(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119350433 A
(43)申请公布日 2025.01.24

(21)申请号 202411469105.1
(22)申请日 2019.05.28
(30)优先权数据
62/677495 2018.05.29 US
62/677472 2018.05.29 US
62/677538 2018.05.29 US
62/677514 2018.05.29 US
(62)分案原申请数据
201980050586.3 2019.05.28
(71)申请人 奥默罗斯公司
地址 美国华盛顿州
(72)发明人 M·梅茨 S·R·戈德斯泰因 S·K·克什佩迪 权度延 R·H·勒穆斯 S·B·瓦德拉 N·S·卡特沙尔 J·L·盖奇 F·A·格鲁斯维茨 J·哈拉夫 T·L·利特尔 J·H·阮 P·K·诺勒特冯 斯佩奇特 J·朝M·西西雷利
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 王颖煜 林毅斌
(51)Int.Cl.
C07K 5/078(2006.01)
A61K 38/05(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 25/02(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 5/00(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)

权利要求书33页 说明书707页
序列表（电子公布） 附图74页

(54)发明名称

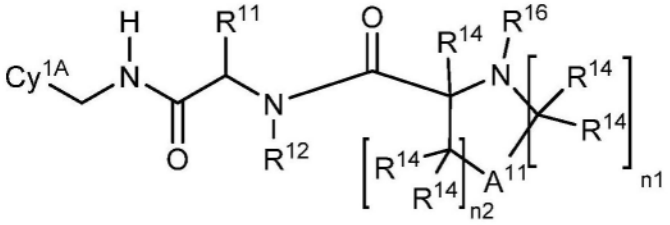
MASP-2抑制剂和使用方法

(57)摘要

本公开内容涉及MASP-2抑制剂和使用方法，尤其提供具有MASP-2抑制活性的化合物、此类化合物的组合物以及制备和使用此类化合物的方法。

CN 119350433 A

1.式(I-1)的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐在制备用于在对象中抑制MASP-2的药物中的用途,其中式(I-1)是:



(I-1)

其中:

Cy^{1A}为未取代或取代的C_{6-10}芳基或未取代或取代的5-10元杂芳基;其中形成Cy^{1A}的所述5-10元杂芳基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成Cy^{1A}的所述取代的C_{6-10}芳基或取代的5-10元杂芳基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1A}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOR^{a11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOC(O)R^{b11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

各R^{Cy1A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy1A}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2、3或4个选自O、N和S的杂原子组成,其中形成R^{Cy1A}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,和其中形成$R^{Cy1A}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

R^{11}和R^{12}与它们所连接的基团一起形成4-6元杂环烷基环;

A^{11}为$CR^{13}R^{15}$或N-H、N-萘基、N-苄基或N-(2-甲基)苄基;和

各R^{13}独立地为Cy^{1B}、$(CR^{13A}R^{13B})_{n3}Cy^{1B}$、$(C_{1-6}$亚烷基$)Cy^{1B}$、$(C_{2-6}$亚烯基$)Cy^{1B}$、$(C_{2-6}$亚炔基$)Cy^{1B}$或$OCy^{1B}$,其中$R^{13}$的$C_{1-6}$亚烷基、$C_{2-6}$亚烯基或$C_{2-6}$亚炔基组成部分为未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

各R^{14}独立地选自H和C_{1-6}烷基,和

R^{15}选自H、R^{13}、C_{1-6}烷基和OH,或

连接于相邻碳原子的一对R^{14}基团或连接于相邻碳原子的一对R^{14}和R^{15}基团可以,独立于R^{14}的其他出现,一起被连接相邻碳原子的键替代,所述相邻碳原子与所述一对R^{14}基团或一对R^{14}和R^{15}基团相连,从而所述相邻碳原子通过双键相连,并且其中各未成对的R^{14}是H或C_{1-6}烷基,且各未成对的R^{15}选自H、R^{13}、C_{1-6}烷基和OH;或

连接于相同碳原子的一对R^{14}基团或连接于相同碳原子的一对R^{13}和R^{15}基团可以,独立于R^{14}的其他出现,与连接所述一对R^{14}基团或一对R^{13}和R^{15}基团的碳原子一起形成螺-稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环,其中所形成的4-10元杂环烷基环的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成,其中所形成的螺-稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,并且其中各未成对的$R^{14}$是H或$C_{1-6}$烷基,且各未成对的$R^{15}$选自H、$R^{13}$、$C_{1-6}$烷基和OH;或

连接于相邻碳原子的一对R^{14}基团或连接于相邻碳原子的一对R^{14}和R^{15}基团可以,独立于R^{14}的其他出现,与连接所述一对R^{14}基团或一对R^{14}和R^{15}基团的相邻碳原子一起形成稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环,其中所形成的4-10元杂环烷基环的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成,其中所形成的稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,并且其中各未成对的$R^{14}$是H或$C_{1-6}$烷基,且各未成对的$R^{15}$选自H、$R^{13}$、$C_{1-6}$烷基和OH;或

连接于两个相邻碳原子的一组四个R^{14}基团或连接于两个相邻碳原子的一组两个R^{14}、一个R^{13}和一个R^{15}基团可以,独立于R^{14}的其他出现,与连接所述一组四个R^{14}基团或一组两个R^{14}、一个R^{13}和一个R^{15}基团的两个相邻碳原子一起形成稠合的C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环,其中所形成的5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基环的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成,和其中所形成的稠合的C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,并且其中各未成对的$R^{14}$是H或$C_{1-6}$烷基,且各未成对的$R^{15}$选自H、$R^{13}$、$C_{1-6}$烷基和OH;和

n1为1或2;和

n2为0、1或2;和

条件是n1和n2的总和为1、2或3;和

条件是如果n1为1或n2为0,则A^{11}为$CR^{13}R^{15}$;和

n3为0、1或2;和

各R^{13A}独立地为H或C_{1-6}烷基;和

各R^{13B}独立地为H或C_{1-6}烷基;或

连接于相同碳原子的R^{13A}和R^{13B},独立于任何其他R^{13A}和R^{13B}基团,可以一起形成-$(CH_2)_{2-5}$-,从而形成3-6元环烷基环;和

Cy^{1B}为未取代或取代的C_{6-10}芳基、未取代或取代的5-10元杂芳基、未取代或取代的C_{3-10}环烷基、或未取代或取代的4-10元杂环烷基;其中形成Cy^{1B}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;和

其中形成Cy^{1B}的所述取代的C_{6-10}芳基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基或取代的4-10元杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1B}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOR^{a11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOC(O)R^{b11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

各R^{Cy1B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy1B}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成R^{Cy1B}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)^{Rb11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和其中形成$R^{Cy1B}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)^{Rb11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

R^{16}为H、Cy^{1C}、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,其中形成R^{16}的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基为未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基选自Cy^{1C}、卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,条件是不多于一个的$R^{16}$的取代基为$Cy^{1C}$;和

Cy^{1C}为未取代或取代的C_{6-10}芳基、未取代或取代的5-10元杂芳基、未取代或取代的C_{3-10}环烷基、或未取代或取代的4-10元杂环烷基;其中形成Cy^{1C}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;和

其中形成Cy^{1C}的所述取代的C_{6-10}芳基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基或取代的4-10元杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1C}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、S^{Ra11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOR^{a11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOC(O)R^{b11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

其中各R^{Cy1C}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy1C}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成R^{Cy1C}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)^{Rb11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和其中形成$R^{Cy1C}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)^{Rb11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

R^{a11}和R^{b11}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中形成R^{a11}和R^{b11}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自未取代或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a12}、SR^{a12}、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)OR^{a12}$、$OC(O)R^{b12}$、$OC(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)OR^{a12}$、$C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)R^{b12}$、$S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$、$S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$和氧代;和

R^{c11}和R^{d11}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中形成R^{c11}和R^{d11}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自未取代或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a12}、SR^{a12}、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)OR^{a12}$、$OC(O)R^{b12}$、$OC(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)OR^{a12}$、$C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)R^{b12}$、$S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$、$S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$和氧代;或

连接于相同N原子的R^{c11}和R^{d11}与它们二者所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂环烷基或5-元杂芳基,各自未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a12}、SR^{a12}、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)OR^{a12}$、$OC(O)R^{b12}$、$OC(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)OR^{a12}$、$C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)R^{b12}$、$S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$、$S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$和氧代;和

R^{a12}和R^{b12}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中形成R^{a12}和R^{b12}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}

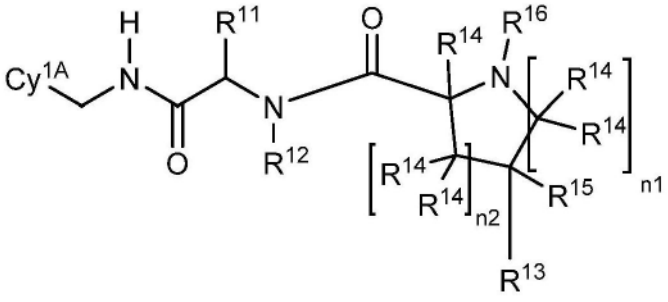
烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自未被取代或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、NH(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)$_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代；和

R^{c12}和R^{d12}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基，其中形成R^{c12}和R^{d12}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自未被取代或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、NH(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)$_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代；或

连接于相同N原子的R^{c12}和R^{d12}与它们二者所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂环烷基或5-元杂芳基，它们各自未取代或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、NH(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)$_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代；和

R^{e11}和Re^{12}各自独立地为H、CN或NO_2。

2.权利要求1所述的用途，其中所述化合物具有式(I-2)：

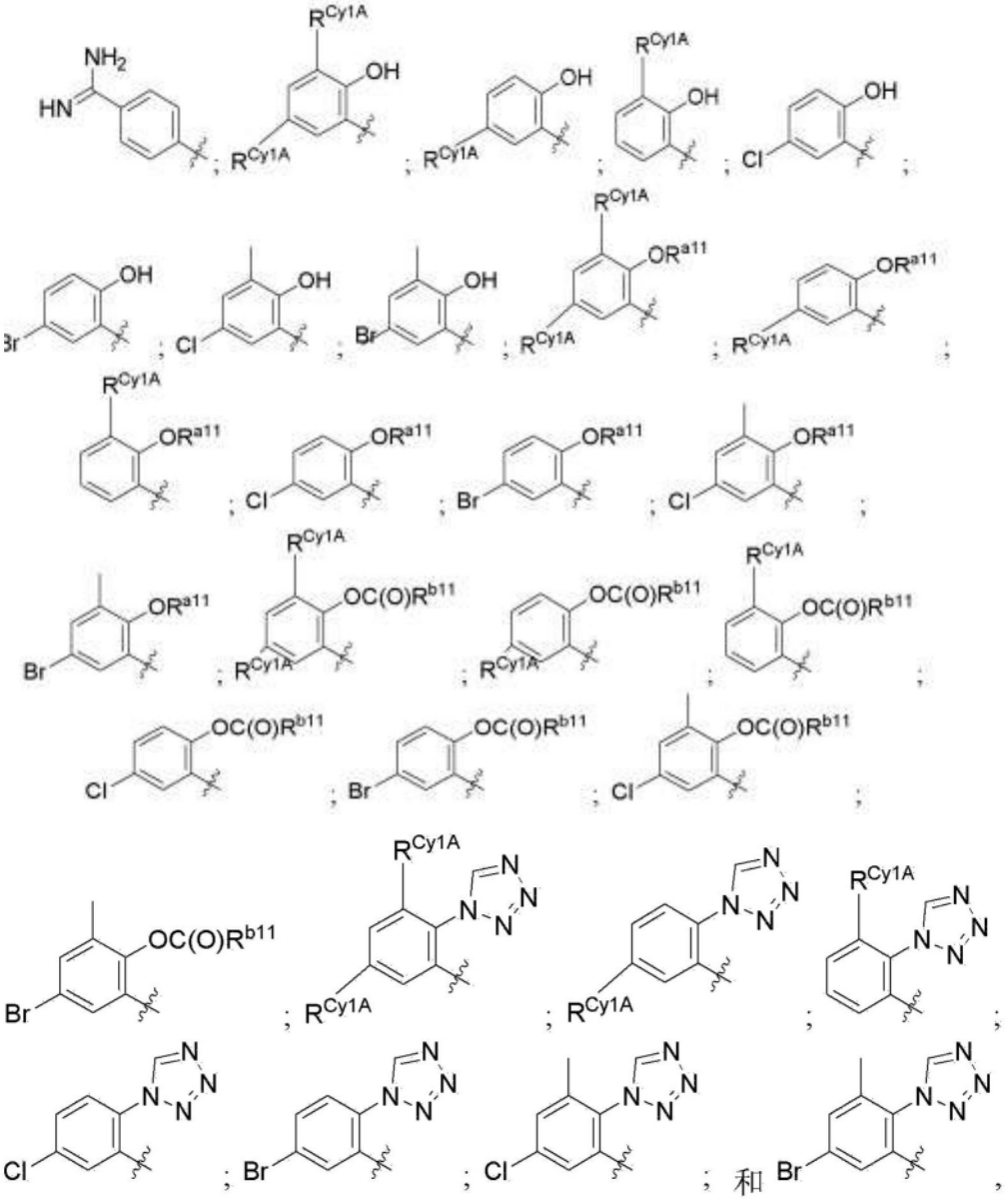


(I-2)

。

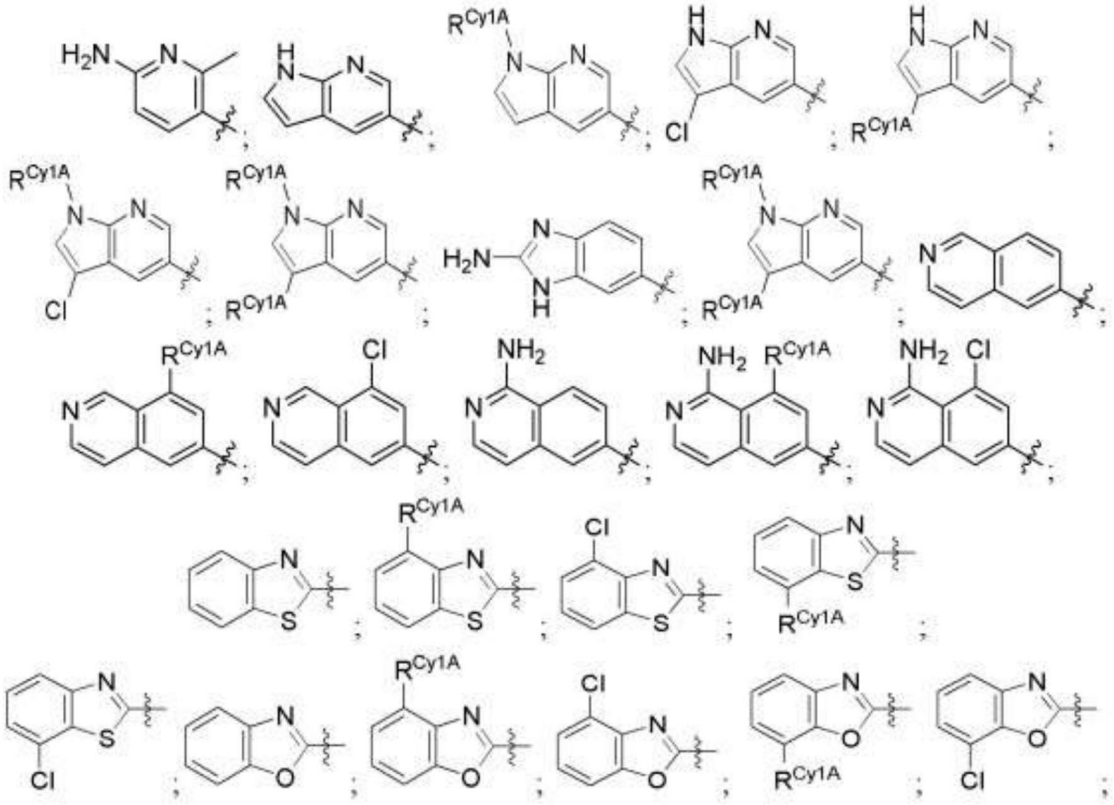
3.权利要求1所述的用途，其中Cy^{1A}被至少一个OR^{a11}、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOR^{a11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOC(O)R^{b11})NR^{c11}R^{d11}$或$C(=NR^{e11})NR^{c11}C(O)OR^{a11}$取代。

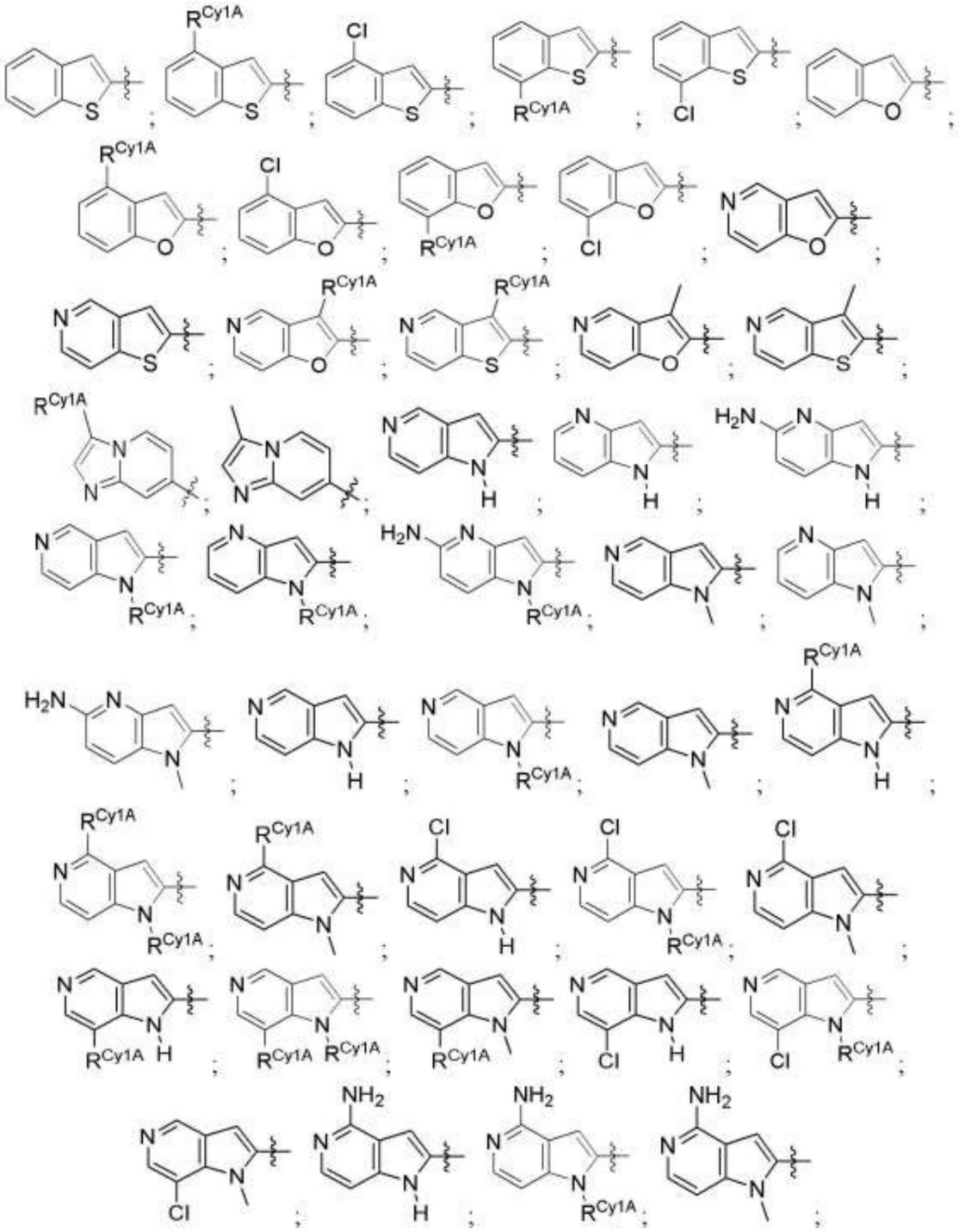
4.权利要求1所述的用途，其中Cy^{1A}具有下式中的任一：

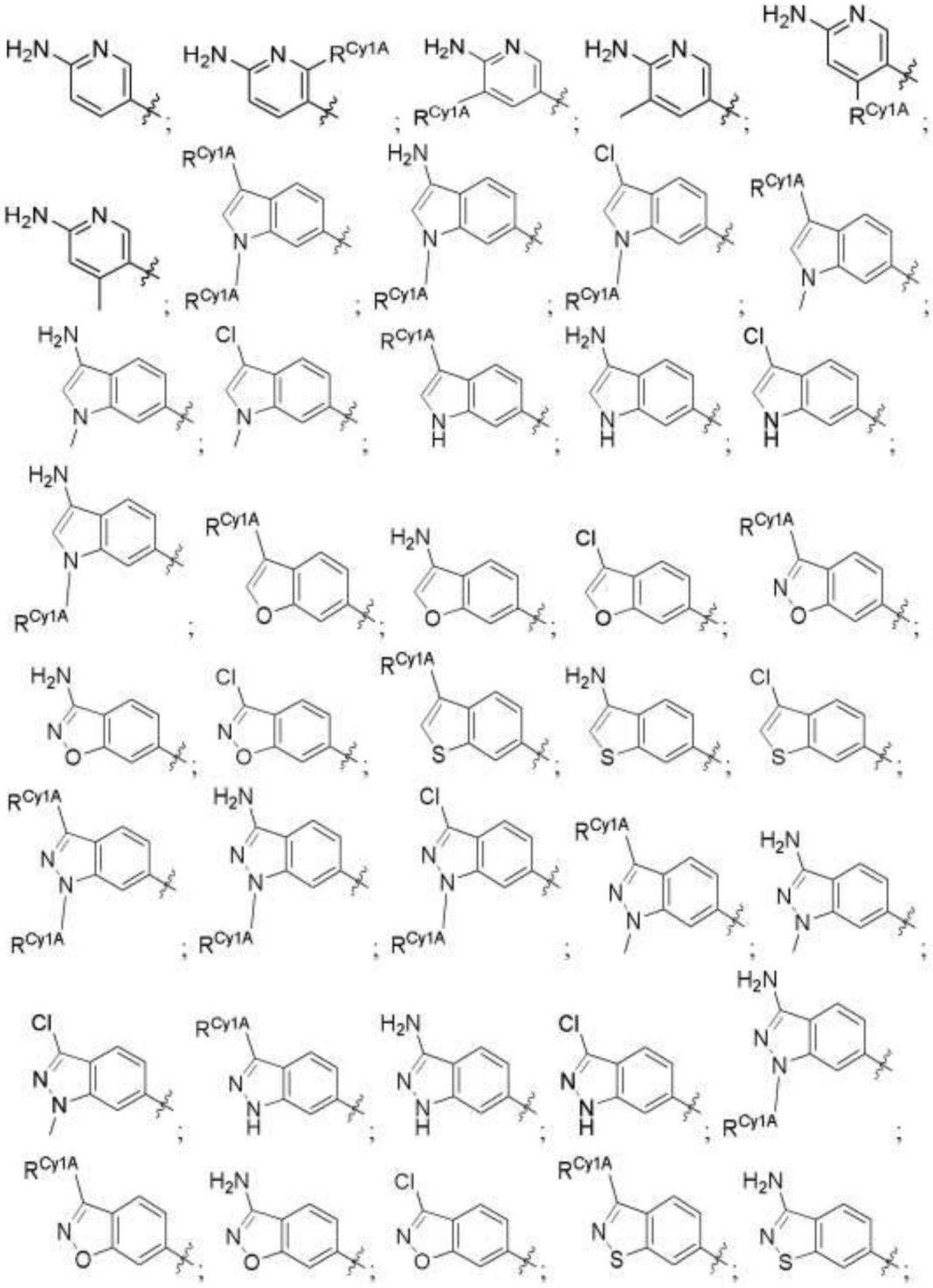


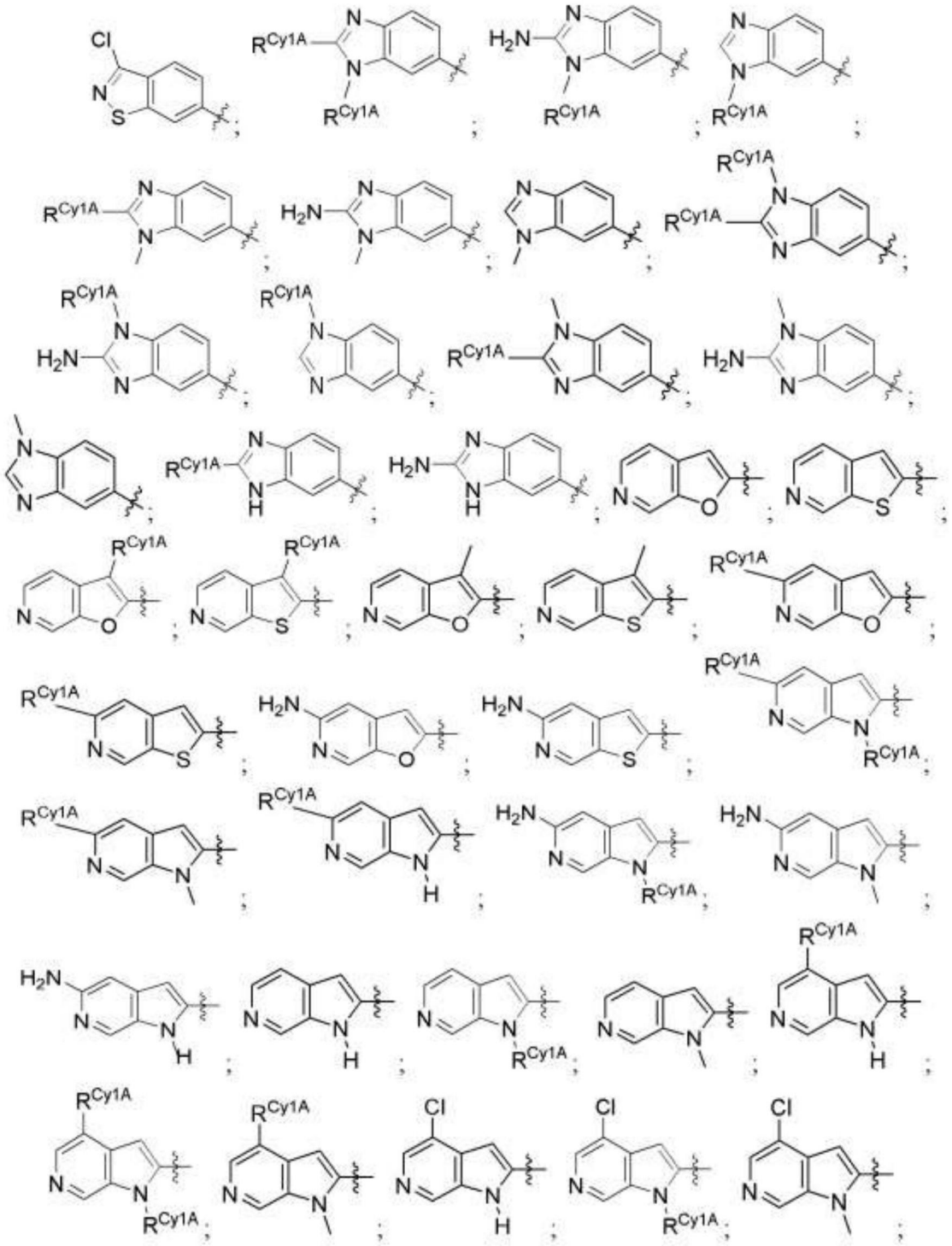
其中各R^{Cy1A}、R^{a11}和R^{b11}独立地为H或C_{1-6}烷基。

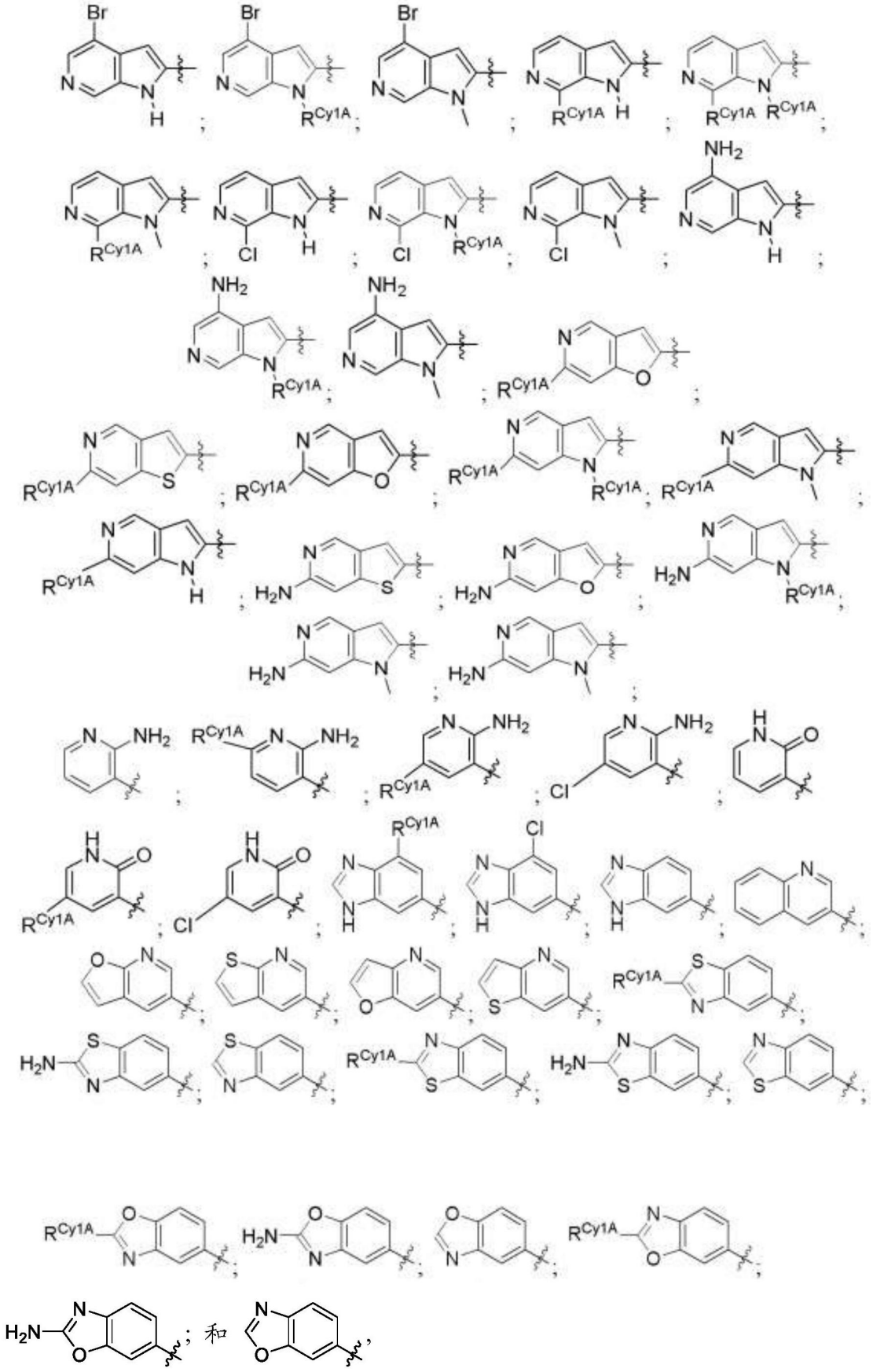
5.权利要求1所述的用途,其中Cy^{1A}具有下式中的任一:





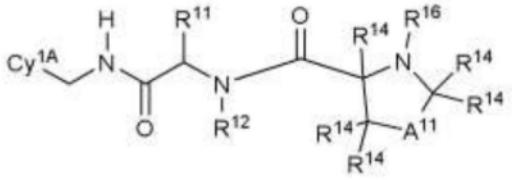




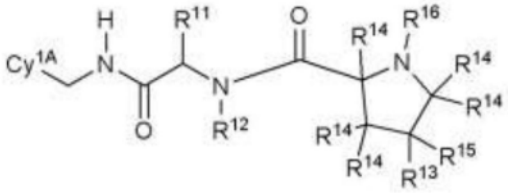


其中连接至碳原子的各R^{Cy1A}独立地为C_{1-6}烷基、卤素或氨基，且连接至碳氮原子的各R^{Cy1A}为H或C_{1-6}烷基。

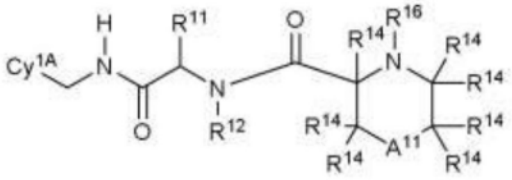
6.权利要求1所述的用途,其中所述化合物是根据下式(I-3)至(I-9)中任一:



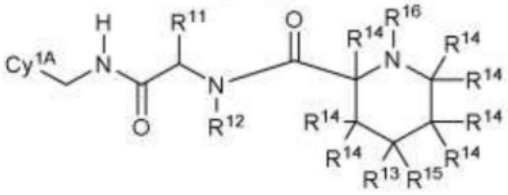
(I-3),



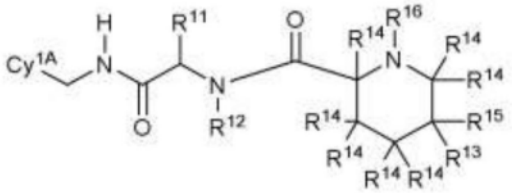
(I-4),



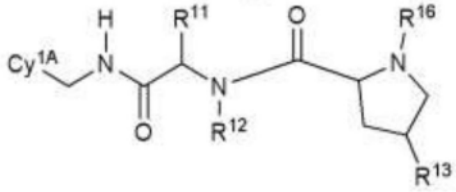
(I-5),



(I-6),

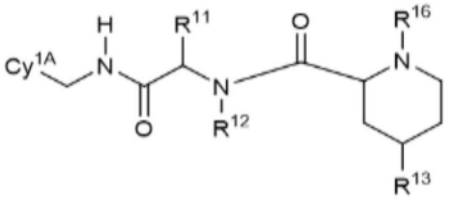


(I-7),



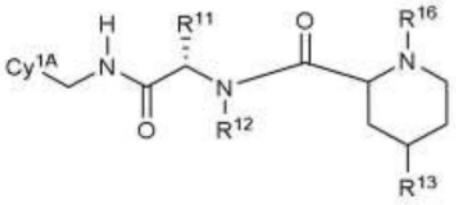
(I-8),

或

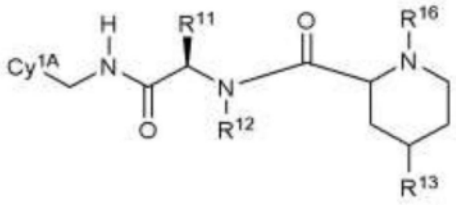


(I-9)。

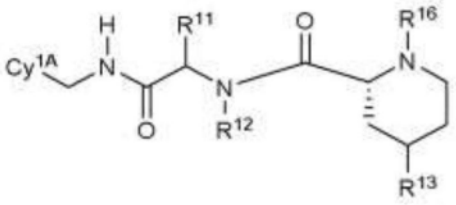
7.权利要求1所述的用途,其中所述化合物是根据下式(I-9a)至(I-9z)中任一:



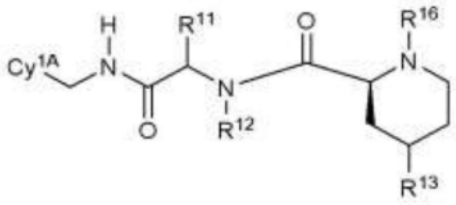
(I-9a),



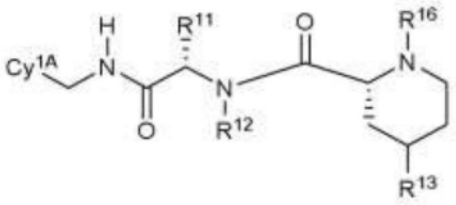
(I-9b),



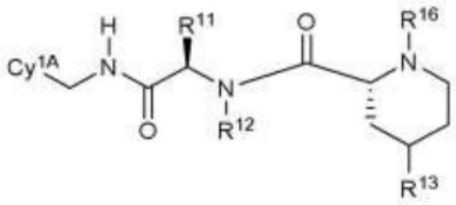
(I-9c),



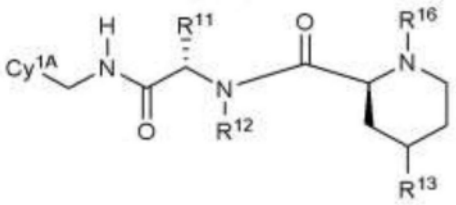
(I-9d),



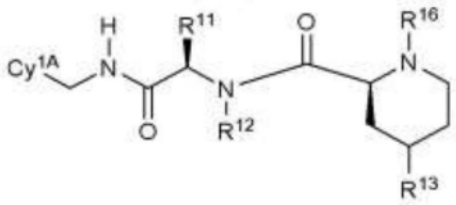
(I-9e),



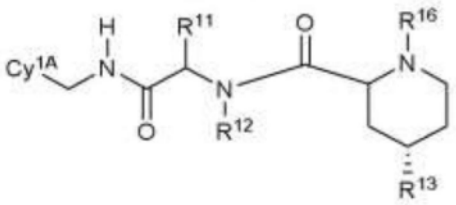
(I-9f),



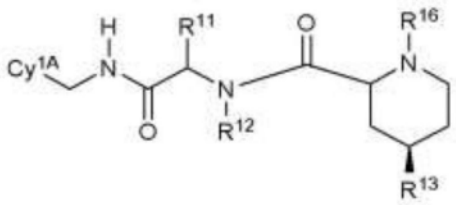
(I-9g),



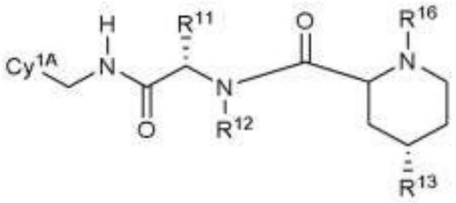
(I-9h),



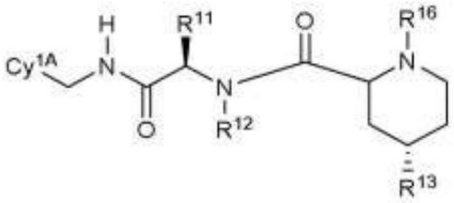
(I-9i),



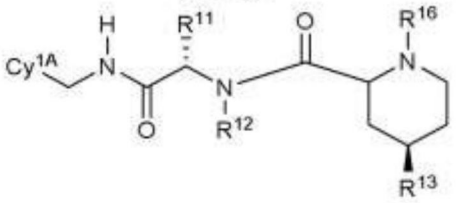
(I-9j),



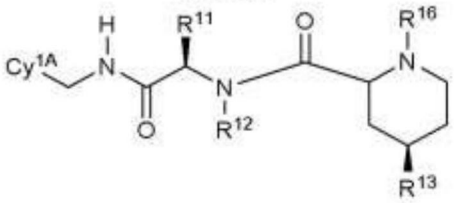
(I-9k),



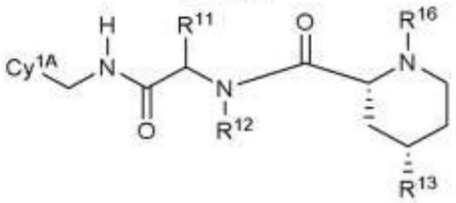
(I-9l),



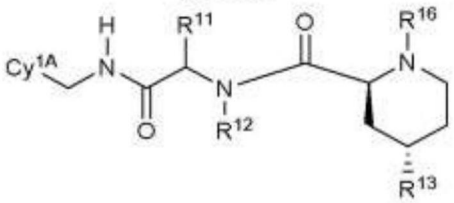
(I-9m),



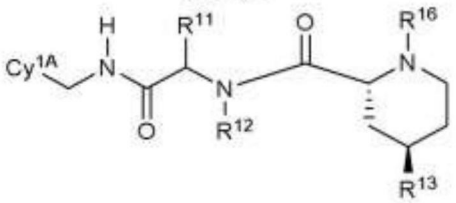
(I-9n),



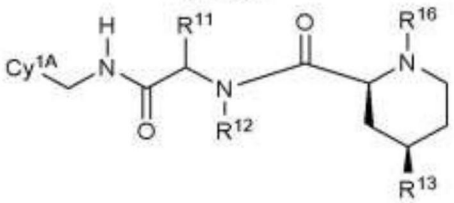
(I-9o),



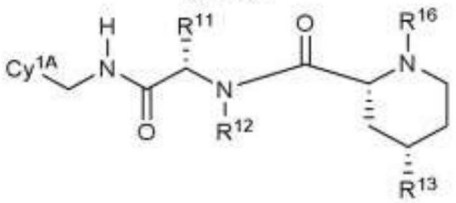
(I-9p),



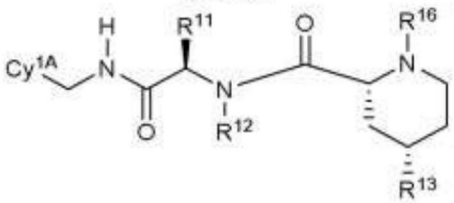
(I-9q),



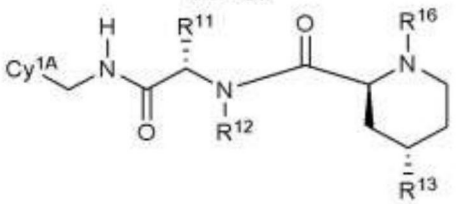
(I-9r),



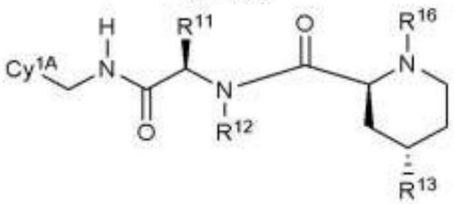
(I-9s),



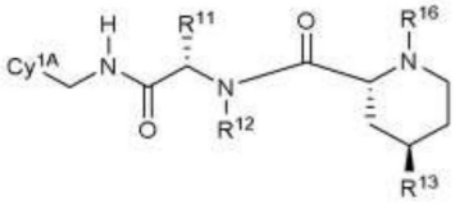
(I-9t),



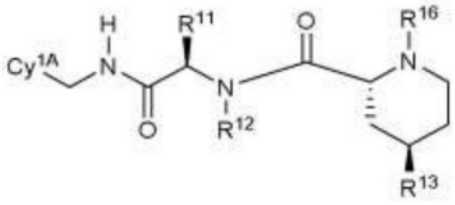
(I-9u),



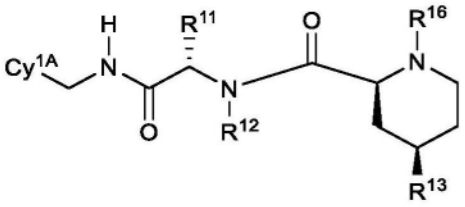
(I-9v),



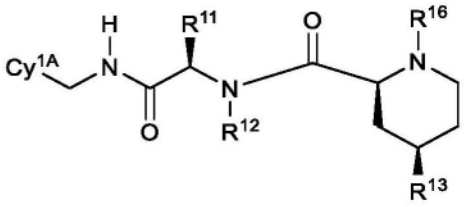
(I-9w),



(I-9x),



(I-9y), 或



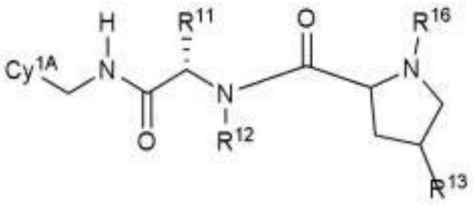
(I-9z)。

8.权利要求7所述的用途,其中R^{13}为Cy^{1B}、CH_2Cy^{1B}、$CH_2CH_2Cy^{1B}$或OCy^{1B},且其中Cy^{1B}为取代的或未取代的C_{6-10}芳基或取代的或未取代的5-10元杂芳基。

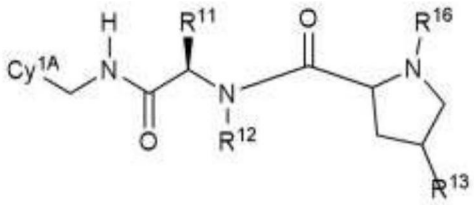
9.权利要求8所述的用途,其中Cy^{1B}被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1B}、卤素和C_{1-6}卤代烷基;

其中各R^{Cy1B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基,其中形成R^{Cy1B}的各C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和卤代烷基。

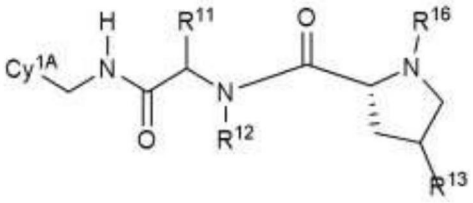
10.权利要求1所述的用途,其中所述化合物是根据下式(I-8a)至(I-8z)中任一:



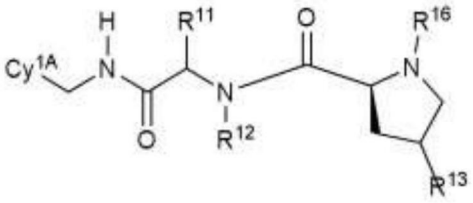
(I-8a),



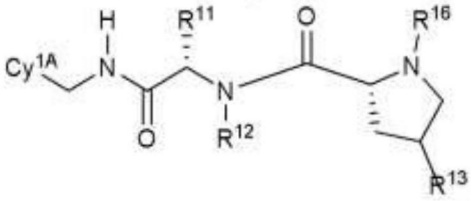
(I-8b),



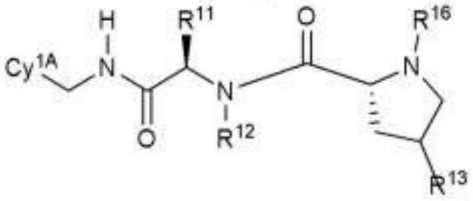
(I-8c),



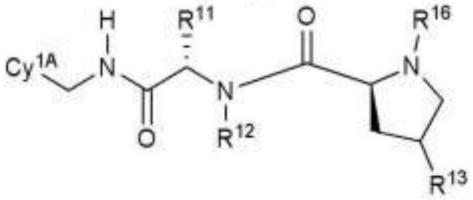
(I-8d),



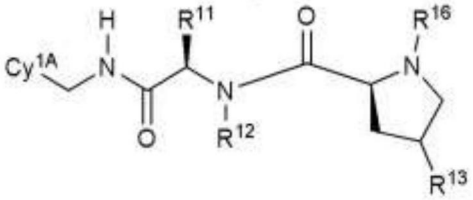
(I-8e),



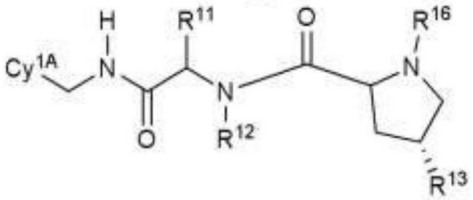
(I-8f),



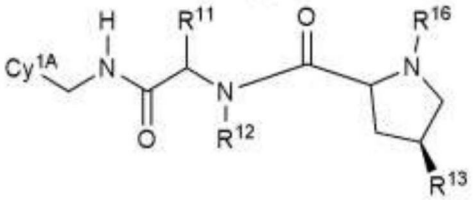
(I-8g),



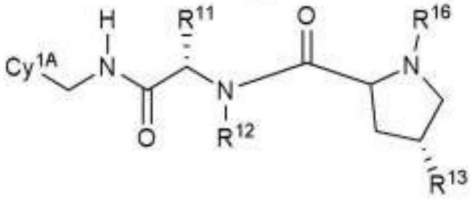
(I-8h),



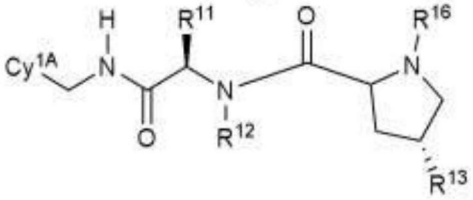
(I-8i),



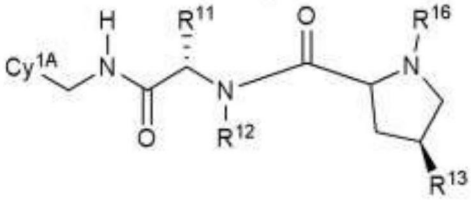
(I-8j),



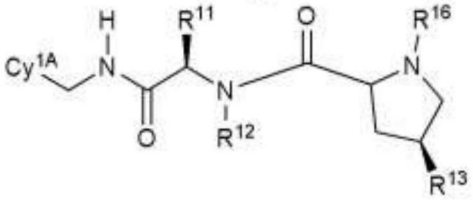
(I-8k),



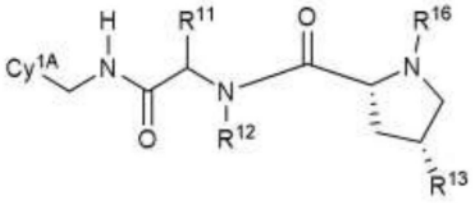
(I-8l),



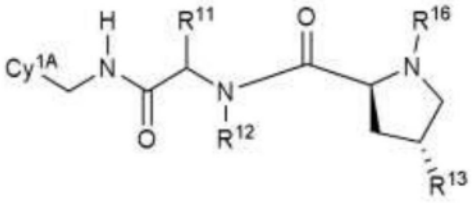
(I-8m),



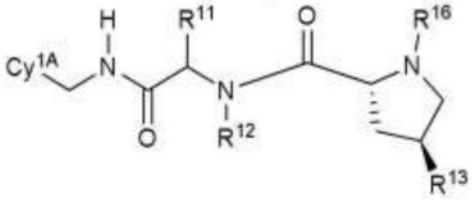
(I-8n),



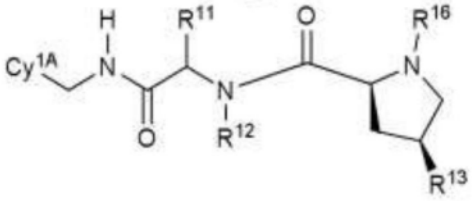
(I-8o),



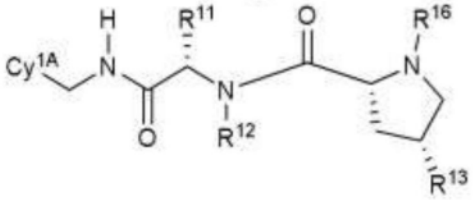
(I-8p),



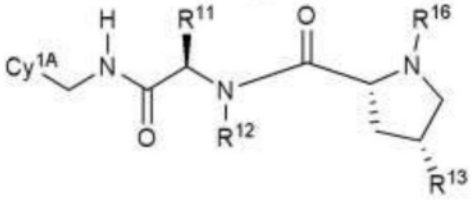
(I-8q),



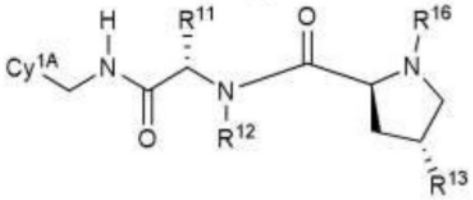
(I-8r),



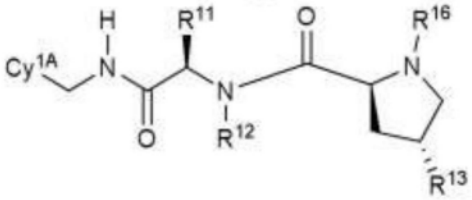
(I-8s),



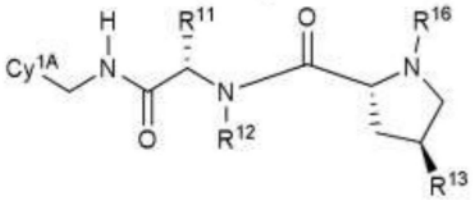
(I-8t),



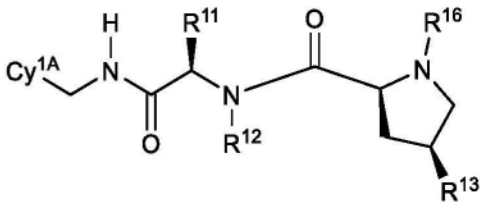
(I-8u),



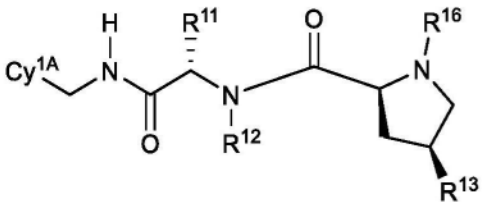
(I-8v),



(I-8w),



(I-8x),



(I-8y), 或

(I-8z)。

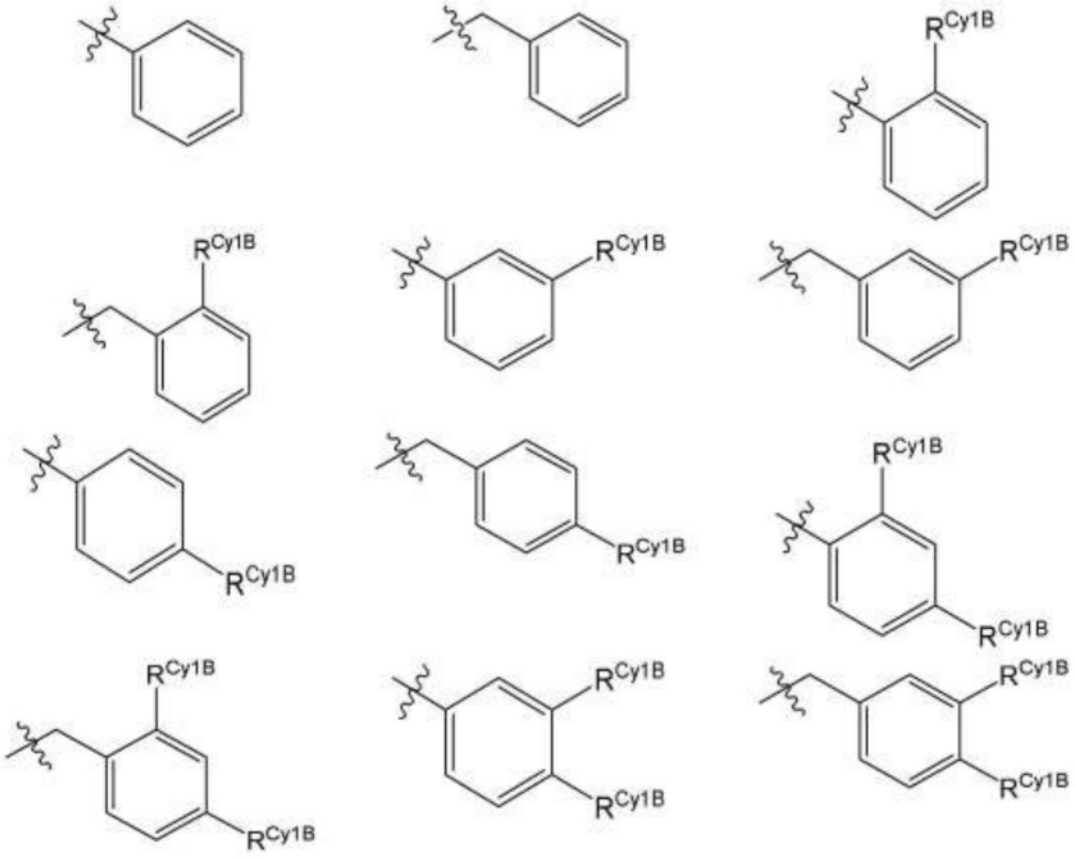
11.权利要求10所述的用途,其中R^{13}为Cy^{1B}、CH_2Cy^{1B}、$CH_2CH_2Cy^{1B}$或OCy^{1B},且其中Cy^{1B}为取代的或未取代的C_{6-10}芳基或取代的或未取代的5-10元杂芳基。

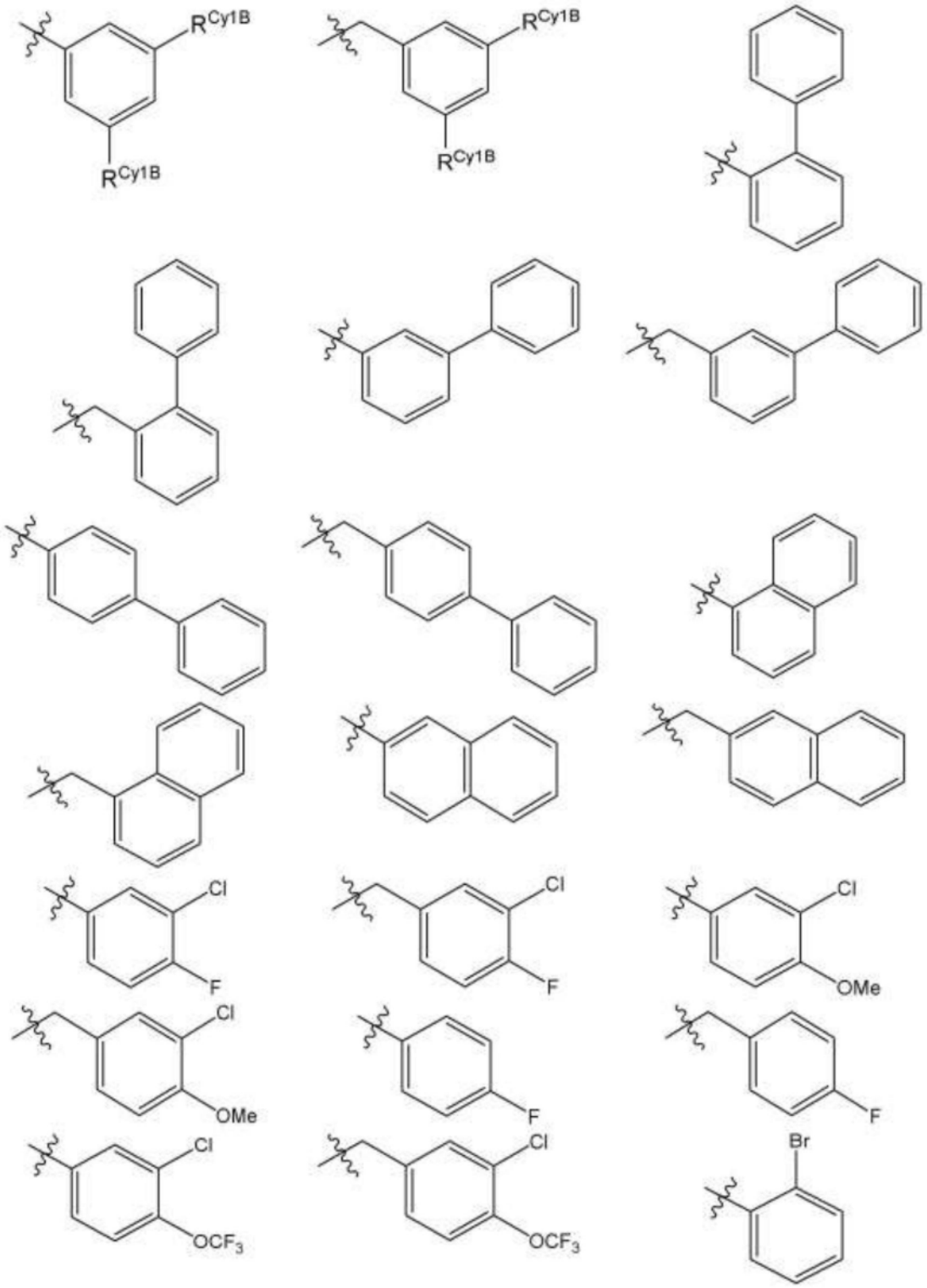
12.权利要求11所述的用途,其中Cy^{1B}被1或2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1B}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}和$NR^{c11}C(O)R^{b11}$;

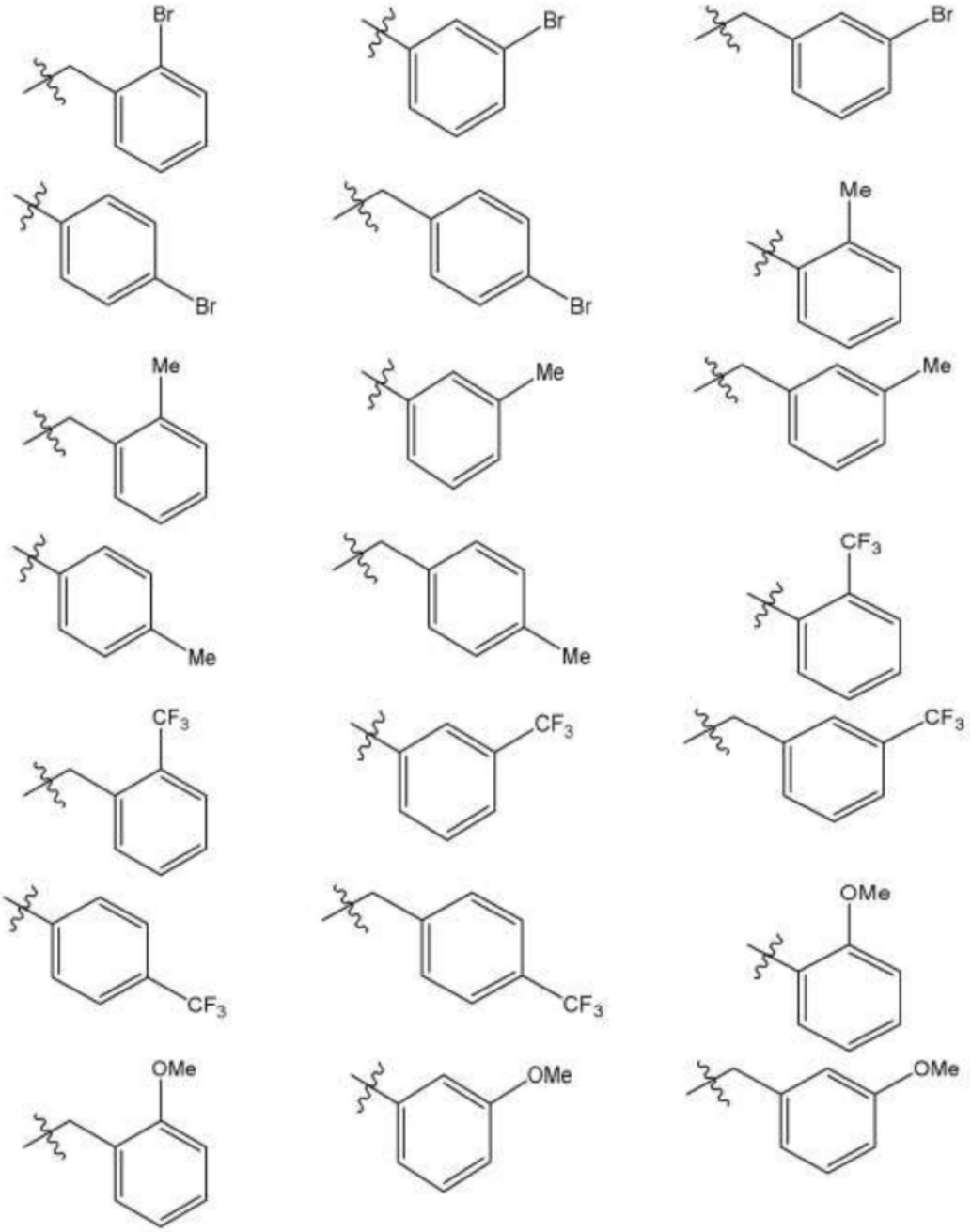
其中各R^{Cy1B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、ORa11、卤代烷氧基、氰基、芳基烷基、C_{3-6}

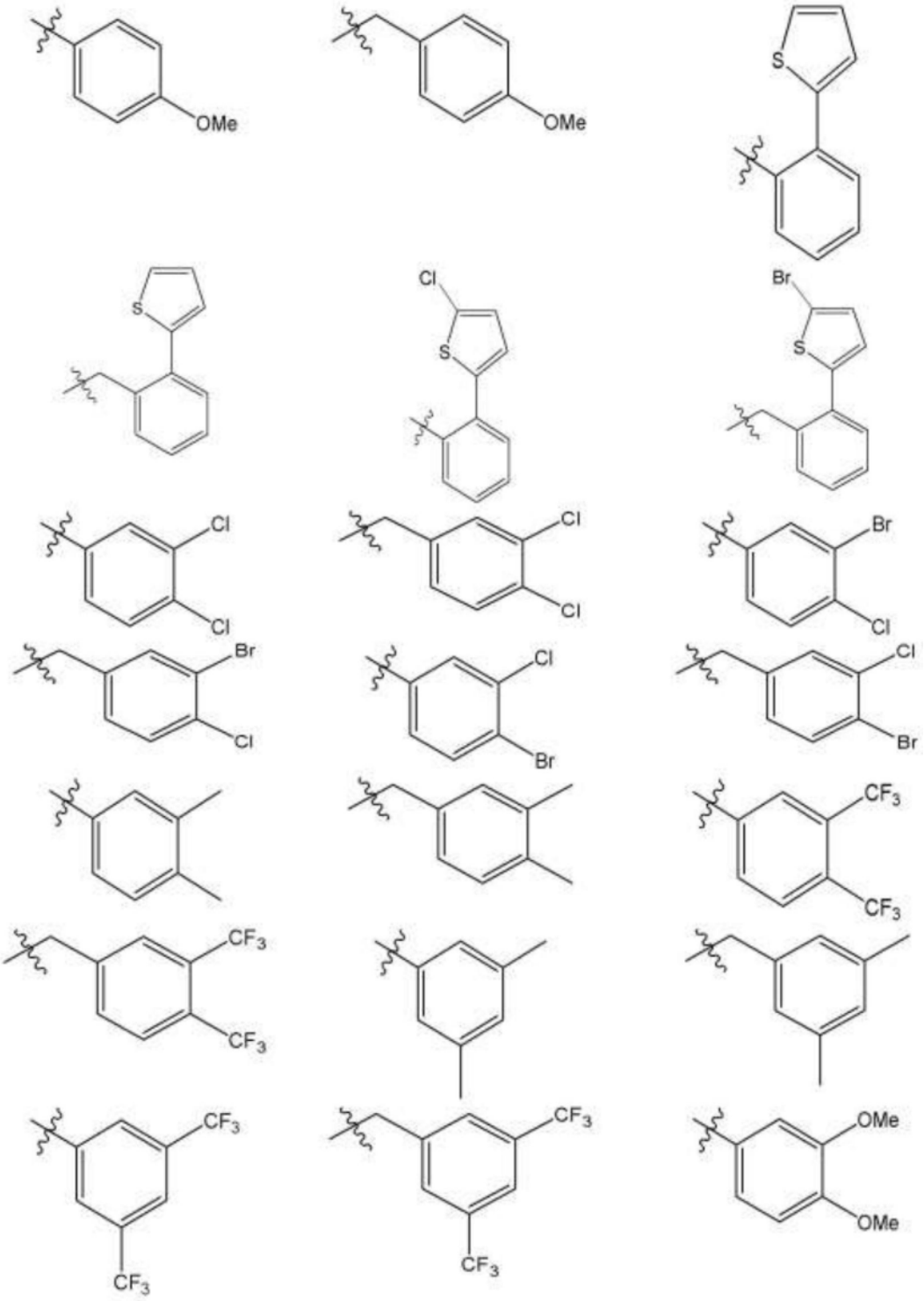
环烷基、氨基烷基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基，其中形成R^{Cy1B}的各C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基未取代或被1或2个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤素、CN和$C(O)NR^{c11}R^{d11}$。

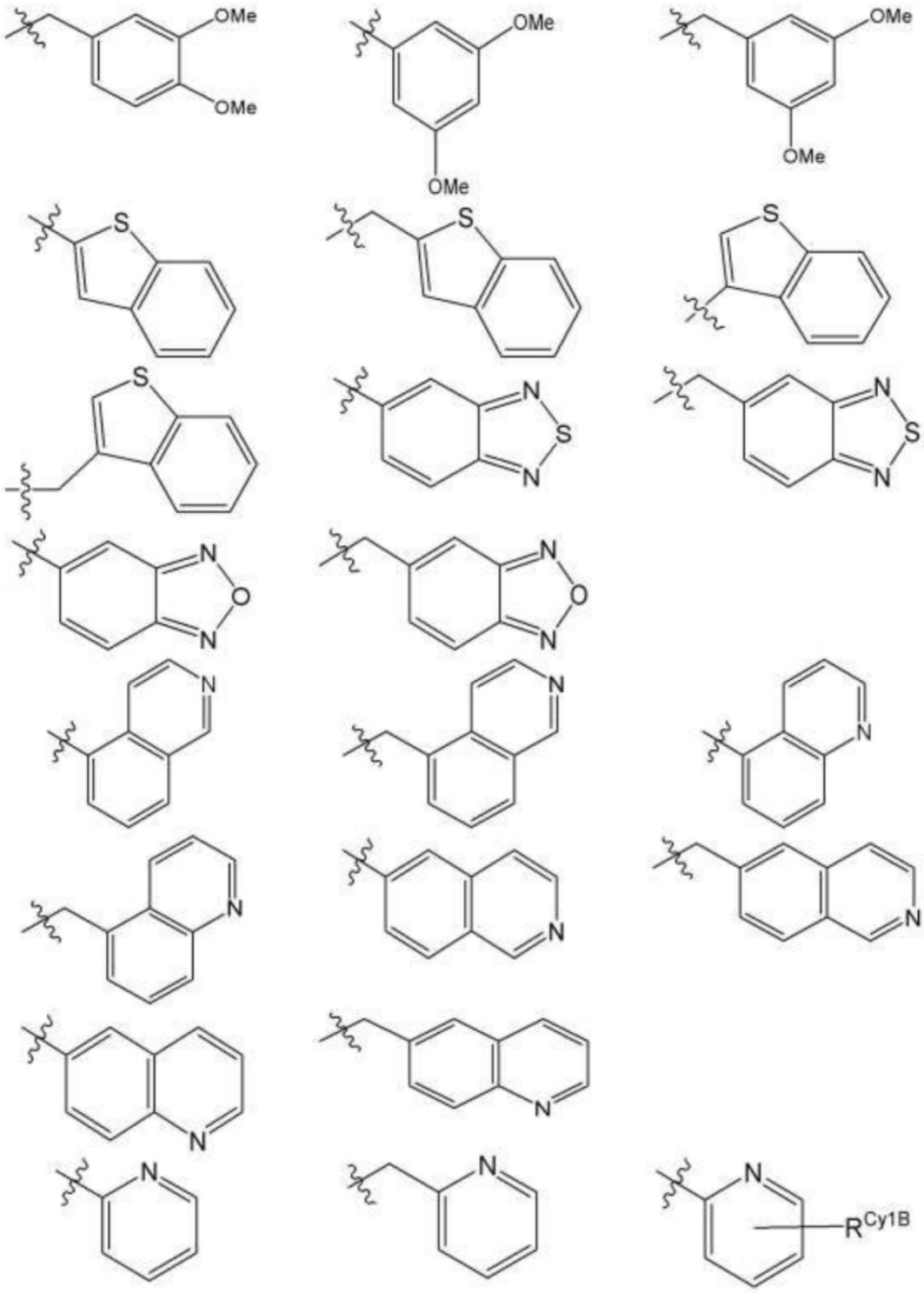
13.权利要求1所述的用途，其中R^{13}是选自下式的组的基团：

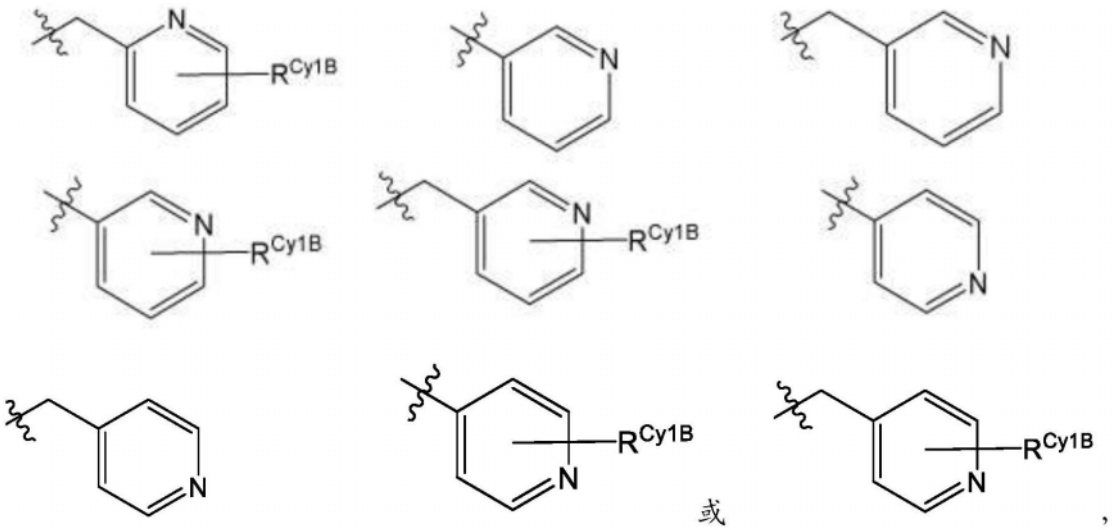



R^Cy1B
R^Cy1B
R^Cy1B
R^Cy1B
Cl
F
Cl
F
Cl
OMe
Cl
OMe
F
F
Cl
OCF3
Cl
OCF3
Br


Br
Br
Br
Br
Br
Me
Me
Me
Me
Me
Me
CF3
CF3
CF3
CF3
CF3
OMe
OMe
OMe


OMe
OMe
S
S
Cl
S
Br
S
Cl
Cl
Cl
Cl
Br
Cl
Br
Cl
Cl
Br
Br
CF3
CF3
CF3
CF3
CF3
CF3
OMe
OMe


OMe
OMe
OMe
OMe
OMe
S
S
S
S
N
S
N
N
S
N
N
O
N
N
O
N
N
N
N
N
N
N
N
N
N
N
N
N
N
N
N
R^Cy1B



其中R^{Cy1B}为H、C_{1-6}烷基或卤素。

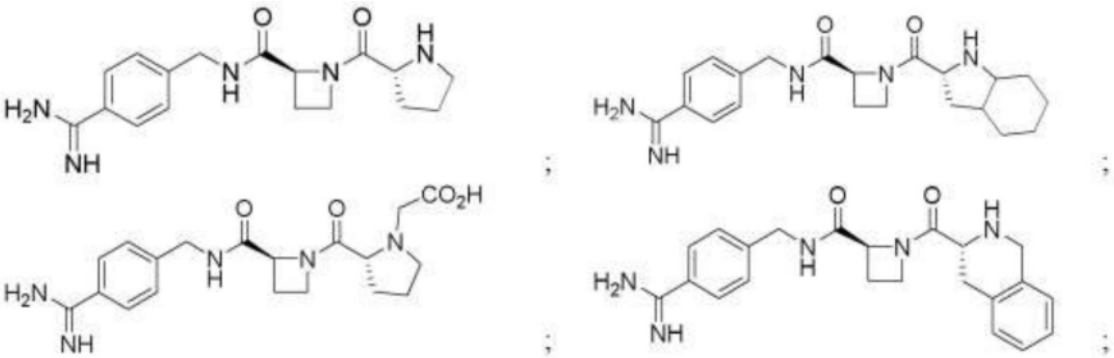
14.权利要求1所述的用途,其中R^{13}为氢。

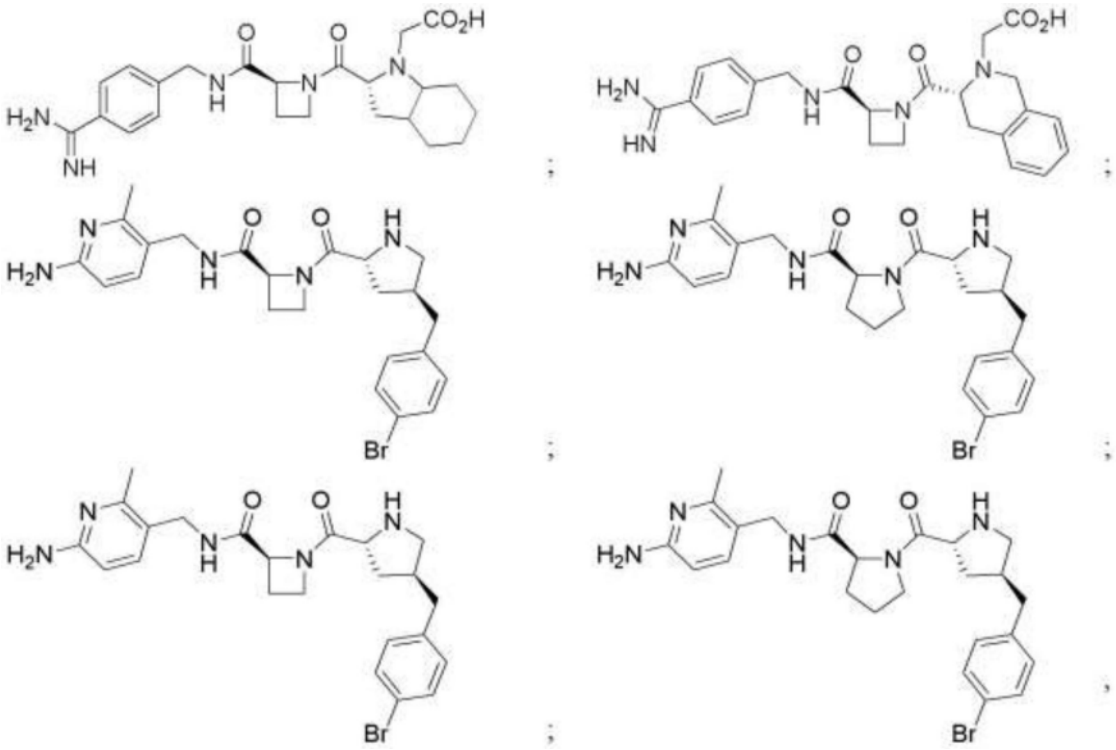
15.权利要求1所述的用途,其中各R^{14}为氢。

16.权利要求1所述的用途,其中R^{15}为氢。

17.权利要求1所述的用途,其中R^{16}为氢、未取代或取代的C_{1-6}烷基、未取代或取代的C_{2-6}烯基或未取代或取代的C_{2-6}炔基。

18.权利要求1所述的用途,其中所述式(I-1)的化合物具有选自下组的结构:

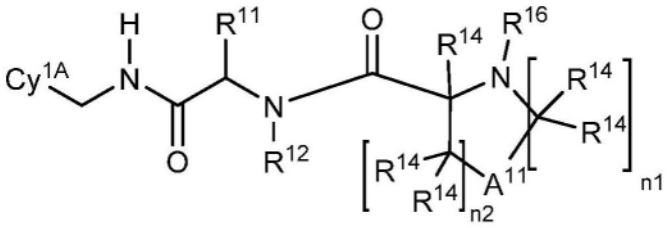




及其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

19.权利要求1所述的用途,其中所述式(I-1)化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐以进一步包括药学上可接受的载体或赋型剂的药物组合物的形式施用。

20.式(I-1)化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗MASP-2相关疾病或病症的药物中的用途,其中式(I-1)是:



(I-1)

其中:

Cy^{1A}为未取代或取代的C_{6-10}芳基或未取代或取代的5-10元杂芳基;其中形成Cy^{1A}的所述5-10元杂芳基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成Cy^{1A}的所述取代的C_{6-10}芳基或取代的5-10元杂芳基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1A}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOR^{a11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOC(O)R^{b11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

各R^{Cy1A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy1A}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2、3或4个选自O、N和S的杂原子组成,其中形成R^{Cy1A}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、C(O)

R^{b11}、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,和其中形成$R^{Cy1A}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

R^{11}和R^{12}与它们所连接的基团一起形成4-6元杂环烷基环;和

A^{11}为$CR^{13}R^{15}$或N-H、N-萘基、N-苄基或N-(2-甲基)苄基;和

各R^{13}独立地为Cy^{1B}、$(CR^{13A}R^{13B})_{n3}Cy^{1B}$、($C_{1-6}$亚烷基)$Cy^{1B}$、($C_{2-6}$亚烯基)$Cy^{1B}$、($C_{2-6}$亚炔基)$Cy^{1B}$或$OCy^{1B}$,其中$R^{13}$的$C_{1-6}$亚烷基、$C_{2-6}$亚烯基或$C_{2-6}$亚炔基组成部分为未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

各R^{14}独立地选自H和C_{1-6}烷基,和

R^{15}选自H、R^{13}、C_{1-6}烷基和OH,或

连接于相邻碳原子的一对R^{14}基团或连接于相邻碳原子的一对R^{14}和R^{15}基团可以,独立于R^{14}的其他出现,一起被连接相邻碳原子的键替代,所述相邻碳原子与所述一对R^{14}基团或一对R^{14}和R^{15}基团相连,从而所述相邻碳原子通过双键相连,并且其中各未成对的R^{14}是H或C_{1-6}烷基,且各未成对的R^{15}选自H、R^{13}、C_{1-6}烷基和OH;或

连接于相同碳原子的一对R^{14}基团或连接于相同碳原子的一对R^{13}和R^{15}基团可以,独立于R^{14}的其他出现,与连接所述一对R^{14}基团或一对R^{13}和R^{15}基团的碳原子一起形成螺-稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环,其中所形成的4-10元杂环烷基环的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成,其中所形成的螺-稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,并且其中各未成对的$R^{14}$是H或$C_{1-6}$烷基,且各未成对的$R^{15}$选自H、$R^{13}$、$C_{1-6}$烷基和OH;或

连接于相邻碳原子的一对R^{14}基团或连接于相邻碳原子的一对R^{14}和R^{15}基团可以,独立于R^{14}的其他出现,与连接所述一对R^{14}基团或一对R^{14}和R^{15}基团的相邻碳原子一起形成稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环,其中所形成的4-10元杂环烷基环的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成,其中所形成的稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,并且

其中各未成对的R^{14}是H或C_{1-6}烷基,且各未成对的R^{15}选自H、R^{13}、C_{1-6}烷基和OH;或

连接于两个相邻碳原子的一组四个R^{14}基团或连接于两个相邻碳原子的一组两个R^{14}、一个R^{13}和一个R^{15}基团可以,独立于R^{14}的其他出现,与连接所述一组四个R^{14}基团或一组两个R^{14}、一个R^{13}和一个R^{15}基团的两个相邻碳原子一起形成稠合的C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环,其中所形成的5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基环的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成,和其中所形成的稠合的C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,并且其中各未成对的$R^{14}$是H或$C_{1-6}$烷基,且各未成对的$R^{15}$选自H、$R^{13}$、$C_{1-6}$烷基和OH;和

n1为1或2;和

n2为0、1或2;和

条件是n1和n2的总和为1、2或3;和

条件是如果n1为1或n2为0,则A^{11}为$CR^{13}R^{15}$;和

n3为0、1或2;和

各R^{13A}独立地为H或C_{1-6}烷基;和

各R^{13B}独立地为H或C_{1-6}烷基;或

连接于相同碳原子的R^{13A}和R^{13B},独立于任何其他R^{13A}和R^{13B}基团,可以一起形成-$(CH_2)_{2-5}$-,从而形成3-6元环烷基环;和

Cy^{1B}为未取代或取代的C_{6-10}芳基、未取代或取代的5-10元杂芳基、未取代或取代的C_{3-10}环烷基、或未取代或取代的4-10元杂环烷基;其中形成Cy^{1B}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;和

其中形成Cy^{1B}的所述取代的C_{6-10}芳基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基或取代的4-10元杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1B}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOR^{a11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOC(O)R^{b11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

各R^{Cy1B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy1B}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成R^{Cy1B}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{Rb11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和其中形成$R^{Cy1B}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、C(O)

R^{b11}、C(0)$NR^{c11}R^{d11}$、C(0)OR^{a11}、OC(0)R^{b11}、OC(0)$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、NR^{c11}C(0)^{Rb11}、NR^{c11}C(0)$NR^{c11}R^{d11}$、NR^{c11}C(0)OR^{a11}、C(=NR^{e11})$NR^{c11}R^{d11}$、NR^{c11}C(=NR^{e11})$NR^{c11}R^{d11}$、S(0)R^{b11}、S(0)$NR^{c11}R^{d11}$、S(0)$_2R^{b11}$、NR^{c11}S(0)$_2R^{b11}$、S(0)$_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

R^{16}为H、Cy^{1C}、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,其中形成R^{16}的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基为未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基选自Cy^{1C}、卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、C(0)R^{b11}、C(0)$NR^{c11}R^{d11}$、C(0)OR^{a11}、OC(0)R^{b11}、OC(0)$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、NR^{c11}C(0)R^{b11}、NR^{c11}C(0)$NR^{c11}R^{d11}$、NR^{c11}C(0)OR^{a11}、C(=NR^{e11})$NR^{c11}R^{d11}$、NR^{c11}C(=NR^{e11})$NR^{c11}R^{d11}$、S(0)R^{b11}、S(0)$NR^{c11}R^{d11}$、S(0)$_2R^{b11}$、NR^{c11}S(0)$_2R^{b11}$、S(0)$_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,条件是不多于一个的R^{16}的取代基为Cy^{1C};和

Cy^{1C}为未取代或取代的C_{6-10}芳基、未取代或取代的5-10元杂芳基、未取代或取代的C_{3-10}环烷基、或未取代或取代的4-10元杂环烷基;其中形成Cy^{1C}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;和

其中形成Cy^{1C}的所述取代的C_{6-10}芳基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基或取代的4-10元杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1C}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、S^{Ra11}、C(0)R^{b11}、C(0)$NR^{c11}R^{d11}$、C(0)OR^{a11}、OC(0)R^{b11}、OC(0)$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、NR^{c11}C(0)R^{b11}、NR^{c11}C(0)$NR^{c11}R^{d11}$、NR^{c11}C(0)OR^{a11}、C(=NR^{e11})$NR^{c11}R^{d11}$、C(=NOR^{a11})$NR^{c11}R^{d11}$、C(=NOC(0)R^{b11})$NR^{c11}R^{d11}$、C(=NR^{e11})NR^{c11}C(0)OR^{a11}、NR^{c11}C(=NR^{e11})$NR^{c11}R^{d11}$、S(0)R^{b11}、S(0)$NR^{c11}R^{d11}$、S(0)$_2R^{b11}$、NR^{c11}S(0)$_2R^{b11}$、S(0)$_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

其中各R^{Cy1C}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy1C}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成R^{Cy1C}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、C(0)R^{b11}、C(0)$NR^{c11}R^{d11}$、C(0)OR^{a11}、OC(0)R^{b11}、OC(0)$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、NR^{c11}C(0)^{Rb11}、NR^{c11}C(0)$NR^{c11}R^{d11}$、NR^{c11}C(0)OR^{a11}、C(=NR^{e11})$NR^{c11}R^{d11}$、NR^{c11}C(=NR^{e11})$NR^{c11}R^{d11}$、S(0)R^{b11}、S(0)$NR^{c11}R^{d11}$、S(0)$_2R^{b11}$、NR^{c11}S(0)$_2R^{b11}$、S(0)$_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和其中形成R^{Cy1C}的各C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、C(0)R^{b11}、C(0)$NR^{c11}R^{d11}$、C(0)OR^{a11}、OC(0)R^{b11}、OC(0)$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、NR^{c11}C(0)^{Rb11}、NR^{c11}C(0)$NR^{c11}R^{d11}$、NR^{c11}C(0)OR^{a11}、C(=NR^{e11})$NR^{c11}R^{d11}$、NR^{c11}C(=NR^{e11})$NR^{c11}R^{d11}$、S(0)R^{b11}、S(0)$NR^{c11}R^{d11}$、S(0)$_2R^{b11}$、NR^{c11}S(0)$_2R^{b11}$、S(0)$_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

R^{a11}和R^{b11}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中形成R^{a11}和R^{b11}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自未取代或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a12}、SR^{a12}、C(0)R^{b12}、C(0)$NR^{c12}R^{d12}$、C(0)OR^{a12}、OC(0)R^{b12}、OC(0)$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、NR^{c12}C(0)R^{b12}、NR^{c12}C(0)$NR^{c12}R^{d12}$、NR^{c12}C(0)OR^{a12}、C(=NR^{e12})$NR^{c12}R^{d12}$、NR^{c12}C(=NR^{e12})$NR^{c12}R^{d12}$、S(0)R^{b12}、S(0)$NR^{c12}R^{d12}$、S(0)$_2R^{b12}$、NR^{c12}S(0)$_2R^{b12}$、S(0)$_2NR^{c12}R^{d12}$和氧代;和

R^{c11}和R^{d11}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中形成R^{c11}和R^{d11}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自未取代或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a12}、SR^{a12}、C(O)R^{b12}、C(O)$NR^{c12}R^{d12}$、C(O)OR^{a12}、OC(O)R^{b12}、OC(O)$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)OR^{a12}$、C(=$NR^{e12}$)$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、S(O)$R^{b12}$、S(O)$NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$、$S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$和氧代;或

连接于相同N原子的R^{c11}和R^{d11}与它们二者所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂环烷基或5-元杂芳基,各自未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a12}、SR^{a12}、C(O)R^{b12}、C(O)$NR^{c12}R^{d12}$、C(O)OR^{a12}、OC(O)R^{b12}、OC(O)$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)OR^{a12}$、C(=$NR^{e12}$)$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、S(O)$R^{b12}$、S(O)$NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$、$S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$和氧代;和

R^{a12}和R^{b12}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中形成R^{a12}和R^{b12}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自未被取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、NH(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)$_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代;和

R^{c12}和R^{d12}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中形成R^{c12}和R^{d12}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自未被取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、NH(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)$_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代;或

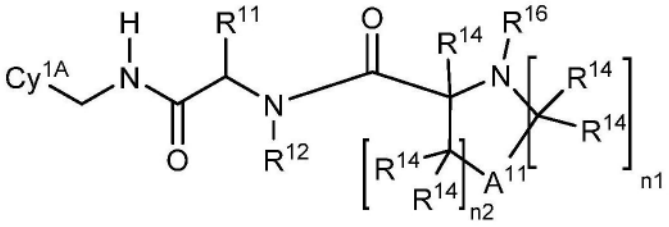
连接于相同N原子的R^{c12}和R^{d12}与它们二者所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂环烷基或5-元杂芳基,它们各自未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、NH(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)$_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代;和

R^{e11}和Re^{12}各自独立地为H、CN或NO_2。

21.权利要求20所述的用途,其中所述MASP-2相关疾病或病症是血栓性微血管病(TMA)、移植物抗宿主病(GVHD)、弥漫性肺泡出血(DAH)、静脉闭塞性疾病(VOD)、特发性肺炎综合征(IPS)、毛细血管渗漏综合征(CLS)、植入综合征(ES)、体液过量(FO)、系膜增生性肾小球肾炎、膜性肾小球肾炎、膜增生性肾小球肾炎(系膜毛细血管性肾小球肾炎)、急性感染后肾小球肾炎(链球菌感染后肾小球肾炎)、C3肾小球病、冷球蛋白血症性肾小球肾炎、寡免疫性坏死性新月体性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、亨诺-施敏性紫癜性肾炎、IgA肾病、肾纤维

化、蛋白尿、肾病综合征、先兆子痫、子痫、肾的毒性损害、淀粉样变性、胶原血管疾病、脱水、肾小球疾病、剧烈运动、应激、良性直立性(姿势性)蛋白尿、局灶性节段性肾小球硬化、IgA肾病、IgM肾病、膜增生性肾小球肾炎、膜性肾小球肾炎、微小病变性肾病、结节病、Alport综合征、糖尿病、药物引起的毒性、法布里病、感染、氨基酸尿、范可尼综合征、高血压性肾硬化、间质性肾炎、镰状细胞病、血红蛋白尿、多发性骨髓瘤、肌红蛋白尿、器官排斥、埃博拉出血热、指-髌骨综合征、家族性地中海热、HELLP综合征、系统性红斑狼疮、韦格纳肉芽肿病、类风湿性关节炎、I型糖原贮积病、古德帕斯丘综合征、Henoch-Schonlein紫癜、已扩散到肾的尿路感染、斯耶格伦综合征、感染后肾小球性肾炎、由组织或实体器官移植引起的炎性反应、缺血再灌注损伤(I/R)、与1型或2型糖尿病相关的并发症、心血管疾病或病症、炎性胃肠病症、肺部病症、体外暴露引发的炎性反应、炎性或非炎性关节炎、皮肤病症、热烧伤、化学烧伤、由热烧伤或化学烧伤引起的毛细血管渗漏、外周神经系统(PNS)病症或损伤、中枢神经系统(CNS)病症或损伤、脓毒症、由脓毒症引起的病况、泌尿生殖系统病症、用化学疗法和/或放射疗法治疗的对象中的炎性反应、血管生成依赖性癌症、血管生成依赖性良性肿瘤、内分泌病症、眼科疾病或病症、眼血管生成疾病或病况、弥散性血管内凝血(DIC)、急性放射综合征、致密沉积物病、德戈斯病、灾难性抗磷脂综合征(CAPS)、贝切特氏病、冷球蛋白血症;阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)、冷凝集素疾病、aHUS、HSCT-TMA、IgAN或狼疮性肾炎(LN)。

22.式(I-1)化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗通过抑制MASP-2可治疗的疾病或病症的药物中的用途,其中式(I-1)是:



(I-1)

其中:

Cy^{1A}为未取代或取代的C_{6-10}芳基或未取代或取代的5-10元杂芳基;其中形成Cy^{1A}的所述5-10元杂芳基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成Cy^{1A}的所述取代的C_{6-10}芳基或取代的5-10元杂芳基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1A}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOR^{a11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOC(O)R^{b11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

各R^{Cy1A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy1A}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2、3或4个选自O、N和S的杂原子组成,其中形成R^{Cy1A}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)$

$NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,和其中形成R^{Cy1A}的各C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

R^{11}和R^{12}与它们所连接的基团一起形成4-6元杂环烷基环;和

A^{11}为$CR^{13}R^{15}$或N-H、N-萘基、N-苄基或N-(2-甲基)苄基;和

各R^{13}独立地为Cy^{1B}、$(CR^{13A}R^{13B})_{n3}Cy^{1B}$、($C_{1-6}$亚烷基)$Cy^{1B}$、($C_{2-6}$亚烯基)$Cy^{1B}$、($C_{2-6}$亚炔基)$Cy^{1B}$或$OCy^{1B}$,其中$R^{13}$的$C_{1-6}$亚烷基、$C_{2-6}$亚烯基或$C_{2-6}$亚炔基组成部分为未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

各R^{14}独立地选自H和C_{1-6}烷基,和

R^{15}选自H、R^{13}、C_{1-6}烷基和OH,或

连接于相邻碳原子的一对R^{14}基团或连接于相邻碳原子的一对R^{14}和R^{15}基团可以,独立于R^{14}的其他出现,一起被连接相邻碳原子的键替代,所述相邻碳原子与所述一对R^{14}基团或一对R^{14}和R^{15}基团相连,从而所述相邻碳原子通过双键相连,并且其中各未成对的R^{14}是H或C_{1-6}烷基,且各未成对的R^{15}选自H、R^{13}、C_{1-6}烷基和OH;或

连接于相同碳原子的一对R^{14}基团或连接于相同碳原子的一对R^{13}和R^{15}基团可以,独立于R^{14}的其他出现,与连接所述一对R^{14}基团或一对R^{13}和R^{15}基团的碳原子一起形成螺-稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环,其中所形成的4-10元杂环烷基环的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成,其中所形成的螺-稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,并且其中各未成对的$R^{14}$是H或$C_{1-6}$烷基,且各未成对的$R^{15}$选自H、$R^{13}$、$C_{1-6}$烷基和OH;或

连接于相邻碳原子的一对R^{14}基团或连接于相邻碳原子的一对R^{14}和R^{15}基团可以,独立于R^{14}的其他出现,与连接所述一对R^{14}基团或一对R^{14}和R^{15}基团的相邻碳原子一起形成稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环,其中所形成的4-10元杂环烷基环的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成,其中所形成的稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,并且其中各未成对的$R^{14}$是H或$C_{1-6}$烷基,且各未成对的$R^{15}$选自H、$R^{13}$、$C_{1-6}$烷基和OH;或

连接于两个相邻碳原子的一组四个R^{14}基团或连接于两个相邻碳原子的一组两个R^{14}、一

个R^{13}和一个R^{15}基团可以,独立于R^{14}的其他出现,与连接所述一组四个R^{14}基团或一组两个R^{14}、一个R^{13}和一个R^{15}基团的两个相邻碳原子一起形成稠合的C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环,其中所形成的5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基环的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成,和其中所形成的稠合的C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,并且其中各未成对的$R^{14}$是H或$C_{1-6}$烷基,且各未成对的$R^{15}$选自H、$R^{13}$、$C_{1-6}$烷基和OH;和

n1为1或2;和

n2为0、1或2;和

条件是n1和n2的总和为1、2或3;和

条件是如果n1为1或n2为0,则A^{11}为$CR^{13}R^{15}$;和

n3为0、1或2;和

各R^{13A}独立地为H或C_{1-6}烷基;和

各R^{13B}独立地为H或C_{1-6}烷基;或

连接于相同碳原子的R^{13A}和R^{13B},独立于任何其他R^{13A}和R^{13B}基团,可以一起形成-$(CH_2)_{2-5}$-,从而形成3-6元环烷基环;和

Cy^{1B}为未取代或取代的C_{6-10}芳基、未取代或取代的5-10元杂芳基、未取代或取代的C_{3-10}环烷基、或未取代或取代的4-10元杂环烷基;其中形成Cy^{1B}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;和

其中形成Cy^{1B}的所述取代的C_{6-10}芳基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基或取代的4-10元杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1B}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOR^{a11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOC(O)R^{b11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

各R^{Cy1B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy1B}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成R^{Cy1B}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)^{Rb11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和其中形成$R^{Cy1B}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)^{Rb11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)$

$NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

R^{16}为H、Cy^{1C}、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,其中形成R^{16}的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基为未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基选自Cy^{1C}、卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,条件是不多于一个的$R^{16}$的取代基为$Cy^{1C}$;和

Cy^{1C}为未取代或取代的C_{6-10}芳基、未取代或取代的5-10元杂芳基、未取代或取代的C_{3-10}环烷基、或未取代或取代的4-10元杂环烷基;其中形成Cy^{1C}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;和

其中形成Cy^{1C}的所述取代的C_{6-10}芳基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基或取代的4-10元杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1C}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、S^{Ra11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOR^{a11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOC(O)R^{b11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

其中各R^{Cy1C}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy1C}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成R^{Cy1C}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)^{Rb11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和其中形成$R^{Cy1C}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)^{Rb11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和

R^{a11}和R^{b11}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中形成R^{a11}和R^{b11}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自未取代或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a12}、SR^{a12}、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)OR^{a12}$、$OC(O)R^{b12}$、$OC(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)OR^{a12}$、$C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)R^{b12}$、$S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$、$S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$和氧代;和

R^{c11}和R^{d11}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基

和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中形成R^{c11}和R^{d11}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自未取代或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a12}、SR^{a12}、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)OR^{a12}$、$OC(O)R^{b12}$、$OC(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)OR^{a12}$、$C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)R^{b12}$、$S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$、$S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$和氧代;或

连接于相同N原子的R^{c11}和R^{d11}与它们二者所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂环烷基或5-元杂芳基,各自未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a12}、SR^{a12}、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)OR^{a12}$、$OC(O)R^{b12}$、$OC(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)OR^{a12}$、$C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)R^{b12}$、$S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$、$S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$和氧代;和

R^{a12}和R^{b12}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中形成R^{a12}和R^{b12}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自未被取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、$NH(C_{1-6}$烷基)、$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代;和

R^{c12}和R^{d12}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中形成R^{c12}和R^{d12}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自未被取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、$NH(C_{1-6}$烷基)、$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代;或

连接于相同N原子的R^{c12}和R^{d12}与它们二者所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂环烷基或5-元杂芳基,它们各自未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、$NH(C_{1-6}$烷基)、$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代;和

R^{e11}和Re^{12}各自独立地为H、CN或NO_2。

MASP-2抑制剂和使用方法

[0001] 本申请是申请日为2019年5月28日,申请号为201980050586.3,名称为“MASP-2抑制剂和使用方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2018年5月29日提交的美国临时申请序列号62677472、2018年5月29日提交的美国临时申请序列号62677538、2018年5月29日提交的美国临时申请序列号62677495和2018年5月29日提交的美国临时申请序列号62677514的权益。前述每一个相关申请都以其整体通过引用并入本文中。

[0004] 关于序列表的陈述

[0005] 与本申请相关的序列表以文本格式提供,代替纸件副本,并在此通过引用并入说明书中。包含序列表的文本文件名是MP_1_0281_PCT_SequenceListing_20190528。文本文件是7KB,在2019年5月28日创建,并且在本说明书提交时通过EFS-Web提交。

[0006] 领域

[0007] 本公开内容大体上涉及用于医学领域的组合物和方法。更具体地,本公开内容提供甘露聚糖-结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2(MASP-2)的小分子合成抑制剂,包括相对于凝血酶对MASP-2具有选择性的小分子抑制剂,其组合物,及其制备和使用方法。

背景

[0008] 补体系统在炎症反应中起作用,并且由于组织损伤或微生物感染而被激活。必须严格调节补体激活以确保选择性靶向侵入微生物并避免自身造成的损伤(Ricklin等人,Nat.Immunol.11:785-797,2010)。目前,广泛接受的是补体系统可以通过三种不同的途径激活:经典途径、凝集素途径和旁路途径。经典途径通常由结合到外来颗粒(即抗原)的宿主抗体组成的复合物触发,并且通常需要预先暴露于抗原以产生特异性抗体应答。由于经典途径的激活依赖于宿主先前的适应性免疫应答,经典途径是获得性免疫系统的一部分。相反,凝集素和旁路途径都不依赖于获得性免疫,并且是先天性免疫系统的一部分。

[0009] 已显示甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2(MASP-2)是凝集素途径功能所需要的,该途径是主要补体激活途径之一(Vorup-Jensen等人,J.Immunol 165:2093-2100,2000;Ambrus等人,J Immunol.170:1374-1382,2003;Schwaeble等人,PNAS108:7523-7528,2011)。重要的是,抑制MASP-2似乎不干扰抗体依赖性经典补体激活途径,该途径是对感染的获得性免疫应答的关键组成部分。如美国专利No.9,011,860(转让给Omeros公司)(其在此通过引用并入)所述,公开了已产生靶向人MASP-2的完全人单克隆抗体,其以高亲和力结合人MASP-2并阻断凝集素途径补体活性,因此可用于治疗各种凝集素补体途径相关的疾病和病症。

[0010] MASP-2依赖性补体激活已被暗示为有助于许多急性和慢性疾病状态的发病机理。因此,需要适合于施用以治疗患有MASP-2补体途径相关疾病和病症的对象的小分子化合物。

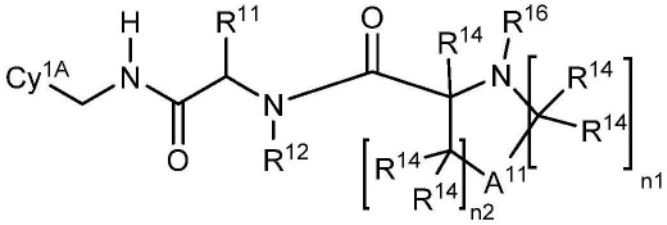
[0011] 哺乳动物免疫的重要蛋白是甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2(MASP-2),

其已显示为凝集素途径功能所需要的,该途径是主要补体激活途径之一(Vorup-Jensen等人,J.Immunol 165:2093-2100,2000;Ambrus等人,J Immunol.170:1374-1382,2003;Schwaeble等人,PNAS108:7523-7528,2011)。抑制MASP-2似乎不干扰抗体依赖性经典补体激活途径,该途径是对感染的获得性免疫应答的关键组成部分。抑制人MASP-2以阻断凝集素途径补体活性可用于治疗各种凝集素补体途径相关的疾病和病症。

[0012] 需要鉴定MASP-2小分子抑制剂的治疗性化合物和方法,因为它们对于治疗各种凝集素补体途径相关的疾病和病症是重要的,所述疾病和病症包括不能用大分子生物抑制剂适当或有效治疗的疾病。

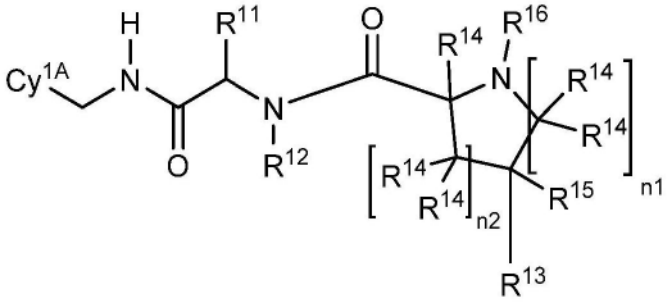
[0013] 概述

[0014] 本公开内容尤其提供式(I-1)和(I-2)化合物:



(I-1)

[0015]



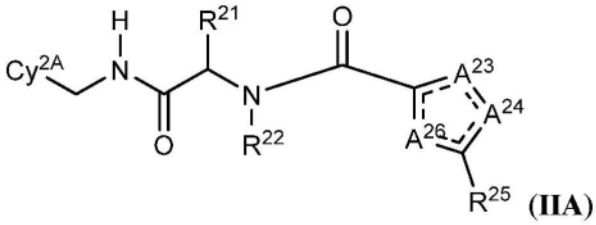
(I-2)

[0016] 或其盐;其中各变量如下文所定义。

[0017] 本公开内容还提供包含式(I-1)或(I-2)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

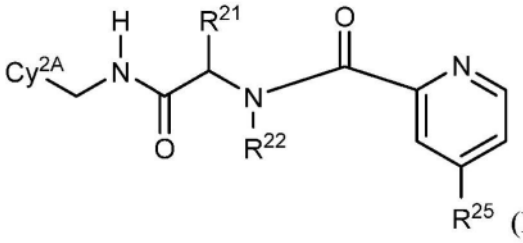
[0018] 式(I-1)或(I-2)的化合物可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I-1)或(I-2)的化合物或其盐。

[0019] 本公开内容尤其提供式(IIA)和(IIB)的化合物:



(IIA)

[0020]



(IIB)

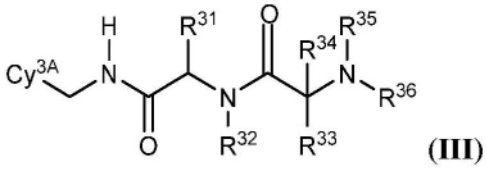
[0021] 或其盐;其中各变量如下文所定义。还描述式(IIA)或(IIB)的化合物的各种实施方案。

[0022] 本公开内容还提供包含式(IIA)或(IIB)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0023] 式(IIA)或(IIB)的化合物可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(IIA)或(IIB)的化合物或其盐。

[0024] 本公开内容尤其提供式(III)的化合物:

[0025]



(III)

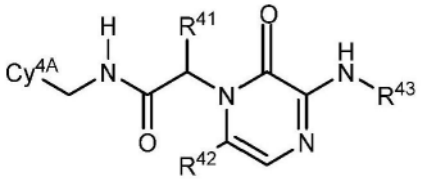
[0026] 或其盐;其中各变量如下文所定义。还描述式(III)的化合物的各种实施方案。

[0027] 本公开内容还提供包含式(III)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0028] 式(III)的化合物可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(III)的化合物或其盐。

[0029] 本公开内容尤其提供式(IV)的化合物:

[0030]



(IV)

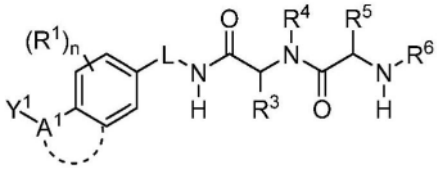
[0031] 或其盐;其中各变量如下文所定义。还描述式(IV)的化合物的各种实施方案。

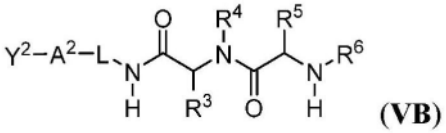
[0032] 本公开内容还提供包含式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0033] 式(IV)的化合物可用作MASP-2抑制剂。式(IV)的化合物可用于治疗。式(IV)的化合物可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药

物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(IV)的化合物或其盐。

[0034] 本公开内容尤其提供式(VA)或(VB)的化合物:

[0035]  **(VA),**

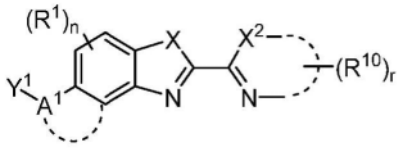
 **(VB)**

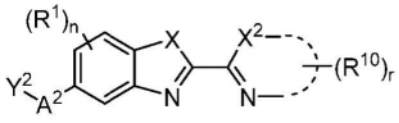
[0036] 或其盐;其中各变量如下文所定义。还描述式(VA)或(VB)的化合物的各种实施方案。

[0037] 本公开内容还提供包含式(VA)或(VB)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0038] 式(VA)和(VB)的化合物可用作MASP-2抑制剂。式(VA)和(VB)的化合物可用于治疗。式(VA)和(VB)的化合物可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(VA)或(VB)的化合物或其盐。

[0039] 本公开内容尤其提供式(VIA)或(VIB)的化合物:

[0040]  **(VIA)**

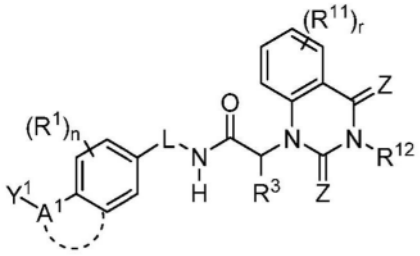
 **(VIB)**

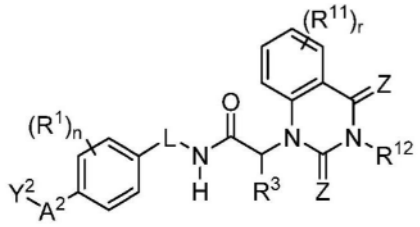
[0041] 或其盐;其中各变量如下文所定义。还描述式(VIA)或(VIB)的化合物的各种实施方案。

[0042] 本公开内容还提供包含式(VIA)或(VIB)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0043] 式(VIA)和(VIB)的化合物可用作MASP-2抑制剂。式(VIA)和(VIB)的化合物可用于治疗。式(VIA)和(VIB)的化合物可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(VIA)或(VIB)的化合物或其盐。

[0044] 本公开内容尤其提供式(VIIA)或(VIIB)的化合物:

[0045]  **(VIIA)**,

 **(VIIB)**,

[0046] 或其盐;其中各变量如下文所定义。还描述式(VIIA)或(VIIB)的化合物的各种实施方案。

[0047] 本公开内容还提供包含式(VIIA)或(VIIB)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0048] 式(VIIA)和(VIIB)的化合物可用作MASP-2抑制剂。式(VIIA)和(VIIB)的化合物可用于治疗。式(VIIA)和(VIIB)的化合物可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(VIIA)或(VIIB)的化合物或其盐。

[0049] 本公开内容尤其提供了具有MASP-2抑制活性的小分子化合物,尤其是用于治疗用途的小分子化合物。具有MASP-2抑制活性的小分子化合物采用多种分子间相互作用与酶-抑制剂复合物中的MASP-2丝氨酸蛋白酶结构域相互作用。在某些方面,使用经验性推导的规则集,用完全特异性(specificity)和通过MASP-2结合位点内分子间相互作用的数目和类型进行的描述来描述小分子。抑制剂遵循一个或多个相互作用规则。

[0050] 在某些方面,本公开内容提供具有MASP-2抑制活性的小分子化合物,用于治疗用途,其中所述化合物具有以下相互作用(a)至(e)中的一个或多个,例如1、2、3、4或5个:

[0051] a)所述化合物通过H-键与MASP-2中的PRO 606、ASP 627、SER 628、ARG 630、SER 633、SER 654、GLY 656、SER 657、CYS 660和GLN 665中的一个或多个结合;

[0052] b)所述化合物通过离子或静电相互作用或氢键键合结合至MASP-2中的ASP 627和ARG 630中的一个或多个;

[0053] c)所述化合物在MASP-2中通过水分子与MASP-2中的TYR 602、TYR 607、ASP 627、SER 628、SER 657、ASN 659、GLU 662、TRP 655、GLY656、CYS660、GLN 665、TYR 666、VAL 668和ARG 630中的一个或多个相互作用;

[0054] d)所述化合物通过π-π相互作用与MASP-2中的PHE 529、TYR 607和TRP 655中的一个或多个相互作用;和

[0055] e)所述化合物通过范德华接触与MASP-2中的ALA 468、ALA 469、HIS 483、ASP 526、ALA 527、GLY 528、PHE 529、LEU 575、PRO 606、TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、GLY 631、ASP 632、SER 633、GLY 634、GLY 635、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、ASN 659、CYS 660、GLN 665、GLY 667和TYR 669中

的一个或多个相互作用。

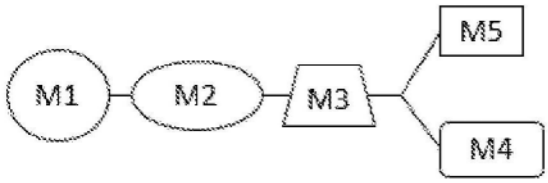
[0056] 在一些实施方案中,所述化合物不是内源性MASP-2配体。

[0057] 在一些实施方案中,所述化合物是合成小分子MASP-2抑制剂。

[0058] 在一些实施方案中,相比于凝血酶,所述化合物选择性地抑制MASP-2。

[0059] 描述了通过相互作用规则定义的化合物的各个实施方案。本公开内容提供包含此类化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的组合物。所述化合物可用作MASP-2抑制剂。所述化合物可用于治疗。所述化合物可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的通过本文所述的相互作用规则定义的化合物。

[0060] 本公开内容尤其提供式(VIII)的化合物:

[0061] 

(VIII),

[0062] 或其盐;其中所述式的各元素可以具有如下所述的值。还描述了式(VIII)的化合物的各个实施方案。本公开内容还提供包含式(VIII)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。式(VIII)的化合物可用作MASP-2抑制剂。式(VIII)的化合物可用于治疗。式(VIII)的化合物可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(VIII)的化合物或其盐。

[0063] 本公开内容尤其提供药效团模型,其用于描述小分子化合物,包括抑制MASP-2的合成化合物和参照此类药效团模型采用特异性定义的化合物。

[0064] 在一些实施方案中,作为MASP-2抑制剂有活性的化合物可以包括一个药效团元素或2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22个药效团元素的组合,优选表1中列出的3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个药效团元素的组合。在一些实施方案中,所述化合物可以具有与表1中列出的那些对应的药效团元素,其中药效团元素的(x,y,z)坐标在四个标准偏差内,优选在三个标准偏差内,更优选在两个标准偏差内和最优选在一个标准偏差内,如表1中所列。

[0065] 在一些实施方案中,提供包含药效团元素组合的化合物,所述药效团元素组合包括:

[0066] (a)S1药效团组,其包含CA1和N1药效团元素或CA1和C5药效团元素;和/或

[0067] (b)S2药效团组,其包含H4和O2药效团元素;和/或

[0068] (c)S3药效团组,其包含C2药效团元素和N2或H3药效团元素;

[0069] 其中:

[0070] C2和C5为疏水基团;

[0071] CA1为芳环;

[0072] H3和H4为氢键供体;

[0073] N1和N2为正的可离子化基团;和

[0074] O2为氢键受体;

[0075] 其中C2、C5、CA1、H3、H4、N1、N2、和O2具有下表3、4或5中给出的范围内的坐标。

[0076] 在一些实施方案中,提供包含药效团元素组合的化合物,所述药效团元素组合包括:

[0077] (a)S1药效团组,其包含CA1和N1药效团元素或CA1和C5药效团元素;

[0078] (b)S2药效团组,其包含H4和O2药效团元素;和

[0079] (c)S3药效团组,其包含C2药效团元素和N2或H3药效团元素。

[0080] 描述了通过药效团模型定义的小分子化合物的各个实施方案。本公开内容提供包含此类化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的组合物。所述化合物可用作MASP-2抑制剂。所述化合物可用于治疗。所述化合物可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的由药效团模型定义的化合物。

[0081] 本公开内容还提供具有MASP-2抑制活性的小分子化合物,其中所述化合物与MASP-2的结合位点相互作用,其中所述化合物通过参考“结合规则”或“规则集”定义,所述“结合规则”或“规则集”使用结晶学上得到的MASP-2酶共晶体结构和MASP-2酶内的结合位点的虚拟对接模型得出。在某些方面,描述了小分子MASP-2抑制剂可接近的MASP-2结合位点的氨基酸和它们各自的原子。通过使用各种化合物和它们的分子间相互作用,可以设计一组“结合规则”或“规则集”,通过该“结合规则”或“规则集”来具体描述MASP-2抑制剂。

[0082] 在某些方面,通过规则集描述小分子MASP-2抑制剂。具有MASP-2抑制活性的化合物采用多种分子间相互作用与MASP-2的结合位点例如酶-抑制剂复合物相互作用。在某些方面,用完全特异性和通过结合位点的MASP-2氨基酸残基的原子和抑制剂分子的原子之间的计算机模拟的(in silico)分子间相互作用的数量和类型进行的完整描述来描述分子。使用结晶学上得到的MASP-2酶共晶体结构和MASP-2酶内的结合位点的虚拟对接模型凭经验得到这些规则。在某些情况下,可以使用多个MASP-2酶-抑制剂模型,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30或甚至更多的蛋白模型以产生规则集。

[0083] 在一些实施方案中,本公开内容提供具有MASP-2抑制活性的化合物,其中所述化合物与结合位点相互作用,所述相互作用为(a)至(e)中的一个或多个:

[0084] a)所述化合物通过H-键与MASP-2的结合位点(SEQ ID NO:1)中的一个或多个氨基酸残基相互作用;

[0085] b)所述化合物在SEQ ID NO:1的结合位点中通过离子或静电相互作用或氢键键合相互作用;

[0086] c)所述化合物在SEQ ID NO:1的结合位点中通过水分子相互作用;

[0087] d)所述化合物通过π-π相互作用与SEQ ID NO:1的结合位点中的一个或多个氨基酸残基相互作用;和/或

[0088] e)所述化合物通过范德华接触与SEQ ID NO:1的结合位点中的一个或多个氨基酸

残基相互作用,其中所述化合物不是内源性配体或底物。

[0089] 在某些方面,所述化合物具有相互作用(a)-(e)中的1、2、3、4或5个。

[0090] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了一种鉴定能够抑制MASP-2的小分子的方法,所述方法包括:

[0091] a)使用计算机模拟对接筛选小分子库以筛选候选小分子,其中选择性鉴定所述候选小分子在MASP-2模型的结合位点靶向和结合MASP-2的能力;以及

[0092] b)通过一种或多种体外测定,测试/评价步骤(a)中鉴定的候选试剂靶向和结合MASP-2结合位点的能力,从而鉴定能够抑制MASP-2的小分子。

[0093] 在某些方面,候选小分子包含如步骤(b)中鉴定的独特化学骨架(chemical scaffold),并且就它们抑制MASP-2的能力进行了优化。

[0094] 当阅读下面的详细描述和附图时,这些和其它方面、目的和实施方案将变得更加明显。

附图简述

[0095] 图1是示例抑制性化合物(1129)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0096] 图2是示例抑制性化合物(1034)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0097] 图3是示例抑制性化合物(1024)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0098] 图4是示例抑制性化合物(1059)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0099] 图5是示例抑制性化合物(1088)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0100] 图6是示例抑制性化合物(1036)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合

接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0101] 图7是示例抑制性化合物(1081)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0102] 图8是示例抑制性化合物(1063)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0103] 图9是示例抑制性化合物(1065)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0104] 图10是示例抑制性化合物(1030)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0105] 图11是示例抑制性化合物(1037)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0106] 图12是示例抑制性化合物(1118)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0107] 图13是示例抑制性化合物(1090)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0108] 图14是示例抑制性化合物(1007)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0109] 图15是示例抑制性化合物(1021)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间的非键合接触参数,例如范德华

相互作用)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算。

[0110] 图16是示例抑制性化合物(1097)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0111] 图17是示例抑制性化合物(1089)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间的非键合接触参数,例如范德华相互作用)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算。

[0112] 图18是示例抑制性化合物美拉加群(美拉加群)的原子与MASP-2氨基酸的原子的一个实施方案的示意图,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置(3.35 Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间(例如范德华相互作用)的非键合接触参数)使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。

[0113] 图19是显示化合物(14)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0114] 图20是显示化合物(54)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0115] 图21是显示化合物(1042)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0116] 图22是显示化合物(2018)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0117] 图23是显示化合物(1149)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0118] 图24是显示化合物(1031)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0119] 图25是显示化合物(1153)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0120] 图26是显示化合物(1025)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0121] 图27是显示化合物(1012)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0122] 图28是显示化合物(1078)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0123] 图29是显示化合物(1145)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0124] 图30是显示化合物(1050)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0125] 图31是显示化合物(1253)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0126] 图32是显示化合物(1257)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢

键。

[0127] 图33是显示化合物(1297)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0128] 图34是显示化合物(1304)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0129] 图35是显示化合物(1306)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0130] 图36是显示化合物(1307)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0131] 图37是显示化合物(1328)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0132] 图38是显示化合物(1334)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0133] 图39是显示化合物(1335)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0134] 图40是显示化合物(1338)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0135] 图41是显示化合物(1345)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0136] 图42是显示化合物(1351)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0137] 图43是显示化合物(1353)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0138] 图44是显示化合物(1360)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0139] 图45是显示化合物(1367)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0140] 图46是显示化合物(1368)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0141] 图47是显示化合物(1371)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0142] 图48是显示化合物(1372)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0143] 图49是显示化合物(1373)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0144] 图50是显示化合物(1492)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0145] 图51是显示化合物(1399)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0146] 图52是显示化合物(1406)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0147] 图53是显示化合物(1411)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0148] 图54是显示化合物(1433)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0149] 图55是显示化合物(1435)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0150] 图56是显示化合物(1441)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0151] 图57是显示化合物(1450)与MASP-2结合的图,显示通过LigPlot+软件计算的氢键。

[0152] 图58为描绘与凝血酶结合的美拉加群的图。

[0153] 图59为显示与凝血酶结合的美拉加群和与MASP-2结合的MASP-2选择性化合物(1065)叠加的图。

[0154] 图60为显示与MASP-2的SP结构域结合的化合物(1065)的图。

[0155] 图61为显示与凝血酶结合的化合物(1334)的图。

[0156] 图62为显示与MASP-2的SP结构域结合的化合物(1334)的图。

[0157] 图63为显示与MASP-2结合的化合物(1334)和与凝血酶结合的化合物(1334)叠加的图。

[0158] 图64是示例MASP-2的S3-S4结合袋的图。

[0159] 图65是示例凝血酶的S3-S4结合袋的图。

[0160] 图66是示出代表MASP-2结合子袋的图。

[0161] 图67是描述S1和S2区域的药效团元素之间的距离的描绘。S2区域包括H4、O1、O2和CA6。S1区域面积由H2、O4、CA1、C3、C5、C7和N1构成。显示文本中所述的距离。

[0162] 图68是描绘描述S1和S2区域的药效团元素之间的角度的图。

[0163] 图69是描绘文本中使用的扭转角的定义的图。

[0164] 图70是描绘文本中使用的扭转角的定义的图。

[0165] 图71是描绘文本中使用的扭转角的定义的图。

[0166] 图72是描绘描述S2、S4和RM区域的药效团元素之间的距离的图。

[0167] 图73是描绘文本中使用的角度的定义的图。

[0168] 图74是描绘文本中使用的扭转角的定义的图。

[0169] 图75是描绘文本中使用的扭转角的定义的图。

[0170] 图76是示例本公开内容的方法的一个实施方案的流程图。

[0171] 描述

[0172] I.定义

[0173] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管与本文所述的那些类似或等同的方法和材料可用于本发明的实践或测试,但合适的方法和材料描述如下。此外,材料、方法和实例仅是示例性

的,而不意图是限制性的。

[0174] 在以上概述、本部分描述和以下权利要求书中,提及了本发明的特定特征和方面,包括方法步骤。本说明书中的本发明的公开内容包括在所公开的本发明的实施方案内的这些特定特征的所有可能的组合,至少达到这样的组合不矛盾的程度。例如,如果描述呈现实施方案的方面A、B和C,则应当理解,这也公开了包括方面A和B、方面B和C、以及方面A和C的特定实施方案,以及具有方面A、B和C的实施方案。

[0175] a.一般定义

[0176] 术语“一种”、“一个”或“该”不仅包括具有一个成员的方面,而且包括具有多于一个成员的方面。例如,单数形式“一种”、“一个”和“该”包括复数指代物,除非上下文另外清楚地指明。因此,例如,提及“一个细胞”包括多个这样的细胞,并且提及“该试剂”包括提及本领域技术人员已知的一种或多种试剂。

[0177] 考虑到测量的性质或精度,术语“约”和“大约”是指对于测量的量的可接受的误差度。典型的示例性误差度在给定值或给定值范围的百分之20(%)内;优选地,在10%内;和更优选在5%内。任何提及“约X”都具体地表示至少X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X和1.05X的值。因此,“约X”旨在教导和提供对例如“0.98X”的权利要求限制的书面支持。或者,在生物系统中,术语“约”和“大约”可以指在给定值的数量级内,优选在5倍内,和更优选在2倍内的值。除非另有说明,本文给出的数值量是近似的,意味着当没有明确说明时,可以推断为术语“约”或“大约”。当“约”应用于数值范围的开始时,它应用于该范围的两端。因此,“约5%至20%”等同于“约5%至约20%”,当“约”应用于一组值的第一个值时,其应用于该组中的所有值。因此,“约7、9或11mg/kg”等同于“约7、约9或约11mg/kg”。

[0178] 术语“MASP-2”是指甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2。人MASP-2蛋白具有UniProt登录号O00187(SEQ ID NO:1)。丝氨酸蛋白酶结构域(‘B-链’=甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶2B链,基于UniProtKB-O00187(MASP-2_HUMAN))包括残基445-686(或由残基445-686组成)。

[0179] 术语“MASP-2依赖性补体激活”是指凝集素途径的MASP-2依赖性激活,其在生理条件下(即在Ca^{++}存在下)发生,导致形成凝集素途径C3转化酶C4b2a并且在积累C3裂解产物C3b后随后形成C5转化酶C4b2a(C3b)n。

[0180] 术语“MASP-2依赖性补体相关的疾病或病症”是指与MASP-2依赖性补体激活相关的疾病或病症。

[0181] 术语“MASP-2相关的疾病或病症”是指与MASP-2的激活或活性相关的疾病或病症,包括MASP-2依赖性补体相关的疾病或病症,并且其中抑制MASP-2是治疗上有益的或预期是治疗上有益的。

[0182] 术语“凝集素途径”指通过血清和非血清碳水化合物结合蛋白(包括甘露聚糖结合凝集素(MBL)、CL-11和纤维胶凝蛋白(H-纤维胶凝蛋白、M-纤维胶凝蛋白或L-纤维胶凝蛋白))的特异性结合而发生的补体激活。

[0183] 术语“经典途径”指补体激活,其由结合至外源颗粒的抗体触发,并且需要结合识别分子C1q。

[0184] 氨基酸残基缩写如下:丙氨酸(Ala;A)、天冬酰胺(Asn;N)、天冬氨酸(Asp;D)、精氨

酸(Arg;R)、半胱氨酸(Cys;C)、谷氨酸(Glu;E)、谷氨酰胺(Gln;Q)、甘氨酸(Gly;G)、组氨酸(His;H)、异亮氨酸(Ile)、亮氨酸(Leu)、赖氨酸(Lys;K)、甲硫氨酸(Met;M)、苯丙氨酸(Phe;F)、脯氨酸(Pro;P)、丝氨酸(Ser;S)、苏氨酸(Thr;T)、色氨酸(Trp;W)、酪氨酸(Tyr;Y)和缬氨酸(Val;V)。

[0185] 在最广泛的意义上,天然存在的氨基酸可以基于各氨基酸的侧链的化学特性而被分组。“疏水”氨基酸是指His、Leu、Met、Phe、Trp、Tyr、Val、Ala、Cys或Pro。“亲水”氨基酸是指Gly、Asn、Gln、Ser、Thr、Asp、Glu、Lys、Arg或His。这种氨基酸的分组可以进一步如下分成子类:“不带电荷的亲水性”氨基酸是指Ser、Thr、Asn或Gln。“酸性”氨基酸是指Glu或Asp。“碱性”氨基酸是指Lys、Arg或His。

[0186] 术语“保守氨基酸取代”通过以下各组内的氨基酸之间的取代来示例:(1)甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸,(2)苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸,(3)丝氨酸和苏氨酸,(4)天冬氨酸和谷氨酸,(5)谷氨酰胺和天冬酰胺,和(6)赖氨酸、精氨酸和组氨酸。

[0187] 术语“对象”包括所有哺乳动物,包括但不限于人、非人灵长类动物、狗、猫、马、绵羊、山羊、牛、兔、猪和啮齿动物。

[0188] 术语“小分子”和“小有机分子”是指分子量为约2500道尔顿或更低的小的含碳分子。在一些实施方案中,小分子的分子量为约2000道尔顿或更低。在一些实施方案中,小分子的分子量为约1500道尔顿或更低。在一些实施方案中,小分子的分子量为约1000道尔顿或更低。在一些实施方案中,小分子的分子量为约750道尔顿或更低。在一些实施方案中,小分子的分子量为约500道尔顿或更低。在一些实施方案中,小分子的分子量为约50道尔顿或更高。在一些实施方案中,小分子的分子量为约75道尔顿或更高。在一些实施方案中,小分子的分子量为约100道尔顿或更高。在一些实施方案中,小分子的分子量为约150道尔顿或更高。在一些实施方案中,小分子的分子量为约250道尔顿或更高。在一些实施方案中,小分子的分子量范围可以为约50道尔顿至约500道尔顿、约50道尔顿至约750道尔顿、约50道尔顿至约1000道尔顿、约50道尔顿至约1500道尔顿、约50道尔顿至约2000道尔顿或约50道尔顿至约2500道尔顿。当本文中使用术语“化合物”时,该术语明确地意在包括本文中定义的小分子化合物(包括其任何实施方案)。

[0189] 本文所用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适用于与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0190] 术语“病症”、“疾病”和“病况”对于对象中的病况可互换使用。病症是影响对象身体正常功能的紊乱或错乱。疾病是由各种原因,例如感染、遗传缺陷或环境应激引起的器官、身体部分或系统的病理状况,其特征在于一组可识别的症状。

[0191] 术语“有效量”或“有效剂量”是指足以实现所需结果的量,因此将取决于成分及其所需结果。尽管如此,一旦确定了所需的效果,确定有效量在本领域技术人员的技能范围内。

[0192] 术语“皮下施用”是指在对象皮肤的所有层下施用制剂。

[0193] 除非另有说明,术语“组氨酸”明确包括L-组氨酸。

[0194] 术语“等渗”是指具有与人类血液基本上相同的渗透压的制剂。等渗制剂通常具有约250至约350mOsmol/L的渗透压。等渗度(isotonicity)可以使用例如蒸气压或冰点降低

渗压计测量。

[0195] 术语“高渗”是指制剂的渗透压高于人的渗透压(即大于350mOsm/L)。

[0196] 术语“氢键键合”是与更负电性的原子如氮(N)或氧(O)结合的氢(H)和另一个带有孤对电子的相邻原子之间的部分静电吸引。例如,当陈述氮充当“氢键供体”时,其意指与氮(N)结合的氢(H)由于其静电吸引到带有孤对电子的相邻原子(例如氧)上或被其接受而由氮提供。类似地,当陈述氧充当“氢键受体”时,其意指与更负电性的原子(例如氮(N))结合的氢(H)被静电吸引到带有孤对电子的相邻原子(例如氧)上或被其“接受”。有时,称为氢键键合的原子,而没有明确地说明中间氢原子的来源和存在。在LigPlot+软件使用其算法和氢键供体与受体之间最大距离为3.35Å的应用参数预测氢键键合相互作用的任何地方,使用术语“氢键键合”。实际上并非所有的氢键都可以同时处于适当的位置;这对于显示形成4个推定氢键的原子是显而易见的,然而,在任何给定的时间,仅3个氢键是化学上可能的。一般而言,尽管晶体结构如本文的共晶结构信息不直接显示或检测氢键键合,但用于描述共晶的软件确实预测存在这种氢键键合。因此,在整个公开内容中,当存在和描述H-键时,可以说它是通过软件“预测”存在的。

[0197] 术语离子键键合包括一种化学键,其涉及带相反电荷的离子之间的静电吸引,并且是离子化合物中发生的主要相互作用。

[0198] 术语“范德华”相互作用包括不带电荷的分子之间的弱的、短程的静电吸引力,其由永久或瞬时电偶极矩的相互作用引起。如LigPlot+软件采用源自相应结晶MASP-2化合物共结构的模型所测定的,这样的相互作用包括使用最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间的相互作用的非键合接触参数计算的所有接触。

[0199] 术语“π-π相互作用或π-π堆积”相互作用包括芳环之间的吸引的非共价相互作用,这些芳环彼此大致平行或大致垂直(例如在“边对面(edge-face)”相互作用中)地取向,因为它们包含π键。

[0200] 通常,丝氨酸蛋白酶如MASP-2的活性位点的形状为裂缝(cleft),在这里多肽底物或抑制剂结合。Schechter和Berger从多肽底物的N端至C端如下标记氨基酸残基:Pi、...、P3、P2、P1、P1’、P2’、P3’、...、Pj)和它们各自的结合子位点Si、...、S3、S2、S1、S1’、S2’、S3’、...、Sj。在P1和P1’之间催化裂解(Schechter,I.&Berger,A.On the size of the active site in proteases.I.Papain.Biochem.Biophys.Res.Commun.27(1967))。

[0201] 术语“结合位点”是小分子可与之相互作用的蛋白上的区域,例如MASP-2表面上的区域,该区域不与活性位点重叠或仅与活性位点部分重叠,但却使MASP-2分子活性降低或失活。

[0202] 术语“或”是指替代性的,并且通常应当被非排他性地解释。例如,“包含A或B的组合物”的权利要求通常呈现包含A和B的组合物的一个方面。然而,“或”应当被解释为排除所呈现的在没有矛盾的情况下不能组合的那些方面(例如,组合物pH为9至10或7至8)。

[0203] 基团“A或B”等同于“选自A和B”的基团。

[0204] 连接术语(linking term)“包含”或“包括”不是封闭的。例如,“包含A的组合物”必须至少包括组分A,但它也可包括一种或多种其它组分(例如B;B和C;B、C和D;等等)。因此,术语“包含”一般应被解释为不排除另外的成分。例如,“包含A的组合物”的权利要求将涵盖包含A和B;A、B和C;A、B、C和D;A、B、C、D和E;等等的组合物。

[0205] 术语“高渗”是指制剂的渗透压高于人的渗透压(即大于350mOsm/KglHhO。)

[0206] 术语“试剂”是指当加入到组合物中时,倾向于对组合物的性能产生特定影响的化合物或化合物的混合物。例如,包含增稠剂的组合物可能比不含增稠剂的其它方面相同的对比组合物更粘稠。

[0207] “对象”包括所有哺乳动物,包括但不限于人、非人灵长类、狗、猫、马、绵羊、山羊、牛、兔、猪和啮齿动物。

[0208] “合成的”化合物是指非天然存在的并且由人合成的化合物。除非上下文另有说明,否则本文提及化合物可理解为包括提及合成化合物。

[0209] 术语“治疗”包括以有效改善病症或其症状,或预防、延缓或减缓病症或其症状的进展的量、方式(例如,施用时间表)和模式(例如,施用途径)施用或应用组合物(例如,本文所述的组合物)。这些改善可包括但不限于减轻或改善一种或多种症状或病况、降低疾病程度、稳定(即不恶化)疾病状态、预防疾病传播或扩散、延迟或减缓疾病进展、改善或减轻疾病状态、减少疾病复发和缓解,无论是部分或全部的,并且无论是可检测的还是不可检测的。

[0210] “治疗”还包括预防性治疗。在某些实施方案中,治疗方法包括向对象施用治疗有效量的活性剂。施用步骤可以由单次施用组成或者可以包括一系列施用。治疗期的长度取决于多种因素,例如病况的严重程度、对象的年龄、活性剂的浓度、用于治疗的组合物的活性,或其组合。还应理解,用于治疗或预防的药剂的有效剂量可在特定治疗或预防方案的过程中增加或减少。剂量的变化可以由本领域已知的标准诊断测定导致并且由此变得显而易见。在一个方面,可能需要长期施用。例如,以足以治疗对象的量向对象施用组合物并持续一段时间。

[0211] 如本文所用,表述“环境温度”和“室温”在本领域中是可以理解的,并且通常是指温度,例如反应温度,即大约为进行反应的房间的温度,例如约20℃至约30℃的温度。

[0212] b.化学定义

[0213] 在本说明书的不同地方,以组或范围公开了化合物的某些特征。特别地,这种公开内容意在包括这些组和范围的成员的每个和各个单独的子组合。例如,术语“C1-6烷基”和“C1-C6烷基”明确地意在单独地公开(但不限于)甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基和C_6烷基。

[0214] 在本说明书的不同位置,描述了定义二价连接基团的变量。特别地,每个连接取代基意在包括连接取代基的正向和反向形式。例如,-NR(CR'R")$_n$-包括-NR(CR'R")$_n$-和-(CR'R")$_n$NR-并且意在单独公开每种形式。当结构需要连接基团时,对于该基团列出的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果结构需要连接基团,并且该变量的马库什基团定义列出“烷基”或“芳基”,则应理解“烷基”或“芳基”分别表示连接性亚烷基或亚芳基。

[0215] 术语“取代的”是指形式上替代氢作为与另一基团连接的“取代基”的原子或原子组。除非另有说明,术语“取代的”是指任何水平的取代,例如单-、二-、三-、四-或五-取代,其中允许这样的取代。取代基是独立选择的,并且取代可以在任何化学上可接近的位置。应当理解,在给定原子处的取代受化合价的限制。短语”任选取代的“是指取代或未取代的。术语”取代的“是指氢原子在形式上被除去并被取代基取代。单个二价取代基,例如氧代,可以替代两个氢原子。

[0216] 术语“C_{n-m}”和“C_n-C_m”,其中n和m是整数,表示含有n至m个碳原子的基团。实例包括C_{1-4}、C_{1-6}等。该术语旨在明确地公开该范围内的每个成员,即C_n、C_{n+1}、C_{n+2}…C_{m-2}、C_{m-1}、C_m。例如,C_{1-6}意在公开C_1、C_2、C_3、C_4、C_5和C_6。“C_{n-m}”的意思与“C_n-C_m”相同。

[0217] 单独或与其它术语组合使用的术语“烷基”是指可以是直链或支链的饱和烃基。术语“C_{n-m}烷基”和“C_n-C_m烷基”是指具有n至m个碳原子的烷基。例如,C_1-C_{12}表示该基团在其中可具有1至12(包括端值)个碳原子。如果没有另外指出,则为约1至约20个碳原子的烷基。烷基在形式上对应于其中一个C-H键被烷基与化合物的其余部分的连接点所替代的烷烃。在一些实施方案中,所述烷基包含1-6个碳原子、1-4个碳原子、1-3个碳原子或1-2个碳原子。烷基部分的实例包括但不限于化学基团,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基;高级同系物,如2-甲基-1-丁基、1,1-二甲基丙基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基等。术语“低级烷基”是指链中具有1至6个碳原子的烷基。“取代的烷基”是被一个或多个取代基取代的烷基。

[0218] 单独或与其它术语组合使用的术语“烯基”是指对应于具有一个或多个碳-碳双键的烷基的直链或支链烃基。烯基在形式上对应于其中一个C-H键被烯基与化合物的其余部分的连接点所替代的烯烃。术语“C_{n-m}烯基”和“C_n-C_m烯基”是指具有n至m个碳的烯基。在一些实施方案中,烯基部分含有2-6、2-4或2-3个碳原子。烯基的实例包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。

[0219] 单独或与其它术语组合使用的术语“炔基”是指对应于具有一个或多个碳碳三键的烷基的直链或支链烃基。炔基形式上对应于其中一个C-H键被烷基与化合物的其余部分的连接点所替代的炔烃。术语“C_{n-m}炔基”和“C_n-C_m炔基”指具有n至m个碳的炔基。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些实施方案中,炔基部分含有2-6、2-4或2-3个碳原子。

[0220] 单独或与其它术语组合使用的术语“亚烷基”是指二价烷基连接基团。亚烷基在形式上对应于其中两个C-H键被亚烷基与化合物的其余部分的连接点所替代的烷烃。术语“C_{n-m}亚烷基”是指具有n至m个碳原子的亚烷基。亚烷基的实例包括但不限于亚甲基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,3-二基、丁烷-1,2-二基、2-甲基-丙烷-1,3-二基等。在一些实施方案中,“C_{n-m}亚烷基”可以表示n至m个亚甲基(CH_2)基团,-(CH_2)$_{n-m}$-的链,例如-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-等。

[0221] 单独或与其它术语组合使用的术语“烷氧基”是指式-O-烷基的基团,其中烷基如上所定义。术语“C_{n-m}烷氧基”是指烷氧基,其烷基具有n至m个碳。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。在一些实施方案中,所述烷基具有1-6、1-4或1-3个碳原子。

[0222] 术语“烷氧基烷基”是指其中一个或多个氢原子被烷氧基替代的烷基。术语“C_{n-m}烷氧基-C_{p-q}烷基”是指被C_{n-m}烷氧基取代的C_{p-q}烷基。在一些实施方案中,羟基烷基具有一个烷氧基。在一些实施方案中,所述烷氧基烷基具有一个或两个烷氧基,各自在不同的碳原子上。实例可以包括但不限于甲氧基甲基、乙氧基甲基、3-乙氧基乙基和1-甲氧基乙基。

[0223] 术语“氨基”是指式-NH_2的基团。

[0224] 术语“氨基甲酰基”是指式-C(O)NH_2的基团。

[0225] 单独或与其它术语组合使用的术语“羰基”是指-C(=O)-基团,其也可以写为C

(O)。

[0226] 术语“氰基”或“腈”是指式-C≡N的基团,其也可写为-CN。

[0227] 单独或与其它术语组合使用的术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。在一些实施方案中,“卤代”是指选自F、Cl或Br的卤素原子10。在一些实施方案中,卤代为F。

[0228] 术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被卤素原子替代的烷基。术语“C_{n-m}卤代烷基”是指具有n至m个碳原子和至少一个至最高{2(n至m)+1}个卤素原子的C_{n-m}烷基,所述卤素原子可以相同或不同。在一些实施方案中,卤素原子是氟原子。在一些实施方案中,卤代烷基具有1-6或1-4个碳原子。卤代烷基的实例包括CF_3、C_2F_5、CHF_2、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5等。在一些实施方案中,卤代烷基为氟烷基。

[0229] 单独或与其它术语组合使用的术语“卤代烷氧基”是指式-O-卤代烷基的基团,其中卤代烷基如上所定义。术语“C_{n-m}卤代烷氧基”是指卤代烷氧基,其中的卤代烷基具有n至m个碳。卤代烷氧基的实例包括三氟甲氧基等。在一些实施方案中,所述卤代烷氧基具有1-6、1-4或1-3个碳原子。

[0230] 术语“羟基烷基”是指其中一个或多个氢原子被羟基替代的烷基。术语“C_{n-m}羟基烷基”是指具有n至m个碳原子并具有至少一个羟基的C_{n-m}烷基。在一些实施方案中,羟基烷基具有一个醇基。在某些方面,羟基烷基具有一个或两个醇基,各自在不同的碳原子上。在某些方面,羟基烷基具有1、2、3、4、5或6个醇基。实例可以包括但不限于羟基甲基、2-羟基乙基和1-羟基乙基。

[0231] 术语“氧代”是指作为二价取代基的氧原子,当连接到碳上时形成羰基,或连接到杂原子上形成亚砜或砜基团,或N-氧化物基团。

[0232] 术语“硫代(sulfido)”是指作为二价取代基的硫原子,当与碳连接时形成硫代羰基(C=S)。

[0233] 术语“n-元”,其中n是整数,通常描述其中成环原子的数目是n的部分中的成环原子的数目。术语“n-m元”,其中n和m是整数,描述其中成环原子的数目是n至m的范围。例如,哌啶基是6-元杂环烷基环的实例,吡唑基是5-元杂芳基环的实例,吡啶基是6-元杂芳基环的实例,和1,2,3,4-四氢化萘是10-元环烷基的实例。

[0234] 术语“芳族”是指具有一个或多个多不饱和环的碳环或杂环,所述多不饱和环具有芳族特性(即具有(4n+2)离域的π(pi)电子,其中n为整数)。

[0235] 单独或与其它术语组合使用的术语“芳基”是指芳族烃基,其可以是单环或多环的(例如,具有2、3或4个稠环)。术语“C_{n-m}芳基”是指具有n至m个环碳原子的芳基。芳基包括,例如,苯基、萘基、蒽基、菲基、茚满基、茚基、并四苯基等。在一些实施方案中,芳基具有6至约20个碳原子、6至约18个碳原子、6至约15个碳原子或6至约10个碳原子。在一些实施方案中,芳基是苯基。

[0236] 单独或与其它术语组合使用的术语“芳基烷基”或“芳烷基”或“烷基芳基”是指式-亚烷基-芳基的基团,并且是指如本文定义的烷基,其中至少一个氢已被如本文定义的芳基替代。在一些实施方案中,芳基烷基是C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,芳基烷基是C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基。在一些实施方案中,芳基烷基是C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,芳基烷基是苯基-C_{1-3}烷基。实例包括但不限于苄基、1-苯基乙基、4-甲基苄基和1,1-二甲基-1-苯基甲基。在一些实施方案中,芳基烷基为苄基。

[0237] 单独或与其它术语组合使用的术语“杂芳基”或“杂芳族”是指具有至少一个选自硫、氧和氮的杂原子环成员的单环或多环芳族杂环。“n-元杂芳基”或“n-元杂芳族”,其中n是整数,是指具有n个成环原子的杂芳基。“n-m元杂芳基”或“n-m元杂芳族”,其中n和m为整数,是指具有n至m个成环原子的杂芳基。环中的碳原子数比成环原子数少杂原子数。因此,在一些实施方案中,n-元杂芳基可具有n-1、n-2、n-3或n-4个环碳原子,和n-m元杂芳基可具有n-1、n-2、n-3或n-4个环碳原子至m-1、m-2、m-3或m-4个环碳原子。在一些实施方案中,n-m元杂芳基可以具有1至m-1个环碳原子。在一些实施方案中,杂芳基环具有1、2、3或4个独立选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基部分中的任何成环的N可为N-氧化物。在一些实施方案中,杂芳基具有5-10个环原子,包括碳原子和1、2、3或4个独立选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基具有5-6个环原子和1或2个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基为五元或六元杂芳基环。在其它实施方案中,杂芳基是八元、九元或十元稠合双环杂芳基环。杂芳基的实例包括但不限于吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、吡咯、吡唑、唑基、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、呋喃、噻吩、异喹啉、萘啶(包括1,2-、1,3-、1,4-、1,5-、1,6-、1,7-、1,8-、2,3-和2,6-萘啶)、吲哚、氮杂吲哚、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并异噁唑、苯并咪唑、咪唑并[1,2-b]噻唑、嘌呤、呋咱、三唑、四唑、1,2,4-噻二唑、喹唑啉、酞嗪、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[2,1-b]噻唑基等。

[0238] 五元杂芳基环是具有五个环原子的杂芳基,其中一个或多个(例如1、2或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性的五元环杂芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和1,3,4-噁二唑基。

[0239] 六元杂芳基环是具有六个环原子的杂芳基,其中一个或多个(例如1、2或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性的六元环杂芳基是吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。

[0240] 单独或与其它术语组合使用的术语“杂芳基烷基”是指式-亚烷基-杂芳基的基团。术语“n-元杂芳基烷基”,其中n是整数,是指杂芳基烷基,其中杂芳基是n-元的。术语“n-m元-C_{p-q}-烷基”(其中n、m、p和q为整数)是指杂芳基烷基,其中杂芳基为n至m元,并且烷基具有p至q个碳原子。在一些实施方案中,杂芳基烷基为5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基或C_{1-9}杂芳基-C_{1-3}烷基,其中杂芳基部分为单环或双环的并具有1、2、3、4或5个独立选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基烷基为C_{1-9}杂芳基-C_{1-4}烷基,其中杂芳基部分为单环或双环的,并具有1、2、3或4个独立选自氮、硫和氧的杂原子环成员。实例包括吡啶基甲基,例如2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基或4-吡啶基甲基。

[0241] 单独或与其它术语组合使用的术语“环烷基”是指非芳族、饱和、单环、双环或多环烃环系。该术语包括环化的烷基和烯基。术语“C_{n-m}环烷基”是指具有n至m个环成员碳原子的环烷基。环烷基可以包括单环或多环(例如,具有2、3或4个稠环)基团和螺环。环烷基可以具有3、4、5、6或7个成环碳(C_{3-7})。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环成员、3至5个环成员或3至4个环成员。在一些实施方案中,环烷基是单环的。在一些实施方案中,环烷基是单环或双环的。在一些实施方案中,环烷基是C_{3-6}单环环烷基。环烷基的成环碳原子可任选被氧化形成氧代或硫代基团。环烷基还包括环烷叉基。在一些实施方案中,环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。环烷基的定义中还包括具有一个或多个稠合(即具有与之共同的

键)于环烷基环的芳环的部分,例如环戊烷、环己烷等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳环的环烷基可以通过任何成环原子连接,包括稠合芳环的成环原子。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、4,4-二甲基环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基(norbornyl)、norpinyl、norcamyl、二环[1.1.1]戊基、二环[2.1.1]己基等。在一些实施方案中,环烷基是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0242] 单独或与其它术语组合使用的术语“环烷基烷基”是指式-亚烷基-环烷基的基团。术语C_{n-m}环烷基-C_{p-q}烷基,其中n、m、p和q是整数,是指与具有p至q个碳原子的烷基连接的具有n至m个碳原子的环烷基。在一些实施方案中,环烷基烷基是C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基,其中环烷基部分是单环或双环的。实例包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊烷甲基和环己基甲基。

[0243] 单独或与其它术语组合使用的术语“杂环烷基”是指非芳族环或环系,其可任选地含有一个或多个亚烯基作为环结构的一部分,所述环结构具有至少一个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。“n-元杂环烷基”,其中n是整数,是指具有n个成环原子的杂芳基。“n-m元杂环烷基”,其中n和m是整数,是指具有n至m个成环原子的杂环烷基。环中的碳原子数比成环原子数少杂原子数。因此,在一些实施方案中,n-元杂环烷基可具有n-1、n-2、n-3或n-4个环碳原子,并且n-m元杂环烷基可具有n-1、n-2、n-3或n-4个环碳原子至m-1、m-2、m-3或m-4个环碳原子。在一些实施方案中,n-m元杂环烷基可具有1至m-1个环碳原子。在一些实施方案中,杂环烷基具有4-12个环成员、4-10个环成员、4-7个环成员或4-6个环成员。杂环烷基中包括单环4-、5-、6-和7-元杂环烷基。杂环烷基可包括单环或双环(例如,具有两个稠合或桥连的环)环系。在一些实施方案中,杂环烷基是具有1、2或3个独立选自氮、硫和氧的杂原子的单环基团。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可任选被氧化以形成氧代基或硫化基团(sulfide group)或其它氧化键(例如,C(O)、S(O)、C(S)或$S(O)_2$、N-氧化物等),或者氮原子可被季铵化。杂环烷基可以通过成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施方案中,杂环烷基含有0-3个双键。在一些实施方案中,杂环烷基含有0-2个双键。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个稠合(即,具有与之共同的键)到杂环烷基环的芳环的部分,例如哌啶、吗啉、氮杂䓬等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳环的杂环烷基可以通过包括稠合芳环的成环原子在内的任何成环原子连接。杂环烷基的实例包括氮杂环丁烷、氮杂环庚烷、二氢苯并呋喃、二氢呋喃、二氢吡喃、吗啉、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、哌啶、哌嗪、吡喃、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、1,2,3,4-四氢喹啉、莨菪烷(tropane)和硫代吗啉。

[0244] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“杂环烷基烷基”是指式-亚烷基-杂环烷基的基团。术语“n-元杂环烷基烷基”,其中n是整数,是指杂芳基烷基烷基,其中杂环烷基是n-元的。术语“n-m元-C_{p-q}-烷基”,其中n、m、p和q为整数,是指杂环烷基烷基,其中杂环烷基为n至m元的且烷基具有p至q个碳原子。在一些实施方案中,杂环烷基烷基为4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基或C_{1-9}杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中杂环烷基部分为单环或双环的并具有1、2、3、4或5个独立选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂环烷基烷基为C_{2-9}杂环烷基-C_{1-4}烷基或C_{2-9}杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中杂环烷基部分为单环或双环的并具有1、2、3或4个独立选自氮、硫和氧的杂原子环成员。

[0245] 在某些地方,定义或实施方案可指特定的环(例如氮杂环丁烷环、吡啶环等)。除非另有说明,这些环可以与任何环成员连接,条件是不超过原子的化合价。例如,氮杂环丁烷

环可以连接在环的任何位置,而氮杂环丁烷-3-基环连接在3-位。

[0246] 当任何两个基团或相同取代基的两个实例从一列供选方案中“独立地选择”时,所述基团可以相同或不同。例如,如果R^a和R^b独立地选自烷基、氟、氨基和羟烷基组成的组,则具有两个R^a基团和两个R^b基团的分子可具有均为烷基的基团(例如,四个不同的烷基)。或者,第一个R^a可以是烷基,第二个R^a可以是氟,第一个R^b可以是羟烷基,和第二个R^b可以是氨基(或取自该组的任何其它取代基)。或者,R^a和第一个R^b可以都是氟,而第二个R^b可以是烷基(即,一些取代基对可以相同,而其它对可以不同)。除非另外指明,如果存在具有相同定义的两个或更多个基团,但该定义提供了供选方案,则应当理解,相同基团的每次出现独立地选自可能的供选方案。例如,如果两个或更多个R^a基团存在于化合物中,并且R^a的定义规定R^a可以是A、B或C,则应当理解,存在于化合物中的每个R^a基团独立地选自A、B和C,使得存在于化合物中的R^a基团可以相同或不同。

[0247] 本文所述的化合物可以是不对称的(例如,具有一个或多个立体中心)。除非另有说明,所有立体异构体,如对映异构体和非对映异构体都是期望的。本文所述的含有不对称取代的碳原子的化合物可以以光学活性或外消旋形式分离。如何从无光学活性的起始原料制备光学活性形式的方法是本领域已知的,例如通过外消旋混合物的拆分或通过立体选择性合成。烯烃、C=N双键等的许多几何异构体也可以存在于本文所述的化合物中,并且所有这些稳定的异构体都在本发明中考虑。描述了本发明化合物的顺式和反式几何异构体,并且可以作为异构体的混合物或作为分开的异构体形式分离。

[0248] 化合物的外消旋混合物的拆分可以通过本领域已知的许多方法中的任何一种进行。一种方法包括使用手性拆分酸进行分级重结晶,所述手性拆分酸是光学活性的成盐有机酸。用于分级重结晶方法的合适的拆分剂是,例如,光学活性酸,如D和L形式的酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种光学活性樟脑磺酸,如β-樟脑磺酸。适用于分级结晶方法的其它拆分剂包括立体异构纯形式的α-甲基苄胺(例如S和R形式,或非对映异构纯形式)、2-苯基甘氨醇、降麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等。

[0249] 外消旋混合物的拆分也可以通过在填充了光学活性拆分剂(例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱上洗脱来进行。合适的洗脱溶剂组成可由本领域技术人员确定。

[0250] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有(R)-构型。在其它实施方案中,化合物具有(S)-构型。在具有多于一个手性中心的化合物中,除非另有说明,化合物中的每个手性中心可以独立地是(R)或(S)。

[0251] 本文所述的化合物还可以包括互变异构形式。互变异构形式由单键与相邻双键的交换以及伴随的质子迁移产生。互变异构形式包括质子移变互变异构体,其为具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。质子移变互变异构体的实例包括酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对和其中质子可以占据杂环体系的两个或更多个位置的环形形式,例如1H-和3H-咪唑、1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑、1H-和2H-异吲哚和1H-和2H-吡唑。互变异构形式可以处于平衡或通过适当的取代而空间锁定为一种形式。本公开内容旨在包括所述化合物的所有这些互变异构体。

[0252] 本文所述的化合物还可包括中间体或最终化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。例如,氢的同位素包括氚和氘。

[0253] 本文所用的术语“化合物”意在包括所述结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。

[0254] 本文所述的化合物可以包括酸性和/或碱性基团并且能够形成盐。应当理解,本公开内容意在包括能够形成盐的化合物的所有盐,无论是否明确描述了盐的可能存在,包括化合物的酸和碱盐。此外,当化合物被描述为盐时,应理解,化合物的公开内容意在包括化合物的所有形式,包括游离碱或游离酸,以及其替代盐形式。术语“盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中通过将存在的酸或碱部分转化为其盐形式来修饰母体化合物。盐的实例包括但不限于碱性残基如胺的无机或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱金属或有机盐;等等。术语“其盐”可应用于相关马库什组的任何前述成员。例如,由A、B、C及其盐组成的组在其范围内包括为A的盐的实施方案、为B的盐的实施方案和为C的盐的实施方案。

[0255] 本文公开的化合物的盐包括药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”是指例如由无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的无毒盐。本发明的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,这些盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的适当的碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备;通常,优选非水介质如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)。合适的盐的列表参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,(Mack Publishing Company,Easton,1985),第1418页,Berge等人,J.Pharm.Sci.,1977,66(1),1-19和Stahl等人,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use,(Wiley,2002)。在一些实施方案中,本文所述的化合物包括N-氧化物形式。关于合适的药学上可接受的盐的另外的信息可在Remington's,Pharmaceutical Sciences(现行版),Mack Publishing Co.,Easton,PA中找到,其通过引用并入本文。

[0256] 化合物及其盐,包括药学上可接受的盐,可以与其它物质如水和溶剂一起(例如水合物和溶剂化物)发现,或者可以分离。当为固态时,本文所述的化合物及其盐可以以各种形式存在,并且可以例如采取溶剂化物的形式,包括水合物。化合物可以是任何固态形式,例如多晶型物或溶剂化物,因此除非另外明确指出,否则提及化合物及其盐应理解为包括化合物的任何固态形式。

[0257] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或其盐为基本上分离的。“基本上分离的”是指化合物至少部分或基本上与其在其中形成或检测的环境分离。部分分离可以包括例如富集本发明化合物的组合物。基本分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的本发明化合物或其盐的组合物。

[0258] c.缩写

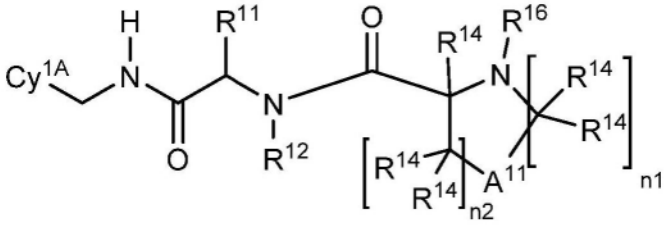
[0259] 本文中可能使用以下缩写,除非另外指明,否则具有以下指出的含义:μ(微);℃(摄氏度);Ac(乙酰基);ACN(乙腈);anhyd(无水);aq(水性或含水);atm(大气压);Bn(苄基);Boc(叔丁氧基羰基);Bu(丁基);calcd(计算值);Cbz(苄氧基羰基);chrom.(层析);CPME(环戊基甲基醚);CH_2Cl_2(二氯甲烷);concd(浓缩的);conc(浓度);DCC(N,N'-二环己基碳二亚胺);DIAD(偶氮二甲酸二异丙酯);DIEA(N,N-二异丙基乙基胺);DMAP(4-(N,N-二甲基氨基)吡啶);DMF(二甲基甲酰胺);DMSO(二甲基亚砜);EDC(N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐);equiv(当量);ES(电喷雾);Et(乙基);Et_2O(乙醚);g(克);h(小时);

HATU(N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物);HBTU(O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐);HPLC(高效液相色谱法);HOBt(1-羟基苯并三唑水合物);L(升);m(毫);m-(间位);M(摩尔的);MeCN(乙腈);min(分钟);mL(毫升);mol(摩尔;分子的(以摩尔质量计));Ms(甲磺酰基);MS(质谱法);MW(分子量);NBS(N-溴琥珀酰亚胺);NCS(N-氯琥珀酰亚胺);NIS(N-碘琥珀酰亚胺);NHS(N-羟基琥珀酰亚胺);NMM(4-甲基吗啉);NMR(核磁共振法);o-(邻位);obsd(实测值);p-(对位);Ph(苯基);Phth(邻苯二甲酰亚胺);ppt(沉淀物);Pr(丙基);psi(磅/平方英寸);temp(温度);TFA(三氟乙酸);THF(四氢呋喃);TPP(三苯基膦);和Tr(三苯甲基)。也可以使用其他缩写并具有本领域技术人员会理解的含义。

[0260] II.化合物

[0261] A.式I-1的化合物

[0262] 在某些方面,本公开内容提供式(I-1)的化合物:

[0263] 

(I-1)

[0264] 或其盐,其中:

[0265] Cy^{1A}为未取代或取代的C_{6-10}芳基或未取代或取代的5-10元杂芳基;其中形成Cy^{1A}的所述5-10元杂芳基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成Cy^{1A}的所述取代的C_{6-10}芳基或取代的5-10元杂芳基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1A}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOR^{a11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOC(O)R^{b11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;

[0266] 各R^{Cy1A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy1A}的所述5-10元杂芳基或4-10-元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2、3或4个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成R^{Cy1A}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,和其中形成$R^{Cy1A}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;

[0267] R^{11}为H或C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基或5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基,其中形成R^{11}的C_{1-6}

烷基为未取代的或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代，和其中形成$R^{11}$的$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基或5-10元杂芳基-$C_{1-6}$烷基为未取代的或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代；

[0268] R^{12}为H或C_{1-6}烷基；或

[0269] R^{11}和R^{12}与它们所连接的基团一起形成4-6元杂环烷基环；

[0270] A^{11}为$CR^{13}R^{15}$或N；

[0271] 各R^{13}独立地为Cy^{1B}、$(CR^{13A}R^{13B})_{n3}Cy^{1B}$、($C_{1-6}$亚烷基)$Cy^{1B}$、($C_{2-6}$亚烯基)$Cy^{1B}$、($C_{2-6}$亚炔基)$Cy^{1B}$或$OCy^{1B}$，其中$R^{13}$的$C_{1-6}$亚烷基、$C_{2-6}$亚烯基或$C_{2-6}$亚炔基组成部分为未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代；

[0272] 各R^{14}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0273] R^{15}选自H、R^{13}、C_{1-6}烷基和OH；

[0274] 连接于相邻碳原子的一对R^{14}基团或连接于相邻碳原子的一对R^{14}和R^{15}基团可以，独立于R^{14}的其他出现，一起被连接相邻碳原子的键替代，所述相邻碳原子与所述一对R^{14}基团或一对R^{14}和R^{15}基团相连，从而所述相邻碳原子通过双键相连；或

[0275] 连接于相同碳原子的一对R^{14}基团或连接于相同碳原子的一对R^{13}和R^{15}基团可以，独立于R^{14}的其他出现，与连接所述一对R^{14}基团或一对R^{13}和R^{15}基团的碳原子一起形成螺-稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环，其中所形成的4-10元杂环烷基环的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成，其中所形成的螺-稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环任选地进一步被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代；或

[0276] 连接于相邻碳原子的一对R^{14}基团或连接于相邻碳原子的一对R^{14}和R^{15}基团可以，独立于R^{14}的其他出现，与连接所述一对R^{14}基团或一对R^{14}和R^{15}基团的相邻碳原子一起形成稠合的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环，其中所形成的4-10元杂环烷基环的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成，其中所形成的稠合C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环任选地进一步被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、

$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;或

[0277] 连接于两个相邻碳原子的一组四个R^{14}基团或连接于两个相邻碳原子的一组两个R^{14}、一个R^{13}和一个R^{15}基团可以,独立于R^{14}的其他出现,与连接所述一组四个R^{14}基团或一组两个R^{14}、一个R^{13}和一个R^{15}基团的两个相邻碳原子一起形成稠合的C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环,其中所形成的5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基环的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成,和其中所形成的稠合的C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基环任选地进一步被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;

[0278] n1为1或2;

[0279] n2为0、1或2;

[0280] 条件是n1和n2的总和为1、2或3;

[0281] 条件是如果n1为1或n2为0,则A^{11}为$CR^{13}R^{15}$;

[0282] n3为0、1或2;

[0283] 各R^{13A}独立地为H或C_{1-6}烷基;

[0284] 各R^{13B}独立地为H或C_{1-6}烷基;或

[0285] 或连接于相同碳原子的R^{13A}和R^{13B},独立于任何其他R^{13A}和R^{13B}基团,可以一起形成-$(CH_2)_{2-5}$-,从而形成3-6元环烷基环;

[0286] Cy^{1B}为未取代或取代的C_{6-10}芳基、未取代或取代的5-10元杂芳基、未取代或取代的C_{3-10}环烷基、或未取代或取代的4-10元杂环烷基;其中形成Cy^{1B}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;和

[0287] 其中形成Cy^{1B}的所述取代的C_{6-10}芳基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基或取代的4-10元杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1B}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOR^{a11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOC(O)R^{b11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;

[0288] 其中各R^{Cy1B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy1B}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成R^{Cy1B}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$OC(O)R^{b11}$、$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)^{Rb11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和其中形成$R^{Cy1B}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、C(O)

R^{b11}、$C(0)NR^{c11}R^{d11}$、$C(0)OR^{a11}$、$OC(0)R^{b11}$、$OC(0)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(0)^{Rb11}$、$NR^{c11}C(0)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(0)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(0)R^{b11}$、$S(0)NR^{c11}R^{d11}$、$S(0)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(0)_2R^{b11}$、$S(0)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;

[0289] R^{16}为H、Cy^{1C}、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,其中形成R^{16}的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基为未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基选自Cy^{1C}、卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(0)R^{b11}$、$C(0)NR^{c11}R^{d11}$、$C(0)OR^{a11}$、$OC(0)R^{b11}$、$OC(0)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(0)R^{b11}$、$NR^{c11}C(0)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(0)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(0)R^{b11}$、$S(0)NR^{c11}R^{d11}$、$S(0)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(0)_2R^{b11}$、$S(0)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代,条件是不多于一个的$R^{16}$的取代基为$Cy^{1C}$;

[0290] Cy^{1C}为未取代或取代的C_{6-10}芳基、未取代或取代的5-10元杂芳基、未取代或取代的C_{3-10}环烷基、或未取代或取代的4-10元杂环烷基;其中形成Cy^{1C}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;和

[0291] 其中形成Cy^{1C}的所述取代的C_{6-10}芳基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基或取代的4-10元杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1C}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、S^{Ra11}、$C(0)R^{b11}$、$C(0)NR^{c11}R^{d11}$、$C(0)OR^{a11}$、$OC(0)R^{b11}$、$OC(0)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(0)R^{b11}$、$NR^{c11}C(0)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(0)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOR^{a11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOC(0)R^{b11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}C(0)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(0)R^{b11}$、$S(0)NR^{c11}R^{d11}$、$S(0)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(0)_2R^{b11}$、$S(0)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;

[0292] 其中各R^{Cy1C}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy1C}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成R^{Cy1C}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(0)R^{b11}$、$C(0)NR^{c11}R^{d11}$、$C(0)OR^{a11}$、$OC(0)R^{b11}$、$OC(0)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(0)^{Rb11}$、$NR^{c11}C(0)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(0)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(0)R^{b11}$、$S(0)NR^{c11}R^{d11}$、$S(0)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(0)_2R^{b11}$、$S(0)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;和其中形成$R^{Cy1C}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(0)R^{b11}$、$C(0)NR^{c11}R^{d11}$、$C(0)OR^{a11}$、$OC(0)R^{b11}$、$OC(0)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(0)^{Rb11}$、$NR^{c11}C(0)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(0)OR^{a11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$S(0)R^{b11}$、$S(0)NR^{c11}R^{d11}$、$S(0)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(0)_2R^{b11}$、$S(0)_2NR^{c11}R^{d11}$和氧代;

[0293] R^{a11}、R^{b11}、R^{c11}和R^{d11}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中形成R^{a11}、R^{b11}、R^{c11}和R^{d11}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a12}、SR^{a12}、$C(0)R^{b12}$、$C(0)NR^{c12}R^{d12}$、$C(0)OR^{a12}$、$OC(0)R^{b12}$、$OC(0)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(0)R^{b12}$、$NR^{c12}C(0)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(0)OR^{a12}$、$C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$S(0)R^{b12}$、$S(0)NR^{c12}R^{d12}$、$S(0)_2R^{b12}$、$NR^{c12}S(0)_2R^{b12}$、$S(0)_2NR^{c12}R^{d12}$和氧代;

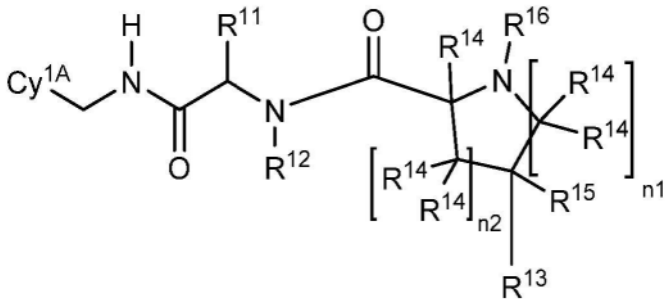
[0294] 或连接于相同N原子的R^{c11}和R^{d11}与它们二者所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂环烷基或5-元杂芳基，各自任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a12}、SR^{a12}、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)OR^{a12}$、$OC(O)R^{b12}$、$OC(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)OR^{a12}$、$C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)R^{b12}$、$S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$、$S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$和氧代；

[0295] R^{a12}、R^{b12}、R^{c12}和R^{d12}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基，其中形成R^{a12}、R^{b12}、R^{c12}和R^{d12}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、$NH(C_{1-6}$烷基)、$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代；

[0296] 或连接于相同N原子的R^{c12}和R^{d12}与它们二者所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂环烷基或5-元杂芳基，它们各自未取代或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、$NH(C_{1-6}$烷基)、$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代；和

[0297] R^{e11}和Re^{12}各自独立地为H、CN或NO_2。

[0298] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(I-2)：

[0299] 

(I-2)。

[0300] 在一些实施方案中，Cy^{1A}为未取代或取代的芳基。

[0301] 在一些实施方案中，Cy^{1A}为未取代或取代的苯基。

[0302] 在一些实施方案中，Cy^{1A}为取代的苯基。

[0303] 在一些实施方案中，Cy^{1A}被至少一个OR^{a11}或至少一个$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOR^{a11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOC(O)R^{b11})NR^{c11}R^{d11}$或$C(=NR^{e11})NR^{c11}C(O)OR^{a11}$取代。

[0304] 在一些实施方案中，Cy^{1A}被至少一个OR^{a11}和被至少一个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和卤素的另外的取代基取代。

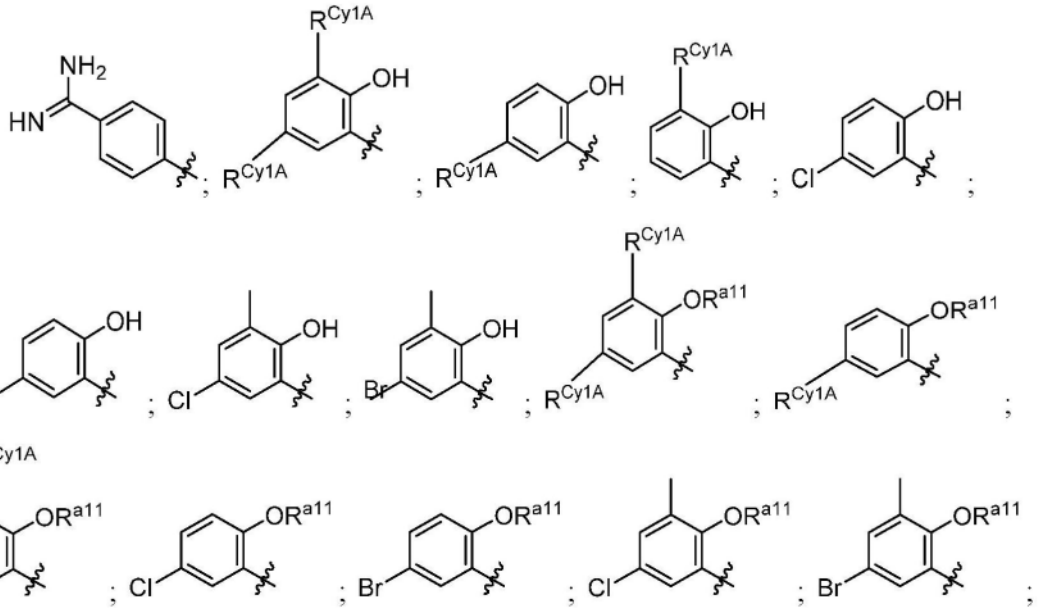
[0305] 在一些实施方案中，Cy^{1A}被至少一个OH和被至少一个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和卤素的另外的取代基取代。

[0306] 在一些实施方案中，Cy^{1A}被至少一个$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOR^{a11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NOC(O)R^{b11})NR^{c11}R^{d11}$、$C(=NR^{e11})NR^{c11}C(O)OR^{a11}$取代，优选在4-位。

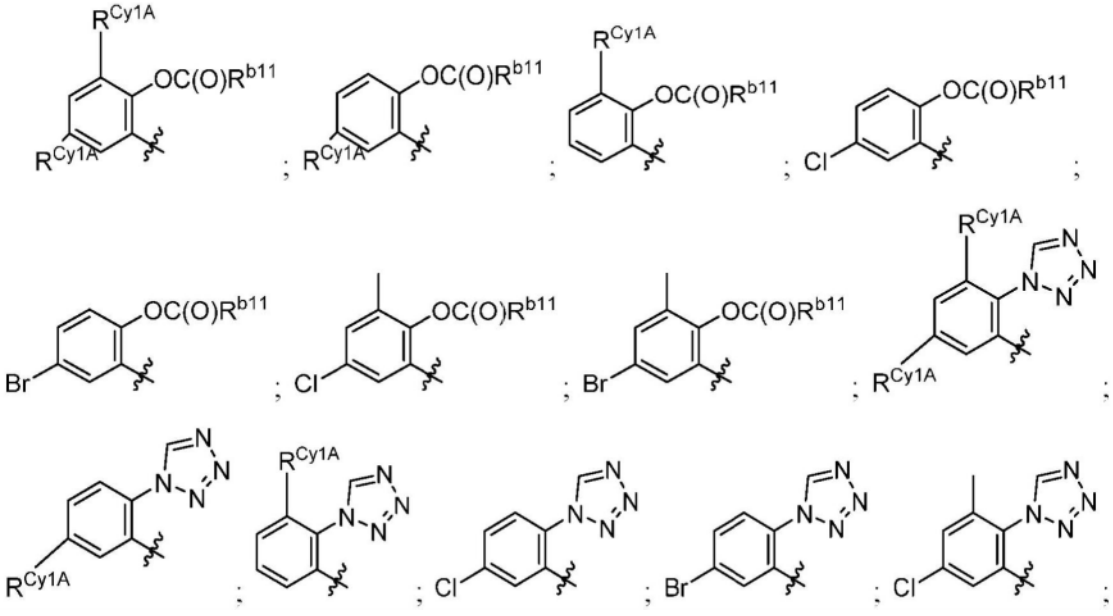
[0307] 在一些实施方案中，Cy^{1A}被至少一个$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$取代，优选在4-位。

[0308] 在一些实施方案中，Cy^{1A}被至少一个$C(=NH)NH_2$取代，优选在4-位。

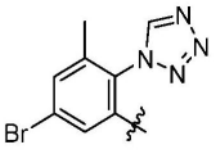
[0309] 在一些实施方案中，Cy^{1A}为下式的任何一个：



[0310]



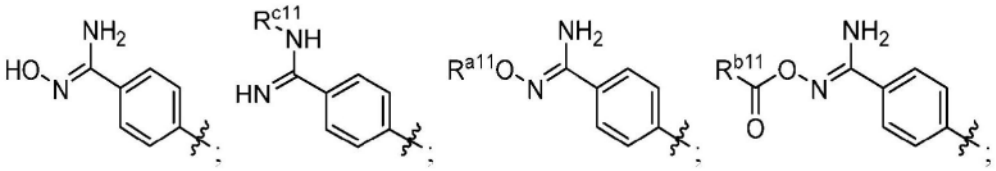
[0311] 和



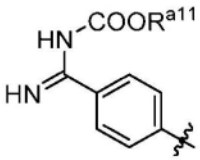
。

[0312] 在一些实施方案中,在定义Cy^{1A}的式中,各R^{Cy1A}独立地为C_{1-6}烷基,例如甲基,或卤素,例如Cl或Br,或氨基。

[0313] 在一些实施方案中,Cy^{1A}为下式的任何一个:



[0314]



