



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101821279 A

(43) 申请公布日 2010. 09. 01

(21) 申请号 200880111558. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 08. 11

C07H 21/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C12N 9/12 (2006. 01)

60/965, 020 2007. 08. 15 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 04. 14

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/009636 2008. 08. 11

(87) PCT申请的公布数据

W02009/023193 EN 2009. 02. 19

(71) 申请人 赛特凯恩蒂克公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 钱向平 庄智媛(格瑞斯) 卢普平

姚冰 陆清(凯文) 姜红霞

王文月 布拉德利·P·摩根

小戴维·摩根斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

权利要求书 5 页 说明书 336 页

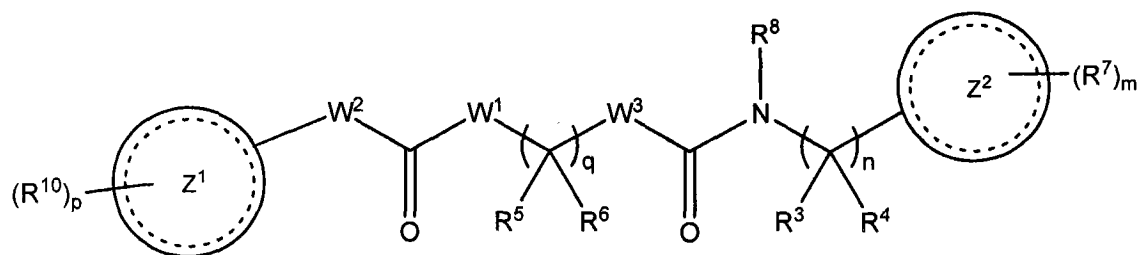
(54) 发明名称

某些化学个体、组合物和方法

(57) 摘要

描述了调节平滑肌肌球蛋白和 / 或非肌肉肌球蛋白的化学个体、治疗与平滑肌肌球蛋白和 / 或非肌肉肌球蛋白相关的疾病和疾患的药物组合物和方法。

1. 选自式 I 的化合物及其药学上可接受的盐的至少一种化学个体：



式 I

其中：

W^1 和 W^2 独立地选自 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 和 O；条件是 W^1 和 W^2 中的至少一个是 NR^{13} ；

W^3 选自 CR^1R^2 、 NR^{14} 和 O；

Z^1 选自杂芳基和杂环烷基；

Z^2 选自芳基、杂芳基和杂环烷基；

R^8 选自氢、任选地取代的烷基、任选地取代的环烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环烷基；

R^1 、 R^2 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢、羟基、羧基、磺酰基、亚磺酰基、硫烷基、任选地取代的烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的芳氧基、任选地取代的杂芳氧基、任选地取代的杂环烷氧基、任选地取代的氨基羰氧基、任选地取代的酰氧基、任选地取代的烷氧基羰氧基、任选地取代的烷氧基羰基、任选地取代的氨基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的环烷基、任选地取代的杂环烷基、任选地取代的氨基羰基和任选地取代的氨基磺酰基；或 R^1 和 R^2 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成选自任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环烷基的基团；

R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、任选地取代的烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环烷基；

对于每次出现时， R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自氢、羟基、羧基、磺酰基、亚磺酰基、硫烷基、任选地取代的烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的芳氧基、任选地取代的杂芳氧基、任选地取代的杂环烷氧基、任选地取代的氨基羰氧基、任选地取代的酰氧基、任选地取代的烷氧基羰氧基、任选地取代的酰基、任选地取代的烷氧基羰基、任选地取代的氨基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的环烷基、任选地取代的杂环烷基、任选地取代的氨基羰基和任选地取代的氨基磺酰基；或 R^5 和 R^6 一起形成选自任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环烷基的任选地取代的环；

或 R^1 和一个出现的 R^5 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成选自任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环烷基的基团；

或 R^{14} 和一个出现的 R^5 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成任选地取代的杂环烷基环；

或如果 W^1 是 NR^{13} ，则 R^{13} 和 R^1 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成任选地取代的杂环烷基环；

或如果 W^1 是 NR^{13} ，则 R^{13} 和一个出现的 R^5 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成任选地取代的杂环烷基环；

R^7 和 R^{10} 独立地选自氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、亚磺酰基、硫烷基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的芳氧基、任选地取代的杂芳氧基、任选地取代的杂环烷氧基、任选地取代的烷氧基羰基、任选地取代的烃基、任选地取代的烯基、任选地取代的芳氧基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环烃基、任选地取代的氨基、任选地取代的酰基、任选地取代的烷氧基羰基、任选地取代的氨基羰基、任选地取代的氨基磺酰基、任选地取代的甲脒基和任选地取代的炔基；

m 选自 0、1、2 和 3；

n 选自 0、1、2、3 和 4；

p 选自 0、1、2 和 3；且

q 选自 1、2、3 和 4。

2. 如权利要求 1 所述的至少一种化学个体，其中 W^1 是 NR^{13} 。

3. 如权利要求 2 所述的至少一种化学个体，其中 R^{13} 选自氢和任选地取代的低级烷基。

4. 如权利要求 3 所述的至少一种化学个体，其中 R^{13} 选自氢和低级烷基。

5. 如权利要求 4 所述的至少一种化学个体，其中 R^{13} 是氢。

6. 如权利要求 1 所述的至少一种化学个体，其中 W^1 是 $CR^{11}R^{12}$ 。

7. 如权利要求 6 所述的至少一种化学个体，其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自氢和任选地取代的低级烷基。

8. 如权利要求 7 所述的至少一种化学个体，其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自氢和低级烷基。

9. 如权利要求 8 所述的至少一种化学个体，其中 R^{11} 和 R^{12} 都是氢。

10. 如权利要求 1 所述的至少一种化学个体，其中 W^1 是 O。

11. 如权利要求 1 至 5 中任一项所述的至少一种化学个体，其中 W^2 是 $CR^{11}R^{12}$ 。

12. 如权利要求 11 所述的至少一种化学个体，其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自氢和任选地取代的低级烷基。

13. 如权利要求 12 所述的至少一种化学个体，其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自氢和低级烷基。

14. 如权利要求 13 所述的至少一种化学个体，其中 R^{11} 和 R^{12} 都是氢。

15. 如权利要求 1 至 10 中任一项所述的至少一种化学个体，其中 W^2 是 NR^{13} 。

16. 如权利要求 15 所述的至少一种化学个体，其中 R^{13} 选自氢和任选地取代的低级烷基。

17. 如权利要求 16 所述的至少一种化学个体，其中 R^{13} 选自氢和低级烷基。

18. 如权利要求 17 所述的至少一种化学个体，其中 R^{13} 是氢。

19. 如权利要求 1 至 5 中任一项所述的至少一种化学个体，其中 W^2 是 O。

20. 如权利要求 1 至 19 中任一项所述的至少一种化学个体，其中 W^3 是 CR^1R^2 。

21. 如权利要求 20 所述的至少一种化学个体，其中 R^1 和 R^2 独立地选自氢和任选地取代的烷基。

22. 如权利要求 21 所述的至少一种化学个体，其中 R^1 和 R^2 独立地选自氢和任选地取代的低级烷基。

23. 如权利要求 22 所述的至少一种化学个体，其中 R^1 和 R^2 独立地选自氢和低级烷基。

24. 如权利要求 23 所述的至少一种化学个体,其中 R^1 和 R^2 独立地选自氢和甲基。
25. 如权利要求 6、11 或 20 所述的至少一种化学个体,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成选自任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环烷基的基团。
26. 如权利要求 25 所述的至少一种化学个体,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、哌啶基和四氢吡喃基的基团,它们中的任何一个被任选地取代。
27. 如权利要求 26 所述的至少一种化学个体,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成选自哌啶和四氢吡喃的基团,它们中的任何一个用 2-氨基乙酰基或 2-(叔丁氧羰基氨基)乙酰基任选地取代。
28. 如权利要求 27 所述的至少一种化学个体,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成选自四氢吡喃、1-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙酰基)哌啶-4-基和 1-(2-氨基乙酰基)哌啶-4-基的基团。
29. 如权利要求 1 至 19 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 W^3 是 NR^{14} 。
30. 如权利要求 29 所述的至少一种化学个体,其中 R^{14} 选自氢和任选地取代的低级烷基。
31. 如权利要求 30 所述的至少一种化学个体,其中 R^{14} 选自氢、低级烷基和烷基用选自以下的一个或两个基团取代的低级烷基:羟基、任选地取代的氨基和任选地取代的烷氧基。
32. 如权利要求 31 所述的至少一种化学个体,其中 R^{14} 选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基,其中甲基、乙基、丙基和异丙基用选自以下的一个或两个基团任选地取代:羟基、任选地取代的氨基和任选地取代的烷氧基。
33. 如权利要求 32 所述的至少一种化学个体,其中 R^{14} 选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基,其中甲基、乙基、丙基和异丙基用一个或两个羟基任选地取代。
34. 如权利要求 33 所述的至少一种化学个体,其中 R^{14} 选自甲基、乙基、羟基甲基、2-羟基乙基和异丙基。
35. 如权利要求 34 所述的至少一种化学个体,其中 R^{14} 选自甲基和乙基。
36. 如权利要求 1 至 35 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 R^8 选自氢和任选地取代的低级烷基。
37. 如权利要求 36 所述的至少一种化学个体,其中 R^8 选自氢和低级烷基。
38. 如权利要求 37 所述的至少一种化学个体,其中 R^8 选自氢和甲基。
39. 如权利要求 38 所述的至少一种化学个体,其中 R^8 是氢。
40. 如权利要求 1 至 39 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 q 是 2。
41. 如权利要求 1 至 39 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 q 是 1。
42. 如权利要求 1 至 41 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 R^5 选自氢、任选地取代的低级烷基和任选地取代的烯基。
43. 如权利要求 1 至 41 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 R^6 选自氢和任选地取代的低级烷基。
44. 如权利要求 43 所述的至少一种化学个体,其中 R^6 选自氢和低级烷基。
45. 如权利要求 44 所述的至少一种化学个体,其中 R^6 是氢。
46. 如权利要求 1 所述的至少一种化学个体,其中 W^2 是 NH , W^1 是 O , 且 W^3 是 CR^1R^2 。

47. 如权利要求 1 所述的至少一种化学个体,其中 W^2 是 NH, W^1 是 CH_2 , 且 W^3 是 NR^{14} 。
48. 如权利要求 1 所述的至少一种化学个体,其中 W^2 是 NH, W^1 是 O, 且 W^3 是 NR^{14} 。
49. 如权利要求 1 至 48 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 m 是 0。
50. 如权利要求 1 至 48 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 m 选自 1 和 2, 且每个 R^7 选自卤代和任选地取代的烃基。
51. 如权利要求 40 所述的至少一种化学个体,其中每个 R^7 选自卤代和任选地取代的低级烃基。
52. 如权利要求 51 所述的至少一种化学个体,其中每个 R^7 选自卤代和低级烃基。
53. 如权利要求 52 所述的至少一种化学个体,每个 R^7 选自氯代、氟代和甲基。
54. 如权利要求 53 所述的至少一种化学个体,其中 $-(R^7)_m$ 与其所连接的 Z^2 一起形成选自以下的基团:2-氯苯基、2-甲基苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氯-3-氟苯基、2,3-二氯苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基和 3-氯-2-氟苯基。
55. 如权利要求 1 至 54 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 n 选自 1 和 2。
56. 如权利要求 55 所述的至少一种化学个体,其中 n 是 1。
57. 如权利要求 1 至 56 中任一项所述的至少一种化学个体,其中每个 R^3 和 R^4 独立地选自氢和任选地取代的低级烃基。
58. 如权利要求 57 所述的至少一种化学个体,其中每个 R^3 和 R^4 独立地选自氢、甲基、乙基、异丙基和羟基甲基。
59. 如权利要求 58 所述的至少一种化学个体,其中每个 R^3 和 R^4 是氢。
60. 如权利要求 1 至 59 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 Z^1 是杂芳基, p 选自 0、1 和 2, 且 R^{10} 选自卤代、任选地取代的烃基、任选地取代的烯基、任选地取代的杂环烃基和任选地取代的芳基。
61. 如权利要求 1 至 59 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 p 是 0, 且 Z^1 选自 2, 7-萘啶基、异喹啉基、苯并 [d] 噻唑基、苯并 [d] 噁唑基、1,3,4-噻二唑基、吡啶基、喹啉基、噻唑基、噻吩基和吡咯并 [1,2-c] 嘧啶基。
62. 如权利要求 1 至 59 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 p 是 0, 且 Z^1 选自异喹啉基、苯并 [d] 噻唑基、苯并 [d] 噁唑基、1,3,4-噻二唑基、吡啶基、喹啉基、噻唑基、噻吩基和吡咯并 [1,2-c] 嘧啶基。
63. 如权利要求 1 至 59 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 p 是 0, 且 Z^1 是异喹啉-3-基。
64. 如权利要求 1 至 59 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 p 是 0, 且 Z^1 是 2,7-萘啶-3-基。
65. 如权利要求 1 至 59 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 Z^1 选自异喹啉-3-基、异噻唑-5-基、异噻唑-3-基、苯并 [d] 噻唑-2-基、苯并 [d] 噁唑-2-基、1,3,4-噻二唑-2-基、吡啶-2-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、噻唑-5-基、噻吩-2-基和吡咯并 [1,2-c] 嘧啶-3-基, p 选自 1 和 2, 且每个 R^{10} 独立地选自卤代、任选地取代的烃基、任选地取代的烯基和任选地取代的芳基。
66. 如权利要求 1 至 59 中任一项所述的至少一种化学个体,其中 Z^1 选自异喹啉-3-基、苯并 [d] 噻唑-2-基、苯并 [d] 噁唑-2-基、1,3,4-噻二唑-2-基、吡啶-2-基、喹啉-2-基、

喹啉-3-基、噻唑-5-基、噻吩-2-基和吡咯并[1,2-c]嘧啶-3-基, p 选自 1 和 2, 且每个 R^{10} 独立地选自卤代、任选地取代的烃基、任选地取代的烯基和任选地取代的芳基。

67. 如权利要求 1 至 59 中任一项所述的至少一种化学个体, 其中 Z^1 是异喹啉-3-基, p 选自 1 和 2, 且每个 R^{10} 独立地选自卤代。

68. 如权利要求 1 至 59 中任一项所述的至少一种化学个体, 其中 Z^1 是异噻唑-5-基, p 是 1, 且 R^{10} 选自任选地取代的苯基。

69. 如权利要求 1 至 59 中任一项所述的至少一种化学个体, 其中 Z^1 是异噻唑-3-基, p 是 1, 且 R^{10} 选自任选地取代的苯基。

70. 如权利要求 1 至 59 中任一项所述的至少一种化学个体, 其中 Z^1 是 1,3,4-噻二唑-2-基, p 是 1, 且 R^{10} 选自任选地取代的苯基。

71. 如权利要求 1 至 70 中任一项所述的至少一种化学个体, 其中 Z^2 是苯基。

72. 一种药物组合物, 所述药物组合物包括药学上可接受的载体和权利要求 1 至 71 中任一项所述的至少一种化学个体。

73. 如权利要求 72 所述的药物组合物, 其中所述组合物被配制或选自片剂、胶囊、粉剂、液体、悬浮液、栓剂和气溶胶的形式。

74. 一种包装的药物组合物, 所述包装的药物组合物包括权利要求 72 或 73 所述的药物组合物和使用所述组合物治疗患有与平滑肌肌球蛋白或非肌肉肌球蛋白相关的疾病的患者的说明书。

75. 如权利要求 74 所述的包装的药物组合物, 其中与平滑肌肌球蛋白相关的疾病选自高血压、哮喘、慢性阻塞性肺病哮喘、支气管收缩疾病、青光眼和其他眼部适应症、失禁和其他膀胱功能障碍、肠易激综合征、早产、食道蠕动异常、中风、蛛网膜下出血、经前痛性痉挛、勃起功能障碍和与平滑肌肌球蛋白和 / 或非肌肉肌球蛋白相关的其他急性和慢性疾病和疾患。

76. 一种治疗或缓解哺乳动物的与平滑肌肌球蛋白或非肌肉肌球蛋白相关的疾病的方法, 所述方法包括向需要其的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 至 71 中任一项所述的至少一种化学个体。

77. 如权利要求 76 所述的方法, 其中所述与平滑肌肌球蛋白相关的疾病选自高血压、哮喘、慢性阻塞性肺病哮喘、支气管收缩疾病、青光眼和其他眼部适应症、失禁和其他膀胱功能障碍、肠易激综合征、早产、食道蠕动异常、中风、蛛网膜下出血、经前痛性痉挛、勃起功能障碍和与平滑肌肌球蛋白和 / 或非肌肉肌球蛋白相关的其他急性和慢性疾病和疾患。

78. 一种治疗或缓解哺乳动物的与气道壁重塑相关的疾病的方法, 所述方法包括向需要其的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 至 71 中任一项所述的至少一种化学个体。

某些化学个体、组合物和方法

[0001] 本申请要求 2007 年 8 月 15 日提交的美国专利申请号 60/965,020 的权益,其通过引用在此并入。

[0002] 提供了调节平滑肌肌球蛋白和 / 或非肌肉肌球蛋白的某些化学个体、治疗与平滑肌肌球蛋白和 / 或非肌肉肌球蛋白相关的疾病和疾患的药物组合物和方法。

[0003] 肌球蛋白存在于所有的肌肉和肌肉细胞中。在人类细胞中的 10 种不同类型的肌球蛋白中,肌球蛋白-II 被认为是引起骨骼肌、心肌和平滑肌收缩的形式。肌球蛋白-II 还是存在于非肌肉肌球蛋白中的同工型,非肌肉肌球蛋白还被称为细胞质肌球蛋白。非肌肉肌球蛋白普遍存在于真核细胞中,而平滑肌肌球蛋白一般存在于平滑肌细胞中。

[0004] 肌球蛋白-II 在氨基酸组成和总体结构上显著不同于其他 9 种不同类型中的肌球蛋白。肌球蛋白-II 由两个球状头部结构域组成,球状头部结构域称为亚片段-1 或 S1,其通过长 α -螺旋卷曲螺旋尾部连接到一起。肌球蛋白的蛋白水解依据蛋白水解条件,产生 S1 或重酶解肌球蛋白 (HMM, 具有截尾的双头形式)。S1 含有 ATP 酶和分子的肌动蛋白结合特性。S1 已显示出足以体外移动肌动蛋白纤丝,并因此可能是分子的马达结构域。

[0005] 尽管来自不同组织的肌球蛋白-II 同工型的许多生物学特性不同,但它们共享为双重链 (约 200kDa) 的二聚体的相同基础分子结构,所述双重链非共价地连接于两对轻链 (约 20 和 17kDa)。两个球状氨基末端头通过形成尾部的羧基末端 α -螺旋卷曲螺旋连接到一起。尾部被认为涉及肌球蛋白分子组装成纤丝,而头部被认为具有肌动蛋白活化的 Mg^{2+} -ATP 酶活性。每个肌球蛋白头可由三个蛋白酶敏感区分成约 25、50 和 20kDa 的肽。更多的氨基末端 25kDa-50kDa 连接接近 ATP 结合区,而肌动蛋白结合结构域接近 50kDa-20kDa 连接。

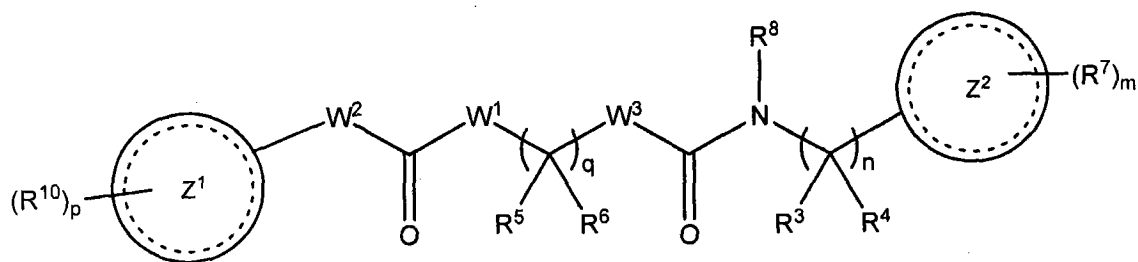
[0006] S1 由球状肌动蛋白结合区和称为催化结构域的核苷酸结合区组成。这一结构域在其羧基末端连接于具有各自缠绕于该结构域的两条约 20kDa 的轻链的 α -螺旋。这一 S1 的轻链结合结构域被称为杠杆臂。当从振动前转换至振动后状态时,杠杆臂被认为从接近核苷酸结合点的催化结构域中的支点旋转约 90 度的角。“强力振动”是由 ATP 的水解驱动。

[0007] 肌球蛋白分子的另一端是涉及肌球蛋白分子自身组装成两极粗纤丝的 α -螺旋卷曲螺旋尾部。这些粗纤丝在较细的肌动蛋白纤丝之间相互交错,且在肌肉收缩期间两条纤丝系统彼此滑过。这一纤丝滑动机制被认为涉及肌球蛋白头的构象变化,在损害 ATP 水解的情况下,该变化使得它们沿着细肌动蛋白纤丝前进。尽管非肌肉肌球蛋白以相似的方式作用,但认为它们以低于平滑肌肌球蛋白的速度滑动。

[0008] 已经描述了人平滑肌肌球蛋白的全 cDNA。人平滑肌肌球蛋白的催化 S1 区的序列与人心肌球蛋白具有 52% 的同一性。参见例如 PCT 公布号 W003/14323。

[0009] 提供了选自式 I 的化合物及其药学上可接受的盐的至少一种化学个体,

[0010]



[0011] 式 I

[0012] 其中

[0013] W^1 和 W^2 独立地选自 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 和 O；条件是 W^1 和 W^2 中的至少一个是 NR^{13} ；

[0014] W^3 选自 CR^1R^2 、 NR^{14} 和 O；

[0015] Z^1 选自杂芳基和杂环烷基；

[0016] Z^2 选自芳基、杂芳基和杂环烷基；

[0017] R^8 选自氢、任选地取代的烃基、任选地取代的环烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环烷基；

[0018] R^1 、 R^2 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢、羟基、羧基、磺酰基、亚磺酰基、硫烷基、任选地取代的烃基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的芳氧基、任选地取代的杂芳氧基、任选地取代的杂环烷氧基、任选地取代的氨基羰氧基、任选地取代的酰氧基、任选地取代的烷氧基羰氧基、任选地取代的烷氧基羰基、任选地取代的氨基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的环烷基、任选地取代的杂环烷基、任选地取代的氨基羰基和任选地取代的氨基磺酰基；或 R^1 和 R^2 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成选自任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环烷基的基团；

[0019] R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、任选地取代的烃基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环烷基；

[0020] 对于每次出现时， R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自氢、羟基、羧基、磺酰基、亚磺酰基、硫烷基、任选地取代的烃基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的芳氧基、任选地取代的杂芳氧基、任选地取代的杂环烷氧基、任选地取代的氨基羰氧基、任选地取代的酰氧基、任选地取代的烷氧基羰氧基、任选地取代的酰基、任选地取代的烷氧基羰基、任选地取代的氨基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的环烷基、任选地取代的杂环烷基、任选地取代的氨基羰基和任选地取代的氨基磺酰基；或 R^5 和 R^6 一起形成选自任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环烷基的任选地取代的环。

[0021] 或 R^1 和一个出现的 R^5 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成选自任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环烷基的基团；

[0022] 或 R^{14} 和一个出现的 R^5 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成任选地取代的杂环烷基环；

[0023] 或如果 W^1 是 NR^{13} ，则 R^{13} 和 R^1 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成任选地取代的杂环烷基环；

[0024] 或如果 W^1 是 NR^{13} ，则 R^{13} 和一个出现的 R^5 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成任选地取代的杂环烷基环；

[0025] R^7 和 R^{10} 独立地选自氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、亚磺酰基、硫烷基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的芳氧基、任选地取代的杂芳氧基、任选地取代的杂环烷氧基、任选地取代的烷氧基羰基、任选地取代的烃基、任选地取代的烯基、任选地取代的芳氧基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环烃基、任选地取代的氨基、任选地取代的酰基、任选地取代的烷氧基羰基、任选地取代的氨基羰基、任选地取代的氨基磺酰基、任选地取代的甲脒基 (carbaminodoyl) 和任选地取代的炔基；

[0026] m 选自 0、1、2 和 3；

[0027] n 选自 0、1、2、3 和 4；

[0028] p 选自 0、1、2 和 3；且

[0029] q 选自 1、2、3 和 4。

[0030] 还提供了包含本文描述的至少一种化学个体以及选自载体、佐剂和赋形剂的至少一种药学上可接受的媒介物的药物组合物。

[0031] 还提供了治疗与平滑肌肌球蛋白或非肌肉肌球蛋白相关的一种或多种疾病的方法。所述治疗方法包括施用治疗有效量的本文提供的至少一种化学个体或包含本文描述的至少一种化学个体以及选自载体、佐剂和赋形剂的至少一种药学上可接受的媒介物的药物组合物。

[0032] 还提供了治疗或缓解与哺乳动物的气道壁重塑 (airway wall remodeling) 相关的疾病的方法，所述方法包括向需要其的哺乳动物施用治疗有效量的本文描述的至少一种化学个体。

[0033] 从以下详述中，其他方面和实施方案对本领域技术人员将是明显的。

[0034] 如本说明书所用，以下单词和短语通常期望具有如下所列的含义，除了在使用它们的上下文中另外指出的情况。

[0035] 以下缩写和术语在全文中具有指明的含义：

[0036] PIPES = 1,4-哌嗪二乙磺酸

[0037] ATP = 5' - 三磷酸腺苷

[0038] DTT = DL-二硫苏糖醇

[0039] BSA = 牛血清白蛋白

[0040] NADH = 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸

[0041] PEP = 磷酸烯醇丙酮酸

[0042] EGTA = 乙二醇 - 双 (2-氨基乙醚) - N, N', N' - 四乙酸

[0043] Ac = 乙酰基

[0044] APCI = 大气压化学电离

[0045] atm = 大气压

[0046] Boc = 叔丁氧羰基

[0047] c- = 环

[0048] CBZ 或 Cbz = 苄氧羰基 = 苄氧基羰基

[0049] CDI = 羰基二咪唑

[0050] DCM = 二氯甲烷 = 亚甲基氯 = CH_2Cl_2

[0051] DIAD = 偶氮二甲酸二异丙酯

- [0052] DIEA = DIPEA = N, N- 二异丙基乙胺
- [0053] DMAP = 4-(二甲基氨基) 吡啶
- [0054] DMF = N, N- 二甲基甲酰胺
- [0055] DMSO = 二甲基亚砷
- [0056] (DPPF)PdCl₂ = 1,1' - 双 (二苯基膦) 二茂铁] 二氯化钯 (II)
- [0057] Et = 乙基
- [0058] EtOAc = 乙酸乙酯
- [0059] EtOH = 乙醇
- [0060] G 或 g = 克
- [0061] GC = 气相色谱法
- [0062] h 或 hr = 小时
- [0063] HATU = O-(7- 偶氮苯并三唑 -1- 基)-N, N, N', N' - 四甲基脒六氟磷酸酯
- [0064] HBTU = O-(苯并三唑 -1- 基)-N, N, N', N' - 四甲基脒六氟磷酸酯
- [0065] HOBT = 1- 羟基苯并三唑
- [0066] HPLC = 高压液相色谱法
- [0067] i- = 异
- [0068] kg 或 Kg = 千克
- [0069] L 或 l = 升
- [0070] LC/MS = LCMS = 液相色谱 - 质谱法
- [0071] LDA = 二异丙氨基锂
- [0072] LRMS = 低分辨率质谱法
- [0073] m/z = 质荷比
- [0074] Me = 甲基
- [0075] NMP = N- 甲基 -2- 吡咯烷酮
- [0076] NMR = 核磁共振
- [0077] MPLC = 中压液相色谱法
- [0078] min = 分钟
- [0079] mL = 毫升
- [0080] mol = 摩尔
- [0081] mmol = 毫摩尔
- [0082] MW = 微波
- [0083] n- = 正
- [0084] Ph = 苯基
- [0085] (Ph₃P)₄Pd = 四 (三苯基膦) 钯 (0)
- [0086] (Ph₃P)₂PdCl₂ = 二氯二 (三苯基膦) 钯 (II)
- [0087] RP-HPLC = 反相高压液相色谱法
- [0088] rt 或 RT = 室温
- [0089] s- = sec- = 仲
- [0090] t- = tert- = 叔

[0091] TBAF = 氟化四丁铵

[0092] TBS = TBDMS = 叔丁基二甲基硅烷基

[0093] TES = 三乙基硅烷基或三乙基硅烷

[0094] TMS = 三甲基硅烷基或三甲基硅烷

[0095] TFA = 三氟乙酸

[0096] THF = 四氢呋喃

[0097] TLC = 薄层色谱法

[0098] UV = 紫外线

[0099] vol = 除非另外陈述, 否则为 mL/g 或 L/Kg 的体积当量或限量试剂 (limiting reagent)。

[0100] 如本文所用, 当任何变量以化学式出现多于一次时, 其每次出现时的定义独立于其所有其他出现时的定义。

[0101] 不在两个字母或符号之间的破折号 (“-”) 用于指取代基的连接点。例如, $-\text{CONH}_2$ 是通过碳原子连接。

[0102] “任选的”或“任选地”指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生, 且该描述包括其中事件或情况发生的例子和其中事件或情况不发生的例子。例如, “任选地取代的烃基”包括如下定义的“烃基”和“取代的烃基”两者。本领域技术人员应理解, 关于含有一个或多个取代基的任何基团, 这种基团不期望引入空间上不实际的、合成上不可行的和 / 或本身不稳定的任何取代或取代方式。

[0103] 如本文所用, 术语“ATP 酶”指能够水解 ATP 的酶。ATP 酶包括含有诸如肌球蛋白的分子发动机的蛋白质。

[0104] “烃基”包括具有指定数量的碳原子 (一般从 1 至 20 个碳原子, 例如 1 至 8 个碳原子, 诸如 1 至 6 个碳原子) 的直链和支链。例如, C_1 - C_6 烃基包括 1 至 6 个碳原子的直链和支链烃基两者。当指定具有指定数量的碳的烃基残基时, 期望包括具有该数量的碳的所有支链和直链版本; 因此, 例如“丁基”意指包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基; “丙基”包括正丙基和异丙基。“低级烃基”指具有一至六个碳的烃基基团。烃基基团的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基以及类似基团。亚烃基是烃基的子集, 指与烃基相同但具有 2 个连接点的残基。亚烃基基团一般将具有 2 至 20 个碳原子, 例如 2 至 8 个碳原子, 诸如 2 至 6 个碳原子。例如, C_0 亚烃基指共价键, 而 C_1 亚烃基是亚甲基基团。

[0105] “烯基”指具有至少一个碳-碳双键的不饱和支链或直链烃基, 所述碳-碳双键通过从母体烃基的相邻碳原子除去一分子氢而获得。基团可以是关于双键的顺式或反式构型。典型的烯基基团包括但不限于乙烯基; 丙烯基, 诸如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基 (烯丙基)、丙-2-烯-2-基; 丁烯基, 诸如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基; 以及类似基团。在某些实施方案中, 烯基基团具有 2 至 20 个碳原子, 且在其他的实施方案中, 具有 2 至 6 个碳原子。“低级烯基”指具有 2 至 6 个碳的烯基基团。

[0106] “炔基”指具有至少一个碳-碳三键的不饱和支链或直链烃基, 所述碳-碳三

键通过从母体烃基的相邻碳原子除去两分子氢而获得。典型的炔基基团包括但不限于乙炔基；丙炔基，诸如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基；丁炔基，诸如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基；以及类似基团。在某些实施方案中，炔基基团具有 2 至 20 个碳原子，且在其他的实施方案中，具有 3 至 6 个碳原子。“低级炔基”指具有 2 至 6 个碳的炔基基团。

[0107] “环烷基”指通常具有 3 至 7 个环碳原子的非芳族碳环。该环可以是饱和的，或具有一个或多个碳-碳双键。环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基，以及桥环和笼型环 (caged ring) 基团，诸如降冰烷。

[0108] “烷氧基”指具有通过氧桥连接的指定数量的碳原子的烃基基团，诸如例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基以及类似基团。烷氧基基团一般将具有通过氧桥连接的 1 至 7 个碳原子。“低级烷氧基”指具有 1 至 6 个碳的烷氧基基团。

[0109] “单烃基甲酰胺和二烃基甲酰胺”包括式 $-(C=O)NR_aR_b$ 的基团，其中 R_a 和 R_b 独立地选自氢和具有指定数量的碳原子的烃基基团，条件是 R_a 和 R_b 不都是氢。

[0110] “酰基”指基团 $H-C(O)-$ ；(烃基)- $C(O)-$ ；(环烷基)- $C(O)-$ ；(芳基)- $C(O)-$ ；(杂芳基)- $C(O)-$ ；和(杂环烷基)- $C(O)-$ ，其中该基团通过羰基官能度连接于母体结构，且其中烃基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基如本文所描述。酰基具有指定数量的碳原子，且酮基的碳被包括在编号的碳原子中。例如， C_2 酰基是具有式 $CH_3(C=O)-$ 的乙酰基。

[0111] “甲酰基”指基团 $-C(O)H$ 。

[0112] “羧基 (carboxy)”和/或“羧基 (carboxyl)”指基团 $-C(O)OH$ 。

[0113] “烷氧基羰基”指通过羰基碳连接的式 (烷氧基)- $C(O)-$ 的基团，其中烷氧基具有指定数量的碳原子。因此， C_1-C_6 烷氧基羰基是具有通过其氧连接至羰基连接体的 1 至 6 个碳原子的烷氧基。

[0114] “叠氮基”指基团 $-N_3$ 。

[0115] “氨基”指基团 $-NH_2$ 。

[0116] “单(烃基)氨基和二(烃基)氨基”包括仲烃基氨基基团和叔烃基氨基基团，其中所述烃基基团如上文定义，并具有指定数量的碳原子。烃基氨基基团的连接点是在氮上。单烃基氨基和二烃基氨基的实例包括乙基氨基、二甲基氨基和甲基-丙基-氨基。

[0117] 术语“氨基羰基”指基团 $-CONR^bR^c$ ，其中

[0118] R^b 选自 H、任选地取代的 C_1-C_6 烃基、任选地取代的环烷基、任选地取代的杂环烷基、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基、任选地取代的烷氧基；且

[0119] R^c 独立地选自氢和任选地取代的 C_1-C_4 烃基；或

[0120] R^b 和 R^c 与它们所连接的氮一起形成任选地取代的 5 元至 7 元含氮杂环烷基，其在杂环烷基环上任选地包括选自 O、N 和 S 的 1 或 2 个额外的杂原子；

[0121] 其中每个取代的基团用一个或多个取代基独立地取代，所述取代基独立地选自： C_1-C_4 烃基、芳基、杂芳基、芳基- C_1-C_4 烃基-、杂芳基- C_1-C_4 烃基-、 C_1-C_4 卤代烃基、 $-OC_1-C_4$ 烃基、 $-OC_1-C_4$ 烃基苯基、 $-C_1-C_4$ 烃基-OH、 $-OC_1-C_4$ 卤代烃基、卤代、-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_4$ 烃基- NH_2 、 $-N(C_1-C_4$ 烃基)(C_1-C_4 烃基)、 $-NH(C_1-C_4$ 烃基)、 $-N(C_1-C_4$ 烃基)(C_1-C_4 烃基苯基)、 $-NH(C_1-C_4$ 烃基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基、杂环烷基或杂芳基的

取代基)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_4$ 烃基、 $-\text{CON}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烃基})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烃基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烃基})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烃基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烃基})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烃基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烃基})\text{C}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ 烃基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ 烃基苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ 卤代烃基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ 烃基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烃基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 卤代烃基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烃基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烃基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{苯基})$ 和 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 卤代烃基})$ 。

[0122] “芳基”包括：

[0123] 6 元碳环芳族环，例如苯；

[0124] 双环系统，其中至少一个环是碳环和芳族环，例如萘、茚满和茚满；以及

[0125] 三环系统，其中至少一个环是碳环和芳族环，例如茚。

[0126] 例如，芳基包括稠合于含有 1 个或多个杂原子的 5 元至 7 元杂环烷基环的 6 元碳环芳族环，所述杂原子选自 N、O 和 S。对于其中环中的唯一一个是碳环芳族环的这种稠合双环系统，连接点可在碳环芳族环上或杂环烷基环上。由取代的苯衍生物形成的并在环原子处具有自由价的二价基团被称为取代的亚苯基。衍生自一价多环烷基的二价基团通过在对应该一价基团的命名上添加“亚”来命名，所述一价多环烷基的命名通过从具有自由价的碳原子上除去一个氢原子而使其以“-基”结尾，例如具有两个连接点的萘基被称为亚萘基。然而，芳基不包括以下单独定义的杂芳基或不会以任何方式与杂芳基一致。因此，如果一个或多个碳环芳族环与杂环烷基芳族环稠合，则产生的环系统按照本文定义，是杂芳基，而不是芳基。

[0127] 术语“芳氧基”指基团 $-\text{O}-$ 芳基。

[0128] 术语“芳烃基”指基团 $-\text{烃基}-$ 芳基。

[0129] “甲脒基”指基团 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 。

[0130] “取代的甲脒基”指基团 $-\text{C}(=\text{NR}^e)-\text{NR}^f\text{R}^g$ ，其中

[0131] R^e 选自氢、氰基、任选地取代的烃基、任选地取代的环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环烷基；且

[0132] R^f 和 R^g 独立地选自氢、任选地取代的烃基、任选地取代的环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环烷基，

[0133] 条件是 R^e 、 R^f 和 R^g 中的至少一个不是氢，且其中取代的烃基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基分别指其中一个或多个（诸如多达 5 个，例如多达 3 个）氢原子由独立地选自以下的取代基取代的烃基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基：

[0134] $-\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^b$ 、任选地取代的氨基（包括 $-\text{NR}^c\text{COR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^c)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$ ）、卤代、氰基、硝基、氧代（作为环烷基、杂环烷基和杂芳基的取代基）、任选地取代的酰基（诸如 $-\text{COR}^b$ ）、任选地取代的烷氧基羰基（诸如 $-\text{CO}_2\text{R}^b$ ）、氨基羰基（诸如 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ ）、 $-\text{OCOR}^b$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$ 、硫烷基（诸如 SR^b ）、亚磺酰基（诸如 $-\text{SOR}^a$ ）和磺酰基（诸如 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ），

[0135] 其中 R^a 选自任选地取代的 C1-C6 烃基、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；

[0136] R^b 选自 H、任选地取代的 C1-C6 烃基、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；且

[0137] R^c 独立地选自氢和任选地取代的 C_1-C_4 烷基 ;或

[0138] R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选地取代的杂环烷基 ;且

[0139] 其中每个任选地取代的基团是未取代的,或用独立地选自以下的一个或多个(诸如 1 个、2 个或 3 个)取代基独立地取代: C_1-C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1-C_4 烷基-、杂芳基- C_1-C_4 烷基-、 C_1-C_4 卤代烷基、- OC_1-C_4 烷基、- OC_1-C_4 烷基苯基、- C_1-C_4 烷基-OH、- OC_1-C_4 卤代烷基、卤代、-OH、- NH_2 、- C_1-C_4 烷基- NH_2 、-N(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、-NH(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基苯基)、-NH(C_1-C_4 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基、杂环烷基或杂芳基的取代基)、- CO_2H 、-C(O) OC_1-C_4 烷基、-CON(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、-CONH(C_1-C_4 烷基)、- $CONH_2$ 、-NHC(O)(C_1-C_4 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1-C_4 烷基)C(O)(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4 烷基)C(O)(苯基)、-C(O) C_1-C_4 烷基、-C(O) C_1-C_4 苯基、-C(O) C_1-C_4 卤代烷基、-OC(O) C_1-C_4 烷基、- SO_2 (C_1-C_4 烷基)、- SO_2 (苯基)、- SO_2 (C_1-C_4 卤代烷基)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_1-C_4 烷基)、- SO_2NH (苯基)、- $NHSO_2$ (C_1-C_4 烷基)、- $NHSO_2$ (苯基)和 - $NHSO_2$ (C_1-C_4 卤代烷基)。

[0140] 术语“卤代”包括氟代、氯代、溴代和碘代,且术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0141] “卤代烷基”指用 1 或多个卤原子,至多最多可允许数量的卤原子取代的具有指定数量的碳原子的如上文定义的烷基。卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、2-氟乙基和五氟乙基。

[0142] “杂芳基”包括:

[0143] 5 元至 7 元芳族单环,其含有选自 N、O 和 S 的一个或多个,例如 1 至 4 个,或在某些实施方案中,1 至 3 个杂原子,且剩余环原子是碳;

[0144] 双环杂环烷基环,其含有选自 N、O 和 S 的一个或多个,例如 1 至 4 个,或在某些实施方案中,1 至 3 个杂原子,且剩余环原子是碳,并且其中至少一个杂原子存在于芳族环上;和

[0145] 三环杂环烷基环,其含有选自 N、O 和 S 的一个或多个,例如 1 至 5 个,或在某些实施方案中,1 至 4 个杂原子,且剩余环原子是碳,并且其中至少一个杂原子存在于芳族环上。

[0146] 例如,杂芳基包括稠合于 5 元至 7 元环烷基或杂环烷基环的 5 元至 7 元杂环烷基芳族环。对于其中环中的唯一一个含有一个或多个杂原子的这种稠合双环杂芳基环系统,连接点可以在任何环上。当杂芳基中 S 和 O 原子的总数量超过 1 时,那些杂原子没有彼此邻接。在某些实施方案中,杂芳基中 S 和 O 原子的总数量不超过 2。在某些实施方案中,芳族杂环中 S 和 O 原子的总数量不超过 1。杂芳基基团的实例包括但不限于(如从指定优先级 1 的键合位置起编号)2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡嗪基、3,4-吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,3-吡唑啉基、2,4-咪唑啉基、异噁唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、噻二唑啉基、四唑基、噻吩基、苯并苯硫基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑啉基、二氢吲哚基、哒嗪基、三唑基、喹啉基、吡唑基和 5,6,7,8-四氢异喹啉基。杂芳基基团的其他实例包括但不限于异喹啉基、异噁唑-3-基和异噁唑-5-基。衍生自一价杂芳基的二价基团通过在对应的一价基团的命名上添加“亚”来命名,所述一价杂芳基的命名通过从具有自由价的碳原子上除去一个氢原子而使其以“-基”结尾,例如具有两个连接点的吡啶基是吡啶亚基。杂芳基不包括如本文定义的芳基、环烷基或杂环烷基或不会与它们一致。

[0147] 取代的杂芳基还包括用一个或多个氧化物($-O-$)取代基诸如吡啶基 N-氧化物取

代的环系统。

[0148] “杂环烷基”指非芳族单环,其一般具有 3 至 7 个环原子,含有至少 2 个碳原子以及独立地选自氧、硫和氮的 1-3 个杂原子,以及包括上述杂原子中的至少一个的组合。所述环可以是饱和的,或具有一个或多个碳-碳双键。合适的杂环烷基基团包括,例如(如从指定优先级 1 的键合位置起编号)2-吡咯烷基、2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基和 2,5-哌嗪基(piperiziny1)。还包括吗啉基,吗啉基包括 2-吗啉基和 3-吗啉基(其中氧被指定为优先级 1 来编号)。取代的杂环烷基还包括用一个或多个氧代(=O)或氧化物(-O-)取代基取代的环系统,所述取代基诸如哌啶基 N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、1-氧代-1-硫代吗啉基和 1,1-二氧化-1-硫代吗啉基。

[0149] “杂环烷基”还包括双环系统,其中一个非芳族环一般具有 3 至 7 个环原子,含有至少 2 个碳原子以及独立地选自氧、硫和氮的 1-3 个杂原子,以及包括上述杂原子中的至少一个的组合;而另一个环一般具有 3 至 7 个环原子,任选地含有独立地选自氧、硫和氮的 1-3 个杂原子,且不是芳族的。

[0150] 如本文所用,“调节”指与本文描述的化学个体不存在时的活性相比,作为对该化学个体的存在的直接或间接响应的活性的变化。该变化可以是活性的增加或活性的减少,且可能是由于化合物与靶的直接相互作用,或由于化合物与转而影响靶的活性的一种或多种其他因素的相互作用。例如,化学个体的存在可通过直接结合于靶,通过(直接或间接)使得另一因素增加或减少靶活性,或通过(直接或间接)增加或减少细胞或生物体中存在的靶的量而,例如增加或减少靶活性。

[0151] 术语“硫烷基”包括基团:-S-(任选地取代的(C₁-C₆)烷基)、-S-(任选地取代的芳基)、-S-(任选地取代的杂芳基)和-S-(任选地取代的杂环烷基)。因此,硫烷基包括基团 C₁-C₆ 烷基硫烷基。

[0152] 术语“亚磺酰基”包括基团:-S(O)-(任选地取代的(C₁-C₆)烷基)、-S(O)-(任选地取代的芳基)、-S(O)-(任选地取代的杂芳基)、-S(O)-(任选地取代的杂环烷基)和-S(O)-(任选地取代的氨基)。

[0153] 术语“磺酰基”包括基团:-S(O₂)-(任选地取代的(C₁-C₆)烷基)、-S(O₂)-(任选地取代的芳基)、-S(O₂)-(任选地取代的杂芳基)、-S(O₂)-(任选地取代的杂环烷基)和-S(O₂)-(任选地取代的氨基)。

[0154] 如本文所用,术语“取代的”指在指定原子或基团上的任何一个或多个氢用选择的指定基团取代,条件是不超过指定原子的正常化合价。当取代基是氧代(即=O)时,则该原子上的两个氢被取代。取代基和/或变量的组合是可允许的,唯一条件是这种组合产生稳定的化合物或有用的合成中间体。稳定的化合物或稳定的结构旨在暗示这样的化合物,其足够稳定以经受得住从反应混合物离析(isolation)和随后配制成至少具有实践应用的剂。除非另外指出,否则将取代基命名成芯结构(core structure)。例如,应理解,当(环烷基)烷基被列为可能的取代基时,这一取代基至芯结构的连接点是在烷基部分。

[0155] 除非另外清楚地定义,否则术语“取代的”烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基分别指其中一个或多个(诸如多达 5 个,例如多达 3 个)氢原子由独立地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基:

[0156] -R^a、-OR^b、任选地取代的氨基(包括-NR^cCOR^b、-NR^cCO₂R^a、-NR^cCONR^bR^c、-NR^bC(NR^c)

NR^bR^c 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NH}_2)\text{NC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NH}_2)\text{N}(\text{CN})$ 和 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$)、卤代、氰基、叠氮基、硝基、氧代（作为环烷基或杂环烷基的取代基）、任选地取代的酰基（诸如 $-\text{COR}^b$ ）、任选地取代的烷氧基羰基（诸如 $-\text{CO}_2\text{R}^b$ ）、氨基羰基（诸如 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ ）、 $-\text{OCOR}^b$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OCO}\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^b)\text{OR}^c$ 、硫烷基（诸如 SR^b ）、亚磺酰基（诸如 $-\text{SOR}^a$ ）和磺酰基（诸如 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ），

[0157] 其中 R^a 选自任选地取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、任选地取代的环烷基、任选地取代的杂环烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；

[0158] R^b 选自氢、任选地取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、任选地取代的环烷基、任选地取代的杂环烷基、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；且

[0159] R^c 独立地选自氢和任选地取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；或

[0160] R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选地取代的杂环烷基；且

[0161] 其中每个任选地取代的基团是未取代的，或用独立地选自以下的一个或多个诸如一个、两个或三个取代基独立地取代： $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、芳基、杂芳基、芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-、杂芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基苯基、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、卤代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基苯基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基苯基})$ 、氰基、硝基、氧代（作为环烷基或杂环烷基的取代基）、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})\text{C}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{苯基})$ 和 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 卤代烷基})$ 。

[0162] 术语“取代的酰基”指基团（取代的烷基） $-\text{C}(\text{O})-$ ；（取代的环烷基） $-\text{C}(\text{O})-$ ；（取代的芳基） $-\text{C}(\text{O})-$ ；（取代的杂芳基） $-\text{C}(\text{O})-$ ；和（取代的杂环烷基） $-\text{C}(\text{O})-$ ，其中所述基团通过羰基官能度连接于母体结构，且其中取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基分别指其中一个或多个（诸如多达 5 个，例如多达 3 个）氢原子由独立地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基：

[0163] $-\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^b$ 、任选地取代的氨基（包括 $-\text{NR}^c\text{COR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^c)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$ ）、卤代、氰基、硝基、氧代（作为环烷基或杂环烷基的取代基）、任选地取代的酰基（诸如 $-\text{COR}^b$ ）、任选地取代的烷氧基羰基（诸如 $-\text{CO}_2\text{R}^b$ ）、氨基羰基（诸如 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ ）、 $-\text{OCOR}^b$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^b)\text{OR}^c$ 、硫烷基（诸如 SR^b ）、亚磺酰基（诸如 $-\text{SOR}^a$ ）和磺酰基（诸如 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ），

[0164] 其中 R^a 选自任选地取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；

[0165] R^b 选自 H、任选地取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、任选地取代的环烷基、任选地取代的杂环烷基、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；且

[0166] R^c 独立地选自氢和任选地取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；或

[0167] R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选地取代的杂环烷基；且

[0168] 其中每个任选地取代的基团是未取代的，或用独立地选自以下的一个或多个诸

如一个、两个或三个取代基独立地取代： C_1-C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1-C_4 烷基-、杂芳基- C_1-C_4 烷基-、 C_1-C_4 卤代烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基苯基、 $-C_1-C_4$ 烷基-OH、 $-OC_1-C_4$ 卤代烷基、卤代、-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基- NH_2 、 $-N(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_4 烷基)、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_4 烷基苯基)、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4$ 烷基、 $-CON(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_4 烷基)、 $-CONH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NHC(O)$ (苯基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $C(O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $C(O)$ (苯基)、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基苯基、 $-C(O)C_1-C_4$ 卤代烷基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 $-SO_2$ (苯基)、 $-SO_2(C_1-C_4$ 卤代烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-SO_2NH$ (苯基)、 $-NHSO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NHSO_2$ (苯基)和 $-NHSO_2(C_1-C_4$ 卤代烷基)。

[0169] 术语“取代的烷氧基”指其中烷基组成被取代的烷氧基(即 $-O-$ (取代的烷基))，其中“取代的烷基”指其中一个或多个(诸如多达 5 个，例如多达 3 个)氢原子由独立地选自以下的取代基取代的烷基：

[0170] $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、任选地取代的氨基(包括 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ 和 $-NR^cSO_2R^a$)、卤代、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、任选地取代的酰基(诸如 $-COR^b$)、任选地取代的烷氧基羰基(诸如 $-CO_2R^b$)、氨基羰基(诸如 $-CONR^bR^c$)、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^b)OR^c$ 、硫烷基(诸如 SR^b)、亚磺酰基(诸如 $-SOR^a$)和磺酰基(诸如 $-SO_2R^a$ 和 $-SO_2NR^bR^c$)，

[0171] 其中 R^a 选自任选地取代的 C_1-C_6 烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；

[0172] R^b 选自 H、任选地取代的 C_1-C_6 烷基、任选地取代的环烷基、任选地取代的杂环烷基、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；且

[0173] R^c 独立地选自氢和任选地取代的 C_1-C_4 烷基；或

[0174] R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选地取代的杂环烷基；且

[0175] 其中每个任选地取代的基团是未取代的，或用独立地选自以下的一个或多个诸如一个、两个或三个取代基独立地取代： C_1-C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1-C_4 烷基-、杂芳基- C_1-C_4 烷基-、 C_1-C_4 卤代烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基苯基、 $-C_1-C_4$ 烷基-OH、 $-OC_1-C_4$ 卤代烷基、卤代、-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基- NH_2 、 $-N(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_4 烷基)、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_4 烷基苯基)、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4$ 烷基、 $-CON(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_4 烷基)、 $-CONH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NHC(O)$ (苯基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $C(O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $C(O)$ (苯基)、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基苯基、 $-C(O)C_1-C_4$ 卤代烷基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 $-SO_2$ (苯基)、 $-SO_2(C_1-C_4$ 卤代烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-SO_2NH$ (苯基)、 $-NHSO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NHSO_2$ (苯基)和 $-NHSO_2(C_1-C_4$ 卤代烷基)。

[0176] 在一些实施方案中，取代的烷氧基是“聚烷氧基”或 $-O-$ (任选地取代的亚烷基)-(任选地取代的烷氧基)，并包括诸如 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 的基团和乙二醇醚的残基，诸如聚乙二醇和 $-O(CH_2CH_2O)_xCH_3$ ，其中 x 是 2-20 的整数，诸如 2-10，且例如 2-5。另一取代的烷氧基是羟基烷氧基或 $-OCH_2(CH_2)_yOH$ ，其中 y 是 1-10 的整数，诸如 1-4。

[0177] 术语“取代的烷氧基羰基”指基团(取代的烃基)-O-C(O)-,其中该基团通过羰基官能度连接于母体结构,并且其中取代的烃基指其中一个或多个(诸如多达5个,例如多达3个)氢原子由独立地选自以下的取代基取代的烃基:

[0178] $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、任选地取代的氨基(包括 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ 和 $-NR^cSO_2R^a$)、卤代、氰基、硝基、氧代(作为环烃基或杂环烃基的取代基)、任选地取代的酰基(诸如 $-COR^b$)、任选地取代的烷氧基羰基(诸如 $-CO_2R^b$)、氨基羰基(诸如 $-CONR^bR^c$)、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^b)OR^c$ 、硫烷基(诸如 SR^b)、亚磺酰基(诸如 $-SOR^a$)和磺酰基(诸如 $-SO_2R^a$ 和 $-SO_2NR^bR^c$),

[0179] 其中 R^a 选自任选地取代的 C_1 - C_6 烃基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基;

[0180] R^b 选自H、任选地取代的 C_1 - C_6 烃基、任选地取代的环烃基、任选地取代的杂环烃基、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基;且

[0181] R^c 独立地选自氢和任选地取代的 C_1 - C_4 烃基;或

[0182] R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选地取代的杂环烃基;且

[0183] 其中每个任选地取代的基团是未取代的,或用独立地选自以下的一个或多个诸如一个、两个或三个取代基独立地取代: C_1 - C_4 烃基、芳基、杂芳基、芳基- C_1 - C_4 烃基-、杂芳基- C_1 - C_4 烃基-、 C_1 - C_4 卤代烃基、 $-OC_1$ - C_4 烃基、 $-OC_1$ - C_4 烃基苯基、 $-C_1$ - C_4 烃基-OH、 $-OC_1$ - C_4 卤代烃基、卤代、-OH、-NH₂、 $-C_1$ - C_4 烃基-NH₂、-N(C_1 - C_4 烃基)(C_1 - C_4 烃基)、-NH(C_1 - C_4 烃基)、-N(C_1 - C_4 烃基)(C_1 - C_4 烃基苯基)、-NH(C_1 - C_4 烃基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烃基或杂环烃基的取代基)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1$ - C_4 烃基、 $-CON(C_1$ - C_4 烃基)(C_1 - C_4 烃基)、 $-CONH(C_1$ - C_4 烃基)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1$ - C_4 烃基)、 $-NHC(O)($ 苯基)、 $-N(C_1$ - C_4 烃基) $C(O)(C_1$ - C_4 烃基)、 $-N(C_1$ - C_4 烃基) $C(O)($ 苯基)、 $-C(O)C_1$ - C_4 烃基、 $-C(O)C_1$ - C_4 烃基苯基、 $-C(O)C_1$ - C_4 卤代烃基、 $-OC(O)C_1$ - C_4 烃基、 $-SO_2(C_1$ - C_4 烃基)、 $-SO_2($ 苯基)、 $-SO_2(C_1$ - C_4 卤代烃基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1$ - C_4 烃基)、 $-SO_2NH($ 苯基)、 $-NHSO_2(C_1$ - C_4 烃基)、 $-NHSO_2($ 苯基)和 $-NHSO_2(C_1$ - C_4 卤代烃基)。

[0184] 术语“取代的氨基”指基团 NHR^d 或 $-NR^dR^e$,其中 R^d 选自羟基、甲酰基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的烃基、任选地取代的环烃基、任选地取代的酰基、任选地取代的甲脒基、氨基羰基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环烃基、任选地取代的烷氧基羰基、亚磺酰基和磺酰基,且其中 R^e 选自任选地取代的烃基、任选地取代的环烃基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环烃基,且其中取代的烃基、环烃基、芳基、杂环烃基和杂芳基分别指其中一个或多个(诸如多达5个,例如多达3个)氢原子由独立地选自以下的取代基取代的烃基、环烃基、芳基、杂环烃基和杂芳基:

[0185] $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、任选地取代的氨基(包括 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ 和 $-NR^cSO_2R^a$)、卤代、氰基、硝基、氧代(作为环烃基或杂环烃基的取代基)、任选地取代的酰基(诸如 $-COR^b$)、任选地取代的烷氧基羰基(诸如 $-CO_2R^b$)、氨基羰基(诸如 $-CONR^bR^c$)、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^b)OR^c$ 、硫烷基(诸如 SR^b)、亚磺酰基(诸如 $-SOR^a$)和磺酰基(诸如 $-SO_2R^a$ 和 $-SO_2NR^bR^c$),

[0186] 其中 R^a 选自任选地取代的 C_1 - C_6 烃基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基;

[0187] R^b 选自 H、任选地取代的 C_1-C_6 烷基、任选地取代的环烷基、任选地取代的杂环烷基、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；且

[0188] R^c 独立地选自氢和任选地取代的 C_1-C_4 烷基；或

[0189] R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选地取代的杂环烷基；且

[0190] 其中每个任选地取代的基团是未取代的，或用独立地选自以下的一个或多个诸如一个、两个或三个取代基独立地取代： C_1-C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1-C_4 烷基-、杂芳基- C_1-C_4 烷基-、 C_1-C_4 卤代烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基苯基、 $-C_1-C_4$ 烷基-OH、 $-OC_1-C_4$ 卤代烷基、卤代、-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基- NH_2 、 $-N(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_4 烷基)、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_4 烷基苯基)、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代（作为环烷基或杂环烷基的取代基）、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4$ 烷基、 $-CON(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_4 烷基)、 $-CONH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NHC(O)($ 苯基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $C(O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $C(O)($ 苯基)、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基苯基、 $-C(O)C_1-C_4$ 卤代烷基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 $-SO_2($ 苯基)、 $-SO_2(C_1-C_4$ 卤代烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-SO_2NH($ 苯基)、 $-NHSO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NHSO_2($ 苯基)和 $-NHSO_2(C_1-C_4$ 卤代烷基)；且

[0191] 其中任选地取代的酰基、任选地取代的烷氧基羰基、亚磺酰基和磺酰基如本文所定义。

[0192] 术语“取代的氨基”还指基团 $-NHR^d$ 和 NR^dR^d 的 N-氧化物，其各自如上文所描述。N-氧化物可通过用例如过氧化氢或间氯过氧苯甲酸处理对应的氨基来制备。本领域技术人员熟悉用于进行 N-氧化的反应条件。

[0193] 术语“磷酸基 (phosphato)”指 $-OP(O)(OR^b)OR^c$ ，其中 R^b 选自氢、任选地取代的 C_1-C_6 烷基、任选地取代的环烷基、任选地取代的杂环烷基、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；且 R^c 独立地选自氢和任选地取代的 C_1-C_4 烷基。在一些实施方案中， R^b 和 R^c 是氢。

[0194] 式 I 的化合物包括但不限于式 I 的化合物的光学异构体、其外消旋物和其他混合物。在那些情况下，单一对映体或非对映体，即光学活性形式，可通过不对称合成或通过外消旋物的拆分而获得。可以例如通过常规方法诸如在拆分剂的存在下结晶，或使用例如手性高压液相色谱法 (HPLC) 柱的色谱法，来完成外消旋物的拆分。此外，式 I 的化合物包括具有碳-碳双键的化合物的 Z-形式和 E-形式（或顺式和反式形式）。如果式 I 的化合物以多种互变异构体的形式存在，则本文描述的化学个体包括所有互变异构形式的化合物。

[0195] 本文描述的化学个体包括但不限于式 I 的化合物及其所有药学上可接受的形式。本文所述的化学个体的药学上可接受的形式包括药学上可接受的盐、溶剂合物、结晶形式（包括多晶型物和包合物）、螯合物、非共价络合物、前药及其混合物。在某些实施方案中，本文描述的化学个体是以药学上可接受的盐的形式存在。因此，术语“化学个体 (chemical entity)”和“化学个体 (chemical entities)”还包括药学上可接受的盐、溶剂合物、螯合物、非共价络合物、前药及混合物。

[0196] “药学上可接受的盐”包括但不限于无机酸的盐，诸如盐酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐、硝酸盐以及类似的盐；以及有机酸的盐，诸如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐和链烷酸盐，诸如乙酸盐、 $HOOCH-(CH_2)_n-COOH$ （其中

n 是 0-4) 以及类似的盐。相似地,药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。

[0197] 此外,如果获得为酸加成盐的式 I 的化合物,则可通过碱化酸式盐的溶液来获得游离碱。相反地,如果产物是游离碱,则可根据用于由碱化合物制备酸加成盐的常规程序,通过将游离碱溶解于合适的有机溶剂并用酸处理该溶液来制备加成盐,特别是药学上可接受的加成盐。本领域技术人员将了解可用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的多种合成方法学。

[0198] 如上所述,前药例如式 I 的化合物的酯或酰胺衍生物也属于化学个体的范围。术语“前药”包括当施用于患者时,例如当前药代谢加工时,成为式 I 的化合物的任何化学个体。前药的实例包括但不限于乙酸酯、甲酸酯、磷酸酯和苯甲酸酯,以及式 I 的化合物的官能团(例如醇或胺基)的类似衍生物。

[0199] 术语“溶剂合物”指通过溶剂和化合物的相互作用形成的化学个体。合适的溶剂合物是药学上可接受的溶剂合物,诸如水合物,包括一水合物和半水合物。

[0200] 术语“螯合物”指通过在两个(或更多个)点处化合物对金属离子的配位作用而形成的化学个体。

[0201] 术语“非共价络合物”指通过化合物和另一分子的相互作用而形成的化学个体,其中化合物和分子之间未形成共价键。例如,络合作用可通过范德华相互作用、氢键合和静电相互作用(还称为离子键合)而发生。

[0202] 术语“活性剂”用于指具有生物活性的化学个体。在某些实施方案中,“活性剂”是具有药学应用的化合物。例如,活性剂可以是抗癌治疗剂。

[0203] “显著的”指在统计显著性的标准参数检验中为统计学上显著的任何可检测的变化,标准参数检验诸如学生 T 检验,其中 $p < 0.05$ 。

[0204] 术语“治疗有效量”的本文描述的化学个体指当施用于人或非人患者时,有效提供治疗效益,诸如症状的缓解、疾病进展的延缓或疾病的预防的量。

[0205] “治疗(treatment)”或“治疗(treating)”指患者的疾病的任何治疗,包括:

[0206] a) 预防疾病,即使得疾病的临床症状不发展;

[0207] b) 抑制疾病;

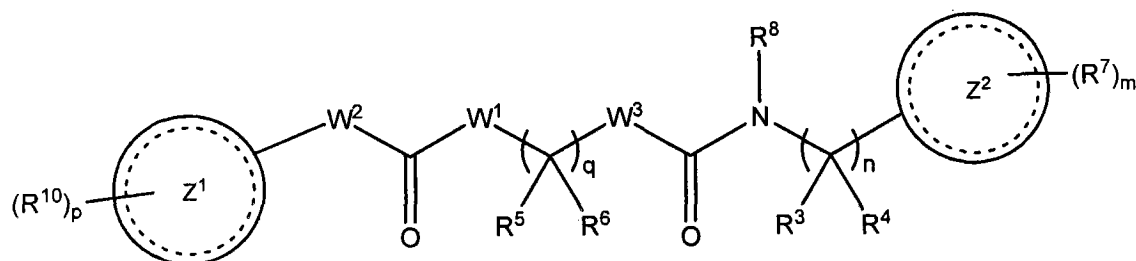
[0208] c) 延缓或阻止临床症状的发展;和/或

[0209] d) 减轻疾病,即使得临床症状消退。

[0210] “患者”指已经是或将是治疗、观察或实验的对象的动物,诸如哺乳动物。本文描述的方法可用于人类治疗和兽医应用。在一些实施方案中,患者是哺乳动物;在一些实施方案中,患者是人;且在一些实施方案中,患者选自猫和狗。

[0211] 提供了选自式 I 的化合物及其药学上可接受的盐的至少一种化学个体:

[0212]



[0213] 式 I

[0214] 其中

[0215] W^1 和 W^2 独立地选自 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 和 O；条件是 W^1 和 W^2 中的至少一个是 NR^{13} ；

[0216] W^3 选自 CR^1R^2 、 NR^{14} 和 O；

[0217] Z^1 选自杂芳基和杂环烷基；

[0218] Z^2 选自芳基、杂芳基和杂环烷基；

[0219] R^8 选自氢、任选地取代的烷基、任选地取代的环烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环烷基；

[0220] R^1 、 R^2 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢、羟基、羧基、磺酰基、亚磺酰基、硫烷基、任选地取代的烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的芳氧基、任选地取代的杂芳氧基、任选地取代的杂环烷氧基、任选地取代的氨基羰氧基、任选地取代的酰氧基、任选地取代的烷氧基羰氧基、任选地取代的烷氧基羰基、任选地取代的氨基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的环烷基、任选地取代的杂环烷基、任选地取代的氨基羰基和任选地取代的氨基磺酰基；或 R^1 和 R^2 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成选自任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环烷基的基团；

[0221] R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、任选地取代的烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环烷基；

[0222] 对于每次出现时， R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自氢、羟基、羧基、磺酰基、亚磺酰基、硫烷基、任选地取代的烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的芳氧基、任选地取代的杂芳氧基、任选地取代的杂环烷氧基、任选地取代的氨基羰氧基、任选地取代的酰氧基、任选地取代的烷氧基羰氧基、任选地取代的酰基、任选地取代的烷氧基羰基、任选地取代的氨基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的环烷基、任选地取代的杂环烷基、任选地取代的氨基羰基和任选地取代的氨基磺酰基；或 R^5 和 R^6 一起形成选自任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环烷基的任选地取代的环。

[0223] 或 R^1 和一个出现的 R^5 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成选自任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环烷基的基团；

[0224] 或 R^{14} 和一个出现的 R^5 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成任选地取代的杂环烷基环；

[0225] 或如果 W^1 是 NR^{13} ，则 R^{13} 和 R^1 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成任选地取代的杂环烷基环；

[0226] 或如果 W^1 是 NR^{13} ，则 R^{13} 和一个出现的 R^5 可任选地与任何插入原子连接到一起以形成任选地取代的杂环烷基环；

[0227] R^7 和 R^{10} 独立地选自氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、亚磺酰基、硫烷基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的芳氧基、任选地取代的杂芳氧基、任选地取代的杂环烷氧基、任选地取代的烷氧基羰基、任选地取代的烃基、任选地取代的烯基、任选地取代的芳氧基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环烃基、任选地取代的氨基、任选地取代的酰基、任选地取代的烷氧基羰基、任选地取代的氨基羰基、任选地取代的氨基磺酰基、任选地取代的甲脒基和任选地取代的炔基；

[0228] m 选自 0、1、2 和 3；

[0229] n 选自 0、1、2、3 和 4；

[0230] p 选自 0、1、2 和 3；且

[0231] q 选自 1、2、3 和 4。

[0232] 在一些实施方案中， Z^1 选自杂芳基和杂环烃基。在一些实施方案中， Z^1 选自喹啉基、异喹啉基、吡啶并 [4,3-d] 吡啶基、苯并噻唑基、噻二唑基、吡啶并 [3,4-d] 吡啶基、吡啶基、吡啶并 [3,2-d] 吡啶基、8-氢吡咯并 [1,2-e] 嘧啶基、异噁唑基、8-氢吡唑并 [1,5-a] 吡啶基、吡啶并 [2,3-d] 吡啶基、苯并 [d] 异噁唑基、吡嗪基、噻唑基、4-氧代-3-氢喹啉基、4-氢咪唑并 [1,2-a] 吡啶基、1,3-噻唑并 [5,4-b] 吡啶基、噁二唑基、苯并噁唑基、喹啉基、噻吩基、嘧啶基、苯并咪唑基 (benzimidazolyl)、哌啶基和吡唑基。在一些实施方案中， Z^1 选自异喹啉-3-基、苯并 [d] 噻唑-2-基、苯并 [d] 噁唑-2-基、1,3,4-噻二唑-2-基、吡啶-2-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、噻唑-5-基、噻吩-2-基和吡咯并 [1,2-c] 嘧啶-3-基。

[0233] 在一些实施方案中， Z^2 选自芳基、杂芳基和杂环烃基。在一些实施方案中， Z^2 选自苯基、萘基和茚满基。在一些实施方案中， Z^2 是苯基。

[0234] 在一些实施方案中， W^1 是 $CR^{11}R^{12}$

[0235] 在一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自氢和任选地取代的低级烷基。

[0236] 在一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自氢和低级烷基。

[0237] 在一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 都是氢。

[0238] 在一些实施方案中， W^1 是 NR^{13} 。

[0239] 在一些实施方案中， R^{13} 选自氢和任选地取代的低级烷基。

[0240] 在一些实施方案中， R^{13} 选自氢和低级烷基。

[0241] 在一些实施方案中， R^{13} 是氢。

[0242] 在一些实施方案中， W^1 是 0。

[0243] 在一些实施方案中， W^2 是 $CR^{11}R^{12}$ 。

[0244] 在一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自氢和任选地取代的低级烷基。

[0245] 在一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自氢和低级烷基。

[0246] 在一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 都是氢。

[0247] 在一些实施方案中， W^2 是 NR^{13} 。

[0248] 在一些实施方案中， R^{13} 选自氢和任选地取代的低级烷基。

[0249] 在一些实施方案中， R^{13} 选自氢和低级烷基。

[0250] 在一些实施方案中， R^{13} 是氢。

[0251] 在一些实施方案中， W^2 是 0。

[0252] 在一些实施方案中， W^1 是 0，且 W^2 是 NR^{13} 。在一些实施方案中， R^{13} 是氢。

- [0253] 在一些实施方案中, W^3 是 CR^1R^2 。
- [0254] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 独立地选自氢和任选地取代的烃基。
- [0255] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 独立地选自氢和任选地取代的低级烃基。
- [0256] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 独立地选自氢和低级烃基。
- [0257] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 独立地选自氢和甲基。
- [0258] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成选自任选地取代的环烃基和任选地取代的杂环烃基的基团。
- [0259] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、哌啶基和四氢吡喃基的基团, 它们中的任何一个被任选地取代。
- [0260] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成选自哌啶和四氢吡喃的基团, 它们中的任何一个用 2-氨基乙酰基或 2-(叔丁氧羰基氨基)乙酰基任选地取代。
- [0261] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成选自四氢吡喃、1-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙酰基)哌啶-4-基和 1-(2-氨基乙酰基)哌啶-4-基的基团。
- [0262] 在一些实施方案中, W^3 是 NR^{14} 。
- [0263] 在一些实施方案中, R^{14} 选自氢和任选地取代的低级烃基。
- [0264] 在一些实施方案中, R^{14} 选自氢、低级烃基和用选自以下的一个或两个基团取代的低级烃基: 羟基、卤代、任选地取代的氨基和任选地取代的烷氧基。
- [0265] 在一些实施方案中, R^{14} 选自氢、低级烃基和用选自以下的一个或两个基团取代的低级烃基: 羟基、任选地取代的氨基和任选地取代的烷氧基。
- [0266] 在一些实施方案中, R^{14} 选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基, 其中甲基、乙基、丙基和异丙基用选自以下的一个或两个基团任选地取代: 羟基、任选地取代的氨基和任选地取代的烷氧基。
- [0267] 在一些实施方案中, R^{14} 选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基, 其中甲基、乙基、丙基和异丙基用一个或两个羟基任选地取代。
- [0268] 在一些实施方案中, R^{14} 选自甲基、乙基、羟基甲基、2-羟基乙基、2,2-二氟乙基和异丙基。
- [0269] 在一些实施方案中, R^{14} 选自甲基、乙基、羟基甲基、2-羟基乙基和异丙基。
- [0270] 在一些实施方案中, R^{14} 选自甲基和乙基。在一些实施方案中, R^{14} 是甲基。
- [0271] 在一些实施方案中, R^8 选自氢和任选地取代的低级烃基。
- [0272] 在一些实施方案中, R^8 选自氢和低级烃基。
- [0273] 在一些实施方案中, R^8 选自氢和甲基。
- [0274] 在一些实施方案中, R^8 是氢。
- [0275] 在一些实施方案中, q 是 3。
- [0276] 在一些实施方案中, q 是 2。
- [0277] 在一些实施方案中, q 是 1。
- [0278] 在一些实施方案中, 对于每次出现时, 每个 R^5 独立地选自氢、任选地取代的低级烃基和任选地取代的烯基。
- [0279] 在一些实施方案中, 对于每次出现时, 每个 R^5 独立地选自氢和任选地取代的低级烃基。

[0280] 在一些实施方案中,对于每次出现时,每个 R^5 独立地选自氢、低级烷基和用选自以下的一个、两个或三个基团取代的低级烷基:任选地取代的杂环烷基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的烷氧基羰基、羟基、任选地取代的氨基、任选地取代的氨基羰基、酰基、卤代和叠氮基。

[0281] 在一些实施方案中,对于每次出现时,每个 R^5 独立地选自氢、低级烷基和用选自以下的一个、两个或三个基团取代的低级烷基:任选地取代的杂环烷基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的烷氧基羰基、羟基、任选地取代的氨基、任选地取代的氨基羰基、酰基和叠氮基。

[0282] 在一些实施方案中,对于每次出现时,每个 R^5 独立地选自氢、低级烷基和用选自以下的一个、两个或三个基团取代的低级烷基:4-(低级烷基)哌嗪-1-基、氧哌嗪-1-基、吗啉基、苄氧基、苄氧基羰基、甲氧基羰基、羟基、氨基、二甲基氨基、甲氧基(甲基)氨基甲酰基、乙酰氨基、乙酰基和叠氮基。

[0283] 在一些实施方案中,对于每次出现时,每个 R^5 独立地选自氢、甲基、乙基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基、正戊基、异戊基和 4-甲基戊基,其中甲基、乙基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基、正戊基、异戊基和 4-甲基戊基中的每一个用选自以下的一个、两个或三个基团任选地取代:4-甲基哌嗪-1-基、3-氧哌嗪-1-基、吗啉基、苄氧基、苄氧基羰基、甲氧基羰基、羟基、氨基、二甲基氨基、甲氧基(甲基)氨基甲酰基、乙酰氨基、乙酰基和叠氮基。

[0284] 在一些实施方案中,对于每次出现时,每个 R^5 独立地选自氢、乙基、2-(苄氧基)-2-氧代乙基、苄氧基甲基、异丁基、异丙基、甲基、2-羟基乙基、2-甲氧基-2-氧代乙基、3-(苄氧基)-3-氧代丙基、3-羟基丙基、3-甲氧基-3-氧代丙基、4-氨基丁基、4-叠氮基丁基、4-羟基丁基、4-甲氧基-4-氧代丁基、羟基甲基、2-羟基-2-甲基丙基、4-羟基-4-甲基戊基、3-氨基丙基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、2-(3-氧哌嗪-1-基)乙基、吗啉基乙基、吗啉基甲基、(3-氧哌嗪-1-基)甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、(二甲基氨基)甲基、(R)-2-羟基丙基、(S)-2-羟基丙基、2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基、3-(甲氧基(甲基)氨基)-3-氧代丙基、3-羟基-3-甲基丁基、3-羟基丁基、4-乙酰氨基丁基、4-羟基戊基和 4-氧代戊基。

[0285] 在一些实施方案中,对于每次出现时,每个 R^6 独立地选自氢和任选地取代的低级烷基。

[0286] 在一些实施方案中,对于每次出现时,每个 R^6 独立地选自氢和低级烷基。

[0287] 在一些实施方案中,对于每次出现时, R^6 是氢。

[0288] 在一些实施方案中, $-(CR^5R^6)_q-$ 是 $-CH_2CH(R^5)-$, 其中 R^5 选自氢、低级烷基和用选自以下的一个、两个或三个基团取代的低级烷基:4-(低级烷基)哌嗪-1-基、氧哌嗪-1-基、吗啉基、苄氧基、苄氧基羰基、甲氧基羰基、羟基、氨基、二甲基氨基、甲氧基(甲基)氨基甲酰基、乙酰氨基、乙酰基、叠氮基、磷酸基(诸如 $-OP(O)(OH)_2$) 和卤代。

[0289] 在一些实施方案中, $-(CR^5R^6)_q-$ 是 $-CH_2CH(R^5)-$, 其中 R^5 是用选自羟基和磷酸基(诸如 $-OP(O)(OH)_2$) 的一个、两个或三个基团取代的低级烷基。在一些实施方案中, $-(CR^5R^6)_q-$ 是 $-CH_2CH(R^5)-$, 其中 R^5 是用 $OP(O)(OH)_2$ 取代的,并用一个或两个羟基任选地进一步取代的低级烷基。

[0290] 在一些实施方案中, $-(CR^5R^6)_q-$ 是 $-CH_2CH(R^5)-$, 其中 R^5 是用任选地取代的杂芳

基取代的低级烃基。在一些实施方案中, R^5 是用以下取代的低级烃基: 咪唑-4-基、咪唑-2-基、吡啶-2-基、1,2,4-噁二唑-5-基、异噁唑-5-基、咪唑并[1,5-a]哌嗪-3-基或 4-氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基, 它们中的每一个被任选地取代。在一些实施方案中, R^5 是用以下取代的低级烃基: 咪唑-4-基、咪唑-2-基、吡啶-2-基、1,2,4-噁二唑-5-基、异噁唑-5-基、咪唑并[1,5-a]哌嗪-3-基或 4-氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基, 它们中的每一个用低级烃基任选地取代。

[0291] 在一些实施方案中, $-(CR^5R^6)_q-$ 是 $-CH_2CH(R^5)-$, 其中 R^5 是用任选地取代的氨基羰基取代的低级烃基。在一些实施方案中, R^5 是用 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 取代的低级烃基, 其中 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮一起形成任选地取代的 5 元至 7 元杂环烃基环或任选地取代的 8 元至 12 元双环杂环烃基环, 它们中的每一个任选地包括选自氧、硫和氮的额外的杂原子。在一些实施方案中, R^5 是用 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 取代的低级烃基, 其中 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮一起形成选自以下的环: 4-哌嗪基、1,4-二氮杂全氢环庚基 (1,4-diazaperhydroepinyl) 和 4,5,6,7-四氢咪唑并[5,4-c]吡啶-5-基, 它们中的每一个被任选地取代。在一些实施方案中, R^5 是用 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 取代的低级烃基, 其中 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮一起形成被任选地取代的 4-哌嗪基环。在一些实施方案中, R^5 是用 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 取代的低级烃基, 其中 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮一起形成用选自低级烃基、羟基取代的低级烃基和卤代取代的低级烃基的一个或两个基团任选地取代的 4-哌嗪基环。

[0292] 在一些实施方案中, W^2 是 NH, W^1 是 O, 且 W^3 是 CR^1R^2 。

[0293] 在一些实施方案中, W^2 是 NH, W^1 是 CH_2 , 且 W^3 是 NR^{14} 。

[0294] 在一些实施方案中, W^2 是 NH, W^1 是 O, 且 W^3 是 NR^{14} 。

[0295] 在一些实施方案中, m 是 0。

[0296] 在一些实施方案中, m 选自 1 和 2, 且每个 R^7 选自卤代和任选地取代的烃基。

[0297] 在一些实施方案中, R^7 选自卤代和任选地取代的低级烃基。

[0298] 在一些实施方案中, R^7 选自卤代和低级烃基。

[0299] 在一些实施方案中, 每个 R^7 选自氯代、氟代和甲基。

[0300] 在一些实施方案中, $-(R^7)_m$ 与它连接的 Z^2 一起形成选自以下的基团: 2-氯苯基、2-甲基苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氯-3-氟苯基、2,3-二氯苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基和 3-氯-2-氟苯基。

[0301] 在一些实施方案中, n 选自 1 和 2。

[0302] 在一些实施方案中, n 是 1。

[0303] 在一些实施方案中, 每个 R^3 和 R^4 独立地选自氢和任选地取代的低级烃基。

[0304] 在一些实施方案中, 每个 R^3 和 R^4 独立地选自氢、甲基、乙基、异丙基和羟基甲基。

[0305] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 是氢。

[0306] 在一些实施方案中, Z^1 是杂芳基, p 选自 0、1 和 2, 且 R^{10} 选自卤代、任选地取代的烃基、任选地取代的烯基、任选地取代的杂环烃基和任选地取代的芳基。

[0307] 在一些实施方案中, Z^1 是杂芳基, p 选自 0、1 和 2, 且 R^{10} 选自卤代、任选地取代的烃基、任选地取代的烯基和任选地取代的芳基。

[0308] 在一些实施方案中, Z^1 是异喹啉基, p 是 1, 且 R^{10} 是卤代。在一些实施方案中, Z^1 是 6-氟异喹啉-3-基。

[0309] 在一些实施方案中, Z^1 是吡啶 -2- 基, p 是 1, 且 R^{10} 选自卤代和任选地取代的低级烷基。在一些实施方案中, Z^1 是吡啶 -2- 基, p 是 1, 且 R^{10} 选自卤代和三氟甲基。

[0310] 在一些实施方案中, Z^1 是异噁唑 -3- 基, p 是 1, 且 R^{10} 选自任选地取代的苯基。在一些实施方案中, Z^1 是异噁唑 -3- 基, p 是 1, 且 R^{10} 选自苯基和卤代苯基。

[0311] 在一些实施方案中, Z^1 是异噁唑 -5- 基, p 是 1, 且 R^{10} 选自任选地取代的苯基。在一些实施方案中, Z^1 是异噁唑 -5- 基, p 是 1, 且 R^{10} 选自苯基和卤代苯基。

[0312] 在一些实施方案中, p 是 0, 且 Z^1 选自 2,7- 萘啶基、异喹啉基、苯并 [d] 噻唑基、苯并 [d] 噁唑基、1,3,4- 噻二唑基、吡啶基、喹啉基、噻唑基、噻吩基和吡咯并 [1,2-c] 嘧啶基。

[0313] 在一些实施方案中, p 是 0, 且 Z^1 选自异喹啉基、苯并 [d] 噻唑基、苯并 [d] 噁唑基、1,3,4- 噻二唑基、吡啶基、喹啉基、噻唑基、噻吩基和吡咯并 [1,2-c] 嘧啶基。

[0314] 在一些实施方案中, p 是 0, 且 Z^1 是异喹啉 -3- 基。在一些实施方案中, p 是 0, 且 Z^1 是苯并 [d] 噻唑基。

[0315] 在一些实施方案中, p 是 0, 且 Z^1 是 2,7- 萘啶 -3- 基。

[0316] 在一些实施方案中, Z^1 选自异喹啉 -3- 基、异噁唑 -5- 基、异噁唑 -3- 基、苯并 [d] 噻唑 -2- 基、苯并 [d] 噁唑 -2- 基、1,3,4- 噻二唑 -2- 基、吡啶 -2- 基、喹啉 -2- 基、喹啉 -3- 基、噻唑 -5- 基、噻吩 -2- 基和吡咯并 [1,2-c] 嘧啶 -3- 基。 p 选自 1 和 2, 且每个 R^{10} 独立地选自卤代、任选地取代的烷基、任选地取代的烯基和任选地取代的芳基。

[0317] 在一些实施方案中, Z^1 选自异喹啉 -3- 基、苯并 [d] 噻唑 -2- 基、苯并 [d] 噁唑 -2- 基、1,3,4- 噻二唑 -2- 基、吡啶 -2- 基、喹啉 -2- 基、喹啉 -3- 基、噻唑 -5- 基、噻吩 -2- 基和吡咯并 [1,2-c] 嘧啶 -3- 基。 p 选自 1 和 2, 且每个 R^{10} 独立地选自卤代、任选地取代的烷基、任选地取代的烯基和任选地取代的芳基。

[0318] 在一些实施方案中, R^{10} 独立地选自卤代、任选地取代的低级烷基、任选地取代的低级烯基和任选地取代的苯基。

[0319] 在一些实施方案中, R^{10} 独立地选自氯代、氟代、溴代、三氟甲基、甲基、乙基、乙烯基和苯基。

[0320] 在一些实施方案中, Z^1 是异喹啉 -3- 基, p 选自 1 和 2, 且每个 R^{10} 独立地选自卤代。在一些实施方案中, Z^1 是异喹啉 -3- 基, p 选自 1 和 2, 且每个 R^{10} 是氟。在一些实施方案中, Z^1 是异喹啉 -3- 基, p 是 1, 且 R^{10} 是氟。

[0321] 在一些实施方案中, Z^1 是异噁唑 -5- 基, p 是 1, 且 R^{10} 选自任选地取代的苯基。在一些实施方案中, Z^1 是异噁唑 -5- 基, p 是 1, 且 R^{10} 选自用一个或两个卤代基团任选地取代的苯基。

[0322] 在一些实施方案中, Z^1 是异噁唑 -3- 基, p 是 1, 且 R^{10} 选自任选地取代的苯基。在一些实施方案中, Z^1 是异噁唑 -3- 基, p 是 1, 且 R^{10} 选自用一个或两个卤代基团任选地取代的苯基。

[0323] 在一些实施方案中, Z^1 是 1,3,4- 噻二唑 -2- 基, p 是 1, 且 R^{10} 选自任选地取代的苯基。在一些实施方案中, Z^1 是异噁唑 -3- 基, p 是 1, 且 R^{10} 选自用一个或两个卤代基团任选地取代的苯基。

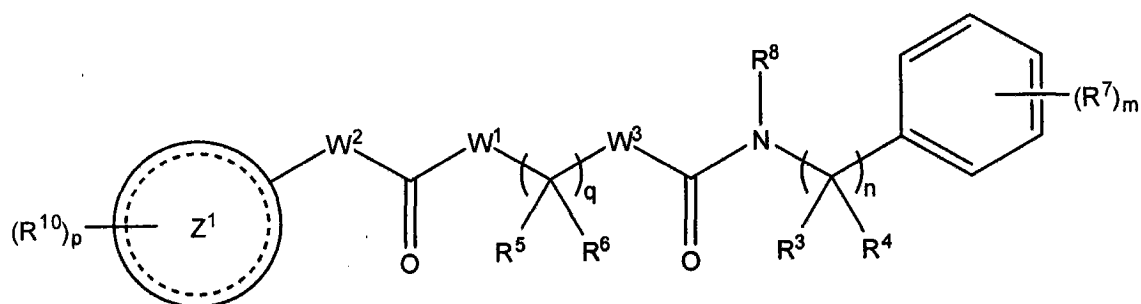
[0324] 在一些实施方案中, $-(R^{10})_p$ 与 Z^1 一起形成选自以下的基团: 3- 苯基异噁唑 -5- 基、5- 苯基异噁唑 -3- 基、6- 甲基苯并 [d] 噻唑 -2- 基、5- 乙基吡啶 -2- 基、4- 甲基苯并 [d] 噻

唑-2-基、5,6-二氯苯并[d]噻唑-2-基、5,6-二氟苯并[d]噻唑-2-基、5,6-二甲基苯并[d]噻唑-2-基、5-溴吡啶-2-基、5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-乙烯基吡啶-2-基、6-氟异喹啉-3-基、5-氟异喹啉-3-基、7-氟异喹啉-3-基、6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基、5-苯基吡啶-2-基、4-甲基-2-苯基噻唑-5-基、5-甲基吡啶-2-基、5-溴吡啶-2-基和4-甲基噻吩-2-基。

[0325] 在一些实施方案中, $-(R^{10})_p$ 与 Z^1 一起形成选自以下的基团: 6-甲基苯并[d]噻唑-2-基、5-乙基吡啶-2-基、4-甲基苯并[d]噻唑-2-基、5,6-二氯苯并[d]噻唑-2-基、5,6-二氟苯并[d]噻唑-2-基、5,6-二甲基苯并[d]噻唑-2-基、5-溴吡啶-2-基、5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-乙烯基吡啶-2-基、6-氟异喹啉-3-基、5-氟异喹啉-3-基、7-氟异喹啉-3-基、6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基、5-苯基吡啶-2-基、4-甲基-2-苯基噻唑-5-基、5-甲基吡啶-2-基、5-溴吡啶-2-基和4-甲基噻吩-2-基。

[0326] 还提供了选自式 II 的化合物及其药学上可接受的盐的至少一种化学个体:

[0327]

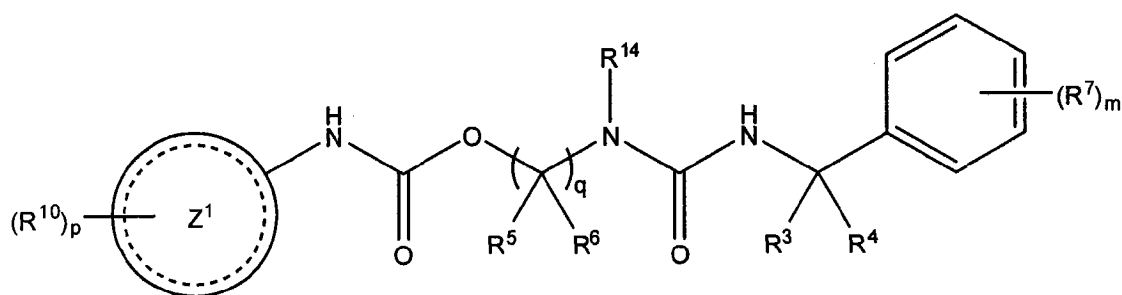


[0328] 式 II

[0329] 其中 W^1 、 W^2 、 W^3 、 Z^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 m 、 n 、 p 和 q 如对式 I 的化合物所描述的。

[0330] 还提供了选自式 III 的化合物及其药学上可接受的盐的至少一种化学个体:

[0331]



[0332] 式 III

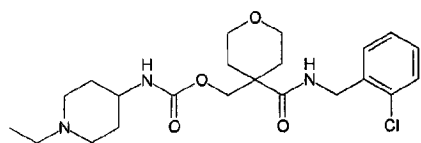
[0333] 其中 Z^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 m 和 p 如对式 I 的化合物所描述的。

[0334] 还提供了选自以下及其药学上可接受的盐的至少一种化学个体:

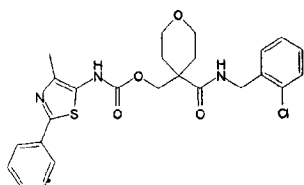
[0335]

结构

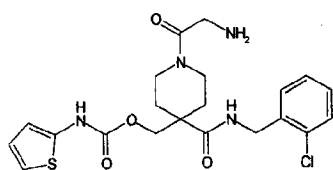
化学名称



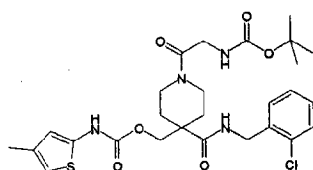
N-[(2-氯苯基)甲基](4-{[N-(1-乙基(4-哌啶基))氨基甲酰氧基]甲基}(2H-3,4,5,6-四氢吡喃-4-基))甲酰胺



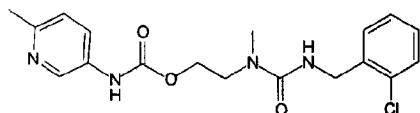
N-[(2-氯苯基)甲基](4-{[N-(4-甲基-2-苯基(1,3-噻唑-5-基))氨基甲酰氧基]甲基}(2H-3,4,5,6-四氢吡喃-4-基))甲酰胺



{1-(2-氨基乙酰基)-4-[(N-(2-噻吩基)氨基甲酰氧基)甲基](4-哌啶基))-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺

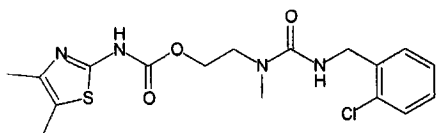


(叔丁氧基)-N-[2-(4-{[N-[(2-氯苯基)甲基]氨基甲酰基}-4-{[N-(4-甲基(2-噻吩基))氨基甲酰氧基]甲基}哌啶基)-2-氧代乙基]甲酰胺

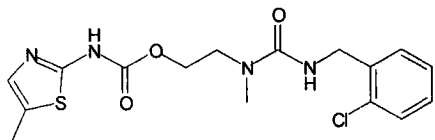


{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺

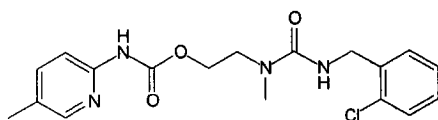
[0336]



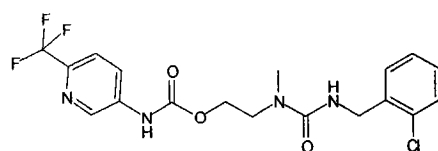
N-(4,5-二甲基(1,3-噻唑-2-基))[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺



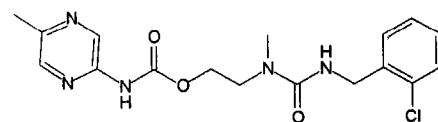
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-甲基(1,3-噻唑-2-基))甲酰胺



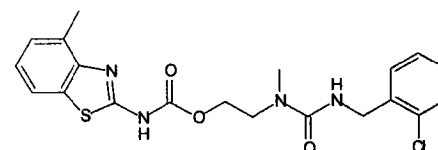
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-甲基(2-吡啶基))甲酰胺



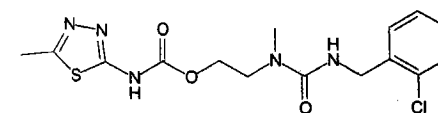
{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-(2-{N-[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]氨基甲酰氧基}乙基)甲酰胺



{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(5-甲基吡嗪-2-基)氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺

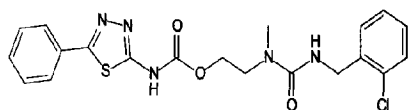


{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(4-甲基苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺

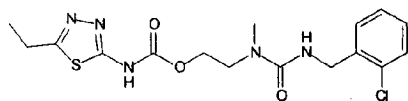


{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(5-甲基(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺

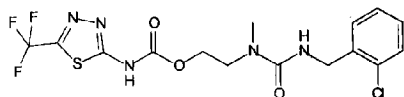
[0337]



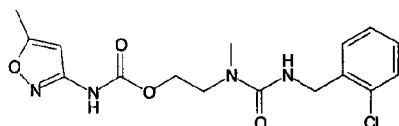
{{(2-氯苯基)甲基}氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(5-苯基(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺



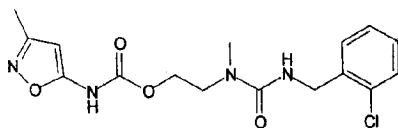
{{(2-氯苯基)甲基}氨基}-N-{2-[N-(5-乙基(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺



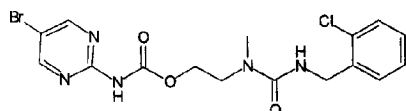
{{(2-氯苯基)甲基}氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(5-(三氟甲基)(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺



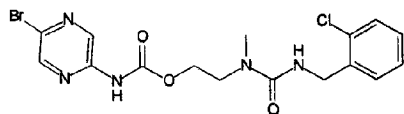
{{(2-氯苯基)甲基}氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(5-甲基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺



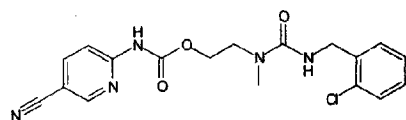
{{(2-氯苯基)甲基}氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(3-甲基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺



N-{2-[N-(5-溴嘧啶-2-基)氨基甲酰氧基]乙基}{{(2-氯苯基)甲基}氨基}-N-甲基甲酰胺

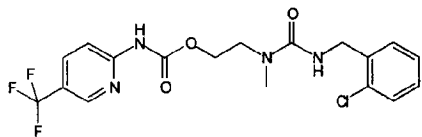


N-{2-[N-(5-溴吡嗪-2-基)氨基甲酰氧基]乙基}{{(2-氯苯基)甲基}氨基}-N-甲基甲酰胺

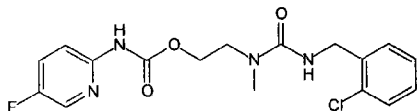


[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-氟基(2-吡啶基))甲酰胺

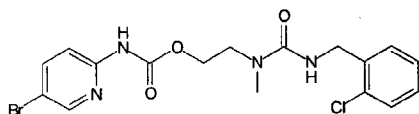
[0338]



