(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114401960 A
(43)申请公布日 2022.04.26

(21)申请号 202080063698.5

(22)申请日 2020.09.16

(30)优先权数据
62/901,229 2019.09.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2020/058641 2020.09.16

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/053555 EN 2021.03.25

(71)申请人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 J·阿克斯福德
R·E·J·贝克威思 S·博纳齐
N·布施曼 A·塞尔尼延科
J·杜赫斯特 A·法扎尔
M·J·赫西 L·霍尔德
V·霍纳克 今濑英智 R·贾殷
金仙明 J·R·克里根
J·拉沙尔 马缚鹏
H·A·马利克 J·R·曼宁
D·麦凯 R·J·莫罗
P·尼姆斯格恩 G·奥布赖恩
A·伍尔佩蒂 山田健 赵军平

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 贾士聪 黄革生

(51)Int.Cl.
C07D 405/04(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 413/04(2006.01)
A61K 31/513(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)

权利要求书18页 说明书271页

(54)发明名称

胶降解剂及其使用方法

(57)摘要

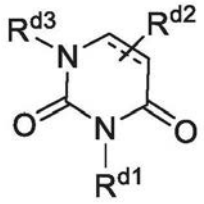
本文描述了胶降解剂化合物,它们的各种靶标,它们的制备,包含它们的药物组合物,以及它们在治疗或预防由各种靶蛋白介导的病症、疾病和障碍中的用途。

CN 114401960 A

1.一种化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，能够与小脑蛋白复合物结合并改变其特异性以诱导复合物相关蛋白的泛素化和降解。

2.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物包含(i)能够与小脑蛋白E3连接酶的tris-色氨酸口袋结合的tris-色氨酸口袋结合物部分；和(ii)与所述tris-色氨酸口袋结合物部分共价附接的靶亲和力部分，所述tris-色氨酸口袋结合物部分能够与所述小脑蛋白E3连接酶的表面相互作用且改变其表面并使得所述连接酶对靶蛋白具有亲和力。

3.如权利要求1或2所述的化合物，其中所述化合物具有式(I)：

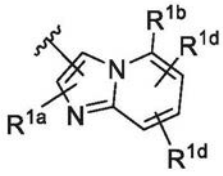
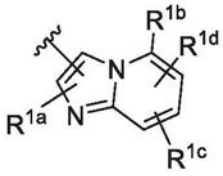
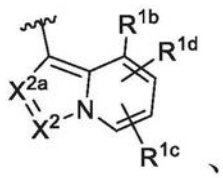
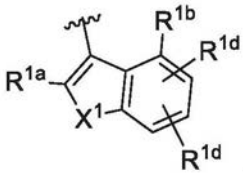
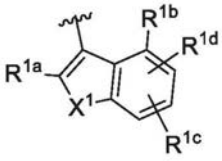
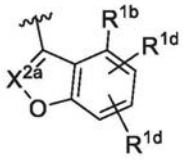
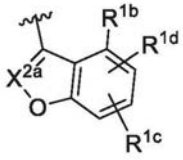
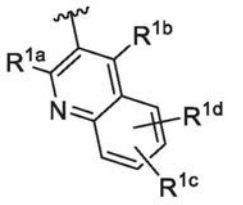

(I)，

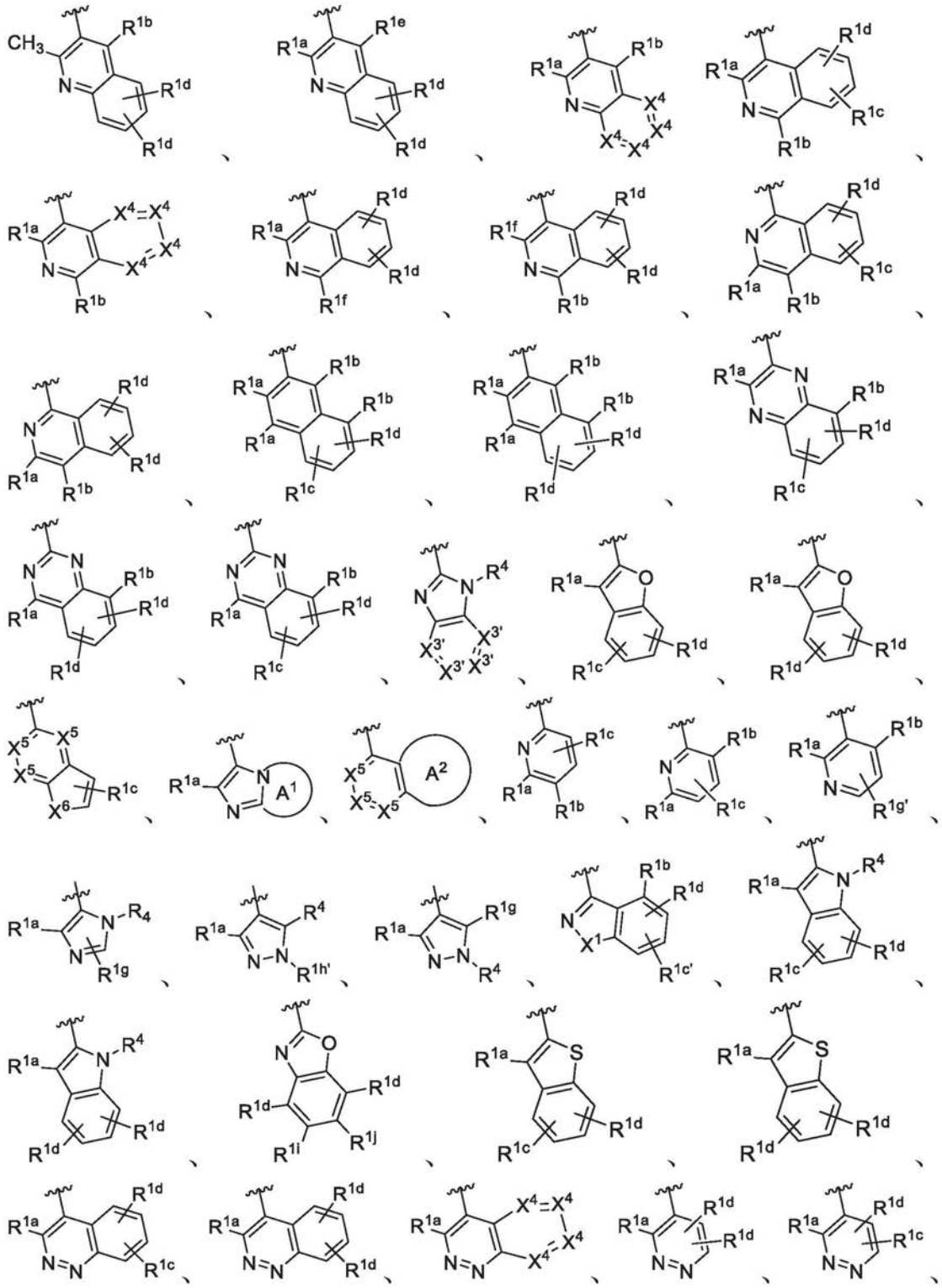
或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

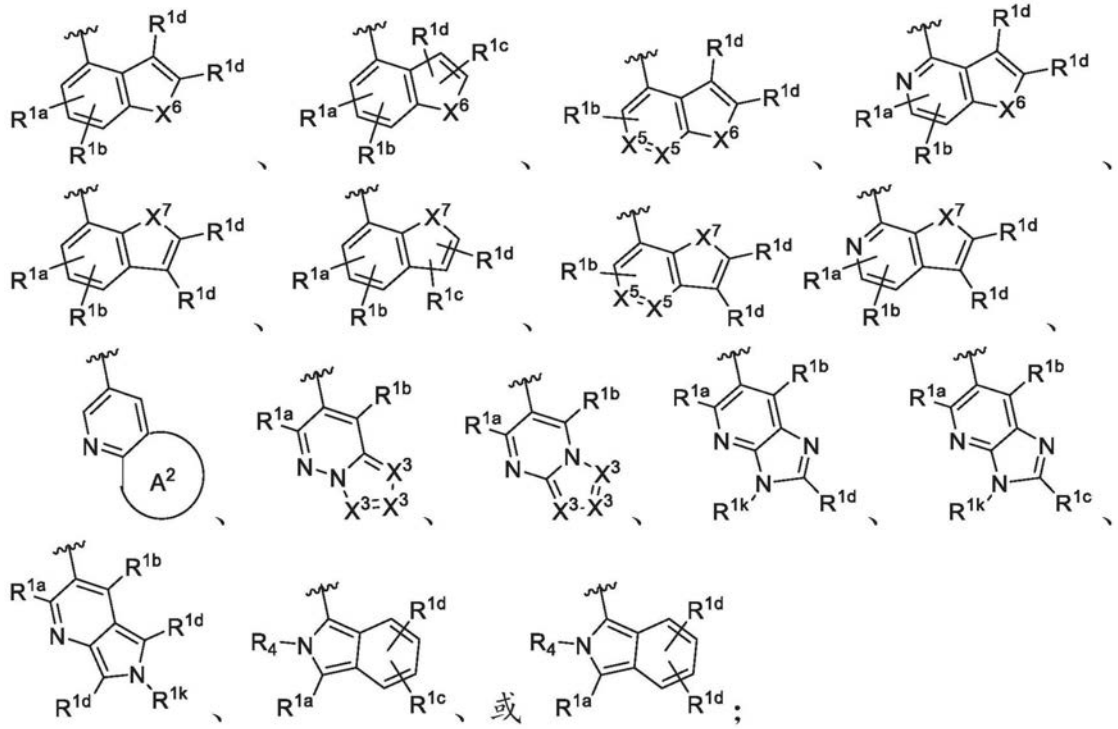
---是单键或双键；

R^{d1}是H、$-CH_2OC(O)R^{15}$、$-CH_2OP(O)OHOR^{15}$、或$-CH_2OP(O)(R^{15})_2$；

R^{d2}是H、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、或C_{1-6}杂烷基；

R^{d3}是  、  、  、  、  、  、  、  、





A^1是任选地包含1-3个选自O、N和S的另外的杂原子的5元或6元杂环基，或任选地包含1-3个选自NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的且被一至三个R^{1d}取代的5元杂芳基；

A^2是C_{5-7}碳环基或包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的杂原子的5元至7元杂环基，其中所述碳环基和杂环基被一至三个R^{1d}取代；

X^1是NR^4或S；

X^2和X^{2a}各自独立地是CR^{1a}或N；

每个X^3独立地是CR^{1d}或N，其中不超过两个X^3是N；

每个$X^{3'}$独立地是CR^{1d}、CR^{1c}或N，其中不超过两个X^3是N，并且其中至少一个$X^{3'}$是CR^{1c}；

每个X^4独立地是CR^{1d}或N，其中至少一个X^4是N，并且其中不超过两个X^4是N；

每个X^5独立地是CR^{1a}或N，其中不超过两个X^5是N；

X^6是NR^{1k}、O或S；

X^7是NR^4、O或S；

R^{1a}和R^{1b}各自独立地是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、$-NH_2$、$-NH(C_{1-3}$烷基)、$-N(C_{1-3}$烷基$)_2$、-CN、F或Cl；

R^{1c}是C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，$-C(O)OH$，$-C(O)OC_{1-6}$烷基，$-(CH_2)_{0-4}-C(O)NH_2$，$-(CH_2)_{0-4}-C(O)NH(R^{13})$，$-(CH_2)_{0-4}-C(O)N(R^{13})_2$，$-(CH_2)_{0-6}-C_{3-7}$碳环基，$-(CH_2)_{0-6}-$包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，$-(CH_2)_{0-6}C_{6-10}$芳基，$-(CH_2)_{0-6}-$包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，$-(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}-C_{3-7}$碳环基，$-(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}-$包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，$-(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}-C_{6-10}$芳基，$-(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}-$包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，$-(CH_2)_{0-4}-NR^3C(O)-C_{3-7}$碳环基，$-(CH_2)_{0-4}-NR^3C(O)-$包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，$-(CH_2)_{0-4}-NR^3C(O)-C_{6-10}$芳基，$-(CH_2)_{0-4}-NR^3C(O)-$包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，$-NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}-C_{3-7}$碳环基，$-NR^3C$

(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基、或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中所述炔基任选地被一至三个R^{2}取代，并且所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代；

R$^{1c'}$是C$_{1-6}$烷基，C$_{2-6}$烯基，C$_{2-6}$炔基，C$_{1-6}$卤代烷基，C$_{1-6}$烷氧基，C$_{1-3}$卤代烷氧基，F，Cl，CN，-C(O)OH，-C(O)OC$_{1-6}$烷基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基、或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中所述炔基任选地被一至三个R^{2}取代，并且所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代；

每个R^{1d}独立地选自H，C$_{1-6}$烷基，C$_{2-6}$烯基，C$_{2-6}$炔基，C$_{1-6}$卤代烷基，C$_{1-6}$烷氧基，C$_{1-3}$卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC$_{1-6}$烷基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中所述炔基任选地被一至三个R^{2}取代，并且所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代；

R^{1e}是C$_{2-3}$烷基、C$_{1-3}$卤代烷基、C$_{1-3}$烷氧基、C$_{1-3}$卤代烷氧基、-CN、F或Cl；

R^{1f}是C$_{1-3}$烷基、C$_{1-3}$卤代烷基、C$_{1-3}$烷氧基、C$_{1-3}$卤代烷氧基、-CN、F或Cl；

R^{1g}是C$_{2-6}$烷基，C$_{2-6}$烯基，C$_{2-6}$炔基，C$_{2-6}$卤代烷基，C$_{1-6}$烷氧基，C$_{1-3}$卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC$_{1-6}$烷基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、

N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中所述炔基任选地被一至三个R^2取代，并且所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

$R^{1g'}$是C_{2-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{2-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中所述炔基任选地被一至三个R^2取代，所述杂环基被一至五个R^5取代，并且所述碳环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

$R^{1h'}$是C_{4-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{2-6}C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中所述炔基任选地被一至三个R^2取代，所述杂环基被一至五个R^5取代，并且所述碳环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

R^{1i}是H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3

个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中所述炔基任选地被一至三个R^2取代，并且所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

R^{1j}是H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中所述炔基任选地被一至三个R^2取代，并且所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

其中苯并噁唑环上的R^{1d}、R^{1i}和R^{1j}不都同时是H；

每个R^{1k}独立地选自H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中所述炔基任选地被一至三个R^2取代，并且所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$；

R^3是H或C_{1-6}烷基；

R^4是H或C_{1-6}烷基；

每个R^5独立地是C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，-OH，-C(O)H，-C(O)(C_{1-6}烷基)，-C(O)(C_{6-10}芳基)，-C(O)(5元或6元杂芳基)，-C(O)(C_{3-7}碳环基)，-C(O)(5元至7元杂环基)，-$(CH_2)_{0-3}$C(O)OC_{1-6}烷基，-C(O)NH_2，-C(O)NH(C_{1-6}烷基)，-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$，-NHC(O)R^9，-N(R^9)C(O)(R^9)，-NH_2，-NH(C_{1-6}烷基)，-N(C_{1-6}烷基)$_2$，-NHC(O)O(R^9)，-N(R^9)C(O)O(R^9)，-NHS(O)$_2R^9$，-NR^9S(O)$_2R^9$，-S(O)$_q$NHR^9，-S(O)$_q$N(R^9)$_2$，-S(O)$_qR^9$，C_{1-6}羟基烷基，-O$(CH_2)_{1-3}$CN，CN，-O$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-O$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-O$(CH_2)_{0-3}$(C_6-C_{10})芳基，金刚烷基，-O$(CH_2)_{0-3}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{6-10}芳基，和-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的

杂原子的5元或6元杂芳基，其中所述烷基任选地被一至三个R^6取代，并且所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至四个R^8取代；或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，其中所述碳环基和杂环基任选地被一至三个R^6取代；或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基；或者两个R^5当在同一原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}螺碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元螺杂环基，其中所述螺碳环基和螺杂环基任选地被一至四个R^{10}取代；或者两个R^5当在同一碳原子上时形成=(O)；

R^6是$-NH_2$，-NH(C_{1-6}烷基)，-N(C_{1-6}烷基)$_2$，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中所述芳基和杂芳基任选地被一至三个R^7取代；

每个R^7独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、卤素、或C_{6-10}芳基；

每个R^8独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、卤素、或-OH；

R^9是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，C_{6-10}杂芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中所述芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代；

每个R^{10}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、或卤素；或者

两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基；

每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素；或者

两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中所述芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代；

每个R^{12}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、或C_{1-3}卤代烷氧基；

R^{13}在每次出现时独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中所述烷基任选地被一至两个C_{1-6}烷氧基取代，并且所述芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{14}取代：

每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基；

R^{15}是H或C_{1-6}烷基；并且

q是0、1、或2。

4.如权利要求3所述的化合物，其中R^{d1}是H。

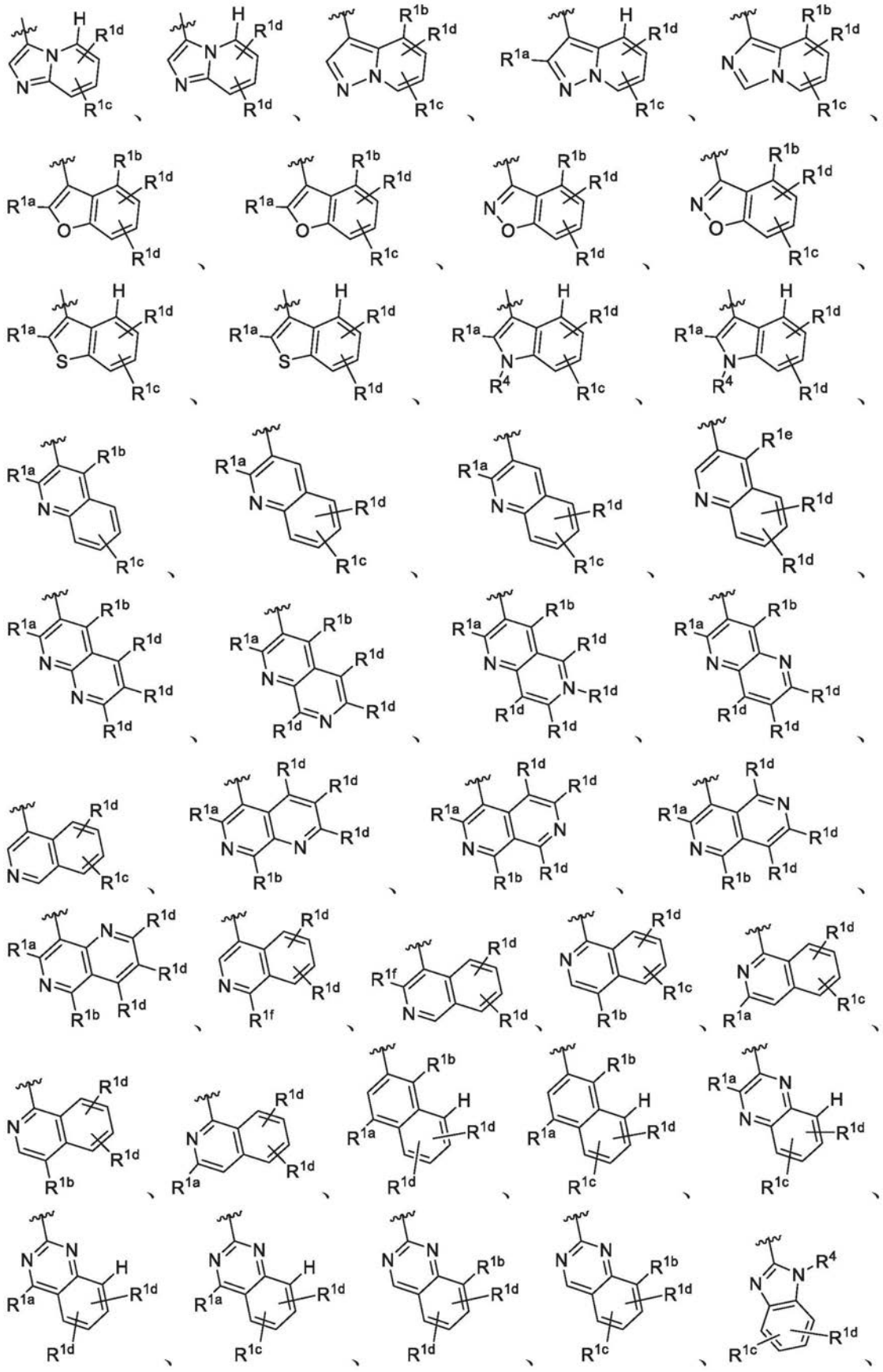
5.如权利要求3所述的化合物，其中R^{d1}是$-CH_2OC(O)R^{15}$、$-CH_2OP(O)OHOR^{15}$、或$-CH_2OP(O)(R^{15})_2$。

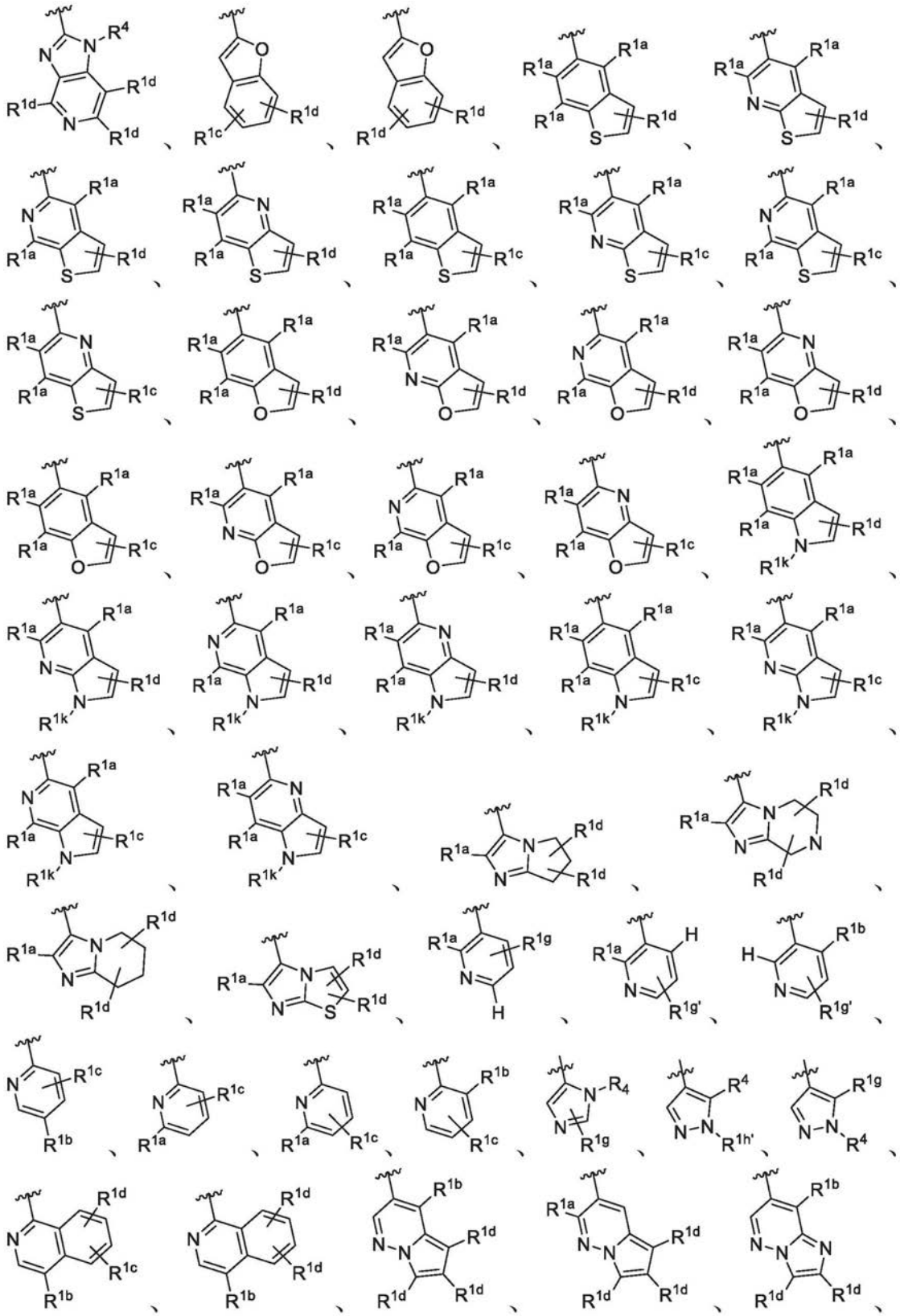
6.如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R^{d2}是H。

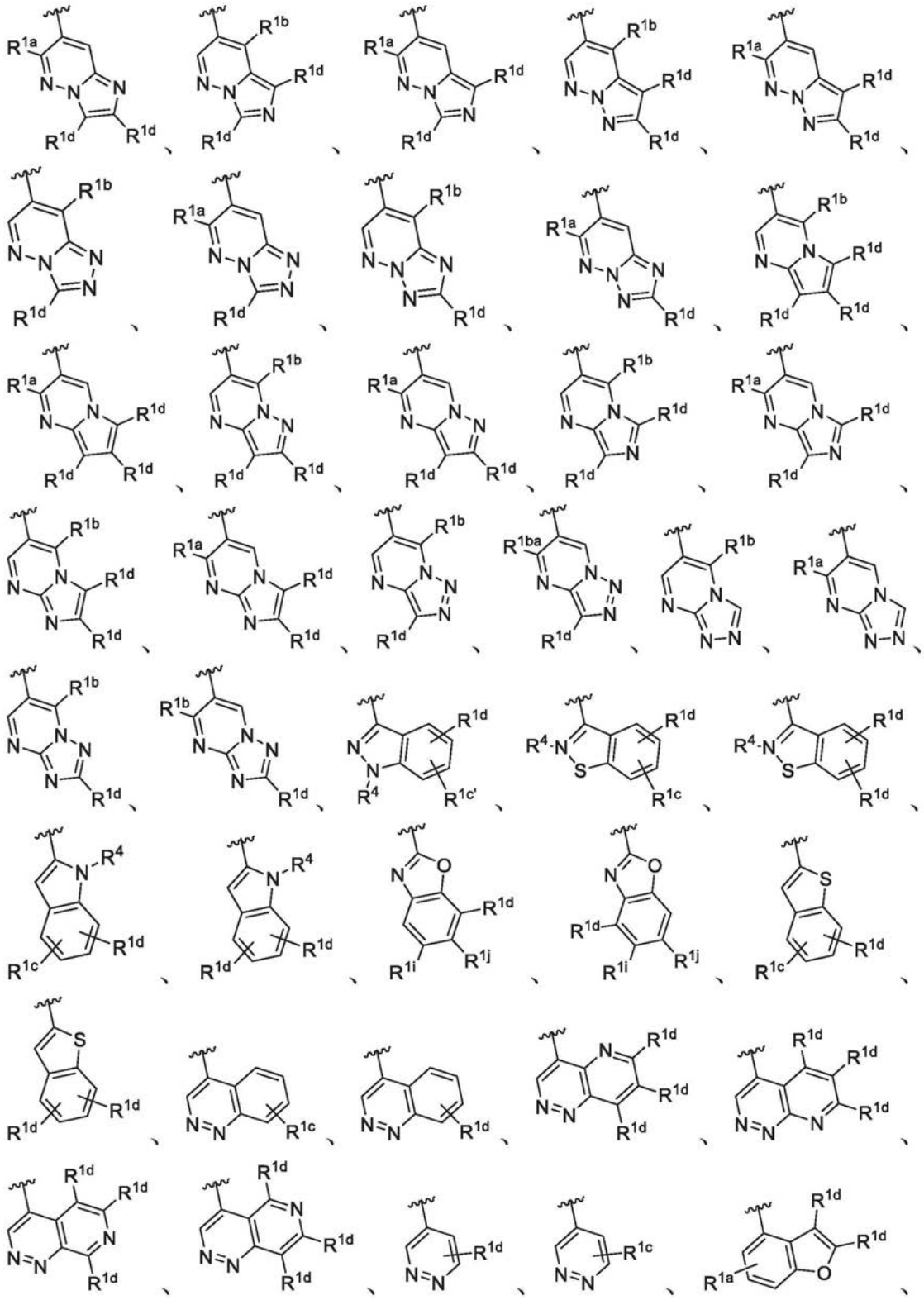
7.如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R^{d1}和R^{d2}各自独立地是H。

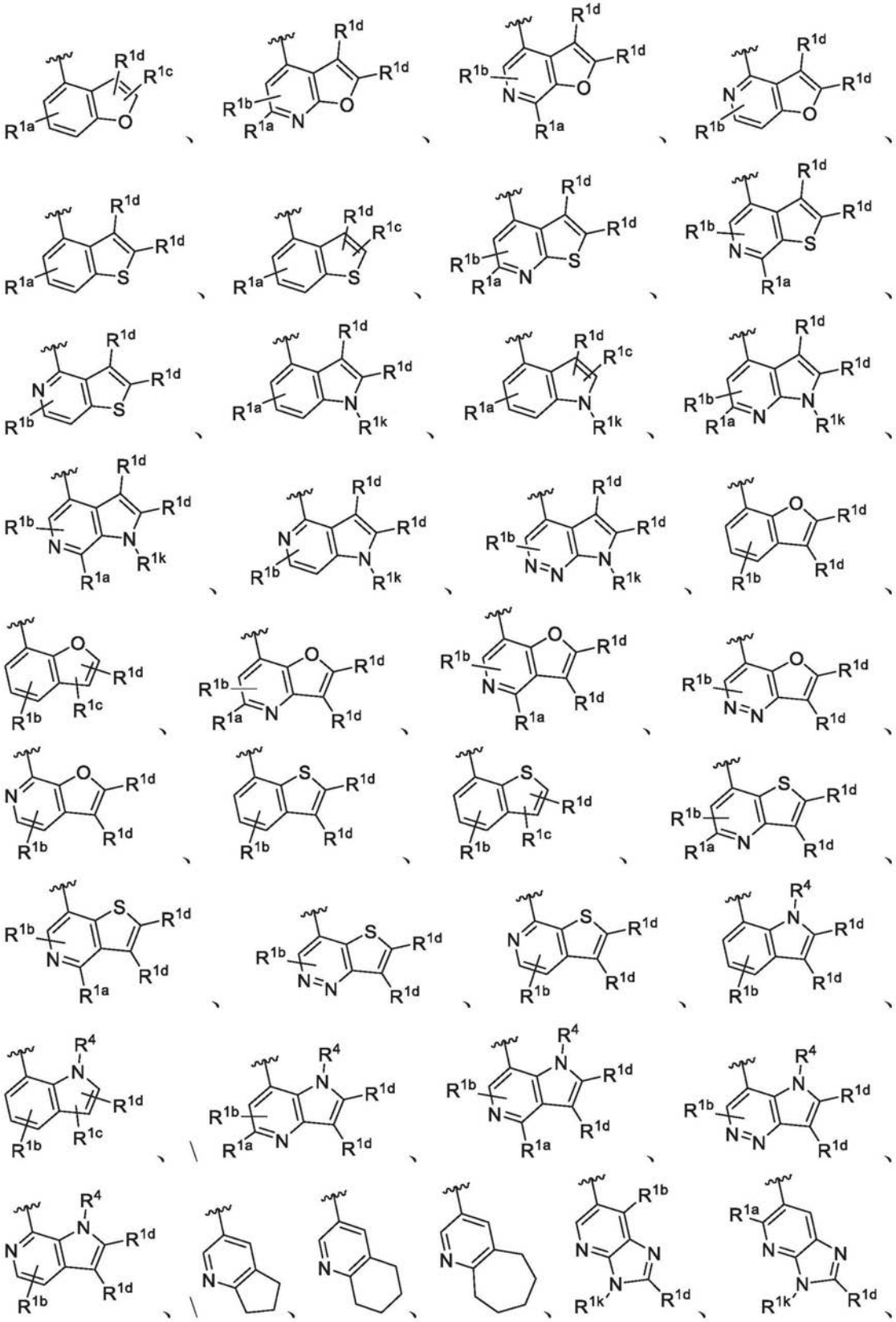
8.如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R^{1d}是H。

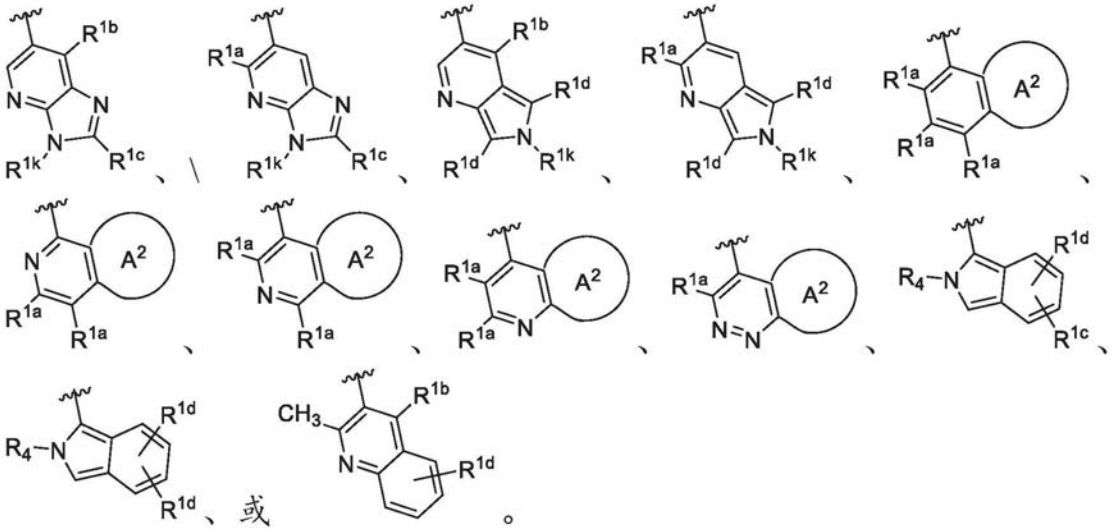
9.如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R^{d3}是



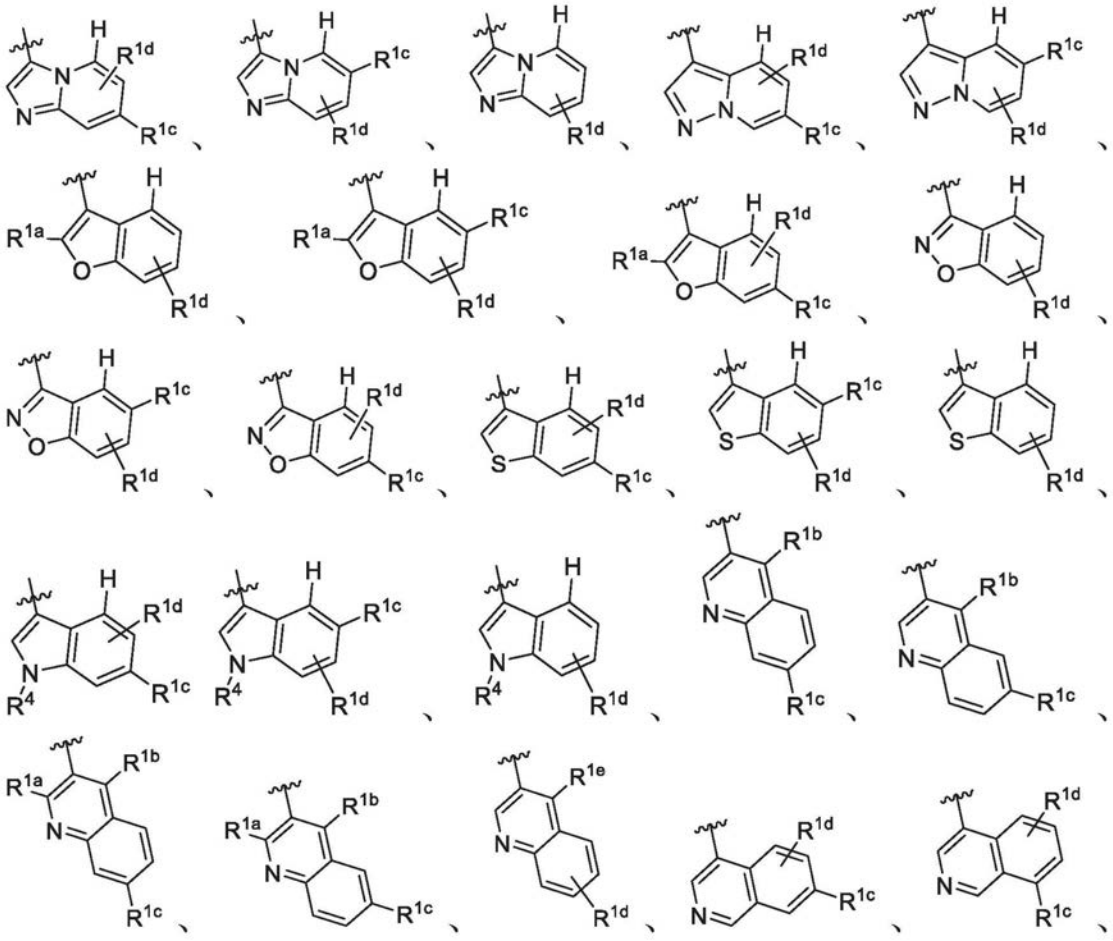


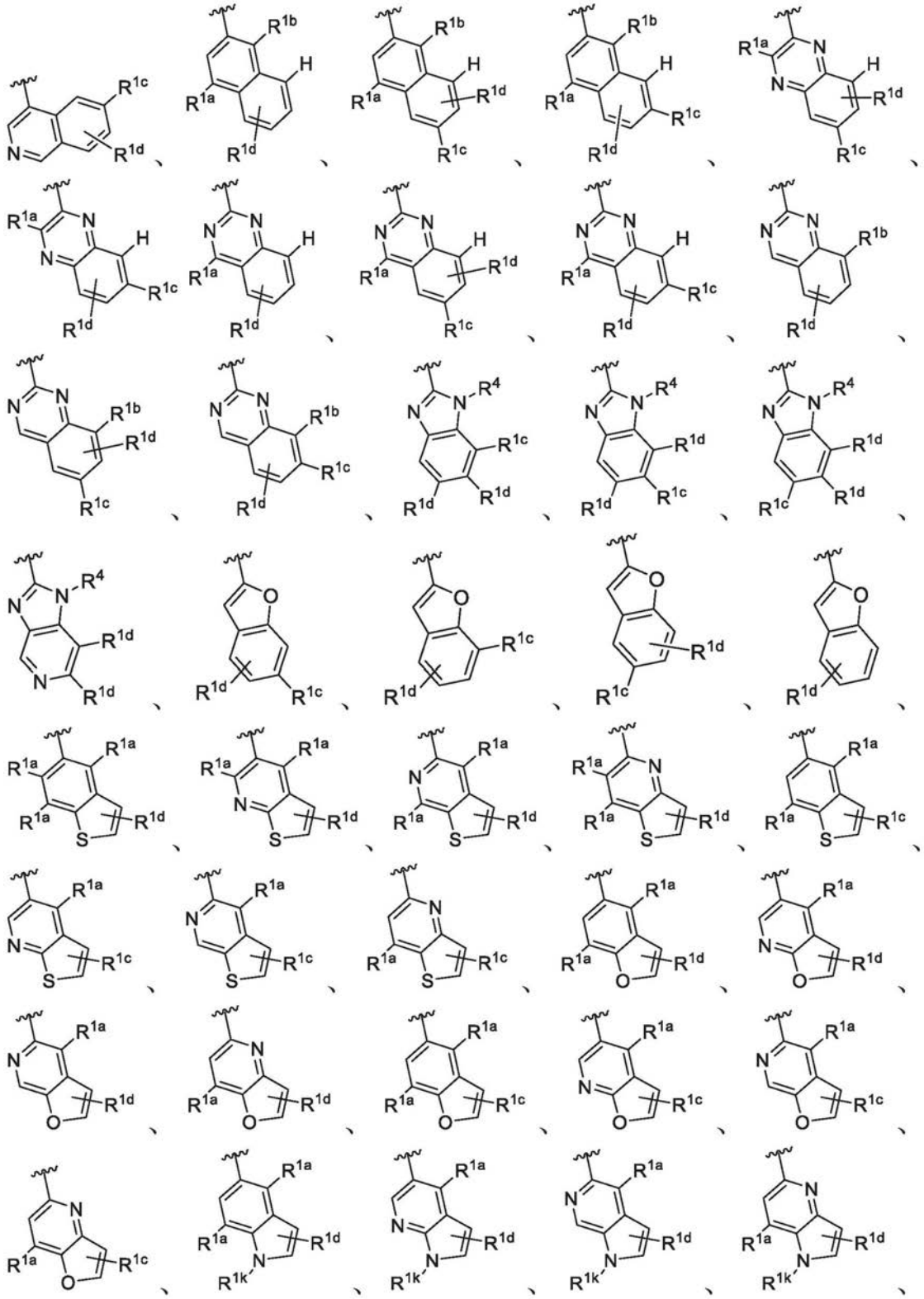


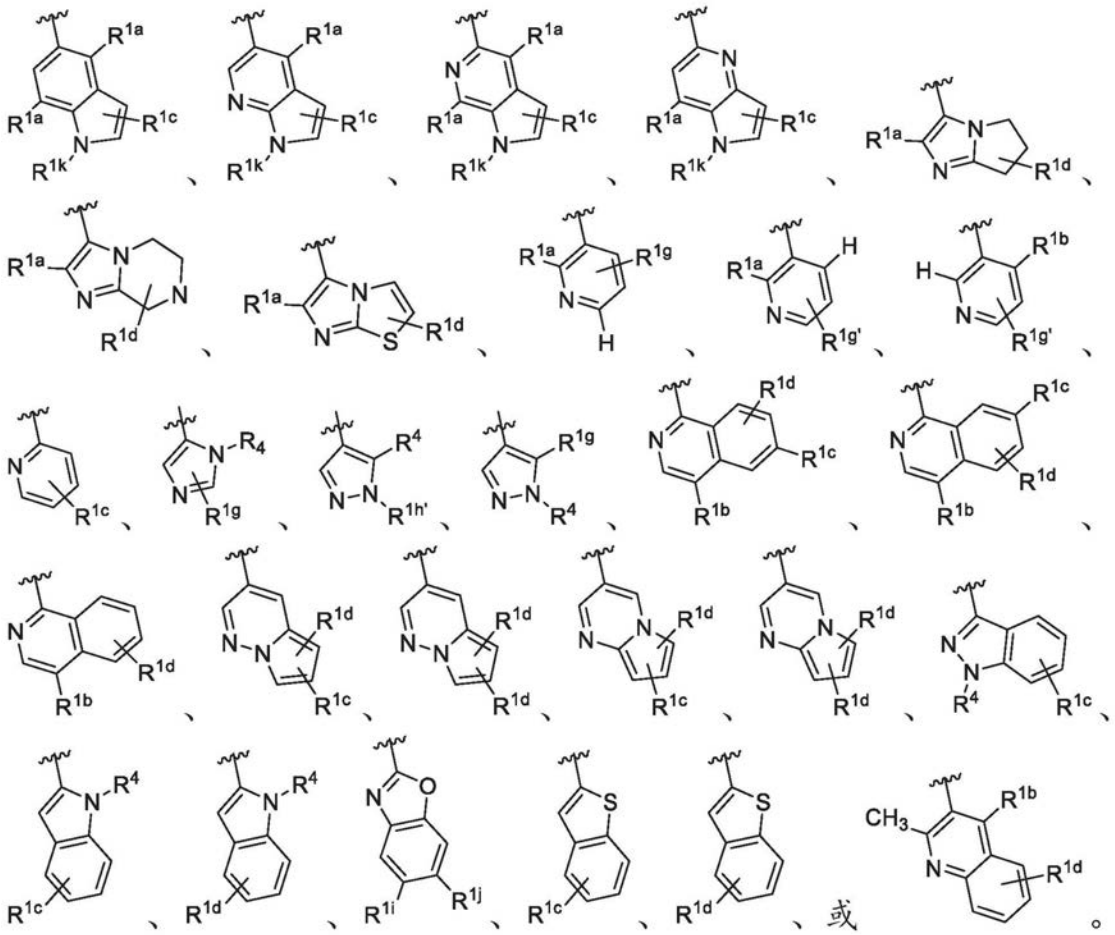




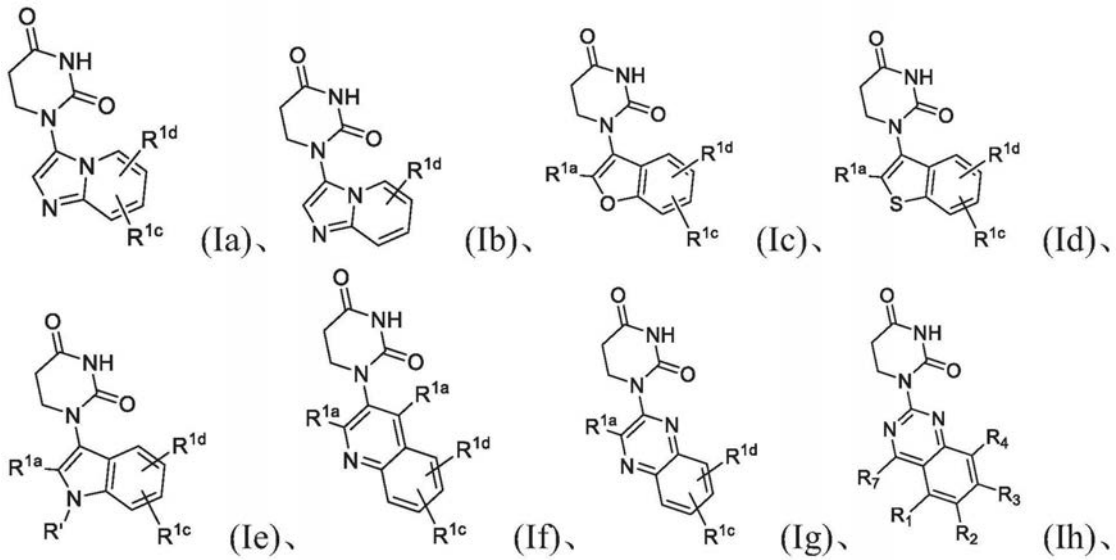
10.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Rd3是

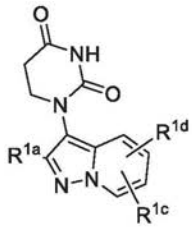
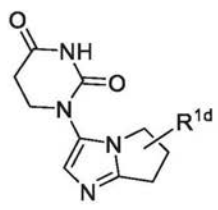
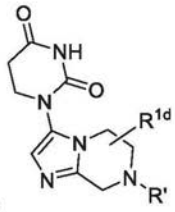
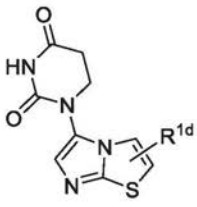


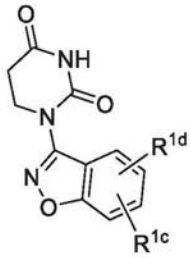
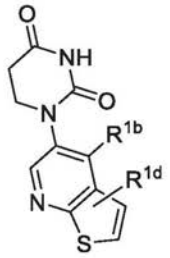
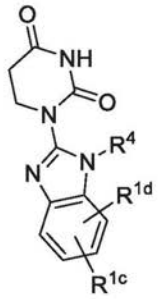
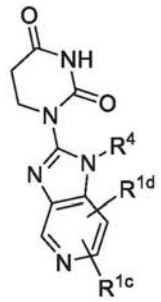
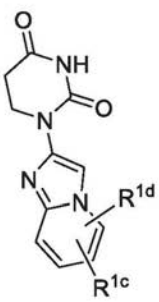
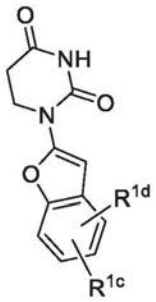
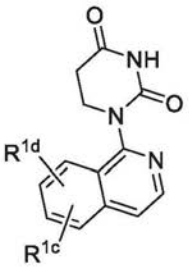
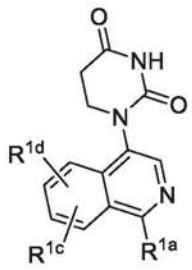
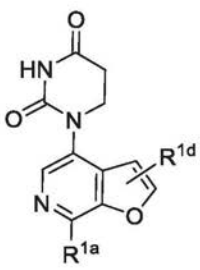
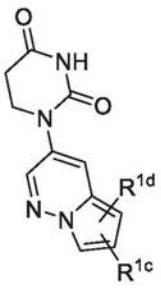
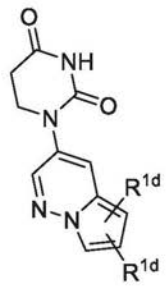
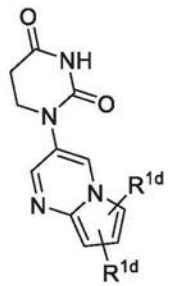
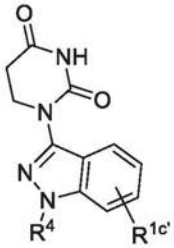
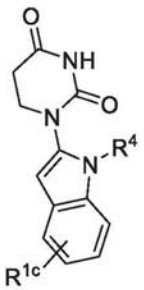
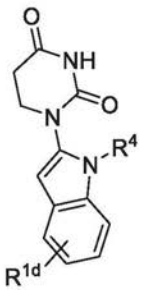


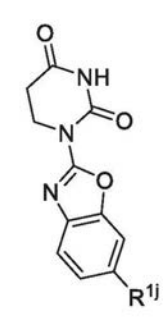
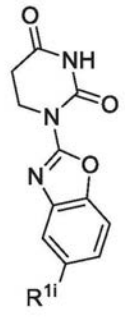
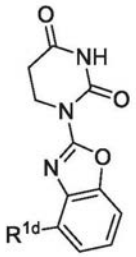
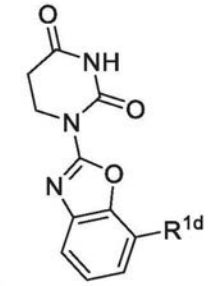
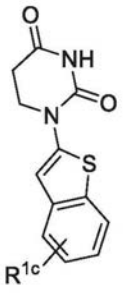
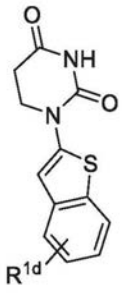
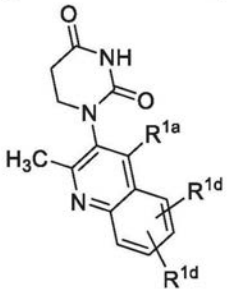


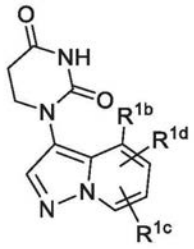
11.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有选自以下的式:




(Ii)、

(Ij)、

(Ik)、

(Il)、

(Im)、

(In)、

(Io)、

(Ip)、

(Ia)、

(Ir)、

(Is)、

(It)、

(Iu)、

(Iv)、

(Iw)、

(Ix)、

(Iy)、

(Iz)、

(Iab)、

(Iac)、


(Iad)、

(Iae)、

(Iaf)、

(Iag)、

(Iah)、

(Iai)、

(Iaj)、

(Iak)、

(Ial)、和

(Iam),

或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

12.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自:

1-(苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(6-乙炔基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(6-乙炔基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(5-碘苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(6-碘苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

苯基(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-5-基)氨基甲酸酯;

1-(6-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(7-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(7-(1-(4-(叔丁基)苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(6-(1-苄基哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(6-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

N-苄基-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-6-甲酰胺;

1-(6-甲基苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(5-氯苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(6-(4-甲基苯乙氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(6-(1-苄基哌啶-4-基)喹啉-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(7-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;以及

1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

13.一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

14.如权利要求13所述的药物组合物,所述药物组合物进一步包含至少一种另外的药物药剂。

15.如权利要求13或权利要求14所述的药物组合物,用于在治疗或预防小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症中使用。

16.如权利要求13或权利要求14所述的药物组合物,用于在治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍中使用。

17.一种调节生物样品中的小脑蛋白的方法,所述方法包括使所述样品与如权利要求1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触。

18.一种与小脑蛋白复合物结合并改变其特异性以诱导生物样品中选自表1列出的组的复合物相关蛋白的泛素化和降解的方法,所述方法包括使所述样品与如权利要求1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触。

19.一种在受试者中治疗或预防小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用如权利要求1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

20.如权利要求19所述的方法,其中所述障碍、疾病或病症是呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍。

21.如权利要求20所述的方法,其中所述障碍、疾病或病症是增殖性障碍。

22.如权利要求21所述的方法,其中所述增殖性障碍是癌症。

23.如权利要求20所述的方法,其中所述障碍、疾病或病症是神经障碍。

24.一种在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

25.如权利要求24所述的方法,其中所述障碍或疾病是增殖性障碍。

26.如权利要求25所述的方法,其中所述增殖性障碍是癌症。

27.如权利要求24所述的方法,其中所述障碍或疾病是神经障碍。

28.如权利要求1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体在制备药物中的用途,所述药物用于在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障

碍、或感染性疾病或障碍。

29.如权利要求1-12中所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或预防癌症。

30.一种降解生物样品中靶蛋白的方法，所述方法包括使所述靶蛋白与如权利要求1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触，其中所述靶蛋白选自表1列出的组。

31.一种在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症的方法，所述方法包括向所述受试者施用如权利要求1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

32.如权利要求31所述的方法，其中所述障碍、疾病或病症是增殖性障碍。

33.如权利要求32所述的方法，其中所述增殖性障碍是癌症。

34.如权利要求31所述的方法，其中所述障碍、疾病或病症是神经障碍。

35.一种在受试者中治疗或预防癌症的方法，所述方法包括向所述受试者施用如权利要求1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

36.如权利要求1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，用于在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍中使用。

37.如权利要求1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，用于在治疗或预防癌症中使用。

38.如权利要求1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体在制备药物中的用途，所述药物用于在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症。

39.如权利要求1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，用于在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症中使用。

胶降解剂及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2019年9月16日提交的美国临时申请号62/901,229的权益和优先权,将其全部内容通过引用以其全文并入本文。

技术领域

[0003] 本文描述了胶降解剂化合物,它们的各种靶标,它们的制备,包含它们的药物组合物,以及它们在治疗由各种靶蛋白介导的病症、疾病和障碍中的用途。

背景技术

[0004] 泛素-蛋白酶体途径(UPP)是调节关键调节因子蛋白并降解错误折叠或异常蛋白质的关键途径。UPP对于多种细胞过程是重要的,并且如果存在缺陷或不平衡,则导致多种疾病的发病机制。泛素与特定蛋白质底物的共价附接通过E3泛素连接酶的作用实现。这些连接酶包含超过500种不同的蛋白质,并且被分类为由其E3功能活性的结构元件限定的多个类别。

[0005] 小脑蛋白(CRBN)与受损的DNA结合蛋白1相互作用并与滞蛋白4形成E3泛素连接酶复合物,在该复合物中小脑蛋白作为底物受体发挥作用,其中CRBN识别的蛋白质可能被泛素化并被蛋白酶体降解。

[0006] 不需要的或受损的蛋白质的蛋白酶体介导的降解在维持细胞的常规功能(例如细胞存活、增殖和生长)方面起着非常重要的作用。已鉴定CRBN的新作用;即,免疫调节药物(IMiD)(例如沙利度胺)与CRBN的结合现在与致畸性以及IMiD(包括来那度胺)的毒性相关,这些免疫调节药物广泛用于治疗多发性骨髓瘤患者。CRBN可能是参与维持骨髓瘤细胞功能的因子的结合、泛素化和降解的关键参与者。

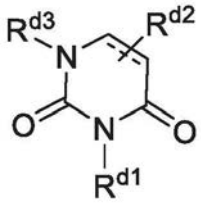
[0007] 已证明与小脑蛋白复合物(cereblon complex)结合并改变其特异性的胶降解剂化合物可诱导选定蛋白质的蛋白酶体介导的降解。这些分子可用于调节蛋白质表达,并且可用作用于治疗疾病或障碍的生化剂或治疗剂。需要用于靶向蛋白质降解的胶降解剂化合物。本申请解决了对针对多种蛋白质靶标的胶降解剂分子的需求。

发明内容

[0008] 本披露的第一方面涉及与小脑蛋白复合物结合并改变其特异性以诱导复合物相关蛋白的泛素化和降解的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0009] 在另一方面,本披露涉及包含如下的化合物:(i)与小脑蛋白E3连接酶的tris-色氨酸口袋结合的tris-色氨酸口袋结合物部分;和(ii)与该tris-色氨酸口袋结合物部分共价附接的靶亲和力部分,该tris-色氨酸口袋结合物部分与该小脑蛋白E3连接酶的表面相互作用,改变其表面并使得该连接酶对靶蛋白具有亲和力。

[0010] 本披露的另一方面涉及具有式(I)的化合物

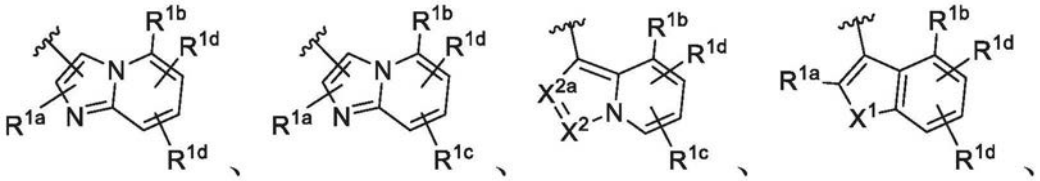
[0011]  (I),

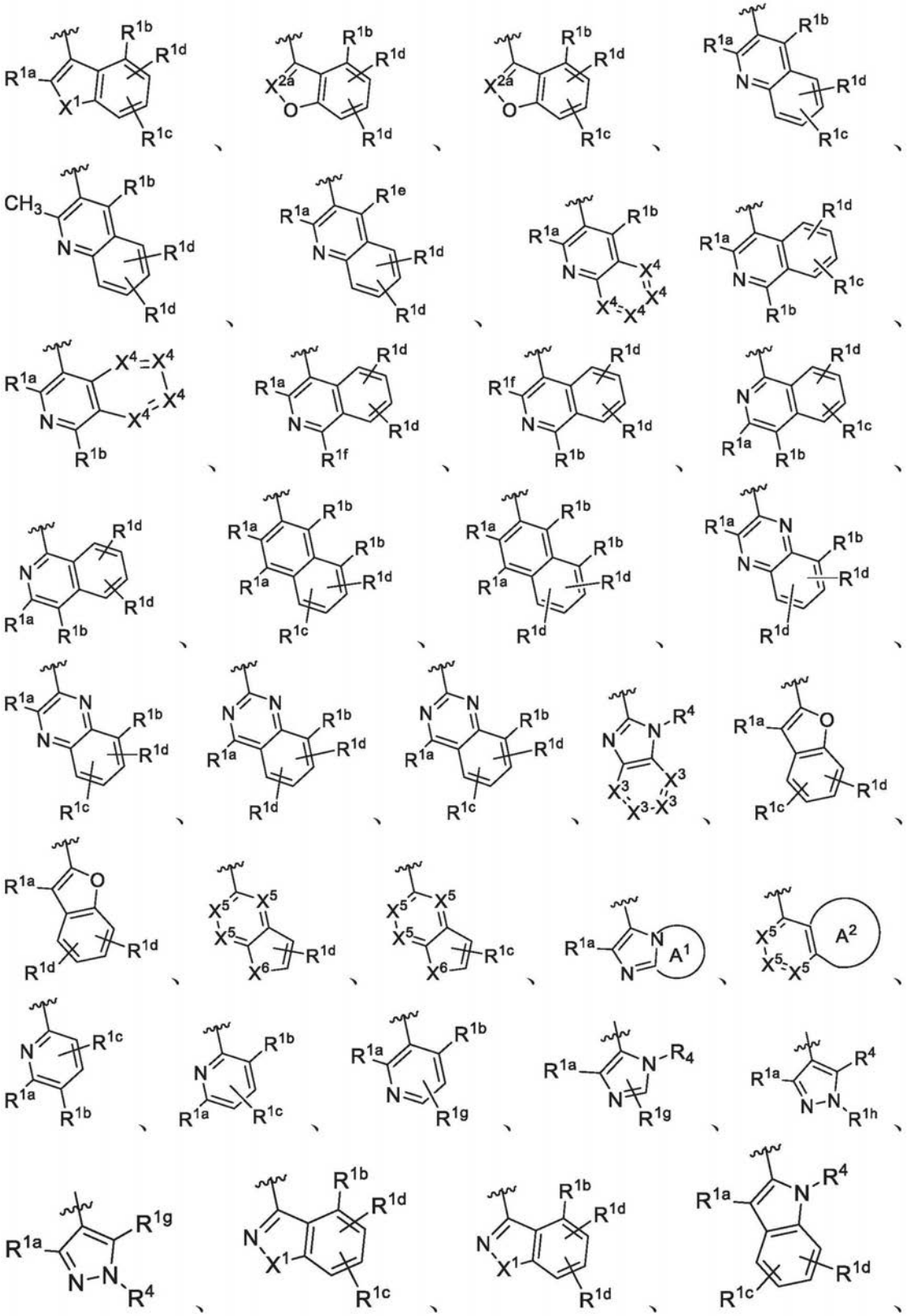
[0012] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

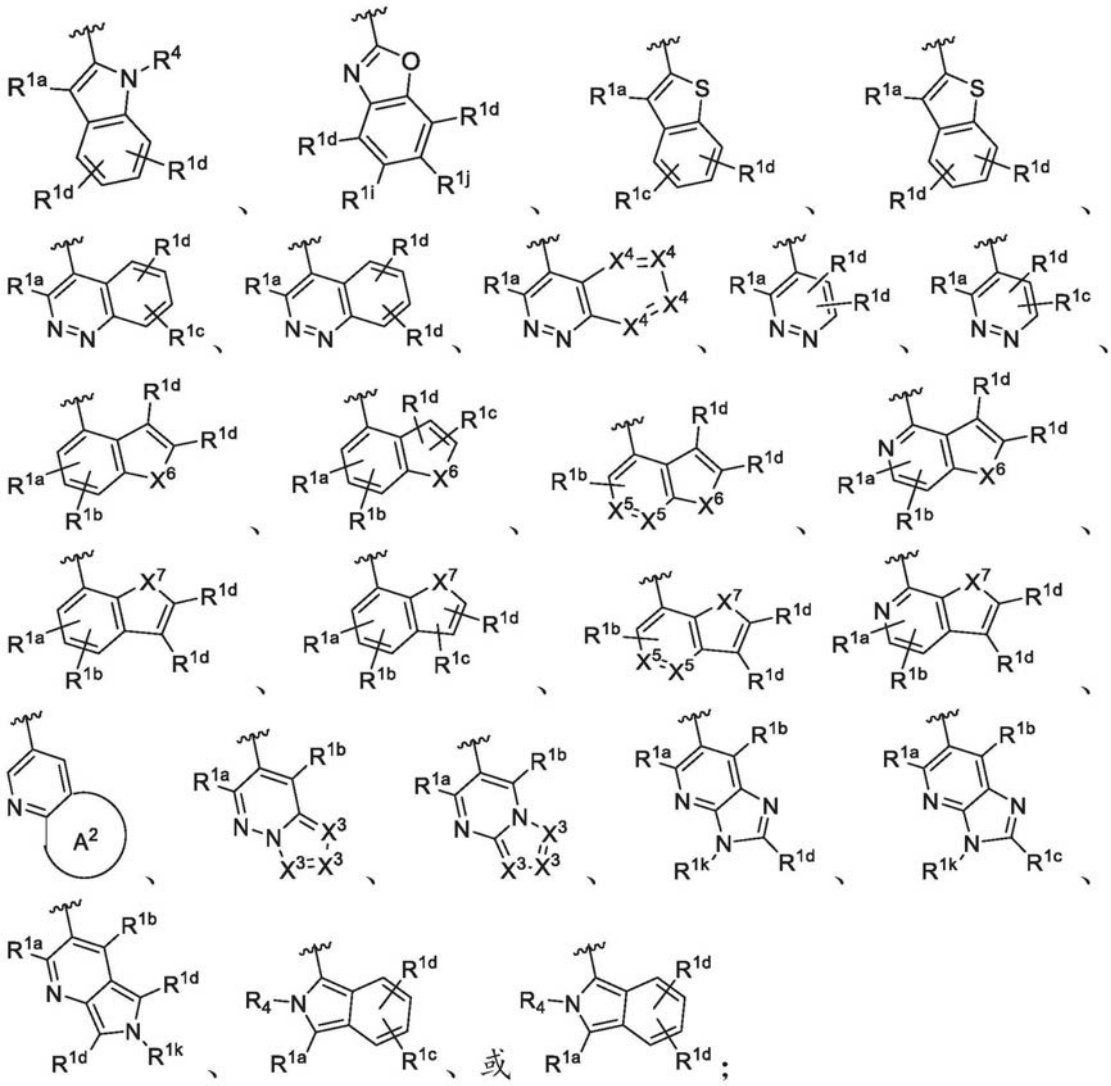
[0013] ═══是单键或双键；

[0014] R^{d1}是H、$-CH_2OC(O)R^{15}$、$-CH_2OP(O)OHOR^{15}$、或$-CH_2OP(O)(R^{15})_2$；

[0015] R^{d2}是H、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、或C_{1-6}杂烷基；

[0016] R^{d3}是 

[0017] 

[0018] 

[0019] A^1是任选地包含1-3个选自O、N和S的另外的杂原子的5元或6元杂环基，或任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的且被一至三个R^{1d}取代的5元杂芳基；

[0020] A^2是C_{5-7}碳环基或包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的杂原子的5元至7元杂环基，其中该碳环基和杂环基被一至三个R^{1d}取代；

[0021] X^1是NR^4或S；

[0022] X^2和X^{2a}各自独立地是CR^{1a}或N；

[0023] 每个X^3独立地是CR^{1d}或N，其中不超过两个X^3是N；

[0024] 每个X^4独立地是CR^{1d}或N，其中至少一个X^4是N，并且其中不超过两个X^4是N；

[0025] 每个X^5独立地是CR^{1a}或N，其中不超过两个X^5是N；

[0026] X^6是NR^{1k}、O或S；

[0027] X^7是NR^4、O或S；

[0028] R^{1a}和R^{1b}各自独立地是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-NH_2、-NH(C_{1-3}烷基)、-N(C_{1-3}烷基)$_2$、-CN、F或Cl；

[0029] R^{1c}是C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环

基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0030] 每个R^{1d}独立地选自H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0031] R^{1e}是C_{2-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F或Cl；

[0032] R^{1f}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F或Cl；

[0033] R^{1g}是C_{2-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0034] R^{1h}是C_{4-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C_{6-10}芳

基，-$(CH_2)_{2-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0035] R^{1i}是H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0036] R^{1j}是H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0037] 其中苯并噁唑环上的R^{1d}、R^{1i}和R^{1j}不都同时是H；

[0038] 每个R^{1k}独立地选自H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元

至7元杂环基，-C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，或-C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代；

[0039] 每个R^{2}独立地是NH$_2$、-NH(C$_{1-6}$烷基)、-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-C(O)NH$_2$、-C(O)NH(C$_{1-6}$烷基)、-C(O)N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2$R^9、或-NR^{9}S(O)$_2$R^9；

[0040] R^{3}是H或C$_{1-6}$烷基；

[0041] R^{4}是H或C$_{1-6}$烷基；

[0042] 每个R^{5}独立地是C$_{1-6}$烷基，C$_{2-6}$烯基，C$_{2-6}$炔基，C$_{1-6}$卤代烷基，C$_{1-6}$烷氧基，C$_{1-3}$卤代烷氧基，卤素，-OH，-C(O)H，-C(O)(C$_{1-6}$烷基)，-C(O)(C$_{6-10}$芳基)，-C(O)(5元或6元杂芳基)，-C(O)(C$_{3-7}$碳环基)，-C(O)(5元至7元杂环基)，-(CH$_2$)$_{0-3}$C(O)OC$_{1-6}$烷基，-C(O)NH$_2$，-C(O)NH(C$_{1-6}$烷基)，-C(O)N(C$_{1-6}$烷基)$_2$，-NHC(O)R^9，-N(R^9)C(O)(R^9)，-NH$_2$，-NH(C$_{1-6}$烷基)，-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$，-NHC(O)O(R^9)，-N(R^9)C(O)O(R^9)，-NHS(O)$_2$R^9，-NR^{9}S(O)$_2$R^9，-S(O)$_q$NHR^9，-S(O)$_q$N(R^9)$_2$，-S(O)$_q$R^9，C$_{1-6}$羟基烷基，-O(CH$_2$)$_{1-3}$CN，CN，-O(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-O(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-O(CH$_2$)$_{0-3}$(C$_6$-C$_{10}$)芳基，金刚烷基，-O(CH$_2$)$_{0-3}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{6-10}$芳基，和-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该烷基任选地被一至三个R^{6}取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至四个R^{8}取代；或者两个R^{5}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C$_{3-7}$碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，其中该碳环基和杂环基任选地被一至三个R^{6}取代；或者两个R^{5}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C$_{6-10}$芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基；或者两个R^{5}当在同一原子上时与它们所附接的原子一起形成C$_{3-7}$螺碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元螺杂环基，其中该螺碳环基和螺杂环基任选地被一至四个R^{10}取代；或者两个R^{5}当在同一碳原子上时形成=(O)；

[0043] R^{6}是-NH$_2$，-NH(C$_{1-6}$烷基)，-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$，C$_{6-10}$芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{7}取代；

[0044] 每个R^{7}独立地是C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤代烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-3}$卤代烷氧基、卤素、或C$_{6-10}$芳基；

[0045] 每个R^{8}独立地是C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤代烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$卤代烷氧基、卤素、或-OH；

[0046] R^{9}是C$_{1-6}$烷基，C$_{1-6}$卤代烷基，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，C$_{6-10}$杂芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代；

[0047] 每个R^{10}是C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤代烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$卤代烷氧基、或卤素；或者

[0048] 两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C$_{6-10}$芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基；

[0049] 每个R^{11}独立地是C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤代烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$卤代烷氧基、-NHC(O)(C$_{1-6}$烷基)、-N(C$_{1-6}$烷基)C(O)(C$_{1-6}$烷基)、或卤素；或者

[0050] 两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C$_{6-10}$芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代；

[0051] 每个R^{12}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、或C_{1-3}卤代烷氧基；

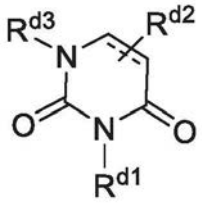
[0052] R^{13}在每次出现时独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该烷基任选地被一至两个C_{1-6}烷氧基取代，并且该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{14}取代；

[0053] 每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基；

[0054] R^{15}是H或C_{1-6}烷基；并且

[0055] q是0、1、或2。

[0056] 在另一方面，本披露涉及具有式(I)的化合物：

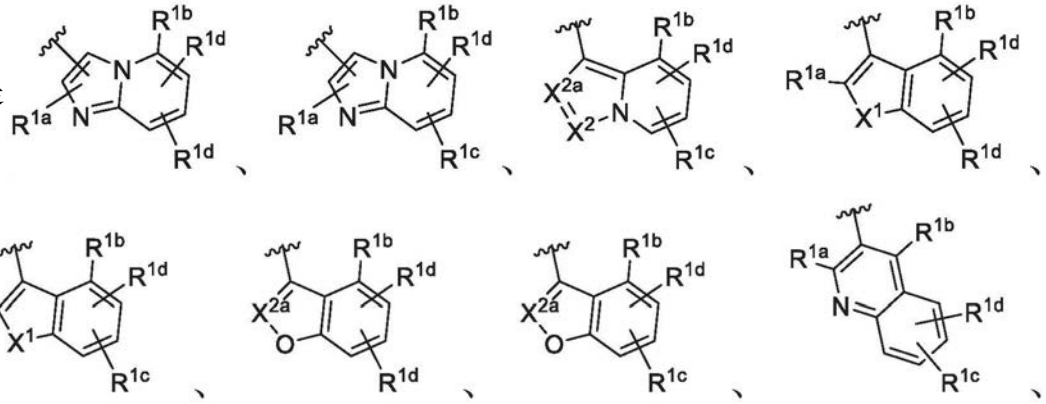
[0057] 
(I)，

[0058] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

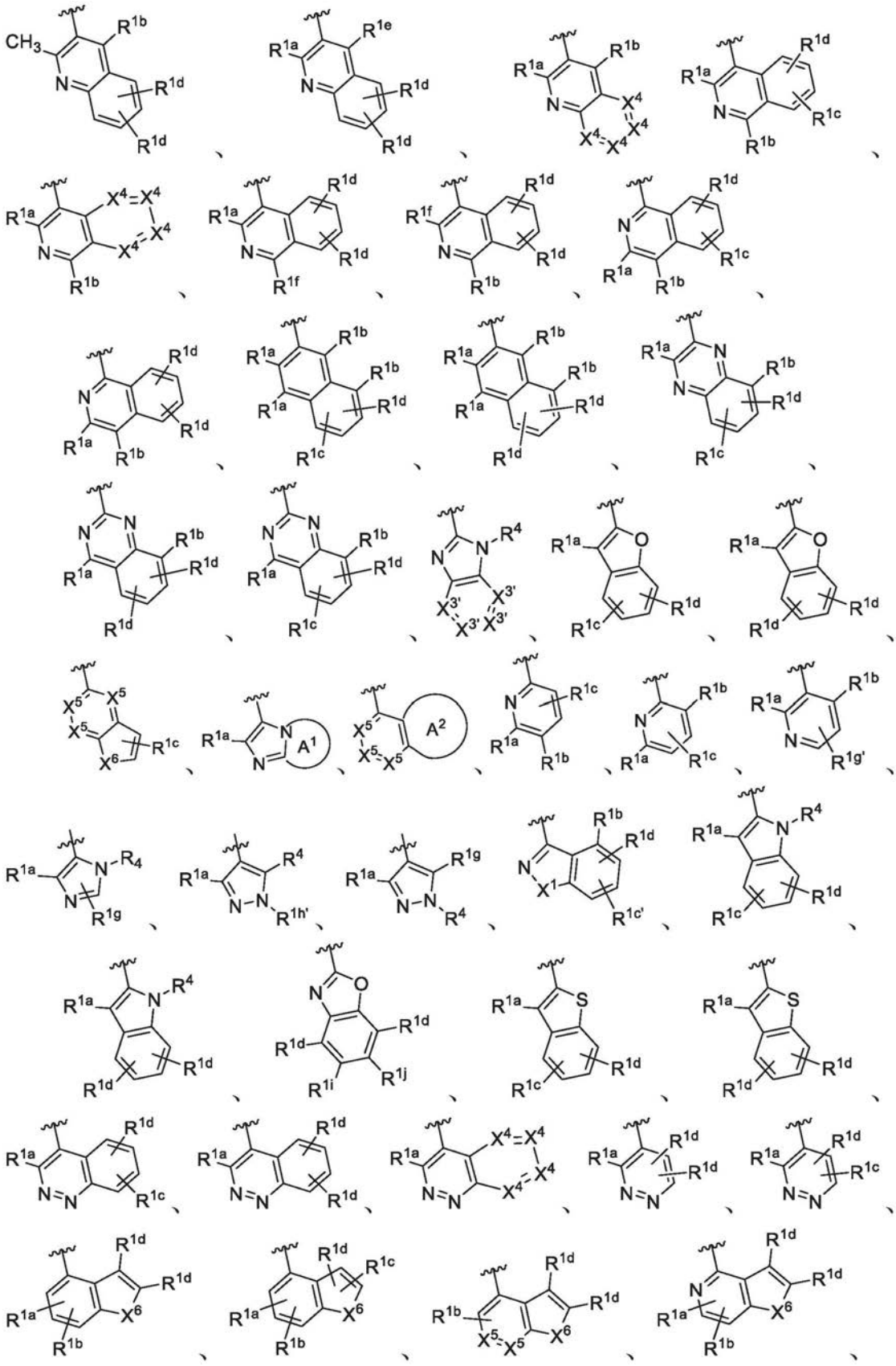
[0059] ═══是单键或双键；

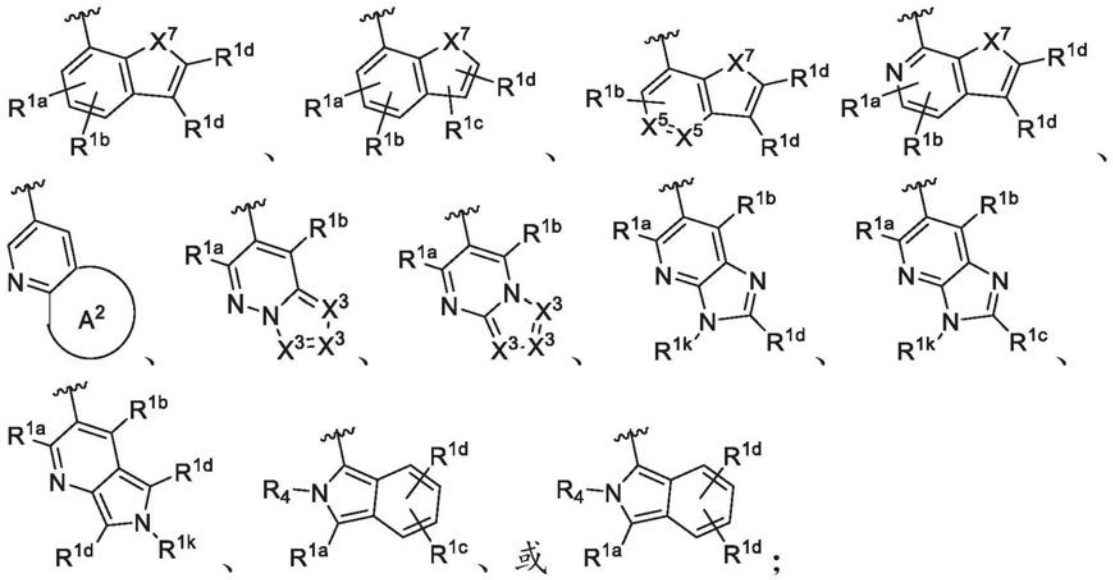
[0060] R^{d1}是H、$-CH_2OC(O)R^{15}$、$-CH_2OP(O)OHOR^{15}$、或$-CH_2OP(O)(R^{15})_2$；

[0061] R^{d2}是H、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、或C_{1-6}杂烷基；

[0062] R^{d3}是 

[0063]



[0064] 

[0065] A^1是任选地包含1-3个选自O、N和S的另外的杂原子的5元或6元杂环基，或任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的且被一至三个R^{1d}取代的5元杂芳基；

[0066] A^2是C_{5-7}碳环基或包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的杂原子的5元至7元杂环基，其中该碳环基和杂环基被一至三个R^{1d}取代；

[0067] X^1是NR^4或S；

[0068] X^2和X^{2a}各自独立地是CR^{1a}或N；

[0069] 每个X^3独立地是CR^{1d}或N，其中不超过两个X^3是N；

[0070] 每个$X^{3'}$独立地是CR^{1d}、CR^{1c}或N，其中不超过两个X^3是N，并且其中至少一个$X^{3'}$是CR^{1c}；

[0071] 每个X^4独立地是CR^{1d}或N，其中至少一个X^4是N，并且其中不超过两个X^4是N；

[0072] 每个X^5独立地是CR^{1a}或N，其中不超过两个X^5是N；

[0073] X^6是NR^{1k}、O或S；

[0074] X^7是NR^4、O或S；

[0075] R^{1a}和R^{1b}各自独立地是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、$-NH_2$、-NH(C_{1-3}烷基)、-N(C_{1-3}烷基)$_2$、-CN、F或Cl；

[0076] R^{1c}是C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，$-(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，$-(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，$-(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，$-(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，$-(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，$-(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，$-(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，$-(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，$-(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，$-(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，$-(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，$-(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基，$-(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，$-(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，$-(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基

任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0077] $R^{1c'}$是C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，F，Cl，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0078] 每个R^{1d}独立地选自H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0079] R^{1e}是C_{2-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F或Cl；

[0080] R^{1f}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F或Cl；

[0081] R^{1g}是C_{2-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选

地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0082] $R^{1g'}$是C_{2-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{2-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，该杂环基被一至五个R^5取代，并且该碳环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0083] R^{1h}是C_{4-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{2-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0084] $R^{1h'}$是C_{4-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{2-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，该杂环基被一至五个R^5取代，并且该碳环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0085] R^{1i}是H,C_{1-6}烷基,C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基,C_{1-6}卤代烷基,C_{1-6}烷氧基,C_{1-3}卤代烷氧基,CN,-C(O)OH,-C(O)OC_{1-6}烷基,-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2,-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13}),-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$,-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基,或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该炔基任选地被一至三个R^2取代,并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代;

[0086] R^{1j}是H,C_{1-6}烷基,C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基,C_{1-6}卤代烷基,C_{1-6}烷氧基,C_{1-3}卤代烷氧基,卤素,CN,-C(O)OH,-C(O)OC_{1-6}烷基,-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2,-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13}),-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$,-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基,或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该炔基任选地被一至三个R^2取代,并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代;

[0087] 其中苯并噁唑环上的R^{1d}、R^{1i}和R^{1j}不都同时是H;

[0088] 每个R^{1k}独立地选自H,C_{1-6}烷基,C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基,C_{1-6}卤代烷基,C_{1-6}烷氧基,C_{1-3}卤代烷氧基,卤素,CN,-C(O)OH,-C(O)OC_{1-6}烷基,-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2,-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13}),-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$,-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基,-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基,或-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该炔基任选地被一至三个R^2取代,并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代;

[0089] 每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$;

[0090] R^3是H或C_{1-6}烷基;

[0091] R^4是H或C_{1-6}烷基;

[0092] 每个R^5独立地是C_{1-6}烷基,C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基,C_{1-6}卤代烷基,C_{1-6}烷氧基,C_{1-3}卤代烷氧基,卤素,-OH,-C(O)H,-C(O)(C_{1-6}烷基),-C(O)(C_{6-10}芳基),-C(O)(5元或6元杂芳基),-C

(O)(C_{3-7}碳环基),-C(O)(5元至7元杂环基),-$(CH_2)_{0-3}$C(O)OC_{1-6}烷基,-C(O)NH_2,-C(O)NH(C_{1-6}烷基),-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$,-NHC(O)R^9,-N(R^9)C(O)(R^9),-NH_2,-NH(C_{1-6}烷基),-N(C_{1-6}烷基)$_2$,-NHC(O)O(R^9),-N(R^9)C(O)O(R^9),-NHS(O)$_2R^9$,-NR^9S(O)$_2R^9$,-S(O)$_q$NHR^9,-S(O)$_q$N(R^9)$_2$,-S(O)$_qR^9$,C_{1-6}羟基烷基,-O$(CH_2)_{1-3}$CN,CN,-O$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基,-O$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-O$(CH_2)_{0-3}$(C_6-C_{10})芳基,金刚烷基,-O$(CH_2)_{0-3}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-6}$-C_{6-10}芳基,和-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该烷基任选地被一至三个R^6取代,并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至四个R^8取代;或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,其中该碳环基和杂环基任选地被一至三个R^6取代;或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基;或者两个R^5当在同一原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}螺碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元螺杂环基,其中该螺碳环基和螺杂环基任选地被一至四个R^{10}取代;或者两个R^5当在同一碳原子上时形成=(O);

[0093] R^6是-NH_2,-NH(C_{1-6}烷基),-N(C_{1-6}烷基)$_2$,C_{6-10}芳基,或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^7取代;

[0094] 每个R^7独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、卤素、或C_{6-10}芳基;

[0095] 每个R^8独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、卤素、或-OH;

[0096] R^9是C_{1-6}烷基,C_{1-6}卤代烷基,包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,C_{6-10}杂芳基,或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代;

[0097] 每个R^{10}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、或卤素;或者

[0098] 两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基;

[0099] 每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素;或者

[0100] 两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代;

[0101] 每个R^{12}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、或C_{1-3}卤代烷氧基;

[0102] R^{13}在每次出现时独立地是C_{1-6}烷基,C_{1-6}卤代烷基,C_{6-10}芳基,或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该烷基任选地被一至两个C_{1-6}烷氧基取代,并且该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{14}取代;

[0103] 每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基,C_{1-6}卤代烷基,C_{1-6}烷氧基,C_{1-3}卤代烷氧基,卤素,C_{6-10}芳基,或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基;

[0104] R^{15}是H或C_{1-6}烷基;并且

[0105] q是0、1、或2。

[0106] 在本披露的一个方面,具有式(I)的化合物中的氢以其正常同位素丰度存在。在本

披露的一个优选的方面，氢同位素地富集氘(D)，并且在本发明的一个特别优选的方面，位置R_x的氢富集D，如下文关于同位素和同位素富集的更详细讨论。

[0107] 本披露的另一方面涉及药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，以及药学上可接受的载体或赋形剂。该药物组合物可用于治疗或预防小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症。该药物组合物可进一步包含至少一种另外的药物药剂。

[0108] 在另一方面，本披露涉及调节生物样品中的小脑蛋白的方法，该方法包括使该样品与具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触。

[0109] 本披露的另一方面涉及抑制生物样品中的小脑蛋白的方法，该方法包括使该样品与具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触。

[0110] 在另一方面，本披露涉及调节生物样品中的靶蛋白的方法，该方法包括使该样品与具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触。

[0111] 本披露的另一方面涉及抑制生物样品中的靶蛋白的方法，该方法包括使该样品与具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触。

[0112] 本披露的另一方面涉及与小脑蛋白复合物结合并改变其特异性以诱导生物样品中选自表1列出的组的复合物相关蛋白的泛素化和降解的方法，该方法包括使该样品与具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触。

[0113] 在另一方面，本披露涉及在受试者中治疗或预防小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症的方法，该方法包括向该受试者施用具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0114] 本披露的另一方面涉及在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、和感染性疾病或障碍的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0115] 在另一方面，本披露涉及具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体在制备药物中的用途，该药物用于在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、和感染性疾病或障碍。

[0116] 本披露的另一方面涉及具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体用于治疗或预防癌症的用途。

[0117] 在另一方面，本披露涉及降解生物样品中的靶蛋白的方法，该方法包括使具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触，其中该靶蛋白选自表1列出的组。

[0118] 本披露的另一方面涉及在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症的

方法，该方法包括向该受试者施用具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0119] 在另一方面，本披露涉及在受试者中治疗或预防癌症的方法，该方法包括向该受试者施用具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0120] 本披露的另一方面涉及具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体在制备药物中的用途，该药物用于在有需要的受试者中治疗或预防小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症。

[0121] 在另一方面，本披露涉及具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，用于在有需要的受试者中治疗或预防小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症中使用。

[0122] 本披露的另一方面涉及具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，用于在治疗或预防癌症中使用。

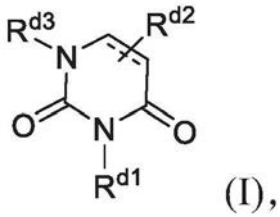
[0123] 在另一方面，本披露涉及具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体在制备药物中的用途，该药物用于在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症。

[0124] 本披露的另一方面涉及具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，用于在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症中使用。

具体实施方式

[0125] 本披露涉及化合物和组合物，这些化合物和组合物通过与小脑蛋白复合物结合并改变其特异性以诱导复合物相关蛋白的泛素化和降解而能够调节或抑制靶蛋白。本披露的特征在于通过向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体来治疗、预防、或减轻小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症的方法。本披露的方法可以用于通过调节靶蛋白水平治疗多种小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症疾病和障碍。通过降解调节蛋白质水平提供了治疗、预防、或减轻疾病的新颖方法，这些疾病包括但不限于呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、感染性疾病或障碍、以及其他小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症。

[0126] 在本披露的第一方面，描述了具有式(I)的化合物：

[0127] 

(I)，

[0128] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、和互变异构体，其中R^{d1}、R^{d2}和R^{d3}是如上文所述。

[0129] 本披露的细节阐述于下文所附的说明书中。虽然与本文所述的那些方法和材料类

似或等效的方法和材料可以用于本披露的实践或测试，但是现在描述说明性方法和材料。根据说明书并且根据权利要求书，本披露的其他特征、目标和优点将是清楚的。在本说明书和所附权利要求中，单数形式还包括复数，除非上下文另有明确地说明。除非另外定义，否则本文所用的全部技术和科学术语具有与本披露所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的意义。在本说明书中引证的所有专利以及公开文件均通过引用以其全文并入本文。

[0130] 使用的术语和惯例的定义

[0131] 在本文中未明确定义的术语应当被理解为具有本领域技术人员根据本披露和上下文能得出的含义。然而，除非指出与此相反，否则如本说明书和所附权利要求中所使用的以下术语具有所指示的含义并遵守以下惯例。

[0132] A.化学命名法、术语和惯例

[0133] 在下文定义的基团(group、radical)或部分中，通常在基团之前指出碳原子数目，例如(C_{1-10})烷基意指具有1至10个碳原子的烷基基团。一般而言，对于包含两种或更多种亚基团的基团，最后提及的基团为基团连接点，例如“烷基芳基”意指具有式烷基-芳基-的单价基团，而“芳基烷基”意指具有式芳基-烷基-的单价基团。此外，使用表示单价基团的术语而其中二价基团是合适的，则应理解为表示相应的二价基团，反之亦然。除非另有说明，否则假定术语对照的常规定义和常规的稳定原子的原子价，并在全部式和基团中体现。冠词“一个/种(a/an)”是指一个/种或多于一个/种(例如，至少一个/种)该冠词的语法宾语。通过举例，“一个要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0134] 除非另有指示，否则术语“和/或”意指“和”或者“或”。

[0135] 术语“任选地取代的”意指给定的化学部分(例如，烷基基团)可以(但不是必须)与其他取代基(例如，杂原子)键合。例如，任选地取代的烷基基团可以是完全饱和的烷基链(例如，纯烃)。可替代地，相同的任选地取代的烷基基团可以具有不同于氢的取代基。例如，它可以在沿链的任何位置与卤素原子、羟基基团或本文所述的任何其他取代基结合。因此，术语“任选地取代的”意指给定的化学部分具有含有其他官能团的潜力，但不一定具有任何其他官能团。用于所述基团的任选的取代的合适取代基包括而不限于卤素、氧代、-OH、-CN、-COOH、-CH_2CN、-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-O-C_{2-6}烯基、-O-C_{2-6}炔基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-OH、-OP(O)(OH)$_2$、-OC(O)C_{1-6}烷基、-C(O)C_{1-6}烷基、-OC(O)OC_{1-6}烷基、-NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)C_{1-6}烷基、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$$C_{1-6}$烷基、-S(O)NH($C_{1-6}$烷基)、和S(O)N($C_{1-6}$烷基)$_2$。取代基本身可以是任选地取代的。如本文所使用的“任选地取代的”还是指取代的或未取代的，其含义描述于下文。

[0136] 术语“取代的”意指特定的基团或部分带有一个或多个合适的取代基，其中取代基可以在一个或多个位置处与特定的基团或部分连接。例如，被环烷基取代的芳基可以指示环烷基通过键与芳基的一个原子连接或通过与芳基稠合且共享两个或更多个共同原子。

[0137] 术语“未取代的”意指特定的基团不带取代基。

[0138] 除非另有明确定义，否则“芳基”意指具有1至3个芳香族环(包括单环或双环基团)的环芳香族烃基团，例如苯基、联苯基、或萘基。当含有两个芳香族环(双环等)时，芳基基团的芳香族环任选地在单个点处连接(例如，联苯基)或稠合(例如，萘基)。芳基基团在任何附接点处任选地被一个或多个取代基取代，例如1至5个取代基。示例性取代基包括但不限于-H、-卤素、-CN、-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基、-O-C_2-C_6烯基、-O-C_{2-6}炔基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-OH、-OP

(O)(OH)$_2$、-OC(O)C_{1-6}烷基、-C(O)C_{1-6}烷基、-OC(O)O(C_{1-6}烷基)、NH_2、NH(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-S(O)NH(C_{1-6}烷基)、和S(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$。取代基本身是任选地取代的。此外，当含有两个稠合环时，芳基基团任选地具有与完全饱和的环稠合的不饱和的或部分饱和的环。这些芳基基团的示例性环系统包括但不限于苯基、联苯基、萘基、蒽基、非那烯基、菲基、茚满基、茚基、四氢萘基、四氢苯并轮烯基等。

[0139] 除非另有明确定义，否则“杂芳基”意指5至24个环原子的单价单环芳香族基团或多环芳香族基团，其含有选自N、O、或S的一个或多个环杂原子，剩余的环原子是C。如本文所定义的杂芳基还意指双环杂芳香族基团，其中杂原子选自N、O、或S。芳香族基团任选地独立地被本文描述的一个或多个取代基取代。实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、吲哚基、噻吩-2-基、苯并吡啶基(quinolyl)、苯并吡喃基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑、吲唑、苯并咪唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩、三唑基、三嗪基、咪唑并[1,2-b]吡唑基、氟[2,3-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲唑基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯并噻唑基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基(indolinonyl)、二氢苯并苯硫基、二氢苯并呋喃基、苯并呋喃、色满基、硫代色满基、四氢喹啉基、二氢苯并噻嗪、二氢苯噁烷基、喹啉基、异喹啉基、1,6-萘啶基、苯并[de]异喹啉基、吡啶并[4,3-b][1,6]萘啶基、噻吩并[2,3-b]吡嗪基、喹唑啉基、四唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、异吲哚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[5,4-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氢-2H-1Δ^2-吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、氟[3,2-c]吡啶基、氟[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、氟[2,3-b]吡啶基、苯并苯硫基、1,5-萘啶基、氟[3,2-b]吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、苯并[1,2,3]三唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑、1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮、3,4-二氢-2H-吡唑并[1,5-b][1,2]噁嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶基、噻唑并[5,4d]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、噻吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吲哚基、及其衍生物。此外，当含有两个稠合环时，本文定义的芳基基团可以具有与完全饱和的环稠合的不饱和的或部分饱和的环。这些杂芳基基团的示例性环系统包括二氢吲哚基、吲哚酮基、二氢苯并苯硫基、二氢苯并呋喃、色满基、硫代色满基、四氢喹啉基、二氢苯并噻嗪、3,4-二氢-1H-异喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃、二氢吲哚基、吲哚基、和二氢苯噁烷基。

[0140] 卤素或“卤代”意指氟、氯、溴、或碘。

[0141] “烷基”意指含有1-12个碳原子的直链或支链饱和的烃。C_{1-6}烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基、和异己基。

[0142] “烷氧基”意指含有1-12个碳原子的直链或支链饱和的烃，其在链中含有末端“O”，例如-O(烷基)。烷氧基基团的实例包括而不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、或戊氧基基团。

[0143] “烯基”意指含有2-12个碳原子的直链或支链不饱和的烃。“烯基”基团在链中含有至少一个双键。烯基基团的双键可以是未缀合的或与另一个不饱和基团缀合的。烯基基团

的实例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯、戊烯基、或己烯基。烯基基团可以是未取代的或取代的，并且可以是直链或支链的。

[0144] “炔基”意指含有2-12个碳原子的直链或支链不饱和的烃。“炔基”基团在链中含有至少一个三键。烯基基团的实例包括乙炔基、炔丙基、正丁炔基、异丁炔基、戊炔基、或己炔基。炔基基团可以是未取代的或取代的。

[0145] “亚烷基(alkylene或alkyleny1)”意指二价烷基基团。上述单价烷基基团中的任一个可以通过从该烷基中提取第二氢原子而成为亚烷基。如本文所定义，亚烷基也可以是C_{1-6}亚烷基。亚烷基可以进一步是C_{1-4}亚烷基。典型的亚烷基基团包括但不限于-CH_2-、-CH(CH_3)-、-C(CH_3)$_2$-、-CH_2CH_2-、-CH_2CH(CH_3)-、-CH_2C(CH_3)$_2$-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2CH$-等。

[0146] “环烷基”或“碳环基”意指含有3-18个碳原子的单环或多环饱和的或部分不饱和的碳环，其中在环碳之间没有共用的非定域的n电子(芳香性)。环烷基基团的实例包括而不限于环丙烯基、环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片烷基(norboranyl)、降冰片烯基(norboreny1)、双环[2.2.2]辛烷基、或双环[2.2.2]辛烯基、及其衍生物。C_{3-8}环烷基是含有3至8个之间的碳原子的环烷基基团。环烷基基团可以稠合(例如，十氢化萘)或桥接(例如，降冰片烷(norbomane))。

[0147] “杂烷基”是指烷基基团，其进一步包括在母链的一个或多个末端位置内(即插入在相邻碳原子之间)和/或位于母链的一个或多个末端位置的至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如，1、2、3或4个杂原子)。在某些实施例中，杂烷基基团是指在母链内具有从1至10个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-10}烷基”)。在一些实施例中，杂烷基基团是在母链内具有1至9个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-9}烷基”)。在一些实施例中，杂烷基基团是在母链内具有1至8个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-8}烷基”)。在一些实施例中，杂烷基基团是在母链内具有1至7个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-7}烷基”)。在一些实施例中，杂烷基基团是在母链内具有1至6个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-6}烷基”)。在一些实施例中，杂烷基基团是在母链内具有1至5个碳原子和1个或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-5}烷基”)。在一些实施例中，杂烷基基团是在母链内具有1至4个碳原子和1个或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-4}烷基”)。在一些实施例中，杂烷基基团是在母链内具有1至3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-3}烷基”)。在一些实施例中，杂烷基基团是在母链内具有1至2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-2}烷基”)。在一些实施例中，杂烷基基团是具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_1烷基”)。在一些实施例中，杂烷基基团是在母链内具有2至6个碳原子和1个或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{2-6}烷基”)。除非另有说明，否则杂烷基基团的每个实例独立地是未取代的(“未取代的杂烷基”)或取代的(“取代的杂烷基”)，其具有一个或多个取代基。在某些实施例中，杂烷基基团是未取代的杂C_{1-10}烷基。在某些实施例中，杂烷基基团是取代的杂C_{1-10}烷基。

[0148] “杂环基”意指含有碳和至少一个选自氧、氮或硫(O、N或S)的杂原子的饱和的或部分饱和的单环或多环，并且其中在环碳或杂原子之间没有共用的非定域的n电子(芳香性)。杂环烷基环结构可以被一个或多个取代基取代。取代基本身可以是任选地取代的。杂环基环的实例包括但不限于氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、吡喃基、硫代吡喃基、四氢吡喃基、二噁啉基、哌

啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基S-氧化物、硫代吗啉基S-二氧化物、哌嗪基、氮杂䓬基、氧杂䓬基、二氮杂䓬基、托烷基、噁唑烷酮基、1,4-二噁烷基、二氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、咪唑烷基、咪唑啉基、二硫戊环基和同托烷基(homotropanyl)。

[0149] “羟基烷基”意指被一个或多个-OH基团取代的烷基基团。羟基烷基基团的实例包括HO-CH_2-、HO-CH_2CH_2-、和CH_2-CH(OH)-。

[0150] “卤代烷基”意指被一个或多个卤素取代的烷基基团。卤代烷基基团的实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、三氯甲基等。

[0151] “卤代烷氧基”意指被一个或多个卤素取代的烷氧基基团。卤代烷基基团的实例包括但不限于三氟甲氧基、二氟甲氧基、五氟乙氧基、三氯甲氧基等。

[0152] “氰基”意指具有通过三键连接氮原子的碳原子的取代基,例如C≡N。

[0153] “氨基”意指含有至少一个氮原子的取代基(例如NH_2)。

[0154] “烷基氨基”意指其中一个氢被烷基基团替代的氨基或NH_2基团,例如,-NH(烷基)。烷基氨基基团的实例包括但不限于甲基氨基(例如-NH(CH_3))、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基等。

[0155] “二烷基氨基”意指其中两个氢均被烷基基团替代的氨基或NH_2基团,例如,-N(烷基)$_2$。氨基基团上的烷基基团是相同或不同的烷基基团。二烷基氨基基团的实例包括但不限于二甲基氨基(例如,-N(CH_3)$_2$)、二乙基氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基、二仲丁基氨基、二叔丁基氨基、甲基(乙基)氨基、甲基(丁基氨基)等。

[0156] “螺碳环基”意指具有通过单个原子连接的两个环的碳环基双环系统。这些环的尺寸和性质可以是不同的、或者尺寸和性质是相同的。实例包括螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷、或螺癸烷。螺环中的一个或两个环可以与另一个环碳环、杂环、芳香族环、或杂芳香族环稠合。C_{3-12}螺环烷基是含有3至12个之间的碳原子的螺环。

[0157] “螺杂环烷基”或“螺杂环基”意指其中至少一个环是杂环(碳原子中的一个或多个可以被杂原子取代(例如,至少一个环中的碳原子中的一个或多个被杂原子取代))的螺碳环基。螺杂环中的一个或两个环可以与另一个环碳环、杂环、芳香族环、或杂芳香族环稠合。

[0158] B.盐、前药、衍生物、和溶剂化物术语和惯例

[0159] “前药”或“前药衍生物”意指母体化合物或活性药物物质的共价键合的衍生物或载体,其在展示其一种或多种药理学作用之前经历至少一些生物转化。一般而言,此类前药具有代谢可切割的基团并在体内快速转化以产生母体化合物,例如通过在血液中水解,并且通常包括母体化合物的酯和酰胺类似物。以改善化学稳定性、改善患者的接受度和顺应性、改善生物利用度、延长作用时间、改善器官选择性、改善配制品(例如,增加的水溶性)和/或降低副作用(例如,毒性)目标配制前药。一般而言,前药本身具有弱的生物学活性或不具有生物学活性并且在通常条件下是稳定的。用本领域已知的方法可以容易地从母体化合物制备前药,例如描述于以下中的那些方法:A Textbook of Drug Design and Development[药物设计与开发教材],Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard(编辑),Gordon& Breach[戈登和布里奇出版社],1991,特别是第5章:“Design and Applications of Prodrugs[前药的设计和应用]”;Design of Prodrugs[前药的设计],H.Bundgaard(编辑),Elsevier[爱思唯尔集团],1985;Prodrugs:Topical and Ocular Drug Delivery[前药:局部和眼部药物递送],K.B.Sloan(编辑),Marcel Dekker[马塞尔德克尔公司],1998;

Methods in Enzymology[酶学方法],K.Widder等人(编辑),第42卷,Academic Press[学术出版社],1985,特别是309-396页;Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery[伯格药物化学和药物发现],第5版,M.Wolff(编辑),John Wiley&Sons[约翰威立父子出版公司],1995,特别是第1卷和第172-178页以及第949-982页;Pro-Drugs as Novel Delivery Systems[前药作为新颖递送系统],T.Higuchi和V.Stella(编辑),Am.Chem.Soc.[美国化学会志],1975;Bioreversible Carriers in Drug Design[药物设计中的生物可逆性载体],E.B.Roche(编辑),Elsevier[爱思唯尔集团],1987,其各自通过引用以其全文并入本文。

[0160] 如本文所使用的"药学上可接受的前药"意指本披露的化合物的前药,其在合理的医学判断范围内,适合用于与人和低等动物的组织接触,而没有过度的毒性、刺激、过敏反应等,与合理的利益/风险比相称,并且在可能的情况下使其预期用途以及两性离子形式有效。

[0161] "盐"意指母体化合物的离子形式或母体化合物与合适的酸或碱之间的反应以制备母体化合物的酸式盐或碱式盐的产物。本披露的化合物的盐可以通过传统化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,通过使游离碱性或酸性母体化合物与化学计量的量或与过量的所需成盐无机或有机酸或碱在合适的溶剂或不同的溶剂组合中反应来制备盐。

[0162] "药学上可接受的盐"意指本披露的化合物的盐,其在合理的医学判断范围内,适合用于与人和低等动物的组织接触,而没有过度的毒性、刺激、过敏反应等,与合理的利益/风险比相称,通常为水溶性或油溶性或可分散的,并且使其预期用途有效。该术语包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。由于本披露的化合物在游离碱形式和盐形式两者中是有用的,实际上使用盐形式相当于使用碱形式。合适的盐的列表发现于例如,S.M.Birge等人,J.Pharm.Sci.[药物科学杂志],1977,66,第1-19页,将其通过引用以其全文特此并入。

