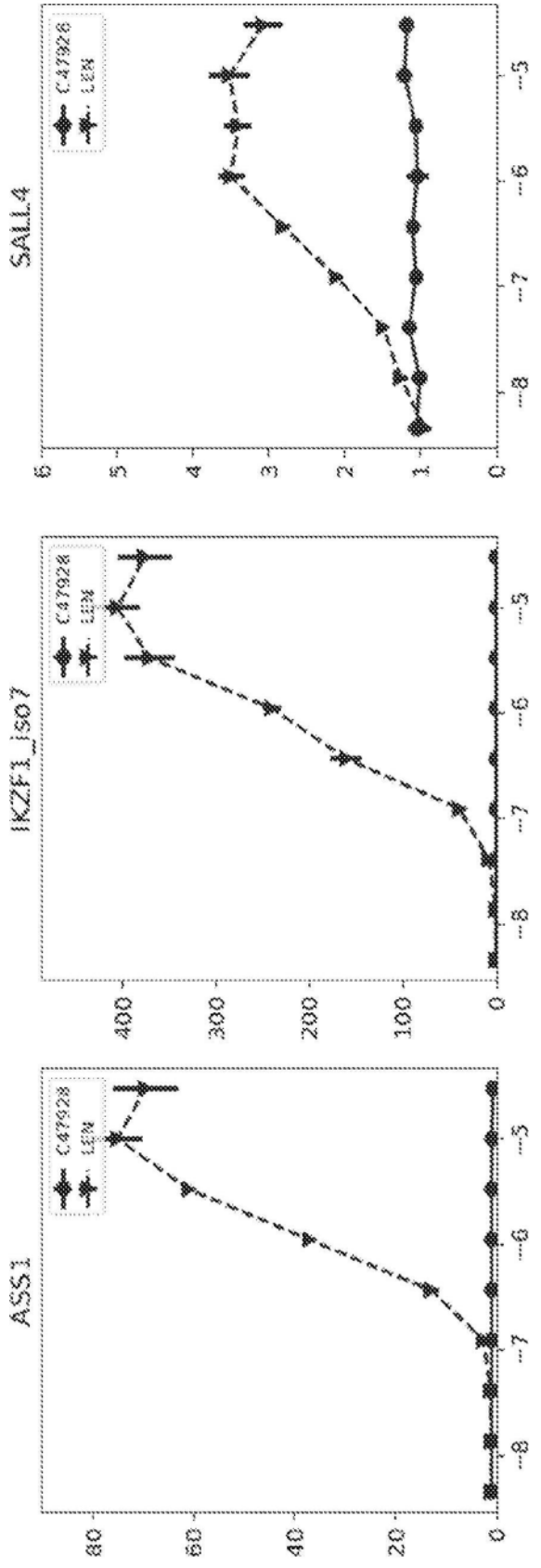

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C47928
LEM
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图87

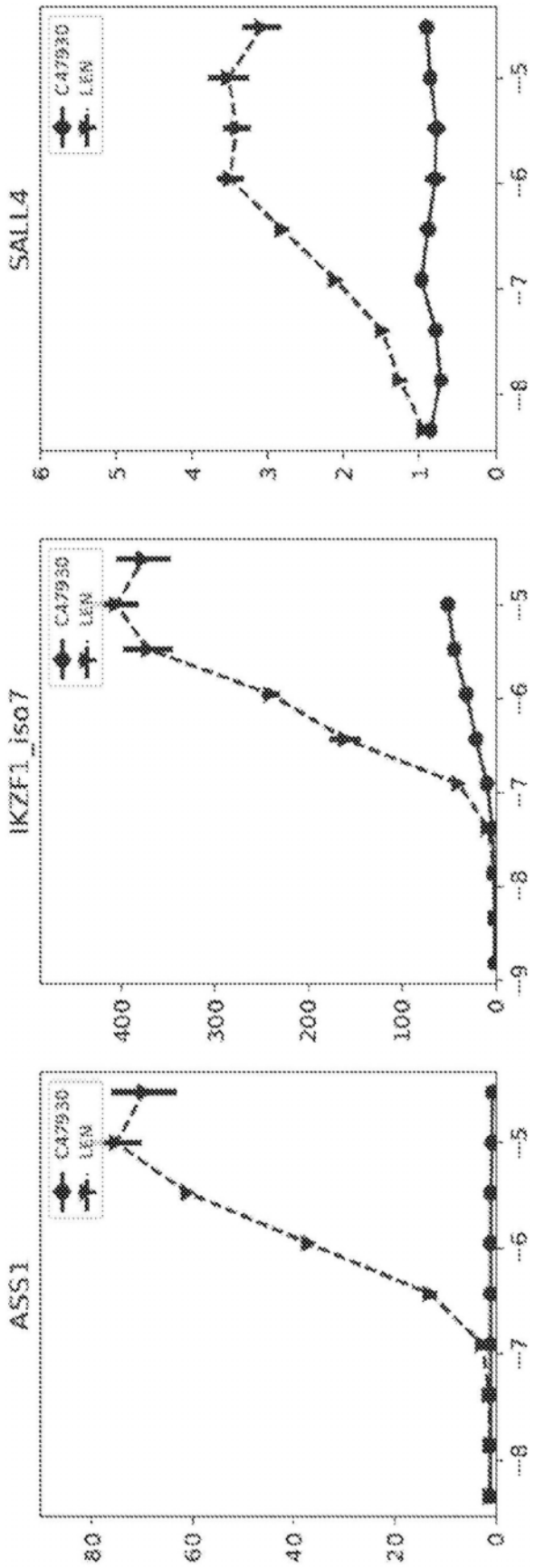

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
CA7930
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
5
6
7
8
9

图88

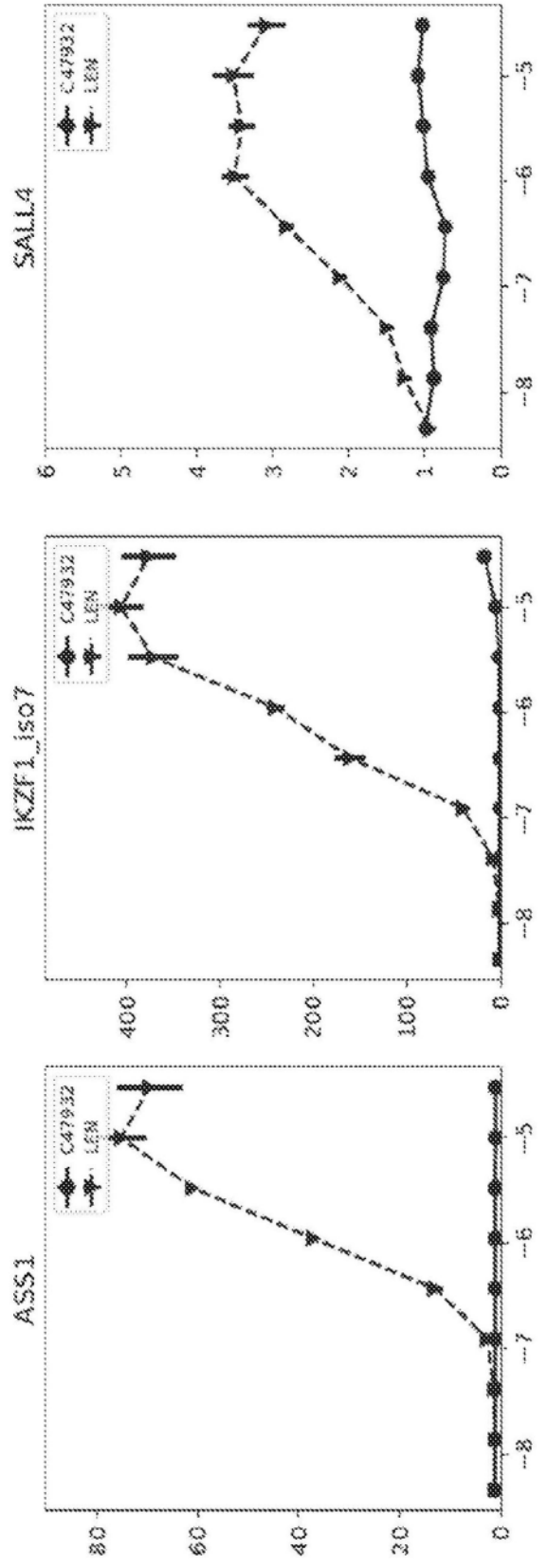

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C47932
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-8
-7
-6
-5

图89

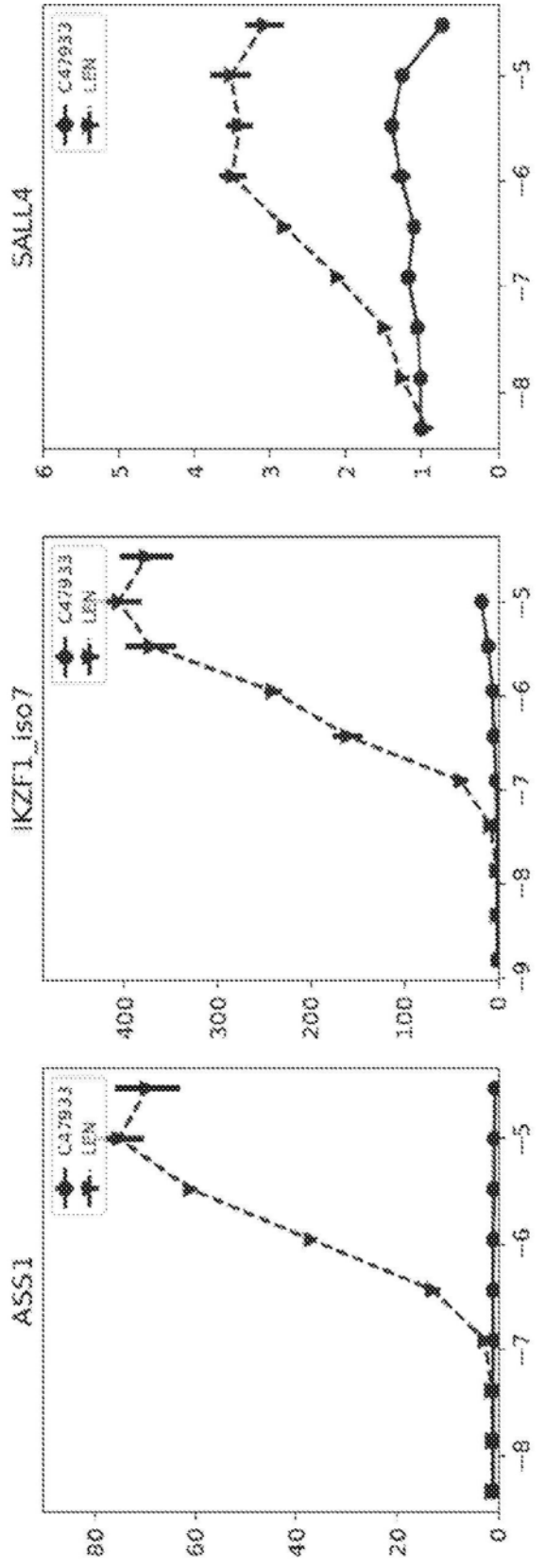

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C47933
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8
-9

图90

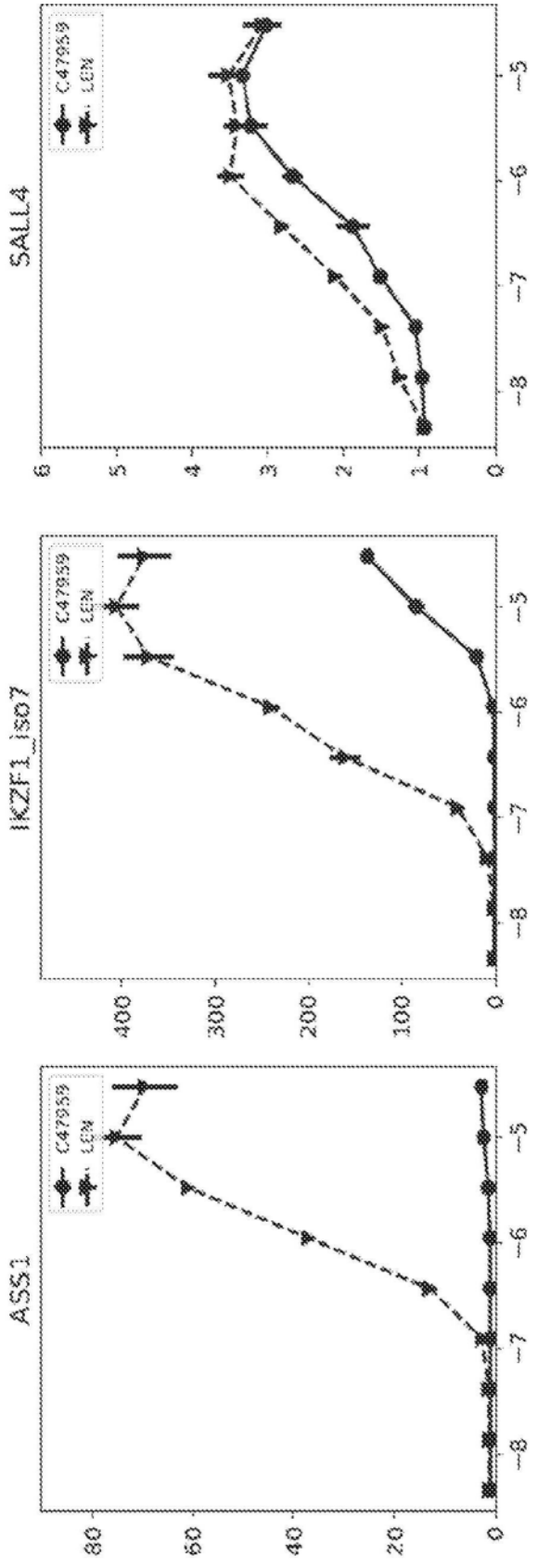

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C479959
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图91

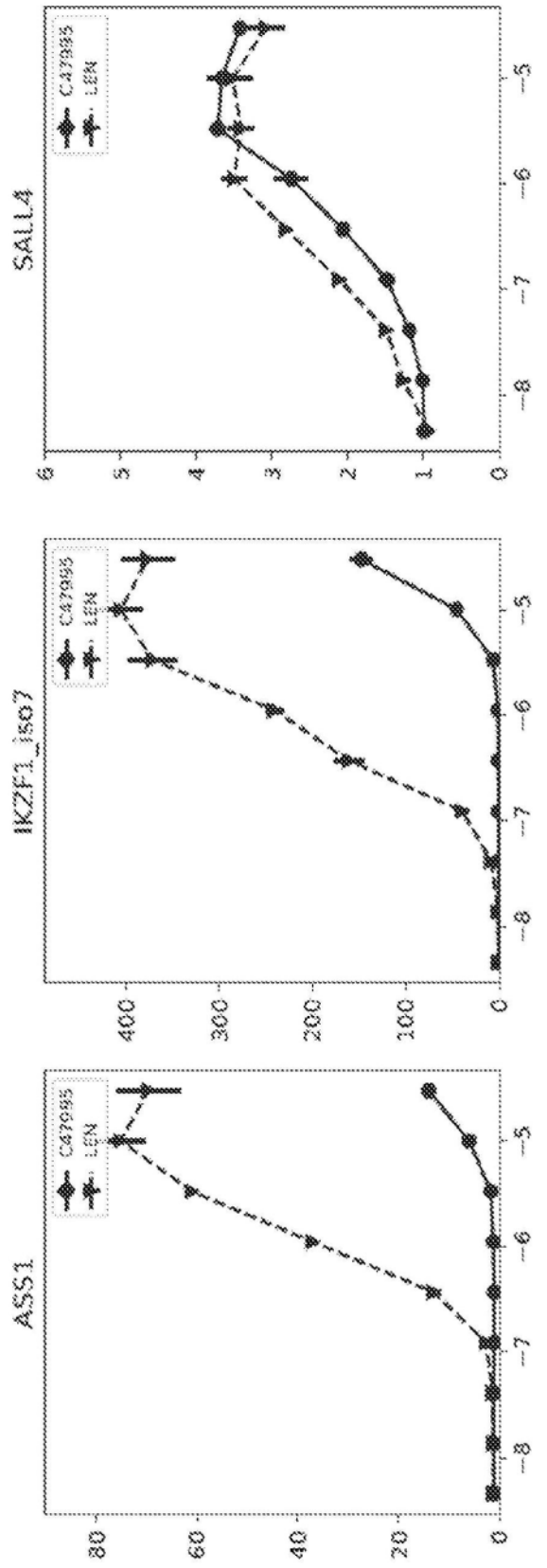

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C47995
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8

图92

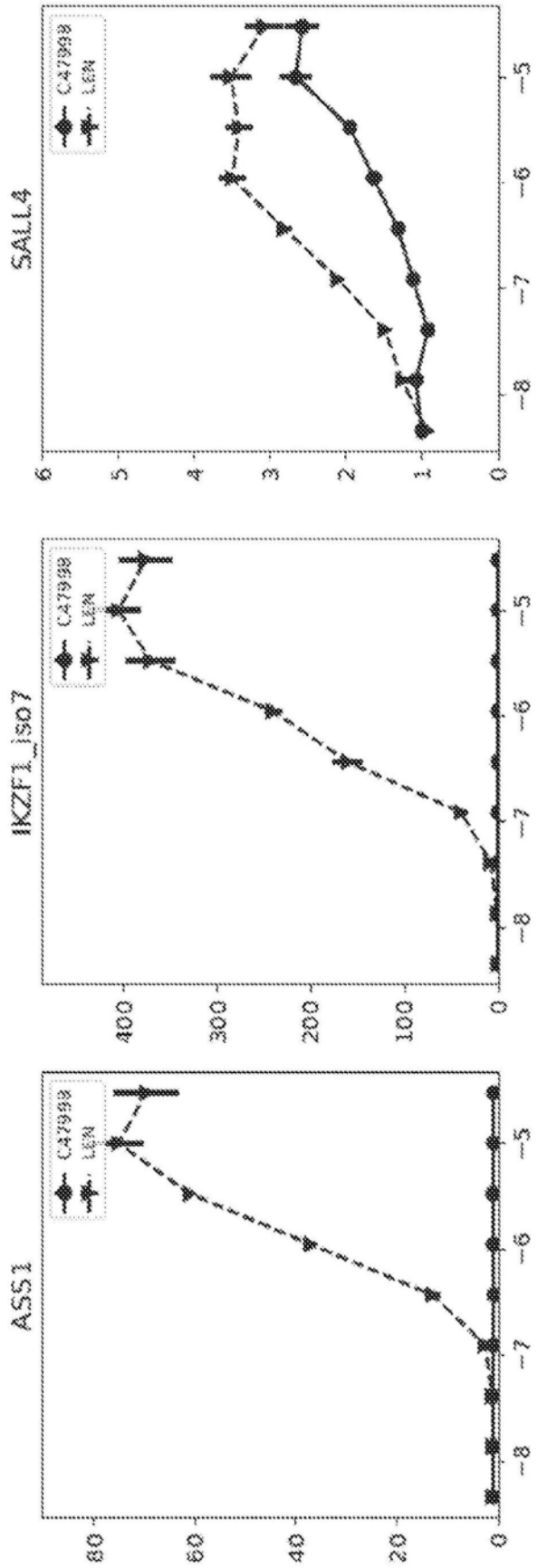


图93

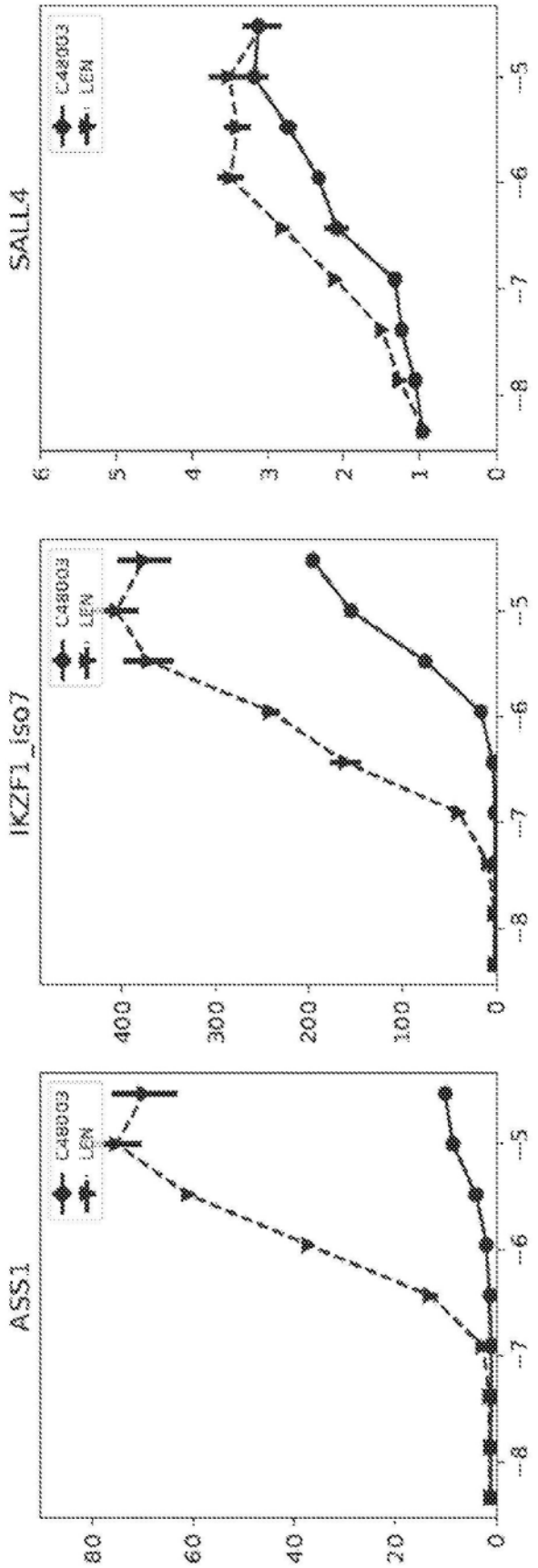

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C48003
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图94

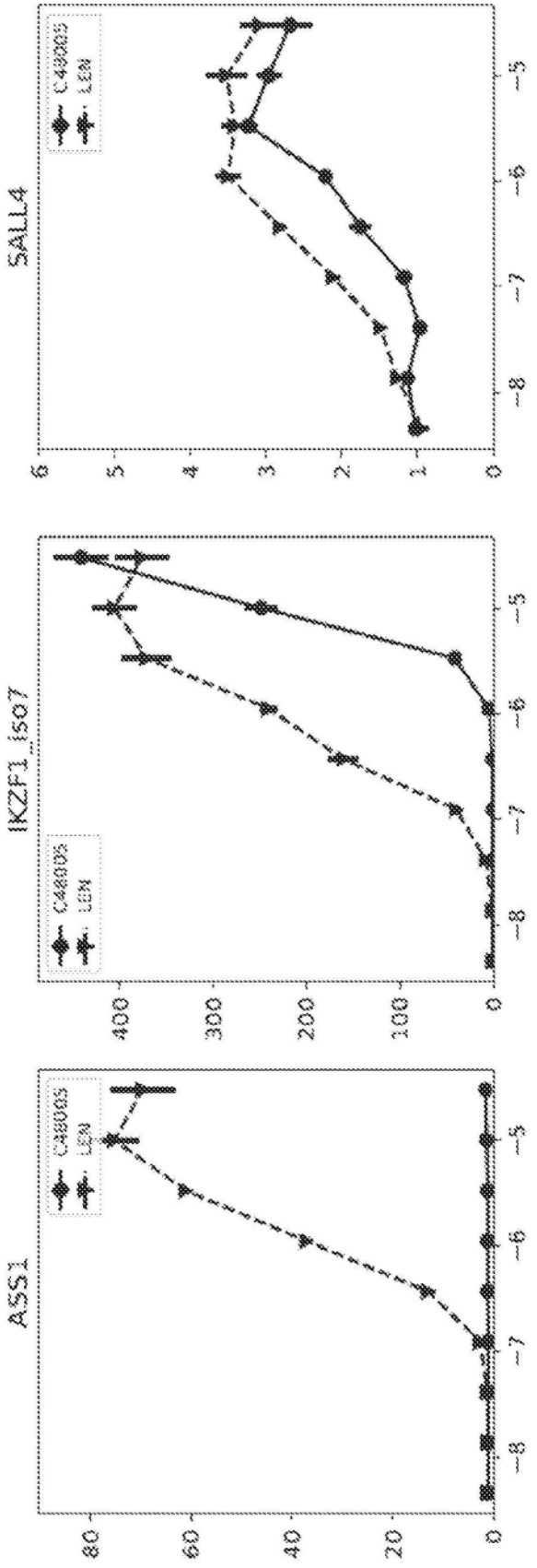


图95

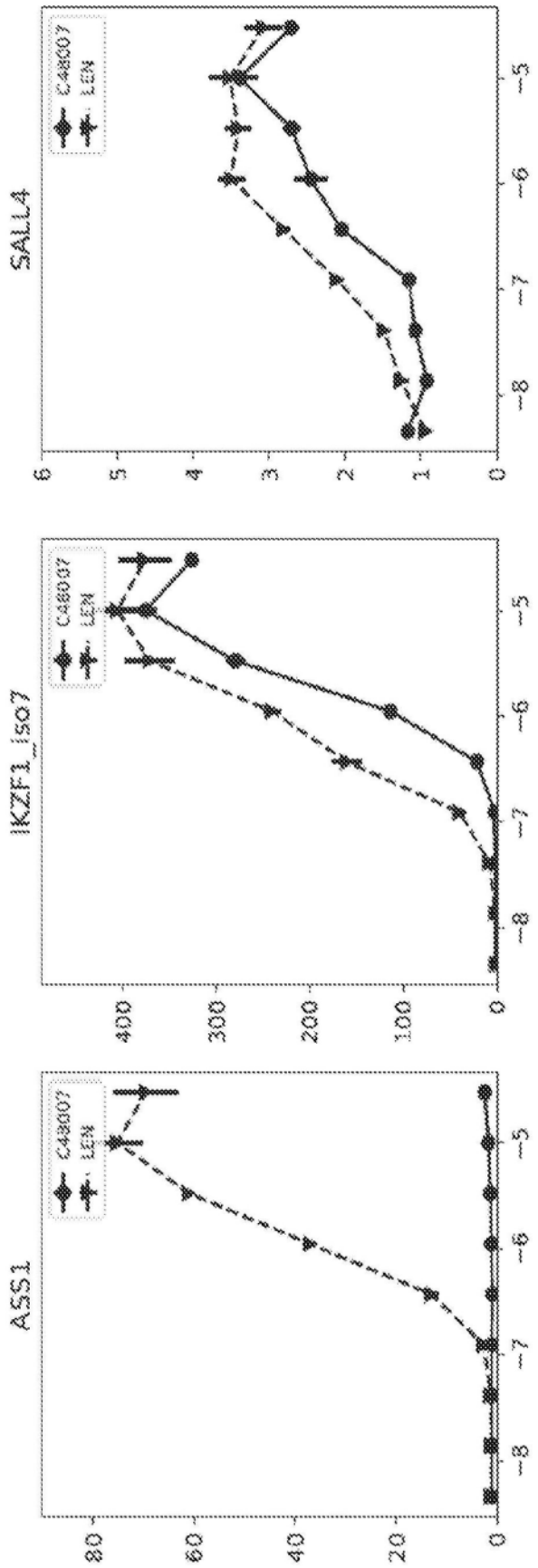

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C486007
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8

图96

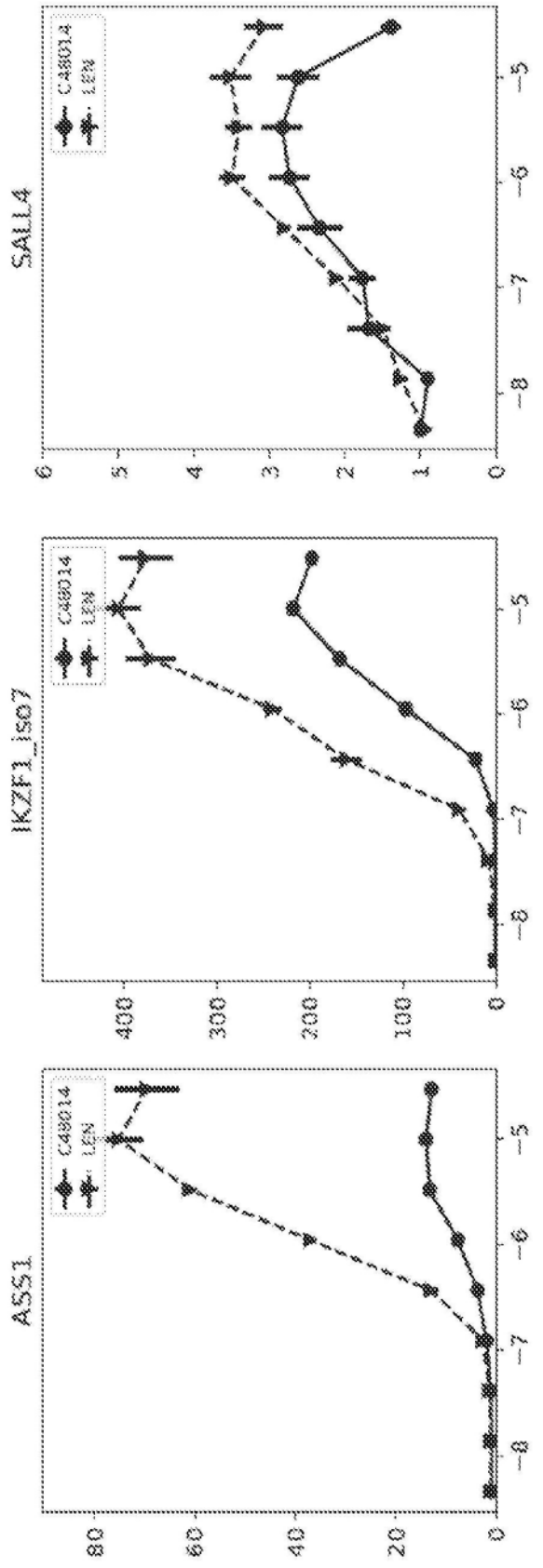


图97

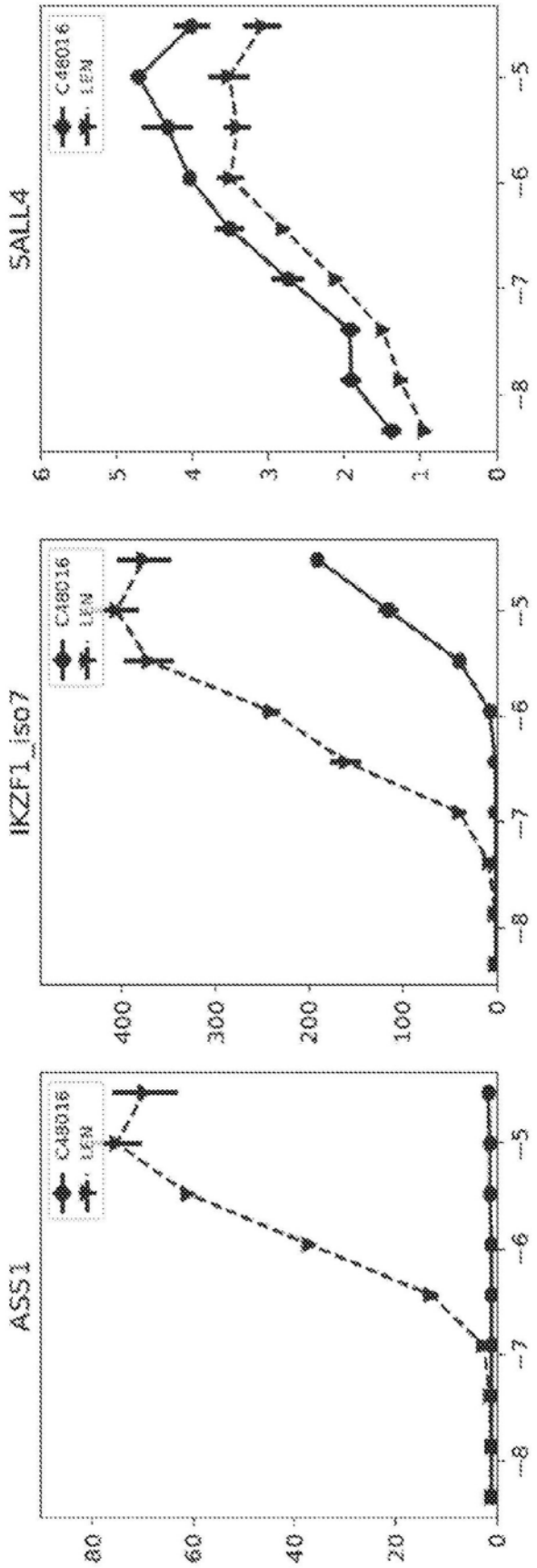

SALL4
C48016
LEN
0
1
2
3
4
5
6
-5
-6
-7
-8
IKZF1_iso7
C48016
LEN
0
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8
ASS1
C48016
LEN
0
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图98