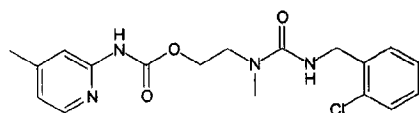
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-[5-(三氟甲基)(2-吡啶基)]甲酰胺



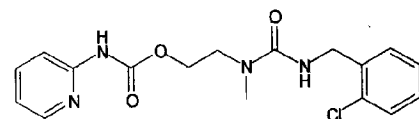
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-氟(2-吡啶基))甲酰胺



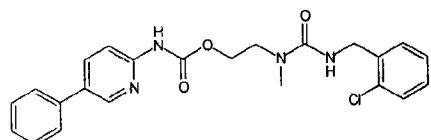
N-(5-溴(2-吡啶基))[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺



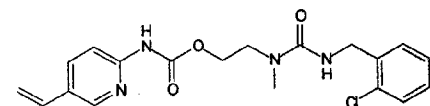
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(4-甲基(2-吡啶基))甲酰胺



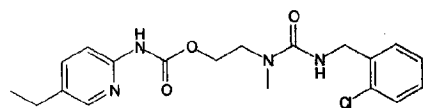
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(2-吡啶基)甲酰胺



[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-苯基(2-吡啶基))甲酰胺

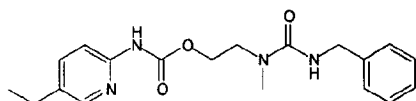


[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-乙烯基(2-吡啶基))甲酰胺

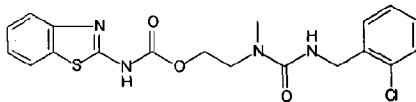


[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-乙基(2-吡啶基))甲酰胺

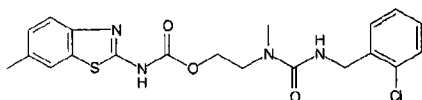
[0339]



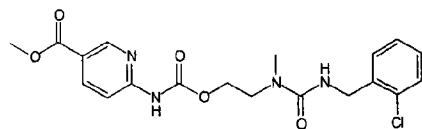
N-(5-乙基(2-吡啶基))(2-{N-甲基[苄基氨基]羰基氨基}乙氧基)甲酰胺



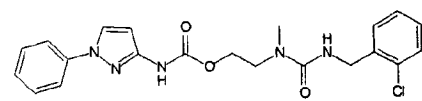
N-[2-(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)乙基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



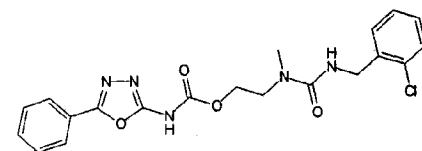
{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(6-甲基苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺



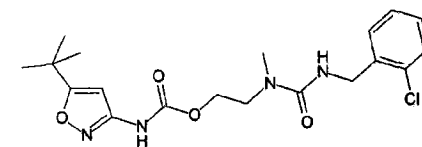
6-{2-([(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]羰基氨基}吡啶-3-羧酸甲酯



{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(1-苯基吡唑-3-基)氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺

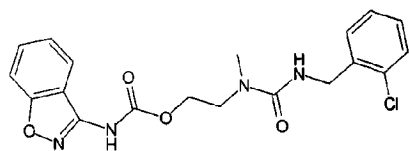


[2-([(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-苯基(1,3,4-噁二唑-2-基))甲酰胺

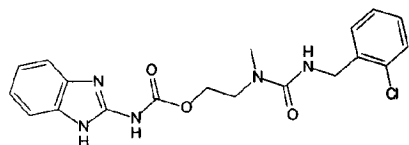


N-[5-(叔丁基)异噁唑-3-基][2-([(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺

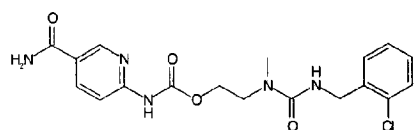
[0340]



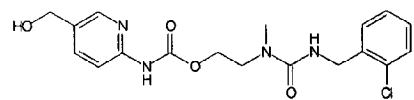
N-苯并[d]异噁唑-3-基[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺



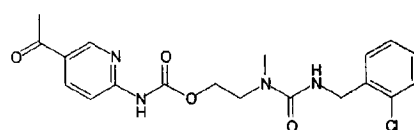
N-苯并咪唑-2-基[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺



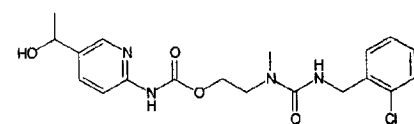
6-{2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]羰基氨基}吡啶-3-甲酰胺



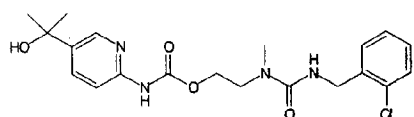
{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-(2-{N-[5-(羟基甲基)(2-吡啶基)]氨基甲酰氧基}乙基)-N-甲基甲酰胺



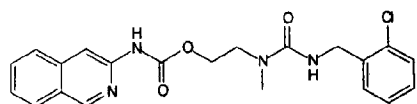
N-{2-[N-(5-乙酰基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



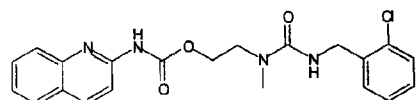
{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-(2-{N-[5-(羟基乙基)(2-吡啶基)]氨基甲酰氧基}乙基)-N-甲基甲酰胺



{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-(2-{N-[5-(1-羟基-异丙基)(2-吡啶基)]氨基甲酰氧基}乙基)-N-甲基甲酰胺

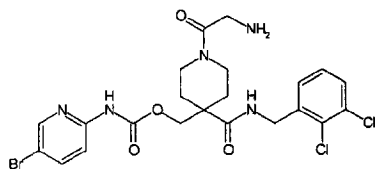


[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(3-喹啉基)甲酰胺

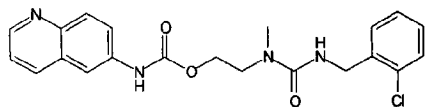


[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(2-喹啉基)甲酰胺

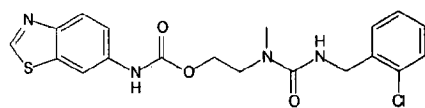
[0341]



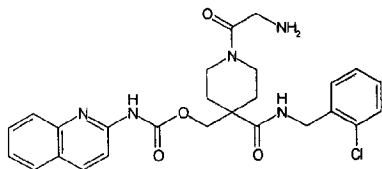
(1-(2-氨基乙酰基)-4-{[N-(5-溴(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]甲基}(4-哌啶基))-N-[(2,3-二氯苯基)甲基]甲酰胺



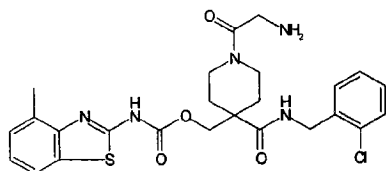
{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-[2-(N-(6-喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]甲酰胺



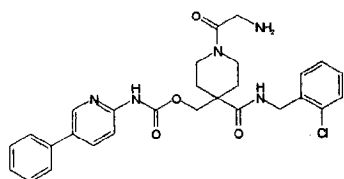
N-[2-(N-苯并噻唑-6-基氨基甲酰氧基)乙基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



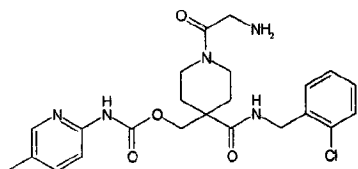
{1-(2-氨基乙酰基)-4-([N-(2-喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基)(4-哌啶基))-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺



(1-(2-氨基乙酰基)-4-{[N-(4-甲基苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]甲基}(4-哌啶基))-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺

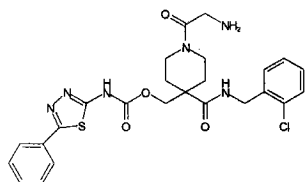


(1-(2-氨基乙酰基)-4-{[N-(5-苯基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]甲基}(4-哌啶基))-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺

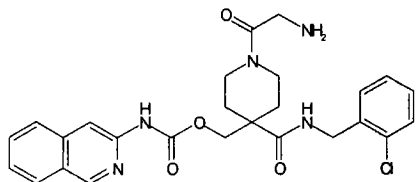


(1-(2-氨基乙酰基)-4-{[N-(5-甲基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]甲基}(4-哌啶基))-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺

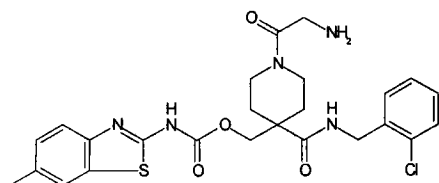
[0342]



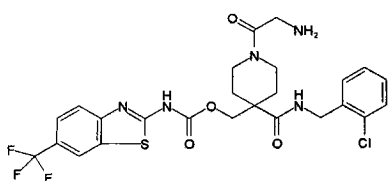
(1-(2-氨基乙酰基)-4-{[N-(5-苯基(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]甲基}(4-哌啶基))-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺



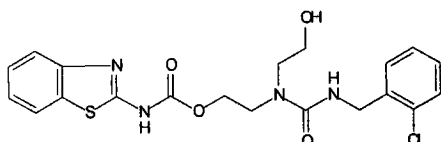
{1-(2-氨基乙酰基)-4-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基](4-哌啶基)}-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺



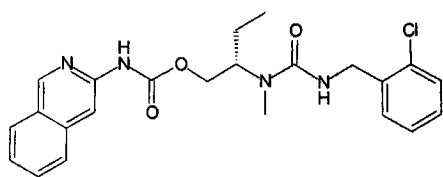
(1-(2-氨基乙酰基)-4-{[N-(6-甲基苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]甲基}(4-哌啶基))-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺



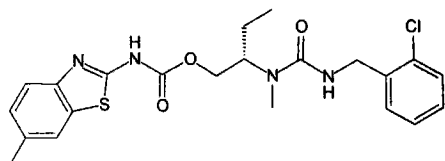
[1-(2-氨基乙酰基)-4-({N-[6-(三氟甲基)苯并噻唑-2-基]氨基甲酰氧基}甲基)(4-哌啶基))-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺



N-[2-(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)乙基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-(2-羟基乙基)甲酰胺

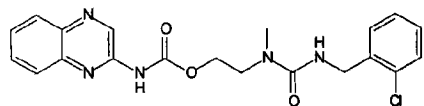


[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丁氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

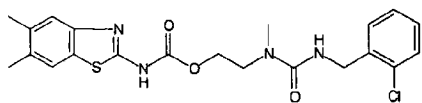


[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丁氧基]-N-(6-甲基苯并噻唑-2-基)甲酰胺

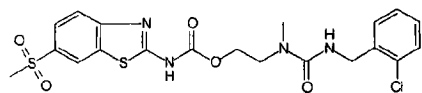
[0343]



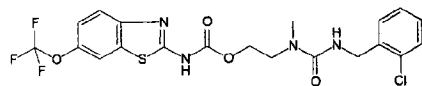
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-喹啉-2-基甲酰胺



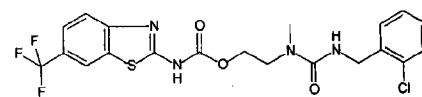
N-(5,6-二甲基苯并噻唑-2-基)[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺



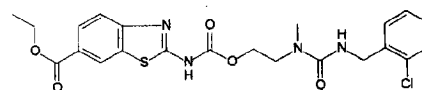
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-[6-(甲基磺酰基)苯并噻唑-2-基]甲酰胺



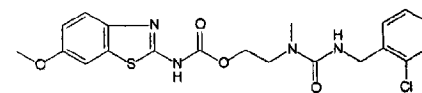
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-[6-(三氟甲氧基)苯并噻唑-2-基]甲酰胺



[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-[6-(三氟甲基)苯并噻唑-2-基]甲酰胺

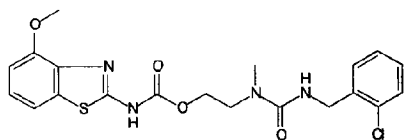


2-{2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基}羰基氨基}苯并噻唑-6-羧酸乙酯

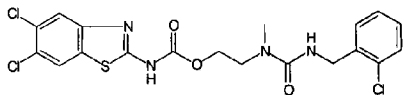


[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(6-甲氧基苯并噻唑-2-基)甲酰胺

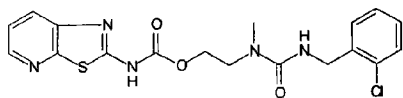
[0344]



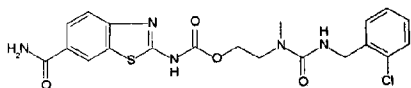
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(4-甲氧基苯并噻唑-2-基)甲酰胺



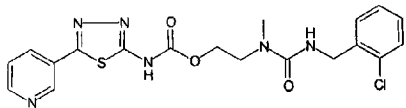
N-(5,6-二氯苯并噻唑-2-基)[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺



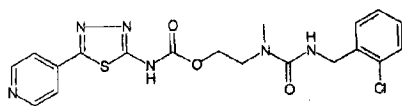
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)甲酰胺



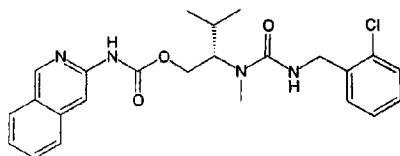
2-{[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]羰基氨基}苯并噻唑-6-甲酰胺



[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-(3-吡啶基)(1,3,4-噻二唑-2-基))甲酰胺

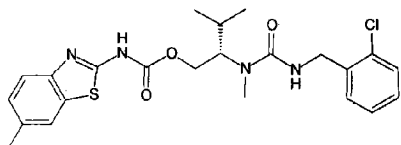


[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-(4-吡啶基)(1,3,4-噻二唑-2-基))甲酰胺

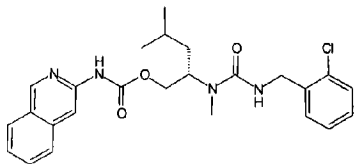


[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-甲基丁氧基]-N-(3-喹啉基)甲酰胺

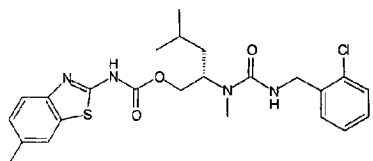
[0345]



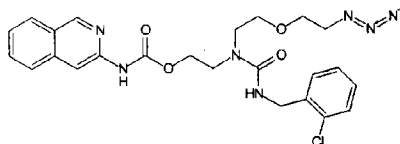
[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-甲基丁氧基]-N-(6-甲基苯并噻唑-2-基)甲酰胺



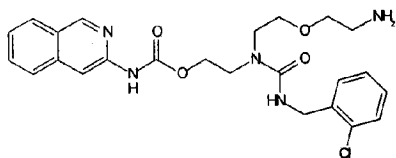
[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-甲基戊氧基]-N-(3-异噁啉基)甲酰胺



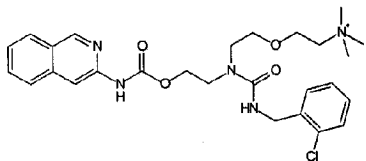
[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-甲基戊氧基]-N-(6-甲基苯并噻唑-2-基)甲酰胺



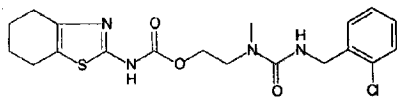
{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-[2-(3-二偶氮-3-氮杂丙-3-烯氧基)乙基]-N-[2-(N-(3-异噁啉基)氨基甲酰氧基)乙基]甲酰胺



N-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-[2-(N-(3-异噁啉基)氨基甲酰氧基)乙基]甲酰胺

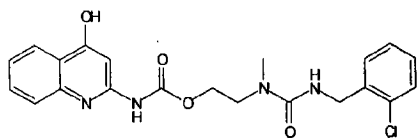


{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-[2-(N-(3-异噁啉基)氨基甲酰氧基)乙基]-N-{2-[2-(三甲基氨基)乙氧基]乙基}甲酰胺

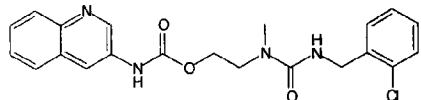


[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(4,5,6,7-四氢苯并噻唑-2-基)甲酰胺

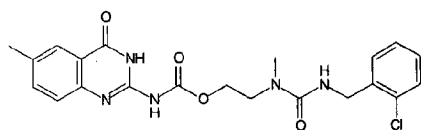
[0346]



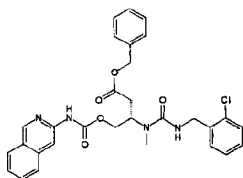
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(4-羟基(2-喹啉基))甲酰胺



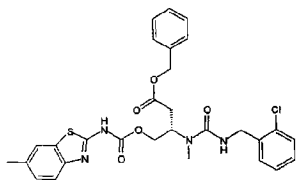
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(3-喹啉基)甲酰胺



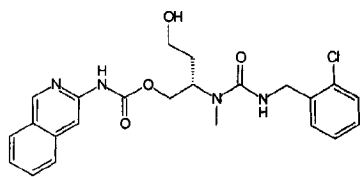
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(6-甲基-4-氧代(3-氢喹唑啉-2-基))甲酰胺



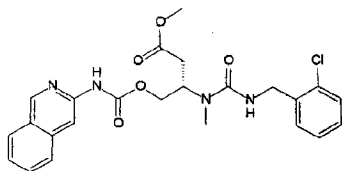
(3S)-3-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丁酸苯基甲酯



(3S)-3-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-甲基苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]丁酸苯基甲酯

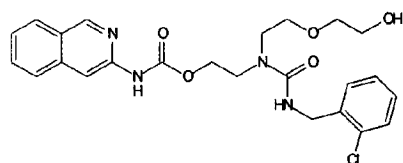


[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-羟基丁氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

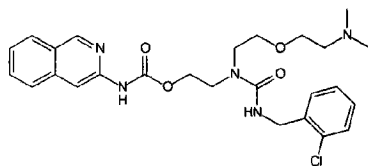


(3S)-3-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丁酸甲酯

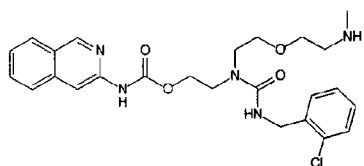
[0347]



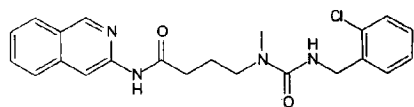
{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-N-[2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]甲酰胺



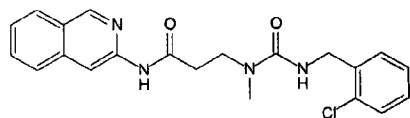
N-{2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]乙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-[2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]甲酰胺



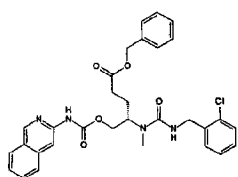
{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-[2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]-N-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙基}甲酰胺



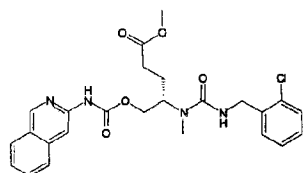
4-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-N-(3-异喹啉基)丁酰胺



3-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-N-(3-异喹啉基)丙酰胺

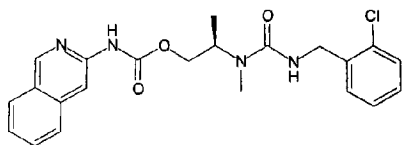


(4S)-4-({(2-氯苯基)甲基}氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酸苯基甲酯

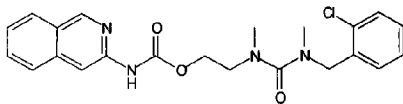


(4S)-4-([[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酸甲酯

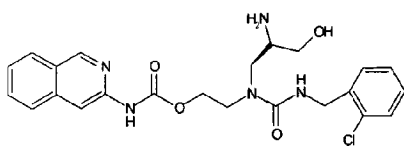
[0348]



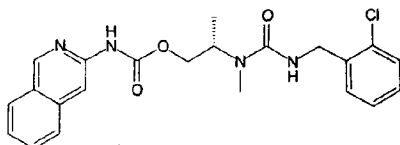
[(2R)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



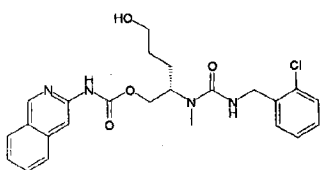
{[(2-氯苯基)甲基]甲基氨基}-N-[2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]-N-甲基甲酰胺



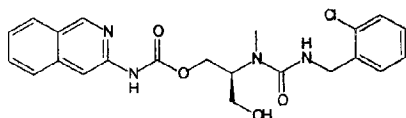
[2-(N-((2R)-2-氨基-3-羟基丙基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}羰基氨基)乙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



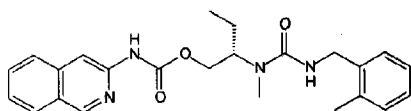
[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



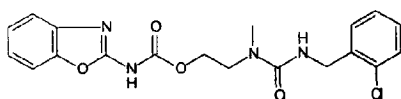
[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



N-{(1S)-2-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]乙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

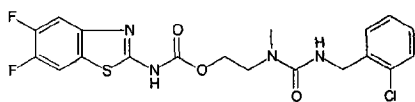


N-{(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丙基}-N-甲基{[(2-甲基苯基)甲基]氨基}甲酰胺

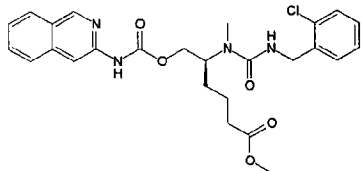


N-苯并噁唑-2-基[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺

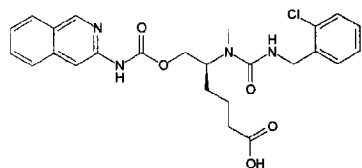
[0349]



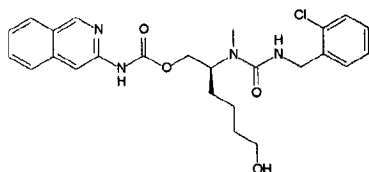
N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)[2-([(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基]乙氧基]甲酰胺



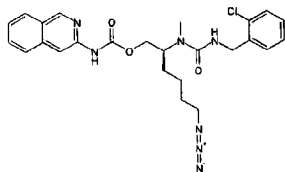
(5S)-5-([(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基-6-(N-(3-异噁啉基)氨基甲酰氧基)己酸甲酯



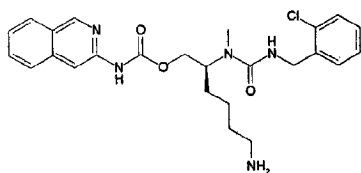
(5S)-5-([(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基-6-(N-(3-异噁啉基)氨基甲酰氧基)己酸



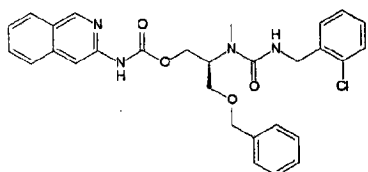
N-((1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异噁啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-((1S)-6-二偶氮-1-[(N-(3-异噁啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-6-氮杂己-6-烯基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

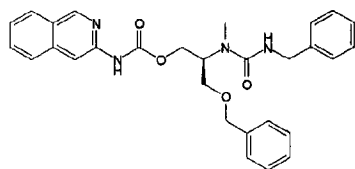


N-((1S)-5-氨基-1-[(N-(3-异噁啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

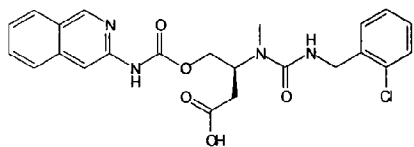


N-((1S)-2-(N-(3-异噁啉基)氨基甲酰氧基)-1-[(苯基甲氧基)甲基]乙基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

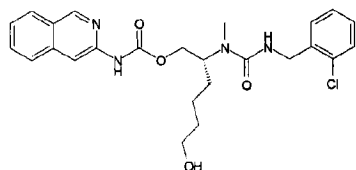
[0350]



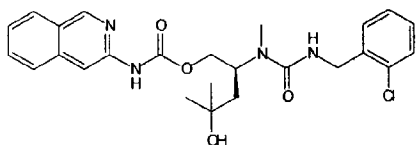
N-((1S)-2-(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)-1-[(苯基甲氧基)甲基]乙基)-N-甲基[苄基氨基]甲酰胺



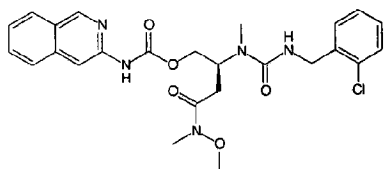
(3S)-3-(((2-氯苯基)甲基)氨基)-N-甲基羰基氨基-4-(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)丁酸



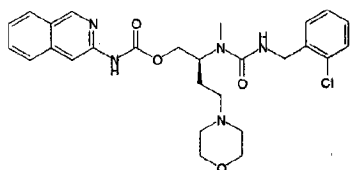
[(2R)-2-(((2-氯苯基)甲基)氨基)-N-甲基羰基氨基]-6-羟基己氧基]-N-(3-喹啉基)甲酰胺



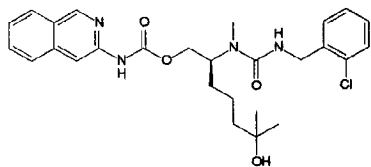
N-((1S)-3-羟基-1-[(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-甲基丁基)-((2-氯苯基)甲基)氨基}-N-甲基甲酰胺



(3S)-3-(((2-氯苯基)甲基)氨基)-N-甲基羰基氨基-4-(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)-N-甲氧基-N-甲基丁酰胺

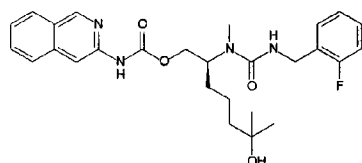


N-((1S)-1-[(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-吗啉-4-基丙基)-((2-氯苯基)甲基)氨基}-N-甲基甲酰胺

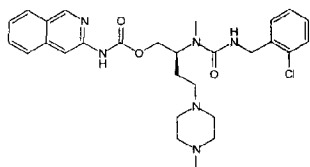


N-((1S)-5-羟基-1-[(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基)-((2-氯苯基)甲基)氨基}-N-甲基甲酰胺

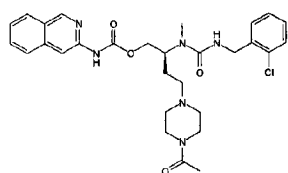
[0351]



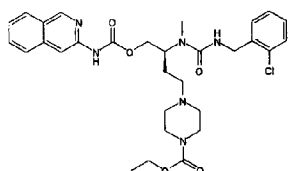
N-((1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基)-[(2-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



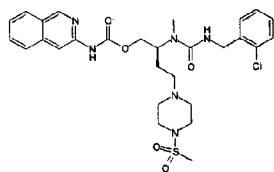
N-((1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-(4-甲基哌嗪基)丙基)-[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



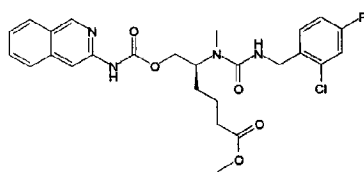
N-((1S)-3-(4-乙酰基哌嗪基)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丙基)-[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



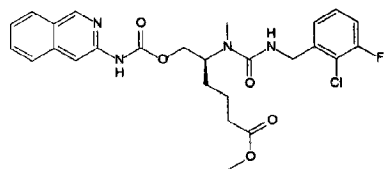
4-[(3S)-3-([(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丁基]哌嗪羧酸乙酯



N-((1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]丙基)-[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

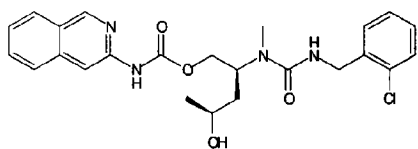


(5S)-5-([(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己酸甲酯

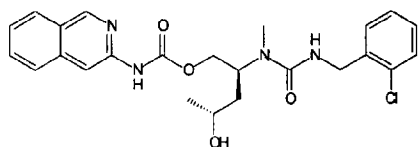


(5S)-5-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己酸甲酯

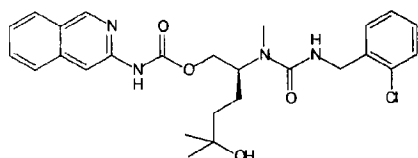
[0352]



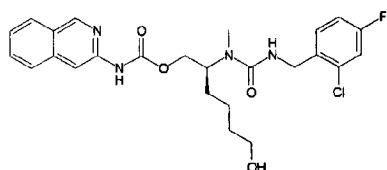
N-((1S,3S)-3-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



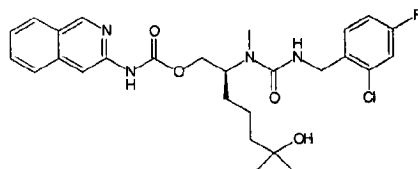
N-((1S,3R)-3-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



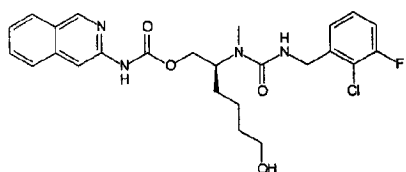
N-((1S)-4-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-甲基戊基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



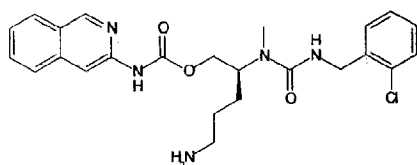
N-((1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基){[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-((1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基){[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

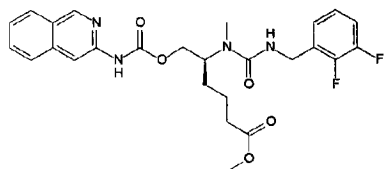


N-((1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

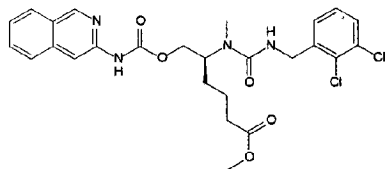


[(2S)-5-氨基-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

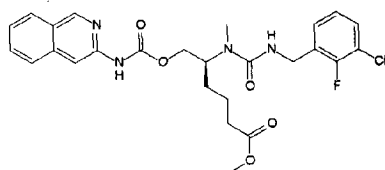
[0353]



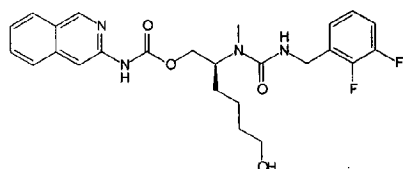
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己酸甲酯



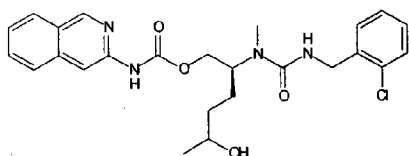
(5S)-5-({[(2,3-二氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己酸甲酯



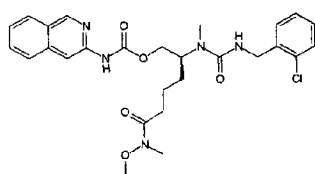
(5S)-5-({[(3-氯-2-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己酸甲酯



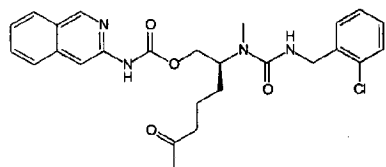
N-{(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-{(1S)-4-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

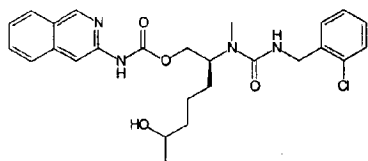


(5S)-5-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-N-甲氧基-N-甲基己酰胺

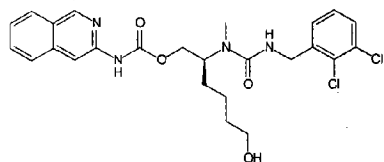


N-{(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-氧代己基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

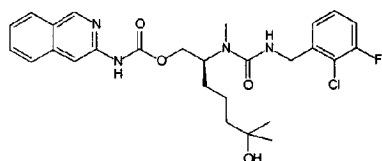
[0354]



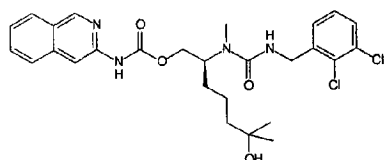
N-((1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]己基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



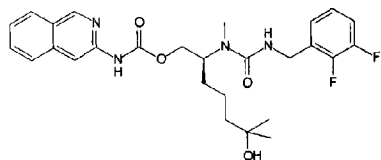
N-((1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基){[(2,3-二氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



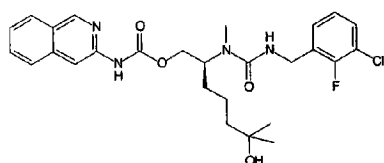
N-((1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



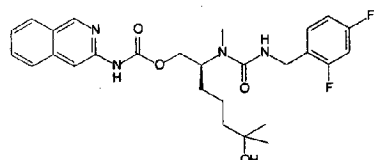
N-((1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基){[(2,3-二氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-((1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

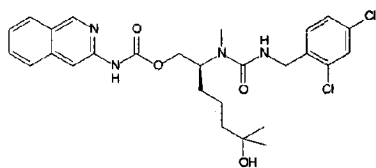


N-((1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基){[(3-氯-2-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

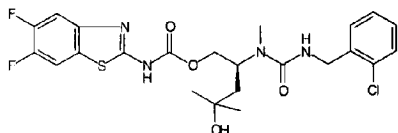


N-((1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基){[(2,4-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

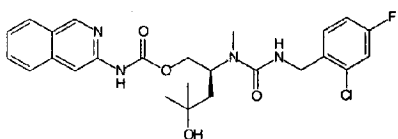
[0355]



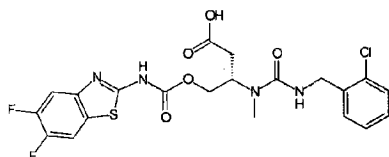
N-((1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异噁唑基)氨基)乙酰氧基]甲基)-5-甲基-5-[[[(2,4-二氯苯基)甲基]氨基]-N-甲基甲酰胺



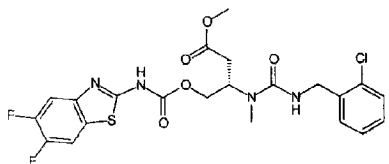
[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-4-甲基戊氧基]-N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)甲酰胺



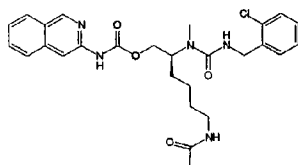
N-((1S)-3-羟基-1-[(N-(3-异噁唑基)氨基)乙酰氧基]甲基)-3-甲基-3-[[[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基甲酰胺



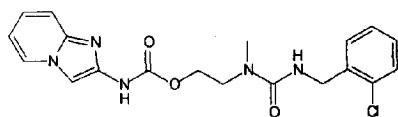
(3S)-4-[N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)氨基]乙酰氧基-3-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丁酸



(3S)-4-[N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)氨基]乙酰氧基-3-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丁酸甲酯

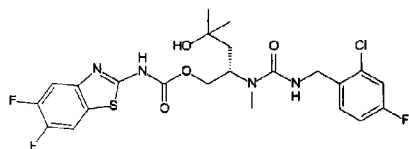


N-[(5S)-5-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异噁唑基)氨基)乙酰氧基]己基]乙酰胺

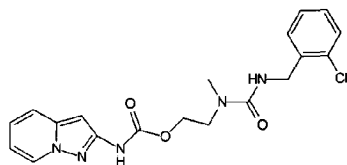


{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-[2-(N-(4-氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)氨基)乙酰氧基]乙基]-N-甲基甲酰胺

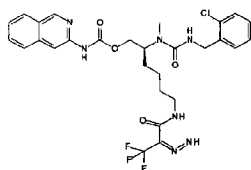
[0356]



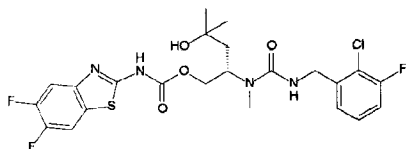
N-((1S)-1-{[N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



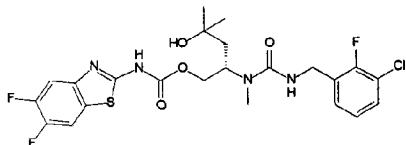
[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(8-氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲酰胺



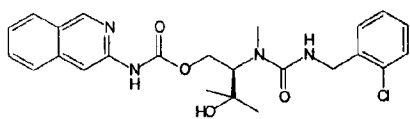
N-[(5S)-5-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基]-2,2-偶氮-3,3,3-三氟丙酰胺



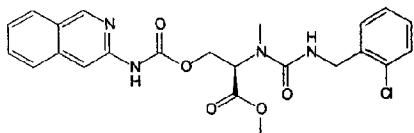
N-((1S)-1-{[N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-((1S)-1-{[N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(3-氯-2-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

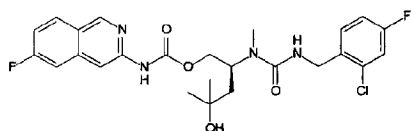


N-((1R)-2-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-2-甲基丙基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

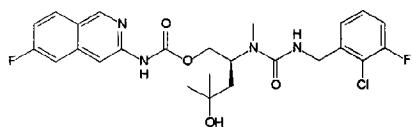


(2R)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙酸甲酯

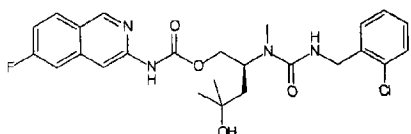
[0357]



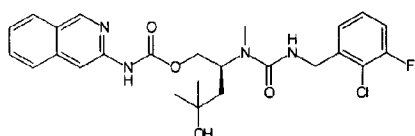
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



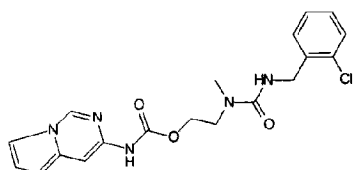
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



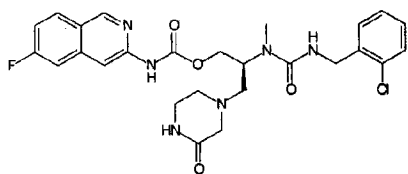
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



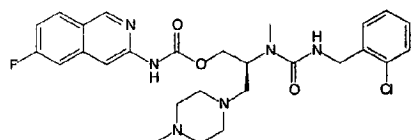
N-((1S)-3-羟基-1-{[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基}-3-甲基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(8-氢吡咯并[1,2-c]嘧啶-3-基)甲酰胺

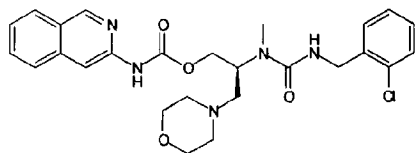


N-((1S)-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-1-[(3-氧哌嗪基)甲基]乙基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

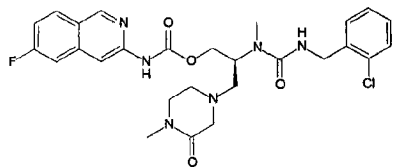


N-((1S)-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-1-[(4-甲基哌嗪基)甲基]乙基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

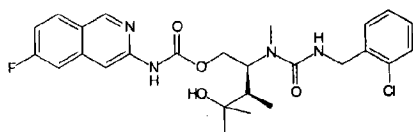
[0358]



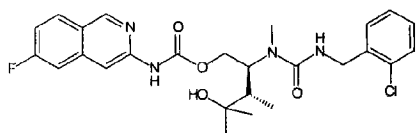
N-[(1S)-2-(N-(3-喹啉基)氨基)乙酰氧基]-1-(吗啉-4-基甲基)乙基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



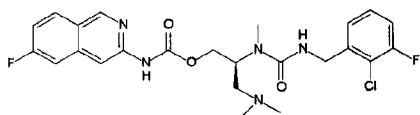
[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(4-甲基-3-氧哌嗪基)丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



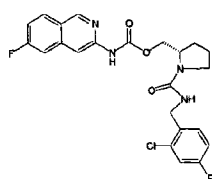
[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-3,4-二甲基戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



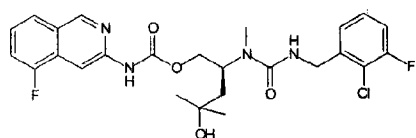
[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-3,4-二甲基戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



N-{(1S)-1-[(二甲基氨基)甲基]-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基]乙酰氧基}乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

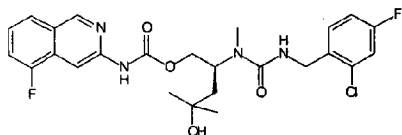


(((2S)-1-{N-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}乙酰基}吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

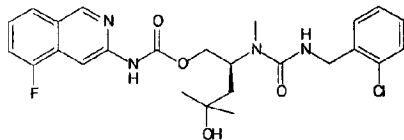


[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-4-甲基戊氧基]-N-(5-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

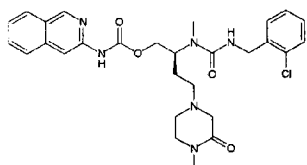
[0359]



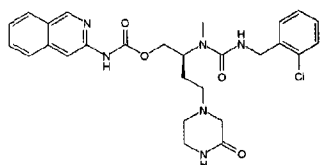
[(2S)-2-({[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-4-甲基戊氧基]-N-(5-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



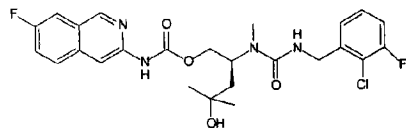
[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-4-甲基戊氧基]-N-(5-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



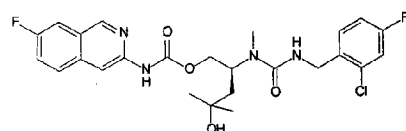
N-((1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-(4-甲基-3-氧哌嗪基)丙基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



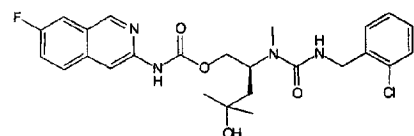
N-((1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-(3-氧哌嗪基)丙基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



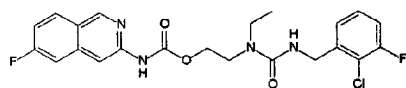
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-4-甲基戊氧基]-N-(7-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



[(2S)-2-({[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-4-甲基戊氧基]-N-(7-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

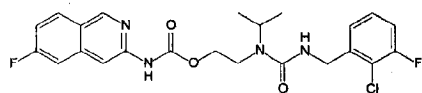


[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-4-甲基戊氧基]-N-(7-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

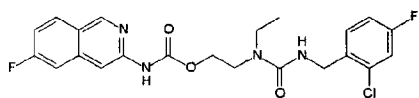


{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-乙基-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺

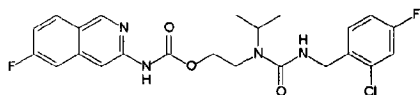
[0360]



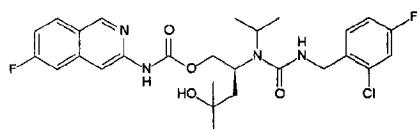
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-(甲基乙基)甲酰胺



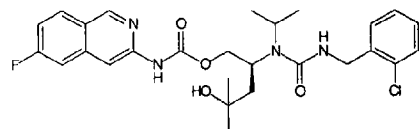
{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-乙基-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺



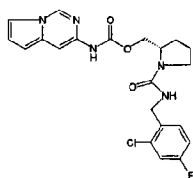
{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-(甲基乙基)甲酰胺



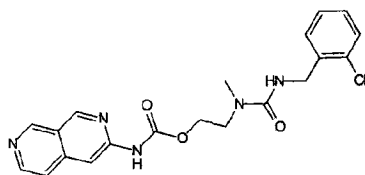
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-(甲基乙基)甲酰胺



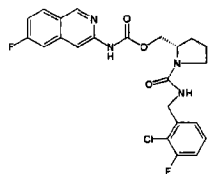
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-(甲基乙基)甲酰胺



[(2S)-1-{N-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-N-(8-氯吡咯并[1,2-c]嘧啶-3-基)甲酰胺

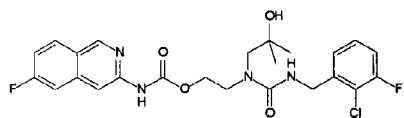


[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基甲酰胺

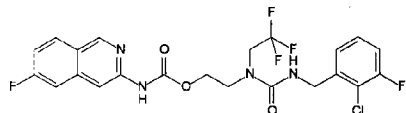


[(2S)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

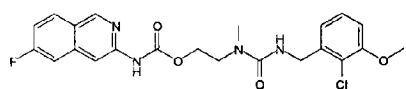
[0361]



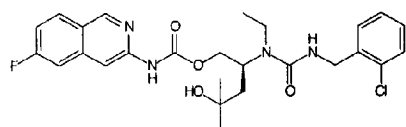
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-(2-羟基-2-甲基丙基)甲酰胺



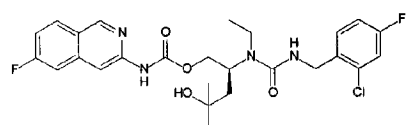
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-(2,2,2-三氟乙基)甲酰胺



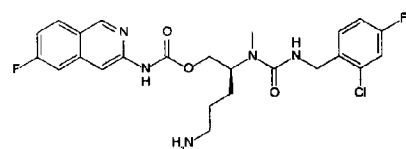
{[(2-氯-3-甲氧基苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺



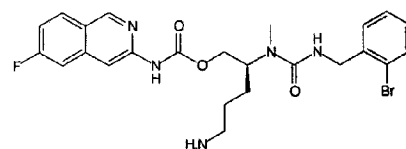
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-乙基甲酰胺



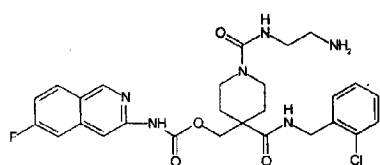
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-乙基甲酰胺



N-((1S)-4-氨基-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

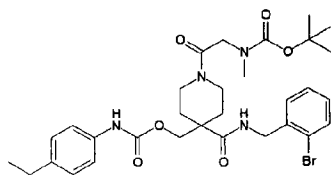


N-((1S)-4-氨基-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-溴苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

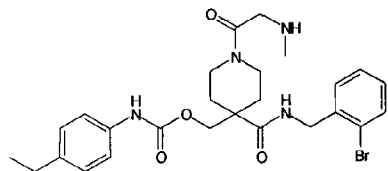


N-(2-氨基乙基)(4-{N-[(2-氯苯基)甲基]氨基甲酰氧基}-4-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}哌啶基)甲酰胺

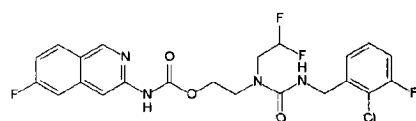
[0362]



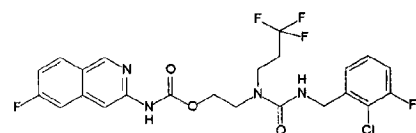
(叔丁氧基)-N-[2-(4-{N-[(2-溴苯基)甲基]氨基甲酰基}-4-{[N-(4-乙基苯基)氨基甲酰氧基]甲基}哌啶基)-2-氧代乙基]-N-甲基甲酰胺



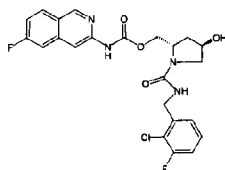
[(4-{N-[(2-溴苯基)甲基]氨基甲酰基}-1-[2-(甲基氨基)乙酰基](4-哌啶基))甲氧基]-N-(4-乙基苯基)甲酰胺



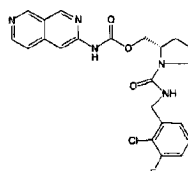
N-(2,2-二氟乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺



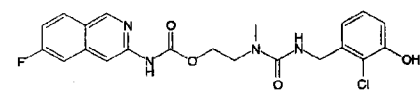
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-(3,3,3-三氟丙基)甲酰胺



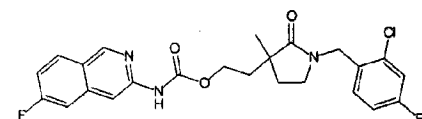
[(2S,4R)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}-4-羟基吡咯烷-2-基]甲氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



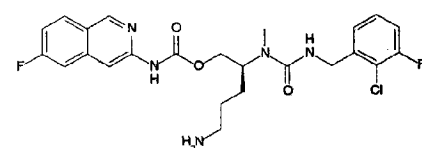
[((2S)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基甲酰胺



{[(2-氯-3-羟基苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺

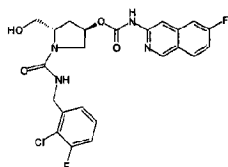


(2-{1-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基}乙氧基)-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

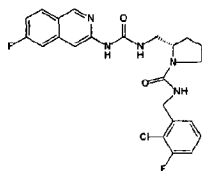


N-((1S)-4-氨基-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

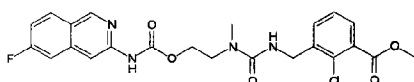
[0363]



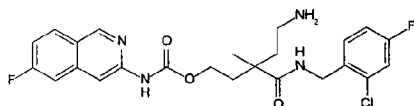
((5S,3R)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基氧基)-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



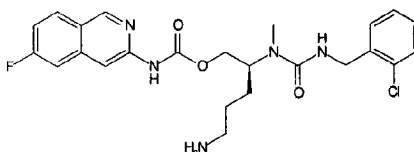
{[(2S)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}吡咯烷-2-基]甲基氨基}-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



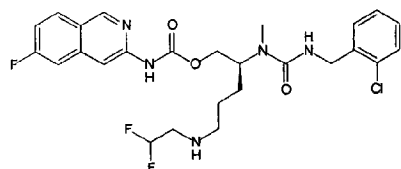
2-氯-3-[[N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基氨基甲酰基]氨基]甲基}苯甲酸甲酯



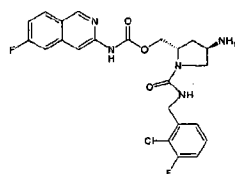
4-氨基-N-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基丁酰胺



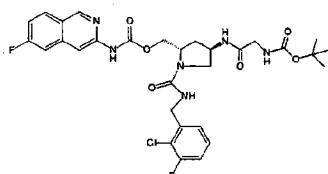
N-((1S)-4-氨基-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-((1S)-4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

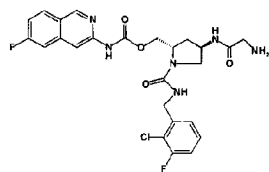


[(2S,4R)-4-氨基-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}吡咯烷-2-基]甲氧基-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

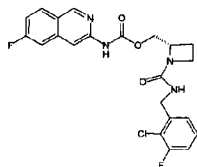


N-((5S,3R)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}-5-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}吡咯烷-3-基)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]乙酰胺

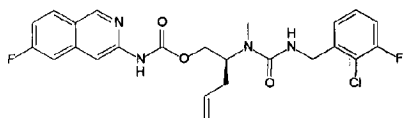
[0364]



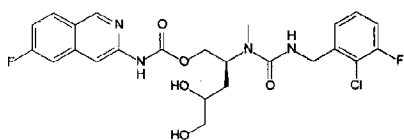
N-((5S,3R)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}乙酰基)-5-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基]乙酰氧基}甲基}吡咯烷-3-基)-2-氨基乙酰胺



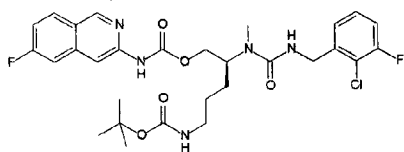
[[[(2S)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}乙酰基}氮杂环丁烷-2-基]甲氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



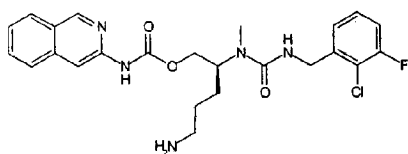
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基]乙酰氧基}甲基}丁-3-烯基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



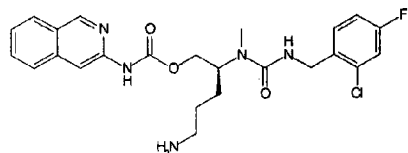
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基]乙酰氧基}甲基}-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



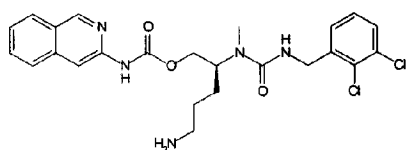
N-((1S)-4-{[叔丁氧基]羰基氨基}-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基]乙酰氧基}甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-((1S)-4-氨基-1-{[N-(3-异喹啉基)氨基]乙酰氧基}甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

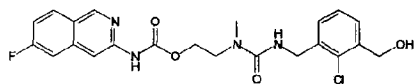


N-((1S)-4-氨基-1-{[N-(3-异喹啉基)氨基]乙酰氧基}甲基}丁基){[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

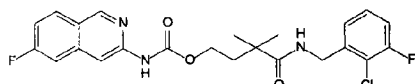


N-((1S)-4-氨基-1-{[N-(3-异喹啉基)氨基]乙酰氧基}甲基}丁基){[(2,3-二氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

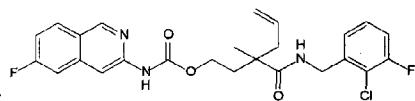
[0365]



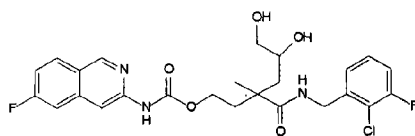
(([2-氯-3-(羟基甲基)苯基]甲基)氨基)-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺



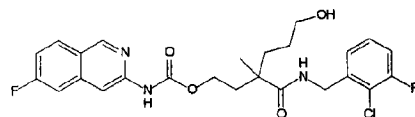
N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2,2-二甲基丁酰胺



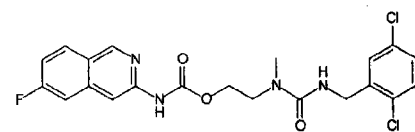
N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基戊-4-烯酰胺



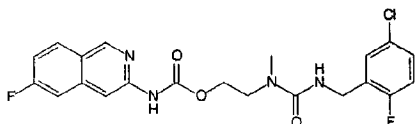
N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-4,5-二羟基-2-甲基戊酰胺



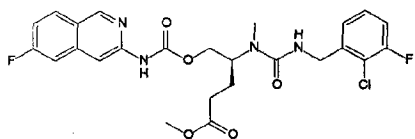
N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-[2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基]-5-羟基-2-甲基戊酰胺



{[(2,5-二氯苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺

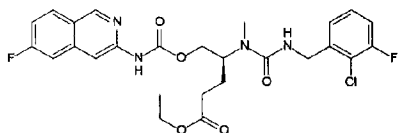


{[(5-氯-2-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺

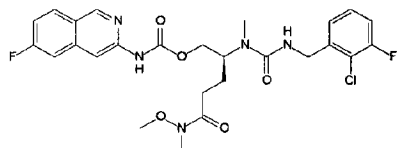


(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酸甲酯

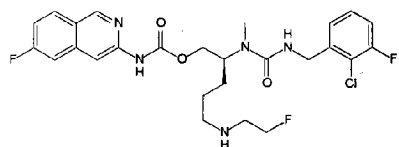
[0366]



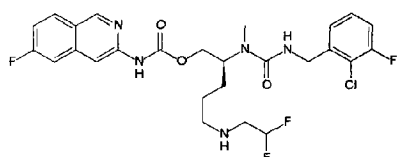
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酸乙酯



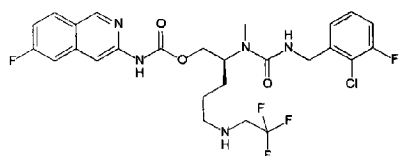
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-N-甲氧基-N-甲基戊酰胺



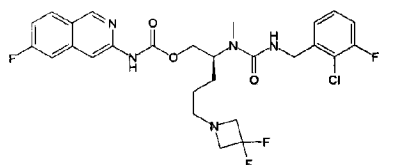
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-[2-氟乙基]氨基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



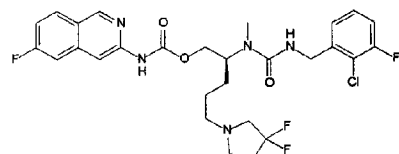
N-((1S)-4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



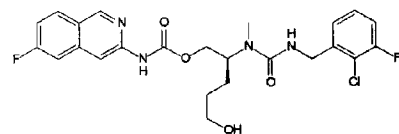
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



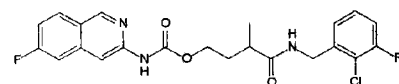
N-((1S)-4-(3,3-二氟氮杂环丁基)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



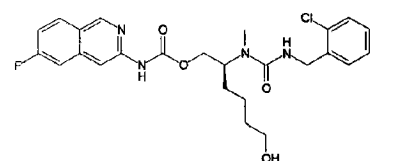
N-((1S)-4-(3,3-二氟吡咯烷基)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

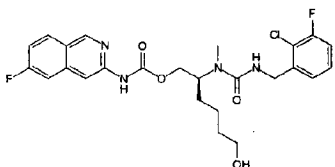


N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-甲基丁酰胺

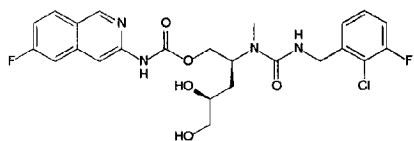


N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-5-羟基戊基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

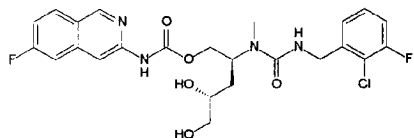
[0367]



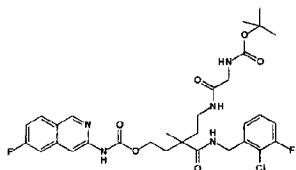
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-5-羟基戊基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



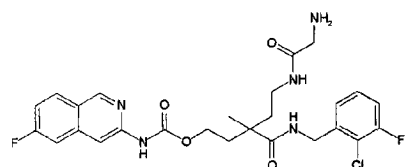
N-((1S,3S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



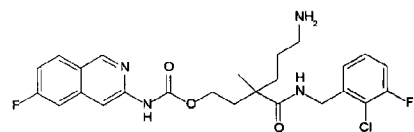
N-((1S,3R)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



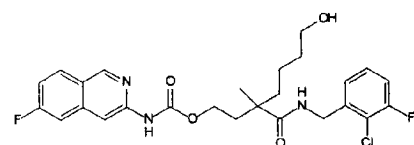
4-{2-[(叔丁氧基)羰基氨基]乙酰基氨基}-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基丁酰胺



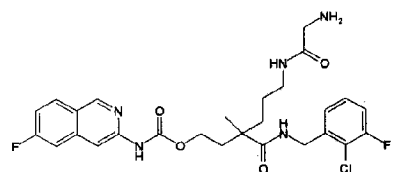
4-(2-氨基乙酰基氨基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基丁酰胺



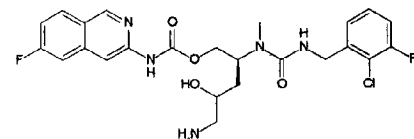
5-氨基-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基戊酰胺



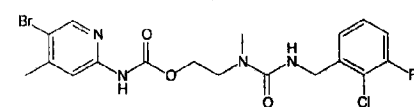
N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-6-羟基-2-甲基己酰胺



5-(2-氨基乙酰基氨基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基戊酰胺

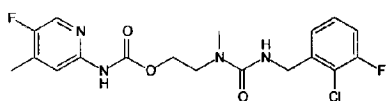


N-((1S)-4-氨基-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

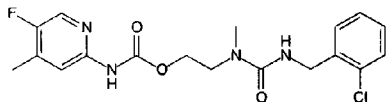


N-{2-[N-(5-溴-4-甲基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

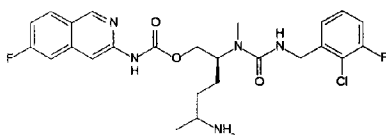
[0368]



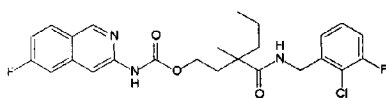
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(5-氟-4-甲基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺



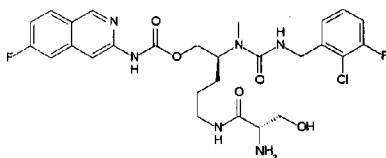
{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(5-氟-4-甲基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺



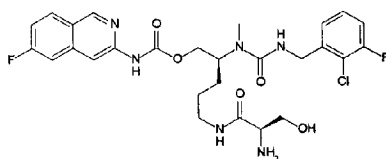
N-((1S)-4-氨基-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}戊基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



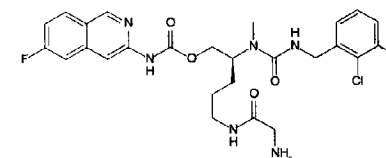
N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基戊酰胺



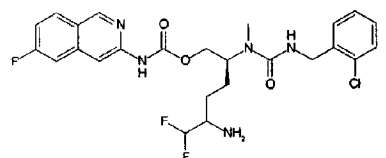
(2S)-N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺



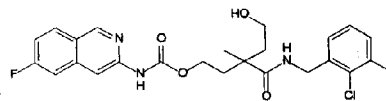
(2R)-N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺



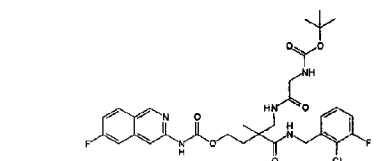
N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]-2-氨基乙酰胺



N-((1S)-4-氨基-5,5-二氟-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}戊基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

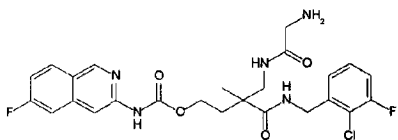


N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-4-羟基-2-甲基丁酰胺

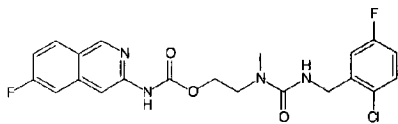


2-({2-[(叔丁氧基)氨基]乙酰基}氨基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-甲基丁酰胺

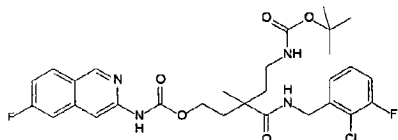
[0369]



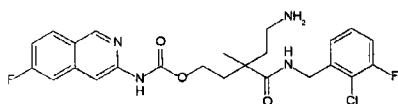
2-[(2-氨基乙酰基氨基)甲基]-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-甲基丁酰胺



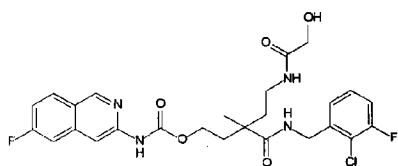
{[(2-氯-5-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺



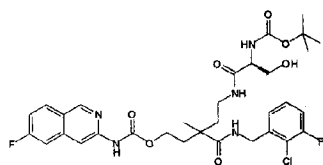
2-{2-[(叔丁氧基)羰基氨基]乙基}-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-甲基丁酰胺



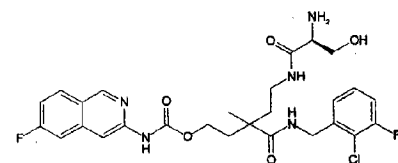
4-氨基-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基丁酰胺



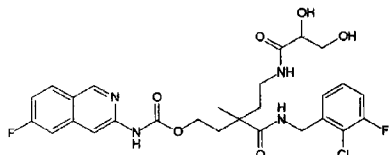
N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-4-(2-羟基乙酰基氨基)-2-甲基丁酰胺



4-((2S)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-羟基丙酰基氨基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基丁酰胺

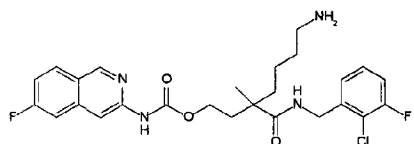


4-((2S)-2-氨基-3-羟基丙酰基氨基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基丁酰胺

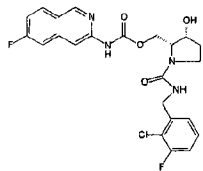


4-(2,3-二羟基丙酰基氨基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基丁酰胺

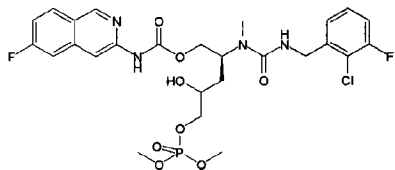
[0370]



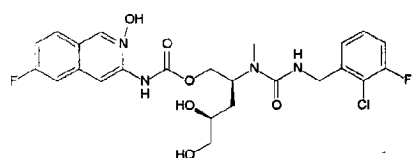
6-氨基-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基己酰胺



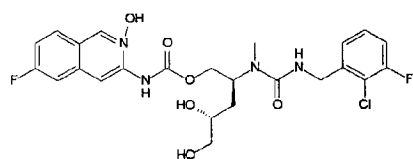
[(2R,3R)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}-3-羟基吡咯烷-2-基)甲氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



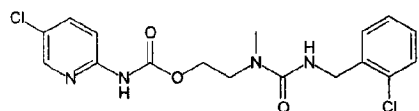
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二甲基磷酸酯



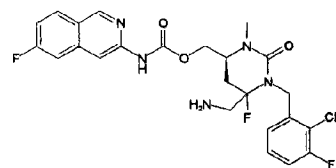
N-((1S,3S)-1-{[N-(6-氟-2-羟基(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



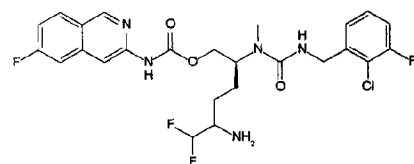
N-((1S,3R)-1-{[N-(6-氟-2-羟基(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-{2-[N-(5-氯(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

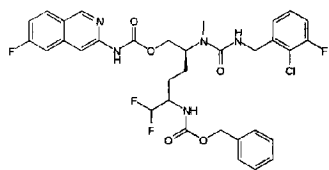


((4S)-6-(氨基甲基)-1-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-6-氟-3-甲基-2-氧代(1,3-二氮杂全氢环己基(perhydroin)-4-基)甲氧基)-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

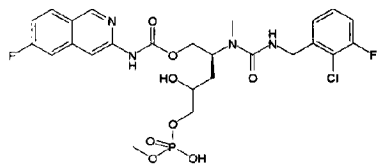


N-((1S)-4-氨基-5,5-二氟-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}戊基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

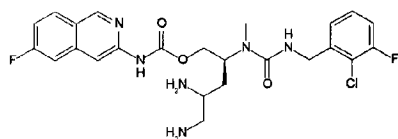
[0371]



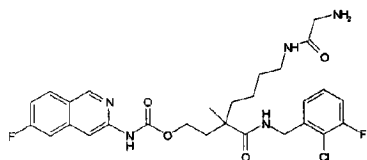
N-((1S)-5,5-二氟-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-4-([苯基甲氧基]羰基氨基)戊基)-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



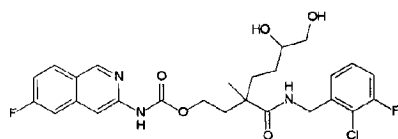
(4S)-4-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基一氢甲基磷酸酯



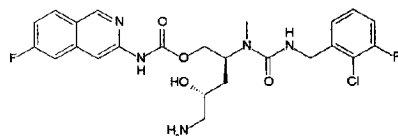
N-((1S)-3,4-二氨基-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)丁基)-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



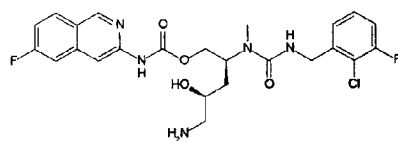
6-(2-氨基乙酰基氨基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基己酰胺



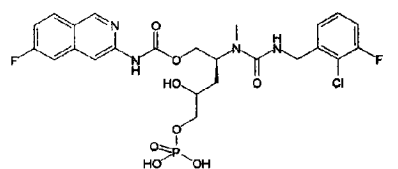
N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-5,6-二羟基-2-甲基己酰胺



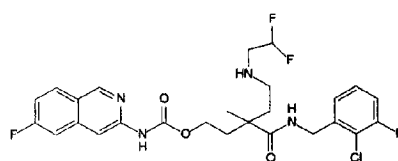
N-((1S,3R)-4-氨基-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-3-羟基丁基)-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-((1S,3S)-4-氨基-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-3-羟基丁基)-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

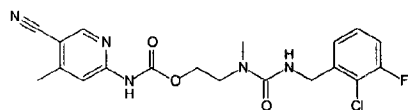


(4S)-4-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯

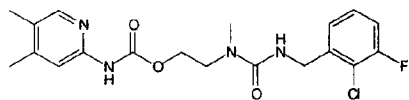


2-{2-[(2,2-二氟乙基)氨基]乙基}-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-甲基丁酰胺

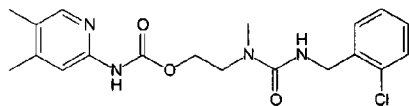
[0372]



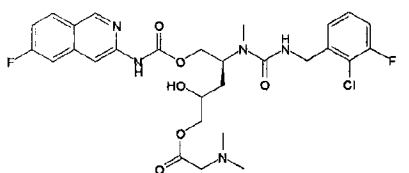
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(5-氟基-4-甲基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺



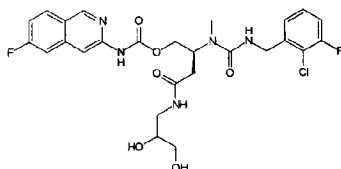
N-{2-[N-(4,5-二甲基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



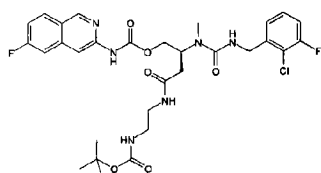
N-{2-[N-(4,5-二甲基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



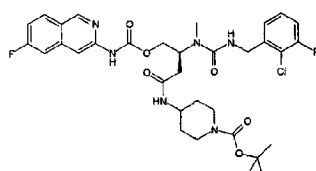
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基 2-(二甲基氨基)乙酸酯



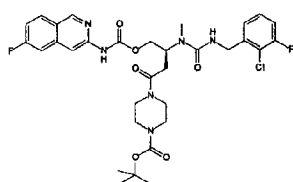
(3S)-N-(2,3-二羟基丙基)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酰胺



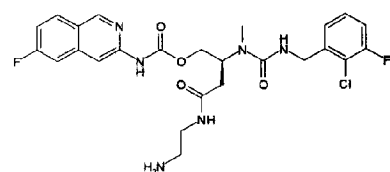
(3S)-N-{2-[(叔丁氧基)羰基氨基]乙基}-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酰胺



4-[(3S)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酰基氨基]哌啶羧酸叔丁酯

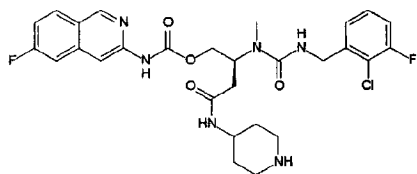


4-[(3S)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酰基]哌嗪羧酸叔丁酯

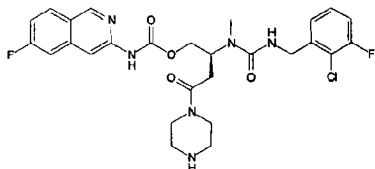


(3S)-N-(2-氨基乙基)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酰胺

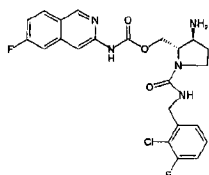
[0373]



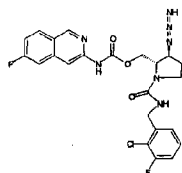
(3S)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-N-(4-哌啶基)丁酰胺



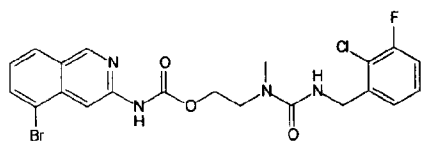
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-氧代-4-哌嗪基丁氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



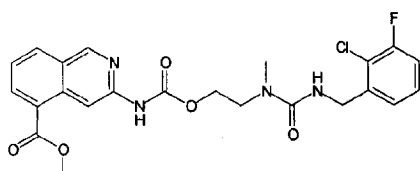
(((2S,3S)-3-氨基-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



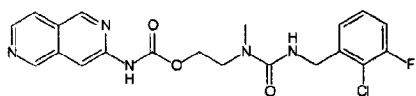
(((2S,3S)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}-3-(二偶氮氮杂乙烯基(mvinyl))吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



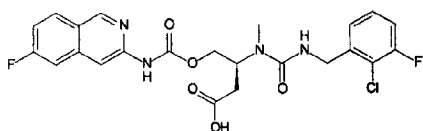
N-{2-[N-(5-溴(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



3-{[2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]羰基氨基}异喹啉-5-羧酸甲酯

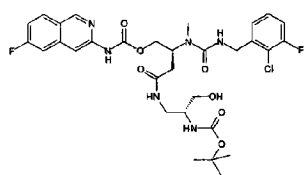


{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-[2-(N-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)乙基]甲酰胺

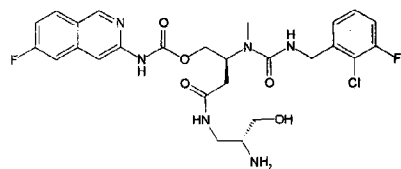


(3S)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酸

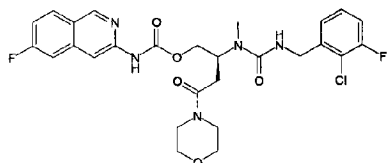
[0374]



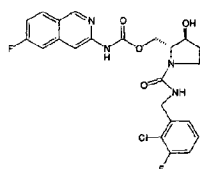
N-[(2R)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-羟基丙基](3S)-3-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酰胺



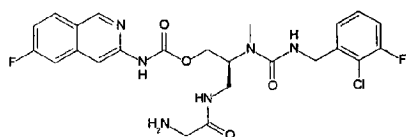
N-[(2R)-2-氨基-3-羟基丙基](3S)-3-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酰胺



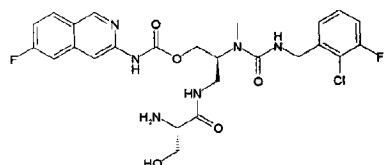
[(2S)-2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-吗啉-4-基-4-氧代丁氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



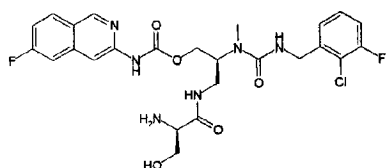
[(3S,2R)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}-3-羟基吡咯烷-2-基)甲氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



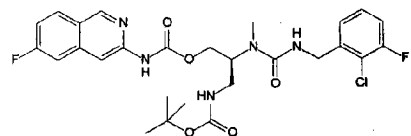
N-[(2S)-2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙基]-2-氨基乙酰胺



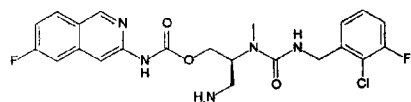
(2S)-N-[(2S)-2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺



(2R)-N-[(2S)-2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺

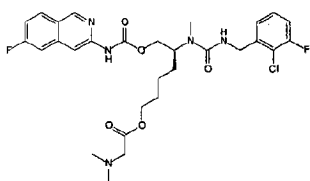


[(2S)-3-[(叔丁氧基)羰基氨基]-2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

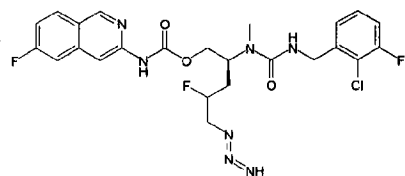


[(2S)-3-氨基-2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

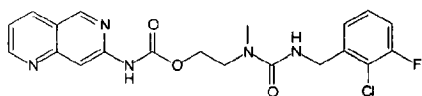
[0375]



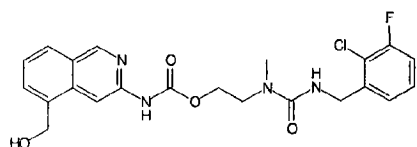
(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基 2-(二甲基氨基)乙酸酯



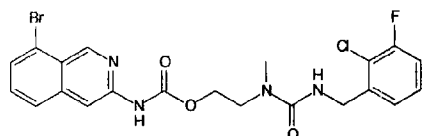
N-((1S)-5-二偶氮-3-氟-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-5-氮杂戊-5-烯基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



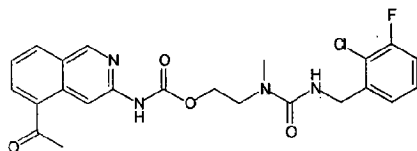
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-[2-(N-吡啶并[2,3-d]吡啶-7-基氨基甲酰氧基)乙基]甲酰胺



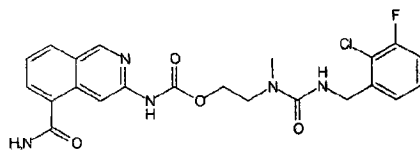
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-(2-{N-[5-(羟基甲基)(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基}乙基)-N-甲基甲酰胺



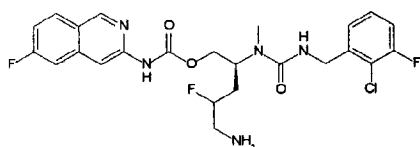
N-{2-[N-(8-溴(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



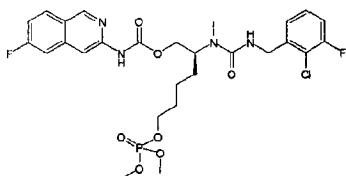
N-{2-[N-(5-乙酰基(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



3-{2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]羰基氨基}异喹啉-5-甲酰胺

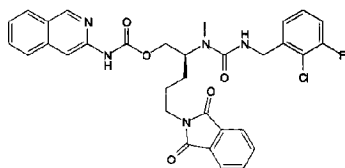


N-((1S)-4-氨基-3-氟-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

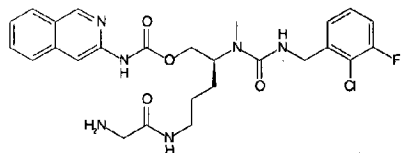


(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基二甲基磷酸酯

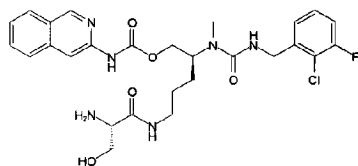
[0376]



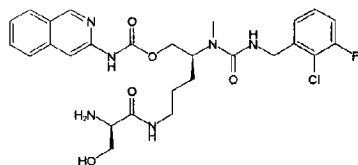
N-((1S)-4-(1,3-二氧代苯并[c]氮杂环戊烯-2-基)-1-[(N-(3-异噻啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



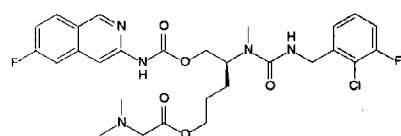
N-[(4S)-4-(((2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异噻啉基)氨基甲酰氧基)戊基]-2-氨基乙酰胺



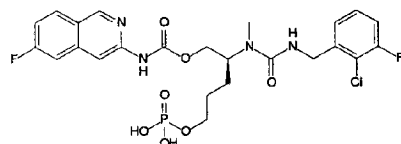
(2S)-N-[(4S)-4-(((2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异噻啉基)氨基甲酰氧基)戊基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺



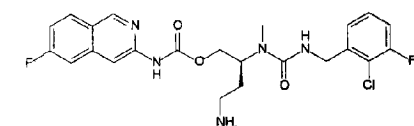
(2R)-N-[(4S)-4-(((2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异噻啉基)氨基甲酰氧基)戊基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺



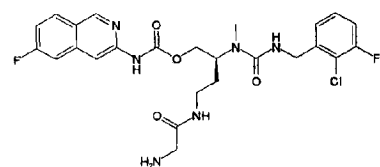
(4S)-4-(((2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异噻啉基))氨基甲酰氧基]戊基 2-(二甲基氨基)乙酸酯



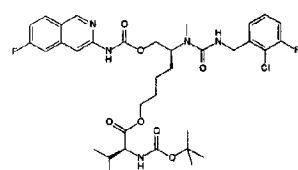
(4S)-4-(((2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异噻啉基))氨基甲酰氧基]戊基二氢磷酸酯



[(2S)-4-氨基-2-(((2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)丁氧基]-N-(6-氟(3-异噻啉基))甲酰胺

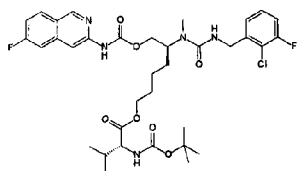


N-[(3S)-3-(((2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异噻啉基))氨基甲酰氧基]丁基]-2-氨基乙酰胺

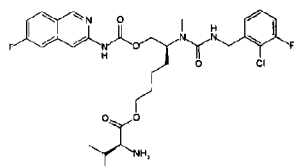


(5S)-5-(((2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异噻啉基))氨基甲酰氧基]己基(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-甲基丁酸酯

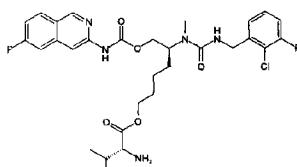
[0377]



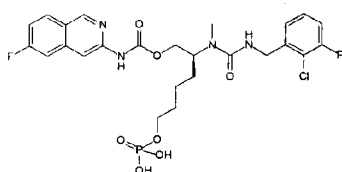
(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]己基(2R)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-甲基丁酸酯



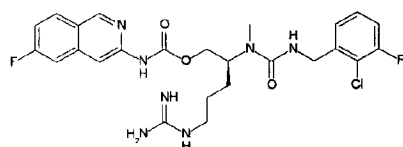
(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]己基(2S)-2-氨基-3-甲基丁酸酯



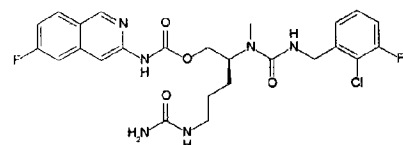
(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]己基(2R)-2-氨基-3-甲基丁酸酯



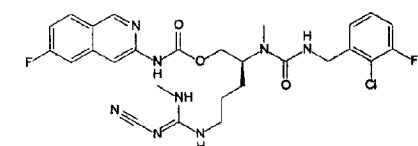
(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]己基二氢磷酸酯



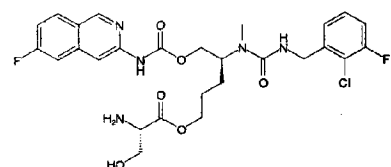
N-((1S)-4-(脒基氨基)-1-({[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



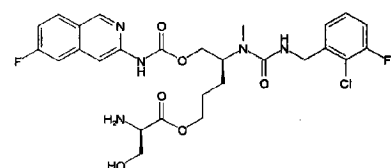
N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]戊基]氨基酰胺



N-4-({[(1E)-2-氨基-1-(甲基氨基)-2-氮杂乙烯基]氨基}(1S)-1-({[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

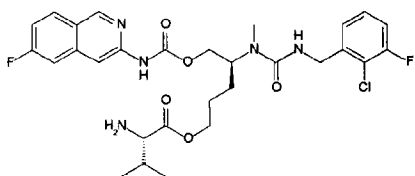


(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]戊基(2S)-2-氨基-3-羟基丙酸酯

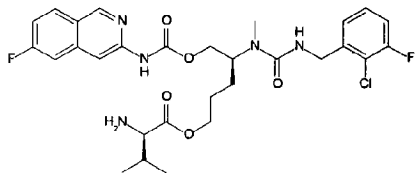


(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]戊基(2R)-2-氨基-3-羟基丙酸酯

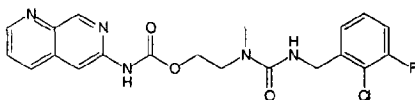
[0378]



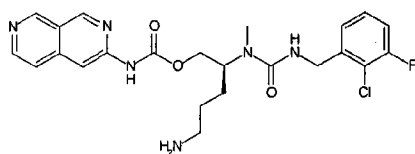
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基 (2S)-2-氨基-3-甲基丁酸酯



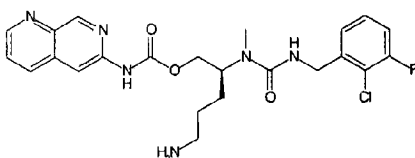
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基 (2R)-2-氨基-3-甲基丁酸酯



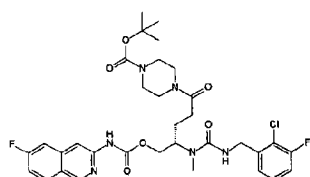
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-[2-(N-吡啶并[3,2-d]吡啶-6-基氨基甲酰氧基)乙基]甲酰胺



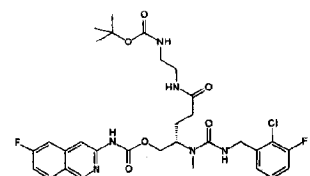
N-[(1S)-4-氨基-1-[(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



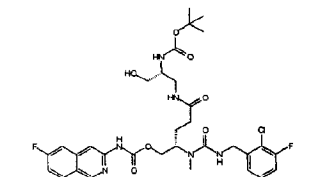
N-[(1S)-4-氨基-1-[(N-吡啶并[3,2-d]吡啶-6-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



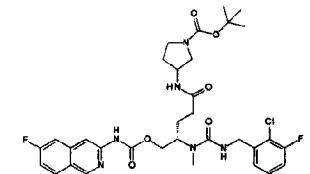
4-[(4S)-4-({[2-氯-3-氟苯基]甲基}氨基)-N-甲基
羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧
基]戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯



(4S)-N-{2-[(叔丁氧基)羰基氨基]乙基}-4-[[{(2-氯-3-氟苯基)甲基}氨基]-N-甲基羰基氨基]-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酰胺

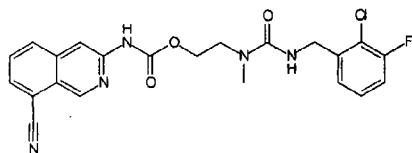


N-[(2R)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-羟基丙基](4S)-4-[[[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基]-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酰胺

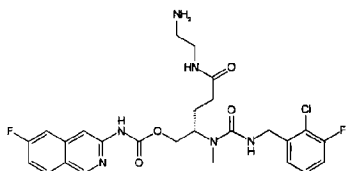


3-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酰基氧基]吡咯烷羧酸叔丁酯

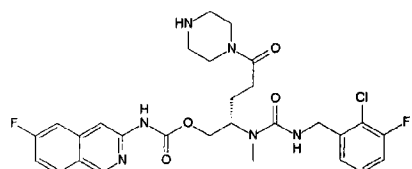
[0379]



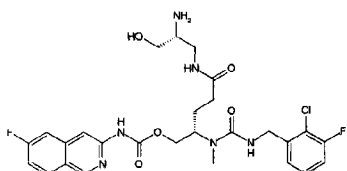
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(8-氟基(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺



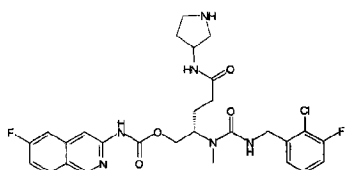
(4S)-N-(2-氨基乙基)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酰胺



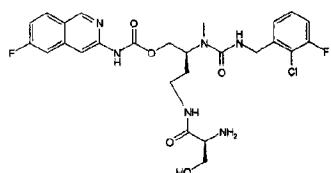
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-氧代-4-哌嗪基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



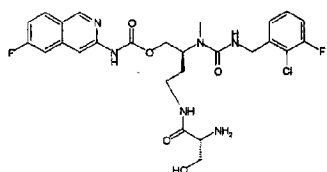
N-((2R)-2-氨基-3-羟基丙基)(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酰胺



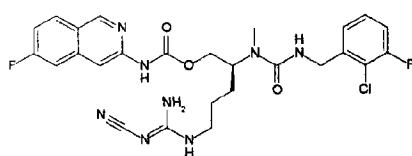
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-N-吡咯烷-3-基戊酰胺



(2S)-N-[(3S)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺

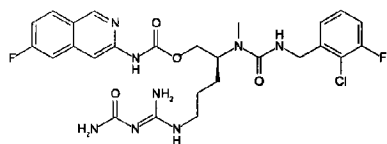


(2R)-N-[(3S)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺

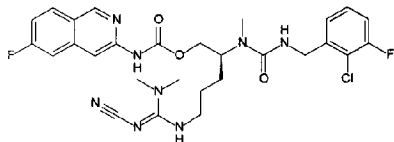


N-(4-(((1E)-1-氨基-2-氟基-2-氮杂乙烯基)氨基)(1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

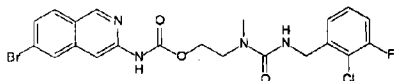
[0380]



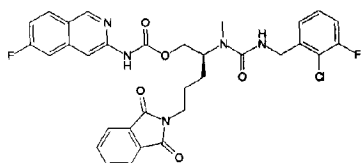
N-(4-(((1E)-1-氨基-2-氨基甲酰基-2-氮杂乙烯基)氨基)(1S)-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



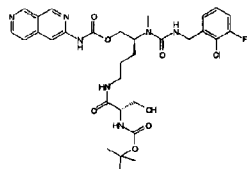
N-((1S)-4-(((1Z)-1-(二甲基氨基)-2-氨基-2-氮杂乙烯基)氨基)-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



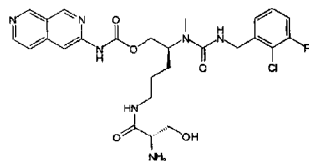
N-(6-溴(3-异喹啉基))[2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺



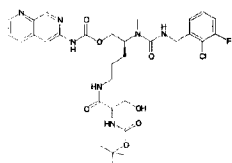
N-((1S)-4-(1,3-二氧代苯并[c]氮杂环戊烯-2-基)-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



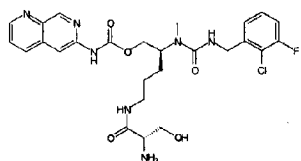
(2S)-N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)戊基]-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-羟基丙酰胺



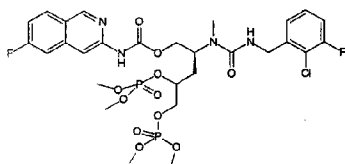
(2S)-N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)戊基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺



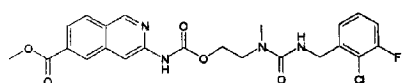
(2S)-N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-吡啶并[3,2-d]吡啶-6-基氨基甲酰氧基)戊基]-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-羟基丙酰胺



(2S)-N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-吡啶并[3,2-d]吡啶-6-基氨基甲酰氧基)戊基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺

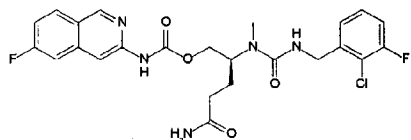


(3S)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-1-[(甲氧基氧磷基)甲基]丁基二甲基磷酸酯

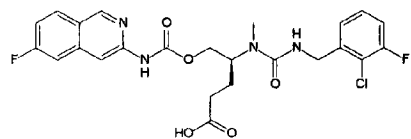


3-({[2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]羰基氨基}异喹啉-6-羧酸甲酯)

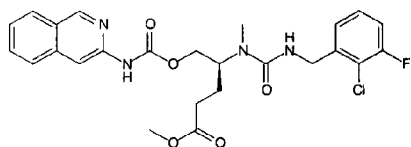
[0381]



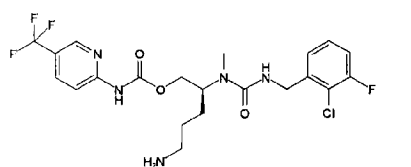
N-((1S)-3-氨基甲酰基-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



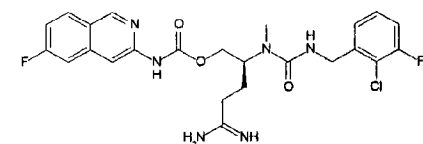
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酸



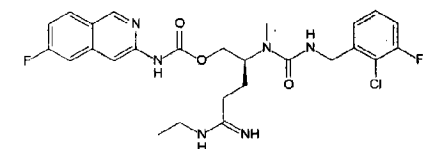
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酸甲酯



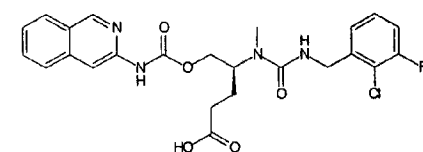
N-[(1S)-4-氨基-1-({N-[5-(三氟甲基)(2-吡啶基)]氨基甲酰氧基}甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



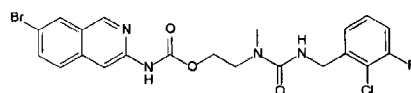
N-((1S)-3-脒基-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



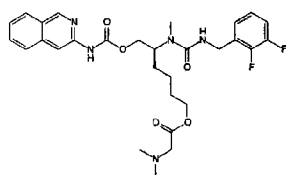
N-((1S)-4-(乙基氨基)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-亚氨基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酸

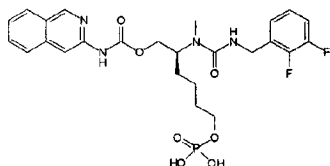


N-(7-溴(3-异喹啉基))[2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺

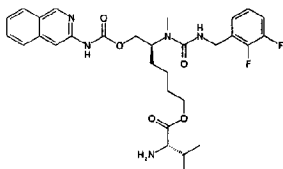


(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基 2-(二甲基氨基)乙酸酯

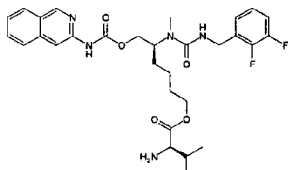
[0382]



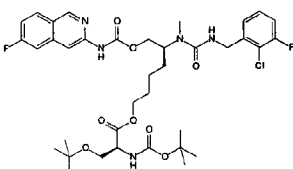
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基二氢磷酸酯



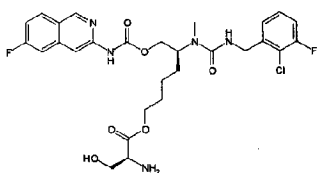
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基(2S)-2-氨基-3-甲基丁酸酯



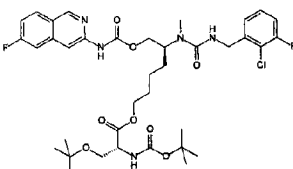
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基(2R)-2-氨基-3-甲基丁酸酯



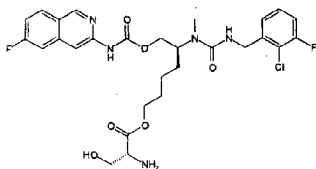
(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(叔丁氧基)羧基氨基]丙酸酯



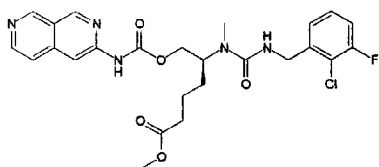
(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基(2S)-2-氨基-3-羟基丙酸酯



(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基(2R)-3-(叔丁氧基)-2-[(叔丁氧基)羧基氨基]丙酸酯

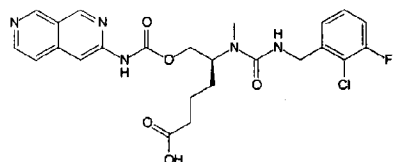


(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基(2R)-2-氨基-3-羟基丙酸酯

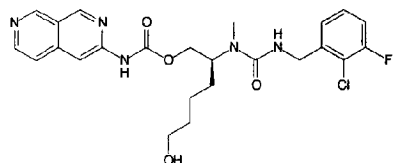


(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)己酸甲酯

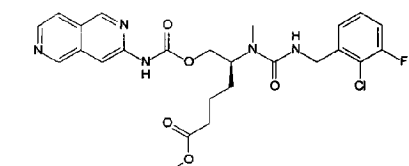
[0383]