[0163] "药学上可接受的酸加成盐"意指那些保留游离碱的生物学有效性和特性且并非是生物学或在其他方面不希望的盐,这些盐是与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、磷酸等)和有机酸(例如乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、二葡萄糖酸、乙磺酸、谷氨酸、乙醇酸、甘油磷酸、半硫酸、庚酸、己酸、甲酸、富马酸、2-羟基乙磺酸(羟乙基磺酸)、乳酸、马来酸、羟基马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、均三甲苯磺酸、甲磺酸、萘磺酸、烟酸、2-萘磺酸、草酸、双羟萘酸、果胶酸、苯基乙酸、3-苯基丙酸、苦味酸、新戊酸、丙酸、丙酮酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、对甲苯磺酸、十一烷酸等)形成的。

[0164] "药学上可接受的碱加成盐"意指那些保留游离酸的生物学有效性和特性且并非是生物学或在其他方面不希望的盐,这些盐是与无机碱(例如氨或氢氧化物、碳酸盐、或碳酸氢铵)或金属阳离子(如钠、钾、锂、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等)形成的。特别优选的是铵盐、钾盐、钠盐、钙盐、和镁盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括以下物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺、季胺化合物,取代的胺(包括天然存在的取代的胺),环胺和碱性离子交换树脂,如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、异丙胺、三丙胺、三丁胺、乙醇胺、二

乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、四甲基铵化合物、四乙基铵化合物、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苯羟甲胺、N,N'-二苄基乙烯二胺、多胺树脂等。特别优选的有机无毒碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱、和咖啡因。

[0165] "溶剂化物"意指由溶质(例如具有式(I)的化合物)和溶剂(例如水、乙醇、或乙酸)形成的可变化学计量的复合物。这种物理缔合可能涉及不同程度的离子键和共价键,包括氢键。在某些情况下,溶剂化物能够分离(例如当一种或多种溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时)。一般而言,出于本披露的目的而选择的此类溶剂不会干扰溶质的生物学活性。溶剂化物涵盖溶液相和可分离的溶剂化物两者。代表性的溶剂化物包括水合物、乙醇化物、甲醇化物等。

[0166] "水合物"意指其中一种或多种溶剂分子是水的溶剂化物。

[0167] 如下所讨论的本披露的化合物包括其游离碱或酸,其盐、溶剂化物和前药,并且可以在其结构中包括氧化的硫原子或季铵化的氮原子(尽管没有明确说明或显示),特别是其药学上可接受的形式。此类形式(特别是药学上可接受的形式)旨在包括在所附权利要求中。

[0168] C.异构体术语和惯例

[0169] "异构体"意指具有相同数量和种类原子、并因此具有相同的分子量,但在空间中原子的排列或构型方面不同的化合物。该术语包括立体异构体和几何异构体。

[0170] "立体异构体"或"光学异构体"意指具有至少一个手性原子或受限旋转导致具有垂直的不对称平面(例如,某些联苯基、丙二烯和螺环化合物)并且可以使平面偏振光旋转的稳定异构体。因为不对称中心和其他化学结构存在于可以导致立体异构现象的本披露的化合物中,本披露考虑了立体异构体及其混合物。本披露的化合物及其盐包括不对称碳原子,因此可以作为单个立体异构体、外消旋体、以及对映异构体和非对映异构体的混合物存在。典型地,此类化合物将以外消旋混合物进行制备。然而,如果需要,此类化合物可以制备或分离成立体异构体,即作为单独的对映异构体或非对映异构体,或作为富集立体异构体的混合物。如下文更详细讨论的,化合物的单独的立体异构体通过从含有所需手性中心的光学活性起始材料合成来制备,或通过制备对映异构体产物的混合物随后分离或拆分(如转化成非对映异构体的混合物随后分离或重结晶、色谱技术,使用手性拆分剂、或在手性色谱柱上直接分离对映异构体)来制备。特定立体化学的起始化合物是可商购的或通过下文描述的方法制备并通过本领域熟知的技术拆分的。

[0171] "对映异构体"意指彼此为不能重叠镜像的一对立体异构体。

[0172] "非对映体"或"非对映异构体"意指彼此之间不构成镜像的光学异构体。

[0173] "外消旋混合物"或"外消旋体"意指含有等份的单个对映异构体的混合物。

[0174] "非外消旋混合物"意指含有不等份的单个对映异构体的混合物。

[0175] "几何异构体"意指由双键(例如,顺式-2-丁烯和反式-2-丁烯)或环结构(例如,顺式-1,3-二氯环丁烷和反式-1,3-二氯环丁烷)中的受限旋转自由度产生的稳定异构体。因为碳-碳双(烯属)键、C=N双键、环结构等可以存在于本披露的化合物中,本披露考虑了由

这些双键周围和这些环结构中的取代基排列产生的不同的稳定的几何异构体及其混合物中的每一种。使用顺式/反式惯例或使用E或Z系统表示取代基和异构体，其中术语“E”意指更高次序的取代基在双键的相对侧，术语“Z”意指更高次序的取代基在双键的同一侧。有关E和Z异构现象的详尽讨论提供于：J.March，Advanced Organic Chemistry:Reactions，Mechanisms，and Structure[高等有机化学：反应、机制和结构]，第4版，John Wiley&Sons[约翰威立父子出版公司]，1992，将其通过引用以其全文特此并入。以下几个实例代表单个E异构体、单个Z异构体和E/Z异构体的混合物。E和Z异构体的确定可以通过分析方法进行，例如X射线晶体学、^{1}H NMR、和^{13}C NMR。

[0176] 本披露的一些化合物能以多于一种的互变异构形式存在。如上所提及的，本披露的化合物包括所有此类互变异构体。

[0177] 本领域熟知的是化合物的生物学和药理学活性对化合物的立体化学敏感。因此，例如，对映异构体通常展示出显著不同的生物学活性，包括药代动力学特性的差异(包括代谢、蛋白结合等)和药理学特性(包括所展示的活性类型、活性程度、毒性等)。因此，本领域技术人员将理解，当相对于其他对映异构体富集时或当与其他对映异构体分开时，一种对映异构体可以更具活性或可以展示出有益作用。另外地，本领域技术人员将知道如何从本披露和现有技术的知识中分开、富集或选择性制备本披露的化合物的对映异构体。

[0178] 因此，尽管可以使用药物的外消旋形式，但其通常不如施用等量的对映异构体纯的药物有效；实际上，在一些情况下，一种对映异构体可以是药理学上无活性的并且仅仅起简单的稀释剂作用。例如，虽然布洛芬先前曾以外消旋体施用，但已经发现只有布洛芬的S-异构体可有效用作抗炎剂(然而在布洛芬的情况下，尽管R-异构体是无活性的，但其在体内转化为S-异构体，因此该药物的外消旋形式起效的速度慢于纯的S-异构体)。此外，对映异构体的药理学活性可以具有明显不同的生物学活性。例如，S-青霉胺是用于慢性关节炎的治疗剂，而R-青霉胺却具有毒性。实际上，一些纯化的对映异构体相对于外消旋体更具优势，因为已有报道指出，与外消旋混合物相比，纯化的单独的异构体具有更快的经皮渗透速率。参见美国专利号5,114,946和4,818,541。

[0179] 因此，如果一种对映异构体在药理学上比其他对映异构体具有更高的活性、更低的毒性或者具有更优选的体内分布，则优选施用这种对映异构体在治疗上将是更有益的。通过这种方式，接受治疗的患者将暴露于更低总剂量的药物和更低剂量的可能具有毒性的对映异构体或其他对映异构体的抑制剂。

[0180] 纯对映异构体或者具有所需对映异构体过量(ee)或对映异构体纯度的混合物的制备可以通过一种或多种本领域技术人员已知的用于(a)分离或拆分对映异构体、或(b)对映异构体选择性合成的许多方法，或用这些方法的组合来完成。这些拆分方法通常依赖于手性识别，包括例如使用手性固定相的色谱法、对映异构体选择性主体-客体络合、拆分或使用手性助剂合成、对映异构体选择性合成、酶促和非酶促动力学拆分、或者自发的对映异构体选择性结晶。此类方法通常披露于：Chiral Separation Techniques:A Practical Approach[手性分离技术：一种实用的方法](第2版)，G.Subramanian(编辑)，Wiley-VCH[威利-VCH公司]，2000；T.E.Beesley和R.P.W.Scott，Chiral Chromatography[手性色谱法]，John Wiley&Sons[约翰威立父子出版公司]，1999；以及Satinder Ahuja，Chiral Separations by Chromatography[通过色谱法的手性分离]，Am.Chem.Soc.[美国化学会

志],2000。此外,存在同样熟知的用于定量对映异构体过量或纯度的方法(例如GC、HPLC、CE或NMR)和用于识别绝对构型和构象的方法(例如CD ORD、X射线晶体学、或NMR)。

[0181] 一般而言,化学结构或化合物的所有互变异构形式和异构形式及混合物,无论是单独的几何异构体或立体异构体还是外消旋或非外消旋混合物均是预期的,除非在该化合物名称或结构中明确指出了具体的立体化学或异构形式。

[0182] D.药物施用和治疗术语和惯例

[0183] "患者"或"受试者"是哺乳动物,例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪或非人灵长类动物,如猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴。在某些实施例中,受试者是灵长类动物。在又其他实施例中,受试者是人。

[0184] 当与化合物一起使用时,"有效量"或"治疗有效量"意指本披露的化合物的如下量,该量(i)治疗或预防特定疾病、病症或障碍,(ii)减弱、减轻、或消除特定疾病、病症或障碍的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本文所述的特定疾病、病症或障碍的一种或多种症状的发作。

[0185] 术语"药物有效量"或"治疗有效量"意指根据本披露的化合物的如下量,当向有需要的患者施用时,该量足以实现对其中化合物具有效用的疾病状态、病症或障碍的治疗。这种量足以引起研究人员或临床医生所寻求的组织、系统或患者的生物学或医学反应。构成治疗有效量的根据本披露的化合物的量将根据如下因素变化,如化合物及其生物学活性,用于施用的组合物,施用时间,施用途径,化合物的排泄速率,治疗的持续时间,正治疗的疾病状态或障碍的类型及其严重程度,与本披露的化合物组合或一起使用的药物,以及患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食。这种治疗有效量可以由本领域普通技术人员根据他们自己的知识、现有技术和本披露常规地确定。

[0186] 如本文所使用的,术语"药物组合物"是指呈适于口服施用或肠胃外施用的形式的本披露的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,以及至少一种药学上可接受的载体。

[0187] "载体"涵盖载体、赋形剂、和稀释剂,并且意指涉及从一个器官或受试者的身体部分向另一个器官或受试者的身体部分携带或运输药物药剂的材料、组合物或媒介,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。

[0188] 如果受试者将在生物学上、在医学上或在生活质量上从治疗中获益,则此类受试者是"需要"这种治疗的(优选地,人)。

[0189] 如本文所使用的,术语"抑制(inhibit、inhibition或inhibiting)"是指降低或遏制给定病症、症状或障碍、或疾病,或在生物学活性或过程的基线活性方面的显著减少。

[0190] 如本文所使用的,术语任何疾病或障碍的"治疗(treat、treating或treatment)"是指缓解或减轻疾病或障碍(即,减慢或阻止疾病或其至少一种临床症状的发展);或者缓解或减轻与该疾病或障碍相关的至少一种物理参数或生物标志物,包括患者可能无法辨别的那些物理参数或生物标志物。

[0191] 如本文所使用的,术语任何疾病或障碍的"预防(prevent,preventing或prevention)"是指疾病或障碍的预防性治疗;或延迟疾病或障碍的发作或进展。

[0192] "药学上可接受的"意指物质或组合物必须在化学和/或毒理学上与包含配制品的其他成分和/或正用其治疗的哺乳动物相容。

[0193] 除非另有指示，否则“障碍”意指术语疾病、病症、或病痛，并且可与这些术语互换地使用。

[0194] “施用(administer、administering或administration)”意指将所披露的化合物、或所披露的化合物的药学上可接受的盐或组合物直接施用至受试者，或将化合物、或化合物的药学上可接受的盐或组合物的前药衍生物或类似物施用至受试者，这可在受试者体内形成等量的活性化合物。

[0195] “前药”意指如下化合物，该化合物通过代谢方式(例如，通过水解)在体内可转化为所披露的化合物。

[0196] “本披露的化合物(Compounds of the present disclosure)”、“具有式(I)的化合物”、“本披露的化合物(compounds of the disclosure)”和等效表达(除非另有明确说明)是指如本文所述的具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)和(Iam)的化合物，包括其互变异构体、前药、盐(特别是药学上可接受的盐)、及溶剂化物和水合物、(在上下文允许的情况下)以及所有立体异构体(包括非对映体和对映异构体)、旋转异构体、互变异构体、和同位素标记的化合物(包括氘取代)、以及固有形成的部分(例如，多晶型物、溶剂化物和/或水合物)。出于本披露的目的，溶剂化物和水合物通常被认为是组合物。一般而言和优选地，本披露的化合物和表示本披露的化合物的式应理解为仅包括其稳定的化合物并排除不稳定的化合物，即使不稳定的化合物可以被认为是实际上包括在化合物式内。类似地，在上下文允许的情况下，提及中间体(无论它们本身是否被要求保护)都意在包括它们的盐和溶剂化物。为了清楚起见，有时在文本中指出了上下文允许的特定情况，但这些情况纯粹是说明性的，并且并不旨在排除上下文允许的其他情况。

[0197] “稳定的化合物”或“稳定的结构”意指足够稳健以经受从反应混合物中分离至有用纯度并配制成有效治疗剂或诊断剂的化合物。例如，具有“悬挂化合价(dangling valency)”或是碳负离子的化合物不是本披露考虑的化合物。

[0198] 所提供的化合物是CRBN的结合物，因此可用于治疗与CRBN或其突变体的活性相关的一种或多种障碍。因此，在某些实施例中，本披露提供用于治疗CRBN介导的障碍的方法，该方法包括向有需要的患者施用本披露的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。

[0199] 如本文所使用的，术语“CRBN介导的”障碍、疾病和/或病症意指已知CRBN或其突变体在其中起作用的任何疾病、病症或障碍。因此，另一个实施例涉及治疗或预防已知CRBN或其突变体在其中起作用的一种或多种疾病。此类CRBN介导的障碍包括但不限于呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍。

[0200] 在一个特定实施例中，术语“约”或“大约”意指在给定值或范围的20％以内、优选10％以内、并且更优选5％以内。

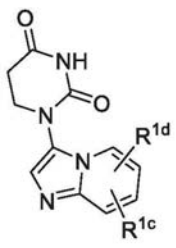
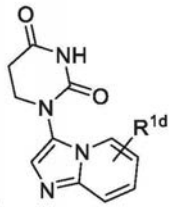
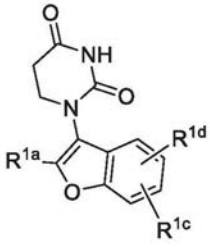
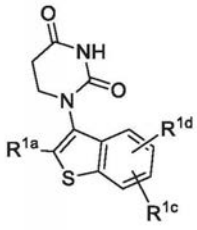
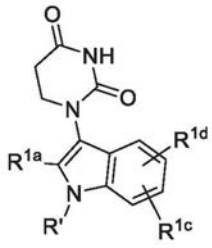
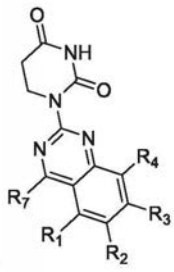
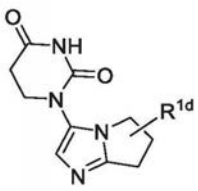
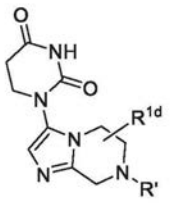
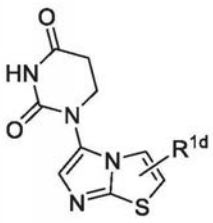
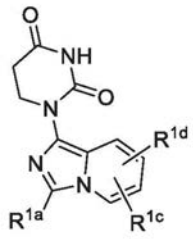
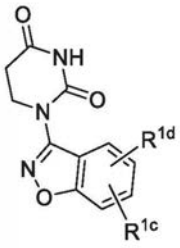
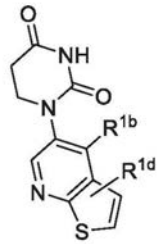
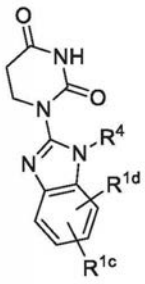
[0201] 本文所述的每个反应的产率表示为理论产率的百分比。

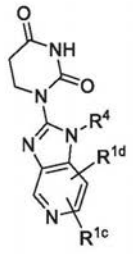
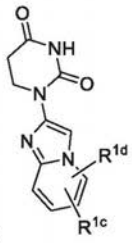
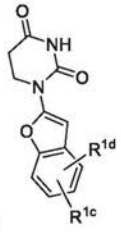
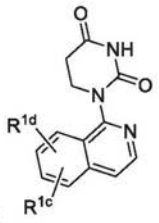
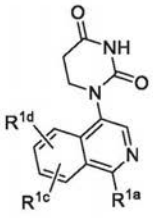
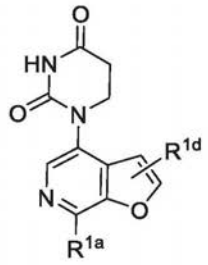
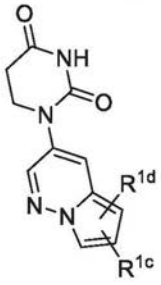
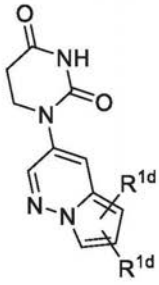
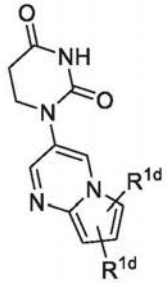
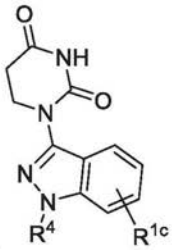
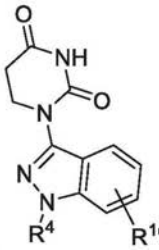
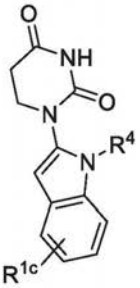
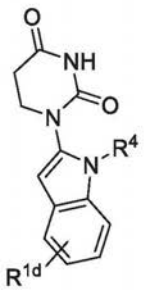
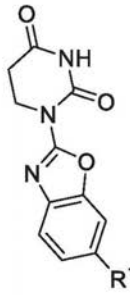
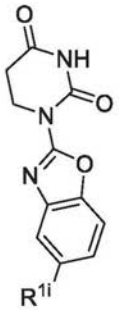
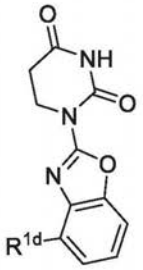
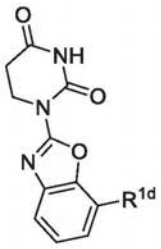
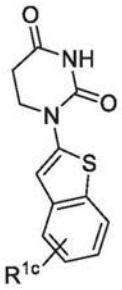
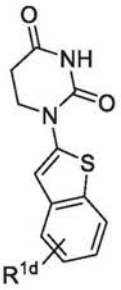
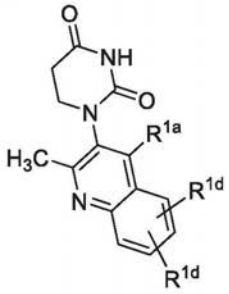
[0202] D.用于测试具有式(I)的化合物的具体实施例和方法

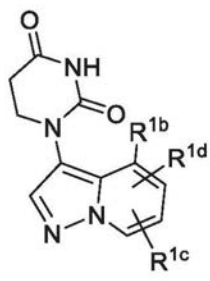
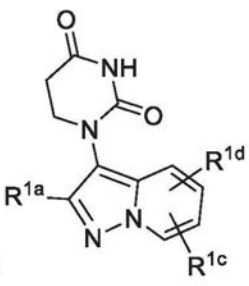
[0203] 本披露涉及化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其可通过与小脑蛋白复合物结合并改变其特异性以诱导选定蛋白质的蛋白酶体介导的降解而用于治疗或预防与蛋白质水平的调节相关的疾病和障碍。本披露进

一步涉及化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其可通过与小脑蛋白复合物结合并改变其特异性以诱导选定蛋白质的蛋白酶体介导的降解而用于治疗或预防与蛋白质水平减少或降低相关的疾病和障碍。

[0204] 在一个实施例中，具有式(I)的化合物具有选自以下的式：

[0205]  (Ia)、  (Ib)、  (Ic)、  (Id)、  (Ie)、 (If)、 (Ig)、  (Ih)、 (Ii)、  (Ij)、  (Ik)、  (Il)、  (Im)、  (In)、  (Io)、  (Ip)、

[0206]  (Ia)、  (Ir)、  (Is)、  (It)、  (Iu)、  (Iv)、  (Iw)、  (Ix)、  (Iy)、  (Iz)、  (Iaa)、  (Iab)、  (Iac)、  (Iad)、  (Iae)、  (Iaf)、  (Iag)、  (Iah)、  (Iai)、  (Iaj)、

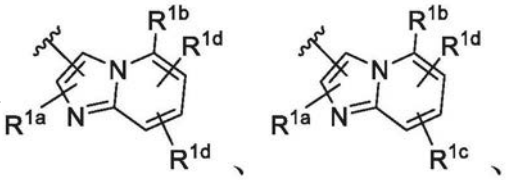
[0207] (Iak)、  (Ial)、和  (Iam)。

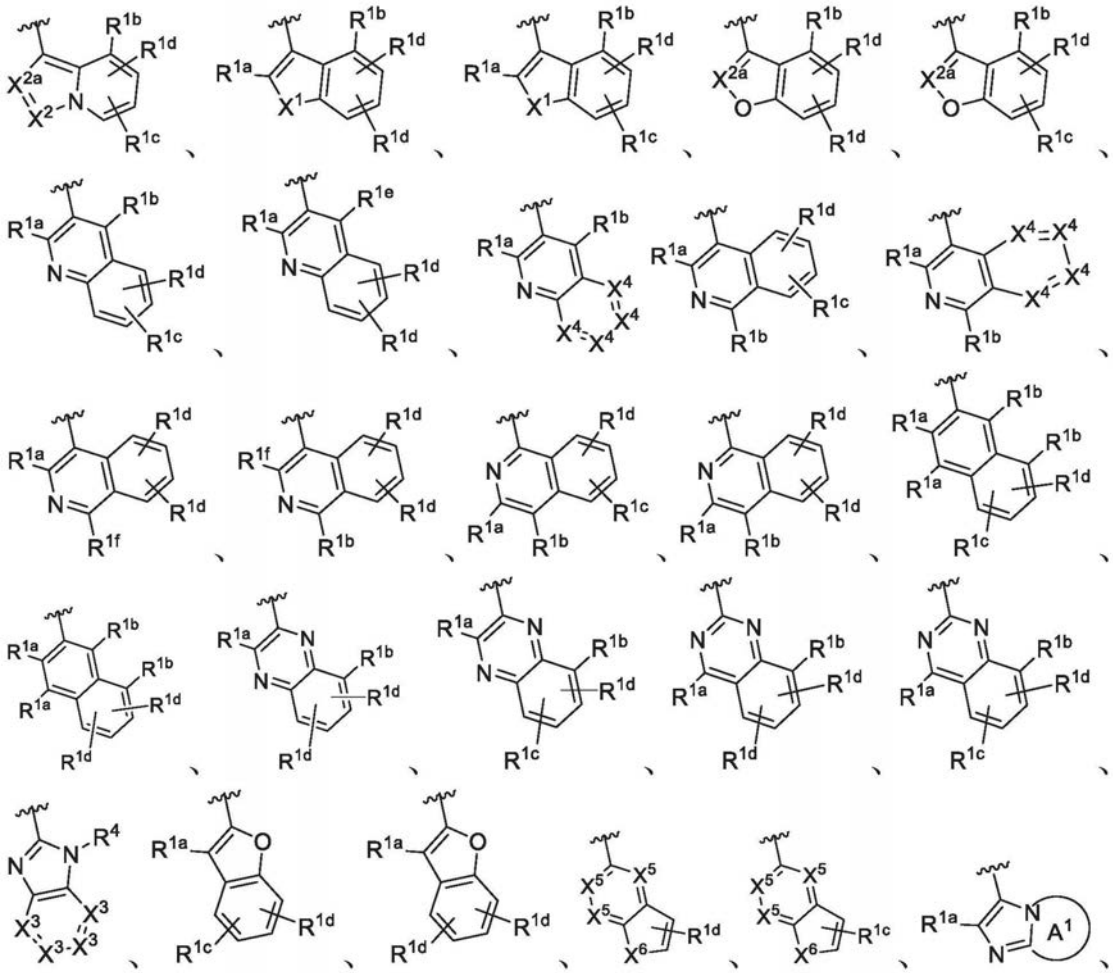
[0208] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、和互变异构体。

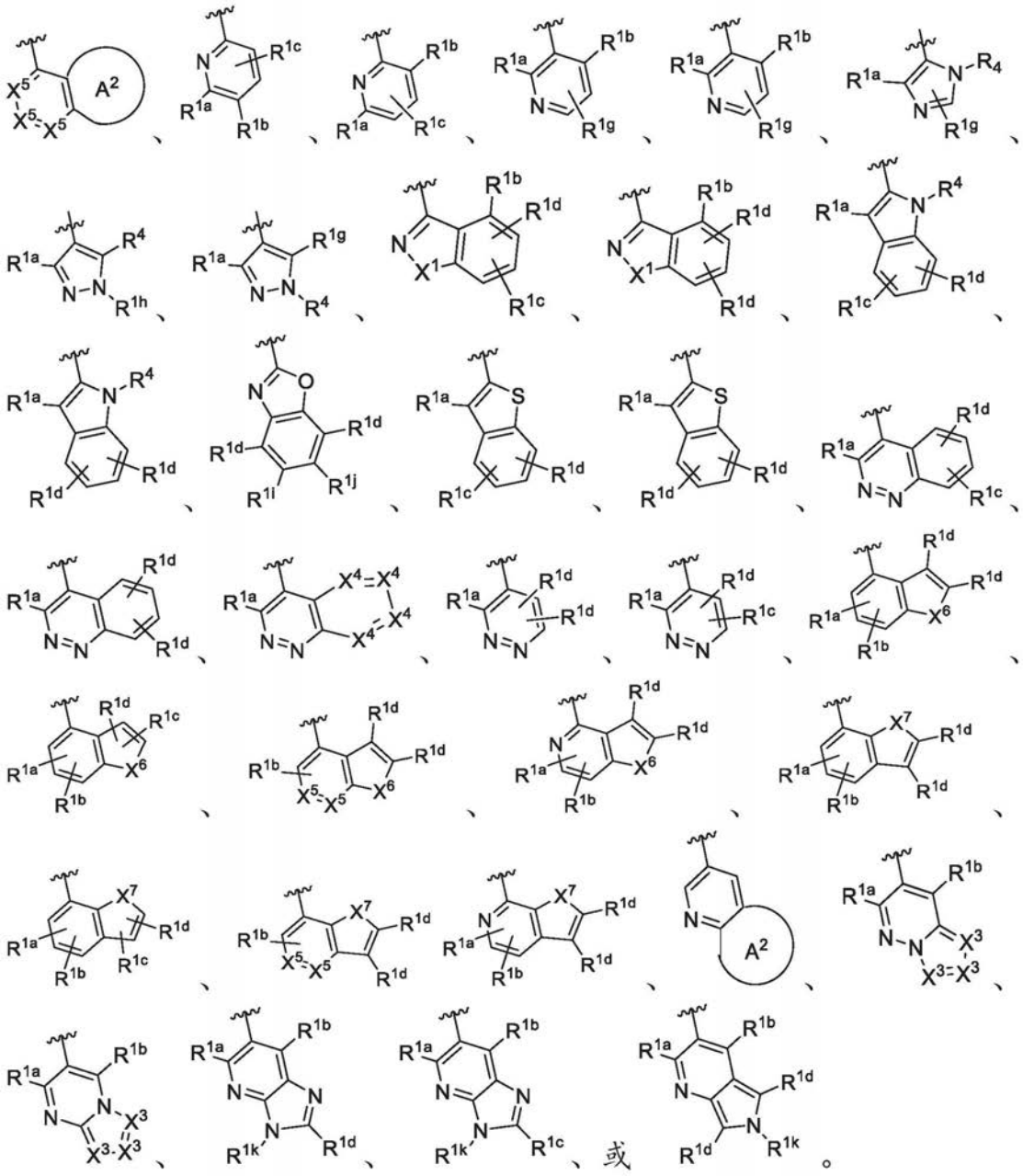
[0209] 在具有以上式的一些实施例中(即,式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik)、式(Il)、式(Im)、式(In)、式(Io)、式(Ip)、式(Iq)、式(Ir)、式(Is)、式(It)、式(Iu)、式(Iv)、式(Iw)、式(Ix)、式(Iy)、式(Iz)、式(Iaa)、式(Iab)、式(Iac)、式(Iad)、式(Iae)、式(Iaf)、式(Iag)、式(Iah)、式(Iai)、式(Iaj)、式(Iak)、式(Ial)和/或式(Iam)),------是双键。在另一个实施例中,------是单键。

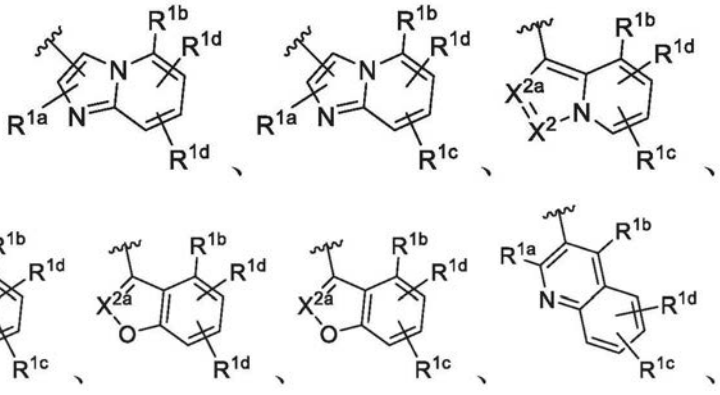
[0210] 在具有以上式的一些实施例中,R^{d1}是$-CH_2OC(O)R^{15}$、$-CH_2OP(O)OHOR^{15}$、或$CH_2OP(O)(R^{15})_2$。在另一个实施例中,R^{d1}是H、$-CH_2OC(O)R^{15}$、或$-CH_2OP(O)OHOR^{15}$。在又另一个实施例中,R^{d1}是H、$-CH_2OC(O)R^{15}$、或$-CH_2OP(O)(R^{15})_2$。在另一个实施例中,R^{d1}是H、$-CH_2OP(O)OHOR^{15}$、或$-CH_2OP(O)(R^{15})_2$。在又另一个实施例中,R^{d1}是H或$-CH_2OC(O)R^{15}$。在另一个实施例中,R^{d1}是H或$-CH_2OP(O)OHOR^{15}$。在又另一个实施例中,R^{d1}是H或$-CH_2OP(O)(R^{15})_2$。在另一个实施例中,R^{d1}是H。

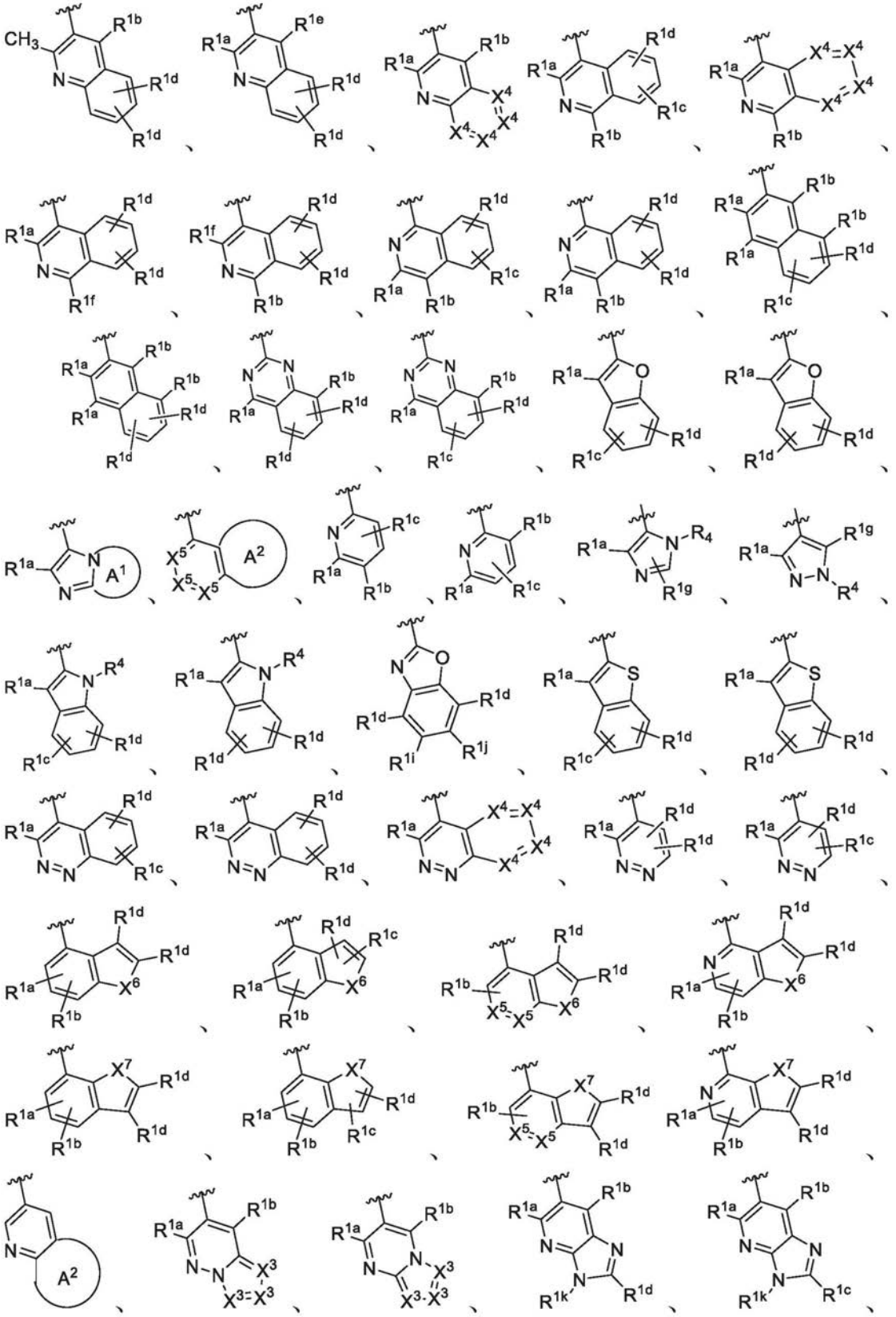
[0211] 在具有以上式的一些实施例中,R^{d2}是H、C_{1-3}烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、或C_{1-3}杂烷基。在另一个实施例中,R^{d2}是H、C_{1-3}烷基、卤素、或C_{1-3}卤代烷基。在又另一个实施例中,R^{d2}是H、C_{1-6}烷基、卤素、或C_{1-6}杂烷基。在另一个实施例中,R^{d2}是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、或C_{1-6}杂烷基。在又另一个实施例中,R^{d2}是H、卤素、C_{1-6}卤代烷基、或C_{1-6}杂烷基。在另一个实施例中,R^{d2}是H、C_{1-6}烷基、或卤素。在又另一个实施例中,R^{d2}是H、C_{1-6}烷基、或C_{1-6}卤代烷基。在另一个实施例中,R^{d2}是H、C_{1-6}烷基、或C_{1-6}杂烷基。在又另一个实施例中,R^{d2}是H或卤素。在又另一个实施例中,R^{d2}是H或C_{1-6}卤代烷基。在另一个实施例中,R^{d2}是H或C_{1-6}杂烷基。在又另一个实施例中,R^{d2}是H或C_{1-6}烷基。在另一个实施例中,R^{d2}是H或C_{1-3}烷基。在又另一个实施例中,R^{d2}是H、甲基、乙基、正丙基、或异丙基。在另一个实施例中,R^{d2}是H、甲基、或乙基。在又另一个实施例中,R^{d2}是H或甲基。在另一个实施例中,R^{d2}是H、甲基、或F。在又另一个实施例中,R^{d2}是H。

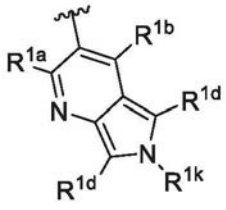
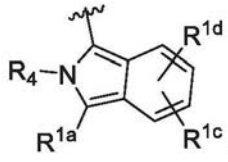
[0212] 在具有以上式的一些实施例中,R^{d3}是  、 、



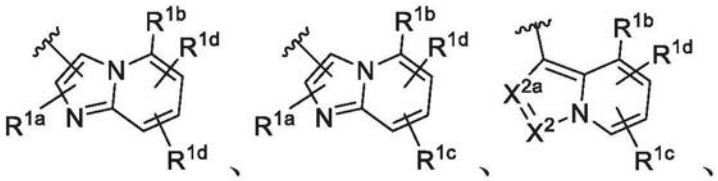
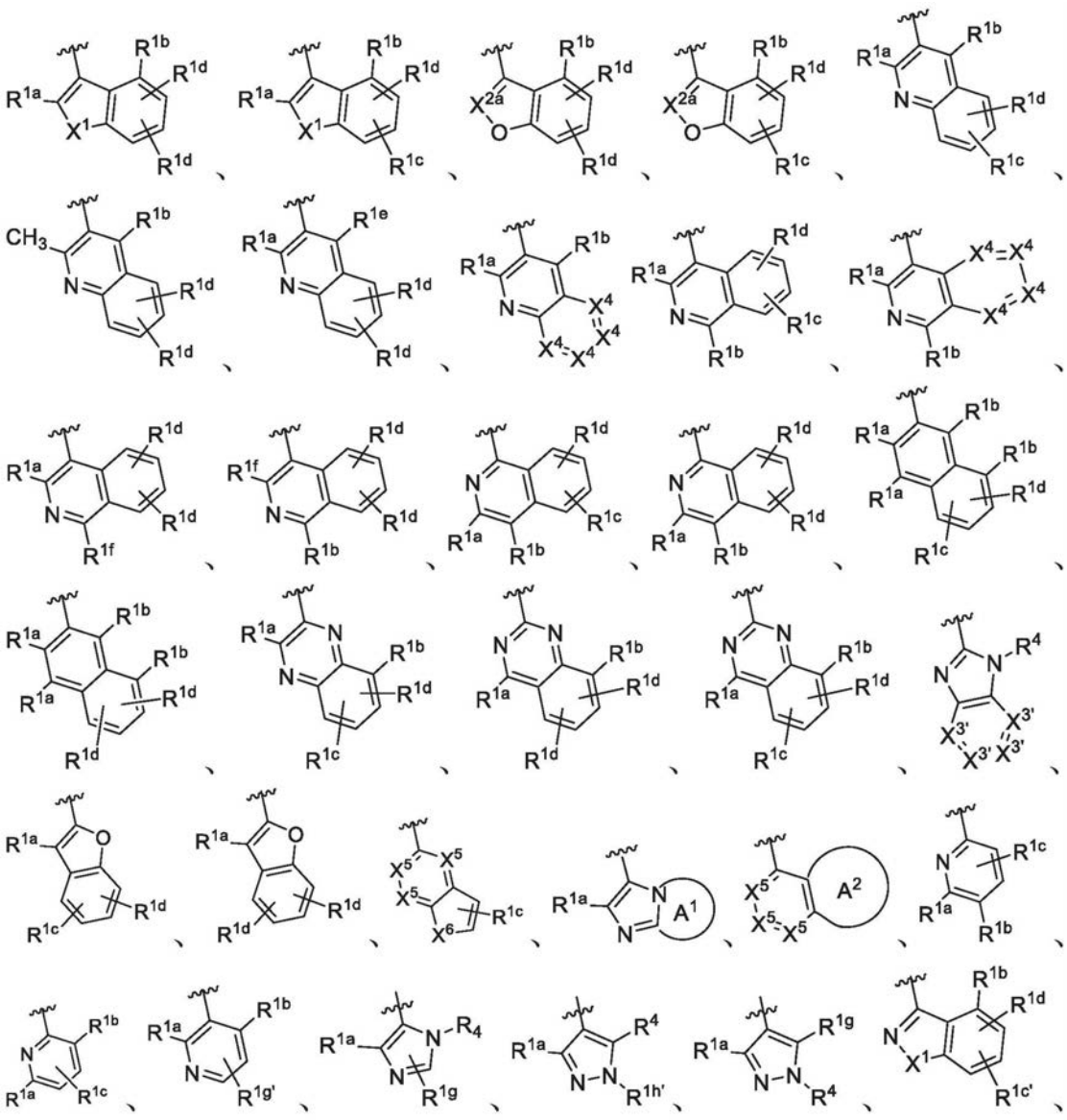
[0213] 

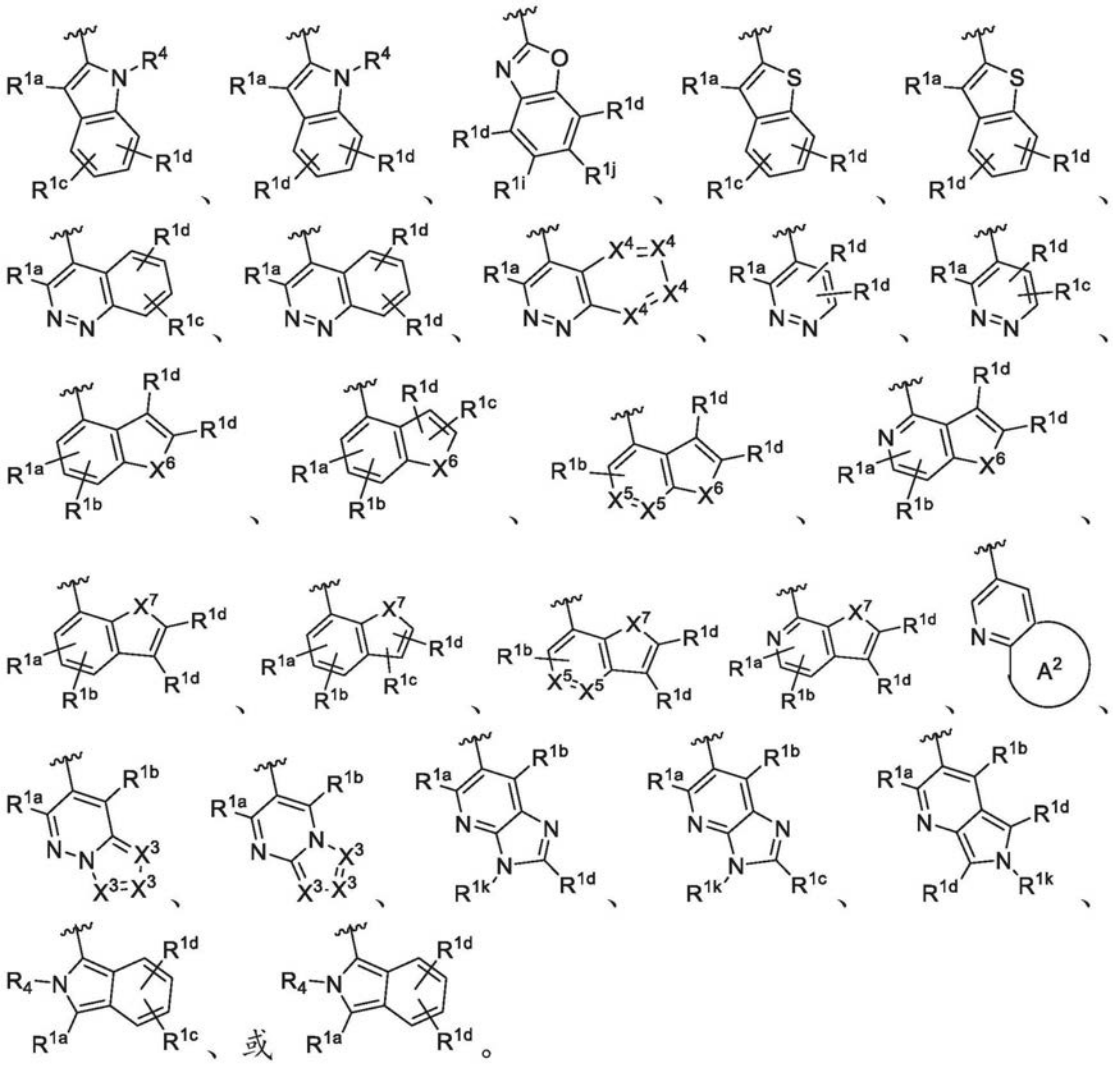
[0214] 在另一个实施例中，R^{d3}是 

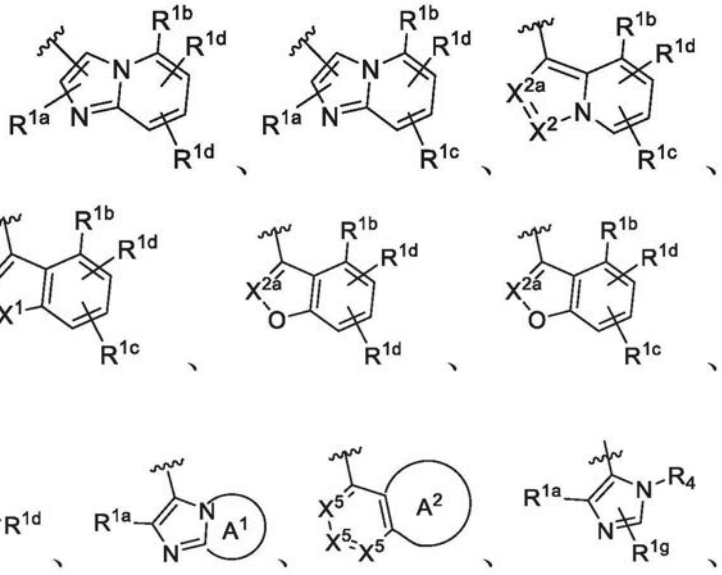
[0215] 

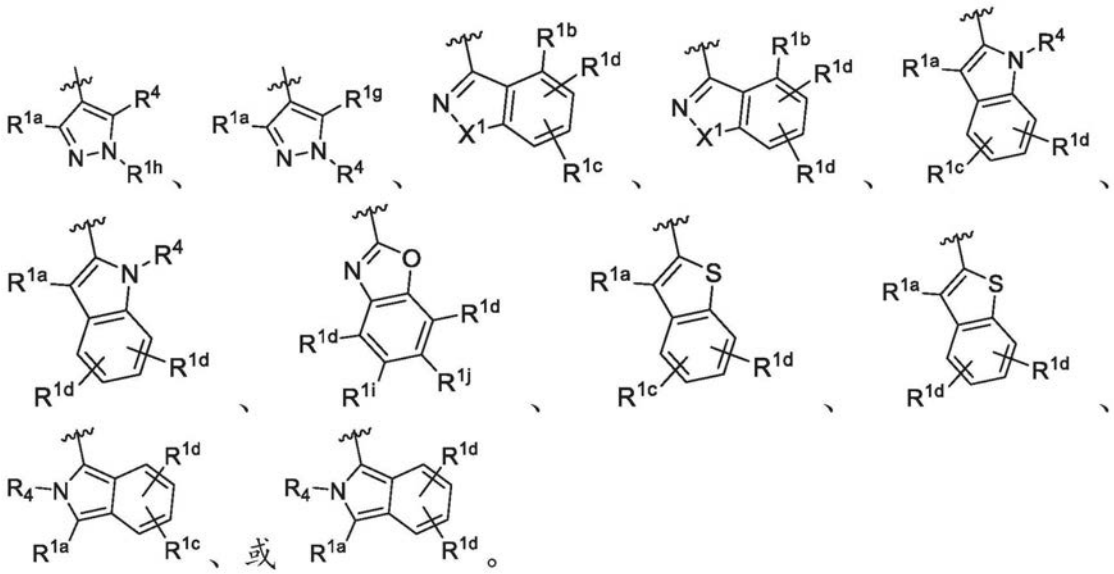

、

、或

。

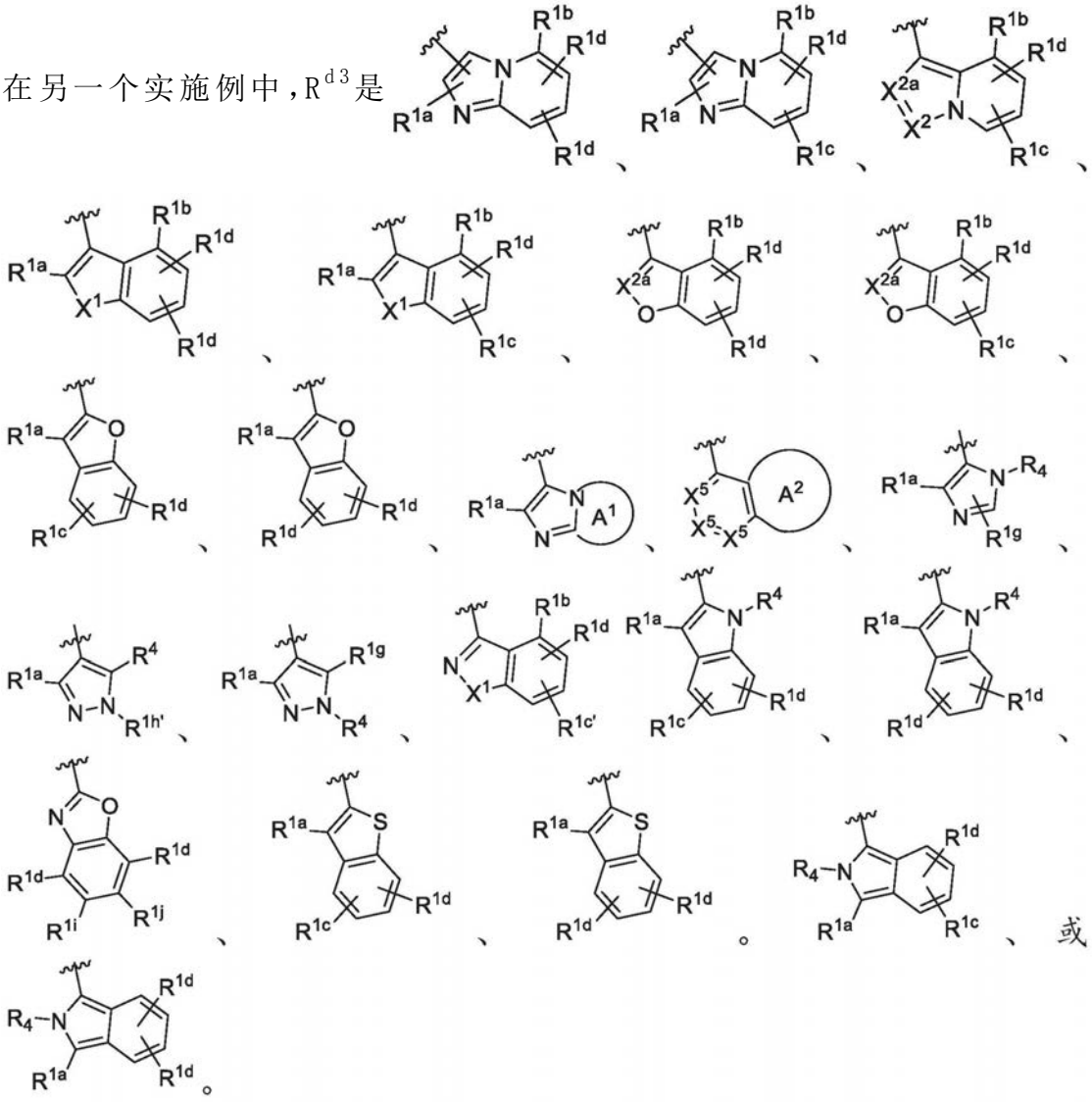
[0216] 在另一个实施例中，R^{d3}是

、


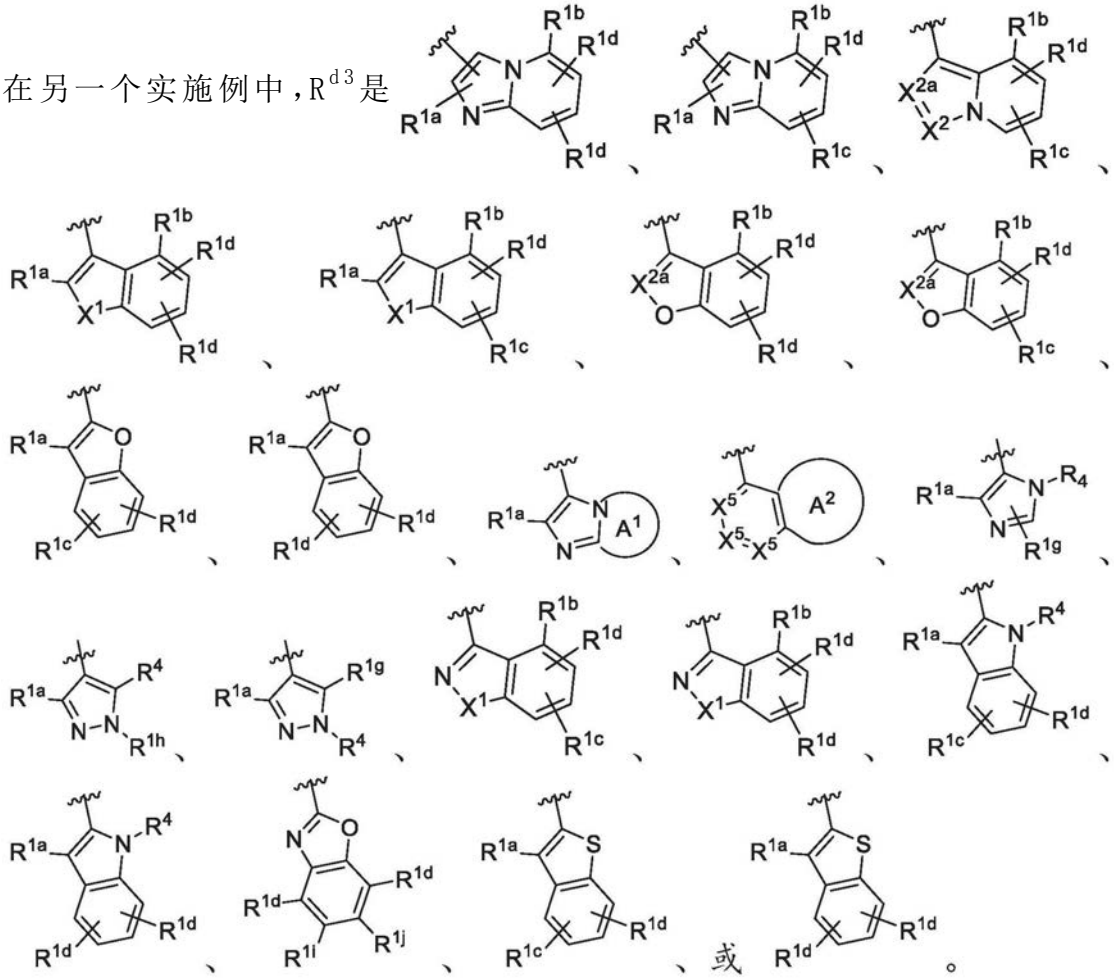
[0217] 

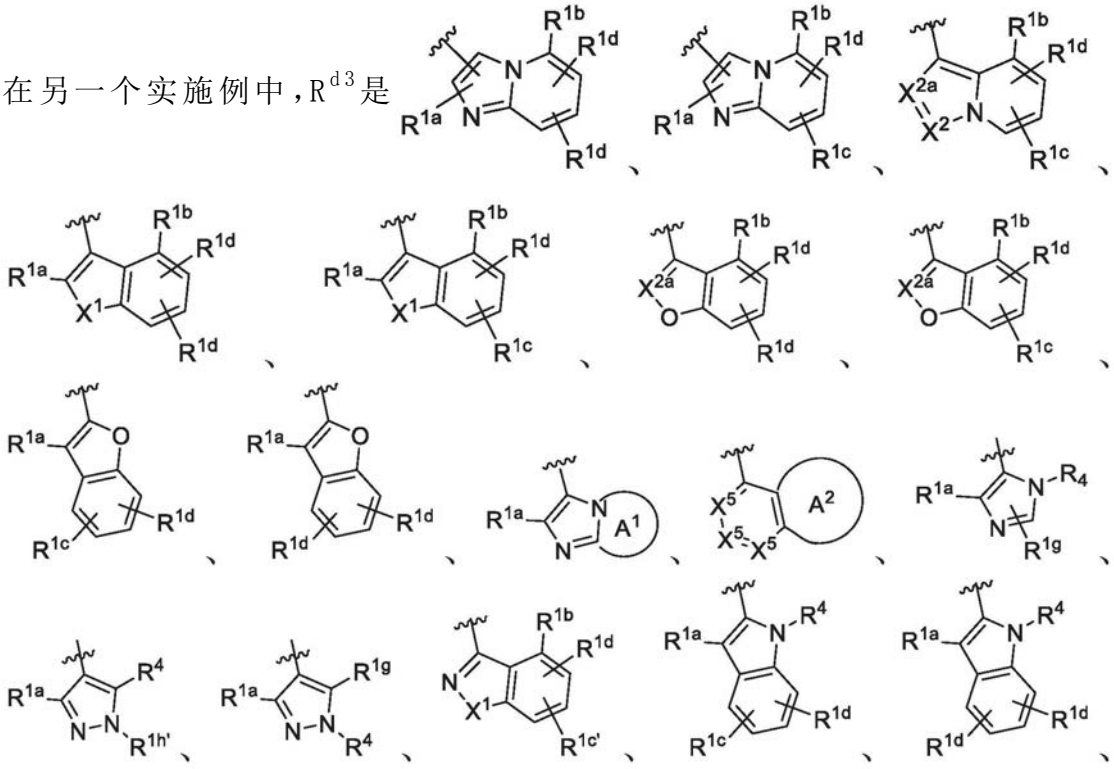
[0218] 在另一个实施例中，R^{d3}是 

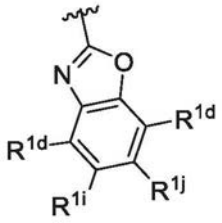
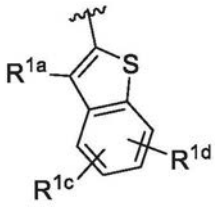
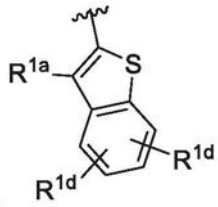


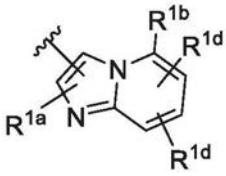
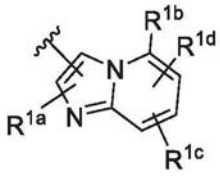
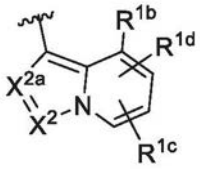
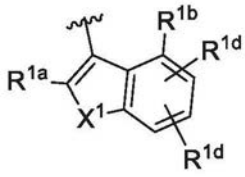
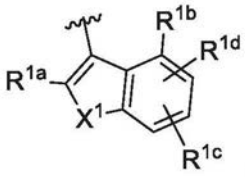
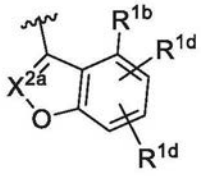
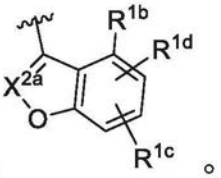
[0219] 在另一个实施例中，R^{d3}是

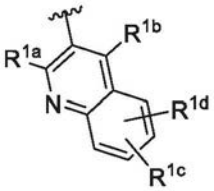
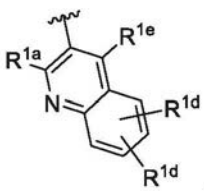
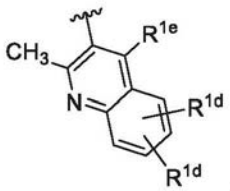
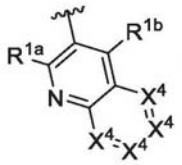
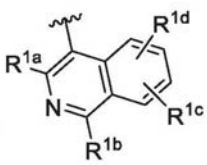
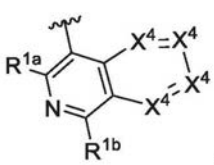
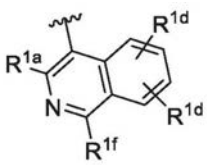
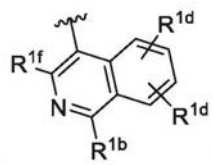
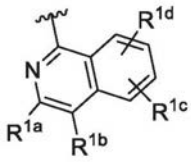
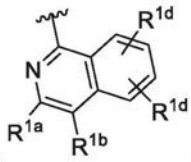


[0220] 在另一个实施例中，R^{d3}是  或。

[0221] 在另一个实施例中，R^{d3}是 

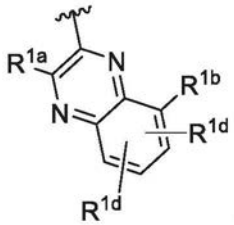

、

、或

。

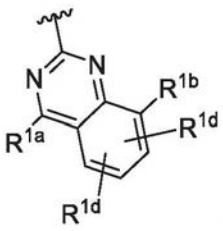
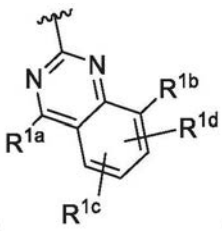
[0222] 在另一个实施例中，R^{d3}是

、

、

、

、

、

、或

。

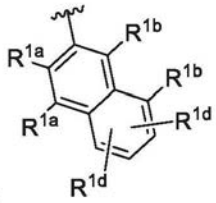
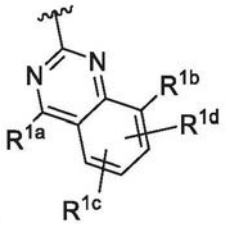
[0223] 在另一个实施例中，R^{d3}是

、

、

、

、

、

、

、

、

、或

。

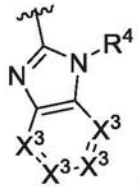
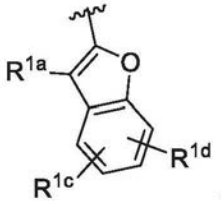
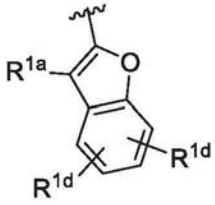
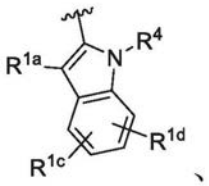
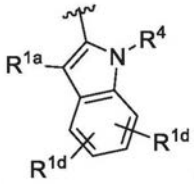
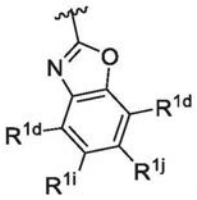
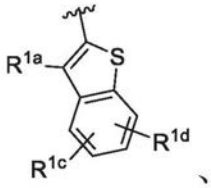
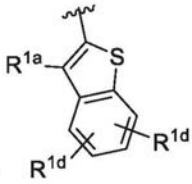
[0224] 在另一个实施例中，R^{d3}是

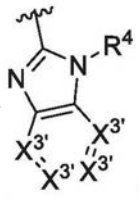
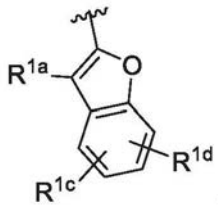
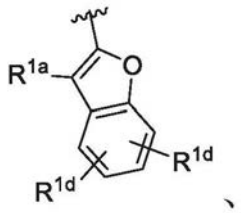
、

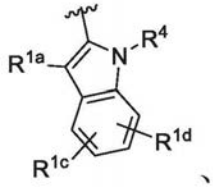
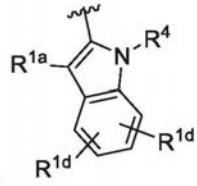
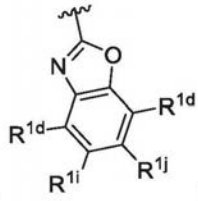
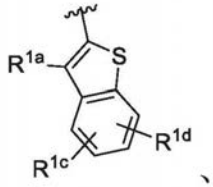
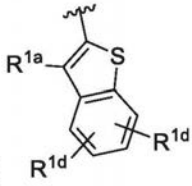
、

、

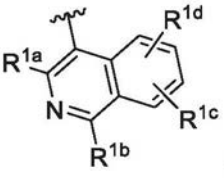
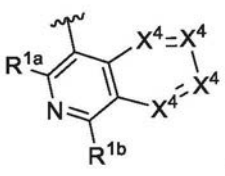
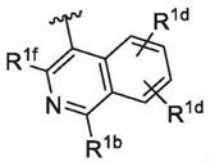
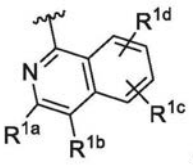
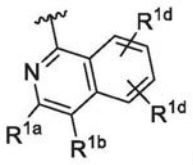
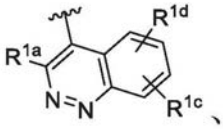
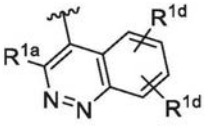
、

、或

。

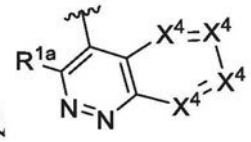
[0225] 在另一个实施例中，R^{d3}是 、  、 、 、  、或。

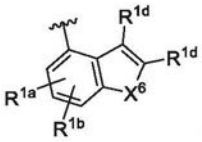
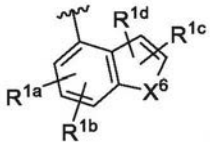
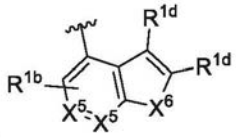
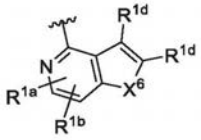
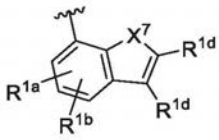
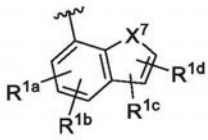
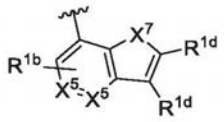
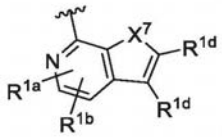
[0226] 在另一个实施例中，R^{d3}是  、  、  、  、  、  、  、或  。

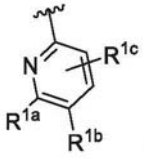
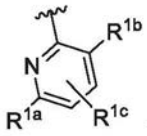
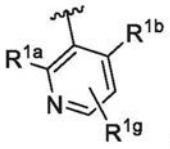
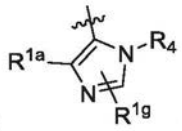
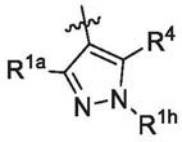
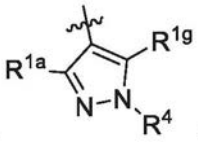
[0227] 在另一个实施例中，R^{d3}是  、  、  、

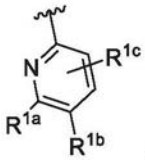
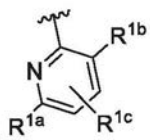
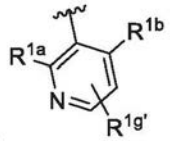
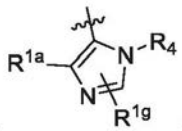
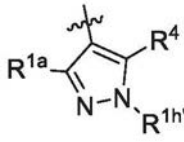
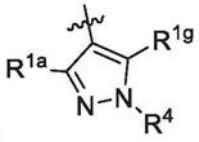
[0228]  、  、  、  、或  。

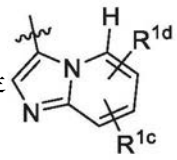
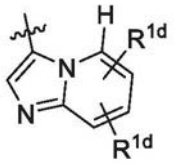
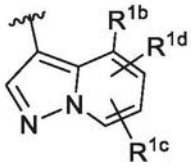
[0229] 在另一个实施例中，R^{d3}是  、  、 、  、  、  、  、  、

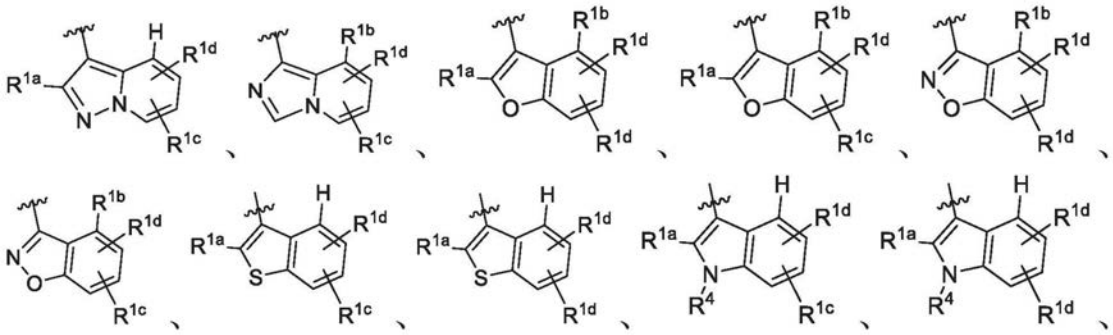

或 。

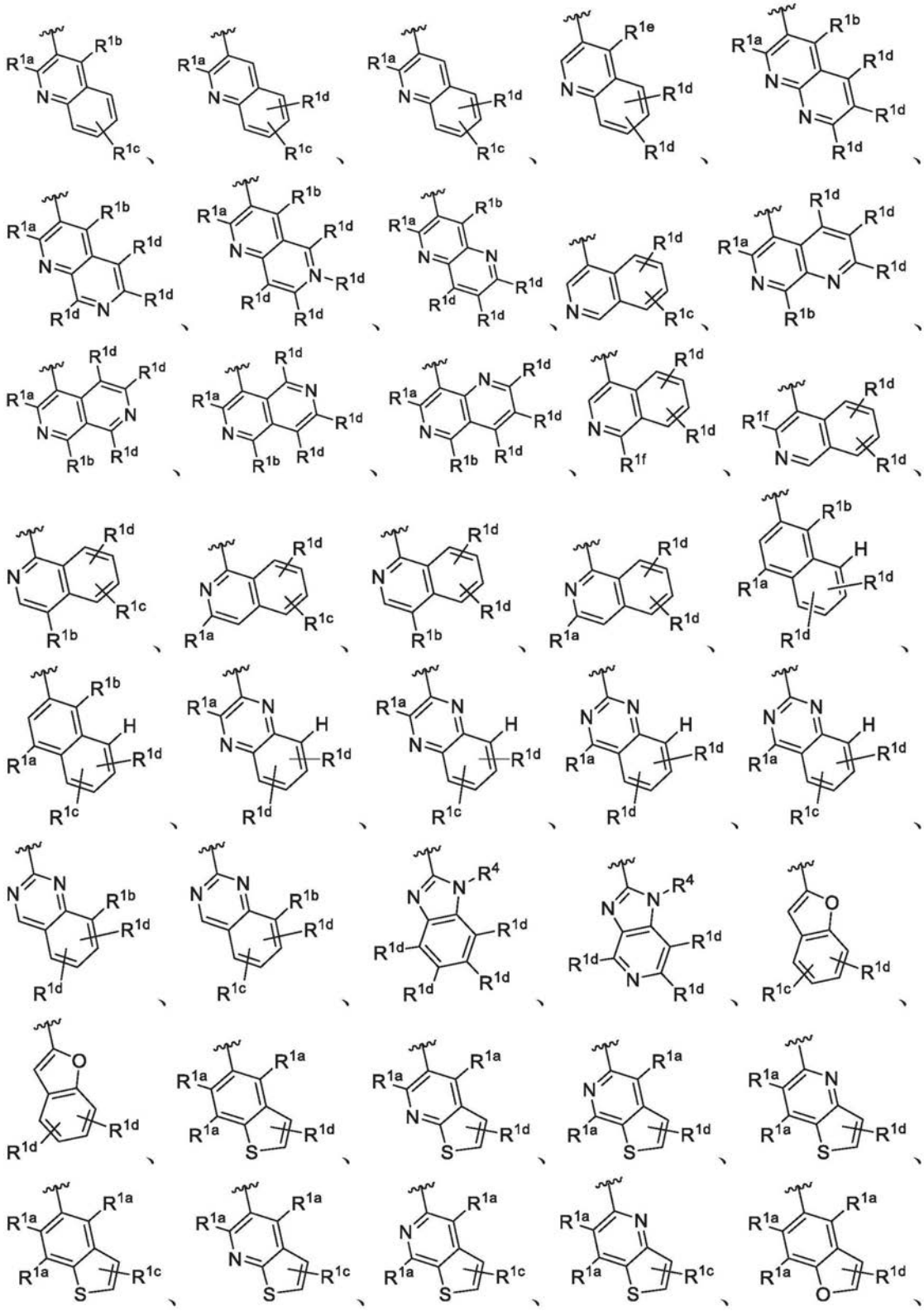
[0230] 在另一个实施例中，R^{d3}是  、  、  、  、  、  、  、或  。

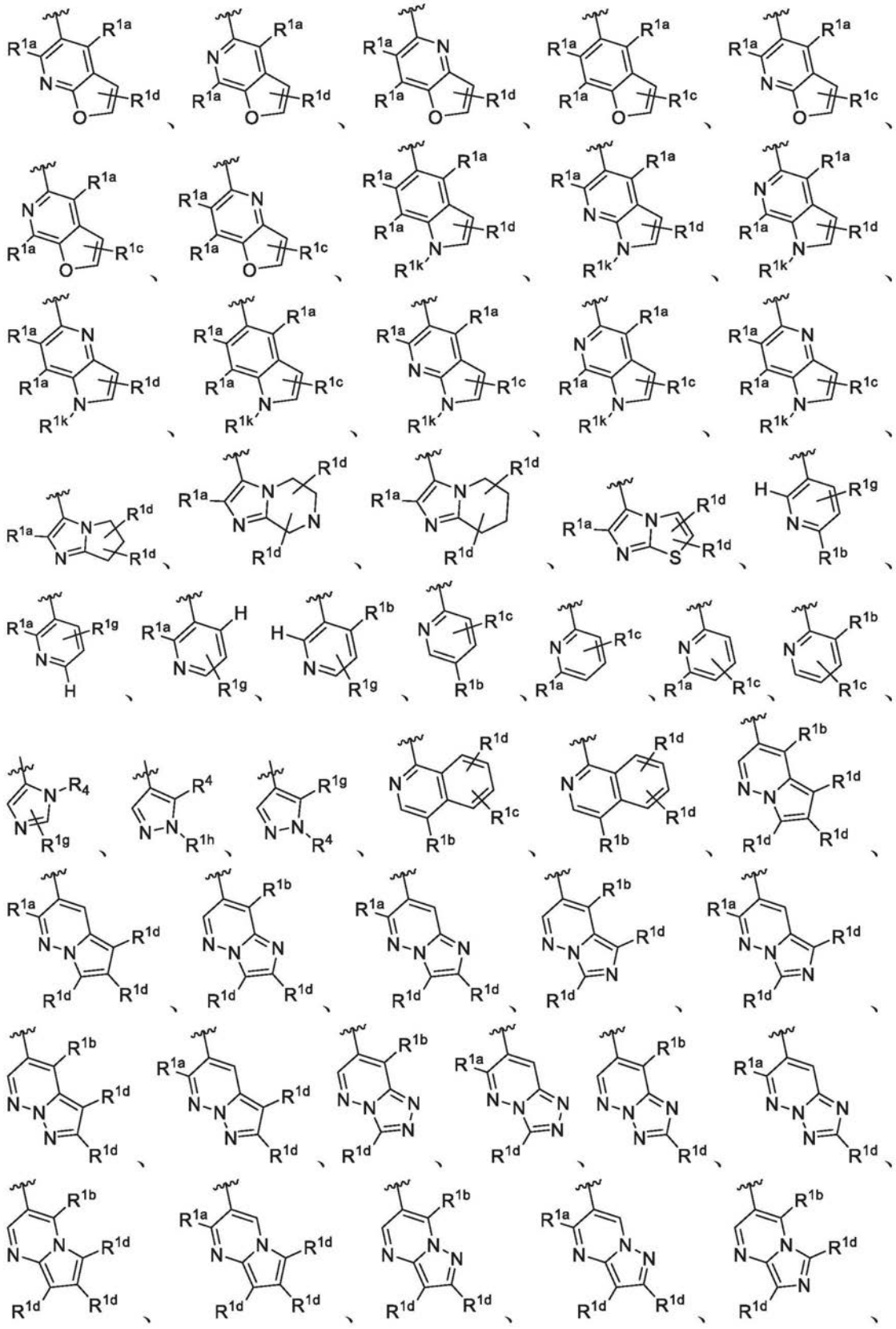
[0231] 在另一个实施例中，R^{d3}是  、  、  、  、  、或  。

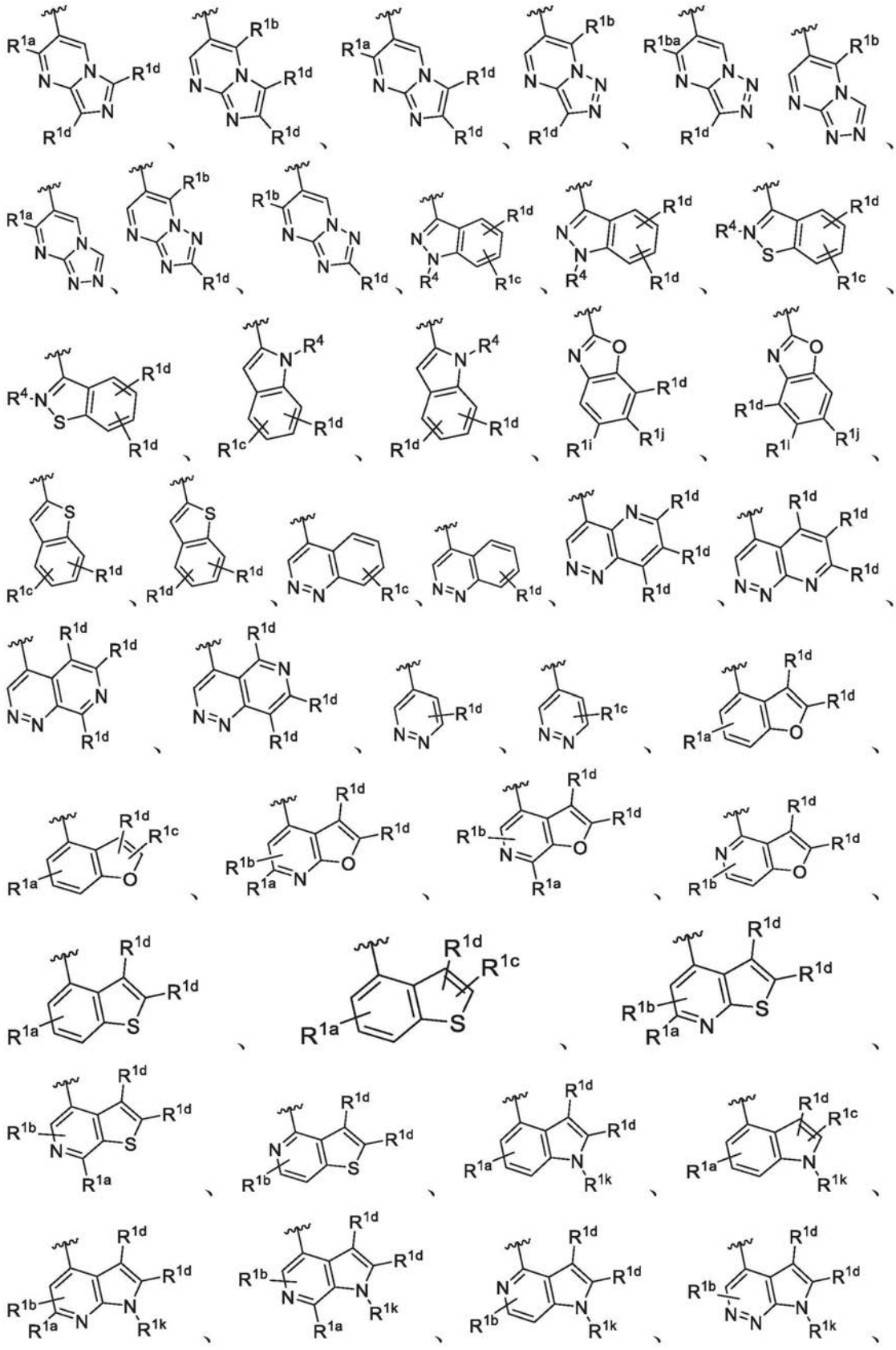
[0232] 在另一个实施例中，R^{d3}是  、  、  、  、  、或  。

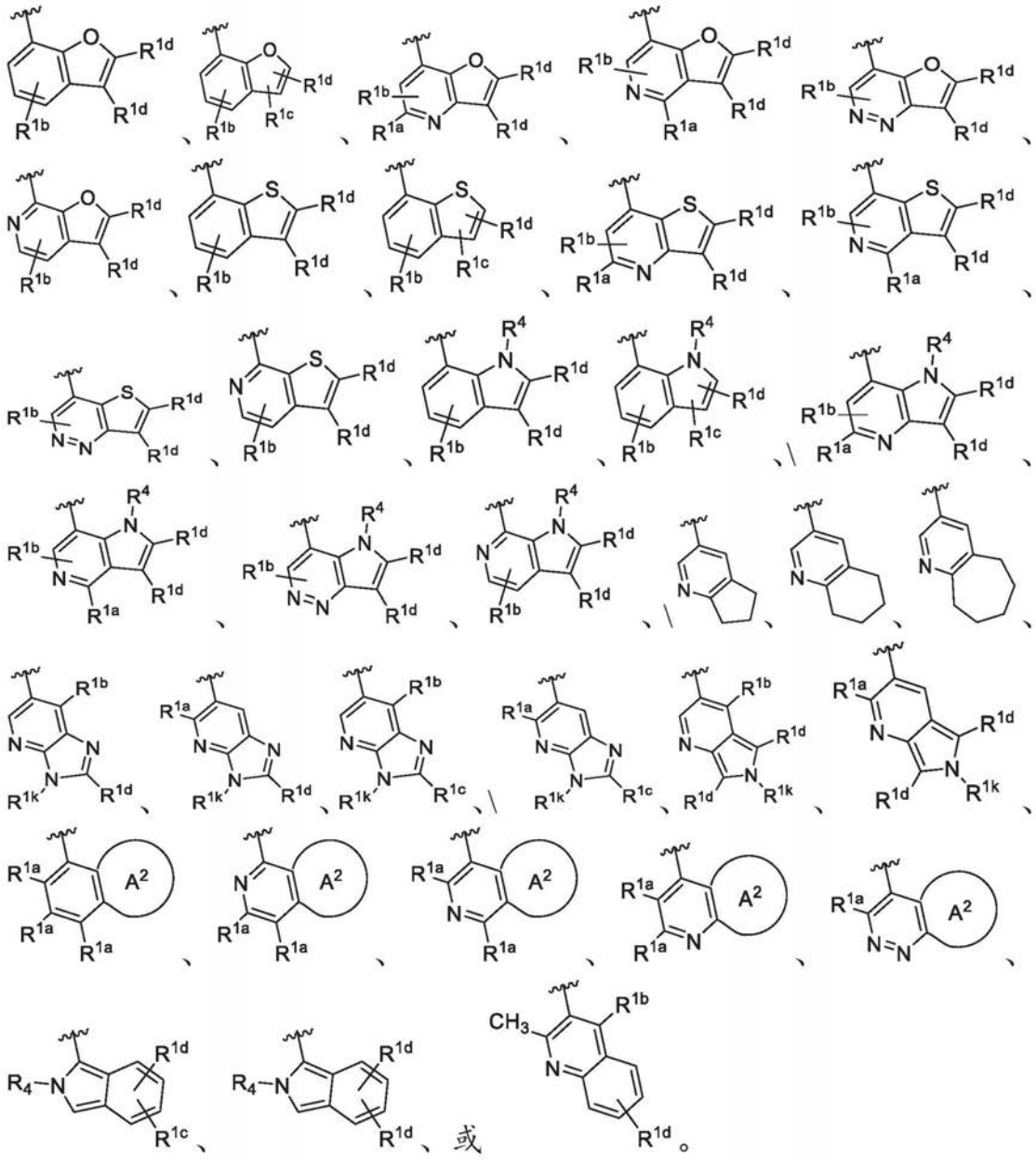
[0233] 在另一个实施例中，R^{d3}是  、  、  、。

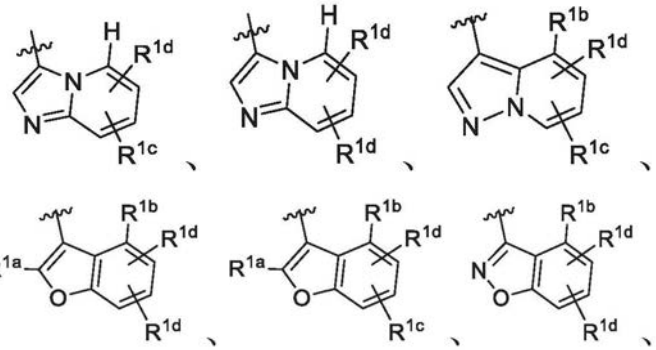


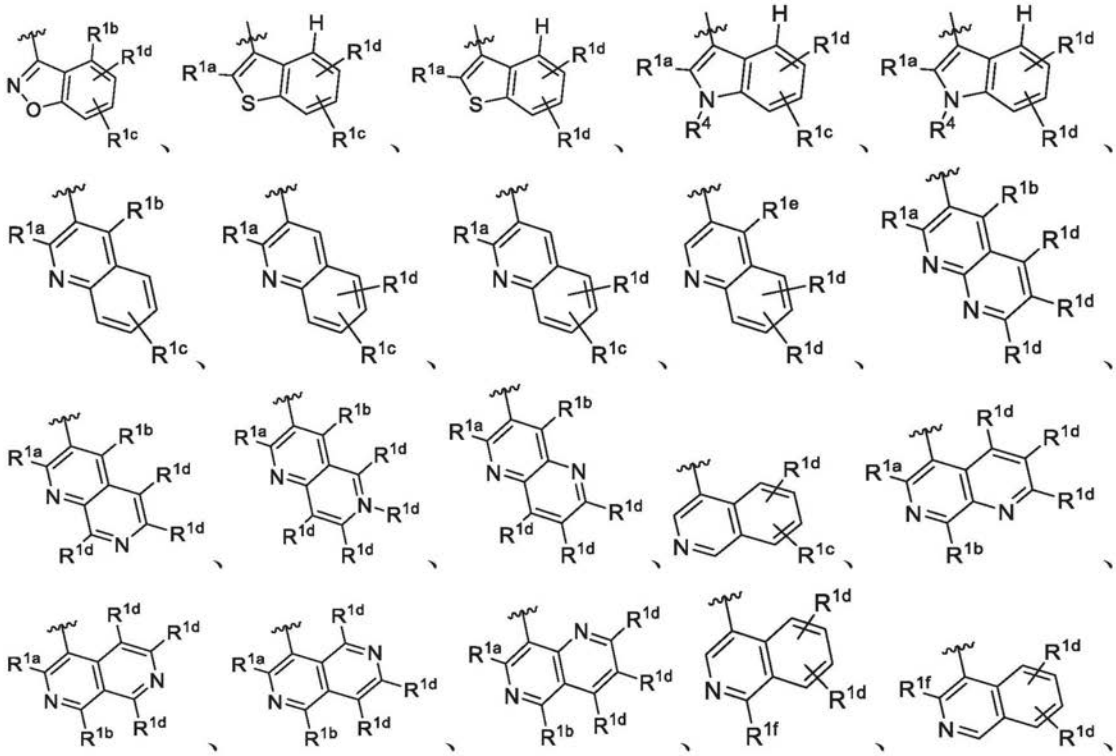
[0234] 

[0235] 

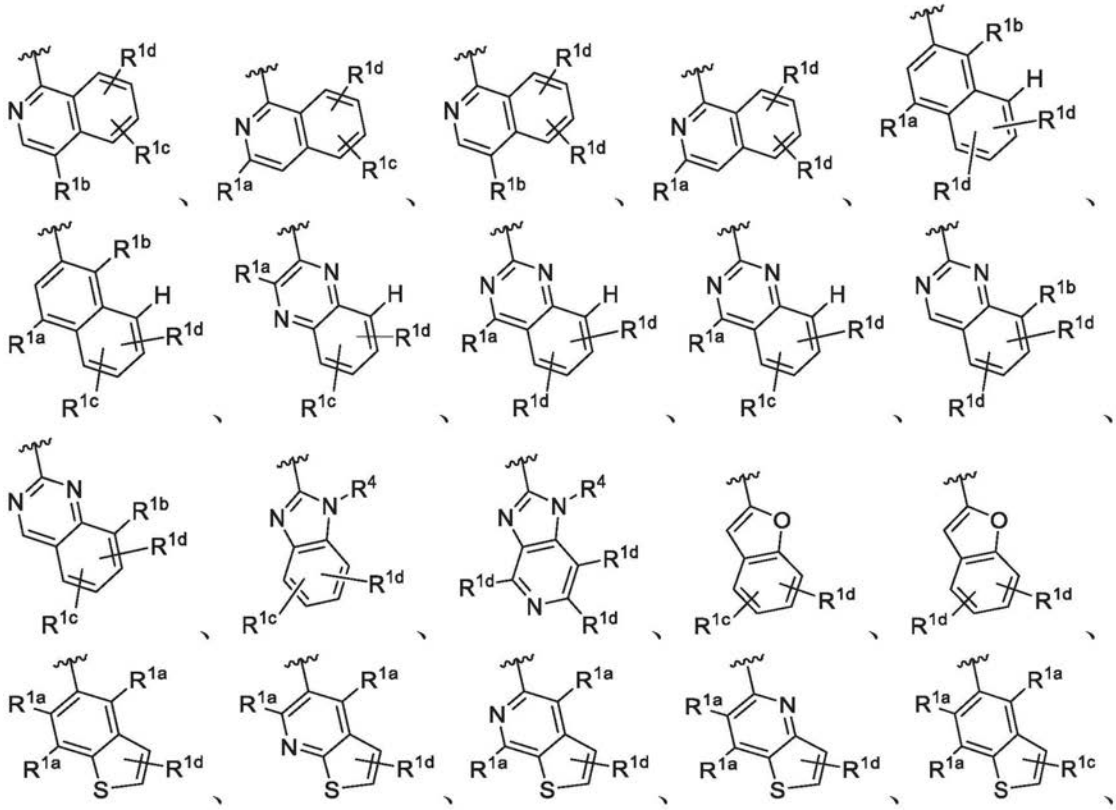
[0236] 

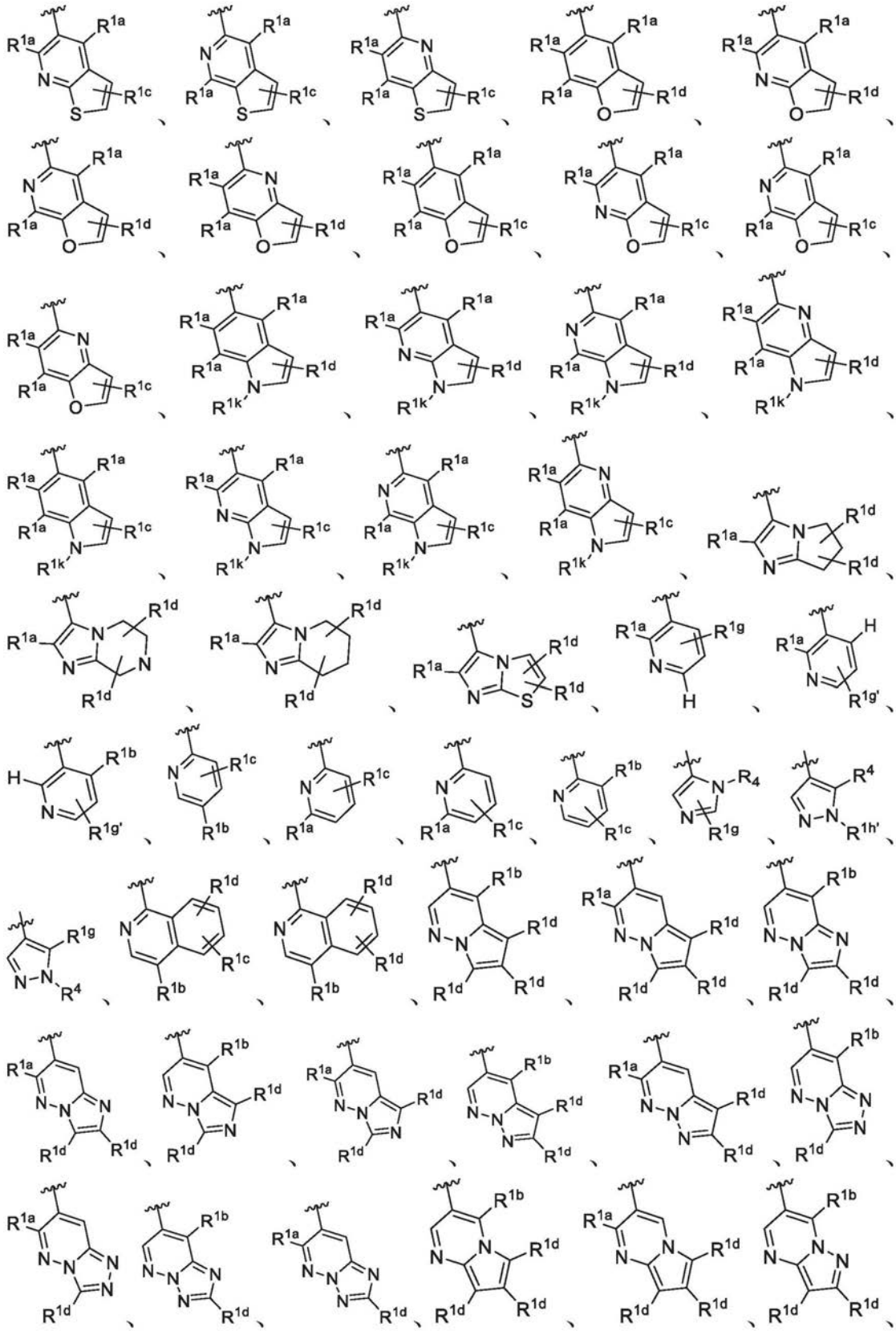
[0237] 

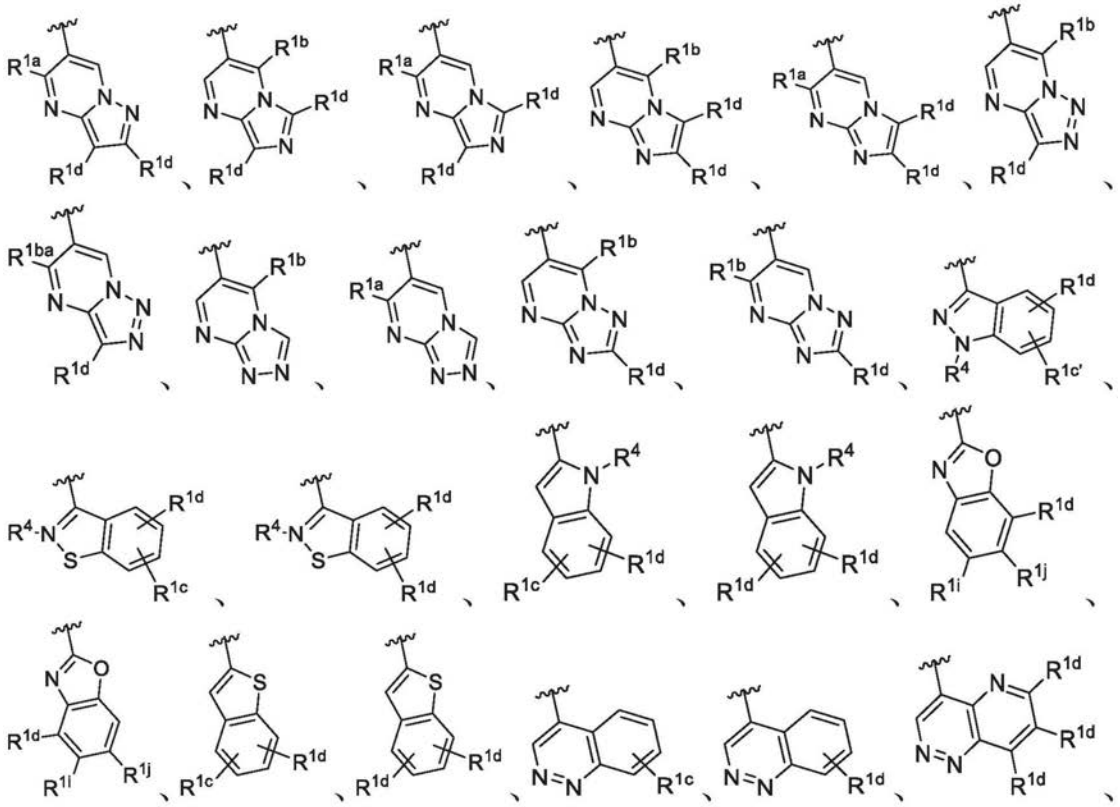
[0238] 在另一个实施例中，R^{d3}是 



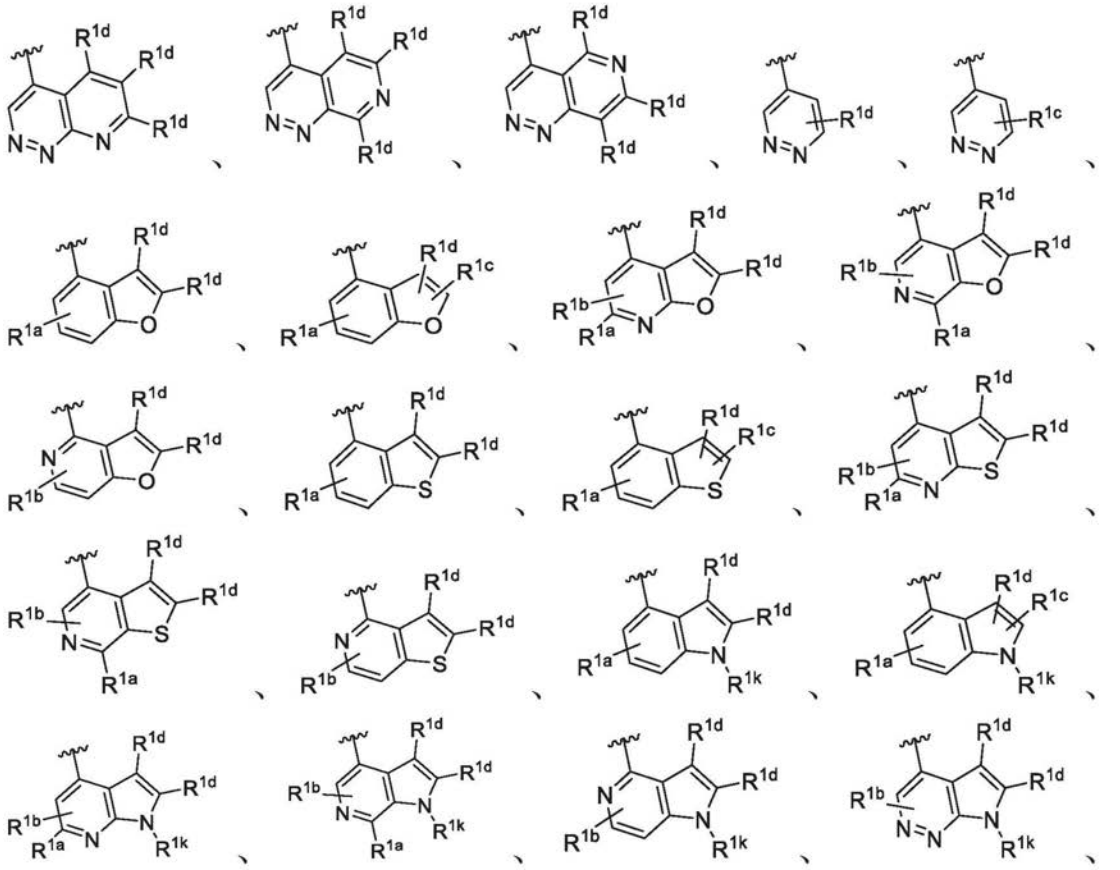
[0239]

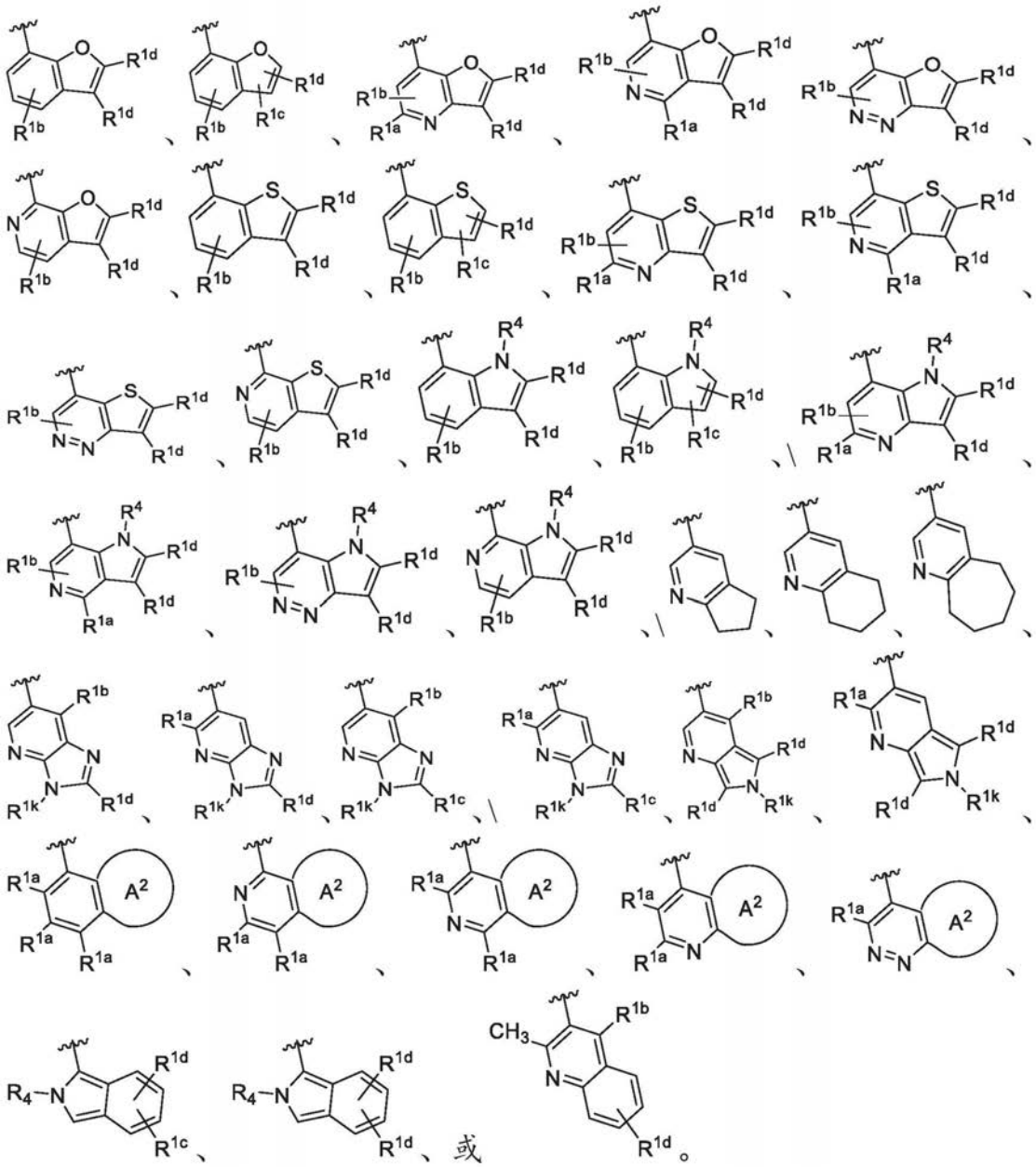


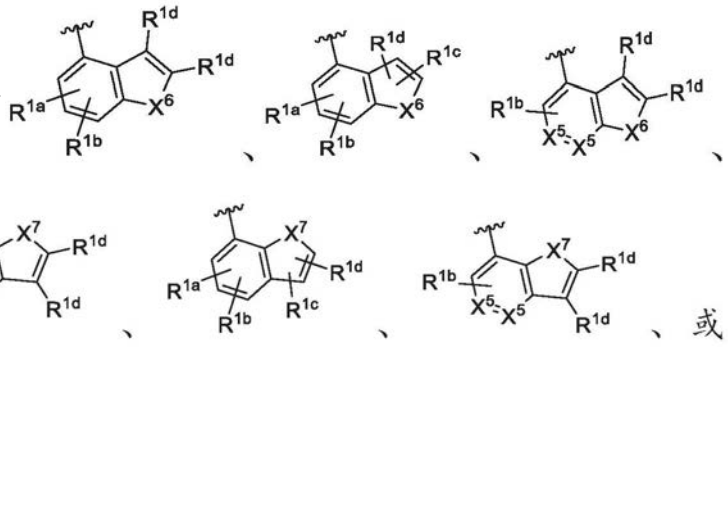
[0240] 