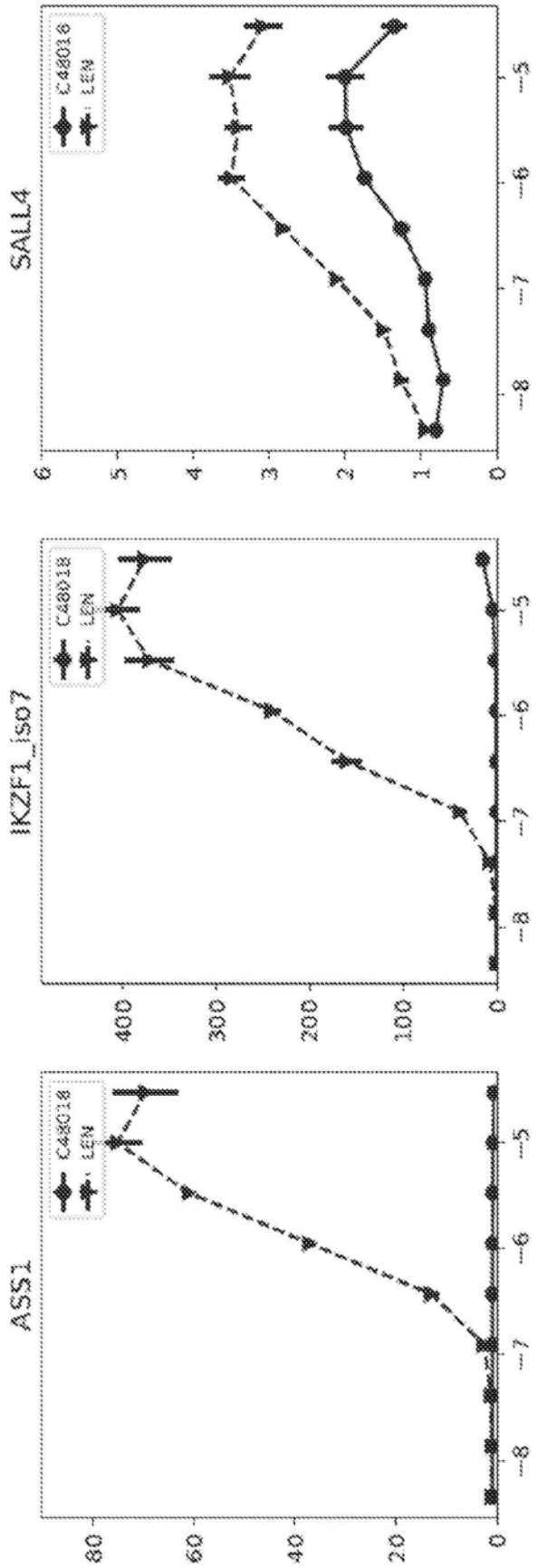


图99

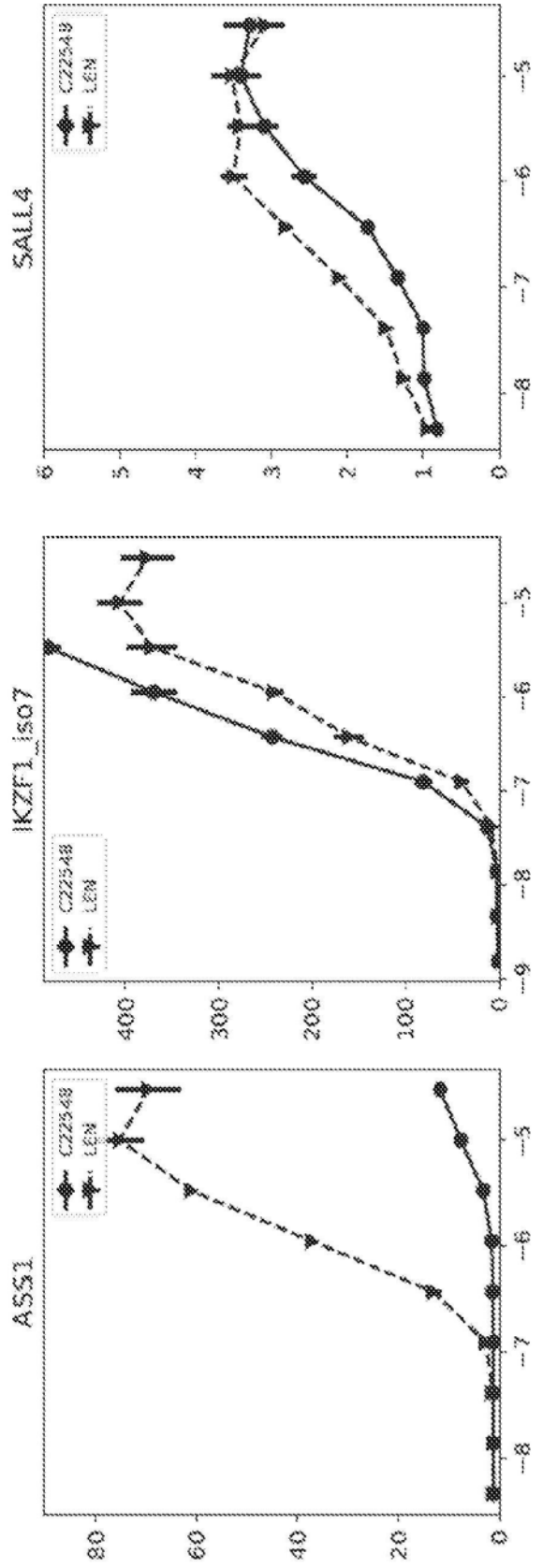


图100

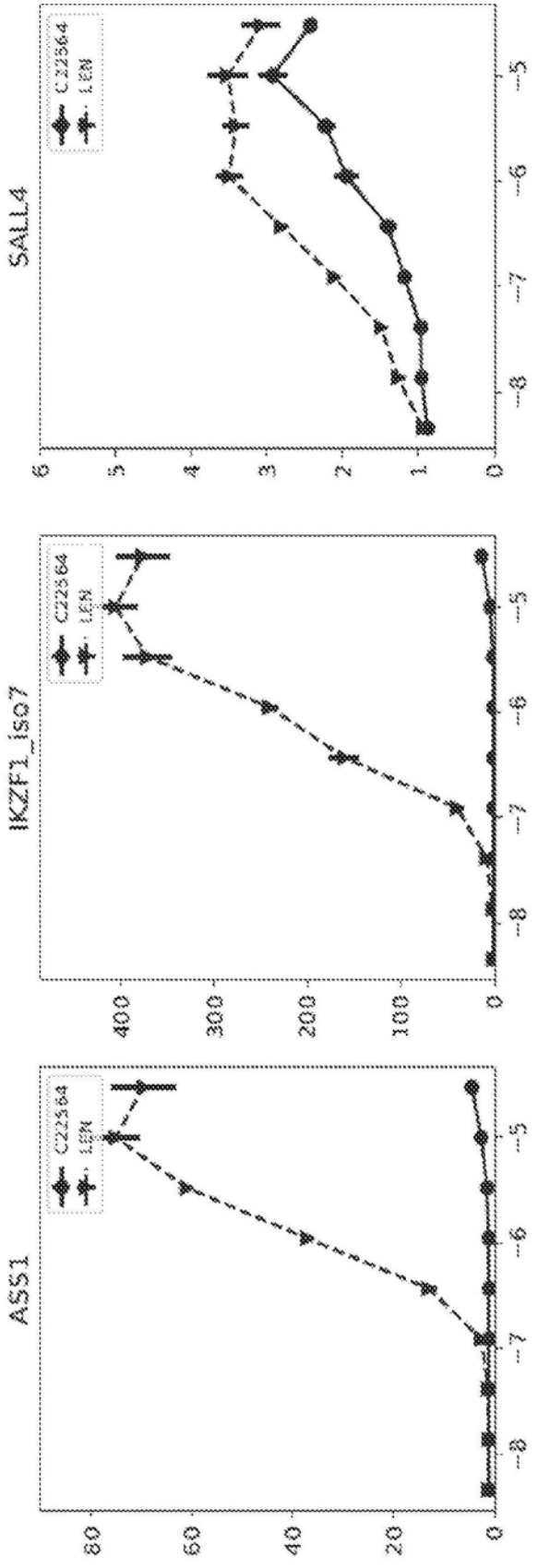


图101

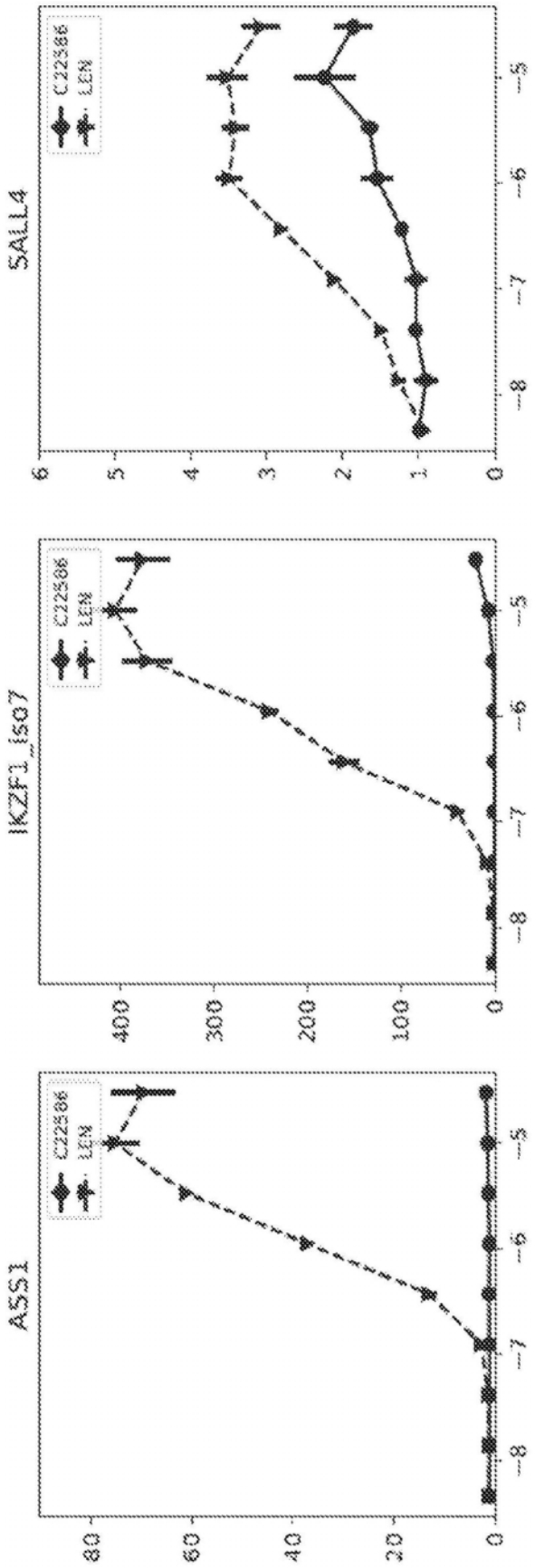

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C22586
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图102

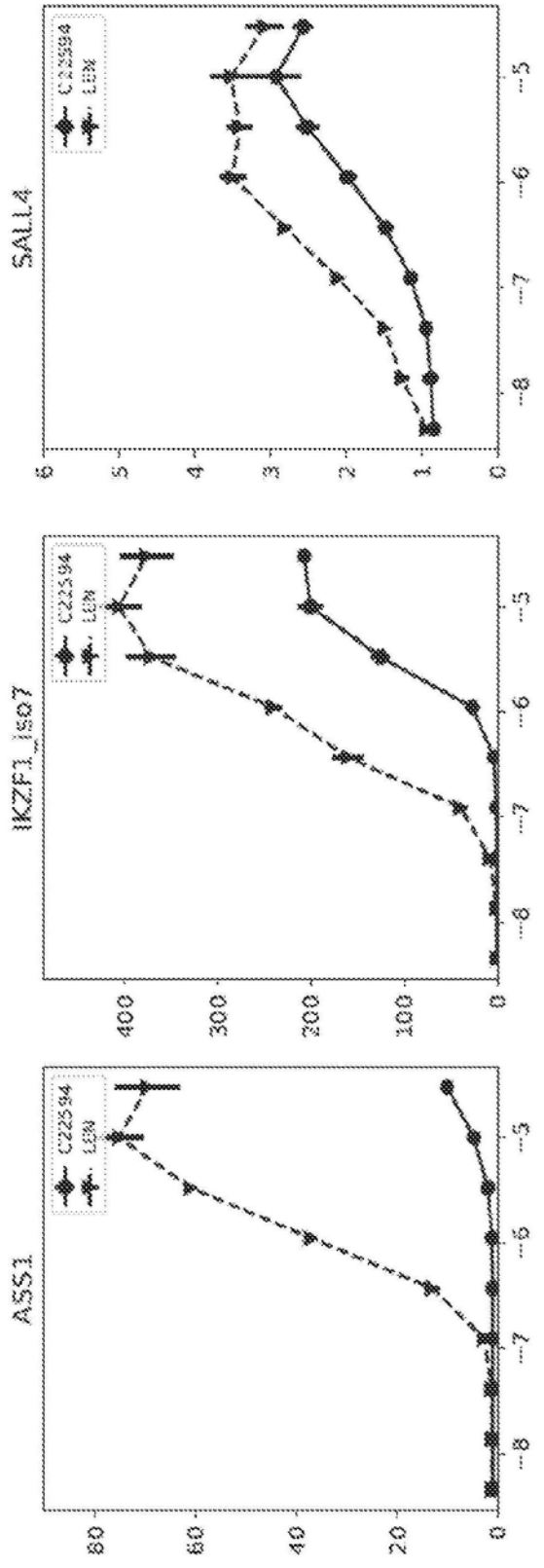

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C222594
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图103

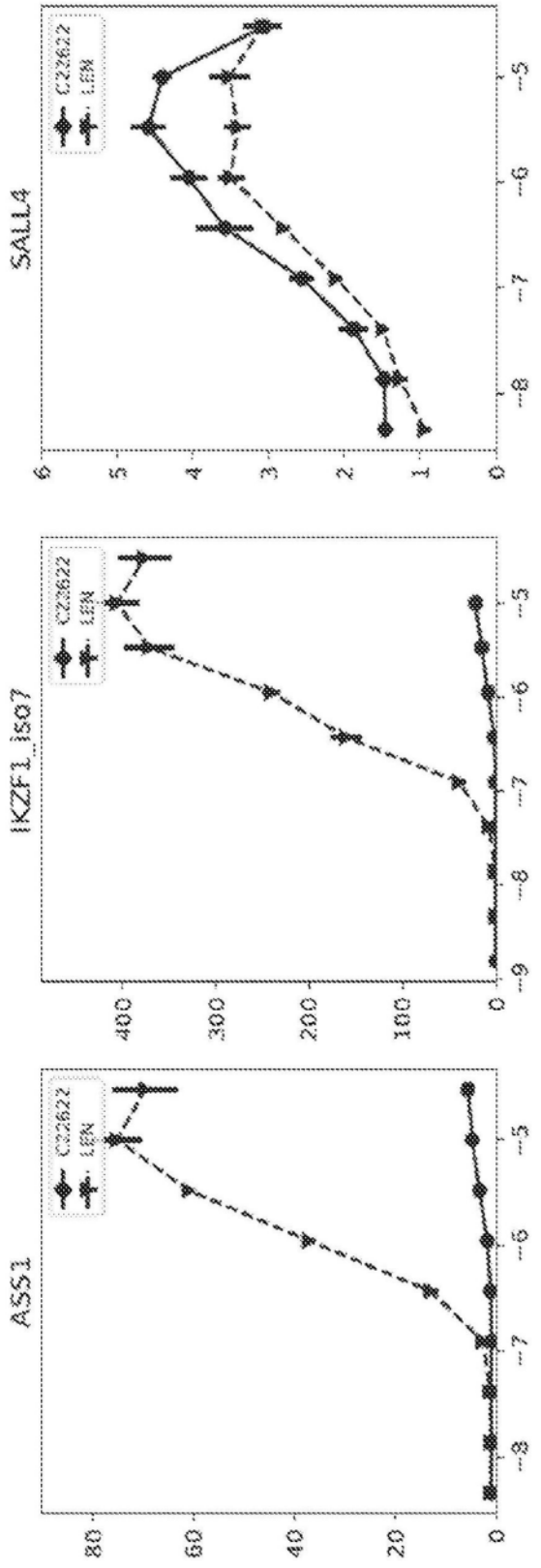


图104

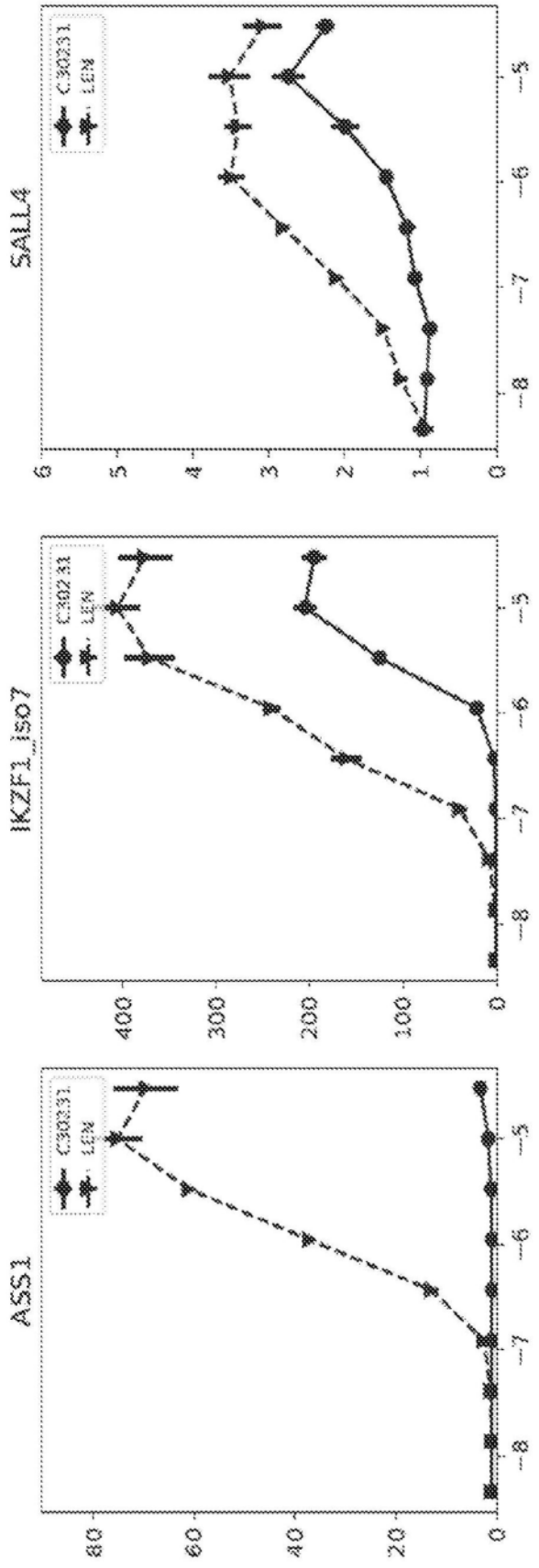


图105

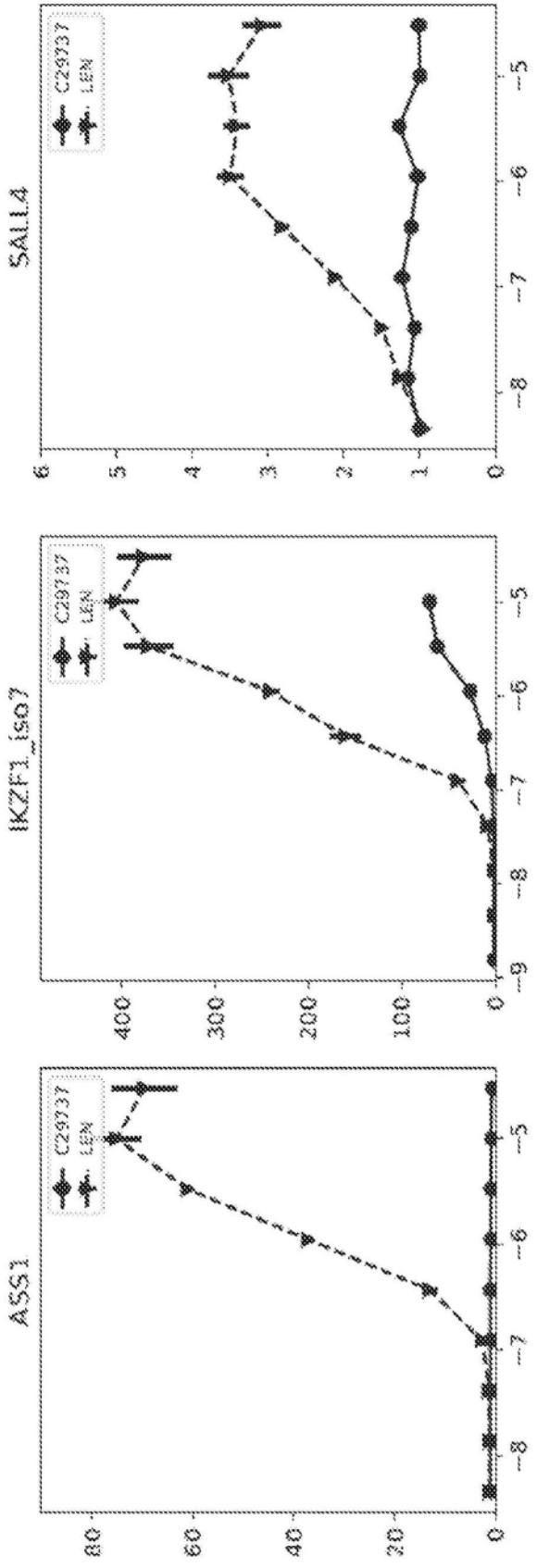


图106

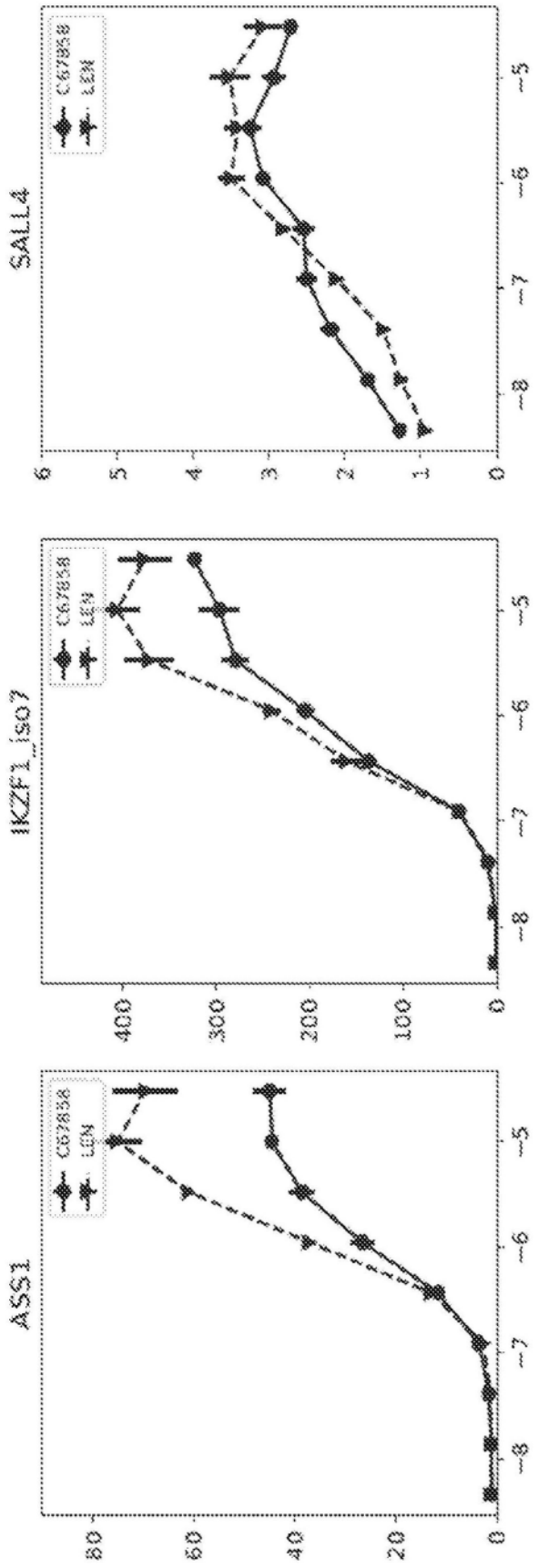

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C67858
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图107

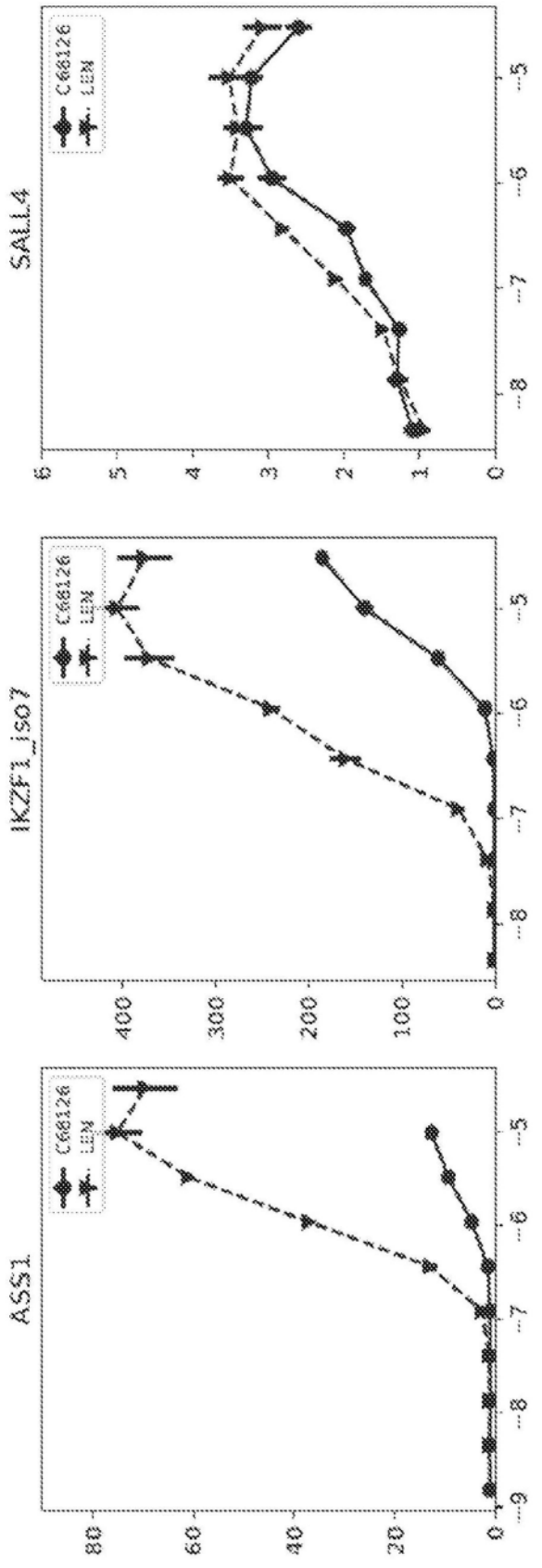

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C68126
LEM
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8
-9

图108

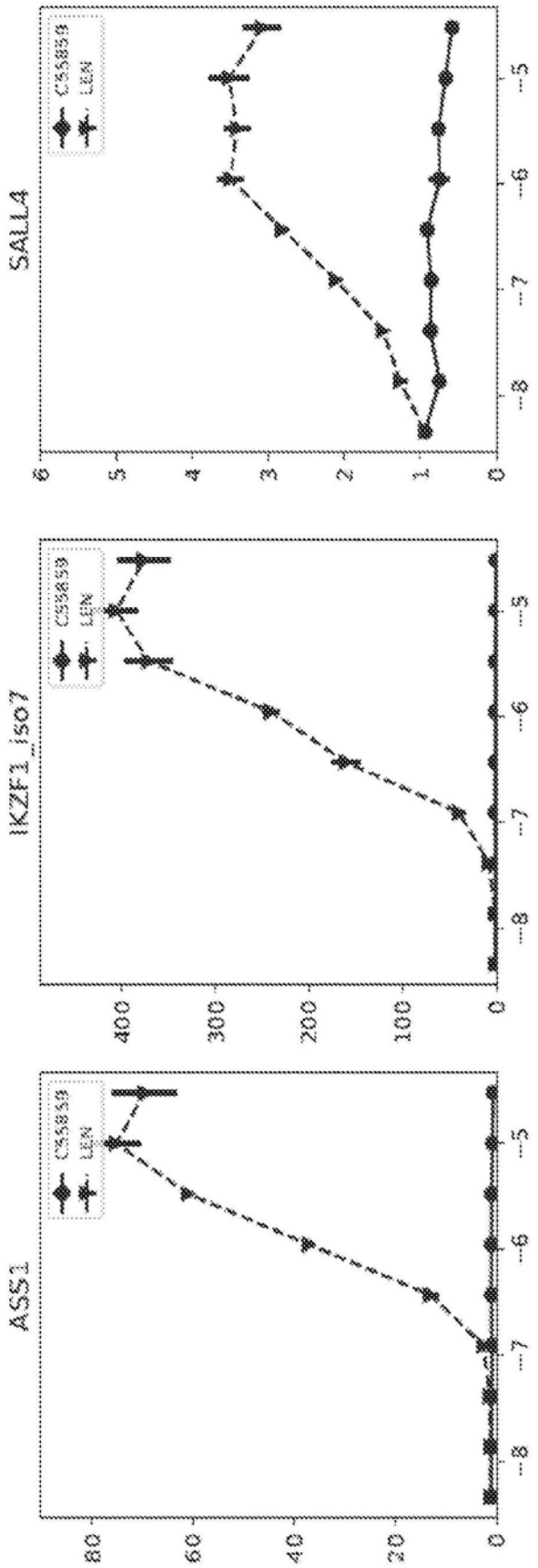

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C5S839
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图109