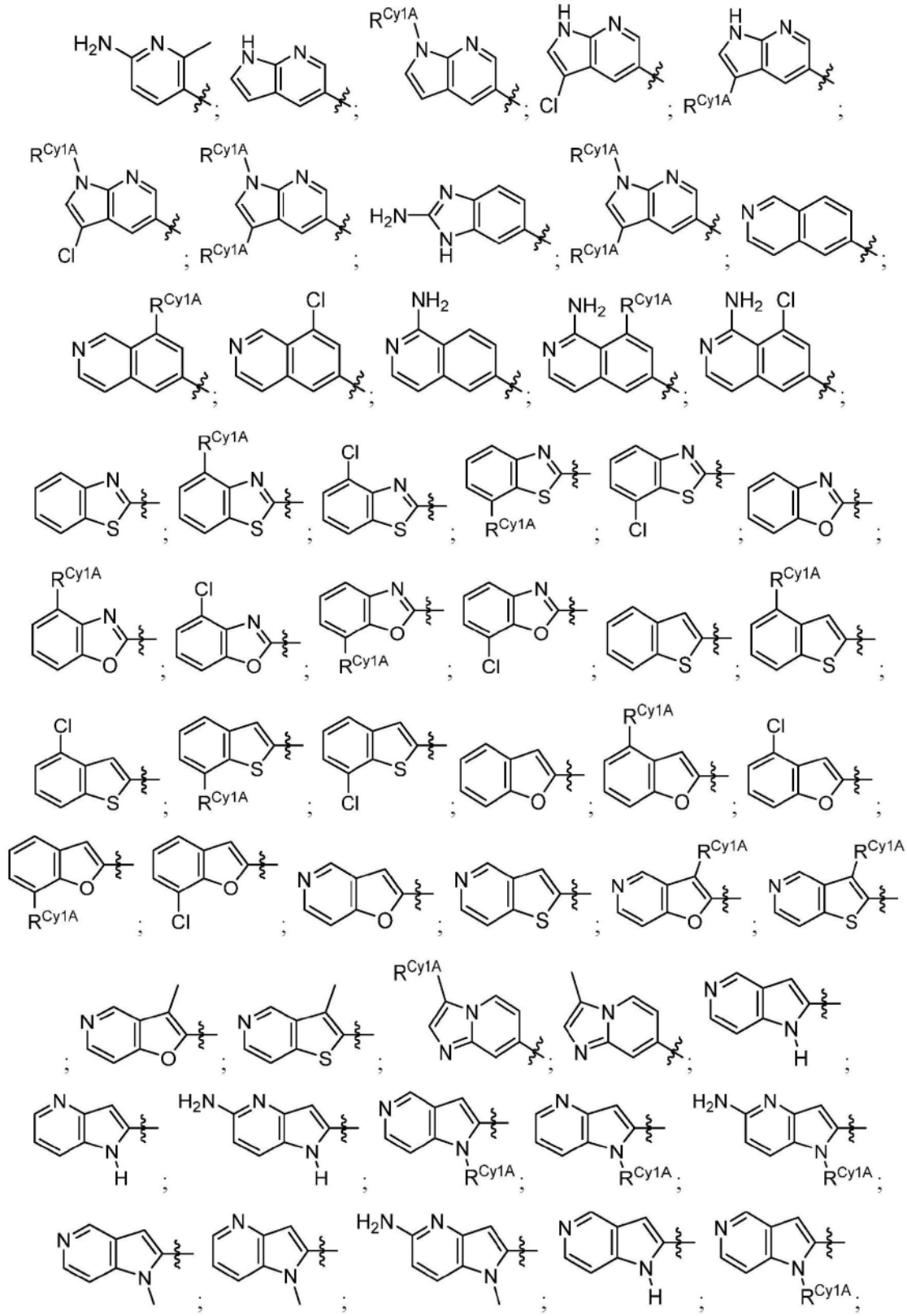
。

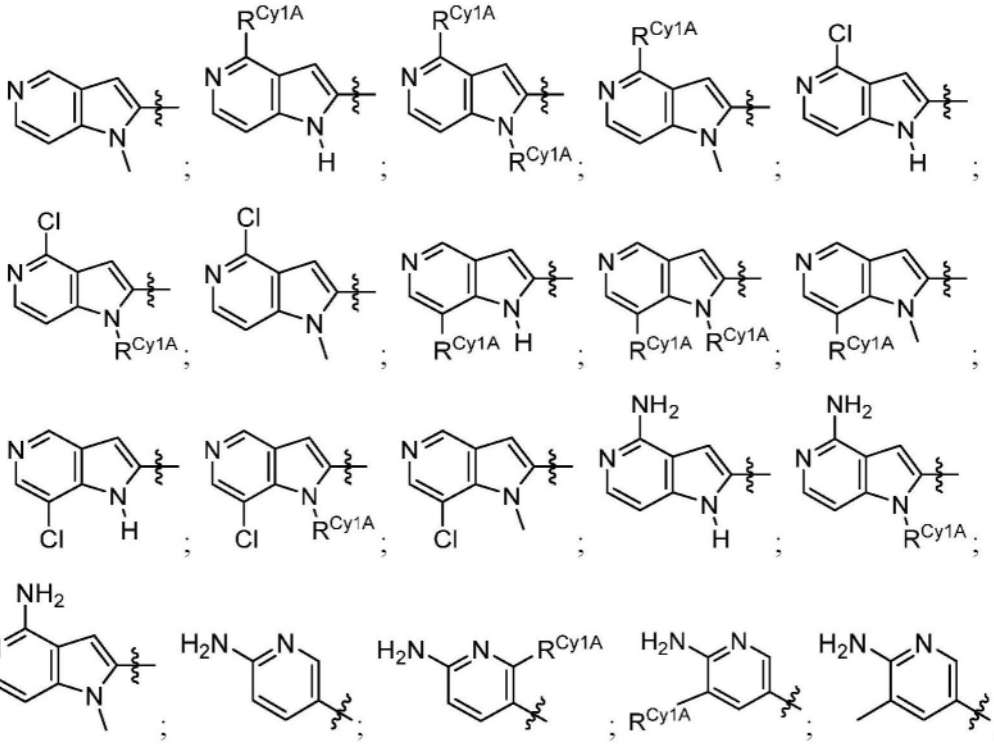
[0315] 在一些实施方案中,在定义Cy^{1A}的式中,R^{a11}为C_{1-6}烷基,例如甲基,R^{b11}为C_{1-6}烷基,例如甲基,R^{b11}为C_{1-6}卤代烷基,例如三氟甲基,和R^{c11}为烷基,例如甲基。

[0316] 在一些实施方案中,Cy^{1A}为未取代或取代的杂芳基。

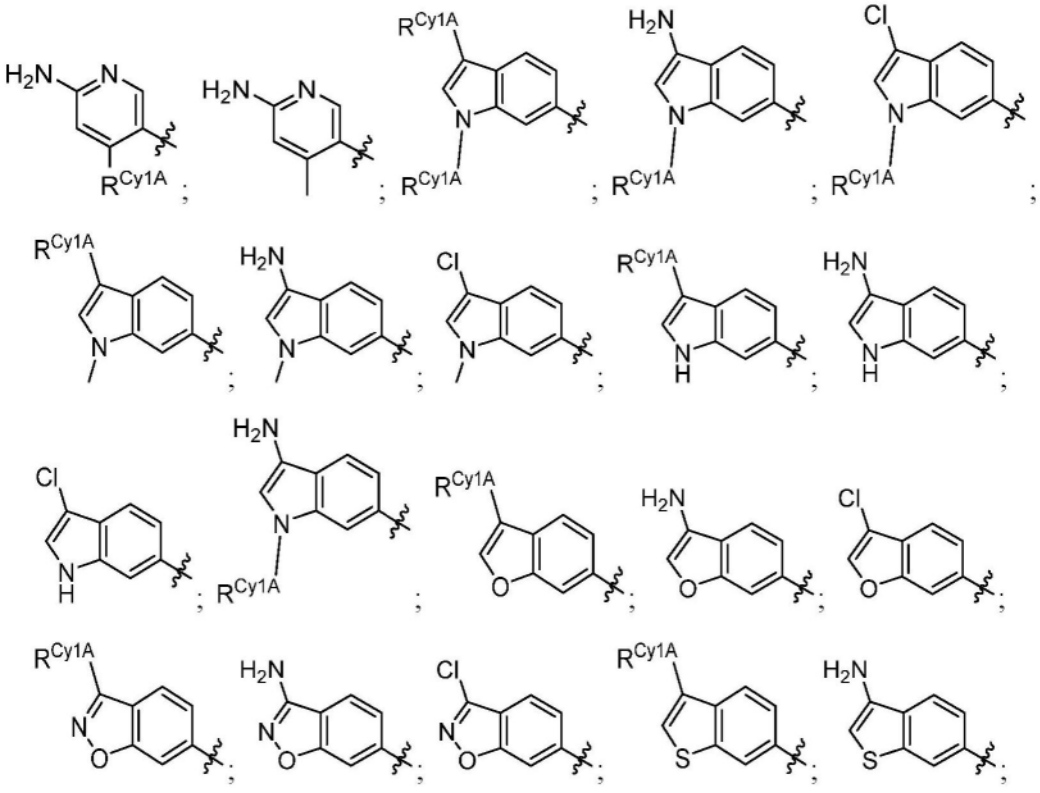
[0317] 在一些实施方案中,Cy^{1A}为未取代或取代的吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基或1H-苯并[d]咪唑-6-基。

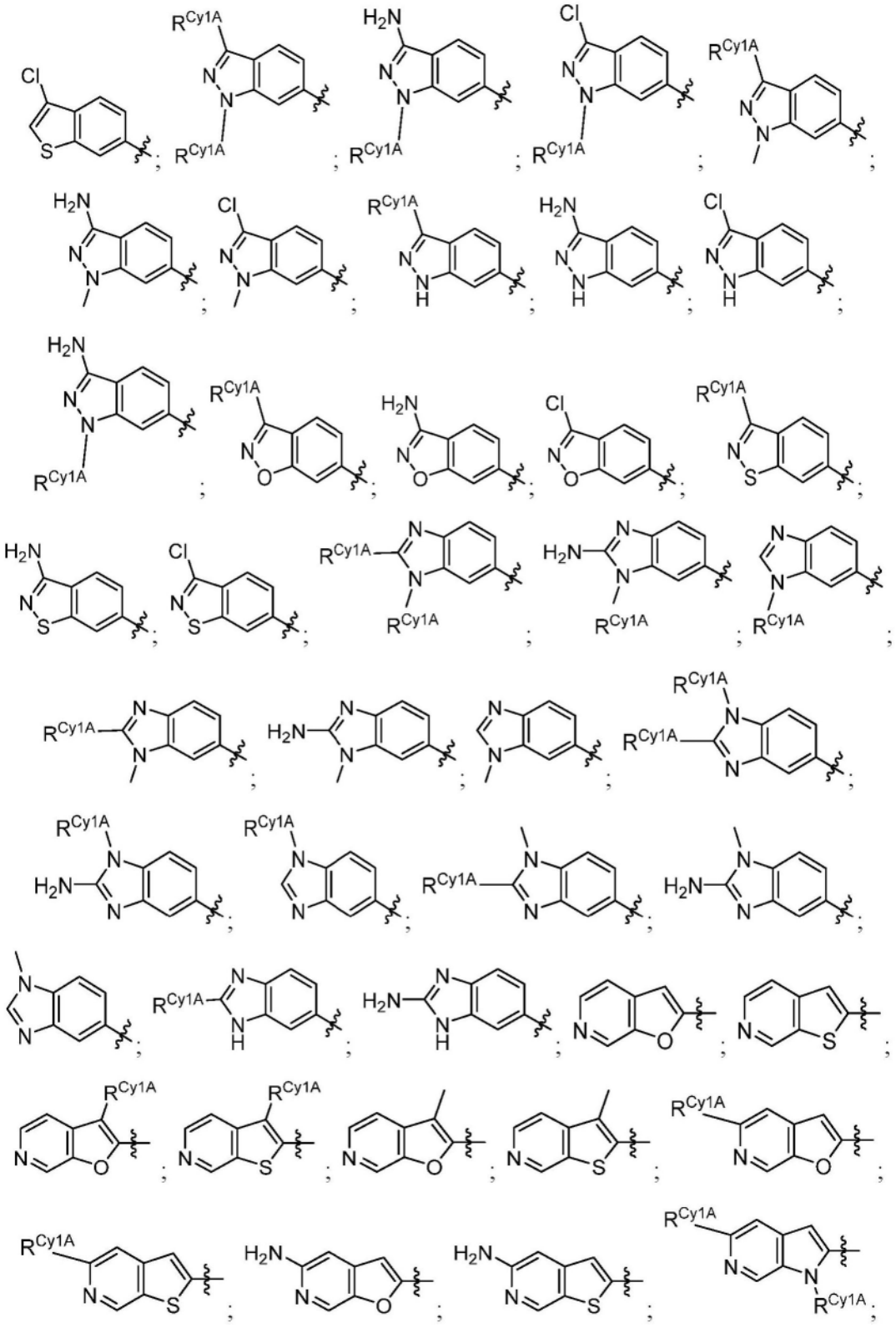
[0318] 在一些实施方案中,Cy^{1A}为下式的任何一个:

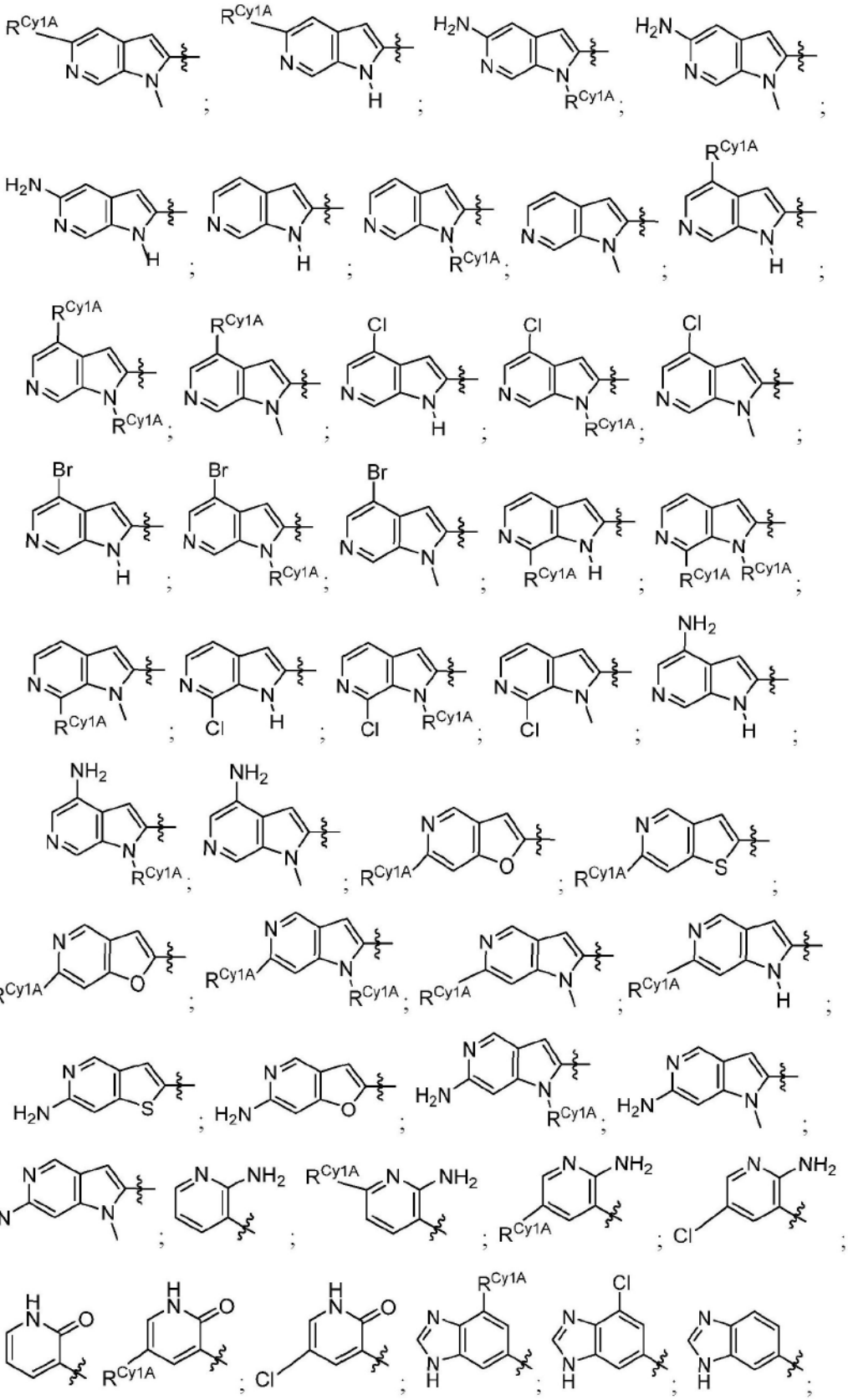
[0319] 

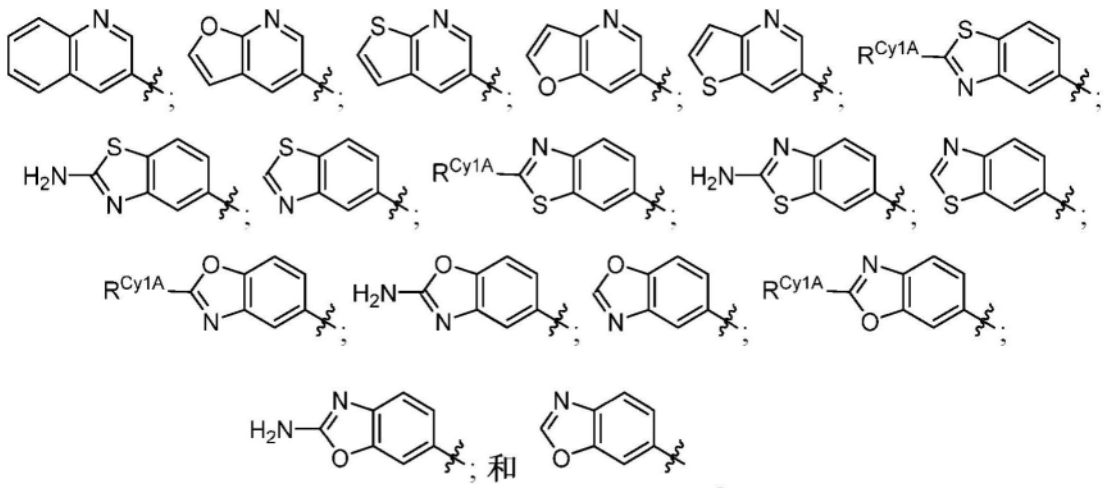


[0320]



[0321] 

[0322] 

[0323] 

[0324] 在一些实施方案中,在定义Cy^{1A}的式中的各R^{Cy1A}独立地为C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基,优选甲基,或卤素例如F、Cl或Br,优选Cl,或氨基。

[0325] 在一些实施方案中,在定义Cy^{1A}的式中的与氮连接的各R^{Cy1A}为C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基。

[0326] 在一些实施方案中,R^{11}为C_{1-6}烷基。

[0327] 在一些实施方案中,R^{11}为甲基。

[0328] 在一些实施方案中,R^{11}为H。

[0329] 在一些实施方案中,R^{12}为H。

[0330] 在一些实施方案中,R^{12}为C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基,优选甲基。

[0331] 在一些实施方案中,R^{11}和R^{12}与它们所连接的基团一起形成4-6元杂环烷基环。

[0332] 在一些实施方案中,n1为1。

[0333] 在一些实施方案中,n1为2。

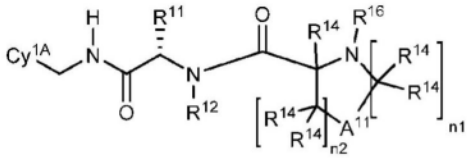
[0334] 在一些实施方案中,n2为0。

[0335] 在一些实施方案中,n2为1。

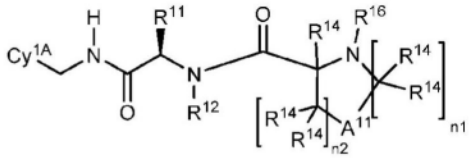
[0336] 在一些实施方案中,n2为2。

[0337] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(I-1a)至(I-1f)和(I-2a)至(I-2r):

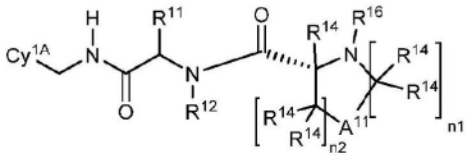
[0338]



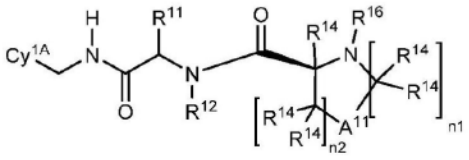
(I-1a)



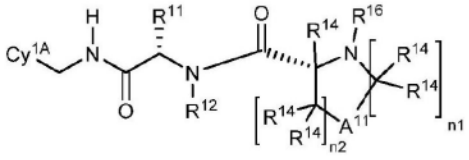
(I-1b)



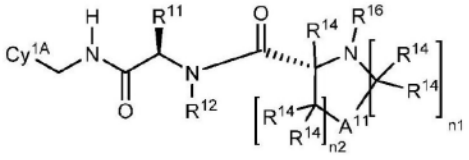
(I-1c)



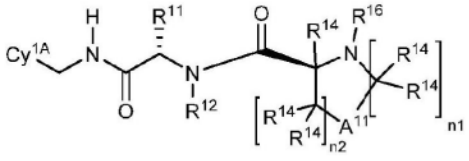
(I-1d)



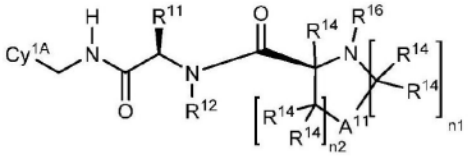
(I-1e)



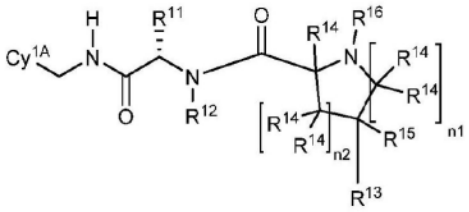
(I-1f)



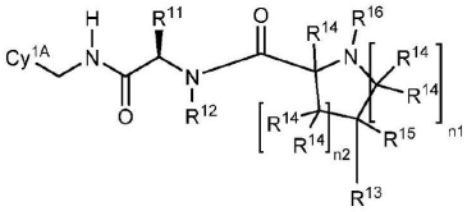
(I-1g)



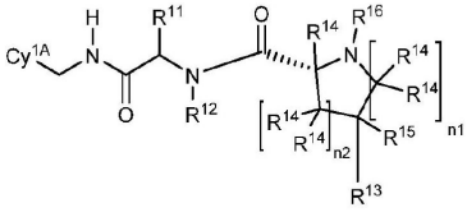
(I-1h)



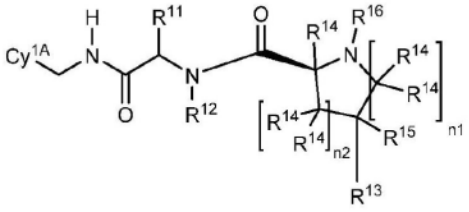
(I-2a)



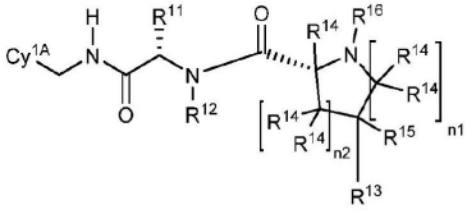
(I-2b)



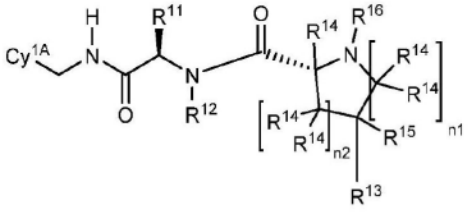
(I-2c)



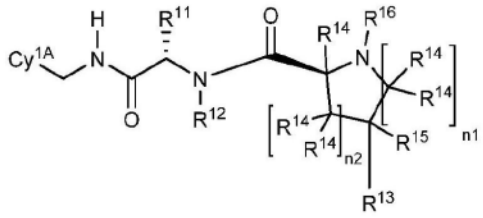
(I-2d)



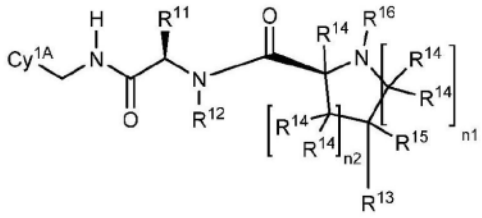
(I-2e)



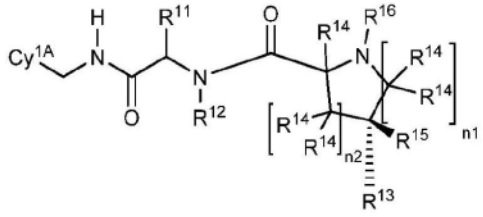
(I-2f)



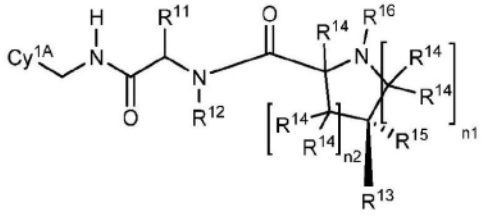
(I-2g)



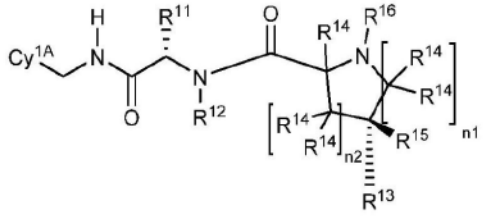
(I-2h)



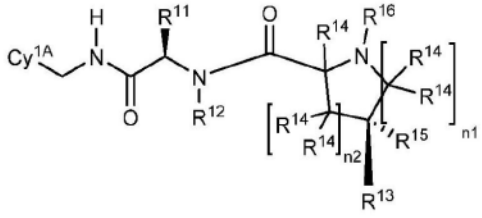
(I-2i)



(I-2j)

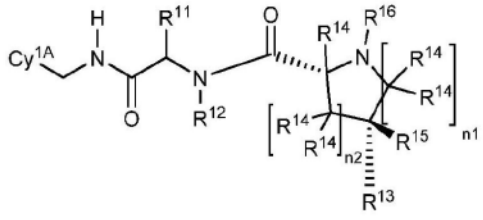


(I-2k)

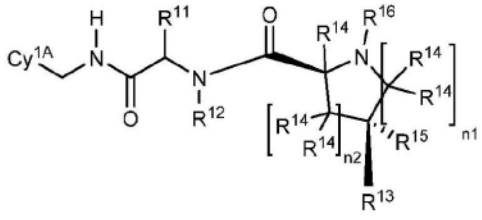


(I-2l)

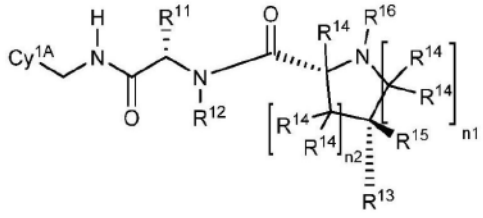
[0339]



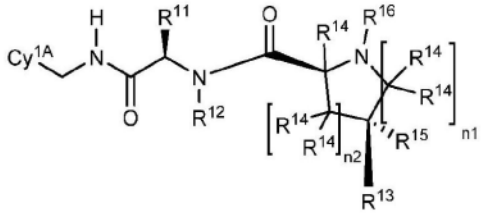
(I-2m)



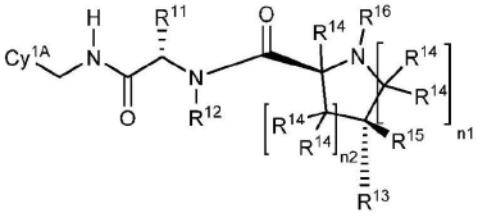
(I-2n)



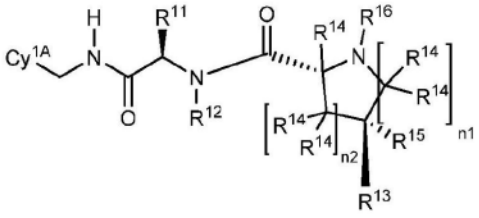
(I-2o)



(I-2p)



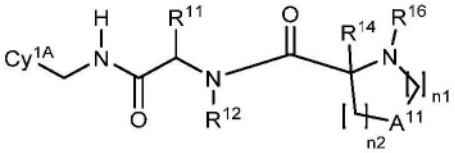
(I-2q)



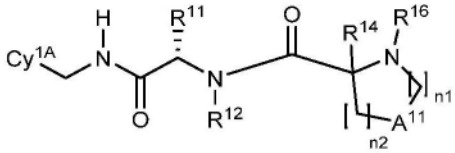
(I-2r)

[0340] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(I-1g)至(I-1o)和(I-2aa)至(I-2az):

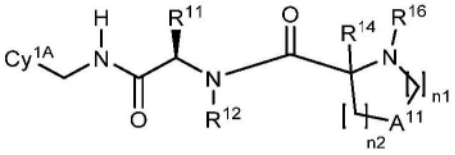
[0341]



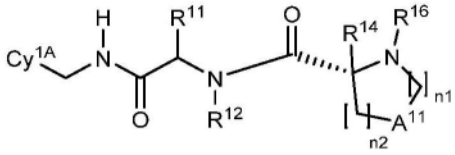
(I-1g)



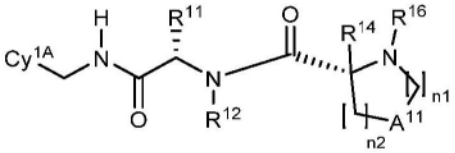
(I-1h)



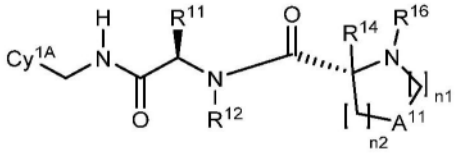
(I-1i)



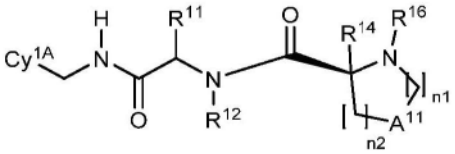
(I-1j)



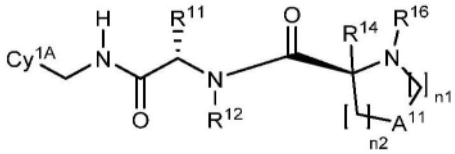
(I-1k)



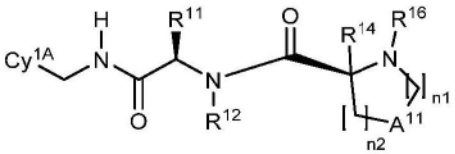
(I-1l)



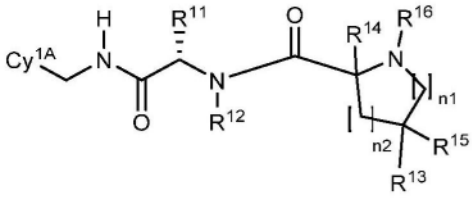
(I-1m)



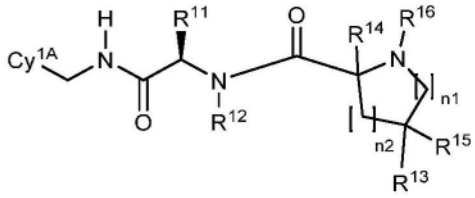
(I-1n)



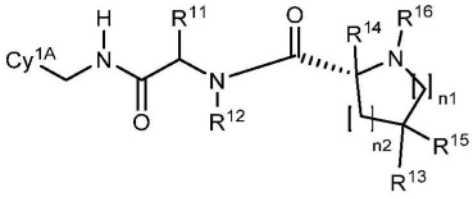
(I-lo)



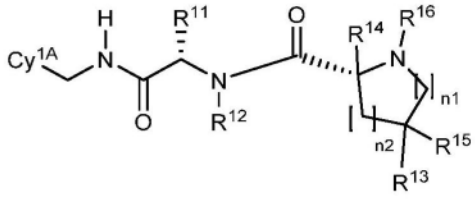
(I-2aa)



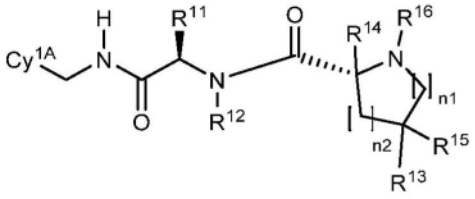
(I-2ab)



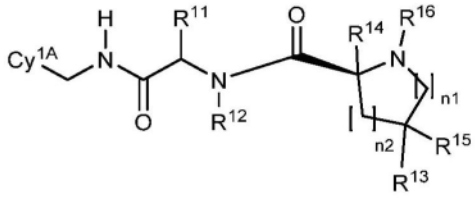
(I-2ac)



(I-2ad)

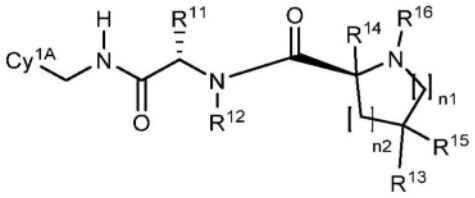


(I-2ae)

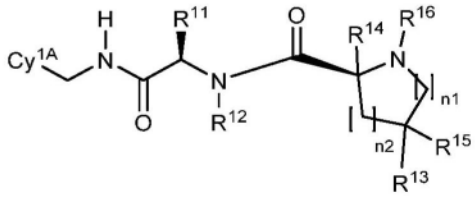


(I-2af)

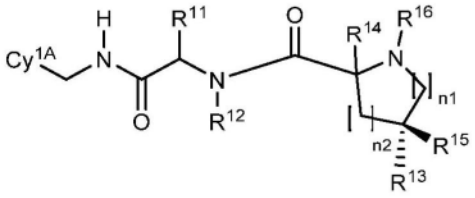
[0342]



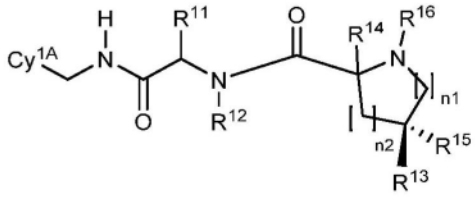
(I-2ag)



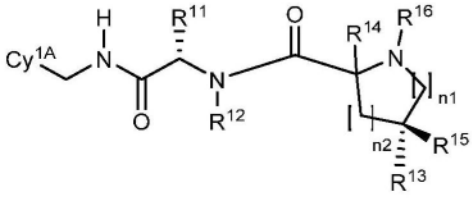
(I-2ah)



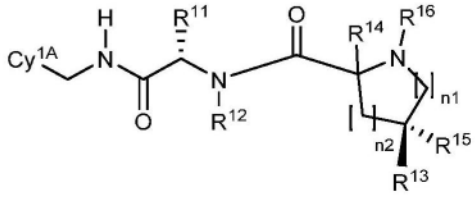
(I-2ai)



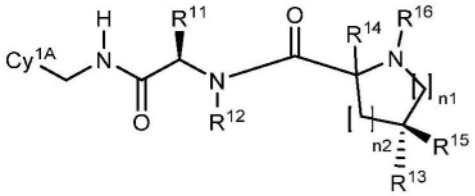
(I-2aj)



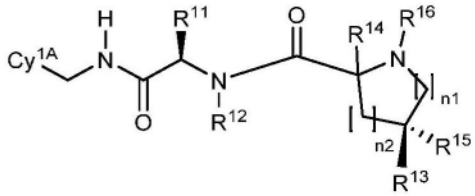
(I-2ak)



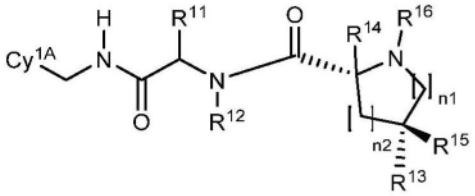
(I-2al)



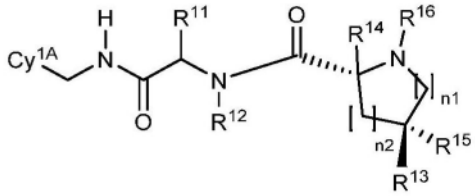
(I-2am)



(I-2an)

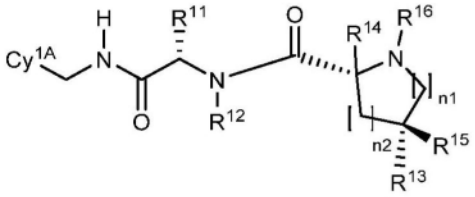


(I-2ao)

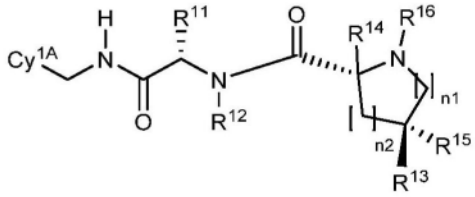


(I-2ap)

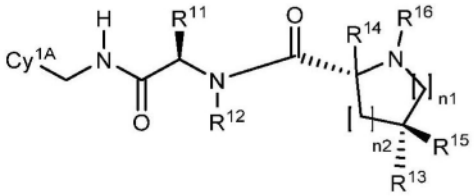
[0343]



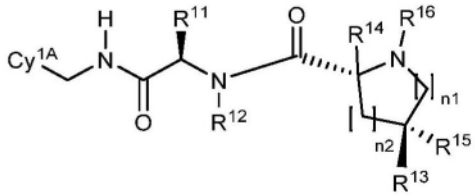
(I-2aq)



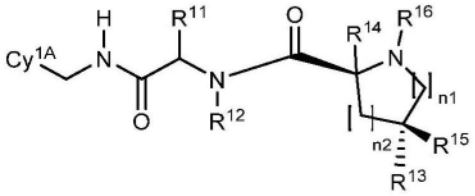
(I-2ar)



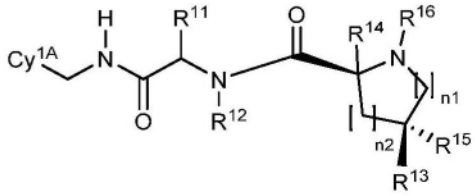
(I-2as)



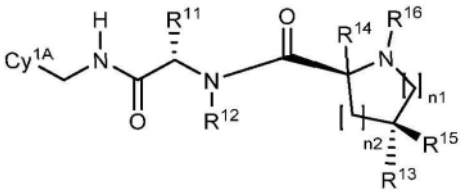
(I-2at)



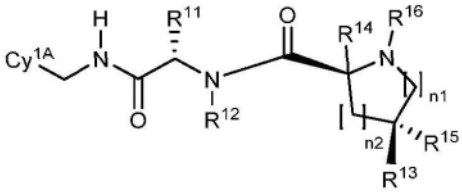
(I-2au)



(I-2av)

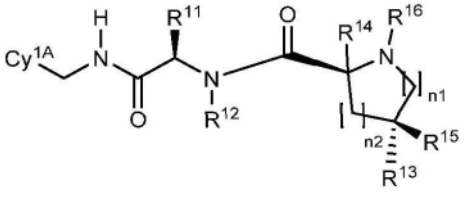


(I-2aw)

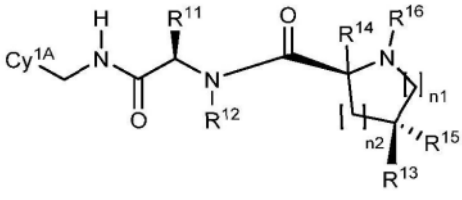


(I-2ax)

[0344]

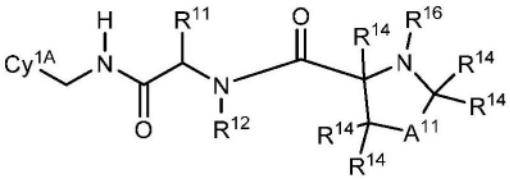


(I-2ay)

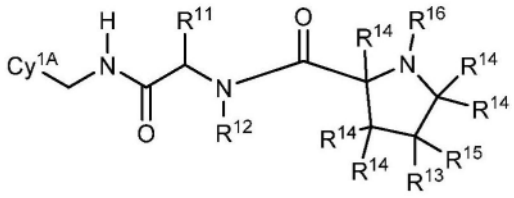


(I-2az)

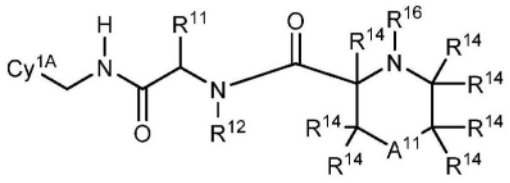
[0345] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(I-3)至(I-9):



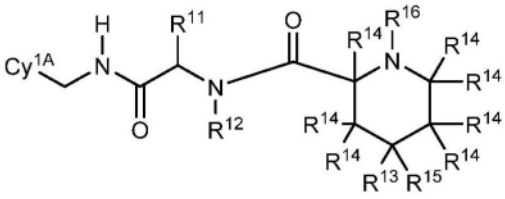
(I-3)



(I-4)

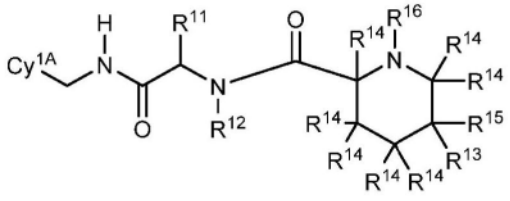


(I-5)

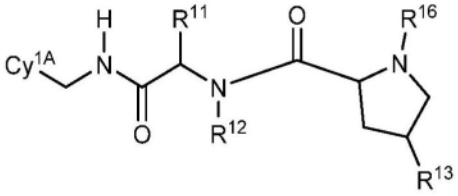


(I-6)

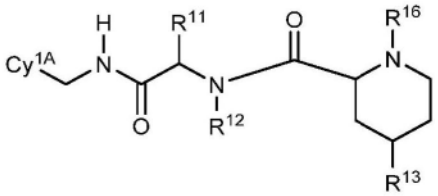
[0346]



(I-7)

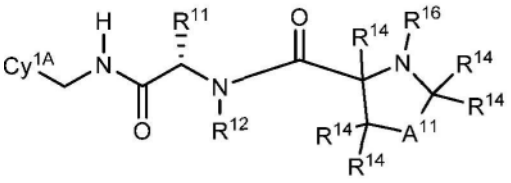


(I-8)

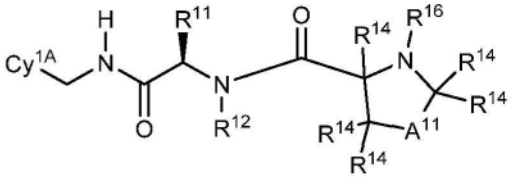


(I-9)

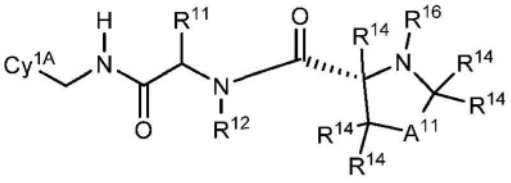
[0347] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(I-3a)至(I-3k):



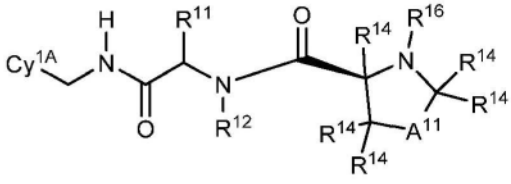
(I-3a)



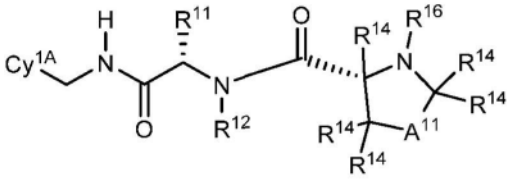
(I-3b)



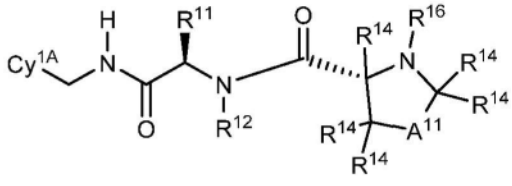
(I-3c)



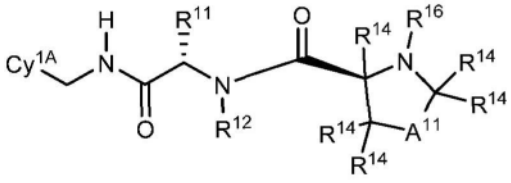
(I-3d)



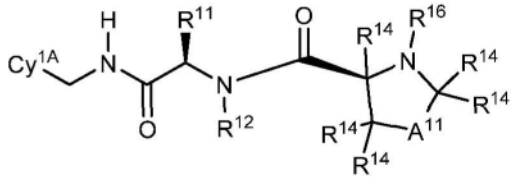
(I-3e)



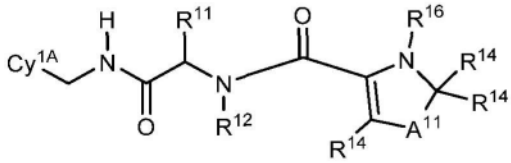
(I-3f)



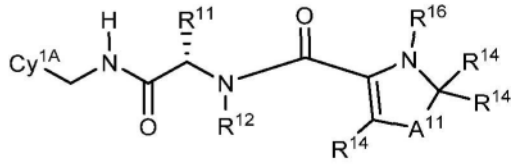
(I-3g)



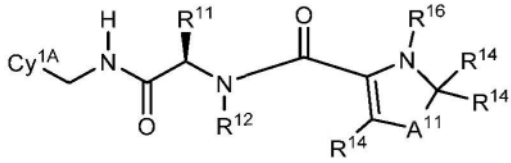
(I-3h)



(I-3i)

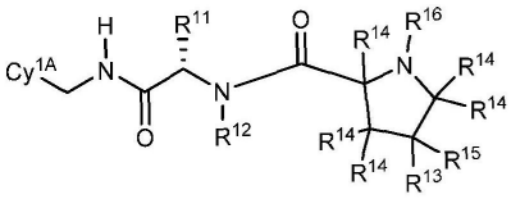


(I-3j)

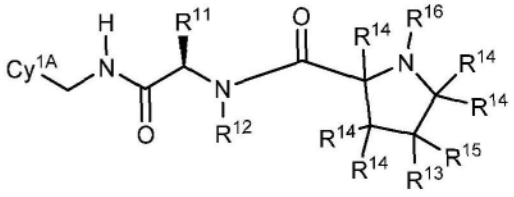


(I-3k)

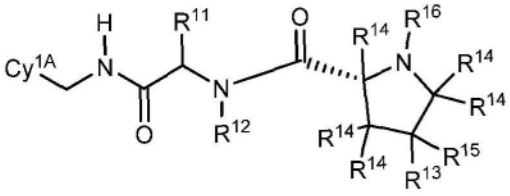
[0348] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(I-4a)至(I-4bf):



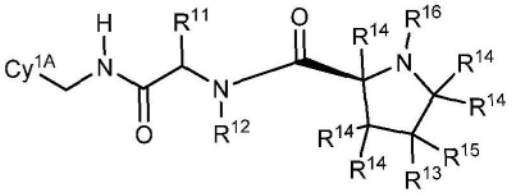
(I-4a)



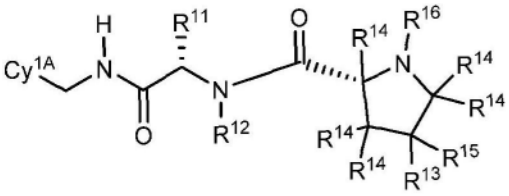
(I-4b)



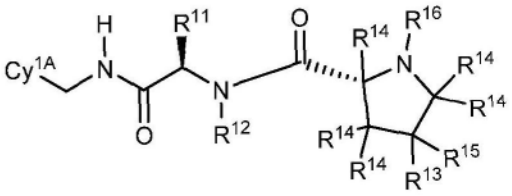
(I-4c)



(I-4d)

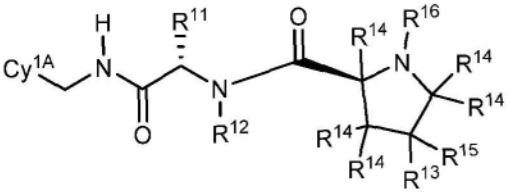


(I-4e)

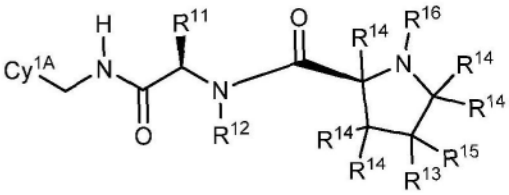


(I-4f)

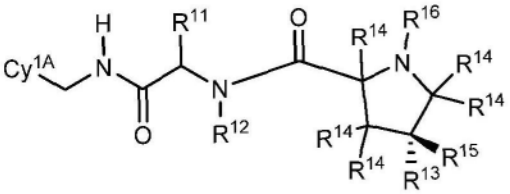
[0349]



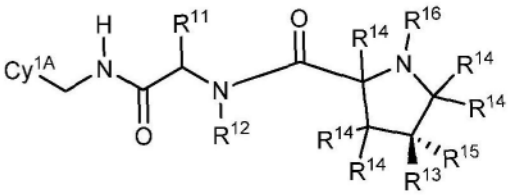
(I-4g)



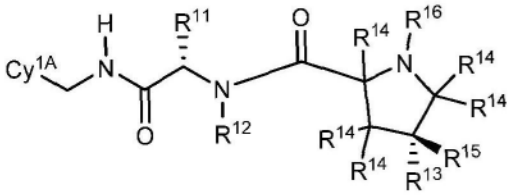
(I-4h)



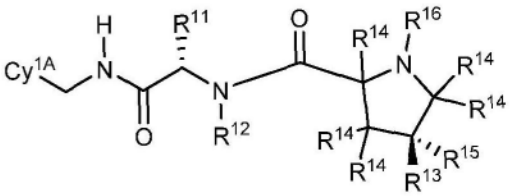
(I-4i)



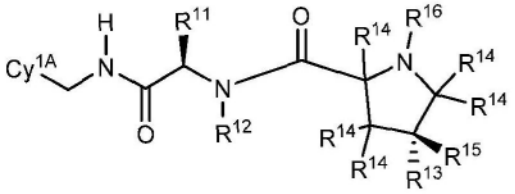
(I-4j)



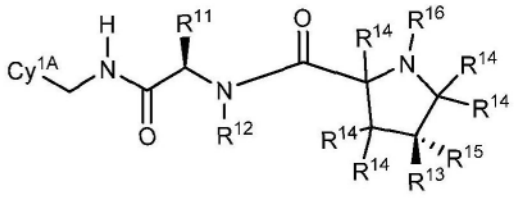
(I-4k)



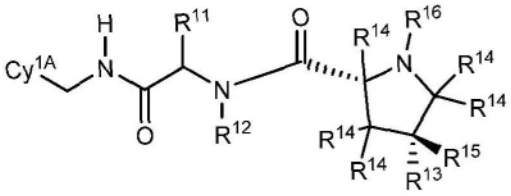
(I-4l)



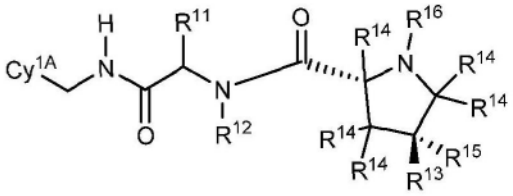
(I-4m)



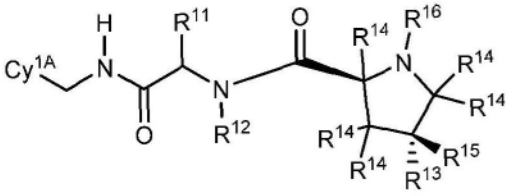
(I-4n)



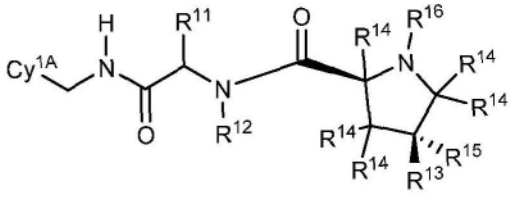
(I-4o)



(I-4p)

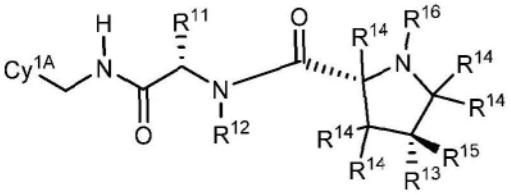


(I-4q)

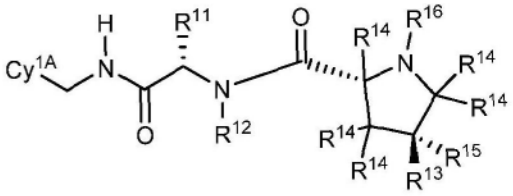


(I-4r)

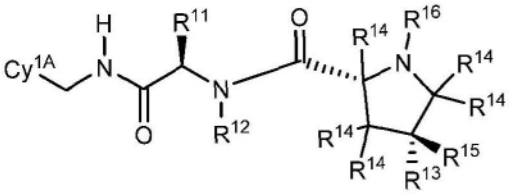
[0350]



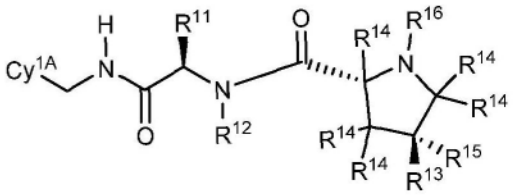
(I-4s)



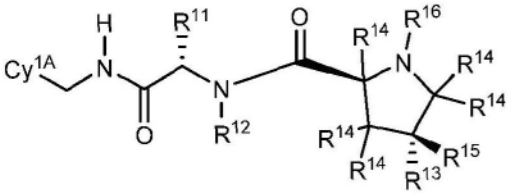
(I-4t)



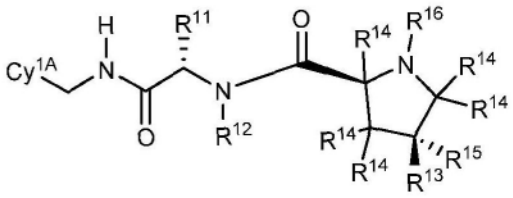
(I-4u)



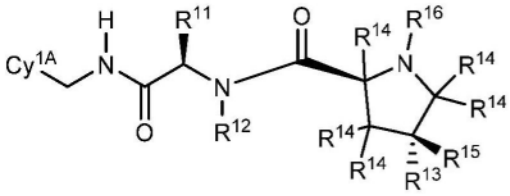
(I-4v)



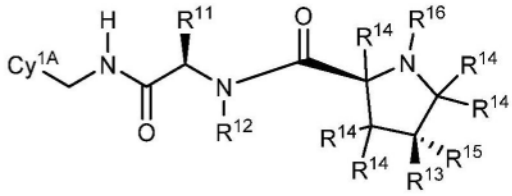
(I-4w)



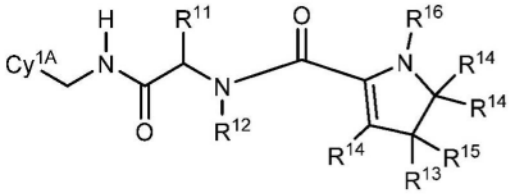
(I-4x)



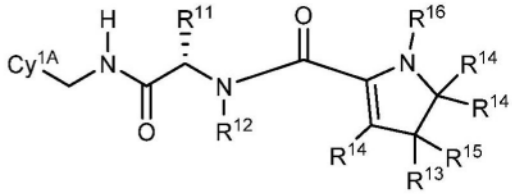
(I-4y)



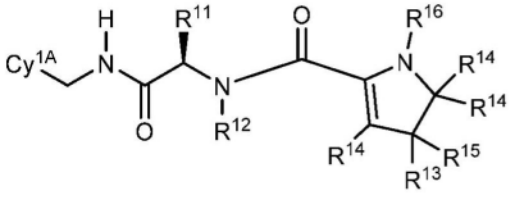
(I-4z)



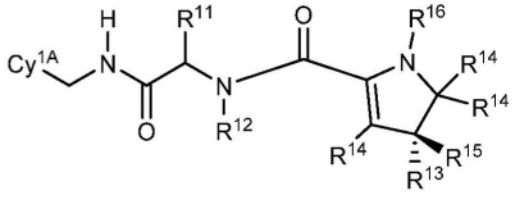
(I-4aa)



(I-4ab)

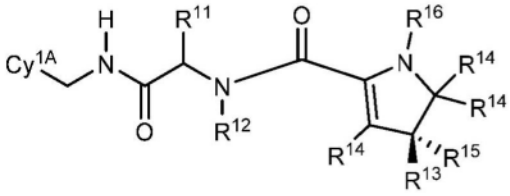


(I-4ac)

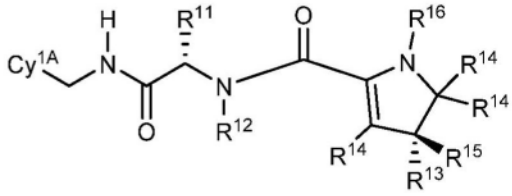


(I-4ad)

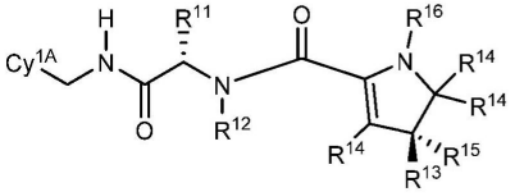
[0351]



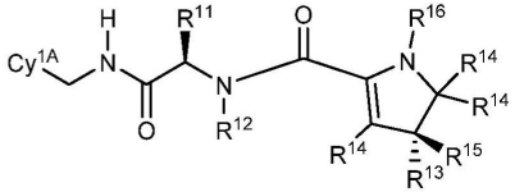
(I-4ae)



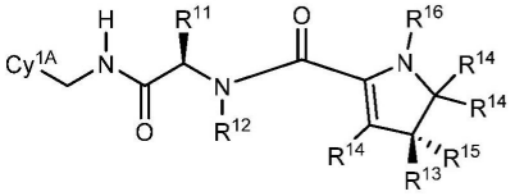
(I-4af)



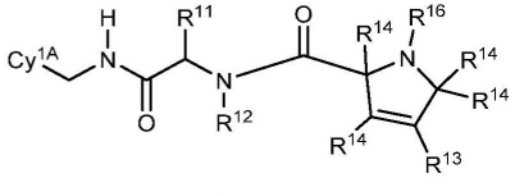
(I-4ag)



(I-4ak)

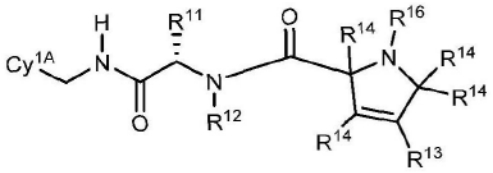


(I-4al)

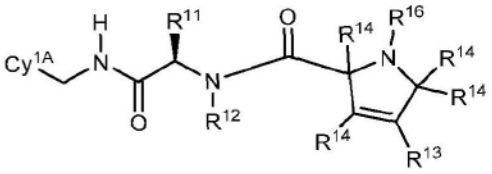


(I-4am)

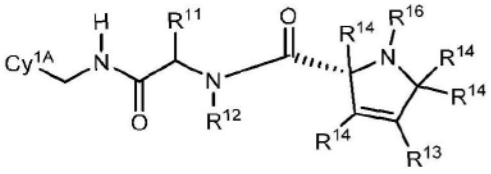
[0352]



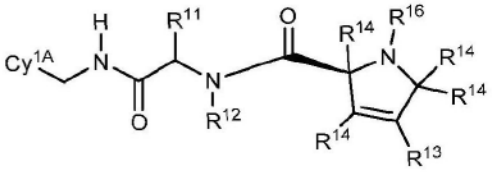
(I-4an)



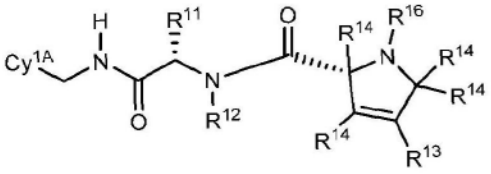
(I-4ao)



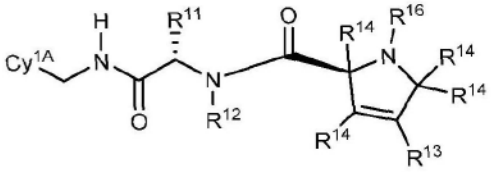
(I-4ap)



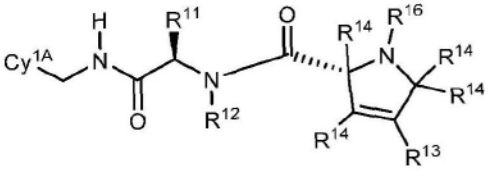
(I-4aq)



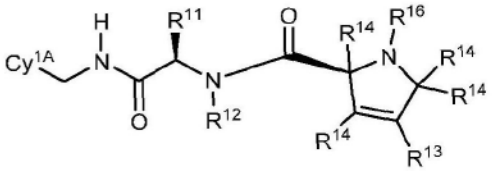
(I-4ar)



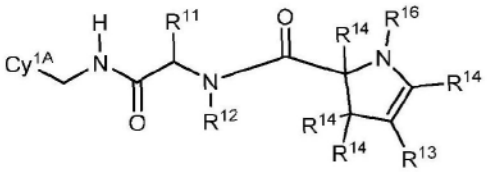
(I-4as)



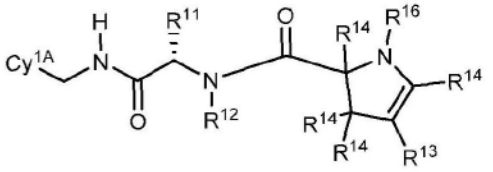
(I-4at)



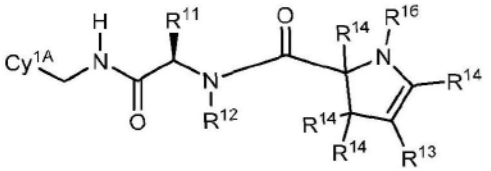
(I-4au)



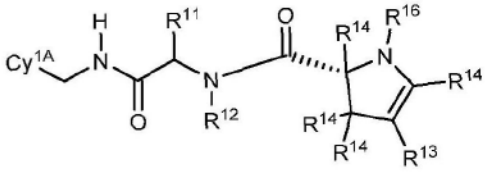
(I-4av)



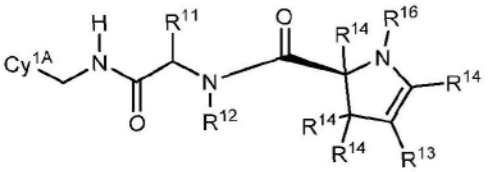
(I-4av)



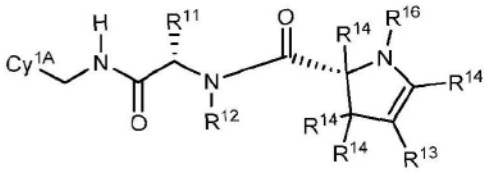
(I-4aw)



(I-4ax)

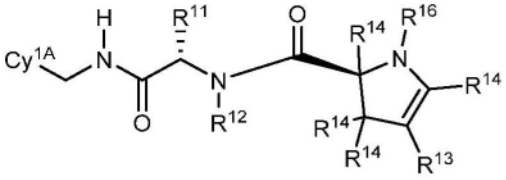


(I-4ay)

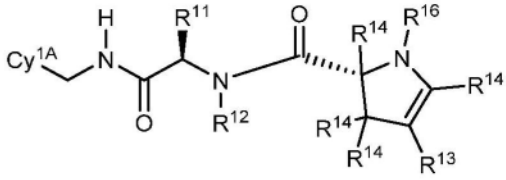


(I-4az)

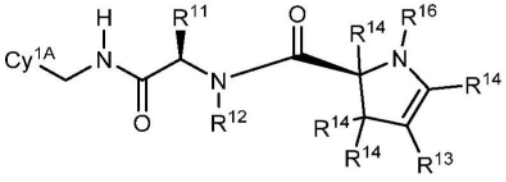
[0353]



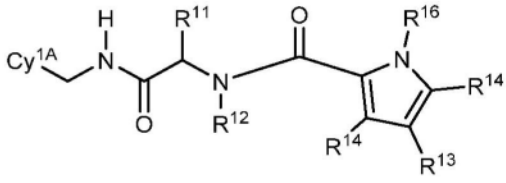
(I-4ba)



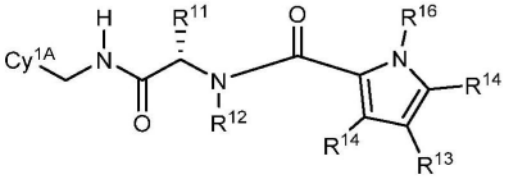
(I-4bb)



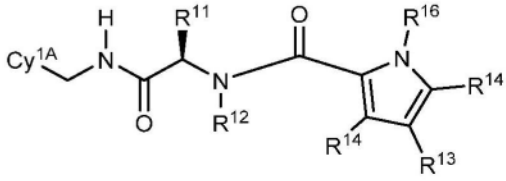
(I-4bc)



(I-4bd)



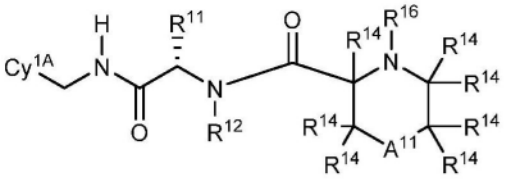
(I-4be)



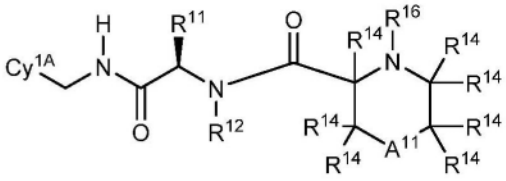
(I-4bf)

[0354] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(I-5a)至(I-5u):

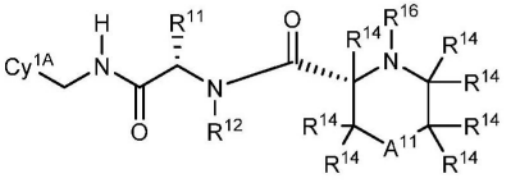
[0355]



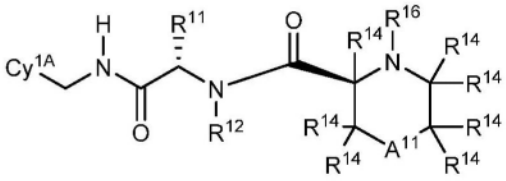
(I-5a)



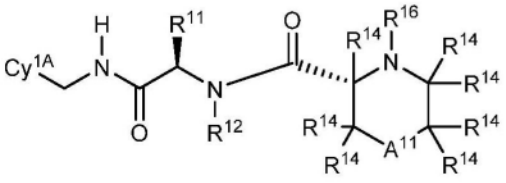
(I-5b)



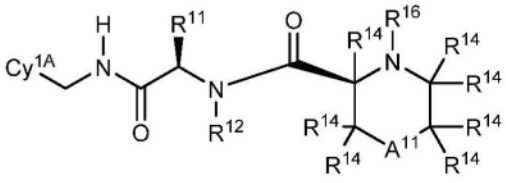
(I-5c)



(I-5d)

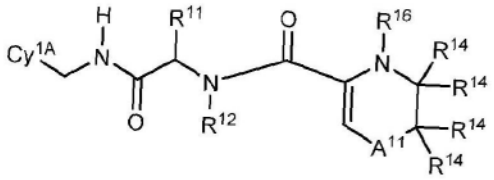


(I-5e)

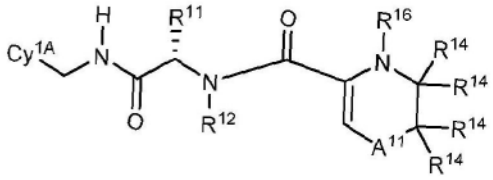


(I-5f)

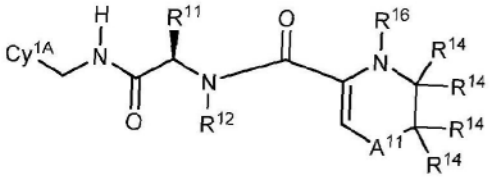
[0356]



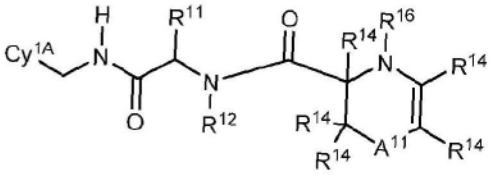
(I-5g)



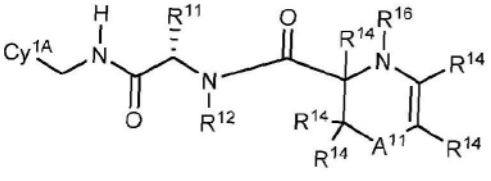
(I-5h)



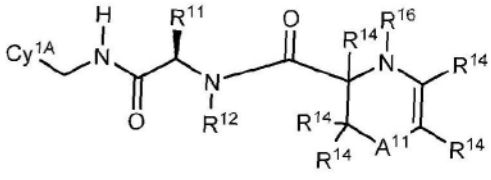
(I-5i)



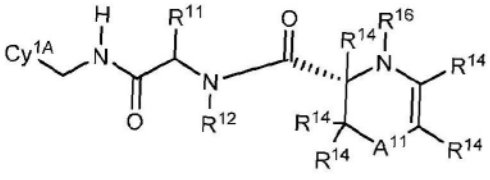
(I-5j)



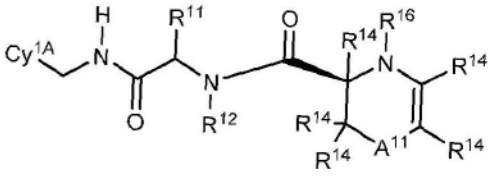
(I-5k)



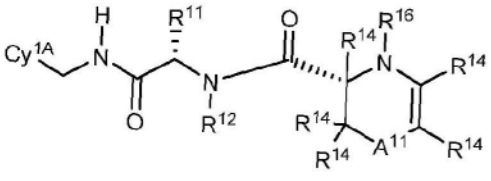
(I-5l)



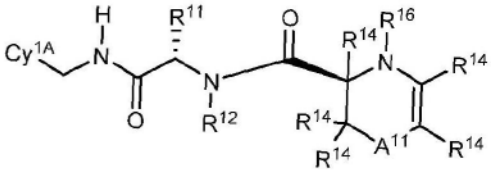
(I-5m)



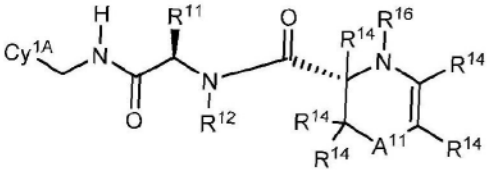
(I-5n)



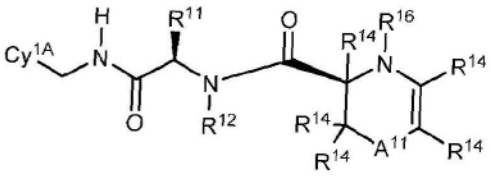
(I-5o)



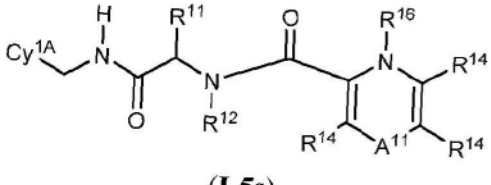
(I-5p)



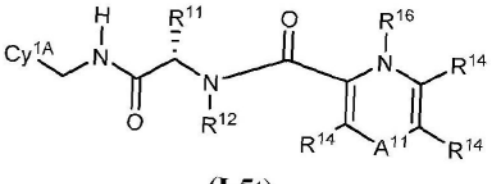
(I-5q)



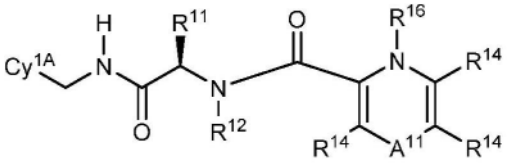
(I-5r)



(I-5s)

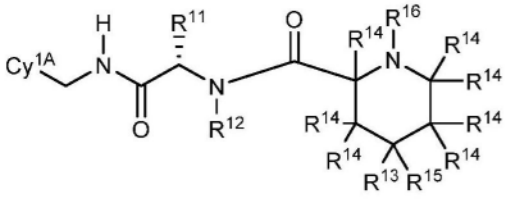


(I-5t)

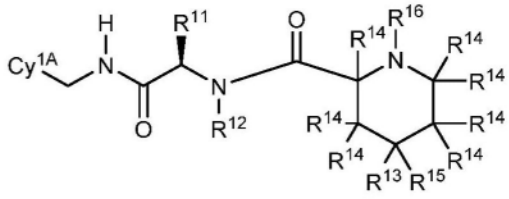
[0357] 

(I-5u)

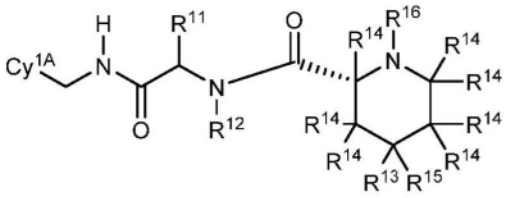
[0358] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(I-6a)至(I-6cw):



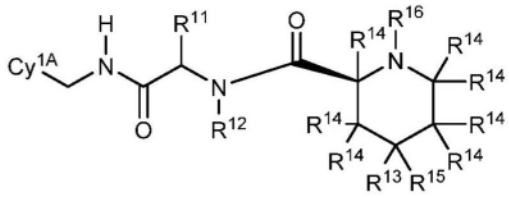
(I-6a)



(I-6b)

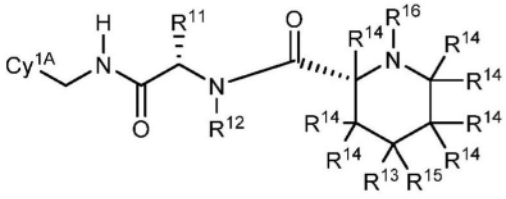


(I-6c)

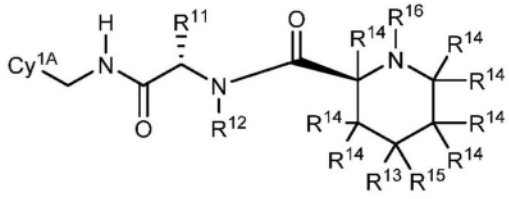


(I-6d)

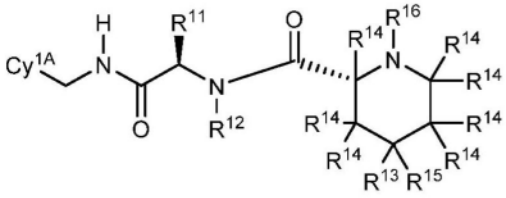
[0359]



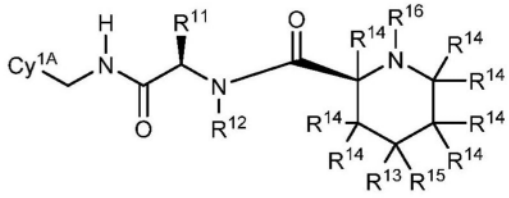
(I-6e)



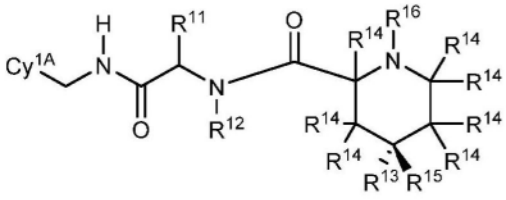
(I-6f)



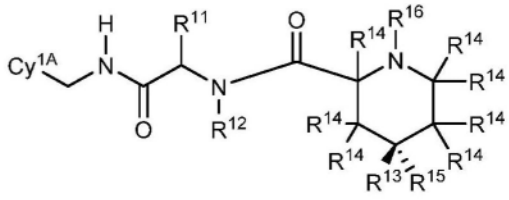
(I-6g)



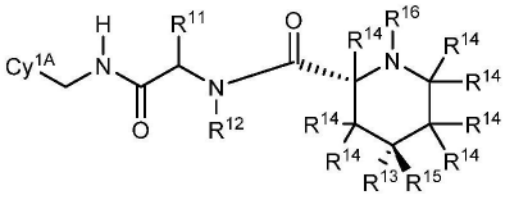
(I-6k)



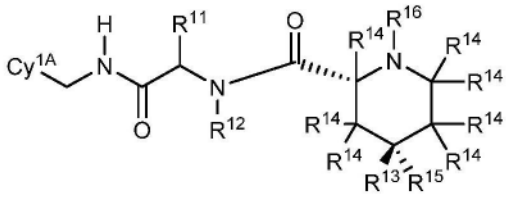
(I-6i)



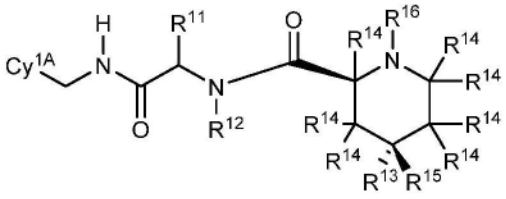
(I-6j)



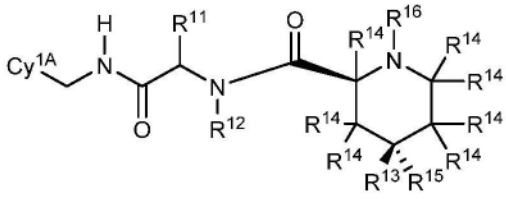
(I-6k)



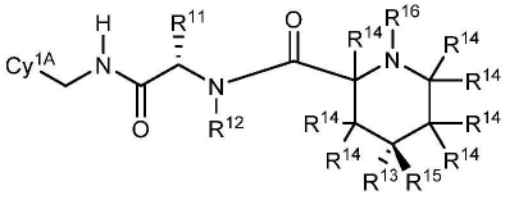
(I-6l)



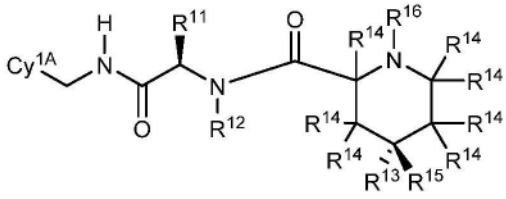
(I-6m)



(I-6n)

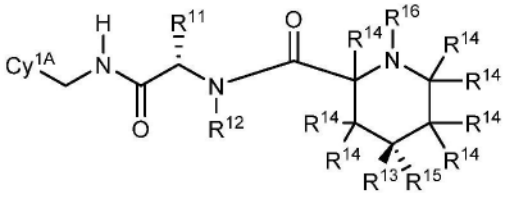


(I-6o)

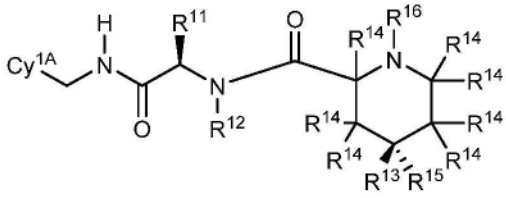


(I-6p)

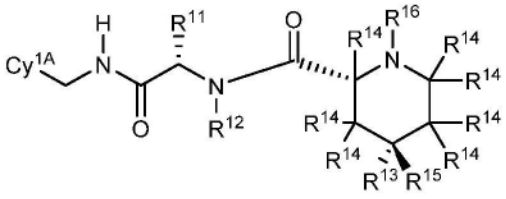
[0360]



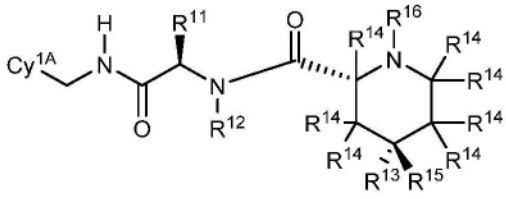
(I-6q)



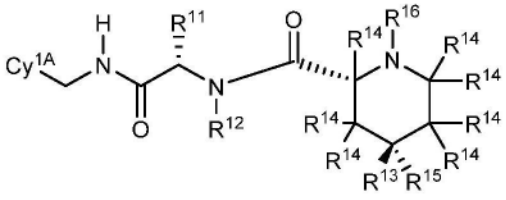
(I-6r)



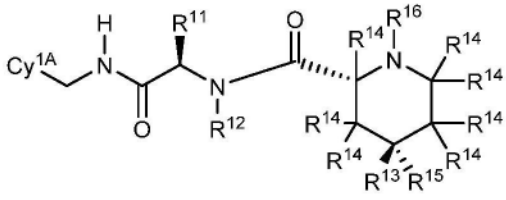
(I-6s)



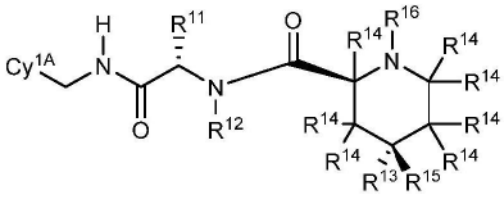
(I-6t)



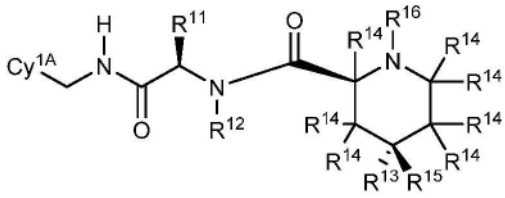
(I-6u)



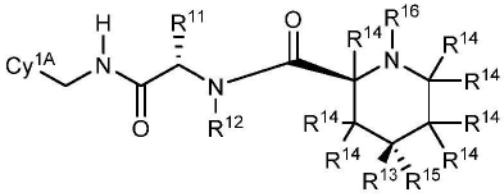
(I-6v)



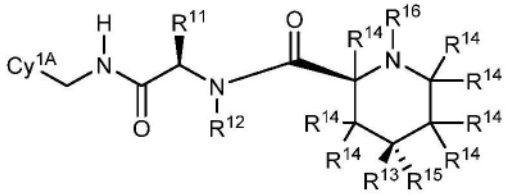
(I-6w)



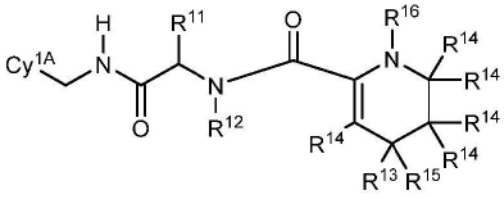
(I-6x)



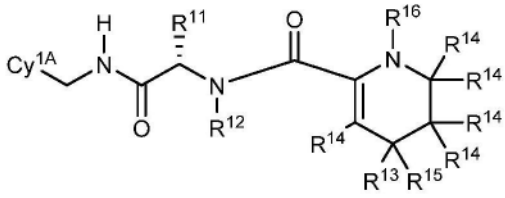
(I-6y)



(I-6z)

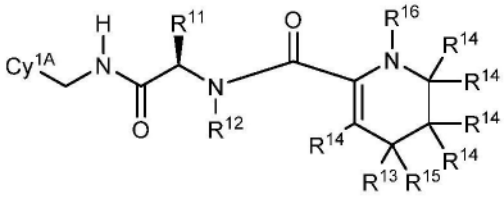


(I-6aa)

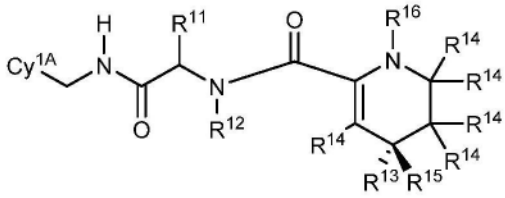


(I-6ab)

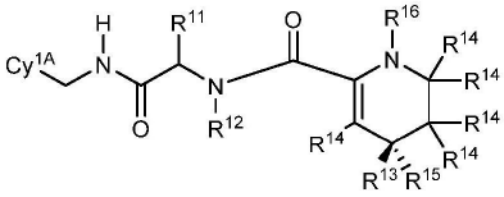
[0361]



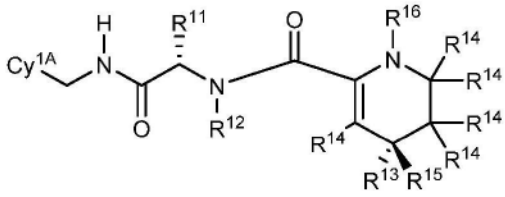
(I-6ac)



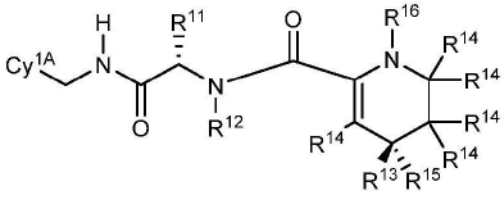
(I-6ad)



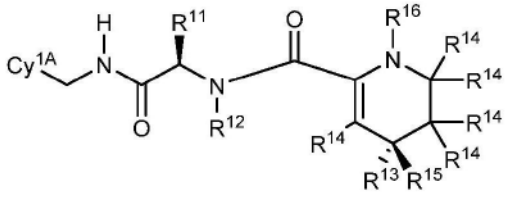
(I-6ae)



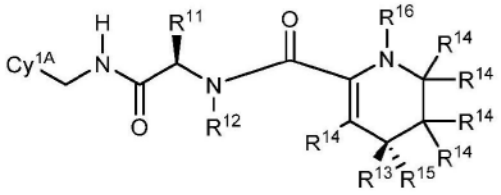
(I-6af)



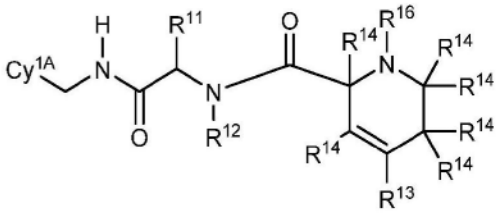
(I-6ag)



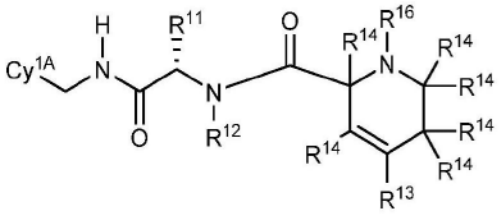
(I-6ah)



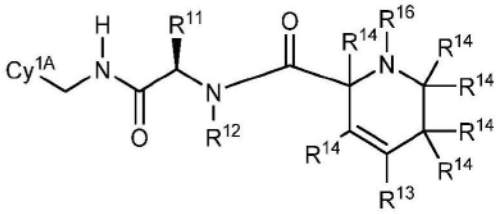
(I-6ai)



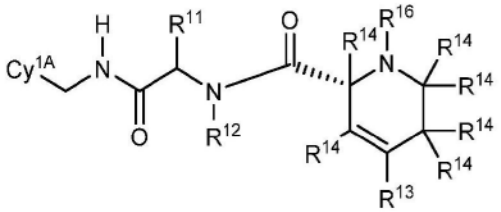
(I-6aj)



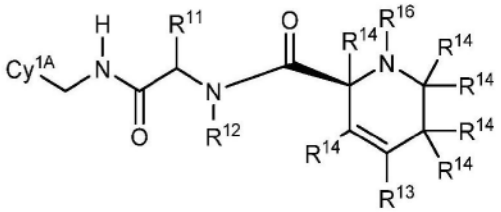
(I-6ak)



(I-6al)

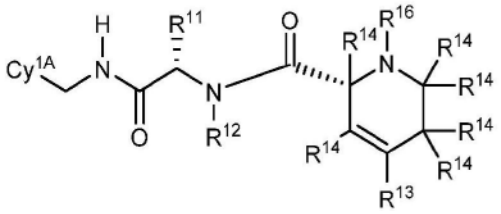


(I-6am)

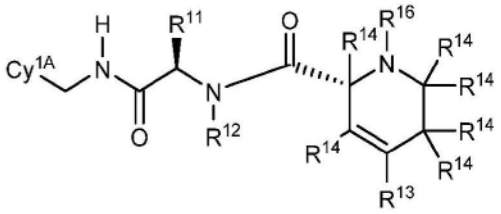


(I-6an)

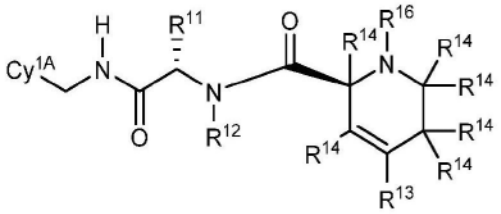
[0362]



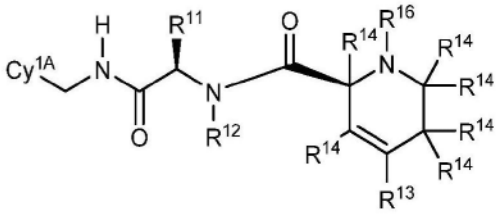
(I-6ao)



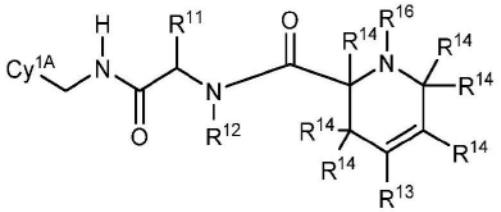
(I-6ap)



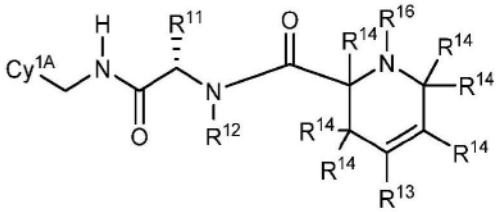
(I-6aq)



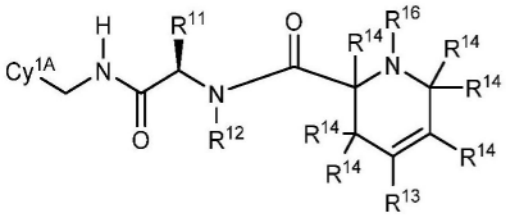
(I-6ar)



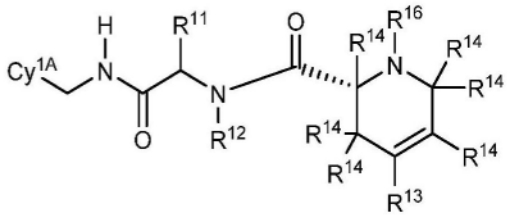
(I-6as)



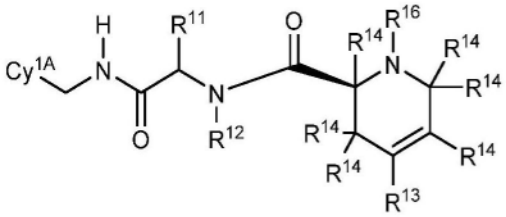
(I-6at)



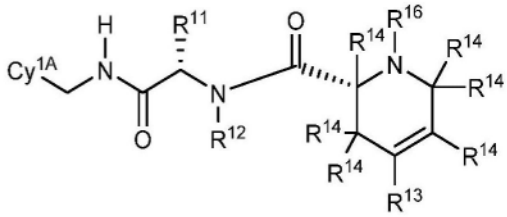
(I-6au)



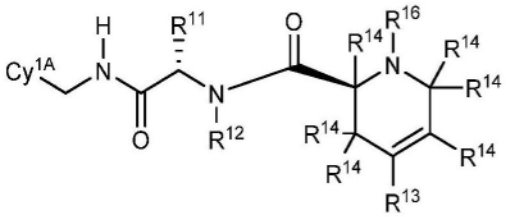
(I-6av)



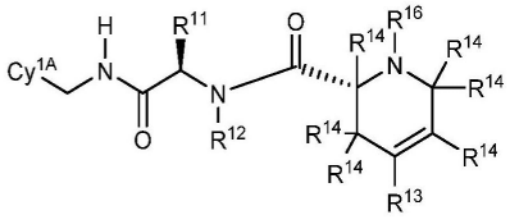
(I-6aw)



(I-6ax)

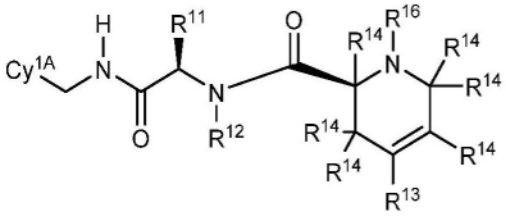


(I-6ay)

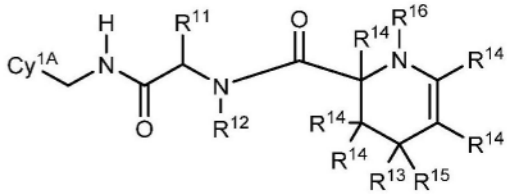


(I-6az)

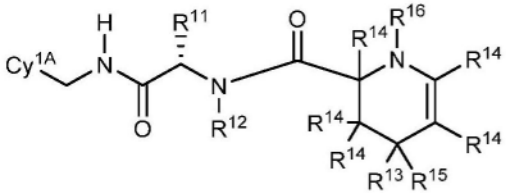
[0363]



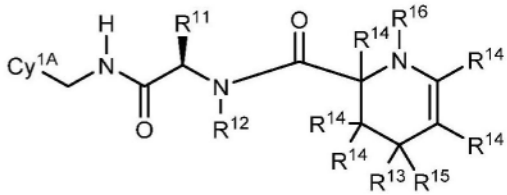
(I-6ba)



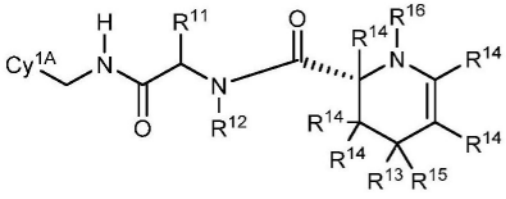
(I-6bb)



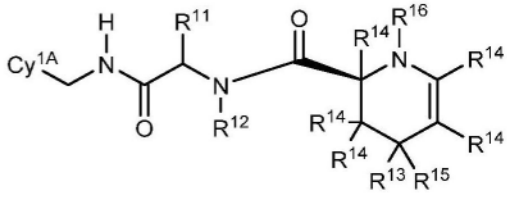
(I-6bc)



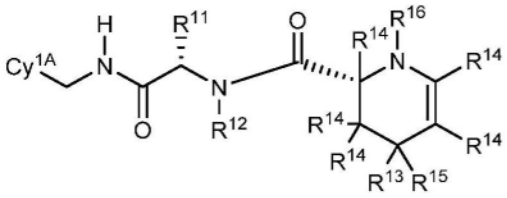
(I-6bd)



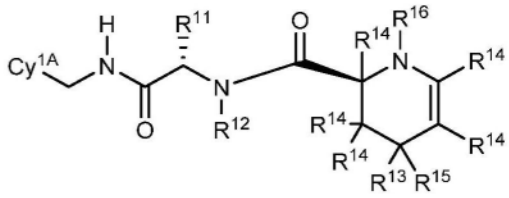
(I-6be)



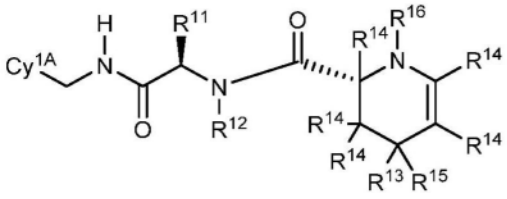
(I-6bf)



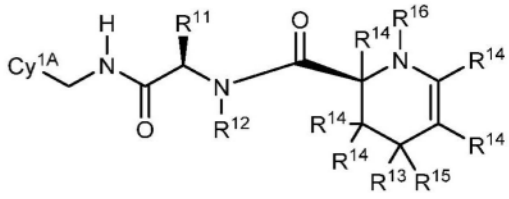
(I-6bg)



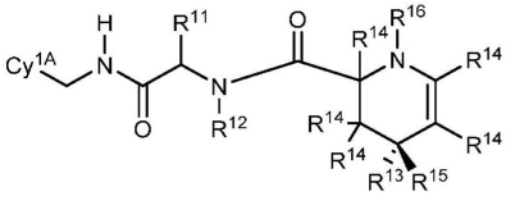
(I-6bh)



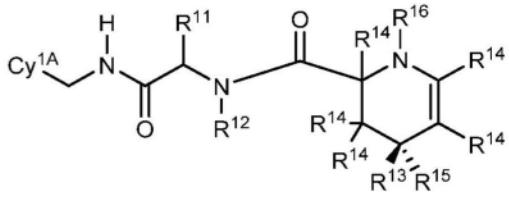
(I-6bi)



(I-6bj)

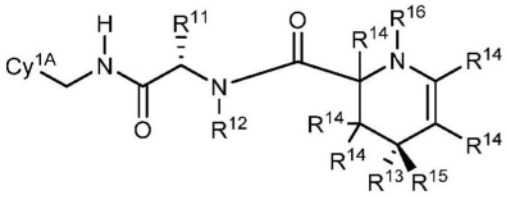


(I-6bk)

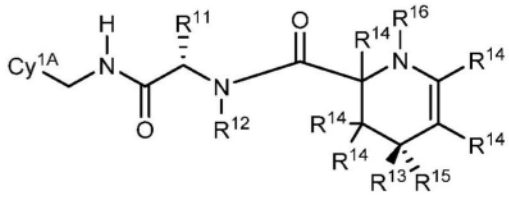


(I-6bl)

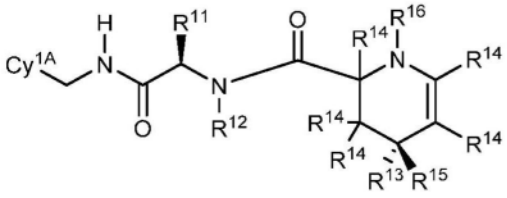
[0364]



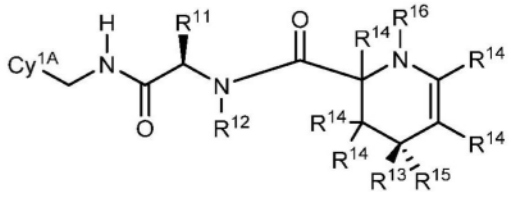
(I-6bm)



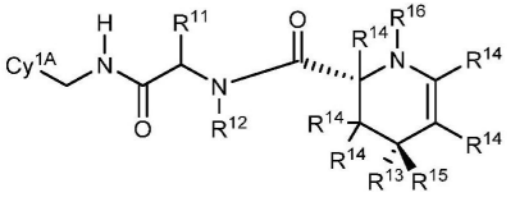
(I-6bn)



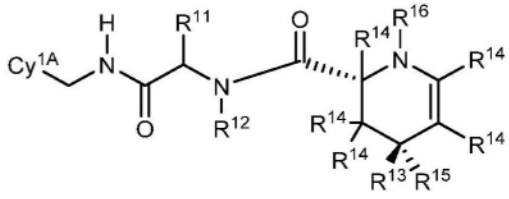
(I-6bo)



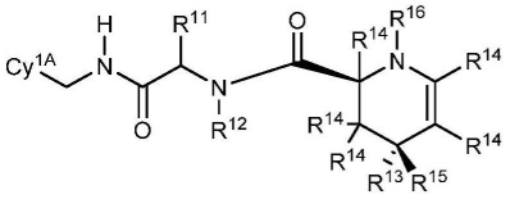
(I-6bp)



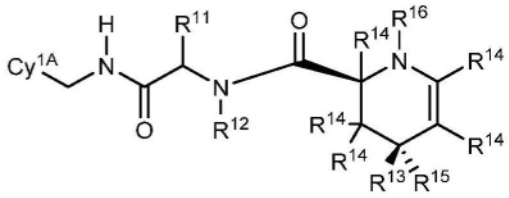
(I-6bq)



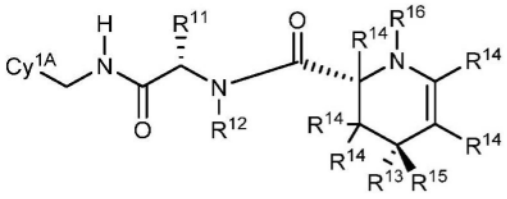
(I-6br)



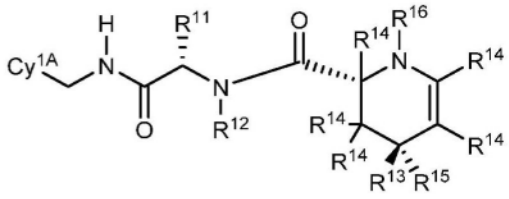
(I-6bs)



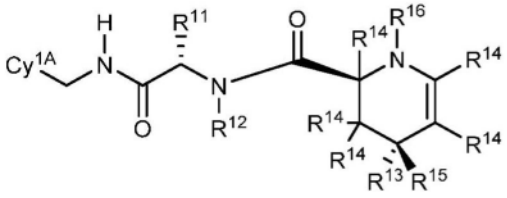
(I-6bt)



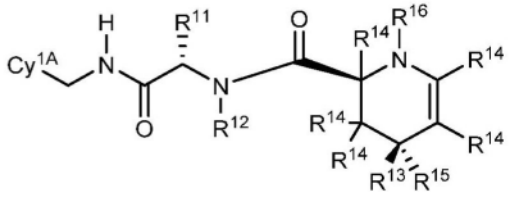
(I-6bu)



(I-6bv)

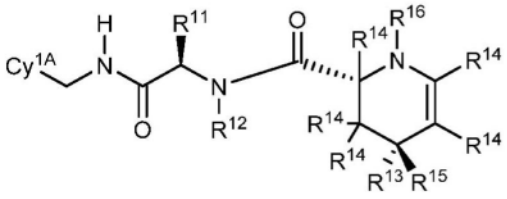


(I-6bw)

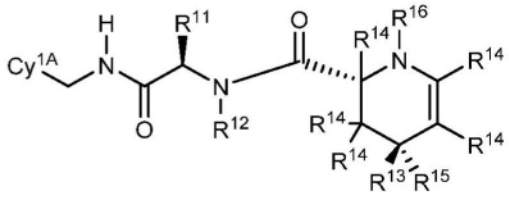


(I-6bx)

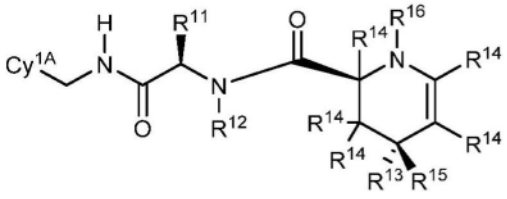
[0365]



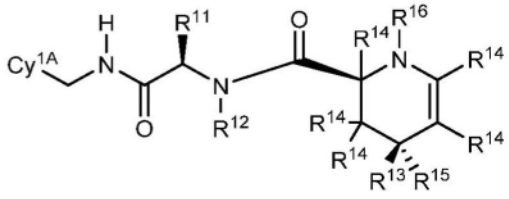
(I-6by)



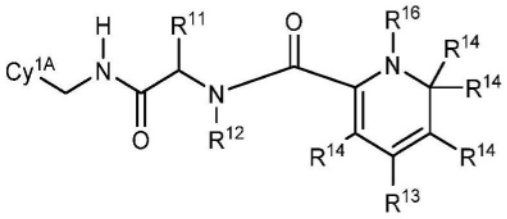
(I-6bz)



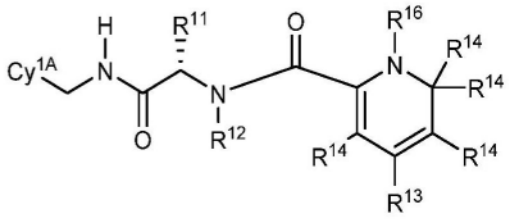
(I-6ca)



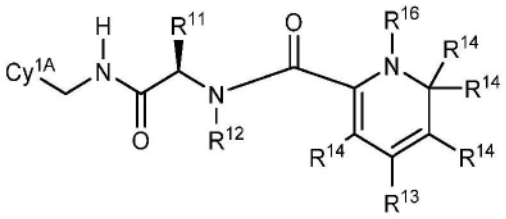
(I-6cb)



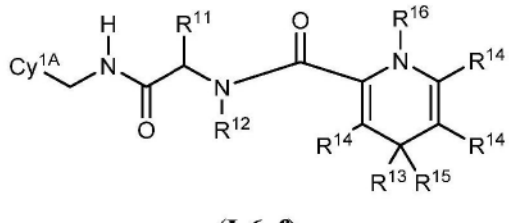
(I-6cc)



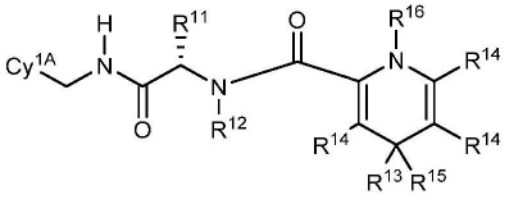
(I-6cd)



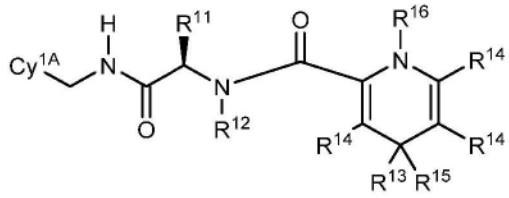
(I-6ce)



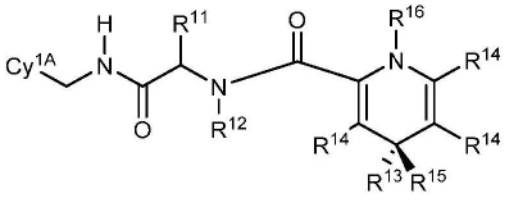
(I-6cf)



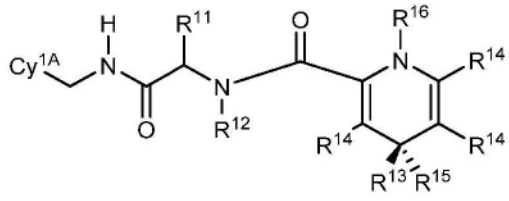
(I-6cg)



(I-6ch)

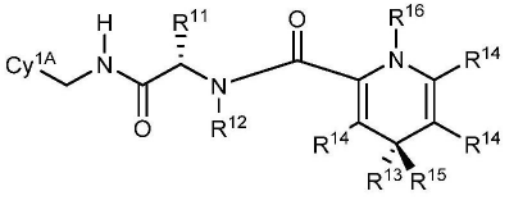


(I-6ci)

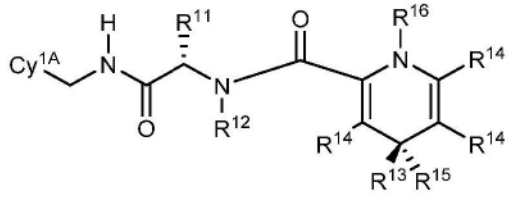


(I-6cj)

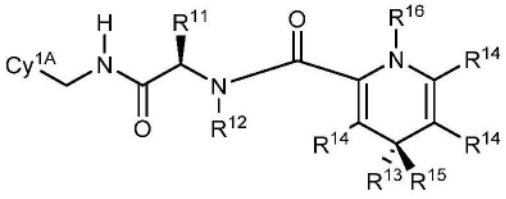
[0366]



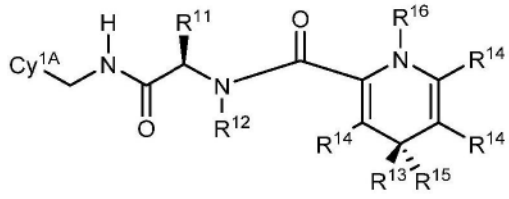
(I-6ck)



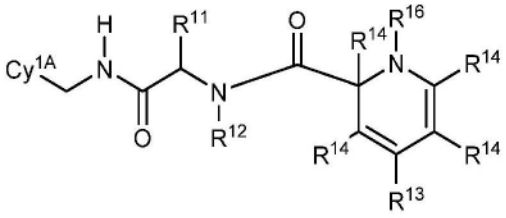
(I-6cl)



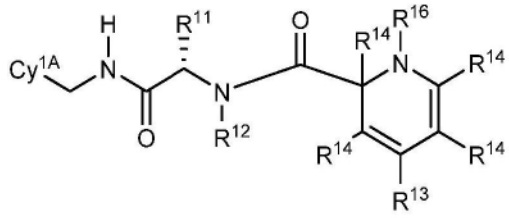
(I-6cm)



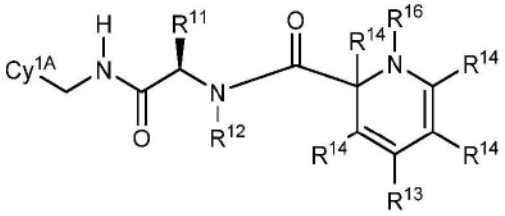
(I-6cn)



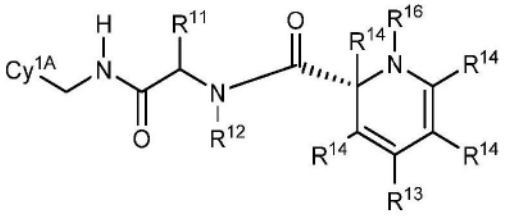
(I-6co)



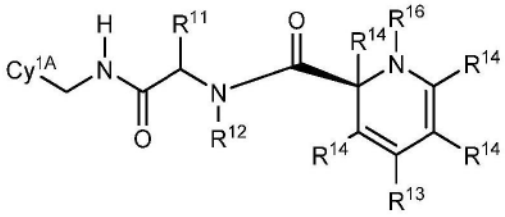
(I-6cp)



(I-6cq)

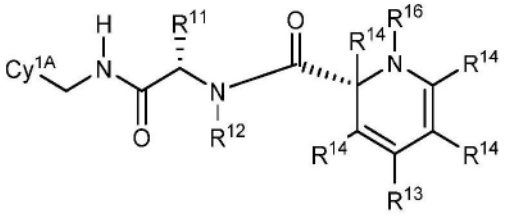


(I-6cr)

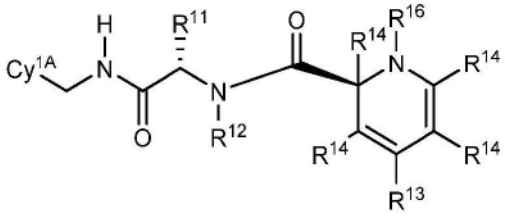


(I-6cs)

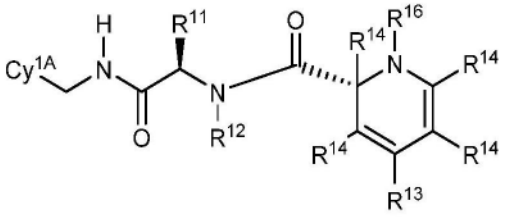
[0367]



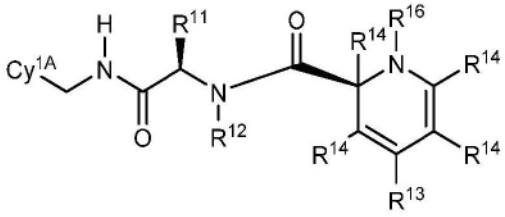
(I-6ct)



(I-6cu)



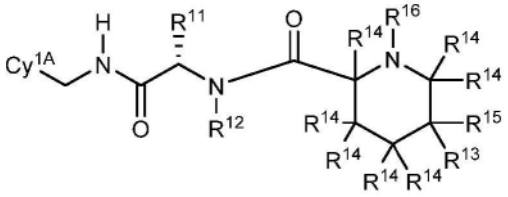
(I-6cv)



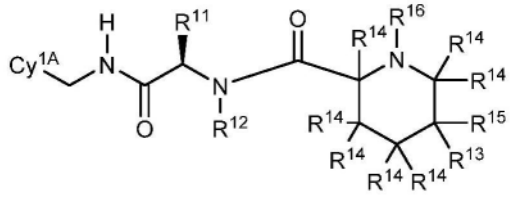
(I-6cw)

[0368] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(I-7a)至(I-7co):

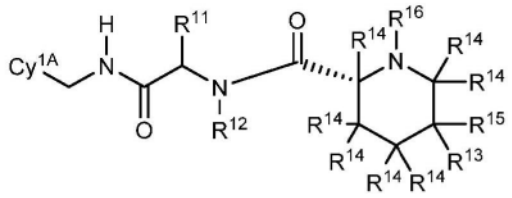
[0369]



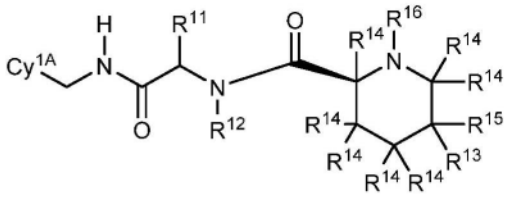
(I-7a)



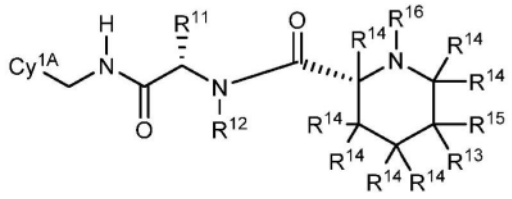
(I-7b)



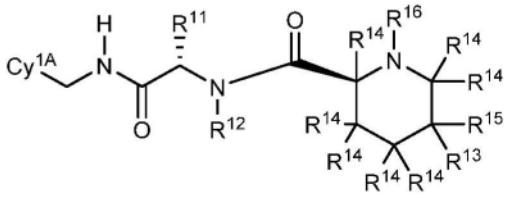
(I-7c)



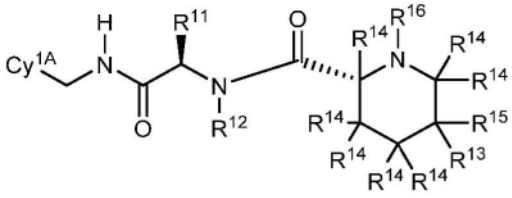
(I-7d)



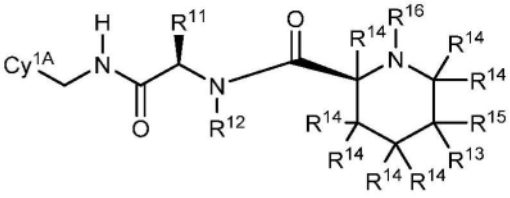
(I-7e)



(I-7f)

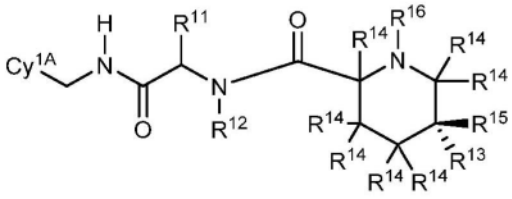


(I-7g)

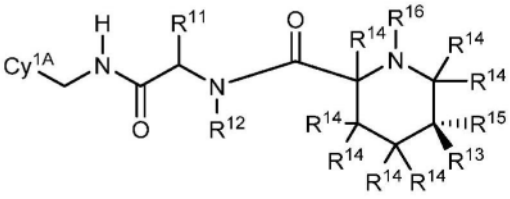


(I-7h)

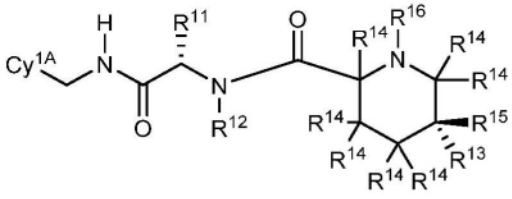
[0370]



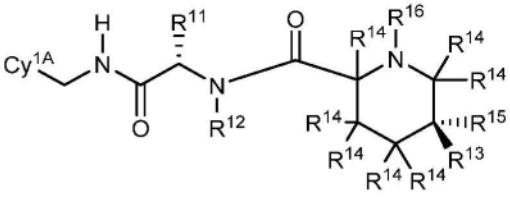
(I-7i)



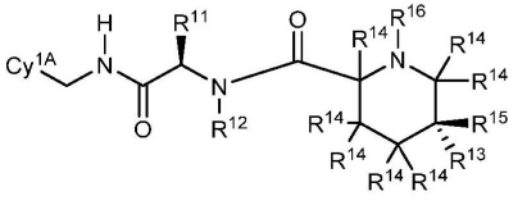
(I-7j)



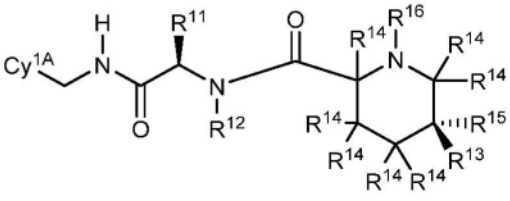
(I-7k)



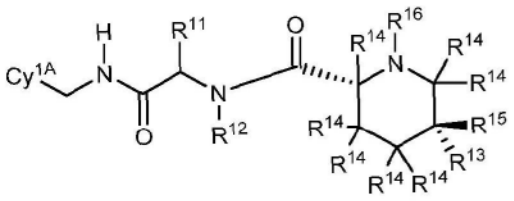
(I-7l)



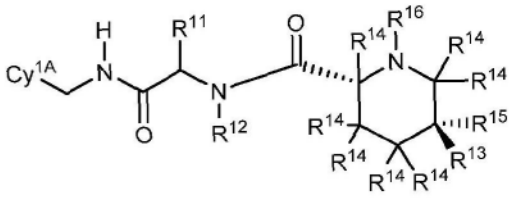
(I-7m)



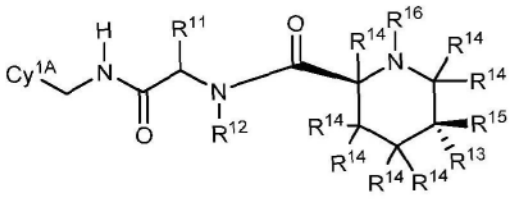
(I-7n)



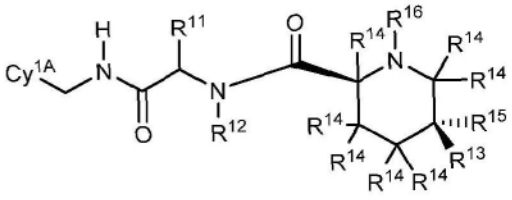
(I-7o)



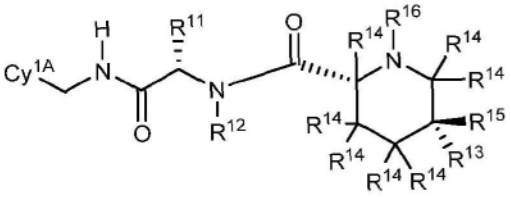
(I-7p)



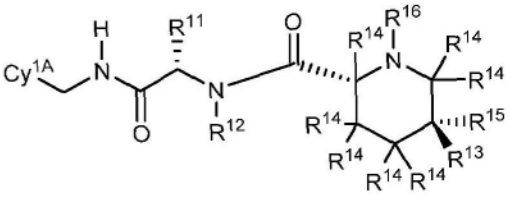
(I-7q)



(I-7r)

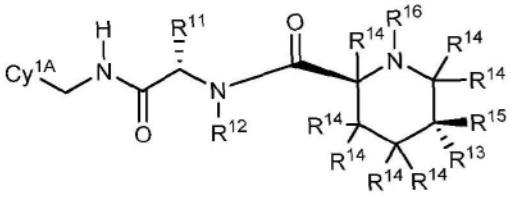


(I-7st)

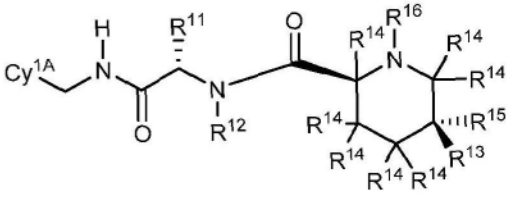


(I-7t)

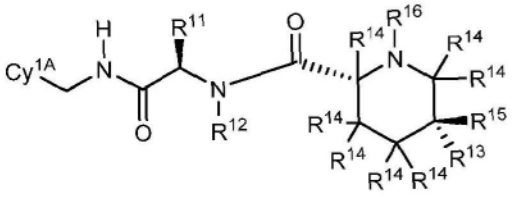
[0371]



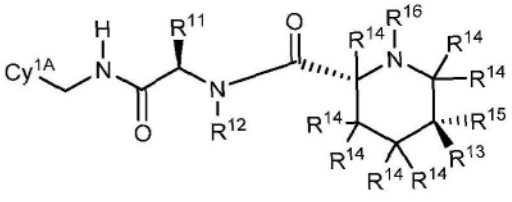
(I-7u)



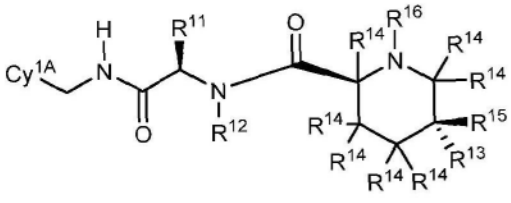
(I-7v)



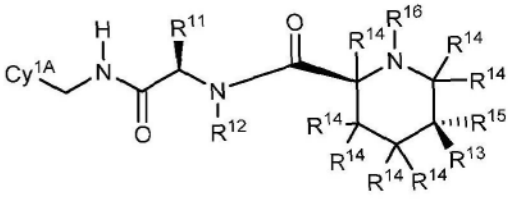
(I-7w)



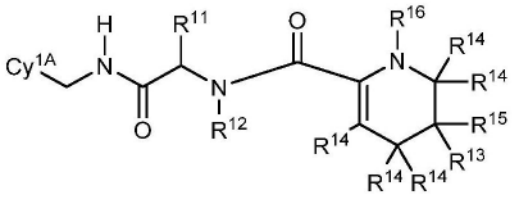
(I-7x)



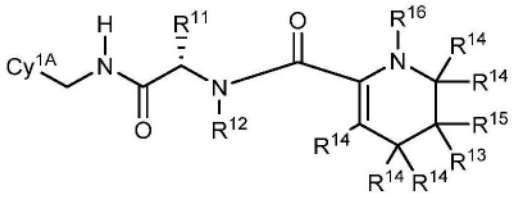
(I-7y)



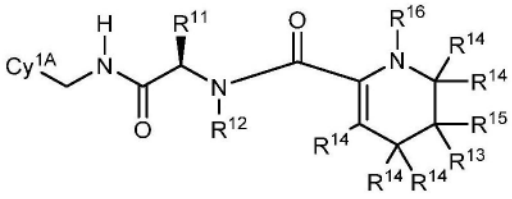
(I-7z)



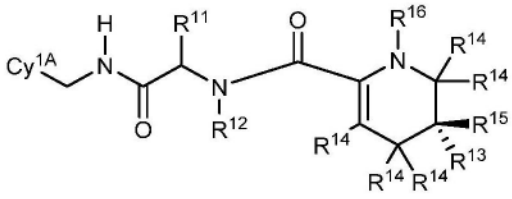
(I-7aa)



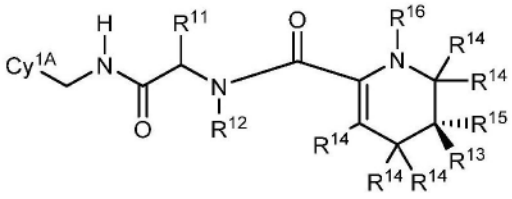
(I-7ab)



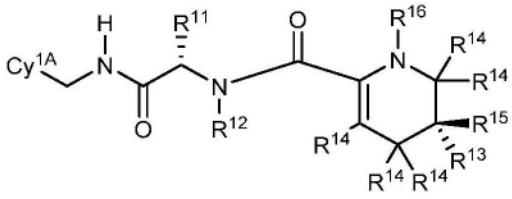
(I-7ac)



(I-7ad)

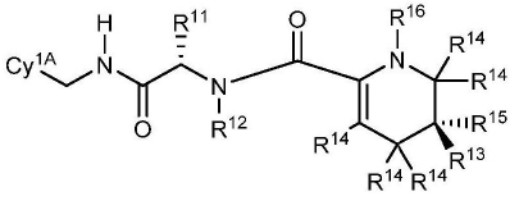


(I-7ae)

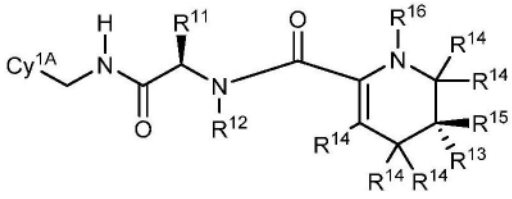


(I-7af)

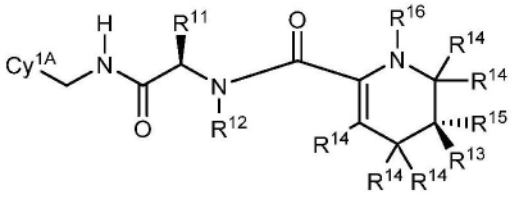
[0372]



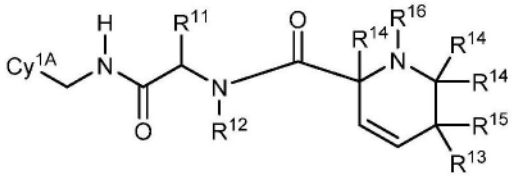
(I-7ag)



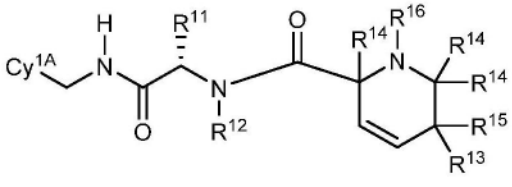
(I-7ah)



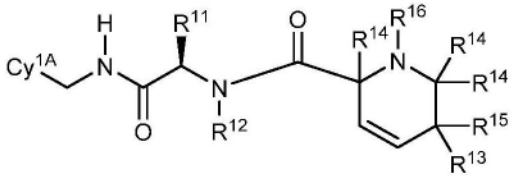
(I-7ai)



(I-7aj)

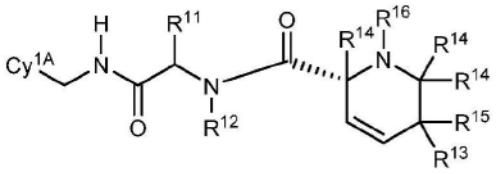


(I-7ak)

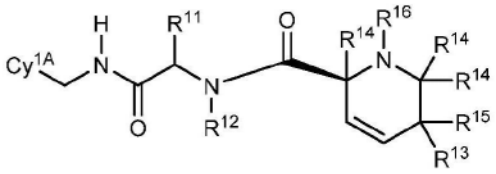


(I-7al)

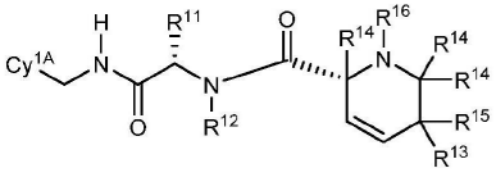
[0373]



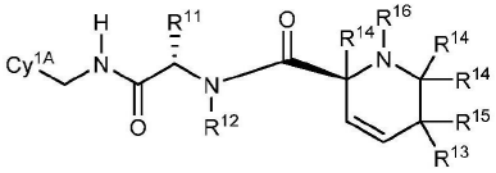
(I-7am)



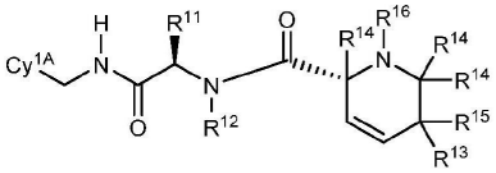
(I-7an)



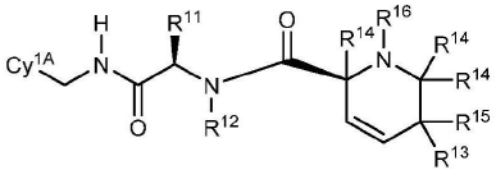
(I-7)



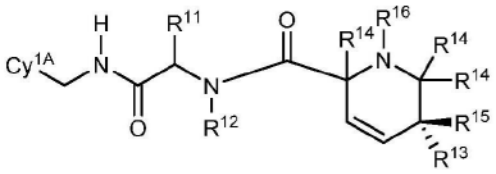
(I-7)



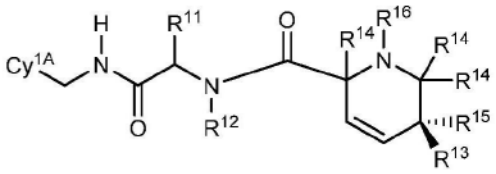
(I-7ao)



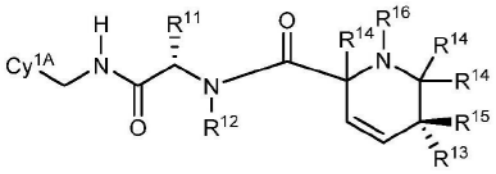
(I-7ap)



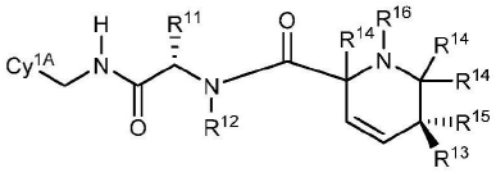
(I-7aq)



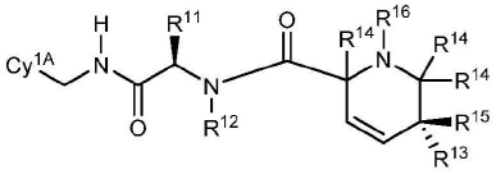
(I-7ar)



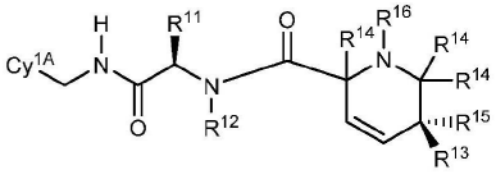
(I-7as)



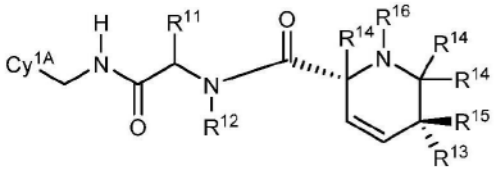
(I-7at)



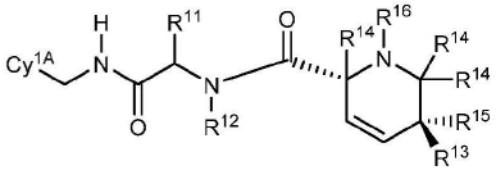
(I-7au)



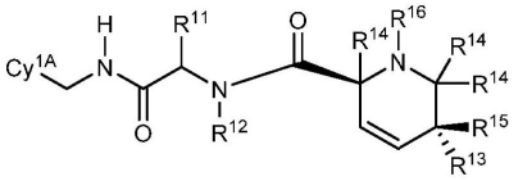
(I-7av)



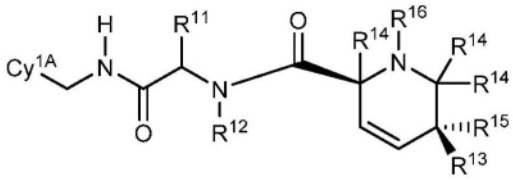
(I-7aw)



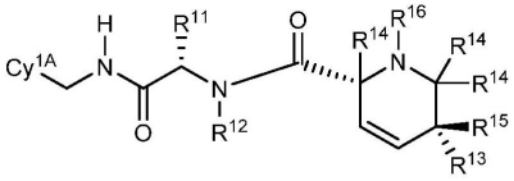
(I-7)ax



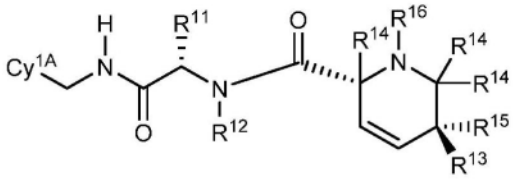
(I-7ay)



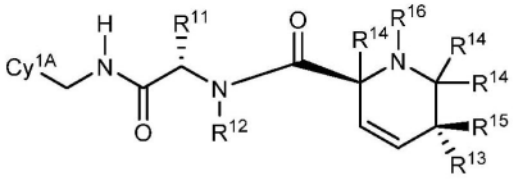
(I-7az)



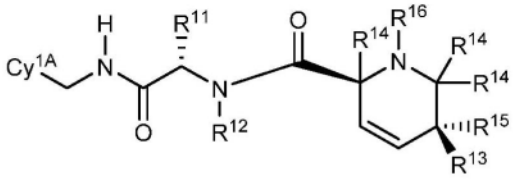
(I-7ba)



(I-7bb)

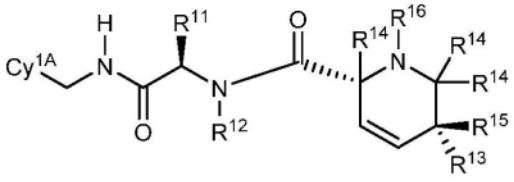


(I-7bc)

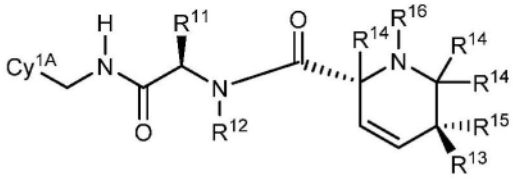


(I-7bd)

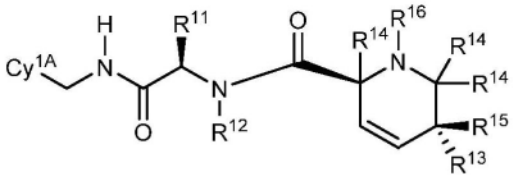
[0374]



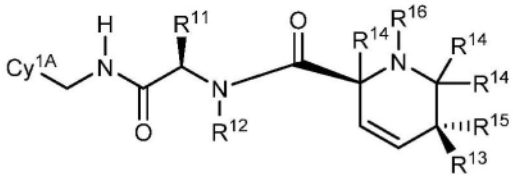
(I-7be)



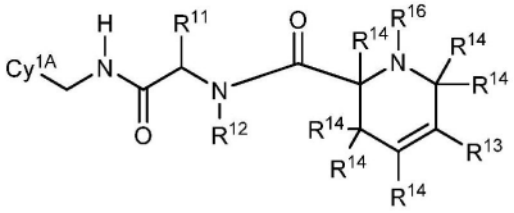
(I-7bf)



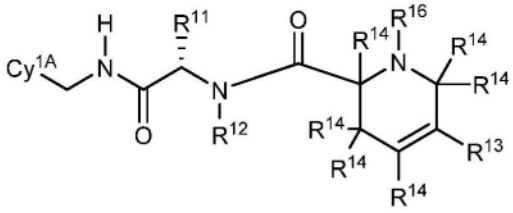
(I-7bg)



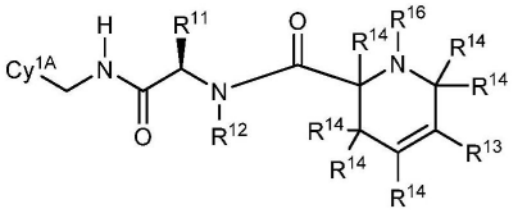
(I-7bh)



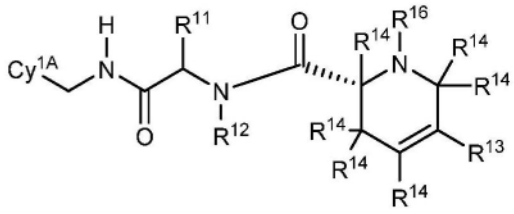
(I-7bi)



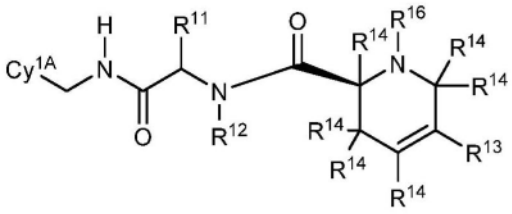
(I-7bj)



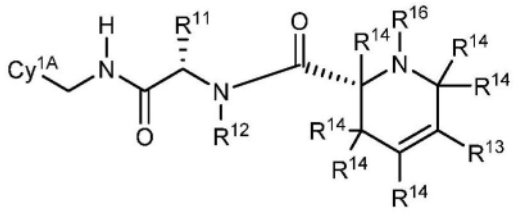
(I-7bk)



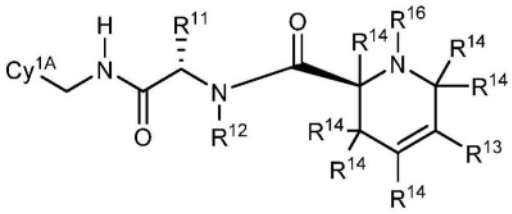
(I-7bl)



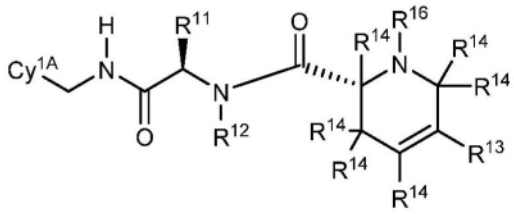
(I-7bm)



(I-7bn)

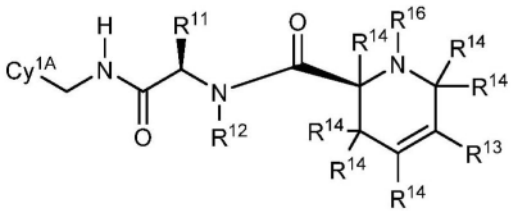


(I-7bo)

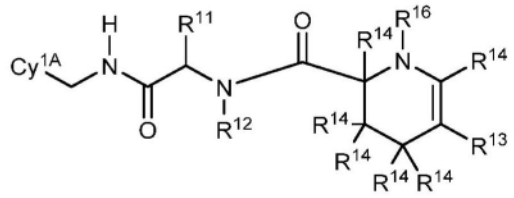


(I-7bp)

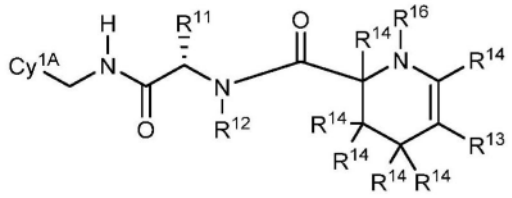
[0375]



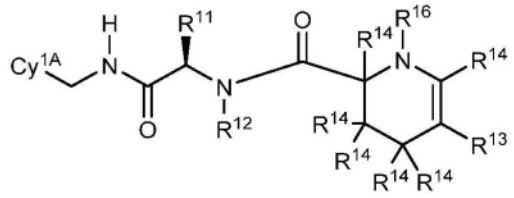
(I-7bq)



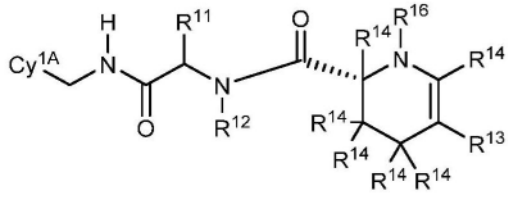
(I-7br)



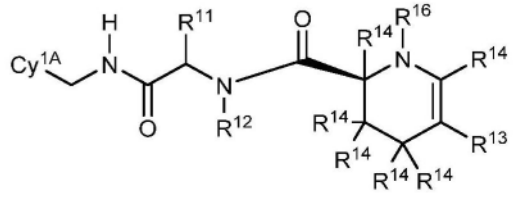
(I-7bs)



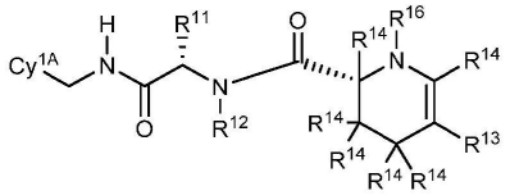
(I-7bt)



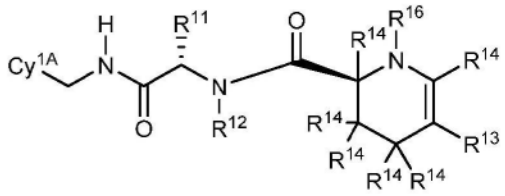
(I-7bu)



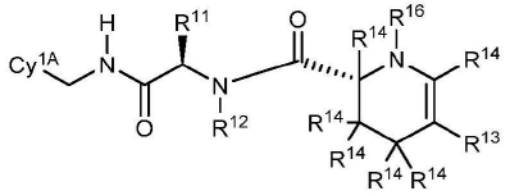
(I-7bv)



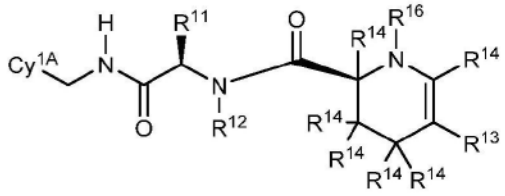
(I-7bw)



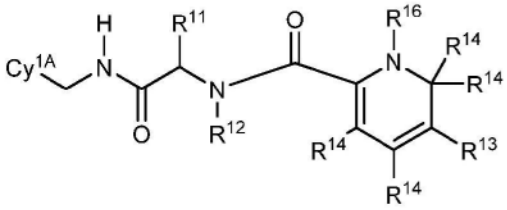
(I-7bx)



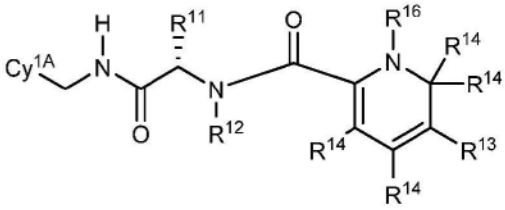
(I-7by)



(I-7bz)

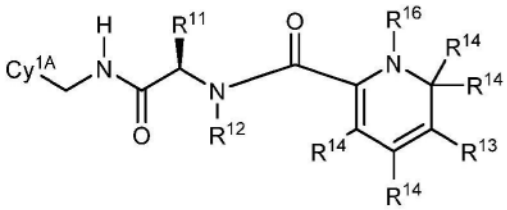


(I-7ca)

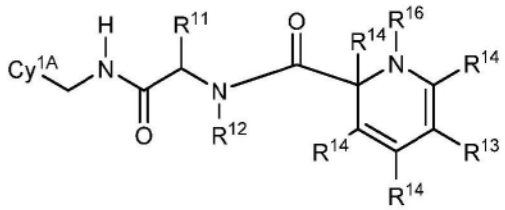


(I-7cb)

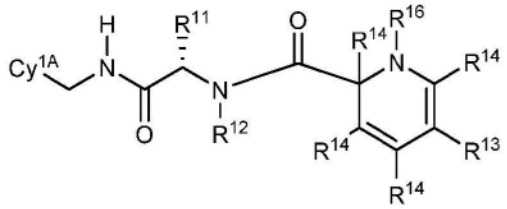
[0376]



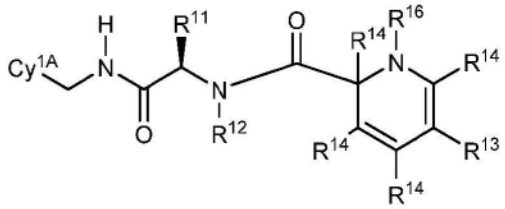
(I-7cc)



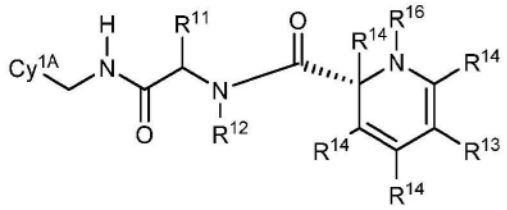
(I-7cd)



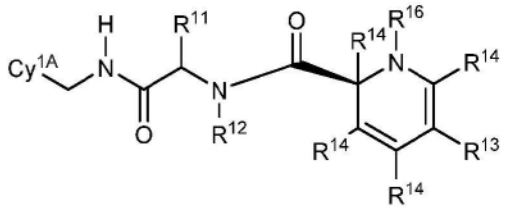
(I-7ce)



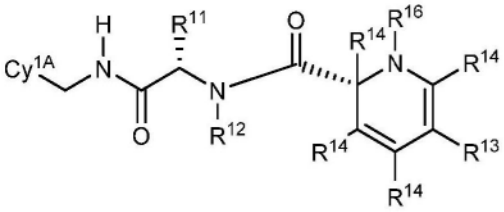
(I-7cf)



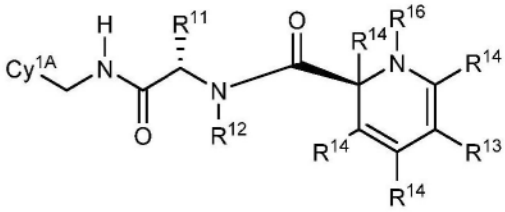
(I-7cg)



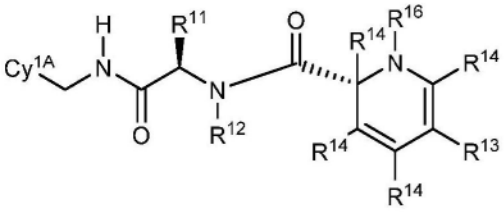
(I-7ch)



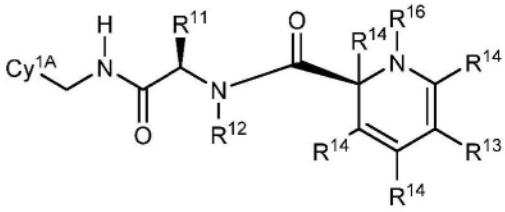
(I-7ci)



(I-7cj)

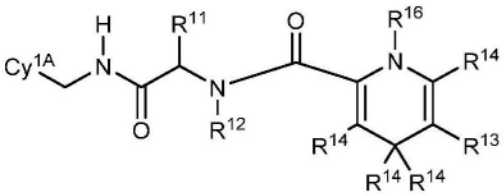


(I-7ck)

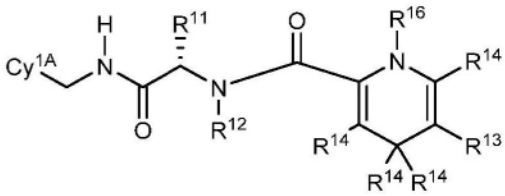


(I-7cl)

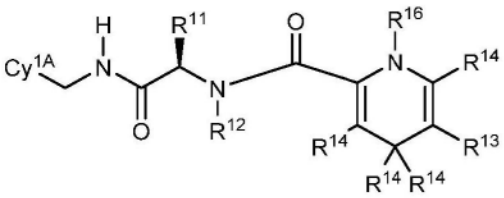
[0377]



(I-7cm)

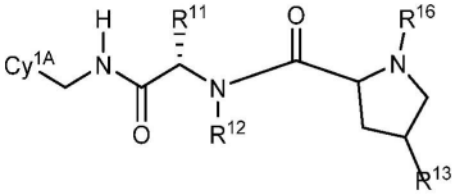


(I-7cn)

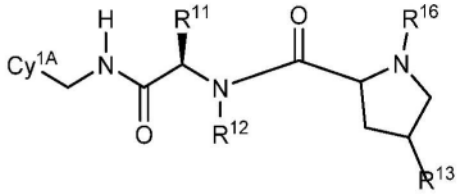


(I-7co)

[0378] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(I-8a)至(I-8z):

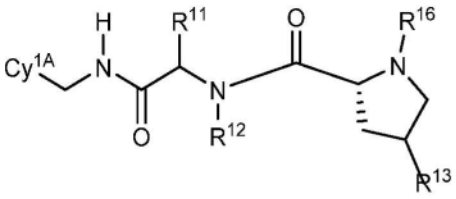


(I-8a)

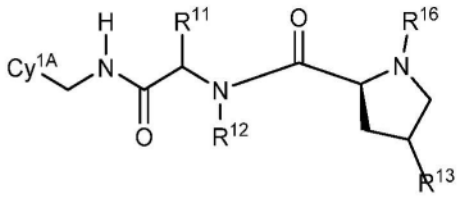


(I-8b)

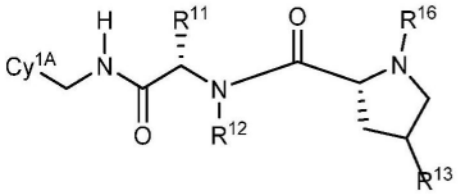
[0379]



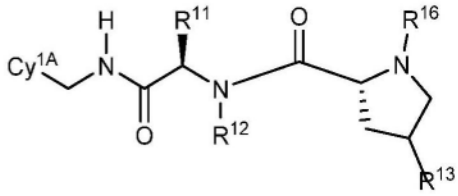
(I-8c)



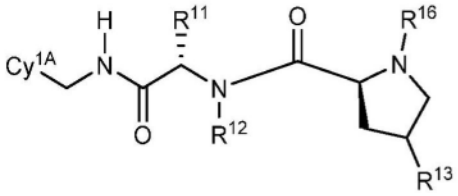
(I-8d)



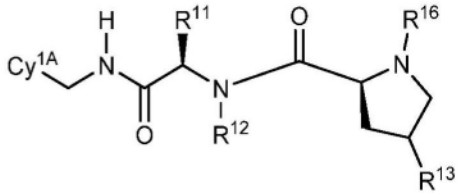
(I-8e)



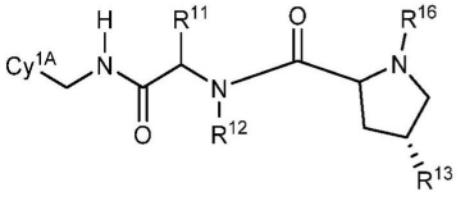
(I-8f)



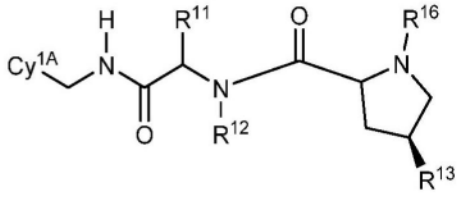
(I-8g)



(I-8h)

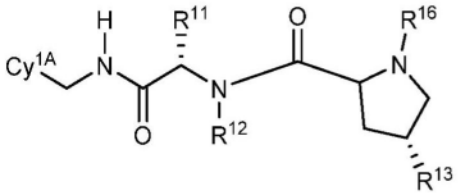


(I-8i)

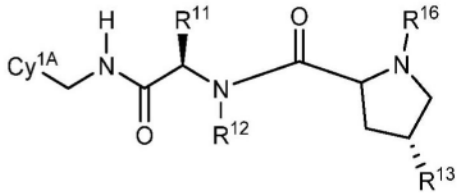


(I-8j)

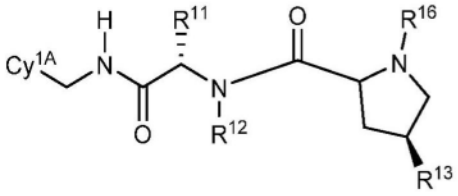
[0380]



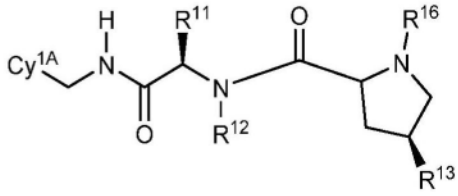
(I-8k)



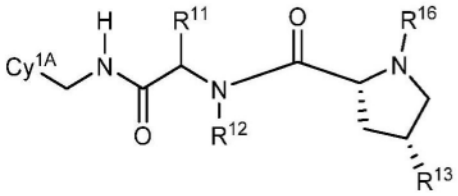
(I-8l)



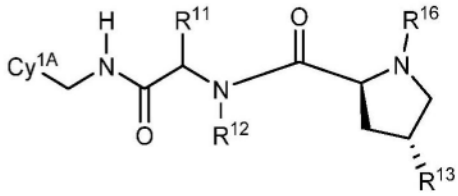
(I-8m)



(I-8n)

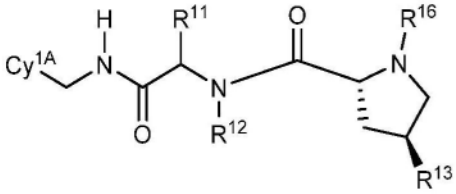


(I-8o)

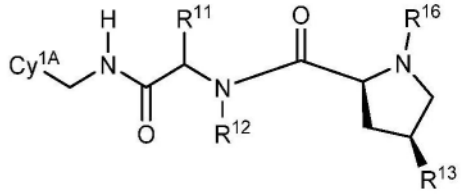


(I-8p)

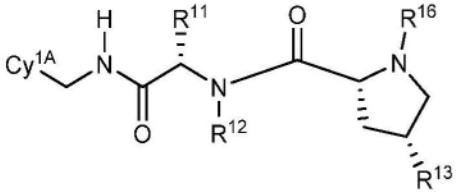
[0381]



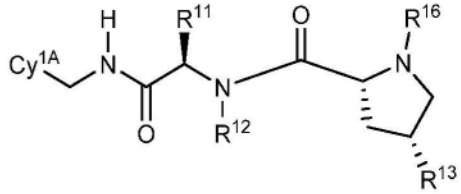
(I-8q)



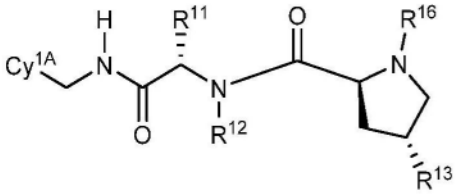
(I-8r)



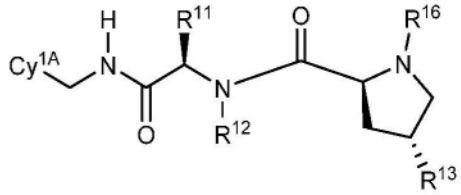
(I-8s)



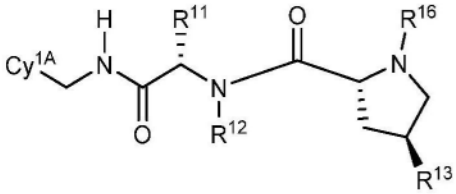
(I-8t)



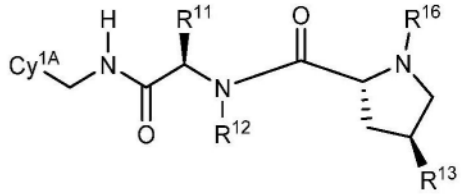
(I-8u)



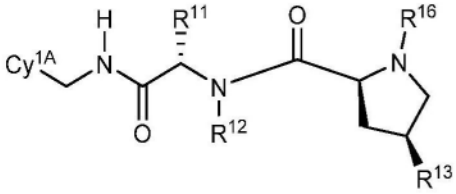
(I-8v)



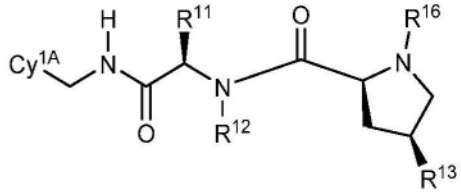
(I-8w)



(I-8x)



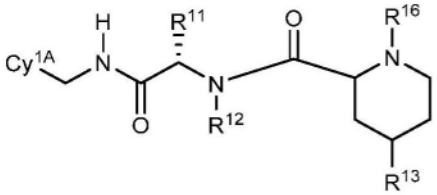
(I-8y)



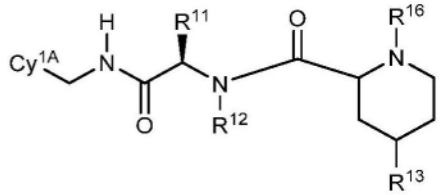
(I-8z)

[0382] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(I-9a)至(I-9z):

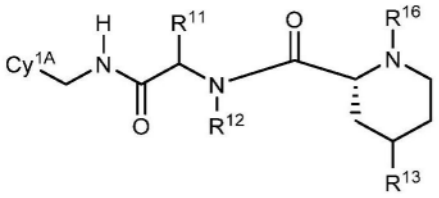
[0383]



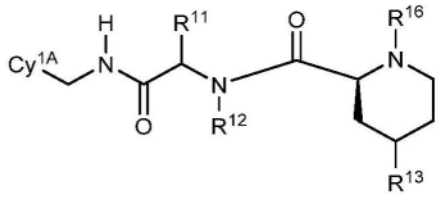
(I-9a)



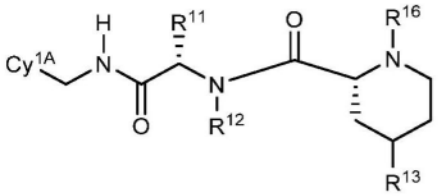
(I-9b)



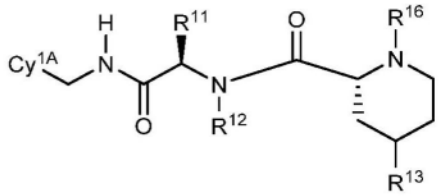
(I-9c)



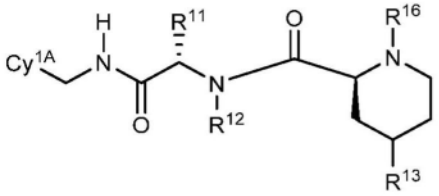
(I-9d)



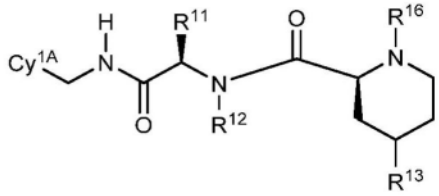
(I-9e)



(I-9f)

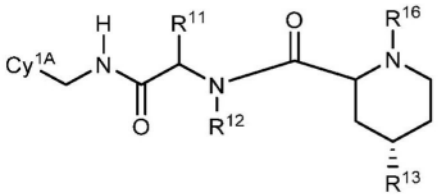


(I-9g)

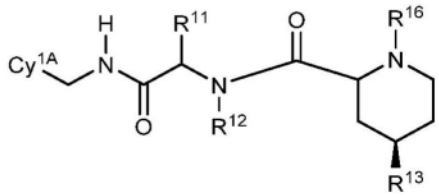


(I-9h)

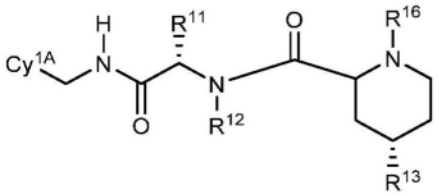
[0384]



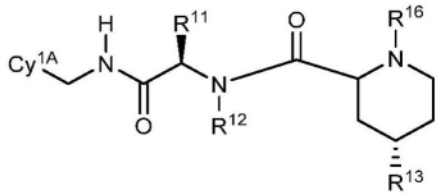
(I-9i)



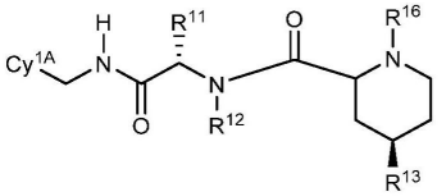
(I-9j)



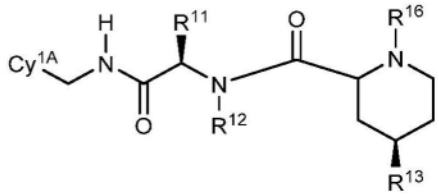
(I-9k)



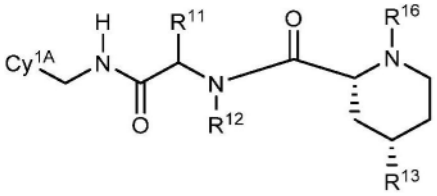
(I-9l)



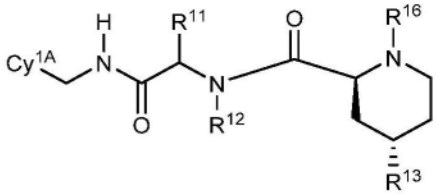
(I-9m)



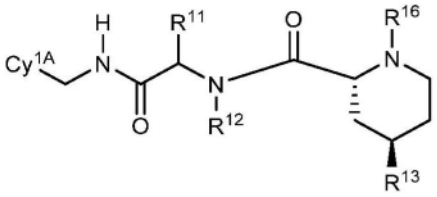
(I-9n)



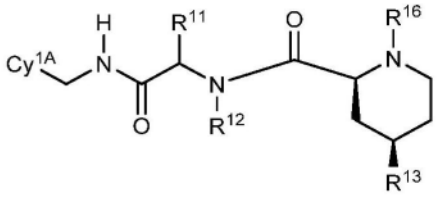
(I-9o)



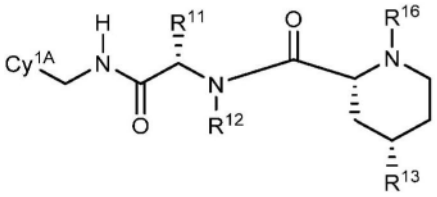
(I-9p)



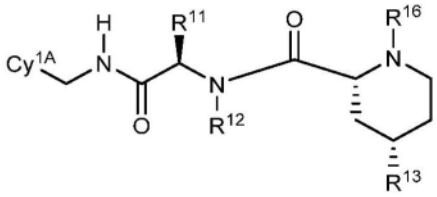
(I-9q)



(I-9r)

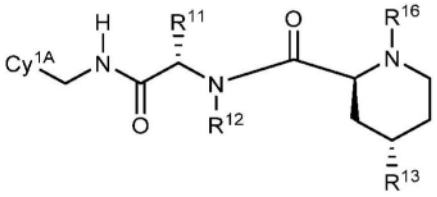


(I-9s)

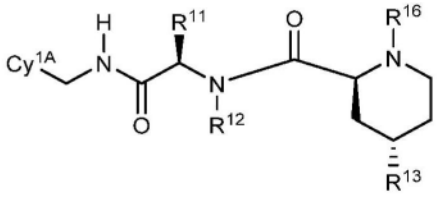


(I-9t)

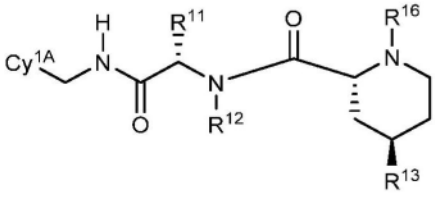
[0385]



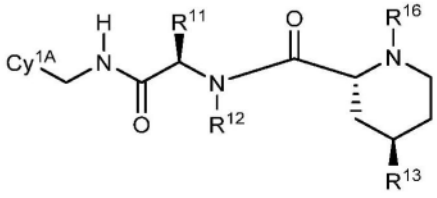
(I-9u)



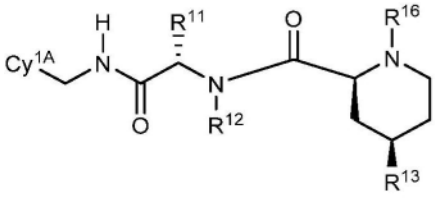
(I-9v)



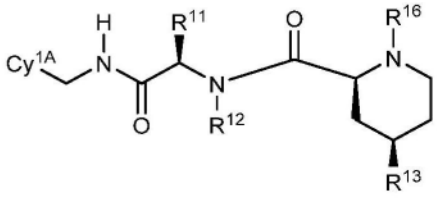
(I-9w)



(I-9x)



(I-9y)



(I-9z)

[0386] 在一些实施方案中,R^{13}为Cy^{1B}。

[0387] 在一些实施方案中,R^{13}为(C_{1-6}亚烷基)Cy^{1B}、(C_{2-6}亚烯基)Cy^{1B}或(C_{2-6}亚炔基)Cy^{1B}。在一些实施方案中,R^{13}的C_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基或C_{2-6}亚炔基组成部分为未取代的。

[0388] 在一些实施方案中,R^{13}为$(CR^{13A}R^{13B})_{n3}Cy^{1B}$。

[0389] 在一些实施方案中,各R^{13A}为H。

[0390] 在一些实施方案中,各R^{13B}为H。

[0391] 在一些实施方案中,n3为0。

[0392] 在一些实施方案中,n3为1。

[0393] 在一些实施方案中,n3为2。

[0394] 在一些实施方案中,R^{13}为$(CH_2)_{0-2}Cy^{1B}$。

[0395] 在一些实施方案中,R^{13}为CH_2Cy^{1B}。

[0396] 在一些实施方案中,R^{13}为$CH_2CH_2Cy^{1B}$。

[0397] 在一些实施方案中,R^{13}为OCy^{1B}。

[0398] 在一些实施方案中,Cy^{1B}为未取代的C_{6-10}芳基。

[0399] 在一些实施方案中,Cy^{1B}为未取代的苯基。

[0400] 在一些实施方案中,Cy^{1B}为未取代的萘基,例如1-萘基或2-萘基。

[0401] 在一些实施方案中,Cy^{1B}为未取代的5-10元杂芳基。

[0402] 在一些实施方案中,Cy^{1B}为未取代的吡啶基,例如未取代的2-、3-或4-吡啶基或未取代的喹啉基,例如未取代的2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基。

[0403] 在一些实施方案中,Cy^{1B}为未取代的C_{6-10}芳基。

[0404] 在一些实施方案中,Cy^{1B}为取代的苯基。

[0405] 在一些实施方案中,Cy^{1B}为联苯基(即被苯基取代的苯基),例如2-、3-或4-联苯基。

[0406] 在一些实施方案中,Cy^{1B}为取代的萘基,例如1-萘基或2-萘基。

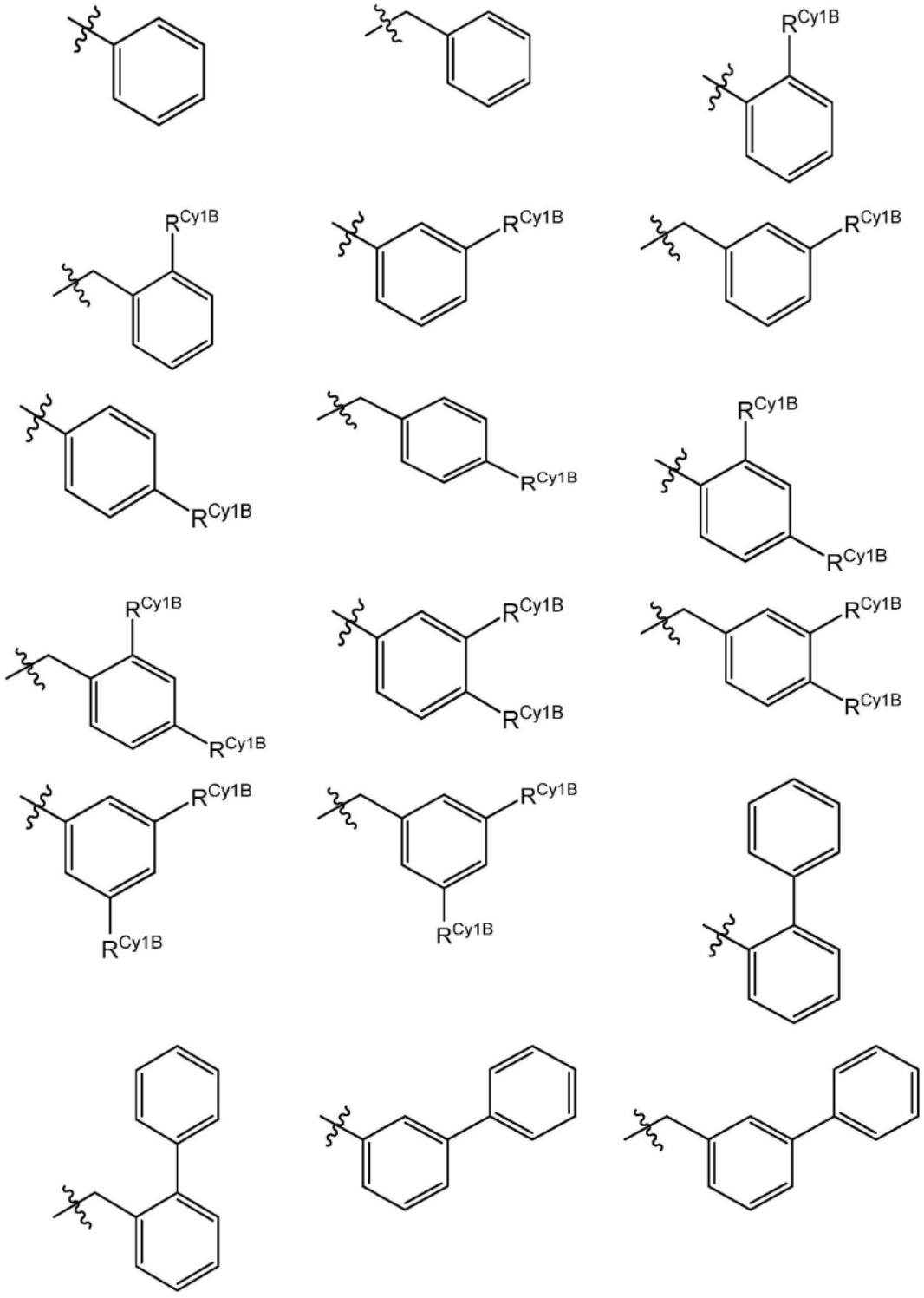
[0407] 在一些实施方案中,Cy^{1B}为取代的5-10元杂芳基。

[0408] 在一些实施方案中,Cy^{1B}为取代的吡啶基,例如取代的2-、3-或4-吡啶基或取代的喹啉基,例如取代的2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基。

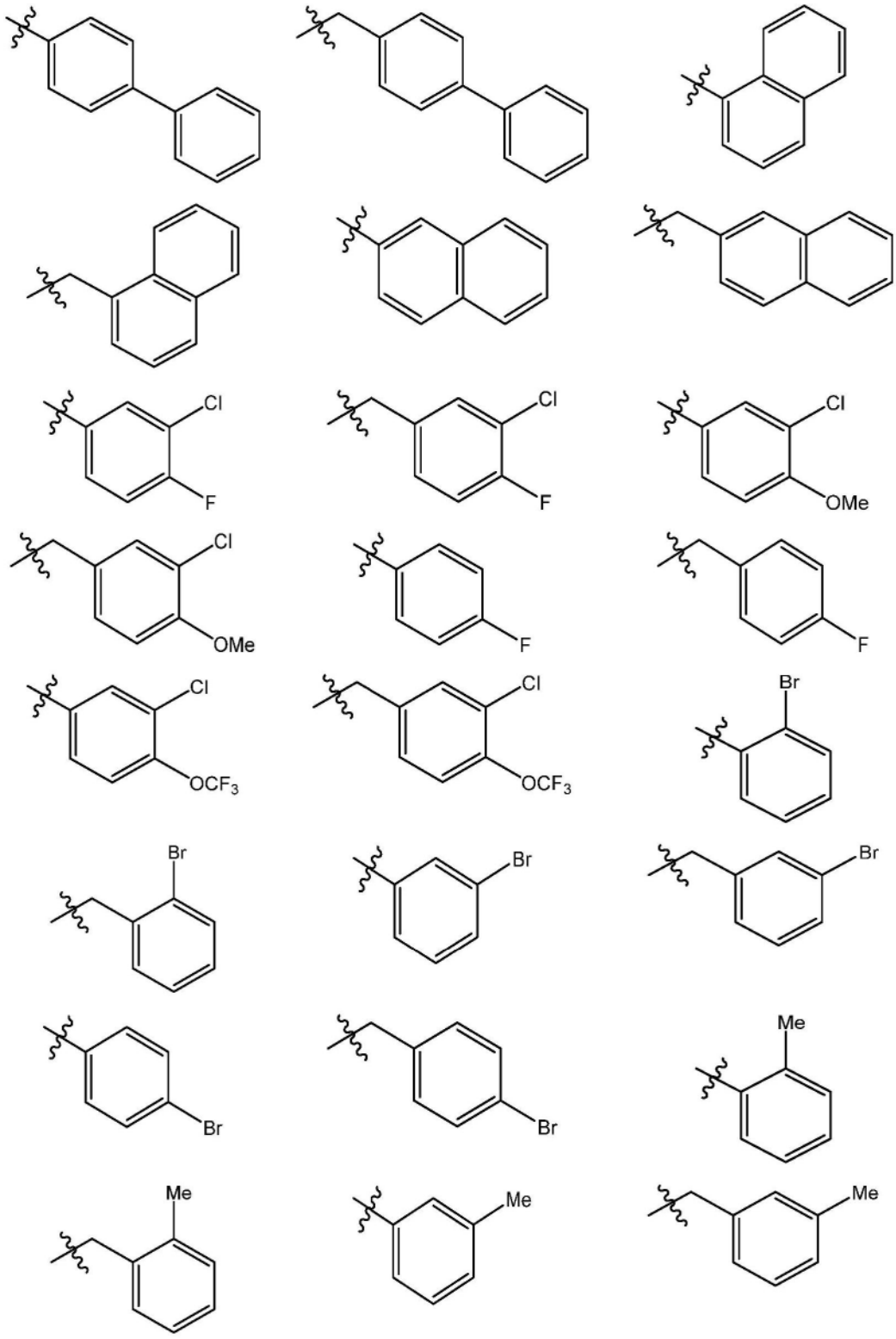
[0409] 在一些实施方案中,Cy^{1B}被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy1B}、卤素、和C_{1-6}卤代烷基;其中各R^{Cy1B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基,其中形成R^{Cy1B}的各C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基为未取代的或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和卤代烷基。

[0410] 在一些实施方案中,R^{13}选自下式的基团:

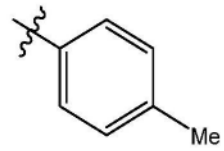
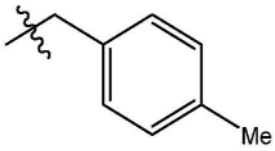
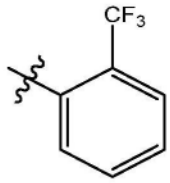
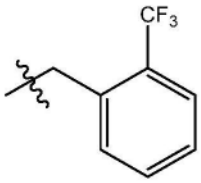
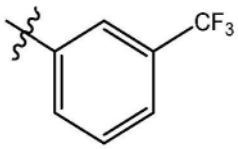
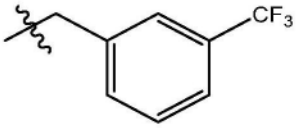
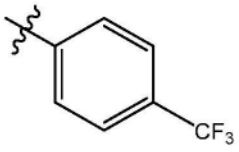
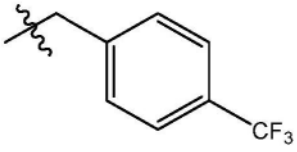
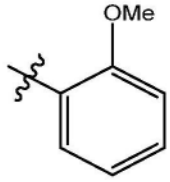
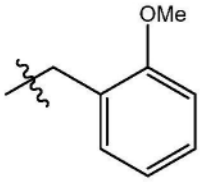
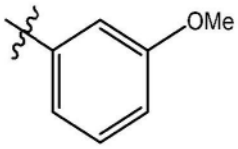
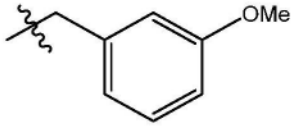
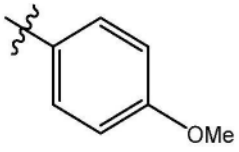
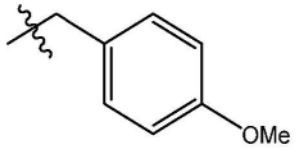
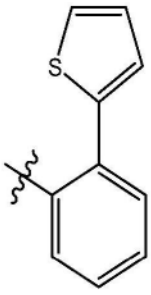
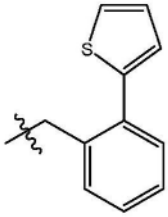
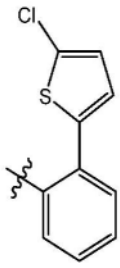
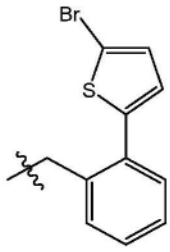
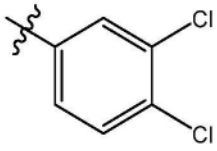
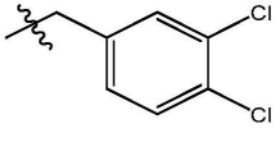
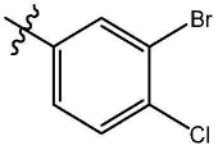
[0411]