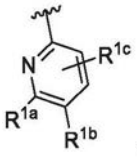
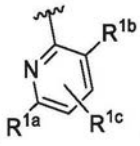
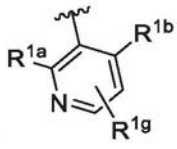
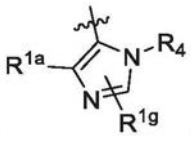
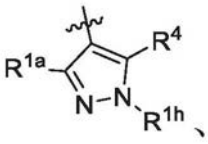
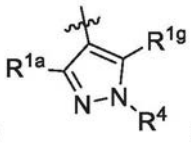


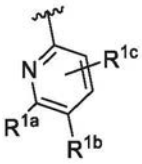
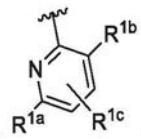
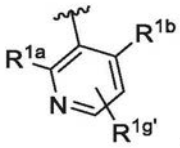
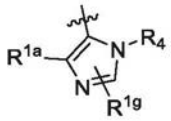
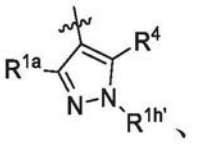
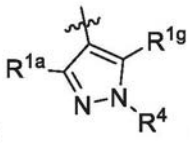
[0241]

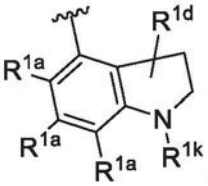
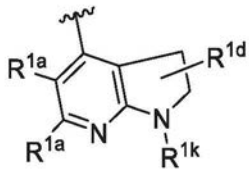
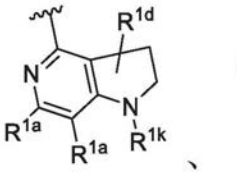
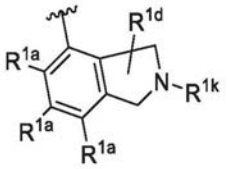
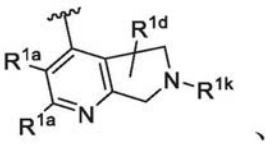
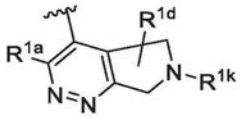
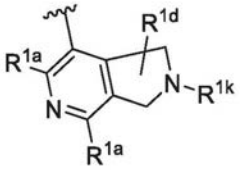
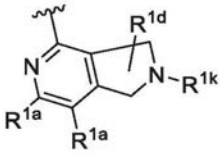
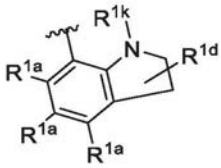
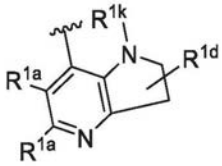
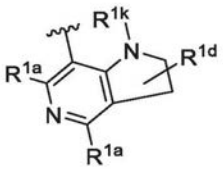
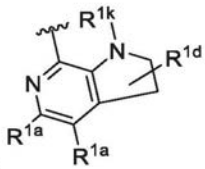
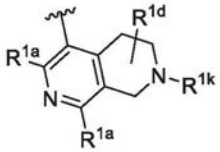
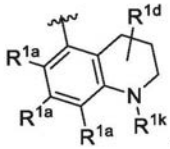
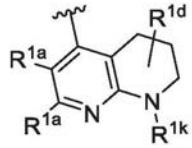
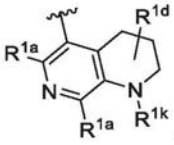
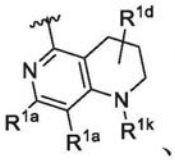
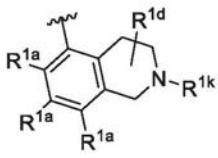
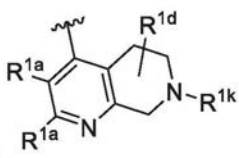
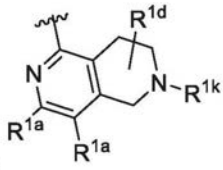


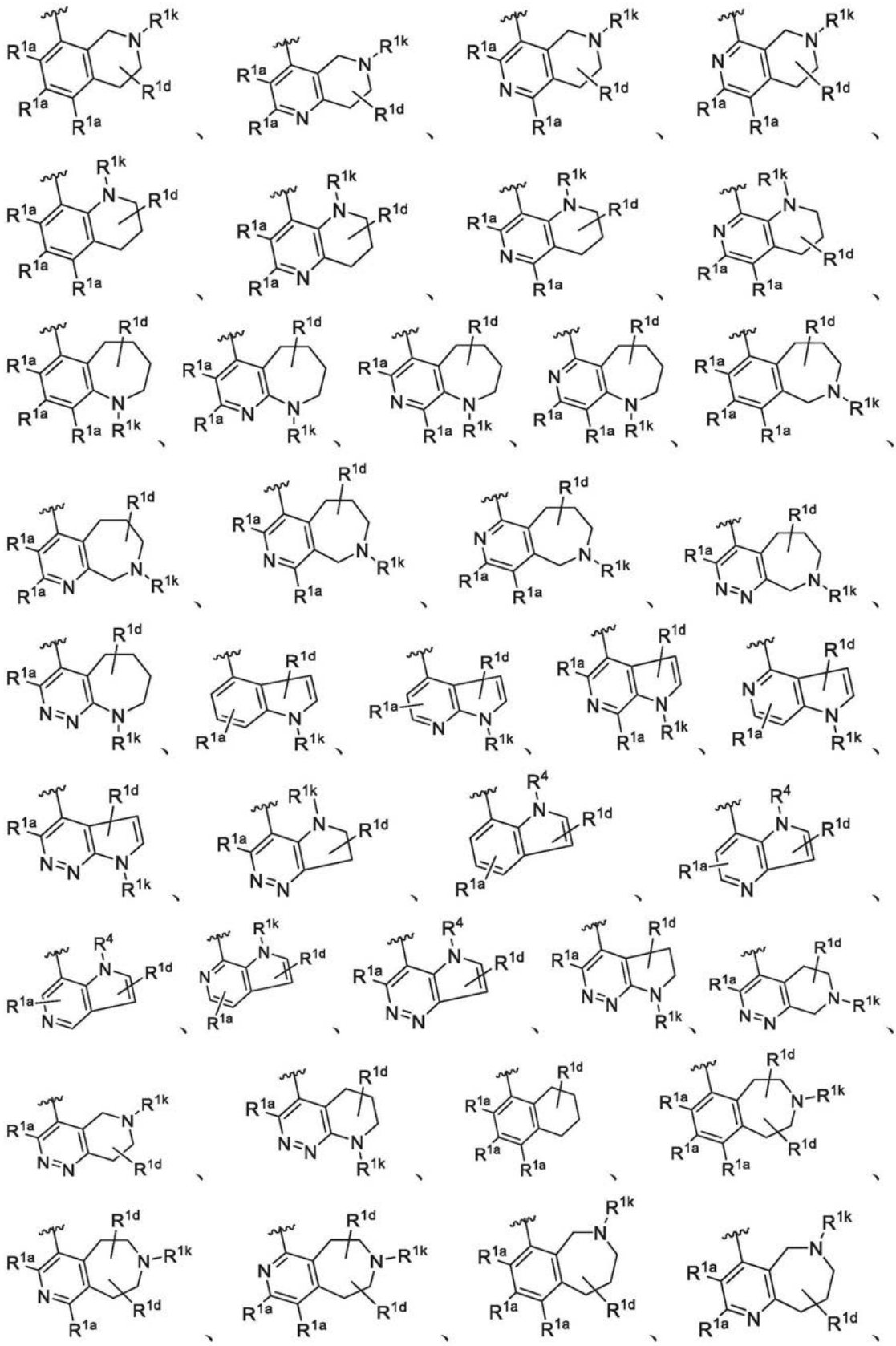
[0242] 

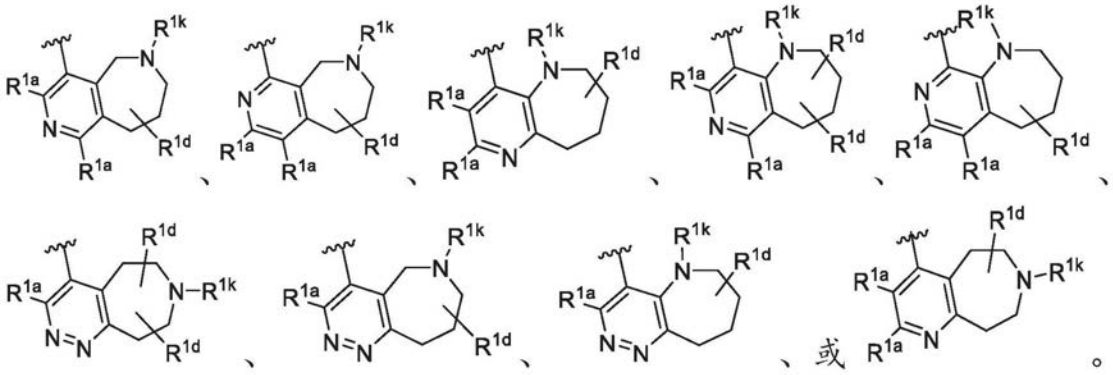
[0243] 在另一个实施例中，R^{d3}是 

[0244] 在另一个实施例中，R^{d3}是  、  、  、  、  、或  。

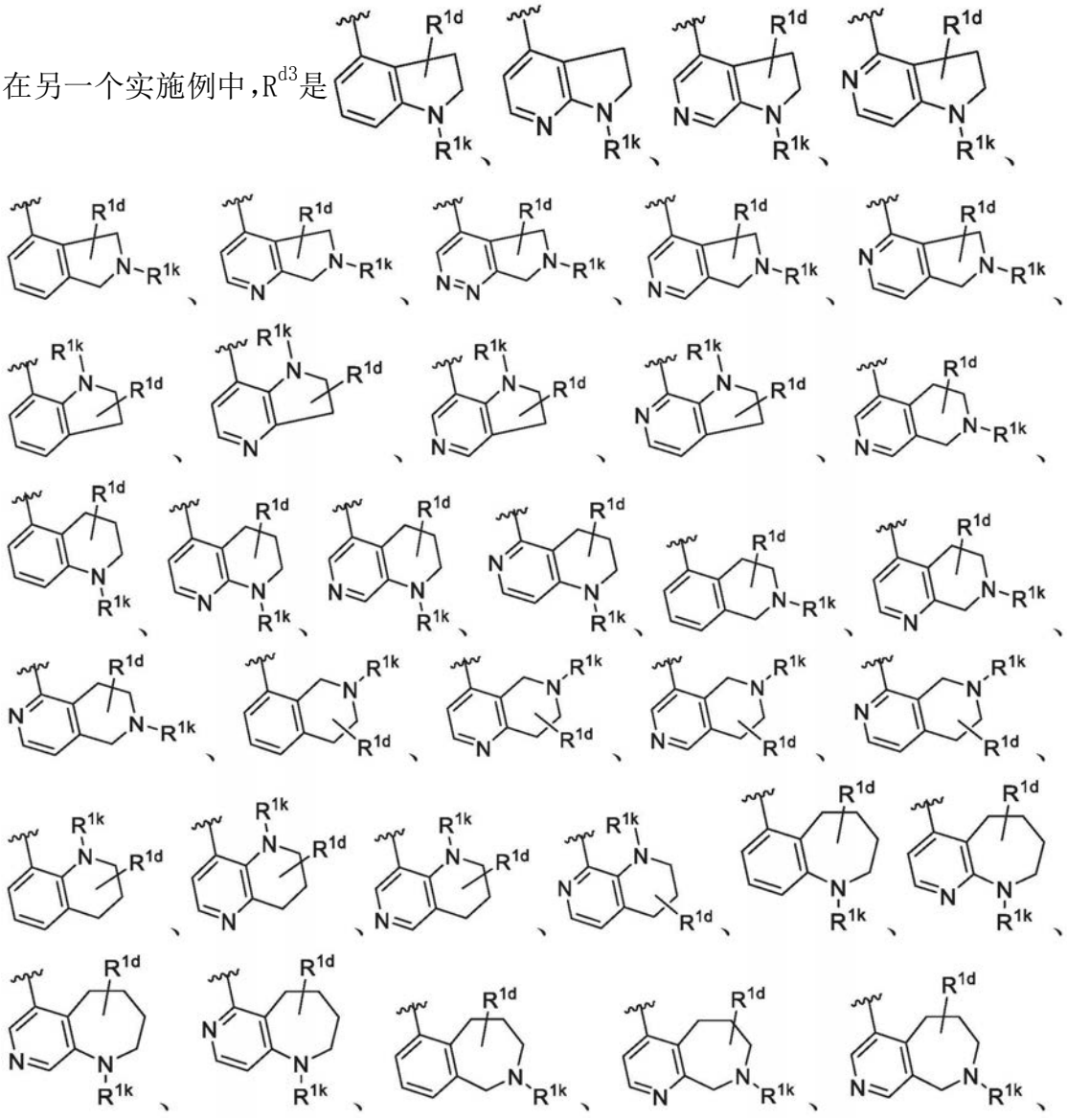
[0245] 在另一个实施例中，R^{d3}是  、  、  、  、  、或  。

[0246] 在另一个实施例中，R^{d3}是  、  、 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、 

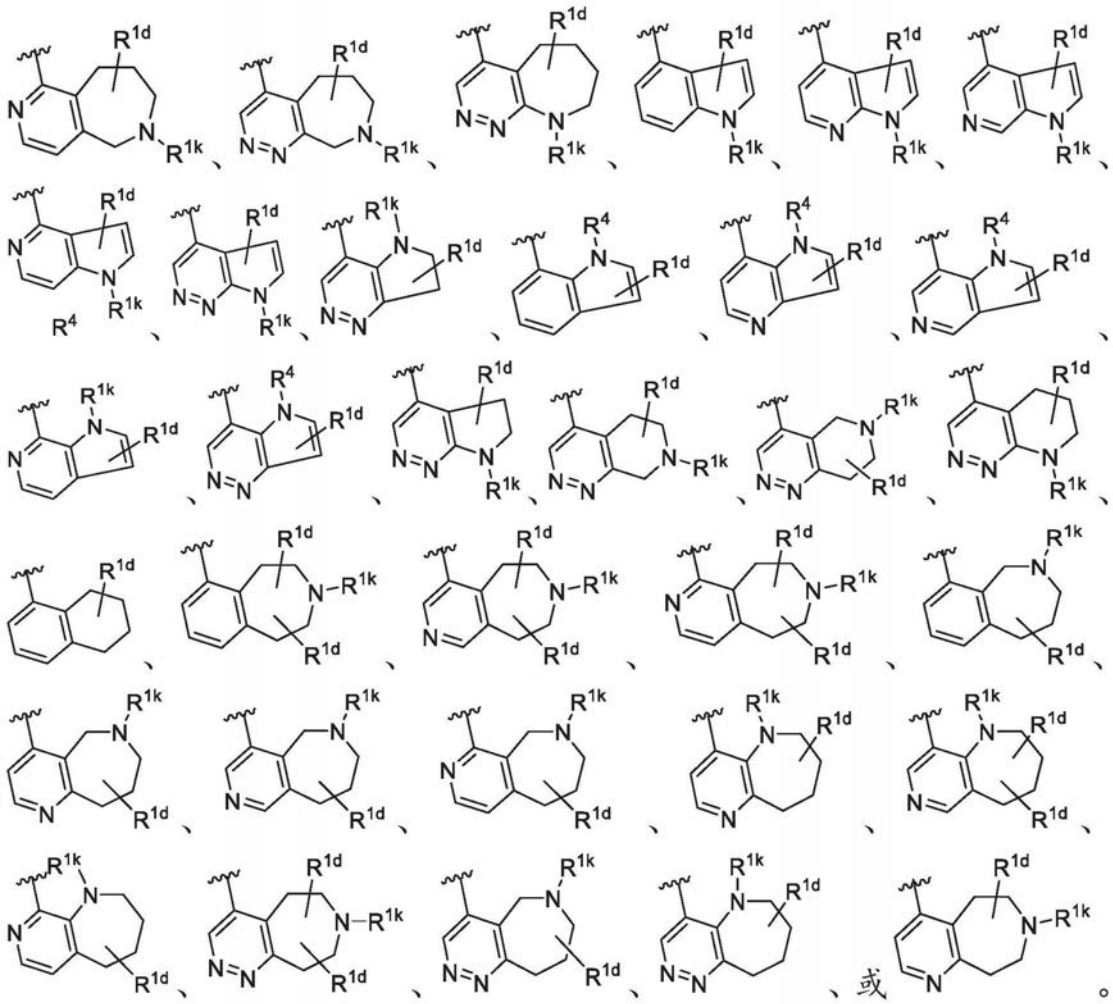
[0247] 

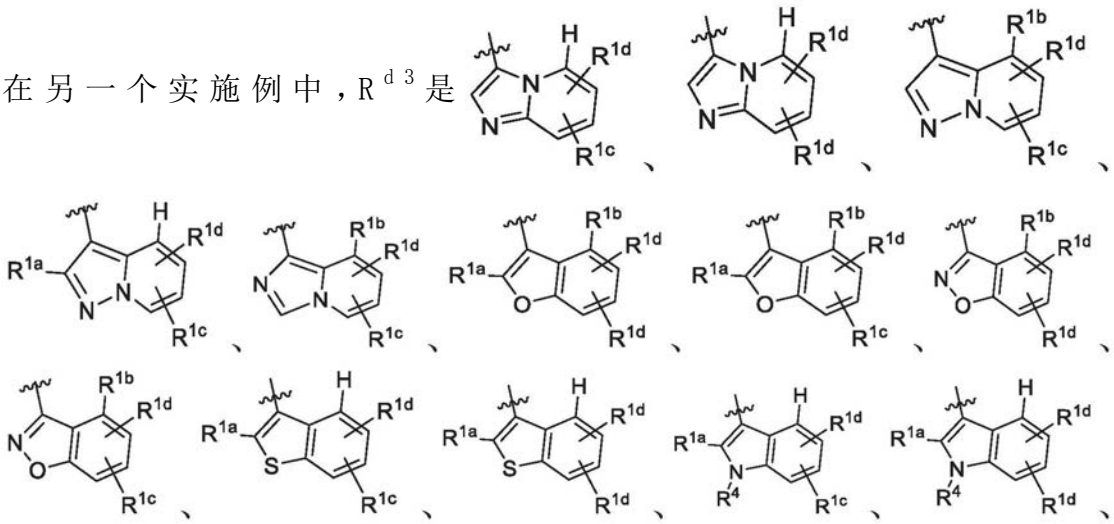


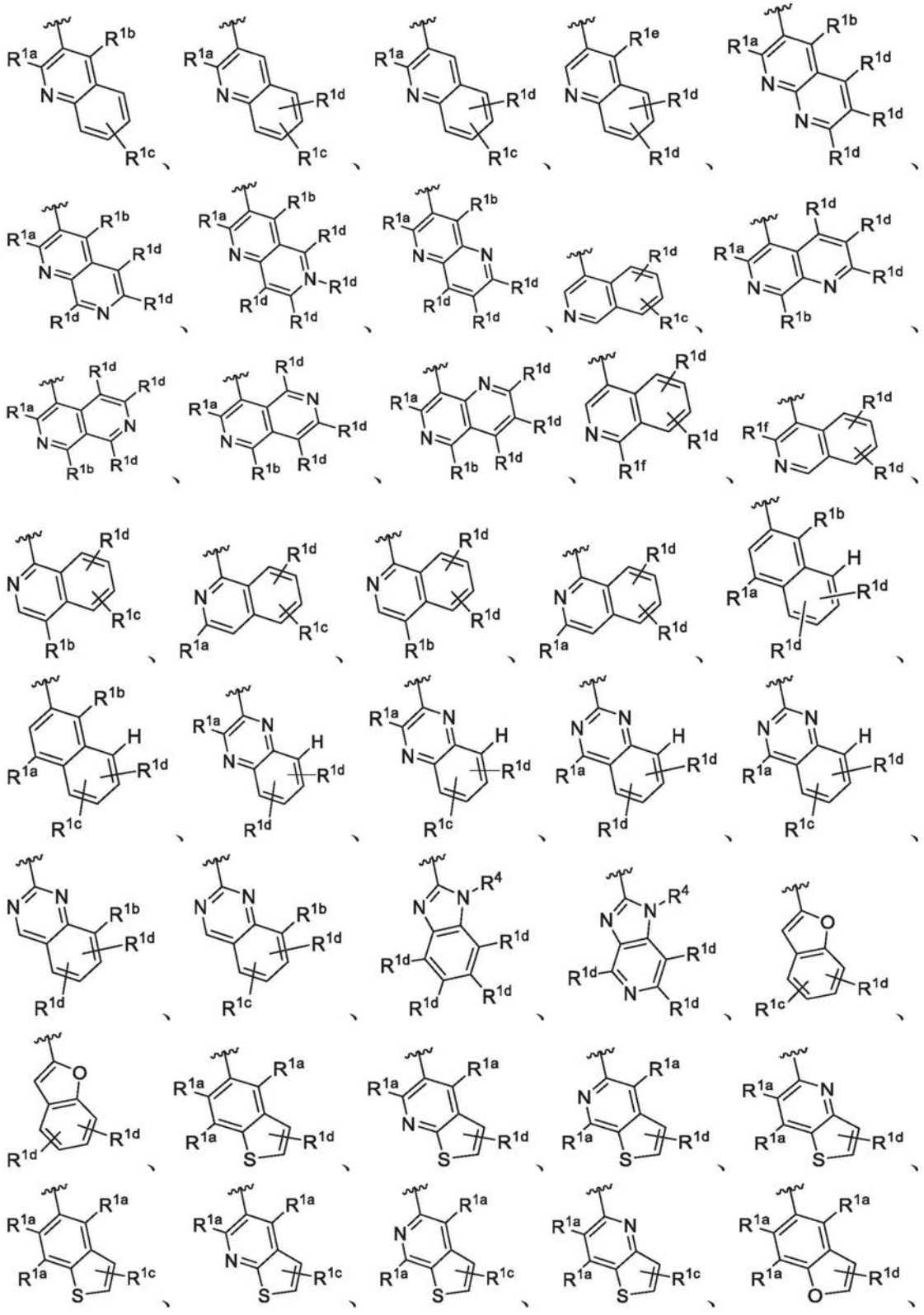
[0248] 在另一个实施例中，R^{d3}是

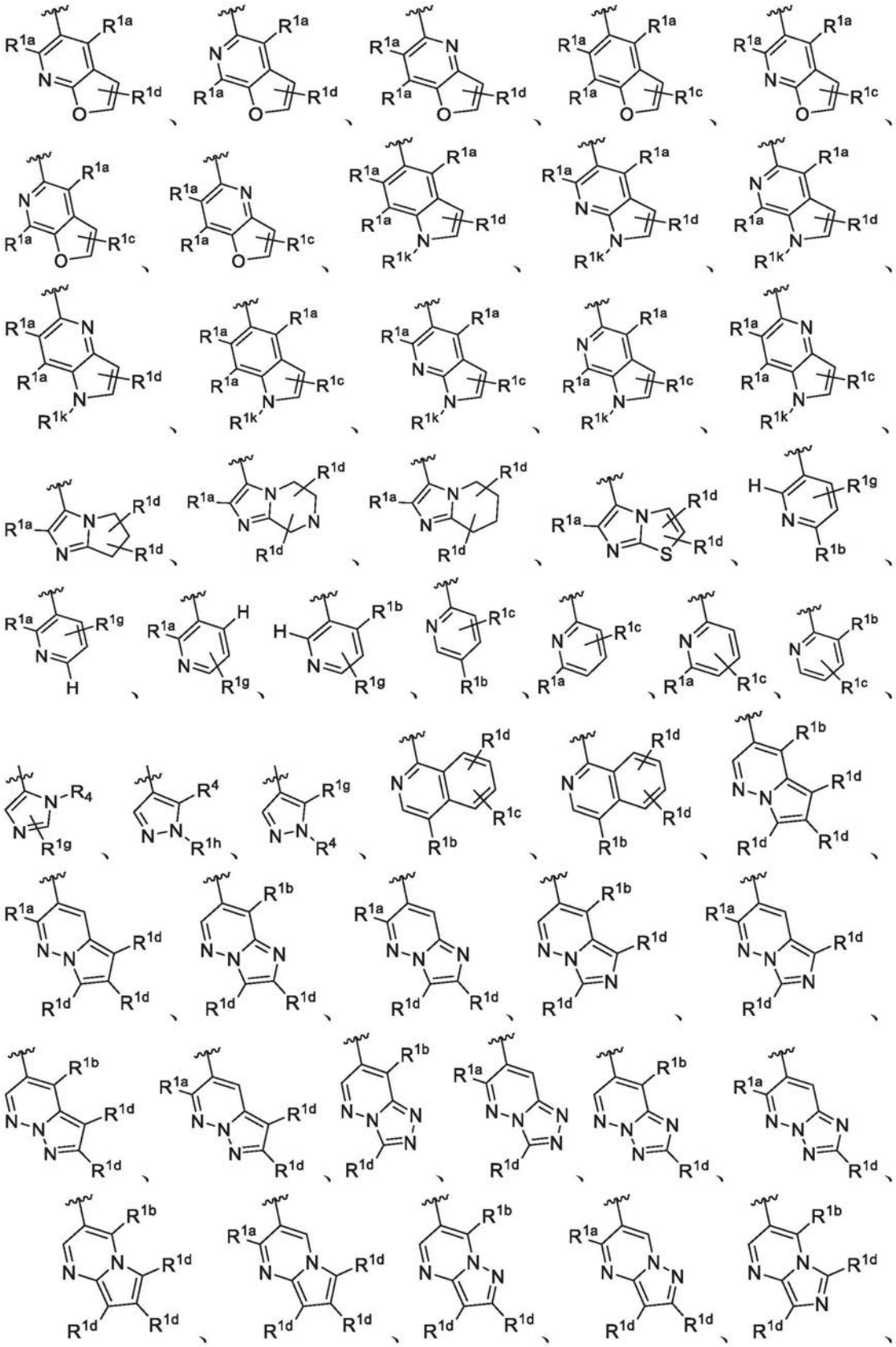


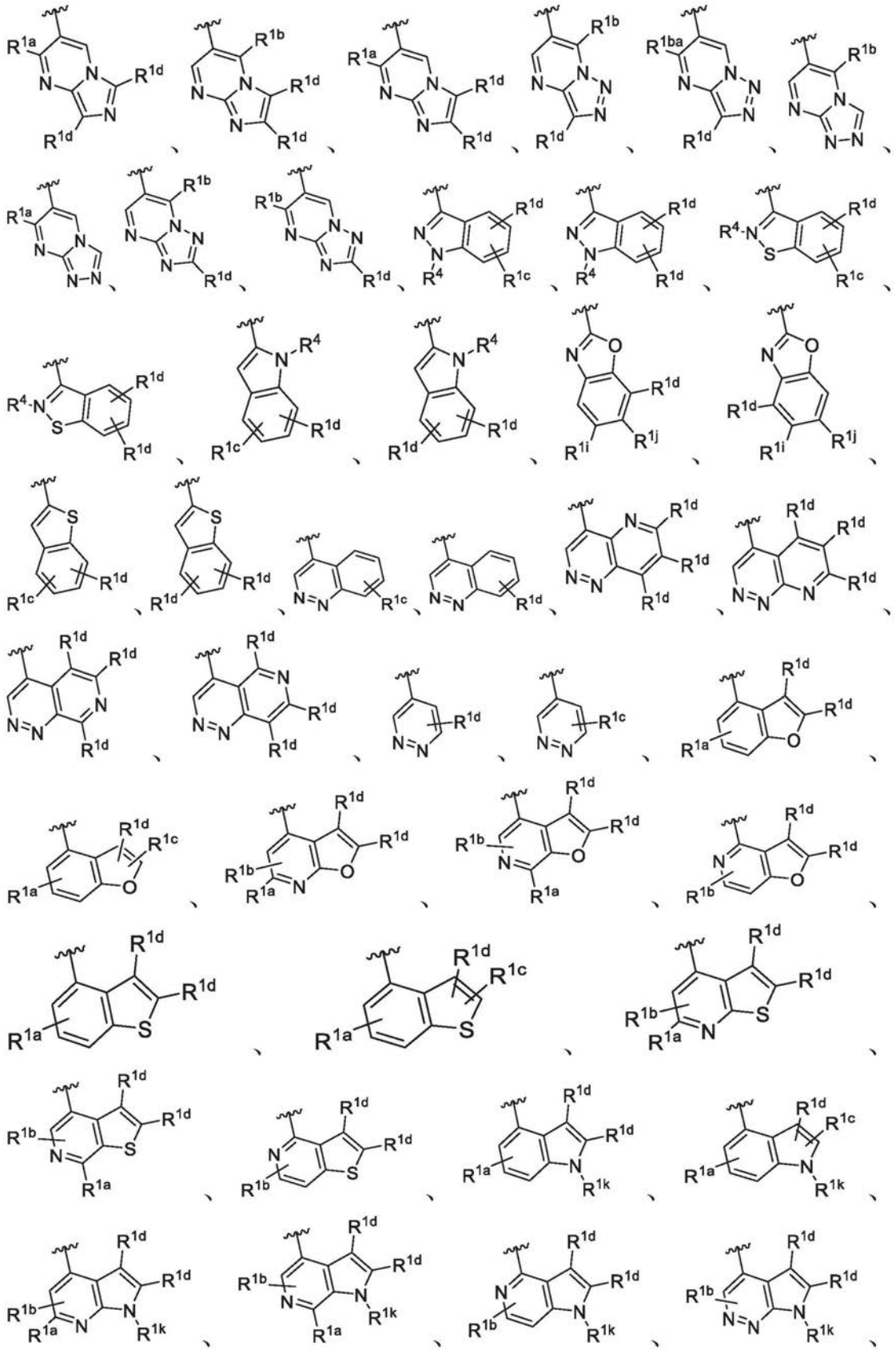
[0249]

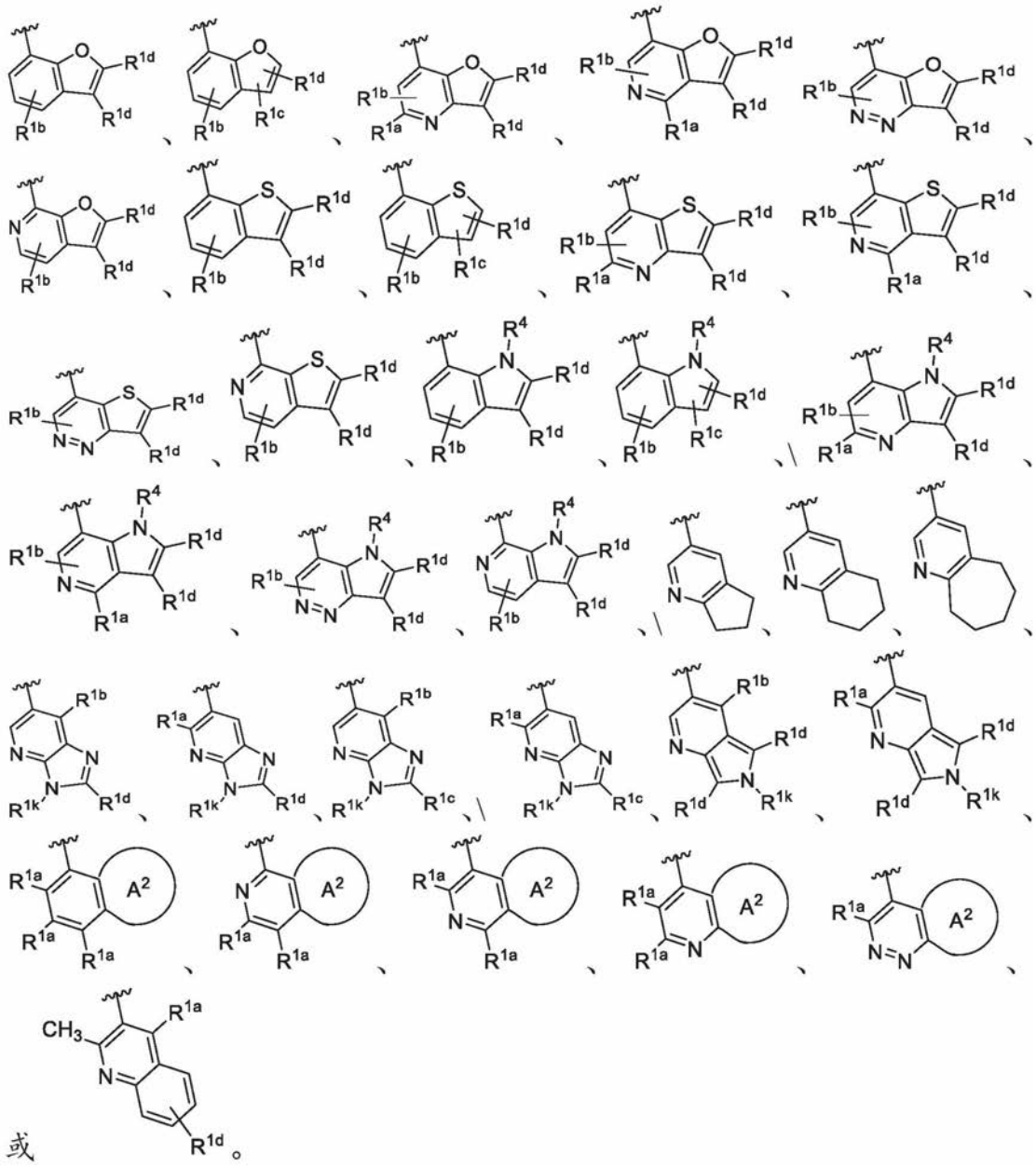
[0250] 

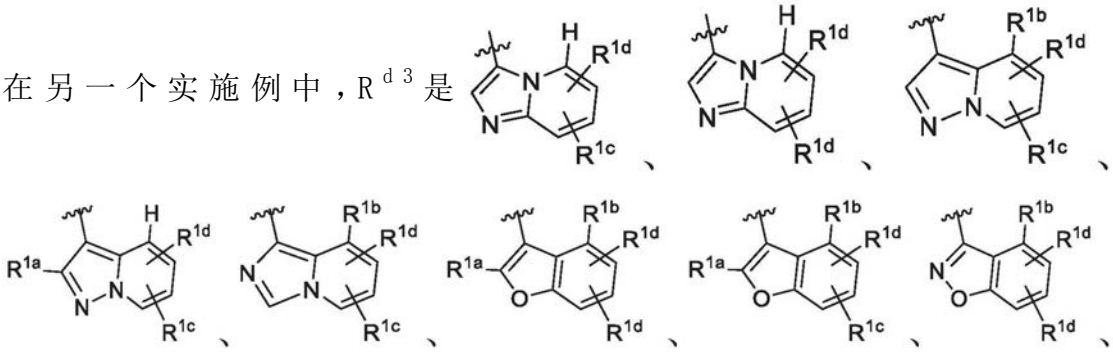
[0251] 在另一个实施例中，R^{d3}是 

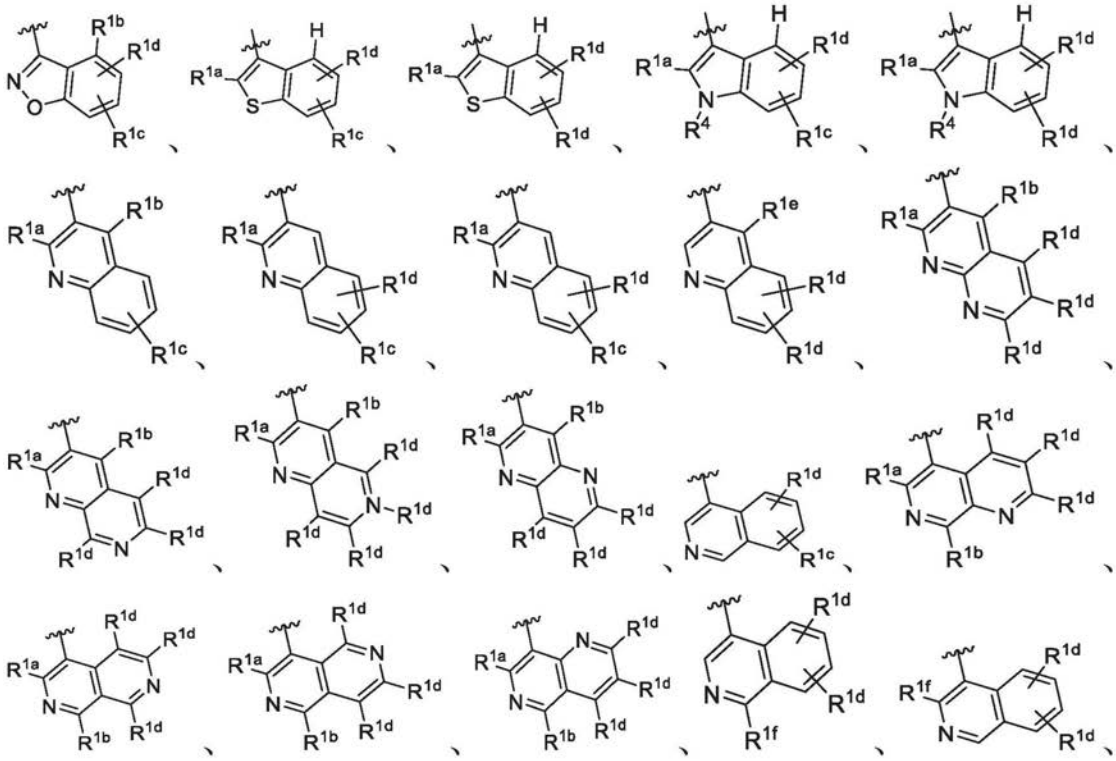
[0252] 

[0253] 

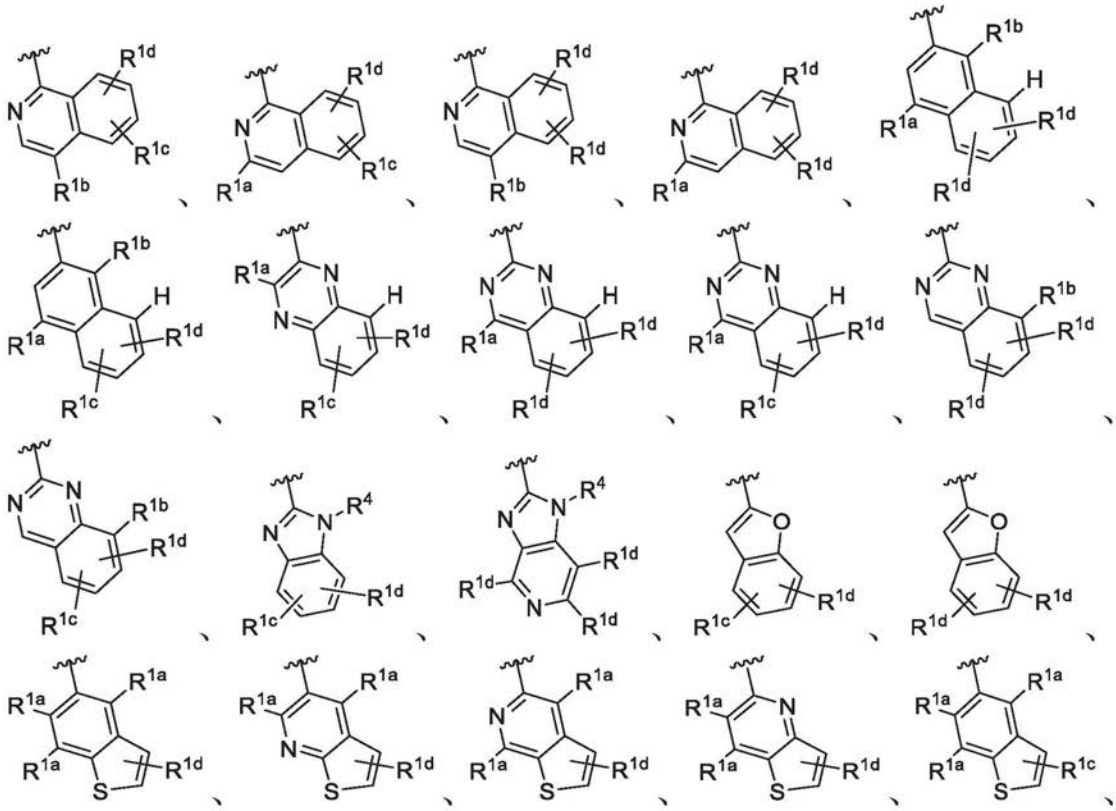
[0254] 

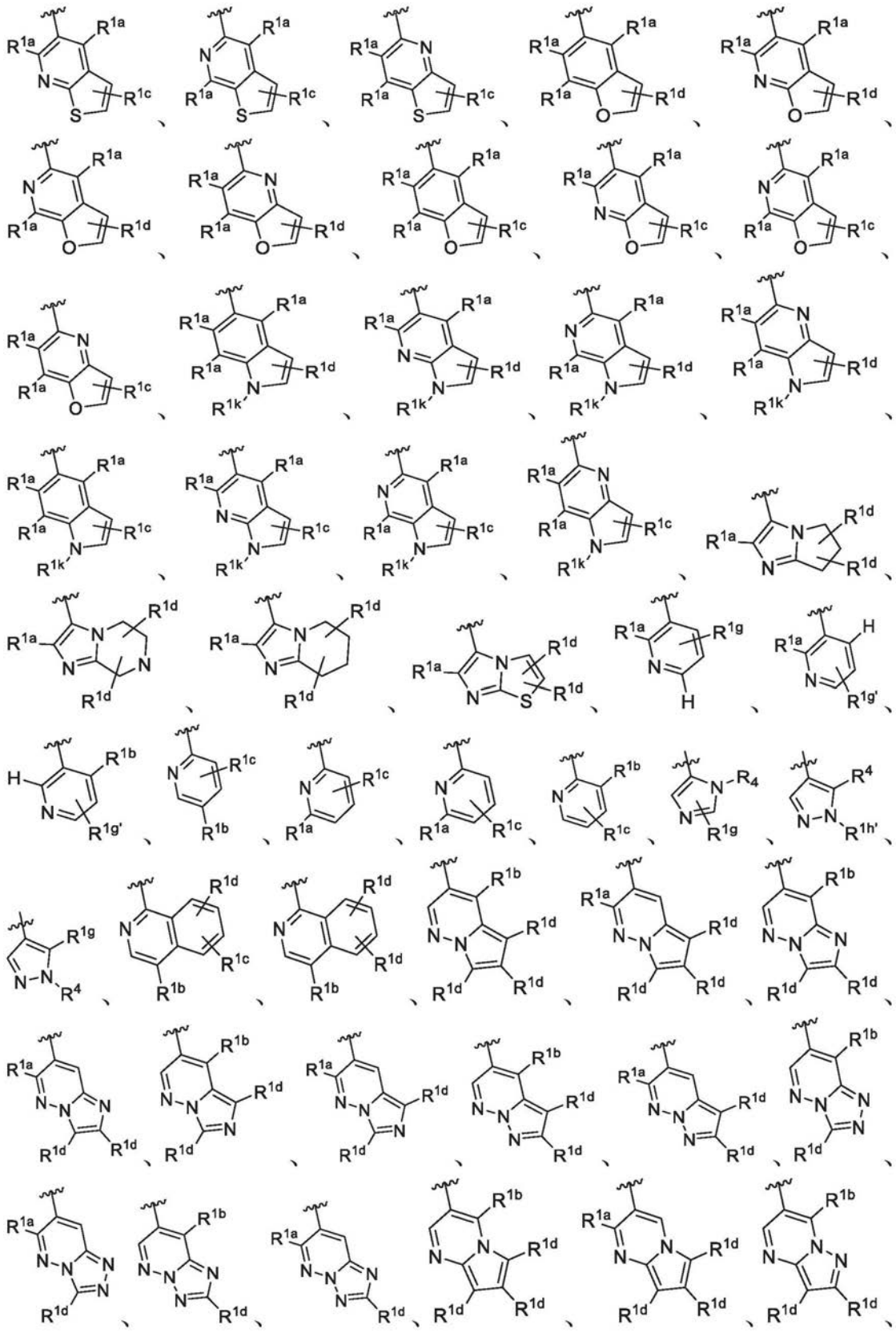
[0255] 

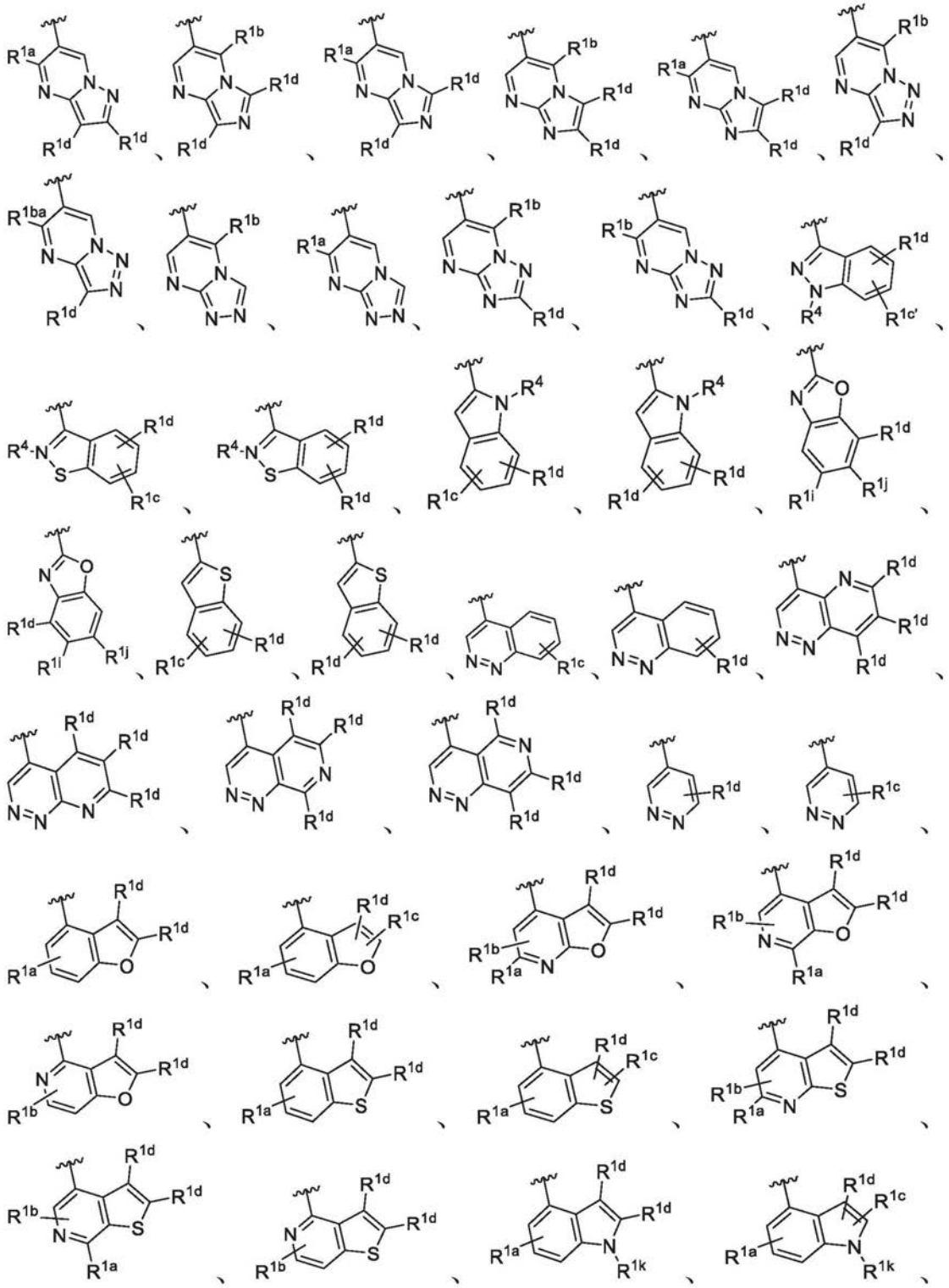
[0256] 在另一个实施例中，R^{d3}是 

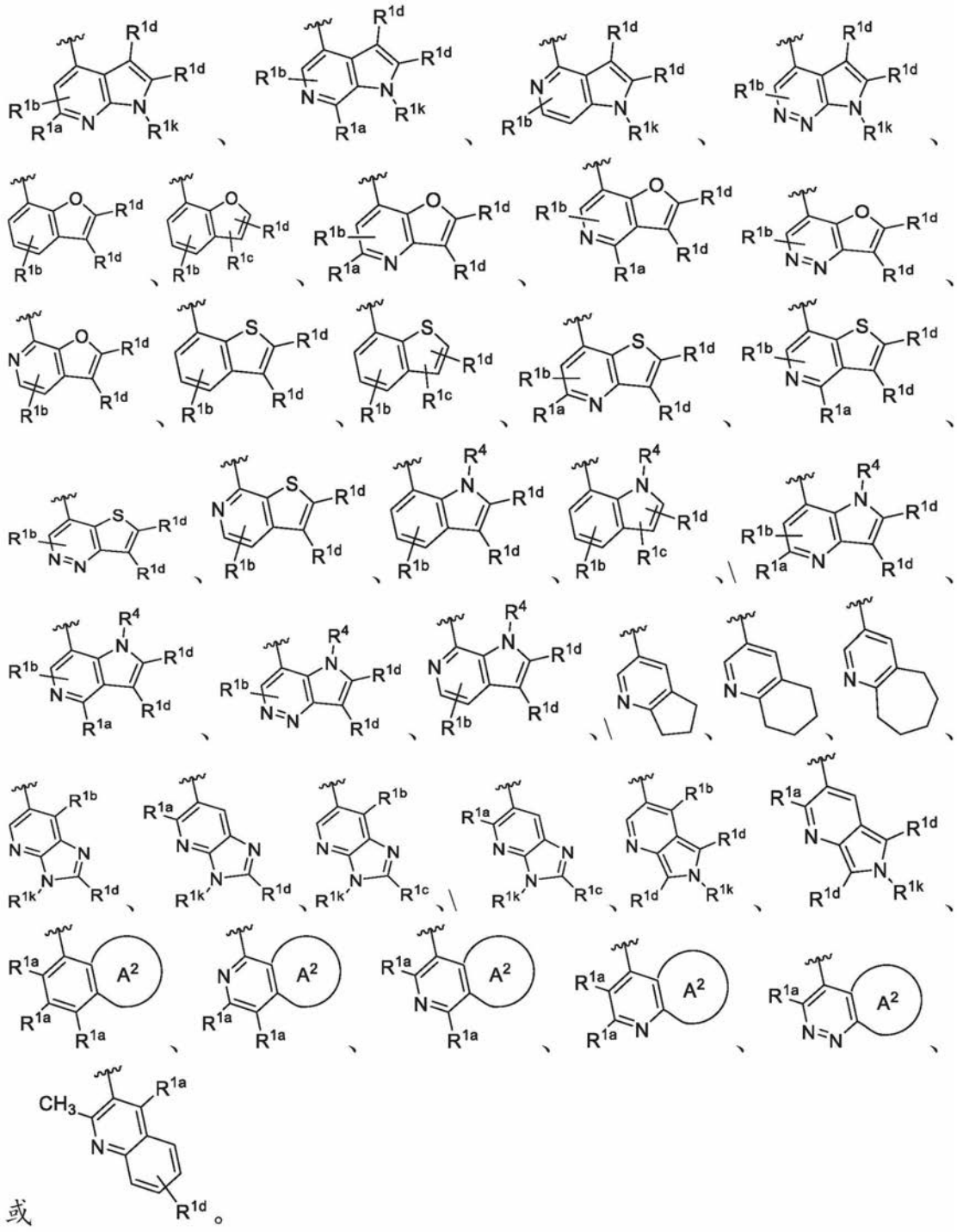


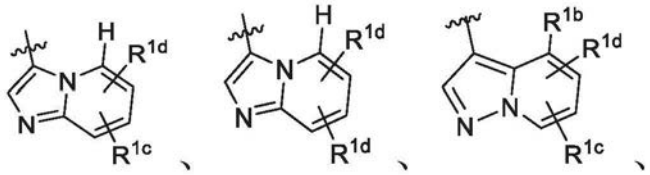
[0257]

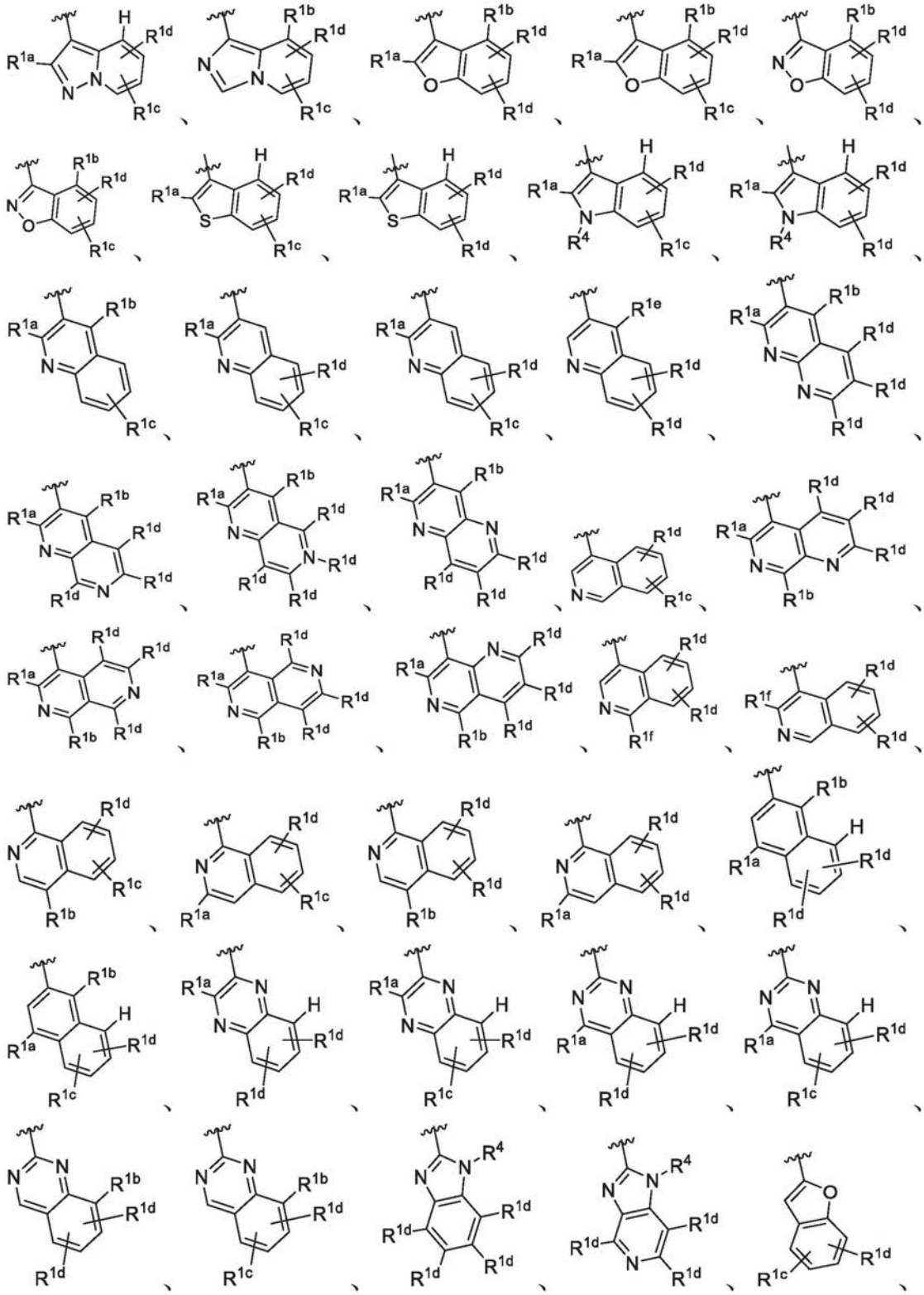


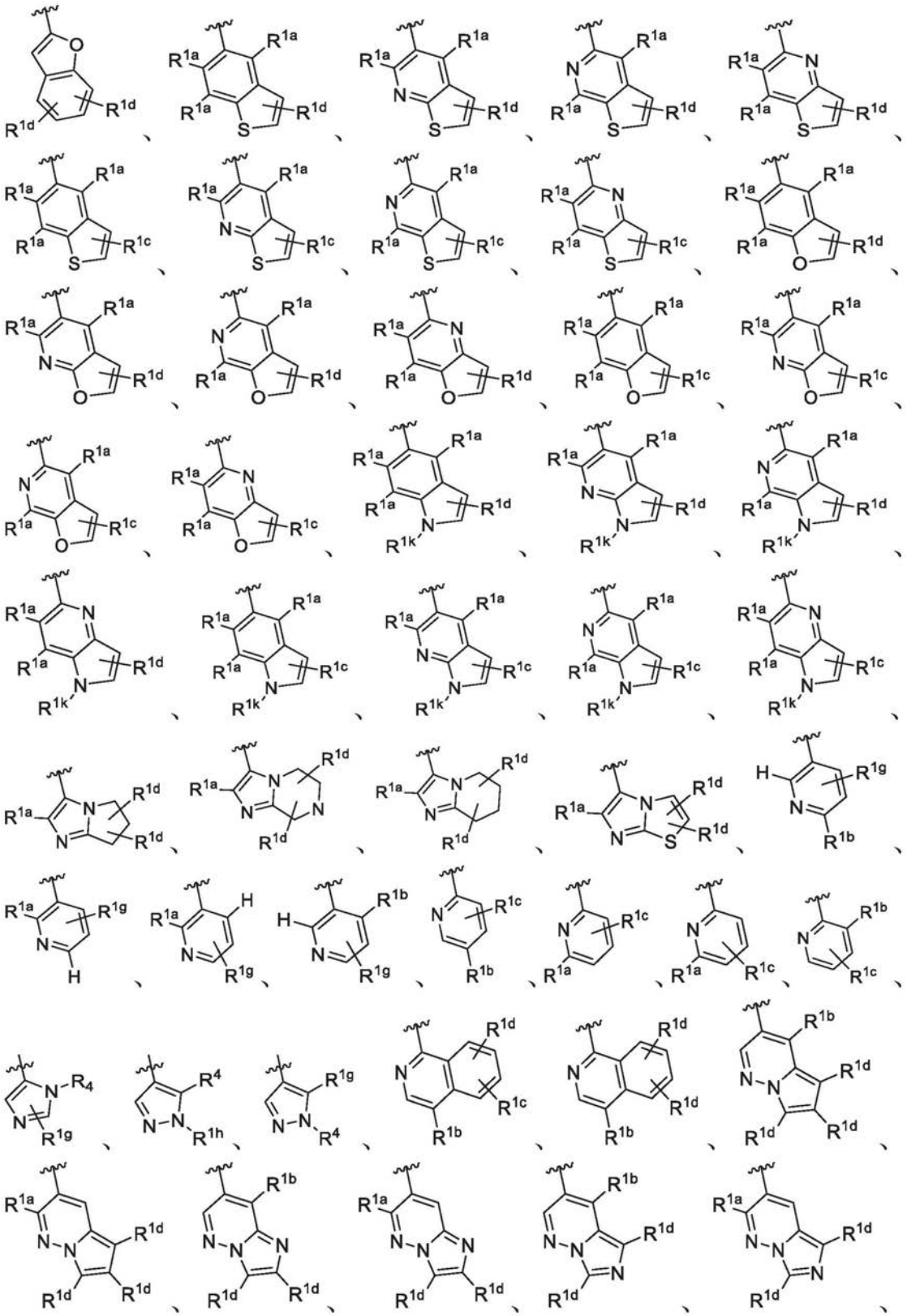
[0258] 

[0259] 

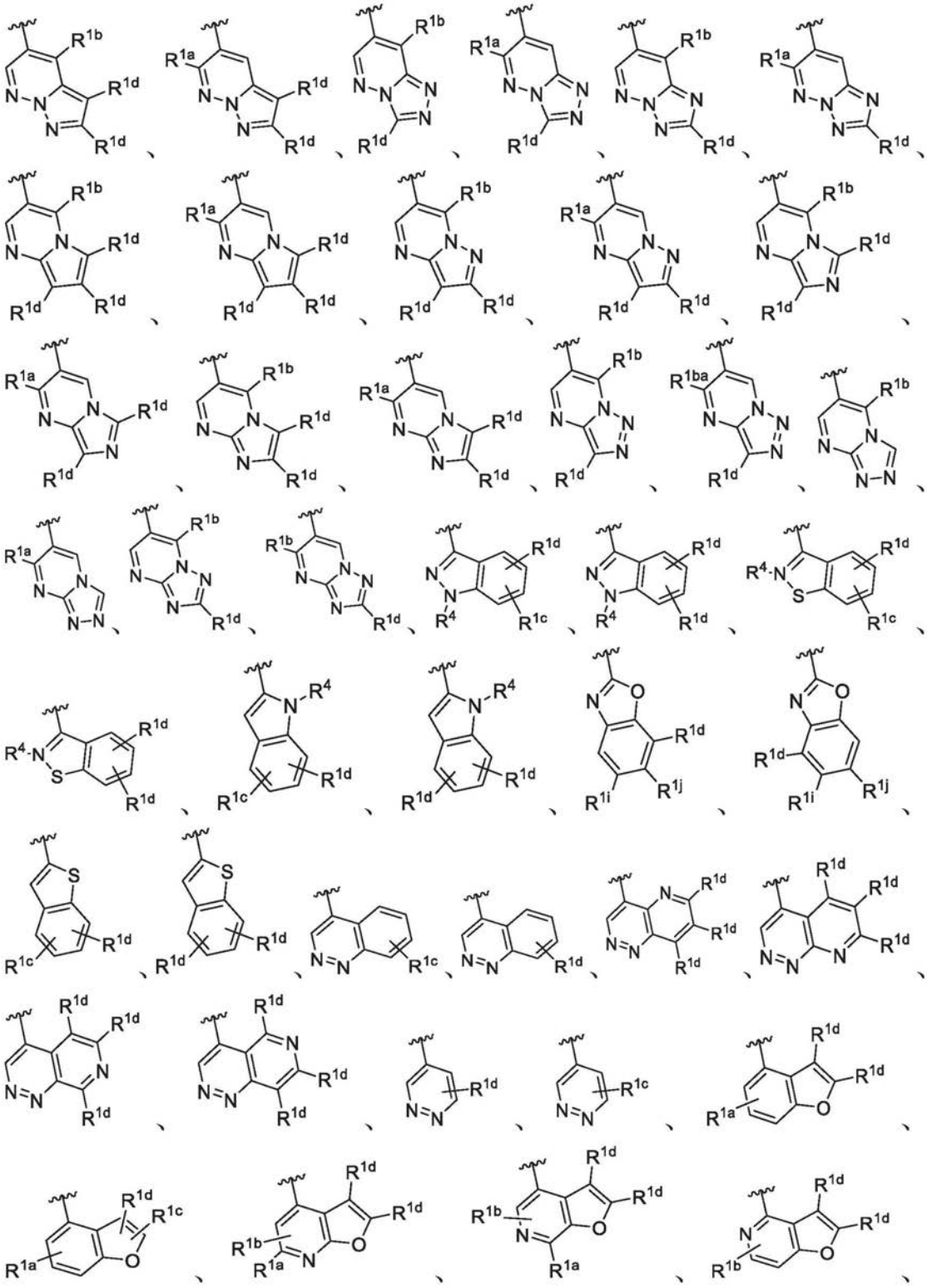
[0260] 

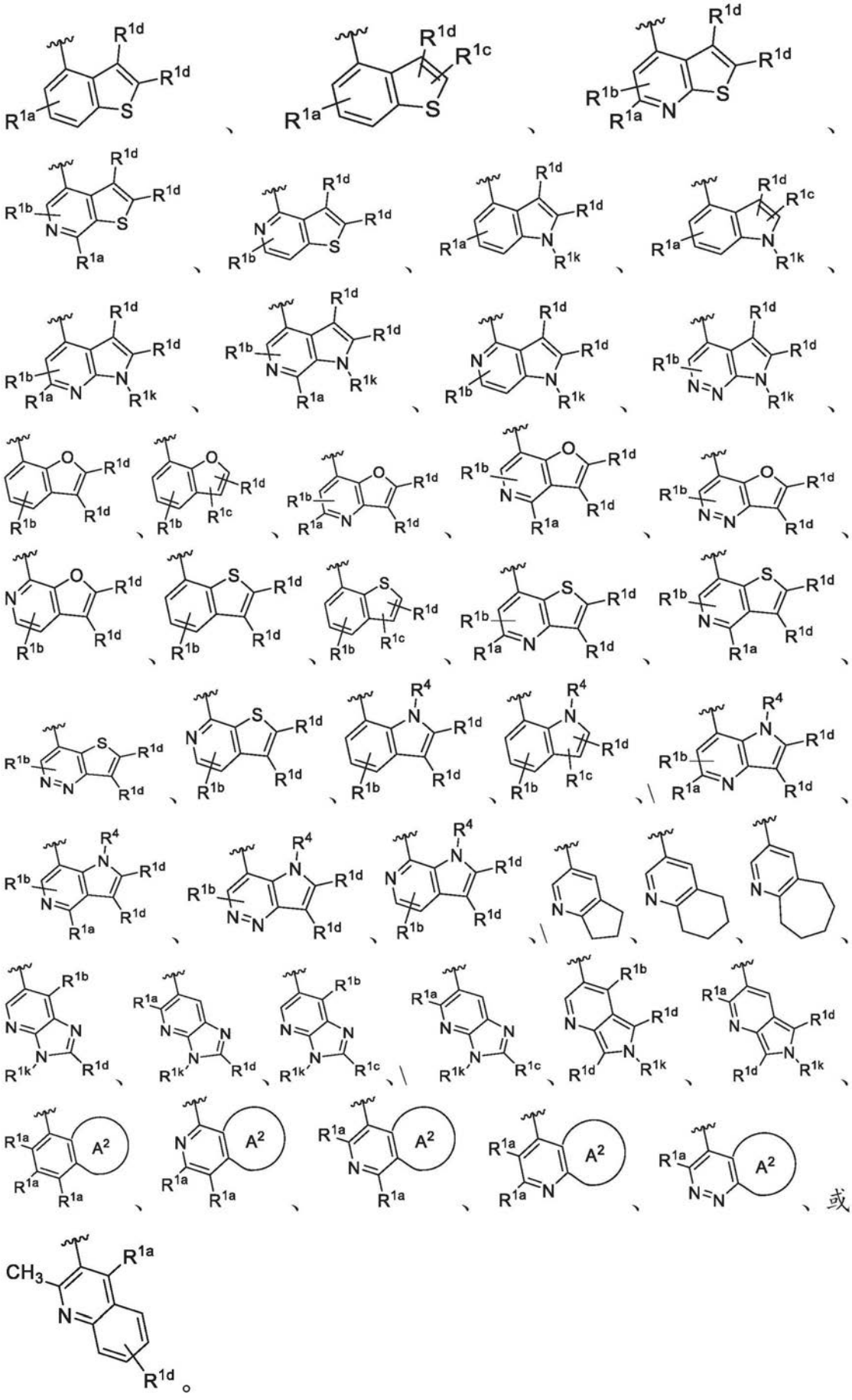
[0261] 在另一个实施例中，R^{d3}是 

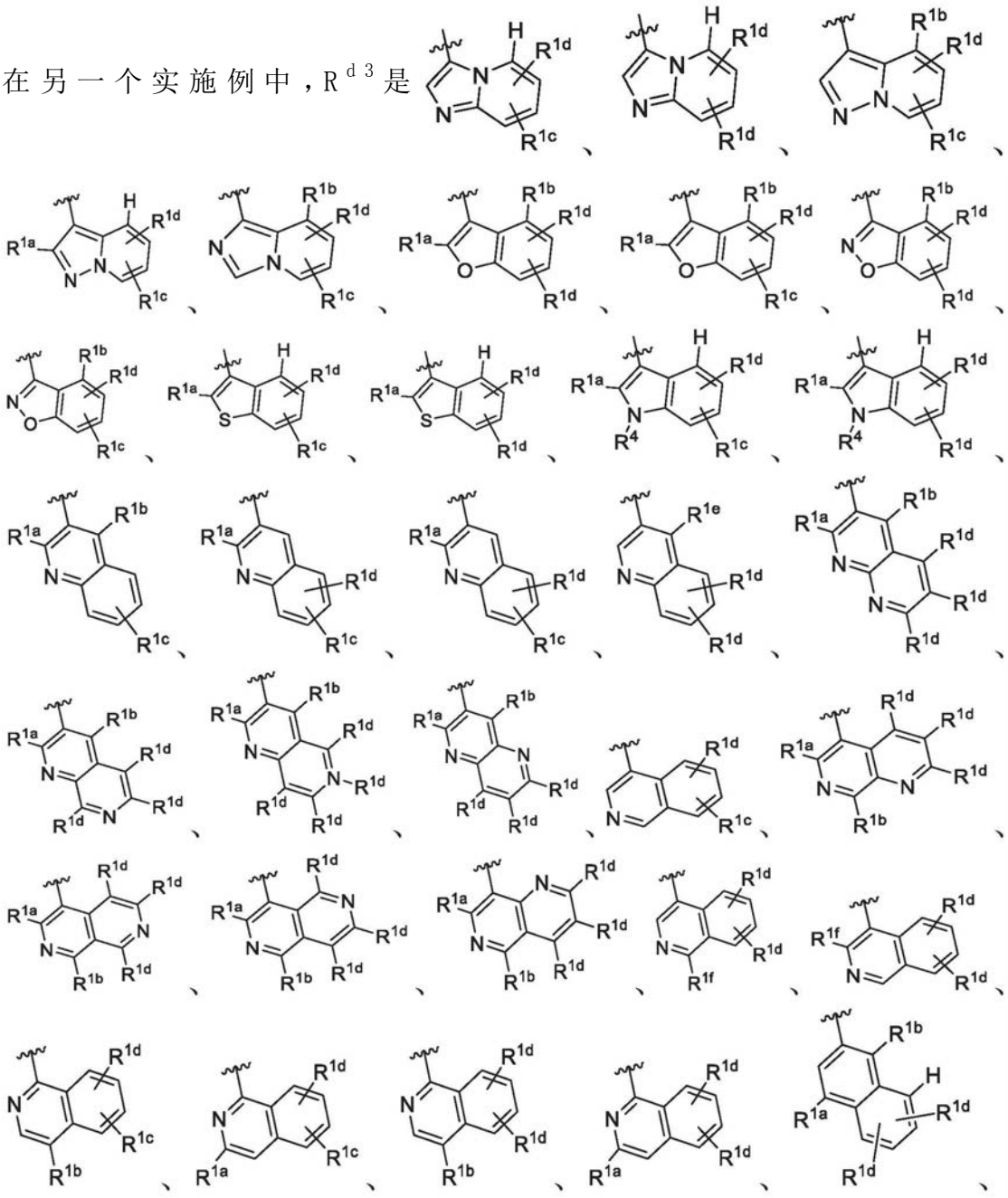
[0262] 

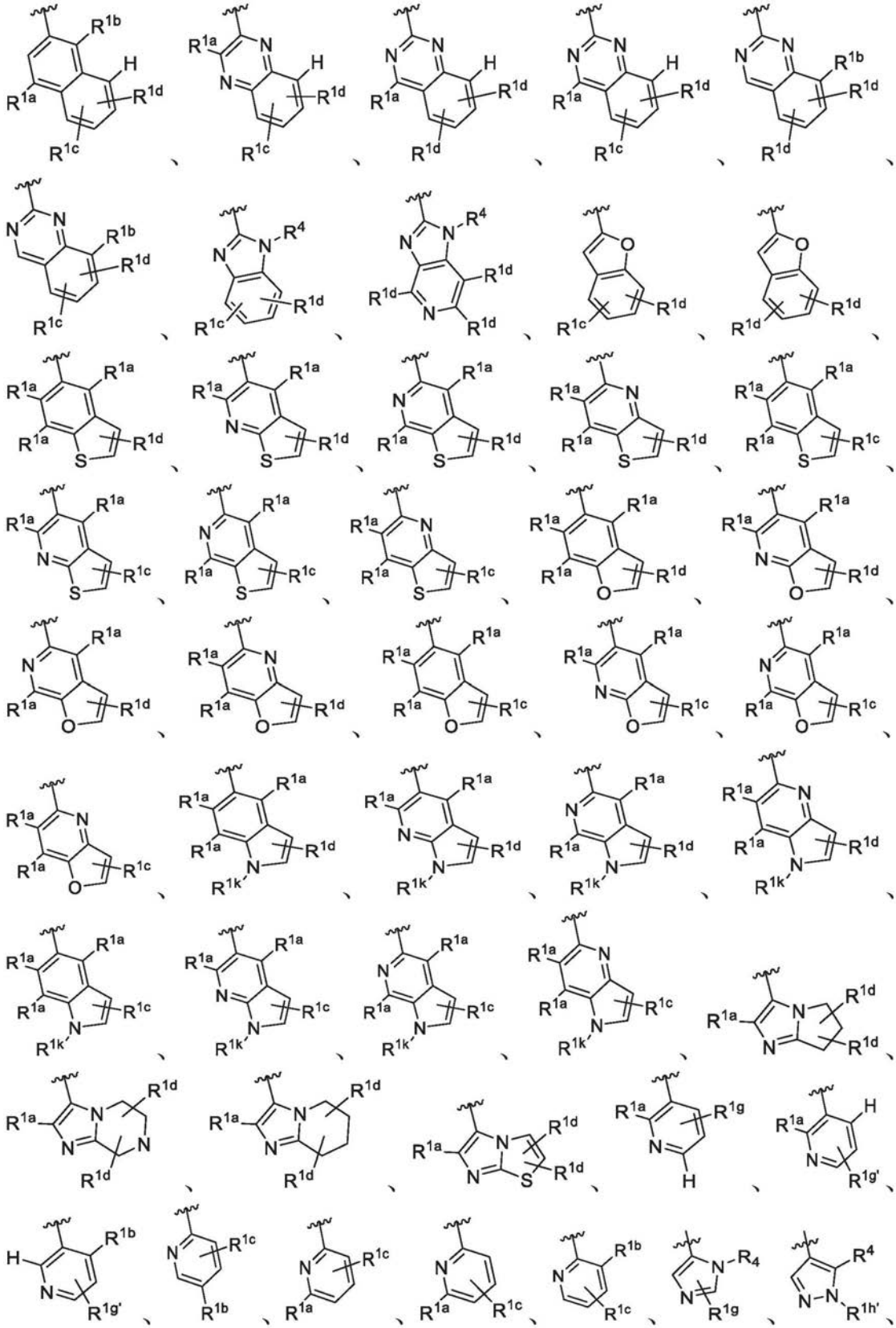
[0263] 

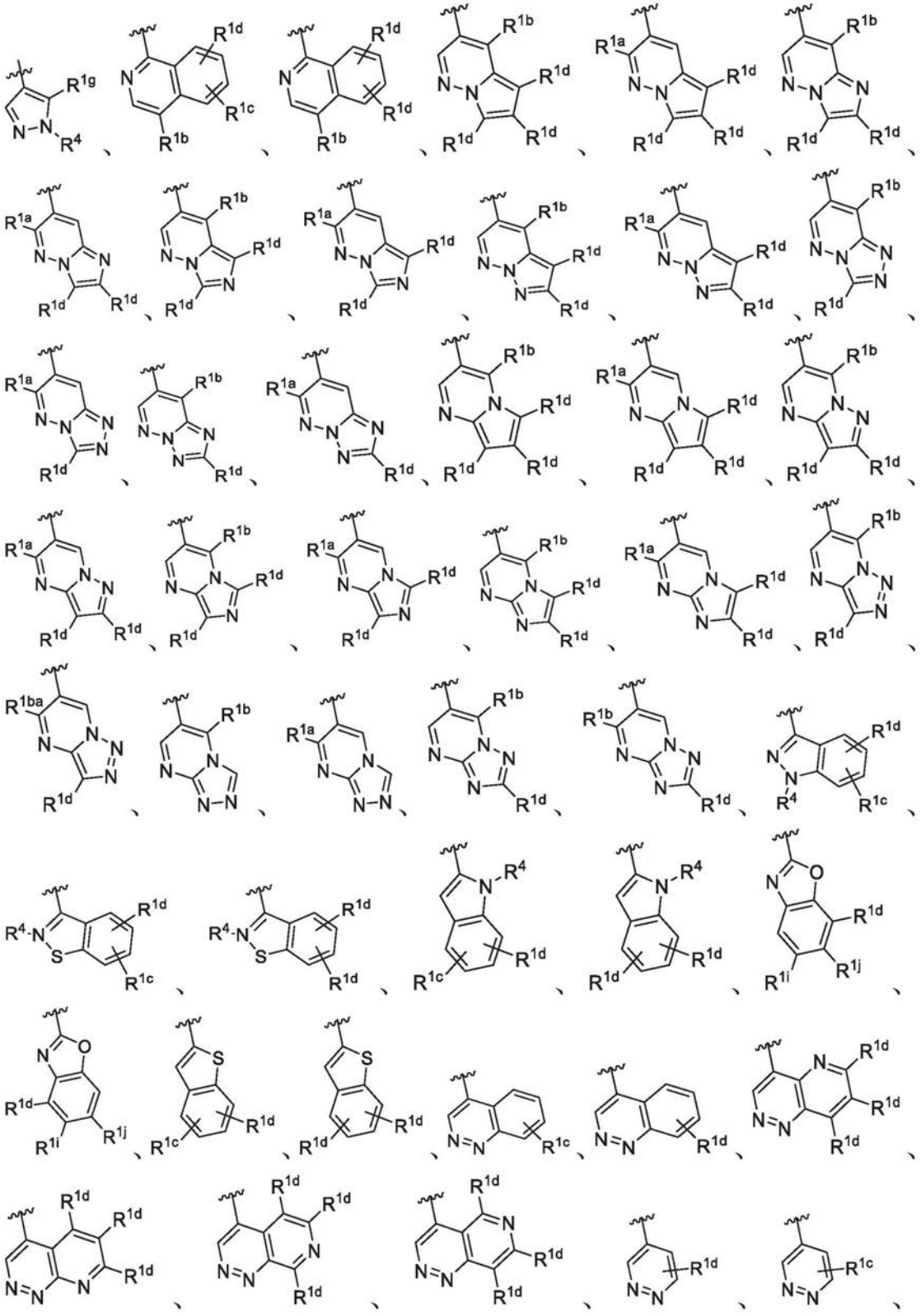
[0264]

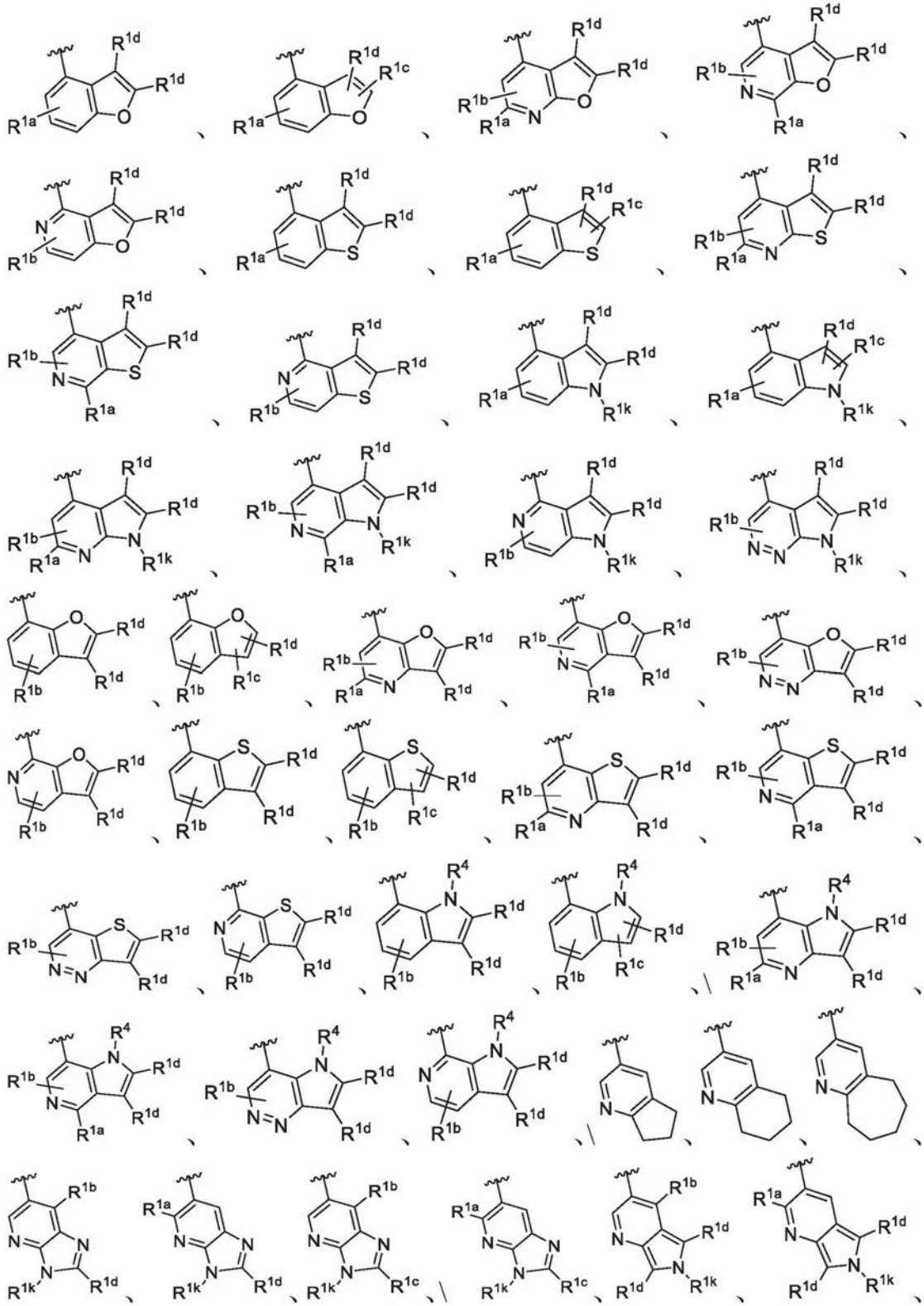


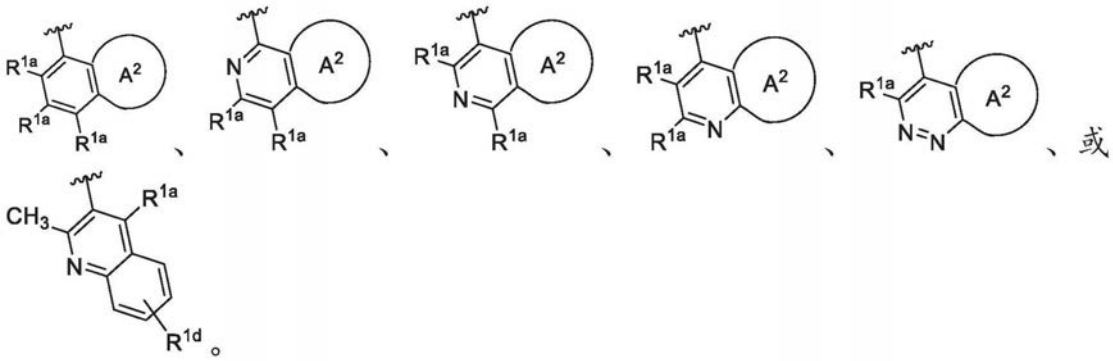
[0265] 

[0266] 在另一个实施例中，R^{d3}是 

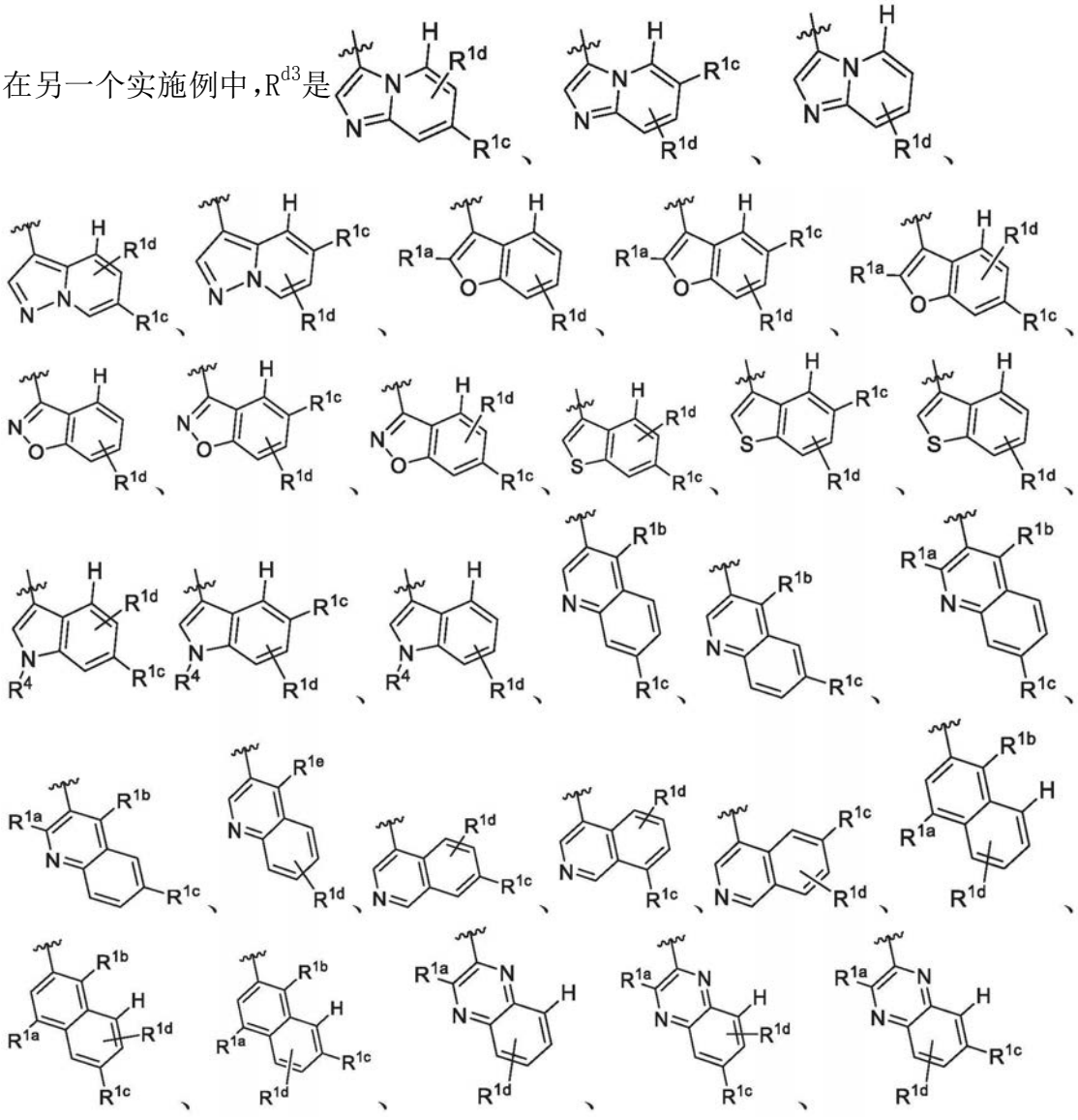
[0267] 

[0268] 

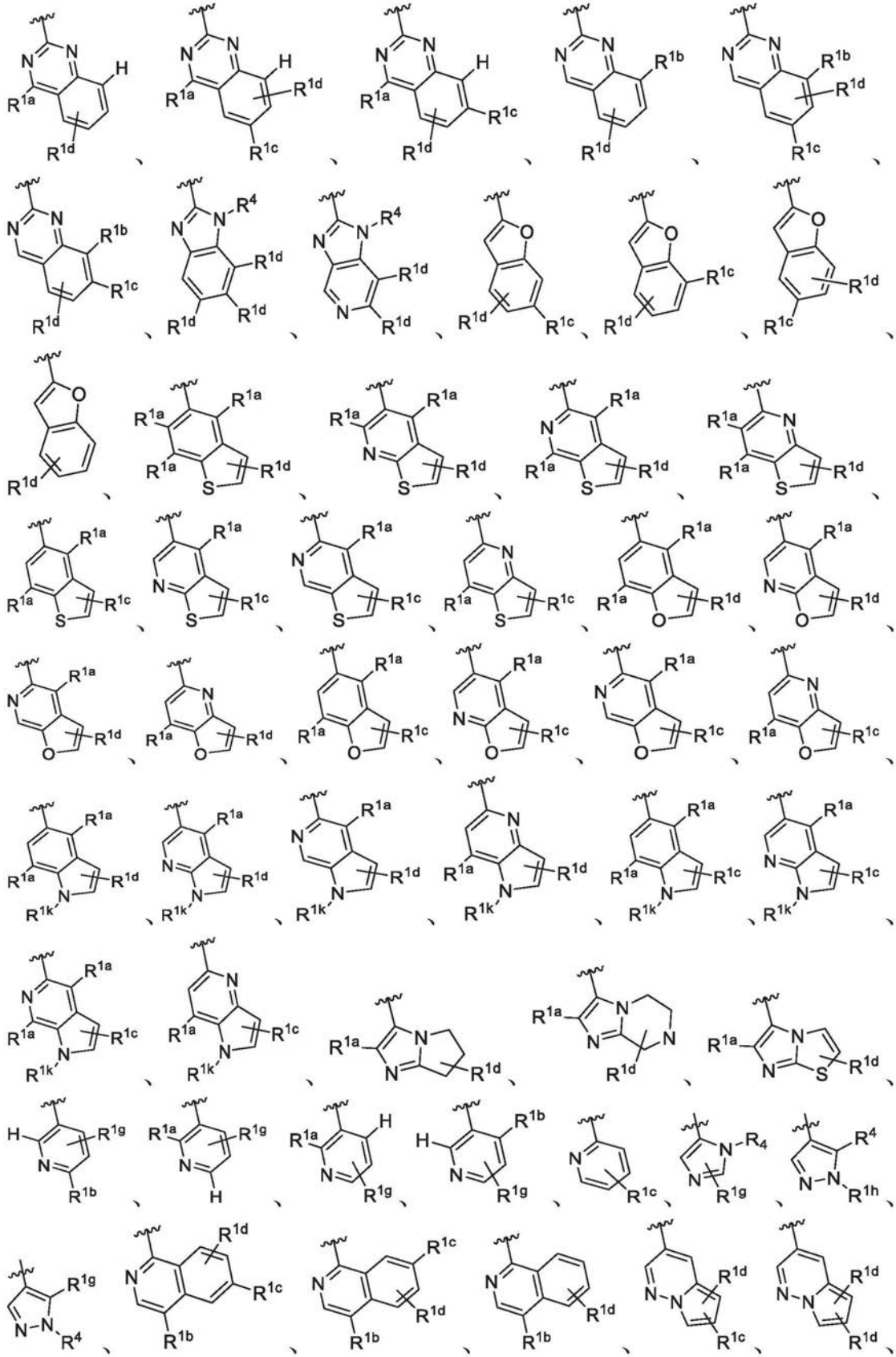
[0269] 

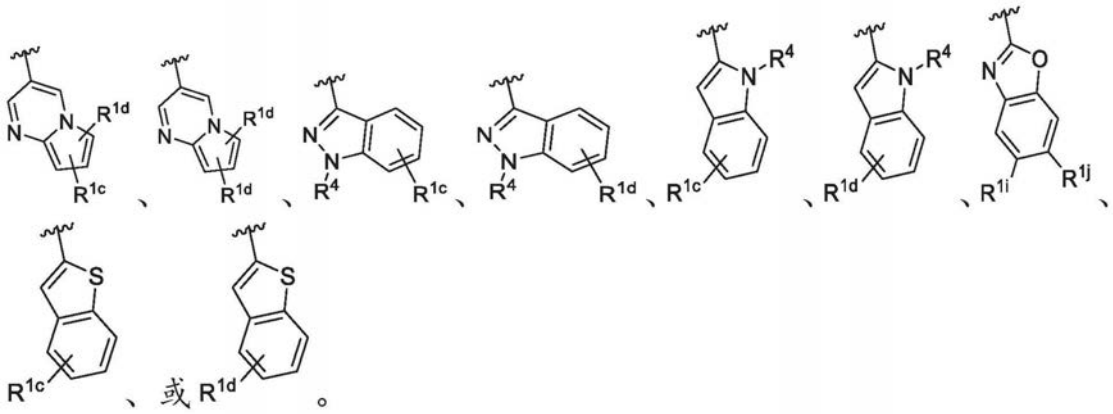


[0270] 在另一个实施例中，R^{d3}是

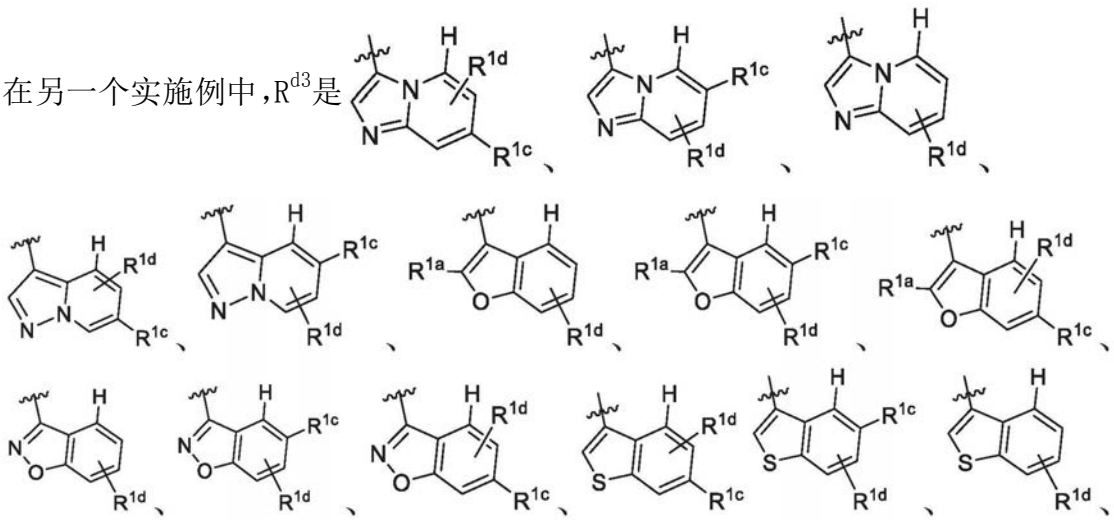


[0271]

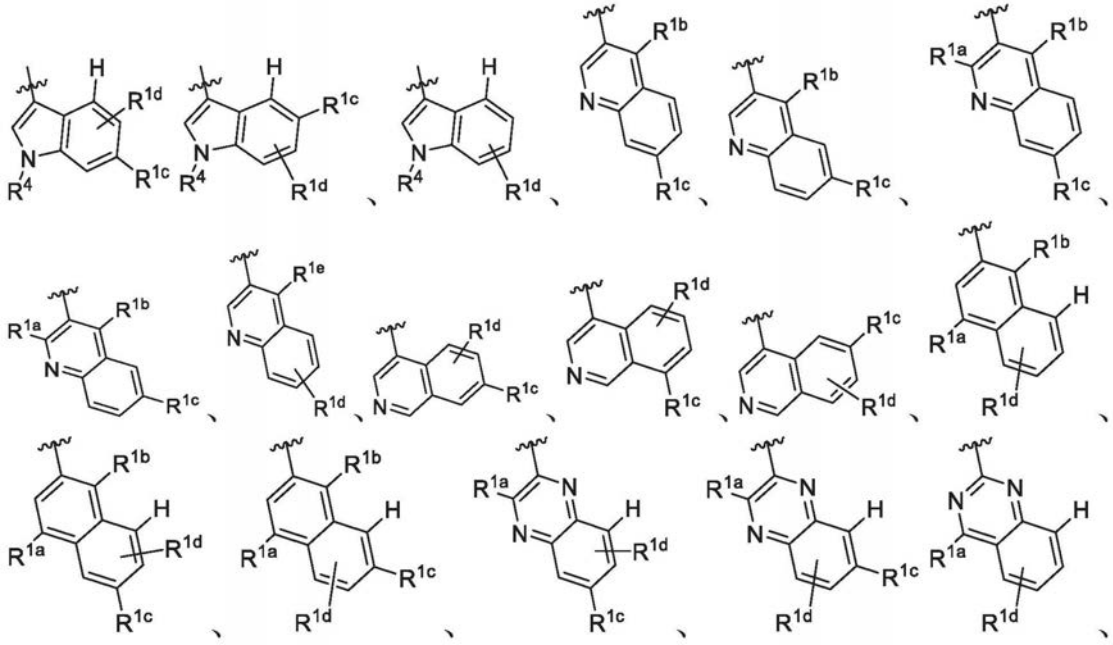
[0272] 

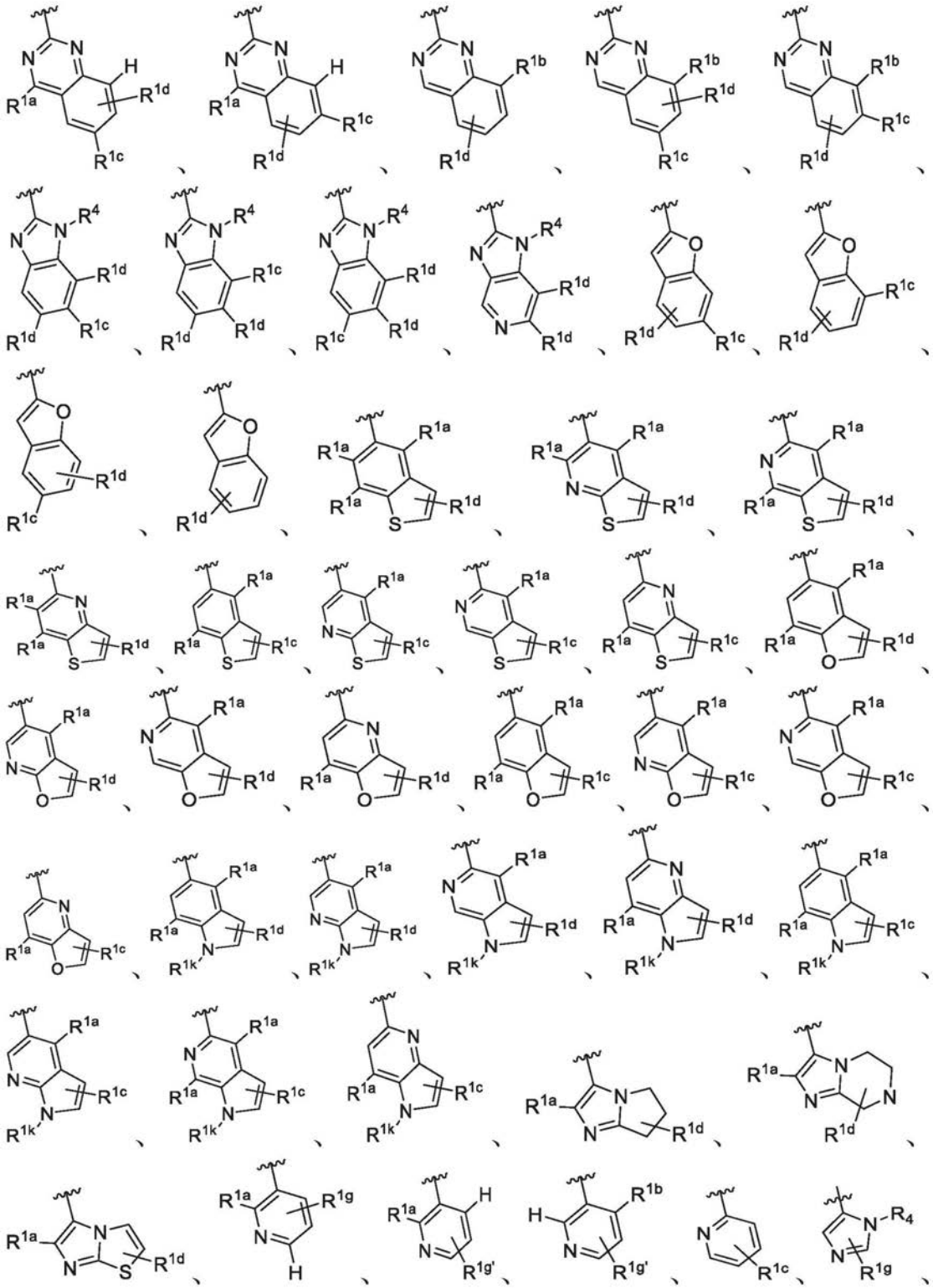


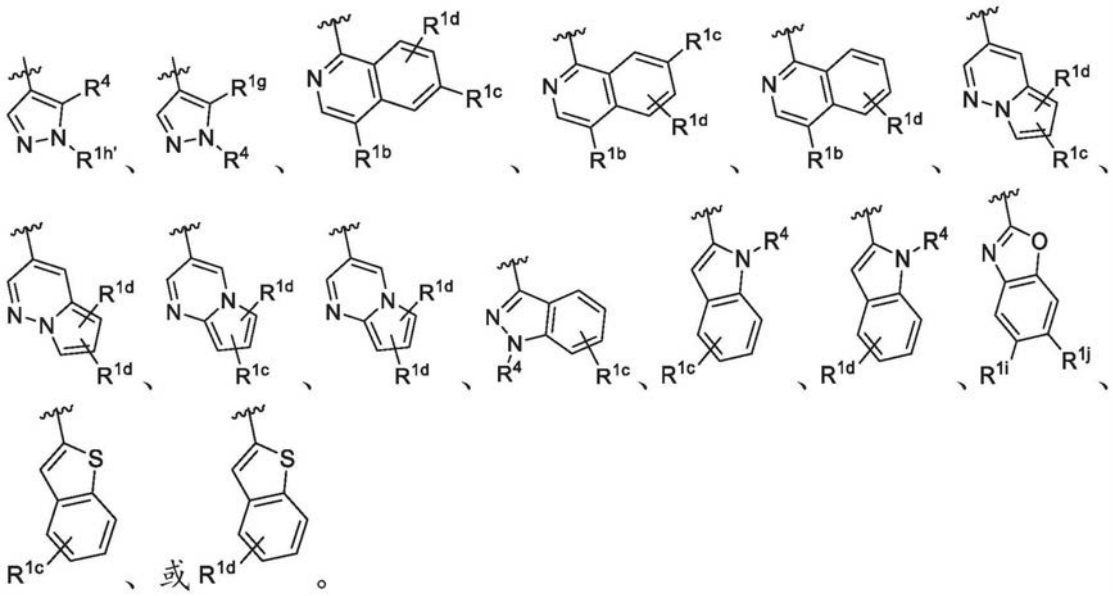
[0273] 在另一个实施例中，R^{d3}是

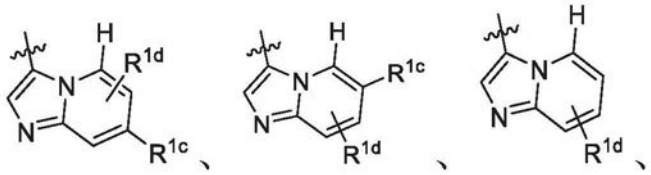


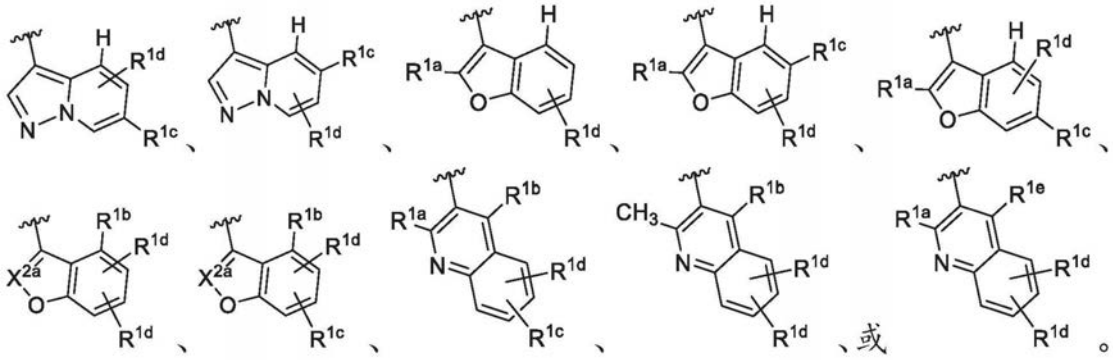
[0274]