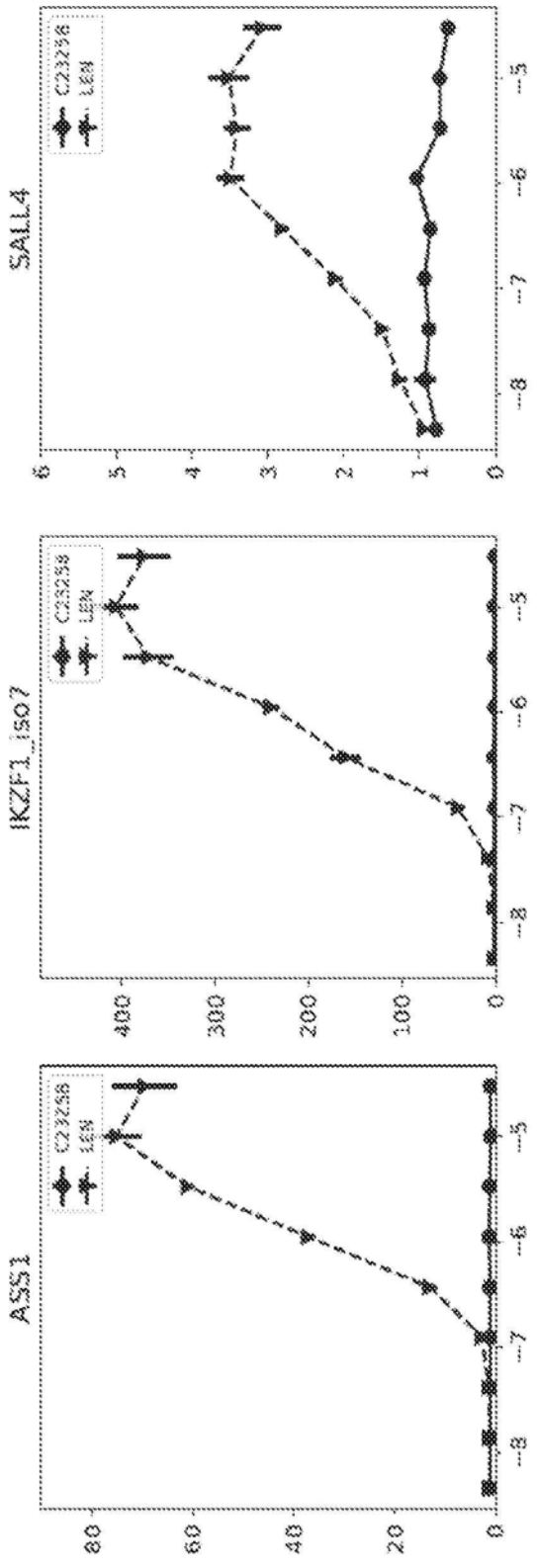


图110

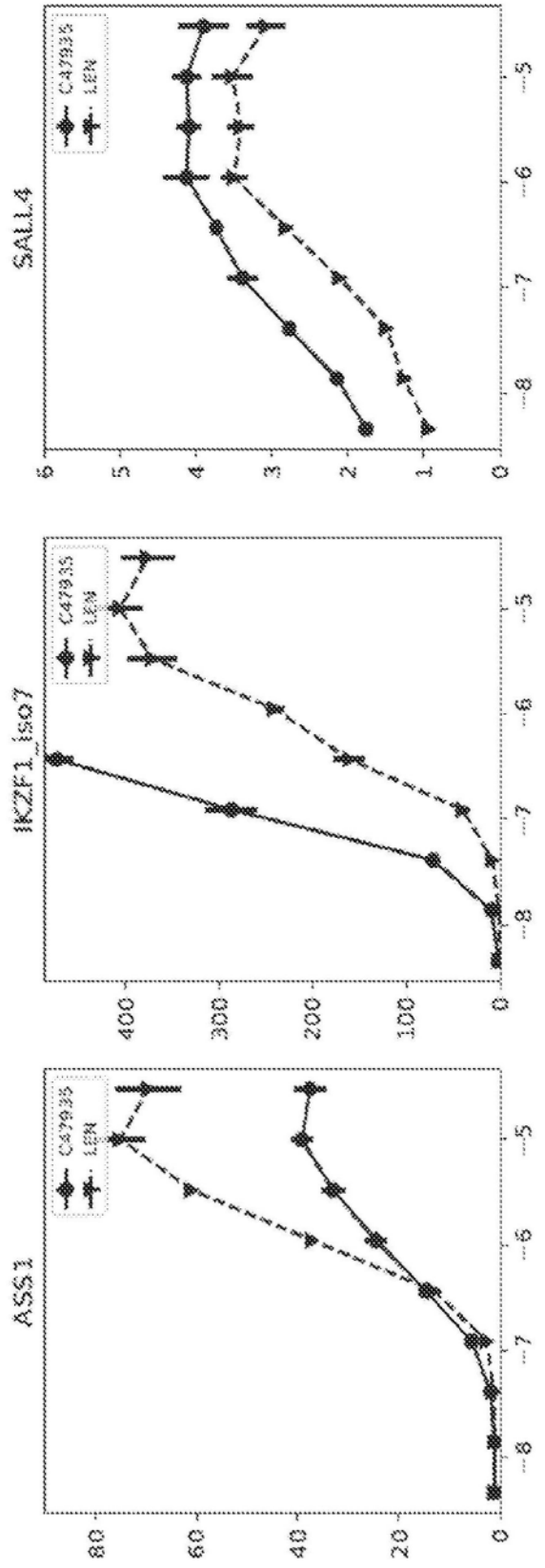


图111

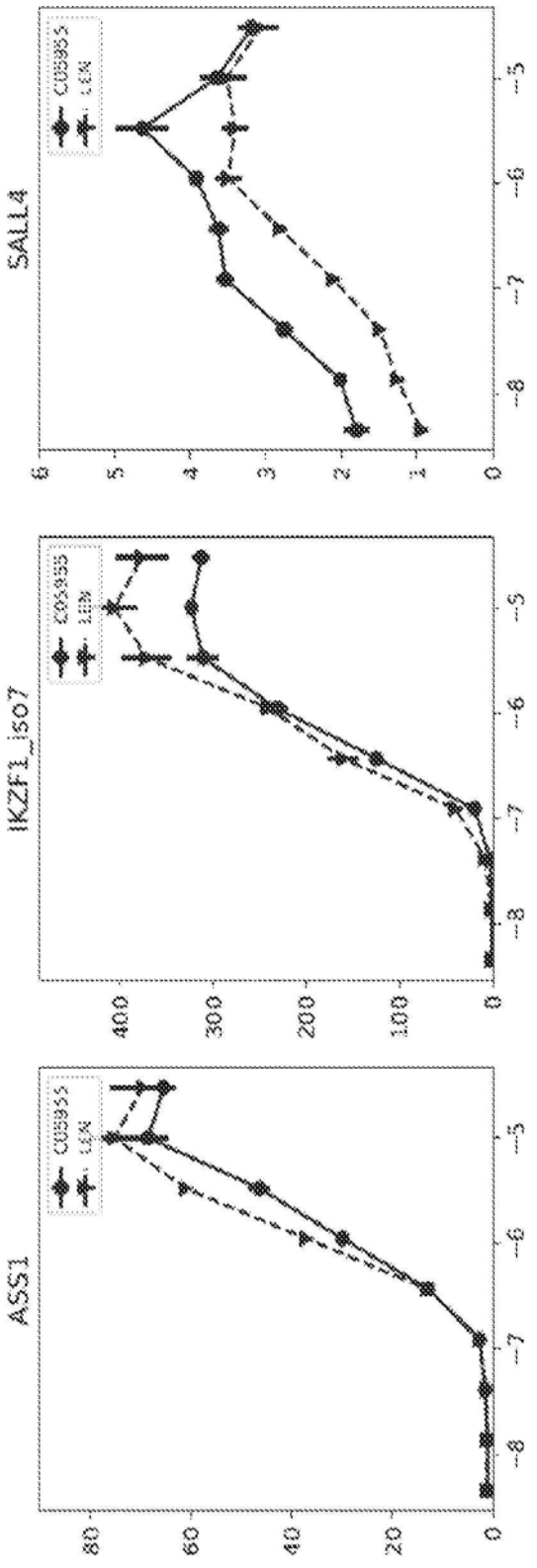

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
COB3855
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图112

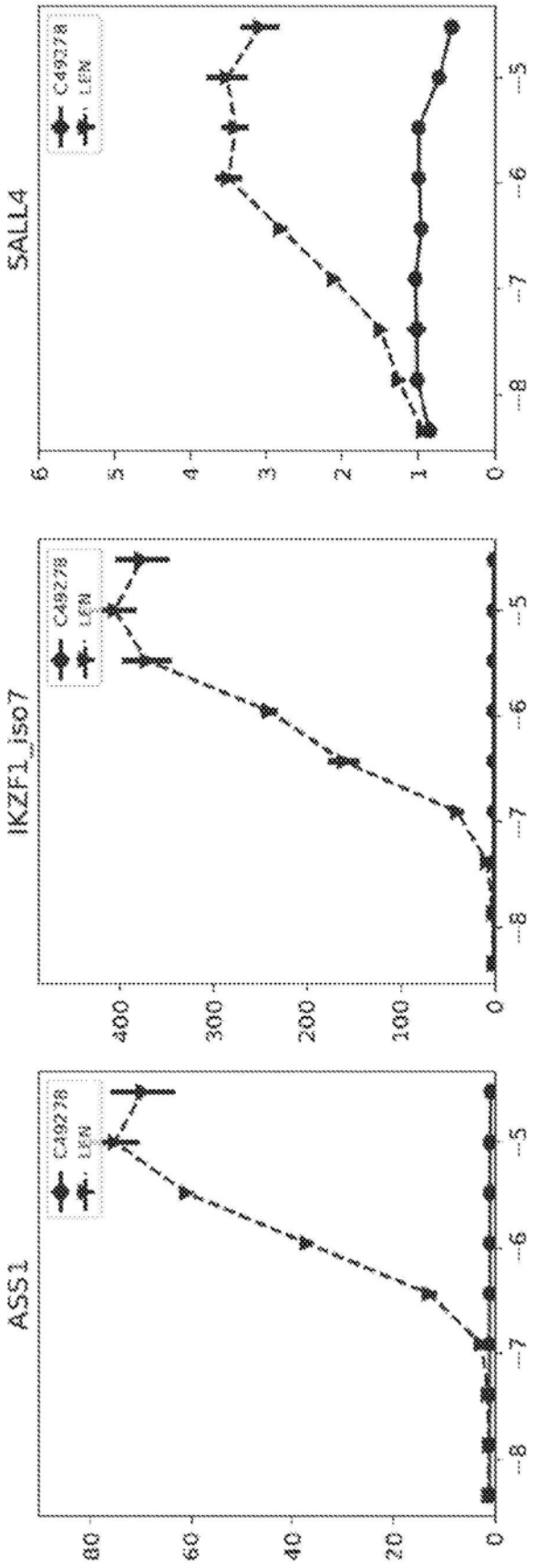

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
CA9278
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8

图113

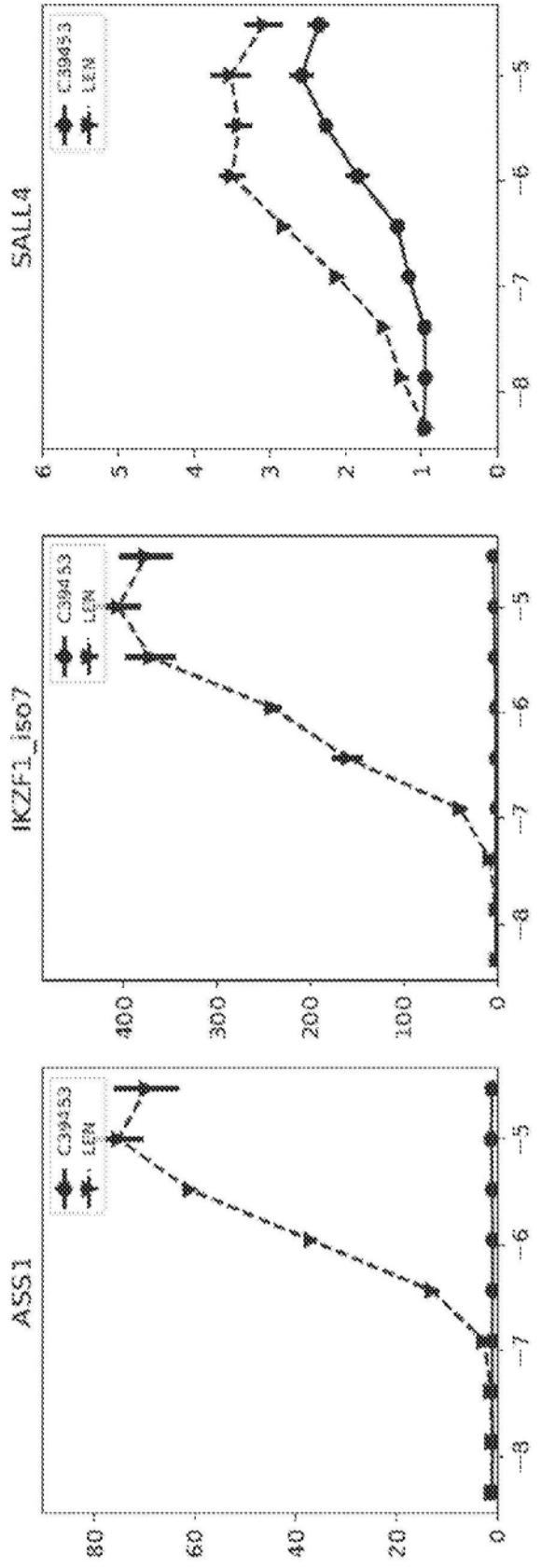


图114

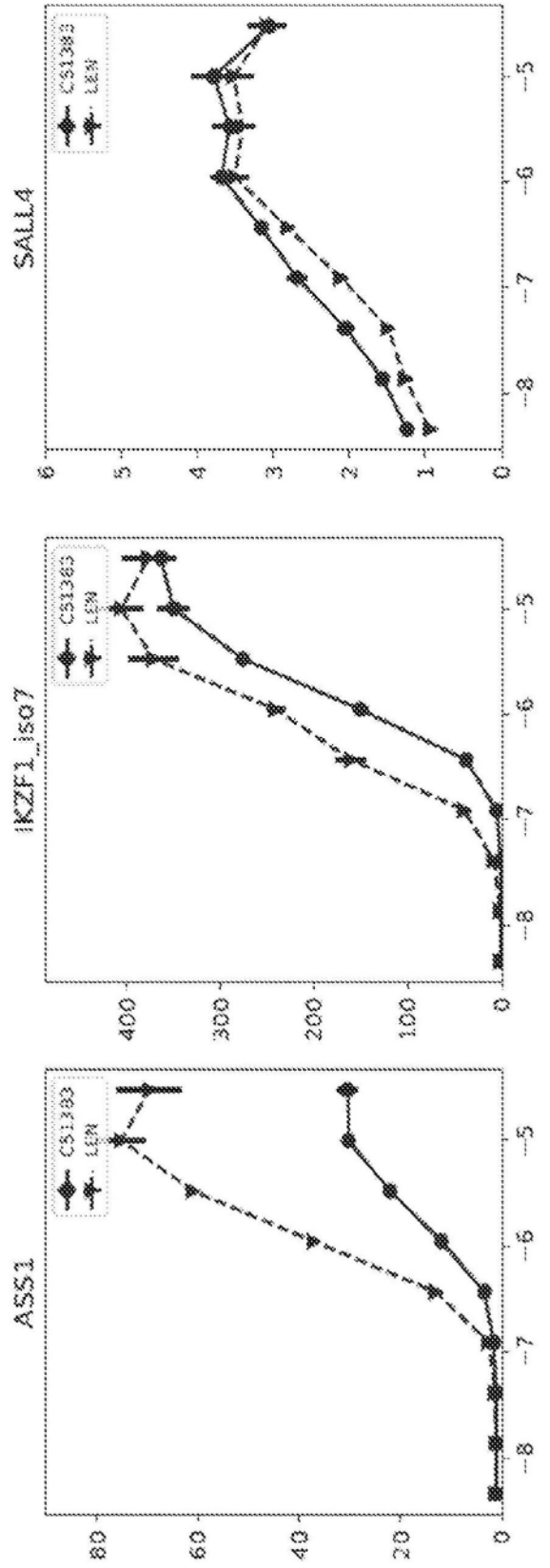

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
CS1383
LEM
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图115

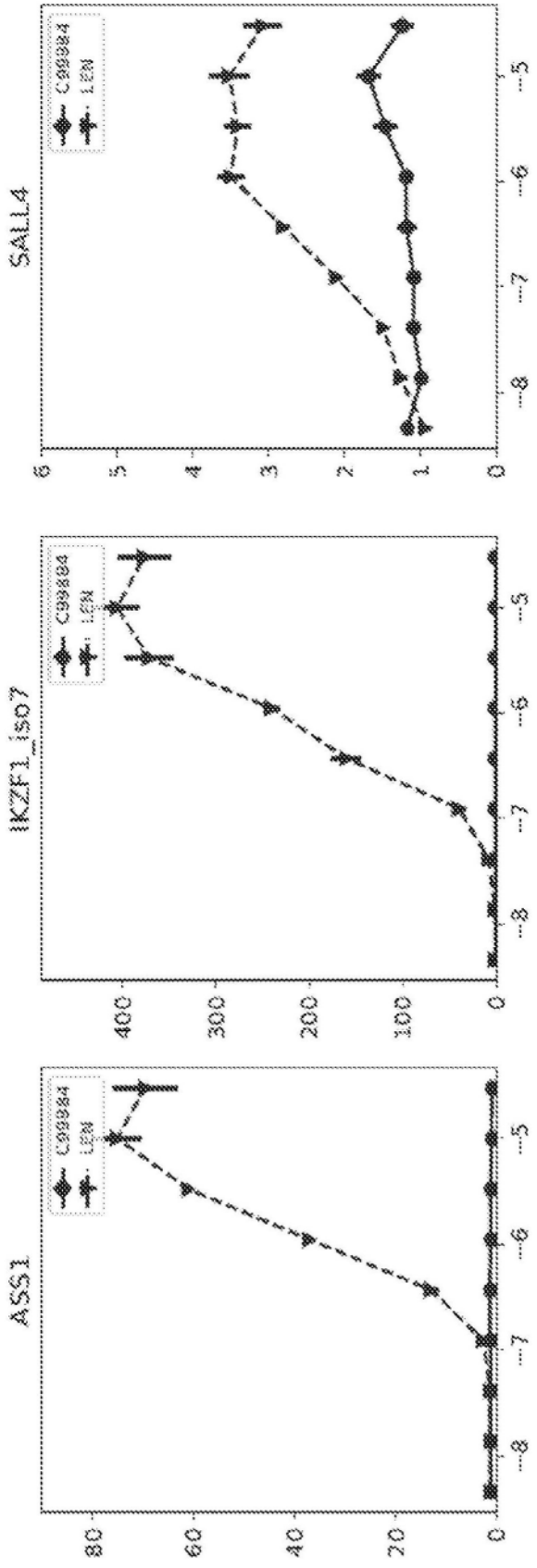

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C99384
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-3
-5
-6
-7
-8

图116

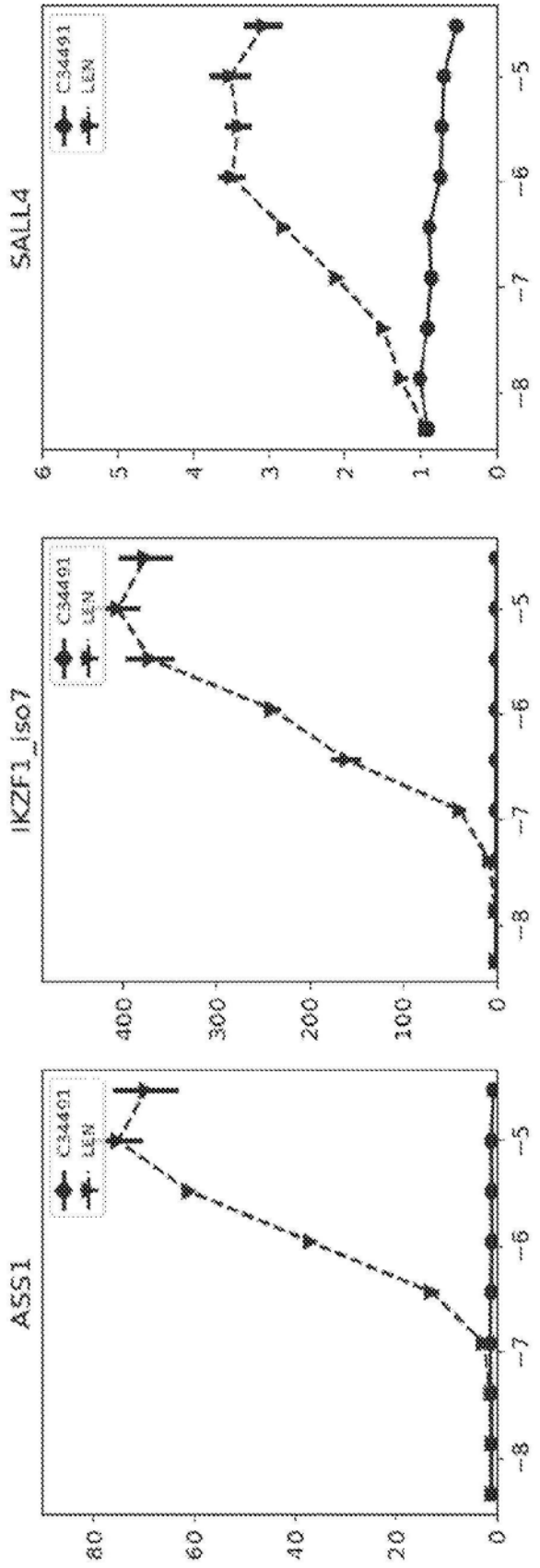

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C34491
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图117

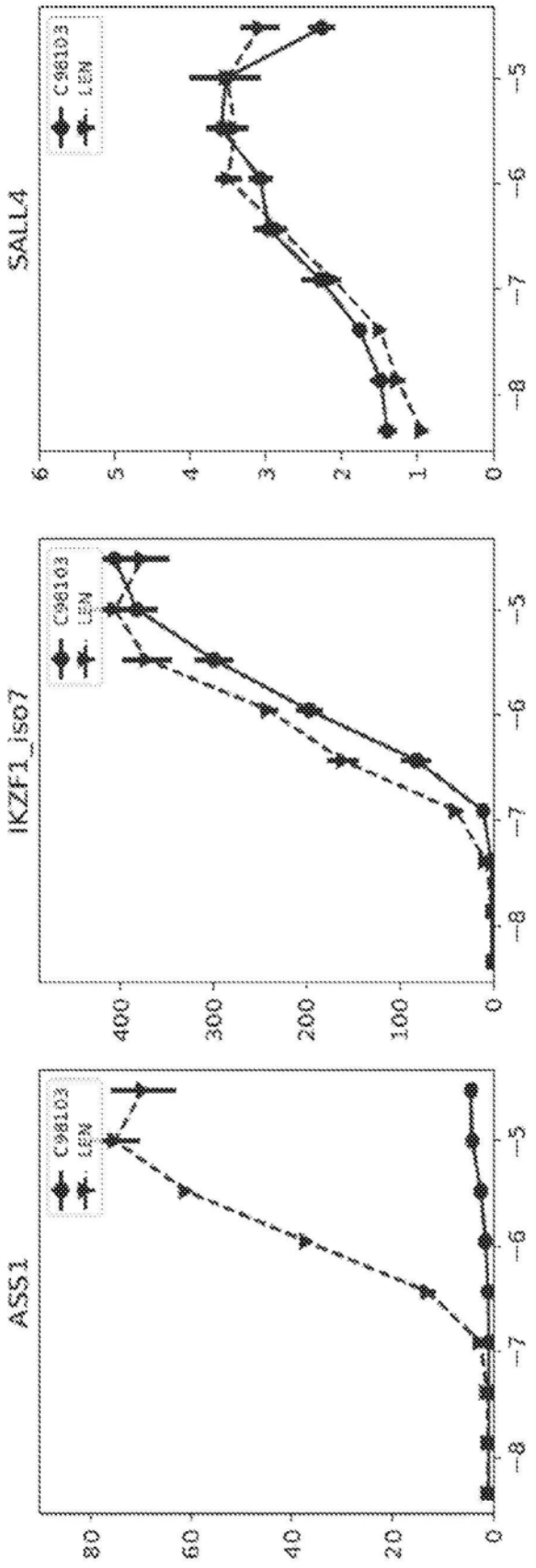

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C96103
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8

图118

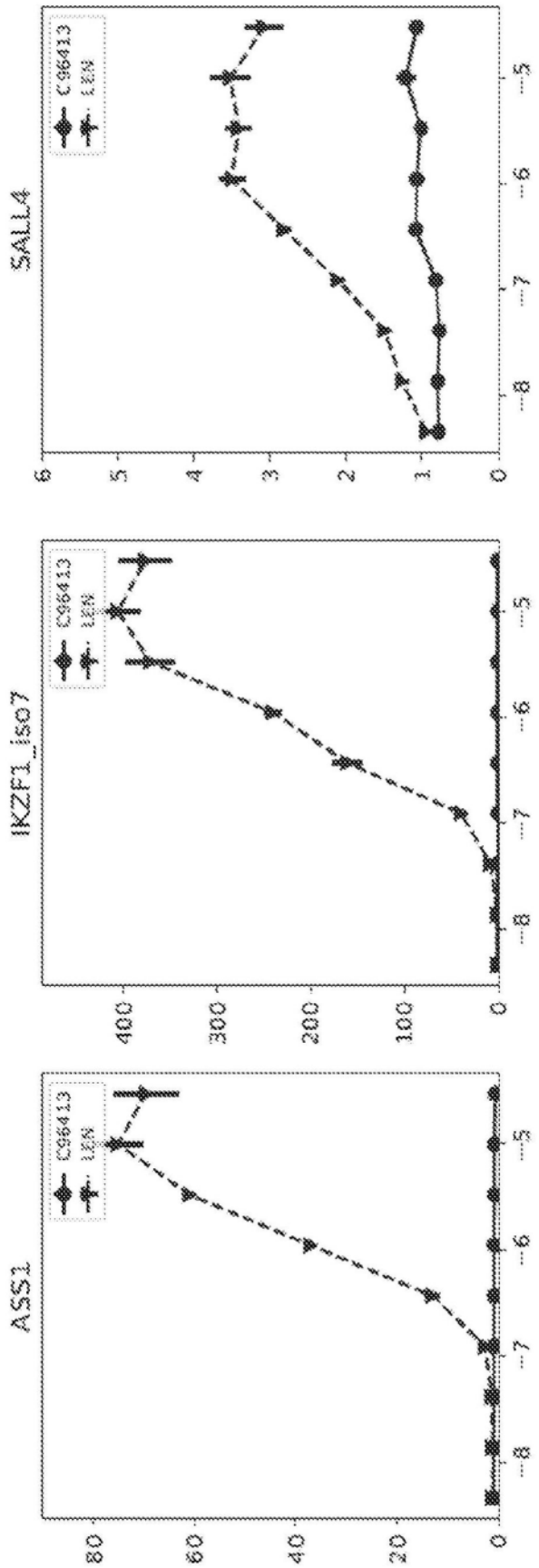

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C96413
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
5
6
7
8

图119

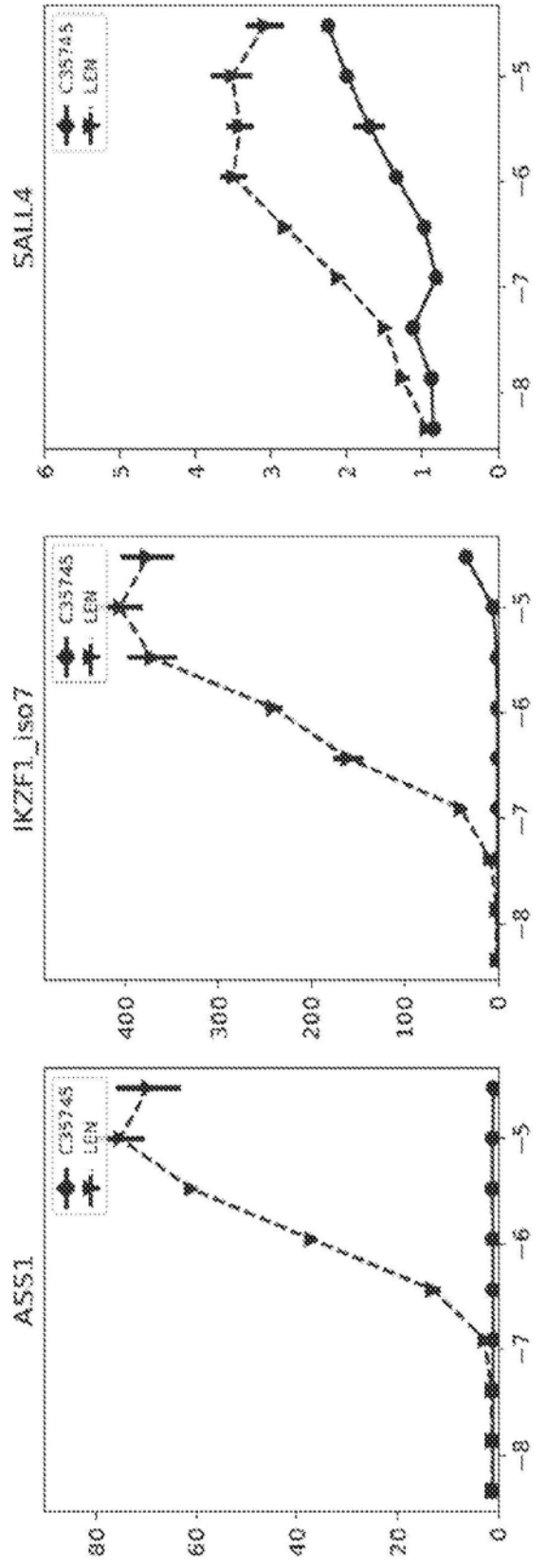

SALL4
IKZF1_iso7
A551
C35745
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
−5
−6
−7
−8