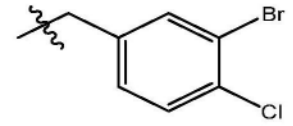
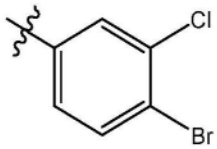
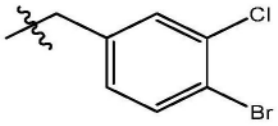
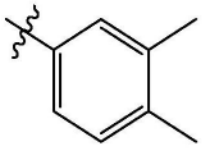
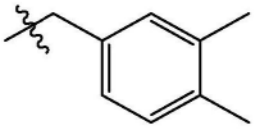
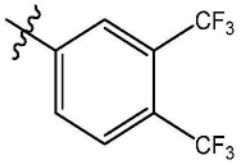
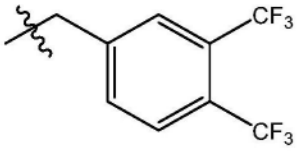
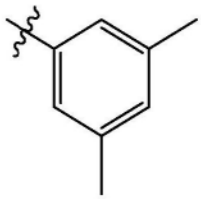
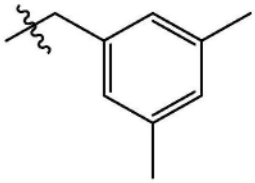
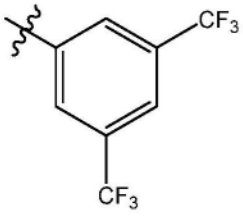
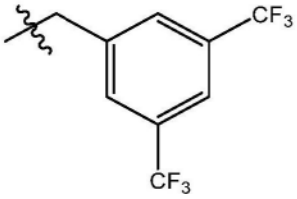
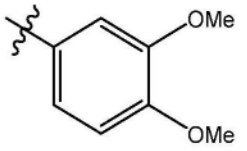
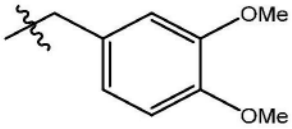
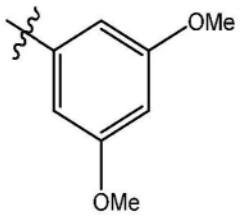
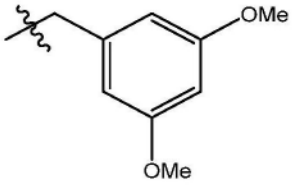
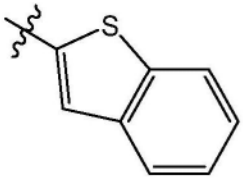
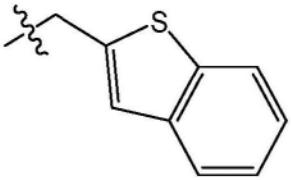
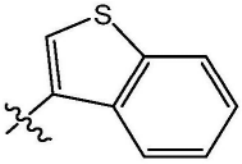
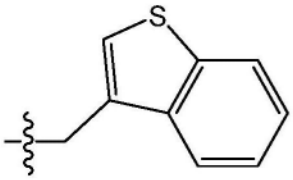
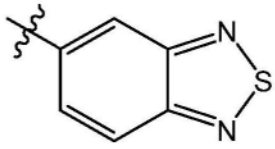
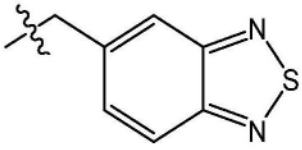
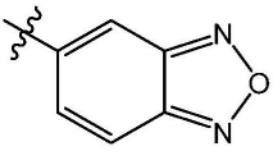
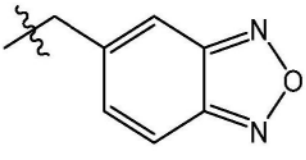


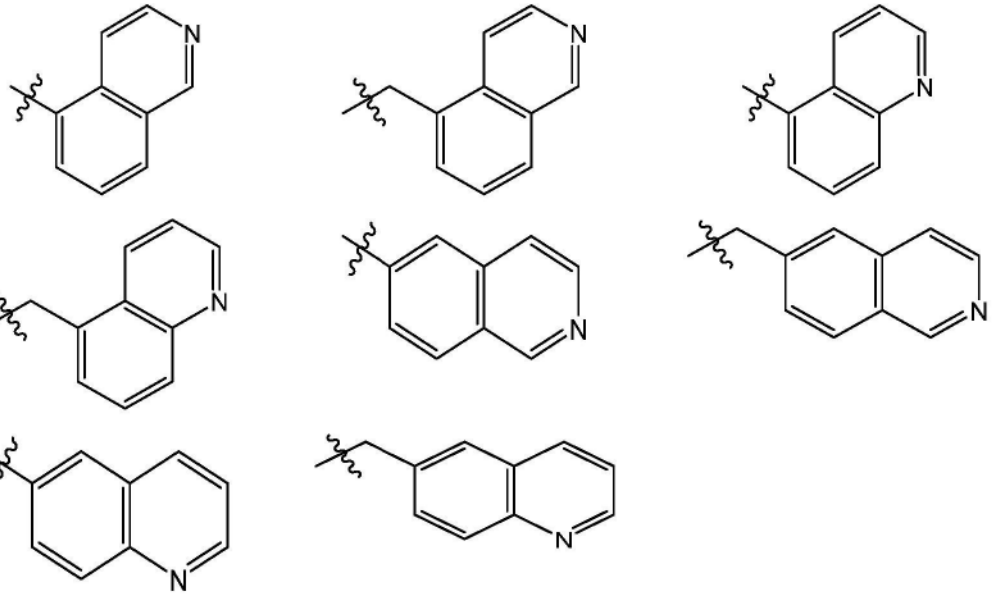
[0412]



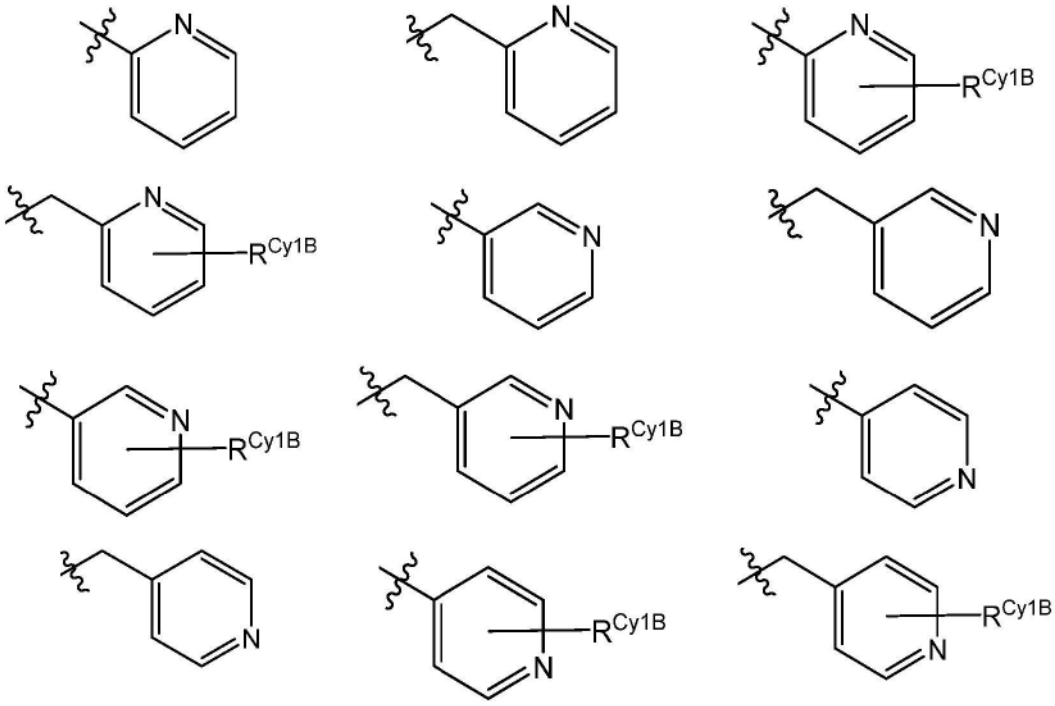
[0413]













[0414]














[0415]



[0416] 在一些实施方案中,在代表R^{13}的式中的R^{Cy1B}为C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基,优选甲基,或卤素,例如氟或氯,优选氟。

[0417] 在一些实施方案中,在代表R^{13}的式中的R^{Cy1B}为C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基,优选甲基。

[0418] 在一些实施方案中,在代表R^{13}的式中的R^{Cy1B}为卤素,例如氟或氯,优选氟。

[0419] 在一些实施方案中,不多于一个R^{14}不是氢。

[0420] 在一些实施方案中,不多于一个R^{14}不是氢并且一个R^{14}为C_{1-6}烷基,例如甲基。

[0421] 在一些实施方案中,各R^{14}为氢。

[0422] 在一些实施方案中,A^{11}为N。

[0423] 在一些实施方案中,R^{15}为氢。

[0424] 在一些实施方案中,R^{15}为C_{1-6}烷基例如甲基。

[0425] 在一些实施方案中,R^{15}为羟基。

[0426] 在一些实施方案中,R^{16}为氢。

[0427] 在一些实施方案中,R^{16}为未取代或取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基。

[0428] 在一些实施方案中,R^{16}为未取代的C_{1-6}烷基例如甲基。

[0429] 在一些实施方案中,R^{16}为取代的C_{1-6}烷基。

[0430] 在一些实施方案中,形成R^{16}的取代的C_{1-6}烷基被1、2、3、4或5个,例如1、2或3个,或优选1个取代基取代,所述取代基选自卤素、CN、C(O)$NR^{c11}R^{d11}$和C(O)OR^{a11}。

[0431] 在一些实施方案中,R^{16}为$(CH_2)_{1-6}C(O)OR^{a11}$。

[0432] 在一些实施方案中,定义R^{16}的R^{a11}为H或C_{1-6}烷基例如甲基。

[0433] 在一些实施方案中,定义R^{16}的R^{a11}为H。

[0434] 在一些实施方案中,R^{a11}、R^{b11}、R^{c11}和R^{d11}、R^{a12}、R^{b12}、R^{c12}和R^{d12}各自独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0435] 在一些实施方案中,各R^{e11}和各R^{e12}为H。

[0436] 在一些实施方案中,式(I-1)的化合物和其实施方案可以为盐形式,例如药学上可接受的盐。

[0437] 式(I-1)的化合物和其实施方案可用作MASP-2的抑制剂并用于治疗用途。式(I-1)的化合物和其实施方案可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I-1)的化合物或其实施方案,任选地为盐形式。

[0438] 在一些实施方案中,以药物组合物的形式提供式(I-1)的化合物或其实施方案,所述药物组合物包含所述化合物或其盐,例如药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0439] 在某些方面,所述化合物为选自实施例中所述的式(I-1)的化合物的一个或多个,包括表31中列出的化合物,例如相对于凝血酶,对MASP-2具有选择性的化合物。在某些方面,定义式(I)的化合物的一个或多个变量(例如Cy^{1A};R^{Cy1A};R^{11};R^{12};A^{11};R^{13};R^{14};R^{15};n1;n2;n3;R^{13A};R^{13B};Cy^{1B};R^{16};R^{16A};R^{16B};Cy^{1C};R^{Cy1C};R^{a11}、R^{b11}、R^{c11};R^{d11};R^{e11}、R^{a12}、R^{b12}、R^{c12};R^{d12}和R^{e11})选自实施例中式(I-1)的化合物中的相应取代基,所述化合物包括在表31中列出的化合物,优选相对于凝血酶,对MASP-2具有选择性的那些化合物。

[0440] 在某些方面,本发明提出立体化学纯的对映异构体或非对映异构体(例如具有一个或多个手性中心的光学活性化合物)。除非另外具体指出,对于具有一个或多个立体中心的任何发明化合物,本发明意在包括并描述纯的(+)和(-)对映异构体、任何其他非对映异构体、富含对映异构体或非对映异构体的混合物(例如10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%或95%对映异构或非对映异构过量),和对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。

[0441] 在某些方面,本发明提出所示化学结构的药学上可接受的盐(例如氢卤盐,例如盐酸盐或二盐酸盐)。药学上可接受的盐的实例记载于例如Burge,S.M.等人,J.Pharm.Sci 1977,66,1-19。它们包括氯化物、溴化物、碘化物、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、芳基磺酸盐、烷基磺酸盐、脂肪酸的盐等。可以通过本领域技术人员已知的各种方法(包括

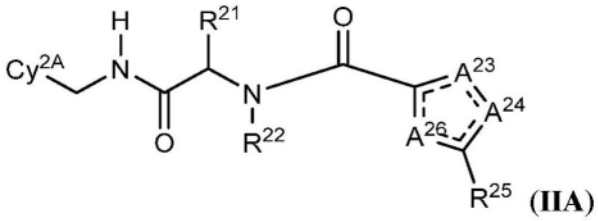
采用共轭酸或碱的沉淀)制备盐(例如采用气体HCl或HCl溶液处理)。

[0442] 在某些方面,本发明提出前药。前药是在生理学条件下通常通过水解、氧化或还原转化成生物活性形式的化合物(例如酯至酸形式、氨基甲酸酯至氨基或羟基;羟基脒至脒)。示例性前药记载于例如Tilley,J.W.,"Prodrugs of Benzamide,"Prodrugs 2007,191-222;Peterlin-Masic等人,Curr.Pharma.Design 2006,12,73-91。脒基团的前药包括偕胺肟(amidoxime)、O-烷基偕胺肟、酰基脒、氨基甲酸酯、1,2,4-噁二唑啉-4-酮等。

[0443] 在某些方面,所述化合物可用于相对于凝血酶选择性地抑制MASP-2,所述方法包括施用本文所述的化合物。在某些方面,MASP-2:凝血酶的选择性比为至少1.1:1、1.25:1、1.5:1、1.75:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1或30:1。

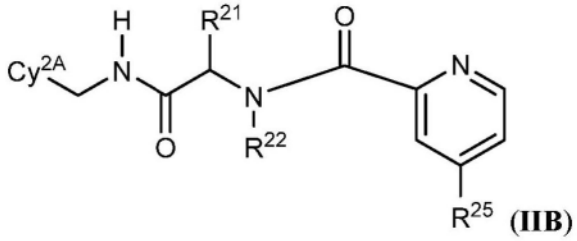
[0444] B.式IIA和IIB的化合物

[0445] 在某些方面,本公开内容提供式(IIA)和(IIB)的化合物:



(IIA)

[0446]



(IIB)

[0447] 或其盐,其中:

[0448] Cy^{2A}为未取代或取代的C_{6-10}芳基或未取代或取代的5-10元杂芳基;其中形成Cy^{2A}的所述5-10元杂芳基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成Cy^{2A}的所述取代的C_{6-10}芳基或取代的5-10元杂芳基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy2A}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a21}、S^{Ra21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NOR^{a21})NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NOC(O)R^{b21})NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$和氧代;

[0449] 各R^{Cy2A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy2A}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2、3或4个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成R^{Cy2A}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a21}、SR^{a21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$和氧代,和其中形成$R^{Cy2A}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述

取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a21}、SR^{a21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$和氧代；

[0450] R^{21}为H或C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基或5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基，其中形成R^{21}的C_{1-6}烷基为未取代的或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a21}、SR^{a21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$和氧代，和其中形成$R^{21}$的$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基或5-10元杂芳基-$C_{1-6}$烷基为未取代的或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a21}、SR^{a21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$和氧代；

[0451] R^{22}为H或C_{1-6}烷基；或

[0452] R^{21}和R^{22}与它们所连接的基团一起形成4-6元杂环烷基环；

[0453] A^{23}为N或NR^{23}；

[0454] A^{24}为CR^{24}；N或NR^{24}；

[0455] A^{26}为CR^{26}或S；

[0456] 条件是

[0457] 选择式(IIA)中的A^{23}、A^{24}和A^{26}使得包含A^{23}、A^{24}和A^{26}的环为杂芳基环，和符号$\equiv\!\!\!-$表示芳环(标准化)键；

[0458] R^{23}为H或C_{1-6}烷基；

[0459] R^{24}为H；C_{1-6}烷基或苯基；

[0460] R^{25}为Cy^{2B}、$(CR^{25A}R^{25B})_{n25}Cy^{2B}$、($C_{1-6}$亚烷基)$Cy^{2B}$、($C_{2-6}$亚烯基)$Cy^{2B}$或($C_{2-6}$亚炔基)$Cy^{2B}$，其中$R^{25}$的$C_{1-6}$亚烷基、$C_{2-6}$亚烯基或$C_{2-6}$亚炔基组成部分为未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤素、CN、OR^{a21}、SR^{a21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$和氧代；

[0461] R^{26}为H或C_{1-6}烷基；

[0462] 各R^{25A}为H或C_{1-6}烷基；

[0463] 各R^{25B}为H或C_{1-6}烷基；

[0464] n25为0、1或2；

[0465] Cy^{2B}为未取代或取代的C_{6-10}芳基、未取代或取代的5-10元杂芳基、未取代或取代的C_{3-10}环烷基、或未取代或取代的4-10元杂环烷基；其中形成Cy^{2B}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成；和

[0466] 其中形成Cy^{2B}的所述取代的C_{6-10}芳基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基或取代的4-10元杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R^{Cy2B}、卤

素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a21}、S^{Ra21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NOR^{a21})NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NOC(O)R^{b21})NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$和氧代；

[0467] 其中各R^{Cy2B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基，其中形成R^{Cy2B}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成；其中形成R^{Cy2B}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a21}、SR^{a21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)^{Rb21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$和氧代；和其中形成$R^{Cy2B}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a21}、SR^{a21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)^{Rb21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$和氧代；

[0468] R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基，其中形成R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}和R^{d21}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a22}、SR^{a22}、$C(O)R^{b22}$、$C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(O)OR^{a22}$、$OC(O)R^{b22}$、$OC(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(O)R^{b22}$、$NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(O)OR^{a22}$、$C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)R^{b22}$、$S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)_2R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$、$S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$和氧代；

[0469] 或连接于相同N原子的R^{c21}和R^{d21}与它们二者所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂环烷基或5-元杂芳基、各自任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a22}、SR^{a22}、$C(O)R^{b22}$、$C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(O)OR^{a22}$、$OC(O)R^{b22}$、$OC(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(O)R^{b22}$、$NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(O)OR^{a22}$、$C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)R^{b22}$、$S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)_2R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$、$S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$和氧代；

[0470] R^{a22}、R^{b22}、R^{c22}和R^{d22}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基，其中形成R^{a22}、R^{b22}、R^{c22}和R^{d22}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、NH(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)$_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代；

[0471] 或连接于相同N原子的R^{c22}和R^{d22}与它们二者所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂环烷基或5-元杂芳基，它们各自未取代或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立

地选自OH、CN、氨基、NH(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)$_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代;和

[0472] R^{e21}和Re^{22}各自独立地为H、CN或NO_2。

[0473] 在一些实施方案中,Cy^{2A}为未取代或取代的芳基。

[0474] 在一些实施方案中,Cy^{2A}为未取代或取代的苯基。

[0475] 在一些实施方案中,Cy^{2A}为取代的苯基。

[0476] 在一些实施方案中,Cy^{2A}被至少一个OR^{a21}或至少一个$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NOR^{a21})NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NOC(O)R^{b21})NR^{c21}R^{d21}$或$C(=NR^{e21})NR^{c21}C(O)OR^{a21}$取代。

[0477] 在一些实施方案中,Cy^{2A}被至少一个OR^{a21}和被至少一个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和卤素的另外的取代基取代。

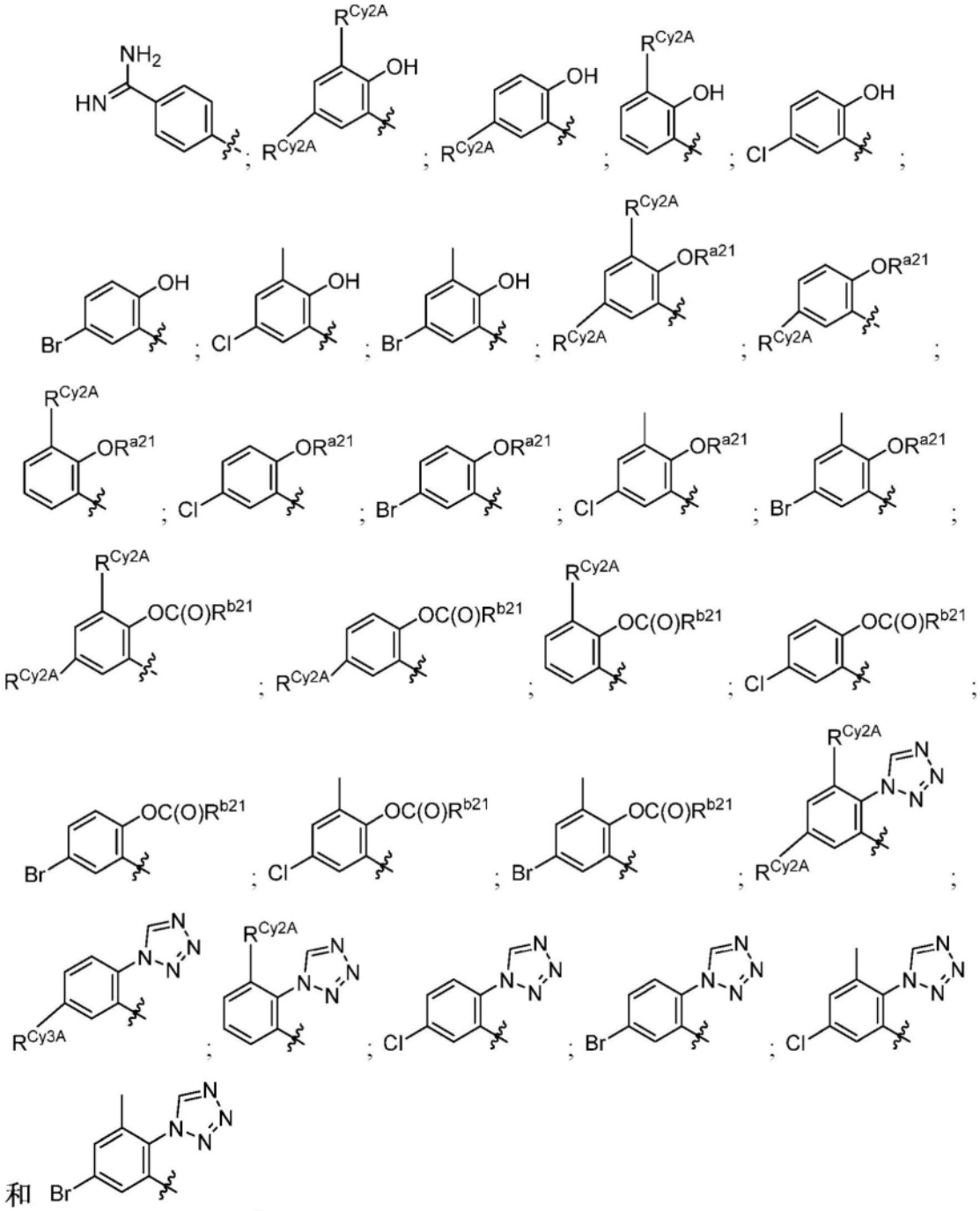
[0478] 在一些实施方案中,Cy^{2A}被至少一个OH和被至少一个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和卤素的另外的取代基取代。

[0479] 在一些实施方案中,Cy^{2A}被至少一个$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NOR^{a21})NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NOC(O)R^{b21})NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}C(O)OR^{a21}$取代,优选在4-位。

[0480] 在一些实施方案中,Cy^{2A}被至少一个$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$取代,优选在4-位。

[0481] 在一些实施方案中,Cy^{2A}被至少一个$C(=NH)NH_2$取代,优选在4-位。

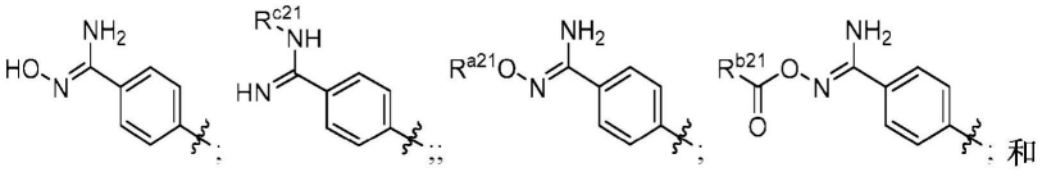
[0482] 在一些实施方案中,Cy^{2A}为下式的任何一个:

[0483] 

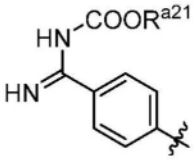
[0484]

[0485] 在一些实施方案中,在定义Cy^{2A}的式中,各R^{Cy2A}独立地为C_{1-6}烷基,例如甲基,或卤素,例如Cl或Br,或氨基。

[0486] 在一些实施方案中,Cy^{2A}为下式的任何一个:



[0487]

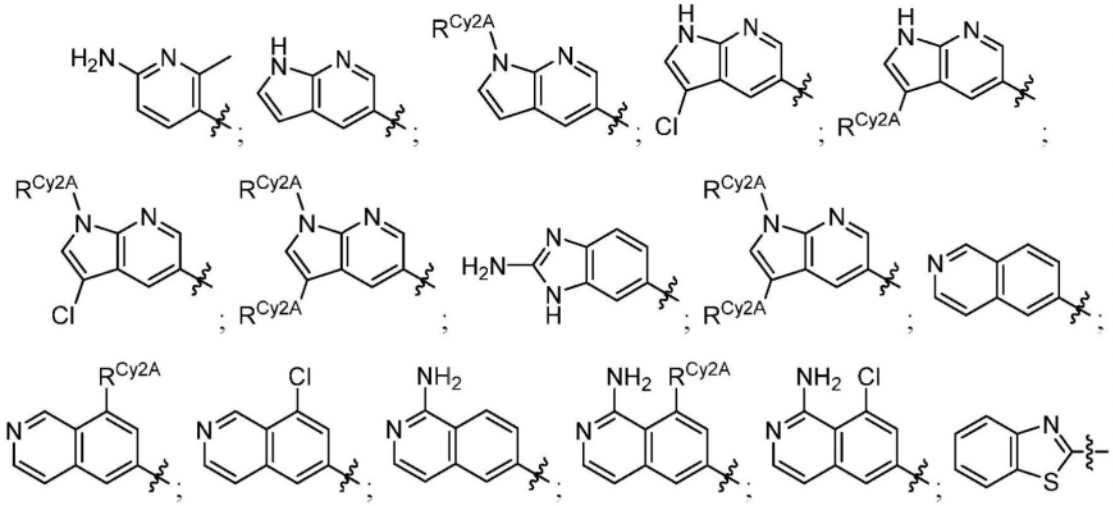


。

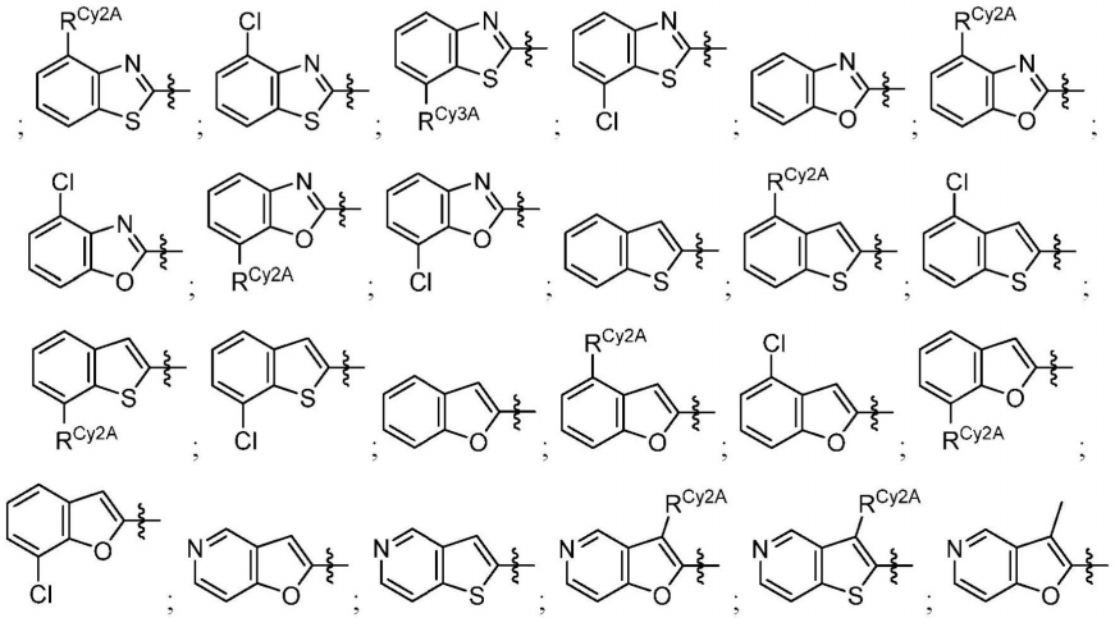
[0488] 在一些实施方案中,R^{a21}为C_{1-6}烷基和R^{b21}为C_{1-6}烷基。

[0489] 在一些实施方案中,Cy^{2A}为未取代或取代的杂芳基,例如吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基或1H-苯并[d]咪唑-6-基。

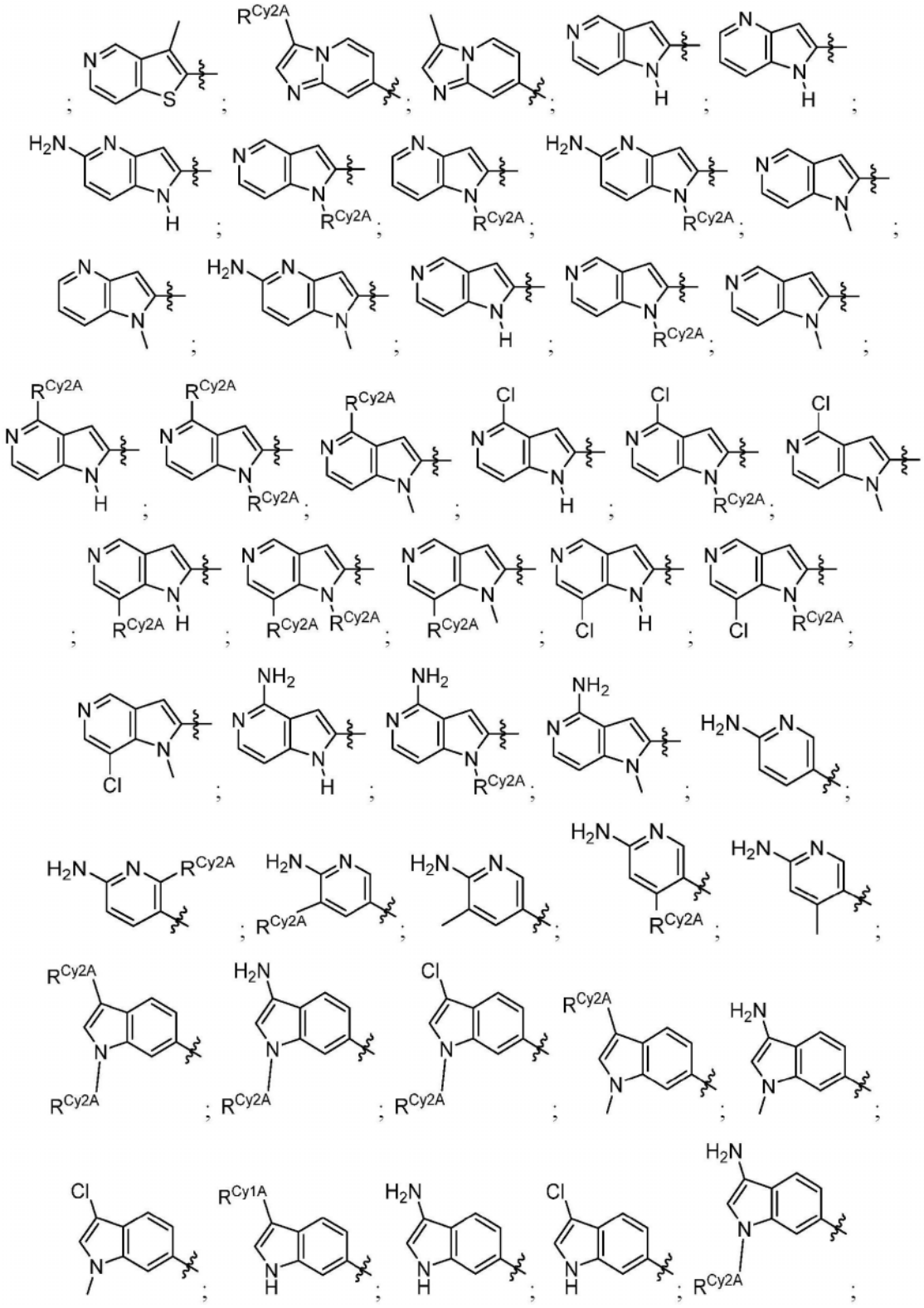
[0490] 在一些实施方案中,Cy^{2A}为下式的任何一个:

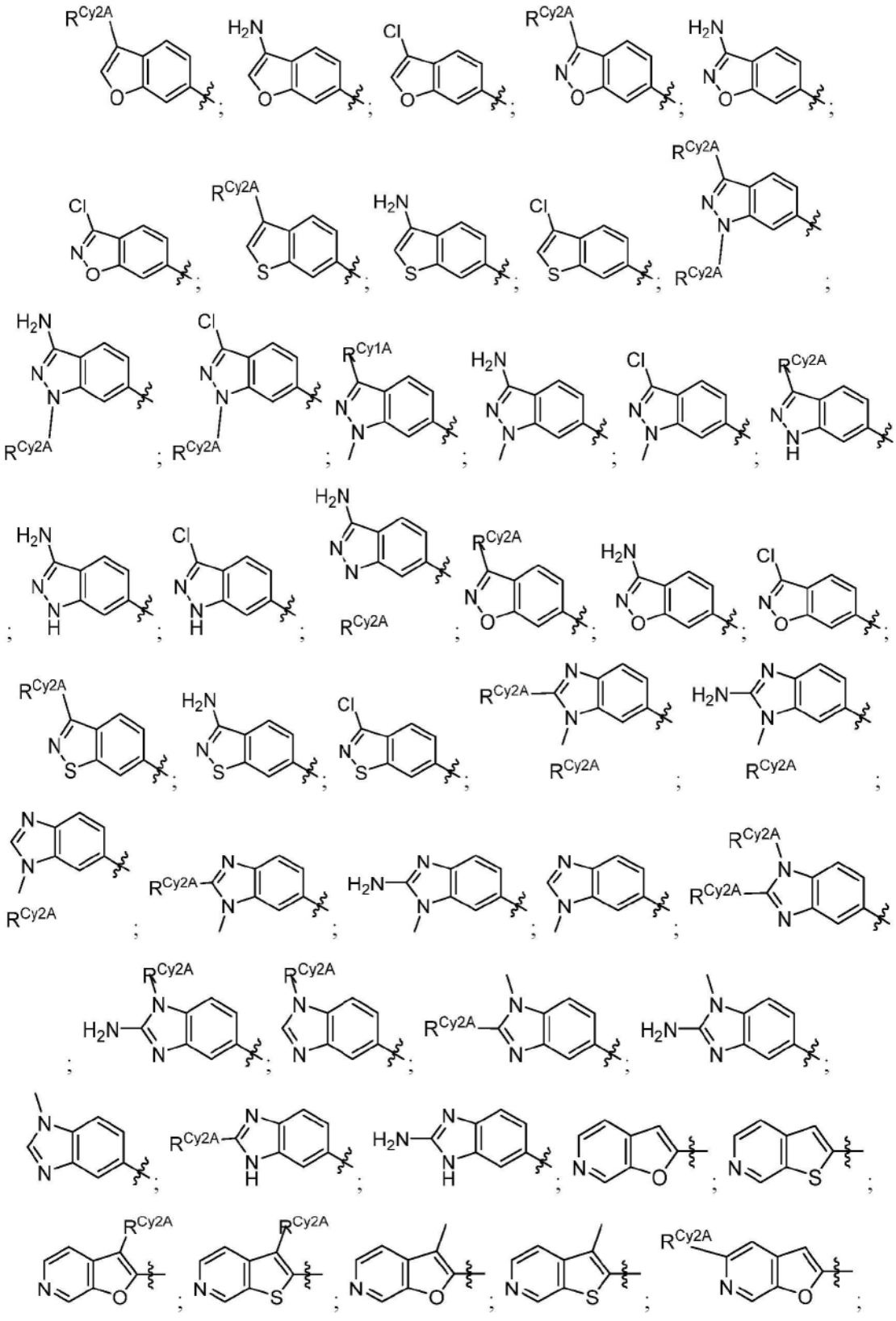


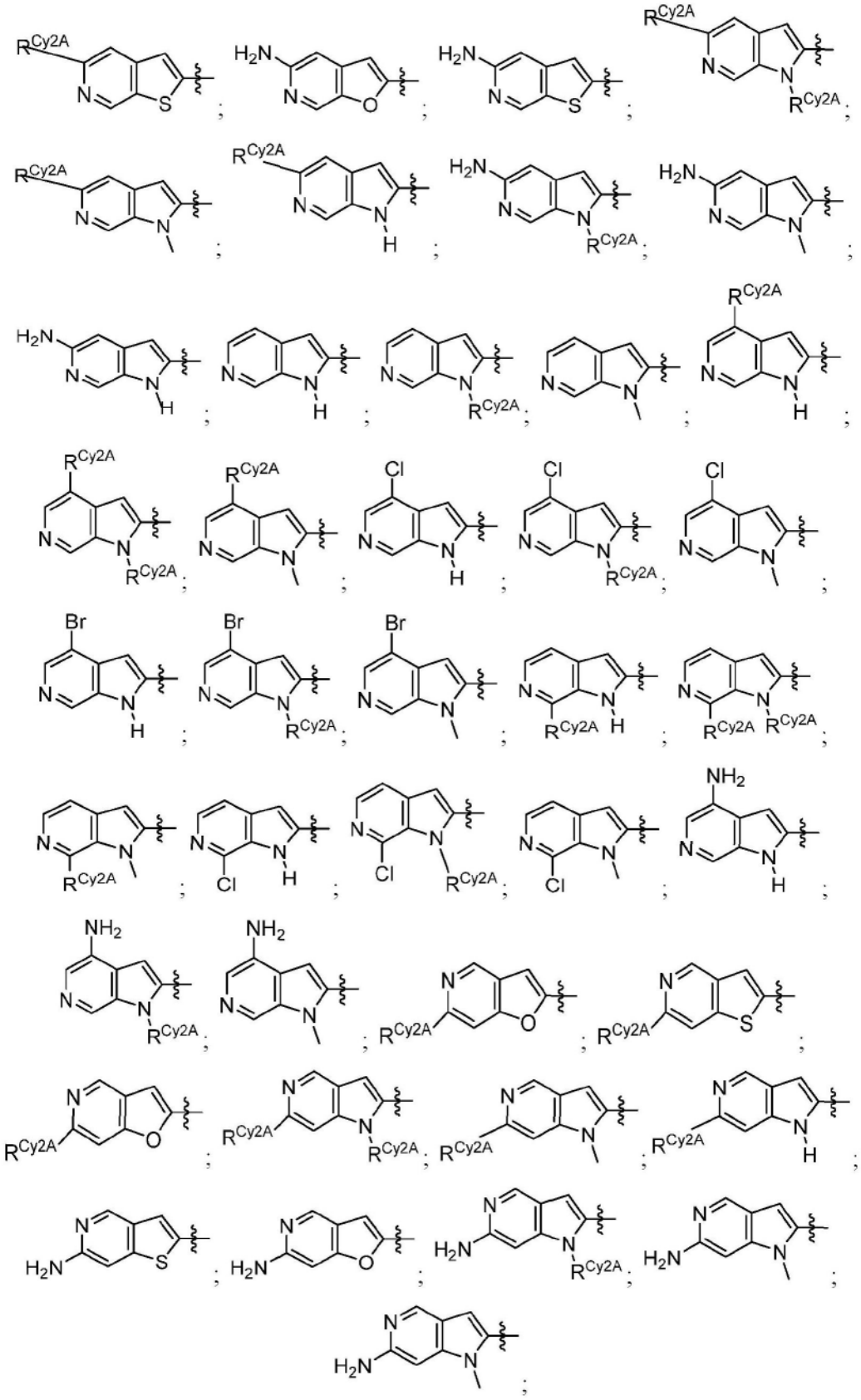
[0491]

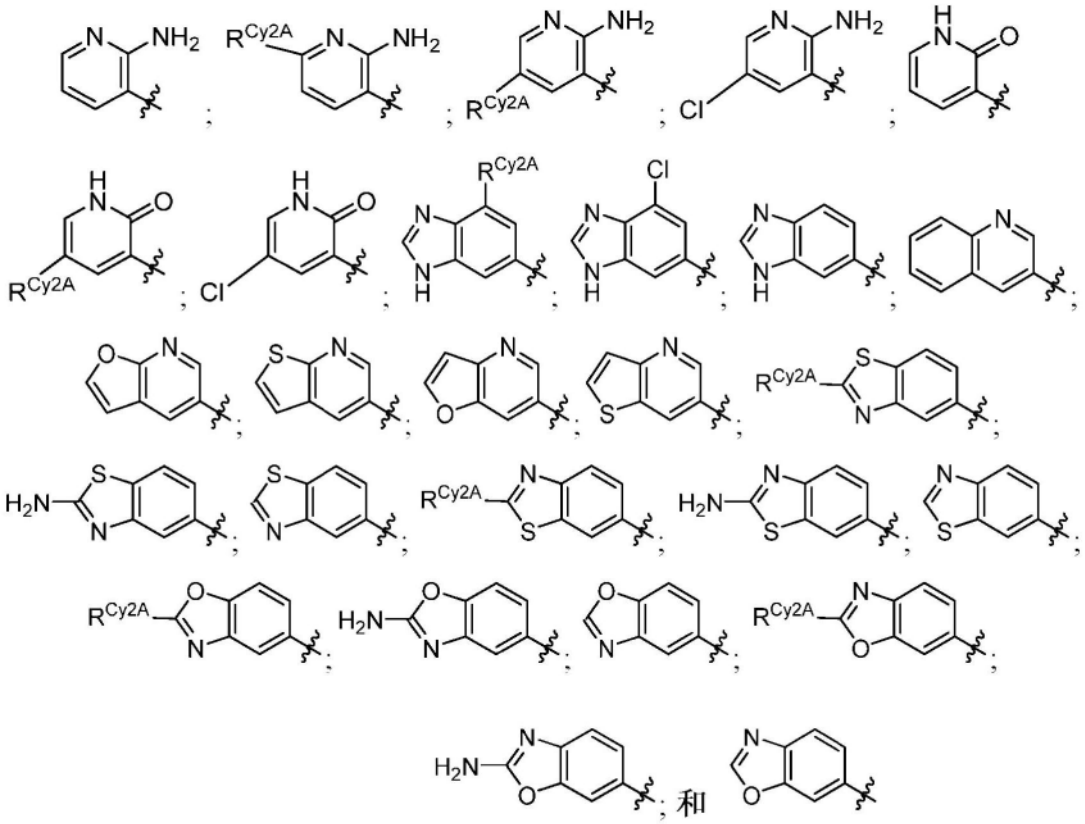


[0492]



[0493] 

[0494] 

[0495] 

[0496] 在一些实施方案中,在定义Cy^{2A}的式中的各R^{Cy2A}独立地为C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基,优选甲基,或卤素例如F、Cl或Br,优选Cl。

[0497] 在一些实施方案中,在定义Cy^{2A}的式中的与氮连接的各R^{Cy2A}为C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基。

[0498] 在一些实施方案中,R^{21}为C_{1-6}烷基。

[0499] 在一些实施方案中,R^{21}为甲基。

[0500] 在一些实施方案中,R^{21}为H。

[0501] 在一些实施方案中,R^{22}为H。

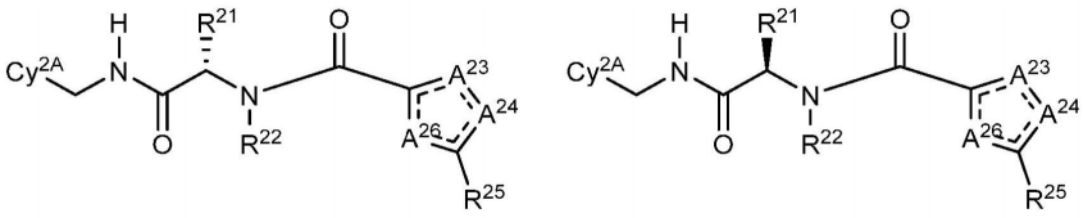
[0502] 在一些实施方案中,R^{22}为C_{1-6}烷基。

[0503] 在一些实施方案中,R^{22}为甲基。

[0504] 在一些实施方案中,R^{21}和R^{22}与它们所连接的基团一起形成4-6元杂环烷基环。

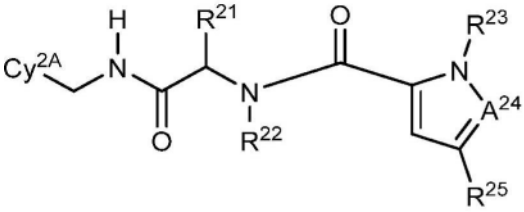
[0505] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(IIA)。

[0506] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(IIA-1a)或(IIA-1b):

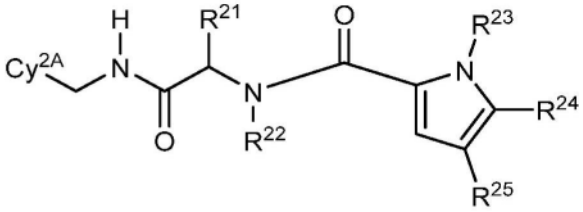
[0507] 

(IIA-Ia) (IIA-Ib)

[0508] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(IIA-2)至(IIA-5):

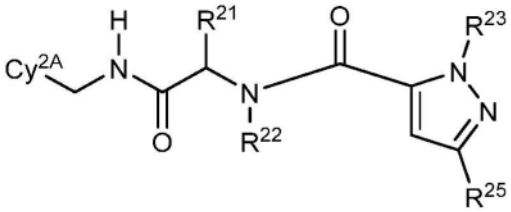


(IIA-2)

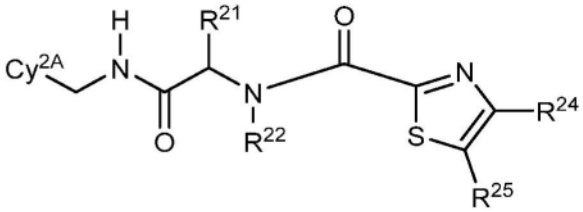


(IIA-3)

[0509]

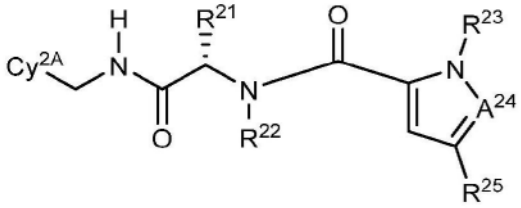


(IIA-4)

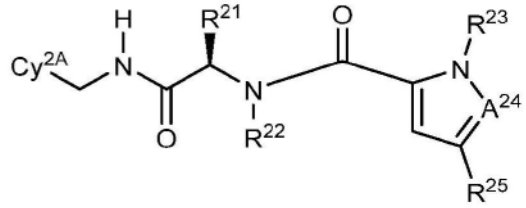


(IIA-5)

[0510] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(IIA-2a)至(IIA-5b):

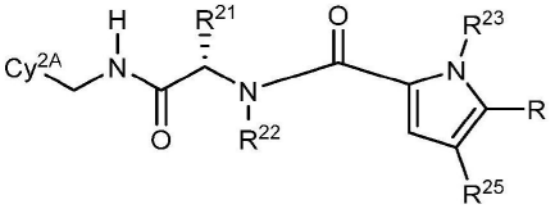


(IIA-2a)

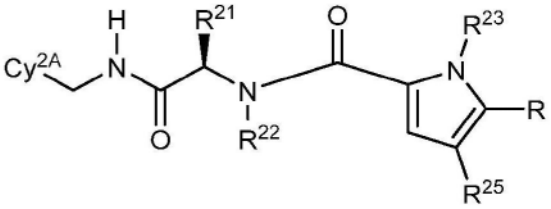


(IIA-2b)

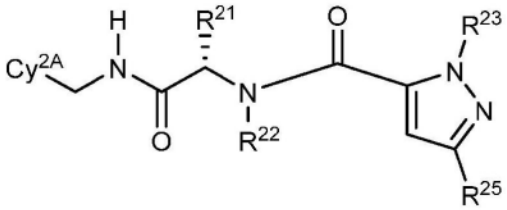
[0511]



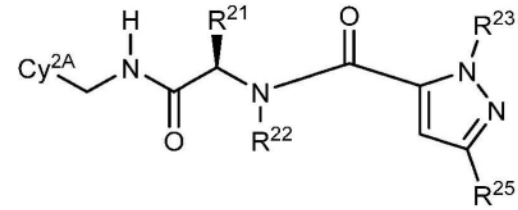
(IIA-3a)



(IIA-3b)

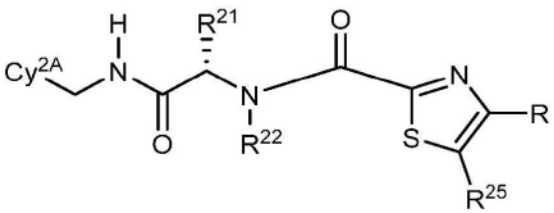


(IIA-4a)

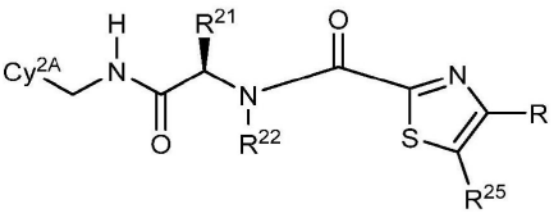


(IIA-4b)

[0512]



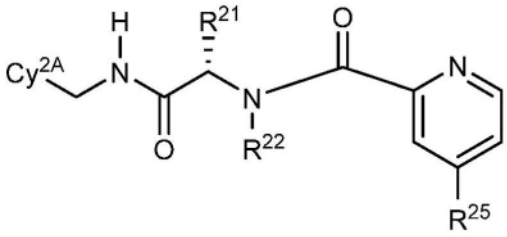
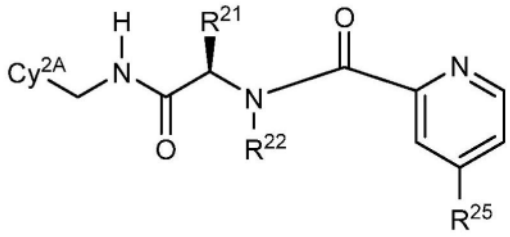
(IIA-5a)



(IIA-5b)

[0513] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(IIB)。

[0514] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(IIB-1a)或(IIB-1b):

[0515]  

(IIB-la) (IIB-lb)

。

[0516] 在一些实施方案中,R^{23}为H。

[0517] 在一些实施方案中,R^{23}为C_{1-6}烷基。

[0518] 在一些实施方案中,R^{24}为H。

[0519] 在一些实施方案中,R^{24}为C_{1-6}烷基。

[0520] 在一些实施方案中,R^{24}为苯基。

[0521] 在一些实施方案中,R^{25}为Cy^{2B}。

[0522] 在一些实施方案中,R^{25}为(C_{1-6}亚烷基)Cy^{2B}、(C_{2-6}亚烯基)Cy^{2B}或(C_{2-6}亚炔基)Cy^{2B},其中R^{25}的C_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基或C_{2-6}亚炔基组成部分为未取代或取代的。

[0523] 在一些实施方案中,R^{25}为(C_{1-6}亚烷基)Cy^{2B}、(C_{2-6}亚烯基)Cy^{2B}或(C_{2-6}亚炔基)Cy^{2B},其中R^{25}的C_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基或C_{2-6}亚炔基组成部分为未取代的。

[0524] 在一些实施方案中,R^{25}为$(CR^{25A}R^{25B})_{n25}Cy^{2B}$。

[0525] 在一些实施方案中,各R^{25A}为H。

[0526] 在一些实施方案中,各R^{25B}为H。

[0527] 在一些实施方案中,n25为0。

[0528] 在一些实施方案中,n25为1。

[0529] 在一些实施方案中,n25为2。

[0530] 在一些实施方案中,R^{25}为CH_2Cy^{2B}。

[0531] 在一些实施方案中,R^{25}为$CH_2CH_2Cy^{2B}$。

[0532] 在一些实施方案中,Cy^{2B}为未取代的C_{6-10}芳基。

[0533] 在一些实施方案中,Cy^{2B}为未取代的苯基。

[0534] 在一些实施方案中,Cy^{2B}为未取代的萘基,例如1-萘基或2-萘基。

[0535] 在一些实施方案中,Cy^{2B}未取代的5-10元杂芳基。

[0536] 在一些实施方案中,Cy^{2B}为未取代的吡啶基,例如未取代的2-、3-或4-吡啶基或未取代的喹啉基,例如未取代的2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基。

[0537] 在一些实施方案中,Cy^{2B}为取代的C_{6-10}芳基。

[0538] 在一些实施方案中,Cy^{2B}为取代的苯基。

[0539] 在一些实施方案中,Cy^{2B}为联苯基(即被苯基取代的苯基),例如2-、3-或4-联苯基。

[0540] 在一些实施方案中,Cy^{2B}为取代的萘基,例如1-萘基或2-萘基。

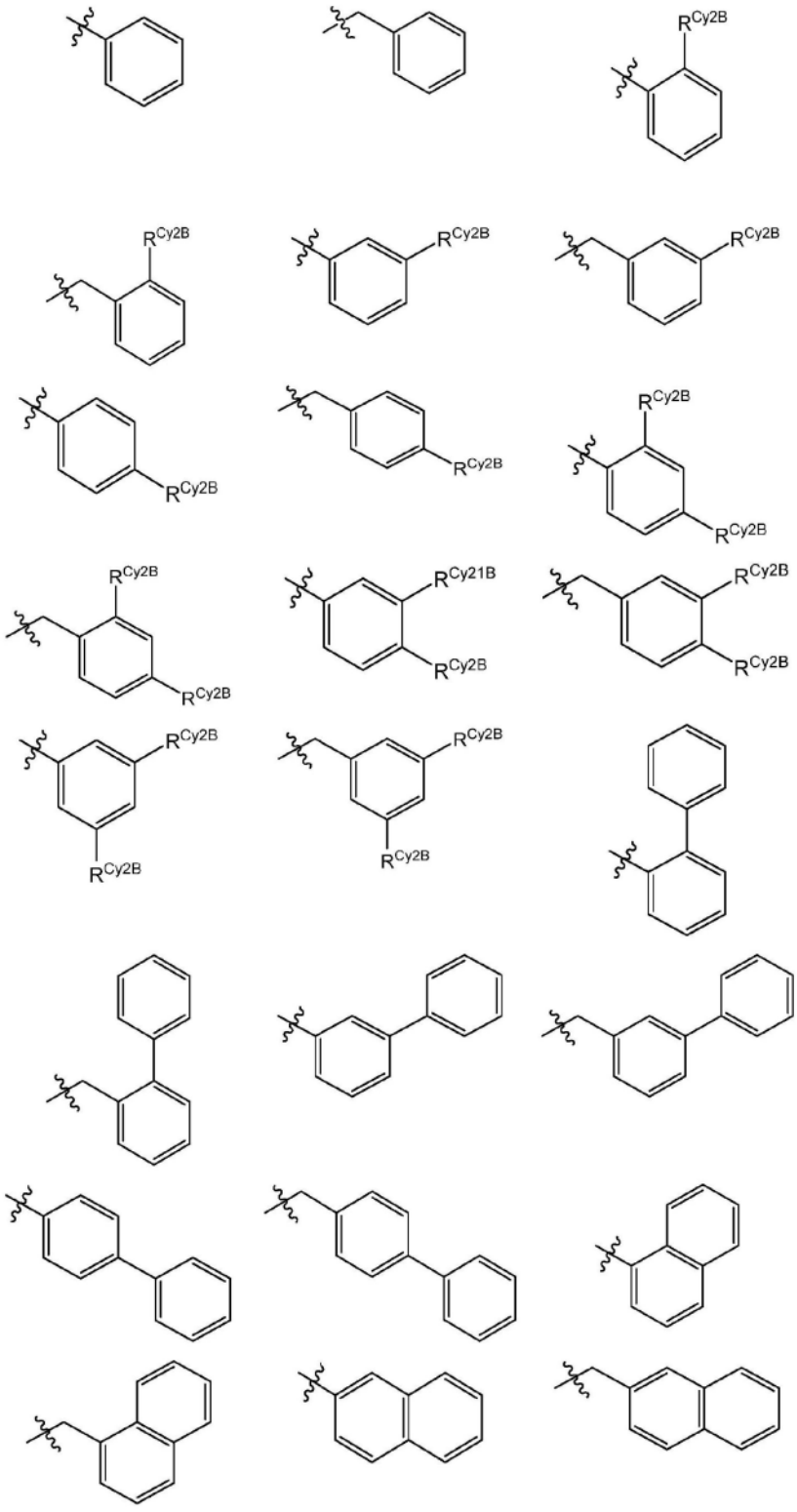
[0541] 在一些实施方案中,Cy^{2B}为取代的5-10元杂芳基。

[0542] 在一些实施方案中,Cy^{2B}为取代的吡啶基,例如取代的2-、3-或4-吡啶基或取代的喹啉基,例如取代的2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基。

[0543] 在一些实施方案中,Cy^{2B}被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自

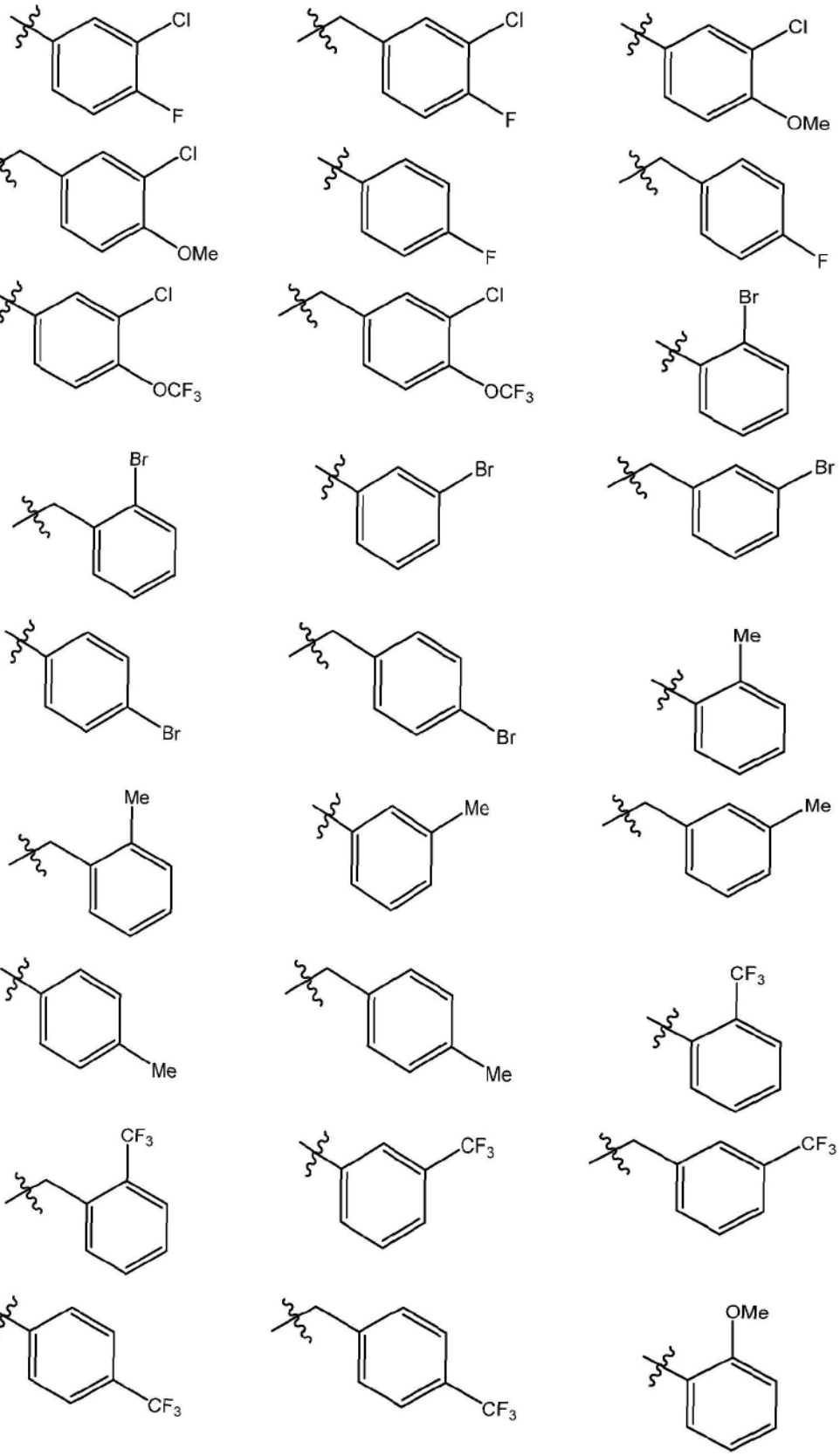
R^{Cy2B}、卤素和C_{1-6}卤代烷基;其中各R^{Cy2B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基,其中形成R^{Cy2B}的各C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基为未取代的或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和卤代烷基。

[0544] 在一些实施方案中,R^{25}选自下式的基团:

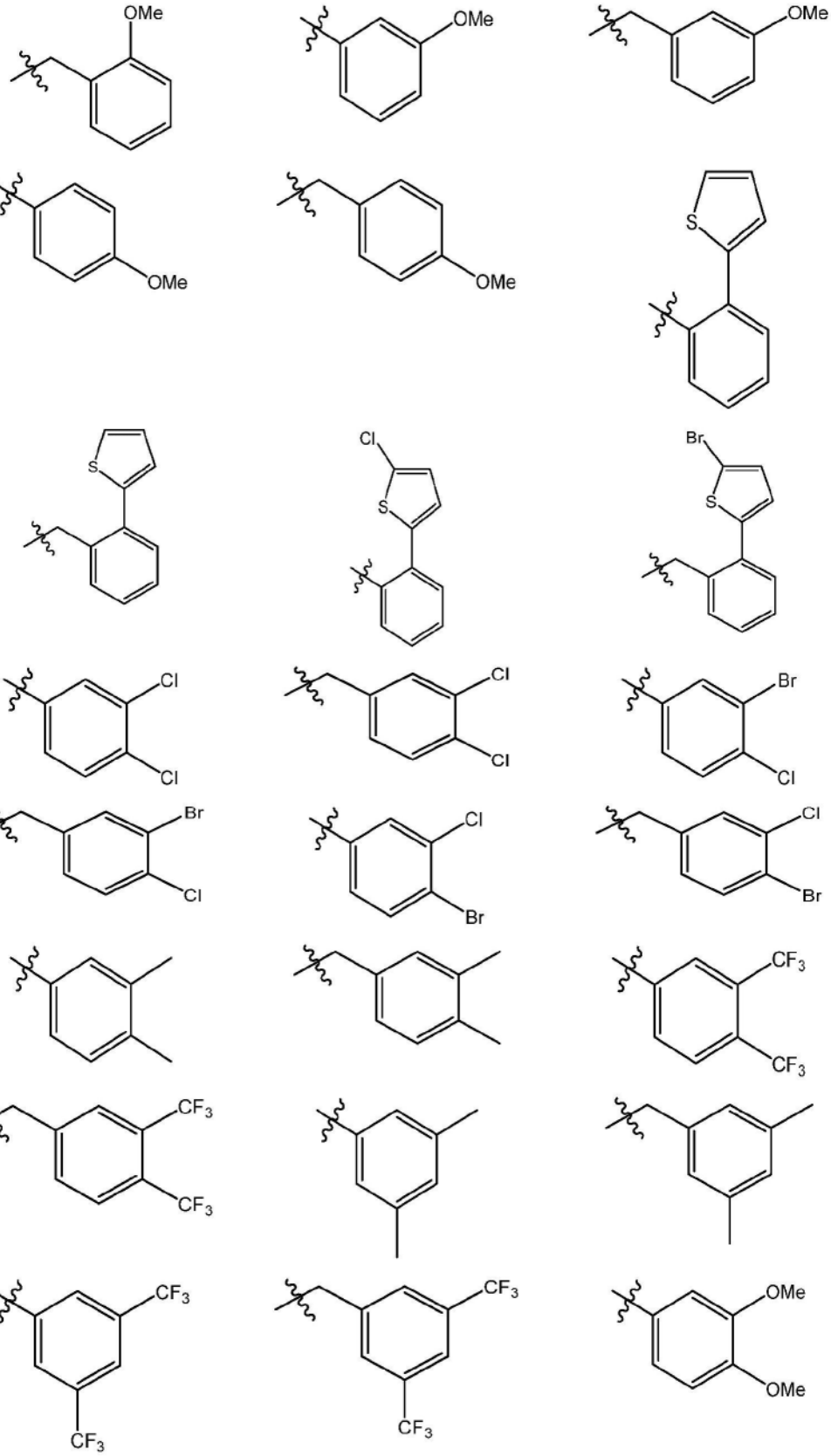


[0545]

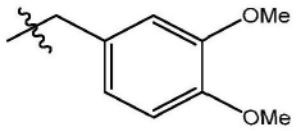
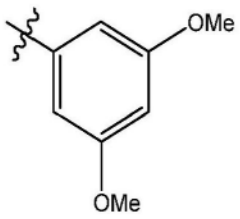
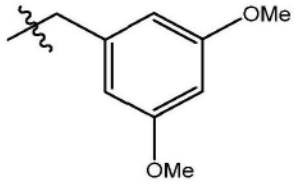
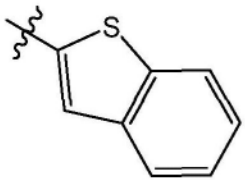
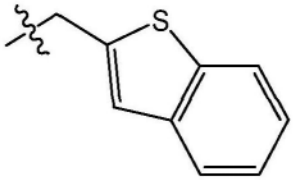
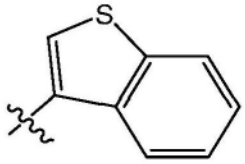
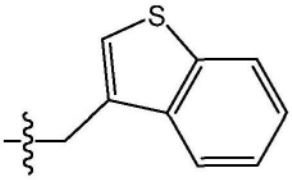
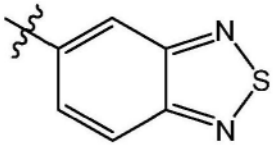
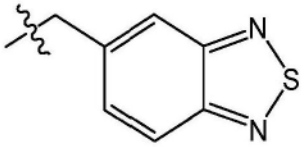
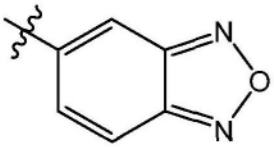
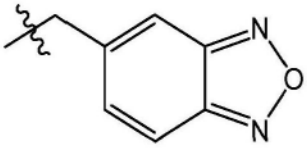
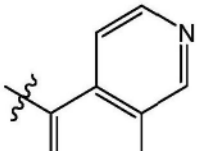
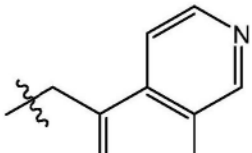
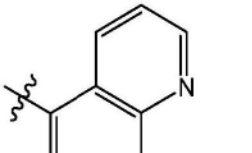
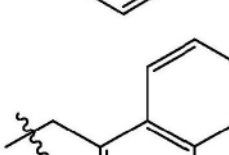
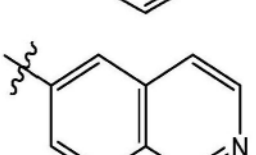
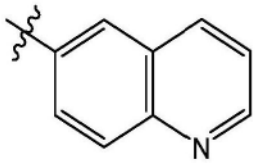
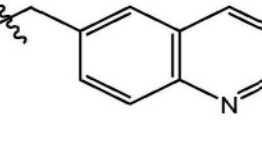
[0546]

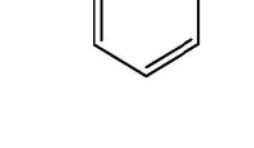
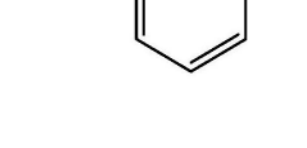

Cl
F
Cl
F
Cl
OMe
Cl
OMe
F
F
Cl
OCF3
Cl
OCF3
Br
Br
Br
Br
Br
Br
Me
Me
Me
Me
Me
Me
CF3
CF3
CF3
CF3
CF3
OMe

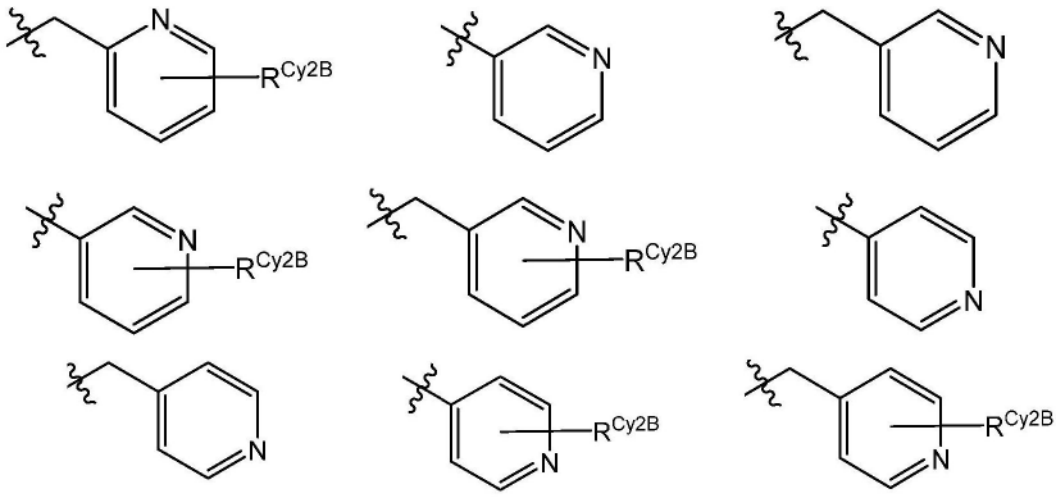
[0547]


OMe
OMe
OMe
OMe
OMe
S
S
Cl
S
Br
S
Cl
Cl
Cl
Cl
Br
Cl
Br
Cl
Cl
Br
Br
CF3
CF3
CF3
CF3
CF3
CF3
OMe
OMe

[0548]

[0549] 

[0550] 在一些实施方案中,在代表R^{25}的式中的R^{Cy2B}为C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基,优选甲基,或卤素,例如氟或氯,优选氟。

[0551] 在一些实施方案中,在代表R^{25}的式中的R^{Cy2B}为C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基,优选甲基。

[0552] 在一些实施方案中,在代表R^{25}的式中的R^{Cy2B}为卤素,例如氟或氯,优选氟。

[0553] 在一些实施方案中,R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、R^{d21}、R^{a22}、R^{b22}、R^{c22}、R^{d22}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基。

[0554] 在一些实施方案中,各R^{e21}和各R^{e22}为H。

[0555] 式(IIA)和(IIB)的化合物和其实施方案可用作MASP-2的抑制剂并用于治疗用途。

[0556] 在一些实施方案中,式(IIA)和(IIB)的化合物和其实施方案可以为盐形式,例如药学上可接受的盐。

[0557] 式(IIA)和(IIB)的化合物和其实施方案可用作MASP-2的抑制剂并用于治疗用途。式(IIA)和(IIB)的化合物和其实施方案可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(IIA)或(IIB)的化合物或其实施方案,任选地为盐形式。

[0558] 在一些实施方案中,以药物组合物的形式提供式(IIA)或(IIB)的化合物或其实施方案,所述药物组合物包含所述化合物或其盐,例如药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0559] 在某些方面,所述化合物为选自实施例中所述的式(IIA)和(IIB)的化合物的一个或多个,包括表31中列出的化合物,例如相对于凝血酶,对MASP-2具有选择性的化合物。在某些方面,定义式(IIA)和(IIB)的化合物的一个或多个变量(例如Cy^{2A}、R^{Cy2A}、Cy^{2B}、R^{Cy2B}、A^{23}、A^{24}、A^{26}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、n25、R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、R^{d21}、R^{e21}、R^{a22}、R^{b22}、R^{c22}、R^{d22}和R^{e22})选自实施例中式(IIA)和(IIB)的化合物中的相应取代基,所述化合物包括在表31中列出的化合物,优选相对于凝血酶,对MASP-2具有选择性的那些化合物。

[0560] 在某些方面,本发明提出立体化学纯的对映异构体或非对映异构体(例如具有一个或多个手性中心的光学活性化合物)。除非另外具体指出,对于具有一个或多个立体中心的任何发明化合物,本发明意在包括并描述纯的(+)和(-)对映异构体、任何其他非对映异

构体、富含对映异构体或非对映异构体的混合物(例如10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%或95%对映异构或非对映异构过量)和对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。

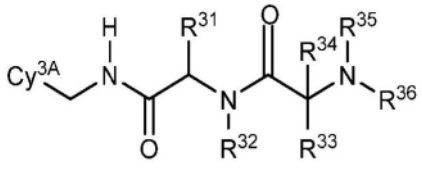
[0561] 在某些方面,本发明提出所示化学结构的药学上可接受的盐(例如氢卤盐,例如盐酸盐或二盐酸盐)。药学上可接受的盐的实例记载于例如Burge,S.M.等人,J.Pharm.Sci 1977,66,1-19中。它们包括氯化物、溴化物、碘化物、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、芳基磺酸盐、烷基磺酸盐、脂肪酸的盐等。可以通过本领域技术人员已知的各种方法(包括采用共轭酸或碱的沉淀)制备盐(例如采用气体HCl或HCl溶液处理)。

[0562] 在某些方面,本发明提出前药。前药是在生理条件下通常通过水解、氧化或还原转化成生物活性形式的化合物(例如酯至酸形式;氨基甲酸酯至氨基或羟基;羟基脒至脒)。示例性前药记载于例如Tilley,J.W.,"Prodrugs of Benzamide,"Prodrugs 2007,191-222;Peterlin-Masic等人Curr.Pharma.Design 2006,12,73-91中。脒基团的前药包括偕胺肟、O-烷基偕胺肟、酰基脒、氨基甲酸酯、1,2,4-噁二唑啉-4-酮等。

[0563] 在某些方面,所述化合物可用于相对于凝血酶选择性地抑制MASP-2,所述方法包括施用本文所述的化合物。在某些方面,MASP-2:凝血酶的选择性比为至少1.1:1、1.25:1、1.5:1、1.75:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1或30:1。

[0564] C.式III的化合物

[0565] 在某些方面,本公开内容提供式(III)的化合物。

[0566] 

(III)

[0567] 或其盐,用于治疗MASP-2相关的疾病或病症,其中:

[0568] Cy^{3A}为未取代或取代的C_{6-10}芳基或未取代或取代的5-10元杂芳基;其中形成Cy^{3A}的所述5-10元杂芳基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成Cy^{3A}的所述取代的C_{6-10}芳基或取代的5-10元杂芳基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy3A}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NOR^{a31})NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NOC(O)R^{b31})NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代;

[0569] 各R^{Cy3A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy3A}的所述5-10元杂芳基或4-10-元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2、3或4个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成R^{Cy3A}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)$

$NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代,和其中形成R^{Cy3A}的各C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代;

[0570] R^{31}为H或C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基或5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基,其中形成R^{31}的C_{1-6}烷基为未取代的或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代,和其中形成$R^{31}$的$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基或5-10元杂芳基-$C_{1-6}$烷基为未取代的或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代;

[0571] R^{32}为H或C_{1-6}烷基;或

[0572] R^{31}和R^{32}与它们所连接的基团一起形成4-6元杂环烷基环;

[0573] R^{33}为Cy^{3B}、$(CR^{33A}R^{33B})_{n33}Cy^{3B}$、($C_{1-6}$亚烷基)$Cy^{3B}$、($C_{2-6}$亚烯基)$Cy^{3B}$或($C_{2-6}$亚炔基)$Cy^{3B}$,其中$R^{35}$的$C_{1-6}$亚烷基、$C_{2-6}$亚烯基或$C_{2-6}$亚炔基组成部分为未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代;

[0574] 各R^{33A}独立地为H或C_{1-6}烷基;

[0575] 各R^{33B}独立地为H或C_{1-6}烷基;或

[0576] 或连接于相同碳原子的R^{33A}和R^{33B},独立于任何其他R^{33A}和R^{33B}基团,可以一起形成-$(CH_2)_{2-5}$-,从而形成3-6元环烷基环;

[0577] n33为0、1、2或3;

[0578] Cy^{3B}为未取代或取代的C_{6-10}芳基、未取代或取代的5-10元杂芳基、未取代或取代的C_{3-10}环烷基、或未取代或取代的4-10元杂环烷基;其中形成Cy^{3B}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;和

[0579] 其中形成Cy^{3B}的所述取代的C_{6-10}芳基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基或取代的4-10元杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy3B}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a31}、S^{Ra31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NOR^{a31})NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NOC(O)R^{b31})NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代;

[0580] 其中各R^{Cy3B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}

环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy3B}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成R^{Cy3B}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)^{Rb31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代;和其中形成$R^{Cy3B}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)^{Rb31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代;

[0581] R^{34}选自H和C_{1-6}烷基;

[0582] R^{35}选自H、未取代或取代的C_{1-6}烷基和Cy^{3C},其中形成R^{35}的所述取代的C_{1-6}烷基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基选自Cy^{3C}、卤素、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代;条件是不多于一个的$R^{35}$的取代基为$Cy^{3C}$;

[0583] Cy^{3C}为未取代或取代的C_{6-10}芳基、未取代或取代的5-10元杂芳基、未取代或取代的C_{3-10}环烷基、或未取代或取代的4-10元杂环烷基;其中形成Cy^{3C}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;和

[0584] 其中形成Cy^{3C}的所述取代的C_{6-10}芳基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基或取代的4-10元杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy3C}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a31}、S^{Ra31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NOR^{a31})NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NOC(O)R^{b31})NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代;

[0585] 其中各R^{Cy3C}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy3C}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成R^{Cy3C}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)^{Rb31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代;和其中形成$R^{Cy3C}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)^{Rb31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代;

[0586] R^{36}选自H和C_{1-6}烷基;

[0587] R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}和R^{d31}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中形成R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}和R^{d31}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a32}、SR^{a32}、$C(O)R^{b32}$、$C(O)NR^{c32}R^{d32}$、$C(O)OR^{a32}$、$OC(O)R^{b32}$、$OC(O)NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}C(O)R^{b32}$、$NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}C(O)OR^{a32}$、$C(=NR^{e32})NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}C(=NR^{e32})NR^{c32}R^{d32}$、$S(O)R^{b32}$、$S(O)NR^{c32}R^{d32}$、$S(O)_2R^{b32}$、$NR^{c32}S(O)_2R^{b32}$、$S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$和氧代;

[0588] 或连接于相同N原子的R^{c31}和R^{d31}与它们二者所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂环烷基或5-元杂芳基,各自任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a32}、SR^{a32}、$C(O)R^{b32}$、$C(O)NR^{c32}R^{d32}$、$C(O)OR^{a32}$、$OC(O)R^{b32}$、$OC(O)NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}C(O)R^{b32}$、$NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}C(O)OR^{a32}$、$C(=NR^{e32})NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}C(=NR^{e32})NR^{c32}R^{d32}$、$S(O)R^{b32}$、$S(O)NR^{c32}R^{d32}$、$S(O)_2R^{b32}$、$NR^{c32}S(O)_2R^{b32}$、$S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$和氧代;

[0589] R^{a32}、R^{b32}、R^{c32}和R^{d32}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基,其中形成R^{a32}、R^{b32}、R^{c32}和R^{d32}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、$NH(C_{1-6}烷基)$、$N(C_{1-6}烷基)_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代;

[0590] 或连接于相同N原子的R^{c32}和R^{d32}与它们二者所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂环烷基或5-元杂芳基,它们各自未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、$NH(C_{1-6}烷基)$、$N(C_{1-6}烷基)_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代;和

[0591] R^{e31}和Re^{32}各自独立地为H、CN或NO_2。

[0592] 在一些实施方案中,Cy^{3A}为未取代或取代的芳基。

[0593] 在一些实施方案中,Cy^{3A}为未取代或取代的苯基。

[0594] 在一些实施方案中,Cy^{3A}为取代的苯基。

[0595] 在一些实施方案中,Cy^{3A}被至少一个OR^{a31}或至少一个$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NOR^{a31})NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NOC(O)R^{b31})NR^{c31}R^{d31}$或$C(=NR^{e31})NR^{c31}C(O)OR^{a31}$取代。

[0596] 在一些实施方案中,Cy^{3A}被至少一个OR^{a31}和被至少一个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和卤素的另外的取代基取代。

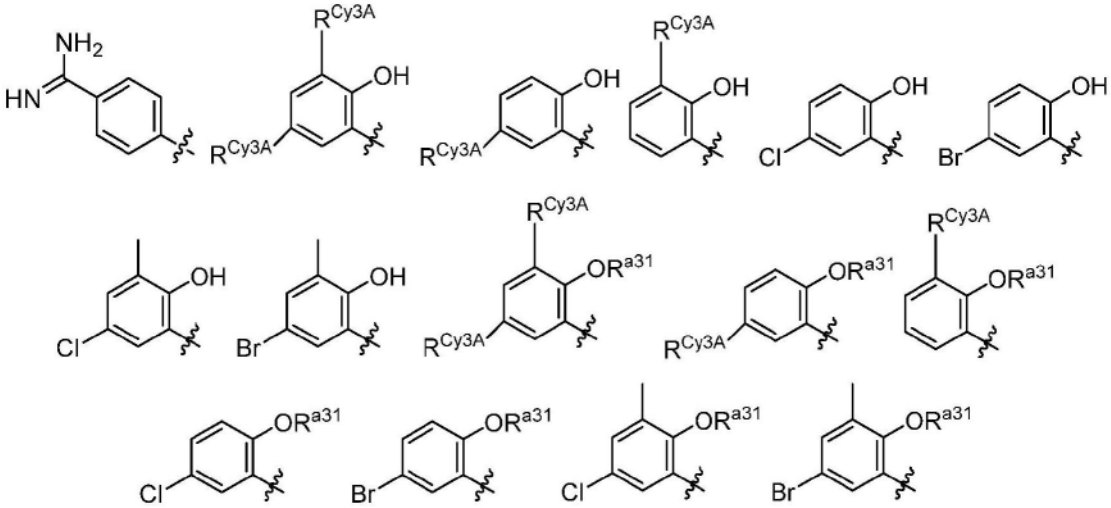
[0597] 在一些实施方案中,Cy^{3A}被至少一个OH和被至少一个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和卤素的另外的取代基取代。

[0598] 在一些实施方案中,Cy^{3A}被至少一个$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NOR^{a31})NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NOC(O)R^{b31})NR^{c31}R^{d31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}C(O)OR^{a31}$取代,优选在4-位。

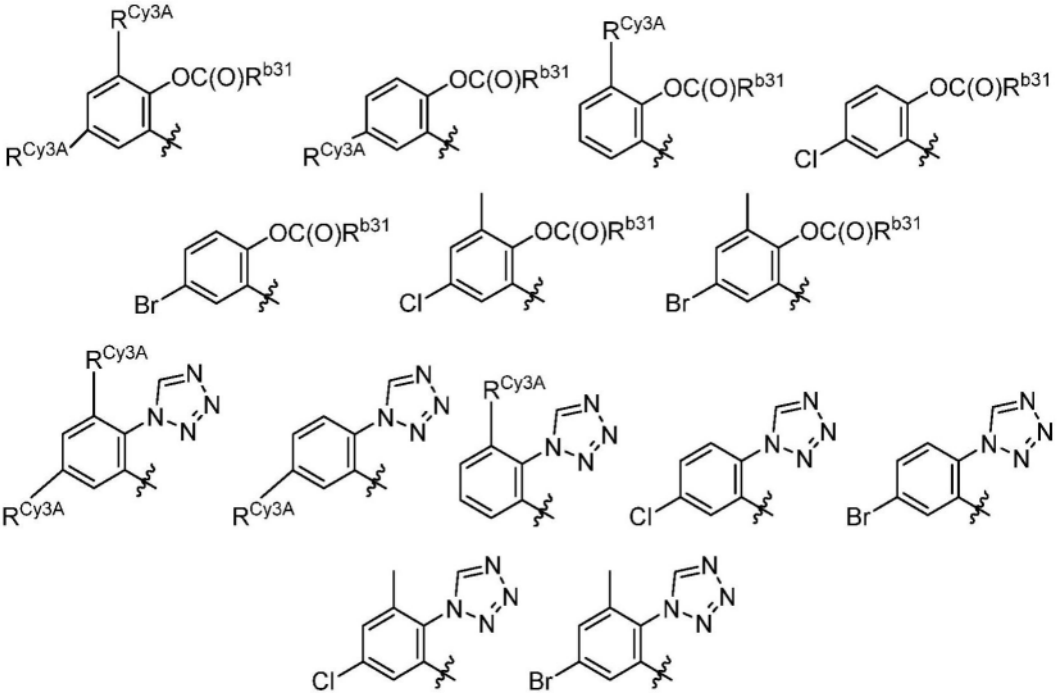
[0599] 在一些实施方案中,Cy^{3A}被至少一个$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$取代,优选在4-位。

[0600] 在一些实施方案中,Cy^{3A}被至少一个$C(=NH)NH_2$取代,优选在4-位。

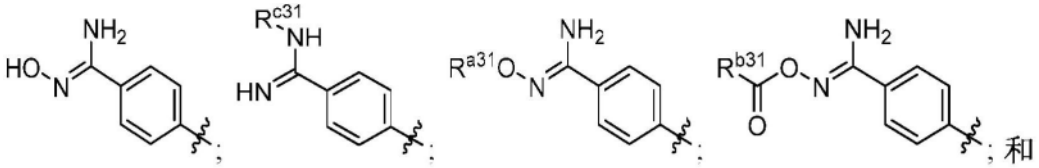
[0601] 在一些实施方案中,Cy^{3A}为下式的任何一个:



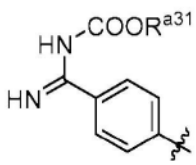
[0602]



[0603] 在一些实施方案中,Cy^{3A}为下式的任何一个:



[0604]



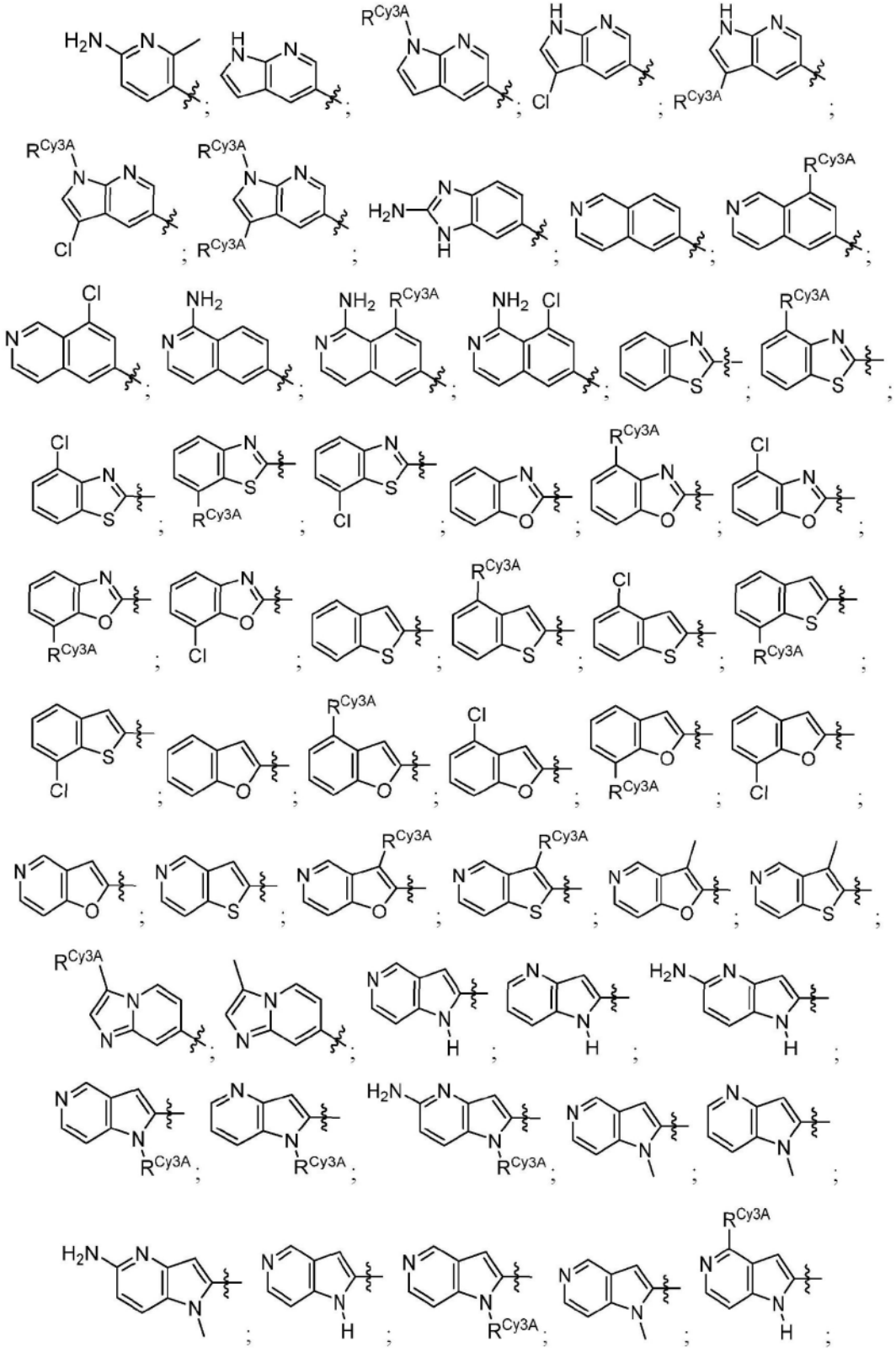
[0605] 在一些实施方案中,在定义Cy^{3A}的式中,R^{a31}为C_{1-6}烷基,例如甲基;R^{b31}为C_{1-6}烷基,例如甲基,或R^{b31}为C_{1-6}卤代烷基,例如三氟甲基,和R^{c31}为烷基,例如甲基。

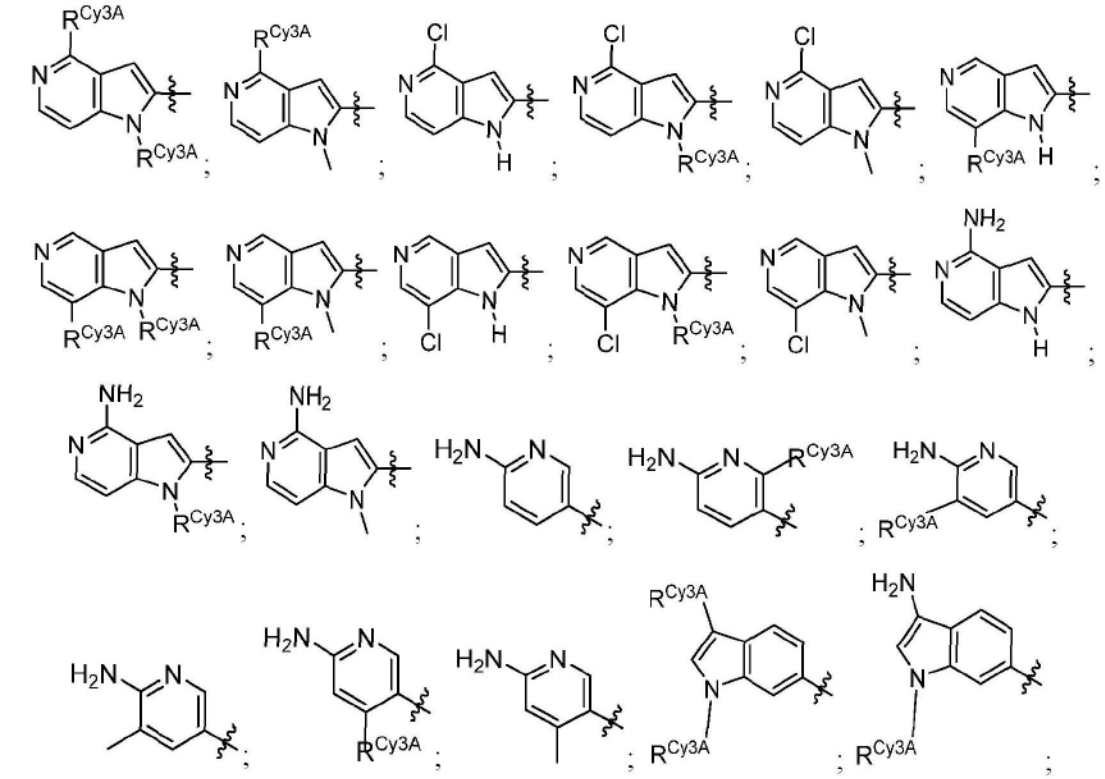
[0606] 在一些实施方案中,Cy^{3A}为未取代或取代的杂芳基。

[0607] 在一些实施方案中,Cy^{3A}为未取代或取代的吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基或1H-苯并[d]咪唑-6-基。

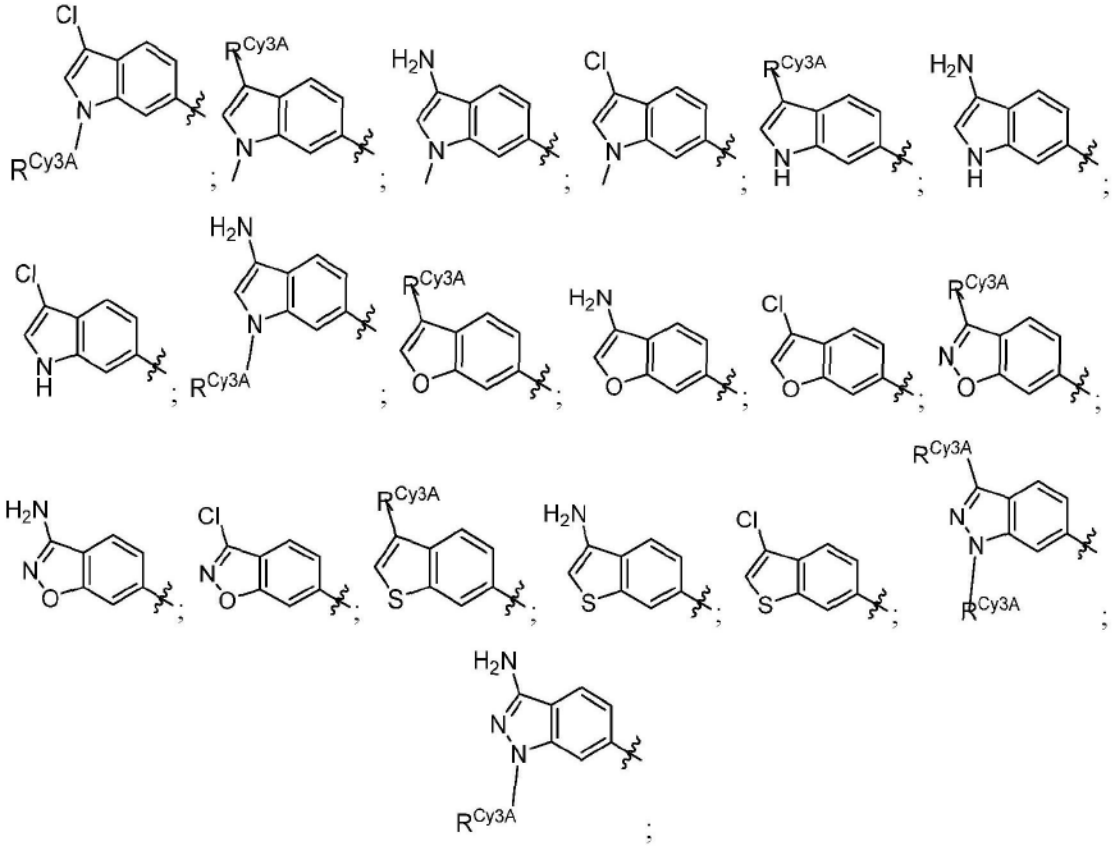
[0608] 在一些实施方案中,Cy^{3A}为下式的任何一个:

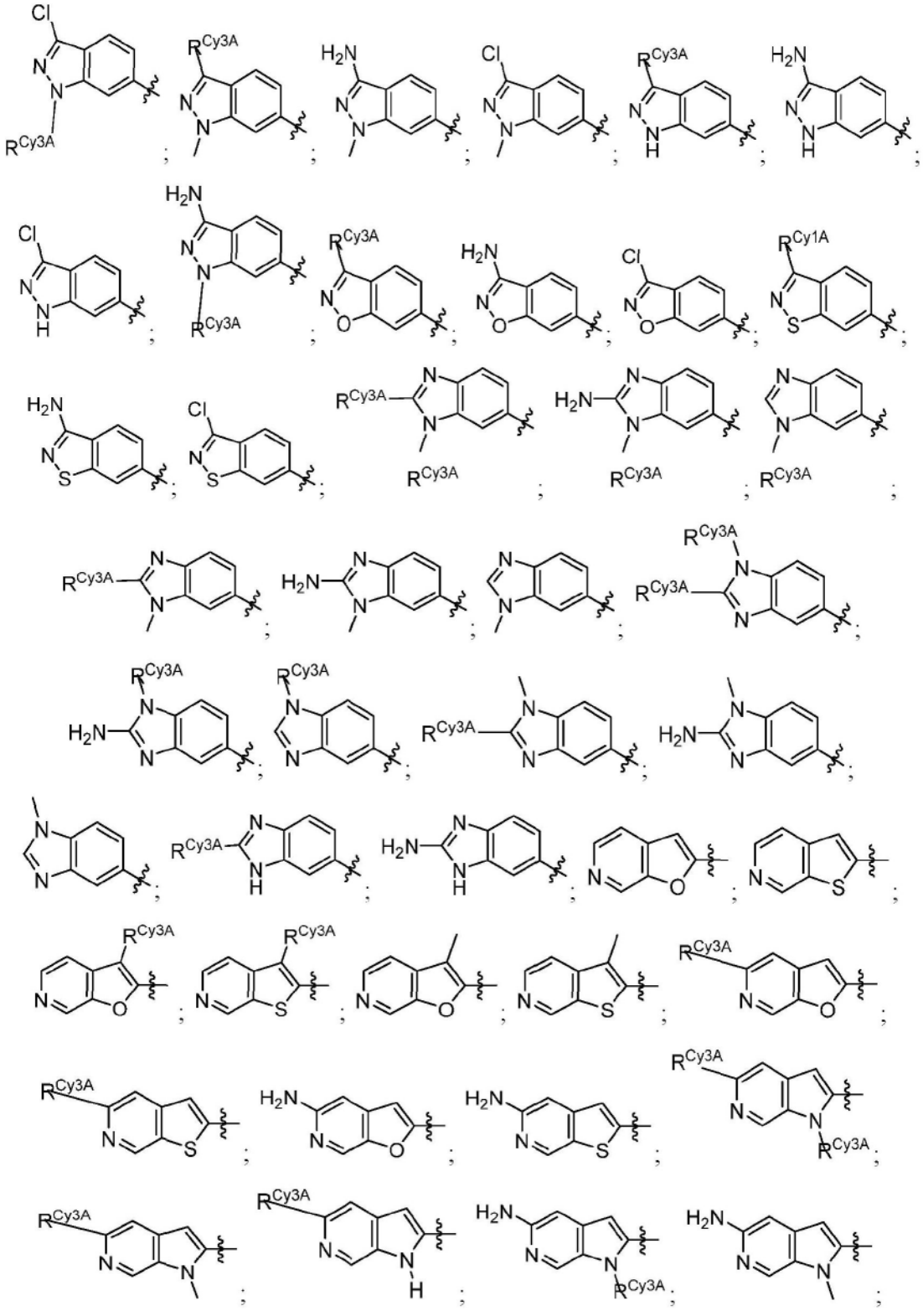
[0609]

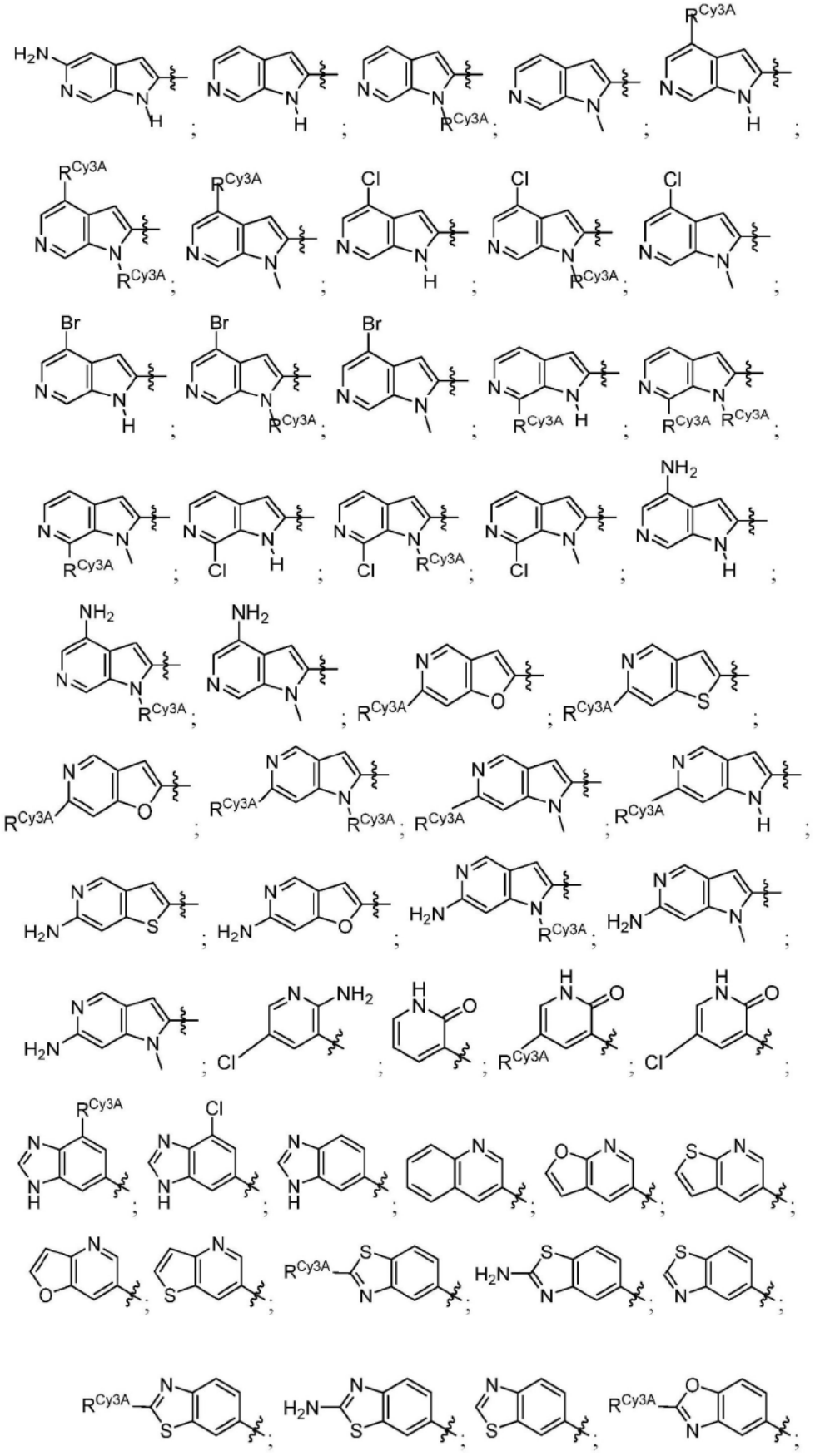


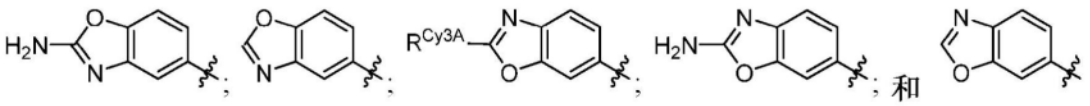


[0610]



[0611] 

[0612] 

[0613] 

[0614] 在一些实施方案中,在定义Cy^{3A}的式中的各R^{Cy3A}独立地为C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基,优选甲基,或卤素例如F、Cl或Br,优选Cl,或氨基。

[0615] 在一些实施方案中,在定义Cy^{3A}的式中的与氮连接的各R^{Cy3A}为C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基。

[0616] 在一些实施方案中,R^{31}为C_{1-6}烷基。

[0617] 在一些实施方案中,R^{31}为甲基。

[0618] 在一些实施方案中,R^{31}为H。

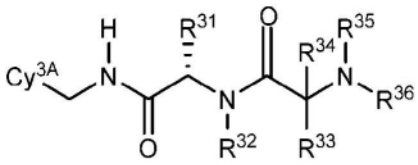
[0619] 在一些实施方案中,R^{32}为H。

[0620] 在一些实施方案中,R^{32}为C_{1-6}烷基。

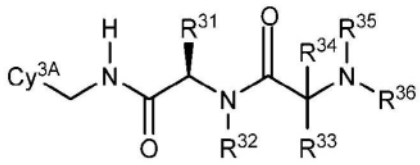
[0621] 在一些实施方案中,R^{32}为甲基。

[0622] 在一些实施方案中,R^{31}和R^{32}与它们所连接的基团一起形成4-6元杂环烷基环。

[0623] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(III-1a)至(III-1h):

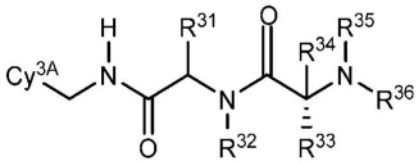


(III-1a)

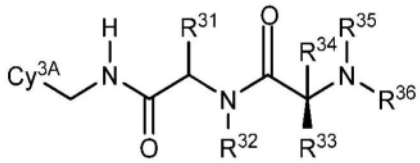


(III-1b)

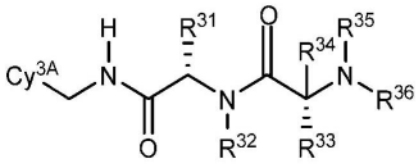
[0624]



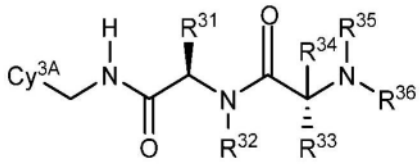
(III-1c)



(III-1d)

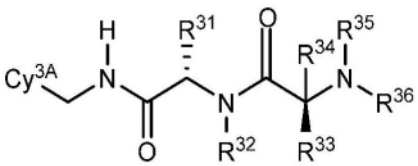


(III-1e)

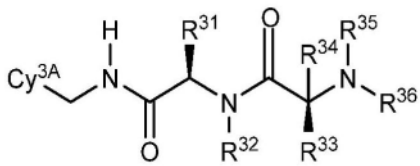


(III-1f)

[0625]



(III-1g)



(III-1h)

[0626] 在一些实施方案中,R^{33}为Cy^{3B}。

[0627] 在一些实施方案中,R^{33}为(C_{1-6}亚烷基)Cy^{3B}、(C_{2-6}亚烯基)Cy^{3B}或(C_{2-6}亚炔基)Cy^{3B},其中R^{35}的C_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基或C_{2-6}亚炔基组成部分为未取代的。

[0628] 在一些实施方案中,R^{33}为(C_{1-6}亚烷基)Cy^{3B}、(C_{2-6}亚烯基)Cy^{3B}或(C_{2-6}亚炔基)Cy^{3B},其中R^{35}的C_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基或C_{2-6}亚炔基组成部分被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取

代基各自独立地选自卤素、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代。

[0629] 在一些实施方案中，R^{33}为Cy^{3B}、$(CR^{33A}R^{33B})_{n33}Cy^{3B}$。

[0630] 在一些实施方案中，各R^{33A}为H。

[0631] 在一些实施方案中，各R^{33B}为H。

[0632] 在一些实施方案中，n33为0。

[0633] 在一些实施方案中，n33为1。

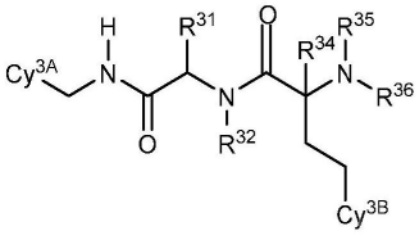
[0634] 在一些实施方案中，n33为2。

[0635] 在一些实施方案中，n33为3。

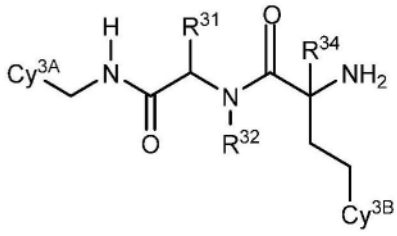
[0636] 在一些实施方案中，R^{33}为CH_2Cy^{3B}。

[0637] 在一些实施方案中，R^{33}为$CH_2CH_2Cy^{3B}$。

[0638] 在一些实施方案中，所述化合物是根据任何下式(III-2)至(III-4)：

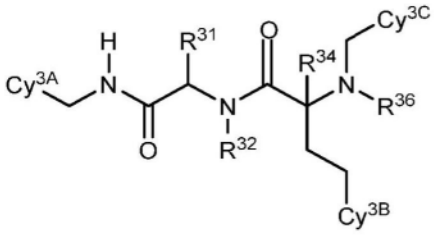


(III-2)



(III-3)

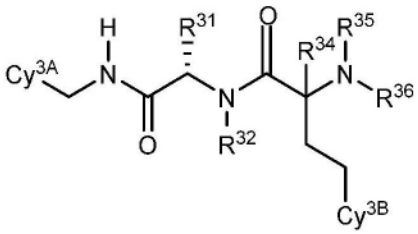
[0639]



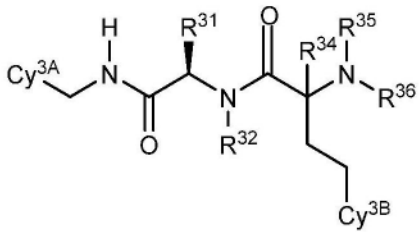
(III-4)

。

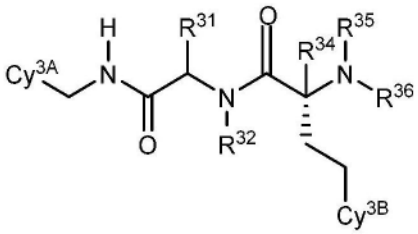
[0640] 在一些实施方案中，所述化合物是根据任何下式(III-2a)至(III-2h)：



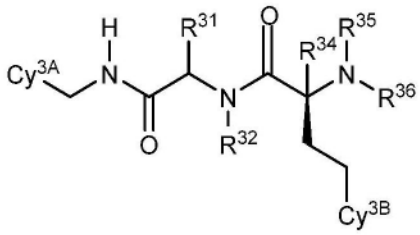
(III-2a)



(III-2b)

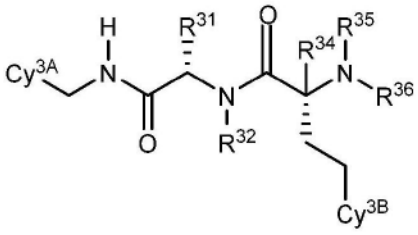


(III-2c)

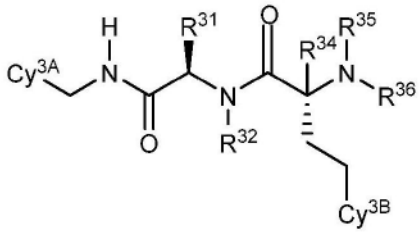


(III-2d)

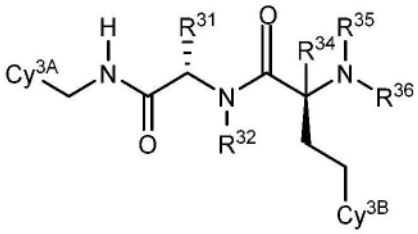
[0641]



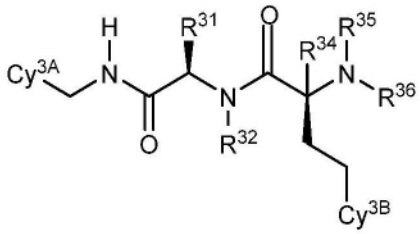
(III-2e)



(III-2f)

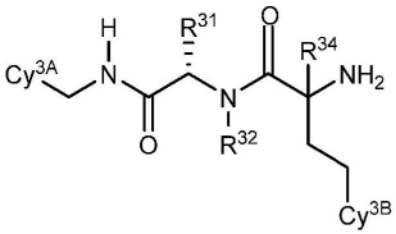


(III-2g)

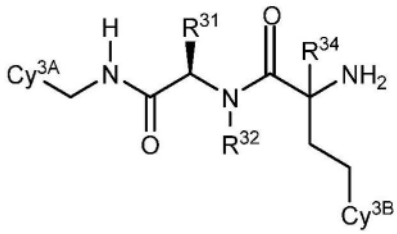


(III-2h)

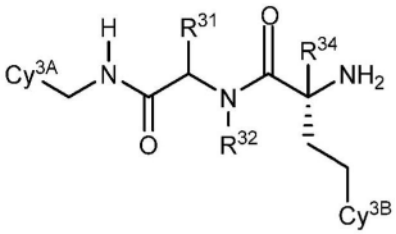
[0642] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(III-3a)至(III-3h):



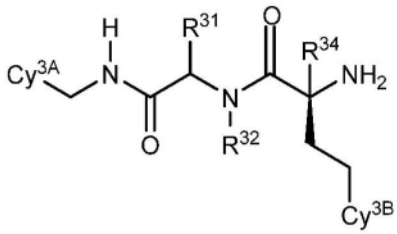
(III-3a)



(III-3b)

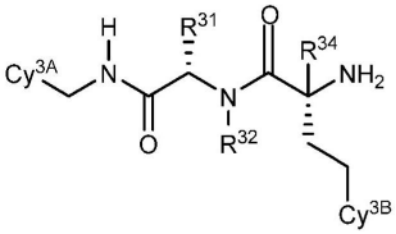


(III-3c)

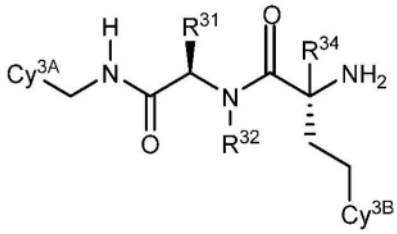


(III-3d)

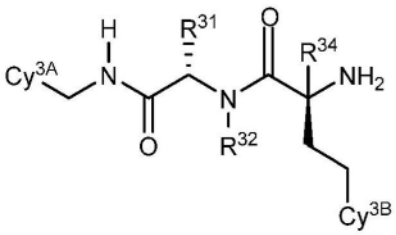
[0643]



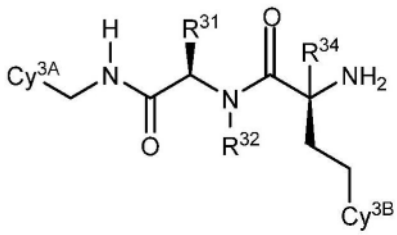
(III-3e)



(III-3f)



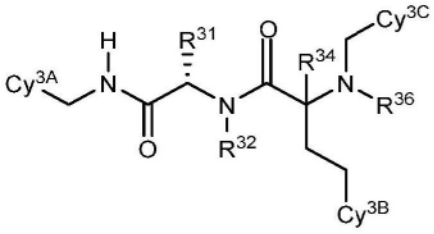
(III-3g)



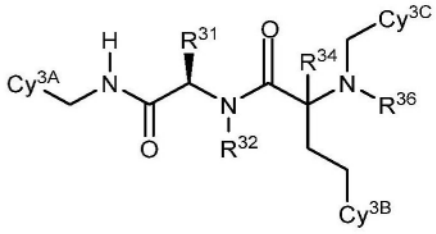
(III-3h)

[0644] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(III-4a)至(III-4h):

[0645]

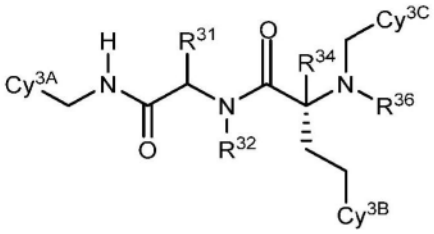


(III-4a)

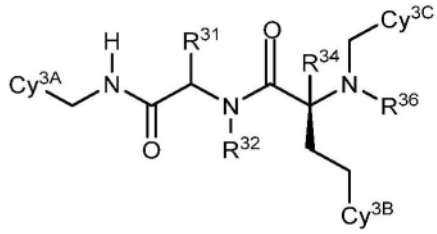


(III-4b)

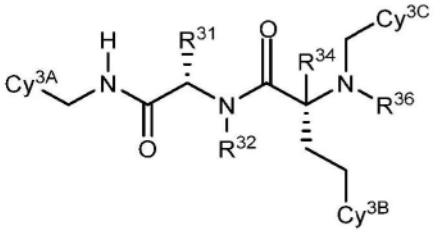
[0646]



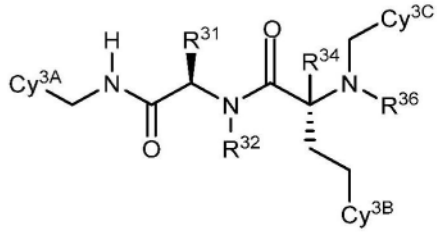
(III-4c)



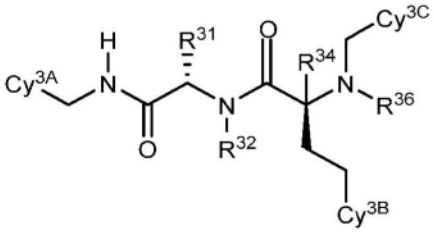
(III-4d)



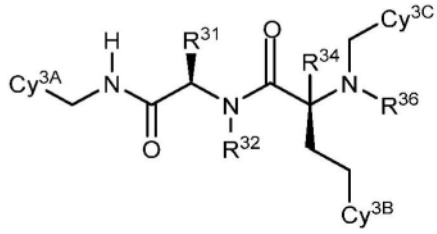
(III-4e)



(III-4f)



(III-4g)



(III-4h)

[0647] 在一些实施方案中,R^{33}为$CH_2CH_2CH_2Cy^{3B}$。

[0648] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为未取代的C_{6-10}芳基。

[0649] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为未取代的苯基。

[0650] 在一些实施方案中,R^{33}为CH_2CH_2Ph。

[0651] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为未取代的萘基,例如1-萘基或2-萘基。

[0652] 在一些实施方案中,R^{33}为CH_2CH_2-1-萘基或CH_2CH_2-2-萘基。

[0653] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为未取代的5-10元杂芳基。

[0654] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为未取代的吡啶基,例如未取代的2-、3-或4-吡啶基、未取代的喹啉基,例如未取代的2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、未取代的苯并[b]噻吩基例如未取代的2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基、或未取代的吲哚基,例如未取代的吲哚-2-基、-3-基、-4-基、-5-基、-6-基或-7-基。

[0655] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为未取代的C_{3-10}环烷基。

[0656] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为未取代的环戊基、环己基或环庚基。

[0657] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为未取代的4-10元杂环烷基。

[0658] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为取代的C_{6-10}芳基。

[0659] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为取代的苯基。

[0660] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为取代的萘基,例如1-萘基或2-萘基。

[0661] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为取代的5-10元杂芳基。

[0662] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为取代的吡啶基,例如取代的2-、3-或4-吡啶基、取代的喹啉基,例如取代的2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、取代的苯并[b]噻吩基例如取代的2-、

3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基,或取代的吲哚基,例如取代的吲哚-2-基、-3-基、-4-基、-5-基、-6-基或-7-基。

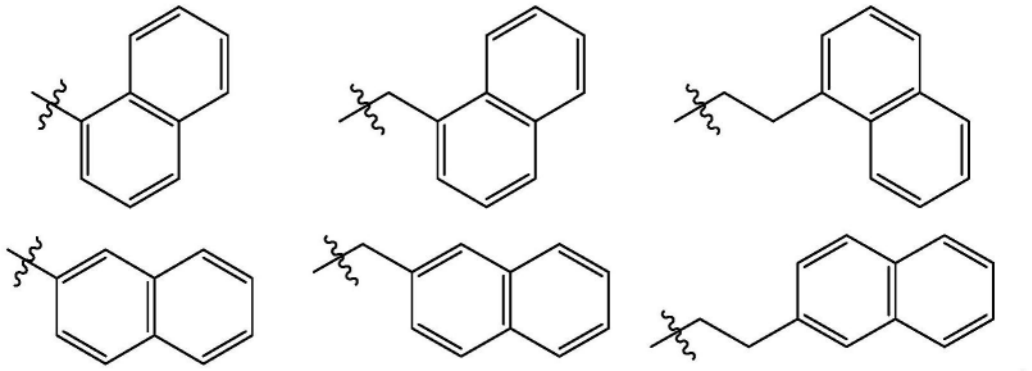
[0663] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为取代的C_{3-10}环烷基。

[0664] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为取代的环戊基、环己基或环庚基。

[0665] 在一些实施方案中,Cy^{3B}为取代的4-10元杂环烷基。

[0666] 在一些实施方案中,Cy^{3B}被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy3B}、卤素和C_{1-6}卤代烷基;其中各R^{Cy3B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基,其中形成R^{Cy3B}的各C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基为未取代的或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和卤代烷基。

[0667] 在一些实施方案中,R^{33}选自以下基团:苯基;苄基;2-苯基乙基;2,3-二氢-1H-茚-2-基;2-(2-甲基苯基)乙基;2-(3-甲基苯基)乙基;2-(4-甲基苯基)乙基;2-(2,4-二甲基苯基)乙基;2-(2,5-二甲基苯基)乙基;2-(3,5-二甲基苯基)乙基;2-(2-乙基苯基)乙基;2-(3-乙基苯基)乙基;2-(4-乙基苯基)乙基;2-(2,4-二乙基苯基)乙基;2-(2,5-二甲基苯基)乙基;2-(3,5-二甲基苯基)乙基;2-(2-三氟甲基苯基)乙基;2-(3-三氟甲基苯基)乙基;2-(4-三氟甲基苯基)乙基;2-(2-氟苯基)乙基;2-(3-氟苯基)乙基;2-(4-氟苯基)乙基;2-(2,4-二氟苯基)乙基;2-(2,5-二氟苯基)乙基;2-(3,5-二氟苯基)乙基;2-(2-氯苯基)乙基;2-(3-氯苯基)乙基;2-(4-氯苯基)乙基;2-(2,4-二氯苯基)乙基;2-(2,5-二氯苯基)乙基;2-(3,5-二氯苯基)乙基;2-(2-甲氧基苯基)乙基;2-(3-甲氧基苯基)乙基;2-(4-甲氧基苯基)乙基;2-(2,4-二甲氧基苯基)乙基;2-(2,5-二甲氧基苯基)乙基;2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基;2-(环戊基)乙基;2-(环己基)乙基;2-(环庚基)乙基;2-(2-(氨基甲基)苯基)乙基;2-(3-(氨基甲基)苯基)乙基;2-(4-(氨基甲基)苯基)乙基;2-(2-氰基苯基)乙基;2-(3-氰基苯基)乙基;和2-(4-氰基苯基)乙基;和下式的基团:

[0668]  。

[0669] 在一些实施方案中,R^{34}为氢。

[0670] 在一些实施方案中,R^{34}为C_{1-6}烷基,例如甲基。

[0671] 在一些实施方案中,R^{35}为H。

[0672] 在一些实施方案中,R^{35}为Cy^{3C}。

[0673] 在一些实施方案中,R^{35}为未取代的C_{1-6}烷基。

[0674] 在一些实施方案中,R^{35}为取代的C_{1-6}烷基。

[0675] 在一些实施方案中,形成R^{35}的取代的C_{1-6}烷基被至少一个取代基取代,其中R^{35}的取代基独立地选自:1、2或3个选自以下的取代基:Cy^{3C}、卤素、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$OC(O)R^{b31}$、$OC(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、

$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$和氧代。

[0676] 在一些实施方案中,形成R^{35}的取代的C_{1-6}烷基被至少一个取代基取代,其中所述取代基包括Cy^{3C}。

[0677] 在一些实施方案中,形成R^{35}的取代的C_{1-6}烷基被一个取代基取代,其中所述取代基为Cy^{3C}。

[0678] 在一些实施方案中,R^{35}为$(CH_2)_{1-5}Cy^{3C}$。

[0679] 在一些实施方案中,R^{35}为CH_2Cy^{3C}。

[0680] 在一些实施方案中,Cy^{3C}为未取代的C_{6-10}芳基。

[0681] 在一些实施方案中,Cy^{3C}为未取代的苯基或萘基,例如1-萘基或2-萘基。

[0682] 在一些实施方案中,Cy^{3C}为未取代的5-10元杂芳基。

[0683] 在一些实施方案中,Cy^{3C}为未取代的吡啶基,例如未取代的2-、3-或4-吡啶基、未取代的喹啉基,例如未取代的2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、未取代的苯并[b]噻吩基例如未取代的2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基、或未取代的吲哚基,例如未取代的吲哚-2-基、-3-基、-4-基、-5-基、-6-基或-7-基。

[0684] 在一些实施方案中,Cy^{3C}为未取代的C_{3-10}环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0685] 在一些实施方案中,Cy^{3C}为未取代的4-10元杂环烷基。

[0686] 在一些实施方案中,Cy^{3C}为取代的C_{6-10}芳基。

[0687] 在一些实施方案中,Cy^{3C}为取代的苯基,或取代的萘基,例如取代的1-萘基或2-萘基。

[0688] 在一些实施方案中,Cy^{3C}为取代的5-10元杂芳基。

[0689] 在一些实施方案中,Cy^{3C}为取代的吡啶基,例如取代的2-、3-或4-吡啶基、取代的喹啉基,例如取代的2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、取代的苯并[b]噻吩基例如取代的2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基,或取代的吲哚基,例如取代的吲哚-2-基、-3-基、-4-基、-5-基、-6-基或-7-基。

[0690] 在一些实施方案中,Cy^{3C}为取代的C_{3-10}环烷基,例如取代的环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0691] 在一些实施方案中,Cy^{3C}为取代的4-10元杂环烷基。

[0692] 在一些实施方案中,R^{36}为H。

[0693] 在一些实施方案中,R^{36}为C_{1-6}烷基例如甲基。

[0694] 在一些实施方案中,R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}、R^{d31}、R^{a32}、R^{b32}、R^{c32}和R^{d32}各自独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0695] 在一些实施方案中,各R^{e31}和各R^{e32}为H。

[0696] 式(III)的化合物和其实施方案可用作MASP-2的抑制剂并用于治疗用途。

[0697] 在一些实施方案中,式(III)的化合物和其实施方案可以为盐形式,例如药学上可接受的盐。

[0698] 式(III)的化合物和其实施方案可用作MASP-2的抑制剂并用于治疗用途。式(III)的化合物和其实施方案可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关

的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(III)的化合物或其实施方案,任选地为盐形式。

[0699] 在一些实施方案中,以药物组合物的形式提供式(III)的化合物或其实施方案,所述药物组合物包含所述化合物或其盐,例如药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0700] 在某些方面,所述化合物为选自实施例中所述的式(III)的化合物的一个或多个,包括表31中列出的化合物,例如相对于凝血酶,对MASP-2具有选择性的化合物。在某些方面,定义式(III)的化合物的一个或多个变量(例如Cy^{3A}、R^{Cy3A}、Cy^{3B}、R^{Cy3B}、Cy^{3C}、R^{Cy3C}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{33A}、R^{33B}、R^{34}、R^{35}、R^{36}、n33、R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}、R^{d31}、R^{e31}、R^{a32}、R^{b32}、R^{c32}、R^{d32}和R^{e32})选自实施例中式(III)的化合物中的相应取代基,所述化合物包括在表31中列出的化合物,优选相对于凝血酶,对MASP-2具有选择性的那些化合物。

[0701] 在某些方面,本发明提出立体化学纯的对映异构体或非对映异构体(例如具有一个或多个手性中心的光学活性化合物)。除非另外具体指出,对于具有一个或多个立体中心的任何发明化合物,本发明意在包括并描述纯的(+)和(-)对映异构体、任何其他非对映异构体、富含对映异构体或非对映异构体的混合物(例如10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%或95%对映异构或非对映异构过量),和对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。

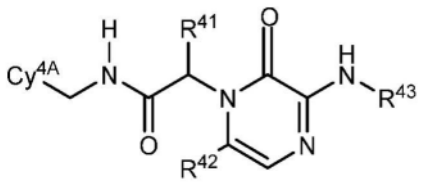
[0702] 在某些方面,本发明提出所示化学结构的药学上可接受的盐(例如氢卤盐,例如盐酸盐或二盐酸盐)。药学上可接受的盐的实例记载于例如Burge,S.M等人,J.Pharm.Sci 1977,66,1-19。它们包括氯化物、溴化物、碘化物、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、芳基磺酸盐、烷基磺酸盐、脂肪酸的盐等。可以通过本领域技术人员已知的各种方法(包括采用共轭酸或碱的沉淀)制备盐(例如采用气体HCl或HCl溶液处理)。

[0703] 在某些方面,本发明提出前药。前药是在生理条件下通常通过水解、氧化或还原转化成生物活性形式的化合物(例如酯至酸形式;氨基甲酸酯至氨基或羟基;羟基脒至脒)。示例性前药记载于例如Tilley,J.W.,"Prodrugs of Benzamide,"Prodrugs 2007,191-222;Peterlin-Masic等人.Curr.Pharma.Design 2006,12,73-91。脒基团的前药包括偕胺肟、O-烷基偕胺肟、酰基脒、氨基甲酸酯、1,2,4-噁二唑啉-4-酮等。

[0704] 在某些方面,所述化合物可用于相对于凝血酶选择性地抑制MASP-2,所述方法包括施用本文所述的化合物。在某些方面,MASP-2:凝血酶的选择性比为至少1.1:1、1.25:1、1.5:1、1.75:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1或30:1。

[0705] D.式IV的化合物

[0706] 在某些方面,本公开内容提供式(IV)的化合物。

[0707] 

(IV)

[0708] 或其盐,用于治疗MASP-2相关的疾病或病症,其中:

[0709] Cy^{4A}为未取代或取代的C_{6-10}芳基或未取代或取代的5-10元杂芳基;其中形成Cy^{4A}的所述5-10元杂芳基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成Cy^{4A}的所述取代的C_{6-10}芳基或取代的5-10元杂芳基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy4A}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a41}、S^{Ra41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NOR^{a41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NOC(O)R^{b41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代;

[0710] 各R^{Cy4A}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基,其中形成R^{Cy4A}的所述5-10元杂芳基或4-10-元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2、3或4个选自O、N和S的杂原子组成;其中形成R^{Cy4A}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代,和其中形成$R^{Cy4A}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代;

[0711] R^{41}为H或C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基或5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基,其中形成R^{41}的C_{1-6}烷基未取代或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代,和其中形成$R^{41}$的$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷基或5-10元杂芳基-$C_{1-6}$烷基为未取代的或被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代;

[0712] R^{42}为H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基或Cy^{4B};其中形成R^{42}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基为未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基选自Cy^{4B}、卤素、CN、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代;条件是不多于一个取代基为$Cy^{4B}$;

[0713] Cy^{4B}为未取代或取代的C_{6-10}芳基、未取代或取代的5-10元杂芳基、未取代或取代的C_{3-10}环烷基、或未取代或取代的4-10元杂环烷基;其中形成Cy^{4B}的5-10元杂芳基或未取代或取代的4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成;和其中形

成Cy^{4B}的所述取代的C_{6-10}芳基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R^{Cy4B}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a41}、S^{Ra41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NOR^{a41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NOC(O)R^{b41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代；

[0714] 其中各R^{Cy4B}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基，其中形成R^{Cy4B}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成，和其中形成R^{Cy4B}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代；和形成各$R^{Cy4B}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代；

[0715] 或R^{41}和R^{42}与它们所连接的原子以及连接R^{41}和R^{42}所连接的原子的氮原子一起形成4-7元杂环烷基环；其任选地进一步被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R^{Cy4B}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a41}、S^{Ra41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NOR^{a41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NOC(O)R^{b41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代；

[0716] R^{43}为H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基或Cy^{4C}；其中形成R^{43}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基为未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基各自独立地选自：0、1、2、3、4或5个取代基，所述取代基选自：Cy^{4C}、卤素、CN、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代，条件是形成$R^{43}$的$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基或$C_{2-6}$炔基的不多于一个取代基为$Cy^{4C}$；

[0717] Cy^{4C}为未取代或取代的C_{6-10}芳基、未取代或取代的5-10元杂芳基、未取代或取代的C_{3-10}环烷基、或未取代或取代的4-10元杂环烷基；其中形成Cy^{4B}的5-10元杂芳基或未取代或取代的4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成；和其中形成Cy^{4C}的所述取代的C_{6-10}芳基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基或4-10元杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R^{Cy4C}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a41}、S^{Ra41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NOR^{a41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NOC(O)R^{b41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)$

$NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代；

[0718] 各R^{Cy4C}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{3-10}环烷基和4-10元杂环烷基，其中形成R^{Cy4C}的所述5-10元杂芳基或4-10元杂环烷基的环原子由碳原子和1、2或3个选自O、N和S的杂原子组成，其中形成R^{Cy4C}的各C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、CN、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代；和其中形成各$R^{Cy4A}$的各$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$C_{3-10}$环烷基和4-10元杂环烷基独立地未取代或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代；

[0719] R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基，其中形成R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}和R^{d41}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a42}、SR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$OC(O)R^{b42}$、$OC(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)R^{b42}$、$S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$和氧代；

[0720] 或连接于相同N原子的R^{c41}和R^{d41}与它们二者所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂环烷基或5-元杂芳基，各自任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自C_{1-6}烷基、卤素、CN、OR^{a42}、SR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$OC(O)R^{b42}$、$OC(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)R^{b42}$、$S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$和氧代；

[0721] R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基，其中形成R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}和R^{d42}的所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、C_{3-7}环烷基、5-6元杂芳基、4-7元杂环烷基、苯基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-3}烷基和4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基各自任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、$NH(C_{1-6}$烷基$)$、$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代；

[0722] 或连接于相同N原子的R^{c42}和R^{d42}与它们二者所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂环烷基或5-元杂芳基，其各自未取代或被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自OH、CN、氨基、$NH(C_{1-6}$烷基$)$、$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和氧代；和

[0723] R^{e41}和Re^{42}各自独立地为H、CN或NO_2。

[0724] 在一些实施方案中，Cy^{4A}为未取代或取代的芳基。

[0725] 在一些实施方案中，Cy^{4A}为未取代或取代的苯基。

[0726] 在一些实施方案中，Cy^{4A}为取代的苯基。

[0727] 在一些实施方案中，Cy^{4A}被至少一个OR^{a41}或至少一个$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NOR^{a41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NOC(O)R^{b41})NR^{c41}R^{d41}$或$C(=NR^{e41})NR^{c41}C(O)OR^{a41}$取代。

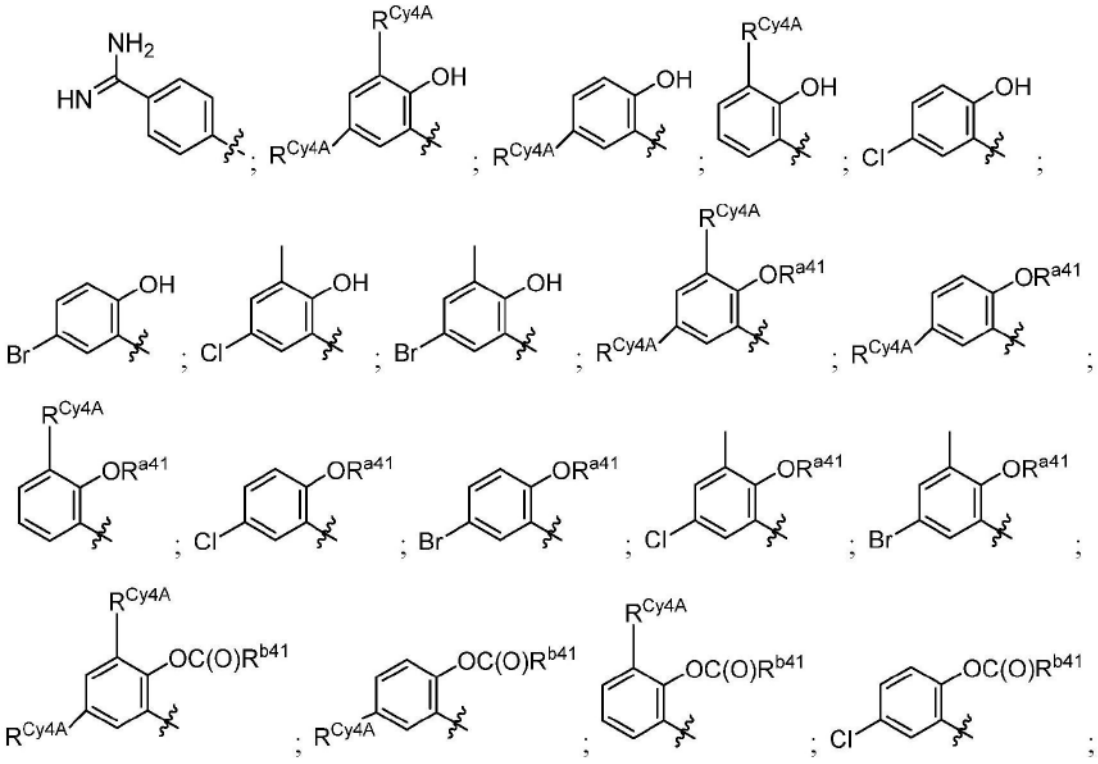
[0728] 在一些实施方案中，Cy^{4A}被至少一个OR^{a41}和被至少一个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和卤素的另外的取代基取代。

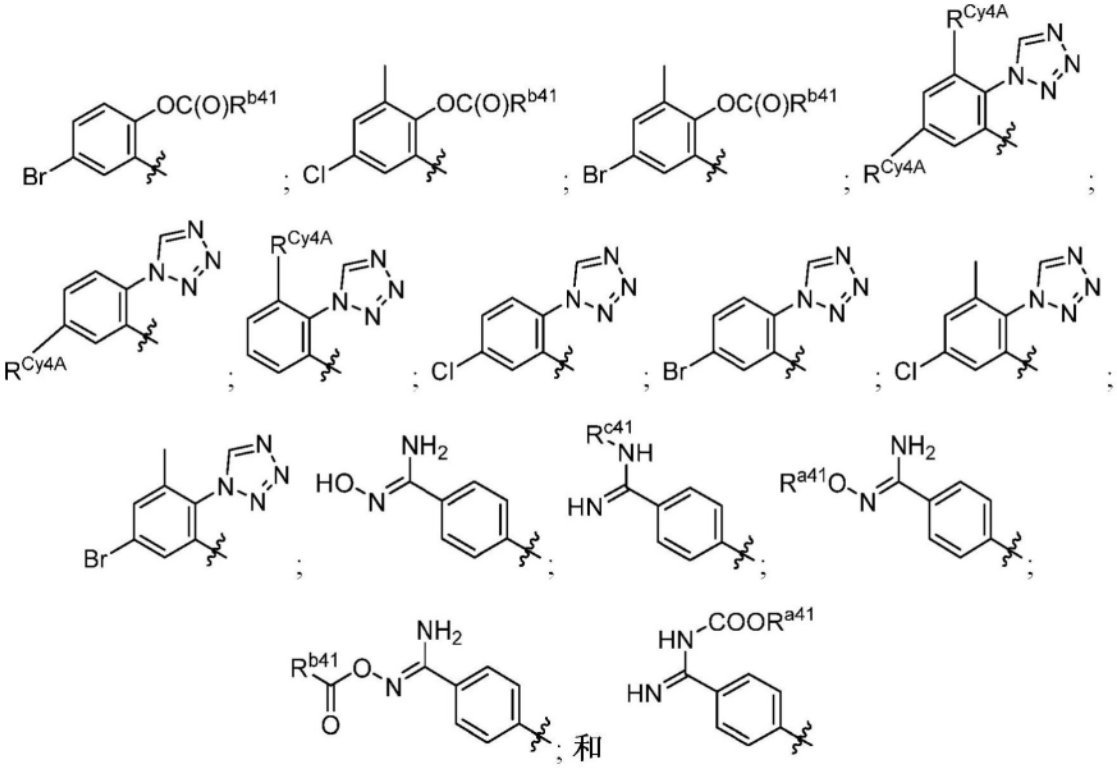
[0729] 在一些实施方案中，Cy^{4A}被至少一个OH和被至少一个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和卤素的另外的取代基取代。

[0730] 在一些实施方案中，Cy^{4A}被至少一个$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NOR^{a41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NOC(O)R^{b41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}C(O)OR^{a41}$取代，优选在4-位。

[0731] 在一些实施方案中，Cy^{4A}被至少一个$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$，例如$C(=NH)NH_2$取代，优选在4-位。

[0732] 在一些实施方案中，Cy^{4A}为下式的任何一个：

[0733] 

[0734] 

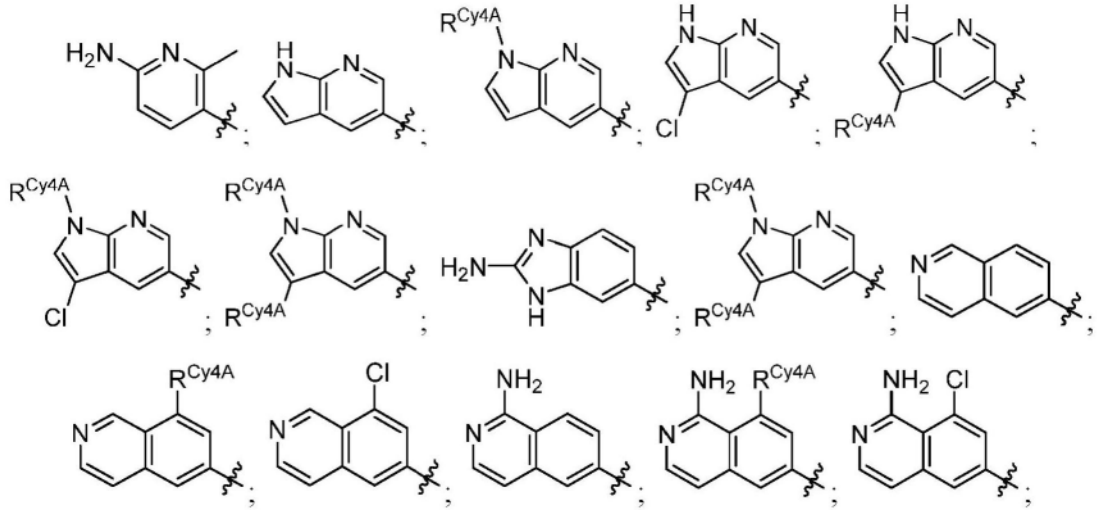
和

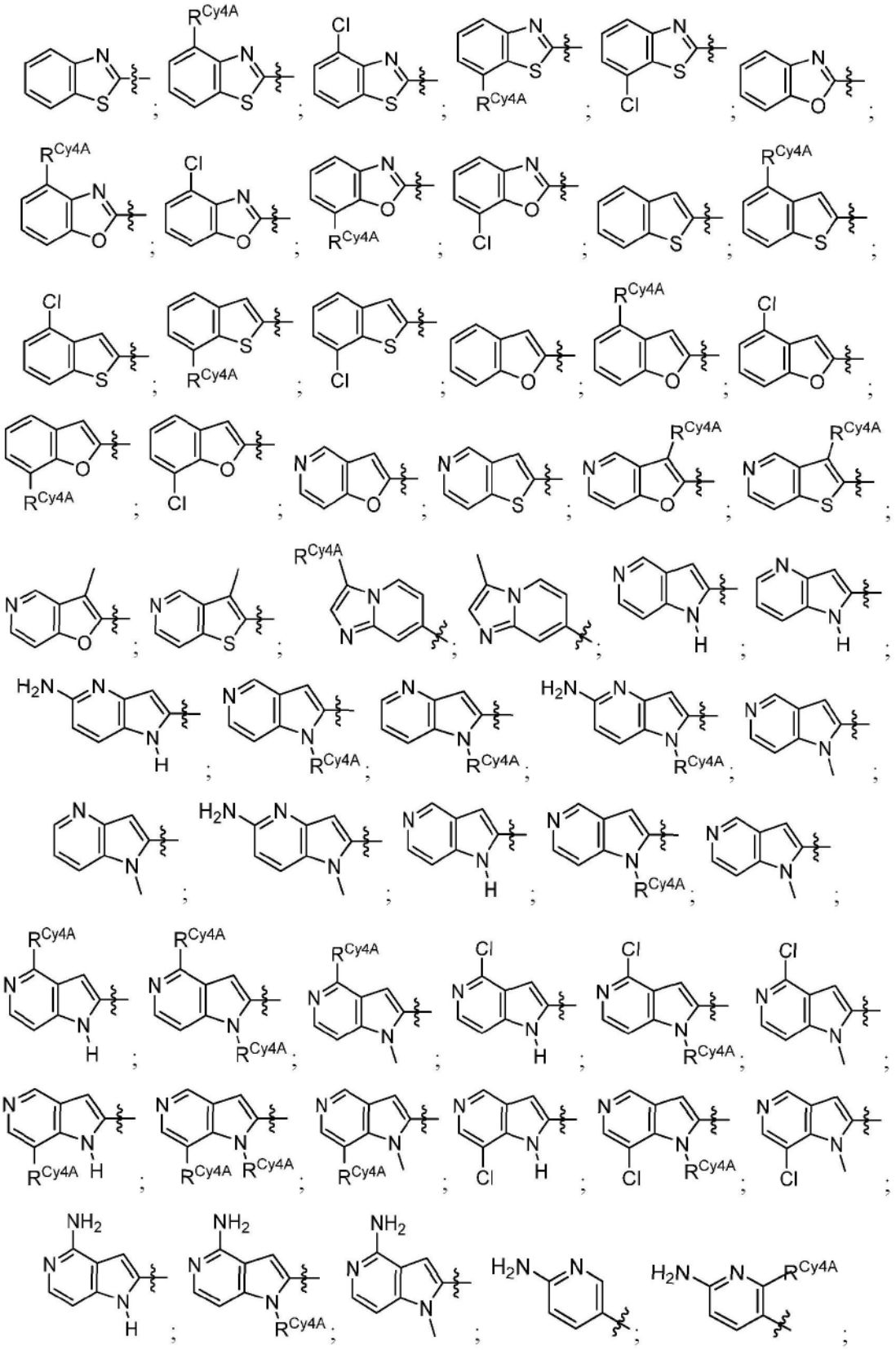
[0735] 在一些实施方案中,在定义Cy^{4A}的式中,R^{a41}为C_{1-6}烷基,例如甲基,R^{b41}为C_{1-6}烷基,例如甲基,R^{b41}为C_{1-6}卤代烷基,例如三氟甲基,和R^{c41}为烷基,例如甲基。

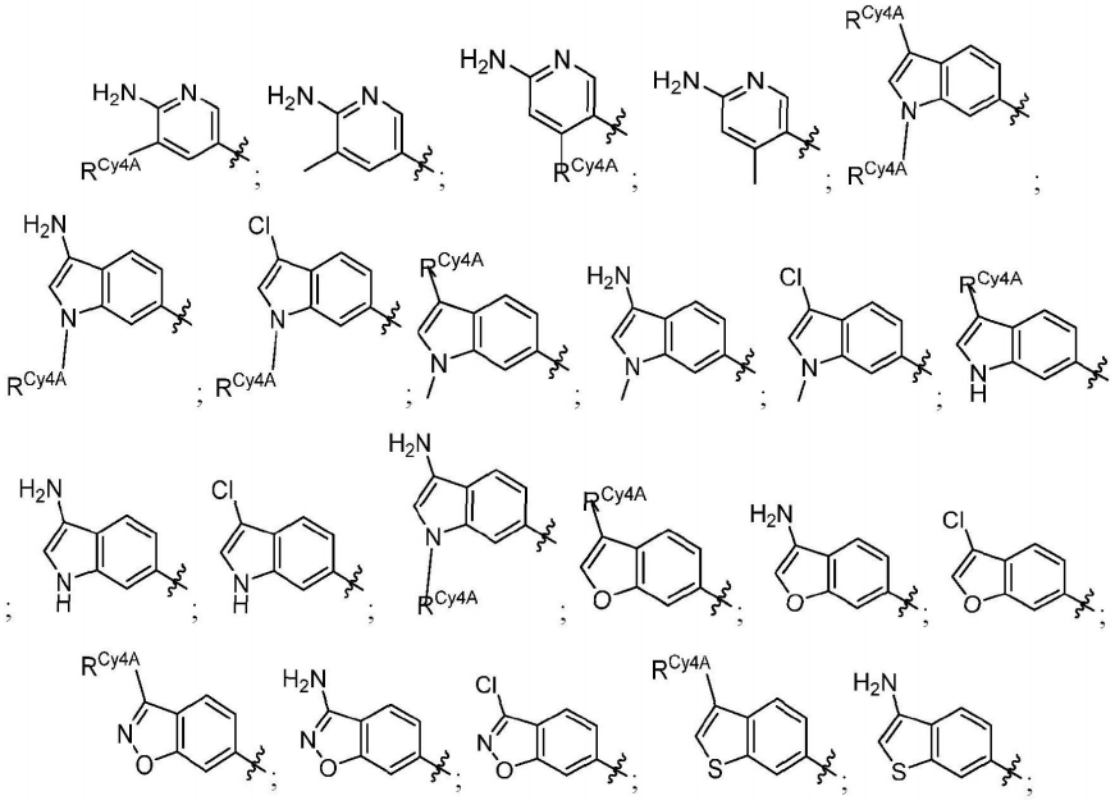
[0736] 在一些实施方案中,Cy^{4A}为未取代或取代的杂芳基。

[0737] 在一些实施方案中,Cy^{4A}为未取代或取代的吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基或1H-苯并[d]咪唑-6-基。

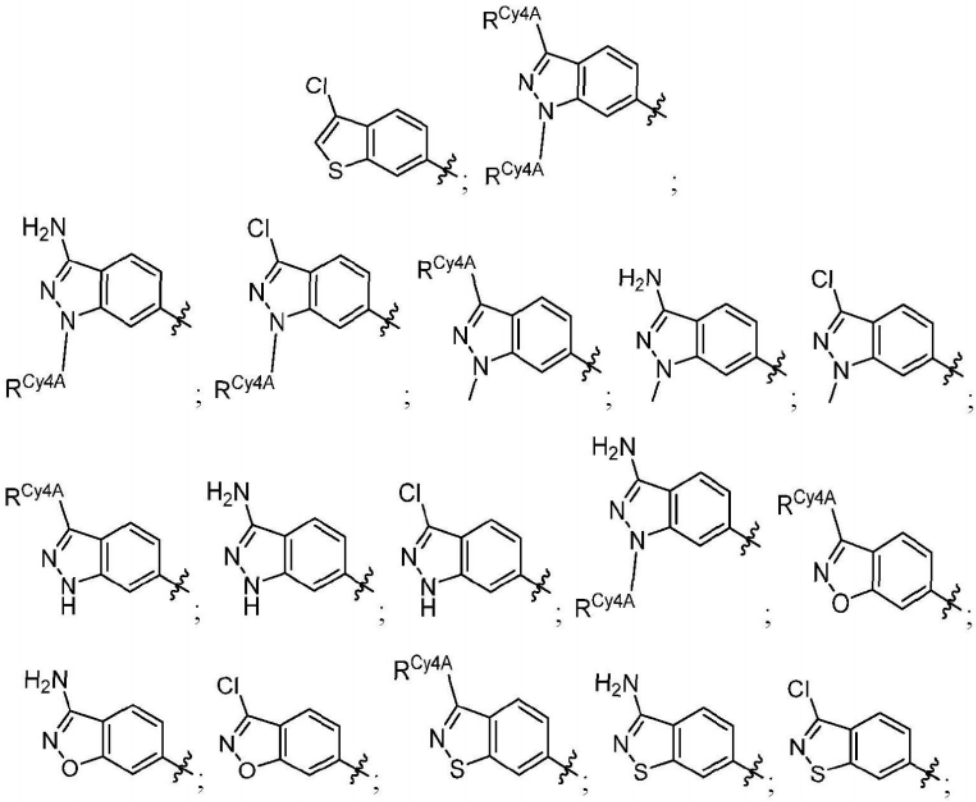
[0738] 在一些实施方案中,Cy^{4A}为下式的任何一个:

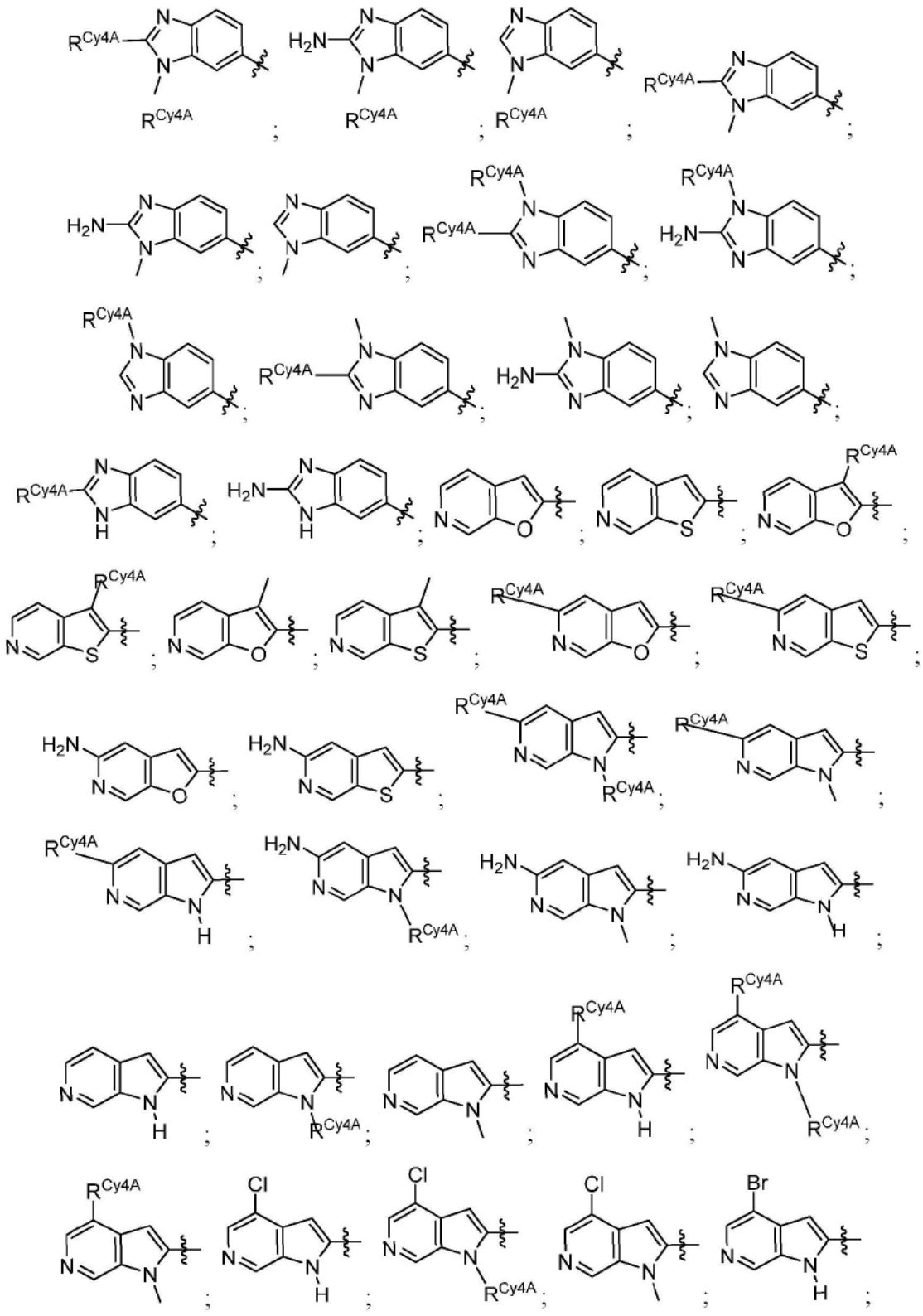
[0739] 

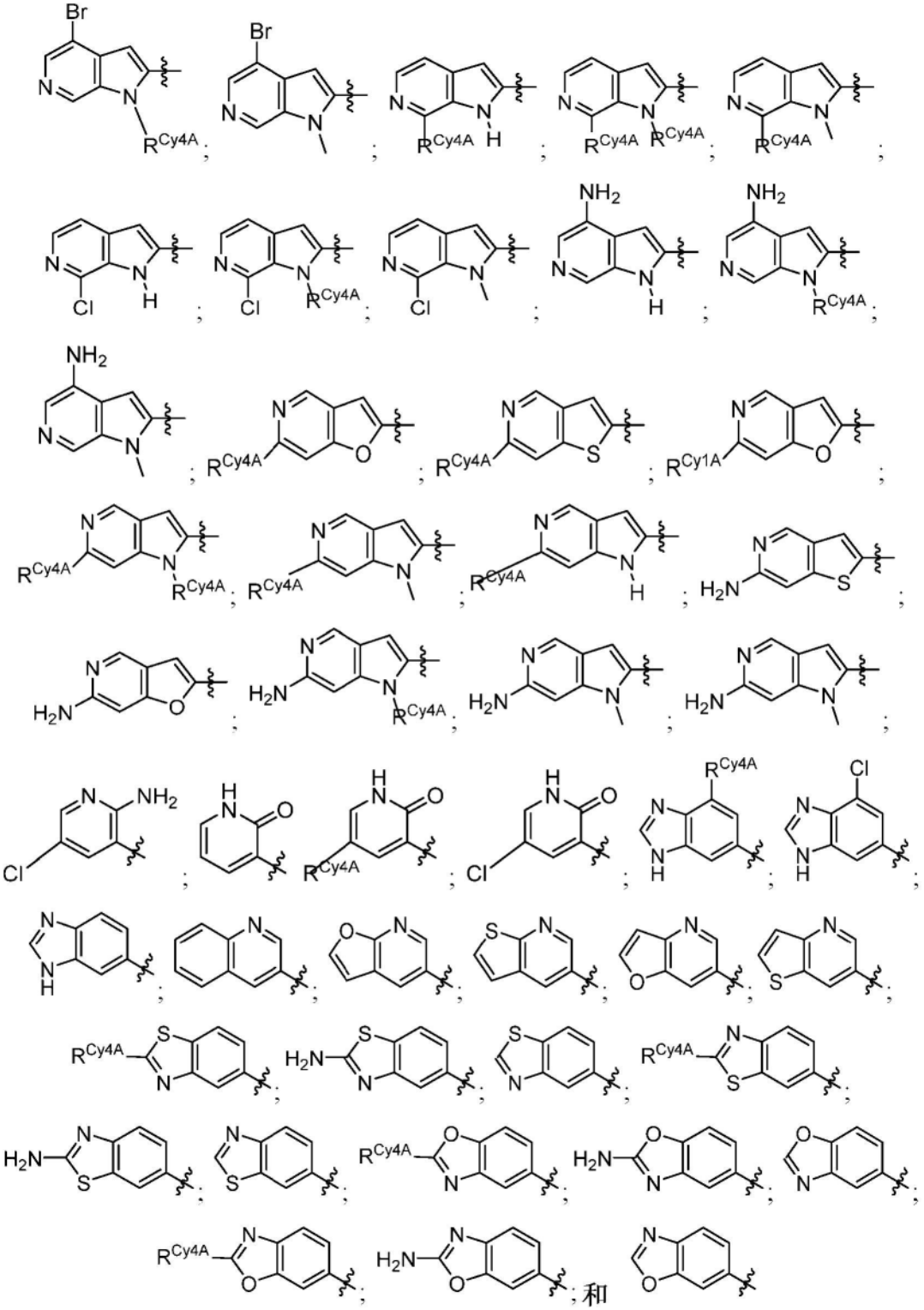
[0740] 



[0741]



[0742] 

[0743] 

[0744] 在一些实施方案中,在定义Cy^{4A}的式中的各R^{Cy4A}独立地为C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基,优选甲基,或卤素例如F、Cl或Br,优选Cl。

[0745] 在一些实施方案中,在定义Cy^{4A}的式中的与氮连接的各R^{Cy4A}为C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基。

[0746] 在一些实施方案中,R^{41}为C_{1-6}烷基。

[0747] 在一些实施方案中,R^{41}为H。

[0748] 在一些实施方案中,R^{41}为甲基。

[0749] 在一些实施方案中,R^{42}为H。

[0750] 在一些实施方案中,R^{42}为未取代的C_{1-6}烷基,例如甲基。

[0751] 在一些实施方案中,R^{42}为Cy^{4B}。

[0752] 在一些实施方案中,R^{42}为取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基。

[0753] 在一些实施方案中,R^{42}为取代的C_{1-6}烷基。

[0754] 在一些实施方案中,R^{42}为取代的C_{1-6}烷基,其中形成R^{42}的C_{1-6}烷基被1、2或3个取代基取代,所述取代基选自Cy^{4B}、卤素、CN、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代;条件是不多于一个取代基为$Cy^{4B}$。

[0755] 在一些实施方案中,形成R^{42}的取代的C_{1-6}烷基被至少一个取代基取代,其中所述取代基包括Cy^{4B}。

[0756] 在一些实施方案中,形成R^{35}的取代的C_{1-6}烷基被至少一个取代基取代,其中所述取代基为Cy^{4B}。

[0757] 在一些实施方案中,R^{42}为$(CH_2)_{1-5}Cy^{4B}$。

[0758] 在一些实施方案中,R^{42}为CH_2Cy^{4B}。

[0759] 在一些实施方案中,Cy^{4B}为未取代的C_{6-10}芳基,例如未取代的苯基或萘基,例如1-萘基或2-萘基,Cy^{4B}为未取代的5-10元杂芳基,例如未取代的吡啶基,例如未取代的2-、3-或4-吡啶基、未取代的喹啉基,例如未取代的2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、未取代的苯并[b]噻吩基例如未取代的2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基、或未取代的吲哚基,例如未取代的吲哚-2-基、-3-基、-4-基、-5-基、-6-基或-7-基,Cy^{4B}为未取代的C_{3-10}环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基,或Cy^{4B}为未取代的4-10元杂环烷基。

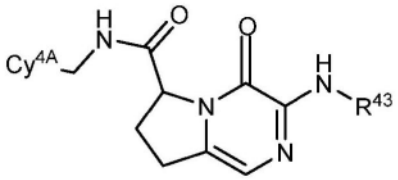
[0760] 在一些实施方案中,Cy^{4B}为取代的C_{6-10}芳基,例如取代的苯基或萘基,例如1-萘基或2-萘基,Cy^{4B}为取代的5-10元杂芳基,例如取代的吡啶基,例如取代的2-、3-或4-吡啶基、取代的喹啉基,例如取代的2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、取代的苯并[b]噻吩基例如取代的2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基,或取代的吲哚基,例如取代的吲哚-2-基、-3-基、-4-基、-5-基、-6-基或-7-基,Cy^{4B}为取代的C_{3-10}环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基,或Cy^{4B}为取代的4-10元杂环烷基。

[0761] 在一些实施方案中,R^{41}和R^{42}与它们所连接的原子以及连接R^{41}和R^{42}所连接的原子的氮原子一起形成4-7元杂环烷基环;其任选地进一步被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R^{Cy4B}、卤素、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a41}、S^{Ra41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NOR^{a41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NOC(O)R^{b41})NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代。

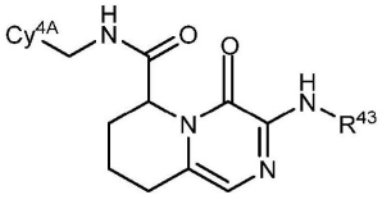
[0762] 在一些实施方案中,R^{41}和R^{42}与它们所连接的原子以及连接R^{41}和R^{42}所连接的原子的氮原子一起形成5或6元杂环烷基环。

[0763] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(IV-1)、(IV-2)、(IV-1a)、(IV-1b)、(IV-2a)或(IV-2b),

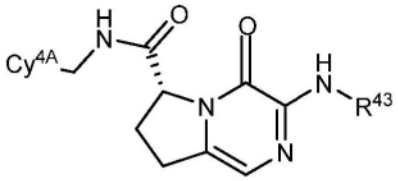
[0764]



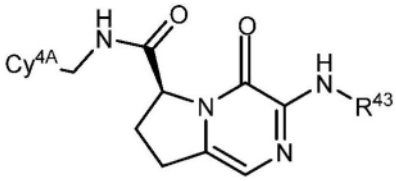
(IV-1)



(IV-2)

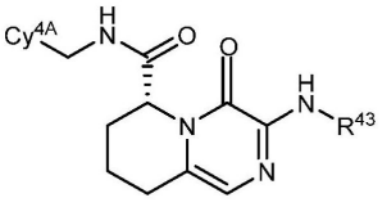


(IV-la)

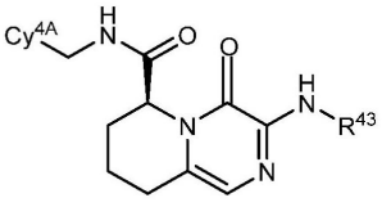


(IV-lb)

[0765]



(IV-2a)



(IV-2b)

[0766] 在一些实施方案中,R^{43}为Cy^{4C}。

[0767] 在一些实施方案中,R^{43}为未取代的C_{1-6}烷基。

[0768] 在一些实施方案中,R^{43}为取代的C_{1-6}烷基。

[0769] 在一些实施方案中,形成R^{43}的取代的C_{1-6}烷基被至少一个取代基取代,所述取代基独立地选自:1、2或3个取代基,所述取代基选自Cy^{4C}、卤素、CN、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$和氧代。

[0770] 在一些实施方案中,形成R^{43}的取代的C_{1-6}烷基被至少一个取代基取代,其中所述取代基包括Cy^{4C}。

[0771] 在一些实施方案中,形成R^{43}的取代的C_{1-6}烷基被一个取代基取代,其中所述取代基为Cy^{4C}。

[0772] 在一些实施方案中,R^{43}为$(CH_2)_{1-5}Cy^{4C}$。

[0773] 在一些实施方案中,R^{43}为CH_2Cy^{4C}。

[0774] 在一些实施方案中,R^{43}为$CH_2CH_2Cy^{4C}$。

[0775] 在一些实施方案中,R^{43}为CF_2Cy^{4C}或$CF_2CH_2Cy^{4C}$。

[0776] 在一些实施方案中,Cy^{4C}为未取代的C_{6-10}芳基,例如苯基,1-萘基或2-萘基。

[0777] 在一些实施方案中,Cy^{4C}为未取代的5-10元杂芳基,例如未取代的吡啶基,例如未取代的2-、3-或4-吡啶基、未取代的喹啉基,例如未取代的2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、未取代的苯并[b]噻吩基例如未取代的2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基、或未取代的吲哚基,例如未取代的吲哚-2-基、-3-基、-4-基、-5-基、-6-基或-7-基。

[0778] 在一些实施方案中,Cy^{4C}为未取代的C_{3-10}环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环

己基或环庚基。

[0779] 在一些实施方案中,Cy^{4C}为未取代的4-10元杂环烷基。

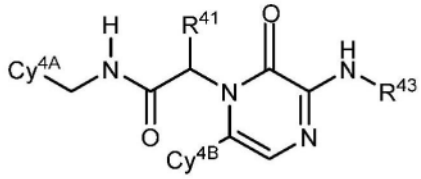
[0780] 在一些实施方案中,Cy^{4C}为取代的C_{6-10}芳基,例如取代的苯基、取代的1-萘基或取代的2-萘基。

[0781] 在一些实施方案中,Cy^{4C}为取代的5-10元杂芳基,例如取代的吡啶基,例如取代的2-、3-或4-吡啶基、取代的喹啉基,例如取代的2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、取代的苯并[b]噻吩基例如取代的2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基,或取代的吲哚基,例如取代的吲哚-2-基、-3-基、-4-基、-5-基、-6-基或-7-基。

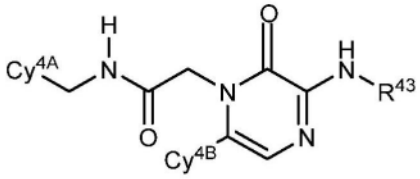
[0782] 在一些实施方案中,Cy^{4C}为取代的C_{3-10}环烷基例如取代的环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0783] 在一些实施方案中,Cy^{4C}为取代的4-10元杂环烷基。

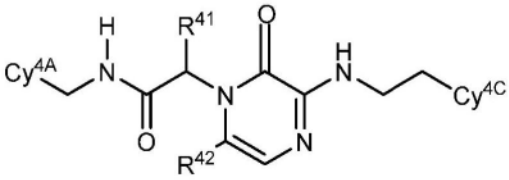
[0784] 在一些实施方案中,所述化合物是根据任何下式(IV-3)-(IV-7)、(IV-3a)、(IV-3b)、(IV-5a)、(IV-5b)、(IV-7a)或(IV-7b):



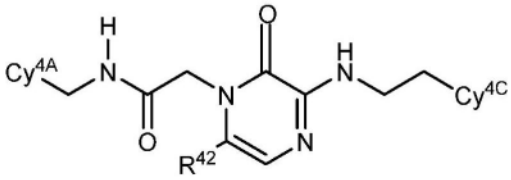
(IV-3)



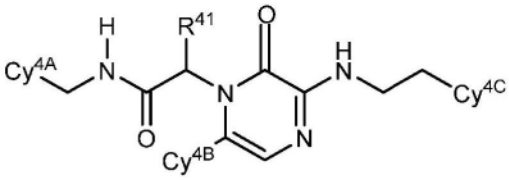
(IV-4)



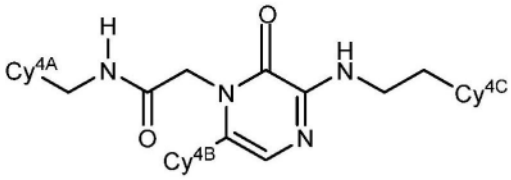
(IV-5)



(IV-6)

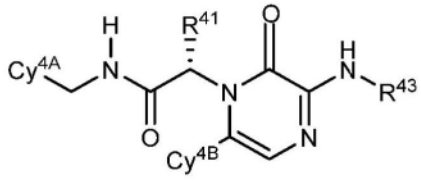


(IV-7)

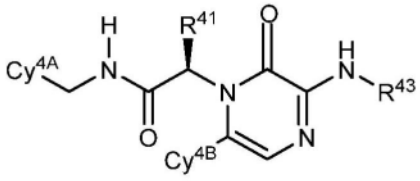


(IV-8)

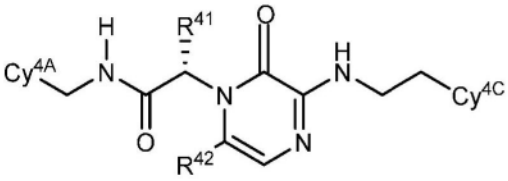
[0785]



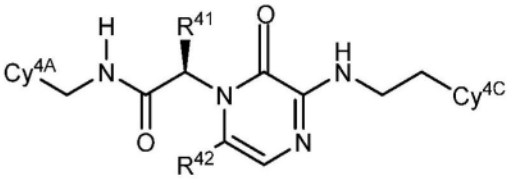
(IV-3a)



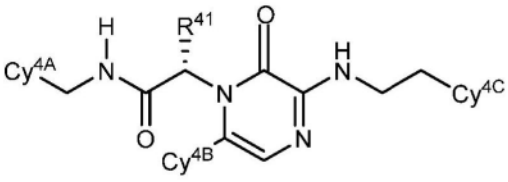
(IV-3b)



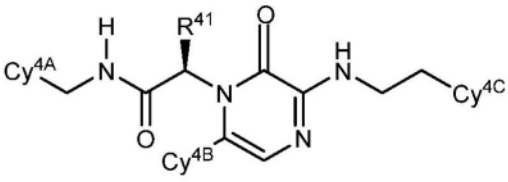
(IV-5a)



(IV-5b)



(IV-7a)



(IV-7b)

[0786] 在一些实施方案中,R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、R^{d41}、R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、和R^{d42}各自独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0787] 在一些实施方案中,各R^{e41}和各R^{e42}为H。

[0788] 在一些实施方案中,式(IV)的化合物和其实施方案可以为盐形式,例如药学上可接受的盐。

[0789] 式(Iv)的化合物和其实施方案可用作MASP-2的抑制剂并用于治疗用途。式(IV)的化合物和其实施方案可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(IV)的化合物或其实施方案,任选地为盐形式。

[0790] 在一些实施方案中,以药物组合物的形式提供式(IV)的化合物或其实施方案,所述药物组合物包含所述化合物或其盐,例如药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0791] 在某些方面,所述化合物为选自实施例中所述的式(IV)的化合物的一个或多个,包括表31中列出的化合物,例如相对于凝血酶,对MASP-2具有选择性的化合物)。在某些方面,定义式(IV)的化合物的一个或多个变量(例如Cy^{4A}、R^{Cy4A}、Cy^{4B}、R^{Cy4B}、Cy^{4C}、R^{Cy4C}、R^{41}、R^{42}、R^{43}、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、R^{d41}、R^{e41}、R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、R^{d42}和R^{e42})选自实施例中式(IV)的化合物中的相应取代基,所述化合物包括在表31中列出的化合物,优选相对于凝血酶,对MASP-2具有选择性的那些化合物。

[0792] 在某些方面,本发明提出立体化学纯的对映异构体或非对映异构体(例如具有一个或多个手性中心的光学活性化合物)。除非另外具体指出,对于具有一个或多个立体中心的任何发明化合物,本发明意在包括并描述纯的(+)和(-)对映异构体、任何其他非对映异构体、富含对映异构体或非对映异构体的混合物(例如10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%或95%对映异构或非对映异构过量),和对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。

[0793] 在某些方面,本发明提出所示化学结构的药学上可接受的盐(例如氢卤盐,例如盐酸盐或二盐酸盐)。药学上可接受的盐的实例记载于例如Burge,S.M.等人,J.Pharm.Sci 1977,66,1-19。它们包括氯化物、溴化物、碘化物、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、芳基磺酸盐、烷基磺酸盐、脂肪酸的盐等。可以通过本领域技术人员已知的各种方法(包括采用共轭酸或碱的沉淀)制备盐(例如采用气体HCl或HCl溶液处理)。

[0794] 在某些方面,本发明提出前药。前药是在生理条件下通常通过水解、氧化或还原转化成生物活性形式的化合物(例如酯至酸形式;氨基甲酸酯至氨基或羟基;羟基脒至脒)。示例性前药记载于例如Tilley,J.W.,"Prodrugs of Benzamide,"Prodrugs 2007,191-222;Peterlin-Masic等人.Curr.Pharma.Design 2006,12,73-91。关于脒基团的前药包括偕胺肟、O-烷基偕胺肟、酰基脒、氨基甲酸酯、1,2,4-噁二唑啉-4-酮等。

[0795] 在某些方面,所述化合物可用于相对于凝血酶选择性地抑制MASP-2,所述方法包括施用本文所述的化合物。在某些方面,MASP-2:凝血酶的选择性比为至少1.1:1、1.25:1、1.5:1、1.75:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1或30:1。

[0796] E.式VA、VB、VIA、VIB、VIIA和VIIB的化合物

[0797] 1.另外的化学定义

[0798] 以下定义在本文中适用于涉及本文中公开的式(VA)、(VB)、(VIA)、(VIB)、(VIIA)和(VIIB)的化合物的本部分(II)(E)和权利要求书。

[0799] 术语“烷氧基”是指直链或支链的饱和或不饱和的在醚基团中包含至少一个氧原

子的烃(例如EtO-)。所述链可以包含指定数量的碳原子。例如“C_1-C_{12}烷氧基”表示可以具有1至12(包括端值)个碳原子和至少一个氧原子的基团。C_1-C_{12}烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基和己氧基。

[0800] 术语“烷基”包括可以为直链或支链的脂族烃链。所述链可以包含指定数量的碳原子。例如,C_1-C_{12}表示该基团在其中可以具有1至12个(包括端值)碳原子。如果没有另外指明,烷基具有约1至约20个碳原子。在一个方面,烷基在链中具有1至约12个碳原子。在另一方面,烷基(“低级烷基”)在链中具有1至约6个碳原子。实例可以包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基(iPr)、1-丁基、2-丁基、异丁基(iBu)、叔丁基、戊基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、环戊基或环己基。在一个方面,烷基可以排除甲基(例如在链中2至6个碳原子)。

[0801] 本文中使用的术语“芳基”包括含6至18个碳的环状芳族碳环体系。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、并四苯基、联苯基和菲基。

[0802] 术语“芳基烷基”和“芳烷基”,可交换地使用,包括本文中定义的烷基,其中至少一个氢取代基已经被本文中定义的芳基替代。实例包括但不限于苄基、1-苯基乙基、4-甲基苄基和1,1,-二甲基-1-苯基甲基。

[0803] 本文中使用的术语“环烷基”包括可以含有指定数量的碳原子的环烃基。例如C_3-C_{12}表示该基团可以在其中具有3至12个(包括端值)碳原子。如果没有另外指明,环烷基包括约3至约20个碳原子。在一个方面,环烷基在基团中具有3至约12个碳原子。在另一方面,环烷基在基团中具有3至约7个碳原子。实例可以包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、4,4-二甲基环己基、和环庚基。

[0804] 本文中使用的“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴或碘。在一个方面,“卤代”包括氟或氯(优选氯)。

[0805] 术语“杂芳基”包括具有约4至约14个环原子(例如4至10或5至10个原子)的含至少一个杂原子的单和二环芳基。在术语杂芳基中使用的杂原子是指氧、硫和氮。杂芳基的氮原子任选地氧化成相应的N-氧化物。实例包括但不限于吡嗪基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹喔啉基、酞嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咱基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹唑啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4-三嗪基和苯并噻唑基。

[0806] 本文中使用的“杂环基”包括具有约4至约10个环原子(例如5至约8个环原子,或5至约6个环原子)的非芳族饱和单环或多环环系,其中所述环系中的一个或多个原子为除碳之外的一种或多种元素,例如氮、氧或硫。杂环基任选地包含至少一个sp^2-杂化原子(例如引入羰基、内环烯烃或外环烯烃的环)。在一些实施方案中,杂环基的氮或硫原子任选地氧化成相应的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。单环杂环基环的实例包括但不限于哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,4-二氧杂环己烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基和四氢噻喃基。