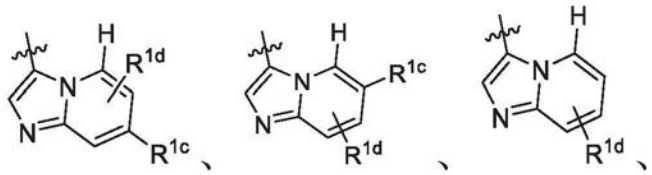


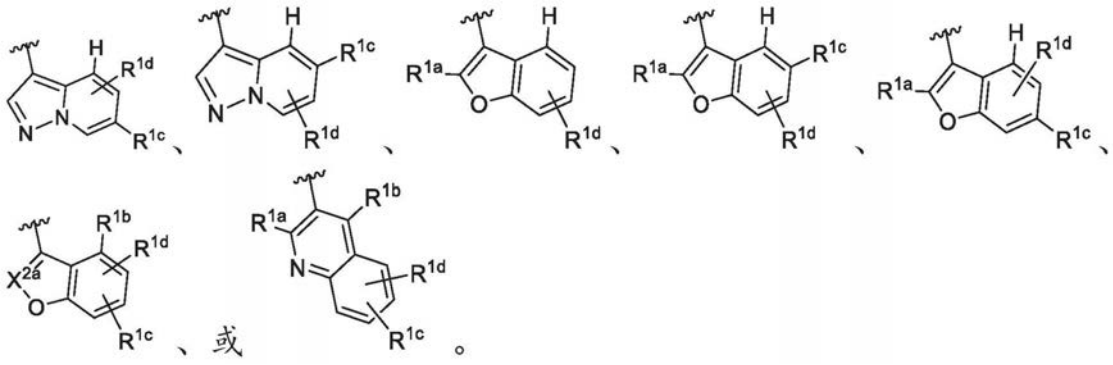
[0275] 

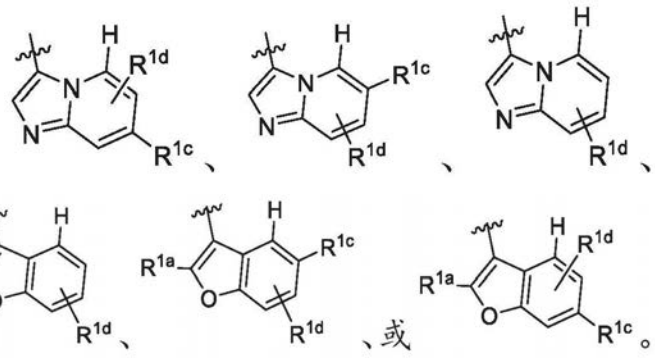
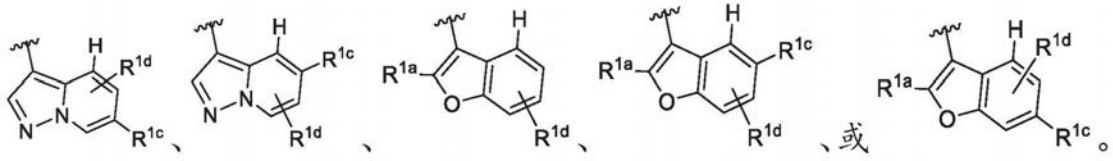
[0276] 

[0277] 在另一个实施例中，R^{d3}是 

[0278] 

[0279] 在另一个实施例中，R^{d3}是 



[0280] 在另一个实施例中，R^{d3}是  、  、或。

[0281] 在具有以上式的一些实施例中，A^1是任选地包含1-3个选自O、N和S的另外的杂原子的5元或6元杂环基，或任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的且被一至两个R^{1d}取代的5元杂芳基。在另一个实施例中，A^1是任选地包含1-3个选自O、N和S的另外的杂原子的5元或6元杂环基，或任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的5元杂芳基。在又另一个实施例中，A^1是任选地包含1-3个选自O、N和S的另外的杂原子的5元杂环基，或任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的且被一至三个R^{1d}取代的5元杂芳基。在另一个实施例中，A^1是任选地包含1-3个选自O、N和S的另外的杂原子的5元杂环基，或任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的5元杂芳基。在又另一个实施例中，A^1是任选地包含1-3个选自O、N和S的另外的杂原子的6元杂环基，或任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的且被一至三个R^{1d}取代的5元杂芳基。在另一个实施例中，A^1是任选地包含1-3个选自O、N和S的另外的杂原子的6元杂环基，或任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的5元杂芳基。

[0282] 在另一个实施例中，A^1是任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的且被一至两个R^{1d}取代的5元或6元杂环基。在另一个实施例中，A^1是任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的5元或6元杂环基。在又另一个实施例中，A^1是任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的且被一至三个R^{1d}取代的5元杂环基。在另一个实施例中，A^1是任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的5元杂环基。在又另一个实施例中，A^1是任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的且被一至三个R^{1d}取代的6元杂环基。在另一个实施例中，A^1是任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的6元杂环基。

[0283] 在另一个实施例中，A^1是任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的且被一至三个R^{1d}取代的5元杂芳基。在另一个实施例中，A^1是任选地包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的5元杂芳基。

[0284] 在具有以上式的一些实施例中，A^2是C_{5-7}碳环基或包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的杂原子的5元至7元杂环基，其中该碳环基和杂环基被一至三个R^{1d}取代。

[0285] 在具有以上式的一些实施例中，X^1是NR^4。在另一个实施例中，X^1是S。

[0286] 在具有以上式的一些实施例中，X^2是CR^{1a}或N。在另一个实施例中，X^2是CR^{1a}。在又另一个实施例中，X^2是N。

[0287] 在具有以上式的一些实施例中，X^{2a}是CR^{1a}或N。在另一个实施例中，X^{2a}是CR^{1a}。在又另一个实施例中，X^{2a}是N。

[0288] 在具有以上式的一些实施例中，X^2是CR^{1a}或N，并且X^{2a}是CR^{1a}。在另一个实施例中，X^2

是CR^{1a}或N，并且X^{2a}是N。在又另一个实施例中，X^{2a}是CR^{1a}或N，并且X^{2}是CR^{1a}。在另一个实施例中，X^{2a}是CR^{1a}或N，并且X^{2}是N。在又另一个实施例中，X^{2a}是CR^{1a}，并且X^{2}是N。在另一个实施例中，X^{2a}是N，并且X^{2}是N。在又另一个实施例中，X^{2a}是CR^{1a}，并且X^{2}是N。

[0289] 在具有以上式的一些实施例中，每个X^{3}独立地是CR^{1d}或N；其中不超过两个X^{3}是N。

[0290] 在具有以上式的一些实施例中，每个$X^{3'}$独立地是CR^{1d}、CR^{1c}或N，其中不超过两个X^{3}是N，并且其中至少一个$X^{3'}$是CR^{1c}。在另一个实施例中，每个$X^{3'}$独立地是CR^{1d}或CR^{1c}，其中至少一个$X^{3'}$是CR^{1c}。在另一个实施例中，每个$X^{3'}$独立地是CR^{1c}或N，其中不超过两个X^{3}是N。

[0291] 在具有以上式的一些实施例中，每个X^{4}独立地是CR^{1d}或N，其中至少一个X^{4}是N，并且其中不超过两个X^{4}是N。

[0292] 在具有以上式的一些实施例中，每个X^{5}独立地是CR^{1a}或N；其中不超过两个X^{5}是N。

[0293] 在具有以上式的一些实施例中，X^{6}是NR^{1k}或O。在另一个实施例中，X^{6}是NR^{1k}或S。在又另一个实施例中，X^{6}是O或S。在另一个实施例中，X^{6}是NR^{1k}。在又另一个实施例中，X^{6}是O。在另一个实施例中，X^{6}是S。

[0294] 在具有以上式的一些实施例中，X^{7}是NR^{4}或O。在另一个实施例中，X^{7}是N、NR^{4}或S。在又另一个实施例中，X^{7}是O或S。在另一个实施例中，X^{7}是NR^{4}。在又另一个实施例中，X^{7}是O。在另一个实施例中，X^{7}是S。

[0295] 在具有以上式的一些实施例中，R^{1a}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、$-NH_2$、$-NH(C_{1-3}烷基)$、$-N(C_{1-3}烷基)_2$、-CN、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1a}是H、C_{2-4}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、$-NH_2$、$-NH(C_{1-3}烷基)$、$-N(C_{1-3}烷基)_2$、-CN、F、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1a}是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、或C_{1-3}卤代烷氧基。在另一个实施例中，R^{1a}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、或C_{1-3}卤代烷氧基。在又另一个实施例中，R^{1a}是$-NH_2$、$-NH(C_{1-3}烷基)$、$-N(C_{1-3}烷基)_2$、-CN、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1a}是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1a}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1a}是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、F、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1a}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1a}是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、$-NH_2$、$-NH(C_{1-3}烷基)$、$-N(C_{1-3}烷基)_2$、-CN、F、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1a}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、$-NH_2$、$-NH(C_{1-3}烷基)$、$-N(C_{1-3}烷基)_2$、-CN、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1a}是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、$-NH_2$、$-NH(C_{1-3}烷基)$、$-N(C_{1-3}烷基)_2$、或-CN。在又另一个实施例中，R^{1a}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、$-NH_2$、$-NH(C_{1-3}烷基)$、$-N(C_{1-3}烷基)_2$、或-CN。在另一个实施例中，R^{1a}是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、或F。在又另一个实施例中，R^{1a}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、或F。在另一个实施例中，R^{1a}是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、或F。在又另一个实施例中，R^{1a}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、或F。

[0296] 在具有以上式的一些实施例中，R^{1b}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、$-NH_2$、$-NH(C_{1-3}烷基)$、$-N(C_{1-3}烷基)_2$、-CN、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1b}是H、C_{2-4}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、$-NH_2$、$-NH(C_{1-3}烷基)$、$-N(C_{1-3}烷基)_2$、-CN、F、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1b}是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、或C_{1-3}卤代烷氧基。在另一个实施例中，R^{1b}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、或C_{1-3}卤代烷氧基。在又另一个实

施例中，R^{1b}是-NH_2、-NH(C_{1-3}烷基)、-N(C_{1-3}烷基)$_2$、-CN、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1b}是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1b}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1b}是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、F、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1b}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1b}是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、-NH_2、-NH(C_{1-3}烷基)、-N(C_{1-3}烷基)$_2$、-CN、F、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1b}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、-NH_2、-NH(C_{1-3}烷基)、-N(C_{1-3}烷基)$_2$、-CN、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1b}是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-NH_2、-NH(C_{1-3}烷基)、-N(C_{1-3}烷基)$_2$、或-CN。在又另一个实施例中，R^{1b}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-NH_2、-NH(C_{1-3}烷基)、-N(C_{1-3}烷基)$_2$、或-CN。在另一个实施例中，R^{1b}是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、或F。在又另一个实施例中，R^{1b}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、或F。在另一个实施例中，R^{1b}是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、或F。在又另一个实施例中，R^{1b}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、或F。

[0297] 在具有以上式的一些实施例中，R^{1c}是C_{1-6}烷基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。在另一个实施例中，R^{1c}是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、卤素、CN、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代。

[0298] 在另一个实施例中，R^{1c}是-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C3$_{-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0299] 在另一个实施例中，R^{1c}是C_{1-6}烷基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，卤素，CN，-C(O)OH，-C

(O)OC$_{1-6}$烷基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$,-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13}),-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$,-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-6}$ C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基,或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代,并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代。

[0300] 在具有以上式的一些实施例中,R$^{1c'}$是C$_{1-6}$烷基,C$_{2-6}$炔基,C$_{1-6}$卤代烷基,C$_{1-6}$烷氧基,C$_{1-3}$卤代烷氧基,F,Cl,CN,-C(O)OH,-C(O)OC$_{1-6}$烷基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$,-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13}),-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$,-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-6}$ C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基,或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代,并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代。在另一个实施例中,R$^{1c'}$是C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$卤代烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-3}$卤代烷氧基、F、Cl、CN、-C(O)OH、-C(O)OC$_{1-6}$烷基、-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$、-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})、-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$,其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代。

[0301] 在另一个实施例中,R$^{1c'}$是-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-6}$ C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基,或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代。

[0302] 在另一个实施例中,R$^{1c'}$是C$_{1-6}$烷基,C$_{2-6}$炔基,C$_{1-6}$卤代烷基,F,Cl,CN,-C(O)OH,-C(O)OC$_{1-6}$烷基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$,-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13}),-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$,-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-6}$ C$_{6-10}$芳

基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0303] 在具有以上式的一些实施例中，R^{1d}是H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。在另一个实施例中，R^{1d}是H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、卤素、CN、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代。

[0304] 在另一个实施例中，R^{1d}是H，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_6x_{10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0305] 在另一个实施例中，R^{1d}是H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-}$

$_4NR^3(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0306] 在具有以上式的一些实施例中，R^{1e}是C_{2-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、或F。在另一个实施例中，R^{1e}是C_{2-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1e}是C_{2-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1e}是C_{2-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、-CN、F、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1e}是C_{2-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1e}是C_{2-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1e}是C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1e}是C_{2-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、或-CN。在又另一个实施例中，R^{1e}是C_{2-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、-CN、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1e}是C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1e}是C_{2-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、F、或Cl。

[0307] 在具有以上式的一些实施例中，R^{1f}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、或F。在另一个实施例中，R^{1f}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1f}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1f}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、-CN、F、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1f}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1f}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1f}是C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1f}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、或-CN。在又另一个实施例中，R^{1f}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、-CN、F、或Cl。在另一个实施例中，R^{1f}是C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F、或Cl。在又另一个实施例中，R^{1f}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、F、或Cl。

[0308] 在具有以上式的一些实施例中，R^{1g}是C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、CN、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代。

[0309] 在另一个实施例中，R^{1g}是-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原

子的5元或6元杂芳基，其中该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0310] 在另一个实施例中，R^{1g}是C_{3-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0311] 在另一个实施例中，R^{1g}是C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0312] 在另一个实施例中，R^{1g}是C_{2-6}烷基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0313] 在具有以上式的一些实施例中，$R^{1g'}$是C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}卤代烷基、

C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、CN、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})、或-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$,其中该炔基任选地被一至三个R^2取代。

[0314] 在另一个实施例中,$R^{1g'}$是-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基,

[0315] -$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基,或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该杂环基被一至五个R^5取代,并且该碳环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0316] 在另一个实施例中,$R^{1g'}$是C_{3-6}烷基,C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基,C_{2-6}卤代烷基,C_{1-6}烷氧基,C_{1-3}卤代烷氧基,CN,-C(O)OH,-C(O)OC_{1-6}烷基,-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2,-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13}),-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$,-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基,或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该炔基任选地被一至三个R^2取代,该杂环基被一至五个R^5取代,并且该碳环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0317] 在另一个实施例中,$R^{1g'}$是C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基,C_{2-6}卤代烷基,C_{1-6}烷氧基,C_{1-3}卤代烷氧基,CN,-C(O)OH,-C(O)OC_{1-6}烷基,-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2,-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13}),-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$,-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基,-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基,-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基,或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该炔基任选地被一至三个R^2取代,该杂环基被一至五个R^5取代,并且该碳环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0318] 在另一个实施例中，$R^{1g'}$是C_{2-6}烷基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，该杂环基被一至五个R^5取代，并且该碳环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0319] 在具有以上式的一些实施例中，R^{1h}是C_{4-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、CN、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代。在另一个实施例中，R^{1h}是-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{2-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0320] 在另一个实施例中，R^{1h}是C_{4-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{2-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0321] 在另一个实施例中，R^{1h}是C_{4-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，CN，-C(O)OH，-

C(O)OC$_{1-6}$烷基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{2-6}$ C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代。

[0322] 在具有以上式的一些实施例中，R$^{1h'}$是C$_{4-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{2-6}$卤代烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-3}$卤代烷氧基、CN、-C(O)OH、-C(O)OC$_{1-6}$烷基、-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$、-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})、或-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代。在另一个实施例中，R$^{1h'}$是-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{2-6}$ C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该杂环基被一至五个R^{5}取代，并且该碳环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代。

[0323] 在另一个实施例中，R$^{1h'}$是C$_{4-6}$烷基，C$_{2-6}$烯基，C$_{2-6}$炔基，C$_{2-6}$卤代烷基，C$_{1-6}$烷氧基，C$_{1-3}$卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC$_{1-6}$烷基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{2-6}$ C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代，该杂环基被一至五个R^{5}取代，并且该碳环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代。

[0324] 在另一个实施例中，R$^{1h'}$是C$_{4-6}$烷基，C$_{2-6}$烯基，C$_{2-6}$炔基，C$_{2-6}$卤代烷基，CN，-C(O)

OH，-C(O)OC$_{1-6}$烷基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{2-6}$ C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代，该杂环基被一至五个R^{5}取代，并且该碳环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代。

[0325] 在具有以上式的一些实施例中，R^{1i}是H、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$卤代烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-3}$卤代烷氧基、CN、-C(O)OH、-C(O)OC$_{1-6}$烷基、-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$、-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})、-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代。在另一个实施例中，R^{1i}是-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$ C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代。

[0326] 在另一个实施例中，R^{1i}是C$_{1-6}$烷基，C$_{2-6}$烯基，C$_{2-6}$炔基，C$_{1-6}$卤代烷基，C$_{1-6}$烷氧基，C$_{1-3}$卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC$_{1-6}$烷基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$ C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代。

[0327] 在另一个实施例中，R^{1i}是H，C$_{1-6}$烷基，C$_{2-6}$烯基，C$_{2-6}$炔基，C$_{1-6}$卤代烷基，CN，-C(O)

OH，-C(O)OC$_{1-6}$烷基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$ C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代。

[0328] 在具有以上式的一些实施例中，R^{1j}是C$_{1-6}$烷基，C$_{2-6}$烯基，C$_{2-6}$炔基，C$_{1-6}$卤代烷基，C$_{1-6}$烷氧基，C$_{1-3}$卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC$_{1-6}$烷基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$ C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代。

[0329] 在另一个实施例中，R^{1j}是H、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$卤代烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-3}$卤代烷氧基、卤素、CN、-C(O)OH、-C(O)OC$_{1-6}$烷基、-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$、-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})、-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代。在另一个实施例中，R^{1j}是-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$ C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代。

[0330] 在另一个实施例中，R^{1j}是H，C$_{1-6}$烷基，C$_{2-6}$烯基，C$_{2-6}$炔基，C$_{1-6}$卤代烷基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC$_{1-6}$烷基，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-

$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0331] 在具有以上式的一些实施例中，苯并噁唑环上的R^{1d}、R^{1i}和R^{1j}不都同时是H。在另一个实施例中，R^{1d}和R^{1i}是H，并且R^{1j}不是H。在另一个实施例中，R^{1i}和R^{1j}是H，并且R^{1d}不是H。在另一个实施例中，R^{1d}和R^{1j}是H，并且R^{1i}不是H。在另一个实施例中，R^{1d}是H，并且R^{1i}和R^{1j}不是H。在另一个实施例中，R^{1i}是H，并且R^{1d}和R^{1j}不是H。在另一个实施例中，R^{1j}是H，并且R^{1d}和R^{1i}不是H。

[0332] 在具有以上式的一些实施例中，每个R^{1k}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、卤素、CN、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代。在另一个实施例中，每个R^{1k}独立地选自H，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0333] 在另一个实施例中，每个R^{1k}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、卤素、CN、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})、-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代。在又另一个实施例中，每个R^{1k}独立地选自-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代。

[0334] 在具有以上式的一些实施例中，每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-4}烷基)、-C(O)N(C_{1-4}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$。在另一个实施例中，每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、或-NHS(O)$_2R^9$。在又另一个实施例中，每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、或-NR^9S(O)$_2R^9$。在另一个实施例中，每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-

C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$。在又另一个实施例中，每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$。在另一个实施例中，每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$。在另一个实施例中，每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$。

[0335] 在另一个实施例中，每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$。在又另一个实施例中，每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$。在另一个实施例中，每个R^2独立地是NH_2、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$。在又另一个实施例中，每个R^2独立地是-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$。在又另一个实施例中，每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、或-N(R^9)C(O)(R^9)。在又另一个实施例中，每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$。在另一个实施例中，每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$。在又另一个实施例中，每个R^2独立地是NH_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$。

[0336] 在具有以上式的一些实施例中，R^3是H或C_{1-3}烷基。在另一个实施例中，R^3是C_{1-6}烷基。在又另一个实施例中，R^3是H或C_{2-6}烷基。在另一个实施例中，R^3是H或C_{3-6}烷基。在又另一个实施例中，R^3是H、甲基、乙基、正丙基、或异丙基。在另一个实施例中，R^3是H、乙基、正丙基、或异丙基。在又另一个实施例中，R^3是H、正丙基、或异丙基。在另一个实施例中，R^3是H、甲基、或乙基。在又另一个实施例中，R^3是H或甲基。在另一个实施例中，R^3是H。

[0337] 在具有以上式的一些实施例中，R^4是H或C_{1-3}烷基。在另一个实施例中，R^4是C_{1-6}烷基。在又另一个实施例中，R^4是H或C_{2-6}烷基。在另一个实施例中，R^4是H或C_{3-6}烷基。在又另一个实施例中，R^4是H、甲基、乙基、正丙基、或异丙基。在另一个实施例中，R^4是H、乙基、正丙基、或异丙基。在又另一个实施例中，R^4是H、正丙基、或异丙基。在另一个实施例中，R^4是H、甲基、或乙基。在又另一个实施例中，R^4是H或甲基。在另一个实施例中，R^4是H。

[0338] 在具有以上式的一些实施例中，每个R^5独立地是C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，-OH，-C(O)H，-C(O)(C_{1-6}烷基)，-C(O)(C_{6-10}芳基)，-C(O)(5元或6元杂芳基)，-C(O)(C_{3-7}碳环基)，-C(O)(5元至7元杂环基)，-$(CH_2)_{0-3}$C(O)OC_{1-6}烷基，-C(O)NH_2，-C(O)NH(C_{1-6}烷基)，-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$，-NHC(O)R^9，-N(R^9)C(O)(R^9)，-NH_2，-NH(C_{1-6}烷基)，-N(C_{1-6}烷基)$_2$，-NHC(O)O(R^9)，-N(R^9)C(O)O(R^9)，-NHS(O)$_2R^9$，-NR^9S(O)$_2R^9$，-S(O)$_q$NHR^9，-S(O)$_q$N(R^9)$_2$，-S(O)$_q R^9$，C_{1-6}羟基烷基，-O$(CH_2)_{1-3}$CN，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，CN，-O$(CH_2)_{0-3}$(C_6-C_{10})芳基，金刚烷基，-O$(CH_2)_{0-3}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{6-10}芳

基，和-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该烷基任选地被一至三个R^6取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至四个R^8取代；或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，其中该碳环基和杂环基任选地被一至三个R^6取代；或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基；或者两个R^5当在同一原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}螺碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元螺杂环基，其中该螺碳环基和螺杂环基任选地被一至四个R^{10}取代；或者两个R^5当在同一碳原子上时形成=(O)；

[0339] 在另一个实施例中，每个R^5独立地是C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，-OH，-C(O)H，-C(O)(C_{1-6}烷基)，-C(O)(C_{6-10}芳基)，-C(O)(5元或6元杂芳基)，-C(O)(C_{3-7}碳环基)，-C(O)(5元至7元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$C(O)OC_{1-6}烷基，-C(O)NH_2，-C(O)NH(C_{1-6}烷基)，-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$，-NHC(O)R^9，-N(R^9)C(O)(R^9)，-NH_2，-NH(C_{1-6}烷基)，-N(C_{1-6}烷基)$_2$，-NHC(O)O(R^9)，-N(R^9)C(O)O(R^9)，-NHS(O)$_2R^9$，-NR^9S(O)$_2R^9$，-S(O)$_q$NHR^9，-S(O)$_q$N(R^9)$_2$，-S(O)$_qR^9$，C_{1-6}羟基烷基，-O$(CH_2)_{1-3}$CN，CN，-O$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-O$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-O$(CH_2)_{0-3}$(C_6-C_{10})芳基，金刚烷基，-O$(CH_2)_{0-3}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{6-10}芳基，和-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该烷基任选地被一至三个R^6取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至四个R^8取代；或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，其中该碳环基和杂环基任选地被一至三个R^6取代；或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基；或者两个R^5当在同一原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}螺碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元螺杂环基，其中该螺碳环基和螺杂环基任选地被一至四个R^{10}取代；或者两个R^5当在同一碳原子上时形成=(O)。

[0340] 在另一个实施例中，每个R^5独立地是C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，-OH，-C(O)H，-C(O)(C_{1-6}烷基)，-C(O)(C_{6-10}芳基)，-C(O)(5元或6元杂芳基)，-C(O)(C_{3-7}碳环基)，-C(O)(5元至7元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$C(O)OC_{1-6}烷基，-C(O)NH_2，-C(O)NH(C_{1-6}烷基)，-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$，-NHC(O)R^9，-N(R^9)C(O)(R^9)，-NH_2，-NH(C_{1-6}烷基)，-N(C_{1-6}烷基)$_2$，-NHC(O)O(R^9)，-N(R^9)C(O)O(R^9)，-NHS(O)$_2R^9$，-NR^9S(O)$_2R^9$，-S(O)$_q$NHR^9，-S(O)$_q$N(R^9)$_2$，-S(O)$_qR^9$，C_{1-6}羟基烷基，-O$(CH_2)_{1-3}$CN，CN，-O$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-O$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-O$(CH_2)_{0-3}$(C_6-C_{10})芳基，金刚烷基，-O$(CH_2)_{0-3}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{6-10}芳基，和-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该烷基任选地被一至三个R^6取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至四个R^8取代。

[0341] 在另一个实施例中，两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，其中该碳环基和杂环基任选地被一至三个R^6取代；或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳

基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基;或者两个R^5当在同一原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}螺碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元螺杂环基,其中该螺碳环基和螺杂环基任选地被一至四个R^{10}取代;或者两个R^5当在同一碳原子上时形成=(O)。

[0342] 在另一个实施例中,两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,其中该碳环基和杂环基任选地被一至三个R^6取代。在又另一个实施例中,两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中,两个R^5当在同一原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}螺碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元螺杂环基,其中该螺碳环基和螺杂环基任选地被一至四个R^{10}取代。在又另一个实施例中,两个R^5当在同一碳原子上时形成=(O)。

[0343] 在另一个实施例中,每个R^5独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、卤素、-OH、-C(O)H、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(C_{6-10}芳基)、-C(O)(5元或6元杂芳基)、-C(O)(C_{3-7}碳环基)、-C(O)(5元至7元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$C(O)OC_{1-6}烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)O(R^9)、-N(R^9)C(O)O(R^9)、-NHS(O)$_2R^9$、-NR^9S(O)$_2R^9$、-S(O)$_q$NHR^9、-S(O)$_q$N(R^9)$_2$、-S(O)$_qR^9$、C_{1-6}羟基烷基、-O$(CH_2)_{1-3}$CN,其中该烷基任选地被一至三个R^6取代,并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至四个R^8取代;或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,其中该碳环基和杂环基任选地被一至三个R^6取代;或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基;或者两个R^5当在同一原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}螺碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元螺杂环基,其中该螺碳环基和螺杂环基任选地被一至四个R^{10}取代;或者两个R^5当在同一碳原子上时形成=(O)。

[0344] 在另一个实施例中,每个R^5独立地是-O$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基,-O$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-O$(CH_2)_{0-3}$(C_6-C_{10})芳基,金刚烷基,-O$(CH_2)_{0-3}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-6}$-C_{6-10}芳基,和-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至四个R^8取代;或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,其中该碳环基和杂环基任选地被一至三个R^6取代;或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基;或者两个R^5当在同一原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}螺碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元螺杂环基,其中该螺碳环基和螺杂环基任选地被一至四个R^{10}取代;或者两个R^5当在同一碳原子上时形成=(O)。

[0345] 在具有以上式的一些实施例中,R^6是-NH_2,-NH(C_{1-4}烷基),-N(C_{1-4}烷基)$_2$,C_{6-10}芳基,或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^7取代。在另一个实施例中,R^6是-NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、或-N(C_{1-6}烷基)$_2$。在另一个实施例中,R^6是C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和

杂芳基任选地被一至三个R^7取代。在又另一个实施例中，R^6是-NH_2，-NH(C_{1-6}烷基)，-N(C_{1-6}烷基)$_2$苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^7取代。在另一个实施例中，R^6是-NH_2，-NH(C_{1-6}烷基)，-N(C_{1-6}烷基)$_2$，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^7取代。在又另一个实施例中，R^6是-NH_2，-NH(C_{1-6}烷基)，-N(C_{1-6}烷基)$_2$，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的6元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^7取代。在另一个实施例中，R^6是-NH_2，-NH(C_{1-6}烷基)，-N(C_{1-6}烷基)$_2$苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元杂芳基，其中该苯基和杂芳基任选地被一至三个R^7取代。

[0346] 在另一个实施例中，R^6是-NH_2，-NH(C_{1-6}烷基)，-N(C_{1-6}烷基)$_2$苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的6元杂芳基，其中该苯基和杂芳基任选地被一至三个R^7取代。在又另一个实施例中，R^6是-NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、或任选地被一至三个R^7取代的C_{6-10}芳基。在另一个实施例中，R^6是-NH_2，-NH(C_{1-6}烷基)，-N(C_{1-6}烷基)$_2$，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的且任选地被一至三个R^7取代的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中，R^6是-NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、或任选地被一至三个R^7取代的苯基。在又另一个实施例中，R^6是-NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、任选地被一至三个R^7取代的5元杂芳基。在另一个实施例中，R^6是-NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、任选地被一至三个R^7取代的6元杂芳基。

[0347] 在具有以上式的一些实施例中，每个R^7独立地是C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、卤素、或C_{6-10}芳基。在另一个实施例中，每个R^7独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、卤素、或苯基。在又另一个实施例中，每个R^7独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、或卤素。在另一个实施例中，每个R^7独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、或C_{6-10}芳基。在又另一个实施例中，每个R^7独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、或C_{6-10}芳基。在另一个实施例中，每个R^7独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基、卤素、或C_{6-10}芳基。在又另一个实施例中，每个R^7独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、卤素、或C_{6-10}芳基。在另一个实施例中，每个R^7独立地是C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、卤素、或C_{6-10}芳基。在又另一个实施例中，每个R^7独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、卤素、或C_{6-10}芳基。在另一个实施例中，每个R^7独立地是C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、卤素、或C_{6-10}芳基。在又另一个实施例中，每个R^7独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、或C_{6-10}芳基。在另一个实施例中，每个R^7独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}或C_{6-10}芳基。在又另一个实施例中，每个R^7独立地是C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、卤素、或苯基。

[0348] 在具有以上式的一些实施例中，每个R^8独立地是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、卤素、或-OH。在另一个实施例中，每个R^8独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、或卤素。在又另一个实施例中，每个R^8独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、或-OH。在另一个实施例中，每个R^8独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、或-OH。在又另一个实施例中，每个R^8独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、卤素、或-OH。在另一个实施例中，每个R^8独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、卤素、或-OH。在又另一个实施例中，每个R^8独立地是C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、卤素、或-OH。在另一个实施例中，每个R^8独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、卤素、或-OH。在又另一个实施例中，每个R^8独立地是C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤

代烷氧基、卤素、或-OH。在另一个实施例中，每个R^8独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、或-OH。在又另一个实施例中，每个R^8独立地是卤素或-OH。在另一个实施例中，每个R^8独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、或卤素。

[0349] 在具有以上式的一些实施例中，R^9是C_{1-4}烷基，C_{1-4}卤代烷基，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，C_{6-10}杂芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代。在另一个实施例中，R^9是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该苯基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代。在另一个实施例中，R^9是C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基。在又另一个实施例中，R^9是包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，C_{6-10}杂芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代。在另一个实施例中，R^9是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代。在又另一个实施例中，R^9是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代。在另一个实施例中，R^9是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，或5元或6元杂芳基，其中该杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代。

[0350] 在另一个实施例中，R^9是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该苯基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代。在又另一个实施例中，R^9是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的6元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代。在另一个实施例中，R^9是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元杂芳基，其中该苯基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代。在又另一个实施例中，R^9是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂环基，苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该苯基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代。在另一个实施例中，R^9是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的6元或7元杂环基，苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该苯基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代。在又另一个实施例中，R^9是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代。在另一个实施例中，R^9是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基。在又另一个实施例中，R^9是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、或任选地被一至三个R^{11}取代的苯基。在另一个实施例中，R^9是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代。

[0351] 在具有以上式的一些实施例中，每个R^{10}是C_{1-6}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、或卤素；或者两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中，每个R^{10}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、或卤素。在又另一个实施例中，每个R^{10}是

C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、或C_{1-6}卤代烷氧基;或者两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中,每个R^{10}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、或卤素;或者两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在又另一个实施例中,每个R^{10}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、或卤素;或者两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。

[0352] 在另一个实施例中,每个R^{10}是C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、或卤素;或者两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在又另一个实施例中,每个R^{10}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、或卤素;或者两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中,每个R^{10}是C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、或卤素;或者两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在又另一个实施例中,每个R^{10}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、或卤素;或者两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成苯基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。

[0353] 在另一个实施例中,每个R^{10}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、或卤素;或者两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元杂芳基。在又另一个实施例中,每个R^{10}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、或卤素;或者两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的6元杂芳基。在另一个实施例中,每个R^{10}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、或卤素;或者两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成苯基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元杂芳基。在另一个实施例中,每个R^{10}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、或卤素;或者两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成苯基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的6元杂芳基。在又另一个实施例中,两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中,两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成苯基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在又另一个实施例中,两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基。在另一个实施例中,两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。

[0354] 在具有以上式的一些实施例中,每个R^{11}独立地是C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素;或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。在另一个实施例中,每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、或-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基);或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。在又另一个实施例中,每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、

C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素;或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。在另一个实施例中,每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素;或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。

[0355] 在另一个实施例中,每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素;或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。在又另一个实施例中,每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素;或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。在另一个实施例中,每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素;或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。

[0356] 在另一个实施例中,每个R^{11}独立地是C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素;或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。在又另一个实施例中,每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素;或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。在另一个实施例中,每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素;或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。

[0357] 在另一个实施例中,每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素。在又另一个实施例中,每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、或卤素;或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。在另一个实施例中,每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素;或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。在又另一个实施例中,每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素;或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳

基任选地被一至三个R^{12}取代。

[0358] 在另一个实施例中，每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素；或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成苯基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该苯基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。在又另一个实施例中，每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素；或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成苯基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元杂芳基，其中该苯基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。在另一个实施例中，每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素；或者两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成苯基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的6元杂芳基，其中该苯基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。在又另一个实施例中，两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成苯基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该苯基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代。在另一个实施例中，两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成任选地被一至三个R^{12}取代的苯基。在另一个实施例中，两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成包含1-3个选自O、N和S的杂原子的且任选地被一至三个R^{12}取代的5元或6元杂芳基。

[0359] 在具有以上式的一些实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、或C_{1-3}卤代烷氧基。在另一个实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、或C_{1-6}烷氧基。在又另一个实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、或C_{1-3}卤代烷氧基。在另一个实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、或C_{1-3}卤代烷氧基。在又另一个实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、或C_{1-3}卤代烷氧基。在另一个实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基。在又另一个实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基。在另一个实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-6}烷基或C_{1-3}卤代烷氧基。在又另一个实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}烷氧基。在另一个实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-6}卤代烷基或C_{1-3}卤代烷氧基。在又另一个实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-6}烷氧基或C_{1-3}卤代烷氧基。在另一个实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-6}烷基。在又另一个实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-6}卤代烷基。在另一个实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-3}卤代烷氧基。在又另一个实施例中，每个R^{12}独立地是C_{1-6}烷氧基。

[0360] 在具有以上式的一些实施例中，R^{13}在每次出现时独立地是C_{1-4}烷基，C_{1-4}卤代烷基，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该烷基任选地被一至两个C_{1-6}烷氧基取代，并且该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{14}取代。在另一个实施例中，R^{13}在每次出现时独立地是C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基，其中该烷基任选地被一至两个C_{1-6}烷氧基取代。在又另一个实施例中，R^{13}在每次出现时独立地是C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该杂芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{14}取代。在另一个实施例中，R^{13}在每次出现时独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该烷基任选地被一至两个C_{1-6}烷氧基取代，并且该苯基和杂芳基任选地被一至三个R^{14}取代。在又另一个实施例中，R^{13}在每次出现时独立地是C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该烷基任选地被

一至两个C_{1-6}烷氧基取代，并且该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{14}取代。

[0361] 在另一个实施例中，R^{13}在每次出现时独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元杂芳基，其中该烷基任选地被一至两个C_{1-6}烷氧基取代，并且该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{14}取代。在又另一个实施例中，R^{13}在每次出现时独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元杂芳基，其中该烷基任选地被一至两个C_{1-6}烷氧基取代，并且该苯基和杂芳基任选地被一至三个R^{14}取代。在另一个实施例中，R^{13}在每次出现时独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的6元杂芳基，其中该烷基任选地被一至两个C_{1-6}烷氧基取代，并且该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{14}取代。在又另一个实施例中，R^{13}在每次出现时独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的6元杂芳基，其中该烷基任选地被一至两个C_{1-6}烷氧基取代，并且该苯基和杂芳基任选地被一至三个R^{14}取代。

[0362] 在具有以上式的一些实施例中，每个R^{14}独立地是C_{1-4}烷基，C_{1-4}卤代烷基，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}卤代烷氧基，卤素，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中，每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、或卤素。在另一个实施例中，每个R^{14}独立地是C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中，每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中，每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中，每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤素，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中，每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。

[0363] 在另一个实施例中，每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中，每个R^{14}独立地是C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中，每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，卤素，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中，每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中，每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，卤素，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中，每个R^{14}独立地是C_{1-6}卤代烷基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基。在另一个实施例中，每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的6元杂芳基。在另一个实施例中，每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，苯基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的6元杂芳基。

[0364] 在具有以上式的一些实施例中，R^{15}是H或C_{1-3}烷基。在另一个实施例中，R^{15}是C_{1-6}烷基。在又另一个实施例中，R^{15}是H或C_{2-6}烷基。在另一个实施例中，R^{15}是H或C_{3-6}烷基。在又另一个实施例中，R^{15}是H、甲基、乙基、正丙基、或异丙基。在另一个实施例中，R^{15}是H、乙基、正

丙基、或异丙基。在又另一个实施例中，R^{15}是H、正丙基、或异丙基。在另一个实施例中，R^{15}是H、甲基、或乙基。在又另一个实施例中，R^{15}是H或甲基。在另一个实施例中，R^{15}是H。

[0365] 在具有以上式的一些实施例中，q是0或1。在另一个实施例中，q是1或2。在另一个实施例中，q是0或2。在另一个实施例中，q是0。在另一个实施例中，q是1。在另一个实施例中，q是2。

[0366] 在具有以上式的一些实施例中，R^{d1}是H。

[0367] 在具有以上式的一些实施例中，R^{d1}是H，并且R^{d2}是H。

[0368] 在具有以上式的一些实施例中，R^{d1}是H，并且======是双键。

[0369] 在具有以上式的一些实施例中，R^{d1}是H，并且======是单键。

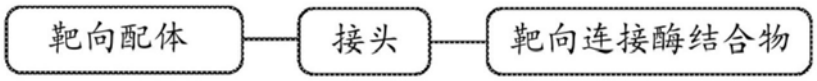
[0370] 在具有以上式的一些实施例中，R^{d2}是H，并且======是双键。

[0371] 在具有以上式的一些实施例中，R^{d2}是H，并且======是单键。

[0372] 在具有以上式的一些实施例中，R^{d1}是H，R^{d2}是H，并且======是双键。

[0373] 在具有以上式的一些实施例中，R^{d1}是H，R^{d2}是H，并且======是单键。

[0374] 在一个实施例中，本文披露的化合物，例如具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，可用作靶向连接酶结合物以制备双功能降解剂。在一个实施例中，双功能降解剂是具有式(A)的化合物：

[0375] 

(A)，

[0376] 其中：

[0377] 该靶向配体是能够与靶蛋白(例如本文披露的表1中的靶蛋白)结合的基团；

[0378] 该接头不存在或是将该靶向配体与该靶向连接酶结合物共价连接的基团；并且

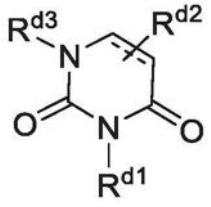
[0379] 该靶向连接酶结合物是能够与连接酶(例如小脑蛋白E3泛素连接酶)结合的基团，其中该靶向连接酶结合物是具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0380] 接头和靶配体及其合成的实例提供于2019年9月16日提交的题为“双功能降解剂及其使用方法”的相关美国临时申请中，以及指定的美国序列号62/901,161(诺华股份有限公司(Novartis)，代理人案卷号PAT058639-US-PSP)中，将该申请以其全文并入本文。

[0381] 实施例1：一种化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，能够与小脑蛋白复合物结合并改变其特异性以诱导复合物相关蛋白的泛素化和降解。

[0382] 实施例2：如实施例1所述的化合物，其中该化合物包含(i)与小脑蛋白E3连接酶的tris-色氨酸口袋结合的tris-色氨酸口袋结合物部分；和(ii)与该tris-色氨酸口袋结合物部分共价附接的靶亲和力部分，该tris-色氨酸口袋结合物部分与该小脑蛋白E3连接酶的表面相互作用，改变其表面并使得该连接酶对靶蛋白具有亲和力。

[0383] 实施例3:如实施例1或2所述的化合物,其中该化合物具有式(I):

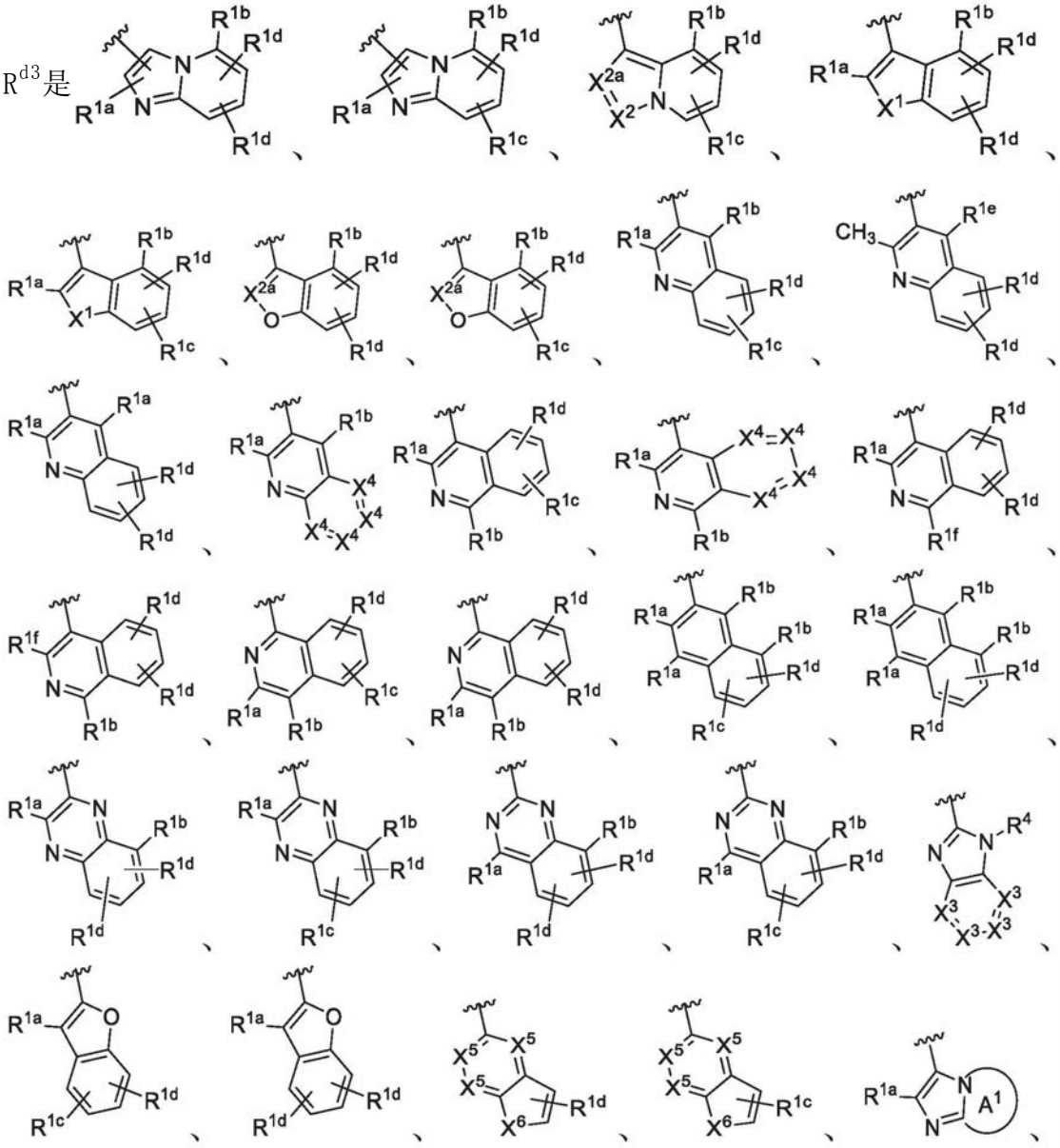
[0384] 
(I),

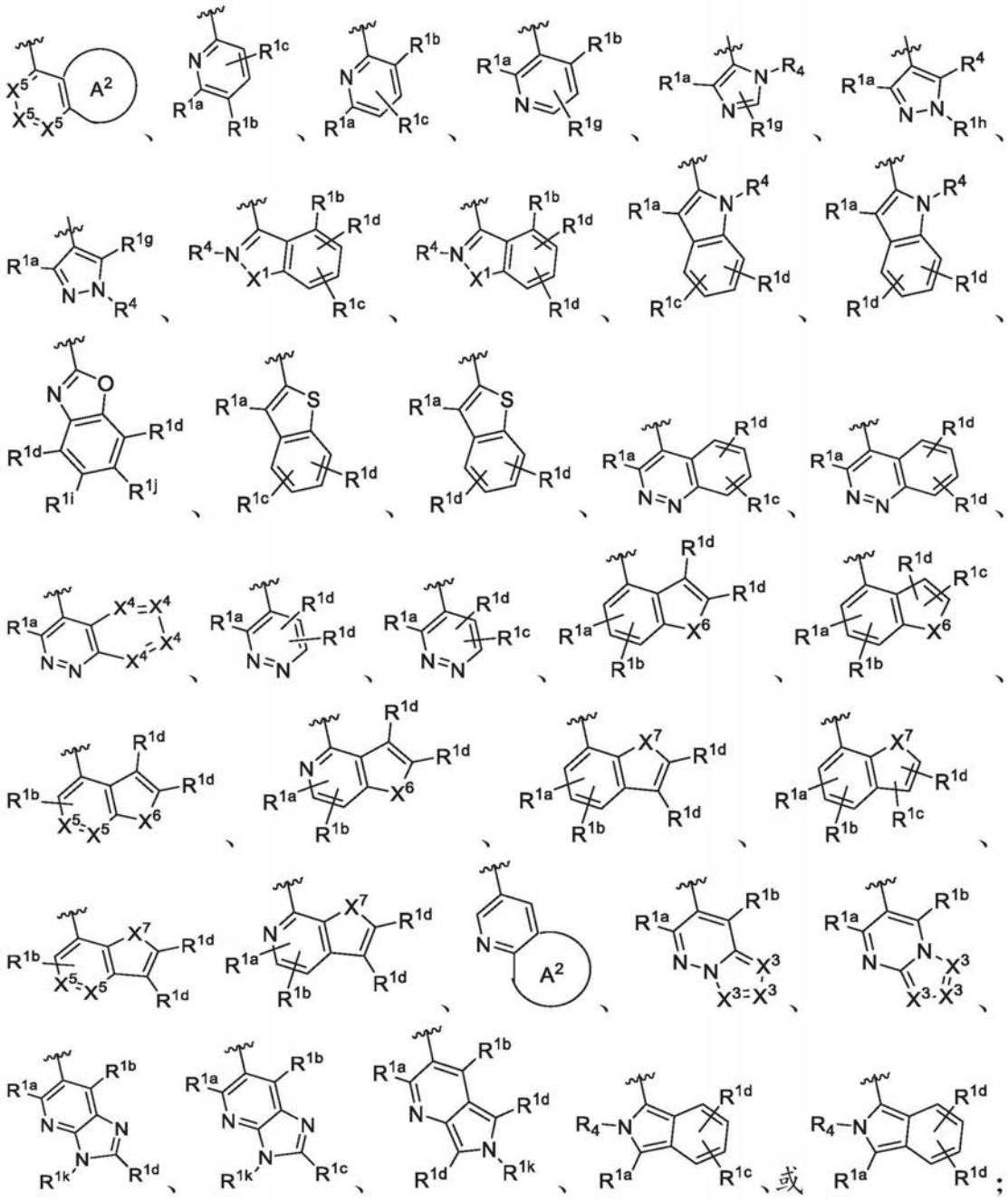
[0385] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0386] ═══任选地是双键;

[0387] R^{d1}是H、-$CH_2OC(O)R^{15}$、-$CH_2OP(O)OHOR^{15}$、或-$CH_2OP(O)(R^{15})_2$;

[0388] R^{d2}是H、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、或C_{1-6}杂烷基;

[0389] R^{d3}是 

[0390] 

[0391] A^1是任选地包含1-3个选自O、N和S的另外的杂原子的5元或6元杂环基，或任选地包含1-3个选自NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的且被一至三个R^{1d}取代的5元杂芳基；

[0392] A^2是C_{5-7}碳环基或包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的杂原子的5元至7元杂环基，其中该碳环基和杂环基被一至三个R^{1d}取代；

[0393] X^1是NR^4或S；

[0394] X^2和X^{2a}各自独立地是CR^{1a}或N；

[0395] 每个X^3独立地是CR^{1d}或N；其中不超过两个X^3是N；

[0396] 每个X^4独立地是CR^{1d}或N，其中至少一个X^4是N，并且其中不超过两个X^4是N；

[0397] 每个X^5独立地是CR^{1a}或N；其中不超过两个X^5是N；

[0398] X^6是NR^{1k}、O或S；

[0399] X^7是NR^4、O或S；

[0400] R^{1a}和R^{1b}各自独立地是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-NH_2、-NH(C_{1-3}烷基)、-N(C_{1-3}烷基)$_2$、-CN、F或Cl；

[0401] R^{1c}是C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0402] 每个R^{1d}独立地选自H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0403] R^{1e}是C_{2-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F或Cl；

[0404] R^{1f}是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、F或Cl；

[0405] R^{1g}是C_{2-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、

或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0406] R^{1h}是C_{4-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{2-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0407] R^{1i}是H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0408] R^{1j}是H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0409] 其中苯并噁唑环上的R^{1d}、R^{1i}和R^{1j}不都同时是H；

[0410] 每个R^{1k}独立地选自H,C_{1-6}烷基,C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基,C_{1-6}卤代烷基,C_{1-6}烷氧基,C_{1-3}卤代烷氧基,卤素,CN,-C(O)OH,-C(O)OC_{1-6}烷基,-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2,-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13}),-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$,-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基,-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基,或-C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该炔基任选地被一至三个R^2取代,并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代;

[0411] 每个R^2独立地是NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2R^9$、或-NR^9S(O)$_2R^9$;

[0412] R^3是H或C_{1-6}烷基;

[0413] R^4是H或C_{1-6}烷基;

[0414] 每个R^5独立地是C_{1-6}烷基,C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基,C_{1-6}卤代烷基,C_{1-6}烷氧基,C_{1-3}卤代烷氧基,卤素,-OH,-C(O)H,-C(O)(C_{1-6}烷基),-C(O)(C_{6-10}芳基),-C(O)(5元或6元杂芳基),-C(O)(C_{3-7}碳环基),-C(O)(5元至7元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$C(O)OC_{1-6}烷基,-C(O)NH_2,-C(O)NH(C_{1-6}烷基),-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$,-NHC(O)R^9,-N(R^9)C(O)(R^9),-NH_2,-NH(C_{1-6}烷基),-N(C_{1-6}烷基)$_2$,-NHC(O)O(R^9),-N(R^9)C(O)O(R^9),-NHS(O)$_2R^9$,-NR^9S(O)$_2R^9$,-S(O)$_q$NHR^9,-S(O)$_q$N(R^9)$_2$,-S(O)$_qR^9$,C_{1-6}羟基烷基,-O$(CH_2)_{1-3}$CN,CN,-O$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基,-O$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-O$(CH_2)_{0-3}$(C_6-C_{10})芳基,金刚烷基,-O$(CH_2)_{0-3}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基,-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-$(CH_2)_{0-6}$-C_{6-10}芳基,和-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该烷基任选地被一至三个R^6取代,并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至四个R^8取代;或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,其中该碳环基和杂环基任选地被一至三个R^6取代;或者两个R^5当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基;或者两个R^5当在同一原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{3-7}螺碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元螺杂环基,其中该螺碳环基和螺杂环基任选地被一至四个R^{10}取代;或者两个R^5当在同一碳原子上时形成=(O);

[0415] R^6是-NH_2,-NH(C_{1-6}烷基),-N(C_{1-6}烷基)$_2$,C_{6-10}芳基,或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^7取代;

[0416] 每个R^7独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、卤素、或C_{6-10}芳基;

[0417] 每个R^8独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、卤素、或-OH;

[0418] R^9是C_{1-6}烷基,C_{1-6}卤代烷基,包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,C_{6-10}杂芳基,或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代;

[0419] 每个R^{10}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、或卤素;或者

[0420] 两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选

自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基；

[0421] 每个R^{11}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(C_{1-6}烷基)、或卤素；或者

[0422] 两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C_{6-10}芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代；

[0423] 每个R^{12}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、或C_{1-3}卤代烷氧基；

[0424] R^{13}在每次出现时独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该烷基任选地被一至两个C_{1-6}烷氧基取代，并且该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{14}取代；

[0425] 每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基；

[0426] R^{15}是H或C_{1-6}烷基；并且

[0427] q是0、1、或2。

[0428] 实施例4：如实施例3所述的化合物，其中R^{d1}是H。

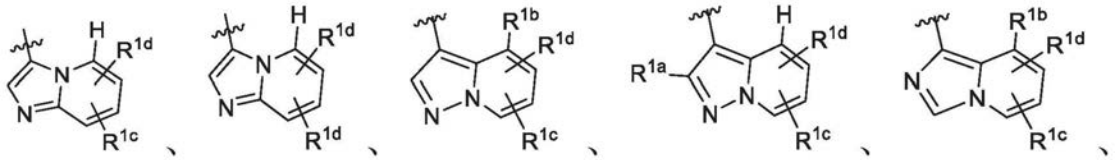
[0429] 实施例5：如实施例3所述的化合物，其中R^{d1}是-$CH_2OC(O)R^{15}$、-$CH_2OP(O)OHOR^{15}$、或-$CH_2OP(O)(R^{15})_2$。

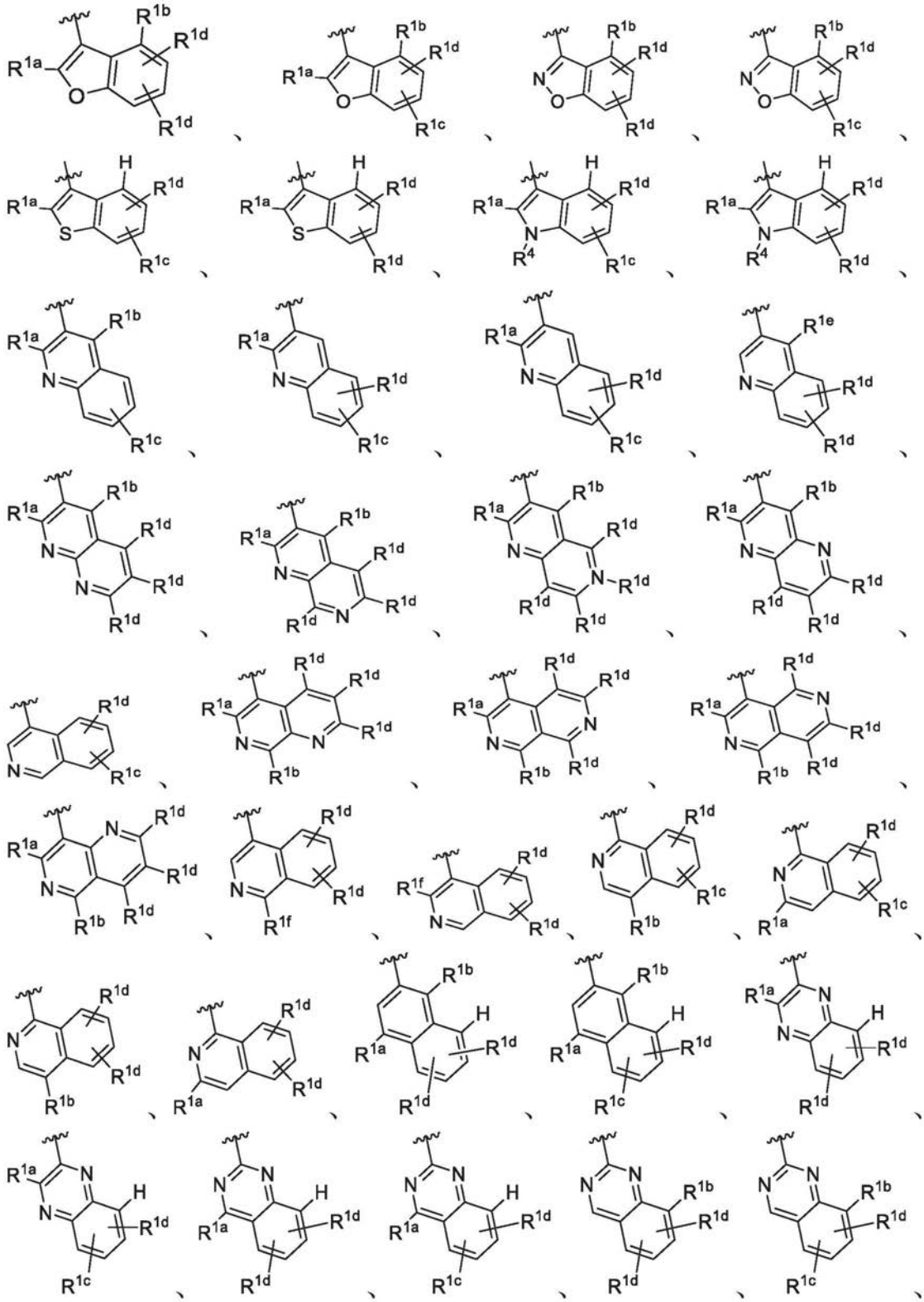
[0430] 实施例6：如实施例1-5中任一项所述的化合物，其中R^{d2}是H。

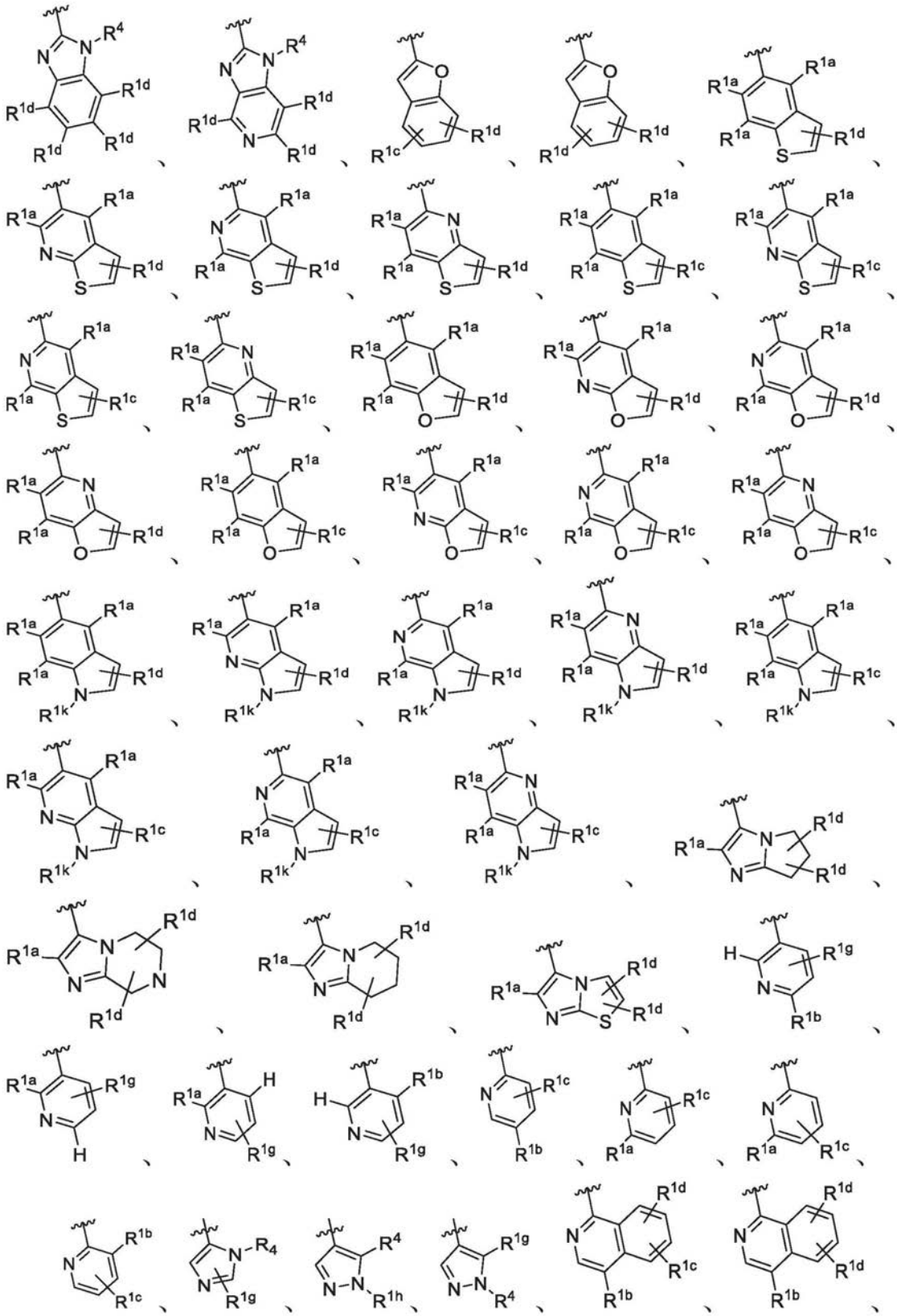
[0431] 实施例7：如实施例1-6中任一项所述的化合物，其中R^{d1}和R^{d2}各自独立地是H。

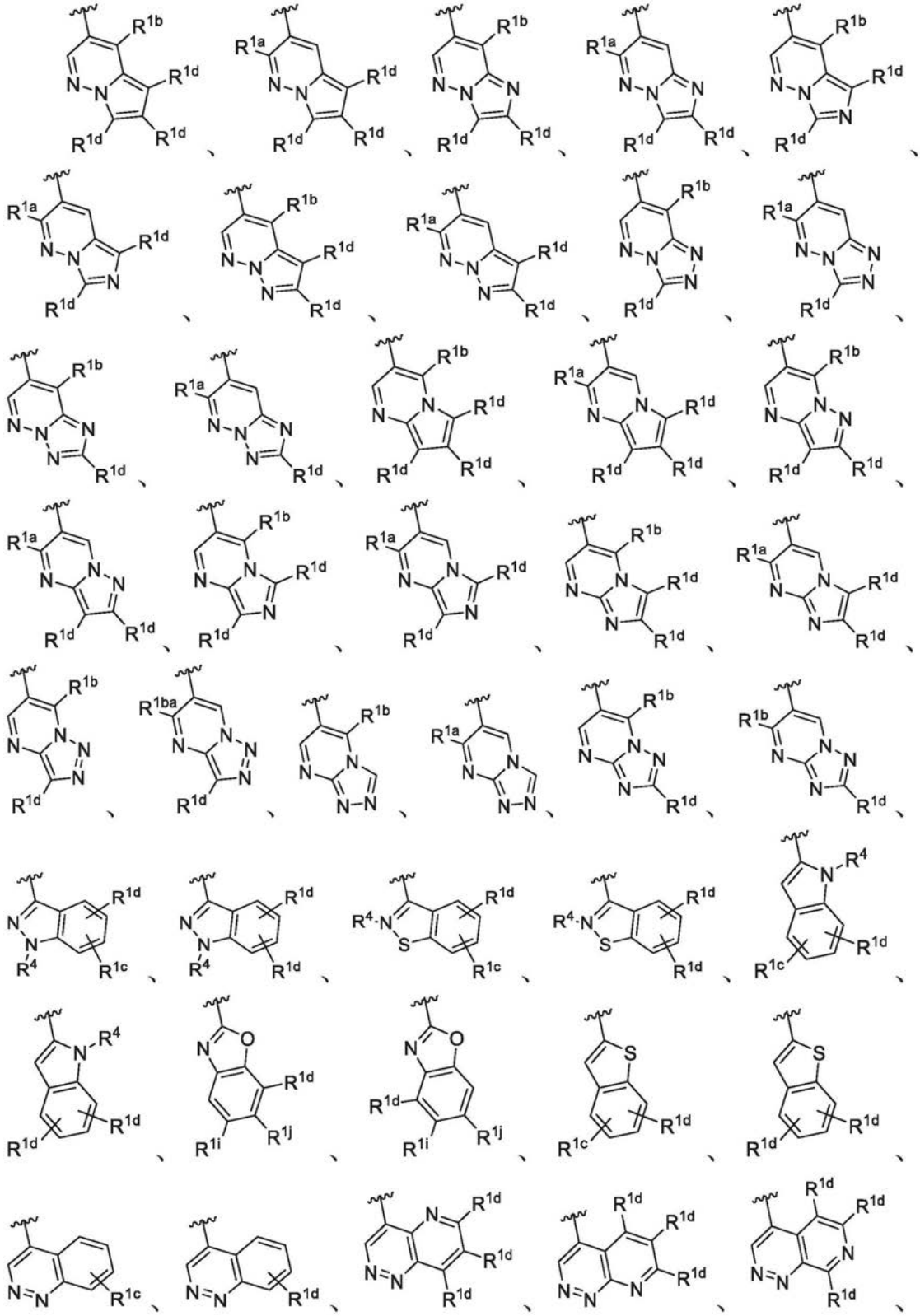
[0432] 实施例8：如实施例1-7中任一项所述的化合物，其中R^{1d}是H。

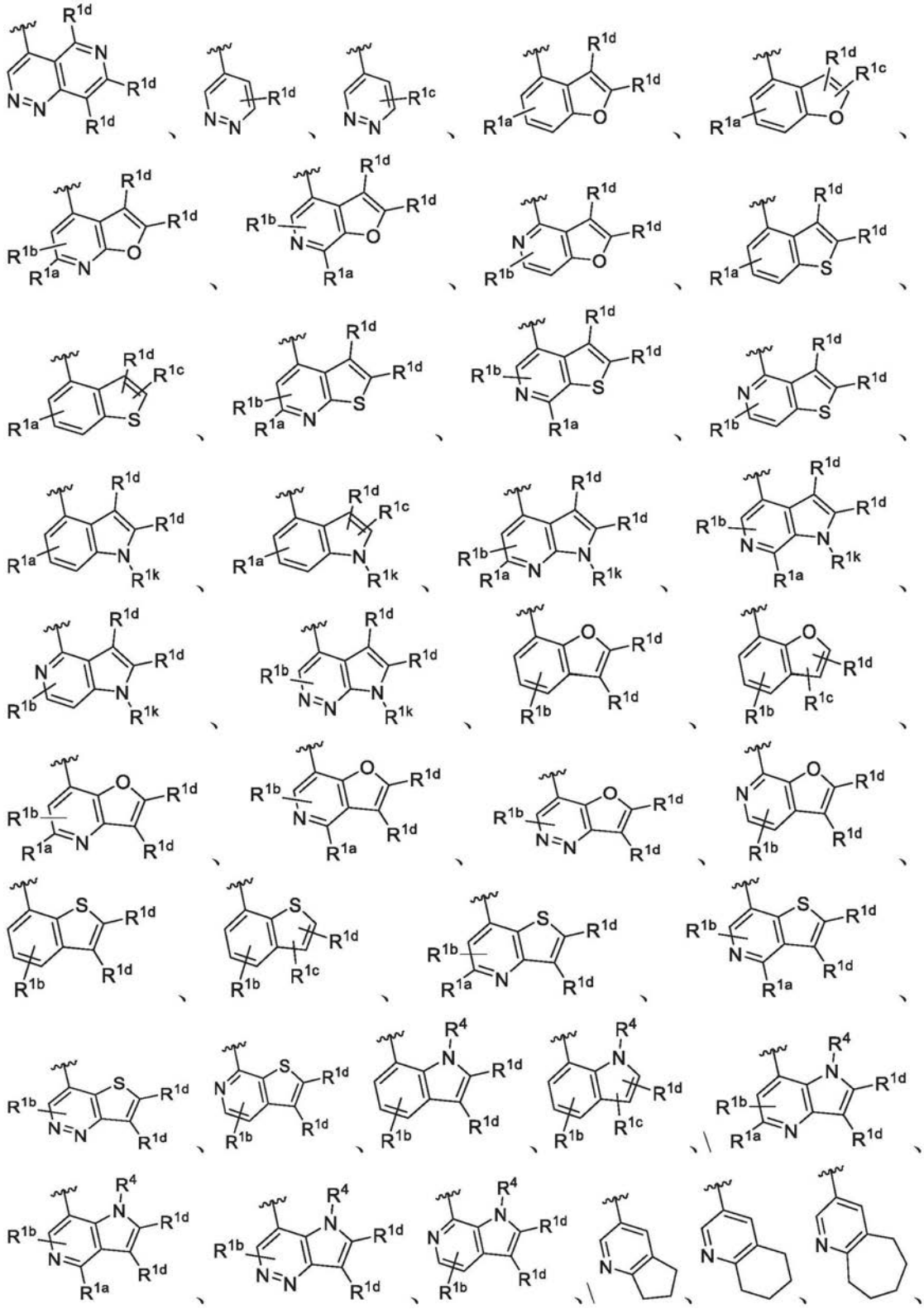
[0433] 实施例9：如实施例1-8中任一项所述的化合物，其中R^{d3}是

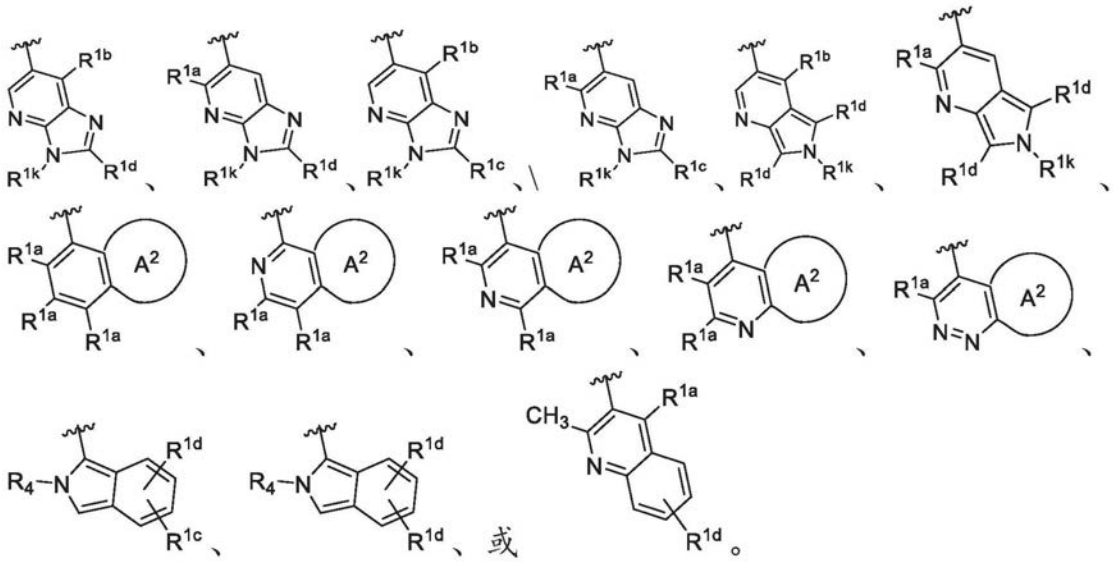
[0434] 

[0435] 

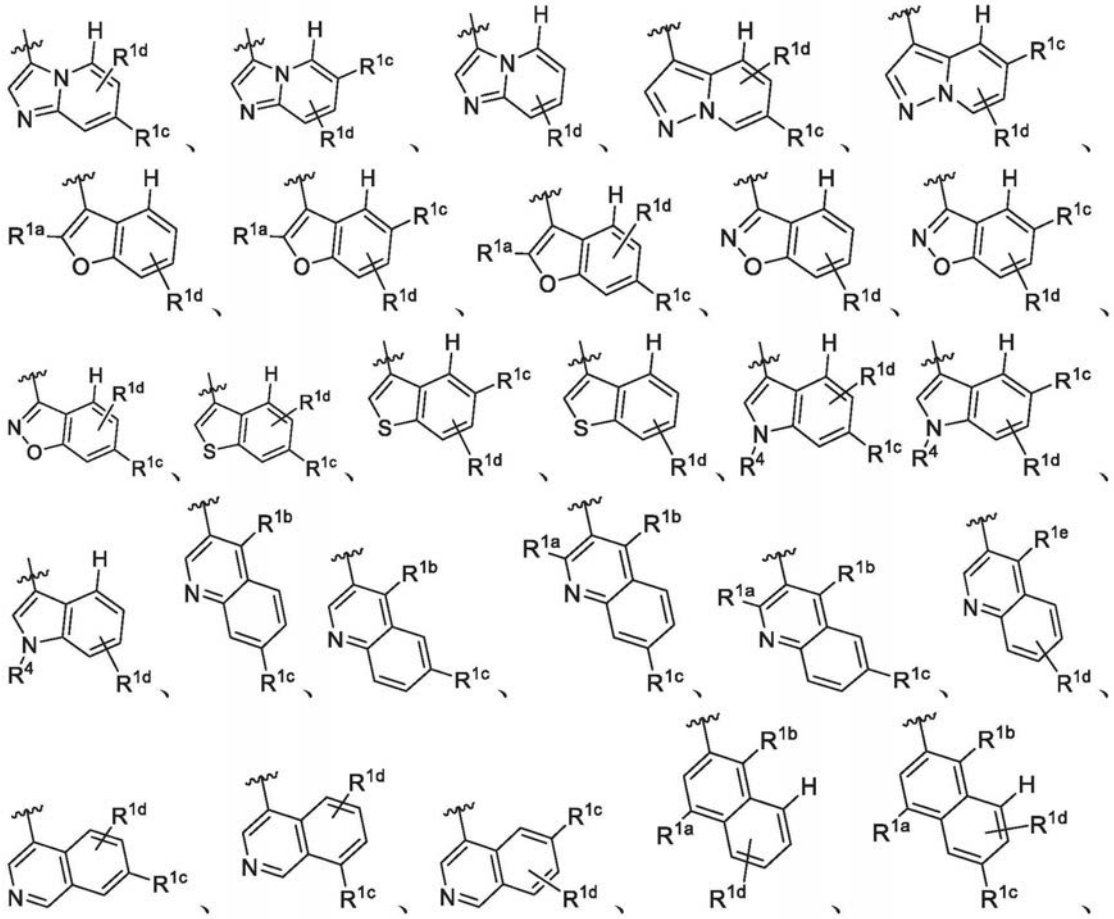
[0436] 

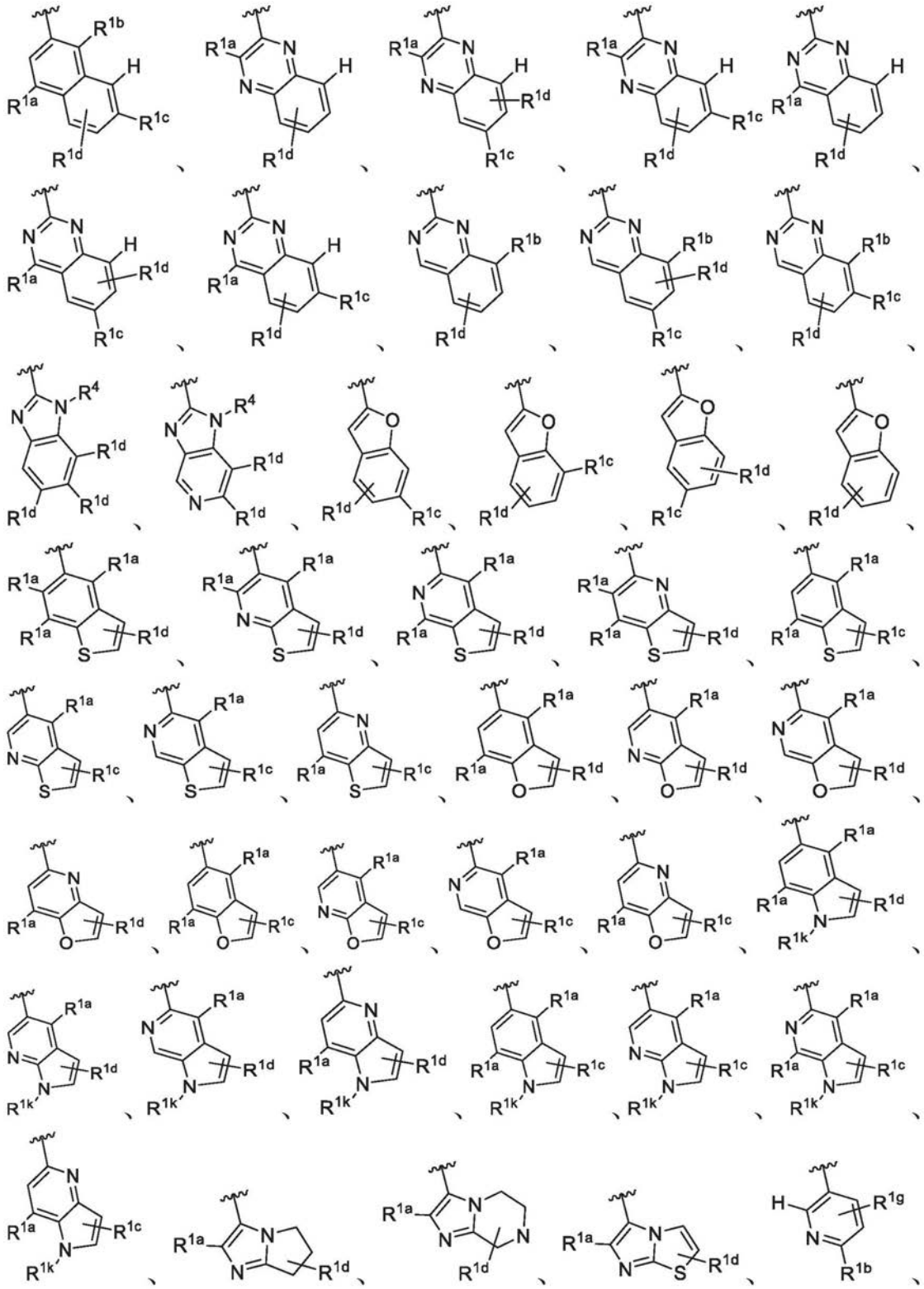
[0437] 

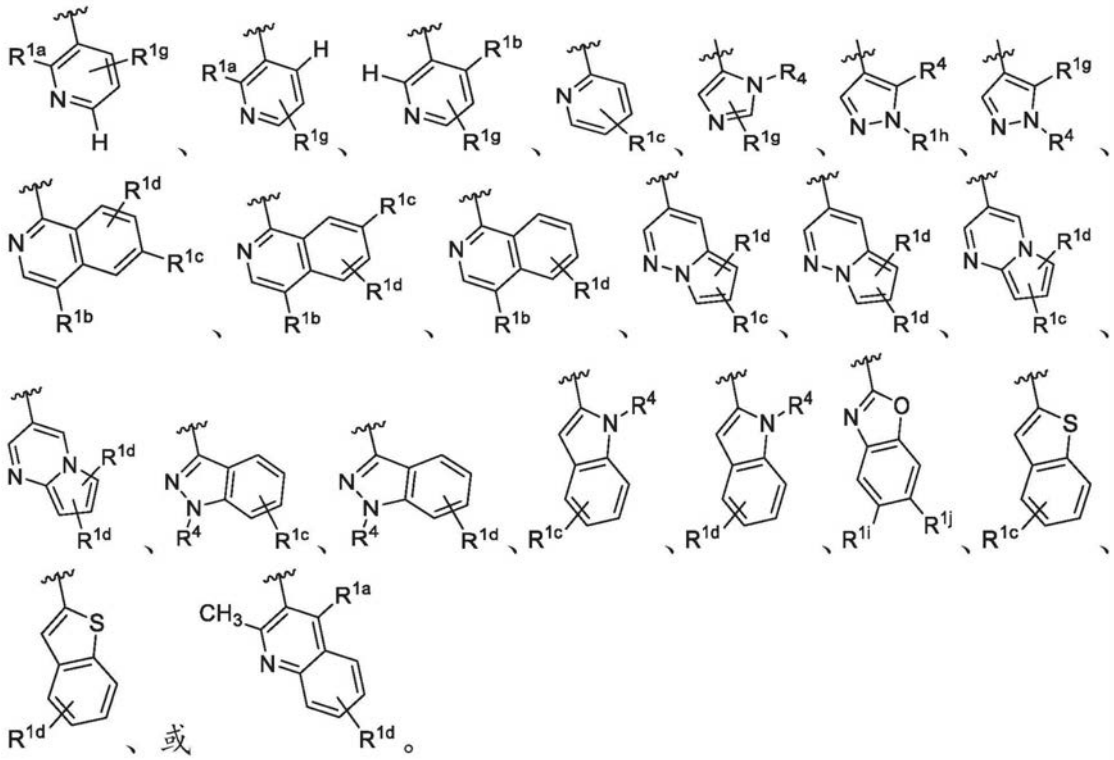
[0438] 

[0439] 

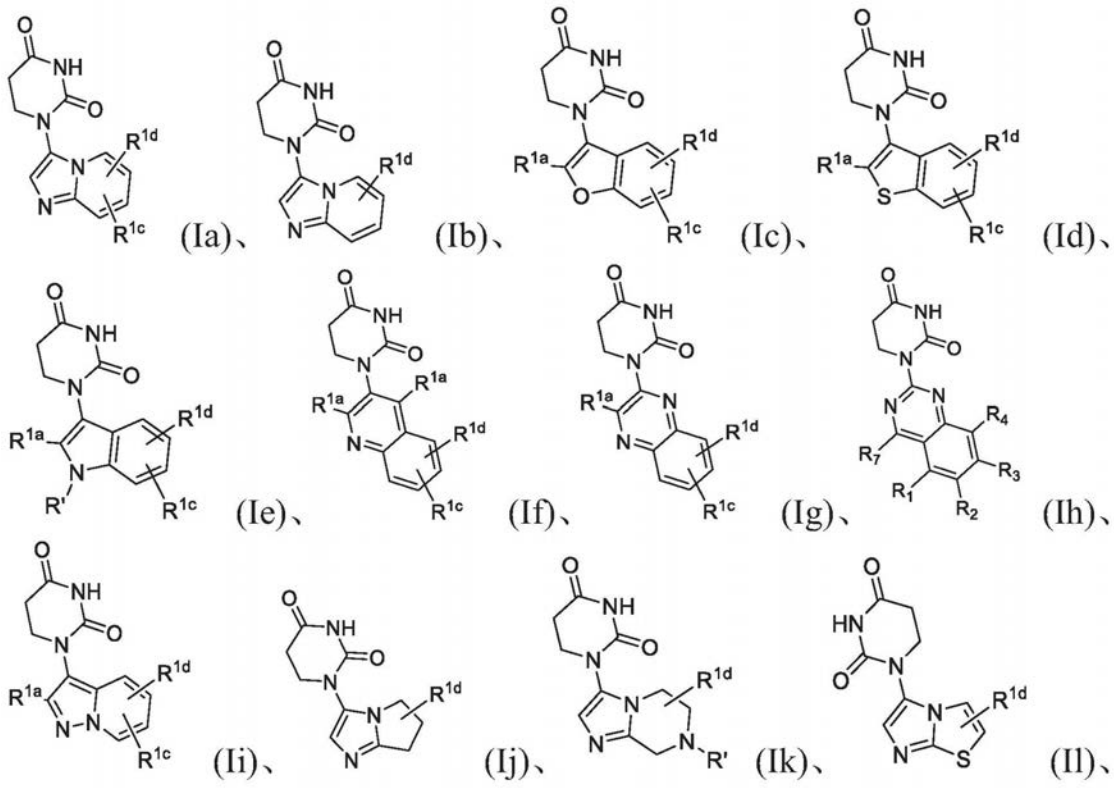
[0440] 实施例10:如实施例1-9中任一项所述的化合物,其中R^{d3}是

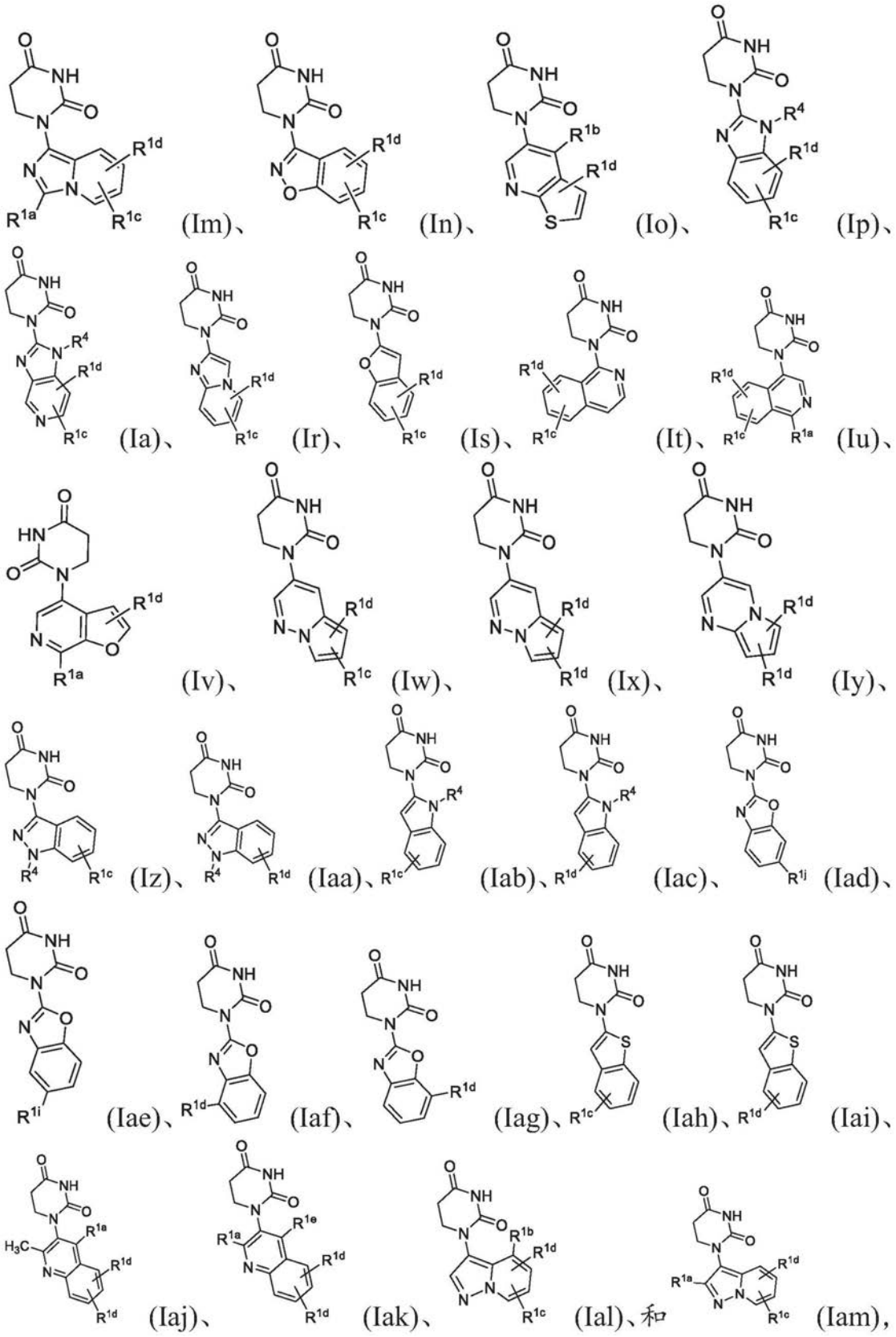
[0441] 

[0442] 

[0443] 

[0444] 实施例11:如实施例1-10中任一项所述的化合物,其中该化合物具有选自以下的式:

[0445] 

[0446] 

[0447] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0448] 实施例12:如实施例1-11中任一项所述的化合物,其中该化合物选自:

[0449] 1-(苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0450] 1-(6-乙炔基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0451] 1-(5-甲基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0452] 1-(5-碘苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0453] 1-(6-碘苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0454] 苯基(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-5-基)氨基甲酸酯;

[0455] 1-(6-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0456] 1-(7-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0457] 1-(7-(1-(4-(叔丁基)苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;以及

[0458] 1-(6-(1-苄基哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0459] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0460] 实施例13:一种药物组合物,该药物组合物包含如实施例1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0461] 实施例14:如实施例13所述的药物组合物,该药物组合物进一步包含至少一种另外的药物药剂。

[0462] 实施例15:如实施例13或实施例14所述的药物组合物,用于在治疗或预防小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症中使用。

[0463] 实施例16:如实施例13或实施例14所述的药物组合物,用于在治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、和感染性疾病或障碍中使用。

[0464] 实施例17:一种调节生物样品中的小脑蛋白的方法,该方法包括使该样品与如实施例1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0465] 实施例18:一种与小脑蛋白复合物结合并改变其特异性以诱导生物样品中选自表1列出的组的复合物相关蛋白的泛素化和降解的方法,该方法包括使该样品与如实施例1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触。

[0466] 实施例19:一种在受试者中治疗或预防小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症的方法,该方法包括向该受试者施用如实施例1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0467] 实施例20:如实施例19所述的方法,其中该障碍、疾病或病症是呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍。

[0468] 实施例21:如实施例20所述的方法,其中该障碍、疾病或病症是增殖性障碍。

[0469] 实施例22:如实施例21所述的方法,其中该增殖性障碍是癌症。

[0470] 实施例23:如实施例20所述的方法,其中该障碍、疾病或病症是神经障碍。

[0471] 实施例24:一种在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如实施例1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0472] 实施例25:如实施例24所述的方法,其中该障碍或疾病是增殖性障碍。

[0473] 实施例26:如实施例25所述的方法,其中该增殖性障碍是癌症。

[0474] 实施例27:如实施例24所述的方法,其中该障碍或疾病是神经障碍。

[0475] 实施例28:如实施例1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体在制备药物中的用途,该药物用于在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍。

[0476] 实施例29:如实施例1-12中所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体用于治疗或预防癌症的用途。

[0477] 实施例30:一种降解生物样品中的靶蛋白的方法,该方法包括使如实施例1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触,其中该靶蛋白选自表1列出的组。

[0478] 实施例31:一种在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症的方法,该方法包括向该受试者施用如实施例1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

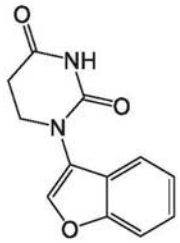
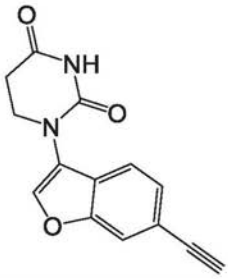
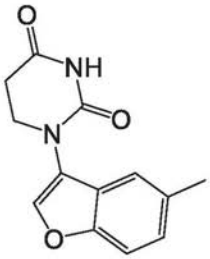
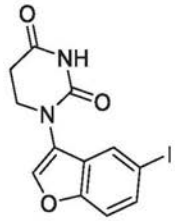
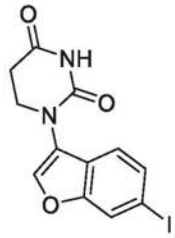
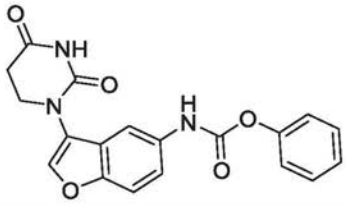
[0479] 实施例32:如实施例31所述的方法,其中该障碍、疾病或病症是增殖性障碍。

[0480] 实施例33:如实施例32所述的方法,其中该增殖性障碍是癌症。

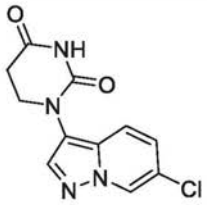
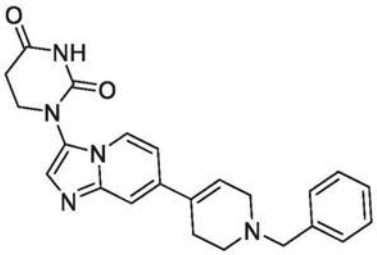
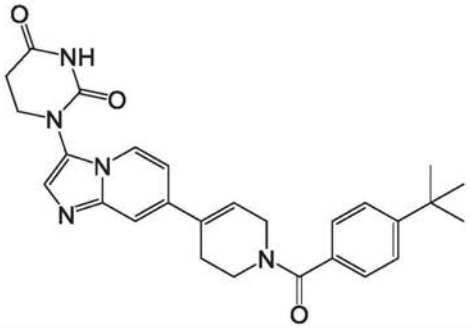
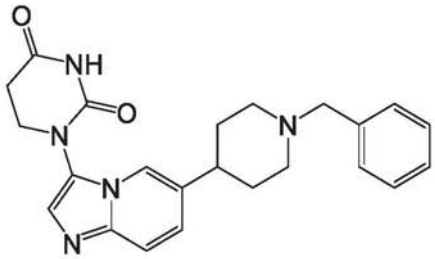
[0481] 实施例34:如实施例31所述的方法,其中该障碍、疾病或病症是神经障碍。

[0482] 实施例35:一种化合物,其选自:

[0483]

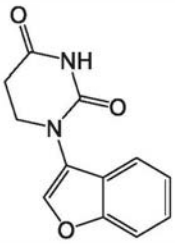
化合物编号	结构	化合物名称
I-1		1-(苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-2		1-(6-乙炔基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-3		1-(5-甲基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-4		1-(5-碘苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-5		1-(6-碘苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-6		苯基 (3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-5-基)氨基甲酸酯;

[0484]

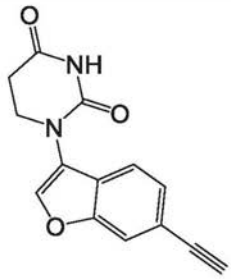
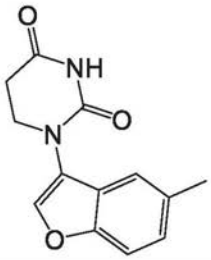
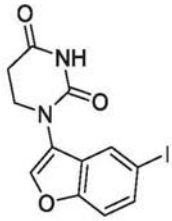
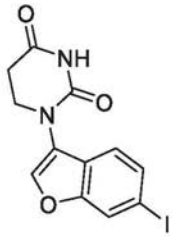
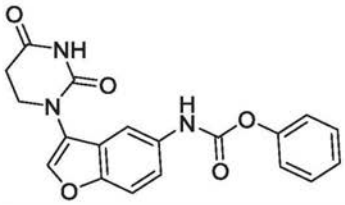
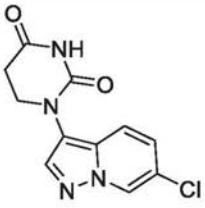
化合物编号	结构	化合物名称
I-7		1-(6-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
I-8		1-(7-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；
I-9		1-(7-(1-(4-(叔丁基)苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；以及
I-10		1-(6-(1-苄基哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0485] 实施例35A：一种化合物，其选自：

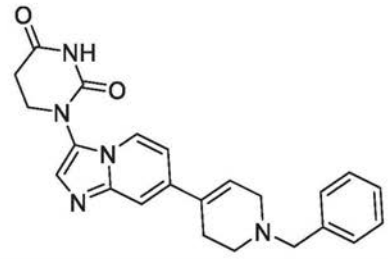
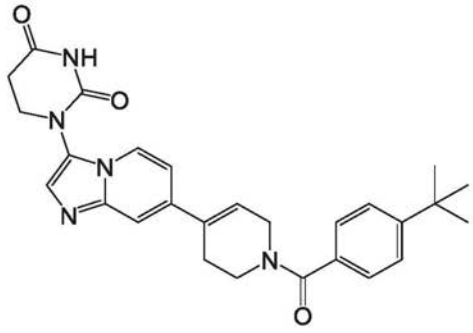
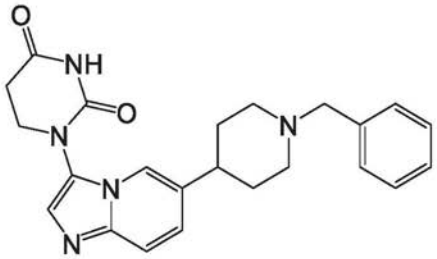
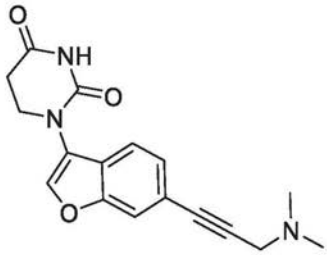
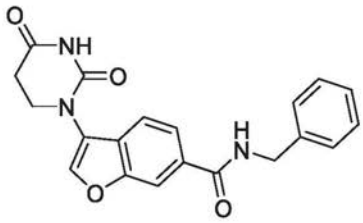
[0486]

化合物编号	结构	化合物名称
I-1		1-(苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；

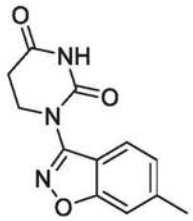
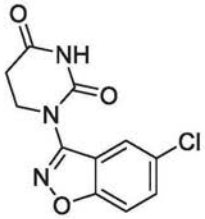
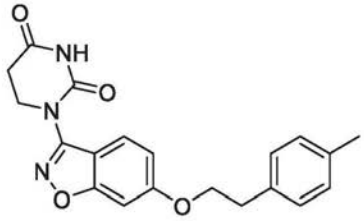
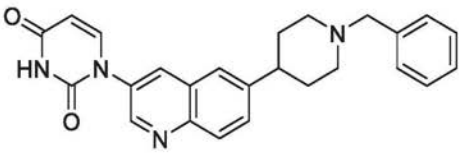
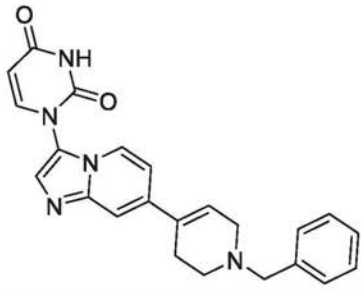
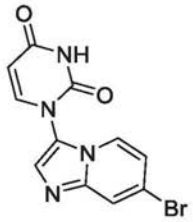
[0487]

化合物编号	结构	化合物名称
I-2		1-(6-乙炔基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-3		1-(5-甲基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-4		1-(5-碘苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-5		1-(6-碘苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-6		苯基 (3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-5-基)氨基甲酸酯;
I-7		1-(6-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0488]

化合物编号	结构	化合物名称
I-8		1-(7-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-9		1-(7-(1-(4-(叔丁基)苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-10		1-(6-(1-苄基哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-11		1-(6-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-12		N-苄基-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-6-甲酰胺;

[0489]

化合物编号	结构	化合物名称
I-13		1-(6-甲基苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-14		1-(5-氯苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-15		1-(6-(4-甲基苯乙氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-16		1-(6-(1-苄基哌啶-4-基)喹啉-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
I-17		1-(7-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮; 以及
I-18		1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0490] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0491] 实施例36:一种药物组合物,该药物组合物包含如实施例35或实施例35A所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0492] 实施例37:如实施例36所述的药物组合物,该药物组合物进一步包含至少一种另外的药物药剂。

[0493] 实施例38:如实施例36或实施例37所述的药物组合物,用于在治疗或预防小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症中使用。

[0494] 实施例39:如实施例36或实施例37所述的药物组合物,用于在治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍中使用。

[0495] 实施例40:一种抑制生物样品中的小脑蛋白的方法,该方法包括使该样品与如实施例35或实施例35A所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0496] 实施例41:一种与小脑蛋白复合物结合并改变其特异性以诱导生物样品中选自表1列出的组的复合物相关蛋白的泛素化和降解的方法,该方法包括使该样品与如实施例35或实施例35A所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触。

[0497] 实施例42:一种在受试者中治疗或预防小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症的方法,该方法包括向该受试者施用如实施例35或实施例35A所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0498] 实施例43:如实施例42所述的方法,其中该障碍、疾病或病症是呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍。

[0499] 实施例44:如实施例43所述的方法,其中该障碍、疾病或病症是增殖性障碍。

[0500] 实施例45:如实施例44所述的方法,其中该增殖性障碍是癌症。

[0501] 实施例46:如实施例43所述的方法,其中该障碍、疾病或病症是神经障碍。

[0502] 实施例47:一种在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如实施例35或实施例35A所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0503] 实施例48:如实施例47所述的方法,其中该障碍或疾病是增殖性障碍。

[0504] 实施例49:如实施例48所述的方法,其中该增殖性障碍是癌症。

[0505] 实施例50:如实施例47所述的方法,其中该障碍或疾病是神经障碍。

[0506] 实施例51:如实施例35或实施例35A所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体在制备药物中的用途,该药物用于在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍。

[0507] 实施例52:如实施例35或实施例35A所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体用于治疗或预防癌症的用途。

[0508] 实施例53:一种降解生物样品中的靶蛋白的方法,该方法包括使如实施例35或实施例35A所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触,其中该靶蛋白选自表1列出的组。

[0509] 实施例54:一种在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症的方法,该方法包括向该受试者施用如实施例35或实施例35A所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0510] 实施例55:如实施例54所述的方法,其中该障碍、疾病或病症是增殖性障碍。