图120

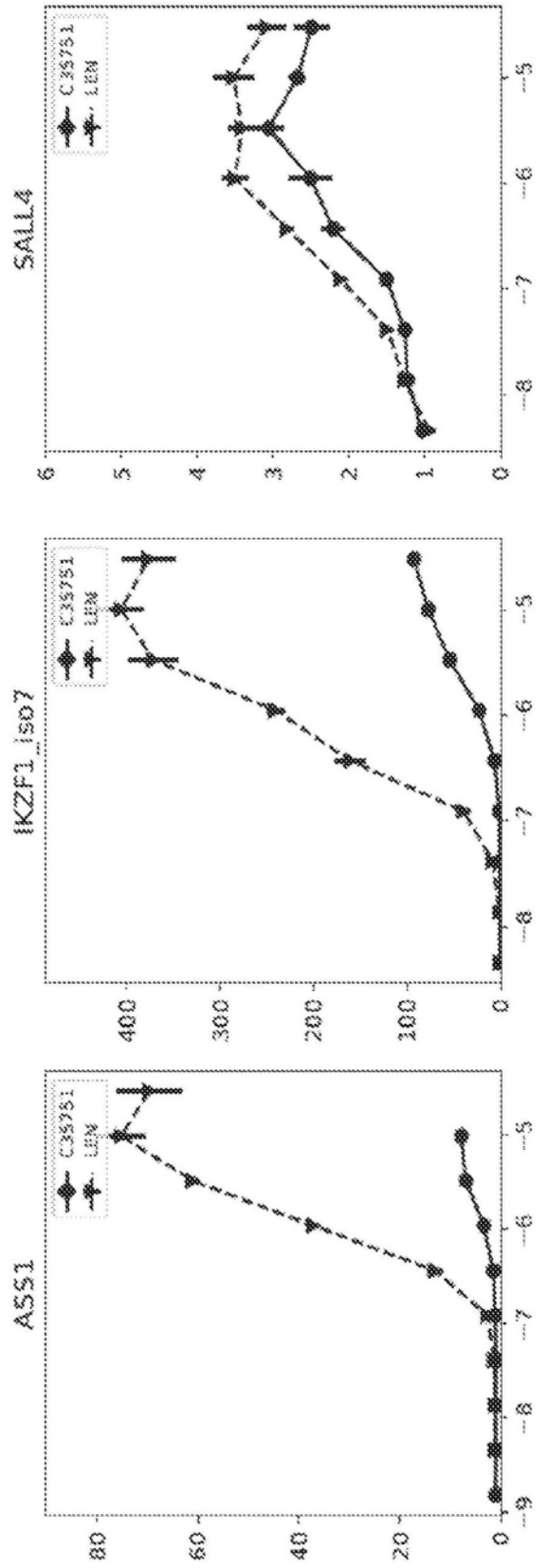


图121

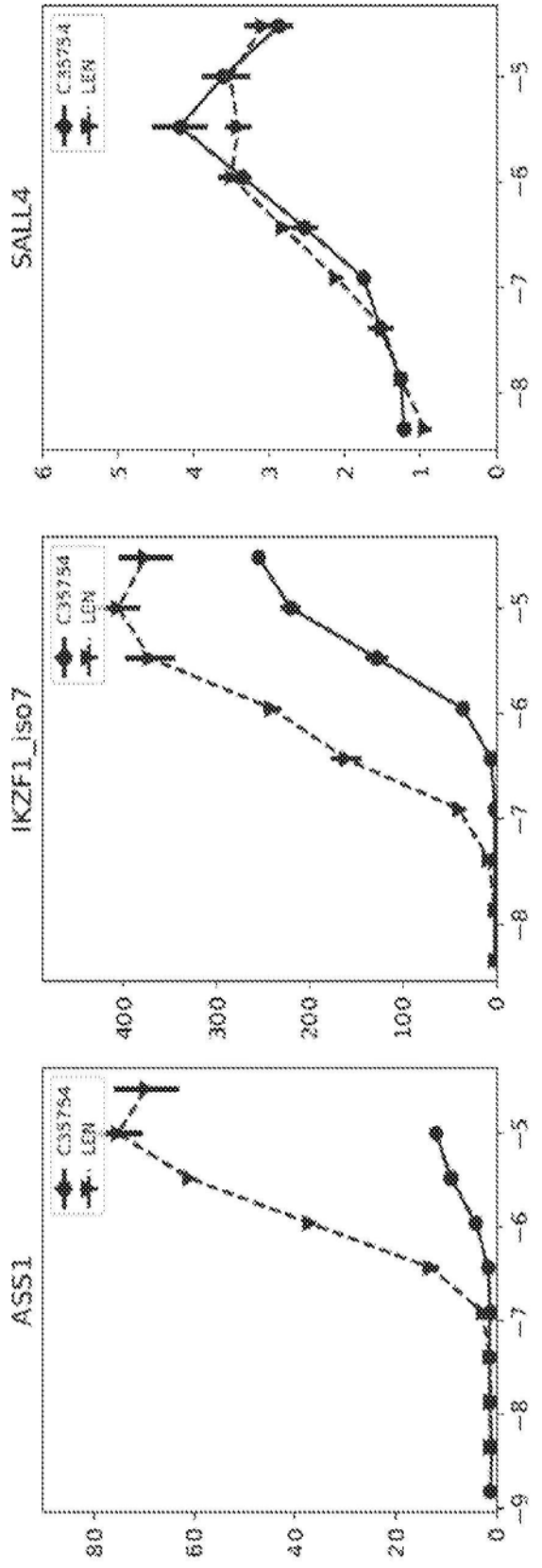


图122

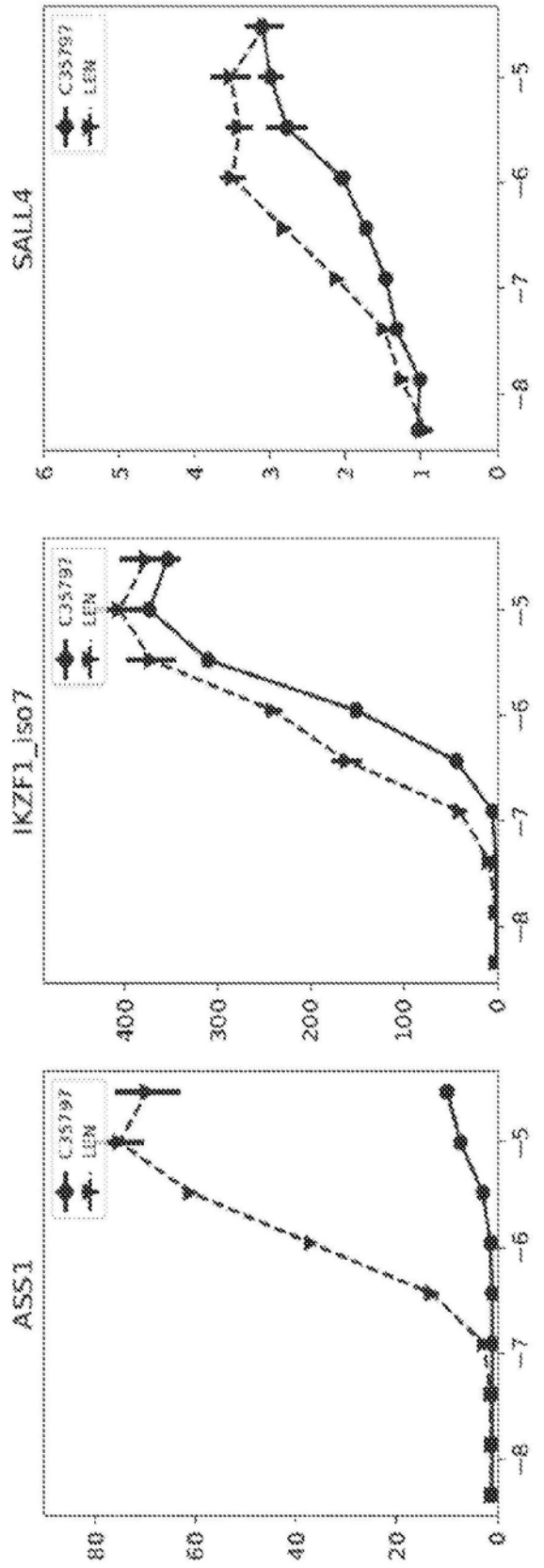

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C35797
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图123

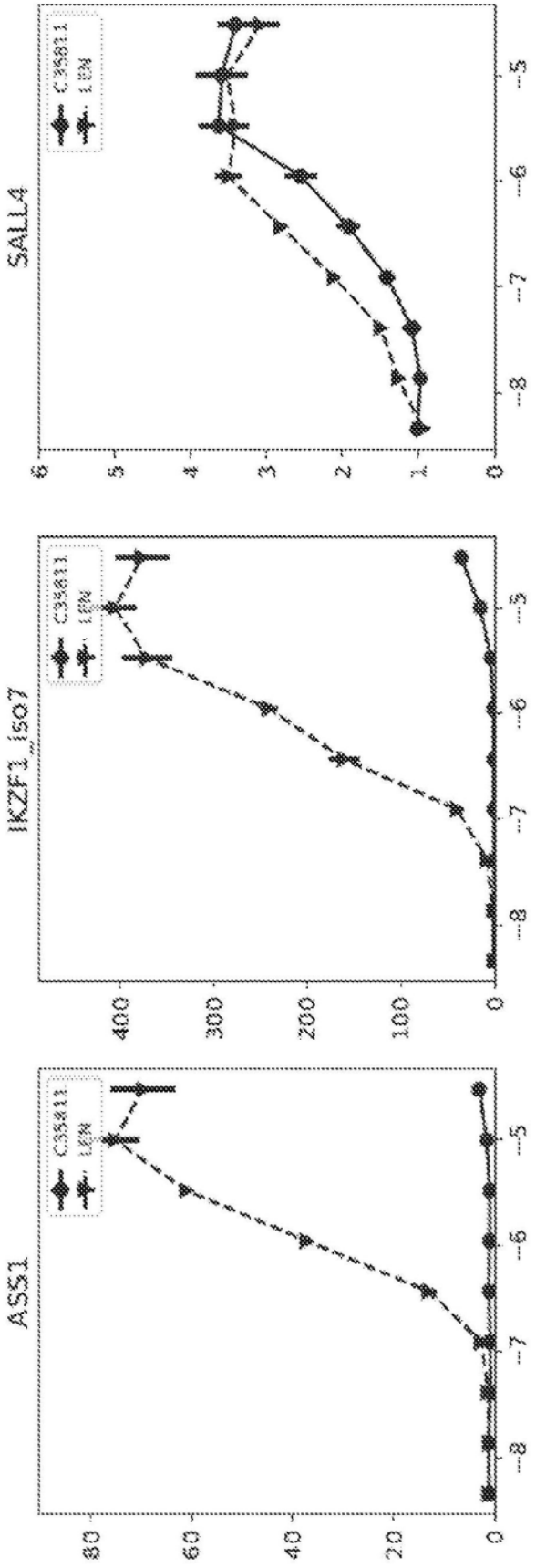

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C35811
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8
-9

图124

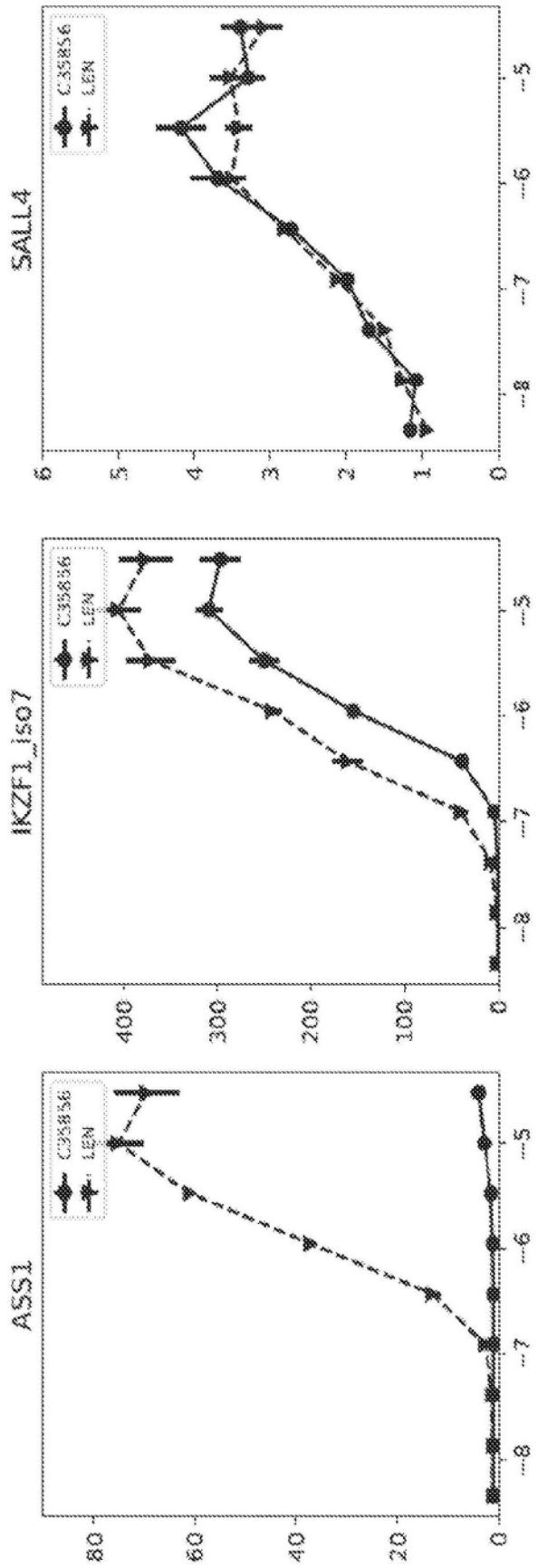


图125

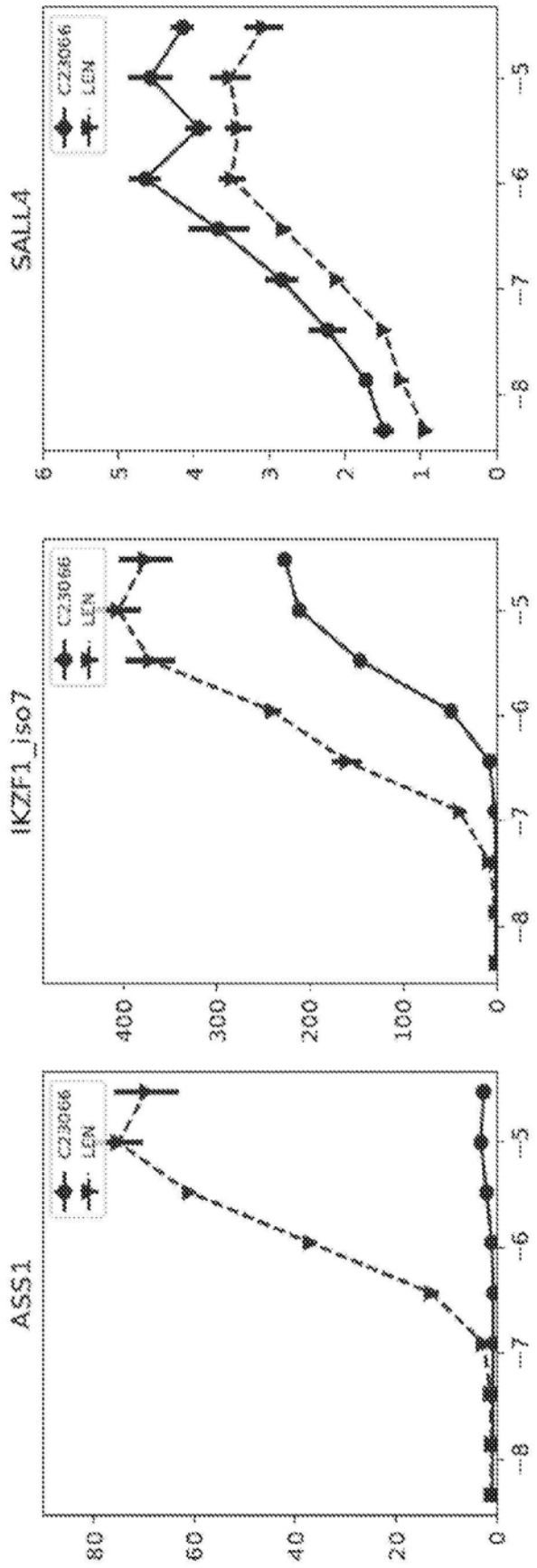

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C23066
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-8
-7
-6
-5
-3

图126

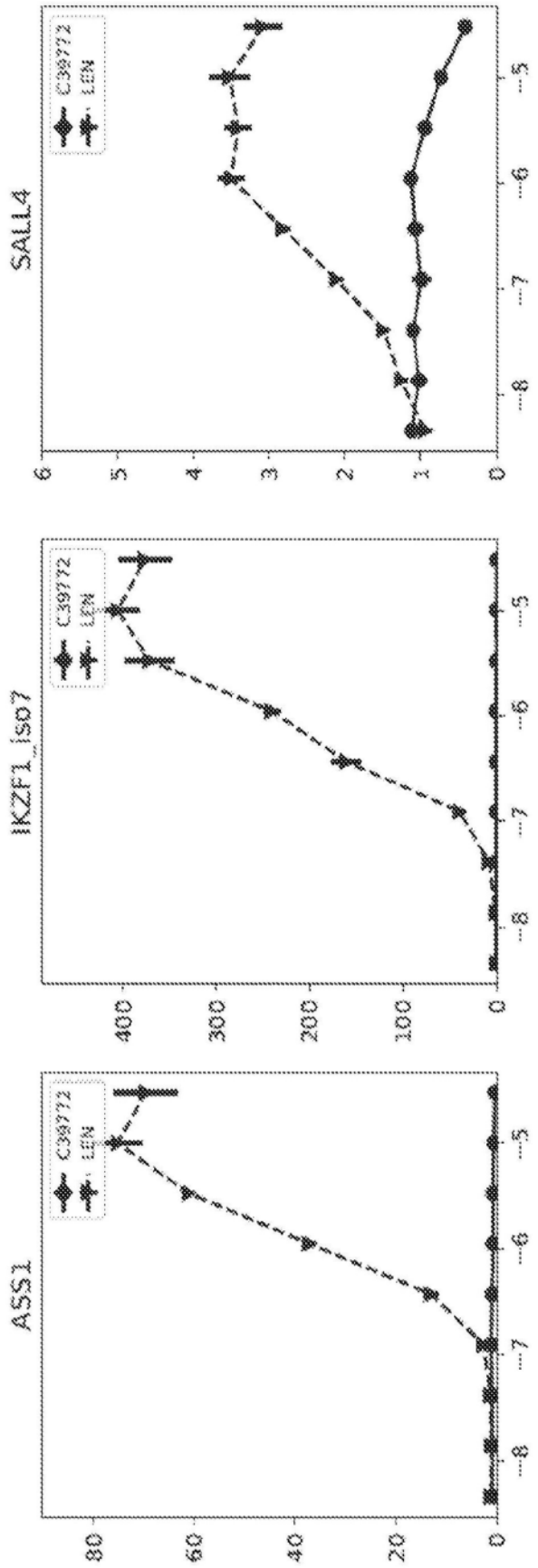

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C39772
LEN
-5
-6
-7
-8
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80

图127

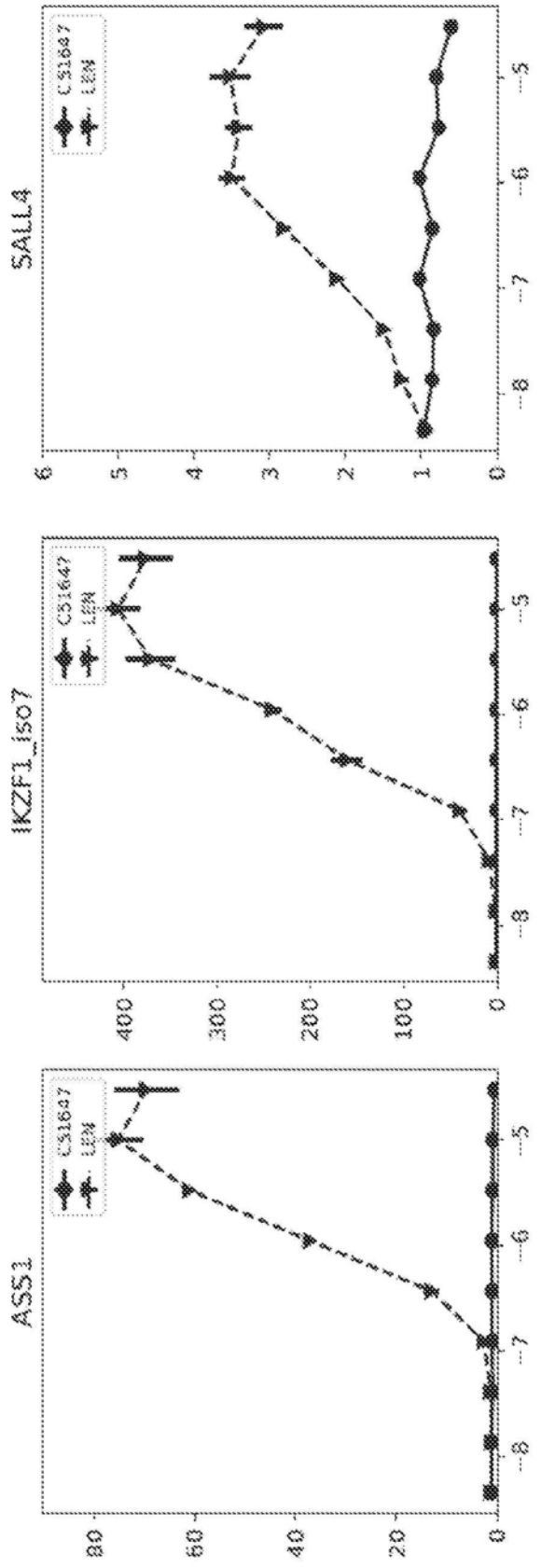

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
CS1647
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图128

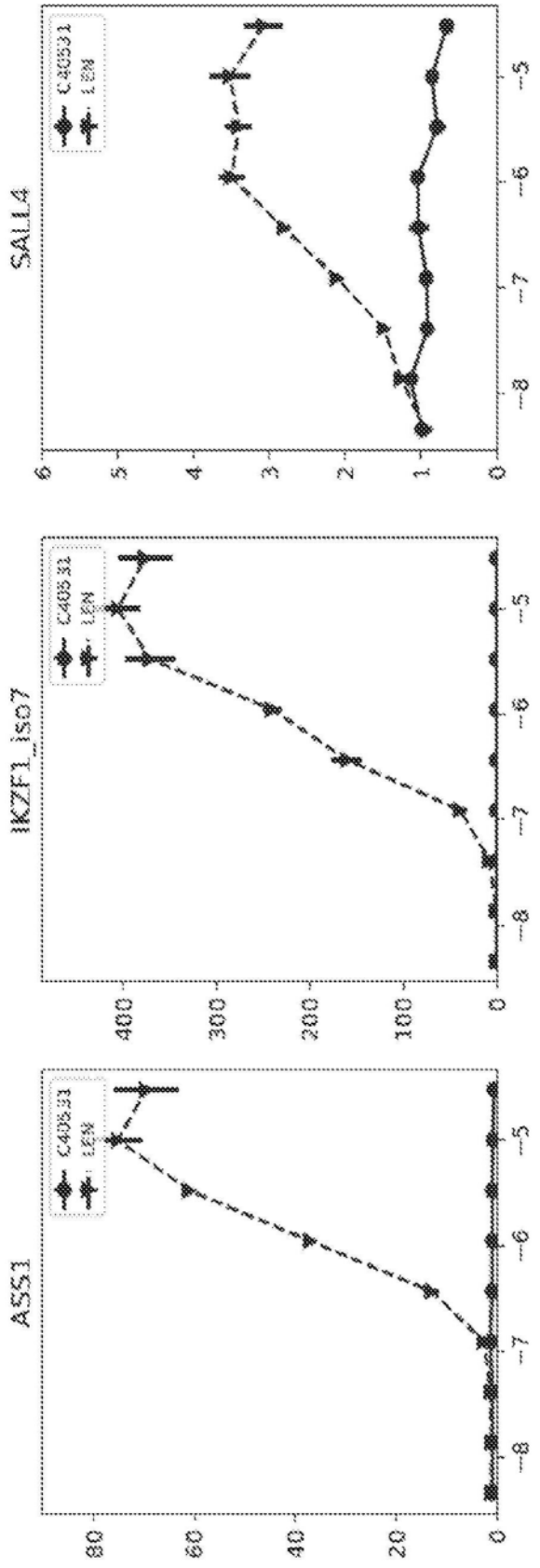


图129

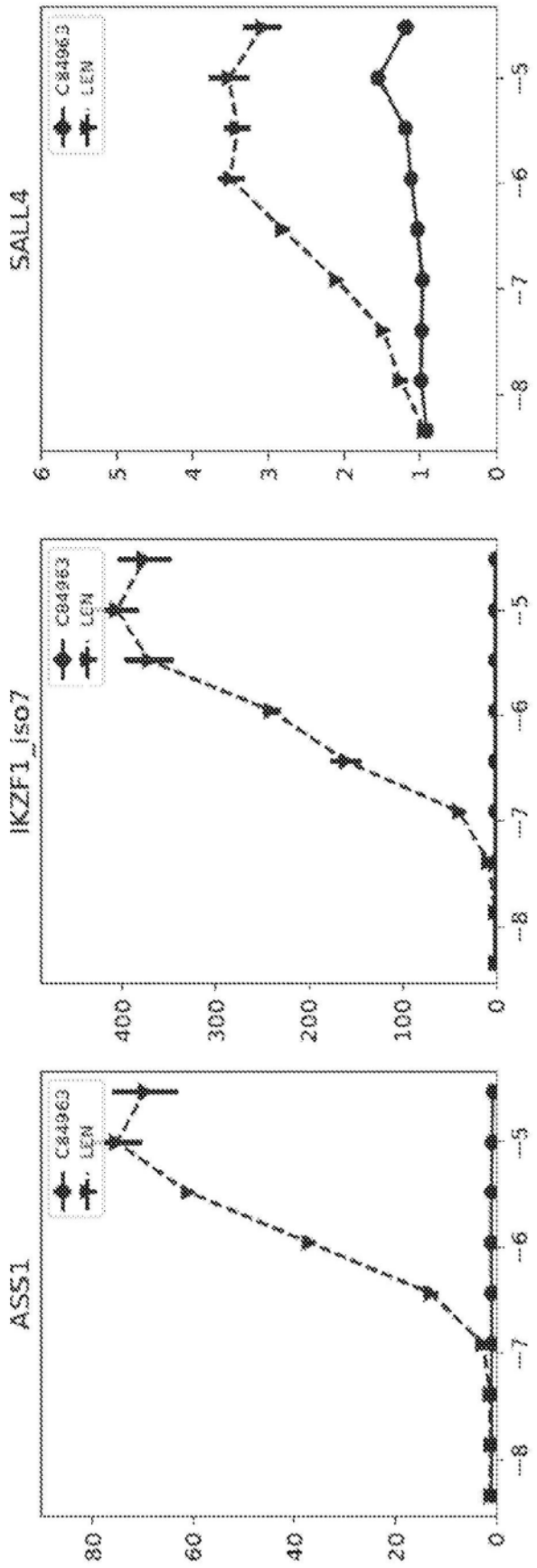

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C84963
LCM
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图130

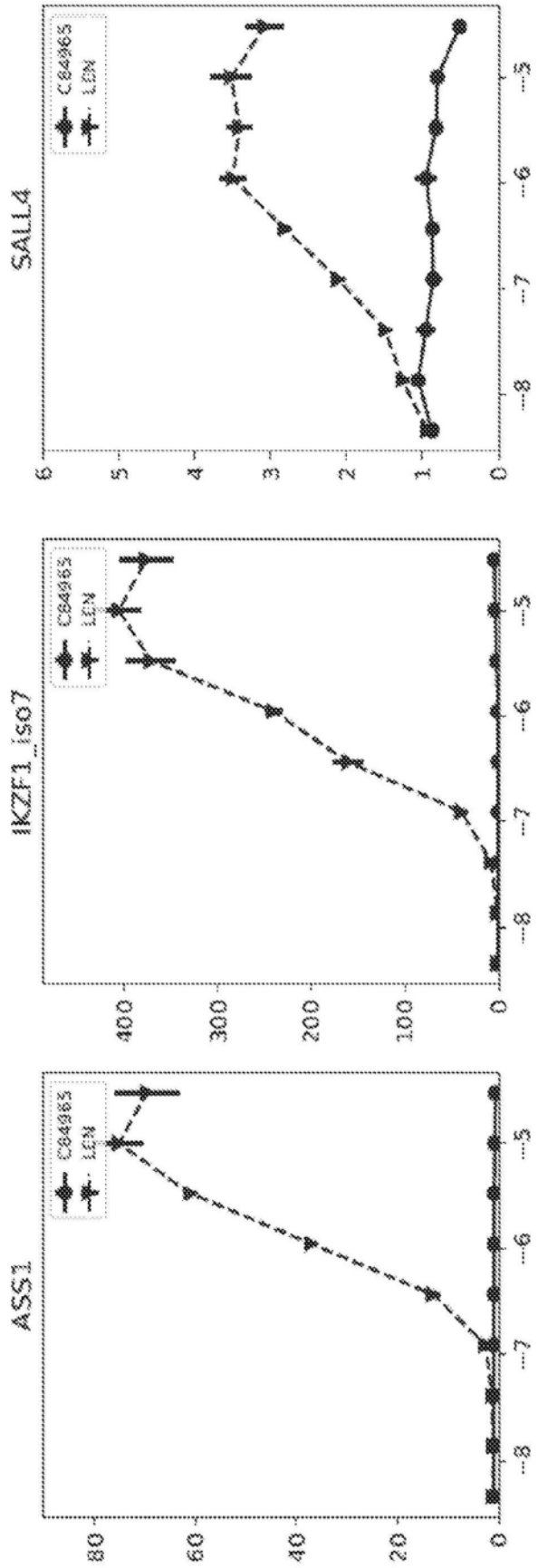

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C84963
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-8
-7
-6
-5

图131

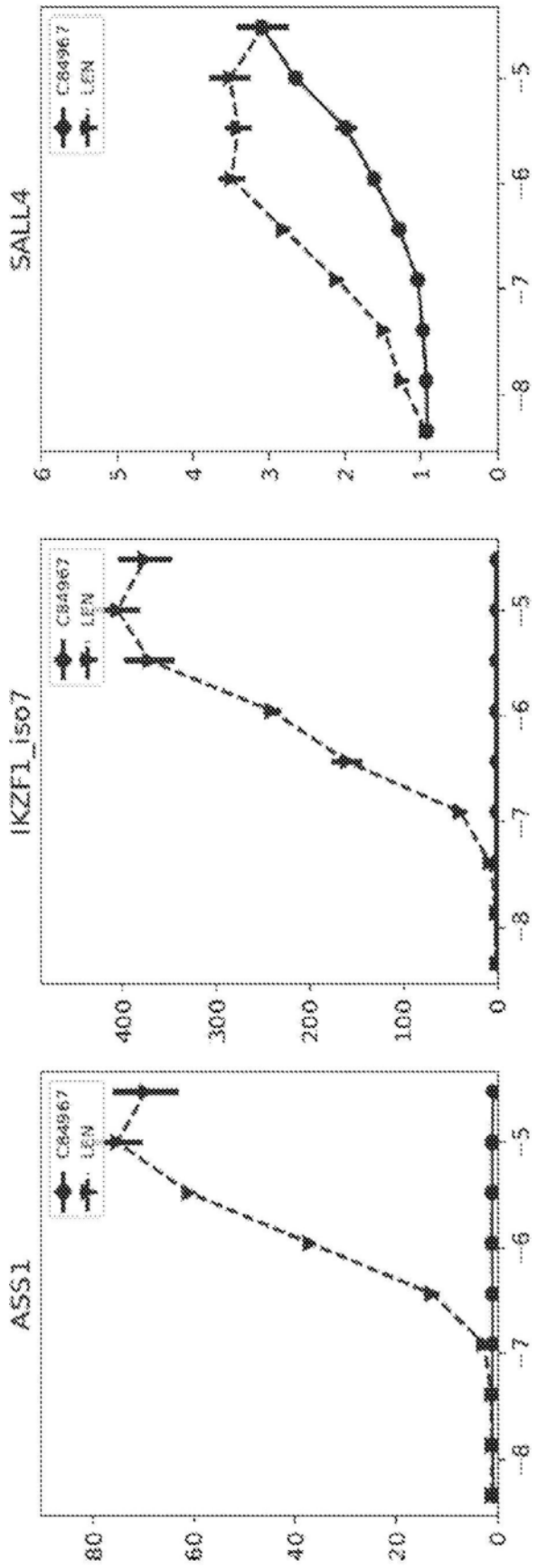

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
CB4967
LEN
-5
-6
-7
-8
-3
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400

图132

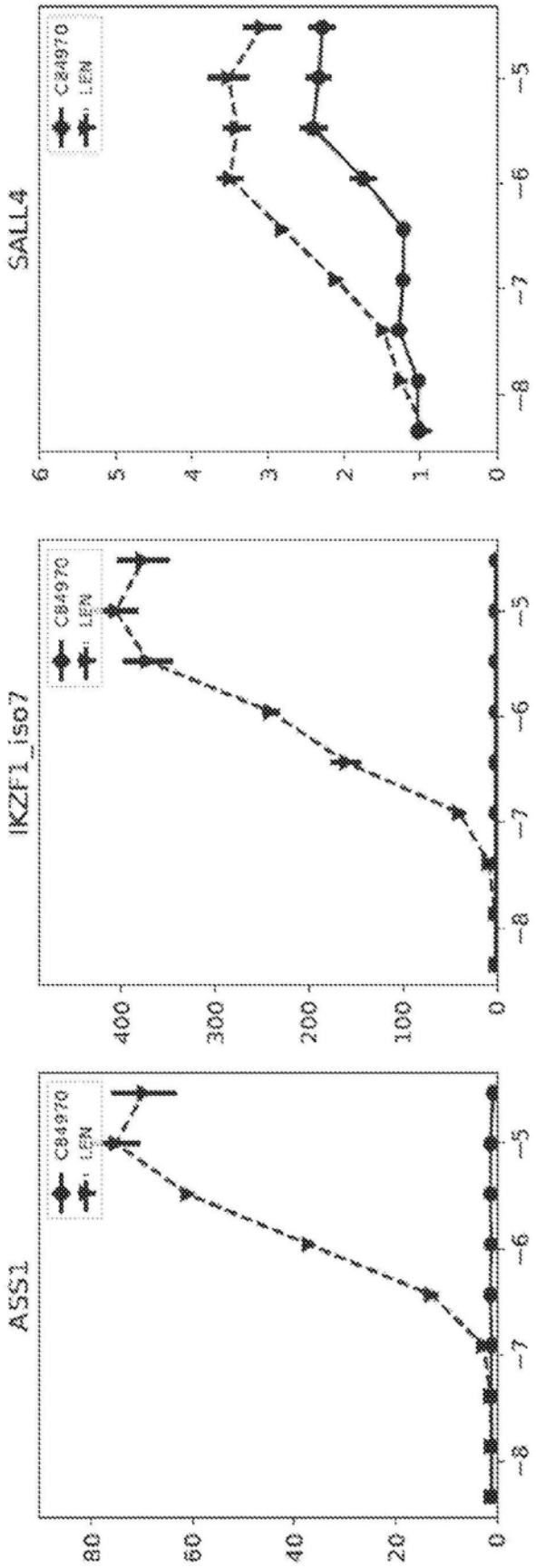

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C84970
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-8
-7
-6
-5