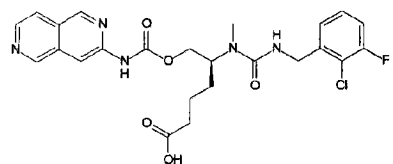
(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)己酸



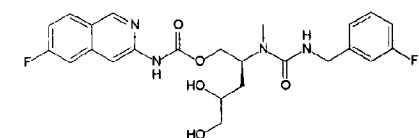
N-((1S)-5-羟基-1-([N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基}戊基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



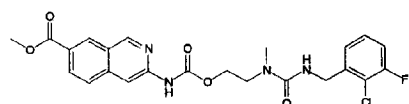
(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)己酸甲酯



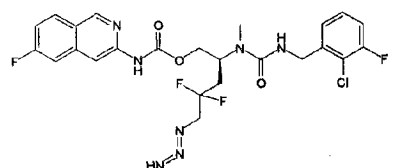
(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)己酸



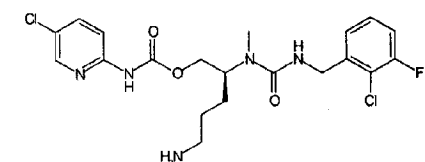
N-((1S)-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3,4-二羟基丁基){[(3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



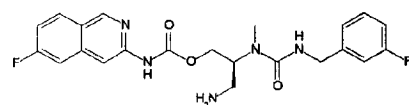
3-({[2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]羰基氨基}异喹啉-7-羧酸甲酯



N-((1S)-5-二偶氮-3,3-二氟-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-5-氮杂戊-5-烯基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

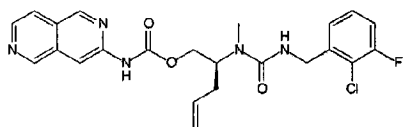


[(2S)-5-氨基-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)戊氧基]-N-(5-氯(2-吡啶基))甲酰胺

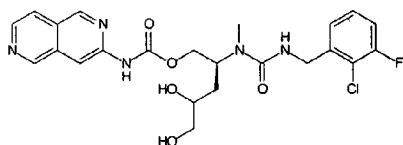


[(2S)-3-氨基-2-({[(3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

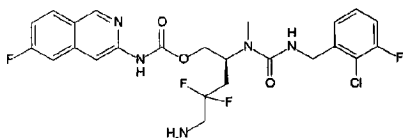
[0384]



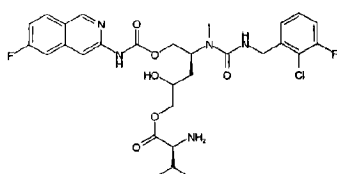
N-((1S)-1-[(N-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁-3-烯基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



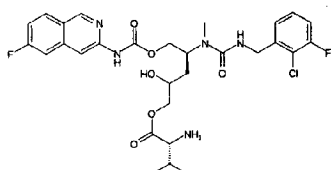
N-((1S)-3,4-二羟基-1-[(N-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



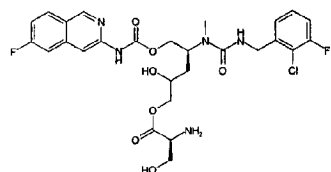
N-((1S)-4-氨基-3,3-二氟-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



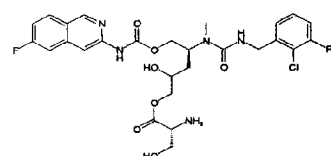
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基(2S)-2-氨基-3-甲基丁酸酯



(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基(2R)-2-氨基-3-甲基丁酸酯

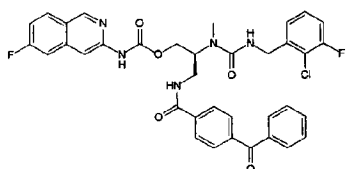


(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基(2S)-2-氨基-3-羟基丙酸酯

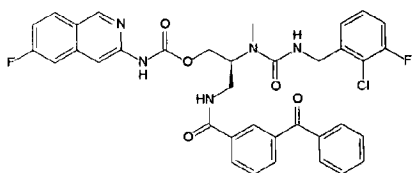


(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基(2R)-2-氨基-3-羟基丙酸酯

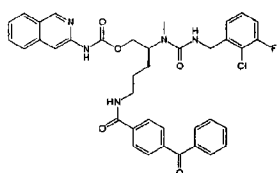
[0385]



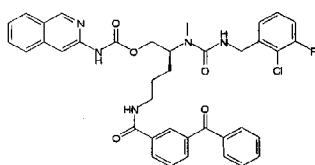
N-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙基][4-(苯基羰基)苯基]甲酰胺



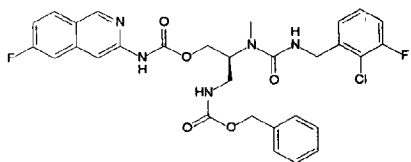
N-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙基][3-(苯基羰基)苯基]甲酰胺



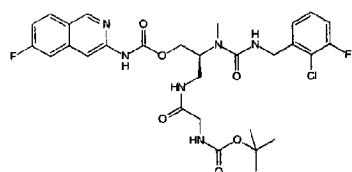
N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基][4-(苯基羰基)苯基]甲酰胺



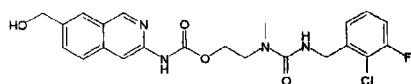
N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基][3-(苯基羰基)苯基]甲酰胺



[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[(苯基甲氧基)羰基氨基]丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

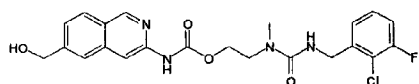


N-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙基]-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]乙酰胺

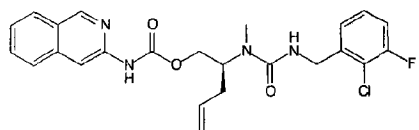


{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-(2-{N-[7-(羟基甲基)(3-异喹啉基)]氨基甲酰氧基}乙基)-N-甲基甲酰胺

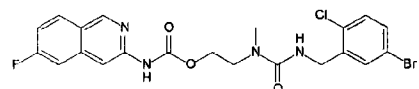
[0386]



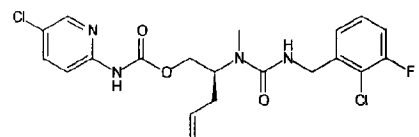
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-(2-{N-[6-(羟基甲基)(3-异喹啉基)]氨基甲酰氧基}乙基)-N-甲基甲酰胺



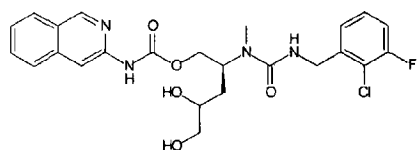
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)戊-4-烯氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



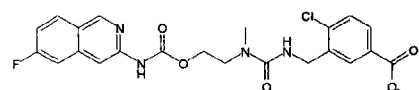
{[(5-溴-2-氯苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺



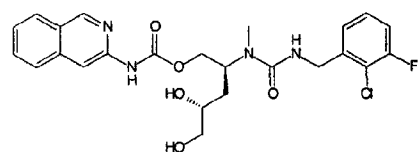
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)戊-4-烯氧基]-N-(5-氯(2-吡啶基))甲酰胺



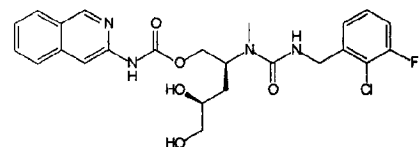
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



4-氯-3-{[(N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基氨基甲酰基)氨基]甲基}苯甲酸甲酯

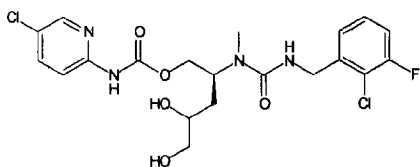


[(2S,4R)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

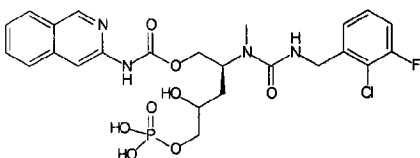


[(2S,4S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

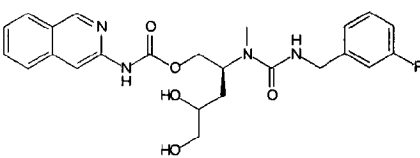
[0387]



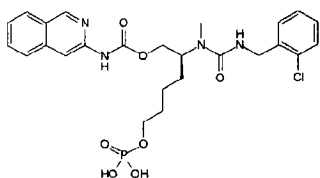
[(2S)-2-(((2-氯-3-氟苯基)甲基)氨基)-N-甲基羧基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(5-氯(2-吡啶基))甲酰胺



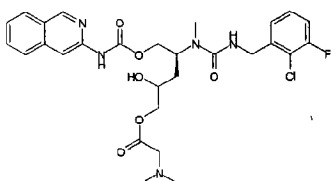
(4S)-4-(((2-氯-3-氟苯基)甲基)氨基)-N-甲基羧基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯



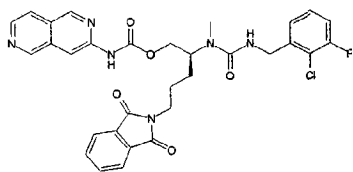
[(2S)-2-(((3-氟苯基)甲基)氨基)-N-甲基羧基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



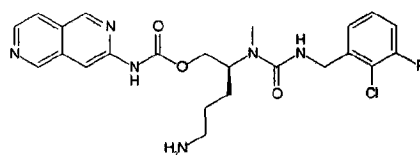
(5S)-5-(((2-氯苯基)甲基)氨基)-N-甲基羧基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基二氢磷酸酯



(4S)-4-(((2-氯-3-氟苯基)甲基)氨基)-N-甲基羧基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基 2-(二甲基氨基)乙酸酯

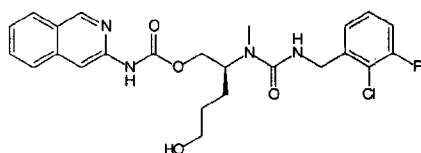


N-((1S)-4-(1,3-二氧代苯并[c]氮杂环戊烯-2-基)-1-[(N-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

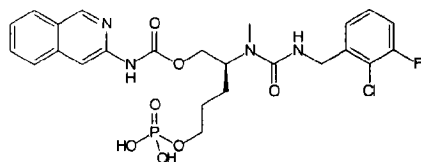


N-((1S)-4-氨基-1-[(N-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

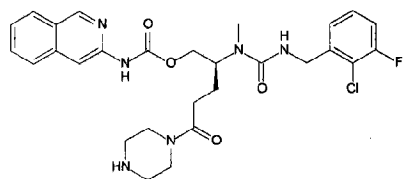
[0388]



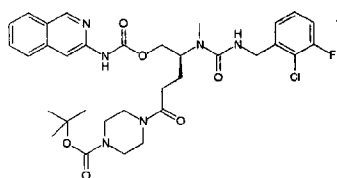
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



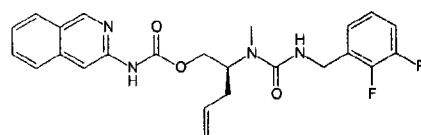
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯



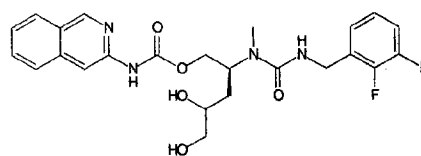
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-哌嗪基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



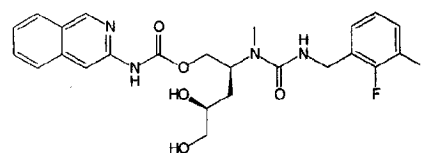
4-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯



N-{(1S)-1-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁-3-烯基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

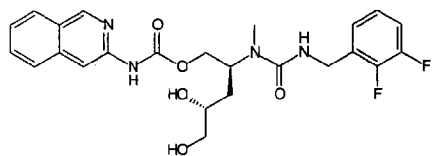


N-{(1S)-3,4-二羟基-1-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

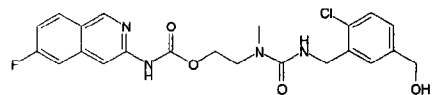


N-{(1S,3S)-3,4-二羟基-1-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

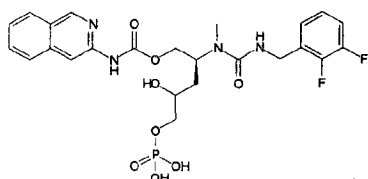
[0389]



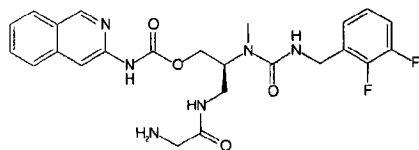
N-((1S,3R)-3,4-二羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基)-N-甲基甲酰胺
 基}-N-甲基甲酰胺



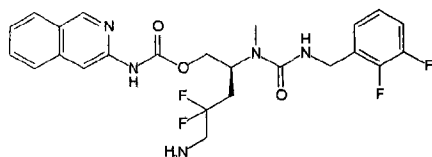
(([2-氯-5-(羟基甲基)苯基]甲基)氨基)-N-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺



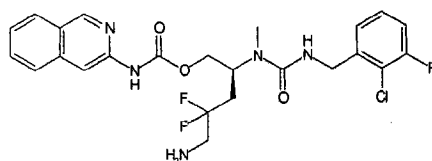
(4S)-4-((2,3-二氟苯基)甲基)氨基}-N-甲基羰基
 氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊
 基二氢磷酸酯



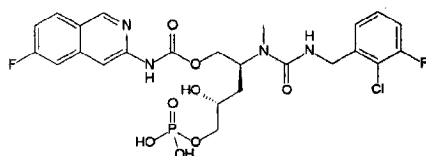
N-[(2S)-2-((2,3-二氟苯基)甲基)氨基}-N-甲基羰
 基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙基]-2-
 氨基乙酰胺



N-((1S)-4-氨基-3,3-二氟-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基
 甲酰氧基)甲基]丁基)-N-甲基甲酰胺

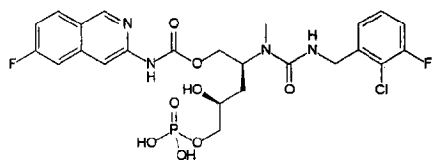


N-((1S)-4-氨基-3,3-二氟-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基
 甲酰氧基)甲基]丁基)-N-甲基甲酰胺

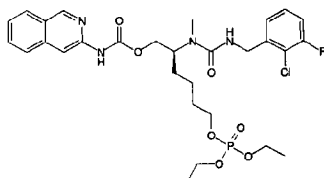


(4S,2R)-4-((2-氯-3-氟苯基)甲基)氨基}-N-甲基羰
 基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-
 羟基戊基二氢磷酸酯

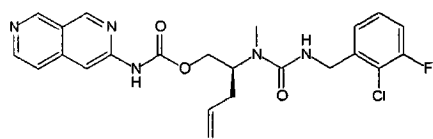
[0390]



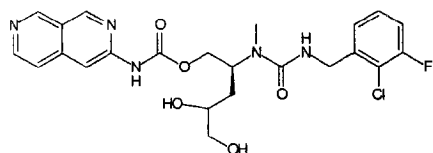
(2S,4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯



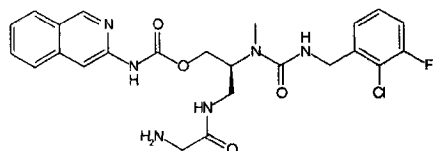
(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]己基二乙基磷酸酯



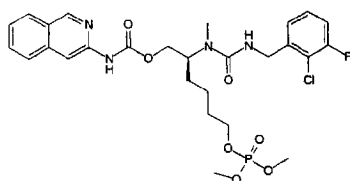
N-{{(1S)-1-[(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁-3-烯基}}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



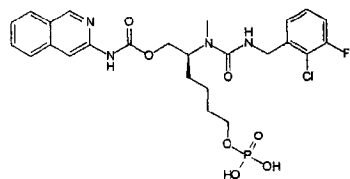
N-{{(1S)-3,4-二羟基-1-[(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基}}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]丙基]-2-氨基乙酰胺

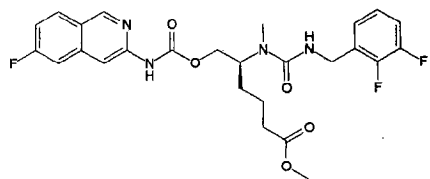


(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]己基二甲基磷酸酯

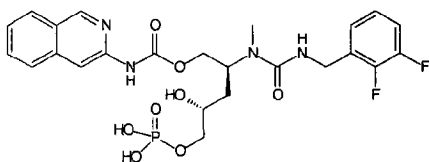


(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]己基二氢磷酸酯

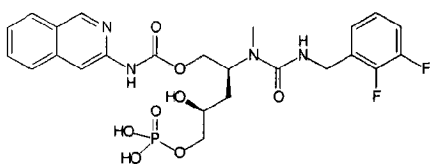
[0391]



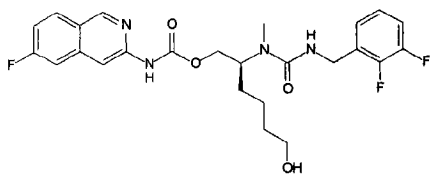
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己酸甲酯



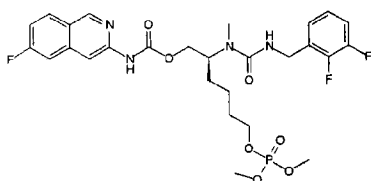
(4S,2R)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯



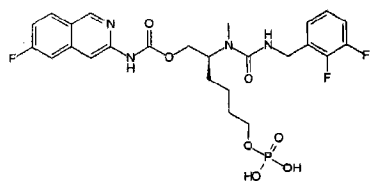
(2S,4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯



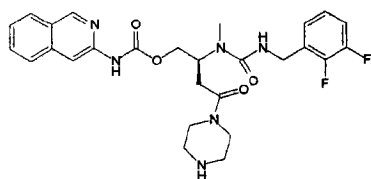
[(2S)-2-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-羟基己氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基二甲基磷酸酯

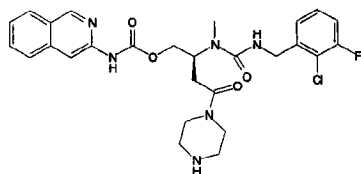


(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基二氢磷酸酯

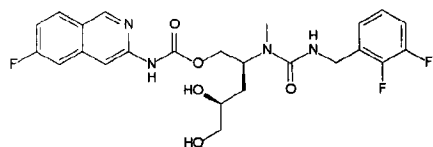


[(2S)-2-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-氧代-4-哌嗪基丁氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

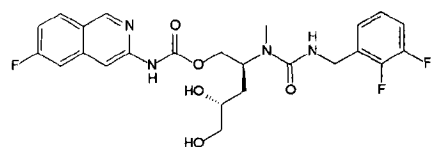
[0392]



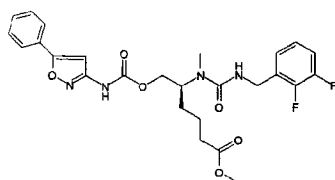
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-4-氧代-4-哌嗪基丁氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



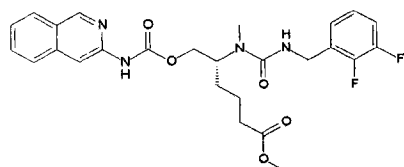
[(2S,4S)-2-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



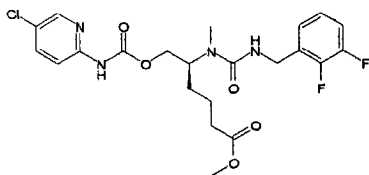
[(2S,4R)-2-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



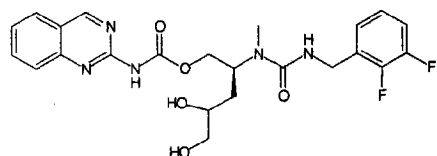
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]己酸甲酯



(5R)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]己酸甲酯

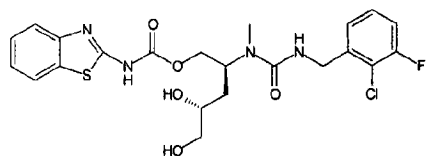


(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-[N-(5-氯(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]己酸甲酯

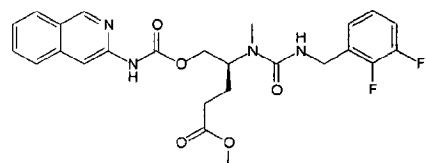


N-{(1S)-3,4-二羟基-1-[(N-喹唑啉-2-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

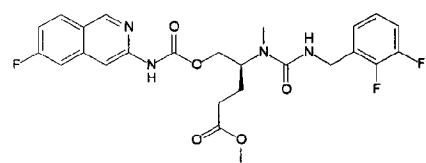
[0393]



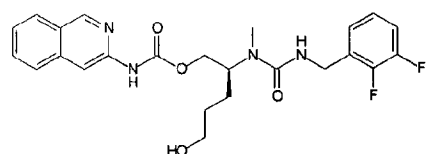
[(2S,4R)-2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-苯并噻唑-2-基甲酰胺



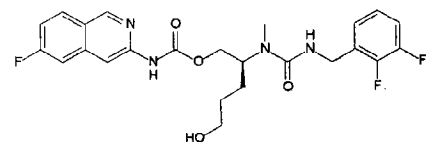
(4S)-4-([(2,3-二氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异噁唑基)氨基甲酰氧基)戊酸甲酯



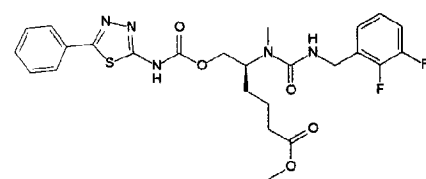
(4S)-4-([(2,3-二氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]戊酸甲酯



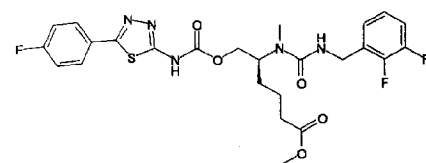
N-((1S)-4-羟基-1-[(N-(3-异噁唑基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-((1S)-1-[(N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基)甲基]-4-羟基丁基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

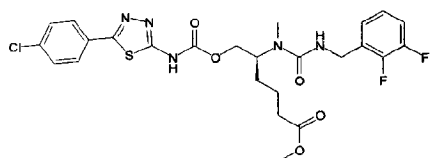


(5S)-5-([(2,3-二氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(5-苯基(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]己酸甲酯

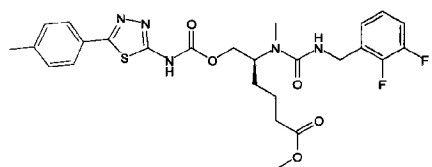


(5S)-5-([(2,3-二氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-6-[N-[5-(4-氟苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基)]氨基甲酰氧基]己酸甲酯

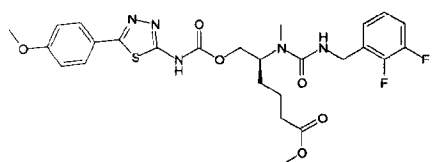
[0394]



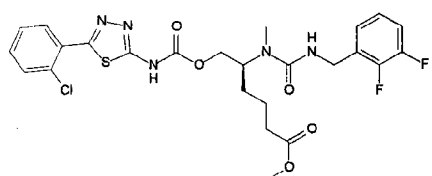
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-{N-[5-(4-氯苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基)]氨基甲酰氧基}己酸甲酯



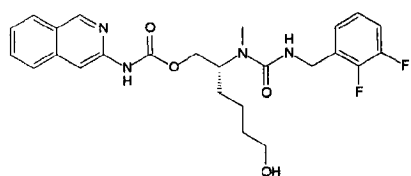
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-{N-[5-(4-甲基苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基)]氨基甲酰氧基}己酸甲酯



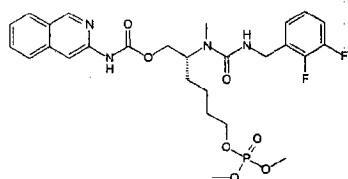
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-{N-[5-(4-甲氧基苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基)]氨基甲酰氧基}己酸甲酯



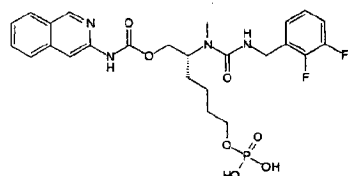
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-{N-[5-(2-氯苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基)]氨基甲酰氧基}己酸甲酯



[(2R)-2-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-羟基己氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

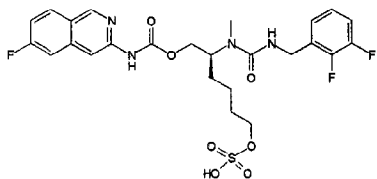


(5R)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基二甲基磷酸酯

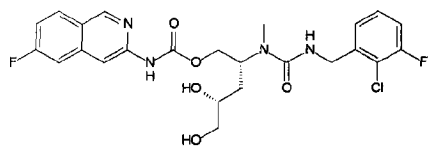


(5R)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基二氢磷酸酯

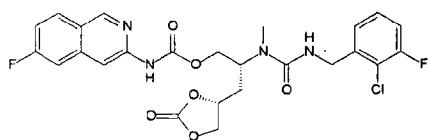
[0395]



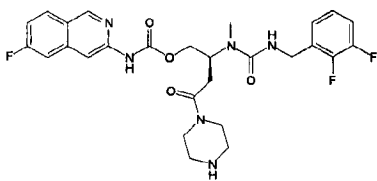
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基羟基磺酸酯



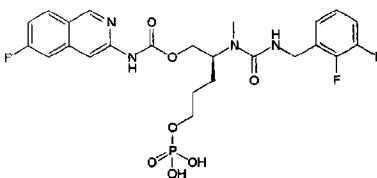
[(2R,4R)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



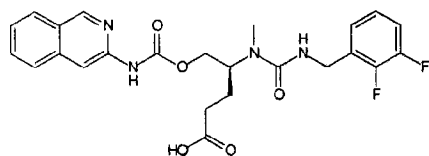
[(2R)-3-((4R)-2-氧代(1,3-二氧戊环-4-基))-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



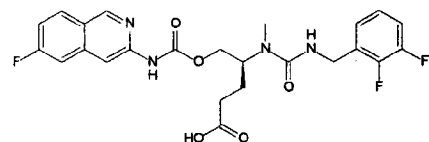
[(2S)-2-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-氧代-4-哌嗪基丁氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基二氢磷酸酯

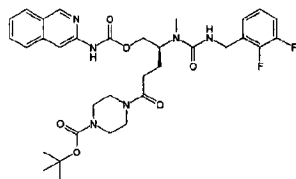


(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酸

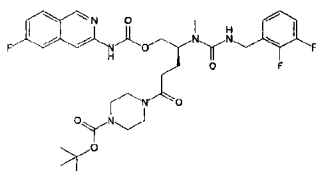


(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酸

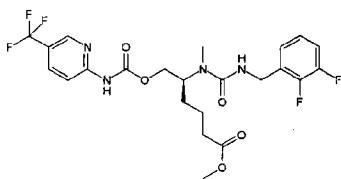
[0396]



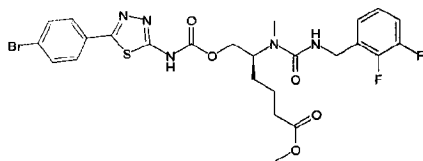
4-[(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯



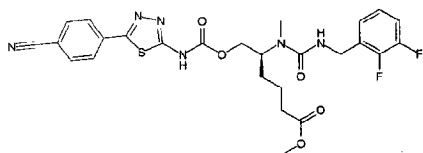
4-[(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯



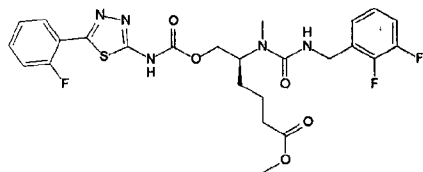
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-{N-[5-(三氟甲基)(2-吡啶基)]氨基甲酰氧基}己酸甲酯



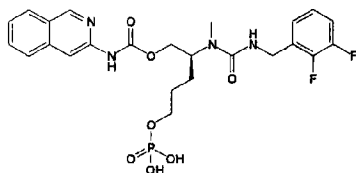
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-{N-[5-(4-溴苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基)]氨基甲酰氧基}己酸甲酯



(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-{N-[5-(4-氰基苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基)]氨基甲酰氧基}己酸甲酯

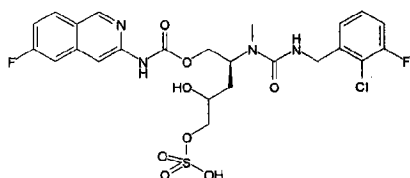


(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-6-{N-[5-(2-氟苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基)]氨基甲酰氧基}己酸甲酯

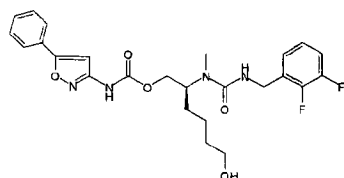


(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯

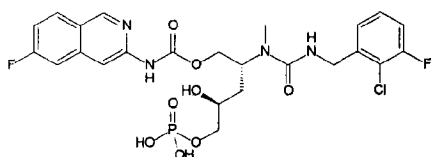
[0397]



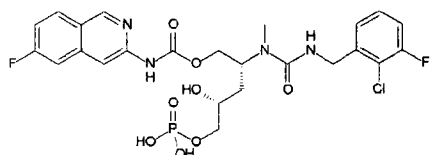
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基羟基磺酸酯



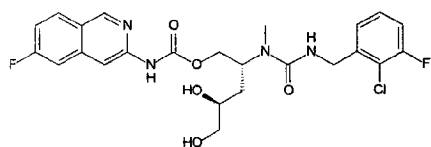
N-((1S)-5-羟基-1-{[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]甲基}戊基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



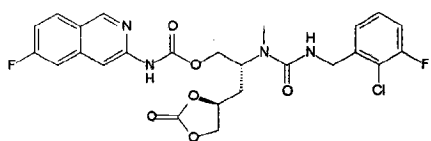
(2S,4R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯



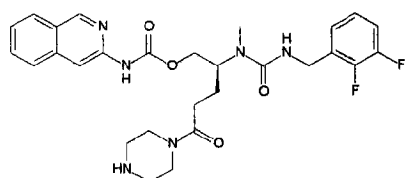
(2R,4R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯



N-((3S,1R)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

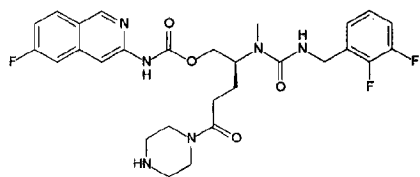


N-((1R)-1-(((4S)-2-氧代(1,3-二氧戊环-4-基))甲基)-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

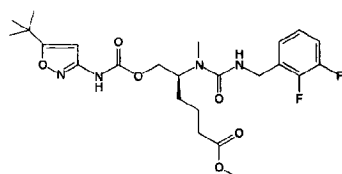


N-((1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-氧代-4-哌嗪基丁基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

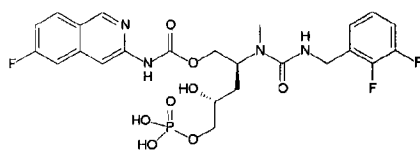
[0398]



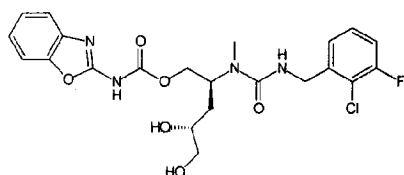
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-氧代-4-哌嗪基丁基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



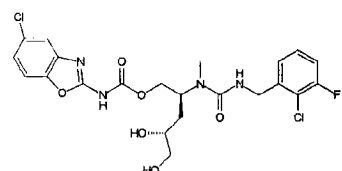
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-{N-[5-(叔丁基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}己酸甲酯



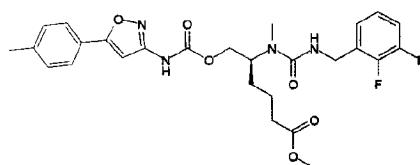
(4S,2R)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯



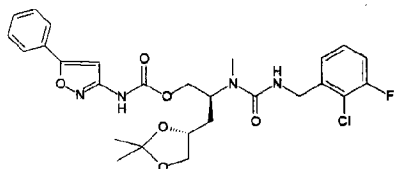
((1S,3R)-1-[N-(苯并噁唑-2-基)氨基甲酰氧基]甲基)-3,4-二羟基丁基)甲基氨基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]甲酰胺



(((1S,3R)-1-{[N-(5-氯苯并噁唑-2-基)氨基甲酰氧基]甲基}-3,4-二羟基丁基)甲基氨基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]甲酰胺

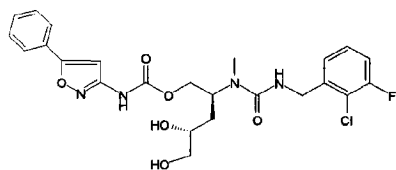


(5S)-5-({N-[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基甲酰基}甲基氨基)-6-{N-[5-(4-甲基苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}己酸甲酯

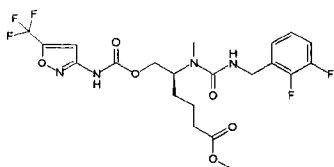


N-{1-[[[(4R)-2,2-二甲基(1,3-二氧戊环-4-基))甲基](1S)-2-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

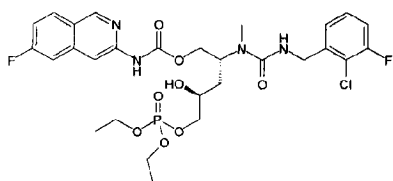
[0399]



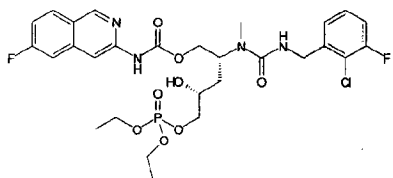
N-((1S,3R)-3,4-二羟基-1-{[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



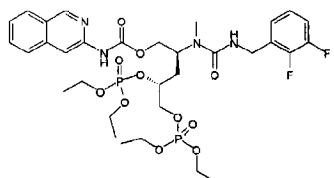
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-{N-[5-(三氟甲基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}己酸甲酯



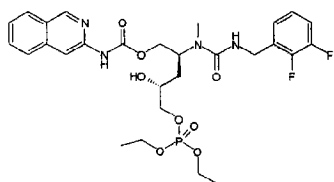
(2S,4R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二乙基磷酸酯



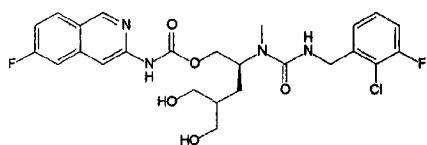
(2R,4R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二乙基磷酸酯



(3S,1R)-3-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-1-[(乙氧基氧磷基)甲基]-4-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丁基二乙基磷酸酯

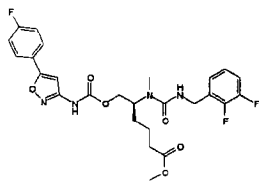


(4S,2R)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二乙基磷酸酯

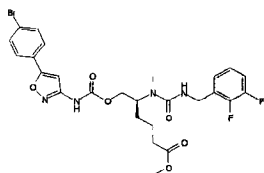


N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-羟基-3-(羟基甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

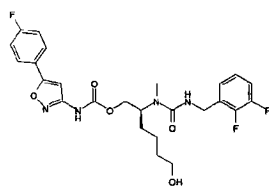
[0400]



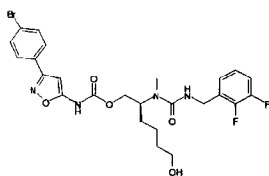
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-{N-[5-(4-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}己酸甲酯



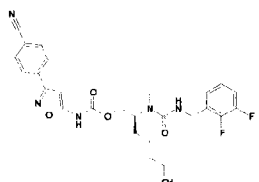
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-{N-[5-(4-溴苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}己酸甲酯



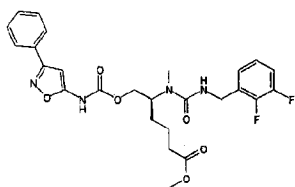
N-[(1S)-1-({N-[5-(4-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-羟基戊基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



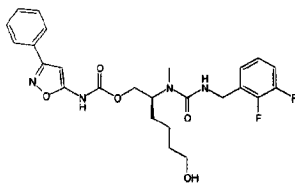
N-[(1S)-1-({N-[3-(4-溴苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-羟基戊基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-[(1S)-1-({N-[3-(4-氟基苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-羟基戊基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

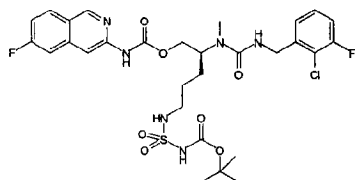


(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-{N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基}己酸甲酯

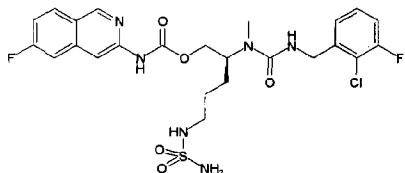


N-((1S)-5-羟基-1-{[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]甲基}戊基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

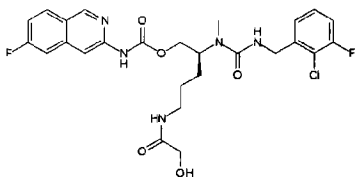
[0401]



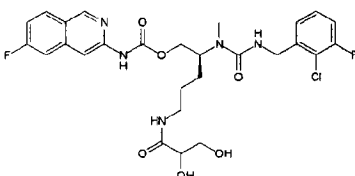
[(2S)-5-({[(叔丁氧基)羰基氨基]磺酰基}氨基)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



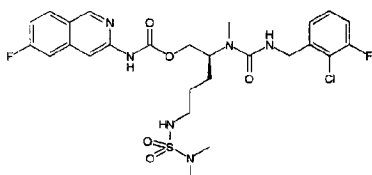
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-(氨基磺酰基氨基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



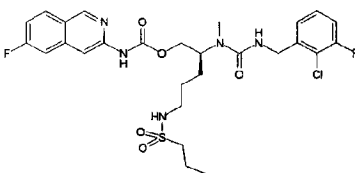
N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]-2-羟基乙酰胺



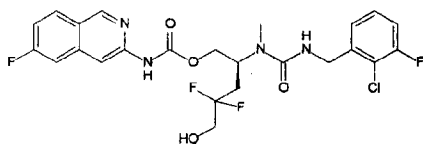
N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]-2,3-二羟基丙酰胺



N-((1S)-4-{{(二甲基氨基)磺酰基}氨基}-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

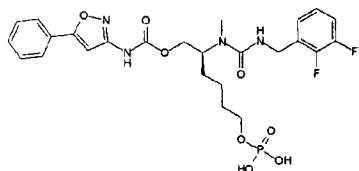


N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-[(丙基磺酰基)氨基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

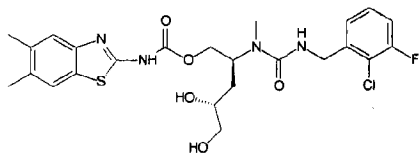


N-((1S)-3,3-二氟-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

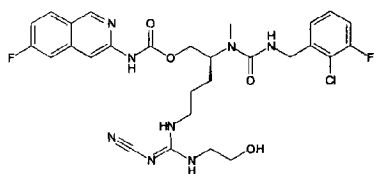
[0402]



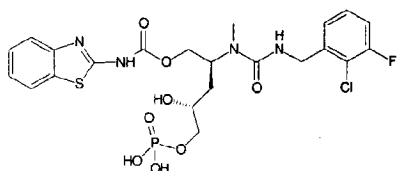
(5S)-5-((2,3-二氟苯基)甲基氨基)-N-甲基羧基氨基-6-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]己基二氢磷酸酯



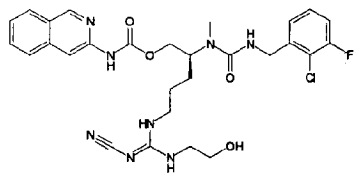
[(2S,4R)-2-((2-氯-3-氟苯基)甲基氨基)-N-甲基羧基氨基]-4,5-二羟基戊氧基-N-(5,6-二甲基苯并噁唑-2-基)甲酰胺



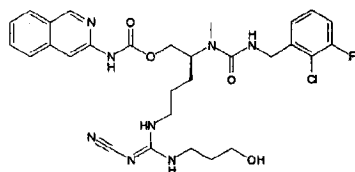
N-[4-((1E)-2-氰基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-2-氮杂乙烯基)氨基](1S)-1-[[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]甲基]丁基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



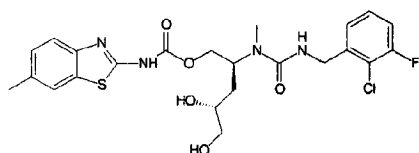
(4S,2R)-5-(N-苯并噁唑-2-基氨基甲酰氧基)-4-((2-氯-3-氟苯基)甲基氨基)-N-甲基羧基氨基-2-羟基戊基二氢磷酸酯



N-[4-((1E)-2-氰基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-2-氮杂乙烯基)氨基](1S)-1-[[N-(3-异噁唑基)氨基甲酰氧基]甲基]丁基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

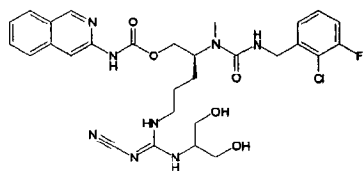


N-[4-((1E)-2-氰基-1-[(3-羟基丙基)氨基]-2-氮杂乙烯基)氨基](1S)-1-[[N-(3-异噁唑基)氨基甲酰氧基]甲基]丁基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

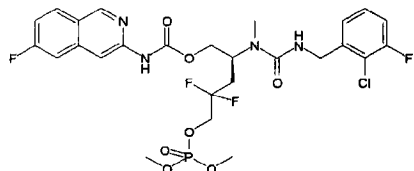


[(2S,4R)-2-((2-氯-3-氟苯基)甲基氨基)-N-甲基羧基氨基]-4,5-二羟基戊氧基-N-(6-甲基苯并噁唑-2-基)甲酰胺

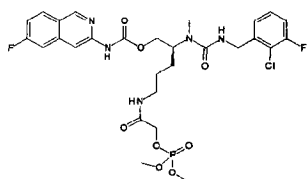
[0403]



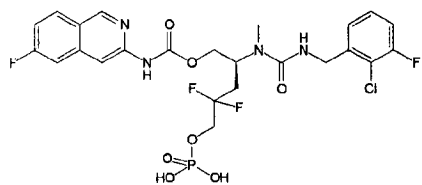
N-{4-[(1E)-2-氨基-1-[[2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]氨基]-2-氮杂乙烯基]氨基}(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



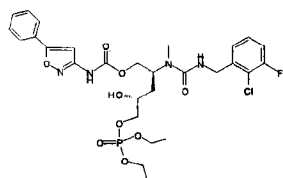
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2,2-二氟-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基二甲基磷酸酯



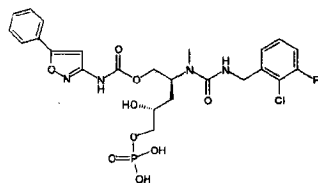
{N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基}甲基二甲基磷酸酯



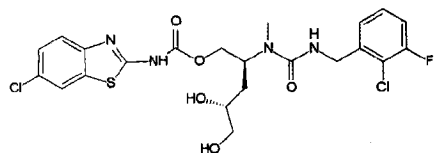
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2,2-二氟-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基二氢磷酸酯



(4S,2R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]戊基二乙基磷酸酯

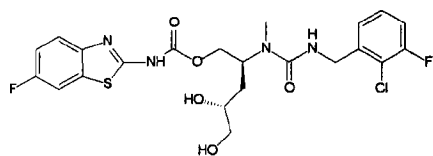


(4S,2R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]戊基二氢磷酸酯

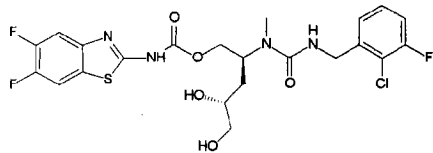


[(2S,4R)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(6-氯苯并噻唑-2-基)甲酰胺

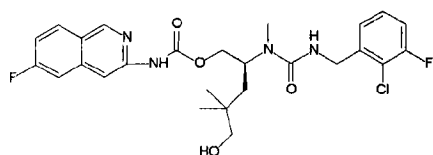
[0404]



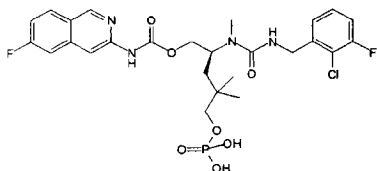
[(2S,4R)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(6-氟苯并噻唑-2-基)甲酰胺



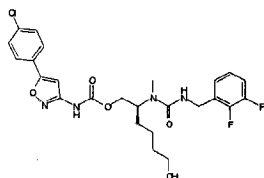
[(2S,4R)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)甲酰胺



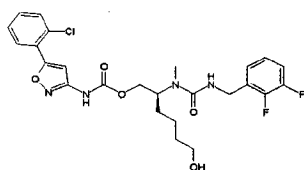
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-羟基-4,4-二甲基戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



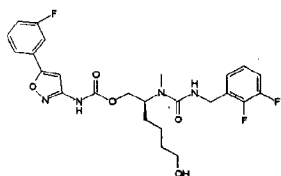
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2,2-二甲基戊基二氢磷酸酯



N-[(1S)-1-({N-[5-(4-氯苯基)异噻唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-羟基戊基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

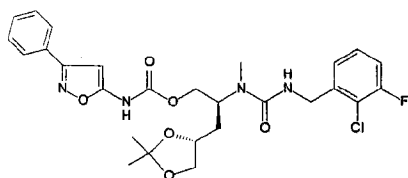


N-[(1S)-1-({N-[5-(2-氯苯基)异噻唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-羟基戊基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

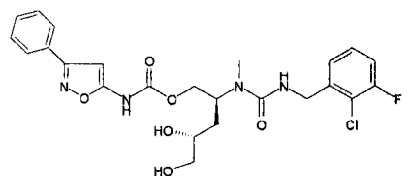


N-[(1S)-1-({N-[5-(3-氟苯基)异噻唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-羟基戊基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

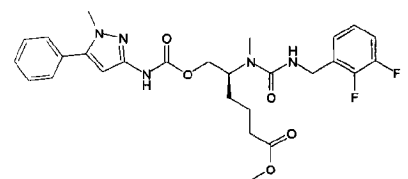
[0405]



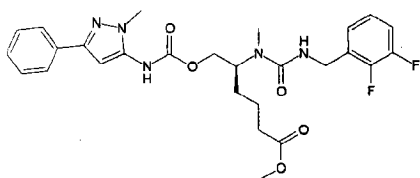
N-{1-[[[(4R)-2,2-二甲基(1,3-二氧戊环-4-基))甲基](1S)-2-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基]乙酰氧基]乙基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



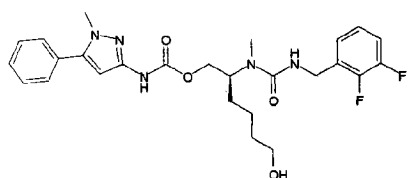
N-((1S,3R)-3,4-二羟基-1-{[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基]乙酰氧基]甲基}丁基) [(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



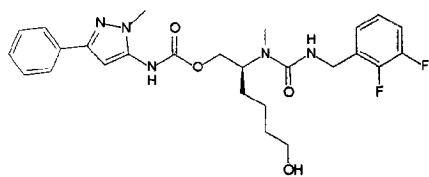
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(1-甲基-5-苯基吡唑-3-基)氨基]乙酰氧基]己酸甲酯



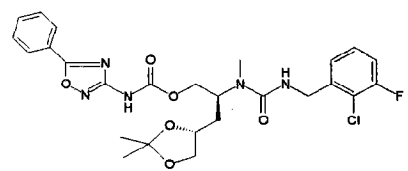
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(1-甲基-3-苯基吡唑-5-基)氨基]乙酰氧基]己酸甲酯



N-((1S)-5-羟基-1-{[N-(1-甲基-5-苯基吡唑-3-基)氨基]乙酰氧基]甲基}戊基) [(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

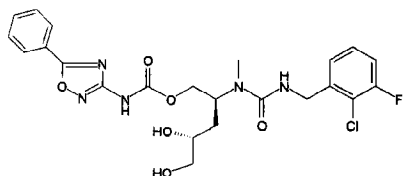


N-((1S)-5-羟基-1-{[N-(1-甲基-3-苯基吡唑-5-基)氨基]乙酰氧基]甲基}戊基) [(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

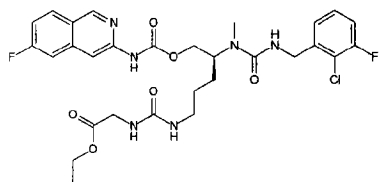


N-{1-[[[(4R)-2,2-二甲基(1,3-二氧戊环-4-基))甲基](1S)-2-[N-(5-苯基(1,2,4-噁二唑-3-基))氨基]乙酰氧基]乙基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

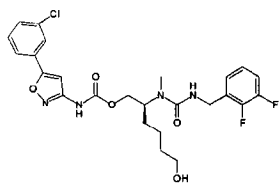
[0406]



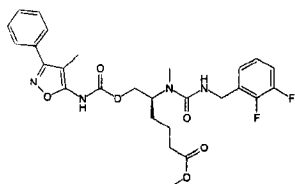
N-((1S,3R)-3,4-二羟基-1-{[N-(5-苯基(1,2,4-噁二唑-3-基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



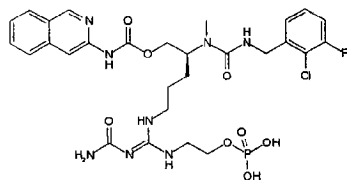
2-({N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基}氨基)乙酸乙酯



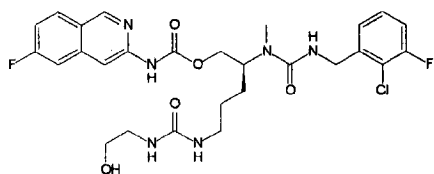
N-[(1S)-1-({N-[5-(3-氯苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基]甲基)-5-羟基戊基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



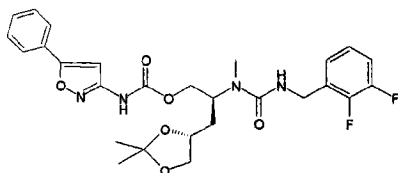
(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(4-甲基-3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]己酸甲酯



2-(((1E)-1-{[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基]氨基}-2-氨基甲酰基-2-氮杂乙烯基)氨基)乙基二氢磷酸酯

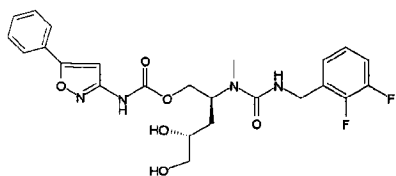


[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-({[(2-羟基乙基)氨基]羰基氨基}戊基)-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

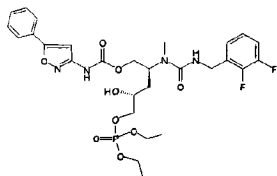


N-{1-[[(4R)-2,2-二甲基(1,3-二氧戊环-4-基))甲基](1S)-2-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]乙基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

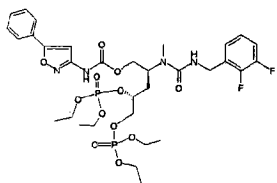
[0407]



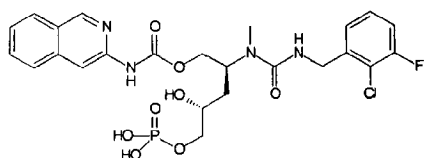
N-((1S,3R)-3,4-二羟基-1-{[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



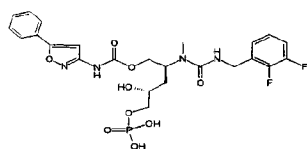
(4S,2R)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]戊基二乙基磷酸酯



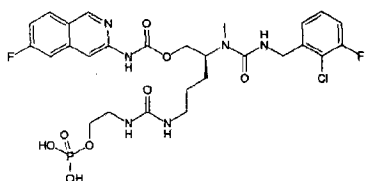
(3S,1R)-3-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-1-[(乙氧基氧磷基)甲基]-4-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]丁基二乙基磷酸酯



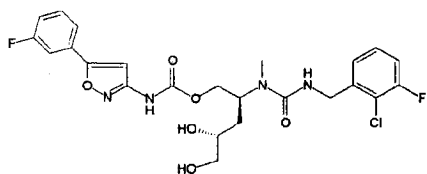
(4S,2R)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异噁唑基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯



(4S,2R)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]戊基二氢磷酸酯

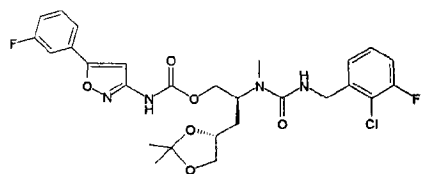


2-([N-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基]氨基)乙基二氢磷酸酯



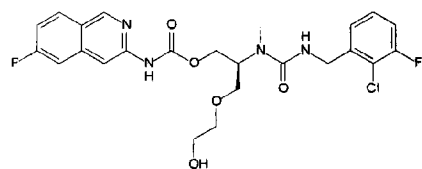
N-[(1S,3R)-1-([N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基]甲基)-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

[0408]

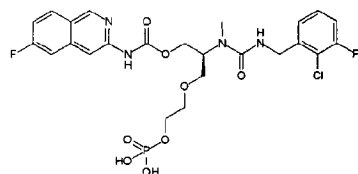


N-(1-(((4R)-2,2-二甲基(1,3-二氧戊环-4-基))甲基)(1S)-2-{N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

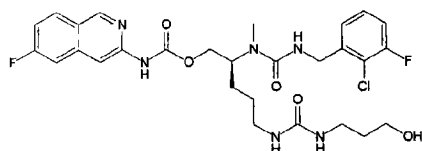
5



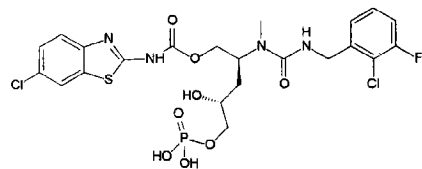
N-((1S)-2-[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]-1-[(2-羟基乙氧基)甲基]乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



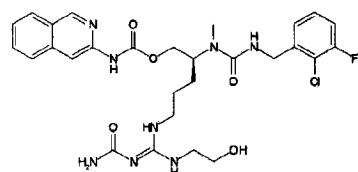
2-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]丙氧基]乙基二氢磷酸酯



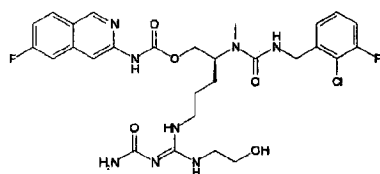
N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]戊基][(3-羟基丙基)氨基]甲酰胺



(4S,2R)-5-[N-(6-氟苯并噁唑-2-基)氨基甲酰氧基]-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基戊基二氢磷酸酯

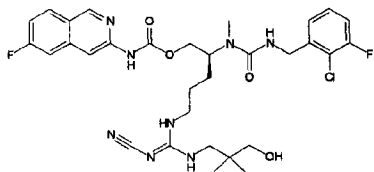


N-4-({[(1E)-2-氨基甲酰基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-2-氮杂乙烯基}氨基)(1S)-1-[N-(3-异噁唑基)氨基甲酰氧基]甲基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

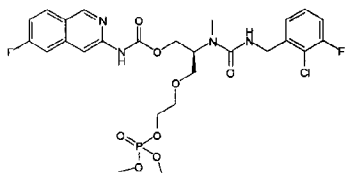


N-4-({[(1E)-2-氨基甲酰基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-2-氮杂乙烯基}氨基)(1S)-1-[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]甲基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

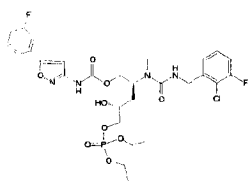
[0409]



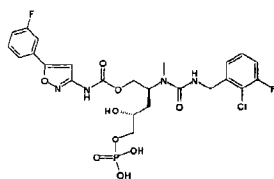
N-[4-({(1E)-2-氟基-1-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-2-氮杂乙烯基}氨基)(1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



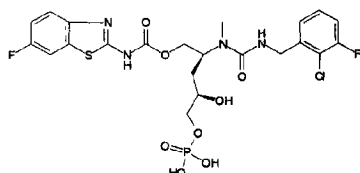
2-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙氧基]乙基 二甲基磷酸酯



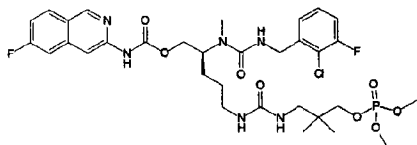
(4S,2R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二乙基磷酸酯



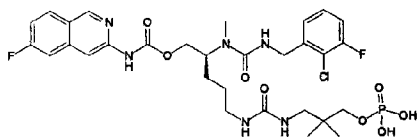
(4S,2R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯



(4S,2R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟苯并噁唑-2-基)氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯

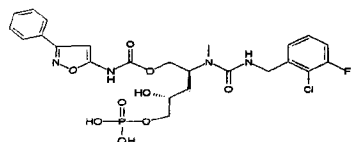


3-({N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基}氨基)-2,2-二甲基丙基二甲基磷酸酯

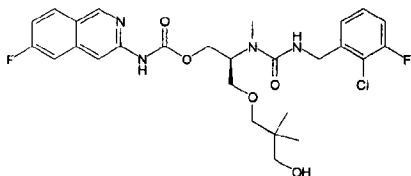


3-({N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基}氨基)-2,2-二甲基丙基二氢磷酸酯

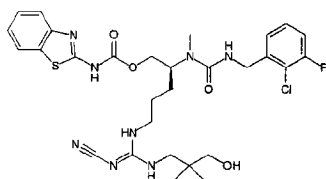
[0410]



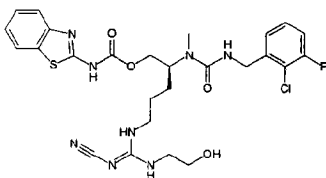
(4S,2R)-4-(((2-氯-3-氟苯基)甲基)氨基)-N-甲基羧基氨基)-2-羟基-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊基二氢磷酸酯



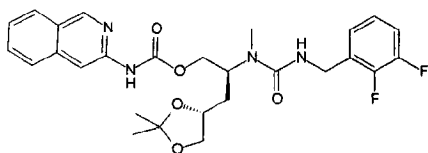
N-((1S)-2-[N-(6-氟(3-异噁唑基))氨基甲酰氧基]-1-[(3-羟基-2,2-二甲基丙氧基)甲基]乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



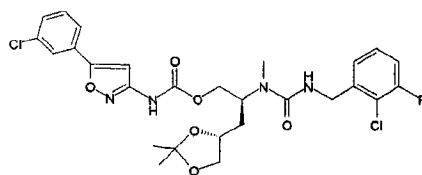
N-4-(((1E)-2-氨基-1-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-2-氮杂乙烯基}氨基)(1S)-1-[(N-苯并噁唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



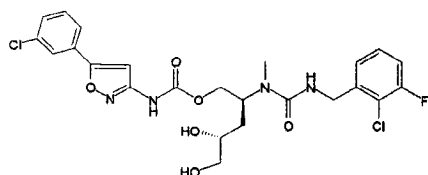
N-4-(((1E)-2-氨基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-2-氮杂乙烯基}氨基)(1S)-1-[(N-苯并噁唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-1-(((4R)-2,2-二甲基(1,3-二氧戊环-4-基))甲基)(1S)-2-(N-(3-异噁唑基)氨基甲酰氧基)乙基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

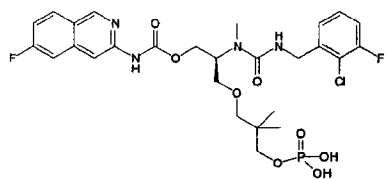


N-1-(((4R)-2,2-二甲基(1,3-二氧戊环-4-基))甲基)(1S)-2-((N-[5-(3-氯苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基)乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

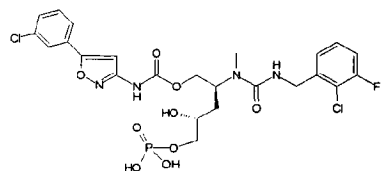


N-[(1S,3R)-1-((N-[5-(3-氯苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基)甲基)-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

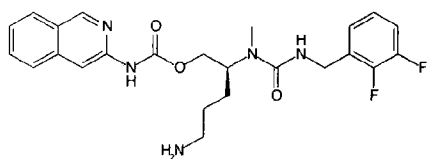
[0411]



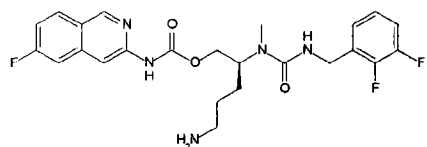
3-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙氧基]-2,2-二甲基丙基二氢磷酸酯



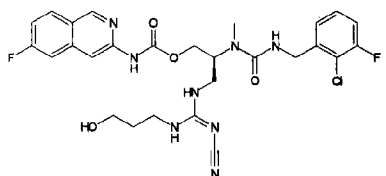
(4S,2R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-{N-[5-(3-氯苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}-2-羟基戊基二氢磷酸酯



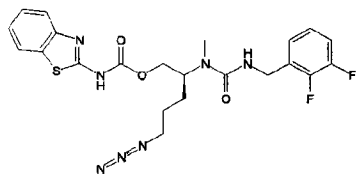
N-[(1S)-4-氨基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



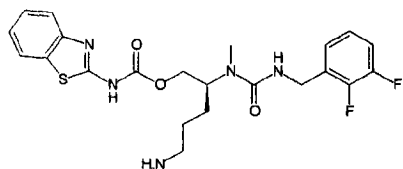
N-[(1S)-4-氨基-1-{N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基}甲基]丁基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-{1-[(1E)-2-氨基-1-[(3-羟基丙基)氨基]-2-氮杂乙烯基]氨基}甲基[(1S)-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

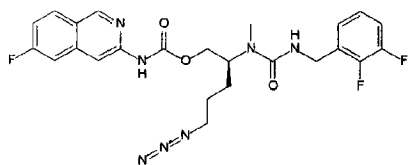


N-[(1S)-1-[(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基]-5-二偶氮-5-氮杂戊-5-烯基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

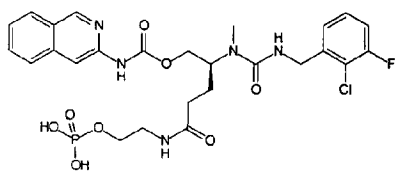


N-[(1S)-4-氨基-1-[(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

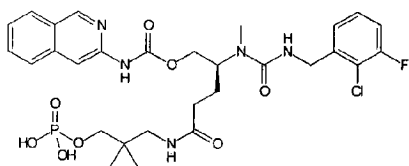
[0412]



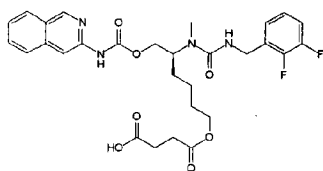
N-((1S)-5-二偶氮-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲基]氨基}-5-氮杂戊-5-烯基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



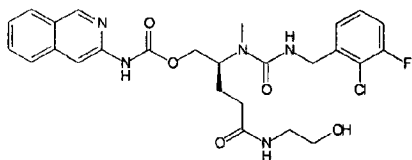
2-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰基氨基]乙基二氢磷酸酯



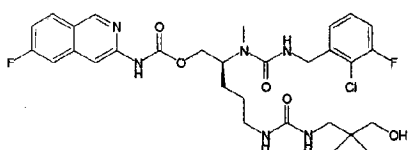
3-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰基氨基]-2,2-二甲基丙基二氢磷酸酯



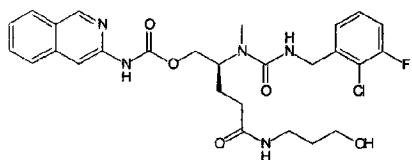
3-[(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基]氧基羰基}丙酸



(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-N-(2-羟基乙基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰胺

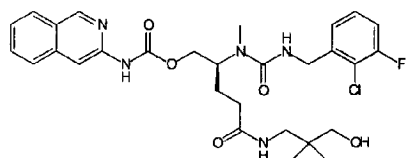


N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基][(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]甲酰胺

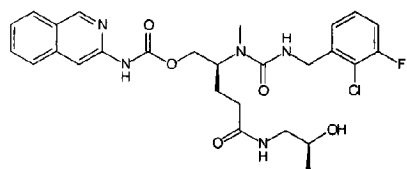


(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-N-(3-羟基丙基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰胺

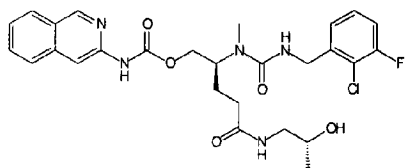
[0413]



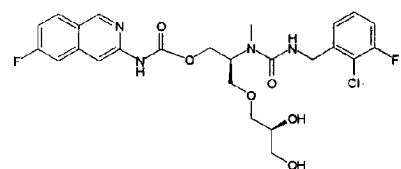
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰胺



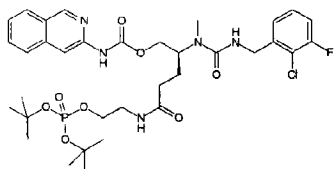
(4S)-N-((2S)-2-羟基丙基)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰胺



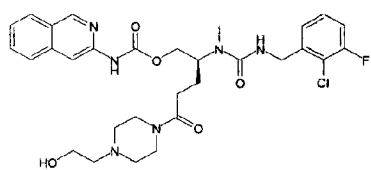
N-((2R)-2-羟基丙基)(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰胺



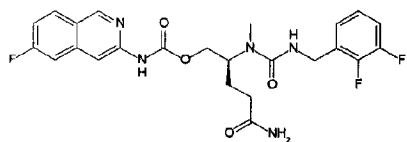
N-((1S)-1-(((2S)-2,3-二羟基丙氧基)甲基)-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



2-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰基氨基]乙基二叔丁基磷酸酯

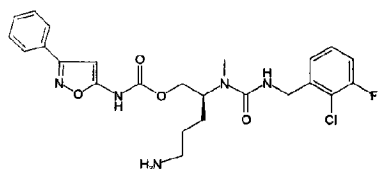


[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[4-(2-羟基乙基)哌嗪基]-5-氧代戊酰基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

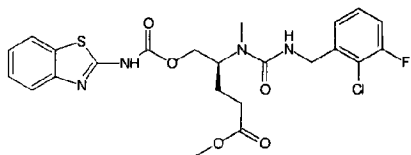


N-((1S)-3-氨基甲酰基-1-({[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丙基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

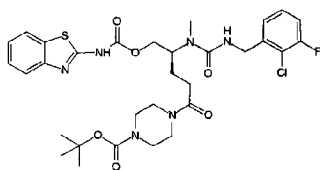
[0414]



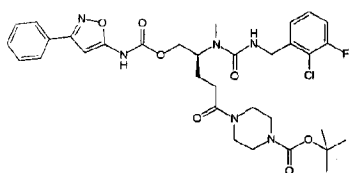
N-((1S)-4-氨基-1-{[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



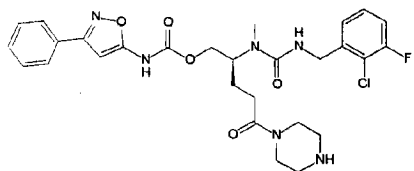
(4S)-5-(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)戊酸甲酯



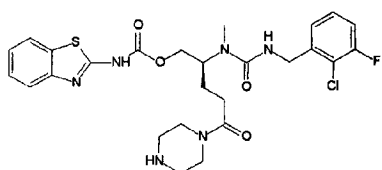
4-[(4S)-5-(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯



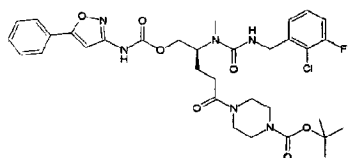
4-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯



N-((1S)-4-氧代-1-{[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]甲基}-4-哌嗪基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

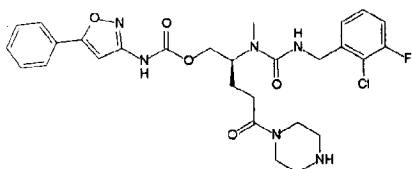


N-((1S)-1-[(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基]-4-氧代-4-哌嗪基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

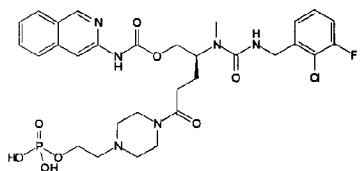


4-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯

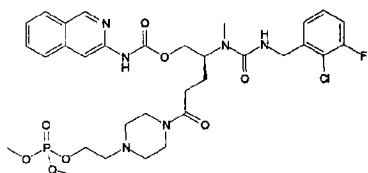
[0415]



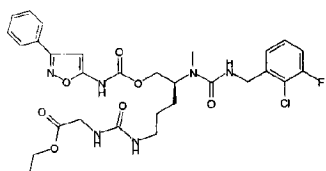
N-((1S)-4-氧代-1-([N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]甲基)-4-哌嗪基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



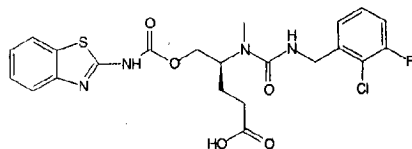
2-{4-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羧基氨基]-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰基]哌嗪基}乙基二氢磷酸酯



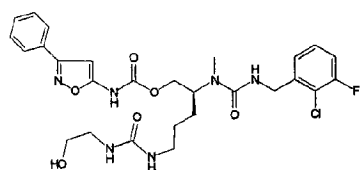
2-{4-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羧基氨基]-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰基]哌嗪基}乙基二甲基磷酸酯



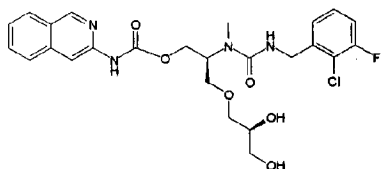
2-([N-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羧基氨基]-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基]氨基)乙酸乙酯



(4S)-5-(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羧基氨基)戊酸

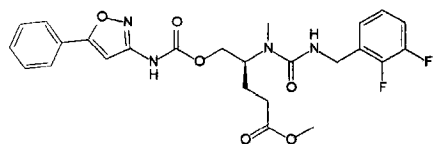


N-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羧基氨基]-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊基] [(2-羟基乙基)氨基]甲酰胺

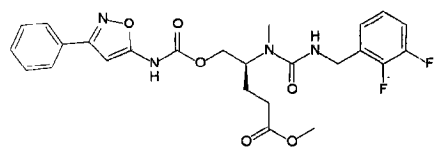


N-{(1S)-1-([(2S)-2,3-二羟基丙氧基]甲基)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

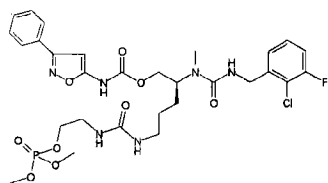
[0416]



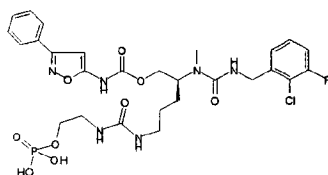
(4S)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]戊酸甲酯



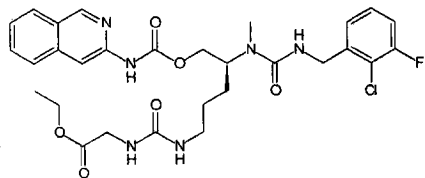
(4S)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊酸甲酯



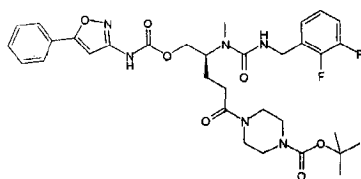
2-([N-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基}氨基)乙基二甲基磷酸酯



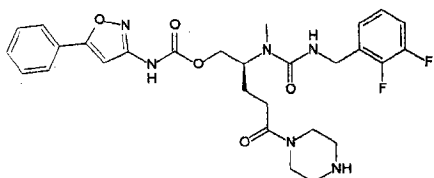
2-([N-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基}氨基)乙基二氢磷酸酯



2-([N-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基}氨基)乙酸乙酯

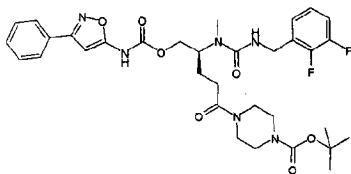


4-[(4S)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯

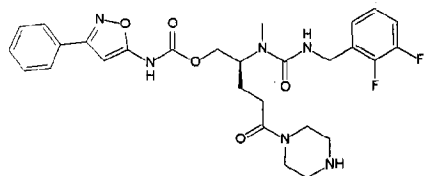


[(2S)-2-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-哌嗪基戊氧基]-N-(5-苯基异噁唑-3-基)甲酰胺

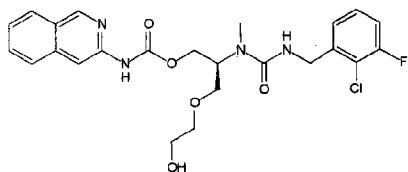
[0417]



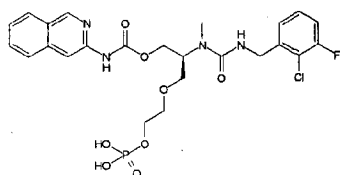
4-[(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯



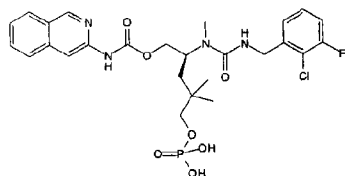
[(2S)-2-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-哌嗪基戊氧基]-N-(3-苯基异噁唑-5-基)甲酰胺



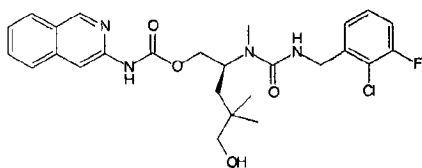
N-[(1S)-1-[(2-羟基乙氧基)甲基]-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



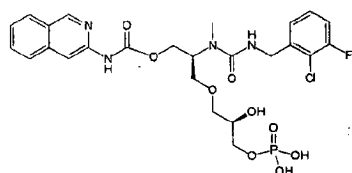
2-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙氧基]乙基二氢磷酸酯



(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-2,2-二甲基戊基二氢磷酸酯

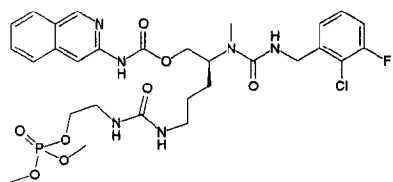


[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-羟基-4,4-二甲基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

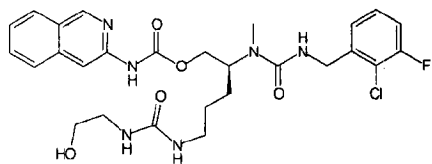


(2R)-3-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙氧基]-2-羟基丙基二氢磷酸酯

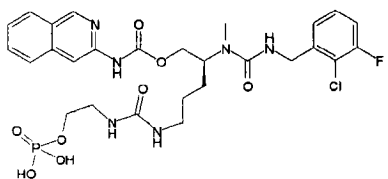
[0418]



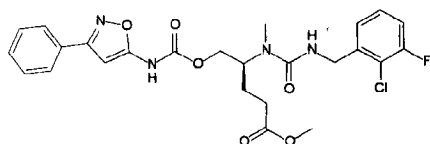
2-({N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基]氨基甲酰基}氨基)乙基二甲基磷酸酯



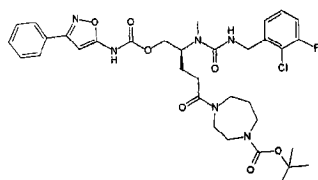
N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基][(2-羟基乙基)氨基]甲酰胺



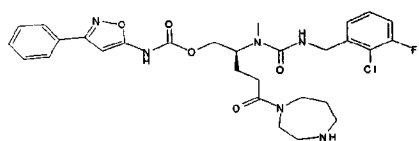
2-({N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基]氨基甲酰基}氨基)乙基二氢磷酸酯



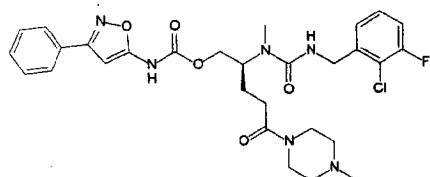
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊酸甲酯



4-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊酰基]-1,4-二氮杂全氢环庚烷(perhydroepine) 羧酸叔丁酯

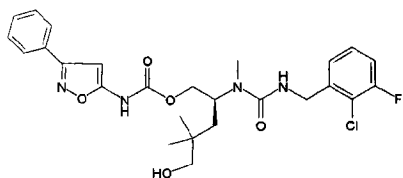


[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(1,4-二氮杂全氢环庚基(perhydroepinyl))-5-氧代戊氧基]-N-(3-苯基异噁唑-5-基)甲酰胺

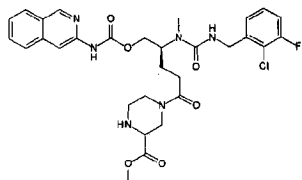


[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(4-甲基哌嗪基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-苯基异噁唑-5-基)甲酰胺

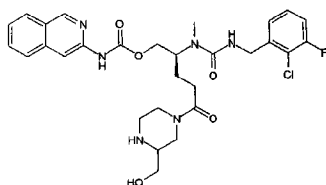
[0419]



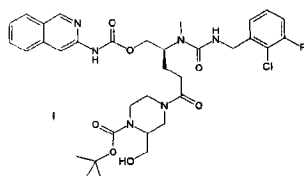
N-((1S)-4-羟基-3,3-二甲基-1-{[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



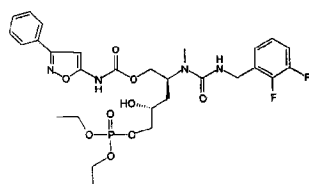
4-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰基]哌嗪-2-羧酸甲酯



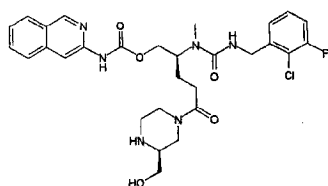
N-[(1S)-4-[3-(羟基甲基)哌嗪基]-1-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基]-4-氧代丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



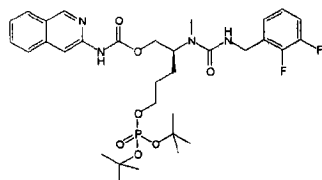
4-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰基]-2-(羟基甲基)哌嗪羧酸叔丁酯



(4S,2R)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊基二乙基磷酸酯

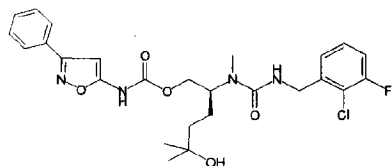


N-[(1S)-4-[(3S)-3-(羟基甲基)哌嗪基]-1-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基]-4-氧代丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

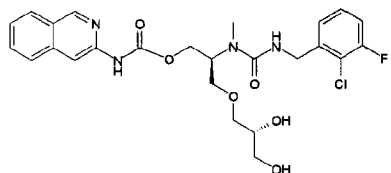


(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二叔丁基磷酸酯

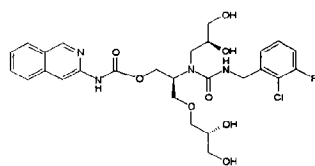
[0420]



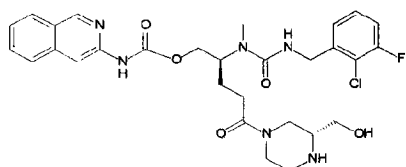
N-((1S)-4-羟基-4-甲基-1-{[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]甲基}戊基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



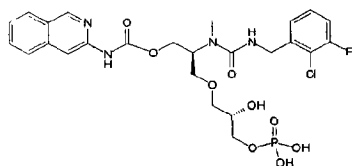
N-{1-[[((2R)-2,3-二羟基丙氧基)甲基](1S)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



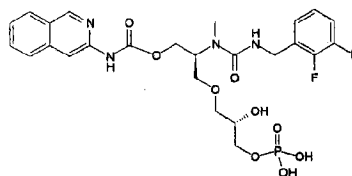
N-{1-[[((2R)-2,3-二羟基丙氧基)甲基](1S)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]-N-((2S)-2,3-二羟基丙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}甲酰胺



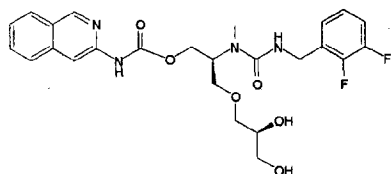
N-{4-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪基](1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-氧代丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



(2S)-3-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙氧基]-2-羟基丙基二氢磷酸酯

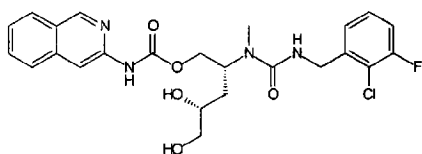


(2S)-3-[(2S)-2-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙氧基]-2-羟基丙基二氢磷酸酯

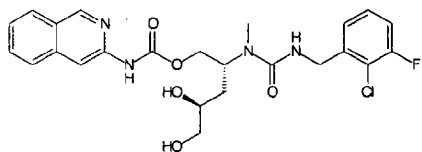


N-{(1S)-1-[[((2S)-2,3-二羟基丙氧基)甲基]-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

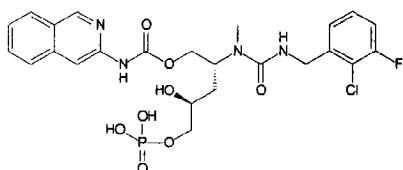
[0421]



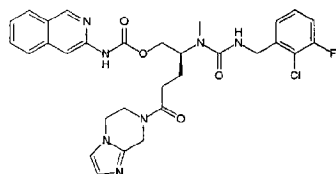
[(2R,4R)-2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羧基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



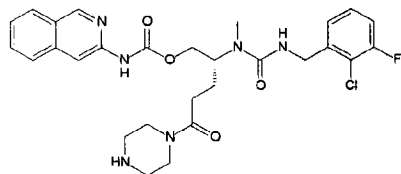
[(4S,2R)-2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羧基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



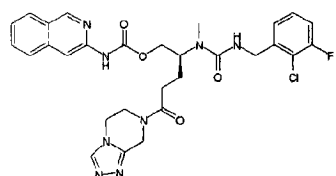
(2S,4R)-4-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羧基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯



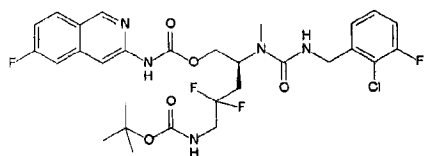
[(2S)-2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羧基氨基)-5-咪唑并[2,1-c]吡嗪-7-基-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



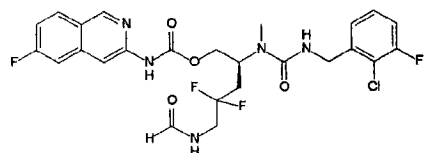
[(2R)-2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羧基氨基)-5-氧代-5-吡嗪基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



[(2S)-2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羧基氨基)-5-氧代-5-(1,2,4-三唑并[3,4-c]吡嗪-7-基)戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

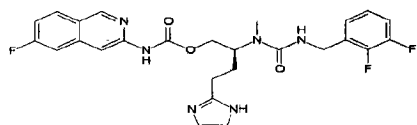


N-((1S)-4-[(叔丁氧基)羧基氨基]-3,3-二氟-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基)-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺

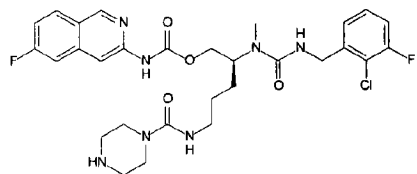


N-((1S)-4-羧基氨基-3,3-二氟-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基)-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺

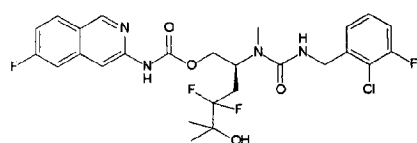
[0422]



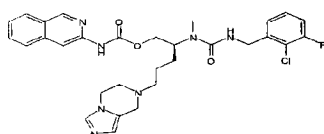
[(2S)-2-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-咪唑-2-基丁氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



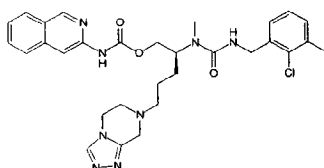
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-(哌嗪基羰基氨基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



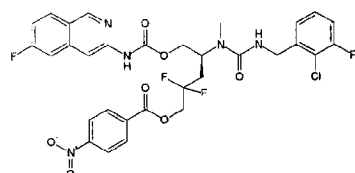
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4,4-二氟-5-羟基-5-甲基己氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



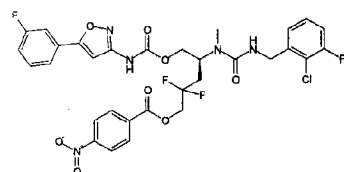
N-((1S)-4-咪唑并[5,1-c]哌嗪-7-基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



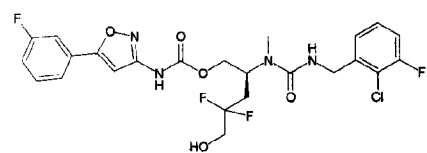
N-((1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(1,2,4-三唑并[3,4-c]哌嗪-7-基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2,2-二氟-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基 4-硝基苯甲酸酯

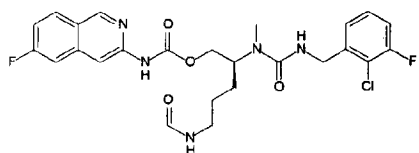


(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2,2-二氟-5-{N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}戊基 4-硝基苯甲酸酯

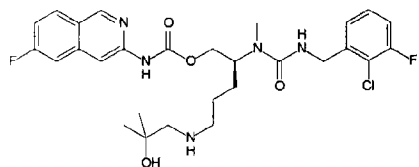


N-[(1S)-3,3-二氟-1-({N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)-4-羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

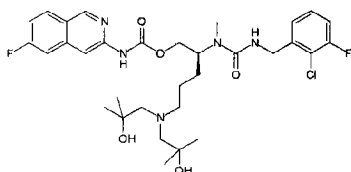
[0423]



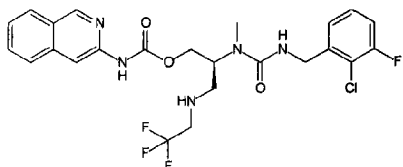
N-((1S)-4-羧基氨基-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



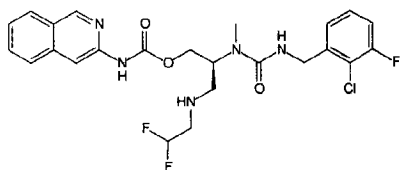
N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



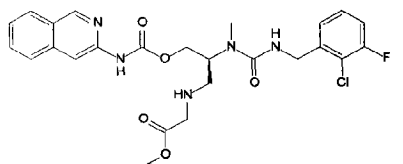
N-((1S)-4-[双(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



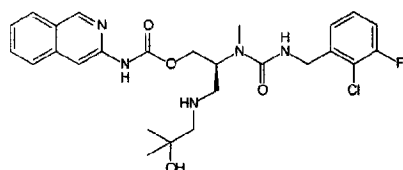
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-3-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



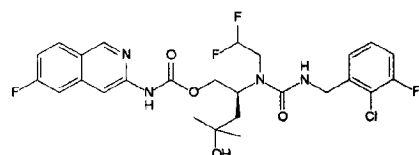
[(2S)-3-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



2-({[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙基]氨基}乙酸甲酯

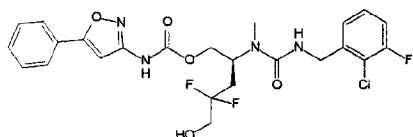


[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-3-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

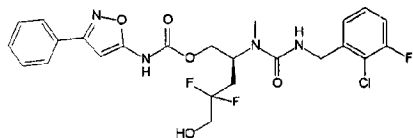


N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基)-N-(2,2-二氟乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}甲酰胺

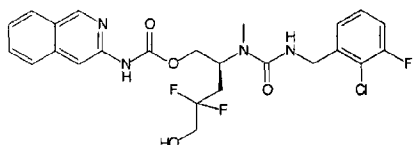
[0424]



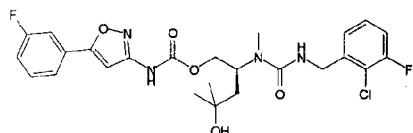
N-((1S)-3,3-二氟-4-羟基-1-([N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



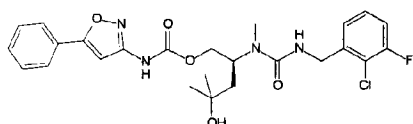
N-((1S)-3,3-二氟-4-羟基-1-([N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



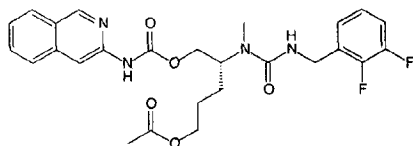
N-((1S)-3,3-二氟-4-羟基-1-([N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



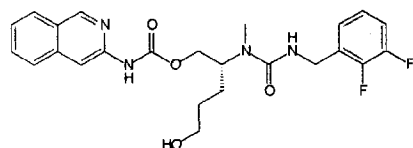
N-((1S)-1-([N-(5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]甲基)-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



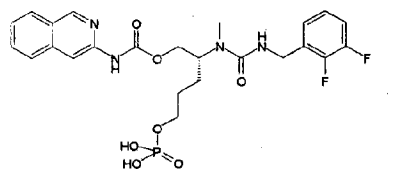
N-((1S)-3-羟基-3-甲基-1-([N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



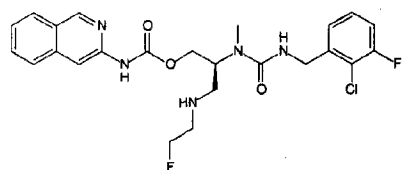
(4R)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基乙酸酯



N-((1R)-4-羟基-1-([N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

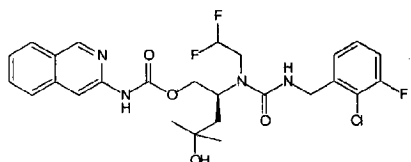


(4R)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯

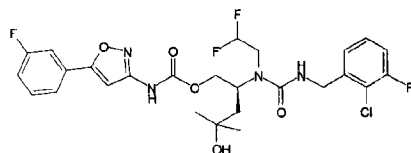


[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[(2-氟乙基)氨基]丙氧基]-N-(3-喹啉基)甲酰胺

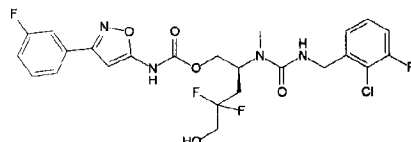
[0425]



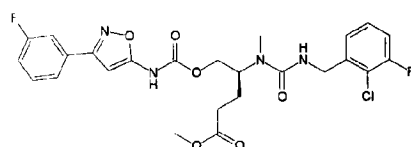
N-((1S)-3-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-甲基丁基)-N-(2,2-二氟乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}甲酰胺



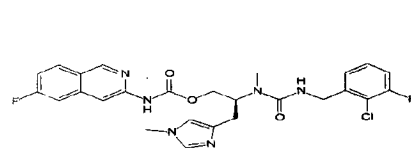
N-[(1S)-1-({N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)-3-羟基-3-甲基丁基]-N-(2,2-二氟乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}甲酰胺



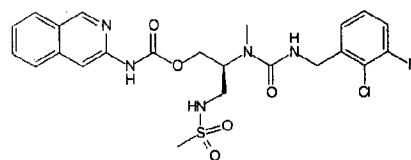
N-[(1S)-3,3-二氟-1-({N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}甲基)-4-羟基丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



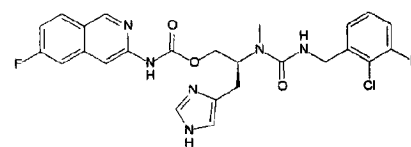
(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-{N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}戊酸甲酯



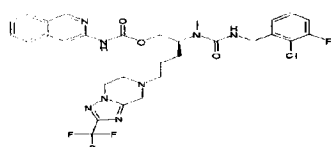
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(1-甲基咪唑-4-基)丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺



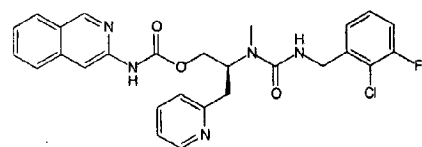
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[(甲基磺酰基)氨基]丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-咪唑-4-基丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

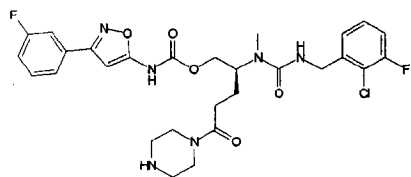


N-((1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-[2-(三氟甲基)(1,2,4-三唑并[5,1-c]呋喃-7-基)]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

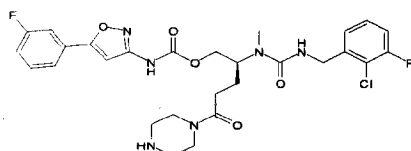


[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(2-吡啶基)丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

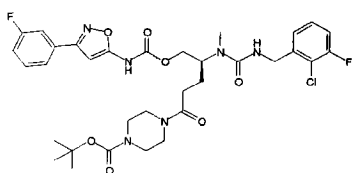
[0426]



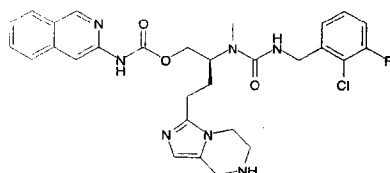
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-哌嗪基戊氧基]-N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]甲酰胺



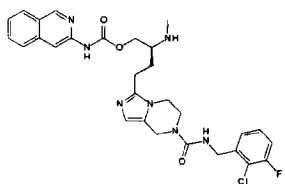
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-哌嗪基戊氧基]-N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]甲酰胺



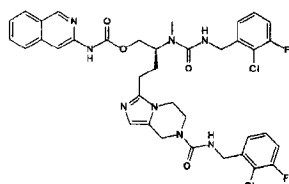
4-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-{N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯



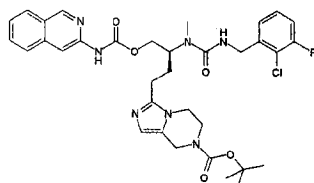
N-[(1S)-3-咪唑并[1,5-a]哌嗪-3-基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



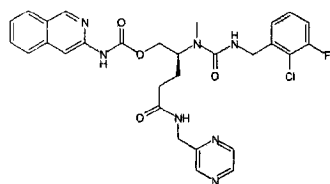
[(2S)-4-(7-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}咪唑并[1,5-a]哌嗪-3-基)-2-(甲基氨基)丁氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



N-[(1S)-3-(7-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}咪唑并[1,5-a]哌嗪-3-基)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

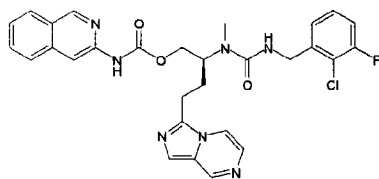


3-[(3S)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丁基]咪唑并[5,1-c]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

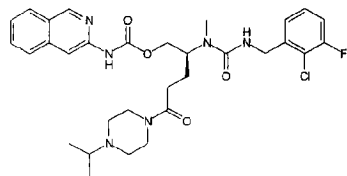


(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-N-(吡嗪-2-基甲基)戊酰胺

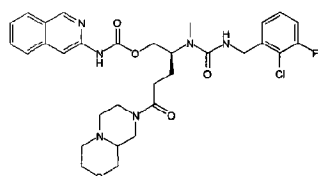
[0427]