[0511] 实施例56:如实施例55所述的方法,其中该增殖性障碍是癌症。

[0512] 实施例57:如实施例54所述的方法,其中该障碍、疾病或病症是神经障碍。

[0513] 实施例58:一种在受试者中治疗或预防癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如实施例35或实施例35A所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0514] 实施例59:如实施例1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,用于在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍中使用。

[0515] 实施例60:如实施例1-12所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,用于在治疗或预防癌症中使用。

[0516] 实施例61:如实施例1-12所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体在制备药物中的用途,该药物用于在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症。

[0517] 实施例62:如实施例1-12所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,用于在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症中使用。

[0518] 实施例63:如实施例35或实施例35A所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,用于在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍中使用。

[0519] 实施例64:如实施例35或实施例35A所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,用于在治疗或预防癌症中使用。

[0520] 实施例65:如实施例35或实施例35A所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体在制备药物中的用途,该药物用于在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症。

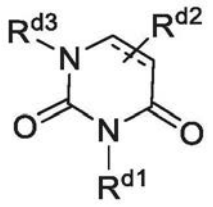
[0521] 实施例66:如实施例35或实施例35A所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,用于在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症中使用。

[0522] 实施例67:一种在受试者中治疗或预防癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如实施例1-12中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0523] 实施例68:一种化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,能够与小脑蛋白复合物结合并改变其特异性以诱导复合物相关蛋白的泛素化和降解。

[0524] 实施例69:如实施例68所述的化合物,其中该化合物包含(i)与小脑蛋白E3连接酶的tris-色氨酸口袋结合的tris-色氨酸口袋结合物部分;和(ii)与该tris-色氨酸口袋结合物部分共价附接的靶亲和力部分,该tris-色氨酸口袋结合物部分与该小脑蛋白E3连接酶的表面相互作用,改变其表面并使得该连接酶对靶蛋白具有亲和力。

[0525] 实施例70:如实施例68或69所述的化合物,其中该化合物具有式(I):

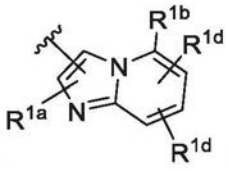
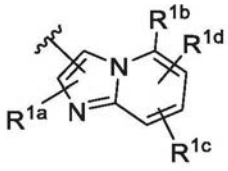
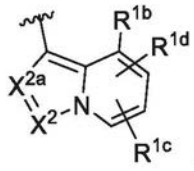
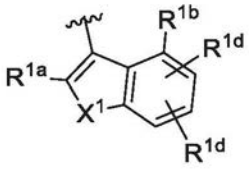
[0526]  (I),

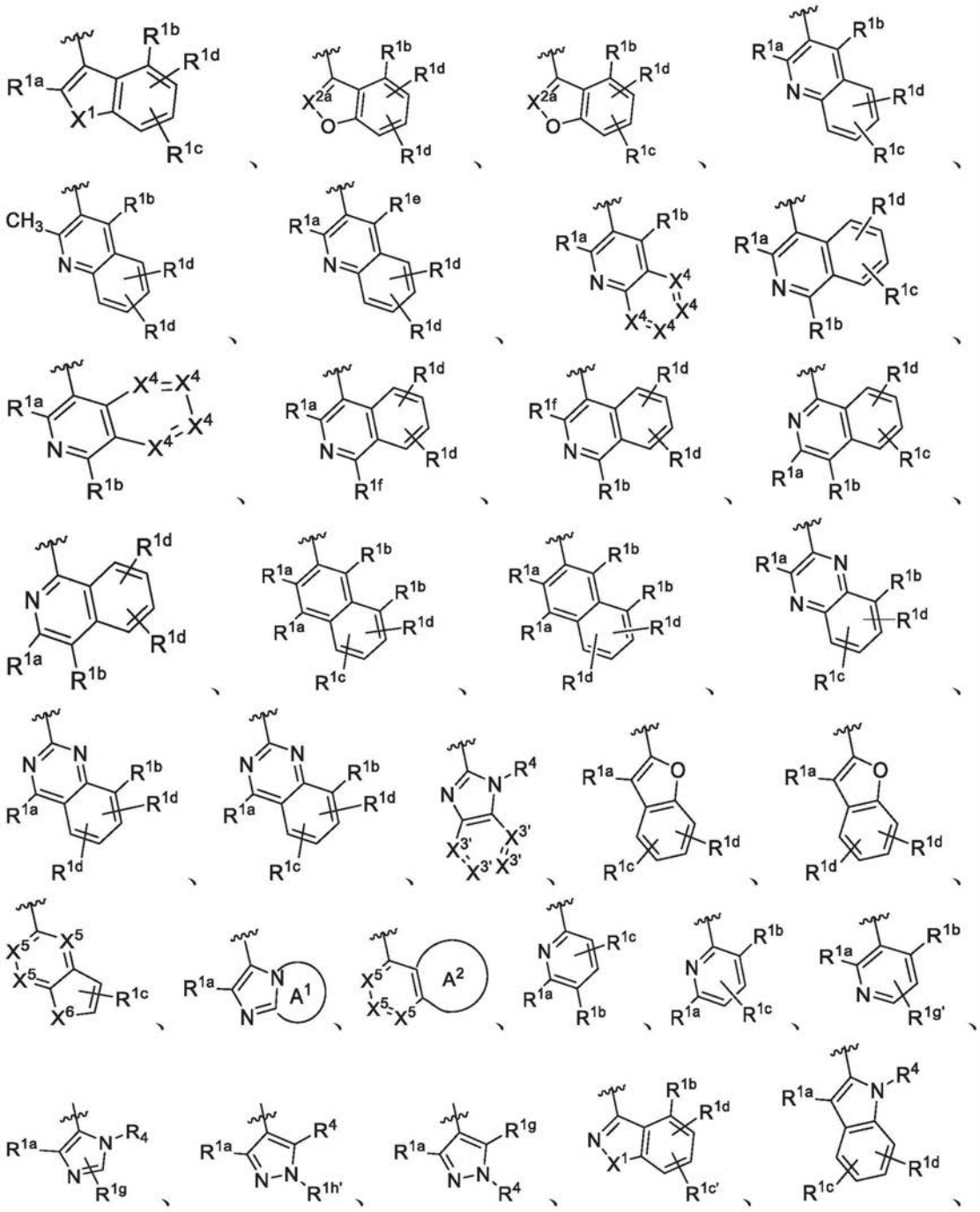
[0527] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

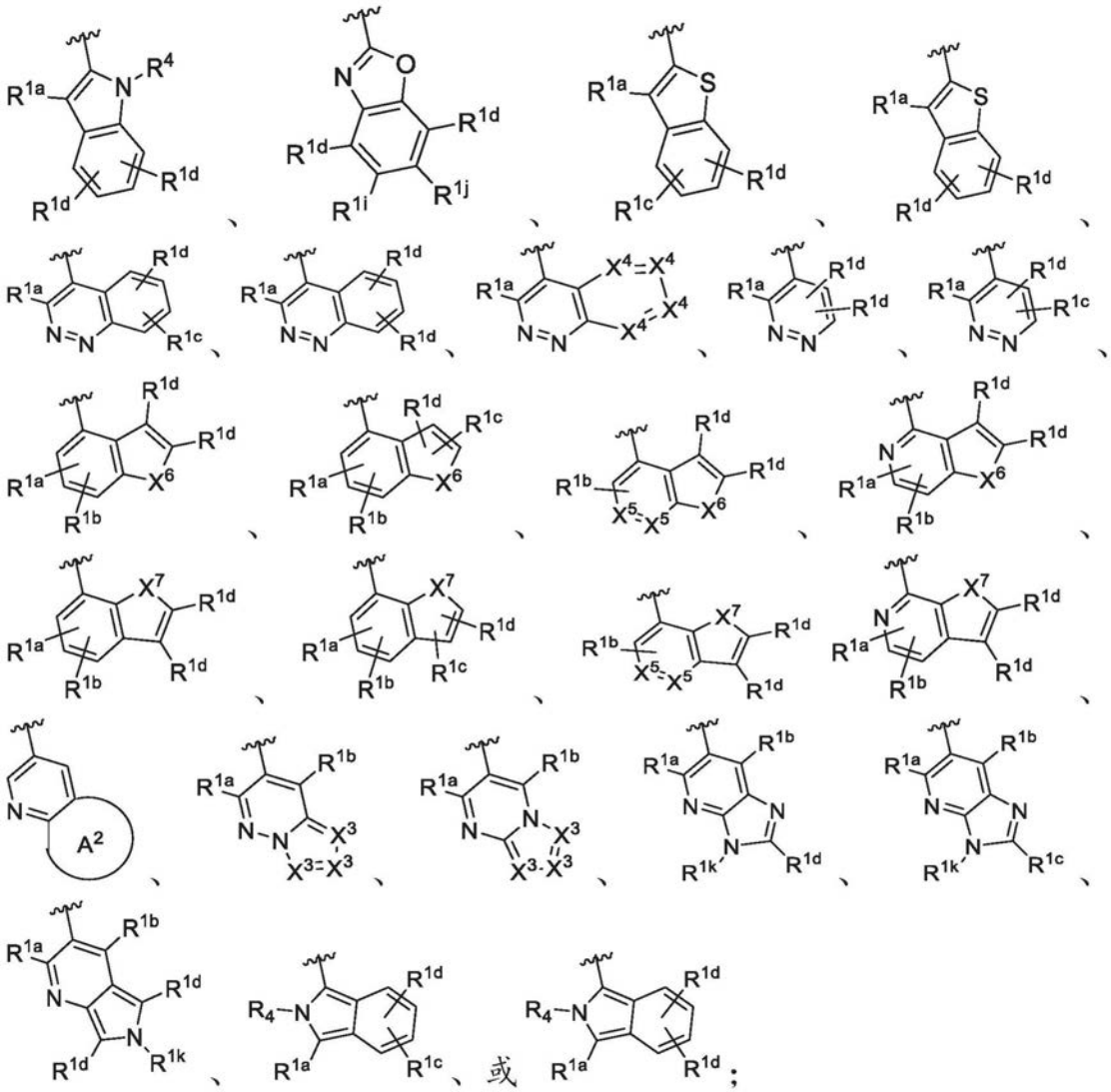
[0528] ═══是单键或双键；

[0529] R^{d1}是H、$-CH_2OC(O)R^{15}$、$-CH_2OP(O)OHOR^{15}$、或$-CH_2OP(O)(R^{15})_2$；

[0530] R^{d2}是H、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、或C_{1-6}杂烷基；

[0531] R^{d3}是  、  、  、  、



[0532] 

[0533] A^1是任选地包含1-3个选自O、N和S的另外的杂原子的5元或6元杂环基，或任选地包含1-3个选自NR^{1k}、O和S的另外的杂原子的且被一至三个R^{1d}取代的5元杂芳基；

[0534] A^2是C_{5-7}碳环基或包含1-3个选自N、NR^{1k}、O和S的杂原子的5元至7元杂环基，其中该碳环基和杂环基被一至三个R^{1d}取代；

[0535] X^1是NR^4或S；

[0536] X^2和X^{2a}各自独立地是CR^{1a}或N；

[0537] 每个X^3独立地是CR^{1d}或N，其中不超过两个X^3是N；

[0538] 每个$X^{3'}$独立地是CR^{1d}、CR^{1c}或N，其中不超过两个X^3是N，并且其中至少一个$X^{3'}$是CR^{1c}；

[0539] 每个X^4独立地是CR^{1d}或N，其中至少一个X^4是N，并且其中不超过两个X^4是N；

[0540] 每个X^5独立地是CR^{1a}或N，其中不超过两个X^5是N；

[0541] X^6是NR^{1k}、O或S；

[0542] X^7是NR^4、O或S；

[0543] R^{1a}和R^{1b}各自独立地是H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-NH_2、-NH(C_{1-3}烷基)、-N(C_{1-3}烷基)$_2$、-CN、F或Cl；

[0544] R^{1c}是C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，

CN,-C(O)OH,-C(O)OC$_{1-6}$烷基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$,-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13}),-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$,-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-6}$C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基、或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代,并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代;

[0545] R$^{1c'}$是C$_{1-6}$烷基,C$_{2-6}$烯基,C$_{2-6}$炔基,C$_{1-6}$卤代烷基,C$_{1-6}$烷氧基,C$_{1-3}$卤代烷氧基,F,Cl,CN,-C(O)OH,-C(O)OC$_{1-6}$烷基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$,-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13}),-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$,-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-6}$C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基、或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代,并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代;

[0546] 每个R^{1d}独立地选自H,C$_{1-6}$烷基,C$_{2-6}$烯基,C$_{2-6}$炔基,C$_{1-6}$卤代烷基,C$_{1-6}$烷氧基,C$_{1-3}$卤代烷氧基,卤素,CN,-C(O)OH,-C(O)OC$_{1-6}$烷基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH$_2$,-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)NH(R^{13}),-(CH$_2$)$_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$,-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-6}$C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$NR^3(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{3-7}$碳环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-C$_{6-10}$芳基,-(CH$_2$)$_{0-4}$-NR^{3}C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基,-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基,或-NR^{3}C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基,其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代,并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代;

[0547] R^{1e}是C$_{2-3}$烷基、C$_{1-3}$卤代烷基、C$_{1-3}$烷氧基、C$_{1-3}$卤代烷氧基、-CN、F或Cl;

[0548] R^{1f}是C$_{1-3}$烷基、C$_{1-3}$卤代烷基、C$_{1-3}$烷氧基、C$_{1-3}$卤代烷氧基、-CN、F或Cl;

[0549] R^{1g}是C$_{2-6}$烷基,C$_{2-6}$烯基,C$_{2-6}$炔基,C$_{2-6}$卤代烷基,C$_{1-6}$烷氧基,C$_{1-3}$卤代烷氧基,CN,-C

(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0550] $R^{1g'}$是C_{2-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{2-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，该杂环基被一至五个R^5取代，并且该碳环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0551] R^{1h}是C_{4-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{2-6}C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-NR^3C(O)-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-NR^3C(O)O$(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0552] $R^{1h'}$是C_{4-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环

基，-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{2-6}C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基，或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，该杂环基被一至五个R^5取代，并且该碳环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0553] R^{1i}是H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}$ C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0554] R^{1j}是H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC^{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{3-7}$碳环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-$C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-4}NR^3(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-C_{6-10}芳基，-$(CH_2)_{0-4}$-$NR^3C(O)$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{3-7}碳环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-C_{6-10}芳基、或-$NR^3C(O)O(CH_2)_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^2取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^5取代；

[0555] 其中苯并噁唑环上的R^{1d}、R^{1i}和R^{1j}不都同时是H；

[0556] 每个R^{1k}独立地选自H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，CN，-C(O)OH，-C(O)OC_{1-6}烷基，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(R^{13})，-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(R^{13})$_2$，-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}碳环基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-$(CH_2)_{0-6}C_{6-10}$芳基，-$(CH_2)_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元

杂芳基，-C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{3-7}$碳环基，-C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-C$_{6-10}$芳基，或-C(O)O(CH$_2$)$_{0-4}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该炔基任选地被一至三个R^{2}取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至五个R^{5}取代；

[0557] 每个R^{2}独立地是NH$_2$、-NH(C$_{1-6}$烷基)、-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-C(O)NH$_2$、-C(O)NH(C$_{1-6}$烷基)、-C(O)N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-NHC(O)R^9、-N(R^9)C(O)(R^9)、-NHS(O)$_2$R^9、或-NR^{9}S(O)$_2$R^9；

[0558] R^{3}是H或C$_{1-6}$烷基；

[0559] R^{4}是H或C$_{1-6}$烷基；

[0560] 每个R^{5}独立地是C$_{1-6}$烷基，C$_{2-6}$烯基，C$_{2-6}$炔基，C$_{1-6}$卤代烷基，C$_{1-6}$烷氧基，C$_{1-3}$卤代烷氧基，卤素，-OH，-C(O)H，-C(O)(C$_{1-6}$烷基)，-C(O)(C$_{6-10}$芳基)，-C(O)(5元或6元杂芳基)，-C(O)(C$_{3-7}$碳环基)，-C(O)(5元至7元杂环基)，-(CH$_2$)$_{0-3}$C(O)OC$_{1-6}$烷基，-C(O)NH$_2$，-C(O)NH(C$_{1-6}$烷基)，-C(O)N(C$_{1-6}$烷基)$_2$，-NHC(O)R^9，-N(R^9)C(O)(R^9)，-NH$_2$，-NH(C$_{1-6}$烷基)，-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$，-NHC(O)O(R^9)，-N(R^9)C(O)O(R^9)，-NHS(O)$_2$R^9，-NR^{9}S(O)$_2$R^9，-S(O)$_q$NHR^9，-S(O)$_q$N(R^9)$_2$，-S(O)$_q$R^9，C$_{1-6}$羟基烷基，-O(CH$_2$)$_{1-3}$CN，CN，-O(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-O(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-O(CH$_2$)$_{0-3}$(C$_6$-C$_{10}$)芳基，金刚烷基，-O(CH$_2$)$_{0-3}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{3-7}$碳环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，-(CH$_2$)$_{0-6}$-C$_{6-10}$芳基，和-(CH$_2$)$_{0-6}$-包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该烷基任选地被一至三个R^{6}取代，并且该碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一至四个R^{8}取代；或者两个R^{5}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C$_{3-7}$碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，其中该碳环基和杂环基任选地被一至三个R^{6}取代；或者两个R^{5}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C$_{6-10}$芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基；或者两个R^{5}当在同一原子上时与它们所附接的原子一起形成C$_{3-7}$螺碳环基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元螺杂环基，其中该螺碳环基和螺杂环基任选地被一至四个R^{10}取代；或者两个R^{5}当在同一碳原子上时形成=(O)；

[0561] R^{6}是-NH$_2$，-NH(C$_{1-6}$烷基)，-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$，C$_{6-10}$芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{7}取代；

[0562] 每个R^{7}独立地是C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤代烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-3}$卤代烷氧基、卤素、或C$_{6-10}$芳基；

[0563] 每个R^{8}独立地是C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤代烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$卤代烷氧基、卤素、或-OH；

[0564] R^{9}是C$_{1-6}$烷基，C$_{1-6}$卤代烷基，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元至7元杂环基，C$_{6-10}$杂芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{11}取代；

[0565] 每个R^{10}是C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤代烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$卤代烷氧基、或卤素；或者

[0566] 两个R^{10}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C$_{6-10}$芳基或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基；

[0567] 每个R^{11}独立地是C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤代烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$卤代烷氧基、-NHC(O)(C$_{1-6}$烷基)、-N(C$_{1-6}$烷基)C(O)(C$_{1-6}$烷基)、或卤素；或者

[0568] 两个R^{11}当在相邻原子上时与它们所附接的原子一起形成C$_{6-10}$芳基或包含1-3个选

自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{12}取代；

[0569] 每个R^{12}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、或C_{1-3}卤代烷氧基；

[0570] R^{13}在每次出现时独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基，其中该烷基任选地被一至两个C_{1-6}烷氧基取代，并且该芳基和杂芳基任选地被一至三个R^{14}取代；

[0571] 每个R^{14}独立地是C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}卤代烷氧基，卤素，C_{6-10}芳基，或包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5元或6元杂芳基；

[0572] R^{15}是H或C_{1-6}烷基；并且

[0573] q是0、1、或2。

[0574] 实施例71：如实施例70所述的化合物，其中R^{d1}是H。

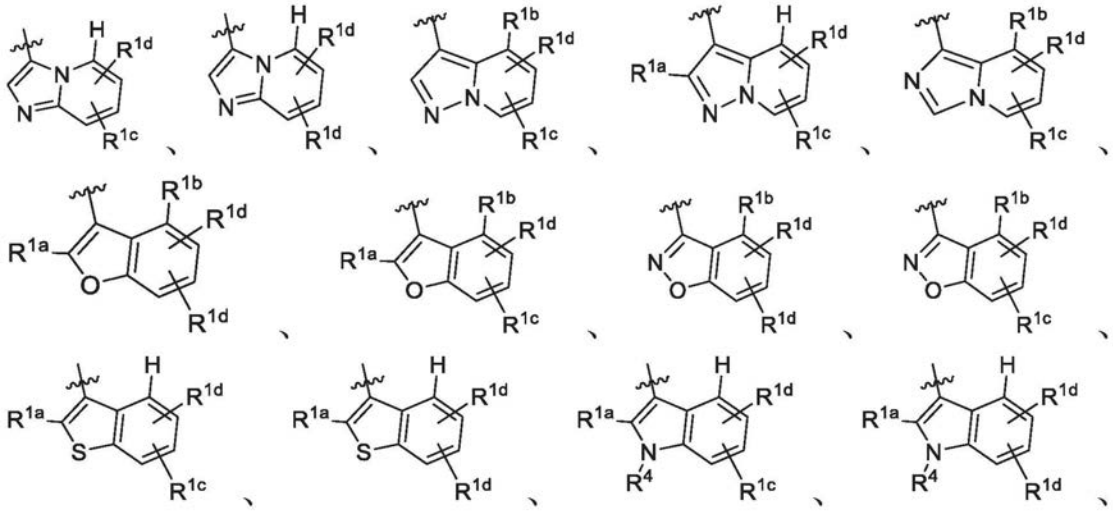
[0575] 实施例72：如实施例70所述的化合物，其中R^{d1}是$-CH_2OC(O)R^{15}$、$-CH_2OP(O)OHOR^{15}$、或$-CH_2OP(O)(R^{15})_2$。

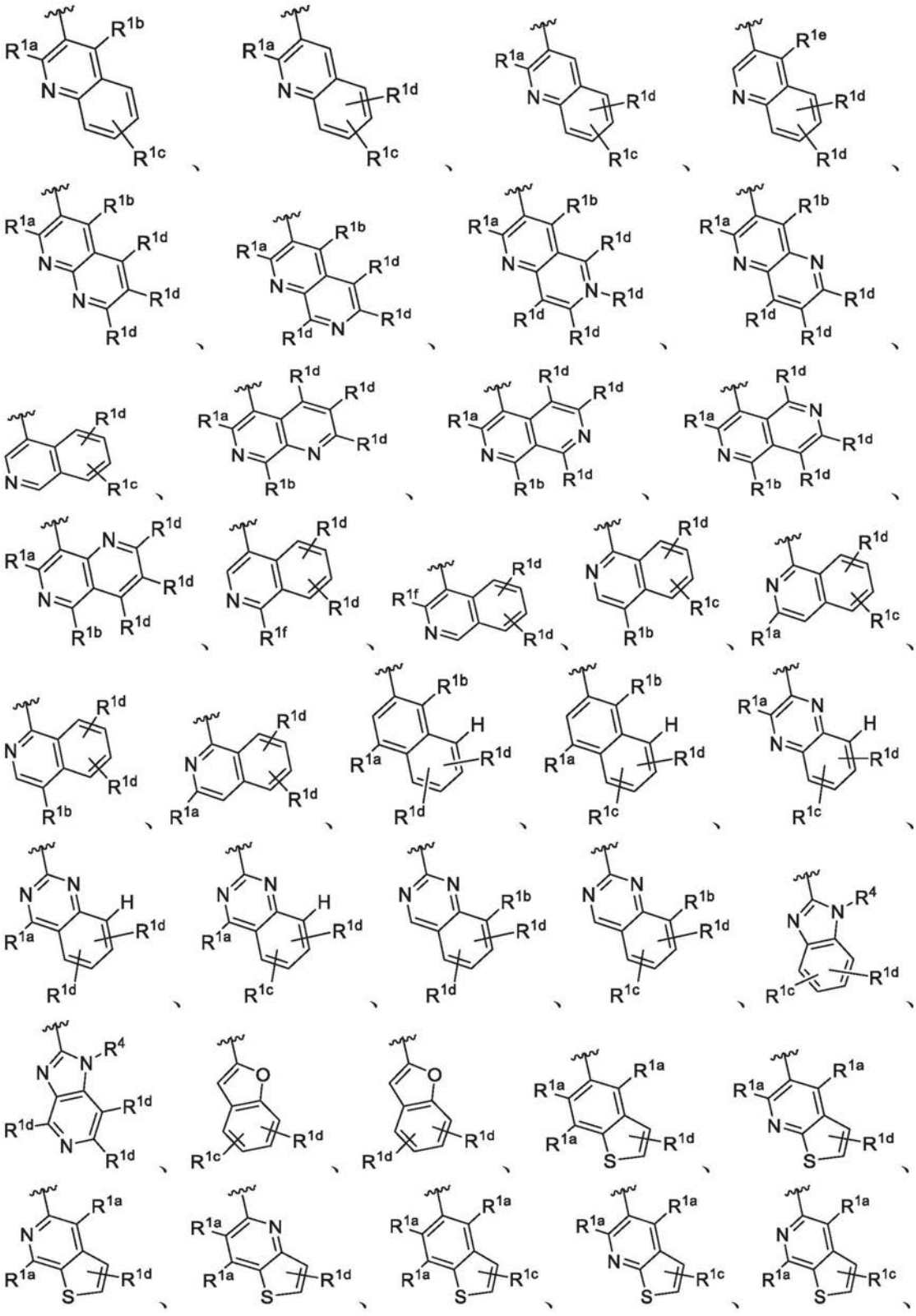
[0576] 实施例73：如实施例70-72中任一项所述的化合物，其中R^{d2}是H。

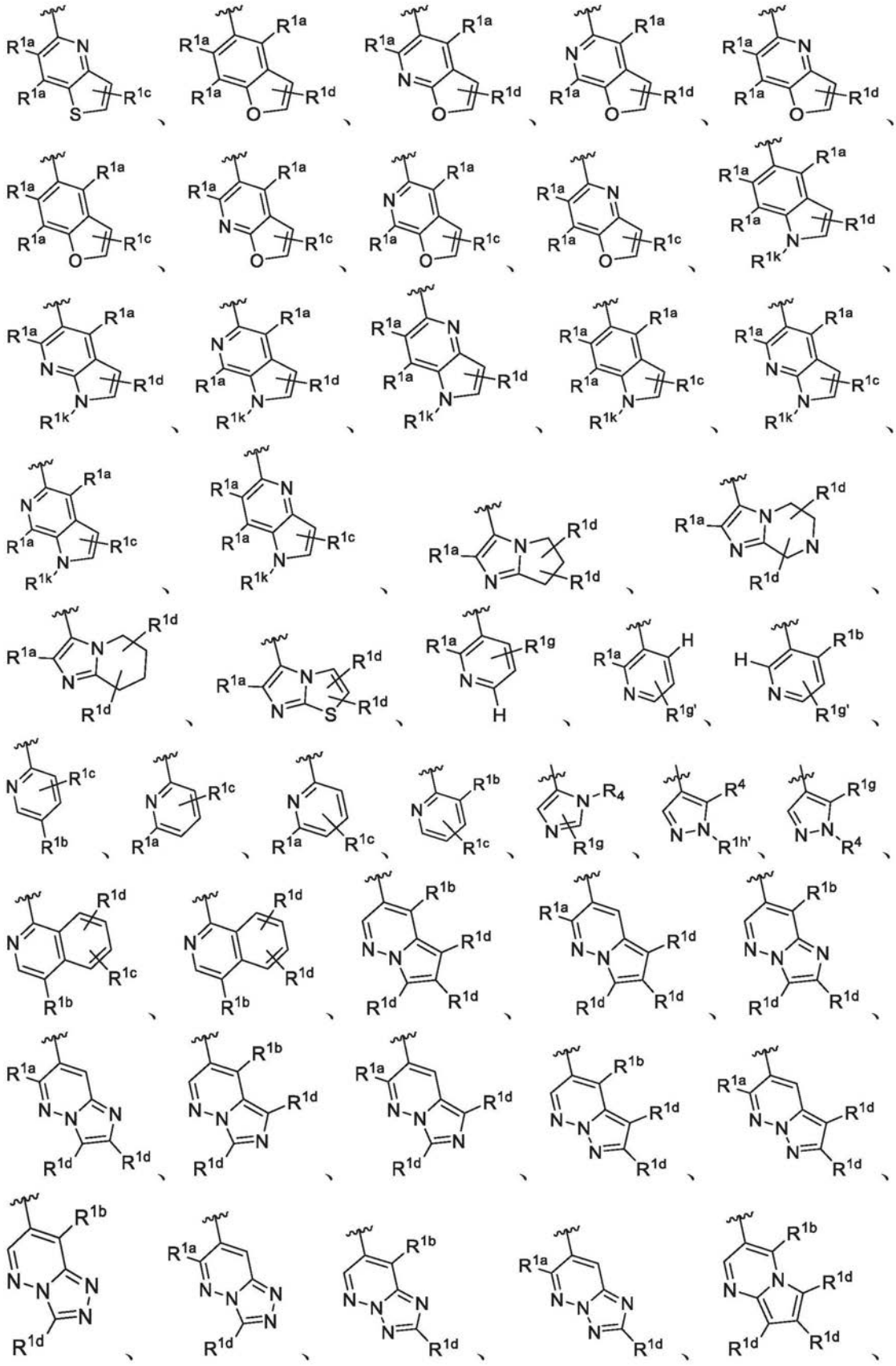
[0577] 实施例74：如实施例70-73中任一项所述的化合物，其中R^{d1}和R^{d2}各自独立地是H。

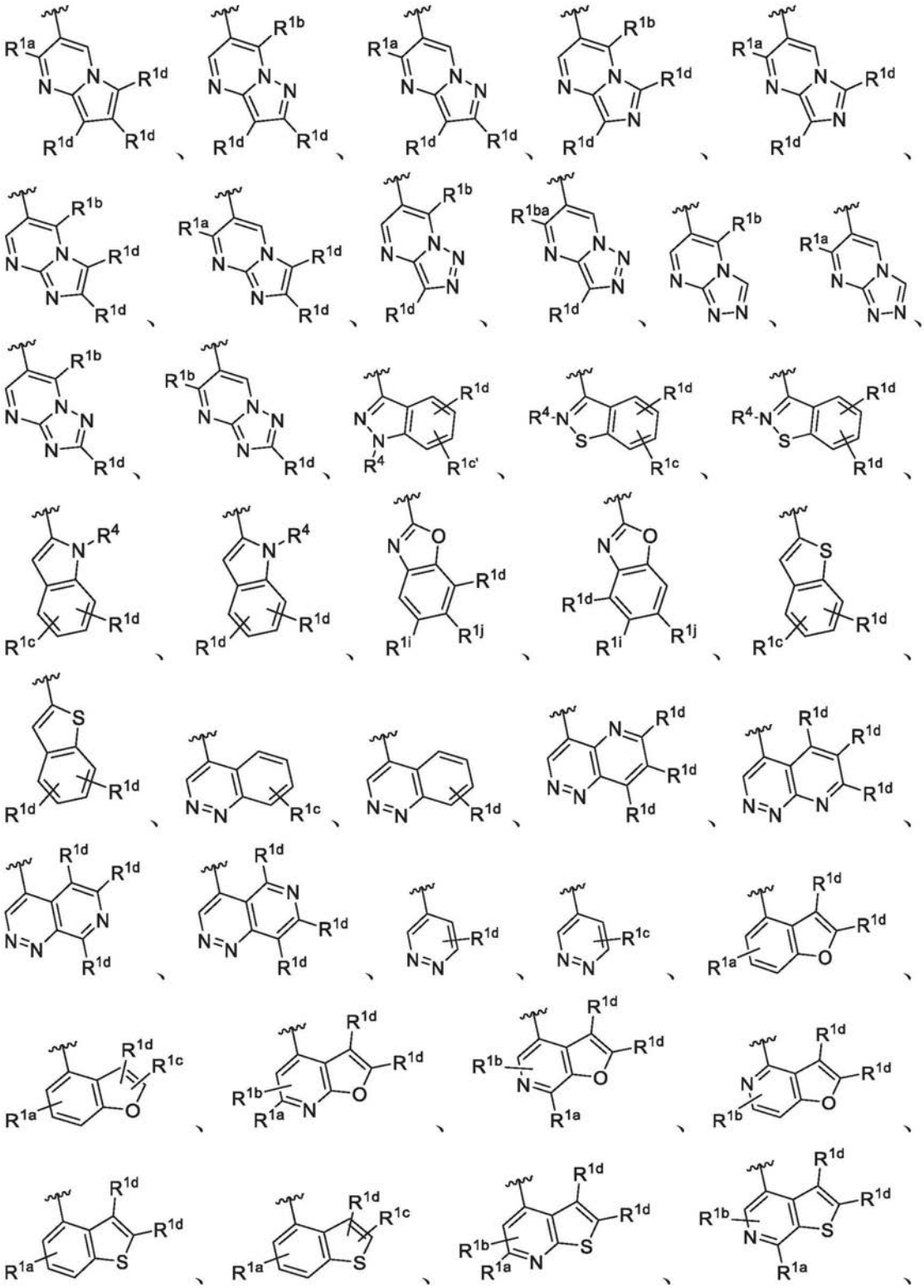
[0578] 实施例75：如实施例70-74中任一项所述的化合物，其中R^{1d}是H。

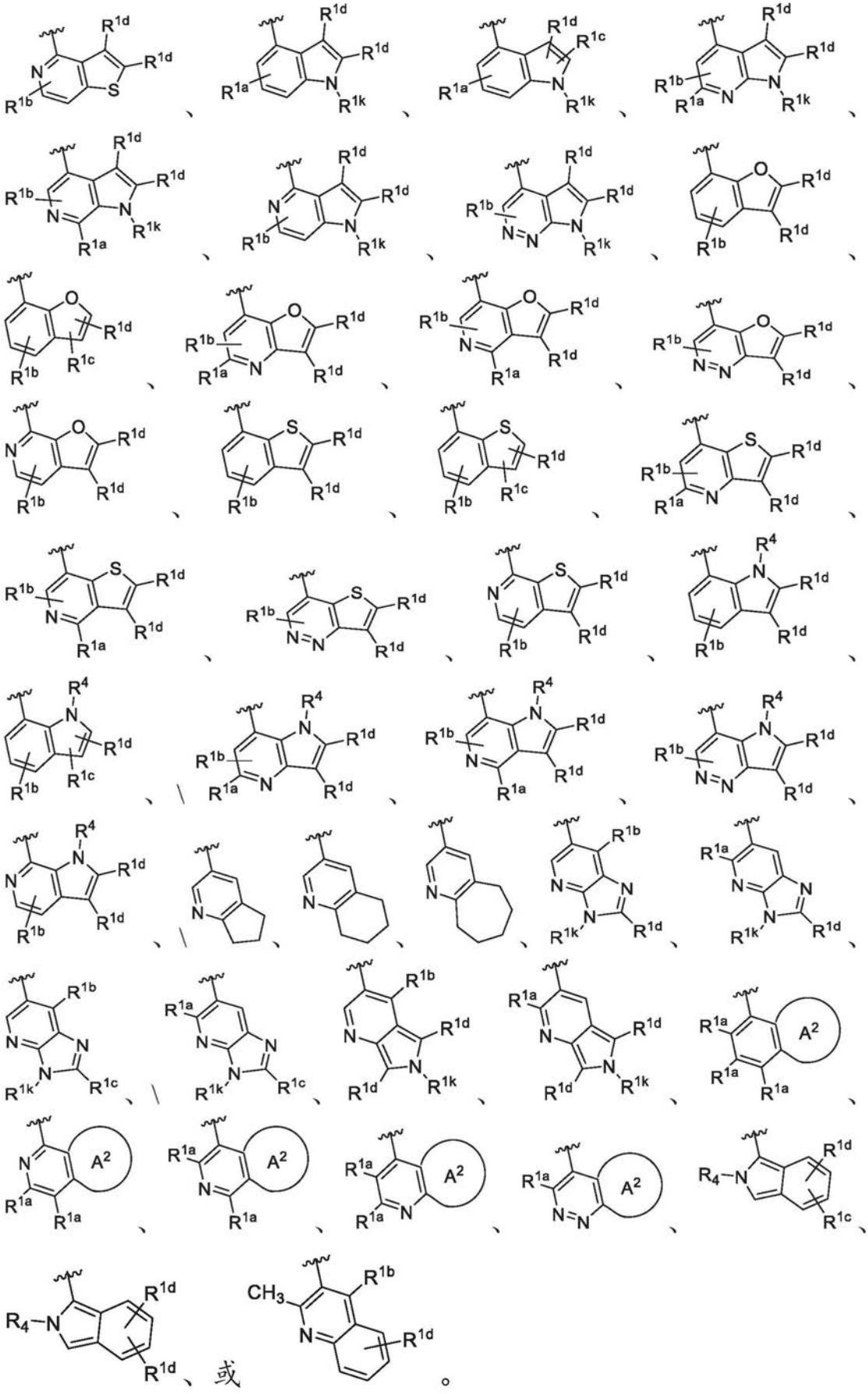
[0579] 实施例76：如实施例70-75中任一项所述的化合物，其中R^{d3}是

[0580] 

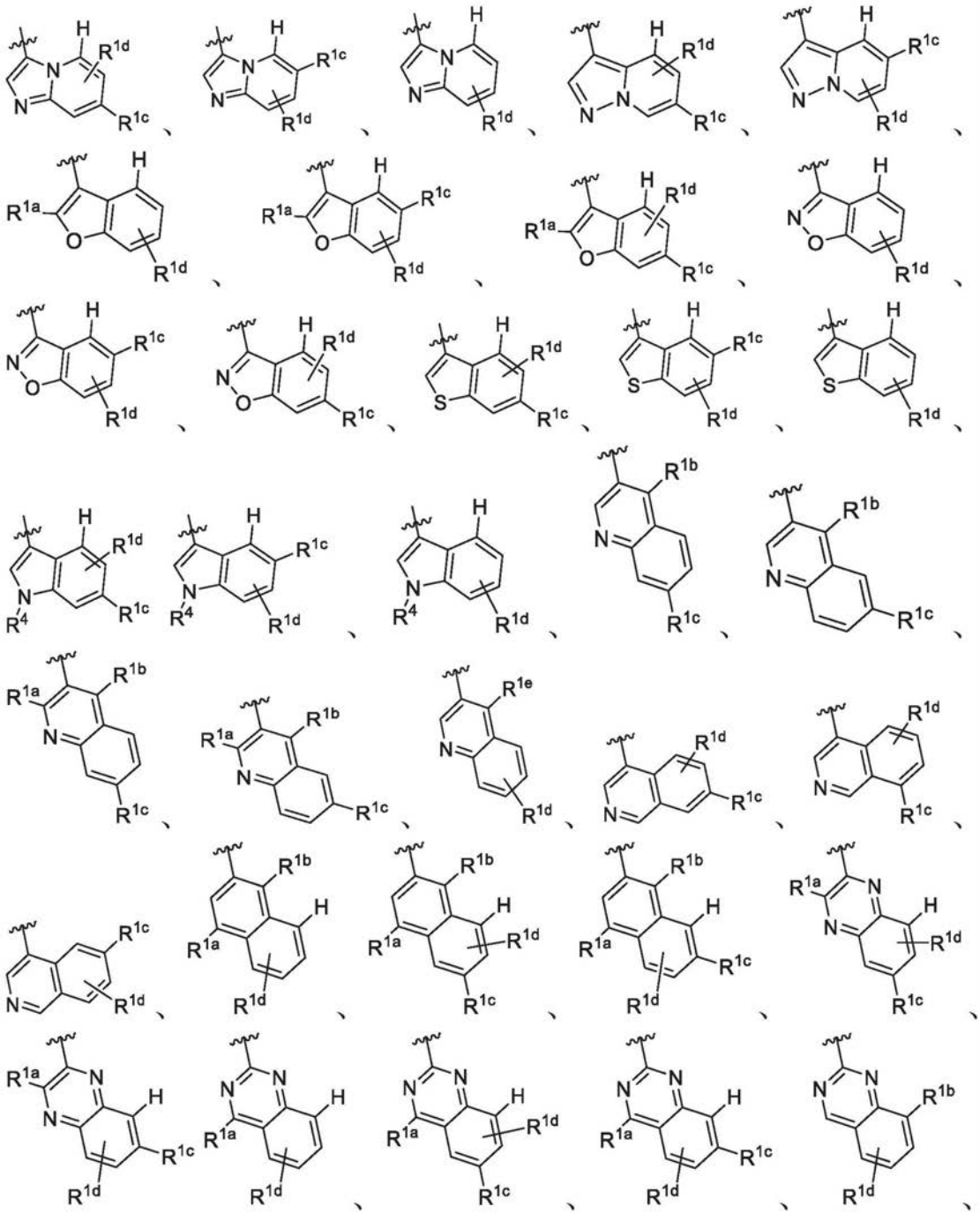
[0581] 

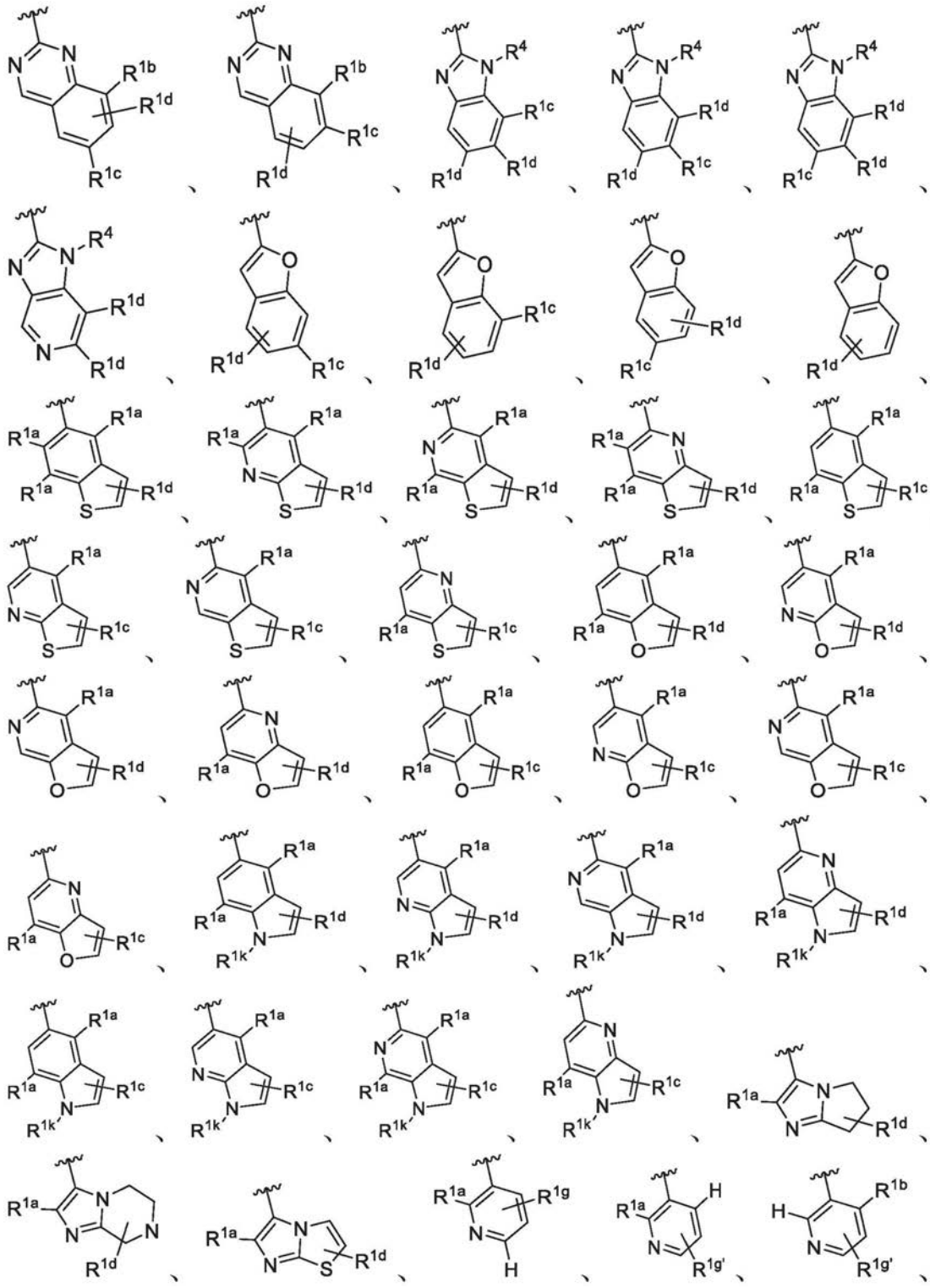
[0582] 

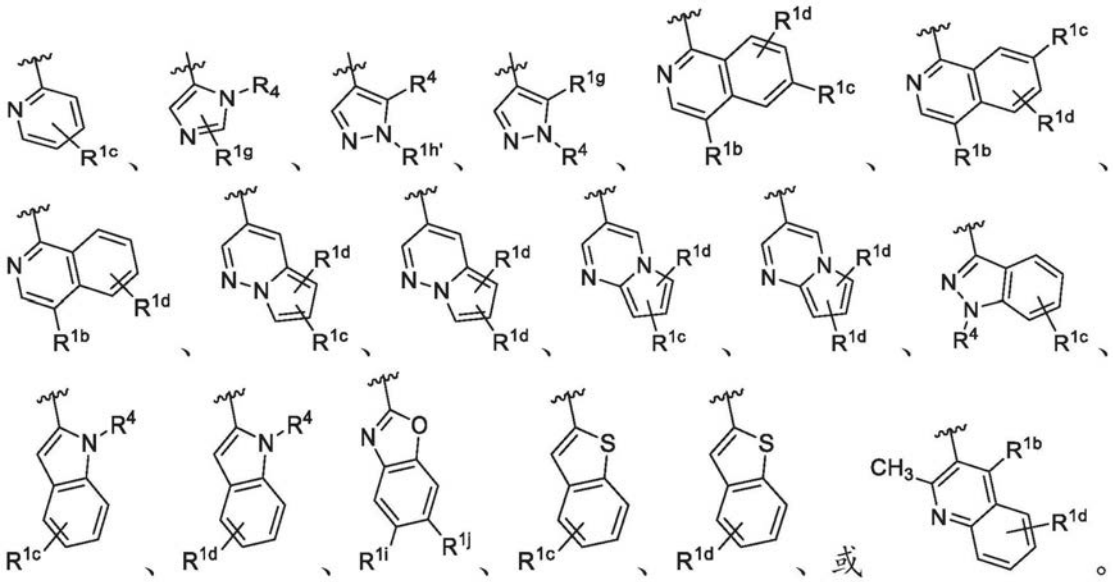
[0583] 

[0584] 

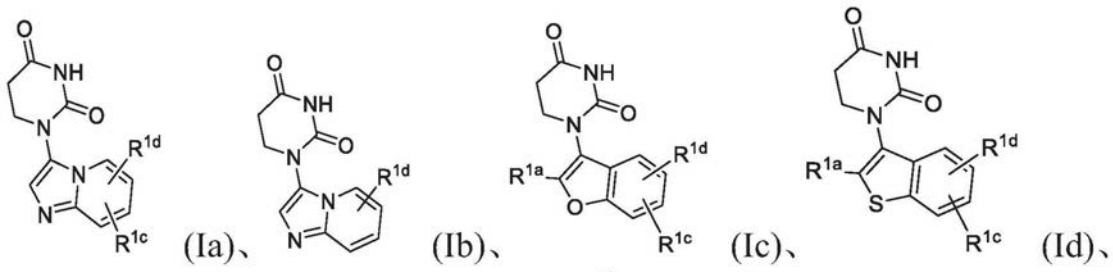
[0585] 实施例77:如实施例70-76中任一项所述的化合物,其中R^{d3}是

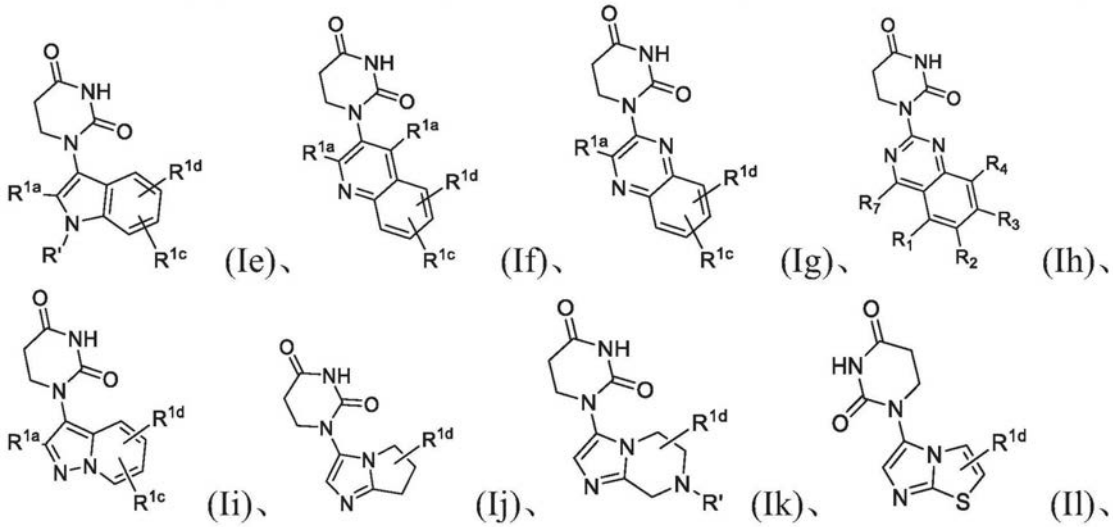
[0586] 

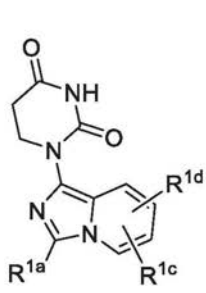
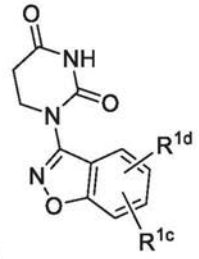
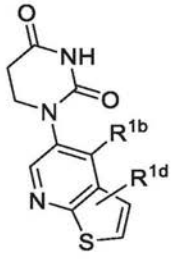
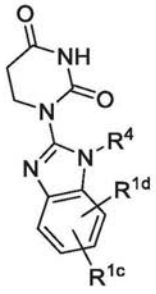
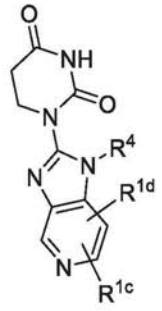
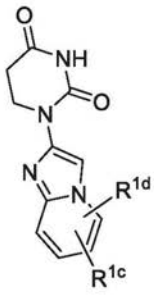
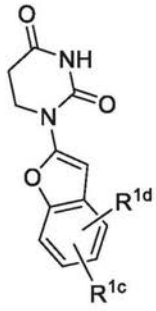
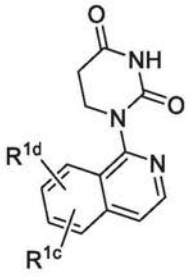
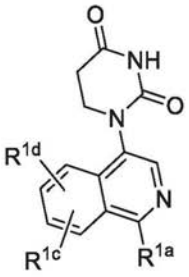
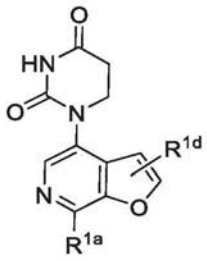
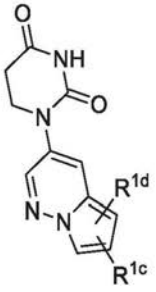
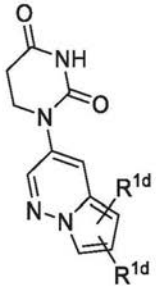
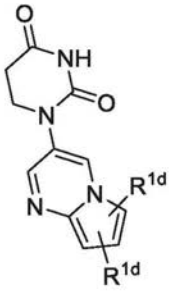
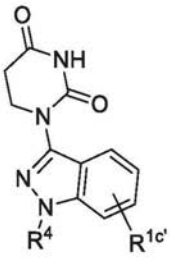
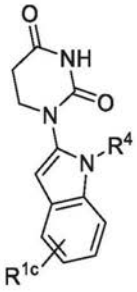
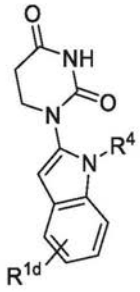
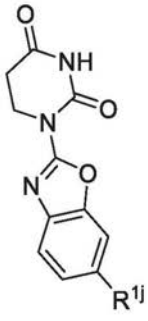
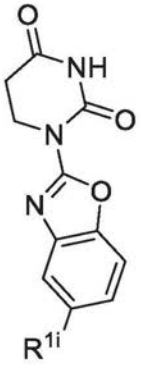
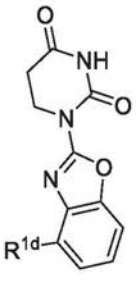
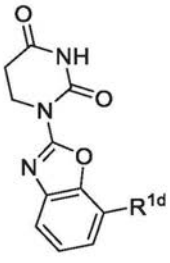
[0587] 

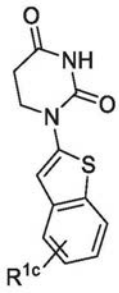
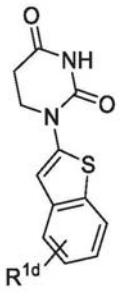
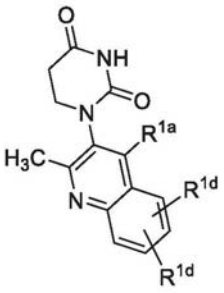
[0588] 

[0589] 实施例78:如实施例70-77中任一项所述的化合物,其中该化合物具有选自以下的式:



[0590] 

[0591]  (Im)、  (In)、  (Io)、  (Ip)、  (Ia)、  (Ir)、  (Is)、  (It)、  (Iu)、  (Iv)、  (Iw)、  (Ix)、  (Iy)、  (Iz)、  (Iab)、  (Iac)、  (Iad)、  (Iae)、  (Iaf)、  (Iag)、

[0592]  (Iah)、  (Iai)、  (Iaj)、 (Iak)、 (Ial)、和 (Iam),

[0593] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0594] 实施例79:如实施例68-78中任一项所述的化合物,其中该化合物选自:

[0595] 1-(苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0596] 1-(6-乙炔基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0597] 1-(6-乙炔基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0598] 1-(5-碘苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0599] 1-(6-碘苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0600] 苯基(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-5-基)氨基甲酸酯;

[0601] 1-(6-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0602] 1-(7-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0603] 1-(7-(1-(4-(叔丁基)苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0604] 1-(6-(1-苄基哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0605] 1-(6-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0606] N-苄基-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-6-甲酰胺;

[0607] 1-(6-甲基苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0608] 1-(5-氯苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0609] 1-(6-(4-甲基苯乙氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0610] 1-(6-(1-苄基哌啶-4-基)喹啉-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0611] 1-(7-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;以及

[0612] 1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0613] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0614] 实施例80:一种药物组合物,该药物组合物包含如实施例68-79中任一项所述的化

合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0615] 实施例81：如实施例80所述的药物组合物，该药物组合物进一步包含至少一种另外的药物药剂。

[0616] 实施例82：如实施例80或实施例8114所述的药物组合物，用于在治疗或预防小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症中使用。

[0617] 实施例83：如实施例80或实施例81所述的药物组合物，用于在治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍中使用。

[0618] 实施例84：一种调节生物样品中的小脑蛋白的方法，该方法包括使该样品与如实施例68-79中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触。

[0619] 实施例85：一种与小脑蛋白复合物结合并改变其特异性以诱导生物样品中选自表1列出的组的复合物相关蛋白的泛素化和降解的方法，该方法包括使该样品与如实施例68-79中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触。

[0620] 实施例86：一种在受试者中治疗或预防小脑蛋白介导的障碍、疾病或病症的方法，该方法包括向该受试者施用如实施例68-79中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0621] 实施例87：如实施例86所述的方法，其中该障碍、疾病或病症是呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍。

[0622] 实施例88：如实施例87所述的方法，其中该障碍、疾病或病症是增殖性障碍。

[0623] 实施例89：如实施例88所述的方法，其中该增殖性障碍是癌症。

[0624] 实施例90：如实施例87所述的方法，其中该障碍、疾病或病症是神经障碍。

[0625] 实施例91：一种在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如实施例68-79中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0626] 实施例92：如实施例91所述的方法，其中该障碍或疾病是增殖性障碍。

[0627] 实施例93：如实施例92所述的方法，其中该增殖性障碍是癌症。

[0628] 实施例94：如实施例91所述的方法，其中该障碍或疾病是神经障碍。

[0629] 实施例95：如实施例68-79中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体在制备药物中的用途，该药物用于在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍。

[0630] 实施例96：如实施例68-79中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体在制备药物中的用途，该药物用于治疗或预防癌症。

[0631] 实施例97：一种降解生物样品中的靶蛋白的方法，该方法包括使该靶蛋白与如实

施例68-79中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体接触，其中该靶蛋白选自表1列出的组。

[0632] 实施例98：一种在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症的方法，该方法包括向该受试者施用如实施例68-79中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0633] 实施例99：如实施例98所述的方法，其中该障碍、疾病或病症是增殖性障碍。

[0634] 实施例100：如实施例99所述的方法，其中该增殖性障碍是癌症。

[0635] 实施例101：如实施例98所述的方法，其中该障碍、疾病或病症是神经障碍。

[0636] 实施例102：一种在受试者中治疗或预防癌症的方法，该方法包括向该受试者施用如实施例68-79中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0637] 实施例103：如实施例68-79中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，用于在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、或感染性疾病或障碍中使用。

[0638] 实施例104：如实施例68-79中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，用于在治疗或预防癌症中使用。

[0639] 实施例105：如实施例68-79中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体在制备药物中的用途，该药物用于在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症。

[0640] 实施例106：如实施例68-79中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，用于在受试者中治疗或预防靶蛋白介导的障碍、疾病或病症中使用。

[0641] 在一个实施例中，靶蛋白包含β-发夹。

[0642] 在一个实施例中，靶蛋白是含有β-转角的蛋白质。在另一个实施例中，含有β-转角的蛋白质是选自表1列出的组的蛋白质。

[0643] 在一个实施例中，靶蛋白选自由以下组成的组：

[0644] 表1：

[0645]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
A2M	A2MG_HUMAN	α-2-巨球蛋白
AADAT	AADAT_HUMAN	犬尿酸原/α-氨基己二酸氨基转移酶，线粒体
AAK1	AAK1_HUMAN	AP2 相关蛋白激酶 1
AAMDC	AAMDC_HUMAN	含有 Mth938 结构域的蛋白质
AARS	SYAC_HUMAN	丙氨酸--tRNA 连接酶，细胞质
AASDHPPT	ADPPT_HUMAN	L-氨基己二酸-半醛脱氢酶-磷酸泛酰巯基乙胺基转移酶
AASS	AASS_HUMAN	酵母氨酸脱氢酶
ABL1	ABL1_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 ABL1
ABL2	ABL2_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 ABL2
ABLIM2	ABLM2_HUMAN	肌动蛋白结合 LIM 蛋白 2
ACAA1	THIK_HUMAN	3-酮脂酰-辅酶 A 硫解酶，过氧化物酶体
ACAA2	THIM_HUMAN	3-酮脂酰-辅酶 A 硫解酶，线粒体
ACACA	ACACA_HUMAN	生物素羧化酶
ACACB	ACACB_HUMAN	生物素羧化酶
ACADVL	ACADV_HUMAN	极长链特异性酰基-辅酶 A 脱氢酶，线粒体
ACAP1	ACAP1_HUMAN	含有带有卷曲螺旋、ANK 重复序列和 PH 结构域的 Arf-GAP 的蛋白 1

[0646]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ACAP2	ACAP2_HUMAN	含有带有卷曲螺旋、ANK 重复序列和 PH 结构域的 Arf-GAP 的蛋白 2
ACAP3	ACAP3_HUMAN	含有带有卷曲螺旋、ANK 重复序列和 PH 结构域的 Arf-GAP 的蛋白 3
ACAT2	THIC_HUMAN	乙酰辅酶 A 乙酰转移酶，细胞溶质
ACE	ACE_HUMAN	血管紧张素转化酶，可溶形式
ACHE	ACES_HUMAN	乙酰胆碱酯酶
ACLY	ACLY_HUMAN	ATP 柠檬酸合酶
ACO1	ACOC_HUMAN	细胞质乌头酸水合酶
ACOT12	ACO12_HUMAN	乙酰辅酶 A 硫酯酶
ACOT13	ACO13_HUMAN	酰基辅酶 A 硫酯酶 13，N 末端加工
ACOT2	ACOT2_HUMAN	酰基辅酶 A 硫酯酶 2，线粒体
ACOT4	ACOT4_HUMAN	过氧化物酶体琥珀酰辅酶 A 硫酯酶
ACP5	PPA5_HUMAN	抗酒石酸酸性磷酸酶 5 型
ACP6	PPA6_HUMAN	溶血磷脂酸性磷酸酶 6 型
ACSM2A	ACS2A_HUMAN	酰基辅酶 A 合成酶 ACSM2A，线粒体
ACTB	ACTB_HUMAN	肌动蛋白，细胞质 1，N 末端加工
ACTG1	ACTG_HUMAN	肌动蛋白，细胞质 2，N 末端加工
ACVR1	ACVR1_HUMAN	激活素受体 1 型
ACVR1B	ACV1B_HUMAN	激活素受体 1B 型
ACVR2A	AVR2A_HUMAN	激活素受体 2A 型
ACVR2B	AVR2B_HUMAN	激活素受体 2B 型
ACY1	ACY1_HUMAN	氨基酰化酶 1
ADA2	ADA2_HUMAN	腺苷脱氨酶 2
ADAM10	ADA10_HUMAN	含有解整联蛋白和金属蛋白酶结构域的蛋白 10
ADAM17	ADA17_HUMAN	含有解整联蛋白和金属蛋白酶结构域的蛋白 17
ADAP1	ADAP1_HUMAN	含有带有双重 PH 结构域的 Arf-GAP 的蛋白 1
ADAP2	ADAP2_HUMAN	含有带有双重 PH 结构域的 Arf-GAP 的蛋白 2
ADAR	DSRAD_HUMAN	双链 RNA 特异性腺苷脱氨酶
ADARB1	RED1_HUMAN	双链 RNA 特异性编辑酶 1
ADCY10	ADCYA_HUMAN	腺苷酸环化酶 10 型

[0647]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ADCYAP1R1	PACR_HUMAN	垂体腺苷酸环化酶-活化多肽 I 型受体
ADGRB3	AGRB3_HUMAN	粘附 G 蛋白偶联受体 B3
ADGRL3	AGRL3_HUMAN	粘附 G 蛋白偶联受体 L3
ADIPOQ	ADIPO_HUMAN	脂连蛋白
ADORA2A	AA2AR_HUMAN	腺苷受体 A2a
ADRB2	ADRB2_HUMAN	β-2 肾上腺素能受体
ADRM1	ADRM1_HUMAN	蛋白酶体泛素受体 ADRM1
ADSS	PURA2_HUMAN	腺苷酸基琥珀酸合成酶同工酶 2
AEBP2	AEBP2_HUMAN	锌指蛋白 AEBP2
AGA	ASPG_HUMAN	糖基天冬酰胺酶 β 链
AGAP2	AGAP2_HUMAN	含有带有 GTP 酶、ANK 重复序列和 PH 结构域的 Arf-GAP 的蛋白 2
AGER	RAGE_HUMAN	高级糖基化末端产物特异性受体
AGFG1	AGFG1_HUMAN	含有 Arf-GAP 结构域和 FG 重复序列的蛋白 1
AGO1	AGO1_HUMAN	阿尔古蛋白-1
AGO2	AGO2_HUMAN	阿尔古蛋白-2
AGO3	AGO3_HUMAN	阿尔古蛋白-3
AGRP	AGRP_HUMAN	刺鼠相关蛋白
AGTR2	AGTR2_HUMAN	2 型血管紧张素 II 受体
AGXT	SPYA_HUMAN	丝氨酸--丙酮酸氨基转移酶
AHCY	SAHH_HUMAN	腺苷同型半胱氨酸酶
AHCYL1	SAHH2_HUMAN	S-腺苷同型半胱氨酸水解酶样蛋白 1
AHCYL2	SAHH3_HUMAN	腺苷同型半胱氨酸 3
AIFM1	AIFM1_HUMAN	细胞凋亡诱导因子 1，线粒体
AIM2	AIM2_HUMAN	干扰素诱导型蛋白 AIM2
AIMP1	AIMP1_HUMAN	内皮单核细胞活化多肽 2
AIP	AIP_HUMAN	AH 受体相互作用蛋白
AIRE	AIRE_HUMAN	自身免疫性调节因子
AK2	KAD2_HUMAN	腺苷酸激酶 2，线粒体，N 末端加工
AK3	KAD3_HUMAN	GTP：AMP 磷酸转移酶 AK3，线粒体
AK4	KAD4_HUMAN	腺苷酸激酶 4，线粒体
AKAP13	AKP13_HUMAN	A-激酶锚定蛋白 13
AKR1A1	AK1A1_HUMAN	醛-酮还原酶家族 1 成员 A1
AKR1B1	ALDR_HUMAN	醛-酮还原酶家族 1 成员 B1

[0648]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
AKR1C1	AK1C1_HUMAN	醛-酮还原酶家族 1 成员 C1
AKR1C2	AK1C2_HUMAN	醛-酮还原酶家族 1 成员 C2
AKR1C3	AK1C3_HUMAN	醛-酮还原酶家族 1 成员 C3
AKT1	AKT1_HUMAN	RAC-α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶
AKT2	AKT2_HUMAN	RAC-β 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶
AKT3	AKT3_HUMAN	RAC-γ 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶
ALAS2	HEM0_HUMAN	5-氨基乙酰丙酸合酶，红系特异的，线粒体
ALCAM	CD166_HUMAN	CD166 抗原
ALDH1A2	AL1A2_HUMAN	视网膜脱氢酶 2
ALDH1L1	AL1L1_HUMAN	细胞溶质 10-甲酰基四氢叶酸脱氢酶
ALDH2	ALDH2_HUMAN	醛脱氢酶，线粒体
ALDH5A1	SSDH_HUMAN	琥珀酸-半醛脱氢酶，线粒体
ALDH7A1	AL7A1_HUMAN	α-氨基己二酸半醛脱氢酶
ALDOB	ALDOB_HUMAN	果糖-二磷酸醛缩酶 B
ALK	ALK_HUMAN	ALK 酪氨酸激酶受体
ALKBH8	ALKB8_HUMAN	烷基化 DNA 修复蛋白 alkB 同源物 8
ALOX12	LOX12_HUMAN	花生四烯酸 12-脂氧合酶，12S 型
ALOX15B	LX15B_HUMAN	花生四烯酸 15-脂氧合酶 B
ALOX5	LOX5_HUMAN	花生四烯酸 5-脂氧合酶
AMBP	AMBP_HUMAN	胰蛋白酶抑制剂
AMD1	DCAM_HUMAN	S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶 β 链
AMFR	AMFR_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 AMFR
AMT	GCST_HUMAN	氨基甲基转移酶，线粒体
AMY1A|AMY1B|AMY1C	AMY1_HUMAN	α-淀粉酶 1
AMY2A	AMYP_HUMAN	胰腺 α-淀粉酶
ANAPC1	APC1_HUMAN	后期促进复合物亚基 1
ANAPC4	APC4_HUMAN	后期促进复合物亚基 4
ANGPT1	ANGP1_HUMAN	血管生成素-1
ANGPT2	ANGP2_HUMAN	血管生成素-2
ANGPTL3	ANGL3_HUMAN	ANGPTL3(17-224)
ANGPTL4	ANGL4_HUMAN	ANGPTL4 C 末端链
ANK1	ANK1_HUMAN	锚蛋白-1
ANK2	ANK2_HUMAN	锚蛋白-2
ANKFY1	ANFY1_HUMAN	Rab 锚蛋白-5

[0649]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ANKMY1	ANKY1_HUMAN	含有锚蛋白重复序列和 MYND 结构域的蛋白 1
ANKMY2	ANKY2_HUMAN	含有锚蛋白重复序列和 MYND 结构域的蛋白 2
ANKRA2	ANRA2_HUMAN	锚蛋白重复序列家族 A 蛋白 2
ANKRD27	ANR27_HUMAN	含有锚蛋白重复序列结构域的蛋白 27
ANLN	ANLN_HUMAN	苯胺素
ANO10	ANO10_HUMAN	八辛胺-10
ANOS1	KALM_HUMAN	胞外糖蛋白-1
ANPEP	AMPN_HUMAN	氨基肽酶 N
ANTXR1	ANTR1_HUMAN	炭疽毒素受体 1
AOAH	AOAH_HUMAN	酰氧基酰基水解酶大亚基
AOC1	AOC1_HUMAN	阿米洛利敏感性胺氧化酶[含铜]
AOC3	AOC3_HUMAN	膜伯胺氧化酶
AOX1	AOXA_HUMAN	醛氧化酶
AP1S3	AP1S3_HUMAN	AP-1 复合物亚基 σ-3
AP2B1	AP2B1_HUMAN	AP-2 复合物亚基 β
AP4B1	AP4B1_HUMAN	AP-4 复合物亚基 β-1
AP4M1	AP4M1_HUMAN	AP-4 复合物亚基 μ-1
APAF1	APAF_HUMAN	凋亡蛋白酶活化因子 1
APBB1	APBB1_HUMAN	淀粉样蛋白 β A4 前体蛋白结合家族 B 成员 1
APBB3	APBB3_HUMAN	淀粉样蛋白 β A4 前体蛋白结合家族 B 成员 3
APCS	SAMP_HUMAN	血清淀粉样蛋白 P-成分（1-203）
APEX1	APEX1_HUMAN	DNA-（无嘌呤或无嘧啶位点）裂解酶，线粒体
APIP	MTNB_HUMAN	甲基硫代核酮糖-1-磷酸脱水酶
APLF	APLF_HUMAN	阿拉他新和 PNK 样因子
APLNR	APJ_HUMAN	爱帕琳肽受体
APLP2	APLP2_HUMAN	淀粉样蛋白 2
APOBEC3A	ABC3A_HUMAN	DNA dC->dU-编辑酶 APOBEC-3A
APOD	APOD_HUMAN	载脂蛋白 D
APOH	APOH_HUMAN	β-2-糖蛋白 1
APOM	APOM_HUMAN	载脂蛋白 M

[0650]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
APP	A4_HUMAN	C31
APPL1	DP13A_HUMAN	DCC-相互作用蛋白 13-α
APRT	APT_HUMAN	腺嘌呤磷酸核糖基转移酶
APTX	APTX_HUMAN	阿拉他新
AQR	AQR_HUMAN	RNA 解旋酶 aquarius
AR	ANDR_HUMAN	雄激素受体
ARAF	ARAF_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 A-Raf
ARAP1	ARAP1_HUMAN	含有带有 Rho-GAP 结构域、ANK 重复序列和 PH 结构域的 Arf-GAP 的蛋白 1
ARAP3	ARAP3_HUMAN	含有带有 Rho-GAP 结构域、ANK 重复序列和 PH 结构域的 Arf-GAP 的蛋白 3
ARF1	ARF1_HUMAN	ADP 核糖基化因子 1
ARF6	ARF6_HUMAN	ADP 核糖基化因子 6
ARFGAP1	ARFG1_HUMAN	ADP 核糖基化因子 GTP 酶活化蛋白 1
ARFGAP2	ARFG2_HUMAN	ADP 核糖基化因子 GTP 酶活化蛋白 2
ARFGAP3	ARFG3_HUMAN	ADP 核糖基化因子 GTP 酶活化蛋白 3
ARHGAP10	RHG10_HUMAN	Rho GTP 酶活化蛋白 10
ARHGAP11A	RHGBA_HUMAN	Rho GTP 酶活化蛋白 11A
ARHGAP26	RHG26_HUMAN	Rho GTP 酶活化蛋白 26
ARHGAP27	RHG27_HUMAN	Rho GTP 酶活化蛋白 27
ARHGAP9	RHG09_HUMAN	Rho GTP 酶活化蛋白 9
ARHGEF12	ARHGC_HUMAN	Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子 12
ARHGEF16	ARHGG_HUMAN	Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子 16
ARHGEF18	ARHGI_HUMAN	Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子 18
ARHGEF2	ARHG2_HUMAN	Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子 2
ARHGEF28	ARG28_HUMAN	Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子 28
ARHGEF4	ARHG4_HUMAN	Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子 4
ARID4A	ARI4A_HUMAN	含有富含 AT 的相互作用结构域的蛋白 4A
ARIH1	ARI1_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 ARIH1
ARNT	ARNT_HUMAN	芳烃受体核转运蛋白
ARNTL2	BMAL2_HUMAN	芳烃受体核转运蛋白样蛋白 2
ARSB	ARSB_HUMAN	芳基硫酸酯酶 B
ASAH1	ASAH1_HUMAN	酸性神经酰胺酶亚基 β
ASAH2	ASAH2_HUMAN	中性神经酰胺酶可溶形式
ASAP1	ASAP1_HUMAN	含有带有 SH3 结构域、ANK 重复序列和 PH

[0651]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
		结构域的 Arf-GAP 的蛋白 1
ASAP3	ASAP3_HUMAN	含有带有 SH3 结构域、ANK 重复序列和 PH 结构域的 Arf-GAP 的蛋白 3
ASB11	ASB11_HUMAN	锚蛋白重复序列和 SOCS 盒蛋白 11
ASB9	ASB9_HUMAN	锚蛋白重复序列和 SOCS 盒蛋白 9
ASH1L	ASH1L_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 ASH1L
ASH2L	ASH2L_HUMAN	Set1/Ash2 组蛋白甲基转移酶复合物亚基 ASH2
ASPA	ACY2_HUMAN	天冬氨酸酰酶
ASRGL1	ASGL1_HUMAN	异天冬氨酰肽酶/L-天冬酰胺酶 β 链
ASS1	ASSY_HUMAN	精氨基琥珀酸合酶
ASTN2	ASTN2_HUMAN	星形肌动蛋白-2
ASXL1	ASXL1_HUMAN	推定的多梳家族蛋白 ASXL1
ASXL2	ASXL2_HUMAN	推定的多梳家族蛋白 ASXL2
ASXL3	ASXL3_HUMAN	推定的多梳家族蛋白 ASXL3
ATG101	ATGA1_HUMAN	自噬相关蛋白 101
ATG13	ATG13_HUMAN	自噬相关蛋白 13
ATG16L1	A16L1_HUMAN	自噬相关蛋白 16-1
ATG5	ATG5_HUMAN	自噬蛋白 5
ATL1	ATLA1_HUMAN	内质网融合蛋白-1
ATL3	ATLA3_HUMAN	内质网融合蛋白-3
ATM	ATM_HUMAN	丝氨酸蛋白激酶 ATM
ATP7A	ATP7A_HUMAN	铜转运 ATP 酶 1
ATP7B	ATP7B_HUMAN	WND/140 kDa
ATR	ATR_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 ATR
ATRX	ATRX_HUMAN	转录调节因子 ATRX
ATXN1	ATX1_HUMAN	共济失调蛋白-1
AURKA	AURKA_HUMAN	极光激酶 A
AXL	UFO_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶受体 UFO
AZGP1	ZA2G_HUMAN	锌-α-2-糖蛋白
AZU1	CAP7_HUMAN	天青杀素
B2M	B2MG_HUMAN	β-2-微球蛋白形式 pI 5.3
B4GALT1	B4GT1_HUMAN	加工的 β-1,4-半乳糖基转移酶 1
BACE1	BACE1_HUMAN	β-分泌酶 1
BACE2	BACE2_HUMAN	β-分泌酶 2

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
BAK1	BAK_HUMAN	Bcl-2 同源拮抗剂/杀伤剂
BARD1	BARD1_HUMAN	BRCA1 相关环结构域蛋白 1
BAX	BAX_HUMAN	细胞凋亡调节因子 BAX
BAZ2A	BAZ2A_HUMAN	溴结构域相邻锌指结构域蛋白 2A
BBS9	PTHB1_HUMAN	蛋白 PTHB1
BCAM	BCAM_HUMAN	基底细胞粘附分子
BCAT1	BCAT1_HUMAN	支链氨基酸氨基转移酶，细胞溶质
BCAT2	BCAT2_HUMAN	支链氨基酸氨基转移酶，线粒体
BCHE	CHLE_HUMAN	胆碱酯酶
BCL11A	BC11A_HUMAN	B 细胞淋巴瘤/白血病 11A
BCL11B	BC11B_HUMAN	B 细胞淋巴瘤/白血病 11B
BCL3	BCL3_HUMAN	B 细胞淋巴瘤 3 蛋白
BCL6	BCL6_HUMAN	B 细胞淋巴瘤 6 蛋白
BCL6B	BCL6B_HUMAN	B 细胞 CLL/淋巴瘤 6 成员 B 蛋白
BCR	BCR_HUMAN	断点簇区蛋白
BDNF	BDNF_HUMAN	脑源性神经营养因子
BECN1	BECN1_HUMAN	苄氯素-1-C 37 kDa
BHMT	BHMT1_HUMAN	甜菜碱--同型半胱氨酸 S-甲基转移酶 1
BIRC2	BIRC2_HUMAN	含有杆状病毒 IAP 重复序列的蛋白 2
BIRC3	BIRC3_HUMAN	含有杆状病毒 IAP 重复序列的蛋白 3
BIRC6	BIRC6_HUMAN	含有杆状病毒 IAP 重复序列的蛋白 6
BIRC7	BIRC7_HUMAN	含有杆状病毒 IAP 重复序列的蛋白 7 30 kDa 亚基
BIRC8	BIRC8_HUMAN	含有杆状病毒 IAP 重复序列的蛋白 8
BLMH	BLMH_HUMAN	博来霉素水解酶
BMI1	BMI1_HUMAN	多梳复合物蛋白 BMI-1
BMP2K	BMP2K_HUMAN	BMP-2-诱导型蛋白激酶
BMPR1A	BMR1A_HUMAN	骨形态发生蛋白受体 1A 型
BMPR1B	BMR1B_HUMAN	骨形态发生蛋白受体 1B 型
BMPR2	BMPR2_HUMAN	骨形态发生蛋白受体 2 型
BMX	BMX_HUMAN	细胞质酪氨酸蛋白激酶 BMX
BNC2	BNC2_HUMAN	锌指蛋白碱核蛋白-2
BOC	BOC_HUMAN	CDO 兄弟蛋白
BOLA3	BOLA3_HUMAN	BolA 样蛋白 3

[0652]

[0653]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
BPI	BPI_HUMAN	杀菌性通透性增加蛋白
BPIFA1	BPIA1_HUMAN	含有 BPI 折叠的家族 A 成员 1
BRAF	BRAF_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B-raf
BRAP	BRAP_HUMAN	BRCA1 相关蛋白
BRD1	BRD1_HUMAN	含有溴结构域的蛋白 1
BRF1	TF3B_HUMAN	转录因子 IIIB 90 kDa 亚基
BRF2	BRF2_HUMAN	转录因子 IIIB 50 kDa 亚基
BROX	BROX_HUMAN	含有 BRO1 结构域的蛋白 BROX
BSG	BASI_HUMAN	基础免疫球蛋白
BSN	BSN_HUMAN	大管蛋白
BSPRY	BSPRY_HUMAN	含有 B 盒和 SPRY 结构域的蛋白质
BTBD2	BTBD2_HUMAN	含有 BTB/POZ 结构域的蛋白 2
BTG2	BTG2_HUMAN	蛋白 BTG2
BTK	BTK_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 BTK
BTN3A1	BT3A1_HUMAN	嗜乳脂蛋白亚家族 3 成员 A1
BTN3A2	BT3A2_HUMAN	嗜乳脂蛋白亚家族 3 成员 A2
BTN3A3	BT3A3_HUMAN	嗜乳脂蛋白亚家族 3 成员 A3
BTRC	FBW1A_HUMAN	含有 F 盒/WD 重复序列的蛋白 1A
BUD31	BUD31_HUMAN	蛋白 BUD31 同源物
C11orf54	CK054_HUMAN	酯水解酶 C11orf54
C11orf68	CK068_HUMAN	UPF0696 蛋白 C11orf68
C1QA	C1QA_HUMAN	补体 C1q 亚成分亚基 A
C1QB	C1QB_HUMAN	补体 C1q 亚成分亚基 B
C1QBP	C1QBP_HUMAN	补体成分 1 Q 亚成分结合蛋白，线粒体
C1QC	C1QC_HUMAN	补体 C1q 亚成分亚基 C
C1QTNF5	C1QT5_HUMAN	补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 5
C1R	C1R_HUMAN	补体 C1r 亚成分轻链
C1S	C1S_HUMAN	补体 C1s 亚成分轻链
C2	CO2_HUMAN	补体 C2a 片段
C2CD2L	C2C2L_HUMAN	磷脂转移蛋白 C2CD2L
C3	CO3_HUMAN	补体 C3c α'链片段 2
C4A	CO4A_HUMAN	补体 C4 γ 链
C4B|C4B_2	CO4B_HUMAN	补体 C4 γ 链
C4BPA	C4BPA_HUMAN	C4b 结合蛋白 α 链

[0654]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
C5	CO5_HUMAN	补体 C5 α'链
C6	CO6_HUMAN	补体成分 C6
C7	CO7_HUMAN	补体成分 C7
C8A	CO8A_HUMAN	补体成分 C8 α 链
C8B	CO8B_HUMAN	补体成分 C8 β 链
C8G	CO8G_HUMAN	补体成分 C8 γ 链
C9	CO9_HUMAN	补体成分 C9b
CA2	CAH2_HUMAN	碳酸酐酶 2
CA6	CAH6_HUMAN	碳酸酐酶 6
CABP1	CABP1_HUMAN	钙结合蛋白 1
CACNG2	CCG2_HUMAN	电压依赖性钙通道 γ-2 亚基
CALCOCO2	CACO2_HUMAN	含有钙结合和卷曲螺旋结构域的蛋白 2
CALM1	CALM1_HUMAN	钙调蛋白-1
CALM2	CALM2_HUMAN	钙调蛋白-2
CAMK1D	KCC1D_HUMAN	钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 1D 型
CAMK1G	KCC1G_HUMAN	钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 1G 型
CAMK2A	KCC2A_HUMAN	钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 型亚基 α
CAMK2B	KCC2B_HUMAN	钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 型亚基 β
CAMK2D	KCC2D_HUMAN	钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 型亚基 δ
CAMKK1	KKCC1_HUMAN	钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 1
CAMKK2	KKCC2_HUMAN	钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 2
CANT1	CANT1_HUMAN	可溶性钙活化核苷酸酶 1
CAPN15	CAN15_HUMAN	钙蛋白酶-15
CAPN2	CAN2_HUMAN	钙蛋白酶-2 催化亚基
CAPN9	CAN9_HUMAN	钙蛋白酶-9
CAPNS1	CPNS1_HUMAN	钙蛋白酶小亚基 1
CAPRIN2	CAPR2_HUMAN	Caprin-2
CARHSP1	CHSP1_HUMAN	钙调节热稳定蛋白 1
CARM1	CARM1_HUMAN	组蛋白-精氨酸甲基转移酶 CARM1
CASK	CSKP_HUMAN	外周质膜蛋白 CASK
CASP1	CASP1_HUMAN	半胱天冬酶-1 亚基 p10
CASP2	CASP2_HUMAN	半胱天冬酶-2 亚基 p12
CASP3	CASP3_HUMAN	半胱天冬酶-3 亚基 p12
CASP6	CASP6_HUMAN	半胱天冬酶-6 亚基 p11

[0655]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
CASP7	CASP7_HUMAN	半胱天冬酶-7 亚基 p11
CASP8	CASP8_HUMAN	半胱天冬酶-8 亚基 p10
CASP9	CASP9_HUMAN	半胱天冬酶-9 亚基 p10
CASR	CASR_HUMAN	细胞外钙敏感受体
CAT	CATA_HUMAN	过氧化氢酶
CBFA2T2	MTG8R_HUMAN	蛋白 CBFA2T2
CBFA2T3	MTG16_HUMAN	蛋白 CBFA2T3
CBFB	PEBB_HUMAN	核心结合因子亚基 β
CBL	CBL_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 CBL
CBLB	CBLB_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 CBL-B
CBLC	CBLC_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 CBL-C
CBLL1	HAKAI_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 Hakai
CBS	CBS_HUMAN	胱硫醚 β-合酶
CCL13	CCL13_HUMAN	C-C 基序趋化因子 13，短链
CCL14	CCL14_HUMAN	HCC-1（9-74）
CCL17	CCL17_HUMAN	C-C 基序趋化因子 17
CCL18	CCL18_HUMAN	CCL18（4-69）
CCL19	CCL19_HUMAN	C-C 基序趋化因子 19
CCL23	CCL23_HUMAN	CCL23（30-99）
CCL24	CCL24_HUMAN	C-C 基序趋化因子 24
CCL26	CCL26_HUMAN	C-C 基序趋化因子 26
CCL8	CCL8_HUMAN	MCP-2（6-76）
CCNB1IP1	CIP1_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 CCNB1IP1
CCNT2	CCNT2_HUMAN	细胞周期蛋白-T2
CCR2	CCR2_HUMAN	C-C 趋化因子受体 2 型
CCR5	CCR5_HUMAN	C-C 趋化因子受体 5 型
CCS	CCS_HUMAN	超氧化物歧化酶铜分子伴侣
CCT5	TCPE_HUMAN	T-复合物蛋白 1 亚基 ε
CD19	CD19_HUMAN	B 淋巴细胞抗原 CD19
CD1A	CD1A_HUMAN	T 细胞表面糖蛋白 CD1a
CD1B	CD1B_HUMAN	T 细胞表面糖蛋白 CD1b
CD1C	CD1C_HUMAN	T 细胞表面糖蛋白 CD1c
CD1D	CD1D_HUMAN	抗原呈递糖蛋白 CD1d
CD1E	CD1E_HUMAN	T 细胞表面糖蛋白 CD1e，可溶

[0656]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
CD2	CD2_HUMAN	T 细胞表面抗原 CD2
CD207	CLC4K_HUMAN	C 型凝集素结构域家族 4 成员 K
CD22	CD22_HUMAN	B 细胞受体 CD22
CD226	CD226_HUMAN	CD226 抗原
CD2AP	CD2AP_HUMAN	CD2 相关蛋白
CD302	CD302_HUMAN	CD302 抗原
CD320	CD320_HUMAN	CD320 抗原
CD33	CD33_HUMAN	骨髓细胞表面抗原 CD33
CD36	CD36_HUMAN	血小板糖蛋白 4
CD4	CD4_HUMAN	T 细胞表面糖蛋白 CD4
CD44	CD44_HUMAN	CD44 抗原
CD48	CD48_HUMAN	CD48 抗原
CD5	CD5_HUMAN	T 细胞表面糖蛋白 CD5
CD55	DAF_HUMAN	补体衰变加速因子
CD58	LFA3_HUMAN	淋巴细胞功能相关抗原 3
CD74	HG2A_HUMAN	HLA II 类组织相容性抗原 γ 链
CD86	CD86_HUMAN	T 淋巴细胞活化抗原 CD86
CD96	TACT_HUMAN	T 细胞表面触觉蛋白
CDA	CDD_HUMAN	胞苷脱氨酶
CDC20	CDC20_HUMAN	细胞分裂周期蛋白 20 同源物
CDC40	PRP17_HUMAN	前 mRNA-加工因子 17
CDC42BPA	MRCKA_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 MRCKα
CDC42BPB	MRCKB_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 MRCKβ
CDC42BPG	MRCKG_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 MRCKγ
CDC45	CDC45_HUMAN	细胞分裂控制蛋白 45 同源物
CDH1	CADH1_HUMAN	E-Cad/CTF3
CDH13	CAD13_HUMAN	钙粘蛋白 13
CDH23	CAD23_HUMAN	钙粘蛋白 23
CDH3	CADH3_HUMAN	钙粘蛋白 3
CDHR2	CDHR2_HUMAN	钙粘蛋白相关家族成员 2
CDK1	CDK1_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶 1
CDK12	CDK12_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶 12
CDK13	CDK13_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶 13
CDK16	CDK16_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶 16

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
CDK2	CDK2_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶 2
CDK4	CDK4_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶 4
CDK5	CDK5_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性样激酶 5
CDK6	CDK6_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶 6
CDK7	CDK7_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶 7
CDK9	CDK9_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶 9
CDKL1	CDKL1_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶样 1
CDKL2	CDKL2_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶样 2
CDKL3	CDKL3_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶样 3
CDKN2A	CDN2A_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A
CDKN2C	CDN2C_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶 4 抑制剂 C
CDKN2D	CDN2D_HUMAN	细胞周期蛋白依赖性激酶 4 抑制剂 D
CDO1	CDO1_HUMAN	半胱氨酸双加氧酶 1 型
CDYL	CDYL_HUMAN	染色质结构域 Y 样蛋白
CDYL2	CDYL2_HUMAN	染色质结构域 Y 样蛋白 2
CEACAM5	CEAM5_HUMAN	癌胚抗原相关细胞粘附分子 5
[0657] CEACAM7	CEAM7_HUMAN	癌胚抗原相关细胞粘附分子 7
CEBPA	CEBPA_HUMAN	CCAAT/增强子结合蛋白 α
CEL	CEL_HUMAN	胆盐活化脂肪酶
CELF6	CELF6_HUMAN	CUGBP Elav 样家族成员 6
CEP104	CE104_HUMAN	104 kDa 中心体蛋白
CEP170	CE170_HUMAN	170 kDa 中心体蛋白
CES1	EST1_HUMAN	肝脏羧酸酯酶 1
CETP	CETP_HUMAN	胆固醇酯转移蛋白
CFB	CFAB_HUMAN	补体因子 B Bb 片段
CFD	CFAD_HUMAN	补体因子 D
CFH	CFAH_HUMAN	补体因子 H
CFI	CFAI_HUMAN	补体因子 I 轻链
CFP	PROP_HUMAN	备解素
CFTR	CFTR_HUMAN	囊性纤维化跨膜传导调节因子
CGA	GLHA_HUMAN	糖蛋白激素 α 链
CHAMP1	CHAP1_HUMAN	染色体比对维持磷蛋白 1
CHD1	CHD1_HUMAN	染色质结构域-解旋酶-DNA 结合蛋白 1
CHD4	CHD4_HUMAN	染色质结构域-解旋酶-DNA 结合蛋白 4

[0658]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
CHD6	CHD6_HUMAN	染色质结构域-解旋酶-DNA 结合蛋白 6
CHD7	CHD7_HUMAN	染色质结构域-解旋酶-DNA 结合蛋白 7
CHD8	CHD8_HUMAN	染色质结构域-解旋酶-DNA 结合蛋白 8
CHEK1	CHK1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Chk1
CHFR	CHFR_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 CHFR
CHID1	CHID1_HUMAN	含有几丁质酶结构域的蛋白 1
CHN1	CHIN_HUMAN	N-嵌合蛋白
CHN2	CHIO_HUMAN	β-嵌合蛋白
CHRM1	ACM1_HUMAN	毒蕈碱乙酰胆碱受体 M1
CHRNA1	ACHA_HUMAN	乙酰胆碱受体亚基 α
CHRNA2	ACHA2_HUMAN	神经元乙酰胆碱受体亚基 α-2
CHRNA3	ACHA3_HUMAN	神经元乙酰胆碱受体亚基 α-3
CHRNA4	ACHA4_HUMAN	神经元乙酰胆碱受体亚基 α-4
CHRNA7	ACHA7_HUMAN	神经元乙酰胆碱受体亚基 α-7
CHRNA9	ACHA9_HUMAN	神经元乙酰胆碱受体亚基 α-9
CHRNB2	ACHB2_HUMAN	神经元乙酰胆碱受体亚基 β-2
CHUK	IKKA_HUMAN	核因子 κ-B 激酶亚基 α 抑制剂
CIAO1	CIAO1_HUMAN	可能的细胞溶质铁-硫蛋白装配蛋白 CIAO1
CIDEA	CIDEA_HUMAN	细胞死亡活化因子 CIDE-A
CIDEB	CIDEB_HUMAN	细胞死亡活化因子 CIDE-B
CKB	KCRB_HUMAN	肌酸激酶 B 型
CKM	KCRM_HUMAN	肌酸激酶 M 型
CKMT1A|CKMT1B	KCRU_HUMAN	肌酸激酶 U 型，线粒体
CKMT2	KCRS_HUMAN	肌酸激酶 S 型，线粒体
CLDN2	CLD2_HUMAN	紧密连接蛋白-2
CLDN4	CLD4_HUMAN	紧密连接蛋白-4
CLEC2A	CLC2A_HUMAN	C 型凝集素结构域家族 2 成员 A
CLEC2D	CLC2D_HUMAN	C 型凝集素结构域家族 2 成员 D
CLEC4D	CLC4D_HUMAN	C 型凝集素结构域家族 4 成员 D
CLEC4E	CLC4E_HUMAN	C 型凝集素结构域家族 4 成员 E
CLEC4M	CLC4M_HUMAN	C 型凝集素结构域家族 4 成员 M
CLEC6A	CLC6A_HUMAN	C 型凝集素结构域家族 6 成员 A
CLEC9A	CLC9A_HUMAN	C 型凝集素结构域家族 9 成员 A
CLK1	CLK1_HUMAN	双特异性蛋白激酶 CLK1

[0659]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
CLK2	CLK2_HUMAN	双特异性蛋白激酶 CLK2
CLK3	CLK3_HUMAN	双特异性蛋白激酶 CLK3
CLPP	CLPP_HUMAN	ATP 依赖性 Clp 蛋白酶蛋白水解亚基，线粒体
CLPX	CLPX_HUMAN	ATP 依赖性 Clp 蛋白酶 ATP 结合亚基 clpX 样，线粒体
CLTC	CLH1_HUMAN	网格蛋白重链 1
CMA1	CMA1_HUMAN	糜蛋白酶
CNBP	CNBP_HUMAN	细胞核酸结合蛋白
CNDP2	CNDP2_HUMAN	细胞溶质非特异性二肽酶
CNNM2	CNNM2_HUMAN	金属转运蛋白 CNNM2
CNNM3	CNNM3_HUMAN	金属转运蛋白 CNNM3
CNOT4	CNOT4_HUMAN	CCR4-NOT 转录复合物亚基 4
CNOT7	CNOT7_HUMAN	CCR4-NOT 转录复合物亚基 7
CNP	CN37_HUMAN	2',3'-环-核苷酸 3'-磷酸二酯酶
CNR2	CNR2_HUMAN	大麻素受体 2
CNTFR	CNTFR_HUMAN	睫状神经营养因子受体亚基 α
CNTN1	CNTN1_HUMAN	接触蛋白-1
CNTN2	CNTN2_HUMAN	接触蛋白-2
CNTN3	CNTN3_HUMAN	接触蛋白-3
CNTN5	CNTN5_HUMAN	接触蛋白-5
COL10A1	COAA1_HUMAN	胶原 α-1(X)链
COL1A1	CO1A1_HUMAN	胶原 α-1(I)链
COL20A1	COKA1_HUMAN	胶原 α-1(XX)链
COL3A1	CO3A1_HUMAN	胶原 α-1(III)链
COL4A1	CO4A1_HUMAN	血管生成抑制因子
COL4A2	CO4A2_HUMAN	血管能抑素
COL4A3	CO4A3_HUMAN	肿瘤抑素
COL4A4	CO4A4_HUMAN	胶原 α-4(IV)链
COL4A5	CO4A5_HUMAN	胶原 α-5(IV)链
COLEC11	COL11_HUMAN	胶原凝集素-11
COLEC12	COL12_HUMAN	胶原凝集素-12
COMP	COMP_HUMAN	软骨寡聚基质蛋白
COP1	COP1_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 COP1

[0660]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
COPG1	COPG1_HUMAN	包被体亚基 γ-1
COPS3	CSN3_HUMAN	COP9 信号小体复合物亚基 3
COPS4	CSN4_HUMAN	COP9 信号小体复合物亚基 4
COQ8A	COQ8A_HUMAN	非典型激酶 COQ8A，线粒体
COX5B	COX5B_HUMAN	细胞色素 c 氧化酶亚基 5B，线粒体
CPA1	CBPA1_HUMAN	羧肽酶 A1
CPB1	CBPB1_HUMAN	羧肽酶 B
CPD	CBPD_HUMAN	羧肽酶 D
CPM	CBPM_HUMAN	羧肽酶 M
CPN1	CBPN_HUMAN	羧肽酶 N 催化链
CPOX	HEM6_HUMAN	氧依赖性粪卟啉原-III 氧化酶，线粒体
CPS1	CPSM_HUMAN	氨基甲酰磷酸合酶 [氨]，线粒体
CPSF1	CPSF1_HUMAN	切割和多聚腺苷酸化特异性因子亚基 1
CPSF3	CPSF3_HUMAN	切割和多聚腺苷酸化特异性因子亚基 3
CPSF4	CPSF4_HUMAN	切割和多聚腺苷酸化特异性因子亚基 4
CPSF6	CPSF6_HUMAN	切割和多聚腺苷酸化特异性因子亚基 6
CPSF7	CPSF7_HUMAN	切割和多聚腺苷酸化特异性因子亚基 7
CR1	CR1_HUMAN	补体受体 1 型
CR2	CR2_HUMAN	补体受体 2 型
CRABP2	RABP2_HUMAN	细胞视黄酸结合蛋白 2
CRBN	CRBN_HUMAN	小脑蛋白
CREBBP	CBP_HUMAN	CREB 结合蛋白
CRHR1	CRFR1_HUMAN	促皮质素释放因子受体 1
CRK	CRK_HUMAN	衔接子分子 crk
CRKL	CRKL_HUMAN	Crk 样蛋白
CRP	CRP_HUMAN	C-反应蛋白（1-205）
CRTAM	CRTAM_HUMAN	细胞毒性和调节 T 细胞分子
CRYAB	CRYAB_HUMAN	α-晶体蛋白 B 链
CRYM	CRYM_HUMAN	酮亚胺还原酶 μ-晶体蛋白
CS	CISY_HUMAN	柠檬酸合酶，线粒体
CSAD	CSAD_HUMAN	半胱氨酸亚磺酸脱羧酶
CSDE1	CSDE1_HUMAN	含有冷休克结构域的蛋白 E1
CSF1R	CSF1R_HUMAN	巨噬细胞集落刺激因子 1 受体
CSF3R	CSF3R_HUMAN	粒细胞集落刺激因子受体

[0661]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
CSK	CSK_HUMAN	酪氨酸-蛋白激酶 CSK
CSNK1A1	KC1A_HUMAN	酪蛋白激酶 I 同种型 α
CSNK1D	KC1D_HUMAN	酪蛋白激酶 I 同种型 δ
CSNK1E	KC1E_HUMAN	酪蛋白激酶 I 同种型 ε
CSNK1G3	KC1G3_HUMAN	酪蛋白激酶 I 同种型 γ-3
CSRP3	CSRP3_HUMAN	富含半胱氨酸和甘氨酸的蛋白 3
CST3	CYTC_HUMAN	半胱氨酸蛋白酶抑制剂-C
CSTF1	CSTF1_HUMAN	切割刺激因子亚基 1
CSTF2	CSTF2_HUMAN	切割刺激因子亚基 2
CTCF	CTCF_HUMAN	转录阻遏因子 CTCF
CTCFL	CTCFL_HUMAN	转录阻遏因子 CTCFL
CTLA4	CTLA4_HUMAN	细胞毒性 T-淋巴细胞蛋白 4
CTPS1	PYRG1_HUMAN	CTP 合酶 1
CTPS2	PYRG2_HUMAN	CTP 合酶 2
CTRC	CTRC_HUMAN	胰凝乳蛋白酶-C
CTSA	PPGB_HUMAN	溶酶体保护蛋白 20 kDa 链
CTSC	CATC_HUMAN	二肽基肽酶 1 轻链
CTSD	CATD_HUMAN	组织蛋白酶 D 重链
CTSE	CATE_HUMAN	组织蛋白酶 E 形式 II
CUL4B	CUL4B_HUMAN	滞蛋白-4B
CUL5	CUL5_HUMAN	滞蛋白-5
CUL7	CUL7_HUMAN	滞蛋白-7
CUL9	CUL9_HUMAN	滞蛋白-9
CUTC	CUTC_HUMAN	铜稳态蛋白 cutC 同源物
CWC27	CWC27_HUMAN	剪接体相关蛋白 CWC27 同源物
CWF19L2	C19L2_HUMAN	CWF19 样蛋白 2
CXADR	CXAR_HUMAN	柯萨奇病毒和腺病毒受体
CXCL10	CXL10_HUMAN	CXCL10（1-73）
CXCL2	CXCL2_HUMAN	GRO-β（5-73）
CXCL5	CXCL5_HUMAN	ENA-78（9-78）
CXCL8	IL8_HUMAN	IL-8（9-77）
CXCR4	CXCR4_HUMAN	C-X-C 趋化因子受体 4 型
CYC1	CY1_HUMAN	细胞色素 c1，血红素蛋白，线粒体
CYHR1	CYHR1_HUMAN	富含半胱氨酸和组氨酸的蛋白 1

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
CYLD	CYLD_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 CYLD
CYP51A1	CP51A_HUMAN	羊毛甾醇 14-α 去甲基化酶
CYP7A1	CP7A1_HUMAN	胆固醇 7-α-单加氧酶
CYTH3	CYH3_HUMAN	细胞附着蛋白-3
CZIB	CZIB_HUMAN	含有 CXXC 基序的锌结合蛋白
DAG1	DAG1_HUMAN	β-肌养蛋白聚糖
DAPK1	DAPK1_HUMAN	死亡相关蛋白激酶 1
DAPK2	DAPK2_HUMAN	死亡相关蛋白激酶 2
DAPK3	DAPK3_HUMAN	死亡相关蛋白激酶 3
DARS2	SYDM_HUMAN	天冬氨酸--tRNA 连接酶，线粒体
DAW1	DAW1_HUMAN	含有 WDR 重复序列结构域 1 的动力蛋白装配因子
DBH	DOPO_HUMAN	可溶多巴胺 β-羟化酶
DBNL	DBNL_HUMAN	脑发育调节蛋白样蛋白
DCAF1	DCAF1_HUMAN	DDB1 和 CUL4 相关因子 1
DCC	DCC_HUMAN	神经突起生长导向因子受体 DCC
DCDC2	DCDC2_HUMAN	含有双肾上腺皮质激素结构域的蛋白 2
DCLK1	DCLK1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 DCLK1
DCLRE1A	DCR1A_HUMAN	DNA 交联修复 1A 蛋白
DCLRE1B	DCR1B_HUMAN	5'核酸外切酶 Apollo
DCTN1	DCTN1_HUMAN	动力蛋白激活蛋白亚基 1
DCTN5	DCTN5_HUMAN	动力蛋白激活蛋白亚基 5
DCUN1D1	DCNL1_HUMAN	DCN1 样蛋白 1
DCX	DCX_HUMAN	神经元迁移蛋白双肾上腺皮质激素
DDAH1	DDAH1_HUMAN	N(G),N(G)-二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶 1
DDB1	DDB1_HUMAN	DNA 损伤结合蛋白 1
DDB2	DDB2_HUMAN	DNA 损伤结合蛋白 2
DDI1	DDI1_HUMAN	蛋白 DDI1 同源物 1
DDI2	DDI2_HUMAN	蛋白 DDI1 同源物 2
DDR1	DDR1_HUMAN	含有上皮网柄菌凝素结构域的受体 1
DDX1	DDX1_HUMAN	ATP 依赖性 RNA 解旋酶 DDX1
DDX39B	DX39B_HUMAN	剪接体 RNA 解旋酶 DDX39B
DDX41	DDX41_HUMAN	可能的 ATP 依赖性 RNA 解旋酶 DDX41

[0662]