图133

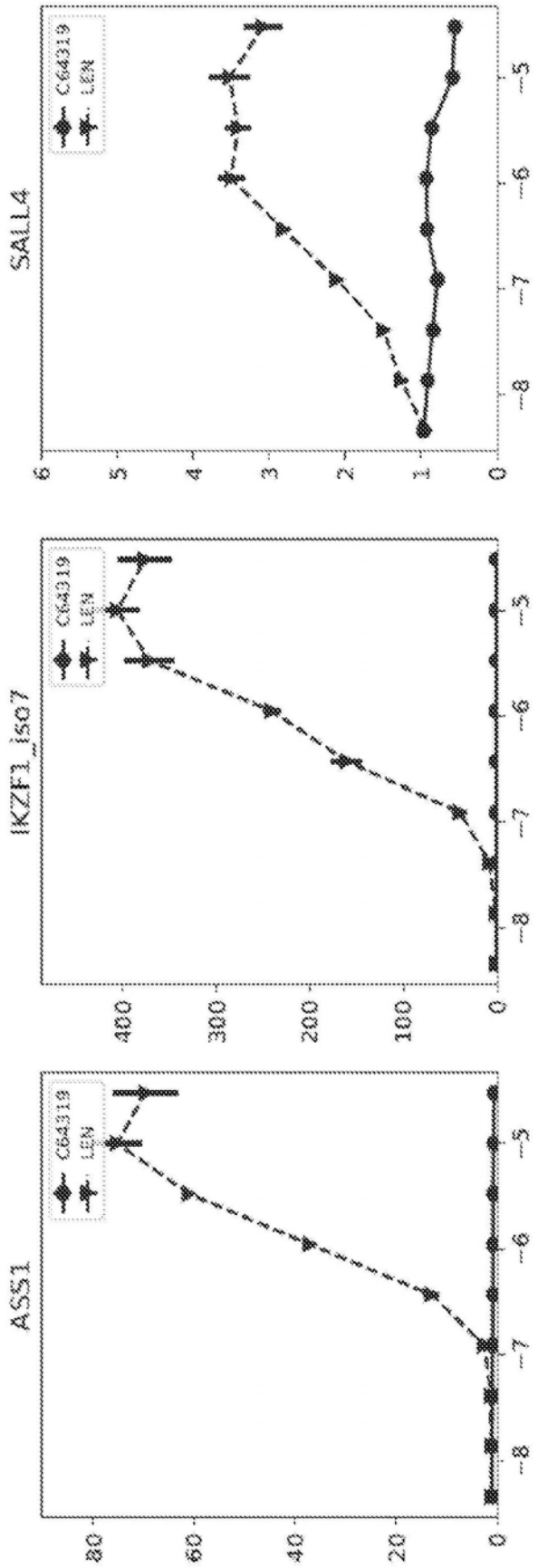


图134

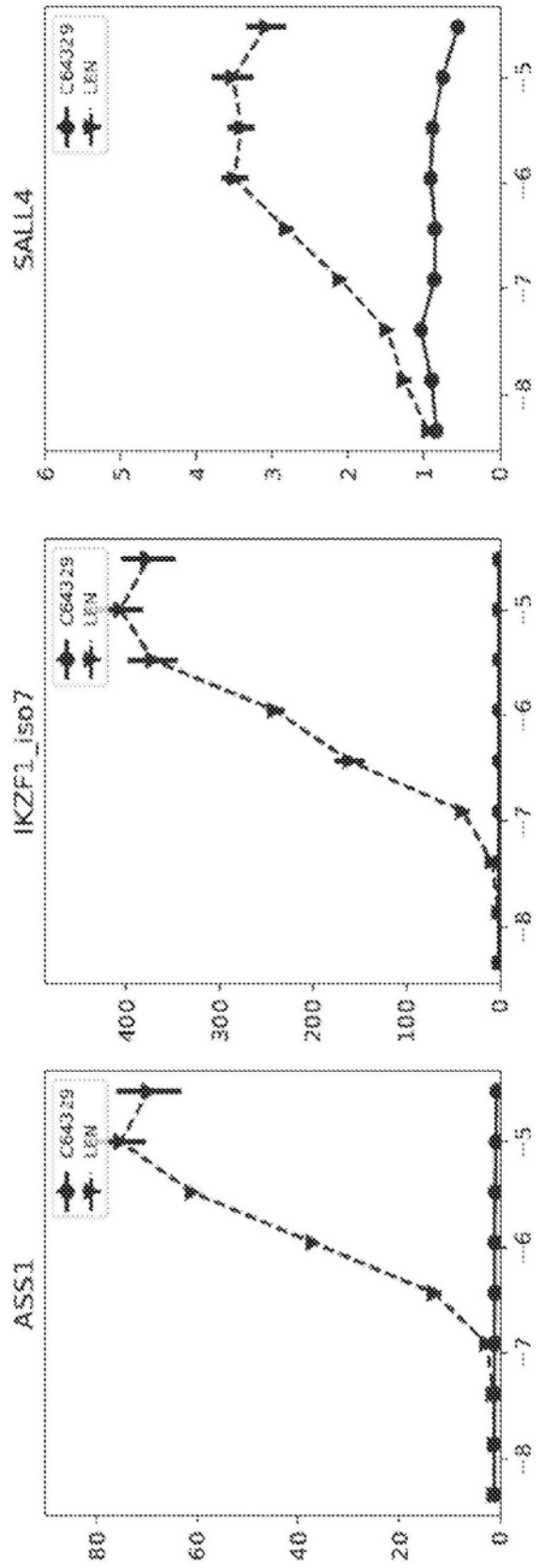

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C64329
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图135

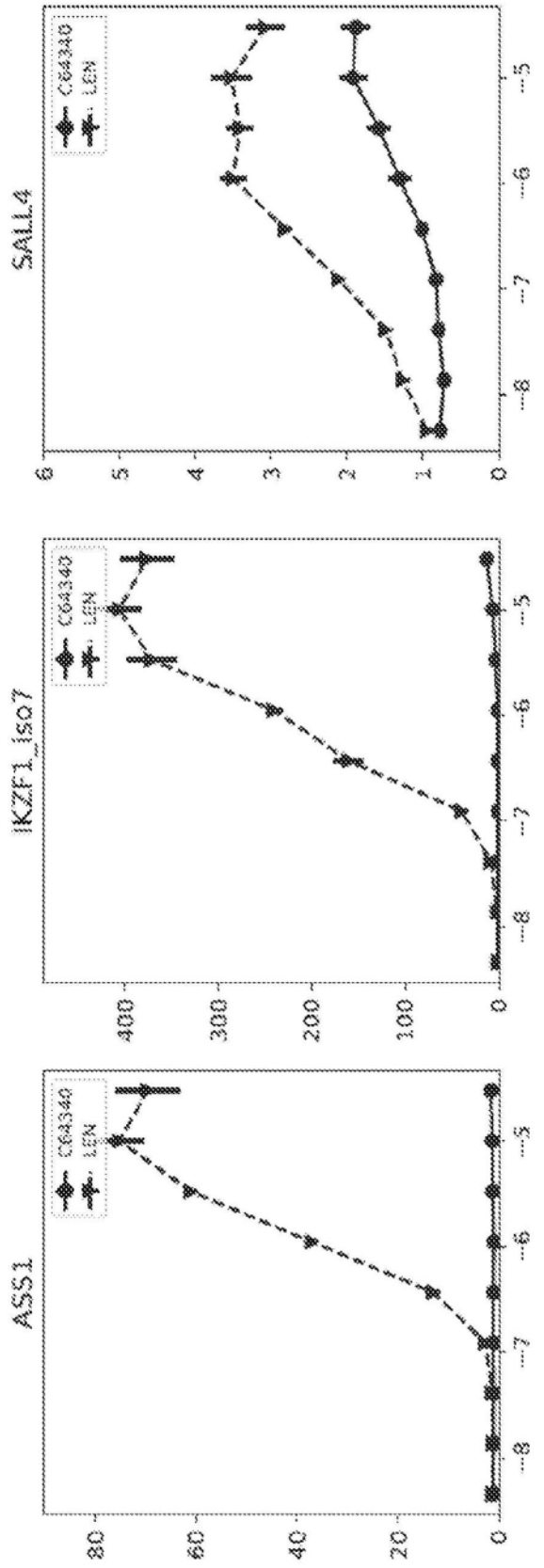

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C64340
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图136

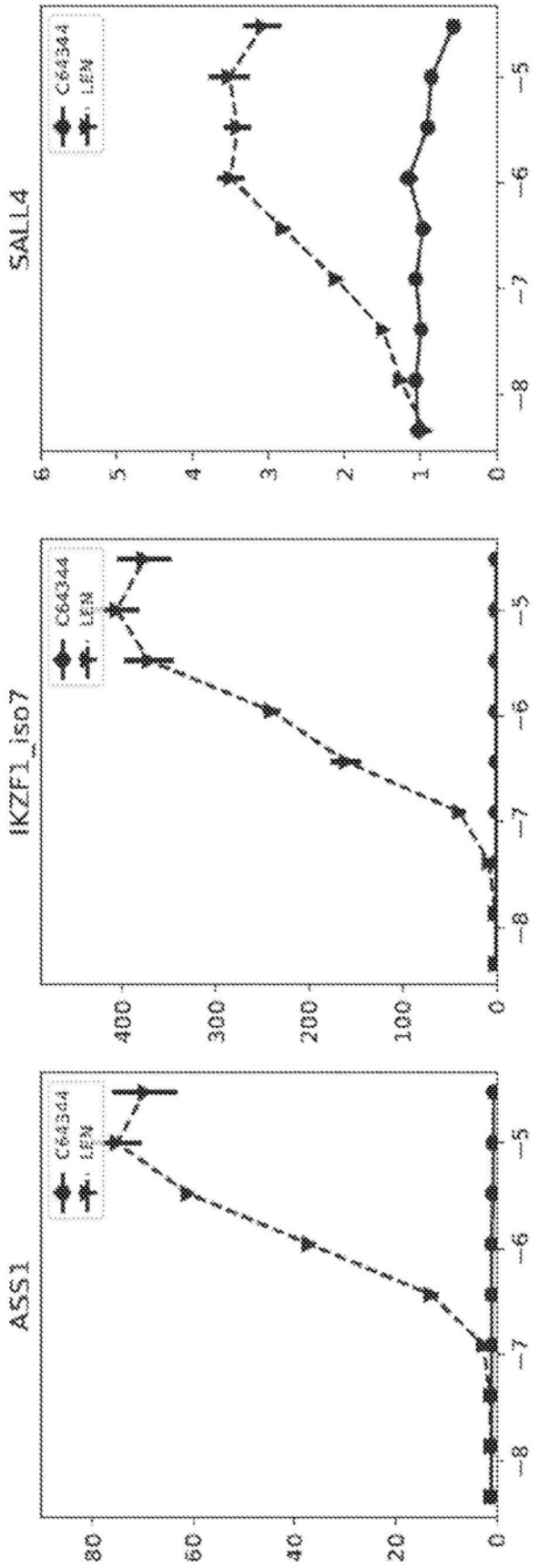

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C64344
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图137

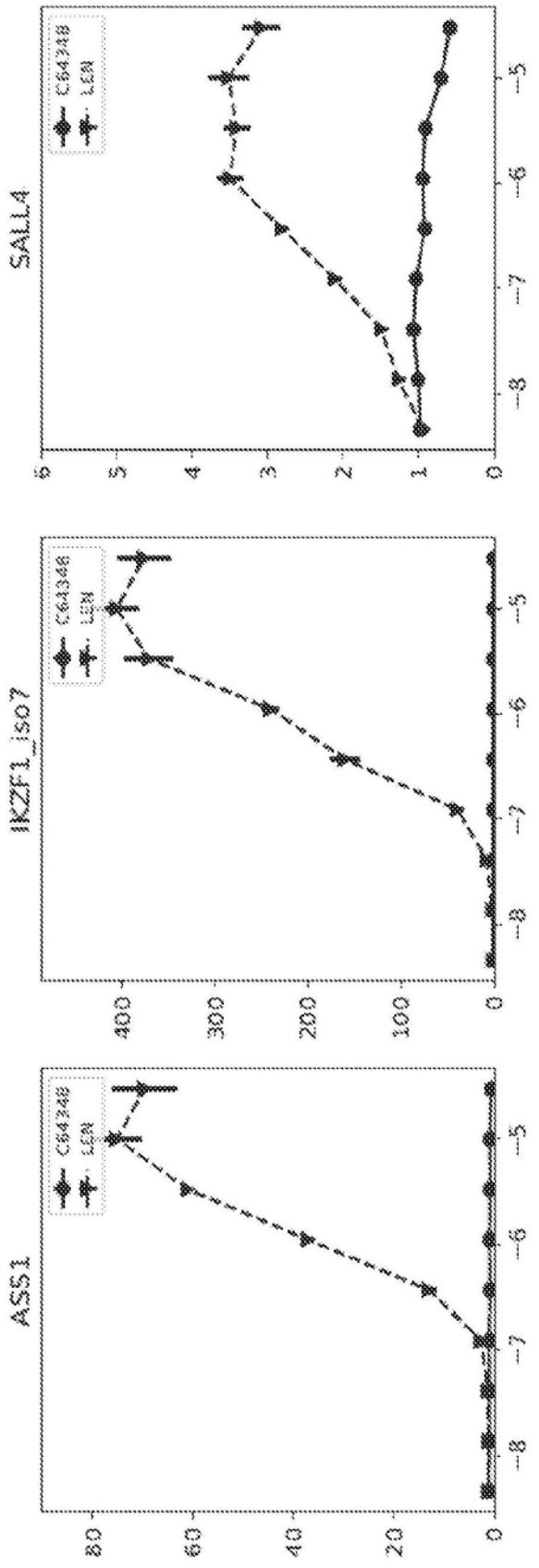

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C64348
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图138

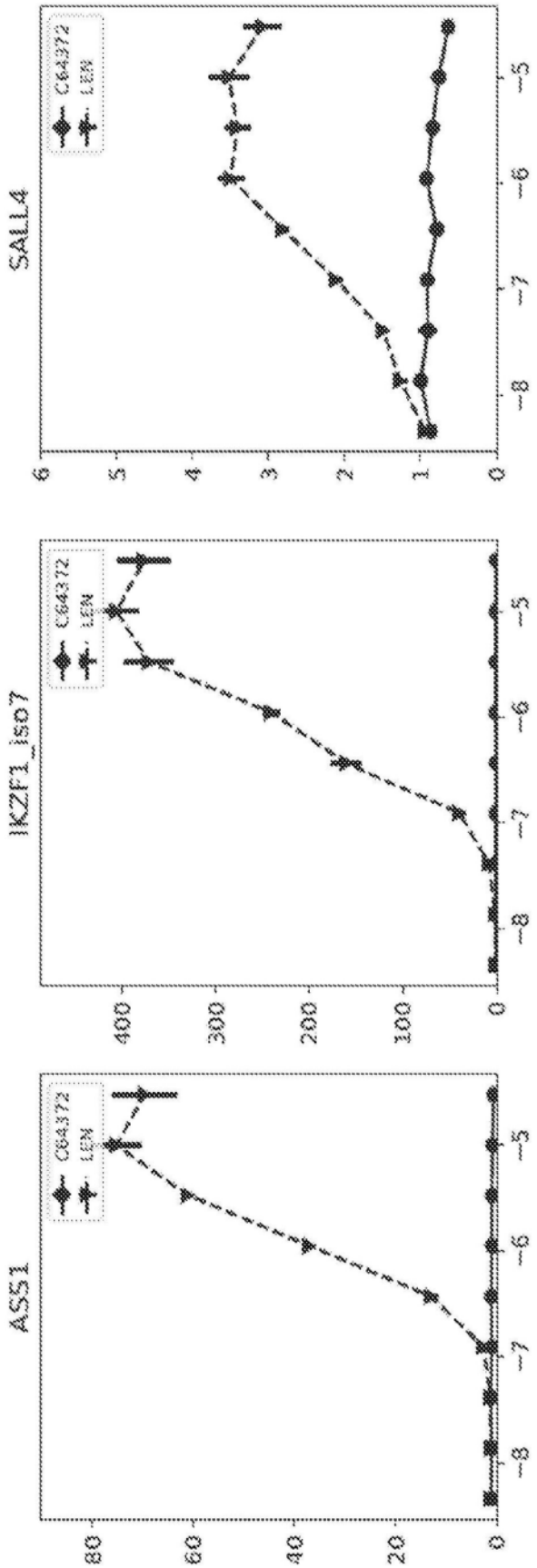


图139

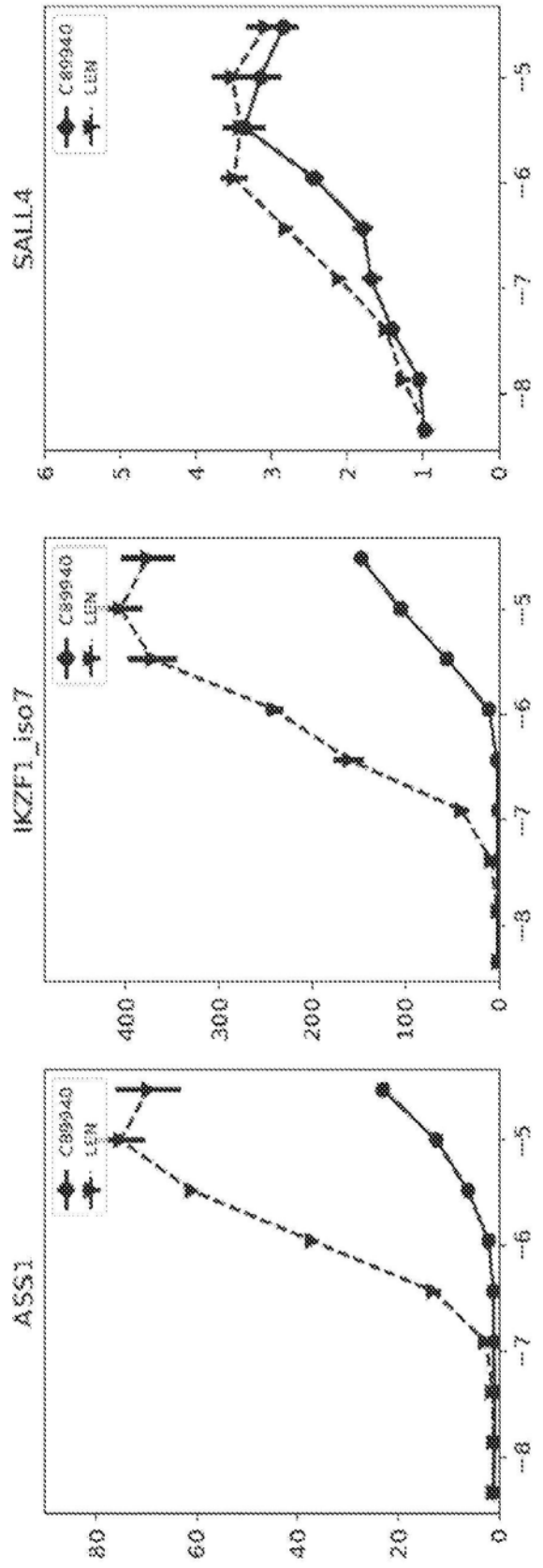

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C89940
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图140

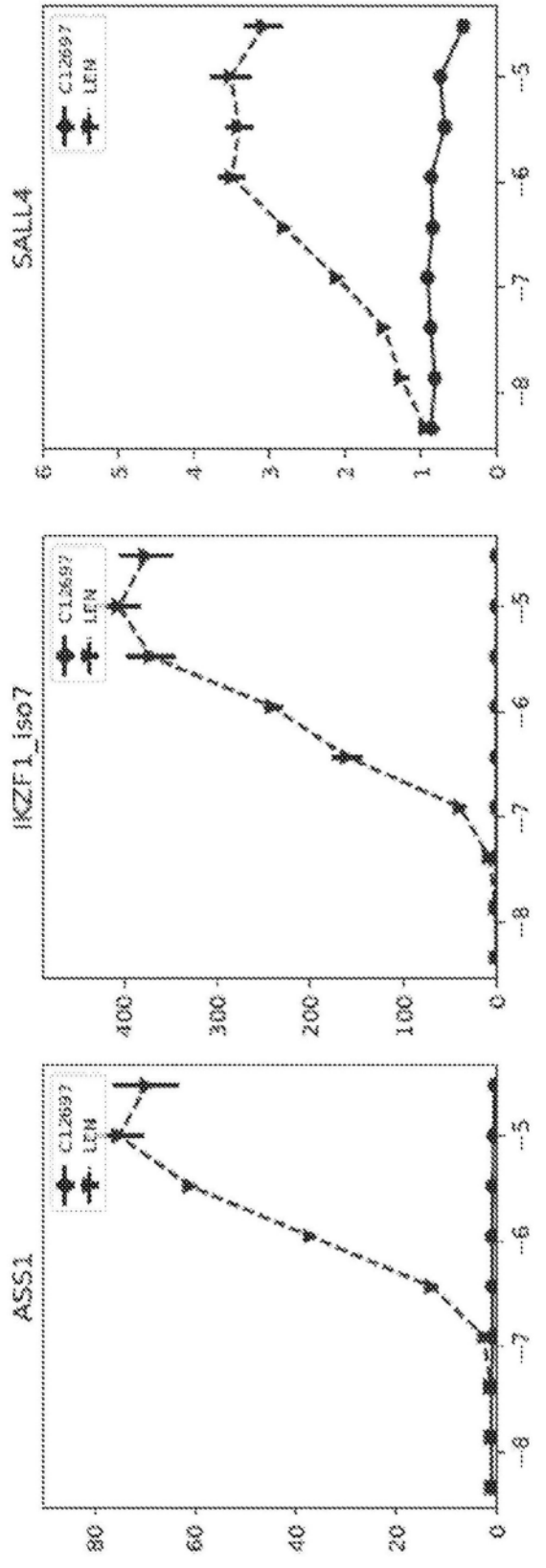

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C12697
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
5
6
7
8
9

图141

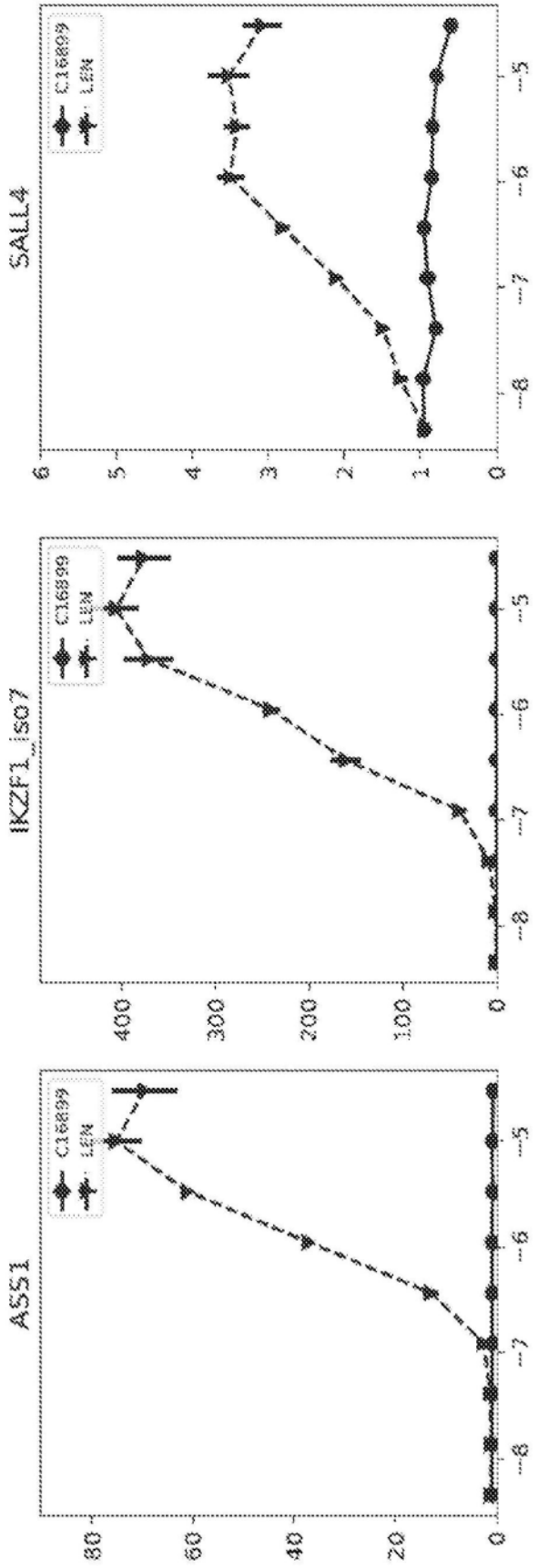

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C16899
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8

图142

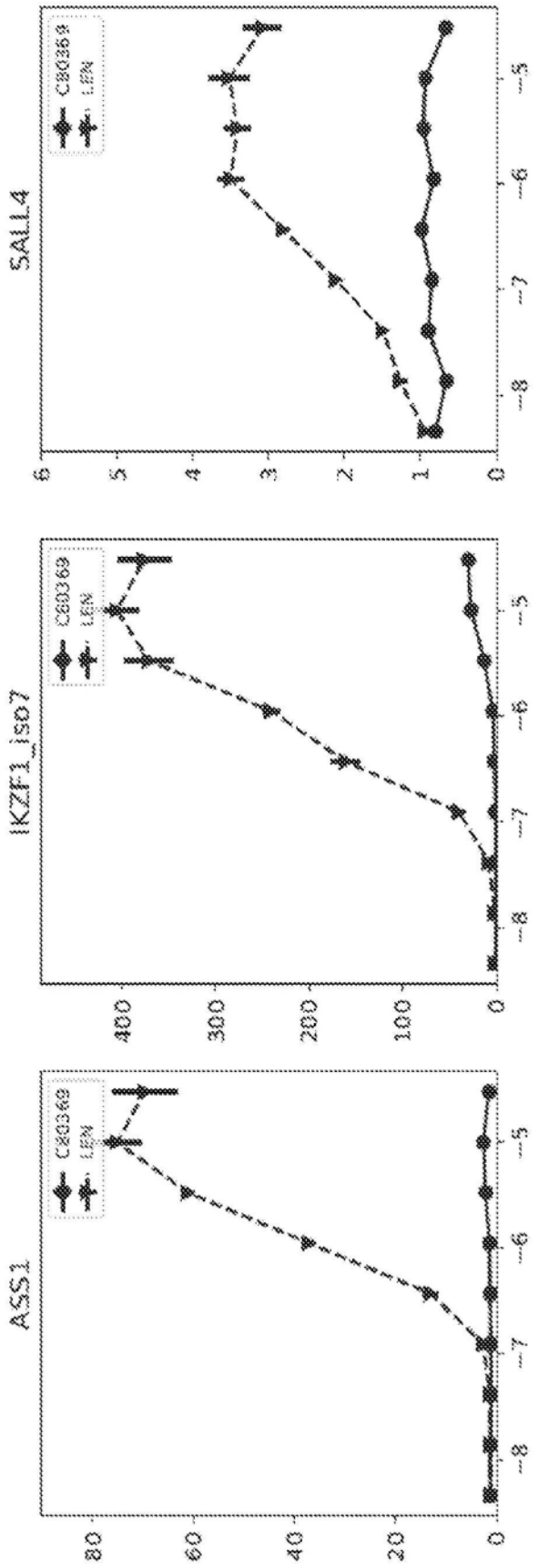

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C80369
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图143

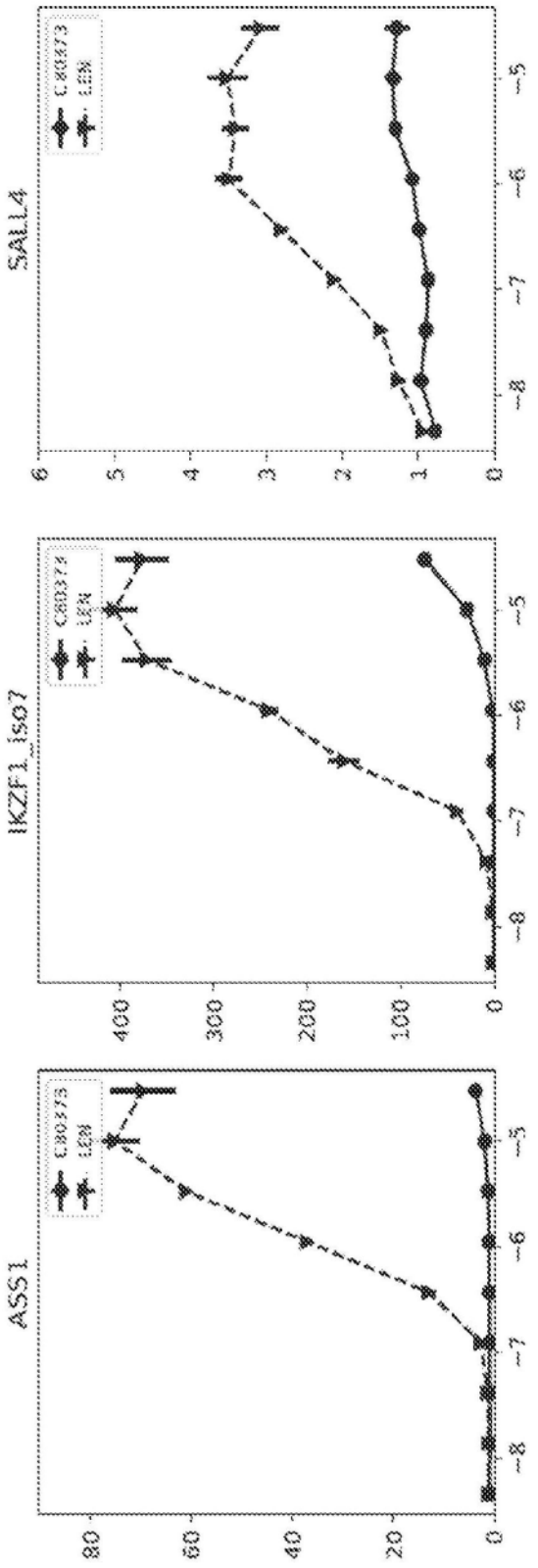

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C80373
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-3
-5
-6
-7
-8

图144

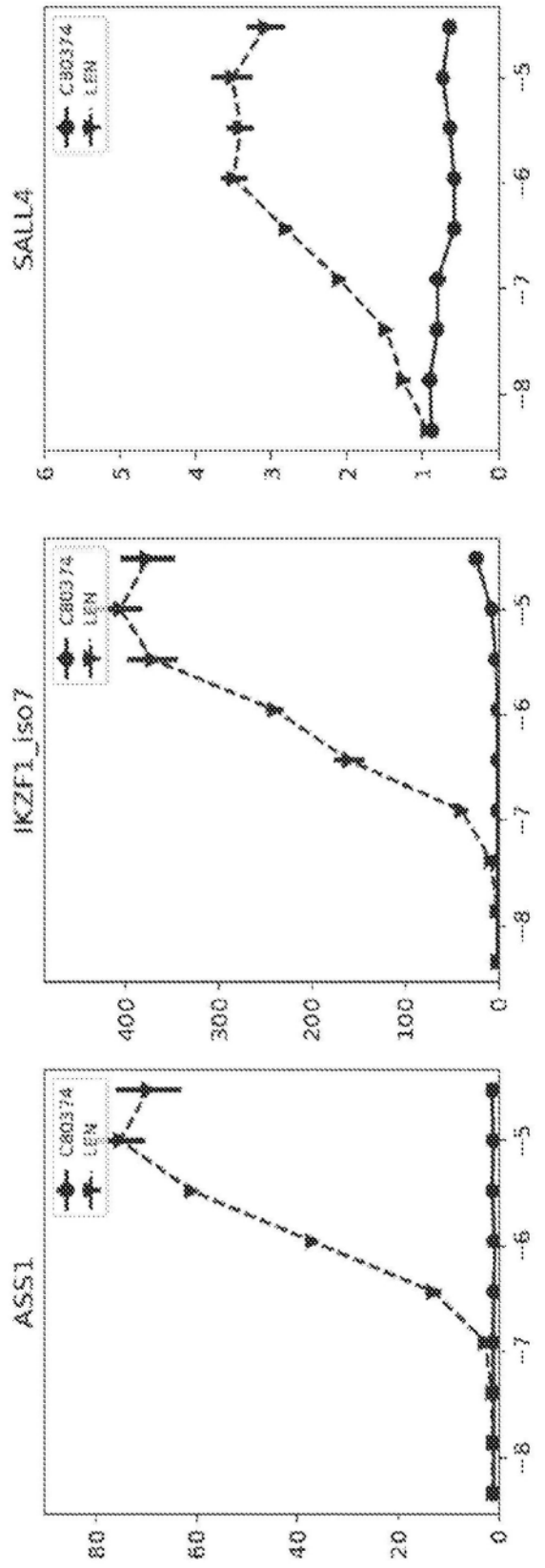

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
CB0374
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图145