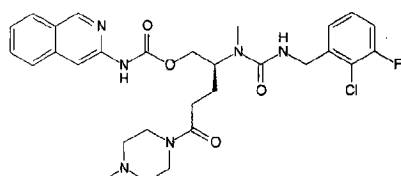
N-((1S)-3-(4-氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



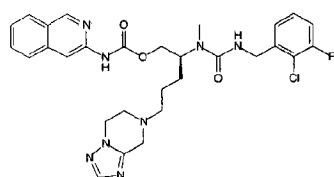
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[4-(甲基乙基)哌嗪基]-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



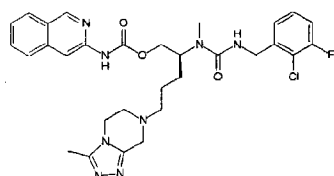
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(9-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.4.0]癸-3-基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



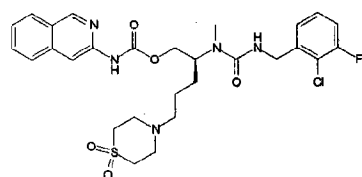
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(4-甲基哌嗪基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



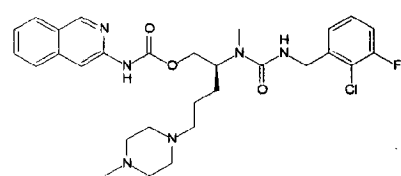
N-((1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(1,2,4-三唑并[5,1-c]哌嗪-7-基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-((1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(3-甲基(1,2,4-三唑并[3,4-c]哌嗪-7-基))丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

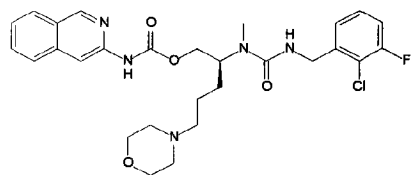


N-((1S)-4-(1,1-二氧代(1,4-硫氮杂全氢环己基-4-基))-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

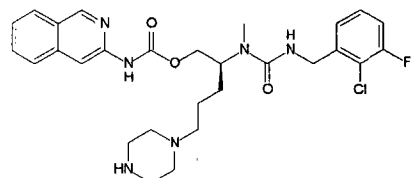


N-((1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(4-甲基哌嗪基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

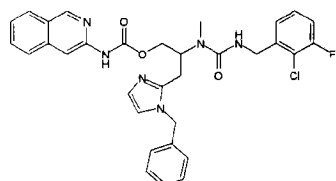
[0428]



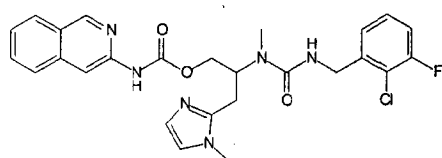
N-((1S)-1-[(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-吗啉-4-基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



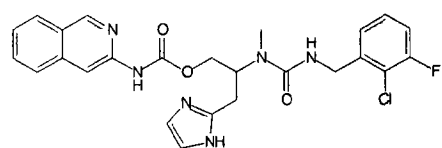
N-((1S)-1-[(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-哌嗪基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



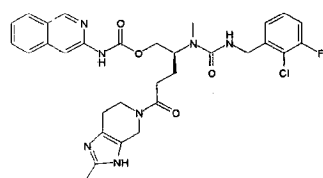
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-(2-(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)-1-{[1-苄基咪唑-2-基]甲基}乙基)-N-甲基甲酰胺



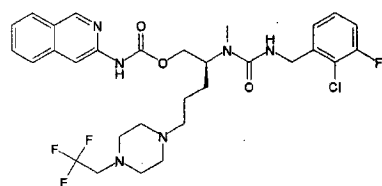
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)-1-[(1-甲基咪唑-2-基)甲基]乙基}-N-甲基甲酰胺



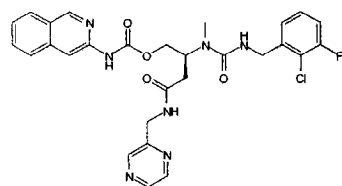
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-[1-(咪唑-2-基甲基)-2-(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]-N-甲基甲酰胺



N-((1S)-1-[(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(2-甲基(4,5,6,7-四氢咪唑并[5,4-c]吡啶-5-基))-4-氧代丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

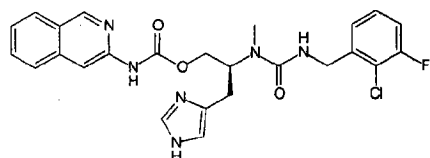


N-((1S)-1-[(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

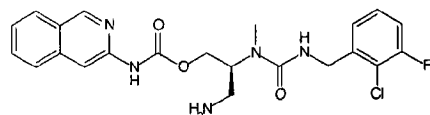


(3S)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-(N-(3-喹啉基)氨基甲酰氧基)-N-(吡嗪-2-基甲基)丁酰胺

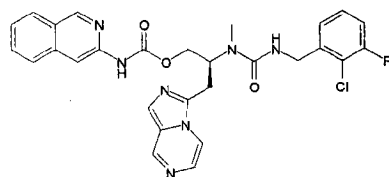
[0429]



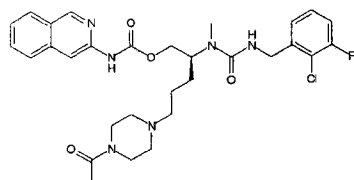
[(2S)-2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基]-3-咪唑-4-基丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



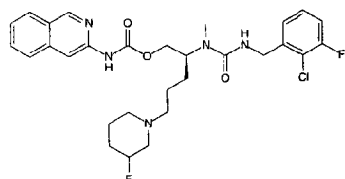
N-[(1S)-2-氨基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



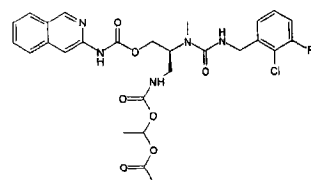
N-[(1S)-1-(4-氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基甲基)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



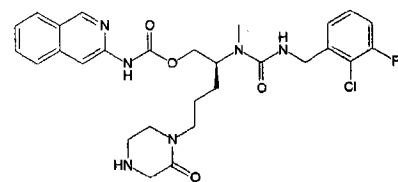
N-[(1S)-4-(4-乙酰基哌嗪基)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



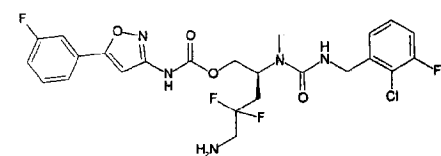
N-[(1S)-4-(3-氟哌啶基)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



{N-[(2S)-2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基]-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙基]氨基甲酰氧基}乙酸乙酯

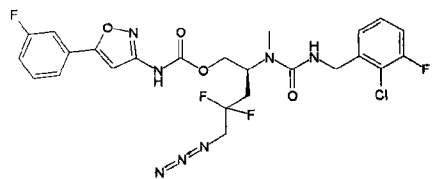


N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(2-氧哌嗪基)丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

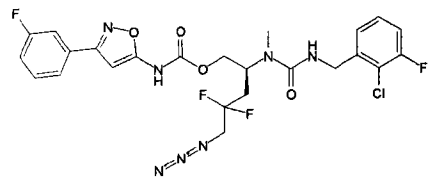


N-[(1S)-4-氨基-3,3-二氟-1-({N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

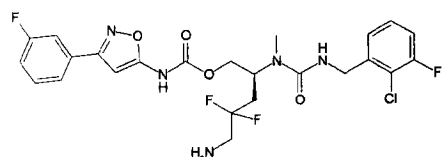
[0430]



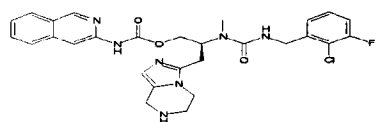
N-[(1S)-5-二偶氮-3,3-二氟-1-({N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-氮杂戊-5-烯基)][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基甲酰胺



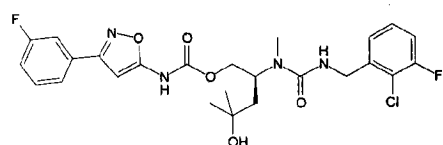
N-[(1S)-5-二偶氮-3,3-二氟-1-({N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-氮杂戊-5-烯基][{(2-氟-3-氟苯基)甲基}氨基]-N-甲基甲酰胺



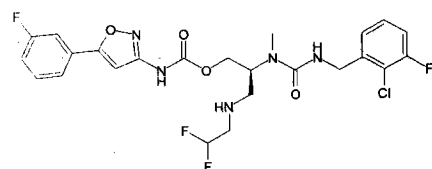
N-[(1S)-4-氨基-3,3-二氟-1-({N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



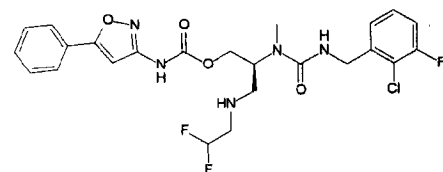
N-[(1S)-1-(咪唑并[1,5-a]呋喃-3-基甲基)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



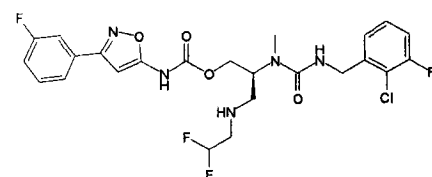
N-[(1S)-1-({N-[3-(3-氟苯基)异噻唑-5-基]氨基甲酰氧基}甲基)-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



[(2S)-3-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)丙氧基)-N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]甲酰胺

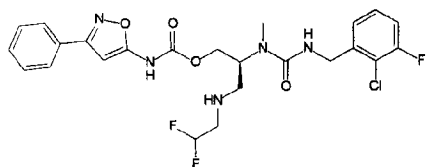


[(2S)-3-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)丙氧基)-N-(5-苯基异噁唑-3-基)甲酰胺

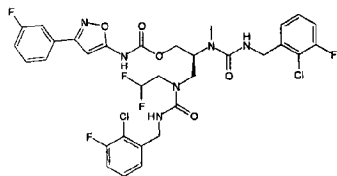


[(2S)-3-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基)-N-[3-(3-氟苯基)异噻唑-5-基]甲酰胺

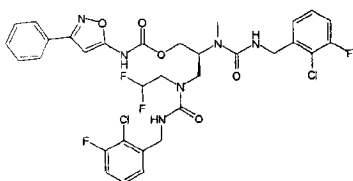
[0431]



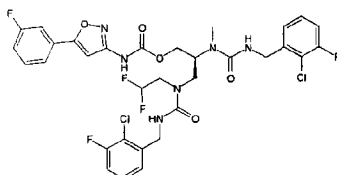
[(2S)-3-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(3-苯基异噁唑-5-基)甲酰胺



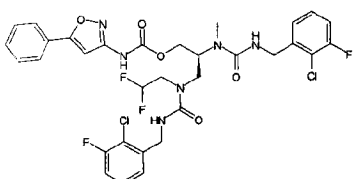
[(2S)-3-(N-(2,2-二氟乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}羰基氨基)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]碳(carbo)



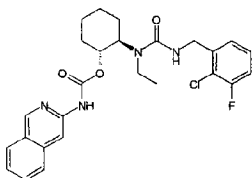
[(2S)-3-(N-(2,2-二氟乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}羰基氨基)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(3-苯基异噁唑-5-基)甲酰胺



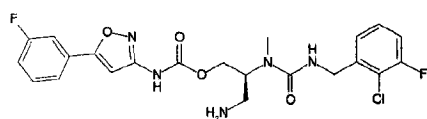
[(2S)-3-(N-(2,2-二氟乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}羰基氨基)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]碳



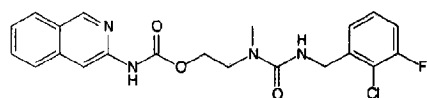
[(2S)-3-(N-(2,2-二氟乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}羰基氨基)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(5-苯基异噁唑-3-基)甲酰胺



N-[(1R,2R)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)环己基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-乙基甲酰胺

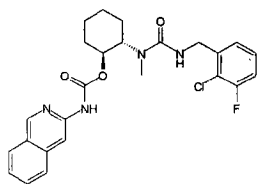


N-[(1S)-2-氨基-1-({N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

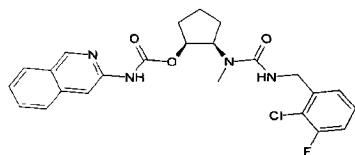


{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-[2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]-N-甲基甲酰胺

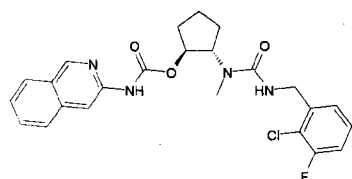
[0432]



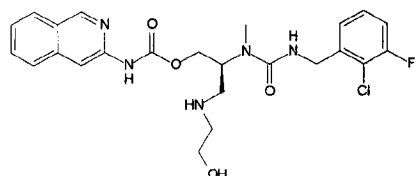
N-[(1S,2S)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)环己基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



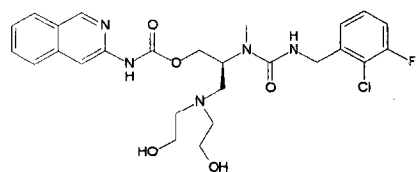
N-[(2S,1R)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)环戊基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



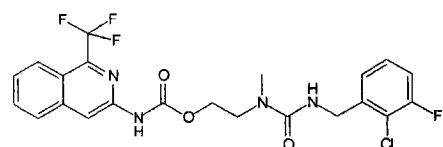
N-[(1S,2S)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)环戊基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



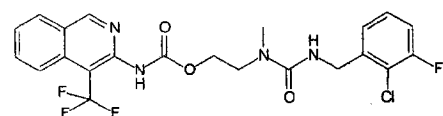
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[(2-羟基乙基)氨基]丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



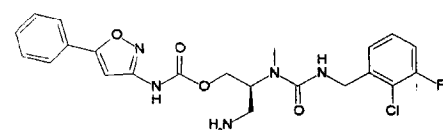
[(2S)-3-[双(2-羟基乙基)氨基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-[1-(三氟甲基)(3-异喹啉基)]甲酰胺

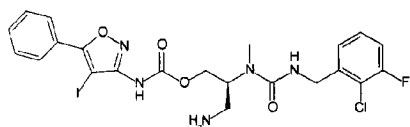


2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-[4-(三氟甲基)(3-异喹啉基)]甲酰胺

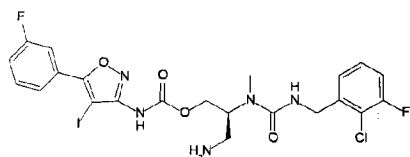


[(2S)-3-氨基-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(5-苯基异噁唑-3-基)甲酰胺

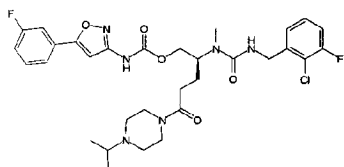
[0433]



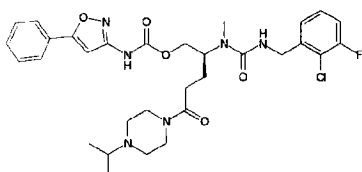
[(2S)-3-氨基-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(4-碘-5-氟苯基异噁唑-3-基)甲酰胺



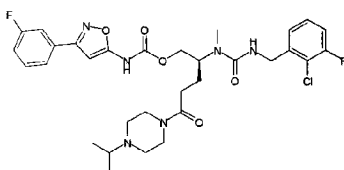
[(2S)-3-氨基-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-[5-(3-氟苯基)-4-碘异噁唑-3-基]甲酰胺



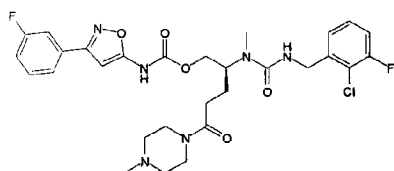
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[4-(甲基乙基)吡嗪基]-5-氧代戊氧基]-N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]甲酰胺



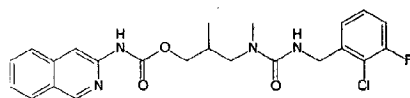
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[4-(甲基乙基)吡嗪基]-5-氧代戊氧基]-N-(5-氟苯基异噁唑-3-基)甲酰胺



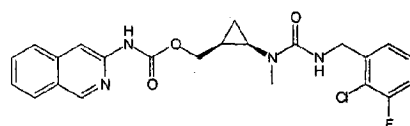
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[4-(甲基乙基)吡嗪基]-5-氧代戊氧基]-N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]甲酰胺



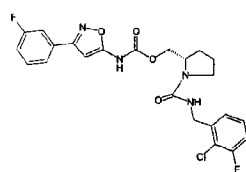
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(4-甲基吡嗪基)-5-氧代戊氧基]-N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]甲酰胺



[3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-甲基丙氧基]-N-(3-吡啶基)甲酰胺

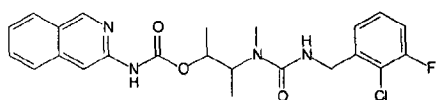


N-[(2S,1R)-2-[(N-(3-吡啶基)氨基)甲酰氧基]甲基]环丙基-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)甲酰胺

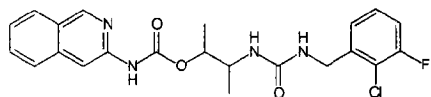


[((2S)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]甲酰胺

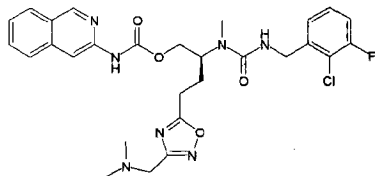
[0434]



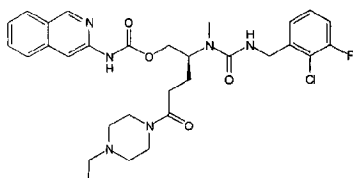
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-[2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-1-甲基丙基]-N-甲基甲酰胺



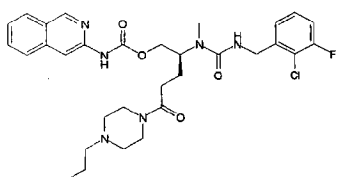
{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-[2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-1-甲基丙基]甲酰胺



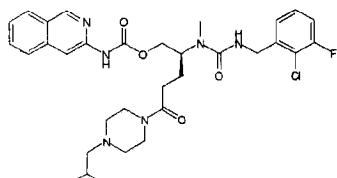
N-((1S)-3-{3-[(二甲基氨基)甲基](1,2,4-噁二唑-5-基)}-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



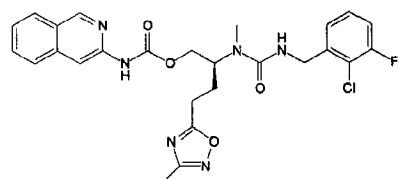
N-((1S)-4-(4-乙基哌嗪基)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-氧代丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



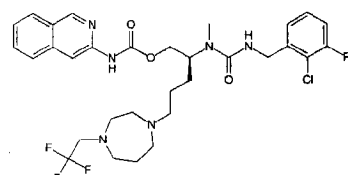
N-((1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-氧代-4-(4-丙基哌嗪基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



N-((1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-[4-(2-甲基丙基)哌嗪基]-4-氧代丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

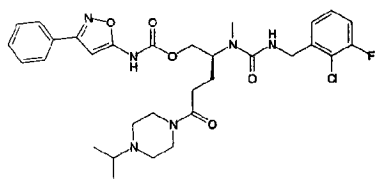


N-((1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-(3-甲基(1,2,4-噁二唑-5-基))丙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

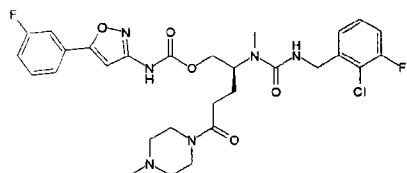


N-((1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)(1,4-二氮杂全氢环庚基)]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

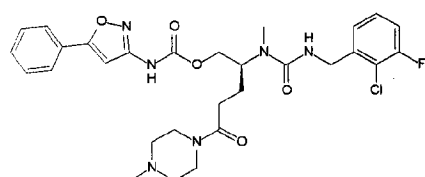
[0435]



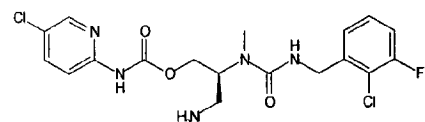
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-[4-(甲基乙基)哌嗪基]-5-氧代戊氧基]-N-(3-苯基异噁唑-5-基)甲酰胺



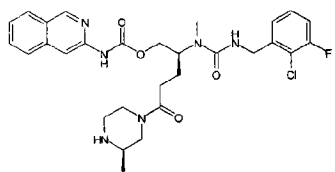
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-(4-甲基哌嗪基)-5-氧代戊氧基]-N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]甲酰胺



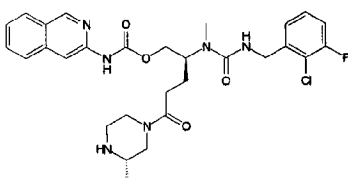
[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-(4-甲基哌嗪基)-5-氧代戊氧基]-N-(5-苯基异噁唑-3-基)甲酰胺



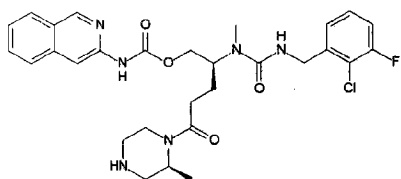
N-((1S)-2-氨基-1-{[N-(5-氯(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]甲基}乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



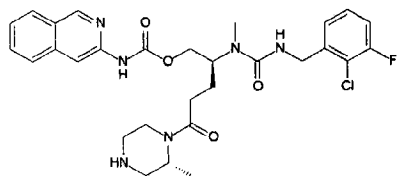
[5-((3R)-3-甲基哌嗪基)(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



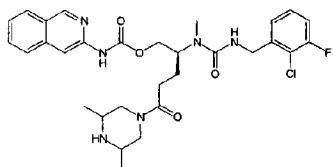
[(2S)-5-((3S)-3-甲基哌嗪基)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



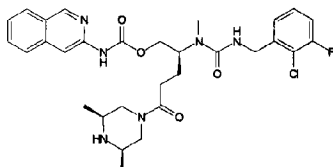
[(2S)-5-((2S)-2-甲基哌嗪基)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



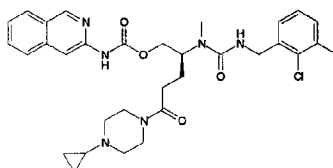
[5-((2R)-2-甲基哌嗪基)(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羧基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



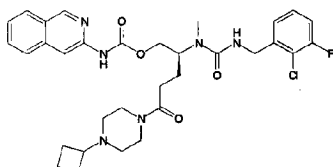
[(2S)-5-(3,5-二甲基哌嗪基)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



[(2S)-5-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪基)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

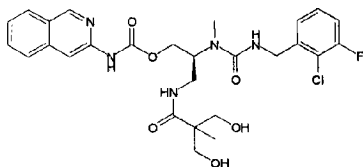


[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(4-环丙基哌嗪基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

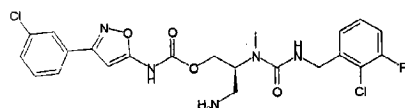


[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(4-环丁基哌嗪基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

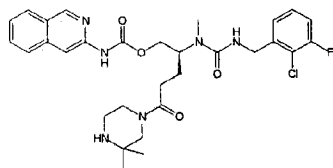
[0436]



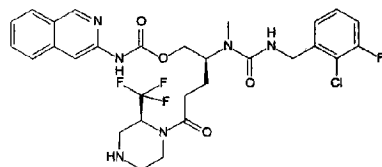
N-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙基]-3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙酰胺



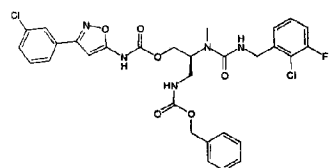
N-[(1S)-2-氨基-1-({N-[3-(3-氯苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}甲基)乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺



[(2S)-5-(3,3-二甲基哌嗪基)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



[(2S)-5-[(2S)-2-(三氟甲基)哌嗪基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺



N-((1S)-2-{N-[3-(3-氯苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}-1-[(苯基甲氧基)羰基氨基]甲基)乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

[0437] 还提供了选自以下及其药学上可接受的盐的至少一种化学个体：

[0438] N-{(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基}

- {[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；
- [0439] N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；
- [0440] N-((1S,3S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；
- [0441] N-((1S,3R)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；
- [0442] N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]-2-氨基乙酰胺；
- [0443] (4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯；
- [0444] N-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙基]-2-氨基乙酰胺；
- [0445] N-{(1S)-4-氨基-1-[(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；
- [0446] N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-氧代-4-哌嗪基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；
- [0447] N-(4-(((1E)-1-氨基-2-氨基甲酰基-2-氮杂乙烯基)氨基)(1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；
- [0448] N-[(1S)-4-氨基-1-({N-[5-(三氟甲基)(2-吡啶基)]氨基甲酰氧基}甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；
- [0449] (5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基二氢磷酸酯；
- [0450] [(2S)-5-氨基-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)戊氧基]-N-(5-氯(2-吡啶基))甲酰胺；
- [0451] N-((1S)-4-氨基-3,3-二氟-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；
- [0452] [(2S,4R)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺；
- [0453] [(2S,4S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺；
- [0454] [(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-哌嗪基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺；
- [0455] N-{(1S,3S)-3,4-二羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；
- [0456] N-{(1S,3R)-3,4-二羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；
- [0457] (4S,2R)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟

基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯；

[0458] (2S,4S)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯；

[0459] N-[(1S)-4-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；

[0460] (4S)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯；

[0461] [(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-羟基-4,4-二甲基戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺；

[0462] (4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2,2-二甲基戊基二氢磷酸酯；

[0463] N-[(1S,3R)-3,4-二羟基-1-[[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]甲基]丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；

[0464] (4S,2R)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯；

[0465] (4S,2R)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊基二氢磷酸酯；

[0466] N-[(1S)-1-[(N-苯并噁唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基]-4-氧代-4-哌嗪基丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；

[0467] N-[(1S)-1-[(2S)-2,3-二羟基丙氧基]甲基]-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；

[0468] (2R)-3-[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙氧基]-2-羟基丙基二氢磷酸酯；

[0469] N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(1,2,4-三唑并[3,4-c]哌嗪-7-基)丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；

[0470] [(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-3-咪唑-4-基丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺；

[0471] [(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-3-(2-吡啶基)丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺；

[0472] [(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-哌嗪基戊氧基]-N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]甲酰胺；

[0473] [(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-哌嗪基戊氧基]-N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]甲酰胺；

[0474] [(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[4-(甲基乙基)哌嗪基]-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺；

[0475] N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(4-甲基哌嗪基)丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；

[0476] N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(2-甲基(4,5,6,7-四氢咪唑并[5,4-c]吡啶-5-基))-4-氧代丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲

基甲酰胺；

[0477] N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(2-氧哌嗪基)丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；

[0478] N-[(1S)-4-氨基-3,3-二氟-1-({N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基)甲基)丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；

[0479] N-[(1S)-1-(咪唑并[1,5-a]哌嗪-3-基甲基)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺；和

[0480] [(2S)-3-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]甲酰胺。

[0481] 任选地取代的起始化合物和其他反应物中的许多种是商业上可得的，例如购自 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)，或可由本领域技术人员使用通常使用的合成方法学容易地制备。

[0482] 可利用本领域公知的技术，由商业上可得的起始材料和试剂合成本文描述的化学个体。例如，本文描述的化学个体可参考实施例和反应方案按照以下所示来制备。

[0483] 除非指出与此相反，否则本文描述的反应发生在大气压下，一般在 -10°C 至 200°C 的温度范围内。此外，除了如在实施例中使用或另外指出，否则反应时间和反应条件期望为近似的，例如在约大气压下，在约 -10°C 至约 110°C 的温度范围内，在约 1 至约 24 小时的时间内发生；反应保持过夜进行，平均时间是约 16 小时。对于每克限量试剂，1cc (或 mL) 的溶剂组成 1 体积当量。

[0484] 术语“溶剂”、“有机溶剂”和“惰性溶剂”每个都指在随其描述的反应条件下惰性的溶剂 [包括，例如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃 (“THF”)、二甲基甲酰胺 (“DMF”)、氯仿、亚甲基氯 (或二氯甲烷)、乙醚、甲醇、N-甲基吡咯烷酮 (“NMP”)、吡啶以及类似溶剂]。除非指出与此相反，否则本文描述的反应中使用的溶剂是惰性有机溶剂。除非指出与此相反，否则对于每克限量试剂，1cc (或 mL) 的溶剂组成 1 体积当量。

[0485] 必要时，通过任何合适的分离或纯化程序，诸如例如过滤、萃取、结晶、柱色谱法、薄层色谱法或厚层色谱法 (thick-layer chromatography) 或这些程序的组合，可实现本文描述的化合物和中间体的离析和纯化。合适的分离和离析程序的具体说明可参见下文的实施例。然而，还可使用其他相当的分离或离析程序。

[0486] 必要时，(R) 异构体和 (S) 异构体可通过本领域技术人员已知的方法拆分，例如通过形成非对映体盐或络合物，其可例如通过结晶分离；经形成非对映体衍生物，其可例如通过结晶、气-液色谱法或液相色谱法分离；一种对映体与对映体特性试剂的选择性反应，例如酶促氧化或还原，随后分离改性的和未改性的对映体；或在手性环境中的气-液色谱法或液相色谱法，所述手性环境例如在手性支持体 (support)，诸如具有结合手性配体的硅石上，或在手性溶剂存在下。应理解，当所需的对映体通过以上描述的分离程序之一转化成另一化学个体时，可能需要进一步的步骤以释出所需的对映体形式。可选地，可通过使用光学活性试剂、底物、催化剂和 / 或溶剂的不对称合成，或通过由不对称转化将一种对映体转化为另一对映体，来合成具体的对映体。

[0487] 本文描述的化学个体可用于涉及平滑肌细胞和 / 或非肌肉细胞的多种应用。在某些实施方案中，可将化学个体用于抑制平滑肌肌球蛋白。化学个体可用于结合平滑肌肌球

蛋白,和 / 或抑制平滑肌肌球蛋白的活性。在某些实施方案中,平滑肌肌球蛋白是人类的,但化学个体可用于结合来自其他生物体诸如其他哺乳动物的平滑肌肌球蛋白,和 / 或抑制该平滑肌肌球蛋白的活性。

[0488] 在某些实施方案中,可将化学个体用于抑制非肌肉肌球蛋白。化学个体可用于结合非肌肉肌球蛋白,和 / 或抑制非肌肉肌球蛋白的活性。在某些实施方案中,非肌肉肌球蛋白是人类的,但化学个体可用于结合来自其他生物体诸如其他哺乳动物的非肌肉肌球蛋白,和 / 或抑制该非肌肉肌球蛋白的活性。

[0489] 本文描述的化学个体可用于治疗与平滑肌和 / 或非肌肉肌球蛋白相关的疾病状态。可由本文描述的化学个体治疗的这种疾病状态包括但不限于高血压、哮喘、失禁、慢性阻塞性肺病、早产以及类似疾病。应理解,一些情况下,细胞可能不处于异常状态,而仍需要治疗。可由本文描述的化学个体治疗的其他疾病状态包括但不限于系统性高血压、慢性心力衰竭、偏头痛和咽峡炎的门诊治疗、肺动脉高压、围手术期高血压、急性高血压、脑血管出血后的脑血管痉挛、咽峡炎的住院治疗(包括非典型性咽峡炎)和 / 或急性心力衰竭。可治疗的其他疾病状态还包括但不限于支气管痉挛、哮喘、心血管、脑血管和外周血管疾病、脑血管出血后的血管痉挛、勃起功能障碍、胃肠蠕动障碍(例如肠易激综合征)、膀胱过动症 / 应激性尿失禁和早产。

[0490] 因此,在某些实施方案中,本文描述的化学个体被应用于细胞,或施用于遭受这些病症或状态中的任何一种的折磨的个体或将要遭受该折磨的受治疗者。

[0491] 更加具体地,本文描述的化学个体可用于治疗涉及异常增加的肌紧张或过度收缩,或全身循环、冠状循环、肺循环中的血管平滑肌以及微循环平滑肌的痉挛的疾病或症状,诸如全身性高血压、恶性高血压、高血压危象、症状性高血压、肺动脉高压、肺梗死、心绞痛、心肌梗塞、休克状态下的微循环障碍和人或动物体的其他部位或器官出现的梗塞。可用本文描述的化学个体治疗的其他疾病或症状包括:

[0492] 胃肠平滑肌(包括括约肌)的痉挛,诸如由炎症、结石刺激或寄生虫引起的胃痉挛、幽门痉挛和胆道、胰管、尿道的痉挛;

[0493] 其他内脏器官诸如子宫,输卵管等等的痉挛;

[0494] 气管支气管树平滑肌、隔膜肌的痉挛,诸如多种哮喘、呼吸暂停、呼吸困难、隔膜惊厥等等;

[0495] 消化道平滑肌(包括胃、肠和结肠、胆管和胰管等等)的痉挛;和

[0496] 尿道平滑肌的痉挛。

[0497] 此外,本文描述的化学个体可用于控制、管理和处理早产(labor during pregnancy)。该方法特别用于抑制先天早产并在经子宫胎儿外科期间抑制手术人工引产,所述先天早产如果不治疗,将导致早产或流产。该方法还用于过期孕期(overterm pregnancy)的引产,过期孕期中分娩未按时出现,且此时必须引产以便保证正常分娩。

[0498] 此外,本文描述的化学个体可用于治疗“气道壁重塑”,“气道壁重塑”是与表征为气道壁增厚和呼吸道阻塞的疾病或状态相关的状态,这可能,例如出现在具有某些呼吸道疾病状态诸如慢性阻塞性肺病(COPD)的患者的小气道中。

[0499] 可由本文提供的化学个体、组合物和方法治疗的这种疾病状态还包括但不限于青光眼和其他眼部适应症。更加具体地,本文描述的化学个体可用于治疗与青光眼相关的疾

病或症状,该疾病或症状包括增加的眼内压、降低的眼内房水的流动和眼神经损伤。可用本文描述的化学个体、组合物和方法治疗的其他疾病或症状包括高眼压。

[0500] 由肌球蛋白采用 ATP 水解以产生力。ATP 水解的增加对应于肌肉收缩力或速度的增加。在肌动蛋白存在时,刺激肌球蛋白 ATP 酶活性超过 100 倍。因此,ATP 水解的测量不仅测量肌球蛋白酶促活性,还测量其与肌动蛋白纤维的相互作用。这种活性的测定可采用来自人类来源的平滑肌肌球蛋白,但还可使用来自其他生物体的肌球蛋白。还可使用模拟肌球蛋白结合中钙的调节作用的系统。

[0501] ATP 水解的体外速率涉及平滑肌肌球蛋白增强活性,其可通过监控 ADP 或磷酸酯的产生来测量,例如,如美国专利号 6,410,254 所描述。还可通过将 ADP 产生与 NADH 氧化偶联(使用例如酶,丙酮酸激酶和乳酸脱氢酶),并例如通过吸光度或荧光监控 NADH 水平,来监控 ADP 的产生(Greengard, P., *Nature* 178(第 4534 部分):632-634(1956);*Mol Pharmacol* 1970 年 1 月;6(1):31-40)。可使用嘌呤核苷磷酸化酶来偶联磷酸酯产生,以分裂嘌呤类似物,来监测磷酸酯的产生,所述嘌呤类似物引起吸光度(*Proc Natl Acad Sci US A* 1992 年 6 月 1 日;89(11):4884-7)或荧光(*Biochem J* 1990 年 3 月 1 日;266(2):611-4)的变化。尽管采用单一测量,但同一样品在不同时间按顺序多次测量可用于确定蛋白质活性的绝对速率;这种测量具有较高的特异性,特别是在具有相似的吸收度或荧光性质以及酶促读数的测试化合物存在时。

[0502] 测试化合物可通过将该化合物单独地置于各孔中,或测定它们的混合物来以高度平行方式,使用多孔板来测定。然后,可将包括靶蛋白质络合物、偶联酶和底物的测定组分和 ATP 加入到各孔,并可以用读板器测量板的各个孔的吸收度或荧光。

[0503] 一种方法使用 384 孔板样式和 25 μ L 反应体积。丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶结合酶系统(Huang TG 和 Hackney DD. (1994) *J Biol Chem* 269(23):16493-16501)被用于测量各孔中 ATP 水解的速率。如本领域技术人员所理解,将测定组分加入到缓冲剂和试剂中。因为本文描述的方法允许动力学测定,因此可优化温育时间以从背景中获得足够的检测信号。实时执行测定以获得 ATP 水解增加测定的信噪比的动力学。

[0504] 可在以上描述的测定中的一个或多个中,用其他肌球蛋白替代,并对比获得的结果与使用心肌等同物获得的结果,来确定平滑肌肌球蛋白的选择性。

[0505] 通过本文描述的方法鉴别为平滑肌肌球蛋白调节剂的化学个体可在效率筛选中进一步检测,所述筛选诸如使用来自例如鸡胗的通透(permeabilized)平滑肌的条状物的筛选。通过解剖鸡胗组织来制备钙敏感平滑肌条,随后用 1% Triton X-100 处理以使得该条可透过外源化合物(Barsotti, RJ 等人, *Am J Physiol.* 1987 年 5 月;252(5 页表 1):C543-54)。这些条在 50% 甘油中,在 -20°C 下储存数周,允许用各批肌肉条执行多次实验。使用 20mM 咪唑 pH 7.0、5.5mM ATP、7mM $MgCl_2$ 、55mM KCl、1 μ M 钙调蛋白和 10mM EGTA 的溶液执行实验。根据 MAXChelator 的计算结果,通过加入不同量的 $CaCl_2$,控制游离钙(Patton 等人, *Cell Calcium*. 35/5 第 427-431 页,2004)。将等长肌纤维设备用于测量等长张力,例如使用具有用于数据采集的 National Instruments PCI-MIO-16E-4, 16 通道, 12bit A/D 板的 Aurora Scientific 400A 传感器。当浸入低钙溶液(pCa 8)时,化学去皮的鸡胗纤维是松弛的,但当浸泡溶液的游离钙增加至 pCa 5 时,产生等长张力。这些纤维可通过在高钙和低钙浸泡溶液之间转换而重复地收缩和松弛。

[0506] 通过将松弛的纤维与化合物预温育,随后转移至含有该化合物的高钙溶液,首先测试化合物防止鸡胗条收缩的能力。随后,通过将该化合物加入到已经在高钙溶液中温育的纤维,测试化合物使得收缩的纤维松弛的能力。进行洗出实验以保证抑制效果是可逆的,使得该化合物不会对该平滑肌肌球蛋白引起变性或其他不能修复的损害。

[0507] 以治疗有效剂量施用化学个体,所述剂量例如足以向先前描述的疾病状态提供治疗的剂量。一般来说,日剂量是从约 0.05mg/kg 体重至约 100mg/kg 体重,诸如从约 0.10mg/kg 体重至约 10mg/kg 体重,或从约 0.15mg/kg 体重至约 1mg/kg 体重。因此对于施用于 70kg 的人,剂量范围是每天约 3.5mg 至约 7000mg,诸如每天约 7mg 至约 700mg 或每天约 10mg 至约 100mg。当然,施用的活性化学个体的量将依赖于所治疗的受治疗者和疾病状态、折磨的严重性、施用的方式和时间表以及处方医生的判断;例如,口服施用的剂量范围可以是每天约 70mg 至约 700mg,而对于静脉内施用,剂量范围可以是每天约 700mg 至约 7000mg。可分别选择较长或较短血浆半衰期的活性剂。

[0508] 本文描述的化学个体(包括其药学上可接受的盐)的施用可经由作为相似用途的剂的可接受的施用方式中的任何一种,施用方式包括但不限于口服、皮下、静脉内、鼻内、局部、透皮、舌下、黏膜内、腹膜内、肌内、肺内、阴道内、直肠内和眼内(包括眼内注射)。在治疗本文所述的适应症的一些中,口服、局部、胃肠外和眼内施用是常用的。

[0509] 药学上可接受的组合物包括固体、半固体、液体和气溶胶剂型,诸如例如片剂、胶囊、粉剂、液体、悬浮液、栓剂、气溶胶以及类似剂型。还可施用缓释或控释剂型的化学个体,用于以预定速率延长施用和/或定时施用、脉冲施用,所述缓释或控释剂型包括积存注射、渗透泵、丸剂、透皮(包括电迁移)贴片、滴剂以及类似剂型。可提供适合于精确剂量的单一施用的单位剂量形式的组合物。

[0510] 可单独地施用或与常规药物载体或类似物(例如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁以及类似物质)组合施用化学个体。必要时,药物组合物还可含有少量无毒辅助物质,诸如润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH 缓冲剂以及类似物质(例如乙酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸酯)。一般来说,根据期望的施用方式,药物组合物可含有按重量计约 0.005% 至约 95%,例如约 0.5% 至约 50% 的本文描述的至少一种化学个体。制备这种剂型的实际方法为本领域技术人员所知,或对其是明显的;例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药学),Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania。药物组合物还被称为药物制剂。

[0511] 此外,化学个体可与其他药剂、药物剂、佐剂以及类似的剂共施用,且药物组合物可包括其他药剂、药物剂、佐剂以及类似的剂。

[0512] 在某些实施方案中,组合物是丸剂或片剂的形式,并含有活性成分以及以下中的一种或多种:稀释剂,诸如乳糖、蔗糖、磷酸二钙以及类似物质;润滑剂,诸如硬脂酸镁以及类似物质;和粘合剂,诸如淀粉、阿拉伯树胶、聚乙烯吡咯烷、明胶、纤维素、纤维素衍生物以及类似物质。在另一固体剂型中,可将粉剂、颗粒、溶液或悬浮液(例如在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中)包封于明胶胶囊中。

[0513] 例如,可通过将至少一种化学个体和一种或多种任选的药物佐剂溶解、分散等等于载体(例如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、二醇类、乙醇以及类似载体)以形成溶液或悬

浮液来制备液体药物组合物。可制备作为液体溶液或悬浮液、作为乳剂的常规形式的注射剂,或适合于在注射前溶解或悬浮于液体的固体形式的注射剂。这种胃肠外组合物中含有的化学个体的百分比高度依赖于其具体性质,以及化学个体的活性和受治疗者的需要。然而,可使用溶液中从约 0.01% 至约 10% 变化的活性成分的百分比,且如果组合物是随后稀释至以上百分比的固体,活性成分的百分比可更高。在某些实施方案中,组合物具有溶液中约 0.2% 至约 2% 的活性成分。

[0514] 包含至少一种化学个体的组合物可眼内施用(包括眼内、眼周和眼球后注射和输注)。当眼内施用时,无菌组合物通常是含水的。可加入合适的缓冲剂系统以防止储备条件下的 pH 偏移。当在眼内外科手术程序期间施用时,诸如眼球后或眼周注射和眼内输注或注射时,平衡盐灌洗液的使用可能是必要的。当以多剂量形式使用时,可能需要防腐剂以防止使用期间的微生物污染。

[0515] 包含至少一种化学个体的组合物还可作为滴眼剂、洗眼剂、乳膏、软膏、凝胶和喷雾剂局部施用。当作为滴眼剂或洗眼剂施用时,活性成分通常被溶解或悬浮于合适的载体,通常是无菌水溶剂中。可加入合适的缓冲剂系统以防止储备条件下的 pH 偏移。当以多剂量形式使用时,可能需要防腐剂以防止使用期间的微生物污染。

[0516] 包含至少一种化学个体的组合物还可作为气溶胶,或以用于喷雾器的溶液,或作为用于喷洒的微细粉末,单独或与诸如乳糖的惰性载体组合施用于呼吸道。组合物的颗粒通常具有小于 50 微米,例如小于 10 微米的直径。

[0517] 包装的药物组合物包括本文描述的药物组合物和使用该组合物治疗患有与平滑肌肌球蛋白或非肌肉肌球蛋白相关的疾病的患者的说明书。本文描述的包装的药物组合物还用于治疗患有选自以下的与平滑肌肌球蛋白相关的疾病的患者:高血压、哮喘、慢性阻塞性肺病、支气管收缩疾病、青光眼和其他眼部适应症、失禁和其他膀胱功能障碍、肠易激综合征、早产、食道蠕动异常、中风、蛛网膜下出血、经前痛性痉挛、勃起功能障碍和与平滑肌肌球蛋白和/或非肌肉肌球蛋白相关的其他急性和慢性疾病和疾患。

[0518] 还提供了在哺乳动物中治疗或缓解与平滑肌肌球蛋白或非肌肉肌球蛋白相关的疾病的方法,所述方法包括向需要其的哺乳动物施用治疗有效量的本文描述的至少一种化学个体。

[0519] 在一些实施方案中,本文描述的治疗或缓解与平滑肌肌球蛋白或非肌肉肌球蛋白相关的疾病的方法用于治疗选自以下的疾病:高血压、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管收缩疾病、青光眼和其他眼部适应症、失禁和其他膀胱功能障碍、肠易激综合征、早产、食道蠕动异常、中风、蛛网膜下出血、经前痛性痉挛、勃起功能障碍和与平滑肌肌球蛋白和/或非肌肉肌球蛋白相关的其他急性和慢性疾病和疾患。

[0520] 还提供了在哺乳动物中治疗或缓解与气道壁重塑相关的疾病的方法,所述方法包括向需要其的哺乳动物施用治疗有效量的本文描述的至少一种化学个体。

[0521] 一般来说,为了将本文描述的化学个体用于筛选平滑肌肌球蛋白结合的方法,将平滑肌肌球蛋白结合于支持体,并将至少一种化学个体加入到该测定。可选地,可将化学个体结合于支持体,并加入平滑肌肌球蛋白。其中可尝试新颖的粘合剂的化合物的类型包括特异性抗体、在化学文库筛选中鉴别的非天然粘合剂、肽类似物等等。用于对人类细胞具有低毒性的候选剂的筛选测定被特别关注。各种各样测定可用于这一目的,测定包括体外

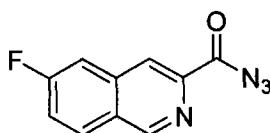
标记的蛋白-蛋白结合测定、电泳迁移率变动测定、用于蛋白质结合的免疫测定、功能测定（磷酸化测定等等）以及类似测定。参见例如美国专利号 6,495,337。

实施例

[0522] 以下实施例用于更完全地描述使用本发明的方式。为示例性目的提供这些实施例，且这些实施例不应用来限制本发明的真实范围。

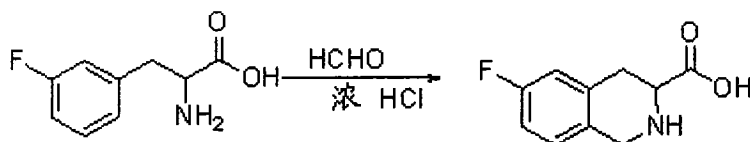
[0523] 实施例 1：6-氟-异喹啉-3-羰基叠氮化物的制备

[0524]



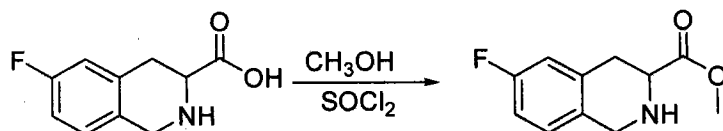
[0525] 6-氟异喹啉-3-羰基叠氮化物

[0526]



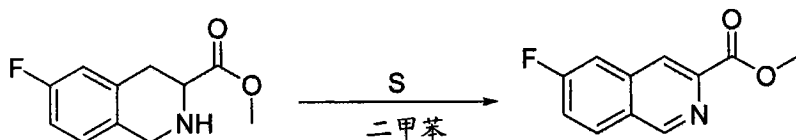
[0527] 将甲醛水溶液（37 % wt; 400mL）加入到 3-氟-DL-苯丙氨酸（100g）的浓 HCl（1.0L）悬浮液。将反应混合物加热至 90℃，并搅拌 3.5h，然后冷却至室温，并搅拌过夜，并过滤。将滤液浓缩，并将残留物与沉淀物合并以获得 6-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸，其不经进一步纯化而使用。LRMS (M+H⁺) m/z 196.1。

[0528]



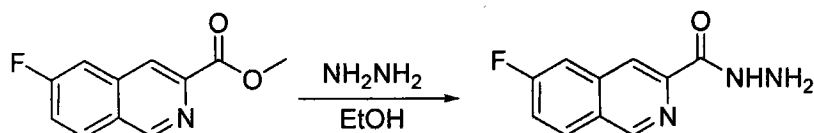
[0529] 将 SOCl₂（50mL）加入到 6-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸的甲醇（500mL）悬浮液。然后，将反应混合物回流 1h，直到 LC-MS 指示反应完成。将混合物浓缩，并将产生的残留物溶解于 EtOAc（1L）和饱和碳酸氢钠溶液（500mL）的混合物。分离有机层，用水和盐水洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥，并减压浓缩以获得油状物 6-氟-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-羧酸甲酯（92g）。LRMS (M+H⁺) m/z 210.1。

[0530]



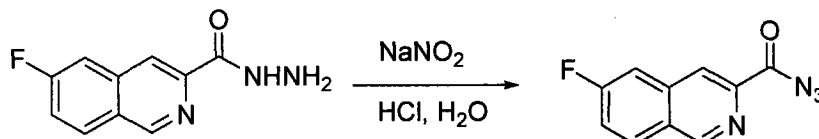
[0531] 将 6-氟-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-羧酸甲酯（92g）和硫（42g, 3 当量）在二甲苯（5L）中的混合物在 150℃ 下搅拌 16h。将反应混合物浓缩，并将产生的残留物溶解于 EtOAc，其用水和盐水洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥，并减压浓缩以获得粗混合物。通过快速柱色谱法（己烷/EtOAc，梯度 50% -100%）纯化获得淡黄色固体 6-氟-异喹啉-3-羧酸甲酯（27g，3 步 24%）。LRMS (M+H⁺) m/z 206.1。

[0532]



[0533] 将 6-氟-异喹啉-3-羧酸甲酯 (27g) 和肼 (42g, 10 当量) 的乙醇 (500mL) 溶液回流 2h。将反应混合物高真空浓缩以除去肼, 并且将产生的残留物用乙醇 (100mL) 研磨以获得淡黄色固体 6-氟-异喹啉-3-羧酸酰肼 (22.8g, 84%)。LRMS (M+H⁺) m/z 206.1。

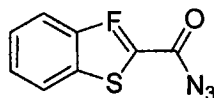
[0534]



[0535] 0-5℃下, 将 NaNO₂ (11.4g, 170mmol, 1.5 当量) 的水 (100mL) 溶液滴加于 6-氟-异喹啉-3-羧酸酰肼在 HCl (1N, 50mL) 和水 (1L) 的悬浮液中。0-5℃下, 将混合物搅拌 1h。加入另一 NaNO₂ (5.7g, 85mmol, 0.5 当量) 的水 (30mL) 溶液, 然后反应在 0-5℃下搅拌 3h, 直到 LC-MS 指示反应完成。将沉淀物过滤, 用冷水洗涤, 并在高真空下干燥以获得淡黄色固体 6-氟-异喹啉-3-羰基叠氮化物 (21.3g, 89%)。LRMS (M+H⁺) m/z 217.1。

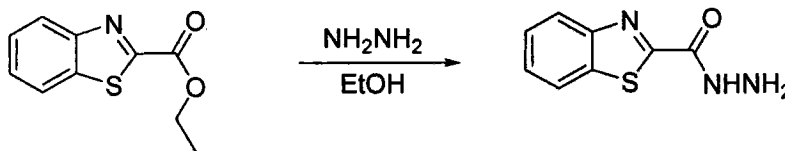
[0536] 实施例 2: 苯并 [d] 噻唑-2-羰基叠氮化物的制备

[0537]



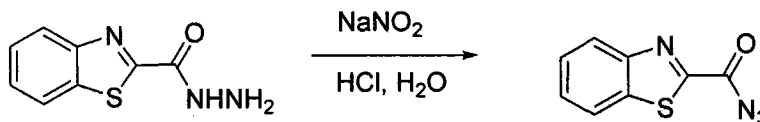
[0538] 苯并 [d] 噻唑-2-羰基叠氮化物

[0539]



[0540] 将肼 (15.5g, 482.5mmol) 加入到苯并 [d] 噻唑-2-羧酸乙酯 (10g, 48.25mmol) 的乙醇 (200mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 并高真空浓缩以除去肼。产生的残留物用乙醇 (40mL) 研磨以获得苯并 [d] 噻唑-2-碳酰肼 (9.3g, 定量) LRMS (M+H⁺) m/z 194.0。

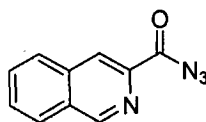
[0541]



[0542] 0-5℃下, 将 NaNO₂ (6.9g, 100mmol) 的水 (50mL) 溶液滴加到苯并 [d] 噻唑-2-碳酰肼 (9.3g, 48.2mmol) 在 HCl 水溶液 (1N, 75mL, 75mmol) 和水 (200mL) 中的悬浮液中。将混合物在 0-5℃下搅拌 2h, 并在室温下搅拌 2h。将沉淀物过滤, 用冷水洗涤, 并在高真空下干燥以获得苯并 [d] 噻唑-2-羰基叠氮化物 (9.0g, 92%)。LRMS (M+H⁺) m/z 205.1。

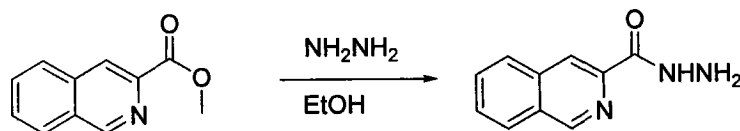
[0543] 实施例 3: 异喹啉-3-羰基叠氮化物的制备

[0544]



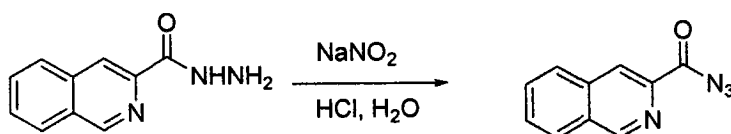
[0545] 异喹啉-3-羰基叠氮化物

[0546]



[0547] 将肼 (17.1g) 加入到异喹啉-3-羧酸甲酯 (10g, 53.42mmol) 的乙醇 (100mL) 溶液。将反应混合物回流 30 分钟, 并高真空浓缩以除去肼。产生的残留物用乙醇 (20mL) 研磨以获得异喹啉-3-碳酰肼 (8.6g, 86%)。LRMS (M+H⁺) m/z 188.1。

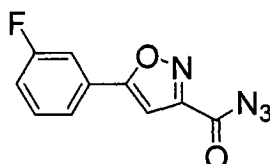
[0548]



[0549] 将 0-5℃ 下, 将 NaNO₂ (23.8g, 0.34mol) 的水 (50mL) 溶液滴加到异喹啉-3-碳酰肼 (43g, 0.23mol) 在 HCl 水溶液 (1N, 230mL) 和水 (1L) 中的悬浮液。将混合物在 0-5℃ 下搅拌 4h。LC-MS 指示反应未完成。加入另一 NaNO₂ (11.9g, 0.115mol) 的水 (60mL) 溶液, 并将反应混合物在 0-5℃ 下搅拌, 直到 LC-MS 指示反应完成。将沉淀物过滤, 用冷水洗涤, 并在高真空下干燥以获得白色固体异喹啉-3-羰基叠氮化物 (42.7g, 93.8%)。LRMS (M+H⁺) m/z 199.2。

[0550] 实施例 4: 5-(3-氟苯基) 异噁唑-3-羰基叠氮化物的制备

[0551]



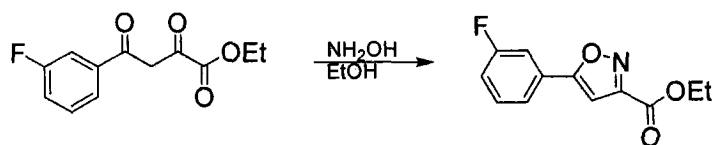
[0552] 5-(3-氟苯基) 异噁唑-3-羰基叠氮化物

[0553]



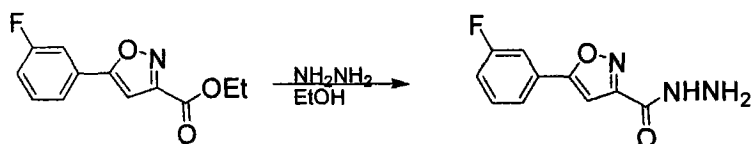
[0554] 0℃ 下, 将 NaH (8.8g, 220mmol, 1.1 当量) 分两批在 10 分钟内加入到 3-氟-苯乙酮 (27.6g, 200mmol, 1.0 当量) 的 DMF (400mL) 溶液中, 然后在 20 分钟内加入草酸二乙酯 (29.8mL, 220mmol, 1.1 当量)。将混合物搅拌 15 分钟, 然后倾入冰和饱和 NH₄Cl 溶液 (500mL) 的混合物中。混合物用 EtOAc (400mLx3) 萃取。将有机层合并, 用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩。残留物通过快速柱色谱法 (己烷/EtOAc, 梯度 0% 至 40%) 纯化以获得褐色固体 4-(3-氟苯基)-2,4-二氧化丁酸乙酯 (30g, 63%)。LRMS (M+H⁺) m/z 239.0。

[0555]



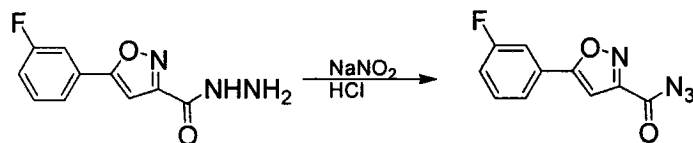
[0556] 将羟胺盐酸盐 (17g, 252mmol) 加入到 4-(3-氟苯基)-2,4-二氧代丁酸乙酯 (30.0g, 126mmol) 的 EtOH (300mL) 溶液。将混合物在 80℃ 下搅拌 1h。将混合物浓缩至 80mL, 并用 H₂O (100mL) 稀释。将沉淀物过滤, 并用 H₂O 洗涤以获得 5-(3-氟苯基)异噁唑-3-羧酸乙酯 (25.8g, 87%)。LRMS (M+H⁺) m/z 236.0。

[0557]



[0558] 将肼 (10.5mL, 330mmol, 3.0 当量) 加入到 5-(3-氟苯基)异噁唑-3-羧酸乙酯 (25.8g, 110mmol, 1.0 当量) 的 EtOH (300mL) 溶液中。将混合物在 80℃ 下搅拌 1h, 然后冷却至室温。将沉淀物过滤, 用 H₂O 洗涤, 并在真空下干燥以获得 5-(3-氟苯基)异噁唑-3-碳酰肼 (20g)。将滤液浓缩, 并将产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得所需的产物 (2.5g)。LRMS (M+H⁺) m/z 222.0。

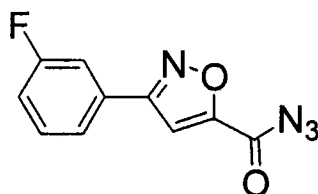
[0559]



[0560] 0℃ 下, 将亚硝酸钠 (13.9g, 202mmol, 2.0 当量) 的 H₂O (100mL) 溶液加入到 5-(3-氟苯基)异噁唑-3-碳酰肼 (22.5g, 101mmol) 在 H₂O (2000mL) 和 HCl (2N, 101mL, 2.0 当量) 中的悬浮液中。将悬浮液在室温下搅拌 16h。将沉淀物过滤, 并用 H₂O 洗涤。将固体在高真空下干燥以获得黄色固体 5-(3-氟苯基)异噁唑-3-羰基叠氮化物 (20g, 85%)。LRMS (M+H⁺) m/z 179.0。

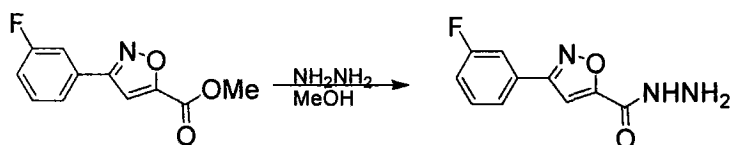
[0561] 实施例 5: 3-(3-氟苯基)异噁唑-5-羰基叠氮化物的制备

[0562]



[0563] 3-(3-氟苯基)异噁唑-5-羰基叠氮化物

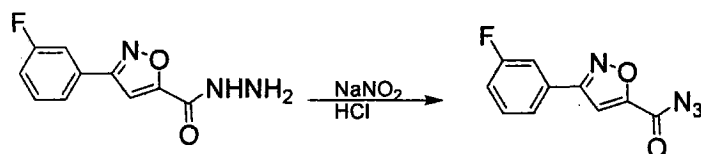
[0564]



[0565] 将 3-(3-氟苯基)异噁唑-5-羧酸甲酯 (根据文献方法制备: T. T. Dang, U. Albrecht 和 P. Langer, Preparation 2006, 第 15 期, 2515-252; 或用亚硫酰氯和甲醇处理 3-(3-氟苯基)异噁唑-5-羧酸) (5.55g, 25mmol, 1.0 当量)、肼 (960mg, 30mmol) 和

MeOH(100mL) 的混合物回流 1h 并浓缩。残留物用二氯甲烷洗涤,并在真空下干燥以获得 3-(3- 氟苯基) 异噁唑 -5- 碳酰肼 (5.6g, 定量)。LRMS (M+H⁺) m/z 222.0。

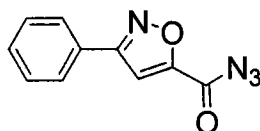
[0566]



[0567] 0℃下,将亚硝酸钠 (2.03g, 29.4mmol, 1.5 当量) 的 H₂O(10mL) 溶液加入到酰肼 (4.33g, 19.6mmol, 1.0 当量) 在 H₂O(80mL) 和 HCl(1N, 39.2mL, 2.0 当量) 中的悬浮液中。将悬浮液在室温下搅拌 16h。然后将沉淀物过滤,并用 H₂O 洗涤,直到 PH = 7。沉淀物在高真空下干燥,获得灰白色固体 3-(3- 氟苯基) 异噁唑 -5- 羰基叠氮化物 (4.0g, 88%)。

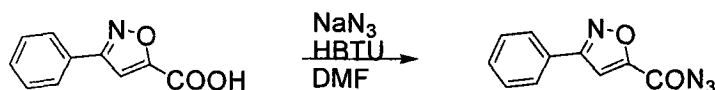
[0568] 实施例 6 :3- 苯基异噁唑 -5- 羰基叠氮化物的制备

[0569]



[0570] 3- 苯基异噁唑 -5- 羰基叠氮化物

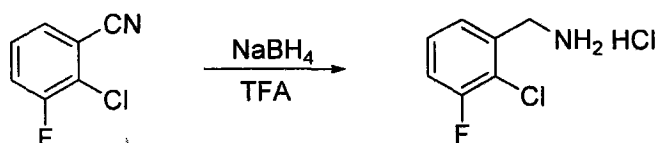
[0571]



[0572] 将 HBTU (2.28g, 6mmol, 1.2 当量) 加入到 3- 苯基异噁唑 -5- 羧酸 (1.0g, 5mmol, 1.0 当量) 的 DMF (20mL) 和 THF (20mL) 溶液中,随后加入叠氮化钠 (0.65g, 10mmol, 2.0 当量) 和 DIEA (2.6mL, 15mmol, 3.0 当量)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟,浓缩,随后加入 H₂O (40mL)。将沉淀物过滤,用 H₂O 洗涤,并真空干燥以获得 3- 苯基异噁唑 -5- 羰基叠氮化物 (0.65g, 60%)。LRMS (M-18+H⁺) m/z 187.1。

[0573] 实施例 7 : (2- 氯 -3- 氟苯基) 甲胺盐酸盐的制备

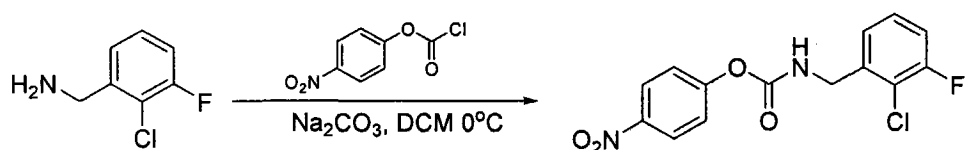
[0574]



[0575] 0℃下,将 TFA (48mL, 0.643mol) 缓慢加入到 NaBH₄ (24.3g, 0.643mol) 的 THF (400mL) 溶液。添加完成后,将混合物在 0℃下搅拌约 20 分钟。然后,将在 THF (100mL) 中的 2- 氯 -3- 氟苄腈 (20g, 0.128mol) 在 0℃下缓慢加入到混合物中。将混合物从 0℃搅拌至室温,直到 LCMS 没有观察到起始物质。除去一半溶剂,然后 0℃下将 10% HCl (250mL) 缓慢加入到残留物中。将混合物升温,并加热至回流,直到 LCMS 没有观察到硼络合物。混合物由乙醚萃取。使用 NaOH (3N) 将水溶液碱化至 pH 8-10,用 EtOAc 萃取。将有机层合并,并浓缩至约 300mL。将 HCl (4N, 50mL) 缓慢加入到产生的溶液。沉淀出白色固体,并通过过滤收集以获得 (2- 氯 -3- 氟苯基) 甲胺盐酸盐 (21g, 84%)。LRMS (M+H⁺) m/z 160.1。

[0576] 实施例 8 :2- 氯 -3- 氟苄基氨基甲酸 4- 硝基苯酯的制备

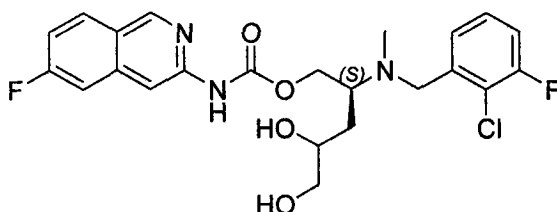
[0577]



[0578] 在氮气气氛下,将 4-硝基苯基氯甲酸酯 (126.3g,627mmol)、DCM(3000mL) 装入 5 升 3 口 RBF,并在 0℃冰浴中冷却。将一份 2-氯-3-氟苄胺 (100.0g,627mmol) 的溶液,随后是固体碳酸钠 (155.0g,1460mmol) 迅速加入反应溶液。将反应混合物在 0℃下搅拌 1h,且采用 LC/MS 确认起始物质的消耗和硝基苯基中间体的存在。使得反应混合物升至室温,并搅拌约 2h。将混合物过滤,并将滤液浓缩以获得白色固体。固体用 600ml DCM 再次溶解,并加热至 40℃,直到所有的物质被溶解。将溶液在 0℃冰浴中冷却以形成晶体。收集晶体,并在真空下干燥以获得 2-氯-3-氟苄基氨基甲酸 4-硝基苯酯。(150g,75%)。

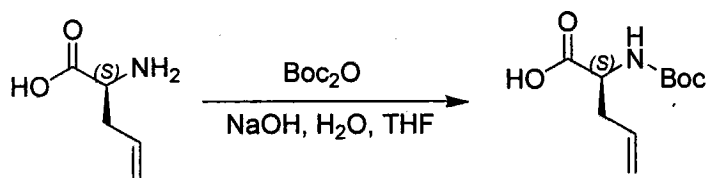
[0579] 实施例 9:(2S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-4,5-二羟基戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

[0580]



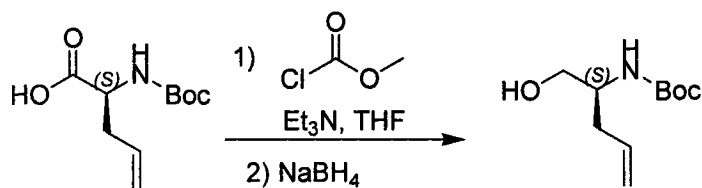
[0581] (2S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-4,5-二羟基戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[0582]



[0583] 将 Boc_2O (199g,0.91mol) 加入到 (S)-2-氨基戊-4-烯酸 (100g,0.87mol)、NaOH(2N,455mL) 和水 (225mL) 的 THF(910mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 30h。将反应混合物浓缩以除去大部分 THF。水溶液用 250mLEtOAc 洗涤,并在 0℃下使用 HCl(2N,~260mL) 酸化至 pH 3-4。混合物用 EtOAc(350mLx3) 萃取,用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并浓缩以获得 (S)-2-((叔丁氧羰基氨基)戊-4-烯酸 (185g),其不经进一步纯化而使用。LRMS($\text{M}+\text{Na}^+$)m/z 238.2。

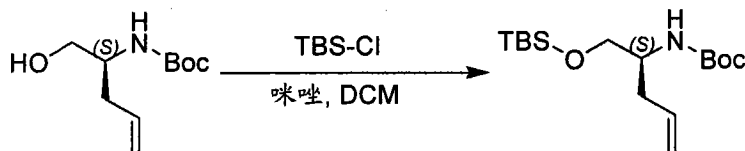
[0584]



[0585] 0-5℃下,将氯甲酸甲酯 (71.2mL,0.93mol) 加入到 (S)-2-((叔丁氧羰基氨基)

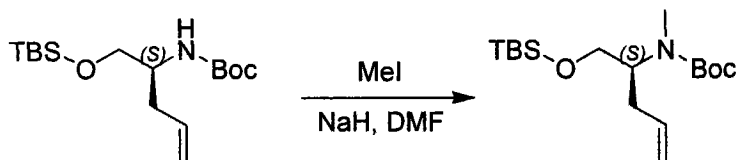
戊-4-烯酸 (166g, 0.77mol) 和 Et_3N (214mL) 的 THF (2.5L) 溶液。将反应混合物搅拌 15 分钟, 并过滤以除去 TEA 盐。0-5℃下, 将 NaBH_4 (60g, 1.54mol) 在少量水中的溶液加入到滤液中。将反应在室温下搅拌 1 小时, 并用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。将反应混合物浓缩以除去大部分 THF, 并用 EtOAc (700mLx3) 萃取。有机层用水、 NaOH (1N) 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩以获得 (S)-1-羟基戊-4-烯-2-基氨基甲酸叔丁酯 (165g), 其不经进一步纯化而使用。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 202.1。

[0586]



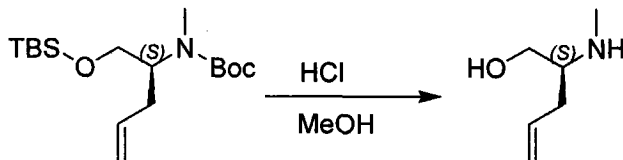
[0587] 将 TBS-Cl (135.4g, 0.9mol) 加入到 (S)-1-羟基戊-4-烯-2-基氨基甲酸叔丁酯 (165g, 0.82mol) 和咪唑 (72.5g, 1.07mol) 的 DCM (3L) 溶液中。将反应在室温下搅拌过夜, 并过滤。将滤液浓缩。将产生的残留物溶解于 EtOAc (L), 并用水和盐水洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩以获得 (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基) 戊-4-烯-2-基氨基甲酸叔丁酯 (222.0g), 其不经进一步纯化而用于下一步骤。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 316.2。

[0588]



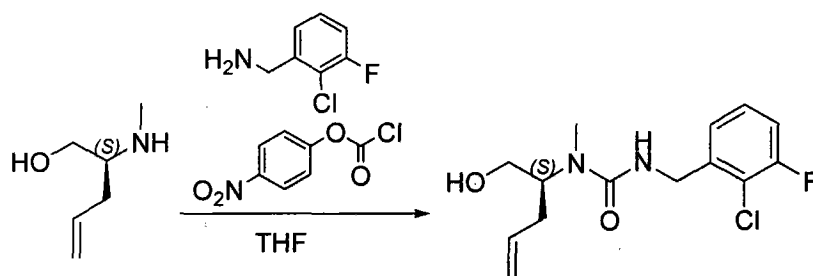
[0589] 0℃下, 将氢化钠 (60%, 18g, 0.45mol) 加入到 (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基) 戊-4-烯-2-基氨基甲酸叔丁酯 (95g, 0.3mol) 和 MeI (46.7mL, 0.75mol) 的 DMF (500mL) 溶液中。将反应在 0℃下搅拌 3h, 并且 LC-MS 显示反应完成。反应用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 并过滤。将滤液浓缩以除去大部分 DMF, 并将残留物溶解于 EtOAc (1.5L)。有机层用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。以上步骤用另一 127g (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基) 戊-4-烯-2-基氨基甲酸叔丁酯重复。将有机层合并, 并浓缩。产生的残留物在硅胶柱上使用己烷和 EtOAc 的混合物纯化以获得 (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基) 戊-4-烯-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (120g, 4步 40%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 230.2。

[0590]



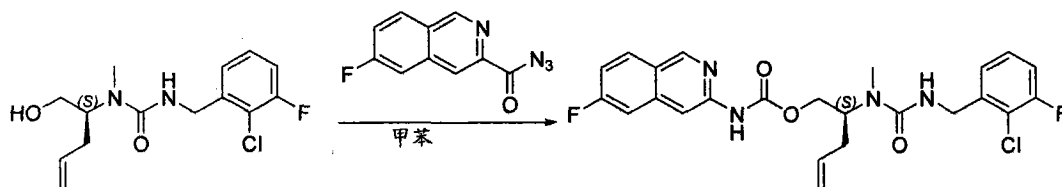
[0591] 将 HCl (4.0M 于 1,4-二噁烷中, 25mL, 0.10mol) 加入到 (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基) 戊-4-烯-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (3.4g, 10.3mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液中。将产生的溶液搅拌 2h。除去溶剂, 且剩余的残留物在真空下干燥以获得 (S)-2-(甲基氨基) 戊-4-烯-1-醇 HCl 盐, 其不经进一步纯化而使用。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 116.2。

[0592]



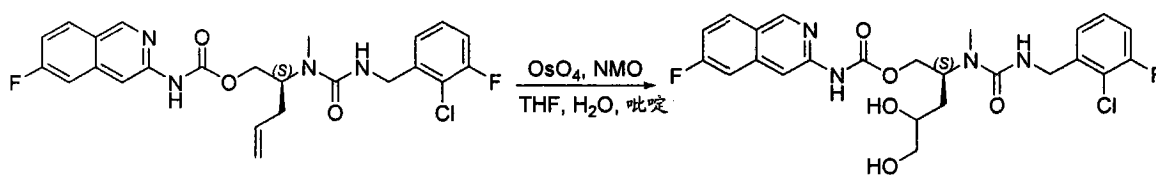
[0593] 将 2-氯-3-氟苄胺盐酸盐 (2.22g, 11.3mmol) 和 DIEA (5.38mL, 30.9mmol) 的 THF (10mL) 溶液加入到 4-硝基苯基氯甲酸酯 8 (2.28g, 11.3mmol) 的 THF (10mL) 溶液中。将产生的溶液在室温下搅拌 20 分钟。将反应溶液加入到 (S)-2-(甲基氨基)戊-4-烯-1-醇盐酸盐 (10.3mmol)、DIEA (5.38mL, 30.9mmol) 的 THF (100mL) 溶液。将产生的溶液在室温下搅拌 1h。除去溶剂, 且产生的残留物在硅胶柱上使用 DCM 和 MeOH 的混合物纯化以获得白色固体 (S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-((1-羟基戊-4-烯-2-基)-1-甲脒) (2.56g, 82%)。LRMS (M+H⁺) m/z 301.2。

[0594]



[0595] 将 6-氟-异喹啉-3-羰基叠氮化物 (1.58g, 7.32mmol) 加入到 (S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-((1-羟基戊-4-烯-2-基)-1-甲脒) (2.0g, 6.65mmol) 和甲苯 (50mL) 的溶液中。将产生的溶液在 100°C 下搅拌 1h。除去溶剂, 且剩余的残留物在硅胶柱上使用 DCM 和 MeOH 的混合物纯化以获得 (S)-2-((3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊-4-烯基)-6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (2.50g, 77%)。LRMS (M+H⁺) m/z 489.1。

[0596]

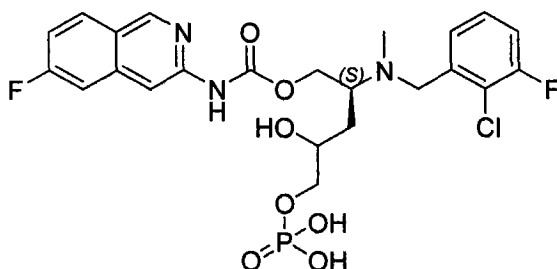


[0597] 将 4-甲基吗啉 N-氧化物 (1.08g, 9.2mmol)、四氧化锇 (46.8mg, 0.184mmol) 和吡啶 (15μL, 0.184mmol) 加入到 (S)-2-((3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊-4-烯基)-6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.9g, 1.84mmol) 的 THF (24mL) 和水 (6mL) 溶液中。将产生的溶液搅拌 1h。反应用 LC/MS 监控, 并加入额外的四氧化锇 (46.8mg, 0.184mmol)。将产生的溶液搅拌 1h。将亚硫酸钠 (5g) 和碳酸氢钠 (5g) 加入到反应。将产生的混合物搅拌 1h。然后通过过滤除去固体。滤液用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并用饱和碳酸氢钠洗涤。将有机层浓缩, 且产生的残留物在硅胶柱上使用 DCM 和 MeOH 的混合物纯化以获得 (2S)-2-((3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4,5-二羟基戊基)-6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.9g, 93%)。LRMS (M+H⁺) m/z 523.2。

[0598] 实施例 10: (2S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-4-羟基-5-(膦酰氧基)

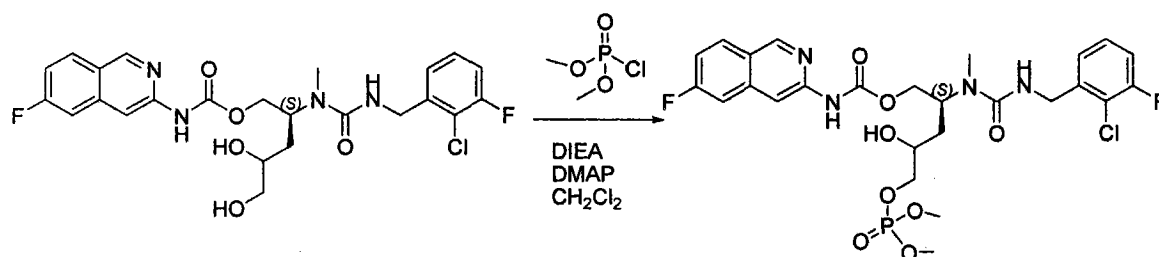
戊基 6- 氟异喹啉 -3- 基氨基甲酸酯的制备

[0599]



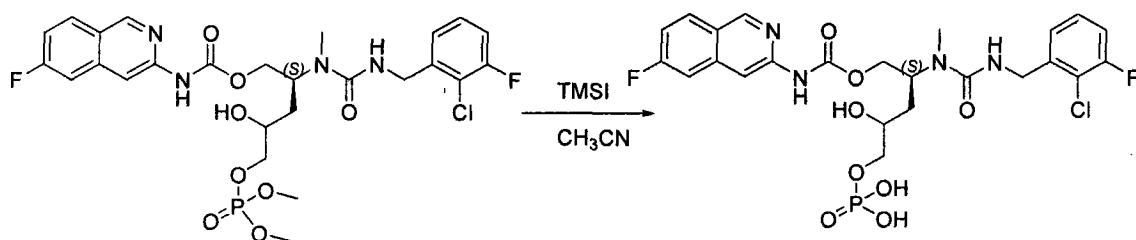
[0600] (2S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-4-羟基-5-(磷酸氧基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[0601]



[0602] 室温下, 将氯磷酸二甲酯 (dimethyl chlorophosphosphate) (0.103mL, 0.956mmol, 2.0 当量) 加入到 (2S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4,5-二羟基戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.25g, 0.478mmol, 1.0 当量)、DIEA (0.416mL, 2.39mmol, 5 当量) 和 DMAP (0.117g, 0.956mmol, 2.0 当量) 的无水 DCM (10mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟后, 加入另一部分的氯磷酸二甲酯 (0.103mL, 0.956mmol, 2.0 当量) 和 DIEA (0.167mL, 0.956mmol, 2 当量)。反应用 MeOH (5mL) 淬灭。除去溶剂, 并将产生的残留物溶解于 EtOAc (100mL)。有机层用饱和 NaHCO_3 、水和盐水洗涤, 浓缩, 且产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H_2O 的混合物纯化以获得 (2S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(二甲氧基磷酸氧基)-4-羟基戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (150mg, 50%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 631.2。

[0603]

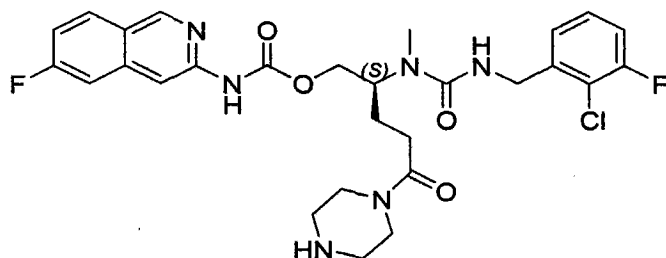


[0604] 室温下, 将 TMSI (0.162mL, 1.19mmol, 5.0 当量) 加入到 (2S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(二甲氧基磷酸氧基)-4-羟基戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.15g, 0.238mmol, 1.0 当量) 的乙腈 (2mL) 溶液。室温下搅拌 10 分钟后, 反应用 MeOH 淬灭。除去溶剂, 且产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H_2O 的混合物 (0.1% TFA 缓冲剂) 纯化以获得所需产物。将产物溶解于甲醇和水 (2:1) 的混合物, 并加入 HCl (4M 于 1, 4-二噁烷中, 2mL)。除去溶剂。重复这一程序以获得 (2S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4-羟基-5-(磷酸氧基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 HCl 盐 (98mg, 64%)。

LRMS(M+H⁺)m/z 603.0。

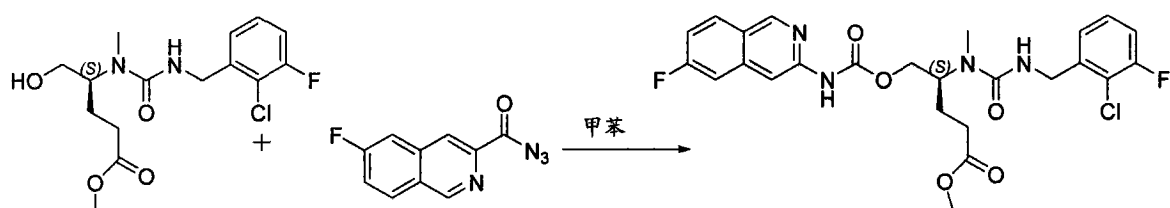
[0605] 实施例 11:(S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-氧代-5-(哌嗪-1-基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

[0606]



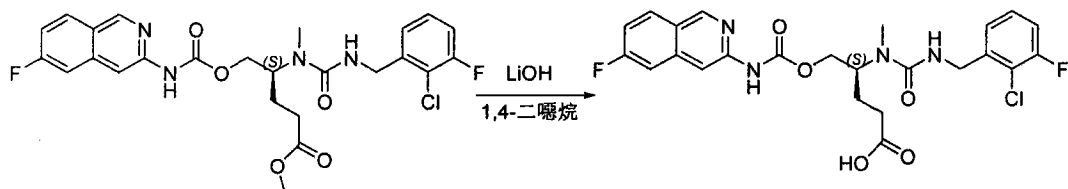
[0607] (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-氧代-5-(哌嗪-1-基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[0608]



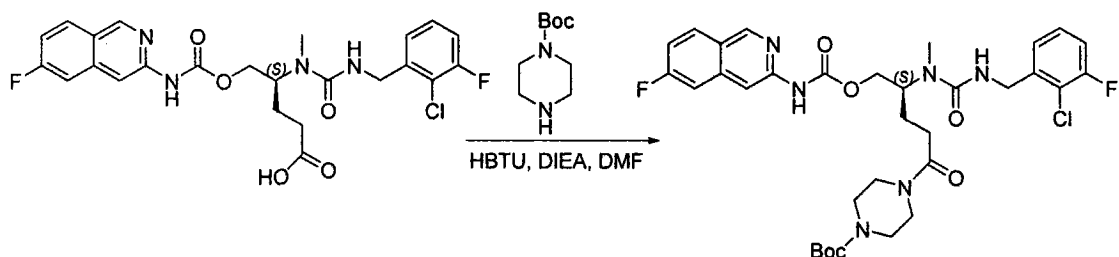
[0609] 将 6-氟-异喹啉-3-羰基叠氮化物 (661mg, 3.06mmol, 1.0 当量) 加入到 (S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-羟基戊酸甲酯 (1.06g, 3.06mmol, 1.0 当量) 的甲苯 (12mL) 溶液。将反应混合物在 100℃ 下加热 1h, 并在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得 (S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊酸甲酯 (400mg)。LRMS(M+H⁺)m/z 535.2。

[0610]



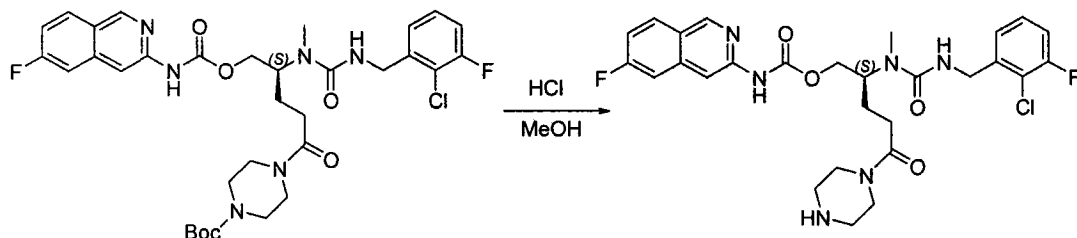
[0611] 将 LiOH(2N, 1.5mL, 2.99mmol, 4.0 当量) 加入到 (S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊酸甲酯 (400mg, 0.748mmol, 1.0 当量) 的 1,4-二噁烷 (1mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1h, 然后用 HCl(1N) 酸化至 pH 1-3。将混合物稀释于 EtOAc。有机层通过 H₂O 和盐水洗涤, 并浓缩。产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得 (S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊酸 (340mg, 87%)。LRMS(M+H⁺)m/z 521.2。

[0612]



[0613] 将 HBTU (72mg, 0.191mmol, 1.2 当量)、叔丁基-1-哌嗪羧酸酯 (59mg, 0.320mmol, 2.0 当量) 和 DIEA (83 μ L, 0.480mmol, 3.0 当量) 加入到 (S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基) 戊酸 (83mg, 0.160mmol, 1.0 当量) 的 DMF (1mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1h, 并在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得 (S)-4-(4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基) 戊酰基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (61mg, 55%)。LRMS (M+H⁺) m/z 689.3。

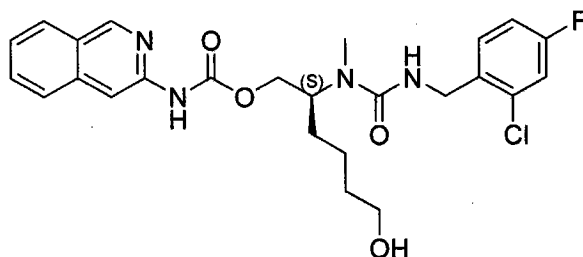
[0614]



[0615] 将 HCl (4M 于 1,4-二噁烷中, 1mL) 加入到 (S)-4-(4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基) 戊酰基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (56mg, 0.081mmol, 1.0 当量) 的 MeOH (1mL) 溶液中。将混合物搅拌过夜, 并浓缩。产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化。将含有产物的部分 (fraction) 合并, 并浓缩。将产生的固体溶解于 EtOAc。有机溶液用饱和 NaHCO₃ 洗涤。将 HCl (4N) 加入到有机溶液。然后, 将溶液浓缩以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-氧代-5-(哌嗪-1-基) 戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 HCl 盐 (35mg, 65%)。LRMS (M+H⁺) m/z 589.2。

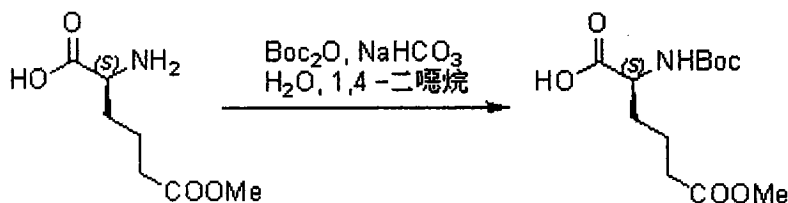
[0616] 实施例 12: (S)-2-(3-(2-氯-4-氟苄基)-1-甲基脒基)-6-羟基己基异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

[0617]



[0618] (S)-2-(3-(2-氯-4-氟苄基)-1-甲基脒基)-6-羟基己基异喹啉-3-基氨基甲酸酯

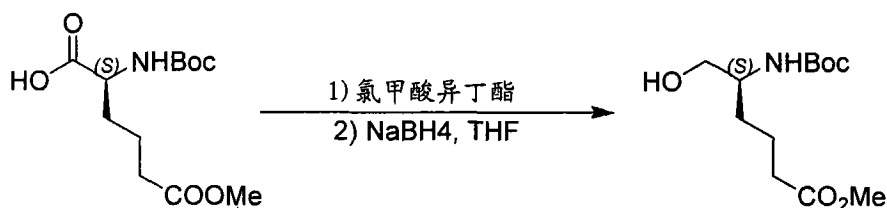
[0619]



[0620] 0℃下, 将 NaHCO₃ (20g, 238mmol, 2.5 当量) 的 H₂O (50mL) 溶液滴加于 (S)-2-氨基-6-甲氧基-6-氧代己酸 (20g, 95mmol) 的 H₂O (50mL) 和 1,4-二噁烷 (150mL) 溶液。分三份加入 Boc₂O (25g, 114mmol, 1.2 当量)。将混合物升至室温, 并搅拌 1h。除去有机溶

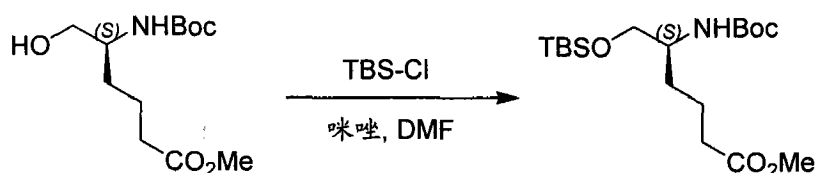
剂。水溶液用醚 (200mL) 洗涤。将溶液冷却至 0℃, 并用 HCl (1N) 调节至 pH 3-4。溶液用 EtOAc (300mL x2) 萃取。将有机层合并, 用 MgSO_4 干燥, 并浓缩以获得 (S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-6-甲氧基-6-氧代己酸 (23.5g, 90%)。LRMS ($\text{M-Boc}+\text{H}^+$) m/z 176.1。

[0621]



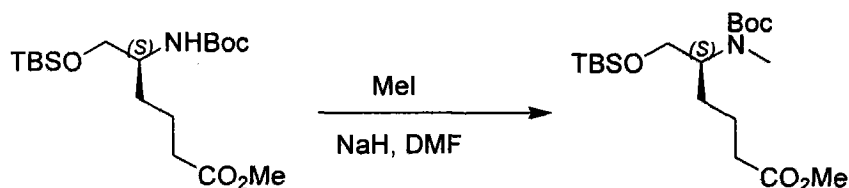
[0622] 将 Et_3N (14.2mL, 102mmol, 1.2 当量) 加入到 (S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-6-甲氧基-6-氧代己酸 (23.5g, 85mmol) 的无水 THF (100mL) 溶液。将溶液冷却至 0℃, 并滴加氯甲酸异丁酯 (12.2mL, 93.5mmol, 1.1 当量)。将溶液搅拌 30 分钟。滤掉沉淀物。将滤液冷却至 0℃, 并加入一份硼氢化钠 (6.5g, 170mmol, 2 当量) 的 H_2O (3mL) 悬浮液。将反应搅拌 1h, 并用饱和 NH_4Cl 淬灭。除去 THF。将残留物溶解于 EtOAc (400mL), 并用饱和 NH_4Cl 萃取 2 次。将有机层合并, 干燥并浓缩。残留物在硅胶柱上 (己烷/EtOAc 1:1) 纯化以获得无色油状物 (S)-5-(叔丁氧羰基氨基)-6-羟基己酸甲酯 (20g, 90%)。LRMS ($\text{M-Boc}+\text{H}^+$) m/z 162.1。

[0623]



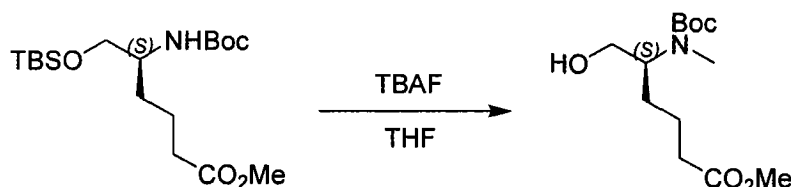
[0624] 将咪唑 (7.8g, 115mmol, 2.5 当量) 加入到 (S)-5-(叔丁氧羰基氨基)-6-羟基己酸甲酯 (12g, 46mmol) 的 DMF (100mL) 溶液。然后分 3 份加入 TBS-Cl (8.25g, 55mmol, 1.2 当量)。使反应在 30 分钟内完成。将乙醚 (200mL) 和盐水 (300mL) 加入到反应溶液。有机层用盐水 (300mL) 进一步洗涤, 干燥并浓缩以获得无色油状物 (S)-5-(叔丁氧羰基氨基)-6-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)己酸甲酯 (15.9g, 92%)。LRMS ($\text{M-Boc}+\text{H}^+$) m/z 276.1。

[0625]



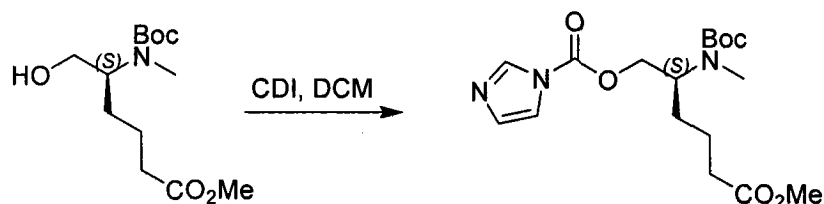
[0626] 0℃下, 将碘甲烷 (17g, 120mmol, 3 当量) 加入到 (S)-5-(叔丁氧羰基氨基)-6-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)己酸甲酯 (15g, 40mmol) 的 DMF (100mL) 溶液中。分 3 份加入 NaH (60%, 2.4g, 60mmol, 1.5 当量)。将反应在室温下搅拌 2h。将 EtOAc (150mL) 和盐水 (200mL) 加入到反应混合物。有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 干燥, 并浓缩以获得无色油状物 (S)-5-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-6-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)己酸甲酯 (15.5g, 定量)。LRMS ($\text{M-Boc}+\text{H}^+$) m/z 290.1。

[0627]



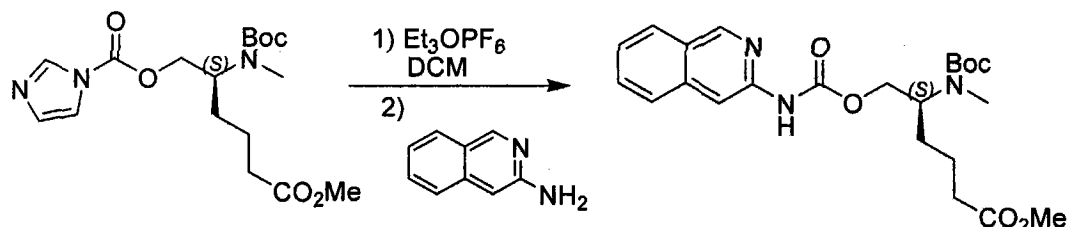
[0628] 将 TBAF (1M 于 THF 中, 48mL, 3 当量) 缓慢加入到 (S)-5-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-6-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)己酸甲酯 (6.2g, 16mmol) 的 THF (50mL) 溶液中。反应在室温下搅拌 1h。除去 THF。残留物用 EtOAc (100mL) 和盐水 (100mL) 萃取两次。将有机层合并, 并浓缩。产生的残留物在硅胶柱 (己烷/EtOAc 1:1) 上纯化, 得到无色油状物 (S)-5-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-6-羟基己酸甲酯 (4.4g, 定量)。LRMS ($M-Boc+H^+$) m/z 176.2。