[0663]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
DDX58	DDX58_HUMAN	可能的 ATP 依赖性 RNA 解旋酶 DDX58
DDX59	DDX59_HUMAN	可能的 ATP 依赖性 RNA 解旋酶 DDX59
DEAF1	DEAF1_HUMAN	畸形表皮自调节因子 1 同源物
DEFA1|DEFA1B	DEF1_HUMAN	嗜中性粒细胞防御素 2
DEFB4A|DEFB4B	DFB4A_HUMAN	β-防御素 4A
DESI1	DESI1_HUMAN	去 sumo 化异肽酶 1
DFFA	DFFA_HUMAN	DNA 片段化因子亚基 α
DFFB	DFFB_HUMAN	DNA 片段化因子亚基 β
DGKE	DGKE_HUMAN	二酰基甘油激酶 ε
DGKI	DGKI_HUMAN	二酰基甘油激酶 ι
DGKK	DGKK_HUMAN	二酰基甘油激酶 κ
DGKQ	DGKQ_HUMAN	二酰基甘油激酶 θ
DGKZ	DGKZ_HUMAN	二酰基甘油激酶 ζ
DHFR	DYR_HUMAN	二氢叶酸还原酶
DHX16	DHX16_HUMAN	前 mRNA-剪接因子 ATP 依赖性 RNA 解旋酶 DHX16
DHX58	DHX58_HUMAN	可能的 ATP 依赖性 RNA 解旋酶 DHX58
DHX8	DHX8_HUMAN	ATP 依赖性 RNA 解旋酶 DHX8
DHX9	DHX9_HUMAN	ATP 依赖性 RNA 解旋酶 A
DICER1	DICER_HUMAN	内切核糖核酸酶 Dicer
DIS3	RRP44_HUMAN	外来体复合物核酸外切酶 RRP44
DIXDC1	DIXC1_HUMAN	地信蛋白（Dixin）
DLAT	ODP2_HUMAN	丙酮酸脱氢酶复合物的二氢硫辛酰赖氨酸残基乙酰转移酶成分，线粒体
DLD	DLDH_HUMAN	二氢硫辛酰脱氢酶，线粒体
DLG5	DLG5_HUMAN	Disks 大同源物 5
DLL1	DLL1_HUMAN	δ 样蛋白 1
DLL4	DLL4_HUMAN	δ 样蛋白 4
DMC1	DMC1_HUMAN	减数分裂重组蛋白 DMC1/LIM15 同源物
DMGDH	M2GD_HUMAN	二甲基甘氨酸脱氢酶，线粒体
DMPK	DMPK_HUMAN	肌强直蛋白激酶
DNAJA1	DNJA1_HUMAN	DnaJ 同源物亚家族 A 成员 1
DNAJA3	DNJA3_HUMAN	DnaJ 同源物亚家族 A 成员 3，线粒体

[0664]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
DNAJB1	DNJB1_HUMAN	DnaJ 同源物亚家族 B 成员 1
DNAJC24	DJC24_HUMAN	DnaJ 同源物亚家族 C 成员 24
DNLZ	DNLZ_HUMAN	DNL 型锌指蛋白
DNMT1	DNMT1_HUMAN	DNA（胞嘧啶-5）-甲基转移酶 1
DNMT3A	DNM3A_HUMAN	DNA（胞嘧啶-5）-甲基转移酶 3A
DNMT3B	DNM3B_HUMAN	DNA（胞嘧啶-5）-甲基转移酶 3B
DNMT3L	DNM3L_HUMAN	DNA（胞嘧啶-5）-甲基转移酶 3 样
DNPEP	DNPEP_HUMAN	天冬氨酰氨基肽酶
DOK2	DOK2_HUMAN	停靠蛋白 2
DPAGT1	GPT_HUMAN	UDP-N-乙酰葡糖胺--多萜基磷酸 N-乙酰葡糖胺磷酸转移酶
DPF1	DPF1_HUMAN	锌指蛋白 neuro-d4
DPF2	REQU_HUMAN	锌指蛋白 ubi-d4
DPF3	DPF3_HUMAN	锌指蛋白 DPF3
DPP10	DPP10_HUMAN	无活性二肽基肽酶 10
DPP3	DPP3_HUMAN	二肽基肽酶 3
DPP4	DPP4_HUMAN	二肽基肽酶 4 可溶形式
DPP6	DPP6_HUMAN	二肽基氨基肽酶样蛋白 6
DPP8	DPP8_HUMAN	二肽基肽酶 8
DPP9	DPP9_HUMAN	二肽基肽酶 9
DRD2	DRD2_HUMAN	D(2)多巴胺受体
DRD3	DRD3_HUMAN	D(3)多巴胺受体
DROSHA	RNC_HUMAN	核糖核酸酶 3
DSC1	DSC1_HUMAN	桥粒胶蛋白-1
DSC2	DSC2_HUMAN	桥粒胶蛋白-2
DSG2	DSG2_HUMAN	桥粒黏蛋白-2
DSG3	DSG3_HUMAN	桥粒黏蛋白-3
DSP	DESP_HUMAN	桥粒斑蛋白
DTD1	DTD1_HUMAN	D-氨酰基-tRNA 脱酰酶 1
DTX3	DTX3_HUMAN	可能的 E3 泛素蛋白连接酶 DTX3
DTX3L	DTX3L_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 DTX3L
DUSP14	DUS14_HUMAN	双特异性蛋白磷酸酶 14
DVL2	DVL2_HUMAN	区段极性蛋白蓬乱蛋白同源物 DVL-2
DYNC1H1	DYHC1_HUMAN	细胞质动力蛋白 1 重链 1

[0665]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
DYNC1I2	DC1I2_HUMAN	细胞质动力蛋白 1 中间链 2
DYNC2H1	DYHC2_HUMAN	细胞质动力蛋白 2 重链 1
DYNLRB1	DLRB1_HUMAN	动力蛋白轻链障碍型 1
DYRK1A	DYR1A_HUMAN	双特异性酪氨酸-磷酸化-调节激酶 1A
DYRK2	DYRK2_HUMAN	双特异性酪氨酸-磷酸化-调节激酶 2
DYRK3	DYRK3_HUMAN	双特异性酪氨酸-磷酸化-调节激酶 3
DYSF	DYSF_HUMAN	肌营养不良蛋白（Dysferlin）
DZANK1	DZAN1_HUMAN	含有双锌带状物和锚蛋白重复序列的蛋白 1
E4F1	E4F1_HUMAN	转录因子 E4F1
EBF1	COE1_HUMAN	转录因子 COE1
ECE1	ECE1_HUMAN	内皮素转化酶 1
ECI1	ECI1_HUMAN	烯酰-辅酶 A δ 异构酶 1，线粒体
EDA	EDA_HUMAN	外异蛋白-A，分泌型
EDC3	EDC3_HUMAN	mRNA-去帽蛋白 3 增强子
EDNRB	EDNRB_HUMAN	内皮素受体 B 型
EEA1	EEA1_HUMAN	早期内体抗原 1
EED	EED_HUMAN	多梳蛋白 EED
EEF1G	EF1G_HUMAN	延伸因子 1-γ
EEFSEC	SELB_HUMAN	硒代半胱氨酸特异性延伸因子
EFEMP2	FBLN4_HUMAN	含有 EGF 的腓骨蛋白样细胞外基质蛋白 2
EFL1	EFL1_HUMAN	延伸因子样 GTP 酶 1
EFTUD2	U5S1_HUMAN	116 kDa U5 小核核糖核蛋白成分
EGFR	EGFR_HUMAN	表皮生长因子受体
EGLN1	EGLN1_HUMAN	Egl9 同源物 1
EGR1	EGR1_HUMAN	早期生长反应蛋白 1
EGR2	EGR2_HUMAN	E3 SUMO 蛋白连接酶 EGR2
EGR3	EGR3_HUMAN	早期生长反应蛋白 3
EGR4	EGR4_HUMAN	早期生长反应蛋白 4
EHMT1	EHMT1_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 EHMT1
EHMT2	EHMT2_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 EHMT2
EIF1	EIF1_HUMAN	真核细胞翻译起始因子 1
EIF1AD	EIF1A_HUMAN	可能的 RNA 结合蛋白 EIF1AD
EIF2AK2	E2AK2_HUMAN	干扰素诱导的双链 RNA 活化蛋白激酶

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
EIF2AK3	E2AK3_HUMAN	真核细胞翻译起始因子 2α 激酶 3
EIF2B1	EI2BA_HUMAN	翻译起始因子 eIF-2B 亚基 α
EIF2B2	EI2BB_HUMAN	翻译起始因子 eIF-2B 亚基 β
EIF2B4	EI2BD_HUMAN	翻译起始因子 eIF-2B 亚基 δ
EIF2D	EIF2D_HUMAN	真核细胞翻译起始因子 2D
EIF2S1	IF2A_HUMAN	真核细胞翻译起始因子 2 亚基 1
EIF3B	EIF3B_HUMAN	真核细胞翻译起始因子 3 亚基 B
EIF3E	EIF3E_HUMAN	真核细胞翻译起始因子 3 亚基 E
EIF3G	EIF3G_HUMAN	真核细胞翻译起始因子 3 亚基 G
EIF4EBP2	4EBP2_HUMAN	真核细胞翻译起始因子 4E 结合蛋白 2
EIF4G1	IF4G1_HUMAN	真核细胞翻译起始因子 4 γ1
EIF5	IF5_HUMAN	真核细胞翻译起始因子 5
EIF5A	IF5A1_HUMAN	真核细胞翻译起始因子 5A-1
ELAC1	RNZ1_HUMAN	锌磷酸二酯酶 ELAC 蛋白 1
ELAVL1	ELAV1_HUMAN	ELAV 样蛋白 1
ELAVL4	ELAV4_HUMAN	ELAV 样蛋白 4
ELF5	ELF5_HUMAN	ETS 相关转录因子 Elf-5
ELK1	ELK1_HUMAN	含有 ETS 结构域的蛋白 Elk-1
ELK4	ELK4_HUMAN	含有 ETS 结构域的蛋白 Elk-4
ELL	ELL_HUMAN	RNA 聚合酶 II 延伸因子 ELL
ELOC	ELOC_HUMAN	延伸蛋白-C
EMILIN1	EMIL1_HUMAN	EMILIN-1
EML1	EMAL1_HUMAN	棘皮动物微管相关蛋白样 1
ENO1	ENOA_HUMAN	α-烯醇化酶
ENO2	ENOG_HUMAN	γ-烯醇化酶
ENO3	ENOB_HUMAN	β-烯醇化酶
ENPEP	AMPE_HUMAN	谷氨酰氨基肽酶
EP300	EP300_HUMAN	组蛋白乙酰转移酶 p300
EPAS1	EPAS1_HUMAN	含有内皮 PAS 结构域的蛋白 1
EPB41	41_HUMAN	蛋白 4.1
EPB41L3	E41L3_HUMAN	带 4.1 样蛋白 3，N 末端加工
EPCAM	EPCAM_HUMAN	上皮细胞粘附分子
EPDR1	EPDR1_HUMAN	哺乳动物室管膜蛋白相关蛋白 1
EPHA2	EPHA2_HUMAN	肝配蛋白 A 型受体 2

[0666]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
EPHA3	EPHA3_HUMAN	肝配蛋白 A 型受体 3
EPHA4	EPHA4_HUMAN	肝配蛋白 A 型受体 4
EPHA5	EPHA5_HUMAN	肝配蛋白 A 型受体 5
EPHB4	EPHB4_HUMAN	肝配蛋白 B 型受体 4
EPM2A	EPM2A_HUMAN	拉福林蛋白（Laforin）
EPOR	EPOR_HUMAN	促红细胞生成素受体
EPRS	SYEP_HUMAN	脯氨酸--tRNA 连接酶
EPS8L1	ES8L1_HUMAN	表皮生长因子受体激酶底物 8 样蛋白 1
EPS8L2	ES8L2_HUMAN	表皮生长因子受体激酶底物 8 样蛋白 2
EPS8L3	ES8L3_HUMAN	表皮生长因子受体激酶底物 8 样蛋白 3
ERAP1	ERAP1_HUMAN	内质网氨基肽酶 1
ERAP2	ERAP2_HUMAN	内质网氨基肽酶 2
ERBB2	ERBB2_HUMAN	受体酪氨酸蛋白激酶 erbB-2
ERBB3	ERBB3_HUMAN	受体酪氨酸蛋白激酶 erbB-3
ERCC6L2	ER6L2_HUMAN	DNA 切除修复蛋白 ERCC-6 样 2
ERCC8	ERCC8_HUMAN	DNA 切除修复蛋白 ERCC-8
[0667] ERG	ERG_HUMAN	转录调节因子 ERG
ERN1	ERN1_HUMAN	内切核糖核酸酶
ERVK-10	GAK10_HUMAN	内源性逆转录病毒 K 组成员 10 Gag 多蛋白
ERVK-19	GAK19_HUMAN	内源性逆转录病毒 K 组成员 19 Gag 多蛋白
ERVK-21	GAK21_HUMAN	内源性逆转录病毒 K 组成员 21 Gag 多蛋白
ERVK-24	GAK24_HUMAN	内源性逆转录病毒 K 组成员 24 Gag 多蛋白
ERVK-5	GAK5_HUMAN	内源性逆转录病毒 K 组成员 5 Gag 多蛋白
ERVK-6	GAK6_HUMAN	内源性逆转录病毒 K 组成员 6 Gag 多蛋白
ERVK-7	GAK7_HUMAN	内源性逆转录病毒 K 组成员 7 Gag 多蛋白
ERVK-8	GAK8_HUMAN	内源性逆转录病毒 K 组成员 8 Gag 多蛋白
ERVK-9	POK9_HUMAN	逆转录酶/核糖核酸酶 H
ERVK-9	GAK9_HUMAN	内源性逆转录病毒 K 组成员 9 Gag 多蛋白
ESCO1	ESCO1_HUMAN	N-乙酰转移酶 ESCO1
ESCO2	ESCO2_HUMAN	N-乙酰转移酶 ESCO2
ESRRA	ERR1_HUMAN	类固醇激素受体 ERR1
ESRRB	ERR2_HUMAN	类固醇激素受体 ERR2
ESRRG	ERR3_HUMAN	雌激素相关受体 γ
ETF1	ERF1_HUMAN	真核细胞肽链释放因子亚基 1

[0668]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ETFB	ETFB_HUMAN	电子转移黄素蛋白亚基 β
EVPL	EVPL_HUMAN	外被斑蛋白
EWSR1	EWS_HUMAN	RNA 结合蛋白 EWS
EXO1	EXO1_HUMAN	核酸外切酶 1
EXOG	EXOG_HUMAN	核酸酶 EXOG，线粒体
EXOSC2	EXOS2_HUMAN	外来体复合物成分 RRP4
EXOSC4	EXOS4_HUMAN	外来体复合物成分 RRP41
EXOSC5	EXOS5_HUMAN	外来体复合物成分 RRP46
EXOSC7	EXOS7_HUMAN	外来体复合物成分 RRP42
EXOSC9	EXOS9_HUMAN	外来体复合物成分 RRP45
EZH2	EZH2_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 EZH2
EZR	EZRI_HUMAN	埃兹蛋白（Ezrin）
F10	FA10_HUMAN	活化因子 Xa 重链
F11	FA11_HUMAN	凝血因子 XIa 轻链
F11R	JAM1_HUMAN	连接粘附分子 A
F12	FA12_HUMAN	凝血因子 XIIa 轻链
F13A1	F13A_HUMAN	凝血因子 XIII A 链
F2	THRB_HUMAN	凝血酶重链
F2R	PAR1_HUMAN	蛋白酶活化受体 1
F2RL1	PAR2_HUMAN	蛋白酶活化受体 2，交替切割 2
F3	TF_HUMAN	组织因子
F5	FA5_HUMAN	凝血因子 V 轻链
F7	FA7_HUMAN	因子 VII 重链
F8	FA8_HUMAN	因子 VIIIa 轻链
F9	FA9_HUMAN	凝血因子 IXa 重链
FABP1	FABPL_HUMAN	脂肪酸结合蛋白，肝脏
FABP2	FABPI_HUMAN	脂肪酸结合蛋白，肠道
FABP5	FABP5_HUMAN	脂肪酸结合蛋白 5
FABP6	FABP6_HUMAN	胃调理蛋白
FAF1	FAF1_HUMAN	FAS 相关因子 1
FAIM	FAIM1_HUMAN	Fas 凋亡抑制分子 1
FAM3C	FAM3C_HUMAN	蛋白 FAM3C
FAM83A	FA83A_HUMAN	蛋白 FAM83A
FAM83B	FA83B_HUMAN	蛋白 FAM83B

[0669]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
FAN1	FAN1_HUMAN	范可尼（Fanconi）相关核酸酶 1
FANCF	FANCF_HUMAN	范可尼贫血 F 组蛋白
FANCL	FANCL_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 FANCL
FAP	SEPR_HUMAN	纤溶酶抑制剂-切割酶 FAP，可溶形式
FARSB	SYFB_HUMAN	苯丙氨酸--tRNA 连接酶 β 亚基
FASN	FAS_HUMAN	油酰基-[酰基载体蛋白]水解酶
FBL	FBRL_HUMAN	rRNA 2'-O-甲基转移酶核仁纤维蛋白
FBN1	FBN1_HUMAN	白脂素
FBP1	F16P1_HUMAN	果糖-1,6-双磷酸酶 1
FBP2	F16P2_HUMAN	果糖-1,6-双磷酸酶同工酶 2
FBXL19	FXL19_HUMAN	F 盒/LRR 重复序列蛋白 19
FBXO3	FBX3_HUMAN	仅 F 盒蛋白 3（F-box only protein 3）
FBXO31	FBX31_HUMAN	仅 F 盒蛋白 31
FBXO43	FBX43_HUMAN	仅 F 盒蛋白 43
FBXW7	FBXW7_HUMAN	含有 F 盒/WD 重复序列的蛋白 7
FCER2	FCER2_HUMAN	低亲和力免疫球蛋白 ε Fc 受体可溶形式
FCGRT	FCGRN_HUMAN	IgG 受体 FcRn 大亚基 p51
FCHSD2	FCSD2_HUMAN	F-BAR 和双 SH3 结构域蛋白 2
FCN1	FCN1_HUMAN	纤胶凝蛋白-1
FCN3	FCN3_HUMAN	纤胶凝蛋白-3
FDX1	ADX_HUMAN	肾上腺皮质铁氧还蛋白，线粒体
FDX2	FDX2_HUMAN	铁氧还蛋白-2，线粒体
FEN1	FEN1_HUMAN	瓣状（Flap）内切核酸酶 1
FER	FER_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 Fer
FES	FES_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 Fes/Fps
FEV	FEV_HUMAN	蛋白 FEV
FEZF1	FEZF1_HUMAN	Fez 家族锌指蛋白 1
FEZF2	FEZF2_HUMAN	Fez 家族锌指蛋白 2
FFAR1	FFAR1_HUMAN	游离脂肪酸受体 1
FGA	FIBA_HUMAN	纤维蛋白原 α 链
FGB	FIBB_HUMAN	纤维蛋白原 β 链
FGD1	FGD1_HUMAN	含有 FYVE、RhoGEF 和 PH 结构域的蛋白 1
FGD2	FGD2_HUMAN	含有 FYVE、RhoGEF 和 PH 结构域的蛋白 2

[0670]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
FGD3	FGD3_HUMAN	含有 FYVE、RhoGEF 和 PH 结构域的蛋白 3
FGD4	FGD4_HUMAN	含有 FYVE、RhoGEF 和 PH 结构域的蛋白 4
FGD5	FGD5_HUMAN	含有 FYVE、RhoGEF 和 PH 结构域的蛋白 5
FGD6	FGD6_HUMAN	含有 FYVE、RhoGEF 和 PH 结构域的蛋白 6
FGF1	FGF1_HUMAN	成纤维细胞生长因子 1
FGF10	FGF10_HUMAN	成纤维细胞生长因子 10
FGF12	FGF12_HUMAN	成纤维细胞生长因子 12
FGF13	FGF13_HUMAN	成纤维细胞生长因子 13
FGF18	FGF18_HUMAN	成纤维细胞生长因子 18
FGF19	FGF19_HUMAN	成纤维细胞生长因子 19
FGF2	FGF2_HUMAN	成纤维细胞生长因子 2
FGF20	FGF20_HUMAN	成纤维细胞生长因子 20
FGF23	FGF23_HUMAN	成纤维细胞生长因子 23 C 末端肽
FGF4	FGF4_HUMAN	成纤维细胞生长因子 4
FGF8	FGF8_HUMAN	成纤维细胞生长因子 8
FGF9	FGF9_HUMAN	成纤维细胞生长因子 9
FGFR1	FGFR1_HUMAN	成纤维细胞生长因子受体 1
FGFR2	FGFR2_HUMAN	成纤维细胞生长因子受体 2
FGFR3	FGFR3_HUMAN	成纤维细胞生长因子受体 3
FGFR4	FGFR4_HUMAN	成纤维细胞生长因子受体 4
FGG	FIBG_HUMAN	纤维蛋白原 γ 链
FH	FUMH_HUMAN	延胡索酸水合酶，线粒体
FHL2	FHL2_HUMAN	四个半 LIM 结构域蛋白 2
FHL3	FHL3_HUMAN	四个半 LIM 结构域蛋白 3
FHOD1	FHOD1_HUMAN	含有 FH1/FH2 结构域的蛋白 1
FIBCD1	FBCD1_HUMAN	含有纤维蛋白原 C 结构域的蛋白 1
FIZ1	FIZ1_HUMAN	Flt3-相互作用锌指蛋白 1
FKBP14	FKB14_HUMAN	肽基-脯氨酰基顺-反异构酶 FKBP14
FKBP1A	FKB1A_HUMAN	肽基-脯氨酰基顺-反异构酶 FKBP1A
FKBP3	FKBP3_HUMAN	肽基-脯氨酰基顺-反异构酶 FKBP3
FKBP4	FKBP4_HUMAN	肽基-脯氨酰基顺-反异构酶 FKBP4，N 末端

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
		加工
FKBP5	FKBP5_HUMAN	肽基-脯氨酰基顺-反异构酶 FKBP5
FKBP8	FKBP8_HUMAN	肽基-脯氨酰基顺-反异构酶 FKBP8
FLI1	FLI1_HUMAN	弗兰德（Friend）白血病整合 1 转录因子
FLNA	FLNA_HUMAN	细丝蛋白-A
FLNB	FLNB_HUMAN	细丝蛋白-B
FLNC	FLNC_HUMAN	细丝蛋白-C
FLT1	VGFR1_HUMAN	血管内皮生长因子受体 1
FLT3	FLT3_HUMAN	受体型酪氨酸蛋白激酶 FLT3
FLT4	VGFR3_HUMAN	血管内皮生长因子受体 3
FLYWCH1	FWCH1_HUMAN	含有 FLYWCH 型锌指的蛋白 1
FMR1	FMR1_HUMAN	突触功能调节因子 FMR1
FN1	FINC_HUMAN	Ugl-Y3
FNDC3A	FND3A_HUMAN	含有纤连蛋白 III 型结构域的蛋白 3A
FNTB	FNTB_HUMAN	蛋白质法尼基转移酶亚基 β
FOLH1	FOLH1_HUMAN	谷氨酸羧肽酶 2
FOXO3	FOXO3_HUMAN	叉头盒蛋白 O3
FOXP2	FOXP2_HUMAN	叉头盒蛋白 P2
FOXP3	FOXP3_HUMAN	叉头盒蛋白 P3 41 kDa 形式
FRS2	FRS2_HUMAN	成纤维细胞生长因子受体底物 2
FRS3	FRS3_HUMAN	成纤维细胞生长因子受体底物 3
FSCN1	FSCN1_HUMAN	肌成束蛋白
FST	FST_HUMAN	卵泡抑素
FSTL3	FSTL3_HUMAN	卵泡抑素相关蛋白 3
FTO	FTO_HUMAN	α-酮戊二酸依赖性双加氧酶 FTO
FURIN	FURIN_HUMAN	弗林蛋白酶
FUS	FUS_HUMAN	RNA 结合蛋白 FUS
FUT8	FUT8_HUMAN	α-(1,6)-岩藻糖基转移酶
FXN	FRDA_HUMAN	共济蛋白成熟形式
FXR1	FXR1_HUMAN	脆性 X 智力低下综合征相关蛋白 1
FXR2	FXR2_HUMAN	脆性 X 智力低下综合征相关蛋白 2
FYB1	FYB1_HUMAN	FYN 结合蛋白 1
FYCO1	FYCO1_HUMAN	含有 FYVE 和卷曲螺旋结构域的蛋白 1
FYN	FYN_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 Fyn

[0671]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
FZD4	FZD4_HUMAN	卷曲蛋白-4
FZR1	FZR1_HUMAN	卷曲蛋白相关蛋白同源物
G2E3	G2E3_HUMAN	G2/M 期特异性 E3 泛素蛋白连接酶
G3BP1	G3BP1_HUMAN	Ras GTP 酶活化蛋白结合蛋白 1
GAA	LYAG_HUMAN	70 kDa 溶酶体 α-葡糖苷酶
GABBR1	GABR1_HUMAN	γ-氨基丁酸 B 型受体亚基 1
GABRA1	GBRA1_HUMAN	γ-氨基丁酸受体亚基 α-1
GABRA5	GBRA5_HUMAN	γ-氨基丁酸受体亚基 α-5
GABRB2	GBRB2_HUMAN	γ-氨基丁酸受体亚基 β-2
GABRB3	GBRB3_HUMAN	γ-氨基丁酸受体亚基 β-3
GABRG2	GBRG2_HUMAN	γ-氨基丁酸受体亚基 γ-2
GAD1	DCE1_HUMAN	谷氨酸脱羧酶 1
GAD2	DCE2_HUMAN	谷氨酸脱羧酶 2
GAK	GAK_HUMAN	细胞周期蛋白-G-相关激酶
GALM	GALM_HUMAN	醛糖 1-差向异构酶
GALNS	GALNS_HUMAN	N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸酯酶
[0672] GALNT10	GLT10_HUMAN	多肽 N-乙酰半乳糖胺基转移酶 10
GALNT4	GALT4_HUMAN	多肽 N-乙酰半乳糖胺基转移酶 4
GALNT7	GALT7_HUMAN	N-乙酰半乳糖胺基转移酶 7
GALT	GALT_HUMAN	半乳糖-1-磷酸尿甙基转移酶
GARS	GARS_HUMAN	甘氨酸--tRNA 连接酶
GART	PUR2_HUMAN	磷酸核糖基甘氨酰胺甲酰基转移酶
GAS7	GAS7_HUMAN	生长停滞特异性蛋白 7
GATA1	GATA1_HUMAN	红系转录因子
GATA2	GATA2_HUMAN	内皮转录因子 GATA-2
GATA3	GATA3_HUMAN	反式作用 T 细胞特异性转录因子 GATA-3
GATA4	GATA4_HUMAN	转录因子 GATA-4
GATA5	GATA5_HUMAN	转录因子 GATA-5
GATA6	GATA6_HUMAN	转录因子 GATA-6
GBA	GLCM_HUMAN	溶酶体酸性葡糖神经酰胺酶
GBA3	GBA3_HUMAN	细胞溶质 β-葡糖苷酶
GBE1	GLGB_HUMAN	1,4-α-葡聚糖-分支酶
GCA	GRAN_HUMAN	颗粒钙蛋白
GCGR	GLR_HUMAN	胰高血糖素受体

[0673]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
GCK	HXK4_HUMAN	葡糖激酶
GDF15	GDF15_HUMAN	生长/分化因子 15
GDF2	GDF2_HUMAN	生长/分化因子 2
GEMIN5	GEMI5_HUMAN	Gem 相关蛋白 5
GEMIN7	GEMI7_HUMAN	Gem 相关蛋白 7
GFI1	GFI1_HUMAN	锌指蛋白 Gfi-1
GFI1B	GFI1B_HUMAN	锌指蛋白 Gfi-1b
GFM1	EFGM_HUMAN	延伸因子 G，线粒体
GFRA3	GFRA3_HUMAN	GDNF 家族受体 α-3
GGCT	GGCT_HUMAN	γ-谷氨酰环转移酶
GGT1	GGT1_HUMAN	谷胱甘肽水解酶 1 轻链
GHR	GHR_HUMAN	生长激素结合蛋白
GINS2	PSF2_HUMAN	DNA 复制复合物 GINS 蛋白 PSF2
GIPC2	GIPC2_HUMAN	含有 PDZ 结构域的蛋白 GIPC2
GLDN	GLDN_HUMAN	神经胶质蛋白脱落的胞外结构域
GLI4	GLI4_HUMAN	锌指蛋白 GLI4
GLIPR2	GAPR1_HUMAN	高尔基体相关的植物发病机理相关蛋白 1
GLIS2	GLIS2_HUMAN	锌指蛋白 GLIS2
GLO1	LGUL_HUMAN	乳酰谷胱甘肽裂解酶
GLOD4	GLOD4_HUMAN	含有乙二醛酶结构域的蛋白 4
GLP1R	GLP1R_HUMAN	胰高血糖素样肽 1 受体
GLRA1	GLRA1_HUMAN	甘氨酸受体亚基 α-1
GLRA3	GLRA3_HUMAN	甘氨酸受体亚基 α-3
GLS	GLSK_HUMAN	谷氨酰胺酶肾脏同种型，线粒体
GLS2	GLSL_HUMAN	谷氨酰胺酶肝脏同种型，线粒体
GLUD1	DHE3_HUMAN	谷氨酸脱氢酶 1，线粒体
GMDS	GMDS_HUMAN	GDP-甘露糖 4,6 脱水酶
GMFG	GMFG_HUMAN	神经胶质成熟因子 γ
GNB1	GBB1_HUMAN	鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 G(I)/G(S)/G(T)亚基 β-1
GNE	GLCNE_HUMAN	N-乙酰甘露糖胺激酶
GNPDA1	GNPI1_HUMAN	葡糖胺-6-磷酸异构酶 1
GNPNAT1	GNA1_HUMAN	葡糖胺 6-磷酸 N-乙酰转移酶
GOT1	AATC_HUMAN	天冬氨酸氨基转移酶，细胞质

[0674]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
GOT2	AATM_HUMAN	天冬氨酸氨基转移酶，线粒体
GPD1	GPDA_HUMAN	甘油-3-磷酸脱氢酶[NAD(+)]，细胞质
GPD1L	GPD1L_HUMAN	甘油-3-磷酸脱氢酶 1 样蛋白
GPI	G6PI_HUMAN	葡萄糖-6-磷酸异构酶
GPIHBP1	HDBP1_HUMAN	糖基磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1
GPT2	ALAT2_HUMAN	丙氨酸氨基转移酶 2
GPX1	GPX1_HUMAN	谷胱甘肽过氧化物酶 1
GPX2	GPX2_HUMAN	谷胱甘肽过氧化物酶 2
GPX4	GPX4_HUMAN	磷脂氢过氧化物谷胱甘肽过氧化物酶
GPX7	GPX7_HUMAN	谷胱甘肽过氧化物酶 7
GPX8	GPX8_HUMAN	可能的谷胱甘肽过氧化物酶 8
GRAP2	GRAP2_HUMAN	GRB2 相关衔接蛋白 2
GRB10	GRB10_HUMAN	生长因子受体结合蛋白 10
GRB14	GRB14_HUMAN	生长因子受体结合蛋白 14
GRB2	GRB2_HUMAN	生长因子受体结合蛋白 2
GRB7	GRB7_HUMAN	生长因子受体结合蛋白 7
GRIA2	GRIA2_HUMAN	谷氨酸受体 2
GRIK1	GRIK1_HUMAN	离子型谷氨酸受体，红藻氨酸 1
GRIK2	GRIK2_HUMAN	离子型谷氨酸受体，红藻氨酸 2
GRIN2A	NMDE1_HUMAN	离子型谷氨酸受体，NMDA 2A
GRK2	ARBK1_HUMAN	β-肾上腺素能受体激酶 1
GRK4	GRK4_HUMAN	G 蛋白偶联受体激酶 4
GRK5	GRK5_HUMAN	G 蛋白偶联受体激酶 5
GRK6	GRK6_HUMAN	G 蛋白偶联受体激酶 6
GRM1	GRM1_HUMAN	代谢型谷氨酸受体 1
GRM2	GRM2_HUMAN	代谢型谷氨酸受体 2
GRM3	GRM3_HUMAN	代谢型谷氨酸受体 3
GRM5	GRM5_HUMAN	代谢型谷氨酸受体 5
GRM7	GRM7_HUMAN	代谢型谷氨酸受体 7
GRM8	GRM8_HUMAN	代谢型谷氨酸受体 8
GRN	GRN_HUMAN	颗粒体蛋白-7
GSK3B	GSK3B_HUMAN	糖原合酶激酶-3β
GSN	GELS_HUMAN	凝溶胶蛋白

[0675]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
GSPT1	ERF3A_HUMAN	真核细胞肽链释放因子 GTP 结合亚基 ERF3A
GSR	GSHR_HUMAN	谷胱甘肽还原酶，线粒体
GSTO1	GSTO1_HUMAN	谷胱甘肽 S-转移酶 Ω-1
GTF2B	TF2B_HUMAN	转录起始因子 IIB
GTF2E1	T2EA_HUMAN	通用转录因子 IIE 亚基 1
GTF2F1	T2FA_HUMAN	通用转录因子 IIF 亚基 1
GTF2H1	TF2H1_HUMAN	通用转录因子 IIH 亚基 1
GTF3A	TF3A_HUMAN	转录因子 IIIA
GUSB	BGLR_HUMAN	β-葡糖醛酸糖苷酶
GZF1	GZF1_HUMAN	GDNF 诱导型锌指蛋白 1
GZMB	GRAB_HUMAN	颗粒酶 B
GZMM	GRAM_HUMAN	颗粒酶 M
H2AFY	H2AY_HUMAN	核组蛋白 macro-H2A.1
H2AFY2	H2AW_HUMAN	核组蛋白 macro-H2A.2
HADHA	ECHA_HUMAN	长链 3-羟基酰基-辅酶 A 脱氢酶
HASPIN	HASP_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 haspin
HAT1	HAT1_HUMAN	组蛋白乙酰转移酶 B 型催化亚基
HBP1	HBP1_HUMAN	含有 HMG 盒的蛋白 1
HCFC1	HCFC1_HUMAN	HCF C 末端链 6
HCK	HCK_HUMAN	酪氨酸-蛋白激酶 HCK
HDAC4	HDAC4_HUMAN	组蛋白脱乙酰酶 4
HDAC6	HDAC6_HUMAN	组蛋白脱乙酰酶 6
HDAC7	HDAC7_HUMAN	组蛋白脱乙酰酶 7
HDHD2	HDHD2_HUMAN	含有卤酸脱卤素酶样水解酶结构域的蛋白 2
HECTD1	HECD1_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 HECTD1
HECW1	HECW1_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 HECW1
HECW2	HECW2_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 HECW2
HERC1	HERC1_HUMAN	可能的 E3 泛素蛋白连接酶 HERC1
HERC2	HERC2_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 HERC2
HERVK_113	GA113_HUMAN	内源性逆转录病毒 K 组成员 113 Gag 多蛋白
HEXA	HEXA_HUMAN	β-氨基己糖苷酶亚基 α
HEXB	HEXB_HUMAN	β-氨基己糖苷酶亚基 β 链 A

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
HFE	HFE_HUMAN	遗传性血色素沉着蛋白
HGD	HGD_HUMAN	尿黑酸 1,2-双加氧酶
HGS	HGS_HUMAN	肝细胞生长因子调节的酪氨酸激酶底物
HHIP	HHIP_HUMAN	刺猬因子相互作用蛋白
HIC1	HIC1_HUMAN	癌超甲基化基因 1 蛋白
HIC2	HIC2_HUMAN	癌超甲基化基因 2 蛋白
HIF1A	HIF1A_HUMAN	缺氧诱导因子 1-α
HIF3A	HIF3A_HUMAN	缺氧诱导因子 3-α
HINFP	HINFP_HUMAN	组蛋白 H4 转录因子
HIRA	HIRA_HUMAN	蛋白 HIRA
HIVEP1	ZEP1_HUMAN	锌指蛋白 40
HIVEP2	ZEP2_HUMAN	转录因子 HIVEP2
HIVEP3	ZEP3_HUMAN	转录因子 HIVEP3
HMCES	HMCES_HUMAN	脱碱基位点加工蛋白 HMCES
HMGCL	HMGCL_HUMAN	羟甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶，线粒体
HNF4A	HNF4A_HUMAN	肝细胞核因子 4-α
[0676] HNF4G	HNF4G_HUMAN	肝细胞核因子 4-γ
HNRNPA1	ROA1_HUMAN	异质性胞核核糖核蛋白 A1，N 末端加工
HNRNPA2B1	ROA2_HUMAN	异质性胞核核糖核蛋白 A2/B1
HNRNPAB	ROAA_HUMAN	异质性胞核核糖核蛋白 A/B
HNRNPD	HNRPD_HUMAN	异质性胞核核糖核蛋白 D0
HNRNPH2	HNRH2_HUMAN	异质性胞核核糖核蛋白 H2，N 末端加工
HPD	HPPD_HUMAN	4-羟基苯丙酮酸双加氧酶
HPN	HEPS_HUMAN	丝氨酸蛋白酶 hepsin 催化链
HRH1	HRH1_HUMAN	组胺 H1 受体
HS3ST1	HS3S1_HUMAN	硫酸类肝素葡糖胺 3-O-磺基转移酶 1
HS3ST3A1	HS3SA_HUMAN	硫酸类肝素葡糖胺 3-O-磺基转移酶 3A1
HS3ST5	HS3S5_HUMAN	硫酸类肝素葡糖胺 3-O-磺基转移酶 5
HSCB	HSC20_HUMAN	铁硫簇共分子伴侣蛋白 HscB，线粒体
HSD17B10	HCD2_HUMAN	3-羟基酰基-辅酶 A 脱氢酶 2 型
HSD17B4	DHB4_HUMAN	烯酰-辅酶 A 水合酶 2
HSPA1A	HS71A_HUMAN	热休克 70 kDa 蛋白 1A
HSPA5	BIP_HUMAN	内质网分子伴侣 BiP
HSPA8	HSP7C_HUMAN	热休克同源 71 kDa 蛋白

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
HSPA9	GRP75_HUMAN	应激蛋白 70，线粒体
HSPB1	HSPB1_HUMAN	热休克蛋白 β-1
HSPB2	HSPB2_HUMAN	热休克蛋白 β-2
HSPB6	HSPB6_HUMAN	热休克蛋白 β-6
HSPD1	CH60_HUMAN	60 kDa 热休克蛋白，线粒体
HSPG2	PGBM_HUMAN	LG3 肽
HTRA1	HTRA1_HUMAN	丝氨酸蛋白酶 HTRA1
HTRA2	HTRA2_HUMAN	丝氨酸蛋白酶 HTRA2，线粒体
HTRA3	HTRA3_HUMAN	丝氨酸蛋白酶 HTRA3
HTT	HD_HUMAN	亨廷顿蛋白
HUS1	HUS1_HUMAN	检查点蛋白 HUS1
HUWE1	HUWE1_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 HUWE1
HYAL1	HYAL1_HUMAN	透明质酸酶-1
HYDIN	HYDIN_HUMAN	脑积水诱导蛋白同源物
ICAM1	ICAM1_HUMAN	细胞间粘附分子 1
IDE	IDE_HUMAN	胰岛素降解酶
IDH3G	IDH3G_HUMAN	异柠檬酸脱氢酶[NAD]亚基 γ，线粒体
IDO1	I23O1_HUMAN	吲哚胺 2,3-双加氧酶 1
IDS	IDS_HUMAN	艾杜糖醛酸 2-硫酸酯酶 14 kDa 链
IDUA	IDUA_HUMAN	α-L-艾杜糖苷酸酶
IFI16	IF16_HUMAN	γ-干扰素诱导型蛋白 16
IFNAR1	INAR1_HUMAN	干扰素 α/β 受体 1
IFNGR1	INGR1_HUMAN	干扰素 γ 受体 1
IFNGR2	INGR2_HUMAN	干扰素 γ 受体 2
IFNLR1	INLR1_HUMAN	干扰素 λ 受体 1
IGF1R	IGF1R_HUMAN	胰岛素样生长因子 1 受体 β 链
IGF2R	MPRI_HUMAN	阳离子非依赖性甘露糖-6-磷酸受体
IGFBP1	IBP1_HUMAN	胰岛素样生长因子结合蛋白 1
IGFBP4	IBP4_HUMAN	胰岛素样生长因子结合蛋白 4
IGFBP6	IBP6_HUMAN	胰岛素样生长因子结合蛋白 6
IGHA1	IGHA1_HUMAN	免疫球蛋白重链恒定区 α1
IGHE	IGHE_HUMAN	免疫球蛋白重链恒定区 ε
IGHG1	IGHG1_HUMAN	免疫球蛋白重链恒定区 γ1
IGHG4	IGHG4_HUMAN	免疫球蛋白重链恒定区 γ4

[0677]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
IGHM	IGHM_HUMAN	免疫球蛋白重链恒定区 μ
IGHV3-23	HV323_HUMAN	免疫球蛋白重链可变区 3-23
IGHV3-33	HV333_HUMAN	免疫球蛋白重链可变区 3-33
IGHV4-59	HV459_HUMAN	免疫球蛋白重链可变区 4-59
IGKC	IGKC_HUMAN	免疫球蛋白 κ 恒定区
IGKV1-33	KV133_HUMAN	免疫球蛋白 κ 可变区 1-33
IKBKB	IKKB_HUMAN	核因子 κ-B 激酶亚基 β 抑制剂
IKZF1	IKZF1_HUMAN	DNA 结合蛋白 Ikaros
IKZF2	IKZF2_HUMAN	锌指蛋白 Helios
IKZF3	IKZF3_HUMAN	锌指蛋白 Aiolos
IKZF4	IKZF4_HUMAN	锌指蛋白 Eos
IKZF5	IKZF5_HUMAN	锌指蛋白 Pegasus
IL12B	IL12B_HUMAN	白介素-12 亚基 β
IL13RA2	I13R2_HUMAN	白介素-13 受体亚基 α-2
IL17A	IL17_HUMAN	白介素-17A
IL17F	IL17F_HUMAN	白介素-17F
IL17RA	I17RA_HUMAN	白介素-17 受体 A
IL18R1	IL18R_HUMAN	白介素-18 受体 1
IL18RAP	I18RA_HUMAN	白介素-18 受体辅助蛋白
IL1F10	IL1FA_HUMAN	白介素-1 家族成员 10
IL1RAP	IL1AP_HUMAN	白介素-1 受体辅助蛋白
IL20RB	I20RB_HUMAN	白介素-20 受体亚基 β
IL22RA1	I22R1_HUMAN	白介素-22 受体亚基 α-1
IL23R	IL23R_HUMAN	白介素-23 受体
IL4R	IL4RA_HUMAN	可溶白介素-4 受体亚基 α
IL5RA	IL5RA_HUMAN	白介素-5 受体亚基 α
IL6R	IL6RA_HUMAN	白介素-6 受体亚基 α
IL6ST	IL6RB_HUMAN	白介素-6 受体亚基 β
ILK	ILK_HUMAN	整联蛋白连接的蛋白激酶
IMPA1	IMPA1_HUMAN	肌醇单磷酸酶 1
INHBA	INHBA_HUMAN	抑制素 β A 链
INKA1	INKA1_HUMAN	PAK4 抑制剂 INKA1
INO80B	IN80B_HUMAN	INO80 复合物亚基 B
INPPL1	SHIP2_HUMAN	磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸 5-磷酸酶 2

[0678]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
INSM1	INSM1_HUMAN	胰岛素瘤相关蛋白 1
INSM2	INSM2_HUMAN	胰岛素瘤相关蛋白 2
INSR	INSR_HUMAN	胰岛素受体亚基 β
INTS11	INT11_HUMAN	整合因子复合物亚基 11
IPMK	IPMK_HUMAN	肌醇多磷酸多激酶
IQGAP1	IQGA1_HUMAN	Ras GTP 酶活化样蛋白 IQGAP1
IQGAP2	IQGA2_HUMAN	Ras GTP 酶活化样蛋白 IQGAP2
IQGAP3	IQGA3_HUMAN	Ras GTP 酶活化样蛋白 IQGAP3
IQUB	IQUB_HUMAN	含有 IQ 和泛素样结构域的蛋白质
IRAK1	IRAK1_HUMAN	白介素-1 受体相关激酶 1
IRAK4	IRAK4_HUMAN	白介素-1 受体相关激酶 4
ISCU	ISCU_HUMAN	铁硫簇装配酶 ISCU，线粒体
ISG15	ISG15_HUMAN	泛素样蛋白 ISG15
ISG20	ISG20_HUMAN	干扰素刺激基因 20 kDa 蛋白
ITCH	ITCH_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 Itchy 同源物
ITGA2B	ITA2B_HUMAN	整联蛋白 α-IIb 轻链，形式 2
ITGA4	ITA4_HUMAN	整联蛋白 α-4
ITGA5	ITA5_HUMAN	整联蛋白 α-5 轻链
ITGAL	ITAL_HUMAN	整联蛋白 α-L
ITGAV	ITAV_HUMAN	整联蛋白 α-V 轻链
ITGAX	ITAX_HUMAN	整联蛋白 α-X
ITGB1	ITB1_HUMAN	整联蛋白 β-1
ITGB1BP1	ITBP1_HUMAN	整联蛋白 β-1 结合蛋白 1
ITGB2	ITB2_HUMAN	整联蛋白 β-2
ITGB3	ITB3_HUMAN	整联蛋白 β-3
ITGB4	ITB4_HUMAN	整联蛋白 β-4
ITGB6	ITB6_HUMAN	整联蛋白 β-6
ITIH1	ITIH1_HUMAN	间-α-胰蛋白酶抑制剂重链 H1
ITK	ITK_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 ITK/TSK
ITLN1	ITLN1_HUMAN	内凝集素-1
ITPA	ITPA_HUMAN	肌苷三磷酸焦磷酸酶
ITPK1	ITPK1_HUMAN	肌醇-四磷酸 1-激酶
ITPKA	IP3KA_HUMAN	肌醇-三磷酸 3-激酶 A
ITPKC	IP3KC_HUMAN	肌醇-三磷酸 3-激酶 C

[0679]

[0680]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ITSN1	ITSN1_HUMAN	交叉蛋白-1
ITSN2	ITSN2_HUMAN	交叉蛋白-2
IYD	IYD1_HUMAN	碘化酪氨酸脱碘酶 1
JAG1	JAG1_HUMAN	锯齿状蛋白-1
JAG2	JAG2_HUMAN	锯齿状蛋白-2
JAK1	JAK1_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 JAK1
JAK2	JAK2_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 JAK2
JAK3	JAK3_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 JAK3
JMJD1C	JHD2C_HUMAN	含有可能的 JmjC 结构域的组蛋白脱甲基化蛋白 2C
JMJD6	JMJD6_HUMAN	双功能精氨酸去甲基化酶和赖氨酰羟化酶 JMJD6
JMJD7	JMJD7_HUMAN	双功能肽酶和(3S)-赖氨酰羟化酶 JMJD7
KANK1	KANK1_HUMAN	含有 KN 基序和锚蛋白重复序列结构域的蛋白 1
KANK2	KANK2_HUMAN	含有 KN 基序和锚蛋白重复序列结构域的蛋白 2
KARS	SYK_HUMAN	赖氨酸--tRNA 连接酶
KAT2A	KAT2A_HUMAN	组蛋白乙酰转移酶 KAT2A
KAT2B	KAT2B_HUMAN	组蛋白乙酰转移酶 KAT2B
KAT6A	KAT6A_HUMAN	组蛋白乙酰转移酶 KAT6A
KAT6B	KAT6B_HUMAN	组蛋白乙酰转移酶 KAT6B
KCMF1	KCMF1_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 KCMF1
KCNAB2	KCAB2_HUMAN	电压门控钾通道亚基 β-2
KCNH2	KCNH2_HUMAN	钾电压门控通道亚家族 H 成员 2
KCNJ11	KCJ11_HUMAN	ATP 敏感性内向整流钾通道 11
KCTD10	BACD3_HUMAN	含有 BTB/POZ 结构域的衔接子的 CUL3 介导的 RhoA 降解蛋白 3
KCTD13	BACD1_HUMAN	含有 BTB/POZ 结构域的衔接子的 CUL3 介导的 RhoA 降解蛋白 1
KCTD16	KCD16_HUMAN	含有 BTB/POZ 结构域的蛋白 KCTD16
KCTD17	KCD17_HUMAN	含有 BTB/POZ 结构域的蛋白 KCTD17
KCTD5	KCTD5_HUMAN	含有 BTB/POZ 结构域的蛋白 KCTD5
KCTD9	KCTD9_HUMAN	含有 BTB/POZ 结构域的蛋白 KCTD9
KDM1A	KDM1A_HUMAN	赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1A

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
KDM1B	KDM1B_HUMAN	赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1B
KDM2A	KDM2A_HUMAN	赖氨酸特异性去甲基化酶 2A
KDM2B	KDM2B_HUMAN	赖氨酸特异性去甲基化酶 2B
KDM3A	KDM3A_HUMAN	赖氨酸特异性去甲基化酶 3A
KDM3B	KDM3B_HUMAN	赖氨酸特异性去甲基化酶 3B
KDM4A	KDM4A_HUMAN	赖氨酸特异性去甲基化酶 4A
KDM4B	KDM4B_HUMAN	赖氨酸特异性去甲基化酶 4B
KDM4C	KDM4C_HUMAN	赖氨酸特异性去甲基化酶 4C
KDM5A	KDM5A_HUMAN	赖氨酸特异性去甲基化酶 5A
KDM5B	KDM5B_HUMAN	赖氨酸特异性去甲基化酶 5B
KDR	VGFR2_HUMAN	血管内皮生长因子受体 2
KEAP1	KEAP1_HUMAN	Kelch 样 ECH-相关蛋白 1
KHDC4	KHDC4_HUMAN	含有 KH 同源结构域的蛋白 4
KHK	KHK_HUMAN	酮己糖激酶
KIAA0391	MRPP3_HUMAN	线粒体核糖核酸酶 P 催化亚基
KIF11	KIF11_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIF11
KIF13B	KI13B_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIF13B
KIF15	KIF15_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIF15
KIF18A	KI18A_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIF18A
KIF1A	KIF1A_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIF1A
KIF1B	KIF1B_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIF1B
KIF1C	KIF1C_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIF1C
KIF22	KIF22_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIF22
KIF23	KIF23_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIF23
KIF2C	KIF2C_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIF2C
KIF3B	KIF3B_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIF3B，N 末端加工
KIF3C	KIF3C_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIF3C
KIF7	KIF7_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIF7
KIF9	KIF9_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIF9
KIFC1	KIFC1_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIFC1
KIFC3	KIFC3_HUMAN	驱动蛋白样蛋白 KIFC3
KIN	KIN17_HUMAN	DNA/RNA 结合蛋白 KIN17
KIR2DS4	KI2S4_HUMAN	杀伤细胞免疫球蛋白样受体 2DS4
KIRREL3	KIRR3_HUMAN	加工的 IRRE 样蛋白 3 系属

[0681]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
KIT	KIT_HUMAN	肥大/干细胞生长因子受体 Kit
KLB	KLOTB_HUMAN	β-klotho
KLF1	KLF1_HUMAN	Krueppel 样因子 1
KLF10	KLF10_HUMAN	Krueppel 样因子 10
KLHDC2	KLDC2_HUMAN	含有 Kelch 结构域的蛋白 2
KLHL11	KLH11_HUMAN	Kelch 样蛋白 11
KLHL12	KLH12_HUMAN	Kelch 样蛋白 12
KLHL17	KLH17_HUMAN	Kelch 样蛋白 17
KLHL40	KLH40_HUMAN	Kelch 样蛋白 40
KLHL7	KLHL7_HUMAN	Kelch 样蛋白 7
KLK4	KLK4_HUMAN	激肽释放酶-4
KLK6	KLK6_HUMAN	激肽释放酶-6
KLKB1	KLKB1_HUMAN	血浆激肽释放酶轻链
KLRD1	KLRD1_HUMAN	自然杀伤细胞抗原 CD94
KLRG1	KLRG1_HUMAN	杀伤细胞凝集素样受体亚家族 G 成员 1
KLRG2	KLRG2_HUMAN	杀伤细胞凝集素样受体亚家族 G 成员 2
KLRK1	NKG2D_HUMAN	NKG2-D II 型整合膜蛋白
KMO	KMO_HUMAN	犬尿酸原 3-单加氧酶
KMT2A	KMT2A_HUMAN	MLL 切割产物 C180
KMT2B	KMT2B_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 2B
KMT2C	KMT2C_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 2C
KMT2D	KMT2D_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 2D
KMT2E	KMT2E_HUMAN	无活性组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 2E
KMT5A	KMT5A_HUMAN	N-赖氨酸甲基转移酶 KMT5A
KREMEN1	KREM1_HUMAN	Kremen 蛋白 1
KRIT1	KRIT1_HUMAN	Krev 相互作用捕获蛋白 1
KSR2	KSR2_HUMAN	Ras 2 激酶抑制因子
KYAT1	KAT1_HUMAN	犬尿酸原--氧代戊二酸转氨酶 1
KYNU	KYNU_HUMAN	犬尿氨酸酶
L3MBTL2	LMBL2_HUMAN	致死性(3)恶性脑肿瘤样蛋白 2
LAMA5	LAMA5_HUMAN	层粘连蛋白亚基 α-5
LAMP3	LAMP3_HUMAN	溶酶体相关膜糖蛋白 3
LAMTOR2	LTOR2_HUMAN	调节因子复合物蛋白 LAMTOR2
LAMTOR3	LTOR3_HUMAN	调节因子复合物蛋白 LAMTOR3

[0682]

[0683]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
LAMTOR5	LTOR5_HUMAN	调节因子复合物蛋白 LAMTOR5
LANCL1	LANC1_HUMAN	谷胱甘肽 S-转移酶 LANCL1
LARP7	LARP7_HUMAN	La 相关蛋白 7
LARS	SYLC_HUMAN	亮氨酸--tRNA 连接酶，细胞质
LASP1	LASP1_HUMAN	LIM 和 SH3 结构域蛋白 1
LBR	LBR_HUMAN	δ(14)-甾醇还原酶
LCAT	LCAT_HUMAN	磷脂酰胆碱-甾醇酰基转移酶
LCK	LCK_HUMAN	酪氨酸-蛋白激酶 Lck
LCN1	LCN1_HUMAN	脂质运载蛋白-1
LCN15	LCN15_HUMAN	脂质运载蛋白-15
LCN2	NGAL_HUMAN	嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白
LDLR	LDLR_HUMAN	低密度脂蛋白受体
LEO1	LEO1_HUMAN	RNA 聚合酶相关蛋白 LEO1
LEPR	LEPR_HUMAN	瘦素受体
LGALS1	LEG1_HUMAN	半乳凝素-1
LGALS2	LEG2_HUMAN	半乳凝素-2
LGALS3	LEG3_HUMAN	半乳凝素-3
LGALS4	LEG4_HUMAN	半乳凝素-4
LGALS7|LGALS7B	LEG7_HUMAN	半乳凝素-7
LGALS8	LEG8_HUMAN	半乳凝素-8
LGALS9	LEG9_HUMAN	半乳凝素-9
LGI1	LGI1_HUMAN	富含亮氨酸的胶质瘤失活蛋白 1
LGMN	LGMN_HUMAN	豆荚蛋白
LGR4	LGR4_HUMAN	含有富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 4
LIFR	LIFR_HUMAN	白血病抑制因子受体
LIG1	DNLI1_HUMAN	DNA 连接酶 1
LIG3	DNLI3_HUMAN	DNA 连接酶 3
LIG4	DNLI4_HUMAN	DNA 连接酶 4
LILRA5	LIRA5_HUMAN	白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 A 成员 5
LILRB4	LIRB4_HUMAN	白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B 成员 4
LIMK1	LIMK1_HUMAN	LIM 结构域激酶 1
LIMK2	LIMK2_HUMAN	LIM 结构域激酶 2
LIMS1	LIMS1_HUMAN	含有 LIM 和衰老细胞抗原样结构域的蛋白

[0684]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
		1
LIN28A	LN28A_HUMAN	蛋白 lin-28 同源物 A
LIN28B	LN28B_HUMAN	蛋白 lin-28 同源物 B
LINGO1	LIGO1_HUMAN	含有富含亮氨酸重复序列和免疫球蛋白样结构域的 nogo 受体相互作用蛋白 1
LIPF	LIPG_HUMAN	胃三酰甘油脂肪酶
LMNB1	LMNB1_HUMAN	核纤层蛋白-B1
LMO2	RBTN2_HUMAN	菱形蛋白-2
LMO4	LMO4_HUMAN	LIM 结构域转录因子 LMO4
LNPEP	LCAP_HUMAN	亮氨酰-半胱氨酰氨基肽酶，妊娠血清型
LNX1	LNX1_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 LNX
LNX2	LNX2_HUMAN	Numb 蛋白 X2 配体
LONP1	LONM_HUMAN	Lon 蛋白酶同源物，线粒体
LONRF3	LONF3_HUMAN	LON 肽酶 N 末端结构域和环指蛋白 3
LRBA	LRBA_HUMAN	脂多糖应答型和米黄色样锚定蛋白
LRFN5	LRFN5_HUMAN	含有富含亮氨酸重复序列和纤连蛋白 III 型结构域的蛋白 5
LRIG1	LRIG1_HUMAN	富含亮氨酸重复序列和免疫球蛋白样结构域蛋白 1
LRP1	LRP1_HUMAN	低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 细胞内结构域
LRP6	LRP6_HUMAN	低密度脂蛋白受体相关蛋白 6
LRP8	LRP8_HUMAN	低密度脂蛋白受体相关蛋白 8
LRRC32	LRC32_HUMAN	转化生长因子 β 活化因子 LRRC32
LRRC4	LRRC4_HUMAN	含有富含亮氨酸重复序列的蛋白 4
LRRC4C	LRC4C_HUMAN	含有富含亮氨酸重复序列的蛋白 4C
LRRK2	LRRK2_HUMAN	富含亮氨酸重复序列的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 2
LSM4	LSM4_HUMAN	U6 snRNA 相关 Sm 样蛋白 LSm4
LSM6	LSM6_HUMAN	U6 snRNA 相关 Sm 样蛋白 LSm6
LSM7	LSM7_HUMAN	U6 snRNA 相关 Sm 样蛋白 LSm7
LSM8	LSM8_HUMAN	U6 snRNA 相关 Sm 样蛋白 LSm8
LSS	ERG7_HUMAN	羊毛甾醇合酶
LTF	TRFL_HUMAN	乳铁蛋白-C
LXN	LXN_HUMAN	胶乳素

[0685]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
LY86	LY86_HUMAN	淋巴细胞抗原 86
LYAR	LYAR_HUMAN	细胞生长调节核仁蛋白
LYPD6	LYPD6_HUMAN	含有 Ly6/PLAUR 结构域的蛋白 6
LYZ	LYSC_HUMAN	溶菌酶 C
MAD2L1	MD2L1_HUMAN	有丝分裂纺锤体装配检查点蛋白 MAD2A
MAGI1	MAGI1_HUMAN	含有膜相关鸟苷酸激酶、WW 和 PDZ 结构域的蛋白 1
MAGOH	MGN_HUMAN	蛋白 mago nashi 同源物
MAGOHB	MGN2_HUMAN	蛋白 mago nashi 同源物 2
MALT1	MALT1_HUMAN	粘膜相关淋巴组织淋巴瘤易位蛋白 1
MAN1B1	MA1B1_HUMAN	内质网甘露糖基-寡糖 1,2-α-甘露糖苷酶
MAP2K1	MP2K1_HUMAN	双特异性丝裂原活化蛋白激酶激酶 1
MAP2K2	MP2K2_HUMAN	双特异性丝裂原活化蛋白激酶激酶 2
MAP2K4	MP2K4_HUMAN	双特异性丝裂原活化蛋白激酶激酶 4
MAP2K5	MP2K5_HUMAN	双特异性丝裂原活化蛋白激酶激酶 5
MAP2K6	MP2K6_HUMAN	双特异性丝裂原活化蛋白激酶激酶 6
MAP2K7	MP2K7_HUMAN	双特异性丝裂原活化蛋白激酶激酶 7
MAP3K10	M3K10_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 10
MAP3K11	M3K11_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 11
MAP3K12	M3K12_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 12
MAP3K14	M3K14_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 14
MAP3K20	M3K20_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 20
MAP3K5	M3K5_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 5
MAP3K7	M3K7_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 7
MAP3K9	M3K9_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 9
MAP4K1	M4K1_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶 1
MAP4K3	M4K3_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶 3
MAP4K4	M4K4_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶 4
MAPK1	MK01_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶 1
MAPK10	MK10_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶 10
MAPK12	MK12_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶 12
MAPK13	MK13_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶 13
MAPK14	MK14_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶 14
MAPK3	MK03_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶 3

[0686]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
MAPK7	MK07_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶 7
MAPK8	MK08_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶 8
MAPK9	MK09_HUMAN	丝裂原活化蛋白激酶 9
MAPKAPK2	MAPK2_HUMAN	MAP 激酶活化蛋白激酶 2
MAPKAPK3	MAPK3_HUMAN	MAP 激酶活化蛋白激酶 3
MARC1	MARC1_HUMAN	线粒体偕胺肟还原成分 1
MARK1	MARK1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 MARK1
MARK2	MARK2_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 MARK2
MARK3	MARK3_HUMAN	MAP/微管亲和力调节激酶 3
MARK4	MARK4_HUMAN	MAP/微管亲和力调节激酶 4
MARS	SYMC_HUMAN	甲硫氨酸--tRNA 连接酶，细胞质
MASP1	MASP1_HUMAN	甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶 1 轻链
MASP2	MASP2_HUMAN	甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶 2B 链
MASTL	GWL_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 greatwall
MATK	MATK_HUMAN	巨核细胞相关酪氨酸蛋白激酶
MAZ	MAZ_HUMAN	Myc 相关锌指蛋白
MBD1	MBD1_HUMAN	甲基-CpG 结合结构域蛋白 1
MBD2	MBD2_HUMAN	甲基-CpG 结合结构域蛋白 2
MBD3	MBD3_HUMAN	甲基-CpG 结合结构域蛋白 3
MBD4	MBD4_HUMAN	甲基-CpG 结合结构域蛋白 4
MBL2	MBL2_HUMAN	甘露糖结合蛋白 C
MBLAC1	MBLC1_HUMAN	含有金属-β-内酰胺酶结构域的蛋白 1
MBTD1	MBTD1_HUMAN	含有 MBT 结构域的蛋白 1
MCAT	FABD_HUMAN	丙二酰辅酶 A-酰基载体蛋白转酰酶，线粒体
MCEE	MCEE_HUMAN	甲基丙二酰辅酶 A 差向异构酶，线粒体
MCOLN1	MCLN1_HUMAN	粘脂蛋白-1
MCTS1	MCTS1_HUMAN	恶性 T 细胞扩增序列 1
MCU	MCU_HUMAN	钙单向转运蛋白，线粒体
MDM2	MDM2_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 Mdm2
MDP1	MGDP1_HUMAN	镁依赖性磷酸酶 1
ME1	MAOX_HUMAN	NADP 依赖性苹果酸酶
ME2	MAOM_HUMAN	NAD 依赖性苹果酸酶，线粒体
MECOM	MECOM_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 MECOM

[0687]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
MECP2	MECP2_HUMAN	甲基-CpG 结合蛋白 2
MEFV	MEFV_HUMAN	热蛋白
MELK	MELK_HUMAN	母体胚胎亮氨酸拉链激酶
MEN1	MEN1_HUMAN	梅宁蛋白（Menin）
MEP1B	MEP1B_HUMAN	穿膜肽酶 A 亚基 β
MERTK	MERTK_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 Mer
MET	MET_HUMAN	肝细胞生长因子受体
METAP2	MAP2_HUMAN	甲硫氨酸氨基肽酶 2
METTL16	MET16_HUMAN	RNA N6-腺苷-甲基转移酶 METTL16
METTL18	MET18_HUMAN	组氨酸蛋白甲基转移酶 1 同源物
MEX3C	MEX3C_HUMAN	RNA 结合 E3 泛素蛋白连接酶 MEX3C
MGAM	MGA_HUMAN	葡糖淀粉酶
MGLL	MGLL_HUMAN	甘油单酯脂肪酶
MGMT	MGMT_HUMAN	甲基化-DNA--蛋白质-半胱氨酸甲基转移酶
MIA	MIA_HUMAN	黑色素瘤源性生长调节蛋白
MIB1	MIB1_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 MIB1
MIB2	MIB2_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 MIB2
MICAL1	MICA1_HUMAN	[F-肌动蛋白]-单加氧酶 MICAL1
MICU1	MICU1_HUMAN	钙摄取蛋白 1，线粒体
MINDY1	MINY1_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 MINDY-1
MKNK1	MKNK1_HUMAN	MAP 激酶相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 1
MLH1	MLH1_HUMAN	DNA 错配修复蛋白 Mlh1
MLLT1	ENL_HUMAN	蛋白 ENL
MLLT10	AF10_HUMAN	蛋白 AF-10
MLLT3	AF9_HUMAN	蛋白 AF-9
MLLT6	AF17_HUMAN	蛋白 AF-17
MLPH	MELPH_HUMAN	黑素亲和素
MLST8	LST8_HUMAN	雷帕霉素复合物亚基 LST8 的靶点
MMAB	MMAB_HUMAN	类咕啉腺苷转移酶
MMADHC	MMAD_HUMAN	甲基丙二酸尿症和同型半胱氨酸尿症 D 型蛋白，线粒体
MME	NEP_HUMAN	脑啡肽酶
MMP1	MMP1_HUMAN	27 kDa 间质胶原酶

[0688]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
MMP13	MMP13_HUMAN	胶原酶 3
MMP14	MMP14_HUMAN	基质金属蛋白酶-14
MMP2	MMP2_HUMAN	PEX
MMUT	MUTA_HUMAN	甲基丙二酰辅酶 A 变位酶，线粒体
MNAT1	MAT1_HUMAN	CDK 活化激酶装配因子 MAT1
MPG	3MG_HUMAN	DNA-3-甲基腺嘌呤糖基化酶
MPP7	MPP7_HUMAN	MAGUK p55 亚家族成员 7
MPST	THTM_HUMAN	3-巯基丙酮酸硫转移酶
MR1	HMR1_HUMAN	主要组织相容性复合物 I 类相关基因蛋白
MRC1	MRC1_HUMAN	巨噬细胞甘露糖受体 1
MRC2	MRC2_HUMAN	C 型甘露糖受体 2
MRI1	MTNA_HUMAN	甲基硫代核糖-1-磷酸异构酶
MRPL13	RM13_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L13，线粒体
MRPL18	RM18_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L18，线粒体
MRPL24	RM24_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L24，线粒体
MRPL28	RM28_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L28，线粒体
MRPL3	RM03_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L3，线粒体
MRPL30	RM30_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L30，线粒体
MRPL32	RM32_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L32，线粒体
MRPL35	RM35_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L35，线粒体
MRPL43	RM43_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L43，线粒体
MRPL45	RM45_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L45，线粒体
MRPL46	RM46_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L46，线粒体
MRPL47	RM47_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L47，线粒体
MRPL49	RM49_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L49，线粒体
MRPL53	RM53_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L53，线粒体
MRPL55	RM55_HUMAN	39S 核糖体蛋白 L55，线粒体
MRPS18A	RT18A_HUMAN	39S 核糖体蛋白 S18a，线粒体
MSH2	MSH2_HUMAN	DNA 错配修复蛋白 Msh2
MSH3	MSH3_HUMAN	DNA 错配修复蛋白 Msh3
MSH6	MSH6_HUMAN	DNA 错配修复蛋白 Msh6
MSL2	MSL2_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 MSL2
MSL3	MS3L1_HUMAN	雄性特异性致死性 3 同源物
MSMB	MSMB_HUMAN	β-微精原蛋白

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
MSN	MOES_HUMAN	膜突蛋白
MSRB1	MSRB1_HUMAN	甲硫氨酸-R-亚砜还原酶 B1
MST1R	RON_HUMAN	巨噬细胞刺激蛋白受体 β 链
MSTN	GDF8_HUMAN	生长/分化因子 8
MT-CO2	COX2_HUMAN	细胞色素 c 氧化酶亚基 2
MTERF4	MTEF4_HUMAN	加工的含有 mTERF 结构域的蛋白 2
MTF1	MTF1_HUMAN	金属调节转录因子 1
MTF2	MTF2_HUMAN	金属反应元件结合转录因子 2
MTHFR	MTHR_HUMAN	亚甲基四氢叶酸还原酶
MTHFS	MTHFS_HUMAN	5-甲酰基四氢叶酸环化连接酶
MTIF3	IF3M_HUMAN	翻译起始因子 IF-3，线粒体
MTMR1	MTMR1_HUMAN	肌微管素相关蛋白 1
MTMR2	MTMR2_HUMAN	肌微管素相关蛋白 2
MTMR3	MTMR3_HUMAN	肌微管素相关蛋白 3
MTMR4	MTMR4_HUMAN	肌微管素相关蛋白 4
MTOR	MTOR_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 mTOR
MTPAP	PAPD1_HUMAN	聚(A)RNA 聚合酶，线粒体
MTR	METH_HUMAN	甲硫氨酸合酶
MVK	KIME_HUMAN	甲羟戊酸激酶
MYBPC3	MYPC3_HUMAN	肌球蛋白结合蛋白 C，心脏型
MYCBP2	MYCB2_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 MYCBP2
MYH10	MYH10_HUMAN	肌球蛋白-10
MYH14	MYH14_HUMAN	肌球蛋白-14
MYH7	MYH7_HUMAN	肌球蛋白-7
MYL3	MYL3_HUMAN	肌球蛋白轻链 3
MYL6B	MYL6B_HUMAN	肌球蛋白轻链 6B
MYLIP	MYLIP_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 MYLIP
MYLK4	MYLK4_HUMAN	肌球蛋白轻链激酶家族成员 4
MYNN	MYNN_HUMAN	肌神经蛋白
MYO10	MYO10_HUMAN	非常规肌球蛋白-X
MYO1C	MYO1C_HUMAN	非常规肌球蛋白-Ic
MYO5C	MYO5C_HUMAN	非常规肌球蛋白-Vc
MYO7A	MYO7A_HUMAN	非常规肌球蛋白-VIIa
MYO7B	MYO7B_HUMAN	非常规肌球蛋白-VIIb

[0689]

[0690]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
MYOC	MYOC_HUMAN	肌纤蛋白，C 末端片段
MYOF	MYOF_HUMAN	肌铁蛋白
MYOM1	MYOM1_HUMAN	肌间蛋白-1
MYOT	MYOTI_HUMAN	肌收缩蛋白
MYRF	MYRF_HUMAN	髓鞘调节因子，C 末端
MYZAP	MYZAP_HUMAN	心肌小带粘附蛋白
MZF1	MZF1_HUMAN	骨髓锌指 1
NAA10	NAA10_HUMAN	N-α-乙酰转移酶 10
NAAA	NAAA_HUMAN	N-酰基乙醇胺水解性酸酰胺酶亚基 β
NAALADL1	NALDL_HUMAN	氨基肽酶 NAALADL1
NABP2	SOSB1_HUMAN	SOSS 复合物亚基 B1
NAE1	ULA1_HUMAN	NEDD8 活化酶 E1 调节亚基
NAGA	NAGAB_HUMAN	α-N-乙酰半乳糖胺酶
NAGK	NAGK_HUMAN	N-乙酰-D-葡糖胺激酶
NAIP	BIRC1_HUMAN	含有杆状病毒 IAP 重复序列的蛋白 1
NAMPT	NAMPT_HUMAN	烟酰胺磷酸核糖基转移酶
NANOS1	NANO1_HUMAN	Nanos 同源物 1
NANOS2	NANO2_HUMAN	Nanos 同源物 2
NANOS3	NANO3_HUMAN	Nanos 同源物 3
NARS	SYNC_HUMAN	天冬酰胺--tRNA 连接酶，细胞质
NCAM1	NCAM1_HUMAN	神经细胞粘附分子 1
NCAM2	NCAM2_HUMAN	神经细胞粘附分子 2
NCF4	NCF4_HUMAN	嗜中性粒细胞细胞溶质因子 4
NCK1	NCK1_HUMAN	细胞质蛋白 NCK1
NCK2	NCK2_HUMAN	细胞质蛋白 NCK2
NCL	NUCL_HUMAN	核仁蛋白
NCOA1	NCOA1_HUMAN	核受体共活化因子 1
NCR2	NCTR2_HUMAN	天然细胞毒性触发受体 2
NCR3	NCTR3_HUMAN	天然细胞毒性触发受体 3
NCR3LG1	NR3L1_HUMAN	天然细胞毒性触发受体 3 配体 1
NDP	NDP_HUMAN	诺里病蛋白（Norrin）
NDRG2	NDRG2_HUMAN	蛋白 NDRG2
NDST1	NDST1_HUMAN	硫酸类肝素 N-磺基转移酶 1
NDUFA2	NDUA2_HUMAN	NADH 脱氢酶[泛醌]1α 亚复合物亚基 2

[0691]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
NDUFS1	NDUS1_HUMAN	NADH-泛醌氧化还原酶 75 kDa 亚基，线粒体
NDUFS4	NDUS4_HUMAN	NADH 脱氢酶[泛醌]铁硫蛋白 4，线粒体
NDUFS6	NDUS6_HUMAN	NADH 脱氢酶[泛醌]铁硫蛋白 6，线粒体
NDUFV1	NDUV1_HUMAN	NADH 脱氢酶[泛醌]黄素蛋白 1，线粒体
NEB	NEBU_HUMAN	伴肌动蛋白
NEBL	NEBL_HUMAN	星云状小体
NECTIN1	NECT1_HUMAN	连接蛋白-1
NECTIN2	NECT2_HUMAN	连接蛋白-2
NECTIN3	NECT3_HUMAN	连接蛋白-3
NECTIN4	NECT4_HUMAN	加工的脊髓灰质炎病毒受体相关蛋白 4
NEDD4	NEDD4_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 NEDD4
NEDD4L	NED4L_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 NEDD4 样
NEDD8	NEDD8_HUMAN	NEDD8
NEIL1	NEIL1_HUMAN	内切核酸酶 8 样 1
NEK1	NEK1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Nek1
NEK2	NEK2_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Nek2
NEK7	NEK7_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Nek7
NEO1	NEO1_HUMAN	再生蛋白
NET1	ARHG8_HUMAN	神经上皮细胞转化基因 1 蛋白
NEU2	NEUR2_HUMAN	唾液酸酶-2
NEURL1	NEUL1_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 NEURL1
NEURL1B	NEU1B_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 NEURL1B
NEURL4	NEUL4_HUMAN	神经化样蛋白 4
NF1	NF1_HUMAN	截短的神经纤维瘤蛋白
NF2	MERL_HUMAN	梅林蛋白（Merlin）
NFASC	NFASC_HUMAN	神经束蛋白
NFATC1	NFAC1_HUMAN	活化 T 细胞核因子，细胞质 1
NFATC2	NFAC2_HUMAN	活化 T 细胞核因子，细胞质 2
NFE2L2	NF2L2_HUMAN	核因子红系 2 相关因子 2
NFKB1	NFKB1_HUMAN	核因子 NF-κ-B p50 亚基
NFKB2	NFKB2_HUMAN	核因子 NF-κ-B p52 亚基
NFKBIA	IKBA_HUMAN	NF-κ-B 抑制剂 α
NFS1	NFS1_HUMAN	半胱氨酸脱硫酶，线粒体

[0692]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
NGF	NGF_HUMAN	β-神经生长因子
NHLRC2	NHLC2_HUMAN	含有 NHL 重复序列的蛋白 2
NKTR	NKTR_HUMAN	NK 肿瘤识别蛋白
NLGN1	NLGN1_HUMAN	神经配蛋白-1
NLGN2	NLGN2_HUMAN	神经配蛋白-2
NLGN4X	NLGNX_HUMAN	神经配蛋白-4，X-连锁的
NLN	NEUL_HUMAN	溶神经素，线粒体
NMRK1	NRK1_HUMAN	烟酰胺核苷激酶 1
NMT1	NMT1_HUMAN	甘氨酰肽 N-十四酰基转移酶 1
NNMT	NNMT_HUMAN	烟酰胺 N-甲基转移酶
NOB1	NOB1_HUMAN	RNA 结合蛋白 NOB1
NOCT	NOCT_HUMAN	夜蛋白
NONO	NONO_HUMAN	含有非 POU 结构域的八聚体结合蛋白
NOS1	NOS1_HUMAN	一氧化氮合酶，脑
NOS2	NOS2_HUMAN	一氧化氮合酶，诱导型
NOS3	NOS3_HUMAN	一氧化氮合酶，内皮
NOTCH1	NOTC1_HUMAN	Notch 1 细胞内结构域
NOTUM	NOTUM_HUMAN	棕榈油酰基蛋白羧酸酯酶 NOTUM
NPC1	NPC1_HUMAN	NPC 细胞内胆固醇转运蛋白 1
NPHP1	NPHP1_HUMAN	肾囊素-1
NPM1	NPM_HUMAN	核仁磷蛋白
NPR1	ANPRA_HUMAN	心房利钠肽受体 1
NPR2	ANPRB_HUMAN	心房利钠肽受体 2
NPR3	ANPRC_HUMAN	心房利钠肽受体 3
NPRL2	NPRL2_HUMAN	GATOR 复合物蛋白 NPRL2
NPTN	NPTN_HUMAN	神经丝束蛋白
NPY1R	NPY1R_HUMAN	神经肽 Y 受体 1 型
NR1D1	NR1D1_HUMAN	核受体亚家族 1 组 D 成员 1
NR1D2	NR1D2_HUMAN	核受体亚家族 1 组 D 成员 2
NR1H2	NR1H2_HUMAN	氧化甾醇受体 LXR-β
NR1H3	NR1H3_HUMAN	氧化甾醇受体 LXR-α
NR1H4	NR1H4_HUMAN	胆汁酸受体
NR1I2	NR1I2_HUMAN	核受体亚家族 1 组 I 成员 2
NR1I3	NR1I3_HUMAN	核受体亚家族 1 组 I 成员 3

[0693]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
NR2C1	NR2C1_HUMAN	核受体亚家族 2 组 C 成员 1
NR2C2	NR2C2_HUMAN	核受体亚家族 2 组 C 成员 2
NR2E1	NR2E1_HUMAN	核受体亚家族 2 组 E 成员 1
NR2E3	NR2E3_HUMAN	光受体特异性核受体
NR2F1	COT1_HUMAN	COUP 转录因子 1
NR2F2	COT2_HUMAN	COUP 转录因子 2
NR2F6	NR2F6_HUMAN	核受体亚家族 2 组 F 成员 6
NR3C1	GCR_HUMAN	糖皮质激素受体
NR3C2	MCR_HUMAN	盐皮质激素受体
NR4A1	NR4A1_HUMAN	核受体亚家族 4 组 A 成员 1
NR4A2	NR4A2_HUMAN	核受体亚家族 4 组 A 成员 2
NR4A3	NR4A3_HUMAN	核受体亚家族 4 组 A 成员 3
NR5A1	STF1_HUMAN	类固醇生成因子 1
NR5A2	NR5A2_HUMAN	核受体亚家族 5 组 A 成员 2
NR6A1	NR6A1_HUMAN	核受体亚家族 6 组 A 成员 1
NRCAM	NRCAM_HUMAN	神经元细胞粘附分子
NSD1	NSD1_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶，H3 赖氨酸-36 和 H4 赖氨酸-20 特异的
NSD2	NSD2_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 NSD2
NSD3	NSD3_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 NSD3
NSFL1C	NSF1C_HUMAN	NSFL1 辅因子 p47
NSMCE1	NSE1_HUMAN	非染色体结构维持元件 1 同源物
NSMCE2	NSE2_HUMAN	E3 SUMO 蛋白连接酶 NSE2
NT5C2	5NTC_HUMAN	细胞溶质嘌呤 5'-核苷酸酶
NT5E	5NTD_HUMAN	5'-核苷酸酶
NTF3	NTF3_HUMAN	神经营养因子-3
NTF4	NTF4_HUMAN	神经营养因子-4
NTN1	NET1_HUMAN	神经突起生长导向因子-1
NTNG1	NTNG1_HUMAN	神经突起生长导向因子-G1
NTNG2	NTNG2_HUMAN	神经突起生长导向因子-G2
NTPCR	NTPCR_HUMAN	癌症相关核苷三磷酸酶
NTRK1	NTRK1_HUMAN	高亲和力神经生长因子受体
NTRK2	NTRK2_HUMAN	BDNF/NT-3 生长因子受体
NTRK3	NTRK3_HUMAN	NT-3 生长因子受体

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
NUDT1	8ODP_HUMAN	7,8-二氢-8-氧桥鸟嘌呤三磷酸酶
NUDT14	NUD14_HUMAN	尿苷二磷酸葡萄糖焦磷酸酶
NUDT16	NUD16_HUMAN	U8 snoRNA 去帽酶
NUDT4	NUDT4_HUMAN	二磷酸肌醇多磷酸磷酸水解酶 2
NUDT5	NUDT5_HUMAN	ADP-糖焦磷酸酶
NUDT6	NUDT6_HUMAN	核苷二磷酸连接部分 X 基序 6
NUDT7	NUDT7_HUMAN	过氧化物酶体辅酶 A 二磷酸酶 NUDT7
NUDT9	NUDT9_HUMAN	ADP-核糖焦磷酸酶，线粒体
NUMB	NUMB_HUMAN	蛋白 numb 同源物
NUP133	NU133_HUMAN	核孔复合物蛋白 Nup133
NUP155	NU155_HUMAN	核孔复合物蛋白 Nup155
NUP160	NU160_HUMAN	核孔复合物蛋白 Nup160
NUP214	NU214_HUMAN	核孔复合物蛋白 Nup214
NUP37	NUP37_HUMAN	核孔蛋白 Nup37
NUP43	NUP43_HUMAN	核孔蛋白 Nup43
NUP50	NUP50_HUMAN	核孔复合物蛋白 Nup50
[0694] NUP54	NUP54_HUMAN	核孔蛋白 p54
NUP98	NUP98_HUMAN	核孔复合物蛋白 Nup96
NXF1	NXF1_HUMAN	核 RNA 输出因子 1
OAS1	OAS1_HUMAN	2'-5'-寡腺苷酸合酶 1
OASL	OASL_HUMAN	2'-5'-寡腺苷酸合酶样蛋白
OAT	OAT_HUMAN	鸟氨酸氨基转移酶，肾型
OBP2A	OBP2A_HUMAN	气味结合蛋白 2a
OBSCN	OBSCN_HUMAN	遮蔽蛋白
OBSL1	OBSL1_HUMAN	遮蔽蛋白样蛋白 1
OLFM1	NOE1_HUMAN	诺林蛋白（Noelin）
OPCML	OPCM_HUMAN	阿片类药物结合蛋白/细胞粘附分子
OPRK1	OPRK_HUMAN	κ 型阿片类药物受体
OPTN	OPTN_HUMAN	视神经蛋白
ORC2	ORC2_HUMAN	起始识别复合物亚基 2
ORM1	A1AG1_HUMAN	α-1-酸性糖蛋白 1
ORM2	A1AG2_HUMAN	α-1-酸性糖蛋白 2
OS9	OS9_HUMAN	蛋白 OS-9
OSBPL11	OSB11_HUMAN	氧化甾醇结合蛋白相关蛋白 11

[0695]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
OSBPL1A	OSBL1_HUMAN	氧化甾醇结合蛋白相关蛋白 1
OSBPL2	OSBL2_HUMAN	氧化甾醇结合蛋白相关蛋白 2
OSBPL8	OSBL8_HUMAN	氧化甾醇结合蛋白相关蛋白 8
OSR1	OSR1_HUMAN	奇数跳过相关蛋白 1
OSR2	OSR2_HUMAN	奇数跳过相关蛋白 2
OSTF1	OSTF1_HUMAN	破骨细胞刺激因子 1
OTUD1	OTUD1_HUMAN	含有 OTU 结构域的蛋白 1
OVOL1	OVOL1_HUMAN	推定的转录因子 Ovo 样 1
OVOL2	OVOL2_HUMAN	转录因子 Ovo 样 2
OVOL3	OVOL3_HUMAN	推定的转录因子 ovo 样蛋白 3
OXCT1	SCOT1_HUMAN	琥珀酰辅酶 A：3-酮酸辅酶 A 转移酶 1，线粒体
OXSM	OXSM_HUMAN	3-氧代酰基-[酰基-载体-蛋白质]合酶，线粒体
OXSR1	OXSR1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 OSR1
P2RX3	P2RX3_HUMAN	P2X 嘌呤受体 3
P2RY1	P2RY1_HUMAN	P2Y 嘌呤受体 1
PABPC1	PABP1_HUMAN	聚腺苷酸结合蛋白 1
PACSIN1	PACN1_HUMAN	神经元蛋白 1 中的蛋白激酶 C 和酪蛋白激酶底物
PACSIN2	PACN2_HUMAN	神经元蛋白 2 中的蛋白激酶 C 和酪蛋白激酶底物
PADI2	PADI2_HUMAN	蛋白质精氨酸脱亚氨酶 2 型
PADI4	PADI4_HUMAN	蛋白质精氨酸脱亚氨酶 4 型
PAF1	PAF1_HUMAN	RNA 聚合酶 II 相关因子 1 同源物
PAIP1	PAIP1_HUMAN	聚腺苷酸结合蛋白相互作用蛋白 1
PAK1	PAK1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 PAK1
PAK2	PAK2_HUMAN	PAK-2p34
PAK3	PAK3_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 PAK3
PAK4	PAK4_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 PAK4
PAK5	PAK5_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 PAK5
PAK6	PAK6_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 PAK6
PALB2	PALB2_HUMAN	BRCA2 定位协作因子
PALLD	PALLD_HUMAN	含钯蛋白
PANK1	PANK1_HUMAN	泛酸激酶 1

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
PANK2	PANK2_HUMAN	泛酸激酶 2，线粒体
PANK3	PANK3_HUMAN	泛酸激酶 3
PAPSS1	PAPS1_HUMAN	腺苷硫酸激酶
PARD3	PARD3_HUMAN	分配缺陷型 3 同源物
PARD6A	PAR6A_HUMAN	分配缺陷型 6 同源物 α
PARP1	PARP1_HUMAN	聚 [ADP-核糖] 聚合酶 1
PARP10	PAR10_HUMAN	蛋白质单 ADP-核糖基转移酶 PARP10
PARP11	PAR11_HUMAN	蛋白质单 ADP-核糖基转移酶 PARP11
PARP14	PAR14_HUMAN	蛋白质单 ADP-核糖基转移酶 PARP14
PARP15	PAR15_HUMAN	蛋白质单 ADP-核糖基转移酶 PARP15
PASK	PASK_HUMAN	含有 PAS 结构域的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶
PATJ	INADL_HUMAN	InaD 样蛋白
PATZ1	PATZ1_HUMAN	含有 POZ-、AT 钩-和锌指的蛋白 1
PAX5	PAX5_HUMAN	配对盒蛋白 Pax-5
PAX6	PAX6_HUMAN	配对盒蛋白 Pax-6
PBRM1	PB1_HUMAN	多溴蛋白-1
PC	PYC_HUMAN	丙酮酸羧化酶，线粒体
PCBD2	PHS2_HUMAN	蝶呤-4-α-甲醇胺脱水酶 2
PCDH1	PCDH1_HUMAN	原钙粘蛋白-1
PCDH15	PCD15_HUMAN	原钙粘蛋白-15
PCDH7	PCDH7_HUMAN	原钙粘蛋白-7
PCDH9	PCDH9_HUMAN	原钙粘蛋白-9
PCDHGB3	PCDGF_HUMAN	原钙粘蛋白 γ-B3
PCGF2	PCGF2_HUMAN	多梳家族环指蛋白 2
PCGF5	PCGF5_HUMAN	多梳家族环指蛋白 5
PCK1	PCKGC_HUMAN	磷酸烯醇丙酮酸羧激酶，细胞溶质 [GTP]
PCMT1	PIMT_HUMAN	蛋白质-L-异天冬氨酸(D-天冬氨酸) O-甲基转移酶
PCNA	PCNA_HUMAN	增殖细胞核抗原
PCOLCE	PCOC1_HUMAN	原胶原 C-内肽酶增强子 1
PCSK9	PCSK9_HUMAN	蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型
PCTP	PPCT_HUMAN	磷脂酰胆碱转移蛋白
PDCD1	PDCD1_HUMAN	程序性细胞死亡蛋白 1
PDCD11	RRP5_HUMAN	蛋白 RRP5 同源物

[0696]

[0697]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
PDCD2	PDCD2_HUMAN	程序性细胞死亡蛋白 2
PDCD6	PDCD6_HUMAN	程序性细胞死亡蛋白 6
PDE4B	PDE4B_HUMAN	cAMP 特异性 3',5'-环磷酸二酯酶 4B
PDE4D	PDE4D_HUMAN	cAMP 特异性 3',5'-环磷酸二酯酶 4D
PDE5A	PDE5A_HUMAN	cGMP 特异性 3',5'-环磷酸二酯酶
PDE6D	PDE6D_HUMAN	视杆视紫红质敏感性 cGMP 3',5'-环磷酸二酯酶亚基 δ
PDF	DEFM_HUMAN	肽脱甲酰酶，线粒体
PDGFRB	PGFRB_HUMAN	血小板源性生长因子受体 β
PDIA3	PDIA3_HUMAN	蛋白质二硫键异构酶 A3
PDK2	PDK2_HUMAN	[丙酮酸脱氢酶 (乙酰转移)] 激酶同工酶 2，线粒体
PDK4	PDK4_HUMAN	[丙酮酸脱氢酶 (乙酰转移)] 激酶同工酶 4，线粒体
PDLIM1	PDLI1_HUMAN	PDZ 和 LIM 结构域蛋白 1
PDXK	PDXK_HUMAN	吡哆醛激酶
PDZD3	NHRF4_HUMAN	Na(+)/H(+) 交换调节辅因子 NHE-RF4
PDZRN3	PZRN3_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 PDZRN3
PDZRN4	PZRN4_HUMAN	含有 PDZ 结构域的环指蛋白 4
PEG10	PEG10_HUMAN	逆转录转座子源性蛋白 PEG10
PEG3	PEG3_HUMAN	父系表达基因 3 蛋白
PELI2	PELI2_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 pellino 同源物 2
PEPD	PEPD_HUMAN	Xaa-Pro 二肽酶
PEX2	PEX2_HUMAN	过氧化物酶体生物发生因子 2
PEX5	PEX5_HUMAN	过氧化物酶体靶向信号 1 受体
PF4	PLF4_HUMAN	血小板因子 4，简易形式
PF4V1	PF4V_HUMAN	血小板因子 4 变体（6-74）
PFKFB1	F261_HUMAN	果糖-2,6-双磷酸酶
PGA4	PEPA4_HUMAN	胃蛋白酶 A-4
PGAM5	PGAM5_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶 PGAM5，线粒体
PGC	PEPC_HUMAN	胃亚蛋白酶
PGD	6PGD_HUMAN	6-磷酸葡糖酸脱氢酶，脱羧基
PGK1	PGK1_HUMAN	磷酸甘油酸激酶 1
PGLYRP3	PGRP3_HUMAN	肽聚糖识别蛋白 3
PGLYRP4	PGRP4_HUMAN	肽聚糖识别蛋白 4

[0698]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
PGM1	PGM1_HUMAN	磷酸葡糖变位酶-1
PGR	PRGR_HUMAN	黄体酮受体
PHC1	PHC1_HUMAN	多同源异型样蛋白 1
PHC2	PHC2_HUMAN	多同源异型样蛋白 2
PHC3	PHC3_HUMAN	多同源异型样蛋白 3
PHF1	PHF1_HUMAN	PHD 指蛋白 1
PHF14	PHF14_HUMAN	PHD 指蛋白 14
PHF19	PHF19_HUMAN	PHD 指蛋白 19
PHF20	PHF20_HUMAN	PHD 指蛋白 20
PHF20L1	P20L1_HUMAN	PHD 指蛋白 20 样蛋白 1
PHF23	PHF23_HUMAN	PHD 指蛋白 23
PHF5A	PHF5A_HUMAN	含有 PHD 指样结构域的蛋白 5A
PHF6	PHF6_HUMAN	PHD 指蛋白 6
PHF7	PHF7_HUMAN	PHD 指蛋白 7
PHKG2	PHKG2_HUMAN	磷酸化酶 b 激酶 γ 催化链，肝脏/睾丸同种型
PHRF1	PHRF1_HUMAN	含有 PHD 和环指结构域的蛋白 1
PI4K2A	P4K2A_HUMAN	磷脂酰肌醇 4 激酶 2 型-α
PI4K2B	P4K2B_HUMAN	磷脂酰肌醇 4 激酶 2 型-β
PI4KA	PI4KA_HUMAN	磷脂酰肌醇 4 激酶 α
PI4KB	PI4KB_HUMAN	磷脂酰肌醇 4 激酶 β
PIAS3	PIAS3_HUMAN	E3 SUMO 蛋白连接酶 PIAS3
PIF1	PIF1_HUMAN	ATP 依赖性 DNA 解旋酶 PIF1
PIGR	PIGR_HUMAN	分泌成分
PIH1D1	PIHD1_HUMAN	含有 PIH1 结构域的蛋白 1
PIK3C3	PK3C3_HUMAN	磷脂酰肌醇 3 激酶催化亚基 3 型
PIK3CA	PK3CA_HUMAN	磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α 同种型
PIK3CD	PK3CD_HUMAN	磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 δ 同种型
PIK3CG	PK3CG_HUMAN	磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 γ 同种型
PIK3R1	P85A_HUMAN	磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 α
PIKFYVE	FYV1_HUMAN	1-磷脂酰肌醇 3-磷酸 5 激酶
PILRA	PILRA_HUMAN	配对免疫球蛋白样 2 型受体 α

[0699]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
PILRB	PILRB_HUMAN	配对免疫球蛋白样 2 型受体 β
PIM1	PIM1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 pim-1
PIM2	PIM2_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 pim-2
PIN1	PIN1_HUMAN	肽基-脯氨酰基顺-反异构酶 NIMA 相互作用 1
PIN4	PIN4_HUMAN	肽基-脯氨酰基顺-反异构酶 NIMA 相互作用 4
PIP4K2B	PI42B_HUMAN	磷脂酰肌醇 5-磷酸 4 激酶 2 型 β
PIR	PIR_HUMAN	皮林蛋白（Pirin）
PITPNA	PIPNA_HUMAN	磷脂酰肌醇转移蛋白 α 同种型
PITRM1	PREP_HUMAN	前序列蛋白酶，线粒体
PIWIL1	PIWL1_HUMAN	Piwi 样蛋白 1
PIWIL2	PIWL2_HUMAN	Piwi 样蛋白 2
PKD1	PKD1_HUMAN	多囊蛋白-1
PKD2	PKD2_HUMAN	多囊蛋白-2
PKD2L1	PK2L1_HUMAN	多囊肾病 2 样 1 蛋白
PKLR	KPYR_HUMAN	丙酮酸激酶 PKLR
PKM	KPYM_HUMAN	丙酮酸激酶 PKM
PKMYT1	PMYT1_HUMAN	膜相关酪氨酸和苏氨酸特异性 cdc2 抑制激酶
PKN1	PKN1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 N1
PKN2	PKN2_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 N2
PLA2G2E	PA2GE_HUMAN	IIE 组分泌磷脂酶 A2
PLA2G4A	PA24A_HUMAN	溶血磷脂酶
PLA2G4D	PA24D_HUMAN	细胞溶质磷脂酶 A2δ
PLAA	PLAP_HUMAN	磷脂酶 A-2 活化蛋白
PLAG1	PLAG1_HUMAN	锌指蛋白 PLAG1
PLAGL1	PLAL1_HUMAN	锌指蛋白 PLAGL1
PLAGL2	PLAL2_HUMAN	锌指蛋白 PLAGL2
PLAU	UROK_HUMAN	尿激酶型纤溶酶原活化因子链 B
PLAUR	UPAR_HUMAN	尿激酶纤溶酶原活化因子表面受体
PLCG1	PLCG1_HUMAN	1-磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸磷酸二酯酶 γ-1
PLCG2	PLCG2_HUMAN	1-磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸磷酸二酯酶 γ-2
PLEC	PLEC_HUMAN	网蛋白
PLEKHB2	PKHB2_HUMAN	含有普列克底物蛋白同源结构域的家族 B

[0700]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
		成员 2
PLEKHF1	PKHF1_HUMAN	含有普列克底物蛋白同源结构域的家族 F 成员 1
PLEKHF2	PKHF2_HUMAN	含有普列克底物蛋白同源结构域的家族 F 成员 2
PLEKHM3	PKHM3_HUMAN	含有普列克底物蛋白同源结构域的家族 M 成员 3
PLG	PLMN_HUMAN	纤溶酶轻链 B
PLK1	PLK1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 PLK1
PLK2	PLK2_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 PLK2
PLK3	PLK3_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 PLK3
PLK4	PLK4_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 PLK4
PLRG1	PLRG1_HUMAN	多效性调节因子 1
PLXNA4	PLXA4_HUMAN	丛状蛋白-A4
PLXNB1	PLXB1_HUMAN	丛状蛋白-B1
PLXNB2	PLXB2_HUMAN	丛状蛋白-B2
PLXNC1	PLXC1_HUMAN	丛状蛋白-C1
PLXND1	PLXD1_HUMAN	丛状蛋白-D1
PMS2	PMS2_HUMAN	错配修复内切核酸酶 PMS2
PNLIP	LIPP_HUMAN	胰腺三酰甘油脂肪酶
PNLIPRP1	LIPR1_HUMAN	无活性胰腺脂肪酶相关蛋白 1
PNLIPRP2	LIPR2_HUMAN	胰脂肪酶相关蛋白 2
PNMA3	PNMA3_HUMAN	副肿瘤抗原 Ma3
PNPO	PNPO_HUMAN	吡哆醇-5'-磷酸氧化酶
PNPT1	PNPT1_HUMAN	多核糖核苷酸核苷酸转移酶 1，线粒体
POGLUT2	PLGT2_HUMAN	蛋白质 O-葡糖基转移酶 2
POLA1	DPOLA_HUMAN	DNA 聚合酶 α 催化亚基
POLB	DPOLB_HUMAN	DNA 聚合酶 β
POLE2	DPOE2_HUMAN	DNA 聚合酶 ε 亚基 2
POLG	DPOG1_HUMAN	DNA 聚合酶亚基 γ-1
POLG2	DPOG2_HUMAN	DNA 聚合酶亚基 γ-2，线粒体
POLH	POLH_HUMAN	DNA 聚合酶 η
POLL	DPOLL_HUMAN	DNA 聚合酶 λ
POLM	DPOLM_HUMAN	DNA 定向的 DNA/RNA 聚合酶 μ
POLN	DPOLN_HUMAN	DNA 聚合酶 ν

[0701]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
POLQ	DPOLQ_HUMAN	DNA 聚合酶 θ
POLR1B	RPA2_HUMAN	DNA 定向的 RNA 聚合酶 I 亚基 RPA2
POLR2A	RPB1_HUMAN	DNA 定向的 RNA 聚合酶 II 亚基 RPB1
POLR2B	RPB2_HUMAN	DNA 定向的 RNA 聚合酶 II 亚基 RPB2
POLR2E	RPAB1_HUMAN	DNA 定向的 RNA 聚合酶 I、II 和 III 亚基 RPABC1
POLR2G	RPB7_HUMAN	DNA 定向的 RNA 聚合酶 II 亚基 RPB7
POLR2I	RPB9_HUMAN	DNA 定向的 RNA 聚合酶 II 亚基 RPB9
POLR2K	RPAB4_HUMAN	DNA 定向的 RNA 聚合酶 I、II 和 III 亚基 RPABC4
POLR2L	RPAB5_HUMAN	DNA 定向的 RNA 聚合酶 I、II 和 III 亚基 RPABC5
POLR3B	RPC2_HUMAN	DNA 定向的 RNA 聚合酶 III 亚基 RPC2
POLR3C	RPC3_HUMAN	DNA 定向的 RNA 聚合酶 III 亚基 RPC3
POLR3K	RPC10_HUMAN	DNA 定向的 RNA 聚合酶 III 亚基 RPC10
POLRMT	RPOM_HUMAN	DNA 定向的 RNA 聚合酶，线粒体
POMGNT1	PMGT1_HUMAN	蛋白质 O 连接-甘露糖 β-1,2-N-乙酰葡萄糖胺基转移酶 1
POP1	POP1_HUMAN	核糖核酸酶 P/MRP 蛋白亚基 POP1
POP5	POP5_HUMAN	核糖核酸酶 P/MRP 蛋白亚基 POP5
POR	NCPR_HUMAN	NADPH--细胞色素 P450 还原酶
POSTN	POSTN_HUMAN	骨膜蛋白
POT1	POTE1_HUMAN	端粒保护蛋白 1
PPA1	IPYR_HUMAN	无机焦磷酸酶
PPARA	PPARA_HUMAN	过氧化物酶体增殖因子活化受体 α
PPARD	PPARD_HUMAN	过氧化物酶体增殖因子活化受体 δ
PPARG	PPARG_HUMAN	过氧化物酶体增殖因子活化受体 γ
PPBP	CXCL7_HUMAN	嗜中性粒细胞活化肽 2（1-63）
PPIA	PPIA_HUMAN	肽基-脯氨酰基顺-反异构酶 A，N 末端加工
PPIE	PPIE_HUMAN	肽基-脯氨酰基顺-反异构酶 E
PPIL1	PPIL1_HUMAN	肽基-脯氨酰基顺-反异构酶样 1
PPIL3	PPIL3_HUMAN	肽基-脯氨酰基顺-反异构酶样 3
PPL	PEPL_HUMAN	旁血小板溶蛋白
PPM1K	PPM1K_HUMAN	蛋白磷酸酶 1K，线粒体
PPME1	PPME1_HUMAN	蛋白磷酸酶甲酯酶 1

[0702]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
PPOX	PPOX_HUMAN	原卟啉原氧化酶
PPP1R13L	IASPP_HUMAN	RelA 相关抑制剂
PPP2R2A	2ABA_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶 2A 55 kDa 调节亚基 B α 同种型
PPP3CA	PP2BA_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶 2B 催化亚基 α 同种型
PPP3CB	PP2BB_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶 2B 催化亚基 β 同种型
PRDM1	PRDM1_HUMAN	PR 结构域锌指蛋白 1
PRDM10	PRD10_HUMAN	PR 结构域锌指蛋白 10
PRDM11	PRD11_HUMAN	含有 PR 结构域的蛋白 11
PRDM12	PRD12_HUMAN	PR 结构域锌指蛋白 12
PRDM13	PRD13_HUMAN	PR 结构域锌指蛋白 13
PRDM14	PRD14_HUMAN	PR 结构域锌指蛋白 14
PRDM15	PRD15_HUMAN	PR 结构域锌指蛋白 15
PRDM16	PRD16_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 PRDM16
PRDM2	PRDM2_HUMAN	PR 结构域锌指蛋白 2
PRDM5	PRDM5_HUMAN	PR 结构域锌指蛋白 5
PRDM6	PRDM6_HUMAN	推定的组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 PRDM6
PRDM9	PRDM9_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 PRDM9
PRDX1	PRDX1_HUMAN	过氧化物还原蛋白-1
PRDX2	PRDX2_HUMAN	过氧化物还原蛋白-2
PRDX3	PRDX3_HUMAN	硫氧还蛋白依赖性过氧化物还原酶，线粒体
PRDX4	PRDX4_HUMAN	过氧化物还原蛋白-4
PRDX5	PRDX5_HUMAN	过氧化物还原蛋白-5，线粒体
PRDX6	PRDX6_HUMAN	过氧化物还原蛋白-6
PREB	PREB_HUMAN	催乳素调节元件结合蛋白
PREP	PPCE_HUMAN	脯氨酰基内肽酶
PREX2	PREX2_HUMAN	磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸依赖性 Rac 交换蛋白 2
PRG2	PRG2_HUMAN	嗜酸性粒细胞颗粒样关键碱性蛋白
PRIM1	PRI1_HUMAN	DNA 引物酶小亚基
PRIMPOL	PRIPO_HUMAN	DNA 定向的引物酶/聚合酶蛋白
PRKAA1	AAPK1_HUMAN	5'-AMP 活化蛋白激酶催化亚基 α-1