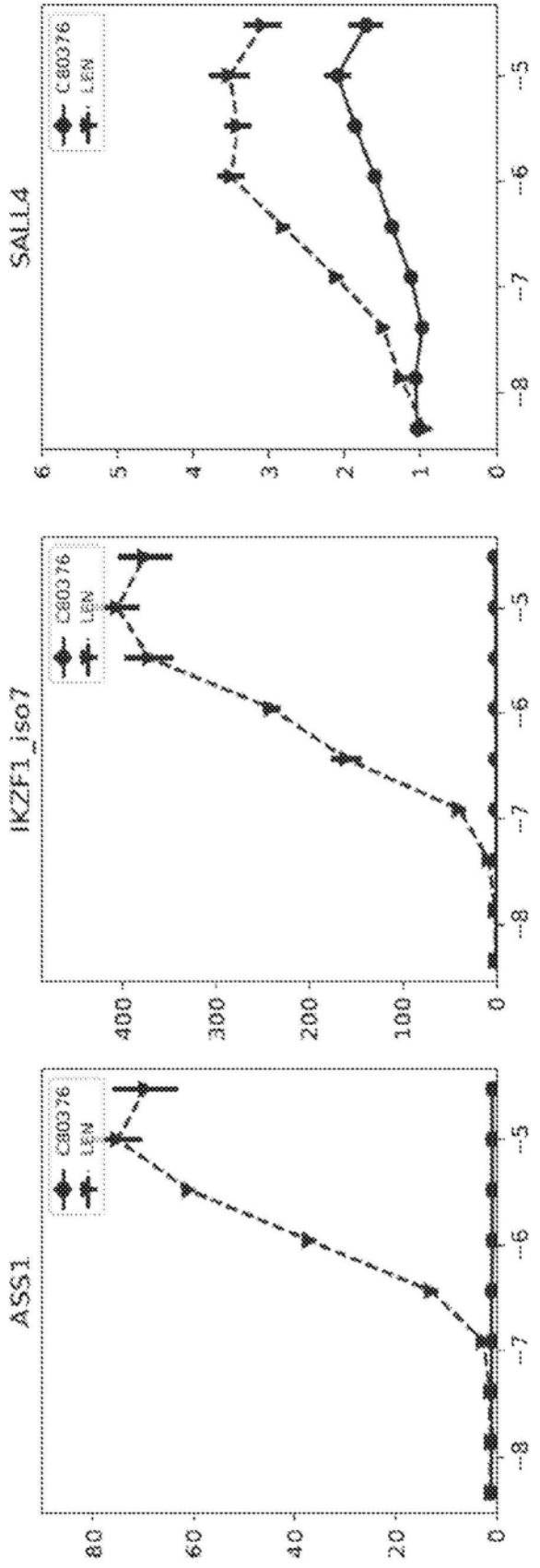

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C80376
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8

图146

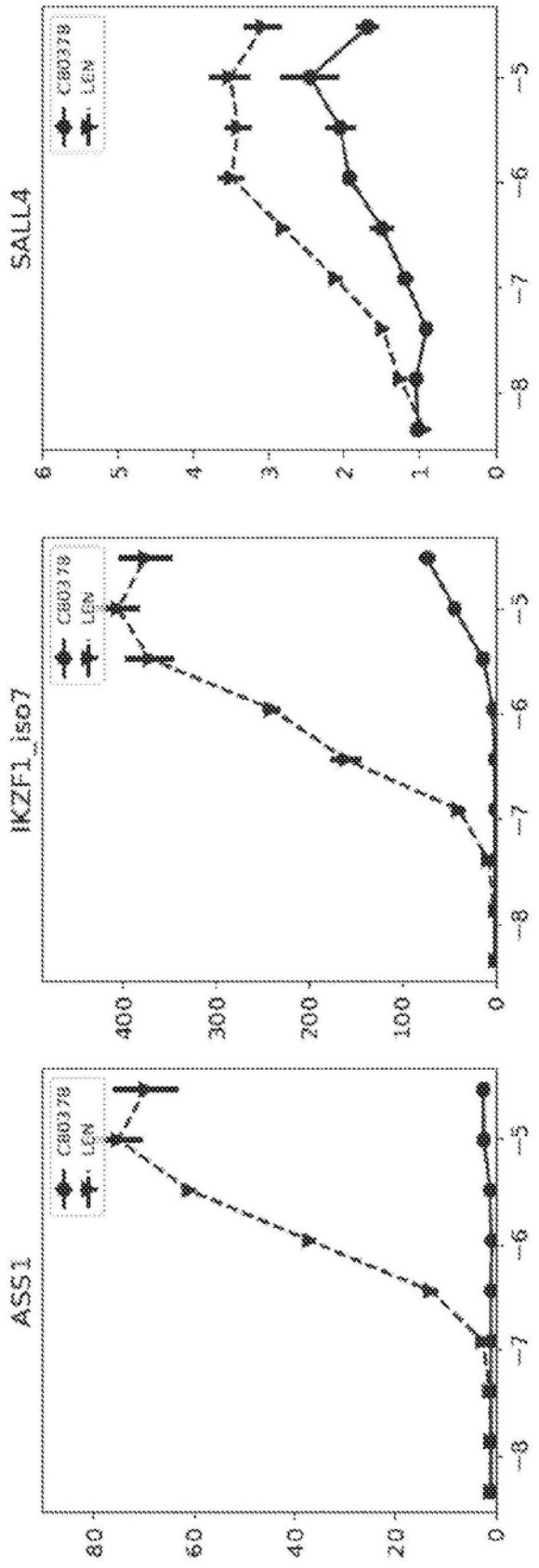


图147

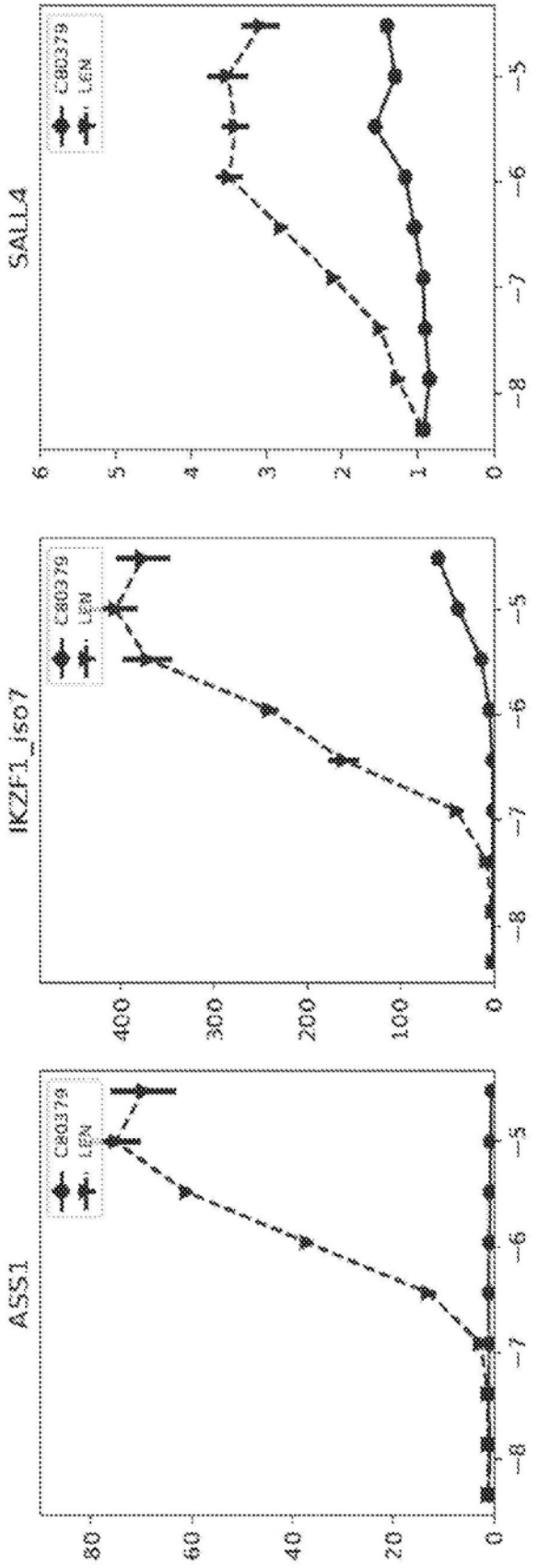

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C80379
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8

图148

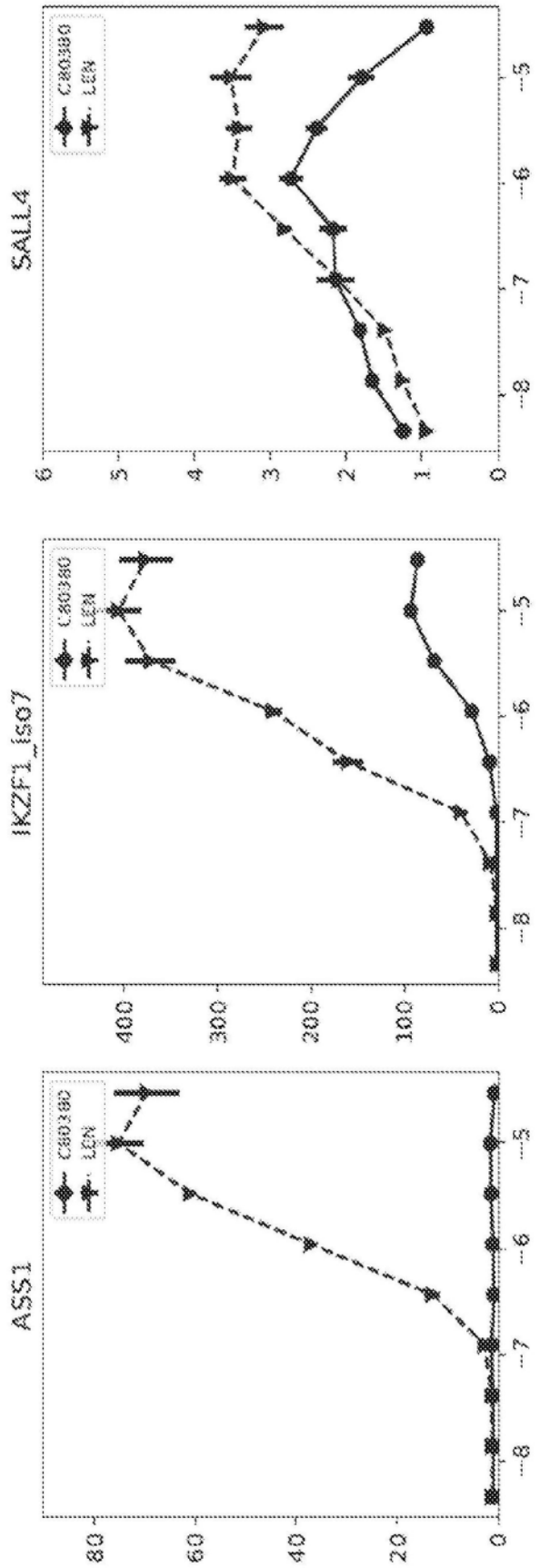

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C80380
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图149

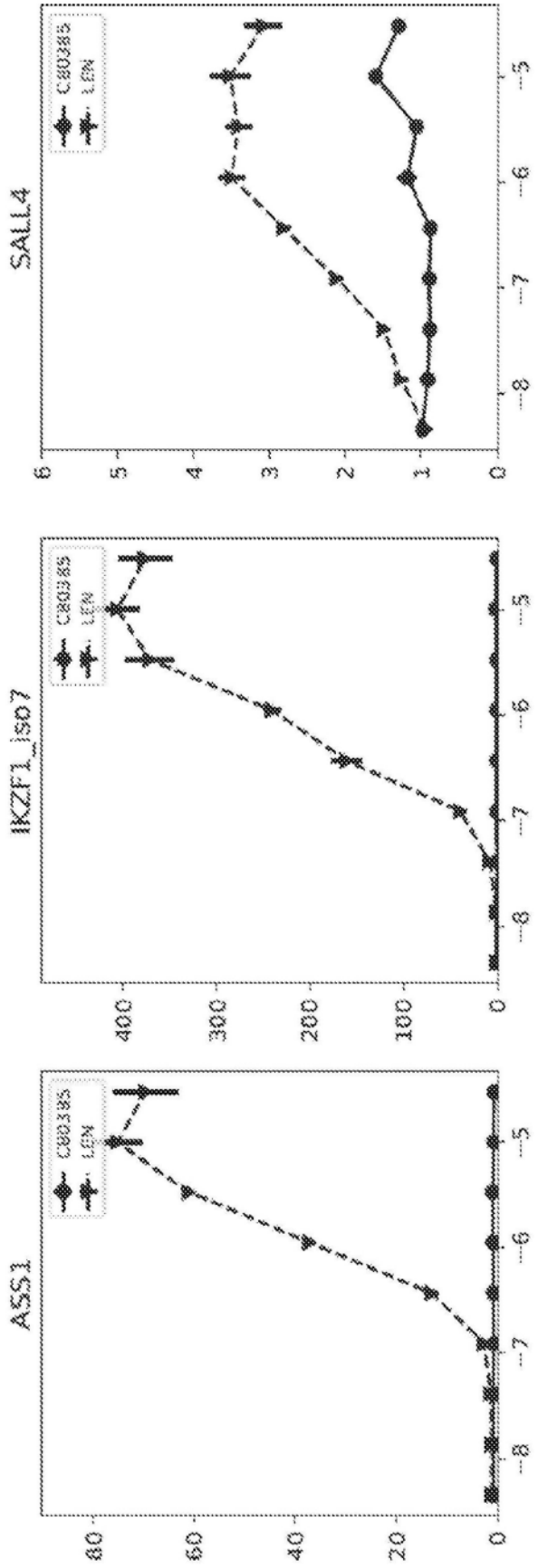

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
CRD3BS
LEN
0
1
2
3
4
5
6
0
100
200
300
400
0
20
40
60
80
-3
-4
-5
-6
-7
-8

图150

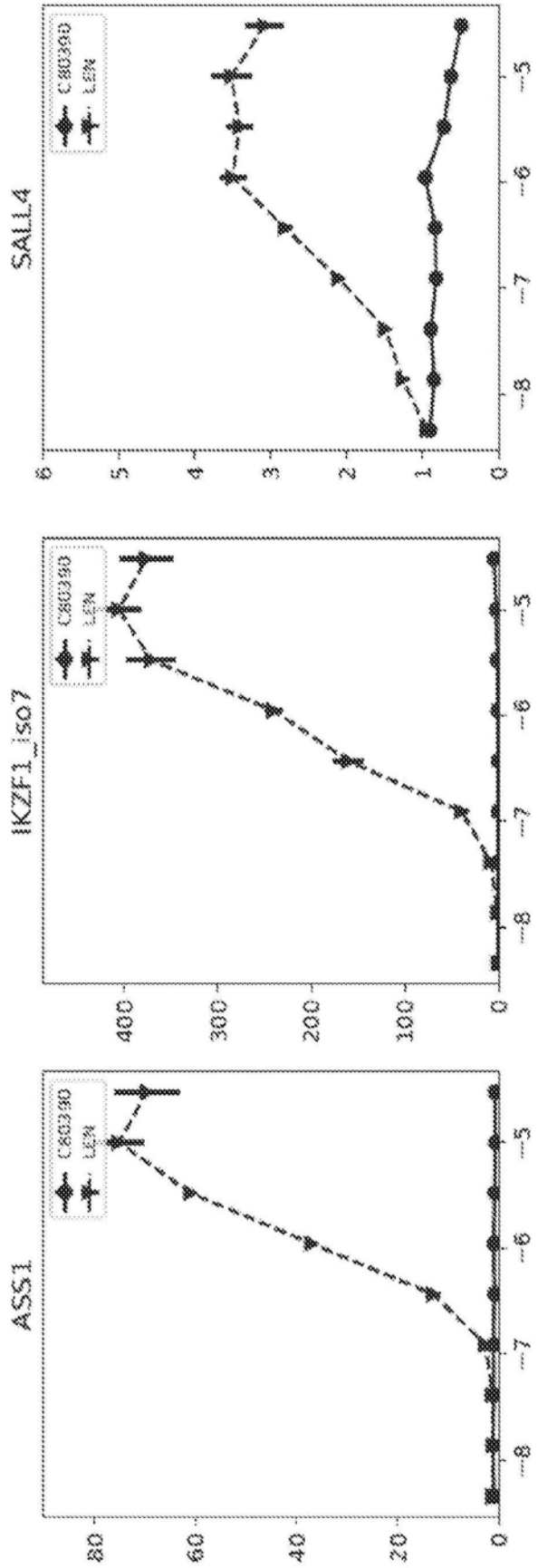

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C803390
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-3
-6
-7
-8

图151

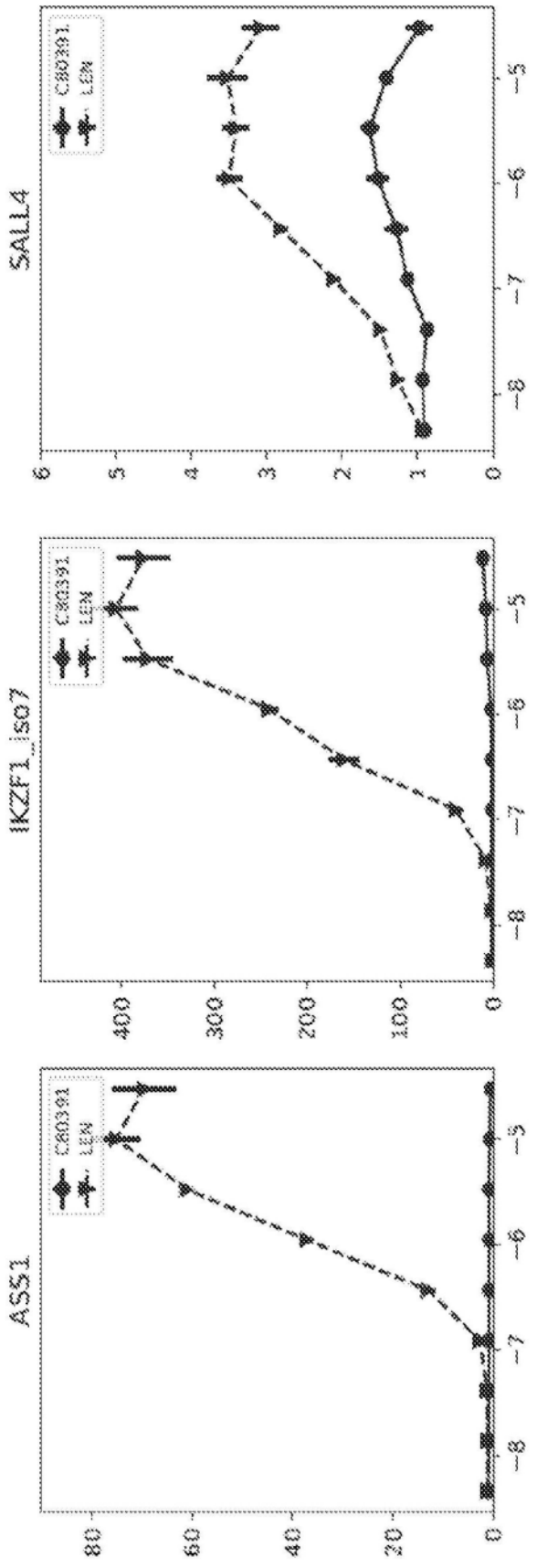

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C803911
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图152

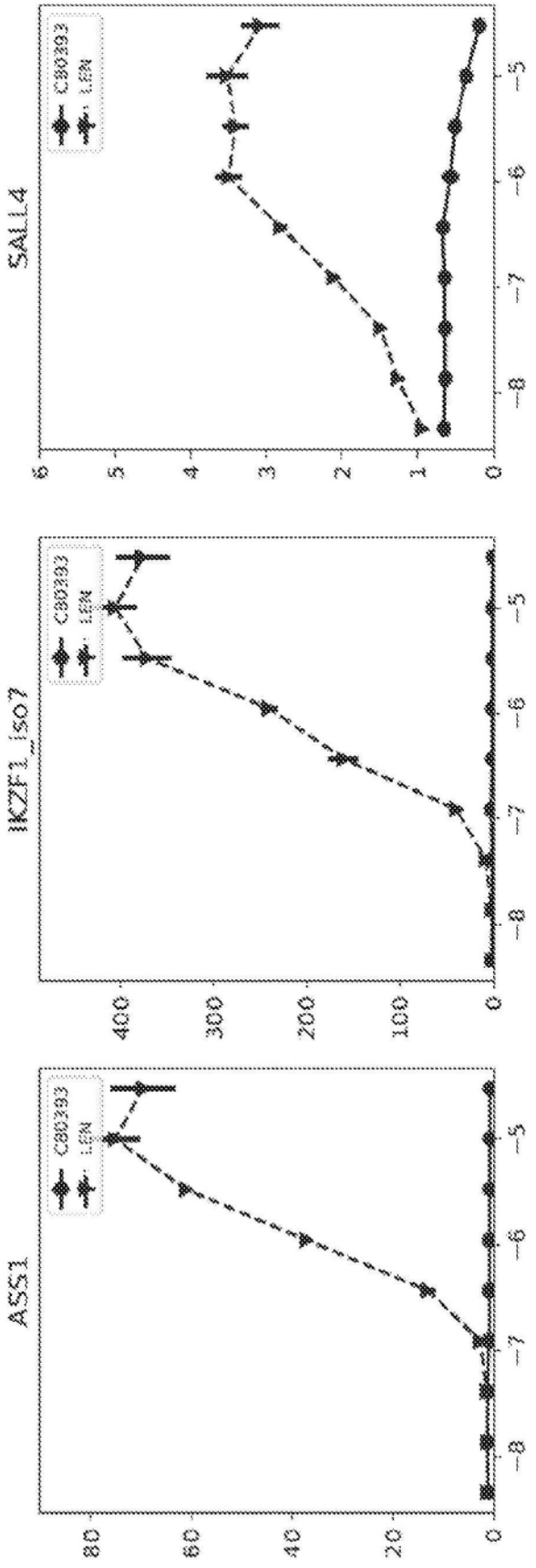

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C80393
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
−5
−6
−7
−8

图153

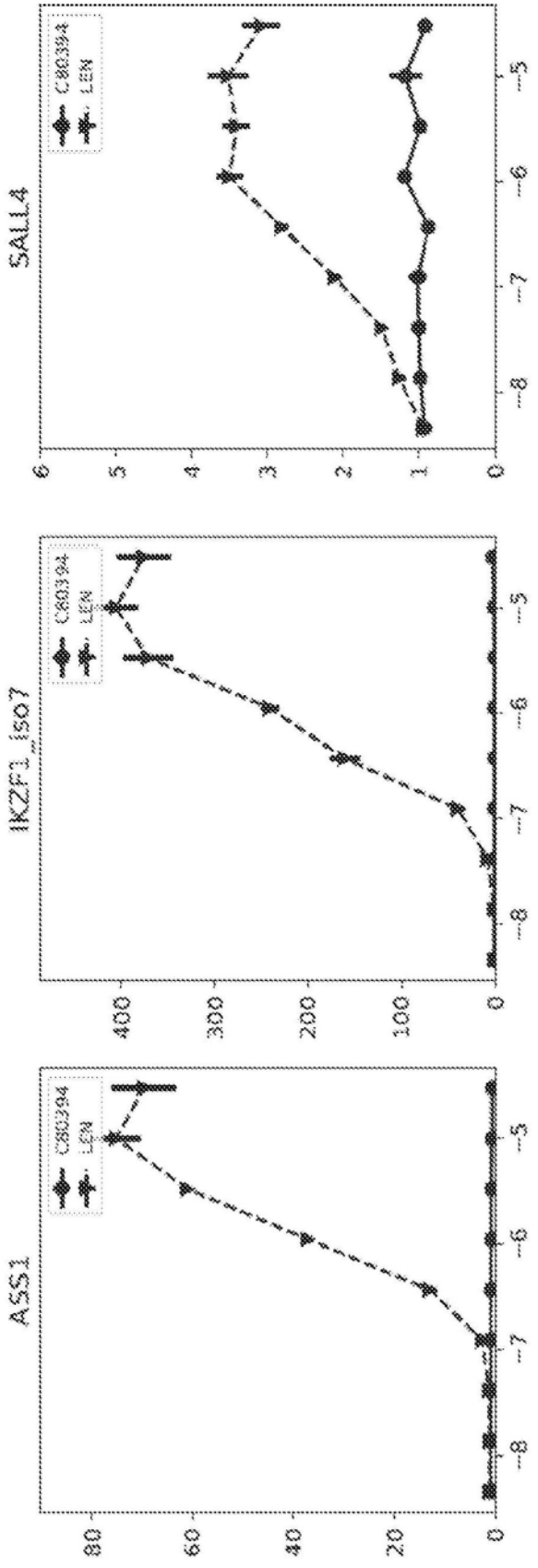

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C803394
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图154

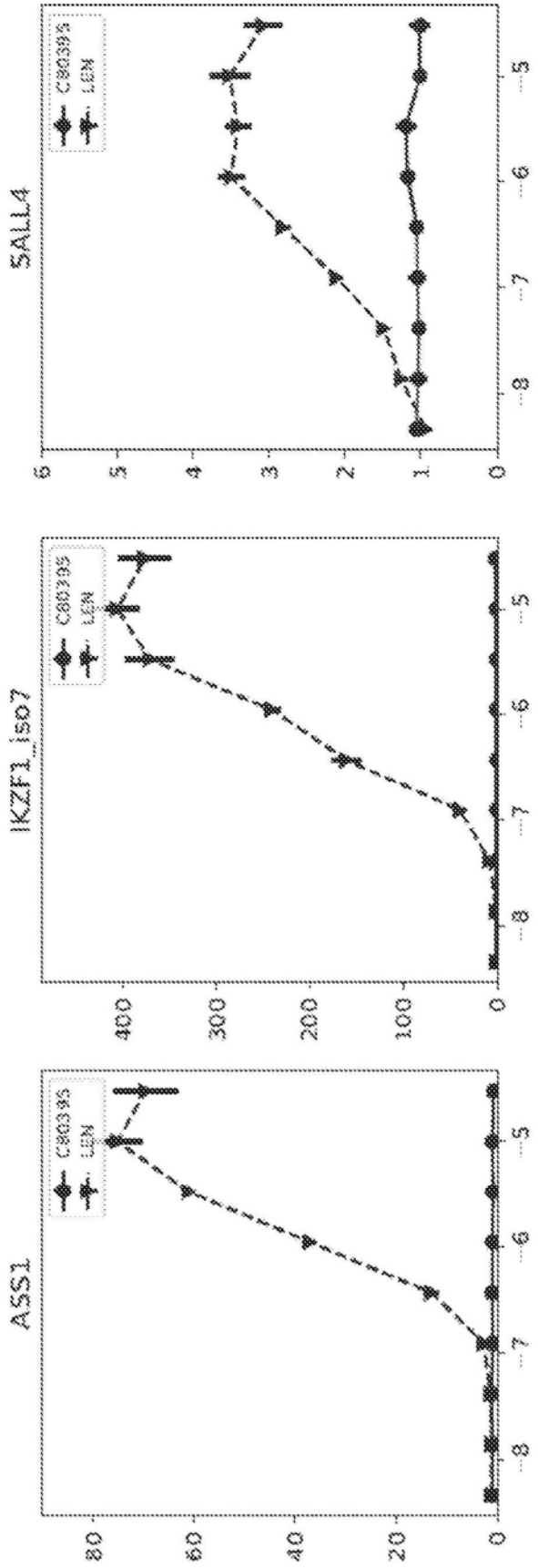


图155

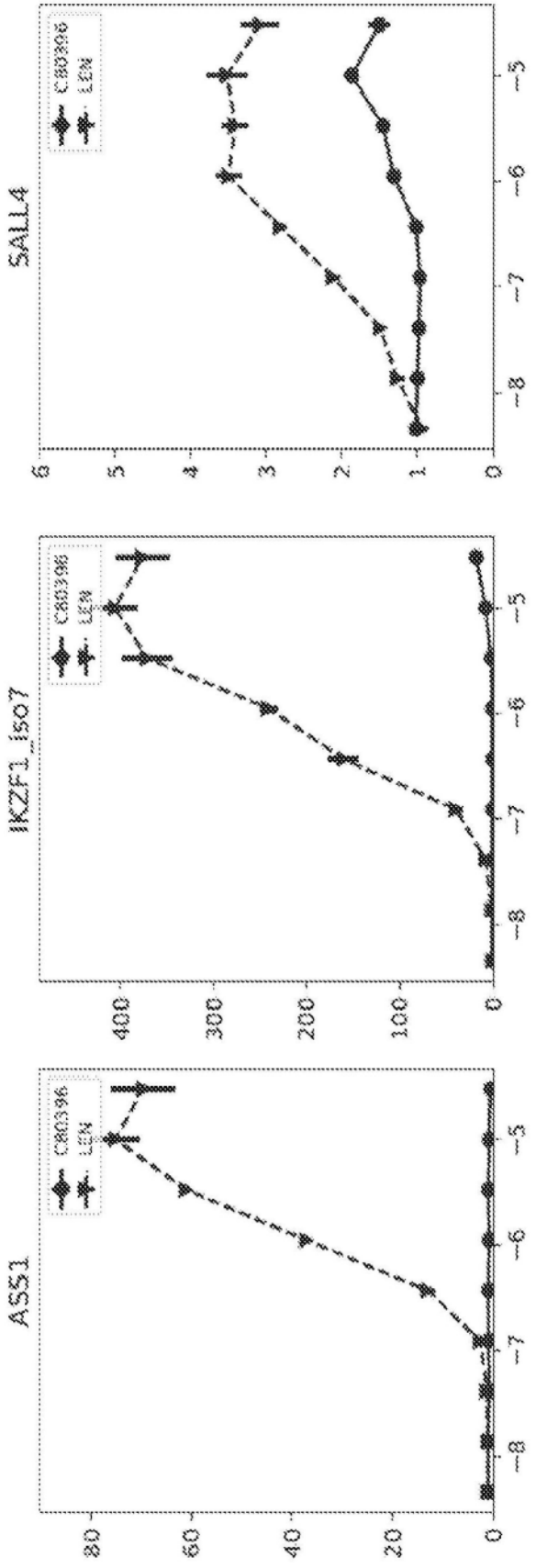

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C80396
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图156

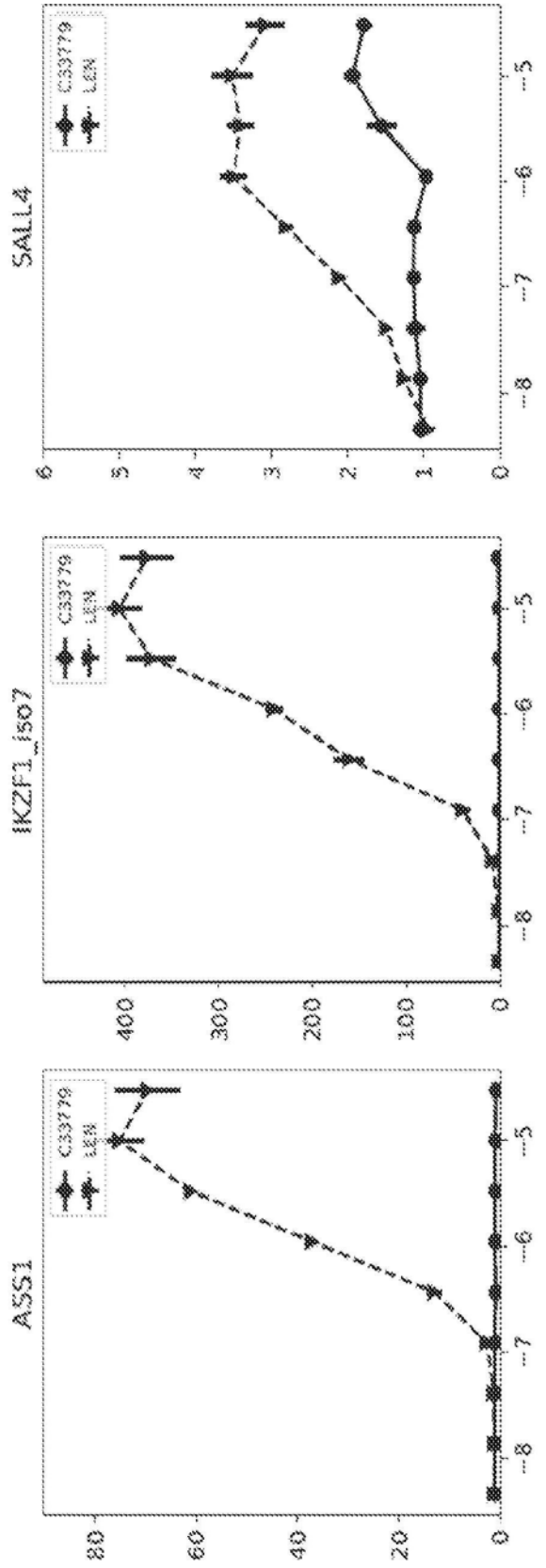

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C33779
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图157