[0807] 本文中使用的术语“羟基烷基”包括其中至少一个氢取代基已经被醇(-OH)基团替代的烷基。在某些方面,羟基烷基具有一个醇基。在某些方面,羟基烷基具有一个或两个醇

基,各自在不同的碳原子上。在某些方面,羟基烷基具有1、2、3、4、5或6个醇基。实例可以包括但不限于羟基甲基、2-羟基乙基和1-羟基乙基。

[0808] 术语“高渗的”是指制剂的渗透压高于人的渗透压(即大于350mOsm/KglHhO)。

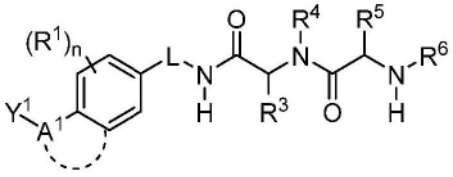
[0809] 当任何两种取代基或任何两个相同取代基的例子“独立地选自”一列供选择的基团时,所述基团可以相同或不同。例如,如果R^a和R^b独立地选自烷基、氟、氨基和羟基烷基组成的组,则具有两个R^a基团和两个R^b基团的分子可具有全部为烷基的基团(例如,四个不同的烷基)。或者,第一个R^a可以是烷基,第二个R^a可以是氟,第一个R^b可以是羟基烷基和第二个R^b可以是氨基(或选自该组的任何其它取代基)。或者,R^a和第一个R^b可以都是氟,而第二个R^b可以是烷基(即,一些对的取代基可以相同,而其它对可以不同)。

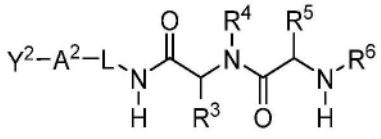
[0810] 本文所用的术语“盐”是指化合物的酸或碱盐,如ZNA或另一种2-(酰基氨基)咪唑。药学上可接受的盐的示例性实例是阳离子盐,例如碱金属和碱土金属(例如钠、锂、钾、钙和镁)盐,铵(铵、三甲基铵、二乙基铵和三-(羟基甲基)-甲基-铵)盐,无机酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐,有机羧酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐,有机磺酸(甲磺酸)盐和季铵(甲基碘、乙基碘等)盐。关于合适的药学上可接受的盐的其它信息可见于Remington's, Pharmaceutical Sciences(current edition),Mack Publishing Co.,Easton,PA,其通过引用并入本文。

[0811] 术语“其盐”可应用于相关马库什组的任何前述成员。例如,由A、B、C及其盐组成的组在其范围内包括为A的盐的实施方案、为B的盐的实施方案和为C的盐的实施方案。

[0812] 2.式VA和VB的化合物

[0813] 在某些方面,本公开内容提供具有式(VA)或(VB)的化合物:

[0814]  **(VA),**

 **(VB)**

[0815] 或其盐;其中:

[0816] A^1为选自以下的成员:-(C=NH)-、-(C=NOR^a)-、-[C=NO(C=O)R^a]-、-[C=N[O(C=O)ZR^b]}-、稠合的5-或6-元杂环基和稠合的5-或6-元杂芳基;

[0817] 当A^1为-(C=NH)-时,Y^1选自-NH_2、-NH(C=O)R^{a}和-NH(C=O)ZR^b;

[0818] 当A^1为-(C=NOR^a)-、-[C=NO(C=O)R^a]-或-{C=N[O(C=O)ZR^b]}-时,Y^1为-NH_2;

[0819] 当A^1为稠合的杂环基或杂芳基时,Y^1为-NH_2或卤素,和A^1被m个另外的R^1基团取代;

[0820] 各R^a和R^b独立地选自C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基和C_7-C_{12}芳基烷基;其中R^a具有m个选自以下的取代基:C_1-C_6烷基、羟基、羟基(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_9烷氧基烷基、氨基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;或者R^a和R^b结合形成具有m个选自以下的取代基的杂环基环:C_1-C_6烷基、羟基、C_1-C_6烷氧基和卤素;

[0821] 各Z独立地选自O和S;

[0822] A^2为选自以下的成员:C_3-C_6杂芳基、C_6芳基和C_2-C_6烷基;

[0823] 当A^2为C_3-C_6杂芳基时,Y^2选自-NH_2、-CH_2NH_2、氯、-(C=NH)NH_2、-(C=NH)NH(C=O)R^a、-(C=NH)NH(C=O)ZR^b、-(C=NOR^a)NH_2、-[C=NO(C=O)R^a]NH_2和-{C=N[O(C=O)ZR^b]}NH_2;和A^2被m个另外的R^1基团取代;

[0824] 当A^2为C_6芳基时,Y^2选自氨基甲基、羟基和卤素,和A^2被m个另外的R^1基团取代;

[0825] 当A^2为C_2-C_6烷基时,Y^2选自-NH(C=NH)NH_2、-NH(C=NH)NH(C=O)R^a和-NH(C=NH)NH(C=O)ZR^b;

[0826] 各R^1为独立地选自以下的成员:C_1-C_6烷基、羟基、C_1-C_6烷氧基、氨基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;

[0827] m和n各自独立地选自0至3的整数;

[0828] L为-$(O)_p$-$(C(R^{2a})(R^{2b}))_q$-,

[0829] 各R^{2a}或R^{2b}为独立地选自氢和氟的成员;

[0830] p为0至1的整数;

[0831] q为1至2的整数;

[0832] R^3为选自以下的成员:氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基和羧基(C_1-C_6烷基);或者R^3和R^4结合形成氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶环;

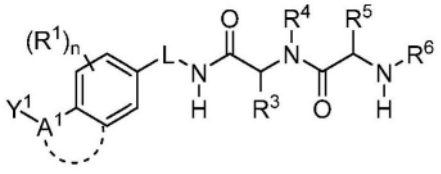
[0833] R^4为选自以下的成员:氢和C_1-C_6烷基;或者R^4和R^3结合形成氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶环;

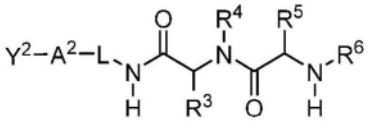
[0834] R^5为选自以下的成员:C_3-C_7环烷基、C_4-C_8环烷基烷基、杂芳基和具有0至3个R^{13}取代基的C_7-C_{12}芳基烷基或杂芳基烷基;或者R^5和R^6结合形成具有0至3个R^{13}取代基的杂环;

[0835] R^6为选自以下的成员:氢、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、羧基(C_1-C_6烷基)、具有0至3个R^{13}取代基的C_7-C_{12}芳基烷基或杂芳基烷基、氨基(C_1-C_8烷基)和酰胺基(C_1-C_8烷基);或者R^6和R^5结合形成具有0至3个R^{13}取代基的杂环;和

[0836] 各R^{13}为独立地选自以下的成员:C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、(C_6-C_{10}芳基)C_1-C_6烷基、羧基(C_1-C_6烷基氧基)、杂芳基、(C_6-C_{10}杂芳基)C_1-C_6烷基、杂环基、羟基、羟基(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_9烷氧基烷基、氨基、C_1-C_6酰胺基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;或者两个R^{13}基团结合形成稠合的C_6-C_{10}芳基、C_6-C_{10}杂芳基或C_5-C_7环烷基环。

[0837] 在某些方面,本公开内容提供具有式(VA)或(VB)的化合物:

[0838]  **(VA)**,

 **(VB)**

[0839] 或其盐;其中:

[0840] A^1为选自包括以下的组的成员:-(C=NH)-、-(C=NOR^a)-、

[0841] -[C=NO(C=O)R^a]-、-[C=N[O(C=O)ZR^b]}-、稠合的5-或6-元杂环基、和稠合的5-或6-元杂芳基;

[0842] 当A^1为-(C=NH)-时,Y^1选自包括以下的组:$-NH_2$、-NH(C=O)R^a和-NH(C=O)ZR^b;

[0843] 当A^1为-(C=NOR^a)-、-[C=NO(C=O)R^a]-或-{C=N[O(C=O)ZR^b]}-时,Y^1为$-NH_2$;

[0844] 当A^1为稠合的杂环基或杂芳基时,Y^1为$-NH_2$或卤素,和A^1被m个另外的R^1基团取代;

[0845] 各R^a和R^b独立地选自包括以下的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基和C_7-C_{12}芳基烷基;其中R^a具有m个选自包括以下的组的取代基:C_1-C_6烷基、羟基、羟基(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_9烷氧基烷基、氨基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;或者R^a和R^b结合形成具有m个选自包括以下的组的取代基的杂环基环:C_1-C_6烷基、羟基、C_1-C_6烷氧基和卤素;

[0846] 各Z独立地选自包括以下的组:O和S;

[0847] A^2为选自包括以下的组的成员:C_3-C_6杂芳基、C_6芳基、和C_2-C_6烷基;

[0848] 当A^2为C_3-C_6杂芳基时,Y^2选自包括以下的组:$-NH_2$、

[0849] $-CH_2NH_2$、氯、-(C=NH)NH_2、-(C=NH)NH(C=O)R^a、-(C=NH)NH(C=O)ZR^b、-(C=NOR^a)NH_2、-[C=NO(C=O)R^a]NH_2和-{C=N[O(C=O)ZR^b]}NH_2;和A^2被m个另外的R^1基团取代;

[0850] 当A^2为C_6芳基时,Y^2选自包括以下的组:氨基甲基、羟基和卤素,和A^2被m个另外的R^1基团取代;

[0851] 当A^2为C_2-C_6烷基时,Y^2选自包括以下的组:-NH(C=NH)NH_2、-NH(C=NH)NH(C=O)R^a和-NH(C=NH)NH(C=O)ZR^b;

[0852] 各R^1为独立地选自包括以下的组的成员:C_1-C_6烷基、羟基、C_1-C_6烷氧基、氨基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;

[0853] m和n各自独立地选自0至3的整数;

[0854] L为$-(O)_p-(C(R^{2a})(R^{2b}))_q-$,

[0855] 各R^{2a}或R^{2b}为独立地选自包括以下的组的成员:氢和氟;

[0856] p为0至1的整数;

[0857] q为1至2的整数;

[0858] R^3为选自包括以下的组的成员:氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基和羧基(C_1-C_6烷基);或者R^3和R^4结合形成氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶环;

[0859] R^4为选自包括以下的组的成员:氢和C_1-C_6烷基;或者R^4和R^3结合形成氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶环;

[0860] R^5为选自包括以下的组的成员:C_3-C_7环烷基、C_4-C_8环烷基烷基、杂芳基和具有0至3个R^{13}取代基的C_7-C_{12}芳基烷基或杂芳基烷基;或者R^5和R^6结合形成具有0至3个R^{13}取代基的杂环;

[0861] R^6为选自包括以下的组的成员:氢、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、羧基(C_1-C_6烷基)、具有0至3个R^{13}取代基的C_7-C_{12}芳基烷基或杂芳基烷基、氨基(C_1-C_8烷基)和酰胺基(C_1-C_8烷基);或者R^6和R^5结合形成具有0至3个R^{13}取代基的杂环;和

[0862] 各R^{13}为独立地选自包括以下的组的成员:C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、羧基(C_1-C_6烷基氧基)、杂芳基、杂环基、羟基、羟基(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_9烷氧基烷基、氨基、C_1-C_6酰胺基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;或者两个R^{13}基团结合形成稠合的C_6-C_{10}芳基、C_6-C_{10}杂芳基或C_5-C_7环烷基环,

[0863] 条件是所述化合物不是美拉加群。

[0864] 在某些方面,所述化合物具有式VA。

[0865] 在某些方面,A^1为-(C=NH)-。在某些方面,A^1为-NH(C=O)R^a。在某些方面,A^1为-NH(C=O)ZR^b。在某些方面,Z为O、S或N。

[0866] 在某些方面,A^1为-(C=NH)-。在某些方面,Y^1为-NH_2。在某些方面,Y^1为-NH(C=O)R^a。在某些方面,Y^1为-NH(C=O)ZR^b。

[0867] 在某些方面,A^1为-(C=NOR^a)-。在某些方面,Y^1为-NH_2。在某些方面,Y^1为-NH(C=O)R^a。在某些方面,Y^1为-NH(C=O)ZR^b。

[0868] 在某些方面,R^a或R^b为C_1-C_6烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基。在某些方面,R^a或R^b为C_3-C_{10}环烷基,例如环己基、环戊基或环丙基。在某些方面,R^a或R^b为C_6-C_{10}芳基,例如苯基或取代的苯基(例如4-甲氧基苯基)。在某些方面,R^a或R^b为C_7-C_{12}芳基烷基,例如苄基或4-甲氧基苄基。

[0869] 在某些方面,A^1为稠合的杂芳基。在某些方面,A^1为喹诺酮。在某些方面,A^1为异喹啉。在某些方面,A^1为苯并咪唑。在某些方面,Y^1为-NH_2。

[0870] 在某些方面,Y^1为-NH_2。

[0871] 在某些方面,所述化合物具有式VB。

[0872] 在某些方面,A^2为C_6芳基。在某些方面,A^2为C_3-C_6杂芳基。

[0873] 在某些方面,A^2被m个另外的R^1基团取代,所述基团例如卤素、羟基、C_2-C_6烷基或C_1-C_4甲氧基。

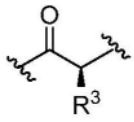
[0874] 在某些方面,Y^2为卤素(例如氯)。在某些方面,Y^2为3-氯。在某些方面,Y^2为氨基甲基(例如4-氨基甲基)。

[0875] 在某些方面,A^2为C_2-C_6烷基。

[0876] 在某些方面,Y^2为-NH(C=NH)NH_2。

[0877] 在某些方面,Y^2选自-NH(C=NH)NH_2、-NH(C=NH)NH(C=O)R^a和-NH(C=NH)NH(C=O)ZR^b。在某些方面,Y^2为-NH(C=NH)NH_2。在某些方面,Y^2为-NH(C=NH)NH(C=O)R^a。在某些方面,Y^2为-NH(C=NH)NH(C=O)ZR^b。

[0878] 在某些方面,所述化合物具有下式的R^3立体化学

[0879] 

。

[0880] 在某些方面,R^3为选自包括以下的组的成员:氢或甲基。在某些方面,R^3为氢。在某些方面,R^3为甲基。

[0881] 在某些方面,R^4为选自包括以下的组的成员:氢或甲基。在某些方面,R^4为氢。

[0882] 在某些方面,R^3和R^4结合形成氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶环。在某些方面,R^3和R^4结合形成吡咯烷环。在某些方面,R^3和R^4结合形成哌啶环。

[0883] 在某些方面,R^5为选自包括以下的组的成员:2,3-二氢-1H-茚-2-基、环己基、环己基甲基、苯基、苄基、苯乙基和苯丙基,其具有0至3个R^{13}取代基。

[0884] 在某些方面,R^5为选自包括以下的组的成员:苯乙基、4-甲基苯乙基、4-氯苯乙基、4-氟苯乙基和苯丙基。在某些方面,R^5为选自包括以下的组的成员:苯乙基、4-甲基苯乙基、4-氯苯乙基、4-氟苯乙基、3-甲基苯乙基、3-氯苯乙基、3-氟苯乙基、2-甲基苯乙基、2-氯苯乙基、2-氟苯乙基、苯丙基、4-甲基苯丙基、4-氯苯丙基、4-氟苯丙基、3-甲基苯丙基、3-氯苯

丙基、3-氟苯丙基、2-甲基苯丙基、2-氯苯丙基和2-氟苯丙基。

[0885] 在某些方面，R^6为选自包括以下的组的成员：氨基(C_1-C_8烷基)和具有0至3个R^{13}取代基的C_7-C_{12}芳基烷基，

[0886] 在某些方面，R^6为选自包括以下的组的成员：氢和羧基甲基。

[0887] 在某些方面，R^6和R^5结合形成吡咯烷、八氢-1H-吲哚、3-苯基吡咯烷、哌啶、1,2,3,4-四氢异喹啉、2,5-二氢-1H-吡咯或1,2,3,6-四氢吡啶环。

[0888] 在某些方面，R^1为羟基或C_1-C_6烷氧基。在某些方面，R^1为羟基(例如2-羟基；3-羟基)。在某些方面，R^1为甲氧基(例如2-甲氧基)。

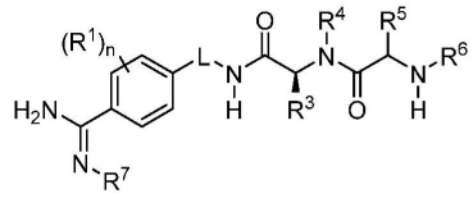
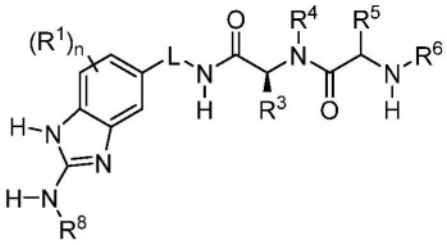
[0889] 在某些方面，m为0。在某些方面，m为1。在某些方面，n为0。在某些方面，n为1。在某些方面，m和n二者都为0。

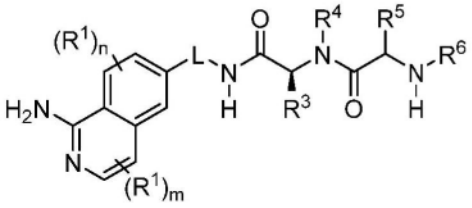
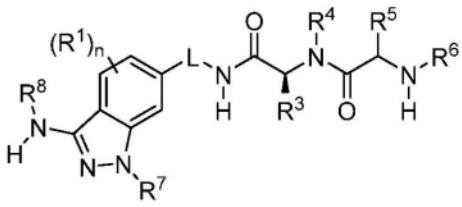
[0890] 在某些方面，p为0。在某些方面，p为1。

[0891] 在某些方面，q为1。在某些方面，p为0和q为1。

[0892] 在某些方面，各R^{2a}或R^{2b}为氢。在某些方面，L为亚甲基。在某些方面，L为亚乙基。

[0893] 在某些方面，式(VA)的化合物选自式(VC)、(VD)、(VE)和(VF)的化合物：

[0894]  **(VC)**,  **(VD)**,

 **(VE)**,  **(VF)**,

[0895] 和其盐；其中：

[0896] R^7为选自包括以下的组的成员：氢、羟基和C_1-C_6烷基；

[0897] R^8为选自包括以下的组的成员：氢和C_1-C_6烷基；和

[0898] m和n各自独立地选自0至2的整数。

[0899] 在某些方面，所述化合物具有式(VC)。在某些方面，所述化合物具有式(VD)。在某些方面，所述化合物具有式(VE)。在某些方面，所述化合物具有式(VF)。

[0900] 在某些方面，R^7为氢。在某些方面，R^8为氢。

[0901] 式(VA)和(VB)的化合物和其实施方案，包括式(VC)、(VD)、(VE)和(VF)的化合物，可用作MASP-2的抑制剂并用于治疗用途。式(VA)和(VB)的化合物和其实施方案可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症，和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法，其包括向患者施用治疗有效量的式(VA)或(VB)的化合物或其实施方案，任选地为盐形式。

[0902] 在一些实施方案中，以药物组合物的形式提供式(VA)或(VB)的化合物或其实施方案，所述药物组合物包含所述化合物或其盐，例如药学上可接受的盐，和至少一种药学上可

接受的载体或赋形剂。

[0903] 在某些方面,所述化合物为选自实施例中的式(VA)和(VB)的化合物中的一个或多个,包括表31中列出的化合物,例如相对于凝血酶,对MASP-2具有选择性的化合物。在某些方面,R^1、R^a、R^b、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、R^5、R^6或R^{13}的一个或多个选自实施例中式(VA)和(VB)的化合物中的相应取代基,所述化合物包括在表31中列出的化合物,优选相对于凝血酶,对MASP-2具有选择性的那些化合物。

[0904] 在某些方面,本发明提出立体化学纯的对映异构体或非对映异构体(例如具有一个或多个手性中心的光学活性化合物)。除非另外具体指出,对于具有一个或多个立体中心的任何发明化合物,本发明意在包括并描述纯的(+)和(-)对映异构体、任何其他非对映异构体、富含对映异构体或非对映异构体的混合物(例如10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%或95%对映异构或非对映异构过量),和对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。

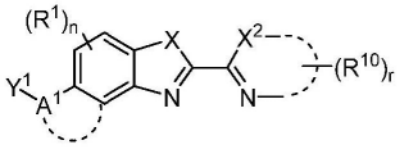
[0905] 在某些方面,本发明提出所示化学结构的药学上可接受的盐(例如氢卤盐,例如盐酸盐或二盐酸盐)。药学上可接受的盐的实例记载于例如Burge,S.M.等人,J.Pharm.Sci 1977,66,1-19。它们包括氯化物、溴化物、碘化物、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、芳基磺酸盐、烷基磺酸盐、脂肪酸的盐等。可以通过本领域技术人员已知的各种方法(包括采用共轭酸或碱的沉淀)制备盐(例如采用气体HCl或HCl溶液处理)。

[0906] 在某些方面,本发明提出前药。前药是在生理条件下通常通过水解、氧化或还原转化成生物活性形式的化合物(例如酯至酸形式;氨基甲酸酯至氨基或羟基;羟基脒至脒)。示例性前药记载于例如Tilley,J.W.,"Prodrugs of Benzamide,"Prodrugs 2007,191-222;Peterlin-Masic等人.Curr.Pharma.Design 2006,12,73-91。脒基团的前药包括偕胺肟、O-烷基偕胺肟、酰基脒、氨基甲酸酯、1,2,4-噁二唑啉-4-酮等。

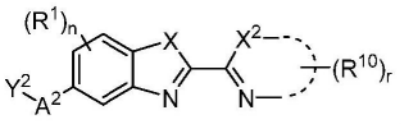
[0907] 在某些方面,所述化合物可用于相对于凝血酶选择性地抑制MASP-2,所述方法包括施用本文所述的化合物。在某些方面,MASP-2:凝血酶的选择性比为至少1.1:1、1.25:1、1.5:1、1.75:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1或30:1。

[0908] 3.式(VIA)和(VIB)的化合物

[0909] 在某些方面,本公开内容提供用于治疗用途的MASP-2抑制性化合物,其中所述化合物具有式(VIA)或(VIB):

[0910] 

(VIA)



(VIB)

[0911] 或其盐;其中:

[0912] A^1为选自以下的成员:-(C=NH)-、-(C=NOR^a)-、-[C=NO(C=O)R^a]-、-[C=N[O(C

=O)ZR^b]}-、稠合的5-或6-元杂环基和稠合的5-或6-元杂芳基;

[0913] 当A^1为-(C=NH)-时,Y^1选自-NH_2、-NH(C=O)R^a和-NH(C=O)ZR^b;

[0914] 当A^1为-(C=NOR^a)-、-[C=NO(C=O)R^a]-或-{C=N[O(C=O)ZR^b]}-时,Y^1为-NH_2;

[0915] 当A^1为稠合的杂环基或杂芳基时,Y^1为-NH_2或卤素,和A^1被m个另外的R^1基团取代;

[0916] 各R^a和R^b独立地选自C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、和C_7-C_{12}芳基烷基;其中R^a具有m个选自以下的取代基:C_1-C_6烷基、羟基、羟基(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_9烷氧基烷基、氨基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;或者R^a和R^b结合形成具有m个选自以下的取代基的杂环基环:C_1-C_6烷基、羟基、C_1-C_6烷氧基和卤素;

[0917] 各Z独立地选自O和S;

[0918] A^2为选自以下的成员:C_3-C_6杂芳基和C_2-C_6烷基;

[0919] 当A^2为C_3-C_6杂芳基时,Y^2选自-NH_2、-CH_2NH_2、氯、-(C=NH)NH_2、-(C=NH)NH(C=O)R^a、-(C=NH)NH(C=O)ZR^b、-(C=NOR^a)NH_2、-[C=NO(C=O)R^a]NH_2和-{C=N[O(C=O)ZR^b]}NH_2;和A^2被m个另外的R^1基团取代;

[0920] 当A^2为C_2-C_6烷基时,Y^2选自-NH(C=NH)NH_2、-NH(C=NH)NH(C=O)R^a和-NH(C=NH)NH(C=O)ZR^b;

[0921] 各R^1为独立地选自以下的成员:C_1-C_6烷基、羟基、C_1-C_6烷氧基、氨基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;

[0922] m和n各自独立地选自0至3的整数;

[0923] X和X^2各自为选自以下的成员:NR^8、CH、和CR^{10}(优选NR^8);或者X和X^2R^{10}基团结合形成具有0至3个R^{13}取代基的稠合的C_6芳基、杂芳基或C_5-C_7环烷基环;

[0924] 各R^8为独立地选自以下的成员:氢和C_1-C_6烷基;

[0925] 各R^{10}为独立地选自以下的成员:C_1-C_6烷基、具有0至3个R^{13}取代基的杂芳基或C_6-C_{10}芳基、羟基、羟基(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_9烷氧基烷基、氨基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;或者两个R^{10}基团结合形成具有0至3个R^{13}取代基的稠合的C_6芳基、杂芳基或C_5-C_7环烷基环;

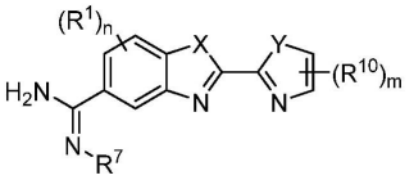
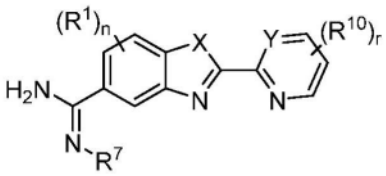
[0926] r为0至4的整数;和

[0927] 各R^{13}为独立地选自以下的成员:C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、羧基(C_1-C_6烷基氧基)、杂芳基、杂环基、羟基、羟基(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_9烷氧基烷基、氨基、C_1-C_6酰胺基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;或者两个R^{13}基团结合形成稠合的C_6-C_{10}芳基、C_6-C_{10}杂芳基或C_5-C_7环烷基环或其盐。

[0928] 在某些方面,所述化合物具有式(VIA)。

[0929] 在某些方面,所述化合物具有式(VIB)。

[0930] 在某些方面,所述化合物具有式(VIC)或(VID):

[0931] 
(VIC),

(VID),

[0932] 或其盐。

[0933] 在某些方面,各R^7为选自以下的成员:氢、羟基和C_1-C_6烷基;和m为0至2的整数。

[0934] 在某些方面,(i)所述化合物为式(VIA)或其盐,和m为0;或(ii)所述化合物为(VIB)或其盐,和r为0。

[0935] 在某些方面,X为NR^8。

[0936] 在某些方面,R^8为氢。

[0937] 在某些方面,X^2为CH或CR^{10}。

[0938] 在某些方面,R^{10}为独立地选自以下的成员:C1-C6烷基、具有0至3个R^{13}取代基的C6芳基、C_1-C_6烷氧基和C_2-C_9烷氧基烷基。

[0939] 在某些方面,两个R^{10}基团结合形成具有0至3个R^{13}取代基的稠合的C_6芳基环。

[0940] 在某些方面,R^7为氢。

[0941] 在某些方面,R^3为选自以下的成员:氢或甲基。在某些方面,R^3为甲基。

[0942] 在某些方面,Z为O。

[0943] 在某些方面,R^{11}为$(R^{14})(R^{14})N(CO)-$。

[0944] 在某些方面,R^{11}为$(R^{14})(H)N(CO)-$。

[0945] 在某些方面,R^{14}为C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基或C_4-C_8环烷基烷基。

[0946] 在某些方面,R^{12}为氢或C_7-C_{14}芳基烷基。

[0947] 在某些方面,R^1为羟基或C_1-C_6烷氧基。

[0948] 在某些方面,各R^{2a}或R^{2b}为氢。

[0949] 在某些方面,L为亚甲基。

[0950] 在某些方面,A^1为-(C=NH)-。在某些方面,Y^1为$-NH_2$。在某些方面,Y^1为-NH(C=O)R^a。在某些方面,Y^1为-NH(C=O)ZR^b。

[0951] 在某些方面,A^1为$-(C=NOR^a)-$。在某些方面,Y^1为$-NH_2$。在某些方面,Y^1为-NH(C=O)R^a。在某些方面,Y^1为-NH(C=O)ZR^b。

[0952] 在某些方面,A^1为-(C=NH)-。在某些方面,A^1为-NH(C=O)R^a。在某些方面,A^1为-NH(C=O)ZR^b。在某些方面,Z为O、S或N。

[0953] 在某些方面,A^1为稠合的杂芳基。在某些方面,A^1为喹诺酮。在某些方面,A^1为异喹啉。在某些方面,A^1为苯并咪唑。在某些方面,Y^1为$-NH_2$。

[0954] 在某些方面,R^a或R^b为C_1-C_6烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基。在某些方面,R^a或R^b为C_3-C_{10}环烷基,例如环己基、环戊基或环丙基。在某些方面,R^a或R^b为C_6-C_{10}芳基,例如苯基或取代的苯基(例如4-甲氧基苯基)。在某些方面,R^a或R^b为C_7-C_{12}芳基烷基,例如苄基或4-甲氧基苄基。

[0955] 在某些方面,R^7为氢。

[0956] 在某些方面,所述化合物具有式(VIB)。

[0957] 在某些方面,A^2为C_3-C_6杂芳基。

[0958] 在某些方面,A^2被m个另外的R^1基团取代,所述基团例如卤素、C_2-C_6烷基或C_1-C_4甲氧基,

[0959] 在某些方面,Y^2选自$-NH(C=NH)NH_2$、-NH(C=NH)NH(C=O)R^a和-NH(C=NH)NH(C=O)ZR^b。在某些方面,Y^2为$-NH(C=NH)NH_2$。在某些方面,Y^2为-NH(C=NH)NH(C=O)R^a。在某些方面,Y^2为-NH(C=NH)NH(C=O)ZR^b。

[0960] 在某些方面,Y^2为卤素(例如氯,例如3-氯)。在某些方面,Y^2为氨基甲基(例如4-氨

基甲基)。

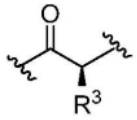
[0961] 在某些方面,A^2为C_2-C_6烷基。

[0962] 在某些方面,X为NR^8(例如NH或NMe)。在某些方面,X为CH。在某些方面,X为CR^{10}(例如CMe)。

[0963] 在某些方面,各Z为独立地选自以下的成员:O和NR^8;和各R^8为独立地选自以下的成员:氢和C_1-C_6烷基。在某些方面,一个Z或各Z为NR^8。在某些方面,各R^8为氢。

[0964] 在某些方面,X^2为NR^8(例如NH或NMe)。在某些方面,B为CH。在某些方面,X^2为CR^{10}(例如CMe)。

[0965] 在某些方面,所述化合物具有下式的R^3立体化学

[0966] 

[0967] 在某些方面,R^3为选自以下的成员:氢或甲基。在某些方面,R^3为氢。在某些方面,R^3为甲基。

[0968] 在某些方面,R^1为羟基或C_1-C_6烷氧基。在某些方面,R^1为羟基(例如2-羟基;3-羟基)。在某些方面,R^1为甲氧基(例如2-甲氧基)。

[0969] 在某些方面,m为0。在某些方面,m为1。在某些方面,n为0。在某些方面,n为1。在某些方面,m和n二者都为0。

[0970] 在某些方面,p为0。在某些方面,p为1。

[0971] 在某些方面,q为1。在某些方面,p为0和q为1。

[0972] 在某些方面,各R^{2a}或R^{2b}为氢。在某些方面,L为亚甲基。在某些方面,L为亚乙基。

[0973] 在某些方面,各R^{10}为独立地选自以下的成员:C_1-C_6烷基、具有0至3个R^{13}取代基的杂芳基或C_6-C_{10}芳基、羟基、羟基(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_9烷氧基烷基、氨基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;或者两个R^{10}基团结合形成具有0至3个R^{13}取代基的稠合的C_6芳基、杂芳基或C_5-C_7环烷基环。在某些方面,R^{10}为氨基。在某些方面,R^{10}和R^1为氨基。

[0974] 在某些方面,r为0至5的整数(即0、1、2、3、4或5)。在某些方面,r为0至4的整数(即0、1、2、3、和4)。在某些方面,r为0至3的整数(即0、1、2或3)。

[0975] 在某些方面,各R^{13}为独立地选自以下的成员:C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、羧基(C_1-C_6烷基氧基)、杂芳基、杂环基、羟基、羟基(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_9烷氧基烷基、氨基、C_1-C_6酰胺基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;或者两个R^{13}基团结合形成稠合的C_6-C_{10}芳基、C_6-C_{10}杂芳基或C_5-C_7环烷基环或其盐。在某些方面,R^{13}为苯基。在某些方面,R^{13}为取代的苯基。

[0976] 式(VIA)和(VIB)的化合物和其实施方案,包括式(VIC)和(VID)的化合物,可用作MASP-2的抑制剂并用于治疗用途。式(VIA)和(VIB)的化合物和其实施方案可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(VIA)和(VIB)的化合物或其实施方案,任选地为盐形式。

[0977] 在一些实施方案中,以药物组合物的形式提供式(VIA)和(VIB)的化合物或其实施方案,所述药物组合物包含所述化合物或其盐,例如药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0978] 在某些方面,所述化合物为选自实施例中的式(VIA)和(VIB)的化合物中的一个或多个,包括表31中列出的化合物,例如相对于凝血酶,对MASP-2具有选择性的化合物。在某些方面,R^1、R^a、R^b、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、R^5、R^6或R^{13}中的一个或多个选自实施例中式(VIA)和(VIB)的化合物中的相应取代基,所述化合物包括在表31中列出的化合物,优选相对于凝血酶,对MASP-2具有选择性的那些化合物。

[0979] 在某些方面,本发明提出立体化学纯的对映异构体或非对映异构体(例如具有一个或多个手性中心的光学活性化合物)。除非另外具体指出,对于具有一个或多个立体中心的任何发明化合物,本发明意在包括并描述纯的(+)和(-)对映异构体、任何其他非对映异构体、富含对映异构体或非对映异构体的混合物(例如10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%或95%对映异构或非对映异构过量),和对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。

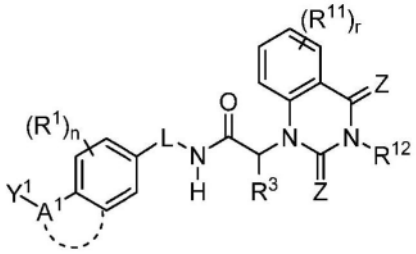
[0980] 在某些方面,本发明提出所示化学结构的药学上可接受的盐(例如氢卤盐,例如盐酸盐或二盐酸盐)。药学上可接受的盐的实例记载于例如Burge,S.M.等人,J.Pharm.Sci 1977,66,1-19。它们包括氯化物、溴化物、碘化物、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、芳基磺酸盐、烷基磺酸盐、脂肪酸的盐等。可以通过本领域技术人员已知的各种方法(包括采用共轭酸或碱的沉淀)制备盐(例如采用气体HCl或HCl溶液处理)。

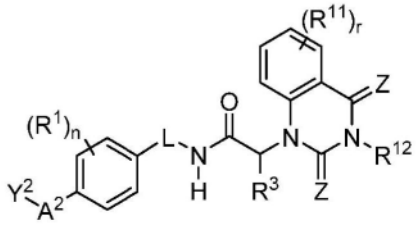
[0981] 在某些方面,本发明提出前药。前药是在生理条件下通常通过水解、氧化或还原转化成生物活性形式的化合物(例如酯至酸形式;氨基甲酸酯至氨基或羟基;羟基脒至脒)。示例性前药记载于例如Tilley,J.W.,"Prodrugs of Benzamide,"Prodrugs 2007,191-222;Peterlin-Masic等人.Curr.Pharma.Design 2006,12,73-91。脒基团的前药包括偕胺肟、O-烷基偕胺肟、酰基脒、氨基甲酸酯、1,2,4-噁二唑啉-4-酮等。

[0982] 在某些方面,所述化合物可用于相对于凝血酶选择性地抑制MASP-2,所述方法包括施用本文所述的化合物。在某些方面,MASP-2:凝血酶的选择性比为至少1.1:1、1.25:1、1.5:1、1.75:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1或30:1。

[0983] 4.式VIIA和VIIB的化合物

[0984] 在某些方面,本公开内容提供用于治疗用途的MASP-2抑制性化合物,其中所述化合物具有式(VIIA)或(VIIB):

[0985]  **(VIIA)**,

 **(VIIB)**,

[0986] 或其盐;其中:

[0987] A^1为选自以下的成员:-(C=NH)-、-(C=NOR^a)-、-[C=NO(C=O)R^a]-、-[C=N[O(C=O)ZR^b]}-、稠合的5-或6-元杂环基和稠合的5-或6-元杂芳基;

[0988] 当A^1为-(C=NH)-时,Y^1选自-NH_2、-NH(C=O)R^{a}和-NH(C=O)ZR^b;

[0989] 当A^1为-(C=NOR^a)-、-[C=NO(C=O)R^a]-或-{C=N[O(C=O)ZR^b]}-时,Y^1为-NH_2;

[0990] 当A^1为稠合的杂环基或杂芳基时,Y^1为-NH_2或卤素,和A^1被m个另外的R^1基团取代;

[0991] 各R^{a}和R^{b}独立地选自C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、和C_7-C_{12}芳基烷基;其中R^{a}具有m个选自以下的取代基:C_1-C_6烷基、羟基、羟基(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_9烷氧基烷基、氨基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;或者R^{a}和R^{b}结合形成具有m个选自以下的取代基的杂环基环:C_1-C_6烷基、羟基、C_1-C_6烷氧基和卤素;

[0992] 各Z独立地选自O和S;

[0993] A^2为选自以下的成员:C_3-C_6杂芳基和C_2-C_6烷基;

[0994] 当A^2为C_3-C_6杂芳基时,Y^2选自-NH_2、-CH_2NH_2、氯、-(C=NH)NH_2、-(C=NH)NH(C=O)R^a、-(C=NH)NH(C=O)ZR^b、-(C=NOR^a)NH_2、-[C=NO(C=O)R^a]NH_2和-{C=N[O(C=O)ZR^b]}NH_2;和A^2被m个另外的R^1基团取代;

[0995] 当A^2为C_2-C_6烷基时,Y^2选自-NH(C=NH)NH_2,-NH(C=NH)NH(C=O)R^{a}和-NH(C=NH)NH(C=O)ZR^b;

[0996] 各R^1为独立地选自以下的成员:C_1-C_6烷基、羟基、C_1-C_6烷氧基、氨基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;

[0997] m和n各自独立地选自0至3的整数;

[0998] L为-$(O)_p$-$(C(R^{2a})(R^{2b}))_q$-,

[0999] 各R^{2a}或R^{2b}为独立地选自氢和氟的成员;

[1000] p为0至1的整数;

[1001] q为1至2的整数;

[1002] R^3为选自以下的成员:氢、C_1-C_6烷基和羧基(C_1-C_6烷基);

[1003] 各R^{11}为独立地选自以下的成员:C_1-C_6烷基、羟基、C_1-C_6烷氧基、氨基、C_1-C_6烷基氨基、卤素和$(R^{14})(R^{14})N(CO)$-;或者两个R^{11}基团结合形成具有0至3个R^{13}取代基的稠合的C_6芳基、杂芳基或C_5-C_7环烷基环;

[1004] r为0至4的整数;和

[1005] 各Z为独立地选自以下的成员:O和NR^8;

[1006] 各R^8为独立地选自以下的成员:氢和C_1-C_6烷基;

[1007] 各R^{12}为独立地选自以下的成员:氢、C_1-C_6烷基和具有0至3个R^{13}取代基的C_7-C_{14}芳基烷基;

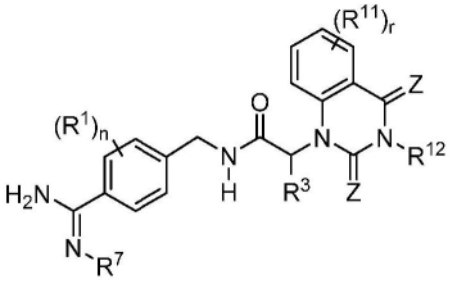
[1008] 各R^{13}为独立地选自以下的成员:C_1-C_6烷基、羟基、羟基(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_9烷氧基烷基、氨基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;或者两个R^{13}基团结合形成稠合的C_6芳基、杂芳基或C_5-C_7环烷基环;和

[1009] 各R^{14}为独立地选自以下的成员:氢、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_4-C_8环烷基烷基、C_7-C_{14}芳基烷基和杂芳基(C_1-C_6烷基);或者两个R^{13}基团结合形成稠合的杂环基环。

[1010] 在某些方面,所述化合物具有式(VIIA)。

[1011] 在某些方面,所述化合物具有式(VIIB)。

[1012] 在某些方面,所述化合物具有式(VIIC):

[1013] 

(VIIC)

[1014] 其中各R^7为选自以下的成员:氢、羟基和C_1-C_6烷基。

[1015] 在某些方面,R^7为氢。

[1016] 在某些方面,X为NR^8。

[1017] 在某些方面,R^8为氢。

[1018] 在某些方面,X^2为CH或CR^{10}。

[1019] 在某些方面,R^{10}为独立地选自以下的成员:C1-C6烷基、具有0至3个R^{13}取代基的C6芳基、C_1-C_6烷氧基和C_2-C_9烷氧基烷基。

[1020] 在某些方面,两个R^{10}基团结合形成具有0至3个R13取代基的稠合的C_6芳基环。

[1021] 在某些方面,R^7为氢。

[1022] 在某些方面,R^3为选自以下的成员:氢或甲基。在某些方面,R^3为甲基。

[1023] 在某些方面,Z为O。

[1024] 在某些方面,R^{11}为(R^{14})(R^{14})N(CO)-。

[1025] 在某些方面,R^{11}为(R^{14})(H)N(CO)-。

[1026] 在某些方面,R^{14}为C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基或C_4-C_8环烷基烷基。

[1027] 在某些方面,R^{12}为氢或C_7-C_{14}芳基烷基。

[1028] 在某些方面,R^1为羟基或C_1-C_6烷氧基。

[1029] 在某些方面,各R^{2a}或R^{2b}为氢。

[1030] 在某些方面,L为亚甲基。

[1031] 在某些方面,A^1为-(C=NH)-。在某些方面,Y^1为-NH_2。在某些方面,Y^1为-NH(C=O)

R^a。在某些方面,Y^1为-NH(C=O)ZR^b。

[1032] 在某些方面,A^1为-(C=NOR^a)-。在某些方面,Y^1为-NH_2。在某些方面,Y^1为-NH(C=O)R^a。在某些方面,Y^1为-NH(C=O)ZR^b。

[1033] 在某些方面,A^1为-(C=NH)-。在某些方面,A^1为-NH(C=O)R^a。在某些方面,A^1为-NH(C=O)ZR^b。在某些方面,Z为O、S或N。

[1034] 在某些方面,A^1为稠合的杂芳基。在某些方面,A^1为喹诺酮。在某些方面,A^1为异喹啉。在某些方面,A^1为苯并咪唑。在某些方面,Y^1为-NH_2。

[1035] 在某些方面,R^a或R^b为C_1-C_6烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基。在某些方面,R^a或R^b为C_3-C_{10}环烷基,例如环己基、环戊基或环丙基。在某些方面,R^a或R^b为C_6-C_{10}芳基,例如苯基或取代的苯基(例如4-甲氧基苯基)。在某些方面,R^a或R^b为C_7-C_{12}芳基烷基,例如苄基或4-甲氧基苄基。

[1036] 在某些方面,R^7为氢。

[1037] 在某些方面,所述化合物具有式(VIIB)。

[1038] 在某些方面,A^2为C_3-C_6杂芳基。

[1039] 在某些方面,A^2被m个另外的R^1基团取代,所述基团例如卤素、C_2-C_6烷基或C_1-C_4甲氧基。

[1040] 在某些方面,Y^2选自-NH(C=NH)NH_2、-NH(C=NH)NH(C=O)R^a、和-NH(C=NH)NH(C=O)ZR^b。在某些方面,Y^2为-NH(C=NH)NH_2。在某些方面,Y^2为-NH(C=NH)NH(C=O)R^a。在某些方面,Y^2为-NH(C=NH)NH(C=O)ZR^b。

[1041] 在某些方面,Y^2为卤素(例如氯,例如3-氯)。在某些方面,Y^2为氨基甲基(例如4-氨基甲基)。

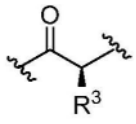
[1042] 在某些方面,A^2为C_2-C_6烷基。

[1043] 在某些方面,X为NR^8(例如NH或NMe)。在某些方面,X为CH。在某些方面,X为CR^{10}(例如CMe)。

[1044] 在某些方面,各Z为独立地选自以下的成员:O和NR^8;和各R^8为独立地选自以下的成员:氢和C_1-C_6烷基。在某些方面,一个Z或各Z为NR^8。在某些方面,各R^8为氢。

[1045] 在某些方面,X^2为NR^8(例如NH或NMe)。在某些方面,B为CH。在某些方面,X^2为CR^{10}(例如CMe)。

[1046] 在某些方面,所述化合物具有下式的R^3立体化学

[1047] 

。

[1048] 在某些方面,R^3为选自以下的成员:氢或甲基。在某些方面,R^3为氢。在某些方面,R^3为甲基。

[1049] 在某些方面,R^1为羟基或C_1-C_6烷氧基。在某些方面,R^1为羟基(例如2-羟基;3-羟基)。在某些方面,R^1为甲氧基(例如2-甲氧基)。

[1050] 在某些方面,m为0。在某些方面,m为1。在某些方面,n为0。在某些方面,n为1。在某些方面,m和n二者都为0。

[1051] 在某些方面,p为0。在某些方面,p为1。

[1052] 在某些方面,q为1。在某些方面,p为0和q为1。

[1053] 在某些方面,各R^{2a}或R^{2b}为氢。在某些方面,L为亚甲基。在某些方面,L为亚乙基。

[1054] 在某些方面,各R^{10}为独立地选自以下的成员:C_1-C_6烷基、具有0至3个R^{13}取代基的杂芳基或C_6-C_{10}芳基、羟基、羟基(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_9烷氧基烷基、氨基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;或者两个R^{10}基团结合形成具有0至3个R^{13}取代基的稠合的C_6芳基、杂芳基或C_5-C_7环烷基环。在某些方面,R^{10}为氨基。在某些方面,R^{10}和R^1为氨基。

[1055] 在某些方面,r为0至5的整数(即0、1、2、3、4或5)。在某些方面,r为0至4的整数(即0、1、2、3、和4)。在某些方面,r为0至3的整数(即0、1、2或3)。

[1056] 在某些方面,各R^{13}为独立地选自以下的成员:C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、羧基(C_1-C_6烷基氧基)、杂芳基、杂环基、羟基、羟基(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_9烷氧基烷基、氨基、C_1-C_6酰胺基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;或者两个R^{13}基团结合形成稠合的C_6-C_{10}芳基、C_6-C_{10}杂芳基或C_5-C_7环烷基环或其盐。在某些方面,R^{13}为苯基。在某些方面,R^{13}为取代的苯基。

[1057] 式(VIIA)和(VIIB)的化合物和其实施方案,包括式(VIIC)和(VIID)的化合物,可用作MASP-2的抑制剂并用于治疗用途。式(VIIA)和(VIIB)的化合物和其实施方案可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症,和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(VIIA)和(VIIB)的化合物或其实施方案,任选地为盐形式。

[1058] 在一些实施方案中,以药物组合物形式提供式(VIIA)和(VIIB)的化合物或其实施方案,所述药物组合物包含所述化合物或其盐,例如药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[1059] 在某些方面,所述化合物为选自实施例中的式(VIIA)和(VIIB)的化合物中的一个或多个,包括表31中列出的化合物,例如相对于凝血酶,对MASP-2具有选择性的化合物。在某些方面,R^1、R^a、R^b、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、R^5、R^6或R^{13}的一个或多个选自实施例中式(VIIA)和(VIIB)的化合物中的相应取代基,所述化合物包括在表31中列出的化合物,优选相对于凝血酶,对MASP-2具有选择性的那些化合物。

[1060] 在某些方面,本发明提出立体化学纯的对映异构体或非对映异构体(例如具有一个或多个手性中心的光学活性化合物)。除非另外具体指出,对于具有一个或多个立体中心的任何发明化合物,本发明意在包括并描述纯的(+)和(-)对映异构体、任何其他非对映异构体、富含对映异构体或非对映异构体的混合物(例如10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%或95%对映异构或非对映异构过量),和对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。

[1061] 在某些方面,本发明提出所示化学结构的药学上可接受的盐(例如氢卤盐,例如盐酸盐或二盐酸盐)。药学上可接受的盐的实例记载于例如Burge,S.M.等人,J.Pharm.Sci 1977,66,1-19。它们包括氯化物、溴化物、碘化物、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、芳基磺酸盐、烷基磺酸盐、脂肪酸的盐等。可以通过本领域技术人员已知的各种方法(包括采用共轭酸或碱的沉淀)制备盐(例如采用气体HCl或HCl溶液处理)。

[1062] 在某些方面,本发明提出前药。前药是在生理条件下通常通过水解、氧化或还原转化成生物活性形式的化合物(例如酯至酸形式;氨基甲酸酯至氨基或羟基;羟基脒至脒)。示

例性前药记载于例如Tilley,J.W.,"Prodrugs of Benzamide,"Prodrugs 2007,191-222;Peterlin-Masic等人Curr.Pharma.Design 2006,12,73-91。脒基团的前药包括偕胺肟、O-烷基偕胺肟、酰基脒、氨基甲酸酯、1,2,4-噁二唑啉-4-酮等。

[1063] 在某些方面,所述化合物可用于相对于凝血酶选择性地抑制MASP-2,所述方法包括施用本文所述的化合物。在某些方面,MASP-2:凝血酶的选择性比为至少1.1:1、1.25:1、1.5:1、1.75:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1或30:1。

[1064] F.通过参考结合规则定义的化合物

[1065] 在某些方面,本公开内容提供具有MASP-2抑制活性的化合物,特别是用于治疗用途。所述具有MASP-2抑制活性的化合物采用多种分子间相互作用与酶-抑制剂复合物中的MASP-2丝氨酸蛋白酶结构域相互作用。在某些方面,使用经验性得到的规则集例如相互作用规则集,用完全特异性和通过MASP-2结合位点内的分子间相互作用的数量和类型进行的描述来描述分子。

[1066] 在某些方面,具有MASP-2抑制活性的化合物与作为酶-抑制剂复合物的MASP-2丝氨酸蛋白酶结构域相互作用。所述具有MASP-2抑制活性的化合物在其本身和MASP-2之间具有1至100个分子间相互作用,例如与MASP-2的丝氨酸蛋白酶结构域(SEQ ID NO:1的残基445-686)的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100或更多个分子间相互作用。这些分子间相互作用类型可以是氢键、离子键、静电键、π-π相互作用、范德华相互作用、水分子的结合或其组合。计数各种类型的分子间相互作用的数量以得到总数。

[1067] 在某些方面,存在多个相同类型的分子间相互作用。例如,酶-抑制剂复合物可以具有1-40个氢键、1-40个离子键、1-40个静电键、1-40个π-π相互作用、1-40个范德华相互作用、1-40个水分子结合和其组合,其中上述各个1-40范围是指1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或更多个相互作用。在某些方面,可以存在与结合位点内的相同氨基酸的多个或多种分子间相互作用。

[1068] 在某些情况下,通过规则集描述抑制性分子。具有MASP-2抑制活性的化合物采用多种分子间相互作用或规则与酶-抑制剂复合物中的MASP-2丝氨酸蛋白酶结构域相互作用。在某些方面,用完全结构和功能特异性以及通过分子间相互作用的数量和类型进行的描述来描述分子。已使用一定数量的酶-抑制剂复合物共晶体的结晶数据经验性地得出并发现这些规则。在某些情况下,所述结晶数据来自至少1、10、20、30、40、50、至多100个酶-抑制剂复合物晶体。例如,可以使用30个共晶体,例如可以使用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30或甚至更多个酶-抑制剂复合物晶体以产生规则集。使用共晶体结构信息,可以在埃米级详述和限定内描述结合位点和抑制性化合物。

[1069] 在某些情况下,MASP-2丝氨酸蛋白酶结构域内的多个氨基酸参与分子间相互作

用。MASP-2丝氨酸蛋白酶结构域内的氨基酸(SEQ ID NO:1的氨基酸残基445-686)包括但不限于ASP 627、SER 628、SER 654、GLY 656、GLN 665、SER 657、PHE 529、TYR 607、TRP 655、GLY 667、SER 633、ARG 630、CYS 629、HIS 483、PRO 606、PRO 608、SER 611、VAL 653、MET 658、TYR 669、ASN 659、CYS 660、GLN 665。

[1070] 在某些方面,与具有MASP-2抑制活性的化合物相互作用或构成规则集的丝氨酸蛋白酶结构域内的氨基酸数量为大约1-50个,或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个MASP-2丝氨酸蛋白酶结构域内的氨基酸残基。

[1071] 在某些情况下,本公开内容的抑制剂结合于MASP-2,使MASP-2失活。MASP-2的氨基酸通过分子间相互作用与抑制剂化合物相互作用,现在更详细地描述相互作用的类型。

[1072] 在某些方面,相互作用的类型包括氢键(H-键)。酶-抑制剂复合物可以包括1-40个与以下8个氨基酸中的一个或多个的分子间H-键:ASP 627、SER 628、SER 654、GLY 656、GLN 665、ARG 630、PRO 606和SER 657。酶-抑制剂复合物可以包括1-40个与以下6个氨基酸中的一个或多个的分子间H-键:ASP 627、SER 628、SER 654、GLY 656、GLN 665和SER 657。所述1-40个分子间H-键可以包括一个或多个抑制剂原子和一个或多个ASP 627、SER 628、SER 654、GLY 656、GLN 665、ARG 630、PRO 606和SER 657的原子。所述1-40个分子间H-键可以包括一个或多个抑制剂原子和一个或多个ASP 627、SER 628、SER 654、GLY 656、GLN 665和SER 657的原子。每个氨基酸可以具有多于一个的与抑制剂的H-键相互作用。在某些情况下,同样的原子可以氢键键合至一个或多个配合体。换言之,抑制剂分子的单个原子可以与蛋白上的2个或更多个原子相互作用。在某些情况下,每单位化合物具有1-10个H-键、或2-8个H-键、或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个H-键。

[1073] 在某些方面,相互作用的类型包括离子和/或静电相互作用。酶-抑制剂复合物可以包括1-10个与ASP 627或ARG 630的分子间离子和/或静电相互作用。酶-抑制剂复合物可以包括1-10个与ASP 627的分子间离子和/或静电相互作用。ASP 627可以具有多于一个的与抑制剂的离子和或静电相互作用。

[1074] 在某些其他方面,相互作用的类型为水分子与ASP 627、GLN 665、SER 657、ASN 659、SER 628、GLU 662、ARG 630、VAL 668、TYR 602、TYR 607的结合。酶-抑制剂复合物可以包括1-30个(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个)与各种氨基酸、其他水分子、与所述化合物或其组合结合的水分子。

[1075] 在某些其他情况下,相互作用的类型包括一个或多个(例如多个或1-40个)与以下氨基酸PHE 529、TYR 607和/或TRP 655中的一个或多个(1、2或3个氨基酸)的π-π相互作用。每个上述氨基酸可以具有多于一个π-π相互作用。

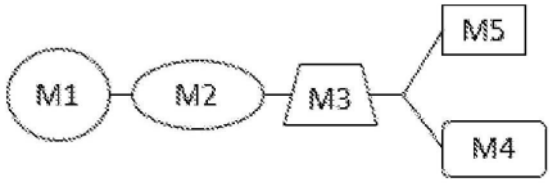
[1076] 在某些方面,相互作用的类型还包括一个或多个(例如1-40个)与ALA 468、ALA 469、HIS 483、ASP 526、ALA 527、GLY 528、PHE 529、LEU 575、PRO 606、TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP627、SER 628、CYS 629、ARG 630、GLY 631、ASP 632、SER 633、GLY634、GLY 635、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、ASN 659、CYS 660、GLN 665、GLY 667、TYR 669和其组合的范德华相互作用,该相互作用为MASP-2的丝氨酸蛋白酶结构域内的特定MASP-2氨基酸。

[1077] 在某些方面,相互作用的类型还包括一个或多个(例如1-40个)与HIS 483、PHE

529、PRO 606、TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、MET 658、ASN 659、CYS 660、GLN 665、GLY 667和TYR 669和其组合的范德华相互作用,该相互作用为MASP-2的丝氨酸蛋白酶结构域内的特定MASP-2氨基酸。

[1078] 在某些方面,所述MASP-2抑制性化合物可以为本文中其他地方所述的化合物,包括式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或(VII)的化合物或其任何实施方案。

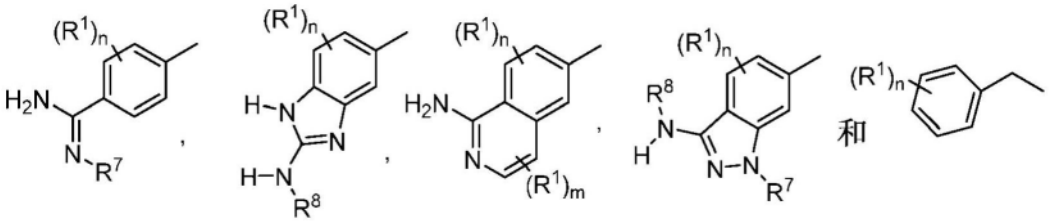
[1079] 在某些方面,具有MASP-2抑制活性的化合物包含式(VIII)的化合物:

[1080] 

(VIII)。

[1081] 在某些方面,本公开内容的化合物可以具有5个链段,称为M_1、M_2、M_3、M_4和M_5。所述链段或区域结合MASP-2的活性结合位点。在某些方面,各种链段采用亲和力结合至活性位点。抑制剂识别位点或袋包括抑制剂的结合位点。使用Schechter和Berger的命名法,P1-P1'表示底物(抑制剂)的易断裂键的肽残基,而S1-S1'表示这些链段的相应的酶结合袋。所述抑制剂-MASP-2相互作用延伸超过S1位点并包括抑制剂与MASP-2的另外的结合。在一个方面,M_1-M_5可以基本上结合至MASP-2的一个或多个结合袋。这些结合袋对应于S1'、S1、S2、S3和S4'。

[1082] 在某些方面,本公开内容提供化合物,其中M_1为选自以下的成员:



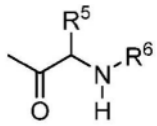
[1083] 其中各R^1为独立地选自以下的成员:C_1-C_6烷基、羟基、C_1-C_6烷氧基、氨基、C_1-C_6烷基氨基和卤素(例如氯);

[1084] 各n为独立地选自0至4的整数;

[1085] R^7为选自以下的成员:氢、羟基和C_1-C_6烷基;和

[1086] R^8为选自以下的成员:氢和C_1-C_6烷基。

[1087] 在某些方面,M_5具有下式:

[1088] 

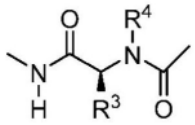
[1089] R^5为选自包括以下的组的成员:C_3-C_7环烷基、C_4-C_8环烷基烷基、杂芳基和具有0至3个R^{13}取代基的C_7-C_{12}芳基烷基或杂芳基烷基;或者R^5和R^6结合形成具有0至3个R^{13}取代基的杂环;

[1090] R^6为选自以下的成员:氢、C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、羧基(C_1-C_6烷基)、具有0至3个

R^{13}取代基的C_7-C_{12}芳基烷基或杂芳基烷基、氨基(C_1-C_8烷基)和酰胺基(C_1-C_8烷基);或者R^6和R^5结合形成具有0至3个R^{13}取代基的杂环;和

[1091] 各R^{13}为独立地选自包括以下的组的成员:C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、羧基(C_1-C_6烷基氧基)、杂芳基、杂环基、羟基、羟基(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_9烷氧基烷基、氨基、C_1-C_6酰胺基、C_1-C_6烷基氨基和卤素;或者两个R^{13}基团结合形成稠合的C_6-C_{10}芳基、C_6-C_{10}杂芳基或C_5-C_7环烷基环。

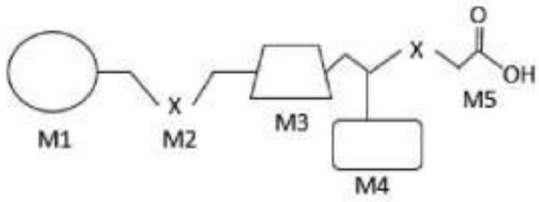
[1092] 在某些方面,M_{2-4}具有下式:

[1093] 

[1094] 其中R^3为选自包括以下的组的成员:氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基和羧基(C_1-C_6烷基);或者R^3和R^4结合形成氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶环;和

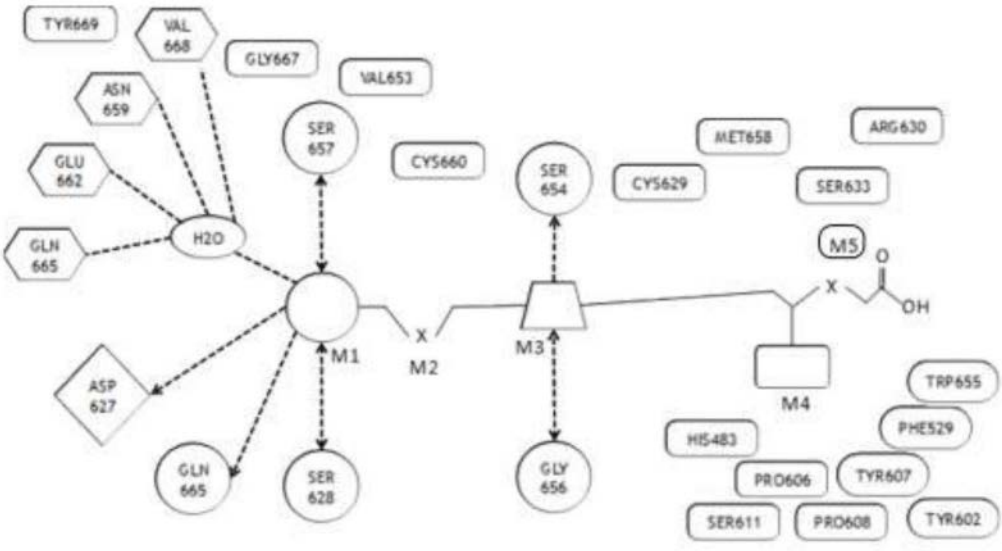
[1095] R^4为选自包括以下的组的成员:氢和C_1-C_6烷基;或者R^4和R^3结合形成氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶环。

[1096] 在某些方面,式VIII的具有MASP-2抑制活性的化合物具有如下的式VIIIA:

[1097] 

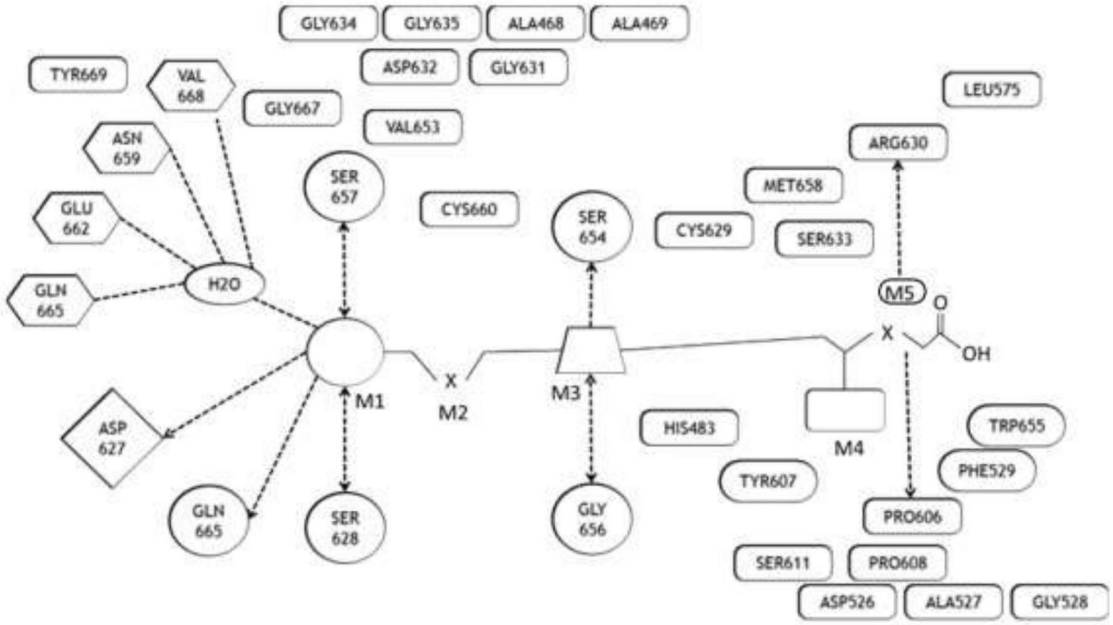
(VIIIA)

[1098] 式VIIIA的化合物与MASP-2活性位点之间的各种相互作用可以如以下方案1和2中所示存在:

[1099] 

方案 1

[1100]



方案 2

[1101] 式(VIIIA)化合物的链段M_1可具有相互作用,其为ASP 627羧基基团与式(VIIIA)化合物中的正(可质子化基团)部分之间的离子型相互作用。例如,如上所示,脒上的氮可以是可质子化部分,并且与ASP 627以离子键相互作用。

[1102] 在某些其它方面,关于氢键键合分析,本公开内容的某些化合物通过分子间氢键键合与MASP-2中的一个或多个以下的氨基酸相互作用:ASP 627、SER 628、SER 654、GLY 656、GLN 665、ARG 630、PRO606、SER 633、CYS660和SER 657。在某些方面,所述化合物通过分子间氢键键合与MASP-2中的一个或多个下列酸相互作用:ASP 627、SER 628、SER 654、GLY 656、GLN 665和SER 657。

[1103] 在某些方面,化合物通过H-键与1、2、3、4、5个或所有的下列残基结合:ASP 627、SER 628、SER 654、GLY 656、GLN 665、ARG 630、PRO606、SER 633、CYS660和SER 657。在某些方面,化合物通过H-键与1、2、3、4、5个或所有的下列残基结合:ASP 627、SER 628、SER 654、GLY 656、GLN 665和SER 657。每个氨基酸可以有多于一个的H-键。在某些方面,抑制性分子和活性位点之间的氢键的数目可以是1-40。在某些方面,一个氨基酸(例如GLY 656)可以具有多于1个氢键。本公开内容的化合物可具有约1至约10个氢键,例如2、3、4、5、6、7、8、9或10个H-键。

[1104] 一般而言,尽管晶体结构信息不直接显示或检测氢键键合,但是用于描述共晶体结构信息的LigPlot+软件确实包括基于例如键距来评估(或“预测”)这种H-键键合的存在的算法。因此,在整个公开内容中,当H-键被认为存在和被描述时,可以说它已经基于结晶数据被软件评估为存在。

[1105] 在某些方面,化合物通过离子或静电相互作用或氢键键合与ASP 627或ARG 630结合。在某些方面,所述化合物不通过离子相互作用与ASP 627或ARG 630结合。在某些方面,化合物的确通过离子相互作用与ASP 627或ARG 630结合。在某些方面,化合物通过离子或静电相互作用或氢键键合与ASP 627结合。在某些方面,化合物不通过离子相互作用与ASP 627结合。在某些方面,化合物通过离子相互作用与ASP 627结合。

[1106] 如上所示,来自链段M_1中的式(VIIIA)化合物的氢与SER 628氢键键合,和来自化合物的另一个氢与SER 657氢键键合。此外,SER 628上的氢和SER 657上的另一个氢与链段M_1中化合物上的氮氢键键合。一般而言,氢键是与更负电性的原子如氮(N)或氧(O)结合的氢(H)和另一个带有孤对电子的相邻原子之间的部分静电吸引。

[1107] 如所示地,在某些方面,链段M_3中的原子与SER 654相互作用。在某些方面,链段M_3中的原子如氮与SER 654氢键键合。此外,在某些方面,M_3中的原子如氮与GLY 656相互作用时既为氢键键合受体也为供体。在另一方面,链段M_3中的原子如氧与水分子相互作用。

[1108] 在某些方面,抑制性化合物通过水分子相互作用。水分子可以与化合物和氨基酸残基两者结合,仅与化合物结合,仅与氨基酸结合或与其组合结合。水分子可以通过结合M_1与1、2、3、4、5、6或7个MASP-2残基ASP 627、GLN 665、SER 657、ASN 659、SER 628、GLU 662、ARG 630、VAL 668、TYR 602、TYR 607、VAL 668而桥连。

[1109] 在某些方面,化合物的M_4链段通过π-π堆积相互作用与TYR 607和/或PHE 529中的任一个并在TRP 655附近相互作用。在某些其它方面,该化合物通过π-π相互作用与1、2、3个或所有下列残基相互作用:PHE 529、TYR 607和TRP 655。在某些方面,存在边-面的π-π相互作用或T型相互作用。

[1110] 在某些再其它方面,为了使与除MASP-2外的丝氨酸蛋白酶如凝血酶的相互作用最小化,化合物的链段M_4的大芳香基团增加相对于凝血酶对MASP-2的特异性。

[1111] 在某些再其它方面,为了使与除MASP-2外的丝氨酸蛋白酶如凝血酶的相互作用最小化,化合物的甲基化氯氮杂吲哚M_1链段增加相对于凝血酶对MASP-2的特异性。

[1112] 在某些再其它方面,为了使与除MASP-2外的丝氨酸蛋白酶如凝血酶的相互作用最小化,大取代基如谷氨酰胺酰基衍生物或小取代基如甘氨酸碳上的氟或M_3部分的中心甘氨酸的氮原子上的取代基增加相对于凝血酶对MASP-2的特异性。

[1113] 在某些再其它方面,为了使与除MASP-2外的丝氨酸蛋白酶如凝血酶的相互作用最小化,连接化合物的M_3区与M_4链段的平面芳族基团如5元环如吡唑增加相对于凝血酶对MASP-2的特异性。

[1114] 在某些方面,化合物通过3个H-键与2个残基结合:SER 654和GLY 656。在某些方面,GLY 656上有两(2)个H-键。例如,在某些情况下,在化合物和MASP-2的活性位点之间仅存在3个氢键。在某些方面,π-π堆积相互作用(T型或边-面)可以与TYR 607或PHE 529并且在TRP 655附近发生。在其它方面,抑制性化合物和MASP-2的活性位点之间不存在离子键。在其它方面,抑制性化合物和MASP-2的活性位点之间存在离子键。

[1115] 在某些方面,图1-57显示MASP-2的某些氨基酸,其具有含辐射线的弧线以显示与本公开内容的抑制剂的原子的相互作用,例如范德华相互作用。

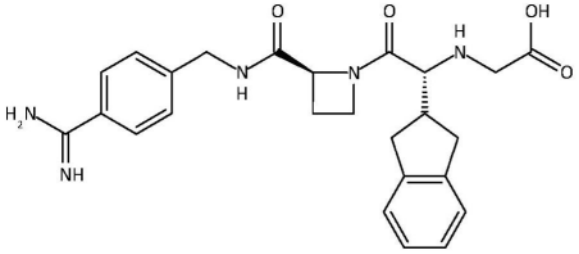
[1116] 在某些方面,化合物通过范德华接触与1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或所有以下残基相互作用:ALA 468、ALA 469、HIS 483、ASP 526、ALA527、GLY528、PHE 529、LEU 575、PRO 606、TYR 607、PRO608、SER 611、ASP627、SER 628、CYS 629、ARG 630、GLY 631、ASP 632、SER 633、GLY634、GLY 635、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、ASN 659、CYS 660、GLN 665、GLY 667、TYR 669及其组合。

[1117] 在某些方面,化合物通过范德华接触与1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或所有以下残基相互作用:GLY 667、SER 657、GLY 656、TRP 655、SER

654、SER 633、ARG 630、CYS 629、SER 628、ASP 627、PHE 529、HIS 483、PRO 606、TYR 607、PRO 608、SER 611、VAL 653、MET 658、TYR 669、ASN 659、CYS 660、GLN 665及其组合。

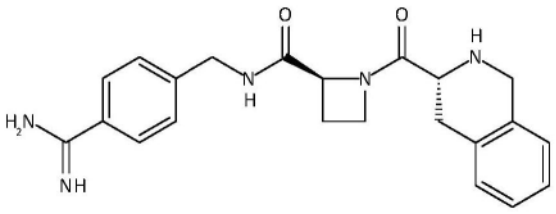
[1118] 图1-57表示本公开内容的特定化合物的2D配体-MASP-2相互作用图。这些图是来自各种化合物的原子和MASP-2氨基酸的原子的示意图,如通过LigPlot++软件的氢键计算参数设置使用源自相应结晶MASP-2-化合物共结构的模型计算的。描绘了与化合物原子相互作用的氨基酸的原子以及根据结晶数据具有足够2fo-fc电子密度的化合物原子。MASP-2氨基酸残基编号(MASP-2AA#)根据Uniprot登录号O00187,氨基酸的原子编号(AA原子)根据蛋白数据库建立的惯例并且对应于表A1(附录)中的那些。氢键和极性接触描绘为虚线,距离以埃为单位提供。

[1119] 现在转向图1,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1129)相互作用的示例。

[1120] 

(1129)

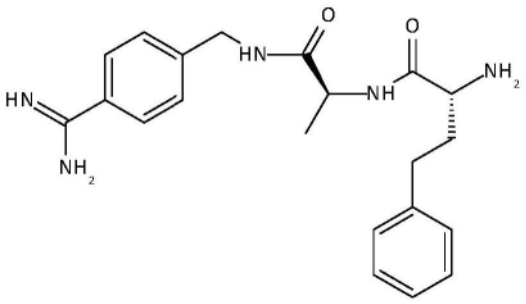
[1121] 如其中所示,(1129)化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。此外,在活性位点的这个区域中显示总共四个水分子包括在晶体结构内,其中两个显示参与氢键键合,或者与(1129)化合物的一个或多个原子键合,或者作为特定(1129)化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。如其中所示,脒氮N19作为氢键供体与ASP 627的氧OD1相互作用。如本文所用,当陈述氮充当“氢键供体”时,其意指与更负电性的原子例如氮(N)结合的氢(H)被静电吸引到带有孤对电子的邻近原子例如氧上。氮N19还作为氢键供体与SER628的氧相互作用。此外,脒的N20作为氢键供体与GLN 665的氧OE1和SER 657的O相互作用。酰胺键的氮N10作为供体通过H-键键合与SER 654的氧相互作用。此外,氧O07作为氢键受体通过H-键键合与GLY 656的氮相互作用。类似地,如上所述,当陈述氧充当“氢键受体”时,其意指与更负电性的原子例如氮(N)结合的氢(H)被静电吸引到携带孤对电子的相邻原子例如氧上或被其“接受”。氧O08与TRP 655附近的水分子相互作用。O26的氧与水分子相互作用,仲胺N21也是如此,而相同的水分子进一步与附近的缓冲分子琥珀酸(Sin1)的氧O3相互作用。此外,化合物通过离子或静电相互作用与ASP 627结合(未显示)。

[1122] 

(1034)

[1123] 图2是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1034)相互作用的示例。如其中所示,在(1034)化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在七个不同的氢键。该图没有描绘晶体结构中任何水分子的存在。脒氮N19作为氢键供体与SER657的氧相互作用。N19还作为氢键供体与GLN665的氧OE1相互作用。氮N20作为氢键供体与GLN665的氧OE1、SER628的氧和ASP 627的OD1氧相互作用。N10氮作为供体通过H-键键合与SER654的氧相互作用。氧O07作为受

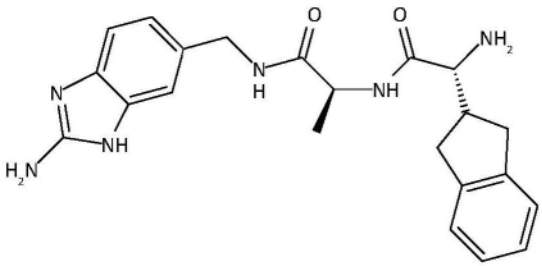
体通过H-键键合与GLY656上的氮相互作用。此外,化合物通过离子或静电相互作用结合至ASP 627(未显示)。

[1124] 

(1024)

[1125] 图3是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1024)相互作用的示例。如其中所示,在(1024)化合物的原子和MASP-2残基原子之间存在五个不同的氢键。此外,在描绘的活性位点中总共显示六个水分子包括在晶体结构内,其中四个显示参与氢键键合,或者与(1024)化合物的一个或多个原子键合,或者作为特定(1024)化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。如其中所示,O2氧作为氢键受体与GLY 656的氮相互作用。氮N1与TRP 655附近的两个不同的水分子相互作用,其中一个水分子还与氧O1相互作用。氮N2与另一水分子相互作用。N3氮作为氢键供体与SER 654的氧相互作用。脒氮N4作为供体通过H-键键合与SER628的氧相互作用,并且作为供体通过H-键键合与ASP 627的OD2氧相互作用。另一个脒氮N5作为氢键供体与SER 657的氧相互作用并与附近的水分子相互作用。与氮N5相互作用的相同水分子也通过氢键与SER 657的氧OG、GLN 665的氧相互作用,和作为桥连水分子与ASP 627的氧OD2相互作用。

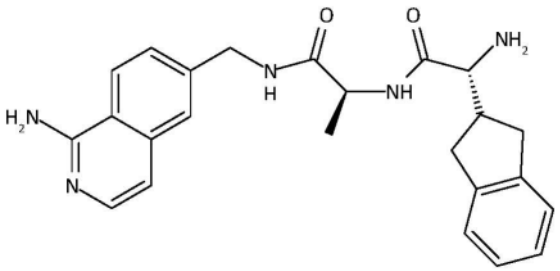
[1126] 此外,化合物通过离子或静电相互作用与ASP 627结合(未显示)。

[1127] 

(1059)

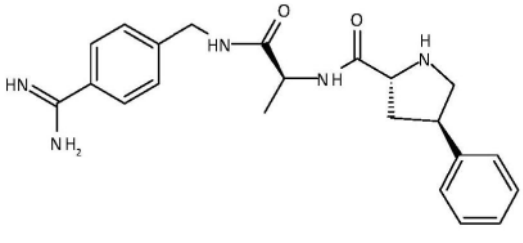
[1128] 图4是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1059)相互作用的示例。如其中所示,(1059)化合物原子和MASP-2残基原子之间存在八个不同的H-键。此外,在描绘的活性位点中显示总共六个水分子包括在晶体结构内,其中四个显示参与氢键键合,或者与(1059)化合物的一个或多个原子键合,或者作为特定(1059)化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。如其中所示,苯并咪唑部分的胺氮N6作为供体与ASP 627的OD2氧、GLN 665的氧和SER 657的氧OG形成氢键。氮N6也可与水分子相互作用。与氮N6相互作用的相同水分子也作为桥连水分子与SER 657的氧OG和ASN 659的氧相互作用。苯并咪唑的氢可在N4和N5之间互变。尽管仅有一个氢,软件显示苯并咪唑氮N4作为H-键供体与ASP 627的氧OD1相互作用,且另一咪唑氮N5作为氢键供体与SER 657的氧相互作用。氮N1作为氢键供体与SER 654的氧相互作用。氧O1与附近的水分子相互作用,该水分子是进一步与ARG 630的氮NH1(环绕的十字)和(1059)的氮N3相互作用的桥连水分子。N3氮作为氢键供体与TRP 655附近的另一水分子以及GLY 656的氧相互作用。氧O2作为氢键受体与GLY 656的氮相互作用。

N2氮与接近PHE 529的水分子相互作用。此外,化合物通过离子或静电相互作用结合至ASP 627(未显示)。分子标记的So41表示硫酸根离子。

[1129] 

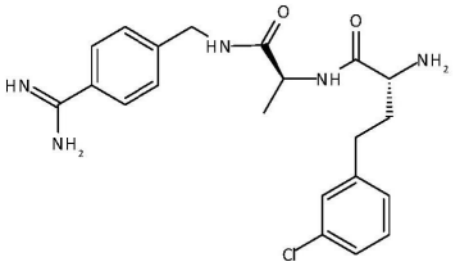
(1088)

[1130] 图5是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1088)相互作用的示例。如其中所示,(1088)化合物的原子和MASP-2氨基酸残基的原子之间存在五个不同的氢键。此外,显示总共17个水分子包括在晶体结构的活性位点内,其中七个显示参与与化合物(1088)的氢键键合,或者与(1088)的一个或多个原子键合,或者作为特定(1088)化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。如其中所示,氮N31(异喹啉部分的伯胺氮)作为氢键供体与SER 628的OG氧和ASP 627的OD1氧相互作用。N31氮还与附近的水分子相互作用。与氮N31相互作用的相同水分子也作为桥连水分子与SER 628的氧OG和VAL 668的氧相互作用。异喹啉环的氮N29作为供体与ASP 627的氧OD2形成氢键,并且还与附近的水分子形成接触。与氮N29相互作用的相同水分子也作为桥连水分子与ASP 627的氧OD2、SER 657的氮和氧OG以及GLN665的氧原子相互作用。氮N01作为氢键供体与SER 654的氧相互作用。氮N05与GLY 656和PHE 529附近的水分子相互作用,和氧O03也与位于PHE 529和SER 654之间的两个不同的水分子相互作用。氧O07作为氢键受体与GLY 656的氮相互作用。N18氮与两个不同的水分子相互作用,其中水分子之一还作为桥连水分子与ARG 630的氮NH1相互作用。此外,化合物通过离子或静电相互作用结合至ASP 627(未显示)。

[1131] 

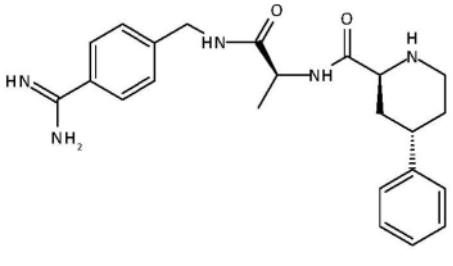
(1036)

[1132] 图6是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1036)相互作用的示例。如其中所示,在(1036)化合物原子和MASP-2残基原子之间存在六个不同的氢键。此外,显示总共四个水分子包括在晶体结构内,其中三个显示参与氢键键合,或者与(1036)化合物的一个或多个原子键合,或作为特定(1036)化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。如其中所示,脒氮N26作为氢键供体与SER 657的氧相互作用。氮N26也与水分子相互作用。与氮N26相互作用的相同水分子也作为桥连水分子与SER 657的氧OG、ASN 659的氧、GLN 665的氧和ASP 627的氧OD2相互作用。此外,脒的N27作为供体与ASP 627的氧OD2和SER 628的氧形成氢键。氮N17作为氢键供体与SER 654的氧相互作用,和氧O16与位于ARG 630和SER 654之间的水分子相互作用。氧O29作为氢键受体与GLY 656的氮相互作用,和吡咯烷部分的氮N03与水分子相互作用。此外,化合物通过离子或静电相互作用结合至ASP 627(未显示)。

[1133] 

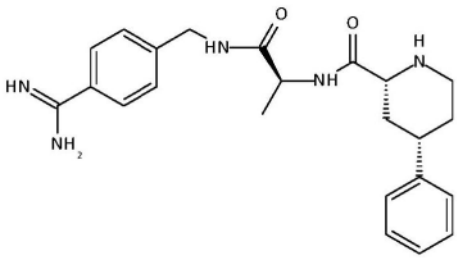
(1081)

[1134] 图7是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1081)相互作用的示例。如其中所示,(1081)化合物的原子和MASP-2氨基酸残基的原子之间存在四个不同的氢键。此外,显示单个水分子包括在晶体结构内,其显示作为水分子参与氢键键合,在化合物的一个原子和多个MASP-2氨基酸残基原子之间桥连。如其中所示,脒氮N26作为氢供体与SER 657的氧相互作用。氮N26也与水分子相互作用。与氮N26相互作用的相同水分子也作为桥连水分子与SER 657的氧OG、GLN665的氧原子、ASN 659的氧原子和ASP 627的氧OD2相互作用。另一个脒氮N27作为氢键供体与SER 628的氧相互作用。氮N17作为氢键供体与SER 654的氧相互作用,和氮N03作为氢键供体与GLY 656的氧相互作用。此外,化合物通过离子或静电相互作用与ASP 627结合(未显示)。

[1135] 

(1063)

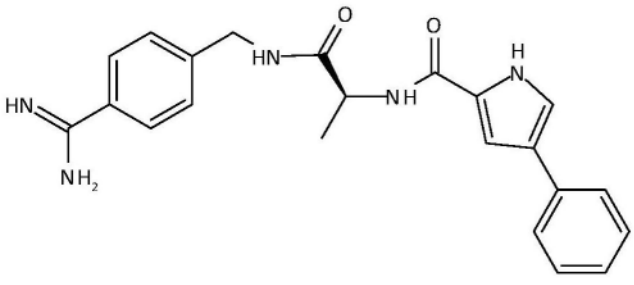
[1136] 图8是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1063)相互作用的示例。如其中所示,(1063)化合物原子与MASP-2氨基酸残基原子之间存在四个不同的氢键。此外,显示总共两个水分子包括在晶体结构内,其中一个水分子显示参与与(1063)化合物的一个原子的氢键键合。如其中所示,脒氮N5作为氢键供体与SER 657的氧相互作用,和另一脒氮N4作为氢键供体与SER 628的氧相互作用。氮N3作为氢键供体与SER 654的氧相互作用,氧02与附近的水分子相互作用,和氧01作为氢键受体与GLY 656的氮相互作用。此外,化合物通过离子或静电相互作用与ASP 627结合(未显示)。

[1137] 

(1065)

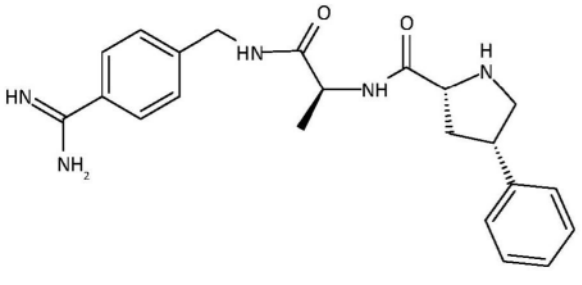
[1138] 图9是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1065)相互作用的示例。如其中所示,在(1065)化合物原子和MASP-2残基原子之间存在四个不同的氢键。此外,显示总共七个水分子包括在晶体结构内,其中五个显示参与氢键键合,或者与(1065)化合物的一个或多个原子键合,或者作为特定(1065)化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。如

其中所示,脒氮N28与两个不同的桥连水分子相互作用,其中所述水分子之一进一步与SER 657的氧原子相互作用,而第二个水分子与SER 657的氮原子、TYR 602的氧OH、GLN 665的氧原子和ASP 627的氧OD2相互作用。氮N28也作为供体与ASP 627的氧OD2形成氢键。另一个脒氮N29作为氢键供体与ASP 627的OD1氧相互作用。氮N29还与附近的水分子相互作用,所述水分子在N29、VAL 668的氧原子和SER628的氧OG之间桥连。氮N14作为氢键供体与SER 654的氧相互作用,和氧O13与水分子相互作用。与O13相互作用的相同水分子也作为桥连水分子与ARG 630的氧原子相互作用。氧O09作为氢键受体与GLY 656的氮相互作用,和哌啶部分的氮N06与附近的水分子相互作用。此外,化合物通过离子或静电相互作用结合至ASP 627(未显示)。

[1139] 

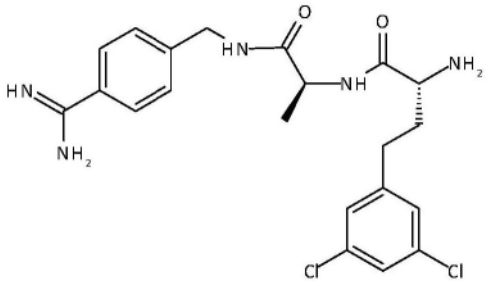
(1030)

[1140] 图10是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1030)相互作用的示例。如其中所示,(1030)化合物原子和MASP-2原子之间存在五个不同的H-键。此外,显示总共三个水分子包括在晶体结构内,其中两个水分子显示参与与化合物的两个不同原子的氢键键合。如其中所示,脒氮N4作为氢键供体与SER 657的氧相互作用,和另一脒氮N5作为氢键供体与SER 628的氧OG相互作用。氮N3作为氢键供体与SER 654的氧相互作用,氧O1与PHE 529附近的水分子相互作用,和氮N2与另一个附近的水分子相互作用。氧O2作为氢键受体与GLY 656的氮相互作用,而吡咯部分的氮N1作为氢键供体与GLY 656的氧相互作用。此外,化合物通过离子或静电相互作用结合至ASP 627(未显示)。

[1141] 

(1037)

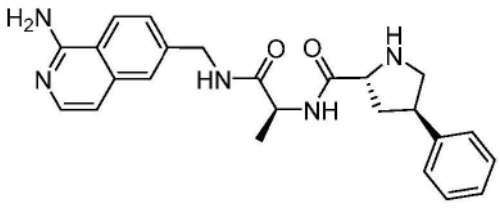
[1142] 图11是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1037)相互作用的示例。如其中所示,(1037)分子原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在四个不同的氢键。该图没有描绘晶体结构中任何水分子的存在。脒氮N18作为氢键供体与SER 657的氧相互作用。另一个脒氮N19作为供体与ASP 627的氧OD2形成氢键。氮09作为氢供体与SER 654的氧相互作用,和氧O04作为氢受体与GLY 656的氮相对较弱地相互作用。此外,化合物通过离子或静电相互作用结合至ASP 627(未显示)。

[1143] 

(1118)

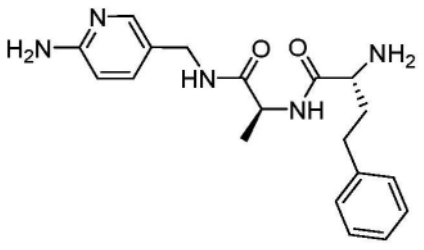
[1144] 图12是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1118)相互作用的示例。如其中所示,在(1118)原子和MASP-2氨基酸原子之间存在五个不同的氢键。此外,显示总共17个水分子包括在晶体结构内,其中五个显示参与氢键键合,或者与(1118)化合物的单个原子键合,或者作为特定(1118)化合物原子与MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。如其中所示,脒氮之一,N4,作为氢键供体与SER 657的氧相互作用。氮N4还与桥连水分子相互作用,所述水分子在N4、SER 657的氧OG、GLN 665的氧原子、ASP 627的氧OD2和ASN 659的氧原子之间桥连。另一个脒氮N5作为氢键供体与SER 628的氧OG相互作用。氮N3作为供体与SER 654的氧形成氢键,和氧O2与靠近PHE 529的两个不同水分子相互作用。氮N2也与附近的水分子相互作用。氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用,而氮N1作为氢键供体与GLY 656的氧原子相互作用。氮N1也与水分子相互作用。

[1145] 此外,化合物通过离子或静电相互作用结合至ASP 627(未显示)。

[1146] 

(1090)

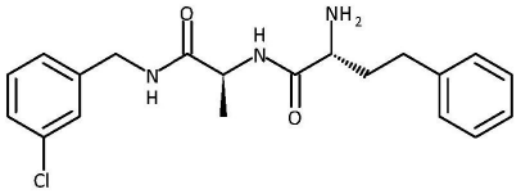
[1147] 图13是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1090)相互作用的示例。如其中所示,(1090)原子和MASP-2残基原子之间存在五个不同的氢键。此外,显示晶体结构内包括总共两个水分子,显示这两个水分子都参与氢键键合,或者与(1090)的单个原子键合,或者作为水分子,在(1090)化合物的一个原子和多个MASP-2氨基酸残基原子之间桥连。如其中所示,氮N5(异喹啉部分的胺氮)与附近的水分子相互作用。该水分子也作为桥接水分子与SER 657的氧OG和GLN 665的氧原子相互作用。氮N5还作为氢键供体与SER 657的氧相互作用。异喹啉环的氮N4作为氢键供体与ASP 627的氧OD2相互作用。氮N2作为氢键供体与SER 654的氧相互作用,和氧O1与位置紧邻SER 654的附近的水分子相互作用。氧O2作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用,和吡咯烷部分的氮N1作为氢键供体与GLY 656的氧原子相互作用。

[1148] 

(1007)

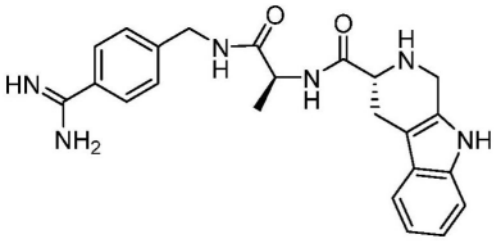
[1149] 图14是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1007)相互作用的示例。如其中所示,

(1007)化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在四个不同的氢键。此外,显示总共三个水分子包括在晶体结构内,所有这些水分子都显示参与氢键键合,或者与(1007)化合物的单个原子键合,或者作为特定(1007)化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。如其中所示,氮N5(吡啶部分的胺氮)作为氢键供体与ASP 627的OD2氧和SER 657的氧相互作用。吡啶环的氮N1作为氢键供体与SER 628的氧相互作用。氮N1也与水分子相互作用。该水分子在(1007)的N1、ASP 627的氧OD1、SER 628的氧OG以及SER 628的另一个氧原子之间桥连。氮原子N2作为氢键供体与SER 654的氧相互作用,和氮原子N4与两个不同的水分子相互作用,其中一个水分子是与ARG 630的NH1相互作用的桥连水分子。此外,化合物通过离子或静电相互作用结合至ASP 627(未显示)。

[1150] 

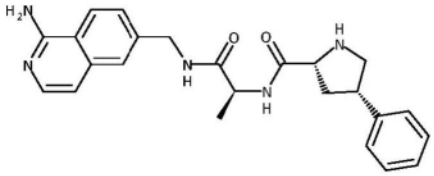
(1021)

[1151] 图15是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1021)相互作用的示例。如其中所示,在(1021)和MASP-2氨基酸原子之间存在两个不同的氢键。此外,显示单个水分子包括在晶体结构内,其显示作为水分子参与氢键键合,在(1021)化合物的一个原子和MASP-2氨基酸残基的原子之间桥连。如其中所示,酰胺氮N1作为氢键供体与SER 654的氧相互作用。氨基氮N3与桥连水分子相互作用,该桥连水分子也与TYR 607的酚OH-基团相互作用。氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮相互作用。此外,所述化合物不通过离子或静电相互作用结合至ASP 627。

[1152] 

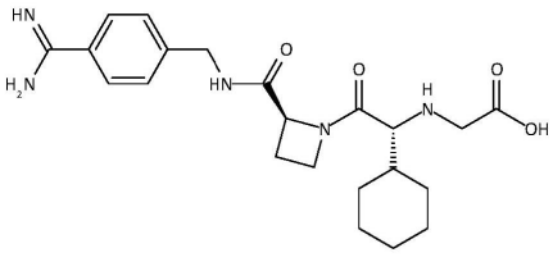
(1097)

[1153] 图16是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1097)相互作用的示例。如其中所示,(1097)化合物原子和MASP-2残基原子之间存在六个不同的H-键。此外,显示总共五个水分子包括在晶体结构内,其中四个显示参与氢键键合,或者与(1097)化合物的一个或多个原子键合,或者作为特定(1097)化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。如其中所示,脒氮N6作为氢键供体与SER 657的氧相互作用。氮N6还与位于SER 657的氧OG和GLN665的氧原子之间并与它们相互作用的桥连水分子相互作用。此外,脒的N5作为氢键供体与ASP 627的氧OD2和SER 628的氧原子相互作用。氮N4作为供体与SER 654的氧形成氢键,和氮N3与附近的水分子相互作用。稠合四氢-吡啶并-吲哚体系的氧O1(在骨架中)和哌啶基环中的氮N1与位于HIS 483和GLY 656之间的相同桥连水分子相互作用。N1氮还作为氢键供体与GLY 656的氧相互作用,和O2氧作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。稠合四氢吡啶并吲哚体系的吲哚环中的氮N2与在TRP 655和SER 657之间所示的水分子相互作用。此外,化合物通过离子或静电相互作用结合至ASP 627(未显示)。

[1154] 

(1089)

[1155] 图17是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与(1089)相互作用的示例。如其中所示,(1089)化合物的原子和MASP-2氨基酸残基的原子之间存在五个不同的氢键。此外,显示总共九个水分子包括在晶体结构内,其中三个显示参与氢键键合,或者与(1089)化合物的单个原子键合,或者作为特定(1089)化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。如其中所示,氮N5(异喹啉部分的伯胺氮)作为氢键供体与SER 657的氧原子相互作用。N5氮还与位于SER 657的氧OG、GLN 665的氧原子和ASP 627的氧OD2之间并与它们相互作用的桥连水分子相互作用。异喹啉环的氮N4作为氢键供体与ASP 627的氧OD2相互作用。氮N3作为供体与SER654的氧形成氢键,和氧O1与附近的水分子相互作用。氧O2作为受体与GLY 656的氮原子形成氢键,而吡咯烷基氮N1作为氢键供体与GLY 656的氧原子相互作用。氮N1还与附近的水分子相互作用。此外,化合物通过离子或静电相互作用结合至ASP 627(未显示)。

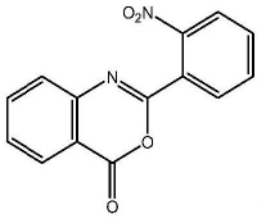
[1156] 

美拉加群

[1157] 图18为MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与美拉加群相互作用的示例。如其中所示,在美拉加群的原子和MASP-2残基的原子之间存在两个不同的H-键。该图没有描绘晶体结构中任何水分子的存在。脒氮中的一个,N25,作为氢键供体与SER 657的氧相互作用,和另一个脒氮N24作为氢键供体与SER 628的氧相互作用。此外,化合物通过离子或静电相互作用或氢键键合结合至ASP 627(未显示)。

[1158] 图19是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与化合物14相互作用的示例。该化合物通过打开噁嗪-4-酮环而共价结合至SER 633。所得酯键的羰基氧原子O2作为氢键受体与HIS 483的氮NE2形成氢键。

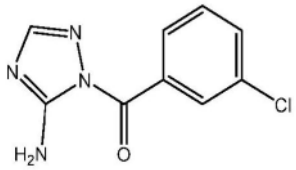
[1159] 此外,相同的羰基氧原子还作为氢键受体与水分子66形成氢键。

[1160] 

(14)

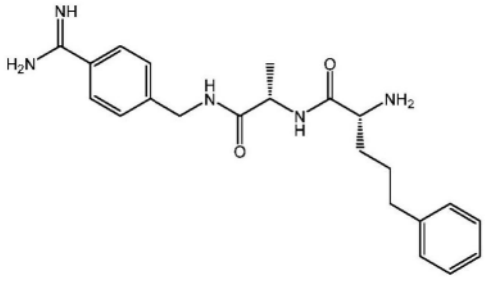
[1161] 图20是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(54)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(54)的原子和MASP-2残基的原子之间存在两个不同的H-键。羰基氧原子O09作为氢键受体与SER 628的氧相互作用,和氨基氮原子N15作为氢键供体与SER 657的羰基氧

相互作用。此外,一个水分子包括在晶体结构内,其显示作为在化合物(54)的羰基氧原子O09和SER 628、TRP 655和VAL 668的MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子参与。

[1162] 

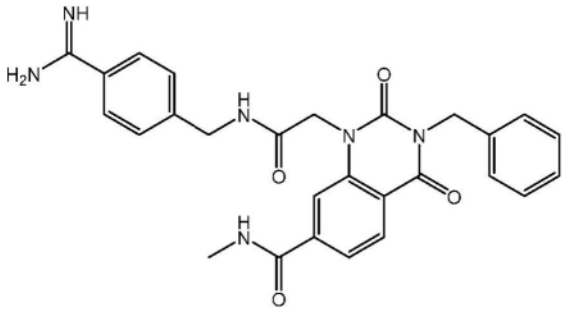
(54)

[1163] 图21是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1042)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1042)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在四个不同的氢键。如其中所示,脒氮N21作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。另一个脒氮N22作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用,并作为氢键供体与ASP 627的羧酸酯基氧OD1相互作用。氨基氮N03作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。

[1164] 

(1042)

[1165] 图22是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与化合物(2018)相互作用的示例。如其中所示,在化合物(2018)的化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。如其中所示,脒氮之一,N4,作为氢键供体与SER 657的羰基氧O和作为氢键供体与SER 657的羰基氧OE1相互作用。另一个脒氮N5作为氢键供体与SER 628的氧相互作用。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧O相互作用,并作为氢键受体与SER 633的羟基氧OG相互作用。羰基氧O2作为氢键受体与GLY 656的氮N相互作用。在活性位点的这个区域中显示总共四个水分子包括在晶体结构内,其中两个显示参与与化合物(2018)化合物的一个或多个原子的氢键键合,或作为在特定化合物(2018)化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。硫酸根离子也存在于晶体结构中,并作为氢键受体与化合物(2018)的酰胺氮N6相互作用。

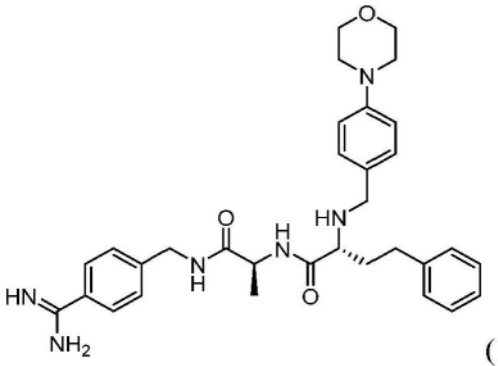
[1166] 

(2018)

[1167] 图23是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1149)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1149)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。如其中所示,脒氮N1作为氢键供体与ASP 627的羧酸酯氧OD2相互作用。另一个脒氮N2作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用,并可作为氢键供体与SER 657的羟基氧OG相互作用,或作为

氢键供体与CYS 660的硫原子SG相互作用。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧O相互作用。羰基氧O2作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,显示一个水分子包括在活性位点的该区域中的晶体结构内,其参与与化合物(1149)的羰基氧O1的氢键键合。

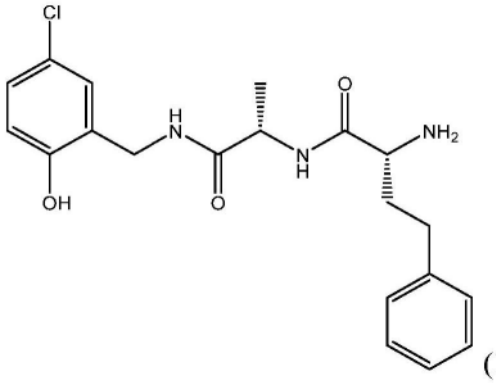
[1168]



(1149)

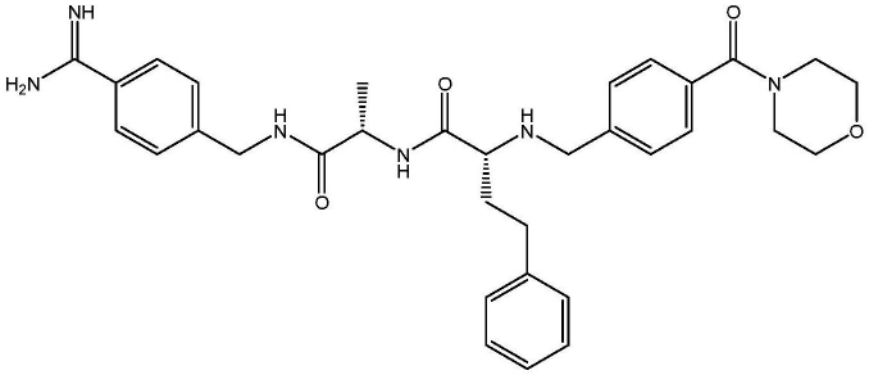
[1169] 图24是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1031)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1031)和MASP-2氨基酸残基原子之间存在三个不同的氢键。羰基氧O04作为氢键受体与ARG 630的胍氮NE相互作用。羰基氧O09作为氢键受体与ARG 630的胍氮NH1相互作用。氨基氮N11作为氢键供体与GLY 656的羰基氧O相互作用。

[1170]



(1031)

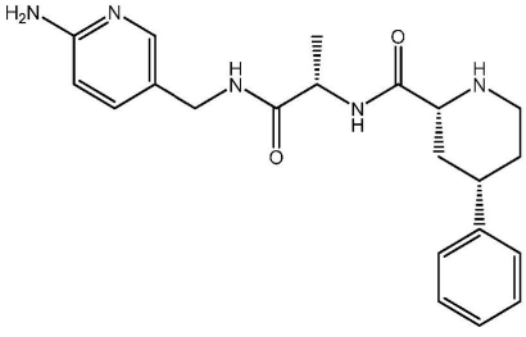
[1171] 图25是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1153)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1153)化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。如其中所示,脒氮N1作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用,并作为氢键供体与ASP 627的羧酸酯氧OD2相互作用。另一个脒氮N2作为氢键供体与SER 628的羟基氧OG相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与ARG 630的胍氮NH2相互作用。胺氮N5作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O2作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,显示一个水分子包括在活性位点的该区域中的晶体结构内,其参与与化合物(1153)的酰胺氮N3的氢键键合。

[1172] 

(1153)

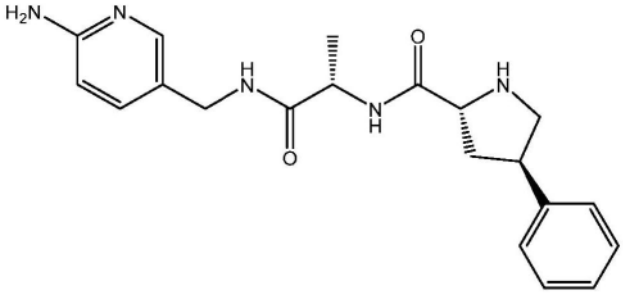
[1173] 图26是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1025)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1025)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在三个不同的氢键。胺氮N09作为氢键供体与ASP 627的羧酸酯氧OD2以及作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用。

[1174] 吡啶氮N05还作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用。

[1175] 

(1025)

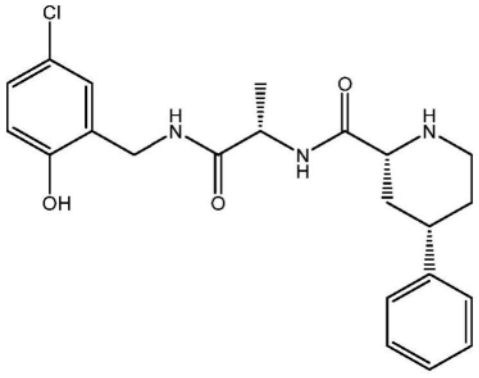
[1176] 图27为MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与化合物(1012)相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1012)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在五个不同的氢键。如其中所示,胺氮N5作为氢键供体与ASP 627的羧酸酯氧OD2以及作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡咯烷氮N1作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示总共十一个水分子包括在晶体结构内,其中三个显示参与氢键键合,或者与化合物(1012)的一个或多个原子键合,或者作为在特定化合物(1012)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。一个水原子在吡啶氮N4和ASP 627的羧酸酯碳OD1和SER628的羟基氧OG之间形成桥。在晶体结构中还存在氯离子,将化合物(1012)的N1桥连到ARG630的NH2和水分子141。

[1177] 

(1012)

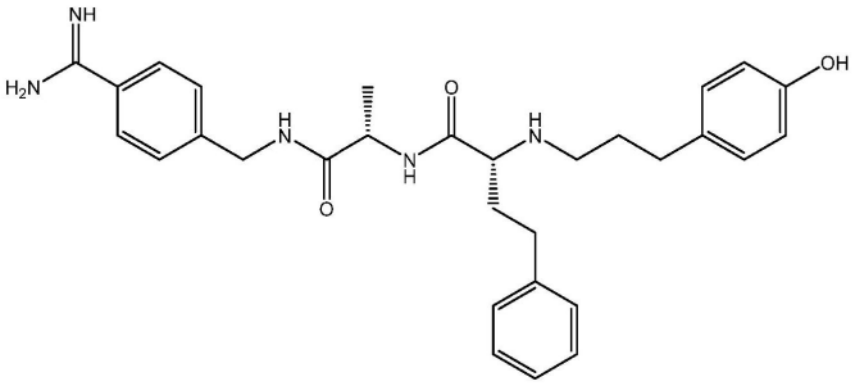
[1178] 图28是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1078)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1078)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在三个不同的氢键。羰基氧O2

作为氢键受体与ARG 630的胍氮NH2相互作用。酰胺氮N2也与ARG 630的胍氮NH2相互作用，但作为氢键供体。酰胺氮N1作为氢键供体与SER 654的羰基氧O相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮N相互作用。

[1179] 

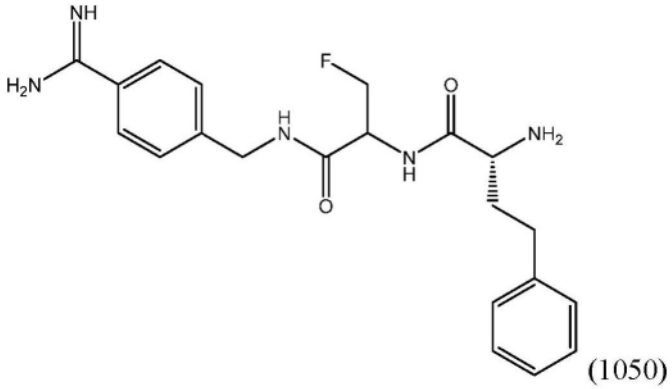
(1078)

[1180] 图29是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1145)通过氢键相互作用的示例。如其中所示，在化合物(1145)的化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在五个不同的氢键。如其中所示，脒氮N5作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。另一个脒氮N4作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用。酰胺氮N1作为氢键供体与SER 654的羰基氧原子O相互作用。胺氮N3作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O2作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外，在活性位点的该区域中显示两个水分子包括在晶体结构内，其参与与化合物(1145)的酚羟基O1和酰胺氮N2的氢键键合。

[1181] 

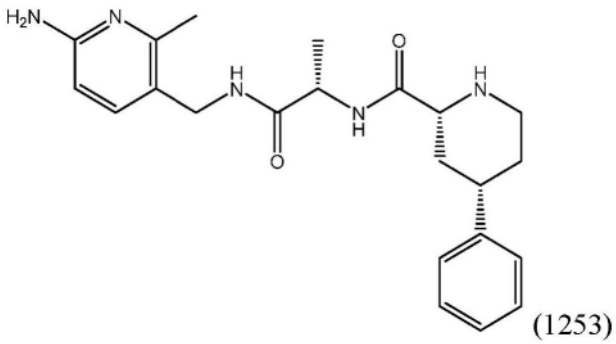
(1145)

[1182] 图30是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1050)通过氢键相互作用的示例。如其中所示，在化合物(1050)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在四个不同的氢键。如其中所示，脒氮N4作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。酰胺氮N2作为氢键供体与SER 654的羰基氧O相互作用。氨基氮N5作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O2作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外，在活性位点的该区域中显示三个水分子包括在晶体结构内，它们各自参与与化合物(1050)的氢键键合。

[1183] 

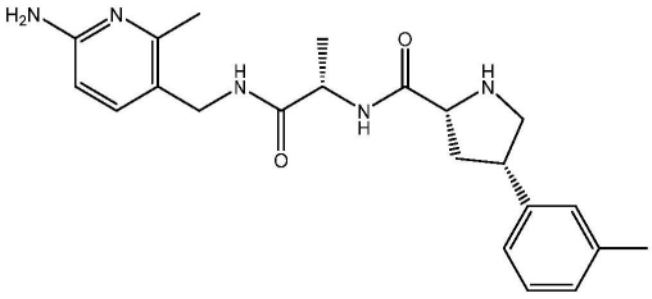
(1050)

[1184] 图31是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1253)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1253)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。胺氮N07作为氢键供体与ASP 627的羧酸酯氧OD2以及作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。吡啶氮N01可作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用,并与水分子16在H-键键合距离内,其可作为受体或供体与该水分子相互作用。酰胺氮N10作为氢键供体与SER 654的羰基氧O相互作用。哌啶氮N22作为氢键供体与GLY 656的羰基氧O相互作用。羰基氧O17作为氢键受体与GLY 656的氮N相互作用。在活性位点的这个区域显示六个水分子包括在晶体结构内,其中四个参与氢键键合,或者与化合物(1253)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1253)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。

[1185] 

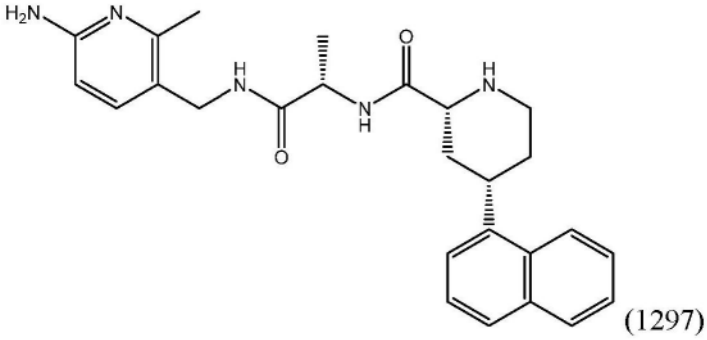
(1253)

[1186] 图32是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1257)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1257)的化合物原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在四个不同的氢键。如其中所示,胺氮N08作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。吡啶氮N01可作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用,并与水分子在H-键键合距离内,其可作为受体或供体与该水分子相互作用。酰胺氮N10作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡咯烷氮N18作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。此外,在活性位点的这一区域中显示总共十三个水分子包括在晶体结构内,其中四个显示参与氢键键合,或者与化合物(1257)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1257)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。

[1187] 

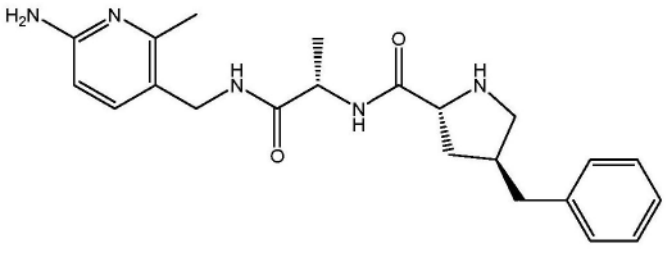
(1257)

[1188] 图33是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1297)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1297)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。氨基氮N5作为氢键供体与ASP 627的羧基氧OD2相互作用,并还作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。吡啶氮N4作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。哌啶氮N1作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性部位的这个区域中显示总共四个水分子包括在晶体结构内,其显示参与氢键键合,或者与化合物(1297)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1297)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。

[1189] 

(1297)

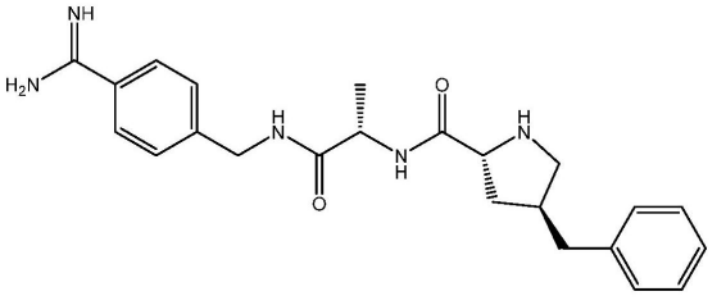
[1190] 图34显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与化合物(1304)相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1304)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。胺氮N5作为氢键供体与ASP 627的羧基氧OD2以及作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。吡啶氮N4可作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用,并与水分子在H-键键合距离内,其可作为受体或供体与该水分子相互作用。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡咯烷氮N2作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的该区域中显示总共十一个水分子包括在晶体结构内,其中三个显示参与氢键键合,或者与化合物(1304)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1304)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。在活性位点的这个区域的晶体结构中也存在氯离子,其作为氢键受体与吡咯烷氮N2相互作用。

[1191] 

(1304)

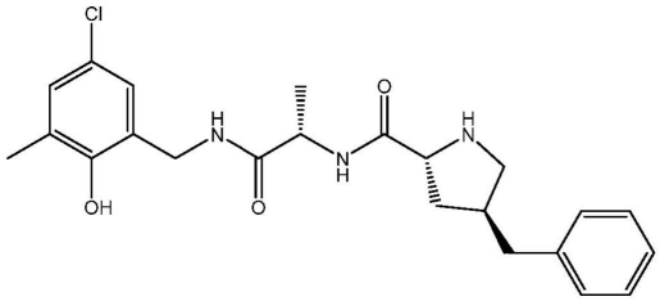
[1192] 图35是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1306)通过氢键相互作用的示例。如其中

所示,在化合物(1306)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在五个不同的氢键。如其中所示,脒氮之一,N5,作为氢键供体与SER 657的羰基氧相互作用,和另一脒氮N4作为氢键供体与SER 628的羰基氧相互作用并作为氢键供体与ASP 627的羧基氧OD2相互作用。吡咯烷氮N2作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。

[1193] 

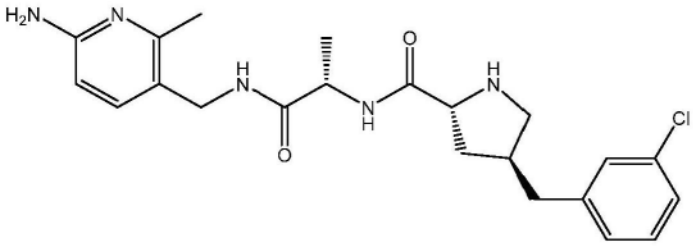
(1306)

[1194] 图36是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1307)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1307)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在三个不同的氢键。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡咯烷氮N2作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。在活性位点的这个区域中显示两个水分子包括在晶体结构内,这两个水分子都显示参与氢键键合,或者与化合物(1307)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1307)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。酚氧原子与作为H-键供体的O2形成分子内H-键,并且它作为氢键受体与水分子相互作用,该水分子进一步作为氢键受体与ARG 630的氮原子NH1和作为氢键供体与SER 657的羰基氧相互作用。

[1195] 

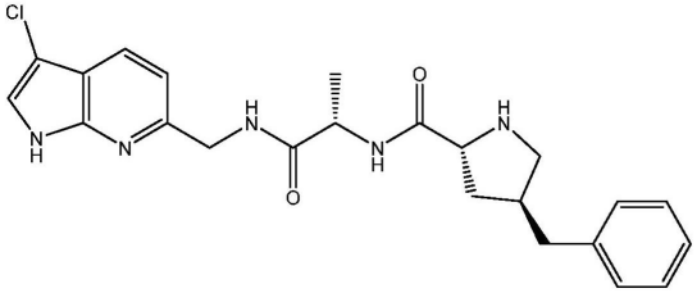
(1307)

[1196] 图37是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1328)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1328)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在五个不同的氢键。氨基氮N5作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。吡啶氮N4作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡咯烷氮N2作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示一个水分子包括在活性位点的这个区域的晶体结构内,其参与与化合物(1328)的吡咯烷氮(N2)的氢键键合。

[1197] 

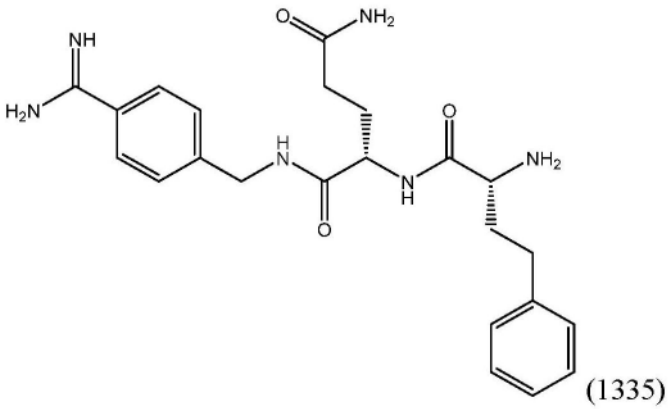
(1328)

[1198] 图38是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1334)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1334)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在三个不同的氢键。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡咯烷氮N2作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。在活性位点的这个区域中显示九个水分子包括在晶体结构内,其中五个显示参与氢键键合,或者与化合物(1334)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1334)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。

[1199] 

(1334)

[1200] 图39是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1335)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1335)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。脒氮N 6作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用,并作为氢键供体与GLN 665的酰胺基羰基氧OE1相互作用。另一个脒氮N5作为氢键供体与SER 628的羟基氧OG相互作用。酰胺氮N1作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。氨基氮N3作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示四个水分子包括在晶体结构内,其中三个显示参与氢键键合,或者与化合物(1335)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1335)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。

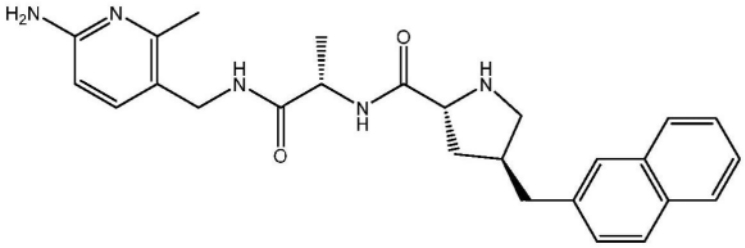
[1201] 

(1335)

[1202] 图40是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1338)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1338)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。氨基氮N5

作为氢键供体与ASP 627的羧基氧OD2相互作用,也作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。吡啶氮N4可作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用,并与水分子在H-键键合距离内,其可作为受体或供体与该水分子相互作用。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡咯烷氮N2作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示总共十七个水分子包括在晶体结构内,其中三个显示参与氢键键合,或者与化合物(1338)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1338)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。

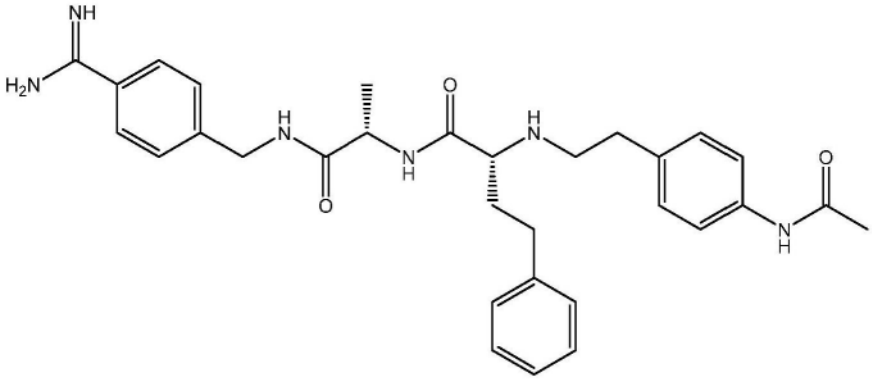
[1203]



(1338)

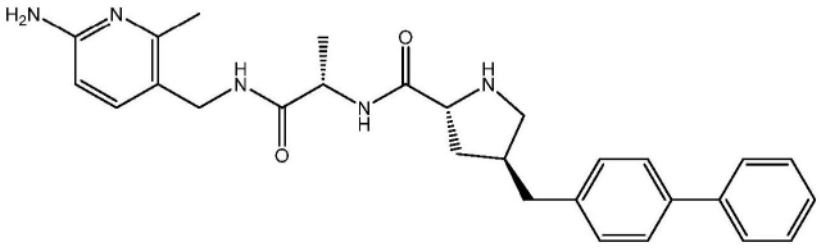
[1204] 图41为MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1345)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1345)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在七个不同的氢键。脒氮N6作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用,并作为氢键供体与GLN 665的羰基氧OE1相互作用。另一个脒氮N5作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用。酰胺氮N1作为氢键供体与SER 654的羰基氧O相互作用。仲胺氮N3作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与ARG 630的胍氮NH1相互作用。羰基氧O2作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示一个水分子包括在晶体结构内,其作为氢键供体参与与化合物(1345)的羰基氧O3的氢键键合。

[1205]



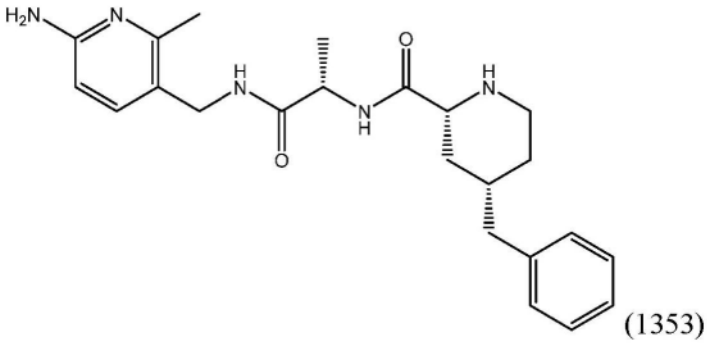
(1345)

[1206] 图42是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1351)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1351)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在五个不同的氢键。氨基氮N5作为氢键供体与ASP 627的羧酸酯基氧OD2以及作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡咯烷氮N2作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示总共八个水分子包括在晶体结构内,其中五个显示参与氢键键合,或者与化合物(1351)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1351)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。

[1207] 

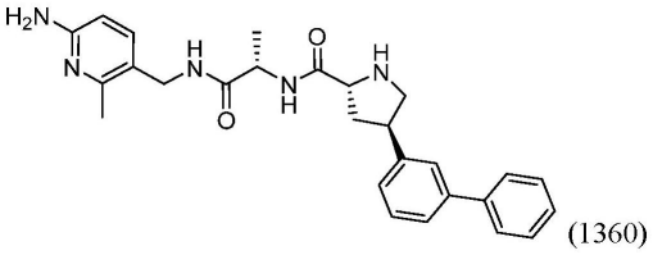
(1351)

[1208] 图43为MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1353)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1353)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在五个不同的氢键。如其中所示,氨基氮N5作为氢键供体与ASP 627的羧酸酯基氧OD2相互作用,并且还作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。哌啶氮N1作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。在活性位点的这个区域中显示总共十三个水分子包括在晶体结构内,其中四个显示参与氢键键合,或者与化合物(1353)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1353)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。此外,存在氯离子,其作为氢键受体与哌啶氮N1相互作用。还存在硫酸根离子。

[1209] 

(1353)

[1210] 图44是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1360)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1360)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。氨基氮N5作为氢键供体与ASP 627的羧酸酯基氧OD2以及作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡啶氮N4作为氢键供体与SER 628的羰基氧相互作用,并与水分子在H-键键合距离内,可作为受体或供体与该水分子相互作用。吡咯烷氮N2作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示总共七个水分子包括在晶体结构内,其中四个显示参与氢键键合,或者与化合物(1360)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1360)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。还存在硫酸根离子和氯离子。

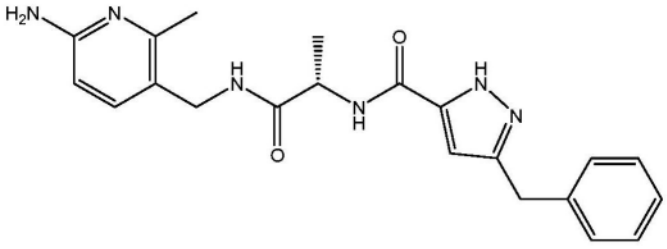
[1211] 

(1360)

[1212] 图45是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1367)通过氢键相互作用的示例。如其中

所示,在化合物(1367)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。氨基氮N4作为氢键供体与ASP 627的羧酸酯基氧OD2以及作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。吡啶氮N3可作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用,并与水分子在H-键键合距离内,其可作为受体或供体与该水分子相互作用。酰胺氮N2作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡唑氮N6作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O2作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示总共七个水分子包括在晶体结构内,其中三个显示参与氢键键合,或者与化合物(1367)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1367)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。

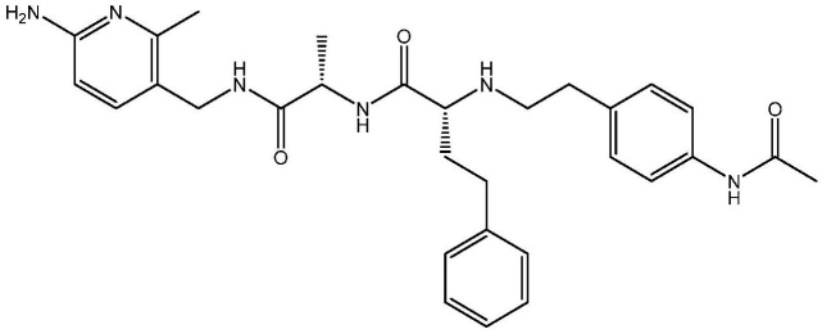
[1213]



(1367)

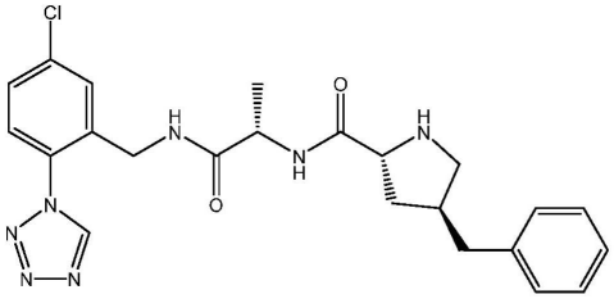
[1214] 图46是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与化合物(1368)相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1368)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。如其中所示,氨基氮N38作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用,并且还作为氢键供体与ASP 627的羧基氧OD2相互作用。吡啶氮N34可作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用,并与水分子在H-键键合距离内,其可作为受体或供体与该水分子相互作用。酰胺氮N01作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。羰基氧029作为氢键受体与GLY 656的氮相互作用。乙酰胺基氮N17作为氢键供体与PRO 606的羰基氧相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示总共十五个水分子包括在晶体结构内,其中五个显示参与氢键键合,或者与化合物(1368)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1368)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。还存在硫酸根离子。

[1215]



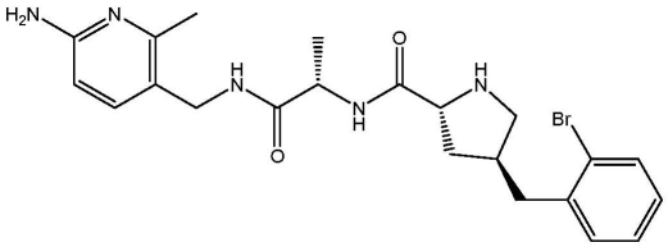
(1368)

[1216] 图47是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1371)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1371)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在四个不同的氢键。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡咯烷氮N2作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧01作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。四唑氮N7作为氢键受体与水分子相互作用。C23作为氢键供体与SER657的羰基氧O相互作用。在活性位点的这个区域中显示一个水分子包括在晶体结构内,其参与与化合物(1371)的四唑氮N6的氢键键合。

[1217] 

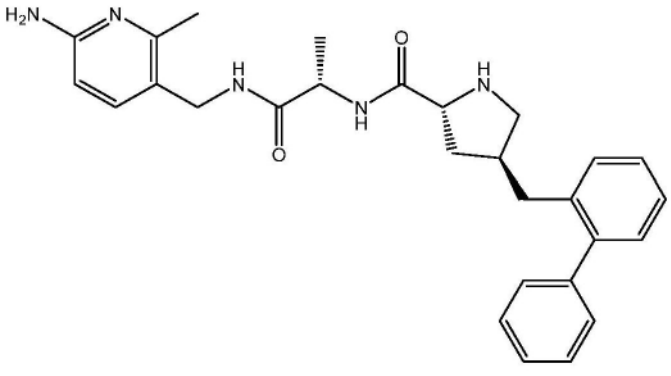
(1371)

[1218] 图48是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1372)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1372)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在八个不同的氢键。氨基氮N4作为氢键供体与SER 657的羰基氧O和作为氢键供体与ASP 627的羧基氧原子O2相互作用。吡啶氮N3可作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用,并与水分子在H-键键合距离内,其可作为受体或供体与该水分子相互作用。酰胺氮N2作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡咯烷氮N5作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O2作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示总共八个水分子包括在晶体结构内,其中四个显示参与氢键键合,或者与化合物(1372)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1372)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。还存在硫酸根离子。

[1219] 

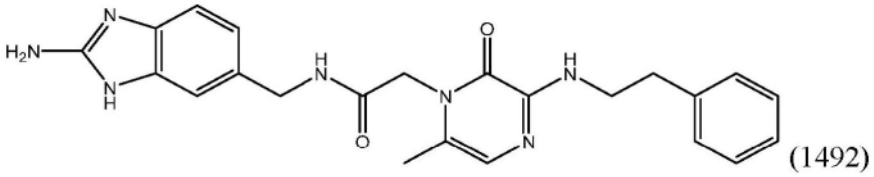
(1372)

[1220] 图49为MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与化合物(1373)相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1373)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。氨基氮N5作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用,并作为氢键供体与ASP 627的羧酸酯基氧原子OD2相互作用。吡啶氮N3可作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用,并与水分子在H-键键合距离内,其可作为受体或供体与该水分子相互作用。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡咯烷氮N2作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示总共十七个水分子包括在晶体结构内,其中三个显示参与氢键键合,或者与化合物(1373)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1373)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。还存在氯离子和硫酸根离子。

[1221] 

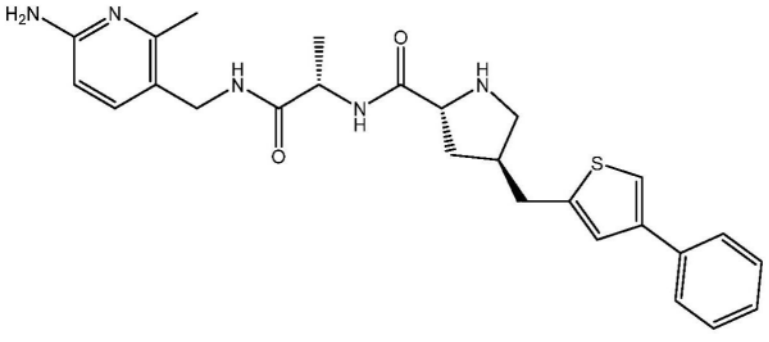
(1373)

[1222] 图50是MASP-2CCP2-SP氨基酸通过氢键与化合物(1492)的相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1492)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在七个不同的氢键。苯并咪唑氮N5作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。苯并咪唑氮ND6作为氢键供体与ASP 627的羧基氧原子OD1相互作用。氨基氮N7作为氢键供体与ASP 627的羧基氧原子OD2相互作用,并且还作为氢键供体与GLN 665的羰基氧原子O相互作用。酰胺氮N4作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。氮N3作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。

[1223] 

(1492)

[1224] 图51是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1399)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1399)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。氨基氮N5作为氢键供体与SER 657的羰基氧O和作为氢键供体与ASP 627的羧酸酯氧原子OD2相互作用。吡啶氮N4可作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用,并与水分子在H-键键合距离内,其可作为受体或供体与该水分子相互作用。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡咯烷氮N1作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示总共十一个水分子包括在晶体结构内,其中四个显示参与氢键键合,或者与化合物(1399)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1399)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。氯离子和硫酸根离子也存在,并且显示在晶体结构中以氢键键合与水相互作用。

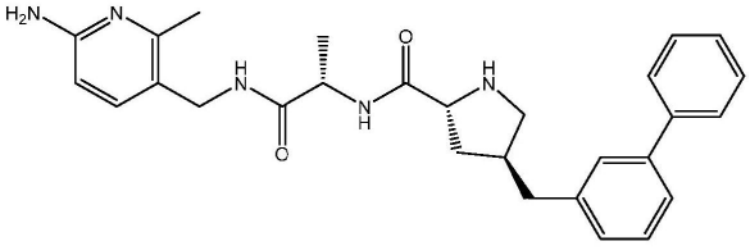
[1225] 

(1399)

[1226] 图52是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1406)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1406)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在五个不同的氢键。氨基氮N5

作为氢键供体与SER 657的羰基氧O以及作为氢键供体与ASP 627的羧基氧原子OD2相互作用。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡咯烷氮N2作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示总共八个水分子包括在晶体结构内,其中四个显示参与氢键键合,或者与化合物(1406)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1406)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。

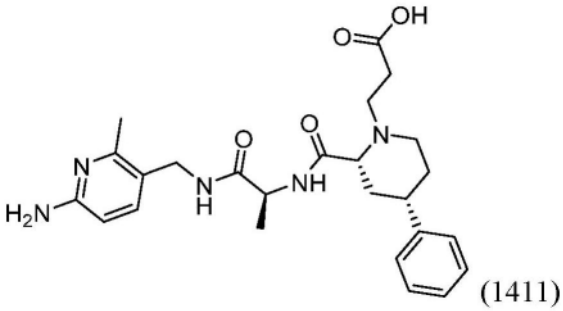
[1227]



(1406)

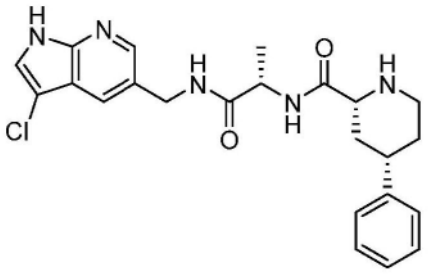
[1228] 图53是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1411)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1411)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在六个不同的氢键。氨基氮N5作为氢键供体与SER 657的羰基氧O以及作为氢键供体与ASP 627的羧基氧原子OD2相互作用。吡啶氮N4可作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用,并与水分子在H-键键合距离内,其可作为受体或供体与该水分子相互作用。酰胺氮N1作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。羰基氧O2作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。羧酸酯氧O3作为氢键受体与ARG 630的胍氮NH2相互作用。此外,在活性部位的这个区域中显示总共四个水分子包括在晶体结构内,其中三个显示参与氢键键合,或者与化合物(1411)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1411)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。

[1229]



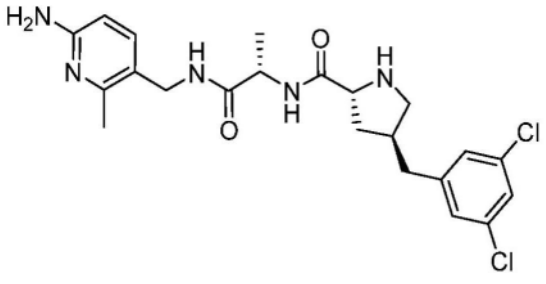
(1411)

[1230] 图54是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1433)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1433)原子与MASP-2氨基酸残基原子之间存在三个不同的氢键。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧O相互作用。哌啶氮N5作为氢键供体与GLY 656的羰基氧O相互作用。羰基氧O2作为氢键受体与GLY 656的氮N相互作用。在活性位点的这个区域中显示六个水分子包括在晶体结构内,其中四个参与氢键键合,或者与化合物(1433)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1433)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。

[1231] 

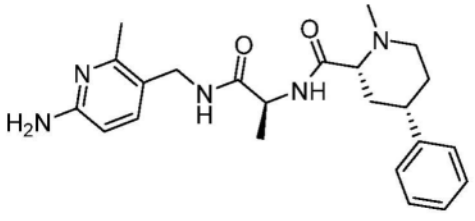
(1433)

[1232] 图55是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1435)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1435)原子与MASP-2氨基酸残基原子之间存在五个不同的氢键。氨基氮N5作为氢键供体与ASP 627的羧酸酯氧OD2以及作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。吡咯烷氮N2作为氢键供体与GLY 656的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示八个水分子包括在活性位点的这个区域中的晶体结构内,其中三个参与氢键键合,或者与化合物(1435)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1435)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。还存在氯离子,其可参与与吡咯烷氮N2的氢键键合。

[1233] 

(1435)

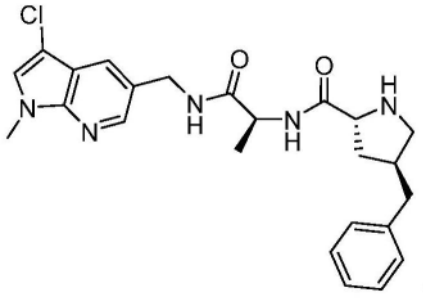
[1234] 图56是MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1441)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1441)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在五个不同的氢键。氨基氮N5作为氢键供体与SER 657的羰基氧O相互作用,并作为氢键供体与ASP 627的羧基氧原子OD2相互作用。吡啶氮N4可作为氢键供体与SER 628的羰基氧O相互作用,并与水分子在H-键键合距离内,其可作为受体或供体与该水分子相互作用。酰胺氮N1作为氢键供体与SER 654的羰基氧相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮原子相互作用。此外,在活性位点的这个区域中显示总共十二个水分子包括在晶体结构内,其中三个显示参与氢键键合,或者与化合物(1441)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1441)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。

[1235] 

(1441)

[1236] 图57为MASP-2CCP2-SP氨基酸与化合物(1450)通过氢键相互作用的示例。如其中所示,在化合物(1450)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间存在三个不同的氢键。酰胺氮N3作为氢键供体与SER 654的羰基氧O相互作用。吡咯烷氮N2作为氢键供体与GLY 656的羰基

氧O相互作用。羰基氧O1作为氢键受体与GLY 656的氮N相互作用。在活性位点的这个区域中显示九个水分子包括在晶体结构内,其中三个参与氢键键合,或者与化合物(1450)的一个或多个原子键合,或者作为特定化合物(1450)原子和MASP-2氨基酸残基原子之间的桥连水分子。还存在氯离子,其参与与吡咯烷氮原子N2的氢键键合。

[1237] 

(1450)

[1238] 在某些方面,本公开内容提供具有MASP-2抑制活性的化合物,用于治疗MASP-2相关的疾病或病症的治疗用途,其中所述化合物具有以下相互作用(a)至(e)中的一个或多个,例如1、2、3、4或5个:

[1239] a)所述化合物通过H-键与MASP-2中的PRO 606、ASP 627、SER 628、ARG 630、SER 633、SER 654、GLY 656、SER 657、CYS 660和GLN 665中的一个或多个结合;

[1240] b)所述化合物通过离子或静电相互作用或氢键键合结合至MASP-2中的ASP 627和ARG 630中的一个或多个;

[1241] c)所述化合物在MASP-2中通过水分子与MASP-2中的TYR 602、TYR 607、ASP 627、SER 628、SER 657、ASN 659、GLU 662、TRP 655、GLY656、CYS660、GLN 665、TYR 666、VAL 668和ARG 630的一个或多个相互作用;

[1242] d)所述化合物通过π-π相互作用与MASP-2中的PHE 529、TYR 607和TRP 655中的一个或多个相互作用;和

[1243] e)所述化合物通过范德华接触与MASP-2中的ALA 468、ALA 469、HIS 483、ASP 526、ALA 527、GLY 528、PHE 529、LEU 575、PRO 606、TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、GLY 631、ASP 632、SER 633、GLY 634、GLY 635、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、ASN 659、CYS 660、GLN 665、GLY 667和TYR 669中的的一个或多个相互作用,

[1244] 其中所述化合物不是内源性MASP-2配体或底物。

[1245] 在某些方面,本公开内容提供具有MASP-2抑制活性的化合物,用于治疗MASP-2相关的疾病或病症的治疗用途,其中所述化合物具有以下相互作用(a)至(e)中的一个或多个,例如1、2、3、4或5个:

[1246] a)所述化合物通过H-键与MASP-2中的PRO 606、ARG 630、SER 633、SER 654、SER 657、CYS 660和GLN 665中的1、2、3、4、5、6或7个结合;

[1247] b)所述化合物通过范德华接触与MASP-2中的ALA 469、GLY 634、GLY 635、SER 657、ASN 659、CYS 660、GLN 665和TYR 669中的1、2、3、4、5、6、7或8个相互作用。

[1248] 蛋白数据库登录号3TVJ)。以下MASP-2残基被鉴定为通过氢键结合至肽SGMI-2:GLY 656(2个H-键)、ASP 627、SER 628(2个H-键)、SER 633(2个H-键)、GLY 631、THR 467(3个H-键)、GLY 464、GLY 465、MET 658,和通过与PRO 608、PHE 529、TYR 602、TYR 607、TRP

655、HIS 483、ALA 484、VAL 653、LEU 575、LEU 581、ALA 468、THR 466和ARG 630的范德华相互作用结合。采用LigPlot+进行的相关结构3TVJ的分析得出以下氨基酸参与非键合接触:GLY 464、GLY 465、THR 466、THR 467、ALA 468、HIS 483、ALA 484、HIS 525、ASP 526、ALA 527、GLY 528、PHE 529、LEU 575、LEU 581、TYR 602、PRO 606、TYR 607、PRO 608、ARG 609、GLY 610、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、GLY 631、ASP 632、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP655、GLY 656、MET 658、GLY 667。

[1249] 在某些方面,本公开内容提供具有MASP-2抑制活性的化合物,用于治疗MASP-2相关的疾病或病症的治疗用途,其中所述化合物具有以下相互作用(a)至(e)中的一个或多个,例如1、2、3、4或5个:

[1250] a)所述化合物通过H-键与MASP-2中的ASP 627、SER 628、SER 654、GLY 656、GLN 665和SER 657中的一个或多个结合;

[1251] b)所述化合物通过离子或静电相互作用或氢键键合结合至MASP-2中的ASP 627;

[1252] c)所述化合物在MASP-2中通过水分子与MASP-2中的ASP 627、GLN 665、SER 657、ASN 659、SER 628、GLU 662、VAL 668、TYR607、TYR602、ARG630中的一个或多个相互作用;

[1253] d)所述化合物通过π-π相互作用与MASP-2中的PHE 529、TYR 607和TRP 655中的一个或多个相互作用;和

[1254] e)所述化合物通过范德华接触与MASP-2中的HIS 483、PHE 529、PRO 606、TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、MET 658、ASN 659、CYS 660、GLN 665、GLY 667和TYR 669中的一个或多个相互作用,

[1255] 其中所述化合物不是内源性MASP-2配体或底物。

[1256] 在某些方面,所述化合物采用上述特征(a)至(e)的1、2、3、4或5个(以任何组合方式)相互作用。所述化合物不是内源性MASP-2配体或底物。

[1257] 在一些实施方案中,所述化合物通过H-键与MASP-2中的以下的一个或多个结合:PRO 606、ASP 627、SER 628、SER 633、SER 654、GLY 656、SER 657、CYS 660和GLN 665。

[1258] 在一些实施方案中,所述化合物通过H-键与MASP-2中的以下的一个或多个结合:ASP 627、SER 628、SER 654、GLY 656、GLN 665和SER 657。

[1259] 在一些实施方案中,所述化合物通过1-10个H-键结合。

[1260] 在一些实施方案中,所述化合物通过3个H-键结合至SER 654和GLY 656,其中在MASP-2中存在两个与GLY 656的H-键。

[1261] 在一些实施方案中,所述化合物通过离子或静电相互作用或氢键键合结合至MASP-2中的ASP 627和ARG 630中的一个或两个。

[1262] 在一些实施方案中,所述化合物通过离子或静电相互作用或氢键键合结合至MASP-2中的ASP 627。

[1263] 在一些实施方案中,所述化合物没有通过离子相互作用结合至MASP-2中的ASP 627或ARG 630。

[1264] 在一些实施方案中,所述化合物没有通过离子相互作用结合至MASP-2中的ASP 627。

[1265] 在一些实施方案中,所述化合物在MASP-2中通过水分子结合至MASP-2中的TYR

602、TYR 607、ASP 627、SER 628、SER 657、ASN 659、GLU 662、TRP 655、GLY656、CYS660、GLN 665、TYR 666、VAL 668和ARG 630中的一个或多个。

[1266] 在一些实施方案中,所述化合物在MASP-2中通过水分子结合至ASP 627、GLN 665、SER 657、ASN 659、SER 628、GLU 662、VAL 668、TYR 607、TYR 602和ARG 630中的一个或多个。

[1267] 在一些实施方案中,所述化合物在MASP-2中通过1-20个水分子结合。

[1268] 在一些实施方案中,所述化合物在MASP-2中通过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16或17个水分子结合。

[1269] 在一些实施方案中,所述化合物通过π-π相互作用与MASP-2中的PHE 529、TYR 607和TRP 655中的一个或多个相互作用。

[1270] 在一些实施方案中,所述化合物通过范德华接触与MASP-2中的ALA 468、ALA 469、HIS 483、ASP 526、ALA 527、GLY 528、PHE 529、LEU 575、PRO 606、TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、GLY 631、ASP 632、SER 633、GLY634、GLY 635、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、MET 658、ASN 659、CYS 660、GLN 665、GLY 667和TYR 669中的一个或多个相互作用。

[1271] 在一些实施方案中,所述化合物通过范德华接触与MASP-2中的HIS 483、PHE 529、PRO 606、TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、MET 658、ASN 659、CYS 660、GLN 665、GLY 667和TYR 669中的一个或多个相互作用。

[1272] 开发相互作用的上述规则集以提高MASP-2的抑制,而同时降低凝血酶的抑制。更具体地,上述规则提供相比于抑制凝血酶优先抑制MASP-2的化合物。在某些方面,MASP-2:凝血酶的选择性比为至少1.1:1、1.25:1、1.5:1、1.75:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1或30:1。

[1273] 结晶数据和证据有助于规则的开发和发现。

[1274] 前述配体-MASP-2原子接触代表极性相互作用。成对距离包括配体原子与MASP-2原子的极性接触(氢键和离子键键合),其中供体和受体原子之间的最大接触距离为3.35Å,如通过LigPlot+软件的氢键计算参数设置采用源自相应结晶MASP-2化合物共结构的模型计算的。MASP-2氨基酸残基编号(MASP-2AA#)根据Uniprot登录号O00187,氨基酸的原子编号(AA原子)根据蛋白数据库建立的惯例和原子配体编号如图1-57所绘指定。表A1(附录)示例配体原子的相互作用,其中D代表氢键供体,和A代表氢键受体。距离单位以埃计。

[1275] 之前已经开发了MASP-2特异性肽抑制剂(Kocsis等人,2010,Héja等人,2012)。然而,尚未在公开的文献中报道具有类药特征的小分子抑制剂。通过结晶分析确定了人工形成的MASP-2特异性38-mer多肽(称为SGMI-2)与MASP-2的相互作用(Héja等人,2012,蛋白数据库登录号3TVJ)。以下MASP-2残基被鉴定为通过氢键结合至肽SGMI-2:GLY 656(2个H-键)、ASP 627、SER 628(2个H-键)、SER 633(2个H-键)、GLY 631、THR 467(3个H-键)、GLY 464、GLY 465、MET 658,和通过与PRO 608、PHE 529、TYR 602、TYR 607、TRP 655、HIS 483、ALA 484、VAL 653、LEU 575、LEU 581、ALA 468、THR 466和ARG 630的范德华相互作用结合。

采用LigPlot+进行的相关结构3TVJ的分析得出以下氨基酸参与非键合接触:GLY 464、GLY 465、THR 466、THR 467、ALA 468、HIS 483、ALA 484、HIS 525、ASP 526、ALA 527、GLY 528、PHE 529、LEU 575、LEU 581、TYR 602、PRO 606、TYR 607、PRO 608、ARG 609、GLY 610、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、GLY 631、ASP 632、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP655、GLY 656、MET 658、GLY 667。据报道SGMI-2与MASP-2的相互作用导致MASP-2分子内的大量扭曲,和Héja等人(2012)指出此类扭曲可能导致能量耗损,潜在地弱化MASP-2的结合强度(参见Dávid Héja,Veronika Harmat,Krisztián Fodor,Matthias Wilmanns,József Dobó,Katalin A.Kékesi,Péter Závodszky,Péter Gál,Gábor Pál.Monospecific Inhibitors Show That Both Mannan-binding Lectin-associated Serine Protease-1 (MASP-1)and-2Are Essential for Lectin Pathway Activation and Reveal Structural Plasticity of MASP-2.Journal of Biological Chemistry 287,20290-20300(2012),通过引用并入本文中)。

[1276] 表A2(附录)中给出了MASP-2与本文公开的化合物之间范德华型相互作用的配体-MASP-2原子接触。成对相互作用包括配体原子与MASP-2原子的接触,其中最小距离为2.9Å和最大接触距离为3.9Å,如通过LigPlot+软件的非键合接触参数设置采用源自相应结晶MASP-2化合物共结构的模型计算的。MASP-2氨基酸残基编号(MASP-2AA#)根据Uniprot登录号O00187,氨基酸的原子编号(AA原子)根据蛋白数据库建立的惯例和原子配体编号如图1-18中所绘指定。距离单位以埃计。

[1277] 在某些方面,具有MASP-2抑制活性的化合物的分子量为约300g/mol至约600g/mol、或约350g/mol至约550g/mol、或约350至约500g/mol,例如约350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490或约500g/mol。通常,小分子具有在这些范围内的分子量。

[1278] 在某些方面,本公开内容提供相对于凝血酶对MASP-2具有选择性的化合物。换言之,与同样化合物对凝血酶的亲和力(即,对凝血酶的Ki更大)相比,感兴趣的化合物具有对MASP-2的更大的亲和力(即,对MASP-2的Ki更小)。在某些方面,MASP-2:凝血酶的选择性比为至少1.1:1、1.25:1、1.5:1、1.75:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1或30:1。

[1279] 如将更详细描述地,MASP-2的活性位点具有“V”形裂缝(crevice),其允许和容纳空间上较大的分子。MASP-2的V-形缝隙接受“长的”空间大体积结构部分,例如在本公开内容的某些分子的M_4-区域中的可旋转芳族残基。

[1280] 如将更详细描述地,MASP-2的活性位点具有“S1凹陷(indentation)”,其允许和容纳空间上较大的分子。MASP-2的S1凹陷接受“小的”结构部分,例如在本公开内容的某些分子的M1-区域中的氯氮杂吲哚残基中的甲基。

[1281] 如将更详细描述地,MASP-2的活性位点具有“S2架(shelf)”,其允许和容纳空间上较大的分子。MASP-2的S2架接受“大的”结构部分,例如在本公开内容的某些分子的M3-区域中的谷氨酰胺酰基。

[1282] 如将更详细描述地,MASP-2的活性位点具有“S3进入凹陷(entry indentation)”,其允许和容纳空间上较大的分子。MASP-2的S3进入凹陷接受连接本公开的某些分子的M3与M4链段的‘平面芳族’结构部分,例如吡唑环。

[1283] 另一方面,凝血酶中活性位点的背面是封闭的。因此,由于这种封闭,较大或大体积基团不以与凝血酶相同的方式在空间上被容纳。凝血酶在活性位点中没有裂缝。因此,M_4区域中的大体积基团没有被很好地容纳。

[1284] 此外,结晶证据表明构成MASP-2的V形裂缝的关键氨基酸是下列6个氨基酸中的一个或多个:PHE 529、GLY 528、TRP 655、SER 611、PRO 608、TYR 607、PRO 606,例如1、2、3、4、5或所有6个氨基酸。

[1285] 此外,发现凝血酶具有脊,产生对大体积残基(M_4)的屏障,防止占据该位点。所述脊包括氨基酸ASN 98、LEU 99和ILE 174(使用蛋白数据库结构1K22编号限定)或GLU130和ILE209(使用蛋白数据库结构文件4BAH的编号限定)。然而,在MASP-2中的相应区域中,存在以氨基酸PHE 529、GLY 528、TRP 655、SER 611、PRO 608、TYR 607和PRO 606作为内衬(lined)的裂缝。由于在MASP-2中没有对大体积残基的相应的屏障,大体积残基可结合并提供设计相对于凝血酶或其它类似蛋白酶对MASP-2具有特异性的方法。

[1286] 基于结晶模型,本公开内容的某些化合物具有相比于凝血酶,与MASP-2结合的特异性。

[1287] 图58至63显示与MASP-2的S3-S4结合袋相比,凝血酶的S3-S4结合袋的区域,其中蛋白表面残基描绘为表面,并且结合的小分子描绘为球和棒。图58、图59、图61和图63示出凝血酶的S3-S4结合袋的区域,而MASP-2的S3-S4结合袋显示在图60和图62中。

[1288] 图58描绘与凝血酶(蛋白数据库登录号4BAH)结合的美拉加群,其环己基嵌入到袋中,袋以由GLU 130、ASN 131、ILE 209和GLU 259形成的脊为内衬。美拉加群的苄脒官能团位于图像右手侧的凝血酶的深袋(S1)中。

[1289] 图59显示了与凝血酶结合的美拉加群,叠加有与MASP-2结合的MASP-2选择性化合物(1065),该叠加再现了与MASP-2结合的分子(1065)和与凝血酶结合的美拉加群的苄脒官能的位置,并且如图所示,与ASN 131和ILE 209形成的脊存在抵触。

[1290] 图60为显示与MASP-2的SP结构域结合的化合物(1065)的图,该化合物的大体积苯基适合进入由一侧的MASP-2残基GLY 528和PHE 529以及相对侧的SER 611、PRO 608、TYR 607和PRO 606形成的裂缝。

[1291] 图61描绘与凝血酶结合的化合物(1334),其苄基折叠回到由GLU 259和GLY 219形成的脊作为内衬的表面上。化合物(1334)的氯氮杂吲哚官能团位于图像右手侧的凝血酶的深袋(S1)中。

[1292] 图62示例与MASP-2的SP结构域结合的化合物(1334),其大体积苯基适合进入由一侧的MASP-2残基GLY 528和PHE 529以及相对侧的SER 611、PRO 608、TYR 607和PRO 606形成的裂缝中。

[1293] 图63是显示与MASP-2结合的MASP-2选择性化合物(1334)和与凝血酶结合的化合物(1334)叠加的图。该叠加再现了与MASP-2结合的分子化合物(1334)和与凝血酶结合的化合物(1334)的氯氮杂吲哚官能的位置。

[1294] 凝血酶中闭合的袋与MASP-2中开放的裂缝之间的差异提供了设计相对于凝血酶具有对MASP-2的选择性的化合物的机制。例如,伸长的和大体积的结构部分适合进入MASP-2裂缝,但将与凝血酶中的脊抵触。

[1295] 图64和65示例基于结晶模型分析,在区域S3-S4中对MASP-2vs凝血酶选择性的示

意描绘。图64示例MASP-2的S3-S4结合袋,而图65示例凝血酶的S3-S4结合袋。两者均以灰色显示蛋白,结合的小分子描绘为深灰色椭球。如图65所示,在凝血酶中,只有M_4的小结构部分(例如环己基)可以适合进入由LEU99、ASN98、ILE174、GLU259、GLY219形成的袋中。图64显示了与MASP-2的SP结构域中等同的S3-S4袋结合的小分子,其进一步到达由一侧的MASP-2残基GLY 528和PHE 529以及相对侧的SER 611、PRO 608、TYR 607和PRO 606形成的裂缝中。因此,M_4中具有伸长和大体积基团的较大分子可适合进入MASP-2中的裂缝中,但不能与凝血酶中的小S3-S4袋结合。图64显示了MASP-2中的开放的裂缝提供了设计相对于凝血酶具有对MASP-2的选择性的化合物的机制(在M_4中容纳空间上大的体积基团)。

[1296] 不受任何理论的限制,基于结构的分析,可以将MASP-2和凝血酶的结构特征以及分子与MASP-2和凝血酶中的这些特征相互作用的方式用来鉴定有助于MASP-2和凝血酶选择性的化合物的结合规则和结构特征。

[1297] S1-凹陷:不受任何理论的限制,应当理解MASP-2的S1袋可接受不可能适合进入凝血酶的S1袋中的某些大小和形状的分子。该位点可被例如本文所述化合物的结构部分M_1占据。事实上,MASP-2的S1袋以包括GLY656、SER657、MET658、ASN659和CYS660的氨基酸序列作为内衬。在凝血酶中,相应的序列少了一个氨基酸(包括氨基酸GLY216、GLU217、GLY219和Cys220,使用蛋白数据库结构1K22编号限定)。MASP-2中的这一部分在S1袋中形成凹形空间,而在凝血酶中,空间较小,因此限制了可以结合到S1袋中的配体分子的大小。发现某些MASP-2选择性化合物形成H-键,并且与MASP-2的S1袋的表面衬层残基范德华接触,所述残基包括ASP627、SER628、CYS629、SER633、TRP655、GLY656、SER657、CYS660、GLY667和TYR669。因此,应当理解,相对于凝血酶,对抑制MASP-2具有选择性的化合物可以是与作为MASP-2的S-1袋内衬的氨基酸相互作用的化合物。例如,MASP-2选择性抑制剂可以包括与作为MASP-2的S1袋内衬的MASP-2的1个或更多个氨基酸(例如选自ASP627、SER628、CYS629、SER633、TRP655、GLY656、SER657、CYS660、GLY667和TYR669的那些氨基酸)形成例如1、2、3、4或5个或更多个H-键键合相互作用,和/或例如,1、2、3、4或5个范德华相互作用的化合物。

[1298] S2架:虽然不受任何理论的限制,但应理解,通过包括与MASP-2的S2区相互作用的基团,可增加相对于凝血酶对MASP-2抑制的选择性,例如,M_3结构部分可通过在甘氨酸碳或氮上引入取代基而提供相对于凝血酶对MASP-2抑制的选择性。MASP-2的S2区域可容纳大和小的取代基,它们可与表面衬层残基(如SER654的肽主链、TRP655和GLY656的肽主链和羰基、以及HIS483的侧链)形成H-键和范德华接触,但由于空间相互作用,凝血酶中类似的结合姿势(pose)是不利的。因此,应当理解,相对于凝血酶,具有抑制MASP-2的选择性的化合物可以是与MASP-2的S-2区域中的氨基酸相互作用的化合物。例如,MASP-2选择性抑制剂可包括与MASP-2的S2区域中的MASP-2的1个或更多个氨基酸(例如选自SER654、TRP655、GLY656和HIS483的那些氨基酸)形成例如1、2、3、4或5个或更多个H-键键合相互作用,和/或例如1、2、3、4或5个范德华相互作用的化合物。

[1299] S3进入凹陷:虽然不受任何理论的限制,但应理解,通过引入与MASP-2中S3进入位点相互作用的基团,例如作为连接M_3和M_4结构部分的连接基元素(linker element),如平面芳族基团和/或可通过GLY656的羰基形成氢键受体的基团,可有利于相对于凝血酶对MASP-2抑制的选择性。在MASP-2中,S3进入位点由5氨基酸序列的前两个氨基酸组成,所述氨基酸序列包括氨基酸GLY656、SER657、MET658、ASN659和CYS660,而在凝血酶(1k22.pdb)中,相应

的位点仅由4氨基酸序列(包括氨基酸GLY216、GLU217、GLY219和Cys220)的第一个组成。由于凝血酶中相应的缩短序列,GLY216羰基被置换,并且不能与和MASP-2的相应区域相互作用的化合物形成有利的相互作用。因此,应当理解,相对于凝血酶具有抑制MASP-2的选择性的化合物可以是与MASP-2的S3进入位点处的氨基酸相互作用的化合物。例如,MASP-2选择性抑制剂可包括与MASP-2的S3进入位点处的MASP-2衬层的1个或更多个氨基酸(例如选自GLY656、SER657、MET658、ASN659和CYS660的那些氨基酸)形成例如1、2、3、4、或5个或更多个H-键键合相互作用和/或例如1、2、3、4、或5个范德华相互作用的化合物。

[1300] G.通过参照药效团模型定义的化合物

[1301] 本公开内容还提供了MASP-2的小分子抑制剂,其可参照药效团模型进行描述。已经发现,能够结合和抑制MASP-2的化合物,特别是按照上述结合规则与MASP-2结合的化合物,可以使用药效团模型就它们的结构特征进行描述。

[1302] 表1中所述的药效团模型及其在图67-75中显示的性质代表MASP-2抑制剂的平均药效团元素,如在蛋白制备和采用Small-Molecule Drug Discovery Suite 2018-4(Schrödinger,LLC,New York,NY 2018)进行蛋白结构比对并采用来自sklearn的KMeans(版本0.20.3;Machine Learning in Python,Pedregosa等人,JMLR 12,第2825-2830页,2011)分簇(clustered)后进行PHASE分析而获得的。

[1303] 通常已经在Dixon等人,J.Comput.Aided Mol.Des.,2006,20,647-671和Dixon等人,Chem.Biol.Drug Des.,2006,67,370-372中描述了用于药效团分析的PHASE方法。采用Prody(Bakan等人,Bioinformatics,2011,27(11),1575-1577;Bakan等人,Bioinformatics,2014,30(18),2681-2683)和Python编程语言进行分析。

[1304] 简言之,在Maestro版本2018-4(Schrödinger,LLC)中制备了与人MASP-2小分子晶体结构结合的本文所述的小分子抑制剂的晶体结构。加入氢,调节质子化状态,并优化氢键相互作用。在不对称单元(ASU)中鉴定了具有不同构象和/或结合模式的几种分子的情况下,将这些分子分开并作为单独的蛋白配体复合物处理。此外,将无序的小分子作为单独的配体构象进行处理。重原子坐标未被修饰,即,未通过最小化修饰。

[1305] 然后通过使用每个小分子的10 Å内的所有主链原子(不含SEQ ID NO:1的残基594-611)来比对制得的结构。

[1306] 删去蛋白原子、溶剂原子和离子以获得仅小分子状态的比对。

[1307] 使用来自Schrödinger,LLC的程序create_molSites将每个小分子转化为单独的3维药效团。除了标准特征定义之外,还创建了另外的药效团元素以考虑正的可离子化基团也可以是氢键供体。在随后的分析中,将该特征与标准氢键供体特征合并。将正的可离子化基团(N)的定义扩展到包括pKa≥6.0的基团(如使用Epik(Schrödinger,LLC)计算的)。获得来自小分子的药效团元素的比对。

[1308] 使用来自sklearn的KMeans通过笛卡尔坐标将所有药效团元素的如此获得的比对进行分簇。在几次尝试后,选择每个药效团特征的簇中心的数目以实验模拟观察到的SAR,并且删去很少的药效团元素。所有的簇中心代表全部药效团的平均特征。

[1309] 使用Python 3.6和Prody进行分析。

[1310] 在PHASE方法中,每个配体结构由3D空间中的一组点表示,所述一组点与可以促进

配体与其靶标受体之间的非共价结合的各种化学特征一致。这些药效团位点可通过类型、位置和(如果适用的话)方向性来表征。药效团元素包括:氢键受体(O)、氢键供体(H)、疏水基(C)、负的可离子化基团(X)、正的可离化基团(N)和芳环(CA)。

[1311] 氢键受体位点(O)位于携带一个或多个可贡献的(donatable)孤对电子的表面可及原子(surface-accessible atom)上,并且根据受体原子的杂化,矢量属性被赋予每个理想化的氢键轴。

[1312] 氢键供体位点(H)以每个可贡献的氢原子为中心,并且单一矢量特征沿其理想化的氢键轴取向。

[1313] 疏水基团(C)使用描述于Greene等人,J.Chem.Inf.Comput.Sci.1994,34,1297的程序指定。环、异丙基、叔丁基、各种卤代部分和链,只要有四个碳原子,各自被视为单个疏水位点。五个或更多个碳的链断裂成含有两个至四个碳的更小片段,并且每个片段被指定为单独的疏水位点。给定疏水位点的位置是相关片段中非氢原子位置的加权平均值(r_H)。

[1314] $$\mathbf{r}_{\mathrm{H}}=\frac{\sum_i s_i t_i \mathbf{r}_i}{\sum_i s_i t_i}$$

[1315] 这里,s_i是原子i的溶剂可及表面积,使用1.4Å的探针半径计算,和t_i是疏水性因子,其范围为0-1(极性原子(O、N、S)指定为疏水性0,至少三个键来自任何极性原子的碳和卤素的值为1;中等疏水性指定为极性原子在两个键的距离内时的碳和卤素)。

[1316] 正的可离子化基团(N)和负的可离子化基团(X)被建模为位于形式上带电的原子上或在其上共享离子电荷的一组原子的形心处的单个点。如上所述,在本分析中,正的可离子化基团的定义扩展到包括pKa≥6.0的正的可离子化基团。因此,本文所述的正的可离子化基团药效团元素应当理解为包括pKa≥6.0(使用Epik(Schrödinger,LLC)计算)的正的可离子化基团。

[1317] 芳环(CA)可以与其它疏水基团区分开,并且被指定为单独类型的药效团特征,由位于每个芳环形心的单一位点表示,并且与环平面垂直的双头矢量与位点相关。

[1318] 对于本文提供的这种分析,仅使用每个药效团元素的位置,并且不考虑矢量类型信息。

[1319] 药效团分析发现,作为MASP-2抑制剂有活性的化合物包括一种或多种的组合,例如表1中所列元素的组合。表1列出了MASP-2抑制剂化合物的药效团元素,其根据元素类型和在埃刻度上确定药效团元素的相对位置的笛卡尔坐标(x,y,z)指定。基于所有药效团元素02的平均位置定义笛卡尔体系的起点,其被定义为(0.0,0.0,0.0)。所给出的笛卡尔坐标表示每个药效团元素坐标的平均值(均值)。表1列出了所研究配体的x、y和z坐标值的标准偏差。

[1320] 虽然不受任何理论的限制,但是应当理解,作为MASP-2抑制剂有活性的化合物将包括至少一个或两个,优选三个或更多个表1中所列药效团元素的组合。例如,作为MASP-2抑制剂有活性的化合物可以包括1个或2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22个药效团元素的组合,优选3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个或更多个表1中所列药效团元素的组合。

[1321] 虽然不受任何理论的限制,但是应当理解,如果药效团元素或药效团元素的组合存在于化合物中并且化合物在生理温度(37℃)下具有可及构象,所述构象可以将药效团元素置于表1中列出的x、y和z的平均值的四个标准偏差内,优选三个标准偏差内,更优选两个标准偏差内,并且最优选一个标准偏差内,则认为化合物包括表1中列出的药效团元素或药效团元素的组合。由x、y和z坐标中的每一个的平均值和允许的误差(加上或减去四个、三个、两个或一个标准偏差)限定的范围可以被认为限定了一个框,在该框内应该发现活性MASP-2抑制剂化合物的药效团元素。

[1322] 表2A列出了药效团元素的坐标,以平均值(x,y,z)坐标加上或减去一个或两个标准偏差的范围列出。表2B列出了药效团元素的坐标,以平均值(x,y,z)坐标加上或减去三或四个标准偏差的范围列出。

[1323] 表1:MASP-2抑制剂的药效团元素和它们的坐标

[1324]

药效团元素类型	标号	x值(平均值)	x的标准偏差	y值(平均值)	y的标准偏差	z值(平均值)	z的标准偏差
疏水基团	C2	0.30	1.18	1.17	1.35	-2.76	1.59
疏水基团	C3	-0.41	0.89	-2.85	1.66	4.64	0.12
疏水基团	C4	4.09	1.32	5.54	0.95	-4.66	1.24
疏水基团	C5	2.64	0.22	-4.84	0.22	4.79	0.29
疏水基团	C6	6.01	0.75	2.84	0.54	-2.56	0.34
疏水基团	C7	-0.85	0.35	-5.92	0.29	0.26	0.85
芳环	CA1	-0.61	0.50	-3.55	0.38	2.50	0.57
芳环	CA2	4.00	0.48	3.49	0.32	-3.49	0.36
芳环	CA3	-5.29	0.84	-1.15	1.48	-2.77	1.09
芳环	CA4	4.02	1.46	5.89	0.76	-3.90	0.21
芳环	CA5	1.84	1.28	2.62	1.27	-5.13	0.90
芳环	CA6	-1.88	1.11	2.21	0.59	-1.85	1.73
H键供体	H1	-8.33	0.06	-1.98	0.05	-5.56	0.06
H键供体	H2	-2.25	0.35	-2.33	0.70	2.28	0.96
H键供体	H3	-0.36	0.59	-3.03	2.11	-0.98	1.00
H键供体	H4	-0.28	0.75	-1.61	1.68	3.01	0.56
正的可离子化基团	N1	0.10	0.57	-5.35	1.00	1.66	0.89
正的可离子化基团	N2	-0.49	0.37	-0.11	0.48	-2.46	0.37
H键受体	O1	-2.52	0.68	0.57	0.72	2.02	0.57
H键受体	O2	0.00	0.74	0.00	0.67	0.00	0.88
H键受体	O3	-6.82	2.89	-1.48	3.03	-5.36	3.59
H键受体	O4	-1.97	0.77	-3.24	0.66	2.08	0.53

[1325] 表2A:药效团元素坐标范围MASP-2抑制剂

[1326]

	(x, y, z) ± 1标准偏差的范围			(x, y, z) ± 2标准偏差的范围		
标号	x	y	z	x	y	z
C2	0.30±1.18	1.17±1.35	-2.76±1.59	0.30±2.37	1.17±2.69	-2.76±3.18
C3	-0.41±0.89	-2.85±1.66	4.64±0.12	-0.41±1.78	-2.85±3.32	4.64±0.23
C4	4.09±1.32	5.54±0.95	-4.66±1.24	4.09±2.63	5.54±1.89	-4.66±2.49
C5	2.64±0.22	-4.84±0.22	4.79±0.29	2.64±0.43	-4.84±0.45	4.79±0.59
C6	6.01±0.75	2.84±0.54	-2.56±0.34	6.01±1.50	2.84±1.07	-2.56±0.67
C7	-0.85±0.35	-5.92±0.29	0.26±0.85	-0.85±0.70	-5.92±0.58	0.26±1.71
CA1	-0.61±0.50	-3.55±0.38	2.50±0.57	-0.61±1.00	-3.55±0.76	2.50±1.13
CA2	4.00±0.48	3.49±0.32	-3.49±0.36	4.00±0.96	3.49±0.65	-3.49±0.72
CA3	-5.29±0.84	-1.15±1.48	-2.77±1.09	-5.29±1.68	-1.15±2.96	-2.77±2.17
CA4	4.02±1.46	5.89±0.76	-3.90±0.21	4.02±2.92	5.89±1.52	-3.90±0.41
CA5	1.84±1.28	2.62±1.27	-5.13±0.90	1.84±2.55	2.62±2.53	-5.13±1.80
CA6	-1.88±1.11	2.21±0.59	-1.85±1.73	-1.88±2.23	2.21±1.18	-1.85±3.46
H1	-8.33±0.06	-1.98±0.05	-5.56±0.06	-8.33±0.12	-1.98±0.11	-5.56±0.11
H2	-2.25±0.35	-2.33±0.70	2.28±0.96	-2.25±0.69	-2.33±1.41	2.28±1.93
H3	-0.36±0.59	-3.03±2.11	-0.98±1.00	-0.36±1.17	-3.03±4.21	-0.98±2.01
H4	-0.28±0.75	-1.61±1.68	3.01±0.56	-0.28±1.49	-1.61±3.35	3.01±1.12
N1	0.10±0.57	-5.35±1.00	1.66±0.89	0.10±1.13	-5.35±2.00	1.66±1.78
N2	-0.49±0.37	-0.11±0.48	-2.46±0.37	-0.49±0.74	-0.11±0.96	-2.46±0.75
O1	-2.52±0.68	0.57±0.72	2.02±0.57	-2.52±1.35	0.57±1.44	2.02±1.13
O2	0.00±0.74	0.00±0.67	0.00±0.88	0.00±1.49	0.00±1.33	0.00±1.77
O3	-6.82±2.89	-1.48±3.03	-5.36±3.59	-6.82±5.78	-1.48±6.06	-5.36±7.19
O4	-1.97±0.77	-3.24±0.66	2.08±0.53	-1.97±1.54	-3.24±1.33	2.08±1.06

[1327] 表2B:药效团元素坐标范围MASP-2抑制剂

[1328]

	(x, y, z) ± 3标准偏差的范围			(x, y, z) ± 4标准偏差的范围		
标号	x	y	z	x	y	z
C2	0.30±3.55	1.17±4.04	-2.76±4.77	0.30±4.74	1.17±5.38	-2.76±6.36
C3	-0.41±2.67	-2.85±4.98	4.64±0.35	-0.41±3.56	-2.85±6.64	4.64±0.47
C4	4.09±3.95	5.54±2.84	-4.66±3.73	4.09±5.26	5.54±3.79	-4.66±4.97
C5	2.64±0.65	-4.84±0.67	4.79±0.88	2.64±0.86	-4.84±0.89	4.79±1.17
C6	6.01±2.25	2.84±1.61	-2.56±1.01	6.01±3.00	2.84±2.14	-2.56±1.34
C7	-0.85±1.04	-5.92±0.87	0.26±2.56	-0.85±1.39	-5.92±1.16	0.26±3.41
CA1	-0.61±1.49	-3.55±1.15	2.50±1.70	-0.61±1.99	-3.55±1.53	2.5±2.26
CA2	4.00±1.43	3.49±0.97	-3.49±1.07	4.00±1.91	3.49±1.29	-3.49±1.43
CA3	-5.29±2.52	-1.15±4.44	-2.77±3.26	-5.29±3.36	-1.15±5.92	-2.77±4.35
CA4	4.02±4.37	5.89±2.29	-3.90±0.62	4.02±5.83	5.89±3.05	-3.9±0.83
CA5	1.84±3.83	2.62±3.80	-5.13±2.70	1.84±5.11	2.62±5.06	-5.13±3.60
CA6	-1.88±3.34	2.21±1.76	-1.85±5.19	-1.88±4.46	2.21±2.35	-1.85±6.92
H1	-8.33±0.18	-1.98±0.16	-5.56±0.17	-8.33±0.24	-1.98±0.22	-5.56±0.23
H2	-2.25±1.04	-2.33±2.11	2.28±2.89	-2.25±1.38	-2.33±2.82	2.28±3.86
H3	-0.36±1.76	-3.03±6.32	-0.98±3.01	-0.36±2.34	-3.03±8.43	-0.98±4.01
H4	-0.28±2.24	-1.61±5.03	3.01±1.68	-0.28±2.99	-1.61±6.71	3.01±2.24
N1	0.10±1.70	-5.35±3.00	1.66±2.68	0.10±2.26	-5.35±4.00	1.66±3.57
N2	-0.49±1.11	-0.11±1.45	-2.46±1.12	-0.49±1.48	-0.11±1.93	-2.46±1.50
O1	-2.52±2.03	0.57±2.16	2.02±1.70	-2.52±2.70	0.57±2.88	2.02±2.27
O2	0.00±2.23	0.00±2.00	0.00±2.65	0.00±2.98	0.00±2.66	0.00±3.54
O3	-6.82±8.67	-1.48±9.09	-5.36±10.78	-6.82±11.56	-1.48±12.12	-5.36±14.37
O4	-1.97±2.32	-3.24±1.99	2.08±1.59	-1.97±3.09	-3.24±2.65	2.08±2.12

[1329] 本公开内容提供用于治疗MASP-2相关的疾病或病症的化合物,其中所述化合物包含药效团元素的组合,所述药效团元素的组合包括:

[1330] (a)S1药效团组,其包含CA1和N1药效团元素或CA1和C5药效团元素;和/或

[1331] (b)S2药效团组,其包含H4和O2药效团元素;和/或

[1332] (c)S3药效团组,其包含C2药效团元素和N2或H3药效团元素;

[1333] 其中:

[1334] C2和C5为疏水基团;

[1335] CA1为芳环;

[1336] H3和H4为氢键供体;

[1337] N1和N2为正的可离子化基团;和

[1338] O2为氢键受体;

[1339] 其中C2、C5、CA1、H3、H4、N1、N2、和O2具有下表3、4或5中给出的范围内的坐标。

[1340] 在一些实施方案中,所述化合物包含药效团元素的组合,所述药效团元素的组合包括:

[1341] (a)S1药效团组,其包含CA1和N1药效团元素或CA1和C5药效团元素;和

[1342] (b)S2药效团组,其包含H4和O2药效团元素;和

[1343] (c)S3药效团组,其包含C2药效团元素和N2或H3药效团元素,

[1344] 其中C2、C5、CA1、H3、H4、N1、N2和O2具有下表3、4或5中给出的范围内的坐标。

[1345] 在一些实施方案中,C2、C5、CA1、H3、H4、N1、N2和O2具有下表3中给出的范围内的坐标:

[1346] 表3.