[0703]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
PRKAA2	AAPK2_HUMAN	5'-AMP 活化蛋白激酶催化亚基 α-2
PRKAB1	AAKB1_HUMAN	5'-AMP 活化蛋白激酶亚基 β-1
PRKAB2	AAKB2_HUMAN	5'-AMP 活化蛋白激酶亚基 β-2
PRKACA	KAPCA_HUMAN	cAMP 依赖性蛋白激酶催化亚基 α
PRKAG1	AAKG1_HUMAN	5'-AMP 活化蛋白激酶亚基 γ-1
PRKCA	KPCA_HUMAN	蛋白激酶 C α 型
PRKCB	KPCB_HUMAN	蛋白激酶 C β 型
PRKCD	KPCD_HUMAN	蛋白激酶 C δ 型催化亚基
PRKCE	KPCE_HUMAN	蛋白激酶 C ε 型
PRKCG	KPCG_HUMAN	蛋白激酶 C γ 型
PRKCH	KPCL_HUMAN	蛋白激酶 C η 型
PRKCI	KPCI_HUMAN	蛋白激酶 C ι 型
PRKCQ	KPCT_HUMAN	蛋白激酶 C θ 型
PRKD1	KPCD1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 D1
PRKD2	KPCD2_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 D2
PRKD3	KPCD3_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 D3
PRKDC	PRKDC_HUMAN	DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基
PRKG1	KGP1_HUMAN	cGMP 依赖性蛋白激酶 1
PRKN	PRKN_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 parkin
PRLR	PRLR_HUMAN	催乳素受体
PRMT5	ANM5_HUMAN	蛋白精氨酸 N-甲基转移酶 5，N 末端加工
PRNP	PRIO_HUMAN	主要朊病毒蛋白
PROS1	PROS_HUMAN	维生素 K 依赖性蛋白 S
PROZ	PROZ_HUMAN	维生素 K 依赖性蛋白 Z
PRPF19	PRP19_HUMAN	前 mRNA-加工因子 19
PRPF38A	PR38A_HUMAN	前 mRNA-剪接因子 38A
PRPF4	PRP4_HUMAN	U4/U6 小核核糖核蛋白 Prp4
PRPF40A	PR40A_HUMAN	前 mRNA-加工因子 40 同源物 A
PRPF8	PRP8_HUMAN	前 mRNA-加工剪接因子 8
PRPSAP1	KPRA_HUMAN	磷酸核糖基焦磷酸合酶相关蛋白 1
PSAT1	SERC_HUMAN	磷酸丝氨酸氨基转移酶
PSMA1	PSA1_HUMAN	蛋白酶体 α 亚基 1 型
PSMA2	PSA2_HUMAN	蛋白酶体 α 亚基 2 型
PSMA3	PSA3_HUMAN	蛋白酶体 α 亚基 3 型

[0704]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
PSMA4	PSA4_HUMAN	蛋白酶体 α 亚基 4 型
PSMA5	PSA5_HUMAN	蛋白酶体 α 亚基 5 型
PSMA6	PSA6_HUMAN	蛋白酶体 α 亚基 6 型
PSMA7	PSA7_HUMAN	蛋白酶体 α 亚基 7 型
PSMB1	PSB1_HUMAN	蛋白酶体 β 亚基 1 型
PSMB10	PSB10_HUMAN	蛋白酶体 β 亚基 10 型
PSMB2	PSB2_HUMAN	蛋白酶体 β 亚基 2 型
PSMB3	PSB3_HUMAN	蛋白酶体 β 亚基 3 型
PSMB4	PSB4_HUMAN	蛋白酶体 β 亚基 4 型
PSMB5	PSB5_HUMAN	蛋白酶体 β 亚基 5 型
PSMB6	PSB6_HUMAN	蛋白酶体 β 亚基 6 型
PSMB7	PSB7_HUMAN	蛋白酶体 β 亚基 7 型
PSMB8	PSB8_HUMAN	蛋白酶体 β 亚基 8 型
PSMB9	PSB9_HUMAN	蛋白酶体 β 亚基 9 型
PSMC1	PRS4_HUMAN	26S 蛋白酶体调节亚基 4
PSMC4	PRS6B_HUMAN	26S 蛋白酶体调节亚基 6B
PSMC5	PRS8_HUMAN	26S 蛋白酶体调节亚基 8
PSMC6	PRS10_HUMAN	26S 蛋白酶体调节亚基 10B
PSMD1	PSMD1_HUMAN	26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 1
PSMD10	PSD10_HUMAN	26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 10
PSMD11	PSD11_HUMAN	26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 11
PSMD12	PSD12_HUMAN	26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 12
PSMD14	PSDE_HUMAN	26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 14
PSMD3	PSMD3_HUMAN	26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 3
PSPC1	PSPC1_HUMAN	旁斑成分 1
PTCRA	PTCRA_HUMAN	前 T 细胞抗原受体 α
PTGDS	PTGDS_HUMAN	前列腺素-H2 D-异构酶
PTGER3	PE2R3_HUMAN	前列腺素 E2 受体 EP3 亚型
PTGS2	PGH2_HUMAN	前列腺素 G/H 合酶 2
PTK2	FAK1_HUMAN	粘着斑激酶 1
PTK2B	FAK2_HUMAN	蛋白酪氨酸激酶 2-β
PTK6	PTK6_HUMAN	蛋白酪氨酸激酶 6
PTPN11	PTN11_HUMAN	酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型 11
PTPN12	PTN12_HUMAN	酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型 12

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
PTPN13	PTN13_HUMAN	酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型 13
PTPN14	PTN14_HUMAN	酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型 14
PTPN2	PTN2_HUMAN	酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型 2
PTPN23	PTN23_HUMAN	酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型 23
PTPN3	PTN3_HUMAN	酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型 3
PTPN5	PTN5_HUMAN	酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型 5
PTPN6	PTN6_HUMAN	酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型 6
PTPN7	PTN7_HUMAN	酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型 7
PTPRD	PTPRD_HUMAN	受体型酪氨酸蛋白磷酸酶 δ
PTPRF	PTPRF_HUMAN	受体型酪氨酸蛋白磷酸酶 F
PTPRM	PTPRM_HUMAN	受体型酪氨酸蛋白磷酸酶 μ
PTPRR	PTPRR_HUMAN	受体型酪氨酸蛋白磷酸酶 R
PTPRS	PTPRS_HUMAN	受体型酪氨酸蛋白磷酸酶 S
PTPRZ1	PTPRZ_HUMAN	受体型酪氨酸蛋白磷酸酶 ζ
PTS	PTPS_HUMAN	6-丙酮酰四氢生物喋呤合酶
PUF60	PUF60_HUMAN	聚(U)结合-剪接因子 PUF60
PUS7	PUS7_HUMAN	假尿苷酸合酶 7 同源物
PVR	PVR_HUMAN	脊髓灰质炎病毒受体
PWWP2B	PWP2B_HUMAN	含有 PWWP 结构域的蛋白 2B
PYGL	PYGL_HUMAN	糖原磷酸化酶，肝脏形式
QARS	SYQ_HUMAN	谷氨酰胺--tRNA 连接酶
QPCT	QPCT_HUMAN	谷氨酰胺酰基肽环转移酶
QSOX1	QSOX1_HUMAN	巯基氧化酶 1
QTRT1	TGT_HUMAN	喹因 tRNA-核糖基转移酶催化亚基
RAB3IP	RAB3I_HUMAN	Rab-3A 相互作用蛋白
RABIF	MSS4_HUMAN	鸟嘌呤核苷酸交换因子 MSS4
RAC1	RAC1_HUMAN	Ras 相关的 C3 肉毒杆菌毒素底物 1
RACGAP1	RGAP1_HUMAN	Rac GTP 酶活化蛋白 1
RACK1	RACK1_HUMAN	活化蛋白 C 激酶 1 受体，N 末端加工
RAD1	RAD1_HUMAN	细胞周期检查点蛋白 RAD1
RAD18	RAD18_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RAD18
RAD51	RAD51_HUMAN	DNA 修复蛋白 RAD51 同源物 1
RAD52	RAD52_HUMAN	DNA 修复蛋白 RAD52 同源物
RAE1	RAE1L_HUMAN	mRNA 输出因子

[0705]

[0706]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
RAET1L	ULBP6_HUMAN	UL16 结合蛋白 6
RAF1	RAF1_HUMAN	RAF 原癌基因丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶
RALGDS	GNDS_HUMAN	Ral 鸟嘌呤核苷酸解离刺激因子
RAN	RAN_HUMAN	GTP 结合核蛋白 Ran
RANBP1	RANG_HUMAN	Ran 特异性 GTP 酶活化蛋白
RANBP2	RBP2_HUMAN	E3 SUMO 蛋白连接酶 RanBP2
RANBP3	RANB3_HUMAN	Ran 结合蛋白 3
RANBP9	RANB9_HUMAN	Ran 结合蛋白 9
RAP1GAP	RPGP1_HUMAN	Rap1 GTP 酶活化蛋白 1
RAPGEF5	RPGF5_HUMAN	Rap 鸟嘌呤核苷酸交换因子 5
RAPGEFL1	RPGFL_HUMAN	Rap 鸟嘌呤核苷酸交换因子样 1
RAPH1	RAPH1_HUMAN	含有 Ras 相关和普列克底物蛋白同源结构域的蛋白 1
RAPSN	RAPSN_HUMAN	43 kDa 突触受体相关蛋白
RARA	RARA_HUMAN	视黄酸受体 α
RARB	RARB_HUMAN	视黄酸受体 β
RARG	RARG_HUMAN	视黄酸受体 γ
RARS	SYRC_HUMAN	精氨酸--tRNA 连接酶，细胞质
RASA1	RASA1_HUMAN	Ras GTP 酶活化蛋白 1
RASGRP1	GRP1_HUMAN	RAS 鸟嘌呤基释放蛋白 1
RASGRP2	GRP2_HUMAN	RAS 鸟嘌呤基释放蛋白 2
RASGRP3	GRP3_HUMAN	Ras 鸟嘌呤基释放蛋白 3
RASGRP4	GRP4_HUMAN	RAS 鸟嘌呤基释放蛋白 4
RASSF1	RASF1_HUMAN	含有 Ras 关联结构域的蛋白 1
RASSF5	RASF5_HUMAN	含有 Ras 关联结构域的蛋白 5
RAVER1	RAVR1_HUMAN	核糖核蛋白 PTB 结合 1
RBAK	RBAK_HUMAN	RB 相关 KRAB 锌指蛋白
RBBP4	RBBP4_HUMAN	组蛋白结合蛋白 RBBP4
RBBP6	RBBP6_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RBBP6
RBBP8	CTIP_HUMAN	DNA 内切核酸酶 RBBP8
RBKS	RBSK_HUMAN	核糖激酶
RBM10	RBM10_HUMAN	RNA 结合蛋白 10
RBM11	RBM11_HUMAN	剪接调节因子 RBM11
RBM22	RBM22_HUMAN	前 mRNA-剪接因子 RBM22

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
RBM23	RBM23_HUMAN	可能的 RNA 结合蛋白 23
RBM38	RBM38_HUMAN	RNA 结合蛋白 38
RBM39	RBM39_HUMAN	RNA 结合蛋白 39
RBM4	RBM4_HUMAN	RNA 结合蛋白 4
RBM4B	RBM4B_HUMAN	RNA 结合蛋白 4B
RBM5	RBM5_HUMAN	RNA 结合蛋白 5
RBM7	RBM7_HUMAN	RNA 结合蛋白 7
RBM8A	RBM8A_HUMAN	RNA 结合蛋白 8A
RBMX2	RBMX2_HUMAN	RNA 结合基序蛋白 2，X 连锁的
RBP4	RET4_HUMAN	血浆视黄醇结合蛋白（1-176）
RBP5	RET5_HUMAN	视黄醇结合蛋白 5
RBPJ	SUH_HUMAN	无毛基因重组结合蛋白抑制因子
RBSN	RBNS5_HUMAN	Rab5 效应蛋白（Rabenosyn-5）
RCC1	RCC1_HUMAN	染色体浓缩调节因子
RCC1L	RCC1L_HUMAN	RCC1 样 G 交换因子样蛋白
RCC2	RCC2_HUMAN	蛋白 RCC2
RCHY1	ZN363_HUMAN	含有环指和 CHY 锌指结构域的蛋白 1
RECQL4	RECQ4_HUMAN	ATP 依赖性 DNA 解旋酶 Q4
REN	RENI_HUMAN	肾素
REPIN1	REPI1_HUMAN	复制引发剂 1
REST	REST_HUMAN	RE1 沉默转录因子
RET	RET_HUMAN	细胞外细胞膜锚定的 RET 钙粘蛋白 120 kDa 片段
RFFL	RFFL_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 rififylin
RFK	RIFK_HUMAN	核黄素激酶
RFPL4A	RFPLA_HUMAN	Ret 指蛋白样 4A
RFWD3	RFWD3_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RFWD3
RFXANK	RFXK_HUMAN	DNA 结合蛋白 RFXANK
RGCC	RGCC_HUMAN	细胞周期调节因子 RGCC
RGMB	RGMB_HUMAN	RGM 结构域家族成员 B
RGN	RGN_HUMAN	钙调素
RHEB	RHEB_HUMAN	GTP 结合蛋白 Rheb
RHO	OPSD_HUMAN	视紫红质
RIDA	RIDA_HUMAN	2-亚氨基丁酸/2-亚氨基丙酸脱氨酶

[0707]

[0708]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
RIMBP2	RIMB2_HUMAN	RIMS 结合蛋白 2
RIMBP3	RIM3A_HUMAN	RIMS 结合蛋白 3A
RIMS1	RIMS1_HUMAN	调节突触膜胞吐蛋白 1
RIMS2	RIMS2_HUMAN	调节突触膜胞吐蛋白 2
RIOK1	RIOK1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 RIO1
RIOK2	RIOK2_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 RIO2
RIPK1	RIPK1_HUMAN	受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1
RIPK2	RIPK2_HUMAN	受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 2
RLBP1	RLBP1_HUMAN	视黄醛结合蛋白 1
RMI2	RMI2_HUMAN	RecQ 介导的基因组不稳定性蛋白 2
RNASE4	RNAS4_HUMAN	核糖核酸酶 4
RNASEH2B	RNH2B_HUMAN	核糖核酸酶 H2 亚基 B
RNASEH2C	RNH2C_HUMAN	核糖核酸酶 H2 亚基 C
RNASEL	RN5A_HUMAN	2-5A 依赖性核糖核酸酶
RNF121	RN121_HUMAN	环指蛋白 121
RNF123	RN123_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RNF123
RNF125	RN125_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RNF125
RNF14	RNF14_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RNF14
RNF166	RN166_HUMAN	环指蛋白 166
RNF17	RNF17_HUMAN	环指蛋白 17
RNF170	RN170_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RNF170
RNF175	RN175_HUMAN	环指蛋白 175
RNF19A	RN19A_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RNF19A
RNF19B	RN19B_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RNF19B
RNF2	RING2_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RING2
RNF207	RN207_HUMAN	环指蛋白 207
RNF208	RN208_HUMAN	环指蛋白 208
RNF212B	R212B_HUMAN	环指蛋白 212B
RNF216	RN216_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RNF216
RNF31	RNF31_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RNF31
RNF34	RNF34_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RNF34
RNF39	RNF39_HUMAN	环指蛋白 39
RNF4	RNF4_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RNF4
RNF8	RNF8_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 RNF8

[0709]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
RNGTT	MCE1_HUMAN	mRNA 鸟苷酰基转移酶
ROBO1	ROBO1_HUMAN	环形交叉（Roundabout）同源物 1
ROBO2	ROBO2_HUMAN	环形交叉同源物 2
ROCK1	ROCK1_HUMAN	Rho 相关蛋白激酶 1
ROCK2	ROCK2_HUMAN	Rho 相关蛋白激酶 2
ROR2	ROR2_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶跨膜受体 ROR2
RORA	RORA_HUMAN	核受体 ROR-α
RORB	RORB_HUMAN	核受体 ROR-β
RORC	RORG_HUMAN	核受体 ROR-γ
RPA1	RFA1_HUMAN	复制蛋白 A 70 kDa DNA 结合亚基，N 末端加工
RPA3	RFA3_HUMAN	复制蛋白 A 14 kDa 亚基
RPGR	RPGR_HUMAN	X 连锁色素性视网膜炎 GTP 酶调节因子
RPH3A	RP3A_HUMAN	Rab 亲和蛋白 3A
RPH3AL	RPH3L_HUMAN	Rab 效应子 Noc2
RPL11	RL11_HUMAN	60S 核糖体蛋白 L11
RPL37	RL37_HUMAN	60S 核糖体蛋白 L37
RPL37A	RL37A_HUMAN	60S 核糖体蛋白 L37a
RPL37AP8	RL37L_HUMAN	推定的 60S 核糖体蛋白 L37a 样蛋白
RPS12	RS12_HUMAN	40S 核糖体蛋白 S12
RPS15A	RS15A_HUMAN	40S 核糖体蛋白 S15a
RPS18	RS18_HUMAN	40S 核糖体蛋白 S18
RPS19	RS19_HUMAN	40S 核糖体蛋白 S19
RPS21	RS21_HUMAN	40S 核糖体蛋白 S21
RPS23	RS23_HUMAN	40S 核糖体蛋白 S23
RPS24	RS24_HUMAN	40S 核糖体蛋白 S24
RPS27A	RS27A_HUMAN	40S 核糖体蛋白 S27a
RPS3A	RS3A_HUMAN	40S 核糖体蛋白 S3a
RPS4X	RS4X_HUMAN	40S 核糖体蛋白 S4，X 同种型
RPS4Y1	RS4Y1_HUMAN	40S 核糖体蛋白 S4，Y 同种型 1
RPS6	RS6_HUMAN	40S 核糖体蛋白 S6
RPS6KA1	KS6A1_HUMAN	核糖体蛋白 S6 激酶 α-1
RPS6KA3	KS6A3_HUMAN	核糖体蛋白 S6 激酶 α-3
RPS6KA5	KS6A5_HUMAN	核糖体蛋白 S6 激酶 α-5

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
RPS6KB1	KS6B1_HUMAN	核糖体蛋白 S6 激酶 β-1
RPS7	RS7_HUMAN	40S 核糖体蛋白 S7
RPS8	RS8_HUMAN	40S 核糖体蛋白 S8
RPSA	RSSA_HUMAN	40S 核糖体蛋白 SA
RPTOR	RPTOR_HUMAN	mTOR 的调节相关蛋白
RREB1	RREB1_HUMAN	Ras 应答型元件结合蛋白 1
RRM1	RIR1_HUMAN	核糖核苷二磷酸还原酶大亚基
RRP9	U3IP2_HUMAN	U3 小核仁 RNA 相互作用蛋白 2
RSF1	RSF1_HUMAN	重塑和间隔因子 1
RSPO1	RSPO1_HUMAN	R-脊椎蛋白-1
RTL3	RTL3_HUMAN	逆转录转座子 Gag 样蛋白 3
RUFY1	RUFY1_HUMAN	含有 RUN 和 FYVE 结构域的蛋白 1
RUFY2	RUFY2_HUMAN	含有 RUN 和 FYVE 结构域的蛋白 2
RUFY4	RUFY4_HUMAN	含有 RUN 和 FYVE 结构域的蛋白 4
RUNX1T1	MTG8_HUMAN	蛋白 CBFA2T1
RUSC1	RUSC1_HUMAN	含有 RUN 和 SH3 结构域的蛋白 1
[0710] RUVBL1	RUVB1_HUMAN	RuvB 样 1
RUVBL2	RUVB2_HUMAN	RuvB 样 2
RXRA	RXRA_HUMAN	视黄酸受体 RXR-α
RXRB	RXRB_HUMAN	视黄酸受体 RXR-β
RXRG	RXRG_HUMAN	视黄酸受体 RXR-γ
RYR2	RYR2_HUMAN	兰尼碱受体 2
S100B	S100B_HUMAN	蛋白 S100-B
SACS	SACS_HUMAN	萨辛蛋白（Sacsin）
SAE1	SAE1_HUMAN	SUMO 活化酶亚基 1，N 末端加工
SALL1	SALL1_HUMAN	Sal 样蛋白 1
SALL2	SALL2_HUMAN	Sal 样蛋白 2
SALL3	SALL3_HUMAN	Sal 样蛋白 3
SALL4	SALL4_HUMAN	Sal 样蛋白 4
SAMHD1	SAMH1_HUMAN	脱氧核苷三磷酸三磷酸水解酶 SAMHD1
SARS	SYSC_HUMAN	丝氨酸--tRNA 连接酶，细胞质
SAT1	SAT1_HUMAN	二胺乙酰转移酶 1
SAT2	SAT2_HUMAN	二胺乙酰转移酶 2
SBDS	SBDS_HUMAN	核糖体成熟蛋白 SBDS

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
SCARB2	SCRB2_HUMAN	溶酶体膜蛋白 2
SCIN	ADSV_HUMAN	微丝切割蛋白
SCLY	SCLY_HUMAN	硒代半胱氨酸裂解酶
SCN2A	SCN2A_HUMAN	钠通道蛋白 2 型亚基 α
SCN3B	SCN3B_HUMAN	钠通道亚基 β-3
SCN9A	SCN9A_HUMAN	钠通道蛋白 9 型亚基 α
SCO1	SCO1_HUMAN	蛋白 SCO1 同源物，线粒体
SCP2	NLTP_HUMAN	非特异性脂质转移蛋白
SCRT1	SCRT1_HUMAN	转录阻遏因子 scratch 1
SCRT2	SCRT2_HUMAN	转录阻遏因子 scratch 2
SDCBP	SDCB1_HUMAN	同线蛋白-1
SDK2	SDK2_HUMAN	蛋白 sidekick-2
SEC13	SEC13_HUMAN	蛋白 SEC13 同源物
SEC14L2	S14L2_HUMAN	SEC14 样蛋白 2
SEC14L3	S14L3_HUMAN	SEC14 样蛋白 3
SEC14L4	S14L4_HUMAN	SEC14 样蛋白 4
SEC22B	SC22B_HUMAN	囊泡运输蛋白 SEC22b
SEC24A	SC24A_HUMAN	蛋白质转运蛋白 Sec24A
SEC24B	SC24B_HUMAN	蛋白质转运蛋白 Sec24B
SEC24C	SC24C_HUMAN	蛋白质转运蛋白 Sec24C
SEC24D	SC24D_HUMAN	蛋白质转运蛋白 Sec24D
SEH1L	SEH1_HUMAN	核孔蛋白 SEH1
SEMA4D	SEM4D_HUMAN	脑信号蛋白-4D
SEMA7A	SEM7A_HUMAN	脑信号蛋白-7A
SEPHS1	SPS1_HUMAN	硒化物，水二激酶 1
SEPT2	SEPT2_HUMAN	隔膜蛋白 2
SERPINA1	A1AT_HUMAN	来自 AAT 的短肽
SERPINA10	ZPI_HUMAN	蛋白质 Z 依赖性蛋白酶抑制剂
SERPINA12	SPA12_HUMAN	丝氨酸蛋白酶抑制蛋白 A12
SERPINA3	AACT_HUMAN	α-1-抗胰凝乳蛋白酶 His-Pro-less
SERPINA4	KAIN_HUMAN	人源性激肽释放酶结合蛋白
SERPINA5	IPSP_HUMAN	血浆丝氨酸蛋白酶抑制剂
SERPINA6	CBG_HUMAN	皮质类固醇结合球蛋白
SERPINA7	THBG_HUMAN	甲状腺素结合球蛋白

[0711]

[0712]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
SERPINB1	ILEU_HUMAN	白细胞弹性蛋白酶抑制剂
SERPINB3	SPB3_HUMAN	丝氨酸蛋白酶抑制蛋白 B3
SERPINC1	ANT3_HUMAN	抗凝血酶 III
SERPINE1	PAI1_HUMAN	纤溶酶原活化因子抑制剂 1
SERPINE2	GDN_HUMAN	胶质细胞源性微管连接蛋白
SERPINF1	PEDF_HUMAN	色素上皮源性因子
SERPING1	IC1_HUMAN	血浆蛋白酶 C1 抑制剂
SERPINI1	NEUS_HUMAN	神经丝氨酸蛋白酶抑制蛋白
SETD2	SETD2_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 SETD2
SETD3	SETD3_HUMAN	肌动蛋白-组氨酸 N-甲基转移酶
SETD7	SETD7_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 SETD7
SETDB1	SETB1_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 SETDB1
SETMAR	SETMR_HUMAN	转座子 Hsmar1 转座酶
SF1	SF01_HUMAN	剪接因子 1
SF3A2	SF3A2_HUMAN	剪接因子 3A 亚基 2
SF3A3	SF3A3_HUMAN	剪接因子 3A 亚基 3
SF3B3	SF3B3_HUMAN	剪接因子 3B 亚基 3
SF3B4	SF3B4_HUMAN	剪接因子 3B 亚基 4
SFPQ	SFPQ_HUMAN	富含脯氨酸和谷氨酰胺的剪接因子
SFTPD	SFTPD_HUMAN	肺表面活性剂相关蛋白 D
SGF29	SGF29_HUMAN	SAGA 相关因子 29
SGK1	SGK1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Sgk1
SGK3	SGK3_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Sgk3
SGPL1	SGPL1_HUMAN	鞘氨醇-1-磷酸裂解酶 1
SH2B1	SH2B1_HUMAN	SH2B 衔接蛋白 1
SH2D1A	SH21A_HUMAN	含有 SH2 结构域的蛋白 1A
SHARPIN	SHRPN_HUMAN	夏平蛋白（Sharpin）
SHMT1	GLYC_HUMAN	丝氨酸羟甲基转移酶，细胞溶质
SHMT2	GLYM_HUMAN	丝氨酸羟甲基转移酶，线粒体
SHQ1	SHQ1_HUMAN	蛋白 SHQ1 同源物
SI	SUIS_HUMAN	异麦芽糖酶
SIAH1	SIAH1_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 SIAH1
SIAH2	SIAH2_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 SIAH2
SIRPA	SHPS1_HUMAN	酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型底物 1

[0713]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
SIRT2	SIR2_HUMAN	NAD 依赖性蛋白脱乙酰酶沉默信息调节因子-2
SIRT5	SIR5_HUMAN	NAD 依赖性蛋白脱酰酶沉默信息调节因子-5，线粒体
SKP1	SKP1_HUMAN	S 期激酶相关蛋白 1
SLA	SLAP1_HUMAN	Src 样-衔接子
SLA2	SLAP2_HUMAN	Src 样-衔接子 2
SLC4A1	B3AT_HUMAN	带 3 阴离子转运蛋白
SLITRK1	SLIK1_HUMAN	SLIT 和 NTRK 样蛋白 1
SLK	SLK_HUMAN	STE20 样丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶
SLMAP	SLMAP_HUMAN	肌纤维膜相关蛋白
SLPI	SLPI_HUMAN	抗白细胞蛋白酶（Antileukoproteinase）
SLU7	SLU7_HUMAN	前 mRNA-剪接因子 SLU7
SLURP2	SLUR2_HUMAN	含有分泌型 Ly-6/uPAR 结构域的蛋白 2
SLX4	SLX4_HUMAN	结构特异性内切核酸酶亚基 SLX4
SMAD4	SMAD4_HUMAN	母抗信号蛋白同源物 4（Mothers against decapentaplegic homolog 4）
SMAP1	SMAP1_HUMAN	基质膜相关蛋白 1
SMAP2	SMAP2_HUMAN	基质膜相关蛋白 2
SMARCA2	SMCA2_HUMAN	可能的整体转录活化因子 SNF2L2
SMARCA4	SMCA4_HUMAN	转录活化因子 BRG1
SMARCB1	SNF5_HUMAN	染色质亚家族 B 成员 1 的 SWI/SNF 相关的基质相关肌动蛋白依赖性调节因子
SMC2	SMC2_HUMAN	染色体结构维持蛋白 2
SMC4	SMC4_HUMAN	染色体结构维持蛋白 4
SMG6	EST1A_HUMAN	端粒酶结合蛋白 EST1A
SMN1|SMN2	SMN_HUMAN	运动神经元存活蛋白
SMNDC1	SPF30_HUMAN	运动神经元存活相关剪接因子 30
SMO	SMO_HUMAN	平滑同源物
SMPD3	NSMA2_HUMAN	鞘磷脂磷酸二酯酶 3
SMS	SPSY_HUMAN	精胺合酶
SMU1	SMU1_HUMAN	含有 WD40 重复序列的蛋白 SMU1，N 末端加工
SMURF1	SMUF1_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 SMURF1
SMURF2	SMUF2_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 SMURF2

[0714]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
SMYD2	SMYD2_HUMAN	N-赖氨酸甲基转移酶 SMYD2
SMYD3	SMYD3_HUMAN	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 SMYD3
SNAI1	SNAI1_HUMAN	锌指蛋白 SNAI1
SNAI2	SNAI2_HUMAN	锌指蛋白 SNAI2
SNAI3	SNAI3_HUMAN	锌指蛋白 SNAI3
SNAP23	SNP23_HUMAN	突触体相关蛋白 23
SNAP25	SNP25_HUMAN	突触体相关蛋白 25
SND1	SND1_HUMAN	含有葡萄球菌核酸酶结构域的蛋白 1
SNIP1	SNIP1_HUMAN	Smad 核相互作用蛋白 1
SNRK	SNRK_HUMAN	SNF 相关丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶
SNRNP200	U520_HUMAN	U5 小核核糖核蛋白 200 kDa 解旋酶
SNRNP40	SNR40_HUMAN	U5 小核核糖核蛋白 40 kDa 蛋白
SNRNP70	RU17_HUMAN	U1 小核核糖核蛋白 70 kDa
SNRPB	RSMB_HUMAN	小核核糖核蛋白相关蛋白 B 和 B'
SNRPD1	SMD1_HUMAN	小核核糖核蛋白 Sm D1
SNRPD3	SMD3_HUMAN	小核核糖核蛋白 Sm D3
SNRPF	RUXF_HUMAN	小核核糖核蛋白 F
SNRPG	RUXG_HUMAN	小核核糖核蛋白 G
SNUPN	SPN1_HUMAN	核内小核糖核蛋白输入蛋白（Snurportin）-1
SNW1	SNW1_HUMAN	含有 SNW 结构域的蛋白 1
SNX17	SNX17_HUMAN	分选微管连接蛋白-17
SNX9	SNX9_HUMAN	分选微管连接蛋白-9
SOCS2	SOCS2_HUMAN	细胞因子信号传导抑制因子 2
SOD1	SODC_HUMAN	超氧化物歧化酶[Cu-Zn]
SOD2	SODM_HUMAN	超氧化物歧化酶[Mn]，线粒体
SORBS3	VINEX_HUMAN	细胞间粘附蛋白（Vinexin）
SORCS2	SORC2_HUMAN	含有 VPS10 结构域的受体 SorCS2
SORL1	SORL_HUMAN	分拣蛋白相关受体
SORT1	SORT_HUMAN	分拣蛋白
SOS1	SOS1_HUMAN	非七激酶子同源物 1
SP5	SP5_HUMAN	转录因子 Sp5
SPDEF	SPDEF_HUMAN	含有 SAM 指向结构域的 Ets 转录因子
SPEG	SPEG_HUMAN	横纹肌优先表达的蛋白激酶

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
SPEN	MINT_HUMAN	Msx2 相互作用蛋白
SPHK1	SPHK1_HUMAN	鞘氨醇激酶 1
SPIN1	SPIN1_HUMAN	纺锤体蛋白（Spindlin）-1
SPIN3	SPIN3_HUMAN	纺锤体蛋白-3
SPIN4	SPIN4_HUMAN	纺锤体蛋白-4
SPINK1	ISK1_HUMAN	丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal-1 型
SPINK5	ISK5_HUMAN	血液过滤肽 HF7665
SPINT2	SPIT2_HUMAN	Kunitz 型蛋白酶抑制剂 2
SPIRE1	SPIR1_HUMAN	蛋白 spire 同源物 1
SPOP	SPOP_HUMAN	斑点型 POZ 蛋白
SPRED1	SPRE1_HUMAN	含有 Sprouty 相关 EVH1 结构域的蛋白 1
SPRYD3	SPRY3_HUMAN	含有 SPRY 结构域的蛋白 3
SPSB1	SPSB1_HUMAN	含有 SPRY 结构域的 SOCS 盒蛋白 1
SPSB2	SPSB2_HUMAN	含有 SPRY 结构域的 SOCS 盒蛋白 2
SPSB4	SPSB4_HUMAN	含有 SPRY 结构域的 SOCS 盒蛋白 4
SPTBN2	SPTN2_HUMAN	血影蛋白 β 链，非红细胞 2
[0715] SQLE	ERG1_HUMAN	角鲨烯单加氧酶
SQSTM1	SQSTM_HUMAN	死骨片-1
SRC	SRC_HUMAN	原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src
SREK1IP1	SR1IP_HUMAN	蛋白 SREK1IP1
SRF	SRF_HUMAN	血清应答因子
SRI	SORCN_HUMAN	抗药蛋白
SRM	SPEE_HUMAN	亚精胺合酶
SRP68	SRP68_HUMAN	信号识别粒子亚基 SRP68
SRP9	SRP09_HUMAN	信号识别粒子 9 kDa 蛋白
SRPK1	SRPK1_HUMAN	SRSF 蛋白激酶 1
SRPK2	SRPK2_HUMAN	SRSF 蛋白激酶 2 C 末端
SRRT	SRRT_HUMAN	锯齿状 RNA 效应子分子同源物
SRSF1	SRSF1_HUMAN	富含丝氨酸/精氨酸的剪接因子 1
SRSF7	SRSF7_HUMAN	富含丝氨酸/精氨酸的剪接因子 7
SRXN1	SRXN1_HUMAN	硫氧还蛋白-1
SSRP1	SSRP1_HUMAN	FACT 复合物亚基 SSRP1
ST14	ST14_HUMAN	致瘤性 14 蛋白抑制因子
STAM2	STAM2_HUMAN	信号转导衔接子分子 2

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
STAR	STAR_HUMAN	类固醇生成急性调节蛋白，线粒体
STARD13	STA13_HUMAN	StAR 相关脂质转移蛋白 13
STARD3	STAR3_HUMAN	StAR 相关脂质转移蛋白 3
STAT1	STAT1_HUMAN	信号转导子与转录活化因子 1-α/β
STAT6	STAT6_HUMAN	信号转导子与转录活化因子 6
STK10	STK10_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 10
STK11	STK11_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 STK11
STK16	STK16_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 16
STK17B	ST17B_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶受体 17B
STK24	STK24_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 24 12 kDa 亚基
STK25	STK25_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 25
STK26	STK26_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 26
STK3	STK3_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3 20 kDa 亚基
STK32A	ST32A_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 32A
STK38	STK38_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 38
STK4	STK4_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 4 18 kDa 亚基
[0716] STMN4	STMN4_HUMAN	微管去稳定蛋白-4
STN1	STN1_HUMAN	CST 复合物亚基 STN1
STRADA	STRAA_HUMAN	STE20 相关激酶衔接蛋白 α
STXBP4	STXB4_HUMAN	突触融合蛋白结合蛋白 4
SUB1	TCP4_HUMAN	活化的 RNA 聚合酶 II 转录共活化因子 p15
SUCLG1	SUCA_HUMAN	琥珀酸辅酶 A 连接酶[ADP/GDP 形成]亚基 α，线粒体
SUFU	SUFU_HUMAN	稠合同源物抑制因子
SUMF1	SUMF1_HUMAN	甲酰甘氨酸生成酶
SUMF2	SUMF2_HUMAN	无活性 C-α-甲酰甘氨酸生成酶 2
SUMO2	SUMO2_HUMAN	小泛素相关修饰蛋白 2
SUMO3	SUMO3_HUMAN	小泛素相关修饰蛋白 3
SUPT16H	SP16H_HUMAN	FACT 复合物亚基 SPT16
SUPT5H	SPT5H_HUMAN	转录延伸因子 SPT5
SUPT6H	SPT6H_HUMAN	转录延伸因子 SPT6
SUZ12	SUZ12_HUMAN	多梳蛋白 SUZ12
SYK	KSYK_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 SYK
SYN3	SYN3_HUMAN	突触蛋白-3

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
SYT1	SYT1_HUMAN	突触结合蛋白-1
SYT13	SYT13_HUMAN	突触结合蛋白-13
SYT5	SYT5_HUMAN	突触结合蛋白-5
TAB1	TAB1_HUMAN	TGF-β 活化激酶 1 和 MAP3K7 结合蛋白 1
TAF1	TAF1_HUMAN	转录起始因子 TFIID 亚基 1
TAF15	RBP56_HUMAN	TATA 结合蛋白相关因子 2N
TAF2	TAF2_HUMAN	转录起始因子 TFIID 亚基 2
TAF3	TAF3_HUMAN	转录起始因子 TFIID 亚基 3
TAF5	TAF5_HUMAN	转录起始因子 TFIID 亚基 5
TAPBP	TPSN_HUMAN	TAP 相关蛋白
TAPBPL	TPSNR_HUMAN	TAP 相关蛋白相关的蛋白质
TARDBP	TADBP_HUMAN	TAR DNA 结合蛋白 43
TARS	SYTC_HUMAN	苏氨酸--tRNA 连接酶，细胞质
TASP1	TASP1_HUMAN	苏氨酸天冬氨酸酶亚基 β
TAT	ATTY_HUMAN	酪氨酸氨基转移酶
TAX1BP1	TAXB1_HUMAN	Tax1 结合蛋白 1
[0717] TBK1	TBK1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 TBK1
TBL1XR1	TBL1R_HUMAN	含有 F 盒样/WD 重复序列的蛋白 TBL1XR1
TBP	TBP_HUMAN	TATA 盒结合蛋白
TBXA2R	TA2R_HUMAN	血栓烷 A2 受体
TCEA1	TCEA1_HUMAN	转录延伸因子 A 蛋白 1
TCEA2	TCEA2_HUMAN	转录延伸因子 A 蛋白 2
TCEA3	TCEA3_HUMAN	转录延伸因子 A 蛋白 3
TCERG1	TCRG1_HUMAN	转录延伸调节因子 1
TCN2	TCO2_HUMAN	钴胺传递蛋白-2
TDP1	TYDP1_HUMAN	酪氨酰基-DNA 磷酸二酯酶 1
TDRD1	TDRD1_HUMAN	含有 Tudor 结构域的蛋白 1
TDRD3	TDRD3_HUMAN	含有 Tudor 结构域的蛋白 3
TDRD7	TDRD7_HUMAN	含有 Tudor 结构域的蛋白 7
TDRKH	TDRKH_HUMAN	含有 Tudor 和 KH 结构域的蛋白质
TEAD4	TEAD4_HUMAN	转录增强子因子 TEF-3
TEK	TIE2_HUMAN	血管生成素-1 受体
TEN1	TEN1L_HUMAN	CST 复合物亚基 TEN1
TENM2	TEN2_HUMAN	Ten-2 细胞内结构域

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
TET2	TET2_HUMAN	甲基胞嘧啶双加氧酶 TET2
TEX13A	TX13A_HUMAN	睾丸表达蛋白 13A
TF	TRFE_HUMAN	血清转铁蛋白
TFPI	TFPI1_HUMAN	组织因子途径抑制剂
TFRC	TFR1_HUMAN	转铁蛋白受体蛋白 1，血清形式
TGFBI	BGH3_HUMAN	转化生长因子-β-诱导的蛋白 ig-h3
TGFBR1	TGFR1_HUMAN	TGF-β 受体 1 型
TGFBR2	TGFR2_HUMAN	TGF-β 受体 2 型
TGM2	TGM2_HUMAN	蛋白质-谷氨酰胺 γ-谷氨酰转移酶 2
TGM3	TGM3_HUMAN	蛋白质-谷氨酰胺 γ-谷氨酰转移酶 E 27 kDa 非催化链
THAP1	THAP1_HUMAN	含有 THAP 结构域的蛋白 1
THAP4	THAP4_HUMAN	含有 THAP 结构域的蛋白 4
THBS1	TSP1_HUMAN	血小板应答蛋白-1
THBS2	TSP2_HUMAN	血小板应答蛋白-2
THOP1	THOP1_HUMAN	甲拌磷寡肽酶
THRA	THA_HUMAN	甲状腺激素受体 α
THRB	THB_HUMAN	甲状腺激素受体 β
THTPA	THTPA_HUMAN	硫胺素三磷酸酶
TIA1	TIA1_HUMAN	核溶素 TIA-1 同种型 p40
TIAL1	TIAR_HUMAN	核溶素 TIAR
TIAM1	TIAM1_HUMAN	T-淋巴瘤侵袭和转移诱导蛋白 1
TIGIT	TIGIT_HUMAN	具有 Ig 和 ITIM 结构域的 T 细胞免疫受体
TIMP2	TIMP2_HUMAN	金属蛋白酶抑制剂 2
TJP1	ZO1_HUMAN	紧密性连接蛋白 ZO-1
TLE1	TLE1_HUMAN	转导蛋白样增强子蛋白 1
TLL1	TLL1_HUMAN	Tolloid 样蛋白 1
TLR1	TLR1_HUMAN	Toll 样受体 1
TLR2	TLR2_HUMAN	Toll 样受体 2
TLR4	TLR4_HUMAN	Toll 样受体 4
TMPRSS11E	TM11E_HUMAN	跨膜蛋白酶丝氨酸 11E 催化链
TMSB4X	TYB4_HUMAN	造血系统调节肽
TMX2	TMX2_HUMAN	硫氧还蛋白相关跨膜蛋白 2
TNFAIP3	TNAP3_HUMAN	A20p37

[0718]

[0719]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
TNFAIP6	TSG6_HUMAN	肿瘤坏死因子诱导型基因 6 蛋白
TNFRSF10A	TR10A_HUMAN	肿瘤坏死因子受体超家族成员 10A
TNFRSF21	TNR21_HUMAN	肿瘤坏死因子受体超家族成员 21
TNFRSF6B	TNF6B_HUMAN	肿瘤坏死因子受体超家族成员 6B
TNFRSF9	TNR9_HUMAN	肿瘤坏死因子受体超家族成员 9
TNFSF12	TNF12_HUMAN	肿瘤坏死因子配体超家族成员 12，分泌形式
TNFSF14	TNF14_HUMAN	肿瘤坏死因子配体超家族成员 14，可溶形式
TNIK	TNIK_HUMAN	TRAF2 和 NCK 相互作用蛋白激酶
TNK2	ACK1_HUMAN	活化 CDC42 激酶 1
TNKS	TNKS1_HUMAN	聚[ADP-核糖]聚合酶端锚聚合酶-1
TNKS2	TNKS2_HUMAN	聚[ADP-核糖]聚合酶端锚聚合酶-2
TNNI3K	TNI3K_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 TNNI3K
TNS2	TNS2_HUMAN	张力蛋白-2
TOB1	TOB1_HUMAN	蛋白 Tob1
TONSL	TONSL_HUMAN	Tonsoku 样蛋白
TOP1	TOP1_HUMAN	DNA 拓扑异构酶 1
TOP2A	TOP2A_HUMAN	DNA 拓扑异构酶 2-α
TOP2B	TOP2B_HUMAN	DNA 拓扑异构酶 2-β
TOPBP1	TOPB1_HUMAN	DNA 拓扑异构酶 2 结合蛋白 1
TP53	P53_HUMAN	细胞肿瘤抗原 p53
TP53BP1	TP53B_HUMAN	TP53 结合蛋白 1
TP53BP2	ASPP2_HUMAN	p53 凋亡刺激蛋白 2
TP63	P63_HUMAN	肿瘤蛋白 63
TP73	P73_HUMAN	肿瘤蛋白 p73
TRAC	TRAC_HUMAN	T 细胞受体 α 恒定区
TRAF2	TRAF2_HUMAN	TNF 受体相关因子 2
TRAF3	TRAF3_HUMAN	TNF 受体相关因子 3
TRAF4	TRAF4_HUMAN	TNF 受体相关因子 4
TRAF6	TRAF6_HUMAN	TNF 受体相关因子 6
TRAFD1	TRAD1_HUMAN	含有 TRAF 型锌指结构域的蛋白 1
TRAP1	TRAP1_HUMAN	热休克蛋白 75 kDa，线粒体
TRAPPC4	TPPC4_HUMAN	运输蛋白粒子复合物亚基 4

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
TRAV12-2	TVAL2_HUMAN	T 细胞受体 α 可变区 12-2
TRAV12-3	TVAL3_HUMAN	T 细胞受体 α 可变区 12-3
TRAV21	TVA21_HUMAN	T 细胞受体 α 可变区 21
TRAV22	TVA22_HUMAN	T 细胞受体 α 可变区 22
TRAV24	TVA24_HUMAN	T 细胞受体 α 可变区 24
TRAV29DV5	TVA29_HUMAN	T 细胞受体 α 可变区 29/δ 可变区 5
TRBC1	TRBC1_HUMAN	T 细胞受体 β 恒定区 1
TRBC2	TRBC2_HUMAN	T 细胞受体 β 恒定区 2
TRBV12-4	TVBL4_HUMAN	T 细胞受体 β 可变区 12-4
TRBV19	TVB19_HUMAN	T 细胞受体 β 可变区 19
TRBV5-1	TVB51_HUMAN	T 细胞受体 β 可变区 5-1
TRBV6-5	TVB65_HUMAN	T 细胞受体 β 可变区 6-5
TREM1	TREM1_HUMAN	在骨髓细胞 1 上表达的触发受体
TREM2	TREM2_HUMAN	在骨髓细胞 2 上表达的触发受体
TREML1	TRML1_HUMAN	Trem 样转录物 1 蛋白
TRERF1	TREF1_HUMAN	转录调节因子 1
[0720] TRGC2	TRGC2_HUMAN	T 细胞受体 γ 恒定区 2
TRIB1	TRIB1_HUMAN	Tribbles 同源物 1
TRIM10	TRI10_HUMAN	含有三联基序的蛋白 10
TRIM14	TRI14_HUMAN	含有三联基序的蛋白 14
TRIM15	TRI15_HUMAN	含有三联基序的蛋白 15
TRIM21	RO52_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 TRIM21
TRIM22	TRI22_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 TRIM22
TRIM23	TRI23_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 TRIM23
TRIM25	TRI25_HUMAN	E3 泛素/ISG15 连接酶 TRIM25
TRIM29	TRI29_HUMAN	含有三联基序的蛋白 29
TRIM3	TRIM3_HUMAN	含有三联基序的蛋白 3
TRIM31	TRI31_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 TRIM31
TRIM32	TRI32_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 TRIM32
TRIM33	TRI33_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 TRIM33
TRIM34	TRI34_HUMAN	含有三联基序的蛋白 34
TRIM38	TRI38_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 TRIM38
TRIM39	TRI39_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 TRIM39
TRIM44	TRI44_HUMAN	含有三联基序的蛋白 44

[0721]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
TRIM5	TRIM5_HUMAN	含有三联基序的蛋白 5
TRIM50	TRI50_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 TRIM50
TRIM58	TRI58_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 TRIM58
TRIM6	TRIM6_HUMAN	含有三联基序的蛋白 6
TRIM65	TRI65_HUMAN	含有三联基序的蛋白 65
TRIM67	TRI67_HUMAN	含有三联基序的蛋白 67
TRIM68	TRI68_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 TRIM68
TRIM7	TRIM7_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 TRIM7
TRIM72	TRI72_HUMAN	含有三联基序的蛋白 72
TRIM73	TRI73_HUMAN	含有三联基序的蛋白 73
TRIM74	TRI74_HUMAN	含有三联基序的蛋白 74
TRIM9	TRIM9_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 TRIM9
TRIO	TRIO_HUMAN	三重功能结构域蛋白
TRIP10	CIP4_HUMAN	Cdc42 相互作用蛋白 4
TRIP6	TRIP6_HUMAN	甲状腺受体相互作用蛋白 6
TRMT112	TR112_HUMAN	多功能甲基转移酶亚基 TRM112 样蛋白
TRMT61B	TR61B_HUMAN	tRNA (腺嘌呤(58)-N(1))-甲基转移酶，线粒体
TRNAU1AP	TSAP1_HUMAN	tRNA 硒代半胱氨酸 1 相关蛋白 1
TRNT1	TRNT1_HUMAN	CCA tRNA 核苷酸转移酶 1，线粒体
TRPA1	TRPA1_HUMAN	瞬时受体电位阳离子通道亚家族 A 成员 1
TRPC3	TRPC3_HUMAN	短暂受体电位通道 3
TRPC6	TRPC6_HUMAN	短暂受体电位通道 6
TRPM2	TRPM2_HUMAN	瞬时受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 2
TRPM4	TRPM4_HUMAN	瞬时受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 4
TRPS1	TRPS1_HUMAN	锌指转录因子 Trps1
TRPV2	TRPV2_HUMAN	瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 2
TRPV3	TRPV3_HUMAN	瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 3
TRPV4	TRPV4_HUMAN	瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 4
TRPV6	TRPV6_HUMAN	瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 6
TSG101	TS101_HUMAN	肿瘤易感基因 101 蛋白
TSHZ1	TSH1_HUMAN	Teashirt 同源物 1
TSHZ2	TSH2_HUMAN	Teashirt 同源物 2
TSHZ3	TSH3_HUMAN	Teashirt 同源物 3

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
TSR1	TSR1_HUMAN	前 rRNA-加工蛋白 TSR1 同源物
TTBK1	TTBK1_HUMAN	Tau-微管蛋白激酶 1
TTN	TITIN_HUMAN	肌联蛋白
TTR	TTHY_HUMAN	甲状腺素转运蛋白
TUB	TUB_HUMAN	Tubby 蛋白同源物
TUBA1B	TBA1B_HUMAN	去酪氨酸化微管蛋白 α-1B 链
TUBGCP4	GCP4_HUMAN	γ-微管蛋白复合物成分 4
TUFM	EFTU_HUMAN	延伸因子 Tu，线粒体
TULP1	TULP1_HUMAN	Tubby 相关蛋白 1
TUT1	STPAP_HUMAN	斑点靶向的 PIP5K1A 调节的聚(A)聚合酶
TUT4	TUT4_HUMAN	末端尿甙基转移酶 4
TUT7	TUT7_HUMAN	末端尿甙基转移酶 7
TXK	TXK_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 TXK
TXNDC12	TXD12_HUMAN	含有硫氧还蛋白结构域的蛋白 12
TXNDC17	TXD17_HUMAN	含有硫氧还蛋白结构域的蛋白 17
TXNL1	TXNL1_HUMAN	硫氧还蛋白样蛋白 1
TXNRD1	TRXR1_HUMAN	硫氧还蛋白还原酶 1，细胞质
TYK2	TYK2_HUMAN	非受体酪氨酸蛋白激酶 TYK2
TYMP	TYPH_HUMAN	胸苷磷酸化酶
TYMS	TYSY_HUMAN	胸苷酸合酶
TYRO3	TYRO3_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶受体 TYRO3
U2AF2	U2AF2_HUMAN	剪接因子 U2AF 65 kDa 亚基
UAP1	UAP1_HUMAN	UDP-N-乙酰葡糖胺焦磷酸化酶
UBA2	SAE2_HUMAN	SUMO 活化酶亚基 2
UBA52	RL40_HUMAN	60S 核糖体蛋白 L40
UBASH3A	UBS3A_HUMAN	含有泛素相关和 SH3 结构域的蛋白 A
UBASH3B	UBS3B_HUMAN	含有泛素相关和 SH3 结构域的蛋白 B
UBB	UBB_HUMAN	泛素
UBC	UBC_HUMAN	泛素
UBE2H	UBE2H_HUMAN	泛素缀合酶 E2 H
UBE2K	UBE2K_HUMAN	泛素缀合酶 E2 K
UBE2U	UBE2U_HUMAN	泛素缀合酶 E2 U
UBE2V1	UB2V1_HUMAN	泛素缀合酶 E2 变体 1
UBE2V2	UB2V2_HUMAN	泛素缀合酶 E2 变体 2

[0722]

[0723]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
UBE3A	UBE3A_HUMAN	泛素蛋白连接酶 E3A
UBE4B	UBE4B_HUMAN	泛素缀合因子 E4 B
UBL3	UBL3_HUMAN	泛素样蛋白 3
UBL5	UBL5_HUMAN	泛素样蛋白 5
UBR3	UBR3_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 UBR3
UBR5	UBR5_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 UBR5
UBXN4	UBXN4_HUMAN	含有 UBX 结构域的蛋白 4
UBXN7	UBXN7_HUMAN	含有 UBX 结构域的蛋白 7
UFM1	UFM1_HUMAN	泛素折叠修饰蛋白 1
UGP2	UGPA_HUMAN	UTP--葡萄糖-1-磷酸尿甙基转移酶
UHRF1	UHRF1_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 UHRF1
UHRF2	UHRF2_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 UHRF2
ULBP3	ULBP3_HUMAN	UL16 结合蛋白 3
UMPS	UMPS_HUMAN	乳清苷 5'-磷酸脱羧酶
UNC119	U119A_HUMAN	蛋白 unc-119 同源物 A
UNC13A	UN13A_HUMAN	蛋白 unc-13 同源物 A
UNC13B	UN13B_HUMAN	蛋白 unc-13 同源物 B
UNC13C	UN13C_HUMAN	蛋白 unc-13 同源物 C
UNC5A	UNC5A_HUMAN	神经突起生长导向因子受体 UNC5A
UPB1	BUP1_HUMAN	β-脲基丙酸酶
UPF1	RENT1_HUMAN	无义转录物调节因子 1
UPF3A	REN3A_HUMAN	无义转录物调节因子 3A
UPF3B	REN3B_HUMAN	无义转录物调节因子 3B
UQCRC1	QCR1_HUMAN	细胞色素 b-c1 复合物亚基 1，线粒体
UQCRC2	QCR2_HUMAN	细胞色素 b-c1 复合物亚基 2，线粒体
UQCRFS1	UCRI_HUMAN	细胞色素 b-c1 复合物亚基 9
UROD	DCUP_HUMAN	尿卟啉原脱羧酶
USP13	UBP13_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 13
USP14	UBP14_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 14
USP15	UBP15_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 15
USP16	UBP16_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 16
USP2	UBP2_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 2
USP20	UBP20_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 20
USP21	UBP21_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 21

[0724]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
USP22	UBP22_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 22
USP25	UBP25_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 25
USP37	UBP37_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 37
USP39	SNUT2_HUMAN	U4/U6.U5 三 snRNP 相关蛋白 2
USP4	UBP4_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 4
USP44	UBP44_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 44
USP45	UBP45_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 45
USP49	UBP49_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 49
USP5	UBP5_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 5
USP7	UBP7_HUMAN	泛素羧基末端水解酶 7
VAV1	VAV_HUMAN	原癌基因 vav
VAV2	VAV2_HUMAN	鸟嘌呤核苷酸交换因子 VAV2
VAV3	VAV3_HUMAN	鸟嘌呤核苷酸交换因子 VAV3
VCPKMT	MT21D_HUMAN	蛋白质-赖氨酸甲基转移酶 METTL21D
VDAC1	VDAC1_HUMAN	电压依赖性阴离子选择性通道蛋白 1
VDR	VDR_HUMAN	维生素 D3 受体
VEGFA	VEGFA_HUMAN	血管内皮生长因子 A
VEZF1	VEZF1_HUMAN	血管内皮锌指 1
VHL	VHL_HUMAN	希佩尔-林道（von Hippel-Lindau）疾病肿瘤抑制因子
VLDLR	VLDLR_HUMAN	极低密度脂蛋白受体
VNN1	VNN1_HUMAN	泛酰巯基乙胺酶
VPS11	VPS11_HUMAN	液泡蛋白分选相关蛋白 11 同源物
VPS25	VPS25_HUMAN	液泡蛋白分选相关蛋白 25
VPS26A	VP26A_HUMAN	液泡蛋白分选相关蛋白 26A
VPS36	VPS36_HUMAN	液泡蛋白分选相关蛋白 36
VRK1	VRK1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 VRK1
VRK2	VRK2_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 VRK2
VRK3	VRK3_HUMAN	无活性丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 VRK3
VSIG4	VSIG4_HUMAN	含有 V 组和免疫球蛋白结构域的蛋白 4
VTCN1	VTCN1_HUMAN	含有 V 组结构域的 T 细胞活化抑制剂 1
VWF	VWF_HUMAN	血管性假性血友病因子抗原 2
WAS	WASP_HUMAN	威斯科特-奥尔德里奇综合征（Wiskott-Aldrich syndrome）蛋白

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
WBP4	WBP4_HUMAN	WW 结构域结合蛋白 4
WDFY1	WDFY1_HUMAN	含有 WD 重复序列和 FYVE 结构域的蛋白 1
WDFY2	WDFY2_HUMAN	含有 WD 重复序列和 FYVE 结构域的蛋白 2
WDFY3	WDFY3_HUMAN	含有 WD 重复序列和 FYVE 结构域的蛋白 3
WDHD1	WDHD1_HUMAN	WD 重复序列和 HMG 盒 DNA 结合蛋白 1
WDR12	WDR12_HUMAN	核糖体生物发生蛋白 WDR12
WDR20	WDR20_HUMAN	含有 WD 重复序列的蛋白 20
WDR33	WDR33_HUMAN	前 mRNA 3'末端加工蛋白 WDR33
WDR45B	WIPI3_HUMAN	WD 重复序列结构域磷酸肌醇相互作用蛋白 3
WDR48	WDR48_HUMAN	含有 WD 重复序列的蛋白 48
WDR5	WDR5_HUMAN	含有 WD 重复序列的蛋白 5
WDR61	WDR61_HUMAN	含有 WD 重复序列的蛋白 61，N 末端加工
WDR77	MEP50_HUMAN	甲基小体（Methylosome）蛋白 50
WDR92	WDR92_HUMAN	含有 WD 重复序列的蛋白 92
WEE1	WEE1_HUMAN	Wee1 样蛋白激酶
WEE2	WEE2_HUMAN	Wee1 样蛋白激酶 2
WIF1	WIF1_HUMAN	Wnt 抑制因子 1
WIZ	WIZ_HUMAN	蛋白 Wiz
WNK1	WNK1_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 WNK1
WNK3	WNK3_HUMAN	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 WNK3
WRNIP1	WRIP1_HUMAN	ATP 酶 WRNIP1
WWOX	WWOX_HUMAN	含有 WW 结构域的氧化还原酶
WWP2	WWP2_HUMAN	NEDD4 样 E3 泛素蛋白连接酶 WWP2
XAF1	XAF1_HUMAN	XIAP 相关因子 1
XCL1	XCL1_HUMAN	淋巴细胞趋化因子
XDH	XDH_HUMAN	黄嘌呤氧化酶
XIAP	XIAP_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 XIAP
XPA	XPA_HUMAN	DNA 修复蛋白互补 XP-A 细胞
XPO1	XPO1_HUMAN	输出蛋白-1
XPO5	XPO5_HUMAN	输出蛋白-5
XRCC6	XRCC6_HUMAN	X 射线修复交叉互补蛋白 6
YAP1	YAP1_HUMAN	转录共活化因子 YAP1
YBX1	YBOX1_HUMAN	核酸酶敏感性元件结合蛋白 1

[0725]

[0726]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
YEATS4	YETS4_HUMAN	含有 YEATS 结构域的蛋白 4
YES1	YES_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 Yes
YTHDC1	YTDC1_HUMAN	含有 YTH 结构域的蛋白 1
YTHDC2	YTDC2_HUMAN	3'-5' RNA 解旋酶 YTHDC2
YTHDF1	YTHD1_HUMAN	含有 YTH 结构域的家族蛋白 1
YTHDF2	YTHD2_HUMAN	含有 YTH 结构域的家族蛋白 2
YY1	TYY1_HUMAN	转录阻遏因子蛋白 YY1
YY2	TYY2_HUMAN	转录因子 YY2
ZAP70	ZAP70_HUMAN	酪氨酸蛋白激酶 ZAP-70
ZBBX	ZBBX_HUMAN	含有锌指 B 盒结构域的蛋白 1
ZBED2	ZBED2_HUMAN	含有锌指 BED 结构域的蛋白 2
ZBED3	ZBED3_HUMAN	含有锌指 BED 结构域的蛋白 3
ZBED4	ZBED4_HUMAN	含有锌指 BED 结构域的蛋白 4
ZBTB1	ZBTB1_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 1
ZBTB10	ZBT10_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 10
ZBTB11	ZBT11_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 11
ZBTB12	ZBT12_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 12
ZBTB14	ZBT14_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 14
ZBTB16	ZBT16_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 16
ZBTB17	ZBT17_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 17
ZBTB18	ZBT18_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 18
ZBTB2	ZBTB2_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 2
ZBTB21	ZBT21_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 21
ZBTB24	ZBT24_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 24
ZBTB25	ZBT25_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 25
ZBTB26	ZBT26_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 26
ZBTB3	ZBTB3_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 3
ZBTB32	ZBT32_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 32
ZBTB33	KAISO_HUMAN	转录调节因子 Kaiso
ZBTB34	ZBT34_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 34
ZBTB37	ZBT37_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 37
ZBTB38	ZBT38_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 38
ZBTB39	ZBT39_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 39
ZBTB4	ZBTB4_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 4

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZBTB40	ZBT40_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 40
ZBTB41	ZBT41_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 41
ZBTB42	ZBT42_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 42
ZBTB43	ZBT43_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 43
ZBTB44	ZBT44_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 44
ZBTB45	ZBT45_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 45
ZBTB46	ZBT46_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 46
ZBTB47	ZBT47_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 47
ZBTB48	TZAP_HUMAN	端粒锌指相关蛋白
ZBTB49	ZBT49_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 49
ZBTB5	ZBTB5_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 5
ZBTB6	ZBTB6_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 6
ZBTB7A	ZBT7A_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 7A
ZBTB7B	ZBT7B_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 7B
ZBTB8A	ZBT8A_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 8A
ZBTB8B	ZBT8B_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 8B
[0727] ZBTB9	ZBTB9_HUMAN	含有锌指和 BTB 结构域的蛋白 9
ZC2HC1A	ZC21A_HUMAN	含有锌指 C2HC 结构域的蛋白 1A
ZC2HC1B	ZC21B_HUMAN	含有锌指 C2HC 结构域的蛋白 1B
ZC2HC1C	ZC21C_HUMAN	含有锌指 C2HC 结构域的蛋白 1C
ZC3H7A	Z3H7A_HUMAN	含有锌指 CCCH 结构域的蛋白 7A
ZC3H7B	Z3H7B_HUMAN	含有锌指 CCCH 结构域的蛋白 7B
ZCCHC12	ZCH12_HUMAN	含有锌指 CCHC 结构域的蛋白 12
ZCCHC13	ZCH13_HUMAN	含有锌指 CCHC 结构域的蛋白 13
ZCCHC14	ZCH14_HUMAN	含有锌指 CCHC 结构域的蛋白 14
ZCCHC17	NO40_HUMAN	40 kDa 核仁蛋白
ZCCHC18	ZCC18_HUMAN	含有锌指 CCHC 结构域的蛋白 18
ZCCHC2	ZCHC2_HUMAN	含有锌指 CCHC 结构域的蛋白 2
ZCCHC23	ZCH23_HUMAN	含有锌指 CCHC 结构域的蛋白 23
ZCCHC3	ZCHC3_HUMAN	含有锌指 CCHC 结构域的蛋白 3
ZCCHC4	ZCHC4_HUMAN	rRNA N6-腺苷-甲基转移酶 ZCCHC4
ZCCHC8	ZCHC8_HUMAN	含有锌指 CCHC 结构域的蛋白 8
ZCCHC9	ZCHC9_HUMAN	含有锌指 CCHC 结构域的蛋白 9
ZCRB1	ZCRB1_HUMAN	含有锌指 CCHC 型和 RNA 结合基序的蛋白

[0728]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
		1
ZDHHC17	ZDH17_HUMAN	棕榈酰基转移酶 ZDHHC17
ZDHHC20	ZDH20_HUMAN	棕榈酰基转移酶 ZDHHC20
ZEB1	ZEB1_HUMAN	锌指 E 盒结合同源盒 1
ZEB2	ZEB2_HUMAN	锌指 E 盒结合同源盒 2
ZFAND4	ZFAN4_HUMAN	AN1 型锌指蛋白 4
ZFAT	ZFAT_HUMAN	锌指蛋白 ZFAT
ZFHX2	ZFHX2_HUMAN	锌指同源盒蛋白 2
ZFHX3	ZFHX3_HUMAN	锌指同源盒蛋白 3
ZFHX4	ZFHX4_HUMAN	锌指同源盒蛋白 4
ZFP1	ZFP1_HUMAN	锌指蛋白 1 同源物
ZFP14	ZFP14_HUMAN	锌指蛋白 14 同源物
ZFP2	ZFP2_HUMAN	锌指蛋白 2 同源物
ZFP28	ZFP28_HUMAN	锌指蛋白 28 同源物
ZFP3	ZFP3_HUMAN	锌指蛋白 3 同源物
ZFP30	ZFP30_HUMAN	锌指蛋白 30 同源物
ZFP37	ZFP37_HUMAN	锌指蛋白 37 同源物
ZFP41	ZFP41_HUMAN	锌指蛋白 41 同源物
ZFP42	ZFP42_HUMAN	锌指蛋白 42 同源物
ZFP57	ZFP57_HUMAN	锌指蛋白 57 同源物
ZFP62	ZFP62_HUMAN	锌指蛋白 62 同源物
ZFP64	ZF64B_HUMAN	锌指蛋白 64
ZFP69	ZFP69_HUMAN	锌指蛋白 69 同源物
ZFP69B	ZF69B_HUMAN	锌指蛋白 69 同源物 B
ZFP82	ZFP82_HUMAN	锌指蛋白 82 同源物
ZFP90	ZFP90_HUMAN	锌指蛋白 90 同源物
ZFP91	ZFP91_HUMAN	E3 泛素蛋白连接酶 ZFP91
ZFP92	ZFP92_HUMAN	锌指蛋白 92 同源物
ZFPM1	FOG1_HUMAN	锌指蛋白 ZFPM1
ZFPM2	FOG2_HUMAN	锌指蛋白 ZFPM2
ZFX	ZFX_HUMAN	锌指 X-染色体蛋白
ZFY	ZFY_HUMAN	锌指 Y-染色体蛋白
ZFYVE1	ZFYV1_HUMAN	含有锌指 FYVE 结构域的蛋白 1
ZFYVE16	ZFY16_HUMAN	含有锌指 FYVE 结构域的蛋白 16

[0729]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZFYVE19	ANCHR_HUMAN	切断/无切断检查点调节因子（Abscission/NoCut checkpoint regulator）
ZFYVE21	ZFY21_HUMAN	含有锌指 FYVE 结构域的蛋白 21
ZFYVE26	ZFY26_HUMAN	含有锌指 FYVE 结构域的蛋白 26
ZFYVE27	ZFY27_HUMAN	突出素（Protrudin）
ZFYVE28	LST2_HUMAN	侧向信号传导靶蛋白 2 同源物
ZFYVE9	ZFYV9_HUMAN	含有锌指 FYVE 结构域的蛋白 9
ZG16	ZG16_HUMAN	酶原颗粒膜蛋白 16
ZG16B	ZG16B_HUMAN	酶原颗粒蛋白 16 同源物 B
ZIC1	ZIC1_HUMAN	锌指蛋白 ZIC 1
ZIC2	ZIC2_HUMAN	锌指蛋白 ZIC 2
ZIC5	ZIC5_HUMAN	锌指蛋白 ZIC 5
ZIK1	ZIK1_HUMAN	与核糖核蛋白 K 相互作用的锌指蛋白
ZIM2	ZIM2_HUMAN	锌指印记 2
ZIM3	ZIM3_HUMAN	锌指印记 3
ZKSCAN1	ZKSC1_HUMAN	具有 KRAB 和 SCAN 结构域 1 的锌指蛋白
ZKSCAN2	ZKSC2_HUMAN	具有 KRAB 和 SCAN 结构域 2 的锌指蛋白
ZKSCAN3	ZKSC3_HUMAN	具有 KRAB 和 SCAN 结构域 3 的锌指蛋白
ZKSCAN4	ZKSC4_HUMAN	具有 KRAB 和 SCAN 结构域 4 的锌指蛋白
ZKSCAN5	ZKSC5_HUMAN	具有 KRAB 和 SCAN 结构域 5 的锌指蛋白
ZKSCAN7	ZKSC7_HUMAN	具有 KRAB 和 SCAN 结构域 7 的锌指蛋白
ZKSCAN8	ZKSC8_HUMAN	具有 KRAB 和 SCAN 结构域 8 的锌指蛋白
ZMAT1	ZMAT1_HUMAN	锌指基质型蛋白 1
ZMYM1	ZMYM1_HUMAN	锌指 MYM 型蛋白 1
ZMYM2	ZMYM2_HUMAN	锌指 MYM 型蛋白 2
ZMYM3	ZMYM3_HUMAN	锌指 MYM 型蛋白 3
ZMYM4	ZMYM4_HUMAN	锌指 MYM 型蛋白 4
ZMYM5	ZMYM5_HUMAN	锌指 MYM 型蛋白 5
ZMYM6	ZMYM6_HUMAN	锌指 MYM 型蛋白 6
ZMYND11	ZMY11_HUMAN	含有锌指 MYND 结构域的蛋白 11
ZNF10	ZNF10_HUMAN	锌指蛋白 10
ZNF100	ZN100_HUMAN	锌指蛋白 100
ZNF101	ZN101_HUMAN	锌指蛋白 101
ZNF106	ZN106_HUMAN	锌指蛋白 106

[0730]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF107	ZN107_HUMAN	锌指蛋白 107
ZNF112	ZN112_HUMAN	锌指蛋白 112
ZNF114	ZN114_HUMAN	锌指蛋白 114
ZNF117	ZN117_HUMAN	锌指蛋白 117
ZNF12	ZNF12_HUMAN	锌指蛋白 12
ZNF121	ZN121_HUMAN	锌指蛋白 121
ZNF124	ZN124_HUMAN	锌指蛋白 124
ZNF132	ZN132_HUMAN	锌指蛋白 132
ZNF133	ZN133_HUMAN	锌指蛋白 133
ZNF134	ZN134_HUMAN	锌指蛋白 134
ZNF135	ZN135_HUMAN	锌指蛋白 135
ZNF136	ZN136_HUMAN	锌指蛋白 136
ZNF137P	ZN137_HUMAN	推定的锌指蛋白 137
ZNF138	ZN138_HUMAN	锌指蛋白 138
ZNF14	ZNF14_HUMAN	锌指蛋白 14
ZNF140	ZN140_HUMAN	锌指蛋白 140
ZNF141	ZN141_HUMAN	锌指蛋白 141
ZNF142	ZN142_HUMAN	锌指蛋白 142
ZNF143	ZN143_HUMAN	锌指蛋白 143
ZNF146	OZF_HUMAN	锌指蛋白 OZF
ZNF148	ZN148_HUMAN	锌指蛋白 148
ZNF154	ZN154_HUMAN	锌指蛋白 154
ZNF155	ZN155_HUMAN	锌指蛋白 155
ZNF157	ZN157_HUMAN	锌指蛋白 157
ZNF16	ZNF16_HUMAN	锌指蛋白 16
ZNF160	ZN160_HUMAN	锌指蛋白 160
ZNF165	ZN165_HUMAN	锌指蛋白 165
ZNF169	ZN169_HUMAN	锌指蛋白 169
ZNF17	ZNF17_HUMAN	锌指蛋白 17
ZNF174	ZN174_HUMAN	锌指蛋白 174
ZNF175	ZN175_HUMAN	锌指蛋白 175
ZNF177	ZN177_HUMAN	锌指蛋白 177
ZNF18	ZNF18_HUMAN	锌指蛋白 18
ZNF180	ZN180_HUMAN	锌指蛋白 180

[0731]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF181	ZN181_HUMAN	锌指蛋白 181
ZNF182	ZN182_HUMAN	锌指蛋白 182
ZNF184	ZN184_HUMAN	锌指蛋白 184
ZNF189	ZN189_HUMAN	锌指蛋白 189
ZNF19	ZNF19_HUMAN	锌指蛋白 19
ZNF195	ZN195_HUMAN	锌指蛋白 195
ZNF197	ZN197_HUMAN	锌指蛋白 197
ZNF2	ZNF2_HUMAN	锌指蛋白 2
ZNF20	ZNF20_HUMAN	锌指蛋白 20
ZNF200	ZN200_HUMAN	锌指蛋白 200
ZNF202	ZN202_HUMAN	锌指蛋白 202
ZNF205	ZN205_HUMAN	锌指蛋白 205
ZNF207	ZN207_HUMAN	含有 BUB3-相互作用和 GLEBS 基序的蛋白 ZNF207
ZNF208	ZN208_HUMAN	锌指蛋白 208
ZNF211	ZN211_HUMAN	锌指蛋白 211
ZNF212	ZN212_HUMAN	锌指蛋白 212
ZNF213	ZN213_HUMAN	锌指蛋白 213
ZNF214	ZN214_HUMAN	锌指蛋白 214
ZNF215	ZN215_HUMAN	锌指蛋白 215
ZNF217	ZN217_HUMAN	锌指蛋白 217
ZNF219	ZN219_HUMAN	锌指蛋白 219
ZNF22	ZNF22_HUMAN	锌指蛋白 22
ZNF221	ZN221_HUMAN	锌指蛋白 221
ZNF222	ZN222_HUMAN	锌指蛋白 222
ZNF223	ZN223_HUMAN	锌指蛋白 223
ZNF224	ZN224_HUMAN	锌指蛋白 224
ZNF225	ZN225_HUMAN	锌指蛋白 225
ZNF226	ZN226_HUMAN	锌指蛋白 226
ZNF227	ZN227_HUMAN	锌指蛋白 227
ZNF229	ZN229_HUMAN	锌指蛋白 229
ZNF23	ZNF23_HUMAN	锌指蛋白 23
ZNF230	ZN230_HUMAN	锌指蛋白 230
ZNF232	ZN232_HUMAN	锌指蛋白 232

[0732]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF233	ZN233_HUMAN	锌指蛋白 233
ZNF234	ZN234_HUMAN	锌指蛋白 234
ZNF235	ZN235_HUMAN	锌指蛋白 235
ZNF236	ZN236_HUMAN	锌指蛋白 236
ZNF239	ZN239_HUMAN	锌指蛋白 239
ZNF24	ZNF24_HUMAN	锌指蛋白 24
ZNF248	ZN248_HUMAN	锌指蛋白 248
ZNF25	ZNF25_HUMAN	锌指蛋白 25
ZNF250	ZN250_HUMAN	锌指蛋白 250
ZNF251	ZN251_HUMAN	锌指蛋白 251
ZNF253	ZN253_HUMAN	锌指蛋白 253
ZNF254	ZN254_HUMAN	锌指蛋白 254
ZNF256	ZN256_HUMAN	锌指蛋白 256
ZNF257	ZN257_HUMAN	锌指蛋白 257
ZNF26	ZNF26_HUMAN	锌指蛋白 26
ZNF260	ZN260_HUMAN	锌指蛋白 260
ZNF263	ZN263_HUMAN	锌指蛋白 263
ZNF264	ZN264_HUMAN	锌指蛋白 264
ZNF266	ZN266_HUMAN	锌指蛋白 266
ZNF267	ZN267_HUMAN	锌指蛋白 267
ZNF268	ZN268_HUMAN	锌指蛋白 268
ZNF273	ZN273_HUMAN	锌指蛋白 273
ZNF274	ZN274_HUMAN	神经营养因子受体相互作用因子同源物
ZNF275	ZN275_HUMAN	锌指蛋白 275
ZNF276	ZN276_HUMAN	锌指蛋白 276
ZNF28	ZNF28_HUMAN	锌指蛋白 28
ZNF282	ZN282_HUMAN	锌指蛋白 282
ZNF283	ZN283_HUMAN	锌指蛋白 283
ZNF284	ZN284_HUMAN	锌指蛋白 284
ZNF285	ZN285_HUMAN	锌指蛋白 285
ZNF286A	Z286A_HUMAN	锌指蛋白 286A
ZNF286B	Z286B_HUMAN	推定的锌指蛋白 286B
ZNF287	ZN287_HUMAN	锌指蛋白 287
ZNF296	ZN296_HUMAN	锌指蛋白 296

[0733]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF3	ZNF3_HUMAN	锌指蛋白 3
ZNF30	ZNF30_HUMAN	锌指蛋白 30
ZNF300	ZN300_HUMAN	锌指蛋白 300
ZNF302	ZN302_HUMAN	锌指蛋白 302
ZNF304	ZN304_HUMAN	锌指蛋白 304
ZNF311	ZN311_HUMAN	锌指蛋白 311
ZNF316	ZN316_HUMAN	锌指蛋白 316
ZNF317	ZN317_HUMAN	锌指蛋白 317
ZNF319	ZN319_HUMAN	锌指蛋白 319
ZNF32	ZNF32_HUMAN	锌指蛋白 32
ZNF320	ZN320_HUMAN	锌指蛋白 320
ZNF322	ZN322_HUMAN	锌指蛋白 322
ZNF324	Z324A_HUMAN	锌指蛋白 324A
ZNF324B	Z324B_HUMAN	锌指蛋白 324B
ZNF329	ZN329_HUMAN	锌指蛋白 329
ZNF330	ZN330_HUMAN	锌指蛋白 330
ZNF331	ZN331_HUMAN	锌指蛋白 331
ZNF333	ZN333_HUMAN	锌指蛋白 333
ZNF334	ZN334_HUMAN	锌指蛋白 334
ZNF335	ZN335_HUMAN	锌指蛋白 335
ZNF337	ZN337_HUMAN	锌指蛋白 337
ZNF33A	ZN33A_HUMAN	锌指蛋白 33A
ZNF33B	ZN33B_HUMAN	锌指蛋白 33B
ZNF34	ZNF34_HUMAN	锌指蛋白 34
ZNF341	ZN341_HUMAN	锌指蛋白 341
ZNF343	ZN343_HUMAN	锌指蛋白 343
ZNF345	ZN345_HUMAN	锌指蛋白 345
ZNF347	ZN347_HUMAN	锌指蛋白 347
ZNF35	ZNF35_HUMAN	锌指蛋白 35
ZNF350	ZN350_HUMAN	锌指蛋白 350
ZNF354A	Z354A_HUMAN	锌指蛋白 354A
ZNF354B	Z354B_HUMAN	锌指蛋白 354B
ZNF354C	Z354C_HUMAN	锌指蛋白 354C
ZNF355P	Z355P_HUMAN	推定的锌指蛋白 355P

[0734]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF358	ZN358_HUMAN	锌指蛋白 358
ZNF362	ZN362_HUMAN	锌指蛋白 362
ZNF365	ZN365_HUMAN	蛋白 ZNF365
ZNF366	ZN366_HUMAN	锌指蛋白 366
ZNF37A	ZN37A_HUMAN	锌指蛋白 37A
ZNF382	ZN382_HUMAN	锌指蛋白 382
ZNF383	ZN383_HUMAN	锌指蛋白 383
ZNF391	ZN391_HUMAN	锌指蛋白 391
ZNF394	ZN394_HUMAN	锌指蛋白 394
ZNF396	ZN396_HUMAN	锌指蛋白 396
ZNF397	ZN397_HUMAN	锌指蛋白 397
ZNF398	ZN398_HUMAN	锌指蛋白 398
ZNF404	ZN404_HUMAN	锌指蛋白 404
ZNF407	ZN407_HUMAN	锌指蛋白 407
ZNF408	ZN408_HUMAN	锌指蛋白 408
ZNF41	ZNF41_HUMAN	锌指蛋白 41
ZNF410	ZN410_HUMAN	锌指蛋白 410
ZNF415	ZN415_HUMAN	锌指蛋白 415
ZNF416	ZN416_HUMAN	锌指蛋白 416
ZNF417	ZN417_HUMAN	锌指蛋白 417
ZNF418	ZN418_HUMAN	锌指蛋白 418
ZNF419	ZN419_HUMAN	锌指蛋白 419
ZNF420	ZN420_HUMAN	锌指蛋白 420
ZNF423	ZN423_HUMAN	锌指蛋白 423
ZNF425	ZN425_HUMAN	锌指蛋白 425
ZNF426	ZN426_HUMAN	锌指蛋白 426
ZNF429	ZN429_HUMAN	锌指蛋白 429
ZNF43	ZNF43_HUMAN	锌指蛋白 43
ZNF430	ZN430_HUMAN	锌指蛋白 430
ZNF431	ZN431_HUMAN	锌指蛋白 431
ZNF432	ZN432_HUMAN	锌指蛋白 432
ZNF433	ZN433_HUMAN	锌指蛋白 433
ZNF436	ZN436_HUMAN	锌指蛋白 436
ZNF439	ZN439_HUMAN	锌指蛋白 439

[0735]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF44	ZNF44_HUMAN	锌指蛋白 44
ZNF440	ZN440_HUMAN	锌指蛋白 440
ZNF441	ZN441_HUMAN	锌指蛋白 441
ZNF442	ZN442_HUMAN	锌指蛋白 442
ZNF443	ZN443_HUMAN	锌指蛋白 443
ZNF444	ZN444_HUMAN	锌指蛋白 444
ZNF445	ZN445_HUMAN	锌指蛋白 445
ZNF446	ZN446_HUMAN	锌指蛋白 446
ZNF449	ZN449_HUMAN	锌指蛋白 449
ZNF45	ZNF45_HUMAN	锌指蛋白 45
ZNF451	ZN451_HUMAN	E3 SUMO 蛋白连接酶 ZNF451
ZNF454	ZN454_HUMAN	锌指蛋白 454
ZNF460	ZN460_HUMAN	锌指蛋白 460
ZNF461	ZN461_HUMAN	锌指蛋白 461
ZNF462	ZN462_HUMAN	锌指蛋白 462
ZNF467	ZN467_HUMAN	锌指蛋白 467
ZNF468	ZN468_HUMAN	锌指蛋白 468
ZNF469	ZN469_HUMAN	锌指蛋白 469
ZNF470	ZN470_HUMAN	锌指蛋白 470
ZNF471	ZN471_HUMAN	锌指蛋白 471
ZNF473	ZN473_HUMAN	锌指蛋白 473
ZNF474	ZN474_HUMAN	锌指蛋白 474
ZNF479	ZN479_HUMAN	锌指蛋白 479
ZNF48	ZNF48_HUMAN	锌指蛋白 48
ZNF480	ZN480_HUMAN	锌指蛋白 480
ZNF483	ZN483_HUMAN	锌指蛋白 483
ZNF484	ZN484_HUMAN	锌指蛋白 484
ZNF485	ZN485_HUMAN	锌指蛋白 485
ZNF486	ZN486_HUMAN	锌指蛋白 486
ZNF487	ZN487_HUMAN	推定的锌指蛋白 487
ZNF490	ZN490_HUMAN	锌指蛋白 490
ZNF491	ZN491_HUMAN	锌指蛋白 491
ZNF492	ZN492_HUMAN	锌指蛋白 492
ZNF493	ZN493_HUMAN	锌指蛋白 493

[0736]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF496	ZN496_HUMAN	锌指蛋白 496
ZNF497	ZN497_HUMAN	锌指蛋白 497
ZNF500	ZN500_HUMAN	锌指蛋白 500
ZNF501	ZN501_HUMAN	锌指蛋白 501
ZNF502	ZN502_HUMAN	锌指蛋白 502
ZNF506	ZN506_HUMAN	锌指蛋白 506
ZNF507	ZN507_HUMAN	锌指蛋白 507
ZNF510	ZN510_HUMAN	锌指蛋白 510
ZNF512	ZN512_HUMAN	锌指蛋白 512
ZNF512B	Z512B_HUMAN	锌指蛋白 512B
ZNF514	ZN514_HUMAN	锌指蛋白 514
ZNF516	ZN516_HUMAN	锌指蛋白 516
ZNF517	ZN517_HUMAN	锌指蛋白 517
ZNF518A	Z518A_HUMAN	锌指蛋白 518A
ZNF518B	Z518B_HUMAN	锌指蛋白 518B
ZNF519	ZN519_HUMAN	锌指蛋白 519
ZNF521	ZN521_HUMAN	锌指蛋白 521
ZNF524	ZN524_HUMAN	锌指蛋白 524
ZNF525	ZN525_HUMAN	锌指蛋白 525
ZNF526	ZN526_HUMAN	锌指蛋白 526
ZNF527	ZN527_HUMAN	锌指蛋白 527
ZNF528	ZN528_HUMAN	锌指蛋白 528
ZNF529	ZN529_HUMAN	锌指蛋白 529
ZNF530	ZN530_HUMAN	锌指蛋白 530
ZNF532	ZN532_HUMAN	锌指蛋白 532
ZNF534	ZN534_HUMAN	锌指蛋白 534
ZNF536	ZN536_HUMAN	锌指蛋白 536
ZNF540	ZN540_HUMAN	锌指蛋白 540
ZNF541	ZN541_HUMAN	锌指蛋白 541
ZNF542P	ZN542_HUMAN	推定的锌指蛋白 542
ZNF543	ZN543_HUMAN	锌指蛋白 543
ZNF544	ZN544_HUMAN	锌指蛋白 544
ZNF546	ZN546_HUMAN	锌指蛋白 546
ZNF547	ZN547_HUMAN	锌指蛋白 547

[0737]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF548	ZN548_HUMAN	锌指蛋白 548
ZNF549	ZN549_HUMAN	锌指蛋白 549
ZNF550	ZN550_HUMAN	锌指蛋白 550
ZNF551	ZN551_HUMAN	锌指蛋白 551
ZNF552	ZN552_HUMAN	锌指蛋白 552
ZNF554	ZN554_HUMAN	锌指蛋白 554
ZNF555	ZN555_HUMAN	锌指蛋白 555
ZNF556	ZN556_HUMAN	锌指蛋白 556
ZNF557	ZN557_HUMAN	锌指蛋白 557
ZNF558	ZN558_HUMAN	锌指蛋白 558
ZNF559	ZN559_HUMAN	锌指蛋白 559
ZNF56	ZNF56_HUMAN	推定的锌指蛋白 56
ZNF560	ZN560_HUMAN	锌指蛋白 560
ZNF561	ZN561_HUMAN	锌指蛋白 561
ZNF562	ZN562_HUMAN	锌指蛋白 562
ZNF563	ZN563_HUMAN	锌指蛋白 563
ZNF564	ZN564_HUMAN	锌指蛋白 564
ZNF565	ZN565_HUMAN	锌指蛋白 565
ZNF566	ZN566_HUMAN	锌指蛋白 566
ZNF567	ZN567_HUMAN	锌指蛋白 567
ZNF568	ZN568_HUMAN	锌指蛋白 568
ZNF569	ZN569_HUMAN	锌指蛋白 569
ZNF57	ZNF57_HUMAN	锌指蛋白 57
ZNF570	ZN570_HUMAN	锌指蛋白 570
ZNF571	ZN571_HUMAN	锌指蛋白 571
ZNF572	ZN572_HUMAN	锌指蛋白 572
ZNF573	ZN573_HUMAN	锌指蛋白 573
ZNF574	ZN574_HUMAN	锌指蛋白 574
ZNF575	ZN575_HUMAN	锌指蛋白 575
ZNF576	ZN576_HUMAN	锌指蛋白 576
ZNF577	ZN577_HUMAN	锌指蛋白 577
ZNF578	ZN578_HUMAN	锌指蛋白 578
ZNF579	ZN579_HUMAN	锌指蛋白 579
ZNF580	ZN580_HUMAN	锌指蛋白 580

[0738]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF581	ZN581_HUMAN	锌指蛋白 581
ZNF582	ZN582_HUMAN	锌指蛋白 582
ZNF583	ZN583_HUMAN	锌指蛋白 583
ZNF584	ZN584_HUMAN	锌指蛋白 584
ZNF585A	Z585A_HUMAN	锌指蛋白 585A
ZNF585B	Z585B_HUMAN	锌指蛋白 585B
ZNF586	ZN586_HUMAN	锌指蛋白 586
ZNF587	ZN587_HUMAN	锌指蛋白 587
ZNF587B	Z587B_HUMAN	锌指蛋白 587B
ZNF589	ZN589_HUMAN	锌指蛋白 589
ZNF592	ZN592_HUMAN	锌指蛋白 592
ZNF594	ZN594_HUMAN	锌指蛋白 594
ZNF595	ZN595_HUMAN	锌指蛋白 595
ZNF596	ZN596_HUMAN	锌指蛋白 596
ZNF597	ZN597_HUMAN	锌指蛋白 597
ZNF599	ZN599_HUMAN	锌指蛋白 599
ZNF600	ZN600_HUMAN	锌指蛋白 600
ZNF605	ZN605_HUMAN	锌指蛋白 605
ZNF606	ZN606_HUMAN	锌指蛋白 606
ZNF607	ZN607_HUMAN	锌指蛋白 607
ZNF610	ZN610_HUMAN	锌指蛋白 610
ZNF611	ZN611_HUMAN	锌指蛋白 611
ZNF613	ZN613_HUMAN	锌指蛋白 613
ZNF614	ZN614_HUMAN	锌指蛋白 614
ZNF615	ZN615_HUMAN	锌指蛋白 615
ZNF616	ZN616_HUMAN	锌指蛋白 616
ZNF618	ZN618_HUMAN	锌指蛋白 618
ZNF619	ZN619_HUMAN	锌指蛋白 619
ZNF620	ZN620_HUMAN	锌指蛋白 620
ZNF621	ZN621_HUMAN	锌指蛋白 621
ZNF623	ZN623_HUMAN	锌指蛋白 623
ZNF624	ZN624_HUMAN	锌指蛋白 624
ZNF625	ZN625_HUMAN	锌指蛋白 625
ZNF626	ZN626_HUMAN	锌指蛋白 626

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF627	ZN627_HUMAN	锌指蛋白 627
ZNF628	ZN628_HUMAN	锌指蛋白 628
ZNF629	ZN629_HUMAN	锌指蛋白 629
ZNF630	ZN630_HUMAN	锌指蛋白 630
ZNF639	ZN639_HUMAN	锌指蛋白 639
ZNF641	ZN641_HUMAN	锌指蛋白 641
ZNF644	ZN644_HUMAN	锌指蛋白 644
ZNF646	ZN646_HUMAN	锌指蛋白 646
ZNF648	ZN648_HUMAN	锌指蛋白 648
ZNF649	ZN649_HUMAN	锌指蛋白 649
ZNF652	ZN652_HUMAN	锌指蛋白 652
ZNF653	ZN653_HUMAN	锌指蛋白 653
ZNF654	ZN654_HUMAN	锌指蛋白 654
ZNF655	ZN655_HUMAN	锌指蛋白 655
ZNF658	ZN658_HUMAN	锌指蛋白 658
ZNF658B	Z658B_HUMAN	锌指蛋白 658B
[0739] ZNF66	ZNF66_HUMAN	推定的锌指蛋白 66
ZNF660	ZN660_HUMAN	锌指蛋白 660
ZNF662	ZN662_HUMAN	锌指蛋白 662
ZNF664	ZN664_HUMAN	锌指蛋白 664
ZNF665	ZN665_HUMAN	锌指蛋白 665
ZNF667	ZN667_HUMAN	锌指蛋白 667
ZNF668	ZN668_HUMAN	锌指蛋白 668
ZNF669	ZN669_HUMAN	锌指蛋白 669
ZNF670	ZN670_HUMAN	锌指蛋白 670
ZNF671	ZN671_HUMAN	锌指蛋白 671
ZNF672	ZN672_HUMAN	锌指蛋白 672
ZNF674	ZN674_HUMAN	锌指蛋白 674
ZNF675	ZN675_HUMAN	锌指蛋白 675
ZNF676	ZN676_HUMAN	锌指蛋白 676
ZNF677	ZN677_HUMAN	锌指蛋白 677
ZNF678	ZN678_HUMAN	锌指蛋白 678
ZNF679	ZN679_HUMAN	锌指蛋白 679
ZNF680	ZN680_HUMAN	锌指蛋白 680

[0740]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF681	ZN681_HUMAN	锌指蛋白 681
ZNF682	ZN682_HUMAN	锌指蛋白 682
ZNF683	ZN683_HUMAN	组织驻留的 T 细胞转录调节因子蛋白 ZNF683
ZNF684	ZN684_HUMAN	锌指蛋白 684
ZNF687	ZN687_HUMAN	锌指蛋白 687
ZNF688	ZN688_HUMAN	锌指蛋白 688
ZNF689	ZN689_HUMAN	锌指蛋白 689
ZNF69	ZNF69_HUMAN	锌指蛋白 69
ZNF691	ZN691_HUMAN	锌指蛋白 691
ZNF692	ZN692_HUMAN	锌指蛋白 692
ZNF695	ZN695_HUMAN	锌指蛋白 695
ZNF696	ZN696_HUMAN	锌指蛋白 696
ZNF697	ZN697_HUMAN	锌指蛋白 697
ZNF699	ZN699_HUMAN	锌指蛋白 699
ZNF7	ZNF7_HUMAN	锌指蛋白 7
ZNF70	ZNF70_HUMAN	锌指蛋白 70
ZNF700	ZN700_HUMAN	锌指蛋白 700
ZNF701	ZN701_HUMAN	锌指蛋白 701
ZNF702P	ZN702_HUMAN	推定的锌指蛋白 702
ZNF705A	Z705A_HUMAN	锌指蛋白 705A
ZNF705B	Z705B_HUMAN	推定的锌指蛋白 705B
ZNF705D	Z705D_HUMAN	锌指蛋白 705D
ZNF705E	Z705E_HUMAN	推定的锌指蛋白 705E
ZNF705F	Z705F_HUMAN	锌指蛋白 705F
ZNF707	ZN707_HUMAN	锌指蛋白 707
ZNF708	ZN708_HUMAN	锌指蛋白 708
ZNF709	ZN709_HUMAN	锌指蛋白 709
ZNF71	ZNF71_HUMAN	由肿瘤坏死因子 α 诱导的内皮锌指蛋白
ZNF710	ZN710_HUMAN	锌指蛋白 710
ZNF711	ZN711_HUMAN	锌指蛋白 711
ZNF713	ZN713_HUMAN	锌指蛋白 713
ZNF714	ZN714_HUMAN	锌指蛋白 714
ZNF716	ZN716_HUMAN	锌指蛋白 716

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF717	ZN717_HUMAN	锌指蛋白 717
ZNF718	ZN718_HUMAN	锌指蛋白 718
ZNF721	ZN721_HUMAN	锌指蛋白 721
ZNF723	ZN723_HUMAN	锌指蛋白 723
ZNF724	ZN724_HUMAN	锌指蛋白 724
ZNF726	ZN726_HUMAN	锌指蛋白 726
ZNF726P1	ZNF67_HUMAN	推定的锌指蛋白 726P1
ZNF727	ZN727_HUMAN	推定的锌指蛋白 727
ZNF728	ZN728_HUMAN	锌指蛋白 728
ZNF729	ZN729_HUMAN	锌指蛋白 729
ZNF73	ZNF73_HUMAN	锌指蛋白 73
ZNF730	ZN730_HUMAN	推定的锌指蛋白 730
ZNF732	ZN732_HUMAN	锌指蛋白 732
ZNF735	ZN735_HUMAN	推定的锌指蛋白 735
ZNF736	ZN736_HUMAN	锌指蛋白 736
ZNF737	ZN737_HUMAN	锌指蛋白 737
ZNF74	ZNF74_HUMAN	锌指蛋白 74
ZNF746	ZN746_HUMAN	锌指蛋白 746
ZNF749	ZN749_HUMAN	锌指蛋白 749
ZNF75A	ZN75A_HUMAN	锌指蛋白 75A
ZNF75CP	ZN75C_HUMAN	推定的锌指蛋白 75C
ZNF75D	ZN75D_HUMAN	锌指蛋白 75D
ZNF76	ZNF76_HUMAN	锌指蛋白 76
ZNF761	ZN761_HUMAN	锌指蛋白 761
ZNF763	ZN763_HUMAN	锌指蛋白 763
ZNF764	ZN764_HUMAN	锌指蛋白 764
ZNF765	ZN765_HUMAN	锌指蛋白 765
ZNF766	ZN766_HUMAN	锌指蛋白 766
ZNF768	ZN768_HUMAN	锌指蛋白 768
ZNF77	ZNF77_HUMAN	锌指蛋白 77
ZNF770	ZN770_HUMAN	锌指蛋白 770
ZNF771	ZN771_HUMAN	锌指蛋白 771
ZNF772	ZN772_HUMAN	锌指蛋白 772
ZNF773	ZN773_HUMAN	锌指蛋白 773

[0741]

[0742]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF774	ZN774_HUMAN	锌指蛋白 774
ZNF775	ZN775_HUMAN	锌指蛋白 775
ZNF776	ZN776_HUMAN	锌指蛋白 776
ZNF777	ZN777_HUMAN	锌指蛋白 777
ZNF778	ZN778_HUMAN	锌指蛋白 778
ZNF780A	Z780A_HUMAN	锌指蛋白 780A
ZNF780B	Z780B_HUMAN	锌指蛋白 780B
ZNF781	ZN781_HUMAN	锌指蛋白 781
ZNF782	ZN782_HUMAN	锌指蛋白 782
ZNF784	ZN784_HUMAN	锌指蛋白 784
ZNF785	ZN785_HUMAN	锌指蛋白 785
ZNF786	ZN786_HUMAN	锌指蛋白 786
ZNF787	ZN787_HUMAN	锌指蛋白 787
ZNF789	ZN789_HUMAN	锌指蛋白 789
ZNF79	ZNF79_HUMAN	锌指蛋白 79
ZNF790	ZN790_HUMAN	锌指蛋白 790
ZNF791	ZN791_HUMAN	锌指蛋白 791
ZNF792	ZN792_HUMAN	锌指蛋白 792
ZNF793	ZN793_HUMAN	锌指蛋白 793
ZNF799	ZN799_HUMAN	锌指蛋白 799
ZNF8	ZNF8_HUMAN	锌指蛋白 8
ZNF80	ZNF80_HUMAN	锌指蛋白 80
ZNF800	ZN800_HUMAN	锌指蛋白 800
ZNF805	ZN805_HUMAN	锌指蛋白 805
ZNF806	ZN806_HUMAN	锌指蛋白 806
ZNF808	ZN808_HUMAN	锌指蛋白 808
ZNF81	ZNF81_HUMAN	锌指蛋白 81
ZNF813	ZN813_HUMAN	锌指蛋白 813
ZNF814	ZN814_HUMAN	锌指蛋白 814
ZNF816	ZN816_HUMAN	锌指蛋白 816
ZNF818P	ZN818_HUMAN	推定的锌指蛋白 818
ZNF821	ZN821_HUMAN	锌指蛋白 821
ZNF823	ZN823_HUMAN	锌指蛋白 823
ZNF826P	ZN826_HUMAN	推定的锌指蛋白 826

[0743]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF827	ZN827_HUMAN	锌指蛋白 827
ZNF829	ZN829_HUMAN	锌指蛋白 829
ZNF83	ZNF83_HUMAN	锌指蛋白 83
ZNF831	ZN831_HUMAN	锌指蛋白 831
ZNF833P	ZN833_HUMAN	推定的锌指蛋白 833
ZNF835	ZN835_HUMAN	锌指蛋白 835
ZNF836	ZN836_HUMAN	锌指蛋白 836
ZNF837	ZN837_HUMAN	锌指蛋白 837
ZNF84	ZNF84_HUMAN	锌指蛋白 84
ZNF840P	ZN840_HUMAN	推定的锌指蛋白 840
ZNF841	ZN841_HUMAN	锌指蛋白 841
ZNF843	ZN843_HUMAN	锌指蛋白 843
ZNF844	ZN844_HUMAN	锌指蛋白 844
ZNF845	ZN845_HUMAN	锌指蛋白 845
ZNF846	ZN846_HUMAN	锌指蛋白 846
ZNF85	ZNF85_HUMAN	锌指蛋白 85
ZNF850	ZN850_HUMAN	锌指蛋白 850
ZNF852	ZN852_HUMAN	锌指蛋白 852
ZNF853	ZN853_HUMAN	锌指蛋白 853
ZNF860	ZN860_HUMAN	锌指蛋白 860
ZNF861P	ZN861_HUMAN	推定的锌指蛋白 861
ZNF865	ZN865_HUMAN	锌指蛋白 865
ZNF875	ZN875_HUMAN	锌指蛋白 875
ZNF876P	Z876P_HUMAN	推定的锌指蛋白 876
ZNF878	ZN878_HUMAN	锌指蛋白 878
ZNF879	ZN879_HUMAN	锌指蛋白 879
ZNF880	ZN880_HUMAN	锌指蛋白 880
ZNF883	ZN883_HUMAN	锌指蛋白 883
ZNF888	ZN888_HUMAN	锌指蛋白 888
ZNF891	ZN891_HUMAN	锌指蛋白 891
ZNF90	ZNF90_HUMAN	锌指蛋白 90
ZNF91	ZNF91_HUMAN	锌指蛋白 91
ZNF92	ZNF92_HUMAN	锌指蛋白 92
ZNF93	ZNF93_HUMAN	锌指蛋白 93

[0744]

靶蛋白符号	uniprot 名称	靶蛋白名称
ZNF98	ZNF98_HUMAN	锌指蛋白 98
ZNF99	ZNF99_HUMAN	锌指蛋白 99
ZNHIT1	ZNHI1_HUMAN	含有锌指 HIT 结构域的蛋白 1
ZNHIT6	BCD1_HUMAN	盒 C/D snoRNA 蛋白 1
ZNRD1	RPA12_HUMAN	DNA 定向的 RNA 聚合酶 I 亚基 RPA12
ZRANB1	ZRAN1_HUMAN	泛素硫酯酶 ZRANB1
ZRANB2	ZRAB2_HUMAN	含有锌指 Ran 结合结构域的蛋白 2
ZSCAN1	ZSCA1_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 1
ZSCAN10	ZSC10_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 10
ZSCAN12	ZSC12_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 12
ZSCAN16	ZSC16_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 16
ZSCAN18	ZSC18_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 18
ZSCAN2	ZSCA2_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 2
ZSCAN20	ZSC20_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 20
ZSCAN21	ZSC21_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 21
ZSCAN22	ZSC22_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 22
ZSCAN23	ZSC23_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 23
ZSCAN25	ZSC25_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 25
ZSCAN26	ZSC26_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 26
ZSCAN29	ZSC29_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 29
ZSCAN30	ZSC30_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 30
ZSCAN31	ZSC31_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 31
ZSCAN32	ZSC32_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 32
ZSCAN5A	ZSA5A_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 5A
ZSCAN5C	ZSA5C_HUMAN	含有推定的锌指和 SCAN 结构域的蛋白 5C
ZSCAN9	ZSC9_HUMAN	含有锌指和 SCAN 结构域的蛋白 9
ZUP1	ZUP1_HUMAN	含有锌指的泛素肽酶 1
ZWILCH	ZWILC_HUMAN	蛋白 zwilch 同源物
ZZZ3	ZZZ3_HUMAN	含有 ZZ 型锌指的蛋白 3

[0745] 在本披露的另一个实施例中，本披露的化合物是对映异构体。在一些实施例中，化合物是(S)-对映异构体。在其他实施例中，化合物是(R)-对映异构体。在又其他实施例中，本披露的化合物可以是(+)或(-)对映异构体。

[0746] 应理解的是，所有异构形式包括在本披露内，包括其混合物。如果化合物含有双键，则取代基可以处于E或Z构型。如果化合物含有二取代的环烷基，则环烷基取代基可以具有顺式构型或反式构型。所有互变异构形式也包括在内。

[0747] 本披露的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、和前药能以它们的互变异构形式存在(例如，作为酰胺或亚胺醚)。所有此类互变异构形式在本文中都被认为是本披露的一部分。

[0748] 本披露的化合物可以含有不对称中心或手性中心，并且因此以不同的立体异构形

式存在。意图是本披露的化合物的所有立体异构形式及其混合物(包括外消旋混合物)均构成本披露的一部分。此外,本披露包括所有几何异构体和位置异构体。例如,如果本披露的化合物包含双键或稠合环,则顺式形式和反式形式两者以及混合物都包括在本披露的范围内。本文披露的每种化合物包括符合化合物一般结构的所有对映异构体。化合物可以处于外消旋或对映异构体纯的形式,或就立体化学而言的任何其他形式。测定结果可以反映针对外消旋形式、对映异构体纯的形式或就立体化学而言的任何其他形式收集的数据。