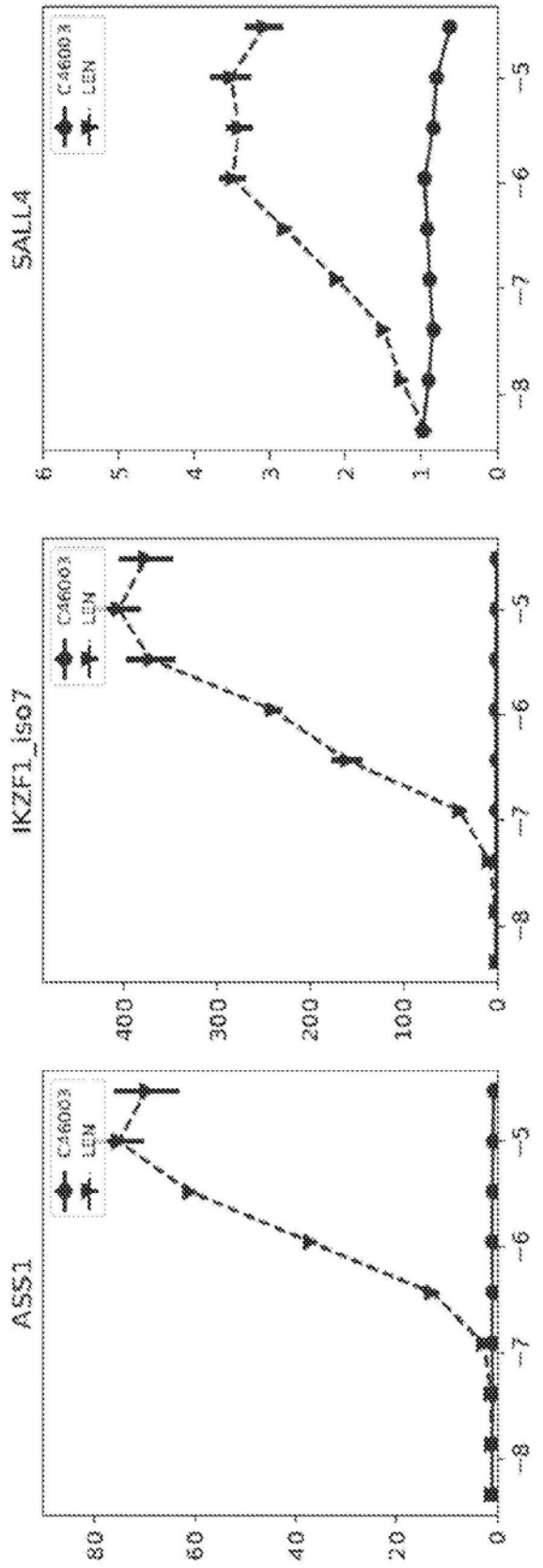

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C46003
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图158

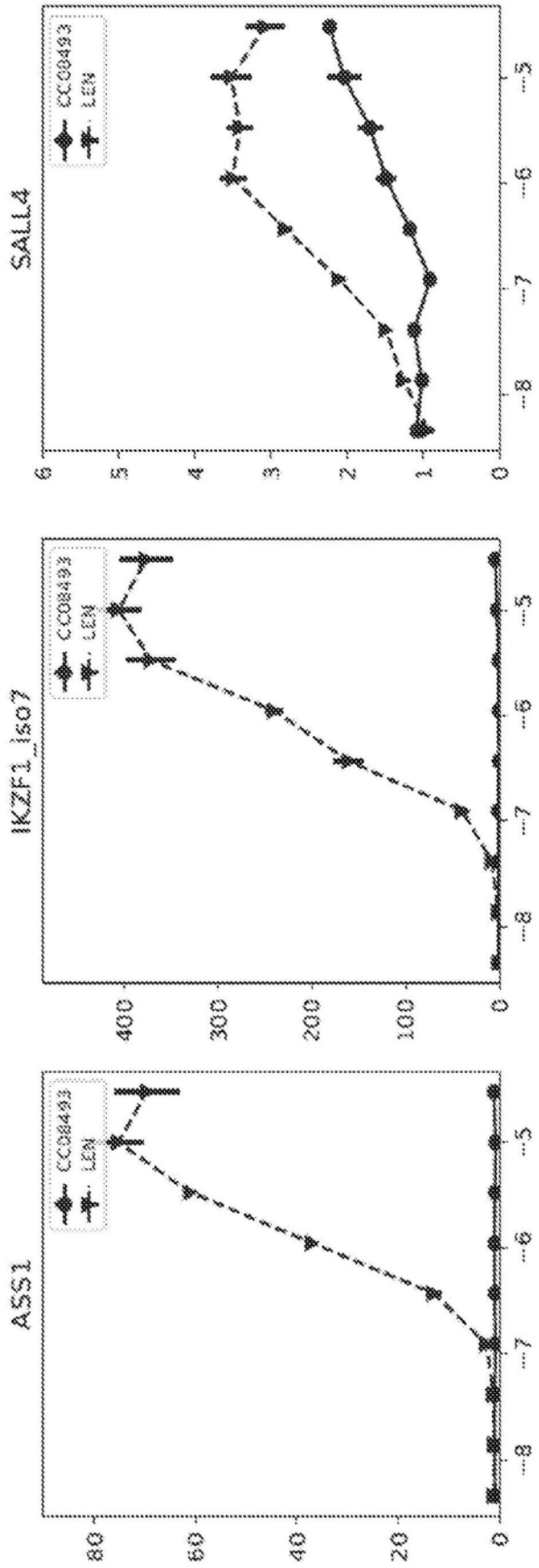


图159

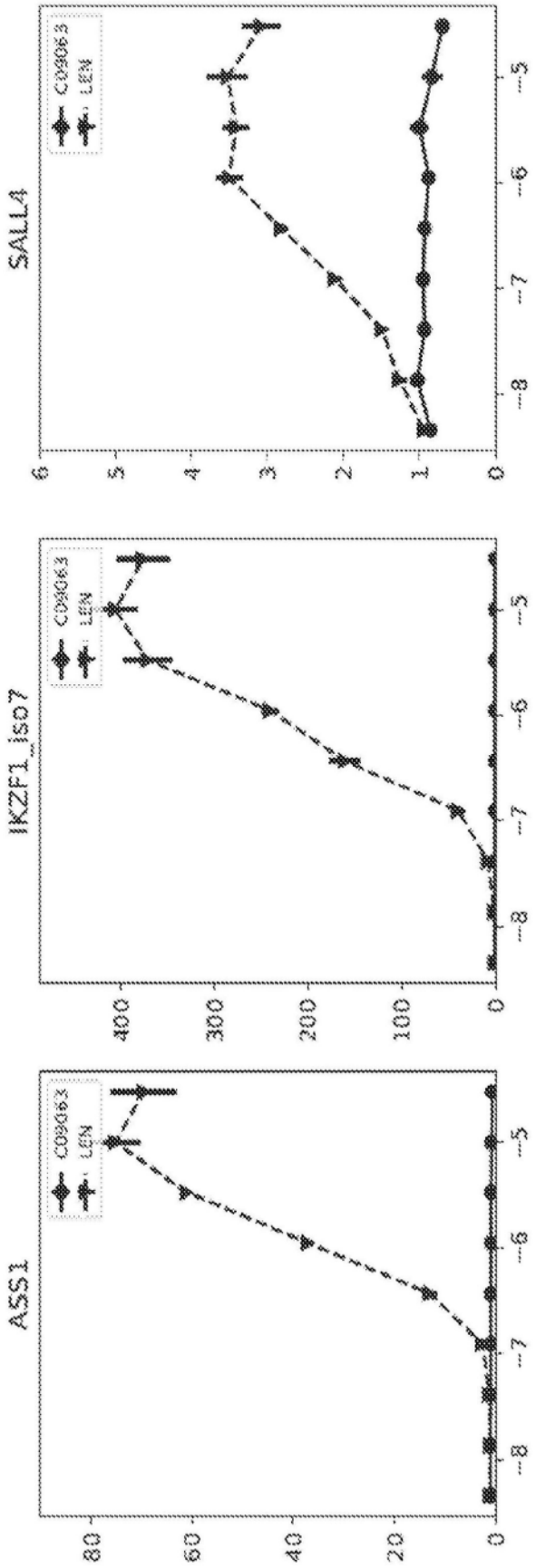

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C09063
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图160

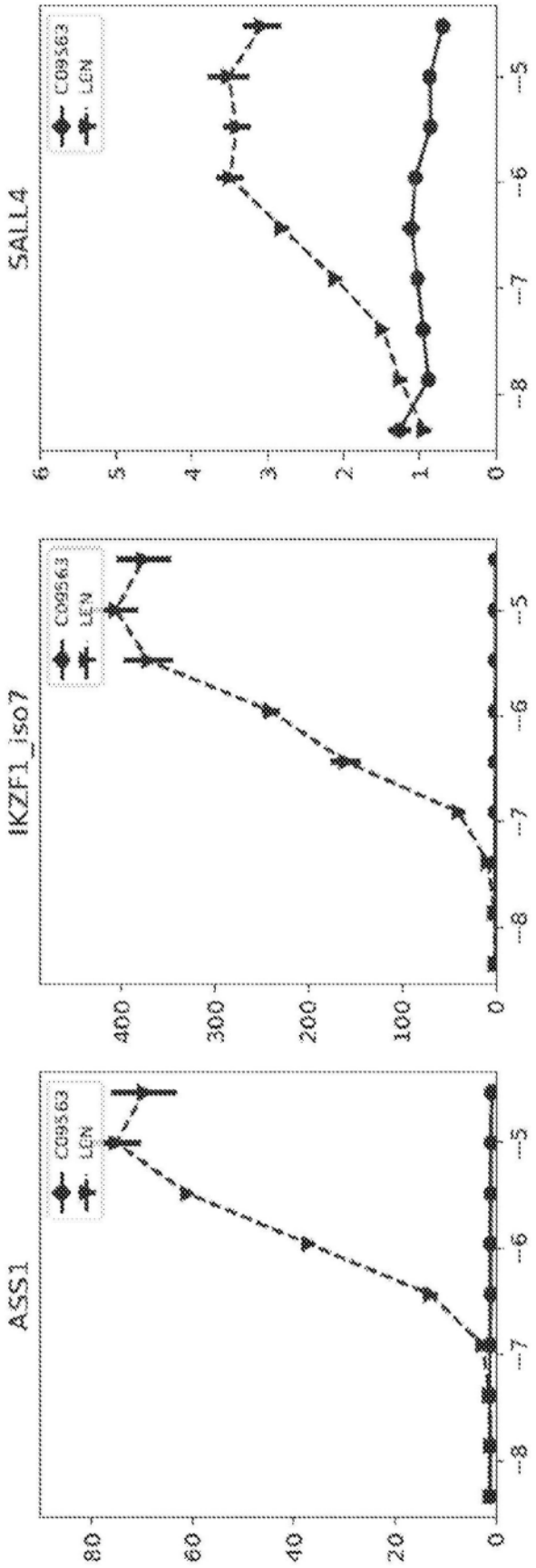

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
CD9563
LCN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图161

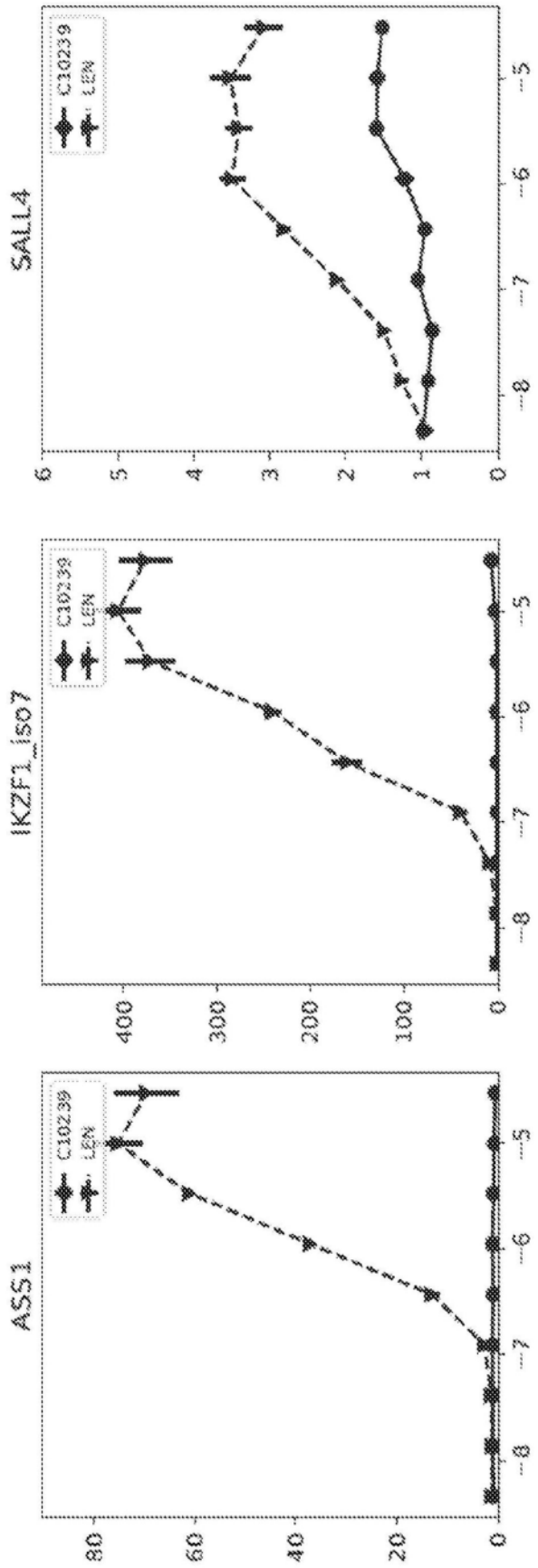

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C10239
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-8
-7
-6
-5

图162

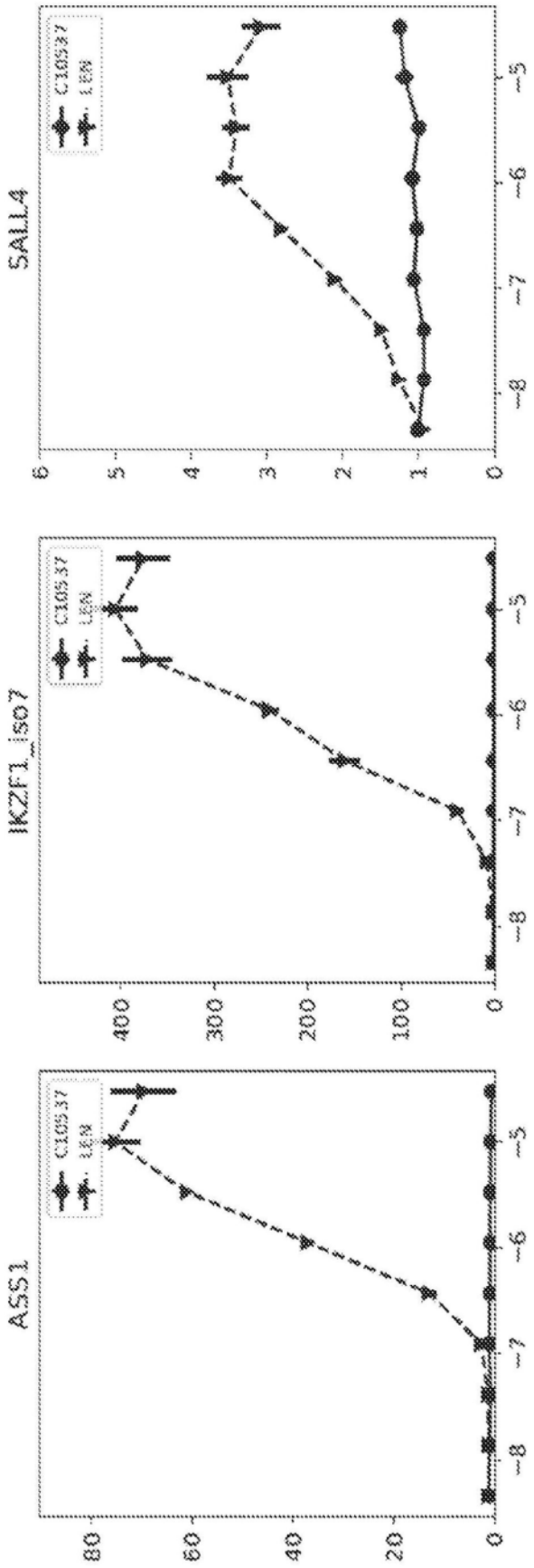

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C105337
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-3
-5
-6
-7
-8

图163

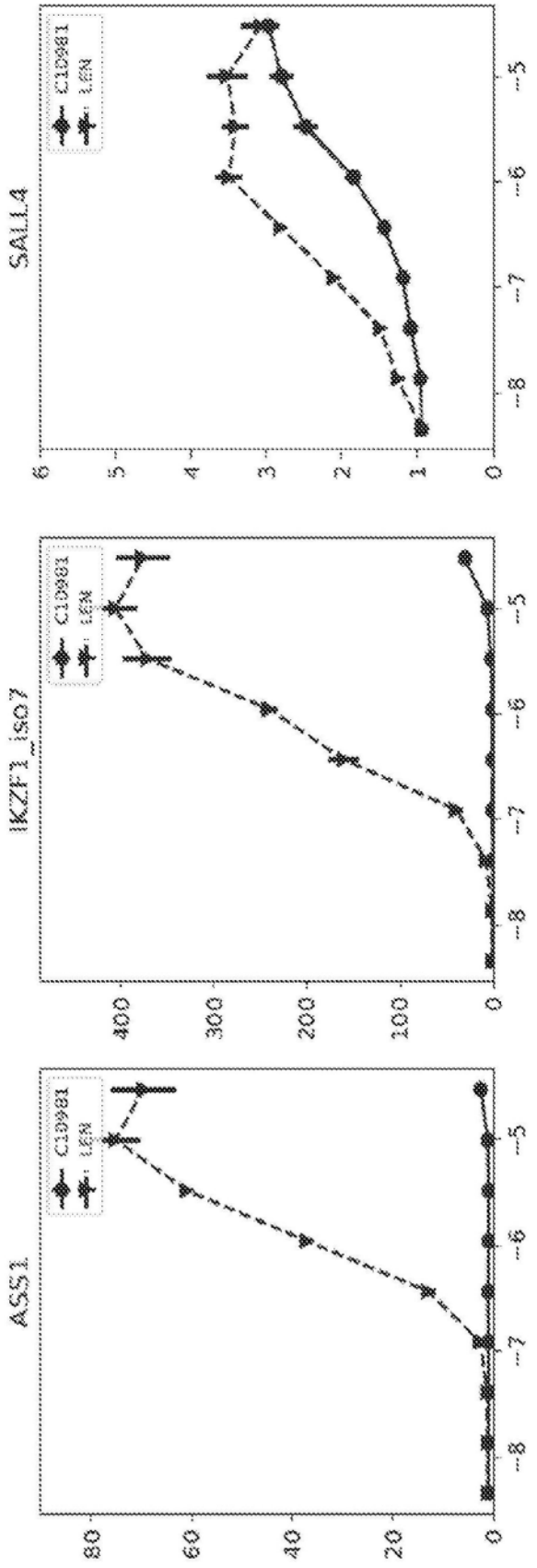

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C1D981
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图164

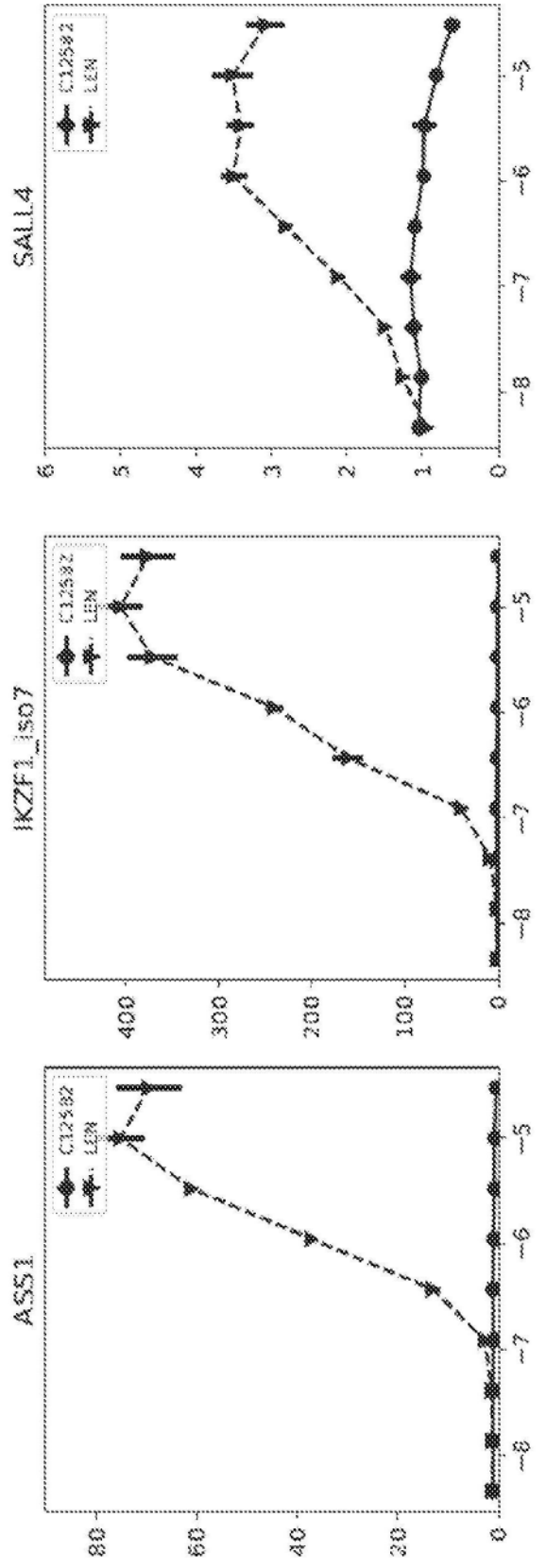

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
CTZ582
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-8
-7
-6
-5

图165

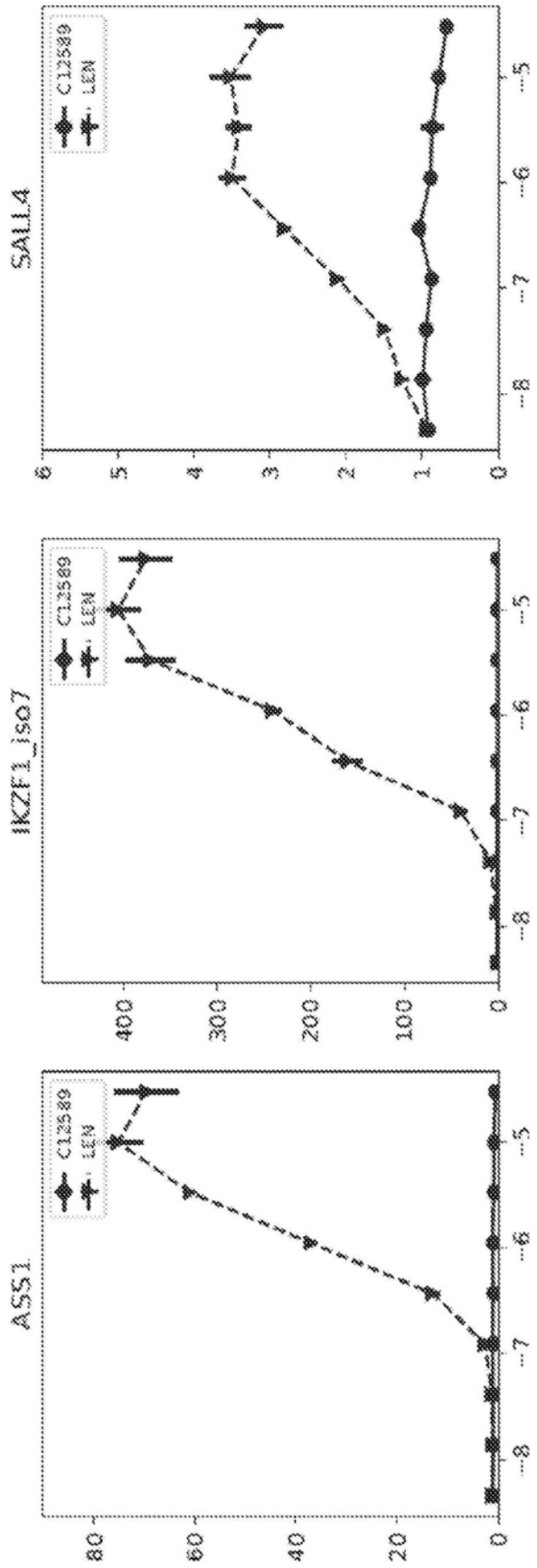

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C12589
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-8
-7
-6
-5

图166

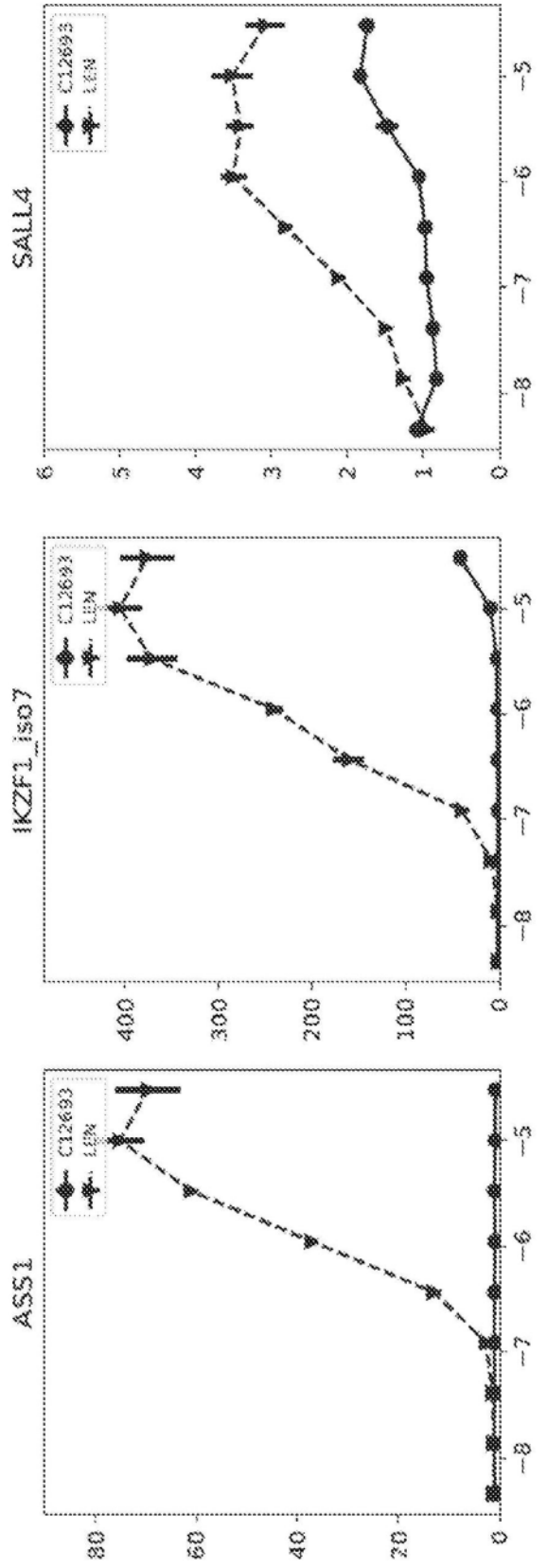

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C12693
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8
-3

图167

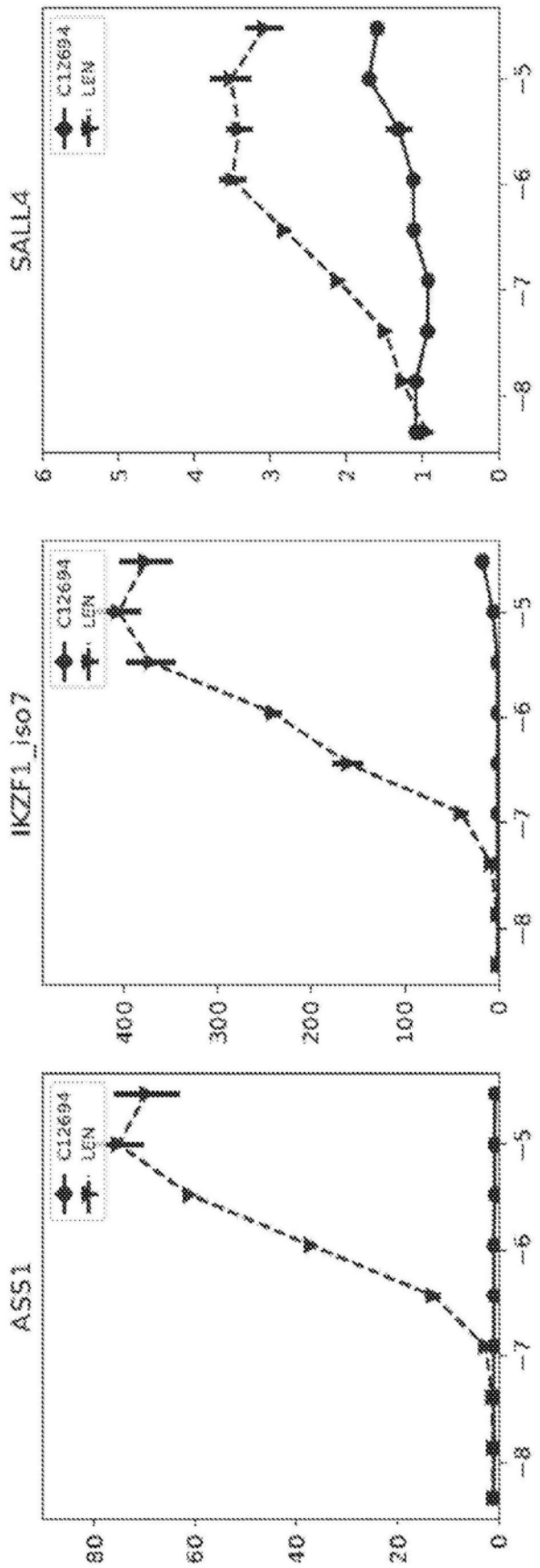

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C12694
LEN
-5
-6
-7
-8
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80