[0629]



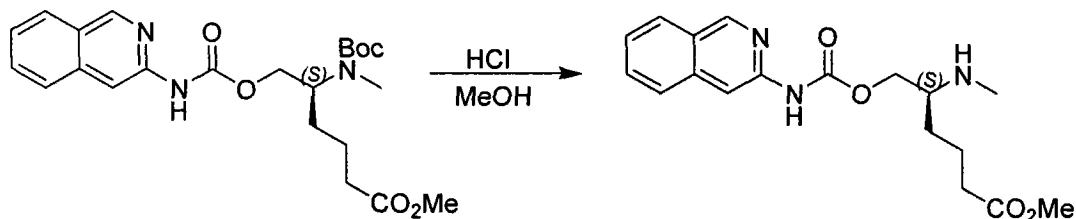
[0630] 将 CDI (3.1g, 19mmol) 加入到 (S)-5-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-6-羟基己酸甲酯 (4.4g, 16mmol) 的 DCM (50mL) 溶液中。使反应在 30 分钟内完成。除去 DCM。将残留物在硅胶柱 (己烷/EtOAc 1:1) 上纯化以获得无色油状物 (S)-2-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-6-甲氧基-6-氧代己基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (5.1g, 85%)。LRMS ($M+Na^+$) m/z 392.1

[0631]



[0632] 0℃下, 将六氟磷酸三乙氧鎢 (1.61g, 6.5mmol, 1.2 当量) 的 DCM (5mL) 溶液滴加于 (S)-2-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-6-甲氧基-6-氧代己基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (2g, 5.4mmol) 的 DCM (10mL) 溶液中。将溶液温至室温, 并搅拌 15 分钟。加入异喹啉-3-胺 (0.94g, 6.5mmol, 1.2 当量) 的 DCM (5mL) 溶液。将溶液搅拌过夜。除去 DCM, 并将残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得 (S)-5-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-6-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)己酸甲酯 (1.4g, 58%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 446.2。

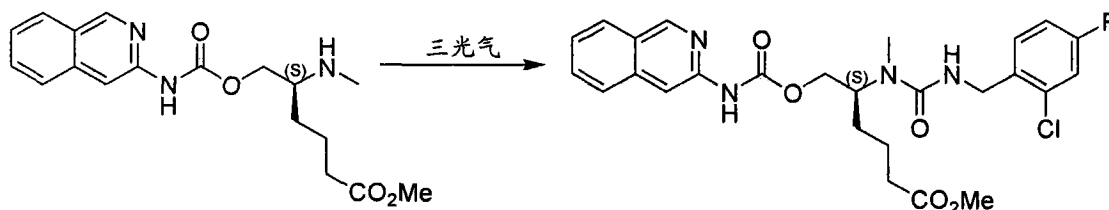
[0633]



[0634] 0℃下, 将 HCl (4M 于 1,4-二噁烷中, 10mL) 滴加于 (S)-5-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-6-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)己酸甲酯 (2.0g, 4.5mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液。溶

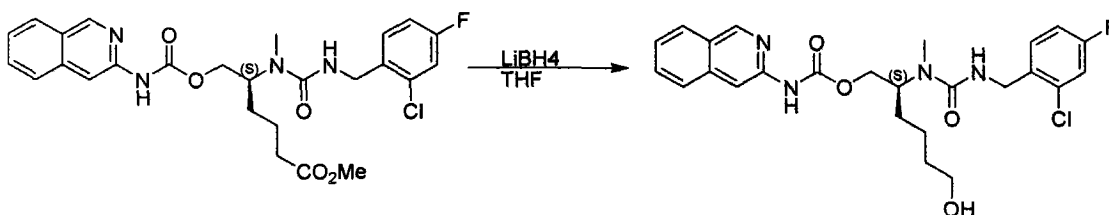
液在室温下搅拌 2h。高真空下除去溶剂,以获得黄色固体 (S)-6-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)-5-(甲基氨基)己酸甲酯 (1.8g, 94%)。LRMS (M+H⁺) m/z 346.2。

[0635]



[0636] 在 0℃ 在 N₂ 下,将 2-氯-4-氟苄胺 (95mg, 0.6mmol) 和 DIEA (0.22mL, 1.26mmol, 2.2 当量) 的 THF (5mL) 溶液滴加于三光气 (71mg, 0.24mmol, 0.4 当量) 的 THF (5mL) 溶液。将混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟。加入 (S)-6-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)-5-(甲基氨基)己酸甲酯 (0.23, 0.6mmol) 和 DIEA (0.11mL, 0.66mmol, 1.1 当量) 的 THF (5mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌 1h。除去 THF。残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得白色固体 (S)-5-(3-(2-氯-4-氟苄基)-1-甲基脲基)-6-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)己酸甲酯 (0.18g, 56%)。LRMS (M+H⁺) m/z 531.2。

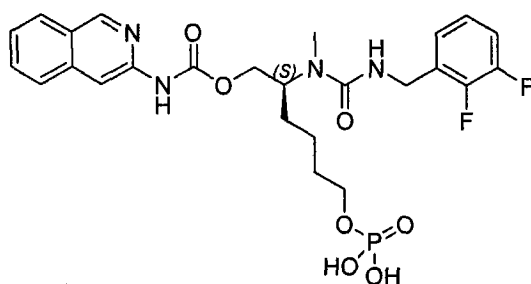
[0637]



[0638] 将 LiBH₄ (2M 于 THF 中, 0.3mL, 4 当量) 滴加于 (S)-5-(3-(2-氯-4-氟苄基)-1-甲基脲基)-6-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)己酸甲酯 (80mg, 0.15mmol) 的 MeOH (1mL) 和 THF (1mL) 的溶液中。将反应在室温下搅拌 2h。反应用饱和 NH₄Cl (5mL) 淬灭。混合物用 EtOAc (10mL) 萃取。将有机层浓缩。产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得白色固体 10 (S)-2-(3-(2-氯-4-氟苄基)-1-甲基脲基)-6-羟基己基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (40mg, 53%)。LRMS (M+H⁺) m/z 503.5。

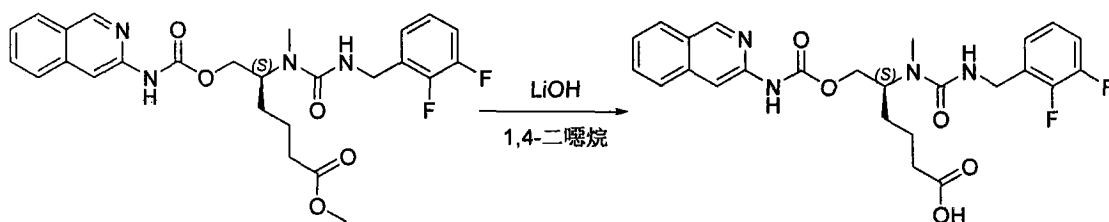
[0639] 实施例 13: (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-6-(磷酸氧基)己基异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

[0640]



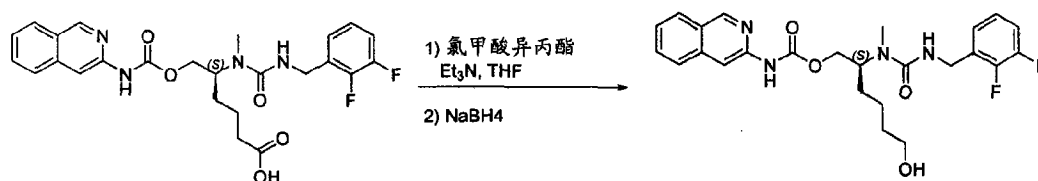
[0641] (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-6-(磷酸氧基)己基异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[0642]



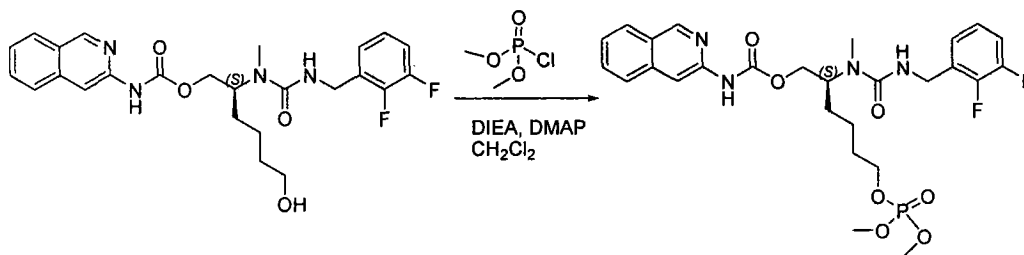
[0643] 室温下,将 LiOH 水溶液 (6.12mL, 6.12mmol, 3.0 当量) 加入到 (S)-5-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-6-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)己酸甲酯 (1.45g, 2.04mmol, 1.0 当量) 的 1,4-二噁烷 (18mL) 溶液中。室温下搅拌 1h 后,反应混合物用 HCl (1.0N) 酸化至 pH ~ 3。混合物用 EtOAc 萃取两次。合并的 EtOAc 溶液用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,并在真空下浓缩以获得 (S)-5-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-6-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)己酸,其不经进一步纯化而使用。LRMS (M+H⁺) m/z 501.3。

[0644]



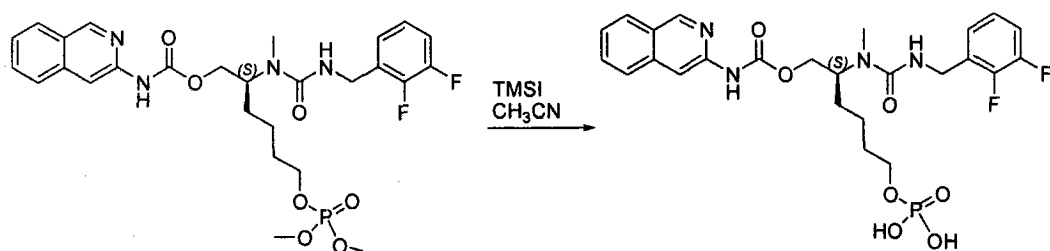
[0645] 0℃下,将氯甲酸异丙酯 (2.80mL, 2.80mmol, 1.2 当量) 加入到 (S)-5-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-6-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)己酸 (~ 2.04mmol, 1.0 当量) 和三乙胺 (0.38mL, 2.78mmol, 1.2 当量) 的无水 THF (7mL) 溶液。室温下搅拌 20 分钟后,将混合物过滤,并转移至 NaBH₄ (0.18g, 4.76mmol, 2.0 当量) 的水 (2.0mL) 溶液。产生的混合物在室温下搅拌 1h,并用饱和 NH₄Cl 淬灭。溶液用 EtOAc 萃取两次。有机层用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,并浓缩。产生的残留物在硅胶柱 (50-100% EtOAc 于己烷中,随后 10% MeOH 于二氯甲烷中) 上纯化以获得 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-6-羟基己基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.58g, 两步 52%)。LRMS (M+H⁺) m/z 487.3。

[0646]



[0647] 室温下,将二甲基磷酸氯 (0.18mL, 1.53mmol, 3.0 当量) 加入到 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-6-羟基己基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.25g, 0.51mmol, 1.0 当量)、DIEA (0.45mL, 2.57mmol, 5 当量) 和 DMAP (0.12g, 1.53mmol, 3.0 当量) 的无水二氯甲烷 (2.0mL) 溶液中。室温下搅拌 45 分钟后,反应混合物用 EtOAc 萃取。有机层用饱和 NaHCO₃、水和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,并浓缩以获得 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-6-(二甲基磷酸酯基)己基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.28g, 93%),其不经进一步纯化而使用。LRMS (M+H⁺) m/z 595.3。

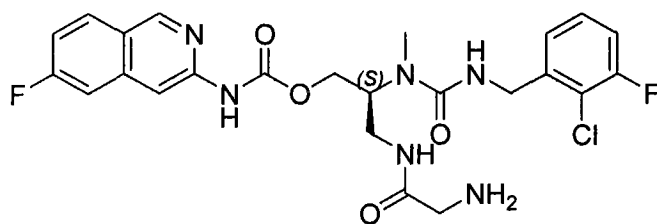
[0648]



[0649] 室温下, 将 TMSI (0.28mL, 1.88mmol, 4.0 当量) 加入到 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-6-(二甲氧基磷酰氧基)己基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.28g, 0.47mmol, 1.0 当量) 的乙腈 (25mL) 溶液中。室温下搅拌 15 分钟后, 反应用 MeOH 淬灭。浓缩溶剂。产生的残留物在 RP-HPLC 上使用具有 0.1% TFA 的乙腈和 H₂O 的混合物纯化。将含有产物的部分合并, 并浓缩。将产生的残留物悬浮于 EtOAc, 加入 5 滴 HCl (4M 于 1,4-二噁烷中), 并除去有机溶剂。重复这一程序以获得 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-6-(磷酰氧基)己基异喹啉-3-基氨基甲酸酯盐酸盐 (0.16g, 57%)。LRMS (M+H⁺) m/z 567.2。

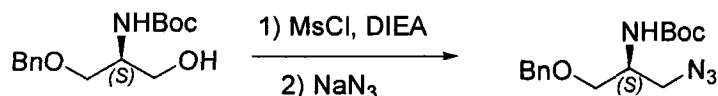
[0650] 实施例 14: (S)-3-(2-氨基乙酰氨基)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)丙基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

[0651]



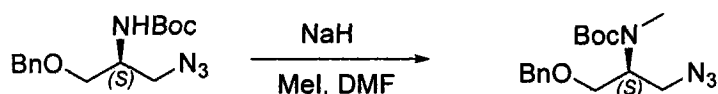
[0652] (S)-3-(2-氨基乙酰氨基)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)丙基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[0653]



[0654] 将 MsCl (0.55mL, 7.04mmol) 和 DIEA (1.27mL, 7.68mmol) 加入到 (S)-1-(苄氧基)-3-羟基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (1.89g, 6.4mmol) 的 DCM (50mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 30 分钟。混合物用 DCM (300mL) 稀释, 用 NaHCO₃ 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗产物溶解于 DMF (20mL)。将 NaN₃ (1.25g, 19.2mmol) 加入该 DMF 溶液, 并将混合物加热至 80℃, 持续 6h。LCMS 指示反应完成。将混合物冷却至室温, 加入水 (20mL) 和 EtOAc (200mL)。将有机层分离, 用 NaHCO₃、盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。粗产品在硅胶柱上纯化以获得 (S)-1-叠氮基-3-(苄氧基)丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 两步 73%)。

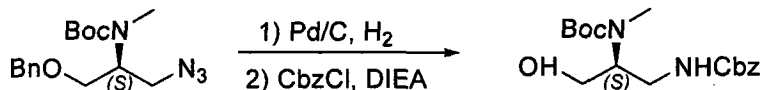
[0655]



[0656] 将 (S)-1-叠氮基-3-(苄氧基)丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 4.9mmol) 的 DMF (10.0mL) 溶液加入到 NaH (0.29g, 7.35mmol) 的 DMF (10mL) 溶液。将混合物搅拌 30 分钟。

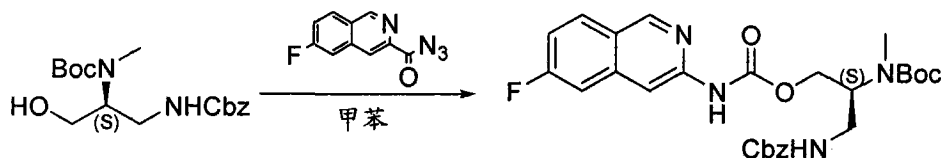
然后加入 MeI (1.0mL, 9.8mmol)。将混合物搅拌另外的 2h。LCMS 指示反应完成。混合物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭,并用 EtOAc (200mLx2) 萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得 (S)-1-叠氮基-3-(苄氧基)丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.8g),其不经纯化而使用。

[0657]



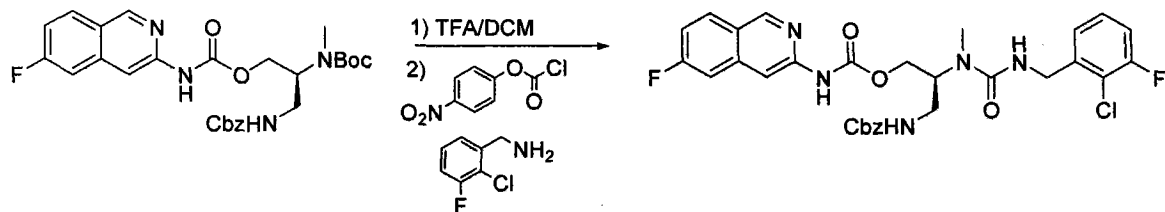
[0658] 将 Pd/C (300mg) 加入到 (S)-1-叠氮基-3-(苄氧基)丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.8g 粗品 (crude), 4.90mmol) 的 MeOH (20mL) 溶液。将混合物转移至高压釜反应器,载入 45psi 的氢气,并搅拌过夜。将固体过滤,并将 CbzCl (0.83mL, 5.88mmol) 和 DIEA (1.22mL, 7.35mmol) 加入滤液,并搅拌 30 分钟。LCMS 指示反应完成。将反应混合物减压浓缩,溶解于 EtOAc,用 NaHCO_3 、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得 (S)-1-(苄氧基羰基氨基)-3-羟基丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (2.2g),其不经纯化而使用。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+ - \text{Boc}$) m/z 239.1。

[0659]



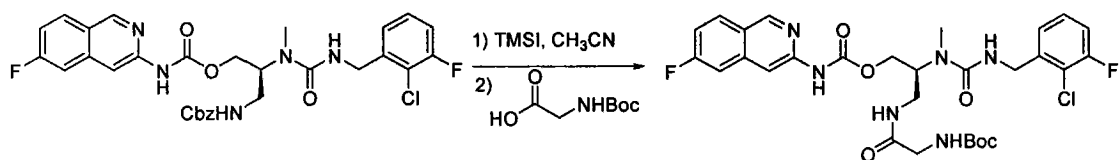
[0660] 将 6-氟-异喹啉-3-羰基叠氮化物 (1.16g, 5.39mmol) 分批加入到 (S)-1-(苄氧基羰基氨基)-3-羟基丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (2.2g, ~4.90mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液,并将混合物加热至 100°C ,持续 1h。将混合物浓缩至 1/4 量,并在硅胶柱上纯化以获得 (S)-3-苄氧基羰基氨基-2-((1-叔丁氧羰基)(甲基)氨基)丙基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (1.5g, 4 步 58%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 527.3。

[0661]



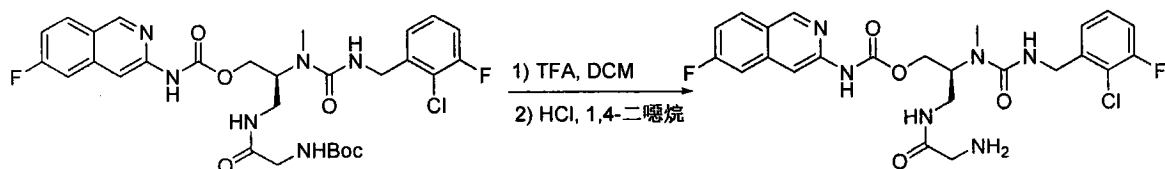
[0662] 将 TFA (1.0mL) 加入到 (S)-3-苄氧基羰基氨基-2-((1-叔丁氧羰基)(甲基)氨基)丙基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (1.5g, 2.85mmol) 的 DCM (10.0mL) 溶液。将混合物搅拌 1h,浓缩,并再次溶解于 THF (5mL)。向该 THF 溶液加入预先搅拌的 4-硝基苯基氯甲酸酯和 2-氯-3-氟苄胺的 THF (15mL) 溶液。将反应混合物搅拌过夜。将混合物减压浓缩,再次溶解于 MeOH,过滤,并通过 RP-HPLC 使用乙腈和 H_2O 的混合物纯化以获得 (S)-3-苄氧基羰基氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)丙基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (1.3g, 75%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 612.2。

[0663]



[0664] 将 TMSI (0.35 mL, 2.56 mmol) 加入到 (S)-3-(苄氧基羰基氨基)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基) 丙基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (1.3 g, 2.13 mmol) 的 CH₃CN (20.0 mL) 溶液中。将混合物搅拌 15 分钟。加入 MeOH (20.0 mL), 并持续搅拌另外的 15 分钟。将混合物浓缩, 并在乙醚 (30 mL) 和 HCl (2N, 20 mL) 之间分配。将水层分离, 调节至 pH 9, 用 EtOAc (200 mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得粗油状物, 将其溶解于 DMF (6.0 mL) 中。将 Boc-Gly-OH (0.36 g, 2.03 mmol) 和 HBTU (0.77 g, 2.03 mmol) 加入到该 DMF 溶液。将混合物搅拌 1 h。将粗品过滤, 并在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得 (S)-3-(2-叔丁氧羰基氨基乙酰氨基)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基) 丙基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.91 g, 78%)。LRMS (M+H⁺) m/z 635.2。

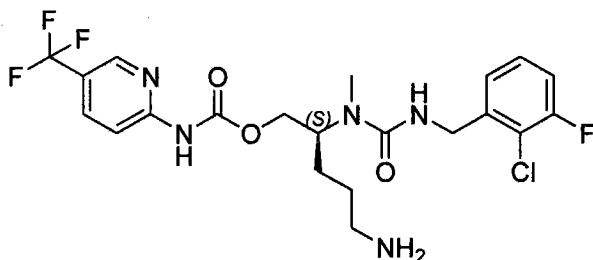
[0665]



[0666] 将 TFA (3.0 mL) 加入到 (S)-3-(2-叔丁氧羰基氨基乙酰氨基)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基) 丙基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.87 g, 1.37 mmol) 的 DCM (30.0 mL) 溶液中。将混合物搅拌 1 h。将混合物浓缩, 并溶解于 EtOAc。EtOAc 溶液用 Na₂CO₃、盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并过滤。将 HCl (4M 于二噁烷中, 0.7 mL, 2.8 mmol) 加入到滤液。减压除去有机溶剂以获得 (S)-3-(2-氨基乙酰氨基)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基) 丙基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯盐酸盐 (730 mg, 93%)。LRMS (M+H⁺) m/z 535.2。

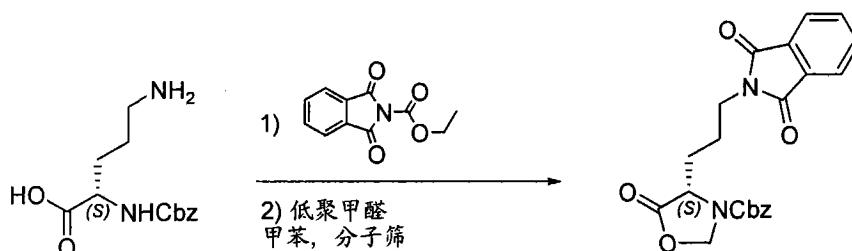
[0667] 实施例 15: (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基) 戊基 5-(三氟甲基) 吡啶-2-基氨基甲酸酯的制备

[0668]



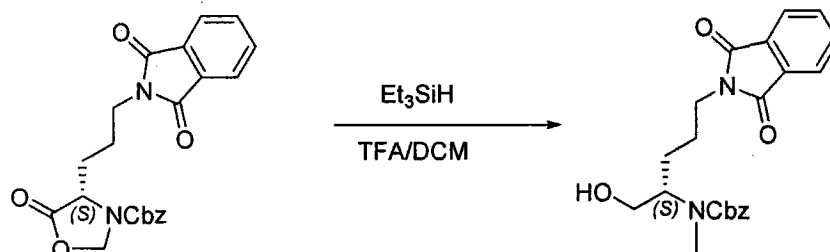
[0669] (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基) 戊基 5-(三氟甲基) 吡啶-2-基氨基甲酸酯

[0670]



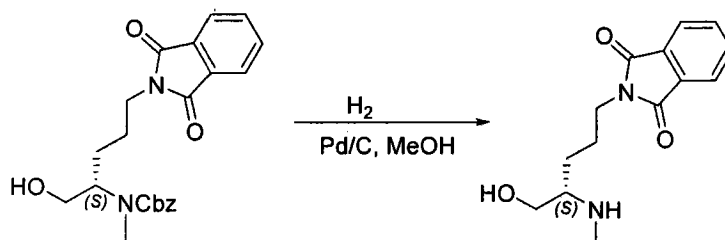
[0671] 在4个微波反应管中,将(S)-5-氨基-2-(苄氧基羰基氨基)戊酸(10.0g, 37.56mmol)、1,3-二氧代异吲哚啉-2-羧酸乙酯(9.04g, 41.28mmol)在NMP(40.0mL)中的混合物加热至150℃,持续30分钟。混合物用EtOAc(500mL)稀释。有机层用水(100mLx2)、盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得油状物,将其溶解于甲苯。向该甲苯溶液加入低聚甲醛、PTSA和分子筛(3 Å),并将混合物加热至150℃,持续20分钟。混合物用醚(800mL)稀释,用NaHCO₃、盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。粗品在硅胶柱上使用EtOAc和己烷的混合物纯化以获得(S)-4-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-5-氧代噁唑烷-3-羧酸苄酯(11.6g, 2步76%)。

[0672]



[0673] 将Et₃SiH(13.6mL, 85.3mmol)加入到(S)-4-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-5-氧代噁唑烷-3-羧酸苄酯(11.6g, 28.40mmol)的DCM(30.0mL)溶液。将反应混合物搅拌过夜。将混合物减压浓缩,并溶解于THF(100mL)。0℃下,向该THF溶液加入氯甲酸叔丁酯(4.4mL, 34.08mmol),随后加入TEA(12.0mL, 85.2mmol),并在室温下搅拌30分钟。滤出沉淀物,并在0℃下,将滤液加入到NaBH₄的水(1.0mL)悬浮液,并将混合物在室温下搅拌30分钟。LC/MS指示反应完成。使用HCl(1N)将混合物酸化至pH 3。水层用EtOAc(300mLx2)萃取。合并的有机层用NaHCO₃、盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。粗品在硅胶柱上使用EtOAc和己烷的混合物纯化以获得(S)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-羟基戊-2-基(甲基)氨基甲酸苄酯(5.01g, 45%)。LRMS(M+H⁺)m/z 397.3。

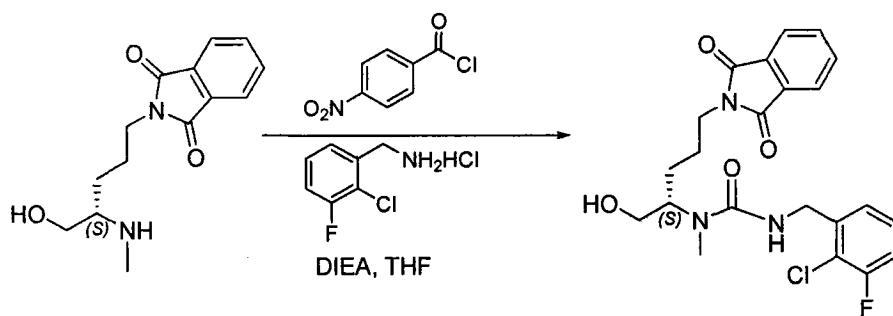
[0674]



[0675] 将Pd/C(1.0g)加入到(S)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-羟基戊-2-基(甲基)氨基甲酸苄酯(5.01g, 12.65mmol)的MeOH(100mL)溶液。将混合物转移至高压釜反应器,载入50psi的氢气,并搅拌过夜。将混合物过滤,并将滤液减压浓缩以获得(S)-2-(5-羟

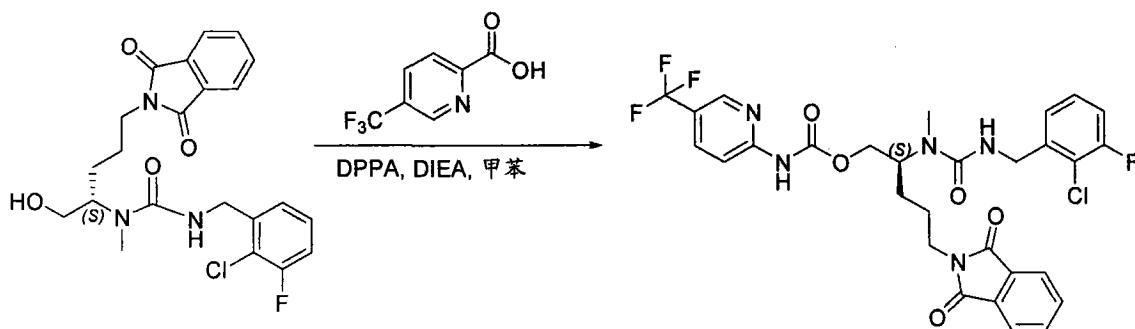
基-4-(甲基氨基)戊基)异吲哚啉-1,3-二酮 (3.2g, 97%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 263.1。

[0676]



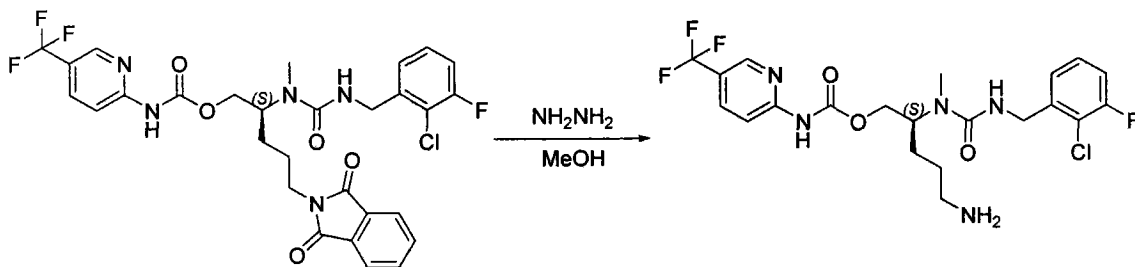
[0677] 将 2-氯-3-氟苄胺盐酸盐 (626mg, 2.29mmol) 和 DIEA (0.76mL, 4.58mmol) 加入到 4-硝基苯基氯甲酸酯 (460mg, 2.29mmol) 的 THF (20mL) 溶液, 并将混合物在室温下搅拌, 直到 TLC 显示 2-氯-3-氟苄胺完全消耗。然后, 将混合物加入到 (S)-2-(5-羟基-4-(甲基氨基)戊基)异吲哚啉-1,3-二酮 (500mg, 1.91mmol) 的 THF (10mL) 溶液中。将混合物搅拌过夜, 浓缩, 并在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H_2O 的混合物纯化以获得 (S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-(5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-羟基戊-2-基)-1-甲脒 (401mg, 47%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 448.3。

[0678]



[0679] 将 DPPA (0.27mL, 1.35mmol) 加入到 (S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-(5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-羟基戊-2-基)-1-甲脒 (200mg, 0.45mmol)、5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸 (256mg, 1.35mmol) 和 DIEA (0.3mL, 1.35mmol) 的甲苯 (5mL) 溶液。将混合物加热至 $100^{\circ}C$, 持续 2h, 并浓缩。产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H_2O 的混合物纯化以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基甲酸酯 (150mg, 80%)。LRMS ($M+Na^+$) m/z 658.2。

[0680]

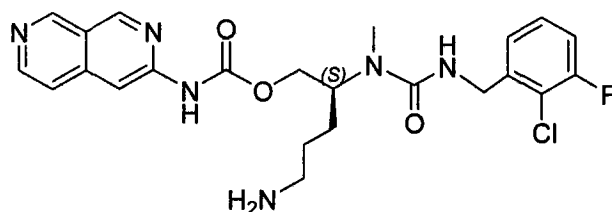


[0681] 将 NH_2NH_2 (0.2mL) 加入到 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(1,3-二

氧代异喹啉-2-基)戊基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基甲酸酯(150mg, 0.24mmol)的 MeOH(5.0mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 2h。将混合物浓缩, 溶解于 MeOH, 过滤, 并在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得 (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基甲酸酯(91mg, 76%)。LRMS (M+H⁺) m/z 506.1。

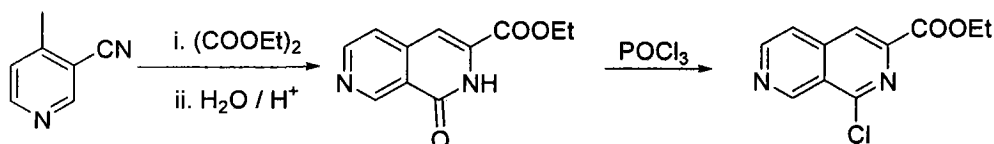
[0682] 实施例 16 : (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊基-2,7-萘啶-3-基氨基甲酸酯的制备

[0683]



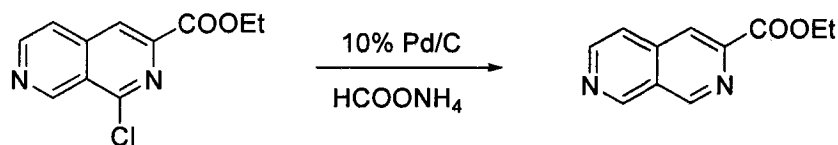
[0684] (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊基-2,7-萘啶-3-基氨基甲酸酯

[0685]



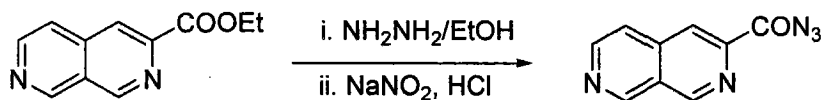
[0686] 根据公开的程序 (E. Barbu 等人 Heterocyclic Communications, 第 6 卷, 第 1 期, 2000, 25-28), 进行一些改良, 由 3-氰基-4-甲基吡啶制备 1-氯-2,7-萘啶-3-羧酸乙酯。

[0687]



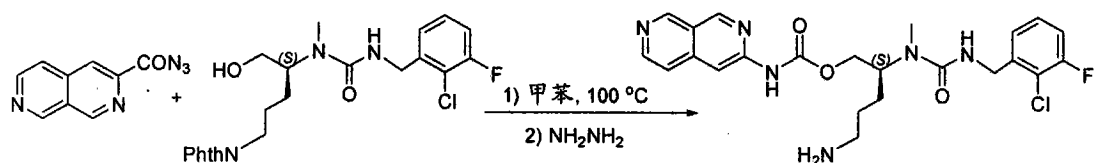
[0688] 将 1-氯-2,7-萘啶-3-羧酸酯(320mg, 1.352mmol)、甲酸铵(128mg, 2.0mmol)、10% Pd/C(33mg)、EtOAc(5mL) 和 MeOH(5mL) 的混合物回流 10 分钟。将混合物过滤并浓缩。产生的残留物通过 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得 2,7-萘啶-3-羧酸酯(265mg, 72%)。LRMS (M+H⁺) m/z 203.0。

[0689]



[0690] 将 2,7-萘啶-3-羧酸酯(260mg, 1.29mmol)、肼(0.20mL, 6.44mmol) 和乙醇的混合物回流 2h, 并浓缩至干。产生的残留物与 2N HCl(1.3mL, 2.60mmol) 和 H₂O(5mL) 混合, 并用冰浴冷却。将 NaNO₂ 的溶液(178mg, 2.6mmol 于 1mL H₂O 中)滴加于该混合物, 并将混合物在 0℃ 下搅拌 1h。然后, 混合物用饱和 NaHCO₃ 中和, 并用 DCM 萃取。DCM 溶液用水、盐水洗涤, 干燥并浓缩以获得淡黄色固体 2,7-萘啶-3-羰基叠氮化物(244mg, 95%)。LRMS (M-N₂+H⁺) m/z 172.1。

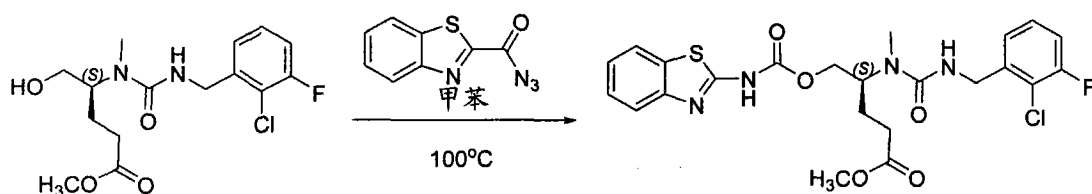
[0691]



[0692] 将 2,7-萘啶-3-羰基叠氮化物 (14mg, 0.07mmol)、(S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-(5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-羟基戊-2-基)-1-甲基脒 (33mg, 0.07mmol) 和甲苯 (2mL) 的混合物在 100℃ 下搅拌 1h, 并浓缩。产生的残留物用脒 (0.2mL) 和甲醇 (1mL) 在室温下处理 1h。浓缩, 然后在 RP-HPLC 上使用乙腈、H₂O 和 0.1% TFA 的混合物纯化获得 (S)-5-氨基-2-((S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊基 2,7-萘啶-3-基氨基甲酸酯的 TFA 盐 (28mg, 53%)。LRMS(M+H⁺)m/z 489.1。

[0693] 实施例 17: (S)-2-((S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-氧代-5-(哌嗪-1-基)戊基苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酸酯的制备

[0694]



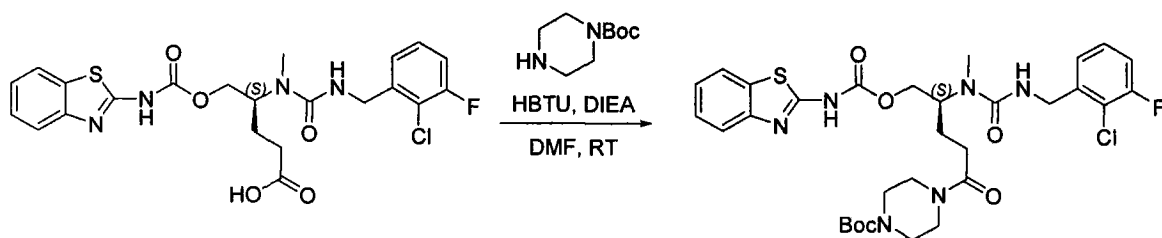
[0695] 氮气下, 将 (S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-羟基戊酸甲酯 (4.34mmol) 的甲苯 (43mL) 溶液在油浴中加热至 100℃。在 30 分钟内, 分批加入苯并[d]噻唑-2-羰基叠氮化物 (973mg, 1.0 当量) 在甲苯 (15mL) 中的浆状物。反应在 100℃ 下维持 30 分钟。真空除去溶剂, 并且残留物经使用己烷和 EtOAc 的混合物的快速色谱法以获得黄色固体 (S)-5-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰氧基)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊酸甲酯 (2.35g, 定量)。LRMS(M+H⁺) = 523.5。

[0696]



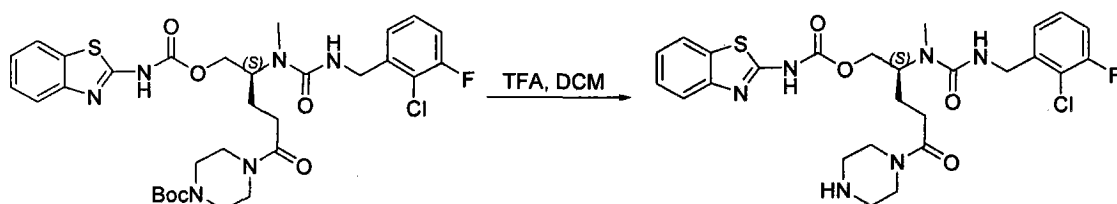
[0697] 将 LiOH(2N, 4.4mL, 2 当量) 加入到 (S)-5-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰氧基)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊酸甲酯 (2.3g, 4.4mmol) 的 1,4-二噁烷 (15mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 2h。混合物用 HCl(1N, ~10mL) 酸化至 pH ~3, 并加入乙酸乙酯 (50mL)。有机层用 EtOAc (3x20mL) 萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。小份样品 (30mg) 通过 RP-HPLC(20-100% ACN 于 H₂O 中) 纯化以获得白色固体 (S)-5-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰氧基)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊酸 (8mg)。残留物不经进一步纯化而使用。LRMS(M+H⁺) = 507.4。

[0698]



[0699] 室温下,将 N-Boc-哌嗪 (820mg, 1 当量)、DIEA (1.2mL, 1.5 当量) 和 HBTU (2.00g, 1.2 当量) 加入到 (S)-5-(苯并 [d] 噻唑 -2- 基氨基甲酰氧基)-4-(3-(2- 氯 -3- 氟苄基)-1- 甲基脒基) 戊酸 (~ 4.41mmol) 的 DMF (8mL) 溶液。使得反应搅拌过夜,并且粗品通过 RP-HPLC (5-100% ACN 于 H₂O 中) 纯化以获得白色固体 (S)-4-(5-(苯并 [d] 噻唑 -2- 基氨基甲酰氧基)-4-(3-(2- 氯 -3- 氟苄基)-1- 甲基脒基) 戊酰基) 哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯 (801mg, 2 步 27%)。LRMS (M+Na⁺) = 699.4。

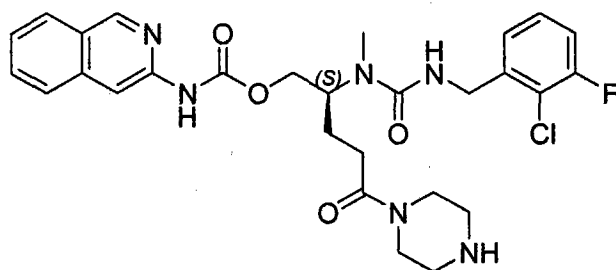
[0700]



[0701] 将 TFA (1mL) 加入 到 (S)-4-(5-(苯并 [d] 噻唑 -2- 基 氨 基 甲 酰 氧 基)-4-(3-(2- 氯 -3- 氟苄基)-1- 甲基脒基) 戊酰基) 哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯 (713mg, 1.05mmol) 的 DCM (5mL) 溶液中,并使之搅拌 30 分钟。将反应混合物浓缩,且残留物通过 RP-HPLC (20-100% ACN 于 H₂O 中) 纯化,并浓缩以获得灰白色固体 (S)-2-(3-(2- 氯 -3- 氟苄基)-1- 甲基脒基)-5- 氧代 -5-(哌嗪 -1- 基) 戊基苯并 [d] 噻唑 -2- 基氨基甲酸酯 (430mg, 71%)。LRMS (M+H⁺) = 577.1。

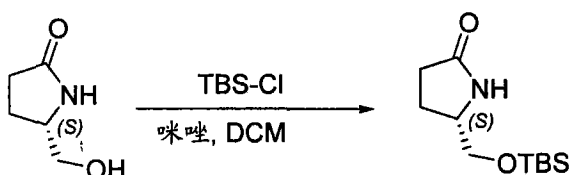
[0702] 实施例 18 : (S)-2-(3-(2- 氯 -3- 氟苄基)-1- 甲基脒基)-5- 氧代 -5-(哌嗪 -1- 基) 戊基异喹啉 -3- 基氨基甲酸酯的制备

[0703]



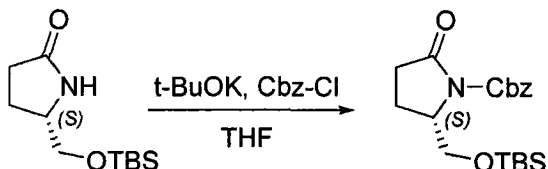
[0704] (S)-2-(3-(2- 氯 -3- 氟苄基)-1- 甲基脒基)-5- 氧代 -5-(哌嗪 -1- 基) 戊基异喹啉 -3- 基氨基甲酸酯

[0705]



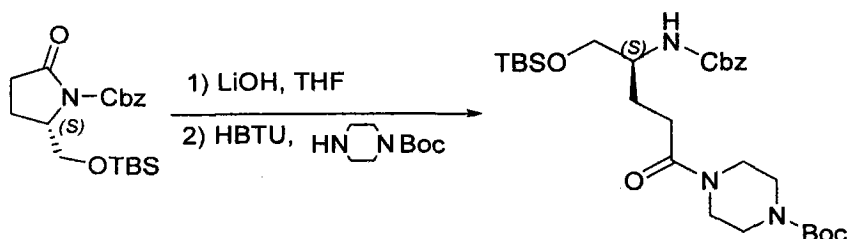
[0706] 将 TBS-Cl (42.9g, 288mmol) 加入到 (S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮 (30.0g, 261mmol) 和咪唑 (23.1g, 340mmol) 的 DCM(900mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 并过滤。滤液用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-5-((叔丁基二甲基硅烷基氧基)甲基)吡咯烷-2-酮 (50g, 83.7%)。LRMS (M+H)⁺m/z 230.2。

[0707]



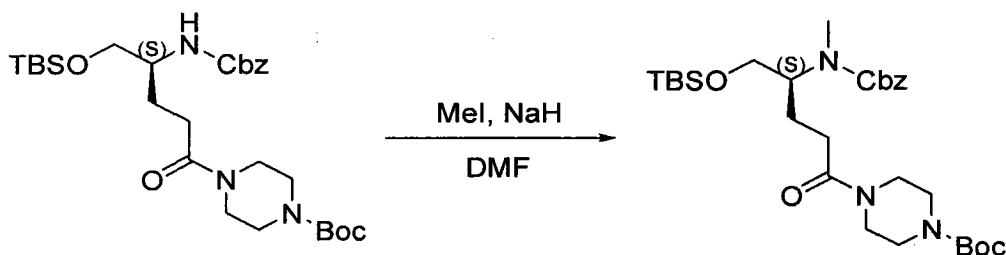
[0708] 0℃下, 将 t-BuOK (30.8g, 0.27mol) 加入到 (S)-5-((叔丁基二甲基硅烷基氧基)甲基)吡咯烷-2-酮 (48.5g, 0.21mol) 的 THF (100mL) 溶液中。将混合物在 0℃下搅拌 30 分钟, 随后在 0℃下滴加 Cbz-Cl (40.4mL, 0.27mol)。产生的混合物在室温下搅拌过夜, 用饱和 NH_4Cl 淬灭, 并浓缩至小量, 并用 EtOAc 稀释。有机层用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基氧基)甲基)-5-氧代吡咯烷-1-羧酸苄酯 (70g, 91%)。LRMS (M+H-44)⁺m/z 320.2。

[0709]



[0710] 将 LiOH (2N, 107.4mL) 加入到 (S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基氧基)甲基)-5-氧代吡咯烷-1-羧酸苄酯 (39g, 0.107mol) 的 THF (214mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 浓缩至干, 并溶解于 DMF (100mL)。将 HBTU (48.9g, 0.13mmol) 和 Boc-哌嗪 (24g, 0.13mol) 加入到产生的溶液。反应混合物在室温下搅拌 1h, 并用水 (200mL) 和 EtOAc (500mL) 稀释。有机层用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-4-(4-((叔丁基二甲基硅烷基氧基)甲基)吡咯烷-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (33.3g, 56.5%)。LRMS (M+H)⁺m/z 550.3。

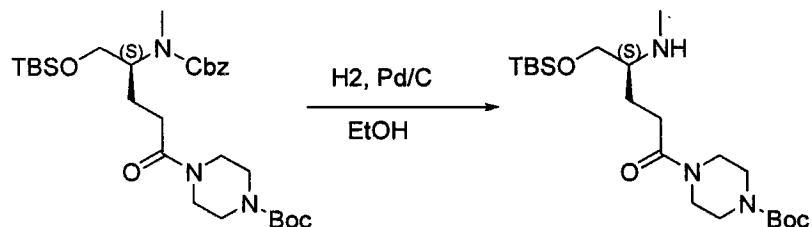
[0711]



[0712] 0-5℃下, 将固体氢化钠 (60%, 3.5g, 88.2mmol) 加入到 (S)-4-(4-((叔丁基二甲基硅烷基氧基)甲基)吡咯烷-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (32.3g, 58.8mmol) 和碘甲烷 (7.3mL, 117.6mmol) 的 DMF (450mL) 溶液。将混合物在 0-5℃下搅拌 30 分钟,

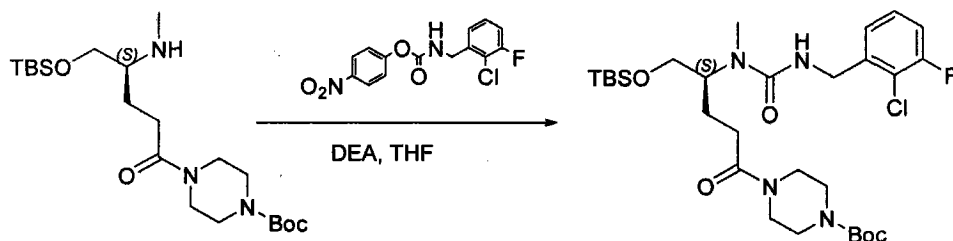
并用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。将混合物在高真空下浓缩以除去大部分 DMF。将残留物溶解于 EtOAc (700mL)。有机混合物用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩以获得 (S)-4-(4-((苄氧基羰基)(甲基)氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (34g,粗品),其不经进一步纯化而使用。LRMS (M+H) m/z 564.3。

[0713]



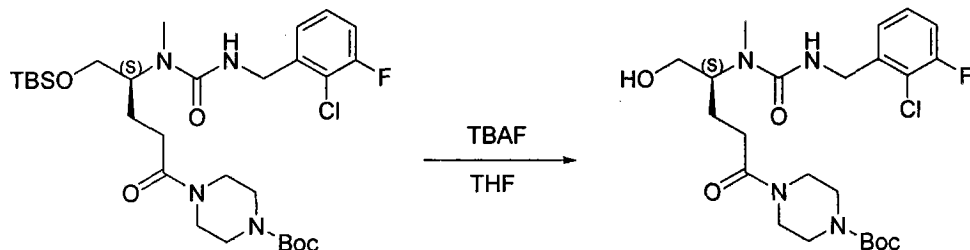
[0714] 将 H_2 (50psi) 载入在乙醇 (100mL) 中的 (S)-4-(4-((苄氧基羰基)(甲基)氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (21.5g) 和 10% Pd/C (2.2g)。将产生的混合物在室温下搅拌过夜,并过滤。将滤液浓缩以获得 (S)-4-(5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(甲基氨基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (16g,粗品),其不经进一步纯化而使用。LRMS (M+H) m/z 430.3。

[0715]



[0716] 将 2-氯-3-氟苄基氨基甲酸 4-硝基苯酯 (12g, 37.3mmol) 加入到 (S)-4-(5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(甲基氨基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (16g, 37.3mmol) 和 DIEA (1.3mL, 7.46mmol) 的 THF (180mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 2h,并浓缩。残留物在硅胶上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-4-(5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (14.3g, 3步 62.4%)。LRMS (M+H) m/z 615.3。

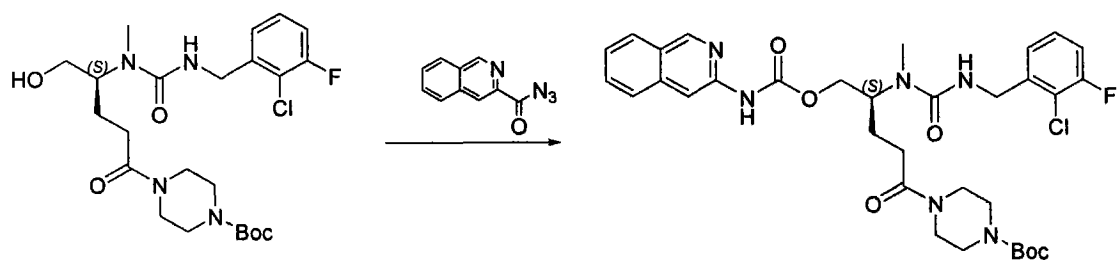
[0717]



[0718] 将 TBAF (1M, 34.2mL, 34.2mmol) 加入到 (S)-4-(5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (14g, 22.8mmol) 的 THF (70mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1h,并浓缩。有机混合物用 2% 柠檬酸、 NaOH (0.2N) 和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以获得 (S)-4-(4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-羟基戊酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (12.1g,粗品),且不经进一步纯

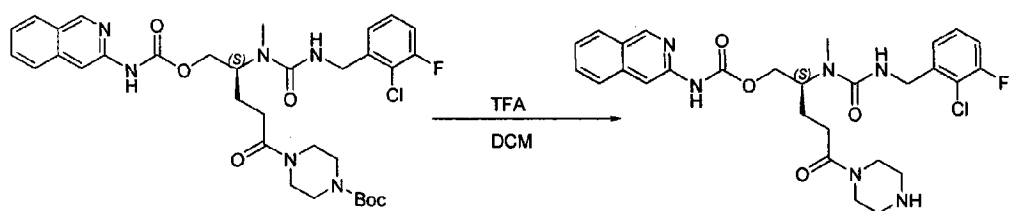
化而使用。LRMS (M+H) m/z 501.2。

[0719]



[0720] 将异喹啉-3-羰基叠氮化物 (4.7g, 23.5mmol) 加入到 (S)-4-(4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-羟基戊酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (11.2g, 22.4mmol) 的甲苯 (110mL) 溶液中。将反应混合物在 100℃ 下搅拌 30 分钟, 并浓缩。残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-4-(4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (10.8g, 72%)。LRMS (M+H) m/z 671.3。

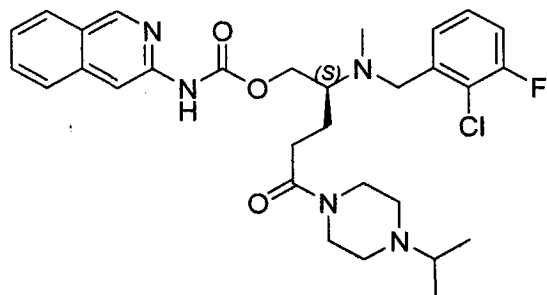
[0721]



[0722] 将 TFA (100mL) 加入到 (S)-4-(4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (22g, 32.8mmol) 的 DCM (200mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 3h, 并浓缩。残留物在硅胶柱上使用 MeOH 和 DCM 的混合物纯化。将部分浓缩, 溶解于水 (200mL), 并用 1N NaOH 中和至 pH 8-9, 并用 EtOAc (300mLx3) 萃取。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩以获得 (S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-5-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-氧代戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (14g, 75%)。LRMS (M+H) m/z 571.1。

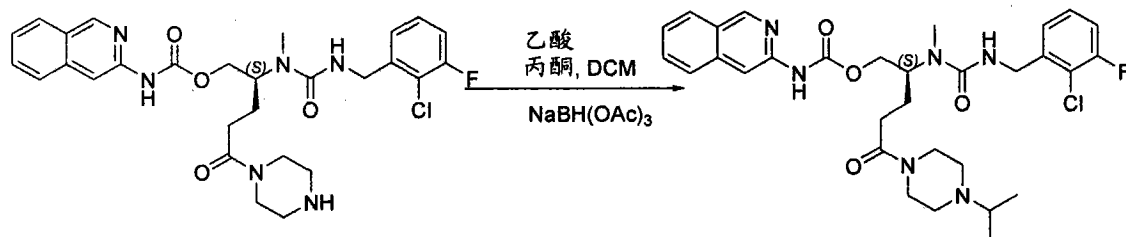
[0723] 实施例 19: (S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-5-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-氧代戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

[0724]



[0725] (S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-5-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-氧代戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯

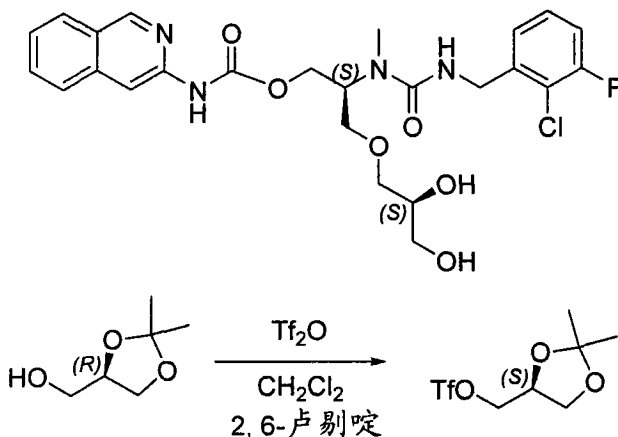
[0726]



[0727] 将乙酸(4滴, ~0.2mL)加入到(S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-氧代-5-(哌嗪-1-基)戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(610mg, 1.07mmol)的丙酮(1mL)和DCM(1mL)的溶液。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将固体NaBH(OAc)₃加入这一混合物, 并且产生的混合物在室温下搅拌1h, 并浓缩。残留物在RP-HPLC上使用乙腈和水的混合物(0.1% HCOOH缓冲液)纯化。收集部分, 并浓缩至干, 并再次溶解于EtOAc。有机混合物用Na₂CO₃洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以获得白色固体(S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-5-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-氧代戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(540mg, 82%)。LRMS (M+H⁺) m/z 613.3。

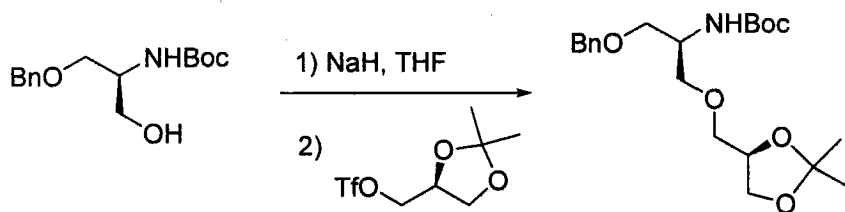
[0728] 实施例20: 异喹啉-3-基-氨基甲酸2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脒基]-3-(2,3-二羟基-丙氧基)-丙酯的制备

[0729]



[0730] 将三氟甲磺酸酐(4.14g, 14.7mmol)加入到冷却至0℃的(R)-丙酮缩甘油(1.85g, 14.0mmol)和2,6-卢剔啶(2.47mL, 14.7mmol)在二氯甲烷(45mL)中的混合物。将产生的溶液在0℃下搅拌2h, 然后浓缩以获得三氟甲磺酸2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲酯, 其不经进一步纯化而使用。

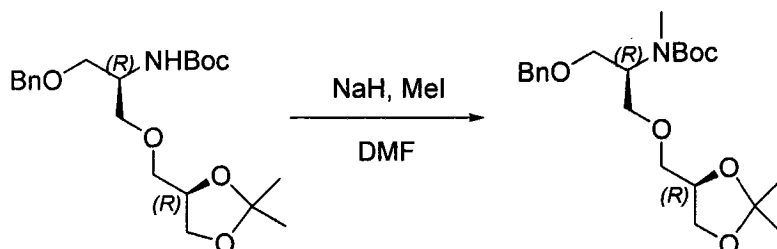
[0731]



[0732] 0℃下, 将氢化钠(60%, 0.378g, 9.46mmol)加入到 boc-D-丝氨酸(1.33g, 4.73mmol)的THF溶液。将反应混合物在0℃下搅拌0.5h, 然后0℃下, 在5分钟内缓慢加入三氟甲磺酸2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲酯。添加完成后, 将反应升至室温, 并

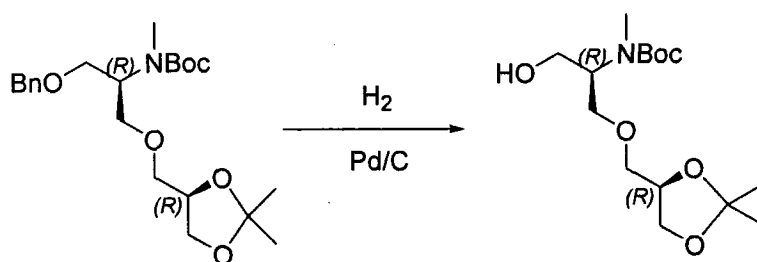
使之搅拌 2h。2h 后,将反应混合物冷却至 0℃,并加入 4mL H₂O。然后,将反应混合物浓缩,并将产生的残留物溶解于 EtOAc (200mL)。然后,有机层用 1M KHSO₄ 饱和 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤,并用 Na₂SO₄ 干燥。浓缩有机层获得黄色油状物,其在硅胶柱上使用己烷和 EtOAc 的混合物纯化以获得无色油状物 [2- 苄氧基 -1-(2,2- 二甲基 -[1,3] 二氧戊环 -4- 基甲氧基甲基) - 乙基] - 氨基甲酸叔丁酯 (1.39g, 72%)。LRMS (M-Boc+H⁺) m/z 296.1。

[0733]



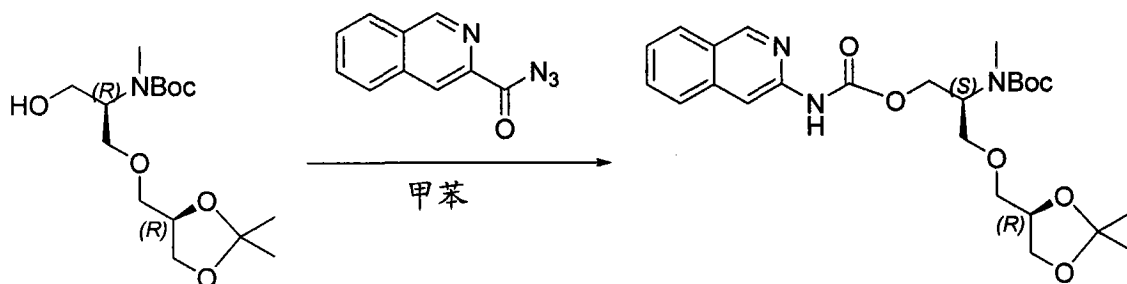
[0734] 0℃下,将一份氢化钠 (60%, 0.19g, 4.78mmol) 加入到 [2- 苄氧基 -1-(2,2- 二甲基 -[1,3] 二氧戊环 -4- 基甲氧基甲基) - 乙基] - 氨基甲酸叔丁酯 (1.26g, 3.18mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中。将反应在 0℃下搅拌 0.5h, 然后加入 MeI (1.36g, 9.56mmol)。然后将反应混合物在 0℃下搅拌 3h, 此时 LC-MS 显示反应完成。反应用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭, 并用 EtOAc (2x100mL) 萃取。然后,有机层用水、盐水洗涤,并用 Na₂SO₄ 干燥。将有机层浓缩以获得 [2- 苄氧基 -1-(2,2- 二甲基 -[1,3] 二氧戊环 -4- 基甲氧基甲基) - 乙基] - 甲基 - 氨基甲酸叔丁酯 (1.25g, 96%)。LRMS (M-Boc+H⁺) m/z 310.1。

[0735]



[0736] 将 Pd/C (300mg) 加入到粗品 [2- 苄氧基 -1-(2,2- 二甲基 -[1,3] 二氧戊环 -4- 基甲氧基甲基) - 乙基] - 甲基 - 氨基甲酸叔丁酯 (1.25g, 3.06mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液。将混合物转移至高压釜反应器,并载入 55psi 的氢气,并搅拌。1.5h 后,LCMS 分析指示反应完成。然后,反应混合物通过硅藻土过滤,并减压浓缩以获得 [1-(2,2- 二甲基 -[1,3] 二氧戊环 -4- 基甲氧基甲基) - 2- 羟基 - 乙基] - 甲基 - 氨基甲酸叔丁酯 (0.875g, 95%), 其不经纯化而使用。LRMS (M-Boc+H⁺) m/z 220.2。

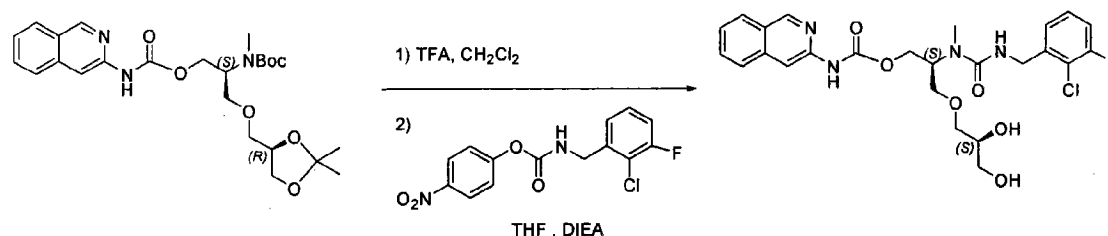
[0737]



[0738] 将异喹啉 -3- 羰基叠氮化物 (2.36g, 11.9mmol, 1.0 当量) 加入到 [1-(2,2- 二甲

基-[1,3] 二氧戊环-4-基甲氧基甲基)-2-羟基-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (3.80g, 11.9mmol) 的甲苯 (200mL) 溶液。将反应混合物加热至 100℃, 持续 1h, 然后浓缩。在硅胶柱上使用己烷和 EtOAc 的混合物纯化以获得异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-3-(2,2-二甲基-[1,3] 二氧戊环-4-基甲氧基)-丙酯 (2.9g, 50%)。LRMS (M-Boc+H⁺) m/z 390.2。

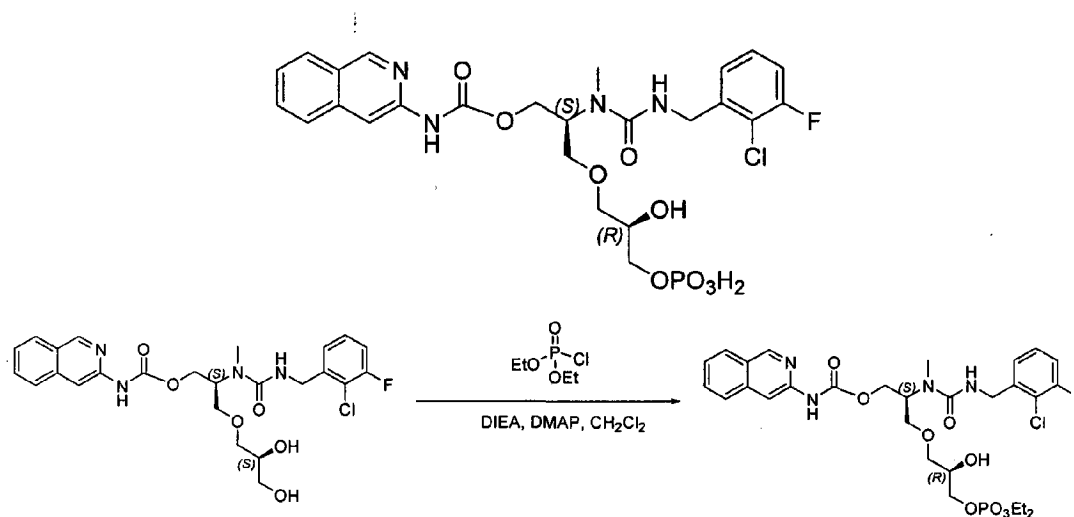
[0739]



[0740] 0℃下, 将 TFA (12mL) 加入到异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-3-(2,2-二甲基-[1,3] 二氧戊环-4-基甲氧基)-丙酯 (2.9g, 5.93mmol) 的 DCM (200mL) 溶液。将混合物搅拌 2h, 减压浓缩并再次溶解于 THF (10mL) 和 DIEA (6.6mL, 37.8mmol)。0℃下, 向该 THF 溶液加入预先搅拌的 4-硝基苯基氯甲酸酯 (1.33g, 6.62mmol)、2-氯-3-氟苄胺 (1.0g, 6.3mmol) 和 DIEA (1.2mL, 6.9mmol) 的 THF (85mL) 溶液。将反应混合物搅拌 2h, 使得反应逐渐升至 24℃。将混合物减压浓缩, 再次溶解于 MeOH, 过滤, 并通过 RP-HPLC 使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-3-(2,3-二羟基-丙氧基)-丙酯 (1.1g, 2步 45%)。LRMS (M+H⁺) m/z 535.1。

[0741] 实施例 21: 异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-3-(2-羟基-3-磷酸氧基-丙氧基)-丙酯的制备

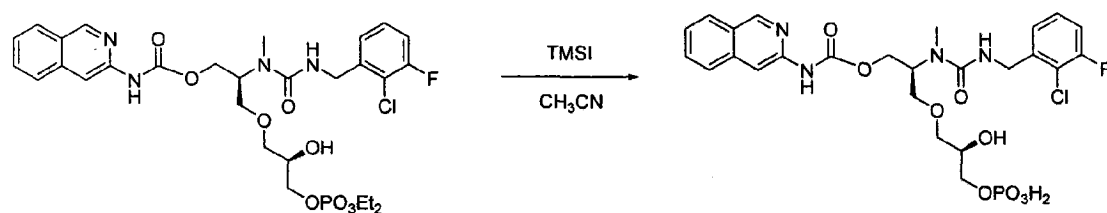
[0742]



[0743] 0℃下, 将氯磷酸二乙酯 (1.3mL, 9.0mmol) 加入到异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-3-(2,3-二羟基-丙氧基)-丙酯 (1.2g, 2.25mmol)、DIEA (1.56mL, 9.0mmol) 和 DMAP (1.1g, 9.0mmol) 在无水 DCM (250mL) 中的混合物。将反应在 0℃下搅拌 10 分钟后, LC/MS 分析显示反应完成。反应用 MeOH (80mL) 淬灭。然后, 将混合物浓缩, 并将产生的残留物溶解于 EtOAc (200mL)。有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶

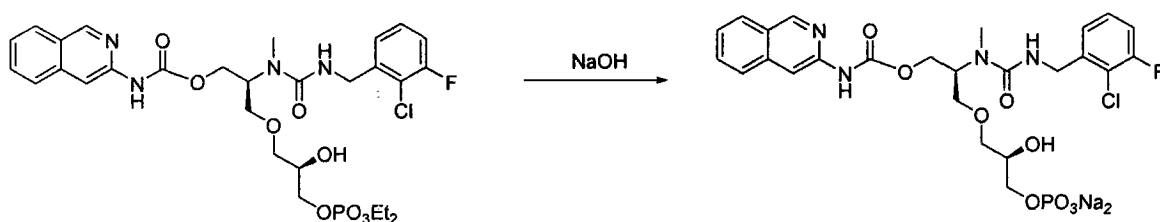
液、水、盐水洗涤,并浓缩。产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-3-[3-(二乙氧基-磷酸氧基)-2-羟基-丙氧基]-丙酯 (601mg, 47%)。LRMS (M+H⁺) m/z 671.2。

[0744]



[0745] 0 °C 下, 将 TMSI (1.43g, 7.16mmol) 滴加于异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-3-[3-(二乙氧基-磷酸氧基)-2-羟基-丙氧基]-丙酯 (0.60g, 0.895mmol) 的乙腈 (30mL) 溶液。在 0 °C 下搅拌 4.5h 后, 反应用 EtOH 淬灭。除去溶剂, 产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物 (0.1% TFA 缓冲剂) 纯化以获得异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-3-(2-羟基-3-磷酸氧基-丙氧基)-丙酯 (396mg, 73%)。LRMS [M-H]⁺ m/z 613.5。

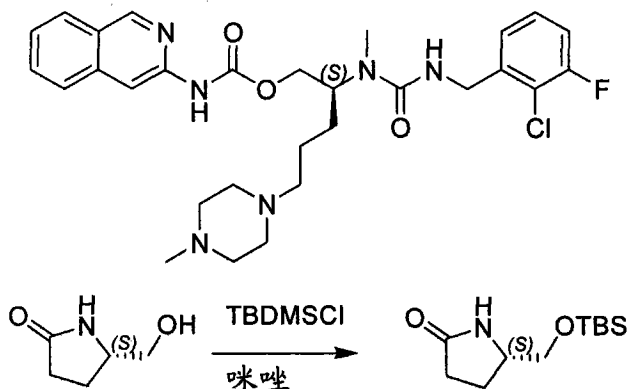
[0746]



[0747] 0 °C 下, 将 0.1M NaOH (12.8mL, 1.28mmol) 加入到异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-3-(2-羟基-3-磷酸氧基-丙氧基)-丙酯 (0.15g, 0.238mmol) 的 MeOH (50mL) 溶液中。(注意: 紧密监控 pH, 确保 pH 不升至大于 8)。0 °C 下搅拌 1h 后, 除去溶剂, 并将产生的残留物溶解于 4mL H₂O。然后, 将溶液在干冰浴中冷冻, 并置于高真空下, 直到除去所有的 H₂O 以获得异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-3-(2-羟基-3-磷酸氧基-丙氧基)-丙酯二钠盐 (410mg)。RMS (M-2Na+3H⁺) m/z 613.5。

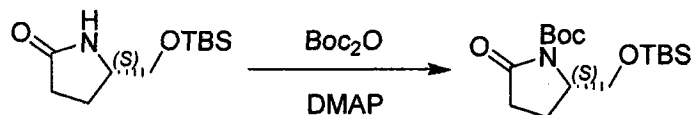
[0748] 实施例 22: 异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊酯的制备

[0749]



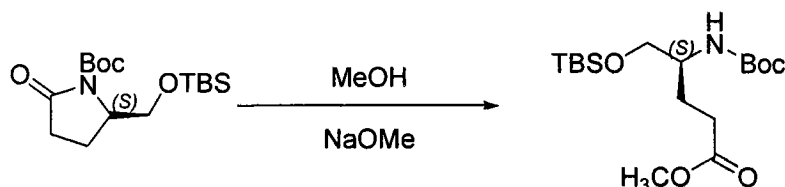
[0750] 将咪唑 (17.7g, 0.260mol) 加入到 5-羟基甲基-吡咯烷-2-酮 (20g, 0.174mol) 的 DMF (100mL) 溶液, 随后加入 TBDMSCl (27.5g, 0.182mol)。2.5h 后, LCMS 分析显示反应完成。将 EtOAc (600mL) 和盐水 (300mL) 加入到反应溶液。水层用 EtOAc (2x350mL) 进一步萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥, 并浓缩以获得淡黄色油状物 5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡咯烷-2-酮 (39.5g), 其不经进一步纯化而用于下一步骤。LRMS (M+H⁺) m/z 230.1。

[0751]



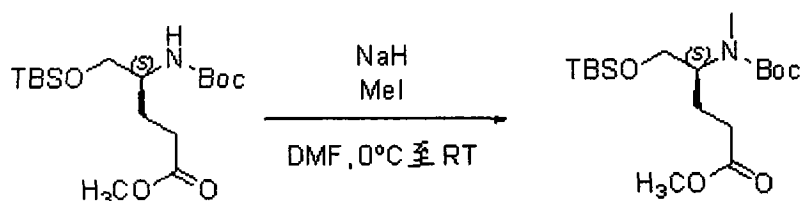
[0752] 将 Boc₂O (41.7g, 0.238mol) 和 DMAP (2.11g, 17.4mmol) 加入到 5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡咯烷-2-酮 (39.5g 粗物质, 173.7mmol) 的 CH₃CN (570mL) 溶液。将混合物在 24°C 下搅拌 14h。除去有机溶剂获得油状物, 其在硅胶柱上使用己烷和 EtOAc 的混合物纯化以获得 2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-5-氧代-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (50.9g, 2 步 89%)。LRMS (M-Boc+H⁺) m/z 230.1。

[0753]



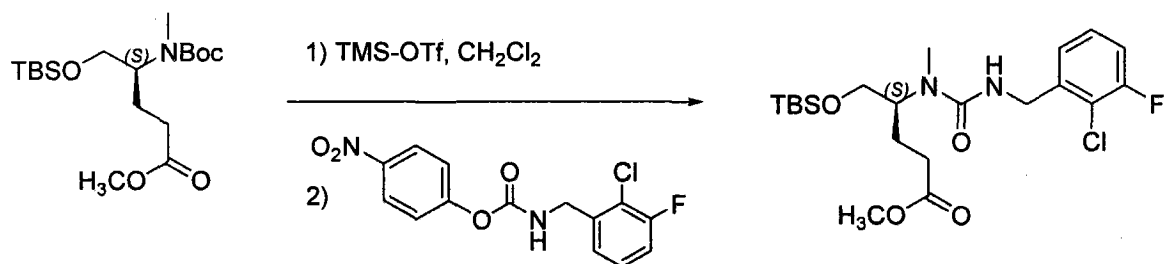
[0754] 将 NaOMe (30% 于 MeOH 中, 12mL) 加入到 2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-5-氧代-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (50.2, 0.152mmol) 的 MeOH (500mL) 溶液, 并在 24°C 下搅拌。1h 后, LCMS 分析显示反应完成。然后, 反应混合物用饱和 NH₄Cl 水溶液 (15mL) 处理, 并浓缩。产生的残留物在硅胶柱上使用己烷和 EtOAc 的混合物纯化以获得 4-叔丁氧羰基氨基-5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-戊酸甲酯 (46.8g, 85%)。LRMS (M-Boc+H⁺) m/z 262.2。

[0755]



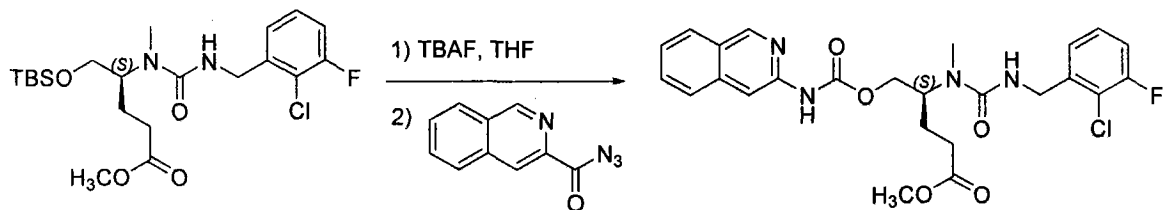
[0756] 0°C 下, 将氢化钠 (60%, 3.1g, 77.6mmol) 加入到 (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊-4-烯-2-基氨基甲酸叔丁酯 (20g, 55.0mmol) 和 MeI (6.22mL, 99.7mmol) 的 DMF (700mL) 溶液中。将反应在 0°C 下搅拌 2h, 然后在额外的 2h 内升至 10°C, 此时 LC-MS 显示反应完成。反应用饱和 NH₄Cl 水溶液 (800mL) 和 EtOAc (2L) 淬灭。然后, 加入水以溶解固体。有机层用水、盐水洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。产生的残留物在硅胶柱上使用己烷和 EtOAc 的混合物纯化以获得 (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊-4-烯-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (16.9g, 81%)。LRMS (M+H⁺) m/z 230.2。

[0757]



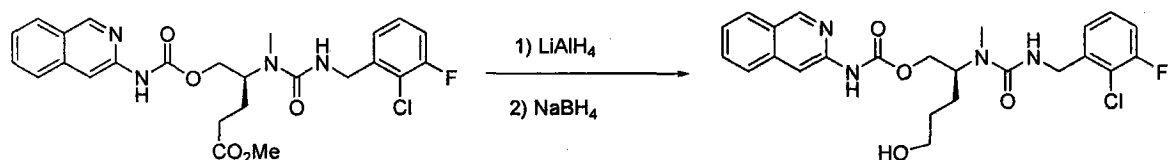
[0758] 0℃下,将TMSOTf(87.8mL,485.2mmol)加入到(S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊-4-烯-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(91.0g,242.6mmol)的DCM(750mL)溶液中。将混合物搅拌1h,然后倾入饱和NH₄Cl水溶液(1L)和CH₂Cl₂(1L)(注意:加入水(700mL)以溶解盐)。然后,有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。产生的残留物再次溶解于THF(300mL)和DIEA(84.5mL,485.2mmol)。0℃下,向该THF溶液加入预先搅拌的4-硝基苯基氯甲酸酯(56.3g,279.0mmol)、2-氯-3-氟苄胺(46.5g,291.1mmol)和DIEA(50.7mL,291.1mmol)的THF(1.1L)溶液。将反应混合物搅拌2h,使得反应逐渐升至24℃,此时LCMS分析显示反应完成。将混合物减压浓缩,并在硅胶柱上使用己烷和EtOAc的混合物纯化以获得5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-4-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-戊酸甲酯(73.1g,2步65%)。LRMS(M+H⁺)m/z 461.1。

[0759]



[0760] 将TBAF(1M于THF中,68.4mL,68.4mmol)缓慢加入到5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-4-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-戊酸甲酯(21.0g,45.6mmol)的THF(450mL)溶液。将反应在24℃下搅拌1h。除去THF。残留物用EtOAc(600mL)稀释,并用饱和NH₄Cl水溶液和盐水洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥,并浓缩。将产生的残留物溶解于甲苯,并在100℃下加入异喹啉-3-羰基叠氮化物(9.07g,45.6mmol)的甲苯溶液。将反应混合物加热至100℃,持续1h,然后浓缩。产生的残留物在硅胶柱上使用己烷和EtOAc纯化以获得无色油状物4-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)-戊酸甲酯(16.8g,71%)。LRMS(M+H⁺)m/z 517.1。

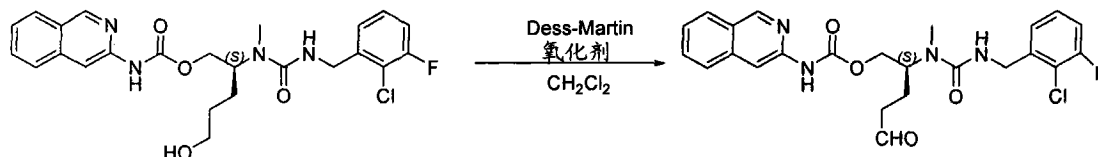
[0761]



[0762] -78℃下,将DiBAL-H(1M于庚烷中,12.2mL,12.2mmol)滴加于4-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)-戊酸甲酯(80mg,0.15mmol)的THF(100mL)溶液中。将反应在-78℃下搅拌2h,此时再次加入另一DiBAL-H等份试剂(1M于庚烷中,12.2mL,12.2mmol)。反应在-78℃下搅拌2h,然后在-78℃下加入NaBH₄(0.33g,8.72mmol)。将反应搅拌额外的2h,使得反应缓慢升至-20℃,然后加

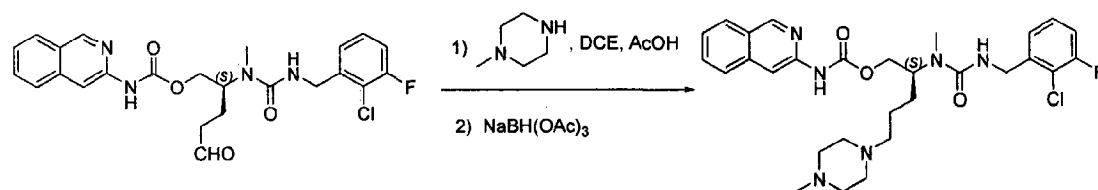
入 MeOH(20mL)。然后,将反应混合物浓缩,再次溶解于 EtOAc,并用 0.5N HCl 水溶液和盐水洗涤。然后,有机层用 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。产生的残留物在硅胶柱上使用 CH_2Cl_2 和 MeOH 纯化以获得无色油状物异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-5-羟基-戊酯 (2.1g, 74%)。LRMS $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$ 489.1。

[0763]



[0764] 室温下,将异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-5-羟基-戊酯 (2.40g, 4.92mmol) 加入到 Dess-Martin 氧化剂 (2.40g, 5.65mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (100mL) 溶液。24℃下,20 分钟后,反应通过 LC/MS 分析,显示反应完成。反应用饱和 NaHCO_3 水溶液和 1N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (各 40mL) 淬灭,并搅拌 0.5h。将有机层分离,用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,然后浓缩。产生的残留物为异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-5-氧代-戊酯 (2.37g, 粗品),其不经进一步纯化而使用。LRMS $(\text{M}+\text{H}^+) m/z$ 487.1。

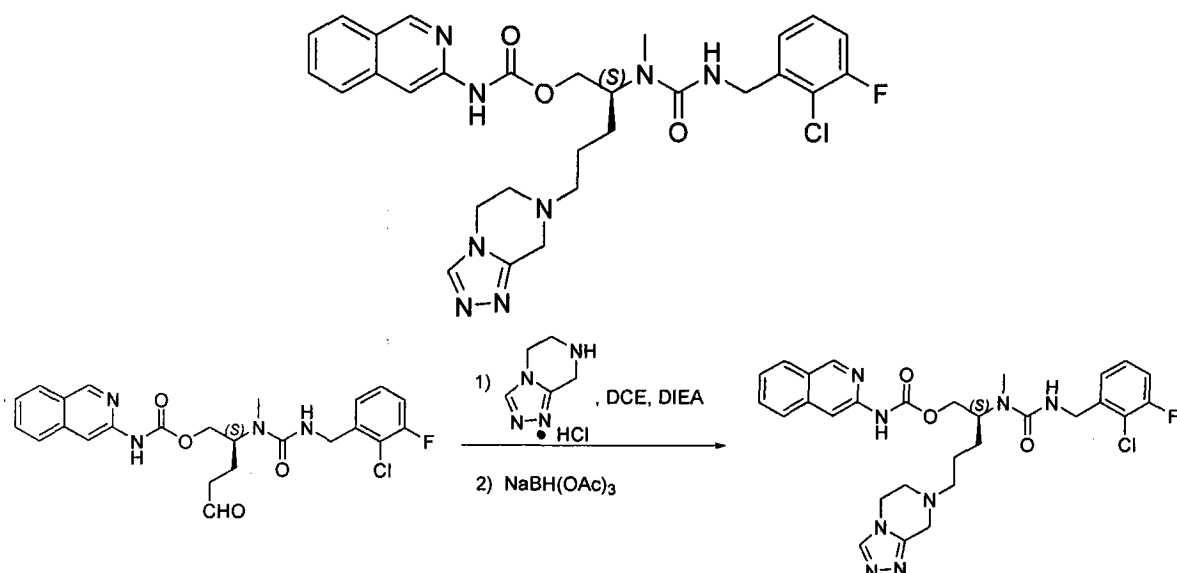
[0765]



[0766] 室温下,将 N-甲基哌嗪 (0.573mL, 5.16mmol) 加入到异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-5-氧代-戊酯 (2.37g 粗混合物, 4.92mmol) 的无水 DCE (5mL) 和 AcOH 1 (1mL) 溶液。在室温下搅拌 3h 后,加入一份三乙酰氧基硼氢化钠 (4.17g, 19.7mmol), 随后加入 10mL DCE。混合物在室温下搅拌 2h, 在 CH_2Cl_2 中稀释,并用 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。溶液用 Na_2SO_4 干燥后,将反应混合物浓缩,并且产生的残留物在 RP-HPLC 上使用具有 TFA 缓冲剂的乙腈和 H_2O 的混合物纯化。将纯化的部分浓缩,再次溶解于 EtOAc,并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。除去溶剂获得异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊酯的游离碱 (1.43g, 51%)。LRMS $(\text{M}+\text{H}^+) m/z$ 571.3。

[0767] 实施例 23: 异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-5-(5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-戊酯的制备

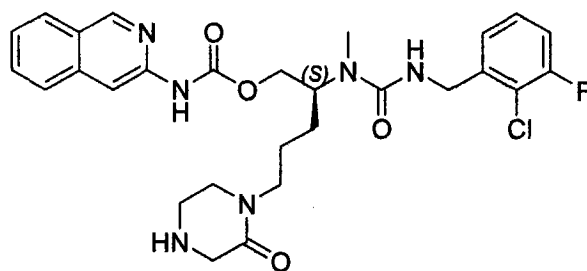
[0768]



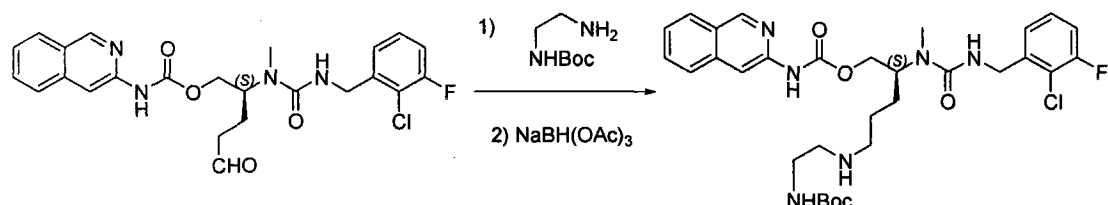
[0769] 室温下,将三唑并哌嗪 HCl 盐 (27mg, 0.17mmol) 加入到异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脒基]-5-氧代-戊酯 (75mg 粗混合物, 0.15mmol) 的无水 DCE (2mL) 和 DIEA (56 μ L, 0.32mmol) 溶液中。室温下搅拌 5 分钟后,加入一份三乙酰氧基硼氢化钠 (98mg, 0.45mmol)。浆状物在室温下搅拌 16h,在 CH_2Cl_2 稀释,并用 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。溶液用 Na_2SO_4 干燥后,将反应混合物浓缩,并且产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H_2O 的混合物纯化以获得异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脒基]-5-(5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-戊酯 (30mg, 30%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 595.2。

[0770] 实施例 24:异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脒基]-5-(2-氧代-哌嗪-1-基)-戊酯的制备

[0771]



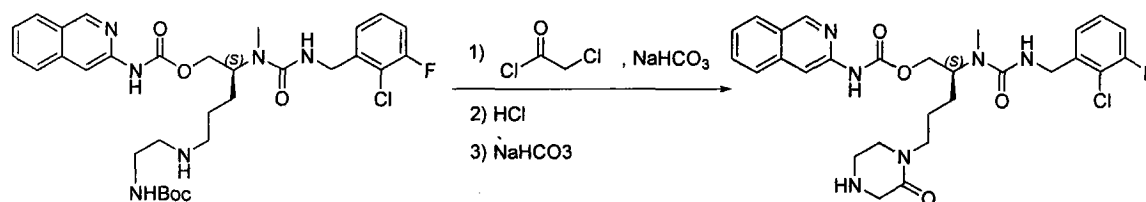
[0772]



[0773] 24℃下,将 (2-氨基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯加入到异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脒基]-5-氧代-戊酯 (0.8g 粗混合物, 1.64mmol) 的无水 DCE (3mL) 和 AcOH (0.1mL) 溶液。24℃下搅拌 10h 后,加入一份三乙酰氧基硼氢化钠 (1.05g, 4.92mmol)。浆状物在 24℃下搅拌 2h,用甲醇淬灭,并浓缩。产生的残留物在

RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得异喹啉-3-基-氨基甲酸 5-(2-叔丁氧羰基氨基-乙基氨基)-2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-戊酯 (0.25g, 25%)。LRMS (M+H⁺) m/z 631.2。

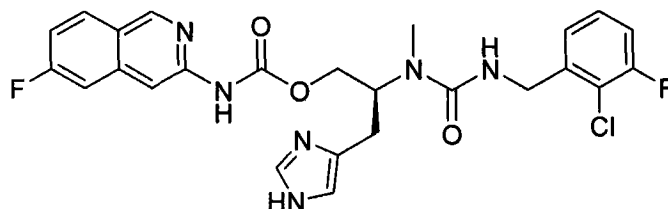
[0774]



[0775] 0℃下,将氯乙酰氯 (49mg, 0.43mmol) 加入到异喹啉-3-基-氨基甲酸 5-(2-叔丁氧羰基氨基-乙基氨基)-2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-戊酯 (0.25g, 0.40mmol) 的 EtOAc (5mL) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (4mL) 溶液中。0℃下搅拌 2h 后,分离各相,且有机层用盐水洗涤,并浓缩,并且将产生的残留物再次溶解于 3mL MeOH 并用 4M 在 MeOH 中的 HCl (0.105mL, 0.42mmol) 处理。混合物在 0℃下搅拌 2h,然后加入固体 NaHCO₃ (150mg)。在 0℃下搅拌另外 2h 后,将反应混合物浓缩,并溶解于 EtOAc。产生的有机混合物用盐水洗涤,并用 Na₂SO₄ 干燥,并浓缩。产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物 (0.1% TFA 缓冲剂) 纯化。将纯化的部分浓缩,再次溶解于 EtOAc,并用饱和水溶液 NaHCO₃ 洗涤。除去溶剂获得异喹啉-3-基-氨基甲酸 2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-5-(2-氧代-哌嗪-1-基)-戊酯的游离碱 (37mg, 17%)。LRMS (M+H⁺) m/z 571.2。

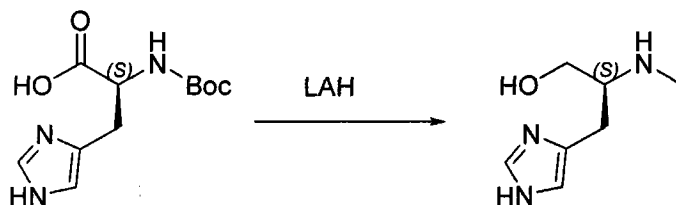
[0776] 实施例 25: (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

[0777]



[0778] (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯

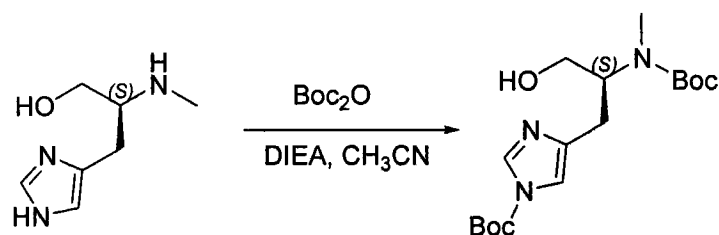
[0779]



[0780] 0-5℃下,将 LAH (2M, 10mL, 20mmol) 加入到 (S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸 (1.0g, 3.92mmol) 的 THF (20mL) 溶液中。反应混合物在 0-5℃下搅拌 30 分钟,并加热至回流,持续 2h。将反应混合物冷却至 0-5℃,并用水 (0.8mL)、NaOH (0.8mL) 和水 (2.4mL) 淬灭。产生的悬浮液在室温下搅拌 30 分钟,并过滤。将滤液浓缩以获得 (S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(甲基氨基)丙-1-醇 (400mg, 粗品),其不经进一步纯化而使

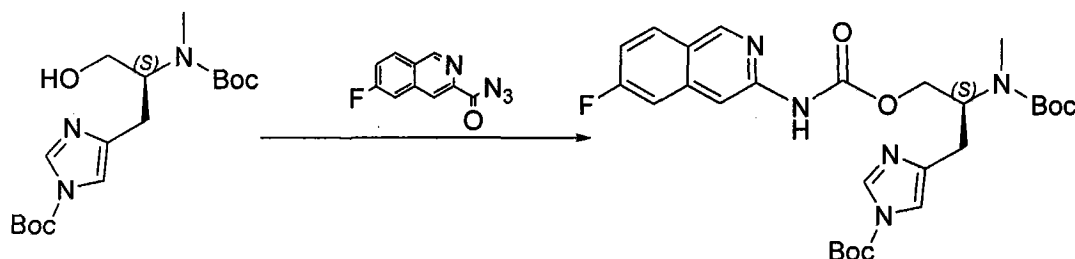
用。LRMS(M-Boc+H⁺)m/z 156.1。

[0781]



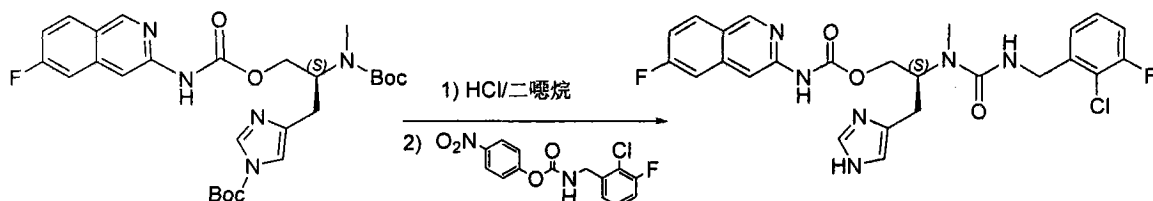
[0782] 将 Boc₂O (1.6g, 7.34mmol) 和 DIEA (1.5mL, 9.06mmol) 加入到 (S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(甲基氨基)丙-1-醇 (3.92mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液。反应混合物在室温下搅拌 1h, 并浓缩至干。残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-4-(2-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-3-羟基丙基)-1H-咪唑-1-羧酸叔丁酯 (260mg, 2步 19%)。LRMS(M+H⁺)m/z 356.5。

[0783]



[0784] 将 6-氟-异喹啉-3-羰基叠氮化物 (174mg, 0.81mmol) 加入到 (S)-4-(2-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-3-羟基丙基)-1H-咪唑-1-羧酸叔丁酯 (260mg, 0.73mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液。将反应混合物在 100℃ 下搅拌 30 分钟, 冷却至室温, 并减压浓缩。残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-4-(2-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-3-(6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)丙基)-1H-咪唑-1-羧酸叔丁酯 (280mg, 71%)。LRMS(M+H⁺)m/z 544.2。

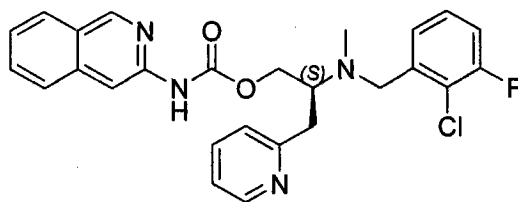
[0785]