[0749] 非对映异构体混合物可以基于其物理化学差异,通过本领域技术人员熟知的方法(像例如通过色谱法和/或分步结晶)分成其单独的非对映异构体。对映异构体可以如下分离:通过与适当的光学活性化合物(例如,手性助剂,如手性醇或莫舍酸氯化物(Mosher's acid chlorid))反应将对映异构体混合物转变成非对映混合物,分离这些非对映异构体,并将单独的非对映异构体转变(例如,水解)成对应的纯对映异构体。此外,本披露的一些化合物可以是阻转异构体(例如,取代的联芳基)并且被认为是本披露的一部分。还可以使用手性HPLC柱分离对映异构体。

[0750] 本披露的化合物还可能以不同的互变异构形式存在,并且所有此类形式都包括在本披露的范围内以及化学结构和名称中。此外,例如,化合物的所有酮-烯醇和亚胺-烯胺形式都包括在本披露中。

[0751] 本披露的化合物(包括那些化合物的盐、溶剂化物、酯、和前药,以及前药的盐、溶剂化物和酯)的所有立体异构体(例如,几何异构体、光学异构体等),例如由于不同取代基上的不对称碳而可能存在的那些(包括对映异构形式(甚至可以在没有不对称碳的情况下存在)、旋转异构形式、阻转异构体、和非对映异构形式)包括在本披露的范围内,位置异构体(像例如,4-吡啶基和3-吡啶基)也包括在本披露的范围内。(例如,如果具有式(I)的化合物包含双键或稠合环,则顺式形式和反式形式两者以及混合物都包括在本披露的范围内。此外,例如,化合物的所有酮-烯醇和亚胺-烯胺形式都包括在本披露中)。本披露的化合物的单独的立体异构体可以例如基本上不含其他异构体,或者例如作为外消旋体或与所有其他的、或其他选择的立体异构体混合。

[0752] 本披露的化合物的手性中心可具有IUPAC 1974推荐定义的S构型或R构型。在某些实施例中,每个不对称的原子在(R)-构型或(S)-构型中具有至少50%对映异构体过量、至少60%对映异构体过量、至少70%对映异构体过量、至少80%对映异构体过量、至少90%对映异构体过量、至少95%对映异构体过量或至少99%对映异构体过量。如果可能,在具有不饱和双键的原子上的取代可以按顺式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。

[0753] 术语"盐"、"溶剂化物"、"酯"、"前药"等的使用旨在同样适用于发明化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋体、或前药的盐、溶剂化物、酯、和前药。

[0754] 本披露的化合物可以形成盐,这些盐也在本披露的范围内。除非另有指示,否则提及具有本文的具有式的化合物通常理解为包括提及其盐。

[0755] 可以分离化合物和中间体并将其作为化合物本身使用。本文给出的任何式还旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式表示的结构,除了一个或多个原子被具有所选原子质量或质量数的原子代替。可以掺入本披露的化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氯的同位素,以及例如分别是^{2}H、^{3}H、

^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P。本披露包括如本文所定义的各种同位素标记的化合物，例如其中存在放射性同位素(例如^{3}H、^{13}C、和^{14}C)的那些化合物。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究(用^{14}C)、反应动力学研究(用例如^{2}H或^{3}H)、检测或成像技术(诸如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)，包括药物或底物组织分布测定)，或用于患者的放射性治疗。特别地，^{18}F、^{11}C、或标记的化合物对于PET或SPECT研究可能是特别希望的。

[0756] 此外，用较重的同位素，特别是氘(即，^{2}H或D)取代可以提供来源于更大的代谢稳定性(例如，体内半衰期延长、剂量需求减少、CYP450抑制减少(竞争性的或时间依赖性的)或治疗指数的改善)的某些治疗优点。例如，用氘取代可以调节未氘代的化合物的不希望的副作用，例如竞争性CYP450抑制、时间依赖性CYP450失活等。应理解的是，在本文上下文中的氘被认为是本披露的化合物中的取代基。此类较重的同位素(特别是氘)的浓度可以由同位素富集因子来限定。如本文所使用的，术语“同位素富集因子”是指同位素丰度与特定同位素的天然丰度之间的比率。如果本披露的化合物中的取代基指示氘，这种化合物具有针对每个指定的氘原子的同位素富集因子为至少3500(在每个表示的氘原子上52.5％氘掺入)、至少4000(60％氘掺入)、至少4500(67.5％氘掺入)、至少5000(75％氘掺入)、至少5500(82.5％氘掺入)、至少6000(90％氘掺入)、至少6333.3(95％氘掺入)、至少6466.7(97％氘掺入)、至少6600(99％氘掺入)、或至少6633.3(99.5％氘掺入)。

[0757] 本披露的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术进行制备，或者通过使用适当的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂，进行下文描述的方案或实例及制备中披露的程序进行制备。

[0758] 根据本披露的药学上可接受的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以被同位素取代的那些，例如，D_2O、d_6-丙酮、d_6-DMSO。

[0759] 在一些实施例中，通过EC_{50}测量靶蛋白的降解。

[0760] 可以通过EC_{50}值确定效力。如在基本相似的降解条件下所确定的，具有较低EC_{50}值的化合物相对于具有较高EC_{50}值的化合物是更有效的降解剂。在一些实施例中，基本相似的条件包括确定表达特异性蛋白或其任何片段的细胞中蛋白水平的降解。

[0761] 本披露涉及如本文所述的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，以及药物组合物，这些药物组合物包含一个或多个如本文所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0762] E.使用具有式(I)的化合物的方法

[0763] 本文描述的化合物和组合物通常用于调节CRBN。本披露的另一方面涉及调节有需要的受试者中的靶蛋白的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本文披露的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含本文披露的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物。在一个实施例中，靶蛋白是选自表1中列出的靶蛋白之一的靶蛋白。

[0764] 在另一方面，本披露涉及抑制有需要的受试者中的靶蛋白的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本文披露的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化

物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含本文披露的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物。在一个实施例中，靶蛋白是选自表1中列出的靶蛋白之一的靶蛋白。

[0765] 本披露的另一方面涉及调节或抑制有需要的受试者中的靶蛋白的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本文披露的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含本文披露的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物。在一个实施例中，靶蛋白是选自表1中列出的靶蛋白之一的靶蛋白。

[0766] 在另一方面，本披露涉及在有需要的受试者中治疗或预防由靶蛋白介导的呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、和感染性疾病或障碍的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本文披露的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含本文披露的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物。在一个实施例中，障碍是由表1中列出的靶蛋白介导的。

[0767] 本披露的另一方面涉及在有需要的受试者中治疗或预防癌症的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本文披露的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含本文披露的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物。

[0768] 在另一方面，本披露提供具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，用于在有需要的受试者中抑制或调节靶蛋白中使用。在一个实施例中，靶蛋白是选自表1中列出的靶蛋白之一的靶蛋白。

[0769] 本披露的另一方面涉及具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，用于在有需要的受试者中抑制靶蛋白中使用。在一个实施例中，靶蛋白是选自表1中列出的靶蛋白之一的靶蛋白。

[0770] 在另一方面，本披露提供药物组合物，这些药物组合物包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，用于在有需要的受试者中抑制或调节靶蛋白中使用。在一个实施例中，靶蛋白是选自表1中列出的靶蛋白之一的靶蛋白。

[0771] 本披露的另一方面涉及药物组合物，该药物组合物包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、

(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,用于在有需要的受试者中抑制靶蛋白中使用。在一个实施例中,靶蛋白是选自表1中列出的靶蛋白之一的靶蛋白。

[0772] 在另一方面,本披露涉及药物组合物,该药物组合物包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体以及药学上可接受的载体,用于在有需要的受试者中抑制靶蛋白中使用。在一个实施例中,靶蛋白是选自表1中列出的靶蛋白之一的靶蛋白。

[0773] 本披露的另一方面涉及具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物,用于在有需要的受试者中治疗或预防由靶蛋白介导的呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、和感染性疾病或障碍中使用。在一个实施例中,障碍是由表1中列出的靶蛋白介导的。

[0774] 在另一方面,本披露涉及具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物,用于在有需要的受试者中治疗或预防癌症中使用。在一个实施例中,癌症是由表1中列出的靶蛋白介导的。

[0775] 本披露的另一方面涉及具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水

合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物，在制造用于在有需要的受试者中抑制或调节靶蛋白的药物中。在一个实施例中，靶蛋白是选自表1中列出的靶蛋白之一的靶蛋白。

[0776] 在另一方面，本披露涉及具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物，在制造用于在有需要的受试者中抑制靶蛋白的药物中的用途。在一个实施例中，靶蛋白是选自表1中列出的靶蛋白之一的靶蛋白。

[0777] 本披露的另一方面涉及包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体以及药学上可接受的载体的药物组合物在制造用于在有需要的受试者中治疗靶蛋白介导的障碍、疾病或病症的药物中的用途。在一个实施例中，靶蛋白介导的障碍、疾病或病症选自呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、和感染性疾病或障碍。在一个方面，增殖性障碍是癌症。

[0778] 在另一方面，本披露涉及具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物，在制造用于在有需要的受试者中治疗或预防由靶蛋白介导的癌症的药物中的用途。在一个实施例中，癌症是由表1中列出的靶蛋白介导的。

[0779] 本披露的另一方面涉及用于在有需要的受试者中治疗或预防由靶蛋白介导的癌

症的方法，该方法包括向该受试者施用具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物。在一个实施例中，癌症是由表1中列出的靶蛋白介导的。

[0780] 在另一方面，本披露涉及具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物，在制造用于在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经障碍、和感染性疾病或障碍的药物中的用途。在一个实施例中，障碍是由表1中列出的靶蛋白介导的。

[0781] 本披露的另一方面涉及在有需要的受试者中治疗或预防障碍的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物。

[0782] 在另一方面，本披露涉及具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、

(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物,在制造用于在有需要的受试者中治疗或预防障碍的药物中的用途。

[0783] 本披露的另一方面涉及具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物,用于在有需要的受试者中治疗或预防障碍中使用。

[0784] 在另一方面,本披露提供用于在有需要的受试者中诱导靶蛋白(例如表1中的靶蛋白)降解的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物。

[0785] 本披露的另一方面涉及抑制、降低或消除靶蛋白(例如表1中的靶蛋白)的活性的方法,该方法包括向该受试者施用具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物。

[0786] 在另一方面,本披露提供在有需要的受试者中治疗或预防癌症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水

合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物。

[0787] 在另一方面，本披露提供在有需要的受试者中治疗或预防由靶蛋白(例如表1中的靶蛋白)介导的癌症的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物。

[0788] 本披露的另一方面涉及具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物，用于在有需要的受试者中调节靶蛋白中使用。

[0789] 在另一方面，本披露提供具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物，或化合物I-1至I-18，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物，用于在有需要的受试者中抑制靶蛋白中使用。

[0790] 本披露的另一方面涉及具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、

(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物,用于在有需要的受试者中治疗或预防癌症中使用。

[0791] 在另一方面,本披露提供具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物,用于在有需要的受试者中治疗或预防由靶蛋白(例如表1中的靶蛋白)介导的癌症中使用。

[0792] 在另一方面,本披露提供具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物,在制造用于在有需要的受试者中调节靶蛋白(例如,表1中的靶蛋白)的药物中的用途。

[0793] 本披露的另一方面涉及具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物,在制造用于在有需要的受试者中抑制靶蛋白(例如,表1中的靶蛋白)的药物中的用途。

[0794] 在另一方面,本披露提供具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、

(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物,在制造用于在有需要的受试者中治疗或预防由靶蛋白(例如,表1中的靶蛋白)介导的癌症的药物中的用途。

[0795] 本披露的另一方面涉及具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,或者包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物,在制造用于有需要的受试者中治疗或预防癌症的药物中的用途。

[0796] 所披露的本披露的化合物能以有效量施用,以在受试者中治疗障碍和/或预防其发展。

[0797] 本申请的化合物可以在与一种或多种治疗剂(药物组合)或方式(例如,非药物疗法)的组合疗法中以治疗有效量施用。例如,其他抗增殖、抗癌、免疫调节或抗炎物质可以发生协同效应。当本申请的化合物与其他疗法联合施用时,共同施用的化合物的剂量当然将根据所用的联合药物的类型、所用的特定药物、所治疗的病症等而变化。

[0798] F.组合疗法

[0799] 组合疗法包括将主题化合物进一步与其他生物学活性成分(例如但不限于第二且不同的抗肿瘤剂、抗增殖剂、抗癌剂、免疫调节剂、抗炎剂、神经治疗剂、抗病毒剂、抗真菌剂、抗寄生生物剂、抗生素或一般抗感染剂)和非药物疗法(例如但不限于手术或辐射治疗)组合施用。例如,本申请的化合物可以与其他药物活性化合物(优选地,能够增强本申请的化合物的作用的化合物)组合使用。本申请的化合物可以同时地(作为单个制剂或单独制剂)或顺序地施用至其他药物疗法或治疗方式。一般而言,组合疗法设想在单个周期或疗程期间施用两种或更多种药物。

[0800] 另一个实施例是药物组合,该药物组合包含具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(Ial)或(Iam)的化合物,或化合物I-1至I-18,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,以及用于在疗法中同时、分开或顺序使用的一种或多种另外的治疗剂或药物药剂。

[0801] 在另一个实施例中，另外的治疗剂选自由以下组成的组：抗增殖剂、抗癌剂、免疫调节剂、抗炎剂、神经治疗剂、抗病毒剂、抗真菌剂、抗寄生生物剂、抗生素、和一般抗感染剂。

[0802] 在另一个实施例中，另外的治疗剂选自由以下组成的组：第二靶蛋白抑制剂。

[0803] G.具有式(I)的化合物的施用、药物组合物和给药

[0804] 所披露的化合物的施用可以经由治疗剂的任何施用方式完成。这些方式包括全身或局部施用，例如口服的、鼻腔的、肠胃外的、经皮的、皮下的、阴道的、颊的、直肠的或局部的施用方式。

[0805] 取决于预期的施用方式，所披露的组合物可以处于固体、半固体或液体剂型，像例如，注射剂、片剂、栓剂、丸剂、随时间释放的胶囊、酏剂、酊剂、乳液、糖浆、粉末、液体、悬浮液等，有时处于单位剂量，并与常规药物实践一致。它们也能以静脉内(推注和输注两者)、腹膜内、皮下或肌内形式施用，并且所有使用的形式都是药学领域技术人员熟知的。

[0806] 说明性药物组合物是片剂和明胶胶囊，这些片剂和明胶胶囊包含本披露的化合物和药学上可接受的载体，例如a)稀释剂，例如纯争水、甘油三酯油(如氢化或部分氢化的植物油或其混合物、com油、橄榄油、葵花籽油、红花油、鱼油(如EPA或DHA、或其酯或甘油三酯、或其混合物)、ω-3脂肪酸或其衍生物)、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、钠、糖精、葡萄糖和/或甘氨酸；b)滑润剂，例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、和/或聚乙二醇；就片剂而言还包含；c)粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖如葡萄糖或β-乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶(如阿拉伯树胶)、黄芪胶或海藻酸钠、蜡和/或聚乙烯吡咯烷酮，如果需要的话；d)崩解剂，例如淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、海藻酸或其钠盐、或泡腾混合物；e)吸收剂、着色剂、香料和甜味剂；f)乳化剂或分散剂，如Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、维生素E TGPS或其他可接受的乳化剂；和/或g)增强化合物吸收的药剂，例如环糊精、羟基丙基-环糊精、PEG400、PEG200。

[0807] 液体(特别是可注射的)组合物可以例如通过溶解、分散等制备。例如，所披露的化合物溶解于药学上可接受的溶剂(像例如，水、盐水、水性右旋糖、丙三醇、乙醇等)中或与其混合，由此形成可注射的等渗溶液或悬浮液。蛋白质(例如白蛋白、乳糜微滴颗粒、或血清蛋白)可以用于溶解所披露的化合物。

[0808] 所披露的化合物还可以配制成栓剂，该栓剂能以脂肪乳液或悬浮液制备；使用聚亚烷基二醇(例如丙二醇)作为载体。

[0809] 所披露的化合物还能以脂质体递送系统(例如小单层囊泡、大单层囊泡、和多室脂质体)的形式施用。脂质体可以由多种磷脂(含有胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱)形成。

[0810] 在一些实施例中，脂质组分的膜与药物的水溶液水合以形成包封药物的脂质层，如美国专利号5,262,564(将其通过引用以其全文特此并入)中所述的。

[0811] 所披露的化合物还可以通过使用单克隆抗体作为与所披露的化合物偶联的单独的载体来递送。所披露的化合物还可以与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。此类聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟基乙基天冬酰胺苯酚、或被棕榈酰残基取代的聚乙烯氧化物聚赖氨酸。此外，所披露的化合物可

以与一类可用于实现药物控制释放的可生物降解聚合物(例如聚乳酸、聚ε己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚乙缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯、和交联的或两亲性水凝胶的嵌段共聚物)偶联。在一个实施例中,所披露的化合物不与聚合物(例如聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯)共价结合。

[0812] 肠胃外的可注射施用通常用于皮下的、肌内的或静脉内的注射和输注。注射剂能以常规形式制备(作为液体溶液或悬浮液,或适于在注射前溶解在液体中的固体形式)。

[0813] 本披露的另一方面涉及药物组合物,这些药物组合物包含具有式(I)的化合物和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体可以进一步包括赋形剂、稀释剂、或表面活性剂。

[0814] 组合物可分别根据常规混合、制粒或包衣方法制备,并且本发明的药物组合物可含有按重量或体积计从约0.1%至约99%、从约5%至约90%、或从约1%至约20%的所披露的化合物。

[0815] 在一个实施例中,本披露提供了试剂盒,该试剂盒包含两种或更多种分开的药物组合物,其中至少一种药物组合物含有本披露的化合物。在一个实施例中,试剂盒包含用于单独地保留所述组合物的装置,诸如容器、分开的瓶、或分开的箔袋。这种试剂盒的实例是泡罩包装,如典型地用于包装片剂、胶囊等。

[0816] 本披露的试剂盒可用于施用不同剂型(例如,口服及肠胃外),用于以不同剂量间隔施用分开的组合物、或用于相对在彼此滴定分开的组合物。为有助在依从性,本披露的试剂盒典型地包含用于施用的用法说明书。

[0817] 利用所披露的化合物的给予方案根据多种因素选择,这些因素包括患者的类型、种类、年龄、体重、性别和医疗状况;待治疗的病症的严重程度;施用途径;患者的肾功能或肝功能;和使用的所披露的特定化合物。拥有普通技能的医师或兽医都可以容易地确定并在处方中开出预防、对抗或阻止病症进展所需的药物的有效量。

[0818] 当用于所指示的作用时,所披露的化合物的有效剂量范围为治疗该病症所需的从约0.5mg至约5000mg的所披露的化合物。用于体内或体外使用的组合物可含有约0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500、或5000mg的所披露的化合物,或剂量列表中从一个量到另一个量的范围。在一个实施例中,组合物处于可以刻痕的片剂的形式。

[0819] 实例

[0820] 通过以下实例和合成方案进一步说明本披露,这些实例和合成方案不应解释为将本披露的范围或精神限制于本文描述的具体程序。应理解,这些实例被提供用来说明某些实施例,并且本披露的范围不旨被其限制。应进一步理解,在不脱离本披露的精神和/或所附权利要求的范围的情况下,可以采取可为本领域技术人员提出的各种其他实施例、修改和其等效物。

[0821] 本披露的化合物可通过有机合成领域中已知的方法制备。在所有方法中,应理解,可以在必要时根据化学的一般原理使用针对敏感或反应性基团的保护基团。根据有机合成的标准方法操作保护基团(T.W.Green和P.G.M.Wuts(1999)Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团],第3版,John Wiley&Sons[约翰威立父子出版公司])。使用对本领域技术人员显而易见的方法,在化合物合成的方便阶段除去这些基团。

[0822] 本领域技术人员将认识到在本披露的化合物中是否存在立体中心。因此,本披露包括两种可能的立体异构体(除非在合成中指出)并且不仅包括外消旋化合物,还包括单独的对映异构体和/或非对映异构体。当需要化合物作为单一对映异构体或非对映异构体时,可以通过立体定向合成或通过拆分最终产物或任何方便的中间体来获得。最终产物、中间体或起始材料的拆分可受到本领域已知的任何合适方法的影响。参见,例如,“Stereochemistry of Organic Compounds[有机化合物的立体化学]”,E.L.Eliel,S.H.Wilen,和L.N.Mander(Wiley-Interscience[威利国际科学],1994)。

[0823] 本文描述的化合物可以由可商购的起始材料制备或使用已知的有机、无机和/或酶促方法合成。

[0824] 任何所得立体异构体混合物可以基于组分的物理化学差异例如通过色谱法和/或分级结晶被分离成纯的或基本上纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体。

[0825] 分析方法、材料和仪器

[0826] 除非另有说明,否则使用如从商业供应商处收到的试剂和溶剂。除非另有说明,否则在Bruker Avance光谱仪或Varian Oxford 400MHz光谱仪上获得质子核磁共振(NMR)光谱。光谱以ppm(δ)给出,并且以赫兹报告偶联常数J。将四甲基硅烷(TMS)用作内标。相对于二甲基亚砜(δ2.50)、甲醇(δ3.31)、氯仿(δ7.26)或NMR光谱数据中所示的其他溶剂,以ppm报告化学位移。将少量干燥样品(2-5mg)溶于适当的氘代溶剂(1mL)中。化学名称使用来自剑桥软件(CambridgeSoft)的ChemBioDraw Ultra v14生成。

[0827] LC/MS条件:使用Waters系统(柱:Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um,2.1x30mm(部件号:186002349))进行液相色谱(LC)分析;流速:1mL/min;温度:55℃(柱温);流动相组成:A)水中的0.05%甲酸,B)甲醇中的0.04%甲酸。

[0828] 使用Waters系统(Acquity UPLC和Micromass ZQ质谱仪)或Agilent-1260 Infinity(6120四极杆)收集质谱(ESI-MS);除非另有说明,否则报告的所有质量均为质子化的母离子的m/z。将样品溶解于可获得的溶剂(例如MeCN、DMSO或MeOH)中,并使用自动化样品处理器直接注入柱中。

[0829] 以下实例和本文其他地方使用的缩写词是:

[0830] aq. 水溶液

[0831] Bn 苄基

[0832] BnBr 苄基溴

[0833] Boc 叔丁基氧基羰基

[0834] br 宽峰

[0835] brs 宽单重峰

[0836] CDI 1,1′-羰基二咪唑

[0837] d 双重峰

[0838] DCM 二氯甲烷

[0839] dd 双重双重峰

[0840] ddd 双重双重双重峰

[0841] DIAD 偶氮二甲酸二异丙酯

[0842] DIPEA N,N-二异丙基乙胺

[0843] DMA 二甲基乙酰胺

[0844] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0845] DMSO 二甲亚砜

[0846] dq 双四重峰

[0847] dt 双三重峰

[0848] dtd 双重三重双重峰

[0849] EC_{50} 半最大有效浓度(相对的)

[0850] Et 乙基

[0851] EtOAc 乙酸乙酯

[0852] EtOH 乙醇或乙基醇

[0853] Et_3N 三乙胺

[0854] equiv 当量

[0855] h、hr或hrs 小时

[0856] hept 七重峰

[0857] HATU 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0858] HPLC 高效液相色谱法

[0859] HRMS 高共振质谱法

[0860] g 克

[0861] i-Pr 异丙基

[0862] i-PrOH或IPA 异丙醇或异丙基醇

[0863] $i\text{-}Pr_2NEt$ N,N-二异丙基乙胺

[0864] Me 甲基

[0865] MeCN 乙腈

[0866] MeOH 甲醇

[0867] m 多重峰

[0868] M 摩尔

[0869] mg 毫克

[0870] MHz 兆赫

[0871] min 分钟

[0872] mL 毫升

[0873] mmol 毫摩尔

[0874] MS 质谱法

[0875] $NaBH(OAc)_3$ 三乙酰氧基硼氢化钠

[0876] NIS N-碘代琥珀酰亚胺

[0877] NMR 核磁共振

[0878] PMB 对甲氧基苄基

[0879] PMB-Cl 4-甲氧基苄基氯

[0880] p-TsOH 对甲苯磺酸

[0881] q 四重峰

[0882] quint 五重峰

[0883] quintd 五重双重峰

[0884] rt 室温

[0885] Rt 保留时间

[0886] s 单峰

[0887] sat. 饱和的

[0888] t-Bu 叔丁基

[0889] t 三重峰

[0890] t-BuONa 叔丁醇钠

[0891] tdd 三重双重双重峰

[0892] TBAF 四正丁基氟化铵

[0893] TBAI 四丁基碘化铵

[0894] TEA 三乙胺

[0895] TFA 三氟乙酸

[0896] TFE 2,2,2-三氟乙醇

[0897] TfOH 三氟甲磺酸

[0898] THF 四氢呋喃

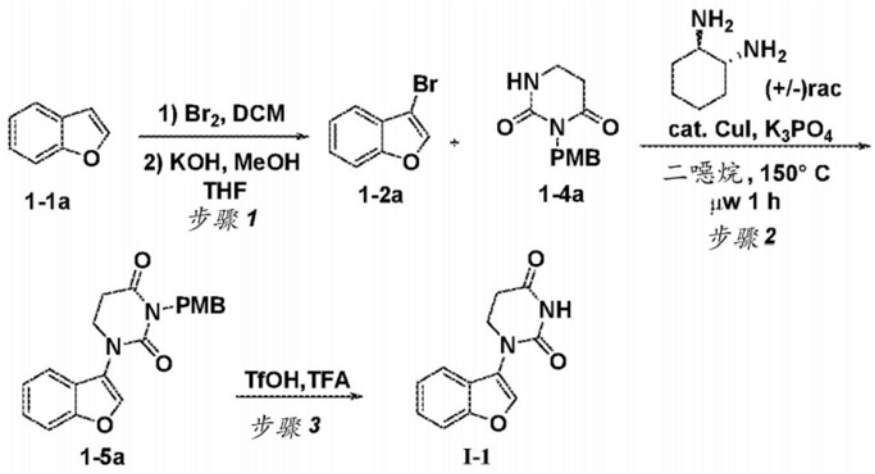
[0899] ttd 三重三重双重峰

[0900] UPLC 超高效液相色谱法

[0901] X-Phos Pd G1 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基)]氯化钯(II)

[0902] XPhos Pd-G2 氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]钯(II)

[0903] 实例1:1-(苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮3-溴苯并呋喃(I-1)

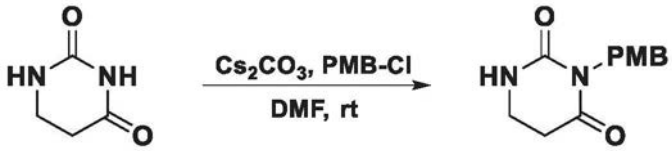
[0904] 

[0905] 步骤1. 3-溴苯并呋喃(1-2a)

[0906] 向苯并呋喃(1-1a,0.466mL,4.23mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加溴(0.434mL,8.47mmol),然后在室温下搅拌15分钟。将反应用硫代硫酸钠水溶液淬灭,然后用DCM萃取。将有机相合并,经Na_2SO_4干燥,过滤,然后浓缩至干燥。将粗残余物溶解于10mL THF中,然后

添加KOH(237mg,4.23mmol)在2mL MeOH中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用H_2O稀释,并用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥。硅胶色谱法(庚烷)提供呈油状物的所需产物1-2a(500mg,60%产率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.67(s,1H),7.59-7.55(m,1H),7.54-7.48(m,1H),7.36(dqd,J=8.5,7.3,1.3Hz,2H)。

[0907] 3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1-4a)的制备

[0908] 

1-3a 1-4a

[0909] 向二氢尿嘧啶(1-3a,4.64g,40.7mmol)在DMF(100mL)中的悬浮液中添加PMB-Cl(7.17mL,52.9mmol)和Cs_2CO_3(15.9g,48.8mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤,用DMF洗涤,并且浓缩至干燥。然后添加水以溶解残余Cs_2CO_3并沉淀产物。将混合物过滤,并且将所得固体用水、1:1 EtOAc/庚烷(2x)和DCM(1x)洗涤,然后在真空过滤下干燥20分钟,以提供呈白色固体的所需产物1-4a(5.20g,55%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.81(s,1H),7.24-7.10(m,2H),6.92-6.78(m,2H),4.71(s,2H),3.71(s,3H),3.21(td,J=6.8,2.7Hz,2H),2.62(t,J=6.8Hz,2H)。MS[M+H]$^+$=235.2。

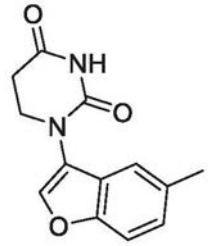
[0910] 步骤2. 1-(苯并呋喃-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1-5a)

[0911] 向含有1-2a(70.0mg,0.355mmol)、1-4a(108mg,0.462mmol)、CuI(33.8mg,0.178mmol)和K_3PO_4(151mg,0.711mmol)的微波小瓶中添加二噁烷(2.5mL)。然后添加(+/-)-反式环己基二胺(0.021mL,0.178mmol),并且将氮气鼓泡通过所得混合物持续5分钟。将小瓶密封,并且在150℃的微波(Biotage微波)中加热1小时。将反应混合物通过Celite®助滤剂过滤,并且将垫用MeOH洗涤。将滤液浓缩至干燥,并将所得残余物通过硅胶色谱法(用2%MeOH/DCM洗脱)纯化,以得到1-5a(90mg,72%产率)。MS[M+H]$^+$=351.2。

[0912] 步骤3. 1-(苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-1)

[0913] 向溶解于TFA(1.0mL)中的1-5a(50mg,0.14mmol)中添加TfOH(0.5mL),并且将所得混合物在室温下搅拌30分钟。然后将反应混合物用MeOH淬灭,并且浓缩至干燥。将粗残余物通过反相HPLC(含甲酸修饰剂的MeCN/H_2O)纯化,以得到I-1(9mg,26%产率)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.93(s,1H),7.60(ddd,J=7.8,1.5,0.7Hz,1H),7.50(dt,J=8.3,0.9Hz,1H),7.35(ddd,J=8.4,7.2,1.4Hz,1H),7.28(td,J=7.5,1.0Hz,1H),3.94(t,J=6.7Hz,2H),2.88(t,J=6.7Hz,2H)。MS[M+H]$^+$=231.3。

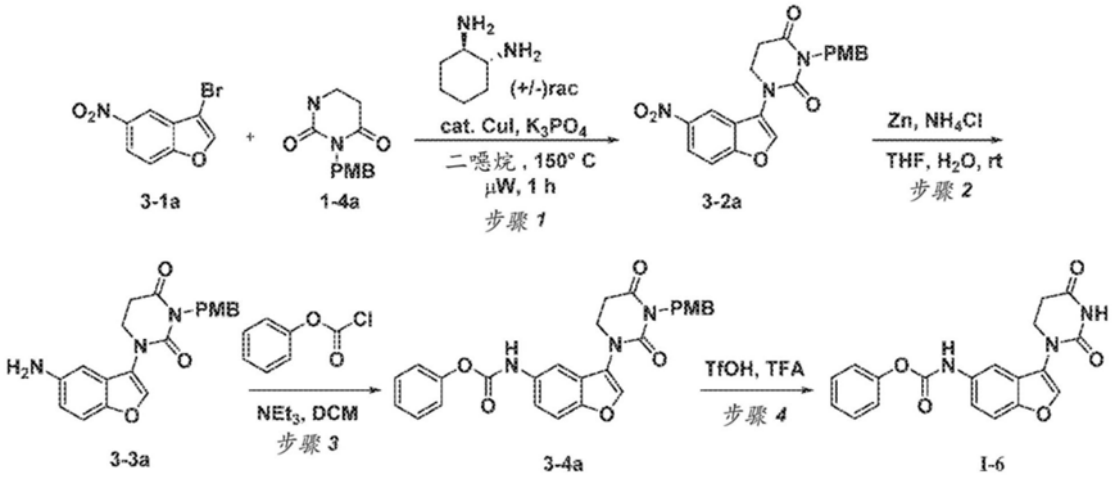
[0914] 实例2:1-(5-甲基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-3)

[0915] 

I-3

[0916] 从5-甲基苯并呋喃(300mg,2.26mmol)代替1-1a开始,根据针对实例1中的化合物I-1描述的程序制备标题化合物,以得到呈白色固体的所需I-3(15mg,3%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ10.50(brs,1H),8.04(s,1H),7.45(d,J=11Hz,1H),7.36(s,1H),7.14(d,J=12Hz,1H),3.80(t,J=8.4Hz,2H),2.75(t,J=9.0Hz,2H),2.37(s,3H)。MS[M+H]$^+$=245.1。

[0917] 实例3:苯基(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-5-基)氨基甲酸酯(I-6)

[0918] 

[0919] 3-溴-5-硝基苯并呋喃(3-1a)的制备

[0920] 从5-硝基苯并呋喃开始,根据针对实例1中的1-2a描述的程序制备3-1a。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.47(d,J=2.4Hz,1H),8.42-8.37(m,1H),8.35(s,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H)。

[0921] 步骤1. 3-(4-甲氧基苄基)-1-(5-硝基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(3-2a)

[0922] 从3-1a(2g,8.26mmol)和1-4a(2.5g,10.75mmol)开始,根据针对实例1中的1-5a描述的程序制备3-2a。将粗材料通过硅胶色谱法(用50%EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到3-2a(1.75g,55%产率)。MS[M+H]$^+$=396.1。

[0923] 步骤2. 1-(5-氨基苯并呋喃-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(3-3a)

[0924] 向3-2a(1.50g,3.79mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中添加NH_4Cl溶液(水溶液)(2.43g,53.5mmol)。然后在室温下分批添加Zn(1.49g,22.8mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物通过Celite®垫过滤。将滤液用水稀释,然后用EtOAc(2x)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥,以得到

粗3-3a(1.48g,4.0mmol)。将粗材料不经纯化而用于下一步骤。MS[M+H]$^+$=366.0。

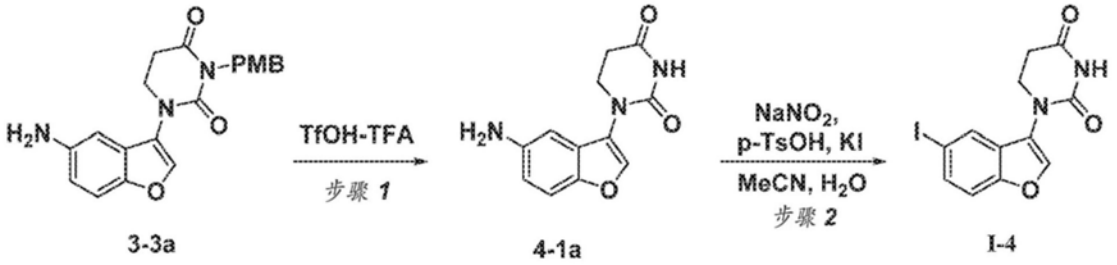
[0925] 步骤3.苯基(3-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-5-基)氨基甲酸酯(3-4a)

[0926] 向3-3a(150mg,0.41mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加Et_3N(0.11mL,0.82mmo)。添加氯甲酸苯酯(0.1mL,0.73mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌16小时。然后将反应混合物浓缩至干燥,并且将粗材料通过硅胶色谱法(用35%EtOAc/庚烷洗脱)纯化,以得到呈黄色固体的3-4a(80mg,40%产率)。MS[M+H]$^+$=484.2。

[0927] 步骤4.苯基(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-5-基)氨基甲酸酯(I-6)

[0928] 在0℃下,向3-4a(80mg,0.39mmol)在TFA(0.5mL)中的搅拌溶液中在5min内逐滴添加TfOH(0.2mL)。然后将所得混合物从冰浴中除去,并且在室温下搅拌40min。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,用水稀释,然后用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤,然后浓缩至干燥。然后将粗残余物通过反相HPLC(含0.1%甲酸修饰剂的MeCN/H_2O)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物I-6(9mg,15%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.57(s,1H),10.30(s,1H),8.11(s,1H),7.80(s,1H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.43-7.41(m,3H),7.23-7.21(m,3H),3.82(t,J=9.0Hz,2H),2.75(t,J=8.5Hz,2H)。MS[M+H]$^+$=366.1。

[0929] 实例4:1-(5-碘苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-4)

[0930] 

[0931] 步骤1. 1-(5-氨基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(4-1a)

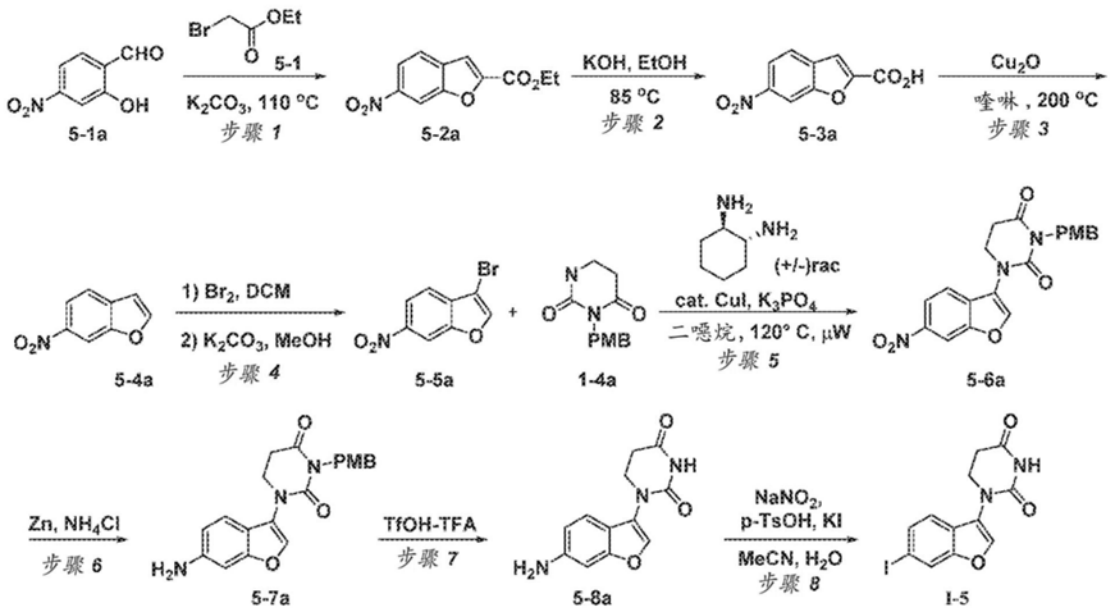
[0932] 将TFA(2mL)添加至3-3a(220mg,0.60mmol)中。然后在0℃下在5分钟内添加TfOH(1mL),然后将所得混合物在0℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩至干燥。将粗残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液缓慢中和,然后用EtOAc(3x)萃取。然后将合并的有机相用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥。将所得残余物通过硅胶色谱法(用3%MeOH/DCM洗脱)纯化,以得到呈棕色固体的4-1a(90mg,61%产率)。MS[M+H]$^+$=246.0。

[0933] 步骤2. 1-(5-碘苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-4)

[0934] 向4-1a(90mg,0.37mmol)在MeCN(3mL)中的搅拌溶液中添加p-TsOH(209mg,1.1mmol),然后将所得混合物在冰浴中冷却15分钟。然后在约0℃下逐滴添加KI(152mg,0.92mmol)和$NaNO_2$(50mg,0.73mmol)在H_2O(3mL)中的溶液,并且在约0℃下持续搅拌1小时。将反应混合物在0℃下用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,然后用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥。然后将粗残余物通过硅胶色谱法(用0.5%MeOH/DCM洗脱)纯化,以得到不纯材料。将材料通过反相HPLC(含有0.1%甲酸修饰剂的MeCN/H_2O)进一步纯化,以得到呈灰白色固体的I-4(17mg,13%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.6(s,1H),8.11(s,1H),7.99(d,J=1.6Hz,1H),7.65-7.61(m,1H),7.46(d,J

＝8.0Hz,1H),3.82(t,J＝6.4Hz,2H),2.77(t,J＝6.1Hz,2H)。

[0935] 实例5:1-(6-碘苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-5)

[0936] 

[0937] 步骤1.乙基5-硝基苯并呋喃-2-甲酸酯(5-2a)

[0938] 在室温下,向5-1a(2.50g,15.0mmol)在DMF中的溶液中添加溴乙酸乙酯(5-1,2.0mL,18.0mmol),随后添加K_2CO_3(6.20g,44.9mmol)。然后将所得混合物在110℃下加热1小时。将反应混合物倾倒入冰水中,并用EtOAc(2x)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥,以得到5-2a(2.50g,71%)。将得到的产物不经纯化而用于下一步骤。

[0939] 步骤2. 5-硝基苯并呋喃-2-甲酸(5-3a)

[0940] 在室温下,向5-2a(2.50g,10.6mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中添加KOH(1.19g,21.3mmol),然后将所得混合物在85℃下加热2小时。然后将反应混合物冷却至室温,并且浓缩至干燥。将得到的残余物用6N HCl酸化。将所得悬浮液过滤,并且将固体用水(2x)洗涤,然后在真空过滤下干燥,以得到5-3a(1.40g,63%)。将材料不经纯化而用于下一步骤。

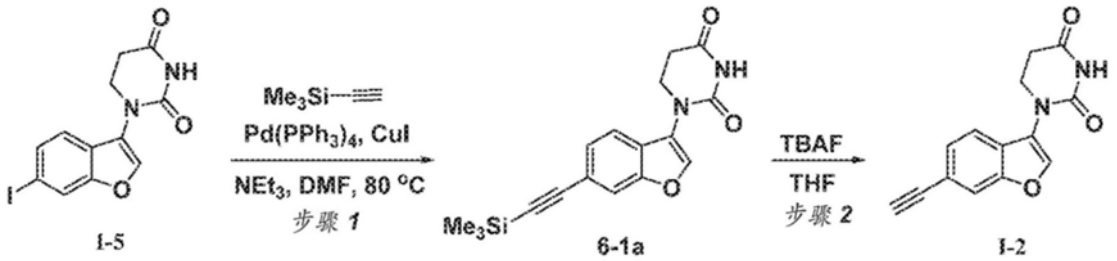
[0941] 步骤3. 5-硝基苯并呋喃(5-4a)

[0942] 向5-3a(1.4g,6.8mmol)在喹啉(20mL)中的溶液中添加Cu_2O(0.10g,0.68mmol),然后将所得混合物在200℃下加热2小时。然后将反应混合物冷却至室温,并且通过Celite®助滤剂过滤。将滤液用水稀释,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相用6N HCl(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥。将所得残余物通过硅胶色谱法(用3%EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到5-4a(0.72g,65%产率)。

[0943] 步骤4至8. 1-(5-碘苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-5)

[0944] 从5-4a(0.72g,4.40mmol)开始,根据实例1步骤1、实例3步骤1和2、以及实例4步骤1和2中描述的程序制备标题化合物1-5。得到呈灰白色固体的1-5(34mg,0.095mmol)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.57(s,1H),8.10(s,1H),8.05(d,J＝1.2Hz,1H),7.61(dd,J＝11.2,1.1Hz,1H),7.43(d,J＝11.2Hz,1H),3.83(t,J＝8.8Hz,2H),2.79-2.74(t,J＝8.8Hz,2H)。MS[M+H]$^+$＝356.9。

[0945] 实例6:1-(6-乙炔基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-2)

[0946] 

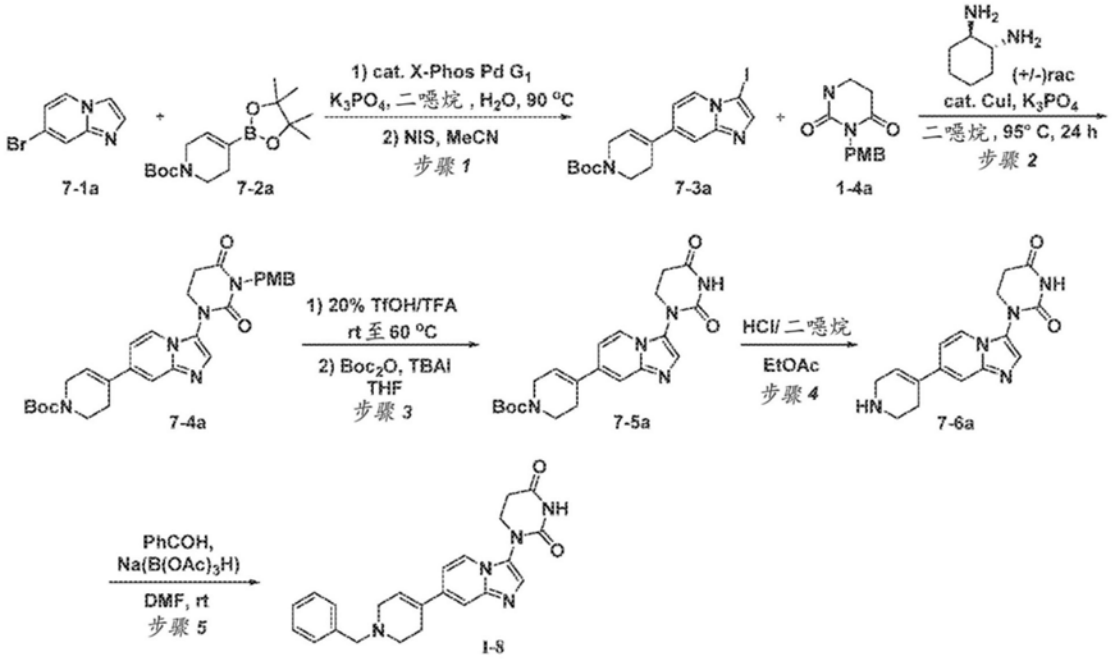
[0947] 步骤1. 1-(6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(6-1a)

[0948] 向I-5(120mg,0.34mmol)在DMF(5mL)中的脱气溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(27mg,0.20mmol)和NEt_3(0.240mL,1.68mmol),并且将所得混合物用氮气脱气5分钟。然后添加CuI(6.4mg,0.034mmol)和乙炔基三甲基硅烷(0.24mL,1.68mmol),然后在氮气气氛下将反应混合物在80℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温,并且在EtOAc和水之间分配。分离各相,并将水层用EtOAc萃取(2x10mL)。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥。将所得残余物通过硅胶色谱法(用60%-65%EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到6-1a(80mg,73%产率)。MS[M+H]$^+$=327.1

[0949] 步骤2. 1-(6-乙炔基苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-2)

[0950] 在0℃下,向6-1a(60mg,0.18mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加TBAF(在THF中1M)(0.27mL,0.28mmol),然后将所得混合物在约0℃下搅拌1小时。然后将反应混合物用冰水淬灭,并用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥。将所得残余物通过硅胶色谱法(用55%EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到呈白色固体的I-2(18mg,54%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ10.57(s,1H),8.23(s,1H),7.76(s,1H),7.61(d,J=7.2Hz,1H),7.37(d,J=7.3Hz,1H),4.24(s,1H),3.84(t,J=6.6Hz,2H),2.77(t,J=6.6Hz,2H)。MS[M+H]$^+$=255.1。

[0951] 实例7:1-(7-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-8)

[0952] 

[0953] 步骤1.叔丁基4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(7-3a)

[0954] 向装有7-1a(504mg,2.56mmol)、硼酸酯7-2a(958mg,3.10mmol)、K_3PO_4(814mg,3.84mmol)和X-Phos Pd G1(56mg,0.076mmol)的40mL小瓶中添加二噁烷(25mL)和H_2O(1mL,55.5mmol),并且将所得混合物密封(压力释放帽)并在90℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,然后通过Celite®助滤剂过滤。将Celite®垫用EtOAc洗液(50mL)洗涤,然后分离滤液。将水层用EtOAc(15mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥,以提供呈棕色油状物的中间体产物(766mg,100%)。MS[M+H]$^+$=300.1将棕色油状物(766mg,2.56mmol)溶解于MeCN(25mL)中,然后在5min内分批添加NIS(600mg,2.67mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,然后浓缩至干燥,以得到棕色油状物。将油状物通过硅胶色谱法(用0-100%EtOAc/庚烷洗脱)纯化,以提供黄橙色固体。将5%K_2CO_3溶液添加至固体中,并且将所得混合物超声处理1分钟。将混合物过滤,并且将黄色固体用水、然后用庚烷洗涤几次。将固体在真空过滤下干燥15分钟,收集,并且在高真空下储存以提供7-3a(680mg,63%产率,经2步)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.14(d,J=6.3Hz,1H),7.86-7.66(m,2H),7.23(s,1H),6.38(s,1H),4.17(d,J=13.7Hz,2H),3.70(t,J=5.6Hz,2H),2.60(s,2H),1.52(s,9H)。

[0955] 步骤2.叔丁基4-(3-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(7-4a)

[0956] 向含有7-3a(366mg,0.861mmol)、1-4a(255mg,1.09mmol)、K_3PO_4(350mg,1.65mmol)和CuI(32.7mg,0.172mmol)的小瓶中并且在氮气气氛下添加二噁烷(6mL)。然后通过微量移液管添加外消旋-反式-环己烷-1,2-二胺(19.7mg,0.172mmol),并且将所得混合物密封(压力释放帽)并在95℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,并且通过Celite®助滤剂过滤,用EtOAc(3x15mL)洗涤垫。将滤液用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥。将所得棕色残余物溶解于MeCN(10mL)中,并且添加NIS(60mg,0.267mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用EtOAc(15mL)稀释,然后用50%硫代硫酸钠水溶液(5mL)和水(5mL)淬灭。分离各相,并将水相用EtOAc(20mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥,得到棕色油状物。然后将残余物通过硅胶色谱法(用0-6%MeOH/DCM洗脱)纯化,以得到呈棕色固体的7-4a(240mg,52%产率)。MS[M+H]$^+$=532.2

[0957] 步骤3.叔丁基4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(7-5a)

[0958] 向7-4a(240mg,0.451mmol)中添加TFA(5mL)中的20%TfOH,并且将所得混合物在60℃下加热1小时。将反应混合物冷却至室温,并且在真空中浓缩以除去TFA。将所得红色残余物溶解于水(5mL)中,然后在室温下搅拌5分钟。将混合物用水洗液(2x5mL)过滤。然后将水相用固体$NaHCO_3$中和至约pH 7。向水性混合物中添加THF(10mL),随后添加Boc-酸酐(245μL,1.054mmol)和TBAI(33.4mg,0.090mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后用EtOAc(15mL)稀释。分离各相,并将水相用EtOAc(2x15mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥。将所得固体通过硅胶色谱法(用1%Et_3N/EtOAc洗脱)纯化,以得到呈灰白色固体的7-5a(105mg,58%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.66(s,1H),8.24

(d,J＝7.2Hz,1H),7.54(s,1H),7.51(s,1H),7.18(dd,J＝7.3,1.6Hz,1H),6.43(bs,1H),4.05(bs,2H),3.80(t,J＝6.7Hz,2H),3.57(t,J＝5.5Hz,2H),2.83(t,J＝6.6Hz,2H),2.54(bs,2H),1.44(s,9H)。MS[M+H]$^+$＝412.1。

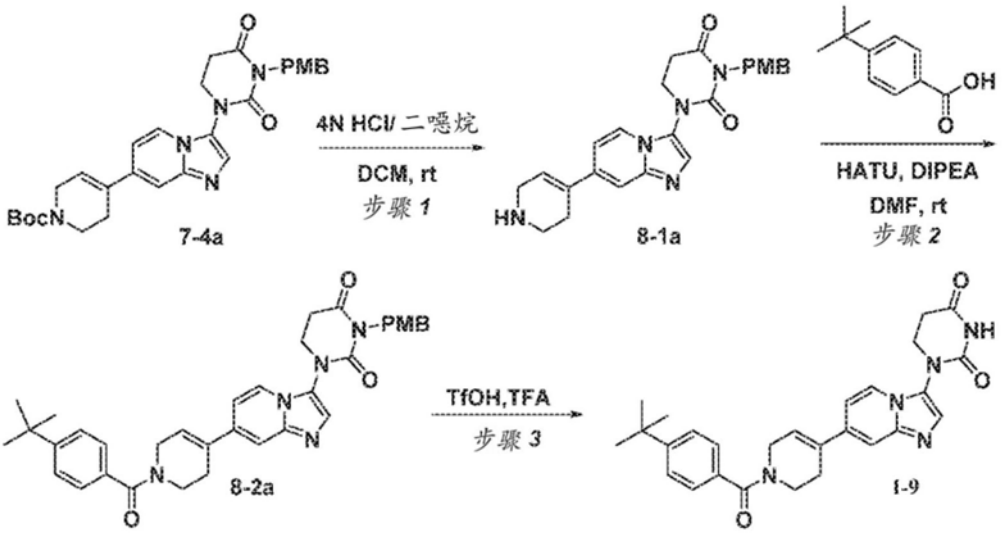
[0959] 步骤4.叔丁基1-(7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(7-6a)

[0960] 向7-5a(90mg,0.219mmol)在EtOAc(1.5mL)中的室温悬浮液中添加HCl(二噁烷中4N)(1.5mL,6.00mmol),然后将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩至干燥,以提供呈灰白色固体的7-6a(90mg,100％产率),将其不经纯化而用于下一步骤。MS[M+H]$^+$＝312.1。

[0961] 步骤5.叔丁基1-(7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-8)

[0962] 向7-6a(37mg,0.106mmol)在DMF(1mL)中的室温悬浮液中添加NaBH(OAc)$_3$(44mg,0.208mmol)。然后添加苯甲醛(0.017mL,0.168mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌1小时。1小时后,观察到70％转化为所需产物。添加另外的1当量的NaBH(OAc)$_3$和苯甲醛,并且将反应混合物在室温下搅拌2小时,之后观察到＞95％转化为所需产物。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)缓慢淬灭,然后用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤。将硅胶(5g)添加至有机相中,然后浓缩至干燥。然后将硅胶固体在高真空下储存过夜。将产物通过硅胶快速色谱法(用3:1 EtOAc/EtOH洗脱,随后用3:1 EtOAc/EtOH(含0.1％Et_3N作为修饰剂)洗脱)纯化,以得到呈灰白色固体的所需产物I-8(21mg,47％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.66(s,1H),8.21(d,J＝7.3Hz,1H),7.52(s,1H),7.47(s,1H),7.41-7.33(m,4H),7.29(d,J＝6.0Hz,1H),7.17(dd,J＝7.4,1.8Hz,1H),6.44(d,J＝3.7Hz,1H),3.79(t,J＝6.7Hz,2H),3.66(s,2H),3.22-3.06(m,2H),2.82(t,J＝6.7Hz,2H),2.72(bs,2H),2.57(bs,2H)。MS[M+H]$^+$＝402.4。

[0963] 实例8:1-(7-(1-(4-(叔丁基)苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-9)

[0964] 

[0965] 步骤1. 3-(4-甲氧基苄基)-1-(7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(8-1a)

[0966] 在0℃下，向7-4a(3.90g，7.34mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加在二噁烷中的4N HCl(5.0mL)，并且将所得混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩，以得到呈黄色固体的8-1a(3.20g，93％产率)，将其不经纯化而用于下一步骤。MS[M+H]$^+$＝432.2。

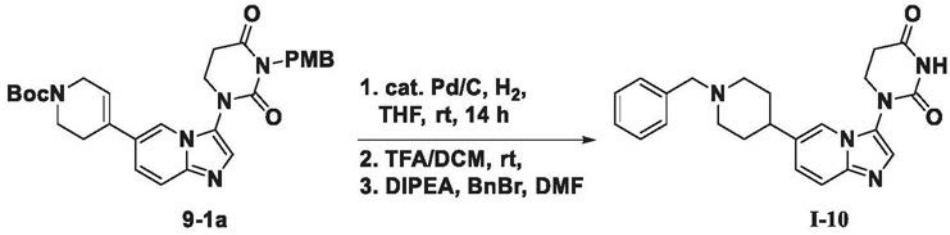
[0967] 步骤2. 1-(7-(1-(4-(叔丁基)苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(8-2a)

[0968] 向8-1a(250mg，0.70mmol)在DMF(5.0mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.38mL，2.13mmol)、4-(叔丁基)苯甲酸(139mg，0.78mmol)和HATU(404.0mg，1.06mmol)，然后将所得混合物在室温下搅拌过夜。添加水，并且将混合物用DCM萃取。将有机相分离，经Na_2SO_4干燥，并且浓缩至干燥，以得到浅棕色固体。将得到的固体通过硅胶色谱法(用5％MeOH/DCM洗脱)纯化，以得到呈灰白色固体的8-2a(200mg，47％产率)。MS[M+H]$^+$＝592.0。

[0969] 步骤3. 1-(7-(1-(4-(叔丁基)苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-9)

[0970] 向8-2a(200mg，0.33mmol)在TFA(4.0mL)中的搅拌溶液中添加TfOH(1.0mL)，并且将所得混合物在室温下搅拌18小时。然后将反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物用DCM中的10％MeOH稀释，并且用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。分离各相，并且将有机相经Na_2SO_4干燥，过滤并且浓缩至干燥。然后将残余物通过硅胶色谱法(用10％MeOH/DCM洗脱)纯化，以得到呈棕色固体的I-9(70mg，35％产率)。^{1}H NMR($CDCl_3$，400MHz)：7.81(s，1H)，7.73(d，J＝6.8Hz，1H，d)，7.56(1H，s)，7.54(s，1H)，7.46-7.39(m，3H)，7.03-6.99(bs，1H)，6.36(s，1H)，4.43(s，1H)，4.42(bs，1H)，4.00(bs，1H)，3.92(t，J＝6.9Hz，2H)，3.70(bs，2H)，2.95(t，J＝6.9Hz，2H)，2.61(bs，2H)，1.34(S，9H)。MS[M+H]$^+$＝472.0。

[0971] 实例9：1-(6-(1-苄基哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H，3H)-二酮(I-10)

[0972] 

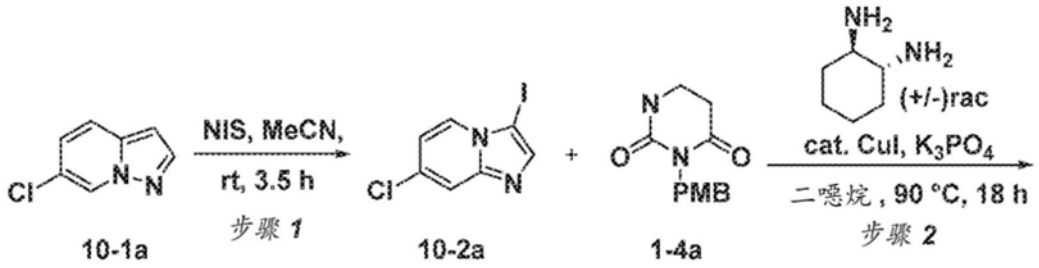
9-1a I-10

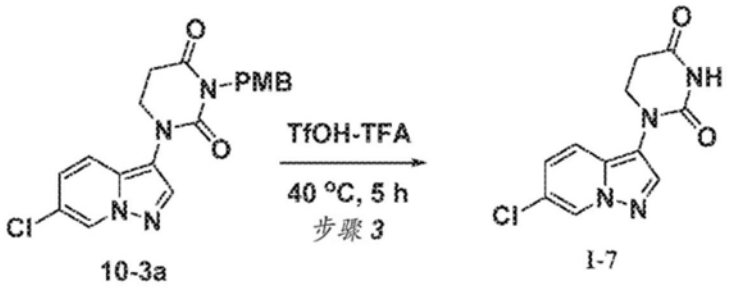
[0973] 从6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(369mg，1.97mmol)开始，根据针对实例7步骤2中7-4a的合成描述的程序合成中间体9-1a，以提供呈棕色无定形固体的9-1a(204mg，0.34mmol)。MS[M+H]$^+$＝532.3。

[0974] 向9-1a(74mg，0.18mmol)在THF中的室温溶液中添加Pd/C(25mg，0.023mmol)，并且将所得混合物用氢气吹扫5分钟，并使用称气瓶(gas balloon)在氢气气氛下搅拌过夜。然后将反应混合物用氮气吹扫，并且通过Celite®助滤剂过滤，用DCM(60mL)洗涤垫。将滤液浓缩至干燥，并且将所得残余物溶解于DCM(1.5mL)中。添加TFA(300μL，3.89mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌30分钟，然后浓缩至干燥。将所得残余物在高真空下储存1小时，并且溶解于DMF(1.5mL)中。添加DIPEA(117μL，0.668mmol)，随后添加BnBr(22μL，0.187mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟，然后用1N HCl(3mL)淬灭并过滤。将水性混合物用EtOAc(2x5mL)和DCM(2x5mL)洗涤，用固体$NaHCO_3$中和至pH 7，然后用EtOAc(4x10mL)萃取。

然后将合并的有机相经Na_2SO_4干燥，过滤，并且浓缩至干燥。将所得残余物通过硅胶色谱法(用0-20％IPA/DCM洗脱)纯化，以得到呈奶油色固体的所需产物I-10(26mg，32％产率，在20％IPA/DCM处的宽峰)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ10.62(s，1H)，8.10(s，1H)，7.52(d，J＝8.1Hz，2H)，7.38-7.24(m，6H)，3.78(t，J＝6.7Hz，2H)，3.58-3.42(m，2H)，3.07-2.78(m，4H)，1.86-1.64(m，5H)。MS[M+H]$^+$＝404.2。

[0975] 实例10：1-(6-氯吡唑并[1，5-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮(I-7)

[0976] 



[0977] 步骤1. 6-氯-3-碘吡唑并[1，5-a]吡啶(10-2a)

[0978] 向10-1a(500mg，3.28mmol)在MeCN(16.4mL)中的搅拌溶液中添加NIS(737mg，3.28mmol)，并且将所得混合物在室温下搅拌3.5小时。将反应混合物浓缩至硅胶上。将粗材料通过硅胶色谱法(用0-10％EtOAc/庚烷洗脱)纯化，以得到呈灰白色固体的10-2a(796mg，87％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.12(dd，J＝1.7，0.6Hz，1H)，8.16(s，1H)，7.59-7.53(m，1H)，7.38(dd，J＝9.4，1.8Hz，1H)。MS[M+H]$^+$＝279.0。

[0979] 步骤2. 1-(6-氯吡唑并[1，5-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮(10-3a)

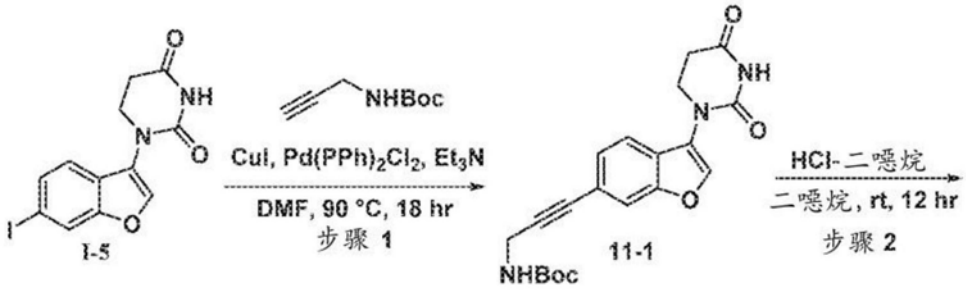
[0980] 将氮气鼓泡通过10-2a(0.796g，2.86mmol)、3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮(1-4a，1g，4.29mmol)、CuI(136mg，0.715mmol)和K_3PO_4(1.52g，7.15mmol)在二噁烷(14.3mL)中的搅拌悬浮液。然后添加(+/-)-反式-1，2-二氨基环己烷(86μL，0.715mmol)，并且将所得混合物用氮气另外喷雾5分钟，然后加盖，并在90℃下加热约18小时。然后允许反应混合物冷却至室温，并且用水(100mL)稀释。添加28％NH_4OH(水溶液)(5mL)，并且将所得混合物用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥，过滤，并且在真空中浓缩，以得到棕色油状残余物。将粗材料预吸附在硅胶上，并且通过硅胶快速色谱法(用0-5％MeOH/DCM洗脱)纯化，以得到棕色固体。将固体在DCM(10mL)中超声处理，并且将所得悬浮液在室温下浆化2小时。将所得固体通过真空过滤除去，并且用少量DCM洗涤。将滤液在真空中浓缩，以得到呈浅棕色泡沫的10-3a(1.04g，71％产率，75％纯度)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.00(dd，J＝1.8，0.8Hz，1H)，8.11(s，1H)，7.62(dd，J＝9.6，0.9Hz，1H)，7.32(dd，J＝9.5，1.8Hz，1H)，7.27-7.21(m，2H)，6.89-6.85(m，2H)，4.82(s，2H)，3.81(t，J＝6.7Hz，2H)，3.72(s，3H)，2.96(t，J＝6.8Hz，2H)。MS[M+H]$^+$＝385.1。

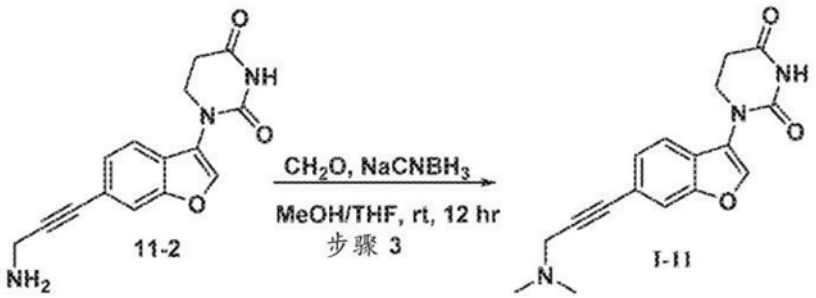
[0981] 步骤3. 1-(6-氯吡唑并[1，5-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮(I-7)

[0982] 向含有10-3a(200mg,0.39mmol)的小瓶中添加TFA(2.3mL)中的10%TfOH,并且将所得溶液在40℃下搅拌约6小时。将反应混合物在冰浴中冷却,然后通过逐滴添加(在约一小时内)饱和$NaHCO_3$(水溶液)(100mL)淬灭。将反应混合物用水(50mL)稀释,并且用DCM:iPrOH的4:1混合物(50mL)萃取。将有机相分离,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且在真空中浓缩,以得到橙色/棕色固体。将粗材料预吸附在硅胶上,并且通过硅胶快速色谱法(用1%-6%MeOH/DCM洗脱)纯化,以得到呈浅棕色/棕褐色固体的I-7(92mg,87%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.47(s,1H),8.99(dd,J=1.7,0.7Hz,1H),8.09(s,1H),7.66(dd,J=9.5,0.9Hz,1H),7.31(dd,J=9.5,1.8Hz,1H),3.78(t,J=6.7Hz,2H),2.77(t,J=6.7Hz,2H)。MS[M+H]$^+$=265.2。

[0983] 实例11:1-(6-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-11)

[0984]





[0985] 步骤1.叔丁基(3-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-6-基)丙-2-炔-1-基)氨基甲酸酯(11-1)

[0986] 将1-5(150mg,0.42mmol,实例5)溶解于DMF(3mL)中,并且将所得混合物用氩气脱气10min。然后添加CuI(8.0mg,0.042mmol)、$Pd(PPh)_2Cl_2$(15mg,0.021mmol)、Et_3N(0.58mL,4.2mmol)和N-Boc炔丙基胺(71.9mg,0.46mmol),并且将所得混合物用氩气脱气5min,然后在90℃下加热18h。然后将反应混合物在高真空下浓缩至干燥,并且将EtOAc添加至所得固体物质中。将粗材料通过硅胶色谱法(用70%-80%EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到呈白色固体的11-1(96mg,90%纯度,59%产率)。MS[M+H]$^+$=384.2。

[0987] 步骤2. 1-(6-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(11-2)

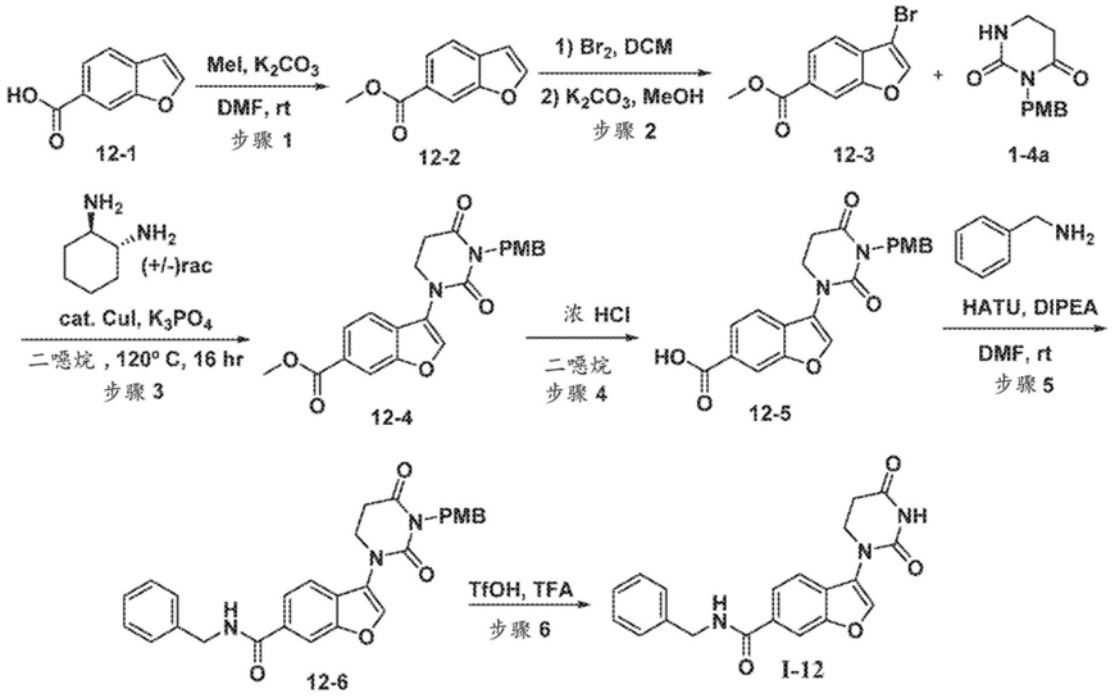
[0988] 在0℃下,向11-1在二噁烷(5mL)中的搅拌溶液中添加HCl(二噁烷中4N,1mL),并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物在减压下浓缩。将粗产物用MeCN、EtOAc和$CHCl_3$洗涤,以得到呈固体的11-2(50mg,94%纯度,66%产率),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。MS[M+H]$^+$=284.1。

[0989] 步骤3. 1-(6-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)苯并呋喃-3-基)二氢嘧啶-2,4

(1H,3H)-二酮(I-11)

[0990] 在室温下,向11-2(70mg,85%纯度,0.21mmol)在MeOH/THF(1:1混合物,2mL)中的搅拌溶液中添加$NaCNBH_3$(20.6mg,0.32mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌5min。然后添加甲醛(0.01mL,H_2O中37%,0.67mmol),然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物通过硅胶色谱法(用10%MeOH/DCM洗脱)纯化,以得到呈固体的I-11(40mg,67%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.91(s,1H),7.80(s,1H),7.59(s,1H),7.43(m,1H),7.35(m,1H),3.95-3.89(m,2H),3.50(s,2H),2.91-2.89(m,2H),2.40(s,6H)。MS$[M+H]^+$=312.2。

[0991] 实例12:N-苄基-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-6-甲酰胺(I-12)

[0992] 

[0993] 步骤1.甲基苯并呋喃-6-甲酸酯(12-2)

[0994] 在氮气气氛下,在0℃下,向苯并呋喃-6-甲酸(12-1,4g,24.7mmol)在DMF(50mL)中的搅拌溶液中添加MeI(2.3mL,37.0mmol),随后添加K_2CO_3(6.8g,49.3mmol),并且允许所得混合物搅拌并在16h内加温直至室温。然后将反应混合物用EtOAc和水稀释。分离各相,并将水相用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥,以得到粗12-2,将其不经进一步纯化而用于下一步骤。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.21(d,J=1.8Hz,1H),8.1(bs,1H),7.87(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),7.75(d,J=8.1Hz,1H),7.07-7.06(m,1H),3.85(s,3H)。

[0995] 步骤2.甲基3-溴苯并呋喃-6-甲酸酯(12-3)

[0996] 从12-2(2.5g,14.2mmol)开始并使用K_2CO_3代替KOH,根据针对实例1中的1-2a描述的程序制备12-3,以得到12-3(2.6g,72%产率)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.53(s,1H),8.21(s,1H),7.97(d,J=8.1Hz,1H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),3.88(s,3H)。

[0997] 步骤3.甲基3-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-6-甲酸酯(12-4)

[0998] 从12-3(1.3g,5.1mmol)和1-4a(1.6g,6.6mmol)开始,根据针对实例1中的1-5a描

述的程序制备12-4。将粗材料通过硅胶色谱法(用50％EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到呈黄色油状物的12-4(0.9g,43％产率)。MS[M+H]$^+$＝409.1。

[0999] 步骤4. 3-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-6-甲酸(12-5)

[1000] 在0℃下,向12-4(0.5g,1.2mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中添加浓HCl(5mL),然后将所得混合物在50℃下搅拌40h(通过TLC监测)。然后将反应混合物浓缩至干燥。将粗材料通过硅胶色谱法(用4％-5％MeOH/DCM洗脱)纯化,以得到12-5(0.42g,LC-MS纯度为40％),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。MS[M+H]$^+$＝394.9。

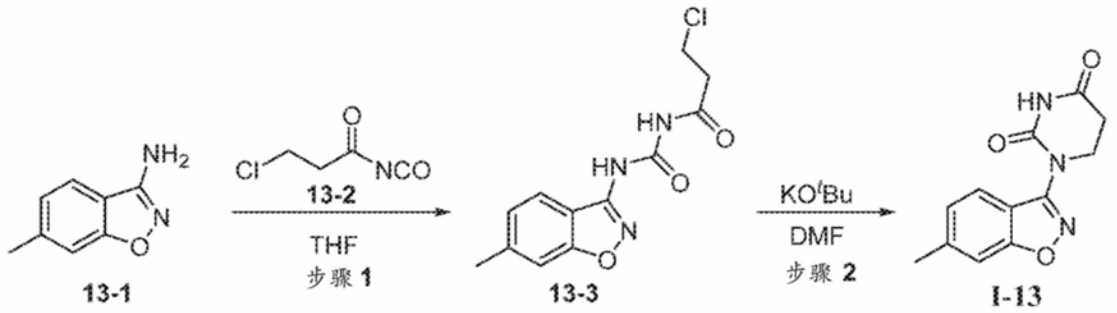
[1001] 步骤5.N-苄基-3-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-6-甲酰胺(12-6)

[1002] 在rt下,向12-5(0.1g,40％纯度)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加苄基胺(0.03mL,0.3mmol)和HATU(0.14g,0.38mmol),随后添加DIPEA(0.22mL,1.26mmol),并且将所得混合物在rt下搅拌16h。然后将反应混合物在真空中浓缩至干燥。将所得残余物通过硅胶色谱法(用60％EtOAc/庚烷洗脱)纯化,以得到12-6(0.14g,LC-MS纯度为约29％),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。MS[M+H]$^+$＝484.2。

[1003] 步骤6.N-苄基-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并呋喃-6-甲酰胺(I-12)

[1004] 从12-6(0.14g,29％纯度)开始,根据针对实例3中的I-6描述的程序进行最终的脱保护,以得到呈黄色固体的I-12(20mg,99％纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.59(s,1H),9.14(t,J＝5.6Hz,1H),8.27(s,1H),8.13(s,1H),7.86(dd,J＝8.0,1.2Hz,1H),7.69(d,J＝8.4Hz,1H),7.34-7.33(m,4H),7.26-7.23(m,1H),4.52(d,J＝6.0Hz,2H),3.87(t,J＝6.4Hz,2H),2.78(t,J＝6.6Hz,2H)。MS[M+H]$^+$＝363.8。

[1005] 实例13:1-(6-甲基苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-13)

[1006] 

[1007] 步骤1. 3-氯-N-((6-甲基苯并[d]异噁唑-3-基)氨基甲酰基)丙酰胺(13-3)

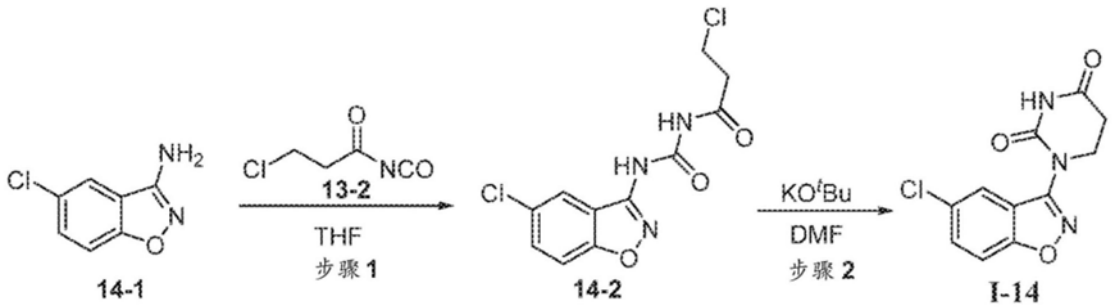
[1008] 在rt下,将3-氯丙酰基异氰酸酯(13-2,0.45g,3.4mmol;参见Bioorg.Med.Chem.[生物有机化学与医药化学]2009,17,3873-3878)在THF(2mL)中的溶液逐滴添加至6-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺(13-1,0.25g,1.7mmol)在THF(体积:8.4ml)中的溶液,并且在rt下将所得混合物搅拌15min。然后将反应混合物用EtOAc稀释,并且用水淬灭。分离各相,并且将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,以提供呈白色固体的粗3-氯-N-((6-甲基苯并[d]异噁唑-3-基)氨基甲酰基)丙酰胺(13-3),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。MS[M+H]$^+$＝282.2。

[1009] 步骤2. 1-(6-甲基苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-13)

[1010] 在rt下,将叔丁醇钾(284mg,2.53mmol)添加至粗3-氯-N-((6-甲基苯并[d]异噁

唑-3-基)氨基甲酰基)丙酰胺(13-3,475mg,1.687mmol)在DMF(17mL)中的溶液,并且在rt下将所得混合物搅拌5min。然后将反应混合物用EtOAc稀释,并且用约1.5mL的2N HCl水溶液淬灭。添加水,并且分离各相。将水相用EtOAc萃取,并且将合并的有机相用水和盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将粗产物溶解于DMSO中,并且通过反相HPLC(含0.1%TFA修饰剂的MeCN/H_2O)纯化,以提供1-(6-甲基苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-13,5.5mg,15umol,1%产率)的三氟乙酸盐。MS m/z[M+H]$^+$=246.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.85(s,1H),7.66-7.55(m,2H),7.48(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),4.05(t,J=6.6Hz,2H),2.79(t,J=6.6Hz,2H),2.42(s,3H)。

[1011] 实例14:1-(5-氯苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-14)

[1012] 

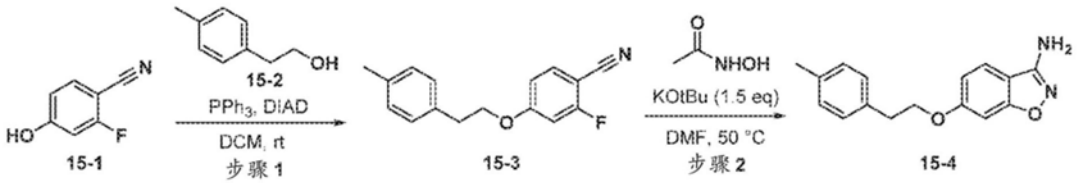
[1013] 步骤1. 3-氯-N-((5-氯苯并[d]异噁唑-3-基)氨基甲酰基)丙酰胺(14-2)

[1014] 在rt下,将3-氯丙酰基异氰酸酯(13-2,0.40g,3.0mmol;参见Bioorg.Med.Chem.[生物有机化学与医药化学]2009,17,3873-3878)在THF(2mL)中的溶液逐滴添加至5-氯苯并[d]异噁唑-3-胺(14-1,0.25g,1.7mmol)在THF(体积:7.4ml)中的溶液,并且在rt下将所得混合物搅拌15min。然后将反应混合物用EtOAc稀释,并且用水淬灭。分离各相,并且将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,以给出呈白色固体的粗3-氯-N-((5-氯苯并[d]异噁唑-3-基)氨基甲酰基)丙酰胺(14-2),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。MS[M+H]$^+$=302.1。

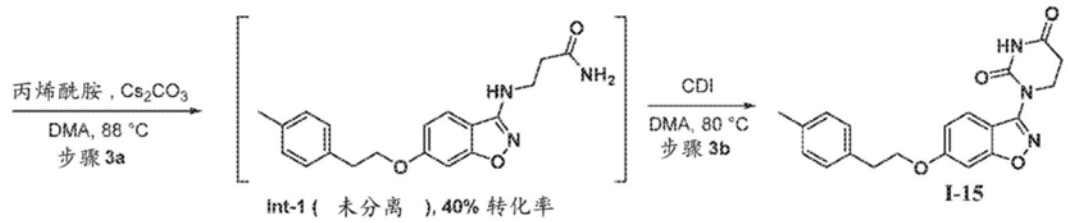
[1015] 步骤2. 1-(5-氯苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-14)

[1016] 在rt下,将叔丁醇钾(250mg,2.23mmol)添加至粗3-氯-N-((5-氯苯并[d]异噁唑-3-基)氨基甲酰基)丙酰胺(14-2,448mg,1.48mmol)在DMF(14mL)中的溶液,并且在rt下将所得混合物搅拌5min。然后将反应混合物用EtOAc稀释,并且用约1.5mL的2N HCl水溶液淬灭。添加水,并且分离各相。将水相用EtOAc萃取,并且将合并的有机相用水和盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将粗产物溶解于DMSO中,并且通过反相HPLC(含0.1%TFA修饰剂的MeCN/H_2O)纯化,以提供1-(5-氯苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-14,16mg,39umol,3%产率)的三氟乙酸盐。MS[M+H]$^+$266.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.91(s,1H),7.92(dd,J=2.1,0.7Hz,1H),7.85-7.77(m,1H),7.70(ddd,J=9.0,2.2,0.6Hz,1H),4.07(t,J=6.6Hz,2H),2.79(t,J=6.6Hz,2H)。

[1017] 实例15:1-(6-(4-甲基苯乙氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-15)



[1018]



[1019] 步骤1. 2-氟-4-(4-甲基苯乙氧基)苯甲腈(15-3)

[1020] 将2-氟-4-羟基苯甲腈(15-1,155mg,1.13mmol)溶解于DCM(10mL)中。然后通过微量移液管添加2-(对甲苯基)乙-1-醇(15-2,0.2mL,1.43mmol)，随后添加PPh_3(384mg,1.464mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min,然后通过加料漏斗逐滴添加DIAD(0.273mL,1.32mmol)在DCM(5mL)中的溶液。添加完成后,将反应混合物在室温下搅拌5min(TLC对照)，然后浓缩至干燥。将所得残余物通过硅胶色谱法(用0-25%EtOAc/庚烷洗脱)纯化,以得到呈白色固体的15-3(282mg,98%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.49(dd,J=8.8,7.4Hz,1H),7.17-7.12(m,4H),6.74(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),6.68(dd,J=11.2,2.4Hz,1H),4.18(t,J=6.9Hz,2H),3.07(t,J=7.0Hz,2H),2.34(s,3H)。

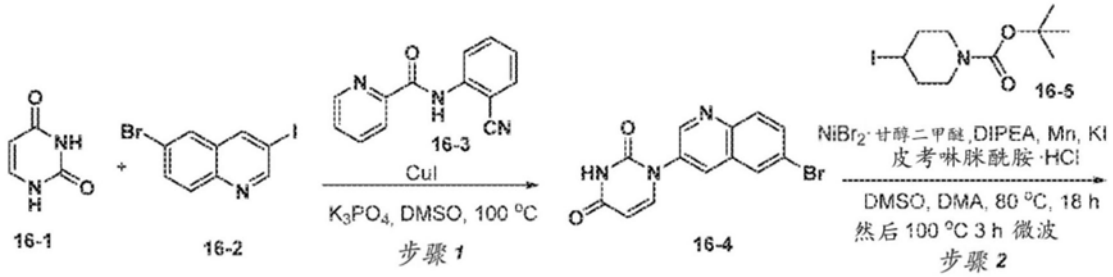
[1021] 步骤2. 6-(4-甲基苯乙氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺(15-4)

[1022] 将KO^tBu(200mg,1.782mmol)在小瓶中称重,然后添加干DMF(8mL)，随后添加N-羟基乙酰胺(129mg,1.718mmol)，并且将所得混合物在室温下搅拌30min。然后将15-3(277mg,1.085mmol)在DMF(3mL)中的溶液一次性添加至悬浮液中。然后将反应混合物在50℃下加热过夜(75%转化率)，然后用饱和NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭,并且用水(5mL)稀释。将混合物用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机相用水(2x10mL)和盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥。将所得无色油状物通过硅胶色谱法(用0-45%EtOAc/庚烷洗脱)纯化,以得到呈白色固体的15-4(156mg,54%产率)。MS[M+H]$^+$=269.2。

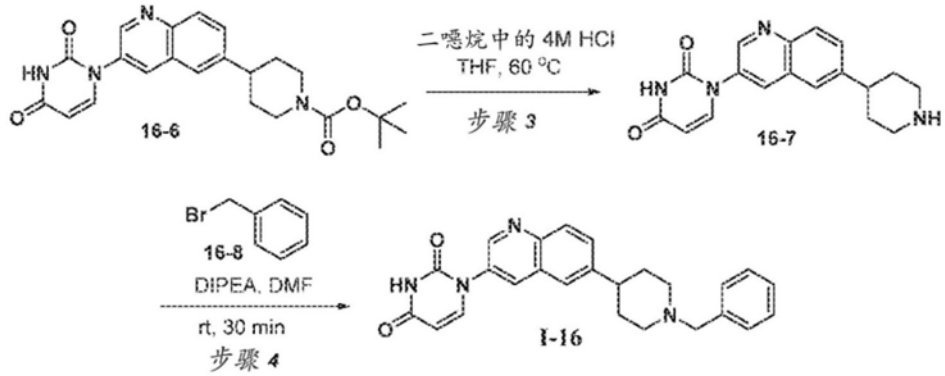
[1023] 步骤3a和3b. 1-(6-(4-甲基苯乙氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-15)

[1024] 将15-4(101mg,0.376mmol)、丙烯酰胺(36mg,0.506mmol)和Cs_2CO_3(251mg,0.770mmol)在DMA(3.5mL)中的混合物在88℃下加热24小时。观察到40%转化为Int-1(MS[M+H]$^+$=340)以及10%-15%双烷基化(MS[M+H]$^+$=411.3)。将所得混合物冷却至室温,然后一次性添加CDI(122mg,0.753mmol)。然后将反应混合物在80℃下加热2.5小时,然后冷却至室温,用EtOAc(10mL)稀释,并且通过含EtOAc洗液的Celite®助滤剂(10mL)过滤。将有机相用1N HCl(2x10mL)、水(2x10mL)和盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩至干燥。将所得黄色油状物通过硅胶色谱法(用0-20%EtOAc/DCM洗脱)纯化,以得到呈白色固体的I-15(12mg,8%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.86(s,1H),7.69(d,J=8.9Hz,1H),7.27(d,J=2.2Hz,1H),7.22(d,J=7.9Hz,2H),7.12(d,J=7.8Hz,2H),6.93(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),4.27(t,J=6.8Hz,2H),4.03(t,J=6.6Hz,2H),3.03(t,J=6.8Hz,2H),2.78(d,J=6.6Hz,2H),2.27(s,3H)。MS[M+H]$^+$=366.4。

[1025] 实例16:1-(6-(1-苄基哌啶-4-基)喹啉-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-16)



[1026]



[1027] 步骤1. 1-(6-溴喹啉-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(16-4)

[1028] 向10mL-20mL的微波小瓶中添加N-(2-氰基苯基)吡啶酰胺(16-3,134mg,0.599mmol)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(16-1,403mg,3.59mmol)、6-溴-3-碘喹啉(16-2,1000mg,2.99mmol)、CuI(57mg,0.30mmol)、K_3PO_4(1335mg,6.29mmol)和DMSO(15mL)。将氮气鼓泡通过所得混合物持续3min,然后将其密封并进行超声处理。将所得混合物在100℃下微波处理20h,并且将固体滤出并用丙酮洗涤。然后将固体用水和丙酮再次洗涤,然后在减压下干燥,以提供产物16-4(756mg,2.139mmol,71.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.93(d,J=2.5Hz,1H),8.33-8.20(m,2H),7.96(d,J=8.9Hz,1H),7.85(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),7.49(d,J=7.6Hz,1H),5.46(d,J=7.6Hz,1H)。MS[M+H]$^+$=318.9。

[1029] 步骤2 叔丁基4-(3-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)喹啉-6-基)哌啶-1-甲酸酯(16-6)

[1030] 向40mL打兰小瓶中添加1-(6-溴喹啉-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(16-4,430mg,1.35mmol)、叔丁基4-碘哌啶-1-甲酸酯(16-5,547mg,1.76mmol)、$NiBr_2$甘醇二甲醚(42mg,0.14mmol)、皮考啉脒酰胺(picolinimidamide)HCl(21mg,0.14mmol)、锰(223mg,4.05mmol)和KI(337mg,2.027mmol)。然后添加DMA(10mL),随后添加DIPEA(24ul,0.14mmol),并且将所得混合物用氮气脱气1min,然后在80℃下剧烈搅拌18h。将反应混合物转移至10-20mL微波容器中,添加DMSO(2mL),并且将氮气鼓泡至混合物中持续1min。然后将小瓶在100℃下微波处理3h。将反应混合物通过Celite®助滤剂垫过滤,并且用EtOAc洗涤,并且将滤液倾倒入水(200mL)中。将所得水性混合物搅拌20min后,分离有机相。将水相用EtOAc(x2)萃取,并且将合并的有机相在减压下浓缩并与庚烷共沸。将粗材料通过硅胶快速色谱法(用庚烷中的0-100%EtOAc洗脱)纯化,以提供呈黄色油状物的产物16-6(30mg,0.071mmol,5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.61(d,J=2.2Hz,1H),8.88(d,J=2.4Hz,1H),8.41(d,J=2.5Hz,1H),8.03(d,J=8.7Hz,1H),7.91-7.84(m,2H),7.78(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),5.79(dd,J=7.9,2.3Hz,1H),4.13(d,J=12.8Hz,2H),2.91(m,3H),1.88(d,J=12.8Hz,2H),1.68-1.52

(m,2H),1.43(s,9H)。MS[M+H]$^+$=423.5。

[1031] 步骤3. 1-(6-(哌啶-4-基)喹啉-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(16-7)

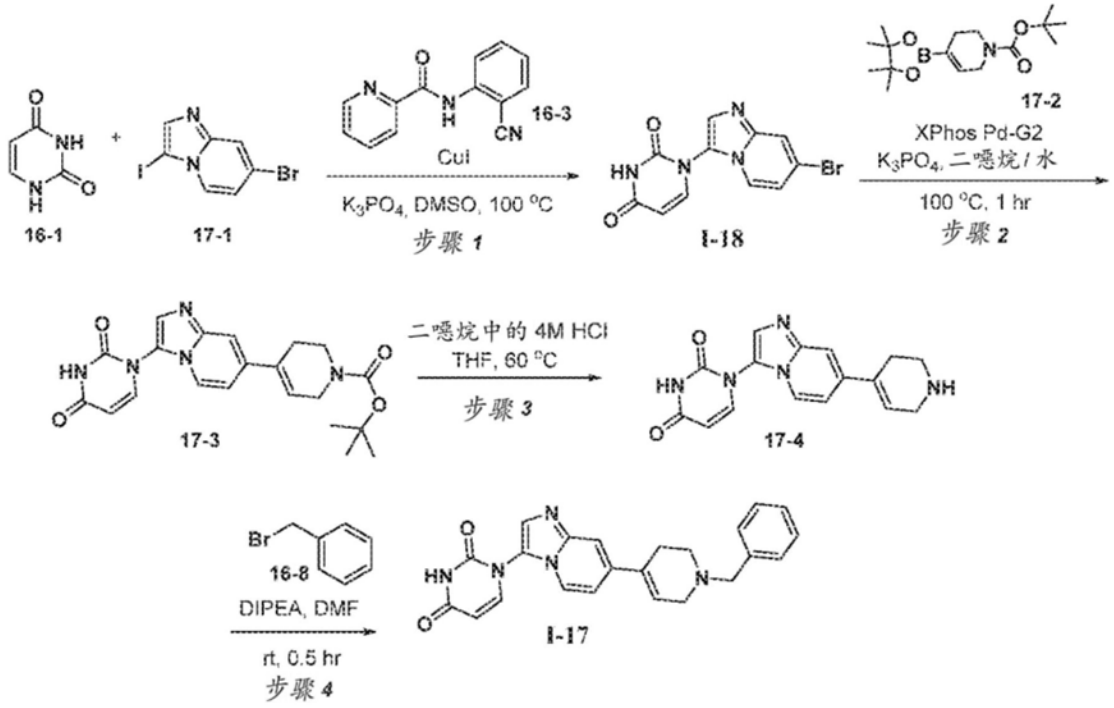
[1032] 向叔丁基4-(3-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)喹啉-6-基)哌啶-1-甲酸酯(16-6,562mg,1.33mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加在二噁烷(3.0mL,13mmol)中的4M HCl溶液,并且在60℃下将所得混合物搅拌3h。将溶剂在减压下除去。然后添加水,并且将所得水性混合物冻干至干燥,以提供产物16-7,将其不经进一步纯化而用于下一步骤。MS[M+H]$^+$=323.3。

[1033] 步骤4. 1-(6-(1-苄基哌啶-4-基)喹啉-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-16)

[1034] 向1-(6-(哌啶-4-基)喹啉-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮HCl盐(16-7,477mg,1.33mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加DIPEA(700μL,3.99mmol),随后添加苄基溴(16-8,190μL,1.6mmol),并且在rt下将所得混合物搅拌30min。将反应混合物用EtOAc稀释,并且用盐水洗涤。将水相用EtOAc(x2)萃取,并且将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过硅胶快速色谱法(用庚烷中的0-100%EtOAc,然后用DCM中的0-20%MeOH洗脱)纯化,以提供所需产物I-16(58mg,0.13mmol,10%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.60(s,1H),8.87(d,J=2.4Hz,1H),8.39(d,J=2.5Hz,1H),8.01(d,J=8.7Hz,1H),7.93-7.83(m,2H),7.78(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.34(d,J=4.4Hz,4H),7.29-7.16(m,2H),5.78(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),3.53(s,2H),2.96(d,J=11.1Hz,2H),2.80-2.68(m,1H),2.11(dd,J=12.5,9.8Hz,2H),1.90-1.66(m,4H)。MS[M+H]$^+$=413.5。

[1035] 实例17:1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-18)和1-(7-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-17)

[1036]



[1037] 步骤1. 1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-18)

[1038] 向0.5mL-2mL的微波小瓶中添加嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(16-1,21mg,0.19mmol)、7-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶(17-1,50mg,0.16mmol)、N-(2-氰基苯基)吡啶酰胺(16-3,根

据J.Org.Chem.[有机化学杂志]2019,84,4873-4892制备)(6mg,0.03mmol,20mol%)、CuI(3.0mg,0.015mmol,10mol%)和K_3PO_4(69mg,0.33mmol),随后添加DMSO(1.5mL),并且将所得混合物用氮气脱气,然后在100℃下微波处理16h。将反应混合物用DMSO:水:MeCN(约0.5mLv/v/v=1:1:1)的混合物稀释,并且将固体过滤。将滤液通过反相HPLC(ACN/H_2O+5mM NH_4OH,75ml/min;1.5mL进样;柱:Waters XBridge C18 OBD 30x100mm)直接纯化,以提供呈白色固体的所需产物I-18(8.0mg,0.025mmol,16%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05(s,1H),7.95(d,J=1.9Hz,1H),7.61(s,1H),7.38(d,J=7.7Hz,1H),7.12(dd,J=7.3,1.9Hz,1H),5.52(d,J=7.6Hz,1H)。MS[M+H]$^+$=308.9。

[1039] 步骤2.叔丁基4-(3-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(17-3)

[1040] 向2mL-5mL微波小瓶中添加1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-18,373mg,0.607mmol)、叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(17-2,244mg,0.789mmol)、XPhos Pd-G2(24mg,0.030mmol)和K_3PO_4(516mg,2.43mmol),随后添加二噁烷(3mL)和水(0.5mL),并且将所得混合物在100℃下微波处理1h。然后将反应混合物倾倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中,并且用DCM(x2)萃取。将有机相合并且浓缩。将粗材料通过硅胶快速色谱法(用庚烷中的0-100%EtOAc,然后用DCM中的0-20%MeOH洗脱)纯化,以得到呈奶油色固体的所需产物17-3(64mg,0.16mmol,26%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.65(d,J=2.1Hz,1H),8.30(d,J=7.4Hz,1H),7.76-7.61(m,2H),7.57(s,1H),7.21(d,J=7.2Hz,1H),6.46(br s,1H),5.83-5.73(m,1H),4.08(d,J=17.6Hz,2H),3.57(t,J=5.5Hz,2H),1.44(d,J=3.9Hz,11H)。MS[M+H]$^+$=410.5。

[1041] 步骤3. 1-(7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(17-4)

[1042] 向叔丁基4-(3-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(17-3,24mg,0.059mmol)在THF(3mL)中的悬浮液中添加二噁烷(0.15mL,0.59mmol)中的4M HCl,并且将所得混合物在60℃下加热18h。然后允许反应混合物加温至室温,并且在减压下浓缩。将丙酮添加至粗材料中,并且将固体滤出。将固体用二乙醚洗涤并干燥,以提供所需产物17-4(24mg,0.044mmol,75%产率),将其不经纯化而用于下一步骤。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.80(d,J=2.1Hz,1H),9.38(s,2H),8.80(d,J=7.4Hz,1H),8.31(s,1H),7.87(s,1H),7.67(t,J=7.4Hz,2H),5.87(dd,J=7.9,2.2Hz,1H),3.85(br s,2H),3.67-3.57(m,2H),3.37(d,J=13.4Hz,2H),2.79(s,1H)。MS[M+H]$^+$=310.1。

[1043] 步骤4. 1-(7-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(I-17)

[1044] 向1-(7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(17-4,24mg,0.063mmol)在DMF(0.6mL)中的溶液中添加DIPEA(44μL,0.25mmol),随后添加苄基溴(16-8,12μL,0.094mmol),并且在rt下将所得混合物搅拌30min。将反应混合物用MeCN:水:DMSO(0.8mL,v/v/v=1:1:1)稀释,然后通过反相HPLC(ACN/H_2O+5mM NH_4OH,75ml/min;1.5mL进样,柱:Waters XBridge C18 OBD 30x100mm)纯化,以得到产物I-17

(3mg,7μmol,11%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.64(d,J=2.3Hz,1H),8.27(d,J=7.2Hz,1H),7.75-7.66(m,2H),7.53(d,J=1.6Hz,1H),7.39-7.30(m,4H),7.27(dt,J=5.6,3.0Hz,1H),7.20(dd,J=7.4,1.8Hz,1H),6.49-6.44(m,1H),5.76(dd,J=7.9,2.1Hz,1H),3.60(s,2H),3.12(q,J=2.9Hz,2H),2.66(d,J=5.9Hz,2H),2.58-2.53(m,2H)。MS[M+H]$^+$=400.2。

[1045] 生物学测定和数据

[1046] 根据本披露的化合物的活性可借由以下体外方法进行评估。

[1047] 实例18:GripTite™ 293 MSR细胞系中IKZF1、GSPT1或SALL4蛋白水平的Prolabel定量

[1048] 将来自DiscoverX公司的Prolabel系统用于开发高通量和定量测定,以测量IKZF1、GSPT1和SALL4蛋白水平对化合物的响应变化。prolabel标签衍生自β半乳糖苷酶的α片段,并且具有以下蛋白质序列:mssnslavvlqrrdwenpgvtqlnrlaahppfaswrnseeartdrpsqqlrslnge(SEQ ID NO.1)。将β-半乳糖苷酶(来自DiscoverX公司)的互补片段添加到prolabel标签中以形成活性β半乳糖苷酶,其活性可以精确测量。以这种方式,可以在细胞裂解物中定量具有prolabel标签的融合蛋白的水平。

[1049] 构建慢病毒运载体(基于英杰公司(Invitrogen)pLenti6.2/V5 DEST骨架),使其将prolabel标签置于IKZF1、GSPT1或SALL4的上游并表达来自CMV启动子的融合蛋白。

[1050] 为了确保prolabel融合蛋白在群体中的所有细胞中的适度和一致的表达,从表达单拷贝构建体的细胞构建稳定的细胞系。使用来自英杰公司的Virapower试剂盒制备与构建体一起包装的慢病毒。在低感染复数下,将来自赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher Scientific)的强粘附293GT细胞(GripTite 293 MSR细胞(目录号:R79507))用病毒感染,并通过5μg/mL杀稻瘟素选择2周。

[1051] 如下测量化合物处理的细胞系中prolabel标记的融合蛋白的水平:

[1052] 第1天,将细胞在正常生长培养基中稀释至1.0x10^{6}个细胞/mL。将17.5μL的细胞接种到固体白色384孔板的每个孔中。将板在37℃组织培养箱中孵育过夜。

[1053] 第2天,在来自10mM储备液的384孔板中制备连续稀释的化合物。将15μL的DMSO添加至384孔板的每个孔中。在第一柱中添加15μL的储备化合物。将溶液混合并将15μL转移至下一柱。重复该过程直至制备20个两倍稀释液。将2.5μL稀释的化合物转移到另一个384孔板中的60μL细胞培养基中,并充分混合。将2.5μL的该混合物添加到接种的细胞中。最终DMSO浓度为0.5%,并且化合物的最高浓度为50μM。将板在37℃组织培养箱中孵育过夜(例如,约14h、18h、或24h)。

[1054] 第3天,将板从培养箱中取出并允许其在室温下平衡30分钟。如制造商方案所述的,添加Prolabel底物(DiscoverX PathHunter Prolabel检测试剂盒,用户手册:93-0180)。将板在室温下孵育三小时,并使用Envision读数器(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer))读取发光。使用Spotfire软件包分析数据并使其可视化。

[1055] 表2显示出GripTite™ 293 MSR细胞系中Pro-label测定中本披露的代表性化合物的Ikaros(IKZF1)降解活性(EC_{50}和10μM处的降解%)。

[1056] 表2:

[1057]

化合物编号	IKZF1 EC_{50}（μM）	在10 μM处的IKZF1蛋白降低%，24 h
I-1	0.057	75%
I-3	0.016	> 90%
I-6	0.120	75%
I-4	0.051	60%
I-5	0.130	> 90%
I-2	0.060	> 90%
I-8	0.041	> 90%
I-7	0.006	> 90%

化合物编号	IKZF1 EC_{50}（μM）	在10 μM处的IKZF1蛋白降低%，24 h
I-11	0.046	> 90%
I-12	> 20	-
I-13	0.006	> 90%
I-14	0.025	> 90%
I-15	0.63	80%
I-16	> 20	-
I-17	0.43	80%
I-18	-	40%

[1058] 表3显示出GripTite™ 293 MSR细胞系中Pro-label测定中本披露的代表性化合物的G1至S期过渡1蛋白(GSPT1)降解活性(EC_{50}和10μM处的降解%)。

[1059] 表3：

[1060]

化合物编号	GSPT1 EC_{50}（μM）	在 10 μM 处的 GSPT1 蛋白降低%，24 h
I-9	0.170	80%
I-10	0.170	80%

[1061] 表4显示出GripTite™ 293 MSR细胞系中Pro-label测定中本披露的代表性化合物的Spalt样转录因子4(SALL4)降解活性(EC_{50}和10μM处的降解%)。

[1062] 表4：

[1063]

化合物编号	SALL4 EC_{50}（μM）	在 10 μM 处的 SALL4 蛋白降低%，24 h
I-5	-	60%
I-10	-	60%

[1064] 本领域技术人员仅使用常规实验就将认识到或能够确定本文明确描述的特定实施例的许多等效物。此类等效物旨在涵盖于以下权利要求的范围内。