[1347]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C2	0.30±3.55	1.17±4.04	-2.76±4.77
C5	2.64±0.65	-4.84±0.67	4.79±0.88
CA1	-0.61±1.49	-3.55±1.15	2.50±1.70
H3	-0.36±1.76	-3.03±6.32	-0.98±3.01
H4	-0.28±2.24	-1.61±5.03	3.01±1.68
N1	0.10±1.70	-5.35±3.00	1.66±2.68
N2	-0.49±1.11	-0.11±1.45	-2.46±1.12
O2	0.00±2.23	0.00±2.00	0.00±2.65

。

[1348] 在一些实施方案中,C2、C5、CA1、H3、H4、N1、N2和O2具有下表4中给出的范围内的坐标:

[1349] 表4.

[1350]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C2	0.30±2.37	1.17±2.69	-2.76±3.18
C5	2.64±0.43	-4.84±0.45	4.79±0.59
CA1	-0.61±1.00	-3.55±0.76	2.50±1.13
H3	-0.36±1.17	-3.03±4.21	-0.98±2.01
H4	-0.28±1.49	-1.61±3.35	3.01±1.12
N1	0.10±1.13	-5.35±2.00	1.66±1.78
N2	-0.49±0.74	-0.11±0.96	-2.46±0.75
O2	0.00±1.49	0.00±1.33	0.00±1.77

。

[1351] 在一些实施方案中,C2、C5、CA1、H3、H4、N1、N2和O2具有下表5中给出的范围内的坐标:

[1352] 表5.

[1353]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C2	0.30±1.18	1.17±1.35	-2.76±1.59
C5	2.64±0.22	-4.84±0.22	4.79±0.29
CA1	-0.61±0.5	-3.55±0.38	2.5±0.57
H3	-0.36±0.59	-3.03±2.11	-0.98±1.00
H4	-0.28±0.75	-1.61±1.68	3.01±0.56

N1	0.10±0.57	-5.35±1.00	1.66±0.89
N2	-0.49±0.37	-0.11±0.48	-2.46±0.37
O2	0.00±0.74	0.00±0.67	0.00±0.88

。

[1354] 在一些实施方案中,S1药效团组包含CA1和N1药效团元素。

[1355] 在一些实施方案中,S1药效团组还包含C3药效团元素,其中C3为疏水基团并具有下表6中给出的范围内的坐标。

[1356] 表6.

[1357]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C3	-0.41±2.67	-2.85±4.98	4.64±0.35

。

[1358] 在一些实施方案中,C3具有下表7中给出的范围内的坐标。

[1359] 表7.

[1360]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C3	-0.41±1.78	-2.85±3.32	4.64±0.23

。

[1361] 在一些实施方案中,C3具有下表8中给出的范围内的坐标。

[1362] 表8.

[1363]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C3	-0.41±0.89	-2.85±1.66	4.64±0.12

。

[1364] 在一些实施方案中,S1药效团组包含CA1和C5药效团元素。

[1365] 在一些实施方案中,S1药效团组还包含1、2或3个选自C7、H2和O4的药效团元素,其中:

[1366] C7为疏水基团;

[1367] H2为氢键供体;和

[1368] O4为氢键受体;和

[1369] 其中C7、H2和O4具有下表9中给出的范围内的坐标:

[1370] 表9.

[1371]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C7	-0.85±1.04	-5.92±0.87	0.26±2.56
H2	-2.25±1.04	-2.33±2.11	2.28±2.89
O4	-1.97±2.32	-3.24±1.99	2.08±1.59

。

[1372] 在一些实施方案中,C7、H2和O4具有下表10中给出的范围内的坐标:

[1373] 表10.

[1374]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C7	-0.85±0.70	-5.92±0.58	0.26±1.71

H2	-2.25±0.69	-2.33±1.41	2.28±1.93
O4	-1.97±1.54	-3.24±1.33	2.08±1.06

。

[1375] 在一些实施方案中,C7、H2和O4具有下表11中给出的范围内的坐标:

[1376] 表11.

[1377]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C7	-0.85±0.35	-5.92±0.29	0.26±0.85
H2	-2.25±0.35	-2.33±0.7	2.28±0.96
O4	-1.97±0.77	-3.24±0.66	2.08±0.53

。

[1378] 在一些实施方案中,S1药效团组包含C7药效团元素。

[1379] 在一些实施方案中,S1药效团组包含H2药效团元素。

[1380] 在一些实施方案中,S1药效团组包含O4药效团元素。

[1381] 在一些实施方案中,S2药效团组还包含1或2个选自CA6和O1的药效团元素,其中:

[1382] CA6为芳环;

[1383] O1为氢键受体;

[1384] 其中CA6和O1具有下表12中给出的范围内的坐标:

[1385] 表12.

[1386]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
CA6	-1.88±3.34	2.21±1.76	-1.85±5.19
O1	-2.52±2.03	0.57±2.16	2.02±1.70

。

[1387] 在一些实施方案中,CA6和O1具有下表13中给出的范围内的坐标:

[1388] 表13.

[1389]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
CA6	-1.88±2.23	2.21±1.18	-1.85±3.46
O1	-2.52±1.35	0.57±1.44	2.02±1.13

。

[1390] 在一些实施方案中,CA6和O1具有下表14中给出的范围内的坐标:

[1391] 表14.

[1392]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
CA6	-1.88±1.11	2.21±0.59	-1.85±1.73
O1	-2.52±0.68	0.57±0.72	2.02±0.57

。

[1393] 在一些实施方案中,S1药效团组包含CA6药效团元素。

[1394] 在一些实施方案中,S1药效团组包含O1药效团元素。

[1395] 在一些实施方案中,S3药效团组包含C2和N2药效团元素。

[1396] 在一些实施方案中,S3药效团组还包含H3药效团元素。

[1397] 在一些实施方案中,所述化合物还包含S4药效团组;其中S4药效团组包含C4、CA2、CA4或CA5药效团元素;其中

[1398] C4为疏水基团;和

[1399] CA2、CA4和CA5为芳环;和

[1400] 其中C4、CA2、CA4和CA5具有下表15中给出的范围内的坐标:

[1401] 表15.

[1402]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C4	4.09±3.95	5.54±2.84	-4.66±3.73
CA2	4.00±1.43	3.49±0.97	-3.49±1.07
CA4	4.02±4.37	5.89±2.29	-3.90±0.62
CA5	1.84±3.83	2.62±3.80	-5.13±2.70

。

[1403] 在一些实施方案中,C4、CA2、CA4和CA5具有下表16中给出的范围内的坐标:

[1404] 表16.

[1405]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C4	4.09±2.63	5.54±1.89	-4.66±2.49
CA2	4.00±0.96	3.49±0.65	-3.49±0.72
CA4	4.02±2.92	5.89±1.52	-3.90±0.41
CA5	1.84±2.55	2.62±2.53	-5.13±1.80

。

[1406] 在一些实施方案中,C4、CA2、CA4和CA5具有下表17中给出的范围内的坐标:

[1407] 表17.

[1408]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C4	4.09±1.32	5.54±0.95	-4.66±1.24
CA2	4.00±0.48	3.49±0.32	-3.49±0.36
CA4	4.02±1.46	5.89±0.76	-3.90±0.21
CA5	1.84±1.28	2.62±1.27	-5.13±0.90

。

[1409] 在一些实施方案中,S4药效团组包含C4。

[1410] 在一些实施方案中,S4药效团组包含CA2。

[1411] 在一些实施方案中,S4药效团组包含CA4。

[1412] 在一些实施方案中,S4药效团组包含CA5。

[1413] 在一些实施方案中,S4药效团组还包含1、2、3或4个另外的药效团元素,其选自C6、C7、CA4和CA5,其中:

[1414] C6和C7为疏水基团;和

[1415] CA4和CA5为芳环;和

[1416] 其中C6、C7、CA4和CA5具有下表18中给出的范围内的坐标:

[1417] 表18.

[1418]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C6	6.01±2.25	2.84±1.61	-2.56±1.01
C7	-0.85±1.04	-5.92±0.87	0.26±2.56
CA4	4.02±4.37	5.89±2.29	-3.90±0.62
CA5	1.84±3.83	2.62±3.80	-5.13±2.70

。

[1419] 在一些实施方案中,C6、C7、CA4和CA5具有下表19中给出的范围内的坐标:

[1420] 表19.

[1421]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C6	6.01±1.50	2.84±1.07	-2.56±0.67
C7	-0.85±0.70	-5.92±0.58	0.26±1.71
CA4	4.02±2.92	5.89±1.52	-3.90±0.41
CA5	1.84±2.55	2.62±2.53	-5.13±1.80

。

[1422] 在一些实施方案中,C6、C7、CA4和CA5具有下表20中给出的范围内的坐标:

[1423] 表20.

[1424]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
C6	6.01±0.75	2.84±0.54	-2.56±0.34
C7	-0.85±0.35	-5.92±0.29	0.26±0.85
CA4	4.02±1.46	5.89±0.76	-3.90±0.21
CA5	1.84±1.28	2.62±1.27	-5.13±0.90

。

[1425] 在一些实施方案中,S4药效团组包含C6药效团元素。

[1426] 在一些实施方案中,S4药效团组包含C7药效团元素。

[1427] 在一些实施方案中,S4药效团组包含CA4药效团元素。

[1428] 在一些实施方案中,S4药效团组包含CA5药效团元素。

[1429] 在一些实施方案中,所述化合物还包含RM药效团组;其中RM药效团组包含CA3药效团元素,其中CA3为芳环,其具有下表21中给出的范围内的坐标:

[1430] 表21.

[1431]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
CA3	-5.29±2.52	-1.15±4.44	-2.77±3.26

。

[1432] 在一些实施方案中,CA3具有下表22中给出的范围内的坐标:

[1433] 表22.

[1434]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
CA3	-5.29±1.68	-1.15±2.96	-2.77±2.17

。

[1435] 在一些实施方案中,CA3具有下表23中给出的范围内的坐标:

[1436] 表23.

[1437]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
CA3	-5.29±0.84	-1.15±1.48	-2.77+1.09

。

[1438] 在一些实施方案中,RM药效团组还包含1或2个另外的药效团元素,其选自H1和O3,其中:

[1439] H1为氢键供体;和

[1440] O3为氢键受体;和

[1441] 其中H1和O3具有下表24中给出的范围内的坐标:

[1442] 表24.

[1443]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
H1	-8.33±0.18	-1.98±0.16	-5.56±0.17
O3	-6.82±8.67	-1.48±9.09	-5.36±10.78

。

[1444] 在一些实施方案中,H1和O3具有下表25中给出的范围内的坐标:

[1445] 表25.

[1446]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
H1	-8.33±0.12	-1.98±0.11	-5.56±0.11
O3	-6.82±5.78	-1.48±6.06	-5.36±7.19

。

[1447] 在一些实施方案中,H1和O3具有下表26中给出的范围内的坐标:

[1448] 表26.

[1449]

药效团元素	x坐标	y坐标	z坐标
H1	-8.33±0.06	-1.98±0.05	-5.56±0.06
O3	-6.82±2.89	-1.48±3.03	-5.36±3.59

。

[1450] 在一些实施方案中,RM药效团组包含H1。

[1451] 在一些实施方案中,RM药效团组包含O3。

[1452] 图66示出MASP+2结合子袋的示意图。尽管不受任何理论限制,应理解,某些药效团组和元素与结合至MASP-2蛋白的某些区域相关。仅出于清楚的原因,示出一些子袋并在下文的讨论和其它图中涉及。

[1453] 发现表1中列出的药效团元素的某些组合是有利的并与更有效的活性相关。特别地,在一些实施方案中,有效的MASP-2抑制剂可以包含S1、S2和/或S3药效团组。在一些实施方案中,有效的MASP-2抑制剂可以包含S1、S2、S3和/或S4药效团组。

[1454] 在一些实施方案中,S1药效团组可以选自药效团组S1a、S1b和S1c,其中:

[1455] S1a药效团组包含药效团元素CA1和N1;

[1456] S1b药效团组包含药效团元素CA1、N1和C3;和

[1457] S1c药效团组包含药效团元素CA1和C5元素,并可以还任选地包含药效团元素C5、

C7、H2和/或O4中的1、2、3或4个。

[1458] S2药效团组包含药效团元素H4和O2,并可以任选地还包含药效团元素O1和/或CA6。

[1459] 在一些实施方案中,S3药效团组可以选自药效团组S3a和S3b,其中:

[1460] S3a药效团组包含药效团元素C2和N2,并可以任选地还包含药效团元素H3;和

[1461] S3b药效团组包含药效团元素C3和H3。

[1462] 所述化合物还可以包含S4药效团组。

[1463] 在一些实施方案中,S4药效团组可以选自药效团组S4a、S4b、S4c、S4d、S4e和S4f,其中:

[1464] S4a药效团组包含药效团元素CA2,并可以任选地还包含药效团元素C6、C7、CA4和/或CA5中的1、2、3或4个;

[1465] S4b药效团组包含药效团元素CA2;

[1466] S4c药效团组包含药效团元素CA2和CA4;

[1467] S4d药效团组包含药效团元素CA2和C6;

[1468] S4e药效团组包含药效团元素CA5;和

[1469] S4e药效团组包含药效团元素C4。

[1470] 所述化合物还可以包含RM药效团组,其包含药效团元素CA3。RM药效团组可以还任选地包含1或2个选自H1和/或H3的药效团元素。

[1471] 优选的是其中存在S1、S2、S3和S4药效团组的组合。也可以任选地存在RM药效团组。

[1472] 表27提供药效团组元素和组合的列表。括号中示出任选的元素。

[1473] 表27.药效团组元素和组合的列表

[1474]

药效团组	药效团元素
S1a	CA1,N1
S1b	CA1,N1,C3
S1c	CA1,C5,(C7),(O4),(H2)
S2	H4,(O1),O2,(CA6)
S3a	N2,(H3),C2
S3b	H3,C2
S4a	CA2,(CA4),(CA5),(C6),(C7)
S4b	CA2
S4c	CA2,CA4
S4d	CA2,C6
S4e	CA5
S4f	C4
RM	CA3,(O3),(H1)

。

[1475] 括号中的元素可以匹配。

[1476] 所述药效团元素和每个配体在其结晶构象中的最接近原子之间的距离总结在表

A4(附录)中,分开由所述药效团元素匹配的原子的距离和键角和扭转角总结在表A5-A7(附录)中并在图67-75中定义,和药效团元素和最近的结合位点残基之间的距离(表A8)。

[1477] 表A4描述了当小分子结合到hMASP-2的结合位点时,对于所述小分子的构象,各个平均药效团元素和小分子之间的距离。配体-蛋白复合物通过X-射线晶体学实验确定。用于本文描述的统计值概括了特定距离的所有值。缺失值表明在分子中不存在平均药效团元素。

[1478] 表A5描述了当分子结合到通过选择药效团元素匹配的hMASP-2的结合位点时,分子中特定原子之间的距离。配体-蛋白复合物通过X-射线晶体学实验确定。用于本文描述的统计值概括了各距离的所有值。缺失值表示在分子中不存在一个或两个药效团元素。

[1479] 表A6描述了当分子结合到通过选择药效团元素匹配的hMASP-2的结合位点时,分子中特定原子之间的角度。配体-蛋白复合物通过X-射线晶体学实验确定。用于本文描述的统计值概括了各角度的所有值。缺失值表示在分子中不存在一个、两个或三个药效团元素。

[1480] 表A7描述了当分子结合到通过选择药效团元素匹配的hMASP-2的结合位点时,分子中特定原子之间的扭转角。配体-蛋白复合物通过X-射线晶体学实验确定。用于本文描述的统计值概括了各扭转角的所有值。缺失值表示在分子中不存在一个、两个、三个或四个药效团元素。

[1481] 表A8描述了在每个药效团元素和所有hMASP-2晶体结构的结合位点残基之间的最短距离。从比对的配体-蛋白复合物开始,用平均药效团模型替换每个结构中的小分子。各药效团元素可以与若干个结合位点残基相互作用。此外,不同的残基原子可以与药效团元素形成最短的距离。药效团元素和残基之间的所有距离的总结统计形成了本文中的描述的基础。

[1482] 将药效团的中心定义为S2区域(图67和68)(表27),包括氢键供应基团H4、氢键接受基团O1和氢键接受基团O2,其在所有化合物中是高度恒定的。可以匹配另外的芳环(CA6)。有效的MASP-2抑制剂化合物匹配4个这些药效团元素之一。H4和O1之间的距离d(H4,O1)平均为3.984 Å,标准偏差为1.071 Å,最小值为2.084 Å,和最大值为6.969 Å。HA和O2之间的距离d(H4,O2)平均为3.975 Å,标准偏差为1.125 Å,最小值为2.420 Å,和最大值为8.835 Å。O1和O2之间的距离d(O1,O2)平均为3.585 Å,标准偏差为1.034 Å,最小值为2.286 Å,和最大值为9.569 Å。在O1、O2和H4之间的由O1、O2和H4定义的键角∠(O1,O2,H4)平均为125.22°,标准偏差为16.57°,最小值为61.95°,和最大值为156.25°。在CA6和O1之间的平均距离d(CA6,O1)为5.186 Å,标准偏差为1.781 Å,最小值为2.732 Å,和最大值为7.041 Å。在CA6和O2之间的平均距离d(CA6,O2)为3.797 Å,标准偏差为2.477 Å,最小值为1.127 Å和最大值为8.449 Å。在O1、CA6和O2之间的平均键角∠(O1,CA6,O2)为106.01°,标准偏差为33.54°,最小值为75.74°和最大值为159.18°。由CA6、O1、H4和O2定义的平均扭转角∠(CA6,O1,H4,O2)为17.40°,标准偏差为29.14°,最小值为-19.90°和最大值为55.30°。

[1483] 在图67和68和表27中定义的S1区域中的药效团元素表示对于有效MASP-2抑制优选的药效团子集的集合。子集共同具有芳环CA1,其与O1和O2形成键角∠(CA1,O1,O2),平均为109.45°,标准偏差为12.06°,最小值为72.65°和最大值为151.69°。由CA1、O2、H4和O1定

义的平均扭转角∠(CA1,O2,H4,O1)为-76.06°,标准偏差为50.45°,最小值为-175.49°和最大值为150.81°。在CA1和O1之间的平均距离d(CA1,O1)为4.703 Å和标准偏差为0.647 Å,最小值为3.345 Å和最大值为7.586 Å。在CA1和O2之间的平均距离d(CA1,O2)为4.524 Å和标准偏差为0.948 Å,最小值为3.506 Å和最大值为9.417 Å。

[1484] 对于表27中的S1a药效团组,带正电荷的基团N1对于化合物作为有效MASP-2抑制剂是优选的。在CA1和N1之间的平均距离d(CA1,N1)为3.463 Å和标准偏差为0.426 Å,最小值为1.849 Å和最大值为3.658 Å。在N1、CA1和O1之间的平均键角∠(N1,CA1,O1)为164.29°,标准偏差为5.24°,最小值为153.11°和最大值为176.16°。由N1、CA1、O2和H4定义的平均扭转角∠(N1,CA1,O2,H4)为-92.19°,标准偏差为67.16°,最小值为-159.59°和最大值为106.51°。

[1485] 表27中的药效团组S1b表示具有另外的疏水基团C3的药效团组S1a的扩展。在C3和CA1之间的平均键距d(C3,CA1)为2.858 Å,标准偏差为0.010 Å,最小值为2.842 Å和最大值为2.882 Å。在C3、CA1和O1之间的平均键角∠(C3,CA1,O1)为149.91度,标准偏差为0.51°,最小值为148.89°和最大值为151.05°。由C3、CA1、O1和H4定义的平均扭转角∠(C3,CA1,O1,H4)为28.54°,标准偏差为9.82°,最小值为21.76°和最大值为66.00°。在CA1和N1之间的平均距离d(CA1,N1)为1.374 Å和标准偏差为0.014 Å,最小值为1.336 Å,和最大值为1.392 Å。在N1、CA1和O1之间的平均键角∠(N1,CA1,O1)为173.40°,标准偏差为2.20°,最小值为161.82°和最大值为175.41°。由N1、CA1、O1和H4定义的平均扭转角∠(N1,CA1,O1,H4)为2.57°,标准偏差为29.67°,最小值为-107.13°和最大值为58.16°。

[1486] 药效团组S1c包含药效团元素芳环CA1和疏水基团C5、任选的氢键受体O4、或疏水基团C7或任选的氢键供应基团H2。在CA2和O4之间的平均距离d(CA1,O4)为2.592 Å,标准偏差为0.367 Å,最小值为1.737 Å和最大值为2.836 Å。在O1、CA1和O4之间的平均键角∠(O1,CA1,O4)为64.90°,标准偏差为5.55°,最小值为51.33°和最大值为73.28°。由O4、CA1、O1和H4定义的平均扭转角∠(O4,CA1,O1,H4)为-51.12°,标准偏差为146.72°,最小值为-176.00°和最大值为175.38°。在CA1和C5之间的平均距离d(CA1,C5)为3.173Å,标准偏差为0.128 Å,最小值为3.084 Å和最大值为3.547 Å。在C5、CA1和O1之间的平均键角∠(C5,CA1,O1)平均为159.21°,标准偏差为4.12°,最小值为150.20°和最大值为164.79°。由C5、CA1、O1和H4定义的平均扭转角∠(C5,CA1,O1,H4)为-2.73°,标准偏差为39.57°,最小值为-110.81°和最大值为38.04°。在CA1和C7之间的平均距离d(CA1,C7)为2.992 Å,标准偏差为0.067 Å,最小值为2.903 Å,和最大值为3.065A。在C7、CA1和O1之间的平均键角∠(C7,CA1,O1)为132.37°,标准偏差为8.18°,最小值为121.01°和最大值为139.92°。由C7、CA1、O1和H4定义的平均扭转角∠(C7,CA1,O1,H4)为-157.34°,标准偏差为4.95°,最小值为-161.01°和最大值为-150.35°。在O4和H2之间的平均距离d(O4,H2)为0.973 Å,标准偏差为0.007 Å,最小值为0.962,和最大值为0.983。在CA1、O4和H2之间的平均键角∠(CA1,O4,H2)为126.98°,标准偏差为2.30°,最小值为122.20°和最大值为131.81°。由H2、O4、CA1和O1定义的平均扭转角∠(H2,O4,CA1,O1)为29.82°,标准偏差为60.96°,最小值为-12.92°

和最大值为174.89°。

[1487] 在表27和图66和72中定义的S3区域包括可质子化的N2和或氢键供体H3和疏水基团C2。药效团元素S3a,b的集合中,氢键供应基团H3和/或正的可离子化基团N2(表27)对于提供人MASP-2的有效抑制剂是优选的。在O2和H3之间的平均距离d(O2,H3)为3.993 Å,标准偏差为1.422 Å,最小值为1.266 Å和最大值为8.995 Å。平均键角∠(O1,O2,H3)为141.41°,标准偏差为17.50°,最小值为25.95°,和最大值为170.92°。由H4,O1,O2和H3定义的平均扭转角∠(H4,O1,O2,H3)为17.91°,标准偏差为88.16°,最小值为-176.95°和最大值为162.81°。在O2和N2之间的距离d(O2,N2)为2.830 Å,标准偏差为0.295 Å,最小值为2.404 Å和最大值为4.424 Å。键角∠(O1,O2,N2)为139.32°,标准偏差为16.79°,最小值为44.76°和最大值为175.07°。由H4、O1、O2和N2定义的平均扭转角∠(H4,O1,O2,N2)为4794°,标准偏差为124.93°,最小值为-178.39°和最大值为177.59°。在N2和C2之间的平均距离d(N2,C2)为2.220 Å,标准偏差为1.638 Å,最小值为1.321 Å和最大值为8.529 Å。在O2、N2和C2之间的平均键角∠(O2,N2,C2)为130.19°,标准偏差为11.79°,最小值为100.68°和最大值为168.69°。由O1、O2、N2和C2定义的平均扭转角∠(O1,O2,N2,C2)为99.05°,标准偏差为59.50°,最小值为-139.94°和最大值为151.54°。

[1488] S4区域包含一组疏水基团和芳环,其可以单独地或组合地匹配(详见表27和图72-74)。

[1489] 在N2和C4之间的平均距离d(N2,C4)为7.669 Å,标准偏差为0.619 Å,最小值为6.056 Å和最大值为8.240 Å。在O2、N2和C4之间的平均键角∠(O2,N2,C4)为109.14°,标准偏差为22.13°,最小值为49.80°和最大值为127.51°。由O1、O2、N2和C4定义的扭转角∠(O1,O2,N2,C4)为118.88°,标准偏差为15.36°,最小值为103.26°和最大值为145.41°。

[1490] CA5与N2的平均距离(d(N2,CA5))为4.939,标准偏差为0.623,最小值为3.723 Å和最大值为6.599 Å。在CA5、N2和O2之间的标准键角∠(CA5,N2,O2)为152.85°,标准偏差为12.41°,最小值为111.73°和最大值为161.77°。由O1、O2、N2和CA5定义的平均扭转角∠(O1,O2,N2,CA5)为113.48°,标准偏差为68.44°,最小值为-161.98°和最大值为148.15°。

[1491] 在CA2和N2之间的平均距离d(N2,CA2)为5.909 Å,标准偏差为0.414 Å,最小值为5.064 Å和最大值为8.317 Å。在CA2、N2和O2之间的平均键角∠(CA2,N2,O2)为155.19°,标准偏差为2.86°,最小值为145.05°和最大值为163.85°。由O1、O2、N2和CA2定义的平均扭转角∠(O1,O2,N2,CA2)为114.96°,标准偏差为55.79°,最小值为-157.89°和最大值为159.77°。

[1492] 在CA4和N2之间的平均距离d(N2,CA4)为7.669 Å,标准偏差为0.620 Å,最小值为6.056 Å和最大值为8.240 Å。在CA4、N2和O2之间的平均键角∠(CA4,N2,O2)为160.71°,标准偏差为2.46°,最小值为154.82°和最大值为164.21°。由O1、O2、N2和CA4定义的平均扭转角∠(O1,O2,N2,CA4)为113.64°,标准偏差为14.37°,最小值为101.00°和最大值为155.91°。

[1493] 在C6和N2之间的平均距离d(N2,C6)为6.993 Å,标准偏差为1.011 Å,最小值为

5.556 Å和最大值为8.271 Å。在C2、N2和O2之间的平均键角∠(C6,N2,O2)为102.26°,标准偏差为9.84°,最小值为88.59°和最大值为115.79°。由O1、O2、N2和C6定义的平均扭转角∠(O1,O2,N2,C6)为143.73°,标准偏差为4.82°,最小值为137.30°和最大值为150.07°。

[1494] 化合物还可以匹配RM区域中的另一药效团簇中的一个或多个特征(表27,图66,72-75)。这个药效团簇由芳环CA3、氢键接受基团O3和氢键供应基团H1组成。

[1495] 在N2和CA3之间的平均距离d(N2,CA3)为5.057 Å,标准偏差为0.668 Å,最小值为3.779 Å和最大值为5.595 Å。在O2、N2和CA3之间的平均键角∠(O2,N2,CA3)为157.18°,标准偏差为3.95°,最小值为151.66°和最大值为161.48°。由O1、O2、N2和CA3定义的平均扭转角∠(O1,O2,N2,CA3)为-13.65°,标准偏差为20.56°,最小值为-34.52°,和最大值为24.87°。

[1496] 在O3和N2之间的平均距离d(N2,O3)为8.488 Å,标准偏差为0.670 Å,最小值为7.778 Å和最大值为9.724 Å。在O3、N2和O2之间的平均键角∠(O3,N2,O2)为166.02°,标准偏差为2.30°,最小值为162.76°和最大值为168.41°。由O1、O2、N2和O3定义的平均扭转角∠(O1,O2,N2,O3)为-25.81°,标准偏差为57.02°,最小值为-144.09°和最大值为43.95°。

[1497] 在H1和N2之间的平均距离d(N2,H1)为8.663 Å,标准偏差为0.021 Å,最小值为8.642 Å和最大值为8.684 Å。在H1、N2和O2之间的平均键角∠(H1,N2,O2)为168.74°,标准偏差为0.08°,最小值为168.66°和最大值为168.81°。由O1、O2、N2和H1定义的平均扭转角∠(O1,O2,N2,H1)为-16.54°,标准偏差为0.57°,最小值为-17.10°,和最大值为-16.97°。

[1498] 由图66-75示例药效团模型。

[1499] 图66为与结合位点的元素相关的药效团模型整体的示意图。在随后的附图中,为了清楚起见仅示出子部分(subsection)的一部分。

[1500] 图67为描述S1和S2区域的药效团元素之间的距离的描绘。S2区域包含H4、O1、O2和CA6。S1区域面积由H2、O4、CA1、C3、C5、C7和N1组成。示出在文本中提及的距离。

[1501] 图68为描述S1和S2区域的药效团元素之间的角度的描绘。S2区域包含H4、O1、O2和CA6。S1区域由H2、O4、CA1、C3、C5、C7和N1组成。示出在文本中提及的键角。为了清楚起见,省略了区域定界。

[1502] 图69为文本中使用的扭转角的定义的描绘。扭转角由3个连续矢量形成并定义为在其末端具有箭头的两个向外矢量的角度。为了清楚起见,省略了区域定界。

[1503] 图70为本文中使用的扭转角的定义的描绘。扭转角由3个连续矢量形成并定义为在其末端具有箭头的两个向外矢量的角度。为了清楚起见,省略了区域定界。

[1504] 图71为本文中使用的扭转角的定义的描绘。扭转角由3个连续矢量形成并定义为在其末端具有箭头的两个向外矢量的角度。为了清楚起见,省略了区域定界。

[1505] 图72为描述S2、S4和RM区域的药效团元素之间的距离的描绘。S2区域包含H4、O1、O2和CA6。S4区域由H3、N2、C2、C4、CA5、CA2、CA4、C6组成。RM区域包含CA3、H1、O3。示出文本中述及的距离。

[1506] 图73为文本中述及的键角的描绘。为了清楚起见,省略了区域定界。

[1507] 图74为文本中使用的扭转角的定义的描绘。扭转角由3个连续矢量形成并定义为在其末端具有箭头的两个向外矢量的角度。为了清楚起见,省略了区域定界。

[1508] 图75为文本中使用的扭转角的描绘。扭转角由3个连续矢量形成并定义为在其末端具有箭头的两个向外矢量的角度。为了清楚起见,省略了区域定界。

[1509] 不受任何理论限制,应理解,某些药效团元素可以与MASP-2结合位点的特定元素相互作用。下文讨论被认为是更重要的相互作用的相互作用。

[1510] S2区域药效团元素(表27)理解为与MASP-2结合位点中的S4架形成典型的氢键相互作用。SER 654中的H4和O原子之间的平均距离为2.308 Å,标准偏差为0.157,最小值为2.037 Å和最大值为2.787Å。在GLY 656中的O2和H原子之间的平均距离为2.425 Å,标准偏差为0.159 Å,最小值为2.027 Å和最大值为2.943 Å。在PHE 529中的CA6和HZ原子之间的平均距离为3.243 Å,标准偏差为0.263 Å,最小值为2.558 Å和最大值为4.535 Å。

[1511] S1区域中的药效团元素C3(图67,表27)理解为基于2.762 Å的最短平均距离与VAL 653形成疏水相互作用。标准偏差为0.147 Å,最小值为1.963 Å和最大值为3.038 Å。基于S1区域中C5的性质,其能够与TYR 669形成pi-相互作用。最短平均距离为3.701 Å,标准偏差为0.246 Å,最小值为1.820 Å,和最大值为4.327 Å.

[1512] 芳环药效团组CA1理解为与GLY 656形成相互作用。最短平均距离为3.494 Å,标准偏差为0.283 Å,最小值为3.001 Å和最大值为4.517 Å。CA1还与TRP 655相互作用,如与HA的最短平均距离所示。最短平均距离为3.563 Å,标准偏差为0.142 Å,最小值为3.220 Å和最大值为3.955 Å。CA1还与CYS 629相互作用。最短平均距离为3.051 Å,标准偏差为0.178 Å,最小值为2.199 Å,和最大值为3.620 Å。

[1513] 可质子化的基团N1理解为与ASP 627形成离子相互作用。最短平均距离为3.750 Å,标准偏差为0.633 Å,最小值为2.670 Å,和最大值为5.269 Å。

[1514] 疏水药效团元素C7理解为与CYS 660形成相互作用。最短平均距离为2.438 Å,标准偏差为0.332 Å,最小值为1.070 Å和最大值为3.816 Å。C7还理解为与GLY 656形成相互作用。最短平均距离为3.400Å,标准偏差为0.298 Å,最小值为2.707 Å和最大值为4.358 Å。理解为C7还可以与SER 657接触。最短平均距离为2.873 Å,标准偏差为0.228 Å,最小值为2.384 Å,和最大值为3.497 Å。C7与ASP 627形成接触。最短平均距离为3.411 Å,标准偏差为0.570 Å,最小值为2.634Å,和最大值为5.201 Å。理解为C7还可以与SER 628相互作用。最短平均距离为3.623 Å,标准偏差为0.215 Å,最小值为3.136 Å,和最大值为5.000 Å。此外,C7还可以与CYS 629相互作用。最短平均距离为3.495 Å,标准偏差为0.197 Å,最小值为2.608 Å,和最大值为3.889 Å。

[1515] 氢受体O4理解为与ARG 630形成相互作用。最短平均距离为3.187 Å,标准偏差为0.366 Å,最小值为2.071 Å,和最大值为4.572 Å。O4还可以与CYS 629形成相互作用。最短平均距离为3.311 Å,标准偏差为0.156 Å,最小值为2.756,和最大值为3.746 Å。

[1516] 在S3区域(表27,图72)中,理解为药效团元素N2与GLY 656的O形成氢键。平均距离

为2.771 Å,标准偏差为0.242 Å,最小值为2.184 Å和最大值为3.695 Å。

[1517] 理解为药效团元素H3与GLY 656的O形成氢键。平均距离为2.612 Å,标准偏差为0.236 Å,最小值为1.956 Å,和最大值为3.613 Å。

[1518] 在S4区域中,理解为药效团元素CA2与PHE 529形成芳族pi相互作用。最短平均距离为3.136 Å,标准偏差为0.295 Å,最小值为2.490和最大距离为3.838 Å。理解为CA2还与PRO 608形成疏水相互作用。最短平均距离为3.561 Å,标准偏差为0.545,最小值为2.400Å和最大值为4.978 Å。进一步理解为CA2还与TYR 607形成疏水相互作用。最短平均距离为3.617 Å,标准偏差为0.437 Å,最小值为2.644Å,和最大值为4.896 Å。

[1519] 理解为芳环CA4与GLY 528形成疏水相互作用。最短平均距离为3.182 Å,标准偏差为0.215 Å,最小值为2.235 Å,和最大值为3.450Å。CA4还与PRO 608形成疏水相互作用。最短平均距离为3.514 Å,标准偏差为0.681 Å,最小值为2.077 Å和最大值为5.235 Å。CA4与PHE 529形成芳族pi相互作用。最短平均距离为3.921 Å,标准偏差为0.237 Å,最小值为3.306 Å,和最大值为4.762 Å。

[1520] CA5理解为与TYR 607形成疏水相互作用。最短平均距离为3.520Å,标准偏差为0.419 Å,最小值为2.463 Å,和最大值为4.374 Å。

[1521] 理解为C2与TYR 607形成疏水相互作用。最短平均距离为3.621Å,标准偏差为0.449 Å,最小值为2.780 Å,和最大值为5.630 Å。C2还理解为与GLY 656形成疏水相互作用。最短平均距离为3.501 Å,标准偏差为0.247 Å,最小值为2.920 Å,和最大值为4.091 Å。此外,理解为C2可以与TRP 655相互作用。最短平均距离为3.888 Å,标准偏差为0.185 Å,最小值为3.090 Å,和最大值为4.320 Å。

[1522] C4理解为与PRO 608形成疏水相互作用。最短平均距离为3.282Å,标准偏差为0.607 Å,最小值为2.206 Å,和最大值为4.992 Å。

[1523] 理解为C6与TRP 655形成疏水相互作用。最短平均距离为3.698Å,标准偏差为0.231 Å,最小值为3.087 Å,和最大值为4.113 Å。此外,理解为C6与PHE 529形成疏水相互作用。最短平均距离为3.006Å,标准偏差为0.251 Å,最小值为2.420,和最大值为3.836 Å。理解为C6还与SER 611相互作用。最短平均距离为2.603 Å,标准偏差为0.298 Å,最小值为1.991 Å,和最大值为3.322 Å。C6还理解为与PRO 608形成疏水相互作用。最短平均距离为3.835 Å,标准偏差为0.360 Å,最小值为2.970 Å,和最大值为4.919 Å。C6还可以与GLY 528形成疏水相互作用。最短平均距离为3.610 Å,标准偏差为0.213 Å,最小值为2.993 Å,和最大值为4.666 Å。

[1524] 在RM区域中,理解为CA3与MET 658形成疏水相互作用。最短平均距离为2.533A,标准偏差为0.472 Å,最小值为1.072 Å,和最大值为3.890 Å。理解为CA3还与ARG 630形成相互作用。最短平均距离为2.861 Å,标准偏差为0.958 Å,最小值为0.155 Å,和最大值为5.371 Å。

[1525] 理解为O3还与ARG 630形成相互作用。最短平均距离为3.766 Å,标准偏差为0.893 Å,最小值为1.734 Å,和最大值为5.839 Å。

[1526] 最后,理解为H1与MET 658形成相互作用。最短平均距离为3.371Å,标准偏差为0.510 Å,最小值为0.739 Å,和最大值为5.284 Å。

[1527] 可以根据本文所述的方法评价小分子化合物,以通过使用分子力学计算或其它计算方法确定所述化合物的低能量构象来确定与本文所述的药效团元素的匹配。另外或可替代地,构象可以根据本文所述的方法鉴定,或者,通过将化合物对接到由任何理论或实验方法如同源建模、比较建模或从头建模,或者如X-射线衍射或冷冻电子显微镜得到的任何MASP-2结构来鉴定。例如,根据本公开内容的教导,1Q3X是可用于对接的SP-CCP2人MASP-2结构,或从用作结构模板的MASP-1晶体结构获得的MASP-2同源模型。一旦如本文所公开地鉴定所述分子的构象,就可以如本文所公开地评估所述化合物与如上所述的药效团模型的参数的匹配。可以使用本领域技术人员已知的标准软件,例如可从Schrödinger,LLC得到的Discovery Suite中得到的工具,或其它商业上可得到的分子建模软件,来进行匹配。

[1528] H.通过参照计算获得的结合规则定义的化合物

[1529] 本公开内容提供具有MASP-2抑制活性的化合物,其中该化合物与MASP-2的结合位点相互作用。MASP-2蛋白上的结合位点使用本文所述的方法鉴定。本公开内容的化合物与结合位点的氨基酸残基相互作用。通过鉴定结合位点和本公开内容的化合物与结合位点例如表面氨基酸残基相互作用的方式,可以设计一组“结合规则”或“规则集”,通过所述“结合规则”或“规则集”也可以具体描述MASP-2抑制剂。通过使用各种化合物,包括本文公开的那些,规则集描述具有完全特异性的化合物。换言之,通过鉴定这些氨基酸以及抑制剂如何与氨基酸相互作用,可以具体定义抑制剂本身。

[1530] 在一个实施方案中,本公开内容提供一种确定虚拟结合位点并由此提供MASP-2蛋白的虚拟结合位点的方法。如本文显而易见地,新鉴定的结合位点提供了通过描述抑制性化合物和MASP-2相互作用之间的结构相互作用来从结构上描述MASP-2抑制剂的替代方法,所有这些都依据本公开内容。

[1531] 本文所述的方法包括一个或多个根据本公开内容使用的计算实验(即计算机模拟对接法或虚拟对接法)以模拟MASP-2蛋白表面残基(其来源于实验结晶结构信息)与已知的MASP-2小分子抑制剂之间的相互作用。这种虚拟或计算机模拟对接方法鉴定MASP-2的结合位点和它们与小分子抑制剂的相互作用。在本公开内容的某些方面,氨基酸的身份和它们在蛋白表面上对于小分子结合而言可及的相应原子通常显著地有助于总体结合能(Fernández-Recio等人,Comput Mol Sci,680-698,2011)。

[1532] 采用已知抑制剂的实验结晶结构信息的一系列计算实验提供了虚拟结合位点,或它们与MASP-2相互作用的三维模型。

[1533] 本文所述的虚拟结合或对接方法允许鉴定与抑制剂相互作用的氨基酸。通过根据本公开内容鉴定此类氨基酸和抑制剂如何相互作用,可以具体定义和描述抑制剂本身。

[1534] 在某些方面,抑制剂是可逆抑制剂、共价结合的不可逆抑制剂或可逆共价结合的抑制剂。在某些方面,本文的抑制剂被设计成在平衡结合条件下与其生物靶标相互作用,其中所需的药物-蛋白相互作用是快速且可逆的过程。在其他方面,抑制剂是共价抑制剂,其

被设计成通过传统的可逆相互作用结合至蛋白结合位点,但也经历产生持久的药物-蛋白连接的共价键形成事件。在其它方面,本文的抑制剂可以与它们各自的结合位点靶标形成可逆的共价键。

[1535] 在某些方面,本文的抑制剂是共价抑制剂。与常规的可逆药物相比,不可逆抑制剂在足够的时间内实现了它们的双分子靶标如MASP-2的完全中和。共价抑制剂具有高的生物化学效率,并因此具有较低的剂量和降低的给药频率。此外,共价抑制剂具有较低或降低的脱靶效应。此外,在某些情况下,本文的共价抑制剂在它们与相同靶标结合时战胜了竞争性的内源底物。此外,共价抑制剂降低了耐药性的量。有利地,共价抑制剂解决了(address)可为浅的并且因此先前被认为是不可成药位点的替代性蛋白结合位点靶标。

[1536] 在某些方面,本文的抑制剂是含硼的蛋白酶抑制剂(参见Smoum等人.Chem.Rev.2012,112,4156-4220)。例如,肽基硼酸是已知的丝氨酸蛋白酶的最有效的抑制剂之一,由于单独与S子位点的相互作用而实现了次纳摩尔的亲和力。作为一个实例,MeO-Suc-Ala-Ala-ProboroPhe-OH抑制α-胰凝乳蛋白酶的Ki值为0.16nM。在某些情况下,抑制剂是官能化芳基硼酸衍生物。

[1537] 在另外的其它方面,本文的抑制剂是靛红酸酐、噁嗪二酮和苯并噁嗪酮的衍生物。(参见Gelb等人.J Med Chem.,1986,29,585-589)。这些衍生物通常是不可逆的抑制剂。此外,通过采用本文的良好可逆抑制剂并将反应性弹头(warhead)连接到该结构如烷化剂上来设计其它不可逆抑制剂。例如,重氮化合物或卤代酮可以用作弹头。其它策略使用X射线晶体学和本文所述的共晶体。使用共晶体结构安装形成共价键的结构部分(参见Power等人.Chem Rev.2002,102,4639-4750)。

[1538] 在某些方面,本文的抑制剂是锌介导的抑制剂,例如双(5-脒基-2-苯并咪唑基)甲烷(BABIM)的衍生物(参见Katz等人.Nature,第391卷.1998年2月,第608-612页)。在某些情况下,在BABIM样螯合剂存在下,MASP-2蛋白通过配位Zn^{2+}而被抑制,并且易于受到有效的Zn^{2+}介导的抑制。

[1539] 在某些方面,所述抑制剂是不可逆蛋白酶抑制剂,其包含亲电子弹头,例如醛、硼酸酯和α-酮官能团(参见Lin等人.Infectious Disorders-Drug Targets,2006 6,3-16)。

[1540] 1.鉴定虚拟结合位点的方法

[1541] 步骤1-制备初始MASP-2模型

[1542] 现在转向图76,为了鉴定和表征MASP-2上的结合位点,在某些方面,制备了MASP-2的多个模型。在一些方面,通过计算重现实验结晶结构制备多个MASP-2模型。

[1543] 在某些方面,使用改进的MolSite方法(Fukunishi和Nakamura,Protein Science,20,95-106,2011)产生MASP-2蛋白模型。MolSite方法已经显示以大约80-99%的准确性正确地预测结合位点。为了本公开内容的目的,MolSite方法通过采用结晶MASP-2结构进行改进,以通过计算机模拟鉴定具有配体结合倾向的那些相互作用残基,所述配体结合例如通过结晶数据确定的小分子结合。

[1544] 如图76所示,在某些方面,本公开内容通过计算重现了与MASP-2结合位点内的特定氨基酸残基相互作用的小分子的实验结晶结构(步骤101)。MASP-2蛋白模型可以由结晶数据计算得出,然后通过在各自晶体结构上叠加RMSD(均方根偏差)进行验证。在一些方面,通过计算重现每个结晶学上获得的MASP-2结合的小分子抑制剂共晶体,得到初始MASP-2蛋

白模型(参见图1-57)。在一些实施方案中,在计算得到初始MASP-2蛋白模型之前,将第二补体对照蛋白模块(CCP2)链、所有溶剂和水分子、抗衡离子和结合的抑制剂分子从结晶参数中除去。在一些方面,通过计算重现每个结晶学上获得的MASP-2结合的小分子抑制剂共晶体(图1-57),然后从MASP-2模型参数中除去第二补体对照蛋白模块(CCP2)链、所有溶剂和水分子、抗衡离子、和结合的抑制剂分子,得出初始MASP-2蛋白模型。然后在下一步骤中优化来自这些初始MASP-2模型的对接参数。

[1545] 步骤2-制备优化的MASP-2模型

[1546] 接下来,通过加入极性氢,采用使用力场的能量最小化算法,随后将电荷分配给蛋白原子(AMBER),并使用人工检查和校正,优化初始MASP-2模型的对接参数(步骤110)。溶剂分子可以加回到结晶学上观察到这些分子的位置。在一些方面,将所有水分子加回结晶学上观察到这些分子的位置。在一些方面,CCP2链任选加回至结晶学上观察的位置。然后进行进一步的调整以在不改变任何残基上的净电荷的情况下解释(account for)偶极。从优化步骤产生多个或多种MASP-2蛋白模型,以解释在MASP-2结晶共结构中观察到的构象差异。如上所述,本公开内容描述了57个与小分子抑制剂的共晶体。具有优化的和MASP-2特异性对接参数的每种优化的MASP-2模型用于连续的虚拟对接过程或活动(即计算对接实验),包括结晶学上观察到的小分子抑制剂的再对接和选自小分子库的小分子的交叉对接。这种交叉对接和再对接实验结果的保真度(fidelity)将告知MASP-2模型和对接参数的优化。

[1547] 步骤3-制备小分子库

[1548] 在某些方面,数据库填充有已知抑制MASP-2活性的小分子(例如,选自表28或31的化合物)的数字表示(参见步骤131)。库内每个小分子的数字表示是使用已知计算方法产生的小分子的能量最小化三维结构。在一些方面,使用已知的计算方法,将57个共晶体中的每一个的结晶学上观察到的小分子抑制剂计算重现为能量最小化的三维结构。这种计算算法涉及鉴定每个小分子结构内的可离子化和可极化基团,并提供在带电状态和中性状态下的每个小分子的数字表示,其中有和没有或仅有结晶学上鉴定的结合溶剂分子的子集。

[1549] 小分子库包括已知结合至MASP-2的配体以及不结合至MASP-2的分子。已知抑制MASP-2(即结合至MASP-2)的小分子被称为“命中物(hit)”。不显示任何MASP-2抑制活性(即已知不结合或抑制MASP-2)的小分子被称为“诱饵(decoy)”。然后,在方法的接下来的步骤(步骤4)中评估数据库中包括的命中物和诱饵二者的对接行为。

[1550] 步骤4-虚拟对接

[1551] 在某些方面,诸如GLIDE软件(Friesner等人,2016;Schrödinger,LLC)之类的软件可用于将小分子刚性和柔性计算对接到每个MASP-2模型上(步骤152)。本文所用术语“交叉对接”是指将选自57个MASP-2结晶共结构的组的化合物计算对接到两个或更多个MASP-2模型上,后者不同于源自该结合小分子的MASP-2模型。术语“再对接”是指将结晶学上观察到的小分子抑制剂代表计算对接回到源自其相应的共晶结构的相同的MASP-2模型上。在这些虚拟对接方法或活动中,对接实验仅限于表面上的暴露残基。然后对得到的对接配体位置进行取样、评分和分组(binned),并指定距离截止值以使配体原子与MASP-2表面暴露的原子匹配。对于对接活动,主要使用优选的表面位点,即已经结晶学上鉴定通过氢键键合和范德华接触结合某些小分子的那些。这些表面位点倾向于结合小分子,并因此将该信息用作选自HTS命中物的那些小分子化合物(参见表28)的锚定点。

[1552] 在某些方面,其他软件程序例如以下程序可以在这个步骤中使用。

[1553] 在某些方面,使用ICM Pro软件。(Abagyan&Totrov,Journal of Computational Chemistry,第15卷,第5期,1994年5月,第488-506页;和Abagyan等人,Journal of Molecular Biology第235卷,第3期,1994年1月20日,第983-1002页)。

[1554] 在某些方面,使用GRID,其描述如下:由Lennard-Jones、静电和氢键键合势能计算的蛋白-探针能量映射到围绕蛋白的网格上(参见Goodford,P.J.A computational procedure for determining energetically favorable binding sites on biologically important macromolecules.J.Med.Chem.,1985,28,849-857)。

[1555] 在某些方面,使用Pocket,其描述如下:3 Å探针沿笛卡尔网格扫描蛋白,寻找不与蛋白重叠但被重叠片段包围的线段。(参见Levitt,D.G.;Banaszak L.J.POCKET:a computer graphics method for identifying and displaying protein cavities and their surrounding amino acids.J.Mol.Graph.,1992,10,229-234)。

[1556] 在某些方面,使用Delaney,其描述如下:利用表面探针的膨胀和收缩来检测探针颗粒集中的袋。(参见Delaney,J.S.Finding and filling protein cavities using cellular logic operations.J.Mol.Graph.,1992 10,174-177)。

[1557] 在某些方面,使用Del Carpio,其描述如下:蛋白重心和蛋白表面点之间的最近距离用于确定袋。(参见Del Carpio C.A.;Takahashi Y.;Sasaki S.A new approach to the automatic identification of candidates for ligand receptor sites in proteins:(I).Search for pocket regions.J.Mol.Graph.,1993,11,23-29)。

[1558] 在某些方面,使用VOIDOO,其描述如下:通过逐步增加所有蛋白原子的范德华半径来检测空腔。在泛洪填充算法之后,封离的定位(sealed off localization)可以被鉴定为空腔。(参见Kleywegt,G.J.;Jones,T.A.Efficient Rebuilding of Protein Structures.Acta Crystallogr.Sect.D:Biol.Crystallogr.,1994,50,178-185)。

[1559] 在某些方面,使用SurfNet,其描述如下:建立在两个原子之间不包含其他原子的球体并扫描具有最大体积的球体簇。(参见Laskowski,R.A.SURFNET:A program for visualizing molecular surfaces,cavities,and intermolecular interactions.J.Mol.Graph.,1995,13,323-330)。

[1560] 在某些方面,使用APROPOS,其描述如下:使用α-形算法确定蛋白袋,所述算法允许蛋白的完整整体包膜(参见Peters,K.P.;Fauck,J.;Frömmel,C.The automatic search for ligand binding sites in proteins of known three-dimensional structure using only geometric criteria.J.Mol.Biol.,1996,256,201-213)。

[1561] 在某些方面,使用LIGSITE,其描述如下:在围绕蛋白的规则网格上,从每个网格点沿x/y/z轴以及立方对角线画线。两侧被蛋白包围的线段被认为是空腔。(参见Hendlich,M.;Rippmann,F.;Barnickel,G.LIGSITE:automatic and efficient detection of potential small-molecule binding sites in proteins.J.Mol.Graph.Model.,1997,15,359-363)。

[1562] 在某些方面,使用Superstar,其描述如下:产生了碱性分子探针沿蛋白表面的倾向图(参见Verdonk,M.L.;Cole,J.C.;Taylor,R.SuperStar:a knowledge based approach for identifying interaction sites in proteins.J.Mol.Biol.,1999,289,1093-

1108)。

[1563] 在某些方面,使用PASS,其描述如下:该算法重复过滤和扩展蛋白表面上的一组初始探针球体以最终找到“活性位点的点”(参见Brady G.P.;Stouten P.F.Fast prediction and visualization of protein binding pockets with PASS.J.Comput.Aided Mol.Des.,2000,14,383-401)。

[1564] 在某些方面,使用ConSurf,其描述如下:通过确定序列同源物的保守性来鉴定蛋白上的功能位点(参见Glaser,F.;Pupko,T.;Paz,I.;Bell,R.E.;Bechor-Shental,D.;Martz,E.;Ben-Tal,N.ConSurf:identification of functional regions in proteins by surface-mapping of phylogenetic information.Bioinformatics,2003,19,163-164)。

[1565] 在某些方面,使用CASTp,其描述如下:使用α形状理论和三角测量方法来预测袋。(参见Dundas,J.;Ouyang,Z.;Tseng,J.;Binkowski,A.;Turpaz with structural and topographical mapping of functionally annotated residues.Nucleic Acids Res.,2006,34,W116-W118)。

[1566] 在某些方面,使用LigandFit,其描述如下:使用泛洪填充算法鉴定可能的结合位点并使用Monte Carlo构象搜索对接配体(参见Venkatachalam,C.M.;Jiang,X.;Oldfield,T.;Waldman,M.LigandFit:anovel method for the shape-directed rapid docking of ligands to protein active sites.J.Mol.Graph.Model.,2003,21,289-307)。

[1567] 在某些方面,使用Q-SiteFinder,其描述如下:基于能量的方法:收集显示出与甲基有利的范德华相互作用的蛋白表面区域的簇并排序(参见Laurie,A.T.R.;Jackson,R.M.Q-SiteFinder:an energy-based method for the prediction of protein-ligand binding sites.Bioinformatics,2005,21,1908-1916)。

[1568] 在某些方面,使用DrugSite,其描述如下:基于范德华势能网格点图预测结合位点(参见An,J.;Totrov,M.;Abagyan,R.Pocketome via comprehensive identification and classification of ligand binding envelopes.Mol.Cell.Proteomics,2005,4,752-761)。

[1569] 在某些方面,使用MEDock,其描述如下:一种利用高斯概率分布的最大熵(ME)特性的进化算法(参见Chang,D.T.-H.;Oyang,Y.-J.;Lin,H.-H.MEDock:a web server for efficient prediction of ligand binding sites based on a novel optimization algorithm.Nucleic Acids Res.,2005,33,W233-W238)。

[1570] 在某些方面,使用LIGSITEcsc,其描述如下:在传统LigSite方法的扩展中,计算Connolly表面积,并扫描网格点的表面-溶剂-表面事件。另外,根据序列保守性对前三个预测的袋重新排序。(Huang,B.;Schroeder,M.LIGSITEcsc:predicting ligand binding sites using the Connolly surface and degree of conservation.BMC Struct.Biol.,2006,6,19)。

[1571] 在某些方面,使用Screen/Mark-Us,其描述如下:通过分子表面和探针指定的分子包络之间的差异以及统计分析来几何确定空腔。(参见Nayal,M.;Honig,B.On the nature of cavities on protein surfaces:application to the identification of drug-binding sites.Proteins,2006,63,892-906)。

[1572] 在某些方面,使用Pocket-Picker,其描述如下:使用矩形网格来沿着蛋白表面分离相关点,然后根据形状描述符对这些点进行分簇和排序(参见Weisel,M.;Proschak,E.;Schneider,G.PocketPicker:analysis of ligand binding-sites with shape descriptors.Chem.Cent.J.,2007,1,7)。

[1573] 在某些方面,使用Fuzzy-Oil-Drop,其描述如下:分析蛋白的高疏水性缺陷区域,即观察到的疏水性分布和由'Fuzzy Oil Drop Model'所宣称的理想化的疏水性分布之间的差异(参见Brylinski,M.;Prymula,K.;Jurkowski,W.;Kochanczyk,M.;Stawowczyk,E.;Konieczny,L.;Roterman,I.Prediction of functional sites based on the fuzzy oil drop model.PLoS Comput.Biol.,2007,3,e94)。

[1574] 在某些方面,使用SiteMap,其描述如下:通过几何和能量手段鉴定相关点组,并分析疏水性和其它物理化学性质(参见Halgren,T.New Method for Fast and Accurate Binding-site Identification and Analysis.Chem.Biol.Drug Des.,2007,69,146-148)。

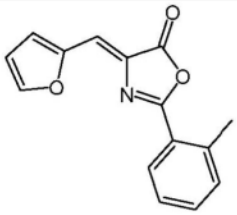
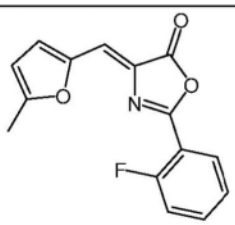
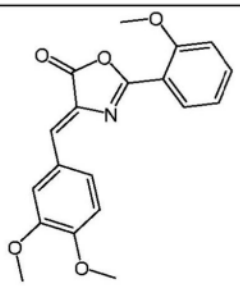
[1575] 在某些方面,使用FINDSITE,其描述如下:该方法使用蛋白穿线来确定配体结合模板,该模板然后叠合(superimpose)并分析配体结合位点的相似性(参见Brylinski,M.;Skolnick,J.A threading-based method(FINDSITE)for ligand-binding for ligand-binding site prediction and functional annotation.PNAS,2008,105,129-134)。

[1576] 步骤5-指定虚拟结合位点

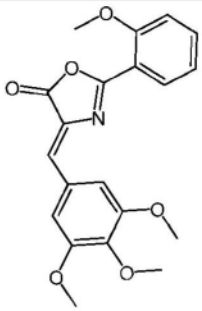
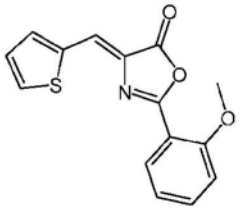
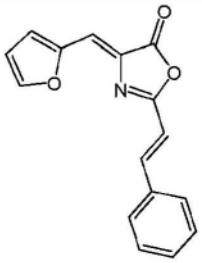
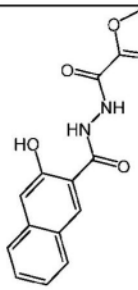
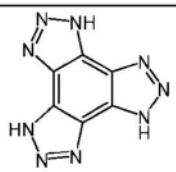
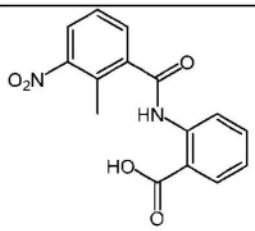
[1577] 如图76,步骤182所示,在对这些鉴定的相互作用位点进行目测检查后,在对配体配对和位点原子配对进行分类之前,通过用配体原子的数目对对接分数进行归一化来对结合热点进行分组。此外,相互作用位点的Volume和Enclosure(例如,通过MAESTRO,Schrödinger,LLC计算),和根据相互作用的数量和大小将这样的配体/位点原子配对的聚类(cluster)排序作为热点。表28中,对于每一个化合物,最高排序的配体/位点原子配对将被称为"虚拟结合位点"。也可以使用如下所述的来自化合物库的具有已知MASP-2抑制活性的其它化合物。

[1578] 表28

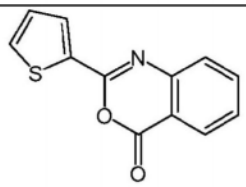
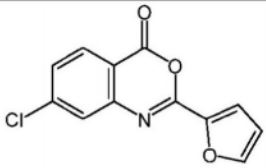
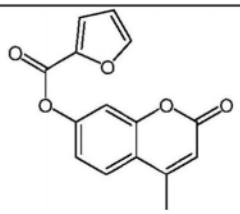
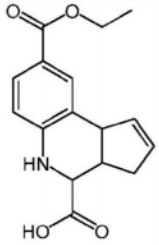
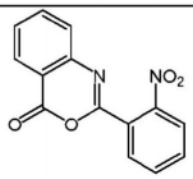
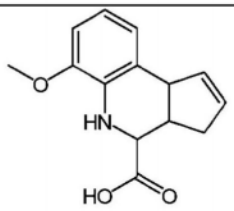
[1579]

化合物编号	化学结构	分子量	MASP-2 K*i* (μM)	凝血酶 K*i* (μM)
1#		253.26	***	***
2#		271.25	***	*
3#		388.22	*	***

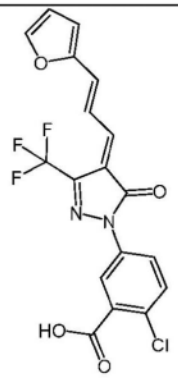
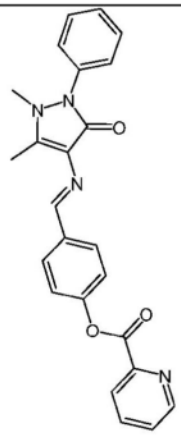
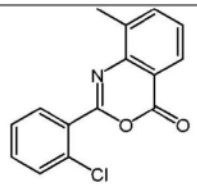
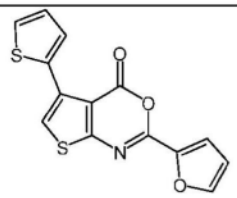
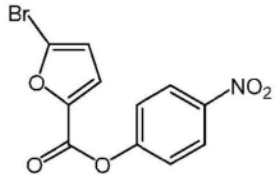
[1580]

化合物编号	化学结构	分子量	MASP-2 K*i* (μM)	凝血酶 K*i* (μM)
4#		369.38	***	*
5#		285.32	**	**
6#		265.27	***	*
7#		296.29	***	***
8		201.15	**	无活性
9		300.27	***	***

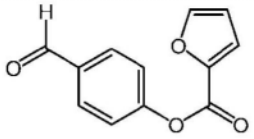
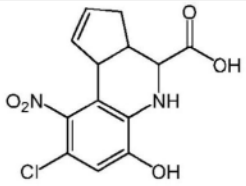
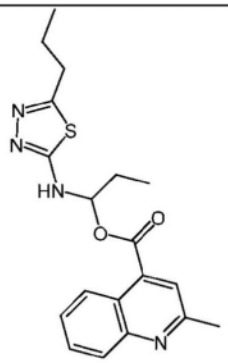
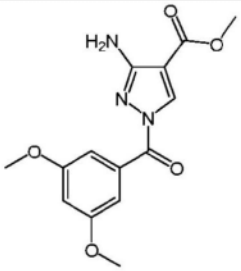
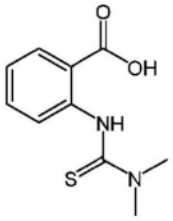
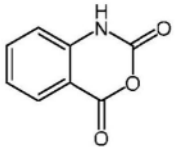
[1581]

化合物编号	化学结构	分子量	MASP-2 K*i* (μM)	凝血酶 K*i* (μM)
10		229.26	***	*
11		247.63	***	无活性
12#		270.24	***	***
13#		287.31	*	无活性
14		268.23	***	***
15		245.27	*	无活性

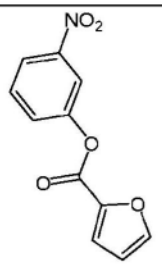
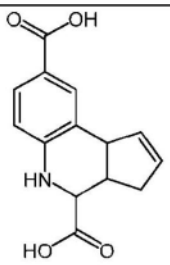
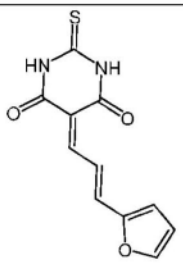
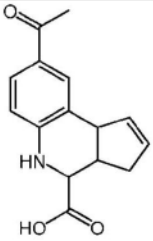
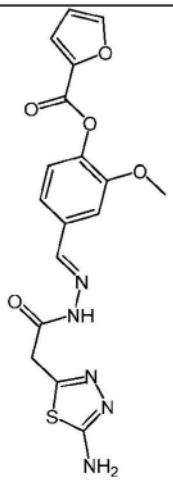
[1582]

化合物编号	化学结构	分子量	MASP-2 K*i* (μM)	凝血酶 K*i* (μM)
16		410.73	*	无活性
17#		412.45	***	*
18		271.71	***	***
19#		301.34	***	*
20#		312.07	***	无活性

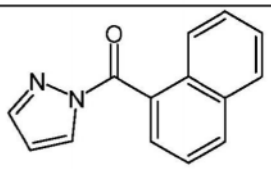
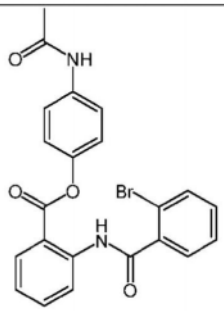
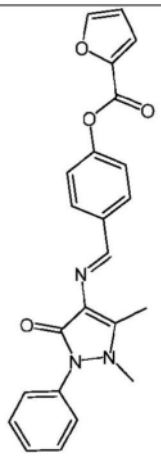
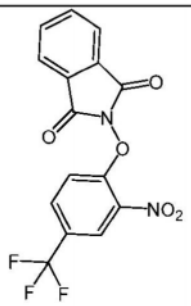
[1583]

化合物编号	化学结构	分子量	MASP-2 K*i* (μM)	凝血酶 K*i* (μM)
21#		216.18	***	***
22		310.68	**	无活性
23		370.46	***	无活性
24#		305.29	***	**
25		305.29	*	无活性
26#		163.13	***	*

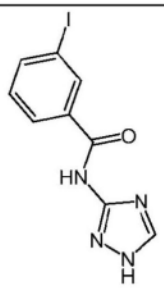
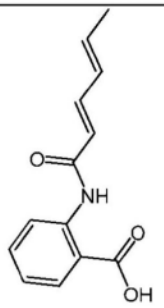
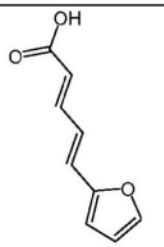
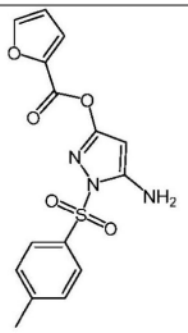
[1584]

化合物编号	化学结构	分子量	MASP-2 K*i* (μM)	凝血酶 K*i* (μM)
27#		233.18	***	*
28		259.26	*	无活性
29		248.26	***	*
30		257.29	*	无活性
31#		401.40	***	无活性

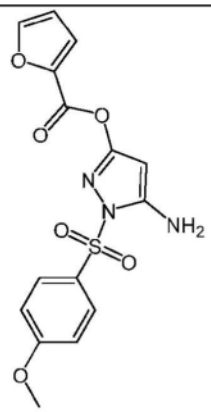
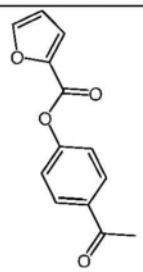
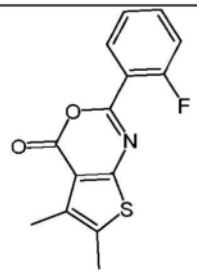
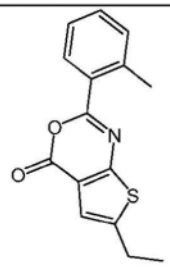
[1585]

化合物编号	化学结构	分子量	MASP-2 K*i* (μM)	凝血酶 K*i* (μM)
32#		222.24	***	无活性
33		453.30	***	***
34#		401.43	***	*
35		352.23	*	*

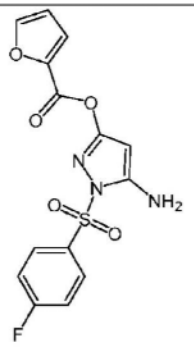
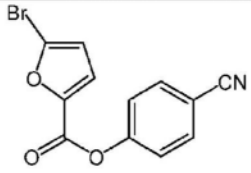
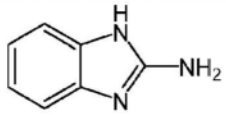
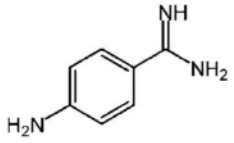
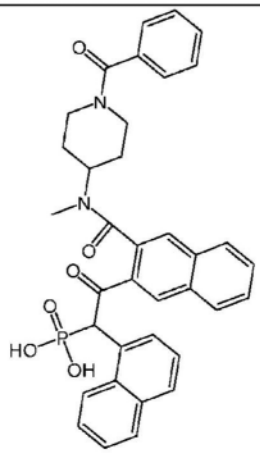
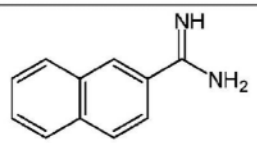
[1586]

化合物编号	化学结构	分子量	MASP-2 K*i* (μM)	凝血酶 K*i* (μM)
36		314.08	***	*
37		231.25	*	无活性
38		164.16	**	**
39#		347.35	***	**

[1587]

化合物编号	化学结构	分子量	MASP-2 K*i* (μM)	凝血酶 K*i* (μM)
40#		363/35	***	***
41#		230.22	***	无活性
42#		275.30	***	*
43#		271.43	***	*

[1588]

化合物编号	化学结构	分子量	MASP-2 K*i* (μM)	凝血酶 K*i* (μM)
44#		351.32	***	*
45#		292.09	***	*
46		133.15	*	无活性
47[a]		135.17	*	无活性
51		620.63	**	无活性
53		170.21	***	**
# = 不可逆的抑制剂; [a] = HCl 盐; [b] = HCl 水合物盐; [c] = HNO_3 盐				

[1589] Key:MASP-2和凝血酶抑制剂

[1590] ***(Ki＜10μM)

[1591] **(Ki:10-25μM)

[1592] *(Ki:25-100μM)

[1593] 除了表28的化合物外,可以筛选其它化合物库以鉴定结合位点。本文给出的某些

分子相互作用数据源自MASP-2和特异性抑制剂的57个共晶体(参见图1-57)。

[1594] 在某些方面,使用NCIDiversity Set,其是代表基于其三维药效学骨架(pharmacophoric scaffold)选择的一个普遍多样组的“类药”小分子的化合物集合,所述药效学骨架代表来自NCI亲本库(parent library)内的多样的、生物相关的药效学骨架。

[1595] 此外,也可以筛选ChemBridge库。该库选自它们的(>5百万个化合物)的主数据库,确保离散化学结构部分的计算多样性、类药性质以及药物化学药代动力学。

[1596] 此外,Maybridge库是由60,000个有机化合物组成的另一备选集合,其通过创新合成技术产生,代表世界药物索引中鉴定的400,000个药效团。

[1597] 可供选择的化合物库是可获得的,并且最近一百万种商业上可获得的化合物的汇编,包括天然产物库,可用于网络可获得的数据库搜索和通过ZINC(http://blaster.docking.org/zinc)对接。DOCK Blaster是用于基于结构的配体发现的公共访问服务。

[1598] 在某些方面,使用ChemDiv库(1276OHigh Bluff Drive,Suite 370,San Diego,CA 92130USA)。ChemDiv库提供了多种多样化合物,包括超过1.5M的单个固体筛选化合物。

[1599] 在一个方面,通过比较计算鉴定的热点(来自结晶上获得的那些),控制和调节参数以增加上述过程的保真度。具体地,比较诱饵化合物的结合和抑制剂的结合袋中配体/位点原子配对与计算的配体/位点原子配对,并用于评估虚拟结合位点的鉴定的保真度,其中我们已经鉴定了所述抑制剂的结合袋的关键残基和它们各自的配体原子/位点原子配对。

[1600] 2.结合位点

[1601] 在一些方面,在MASP-2上鉴定的虚拟结合位点为SEQ ID NO:1的至少一个氨基酸残基。在一些方面,在MASP-2上鉴定的虚拟结合位点为SEQ ID NO:1的一个氨基酸残基至100个氨基酸残基。在一些方面,在MASP-2上鉴定的虚拟结合位点为SEQ ID NO:1的2至90个氨基酸残基,或SEQ ID NO:1的3至85个、4至80个、5至75个、6至70个、7至65个、8至60个、9至55个、10至50个、11至45个、12至40个、13至35个、14至30个、或15至25个氨基酸残基。在一些方面,在MASP-2上鉴定的虚拟结合位点为SEQ ID NO:1的5至50个氨基酸残基,或SEQ ID NO:1的5至25个、5至20个、5至10个、或10至40个、10至35个、或15至35个氨基酸残基。在一些方面,在MASP-2上鉴定的虚拟结合位点为SEQ ID NO:1的一个氨基酸残基,或SEQ ID NO:1的2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45或50个氨基酸残基。在一些方面,在MASP-2上鉴定的虚拟结合位点为SEQ ID NO:1的大约5个至30个氨基酸残基。在一些方面,在MASP-2上鉴定的虚拟结合位点为SEQ ID NO:1的大约10个至20个氨基酸残基。在一些方面,在MASP-2上鉴定的虚拟结合位点为SEQ ID NO:1的大约10个氨基酸残基。

[1602] 在一些方面,在MASP-2上鉴定一个或多个虚拟结合位点。在一些实施方案中,在MASP-2上鉴定一个至100个虚拟结合位点,或在MASP-2上鉴定1至40个、1至30个、1至25个、1至20个、1至15个、1至10个或1至5个(1、2、3、4、5个)虚拟结合位点。在一些实施方案中,在MASP-2上鉴定一个虚拟结合位点。在一些实施方案中,在MASP-2上鉴定两个虚拟结合位点,或在MASP-2上鉴定3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45或50个虚拟结合位点。

[1603] 在一些方面,MASP-2虚拟结合位点的氨基酸为疏水性的、亲水性的或它们的混合。

在一些方面,MASP-2虚拟结合位点的氨基酸为疏水性的。在一些方面,MASP-2虚拟结合位点的氨基酸为亲水性的。在一些方面,MASP-2虚拟结合位点的氨基酸为疏水和亲水氨基酸残基的混合。

[1604] 在一些方面,MASP-2虚拟结合位点包含一个或多个疏水氨基酸残基。在一些方面,所述一个或多个疏水氨基酸残基为两个或更多个疏水氨基酸残基、三个或更多个疏水氨基酸残基、四个或更多个疏水氨基酸残基、五个或更多个疏水氨基酸残基、六个或更多个疏水氨基酸残基、七个或更多个疏水氨基酸残基、八个或更多个疏水氨基酸残基、九个或更多个疏水氨基酸残基、10个或更多个疏水氨基酸残基、11个或更多个疏水氨基酸残基、12个或更多个疏水氨基酸残基、13个或更多个疏水氨基酸残基、14个或更多个疏水氨基酸残基、15个或更多个疏水氨基酸残基、20个或更多个疏水氨基酸残基或25个或更多个疏水氨基酸。

[1605] 在一些方面,MASP-2虚拟结合位点包含一个或多个亲水氨基酸残基。在一些方面,所述一个或多个亲水氨基酸残基为两个或更多个亲水氨基酸残基、三个或更多个亲水氨基酸残基、四个或更多个亲水氨基酸残基、五个或更多个亲水氨基酸残基、六个或更多个亲水氨基酸残基、七个或更多个亲水氨基酸残基、八个或更多个亲水氨基酸残基、九个或更多个亲水氨基酸残基、10个或更多个亲水氨基酸残基、11个或更多个亲水氨基酸残基、12个或更多个亲水氨基酸残基、13个或更多个亲水氨基酸残基、14个或更多个亲水氨基酸残基、15个或更多个亲水氨基酸残基、20个或更多个亲水氨基酸残基或25或更多个亲水氨基酸。

[1606] 在一些方面,在MASP-2上鉴定的虚拟结合位点为至少一个氨基酸残基,其选自SEQ ID NO:1的MET 1至LYS 350区域。在一些方面,在MASP-2上鉴定的虚拟结合位点为至少一个氨基酸残基,其选自SEQ ID NO:1的ASP 351至PHE 686区域。在一些方面,在MASP-2上鉴定的虚拟结合位点为至少一个选自SEQ ID NO:1的MET 1至LYS 350区域的氨基酸残基,和至少一个选自SEQ ID NO:1的ASP 351至PHE 686区域的氨基酸残基。在一些方面,在MASP-2上鉴定的虚拟结合位点为至少一个氨基酸残基,其选自SEQ ID NO:1的MET1至THR50区域、或SEQ ID NO:1的ALA 51至ALA 100区域、PRO 101至PRO 150、THR 151至GLU 200、TYR 201至THR 250、ASP 251至CYS 300、PRO 301至LYS 350、ASP 351至PHE 400、TYR 401至LYS 450、ALA 451至GLY 500、THR 501至PRO 550、ILE 551至ALA 600、ALA 601至GLY 650、GLY 651至PHE 686区域或其组合。

[1607] 在一些方面,在MASP-2上鉴定的一个或多个虚拟结合位点为SEQ ID NO:1的丝氨酸蛋白酶结构域残基445-686的一个或多个残基。在一个方面,包括催化三元体的一个或多个,HIS 483、ASP 532和SER 633。

[1608] 在一些方面,在MASP-2上鉴定的一个或多个虚拟结合位点为以下残基中的一个或多个:LEU 621、ALA 663、GLY 664、TYR 666、VAL 429、CYS 430、GLU 431、PRO 432、VAL 433、CYS 434、ILE 544、ASN 545、ALA 527、GLY 528、GLU 378、ARG 376、GLU 397、GLU 398、ASP 475、SER 374、LEU 473、TYR 474、PRO 550、ILE 551、CYS 552、LYS 541、VAL 542、VAL 543、ILE 544、ASN 545、SER 546、ASN 547、ILE 548、THR 549、GLY 574、ILE 363、THR 440、THR 441、PHE 400、TYR 401、ASP 532、ASP 526、HIS 525、TYR 523、THR 466、ILE 661、GLU 662、LEU 575、PRO 605、VAL 485、TYR 486、GLU 487、GLN 488、LYS 489、HIS 490、GLY 631、LEU 581、THR 467、GLY 667、SER 657、GLY 656、TRP 655、SER 654、SER 633、ARG 630、CYS 629、SER 628、ASP 627、PHE 529、HIS 483、PRO 606、PRO 608、SER 611、VAL 653、MET 658、TYR

669、TYR 607、ASN 659、CYS 660、GLN 665和其组合。在一些方面,在MASP-2上鉴定的一个或多个虚拟结合位点为以下残基中的一个或多个:LEU 621、ALA 663、GLY 664、TYR 666、VAL 429、CYS 430、GLU 431、PRO 432、VAL 433、CYS 434、ILE 544、ASN 545、ALA 527、GLY 528、GLU 378、ARG 376、GLU 397、GLU 398、ASP 475、SER 374、LEU 473、TYR 474、PRO 550、ILE 551、CYS 552、LYS 541、VAL 542、VAL 543、ILE 544、ASN 545、SER 546、ASN 547、ILE 548、THR 549、GLY 574、ILE 363、THR 440、THR 441、PHE 400、TYR 401、ASP 532、ASP 526、HIS 525、TYR 523、THR 466、ILE 661、GLU 662、LEU 575、PRO 605、VAL 485、TYR 486、GLU 487、GLN 488、LYS 489、HIS 490、GLY 631、LEU 581、THR 467和其组合。在一些方面,在MASP-2上鉴定的一个或多个虚拟结合位点为以下残基中的一个或多个:GLY 667、SER 657、GLY 656、TRP 655、SER 654、SER 633、ARG 630、CYS 629、SER 628、ASP 627、PHE 529、HIS 483、PRO 606、PRO 608、SER 611、VAL 653、MET 658、TYR 669、TYR 607、ASN 659、CYS 660、GLN 665和其组合。

[1609] 在一些方面,蛋白与小分子在它们的表面上相互作用,并且当牢固结合时,可以结晶学上拆分。此类小分子通常源自添加至蛋白样品以帮助结晶或蛋白晶体低温保护的缓冲液组分或低温保护剂。使用具有结合的化合物的MASP-2的结晶结构(参见图1-57),已经鉴定了一定数量的结合至MASP-2的此类小分子(表29和表30),例如聚乙二醇(PEG)、琥珀酸(SIN)、硫酸盐(SO_4)、甘油(GOL)、2-甲基-2,4-戊二醇(MPD)、磷酸盐(PO_4)、乙酸(ACT)和在不同于典型结合位点并远离活性位点的位置结合的配体(LIG)分子。

[1610] 氢键键合模式以及它们与MASP-2表面原子的范德华相互作用模式可以用于鉴定抑制剂分子的结合位点。MASP-2氨基酸和它们相应的实验测定的氢键形成残基和原子列于表29中,其示出MASP-2丝氨酸蛋白酶残基和相应的原子与小分子的氢键键合模式。提供氢键供体和受体距离以及各自的残基身份和相应的编号。简言之,此类H-键形成氨基酸构成THR 466、HIS 483、GLU 487、TYR 523、GLY 528、LYS 541、ARG 578、ARG 583、ASN 584、ARG 630、GLY 631、SER 633、THR 644和MET 658。同样地,MASP-2氨基酸和其中与此类小分子形成范德华接触的特定原子列于表30中。简言之,此类范德华接触形成氨基酸包括GLY465、THR466、THR467、ALA468、TYR474、ASN476、HIS483、GLU487、ASP526、GLY528、PHE529、CYS552、LEU575、ARG 578、GLY579、LEU581、ALA582、ARG583、ASN584、MET586、PRO606、TYR607、PRO608、ARG630、GLY631、SER633、ASP641、THR644、ARG646、SER657、MET658、ILE683、SER684。

[1611] 表29.MASP-2丝氨酸蛋白酶残基和相应的原子与小分子的氢键键合模式。提供氢键供体和受体距离以及各自的残基身份和相应的编号。

[1612]

		供体			受体			
化合物编号	小分子	残基或分子	#	原子	残基或分子	#	原子	距离[Å]
1129	PEG	LYS	541	NZ	PEG	1	O4	2.87
1129	SIN	MET	658	N	SIN	1	O1	2.78
1059	SO4_1	SER	633	OG	SO4	1	O3	3.15
1059	SO4_1	SER	633	OG	SO4	1	O1	2.62
1059	SO4_1	GLY	631	N	SO4	1	O1	2.88
1059	SO4_1	HIS	483	NE2	SO4	1	O3	2.61
1059	SO4_2	ASN	584	ND2	SO4	2	O1	3.11
1059	SO4_2	ASN	584	N	SO4	2	O1	3.12
1059	SO4_2	ARG	583	NH2	SO4	2	O4	2.82
1059	SO4_2	ARG	583	NE	SO4	2	O2	3.19
1059	SO4_2	ARG	583	N	SO4	2	O2	2.86
1059	SO4_2	ARG	578	NH1	SO4	2	O3	2.51
1088	Lig2	LIG	2	N31	GLY	528	O	3.01

[1613]

		供体			受体			
化合物编号	小分子	残基或分子	#	原子	残基或分子	#	原子	距离[Å]
1088	Lig2	LIG	2	N29	GLY	528	O	3.03
1088	Lig2	LIG	2	N31	TYR	523	OH	2.8
1088	Lig1	LIG	1	N31	GLU	487	OE2	3.02
1088	Lig1	LIG	1	N29	GLU	487	OE1	2.78
1065	MPD1	SER	633	OG	MPD	1	O2	2.6
1065	MPD1	GLY	631	N	MPD	1	O2	2.88
1030	SO4_1	ASN	584	ND2	SO4	1	O1	3.21
1030	SO4_1	ASN	584	N	SO4	1	O1	3.04
1030	SO4_1	ARG	583	NH1	SO4	1	O4	2.92
1030	SO4_1	ARG	583	NE	SO4	1	O2	3
1030	SO4_1	ARG	583	N	SO4	1	O2	2.76
1030	SO4_1	ARG	578	NH2	SO4	1	O3	2
1030	SO4_2	SER	633	OG	SO4	2	O1	2.52
1030	SO4_2	GLY	631	N	SO4	2	O1	2.83
1030	SO4_2	ARG	630	NH2	SO4	2	O4	3.03
1030	SO4_2	ARG	630	NE	SO4	2	O4	2.63
1030	SO4_2	HIS	483	NE2	SO4	2	O3	2.59
美拉加群	ACT	THR	644	OG1	ACT	1	OXT	2.67
1090	GOL	SER	633	OG	GOL	1	O1	2.5
1090	GOL	GLY	631	N	GOL	1	O1	3.32
1090	GOL	THR	466	OG1	GOL	1	O2	2.84
1089	Lig2	Lig	2	N5	GLU	487	OE2	3
1089	Lig2	Lig	2	N4	GLU	487	OE1	2.66
1097	PO4_1	SER	633	OG	PO4	1	O3	2.55
1097	PO4_1	GLY	631	N	PO4	1	O3	2.85
1097	PO4_1	HIS	483	NE2	PO4	1	O1	2
1097	PO4_2	SER	633	OG	PO4	2	O1	2.51
1097	PO4_2	GLY	631	N	PO4	2	O1	2.92
1097	PO4_2	HIS	483	NE2	PO4	2	O4	3.03
1097	PO4_2	THR	466	OG1	PO4	2	O2	3.33

[1614] 使用的缩写:聚乙二醇(PEG)、琥珀酸(SIN)、硫酸盐(SO_4)、甘油(GOL)、2-甲基-2,4-戊二醇(MPD)、磷酸盐(PO_4)、乙酸(ACT)、剩余配体(LIG)分子。

[1615] 表30.MASP-2丝氨酸蛋白酶残基和相应的原子与小分子的范德华接触模式。提供原子间接触距离以及各自的残基身份和相应的编号。

[1616]

化合物编号	小分子	原子 1		原子 2			距离 [Å]
1129	PEG	PEG	O1	SER	684	CA	3.58
1129	PEG	PEG	O2	ILE	683	CG2	3.78
1129	PEG	PEG	C1	ILE	683	CG2	3.81
1129	PEG	PEG	C1	ILE	683	O	3.61
1129	PEG	PEG	C4	ASN	476	OD1	3.77
1129	PEG	PEG	C3	ASN	476	OD1	3.58
1129	PEG	PEG	O4	ASN	476	CG	3.55
1129	PEG	PEG	C4	TYR	474	CG	3.89
1129	PEG	PEG	C3	TYR	474	CG	3.75
1129	PEG	PEG	O4	TYR	474	CB	3.67
1129	PEG	PEG	C4	TYR	474	CB	3.79
1129	SIN	SIN	O3	MET	658	SD	3.75
1129	SIN	SIN	O3	MET	658	CG	3.73
1129	SIN	SIN	O1	MET	658	CB	3.41
1129	SIN	SIN	O1	MET	658	CA	3.71
1129	SIN	SIN	O1	SER	657	CB	3.58
1129	SIN	SIN	O1	SER	657	C	3.6
1129	SIN	SIN	O4	SER	657	C	3.88
1129	SIN	SIN	O1	SER	657	CA	3.49
1129	SIN	SIN	C1	TYR	607	OH	3.25
1129	SIN	SIN	C3	TYR	607	OH	3.78
1129	SIN	SIN	O1	TYR	607	CZ	3.9
1129	SIN	SIN	O2	PRO	606	CD	3.88
1129	SIN	SIN	C2	PRO	606	CG	3.79
1129	SIN	SIN	C3	PRO	606	CG	3.62
1059	SO4_1	SO4	S	SER	633	OG	3.48
1059	SO4_1	SO4	O3	SER	633	CB	3.88
1059	SO4_1	SO4	O1	SER	633	CB	3.38

[1617]

化合物编号	小分子	原子 1		原子 2			距离 [Å]
1059	SO4_1	SO4	O1	GLY	631	CA	3.86
1059	SO4_1	SO4	O1	ARG	630	C	3.59
1059	SO4_1	SO4	O4	ARG	630	CG	3.25
1059	SO4_1	SO4	O1	ARG	630	CB	3.89
1059	SO4_1	SO4	O4	ARG	630	CB	3.46
1059	SO4_1	SO4	O1	ARG	630	CA	3.32
1059	SO4_1	SO4	O3	HIS	483	CD2	3.15
1059	SO4_1	SO4	O3	HIS	483	CE1	3.82
1059	SO4_2	SO4	O3	MET	586	CE	3.63
1059	SO4_2	SO4	O1	MET	586	CE	3.1
1059	SO4_2	SO4	S	MET	586	CE	3.83
1059	SO4_2	SO4	O1	ASN	584	CG	3.74
1059	SO4_2	SO4	O1	ASN	584	CB	3.44
1059	SO4_2	SO4	O1	ASN	584	CA	3.8
1059	SO4_2	SO4	S	ARG	583	NH2	3.81
1059	SO4_2	SO4	O4	ARG	583	CZ	3.82
1059	SO4_2	SO4	O2	ARG	583	CG	3.77
1059	SO4_2	SO4	O2	ARG	583	CB	3.54
1059	SO4_2	SO4	O2	ARG	583	CA	3.79
1059	SO4_2	SO4	S	ARG	583	N	3.57
1059	SO4_2	SO4	O2	ALA	582	C	3.69
1059	SO4_2	SO4	O1	ALA	582	C	3.89
1059	SO4_2	SO4	O1	ALA	582	CB	3.86
1059	SO4_2	SO4	O3	ALA	582	CA	3.62
1059	SO4_2	SO4	O2	ALA	582	CA	3.63
1059	SO4_2	SO4	O1	ALA	582	CA	3.86
1059	SO4_2	SO4	S	ARG	578	NH1	3.56
1059	SO4_2	SO4	O3	ARG	578	CZ	3.51
1059	PEG1	PEG	C1	PRO	606	O	3.77
1059	PEG1	PEG	C4	PRO	606	CG	3.07
1059	PEG1	PEG	C4	PRO	606	CB	3.83

[1618]

化合物编号	小分子	原子 1		原子 2			距离 [Å]
1088	Lig2	LIG	C15	GLY	631	CA	3.64
1088	Lig2	LIG	C14	GLY	631	CA	3.8
1088	Lig2	LIG	C15	GLY	631	N	3.57
1088	Lig2	LIG	C14	GLY	631	N	3.57
1088	Lig2	LIG	C15	ARG	630	C	3.74
1088	Lig2	LIG	C17	ARG	630	CB	3.76
1088	Lig2	LIG	C16	ARG	630	CB	3.82
1088	Lig2	LIG	C11	ARG	630	CB	3.86
1088	Lig2	LIG	C15	LEU	581	CD2	3.83
1088	Lig2	LIG	C16	LEU	575	CG	3.8
1088	Lig2	LIG	N31	PHE	529	CE2	3.7
1088	Lig2	LIG	C30	PHE	529	CE2	3.48
1088	Lig2	LIG	N29	PHE	529	CE2	3.88
1088	Lig2	LIG	C24	PHE	529	CE2	3.7
1088	Lig2	LIG	C30	PHE	529	CZ	3.43
1088	Lig2	LIG	N29	PHE	529	CZ	3.47
1088	Lig2	LIG	C28	PHE	529	CZ	3.55
1088	Lig2	LIG	C27	PHE	529	CZ	3.67
1088	Lig2	LIG	C25	PHE	529	CZ	3.76
1088	Lig2	LIG	C24	PHE	529	CZ	3.62
1088	Lig2	LIG	N29	PHE	529	CE1	3.66
1088	Lig2	LIG	C28	PHE	529	CE1	3.64
1088	Lig2	LIG	C30	GLY	528	O	3.41
1088	Lig2	LIG	N29	GLY	528	C	3.57
1088	Lig2	LIG	N29	GLY	528	CA	3.67
1088	Lig2	LIG	C28	GLY	528	N	3.64
1088	Lig2	LIG	N29	ASP	526	C	3.64
1088	Lig2	LIG	C28	ASP	526	C	3.67
1088	Lig1	LIG	C16	GLY	579	O	3.7
1088	Lig1	LIG	C15	GLY	579	O	3.61
1088	Lig1	LIG	C16	LEU	575	CD2	3.78

[1619]

化合物编号	小分子	原子 1		原子 2			距离 [Å]
1088	Lig1	LIG	C15	LEU	575	CD2	3.51
1088	Lig1	LIG	C14	LEU	575	CD2	3.86
1088	Lig1	LIG	C30	GLU	487	OE2	3.58
1088	Lig1	LIG	C30	GLU	487	OE1	3.77
1088	Lig1	LIG	C28	GLU	487	OE1	3.38
1088	Lig1	LIG	N31	GLU	487	CD	3.83
1088	Lig1	LIG	N29	GLU	487	CD	3.32
1088	Lig1	LIG	C28	THR	466	CG2	3.77
1088	Lig1	LIG	C27	THR	466	CG2	3.52
1088	Lig1	LIG	C30	GLY	465	O	3.59
1088	Lig1	LIG	C24	GLY	465	O	3.68
1088	Lig1	LIG	N31	GLY	465	CA	3.84
1065	MPD1	MPD	C1	SER	633	OG	3.55
1065	MPD1	MPD	CM	SER	633	OG	3.61
1065	MPD1	MPD	C2	SER	633	OG	3.42
1065	MPD1	MPD	O2	SER	633	CB	3.38
1065	MPD1	MPD	CM	SER	633	CB	3.85
1065	MPD1	MPD	O2	GLY	631	CA	3.69
1065	MPD1	MPD	C4	GLY	631	N	3.72
1065	MPD1	MPD	O2	ARG	630	C	3.76
1065	MPD1	MPD	C3	ARG	630	NH1	3.58
1065	MPD1	MPD	C3	ARG	630	CZ	3.66
1065	MPD1	MPD	O2	ARG	630	CA	3.71
1065	MPD1	MPD	CM	THR	467	O	3.89
1065	MPD1	MPD	C5	THR	467	O	3
1065	MPD1	MPD	C4	THR	467	O	3.14
1065	MPD1	MPD	C5	THR	467	C	3.67
1065	MPD1	MPD	C5	THR	467	CB	3.88
1065	MPD1	MPD	C5	THR	467	CA	3.74
1065	MPD1	MPD	C5	THR	467	N	3.17
1065	MPD1	MPD	CM	THR	466	CB	3.87

[1620]

化合物编号	小分子	原子 1		原子 2			距离 [Å]
1065	MPD1	MPD	C5	THR	466	CB	3.72
1030	SO4_1	SO4	O1	MET	586	CE	3
1030	SO4_1	SO4	O1	ASN	584	CG	3.84
1030	SO4_1	SO4	O1	ASN	584	CB	3.5
1030	SO4_1	SO4	O1	ASN	584	CA	3.77
1030	SO4_1	SO4	S	ARG	583	NH1	3.88
1030	SO4_1	SO4	O2	ARG	583	CZ	3.79
1030	SO4_1	SO4	O4	ARG	583	CZ	3.85
1030	SO4_1	SO4	O2	ARG	583	CD	3.83
1030	SO4_1	SO4	O2	ARG	583	CG	3.5
1030	SO4_1	SO4	O2	ARG	583	CB	3.36
1030	SO4_1	SO4	O2	ARG	583	CA	3.62
1030	SO4_1	SO4	S	ARG	583	N	3.49
1030	SO4_1	SO4	O2	ALA	582	C	3.71
1030	SO4_1	SO4	O1	ALA	582	CB	3.75
1030	SO4_1	SO4	O3	ALA	582	CA	3.81
1030	SO4_1	SO4	O2	ALA	582	CA	3.73
1030	SO4_1	SO4	O1	ALA	582	CA	3.88
1030	SO4_1	SO4	S	ARG	578	NH2	3.7
1030	SO4_2	SO4	S	SER	633	OG	3.38
1030	SO4_2	SO4	O3	SER	633	CB	3.75
1030	SO4_2	SO4	O1	SER	633	CB	3.19
1030	SO4_2	SO4	O1	GLY	631	CA	3.8
1030	SO4_2	SO4	S	GLY	631	N	3.86
1030	SO4_2	SO4	O1	ARG	630	C	3.67
1030	SO4_2	SO4	O4	ARG	630	CZ	3.26
1030	SO4_2	SO4	O4	ARG	630	CD	3.73
1030	SO4_2	SO4	O4	ARG	630	CB	3.69
1030	SO4_2	SO4	O1	ARG	630	CA	3.56
1030	SO4_2	SO4	O3	HIS	483	CD2	3.13
1030	SO4_2	SO4	O3	HIS	483	CE1	3.79

[1621]

化合物编号	小分子	原子 1		原子 2			距离 [Å]
1030	PEG	PEG	O2	PRO	608	CD	3.6
1030	PEG	PEG	O2	TYR	607	CD1	3.5
1030	PEG	PEG	C4	PHE	529	CD2	3.8
1030	PEG	PEG	C4	GLY	528	CA	3.77
1030	PEG	PEG	O4	GLY	528	CA	3
美拉加群	ACT	ACT	OXT	ARG	646	CG	3.65
美拉加群	ACT	ACT	OXT	ARG	646	CB	3.44
美拉加群	ACT	ACT	OXT	THR	644	CG2	3.88
美拉加群	ACT	ACT	C	THR	644	OG1	3.8
美拉加群	ACT	ACT	OXT	THR	644	CB	3.57
美拉加群	ACT	ACT	C	ASP	641	OD2	3.45
美拉加群	ACT	ACT	CH3	CYS	552	SG	3.79
美拉加群	ACT	ACT	CH3	CYS	552	CB	3.78
1090	GOL	GOL	C1	SER	633	OG	3.59
1090	GOL	GOL	O1	SER	633	CB	3.17
1090	GOL	GOL	C2	GLY	631	N	3.75
1090	GOL	GOL	C1	HIS	483	NE2	3.82
1090	GOL	GOL	O3	THR	466	CG2	3.88
1090	GOL	GOL	O2	THR	466	CB	3.75
1089	Lig2	LIG	C23	GLU	487	OE2	3.61
1089	Lig2	LIG	C23	GLU	487	OE1	3.66
1089	Lig2	LIG	C22	GLU	487	OE1	3.36
1089	Lig2	LIG	N5	GLU	487	CD	3.79
1089	Lig2	LIG	N4	GLU	487	CD	3.36
1089	Lig2	LIG	C23	GLY	465	O	3.53
1089	Lig2	LIG	C18	GLY	465	O	3.68
1097	PO4_1	PO4	O3	SER	633	CB	3.34
1097	PO4_1	PO4	O1	SER	633	CB	3.64
1097	PO4_1	PO4	P	SER	633	CB	3.73
1097	PO4_1	PO4	O4	SER	633	CB	3.51
1097	PO4_1	PO4	O3	GLY	631	CA	3.63

[1622]

化合物编号	小分子	原子 1		原子 2			距离 [Å]
1097	PO4_1	PO4	O3	ARG	630	C	3.78
1097	PO4_1	PO4	O3	ARG	630	CG	3.89
1097	PO4_1	PO4	O2	ARG	630	CG	3.54
1097	PO4_1	PO4	O3	ARG	630	CA	3.75
1097	PO4_1	PO4	O1	HIS	483	CD2	3.14
1097	PO4_1	PO4	O4	ALA	468	CB	3.82
1097	PO4_1	PO4	O4	ALA	468	CA	3.86
1097	PO4_1	PO4	O4	THR	467	C	3.77
1097	PO4_2	PO4	O3	SER	633	CB	3.54
1097	PO4_2	PO4	O1	SER	633	CB	3.06
1097	PO4_2	PO4	P	SER	633	CB	3.63
1097	PO4_2	PO4	O4	SER	633	CB	3.64
1097	PO4_2	PO4	O1	GLY	631	CA	3.73
1097	PO4_2	PO4	O1	ARG	630	C	3.82
1097	PO4_2	PO4	O2	ARG	630	CG	3.6
1097	PO4_2	PO4	O1	ARG	630	CA	3.76
1097	PO4_2	PO4	O4	HIS	483	CD2	3.22
1097	PO4_2	PO4	O3	ALA	468	CB	3.73
1097	PO4_2	PO4	O3	THR	467	C	3.75

[1623] 使用的缩写:聚乙二醇(PEG)、琥珀酸(SIN)、硫酸盐(SO_4)、甘油(GOL)、2-甲基-2,4-戊二醇(MPD)、磷酸盐(PO_4)、乙酸(ACT)、剩余配体(LIG)分子。

[1624] 有利地,在已经如上鉴定一个或多个结合位点之后,则可以鉴定参与结合的每个氨基酸。这些特定的氨基酸通过氢键键合、离子键键合和范德华相互作用如不带电荷的分子之间的短程静电吸引力与候选分子相互作用。

[1625] 在已经进行对接活动之后,可以分析分子间相互作用并准备描述相互作用的规则集。

[1626] 具有MASP-2抑制活性的化合物采用多种分子间相互作用与酶-抑制剂复合物中的MASP-2结合位点相互作用。在某些方面,使用经验性得到的规则集例如相互作用规则集,用完全特异性和通过MASP-2结合位点内的分子间相互作用的数量和类型进行的描述来描述分子。

[1627] 3.规则集

[1628] 在某些方面,具有MASP-2抑制活性的化合物与作为酶-抑制剂复合物的MASP-2结合位点相互作用。具有MASP-2抑制活性的化合物在其本身和MASP-2之间具有1至100个与MASP-2的结合位点的分子间相互作用,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、

67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100或更多个分子间相互作用。这些分子间相互作用类型可以为氢键、离子键、静电键、π-π相互作用、范德华相互作用、水分子的结合或其组合。计数各种类型的分子间相互作用内的数量以得到总数。

[1629] 在某些方面,存在多个相同类型的分子间相互作用。例如,酶-抑制剂复合物可以具有1-40个氢键、1-40个离子键、1-40个静电键、1-40个π-π相互作用、1-40个范德华相互作用、1-40个水分子的结合和其组合,其中上述每个1-40的范围是指1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或更多个相互作用。在某些方面,可以存在与结合位点内的相同氨基酸的多个或多种分子间相互作用。

[1630] 在某些情况下,通过规则集描述抑制性分子。具有MASP-2抑制活性的化合物采用多种分子间相互作用或规则与MASP-2结合位点相互作用。在某些方面,用完全的结构和功能特异性以及通过分子间相互作用的数量和类型进行的描述来描述分子。已经使用本文中的方法经验性地得出并发现这些规则。

[1631] 在某些情况下,本公开内容提供具有MASP-2抑制活性的化合物,其中所述化合物与结合位点相互作用,所述相互作用为(a)至(e)中的一个或多个:

[1632] a)所述化合物通过H-键与SEQ ID NO:1的结合位点中的一个或多个氨基酸残基相互作用;

[1633] b)所述化合物在SEQ ID NO:1的结合位点中通过离子或静电相互作用或氢键键合相互作用;

[1634] c)所述化合物在SEQ ID NO:1的结合位点中通过水分子相互作用;

[1635] d)所述化合物通过π-π相互作用与SEQ ID NO:1的结合位点中的一个或多个氨基酸残基相互作用;和/或

[1636] e)所述化合物通过范德华接触与SEQ ID NO:1的结合位点中的一个或多个氨基酸残基相互作用,其中所述化合物不是内源性配体。

[1637] 在某些方面,所述化合物具有相互作用(a)-(e)中的1、2、3、4或5个。

[1638] 除了鉴定虚拟结合位点之外,也可以使用源自一定数量的酶-抑制剂复合物共晶体的结晶数据以得到规则集。在某些情况下,结晶数据来自至少1、10、20、30、40、50、最高至100。例如,可以使用30个共晶体,可以使用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30或甚至更多个酶-抑制剂复合物晶体产生规则集。使用共晶体结构数据,可以在埃米级详述和限定(angstrom detail and definition)内描述结合位点和抑制性化合物。使用一定数量的酶-抑制剂复合物共晶体的结晶数据经验性地得出以下规则集。

[1639] 在某些情况下,通过规则集描述抑制性分子。具有MASP-2抑制活性的化合物采用多种分子间相互作用或规则与酶-抑制剂复合物中的MASP-2丝氨酸蛋白酶结构域相互作用。在某些方面,用完全的结构和功能特异性以及通过分子间相互作用的数量和类型进行的描述来描述分子。使用一定数量的酶-抑制剂复合物共晶体的结晶数据经验性地得出和发现这些规则。在某些情况下,结晶数据来自至少1、10、20、30、40、50、最高至100。例如,可以使用30个共晶体,可以使用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、

21、22、23、24、25、26、27、28、29或30或甚至更多个酶-抑制剂复合物晶体产生规则集。使用共晶体结构信息,可以在埃米级详述和限定内描述结合位点和抑制性化合物。

[1640] 在某些情况下,MASP-2丝氨酸蛋白酶结构域内的多个氨基酸参与分子间相互作用。MASP-2丝氨酸蛋白酶结构域内的氨基酸包括但不限于ASP 627、SER 628、SER 654、GLY 656、GLN 665、SER 657、PHE 529、TYR 607、TRP 655、GLY 667、SER 633、ARG 630、CYS 629、HIS 483、PRO 606、PRO 608、SER 611、VAL 653、MET 658、TYR 669、ASN 659、CYS 660、GLN 665。

[1641] 在某些方面,与具有MASP-2抑制活性的化合物相互作用或构成规则集的丝氨酸蛋白酶结构域内的氨基酸数量为MASP-2丝氨酸蛋白酶结构域内的约1-50、或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个氨基酸。

[1642] 在某些情况下,本公开内容的抑制剂结合至MASP-2,使MASP-2失活。MASP-2的氨基酸通过分子间相互作用与抑制剂化合物相互作用,并且现在更详细地描述相互作用的类型。

[1643] 在某些方面,相互作用的类型包括氢键(H-键)。酶-抑制剂复合物可以包括1-40个与以下6个氨基酸中的一个或多个的分子间H-键:ASP 627、SER 628、SER 654、GLY 656、GLN 665和SER 657。所述1-40个分子间H-键可以包括一个或多个抑制剂原子和一个或多个ASP 627、SER 628、SER 654、GLY 656、GLN 665和SER 657的原子。各氨基酸可以具有多于一个与抑制剂的H-键相互作用。在某些情况下,同样的原子可以氢键键合至一个或多个配合体。换言之,抑制性分子的单个原子可以与蛋白上的2个或更多个原子相互作用。在某些情况下,每单位化合物具有1-10个H-键、或2-8个H-键、或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个H-键。

[1644] 在某些方面,相互作用类型包括离子和/或静电相互作用。所述酶-抑制剂复合物可以包括1-10个与ASP 627的分子间离子和/或静电相互作用。ASP 627可以具有多于一个与抑制剂的离子和或静电相互作用。

[1645] 在某些其他方面,相互作用的类型为水分子与ASP 627、GLN 665、SER 657、ASN 659、SER 628、GLU 662、ARG 630、VAL 668、TYR 602、TYR 607的结合。酶-抑制剂复合物可以包括1-30个(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个)与各种氨基酸、其他水分子、与所述化合物或其组合结合的水分子。

[1646] 在某些其他情况下,相互作用的类型包括一个或多个(例如多个或1-40个)与以下的一个或多个氨基酸:PHE 529、TYR 607,和/或TRP 655(1、2或3个氨基酸)的π-π相互作用。每个上述氨基酸可以具有多于一个π-π相互作用。

[1647] 在某些方面,相互作用的类型还包括一个或多个(例如1-40个)与GLY 667、SER 657、GLY 656、TRP 655、SER 654、SER 633、ARG 630、CYS 629、SER 628、ASP 627、PHE 529、HIS 483、PRO 606、TYR 607、PRO 608、SER 611、VAL 653、MET 658、TYR 669、ASN 659、CYS 660、GLN 665和其组合的范德华相互作用,该相互作用为在MASP-2的丝氨酸蛋白酶结构域内的特定MASP-2氨基酸。

[1648] III.合成

[1649] 本文所述的化合物,包括其盐,可以使用已知的有机合成技术制备,并且可以根据许多可能的合成途径(例如以下实施例中所示例的那些)中的任何一种合成。

[1650] 制备本文所述化合物的反应可在合适的溶剂中进行,所述溶剂可由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂可以在反应进行的温度下,例如在溶剂的凝固温度至溶剂的沸点温度范围内的温度下,基本上不与起始物料(反应物)、中间体或产物反应。给定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。根据特定的反应步骤,本领域技术人员可以选择用于特定反应步骤的合适溶剂。

[1651] 本发明化合物的制备可包括各种化学基团的保护和脱保护。本领域技术人员可以容易地确定对保护和脱保护的需要以及合适的保护基的选择。保护基化学描述于例如Kocienski,Protecting Groups,(Thieme,2007);Robertson,Protecting Group Chemistry,(Oxford University Press,2000);Smith等人,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,第6版.(Wiley,2007);Peturssion等人,"Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry,"J.Chem.Educ.,1997,74(11),1297;和Wuts等人,Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,(Wiley,2006)中。

[1652] 可以根据本领域已知的任何合适的方法监测反应。例如,产物形成可以通过光谱方法如核磁共振光谱(例如^{1}H或^{13}C)、红外光谱、分光光度法(例如UV-可见光)、质谱或通过色谱方法如高效液相色谱(HPLC)或薄层色谱(TLC)来监测。

[1653] 实施例中所用的具体合成方法提供了与制备本发明化合物有关的一般指导。本领域技术人员将理解,可以使用有机化学的一般知识来修改或优化制备,以制备本公开范围内的各种化合物。

[1654] 本文未描述其合成的起始物料、试剂和中间体或者是可商购的,在文献中已知的,或者可以通过本领域技术人员已知的方法制备。

[1655] 本领域技术人员将理解,所述方法不是本发明化合物可以合成的唯一方法,并且可以获得合成有机反应的广泛集合以潜在地用于合成本发明化合物。本领域技术人员知道如何选择和实施合适的合成途径。起始物料、中间体和产物的合适合成方法可以通过参考文献来确定,包括例如以下的参考文献来源:Advances in Heterocyclic Chemistry,第1-107卷(Elsevier,1963-2012);Journal of Heterocyclic Chemistry,第1-49卷(Journal of Heterocyclic Chemistry,1964-2012);Carreira,等人(著)Science of Synthesis,第1-48卷(2001-2010)和Knowledge Updates KU2010/1-4;2011/1-4;2012/1-2(Thieme,2001-2012);Katritzky,等人(著)Comprehensive Organic Functional Group Transformations,(Pergamon Press,1996);Katritzky等人(著);Comprehensive Organic Functional Group Transformations II(Elsevier,第2版,2004);Katritzky等人(著),Comprehensive Heterocyclic Chemistry(Pergamon Press,1984);Katritzky等人,Comprehensive Heterocyclic Chemistry II(Pergamon Press,1996);Smith等人,March'sAdvanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,第6版.(Wiley,2007);Trost等人(著),Comprehensive Organic Synthesis(Pergamon Press,1991)。

[1656] IV.治疗方法

[1657] 在另一方面,本公开内容提供治疗患有或有危险发生MASP-2相关的疾病或病症(例如MASP-2依赖性补体-相关疾病或病症)的患者的方法,包括施用MASP-2的小分子抑制剂。

[1658] 所述化合物可以为任何MASP-2的小分子抑制剂。在一些实施方案中,所述化合物

可以为结合于MASP-2的丝氨酸蛋白酶结构域的MASP-2的小分子抑制剂。在一些实施方案中,所述化合物可以为小分子抑制剂,例如MASP-2的合成小分子抑制剂。在一些实施方案中,所述化合物可以为结合于MASP-2的催化的底物结合区域的MASP-2的小分子抑制剂。在一些实施方案中,相比于凝血酶,所述化合物选择性地抑制MASP-2。在一些实施方案中,所述化合物可以为结合于本文中所述的MASP-2酶的结合位点的MASP-2的任何小分子抑制剂,所述结合位点包含S1、S2和S3区域,和任选地进一步包含S4和RM区域。在一些实施方案中,所述化合物可以为结合于结合位点的任何小分子,所述结合位点包括氨基酸ALA 468、ALA 469、HIS 483、ASP 526、ALA 527、GLY 528、PHE 529、LEU 575、TYR 602、PRO 606、TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、GLY 631、ASP 632、SER 633、GLY 634、GLY 635、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、MET 658、ASN 659、CYS 660、GLU 662、GLN 665、TYR 666、GLY 667、VAL 668和TYR 669,或氨基酸ALA 468、ALA 469、HIS 483、ASP 526、ALA 527、GLY 528、PHE 529、LEU 575、TYR 602、PRO 606、TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、GLY 631、ASP 632、SER 633、GLY 634、GLY 635、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、MET 658、ASN 659、CYS 660、GLU 662、GLN 665、TYR 666、GLY 667、VAL 668和/或TYR 669中任何1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个的任何子集。

[1659] 所述化合物可以为本文中公开的任何MASP-2的小分子抑制剂。在一些实施方案中,所述化合物可以为上文公开的在上文“II.化合物”下的任何化合物或其任何实施方案。

[1660] 如美国专利No.7,919,094;美国专利No.8,840,893;美国专利No.8,652,477;美国专利No.8,951,522、美国专利No.9,011,860、美国专利No.9,475,885、美国专利No.9,644,035、美国专利申请公开号US2013/0344073、US2013/0266560、US2015/0166675、US2017/0137537、US2017/0166660、US2017/0189525、US2017/0267781、US2017/0283508、US2017/0253667、US2018/0105604、WO2018/045054、WO2019/036460和共同在审美国专利申请系列No.62/688,611(它们各自转让给Omeros Corporation,本申请的受让人,它们各自通过引用并入本文)中所述,MASP-2依赖性补体激活已被暗示为有助于许多急性和慢性疾病状态的发病机理。例如,如美国专利No.8,951,522中所述,补体系统(先天免疫系统的一部分)的主要功能是保护宿主免受传染剂的侵害,然而,补体系统的不适当或过度激活可导致严重的疾病,例如血栓性微血管病(TMA,包括aHUS、TTP和HUS),其中内皮损伤以及微血管中的纤维蛋白和富含血小板的血栓导致器官损伤。凝集素途径在内皮细胞应激或损伤的环境中在激活补体和防止MASP-2的激活中起主导作用,并且凝集素途径停止导致膜攻击复合物形成、血小板激活和白细胞募集的酶反应序列。如美国专利No.8,652,477中所述,除了启动凝集素途径之外,MASP-2也可激活凝血系统且能够将凝血酶原裂解为凝血酶。

[1661] 因此,在一些实施方案中,该方法包括对患有或有危险发生MASP-2依赖性补体相关疾病或病症的患者施用一定量的本公开内容的化合物,所述量足以抑制所述哺乳动物对象中的MASP-2依赖性补体激活,从而治疗该疾病或病症。在一些实施方案中,所述方法可进一步包括在向所述患者施用本公开内容的化合物之前,确定所述患者罹患所述凝集素补体相关疾病或病症。

[1662] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症选自血栓性微血管病

(TMA)、肾脏病况、由组织或器官移植引起的炎性反应、缺血再灌注损伤、与糖尿病相关的并发症、心血管疾病或病症、炎性胃肠病症、肺脏病况、眼科疾病或病症、弥散性血管内凝血、移植物抗宿主病、静脉闭塞病和弥散性肺泡出血。

[1663] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是血栓性微血管病(TMA),包括血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、难治性TTP、Upshaw-Schulman综合征(USS)、溶血性尿毒综合征(HUS)、非典型溶血综合征(aHUS)、非H因子依赖性非典型溶血综合征、感染继发的aHUS、血浆疗法抗性aHUS、癌症继发的TMA、化疗继发的TMA、移植继发的TMA或与造血干细胞移植相关的TMA。

[1664] 在一些实施方案中,该方法包括向患有或有危险发生移植物抗宿主病(GVHD)(包括急性GVHD、慢性GVHD或类固醇抗性GVHD)的患者施用一定量的本公开内容的化合物,所述量足以抑制所述哺乳动物对象中的MASP-2依赖性补体激活,从而治疗所述疾病或病症。在一些实施方案中,患有或有危险发生GVHD的对象先前已经经历、正在经历或将经历造血干细胞移植。

[1665] 在一些实施方案中,该方法包括向患有或有危险发生弥漫性肺泡出血(DAH)的患者施用一定量的本公开内容的化合物,所述量足以抑制所述哺乳动物对象中的MASP-2依赖性补体激活,从而治疗所述疾病或病症。在一些实施方案中,患有或有危险发生DAH的对象先前已经经历、正在经历或将经历造血干细胞移植。

[1666] 在一些实施方案中,该方法包括向患有或有危险发生静脉闭塞性疾病(VOD)的患者施用一定量的本公开内容的化合物,所述量足以抑制所述哺乳动物对象中的MASP-2依赖性补体激活,从而治疗所述疾病或病症。在一些实施方案中,患有或有危险发生VOD的对象先前已经经历、正在经历或将经历造血干细胞移植。

[1667] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是肾脏病况,包括但不限于系膜增生性肾小球肾炎、膜性肾小球肾炎、膜增生性肾小球肾炎(系膜毛细血管性肾小球肾炎)、急性感染后肾小球肾炎(链球菌感染后肾小球肾炎)、C3肾小球病、冷球蛋白血症性肾小球肾炎、寡免疫性坏死性新月体性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、亨诺-施敏性紫癜性肾炎和IgA肾病。

[1668] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是患有或有危险发生慢性肾病、慢性肾衰竭、肾小球疾病(例如局灶性节段性肾小球硬化症)、免疫复合性病症(例如IgA肾病、膜性肾病)、狼疮肾炎、肾病综合征、糖尿病肾病、肾小管间质性损伤和肾小球性肾炎(例如C3肾小球病)或与蛋白尿相关的疾病或病况的对象中的肾纤维化(例如肾小管间质纤维化)和/或蛋白尿,包括但不限于肾病综合征、先兆子痫、子痫、肾的毒性损害、淀粉样变性、胶原血管疾病(例如系统性红斑狼疮)、脱水、肾小球疾病(例如膜性肾小球性肾炎、局灶性节段性肾小球性肾炎、C3肾小球病、微小病变性肾病、脂质性肾病)、剧烈运动、应激、良性直立性(姿势性)蛋白尿(benign orthostatis(postural)proteinuria)、局灶性节段性肾小球硬化、IgA肾病(即Berger's病)、IgM肾病、膜增生性肾小球肾炎、膜性肾小球肾炎、微小病变性肾病、结节病、Alport综合征、糖尿病(糖尿病肾病)、药物引起的毒性(例如NSAIDS、尼古丁、青霉胺、碳酸锂、金和其他重金属、ACE抑制剂、抗生素(例如阿霉素)或阿片剂(例如海洛因)或其他肾毒素);法布里病、感染(例如HIV、梅毒、甲型、乙型或丙型肝炎、链球菌感染后综合征、尿血吸虫病);氨基酸尿、范可尼综合征、高血压性肾硬化、间质性肾炎、镰状细

胞病、血红蛋白尿、多发性骨髓瘤、肌红蛋白尿、器官排斥(例如肾移植排斥)、埃博拉出血热、指-髌骨综合征、家族性地中海热、HELLP综合征、系统性红斑狼疮、韦格纳肉芽肿病、类风湿性关节炎、I型糖原贮积病、古德帕斯丘综合征、Henoch-Schonlein紫癜、已扩散到肾的尿路感染、斯耶格伦综合征以及感染后肾小球性肾炎。

[1669] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是由组织或实体器官移植引起的炎性反应,所述移植包括但不限于整个器官(例如肾、心脏、肝、胰腺、肺、角膜等)或组织移植物(例如瓣膜、腱、骨髓等)的同种异体移植或异种移植。

[1670] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关病症是缺血再灌注损伤(I/R),包括但不限于心肌I/R、胃肠I/R、肾I/R和主动脉瘤修复后的I/R,与心肺旁路、脑I/R、中风、器官移植或切断或受创伤的肢体或手指脚趾的再附着相关的I/R;移植和/或再植的血管再造,以及休克和/或手术程序后的血液动力学复苏。

[1671] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是与非肥胖型糖尿病(1型糖尿病或胰岛素依赖型糖尿病)相关的并发症和/或与1型或2型(成人发病)糖尿病相关的并发症,包括但不限于糖尿病性血管病、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病或糖尿病性黄斑水肿。

[1672] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是心血管疾病或病症,包括但不限于Henoch-Schonlein紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮相关的血管炎、与类风湿性关节炎相关的血管炎(也称为恶性类风湿性关节炎)、免疫复合性血管炎和Takayasu's病;扩张型心肌病;糖尿病性血管病;川崎氏症(动脉炎);静脉气栓子(VGE);以及抑制支架置入、冠状动脉旋磨术和/或经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)后的再狭窄。

[1673] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是炎性胃肠病症,包括但不限于胰腺炎、憩室炎和肠病症,包括克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠易激综合征和炎性肠病(IBD)。

[1674] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是肺部病症,包括但不限于急性呼吸窘迫综合征、输血相关的急性肺损伤、局部缺血/再灌注急性肺损伤、慢性阻塞性肺病、哮喘、韦格纳肉芽肿病、抗肾小球基底膜疾病(古德帕斯丘氏病)、胎粪吸入综合征、吸入性肺炎、闭塞性细支气管炎综合征、特发性肺纤维化、继发于烧伤的急性肺损伤、非心源性肺水肿、输血相关的呼吸抑制和肺气肿。

[1675] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是体外暴露引发的炎性反应,并且所述方法包括治疗经历体外循环程序的对象,所述体外循环程序包括但不限于血液透析、血浆去除术、白细胞去除术、体外膜氧合(ECMO)、肝素诱导的体外膜氧合LDL沉淀(HELP)和心肺旁路(CPB)。

[1676] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症选自炎性或非炎性关节炎和其它肌肉骨骼病症,包括但不限于骨关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、痛风、神经性关节病、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎或其它脊椎关节病和结晶性关节病、肌营养不良和系统性红斑狼疮(SLE)。

[1677] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是皮肤病症,包括但不限于银屑病、自身免疫性大疱性皮肤病、嗜酸性海绵状炎、大疱性类天疱疮、后天性大疱性表皮松解症、特应性皮炎、妊娠疱疹和其它皮肤病症,并且用于治疗热烧伤和化学烧伤,包括

由此引起的毛细血管渗漏。

[1678] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是外周神经系统(PNS)和/或中枢神经系统(CNS)病症或损伤,包括但不限于多发性硬化(MS)、重症肌无力(MG)、亨廷顿氏病(HD)、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、格林巴利综合征、中风后再灌注、椎间盘退变性疾病、脑创伤、帕金森病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、Miller-Fisher综合征、脑创伤和/或出血、创伤性脑损伤、脱髓鞘和脑膜炎。

[1679] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是脓毒症或由脓毒症引起的病况,包括但不限于严重脓毒症、脓毒性休克、由脓毒症引起的急性呼吸窘迫综合征、溶血性贫血、系统性炎性反应综合征或出血性休克。

[1680] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是泌尿生殖系统病症,包括但不限于膀胱疼痛疾病、感觉性膀胱疾病(sensory bladder disease)、慢性非细菌性膀胱炎和间质性膀胱炎、男性和女性不育、胎盘功能障碍和流产和先兆子痫。

[1681] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是用化学疗法和/或放射疗法治疗(包括但不限于癌性病况的治疗)的对象中的炎性反应。

[1682] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是血管生成依赖性癌症,包括但不限于实体瘤、血源性肿瘤、高风险类癌瘤和肿瘤转移。

[1683] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是血管生成依赖性良性肿瘤,包括但不限于血管瘤、听神经瘤、神经纤维瘤、沙眼、类癌瘤和化脓性肉芽肿。

[1684] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是内分泌病症,包括但不限于桥本甲状腺炎、应激、焦虑和涉及催乳素、生长或胰岛素样生长因子和肾上腺皮质激素从垂体的调节释放的其它潜在激素病症。

[1685] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是眼科疾病或病症,包括但不限于年龄相关性黄斑变性、青光眼和眼内炎。

[1686] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是眼血管生成疾病或病况,包括但不限于年龄相关性黄斑变性、葡萄膜炎、眼黑素瘤、角膜新生血管形成、原发性翼状胬肉、HSV基质角膜炎、HSV-I诱导的角膜淋巴管生成、增殖性糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、早产儿视网膜病、视网膜静脉阻塞、角膜移植排斥、新生血管性青光眼、增殖性糖尿病性视网膜病继发的玻璃体出血、视神经脊髓炎和发红。

[1687] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是弥散性血管内凝血(DIC)或其它补体介导的凝血病症,包括继发于脓毒症、严重创伤,包括神经创伤(例如急性头部损伤,参见Kumura等人,Acta Neurochirurgica 55:23-28(1987)、感染(细菌、病毒、真菌、寄生虫)、癌症、产科并发症、肝病、严重毒性反应(例如蛇咬、昆虫咬、输血反应)、休克、热中风、移植排斥、血管动脉瘤、肝衰竭、通过化学疗法或放射疗法的癌症治疗、烧伤或意外辐射暴露的DIC。

[1688] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症选自急性放射综合征、致密沉积物病、德戈斯病、灾难性抗磷脂综合征(CAPS)、贝切特氏病、冷球蛋白血症;阵发性睡眠性血红蛋白尿(“PNH”)和冷凝集素疾病。

[1689] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症选自aHUS、HSCT-TMA、IgAN和狼疮性肾炎(LN)。

[1690] 在一些实施方案中,该方法包括向患有或有危险发生与纤维蛋白诱导的补体系统激活和相关的凝血和/或接触系统激活相关的疾病、病症或病况的患者施用一定量的本公开内容的化合物,所述量足以抑制所述哺乳动物对象中的MASP-2依赖性补体激活,从而治疗所述疾病或病症。在一些实施方案中,所述对象患有或有危险发生与补体相关炎症、过度凝血或由纤维蛋白或激活的血小板引发的接触系统激活相关的疾病、病症或病况。在一些实施方案中,所述对象患有选自动脉血栓形成、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、手术后血栓形成、冠状动脉旁路移植和/或介入性心血管手术(例如血管成形术或支架置入术)后的再狭窄、动脉粥样硬化、斑块破裂、斑块不稳定性、再狭窄、低血压、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、系统性炎性反应综合征(SIRS)、弥散性血管内凝血(DIC)、静脉闭塞性疾病(VOD)、血栓性微血管病、狼疮肾炎、浅表血栓性静脉炎、因子V Leiden突变、缺血/再灌注损伤、人免疫缺陷病毒(HIV)感染、进行激素替代治疗(HRT)、阿尔茨海默氏病的疾病或病症和/或患有高凝血状态。在一些实施方案中,所述对象患有或有危险发生获得性高凝血状态,是由于以下中的至少一种或多种:用选自5-FU、GM-CSF、顺铂、肝素、COX-2抑制剂、造影剂、皮质类固醇和抗精神病药的药物进行治疗;静脉淤滞(固定、手术等)、抗磷脂综合征、癌症(早幼粒细胞白血病、肺肿瘤、乳腺肿瘤、前列腺肿瘤、胰腺肿瘤、胃肿瘤和结肠肿瘤)、由于创伤或手术引起的组织损伤、中心静脉中导管的存在、涉及凝块形成的蛋白(例如,蛋白C)的获得性缺陷、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)、高半胱氨酸水平的升高、心力衰竭、机械瓣膜的存在、具有原位血栓形成的肺动脉高压、心房纤维性颤动、肝素诱导的血小板减少症(HIT)、肝素诱导的血小板减少症和血栓形成(HITT)、具有原位血栓的川崎病、具有原位血栓的高安氏动脉炎、转移癌的血栓形成倾向、升高的因子VIII水平、妊娠、炎性肠病(IBD),或由于引起或增加发生高凝血状态危险的遗传缺陷,例如选自凝血酶原20210基因突变、MTHFR突变、蛋白C的缺陷、蛋白S的缺陷、蛋白A的缺陷、蛋白Z的缺陷、抗凝血酶缺陷的遗传缺陷和产生血栓形成倾向的遗传病症。在一些实施方案中,对象患有或有危险发生适于用激肽释放酶抑制剂治疗的疾病或病症。在一些实施方案中,所述对象患有或有危险发生适于用激肽释放酶抑制剂治疗的疾病或病症,所述疾病或病症选自遗传性血管性水肿、糖尿病性黄斑水肿和心肺转流术期间出血。在一些实施方案中,所述对象患有或有危险发生适于用凝血酶抑制剂治疗的疾病或病症,例如动脉血栓形成、静脉血栓形成、肺栓塞、心房纤维性颤动、肝素诱导的血小板减少症、从一种抗凝血剂向另一种的转化、或在患有HIT的危重患者中用于连续肾替代疗法(CRRT)的体外回路开放的标签外使用(维持)。在一些实施方案中,该对象以前经历过、目前正患有、或有危险发生心房纤维性颤动,并且以足以降低所述对象中风危险的量施用MASP-2抑制性化合物。在一些实施方案中,所述对象患有或有危险发生适合用因子XII抑制剂治疗的疾病或病症,例如深静脉血栓形成(初级预防和扩展治疗)、肺栓塞、非瓣膜性心房纤维性颤动、预防患有或没有心房纤维性颤动的对象中急性冠状动脉综合征后的复发性局部缺血、晚期肾病、脑局部缺血、心绞痛,或减少或预防与医疗装置(例如瓣膜、小口径移植物等)和/或体外回路相关的凝血。在一些实施方案中,该对象以前经历过、目前正患有或有危险发生非瓣膜性心房纤维性颤动,并且以足以降低所述对象中风和/或栓塞危险的量施用MASP-2抑制性化合物。在一些实施方案中,对象患有增加血栓栓塞倾向的获得性疾病或病症,例如选自动脉粥样硬化、抗磷脂抗体、癌症(例如早幼粒细胞白血病、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌和结肠癌)、高同型半胱氨酸血症、感染、组织损伤、静

脉停滞(例如由于手术、矫形或麻痹固定、心力衰竭、妊娠或肥胖)的疾病或病症,以及服用含有雌激素的口服避孕药的对象。在一些实施方案中,对象需要抗凝血疗法,并且MASP-2抑制性化合物被用作标准抗凝血疗法(例如华法林)的替代品。在一些实施方案中,所述对象患有通常禁止标准抗凝血疗法的病况,例如CNS淀粉样血管病。在该方法的一些实施方案中,MASP-2抑制性化合物作为桥连剂围手术期施用于另外进行标准抗凝疗法的对象。在一些实施方案中,所述对象患有镰状细胞病,其是涉及血小板激活的血管闭塞病症。

[1691] 非典型溶血性尿毒综合征(aHUS).

[1692] 非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)是一组称为“血栓性微血管病”的病况的一部分。在非典型形式的HUS(aHUS)中,该疾病与补体调节缺陷有关,并可以是散发性的或家族性的。aHUS的家族病例与编码补体激活或补体调节蛋白的基因中的突变有关,所述补体激活或补体调节蛋白包括补体因子H、因子I、因子B、膜辅因子CD46以及补体因子H相关蛋白1(CFHR1)和补体因子H相关蛋白3(CFHR3)。(Zipfel,P.F.等人,PloS Genetics 3(3):e41(2007))。与aHUS相关的这种多样化的基因突变阵列的统一特征是增强细胞或组织表面上的补体激活的倾向。在至少一种或多种指示aHUS的症状(例如,存在贫血、血小板减少症和/或肾功能不全)发作和/或从对象获得的活组织检查样品中存在血栓性微血管病时,对象有危险发生aHUS。确定对象是否有危险发生aHUS包括确定对象是否具有发生aHUS的遗传倾向性,这可以通过评估遗传信息(例如,来自含有对象基因型的数据库),或通过基因组测序或基因特异性分析(例如PCR分析)对对象进行至少一种遗传筛选测试以确定存在或不存在与aHUS相关的遗传标记(即,确定编码补体因子H(CFH)、因子I(CFI)、因子B(CFB)、膜辅因子CD46、C3、补体因子H相关蛋白1(CFHR1)或THBD(编码抗凝血蛋白血栓调节蛋白)或补体因子H相关蛋白3(CFHR3)或补体因子H相关蛋白4(CFHR4)的基因中存在或不存在与HUaS相关的遗传突变),和/或确定对象是否有aHUS家族史来进行。已经很好地建立了与aHUS相关的基因突变的存在或不存在的遗传筛选方法,例如参见Noris M等人"Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome,"2007年11月16日[更新版2011年3月10日].In:Pagon RA,Bird TD,Dolan CR等人,著.GeneReviews™,Seattle(WA):University of Washington,Seattle。

[1693] 造血干细胞移植相关TMA(HSCT-TMA)

[1694] 造血干细胞移植相关TMA(HSCT-TMA)是一种由内皮损伤引发的威胁生命的并发症。肾脏是最常受影响的器官,尽管HSCT-TMA可能是一种也涉及肺、肠、心脏和脑的多系统疾病。即使是轻度TMA的发生也与长期肾损伤有关。基于不同的诊断标准和条件以及移植物抗宿主疾病预防方案,同种异体HSCT术后相关TMA的发生在频率上不同,其中钙调磷酸酶抑制剂是最常牵涉的药物(Ho VT等人,Biol Blood Marrow Transplant,l l(8):571-5,2005)。

[1695] 免疫球蛋白A肾病(IgAN)

[1696] 免疫球蛋白A肾病(IgAN)是一种自身免疫性肾病,导致肾内炎症和肾损伤。IgAN是全球最常见的原发性肾小球疾病。按照每年每100,000人中大约2.5人的发病率,估计在美国1400人中有1人会发生IgAN。多达40%的IgAN患者会发展为晚期肾病(ESRD)。患者通常出现显微镜下血尿,伴有轻度至中度蛋白尿和不同水平的肾功能不全(Wyatt R.J.,等人,NEnglJ Med 36S(25):2402-4,2013)。临床标志如肾功能受损、持续性高血压和重度蛋白尿(每天超过1g)与预后不良有关(Goto M等人,Nephrol Dial Transplant 24(10):3068-74,

2009;Berthoux F.等人,J Am Soc Nephrol 22(4):752-61,2011)。在多项大量观察研究和前瞻性试验中,蛋白尿是独立于其他风险因素的最强预后因素(Coppo R.等人,J Nephrol 18(5):503-12,2005;Reich H.N.等人,J Am Soc Nephrol 18(12):3177-83,2007)。据估计,如果不治疗,15-20%的患者在疾病发作的10年内达到ESRD(D'Amico G.,Am J Kidney Dis36(2):227-37,2000)。IgAN的诊断特点是IgA沉积物单独或与IgG、IgM或两者一起在肾小球系膜中占优势。

[1697] 狼疮性肾炎(LN)

[1698] 系统性红斑狼疮(SLE)的主要并发症是肾炎,也称为狼疮性肾炎,其被分类为继发形式的肾小球肾炎。最高达60%的SLE成年人在病程后期具有某种形式的肾累及(Koda-Kimble等人,Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics:the clinical use of drugs,第10版,Lippincott Williams&Wilkins:第792-9页,2012),在美国每100,000人中患病率为20-70人。狼疮性肾炎经常存在于具有其他活动性SLE症状的患者中,所述症状包括疲劳、发热、皮疹、关节炎、浆膜炎或中枢神经系统疾病(Pisetsky D.S.等人,Med Clin North Am 81(1):113-28,1997)。一些患者患有无症状狼疮性肾炎;然而,在定期随访期间,实验室异常如血清肌酸酐水平升高、白蛋白水平低或尿蛋白或沉淀物提示活动性狼疮性肾炎。

[1699] V.组合物、剂量和施用

[1700] 本文所述的化合物可以以与剂量制剂相容的方式施用,并且以有效或适于治疗的量施用。施用量取决于多种因素,包括例如个体的年龄、体重、身体活动和饮食,以及所需的效果。在某些实施方案中,剂量的大小还可以通过在特定个体中伴随施用化合物的任何不良副作用的存在、性质和程度来确定。

[1701] 然而,应理解,对于任何特定患者的具体剂量水平和给药频率可由医师改变,并且将取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时长、年龄、体重、遗传特征、一般健康状况、性别、饮食、施用模式和时间、排泄速率、药物组合、特定病况的严重程度和进行治疗的宿主。

[1702] 在某些实施方案中,剂量可以采取固体、半固体或液体形式,优选地以适于简单施用精确剂量的单位剂型。

[1703] 本文所用的术语"单位剂型"是指适合作为用于人和其它哺乳动物的单位剂量的物理上离散的单位,每个单位含有经计算产生所需起效、耐受性和/或有效作用的预定量的活性剂,以及合适的药用赋形剂(例如安瓿)。此外,可以制备更浓缩的剂型,然后可以由其制备更稀释的单位剂型。

[1704] 本文所述的化合物可以使用本领域已知的方法,例如通过口服或通过注射,施用给需要治疗的对象。注射可以是皮下、静脉内、腹膜内、肌内。如本文所述,为了易于施用和剂量的均匀性,可以以剂量单位形式制备肠胃外制剂。本文所用的术语"单位剂型"是指适合作为用于待治疗的对象的单位剂量的物理上离散的单位;每个单位含有经计算产生所需治疗效果的预定量的活性化合物。

[1705] 本申请的药物组合物包含治疗有效量的本申请的化合物,其与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂一起配制。本文所用的术语"药学上可接受的载体"是指无毒的、惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包封材料或任何类型的制剂助剂。本申请的药物组

合物可以口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉末、软膏或滴剂)、含服或作为口腔或鼻喷雾剂施用于人和其它动物。

[1706] 口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。除了活性化合物以外,液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,及其混合物。除了惰性稀释剂,口服组合物还可以包含辅助剂,例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[1707] 可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬液,可以根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液。在可接受的媒介物和溶剂中,可以使用的是水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸被用于可注射制剂中。

[1708] 为了延长药物的效果,通常需要减慢药物从皮下或肌内注射的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形物质的液体混悬液来实现。药物的吸收速率则取决于其溶解速率,而溶解速率又可能取决于晶体大小和晶形。或者,通过将药物溶解或悬浮在油媒介物中来实现胃肠外施用剂型的延迟吸收。

[1709] 类似类型的固体组合物也可用作使用赋形剂如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[1710] 活性化合物也可以是与一种或多种上述赋形剂一起的微囊形式。片剂、糖锭剂(dragee)、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和壳如肠溶衣、控释包衣和药物配制领域中公知的其它包衣制备。在这种固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。按照常规实践,这种剂型还可以包含除惰性稀释剂之外的其它物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。

[1711] 用于局部或透皮施用本申请化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌条件下将活性组分与药学上可接受的载体或赋形剂以及可能需要的任何所需的防腐剂或缓冲剂混合。

[1712] 透皮贴剂具有提供化合物向身体的受控递送的额外优点。这种剂型可以通过将化合物溶解或分散在适当的介质中来制备。吸收促进剂也可用于增加化合物穿过皮肤的流量。可通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[1713] 根据本申请的治疗方法,通过以实现所需结果所必需的量和时间向对象施用治疗有效量的本申请化合物,在对象如人或其它动物中治疗或预防病症。如本文所用,术语本申请化合物的“治疗有效量”意指足以减轻对象中病症症状的化合物的量。如医学领域所熟知的,本申请化合物的治疗有效量将处于适用于任何医学治疗的合理的效益/风险比。

[1714] 通常,本申请的化合物将通过本领域已知的任何常用和可接受的方式以治疗有效量单独或与一种或多种治疗剂组合施用。治疗有效量可根据疾病的严重程度、对象的年龄

和相对健康状况、所用化合物的效力和其它因素而广泛变化。

[1715] 通常,在每体重约0.03-2.5mg/kg的日剂量下,指示系统性地获得满意的结果。在较大哺乳动物例如人中,指示日剂量为约0.5mg至约250mg、约5mg至约150mg、约5mg至约100mg、约10mg至约75mg、约10mg至约50mg,例如10、20、30、40或约50mg,方便地例如以每天至多四次的分剂量或以延迟形式施用。用于口服施用的合适的单位剂型包含约1至60mg活性成分。

[1716] 在某些实施方案中,本申请化合物的治疗量或剂量可在约0.1mg/kg至约500mg/kg,或者约1至约50mg/kg的范围内。通常,本申请的治疗方案包括以单剂量或多剂量向需要这种治疗的患者每天施用约10mg至约1000mg的本申请的化合物。治疗量或剂量也将根据施用途径以及与其它药剂共同使用的可能性而变化。

[1717] 在改善对象的状况后,如果需要,可以施用维持剂量的本申请的化合物、组合物或组合。随后,根据症状的变化,可以将施用剂量或频率或两者降低至一定水平,在该水平下,改善的状况得到保持,当症状已经减轻至所需水平时,应当停止治疗。然而,在疾病症状的任何复发时,对象可能需要长期的间歇治疗。

[1718] 然而,应理解,本申请的化合物和组合物的总日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。对于任何特定患者的具体抑制剂量将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;所用特定化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所用特定化合物的施用时间、施用途径和排泄速率;治疗的持续时间;与所用的特定化合物组合或同时使用的药物;以及医学领域公知的类似因素。

[1719] 本申请还提供了药物组合,例如药盒,其包含a)第一药剂,其是游离形式或药学上可接受的盐形式的如本文公开的本申请的化合物,和b)至少一种联合药剂。药盒可以包括其施用说明书。

[1720] 制备此类剂型的方法是本领域技术人员已知的(例如参见REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES,第18版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1990))。剂型通常包括常规的药物载体或赋形剂,并且可以另外包括其它药剂、载体、助剂、稀释剂、组织渗透增强剂、增溶剂等。通过本领域公知的方法,可以根据特定的剂型和施用途径定制合适的赋形剂(例如参见REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES,第18版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1990))。

实施例

[1721] 以下实施例仅以示例的方式提供,而不是限制。本领域技术人员将容易地认识到可以改变或修改各种非关键参数以产生基本上类似的结果。

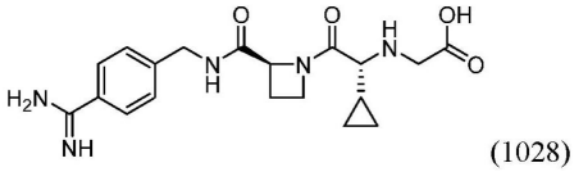
[1722] 一般方法

[1723] 如果没有另外说明,层析是指在硅胶上进行快速层析。

[1724] 通过两种方法之一进行HPLC纯化。方法1:在Gilson制备型反相HPLC系统上采用UV/ELS检测器(254nm和280nm)和ThermoFisher Hypersil GOLD Agilent(21.2x 250mm)5μm C-18柱的组合。洗脱液为水和乙腈的混合物(含0.05%三氟乙酸)。流速通常为20mL/min,采用45分钟内的2-90%的水在乙腈中的线性梯度。注射体积为1至3mL,每个载荷最大20mg。方法2:在Waters制备型反相HPLC系统上采用UV/MS检测器(254nm和280nm)和XBridge Prep

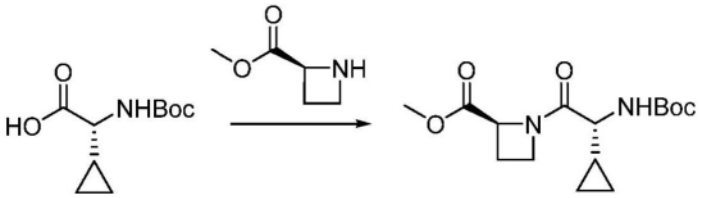
(19x 50mm)C18 10μM OBD柱的组合。洗脱液为水和乙腈的混合物(含0.05％三氟乙酸)。流速通常为50mL/min,采用8分钟内的5-95％的水在乙腈中的线性梯度。注射体积为0.2至1mL,每个载荷最大20mg。

[1725] 实施例1:((R)-2-((S)-2-((4-甲脒基苄基(氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-基环丙基-2-氧代乙基)甘氨酸(1028)的制备



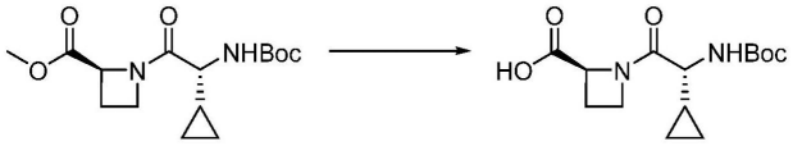
(1028)

[1726]



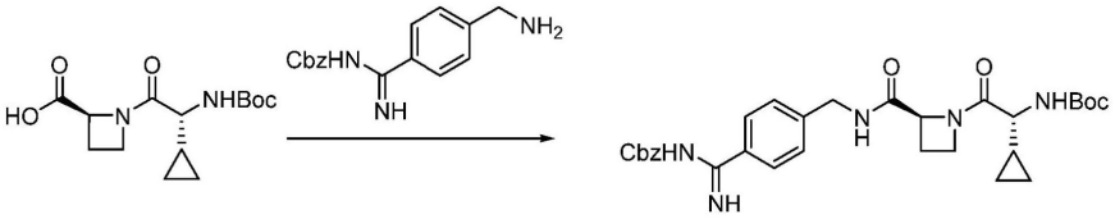
[1727] 步骤1:在5℃下向Boc-D-环丙基甘氨酸(300mg,1.4mmol)、(S)-氮杂环丁烷-2-甲酸甲酯盐酸盐(211mg,1.4mmol)和DMAP(255mg,2.4mmol)在MeCN(5mL)中的搅拌溶液中加入EDC(293mg,1.5mmol)。搅拌混合物48h,然后在真空下浓缩。将残余物溶解在EtOAc中并用H_2O、0.5M $KHSO_4$(两次)、饱和$NaHCO_3$水溶液、H_2O和盐水洗涤,然后干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩。层析(EtOAc-己烷)提供(S)-1-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环丙基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酸甲酯(381mg,88％收率)。

[1728]

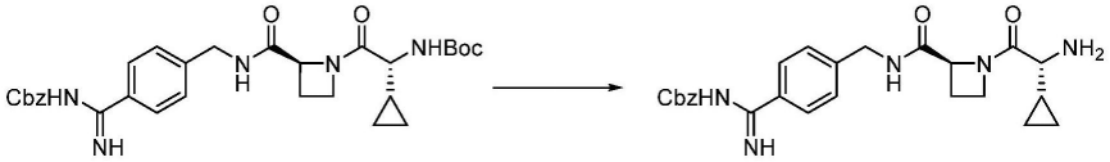


[1729] 步骤2:向(S)-1-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环丙基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酸甲酯(381mg)在THF(6mL)中的溶液中加入5当量LiOH。在室温下搅拌混合物16h,然后用EtOAc稀释,并伴随缓慢加入10％ $KHSO_4$调节至pH 3。用NaCl使混合物饱和,并分离各层。用EtOAc(3x 10mL)萃取水层并干燥合并的有机物(Na_2SO_4)并在真空下浓缩以提供为固体泡沫的(S)-1-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环丙基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酸,其不经进一步纯化即使用(380mg粗物质)。

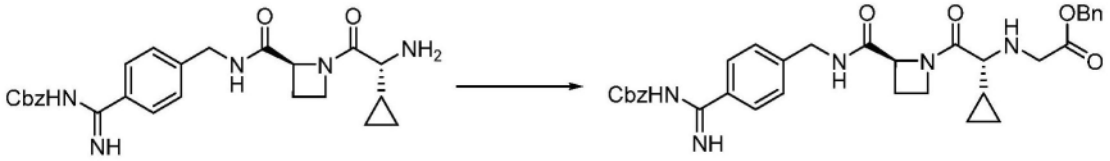
[1730]



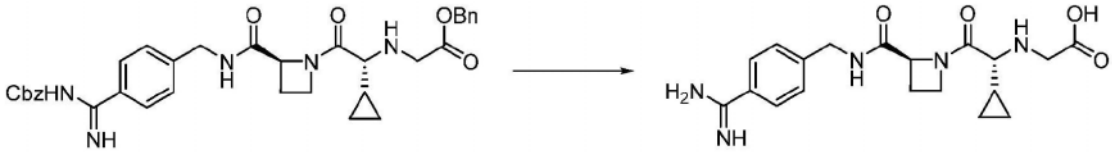
[1731] 步骤3:按照化合物1028步骤1,使(S)-1-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环丙基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酸与((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯偶联。层析(EtOAc-己烷)提供为白色泡沫的((R)-2-((S)-2-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-基)-1-环丙基-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(180mg)。

[1732] 

[1733] 步骤4:将((R)-2-((S)-2-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-基)-1-环丙基-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(180mg)在EtOAc中的溶液在冰浴中冷却。将氯化氢鼓泡通过该溶液大约5min。使混合物达到室温并搅拌30min。将Et_2O加入溶液,之后形成ppt。在室温下放置混合物16h后,通过过滤分离产物,用Et_2O洗涤并在真空下干燥。将所得固体溶解于H_2O,用2M NaOH实现碱性并用CH_2Cl_2(3x 10mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机物,经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩以提供为白色泡沫的((4-(((S)-1-((R)-2-氨基-2-环丙基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(115mg,经两步78%的收率)。

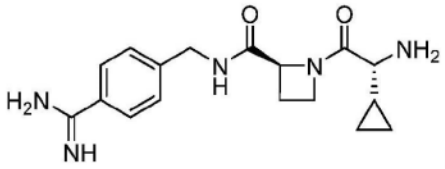
[1734] 

[1735] 步骤5:向((4-(((S)-1-((R)-2-氨基-2-环丙基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(103mg,0.22mmol)在MeCN(10mL)中的溶液中加入乙酸溴苄酯(39μL,0.245mmol)和K_2CO_3(77mg,0.556mmol)。将混合物加热至60℃并搅拌16h。在真空下浓缩混合物并将残余物溶解在EtOAc中,用H_2O洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。层析(100% EtOAc,然后0-10% MeOH-CH_2Cl_2)提供((R)-2-((S)-2-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-基)-1-环丙基-2-氧代乙基)甘氨酸苄酯(20mg,15%收率)。

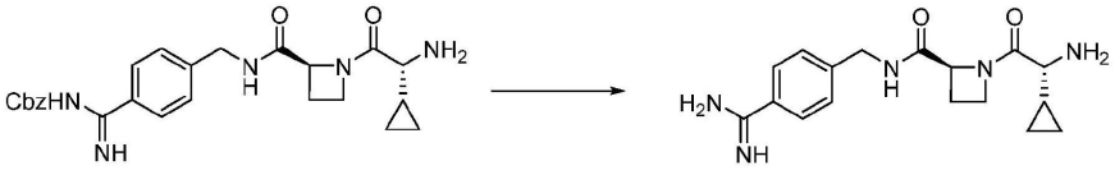
[1736] 

[1737] 步骤6:向((R)-2-((S)-2-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-基)-1-环丙基-2-氧代乙基)甘氨酸苄酯(20mg,0.033mmol)在EtOH中的脱气溶液中加入10% Pd/C(~2mg)。在1atm的H_2下搅拌混合物24h。过滤混合物(0.2μM针筒过滤器)并在真空下浓缩滤液以提供((R)-2-((S)-2-((4-甲脒基苄基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-基)-1-环丙基-2-氧代乙基)甘氨酸(12mg).