图168

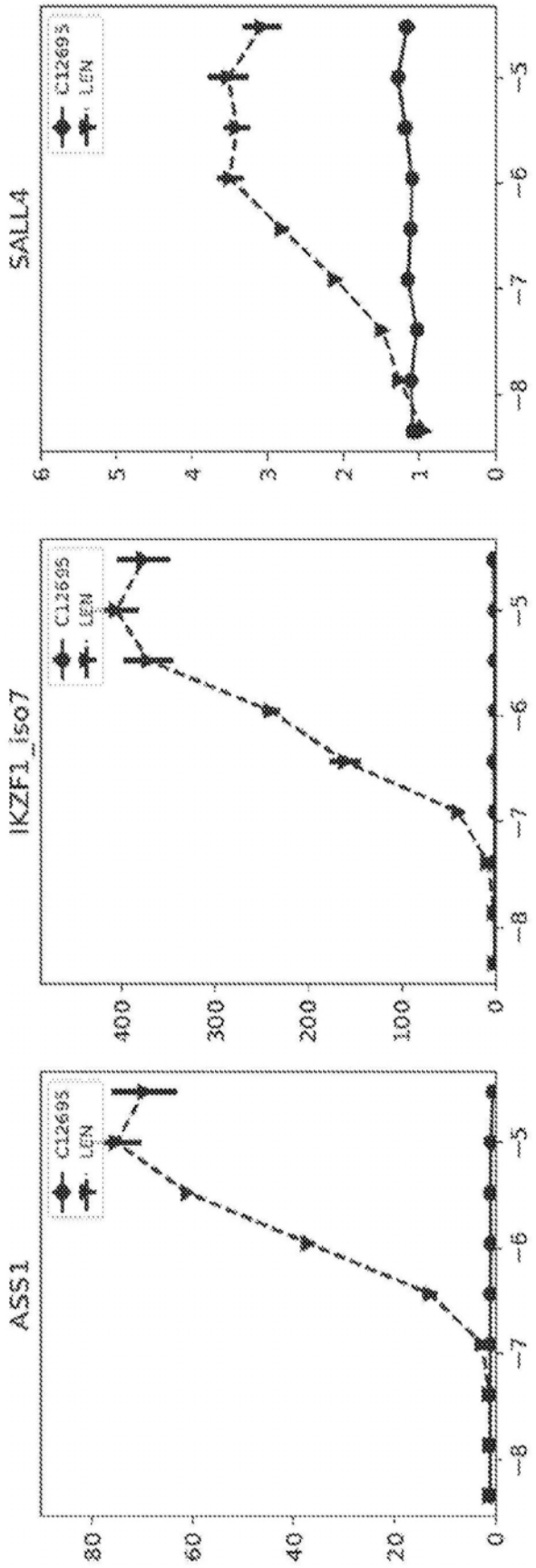


图169

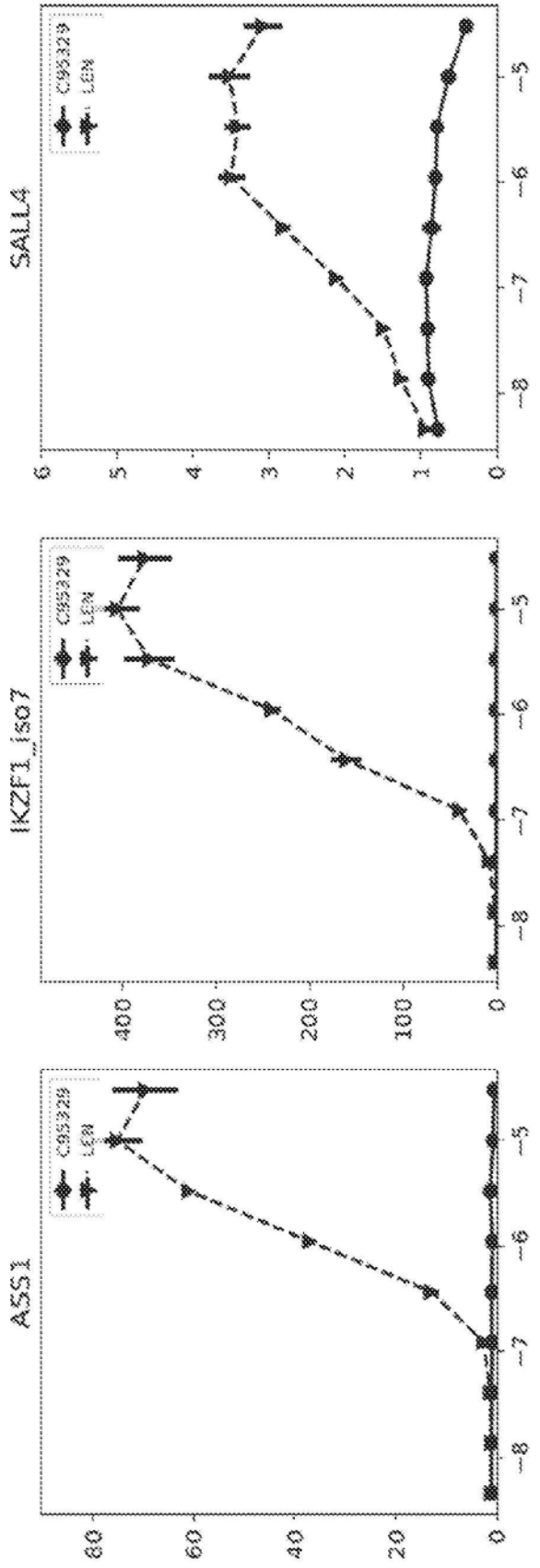

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C953229
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8

图170

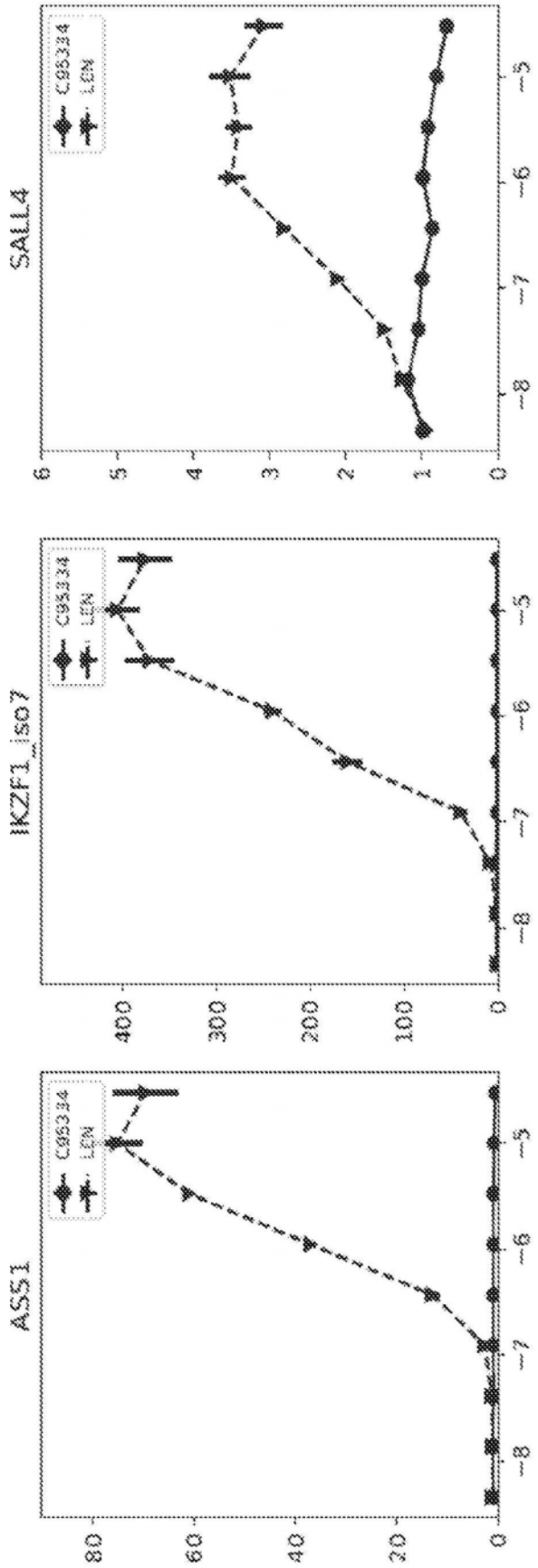

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C95334
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图171

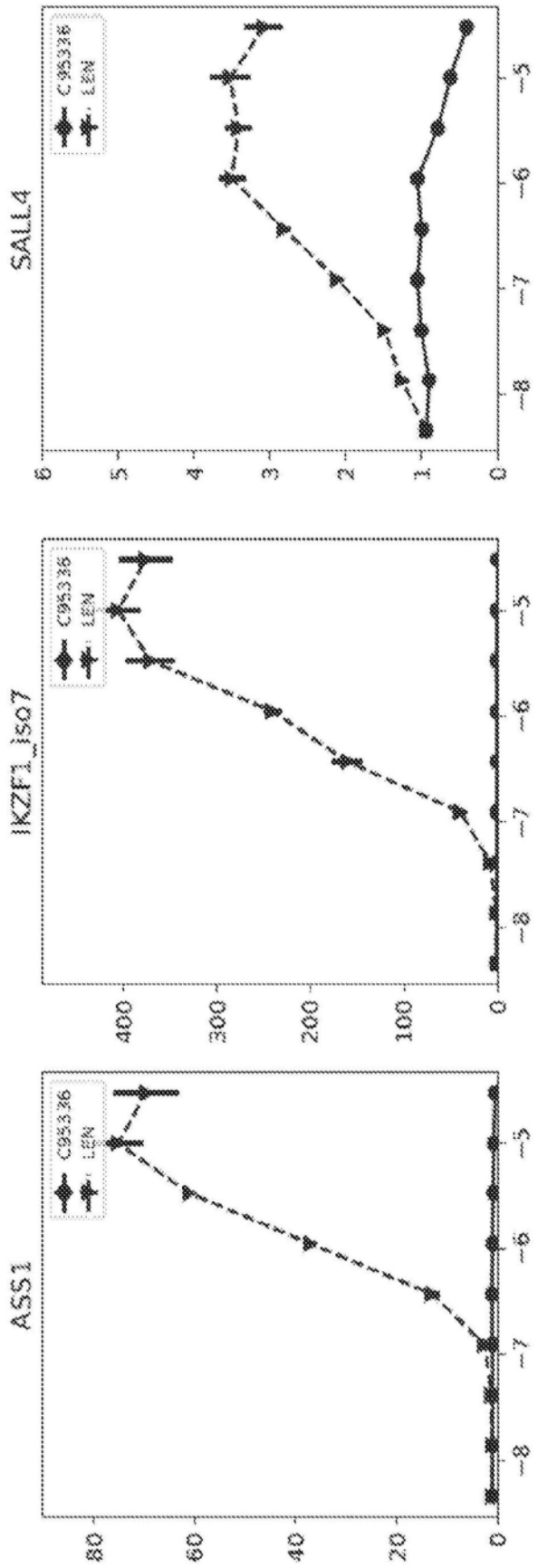

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C95336
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图172

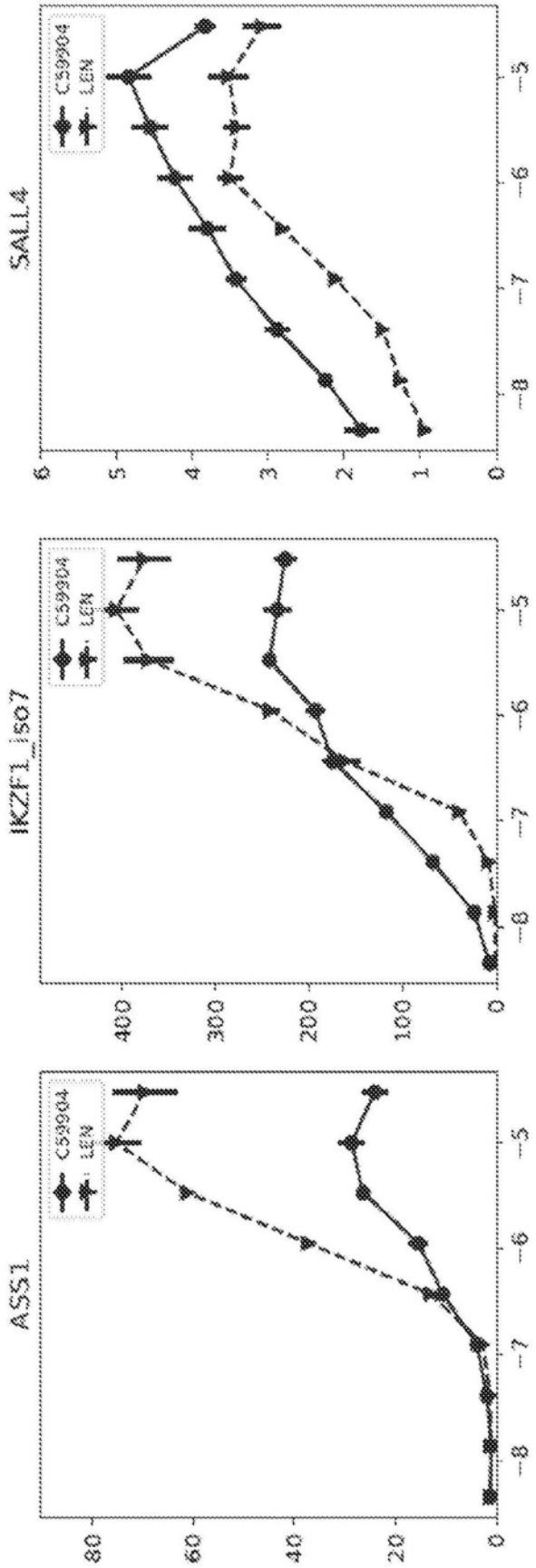

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C59904
LEN
0
1
2
3
4
5
6
20
40
60
80
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8

图173

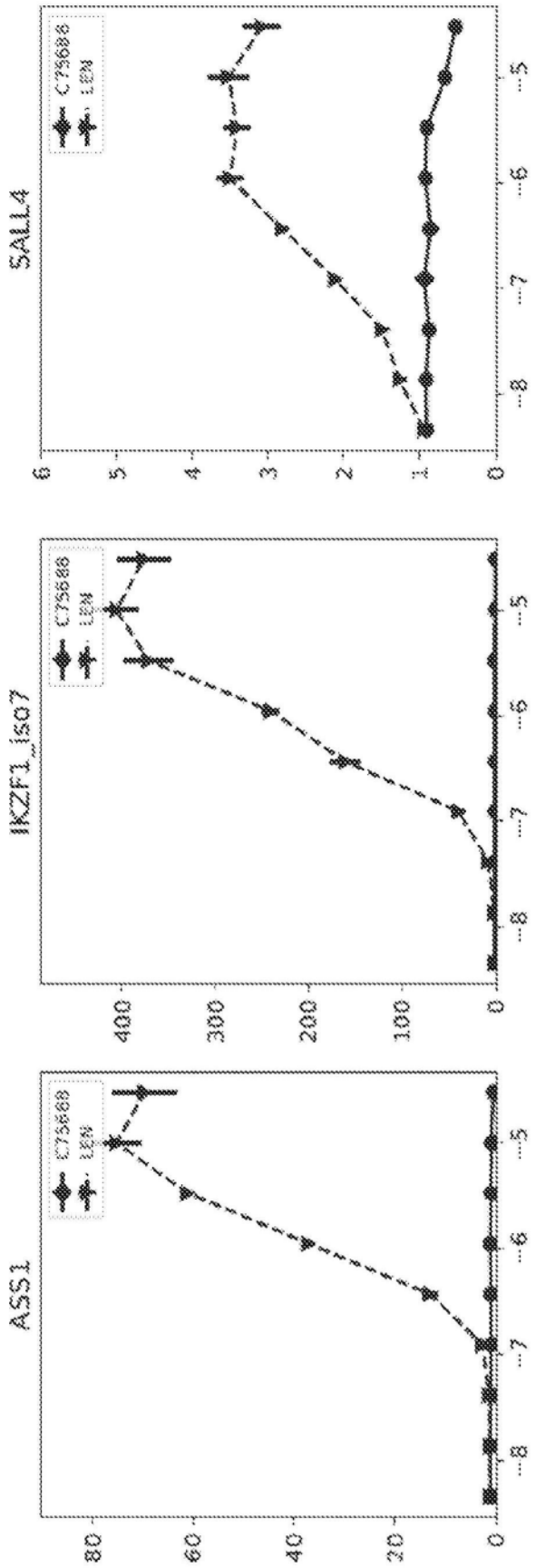


图174

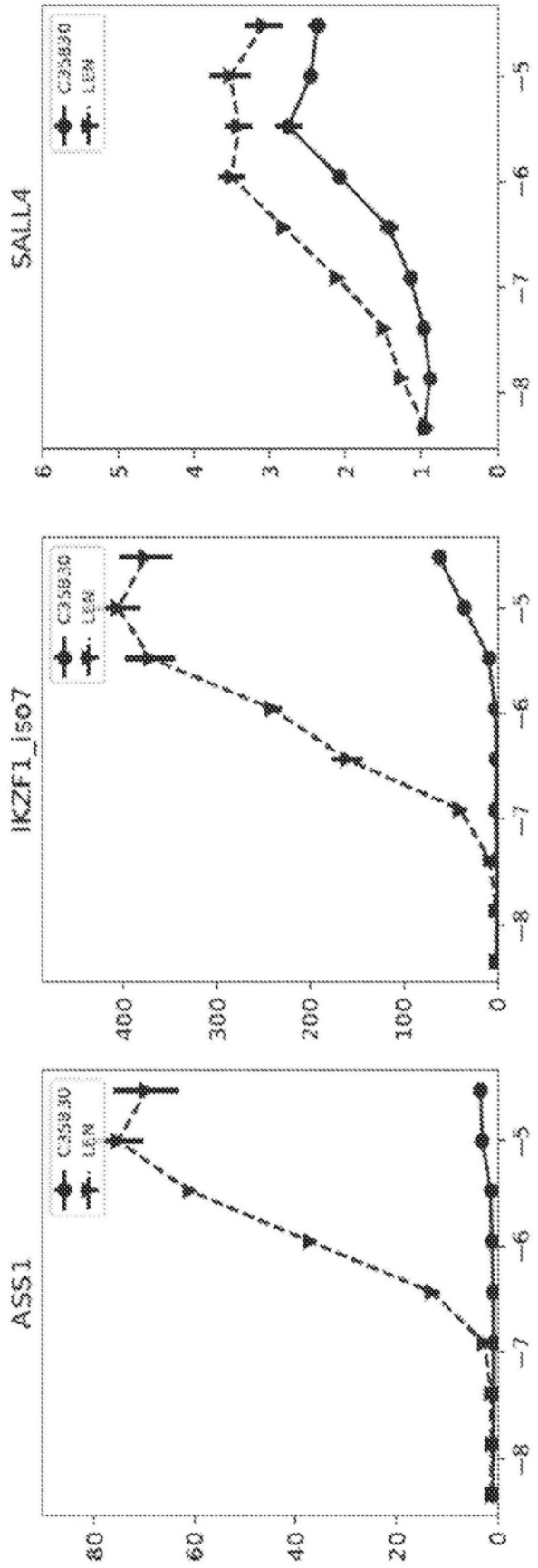

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C35830
LEM
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图175

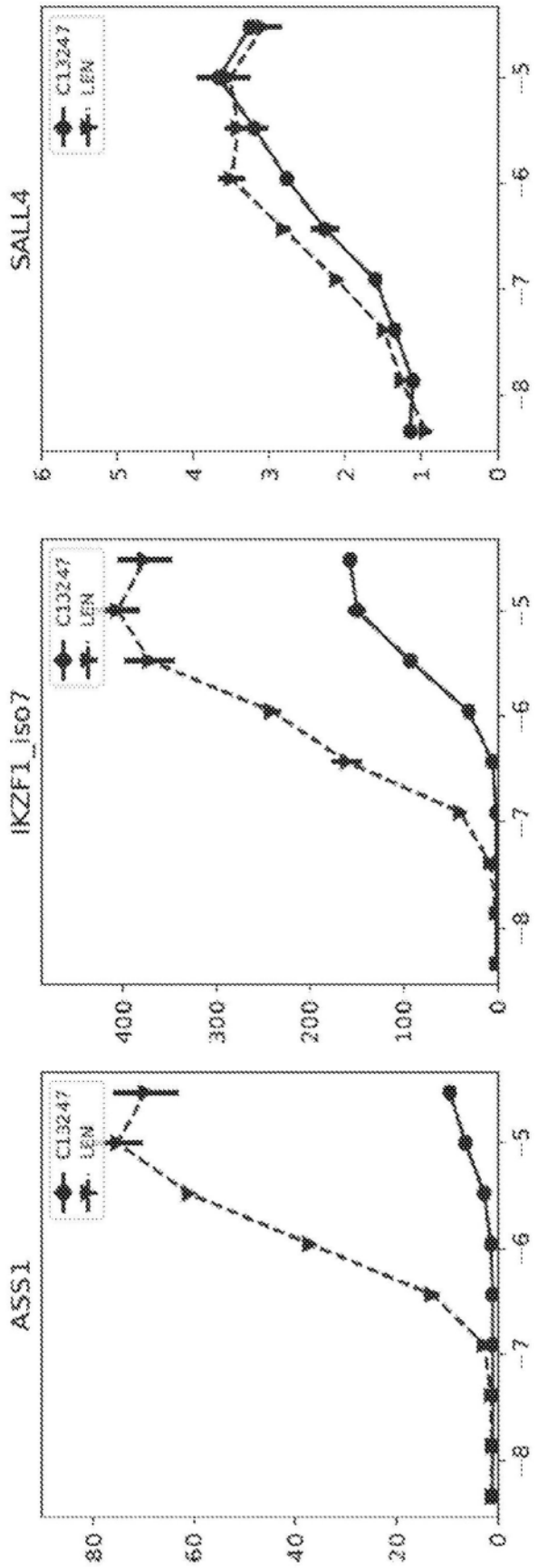


图176

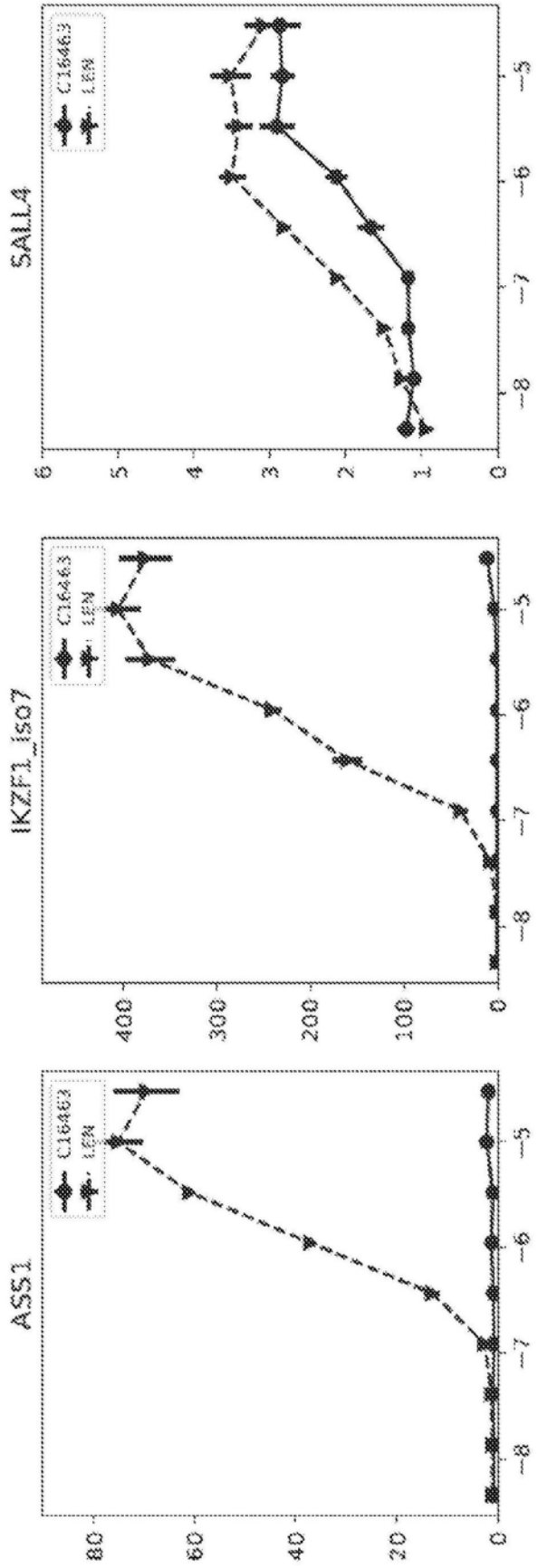

SALL4
C16463
LEN
0
1
2
3
4
5
6
-5
-6
-7
-8
IKZF1_iso7
C16463
LEN
0
100
200
300
400
-5
-6
-7
-8
ASS1
C16463
LEN
0
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图177

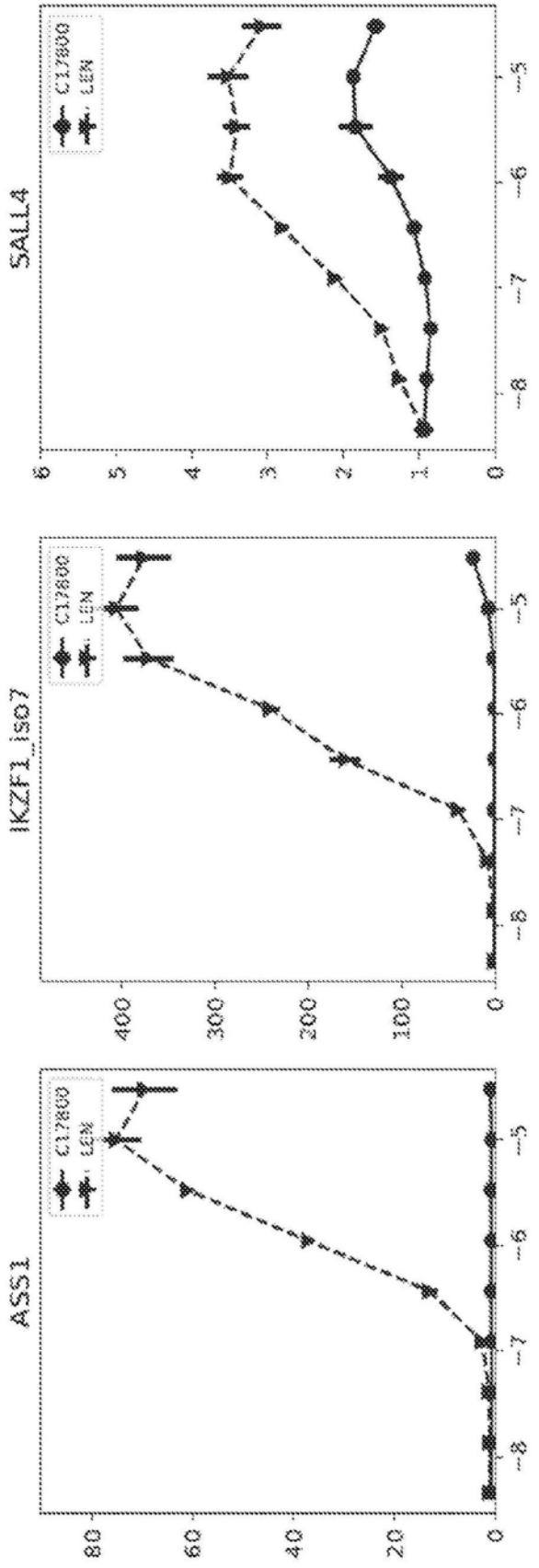

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
C17800
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图178

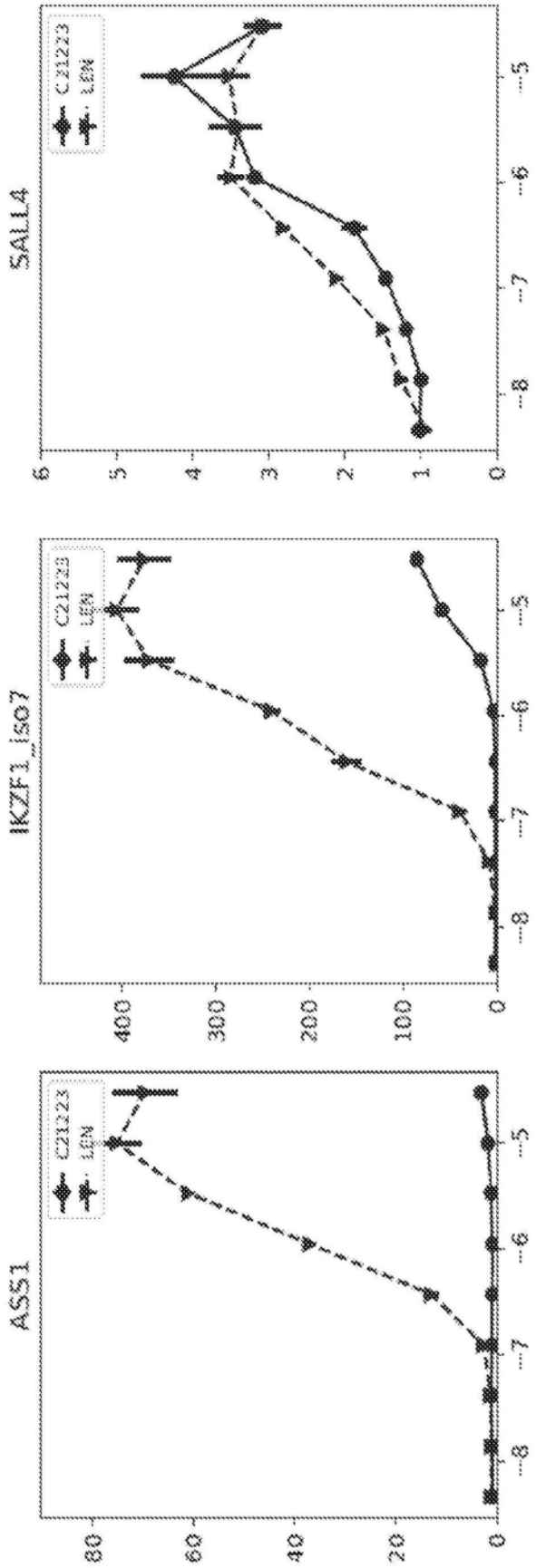

SALL4
C21223
LEN
0
1
2
3
4
5
6
−8
−7
−6
−5
IKZF1_iso7
C21223
LEN
0
100
200
300
400
−8
−7
−6
−5
AS51
C21223
LEN
0
20
40
60
80
−8
−7
−6
−5

图179

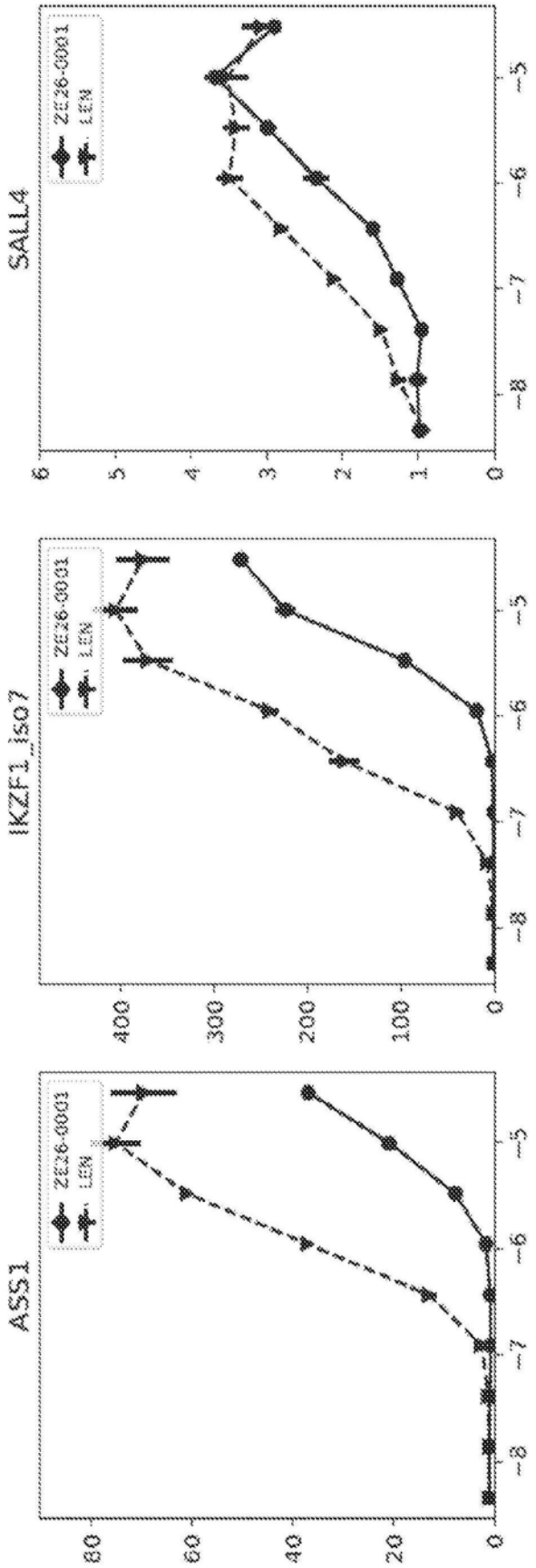

SALL4
IKZF1_iso7
ASS1
ZE26-0001
LEN
0
1
2
3
4
5
6
100
200
300
400
20
40
60
80
-5
-6
-7
-8

图180