[0786] 将 HCl (4N 于 1,4-二噁烷中, 2.55mL, 10.2mmol) 加入到 (S)-4-(2-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-3-(6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)丙基)-1H-咪唑-1-羧酸叔丁酯 (280mg, 0.51mmol) 的 THF (10mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1h, 并浓缩至干。将残留物悬浮于 THF (20mL)。将 DIEA (0.27mL, 1.53mmol) 和 2-氯-3-氟苄基氨基甲酸 4-硝基苯酯 (166mg, 0.51mmol) 加入到悬浮液。将反应混合物在室温下搅拌 2h, 并浓缩至干。残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物纯化以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (35mg, 13%)。LRMS(M+H⁺)m/z 529.5。

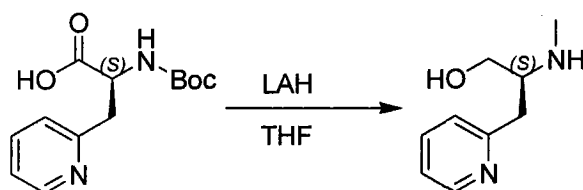
[0787] 实施例 26 : (S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-3-(吡啶-2-基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

[0788]



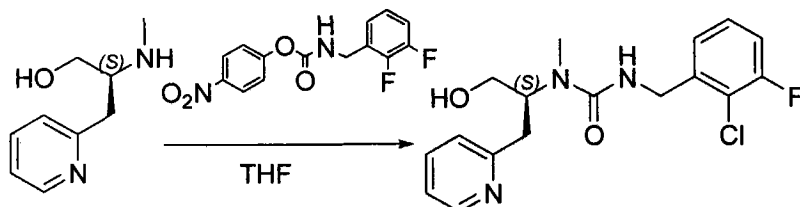
[0789] (S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-3-(吡啶-2-基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[0790]



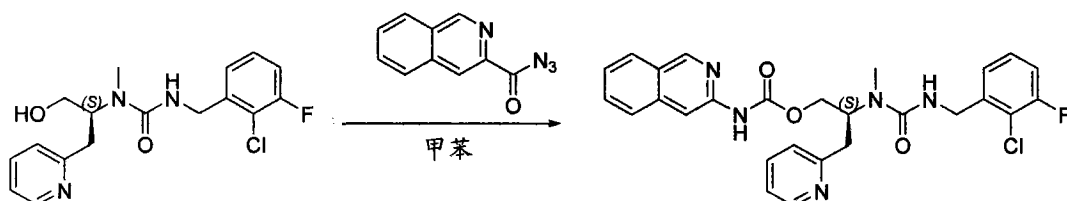
[0791] 0℃下,将 LAH(2M 于 THF 中,4.0mL,8.0mmol) 加入到 (S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(吡啶-2-基)丙酸酯(1.05g,3.96mmol) 的 THF(20mL) 溶液中。将产生的溶液在 0℃下搅拌 30 分钟,并加热至回流,持续 2h。将反应混合物冷却,并用水(0.32mL)、NaOH(3N, 0.32mL) 和水(0.96mL) 淬灭。产生的悬浮液在室温下搅拌 30 分钟。将混合物过滤,并将滤液浓缩以获得 (S)-2-(甲基氨基)-3-(吡啶-2-基)丙-1-醇(510mg,粗品),其不经进一步纯化而使用。

[0792]



[0793] 将 2-氯-3-氟苄基氨基甲酸 4-硝基苯酯(1.29g,3.93mmol) 加入到 (S)-2-(甲基氨基)-3-(吡啶-2-基)丙-1-醇(3.93mmol) 的 THF(20mL) 溶液中。将产生的溶液在室温下搅拌 1h。除去溶剂,将产生的残留物溶解于 EtOAc(800mL)。有机混合物用 NaOH(1N,100mL X 3)、HCl(0.5N,100mL)、NaHCO₃(饱和) 和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并减压浓缩。残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物纯化以获得 (S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-(1-羟基-3-(吡啶-2-基)丙-2-基)-1-甲脒(250mg,两步 18%)。LRMS(M+H⁺)m/z 352.2。

[0794]

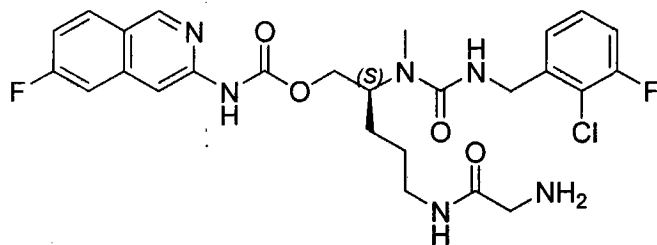


[0795] 将异喹啉-3-基叠氮化物(142mg,0.71mmol) 加入到 (S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-(1-羟基-3-(吡啶-2-基)丙-2-基)-1-甲脒(250mg,0.71mmol) 的甲苯(10mL)

溶液。将产生的溶液在 100℃ 下搅拌 1h。将混合物冷却,并浓缩。残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物纯化以获得白色固体 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊-4-烯基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (277.4mg, 75%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 522.1。

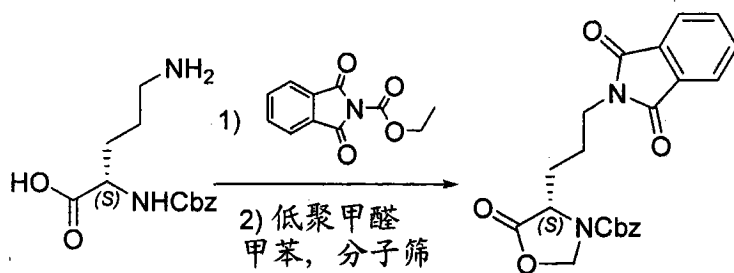
[0796] 实施例 27: (S)-5-(2-氨基乙酰氨基)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

[0797]



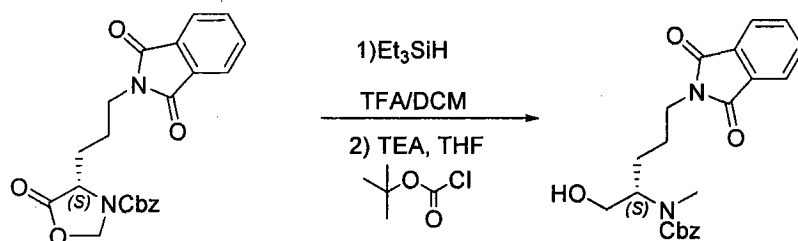
[0798] (S)-5-(2-氨基乙酰氨基)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[0799]



[0800] 在 4 个微波反应管中,将在 NMP (40.0mL) 中的 (S)-5-氨基-2-(苄氧基羰基氨基)戊酸 (10.0g, 37.56mmol) 和 1,3-二氧代异吲哚啉-2-羧酸乙酯 (9.04g, 41.28mmol) 加热至 150℃,持续 30 分钟。混合物用 EtOAc (500mL) 稀释。有机混合物用水 (100mLx2) 和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得油状物,将其再次溶解于甲苯。将低聚甲醛、PTSA 和分子筛 (3A) 加入产生的溶液,并将混合物在微波反应器中加热至 150℃,持续 20 分钟。反应混合物用醚 (800mL) 稀释,用 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。残留物在硅胶上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-4-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-5-氧代噁唑烷-3-羧酸苄酯 (11.6g, 2 步 76%)。

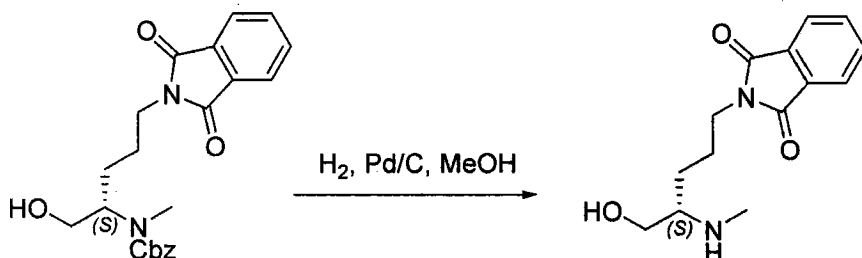
[0801]



[0802] 将 Et_3SiH (13.6mL, 85.3mmol) 加入到 (S)-4-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-5-氧代噁唑烷-3-羧酸苄酯 (11.6g, 28.40mmol) 的 DCM (30.0mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜,减压浓缩,并溶解于 THF (100mL)。0℃ 下,将氯甲酸叔丁酯 (4.4mL, 34.08mmol) 和 TEA (12.0mL, 85.2mmol) 加入到产生的溶液。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。滤出沉

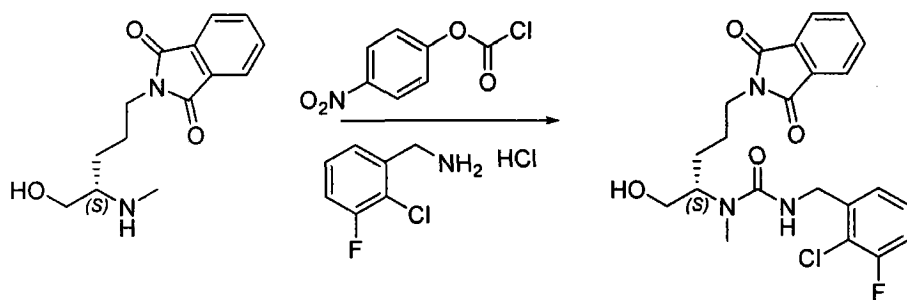
淀物,并在 0℃下将滤液加入到 NaBH₄ 在水 (1.0mL) 中的悬浮液。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。LCMS 指示反应完成。反应混合物通过 HCl (1N) 酸化至 pH 3,并用 EtOAc (300mLx2) 萃取。合并的有机层用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并减压浓缩。残留物在硅胶上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-羟基戊-2-基(甲基)氨基甲酸苄酯 (5.01g, 45%)。LRMS (M+H⁺)_{m/z} 397.3。

[0803]



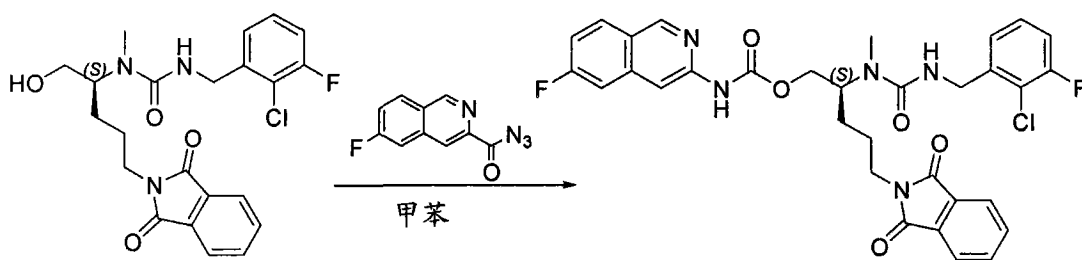
[0804] 将 Pd/C(1.0g) 加入到 (S)-5-(1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基)-1- 羟基戊 -2- 基 (甲基) 氨基甲酸苄酯 (5.01g, 12.65mmol) 的 MeOH(100mL) 溶液。将混合物转移至高压釜反应器,载入氢气 (50psi), 并在室温下搅拌过夜。将混合物过滤,并将滤液减压浓缩以获得 (S)-2-(5- 羟基 -4-(甲基氨基) 戊基) 异吲哚啉 (3.2g, 97%), 其不经纯化而使用。LRMS (M+H⁺)_{m/z} 263.1。

[0805]



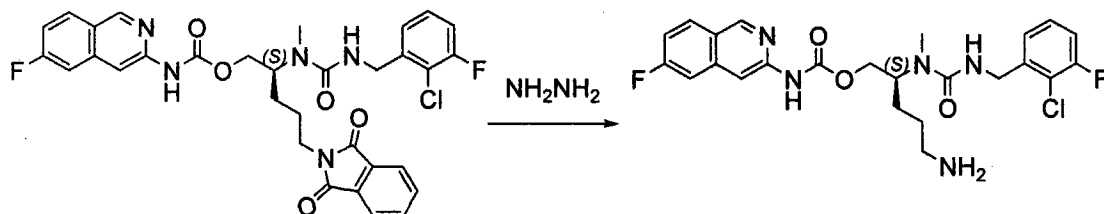
[0806] 将 2-氯-3-氟苄胺盐酸盐 (1.24g, 9.39mmol) 和 DIEA (3.9mL, 23.46mmol) 的溶液加入到 4-硝基苯基氯甲酸酯 (1.89g, 9.39mmol) 的 THF (20mL) 溶液。将产生的溶液在室温下搅拌 20 分钟。将反应混合物加入到 (S)-2-(5-羟基-4-(甲基氨基)戊基)异吲哚啉 (2.05g, 7.82mmol) 的 THF (10mL) 溶液。将产生的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物纯化以获得 (S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-(5-(1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)-1-羟基戊-2-基)-1-甲脒 (401mg, 47%)。LRMS (M+H⁺) m/z 448.3。

[0807]



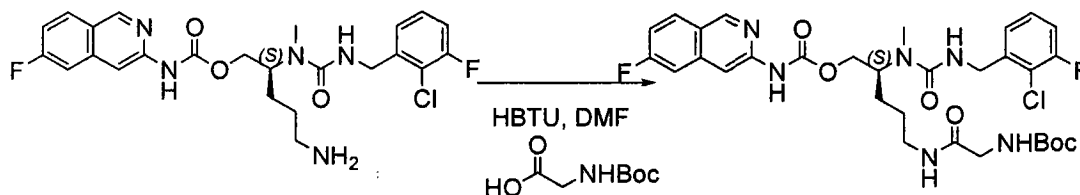
[0808] 将 (S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-(5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-羟基戊-2-基)-1-甲基脲 (286mg, 0.64mmol) 和 6-氟异喹啉-3-羰基叠氮化物 (152mg, 0.70mmol) 的甲苯 (5mL) 溶液加热至 100℃, 持续 1h。将反应混合物浓缩至干。残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (400mg, 定量)。LRMS (M+H⁺) m/z 618.2。

[0809]



[0810] 将 NH₂NH₂ (1.0mL) 加入到 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (400mg, 0.64mmol) 的 MeOH (10.0mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 2h。将混合物浓缩, 并再次溶解于 MeOH。将产生的溶液过滤, 并在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物纯化以获得 (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基) 戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (305mg, 定量)。LRMS (M+H⁺) m/z 506.2。

[0811]



[0812] 将 DIEA (63L, 0.38mmol) 加入到 (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基) 戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (96mg, 0.19mmol)、2-(叔丁氧羰基氨基)乙酸 (51mg, 0.29mmol) 和 HBTU (110mg, 0.29mmol) 的 DMF (1.0mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 30 分钟。将混合物过滤, 并且滤液通过 RP-HPLC 使用乙腈和水的混合物纯化以获得 (6-氟-异喹啉-3-基)-氨基甲酸 (S)-5-(2-叔丁氧羰基氨基-乙酰基氨基)-2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-戊酯 (105mg, 83%)。LRMS (M+Na⁺) m/z 663.2。

[0813]

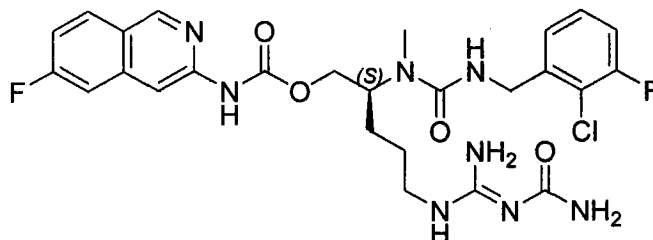


[0814] 将 TFA (1.0mL) 加入到 (6-氟-异喹啉-3-基)-氨基甲酸 (S)-5-(2-叔丁氧羰基氨基-乙酰基氨基)-2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脲基]-戊酯 (105mg, 0.16mmol) 的 DCM (10.0mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌 2h。将混合物浓缩, 并再次溶解于 DCM。DCM 层用 K₂CO₃ (2N)、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。残留物在硅胶柱

上使用 DCM 和 MeOH 的混合物纯化以获得 (S)-5-(2-氨基乙酰氨基)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (71mg, 79%)。LRMS (M+H⁺) m/z 563.2。

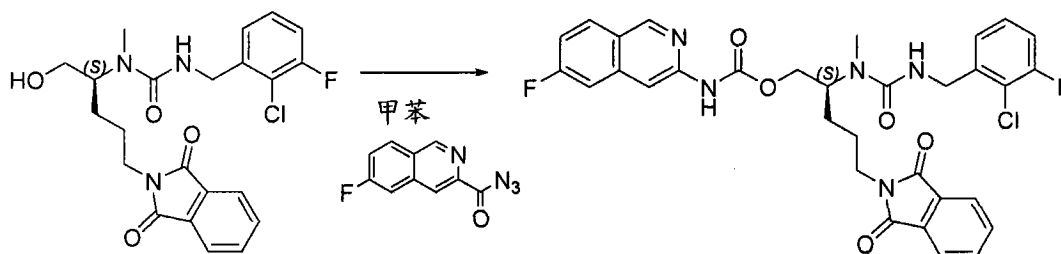
[0815] 实施例 28 : (S, E)-5-(2-氨基甲酰基胍基)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

[0816]



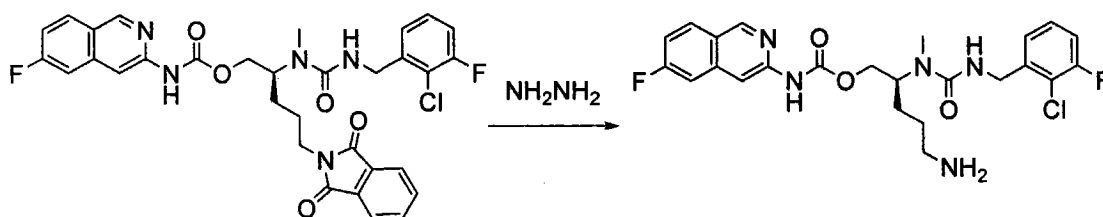
[0817] (S, E)-5-(2-氨基甲酰基胍基)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[0818]



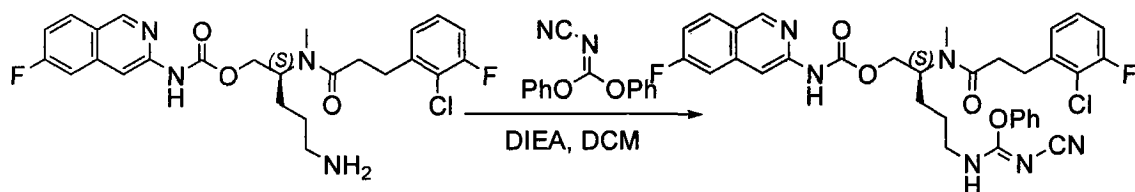
[0819] 将 (S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-(5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-羟基戊-2-基)-1-甲脒 (286mg, 0.64mmol) 和 6-氟异喹啉-3-基叠氮化物 (152mg, 0.70mmol) 的甲苯 (5mL) 溶液加热至 100℃, 持续 1h。将反应混合物浓缩至干。残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (400mg, 定量)。LRMS (M+H⁺) m/z 618.2。

[0820]



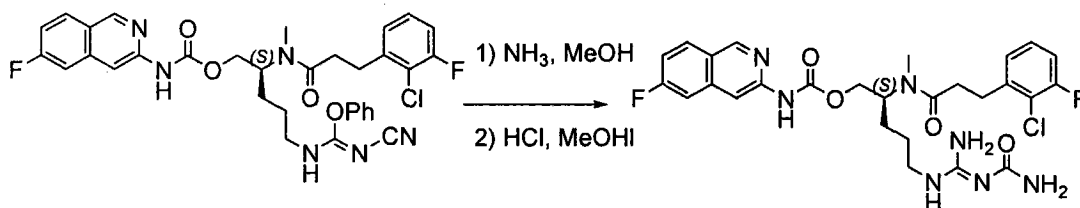
[0821] 将 NH₂NH₂ (1.0mL) 加入到 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (400mg, 0.64mmol) 的 MeOH (10.0mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 2h。将混合物浓缩, 并再次溶解于 MeOH。将混合物过滤, 并在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物纯化以获得 (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (305mg, 定量)。LRMS (M+H⁺) m/z 506.2。

[0822]



[0823] 将DIEA(0.12mL,0.70mmol)加入到(S)-5-(2-氨基乙酰氨基)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊基6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯(190mg,0.35mmol)和N-氰亚胺代碳酸二苯酯(83mg,0.35mmol)的DCM(10.0mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌4h。将混合物减压浓缩,以获得(S,Z)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-N-甲基丙酰氨基)-5-((氰基亚氨基)(苯氧基)甲基氨基)戊基6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯,其不经进一步纯化而使用。LRMS(M+H⁺)m/z 650.2。

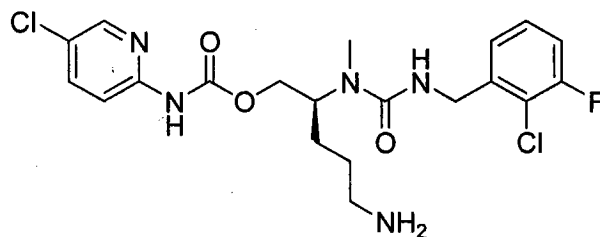
[0824]



[0825] 将(S,Z)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-N-甲基丙酰氨基)-5-((氰基亚氨基)(苯氧基)甲基氨基)戊基6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯(100mg,粗品,0.12mmol)的MeOH(7N氨,1.0mL)溶液在微波反应器中,在110℃下加热20分钟。将混合物过滤,且滤液通过RP-HPLC使用乙腈和水的混合物(0.1%TFA缓冲剂)纯化。然后将混合物浓缩。混合物经RP-HPLC使用乙腈和水的混合物再次纯化以获得(S,E)-5-(2-氨基甲酰基胍基)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊基5-氯吡啶-2-基氨基甲酸酯(18mg,25%)。LRMS(M+H⁺)m/z 591.2。

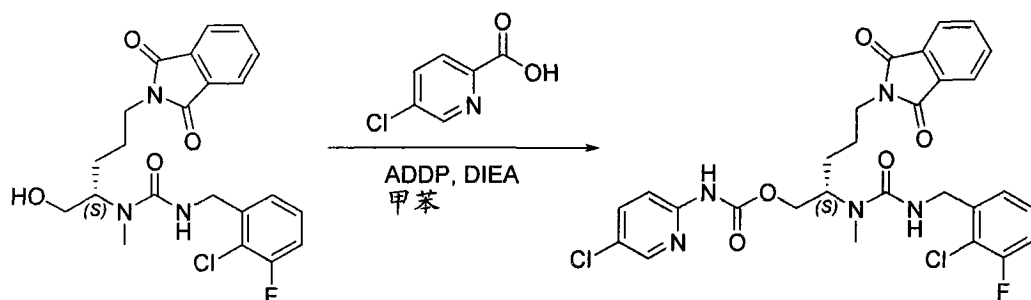
[0826] 实施例29:(S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊基5-氯吡啶-2-基氨基甲酸酯的制备

[0827]



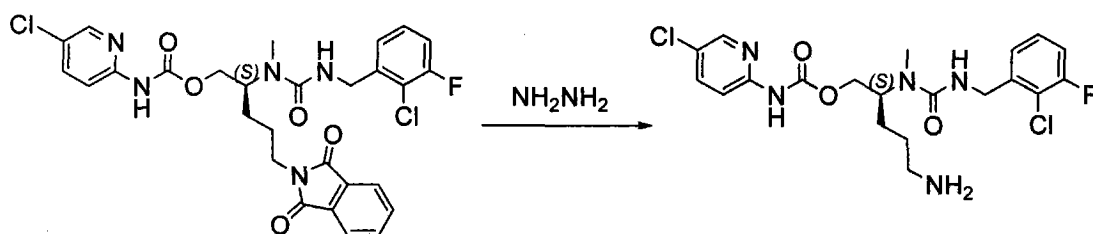
[0828] (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)戊基5-氯吡啶-2-基氨基甲酸酯

[0829]



[0830] 将 DPPA (0.46 mL, 2.15 mmol) 加入到 (S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-(5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-羟基戊-2-基)-1-甲基脲 (480 mg, 1.07 mmol)、5-氯皮考啉酸 (339 mg, 2.15 mmol) 和 DIEA (0.36 mL, 2.15 mmol) 的甲苯 (10 mL) 溶液。将反应混合物加热至 100℃, 持续 2h, 并浓缩至干。残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物纯化以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊基 5-氯吡啶-2-基氨基甲酸酯 (280 mg, 80% 纯度)。LRMS ($M+H^+$) m/z 602.2。

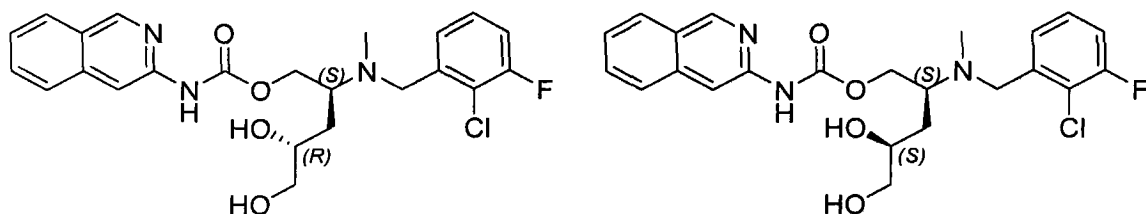
[0831]



[0832] 将 NH_2NH_2 (0.13 mL, 4.7 mmol) 加入到 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊基 5-氯吡啶-2-基氨基甲酸酯 (280 mg, 0.47 mmol) 的 MeOH (5.0 mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 2h。将混合物浓缩, 并再次溶解于 MeOH。将产生的溶液过滤, 并在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物纯化以获得 (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)戊基 5-氯吡啶-2-基氨基甲酸酯 (162 mg, 73%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 472.2。

[0833] 实施例 30: (2S,4R)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯和 (2S,4S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

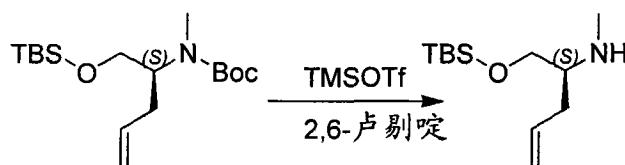
[0834]



[0835] (2S,4R)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯

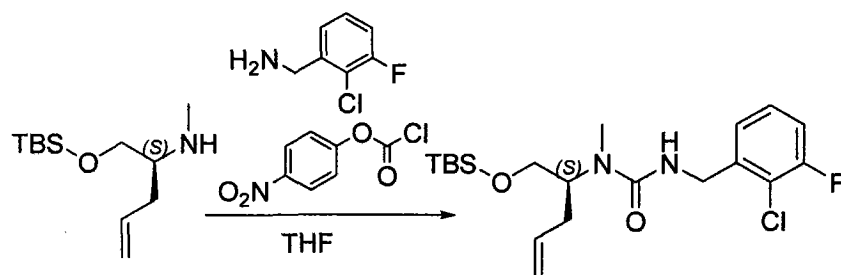
(2S,4S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[0836]



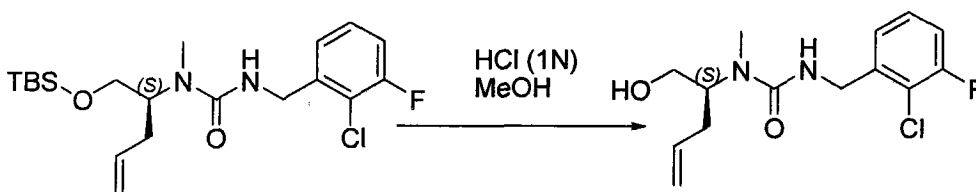
[0837] 将 2,6- 卢剔啶 (4.8mL, 41.4mmol) 加入到 (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基) 戊-4-烯-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (10.5g, 31.9mmol) 的 DCM(100mL) 溶液中, 随后加入 TMSOTf (7.5mL, 41.4mmol)。将产生的溶液在室温下搅拌 30 分钟。除去溶剂, 且残留物减压干燥以获得 (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-N-甲基戊-4-烯-2-胺, 其不经进一步纯化而使用。LRMS ($M+H^+$) m/z 230.2。

[0838]



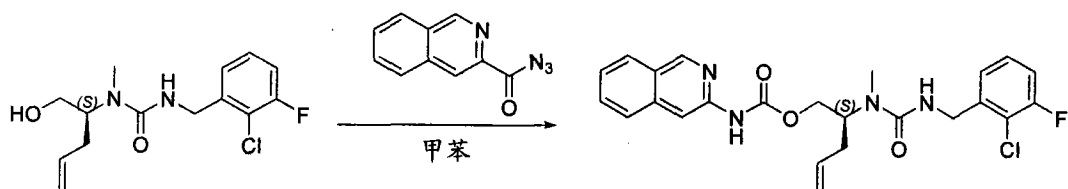
[0839] 将 2-氯-3-氟苄胺盐酸盐 (6.09g, 38.3mmol) 和 DIEA (7.9mL, 47.9mmol) 的 THF (20mL) 溶液加入到 4-硝基苯基氯甲酸酯 (7.69g, 38.3mmol) 的 THF (20mL) 溶液。将产生的溶液在室温下搅拌 20 分钟。将反应混合物加入到 (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-N-甲基戊-4-烯-2-胺 (31.9mmol) 的 THF (100mL) 溶液。将产生的溶液在室温下搅拌过夜。除去溶剂, 且产生的残留物再次溶解于 EtOAc (500mL)。有机混合物用 NaOH (1N, 100mL X 3)、HCl (0.5N, 100mL)、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。残留物在硅胶柱上使用 DCM 和 MeOH 的混合物纯化以获得白色固体 (S)-1-(1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基) 戊-4-烯-2-基)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲脒 (10.08g, 76%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 415.2。

[0840]



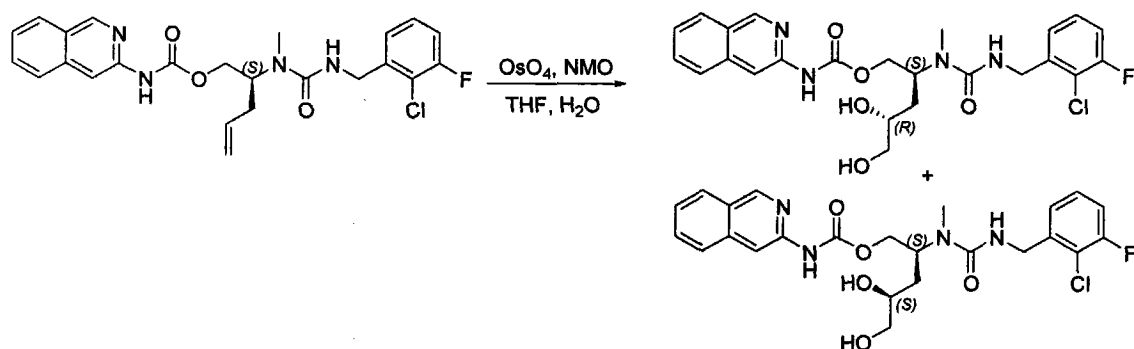
[0841] 将 HCl (1N, 32.0mL) 加入到 (S)-1-(1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基) 戊-4-烯-2-基)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲脒 (5.80g, 10.8mmol) 的 MeOH (50mL) 溶液。将产生的溶液在室温下搅拌 30 分钟。将混合物部分浓缩, 并过滤。滤液在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物纯化以获得白色固体 (S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-(1-羟基戊-4-烯-2-基)-1-甲脒 (2.0g, 77%), 其不经进一步纯化而使用。LRMS ($M+H^+$) m/z 301.2。

[0842]



[0843] 将异喹啉-3-羰基叠氮化物 (1.24g, 6.22mmol) 加入到 (S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-(1-羟基戊-4-烯-2-基)-1-甲基脒 (1.7g, 5.65mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液中。将产生的溶液在 100℃ 下搅拌 1h。将混合物冷却, 并滤出固体。固体用甲苯洗涤, 并在高真空下干燥以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基) 戊-4-烯基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (2.50g, 77%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 471.1。

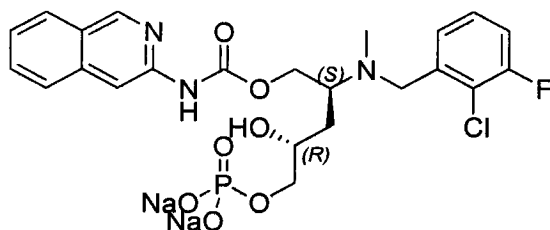
[0844]



[0845] 将 4-甲基吗啉 N-氧化物 (2.36g, 20.15mmol) 和四氧化钨 (103.0mg, 0.4mmol) 加入到 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基) 戊-4-烯基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (1.9g, 4.03mmol) 的 THF (48mL) 和水 (12.0mL) 溶液中。将产生的溶液在室温下搅拌 2h。向该混合物加入亚硫酸钠 (3g), 并将产生的混合物搅拌 2h。然后通过过滤除去固体。滤液用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。有机层用 HCl (0.5N)、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤, 过滤, 并浓缩。残留物通过 RP-HPLC 使用乙腈和水的混合物纯化以获得 (2S, 4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (296mg, 15%)、(2S, 4S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (18.3mg, 9%) 和 1g 的混合物。LRMS ($M+H^+$) m/z 505.2。

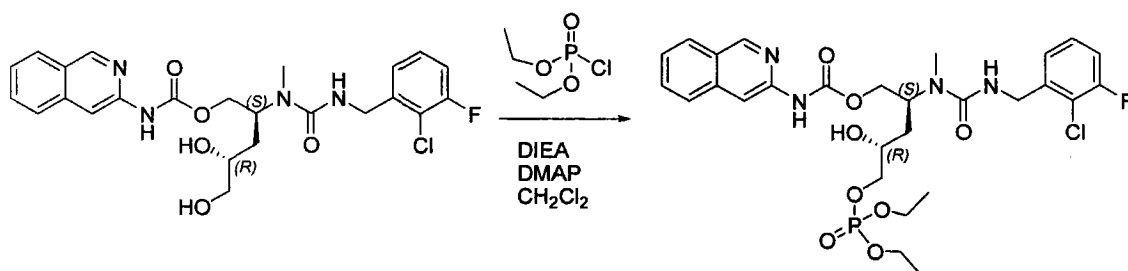
[0846] 实施例 31: (2R, 4S)-4-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠的制备

[0847]



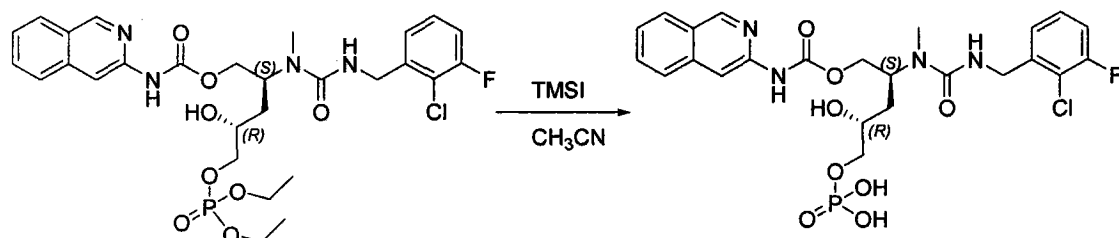
[0848] (2R, 4S)-4-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠

[0849]



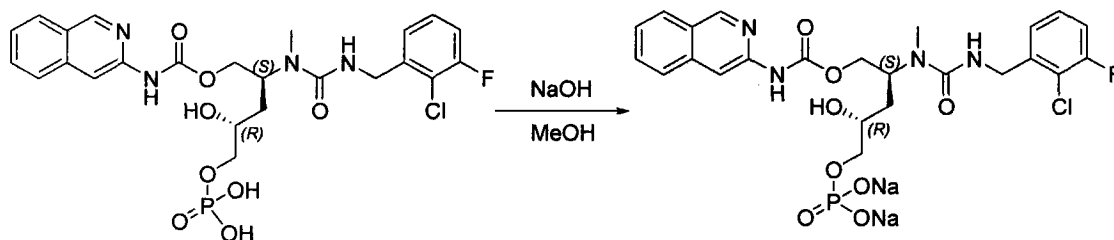
[0850] 0℃下,将氯磷酸二乙酯(0.3mL,2.06mmol)加入到(2S,4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(0.26g,0.51mmol)、DIEA(0.51mL,3.06mmol)和DMAP(0.251g,2.06mmol)的无水THF(20mL)和DCM(30mL)溶液中。室温下搅拌10分钟后,混合物用EtOH淬灭。产生的混合物用DCM(100mL)稀释。有机混合物用饱和NaHCO₃、HCL(1N)、饱和NaHCO₃和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。残留物在RP-HPLC上使用乙腈和H₂O的混合物纯化以获得(2S,4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(二乙氧基磷酰氧基)-4-羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(310mg,95%)。LRMS(M+H⁺)m/z 641.2。

[0851]



[0852] 室温下,将TMSI(0.87mL,6.4mmol)加入到(2S,4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(二乙氧基磷酰氧基)-4-羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(310mg,0.64mmol)的乙腈(10mL)溶液中。室温下搅拌1h后,反应用H₂O和DIEA(0.1mL,0.64mmol)淬灭。除去溶剂,且产生的残留物在RP-HPLC上使用乙腈和H₂O的混合物(0.1% HCOOH缓冲液)纯化以获得(2S,4R)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-4-羟基-5-(磷酰氧基)戊基6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯(212mg,57%)。LRMS(M+H⁺)m/z 585.5。

[0853]

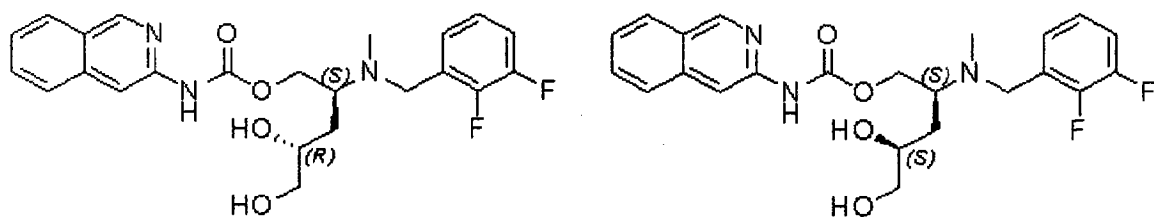


[0854] 0℃下,将NaOH(0.1N,7.3mmol)加入到((2S,4R)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-4-羟基-5-(磷酰氧基)戊基6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯(212mg,0.36mmol)的MeOH(8mL)溶液。在0℃下搅拌1h后,将混合物浓缩以获得白色固体(2R,4S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠(235mg,定量)。LRMS(M-2Na⁺+3H⁺)m/z 585.5。

[0855] 实施例32:(2S,4R)-2-((2,3-二氟苄基)(甲基)氨基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯和(2S,4S)-2-((2,3-二氟苄基)(甲基)氨基)-4,5-二羟基戊基异

喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

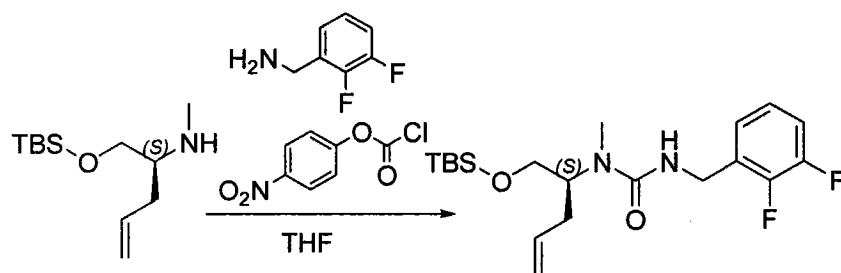
[0856]



[0857] (2S,4R)-2-((2,3-二氟苄基)(甲基)
(甲基)氨基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基
异喹啉-3-基氨基氨基甲酸酯

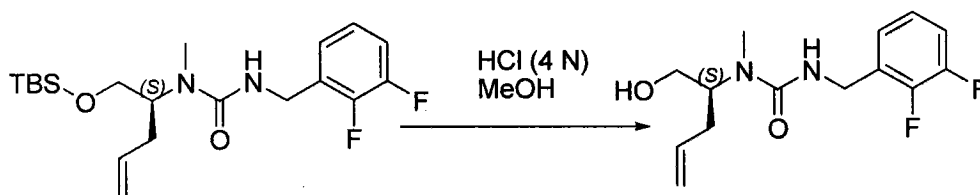
(2S,4S)-2-((2,3-二氟苄基)
(甲基)氨基)-4,5-二羟基戊基
甲酸酯

[0858]



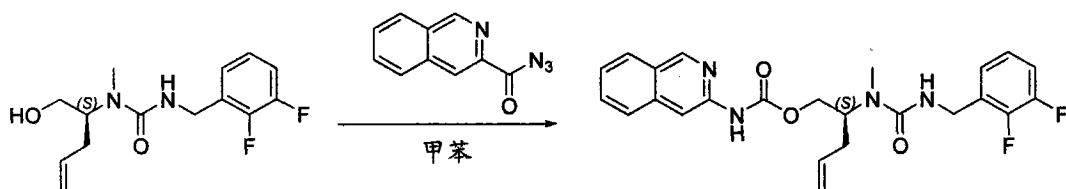
[0859] 将 2,3-二氟苄胺 (4.26mL, 36.4mmol) 和 DIEA (13.2mL, 75.9mmol) 的 THF (20mL) 溶液加入到 4-硝基苄基氯甲酸酯 (7.04g, 34.9mmol) 的 THF (100mL) 溶液。将产生的溶液在室温下搅拌 20 分钟。将反应溶液加入到 (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-N-甲基戊-4-烯-2-胺 (31.9mmol) 的 THF (50mL) 溶液中。产生的溶液在室温下搅拌过夜。除去溶剂, 并将产生的残留物再次溶解于 EtOAc (500mL)。有机混合物用 NaOH (1N, 100mL X 3)、HCl (0.5N, 100mL)、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。残留物在硅胶柱上使用 DCM 和 MeOH 的混合物纯化以获得白色固体 (S)-1-(1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊-4-烯-2-基)-3-(2,3-二氟苄基)-1-甲脒 (6.8g, 49%)。LRMS (M+H⁺) m/z 399.2。

[0860]



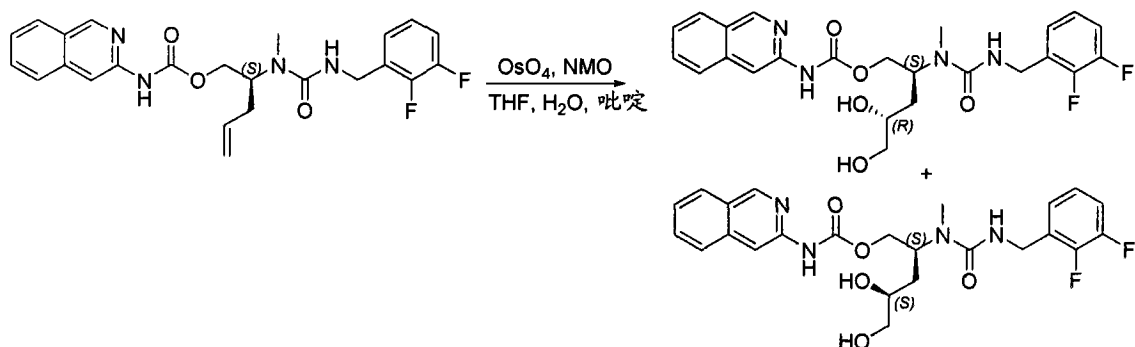
[0861] 将 HCl (4N 于二噁烷中, 11.0mL) 加入到 (S)-1-(1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊-4-烯-2-基)-3-(2,3-二氟苄基)-1-甲脒 (3.45g, 8.65mmol) 的 MeOH (60mL) 溶液中。将产生的溶液在室温下搅拌 30 分钟。将混合物浓缩, 并再次溶解于 EtOAc。有机混合物用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得白色固体 (S)-3-(2,3-二氟苄基)-1-(1-羟基戊-4-烯-2-基)-1-甲脒 (2.5g, 定量), 其不经进一步纯化而使用。LRMS (M+H⁺) m/z 285.2。

[0862]



[0863] 将异喹啉-3-羰基叠氮化物 (2.46g, 8.65mmol) 加入到 (S)-3-(2,3-二氟苄基)-1-(1-羟基戊-4-烯-2-基)-1-甲基脲 (2.5g, 8.65mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液中。将产生的溶液在 100℃ 下搅拌 1h。将混合物冷却, 并浓缩至一半体积, 随后加入己烷和 DCM 以获得沉淀物。将混合物过滤, 并且固体用己烷洗涤以获得 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基) 戊-4-烯基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (3.42g, 定量)。LRMS ($M+H^+$) m/z 455.2。

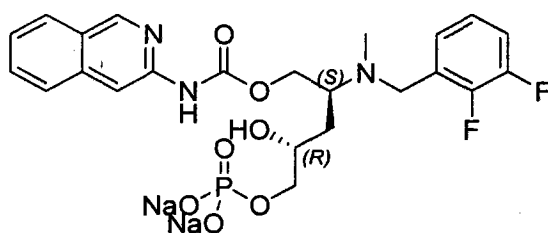
[0864]



[0865] 将 4-甲基吗啉 N-氧化物 (4.4g, 37.6mmol) 和四氧化锇 (254.2mg, 0.75mmol) 加入到 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基) 戊-4-烯基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (3.42g, 7.52mmol) 的 THF (100mL) 和水 (25.0mL) 溶液中。将产生的溶液搅拌过夜。向该混合物加入亚硫酸钠 (3g), 并将产生的混合物搅拌 2h。然后通过过滤除去固体。滤液用乙酸乙酯 (200mL) 稀释。有机层用 HCl (0.5N)、饱和 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤, 过滤, 并部分浓缩。将混合物过滤, 并且收集固体并干燥以获得 1 : 2 比例的 (2S,4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯和 (2S,4S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (1g) 的混合物。将滤液浓缩, 并通过 P-HPLC 使用乙腈和水的混合物纯化以获得 (2S,4R)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (14mg)、(2S,4S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (10mg) 和两者的混合物 (300mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 489.2。

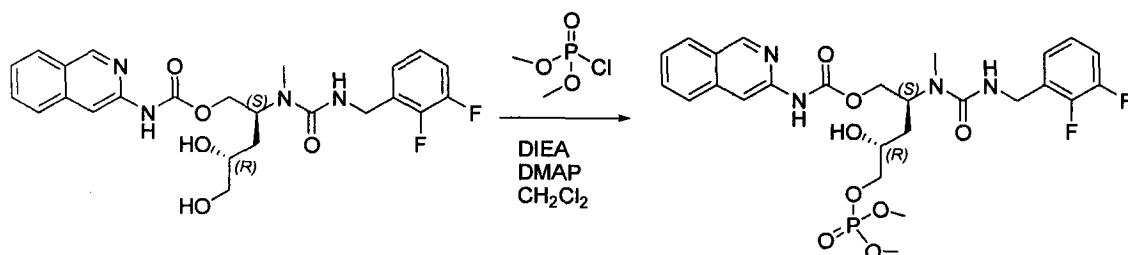
[0866] 实施例 33 : (2R,4S)-4-((2,3-二氟苄基)(甲基)氨基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠的制备

[0867]



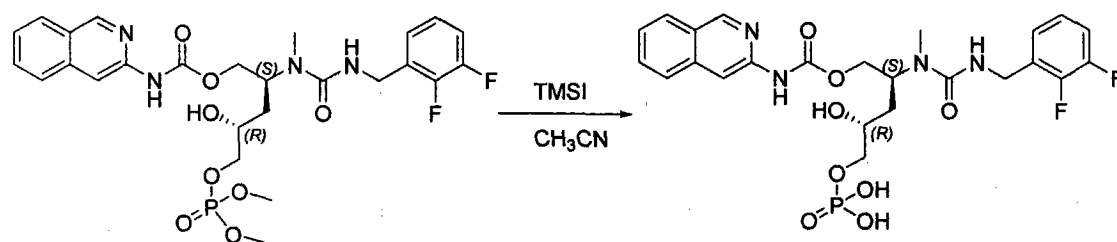
[0868] (2R,4S)-4-((2,3-二氟苄基)(甲基)氨基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酸酯基)戊基磷酸钠

[0869]



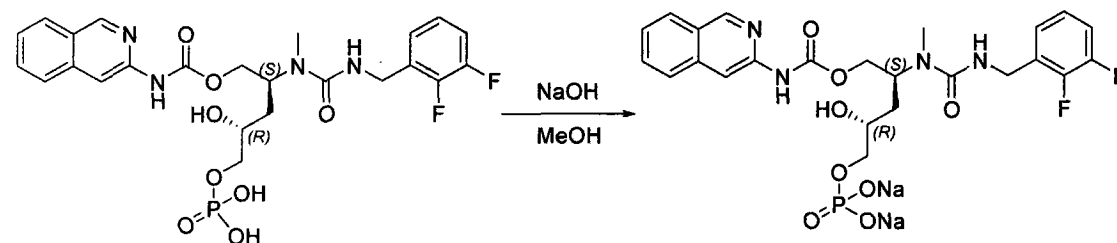
[0870] 0℃下,将氯磷酸二甲酯(0.11mL,1.0mmol)加入到(2S,4R)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(0.245g,0.50mmol)、DIEA(0.17mL,1.0mmol)和DMAP(0.122g,1.0mmol)的无水THF(12mL)溶液。室温下搅拌1h后,在0℃下加入额外的氯磷酸二甲酯(0.27mL,2.51mmol)。将反应混合物搅拌30分钟,并用MeOH淬灭。产生的混合物用EtOAc(100mL)稀释。有机混合物用饱和NaHCO₃、HCL(1N)、饱和NaHCO₃和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。残留物在RP-HPLC上使用乙腈和H₂O的混合物纯化以获得(2S,4R)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(二甲氧基磷酰氧基)-4-羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(150mg,50%)。LRMS(M+H⁺)m/z 597.2。

[0871]



[0872] 0℃下,将TMSI(0.14mL,1.0mmol)加入到在乙腈(10mL)中的(2S,4R)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(二甲氧基磷酰氧基)-4-羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(150mg,0.25mmol)。室温下搅拌10分钟后,反应用MeOH淬灭。除去溶剂,且产生的残留物在RP-HPLC上使用乙腈和H₂O的混合物(0.1% HCOOH缓冲液)纯化以获得(2S,4R)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-4-羟基-5-(磷酰氧基)戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(100mg,70%)。LRMS(M+H⁺)m/z 569.2。

[0873]

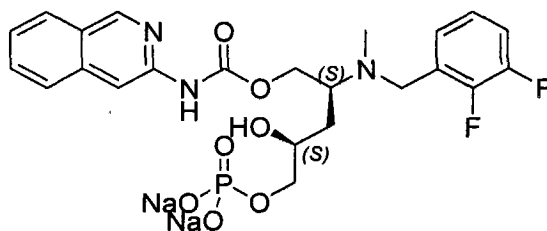


[0874] 0℃下,将NaOH(0.1N,3.6mL,0.36mmol)加入到在MeOH(4mL)中的((2S,4R)-2-((2,3-氟苄基)(甲基)氨基)-4-羟基-5-(磷酰氧基)戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(100mg,0.176mmol)。0℃下搅拌1h后,将混合物浓缩以获得白色固体(2R,4S)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酸酯基)戊基磷酸钠

(100.1mg, 93%)。LRMS ($M-2Na+3H^+$) m/z 569.5。

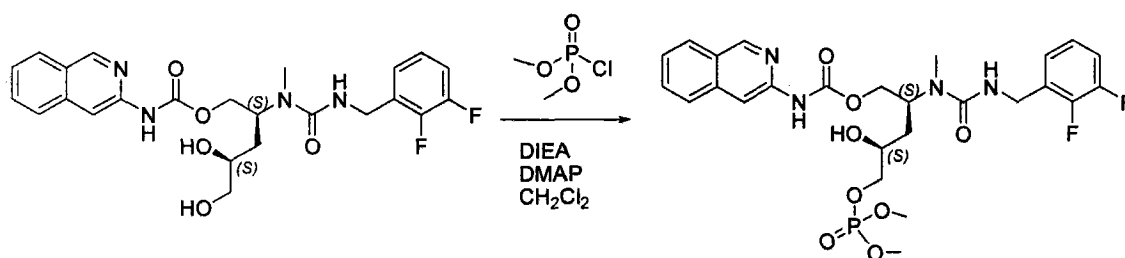
[0875] 实施例 34: (2S, 4S)-4-((2, 3-二氟苄基)(甲基)氨基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠的制备

[0876]



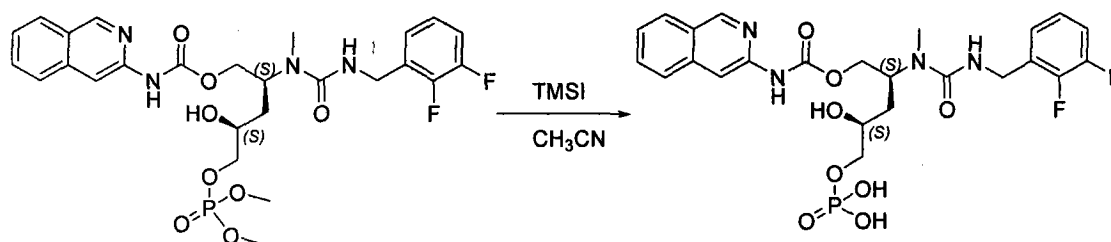
[0877] (2S, 4S)-4-((2, 3-二氟苄基)(甲基)氨基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠

[0878]



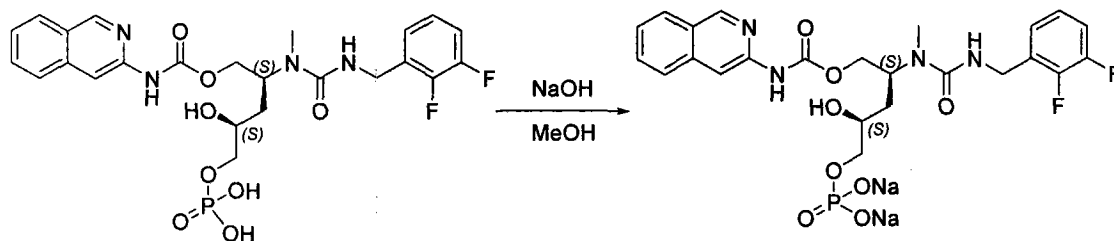
[0879] 0℃下, 将氯磷酸二甲酯 (0.13mL, 1.23mmol) 加入到 (2S, 4S)-2-(3-(2, 3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-4, 5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.61g, 1.23mmol)、DIEA (0.41mL, 2.45mmol) 和 DMAP (0.30g, 2.46mmol) 的无水 THF (20mL) 溶液。室温下搅拌 1h 后, 在 0℃下加入额外的氯磷酸二甲酯 (0.66mL, 6.15mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟, 并用 MeOH 淬灭。混合物用 EtOAc (100mL) 稀释。有机混合物用饱和 $NaHCO_3$ 、HCL (1N)、饱和 $NaHCO_3$ 、水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H_2O 的混合物纯化以获得 (2S, 4S)-2-(3-(2, 3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(二甲氧基磷酰氧基)-4-羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (161mg, 22%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 597.2。

[0880]



[0881] 0℃下, 将 TMSI (0.15mL, 1.08mmol) 加入到在乙腈 (5mL) 中的 (2S, 4S)-2-(3-(2, 3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(二甲氧基磷酰氧基)-4-羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (161mg, 0.27mmol)。室温下搅拌 10 分钟后, 反应用 MeOH 淬灭。除去溶剂, 且产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H_2O 的混合物 (0.1% $HCOOH$ 缓冲液) 纯化以获得 (2S, 4S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-4-羟基-5-(磷酰氧基)戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (70mg, 46%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 569.2。

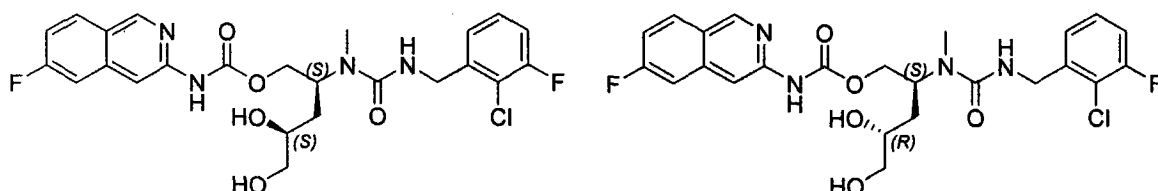
[0882]



[0883] 0 °C 下, 将 NaOH(0.1N, 3.6mL, 0.36mmol) 加入 到 在 MeOH(4mL) 中的 ((2S, 4S)-2-((2,3- 氟苄基)(甲基)氨基)-4- 羟基-5-(磷酸氧基) 戊基异喹啉-3- 基氨基甲酸酯 (100mg, 0.176mmol)。0°C 搅拌 1h 后, 将混合物浓缩以获得白色固体 ((2S, 4S)-4-(3-(2, 3- 二氟苄基)-1- 甲基脒基)-2- 羟基-5-(异喹啉-3- 基氨基甲酰氧基) 戊基磷酸钠 (80mg, 定量)。LRMS ($M-2Na^++3H^+$) m/z 569.5。

[0884] 实施例 35 : ((2S, 4S)-2-(3-(2- 氯-3- 氟苄基)-1- 甲基脒基)-4,5- 二羟基戊基 6- 氟异喹啉-3- 基氨基甲酸酯和 ((2S, 4R)-2-(3-(2- 氯-3- 氟苄基)-1- 甲基脒基)-4,5- 二羟基戊基 6- 氟异喹啉-3- 基氨基甲酸酯的制备

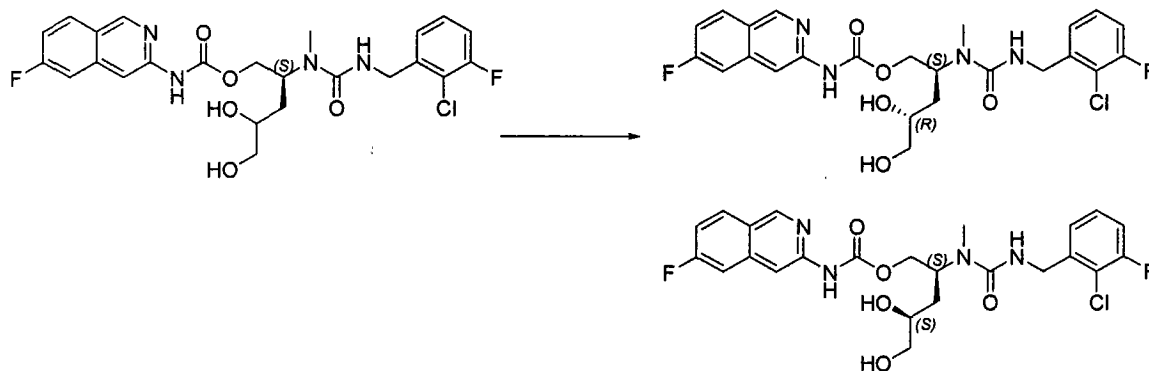
[0885]



[0886] ((2S, 4S)-2-(3-(2- 氯-3- 氟苄基)-1- 甲基脒基)-1- 甲基脒基)-4,5- 二羟基戊基 6- 氟异喹啉-3- 基氨基甲酸酯

((2S, 4R)-2-(3-(2- 氯-3- 氟苄基脒基)-4,5- 二羟基戊基 6- 氟异喹啉-3- 基氨基甲酸酯

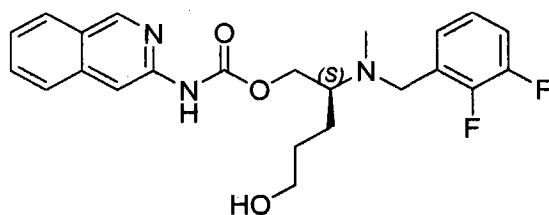
[0887]



[0888] 将粗品 ((2S)-2-(3-(2- 氯-3- 氟苄基)-1- 甲基脒基)-4,5- 二羟基戊基 6- 氟异喹啉-3- 基氨基甲酸酯 (0.07g) 的 DCM(1mL) 溶液载入 TLC 硅胶 60F254 (20X20cm) 板上, 并用 DCM 和甲醇 (20 : 1) 的混合物展开。收集顶层, 并在甲醇 (50mL) 中搅拌 10 分钟。过滤后, 将滤液浓缩以获得 ((2S, 4S)-2-(3-(2- 氯-3- 氟苄基)-1- 甲基脒基)-4,5- 二羟基戊基 6- 氟异喹啉-3- 基氨基甲酸酯 (0.01g, 14.3%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 523.2。将相同的过程应用于底层以获得 ((2S, 4R)-2-(3-(2- 氯-3- 氟苄基)-1- 甲基脒基)-4,5- 二羟基戊基 6- 氟异喹啉-3- 基氨基甲酸酯 (27mg, 38.6%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 523.2。

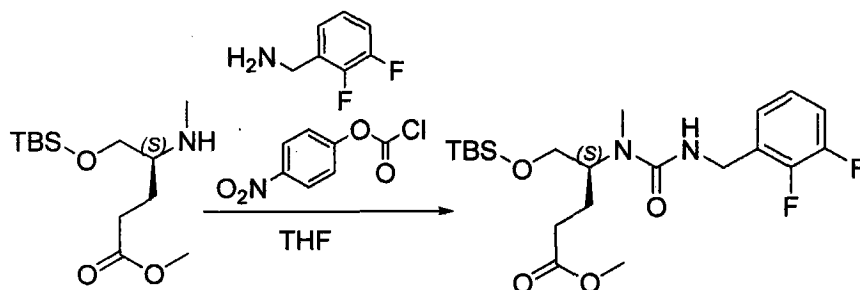
[0889] 实施例 36 : ((2S)-2-((2,3- 二氟苄基)(甲基)氨基)-5- 二羟基戊基异喹啉-3- 基氨基甲酸酯的制备

[0890]



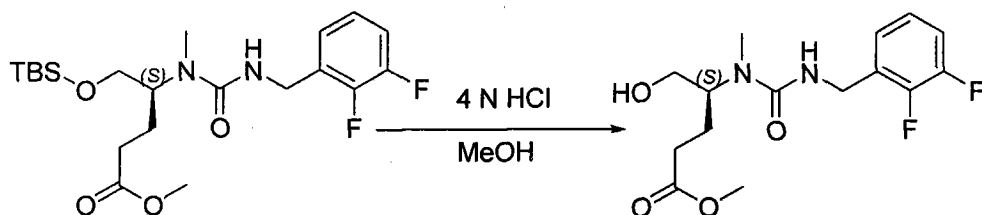
[0891] (2S)-2-((2,3-二氟苄基)(甲基)氨基)-5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[0892]



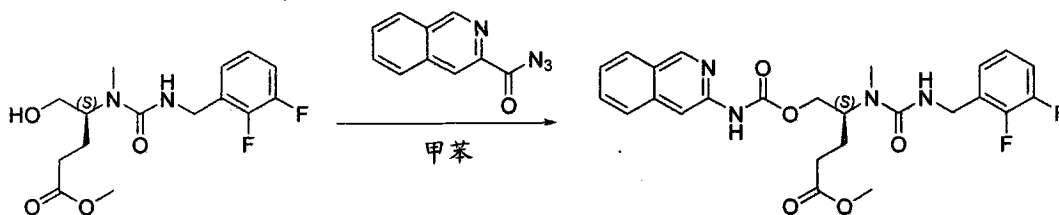
[0893] 将 2,3-二氟苄胺 (4.04mL, 34.5mmol) 和 DIEA (17.5mL, 100.5mmol) 的 THF (20mL) 溶液加入到 4-硝基苄基氯甲酸酯 (6.66g, 33.0mmol) 的 THF (100mL) 溶液。将产生的溶液在室温下搅拌 20 分钟。将反应溶液加入到 (S)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(甲基氨基)戊酸甲酯 (28.8mmol) 的 THF (30mL) 溶液中。将产生的溶液在室温下搅拌 1h。除去溶剂, 并将产生的残留物再次溶解于 EtOAc (500mL)。有机混合物用 NaOH (1N, 100mL X 3)、HCl (0.5N, 100mL)、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。残留物在硅胶柱上使用 DCM 和 MeOH 的混合物纯化以获得油状物 (S)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)戊酸甲酯 (9.7g, 3 步 76%)。LRMS (M+H⁺) m/z 445.2。

[0894]



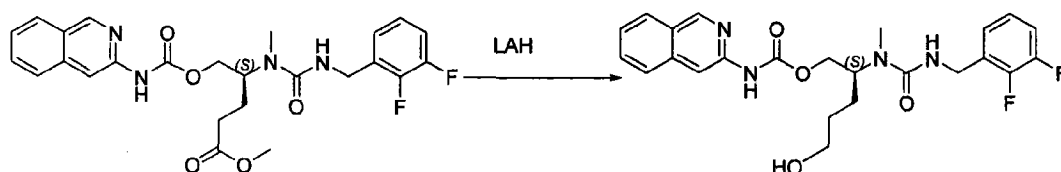
[0895] 将 HCl (4N 于二噁烷中, 5.4.0mL, 21.6mmol) 加入到 (S)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)戊酸甲酯 (9.7g, 21.6mmol) 的 MeOH (40mL) 溶液。将产生的溶液在室温下搅拌 1h。将混合物浓缩, 并再次溶解于 EtOAc。有机混合物用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得白色固体 (S)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)戊酸酯 (6.84g, 粗品), 其不经进一步纯化而使用。LRMS (M+H⁺) m/z 331.2。

[0896]



[0897] 将异喹啉-3-羰基叠氮化物 (1.33g, 6.75mmol) 加入到 (S)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)戊酸甲酯 (2.23g, 6.75mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液中。将产生的溶液在 100℃ 下搅拌 1h。将混合物冷却, 并浓缩。残留物在硅胶上纯化以获得 (S)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊酸甲酯 (2.48g, 2步 73%)。LRMS(M+H⁺)_{m/z} 501.2。

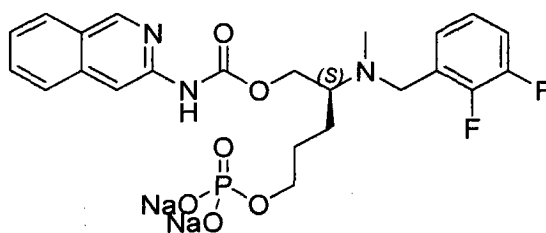
[0898]



[0899] 0℃ 下, 将 LAH (2.0M 于 THF 中, 1.5mL, 3.0mmol) 加入到 (S)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊酸甲酯 (1.0g, 2.0mmol) 的 THF (10mL) 溶液, 并在 0℃ 下搅拌 20 分钟。混合物用 H₂O (0.12mL)、NaOH (3N, 0.12mL) 和 H₂O (0.36mL) 淬灭, 并且将产生的悬浮液在室温下搅拌 30 分钟并过滤。将滤液浓缩, 且残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和 己烷的混合物纯化以获得 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-5-羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.52g, 55%)。LRMS(M+H⁺)_{m/z} 473.2。

[0900] 实施例 37: (S)-4-((2,3-二氟苄基)(甲基)氨基)-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠的制备

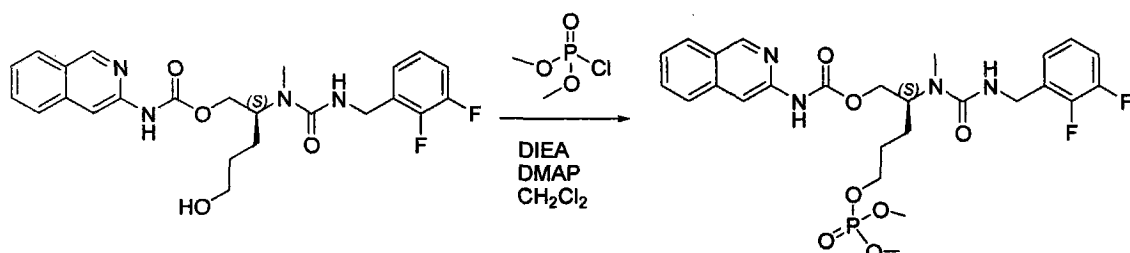
[0901]



[0902] (S)-4-((2,3-二氟苄基)(甲基)氨基)-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠

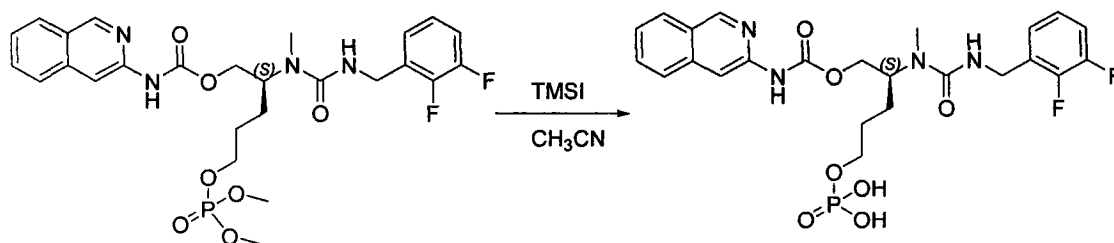
[0903] 方法 A:

[0904]



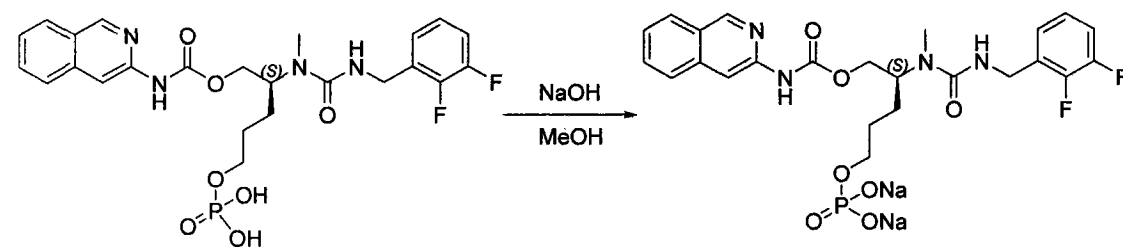
[0905] 室温下, 将氯磷酸二甲酯 (0.36mL, 3.36mmol) 加入到 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-5-羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.52g, 1.11mmol)、DIEA (0.96mL, 5.52mmol) 和 DMAP (0.27g, 2.21mmol) 的无水 DCM (10mL) 溶液中。室温下搅拌 15 分钟后, 反应混合物 MeOH 淬灭。混合物用 EtOAc (100mL) 稀释。有机混合物用饱和 NaHCO_3 、HCl (1N)、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以获得 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(二甲氧基磷酰氧基)戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (626mg, 98%), 其不经纯化而使用。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 581.2。

[0906]



[0907] 0°C 下, 将 TMSI (0.50mL, 3.66mmol) 加入到在乙腈 (18mL) 中的 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(二甲氧基磷酰氧基)戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (531mg, 0.91mmol)。室温下搅拌 10 分钟后, 反应混合物 MeOH 淬灭。除去溶剂, 且产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H_2O 的混合物 (0.1% HCOOH 缓冲液) 纯化以获得 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(磷酸基)戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (261mg, 52%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 553.5。

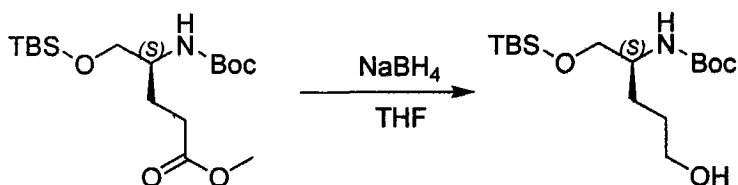
[0908]



[0909] 0°C 下, 将 NaOH (0.1N, 9.2mL, 0.92mmol) 加入到在 MeOH (10mL) 中的 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(磷酸基)戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (261mg, 0.472mmol)。 0°C 下搅拌 1h 后, 将混合物浓缩以获得白色固体 (S)-4-((2,3-二氟苄基)(甲基)氨基)-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠 (260mg, 88%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 585.5。

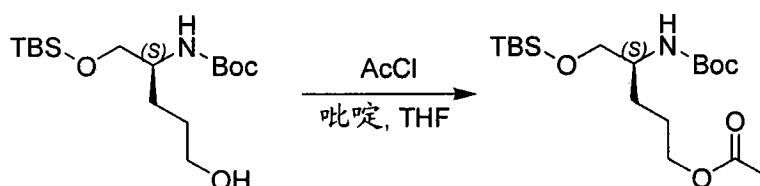
[0910] 方法 B:

[0911]



[0912] 0 °C 下, 将 LiBH_4 (2M 于 THF 中, 56.0mL, 0.112mol) 加入到 (S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊酸甲酯 (40g, 0.111mol) 的 THF (100mL) 和 MeOH (5.0mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 2h。将反应混合物冷却至 0 °C, 并用饱和 NaHCO_3 溶液缓慢淬灭。将产生的混合物在室温下搅拌过夜, 并过滤。固体用 EtOAc 洗涤。合并的滤液用额外的 EtOAc (200mL) 洗涤。有机层用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以获得 (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-5-羟基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯 (39.5g), 其不经进一步纯化而使用。LRMS ($\text{M}+\text{Na}^+$) m/z 356.4.2。

[0913]



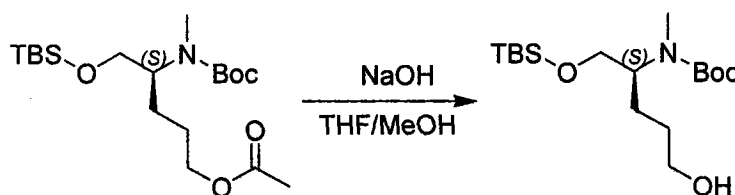
[0914] 0 °C 下, 将乙酰氯 (150mL, 333.2mmol) 加入到 (S)-4-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊酸甲酯 (111mmol) 和吡啶 (150mL, 1.662mol) 的 THF (500mL) 溶液。将产生的混合物在室温下搅拌 1h。除去溶剂, 且剩余的残留物用 EtOAc 稀释。有机混合物用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。残留物在硅胶柱上纯化以获得 (S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊基乙酸酯 (39.6g, 95%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+-\text{Boc}$) m/z 276.2。

[0915]



[0916] 0 °C 下, 将氢化钠 (60%, 9.9g, 0.248mol) 加入到 (S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊基乙酸酯 (48.2g, 0.124mol) 和 MeI (23.2mL, 0.372mol) 的 DMF (500mL) 溶液。将产生的混合物在 0 °C 下搅拌 $2\frac{1}{2}$ h, 且 LC-MS 指示反应完成。反应用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 并用 EtOAc 稀释。有机层用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以获得 (S)-4-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊基乙酸酯 (51g, 粗品)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+-\text{Boc}$) m/z 290.2。

[0917]



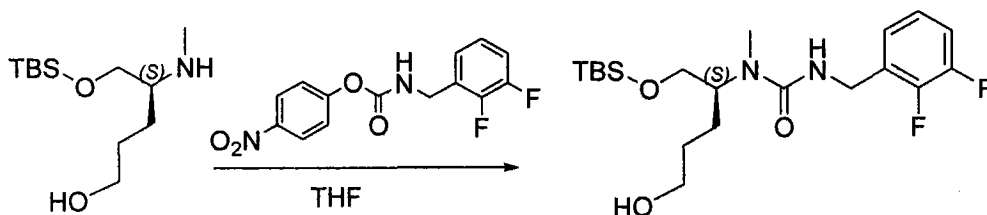
[0918] 室温下,将氢氧化钠 (2N,93mL,0.186mol) 加入到 (S)-4-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊基乙酸酯 (0.124mol) 的 THF (200mL) 和 MeOH (50mL) 溶液中。将反应在室温下搅拌 2h,且 LC-MS 指示反应完成。反应混合物用 EtOAc 稀释,并且有机层用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。产生的残留物在硅胶柱上使用己烷和 EtOAc 的混合物纯化以获得 (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-5-羟基戊-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (37.9g,88%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+-\text{Boc}$) m/z 248.2。

[0919]



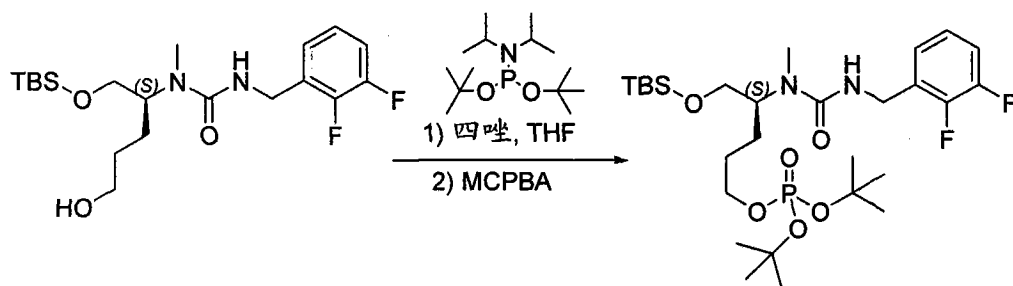
[0920] 将 2,6- 卢剔啶 (25.3mL,218.4mmol) 加入到 (S)-4-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊酸甲酯 (37.9g,109.2mmol) 的 DCM (200mL) 溶液中,随后加入 TMSOTf (29.6mL,163.8mmol)。将产生的溶液在室温下搅拌 1h。除去溶剂,且剩余的残留物用 EtOAc 稀释。有机混合物用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩以获得 (S)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(甲基氨基)戊-1-醇,其不经进一步纯化而使用。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 248.2。

[0921]



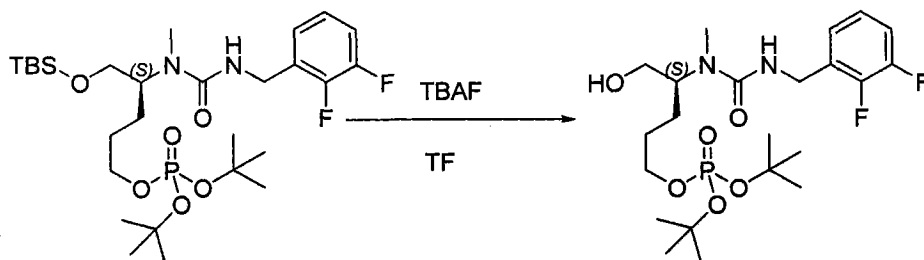
[0922] 将 2,3-二氟苄基氨基甲酸 4-硝基苯酯 (43.72g,142.0mmol) 加入到 (S)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(甲基氨基)戊-1-醇 (109.2mmol) 的 THF (200mL) 溶液。将产生的溶液在室温下搅拌 1h。除去溶剂,并将产生的残留物溶解于 EtOAc (800mL)。有机混合物用 NaOH (1N,100mL X 3)、HCl (0.5N,100mL)、 NaHCO_3 (饱和) 和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得淡黄色油状物 (S)-1-(1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-5-羟基戊-2-基)-3-(2,3-二氟苄基)-1-甲脒 (35.1g,76%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 417.2。

[0923]

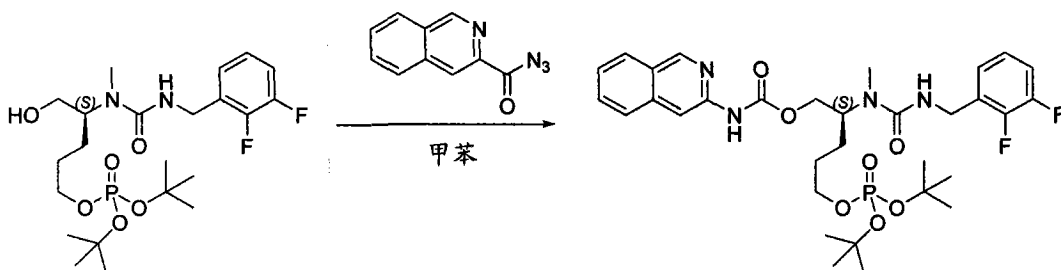


[0924] 室温下,将四唑 (0.34M 于乙腈中,172.0mL,58.64mmol) 加入到 (S)-1-(1-(叔丁基

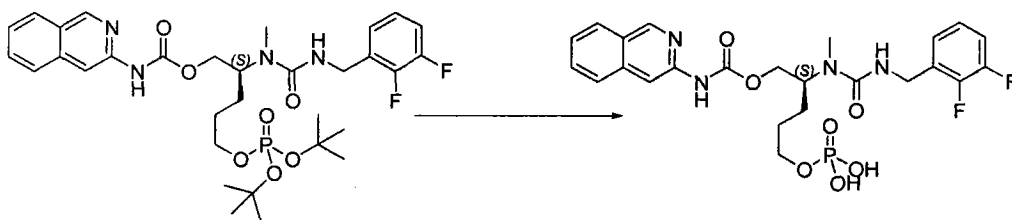
二甲基硅烷基氧基)-5-羟基戊-2-基)-3-(2,3-二氟苄基)-1-甲脒-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)戊酸酯(6.1g,14.66mmol)的THF(20mL)溶液,随后加入二异丙基亚磷酸胺二叔丁酯(9.3mL,29.32mmol)。将产生的溶液在室温下搅拌2h。室温下,向该混合物加入MCPBA(70%,7.3g,29.32mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并用 Na_2SO_3 淬灭。将混合物过滤,并且将滤液浓缩,并溶解于EtOAc。有机混合物用 NaOH (1N X 2)、 NaHCO_3 (饱和)和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。残留物在硅胶柱上使用EtOAc和己烷的混合物纯化以获得(S)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)戊基磷酸二叔丁酯(4.1g,54%)。LRMS($\text{M}+\text{H}^+-2^t\text{Bu}$) m/z 491.2。
[0925]



[0926] 将TBAF(1.0M于THF中,8.0mL,8.0mmol)加入到(S)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)戊基磷酸二叔丁酯(4.1g,7.95mmol)的THF(40mL)溶液中。将产生的溶液在室温下搅拌1h。混合物用饱和 NH_4Cl 淬灭,并用EtOAc稀释。有机层用饱和 NH_4Cl (X 2)和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。残留物在硅胶柱上使用EtOAc和己烷的混合物纯化以获得无色油状物(S)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-5-羟基戊基磷酸二叔丁酯(2.52g,61%)。LRMS($\text{M}+\text{H}^+-2^t\text{Bu}$) m/z 383.0。
[0927]

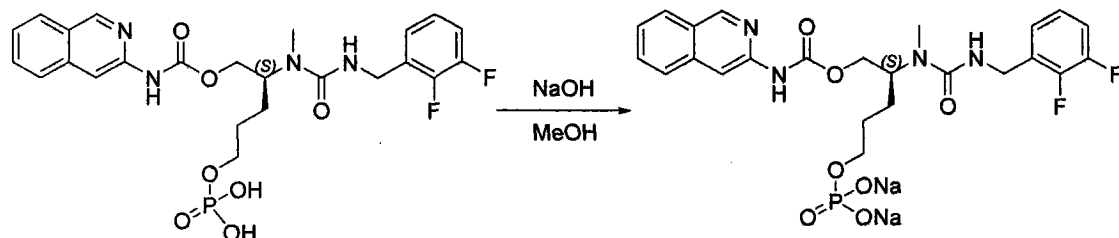


[0928] 将异喹啉-3-羰基叠氮化物(1.2g,5.86mmol)和DIEA(1.2mL,7.32mmol)加入到(S)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-5-羟基戊基磷酸二叔丁酯(2.52g,4.88mmol)的甲苯(100mL)溶液。将产生的溶液在100℃下搅拌1h。将混合物冷却,并浓缩。残留物在硅胶柱上使用EtOAc和己烷的混合物(0.1% TEA 缓冲液)纯化以获得(S)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊酸甲酯(1.95g,60%)。LRMS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 665.2。
[0929]



[0930] 室温下, 将 HCl (6N 于 MeOH/ 水中, 8mL, 48mmol) 加入到 (S)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基) 戊酸甲酯 (1.65g, 2.48mmol) 的 MeOH 溶液, 并在室温下搅拌 30 分钟。将混合物浓缩至接近干涸, 冷却至 0℃, 并使用 NaOH (1N) 调节 pH 至 2。收集产生的沉淀物, 并干燥以获得 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(膦酰氧基) 戊基 (1.37g, 99.8%)。LRMS (M+H⁺) m/z 553.5。

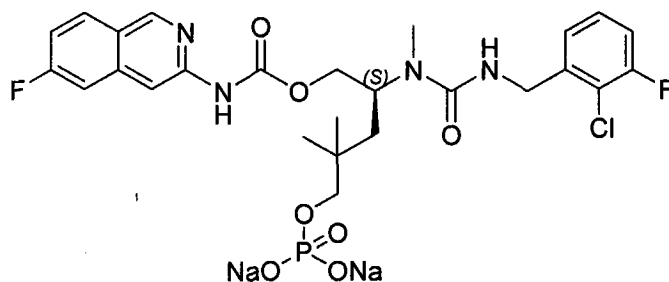
[0931]



[0932] 0℃下, 将 NaOH (0.1N, 90.7mL, 9.07mmol) 加入到 (S)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(膦酰氧基) 戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (2.50g, 4.54mmol) 的 MeOH (100mL) 溶液。0℃下搅拌 1h 后, 将混合物浓缩以获得白色固体 (S)-4-((2,3-二氟苄基)(甲基)氨基)-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基) 戊基磷酸钠 (2.15g, 79%)。LRMS (M-2Na⁺+3H⁺) m/z 553.5。

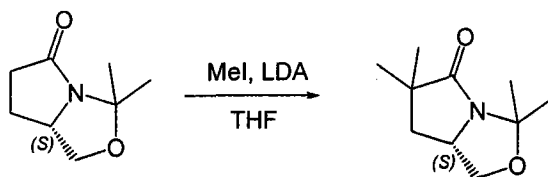
[0933] 实施例 38: (S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)-2,2-二甲基戊基磷酸钠的制备

[0934]



[0935] (S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)-2,2-二甲基戊基磷酸钠

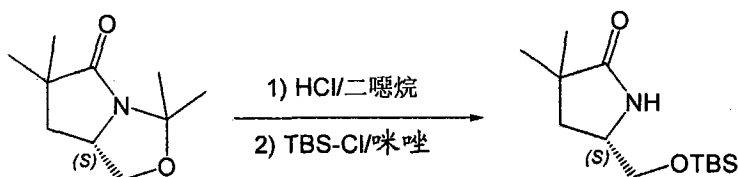
[0936]



[0937] -76℃下, 将 LDA (2M 于 THF 中, 14mL, 28mmol) 加入到 (S)-3,3-二甲基-二氢吡咯并 [1,2-c] 喹啉-5(1H,3H,6H)-酮 (3.6g, 23.2mmol) 和碘甲烷 (1.74mL, 27.9mmol) 的 THF (100mL) 溶液中。-76℃下搅拌 4h 后, 将额外的在 THF (100mL) 中的碘甲烷 (1.86mL, 30mmol) 和 LDA (2M 于 THF 中, 15mL, 30mmol) 加入到反应混合物。将产生的混合物在 -76℃下搅拌 4h, 升至室温, 室温下搅拌 4 天, 并用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭。产生的混合物用 EtOAc 稀释。有机层用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-3,3,6,6-四甲基-二氢吡咯并 [1,2-c] 喹啉-5(1H,3H,

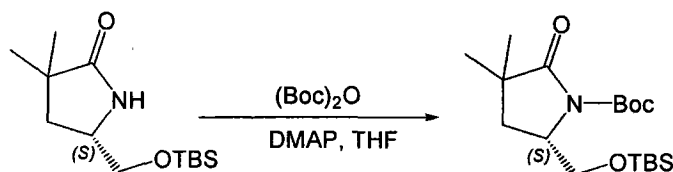
6H)-酮 (3.1g, 73%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 184.1。

[0938]



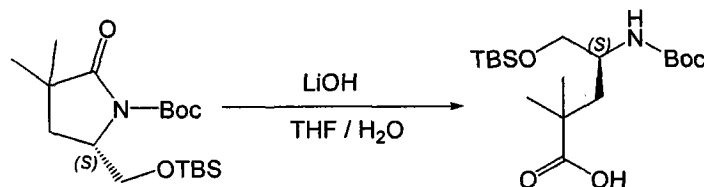
[0939] 将 HCl (4N 于 1,4-二噁烷中, 10mL, 40mmol) 加入到 (S)-3,3,6,6-四甲基-二氢吡咯并 [1,2-c] 噁唑-5(1H, 3H, 6H)-酮的甲醇 (20mL) 溶液。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 浓缩至干, 并再次溶解于 DCM (50mL)。将咪唑 (1.5g, 22mmol) 和 TBS-Cl (2.8g, 18.6mmol) 分别加入产生的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜, 并过滤。将滤液浓缩, 且残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-5-((叔丁基二甲基硅烷基氧基)甲基)-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮 (3.1g, 71.2%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 258.3。

[0940]



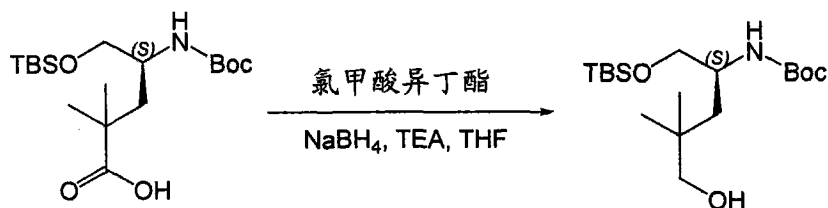
[0941] 将 Boc_2O (4.4g, 20mmol) 加入到 (S)-5-((叔丁基二甲基硅烷基氧基)甲基)-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮 (3.1g, 12.1mmol) 和 DMAP (2.7g, 21.8mmol) 的 THF (50mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 3h, 并浓缩。残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-5-((叔丁基二甲基硅烷基氧基)甲基)-3,3-二甲基-2-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (4.3g, 定量)。LRMS ($M-Boc+H^+$) m/z 258.2。

[0942]



[0943] 将 LiOH (1N, 15.2mL, 15.2mmol) 加入到 (S)-5-((叔丁基二甲基硅烷基氧基)甲基)-3,3-二甲基-2-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (2.7g, 7.56mmol) 的 THF (27mL) 和水 (3mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 并浓缩。将残留物溶解于水 (20mL), 用 10% 柠檬酸酸化至 pH 6-7, 并用 EtOAc 萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以获得 (S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-2,2-二甲基戊酸 (2.6g, 91.7%), 其不经进一步纯化而使用。LRMS ($M-Boc+H^+$) m/z 276.2。

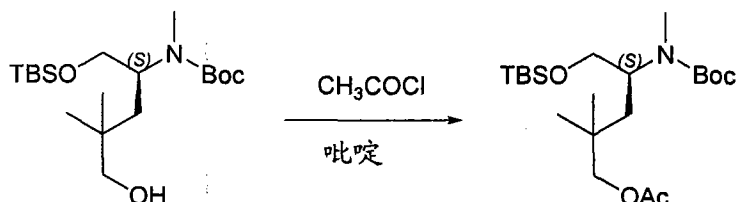
[0944]



[0945] 0-5℃下, 将氯甲酸异丁酯 (1.1mL, 8.04mmol) 加入到 (S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-2,2-二甲基戊酸 (2.6g, 7.56mmol) 的 THF (27mL) 溶液中。将反应混合物在 0-5℃下搅拌 2h, 并浓缩。将残留物溶解于水 (20mL), 用 10% 柠檬酸酸化至 pH 6-7, 并用 EtOAc 萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以获得 (S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-2,2-二甲基戊醇 (2.1g, 80.1%)。

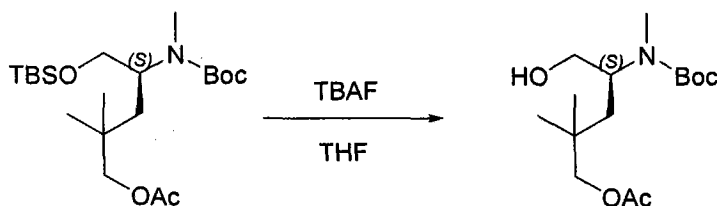
基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-2,2-二甲基戊酸 (2.5g, 6.7mmol) 和 TEA (1.9mL, 13.4mmol) 的 THF (50mL) 溶液中。将反应混合物在 0-5℃ 下搅拌 15 分钟, 并过滤。0-5℃ 下, 向该滤液加入 NaBH_4 (0.5g, 13.4mmol) 在水 (5mL) 中的悬浮液。反应混合物在 0-5℃ 下搅拌 30 分钟, 用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 并用 EtOAc (200mL) 萃取。有机层用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-5-羟基-4,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯 (2.0g, 83.1%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+-\text{Boc}$) m/z 262.2。

[0946]



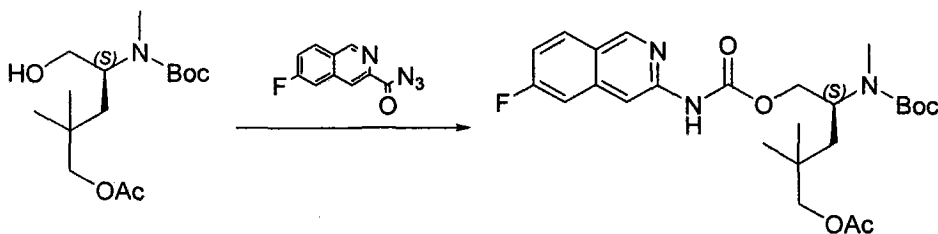
[0947] 将吡啶 (0.79mL) 和乙酰氯 (0.386g, 4.91mmol) 加入到 (S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-5-羟基-4,4-二甲基戊-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.23g, 3.27mmol) 的 THF (20mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 并过滤。将滤液浓缩以获得 (S)-4-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-2,2-二甲基戊基乙酸酯 (1.36g, 粗品), 其不经进一步纯化而使用。LRMS ($\text{M}-\text{Boc}+\text{H}^+$) m/z 318.2。

[0948]



[0949] 将 TBAF (1.0M, 16.3mL, 16.3mmol) 加入到 (S)-4-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-2,2-二甲基戊基乙酸酯 (3.27mmol) 的 THF (100mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 1h, 并浓缩至干。将残留物溶解于 EtOAc。有机混合物用 10% 柠檬酸、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以获得 (S)-4-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-5-羟基-2,2-二甲基戊基 (0.95g, 粗品), 其不经进一步纯化而使用。LRMS ($\text{M}-\text{Boc}+\text{H}^+$) m/z 204.1。

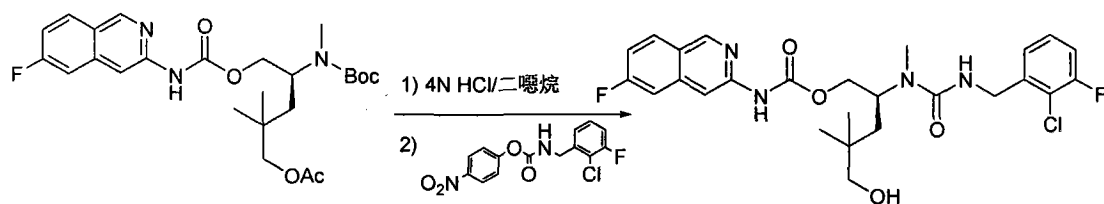
[0950]



[0951] 将 6-氟异喹啉-3-羰基叠氮化物 (0.83g, 3.84mmol) 加入到 (S)-4-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-5-羟基-2,2-二甲基戊基 (3.27mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液。将反应混合物在 100℃ 下搅拌 30 分钟, 冷却, 并浓缩。残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-4-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-5-(6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)-2,

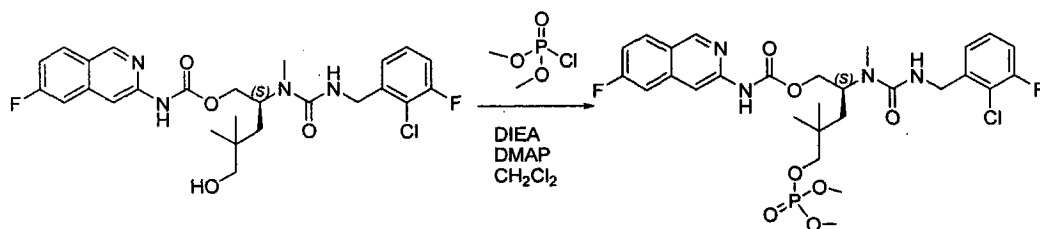
2-二甲基戊基乙酸酯 (1.5g, 3步 93%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 492.5。