[1738] 实施例2:(S)-1-((R)-2-氨基-2-环丙基乙酰基)-N-(4-甲脒基苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺(1002)的制备

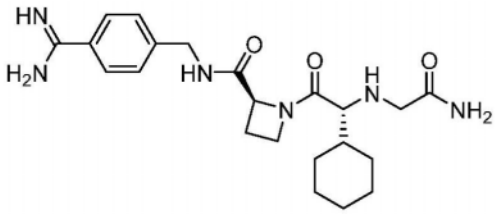


(1002)

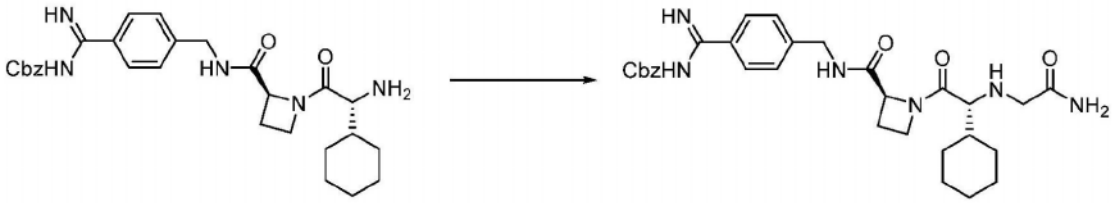
[1739] 

[1740] 根据化合物1028步骤6的方法氢化((4-(((S)-1-((R)-2-氨基-2-环丙基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯以提供(S)-1-((R)-2-氨基-2-环丙基乙酰基)-N-(4-甲脒基苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺。

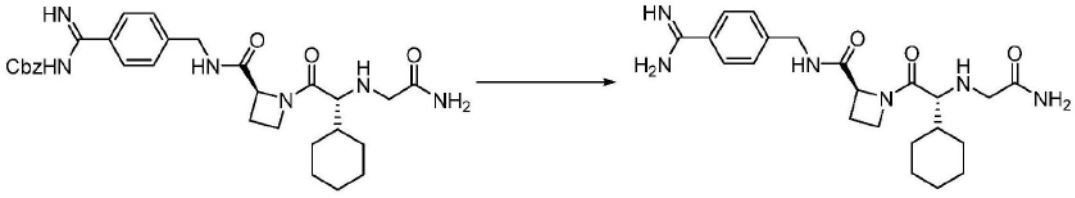
[1741] 实施例3:(S)-1-((R)-2-((2-氨基-2-氧代乙基)氨基)-2-环己基乙酰基)-N-(4-甲脒基苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺(1102)的制备



(1102)

[1742] 

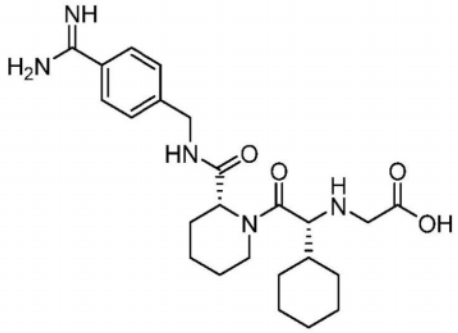
[1743] 步骤1:根据前述程序使用适当的起始物料物料合成((4-(((S)-1-((R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯。根据针对化合物1028步骤5的程序进行的((4-(((S)-1-((R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯与溴乙酰胺(1.2当量)和K_2CO_3(2.5当量)的反应提供((4-(((S)-1-((R)-2-((2-氨基-2-氧代乙基)氨基)-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(76%收率)。

[1744] 

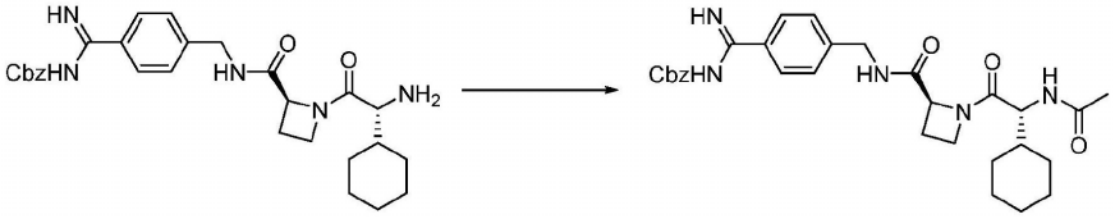
[1745] 步骤2:根据化合物1028步骤6进行的((4-(((S)-1-((R)-2-((2-氨基-2-氧代乙基)氨基)-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯的脱保护提供(S)-1-((R)-2-((2-氨基-2-氧代乙基)氨基)-2-环己基乙酰基)-N-(4-甲脒基苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺(83%收率)。

[1746] 实施例4:(S)-1-((R)-2-乙酰胺基-2-环己基乙酰基)-N-(4-甲脒基苄基)氮杂环

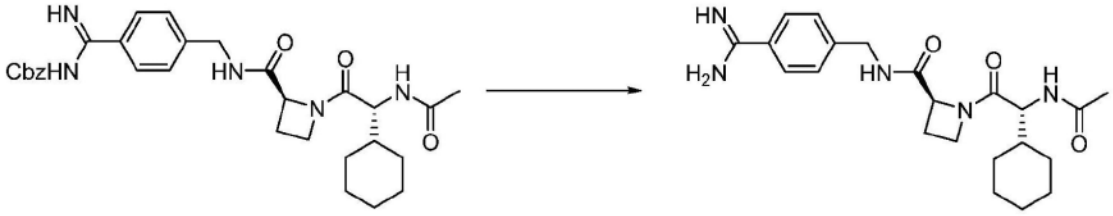
丁烷-2-甲酰胺(1154)的制备

[1747] 

(1154)

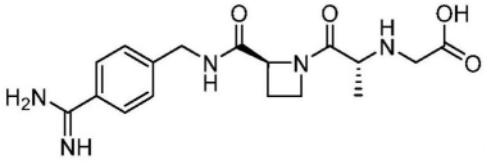


[1748] 步骤1:向((4-(((S)-1-((R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(170mg,0.337mmol)在无水CH_2Cl_2(5mL)中的溶液中加入Et_3N(138μL,1.0mmol)、乙酸酐(41μL,0.405mmol)和DMAP(2mg)。在室温下搅拌混合物过夜,然后在真空下浓缩。将残余物溶解于EtOAc中,用H_2O洗涤并干燥(Na_2SO_4)。层析(100% EtOAc,然后0-10% MeOH-CH_2Cl_2)提供((4-(((S)-1-((R)-2-乙酰胺基-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(125mg,68%收率)。

[1749] 

[1750] 步骤2:根据化合物1028步骤6进行的((4-(((S)-1-((R)-2-乙酰胺基-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯的脱保护提供(S)-1-((R)-2-乙酰胺基-2-环己基乙酰基)-N-(4-甲脒基苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺(70mg,74%收率)。

[1751] 实施例5:((R)-1-((S)-2-((4-甲脒基苄基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代丙烷-2-基)甘氨酸(1009)的制备

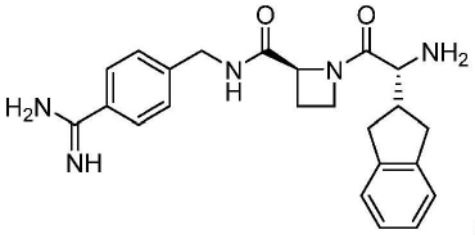
[1752] 

(1009)

[1753] 根据化合物1028的方法合成((R)-1-((S)-2-((4-甲脒基苄基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代丙烷-2-基)甘氨酸,除了Boc脱保护在MeOH中而非在EtOAc中进行。

[1754] 实施例6:(S)-1-((R)-2-氨基-2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰基)-N-(4-甲脒基

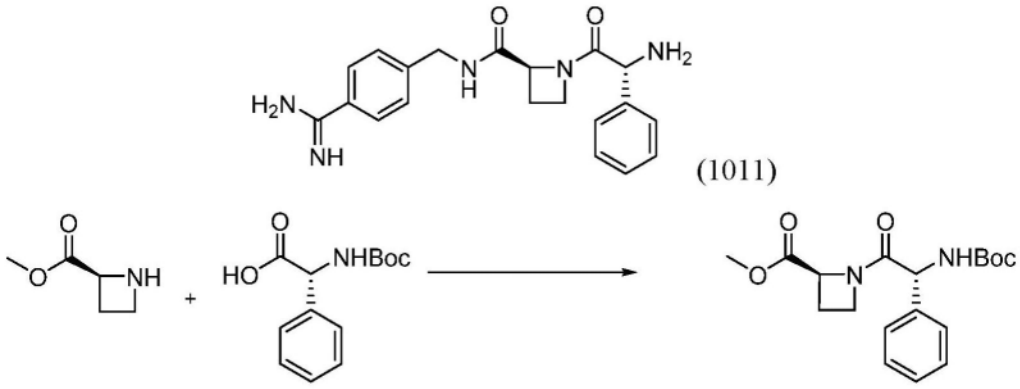
苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺(1058)的制备

[1755] 

(1058)

[1756] 根据化合物1028的方法合成(S)-1-((R)-2-氨基-2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰基)-N-(4-甲脒基苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺,除了采用1.5当量LiOH在1:1THF-H_2O中进行甲酯水解。

[1757] 实施例7:(S)-1-((R)-2-氨基-2-苯基乙酰基)-N-(4-甲脒基苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺(1011)的制备

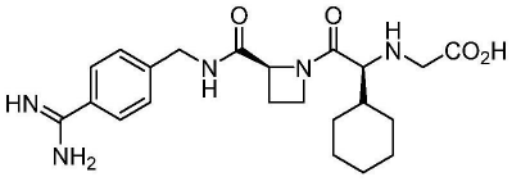
[1758] 

(1011)

[1759] 在-20至-10℃下冷却(S)-氮杂环丁烷-2-甲酸甲酯(100mg,0.66mmol)、(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酸(150mg,0.60mmol)、吡啶(0.16mL)和EtOAc(0.33mL)的溶液。以某一速率逐滴加入丙基膦酸酐在EtOAc中的溶液(50%溶液,0.84mL)以保持内部温度低于0℃。在0℃下搅拌黄色溶液18h,然后冷却至-10℃并逐滴加入1M HCl(~1mL)。在室温下搅拌反应2h。加入EtOAc,分离水层并经Na_2SO_4干燥。在真空下浓缩然后层析(50% EtOAc-己烷)提供(S)-1-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酸甲酯(80mg)。

[1760] 根据针对化合物1058的程序进行化合物1011(S)-1-((R)-2-氨基-2-苯基乙酰基)-N-(4-甲脒基苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺的合成的其余步骤。

[1761] 实施例8:(S)-1-(D-脯氨酰基)-N-(4-甲脒基苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺(1156)的制备

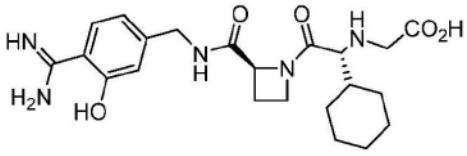
[1762] 

(1156)

[1763] 根据针对化合物1058的程序合成(S)-1-(D-脯氨酰基)-N-(4-甲脒基苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺,除了采用1.1当量LiOH进行甲酯水解并在0℃至室温下采用TFA-CH_2Cl_2(0.2M)进行Boc的去除。

[1764] 实施例9:((R)-2-((S)-2-((4-甲脒基-3-羟基苄基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-

基)-1-环己基-2-氧代乙基)甘氨酸(1116)的制备



(1116)

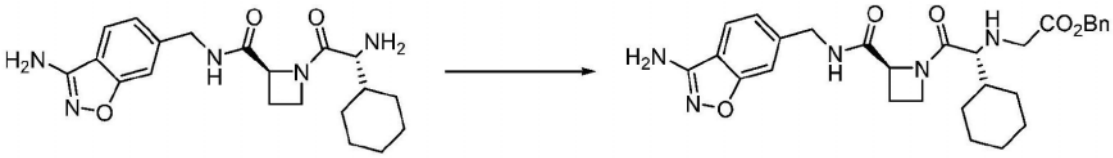
[1765]



[1766] 步骤1:向(S)-1-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酸(260mg,0.76mmol)和DIEA(0.42mL,2.4mmol)在无水MeCN(15mL)中的冰冷溶液中加入EDC(166mg,0.87mmol)和HOBt(112mg,0.83mmol)。搅拌混合物5min,然后加入6-(氨基甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺盐酸盐(183mg,0.92mmol,根据WO 2001079195制备)。搅拌混合物18h,使其温热至室温,然后在真空下浓缩。将残余物溶解于EtOAc中,用H_2O和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并用65-100% EtOAc-己烷层析以提供305mg的((R)-2-((S)-2-(((3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基)甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯。

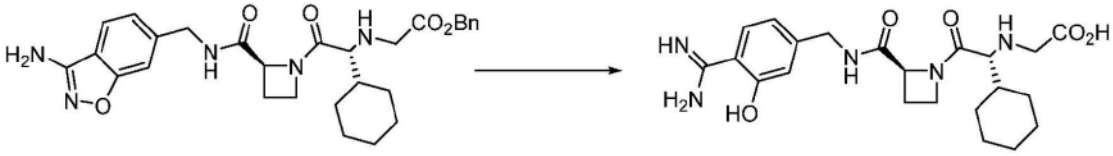
[1767] 步骤2:根据针对化合物1028的程序进行Boc去除,除了使用MeOH-EtOAc作为溶剂,提供(S)-1-((R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-N-((3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺盐酸盐。

[1768]



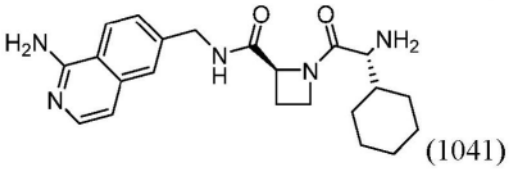
[1769] 步骤3:在Ar下向(S)-1-((R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-N-((3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺盐酸盐(160mg,0.38mmol)在无水MeCN(10mL)中的溶液中加入DIEA(0.25mL)和乙酸溴苄酯(0.08mL,0.50mmol)。在室温下搅拌混合物15h,然后在真空下浓缩并再次溶解于EtOAc中。用H_2O和盐水洗涤溶液,干燥(Na_2SO_4)并采用55-100% EtOAc-己烷层析以提供144mg的((R)-2-((S)-2-(((3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基)甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)甘氨酸苄酯。

[1770]

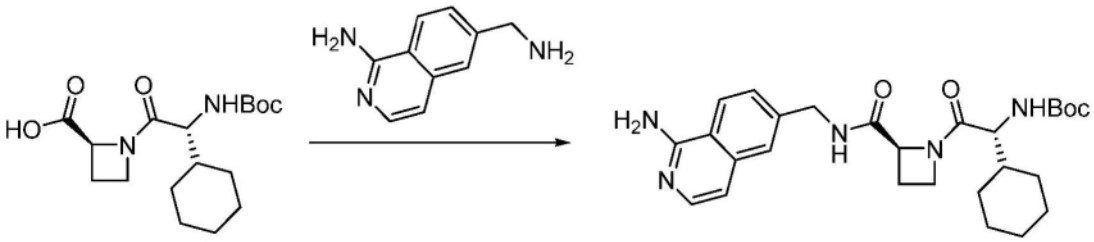


[1771] 步骤4:按照化合物1028步骤6的程序使((R)-2-((S)-2-(((3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基)甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)甘氨酸苄酯转化成化合物1116。

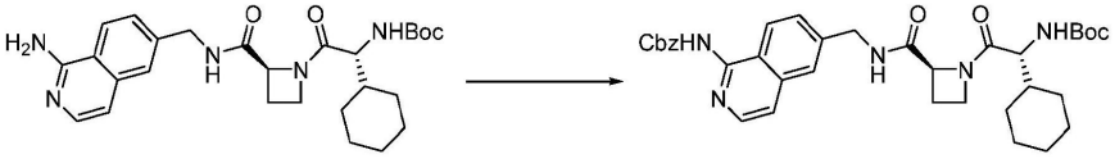
[1772] 实施例10:(S)-1-((R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-N-((1-氨基异喹啉-6-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1041)的制备



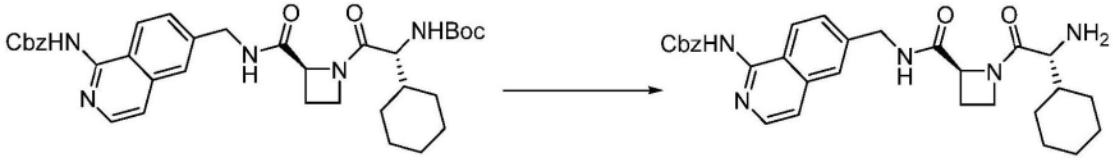
(1041)

[1773] 

[1774] 步骤1:按照化合物1116步骤1的程序使6-(氨基甲基)异喹啉-1-胺和(S)-1-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酸偶联。在15h反应时间之后,加入另外的DIEA(1当量)并继续搅拌24h。在真空下浓缩之后,将残余物溶解在EtOAc中并用$NaHCO_3$溶液、H_2O和盐水洗涤,然后干燥(Na_2SO_4)。层析(0-10%MeOH-CH_2Cl_2)提供((R)-2-((S)-2-(((1-氨基异喹啉-6-基)甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(51%收率)。

[1775] 

[1776] 步骤2:在Ar下向((R)-2-((S)-2-(((1-氨基异喹啉-6-基)甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.51g,1.0mmol)在无水CH_2Cl_2中的溶液中逐滴加入NMM(0.5mL,4.5mmol)和氯甲酸苄酯(0.2mL,1.4mmol)。在室温下搅拌1.5h后,加入另外的氯甲酸苄酯((0.15mL,1.0mmol)并搅拌混合物2.5h。在真空下浓缩之后,加入EtOAc和饱和$NaHCO_3$水溶液并分离各层。用盐水洗涤有机层并干燥(Na_2SO_4)。层析(75-100% EtOAc-己烷)提供(6-(((S)-1-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)异喹啉-1-基)氨基甲酸苄酯(79%收率)。

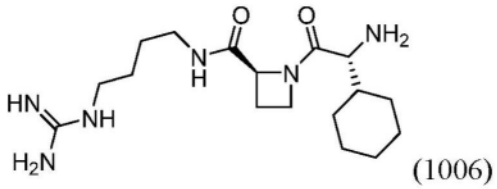
[1777] 

[1778] 步骤3:根据针对化合物1116步骤2的程序去除(6-(((S)-1-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)异喹啉-1-基)氨基甲酸苄酯的Boc基,然后进行水性萃取后处理(aqueous extractive work-up)(饱和$NaHCO_3$水溶液/CH_2Cl_2)提供(6-(((S)-1-((R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)异喹啉-1-基)氨基甲酸苄酯(88%收率)。

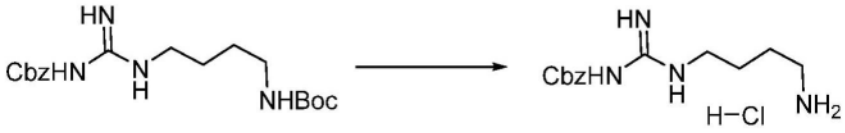
[1779] 

[1780] 步骤4:使(6-(((S)-1-((R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)异喹啉-1-基)氨基甲酸苄酯(163mg,0.31mmol)在1atm的H_2下在含10% Pd/C(24mg)的MeOH中经历氢解。经长反应时间(42h)反应不再继续至完成后,加入6M HCl(0.5mL,3mmol)。在1atm H_2下使混合物反应21h然后过滤(0.2μM针筒过滤器)。在12gBiotage C-18柱上的层析(5-30% MeCN-H_2O)提供49mg为白色固体的化合物1041,收率为40%。

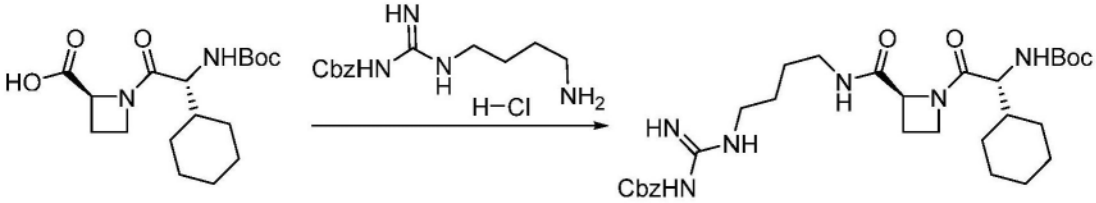
[1781] 实施例11:(S)-1-((R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-N-(4-胍基丁基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1006)的制备

[1782] 

(1006)



[1783] 步骤1:向Boc-Agm(Z)(3.0g,8.2mmol,根据WO9429335的程序合成)在EtOAc-MeOH(20mL,1:1)中的冰冷溶液中加入4M HCl-二氧杂环己烷(10mL)。在10min后,将溶液温热至室温并搅拌3h。在真空下浓缩混合物并将残余物溶解于EtOAc-MeOH中并在真空下浓缩。重复这个程序以提供为泡沫的N-[N-(4-氨基丁基)甲脒基]氨基甲酸苄酯盐酸盐(2.045g,82%收率)。

[1784] 

[1785] 步骤2:根据针对化合物1116步骤1的程序使(S)-1-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酸和N-[N-(4-氨基丁基)甲脒基]氨基甲酸苄酯盐酸盐偶联。层析(0-6% MeOH-CH_2Cl_2)提供为白色泡沫的((R)-1-环己基-2-((S)-2-((4-(3-Cbz-胍基)丁基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(435mg,84%收率)。

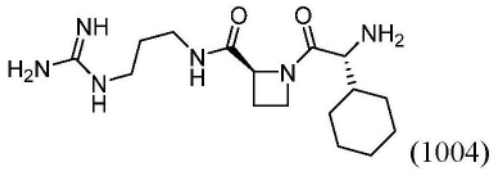
[1786] 

[1787] 步骤3:根据针对化合物1116步骤2的程序进行的Boc去除提供为白色泡沫的中间体(S)-1-((R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-N-(4-(3-Cbz-胍基)丁基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[1788] 步骤4:根据化合物1028步骤6进行(S)-1-((R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-N-(4-(3-Cbz-胍基)丁基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二盐酸盐的Cbz基的去除,然后加入浓HCl(~3mmol),过滤(0.2μM针筒过滤器)并在真空下浓缩提供橙色油。用细碎的木炭处理粗产物的

MeOH溶液并在30℃下加热30min。在冷却至室温后,过滤混合物(0.2μM针筒过滤器)并在真空下浓缩以提供为米黄色泡沫的(S)-1-((R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-N-(4-胍基丁基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二盐酸盐(306mg)。

[1789] 实施例12:(S)-1-((R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-N-(3-胍基丙基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺盐酸盐(1004)的制备

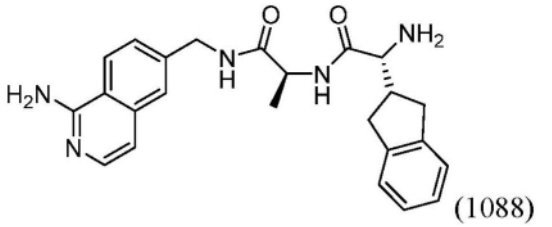
[1790] 
(1004)

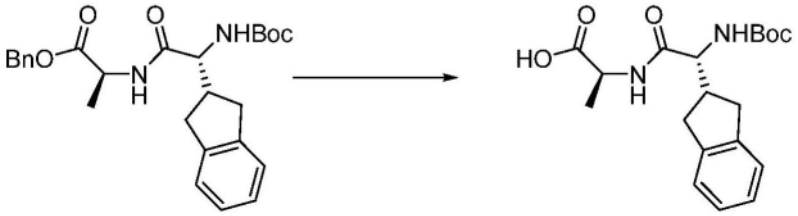


[1791] 步骤1:根据针对化合物1006步骤1的程序将10-氧杂-2,4,8-三氮杂十二烷酸,3-亚氨基-11,11-二甲基-9-氧代-,苯基甲酯(根据WO9429335的程序合成)脱保护以提供为白色泡沫的氨基甲酸,[[(3-氨基丙基)氨基]亚氨基甲基]-,苄酯盐酸盐。

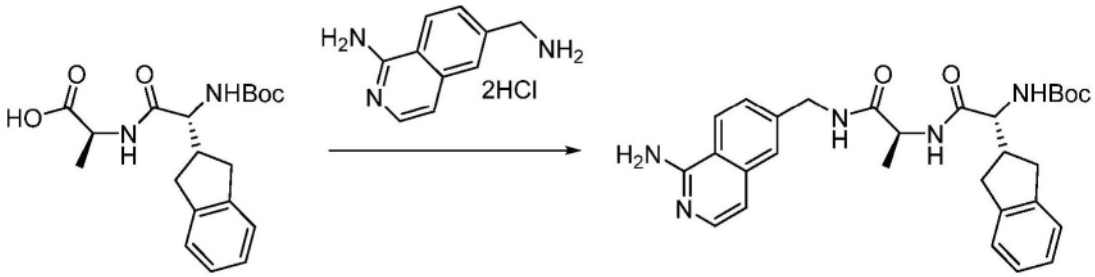
[1792] 步骤2:使(S)-1-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环己基乙酰基)氮杂环丁烷-2-甲酸和氨基甲酸,[[(4-氨基丙基)氨基]亚氨基甲基]-,苄酯盐酸盐偶联并随后根据针对化合物1006的程序脱保护以提供为白色泡沫的(S)-1-((R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-N-(3-胍基丙基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺盐酸盐(279mg,在三步中74%的收率)。

[1793] 实施例13:(S)-2-((R)-2-氨基-2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰胺基)-N-((1-氨基异喹啉-6-基)甲基)丙酰胺二盐酸盐(1088)的制备

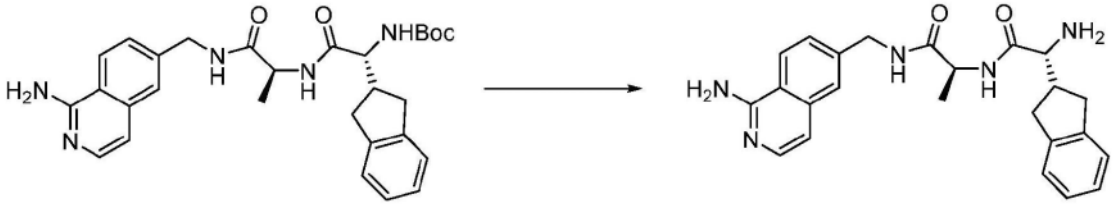
[1794] 
(1088)



[1795] 步骤1:根据针对化合物1028步骤6的程序用MeOH中的10%Pd/C氢化((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰基)-L-丙氨酸苄酯(3.6g,7.96mmol,根据针对化合物1116步骤1的程序制备)。从温热的EtOH-H_2O中结晶出粗物质;在烧结漏斗上收集固体并用H_2O冲洗以提供为白色粉末的((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰基)-L-丙氨酸(2.45g,85%收率)。

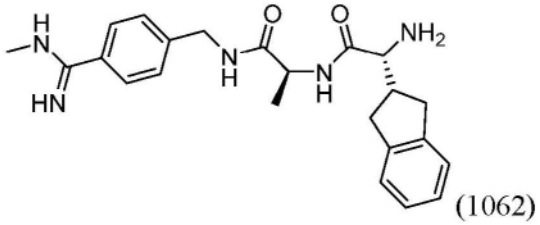
[1796] 

[1797] 步骤2:向((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰基)-L-丙氨酸(291mg,0.80mmol)在无水DMF(2.5mL)中的溶液中加入6-(氨基甲基)异喹啉-1-胺二盐酸盐(252mg,1.0mmol)和DIEA(0.54mL,3.1mmol)以提供棕褐色悬浮液。分两等份加入HBTU(349mg,0.92mmol),然后加入另外的无水DMF(0.4mL)。在室温下搅拌50min后,加入另外的HBTU(18mg,0.05mmol)。搅拌反应90min,然后在真空下浓缩。将残余物溶解于EtOAc-CH_2Cl_2中,然后用5%$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,然后干燥(Na_2SO_4)。层析(0-10%MeOH-CH_2Cl_2)提供((R)-2-(((S)-1-(((1-氨基异喹啉-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(398mg,95%收率)。

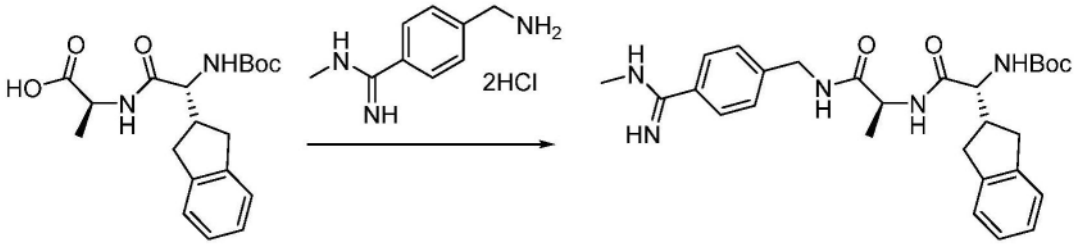
[1798] 

[1799] 步骤3:向((R)-2-(((S)-1-(((1-氨基异喹啉-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(130mg,0.25mmol)在MeOH(2mL)中的冰冷溶液中加入4M HCl-二氧杂环己烷(3mL)。搅拌混合物40min,然后使其温热至室温。在总共搅拌4h后,在真空下浓缩溶液。将残余物溶解于最少量的MeOH中并用Et_2O研磨。将混合物在30-40℃下温热30min,然后冷却至室温。在烧结漏斗上收集固体并用Et_2O冲洗。在真空下在室温下干燥固体以提供为灰白色固体的(S)-2-((R)-2-氨基-2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰胺基)-N-((1-氨基异喹啉-6-基)甲基)丙酰胺(107mg,93%收率)。

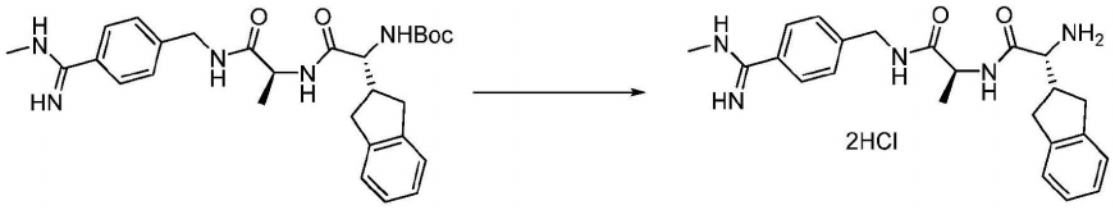
[1800] 实施例14:(S)-2-((R)-2-氨基-2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰胺基)-N-(4-(N-甲基甲脒基)苄基)丙烯酰胺二盐酸盐(1062)的制备



(1062)

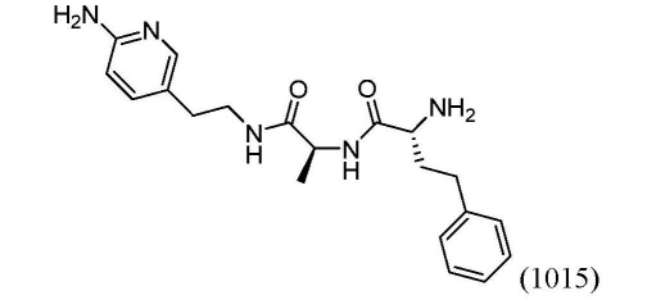
[1801] 

[1802] 步骤1:根据化合物1088步骤2的程序在15℃至室温下将((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰基)-L-丙氨酸偶联至4-(氨基甲基)-N-甲基苯甲脒二盐酸盐(根据WO2003028729合成,除了将一个Boc保护基用于合成程序(sequence))持续16h。在用10% MeOH-CH_2Cl_2进行萃取后处理后,层析(0-10%(7MNH_3-MeOH)-CH_2Cl_2)提供被二甲基苯甲脒衍生物污染的((R)-1-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-(((S)-1-((4-(N-甲基甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯。通过HPLC(4-45%,然后70%MeCN-H_2O)的纯化提供两种产物的适度分离。最纯级分的冻干提供为白色固体的((R)-1-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-(((S)-1-((4-(N-甲基甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(73mg,23%收率)。

[1803] 

[1804] 步骤2:根据化合物1088步骤3的程序使((R)-1-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-(((S)-1-((4-(N-甲基甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯脱保护。用Et_2O-EtOAc采用声处理研磨残余物以提供为浅黄色固体的(S)-2-((R)-2-氨基-2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰胺基)-N-(4-(N-甲基甲脒基)苄基)丙烯酰胺二盐酸盐(62mg)。

[1805] 实施例15:(R)-2-氨基-N-((S)-1-((2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1015)的制备

[1806] 



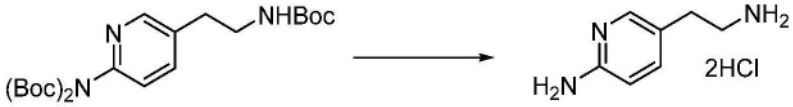
[1807] 步骤1:按照也报道于WO2010141406中的改进程序以下溴化N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(根据WO2010141406合成)。将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.118g,6.87mmol)部分溶解于CCl_4(60mL)中。向该混合物中加入NBS(1.22g,6.86mmol)和过氧化苯甲酰(0.21g,0.65mmol)。在80℃下加热混合物20h。在冷却至室温后,用CH_2Cl_2稀释混合物并用饱和$NaHCO_3$水溶液2x、5%$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,然后干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩以提供粗5-(溴甲基)吡啶-2-基亚氨基二碳酸二叔丁酯(2.6g)。

[1808] 步骤2:向5-(溴甲基)吡啶-2-基亚氨基二碳酸二叔丁酯(2.2g)在CH_2Cl_2(40mL)中的溶液中加入H_2O、NaCN(0.85g,17.3mmol)和Bu_4NI(6.4g,17.3mmol)。在室温下剧烈搅拌混

合物19h,然后用CH_2Cl_2稀释并用饱和$NaHCO_3$水溶液2x、H_2O和盐水洗涤。干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩,然后层析(0-40% EtOAc-己烷)以提供5-(氰基甲基)吡啶-2-基亚氨基二碳酸二叔丁酯(0.84g)。

[1809] 

[1810] 步骤3:向5-(氰基甲基)吡啶-2-基亚氨基二碳酸二叔丁酯(370mg,1.1mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入$CoCl_2$-$6H_2O$(292mg,1.2mmol)和二碳酸二叔丁酯(470mg,2.2mmol)。经冰/EtOH浴冷却溶液4min,然后经25min分三等份加入$NaBH_4$(165mg,4.4mmol)。将混合物搅拌20min,然后使其温热至室温并搅拌75min。用0.5M $KHSO_4$以0.5mL等份淬灭反应直到pH=2。用5% MeOH-CH_2Cl_2萃取混合物水溶液几次,然后通过加入若干滴2M NaOH将水层调节至pH 4-5。用CH_2Cl_2进行另外的萃取。用盐水洗涤合并的有机物,干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩以提供黄色油。层析(0-45% EtOAc-己烷)提供被10%起始物料物料污染的(叔丁氧基羰基)(5-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(320mg,66%粗收率)。

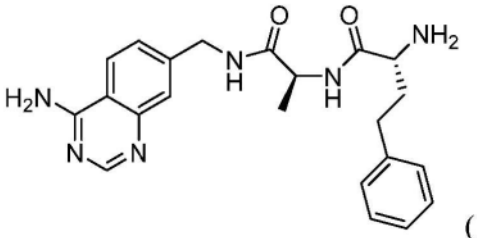
[1811] 

[1812] 步骤4:使(叔丁氧基羰基)(5-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(320mg,0.73mmol)与通过用HCl(g)饱和MeOH制得的HCl-MeOH浓溶液(4mL)反应。在搅拌4h后,加入Et_2O并在真空下浓缩混合物。用MeOH-Et_2O研磨提供ppt,将其在烧结漏斗上收集并用Et_2O和已烷冲洗。分离5-(氨基乙基)吡啶-2-胺二盐酸盐(135mg,76%收率)。

[1813] 步骤5:按照针对化合物1088步骤2的程序在10℃至室温下持续3h使((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸与5-(2-氨基乙基)吡啶-2-胺二盐酸盐偶联以提供((R)-1-(((S)-1-((2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(94%收率)。

[1814] 步骤6:用HCl-MeOH将((R)-1-(((S)-1-((2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯脱保护,在从MeOH-MeCN中结晶之后提供(R)-2-氨基-N-((S)-1-((2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(49mg,27%收率)。

[1815] 实施例16:(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((4-氨基喹唑啉-7-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1060)的制备

[1816] 

(1060)

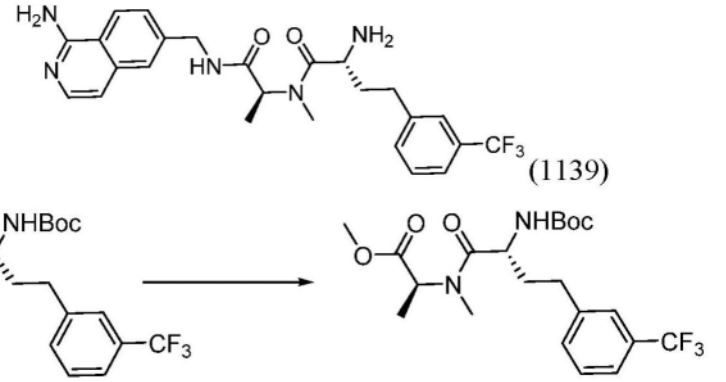


[1817] 步骤1:通过在WO2015103317中报道的程序在两个步骤中由7-溴喹唑啉-4-胺合成7-(氨基甲基)喹唑啉-4-胺。

[1818] 步骤2:根据针对化合物1088步骤2的程序在0-5℃下通过使7-(氨基甲基)喹唑啉-4-胺与((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸偶联合成((R)-1-(((S)-1-(((4-氨基喹唑啉-7-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

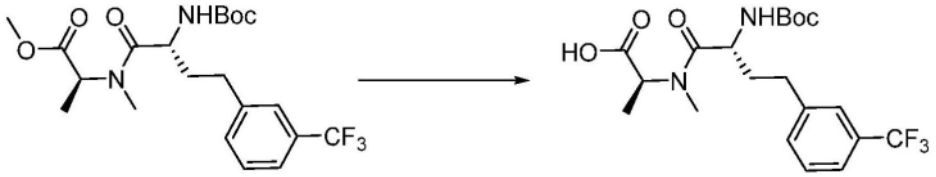
[1819] 步骤3:用MeOH和3M HCl-CPME进行的((R)-1-(((S)-1-(((4-氨基喹唑啉-7-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯脱保护提供为白色粉末的(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((4-氨基喹唑啉-7-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(50mg,96%收率)。

[1820] 实施例17:(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((1-氨基异喹啉-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-N-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)丁酰胺二盐酸盐(1139)的制备

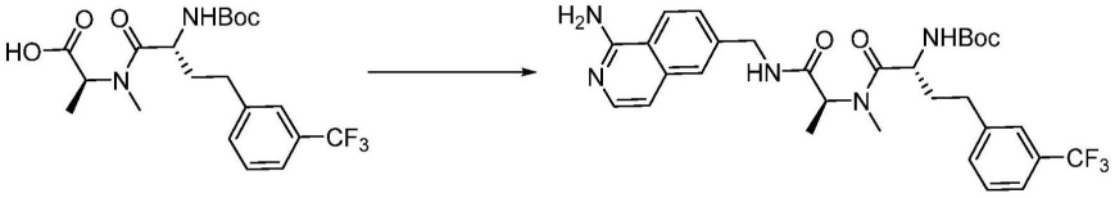
[1821] 

(1139)

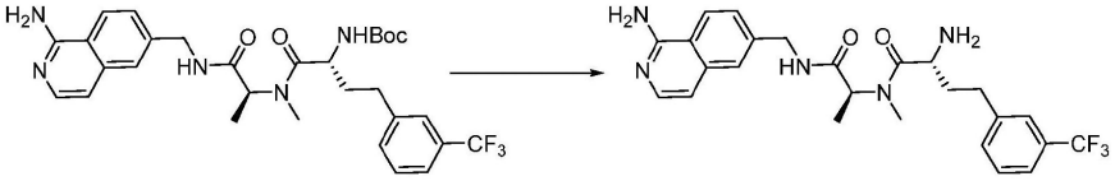
[1822] 步骤1:根据针对化合物1116步骤1的方法使(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)丁酸偶联至甲基-L-丙氨酸甲酯以提供N-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)丁酰基)-N-甲基-L-丙氨酸甲酯。

[1823] 

[1824] 步骤2:根据针对化合物1058的酯水解程序由N-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)丁酰基)-N-甲基-L-丙氨酸甲酯合成N-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)丁酰基)-N-甲基-L-丙氨酸。

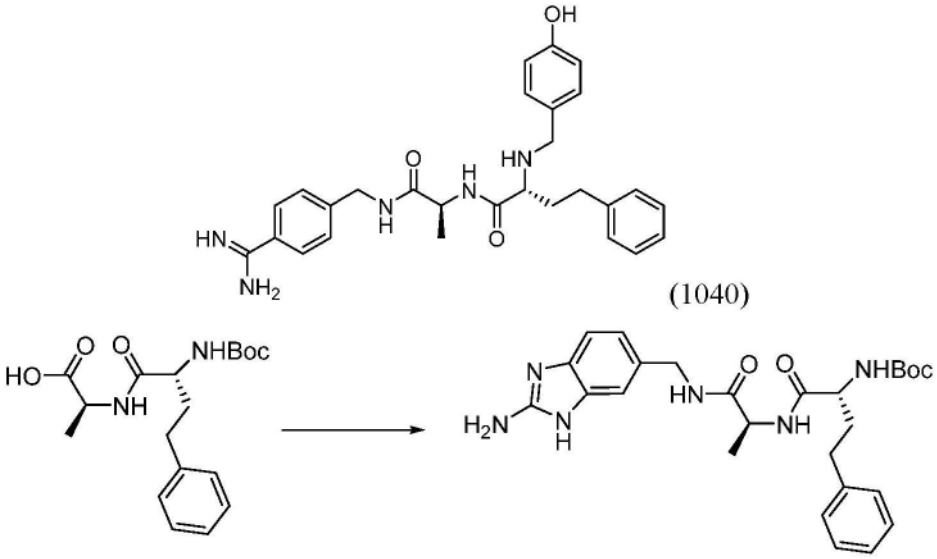
[1825] 

[1826] 步骤3:根据前述程序使N-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)丁酰基)-N-甲基-L-丙氨酸与6-(氨基甲基)异喹啉-1-胺二盐酸盐偶联以提供((R)-1-(((S)-1-(((1-氨基异喹啉-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基)-1-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1827] 

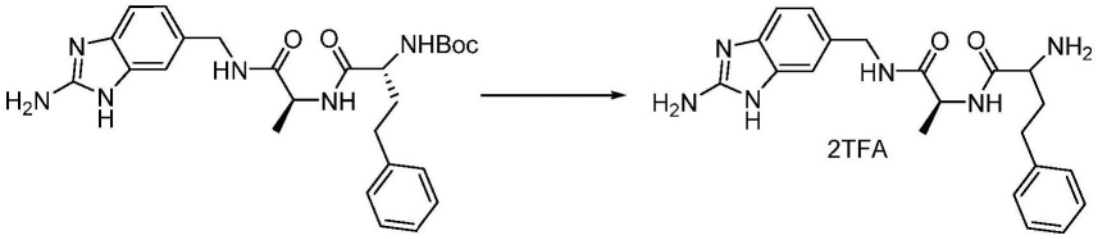
[1828] 步骤4:根据前述程序用MeOH和3M HCl-CPME将((R)-1-(((S)-1-(((1-氨基异喹啉-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基)-1-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯脱保护以提供(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((1-氨基异喹啉-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-N-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)丁酰胺二盐酸盐。

[1829] 实施例18:2-氨基-N-((S)-1-(((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1040)的制备

[1830] 

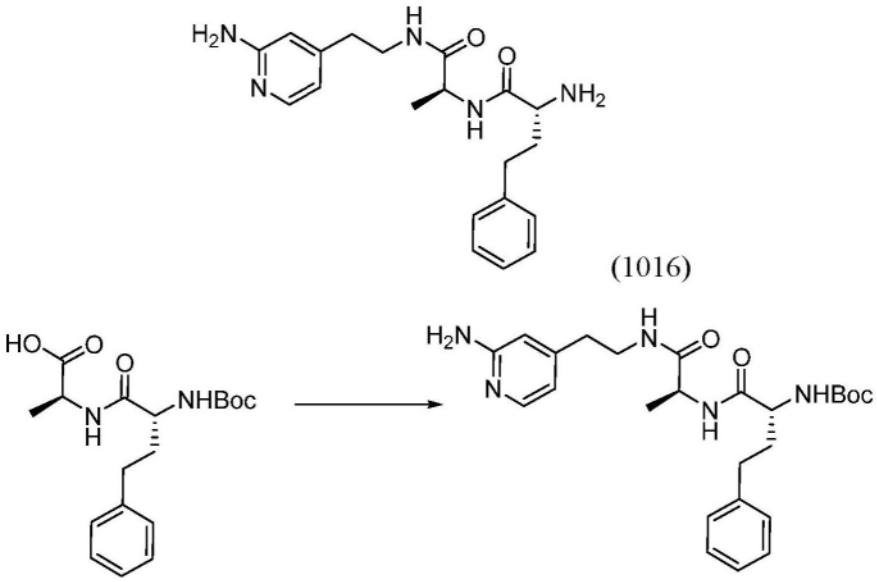
(1040)

[1831] 步骤1:根据化合物1088步骤2的程序使((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸与6-(氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺二盐酸盐偶联,除了在室温下进行反应和最后将6-(氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺二盐酸盐加入反应混合物。搅拌反应18h,之后在真空下浓缩混合物。用CH_2Cl_2稀释残余物并用5%$NaHCO_3$水溶液洗涤,干燥(Na_2SO_4)并用10% MeOH(含7M NH_3)-CH_2Cl_2层析以提供((R)-1-(((S)-1-(((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯,收率为32%。

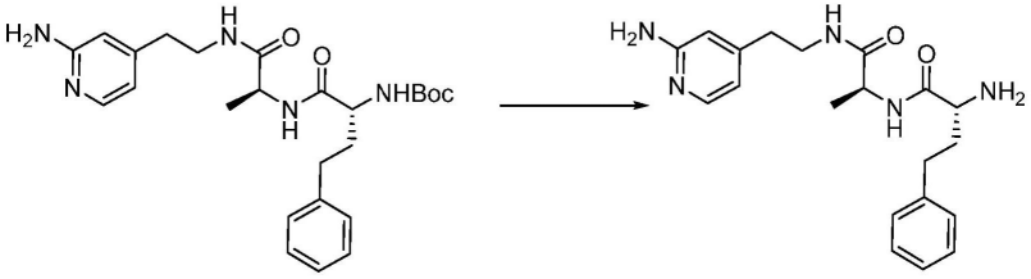
[1832] 

[1833] 步骤2:如前述程序中所述用HCl-MeOH将((R)-1-(((S)-1-(((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯脱保护以提供2-氨基-N-((S)-1-(((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐。通过HPLC(2-15-35-90% MeCN-H_2O)纯化化合物以提供2-氨基-N-((S)-1-(((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐,异构体2。

[1834] 实施例19:(R)-2-氨基-N-((S)-1-((2-(2-氨基吡啶-4-基)乙基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1016)的制备

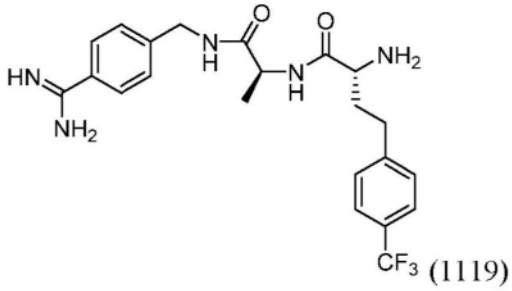
[1835] 

[1836] 步骤1:根据化合物1088步骤2的程序使((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸与4-(2-氨基乙基)吡啶-2-胺二盐酸盐偶联以提供((R)-1-(((S)-1-((2-(2-氨基吡啶-4-基)乙基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯,除了在10-15℃至室温下进行反应。

[1837] 

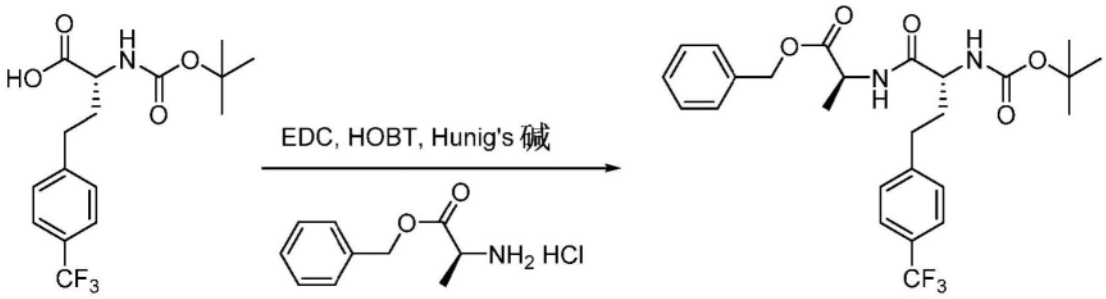
[1838] 步骤2:根据前述程序用HCl-MeOH将((R)-1-(((S)-1-((2-(2-氨基吡啶-4-基)乙基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯脱保护以提供化合物1016(80mg,89%收率)。

[1839] 实施例20:(R)-2-氨基-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁酰胺二盐酸盐(1119)的制备



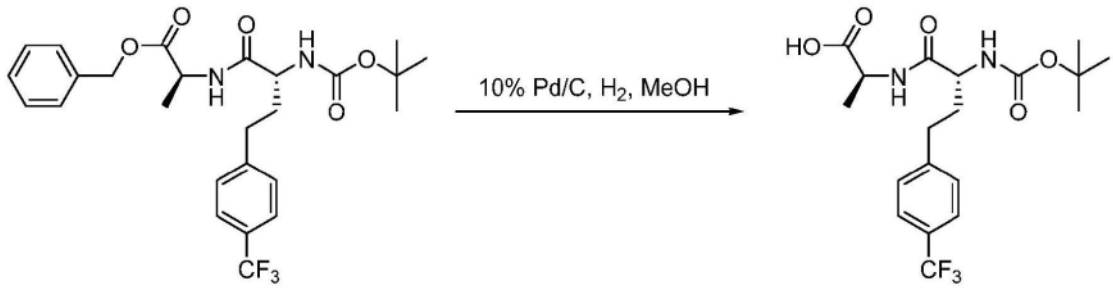
(1119)

[1840]

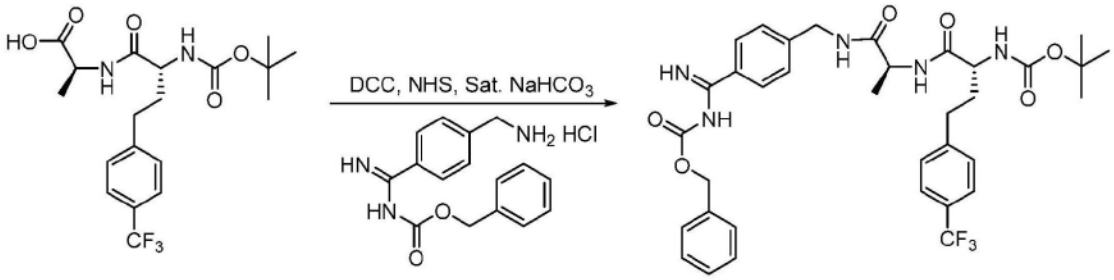


[1841] 步骤1:向(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁酸(500mg,1.44mmol)在无水MeCN(30mL)中的溶液中加入HOBt(1.1当量,1.58mmol)、DIEA(4.0当量,5.76mmol)和EDC(1.1当量,1.58mmol),同时在室温搅拌30min。加入L-丙氨酸苄酯盐酸盐(1.1当量,1.58mmol)并搅拌过夜。将溶液蒸发至干并用EtOAc(60mL)和10%$KHSO_4$(50mL)分配残余物。分离有机层并用H_2O(30mL)、饱和Na_2CO_3(60mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并蒸发,留下为油的((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁酰基)-L-丙氨酸苄酯(512mg,70%),其足够纯以用于下一步骤。

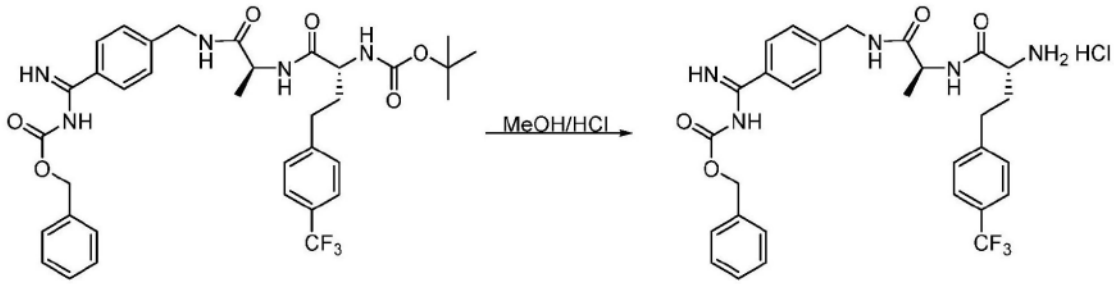
[1842]



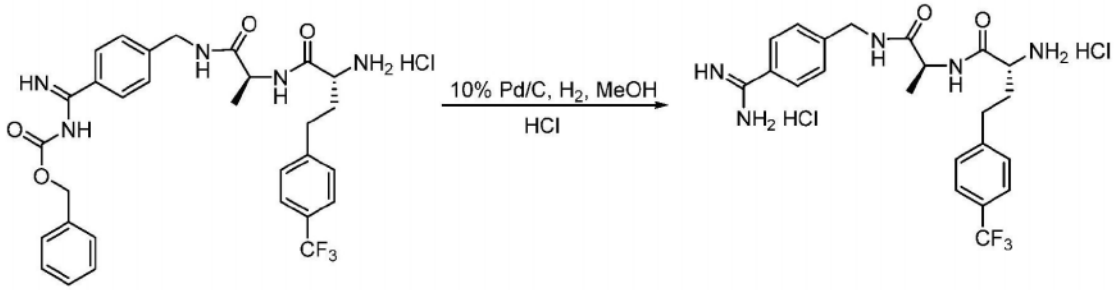
[1843] 步骤2:采用Ar流将((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁酰基)-L-丙氨酸苄酯(512mg,1.01mmol)在MeOH(20mL)中的溶液脱气2-3min。加入10% Pd/C(50mg)并抽真空大约3min。添加H_2气球并监控反应关于起始物料物料的消耗(通常1-4h)。通过过滤去除催化剂并蒸发溶液至干,留下为蓬松白色固体的((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁酰基)-L-丙氨酸(420mg,100%)。

[1844] 

[1845] 步骤3:向((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁酰基)-L-丙氨酸(400mg,0.956mmol)在CH_2Cl_2(15mL)中的溶液中加入NHS(1.1当量,1.05mmol),同时在室温下搅拌直到溶解。加入DCC(1.1当量,1.05mmol)并搅拌1.0h。将该混合物倾倒入装有饱和$NaHCO_3$(15mL)和((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐(1.2当量,1.15mmol)的分液漏斗中,然后摇动5min。经无水Na_2SO_4床过滤有机层并蒸发至干。快速层析(3%7N NH_3在MeOH/CH_2Cl_2中的溶液)提供为油的((R)-1-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(477mg,73%)。[在某些情况下,能够在CH_2Cl_2层的体积减少之后通过过滤收集产物。这些产物含有少量DCU,其在合成的最后步骤中通过从H_2O中过滤去除]。

[1846] 

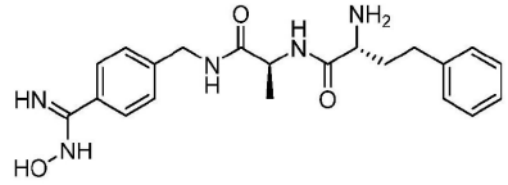
[1847] 步骤4:在室温搅拌下向((R)-1-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(460mg,0.673mmol)中加入MeOH/HCl溶液(5.0mL,227mg HCl/mL),同时监控起始物料物料的消耗。将溶液蒸发至干并加入MeOH(15mL)并蒸发至干,提供为白色固体的((4-(((S)-2-((R)-2-氨基-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐,其足够纯以用于下一步骤(420mg,100%)。

[1848] 

[1849] 步骤5:采用Ar流将((4-(((S)-2-((R)-2-氨基-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐(420mg,0.677mmol)在MeOH(10mL)中的溶液脱气2-3min。加入10% Pd/C(50mg)并抽真空大约3min。采用H_2气球并监控反应关于起始物料物料的消耗(通常1-2h)。通过过滤去除催化剂,然后加入4滴浓HCl并蒸发溶液至干。向残余物中加入H_2O(2-3mL)。过滤混合物,然后冻干,提供为灰白色固体的

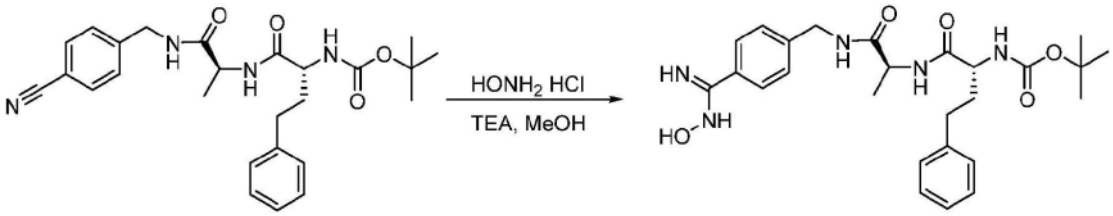
(R)-2-氨基-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁酰胺二盐酸盐(350mg,100%)。

[1850] 实施例21:(R)-2-氨基-N-((S)-1-((4-(N-羟基甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1157)的制备



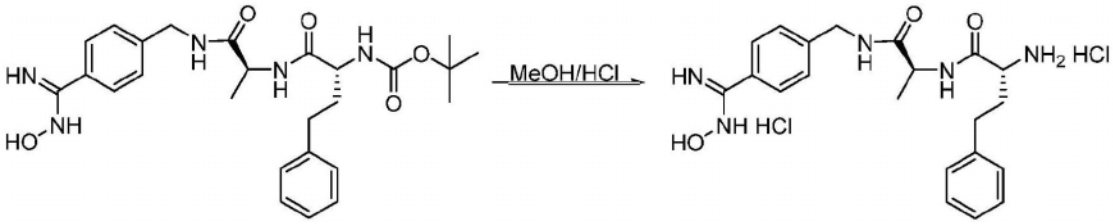
(1157)

[1851]



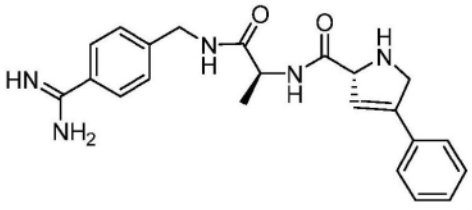
[1852] 步骤1:向((R)-1-(((S)-1-((4-氰基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(660mg,1.42mmol,根据化合物1119步骤3使用4-氰基苄基胺HCl制备)在MeOH(20mL)中的溶液中加入羟胺HCl(1.5当量,2.13mmol)和Et_3N(1.5当量,2.13mmol)。在回流下加热该混合物4h,蒸发至干,然后在H_2O(15mL)和EtOAc(2x 30mL.)之间分配。经无水Na_2SO_4干燥合并的有机层并蒸发。层析(50% EtOAc-己烷)提供为白色固体的((R)-1-(((S)-1-((4-(N-羟基甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(417mg,59%)。

[1853]



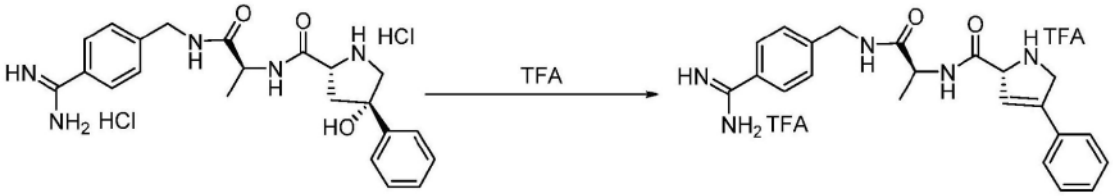
[1854] 步骤2:根据针对化合物1119步骤4的程序将中间体脱保护以提供(R)-2-氨基-N-((S)-1-((4-(N-羟基甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(即化合物1157)。

[1855] 实施例22:(R)-N-(S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1032)的制备



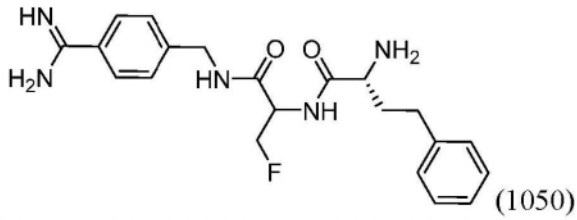
(1032)

[1856]



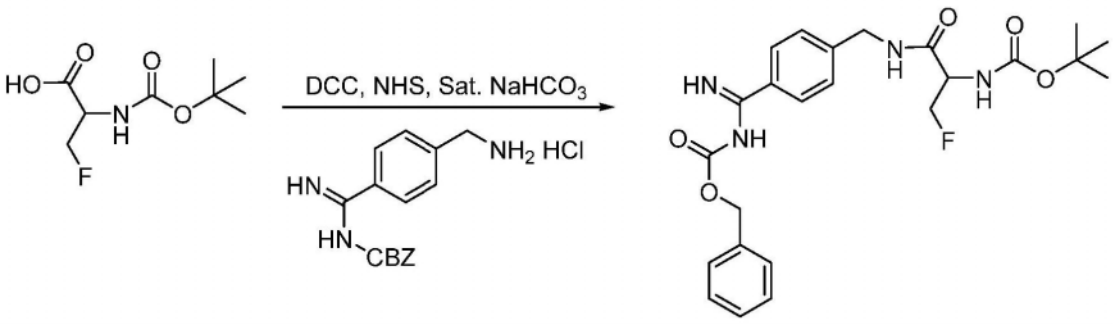
[1857] 在室温下在TFA(5.0mL)中搅拌(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-羟基-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(45mg,0.093mmol)48h。将溶液蒸发至干并使用反相HPLC(5-45-75-90％MeCN-H_2O)使残余物经历纯化。分离为白色固体的(R)-N-(S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(15mg,26％收率)。

[1858] 实施例23:(2R)-2-氨基-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-3-氟-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1050)的制备



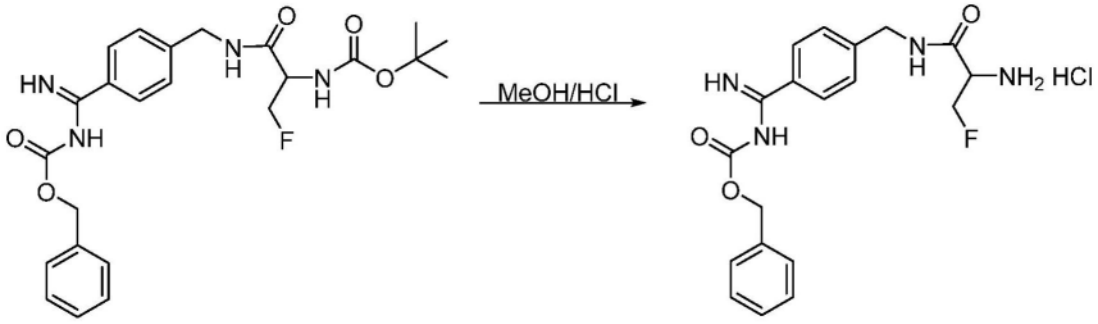
(1050)

[1859]

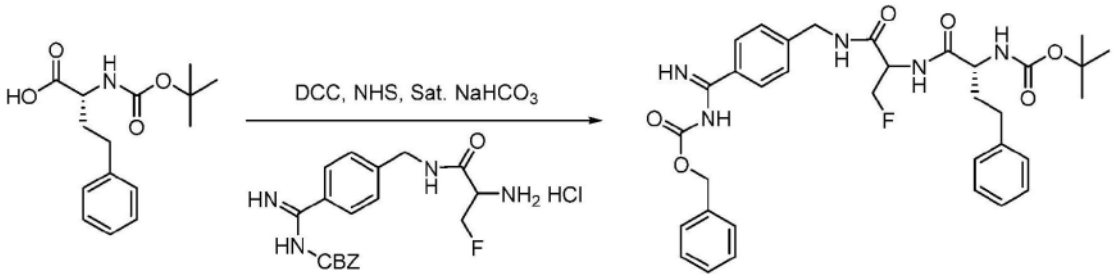


[1860] 步骤1:根据针对化合物1119步骤3的程序由2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氟丙酸和((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐合成(1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-3-氟-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

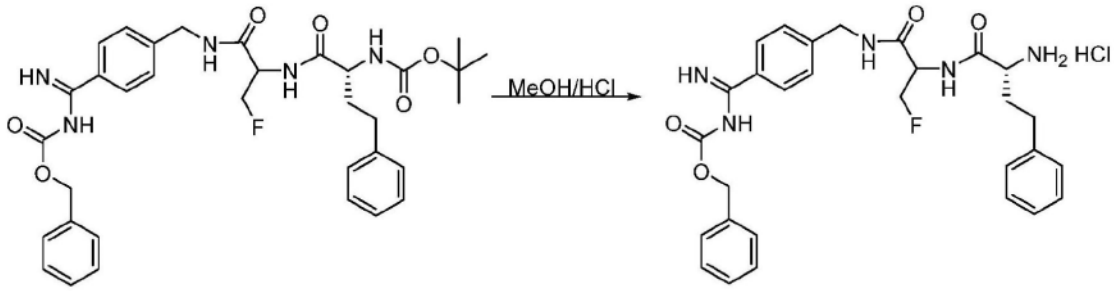
[1861]



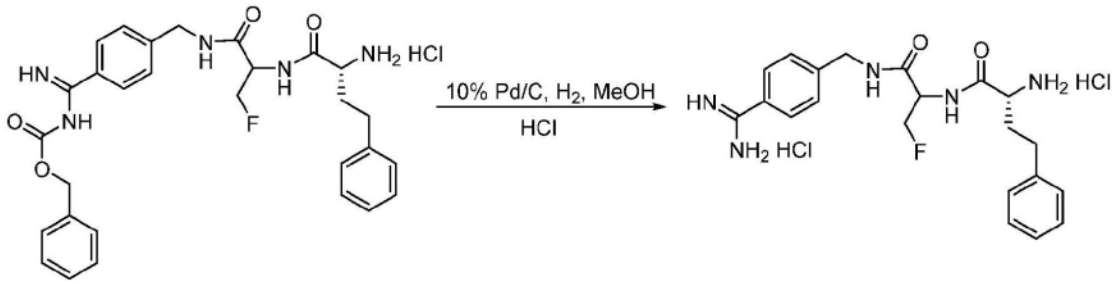
[1862] 步骤2:根据针对化合物1119步骤4的程序将(1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-3-氟-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯脱保护以提供((4-((2-氨基-3-氟丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐。

[1863] 

[1864] 步骤3:根据针对化合物1119步骤3的程序由((4-((2-氨基-3-氟丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐和(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酸合成((4-((2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)-3-氟丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐。

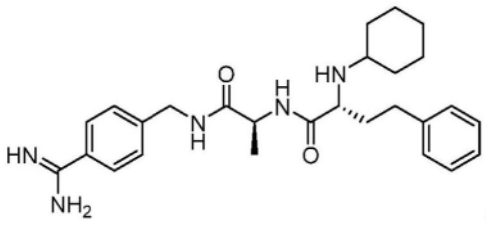
[1865] 

[1866] 步骤4:根据针对化合物1119步骤4的程序由((4-((2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)-3-氟丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐合成((4-((2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)-3-氟丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐。

[1867] 

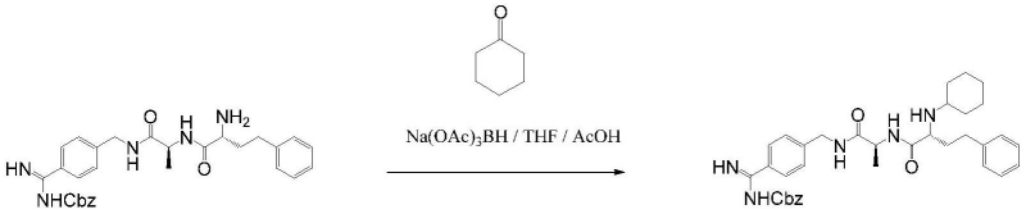
[1868] 步骤5:根据针对化合物1119步骤5的程序由((4-((2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)-3-氟丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐合成(2R)-2-氨基-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-3-氟-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1050)。

[1869] 实施例24:(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(环己基氨基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1130)的制备

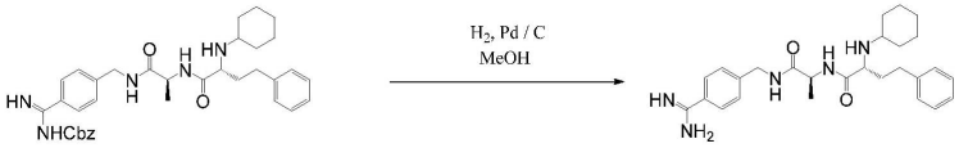
[1870] 

(1130)

[1871] 步骤1:通过类似于用于化合物1119的方法合成((4-(((S)-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(1.9g,四步中41%的收率),除了通过层析(10%MeOH-CH_2Cl_2,然后5%7N NH_3在MeOH-CH_2Cl_2中的溶液)纯化粗产物。

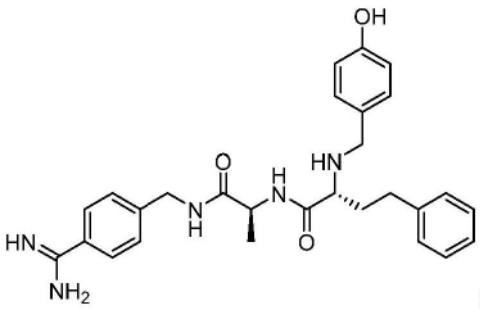
[1872] 

[1873] 步骤2:向20-mL闪烁瓶中加入((4-(((S)-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(55.1mg,0.107mmol),然后加入THF(400μL)。在室温下用环己酮(15μL,0.145mmol)处理溶液,然后用Na(OAc)$_3$固体(32mg,0.151mmol)和HOAc(10μL,0.175mmol)处理。在用N_2吹扫后,将瓶加盖。在室温下搅拌反应4h并用约15mL饱和$NaHCO_3$溶液淬灭。用15mL CH_2Cl_2(3次)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),真空过滤并在真空下蒸发。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-5% MeOH-CH_2Cl_2)纯化提供((4-(((S)-2-((R)-2-(环己基氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(44mg,69%收率)。

[1874] 

[1875] 步骤3:在室温下用10% Pd/C(8.1mg,0.00761mmol)处理((4-(((S)-2-((R)-2-(环己基氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(44mg,0.0736mmol)在MeOH(1.0mL)中的溶液。通过内部N_2管线从反应装置中除去空气(5次)。通过气球加入H_2同时搅拌过夜。通过0.25μm针筒过滤器过滤反应。在真空下蒸发挥发物以提供(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(环己基氨基)-4-苯基丁酰胺,化合物1130(25.3mg,69%收率)。

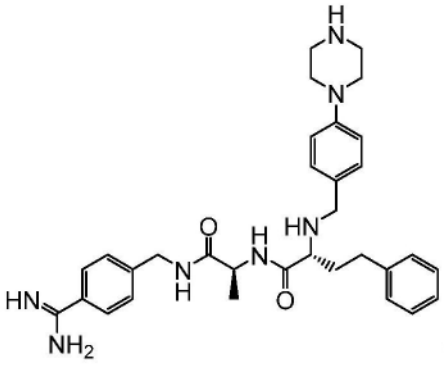
[1876] 实施例25:(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-羟基苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1140)的制备

[1877] 
(1140)

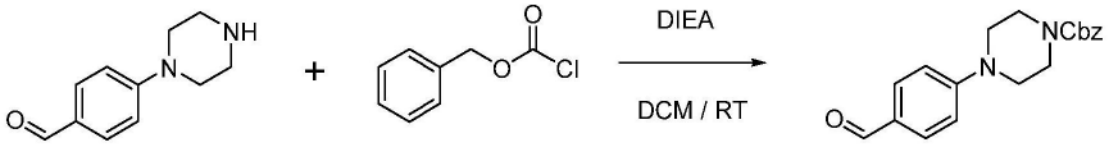
[1878] 通过类似于用于化合物1130的方法合成(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-羟基苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺(17.7mg,两步中30%的收率),除了通过反相HPLC(5-45-75-90%MeCN-H_2O)纯化粗产物。

[1879] 实施例26:(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基-2-((4-(哌嗪-1-基)苄基)氨基)丁酰胺,三氟乙酸盐(1148)的制备

[1880]



(1148)

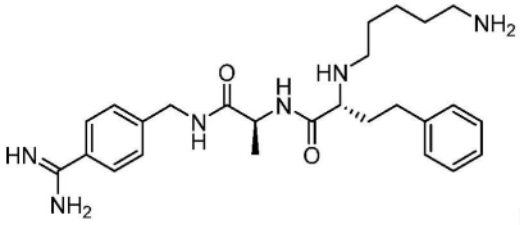


[1881] 步骤1:在室温下在N_2下用DIEA(0.900mL,5.17mmol)处理4-(哌嗪-1-基)苯甲醛(502mg,2.68mmol)在CH_2Cl_2(10mL)中的透明溶液,并且溶液变成透明黄色溶液。加入氯甲酸苄酯(0.450mL,3.19mmol)。反应逐渐变成深色透明红色溶液。在室温下搅拌过夜之后,用20mL 1N HCl溶液洗涤反应(2次)。用盐水洗涤有机层,干燥(Na_2SO_4),真空过滤,并在真空下蒸发。通过快速层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化提供4-(4-甲酰基苯基)哌嗪-1-甲酸苄酯(606mg,70%收率)。

[1882] 步骤2:通过类似于化合物1130步骤1和2的方法合成(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基-2-((4-(哌嗪-1-基)苄基)氨基)丁酰胺(3.4mg,两步中2.8%的收率),除了通过类似于用于1140的反相HPLC条件(5-15-90% MeCN-H_2O)纯化粗产物。

[1883] 实施例27:(R)-2-((5-氨基戊基)氨基)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺三盐酸盐(1132)的制备的制备

[1884]



(1132)

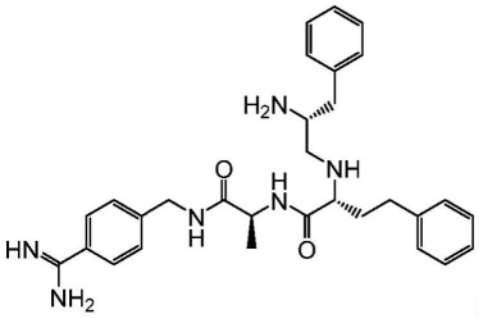
[1885] 步骤1:通过类似于用于化合物1130的步骤1的方法合成(5-(((R)-1-(((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基)戊基)氨基甲酸叔丁酯(461.4mg,63%收率)。

[1886] 步骤2:通过类似于用于化合物1119的方法合成((4-(((S)-2-((R)-2-((5-氨基戊基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(粗)。

[1887] 步骤3:通过类似于用于化合物1130的步骤2的方法合成(R)-2-((5-氨基戊基)氨基)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺(18.4mg,两步中21%的收率),除了通过反相HPLC(5-45-75-90% MeCN-H_2O)纯化粗产物(18.4mg,两步中21%的收率)。

[1888] 实施例28:(R)-2-(((R)-2-氨基-3-苯基丙基)氨基)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)

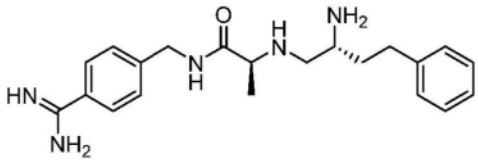
氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺,三-三氟乙酸盐(1144)的制备

[1889] 

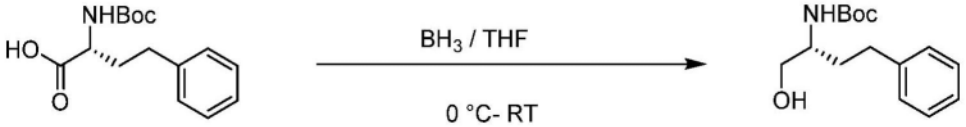
(1144)

[1890] 通过类似于用于化合物1132的方法合成(R)-2-(((R)-2-氨基-3-苯基丙基)氨基)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺,除了通过反相HPLC条件(5-60-90% MeCN-H_2O)纯化粗产物;(13.6mg,在三步中12%的收率)。

[1891] 实施例29:(S)-2-(((R)-2-氨基-4-苯基丁基)氨基)-N-(4-甲脒基苄基)丙酰胺二盐酸盐(1013)的制备

[1892] 

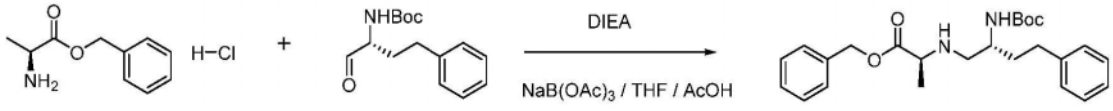
(1013)



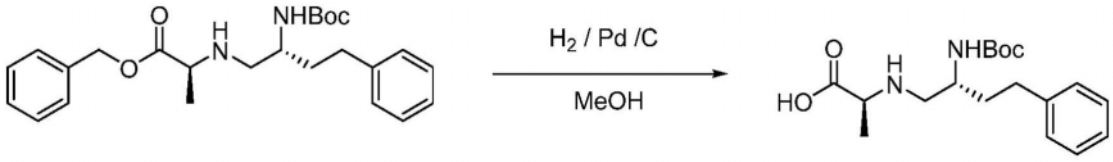
[1893] 步骤1:在0℃下在冰浴中在N_2下用1M硼烷-四氢呋喃络合物溶液(4.2mL,4.2mmol)处理(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酸(694.9mg,2.49mmol)在THF(1mL)中的溶液。温和地产生气体。将反应温热至室温同时搅拌4h。通过注射器缓慢加入H_2O。剧烈地产生气体。在加入30mL饱和NH_4Cl溶液后,用30mL CH_2Cl_2萃取所得混合物(3次)。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),真空过滤,并在真空下蒸发。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化提供(R)-(1-羟基-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(263.4mg,40%收率)。

[1894] 

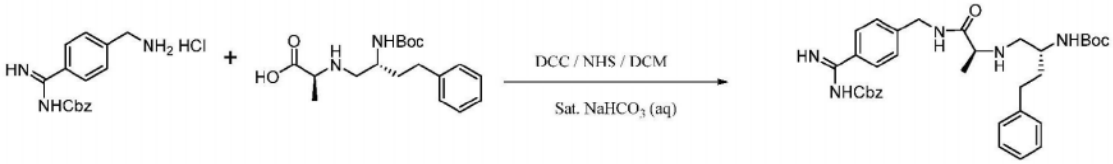
[1895] 步骤2:在0℃下用戴斯-马丁氧化剂(468.9mg,1.10mmol,1.1当量)处理(R)-(1-羟基-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(263.4mg,0.993mmol)在CH_2Cl_2(17mL)中的溶液。在相同温度下搅拌反应2.5h。反应变成不透明并在室温下加入1M $Na_2S_2O_3$(20mL)和1M$NaHCO_3$(20mL)的溶液中。在室温下搅拌所得混合物15min并变成无色。分离有机物并用CH_2Cl_2(2x 20mL)萃取水层。合并有机层,用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤一次,经Na_2SO_4干燥,真空过滤,并在真空下蒸发。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化提供(R)-(1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(199mg,76%)。

[1896] 

[1897] 步骤3:用L-丙氨酸苄酯盐酸盐(102.6mg,0.476mmol)、然后用DIEA(240μL,1.38mmol)处理(R)-(1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(199mg,0.756mmol)在THF(1.8mL)中的溶液。用$NaBH(OAc)_3$(148.6mg,0.701mmol)和HOAc(85μL,1.49mmol)处理所得无色溶液。用N_2吹扫后,将瓶加盖。在室温下搅拌反应4h并用约20mL饱和$NaHCO_3$溶液淬灭反应。用20mL CH_2Cl_2萃取所得混合物(3次)。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),真空过滤,并在真空下蒸发。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化提供((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁基)-L-丙氨酸苄酯(127mg,63%收率)。

[1898] 

[1899] 步骤4:通过类似于用于化合物1130的步骤2的方法合成((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁基)-L-丙氨酸(99mg,100%收率)。

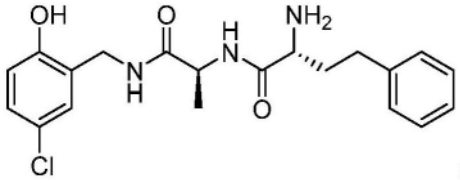
[1900] 

[1901] 步骤5:通过类似于用于化合物1119的方法合成((R)-1-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(66.8mg,38%收率),除了通过层析(10% MeOH-CH_2Cl_2)纯化粗产物。

[1902] 步骤6:通过类似于用于化合物1119的方法合成((4-(((S)-2-(((R)-2-氨基-4-苯基丁基)氨基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯,除了通过快速层析(10% MeOH-CH_2Cl_2,和然后5%7N NH_3在MeOH-CH_2Cl_2中的溶液)纯化粗产物。这个程序产生15.1mg(27%收率)的物质。

[1903] 步骤7:通过类似于用于化合物1130的步骤2的方法合成(S)-2-(((R)-2-氨基-4-苯基丁基)氨基)-N-(4-甲脒基苄基)丙酰胺(即化合物1013),除了通过类似于用于化合物1140的反相HPLC(2-15-35-90% MeCN-H_2O)纯化粗产物。这个程序产生10.3mg(72%收率)的物质。

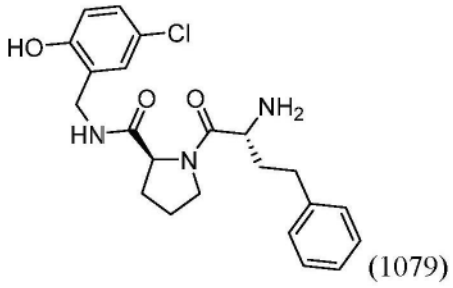
[1904] 实施例30:(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺盐酸盐(1031)的制备

[1905] 

(1031)

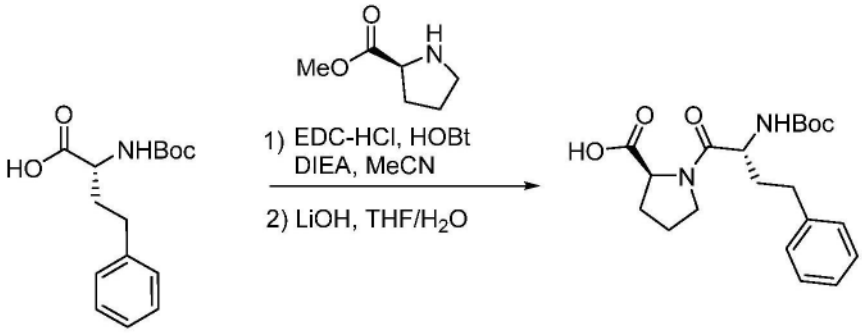
[1906] 按照针对化合物1119步骤1-4报道的类似程序使用适当的起始物料物料制备(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺。

[1907] 实施例31:(S)-1-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰基)-N-(5-氯-2-羟基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1079)的制备



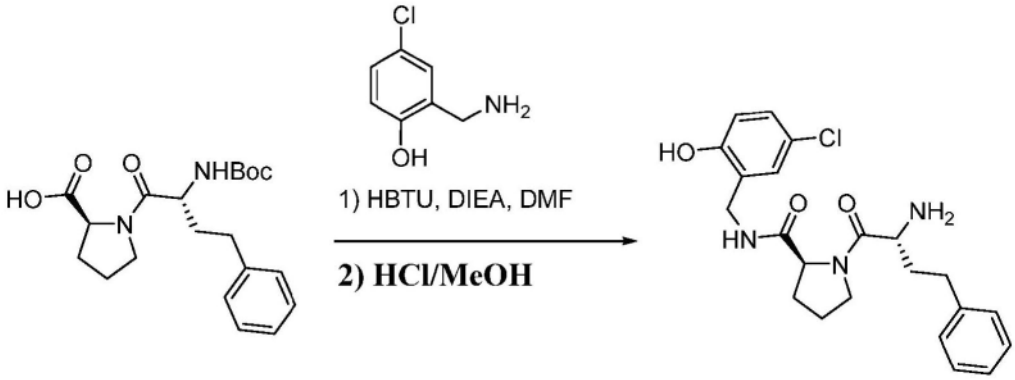
(1079)

[1908]



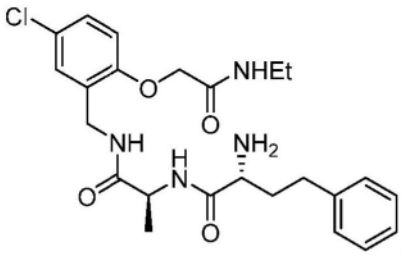
[1909] 步骤1-2:按照与化合物1028类似的程序但采用步骤1-2使用适当的起始物料物料制备((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-脯氨酸。

[1910]



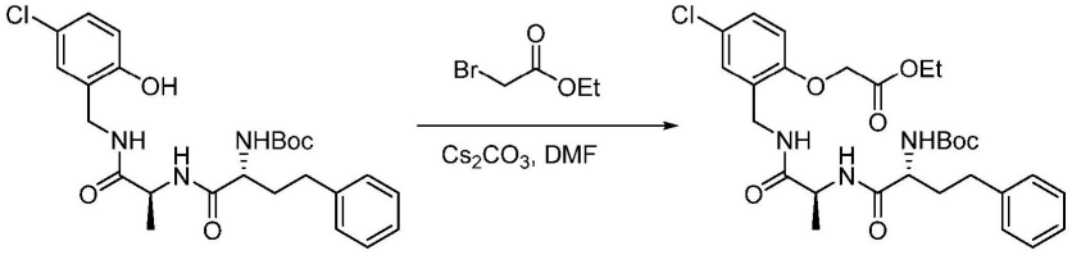
[1911] 步骤3-4:按照针对化合物1060步骤2报道的类似程序使用适当的起始物料物料制备(S)-1-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰基)-N-(5-氯-2-羟基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[1912] 实施例32:(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-氯-2-(2-(乙基氨基)-2-氧代乙氧基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺,三氟乙酸盐(1137)的制备



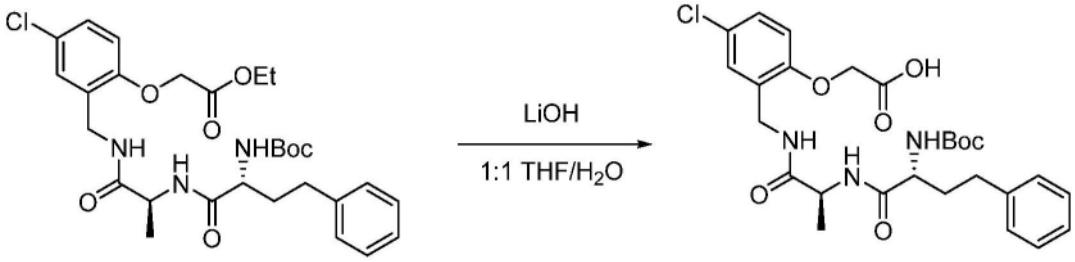
(1137)

[1913]



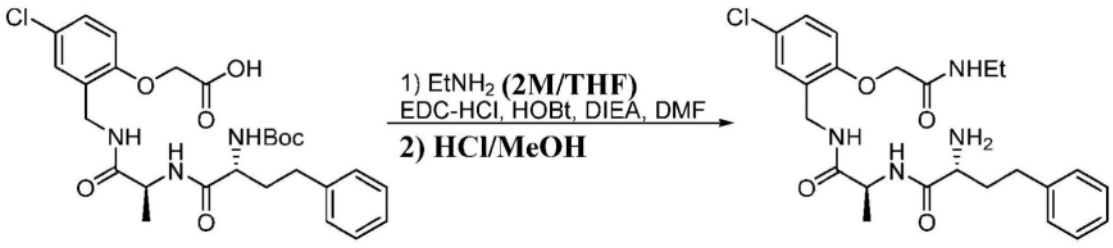
[1914] 步骤1:将((R)-1-(((S)-1-((5-氯-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(436mg,0.89mmol,如对于化合物1031制备)悬浮在DMF(4mL)中并用溴乙酸乙酯(148μL,1.34mmol)和Cs_2CO_3(725mg,2.23mmol)处理。使反应混合物搅拌18h,然后用EtOAc稀释并用H_2O、5%LiCl水溶液和盐水洗涤。经$MgSO_4$干燥有机层并在真空下浓缩,然后通过层析(40-80% EtOAc-已烷)纯化以产生为白色粉末的2-(4-氯-2-((4S,7R)-4,11,11-三甲基-3,6,9-三氧代-7-苯乙基-10-氧杂-2,5,8-三氮杂十二烷基)苯氧基)乙酸乙酯(370mg,72%收率)。

[1915]



[1916] 步骤2:用2-(4-氯-2-((4S,7R)-4,11,11-三甲基-3,6,9-三氧代-7-苯乙基-10-氧杂-2,5,8-三氮杂十二烷基)苯氧基)乙酸乙酯(370mg,0.64mmol)、LiOH(31mg,1.28mmol)、THF(3mL)和H_2O(3mL)填充反应容器。使反应混合物在室温下搅拌4h,然后在真空下除去THF并用10% $KHSO_4$水溶液(3mL)处理残余物。过滤所得ppt并用水和己烷洗涤以提供为白色固体的2-(4-氯-2-((4S,7R)-4,11,11-三甲基-3,6,9-三氧代-7-苯乙基-10-氧杂-2,5,8-三氮杂十二烷基)苯氧基)乙酸(281mg,80%收率)。

[1917]

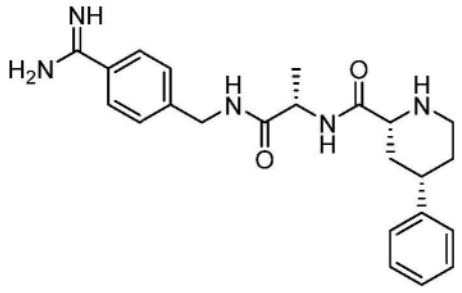


[1918] 步骤3-4:将2-(4-氯-2-((4S,7R)-4,11,11-三甲基-3,6,9-三氧代-7-苯乙基-10-氧杂-2,5,8-三氮杂十二烷基)苯氧基)乙酸(24mg,0.04mmol)和HOBt(5.9mg,0.044mmol)溶解于DMF(1mL)中。然后一次性加入EDC(8.4mg,0.044mmol),然后加入乙胺(2M在THF中,150μ

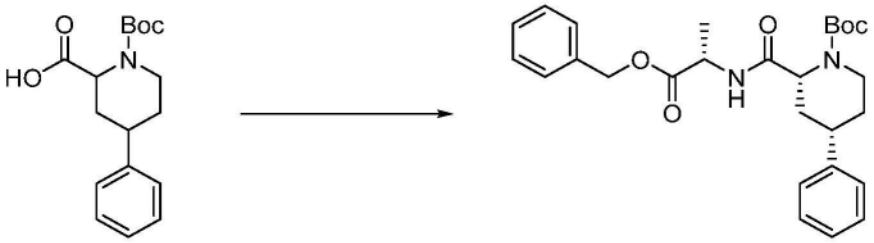
L)和DIEA(21μL,0.12mmol)。使所得溶液在室温下搅拌60h。然后用EtOAc稀释反应混合物,用10% $KHSO_4$水溶液、5% LiCl水溶液、饱和$NaHCO_3$(x2)和盐水洗涤。用HCl/MeOH处理粗混合物并通过硅藻土过滤,然后通过制备型HPLC(5%至95% MeCN/H_2O,含0.1% TFA)纯化以提供为白色固体的(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-氯-2-(2-(乙基氨基)-2-氧代乙氧基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺(2.4mg,11%收率)。

[1919] 实施例33.(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1230)的制备

[1920]



(1230)

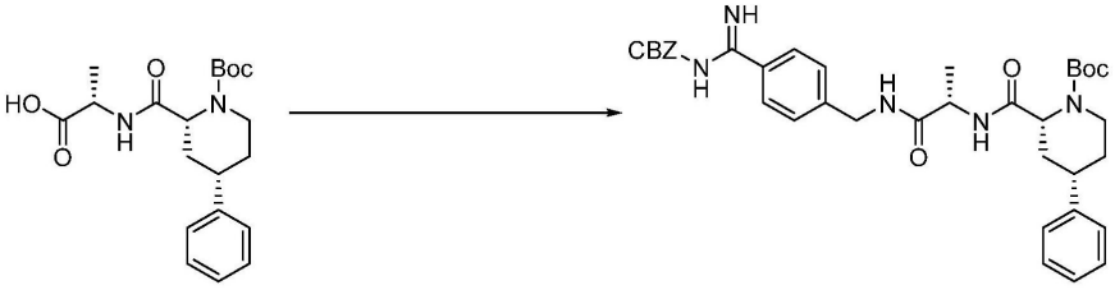


[1921] 步骤1:向(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基哌啶-2-甲酸(5.0g,16.4mmol)在MeCN(300mL,0.05M)中的溶液中加入HOBt(2.g,3.77mmol)、DIEA(11.4mL,13.7mmol)和EDC(2.8g,3.77mmol)。在室温下搅拌30min后,加入L-丙氨酸苄酯盐酸盐(814mg,18mmol)并搅拌16h。在真空下浓缩反应混合物并用EtOAc和10% $KHSO_4$溶液分配残余物。分离有机层并用H_2O和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。经无水Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过层析纯化残余物(0-20%EtOAc-己烷;由柱洗脱出第三个UV活性物质)以提供(2R,4S)-2-(((S)-1-(苄基氧基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.59g,34%收率)。

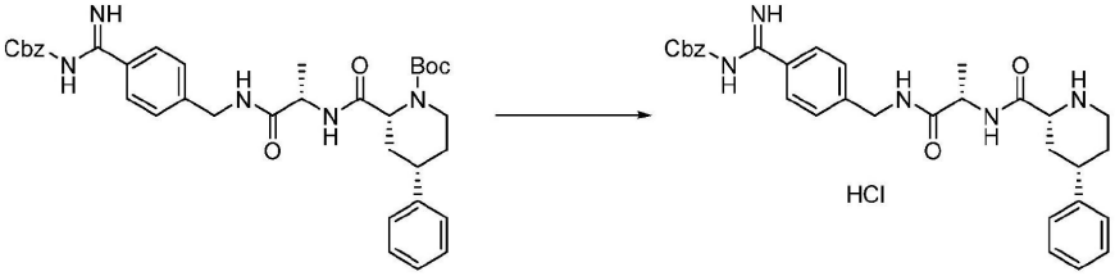
[1922]



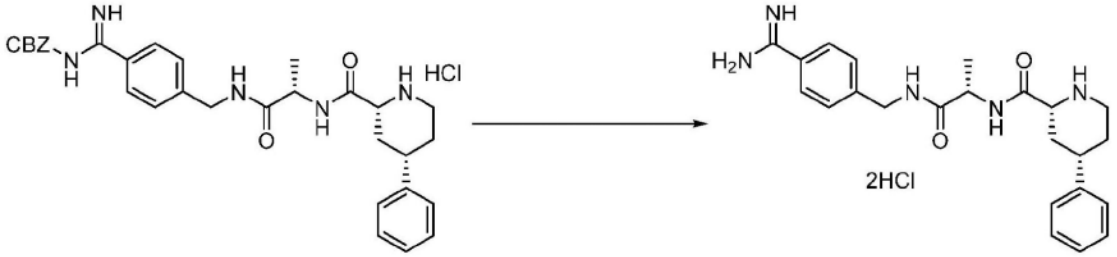
[1923] 步骤2:采用Ar流将(2R,4S)-2-(((S)-1-(苄基氧基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.59mg,5.54mmol)脱气2min。加入10% Pd/C(130mg)并抽真空1min。添加H_2气球并监控反应关于起始物料物料的消耗1.5h。通过过滤除去催化剂并蒸发溶液以提供((2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基哌啶-2-羰基)-L-丙氨酸(1.8g,86%)。

[1924] 

[1925] 步骤3:根据针对化合物0194的程序合成(2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯。

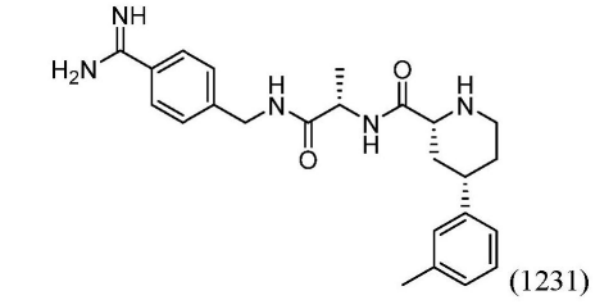
[1926] 

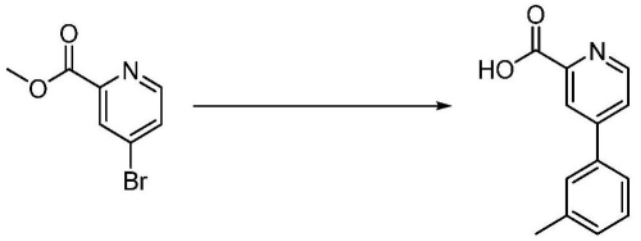
[1927] 步骤4:根据针对化合物0195的程序合成(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4S)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐。

[1928] 

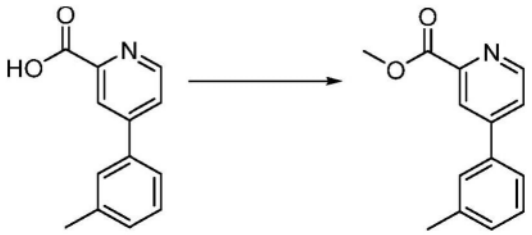
[1929] 步骤5:根据针对化合物0196的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐。

[1930] 实施例34.(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(间甲苯基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1231)的制备

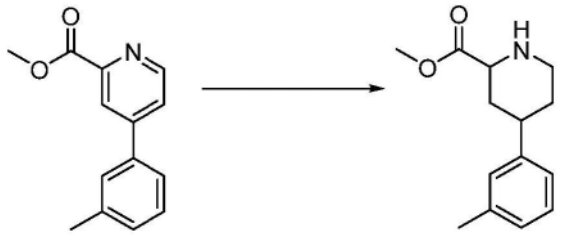
[1931] 
(1231)



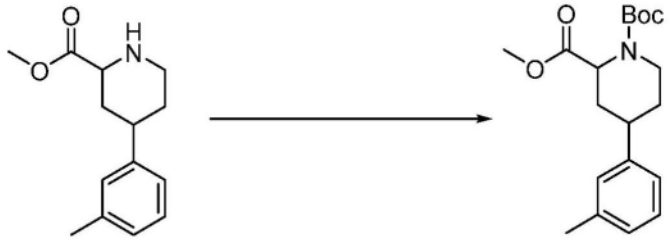
[1932] 步骤1:向二氧杂环己烷:2M K_2CO_3(1:1,总共116ml)的溶液中加入4-溴吡啶甲酸甲酯10.0g(46.29mmol)和间甲苯基硼酸(55.6mmol,1.2当量)。采用Ar流将溶液脱气5min。加入$Pd(PPh_3)_4$(0.05当量)并将溶液回流48h。通过蒸发除去二氧杂环己烷,然后在搅拌下加入H_2O(50ml)和EtOAc(100ml)。分离水层,并通过加入固体$KHSO_4$将pH调节至大约5。通过过滤收集产物,用H_2O洗涤并干燥,提供4-(间甲苯基)吡啶甲酸(9.07g,92%收率)。

[1933] 

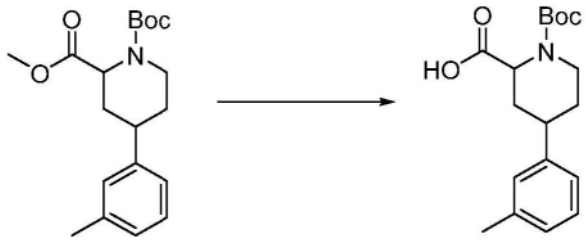
[1934] 步骤2:向4-(间甲苯基)吡啶甲酸(9.05g.,42.4mmol)在无水MeOH(50ml)中的溶液中加入H_2SO_4(5ml),同时回流24h。通过蒸发除去MeOH并在饱和$NaHCO_3$和CH_2Cl_2之间分配残余物。经Na_2SO_4干燥有机层并蒸发。柱层析(40% EtOAc/己烷)提供为黄色油的4-(间甲苯基)吡啶甲酸甲酯(6.05g,63%收率)。

[1935] 

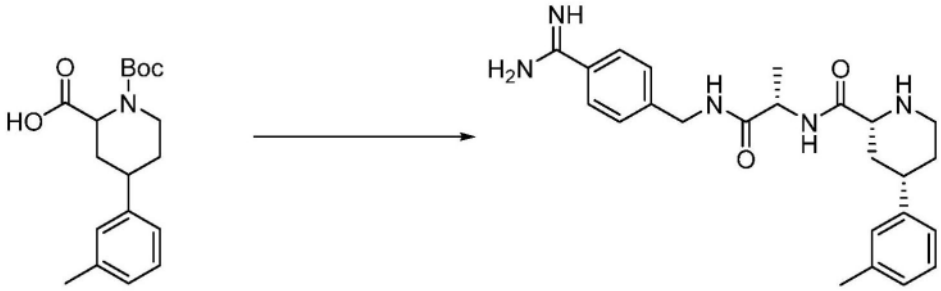
[1936] 步骤3:向乙酸溶液(40ml)中加入4-(间甲苯基)吡啶甲酸甲酯(2.4g,10.6mmol),同时采用Ar脱气2min。加入PtO_2(240mg)并抽真空5min。添加H_2气球,并搅拌26h。通过过滤除去催化剂,然后蒸发。通过层析(1% MeOH-CH_2Cl_2)纯化提供为油的4-(间甲苯基)哌啶-2-甲酸甲酯(1.6g,65%收率)。

[1937] 

[1938] 步骤4:向THF-饱和$NaHCO_3$的溶液(1:1,总共35ml)中加入4-(间甲苯基)哌啶-2-甲酸甲酯(1.6g,6.9mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.05当量,7.25mmol),同时搅拌过夜。通过蒸发除去THF并用CH_2Cl_2(2x 30ml)萃取。经Na_2SO_4干燥有机层并蒸发至干。在接下来的步骤中使用4-(间甲苯基)哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(2.34g,100%收率)。

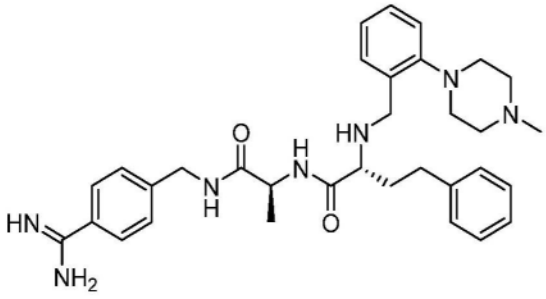
[1939] 

[1940] 步骤5:向THF-H_2O的溶液(1:1,30ml)中加入4-(间甲苯基)哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(2.34g,7.0mmol)和LiOH(35.0mmol,5.0当量),同时搅拌6h。通过蒸发除去THF并用10% $KHSO_4$将pH调节至5。通过过滤收集产物,用H_2O洗涤并干燥。1-(叔丁氧基羰基)-4-(间甲苯基)哌啶-2-甲酸(1.81g,81%收率)为浅黄色固体。

[1941] 

[1942] 步骤6-11:根据用于化合物(1230)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(间甲苯基)哌啶-2-甲酰胺。接下来使用在步骤6中由柱洗脱出的第三个UV活性物质。

[1943] 实施例35.(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1232)的制备

[1944] 

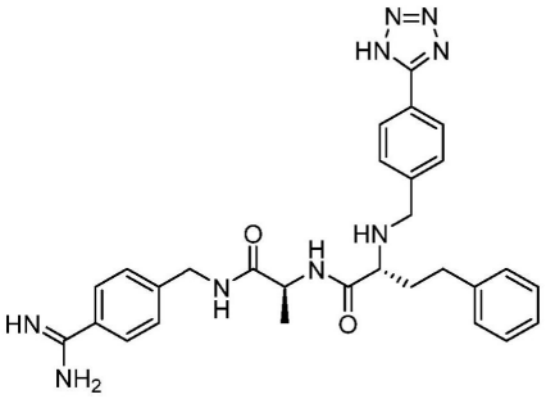
(1232)

[1945] 步骤1:根据针对化合物1130步骤2的程序合成(亚氨基(4-(((S)-2-((R)-2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯。

[1946] 步骤2:根据针对化合物1130步骤3的程序进行的(亚氨基(4-(((S)-2-((R)-2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯的脱保护提供(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺。

[1947] 步骤3:根据针对化合物(1368)步骤2的程序形成(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐。

[1948] 实施例36.(R)-2-((4-(1H-四唑-5-基)苄基)氨基)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1233)的制备

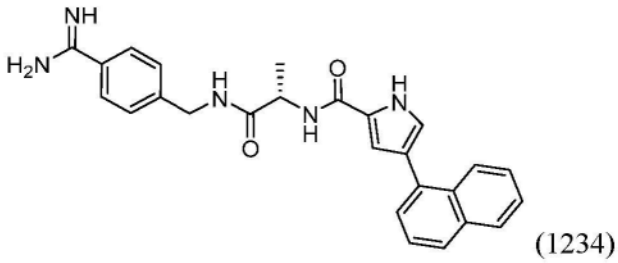
[1949] 

(1233)

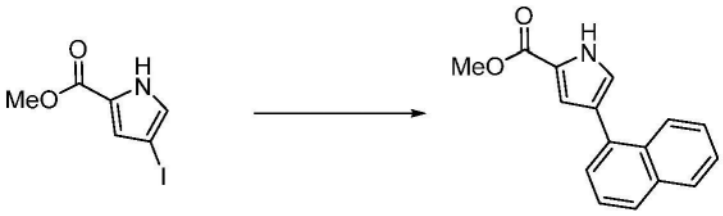
[1950] 步骤1:根据针对化合物1130步骤2的程序合成((4-(((S)-2-((R)-2-((4-(1H-四唑-5-基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯。

[1951] 步骤2:根据针对化合物1130步骤3的程序将((4-(((S)-2-((R)-2-((4-(1H-四唑-5-基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯脱保护。通过反相HPLC(5-75-90% MeCN-H_2O)纯化提供(R)-2-((4-(1H-四唑-5-基)苄基)氨基)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐。

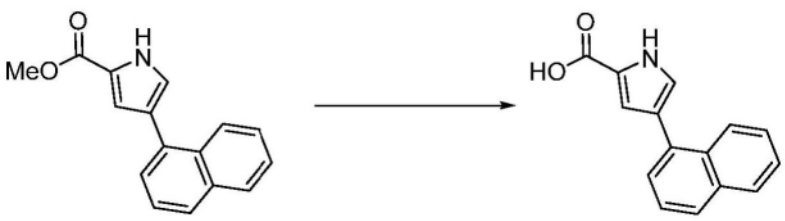
[1952] 实施例37.(S)-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺(1234)的制备

[1953] 

(1234)



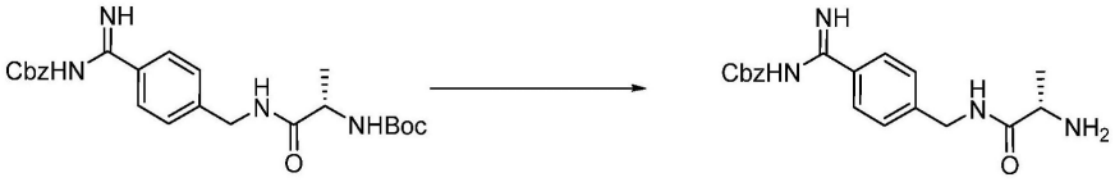
[1954] 步骤1:在配备有搅拌棒和隔片的50mL圆底烧瓶中加入4-碘-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(300mg,1.19mmol)、1-萘基硼酸(246mg,1.43)、$Pd(OAc)_2$(13mg,0.06mmol)、碳酸钾(330mg,2.39mmol)、丙酮(2.7mL)和水(1.3mL)。通过将N_2鼓泡通过溶液5min将所得混合物脱气。然后将反应加热至75℃持续5h。在冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应溶液,用EtOAc洗脱,浓缩并通过层析使用EtOAc-己烷纯化以提供为无色固体的4-(萘-1-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(260mg,86%收率)。

[1955] 

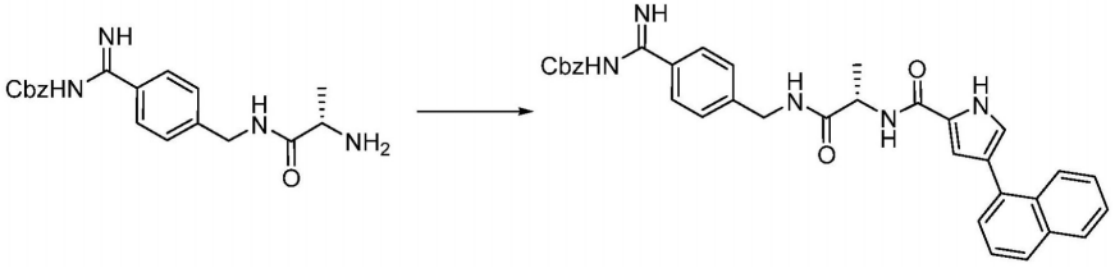
[1956] 步骤2:根据针对化合物(1328)步骤1的程序由4-(萘-1-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(260mg,1.03mmol)合成4-(萘-1-基)-1H-吡咯-2-甲酸(180mg,82%)。

[1957] 

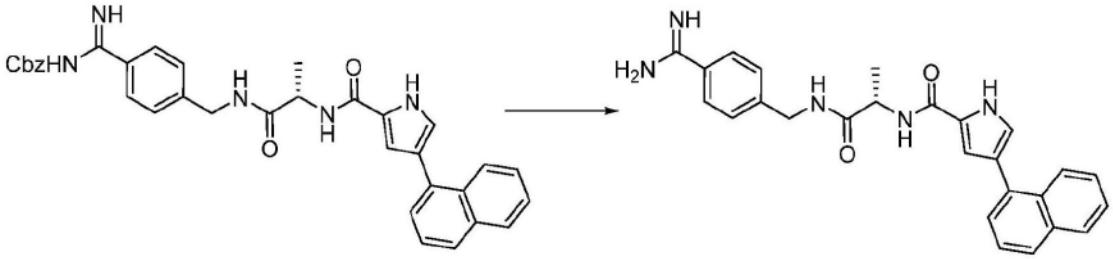
[1958] 步骤3:向(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸(300mg,1.58mmol)在CH_2Cl_2(11mL)中的溶液中加入NHS(200mg,1.74mmol),在环境温度下搅拌直到溶解。加入DCC(359mg,1.74mmol)并搅拌1.0h。将该混合物倾倒入含饱和$NaHCO_3$(10mL)和((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐(540mg,1.90mmol)的分液漏斗中,然后摇动5min。经无水Na_2SO_4床过滤有机层并蒸发至干。使用EtOAc-己烷的快速层析提供为固体的(S)-(1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(560mg,80%收率)。

[1959] 

[1960] 步骤4:根据针对化合物(1304)步骤6的程序由(S)-(1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(560mg,1.23mmol)合成(S)-((4-((2-氨基丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐(380mg,90%)。

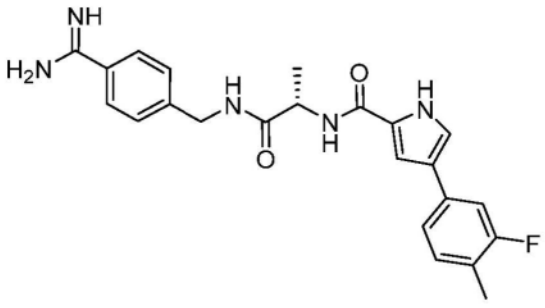
[1961] 

[1962] 步骤5:根据针对化合物(1304)步骤7的程序由(S)-((4-((2-氨基丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐(60mg,0.17mmol)合成(S)-(亚氨基(4-((2-(4-(萘-1-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯(35mg,45%收率)。

[1963] 

[1964] 步骤6:根据针对化合物(1304)步骤4的程序由(S)-(亚氨基(4-((2-(4-(萘-1-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯(35mg,0.06mmol)合成(S)-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺(25.3mg,94%收率)。

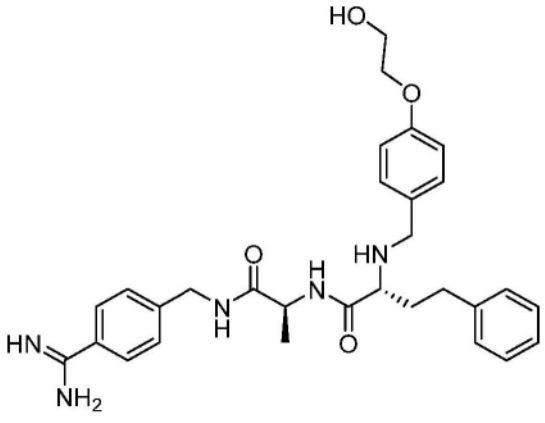
[1965] 实施例38.(S)-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-吡咯-2-甲酰胺(1235)的制备

[1966] 

(1235)

[1967] 根据针对化合物(1234)的程序合成(S)-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-吡咯-2-甲酰胺。

[1968] 实施例39.(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-(2-羟基乙氧基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1236)的制备

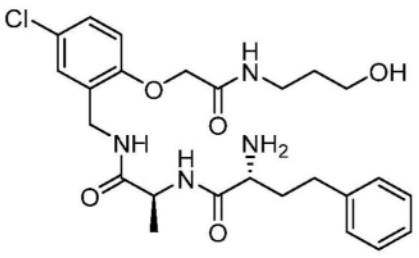
[1969] 

(1236)

[1970] 步骤1:根据针对化合物1130步骤2的程序合成((4-(((S)-2-((R)-2-((4-(2-羟基乙氧基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯。

[1971] 步骤2:根据针对化合物1130步骤3的程序将((4-(((S)-2-((R)-2-((4-(2-羟基乙氧基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯脱保护。通过反相HPLC(5-75-90% MeCN-H_2O)纯化提供(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-(2-羟基乙氧基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐。

[1972] 实施例40.(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-氯-2-(2-((3-羟基丙基)氨基)-2-氧代乙氧基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺盐酸盐(1237)的制备



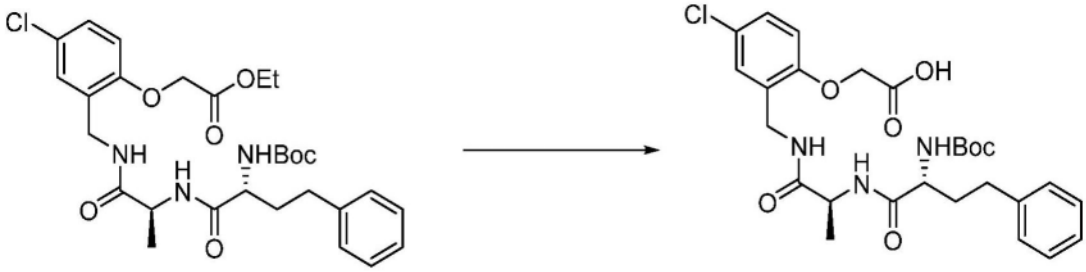
(1237)

[1973]



[1974] 步骤1:将((R)-1-(((S)-1-((5-氯-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(436mg,0.89mmol,如对于化合物1031制备)悬浮于DMF(4mL)中并用溴乙酸乙酯(148μL,1.34mmol)和Cs_2CO_3(725mg,2.23mmol)处理。使反应混合物搅拌18h,然后用EtOAc稀释并用H_2O、5% LiCl水溶液和盐水洗涤。经$MgSO_4$干燥有机层并在真空下浓缩,然后通过层析(40-80% EtOAc-己烷)纯化以提供为白色粉末的2-(4-氯-2-((4S,7R)-4,11,11-三甲基-3,6,9-三氧代-7-苯乙基-10-氧杂-2,5,8-三氮杂十二烷基)苯氧基)乙酸乙酯(370mg,72%收率)。

[1975]



[1976] 步骤2:向反应容器中装入2-(4-氯-2-((4S,7R)-4,11,11-三甲基-3,6,9-三氧代-7-苯乙基-10-氧杂-2,5,8-三氮杂十二烷基)苯氧基)乙酸乙酯(370mg,0.64mmol)、LiOH(31mg,1.28mmol)、THF(3mL)和H_2O(3mL)。使反应混合物在室温下搅拌4h,然后在真空下除去THF并用10% $KHSO_4$水溶液(3mL)处理残余物。过滤所得ppt并用水和己烷洗涤以提供为白色固体的2-(4-氯-2-((4S,7R)-4,11,11-三甲基-3,6,9-三氧代-7-苯乙基-10-氧杂-2,5,8-三氮杂十二烷基)苯氧基)乙酸(281mg,80%收率)。

[1977]



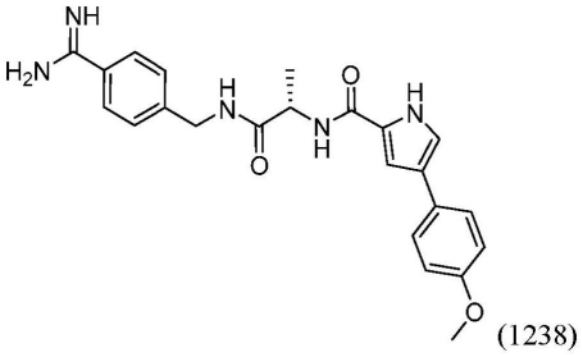
[1978] 步骤3:将2-(4-氯-2-((4S,7R)-4,11,11-三甲基-3,6,9-三氧代-7-苯乙基-10-氧杂-2,5,8-三氮杂十二烷基)苯氧基)乙酸(51mg,0.09mmol)和NHS(14mg)溶解于ACN(1mL)。

然后一次性加入DCC(14mg,0.1mmol),然后加入3-氨基丙烷-1-醇(22μL,0.29mmol)和DIEA(47μL,0.27mmol)。使所得溶液在室温下搅拌16h。然后用EtOAc稀释反应混合物,用10%$KHSO_4$水溶液、盐水和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩,然后通过层析(7-9%MeOH-CH_2Cl_2)纯化以提供为无色油的((R)-1-(((S)-1-((5-氯-2-(2-((3-羟基丙基)氨基)-2-氧代乙氧基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25mg,44%收率)。

[1979] 

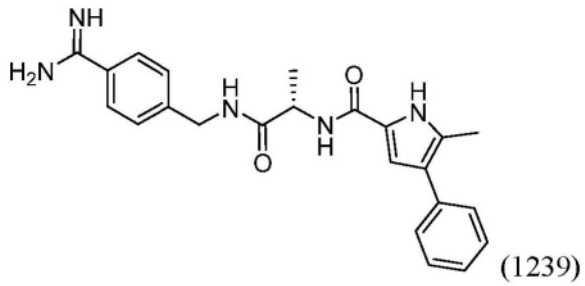
[1980] 步骤4:根据针对化合物1119步骤4的程序将((R)-1-(((S)-1-((5-氯-2-(2-((3-羟基丙基)氨基)-2-氧代乙氧基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸酯脱保护以提供为白色固体的标题化合物(21mg,95%收率)。

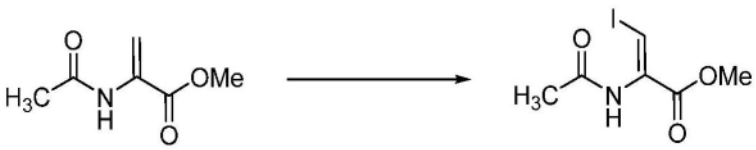
[1981] 实施例41.(S)-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1238)的制备

[1982] 
(1238)

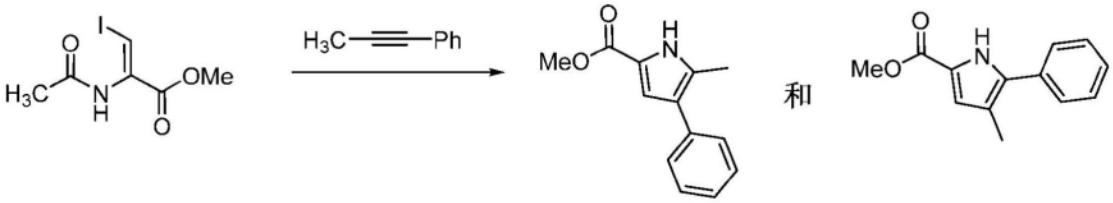
[1983] 根据针对化合物(1234)的程序合成(S)-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯-2-甲酰胺三氟乙酸盐,除了使用反相HPLC纯化最终的产物。

[1984] 实施例42.(S)-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-5-甲基-4-苯基-1H-吡咯-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1239)的制备

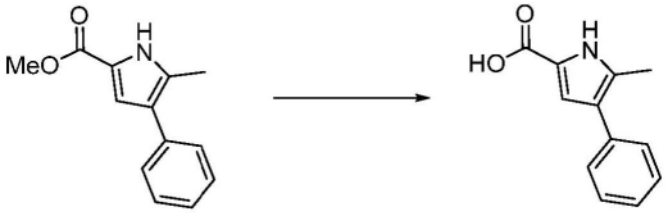
[1985] 
(1239)



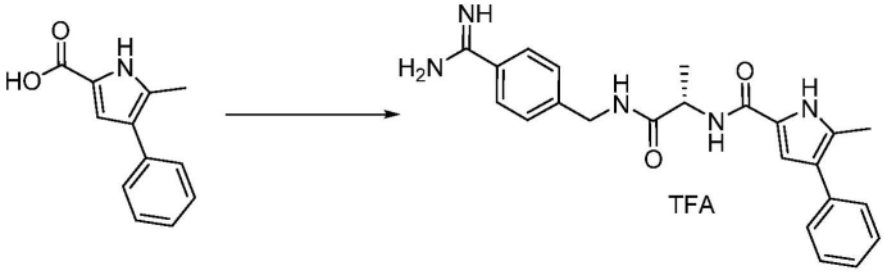
[1986] 步骤1:将NIS(3.77g,16.7mmol)加入2-乙酰胺基丙烯酸甲酯(2g,13.9mmol)在2%TFA/CH_2Cl_2(74mL,含1.5mL TFA)中的搅拌溶液中。在环境温度下搅拌混合物过夜。经冰浴冷却混合物,然后缓慢加入三乙胺(6mL)。使混合物进一步搅拌1h。浓缩混合物并溶于CH_2Cl_2,用1M $KHSO_4$、水和盐水洗涤,然后浓缩并通过在硅胶上的层析(己烷/乙酸乙酯1:1)纯化以获得为黄棕色固体的(Z)-2-乙酰胺基-3-碘丙烯酸甲酯(1.50g,40%收率)。

[1987] 

[1988] 步骤2:将(Z)-2-乙酰胺基-3-碘丙烯酸甲酯(500mg,1.86mmol)、LiCl(78.4mg,1.86mmol)、K_2CO_3(1.28g,9.29mmol)和$Pd(OAc)_2$(42mg,0.18mmol)溶解于DMF(18mL)中并用丙-1-炔-1-基苯(648mg,5.57mmol)处理。将溶液脱气,置于氩气气氛下并在搅拌下加热至65℃持续12h。过滤溶液以除去固体,用EtOAc(50mL)稀释,用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥有机层。在真空下浓缩后,层析(EtOAc-己烷)获得5-甲基-4-苯基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(85mg,30%收率)和副产物(75mg,25%收率)。

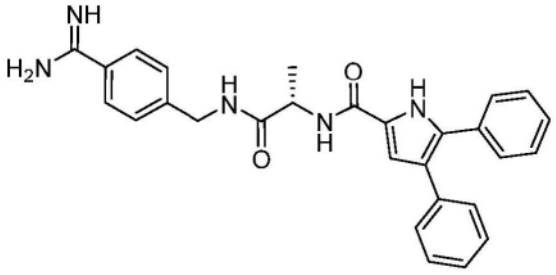
[1989] 

[1990] 步骤3:根据针对化合物(1328)步骤1的程序由5-甲基-4-苯基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(45mg,0.21mmol)合成5-甲基-4-苯基-1H-吡咯-2-甲酸(40mg,85%收率)。

[1991] 

[1992] 步骤4:根据针对化合物(1234)步骤5至步骤6的程序合成(S)-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-5-甲基-4-苯基-1H-吡咯-2-甲酰胺三氟乙酸盐,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

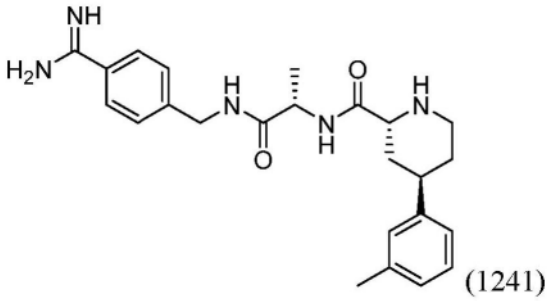
[1993] 实施例43.(S)-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4,5-二苯基-1H-吡咯-2-甲酰胺(1240)的制备

[1994] 

(1240)

[1995] 根据针对化合物(1239)的程序合成(S)-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4,5-二苯基-1H-吡咯-2-甲酰胺。

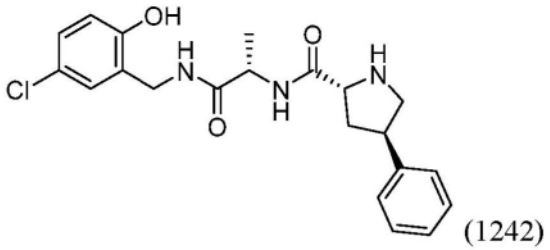
[1996] 实施例44.(2R,4R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(间甲苯基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1241)的制备

[1997] 

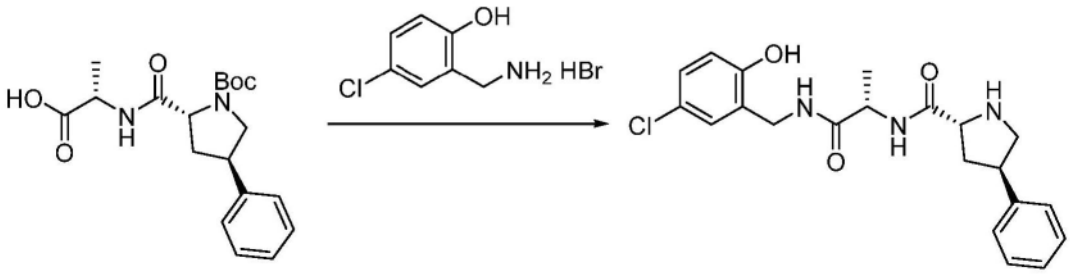
(1241)

[1998] 根据针对化合物(1231)(9)的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(间甲苯基)哌啶-2-甲酰胺。接下来使用在步骤6中由柱洗脱出的第一个UV活性物质。

[1999] 实施例45.(2R,4R)-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺(1242)的制备



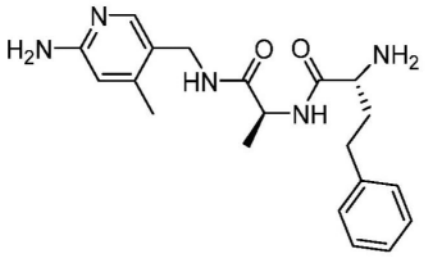
(1242)

[2000] 

[2001] 步骤1-2:在0℃下向((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(22mg,0.06mmol)和2-(氨基甲基)-4-氯苯酚氢溴酸盐(15mg,0.06mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液中加入HBTU(349mg,0.92mmol)和DIEA(31μL,mmol)。将反应混合物缓慢温热至环境温度并搅拌2h,然后用EtOAc稀释并用10% $KHSO_4$水溶液和盐水洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩,然后通过层析(70% EtOAc-己烷)纯化以提供为无色油的(2R,

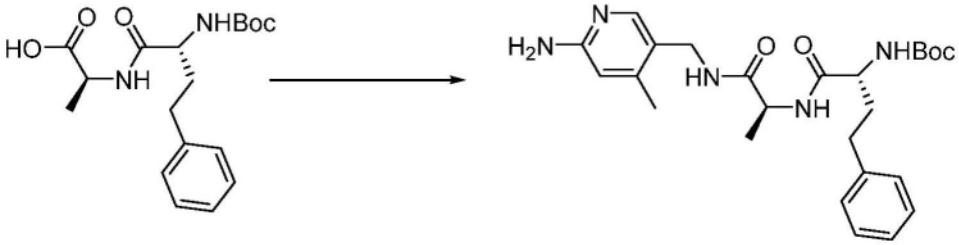
4R)-2-(((S)-1-((5-氯-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。然后将残余物溶解在MeOH(1mL)中并用3M HCl/CPME(2mL)处理。在4h后,浓缩反应混合物并通过层析(7% MeOH/CH_2CL_2,含2.5%7NNH_3-MeOH)纯化以产生为白色固体的标题化合物(12.2mg,经两步51%的收率)。

[2002] 实施例46.(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1243)的制备



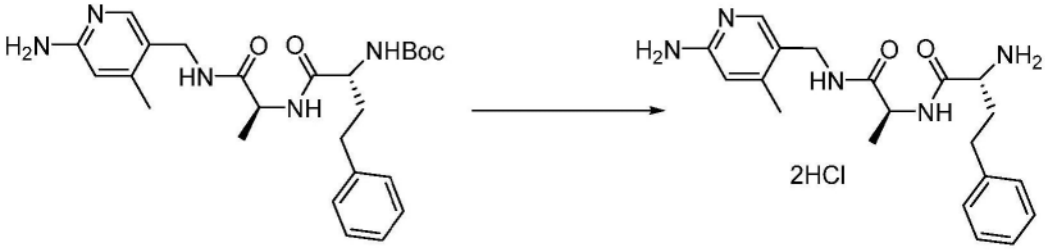
(1243)

[2003]



[2004] 步骤1:在Ar下向((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸(152mg,0.43mmol)在无水DMF(3.5mL)中的溶液中加入DIEA(0.10mL,0.57mmol)和5-(氨基甲基)-4-甲基吡啶-2-胺(65mg,0.47mmol)。在冰上冷却混合物,然后加入HBTU(172mg,0.45mmol):搅拌反应30min,然后在2-8℃下存放过夜。在真空中浓缩反应混合物,然后将残余物溶解在EtOAc中并用H_2O、稀$NaHCO_3$溶液和盐水洗涤。干燥溶液(Na_2SO_4)并在真空下浓缩。通过层析用0-10%MeOH-CH_2Cl_2纯化残余物以提供((R)-1-(((S)-1-(((6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25mg,12%收率)。

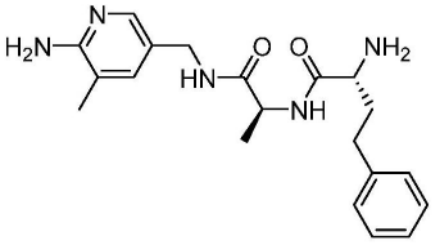
[2005]



[2006] 步骤2:向((R)-1-(((S)-1-(((6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25mg,0.05mol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入HCl-CPME溶液(3M,4mL)。搅拌混合物2h,然后在真空下浓缩。将残余物溶解于MeOH中并在真空下浓缩,然后在H_2O和CH_2Cl_2之间分配。用CH_2Cl_2洗涤H_2O层并在真空下除去挥发物。将水溶液冻干以提供为白色粉末的(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(22.8mg,97%收率;85:15非对映异构体混合物)。

[2007] 实施例47.(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-5-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-

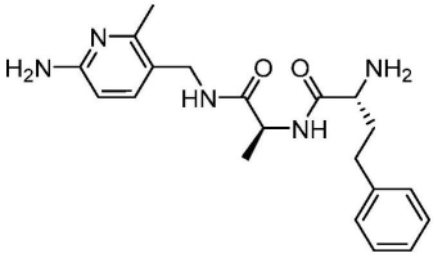
氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1244)的制备

[2008] 

(1244)

[2009] 根据针对化合物(1243)的程序合成(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-5-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐。

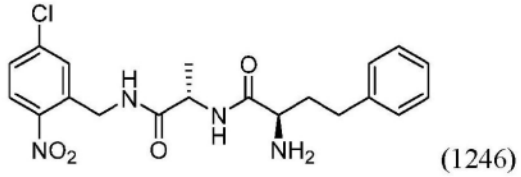
[2010] 实施例48.(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1245)的制备

[2011] 

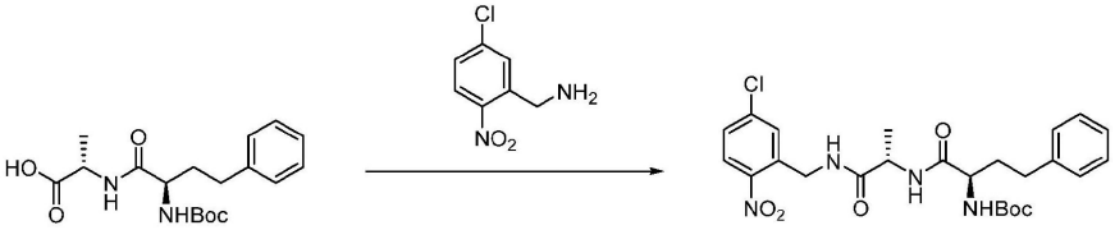
(1245)

[2012] 根据针对化合物(1243)步骤1的程序合成((R)-1-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯,除了在冰浴上搅拌3.5h后加入另外的HBTU(0.34当量)。在中间体纯化后,根据针对化合物(1243)步骤2的程序实现脱保护。

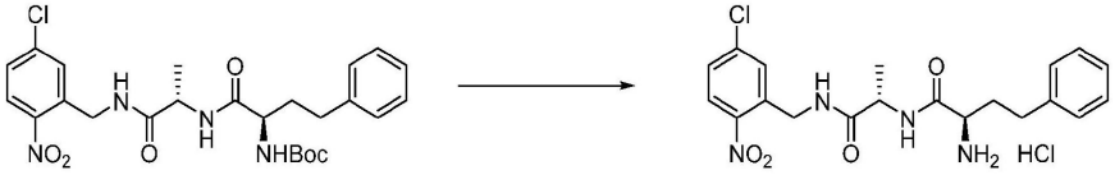
[2013] 实施例49.(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-氯-2-硝基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺盐酸盐(1246)的制备



(1246)

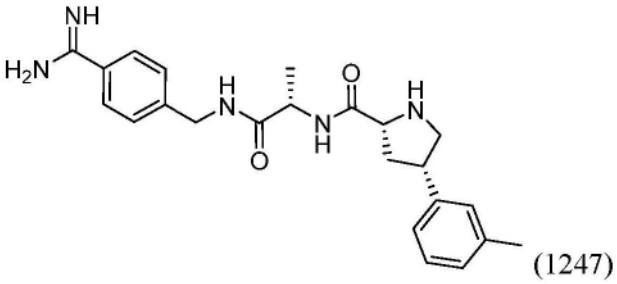
[2014] 

[2015] 步骤1:根据针对化合物(1242)的程序的步骤1使用适当的起始物料物料合成((R)-1-(((S)-1-((5-氯-2-硝基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

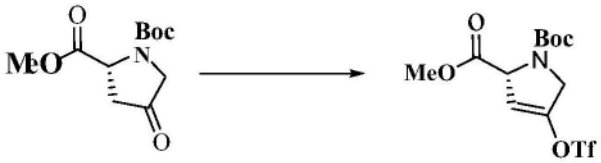
[2016] 

[2017] 步骤2:向((R)-1-(((S)-1-((5-氯-2-硝基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(12mg,0.025mmol)中加入浓HCl/MeOH(1mL)。使反应混合物在环境温度下搅拌过夜,然后蒸发至干。将残余物溶解在H_2O-ACN(~1:1)中并冻干过夜以产生为黄色粉末的(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-氯-2-硝基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺,盐酸盐(8.3mg,73%)。

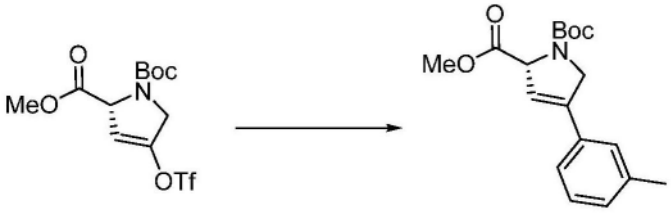
[2018] 实施例50.(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1247)的制备

[2019] 

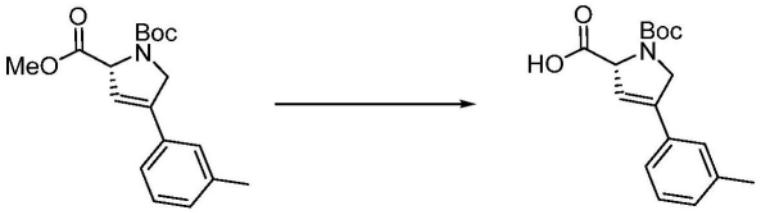
(1247)



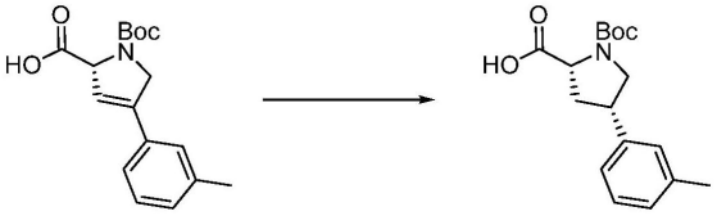
[2020] 步骤1:在Ar下在-78℃下向(R)-4-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(1.50g,6.16mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中缓慢加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(7.40mL,7.40mmol,1M在THF中)。在-78℃下搅拌1h后,加入Comins试剂(2.99g,7.40mmol)/THF(5mL)并继续搅拌另外的1h。在20℃下搅拌反应混合物另外的18h。用20mL水淬灭反应混合物并用乙醚(3x 60mL)萃取。用2N NaOH溶液洗涤合并的萃取物,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过层析(EtOAc-己烷)纯化残余物以提供(R)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(1.85g,80%收率)。

[2021] 

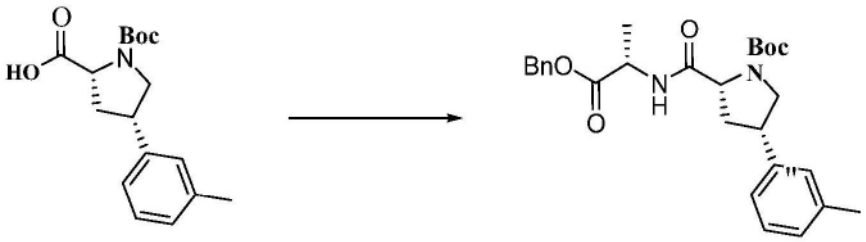
[2022] 步骤2:在配备有搅拌棒和隔片的50mL圆底烧瓶中加入(R)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(400mg,1.06mmol)、间甲苯基硼酸(215mg,1.17)、$Pd(PPh_3)_4$(123mg,0.11mmol)、K_2CO_3(442mg,3.20mmol)、二氧杂环己烷(7.1mL)和水(1.5mL)。通过将N_2鼓泡通过溶液使所得混合物脱气10min。然后将反应加热至80℃持续2h。在冷却至环境温度后,通过硅藻土过滤反应溶液,用EtOAc洗脱,浓缩并通过层析使用EtOAc-己烷纯化以获得为无色固体的(R)-4-(间甲苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(330mg,86%收率)。

[2023] 

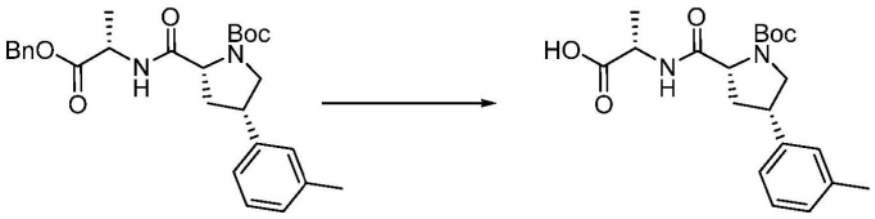
[2024] 步骤3:在环境温度下向(R)-4-(间甲苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(317mg,1mmol)在THF(24mL)、MeOH(12mL)和水(12mL)中的搅拌溶液中加入LiOH(360mg,15mmol)。在环境温度下搅拌所得反应混合物过夜。将12mL的1M HCl加入反应混合物并在真空下除去有机挥发物。用EtOAc(3x 20mL)萃取水层。使用Na_2SO_4充分干燥合并的有机萃取物,过滤并浓缩以获得(R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(间甲苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸(288mg粗物质,95%收率),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[2025] 

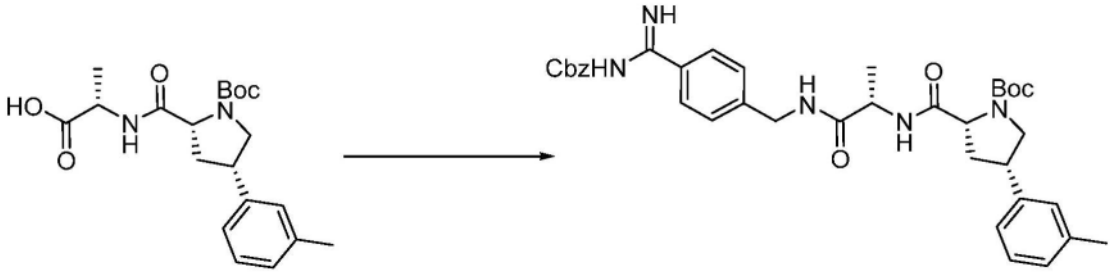
[2026] 步骤4:用Ar气体将(R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(间甲苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸(288mg,0.95mmol)在MeOH(8mL)中的溶液鼓泡5min。将10% Pd/C(28mg)加入反应混合物并在1atm的H_2下搅拌4h。过滤反应混合物(0.2μm针筒过滤器)并在真空下浓缩滤液以提供(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-甲酸(265mg,92%收率)。

[2027] 

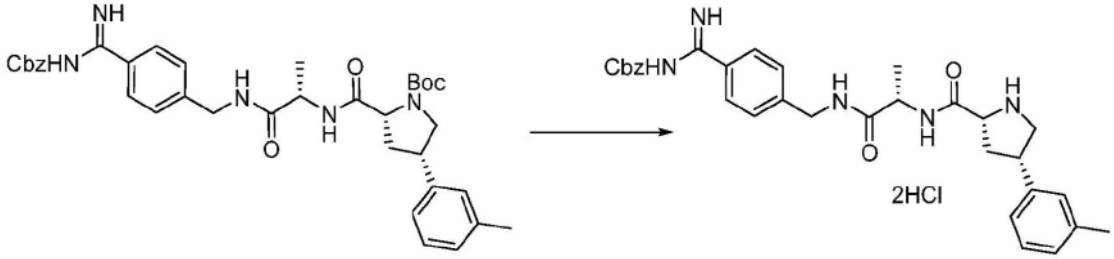
[2028] 步骤5:根据针对化合物(1304)步骤7的程序由(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-甲酸(360mg,1.18mmol)合成(2R,4S)-2-(((S)-1-(苄基氧基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(404mg,74%收率)。

[2029] 

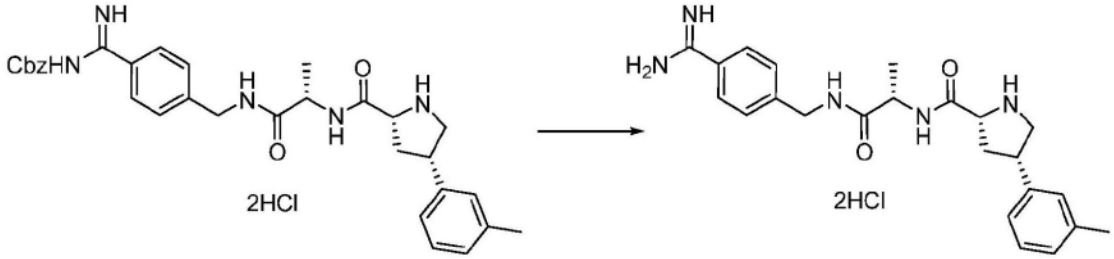
[2030] 步骤6:根据针对化合物(1304)步骤4的程序由(2R,4S)-2-(((S)-1-(苄基氧基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(404mg,0.87mmol)合成(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(300mg,92%收率)。

[2031] 

[2032] 步骤7:根据针对化合物(1234)步骤3的程序由(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(100mg,0.26mmol)合成(2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(154mg,75%收率)。

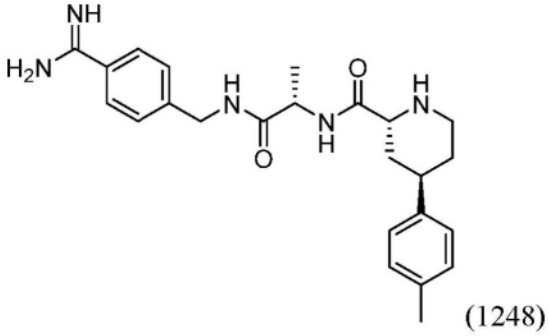
[2033] 

[2034] 步骤8:根据针对化合物(1304)步骤8的程序由(2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(110mg,0.17mmol)合成(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4S)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯二盐酸盐(83mg,90%收率)。

[2035] 

[2036] 步骤9:根据针对化合物(1304)步骤4的程序由(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4S)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯(55mg,0.15mmol)合成(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(64mg,86%)。

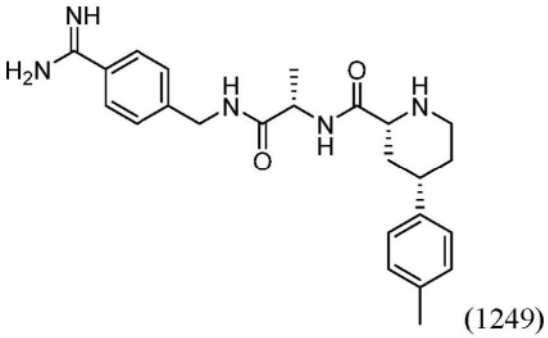
[2037] 实施例51.(2R,4R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(对甲苯基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1248)的制备

[2038] 

(1248)

[2039] 根据针对化合物(1241)的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(对甲苯基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐。接下来使用在步骤6中由柱洗脱出的第一个UV活性物质。

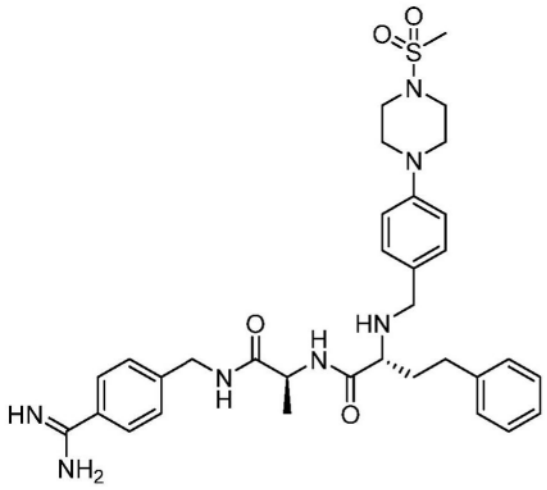
[2040] 实施例52.(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(对甲苯基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1249)的制备

[2041] 

(1249)

[2042] 根据针对化合物(1231)(9)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(对甲苯基)哌啶-2-甲酰胺。接下来使用在步骤6中由柱洗脱出的第三个UV活性物质。

[2043] 实施例53.(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1250)的制备

[2044] 

(1250)



[2045] 步骤1:向4-(哌嗪-1-基)苯甲醛(450.0mg,2.37mmol)在THF(6mL)和CH_2Cl_2(6mL)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(650mg,2.98mmol)。在用N_2吹扫后,在室温下搅拌反应16h。用50mL饱和NH_4Cl溶液淬灭反应并用50mL CH_2Cl_2萃取(3次)。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),真空过滤,并在真空下蒸发。将粗产物溶解于CH_2Cl_2并吸附在硅胶上。通过层析(0-100%EtOAc-己烷)纯化获得4-(4-甲酰基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(632.6mg,92%收率)。

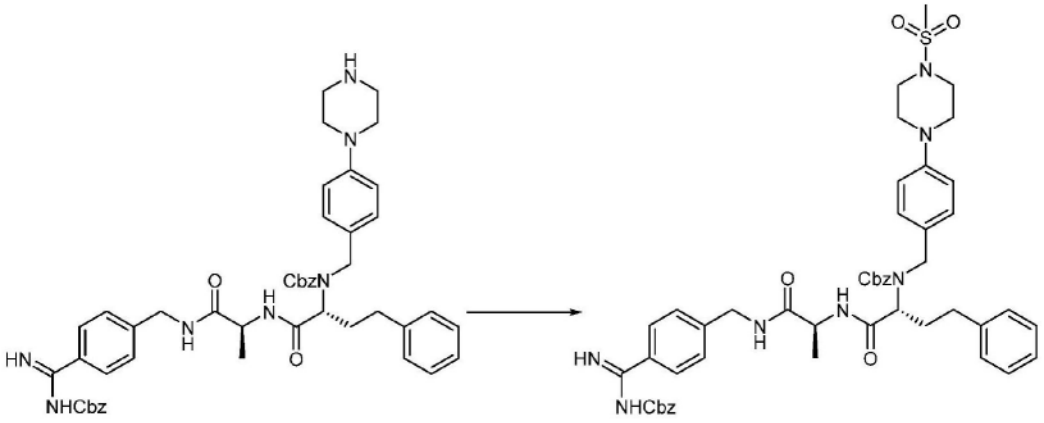
[2046] 步骤2:根据针对化合物1130步骤2的程序合成4-(4-((((R)-1-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-

基)氨基)甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[2047] 步骤3:根据针对化合物1148步骤1的程序合成4-(4-((((苄基氧基)羰基)((R)-1-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基)甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[2048] 步骤4:根据针对化合物1015步骤4的程序进行4-(4-((((苄基氧基)羰基)((R)-1-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基)甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的脱保护,除了通过层析(5%7N NH_3在MeOH-CH_2Cl_2中的溶液)纯化粗产物以获得((R)-1-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)(4-(哌嗪-1-基)苄基)氨基甲酸苄酯。

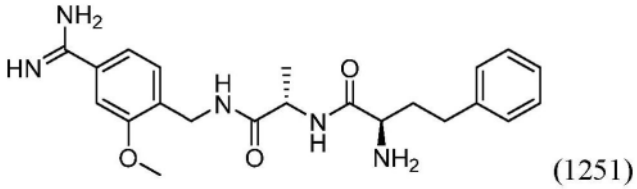
[2049]



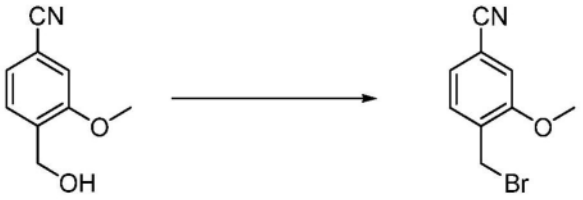
[2050] 步骤5:在0℃下向((R)-1-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)(4-(哌嗪-1-基)苄基)氨基甲酸苄酯(54.4mg,0.066mmol)在DCE(500μL)和TEA(14μL)中的溶液中加入MsCl(6μL)。将反应温热至室温并搅拌16h。用1mL 0.5M NaOH溶液淬灭反应并用20mL CH_2Cl_2萃取(3次)。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),真空过滤,并在真空下蒸发。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-10%MeOH-CH_2Cl_2)纯化获得((R)-1-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苄基)氨基甲酸苄酯。

[2051] 步骤6:根据针对化合物1130步骤3的程序将((R)-1-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苄基)氨基甲酸苄酯脱保护。通过反相HPLC(5-75-90% MeCN-H_2O)纯化获得(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐。

[2052] 实施例54.(R)-2-氨基-N-((S)-1-((4-甲脒基-2-甲氧基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1251)的制备



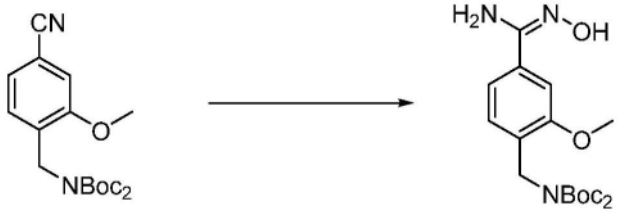
(1251)

[2053] 

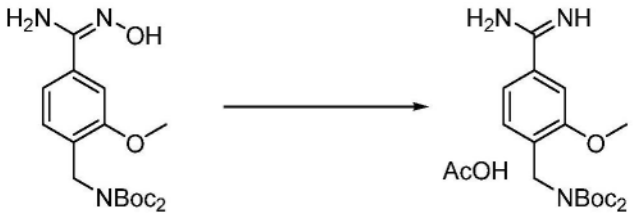
[2054] 步骤1:向干圆底烧瓶中装入4-(羟基甲基)-3-甲氧基苯甲腈(950mg,5.8mmol)、CBr_4(2.12g,6.4mmol)和CH_2Cl_2(20mL),然后冷却至0℃。加入PPh_3(1.68g,6.4mmol)并在环境温度下搅拌反应混合物2h。在完成后,浓缩反应混合物,然后通过层析(40% EtOAc-己烷)纯化以提供为白色粉末的4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲腈(1.1g,85%收率)。

[2055] 

[2056] 步骤2:在干燥圆底烧瓶中在Ar下用己烷洗涤NaH(60%在矿物油中;508mg,12.7mmol)三次。加入无水THF并将悬浮液冷却至0℃。加入4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲腈(1.1g,4.88mmol)的溶液,然后逐滴加入THF中的亚氨基二甲酸二叔丁酯(1.38g,6.36mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物16h,然后用H_2O淬灭。在真空下除去THF并通过烧结漏斗过滤水层。用热EtOAc将粗产物重结晶以提供为白色结晶固体的(叔丁氧基羰基)(4-氰基-2-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.11g,63%收率)。

[2057] 

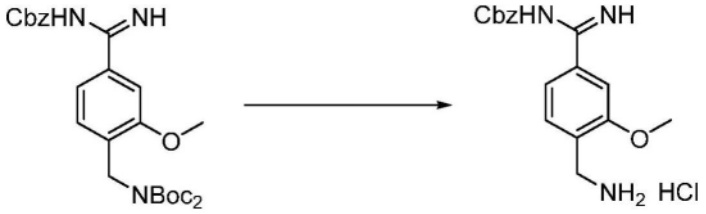
[2058] 步骤3:向100mL圆底烧瓶中装入(叔丁氧基羰基)(4-氰基-2-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.11g,3.07mmol)和无水MeOH(10mL),然后加入羟胺盐酸盐(1.07g,15.3mmol)和DIEA(2.67mL,15.3mmol)。该反应烧瓶配备有冷凝器并在回流下加热3h。在冷却后,然后浓缩反应混合物并用H_2O沉淀产物。通过抽吸过滤收集粗产物,溶解于CH_2Cl_2中,用盐水洗涤并经Na_2SO_4干燥。收集有机层并浓缩以提供为白色粉末的(E)-(叔丁氧基羰基)(4-(N'-羟基甲脒基)-2-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.12g,93%收率)。

[2059] 

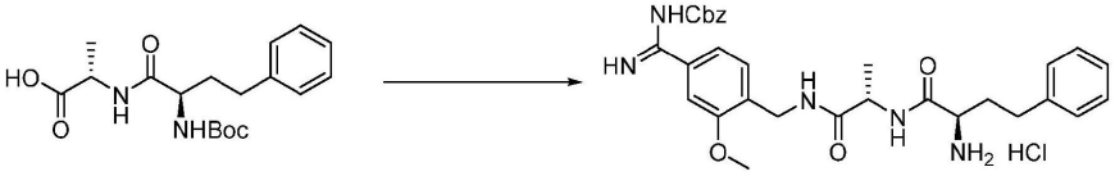
[2060] 步骤4:向100mL圆底烧瓶中装入(E)-(叔丁氧基羰基)(4-(N'-羟基甲脒基)-2-甲氧基苄基)氨基甲酸酯(1.12g,2.83mmol)、Ac_2O(320μL,3.35mmol)和AcOH(5mL)。排空烧瓶并用Ar反填充,然后装入10% Pd/C(催化剂)。再次排空烧瓶并用H_2反填充并使其在环境温度下搅拌16h。通过0.2μm针筒过滤器过滤反应混合物并在真空下浓缩以提供为白色固体的(叔丁氧基羰基)(4-甲脒基-2-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.25g,quant.)。

[2061] 

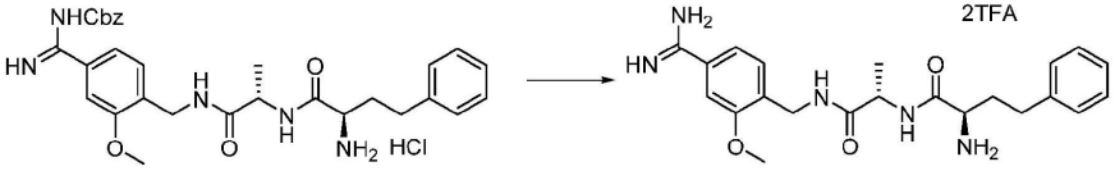
[2062] 步骤5:向(叔丁氧基羰基)(4-甲脒基-2-甲氧基苄基)氨基甲酸酯(1.25g,2.83mmol)在THF(7mL)中的溶液中加入饱和$NaHCO_3$水溶液(7mL)和N-(苄基氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺(741mg,3mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物16h,然后用EtOAc稀释并用盐水洗涤。经$MgSO_4$干燥有机层并浓缩。然后,用乙醚研磨残余物以提供为白色粉末的(4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)-2-甲氧基苄基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯(704mg,48%收率)。

[2063] 

[2064] 步骤6:根据针对化合物1015步骤4的程序将(4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)-2-甲氧基苄基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯(103mg,0.2mmol)脱保护以提供为薄荷绿粉末的((4-(氨基甲基)-3-甲氧基苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐(68mg,97%收率)。

[2065] 

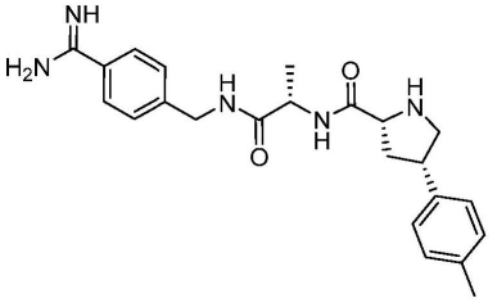
[2066] 步骤7-8:根据针对化合物(1246)的程序的步骤1-2使用合适的起始物料合成((4-(((S)-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯,除了在不经纯化的情况下将粗物质用于接下来的步骤。

[2067] 

[2068] 步骤9:根据针对化合物1028步骤6的程序进行((4-(((S)-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯的Cbz基团的去除。通过反相HPLC(35-65% MeCN-H_2O+TFA)纯化粗产物并冻干级分以提供为白色粉末的标

题化合物。

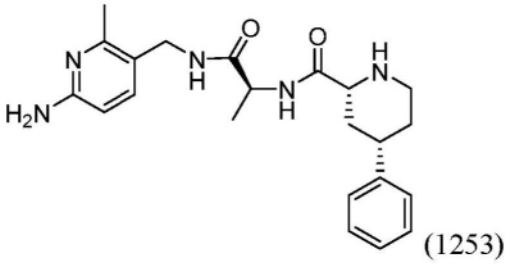
[2069] 实施例55.(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(对甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1252)的制备

[2070] 

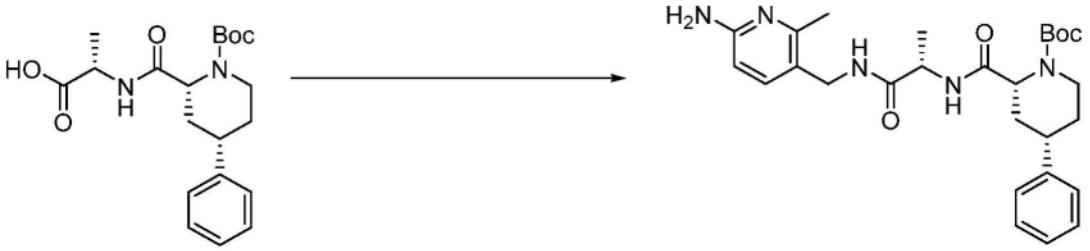
(1252)

[2071] 根据针对化合物(1247)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(对甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2072] 实施例56.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1253)的制备

[2073] 

(1253)



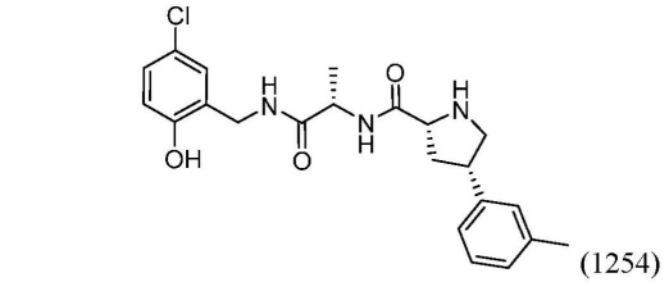
[2074] 步骤1:向((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁酰基)-L-丙氨酸(100mg,0.266mmol)在CH_2Cl_2(5mL)中的溶液中加入NHS(1.1当量,1.05mmol),在室温下搅拌直到溶解。加入DCC(1.1当量,1.05mmol)并搅拌1.0h,然后在声处理下加入5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺(0.319mmol,1.2当量)并在室温下搅拌过夜。过滤溶液并蒸发至干。快速层析(3%7N NH_3在MeOH/CH_2Cl_2中的溶液)提供为白色固体的(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(91mg,69%)。

[2075] 

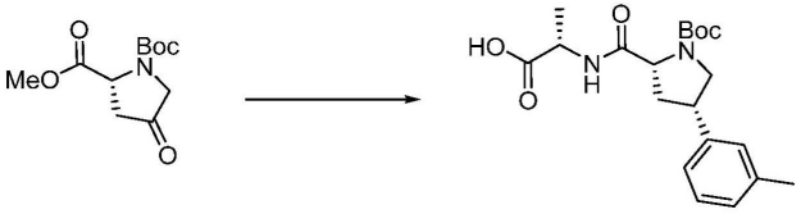
[2076] 步骤2:向(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代

丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(84mg,0.169mmol)中加入MeOH-HCl的溶液(5.0mL,227mg HCl/mL),在室温下搅拌,同时监控起始物料物料的消耗。将溶液蒸发至干并加入MeOH(15mL)并蒸发至干,提供为白色固体的(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺(80mg,100%收率)。

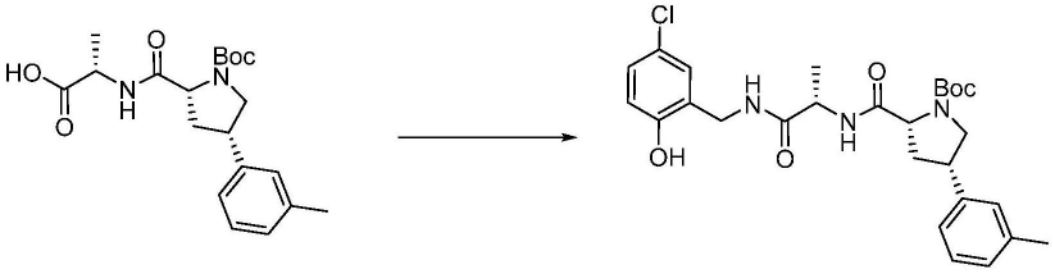
[2077] 实施例57.(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1254)的制备

[2078] 

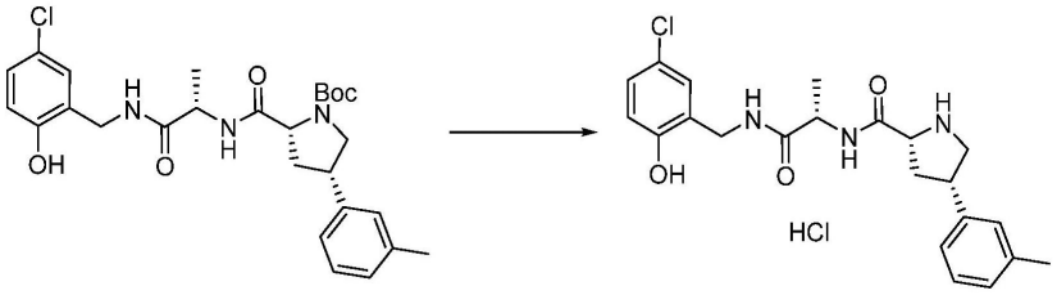
(1254)



[2079] 步骤1:根据针对化合物(1247)步骤1至步骤6的程序由(R)-4-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯合成(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸。

[2080] 

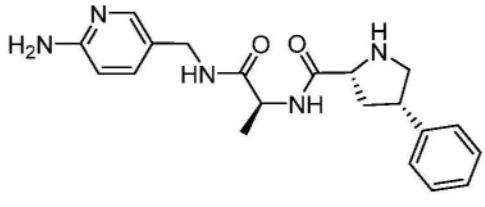
[2081] 步骤2:根据针对化合物(1234)步骤3的程序由(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(60mg,0.16mmol)合成(2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(57mg,70%收率)。

[2082] 

[2083] 步骤3:根据针对化合物(1304)步骤8的程序由(2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

(57mg,0.11mmol)合成(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(50.7mg,90%收率)。

[2084] 实施例58.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1255)的制备



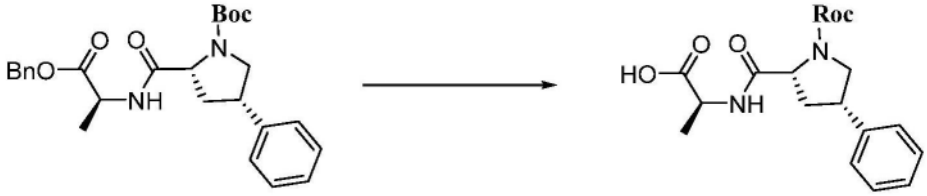
(1255)

[2085]



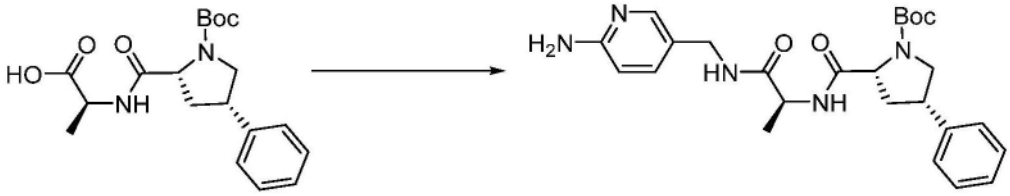
[2086] 步骤1:向(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酸(1g,3.4mmol)在MeCN(25mL)中的溶液中加入EDC(0.786g,4.1mmol)、HOBt(0.553g,4.1mmol)和DIEA(3mL,17mmol)。在环境温度下搅拌混合物15min,然后加入苄基L-丙氨酸盐酸盐(0.884g,4.1mmol)。搅拌混合物过夜,然后在真空下浓缩。将残余物溶解在EtOAc中并用0.5M $KHSO_4$、饱和$NaHCO_3$ 3x、盐水和H_2O洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩。通过层析(5-40% EtOAc-己烷)纯化提供((2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(1.05g,70%收率)。

[2087]

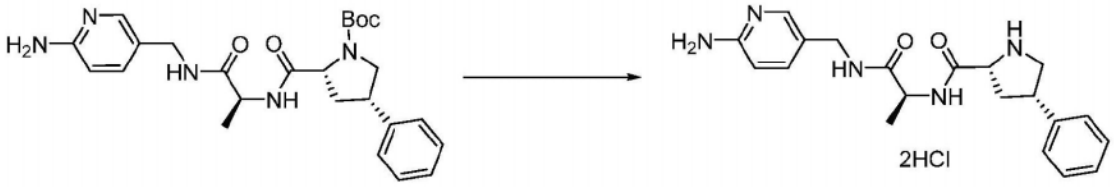


[2088] 步骤2:向((2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(1.05g,2.3mmol)在无水MeOH(20mL)中的脱气溶液中加入10%Pd/C(0.30g)。将混合物脱气,然后置于H_2atm下。在环境温度下搅拌过夜后,过滤混合物(0.20μm针筒过滤器),然后在真空下浓缩以提供0.825g的((2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(0.825g,98%收率),其不经进一步纯化即使用。

[2089]

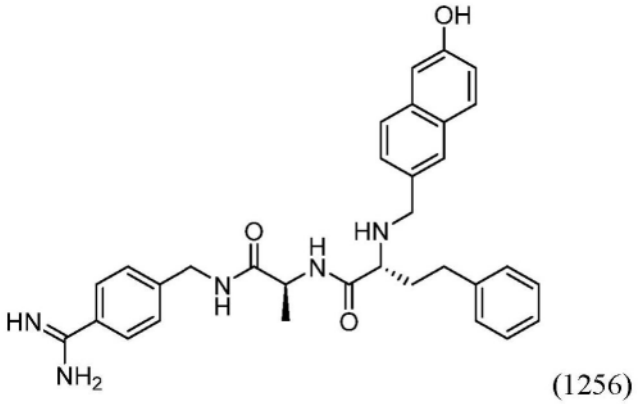


[2090] 步骤3:根据针对化合物(1243)步骤1的程序将((2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸偶联至5-(氨基甲基)吡啶-2-胺以提供(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(150mg,73%收率)。

[2091] 

[2092] 步骤4:根据针对化合物(1243)步骤2的程序将(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯脱保护,除了使用5-6NHCl-IPA以提供(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(127mg,90%收率)。

[2093] 实施例59.(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(((6-羟基萘-2-基)甲基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1256)的制备

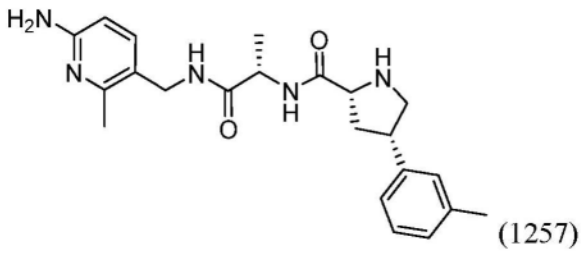
[2094] 

(1256)

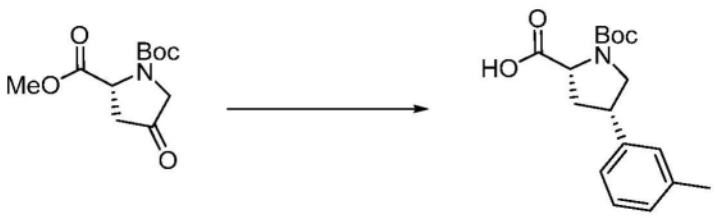
[2095] 步骤1:根据针对化合物1130步骤2的程序合成((4-(((S)-2-((R)-2-(((6-羟基萘-2-基)甲基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯。

[2096] 步骤2:根据针对化合物1130步骤3的程序将((4-(((S)-2-((R)-2-(((6-羟基萘-2-基)甲基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯脱保护。通过反相HPLC(5-75-90% MeCN-H_2O)纯化获得(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(((6-羟基萘-2-基)甲基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐。

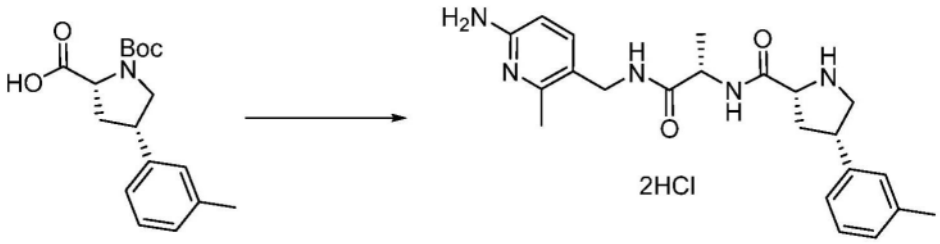
[2097] 实施例60.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1257)的制备

[2098] 

(1257)

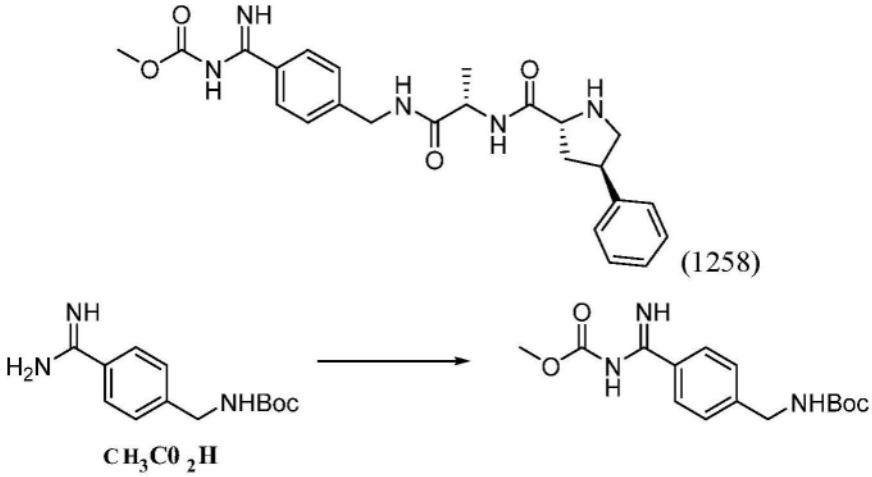


[2099] 步骤1:根据针对化合物(1247)步骤1至步骤4的程序由(R)-4-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯合成(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-甲酸。

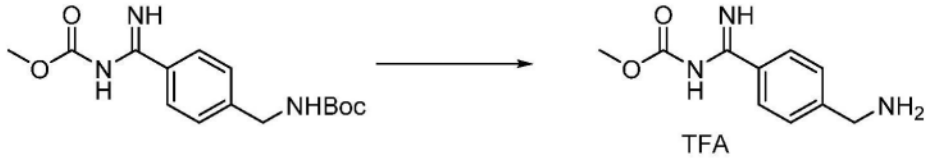
[2100] 

[2101] 步骤2:根据针对化合物(1304)步骤7至步骤8的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(间甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

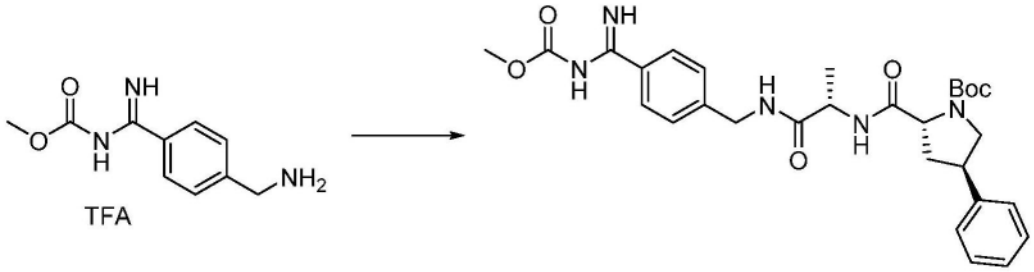
[2102] 实施例61.(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸甲酯(1258)的制备

[2103] 

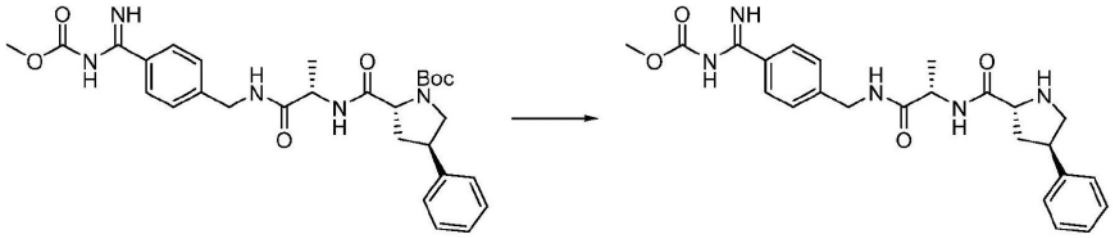
[2104] 步骤1:向(4-甲脒基苄基)氨基甲酸叔丁酯乙酸盐(100mg,0.32mmol)在CH_2Cl_2(8mL,0.04M)中的0℃溶液中加入DIEA(0.23mL,1.3mmol)、DMAP(6.3mg,0.05mmol)和氯甲酸甲酯(0.03mL,0.36mmol)。在室温下搅拌16h后,通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应。用CH_2Cl_2萃取所得混合物,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供为白色固体的((4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸甲酯(57mg,57%收率)。

[2105] 

[2106] 步骤2:根据针对化合物(1259)步骤2的程序进行((4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸酯(121mg,0.39mmol)的脱保护以提供((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸甲酯三氟乙酸盐(125mg,100%收率)。

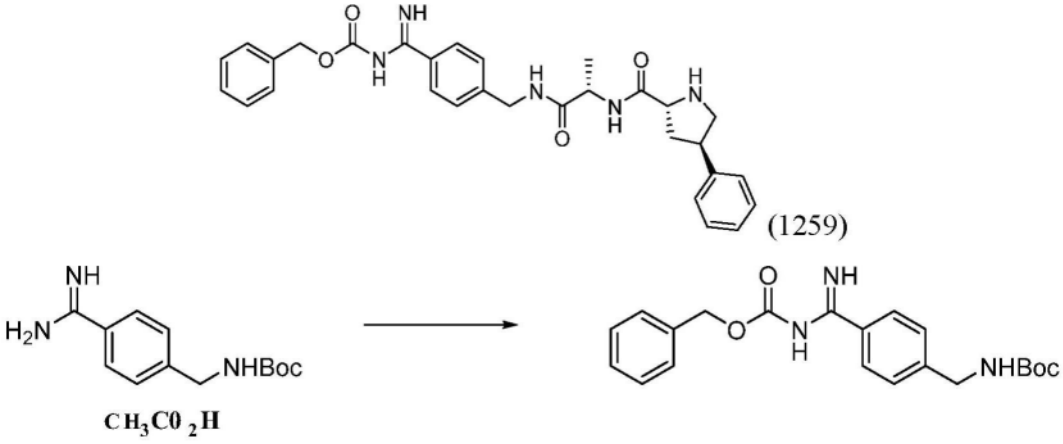
[2107] 

[2108] 步骤3:根据针对化合物(1259)步骤3的程序将((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸甲酯三氟乙酸盐(230mg,0.72mmol)与((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸偶联以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-(甲氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,61%收率)。

[2109] 

[2110] 步骤4:根据针对化合物(1259)步骤4的程序进行(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-(甲氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(172mg,0.31mmol)的脱保护以提供(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸甲酯(98mg,70%收率)。

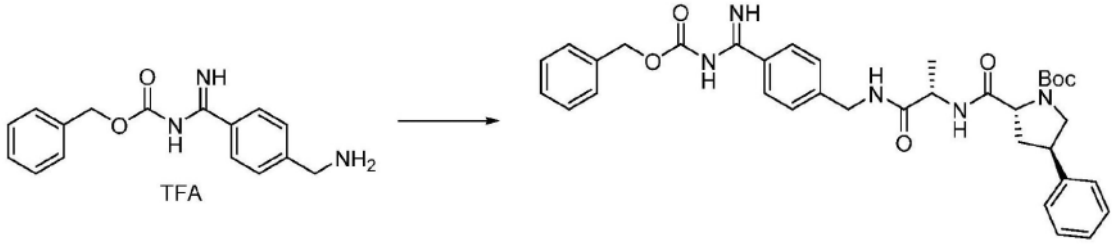
[2111] 实施例62.(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯(1259)的制备

[2112] 

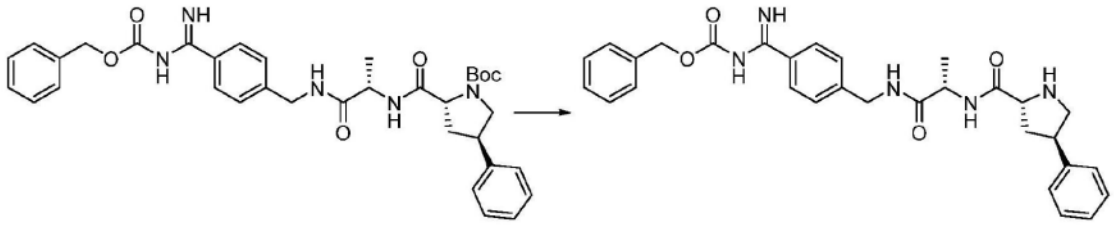
[2113] 步骤1:向(4-甲脒基苄基)氨基甲酸叔丁酯乙酸盐(100mg,0.32mmol)在DMF(3mL,0.1M)中的溶液中加入DIEA(0.23mL,1.3mmol)和氯甲酸苄酯(30%在甲苯中,0.31mL,0.65mmol)。在室温下搅拌16h之后,加入H_2O并在真空下除去溶剂。用EtOAc和H_2O分配残余物。分离有机层并用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O、$NaHCO_3$洗涤。经无水Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过层析(50-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供为白色固体的((4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(77mg,62%收率)。

[2114] 

[2115] 步骤2:向((4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(66mg,0.17mmol)在CH_2Cl_2(1.5mL,0.1M)中的0℃溶液中加入20% TFA/CH_2Cl_2(1.5mL)。在室温下搅拌2h后,浓缩反应混合物以提供((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯三氟乙酸盐(48mg,100%收率)。

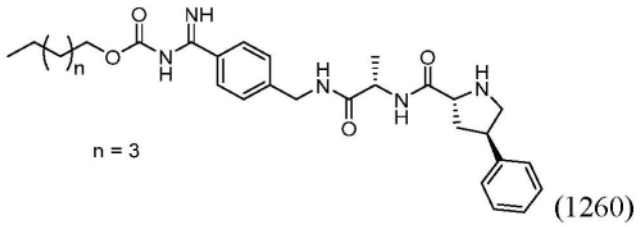
[2116] 

[2117] 步骤3:向((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(93mg,0.26mmol)在CH_2Cl_2(5mL,0.05M)中的溶液中加入NHS(33mg,0.28mmol),在室温下搅拌直到溶解。加入DCC(59mg,0.28mmol)并搅拌1h。将混合物倾倒入含饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)和((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯三氟乙酸盐(123mg,0.31mmol)的分液漏斗中,然后摇动15min。经无水Na_2SO_4床过滤有机层并蒸发至干。通过层析(50-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(128mg,79%收率)。

[2118] 

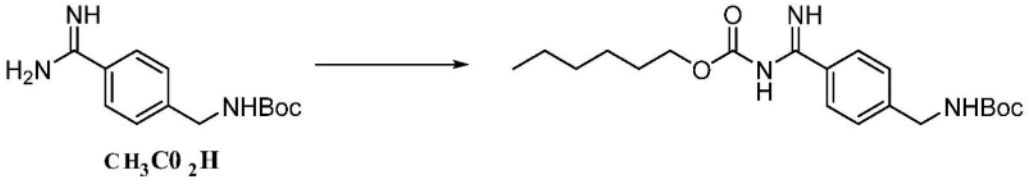
[2119] 步骤4:向(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(128mg,0.2mmol)在甲醇(2mL,0.1M)中的悬浮液中加入HCl/MeOH的溶液(2mL,227mg HCl/mL)。在室温下搅拌4h后,浓缩反应混合物。通过层析(0-100%[5%7N NH_3在MeOH/CH_2Cl_2中的溶液]-CH_2Cl_2)纯化残余物以提供(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯(60mg,56%收率)。

[2120] 实施例63.(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸己酯(1260)的制备



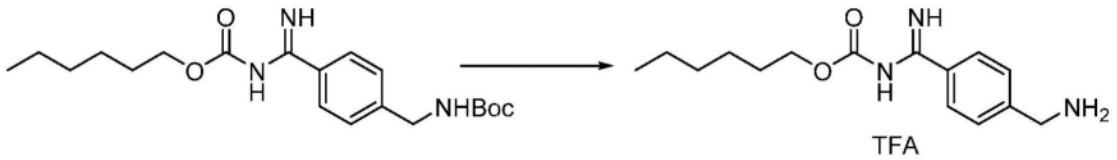
(1260)

[2121]



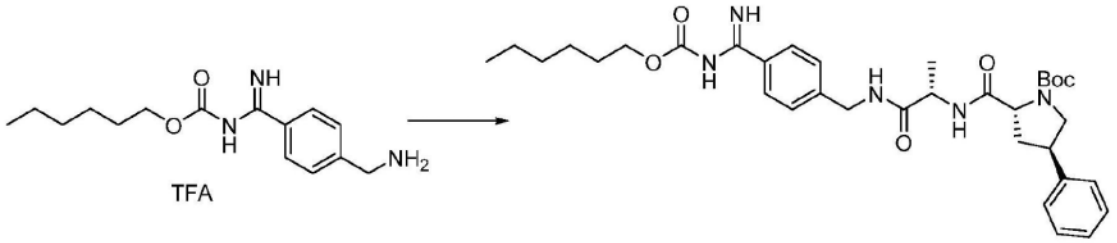
[2122] 步骤1:向(4-甲脒基苄基)氨基甲酸叔丁酯乙酸盐(200mg,0.65mmol)在CH_2Cl_2(8mL,0.08M)中的0℃溶液中加入DIEA(0.23mL,1.3mmol)。在相同温度下搅拌15min后,逐滴加入氯甲酸己酯(0.13mL,0.78mmol)。在相同温度下搅拌1h后,通过加入H_2O淬灭反应。用CH_2Cl_2萃取所得混合物,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供(4-(N-((己基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(151mg,62%收率)。

[2123]



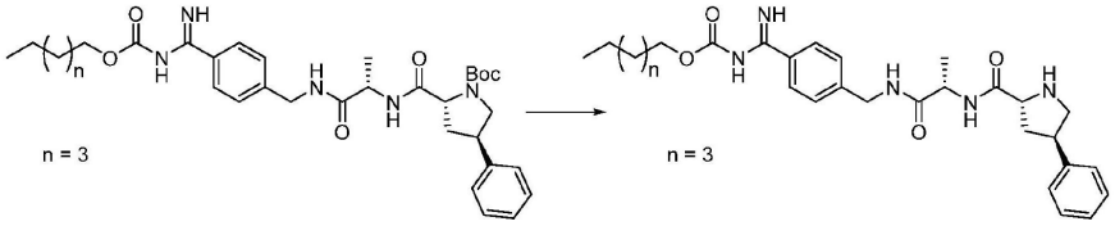
[2124] 步骤2:根据针对化合物(1259)步骤2的程序进行(4-(N-((己基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.4mmol)的脱保护以提供((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸己酯三氟乙酸盐(155mg,100%收率)。

[2125]



[2126] 步骤3:根据针对化合物(1259)步骤3的程序将((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸己酯三氟乙酸盐(140mg,0.39mmol)与((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸偶联以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-((己基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(230mg,96%收率)。

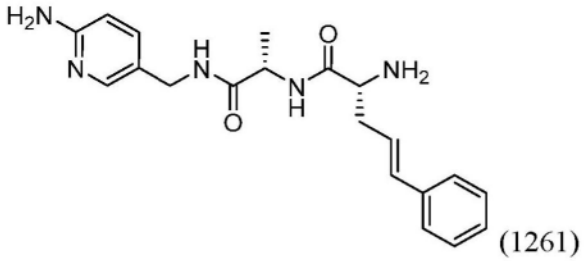
[2127]



[2128] 步骤4:向(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-((己基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-

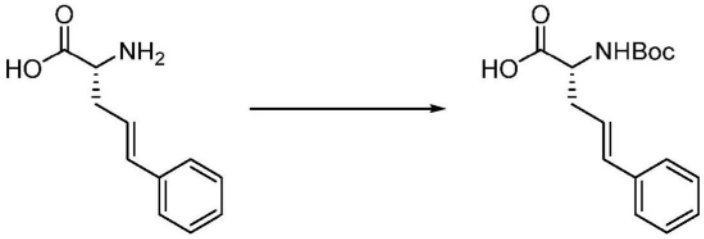
氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(230mg,0.37mmol)在CH_2Cl_2(3.5mL,0.11M)中的0℃溶液中加入20％TFA/CH_2Cl_2(3.5mL)。在室温下搅拌3h后,浓缩反应混合物。通过层析(0-100％[5％7N NH_3在MeOH/CH_2Cl_2中的溶液]-CH_2Cl_2)纯化残余物以提供(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸己酯(131mg,68％收率)。

[2129] 实施例64.(R,E)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-5-苯基戊-4-烯酰胺二盐酸盐(1261)的制备



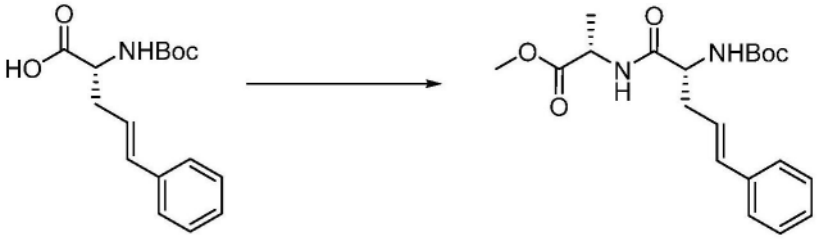
(1261)

[2130]

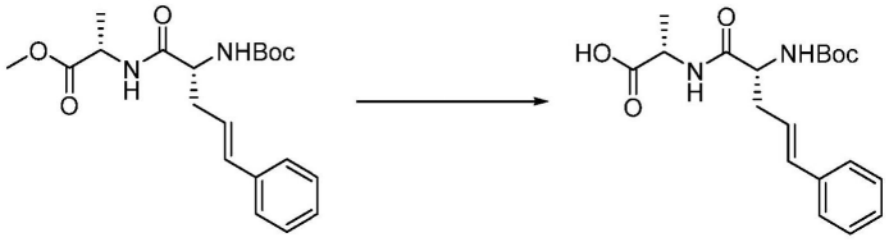


[2131] 步骤1:向(R,E)-2-氨基-5-苯基戊-4-烯酸(0.97g,5.07mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(1.1g,5.04mmol),随后加入$NaHCO_3$(1.2g,14.3mmol)在H_2O(15mL)中的溶液。在冰浴上短暂冷却反应混合物并搅拌1.5h。加入另外的THF(10mL)和饱和$NaHCO_3$(1mL)。搅拌混合物过夜,然后加入EtOAc并用0.5M $KHSO_4$酸化混合物。分离各层,用NaCl饱和水层并用EtOAc萃取两次。用盐水洗涤合并的有机物,干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩以提供(R,E)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-苯基戊-4-烯酸(1.53g,定量收率)。

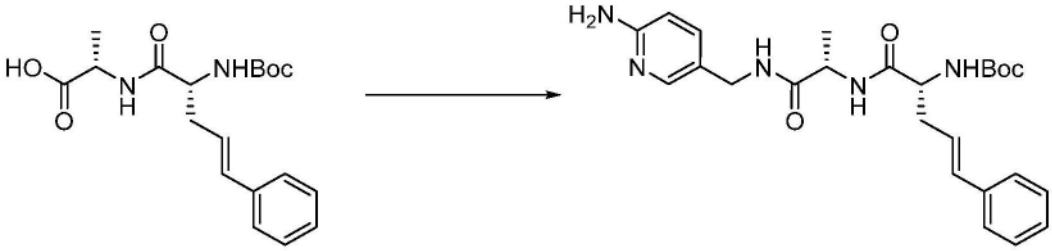
[2132]



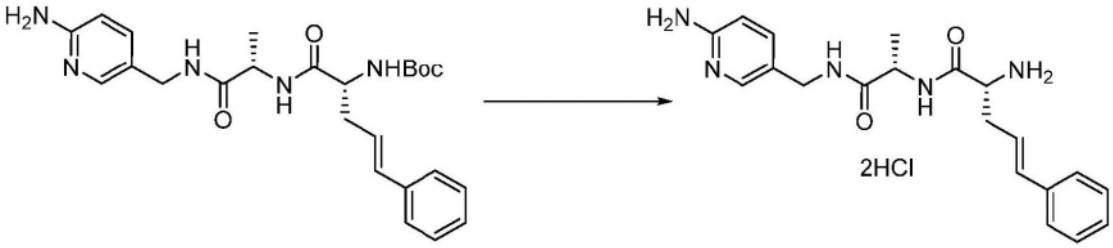
[2133] 步骤2:在Ar下向(R,E)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-苯基戊-4-烯酸(1.53g,5.25mmol)在无水MeCN(27mL)中的溶液中加入DIEA(2.0mL,11.5mmol)。加入EDC(1.1g,5.7mmol)和HOBt(0.79g,5.8mmol)并搅拌混合物35min。加入L-丙氨酸甲酯盐酸盐(0.89g,6.4mmol)并搅拌反应过夜。在真空中浓缩反应物并将残余物溶解在EtOAc中,用0.5M $KHSO_4$ 2x、H_2O、然后饱和$NaHCO_3$洗涤。干燥溶液(Na_2SO_4),在真空中浓缩并通过层析(0-35％EtOAc-己烷)纯化以提供溶解于MeCN-H_2O中的粘稠固体并冻干。分离1.3g的((R,E)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-苯基戊-4-烯酰基)-L-丙氨酸甲酯(66％收率)。

[2134] 

[2135] 步骤3:根据针对化合物1058的程序水解((R,E)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-苯基戊-4-烯酰基)-L-丙氨酸甲酯以提供((R,E)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-苯基戊-4-烯酰基)-L-丙氨酸(484mg,定量收率)。

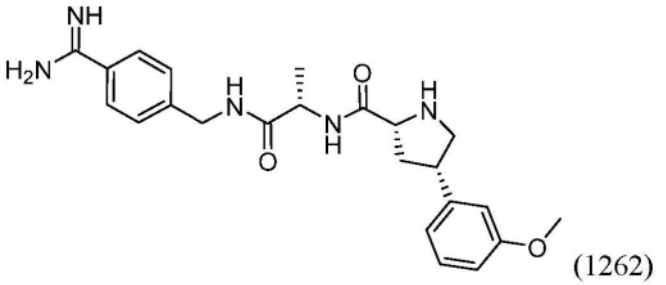
[2136] 

[2137] 步骤4:根据针对化合物(1243)步骤1的程序将((R,E)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-苯基戊-4-烯酰基)-L-丙氨酸偶联至5-(氨基甲基)吡啶-2-胺以提供((R,E)-1-(((S)-1-(((6-氨基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-5-苯基戊-4-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯(116mg,91%收率)。

[2138] 

[2139] 步骤5:根据针对化合物(1255)的程序将((R,E)-1-(((S)-1-(((6-氨基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-5-苯基戊-4-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯脱保护以提供(R,E)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-5-苯基戊-4-烯酰胺二盐酸盐(101mg,93%收率)。

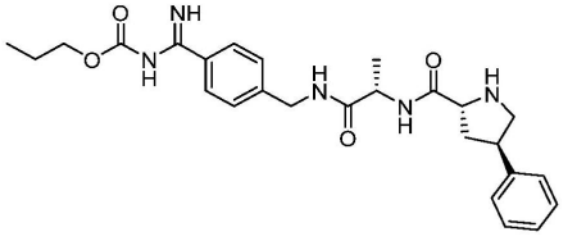
[2140] 实施例65.(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1262)的制备

[2141] 
(1262)

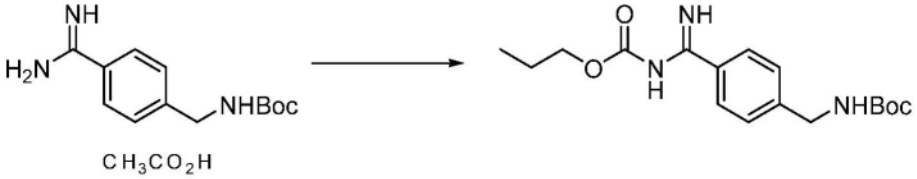
[2142] 根据针对化合物(1247)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2143] 实施例66.(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)

甲基)苯基)甲基)氨基甲酸丙酯(1263)的制备

[2144] 

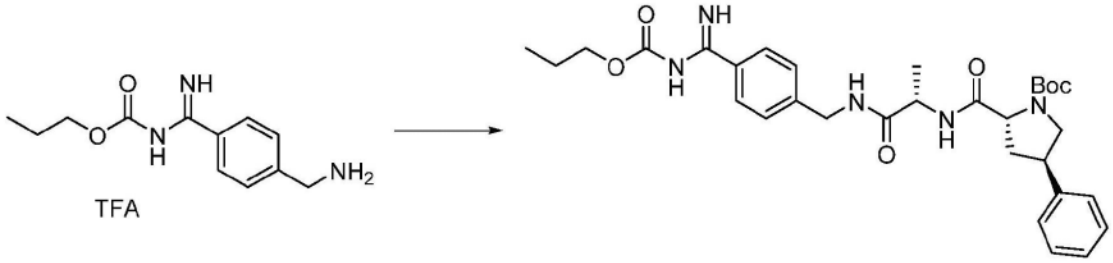
(1263)



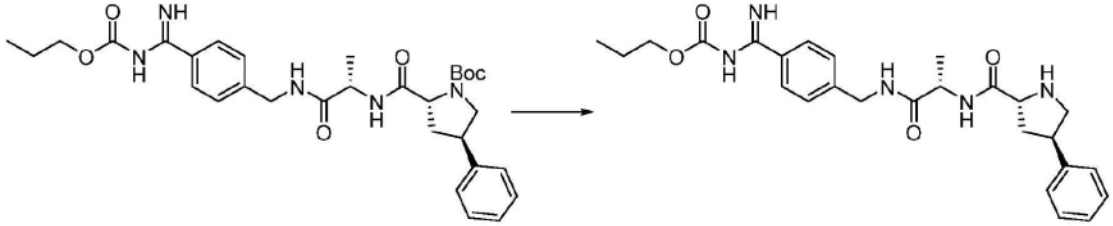
[2145] 步骤1:根据针对化合物(1260)步骤1的程序由(4-甲脒基苄基)氨基甲酸叔丁酯乙酸盐(198mg,0.64mmol)和氯甲酸丙酯合成(4-(N-(丙氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(108mg,50%收率)。

[2146] 

[2147] 步骤2:根据针对化合物(1259)步骤2的程序进行(4-(N-(丙氧基羰基)甲脒基)苄基)-氨基甲酸叔丁酯(108mg,0.32mmol)的脱保护以提供((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸丙酯三氟乙酸盐(112mg,100%收率)。

[2148] 

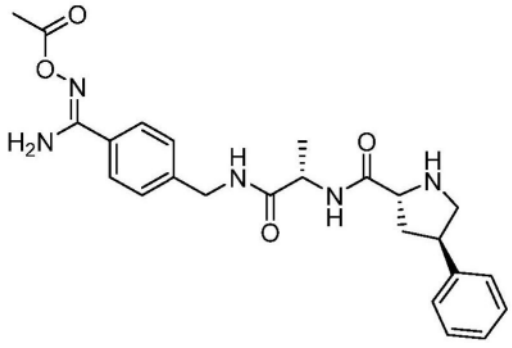
[2149] 步骤3:根据针对化合物(1259)步骤3的程序将((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸丙酯三氟乙酸盐(125mg,0.32mmol)与((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸偶联以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-氧代-1-((4-(N-(丙氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基)丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(176mg,95%收率)。

[2150] 

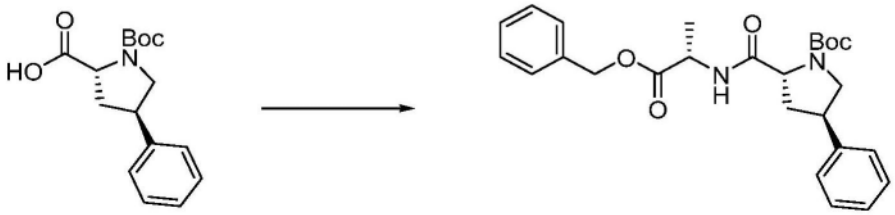
[2151] 步骤4:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4R)-2-(((S)-1-氧代-1-((4-(N-(丙氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基)丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(176mg,0.3mmol)的脱保护以提供(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-

甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸丙酯(89mg,62%收率)。

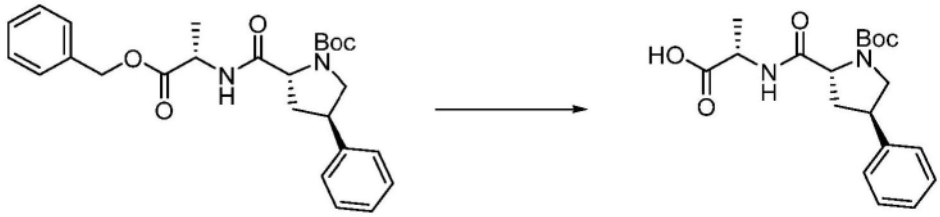
[2152] 实施例67.(2R,4R)-N-((S)-1-((4-((Z)-N'-乙酰氧基甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺(1264)的制备

[2153] 

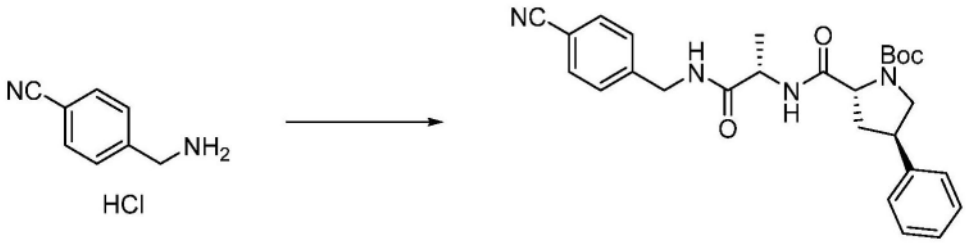
(1264)



[2154] 步骤1:向(2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酸(1.0g,3.43mmol)在MeCN(70mL,0.05M)中的溶液中加入HOBt(577mg,3.77mmol)、DIEA(2.39mL,13.7mmol)和EDC(585mg,3.77mmol)。在室温下搅拌30min后,加入苄基L-丙氨酸盐酸盐(814mg,3.77mmol)并搅拌16h。浓缩反应混合物并用EtOAc和10% $KHSO_4$溶液分配残余物。分离有机层并用H_2O和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。经无水Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩以提供粗(2R,4R)-2-(((S)-1-(苄基氧基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.33g,86%收率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

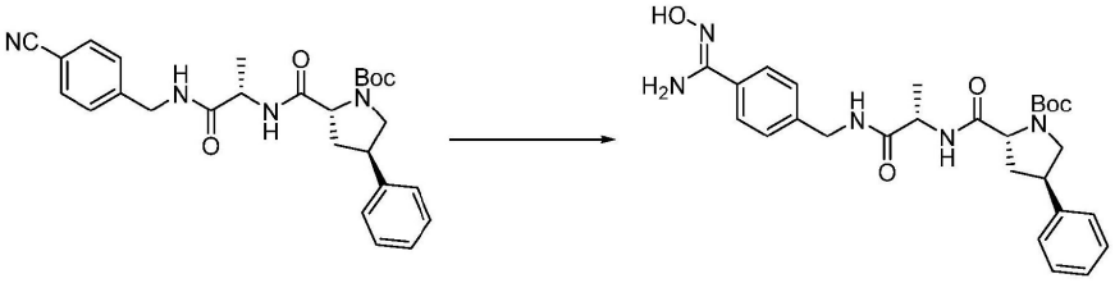
[2155] 

[2156] 步骤2:采用Ar流将粗(2R,4R)-2-(((S)-1-(苄基氧基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.55g,3.42mmol)的溶液脱气2min。加入10% Pd/C(70mg)并抽真空1min。加入H_2气球并监控反应关于起始物料物料的消耗1.5h。通过过滤除去催化剂并蒸发溶液以提供((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(1.24g,100%收率)。

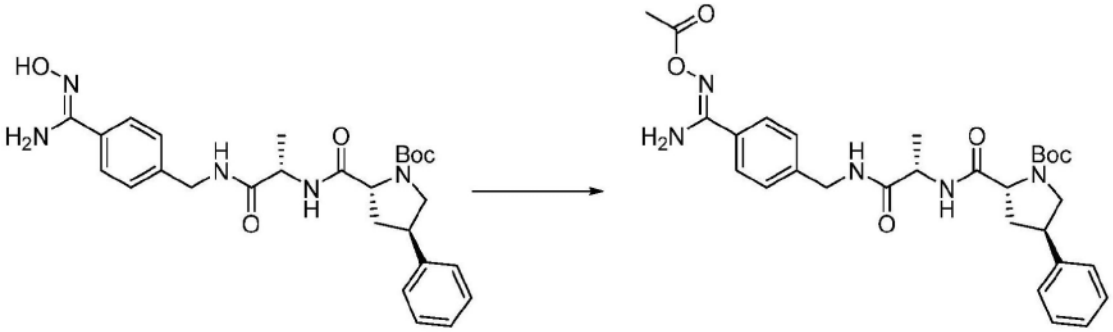
[2157] 

[2158] 步骤3:向((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸

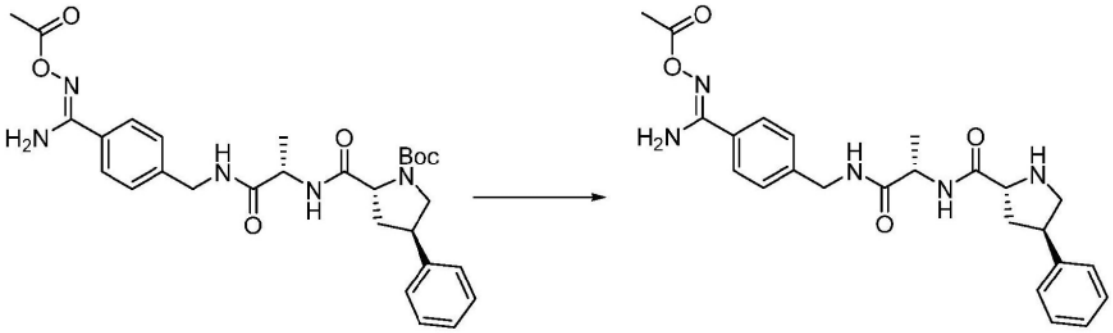
(1.16g,3.2mmol)在CH_2Cl_2(50mL,0.06M)中的溶液中加入NHS(405mg,3.52mmol),在室温下搅拌直到溶解。加入DCC(726mg,3.52mmol)并搅拌1h。将混合物倾倒入含饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)和4-(氨基甲基)苯甲腈盐酸盐(647mg,3.84mmol)的分液漏斗中,然后摇动15min。经无水Na_2SO_4床过滤有机层并蒸发至干。通过层析(50-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供为白色固体的(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-氰基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.3g,85%收率)。

[2159] 

[2160] 步骤4:向(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-氰基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(870mg,1.83mmol)在MeOH(20mL,0.09mmol)中的溶液中加入羟胺盐酸盐(507mg,7.3mmol)和DIEA(1.27mL,7.3mmol)。在回流下搅拌4h后,将反应混合物蒸发至干。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-((Z)-N'-羟基甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(670mg,72%收率)。

[2161] 

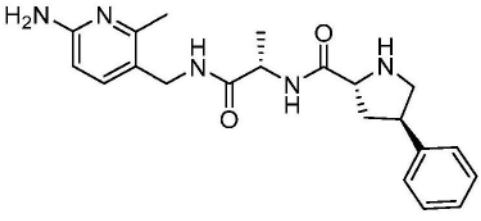
[2162] 步骤5:向(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-((Z)-N'-羟基甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(239mg,0.47mmol)在乙酸(5mL)中的悬浮液中加入乙酸酐(1mL)。在室温下搅拌17h后,浓缩反应混合物。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-((Z)-N'-乙酰氧基甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(180mg,70%收率)。

[2163] 

[2164] 步骤6:将(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-((Z)-N'-乙酰氧基甲脒基)苄基)氨基)-1-氧

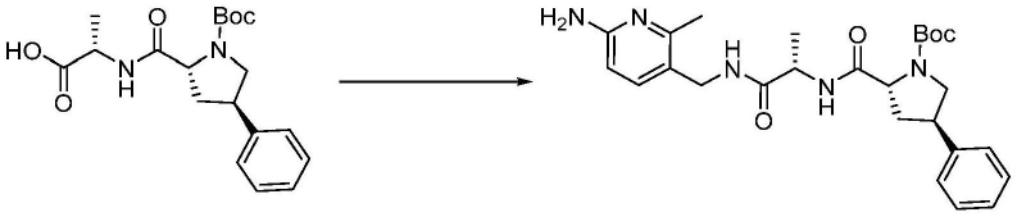
代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(180mg,0.33mmol)在EtOAc(1.5mL)和CH_2Cl_2(1.5mL)中的溶液在冰浴中冷却。将氯化氢鼓泡通过溶液大约1min。通过过滤分离白色泡沫并通过层析(0-100%5%7N NH3在MeOH/CH_2Cl_2中的溶液-CH_2Cl_2)纯化以提供(2R,4R)-N-((S)-1-((4-((Z)-N'-乙酰氧基甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺(62mg,42%收率)。

[2165] 实施例68.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1265)的制备



(1265)

[2166]

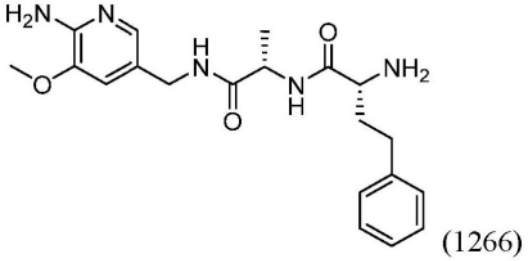


[2167] 步骤1:向((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(93mg,0.26mmol,根据针对化合物(1255)的程序制备)在CH_2Cl_2(5mL)中的溶液中加入NHS(33mg,0.28mmol)。搅拌混合物70min,然后加入DCC。在搅拌70min后,加入5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺(47mg,0.34mmol)。搅拌混合物3h,然后在真空中浓缩成较小体积,通过棉塞过滤并用5% EtOAC-CH_2Cl_2冲洗。在真空中浓缩滤液,然后通过层析(0-10% MeOH-CH_2Cl_2)纯化以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(93mg,75%收率)。

[2168] 步骤2:根据针对化合物(1255)的程序将(2R,4R)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯脱保护。将冷冻的固体溶解于MeOH中,用Darco®木炭(10mg)处理,温热,然后冷却至环境温度并过滤(0.20μm针筒过滤器)。在真空中浓缩滤液以提供(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺(81.8mg,93%收率)。

[2169] 实施例69.(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1266)的制备

[2170]

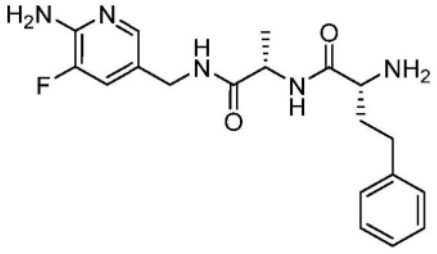


(1266)

[2171] 根据针对化合物(1243)的程序合成(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-5-甲氧基

吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐。

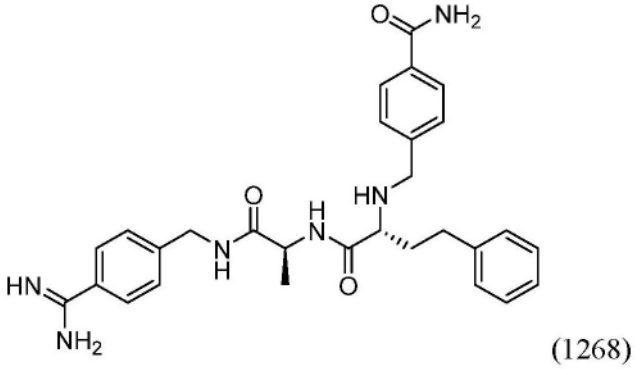
[2172] 实施例70.(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1267)的制备

[2173] 

(1267)

[2174] 根据针对化合物(1243)的程序合成(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐。

[2175] 实施例71. 4-((((R)-1-(((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺二-三氟乙酸盐(1268)的制备

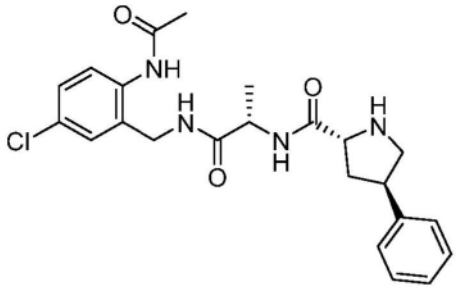
[2176] 

(1268)

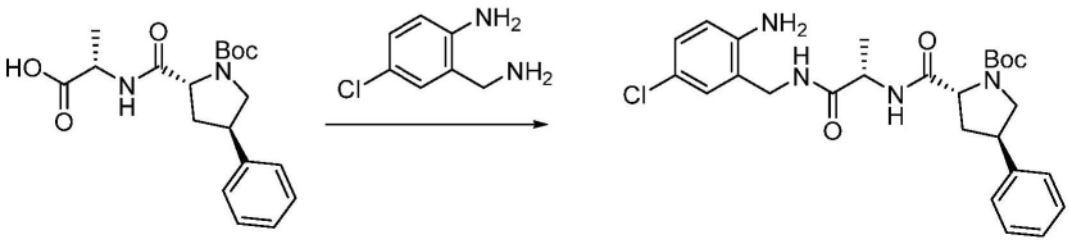
[2177] 步骤1:根据针对化合物1130步骤2的程序合成((4-(((S)-2-((R)-2-((4-氨基甲酰基苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯。

[2178] 步骤2:根据针对化合物1130步骤3的程序将((4-(((S)-2-((R)-2-((4-氨基甲酰基苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯脱保护。通过反相HPLC(5-75-90% MeCN-H_2O)纯化获得4-((((R)-1-(((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺二-三氟乙酸盐。

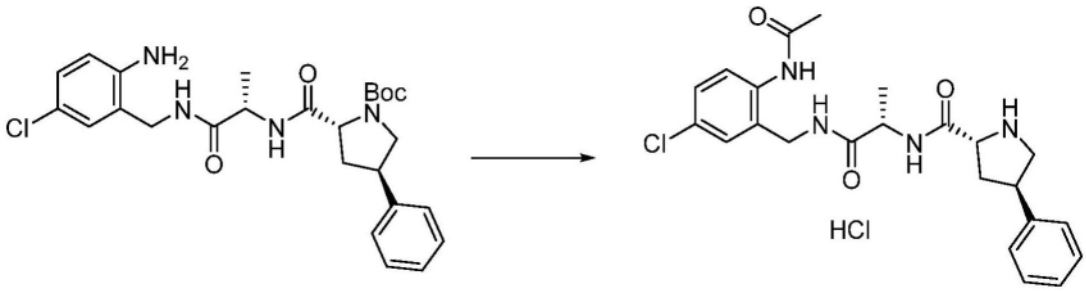
[2179] 实施例72.(2R,4R)-N-((S)-1-((2-乙酰胺基-5-氯苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1269)的制备

[2180] 

(1269)

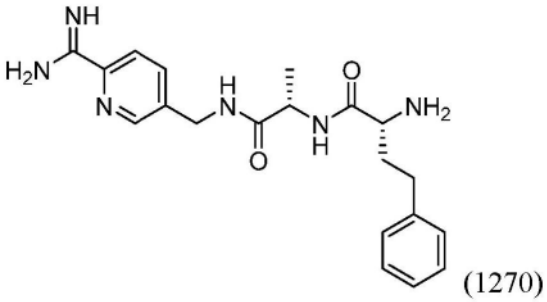


[2181] 步骤1:根据针对化合物1119步骤3的程序使用适当的起始物料物料合成(2R,4R)-2-(((S)-1-((2-氨基-5-氯苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[2182] 

[2183] 步骤2-3:将(2R,4R)-2-(((S)-1-((2-氨基-5-氯苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.06mmol)溶解于CH_2Cl_2(1mL)中并用Ac_2O(28μL,0.3mmol)和Et_3N(42μL,0.06mmol)处理,然后在环境温度下搅拌6h。用CH_2Cl_2稀释反应混合物并用10%$KHSO_4$水溶液、盐水和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层并浓缩,然后通过层析(80-95% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供为无色油的(2R,4R)-2-(((S)-1-((2-乙酰胺基-5-氯苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。在环境温度下用3M HCl/iPrOH处理过夜后实现Boc保护剂的去除。iPrOH的去除和在1:1ACN/H_2O混合物中的冻干提供为白色粉末的标题化合物(15.9mg,经两步52%的收率)。

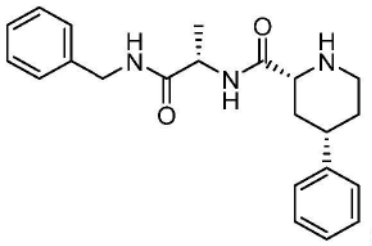
[2184] 实施例73.(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-甲脒基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1270)的制备

[2185] 

(1270)

[2186] 根据针对化合物1119的程序合成(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-甲脒基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐,除了在步骤3中使用((5-(氨基甲基)吡啶-2-基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(PCT国际申请2001087854,2001年11月22日)。通过使用针对化合物1032的程序实现纯化。

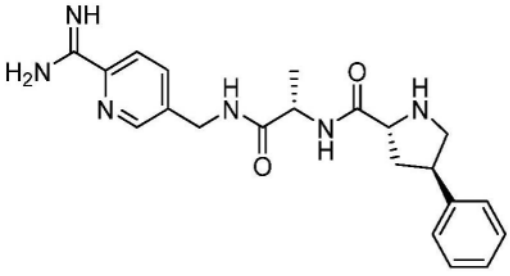
[2187] 实施例74.(2R,4S)-N-((S)-1-(苄基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1271)的制备

[2188] 

(1271)

[2189] 根据针对化合物(1230)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(苄基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺,除了使用步骤3中的苄基胺。

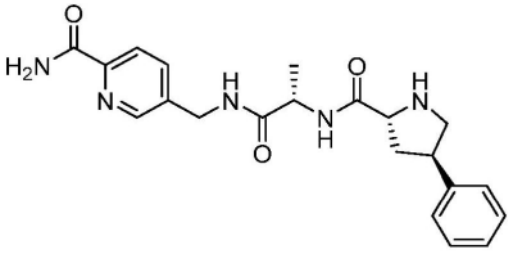
[2190] 实施例75.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-甲脒基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1272)的制备

[2191] 

(1272)

[2192] 根据针对化合物1119的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-甲脒基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了在步骤1中使用(2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酸和在步骤3中使用((5-(氨基甲基)吡啶-2-基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯。使用针对化合物1032的程序实现纯化。

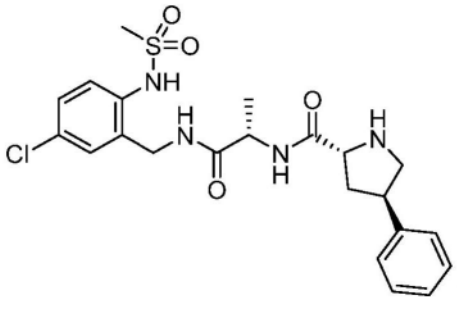
[2193] 实施例76. 5-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)吡啶甲酰胺二盐酸盐(1273)的制备

[2194] 

(1273)

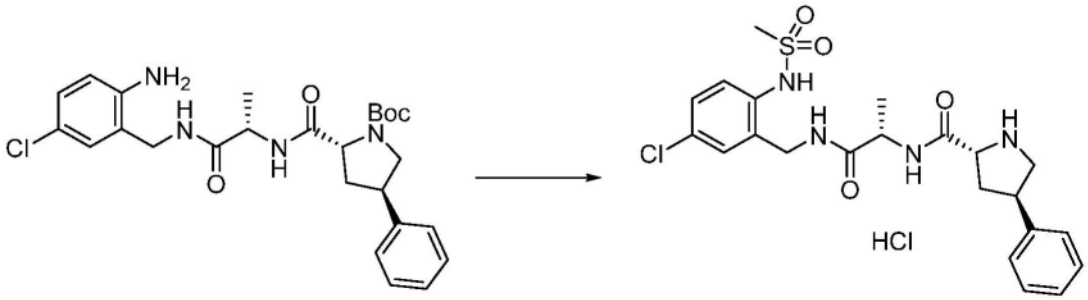
[2195] 作为合成(1272)中的副产物分离5-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)吡啶甲酰胺。

[2196] 实施例77.(2R,4R)-N-((S)-1-((5-氯-2-(甲基磺酰胺基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺,盐酸盐(1274)的制备



(1274)

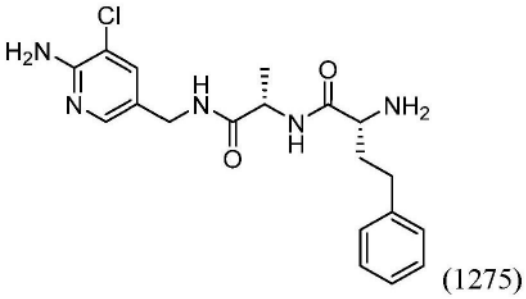
[2197]



[2198] 步骤1:将(2R,4R)-2-(((S)-1-((2-氨基-5-氯苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.06mmol)(在化合物(1269)的步骤1中合成)溶解于CH_2Cl_2(1mL)中并用MsCl(7μL,0.09mmol)和Et_3N(25μL,0.18mmol)处理,然后在环境温度下搅拌16h。用CH_2Cl_2稀释反应混合物并用10%$KHSO_4$水溶液、盐水和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层并浓缩,然后通过层析(80-90%EtOAc/己烷)纯化残余物以提供为无色油的(2R,4R)-2-(((S)-1-((5-氯-2-(甲基磺酰胺基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。在环境温度下用3MHCl/iPrOH处理过夜后实现Boc保护基的去除。iPrOH的去除和在1:1ACN/H_2O的混合物中的冻干提供为淡粉色蓬松固体的标题化合物(1.9mg,经两步6%的收率)。

[2199] 实施例78.(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-5-氯吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1275)的制备

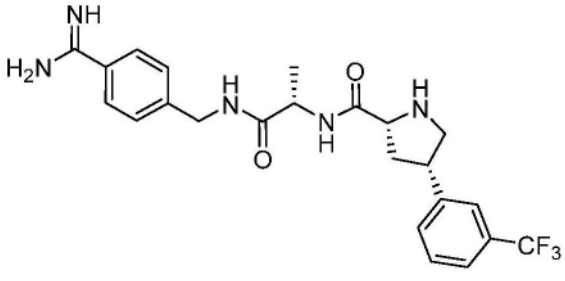
[2200]



(1275)

[2201] 根据针对化合物(1243)的程序合成(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-5-氯吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐。

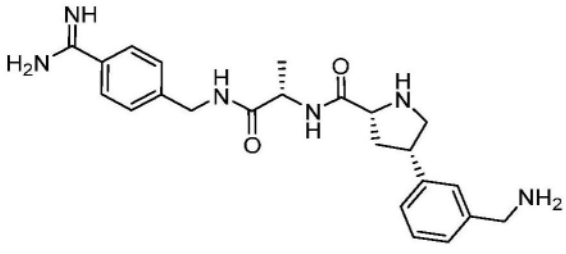
[2202] 实施例79.(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1276)的制备

[2203] 

(1276)

[2204] 根据针对化合物(1247)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

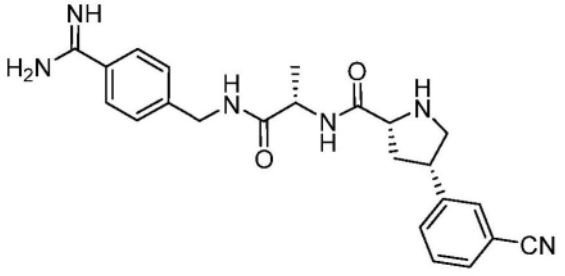
[2205] 实施例80.(2R,4S)-4-(3-(氨基甲基)苯基)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺三盐酸盐(1277)的制备

[2206] 

(1277)

[2207] 根据针对化合物(1247)的程序合成(2R,4S)-4-(3-(氨基甲基)苯基)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺三盐酸盐。

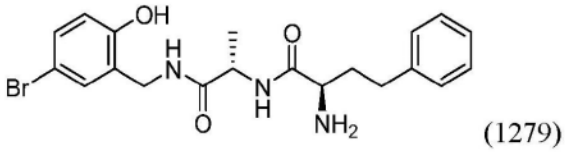
[2208] 实施例81.(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氰基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1278)的制备

[2209] 

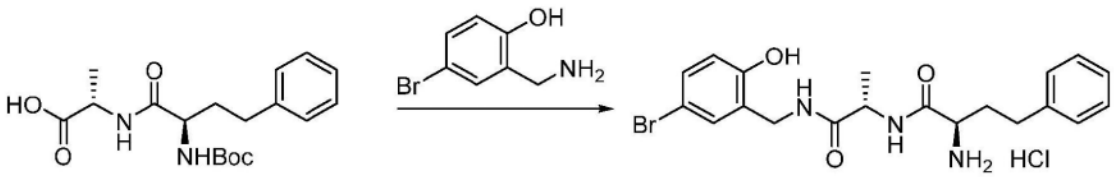
(1278)

[2210] 根据针对化合物(1247)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氰基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2211] 实施例82.(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-溴-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺,盐酸盐(1279)的制备



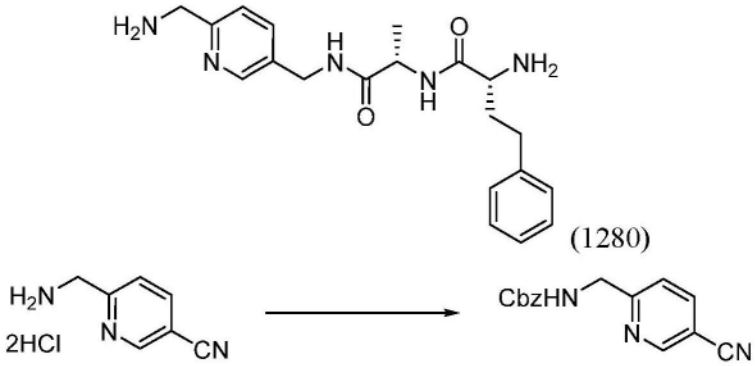
(1279)

[2212] 

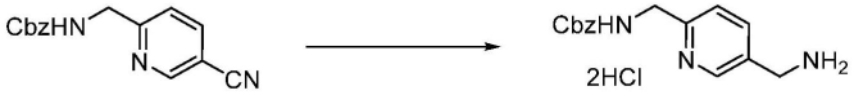
[2213] 步骤1-2:根据针对化合物(1246)的程序的步骤1-2使用适当的起始物料物料合成

(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-溴-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺,盐酸盐,为白色蓬松粉末(31.4mg,经两步44%的收率)。

[2214] 实施例83.(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-(氨基甲基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1280)的制备

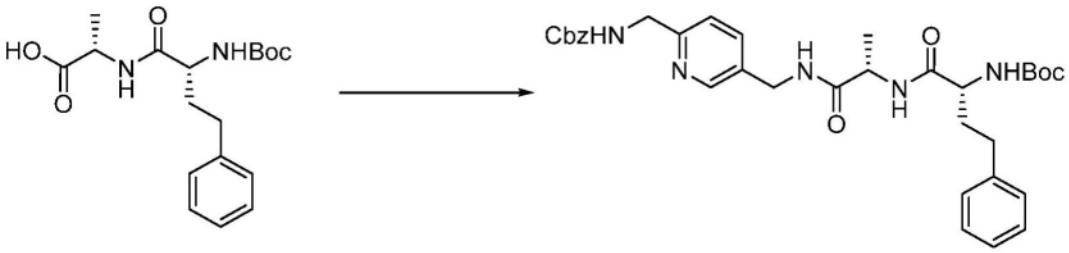
[2215] 

[2216] 步骤1:向6-(氨基甲基)烟腈(2.05g,9.95mmol)在THF(50mL)中的悬浮液中加入饱和$NaHCO_3$(50mL)。搅拌混合物30min,然后加入氯甲酸苄酯(1.6mL,11.3mmol)。在剧烈搅拌2h后,用EtOAc稀释混合物并分离各层。用EtOAc萃取水层并用盐水洗涤合并的有机物,干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩。从温己烷-Et_2O中结晶出粗物质。通过过滤收集固体,用Et_2O-己烷和~10% EtOAc-己烷冲洗并空气干燥以提供((5-氰基吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸苄酯(805mg,30%收率)。

[2217] 

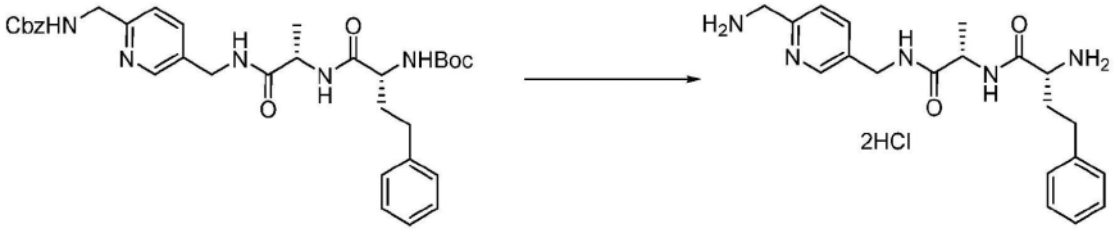
[2218] 步骤2:向((5-氰基吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸苄酯(0.80g,2.99mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中加入$NiCl_2$(0.43g,3.29mmol)和二碳酸二叔丁酯(2.05g,9.4mmol)。在冰浴上冷却混合物并经10min分两等份加入$NaBH_4$(0.445g,11.8mmol)。使反应温热至环境温度,搅拌过夜,然后在真空中浓缩。将残余物溶解在EtOAc和0.5M $KHSO_4$中。分离各层,并用饱和$NaHCO_3$和2M NaOH将水层调节至pH 10。在用EtOAc萃取后,用H_2O和含盐水的稀NH_4OH水溶液洗涤合并的有机物。干燥溶液(Na_2SO_4)并在真空下浓缩。通过层析(10-80% EtOAc-己烷)纯化提供((5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸苄酯(527mg,47%收率)。

[2219] 步骤3:向((5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸苄酯(527mg,1.42mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入3MHCl-CPME(10mL)。在搅拌3h后,将EtOAc加入浆液中。通过过滤收集固体,用EtOAc和己烷冲洗并干燥以提供((5-(氨基甲基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸苄酯二盐酸盐(412mg,94%收率)。

[2220] 

[2221] 步骤4:向((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸(122mg,

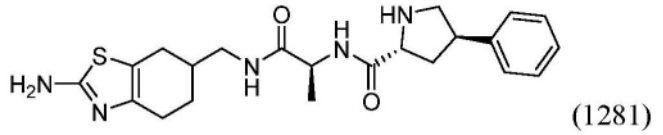
0.35mmol)和NHS(44mg,0.38mmol)在CH_2Cl_2(8mL)中的溶液中加入DCC(77mg,0.37mmol)并搅拌混合物1h。在单独的瓶中,用CH_2Cl_2(2mL)和饱和$NaHCO_3$(2.5mL)处理((5-(氨基甲基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸苄酯二盐酸盐(140mg,0.45mmol)。将这个两相混合物加入反应中并搅拌70min。分离各层,然后用H_2O和盐水洗涤有机层,然后干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩。通过层析(50-100%)EtOAc纯化提供((R)-1-(((S)-1-(((6-((((苄基氧基)羰基)氨基)甲基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(113mg,54%收率)。

[2222] 

[2223] 步骤5:根据针对(1315)的程序用3M HCl-CPME将((R)-1-(((S)-1-(((6-((((苄基氧基)羰基)氨基)甲基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯脱保护,除了在真空中浓缩反应混合物以提供((5-(((S)-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸苄酯二盐酸盐。

[2224] 步骤6:向来自前述步骤的((5-(((S)-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸苄酯在MeOH(8mL)中的脱气溶液中加入10% Pd/C(18mg)。将混合物放置在H_2atm下并在环境温度下搅拌过夜。在将混合物脱气后,加入1M HCl(0.5mL),然后过滤浆液(0.2μm针筒过滤器)并在真空下浓缩。将残余物溶解于H_2O中,用CH_2Cl_2 3x洗涤,然后在真空中浓缩。残余物在EtOAc-MeOH中的溶解然后在真空中的浓缩提供为灰白色固体的(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-(氨基甲基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(88mg,定量收率)。

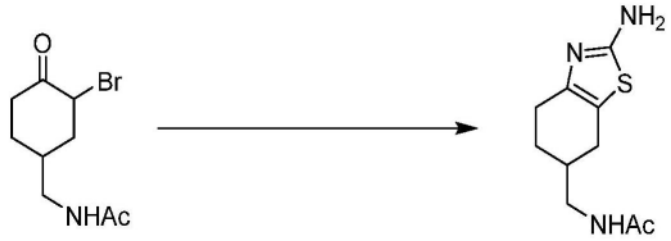
[2225] 实施例84.(2R,4R)-N-((2S)-1-(((2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1281)的制备



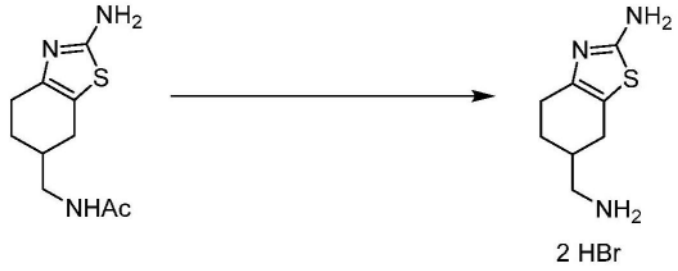
(1281)

[2226] 

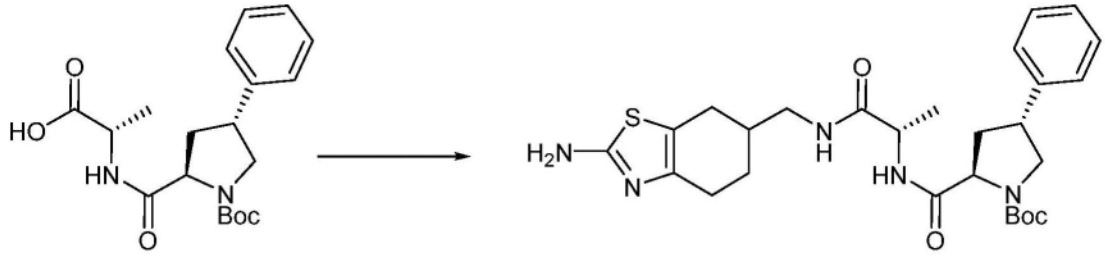
[2227] 步骤1:向25-mL圆底烧瓶中加入商购的N-((4-氧代环己基)甲基)乙酰胺(467.0mg,2.76mmol),随后加入CH_2Cl_2(5mL)。在用N_2吹扫之后,在室温下通过注射泵以0.317mL/min的速率逐滴加入Br_2(140μL,2.73mmol)在CH_2Cl_2(10mL)中的溶液。在添加后,将反应加热至回流持续1h。在真空下蒸发挥发物以获得粗N-((3-溴-4-氧代环己基)甲基)乙酰胺。

[2228] 

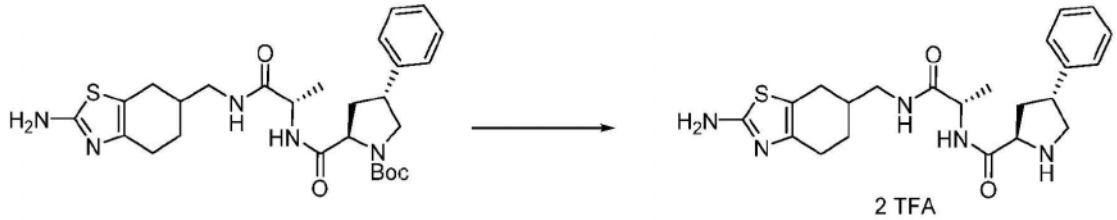
[2229] 步骤2:在室温下向25-mL圆底烧瓶中加入粗N-((3-溴-4-氧代环己基)甲基)乙酰胺,然后加入EtOH(8mL)和硫脲。在用N_2吹扫之后,将反应加热至回流持续2h。在真空下蒸发挥发物。用水(10mL)稀释粗产物,然后缓慢加入1M NaOH溶液以变成碱性(pH大约13)。用15mL EtOAc(3次)萃取碱性溶液。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),真空过滤,并在真空下蒸发。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-15% MeOH-CH_2Cl_2)纯化提供N-((2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)甲基)乙酰胺(48.5mg,8%收率)。

[2230] 

[2231] 步骤3:向25-mL圆底烧瓶中加入N-((2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)甲基)乙酰胺(48.5mg,0.213mmol),然后加入商购HBr水溶液(2mL,48%在水中)。在用N_2吹扫之后,将反应加热至回流持续18h。在真空下蒸发挥发物以获得粗6-(氨基甲基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-胺二氢溴酸盐。

[2232] 

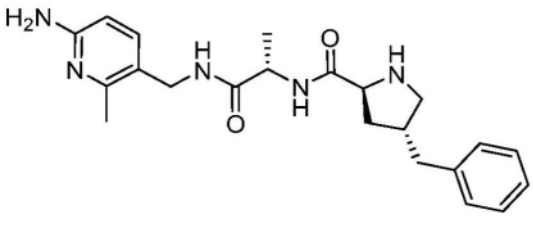
[2233] 步骤4:根据针对化合物1116步骤1的程序将((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(69.0mg,0.190mmol)与粗6-(氨基甲基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-胺二氢溴酸盐偶联以获得(2R,4R)-2-(((2S)-1-(((2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(64.1mg,64%收率)。

[2234] 

[2235] 步骤5:根据针对化合物1119步骤2的程序完成(2R,4R)-2-(((2S)-1-(((2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡

咯烷-1-甲酸叔丁酯(64.1mg,0.121mmol)的脱保护。通过反相HPLC(5-45-75-90% MeCN-H_2O)纯化获得(2R,4R)-N-((2S)-1-(((2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(16.0mg,31%收率)。

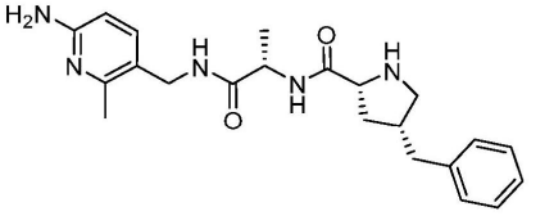
[2236] 实施例85.(2S,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1282)的制备

[2237] 

(1282)

[2238] 根据针对化合物(1304)步骤7和8的程序由商购(2S,4R)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸起始合成(2S,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

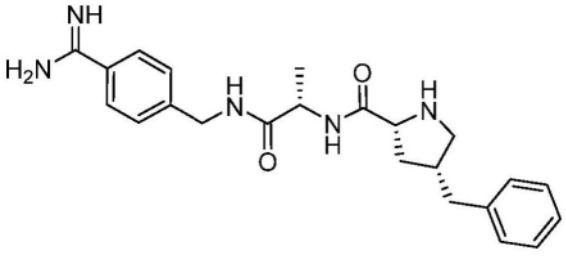
[2239] 实施例86.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1283)的制备

[2240] 

(1283)

[2241] 根据针对化合物(1304)步骤7和8的程序由商购(2R,4R)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸起始合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

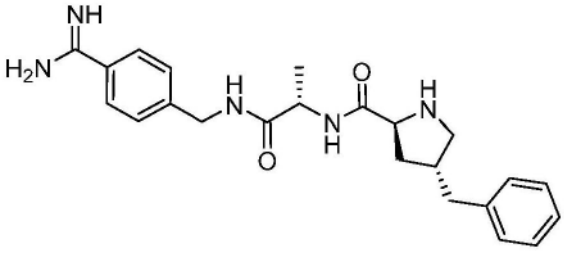
[2242] 实施例87.(2R,4R)-4-苄基-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1284)的制备

[2243] 

(1284)

[2244] 根据针对化合物(1247)的程序合成(2R,4R)-4-苄基-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

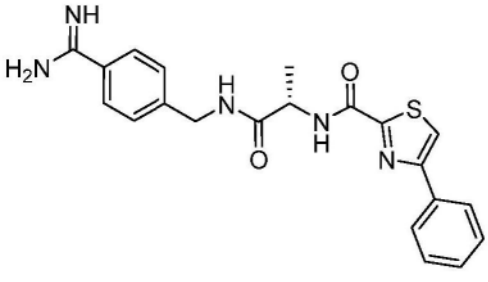
[2245] 实施例88.(2S,4R)-4-苄基-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1285)的制备

[2246] 

(1285)

[2247] 根据针对化合物(1247)的程序合成(2S,4R)-4-苄基-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

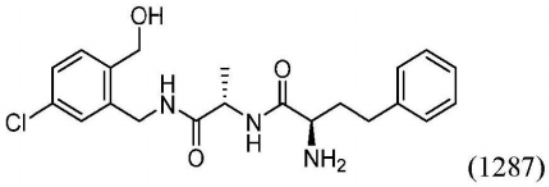
[2248] 实施例89.(S)-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基噻唑-2-甲酰胺盐酸盐(1286)的制备

[2249] 

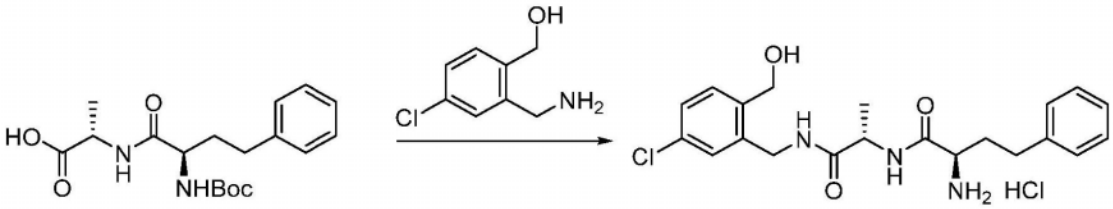
(1286)

[2250] 根据针对化合物(1234)的程序合成(S)-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基噻唑-2-甲酰胺盐酸盐,除了在氨基甲酸苄酯脱保护步骤期间将几滴浓HCl加入反应混合物。

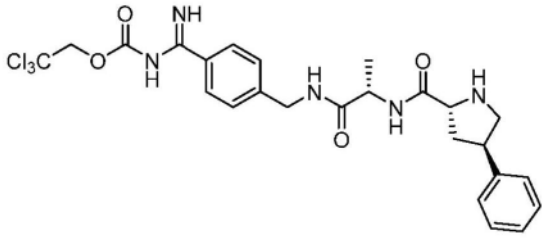
[2251] 实施例90.(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-氯-2-(羟基甲基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺盐酸盐(1287)的制备



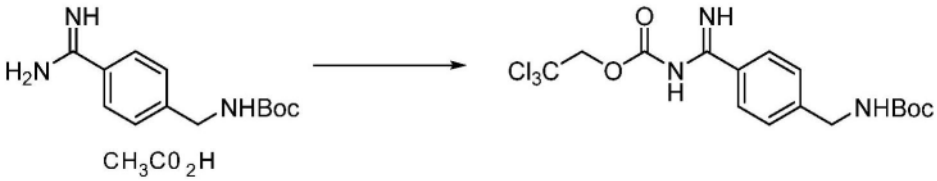
(1287)

[2252] 

[2253] 步骤1-2:根据针对化合物(1246)的程序的步骤1-2使用适当的起始物料物料合成为白色粉末的标题化合物(27.5mg,经两步31%的收率)。实施例91.(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(1288)的制备

[2254] 

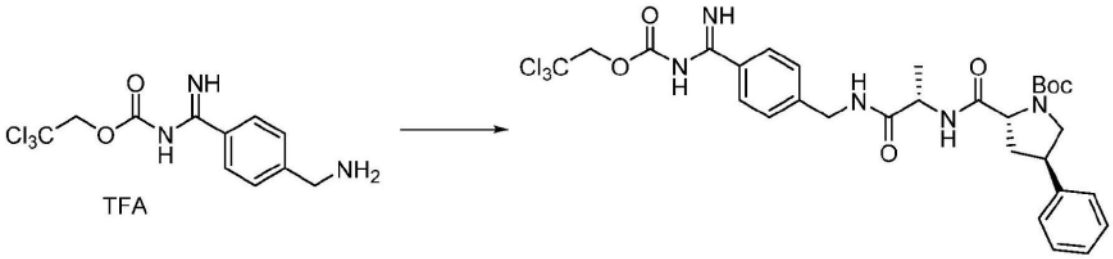
(1288)



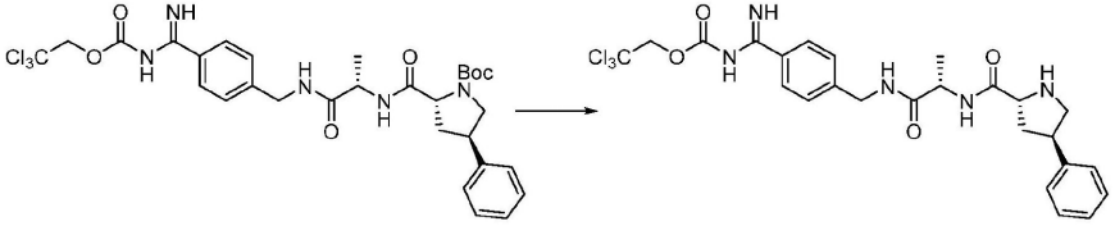
[2255] 步骤1:向(4-甲脒基苄基)氨基甲酸叔丁酯乙酸盐(100mg,0.32mmol)在DMF(2mL,0.16M)中的0℃溶液中加入氯甲酸三氯乙酯(0.09mL,0.65mmol)和Et_3N(0.18mL,1.29mmol)。在相同温度下搅拌1h后,通过加入H_2O淬灭反应。用EtOAc萃取所得混合物,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供(4-(N-((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(82mg,60%收率)。

[2256] 

[2257] 步骤2:根据针对化合物(1259)步骤2的程序进行(4-(N-((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(165mg,0.39mmol)的脱保护以提供((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯三氟乙酸盐(126mg,100%收率)。

[2258] 

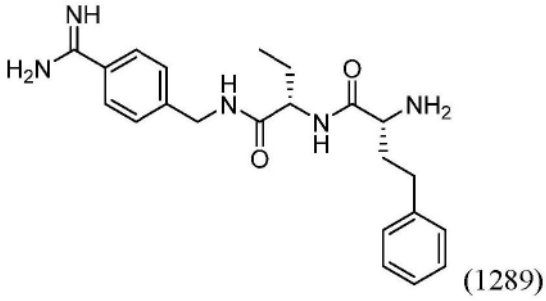
[2259] 步骤3:根据针对化合物(1259)步骤3的程序将((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯三氟乙酸盐(170mg,0.39mmol)与((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸偶联以提供(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(180mg,83%收率)。

[2260] 

[2261] 步骤4:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸酯(180mg,0.27mmol)的

脱保护以提供(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(112mg,73%收率)。

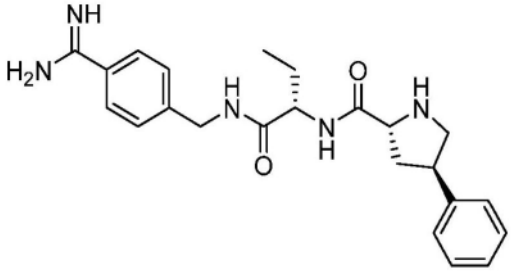
[2262] 实施例92.(R)-2-氨基-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1289)的制备

[2263] 

(1289)

[2264] 根据针对化合物1050的程序在步骤1中使用(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸合成(R)-2-氨基-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐。

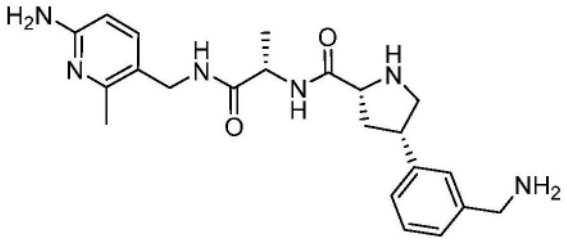
[2265] 实施例93.(2R,4R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1290)的制备

[2266] 

(1290)

[2267] 根据针对化合物1050的程序在步骤1中使用(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸和步骤3中使用(2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酸合成(2R,4R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺。

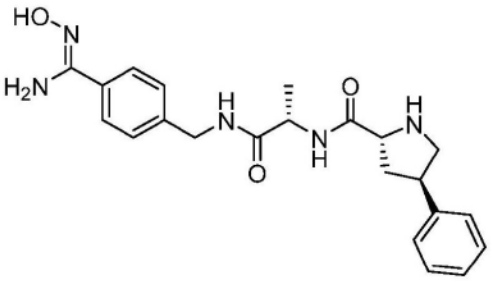
[2268] 实施例94.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-(氨基甲基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1291)的制备

[2269] 

(1291)

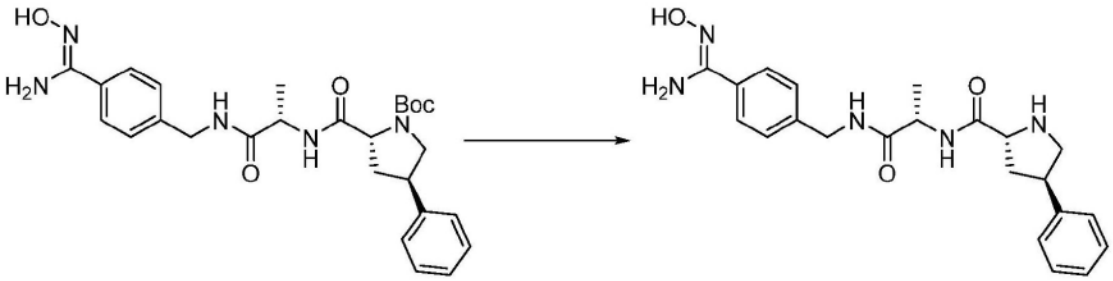
[2270] 根据针对化合物(1257)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-(氨基甲基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2271] 实施例95.(R)-N-(4-((Z)-N'-羟基甲脒基)苄基)-2-甲基-4-氧代-4-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-基)丁酰胺(1292)的制备



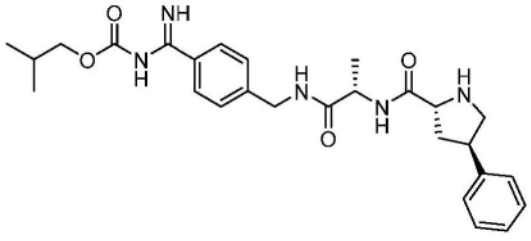
(1292)

[2272]



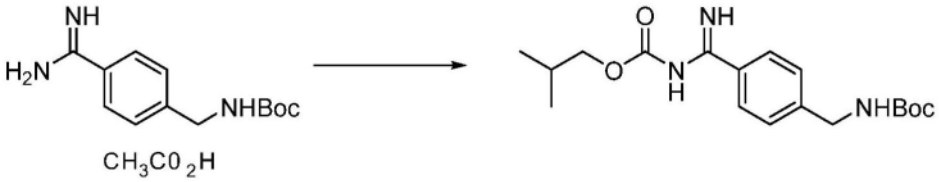
[2273] 根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-((Z)-N'-羟基甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(173mg,0.34mmol)的脱保护以提供(R)-N-(4-((Z)-N'-羟基甲脒基)苄基)-2-甲基-4-氧代-4-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-基)丁酰胺(103mg,71%收率)。

[2274] 实施例96.(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸异丁酯(1293)的制备



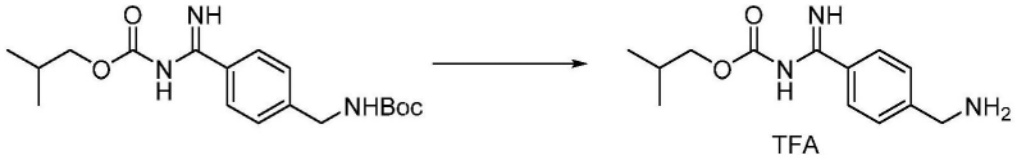
(1293)

[2275]

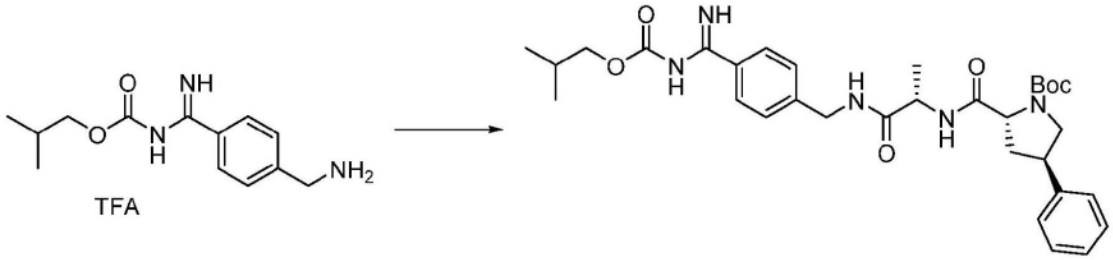


[2276] 步骤1:根据针对化合物(1288)步骤1的程序由(4-甲脒基苄基)氨基甲酸叔丁酯乙酸盐(200mg,0.65mmol)和氯甲酸异丁酯合成(4-(N-(异丁氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(145mg,64%收率)。

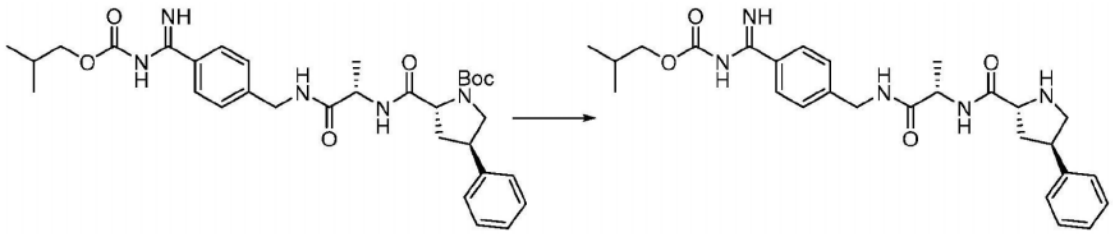
[2277]



[2278] 步骤2:根据针对化合物(1259)步骤2的程序进行(4-(N-(异丁氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(145mg,0.42mmol)的脱保护以提供((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸异丁酯三氟乙酸盐(150mg,100%收率)。

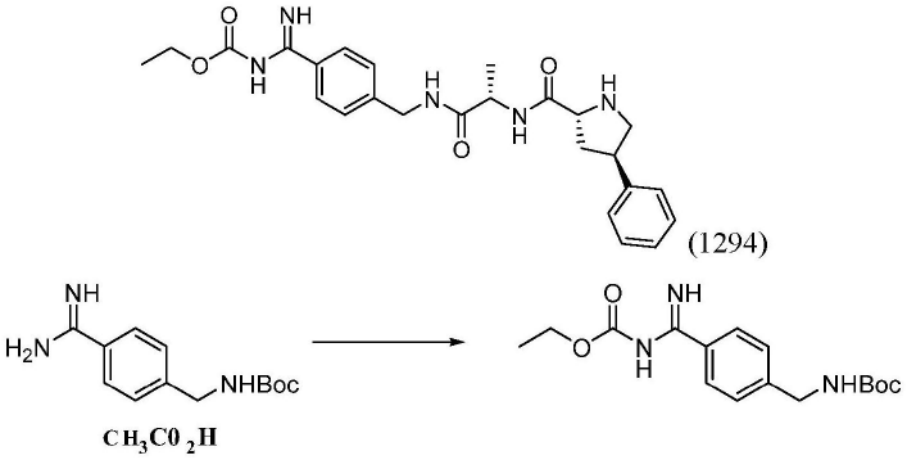
[2279] 

[2280] 步骤3:根据针对化合物(1259)步骤3的程序将((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸异丁酯三氟乙酸盐(150mg,0.42mmol)与((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸偶联以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-(异丁氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(173mg,84%收率)。

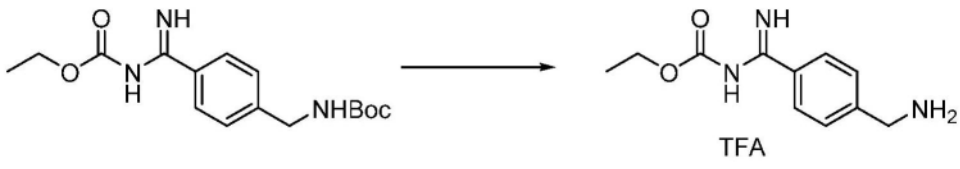
[2281] 

[2282] 步骤4:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-(异丁氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(173mg,0.29mmol)的脱保护以提供(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸异丁酯(111mg,77%收率)。

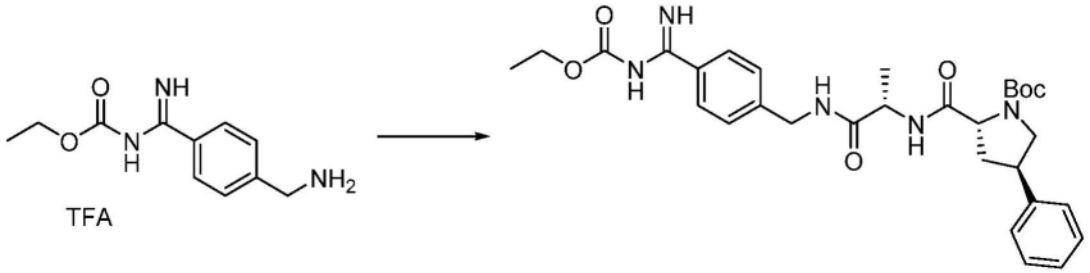
[2283] 实施例97.(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸乙酯(1294)的制备

[2284] 

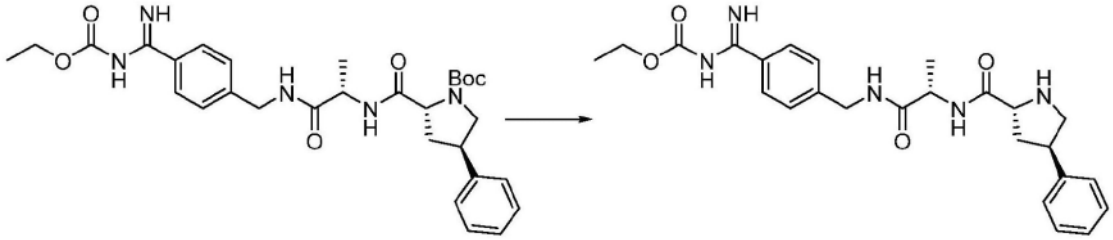
[2285] 步骤1:根据针对化合物(1288)步骤1的程序由(4-甲脒基苄基)氨基甲酸叔丁酯乙酸(200mg,0.65mmol)和氯甲酸乙酯合成(4-(N-(乙氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(142mg,68%收率)。

[2286] 

[2287] 步骤2:根据针对化合物(1259)步骤2的程序进行(4-(N-(乙氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(142mg,0.44mmol)的脱保护以提供((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸乙酯三氟乙酸盐(148mg,100%收率)。

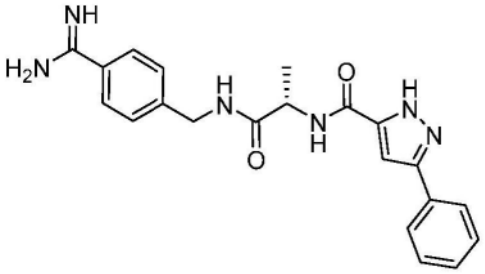
[2288] 

[2289] 步骤3:根据针对化合物(1259)步骤3的程序使((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸乙酯三氟乙酸盐(130mg,0.39mmol)与((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸偶联以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-(乙氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(168mg,91%收率)。

[2290] 

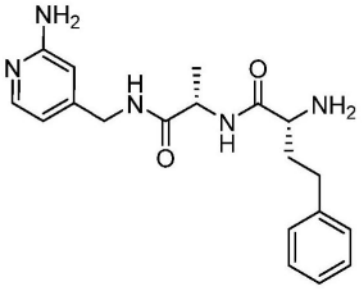
[2291] 步骤4:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-(乙氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(168mg,0.3mmol)的脱保护以提供(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸乙酯(102mg,74%收率)。

[2292] 实施例98.(S)-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-5-甲酰胺(1295)的制备

[2293] 
(1295)

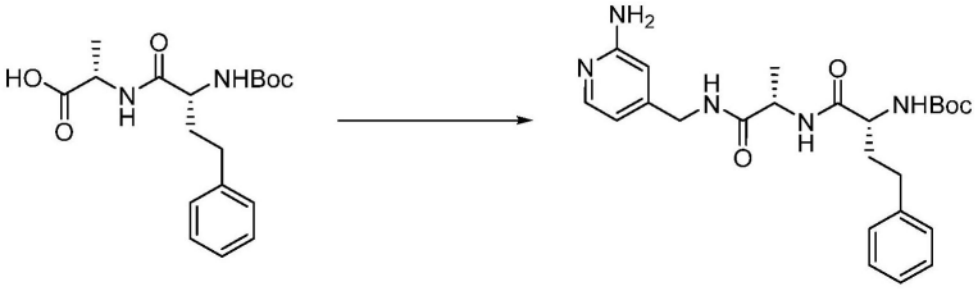
[2294] 根据针对化合物(1234)的程序合成(S)-N-(1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-5-甲酰胺。

[2295] 实施例99.(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((2-氨基吡啶-4-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1296)的制备



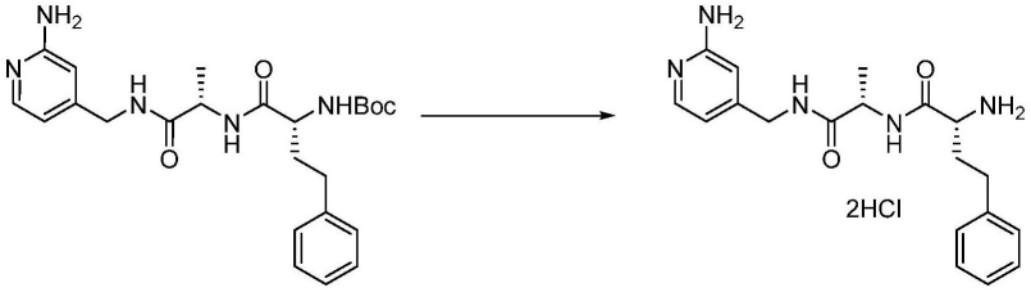
(1296)

[2296]



[2297] 步骤1:根据针对化合物(1265)步骤1的程序将((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸与4-(氨基甲基)吡啶-2-胺偶联,除了将少量饱和$NaHCO_3$加入反应混合物中。在萃取后处理之后,通过层析(0-10% MeOH-CH_2Cl_2)纯化提供((R)-1-(((S)-1-(((2-氨基吡啶-4-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(90mg,57%收率)。

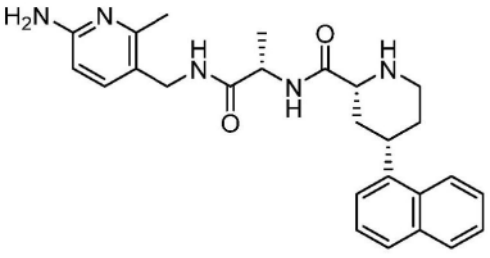
[2298]



[2299] 步骤2:根据针对化合物(1243)的程序将((R)-1-(((S)-1-(((2-氨基吡啶-4-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯脱保护以提供(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((2-氨基吡啶-4-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(85mg,定量收率)。

[2300] 实施例100.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1297)的制备

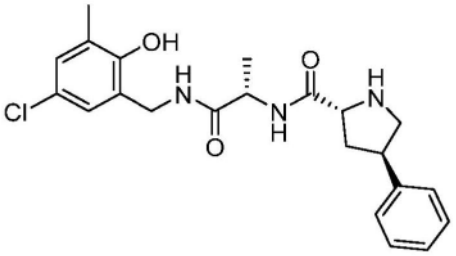
[2301]



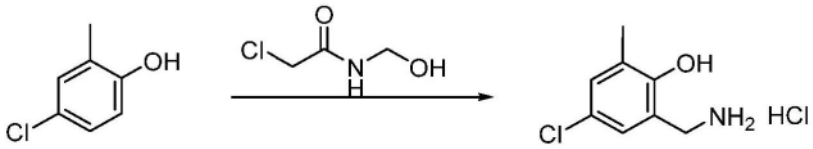
(1297)

[2302] 根据针对化合物(1231)(9)(接下来使用在步骤6中由柱洗脱出的第三UV活性物质)和化合物(1253)步骤1和2的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐。

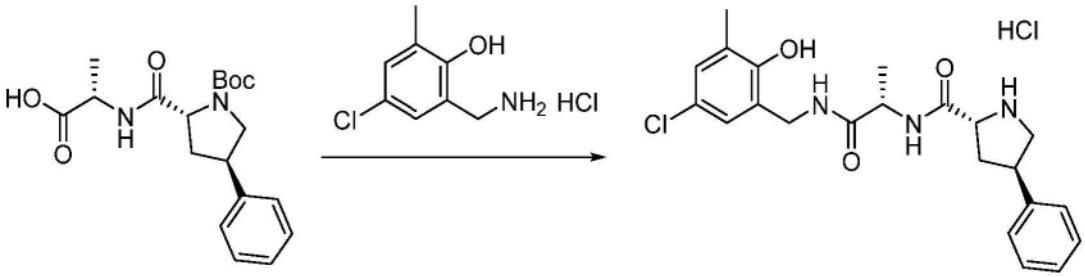
[2303] 实施例101.(2R,4R)-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1298)的制备

[2304] 

(1298)

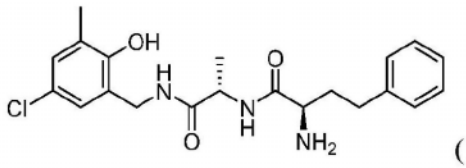


[2305] 步骤1:向100mL圆底烧瓶中装入AcOH(18mL)和H_2SO_4(2mL),然后冷却至0℃。将Cl-N-(羟基甲基)乙酰胺(4.32g,35mmol)和4-氯-2-甲基苯酚(5g,35mmol)逐滴加入搅拌的酸性溶液中,然后使反应混合物温热至环境温度过夜。将反应混合物倾倒入冰冷的H_2O中,然后用CH_2Cl_2x3萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩以产生无色油。将中间体溶解于EtOH(10mL)中,用浓HCl(3mL)处理并回流2h。然后在-10℃下存放所得黄色悬浮液过夜并用EtOH过滤以产生为白色蓬松固体的2-(氨基甲基)-4-氯-6-甲基苯酚,盐酸盐(1.67g,23%收率)。

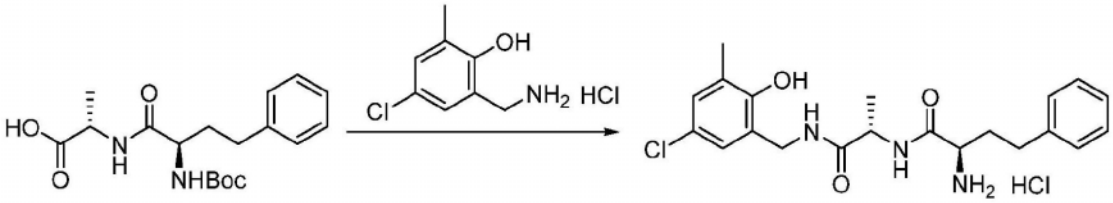
[2306] 

[2307] 步骤2-3:根据针对化合物(1246)的程序的步骤1-2使用适当的起始物料物料合成为白色粉末的标题化合物(36.7mg,经两步25%的收率)。

[2308] 实施例102.(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺盐酸盐(1299)的制备

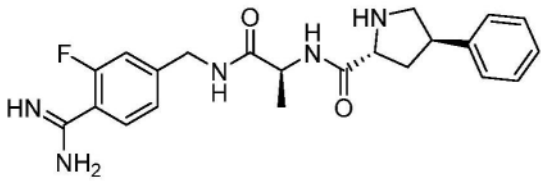


(1299)

[2309] 

[2310] 步骤1-2:根据针对化合物(1246)的程序的步骤1-2使用适当的起始物料物料合成为白色颗粒固体的标题化合物(65mg,经两步59%的收率)。

[2311] 实施例103.(2R,4R)-N-((S)-1-((4-甲脒基-3-氟苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1300)的制备



(1300)

[2312]



[2313] 步骤1:在室温下向4-(氨基甲基)-2-氟苯甲腈(986.0mg,6.57mmol)在MeCN(5.5mL)中的溶液中加入DIEA(1.2mL,6.89mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.44g,6.60mmol)。在用N_2吹扫之后,在室温下搅拌反应16h。在真空下蒸发挥发物。用EtOAc(200mL)稀释粗产物并用10% $KHSO_4$溶液(100mL,2次)洗涤。用盐水洗涤有机层,干燥(Na_2SO_4),真空过滤,并在真空下蒸发。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-15% MeOH-CH_2Cl_2)纯化获得(4-氰基-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.19g,73%收率)。

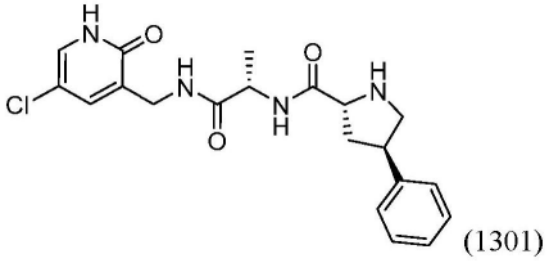
[2314] 步骤2:根据针对化合物1251步骤3-6的程序合成((4-(氨基甲基)-2-氟苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐。

[2315] 步骤3:根据针对化合物(1281)步骤4-5的程序合成((2-氟-4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯。

[2316] 步骤4:根据针对化合物1130步骤3的程序进行((2-氟-4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯的脱保护。通过反相HPLC(5-75-90%MeCN-H_2O)纯化获得(2R,4R)-N-((S)-1-((4-甲脒基-3-氟苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

[2317] 实施例104.(2R,4R)-N-((S)-1-(((5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1301)的制备

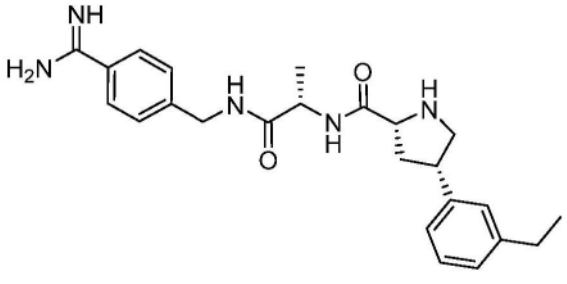
[2318]



(1301)

[2319] 根据针对化合物(1296)给出的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐。

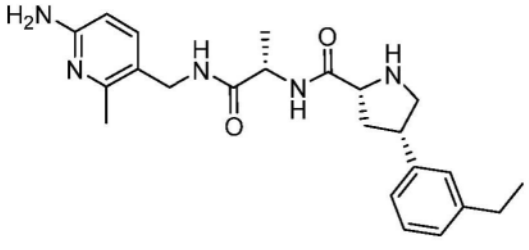
[2320] 实施例105.(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-乙基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1302)的制备

[2321] 

(1302)

[2322] 根据针对化合物(1247)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-乙基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

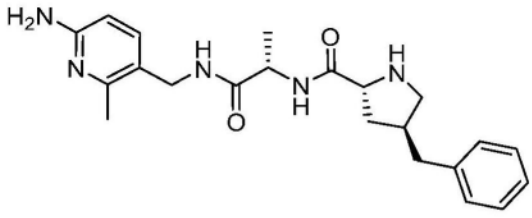
[2323] 实施例106.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-乙基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1303)的制备

[2324] 

(1303)

[2325] 根据针对化合物(1257)的程序进行合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-乙基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐的前四步。

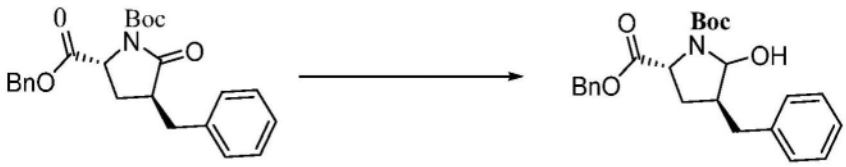
[2326] 实施例107.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1304)的制备

[2327] 

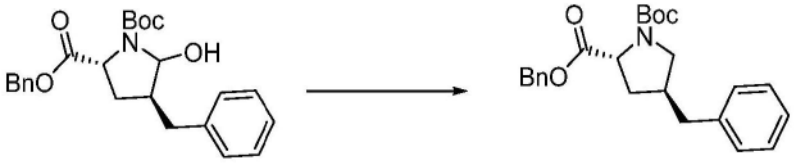
(1304)



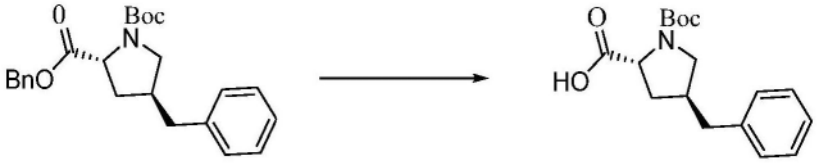
[2328] 步骤1:在Ar气氛下在-78℃下向(R)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(1.50g,4.70mmol)在THF(31mL)中的搅拌溶液中缓慢加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(5.17mL,5.17mmol,1M在THF中)。在-78℃下搅拌1h后,加入苄溴(0.653mL,5.65mmol)并继续搅拌另外的2h。用饱和NH_4Cl溶液淬灭反应混合物并用乙醚(3x 60mL)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的萃取物,过滤并在真空下浓缩。通过层析(EtOAc-己烷)纯化残余物以提供(2R,4S)-4-苄基-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(1.60g,83%收率)。

[2329] 

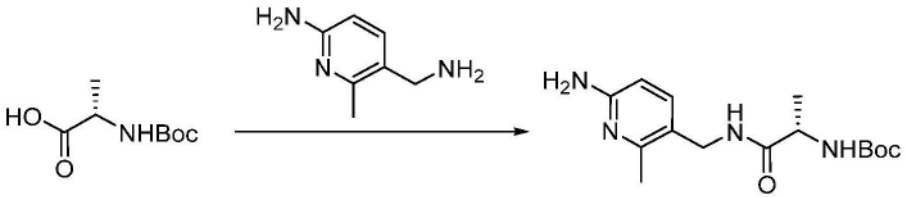
[2330] 步骤2:在Ar气氛下在-78℃下向(2R,4S)-4-苄基-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(1.60g,3.91mmol)在THF(26mL)中的溶液中加入三乙基硼氢化锂溶液(4.30mL,4.30mmol,1M在THF中)。在30min后,用饱和$NaHCO_3$溶液(8.60mL)淬灭反应混合物并温热至0℃。在0℃下,加入30% H_2O_2(约25滴)并在同样的温度下搅拌反应混合物30min。在真空下除去有机挥发物并用CH_2Cl_2(3x 40mL)萃取水层。使用Na_2SO_4充分干燥合并的有机萃取物,过滤,浓缩以获得(2R,4S)-4-苄基-5-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(1.70g粗物质),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[2331] 

[2332] 步骤3:在Ar气氛下在-78℃下向(2R,4S)-4-苄基-5-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(1.70g粗物质)和三乙基硅烷(0.685mL,4.30mmol)在CH_2Cl_2(20mL)中的搅拌溶液中逐滴加入三氟化硼乙醚络合物(0.531mL,4.30mmol)。在相同的温度下30min后,加入另外的三乙基硅烷(0.685mL,4.30mmol)和三氟化硼乙醚络合物(0.531mL,4.30mmol)。在-78℃下搅拌2h后,用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭反应混合物并用CH_2Cl_2(3x 40mL)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的萃取物,浓缩并在真空下浓缩。通过层析(EtOAc-己烷)纯化残余物以获得(2R,4S)-4-苄基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(1.00g,在两步中65%的收率).

[2333] 

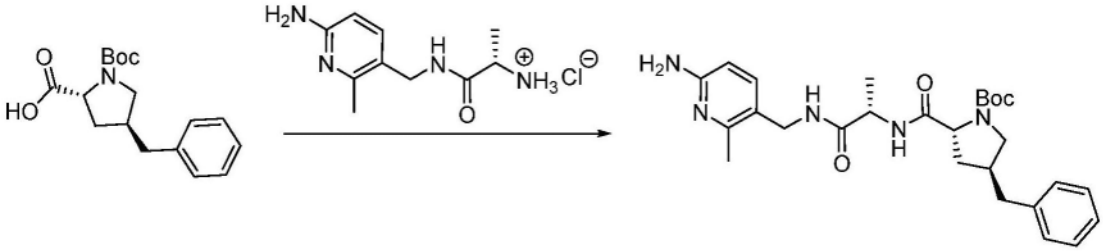
[2334] 步骤4:用Ar气体将(2R,4S)-4-苄基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(1.00g,2.53mmol)在MeOH(20mL)中的溶液鼓泡5分钟。将10% Pd/C(100mg)加入反应混合物中并在1个H_2气氛下搅拌3h。过滤反应混合物(0.2μM针筒过滤器)并在真空下浓缩滤液以提供(2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(700mg,91%收率)。

[2335] 

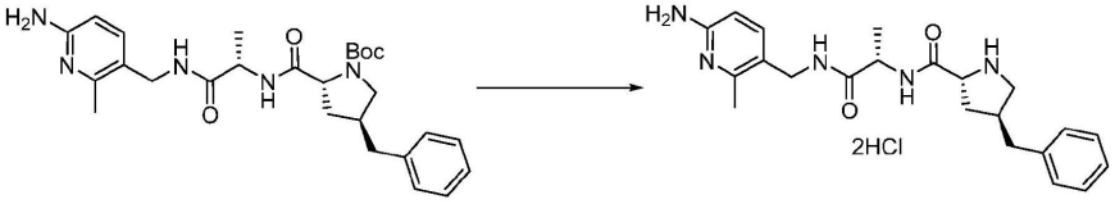
[2336] 步骤5:在室温下向(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸(1.96g,10.38mmol)在CH_2Cl_2(55mL)中的搅拌溶液中加入NHS(1.25g,10.89mmol)。向反应混合物加入DCC(2.25g 10.9mmol)并搅拌反应混合物1.0h。将5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺加入反应混合物中并声处理5min。将5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺完全溶解并在环境温度下搅拌反应混合物1h。过滤粗反应混合物并在减压下浓缩。通过层析(MeOH/CH_2Cl_2)纯化粗反应混合物以获得为白色固体的(S)-(1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.35g,70%收率)。

[2337] 

[2338] 步骤6:向(S)-(1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.35g,7.62mmol)中加入MeOH-HCl溶液(19mL,2M),在环境温度下搅拌,同时监控关于起始物料物料的消耗(通常1h)。将溶液蒸发至干并加入MeOH(50mL)并蒸发至干以除去残余HCl气体以提供为灰白色固体(吸湿)的(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺盐酸盐(1.60g,90%收率)。

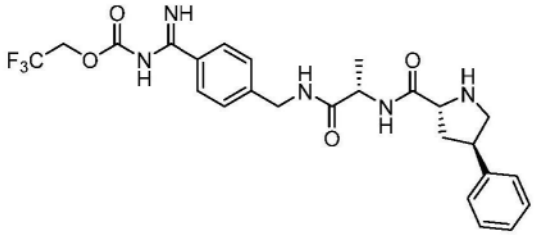
[2339] 

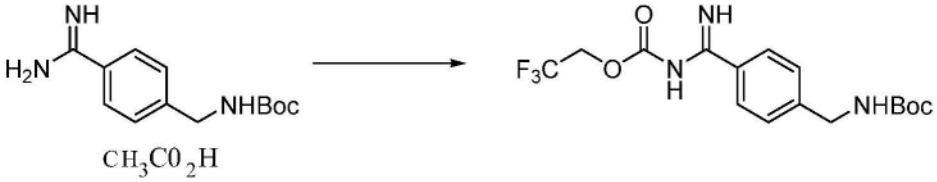
[2340] 步骤7:在环境温度下向(2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(100mg,0.33mmol)在无水DMF(3.3mL)中的搅拌溶液中加入HOBt(50mg,0.36mmol)、DIEA(0.23mL,1.32mmol)和EDC(69mg,0.36mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物30min。将(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺盐酸盐(97mg,0.396mmol)加入反应混合物并搅拌过夜。将溶液蒸发至干并用EtOAc(20mL)和10%$KHSO_4$(15mL)分配残余物。分离有机层并用饱和$NaHCO_3$溶液(20ml)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过层析使用MeOH-CH_2Cl_2纯化粗反应混合物以获得为白色固体的(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苄基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(124mg,76%收率)。

[2341] 

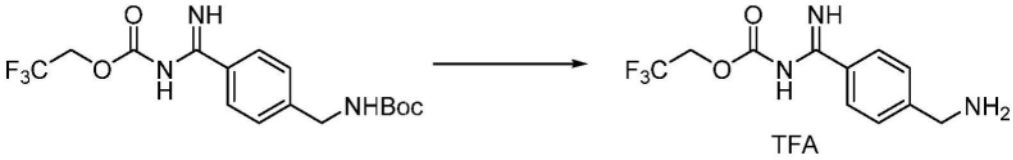
[2342] 步骤8:向(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苄基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(124mg,0.25mmol)中加入MeOH-HCl溶液(2.0mL,2M),在环境温度下搅拌,同时监控关于起始物料物料的消耗(30min至1h)。将溶液蒸发至干并加入MeOH(10mL)并蒸发至干以除去残余HCl气体以产生为白色固体的(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(94mg,95%收率)。

[2343] 实施例108.(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯(1305)的制备

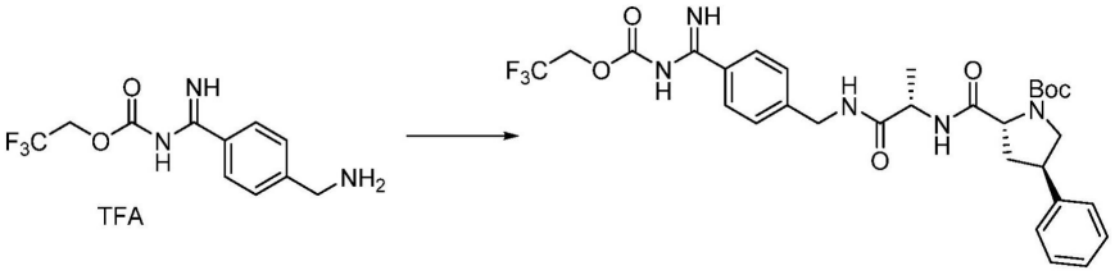
[2344]  (1305)



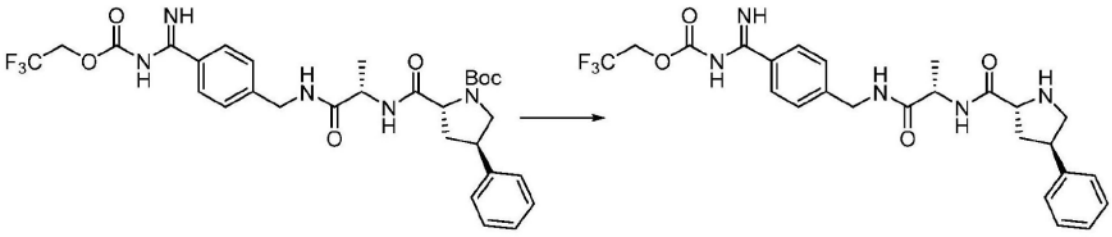
[2345] 步骤1:根据针对化合物(1288)步骤1的程序由(4-甲脒基苄基)氨基甲酸叔丁酯乙酸盐(200mg,0.65mmol)和氯甲酸三氟乙酯合成(4-(N-(乙氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(139mg,57%收率)。

[2346] 

[2347] 步骤2:根据针对化合物(1259)步骤2的程序进行(4-(N-(乙氧基羰基)甲脒基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(139mg,0.37mmol)的脱保护以提供((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯三氟乙酸盐(144mg,100%收率)。

[2348] 

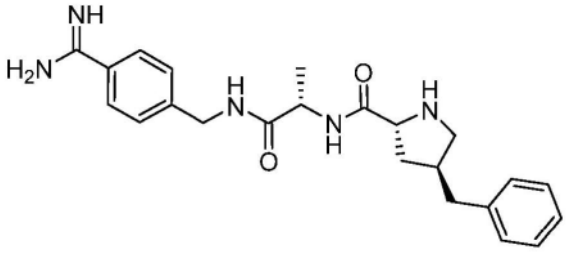
[2349] 步骤3:根据针对化合物(1259)步骤3的程序将((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯三氟乙酸盐(144mg,0.37mmol)与((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸偶联以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-氧代-1-((4-(N-((2,2,2-三氟乙氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(168mg,88%收率)。

[2350] 

[2351] 步骤4:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4R)-2-(((S)-1-氧代-1-((4-(N-((2,2,2-三氟乙氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(168mg,0.27mmol)的脱保护以提供(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-

4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯(60mg,43%收率)。

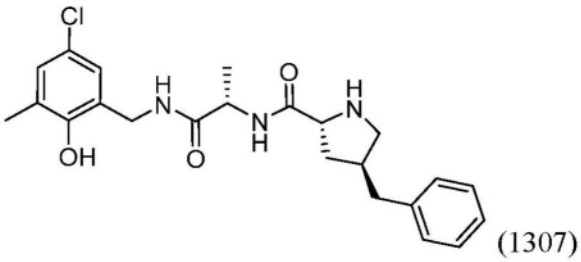
[2352] 实施例109.(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1306)的制备

[2353] 

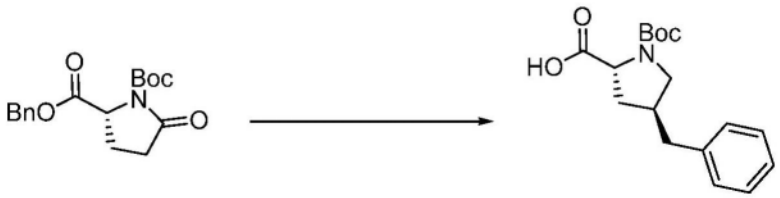
(1306)

[2354] 根据针对化合物(1304)步骤1至步骤4和化合物(1247)步骤5至9的程序合成(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

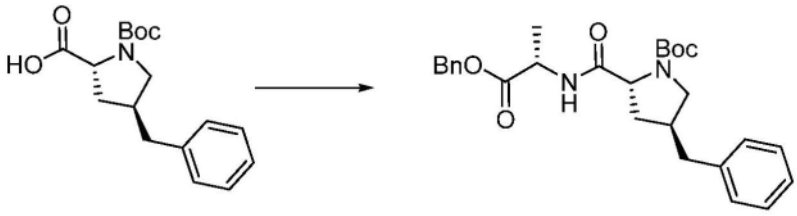
[2355] 实施例110.(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1307)的制备

[2356] 

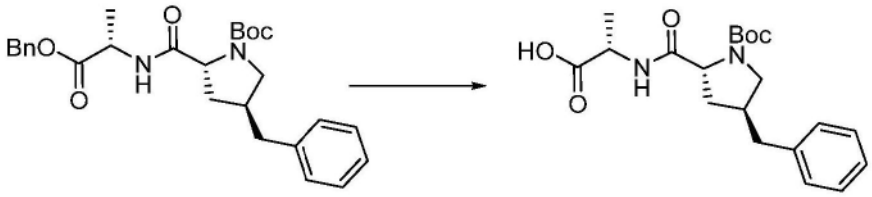
(1307)



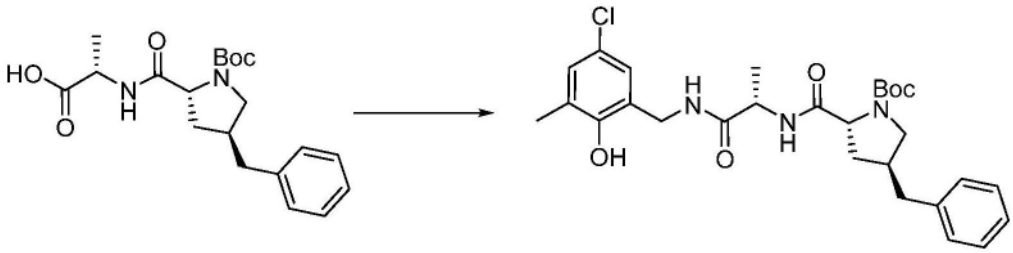
[2357] 步骤1:根据针对化合物(1304)步骤1至步骤4的程序由(R)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)合成(2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[2358] 

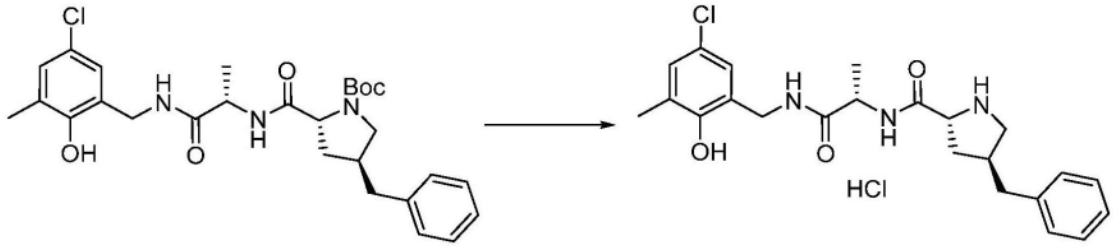
[2359] 步骤2:根据针对化合物(1304)步骤7的程序由(2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(350mg,1.14mmol)合成(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-(苄基氧基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,66%收率)。

[2360] 

[2361] 步骤3:根据针对化合物(1304)步骤4的程序由(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-(苄基氧基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.75mmol)合成((2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(254mg,90%收率)。

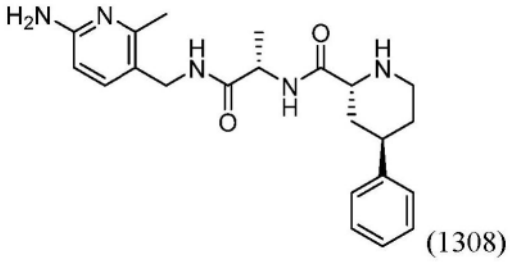
[2362] 

[2363] 步骤4:根据针对化合物(1234)步骤3的程序由((2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(67mg,0.18mmol)合成(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(66mg,70%收率)。

[2364] 

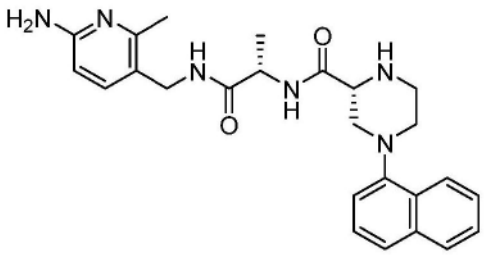
[2365] 步骤5:根据针对化合物(1234)步骤3的程序由(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(66mg,0.12mmol)合成(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(41mg,80%收率)。

[2366] 实施例111.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1308)的制备

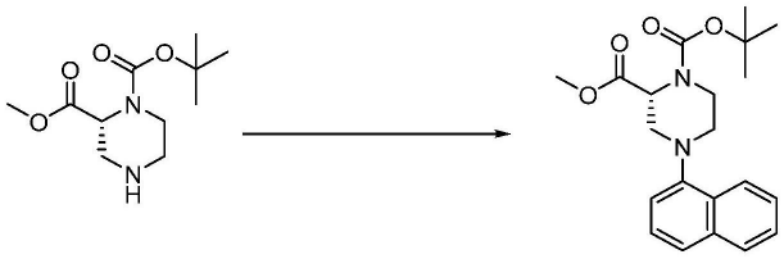
[2367] 
(1308)

[2368] 根据针对化合物(1253)的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐。

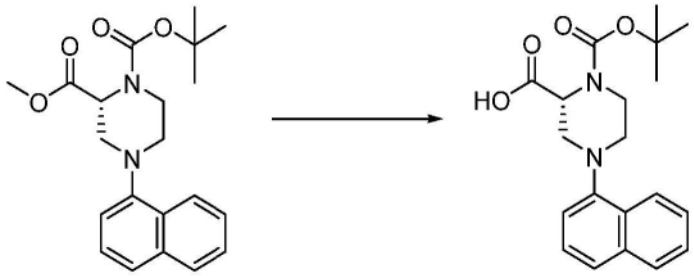
[2369] 实施例112.(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基)哌嗪-2-甲酰胺二盐酸盐(1309)的制备

[2370] 

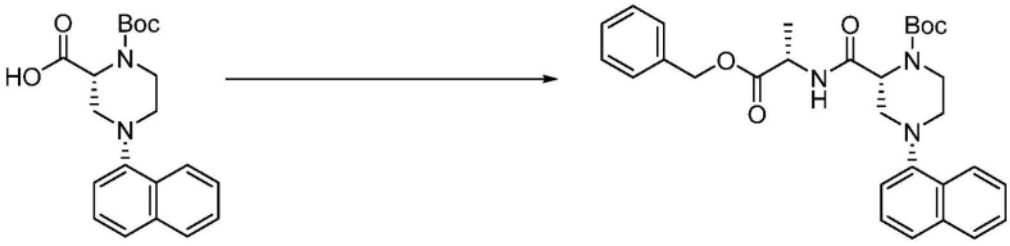
(1309)

[2371] 

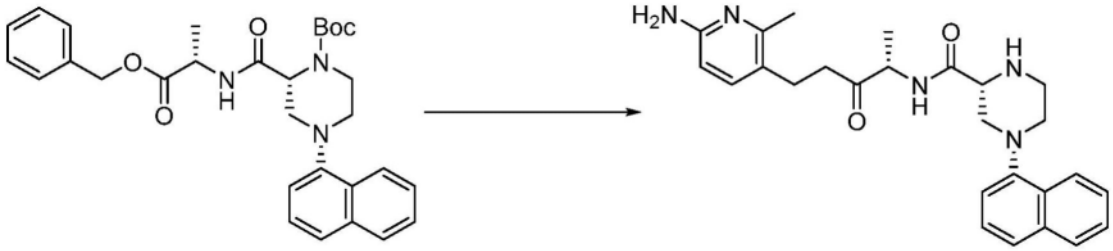
[2372] 步骤1:向(R)-哌嗪-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(2.0g.8.2mmol)在CH_2Cl_2中的搅拌溶液中加入萘-1-基硼酸(9.8mmol,1.2当量)和$Cu(OAc)_2$(500mg)并在空气气球下继续搅拌48h。用H_2O洗涤溶液,经Na_2SO_4干燥并蒸发。柱层析(20% EtOAc-己烷)提供为油的(R)-4-(萘-1-基)哌嗪-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(402mg,13%收率)。

[2373] 

[2374] 步骤2:向(R)-4-(萘-1-基)哌嗪-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(390mg,1.05mmol)在MeOH-H_2O中的搅拌溶液中加入LiOH(3.15mmol,3.0当量),同时在60℃下加热3h。将溶液蒸发至干并在涡旋下加入H_2O。用10% $KHSO_4$将pH调节至5并通过过滤收集产物,用H_2O洗涤并干燥。分离为棕褐色固体的(R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(萘-1-基)哌嗪-2-甲酸(335mg,89%收率)。

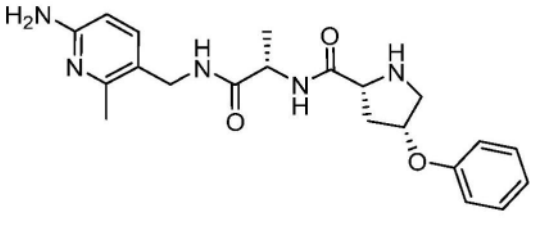
[2375] 

[2376] 步骤3:根据针对化合物(1230)的程序合成(R)-2-(((S)-1-(苄基氧基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(萘-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[2377] 

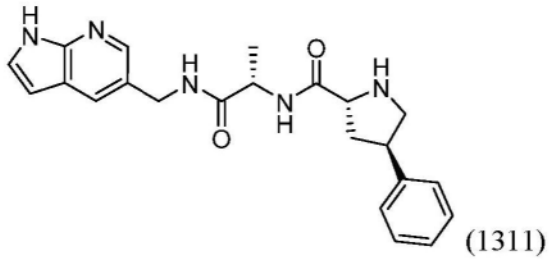
[2378] 步骤4-6:根据针对化合物(1253)的程序合成(R)-N-((S)-5-(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)-3-氧代戊烷-2-基)-4-(萘-1-基)哌嗪-2-甲酰胺。

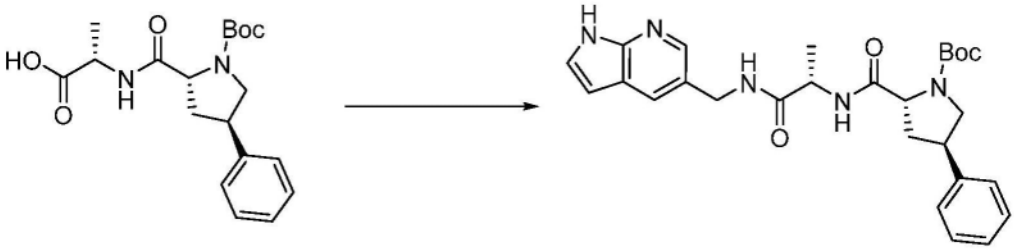
[2379] 实施例113.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1310)的制备

[2380] 
(1310)

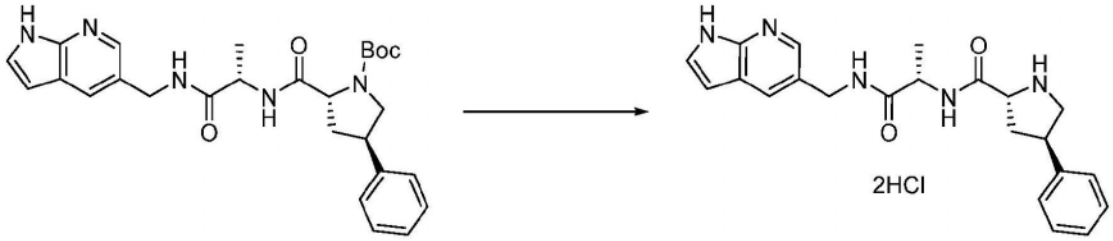
[2381] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2382] 实施例114.(2R,4R)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1311)的制备

[2383] 
(1311)

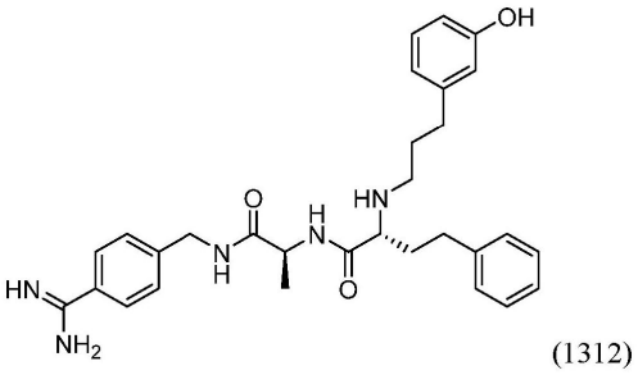


[2384] 步骤1:根据针对化合物(1265)步骤1给出的程序将((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸偶联至(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲胺。通过层析(0-10% MeOH-CH_2Cl_2)纯化提供(2R,4R)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,69%收率)。

[2385] 

[2386] 步骤2:根据针对化合物(1243)给出的程序将(2R,4R)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯脱保护以提供(2R,4R)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(89.9mg,95%收率)。

[2387] 实施例115.(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((3-(3-羟基苯基)丙基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1312)的制备

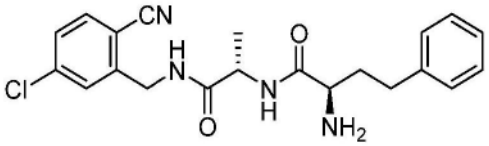
[2388] 

(1312)

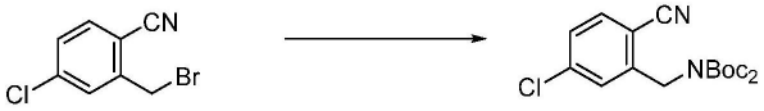
[2389] 步骤1:根据针对化合物1130步骤2的程序合成((4-(((S)-2-((R)-2-((3-(3-羟基苯基)丙基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯。

[2390] 步骤2:根据针对化合物1130步骤3的程序将((4-(((S)-2-((R)-2-((3-(3-羟基苯基)丙基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯脱保护。通过反相HPLC(5-45-90% MeCN-H_2O)纯化获得(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((3-(3-羟基苯基)丙基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐。

[2391] 实施例116.(2R,5S)-5-氨基-N-(5-氯-2-氰基苄基)-2-甲基-4-氧代-7-苯基庚酰胺三氟乙酸盐(1313)的制备

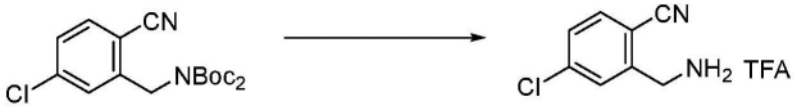
[2392] 

(1313)

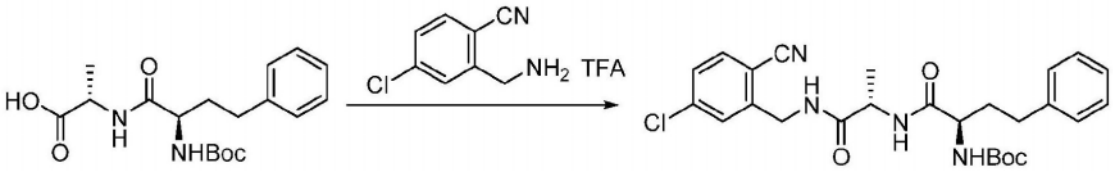


[2393] 步骤1:向干50mL圆底烧瓶中装入NaH(60%在矿物油中)(246mg,6.16mmol)并在Ar下用己烷3x洗涤。然后加入干THF(5mL)并将悬浮液冷却至0℃。将2-(溴甲基)-4-氯苯甲腈(650mg,2.8mmol)溶解于THF(5mL)中并加入至搅拌悬浮液,然后逐滴加入亚氨基二甲酸二-叔丁酯(679mg,3.1mmol)/THF(5mL)。使反应混合物温热至环境温度过夜,然后用H_2O淬灭,倾倒入饱和NH_4Cl水溶液并用EtOAc2x萃取。用盐水洗涤合并的有机层并经Na_2SO_4干燥。然后

将粗产物装载至硅胶上并通过层析(0-30% EtOAc/己烷)纯化以产生(5-氯-2-氰基苄基)亚氨基二碳酸二-叔丁酯(672mg,65%收率)和(5-氯-2-氰基苄基)氨基甲酸叔丁酯(158mg,21%收率)。

[2394] 

[2395] 步骤2:将(5-氯-2-氰基苄基)亚氨基二碳酸二-叔丁酯(110mg,0.3mmol)溶解于CH_2Cl_2中并在环境温度下用TFA(300μL)处理。在2小时后,在真空中浓缩反应混合物以产生为白色粉末的2-(氨基甲基)-4-氯苯甲腈三氟乙酸盐(79mg,定量收率)。

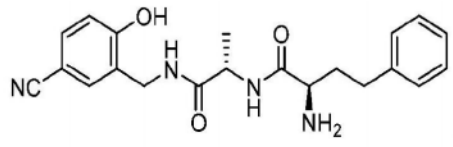
[2396] 

[2397] 步骤3:根据针对化合物(1246)的程序的步骤1使用适当的起始物料物料合成((R)-1-(((S)-1-((5-氯-2-氰基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

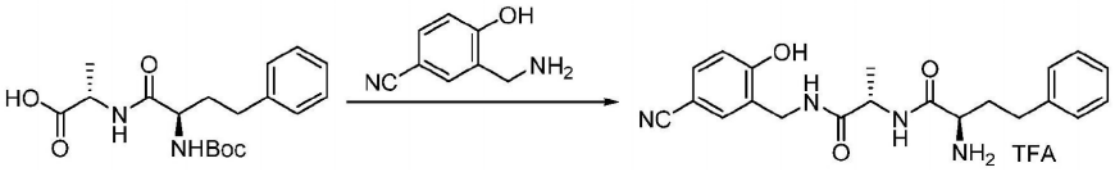
[2398] 

[2399] 步骤4:将((R)-1-(((S)-1-((5-氯-2-氰基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.24mmol)溶解于CH_2Cl_2(2mL)中并用TFA(~500μL)处理。在环境温度下搅拌过夜后,浓缩反应混合物,溶解在ACN/H_2O中并冻干以产生为白色固体的标题化合物(17mg,经两步14%的收率)。

[2400] 实施例117.(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-氰基-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺三氟乙酸盐(1314)的制备

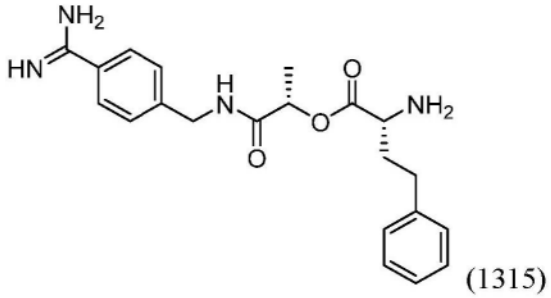


(1314)

[2401] 

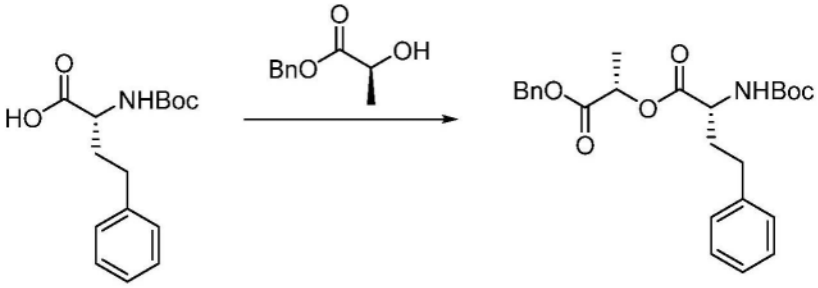
[2402] 步骤1-2:根据针对化合物(1313)的程序的步骤3-4使用适当的起始物料物料合成为白色固体的标题化合物(17mg,经两步17%的收率)。

[2403] 实施例118.(R)-2-氨基-4-苯基丁酸(S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基酯盐酸盐(1315)的制备



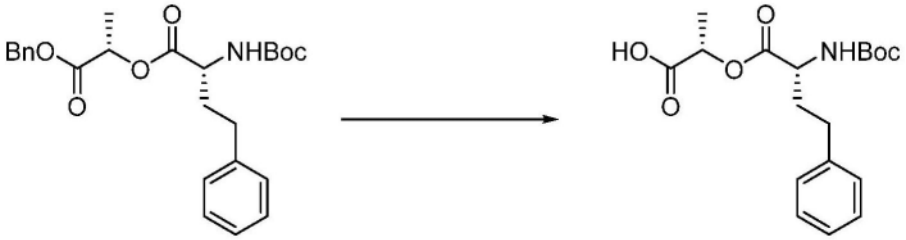
(1315)

[2404]



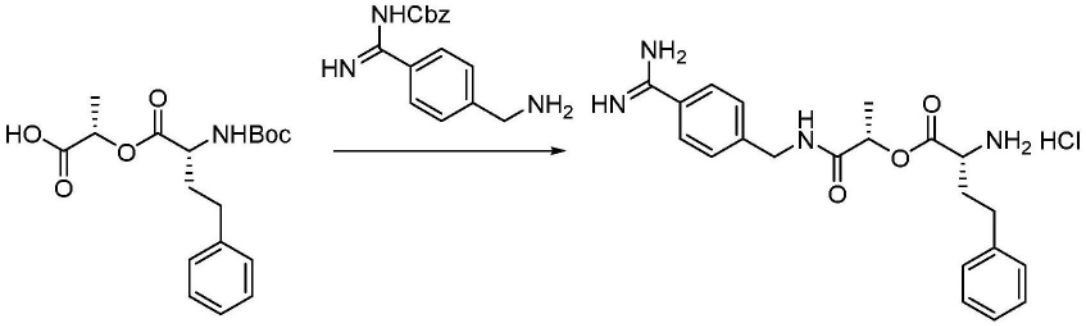
[2405] 步骤1:向(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酸(838mg,3mmol))、(S)-乳酸苄酯(507μL,3.15mmol)和DMAP(403mg,3.3mmol)在CH_2Cl_2(15mL)中的搅拌溶液中加入DCC(681mg,3.3mmol)。搅拌混合物18h,然后用CH_2Cl_2稀释并用10%$KHSO_4$水溶液、盐水和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层并在真空中浓缩。层析(20% EtOAc/己烷)提供(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酸(S)-1-(苄基氧基)-1-氧代丙烷-2-基酯(1g,76%收率)。

[2406]



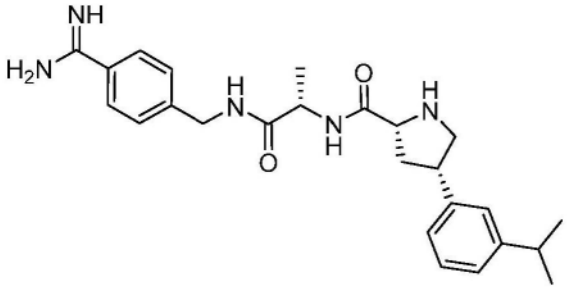
[2407] 步骤2:根据针对化合物1028步骤6的程序进行(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酸(S)-1-(苄基氧基)-1-氧代丙烷-2-基酯的苄基的去除。

[2408]



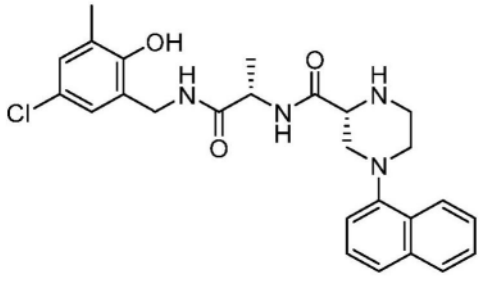
[2409] 步骤3-5:根据针对化合物1119的程序的步骤3-5使用适当的起始物料物料合成为白色颗粒固体的(R)-2-氨基-4-苯基丁酸(S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基酯盐酸盐。

[2410] 实施例119.(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-异丙基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1316)的制备

[2411] 
(1316)

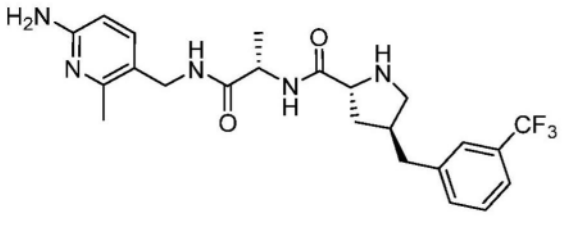
[2412] 根据针对化合物(1247)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-异丙基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2413] 实施例120.(R)-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基)哌嗪-2-甲酰胺盐酸盐(1317)的制备

[2414] 
(1317)

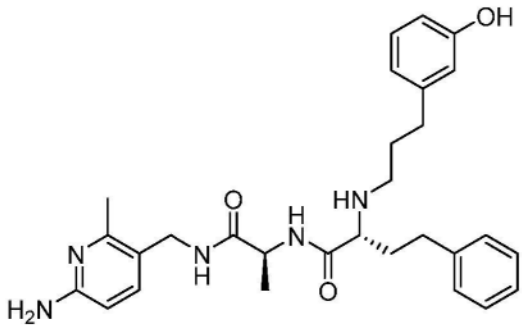
[2415] 根据针对化合物(1230)的程序合成(R)-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基)哌嗪-2-甲酰胺盐酸盐,除了在步骤1中使用(R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(萘-1-基)哌嗪-2-甲酸和在步骤3中使用2-(氨基甲基)-4-氯-6-甲基苯酚。

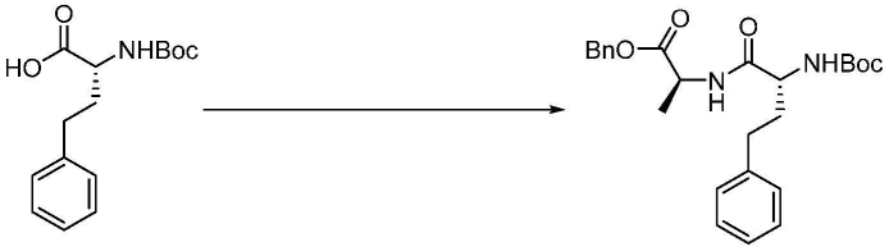
[2416] 实施例121.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-(三氟甲基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1318)的制备

[2417] 
(1318)

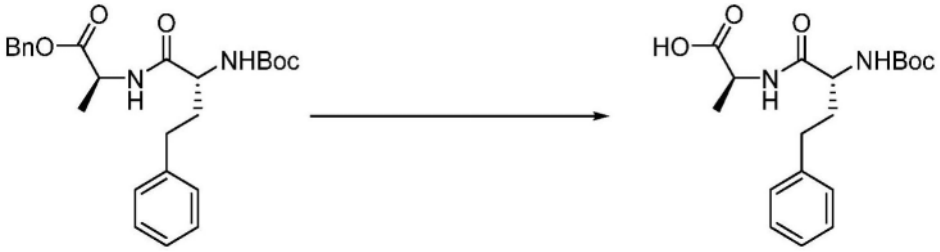
[2418] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-(三氟甲基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2419] 实施例122.(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((3-(3-羟基苯基)丙基)氨基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1319)的制备

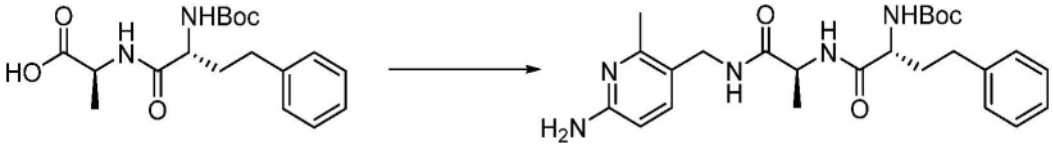
[2420] 
(1319)



[2421] 步骤1:根据针对化合物1119步骤1的程序将(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酸(5.0g,17.9mmol)与商购L-丙氨酸苄酯盐酸盐(4.8g,22.3mmol)偶联以获得((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸苄酯(6.9g,87%收率)。

[2422] 

[2423] 步骤2:根据针对化合物1119步骤2的程序将((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸苄酯(6.9g,15.7mmol))脱保护以获得((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸(5.3g,96%收率)。

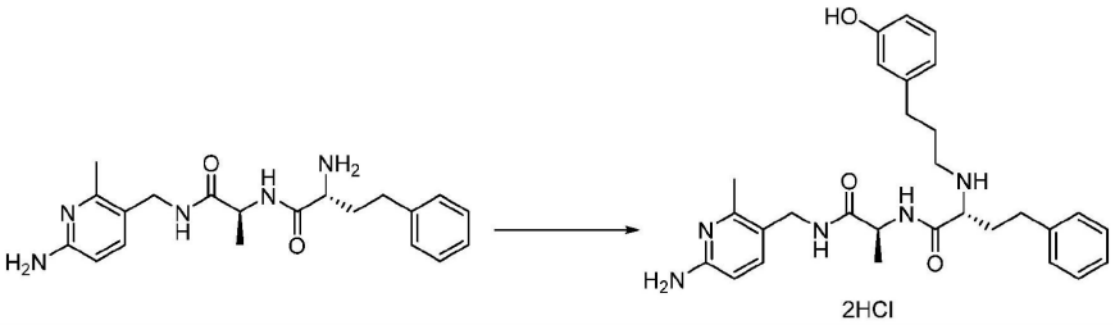
[2424] 

[2425] 步骤3:根据针对化合物1088步骤2的程序将((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸(470.0mg,1.34mmol)与商购5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺(560.0mg,1.75mmol)偶联,除了在0℃下将HBTU加入反应中,获得((R)-1-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(181.6mg,29%收率)。

[2426] 

[2427] 步骤4:根据针对化合物1119步骤4的程序将((R)-1-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(181.6mg,0.387mmol)脱保护获得(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-

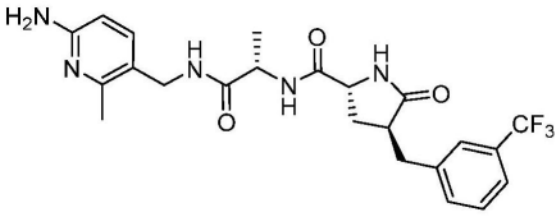
基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺(115.7mg,81%收率)。

[2428] 

[2429] 步骤5:根据针对化合物1130步骤2的程序使(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺(115.7mg,0.313mmol)与3-(3-羟基苯基)丙醛(68.0mg,0.453mmol)反应。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-15% MeOH-CH_2Cl_2)纯化获得(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((3-(3-羟基苯基)丙基)氨基)-4-苯基丁酰胺(42.3mg,27%收率)。

[2430] 步骤6:向(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((3-(3-羟基苯基)丙基)氨基)-4-苯基丁酰胺在MeOH(1mL)中的溶液中加入HCl/MeOH(0.5mL,约4M)。在真空下蒸发挥发物以获得(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((3-(3-羟基苯基)丙基)氨基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐。

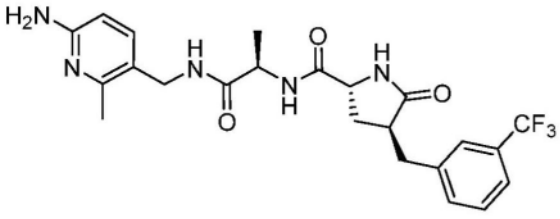
[2431] 实施例123.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-5-氧代-4-(3-(三氟甲基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1320)的制备

[2432] 

(1320)

[2433] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-5-氧代-4-(3-(三氟甲基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

[2434] 实施例124.(2R,4S)-N-((R)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-5-氧代-4-(3-(三氟甲基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1321)的制备

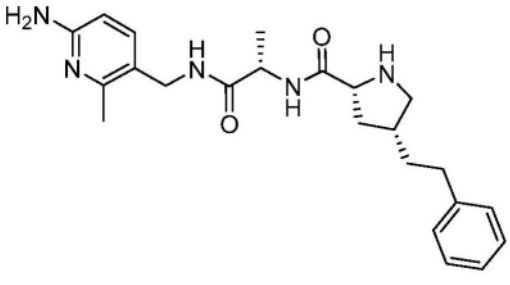
[2435] 

(1321)

[2436] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((R)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-

3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-5-氧代-4-(3-(三氟甲基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

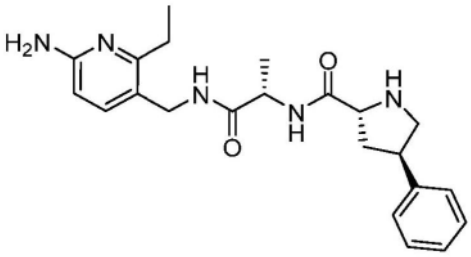
[2437] 实施例125.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯乙基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1322)的制备

[2438] 

(1322)

[2439] 根据针对化合物(1247)的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯乙基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

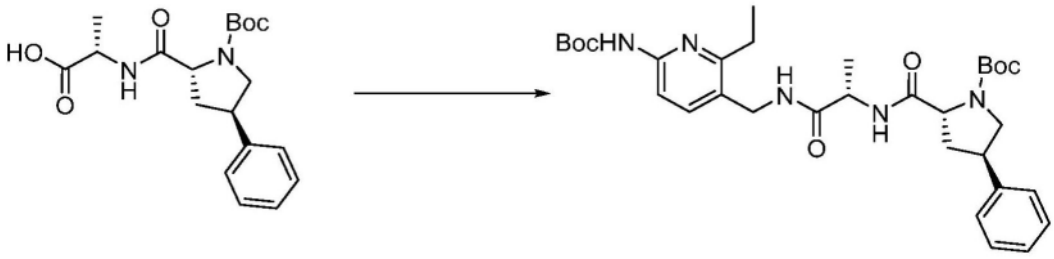
[2440] 实施例126.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-乙基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1323)的制备

[2441] 

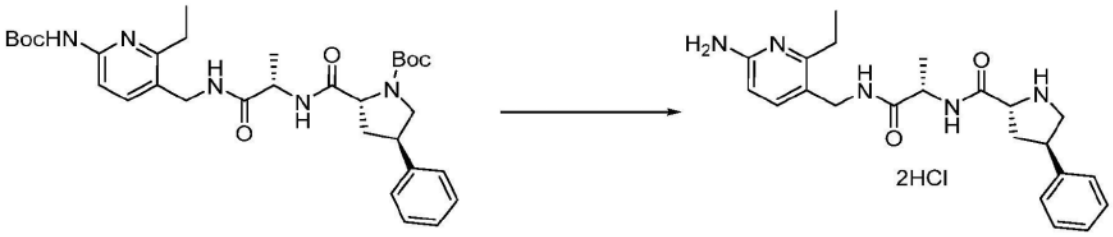
(1323)



[2442] 步骤1:向(5-氰基-6-乙基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(370mg,1.5mmol;根据US 5,668,289合成)在MeOH(5mL)中的溶液中加入7MNH_3-MeOH(25mL)。将溶液短暂地脱气,然后加入雷尼镍(~0.3g)。将反应置于H_2atm下并搅拌5.5h。在还原完全后,通过硅藻土过滤部分混合物。通过纸过滤剩余物。在真空中浓缩合并的滤液。将残余物溶解于5% H_2O-MeOH中并过滤(0.2μm针筒过滤器),然后在真空中浓缩以提供为白色固体的(5-(氨基甲基)-6-乙基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(323mg,86%收率)。

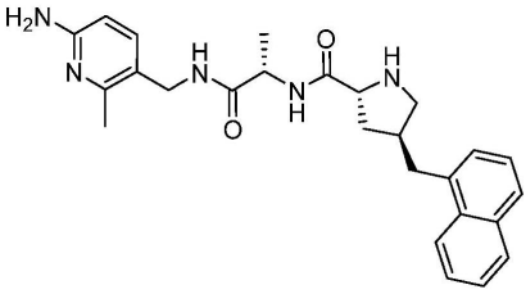
[2443] 

[2444] 步骤2:根据针对化合物(1265)步骤1的程序将((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸偶联至(5-(氨基甲基)-6-乙基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-乙基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(134mg,77%收率)。

[2445] 

[2446] 步骤3:根据针对化合物(1243)给出的程序将(2R,4R)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-乙基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯脱保护,除了没有用CH_2Cl_2萃取产物。过滤水溶液(0.2μm针筒过滤器),然后冻干以提供(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-乙基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(114.9mg,定量收率)。

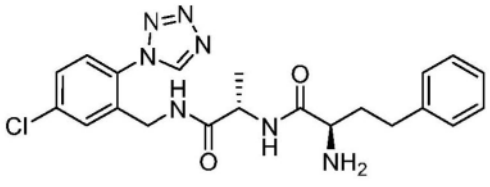
[2447] 实施例127.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1324)的制备

[2448] 

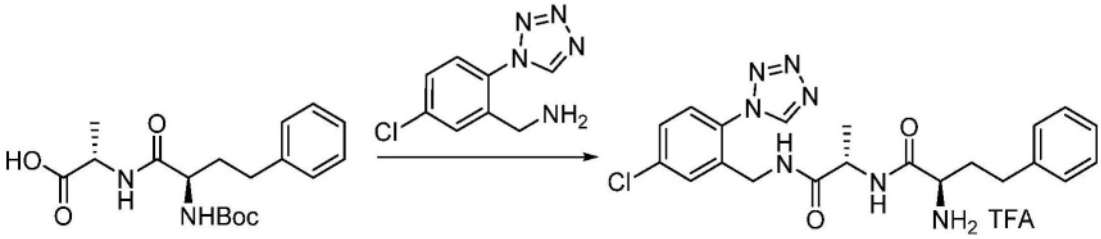
(1324)

[2449] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

[2450] 实施例128.(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺(1325)的制备

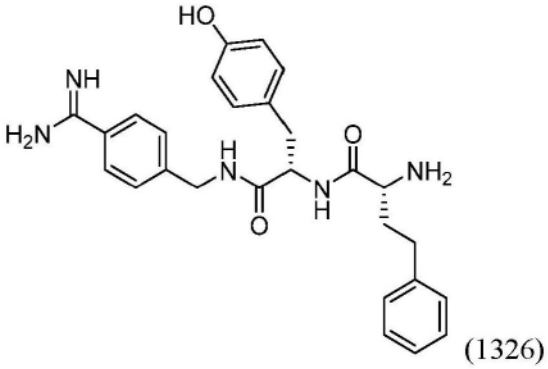


(1325)

[2451] 

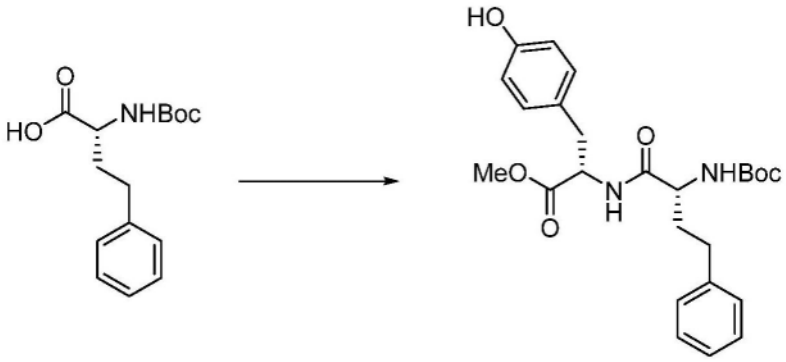
[2452] 步骤1-2:根据针对化合物(1313)的程序的步骤3-4使用适当的起始物料物料合成为白色固体的标题化合物(42mg,经两步38%的收率)。

[2453] 实施例129.(R)-2-氨基-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1326)的制备



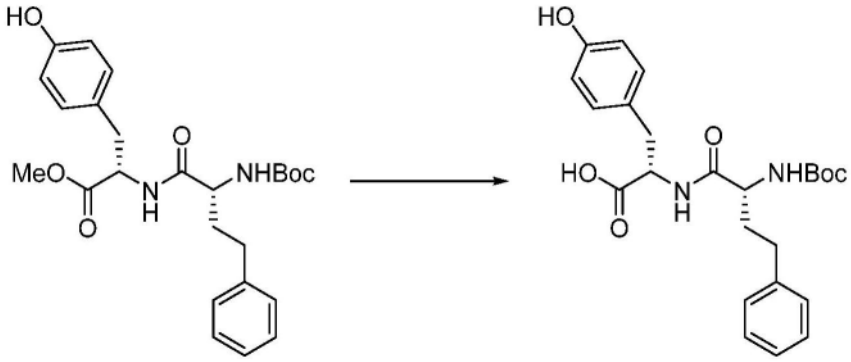
(1326)

[2454]

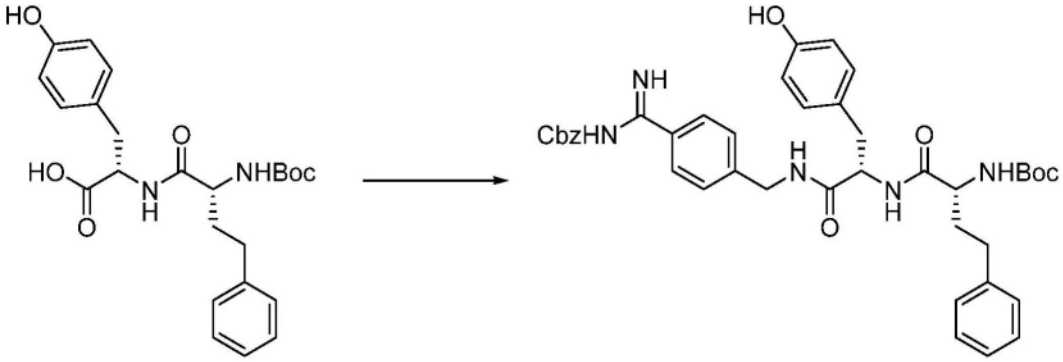


[2455] 步骤1:向Boc-D-高苯丙氨酸(300mg,1.07mmol)在无水DMF(6mL,0.18M)中的溶液中加入HOBt(214mg,1.4mmol)、DIEA(0.75mL,4.3mmol)和EDC(208mg,1.34mmol)。在室温下搅拌30min后,加入L-酪氨酸甲酯盐酸盐(354mg,1.29mmol)并搅拌16h。浓缩反应混合物并用EtOAc和10% $KHSO_4$溶液分配残余物。分离有机层并用H_2O和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。经无水Na_2SO_4干燥有机层并浓缩。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-酪氨酸甲酯(365mg,74%收率)。

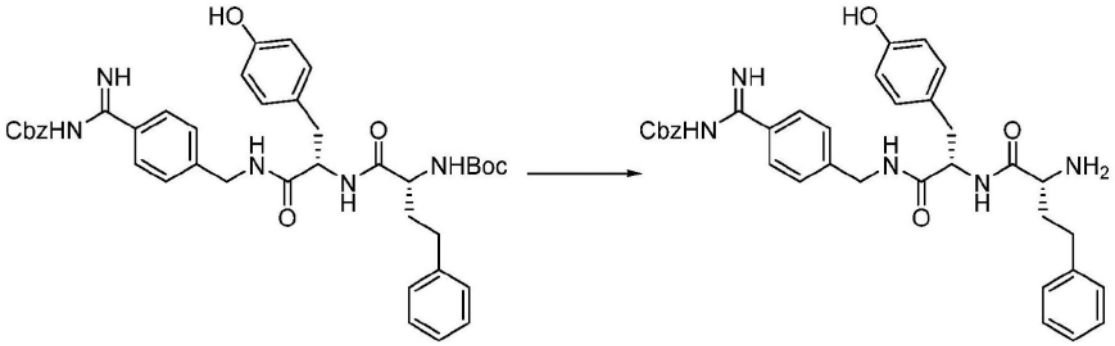
[2456]



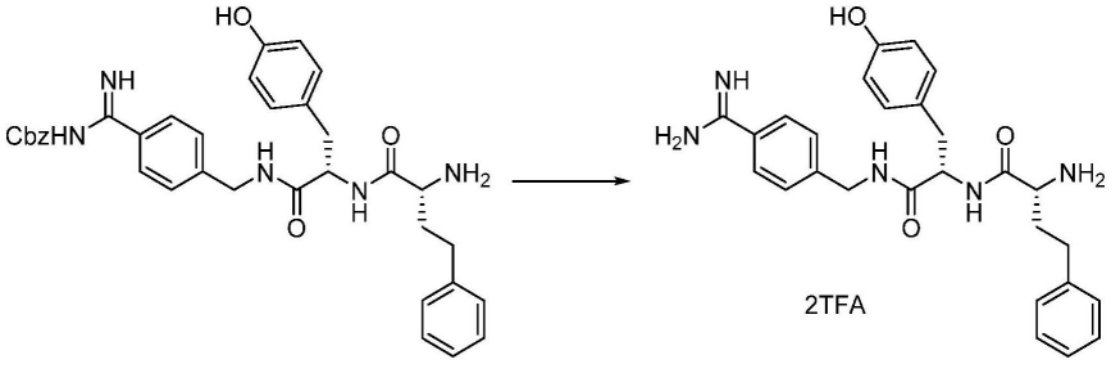
[2457] 步骤2:向((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-酪氨酸甲酯(365mg,0.8mmol)在THF(6mL)和H_2O(6mL)中的溶液中加入LiOH(38mg,1.6mmol)。在室温下搅拌4h后,浓缩反应混合物以除去THF。向上述混合物中加入10% $KHSO_4$溶液,用EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。通过层析(0-100%[5%7N NH_3在MeOH/CH_2Cl_2中的溶液]-CH_2Cl_2)纯化残余物以提供((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-酪氨酸(290mg,82%收率)。

[2458] 

[2459] 步骤3:向((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-酪氨酸(290mg,0.65mmol)在CH_2Cl_2(18mL,0.04M)中的溶液中加入NHS(83mg,0.72mmol),在室温下搅拌直到溶解。加入DCC(148mg,0.72mmol)并搅拌1h。将((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(222mg,0.78mmol)加入上述混合物中并搅拌1h。通过加入H_2O淬灭反应并用CH_2Cl_2萃取所得混合物,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供((R)-1-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(244mg,52%收率)。

[2460] 

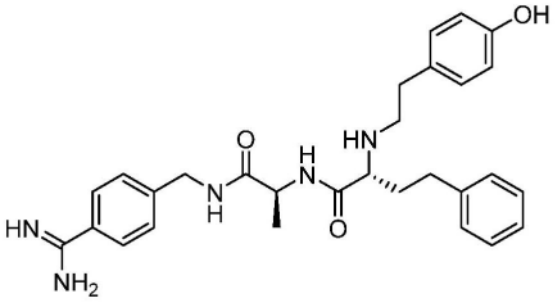
[2461] 步骤4:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行((R)-1-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(244mg,0.34mmol)的脱保护以提供((4-(((S)-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)-3-(4-羟基苯基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(126mg,61%收率)。

[2462] 

[2463] 步骤5:根据针对化合物(1264)步骤2的程序进行((4-(((S)-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)-3-(4-羟基苯基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(126mg,

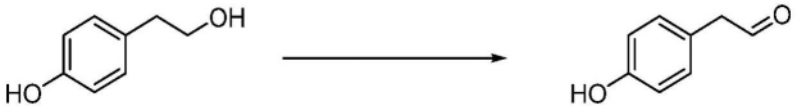
0.21mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化粗物质。

[2464] 实施例130.(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1327)的制备

[2465] 

(1327)

[2466] 步骤1:通过类似于用于化合物1119的方法合成((4-(((S)-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(1.9g,在四步中41%的收率),除了通过层析(10%MeOH-CH_2Cl_2和然后5%7N NH_3在MeOH-CH_2Cl_2中的溶液)纯化粗产物。

[2467] 

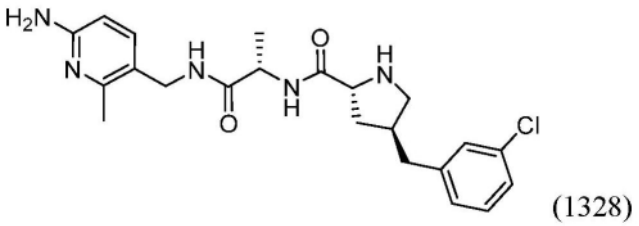
[2468] 步骤2:向25-mL圆底烧瓶中加入4-(2-羟基乙基)苯酚(1g,7.24mmol,),然后加入DMSO(8mL)。在用N_2吹扫之后,用TEA(2.2mL)处理反应,然后通过套管插入术加入三氧化硫吡啶络合物(2.50g,15.7mmol)在DMSO(9mL)中的溶液。在室温下搅拌反应1h并用冰水淬灭。用CH_2Cl_2稀释反应混合物并用冰水洗涤(3次)。收集有机层,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),真空过滤,并在真空下蒸发。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-100%EtOAc-己烷)纯化获得2-(4-羟基苯基)乙醛(227.4mg,23%收率)。

[2469] 步骤3:根据针对化合物1130步骤2的程序合成((4-(((S)-2-((R)-2-((4-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯。

[2470] 步骤4:根据针对化合物1130步骤3的程序将苄基((4-(((S)-2-((R)-2-((4-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)脱保护获得(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺。

[2471] 步骤5:根据针对化合物(1319)步骤6的程序形成(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐。

[2472] 实施例131.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1328)的制备

[2473] 

(1328)

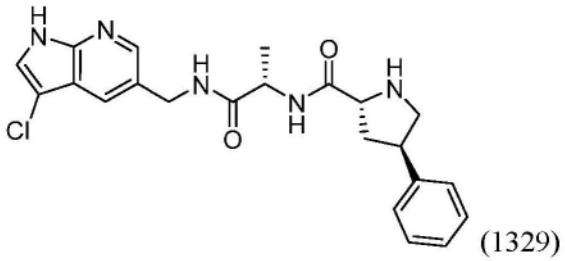
[2474] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-

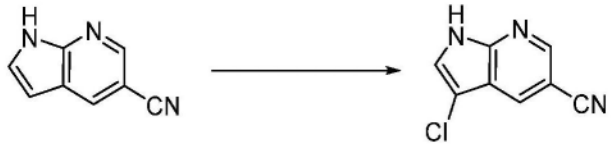
3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐,除了通过按照以下所示的LiOH条件完成苄基脱保护。

[2475] 

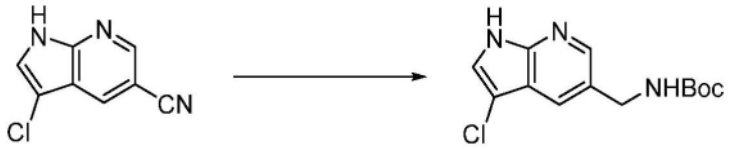
[2476] 步骤1:在环境温度下向(2R,4S)-4-(3-氯苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(329mg,1mmol)在THF(24mL)、MeOH(12mL)和水(12mL)中的搅拌溶液中加入LiOH(360mg,15mmol)。在环境温度下搅拌所得反应混合物过夜。将HCl水溶液(12mL,1M)加入反应混合物中并在真空下除去有机挥发物。用EtOAc(3x 20mL)萃取水层。使用Na_2SO_4充分干燥合并的有机萃取物,过滤并浓缩以获得(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氯苄基)吡咯烷-2-甲酸(320mg粗物质,0.96mmol),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[2477] 实施例132.(2R,4R)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1329)的制备

[2478] 
(1329)



[2479] 步骤1:在Ar下向1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(1.04g,7.24mmol)在无水DMF(14mL)中的溶液中加入NCS(1.06g,6.9mmol)。在55℃下加热混合物2.5h,冷却至环境温度,然后用H_2O稀释直到最终体积为~90mL。冷却混合物并通过过滤分离固体,用H_2O冲洗并在真空炉中干燥(在环境温度下)以提供3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(1.2g,93%收率)。

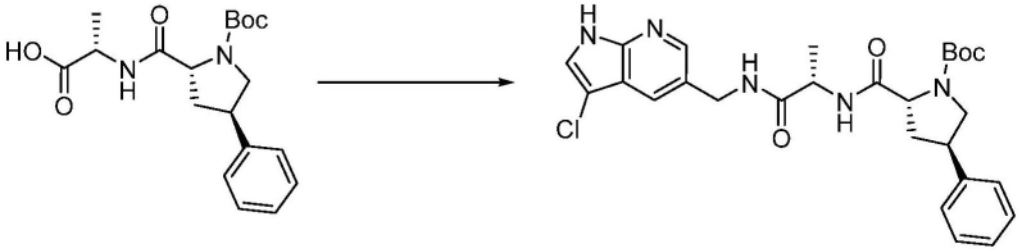
[2480] 

[2481] 步骤2:向3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(0.50g,2.8mmol)在MeOH(75mL)中的悬浮液中加入二碳酸二叔丁酯(1.29g,5.9mmol)和$CoCl_2 \cdot 6H_2O$(0.36g,1.5mmol)。经20min分四等份加入$NaBH_4$(0.37g,9.8mmol)。搅拌混合物2h,然后加入另外的$NaBH_4$(0.21g,5.6mmol)并搅拌过夜。用0.5M $KHSO_4$酸化反应直到pH为中性。在真空中除去挥发物,然后用10% MeOH-CH_2Cl_2萃取水性混合物两次。将水层重新调节成中性pH并用10% MeOH-CH_2Cl_2萃取。在真空中浓缩合并的有机物以除去全部挥发物和H_2O。通过层析(两次运行:用0-5% MeOH-CH_2Cl_2,然后用0-25%丙酮-CH_2Cl_2)纯化提供((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)

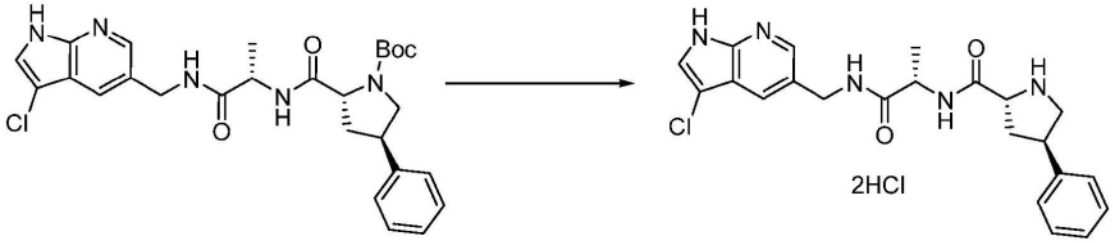
甲基)氨基甲酸叔丁酯(307mg,39%收率)。

[2482] 

[2483] 步骤3:向((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(305mg,1.08mmol)在MeOH(6mL)中的悬浮液中加入3MHCl-CPME(9mL)。搅拌所得溶液2.5h,然后加入另外的3MHCl-CPME(5mL)。在搅拌45min后,在真空中浓缩溶液。将残余物溶解于MeOH中并在真空下浓缩。将固体悬浮于MeOH-Et_2O中并通过过滤收集固体并空气干燥以提供(3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲胺盐酸盐(285mg,定量收率)。

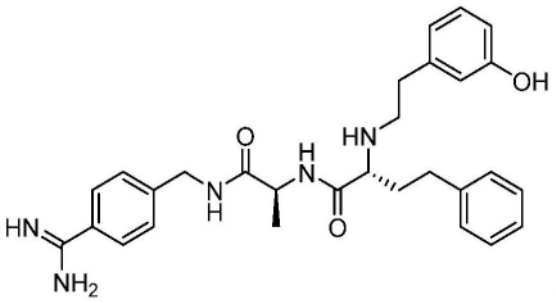
[2484] 

[2485] 步骤4:根据针对化合物(1265)的程序将((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸偶联至(3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲胺以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(71.7mg,62%收率)。

[2486] 

[2487] 步骤5:根据针对化合物(1243)的程序将(2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯脱保护,除了用Et_2O稀释反应混合物。通过过滤收集固体,用2% MeOH-Et_2O冲洗并在真空炉中干燥过夜以提供(2R,4R)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(64mg,96%收率)。

[2488] 实施例133.(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((3-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1330)的制备

[2489] 

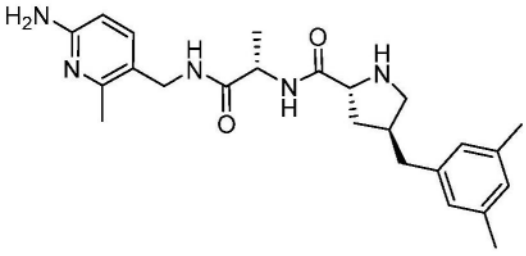
(1330)

[2490] 步骤1:根据针对化合物(1327)步骤2的程序合成2-(3-羟基苯基)乙醛。

[2491] 步骤2:根据针对化合物1130步骤2的程序合成((4-(((S)-2-((R)-2-((3-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯。

[2492] 步骤3:根据针对化合物1130步骤3的程序完成((4-(((S)-2-((R)-2-((3-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯的脱保护。通过反相HPLC(5-75% MeCN-H_2O)纯化获得(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((3-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐。

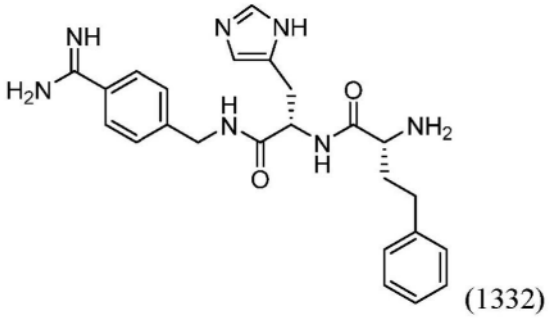
[2493] 实施例134.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3,5-二甲基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1331)的制备

[2494] 

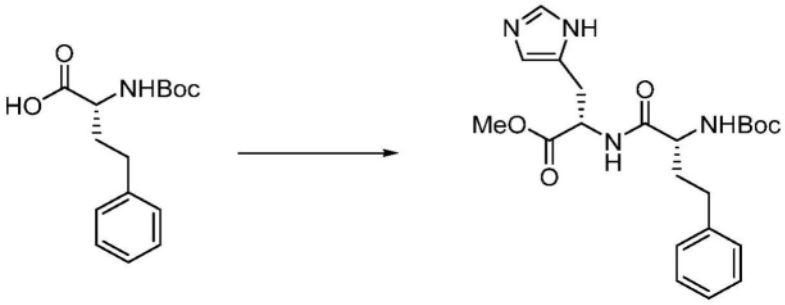
(1331)

[2495] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3,5-二甲基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

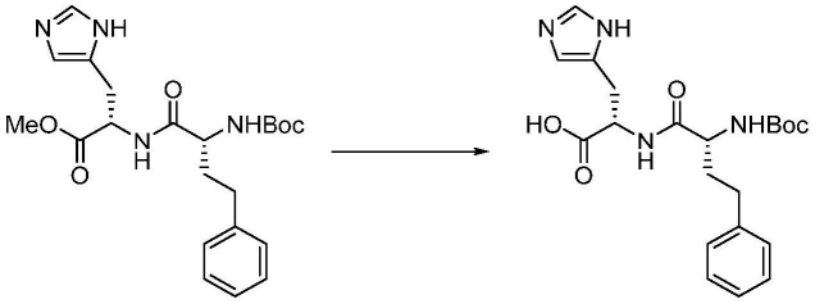
[2496] 实施例135.(R)-2-氨基-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-3-(1H-咪唑-5-基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1332)的制备

[2497] 

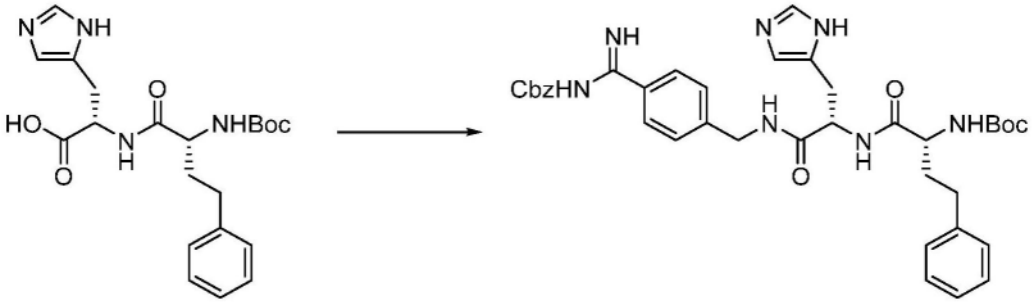
(1332)



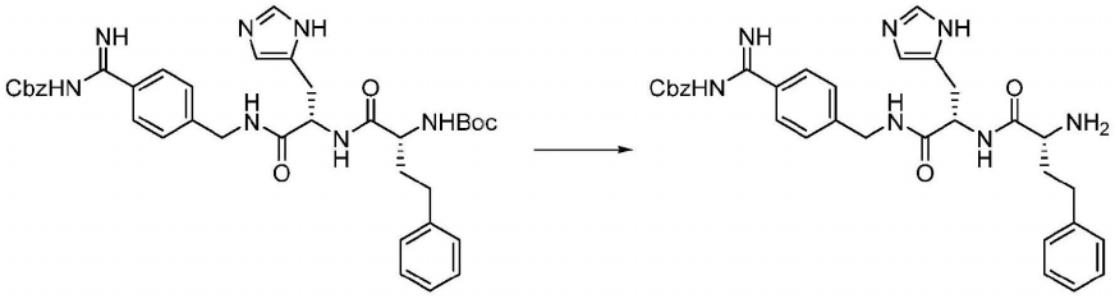
[2498] 步骤1:根据针对化合物(1326)步骤1的程序由Boc-D-高苯丙氨酸(500mg,1.79mmol)和L-组氨酸甲酯二盐酸盐合成((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-组氨酸甲酯(500mg,65%收率)。

[2499] 

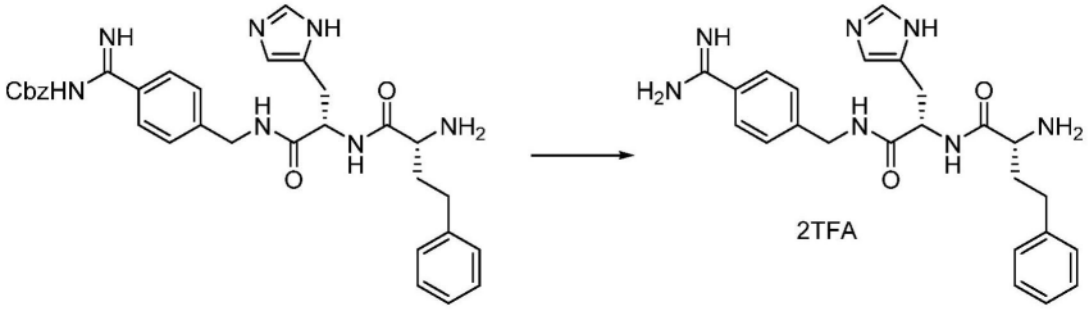
[2500] 步骤2:根据针对化合物(1326)步骤2的程序由((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-组氨酸甲酯(500mg,1.16mmol)合成((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-组氨酸(320mg,66%收率)。

[2501] 

[2502] 步骤3:根据针对化合物(1326)步骤3的程序由((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-组氨酸(320mg,0.77mmol)合成((R)-1-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-3-(1H-咪唑-5-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(160mg,30%收率)。

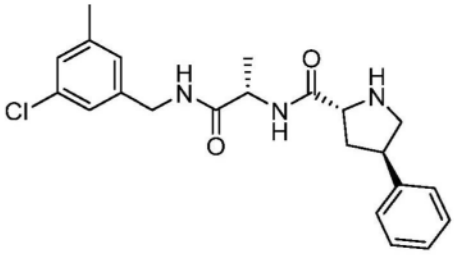
[2503] 

[2504] 步骤4:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行((R)-1-(((S)-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-3-(1H-咪唑-5-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(160mg,0.23mmol)的脱保护以提供((4-(((S)-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(49mg,36%收率)。

[2505] 

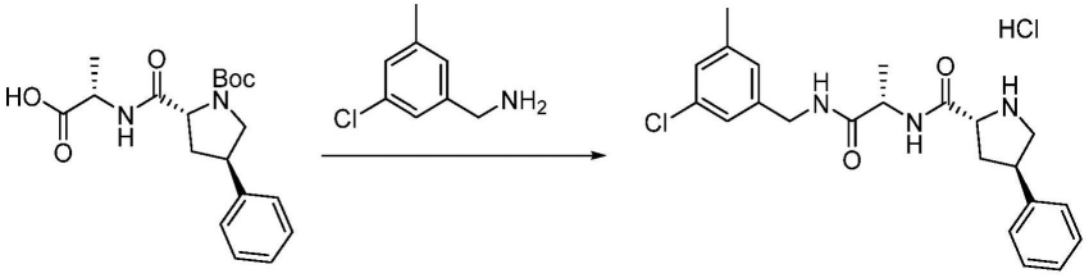
[2506] 步骤5:根据针对化合物(1264)步骤2的程序进行((4-(((S)-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(49mg,0.08mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化粗物质。

[2507] 实施例136.(2R,4R)-N-((S)-1-((3-氯-5-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1333)的制备



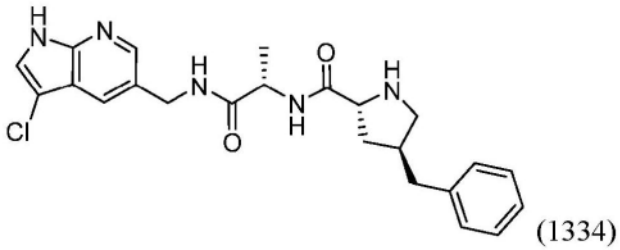
(1333)

[2508]



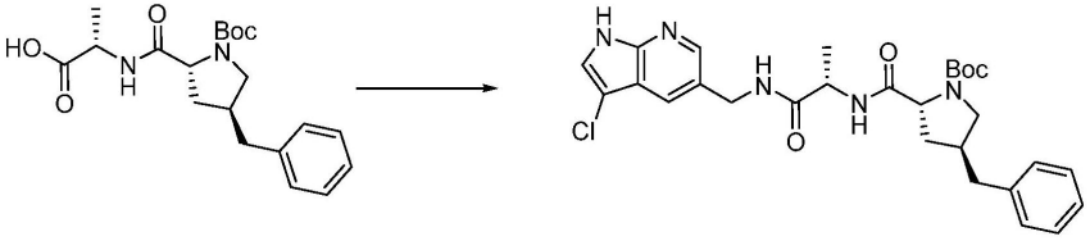
[2509] 步骤1-2:根据针对化合物(1246)的程序的步骤1-2使用适当的起始物料合成为白色粉末的标题化合物(46mg,经两步53%的收率)。

[2510] 实施例137.(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1334)的制备

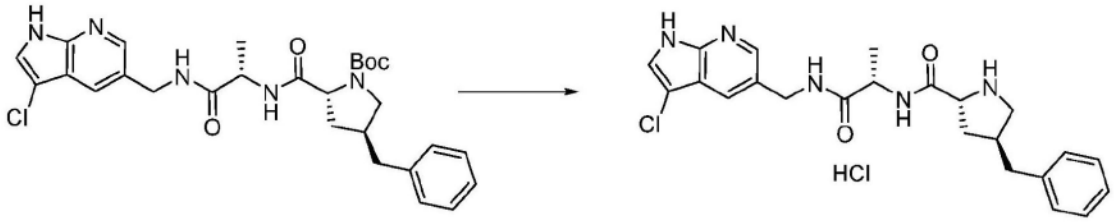


(1334)

[2511]

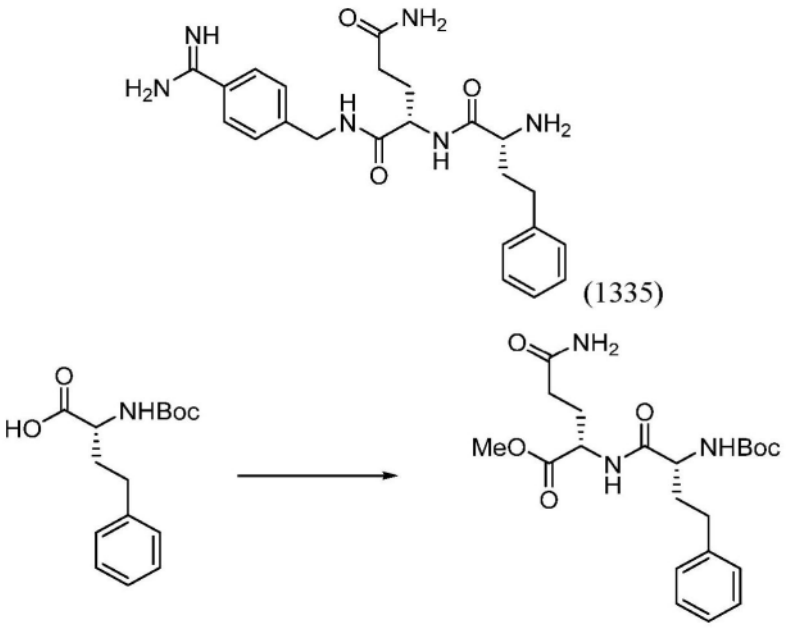


[2512] 步骤1:根据针对化合物(1234)步骤3的程序由((2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(40mg,0.11mmol)合成(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(46mg,80%收率)。

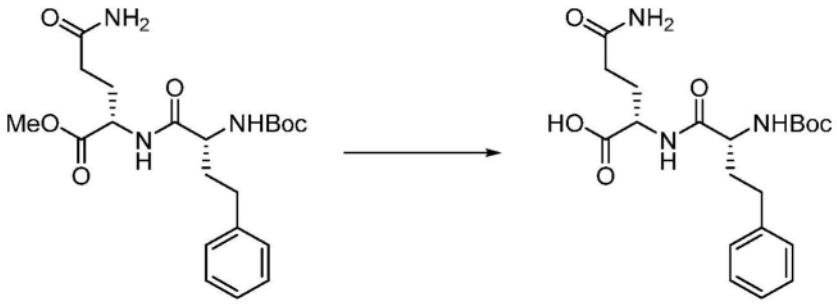
[2513] 

[2514] 步骤2:根据针对化合物(1234)步骤3的程序由(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(46mg,0.85mmol)合成(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(38.2mg,80%收率)。

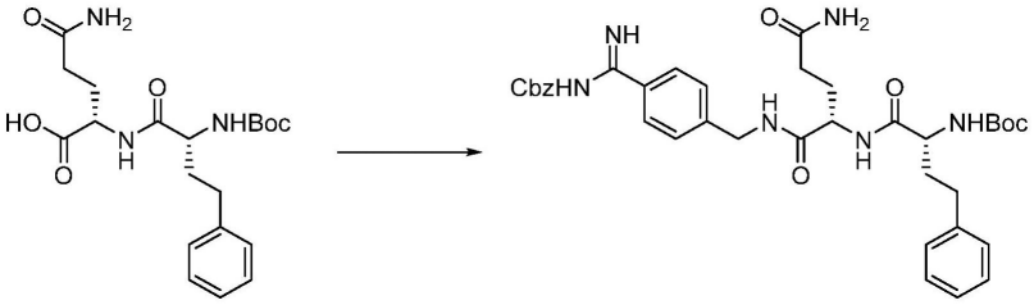
[2515] 实施例138.(S)-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)-N^1-(4-甲脒基苄基)戊二酰胺二-三氟乙酸盐(1335)的制备

[2516] 

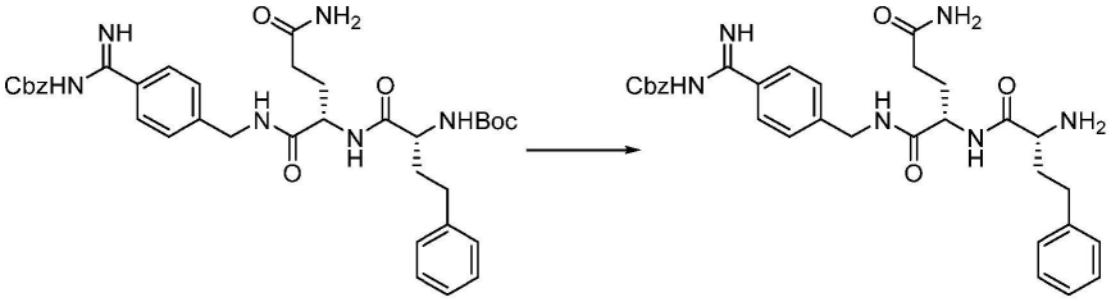
[2517] 步骤1:根据针对化合物(1326)步骤1的程序由Boc-D-高苯丙氨酸(241mg,0.86mmol)和L-谷氨酰胺甲酯盐酸盐合成((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-谷氨酰胺甲酯(149mg,41%收率)。

[2518] 

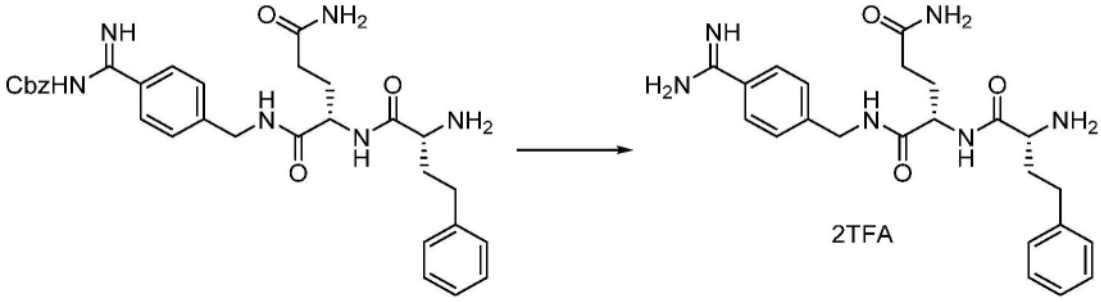
[2519] 步骤2:根据针对化合物(1326)步骤2的程序由((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-谷氨酰胺甲酯(149mg,0.35mmol)合成((R)-2-氨基-4-苯基丁酰基)-L-谷氨酰胺(112mg,78%收率),除了不经进一步纯化即将粗物质应用于下一步骤。

[2520] 

[2521] 步骤3:根据针对化合物(1326)步骤3的程序由((R)-2-氨基-4-苯基丁酰基)-L-谷氨酰胺(112mg,0.28mmol)合成((R)-1-(((S)-5-氨基-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(156mg,84%收率)。

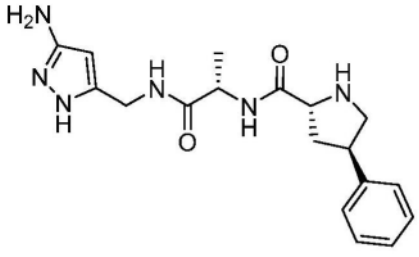
[2522] 

[2523] 步骤4:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行((R)-1-(((S)-5-氨基-1-((4-(N-((苄基氧基)羰基)甲脒基)苄基)氨基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(156mg,0.23mmol)的脱保护以提供((4-(((S)-5-氨基-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)-5-氧代戊酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(47mg,36%收率)。

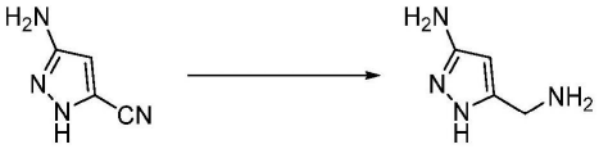
[2524] 

[2525] 步骤5:根据针对化合物(1264)步骤2的程序进行((4-(((S)-5-氨基-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)-5-氧代戊酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(47mg,0.08mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化粗物质。

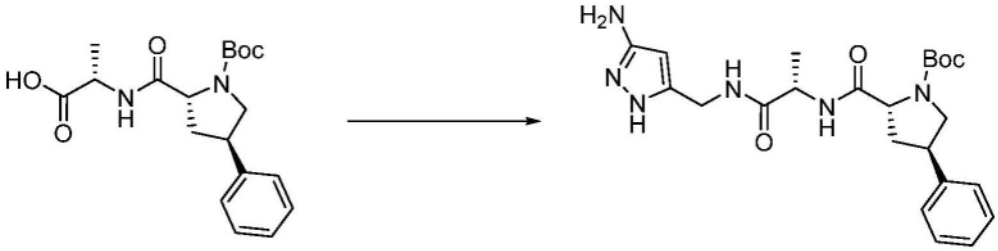
[2526] 实施例139.(2R,4R)-N-((S)-1-(((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1336)的制备

[2527] 

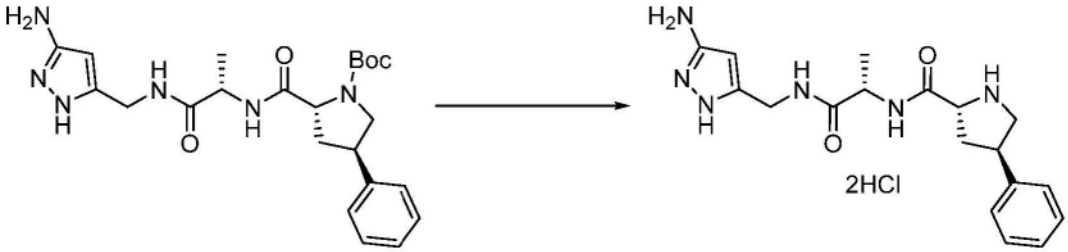
(1336)



[2528] 步骤1:根据针对化合物(1311)步骤1的程序还原3-氨基-1H-吡唑-5-甲腈以提供5-(氨基甲基)-1H-吡唑-3-胺,其不经进一步纯化即用于下一步骤。

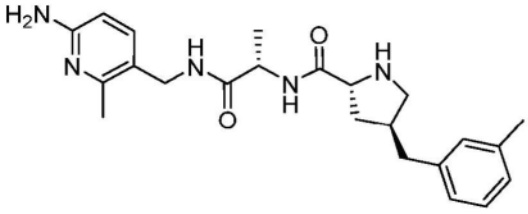
[2529] 

[2530] 步骤2:按照针对化合物(1265)步骤1给出的程序将((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸与5-(氨基甲基)-1H-吡唑-3-胺偶联,除了将胺添加至反应混合物作为DMF中的溶液。在反应完成后,用5% MeOH-CH_2Cl_2稀释混合物并用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩。通过层析(0-10% MeOH-CH_2Cl_2)纯化提供(2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(64mg,47%收率)。

[2531] 

[2532] 步骤3:根据针对化合物(1323)步骤3给出的程序将(2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯脱保护以提供(2R,4R)-N-((S)-1-(((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(60mg,定量收率)。

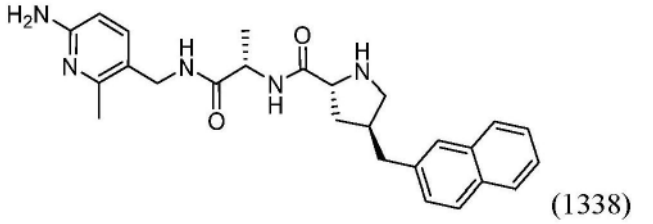
[2533] 实施例140.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-甲基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1337)的制备

[2534] 

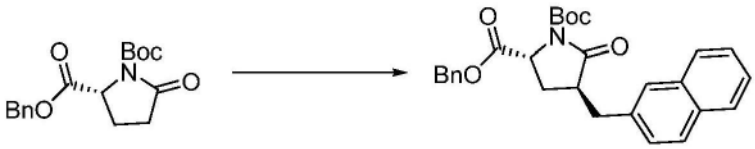
(1337)

[2535] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-甲基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2536] 实施例141.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-2-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1338)的制备

[2537] 

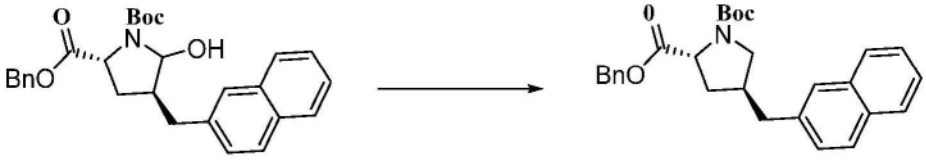
(1338)



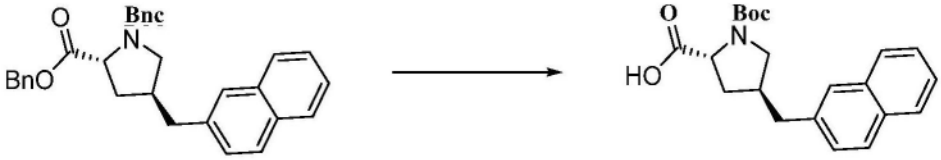
[2538] 步骤1:在Ar气氛下在-78℃下向(R)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(600g,1.88mmol)在THF(12.5mL)中的搅拌溶液中缓慢加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(2.06mL,2.06mmol,1M在THF中)。在-78℃下搅拌1h后,加入1mL THF中的2-(溴甲基)萘(500mg,2.26mmol)并继续搅拌另外的2h。用饱和NH_4Cl溶液淬灭反应混合物并用乙醚(3x 20mL)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的萃取物,过滤并在真空下浓缩。通过层析(EtOAc-己烷)纯化残余物提供(2R,4S)-4-(萘-2-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(600mg,70%收率)。

[2539] 

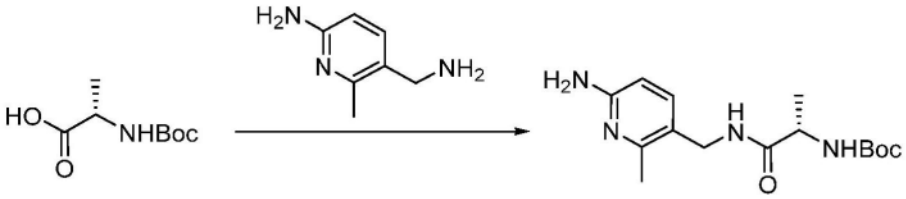
[2540] 步骤2:在Ar气氛下在-78℃下向(2R,4S)-4-(萘-2-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(600mg,3.91mmol)在THF(8.6mL)中的溶液中加入三乙基硼氢化锂溶液(1.56mL,1.56mmol,1M在THF中)。在30min后,用饱和$NaHCO_3$溶液(3mL)淬灭反应混合物并温热至0℃。在0℃下,加入30% H_2O_2(约10滴)并在相同的温度下搅拌反应混合物30min。在真空下除去有机挥发物并用CH_2Cl_2(3x 10mL)萃取水层。使用Na_2SO_4充分地干燥合并的有机萃取物,过滤,浓缩成(2R,4S)-5-羟基-4-(萘-2-基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(550mg粗物质),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[2541] 

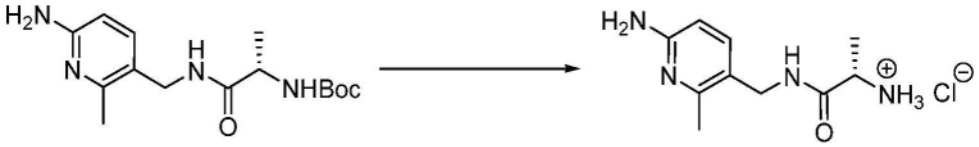
[2542] 步骤3:在Ar下在-78℃下向(2R,4S)-5-羟基-4-(萘-2-基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(550mg粗物质)和三乙基硅烷(0.25mL,1.56mmol)在CH_2Cl_2(5.5mL)中的搅拌溶液中逐滴加入三氟化硼乙醚络合物(0.19mL,1.56mmol)。在相同的温度下30min后,加入另外的三乙基硅烷(0.25mL,1.56mmol)和三氟化硼乙醚络合物(0.19mL,1.56mmol)。在-78℃下搅拌2h后,用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)淬灭反应混合物并用CH_2Cl_2(3x 15mL)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的萃取物,过滤并在真空下浓缩。通过层析(EtOAc-己烷)纯化残余物以获得(2R,4S)-4-(萘-2-基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(350mg,在两步中60%的收率)。

[2543] 

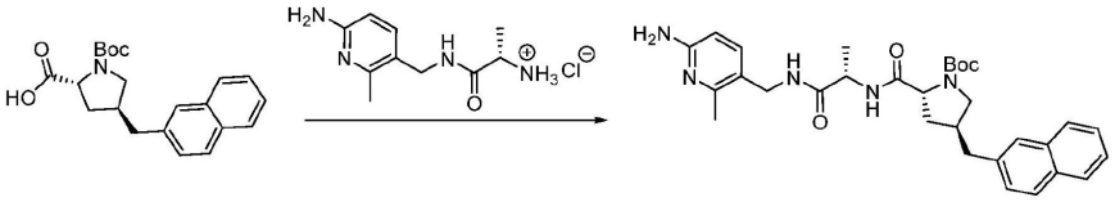
[2544] 步骤4:用Ar气体鼓泡(2R,4S)-4-(萘-2-基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(350mg,0.78mmol)在MeOH(8mL)中的溶液5分钟。将10% Pd/C(35mg)加入反应混合物中并在1atm的H_2下搅拌3h。过滤反应混合物(0.2μM针筒过滤器)并在真空下浓缩滤液以提供(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(萘-2-基甲基)吡咯烷-2-甲酸(250mg,90%收率)。

[2545] 

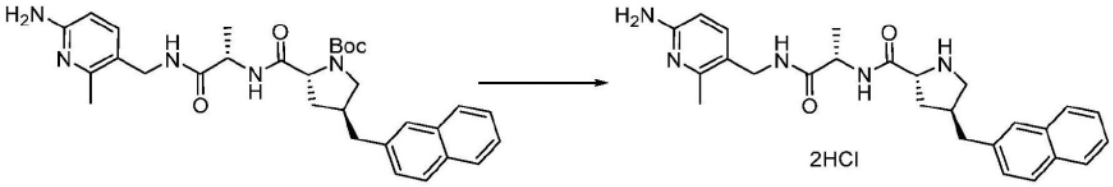
[2546] 步骤5:在室温下向(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸(1.96g,10.38mmol)在CH_2Cl_2(55mL)中的搅拌溶液中加入NHS(1.25g,10.89mmol)。向反应混合物中加入DCC(2.25g 10.9mmol)并搅拌反应混合物1.0h。将5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺加入反应混合物中并声处理5min。将5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺完全溶解并在环境温度下搅拌反应混合物1h。过滤粗反应混合物并在减压下浓缩。通过层析使用MeOH-CH_2Cl_2纯化获得为白色固体的(S)-(1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.35g,70%收率)。

[2547] 

[2548] 步骤6:向(S)-(1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.35g,7.62mmol)中加入MeOH-HCl溶液(19mL,2M),在环境温度下搅拌,同时监控关于起始物料的消耗(通常1h)。将溶液蒸发至干并加入MeOH(50mL),蒸发至干以除去残余HCl气体以提供为灰白色固体(吸湿)的(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺盐酸盐(1.60g,90%收率)。

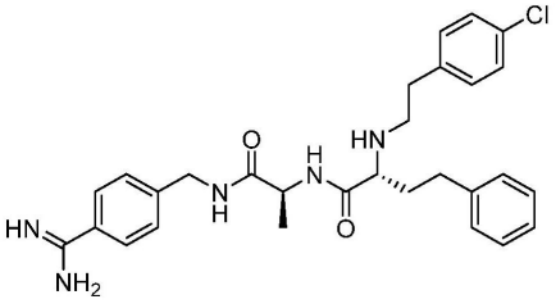
[2549] 

[2550] 步骤7:在环境温度下向(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(萘-2-基甲基)吡咯烷-2-甲酸(75mg,0.21mmol)在无水DMF(1.4mL)中的搅拌溶液中加入HOBt(32mg,0.23mmol)、DIEA(0.15mL,0.84mmol)和EDC(45mg,0.23mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物30min。将(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺盐酸盐(61mg,0.32mmol)加入反应混合物并搅拌过夜。将溶液蒸发至干并用EtOAc(15mL)和10% $KHSO_4$(10mL)分配残余物。分离有机层并用饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过层析使用MeOH-CH_2Cl_2纯化粗反应混合物以获得为白色固体的(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(萘-2-基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(52mg,45%收率)。

[2551] 

[2552] 步骤8:向(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(萘-2-基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(52mg,0.095mmol)中加入MeOH-HCl溶液(2.0mL,2M),在环境温度下搅拌,同时监控关于起始物料的消耗(30min至1h)。将溶液蒸发至干并加入MeOH(10mL),蒸发至干以除去残余HCl气体以产生为白色固体的(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-2-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(29mg,74%收率)。

[2553] 实施例142.(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-氯苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1339)的制备

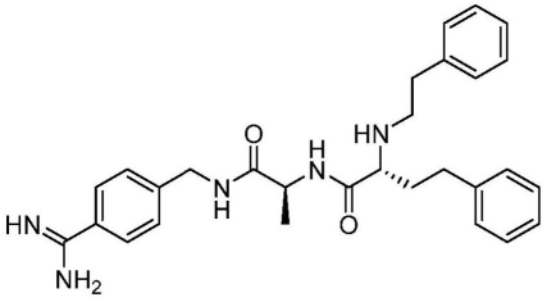
[2554] 

(1339)

[2555] 步骤1:根据针对化合物1130步骤2的程序合成((4-(((S)-2-((R)-2-((4-氯苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯。

[2556] 步骤2:根据针对化合物1130步骤3的程序将((4-(((S)-2-((R)-2-((4-氯苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯脱保护。通过反相HPLC(5-75%MeCN-H_2O)纯化获得(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-氯苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐。

[2557] 实施例143.(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(苯乙基氨基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1340)的制备

[2558] 

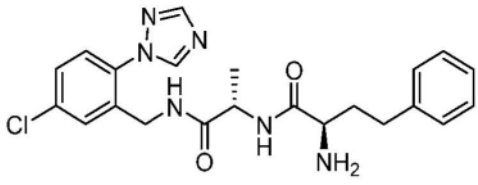
(1340)

[2559] 步骤1:根据针对化合物1130步骤2的程序合成(亚氨基(4-(((S)-2-((R)-2-(苯乙基氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯。

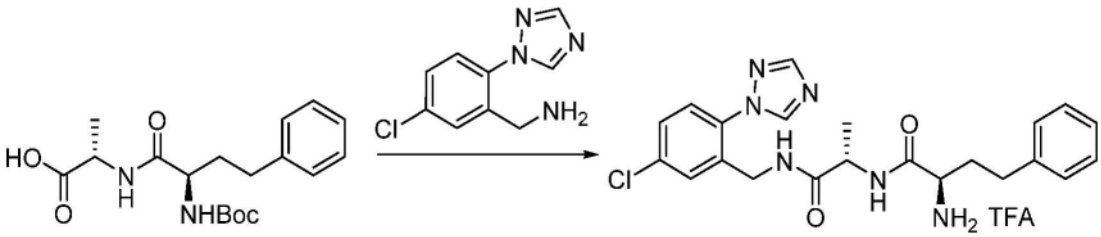
[2560] 步骤2:根据针对化合物1130步骤3的程序将(亚氨基(4-(((S)-2-((R)-2-(苯乙基氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯脱保护获得(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(苯乙基氨基)-4-苯基丁酰胺。

[2561] 步骤3:根据针对化合物(1319)步骤6的程序形成(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(苯乙基氨基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐。

[2562] 实施例144.(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺(1341)的制备

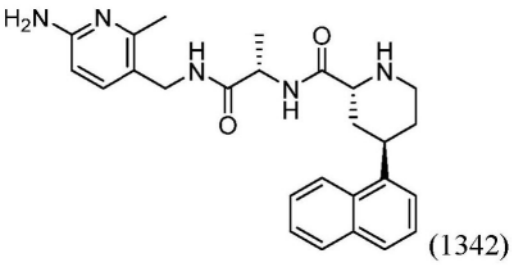


(1341)

[2563] 

[2564] 步骤1-2:根据针对化合物(1313)的程序的步骤3-4使用适当的起始物料合成为白色固体的标题化合物(36mg,经两步32%的收率)。

[2565] 实施例145.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1342)的制备

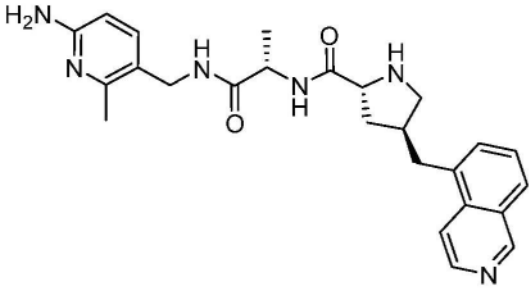
[2566] 

(1342)

[2567] 根据针对化合物(1231)(接下来使用在步骤6由柱洗脱出的第一个UV活性物质)和化合物(1253)步骤1和2的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲

基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐。

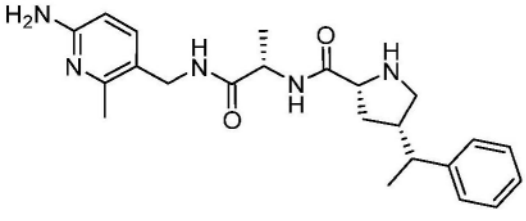
[2568] 实施例146.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(异喹啉-5-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1343)的制备

[2569] 

(1343)

[2570] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(异喹啉-5-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

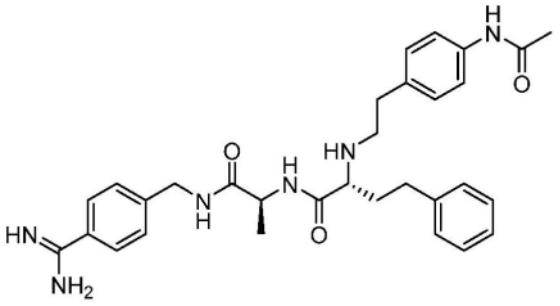
[2571] 实施例147.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((±)-1-苯基乙基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1344)的制备

[2572] 

(1344)

[2573] 根据针对化合物(1257)的程序制备(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((±)-1-苯基乙基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2574] 实施例148.(R)-2-((4-乙酰胺基苯乙基)氨基)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1345)的制备

[2575] 

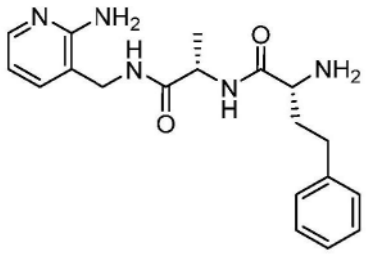
(1345)