[0952]



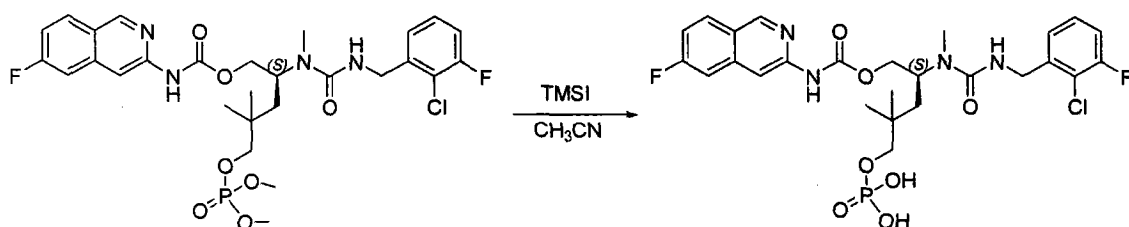
[0953] 将 HCl (4N 于 1,4-二噁烷中, 19mL, 76mmol) 加入到 (S)-4-(叔丁氧羰基(甲基氨基))-5-(6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)-2,2-二甲基戊基乙酸酯 (1.9g, 3.8mmol) 的 THF (50mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 1h, 并浓缩至干。将残留物悬浮于 THF (100mL)。向该悬浮液加入 DIEA (2.0mL, 11.4mmol) 和 2-氯-3-氟苄基氨基甲酸 4-硝基苯酯 (1.2g, 3.8mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2h, 并浓缩。残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物纯化以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-羟基-4,4-二甲基戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (1.1g, 53%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 535.5。

[0954]



[0955] 室温下, 将氯磷酸二甲酯 (0.72mL, 6.72mmol) 加入到 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-羟基-4,4-二甲基戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.45g, 0.84mmol)、DIEA (0.73mL, 4.2mmol) 和 DMAP (1.02g, 8.4mmol) 的无水 DCM (20mL) 溶液。室温下搅拌 30 分钟后, 将额外部分的氯磷酸二甲酯 (0.103mL, 0.956mmol) 和 DIEA (0.167mL, 0.956mmol) 加入到该反应混合物。反应混合物通过 LC/MS 监控。当反应完成时, 混合物用 MeOH (10mL) 淬灭。除去溶剂, 并将产生的残留物溶解于 EtOAc (100mL)。有机混合物用饱和 NaHCO_3 、水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物纯化以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(二甲氧基磷酰氧基)-4,4-二甲基戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (280mg, 52%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 643.6。

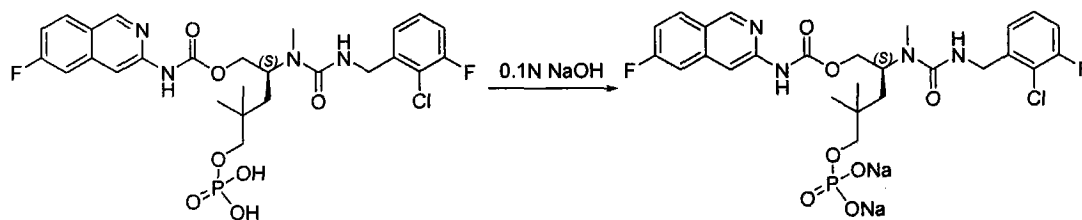
[0956]



[0957] 0℃下, 将 TMSI (0.848mL, 6.23mmol) 加入到 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(二甲氧基磷酰氧基)-4,4-二甲基戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.5g, 0.79mmol) 的乙腈 (50mL) 溶液。在 0℃下搅拌 30 分钟后, 反应用 MeOH 淬灭。除去溶剂, 并

且产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物 (0.1% HCOOH 缓冲液) 纯化以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4,4-二甲基-5-(膦酰氧基)戊基-6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (340mg, 71.1%)。LRMS (M+H⁺) m/z 615.5。

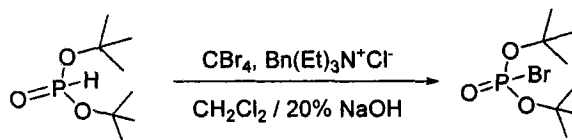
[0958]



[0959] 0 °C 下, 将 NaOH (0.1N, 10.8mL, 1.08mmol) 加入到 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4,4-二甲基-5-(膦酰氧基)戊基-6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (340mg, 0.55mmol) 的 MeOH (30mL) 溶液。将反应混合物在 0 °C 下搅拌 10 分钟, 并浓缩。将残留物溶解于少量的水, 并冻干以获得白色固体 (S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)-2,2-二甲基戊基磷酸钠 (343mg, 94.1%)。LRMS (M-2Na⁺+3H⁺) m/z 615.5。

[0960] 实施例 39: 溴代亚磷酸二叔丁酯的制备

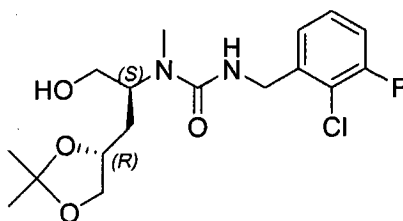
[0961]



[0962] 将四溴化碳 (16.58g, 50mmol)、苄基三乙基氯化铵 (1.14g, 5.0mmol) 和二氯甲烷 (50mL) 加入到设置有滴液漏斗和温度计的 500mL 3 口烧瓶中。剧烈搅拌下加入 20% w/w NaOH 溶液 (50mL), 随后滴加亚磷酸二叔丁酯 (20g, 100mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液, 控制加入的速率以保证反应混合物的温度不超过 25 °C。添加亚磷酸酯后, 将混合物在室温下进一步搅拌 3h, 用二氯甲烷 (20mL) 稀释, 并分离。有机相在室温下用饱和亚硫酸氢钠、水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。除去溶剂后, 残留物在真空中进一步抽吸 1h 以获得无色油状物溴代磷酸二叔丁酯 (23.5g, 86%)。

[0963] 实施例 40: 1-((2S,4R)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4,5-二羟基戊-2-基)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲的制备

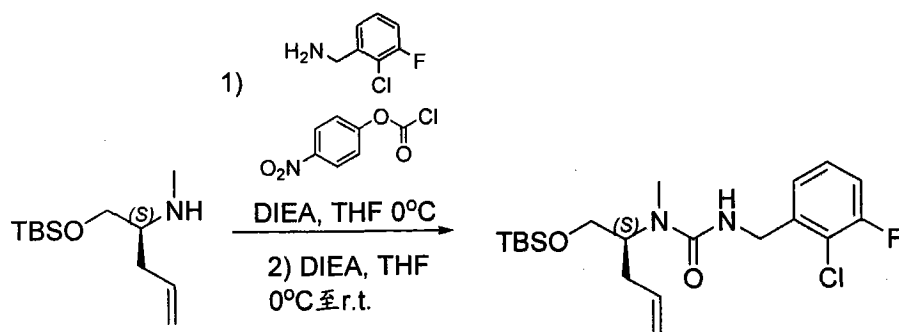
[0964]



[0965] 1-((2S,4R)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4,5-二羟基戊-2-基)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲

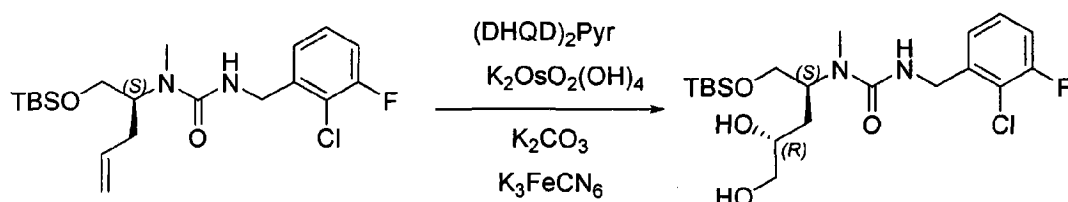
[0966] 方法 A

[0967]



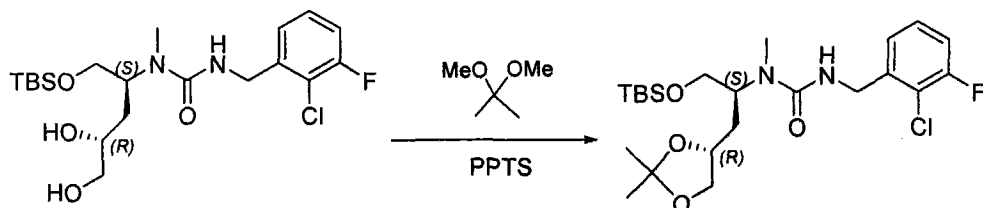
[0968] 氮气下,将 4-硝基苯基氯甲酸酯 (19.3g,96mmol) 和 THF (400mL) 加入到 2L 3-口 RBF,并在冰浴中冷却至 0℃。向该混合物加入一份 2,3-二氟苄胺 (14.2g,92mmol) 和 DIEA (17.4mL,100mmol) 的溶液。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 5 分钟,然后进行 LC/MS 或 TLC 以确认起始物质的消耗和硝基苯基中间体的存在。将一份 [(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-丁-3-烯基]-甲基-胺 (76mmol) 的 THF (150mL) 溶液迅速加入到反应混合物,随后加入 DIEA (31.7mL,182mmol)。使得反应混合物升至室温,持续约 2h。除去溶剂。粗品用乙酸乙酯 (1L) 稀释,用 NaOH (1N,500mLx4) 和盐水洗涤,用硫酸氢钠干燥,过滤,并减压浓缩。粗品油状物在硅胶上使用 0 至 30% 乙酸乙酯于己烷中的梯度纯化,以获得白色固体 (S)-1-(1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊-4-烯-2-基)-3-(2,3-二氟苄基)-1-甲脒 (26.1g,70%)。

[0969]



[0970] 室温下,将 K_2CO_3 (17.0g,123mmol)、 $(DHQD)_2Pyr$ (361mg,0.41mmol)、 $K_2OsO_2(OH)_4$ (151mg,0.41mmol)、 K_3FeCN_6 (40.5g,123mmol) 加入到 t-BuOH (300mL) 和水 (300mL) 的混合物。将混合物在室温下搅拌 2h,然后冷却至 0℃。向该混合物加入 (S)-1-(1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊-4-烯-2-基)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲脒 (17.0g,41mmol) 的 100mL t-BuOH/水 (1:1) 的悬浮液,并将反应在 0℃ 下搅拌过夜。LC-MS 指示反应完成,将 $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ (30.6g,123mmol) 加入到反应,并将反应在室温下搅拌 30 分钟。混合物用乙酸乙酯 (1L) 稀释,用水 (250mL X 2) 和盐水 (250mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并过滤。将滤液浓缩,并在硅胶上纯化以获得无色油状物 1-((2S,4R)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4,5-二羟基戊-2-基)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲脒 (10.1g,55%)。

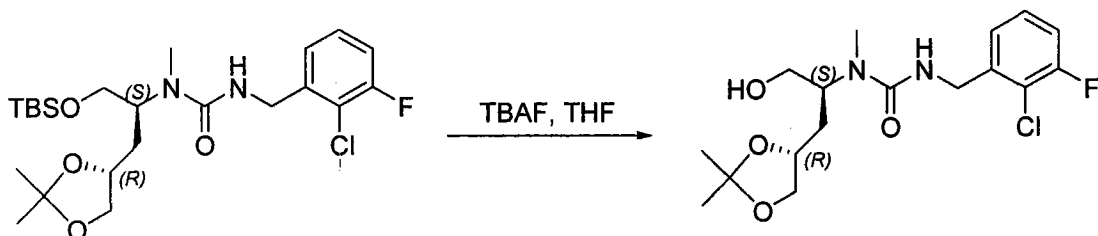
[0971]



[0972] 0℃ 下,将 2,2-二甲氧基丙烷 (12.45mL,100.0mmol) 和 PPTS (0.050g,0.02mmol) 加入到 1-((2S,4R)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4,5-二羟基戊-2-基)-3-(2-氯-3-氟

苄基)-1-甲脒(4.5g, 10.0mmol)的DMF(170mL)溶液。1h后,将反应升至室温,并搅拌额外的2.5h。然后,将粗反应混合物加入到NaHCO₃的饱和水溶液(350mL),并用EtOAc(3x300mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x400mL)洗涤,并用MgSO₄干燥。然后,将溶液浓缩以获得1-((S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙-2-基)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲脒,其不经进一步纯化而使用。LRMS (M+H⁺) m/z 490.1。

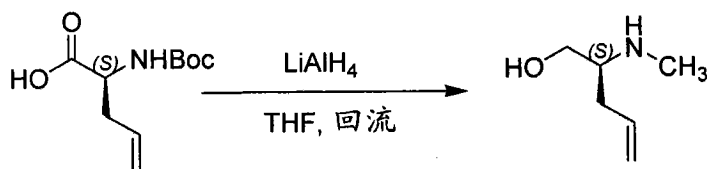
[0973]



[0974] 将四丁基氟化铵(10.0mL, 1M于THF中, 10.0mmol)加入到以上粗品的1-((S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙-2-基)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲脒的THF(300mL)溶液。然后,将产生的溶液在室温下搅拌1h。将反应混合物加入到NH₄Cl的饱和水溶液(350mL),并用EtOAc(2x350mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x400mL)洗涤,并用MgSO₄干燥。然后将溶液浓缩。产生的残留物在硅胶柱上使用DCM和MeOH的混合物纯化,以获得3-(2-氯-3-氟苄基)-1-((S)-1-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-3-羟基丙-2-基)-1-甲脒(2.3g, 2步61%)。LRMS (M+H⁺) m/z 375.1。

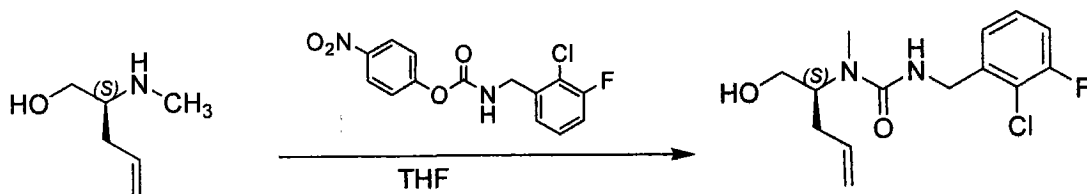
[0975] 方法B

[0976]



[0977] 将LiAlH₄(2M于THF中, 186mmol)加入到(S)-2-(叔丁氧羰基氨基)戊-4-烯酸(20g, 93mmol)的无水THF(3mL)溶液中。将混合物加热至65℃。使得反应搅拌3h,直到根据LC/MS完成。将反应冷却至0℃,并加入H₂O(7.6mL),并搅拌4分钟,随后加入NaOH(3N, 7.6mL)和第二份H₂O(23mL)。通过过滤除去白色沉淀物(EtOAc洗涤),并将滤液浓缩以获得澄清黏稠油状物(S)-2-(甲基氨基)戊-4-烯-1-醇,其不经进一步纯化而使用。

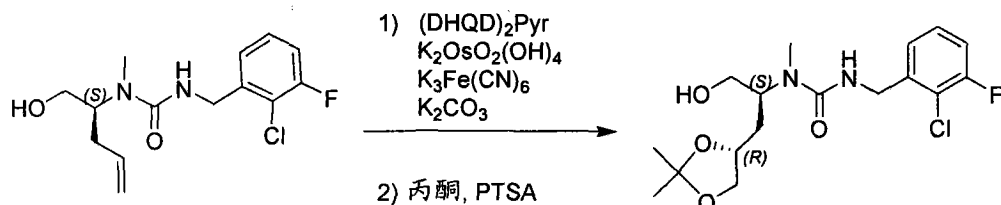
[0978]



[0979] 将粗品(S)-2-(甲基氨基)戊-4-烯-1-醇(~93mmol)和DIEA(17.8mL)的THF(310mL)溶液在室温下搅拌,并加入一份氨基甲酸硝基苯酚酯(18.8g, 93mmol),随后加

入另外的 DIEA (32.4mL)。将反应搅拌 40 分钟,直到 LC/MS 显示完成,并用 EtOAc (200mL) 稀释,用饱和 Na_2CO_3 (3x50mL) 洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。残留物经受快速色谱法 (0 至 100 % EtOAc 于己烷中) 以获得白色固体 (S)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-(1-羟基戊-4-烯-2-基)-1-甲脒 (16.9g, 2 步 52%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 301.0。

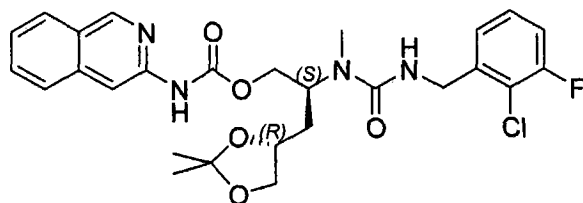
[0980]



[0981] 将 K_2CO_3 (8.5g) 的水 (100mL) 溶液加入到干燥的 500mL 圆底烧瓶中。加入叔丁醇 (100mL), 随后加入 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (136mg, 0.02 当量)、(DHQD)₂Pyr (363mg, 0.02 当量) 和 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (20.3g, 3 当量)。将混合物在室温下搅拌, 直到大多数固体已经溶解 (~30 分钟)。将混合物冷却至 0℃, 并加入一份底物 (6.2g, 1 当量)。反应在 4℃ 下搅拌 24h。使得混合物升至室温, 并用水 (300mL) 稀释。有机层用 EtOAc (3x200mL) 萃取, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将产生的粗物质溶解于丙酮 (100mL), 并加入 PTSA (400mg)。使得反应搅拌 3h, 并用 EtOAc (100mL) 稀释, 加入固体 Na_2CO_3 (5g), 并混合物搅拌 1h。将混合物过滤, 并浓缩。残留物经受快速色谱法 (0 至 100 % EtOAc 于己烷中) 以获得非对映体的混合物, 其在 BuOAc 中重结晶以获得白色固体 3-(2-氯-3-氟苄基)-1-((S)-1-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-3-羟基丙-2-基)-1-甲脒 (1.3g, 17%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 375.1。

[0982] 实施例 41: (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

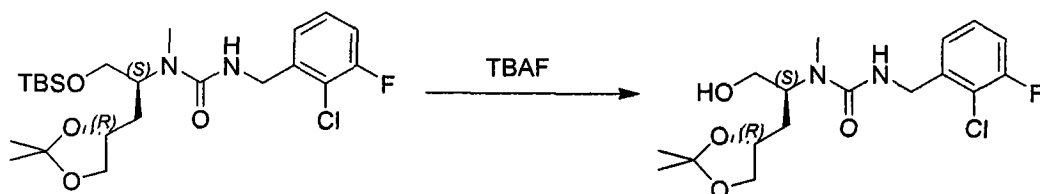
[0983]



[0984] (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[0985] 方法 A

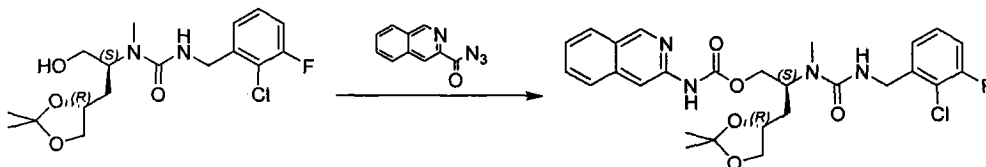
[0986]



[0987] 0℃ 下, 将 TBAF (23mmol, 1 当量) 滴加于 1-((S)-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙-2-基)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲脒 (11.4g, 23mmol) 的 THF 溶液。反应在 30 分钟内完成。除去溶剂。将残留物溶解于 EtOAc (150mL), 并用 3% 柠檬酸 (150mL) 洗涤 2 次, 随后加入饱和 NaHCO_3 (100mL) 和盐水

(100mL)。将有机层浓缩以获得 3-(2-氯-3-氟苄基)-1-((S)-1-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-3-羟基丙-2-基)-1-甲脒,其不经进一步纯化而使用。LRMS(M+H⁺) m/z 375.4。

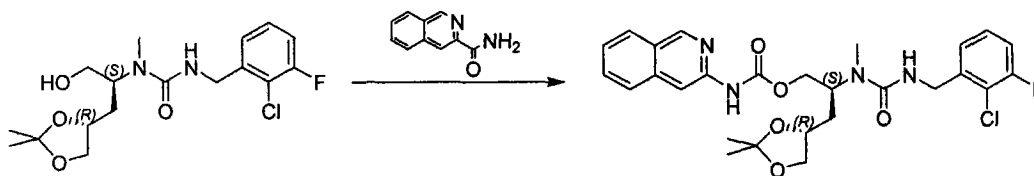
[0988]



[0989] 100℃下,将酰基叠氮化物(4.35g,22mmol,1当量)分批加入到 3-(2-氯-3-氟苄基)-1-((S)-1-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-3-羟基丙-2-基)-1-甲脒(8.4g,22mmol)的甲苯(200mL)混合物。将混合物在 100℃下搅拌 30 分钟,并浓缩至干。残留物硅胶上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得淡黄色固体 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(7.6g,64%)。LRMS(M+H⁺)m/z 545.1。

[0990] 方法 B

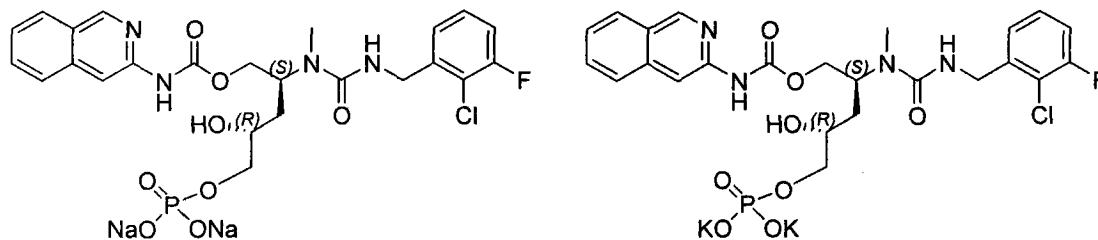
[0991]



[0992] 500mL 3 口 RBF 设置有磁力搅拌器、加热罩、设定点控制器、热电偶套管、热电偶和氮气鼓泡器。将 3-(2-氯-3-氟苄基)-1-((S)-1-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-3-羟基丙-2-基)-1-甲脒(15.7g,41.9mmol)、碘代苯二乙酸酯(27g,2.0当量)和甲基叔丁基醚(141mL)装入烧瓶。将混合物升至~55℃,并以小份加入酰胺(7.6g,1.05当量)。将反应搅拌 1h。将反应冷却至室温,并通过加入饱和 NaHCO₃ 水溶液(150mL)淬灭。有机相用乙酸乙酯萃取,并且合并的有机物用水和盐水洗涤。有机相用 MgSO₄ 干燥,并浓缩。残留溶剂通过 DCM 和己烷共沸物(3x)除去以获得固体 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(25.3g),其不经进一步纯化而使用。LRMS(M+H⁺)m/z 545.1。

[0993] 实施例 42:(2R,4S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠和(2R,4S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钾的制备

[0994]



[0995] (2R,4S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠 (2R,4S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钾

喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠
钾

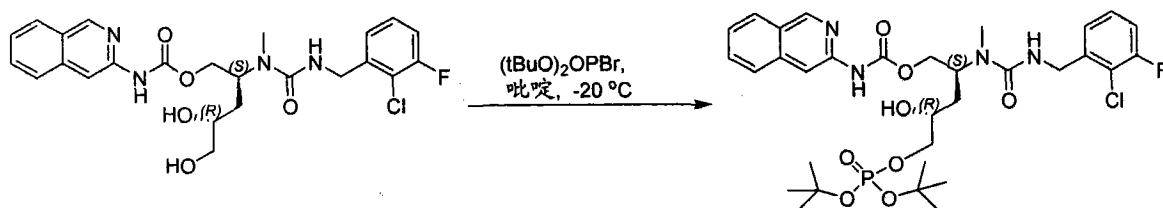
氧基)戊基磷酸

[0996]



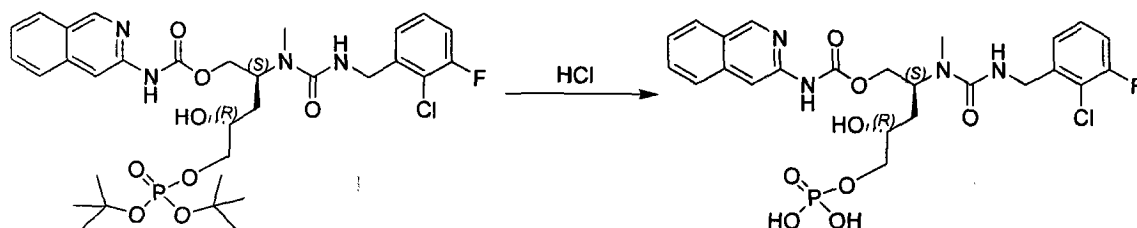
[0997] 0℃下,将HCl/二噁烷(4N,35mL)滴加于(S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(7.6g,14mmol)的MeOH(35mL)溶液中。将溶液升至室温,并搅拌2h。除去溶剂。然后,加入DCM(100mL)。pH通过Et₃N调节至pH 8。滤出沉淀物,且用DCM洗涤。获得6.1g所需产物,其为白色固体。将滤液浓缩,并通过HPLC纯化以获得0.4g所需产物。合并产物获得(2S,4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(6.5g,92%)。LRMS(M+H⁺)m/z 505.1。

[0998]



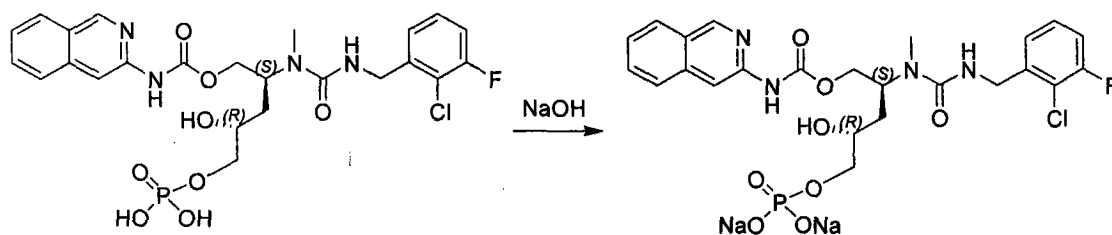
[0999] -20℃下,将二叔丁基磷酰溴(5.46g,20mmol,4当量)在N₂下滴加于(2S,4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(2.5g,5mmol)的无水吡啶(20mL)溶液。反应在5分钟内完成。加入EtOH(1mL)淬灭反应。除去溶剂。将残留物溶解于EtOAc。滤出吡啶HBr盐,并将滤液浓缩以获得(2S,4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(二叔丁氧基磷酰氧基)-4-羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯,其不经进一步纯化而使用。LRMS(M+H⁺)m/z 697.2。

[1000]



[1001] 0℃下,将浓HCl(12N,8mL,20当量)滴加于以上粗品(2S,4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(二叔丁氧基磷酰氧基)-4-羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯的MeOH(8mL)溶液。将混合物搅拌30分钟,并浓缩。将残留物溶解于50mL H₂O。加入NaOH水溶液(1N)将PH调节至3~4。然后加入EtOAc(50mL)。将混合物在室温下搅拌1h。然后,滤出白色固体,并用H₂O和EtOAc洗涤,随后真空干燥以获得白色粉末(2S,4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4-羟基-5-(磷酸基)戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(2.4g,2步86%)。LRMS(M+H)m/z 585.5。

[1002]



[1003] 0℃下,将NaOH溶液(0.5N,16mL,2当量)滴加于(2S,4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4-羟基-5-(膦酰氧基)戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯的MeOH(50mL)溶液。溶液在0℃下搅拌1h,并浓缩以获得白色固体(2R,4S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠(定量)。固体可通过用EtOH研磨进一步结晶,随后在EtOH-H₂O(6:1)中重结晶以获得晶体形式。LRMS(M-2Na+3H⁺) m/z 585.5。

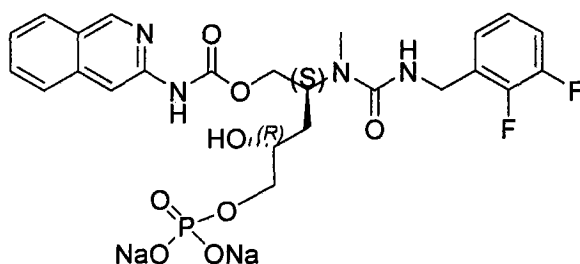
[1004]



[1005] 0℃下,将KOH溶液(0.5N,13.6mL,2当量)滴加于以上磷酸(2.0g,3.4mmol)的MeOH(20mL)溶液。将溶液搅拌1h。除去溶剂。残留物用EtOH研磨,随后在60℃下EtOH-H₂O(6:1)中重结晶以获得晶体形式的(2R,4S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钾。LRMS(M-2K+3H⁺) m/z 585.5。

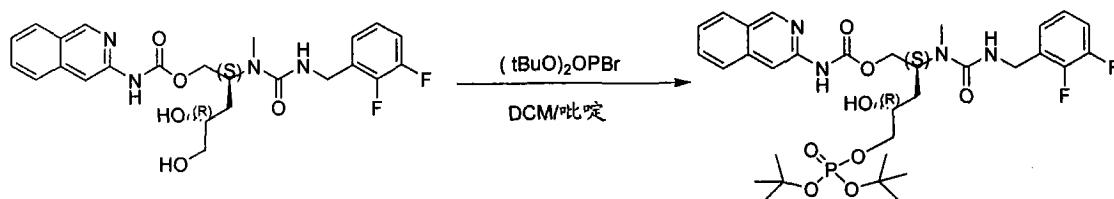
[1006] 实施例43:(2R,4S)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠的制备

[1007]



[1008] (2R,4S)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠

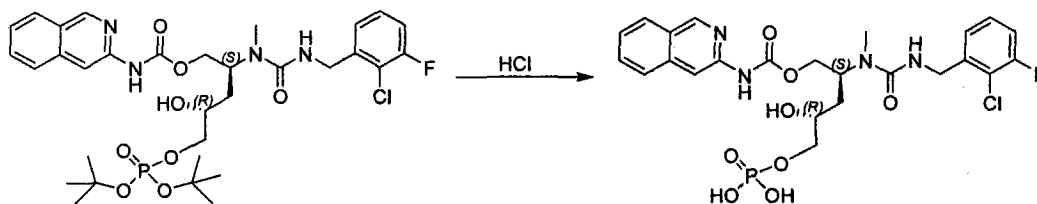
[1009]



[1010] -30℃下,将二叔丁基磷酰溴(7.88g,28.87mmol)在N₂气氛下滴加于(2S,4R)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-4,5-二羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(4.7g,9.62mmol)的无水吡啶(12mL)和二氯甲烷(36mL)的溶液。将反应混合物在-30℃

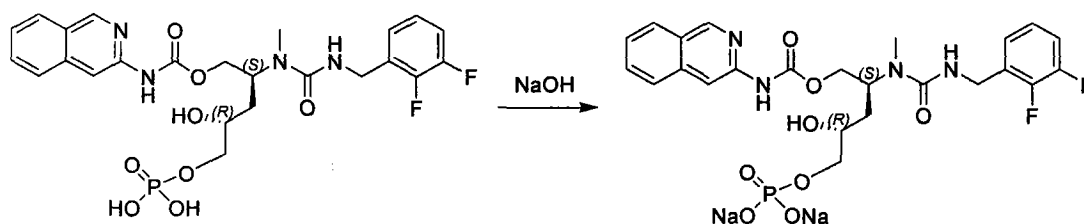
下剧烈搅拌 75 分钟,直到反应完成。然后,加入 EtOH(2mL) 淬灭反应。除去溶剂。残留物用 EtOAc(200mL) 研磨。滤出吡啶 HBr 盐,并将滤液浓缩以获得 (2S,4R)-5-(二叔丁氧基磷酰氧基)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-4-羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯,其不经进一步纯化而使用。

[1011]



[1012] 0℃下,将浓 HCl(12N,16mL,192.4mmol) 滴加于粗品 (2S,4R)-5-(二叔丁氧基磷酰氧基)-2-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-4-羟基戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯的 MeOH(15mL) 溶液。将混合物搅拌 30 分钟,并浓缩。将残留物溶解于 50mL H₂O。加入 NaOH 水溶液(1N) 以将 PH 调节至 3~4。然后,加入 EtOAc(50mL)。混合物在室温下搅拌 1h。然后,滤出白色固体,并用 H₂O 和 EtOAc 洗涤,并在高真空下干燥以获得白色粉末 (2S,4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4-羟基-5-(磷酰氧基)戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (2.85g)(4.95g,2 步 89%)。LRMS(M-H⁺)m/z 567.5。

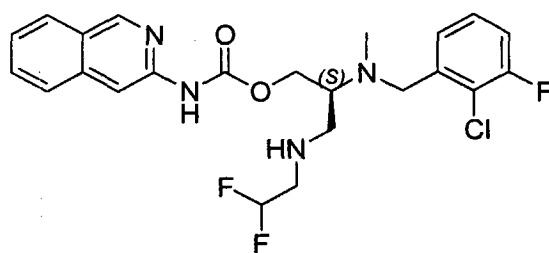
[1013]



[1014] 0℃下,将 NaOH 溶液(0.5N,20.07mL,2 当量)滴加于粗品 (2.85g)(2S,4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4-羟基-5-(磷酰氧基)戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯的 MeOH(10mL) 溶液。溶液在 0℃下搅拌 1h,并浓缩以获得白色固体 (2R,4S)-4-(3-(2,3-二氟苄基)-1-甲基脒基)-2-羟基-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠 (3.08g,定量)。LRMS(M-H⁺)m/z 567.5。固体可通过用 EtOH 研磨进一步结晶,随后在 EtOH-H₂O(6:1) 中重结晶以获得晶体形式。

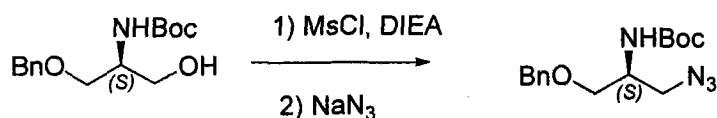
[1015] 实施例 44:(S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-3-(2,2-二氟乙基氨基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

[1016]



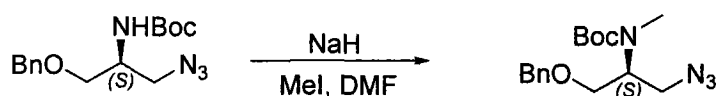
[1017] (S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-3-(2,2-二氟乙基氨基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[1018]



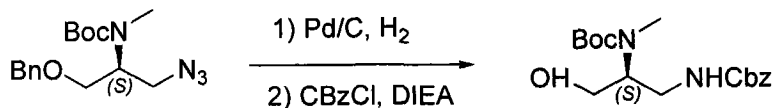
[1019] 将 MsCl (0.55mL, 7.04mmol) 加入到 (S)-1-(苄氧基)-3-羟基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (1.89g, 6.4mmol) 的 DCM (50mL) 溶液, 随后加入 DIEA (1.27mL, 7.68mmol)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 并用 DCM (300mL) 稀释。有机混合物用 NaHCO_3 、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。然后, 将残留物溶解于 DMF (20.0mL)。向该产生的溶液加入 NaN_3 (1.25g, 19.2mmol), 并将混合物在 80°C 下加热 6h。LCMS 指示反应完成。将混合物冷却至室温, 并加入水 (20mL) 和 EtOAc (200mL)。将有机层分离, 用 NaHCO_3 和盐水洗涤, 过滤, 并减压浓缩。残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 (S)-1-叠氮基-3-(苄氧基)丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 2 步 73%)。

[1020]



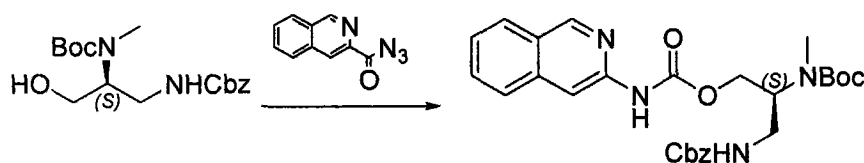
[1021] 将 (S)-1-叠氮基-3-(苄氧基)丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 4.9mmol) 的 DMF (10.0mL) 溶液加入到 NaH (0.29g, 7.35mmol) 的 DMF (10mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 随后加入 MeI (1.0mL, 9.8mmol)。将产生的混合物搅拌另外的 2h。LCMS 指示反应完成。混合物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 并用 EtOAc (200mL X 2) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得 (S)-1-叠氮基-3-(苄氧基)丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.8g, 粗品), 其不经纯化而使用。

[1022]



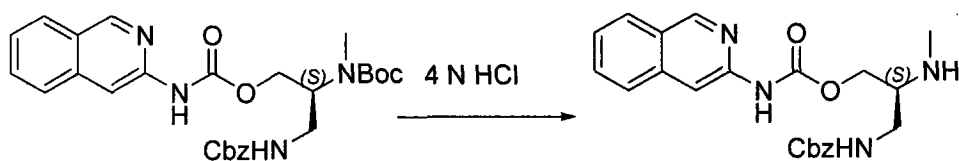
[1023] 将 Pd/C (300mg) 加入到粗品 (S)-1-叠氮基-3-(苄氧基)丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.8g, ~4.90mmol) 的 MeOH (20mL) 溶液。将混合物转移至高压釜反应器, 载入氢气 (45psi), 并在室温下搅拌过夜。滤出固体。将 CbzCl (0.83mL, 5.88mmol) 和 DIEA (1.22mL, 7.35mmol) 加入滤液, 并将产生的混合物在室温下搅拌 30 分钟。将反应混合物减压浓缩, 并溶解于 EtOAc。有机混合物用 NaHCO_3 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得 [(S)-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-3-羟基-丙基]氨基甲酸苄酯 (2.2g 粗品), 其不经纯化而使用 (2.2g 粗品)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+ - \text{Boc}$) m/z 239.1。

[1024]



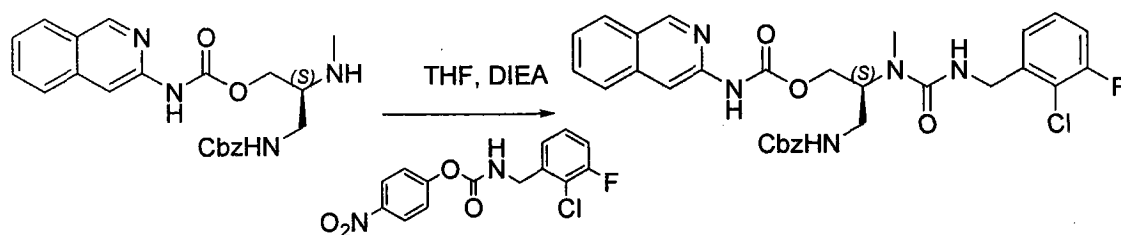
[1025] 将异喹啉-3-羰基叠氮化物 (1.16g, 5.39mmol) 分批加入到 [(S)-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-3-羟基-丙基]氨基甲酸苄酯 (2.2g 粗混合物, 4.90mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液, 并将混合物加热至 100°C , 持续 1h。将混合物浓缩至 1/4 量, 并且剩余的残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 [(S)-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-3-(异喹

啉-3-基氨基甲酰氧基)-丙基]-氨基甲酸苄酯 (1.5g, 4步 58%)。LRMS($M+H^+$) m/z 527.3。
[1026]



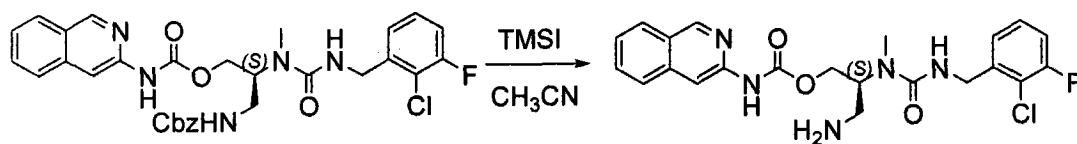
[1027] 将HCl(4N于1,4-二噁烷中, 22.5mL, 90.0mmol) 加入到[(S)-2-(叔丁氧羰基-甲基)-氨基]-3-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)-丙基]-氨基甲酸苄酯(4.58g, 9.0mmol)的MeOH(7.5mL)溶液中。将混合物在室温下搅拌2h, 并再次溶解于EtOAc。有机混合物用饱和NaHCO₃、水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以获得异喹啉-3-基-氨基甲酸(S)-3-苄氧基羰基氨基-2-甲基氨基-丙酯(3.59g), 其不经进一步纯化而使用。LRMS($M+H^+$) m/z 409.2。

[1028]



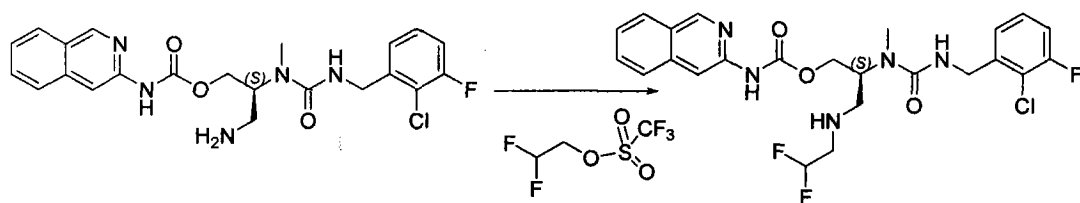
[1029] 室温下, 将2-氯-3-氟苄基氨基甲酸4-硝基苯酯(2.85g, 8.79mmol)和DIEA(2.3mL, 13.2mmol)加入到粗品异喹啉-3-基-氨基甲酸(S)-3-苄氧基羰基氨基-2-甲基氨基-丙酯(9.0mmol)的THF(35mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。除去溶剂, 并将残留物溶解于EtOAc(400mL)。有机混合物用NaOH(1N, 50mL X 3)、HCl(0.5N, 50mL)、饱和NaHCO₃和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。残留物在硅胶柱上使用EtOAc和己烷的混合物纯化以获得白色泡沫异喹啉-3-基-氨基甲酸(S)-3-苄氧基羰基氨基-2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脒基]-丙酯(3.8g, 2步 71%)。LRMS($M+H^+$) m/z 594.2。

[1030]



[1031] 将TMSI(0.35mL, 2.56mmol)加入到异喹啉-3-基-氨基甲酸(S)-3-苄氧基羰基氨基-2-[3-(2-氯-3-氟-苄基)-1-甲基-脒基]-丙酯(1.3g, 2.13mmol)的CH₃CN(20.0mL)溶液中。将混合物在室温下搅拌15分钟, 并用MeOH(20.0mL)淬灭。将产生的混合物搅拌另外的15分钟, 浓缩至干并在醚(30mL)和HCl(2N, 20mL)之间分配。将水层分离, 碱化至pH 9, 并用EtOAc(200mLx2)萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得淡黄色泡沫状固体(S)-3-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(2.7g), 其不经进一步纯化而使用。LRMS($M+H^+$) m/z 460.1。

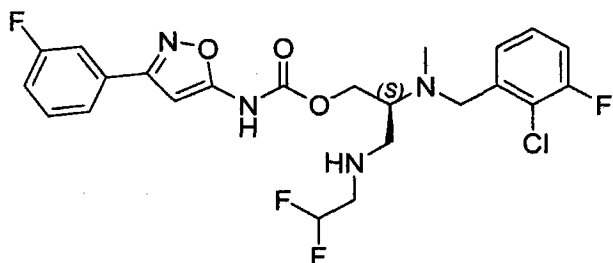
[1032]



[1033] 室温下,将三氟甲磺酸 2,2-二氟乙酯 (94mg,0.44mmol) 和 DIEA (0.15mL, 0.88mmol) 加入到 (S)-3-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基) 丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (200mg,0.44mmol) 的 THF (2.0mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。除去溶剂。产生的残留物溶解于 MeOH,并且混合物在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物纯化以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-3-(2,2-二氟乙基氨基) 丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (130mg,2 步 56%)。LRMS (M+H⁺) m/z 524.2。

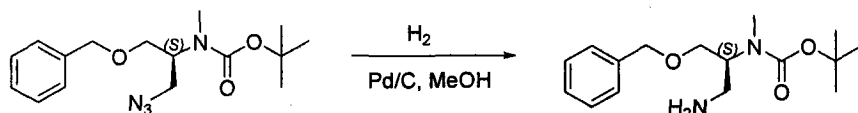
[1034] 实施例 45:(S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-3-(2,2-二氟乙基氨基) 丙基 3-(3-氟苄基) 异噁唑-5-基氨基甲酸酯的制备

[1035]



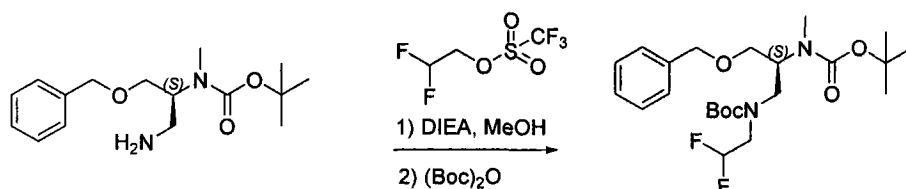
[1036] (S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-3-(2,2-二氟乙基氨基) 丙基 3-(3-氟苄基) 异噁唑-5-基氨基甲酸酯

[1037]



[1038] 将 Pd/C (10%, 1.0g) 加入到 (S)-1-叠氮基-3-(苄氧基) 丙-2-基 (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (4g, 11.66mmol) 的 EtOH (100mL) 和 AcOH (10mL) 溶液。将产生的混合物转移至高压釜,并载入氢气 (45psi)。将反应混合物在室温下搅拌 1h,并过滤。将滤液浓缩以获得 (S)-1-氨基-3-(苄氧基) 丙-2-基 (甲基) 氨基甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化而使用。LRMS (M+Na⁺) m/z 317.2。

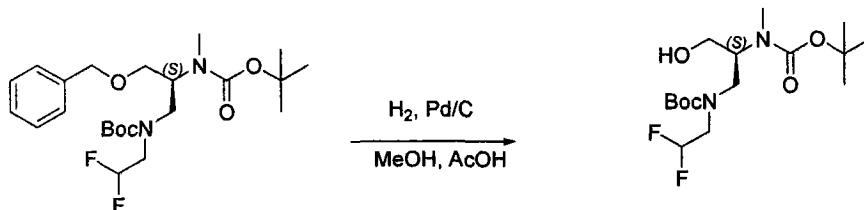
[1039]



[1040] 将三氟甲磺酸 2,2-二氟乙酯 (1.09g, 5.1mmol) 和 DIEA (1.68mL, 10.2mmol) 加入到 (S)-1-氨基-3-(苄氧基) 丙-2-基 (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (5.1mmol) 的 MeOH (50mL) 溶液。将产生的混合物在室温下搅拌 1h,随后加入 Boc₂O (1.67g, 7.65mmol)。将混合物浓

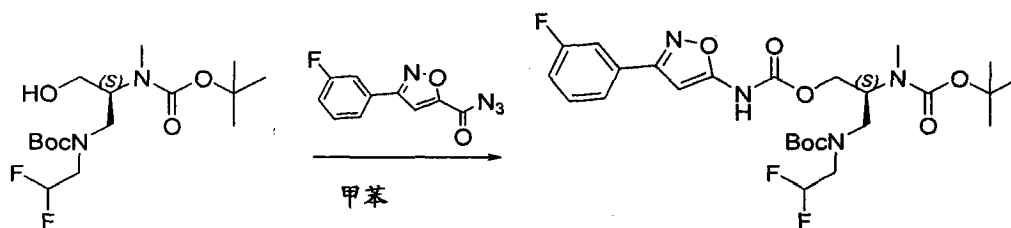
缩,并且残留物在硅胶柱上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 [(S)-3-苄氧基-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-丙基]-(2,2-二氟-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (2.42g, 定量)。LRMS(M+Na⁺)m/z 481.2。

[1041]



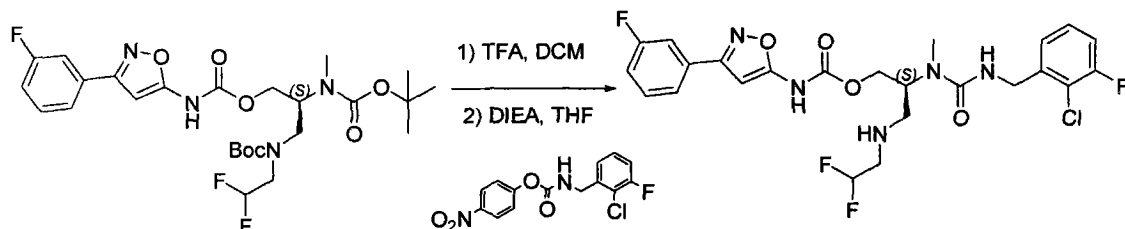
[1042] 将 Pd/C(10%, 1.0g) 加入到 [(S)-3-苄氧基-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-丙基]-(2,2-二氟-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (2.42g, 5.28mmol) 的 MeOH(20mL) 和 AcOH(2.0mL) 溶液。将反应混合物转移至高压釜,并载入氢气 (50psi)。将反应混合物在室温下搅拌 20h,并过滤。浓缩滤液,并且残留物在硅胶上使用 EtOAc 和己烷的混合物纯化以获得 [(S)-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-3-羟基-丙基]-(2,2-二氟-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (1.81g, 93%)。LRMS(M+Na⁺)m/z 391.2。

[1043]



[1044] 将 3-(3-氟苯基)异噁唑-5-羰基叠氮化物 (317mg, 0.86mmol) 加入到 [(S)-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-3-羟基-丙基]-(2,2-二氟-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (200mg, 0.86mmol) 的甲苯 (8.0mL) 溶液。将产生的溶液在 100℃ 下搅拌 1h。将混合物冷却,并浓缩。残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物纯化以获得 {(S)-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-3-[3-(3-氟-苯基)-异噁唑-5-基氨基甲酰氧基]-丙基}-(2,2-二氟-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (291mg, 60%)。LRMS(M+Na⁺)m/z 595.2。

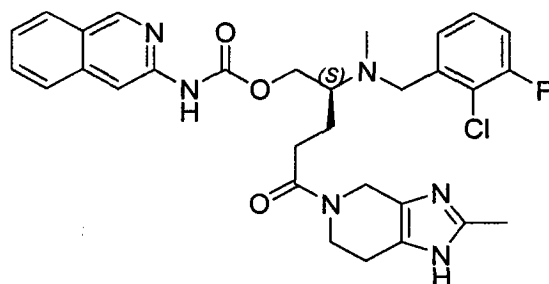
[1045]



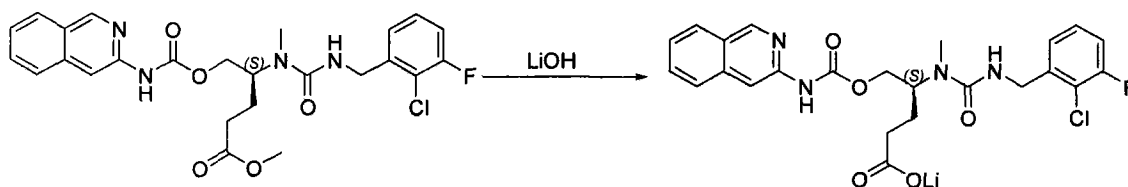
[1046] 将 TFA(1.0mL) 加入到 {(S)-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-3-[3-(3-氟-苯基)-异噁唑-5-基氨基甲酰氧基]-丙基}-(2,2-二氟-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (291mg, 0.62mmol) 的 DCM(5mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌 1h, 浓缩, 并溶解于 THF(10mL)。0℃ 下, 向产生的溶液 2-氯-3-氟苄基氨基甲酸 4-硝基苯酯 (220mg, 0.68mmol) 和 TEA(0.3mL, 1.24mmol)。产生的混合物在 0℃ 下搅拌 1h。除去溶剂, 并且产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和水的混合物纯化以获得白色固体 (S)-2-((2,3-二氟苄基)(甲基)氨基)-5-(2-甲

基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-5-氧代戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(135mg, 2步39%)。LRMS($M+H^+$) m/z 559.2。

[1047] 实施例46:(S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-5-(2-甲基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-5-氧代戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备
[1048]

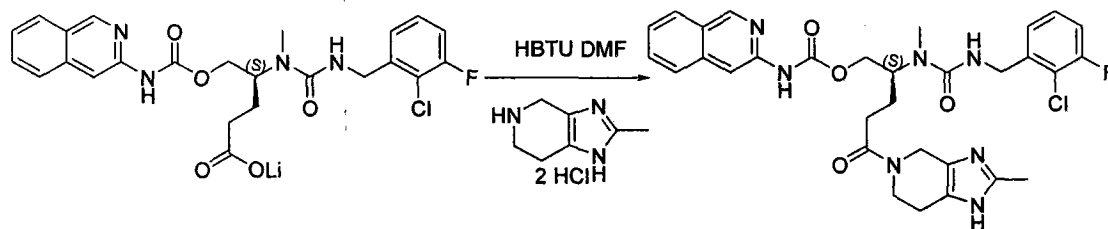


[1049] (S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-5-(2-甲基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-5-氧代戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯
[1050]



[1051] 将LiOH(2N, 1.3mL, 2.6mmol)加入到(S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊酸甲酯(220mg, 0.43mmol)的1,4-二噁烷(5mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌1h,并浓缩以获得(S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊酸锂,其不经进一步纯化而使用。LRMS($M+H^+$) m/z 503.2。

[1052]

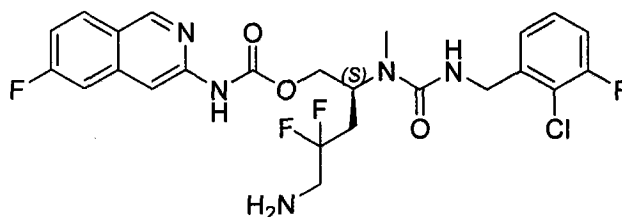


[1053] 将2-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶二盐酸加入到(S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)戊酸锂(0.43mmol)和HBTU(244mg, 0.64mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液。将产生的混合物在室温下搅拌1h,过滤,并在RP-HPLC上使用乙腈和水的混合物纯化以获得(S)-2-((2-氯-3-氟苄基)(甲基)氨基)-5-(2-甲基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-5-氧代戊基异喹啉-3-基氨基甲酸酯(182.1mg, 2步68%)。LRMS($M+H^+$) m/z 622.2。

[1054] 实施例47:(S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4,4-二氟戊基

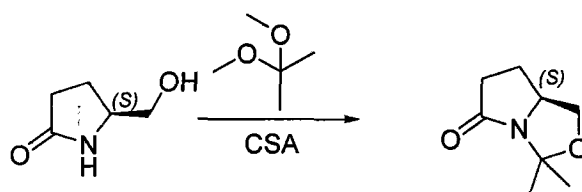
6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

[1055]



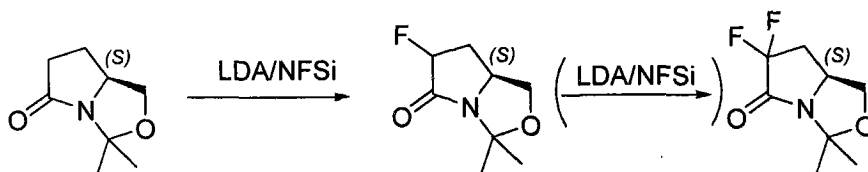
[1056] (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4,4-二氟戊基-6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[1057]



[1058] 将樟脑磺酸 (CSA) (753mg, 催化剂) 加入到 S-(+)-5-羟基甲基-2-吡咯烷酮 (7.5g, 65.1mmol) 和 2,2-二甲氧基丙烷 (DMP) (50mL) 的混合物。将混合物回流 2h, 并真空浓缩。然后, 加入新制的 DMP (50mL), 并将混合物搅拌过夜。浓缩后, 剩余的残留物制备型硅胶柱 (己烷和乙酸乙酯) 上纯化以获得淡黄色油状物 (S)-3,3-二甲基-二氢吡咯并 [1,2-c] 噻唑-5(1H,3H,6H)-酮 (4.0g, 40%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 156.2。

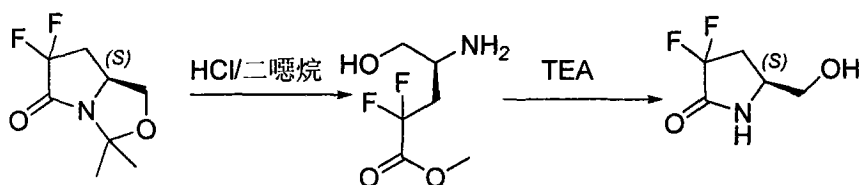
[1059]



[1060] -78°C 下, 将 $^n\text{BuLi}$ 的溶液 (39.1mL, 0.391mmol, 1.9 当量) (10M) 缓慢加入到二异丙胺 (58.2mL, 0.412mol, 2.0 当量) 和 THF (600mL) 的混合物, 并将产生的溶液搅拌 40 分钟。缓慢加入 (S)-3,3-二甲基-二氢吡咯并 [1,2-c] 噻唑-5(1H,3H,6H)-酮 (32g, 0.206mmol) 的 THF (50mL) 溶液。将产生的浅黄色混合物在 -78°C 下搅拌 1h。加入 NFSi (84.4g, 0.268mmol, 1.3 当量) 的 THF (100mL) 溶液后, 使得反应在低于 -55°C 下搅拌 1h。反应用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭, 并将混合物升至室温。真空除去 THF, 且产生的残留物在 EtOAc 和 H_2O 之间分配。分离各层后, 水层用 EtOAc 进一步萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并浓缩以留下橙色残留物, 其通过硅胶柱 (己烷/EtOAc) 纯化以获得类油状固体 (S)-6,6-二氟-3,3-二甲基-二氢吡咯并 [1,2-c] 噻唑-5(1H,3H,6H)-酮和 (5S)-2,2-(7aS)-6-氟-3,3-二甲基-二氢吡咯并 [1,2-c] 噻唑-5(1H,3H,6H)-酮 (20.0g, 55.8%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 174.2。

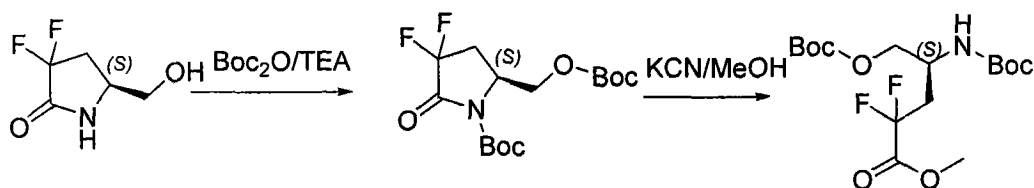
[1061] (5S)-2,2-(7aS)-6-氟-3,3-二甲基-二氢吡咯并 [1,2-c] 噻唑-5(1H,3H,6H)-酮 (20.0g, 0.115mol) 第二次经受相同的氟化程序以获得 ((S)-6,6-二氟-3,3-二甲基-二氢吡咯并 [1,2-c] 噻唑-5(1H,3H,6H)-酮 (15.0g, 68.2%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 192.2。

[1062]



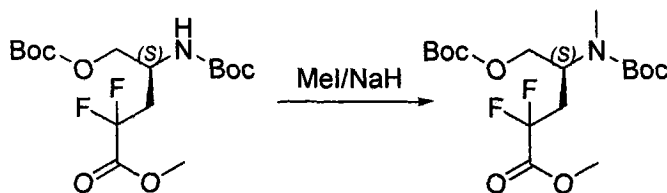
[1063] 在冰水浴下,将在二噁烷中的 HCl (2.65mL, 4N) 加入到 (S)-6,6-二氟-3,3-二甲基-二氢吡咯并 [1,2-c] 噻唑-5(1H,3H,6H)-酮 (1.35g, 0.706mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液,然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩。产生的残留物溶解于 THF (10mL), 并加入 TEA (5mL)。将产生的溶液搅拌 1h。将反应混合物浓缩以获得粗混合物。通过快速柱色谱法纯化 (己烷/EtOAc) 获得 (S)-3,3-二氟-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮 (0.80g, 75%)。LRMS (M+H⁺)m/z 152.2。

[1064]



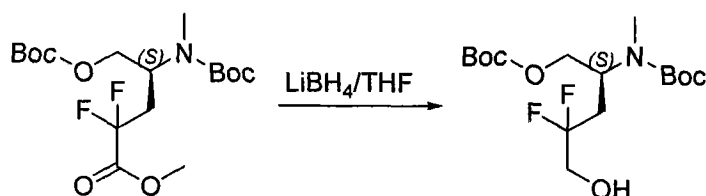
[1065] 将二叔丁基-二碳酸酯 (83.4g, 0.382mol) 加入到 (S)-3,3-二氟-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮 (28.9g, 0.191mol)、三乙胺 (53.2mL, 0.382mol) 和 DMAP (11.7g, 0.0955mol) 在 THF (200mL) 中的混合物。将反应混合物搅拌 2h, 并浓缩。产生的残留物用甲醇 (200mL) 稀释, 并加入氰化钾 (3.6g, 0.0955mol)。将产生的混合物搅拌 1h。真空除去溶剂, 并且产生的残留物在 DCM 和 H₂O 之间分配。分离各层后, 水层用 DCM 进一步萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并浓缩, 并且产生的残留物通过硅胶柱 (己烷/EtOAc) 纯化以获得 (S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-5-(叔丁氧基羰氧基)-2,2-二氟戊酸甲酯 (44.1g, 60%)。LRMS (M+Na⁺)m/z 406.4。

[1066]



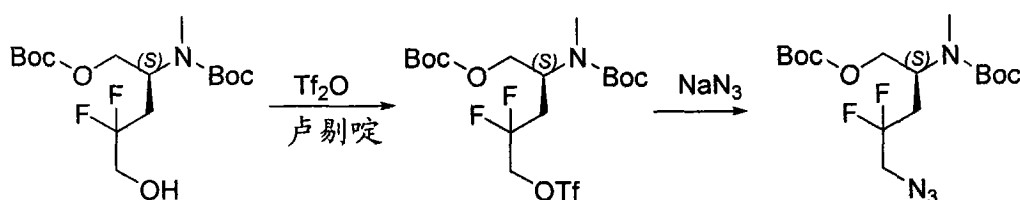
[1067] 0℃下,将氢化钠 (60%, 7.2g, 0.18mol) 加入到 (S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-5-(叔丁氧基羰氧基)-2,2-二氟戊酸甲酯 (46.0g, 0.12mol) 和 MeI (15.0mL, 0.24mol) 在 DMF (300mL) 中的混合物。将反应混合物在 0℃下搅拌 3h, 并且 LC-MS 显示反应完成。反应应用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭, 并过滤。将滤液浓缩以除去大部分 DMF, 并将残留物溶解于 EtOAc (1.5L)。有机层用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。将有机层合并, 并浓缩。产生的残留物在硅胶柱 (己烷/EtOAc) 上纯化以获得 (S)-4-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-5-(叔丁氧基羰氧基)-2,2-二氟戊酸甲酯 (42g, 88%)。LRMS (M+Na⁺)m/z 420.4。

[1068]



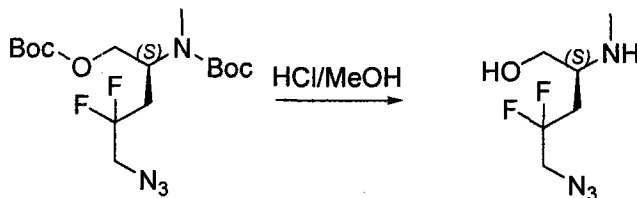
[1069] 0℃下,将在 THF 中的硼氢化锂 (79.3mL, 2M, 0.159mol) 加入到 (S)-4-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-5-(叔丁氧基羰氧基)-2,2-二氟戊酸甲酯 (42.0g, 0.106mol) 的 THF (300mL) 溶液。将反应混合物在 0℃下搅拌 1h, 并在室温下搅拌 2h。LC-MS 显示反应完成。将反应混合物浓缩, 并在 EtOAc 和 H₂O 之间分配。分离各层后, 水层用 EtOAc 进一步萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并浓缩, 并且产生的残留物通过硅胶柱 (己烷 / EtOAc) 纯化以获得 (S)-1-(叔丁氧基羰氧基)-4,4-二氟-5-羟基戊-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (35.3g, 90%)。LRMS (M+Na⁺) m/z 392.4。

[1070]



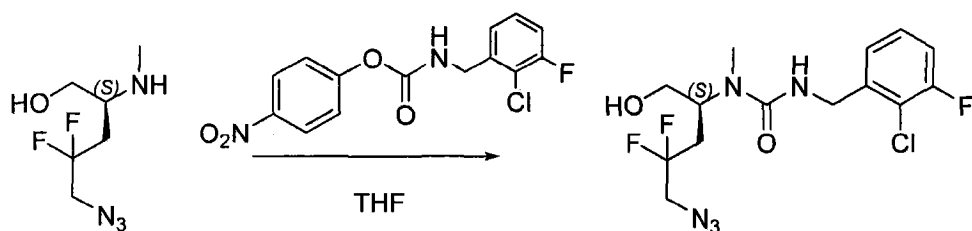
[1071] 0℃下,将三氟甲磺酸酐 (19.3mL, 0.115mol) 加入到 (S)-1-(叔丁氧基羰氧基)-4,4-二氟-5-羟基戊-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (35.3g, 0.0956mol) 和吡啶 (22.2mL, 0.191mol) 在 DCM (300mL) 中的混合物。将反应混合物在 0℃下搅拌 1h。LC-MS 显示反应完成。将反应混合物浓缩。将产生的残留物溶解于 DMF (100mL), 并加入叠氮化钠 (62.1g, 0.956mol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。反应溶液在 EtOAc 和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。分离各层后, 水层用 EtOAc 进一步萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并浓缩, 并且产生的残留物通过硅胶柱 (己烷 / EtOAc) 纯化以获得 (S)-5-叠氨基-1-(叔丁氧基羰氧基)-4,4-二氟戊-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (0.0956mol, 100%)。LRMS (M+Na⁺) m/z 417.4。

[1072]



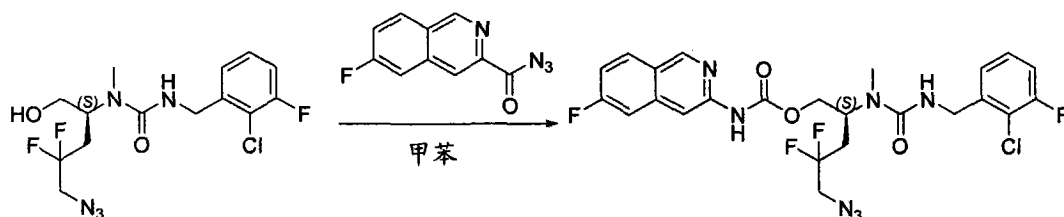
[1073] 将盐酸 (4.0M 于 1,4-二噁烷中, 240mL, 0.596mol) 加入到 (S)-5-叠氨基-1-(叔丁氧基羰氧基)-4,4-二氟戊-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (95.6mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液。将产生的溶液搅拌过夜。除去溶剂, 并将剩余的残留物减压干燥以获得 (S)-5-叠氨基-4,4-二氟-2-(甲基氨基)戊-1-醇 HCl 盐, 其不经进一步纯化而使用。LRMS (M+H⁺) m/z 195.3。

[1074]



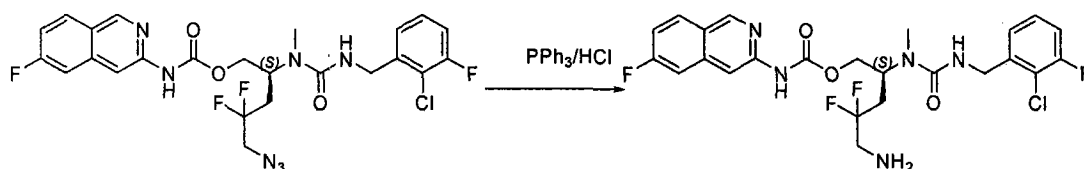
[1075] 将邻(4-硝基苯基)-N-(2-氯-3-氟苄基)氨基甲酸酯(34.1g, 0.105mol)加入到(S)-5-叠氮基-4,4-二氟-2-(甲基氨基)戊-1-醇 HCl 盐(95.6mmol)和 DIEA(33.3mL, 0.191mol)的 THF(300mL)溶液。将产生的混合物在室温下搅拌 1h。除去溶剂,并且产生的残留物在硅胶柱(DCM/MeOH)上纯化以获得(S)-1-(5-叠氮基-4,4-二氟-1-羟基戊-2-基)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲脒(25.4g, 70%)。LRMS(M+H⁺)m/z 380.4。

[1076]



[1077] 将 6-氟异喹啉-3-羰基叠氮化物(17.4g, 0.0803mol)加入到(S)-1-(5-叠氮基-4,4-二氟-1-羟基戊-2-基)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲脒(25.4g, 0.0669mol)和甲苯(500mL)的溶液。将产生的溶液在 100℃下搅拌 2h,并浓缩,并且剩余的残留物在硅胶柱(DCM/MeOH)上纯化以获得(S)-5-叠氮基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4,4-二氟戊基-6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯(25.0g, 84.7%)。LRMS(M+H⁺)m/z 568.5。

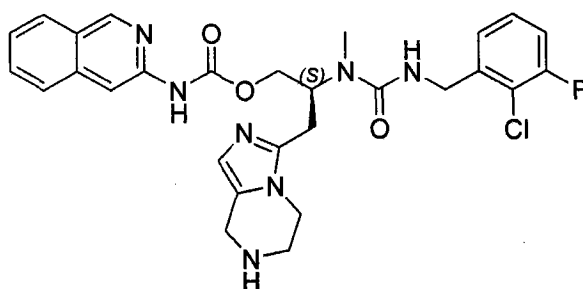
[1078]



[1079] 将三苯基膦(13.9g, 0.0529mol)和 HCl 水溶液(53mL, 2N, 0.106mol)加入到(S)-5-叠氮基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4,4-二氟戊基-6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯(25.0g, 0.0441mol)、THF(300mL)和水(100mL)的混合物。将产生的混合物在室温下搅拌 1h,并浓缩至约 200mL。然后加入水(200mL)。产生的混合物(pH < 4)用 EtOAc(300mL)萃取,并弃去 EtOAc 溶液。通过加入 NaOH(2N),将剩余的水溶液调节至 pH > 8,并用 DCM(200mL X 3)萃取。有机层用水和盐水洗涤,用 Na₂SO₄干燥。将有机层合并,并浓缩。产生的残留物在硅胶柱(DCM/MeOH)上纯化以获得(S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4,4-二氟戊基-6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯(12.1g, 50.7%)。LRMS(M+H⁺)m/z 542.5。

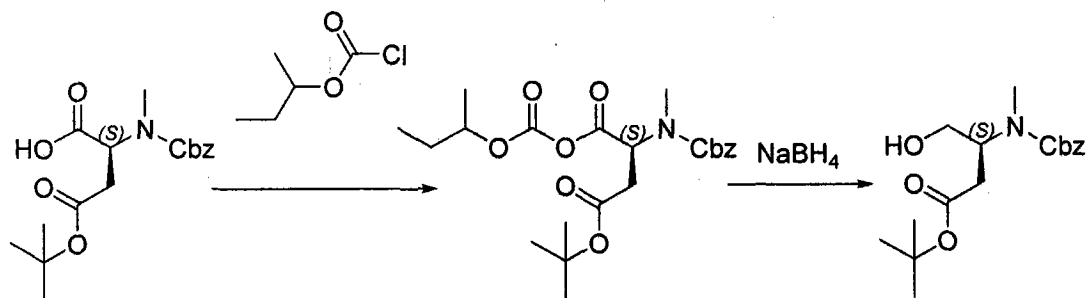
[1080] 实施例 48:(S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-3-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

[1081]



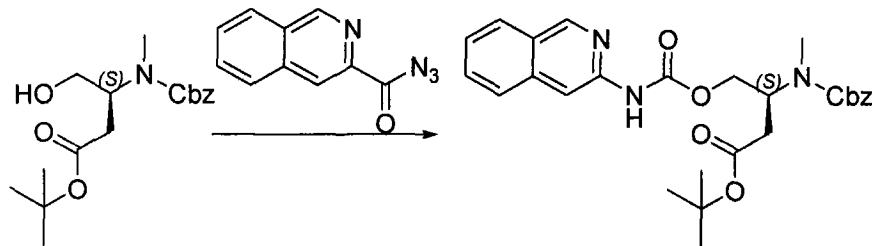
[1082] (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-3-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[1083]



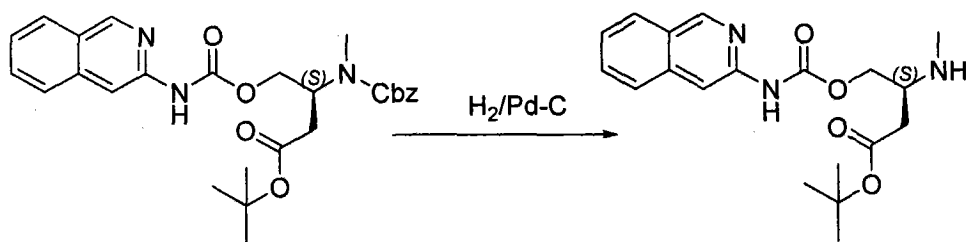
[1084] 0℃下,将氯甲酸异丁酯(6.05mL,0.0463mol)加入到(S)-2-((苄氧基羰基)(甲基)氨基)-4-叔丁氧基-4-氧代丁酸二环己铵盐(20g,0.0386mol)和Et₃N(7.90mL,0.0579mol)在THF(500mL)中的混合物。将反应混合物搅拌1h,并过滤以除去TEA盐。0-5℃下,向该滤液加入NaBH₄(2.19g,0.0579mol)的THF(50mL)和水(100mL)的溶液。反应混合物在室温下搅拌1h,并用饱和NH₄Cl溶液淬灭。将反应混合物浓缩以除去大部分THF,并用EtOAc(700mLx3)萃取。有机层用水、NaHCO₃和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩以获得(S)-3-((苄氧基羰基)(甲基)氨基)-4-羟基丁酸叔丁酯(10g),其不经进一步纯化而使用。LRMS(M+Na⁺)m/z 346.1。

[1085]



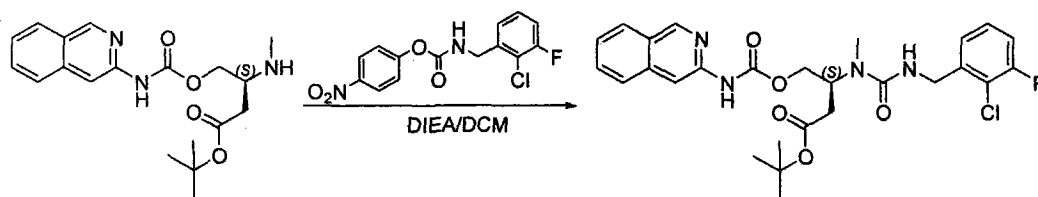
[1086] 将异喹啉-3-羰基叠氮化物(2.94g,14.9mmol)加入到(S)-3-((苄氧基羰基)(甲基)氨基)-4-羟基丁酸叔丁酯(4.0g,12.4mmol)和甲苯(100mL)的混合物中。将产生的混合物在100℃下搅拌2h。除去溶剂,且剩余的残留物在硅胶柱(己烷/EtOAc)上纯化以获得(S)-3-((苄氧基羰基)(甲基)氨基)-4-((异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)丁酸叔丁酯(3.6g,58.9%)。LRMS(M+H⁺)m/z 494.1。

[1087]



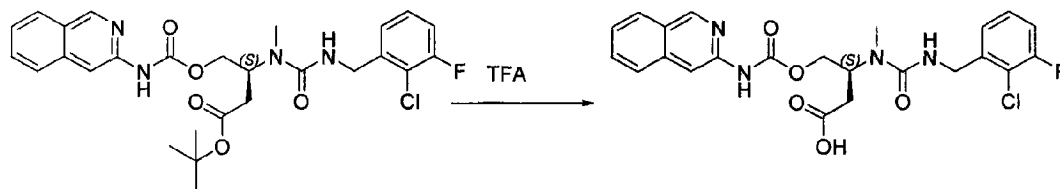
[1088] 将 10 % Pd-C(500mg) 加入到 (S)-3-((苄氧基羰基)(甲基)氨基)-4-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)丁酸叔丁酯 (1.8g, 3.65mmol) 和 MeOH(5mL) 的溶液。将产生的混合物在 12psi 的氢气下搅拌 1h。将混合物过滤, 并浓缩, 且剩余的残留物被真空干燥以获得 (S)-4-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)-3-(甲基氨基)丁酸叔丁酯 (1.3g), 其不经进一步纯化而使用。LRMS ($M+H^+$) m/z 360.1。

[1089]



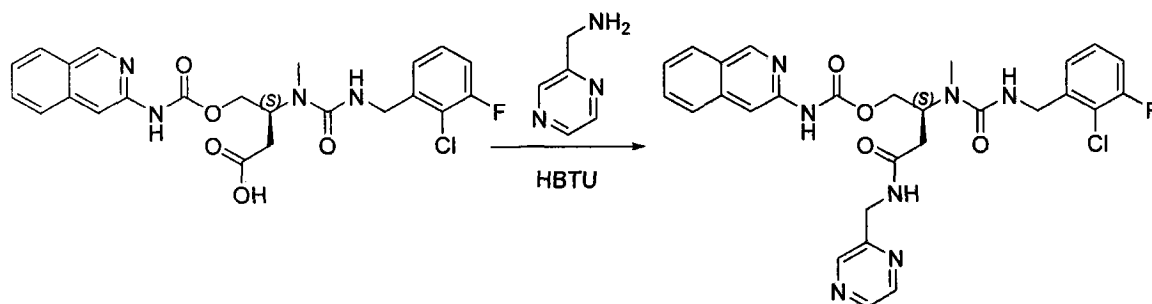
[1090] 将邻(4-硝基苯基)-N-(2-氯-3-氟苄基)氨基甲酸酯 (1.78g, 0.00547mol) 加入到 (S)-4-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)-3-(甲基氨基)丁酸叔丁酯 (1.3g, 3.65mmol) 和 DIEA(1.27mL, 7.3mmol) 在 THF(50mL) 中的混合物。将产生的混合物在室温下搅拌 2h, 并用 EtOAc(100mL) 稀释。有机层通过 $NaHCO_3$ 溶液洗涤, 并浓缩。产生的残留物在硅胶柱(己烷/EtOAc)上纯化以获得 (S)-3-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)丁酸叔丁酯 (1.1g, 55.3%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 545.1。

[1091]



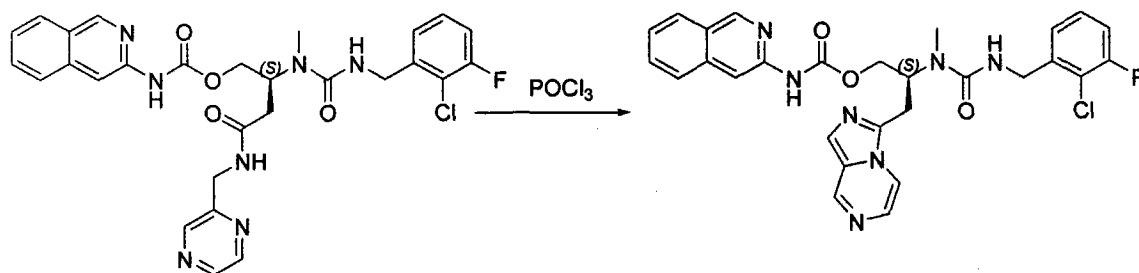
[1092] 将 TFA(10mL) 加入到 (S)-3-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)丁酸叔丁酯 (0.8g, 1.47mmol) 和 DCM(10mL) 的混合物中。将产生的溶液在室温下搅拌 1h。将混合物浓缩, 且剩余的残留物真空干燥以获得 (S)-3-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4-(异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)丁酸 (1.3g), 其不经进一步纯化而使用。LRMS ($M+H^+$) m/z 489.1。

[1093]



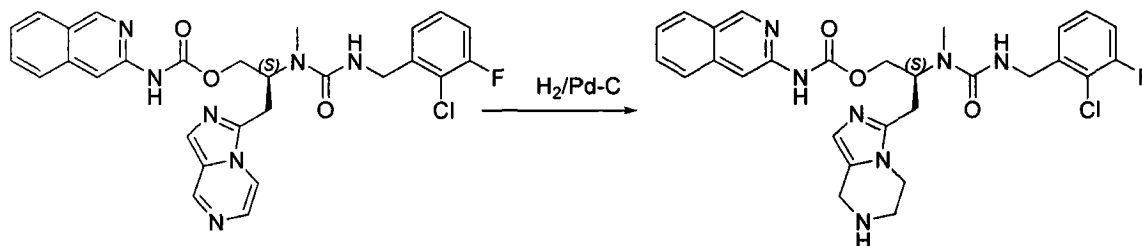
[1094] 将 DIEA (0.512mL, 2.94mmol) 和 HBTU (0.667g, 1.76mmol) 加入到粗品 (S)-3-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4-(异喹啉-3-基氨基甲酸酯)丁酸 (1.47mmol) 和 DMF (5mL) 的混合物。将产生的混合物在室温下搅拌 10 分钟, 并加入 2-氨基甲基吡嗪 (0.192g, 1.76mmol)。产生的混合物在室温下搅拌 30 分钟。混合物用 EtOAc (100mL) 稀释。有机层通过 NaHCO₃ 溶液洗涤, 并浓缩。产生的残留物在硅胶柱 (DCM/MeOH) 上纯化以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4-氧代-4-(吡嗪-2-基甲基氨基)丁基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.65g, 76.2%)。LRMS (M+H⁺) m/z 580.1。

[1095]



[1096] 将磷酰氯 (0.514mL, 0.00561mol) 加入到 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4-氧代-4-(吡嗪-2-基甲基氨基)丁基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (650mg, 1.12mmol) 和 DCM (50mL) 的混合物。将产生的混合物在室温下搅拌过夜。将产生的溶液浓缩。产生的残留物在制备型 HPLC (ACN/H₂O 和 0.1% HCOOH) 上纯化以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-3-(咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.27g, 43%)。LRMS (M+H⁺) m/z 562.1。

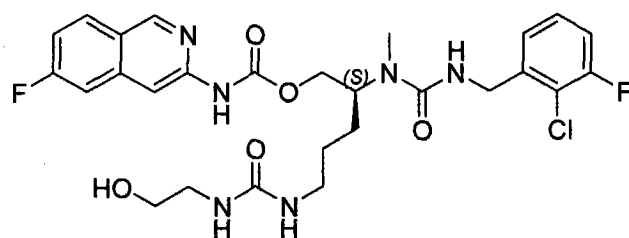
[1097]



[1098] 将 10% Pd-C (100mg) 加入到 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-3-(咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (100mg, 0.178mmol) 和 MeOH (5mL) 的溶液。将产生的混合物在 12psi 的氢气下搅拌 5h。将混合物过滤, 并浓缩。产生的残留物在制备型 HPLC (ACN/H₂O 和 0.1% HCOOH) 上纯化以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-3-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)丙基异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (35mg, 35%)。LRMS (M+H⁺) m/z 566.1。

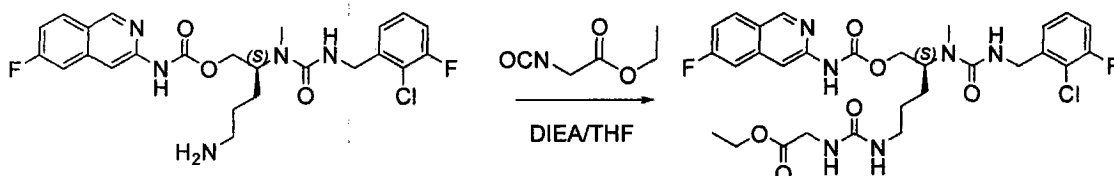
[1099] 实施例 49: (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(3-(2-羟基乙基)脲基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯的制备

[1100]



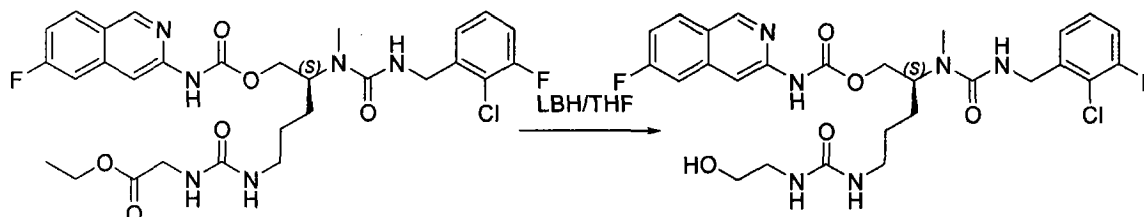
[1101] (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(3-(2-羟基乙基)脲基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯

[1102]



[1103] 将异氰酸基乙酸乙酯 (0.108mL, 0.950mmol) 加入到 (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.40g, 0.792mmol)、DIEA (0.276mL, 1.58mmol) 和 THF (2mL) 的混合物。将混合物回流 30 分钟, 并浓缩。剩余的残留物在硅胶柱 (DCM/MeOH) 上纯化以获得 (S)-1-(2-氯-3-氟苄基)-5-((6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)甲基)-4-甲基-3,10-二氧代-2,4,9,11-四氮杂十三-13-酸乙酯 (0.40g, 80%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 635.6。

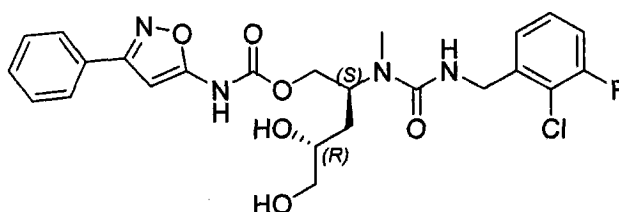
[1104]



[1105] 0℃下, 将在 THF 中的硼氢化锂 (1.57mL, 2M, 3.15mmol) 加入到 (S)-1-(2-氯-3-氟苄基)-5-((6-氟异喹啉-3-基氨基甲酰氧基)甲基)-4-甲基-3,10-二氧代-2,4,9,11-四氮杂十三-13-酸乙酯 (0.40g, 0.63mmol) 的 THF (20mL) 溶液。将反应在 0℃下搅拌 10 分钟。将 MeOH (1mL) 加入到反应溶液, 并将产生的溶液在室温下搅拌 2h。反应用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。产生的残留物在 EtOAc 和 H_2O 之间分配。水层用 EtOAc 进一步萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并浓缩, 并且产生的残留物通过硅胶柱 (己烷/EtOAc) 纯化以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-5-(3-(2-羟基乙基)脲基)戊基 6-氟异喹啉-3-基氨基甲酸酯 (0.34g, 91%)。LRMS ($M+Na^+$) m/z 593.6。

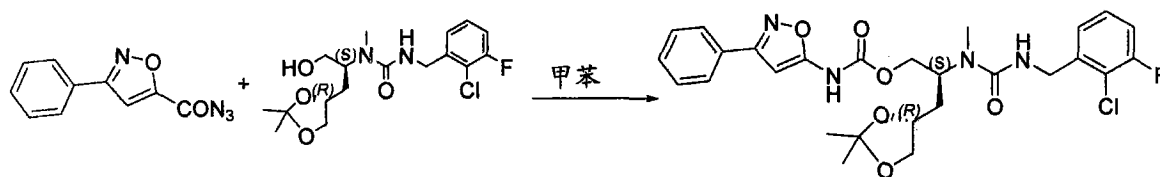
[1106] 实施例 50: (2S, 4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4,5-二羟基戊基 3-苯基异噁唑-5-基氨基甲酸酯的制备

[1107]



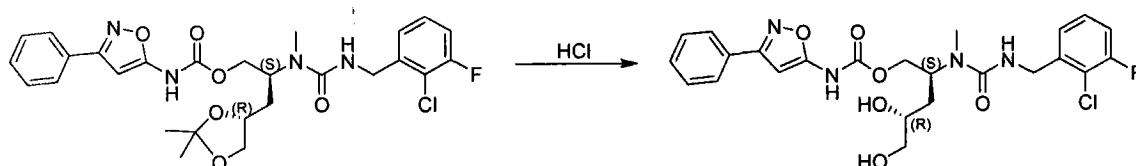
[1108] (2S,4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4,5-二羟基戊基 3-苯基异噁唑-5-基氨基甲酸酯

[1109]



[1110] 100℃下,将 3-苯基异噁唑-5-羰基叠氮化物(0.3g,1.4mmol,1.0当量)加入到 3-(2-氯-3-氟苄基)-1-((S)-1-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-3-羟基丙-2-基)-1-甲脒(0.52g,1.4mmol,1.0当量)的甲苯(20mL)溶液。将溶液搅拌 1h。除去溶剂,且剩余的残留物在硅胶柱上使用己烷和 EtOAc 的混合物纯化以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙基 3-苯基异噁唑-5-基氨基甲酸酯(0.42g,60%)。LRMS(M+H⁺)m/z 561.1。

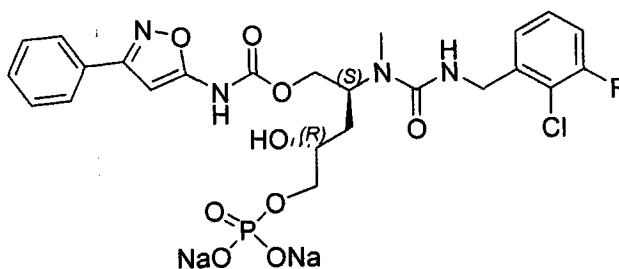
[1111]



[1112] 0℃下,将 HCl/二噁烷(4N,3mL)加入到 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙基 3-苯基异噁唑-5-基氨基甲酸酯(0.4g,0.7mmol,1.0当量)的 MeOH(5mL)溶液。将混合物升至室温,并搅拌 1h,浓缩并在硅胶柱上使用 DCM 和 MeOH 的混合物纯化以获得 (2S,4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4,5-二羟基戊基 3-苯基异噁唑-5-基氨基甲酸酯(0.35g,96%,白色固体)。LRMS(M+H⁺)m/z 521.1。

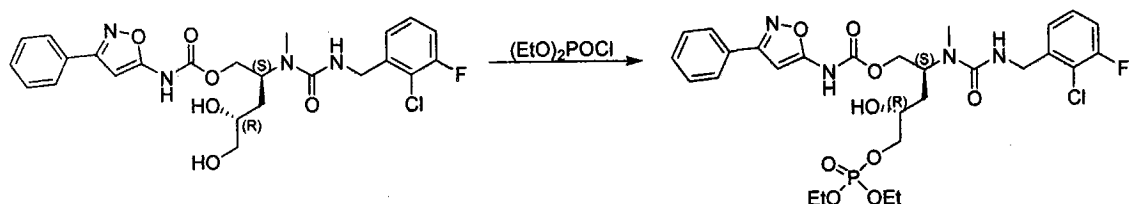
[1113] 实施例 51:(2R,4S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-2-羟基-5-(3-苯基异噁唑-5-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠的制备

[1114]



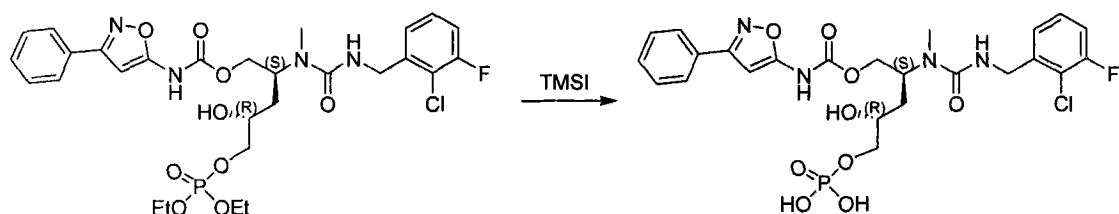
[1115] (2R,4S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-2-羟基-5-(3-苯基异噁唑-5-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠

[1116]



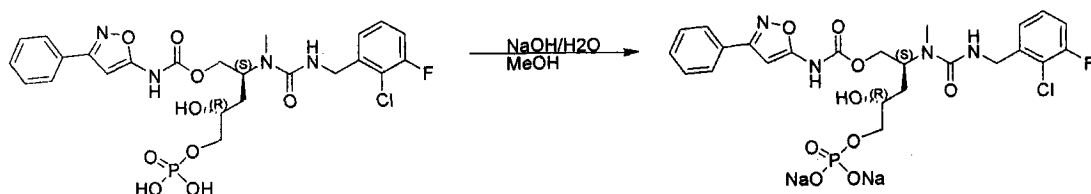
[1117] $^{\circ}\text{C}$ 下, 将氯磷酸二乙酯 (0.20mL, 1.44mmol, 3.0 当量) 滴加于 (2S, 4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4,5-二羟基戊基 3-苯基异噁唑-5-基氨基甲酸酯 (0.25g, 0.48mmol, 1.0 当量)、DMAP (0.23g, 1.92mmol, 4.0 当量) 和 DIEA (0.33mL, 1.92mmol, 4.0 当量) 在 DCM (50mL) 中的混合物。反应在 5 分钟内用 EtOH 淬灭, 随后用饱和 NaHCO_3 处理。将有机层浓缩, 且产生的残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H_2O 的混合物纯化以获得 (2S, 4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(二乙氧基磷酰氧基)-4-羟基戊基 3-苯基异噁唑-5-基氨基甲酸酯 (56mg, 20%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 657.1。

[1118]



[1119] $^{\circ}\text{C}$ 下, 将 TMSI (0.115mL, 0.85mmol, 10.0 当量) 加入到 (2S, 4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(二乙氧基磷酰氧基)-4-羟基戊基 3-苯基异噁唑-5-基氨基甲酸酯 (56mg, 0.085mmol, 1.0 当量) 在乙腈 (5mL) 中的混合物。在室温下搅拌 10 分钟后, 反应用 MeOH 淬灭。除去溶剂, 且产生的残留在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H_2O 的混合物 (具有 0.1% TFA 缓冲剂) 纯化。将产物的部分浓缩, 溶解于甲醇和水 (2:1) 的混合物, 随后加入 HCl (4N 于 1,4-二噁烷中, 2mL)。将混合物浓缩以获得白色固体 (2S, 4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4-羟基-5-(磷酰氧基)戊基 3-苯基异噁唑-5-基氨基甲酸酯 (48mg, 94%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 601.5。

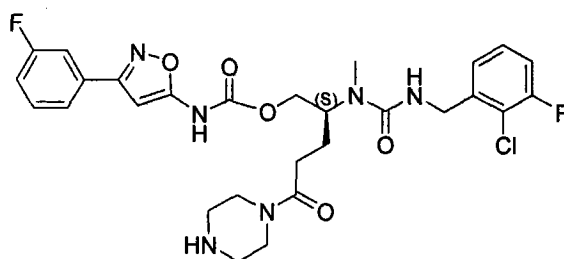
[1120]



[1121] 0°C 下, 将 NaOH (0.1N, 1.6mL, 2.0 当量) 滴加于 (2S, 4R)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4-羟基-5-(磷酰氧基)戊基 3-苯基异噁唑-5-基氨基甲酸酯 (48mg, 0.08mmol, 1.0 当量) 的混合物。混合物在室温下搅拌 1h, 随后浓缩以获得白色固体 (2R, 4S)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-2-羟基-5-(3-苯基异噁唑-5-基氨基甲酰氧基)戊基磷酸钠 (55mg, 定量)。LRMS ($\text{M}-2\text{Na}+3\text{H}^+$) m/z 601.5。

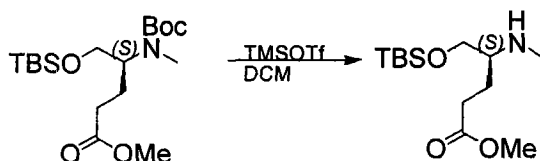
[1122] 实施例 52: (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-氧代-5-(哌嗪-1-基)戊基 3-(3-氟苄基)异噁唑-5-基氨基甲酸酯的制备

[1123]



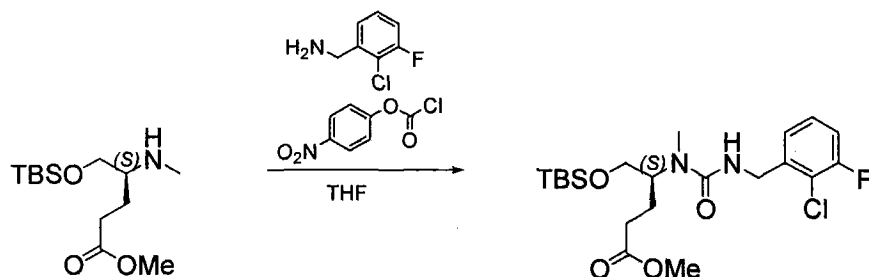
[1124] (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-5-氧代-5-(咪唑-1-基)戊基 3-(3-氟苄基)异噁唑-5-基氨基甲酸酯

[1125]



[1126] 0℃下,将TMSOTf(23.7mL,131mmol,1.2当量)滴加于(S)-4-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)戊酸甲酯(41g,109mmol,1.0当量)、卢剔啶(19mL,163mmol,1.5当量)在DCM(400mL)中的混合物。将溶液在室温下搅拌1h。除去溶剂,且残留物不经进一步纯化而使用。

[1127]



[1128] 将2-氯-3-氟苄胺(19.1g,120mmol,1.1当量)和DIEA(46mL,264mmol,2.2当量)的THF(100mL)溶液加入到4-硝基苯基氯甲酸酯(24.22g,120mmol,1.1当量)的THF(100mL)溶液。将产生的溶液在室温下搅拌20分钟。将反应混合物加入到(S)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(甲基氨基)戊酸甲酯(30g,109mmol,1.0当量)、DIEA(23mL,132mmol,1.1当量)的THF(100mL)溶液。产生的混合物在室温下搅拌1h。除去溶剂,并将产生的残留物溶解于EtOAc(300mL),并用盐水(400mL)、饱和Na₂CO₃(400mL)和盐水(400mL)洗涤。将有机层浓缩,并且残留物在硅胶柱上使用己烷和EtOAc的混合物纯化以获得淡黄色固体(S)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)戊酸甲酯(32.6g,65%)。LRMS(M+H⁺)m/z 461.1。

[1129]



[1130] 将LiOH(1N,34.5mL,3当量)滴加于(S)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)戊酸甲酯(5.3g,11.5mmol,1.0当量)的二

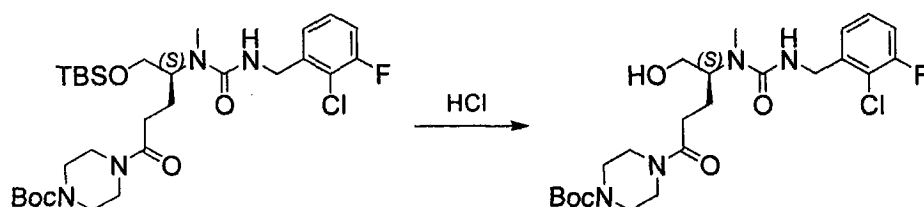
噁烷 (60mL) 溶液。将溶液在室温下搅拌 1h。除去溶剂, 并且残留物不经进一步纯化而使用。

[1131]



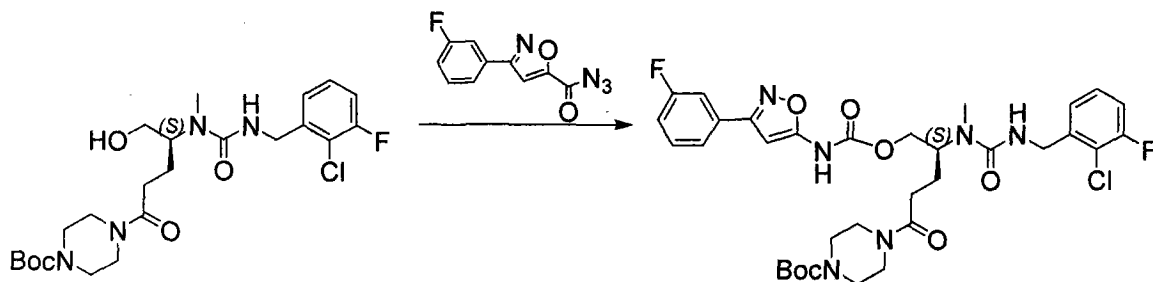
[1132] 将 HBTU (5.69g, 15mmol, 1.5 当量)、1-N-Boc-哌啶 (2.79g, 15mmol, 1.5 当量) 和 DIEA (5.21mL, 30mmol, 3.0 当量) 依次加入到 (S)-5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基) 戊酸 (4.46g, 10mmol, 1.0 当量) 的 DMF (50mL) 溶液。反应在 15 分钟内完成。将醚 (100mL) 和盐水 (100mL) 加入到反应混合物。将有机层干燥, 并浓缩。残留物在硅胶柱上使用己烷和 EtOAc 的混合物纯化以获得 (S)-4-(5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基) 戊酰基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (4.2g, 68%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 615.2。

[1133]



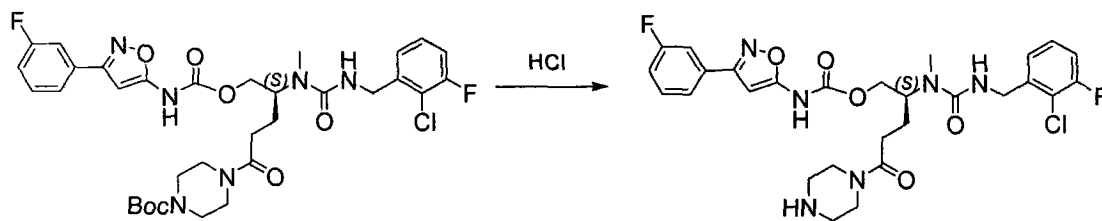
[1134] 将 HCl (2N, 0.68mL, 1.36mmol, 0.2 当量) 加入到 (S)-4-(5-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基) 戊酰基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (4.2g, 6.8mmol, 1.0 当量) 的 MeOH (35mL) 溶液。将反应在室温下搅拌 1h。加入 $NaHCO_3$ (1.1g, 13.6mmol, 2.0 当量) 以淬灭反应。除去溶剂。将残留物溶解于 EtOAc (100mL)。滤掉盐, 并将滤液浓缩以获得 (S)-4-(4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-羟基戊酰基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3.4g, 定量)。LRMS ($M+H^+$) m/z 501.2。

[1135]



[1136] 100°C下, 将 3-(3-氟苄基) 异噁唑-5-羰基叠氮化物 (0.13g, 0.6mmol, 1.0 当量) 加入到 (S)-4-(4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-羟基戊酰基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.30g, 0.6mmol, 1.0 当量) 的甲苯 (10mL) 溶液中。将溶液搅拌 1h。除去溶剂, 并且残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H_2O 的混合物纯化以获得 (S)-4-(4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(3-(3-氟苄基) 异噁唑-5-基氨基甲酰氧基) 戊酰基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.3g, 60%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 705.1。

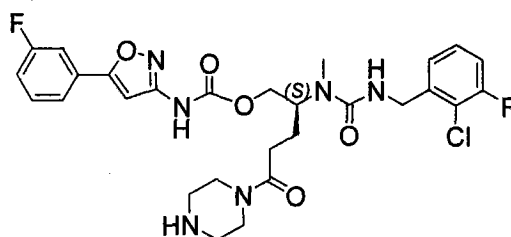
[1137]



[1138] 0 °C 下, 将 HCl/ 二噁烷 (4N, 0.9mL, 3.6mmol, 10 当量) 加入到 (S)-4-(4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(3-(3-氟苄基)异噁唑-5-基氨基甲酸酯基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.3g, 0.36mmol, 1.0 当量) 的 MeOH (2mL) 溶液。将溶液在室温下搅拌 1h。除去溶剂, 并且残留物在 RP-HPLC 上使用具有 0.1% TFA 的乙腈和 H₂O 的混合物纯化。洗脱液用 EtOAc (10mL) 稀释, 然后用饱和 NaHCO₃ 碱化。将有机层干燥, 并浓缩以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-氧代-5-(哌嗪-1-基)戊基 3-(3-氟苄基)异噁唑-5-基氨基甲酸酯 (0.2g, 92%)。LRMS (M+H⁺)_{m/z} 605.1。

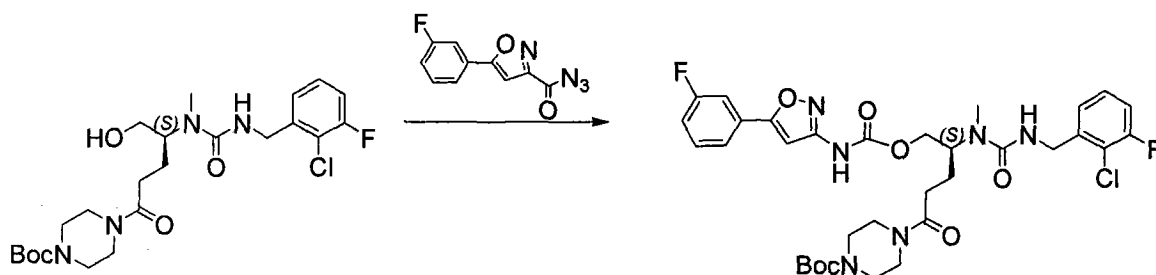
[1139] 实施例 53: (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-氧代-5-(哌嗪-1-基)戊基 5-(3-氟苄基)异噁唑-3-基氨基甲酸酯的制备

[1140]



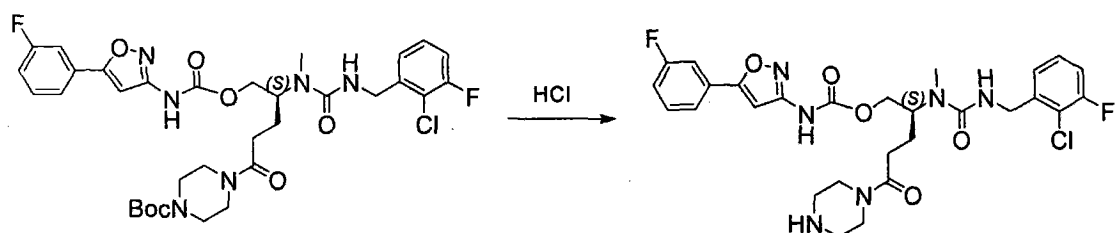
[1141] (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-氧代-5-(哌嗪-1-基)戊基 5-(3-氟苄基)异噁唑-3-基氨基甲酸酯

[1142]



[1143] 100°C 下, 将 5-(3-氟苄基)异噁唑-3-羰基叠氮化物 (0.13g, 0.6mmol, 1.0 当量) 加入到 (S)-4-(4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-羟基戊酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.30g, 0.6mmol, 1.0 当量) 的甲苯 (10mL) 溶液中。将混合物搅拌 1h。除去溶剂, 并且残留物在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得 (S)-4-(4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(5-(3-氟苄基)异噁唑-3-基氨基甲酸酯基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.3g, 60%)。LRMS (M+H⁺)_{m/z} 705.1。

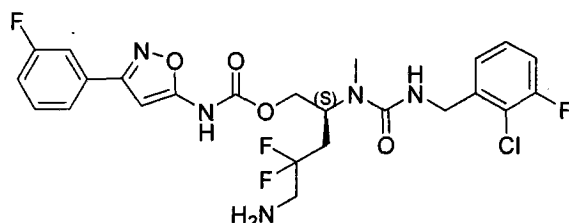
[1144]



[1145] 0 °C 下, 将 HCl/二噁烷 (4N, 0.9mL, 3.6mmol, 10 当量) 加入到 (S)-4-(4-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-(5-(3-氟苄基)异噁唑-3-基氨基甲酸酯)戊酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.3g, 0.36mmol, 1.0 当量) 的 MeOH (2mL) 溶液中。将溶液在室温下搅拌 1h。除去溶剂, 且残留物在 RP-HPLC 上使用具有 0.1% TFA 的乙腈和 H₂O 的混合物纯化。稀释液用 EtOAc (10mL) 稀释, 然后用饱和 NaHCO₃ 碱化。将有机层干燥, 并浓缩以获得 (S)-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-5-氧代-5-(哌嗪-1-基)戊基 5-(3-氟苄基)异噁唑-3-基氨基甲酸酯 (0.18g, 90%)。LRMS (M+H⁺) m/z 605.1。

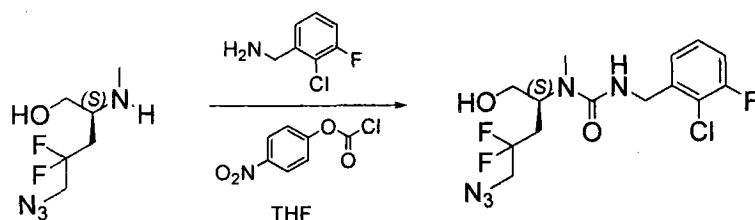
[1146] 实施例 54: (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4,4-二氟戊基 3-(3-氟苄基)异噁唑-5-基氨基甲酸酯的制备

[1147]



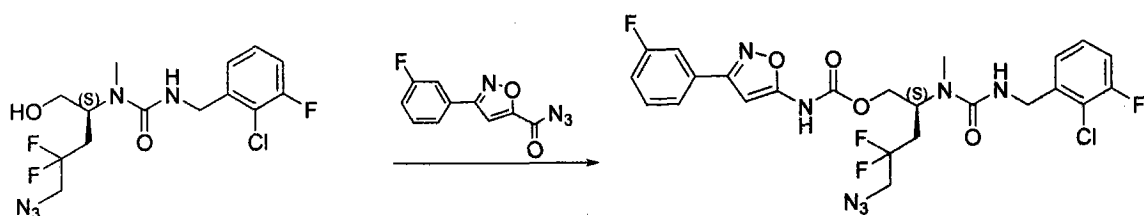
[1148] (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脒基)-4,4-二氟戊基 3-(3-氟苄基)异噁唑-5-基氨基甲酸酯

[1149]



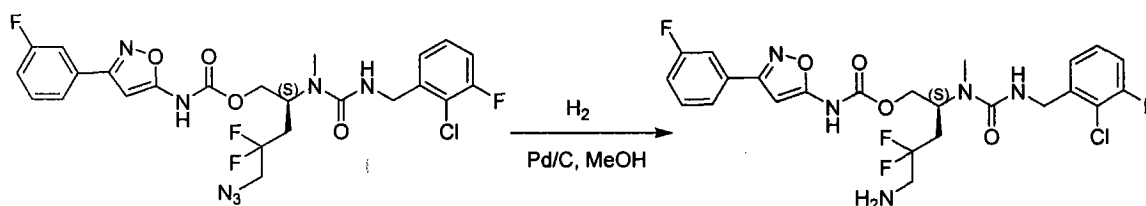
[1150] 将 2-氯-3-氟苄胺 (1.27g, 8mmol) 和 DIEA (2.78mL, 16mmol, 2.0 当量) 的 THF (10mL) 溶液加入到 4-硝基苯基氯甲酸酯 (1.62g, 8mmol) 的 THF (10mL) 溶液。将产生的混合物在室温下搅拌 20 分钟, 并加入到 (S)-5-叠氮基-4,4-二氟-2-(甲基氨基)戊-1-醇 (1.5g, 8.0mmol, 1.0 当量)、DIEA (2.78mL, 16mmol) 和 THF (10mL) 的混合物。将产生的混合物在室温下搅拌 1h。除去溶剂, 并在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得白色固体 (S)-1-(5-叠氮基-4,4-二氟-1-羟基戊-2-基)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲脒 (2.6g, 86%)。LRMS (M+H⁺) m/z 380.1。

[1151]



[1152] 100℃下,将 3-(3-氟苯基)异噁唑-5-羰基叠氮化物 (0.19g, 0.8mmol, 1.0 当量) 加入到 (S)-1-(5-叠氮基-4,4-二氟-1-羟基戊-2-基)-3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲 (0.30g, 0.8mmol, 1.0 当量) 的甲苯 (20mL) 溶液中。将混合物在 100℃下搅拌 1h。将混合物浓缩,并在 RP-HPLC 上使用乙腈和 H₂O 的混合物纯化以获得白色固体 (S)-5-叠氮基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4,4-二氟戊基 3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基氨基甲酸酯 (0.33g, 71%)。LRMS (M+H⁺) m/z 584.1。

[1153]



[1154] 将 10% Pd/C (0.1g) 加入到 (S)-5-叠氮基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4,4-二氟戊基 3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基氨基甲酸酯 (0.35g, 0.6mmol) 在 MeOH (2mL) 中的混合物。将混合物转移至高压釜反应器,载入 10psi 氢气,并搅拌 10 分钟。滤掉催化剂,并将滤液浓缩。残留物在 RP-HPLC 上使用具有 0.1% TFA 的乙腈和 H₂O 的混合物纯化。稀释液用饱和 NaHCO₃ 洗涤。将有机层浓缩以获得白色固体 (S)-5-氨基-2-(3-(2-氯-3-氟苄基)-1-甲基脲基)-4,4-二氟戊基 3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基氨基甲酸酯 (0.18g, 54%)。LRMS (M+H⁺) m/z 558.1。

[1155] 实施例 55:

[1156] 使用含有以下试剂的丙酮酸激酶和乳酸脱氢酶偶联 ATP 酶测定进行筛选测定: 钾 PIPES (50mM)、MgCl₂ (3mM)、KCl (100mM)、ATP (0.15mM)、DTT (1mM)、BSA (0.1mg/ml)、NADH (0.5mM)、PEP (1.5mM)、丙酮酸激酶 (4U/ml)、乳酸脱氢酶 (8U/ml) 和防沫剂 (50ppm) (表达的浓度是最终测定浓度)。22℃下,通过加入氢氧化钾将 pH 调节至 6.80。用含有以下试剂的更加敏感的丙酮酸激酶/辣根过氧化物酶/丙酮酸氧化酶偶联 ATP 酶测定进行先导物优化测定: 钾 PIPES (12mM)、MgCl₂ (2mM)、KCl (100mM)、ATP (0.15mM)、BSA (0.05mg/ml)、磷酸钾 (2mM)、amplex 红 (amplex red) (0.1mM)、PEP (0.1mM)、丙酮酸激酶 (4U/ml)、辣根过氧化物酶 (0.5U/ml)、丙酮酸氧化酶 (0.5U/ml) 和防沫剂 (50ppm) (表达的浓度是最终测定浓度)。22℃下,通过加入氢氧化钾将 pH 调节至 7.00。

[1157] 对这一测定具有特异性的蛋白质组分是鸡胗平滑肌肌球蛋白亚片段-1,其已经使用过量的 1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基]碳二亚胺盐酸盐和 N-羟基琥珀酰亚胺化学地交联于心肌动蛋白或骨骼肌动蛋白。通过滴定以实现所需的 ATP 水解的速率,经验地确定测定中交联平滑肌肌球蛋白的精确浓度。由于每种制剂中活性分子的部分的变化,浓度在各蛋白质制剂之间变化。

[1158] 通过首先制备测试化合物的稀释系列进行化合物剂量响应测定, 稀释系列中的每一个具有含有以下的测定混合物: 钾 PIPES、 MgCl_2 、KCl、ATP、BSA、磷酸钾、amplex 红、PEP、交联平滑肌肌动球蛋白 (亚片段-1)、防沫剂和水。通过加入等体积的含有以下的溶液启动测定: 钾 Pipes、 MgCl_2 、KCl、BSA、磷酸钾、丙酮酸激酶、辣根过氧化物酶、丙酮酸氧化酶、防沫剂和水。通过测量 amplex 红的荧光 (480nm 激发, 615nm 发射) 监控 ATP 水解。通过 4 参数方程 $y = \text{谷值} + ((\text{峰值} - \text{谷值}) / (1 + ((\text{IC}_{50}/X)^{\text{峰高 (hill)}})))$ 拟合产生的剂量响应曲线。 IC_{50} 被定义为 ATP 酶活性在剂量响应曲线的峰值和谷值之间的中间值时的浓度。

[1159] 本文描述的某些化学个体具有小于 $10 \mu\text{M}$ 的 IC_{50} ; 例如小于 $1 \mu\text{M}$ 。

[1160] 实施例 56

[1161] 使用与本文描述的那些程序相似的程序, 合成并测试以下表中的化合物。

[1162]

SMM IC50 中 值 (μM)	m/z M+H	化学名称
13.136	438.1	N-[(2-氯苯基)甲基](4-{[N-(1-乙基(4-哌啶基))氨基甲酰氧基]甲基}(2H-3,4,5,6-四氢吡喃-4-基))甲酰胺
3.299	500.1	N-[(2-氯苯基)甲基](4-{[N-(4-甲基-2-苯基(1,3-噻唑-5-基))氨基甲酰氧基]甲基}(2H-3,4,5,6-四氢吡喃-4-基))甲酰胺
11.834	465.1	{1-(2-氨基乙酰基)-4-[N-(2-噻吩基)氨基甲酰氧基]甲基}(4-哌啶基)}N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺
13.310	479.0 M+H ⁺ -Boc	(叔丁氧基)-N-[2-(4-{N-[2-(氯苯基)甲基]氨基甲酰基}-4-{[N-(4-甲基(2-噻吩基))氨基甲酰氧基]甲基}哌啶基)-2-氧代乙基]甲酰胺
7.971	377.0	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺
11.912	397.0	N-(4,5-二甲基(1,3-噻唑-2-基))[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基)-N-甲基羰基氨基]乙氧基]甲酰胺
1.672	383.0	[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-甲基(1,3-噻唑-2-基))甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.985	376.9	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基]乙氧基]N-(5-甲基(2-吡啶基)) 甲酰胺
4.553	431.1	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-(2-[N-[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]氨基甲酰氧基]乙基) 甲酰胺
18.151	378.0	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-(2-[N-(5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰氧基]乙基) 甲酰胺
0.073	433.0	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-(2-[N-(4-甲基苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]乙基) 甲酰胺
18.933	384.1	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-(2-[N-(5-甲基(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]乙基) 甲酰胺
0.089	446.1	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-(2-[N-(5-苯基(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]乙基) 甲酰胺
3.664	398.1	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-(2-[N-(5-乙基(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]乙基)-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
10.759	437.9	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-(2-[N-[5-(三氟甲基)(1,3,4-噻二唑-2-基)]氨基甲酰氧基]乙基)甲酰胺
6.784	366.9	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(5-甲基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺
14.536	367.2	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(3-甲基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺
12.415	444.1	N-{2-[N-(5-溴嘧啶-2-基)氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
1.353	443.9	N-{2-[N-(5-溴吡嗪-2-基)氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
5.256	388.2	[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-氰基(2-吡啶基))甲酰胺
0.719	431.2	[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-[5-(三氟甲基)(2-吡啶基)]甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
17.089	381.0	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-氟(2-吡啶基))甲酰胺
0.134	442.9	N-(5-溴(2-吡啶基))[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺
5.285	377.1	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(4-甲基(2-吡啶基))甲酰胺
14.581	363.1	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(2-吡啶基)甲酰胺
0.738	439.0	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-苯基(2-吡啶基))甲酰胺
0.182	389.1	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-乙烯基(2-吡啶基))甲酰胺
0.532	391.0	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-乙基(2-吡啶基))甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
13.134	357.1	N-(5-乙基(2-吡啶基))(2-{N-甲基[苄基氨基]羰基氨基}乙氧基)甲酰胺
0.117	419.1	N-[2-(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)乙基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.070	433.1	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(6-甲基苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺
2.524	421.0	6-{2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基]乙氧基]羰基氨基}吡啶-3-羧酸甲酯
14.789	428.2	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-{2-[N-(1-苯基吡啶-3-基)氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺
7.309	430.1	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基]乙氧基)-N-(5-苯基(1,3,4-噁二唑-2-基))甲酰胺
0.447	409.1	N-[5-(叔丁基)异噁唑-3-基][2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基]乙氧基]甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.906	403.1	N- 苯并 [d] 异噁唑 -3- 基 [2-({[(2- 氯苯基) 甲基] 氨基 } -N- 甲基羰基氨基) 乙氧基] 甲酰胺
12.898	402.1	N- 苯并咪唑 -2- 基 [2-({[(2- 氯苯基) 甲基] 氨基 } -N- 甲基羰基氨基) 乙氧基] 甲酰胺
3.896	406.1	6-{ [2-({[(2- 氯苯基) 甲基] 氨基 } -N- 甲基羰基氨基) 乙氧基] 羰基氨基 } 吡啶 -3- 甲酰胺
10.975	393.0	{ [(2- 氯苯基) 甲基] 氨基 } -N- (2- { N- [5-(羟基甲基) (2- 吡啶基)] 氨基甲酰氧基 } 乙基) -N- 甲基甲酰胺
2.325	405.1	N- { 2- [N- (5- 乙酰基 (2- 吡啶基)) 氨基甲酰氧基] 乙基 } { [(2- 氯苯基) 甲基] 氨基 } -N- 甲基甲酰胺
8.763	407.1	{ [(2- 氯苯基) 甲基] 氨基 } -N- (2- { N- [5-(羟基乙基) (2- 吡啶基)] 氨基甲酰氧基 } 乙基) -N- 甲基甲酰胺
16.482	421.1	{ [(2- 氯苯基) 甲基] 氨基 } -N- (2- { N- [5-(1- 羟基 - 异丙基) (2- 吡啶基)] 氨基甲酰氧基 } 乙基) -N- 甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.063	413.0	[2-({[(2- 氯苯基) 甲基] 氨基 } -N- 甲基羰基氨基) 乙氧基] -N-(3- 异喹啉基) 甲酰胺
2.631	413.2	[2-({[(2- 氯苯基) 甲基] 氨基 } -N- 甲基羰基氨基) 乙氧基] -N-(2- 喹啉基) 甲酰胺
10.456	575.0	(1-(2- 氨基乙酰基) -4- {[N-(5- 溴 (2- 吡啶基)) 氨基甲酰氧基] 甲基} (4- 哌啶基)) -N-[(2,3- 二氯苯基) 甲基] 甲酰胺
1.413	413.1	{ [(2- 氯苯基) 甲基] 氨基 } -N- 甲基 -N-[2-(N-(6- 喹啉基) 氨基甲酰氧基) 乙基] 甲酰胺
1.574	419.2	N-[2-(N- 苯并噻唑 -6- 基氨基甲酰氧基) 乙基] { [(2- 氯苯基) 甲基] 氨基 } -N- 甲基甲酰胺
4.232	510.2	{ 1-(2- 氨基乙酰基) -4- [(N-(2- 喹啉基) 氨基甲酰氧基) 甲基] (4- 哌啶基) } -N-[(2- 氯苯基) 甲基] 甲酰胺
0.402	530.1	(1-(2- 氨基乙酰基) -4- {[N-(4- 甲基苯并噻唑 -2- 基) 氨基甲酰氧基] 甲基} (4- 哌啶基)) -N-[(2- 氯苯基) 甲基] 甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
2.456	536.2	(1-(2-氨基乙酰基)-4-([N-(5-苯基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]甲基)(4-哌啶基))-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺
4.069	474.1	(1-(2-氨基乙酰基)-4-([N-(5-甲基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]甲基)(4-哌啶基))-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺
0.798	543.1	(1-(2-氨基乙酰基)-4-([N-(5-苯基(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]甲基)(4-哌啶基))-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺
0.222	510.1	{1-(2-氨基乙酰基)-4-([N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基)(4-哌啶基))}-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺
0.474	530.1	(1-(2-氨基乙酰基)-4-([N-(6-甲基苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]甲基)(4-哌啶基))-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺
1.511	584.1	[1-(2-氨基乙酰基)-4-([N-(6-(三氟甲基)苯并噻唑-2-基]氨基甲酰氧基)甲基)(4-哌啶基))-N-[(2-氯苯基)甲基]甲酰胺
0.136	449.0	N-[2-(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)乙基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基
		基}-N-(2-羟基乙基)甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.041	441.1	[(2S)-2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)丁氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.114	461.1	[(2S)-2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)丁氧基]-N-(6-甲基苯并噻唑-2-基)甲酰胺
10.273	414.1	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-喹喔啉-2-基甲酰胺
0.080	447.0	N-(5,6-二甲基苯并噻唑-2-基)[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺
8.858	497.0	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-[6-(甲基磺酰基)苯并噻唑-2-基]甲酰胺
0.980	503.0	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-[6-(三氟甲基)苯并噻唑-2-基]甲酰胺
0.362	486.9	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-[6-(三氟甲基)苯并噻唑-2-基]甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.343	491.0	2-([2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]羰基氨基)苯并噻唑-6-羧酸乙酯
0.272	449.0	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(6-甲氧基苯并噻唑-2-基)甲酰胺
3.134	449.0	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(4-甲氧基苯并噻唑-2-基)甲酰胺
0.248	487.9	N-(5,6-二氯苯并噻唑-2-基)[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺
2.978	420.1	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)甲酰胺
0.607	462.1	2-([2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]羰基氨基)苯并噻唑-6-甲酰胺
0.327	447.1	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-(3-吡啶基)(1,3,4-噻二唑-2-基))甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.373	447.1	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(5-(4-吡啶基)(1,3,4-噻二唑-2-基))甲酰胺
0.061	455.1	[(2S)-2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-3-甲基丁氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.205	475.1	[(2S)-2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-3-甲基丁氧基]-N-(6-甲基苯并噻唑-2-基)甲酰胺
0.070	469.1	[(2S)-2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-甲基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.443	489	[(2S)-2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-甲基戊氧基]-N-(6-甲基苯并噻唑-2-基)甲酰胺
0.694	512.1	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-[2-(3-二偶氮-3-氮杂丙-3-烯氧基)乙基]-N-[2-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]乙基]甲酰胺
0.389	486.2	N-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-[2-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]乙基]甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
2. 897	528. 2	{[(2- 氯苯基) 甲基] 氨基}-N-[2-(N-(3- 异喹啉基) 氨基甲酰氧基) 乙基]-N-[2-(三甲基氨基) 乙氧基] 乙基} 甲酰胺
0. 302	423. 1	[2-({[(2- 氯苯基) 甲基] 氨基}-N- 甲基羰基氨基) 乙氧基]-N-(4,5,6,7- 四氢苯并噻唑-2- 基) 甲酰胺
12. 002	429. 1	[2-({[(2- 氯苯基) 甲基] 氨基}-N- 甲基羰基氨基) 乙氧基]-N-(4- 羟基(2- 喹啉基)) 甲酰胺
0. 170	413. 1	[2-({[(2- 氯苯基) 甲基] 氨基}-N- 甲基羰基氨基) 乙氧基]-N-(3- 喹啉基) 甲酰胺
2. 476	444. 1	[2-({[(2- 氯苯基) 甲基] 氨基}-N- 甲基羰基氨基) 乙氧基]-N-(6- 甲基-4- 氧代(3- 氢喹啉-2- 基)) 甲酰胺
0. 747	561. 2	(3S)-3-({[(2- 氯苯基) 甲基] 氨基}-N- 甲基羰基氨基)-4-(N-(3- 异喹啉基) 氨基甲酰氧基) 丁酸苯甲酯
0. 735	581. 1	(3S)-3-({[(2- 氯苯基) 甲基] 氨基}-N- 甲基羰基氨基)-4-[N-(6- 甲基苯并噻唑-2- 基) 氨基甲酰氧基] 丁酸苯甲酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.052	457.1	[(2S)-2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-4-羟基丁氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.050	485.1	(3S)-3-([[(2-氯苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-4-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丁酸甲酯
0.483	488.2	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-N-[2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]甲酰胺
1.082	514.2	N-{2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]乙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-[2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]甲酰胺
0.535	500.2	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-[2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]-N-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙基甲酰胺
10.874	411.2	4-([[(2-氯苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-N-(3-异喹啉基)丁酰胺
12.677	397.1	3-([[(2-氯苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-N-(3-异喹啉基)丙酰胺
0.205	575.2	(4S)-4-([[(2-氯苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酸苯甲酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.088	499.1	(4S)-4-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酸甲酯
8.410	427.1	[(2R)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.792	427.1	{[(2-氯苯基)甲基]甲基氨基}-N-[2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]-N-甲基甲酰胺
13.802	472.2	[2-(N-((2R)-2-氨基-3-羟基丙基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}羰基氨基)乙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.115	427.1	[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.053	471.0	[(2S)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.068	433.1	N-{{(1S)-2-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]乙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.247	421.0	N-{(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丙基}-N-甲基{[(2-甲基苯基)甲基]氨基}甲酰胺
7.139	403.0	N-苯并噁唑-2-基[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺
0.134	455.0	N-(5,6-二氟苯并噁唑-2-基)[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基基)乙氧基]甲酰胺
0.031	513.1	(5S)-5-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己酸甲酯
0.291	499.1	(5S)-5-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己酸
0.030	485.2	N-{(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.027	510.2	N-{(1S)-6-二偶氮-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-6-氮杂己-6-烯基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.033	484.2	N-{{(1S)-5-氨基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基}}[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.099	533.2	N-{{(1S)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-1-[(苯基甲氧基)甲基]乙基}}[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
1.679	499.2	N-{{(1S)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-1-[(苯基甲氧基)甲基]乙基}-N-甲基[苄基氨基]甲酰胺
1.501	471.2	(3S)-3-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丁酸
0.128	485.2	[(2R)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-羟基己氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.061	485.2	N-{{(1S)-3-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-甲基丁基}}[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.115	514.1	(3S)-3-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-N-甲氧基-N-甲基丁酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.291	526.2	N-{(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-吗啉-4-基丙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.069	513.2	N-{(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.122	497.2	N-{(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基}{[(2-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.132	539.2	N-{(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-(4-甲基哌嗪基)丙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.337	567.3	N-{(1S)-3-(4-乙酰基哌嗪基)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.469	597.3	4-[(3S)-3-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丁基]哌嗪羧酸乙酯
0.275	603.3	N-{(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]丙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.037	531.2	(5S)-5-([[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己酸甲酯
0.026	531.2	(5S)-5-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己酸甲酯
0.038	471.2	N-[(1S,3S)-3-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.051	471.2	N-[(1S,3R)-3-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.065	499.3	N-[(1S)-4-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-甲基戊基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.027	503.5	N-[(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基]{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.075	531.3	N-[(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基]{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μM)	m/z M+H	化学名称
0.020	503.2	N-[(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.026	470.2	[(2S)-5-氨基-2-([(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.024	515.2	(5S)-5-([(2,3-二氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己酸甲酯
0.019	547.2	(5S)-5-([(2,3-二氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己酸甲酯
0.020	531.2	(5S)-5-([(3-氯-2-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己酸甲酯
0.022	487.2	N-[(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基][(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.050	485.2	N-[(1S)-4-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基][(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.047	542.3	(5S)-5-([[(2-氯苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-N-甲氧基-N-甲基己酰胺
0.043	497.2	N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-氧代己基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.040	499.2	N-[(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]己基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.019	519.2	N-[(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]戊基]{[(2,3-二氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.042	531.2	N-[(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.049	547.2	N-[(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基]{[(2,3-二氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.048	515.2	N-[(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.045	531.2	N-{(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基}{[(3-氯-2-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.191	515.2	N-{(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基}{[(2,4-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.111	547.2	N-{(1S)-5-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-5-甲基己基}{[(2,4-二氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.126	527.2	[(2S)-2-2-([(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-4-甲基戊氧基]-N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)甲酰胺
0.046	503.2	N-{(1S)-3-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-甲基丁基}{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.682	513.1	(3S)-4-[N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]-3-([(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)丁酸
0.107	527.2	(3S)-4-[N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]-3-([(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)丁酸甲酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.057	526.2	N-[(5S)-5-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基]乙酰胺
2.949	402.0	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-[2-(N-(4-氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)氨基甲酰氧基)乙基]-N-甲基甲酰胺
0.145	545.2	N-((1S)-1-{[N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.488	402.0	[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(8-氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲酰胺
0.036	620.2	N-[(5S)-5-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基]-2-二偶氮-3,3,3-三氟丙酰胺
0.061	545.2	N-((1S)-1-{[N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.085	545.2	N-((1S)-1-{[N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(3-氯-2-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
1. 232	471. 2	N-{(1R)-2-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-2-甲基丙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
1. 068	471. 2	(2R)-2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙酸甲酯
0. 046	522. 1	N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0. 028	522. 1	N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0. 048	503. 2	N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0. 067	503. 1	N-{(1S)-3-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-甲基丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0. 209	402. 1	[2-({[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-(8-氢吡咯并[1,2-e]嘧啶-3-基)甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.205	543.1	N-[(1S)-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-1-[(3-氧哌嗪基)甲基]乙基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.585	543.2	N-[(1S)-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-1-[(4-甲基哌嗪基)甲基]乙基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.481	512.2	N-[(1S)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-1-(吗啉-4-基甲基)乙基]{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.308	557.2	[(2S)-2-([(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基]-3-(4-甲基-3-氧哌嗪基)丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.408	517.2	[(2S)-2-([(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基]-4-羟基-3,4-二甲基戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.787	517.2	[(2S)-2-([(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基]-4-羟基-3,4-二甲基戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.066	506.2	N-[(1S)-1-[(二甲基氨基)甲基]-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.109	475.0	[[(2S)-1-[N-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基甲酰基]吡咯烷-2-基) 甲氧基]-N-(6-氟-3-异喹啉基)) 甲酰胺
0.061	521.2	[(2S)-2-([(2-氯-3-氟苯基) 甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-4-甲基戊氧基]-N-(5-氟-3-异喹啉基)) 甲酰胺
0.163	521.2	[(2S)-2-([(2-氯-4-氟苯基) 甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-4-甲基戊氧基]-N-(5-氟-3-异喹啉基)) 甲酰胺
0.299	503.2	[(2S)-2-([(2-氯苯基) 甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-4-甲基戊氧基]-N-(5-氟-3-异喹啉基)) 甲酰胺
0.449	553.2	N-{(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基) 氨基甲酰氧基) 甲基]-3-(4-甲基-3-氧哌嗪基) 丙基} [(2-氯苯基) 甲基] 氨基)-N-甲基甲酰胺
0.559	539.2	N-{(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基) 氨基甲酰氧基) 甲基]-3-(3-氧哌嗪基) 丙基} [(2-氯苯基) 甲基] 氨基)-N-甲基甲酰胺
0.095	521.2	[(2S)-2-([(2-氯-3-氟苯基) 甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-4-甲基戊氧基]-N-(7-氟-3-异喹啉基)) 甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μM)	m/z M+H	化学名称
0.147	521.2	[(2S)-2-([[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-4-甲基戊氧基戊氧基]-N-(7-氟(3-异喹啉基)) 甲酰胺
0.324	503.2	[(2S)-2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-4-羟基-4-甲基戊氧基]-N-(7-氟(3-异喹啉基)) 甲酰胺
0.036	463.2	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-乙基-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基} 甲酰胺
0.132	477.0	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-(甲基乙基) 甲酰胺
0.038	463.2	{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-乙基-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基} 甲酰胺
0.166	477.0	{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-(甲基乙基) 甲酰胺
0.644	549.2	N-((1S)-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-(甲基乙基) 甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
1. 105	531. 2	N-((1S)-1-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-3-羟基-3-甲基丁基)[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-(甲基乙基)甲酰胺
0. 838	475. 0	[((2S)-1-[N-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基甲酰基]吡咯烷-2-基)甲氧基]-N-(8-氢吡咯并[1,2-e]嘧啶-3-基)甲酰胺
0. 151	416. 0	[2-([[(2-氯苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基甲酰胺
0. 046	475. 0	[((2S)-1-[N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基]吡咯烷-2-基)甲氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
1. 203	507. 1	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-(2-羟基-2-甲基丙基)甲酰胺
0. 174	517. 1	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-(2,2,2-三氟乙基)甲酰胺
12. 035	461. 0	{[(2-氯-3-甲氧基苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.166	517.1	N-((1S)-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-乙基甲酰胺
0.031	535.2	N-((1S)-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-3-羟基-3-甲基丁基){[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-乙基甲酰胺
0.030	596.2	N-((1S)-4-氨基-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.041	533.2	N-((1S)-4-氨基-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-溴苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.496	557.2	N-(2-氨基乙基)(4-{N-[(2-氯苯基)甲基]氨基甲酰基}-4-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)哌啶基)甲酰胺
2.865	645.3	(叔丁氧基)-N-[2-(4-{N-[(2-溴苯基)甲基]氨基甲酰基}-4-([N-(4-乙基苯基)氨基甲酰氧基]甲基)哌啶基)-2-氧代乙基]-N-甲基甲酰胺
0.163	545.2	[(4-{N-[(2-溴苯基)甲基]氨基甲酰基}-1-[2-(甲基氨基)乙酰基](4-哌啶基))甲氧基]-N-(4-乙基苯基)甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.086	499.0	N-(2,2-二氟乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}甲酰胺
0.739	531.0	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-(3,3,3-三氟丙基)甲酰胺
0.070	MS : 491.0 (M+1)	[((2S,4R)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}-4-羟基吡咯烷-2-基)甲氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.183	458.0	[((2S)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基甲酰胺
1.223	447.1	{[(2-氯-3-羟基苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺
3.162	474.0	(2-{1-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基}乙氧基)-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.017	506.1	N-((1S)-4-氨基-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
5.406	491.1	((5S,3R)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基氧基)-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
1.037	474.1	{[(2S)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}吡咯烷-2-基)甲基]氨基}-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
3.864	489.0	2-氯-3-{[(N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基氨基甲酰基)氨基]甲基}苯甲酸甲酯
0.235	491.2	4-氨基-N-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基丁酰胺
0.036	488.2	N-((1S)-4-氨基-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.063	552.2	N-((1S)-4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.322	490.0	{[(2S,4R)-4-氨基-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
2.067	647.1	N-((5S,3R)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}-5-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}吡咯烷-3-基)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]乙酰胺
0.050	547.0	N-((5S,3R)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}-5-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}吡咯烷-3-基)-2-氨基乙酰胺
1.989	461.0	[[(2S)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}氮杂环丁烷-2-基)甲氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.022	489.2	N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁-3-烯基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.027	523.2	N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.041	606.2	N-((1S)-4-[(叔丁氧基)羰基氨基]-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.017	488.1	N-[(1S)-4-氨基-1-{[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基}丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.024	488.2	N-[(1S)-4-氨基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基][(2-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.016	504.2	N-[(1S)-4-氨基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基][(2,3-二氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
3.135	461.2	([(2-氯-3-(羟基甲基)苯基]甲基)氨基)-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺
0.056	462.2	N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2,2-二甲基丁酰胺
0.685	488.2	N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基戊-4-烯酰胺
0.251	522.2	N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-4,5-二羟基-2-甲基戊酰胺
0.088	506.2	N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-5-羟基-2-甲基戊酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
1. 873	465. 1	{[(2,5-二氯苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺
0. 567	449. 2	{[(5-氯-2-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺
0. 044	535. 2	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酸甲酯
0. 057	549. 2	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酸乙酯
0. 087	564. 2	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-N-甲基戊酰胺
0. 037	552. 2	N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-[(2-氟乙基)氨基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0. 041	570. 2	N-((1S)-4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.037	588.2	N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.045	582.2	N-((1S)-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷基)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.175	596.2	N-((1S)-4-(3,3-二氟吡咯烷基)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.020	507.2	N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
9.285	448.2	N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-甲基丁酰胺
0.025	503.2	N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-5-羟基戊基){[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.021	521.2	N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-5-羟基戊基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.051	523.2	N-((1S,3S)-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.027	523.2	N-((1S,3R)-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.242	648.1	4-{2-[(叔丁氧基)羰基氨基]乙酰基氨基}-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-[2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基]-2-甲基丁酰胺
0.027	548.1	4-(2-氨基乙酰基氨基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-[2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基]-2-甲基丁酰胺
0.086	505.2	5-氨基-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-[2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基]-2-甲基戊酰胺
0.095	520.2	N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-[2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基]-6-羟基-2-甲基己酰胺
0.036	562.2	5-(2-氨基乙酰基氨基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-[2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基]-2-甲基戊酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.035	522.2	N-((1S)-4-氨基-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-3-羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.420	474.2	N-{2-[N-(5-溴-4-甲基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
5.208	413.2	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(5-氟-4-甲基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺
11.011	395.2	{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(5-氟-4-甲基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺
0.020	520.2	N-((1S)-4-氨基-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)戊基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.697	490.2	N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基戊酰胺
0.012	593.2	(2S)-N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.010	593.2	(2R)-N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺
0.009	563.2	N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]-2-氨基乙酰胺
0.086	538.2	N-({(1S)-4-氨基-5,5-二氟-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)戊基}[(2-氯苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺
0.047	492.2	N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-4-羟基-2-甲基丁酰胺
2.820	634.3	2-({2-[(叔丁氧基)羰基氨基]乙酰基氨基}甲基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-甲基丁酰胺
1.146	534.2	2-[(2-氨基乙酰基氨基)甲基]-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-甲基丁酰胺
0.066	449.2	{[(2-氯-5-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.389	591.1	2-{2-[(叔丁氧基)羰基氨基]乙基}-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-甲基丁酰胺
0.112	491.1	4-氨基-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基丁酰胺
0.047	549.0	N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-4-(2-羟基乙酰基氨基)-2-甲基丁酰胺
0.233	678.1	4-{(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-羟基丙酰基氨基}-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基丁酰胺
0.047	578.1	4-{(2S)-2-氨基-3-羟基丙酰基氨基}-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基丁酰胺
0.067	579.1	4-(2,3-二羟基丙酰基氨基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基丁酰胺
0.078	519.2	6-氨基-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基己酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
2.384	491.2	[[(2R,3R)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}-3-羟基吡咯烷-2-基) 甲氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基)) 甲酰胺
0.146	631.2	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基)) 氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二甲基磷酸酯
10.862	539.2	N-((1S,3S)-1-{[N-(6-氟-2-羟基(3-异喹啉基)) 氨基甲酰氧基]甲基}-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
15.148	539.2	N-((1S,3R)-1-{[N-(6-氟-2-羟基(3-异喹啉基)) 氨基甲酰氧基]甲基}-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.594	397.2	N-{2-[N-(5-氯(2-吡啶基)) 氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
2.483	522.2	((4S)-6-(氨基甲基)-1-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-6-氟-3-甲基-2-氧代(1,3-二氮杂全氢环己基-4-基)) 甲氧基)-N-(6-氟(3-异喹啉基)) 甲酰胺
0.018	556.2	N-((1S)-4-氨基-5,5-二氟-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基)) 氨基甲酰氧基]甲基}戊基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.216	690.2	N-((1S)-5,5-二氟-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-4-(苯基甲氧基)羰基氨基]戊基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.721	616.0	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基-1-氢甲基磷酸酯
0.050	521.2	N-((1S)-3,4-二氨基-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.064	576.1	6-(2-氨基乙酰基氨基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-2-甲基己酰胺
0.166	536.1	N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-2-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-5,6-二羟基-2-甲基己酰胺
0.048	522.2	N-((1S,3R)-4-氨基-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-3-羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.053	522.2	N-((1S,3S)-4-氨基-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-3-羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.627	601.0	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯
0.235	555.2	2-{2-[(2,2-二氟乙基)氨基]乙基}-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-甲基丁酰胺
2.669	420.2	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(5-氟基-4-甲基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺
0.882	409.2	N-{2-[N-(4,5-二甲基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
1.850	391.2	N-{2-[N-(4,5-二甲基(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.021	608.3	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基 2-(二甲基氨基)乙酸酯
0.087	580.1	(3S)-N-(2,3-二羟基丙基)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.025	649.2	(3S)-N-{2-[(叔丁氧基)羰基氨基]乙基}-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酰胺叔丁酯
0.249	689.2	4-[(3S)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酰胺氨基]哌啶羧酸叔丁酯
0.162	675.2	4-[(3S)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酰胺]哌嗪羧酸叔丁酯
0.037	549.1	(3S)-N-(2-氨基乙基)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酰胺
0.133	589.2	(3S)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-N-(4-哌啶基)丁酰胺
0.054	575.1	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-氧代-4-哌嗪基丁氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.218	490.2	[((2S,3S)-3-氨基-1-[N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基]吡咯烷-2-基)甲氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.035	516.0	[[(2S,3S)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}-3-(二偶氮杂乙烯基)吡咯烷-2-基}甲氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
1.152	509.1	N-{2-[N-(5-溴(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
6.109	489.1	3-{2-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基}乙氧基]羰基氨基}异喹啉-5-羧酸甲酯
0.171	432.1	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-[2-(N-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)乙基]甲酰胺
0.770	507.1	(3S)-3-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酸
0.182	679.2	N-{(2R)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-羟基丙基}(3S)-3-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酰胺
0.064	579.1	N-((2R)-2-氨基-3-羟基丙基)(3S)-3-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.152	576.2	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-吗啉-4-基-4-氧代丁氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基)) 甲酰胺
0.044	491.2	[({(3S,2R)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}甲酰基}-3-羟基吡咯烷-2-基) 甲氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基)) 甲酰胺
0.026	535.2	N-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基)) 氨基]甲酰氧基] 丙基]-2-氨基乙酰胺
0.051	565.2	(2S)-N-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基)) 氨基]甲酰氧基] 丙基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺
0.092	565.2	(2R)-N-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基)) 氨基]甲酰氧基] 丙基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺
0.033	578.2	[(2S)-3-[(叔丁氧基)羰基氨基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基) 丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基)) 甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.018	478.1	[(2S)-3-氨基-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.022	606.2	(5S)-5-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基 2-(二甲基氨基)乙酸酯
0.020	550.2	N-((1S)-5-二偶氮-3-氟-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-5-氮杂戊-5-烯基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.672	432.1	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-[2-(N-吡啶并[2,3-d]吡啶-7-基氨基甲酰氧基)乙基]甲酰胺
0.923	461.2	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-(2-[N-(5-(羟基甲基)(3-异喹啉基)]氨基甲酰氧基)乙基)-N-甲基甲酰胺
0.172	509.1	N-{2-[N-(8-溴(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
1.204	473.2	N-{2-[N-(5-乙酰基(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.838	474.2	3-{[2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)乙氧基]羰基氨基}异喹啉-5-甲酰胺
0.011	524.2	N-((1S)-4-氨基-3-氟-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.032	629.2	(5S)-5-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基二甲基磷酸酯
0.044	619.2	N-((1S)-4-(1,3-二氧代苯并[c]氮杂环戊烯-2-基)-1-([N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.010	545.2	N-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基]-2-氨基乙酰胺
0.019	575.2	(2S)-N-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺
0.009	575.2	(2R)-N-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.020	592.2	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基 2-(二甲基氨基)乙酸酯
0.144	587.1	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基二氢磷酸酯
0.049	492.1	[(2S)-4-氨基-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)丁氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.060	549.2	N-[(3S)-3-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁基]-2-氨基乙酰胺
0.220	720.1	(5S)-5-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基 (2S)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-甲基丁酸酯
0.267	720.1	(5S)-5-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基 (2R)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-甲基丁酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.016	620.1	(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基(2S)-2-氨基-3-甲基丁酸酯
0.016	620.1	(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基(2R)-2-氨基-3-甲基丁酸酯
0.074	599.0	(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基二氢磷酸酯
0.008	548.1	N-((1S)-4-(脒基氨基)-1-({[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基))([2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺
0.026	549.1	N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]氨基酰胺
0.014	587.2	N-(4-{{[(1E)-2-氰基-1-(甲基氨基)-2-氮杂乙炔基]氨基}-1-{{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基}}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺
0.011	594.2	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基(2S)-2-氨基-3-羟基丙酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.008	594.1	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基(2R)-2-氨基-3-羟基丙酸酯
0.013	606.2	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基(2S)-2-氨基-3-甲基丁酸酯
0.009	606.2	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基(2R)-2-氨基-3-甲基丁酸酯
0.638	432.2	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基-N-[2-(N-吡啶并[3,2-d]吡啶-6-基氨基甲酰氧基)乙基]甲酰胺
0.047	489.1	N-{(1S)-4-氨基-1-[(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.419	489.1	N-{(1S)-4-氨基-1-[(N-吡啶并[3,2-d]吡啶-6-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.128	689.3	4-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.153	663.3	(4S)-N-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酰胺
0.108	693.3	N-[(2R)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-羟基丙基](4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酰胺
0.065	689.3	3-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酰胺氨基]吡咯烷羧酸叔丁酯
0.849	456.1	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(8-氟基(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺
0.056	563.2	(4S)-N-(2-氨基乙基)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酰胺
0.037	589.2	N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-氧代-4-哌嗪基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.101	593.2	N-((2R)-2-氨基-3-羟基丙基)(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基])-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酰胺
0.067	589.2	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基])-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-N-吡咯烷-3-基戊酰胺
0.086	579.1	(2S)-N-[(3S)-3-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基])-N-甲基羰基氨基]-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺
0.073	579.2	(2R)-N-[(3S)-3-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基])-N-甲基羰基氨基]-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺
0.007	573.2	N-(4-([[(1E)-1-氨基-2-氟基-2-氮杂乙烯基]氨基]-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基])-N-甲基甲酰胺
0.005	591.2	N-(4-([[(1E)-1-氨基-2-氨基甲酰基-2-氮杂乙烯基]氨基]-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基])-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.017	601.2	N-((1S)-4-{[(1Z)-1-(二甲基氨基)-2-氰基-2-氮杂乙基]氨基}-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.068	511.0	N-(6-溴(3-异喹啉基))[2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺
0.173	636.2	N-((1S)-4-(1,3-二氧代苯并[c]氮杂环戊烯-2-基)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.154	676.2	(2S)-N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)戊基]-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-羟基丙酰胺
0.041	576.2	(2S)-N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)戊基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺
0.606	676.2	(2S)-N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-吡啶并[3,2-d]吡啶-6-基氨基甲酰氧基)戊基]-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-羟基丙酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.165	576.2	(2S)-N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基]-5-(N-吡啶并[3,2-d]吡啶-6-基氨基甲酰氧基)戊基]-2-氨基-3-羟基丙酰胺
0.418	739.2	(3S)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-4-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-1-[(甲氧基氧磷基)甲基]丁基二甲基磷酸酯
0.219	489.0	3-{[2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基]乙氧基]羰基氨基}异喹啉-6-羧酸甲酯
0.038	520.1	N-((1S)-3-氨基甲酰基-1-({[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丙基))[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺
0.330	521.1	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酸
0.038	517.2	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酸甲酯
0.147	506.1	N-[(1S)-4-氨基-1-({N-[5-(三氟甲基)(2-吡啶基)]氨基甲酰氧基}甲基)丁基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.025	519.1	N-((1S)-3-脒基-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)丙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.111	547.1	N-((1S)-4-(乙基氨基)-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-4-亚氨基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.279	503.2	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酸
0.267	509.0	N-(7-溴(3-异喹啉基))[2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)乙氧基]甲酰胺
0.030	572.3	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基 2-(二甲基氨基)乙酸酯
0.137	567.2	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基二氢磷酸酯
0.031	586.3	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基 (2S)-2-氨基-3-甲基丁酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.025	586.3	(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基(2R)-2-氨基-3-甲基丁酸酯
0.586	764.1	(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]丙酸酯
0.018	608.1	(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基(2S)-2-氨基-3-羟基丙酸酯
0.828	764.1	(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基(2R)-3-(叔丁氧基)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]丙酸酯
0.017	608.1	(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基(2R)-2-氨基-3-羟基丙酸酯
0.065	532.1	(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)己酸甲酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.927	518.1	(5S)-5-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)己酸
0.115	504.1	N-[(1S)-5-羟基-1-[(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]戊基]{[(2-氟-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.116	532.1	(5S)-5-([[(2-氟-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-(N-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)己酸甲酯
1.364	518.1	(5S)-5-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-(N-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)己酸
0.395	489.2	N-[(1S)-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-3,4-二羟基丁基]{[(3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.108	489.1	3-{[2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)乙氧基]羰基氨基}异喹啉-7-羧酸甲酯
0.024	568.2	N-[(1S)-5-二偶氮-3,3-二氟-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-5-氮杂戊-5-烯基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.129	472.2	[(2S)-5-氨基-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)戊氧基)-N-(5-氯(2-吡啶基))甲酰胺
0.814	444.2	[(2S)-3-氨基-2-({[(3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基)-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.071	472.1	N-{(1S)-1-[(N-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁-3-烯基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.207	506.1	N-{(1S)-3,4-二羟基-1-[(N-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.030	542.2	N-((1S)-4-氨基-3,3-二氟-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.029	622.2	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基(2S)-2-氨基-3-甲基丁酸酯
0.026	622.2	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基(2R)-2-氨基-3-甲基丁酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.038	610.1	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基(2S)-2-氨基-3-羟基丙酸酯
0.030	610.1	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基(2R)-2-氨基-3-羟基丙酸酯
0.098	686.2	N-[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙基][4-(苯基羰基)苯基]甲酰胺
0.084	686.2	N-[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙基][3-(苯基羰基)苯基]甲酰胺
0.143	696.1	N-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基][4-(苯基羰基)苯基]甲酰胺
0.077	696.2	N-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基][3-(苯基羰基)苯基]甲酰胺
0.146	612.2	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-3-[(苯基甲氧基)羰基氨基]丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.255	635.2	N-[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙基]-2-([叔丁氧基)羰基氨基]乙酰胺
0.359	461.0	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-(2-[N-(7-(羟基甲基)(3-异喹啉基))]氨基甲酰氧基}乙基)-N-甲基甲酰胺
0.545	461.1	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-(2-[N-(6-(羟基甲基)(3-异喹啉基))]氨基甲酰氧基}乙基)-N-甲基甲酰胺
0.018	471.1	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)戊-4-烯氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
8.105	509.1	{[(5-溴-2-氯苯基)甲基]氨基}-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))]氨基甲酰氧基}乙基}-N-甲基甲酰胺
0.101	457.1	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)戊-4-烯氧基]-N-(5-氯(2-吡啶基))甲酰胺
0.034	505.2	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
1. 226	489. 2	4- 氯 -3- {[(N- {2- [N- (6- 氟 (3- 异喹啉基)) 氨基甲酰氧基] 乙基} -N- 甲基氨基甲酰基) 氨基] 甲基} 苯甲酸甲酯
0. 028	505. 2	[(2S, 4R)-2-({[(2- 氯 -3- 氟苯基) 甲基] 氨基}-N- 甲基羰基氨基)-4, 5- 二羟基戊氧基]-N-(3- 异喹啉基) 甲酰胺
0. 053	505. 2	[(2S, 4S)-2-({[(2- 氯 -3- 氟苯基) 甲基] 氨基}-N- 甲基羰基氨基)-4, 5- 二羟基戊氧基]-N-(3- 异喹啉基) 甲酰胺
0. 152	489. 1	[(2S)-2-({[(2- 氯 -3- 氟苯基) 甲基] 氨基}-N- 甲基羰基氨基)-4, 5- 二羟基戊氧基]-N-(5- 氯 (2- 吡啶基)) 甲酰胺
0. 285	585. 2	(4S)-4-({[(2- 氯 -3- 氟苯基) 甲基] 氨基}-N- 甲基羰基氨基)-2- 羟基-5-(N-(3- 异喹啉基) 氨基甲酰氧基) 戊基二氢磷酸酯
1. 938	490. 2	[(2S)-2-({[(3- 氟苯基) 甲基] 氨基}-N- 甲基羰基氨基)-4, 5- 二羟基戊氧基]-N-(3- 异喹啉基) 甲酰胺
0. 253	565. 2	(5S)-5-({[(2- 氯苯基) 甲基] 氨基}-N- 甲基羰基氨基)-6-(N-(3- 异喹啉基) 氨基甲酰氧基) 己基二氢磷酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.021	590.2	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基 2-(二甲基氨基)乙酸酯
0.086	619.1	N-[(1S)-4-(1,3-二氧代苯并[c]氮杂环戊烯-2-基)-1-[(N-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.088	489.1	N-[(1S)-4-氨基-1-[(N-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.015	489.2	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.200	569.2	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯
0.022	571.2	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-哌嗪基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.080	672.2	4-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.154	455.2	N-{(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁-3-烯基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.046	489.2	N-{(1S)-3,4-二羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.042	489.2	N-{(1S,3S)-3,4-二羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.033	489.2	N-{(1S,3R)-3,4-二羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
14.845	461.2	({[2-氯-5-(羟基甲基)苯基]甲基}氨基)-N-{2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}-N-甲基甲酰胺
0.599	569.2	(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯
0.042	501.2	N-[(2S)-2-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙基]-2-氨基乙酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.012	508.1	N-[(1S)-4-氨基-3,3-二氟-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基][(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.015	524.2	N-[(1S)-4-氨基-3,3-二氟-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.235	603.2	(4S,2R)-4-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯
0.543	603.2	(2S,4S)-4-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯
0.051	639.1	(5S)-5-([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]己基二乙基磷酸酯
0.051	472.2	N-[(1S)-1-[(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁-3-烯基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.120	506.2	N-[(1S)-3,4-二羟基-1-[(N-吡啶并[4,3-d]吡啶-3-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.021	517.1	N-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙基]-2-氨基乙酰胺
0.052	611.2	(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基二甲基磷酸酯
0.191	583.2	(5S)-5-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基二氢磷酸酯
0.035	533.2	(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己酸甲酯
0.324	569.2	(4S,2R)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯
0.745	569.2	(2S,4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯
0.046	505.2	[(2S)-2-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-羟基己氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.063	613.1	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基二甲基磷酸酯
0.238	585.1	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基二氢磷酸酯
0.163	541.2	[(2S)-2-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-4-氧代-4-哌嗪基丁氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.080	557.2	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-4-氧代-4-哌嗪基丁氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.074	507.2	[(2S,4S)-2-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.058	507.2	[(2S,4R)-2-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.052	531.1	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]己酸甲酯

SMM IC50 中 值 (μM)	m/z M+H	化学名称
0.305	515.2	(5R)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己酸甲酯
0.182	499.1	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(5-氯(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]己酸甲酯
1.197	490.5	N-[(1S)-3,4-二羟基-1-[(N-喹啉-2-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.023	511.1	[(2S,4R)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-苯并噻唑-2-基甲酰胺
0.036	501.2	(4S)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酸甲酯
0.043	519.2	(4S)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酸甲酯
0.021	473.2	N-[(1S)-4-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.026	491.2	N-((1S)-1-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-4-羟基丁基)[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.091	548.5	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(5-苯基(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]己酸甲酯
0.267	566.5	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(5-(4-氟苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]己酸甲酯
0.543	582.5	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(5-(4-氯苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]己酸甲酯
0.456	562.5	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(5-(4-甲基苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]己酸甲酯
0.493	578.5	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(5-(4-甲氧基苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]己酸甲酯
0.200	582.5	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(5-(2-氯苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基))氨基甲酰氧基]己酸甲酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
2.106	487.2	[(2R)-2-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基])-N-甲基羰基氨基)-6-羟基己氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.559	595.2	(5R)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基])-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基二甲基磷酸酯
7.243	567.5	(5R)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基])-N-甲基羰基氨基)-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基二氢磷酸酯
0.101	583.5	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基])-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]己基羟基磺酸酯
0.067	523.5	[(2R,4R)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基])-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.201	549.4	[(2R)-3-((4R)-2-氧代(1,3-二氧戊环-4-基))-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基])-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.189	559.2	[(2S)-2-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基])-N-甲基羰基氨基)-4-氧代-4-哌嗪基丁氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.365	571.5	(4S)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基二氢磷酸酯
0.273	487.4	(4S)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]戊酸
0.299	505.5	(4S)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酸
0.187	655.7	4-[(4S)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯
0.249	673.7	4-[(4S)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯
0.275	533.1	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-[5-(三氟甲基)(2-吡啶基)]氨基甲酰氧基]己酸甲酯
1.120	627.5	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-[5-(4-溴苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基)]氨基甲酰氧基]己酸甲酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
1. 801	573. 5	(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-{N-[5-(4-氟基苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基)]氨基甲酰氧基}己酸甲酯
0. 207	566. 5	(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-{N-[5-(2-氟苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基)]氨基甲酰氧基}己酸甲酯
0. 243	553. 4	(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯
0. 063	601. 5	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯
0. 060	503. 1	N-((1S)-5-羟基-1-{[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]甲基}戊基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
8. 926	603. 1	(2S,4R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯
6. 806	603. 1	(2R,4R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.393	523.2	N-((3S,1R)-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-3,4-二羟基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.184	549.2	N-{(1R)-1-[(4S)-2-氧代(1,3-二氧戊环-4-基))甲基]-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.042	555.4	N-{(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-氧代-4-哌嗪基丁基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.055	573.4	N-((1S)-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-4-氧代-4-哌嗪基丁基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.149	511.2	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-[5-(叔丁基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基]己酸甲酯
0.840	587.2	(4S,2R)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯
1.278	495.1	({(1S,3R)-1-[(N-苯并噁唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基]-3,4-二羟基丁基}甲基氨基)-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.559	529.1	[[(1S,3R)-1-{{N-(5-氯苯并噁唑-2-基)氨基甲酰氧基}甲基}-3,4-二羟基丁基)甲基氨基]-N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]甲酰胺
0.699	545.1	(5S)-5-({N-[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基甲酰基}甲基氨基)-6-{N-[5-(4-甲基苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}己酸甲酯
0.104	561.1	N-{1-[(4R)-2,2-二甲基(1,3-二氧戊环-4-基))甲基](1S)-2-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]乙基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基-N-甲基甲酰胺
0.046	521.1	N-((1S,3R)-3,4-二羟基-1-{{N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基}甲基}丁基)[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基-N-甲基甲酰胺
1.434	523.1	(5S)-5-({N-[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-{N-[5-(三氟甲基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}己酸甲酯
1.279	625.2	(2S,4R)-4-({N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二乙基磷酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.996	625.2	(2R,4R)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二乙基磷酸酯
1.810	761.7	(3S,1R)-3-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-1-[(乙氧基氧磷基)甲基]-4-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丁基二乙基磷酸酯
0.182	625.6	(4S,2R)-4-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二乙基磷酸酯
0.078	537.1	N-((1S)-1-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-4-羟基-3-(羟基甲基)丁基) [(2-氯-3-氟苯基) 甲基] 氨基] -N- 甲基甲酰胺
0.146	549.1	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-[5-(4-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基]己酸甲酯
0.308	609.1	(5S)-5-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-6-[N-[5-(4-溴苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基]己酸甲酯
0.075	521.1	N-[(1S)-1-([N-[5-(4-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基]甲基)-5-羟基戊基] [(2,3-二氟苯基) 甲基] 氨基] -N- 甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.189	581.1	N-[(1S)-1-({N-[3-(4-溴苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-羟基戊基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.416	528.1	N-[(1S)-1-({N-[3-(4-氟基苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-羟基戊基]{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.045	531.1	(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]己酸甲酯
0.033	503.1	N-((1S)-5-羟基-1-({N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基}甲基)戊基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.052	685.6	[(2S)-5-({[(叔丁氧基)羰基氨基]磺酰基}氨基)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.020	585.5	N-((1S)-1-({N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基}甲基)-4-(氨基磺酰氨基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.028	564.5	N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]-2-羟基乙酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.025	594.0	N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]-2,3-二羟基丙酰胺
0.031	613.5	N-((1S)-4-({[(二甲基氨基)磺酰基]氨基}-1-{{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.039	612.5	N-((1S)-1-{{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-[(丙基磺酰基)氨基]丁基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.021	543.5	N-((1S)-3,3-二氟-1-{{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-羟基丁基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.410	583.2	(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]己基二氢磷酸酯
0.035	539.5	[(2S,4R)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(5,6-二甲基苯并噁唑-2-基)甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.015	617.6	N-[4-({(1E)-2-氰基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-2-氮杂乙烯基}氨基)(1S)-1-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺
0.188	591.4	(4S,2R)-5-(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基戊基二氢磷酸酯
0.021	599.6	N-[4-({(1E)-2-氰基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-2-氮杂乙烯基}氨基)(1S)-1-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺
0.021	613.6	N-[4-({(1E)-2-氰基-1-[(3-羟基丙基)氨基]-2-氮杂乙烯基}氨基)(1S)-1-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺
0.098	525.4	[(2S,4R)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(6-甲基苯并噻唑-2-基)甲酰胺
0.018	629.6	N-{4-[(1E)-2-氰基-1-[(2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]氨基]-2-氮杂乙烯基}氨基)(1S)-1-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.053	651.5	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-2,2-二氟-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基二甲基磷酸酯
0.070	672.6	{N-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基}甲基二甲基磷酸酯
0.420	623.5	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-2,2-二氟-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基二氢磷酸酯
0.157	657.6	(4S,2R)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]戊基二乙基磷酸酯
0.387	599.4	(4S,2R)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]戊基二氢磷酸酯
0.041	546.4	[(2S,4R)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(6-氯苯并噁唑-2-基)甲酰胺
0.053	529.4	[(2S,4R)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(6-氯苯并噁唑-2-基)甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.066	547.4	[(2S,4R)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(5,6-二氟苯并噻唑-2-基)甲酰胺
0.020	535.1	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-羟基-4,4-二甲基戊氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.097	615.5	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-2,2-二甲基戊基二氢磷酸酯
0.256	537.2	N-[(1S)-1-({N-[5-(4-氯苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-羟基戊基]{{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.183	537.2	N-[(1S)-1-({N-[5-(2-氯苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-羟基戊基]{{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.040	521.1	N-[(1S)-1-({N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-羟基戊基]{{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.070	561.1	N-{1-[(4R)-2,2-二甲基(1,3-二氧戊环-4-基))甲基](1S)-2-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]乙基}{{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.020	521.1	N-((1S,3R)-3,4-二羟基-1-([N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
8.222	544.2	(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(1-甲基-5-苯基吡唑-3-基)氨基甲酰氧基]己酸甲酯
5.773	544.2	(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-6-[N-(1-甲基-3-苯基吡唑-5-基)氨基甲酰氧基]己酸甲酯
7.327	516.2	N-((1S)-5-羟基-1-([N-(1-甲基-5-苯基吡唑-3-基)氨基甲酰氧基]甲基)戊基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
6.557	516.2	N-((1S)-5-羟基-1-([N-(1-甲基-3-苯基吡唑-5-基)氨基甲酰氧基]甲基)戊基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
1.007	562.1	N-{1-[(4R)-2,2-二甲基(1,3-二氧戊环-4-基))甲基](1S)-2-[N-(5-苯基(1,2,4-噁二唑-3-基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.505	522.4	N-((1S,3R)-3,4-二羟基-1-([N-(5-苯基(1,2,4-噁二唑-3-基))氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.021	635.6	2-((N-[(4S)-4-([[(2- 氯 -3- 氟苯基) 甲基] 氨基)-N- 甲基羰基氨基)-5-[N-(6- 氟 (3- 异喹啉基)) 氨基甲酰氧基] 戊基] 氨基甲酰基) 氨基) 乙酸乙酯
0.026	537.2	N-[(1S)-1-(N-[5-(3- 氯苯基) 异噁唑-3- 基] 氨基甲酰氧基) 甲基)-5- 羟基戊基] {[(2,3- 二氟苯基) 甲基] 氨基}-N- 甲基甲酰胺
0.075	545.1	(5S)-5-([[(2,3- 二氟苯基) 甲基] 氨基)-N- 甲基羰基氨基)-6-[N-(4- 甲基-3- 苯基异噁唑-5- 基) 氨基甲酰氧基] 己酸甲酯
0.037	697.6	2-[((1E)-1-([[(4S)-4-([[(2- 氯 -3- 氟苯基) 甲基] 氨基)-N- 甲基羰基氨基)-5-(N-(3- 异喹啉基) 氨基甲酰氧基) 戊基] 氨基)-2- 氨基甲酰基-2- 氮杂乙烯基) 氨基] 乙基二氢磷酸酯
0.017	593.6	[(2S)-2-([[(2- 氯 -3- 氟苯基) 甲基] 氨基)-N- 甲基羰基氨基)-5-([[(2- 羟基乙基) 氨基] 羰基氨基) 戊氧基]-N-(6- 氟 (3- 异喹啉基)) 甲酰胺
0.140	545.1	N-{1-[((4R)-2,2- 二甲基 (1,3- 二氧戊环-4- 基)) 甲基] (1S)-2-[N-(5- 苯基异噁唑-3- 基) 氨基甲酰氧基] 乙基] {[(2,3- 二氟苯基) 甲基] 氨基}-N- 甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.051	505.1	N-((1S,3R)-3,4-二羟基-1-([N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.206	641.6	(4S,2R)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]戊基二乙基磷酸酯
2.608	777.2	(3S,1R)-3-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-1-[(乙氧基氧磷基)甲基]-4-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]丁基二乙基磷酸酯
0.191	585.5	(4S,2R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯
0.406	583.5	(4S,2R)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]戊基二氢磷酸酯
0.073	673.6	2-({N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基}氨基)乙基二氢磷酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.024	539.1	N-[(1S,3R)-1-({N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)-3,4-二羟基丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.096	579.1	N-(1-[(4R)-2,2-二甲基(1,3-二氧戊环-4-基))甲基](1S)-2-{N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.032	523.2	N-[(1S)-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-1-[(2-羟基乙氧基)甲基]乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.206	603.2	2-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙氧基]乙基二氢磷酸酯
0.022	607.1	N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]{[(3-羟基丙基)氨基]甲酰胺
0.108	625.5	(4S,2R)-5-[N-(6-氯苯并噁唑-2-基)氨基甲酰氧基]-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基戊基二氢磷酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.010	617.6	N-[4-({(1E)-2-氨基甲酰基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-2-氮杂乙烯基}氨基)(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.006	635.6	N-[4-({(1E)-2-氨基甲酰基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-2-氮杂乙烯基}氨基)(1S)-1-[[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基]丁基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.021	659.7	N-[4-({(1E)-2-氟基-1-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-2-氮杂乙烯基}氨基)(1S)-1-[[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基]丁基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.053	631.5	2-[(2S)-2-({(2-氯-3-氟苯基)甲基}氨基)-N-甲基羰基氨基]-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙氧基]乙基二甲基磷酸酯
0.256	675.1	(4S,2R)-4-({(2-氯-3-氟苯基)甲基}氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-[N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二乙基磷酸酯
0.483	617.5	(4S,2R)-4-({(2-氯-3-氟苯基)甲基}氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-[N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二乙基磷酸酯

SMM IC50 中 值 (μM)	m/z M+H	化学名称
0.203	609.4	(4S,2R)-4-([{(2-氯-3-氟苯基)甲基}氨基)-N-甲基羰基氨基]-5-[N-(6-氟苯并噻唑-2-基)氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯
0.035	743.7	3-([N-[(4S)-4-([{(2-氯-3-氟苯基)甲基}氨基)-N-甲基羰基氨基]-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基)氨基)-2,2-二甲基丙基二甲基磷酸酯
0.083	715.7	3-([N-[(4S)-4-([{(2-氯-3-氟苯基)甲基}氨基)-N-甲基羰基氨基]-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基)氨基)-2,2-二甲基丙基二氢磷酸酯
0.110	601.5	(4S,2R)-4-([{(2-氯-3-氟苯基)甲基}氨基)-N-甲基羰基氨基]-2-羟基-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊基二氢磷酸酯
0.061	565.6	N-[(1S)-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]-1-[(3-羟基-2,2-二甲基丙氧基)甲基]乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.034	647.6	N-[4-([{(1E)-2-氰基-1-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-2-氮杂乙烯基}氨基)(1S)-1-[(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.015	605.5	N-[4-({(1E)-2-氰基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-2-氮杂乙烯基}氨基)(1S)-1-[(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.056	529.5	N-{1-[(4R)-2,2-二甲基(1,3-二氧戊环-4-基))甲基](1S)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.060	595.1	N-(1-[(4R)-2,2-二甲基(1,3-二氧戊环-4-基))甲基](1S)-2-[N-[5-(3-氯苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基]乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.033	555.5	N-[[(1S,3R)-1-({(N-[5-(3-氯苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基)甲基)-3,4-二羟基丁基]丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
2.122	643.5	3-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-3-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]丙氧基]-2,2-二甲基丙基二氢磷酸酯
0.233	635.5	(4S,2R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-[N-[5-(3-氯苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基]-2-羟基戊基二氢磷酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.034	472.5	N-{(1S)-4-氨基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.028	490.5	N-((1S)-4-氨基-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.019	603.6	N-{1-[(1E)-2-氰基-1-[(3-羟基丙基)氨基]-2-氮杂乙烯基]氨基}甲基(1S)-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]乙基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.040	504.5	N-{(1S)-1-[(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基]-5-二偶氮-5-氮杂戊-5-烯基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.029	478.1	N-{(1S)-4-氨基-1-[(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.010	516.5	N-((1S)-5-二偶氮-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-5-氮杂戊-5-烯基){[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.399	626.5	2-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰基氨基]乙基二氢磷酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.424	668.6	3-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基]-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰基氨基]-2,2-二甲基丙基二氢磷酸酯
0.081	587.2	3-[(5S)-5-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基]-6-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)己基]氧基羰基}丙酸
0.079	546.0	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-N-(2-羟基乙基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰胺
0.013	635.2	N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基]-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基][(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]甲酰胺
0.086	560.0	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-N-(3-羟基丙基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰胺
0.059	588.0	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰胺
0.103	560.0	(4S)-N-((2S)-2-羟基丙基)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.093	560.0	N-((2R)-2-羟基丙基)(4S)-4-([(2-氯-3-氟苯基) 甲基] 氨基)-N-甲基羰基
		氨基)-5-(N-(3-异喹啉基) 氨基甲酰氧基) 戊酰胺
0.031	553.1	N-{(1S)-1-[((2S)-2,3-二羟基丙氧基) 甲基]-2-[N-(6-氟(3-异喹啉基)) 氨基甲酰氧基] 乙基} [(2-氯-3-氟苯基) 甲基] 氨基)-N-甲基甲酰胺
0.091	738.6	2-[(4S)-4-([(2-氯-3-氟苯基) 甲基] 氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基) 氨基甲酰氧基) 戊酰基氨基] 乙基二叔丁基磷酸酯
0.028	615.7	[(2S)-2-([(2-氯-3-氟苯基) 甲基] 氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-[4-(2-羟基乙基) 哌嗪基]-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基) 甲酰胺
0.028	504.2	N-((1S)-3-氨基甲酰基-1-[N-(6-氟(3-异喹啉基)) 氨基甲酰氧基] 甲基) 丙基) [(2,3-二氟苯基) 甲基] 氨基)-N-甲基甲酰胺
0.012	504.5	N-((1S)-4-氨基-1-[N-(3-苯基异噁唑-5-基) 氨基甲酰氧基] 甲基) 丁基) [(2-氯-3-氟苯基) 甲基] 氨基)-N-甲基甲酰胺
0.033	523.5	(4S)-5-(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)-4-([(2-氯-3-氟苯基) 甲基] 氨基)-N-甲基羰基氨基) 戊酸甲酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.158	699.5 M+Na ⁺	4-[(4S)-5-(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯
0.104	687.2	4-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯
0.013	587.2	N-((1S)-4-氧代-1-([N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]甲基)-4-哌嗪基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.021	577.1	N-((1S)-1-[N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基]甲基)-4-氧代-4-哌嗪基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.191	687.2	4-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯
0.023	587.2	N-((1S)-4-氧代-1-([N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]甲基)-4-哌嗪基丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.224	695.7	2-{4-[4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪基}乙基二氢磷酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.110	723.7	2-{4-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基]-5-[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪基}乙基二甲基磷酸酯
0.026	633.6	2-({N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基]-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基}氨基)乙酸乙酯
0.115	507.4	(4S)-5-(N-苯并噻唑-2-基氨基甲酰氧基)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)戊酸
0.018	591.6	N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基]-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊基][(2-羟基乙基)氨基]甲酰胺
0.026	535.1	N-{{(1S)-1-[((2S)-2,3-二羟基丙氧基)甲基]-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基甲酰胺
0.062	517.1	(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]戊酸甲酯
0.033	517.1	(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊酸甲酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.028	699.6	2-({N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基}氨基)乙基二甲基磷酸酯
0.068	669.5	2-({N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊基]氨基甲酰基}氨基)乙基二氢磷酸酯
0.017	617.6	2-({N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基]氨基甲酰基}氨基)乙酸乙酯
0.201	671.2	4-[(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯
0.029	571.2	[(2S)-2-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-哌嗪基戊氧基]-N-(5-苯基异噁唑-3-基)甲酰胺
0.128	671.2	4-[(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.021	571.2	[(2S)-2-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-哌嗪基戊氧基]-N-(3-苯基异噁唑-5-基)甲酰胺
0.023	505.2	N-{{(1S)-1-[(2-羟基乙氧基)甲基]-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.227	585.2	2-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙氧基]乙基二氢磷酸酯
0.129	597.1	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-2,2-二甲基戊基二氢磷酸酯
0.025	517.1	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-羟基-4,4-二甲基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.253	613.5	(2R)-3-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙氧基]-2-羟基丙基二氢磷酸酯
0.026	683.7	2-({N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基]氨基甲酰基}氨基)乙基二甲基磷酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.021	575.6	N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基)][(2-羟基乙基)氨基]甲酰胺
0.073	655.5	2-({N-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基]氨基甲酰基}氨基)乙基二氢磷酸酯
0.021	533.1	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊酸甲酯
0.057	701.2	4-[(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊酰基]-1,4-二氮杂全氢环庚烷庚羧酸叔丁酯
0.017	601.2	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(1,4-二氮杂全氢环庚基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-苯基异噁唑-5-基)甲酰胺
0.014	601.2	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(4-甲基哌嗪基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-苯基异噁唑-5-基)甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.020	533.1	N-((1S)-4-羟基-3,3-二甲基-1-[[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]甲基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.066	629.2	4-[[4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰基]哌嗪-2-羧酸甲酯
0.026	601.1	N-{{(1S)-4-[3-(羟基甲基)哌嗪基]-1-[[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基]-4-氧代丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.053	701.2	4-[[4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊酰基]-2-(羟基甲基)哌嗪羧酸叔丁酯
0.022	641.2	(4S,2R)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]戊基二乙基磷酸酯
0.018	601.2	N-{{(1S)-4-[(3S)-3-(羟基甲基)哌嗪基]-1-[[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基]-4-氧代丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.083	665.3	(4S)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二叔丁基磷酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.048	533.5	N-((1S)-4-羟基-4-甲基-1-([N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基])甲基)戊基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.053	535.5	N-{1-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]甲基}(1S)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.301	595.2	N-{1-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]甲基}(1S)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基)-N-((2S)-2,3-二羟基丙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}甲酰胺
0.024	601.2	N-{4-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪基](1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-氧代丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.410	615.5	(2S)-3-[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙氧基]-2-羟基丙基二氢磷酸酯
0.568	599.6	(2S)-3-[(2S)-2-([[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙氧基]-2-羟基丙基二氢磷酸酯
0.051	519.2	N-{(1S)-1-[(2S)-2,3-二羟基丙氧基]甲基]-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.585	505.2	[(2R,4R)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
1.157	505.2	[(4S,2R)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4,5-二羟基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
8.225	585.5	(2S,4R)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-羟基-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯
0.050	608.1	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-咪唑并[2,1-c]呋喃-7-基-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
1.302	571.6	[(2R)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-哌嗪基戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.060	610.1	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-(1,2,4-三唑并[3,4-c]呋喃-7-基)戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.065	642.6	N-((1S)-4-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3,3-二氟-1-[[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.022	570.5	N-((1S)-4-羰基氨基-3,3-二氟-1-[[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.098	527.2	[(2S)-2-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4-咪唑-2-基丁氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.009	618.6	N-((1S)-1-{{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-4-(哌嗪基羰基氨基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.041	571.1	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-4,4-二氟-5-羟基-5-甲基己氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.034	594.6	N-{{(1S)-4-咪唑并[5,1-c]哌嗪-7-基-1-[[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基]丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.028	595.2	N-{{(1S)-1-[[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基]-4-(1,2,4-三唑并[3,4-c]哌嗪-7-基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.910	692.1	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2,2-二氟-5-[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]戊基 4-硝基苯甲酸酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.437	708.1	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-2,2-二氟-5-[N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基]戊基 4-硝基苯甲酸酯
0.033	559.1	N-[[(1S)-3,3-二氟-1-([N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基]甲基)-4-羟基丁基] [(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基甲酰胺
0.029	534.1	N-((1S)-4-羰基氨基-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基]丁基) [(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺
0.030	578.1	N-((1S)-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基)-4-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]丁基) [(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基甲酰胺
0.059	650.2	N-((1S)-4-[双(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]-1-([N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基]丁基) [(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺
0.039	542.2	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-3-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.029	524.2	[(2S)-3-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.038	532.2	2-{[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙基]氨基}乙酸甲酯
0.070	532.3	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.137	571.5	N-((1S)-1-{[N-(6-氟(3-异喹啉基))氨基甲酰氧基]甲基}-3-羟基-3-甲基丁基)-N-(2,2-二氟乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}甲酰胺
0.021	541.1	N-((1S)-3,3-二氟-4-羟基-1-{[N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.014	541.1	N-((1S)-3,3-二氟-4-羟基-1-{[N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.015	525.1	N-((1S)-3,3-二氟-4-羟基-1-{[N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基]甲基}丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.038	537.1	N-[(1S)-1-({N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)-3-羟基-3-甲基丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.044	519.1	N-((1S)-3-羟基-3-甲基-1-([N-(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰氧基]甲基)丁基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
1.190	515.2	(4R)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基乙酸酯
1.333	473.5	N-{{(1R)-4-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
10.473	553.5	(4R)-4-({[(2,3-二氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)戊基二氢磷酸酯
0.044	506.2	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[(2-氟乙基)氨基]丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.160	553.5	N-{{(1S)-3-羟基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-甲基丁基}-N-(2,2-二氟乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}甲酰胺
0.265	587.5	N-[(1S)-1-({N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)-3-羟基-3-甲基丁基]-N-(2,2-二氟乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.016	599.1	N-[(1S)-3,3-二氟-1-({N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}甲基)-4-羟基丁基][{(2-氯-3-氟苯基)甲基}氨基]-N-甲基甲酰胺
0.027	551.5	(4S)-4-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-{N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}戊酸甲酯
0.020	543.2	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(1-甲基咪唑-4-基)丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.026	538.2	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[(甲基磺酰基)氨基]丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.010	529.5	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-咪唑-4-基丙氧基]-N-(6-氟(3-异喹啉基))甲酰胺
0.030	663.2	N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-[2-(三氟甲基)(1,2,4-三唑并[5,1-c]呋喃-7-基)]丁基][{(2-氯-3-氟苯基)甲基}氨基]-N-甲基甲酰胺
0.019	522.1	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(2-吡啶基)丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.016	605.1	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-哌嗪基戊氧基]-N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]甲酰胺
0.024	605.1	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-氧代-5-哌嗪基戊氧基]-N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]甲酰胺
0.184	705.1	4-[(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-[N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基]戊酰基]哌嗪羧酸叔丁酯
0.083	580.1	N-{[(1S)-3-咪唑并[1,5-a]哌嗪-3-基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丙基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺
1.092	580.1	[(2S)-4-(7-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}咪唑并[1,5-a]哌嗪-3-基)-2-(甲基氨基)丁氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.123	765.1	N-[(1S)-3-(7-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}咪唑并[1,5-a]哌嗪-3-基)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丙基}[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺
0.164	680.2	3-[(3S)-3-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-4-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丁基]咪唑并[5,1-c]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.091	594.1	(4S)-4-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-N-(吡嗪-2-基甲基)戊酰胺
0.080	576.1	N-[(1S)-3-(4-氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.025	613.2	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[4-(甲基乙基)哌嗪基]-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.102	627.2	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-(9-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.4.0]癸-3-基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.023	585.2	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-(4-甲基哌嗪基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.059	595.1	N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(1,2,4-三唑并[5,1-c]哌嗪-7-基)丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.042	609.1	N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(3-甲基(1,2,4-三唑并[3,4-c]哌嗪-7-基))丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.054	606.1	N-{(1S)-4-(1,1-二氧代(1,4-硫氮杂全氢环己基-4-基))-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.027	571.1	N-{(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(4-甲基哌嗪基)丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.064	558.1	N-{(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-吗啉-4-基丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.021	557.1	N-{(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-哌嗪基丁基}{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.224	601.2	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-(2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-1-[[1-苄基咪唑-2-基]甲基]乙基)-N-甲基甲酰胺
0.032	525.2	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-{2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-1-[(1-甲基咪唑-2-基)甲基]乙基}-N-甲基甲酰胺
0.214	511.1	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-[1-(咪唑-2-基甲基)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.025	623.1	N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(2-甲基(4,5,6,7-四氢咪唑并[5,4-c]吡啶-5-基))-4-氧代丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.074	639.2	N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪基]丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.134	580.1	(3S)-3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基巯基氨基)-4-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-N-(吡嗪-2-基甲基)丁酰胺
0.015	511.1	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基巯基氨基)-3-咪唑-4-基丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.031	460.1	N-[(1S)-2-氨基-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.074	562.1	N-[(1S)-1-(4-氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基甲基)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.058	599.3	N-[(1S)-4-(4-乙酰基哌嗪基)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.048	574.2	N-[(1S)-4-(3-氟哌啶基)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丁基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.039	590.1	{N-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙基]氨基甲酰氧基}乙酸乙酯
0.029	571.2	N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-(2-氧哌嗪基)丁基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.023	558.1	N-[(1S)-4-氨基-3,3-二氟-1-({N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)丁基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.062	584.1	N-[(1S)-5-二偶氮-3,3-二氟-1-({N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-氮杂戊-5-烯基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.059	584.0	N-[(1S)-5-二偶氮-3,3-二氟-1-({N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}甲基)-5-氮杂戊-5-烯基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.022	558.1	N-[(1S)-4-氨基-3,3-二氟-1-({N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}甲基)丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.071	566.1	N-[(1S)-1-(咪唑并[1,5-a]呋喃-3-基甲基)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.031	537.1	N-[(1S)-1-({N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}甲基)-3-甲基丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.067	558.0	[(2S)-3-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]甲酰胺
0.066	540.1	[(2S)-3-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(5-苯基异噁唑-3-基)甲酰胺
0.037	558.1	[(2S)-3-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]甲酰胺
0.031	540.1	[(2S)-3-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(3-苯基异噁唑-5-基)甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
2.503	743.0	[(2S)-3-(N-(2,2-二氟乙基))[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]羰基氨基)-2-(([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]碳
1.099	725.1	[(2S)-3-(N-(2,2-二氟乙基))[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]羰基氨基)-2-(([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(3-苯基异噁唑-5-基)甲酰胺
8.560	745.0	[(2S)-3-(N-(2,2-二氟乙基))[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]羰基氨基)-2-(([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]碳
3.699	725.0	[(2S)-3-(N-(2,2-二氟乙基))[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]羰基氨基)-2-(([(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(5-苯基异噁唑-3-基)甲酰胺
1.635	499.1	N-[(1R,2R)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基)甲酰氧基]环己基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-乙基甲酰胺
0.049	494.1	N-[(1S)-2-氨基-1-((N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]氨基)甲酰氧基)甲基]乙基][(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.029	431.1	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-[2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)乙基]-N-甲基甲酰胺
5.019	485.1	N-[(1S,2S)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)环己基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
9.504	471.1	N-[(2S,1R)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)环戊基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
4.815	471.1	N-[(1S,2S)-2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)环戊基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.034	504.1	[(2S)-2-(2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-3-[(2-羟基乙基)氨基]丙氧基)-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.033	548.1	[(2S)-3-[双(2-羟基乙基)氨基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基]丙氧基)-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
2.197	499.0	[2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-[1-(三氟甲基)(3-异喹啉基)]甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
5.009	499.0	[2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)乙氧基]-N-[4-(三氟甲基)(3-异喹啉基)]甲酰胺
0.043	476.1	[(2S)-3-氨基-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(5-苯基异噁唑-3-基)甲酰胺
0.072	602.0	[(2S)-3-氨基-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基]-N-(4-碘-5-苯基异噁唑-3-基)甲酰胺
0.090	619.9	[(2S)-3-氨基-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)丙氧基)-N-[5-(3-氟苯基)-4-碘异噁唑-3-基]甲酰胺
0.048	647.1	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[4-(甲基乙基)哌嗪基]-5-氧代戊氧基]-N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]甲酰胺
0.044	629.1	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[4-(甲基乙基)哌嗪基]-5-氧代戊氧基]-N-(5-苯基异噁唑-3-基)甲酰胺
0.025	647.1	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-[4-(甲基乙基)哌嗪基]-5-氧代戊氧基]-N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.033	619.1	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-5-(4-甲基哌嗪基)-5-氧代戊氧基]-N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]甲酰胺
5.797	459.1	[3-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基羰基氨基)-2-甲基丙氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
1.569	457.0	N-[(2S,1R)-2-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]环丙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
1.789	491.1	[((2S)-1-{N-[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基甲酰基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-N-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]甲酰胺
1.444	459.1	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-[2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-1-甲基丙基]-N-甲基甲酰胺
17.061	445.1	{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-[2-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)-1-甲基丙基]甲酰胺
0.027	584.1	N-((1S)-3-{3-[(二甲基氨基)甲基](1,2,4-噁二唑-5-基)}-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]丙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.022	599.1	N-[(1S)-4-(4-乙基哌嗪基)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-氧代丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.020	613.1	N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-氧代-4-(4-丙基哌嗪基)丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.019	627.1	N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-[4-(2-甲基丙基)哌嗪基]-4-氧代丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.029	541.1	N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-3-(3-甲基(1,2,4-噁二唑-5-基))丙基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.041	653.1	N-[(1S)-1-[(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)(1,4-二氮杂全氢环庚基)]丁基]{[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.016	629.2	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-[4-(甲基乙基)哌嗪基]-5-氧代戊氧基]-N-(3-苯基异噁唑-5-基)甲酰胺
0.044	619.1	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基]-N-甲基羰基氨基)-5-(4-甲基哌

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
		噁基)-5-氧代戊氧基]-N-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]甲酰胺
0.036	601.1	[(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-(4-甲基哌噁基)-5-氧代戊氧基]-N-(5-苯基异噁唑-3-基)甲酰胺
0.211	444.0	N-((1S)-2-氨基-1-{[N-(5-氯(2-吡啶基))氨基甲酰氧基]甲基}乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺
0.023	585.2	[5-((3R)-3-甲基哌嗪基)(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.019	585.2	[(2S)-5-((3S)-3-甲基哌嗪基)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.038	585.2	[(2S)-5-((2S)-2-甲基哌嗪基)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.045	585.1	[5-((2R)-2-甲基哌嗪基)(2S)-2-([[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基)-N-甲基羰基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.024	599.1	[(2S)-5-(3,5-二甲基哌嗪基)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.017	599.1	[(2S)-5-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪基)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.062	611.1	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-5-(4-环丙基哌嗪基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.027	625.2	[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-5-(4-环丁基哌嗪基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.226	576	N-[(2S)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-3-(N-(3-异喹啉基)氨基甲酰氧基)丙基]-3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙酰胺
0.020	510	N-[(1S)-2-氨基-1-({N-[3-(3-氯苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}甲基)乙基]({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基甲酰胺
0.021	599.2	[(2S)-5-(3,3-二甲基哌嗪基)-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺

SMM IC50 中 值 (μ M)	m/z M+H	化学名称
0.119	639.1	[(2S)-5-[(2S)-2-(三氟甲基)哌嗪基]-2-({[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基})-N-甲基羰基氨基)-5-氧代戊氧基]-N-(3-异喹啉基)甲酰胺
0.138	644.1	N-((1S)-2-{N-[3-(3-氯苯基)异噁唑-5-基]氨基甲酰氧基}-1-{[(苯基甲氧基)羰基氨基]甲基}乙基){[(2-氯-3-氟苯基)甲基]氨基}-N-甲基甲酰胺

[1163]

[1164]

[1165]

[1166]

[1167]

[1168]

[1169]

[1170]

[1171]

[1172]

[1173]

[1174]

[1175]

[1176]

[1177]

[1178]

[1179]

[1180]

[1181]

[1182]

[1183]

[1184]

[1185]

[1186]

[1187]

[1188]

[1189]

[1190]

[1191]

[1192]

[1193]

[1194]

[1195]

[1196]

[1197]

[1198]

[1199] 尽管已经参考本发明的具体的实施方案来描述本发明,但本领域技术人员应理解,可进行多种变化,且等同物可以被替代,而不脱离本发明的真正精神和范围。此外,可进行许多改良以使特定的情况、物质、物质组合、过程、一个或多个过程步骤符合本发明的目的、精神和范围。所有这种改良期望属于附加于此的权利要求的范围内。