[2576] 步骤1:根据针对化合物1130步骤2的程序合成((4-(((S)-2-((R)-2-((4-乙酰胺基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯。

[2577] 步骤2:根据针对化合物1130步骤3的程序将苄基((4-(((S)-2-((R)-2-((4-乙酰胺基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)脱保护获得(R)-2-((4-乙酰胺基苯乙基)氨基)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺。

[2578] 步骤3:根据针对化合物(1319)步骤6的程序形成(R)-2-((4-乙酰胺基苯乙基)氨基)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐。

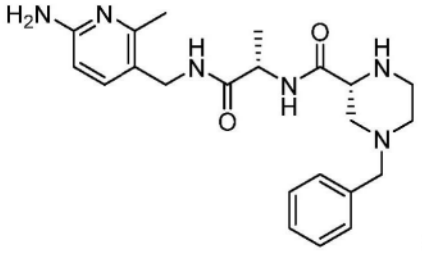
[2579] 实施例149.(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((2-氨基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1346)的制备

[2580] 

(1346)

[2581] 根据针对化合物(1323)步骤2和3给出的程序合成(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((2-氨基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐。

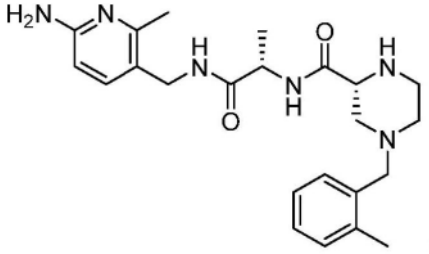
[2582] 实施例150.(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基哌嗪-2-甲酰胺二盐酸盐(1347)的制备

[2583] 

(1347)

[2584] 根据针对化合物(1253)的程序合成(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基哌嗪-2-甲酰胺二盐酸盐。

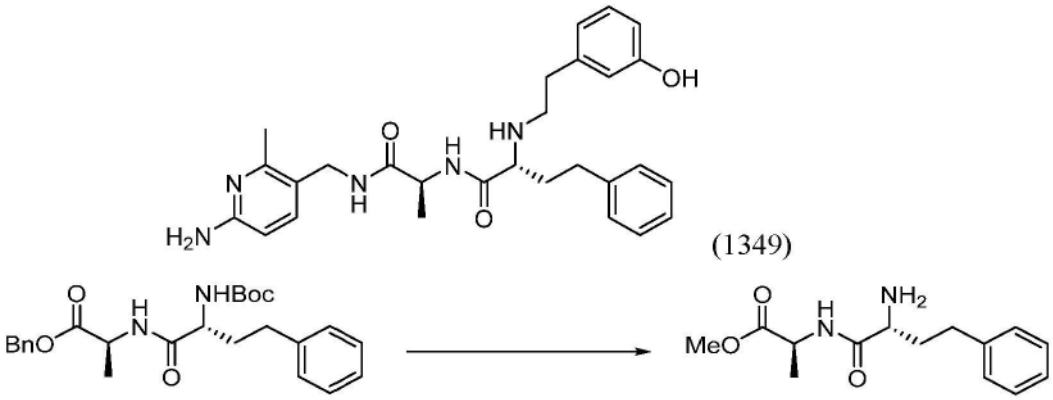
[2585] 实施例151.(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2-甲基苄基)哌嗪-2-甲酰胺二盐酸盐(1348)的制备

[2586] 

(1348)

[2587] 根据针对化合物(1230)的程序合成(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2-甲基苄基)哌嗪-2-甲酰胺二盐酸盐,除了在步骤1中使用(R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-甲基苄基)哌嗪-2-甲酸和在步骤3中使用5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺。

[2588] 实施例152.(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((3-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1349)的制备

[2589] 

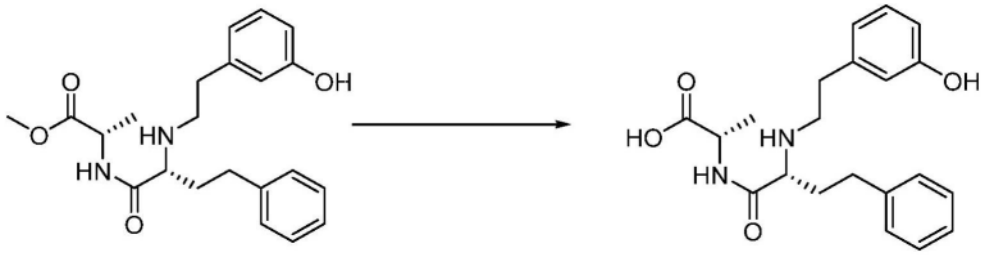
(1349)

[2590] 步骤1:根据针对化合物1119步骤2的程序完成((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸苄酯(789.3mg,1.79mmol)的脱保护。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-15%MeOH-CH_2Cl_2)纯化获得((R)-2-氨基-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸甲酯(335.0mg,71%收率)。

[2591] 

[2592] 步骤2:在N_2下将3-(2-羟基乙基)苯酚(2.1g,15.2mmol)溶解于DMSO(8mL)中。用三氧化硫吡啶络合物(2.5g,15.7mmol)在DMSO(9mL)中的溶液逐滴处理溶液。在室温下搅拌反应1h,用冰水淬灭,并用CH_2Cl_2稀释。用冰水洗涤有机层(3次),用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),真空过滤,并在真空下蒸发。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-100%EtOAc-己烷)纯化获得粗2-(3-羟基苯基)乙醛(1.83g,88%收率)。

[2593] 步骤3:根据针对化合物1130步骤2的程序将((R)-2-氨基-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸甲酯(335.0mg,1.27mmol)与粗2-(3-羟基苯基)乙醛(417mg,3.06mmol)偶联。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-5% MeOH-CH_2Cl_2)纯化获得((R)-2-((3-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸甲酯(270mg,61%收率)。

[2594] 

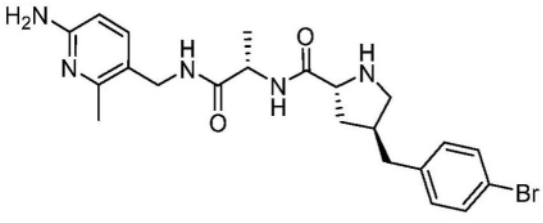
[2595] 步骤4:用LiOH(84mg,3.51mmol)处理((R)-2-((3-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸酯(270.3mg,0.703mmol)在THF(3.4mL)和水(3.4mL)中的混合物。在室温下搅拌反应16h,通过缓慢加入10%$KHSO_4$溶液调节至pH 3,用EtOAc萃取(3次)。合并有机层,用5%$NaHCO_3$溶液洗涤,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),真空过滤,并在真空下蒸发以获得粗((R)-2-((3-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸(213.6mg,82%收率)。

[2596] 步骤5:根据针对化合物1088步骤2的程序将((R)-2-((3-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸(110.6mg,0.299mmol)与5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺(66mg,0.481mmol)偶联,除了在0℃下将HBTU加入反应,获得(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡

啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((3-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺(97.6mg,67%收率)。

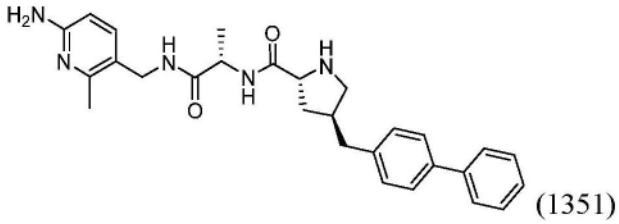
[2597] 步骤6:根据针对化合物(1319)步骤6的程序形成(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((3-羟基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐。

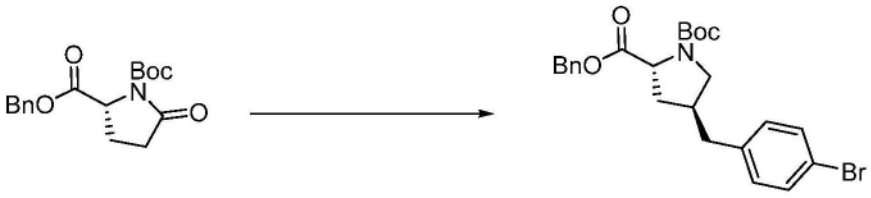
[2598] 实施例153.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1350)的制备

[2599] 
(1350)

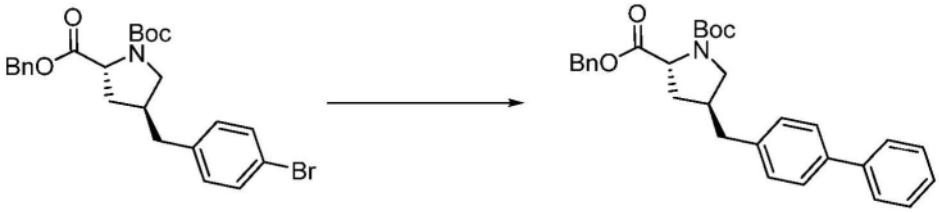
[2600] 根据针对化合物(1328)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2601] 实施例154.(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1351)的制备

[2602] 
(1351)

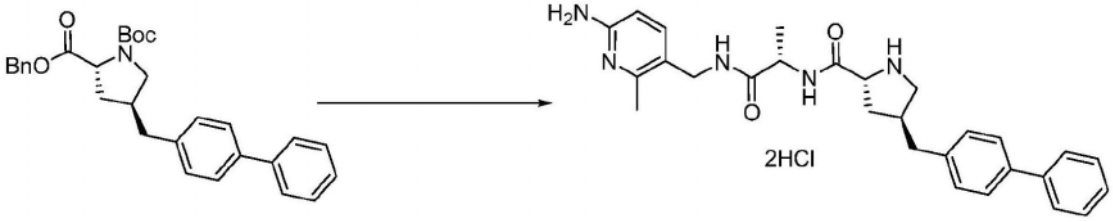


[2603] 步骤1:根据针对化合物(1304)步骤1至步骤3的程序合成(2R,4S)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)。

[2604] 

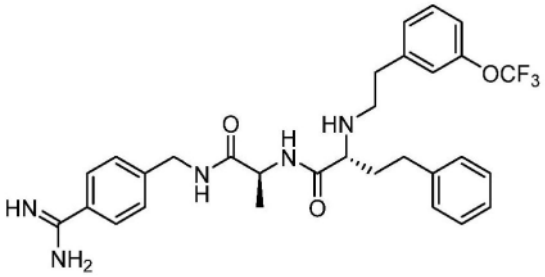
[2605] 步骤2:在配备有搅拌棒和隔片的50mL圆底烧瓶中加入(2R,4S)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(143mg,0.30mmol)、苯基硼酸(44mg,0.36)、Pd(dppf)Cl_2(22mg,0.03mmol)、碳酸铯(293mg,0.90mmol)、THF(3mL)和水(0.3mL)。通过将N_2鼓泡通过溶液10min来将所得混合物脱气。然后加热反应至90℃保持4h。在冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应溶液,用EtOAc洗脱,浓缩并通过层析使用EtOAc-己烷纯化以获得为无色粘稠液体的(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-4-基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(110mg,

78%收率)。

[2606] 

[2607] 步骤3:根据针对化合物(1304)步骤4至步骤8的程序合成(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2608] 实施例155.(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基-2-((3-(三氟甲氧基)苯乙基)氨基)丁酰胺二-三氟乙酸盐(1352)的制备

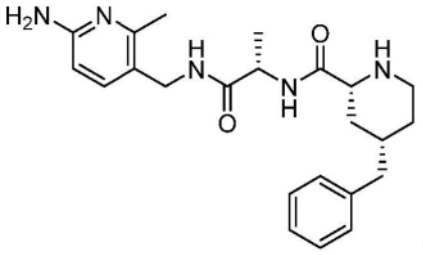
[2609] 

(1352)

[2610] 步骤1:根据针对化合物1130步骤2的程序合成(亚氨基(4-(((S)-2-((R)-4-苯基-2-((3-(三氟甲氧基)苯乙基)氨基)丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯。

[2611] 步骤2:根据针对化合物1130步骤3的程序将(亚氨基(4-(((S)-2-((R)-4-苯基-2-((3-(三氟甲氧基)苯乙基)氨基)丁酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯脱保护。通过反相HPLC(5-75%MeCN-H_2O)纯化以获得(R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基-2-((3-(三氟甲氧基)苯乙基)氨基)丁酰胺二-三氟乙酸盐。

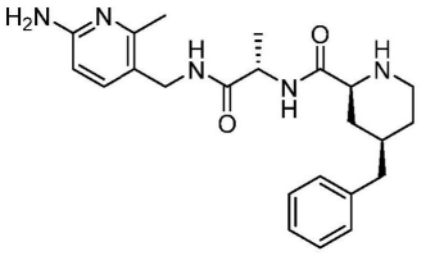
[2612] 实施例156.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1353)的制备

[2613] 

(1353)

[2614] 根据针对化合物(1253)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐。

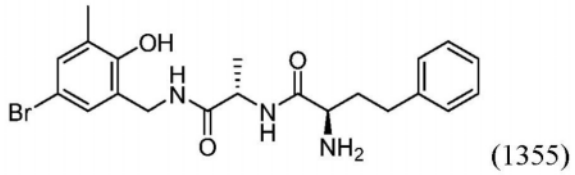
[2615] 实施例157.(2S,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1354)的制备

[2616] 

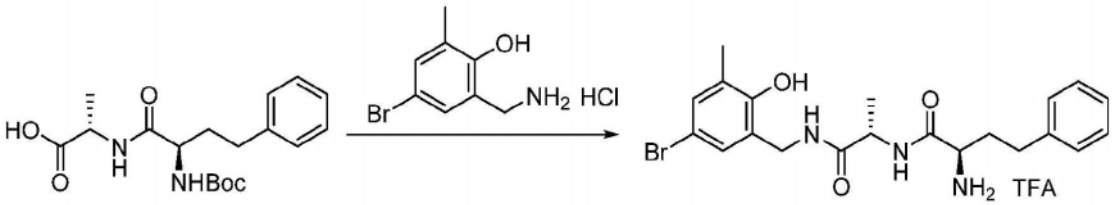
(1354)

[2617] 根据针对化合物(1230)的程序合成(2S,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基哌啶-2-甲酰胺,除了在步骤1中使用4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-甲酸和在步骤3中使用5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺。

[2618] 实施例158.(R)-2-氨基-N-((S)-1-((5-溴-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺三氟乙酸盐(1355)的制备

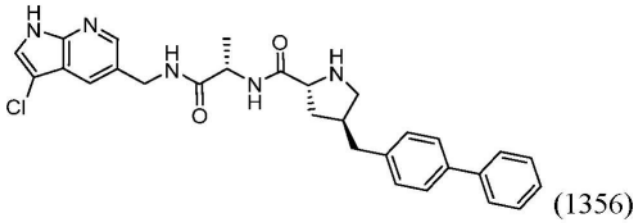


(1355)

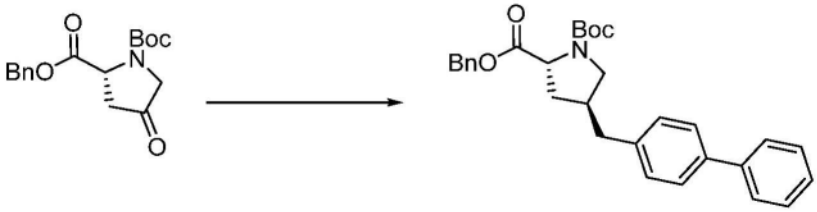
[2619] 

[2620] 步骤1-2:根据针对化合物(1313)的程序的步骤3-4使用适当的起始物料合成为白色吸湿固体的标题化合物(8.3mg,经两步17%的收率)。

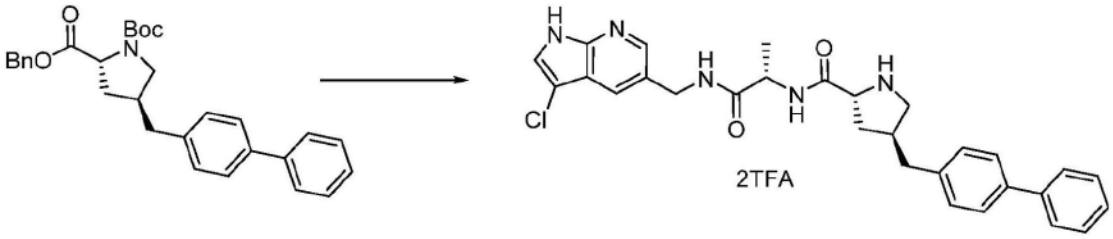
[2621] 实施例159.(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1356)的制备



(1356)

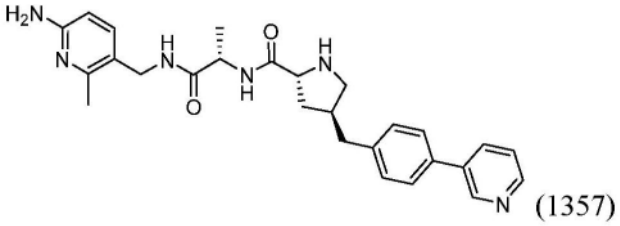
[2622] 

[2623] 步骤1:根据针对化合物(1351)步骤1和步骤2的程序合成(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-4-基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)。

[2624] 

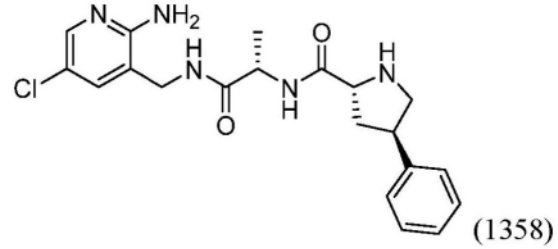
[2625] 步骤2:根据针对化合物(1307)步骤1至步骤5的程序合成(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,然后通过反相HPLC纯化。

[2626] 实施例160.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-(吡啶-3-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1357)的制备

[2627] 
(1357)

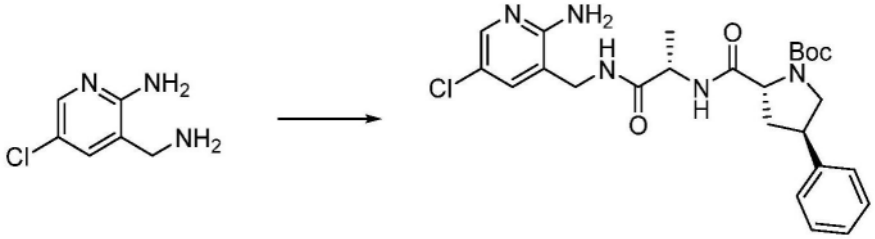
[2628] 根据针对化合物(1351)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-(吡啶-3-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了通过层析使用反相HPLC纯化最终产物。

[2629] 实施例161.(2R,4R)-N-((S)-1-(((2-氨基-5-氯吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1358)的制备

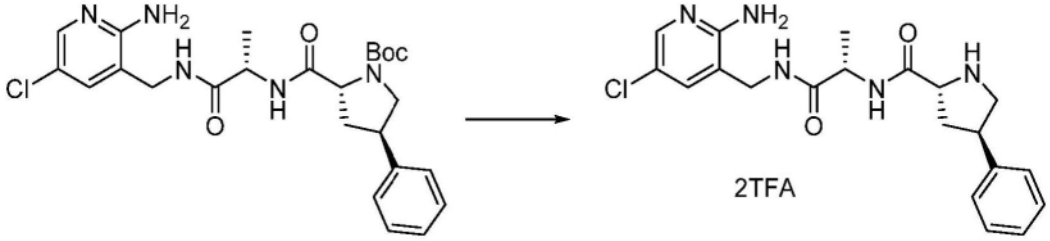
[2630] 
(1358)



[2631] 步骤1:用Ar流将2-氨基-5-氯吡啶-3-甲腈(250mg,1.62mmol)在MeOH(5mL)和7N NH_3/MeOH(25mL)中的溶液脱气两次。加入雷尼镍(300mg)并抽真空1min。添加H_2气球并在室温下搅拌反应混合物16h。在完成后,用Ar流将反应混合物脱气两次。通过硅藻土过滤除去催化剂并浓缩溶液。将残余物溶解在5% H_2O/MeOH中,过滤(0.2μm针筒过滤器),并在真空下浓缩滤液以提供3-(氨基甲基)-5-氯吡啶-2-胺(189mg,74%收率)。

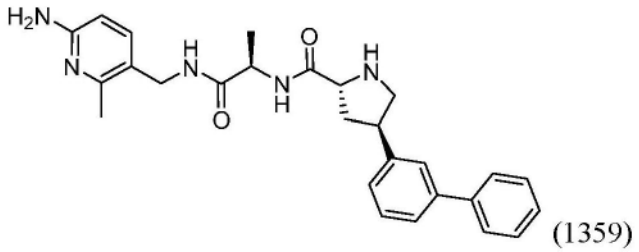
[2632] 

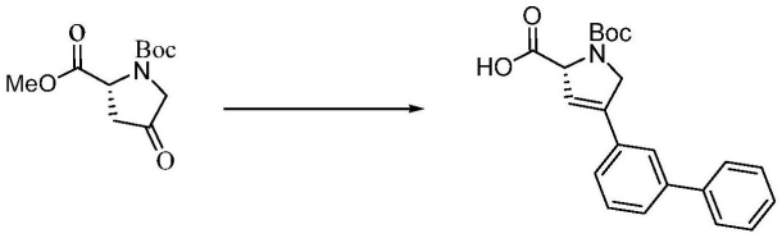
[2633] 步骤2:向3-(氨基甲基)-5-氯吡啶-2-胺(47mg,0.3mmol)在DMF(5mL,0.06mmol)中的溶液中加入((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(84mg,0.23mmol)。将所得混合物冷却至0℃。将HBTU(114mg,0.3mmol)和DIEA(0.16mL)加入上述混合物。在相同温度下搅拌30min后,将反应温热至室温。搅拌反应90min,然后在真空下浓缩。将残余物溶解于EtOAc-CH_2Cl_2中,然后用10%$KHSO_4$、H_2O、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。经无水Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过层析(0-100%[5%7N NH_3在MeOH/CH_2Cl_2中的溶液]-CH_2Cl_2)纯化残余物以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-(((2-氨基-5-氯吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(104mg,90%收率)。

[2634] 

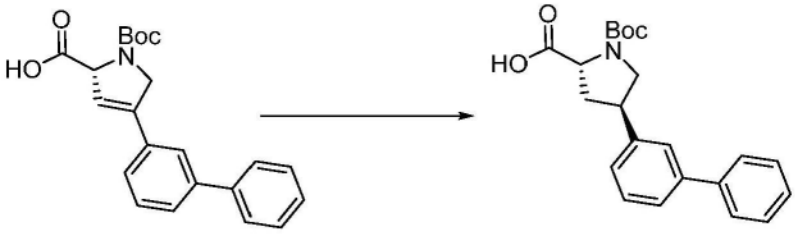
[2635] 步骤3:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4R)-2-(((S)-1-(((2-氨基-5-氯吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(104mg,0.21mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

[2636] 实施例162.(2R,4R)-4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1359)的制备

[2637] 
(1359)

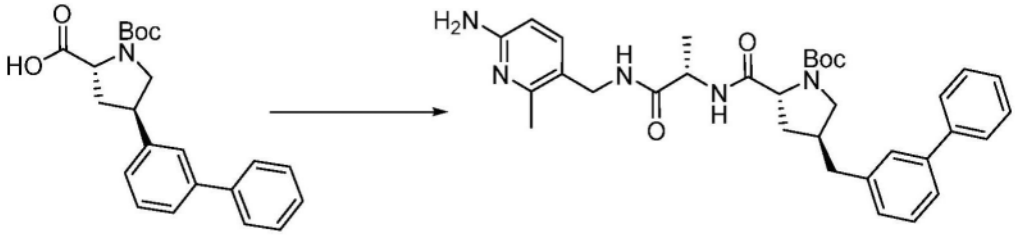


[2638] 步骤1:根据针对化合物(1247)步骤1至步骤3的程序由(R)-4-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯合成(R)-4-([1,1'-联苯]-3-基)-1-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸。

[2639] 

[2640] 步骤2:在Ar下,将(R)-4-([1,1'-联苯]-3-基)-1-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氢-1H-

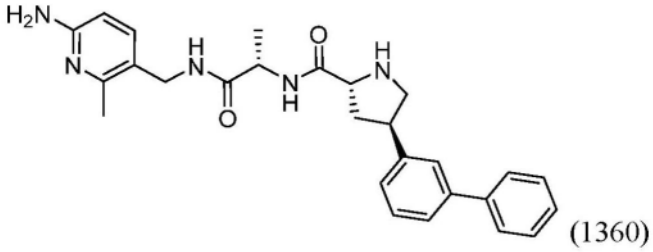
吡咯-2-甲酸(347mg,0.95mmol)和氯三(三苯基膦)铑(88mg,0.095mmol)溶解于无水THF(15mL)、MeOH(15mL)和Et_3N(0.13mL,0.95mmol)中。然后将烧瓶中的气氛变成H_2并保持轻微正压同时搅拌溶液36h。蒸发挥发物,将残余物悬浮于$NaHCO_3$(60mL)中并用1MNaOH水溶液将pH调节至大约10。加入EtOAc(60mL)并分配混合物。用另外的30mL的$NaHCO_3$洗涤有机层并使用1M HCl水溶液将合并的水层调节至pH 3-4;随后用EtOAc(3x 60mL)反萃取产物。经Na_2SO_4干燥合并的有机层并蒸发以提供为橙色粘稠液体的(2R,4R)-4-([1,1'-联苯]-3-基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(175mg,50%收率)。

[2641] 

[2642] 步骤3:根据针对化合物(1304)步骤7的程序将(2R,4R)-4-([1,1'-联苯]-3-基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸偶联至(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺盐酸盐以提供(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

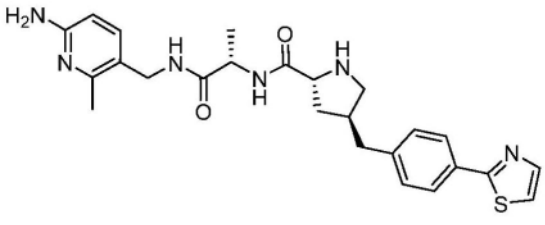
[2643] 步骤4:根据针对化合物(1304)步骤8的程序将(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯脱保护以提供(2R,4R)-4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺,其使用反相HPLC纯化并作为二-三氟乙酸盐分离。

[2644] 实施例163.(2R,4R)-4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-((R)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1360)的制备

[2645] 
(1360)

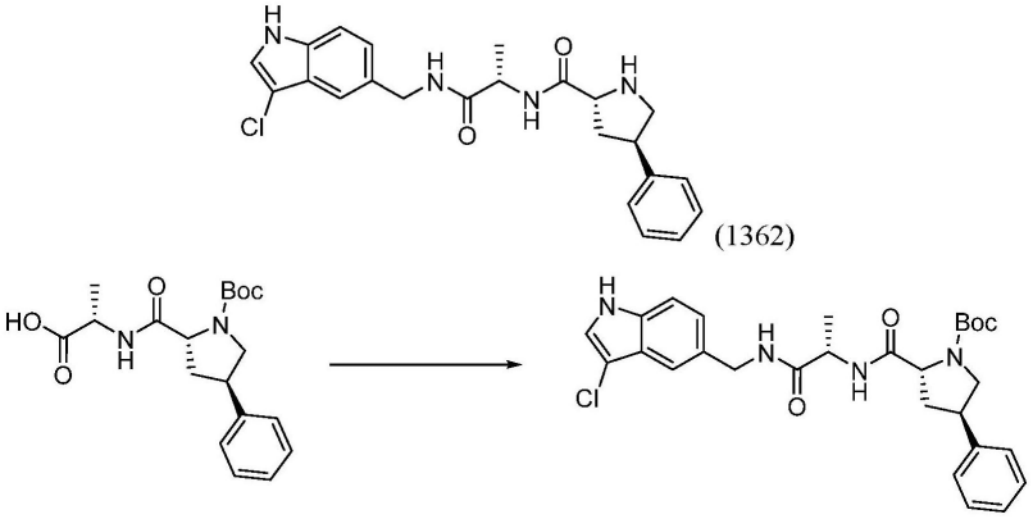
[2646] 根据针对化合物(1304)步骤8的程序将由(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物(1359),步骤3)的制备分离的(2R,4R)-4-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯脱保护以在使用反相HPLC纯化后提供(2R,4R)-4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-((R)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

[2647] 实施例164.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-(噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1361)的制备

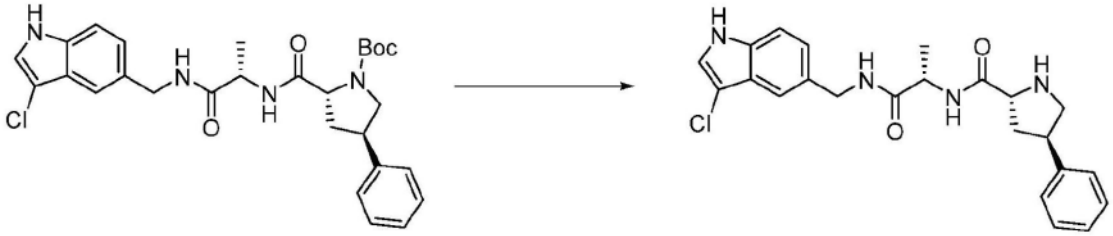
[2648] 
(1361)

[2649] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-(噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

[2650] 实施例165.(2R,4R)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吲哚-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺(1362)的制备

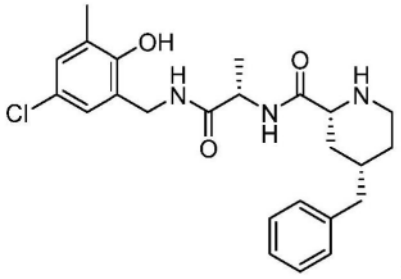
[2651] 
(1362)

[2652] 步骤1:根据针对化合物(1265)步骤1的程序将((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸与(3-氯-1H-吲哚-5-基)甲胺(根据WO200002611中报道的程序合成)偶联以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氯-1H-吲哚-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(71.7mg,62%收率)。

[2653] 

[2654] 步骤2:向冰浴上的(2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氯-1H-吲哚-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(28.7mg,0.055mmol)在无水CH_2Cl_2(5mL)中的溶液中加入TFA(6μL)、三乙基硅烷(2滴)。加入另外的TFA(6μL)。在搅拌15min后,移去冰浴并继续搅拌1h。加入另外的TFA(0.25mL)并搅拌混合物75min。通过缓慢加入1M NaOH(3mL)淬灭反应。在搅拌5min后,在冰浴上冷却混合物。加入饱和$NaHCO_3$直到pH为中性。用NaCl饱和混合物并用10% MeOH-CH_2Cl_2萃取。干燥合并的有机物(Na_2SO_4)并在真空下浓缩。通过层析(0-7.5% MeOH-CH_2Cl_2)纯化提供(2R,4R)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吲哚-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺(12.8mg,55%收率)。

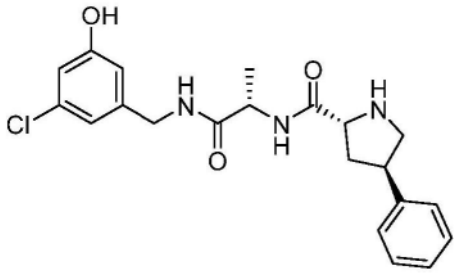
[2655] 实施例166.(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)哌啶-2-甲酰胺盐酸盐(1363)的制备

[2656] 

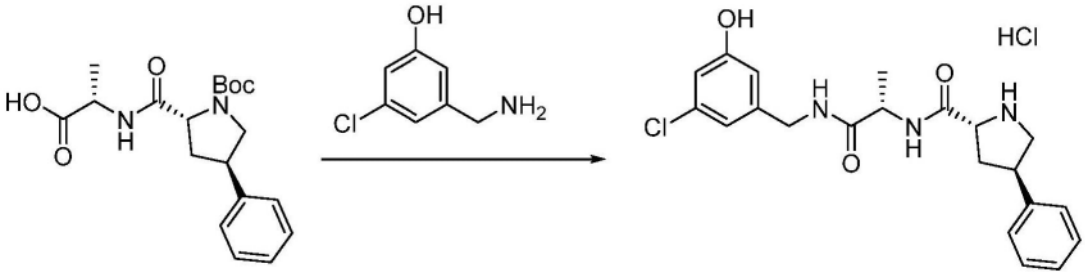
(1363)

[2657] 根据针对化合物(1230)的程序合成(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)哌啶-2-甲酰胺盐酸盐,除了在步骤3中使用((2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羰基)-L-丙氨酸。

[2658] 实施例167.(2R,4R)-N-((S)-1-((3-氯-5-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1364)的制备

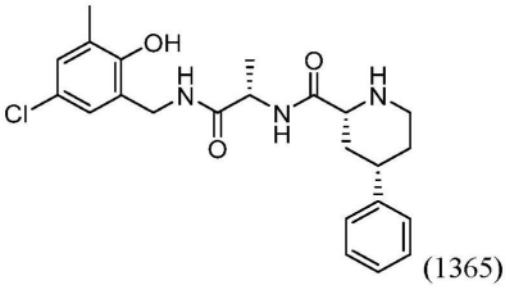
[2659] 

(1364)

[2660] 

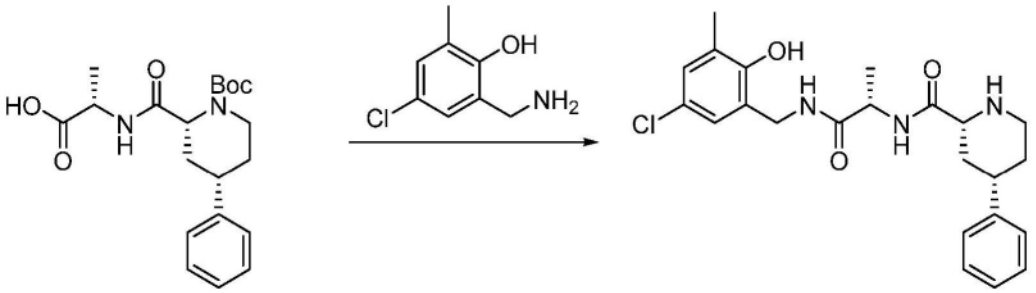
[2661] 步骤1-2:根据针对化合物1119的程序的步骤3-4使用适当的起始物料合成为白色粉末的标题化合物(8.5mg,经两步11%的收率)。

[2662] 实施例168.(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺盐酸盐(1365)的制备



(1365)

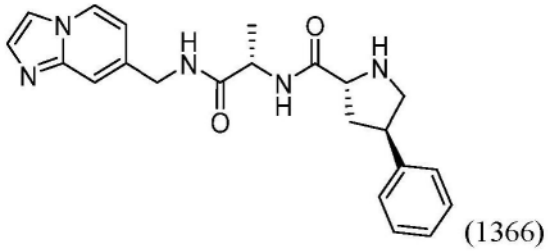
[2663]



[2664] 步骤1-2:根据针对化合物(1246)的程序的步骤1-2使用适当的起始物料合成为白色粉末的标题化合物(33mg,经两步35%的收率)。

[2665] 实施例169.(2R,4R)-N-((S)-1-((咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1366)的制备

[2666]

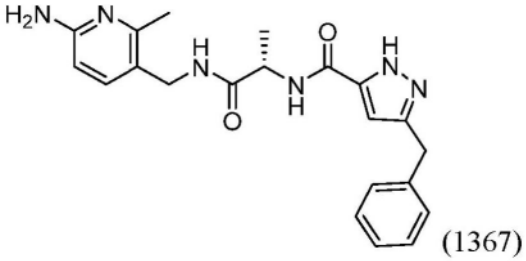


(1366)

[2667] 根据针对化合物(1323)步骤2和3给出的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-((咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2668] 实施例170.(S)-N-(1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-3-苄基-1H-吡唑-5-甲酰胺(1367)的制备

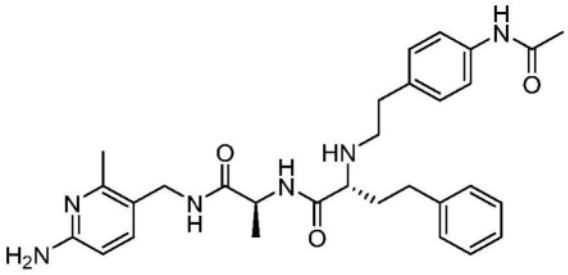
[2669]



(1367)

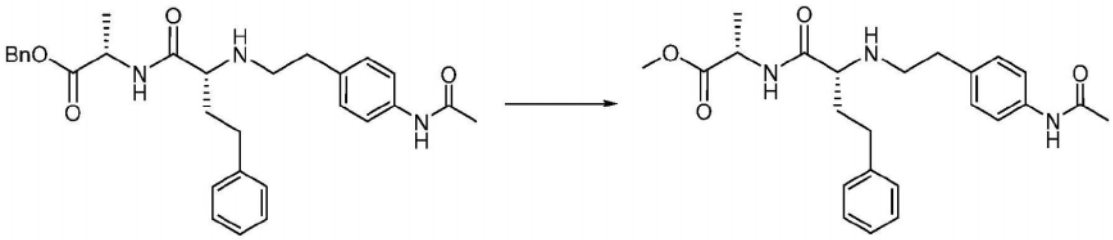
[2670] 根据针对化合物(1230)的程序合成(S)-N-(1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-3-苄基-1H-吡唑-5-甲酰胺,除了在步骤1中使用3-苄基-1H-吡唑-5-甲酸和在步骤3中使用5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺。

[2671] 实施例171.(R)-2-((4-乙酰胺基苯乙基)氨基)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐(1368)的制备

[2672] 

(1368)

[2673] 步骤1:根据针对化合物1130步骤2的程序将((R)-2-氨基-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸苄酯(403.0mg,1.18mmol)与N-(4-(2-氧代乙基)苯基)乙酰胺(251.0mg,1.42mmol)偶联。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-10% MeOH-CH_2Cl_2)纯化获得((R)-2-((4-乙酰胺基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸苄酯(500.1mg,84%收率)。

[2674] 

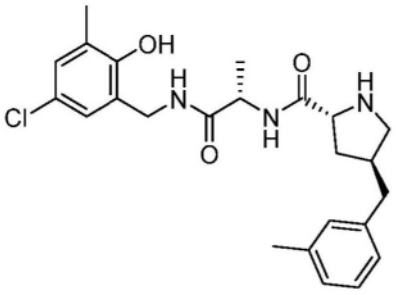
[2675] 步骤2:根据针对化合物1119步骤2的程序将((R)-2-((4-乙酰胺基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸苄酯(500.1mg,0.997mmol))脱保护获得((R)-2-((4-乙酰胺基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸甲酯(122.0mg,29%收率)。

[2676] 步骤3:根据针对化合物(1349)步骤4的程序将((R)-2-((4-乙酰胺基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸甲酯(122.0mg,0.287mmol)水解获得粗((R)-2-((4-乙酰胺基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸(37.5mg,32%收率)。

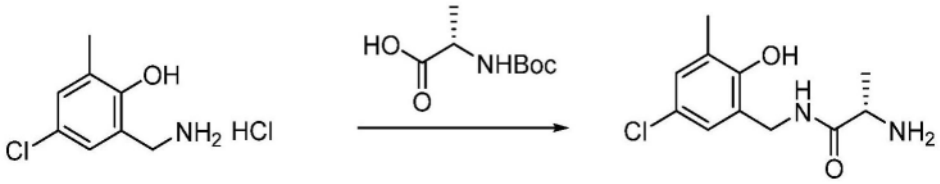
[2677] 步骤4:根据针对化合物1088步骤2的程序将((R)-2-((4-乙酰胺基苯乙基)氨基)-4-苯基丁酰基)-L-丙氨酸(37.5mg,0.091mmol)与5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺(21.0mg,0.15mmol)偶联,除了在0℃下将HBTU加入反应。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-15% MeOH-CH_2Cl_2)纯化获得(R)-2-((4-乙酰胺基苯乙基)氨基)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺(31.1mg,64%收率)。

[2678] 步骤5:根据针对化合物(1319)步骤6的程序形成(R)-2-((4-乙酰胺基苯乙基)氨基)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺二盐酸盐。

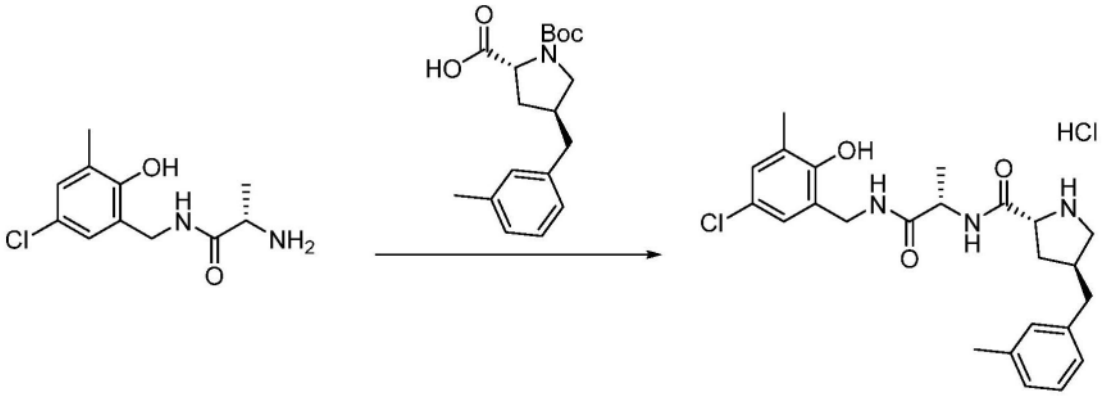
[2679] 实施例172.(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-甲基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1369)的制备

[2680] 

(1369)

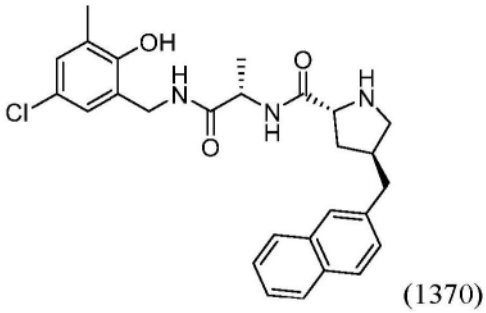


[2681] 步骤1-2:向250mL圆底烧瓶中装入N-(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸(503mg,2.66mmol)和ACN(13mL),然后冷却至0℃。逐滴加入Oxyma(435mg,3.06mmol)和EDC(560mg,2.92mmol)并使其搅拌10min。然后分别加入2-(氨基甲基)-4-氯-6-甲基苯酚(500mg,2.92mmol)和DIEA(695μL,4mmol),并使反应缓慢温热至环境温度持续过夜。在减压下除去溶剂并将残余物重新溶解于EtOAc中,然后用10%$KHSO_4$水溶液和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过层析(60-70% EtOAc/己烷)纯化粗产物。将(S)-(1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯溶解于浓HCl/MeOH(10mL)中并在环境温度下搅拌过夜。然后浓缩反应混合物并通过层析(MeOH/CH_2Cl_2,含2.5%7N NH_3-MeOH)纯化以产生为黄色粉末的(S)-2-氨基-N-(5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)丙烯酰胺(469mg,经两步73%的收率)。

[2682] 

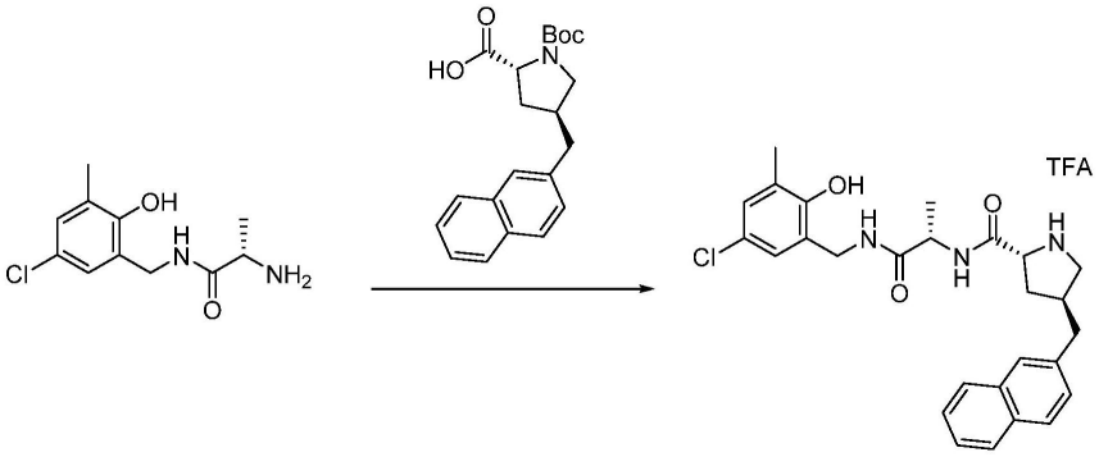
[2683] 步骤3-4:根据针对化合物(1246)的程序的步骤1-2使用适当的起始物料合成为白色固体的标题化合物(11mg,经两步15%的收率)。

[2684] 实施例173.(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-2-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(1370)的制备



(1370)

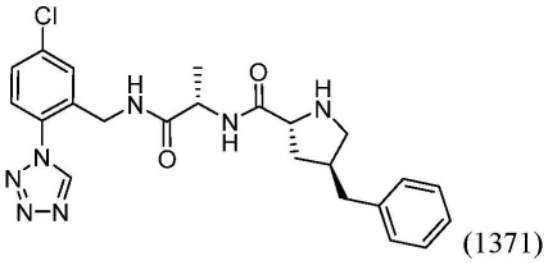
[2685]



[2686] 步骤1-2:根据针对化合物(1313)的程序的步骤3-4使用适当的起始物料合成为白色固体的标题化合物(17.4mg,经两步36%的收率)。

[2687] 实施例174.(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1371)的制备

[2688]

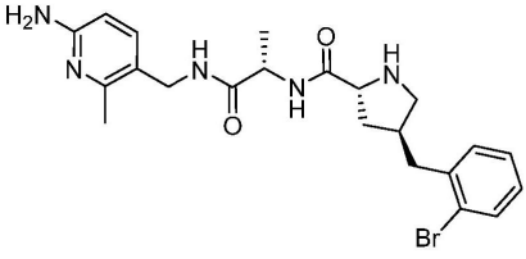


(1371)

[2689] 根据针对化合物(1307)的程序合成(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐。

[2690] 实施例175.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2-溴苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1372)的制备

[2691]

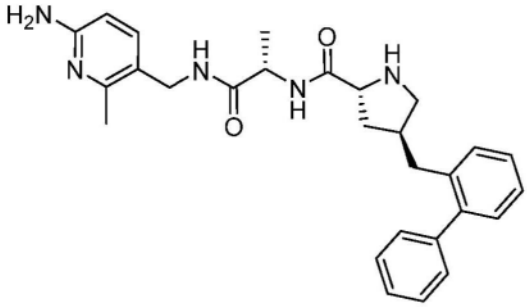


(1372)

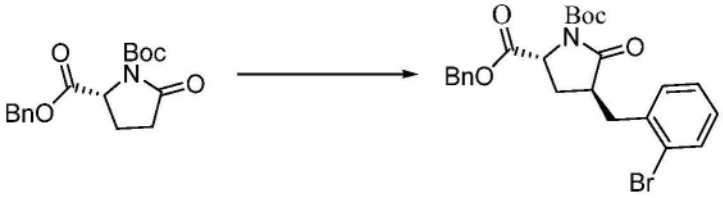
[2692] 根据针对化合物(1328)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2-溴苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除

了使用反相HPLC纯化最终产物。

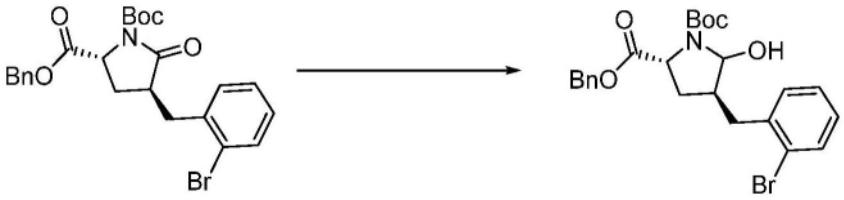
[2693] 实施例176.(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-2-基甲基)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1373)的制备

[2694] 

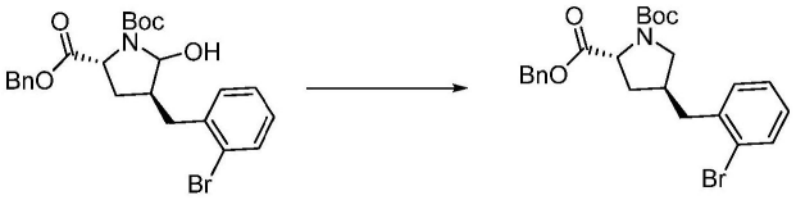
(1373)



[2695] 步骤1:在Ar下在-78℃下向(R)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(2.0g,6.28mmol)在THF(40mL)中的搅拌溶液中缓慢加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(6.90mL,6.90mmol,1M在THF中)。在-78℃下搅拌1h后,加入2-溴苄溴(1.88g,7.53mmol)并继续搅拌另外的2h。用饱和NH_4Cl溶液淬灭反应混合物并用乙醚(3x 60mL)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的萃取物,过滤并在真空下浓缩。通过层析(EtOAc-己烷)纯化残余物以提供(2R,4S)-4-(2-溴苄基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(2.63g,86%收率)。

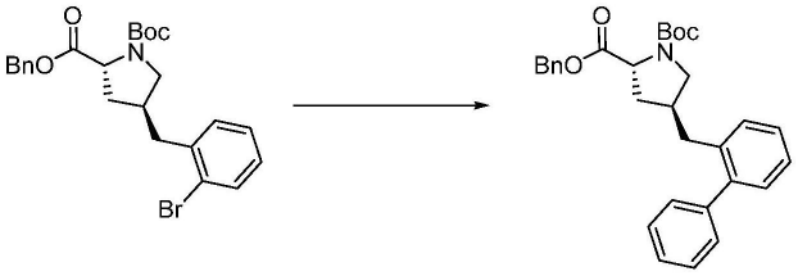
[2696] 

[2697] 步骤2:在Ar气氛下在-78℃下向(2R,4S)-4-(2-溴苄基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(1.60g,3.91mmol)在THF(22mL)中的溶液中加入三乙基硼氢化锂溶液(3.94mL,3.94mmol,1M在THF中)。在30min后,用饱和$NaHCO_3$溶液(8.60mL)淬灭反应混合物并温热至0℃。在0℃下,加入30% H_2O_2(约25滴)并在相同的温度下搅拌反应混合物30min。在真空下除去有机挥发物并用CH_2Cl_2(3x 40mL)萃取水层。使用Na_2SO_4充分干燥合并的有机萃取物,过滤,浓缩以获得(2R,4S)-4-(2-溴苄基)-5-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(1.60g粗物质),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

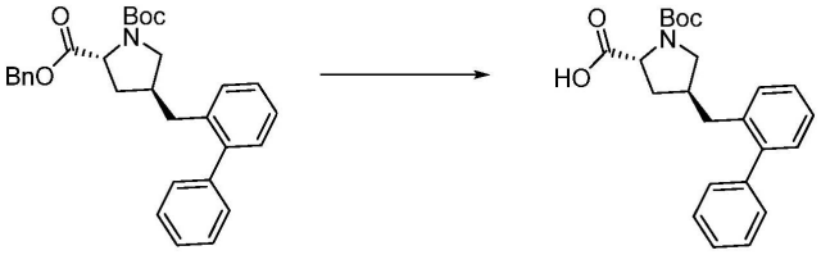
[2698] 

[2699] 步骤3:在Ar气氛下在-78℃下向(2R,4S)-4-(2-溴苄基)-5-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(1.60g粗物质)和三乙基硅烷(0.63mL,3.94mmol)在CH_2Cl_2中的搅拌溶

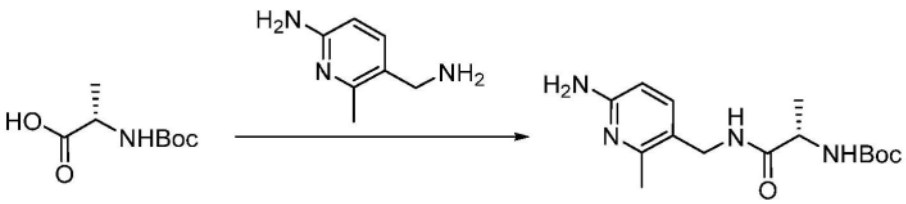
液中逐滴加入三氟化硼乙醚络合物(0.49mL,3.94mmol)。在相同的温度下30min后,加入另外的三乙基硅烷(0.63mL,3.94mmol)和三氟化硼乙醚络合物(0.49mL,3.94mmol)。在-78℃下搅拌2h后,用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭反应混合物并用CH_2Cl_2(3x 40mL)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的萃取物,过滤并在真空下浓缩。通过层析(EtOAc-己烷)纯化残余物以获得(2R,4S)-4-(2-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(931mg,在两步中60%的收率)。

[2700] 

[2701] 步骤4:在配备有搅拌棒和隔片的50mL圆底烧瓶中加入(2R,4S)-4-(2-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(200mg,0.42mmol)、苯基硼酸(62mg,0.51)、Pd(dppf)Cl_2(31mg,0.042mmol)、碳酸铯(413mg,1.26mmol)、THF(4.2mL)和水(0.42mL)。通过将N_2鼓泡通过溶液10min将所得混合物脱气。然后将反应加热至90℃持续4h。在冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应溶液,用EtOAc稀释,浓缩并通过层析使用EtOAc-己烷纯化以获得为无色粘稠液体的(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-2-基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(200mg,99%收率)。

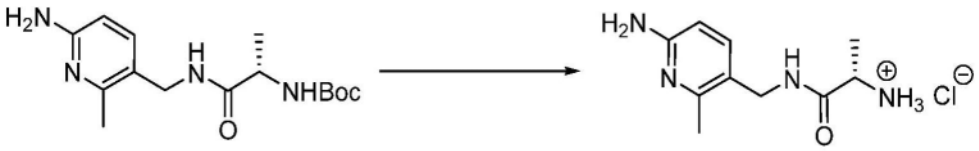
[2702] 

[2703] 步骤4:用Ar气将(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-2-基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(200mg,0.42mmol)在MeOH(4.2mL)中的溶液鼓泡5分钟。将10% Pd/C(20mg)加入反应混合物并在1atm的H_2下搅拌3h。过滤反应混合物(0.2μm针筒过滤器)并在真空下浓缩滤液以提供(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-2-基甲基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(150mg,93%收率)。

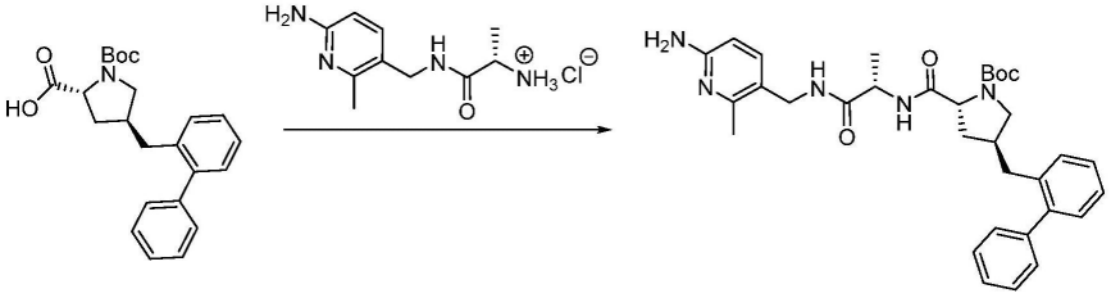
[2704] 

[2705] 步骤5:在室温下向(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸(1.96g,10.38mmol)在CH_2Cl_2(55mL)中的搅拌溶液中加入NHS(1.25g,10.89mmol)。向反应混合物中加入DCC(2.25g 10.9mmol)并搅拌反应混合物1.0h。将5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺加入反应混合物并声处理5min。将5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺完全溶解并在环境温度下搅拌反应混合物1h。过滤粗反应混合物并在减压下浓缩。通过层析使用MeOH-CH_2Cl_2纯化粗反应混合物以获得为白

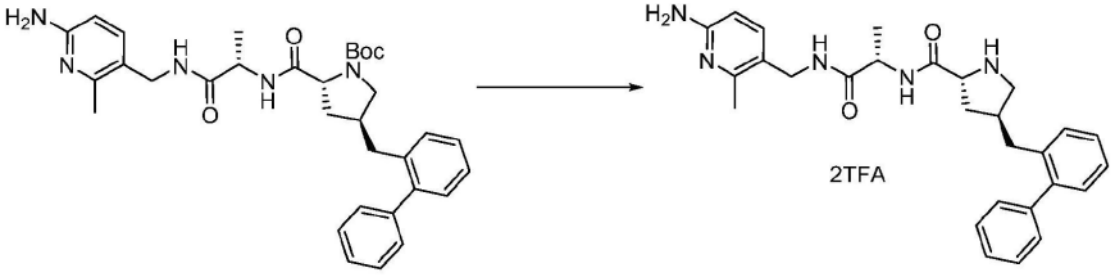
色固体的(S)-(1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.35g,70%收率)。

[2706] 

[2707] 步骤6:向(S)-(1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.35g,7.62mmol)中加入MeOH-HCl溶液(19mL,2M),在环境温度下搅拌,同时监控关于起始物料的消耗(通常1h)。将溶液蒸发至干并加入MeOH(50mL),蒸发至干以除去残余HCl气体从而提供为灰白色固体(吸湿)的(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺盐酸盐(1.60g,90%收率)。

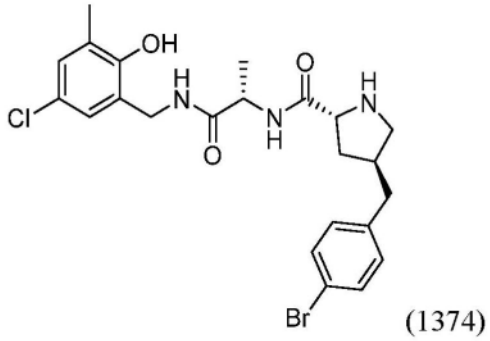
[2708] 

[2709] 步骤7:在环境温度下向(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-2-基甲基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(38mg,0.1mmol)在无水DMF(1mL)中的搅拌溶液中加入HOBt(24mg,0.11mmol)、DIEA(0.1mL,0.52mmol)和EDC(28mg,0.11mmol)。在环境温度下将反应混合物搅拌30min。将(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺盐酸盐(23mg,0.12mmol)加入反应混合物并搅拌过夜。将溶液蒸发至干并用EtOAc(10mL)和10% $KHSO_4$(5mL)分配残余物。分离有机层并用饱和$NaHCO_3$溶液(10ml)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过层析使用MeOH-CH_2Cl_2纯化粗反应混合物以获得为白色固体的(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-2-基甲基)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(40mg,70%收率)。

[2710] 

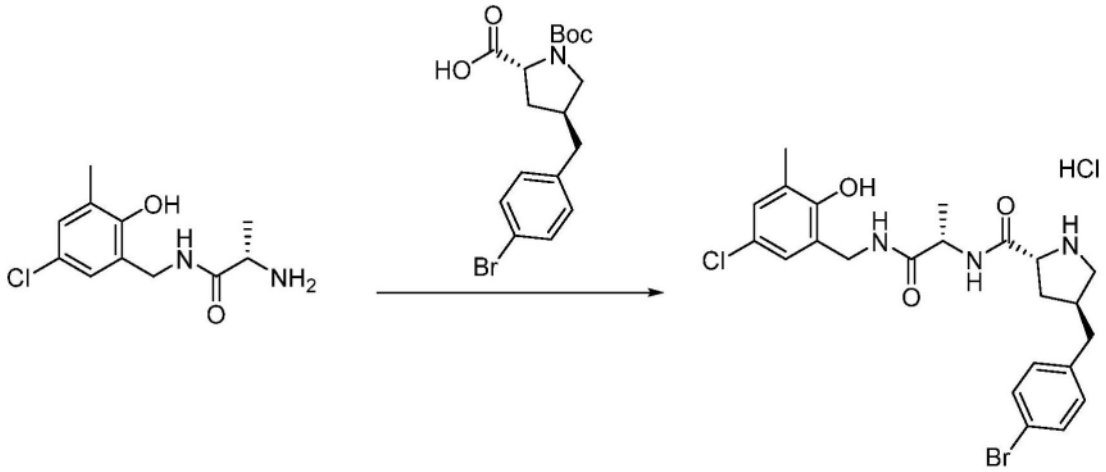
[2711] 步骤8:向(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-2-基甲基)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(40mg,0.07mmol)/1mL CH_2Cl_2中加入TFA(0.11mL,1.39mmol),在环境温度下搅拌,同时监控关于起始物料的消耗(30min至1h)。将溶液蒸发至干并加入MeOH(10mL),蒸发至干以除去残余TFA。使用反相HPLC纯化所得粗反应混合物以获得为白色固体的(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-2-基甲基)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(22.2mg,67%收率)。

[2712] 实施例177.(2R,4S)-4-(4-溴苄基)-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1374)的制备



(1374)

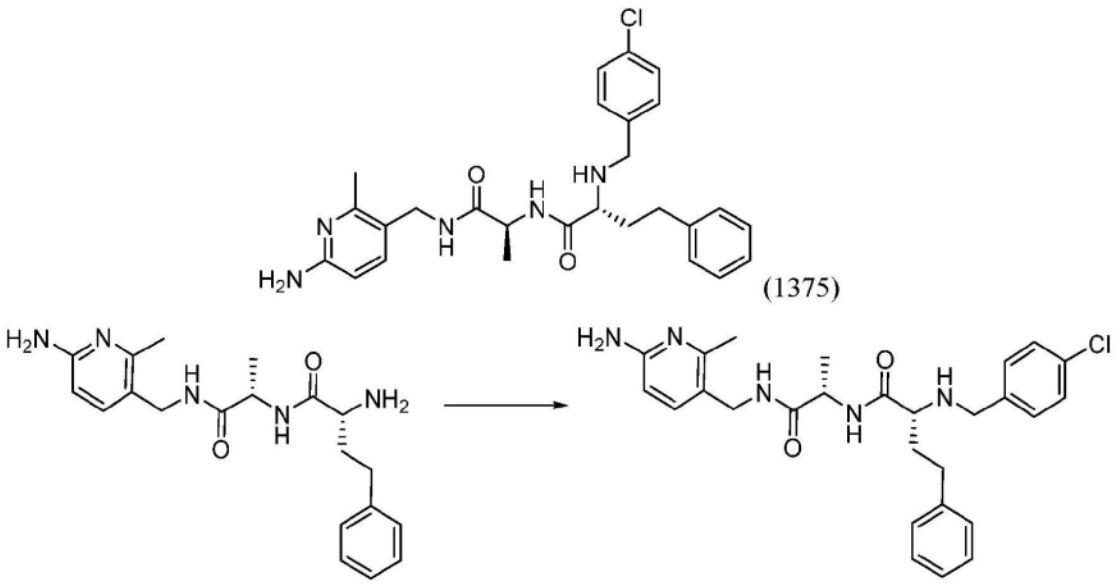
[2713]



[2714] 步骤1-2:根据针对化合物1119的程序的步骤3使用适当的起始物料合成(2R,4S)-4-(4-溴苄基)-2-(((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。使用来自化合物(1313)的步骤4的程序实现Boc基的去除。通过层析($MeOH/CH_2Cl_2$,含2.5%7N NH_3-MeOH)纯化粗产物,然后浓缩收集的级分,用1N HCl处理并冻干以产生为白色粉末的标题化合物(28mg,经两步47%的收率)。

[2715] 实施例178.(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-氯苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺(1375)的制备

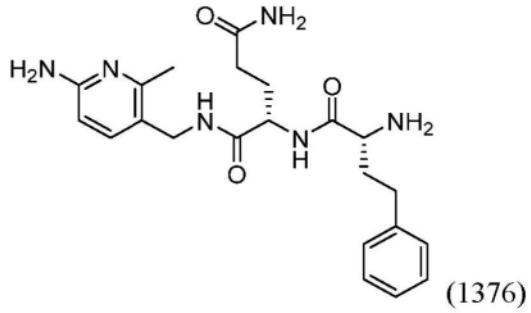
[2716]



(1375)

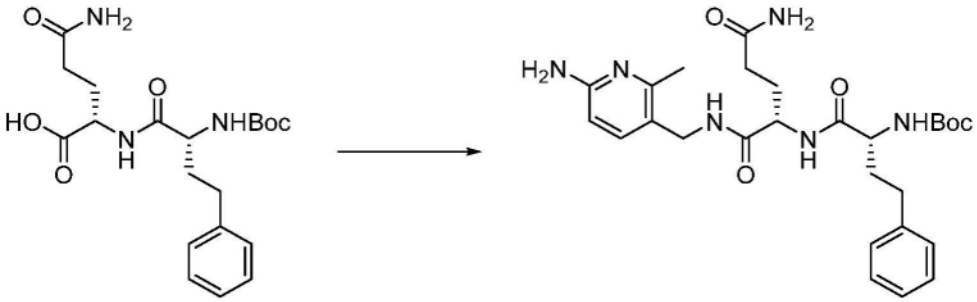
[2717] 根据针对化合物1130步骤2的程序将(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺(148.5mg,0.246mmol)与4-氯苯甲醛(45mg,0.320mmol)偶联。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-5%MeOH-CH_2Cl_2)纯化获得(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-氯苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺(57.3mg,44%收率)。

[2718] 实施例179.(S)-N^1-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-((R)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基)戊二酰胺二-三氟乙酸盐(1376)的制备



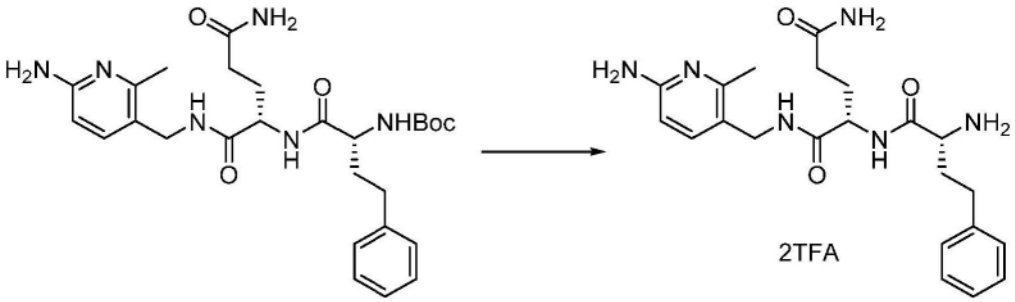
(1376)

[2719]



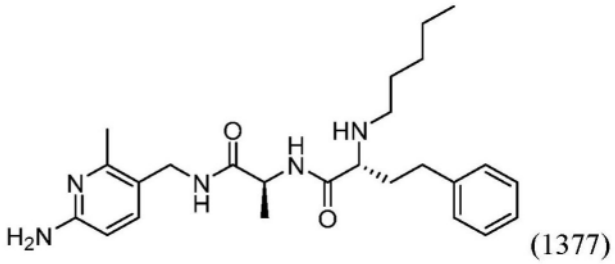
[2720] 步骤1:由根据针对化合物(1335)步骤1-2的程序制备的((R)-2-氨基-4-苯基丁酰基)-L-谷氨酰胺(230mg,0.56mmol)和根据化合物(1326)步骤3的程序制备的5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺合成((R)-1-(((S)-5-氨基-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(49mg,17%收率)。

[2721]



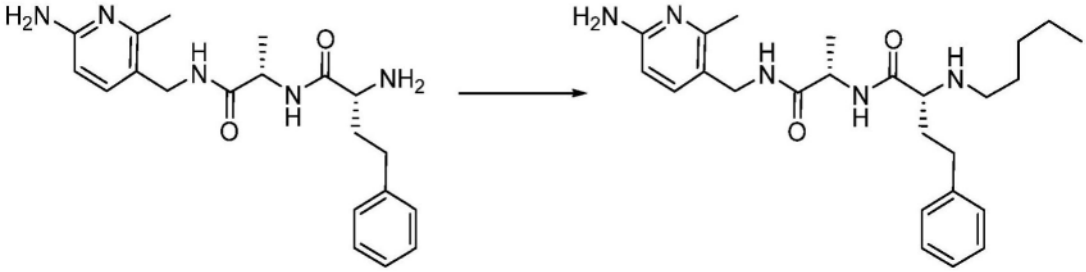
[2722] 步骤2:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行((R)-1-(((S)-5-氨基-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(49mg,0.09mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

[2723] 实施例180.(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(戊基氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1377)的制备



(1377)

[2724]

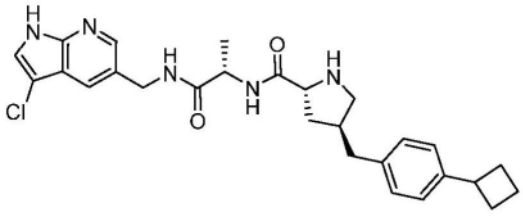


[2725] 步骤1:根据针对化合物1130步骤2的程序将(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺(99.0mg,0.224mmol)与戊醛(30μL,0.282mmol)偶联。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-5%MeOH-CH_2Cl_2)纯化获得(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(戊基氨基)-4-苯基丁酰胺(12.5mg,13%收率)。

[2726] 步骤2:向(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(戊基氨基)-4-苯基丁酰胺在CH_2Cl_2(1mL)中的溶液中加入TFA(0.5mL)。在真空下蒸发挥发物以获得(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(戊基氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐。

[2727] 实施例181.(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-环丁基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1378)的制备

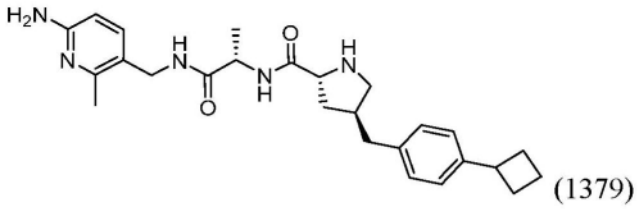
[2728]

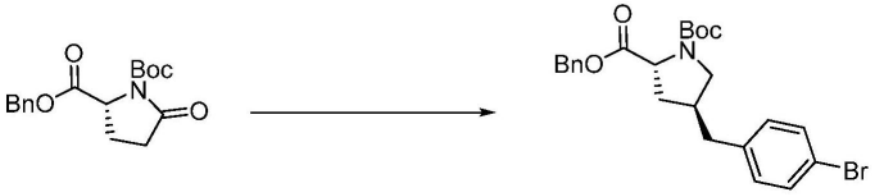


(1378)

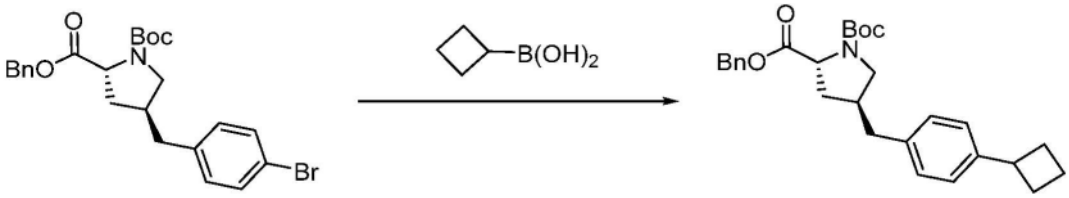
[2729] 根据针对化合物(1356)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-环丁基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

[2730] 实施例182.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-环丁基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1379)的制备

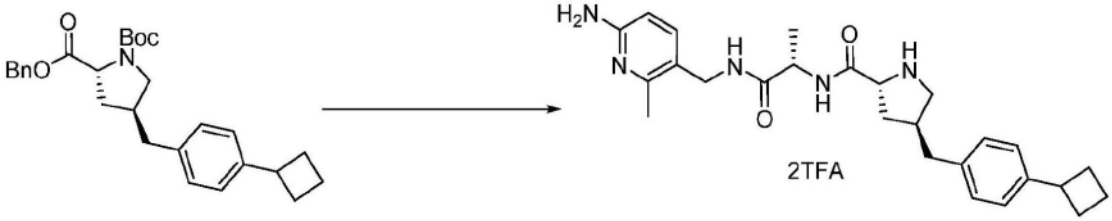
[2731] 



[2732] 步骤1:根据针对化合物(1304)步骤1至步骤3的程序合成(2R,4S)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)。

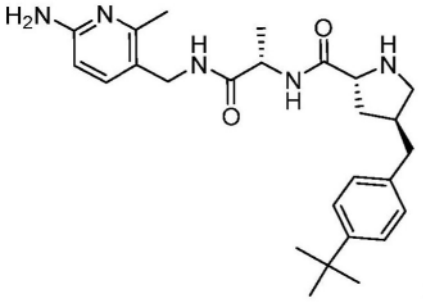
[2733] 

[2734] 步骤2:在配备有搅拌棒和隔片的50mL圆底烧瓶中加入(2R,4S)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(200mg,0.42mmol)、环丁基硼酸(84mg,0.84)、Pd(dppf)Cl_2(31mg,0.042mmol)、K_3PO_4(180mg,0.84mmol)、甲苯(3mL)和水(0.3mL)。通过将N_2鼓泡通过溶液10min将所得反应混合物脱气。然后将反应加热至90℃保持16h。在冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应溶液,用EtOAc洗脱,浓缩并通过层析使用EtOAc/己烷纯化以获得为无色粘稠液体的(2R,4S)-4-(4-环丁基苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(30mg,16%收率)。

[2735] 

[2736] 步骤3:根据针对化合物(1304)步骤4至步骤8的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-环丁基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

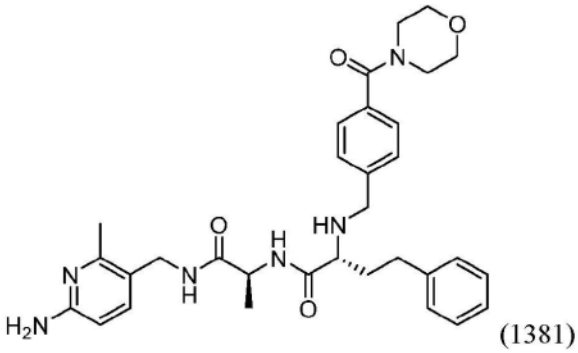
[2737] 实施例183.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-(叔丁基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1380)的制备

[2738] 

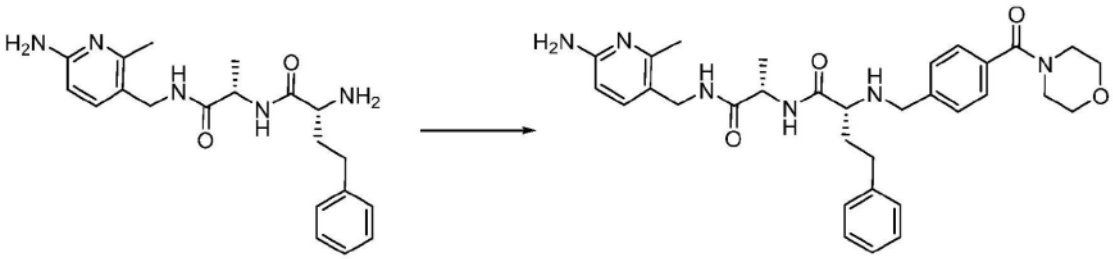
(1380)

[2739] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-(叔丁基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2740] 实施例184.(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-(吗啉-4-羰基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐(1381)的制备

[2741] 

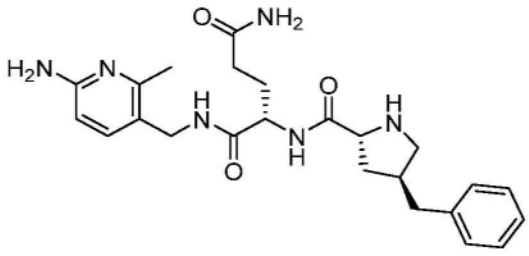
(1381)



[2742] 步骤1:根据针对化合物1130步骤2的程序将(R)-2-氨基-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基丁酰胺(42.5mg,0.115mmol)与4-(吗啉-4-羰基)苯甲醛(37.5mg,0.171mmol)偶联。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-10% MeOH-CH_2Cl_2)纯化获得(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-(吗啉-4-羰基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺(21.4mg,32%收率)。

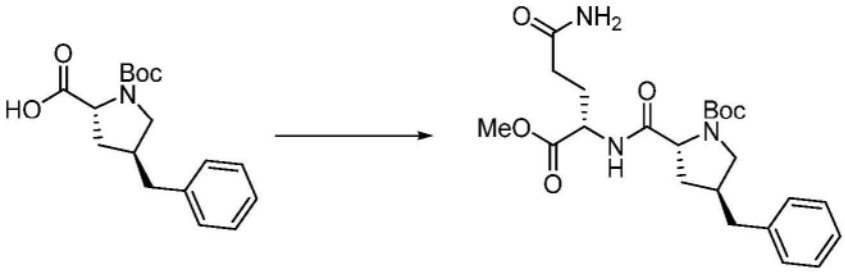
[2743] 步骤2:根据针对化合物(1368)步骤2的程序形成(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-((4-(吗啉-4-羰基)苄基)氨基)-4-苯基丁酰胺二-三氟乙酸盐。

[2744] 实施例185.(S)-N^1-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-((2R,4S)-4-苄基吡咯烷-2-甲酰胺基)戊二酰胺二-三氟乙酸盐(1382)的制备



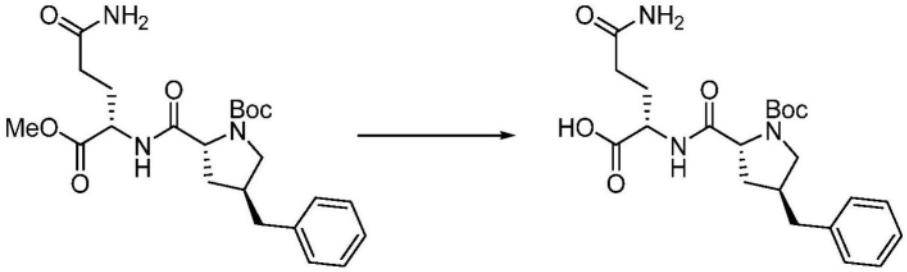
(1382)

[2745]



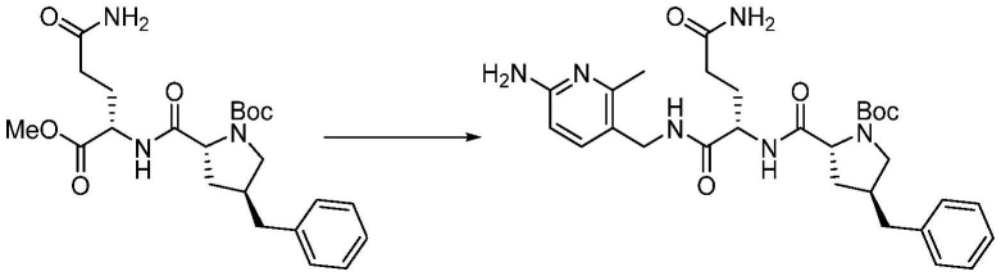
[2746] 步骤1:根据针对化合物(1326)步骤1的程序由(2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(106mg,0.35mmol)和L-谷氨酰胺甲酯盐酸盐合成((2R,4S)-4-苄基吡咯烷-2-羰基)-L-谷氨酰胺甲酯(130mg,84%收率)。

[2747]

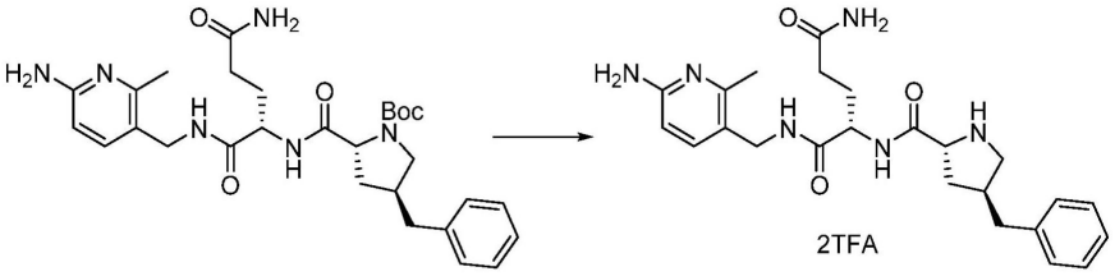


[2748] 步骤2:根据针对化合物(1326)步骤2的程序由((2R,4S)-4-苄基吡咯烷-2-羰基)-L-谷氨酰胺甲酯(130mg,0.29mmol)合成((2R,4S)-4-苄基吡咯烷-2-羰基)-L-谷氨酰胺(123mg,96%收率),除了不经进一步纯化即将粗物质应用于下一步骤。

[2749]

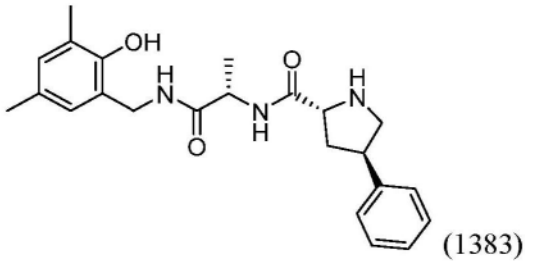


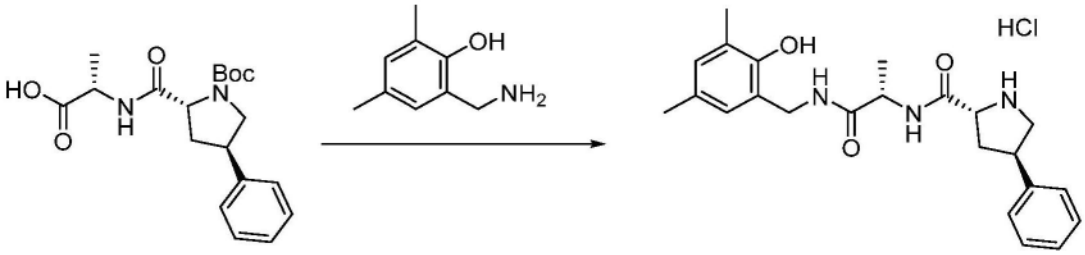
[2750] 步骤3:根据针对化合物(1326)步骤3的程序由((2R,4S)-4-苄基吡咯烷-2-羰基)-L-谷氨酰胺(123mg,0.28mmol)和5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺合成(2R,4S)-2-(((S)-5-氨基-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苄基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(125mg,81%收率)。

[2751] 

[2752] 步骤4:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4S)-2-(((S)-5-氨基-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苄基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(125mg,0.23mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

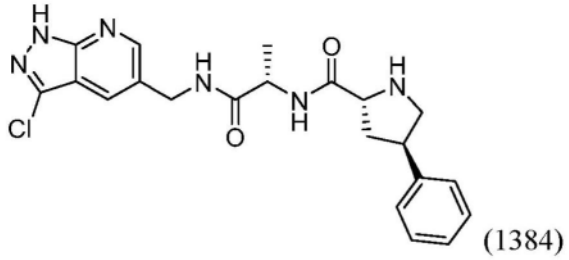
[2753] 实施例186.(2R,4R)-N-((S)-1-((2-羟基-3,5-二甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1383)的制备

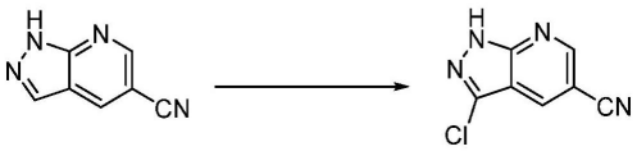
[2754] 



[2755] 步骤1-2:根据针对化合物1119的程序的步骤3使用适当的起始物料合成(2R,4S)-4-(4-溴苄基)-2-(((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。使用来自化合物(1313)的步骤4的程序实现Boc基的去除以产生为米黄色固体的标题化合物(17.4mg,经两步39%)。

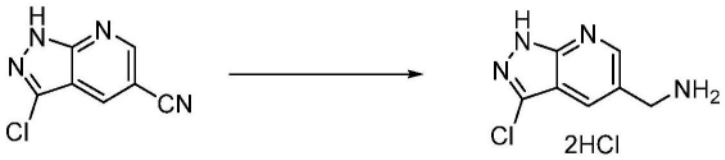
[2756] 实施例187.(2R,4R)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1384)的制备

[2757] 

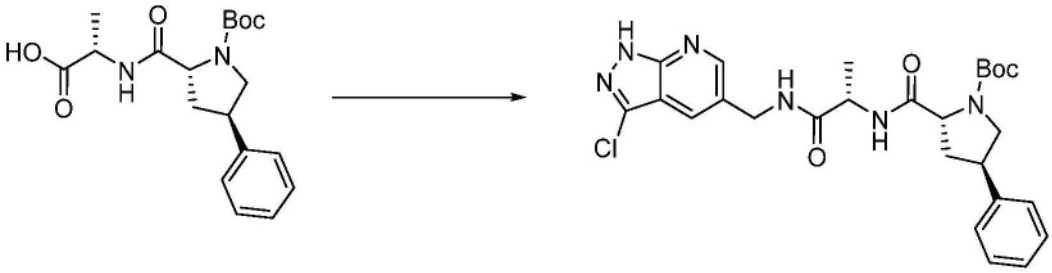


[2758] 步骤1:在Ar下向1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(303mg,2.1mmol)在无水DMF

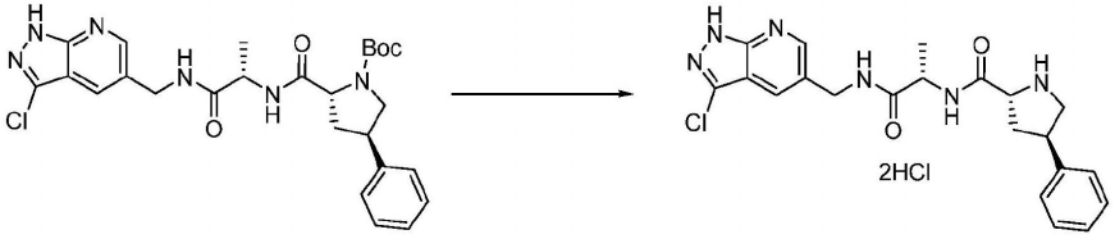
(5mL)中的溶液中加入NCS(280mg,2.1mmol)。在40℃下加热混合物18h,之后加热升温至55℃。在加热5h后,加入另外的NCS(134mg,1.0mmol)并继续加热30min。将混合物缓慢冷却至环境温度,然后加入H_2O。用EtOAc萃取混合物并用H_2O、饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤合并的有机物,然后干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩。将固体层析(0-40% EtOAc-己烷)以提供3-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(216mg,58%收率)。

[2759] 

[2760] 步骤2:根据针对化合物(1323)步骤1给出的程序还原3-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈。在通过硅藻土过滤反应混合物和在真空中浓缩之后,将固体溶解于1M HCl中并用EtOAc 3x洗涤。在真空中浓缩水层以提供为棕褐色固体的(3-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲胺(184mg,60%收率)。

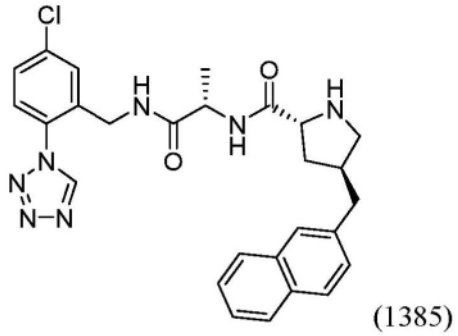
[2761] 

[2762] 步骤3:根据针对(1280)给出的程序将((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸偶联至(3-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲胺。通过层析(0-5% MeOH-CH_2Cl_2)纯化提供被酸起始物料污染的产物。将产物溶解于EtOAc,用饱和$NaHCO_3$ 3x、盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(81mg,61%收率)。

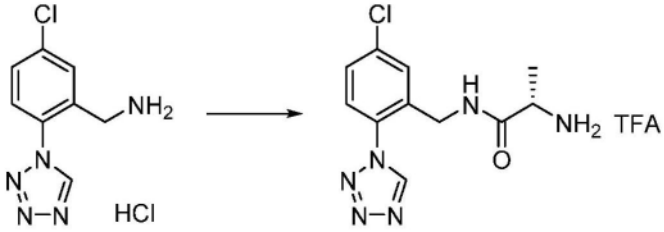
[2763] 

[2764] 步骤4:根据针对化合物(1311)步骤3给出的程序将(2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯脱保护以提供(2R,4R)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(67.6mg,88%收率)。

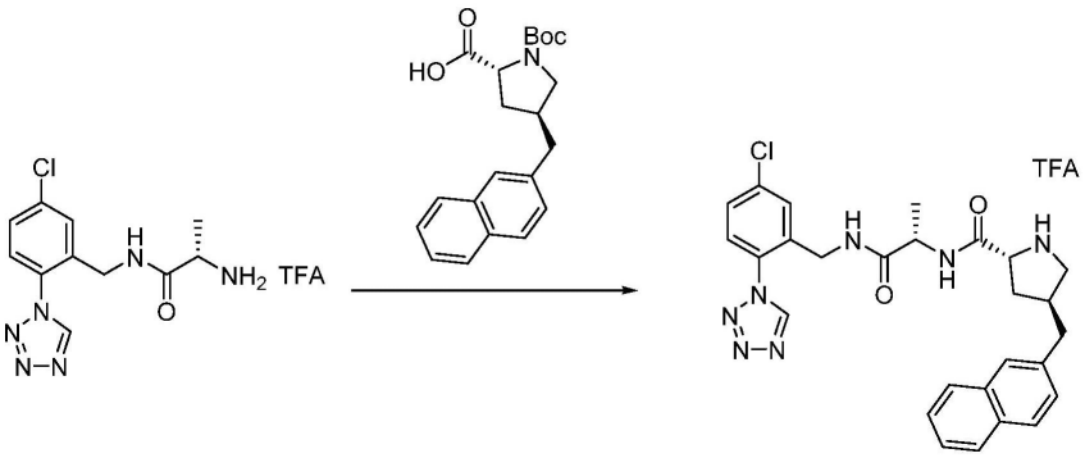
[2765] 实施例188.(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-2-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1385)的制备

[2766] 

(1385)

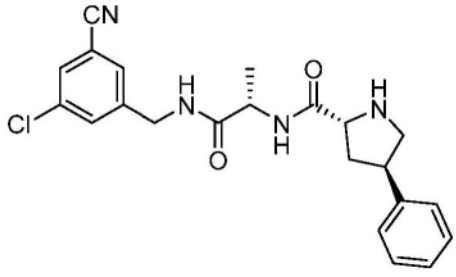


[2767] 步骤1-2:根据针对化合物(1313)的程序的步骤3-4使用适当的起始物料合成(S)-(1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.54g,经两步76%的收率)。

[2768] 

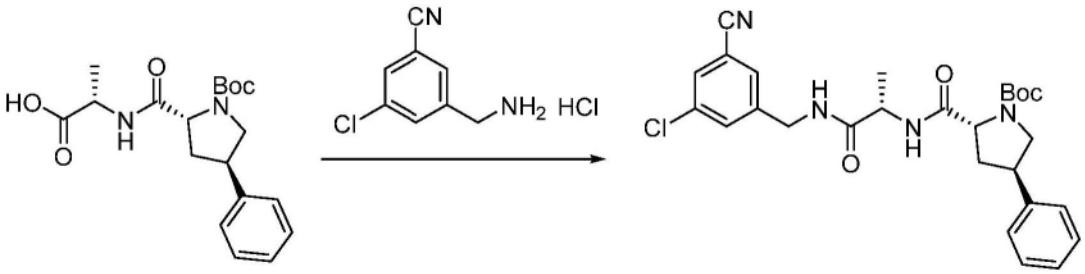
[2769] 步骤3-4:根据针对化合物(1313)的程序的步骤3-4使用适当的起始物料合成为白色粉末的标题化合物(15mg,经两步40%的收率)。

[2770] 实施例189.(2R,4R)-N-((S)-1-((3-氯-5-氰基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1386)的制备



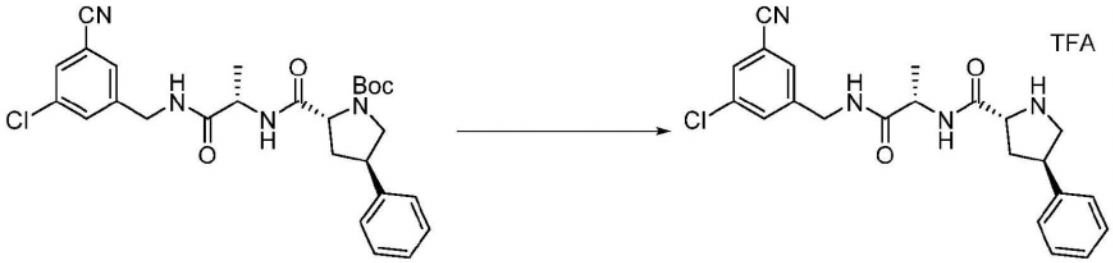
(1386)

[2771]



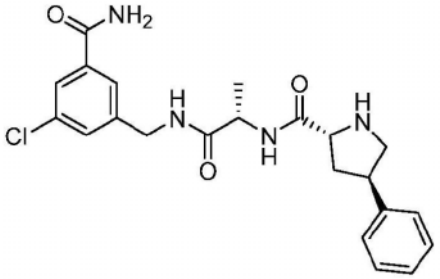
[2772] 步骤1:根据针对化合物(1246)的程序的步骤1使用适当的起始物料合成为无色油的((R)-1-(((S)-1-((3-氯-5-氰基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(95mg,62%收率)。

[2773]



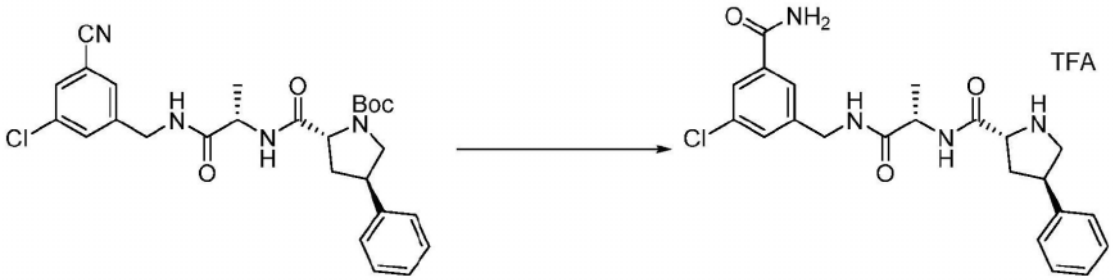
[2774] 步骤2:使用来自化合物(1313)的步骤4的程序实现Boc基的去除以产生为白色粉末的标题化合物(21mg,67%收率)。

[2775] 实施例190.(2R,4R)-N-((S)-1-((3-氨基甲酰基-5-氯苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1387)的制备



(1387)

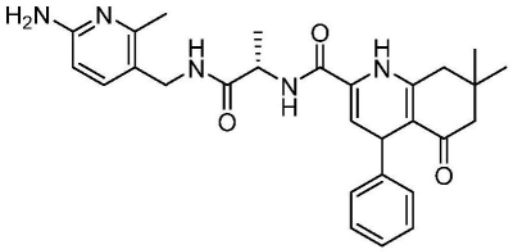
[2776]



[2777] 步骤1:将(2R,4R)-2-(((S)-1-((3-氯-5-氰基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨

基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(65mg,0.13mmol)溶解于EtOH(0.5mL)中并在0℃下逐滴加入到过氧化脲(72mg,0.76mmol)和NaOH(18mg,0.46mmol)在H_2O(1.2mL)中的搅拌混合物中,然后经2h温热至环境温度。在完成后,将反应混合物稀释在EtOAc中,用10%$KHSO_4$水溶液和盐水洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,浓缩并通过层析纯化。然后,将中间体溶解于CH_2Cl_2(2mL)中并在环境温度下用TFA(0.5mL)处理2h,然后浓缩以提供为白色粉末的标题化合物(28mg,经两步40%的收率)。

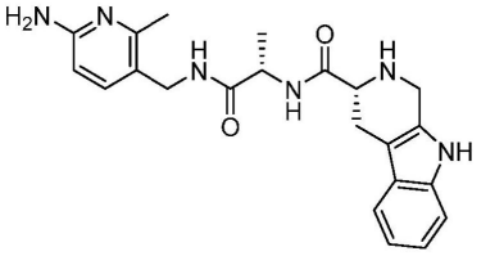
[2778] 实施例191.N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-7,7-二甲基-5-氧代-4-苯基-1,4,5,6,7,8-六氢喹啉-2-甲酰胺(1388)的制备

[2779] 

(1388)

[2780] 根据针对化合物(1304)步骤7的程序使用7,7-二甲基-5-氧代-4-苯基-1,4,5,6,7,8-六氢喹啉-2-甲酸合成N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-7,7-二甲基-5-氧代-4-苯基-1,4,5,6,7,8-六氢喹啉-2-甲酰胺。

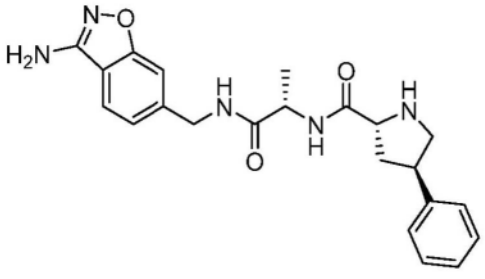
[2781] 实施例192.(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酰胺盐酸盐(1389)的制备

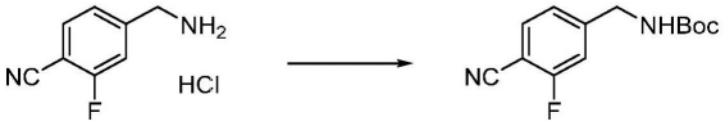
[2782] 

(1389)

[2783] 根据针对化合物(1304)步骤7和8的程序使用(3R)-2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,4a,9,9a-六氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸合成(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酰胺盐酸盐。

[2784] 实施例193.(2R,4R)-N-((S)-1-(((3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1390)的制备

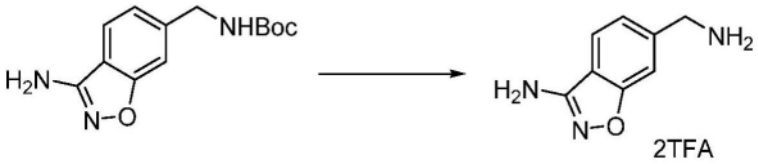
[2785] 
(1390)



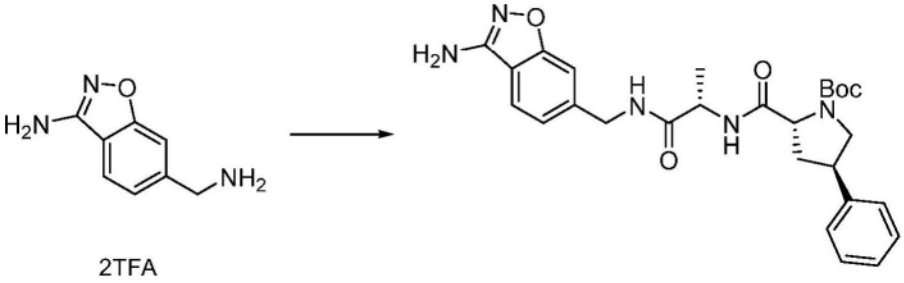
[2786] 步骤1:向4-氨基甲基-2-氟-苯甲腈盐酸盐(1.0g,5.35mmol)在MeOH(10mL)和MeCN(10mL)中的溶液中加入Et_3N(2.2mL,16.05mmol)、二碳酸二叔丁酯(1.4g,6.43mmol)和DMAP(653mg,5.35mmol)。在搅拌16h后,浓缩反应混合物并用EtOAc和H_2O分配残余物。分离有机层,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供(4-氰基-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.13g,88%收率)。

[2787] 

[2788] 步骤2:向乙酰氧肟酸在无水DMF中的溶液中加入KO^tBu(1M在THF中,7.1mL,7.1mmol)。在环境温度下搅拌30min后,将(4-氰基-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.13g,4.73mmol)加入上述混合物。在相同温度下搅拌19h后,通过加入H_2O淬灭反应并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供((3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(925mg,74%收率)。

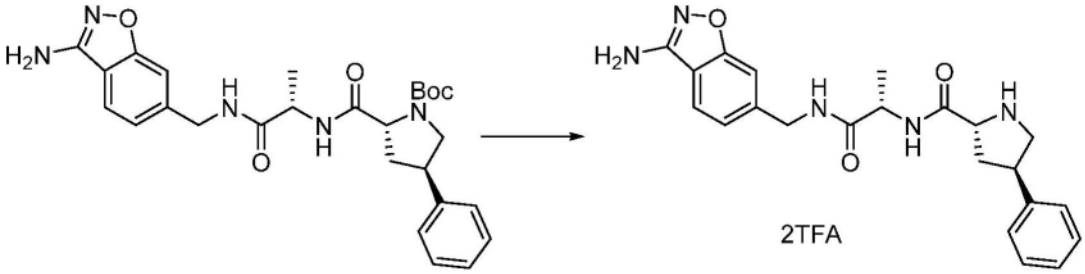
[2789] 

[2790] 步骤3:根据针对化合物(1259)步骤2的程序进行((3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(125mg,0.48mmol)的脱保护以提供6-(氨基甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺二-三氟乙酸盐(186mg,100%收率)。

[2791] 

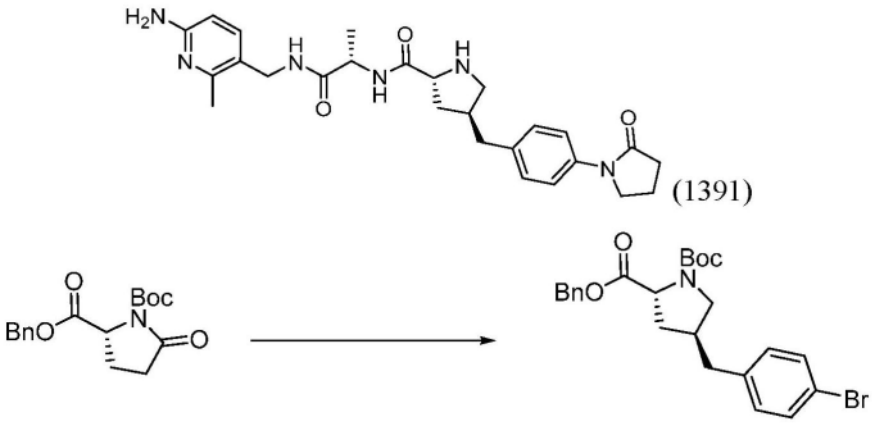
[2792] 步骤4:根据针对化合物(1358)步骤2的程序由6-(氨基甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺二-三氟乙酸盐(130mg,0.47mmol)合成(2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(153mg,

84%收率)。

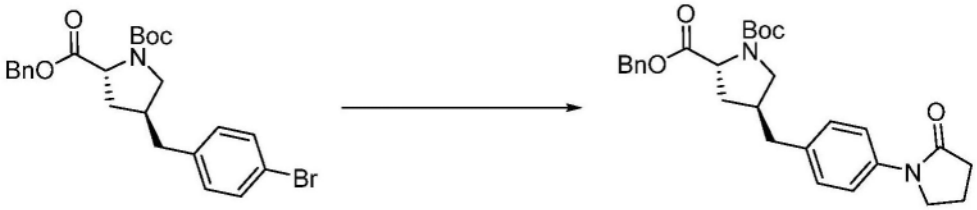
[2793] 

[2794] 步骤5:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(153mg,0.3mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

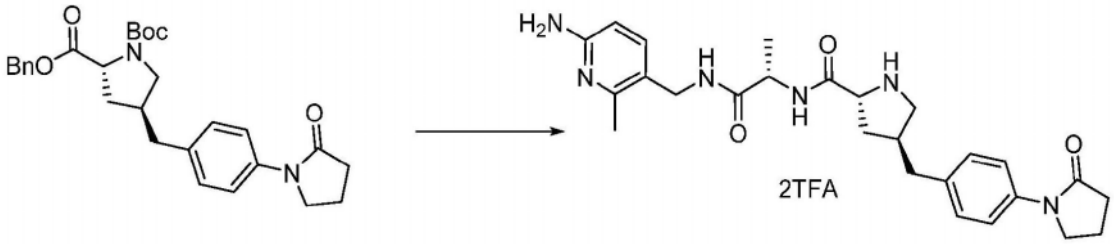
[2795] 实施例194.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1391)的制备

[2796] 

[2797] 步骤1:根据针对化合物(1304)步骤1至步骤3的程序合成(2R,4S)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)。

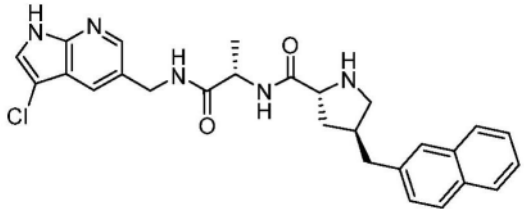
[2798] 

[2799] 步骤2:在配备有搅拌棒和隔片的50mL圆底烧瓶中加入(2R,4S)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(120mg,0.25mmol)、2-吡啶酮(43mg,0.51)、BrettPhos环钯络合物(4.2mg,0.005mmol)、K_3PO_4(108mg,0.51mmol)、叔丁醇(1.2mL)。通过将N_2鼓泡通过溶液5min将所得混合物脱气。然后,将反应加热至100℃保持12h。在冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应溶液,用EtOAc洗脱,浓缩并通过层析使用EtOAc-己烷纯化以获得为无色油的(2R,4S)-4-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(30mg,25%收率)。

[2800] 

[2801] 步骤3:根据针对化合物(1304)步骤4至步骤8的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

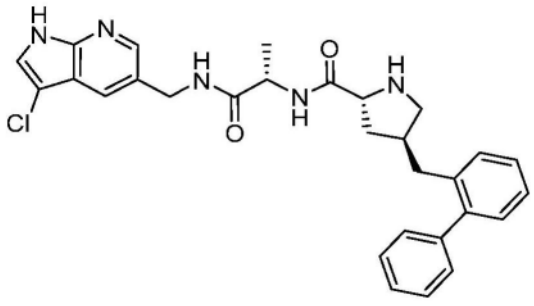
[2802] 实施例195.(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-2-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1392)的制备

[2803] 

(1392)

[2804] 根据针对化合物(1334)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-2-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

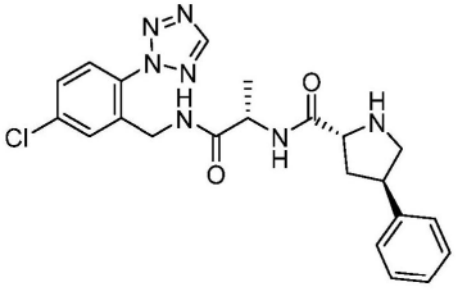
[2805] 实施例196.(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-2-基甲基)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1393)的制备

[2806] 

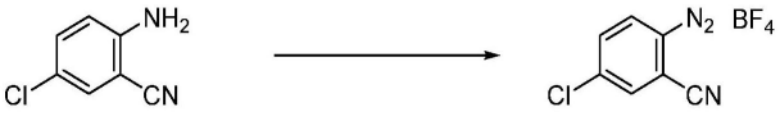
(1393)

[2807] 根据针对化合物(1356)的程序合成(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-2-基甲基)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

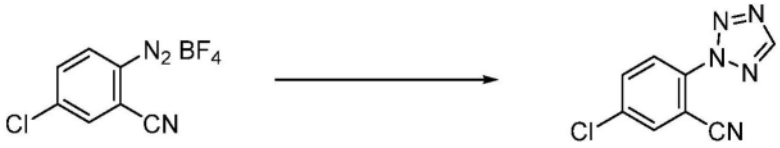
[2808] 实施例197.(2R,4R)-N-((S)-1-((5-氯-2-(2H-四唑-2-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1394)的制备

[2809] 

(1394)



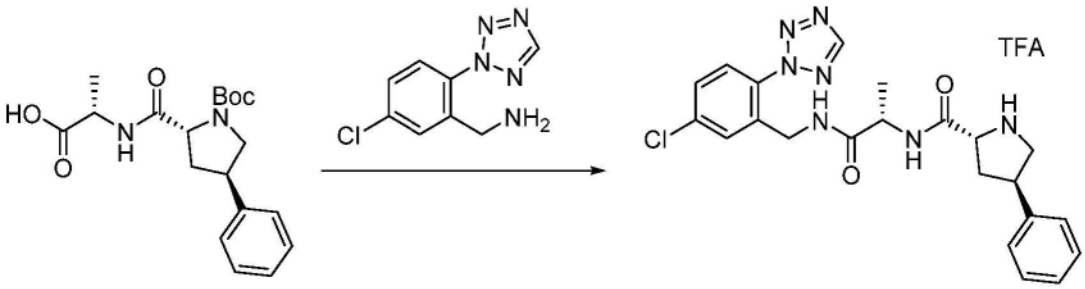
[2810] 步骤1:将2-氨基-5-氯苯甲腈(1g,6.55mmol)溶解于EtOH(5mL)和H_2O(10mL)中,然后用四氟硼酸(48%在H_2O中;1.7mL,13.1mmol)处理并冷却至0℃。将亚硝酸钠(497mg,7.2mmol)/H_2O(10mL)逐滴加入搅拌混合物中。在1h后,使用冷Et_2O和H_2O过滤悬浮液,然后在真空下干燥以产生为黄色固体的四氟硼酸重氮盐(502mg,31%收率)。

[2811] 

[2812] 步骤2:将重氮盐(502mg,2mmol)和CF_3CO_2Ag(530mg,2.4mmol)悬浮在干THF(20mL)中并在Ar下冷却至-78℃。逐滴加入Et_3N(418μL,3mmol),然后在10min后逐滴加入$TMSCHN_2$(2M在已烷中;1.1mL,2.2mmol)。使反应混合物搅拌1h,然后缓慢温热至环境温度并用MeOH中的CsF(304mg,2mmol)淬灭。在30分钟后,加入EtOAc和盐水,然后分离有机层并经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过层析(30-40% EtOAc/已烷)纯化提供为棕色固体的5-氯-2-(2H-四唑-2-基)苯甲腈(86mg,21%收率)。

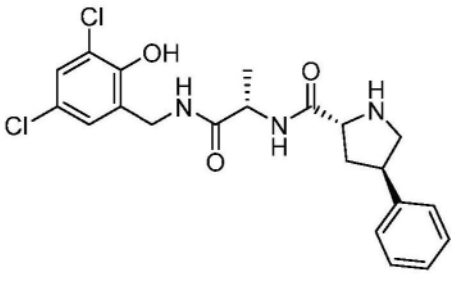
[2813] 

[2814] 步骤3:采用Ar气球将5-氯-2-(2H-四唑-2-基)苯甲腈(86mg,0.42mmol)在7N NH_3/MeOH(5mL)中的溶液脱气。加入雷尼镍(~40mg)并在用H_2气球反填充前抽真空0.5min。在环境温度下将反应混合物搅拌16h。在完成后,通过硅藻土过滤除去催化剂并在真空中浓缩溶液以提供为棕色油的(5-氯-2-(2H-四唑-2-基)苯基)甲胺(78mg,89%收率)。

[2815] 

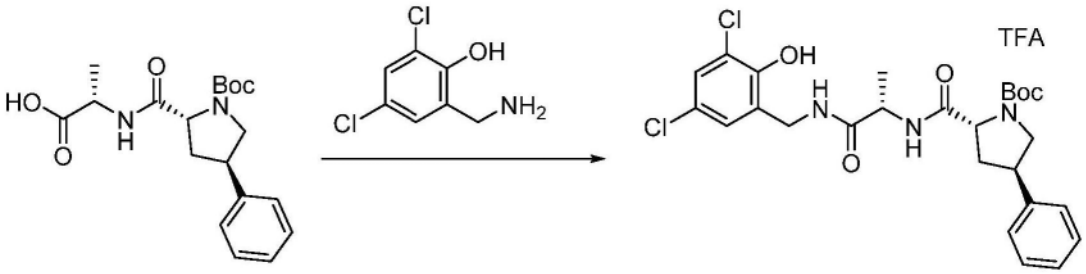
[2816] 步骤4-5:根据针对化合物(1313)的程序的步骤3-4使用适当的起始物料合成为白色粉末的标题化合物,除了通过制备型HPLC纯化(2.3mg,经两步3%的收率)。

[2817] 实施例198.(2R,4R)-N-((S)-1-((3,5-二氯-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1395)的制备



(1395)

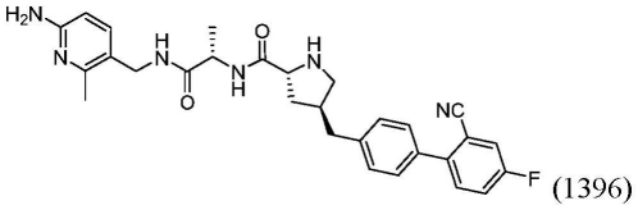
[2818]



[2819] 步骤1-2:根据针对化合物(1242)的程序的步骤1使用适当的起始物料合成(2R,4R)-2-(((S)-1-((3,5-二氯-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。根据化合物(1313)的步骤4实现Boc基团的去除以产生为白色结晶固体的标题化合物(23mg,经两步35%的收率)。

[2820] 实施例199.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((2'-氰基-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(1396)的制备

[2821]

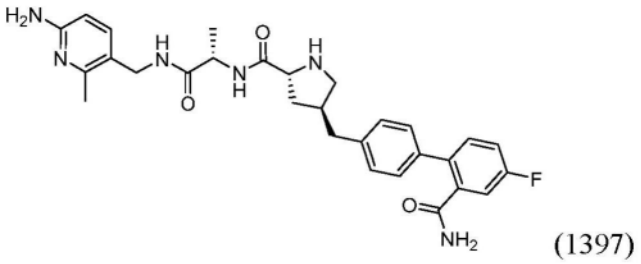


(1396)

[2822] 根据针对化合物(1351)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((2'-氰基-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺,除了在通过柱层析(0-10%[7NNH$_3$-MeOH]-CH$_2$Cl$_2$)纯化后分离游离碱。

[2823] 实施例200.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((2'-氨基甲酰基-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1397)的制备

[2824]

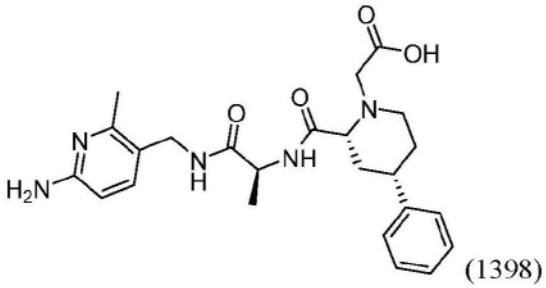


(1397)

[2825] 根据针对化合物(1351)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-

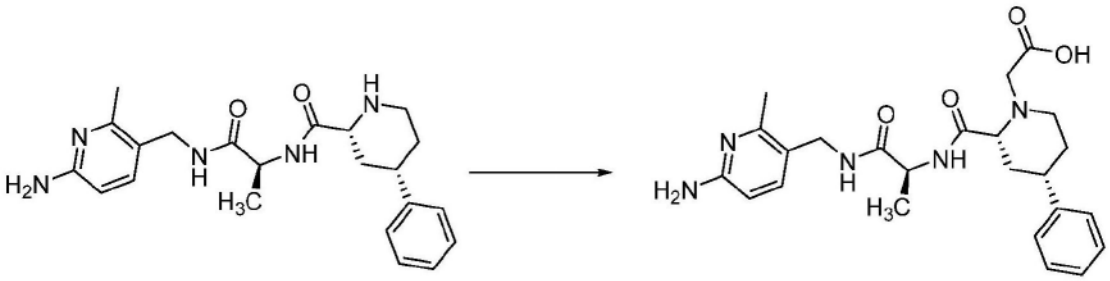
3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((2'-氨基甲酰基-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

[2826] 实施例201. 2-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酸三氟乙酸盐(1398)的制备



(1398)

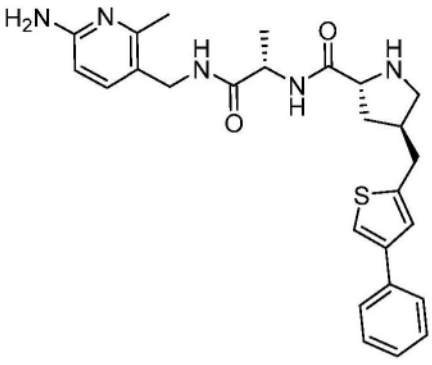
[2827]



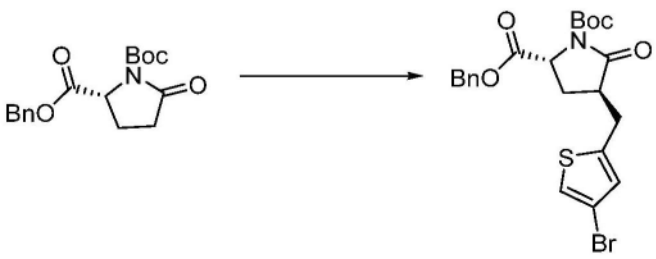
[2828] 在Ar气氛下向(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1253)(10mg,0.021mmol)在CH_2Cl_2(1mL)和NEt_3(0.3mL)中的搅拌溶液中加入2-溴乙酸苄酯(48mg,0.21mmol)。在环境温度下搅拌24h后,将反应混合物浓缩并溶解于MeOH中。向溶液中加入10% Pd/C(50mg)并在H_2气氛下在室温下搅拌18h。经硅藻土过滤反应混合物并用MeOH洗涤。浓缩有机洗液并通过反相HPLC纯化以产生2-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酸三氟乙酸盐(6.2mg,经两步52%的收率)。

[2829] 实施例202.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((4-苯基噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1399)的制备

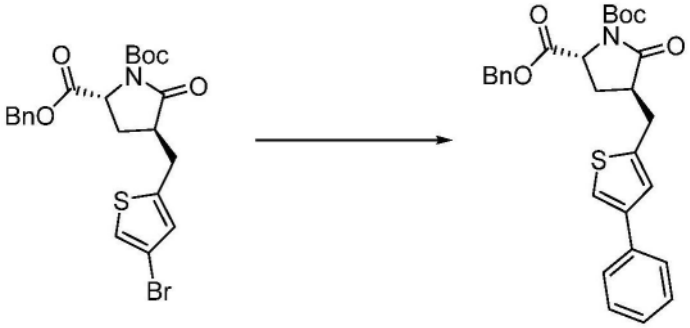
[2830]



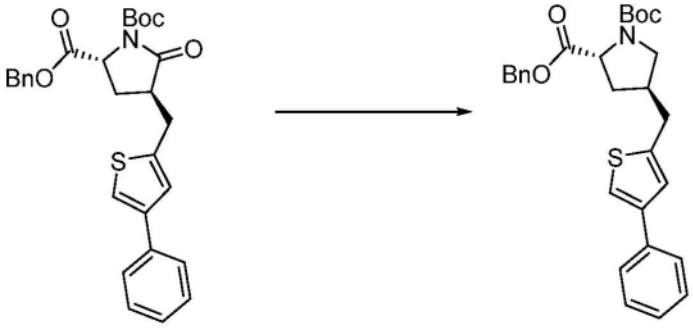
(1399)



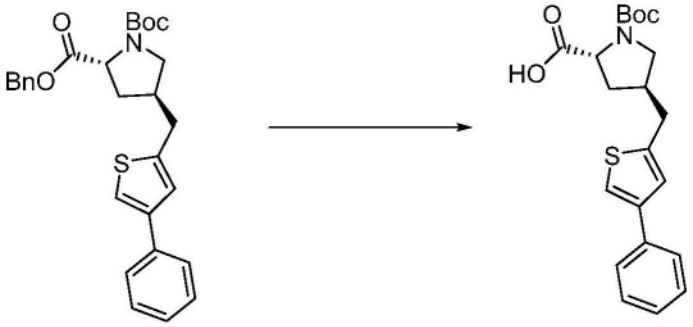
[2831] 步骤1:根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4R)-4-((4-溴噻吩-2-基)甲基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)。

[2832] 

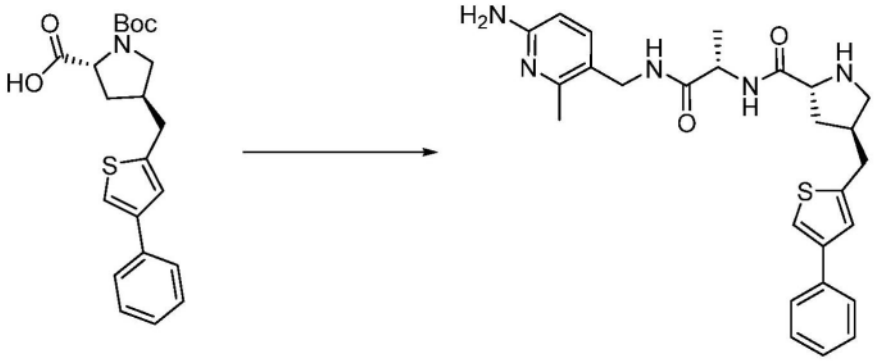
[2833] 步骤2:用Ar流将(2R,4R)-4-((4-溴噻吩-2-基)甲基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(270mg,0.55mmol)和苯基硼酸(0.66mmol,1.2当量)在THF/2M K_2CO_3(1:1)中的溶液脱气5min。加入Pd$(PPh_3)_4$(0.05当量)并在60℃下加热溶液过夜。通过蒸发除去THF并用EtOAc萃取溶液。经Na_2SO_4干燥有机层并蒸发。柱层析(10%EtOAc-己烷)提供为油的(2R,4R)-5-氧代-4-((4-苯基噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(141mg,53%收率)。

[2834] 

[2835] 步骤3:根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4R)-4-((4-苯基噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)。

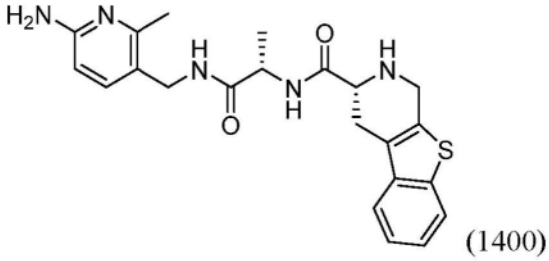
[2836] 

[2837] 步骤4:向(2R,4R)-4-((4-苯基噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(100mg,0.21mmol)在THF(2.0ml)和MeOH(1.0ml)中的溶液中加入H_2O(1.0ml)中的LiOH(3.14mmol,15.0当量),在室温下搅拌过夜。将溶液蒸发至干并在涡旋下将H_2O(5.0ml)加入残余物中。用乙醚萃取水层,分离,用10% $KHSO_4$将pH调节至5并用CH_2Cl_2萃取。经Na_2SO_4干燥有机层并蒸发提供为泡沫状白色固体的(2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-((4-苯基噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酸(75mg,93%收率)。

[2838] 

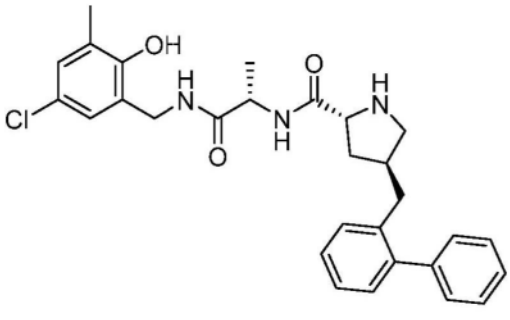
[2839] 步骤5-6:根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((4-苯基噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2840] 实施例203.(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺盐酸盐(1400)的制备

[2841] 
(1400)

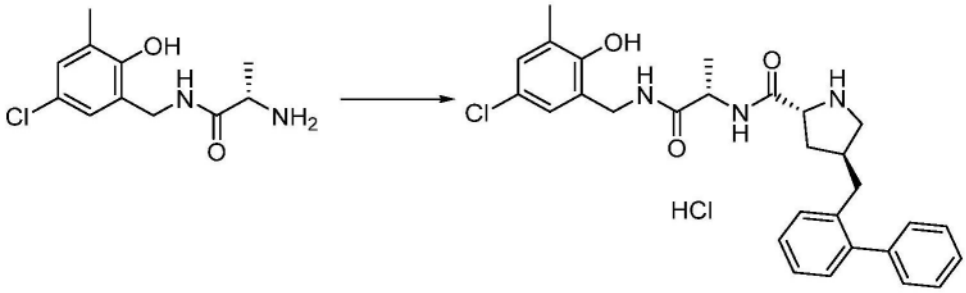
[2842] 根据针对化合物(1304)步骤7和8的程序使用(R)-2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-3-甲酸合成(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺盐酸盐。

[2843] 实施例204.(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-2-基甲基)-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1401)的制备



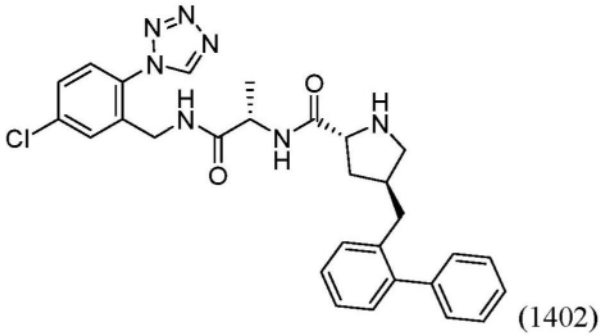
(1401)

[2844]



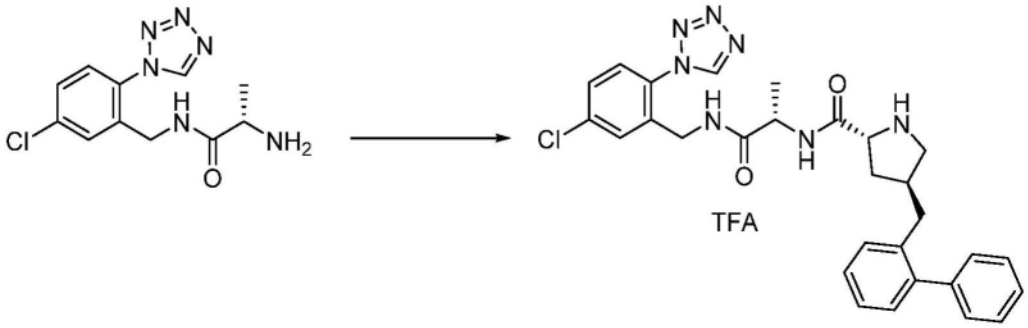
[2845] 步骤1-2:根据针对化合物(1313)的程序的步骤3-4使用适当的起始物料合成为白色粉末的标题化合物(7.4mg,27%收率),除了通过层析(MeOH/CH_2Cl_2,含2.5%7N NH_3-MeOH)纯化粗产物,然后用1NHCl处理并冻干过夜。

[2846] 实施例205.(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-2-基甲基)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1402)的制备



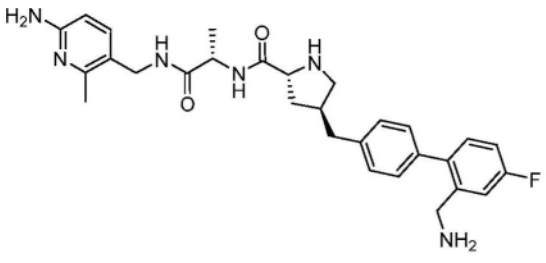
(1402)

[2847]



[2848] 步骤1-2:根据针对化合物(1313)的程序的步骤3-4使用适当的起始物料合成为白色固体的标题化合物(11mg,经两步33%的收率)。

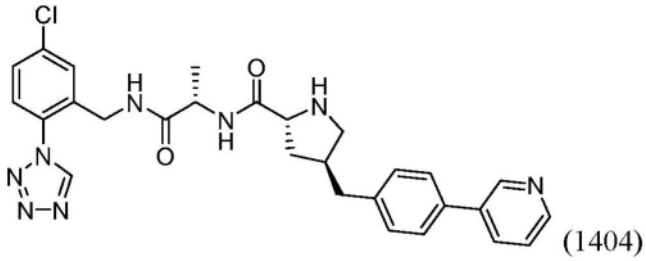
[2849] 实施例206.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((2'-(氨基甲基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(1403)的制备

[2850] 

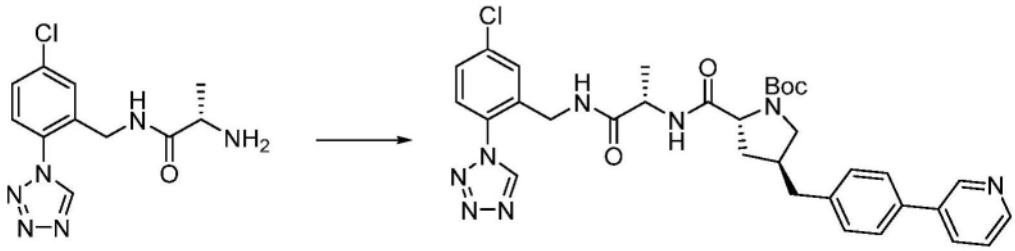
(1403)

[2851] 根据针对化合物(1304)步骤4给出的程序由(1396)合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((2'-(氨基甲基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺。

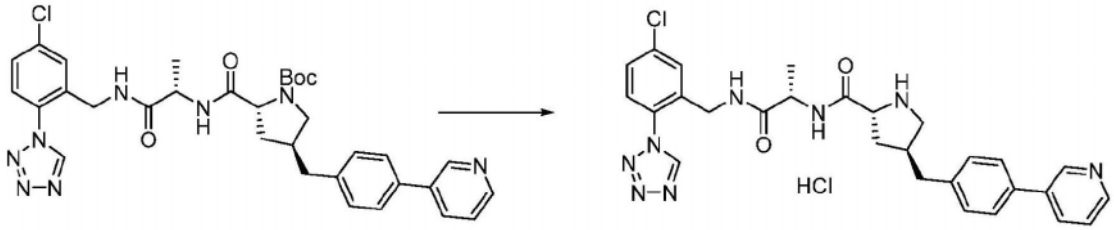
[2852] 实施例207.(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-(吡啶-3-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1404)的制备



(1404)

[2853] 

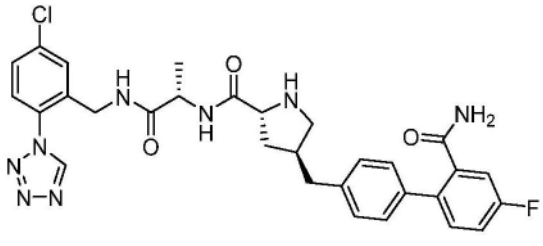
[2854] 步骤1:根据针对化合物(1304)步骤7的程序由(S)-2-氨基-N-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)丙酰胺三氟乙酸盐(28mg,0.10mmol)合成(2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(4-(吡啶-3-基)苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(47mg,80%收率)。

[2855] 

[2856] 步骤2:根据针对化合物(1304)步骤8的程序由(2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(4-(吡啶-3-基)苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(47mg,0.07mmol)合成(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-(吡啶-3-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(43mg,90%收率)。

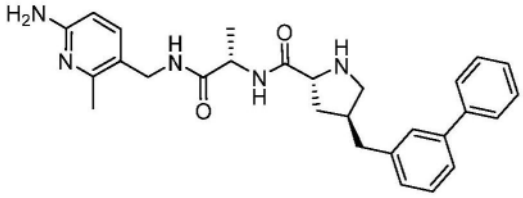
[2857] 实施例208.(2R,4S)-4-((2'-氨基甲酰基-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸

盐(1405)的制备

[2858] 
(1405)

[2859] 根据针对化合物(1404)的程序合成(2R,4S)-4-((2'-氨基甲酰基-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐。

[2860] 实施例209.(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸(1406)的制备

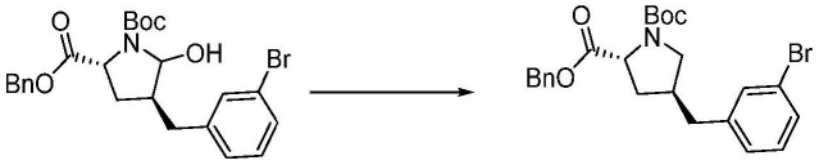
[2861] 
(1406)



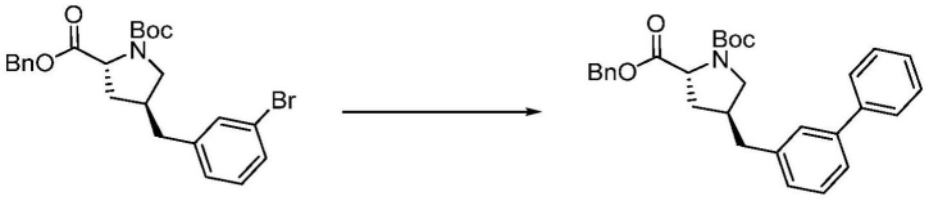
[2862] 步骤1:在Ar气氛下在-78℃下向(R)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(3.25g,10.2mmol)在THF(60mL)中的搅拌溶液中加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(11.25mL,11.25mmol,1M在THF中)。在-78℃下搅拌1h后,加入3-溴苄溴(2.80g,11.25mmol)并继续搅拌另外的2h。用饱和NH_4Cl溶液淬灭反应混合物并用乙醚(3x 100mL)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的萃取物,过滤并在真空下浓缩。通过层析(EtOAc-己烷)纯化残余物提供(2R,4S)-4-(3-溴苄基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(3.47g,70%收率)。

[2863] 

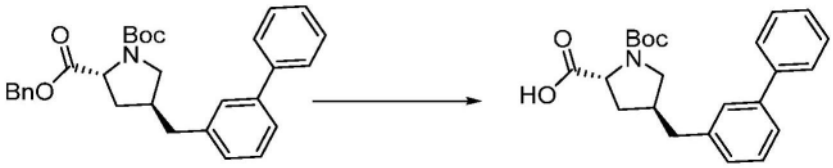
[2864] 步骤2:在Ar气氛下在-78℃下向(2R,4S)-4-(3-溴苄基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(3.47g,7.12mmol)在THF(47mL)中的溶液中加入三乙基硼氢化锂溶液(7.83mL,7.83mmol,1M在THF中)。在30min后,用饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)淬灭反应混合物并温热至0℃。在0℃下,加入30% H_2O_2(约60滴)并在相同的温度下搅拌反应混合物30min。在减压下除去挥发物并用CH_2Cl_2(3x 60mL)萃取水层。使用Na_2SO_4充分干燥合并的有机萃取物,过滤,浓缩以获得(2R,4S)-4-(3-溴苄基)-5-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(3.30g粗物质),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[2865] 

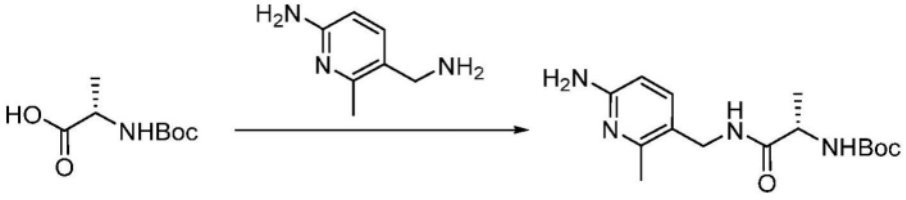
[2866] 步骤3:在Ar气氛下在-78℃下向(2R,4S)-4-(3-溴苄基)-5-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(3.30g粗物质)和三乙基硅烷(1.25mL,7.80mmol)在CH_2Cl_2(36mL)中的搅拌溶液中逐滴加入三氟化硼乙醚络合物(0.95mL,7.80mmol)。在30min后,在相同的温度下加入另外的三乙基硅烷(1.25mL,7.80mmol)和三氟化硼乙醚络合物(0.95mL,7.80mmol)。在-78℃下搅拌2h后,用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)淬灭反应混合物并用CH_2Cl_2(3x 60mL)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的萃取物,过滤并在真空下浓缩。通过层析(EtOAc-己烷)纯化残余物以获得(2R,4S)-4-(3-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(1.60g,在两步中47%的收率)。

[2867] 

[2868] 步骤4:在配备有搅拌棒和隔片的50mL圆底烧瓶中加入(2R,4S)-4-(3-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(200mg,0.42mmol)、苯基硼酸(62mg,0.51)、Pd(dppf)Cl_2(31mg,0.042mmol)、碳酸铯(413mg,1.26mmol)、THF(4.2mL)和水(0.42mL)。通过将N_2鼓泡通过溶液10min将所得混合物脱气。然后将反应加热至90℃持续4h。在冷却至环境温度后,通过硅藻土过滤反应溶液,用EtOAc洗脱,浓缩并通过层析使用EtOAc-已烷纯化获得为无色粘稠液体的(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-3-基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(167mg,83%收率)。

[2869] 

[2870] 步骤4:用Ar气体将(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-3-基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(167mg,0.35mmol)在MeOH(3mL)中的溶液鼓泡5min。将10% Pd/C(17mg)加入反应混合物并在1atm的H_2下搅拌3h。过滤反应混合物(0.2μm针筒过滤器)并在真空下浓缩滤液以提供(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(130mg,96%收率)。

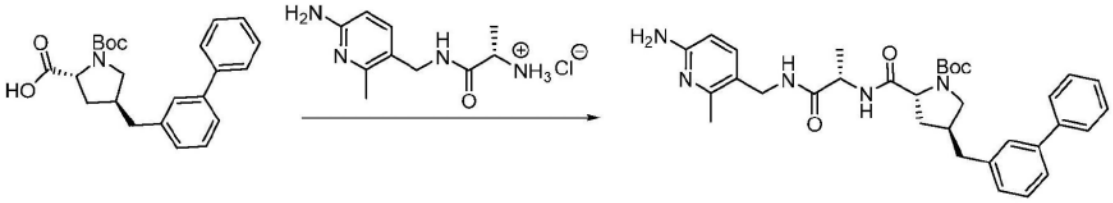
[2871] 

[2872] 步骤5:在室温下向(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸(1.96g,10.38mmol)在CH_2Cl_2(55mL)中的搅拌溶液中加入NHS(1.25g,10.89mmol)。向反应混合物中加入DCC(2.25g 10.9mmol)

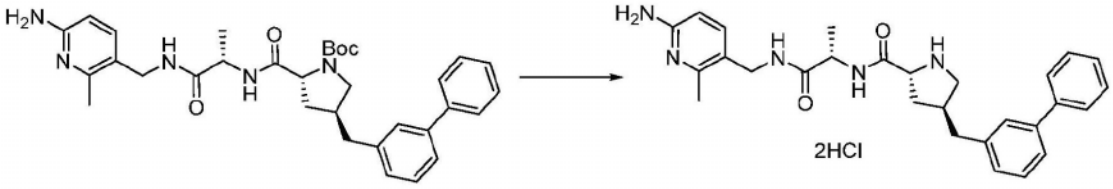
并搅拌反应混合物1.0h。将5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺加入反应混合物并声处理5min。使5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺完全溶解并在环境温度下搅拌反应混合物1h。过滤粗反应混合物并在减压下浓缩。通过层析使用MeOH-CH_2Cl_2纯化粗反应混合物以获得为白色固体的(S)-(1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.35g,70%收率)。

[2873] 

[2874] 步骤6:向(S)-(1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.35g,7.62mmol)中加入MeOH-HCl溶液(19mL,2M),在环境温度下搅拌,同时监控关于起始物料的消耗(通常1h)。将溶液蒸发至干并加入MeOH(50mL),蒸发至干以除去残余HCl气体以提供为灰白色固体(吸湿)的(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺盐酸盐(1.60g,90%收率)。

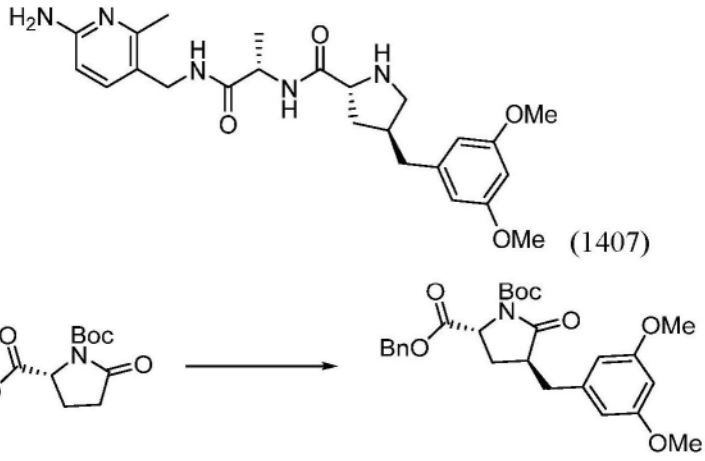
[2875] 

[2876] 步骤7:在环境温度下向(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(40mg,0.10mmol)在无水DMF(1mL)中的搅拌溶液中加入HOBt(16mg,0.11mmol)、DIEA(0.07mL,0.42mmol)和EDC(22mg,0.11mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物30min。将(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺盐酸盐(26mg,0.12mmol)加入反应混合物并搅拌过夜。将溶液蒸发至干并用EtOAc(10mL)和10% $KHSO_4$(5mL)分配残余物。分离有机层并用饱和$NaHCO_3$溶液(10ml)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过层析使用MeOH-CH_2Cl_2纯化粗反应混合物以获得为白色固体的(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(48mg,80%收率)。

[2877] 

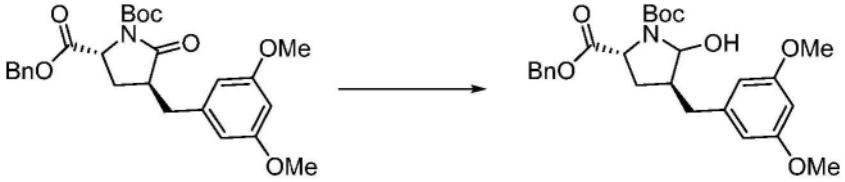
[2878] 步骤8:向(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(48mg,0.08mmol)中加入MeOH-HCl溶液(2.0mL,2M),在环境温度下搅拌,同时监控关于起始物料的消耗(30min至1h)。将溶液蒸发至干并加入MeOH(10mL),蒸发至干以除去残余HCl气体从而产生为白色固体的(2R,4S)-4-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(48mg,95%)。

[2879] 实施例210.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3,5-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1407)的制备

[2880] 

(1407)

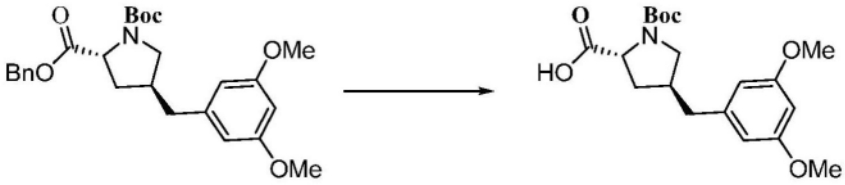
[2881] 步骤1:根据针对化合物(1304)步骤1的程序由(R)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(500mg,1.56mmol)和3,5-二甲氧基苄溴合成(2R,4S)-4-(3,5-二甲氧基苄基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(619mg,85%收率)。

[2882] 

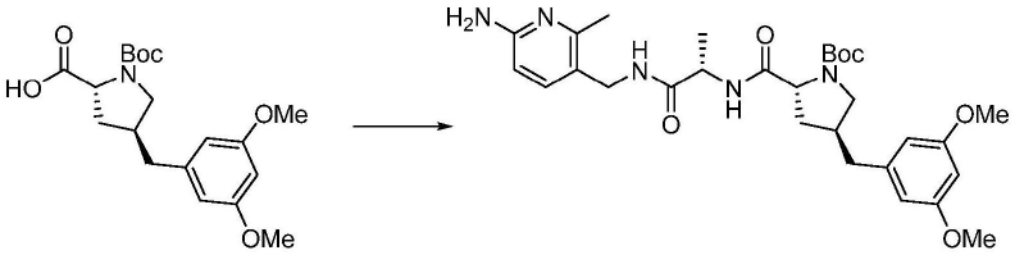
[2883] 步骤2:根据针对化合物(1304)步骤2的程序由(2R,4S)-4-(3,5-二甲氧基苄基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(619mg,1.32mmol)合成(2R,4S)-4-(3,5-二甲氧基苄基)-5-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)。

[2884] 

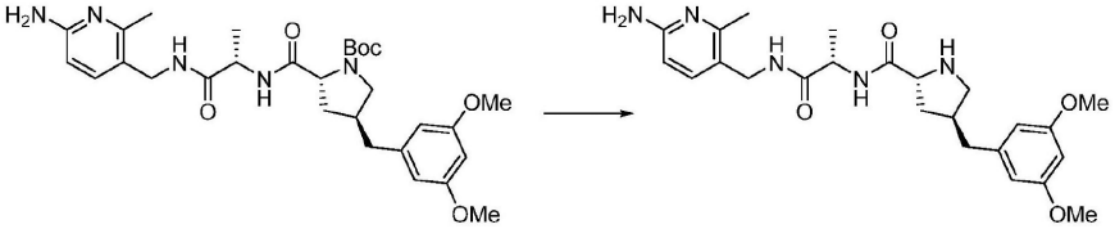
[2885] 步骤3:根据针对化合物(1304)步骤3的程序由(2R,4S)-4-(3,5-二甲氧基苄基)-5-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)合成(2R,4S)-4-(3,5-二甲氧基苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(322mg,经两步54%)。

[2886] 

[2887] 步骤4:根据针对化合物(1304)步骤4的程序由(2R,4S)-4-(3,5-二甲氧基苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(322mg,0.71mmol)合成(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3,5-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-甲酸(232mg,90%收率)。

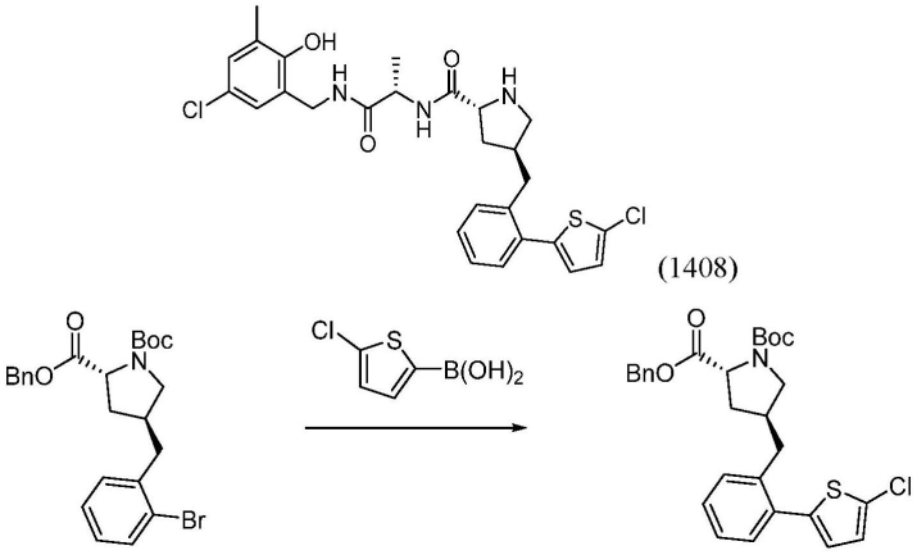
[2888] 

[2889] 步骤5:根据针对化合物(1304)步骤5的程序由(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3,5-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-甲酸(53mg,0.15mmol)合成(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(3,5-二甲氧基苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(61mg,76%收率)。

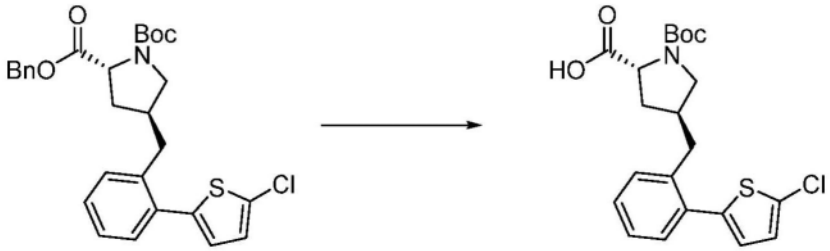
[2890] 

[2891] 步骤6:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(3,5-二甲氧基苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(61mg,0.11mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

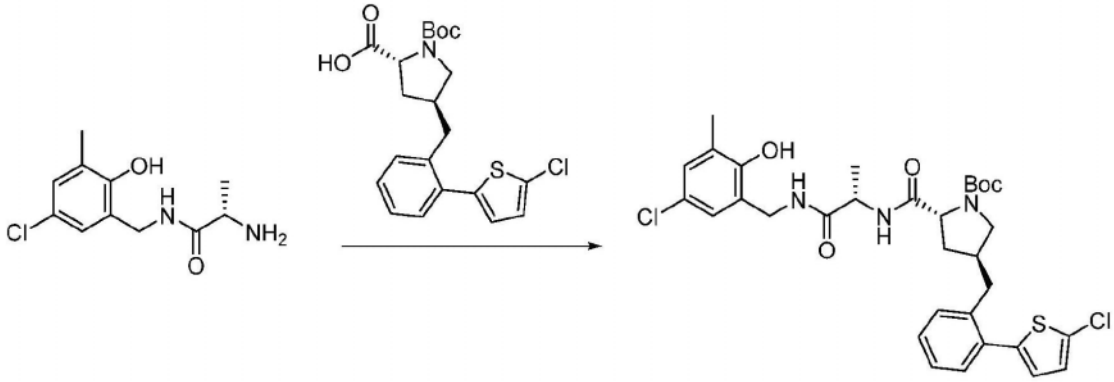
[2892] 实施例211.(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2-(5-氯噻吩-2-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1408)的制备

[2893] 

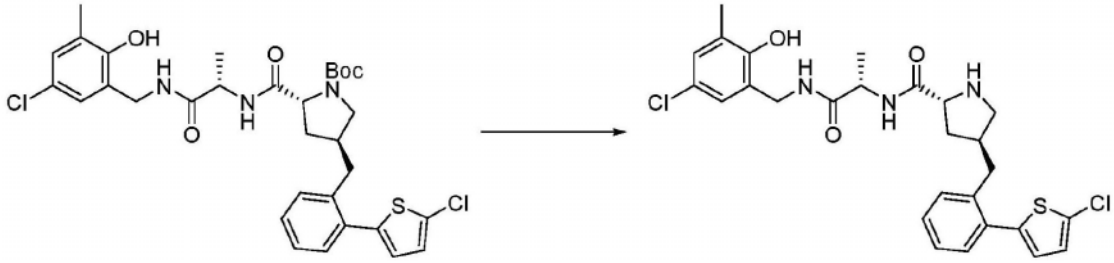
[2894] 步骤1:向20mL压力瓶中装入(2R,4S)-4-(2-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(121mg,0.26mmol)、(5-氯噻吩-2-基)硼酸(83mg,0.51mmol)、Pd(dppf)Cl_2(19mg,0.026mmol)和K_2CO_3(108mg,0.78mmol),然后用Ar吹扫。通过注射器加入二氧杂环己烷(3mL)和H_2O(0.3mL),密封反应混合物并使其在90℃下搅拌18h。在完成后,浓缩反应混合物并通过层析(0-30% EtOAc/己烷)纯化以产生为黄色油的(2R,4S)-4-(2-(5-氯噻吩-2-基)苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(82mg,62%收率)。

[2895] 

[2896] 步骤2:向50mL圆底烧瓶中装入(2R,4S)-4-(2-(5-氯噻吩-2-基)苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(82mg,0.16mmol)、LiOH(58mg,2.4mmol)和THF/MeOH/H_2O(2:1:1)的混合物。在完成后,浓缩反应混合物,用1M HCl酸化至pH～3并用EtOAc 2x萃取。在真空中浓缩以提供为黄色油的(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-(5-氯噻吩-2-基)苄基)吡咯烷-2-甲酸。

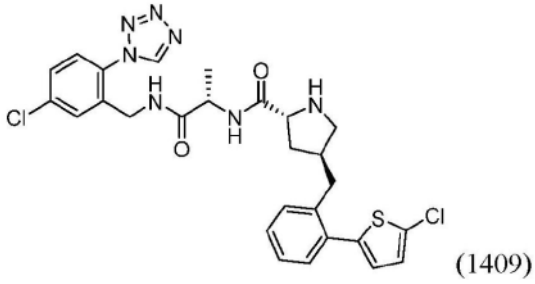
[2897] 

[2898] 步骤3:将(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-(5-氯噻吩-2-基)苄基)吡咯烷-2-甲酸(17mg,0.04mmol)和HOBt(5.9mg,0.044mmol)溶解于DMF(1mL)中。然后一次性加入EDC(8.4mg,0.044mmol),然后加入乙胺(2M在THF中,150μL)和DIEA(21μL,0.12mmol)。使所得溶液在室温下搅拌16h。然后用EtOAc稀释反应混合物,用10% $KHSO_4$水溶液和盐水洗涤。通过层析(70-80% EtOAc/己烷)纯化提供为无色油的(2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(2-(5-氯噻吩-2-基)苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[2899] 

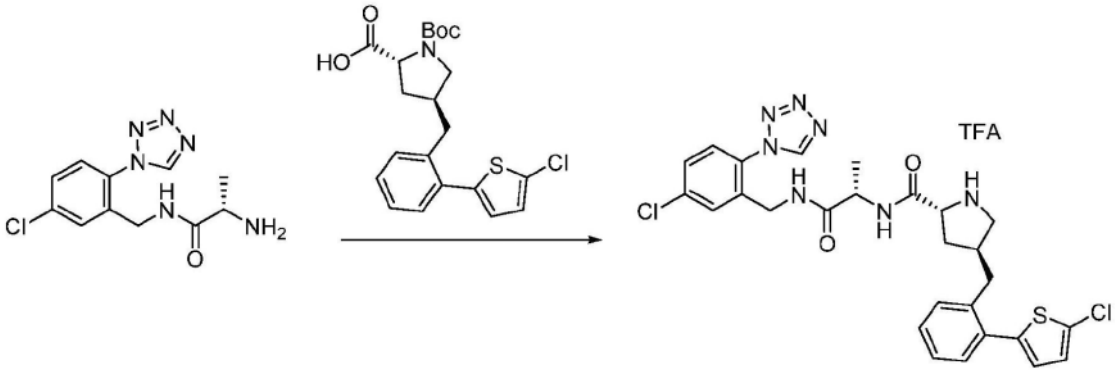
[2900] 步骤4:根据针对化合物(1313)的程序的步骤4合成为灰白色粉末的标题化合物(10mg,经两步46%的收率),除了通过层析(5%MeOH/CH_2Cl_2,含2.5%7N NH_3-MeOH)纯化,然后用1N HCl处理并冻干过夜。

[2901] 实施例212.(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2-(5-氯噻吩-2-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1409)的制备



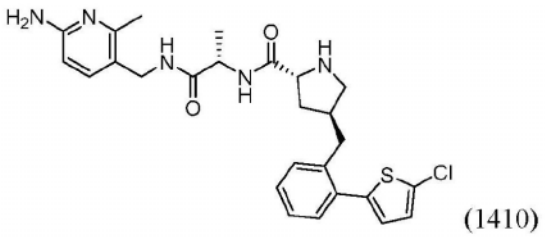
(1409)

[2902]



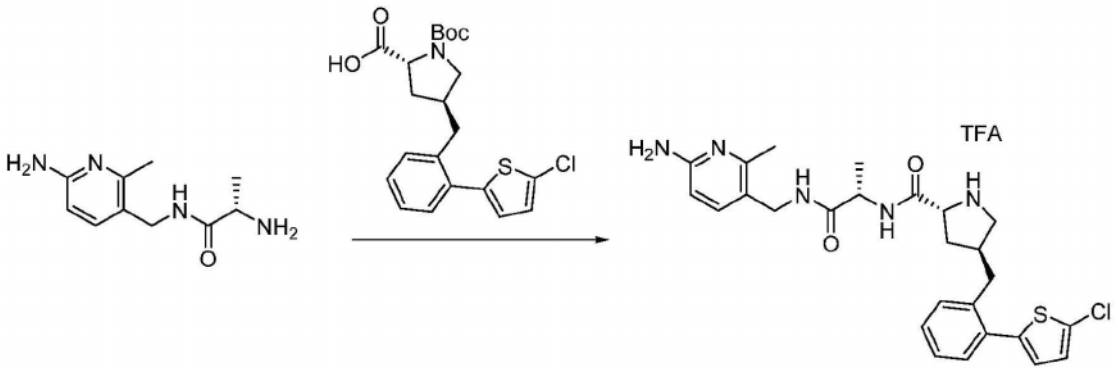
[2903] 步骤1-2:根据针对化合物(1408)的程序的步骤3-4合成为米黄色粉末的标题化合物(10mg,经两步43%的收率),除了通过制备型-HPLC(ACN/H_2O+TFA)纯化。

[2904] 实施例213.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2-(5-氯噻吩-2-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1410)的制备



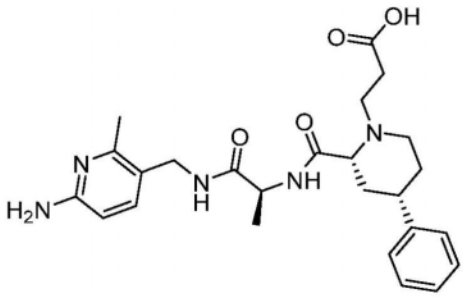
(1410)

[2905]



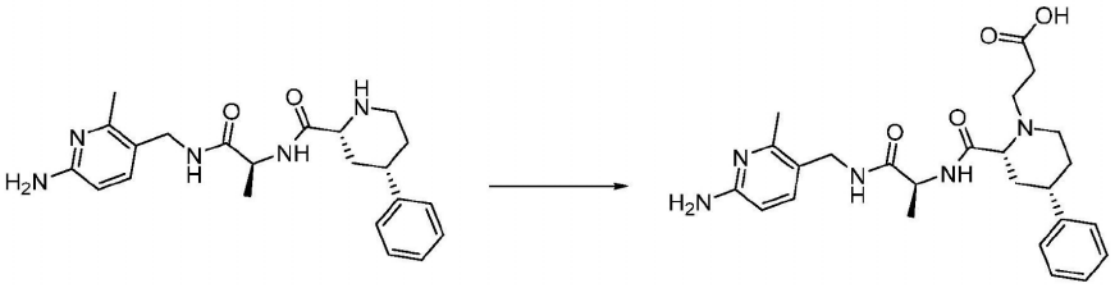
[2906] 步骤1-2:根据针对化合物(1408)的程序的步骤3-4合成为米黄色粉末的标题化合物(7.6mg,经两步37%的收率),除了通过制备型-HPLC(ACN/H_2O+TFA)纯化。

[2907] 实施例214. 3-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸三氟乙酸盐(1411)的制备



(1411)

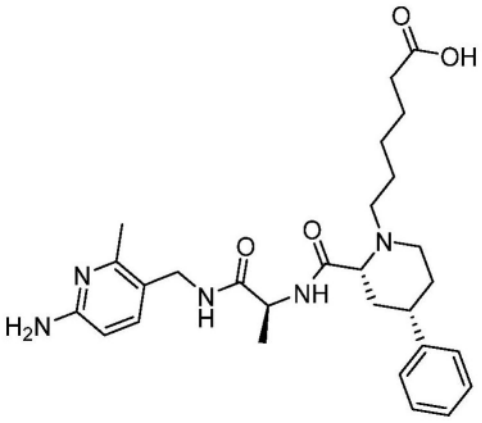
[2908]



[2909] 步骤1和2:在Ar气氛下向(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(10mg,0.021mmol)在CH_2Cl_2(2mL)和NEt_3(0.1mL)中的搅拌溶液中加入3-溴丙酸乙酯(0.026ml,0.21mmol)。在环境温度下搅拌24h后,浓缩反应混合物并溶解于(2mL)中。在室温下向溶液中加入溶解于2ml水中的LiOH(10mg,0.21mmol)并在环境温度下搅拌18h。用TFA酸化反应混合物并通过反相HPLC纯化以产生3-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸三氟乙酸盐(8.0mg,经两步81%的收率)。

[2910] 实施例215. 6-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)己酸三氟乙酸盐(1412)的制备

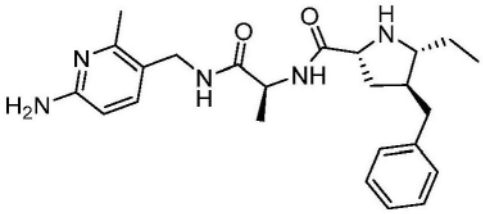
[2911]



(1412)

[2912] 根据针对化合物(1411)的程序使用相应的溴酯合成6-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)己酸三氟乙酸盐。

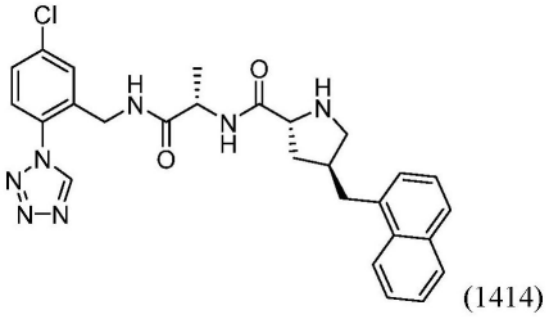
[2913] 实施例216.(2R,4S,5R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基-5-乙基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1413)的制备

[2914] 

(1413)

[2915] 在Ar气氛下在-78℃下向(2R,4S)-4-苄基-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(0.2g,0.49mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入乙基溴化镁溶液(0.53mL,0.53mmol,1M在THF中)。在30min后,用饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)淬灭反应混合物并温热至0℃。在真空下除去有机挥发物并用CH_2Cl_2(3x 10mL)萃取水层。使用Na_2SO_4充分干燥合并的有机萃取物,过滤并浓缩以获得(2R,4S)-4-苄基-5-乙基-5-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(220mg粗物质)。在下一步骤中直接使用这种物质而不进行进一步的纯化。根据针对化合物(1304)的程序进行随后的步骤。

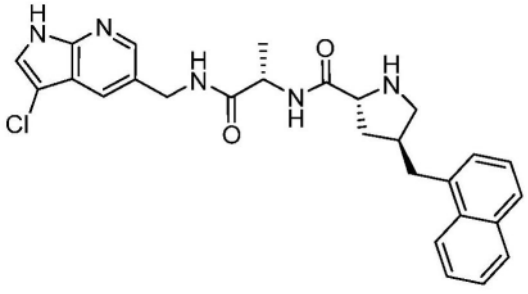
[2916] 实施例217.(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1414)的制备

[2917] 

(1414)

[2918] 根据针对化合物(1404)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐。

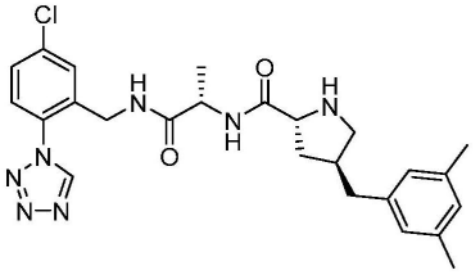
[2919] 实施例218.(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1415)的制备

[2920] 

(1415)

[2921] 根据针对化合物(1334)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(萘-1-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐。

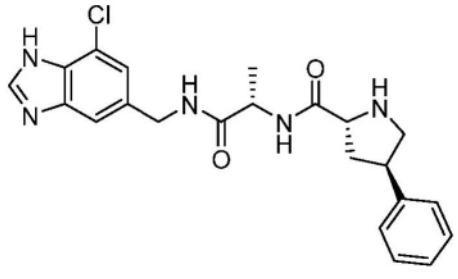
[2922] 实施例219.(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3,5-二甲基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1416)的制备

[2923] 

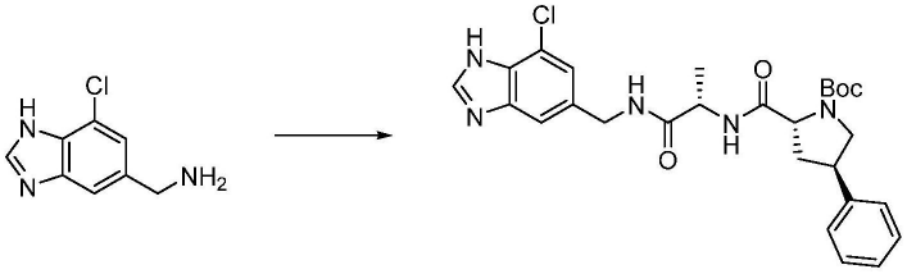
(1416)

[2924] 根据针对化合物(1404)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3,5-二甲基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐。

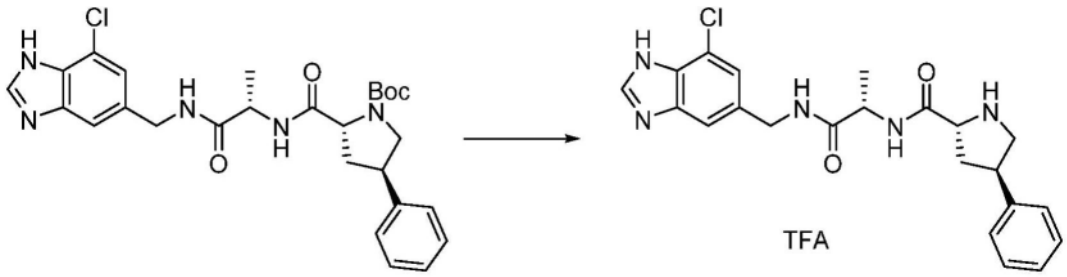
[2925] 实施例220.(2R,4R)-N-((S)-1-(((7-氯-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1417)的制备



(1417)

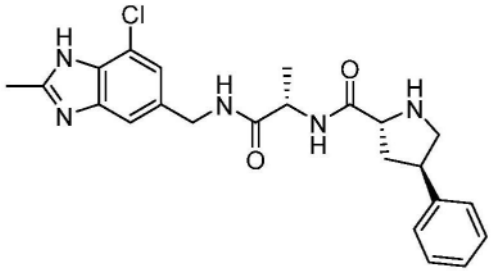
[2926] 

[2927] 步骤1:根据针对化合物(1358)步骤2的程序由1-(7-氯-1H-苯并咪唑-5-基)甲胺(50mg,0.28mmol)合成(2R,4R)-2-(((S)-1-(((7-氯-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(102mg,92%收率)。

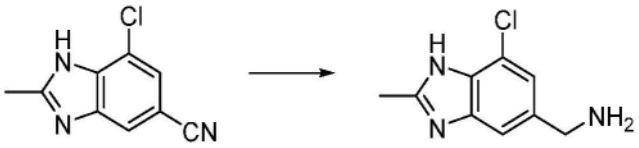
[2928] 

[2929] 步骤2:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4R)-2-(((S)-1-(((7-氯-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(102mg,0.19mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

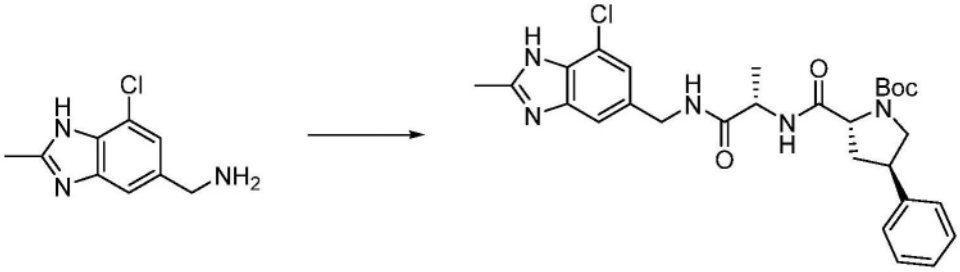
[2930] 实施例221.(2R,4R)-N-((S)-1-(((7-氯-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1418)的制备

[2931] 

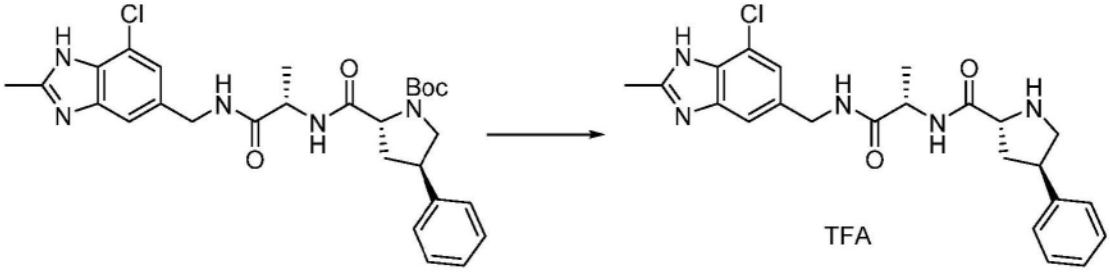
(1418)



[2932] 步骤1:根据针对化合物(1358)步骤1的程序由7-氯-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈(100mg,0.52mmol)合成(7-氯-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲胺。

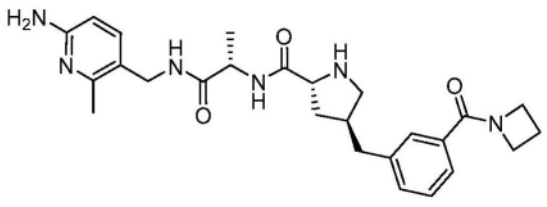
[2933] 

[2934] 步骤2:根据针对化合物(1358)步骤2的程序由(7-氯-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲胺(102mg,0.52mmol)合成(2R,4R)-2-(((S)-1-(((7-氯-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(98mg,经两步35%)。

[2935] 

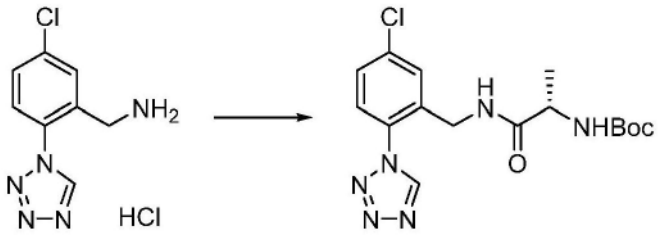
[2936] 步骤3:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4R)-2-(((S)-1-(((7-氯-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(98mg,0.18mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

[2937] 实施例222.(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3,5-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1419)的制备



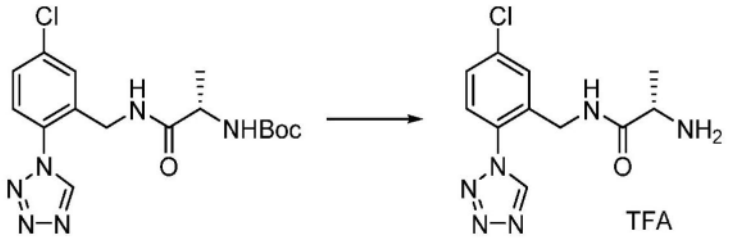
(1419)

[2938]



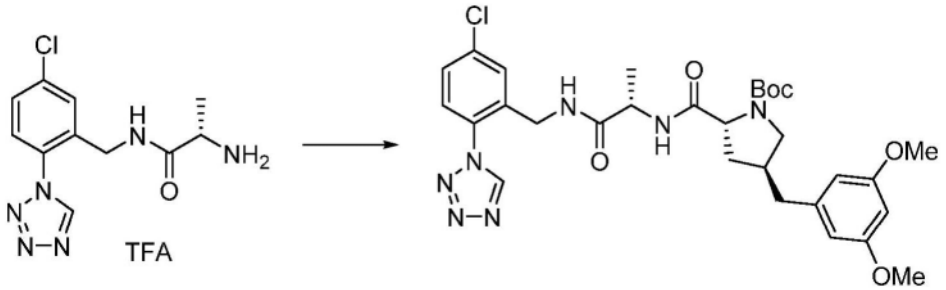
[2939] 步骤1:根据针对化合物(1259)步骤3的程序由5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯甲胺(3.0g,12.2mmol)合成(S)-(1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.54g,76%收率)。

[2940]



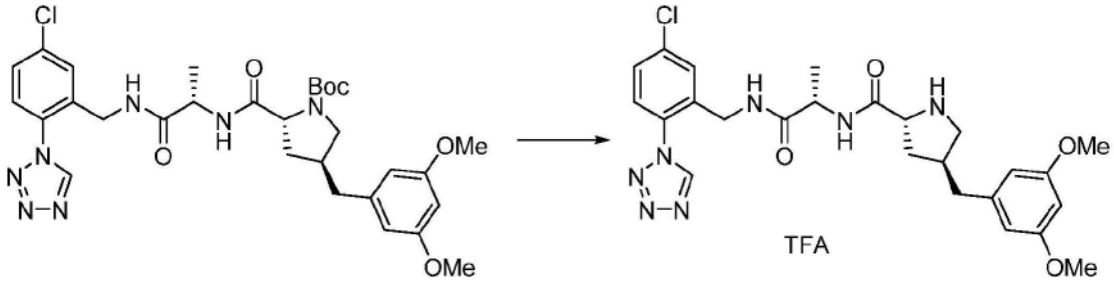
[2941] 步骤2:根据针对化合物(1259)步骤2的程序进行(S)-(1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.54g,9.3mmol)的脱保护。

[2942]



[2943] 步骤3:根据针对化合物(1358)步骤2的程序由(S)-2-氨基-N-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)丙烯酰胺三氟乙酸盐(99mg,0.23mmol)合成(2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(3,5-二甲氧基苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(85mg,76%收率)。

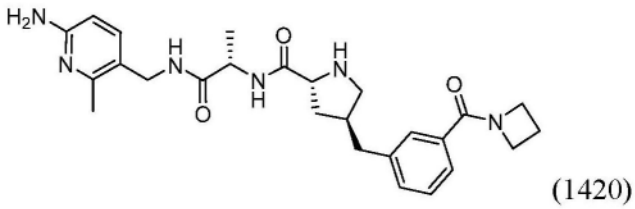
[2944]



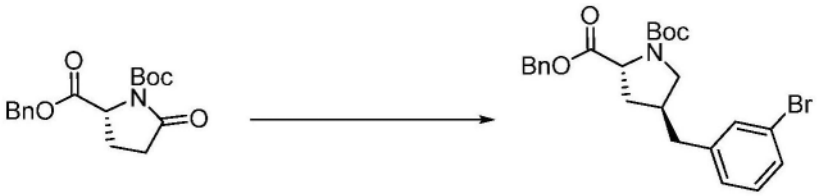
[2945] 步骤4:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-

(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(3,5-二甲氧基苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(85mg,0.14mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

[2946] 实施例223.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1420)的制备

[2947] 

(1420)



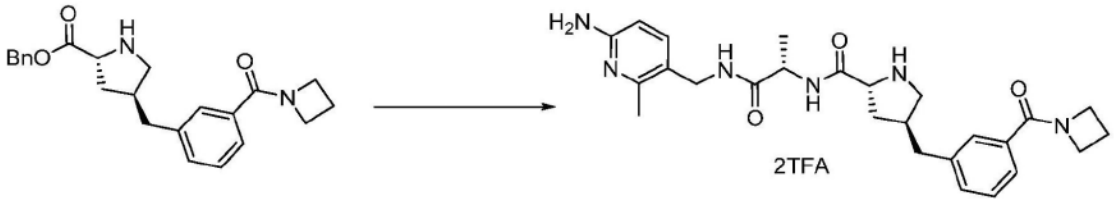
[2948] 步骤1:根据针对化合物(1304)步骤1至步骤3的程序合成(2R,4S)-4-(3-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)。

[2949] 

[2950] 步骤2:在空气中向配有搅拌棒的25mL瓶中装入$(CO_2H \cdot H_2O)_2$(80mg,0.63mmol)、$Pd(OAc)_2$(1mg,0.0042)、xantphos(2.5mg,0.0042)、(2R,4S)-4-(3-溴苄基)吡咯烷-2-甲酸苄酯(200mg,0.42mmol)、Ac_2O(60μL,0.633mmol)、DIEA(0.11mL,0.63mmol)和DMF(2.0mL)。采用Teflon®高压阀快速密封管,在液氮中冷冻,排空并重新填充N_2(5次)。在预加热的油浴(100℃)中搅拌反应混合物6h后,使其冷却至环境温度。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,用2M HCl(5mL,一次)酸化,并用盐水(5mL,两次)洗涤。经无水Na_2SO_4干燥有机相并在真空中浓缩以获得3-(((3S,5R)-5-((苄基氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸(45mg,25%收率),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

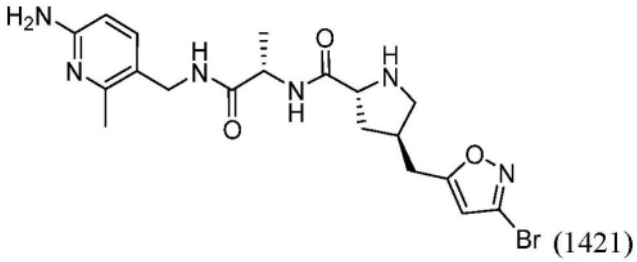
[2951] 

[2952] 步骤3:在Ar气氛下在0℃下向3-(((3S,5R)-5-((苄基氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸(45mg,0.10mmol)和三乙胺(0.10mL,0.70mmol)在CH_2Cl_2(1mL)中的搅拌溶液中加入草酰氯(0.34μL,0.40mmol)、氮杂环丁烷(30mg,0.50mmol),然后加入DMF(2滴)。在环境温度下搅拌反应混合物过夜,并在减压下除去溶剂。通过层析(EtOAc-己烷)纯化残余物以获得(2R,4S)-4-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)苄基)吡咯烷-2-甲酸苄酯(31mg,61%收率)。

[2953] 

[2954] 步骤4:根据针对化合物(1304)步骤4至步骤8的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

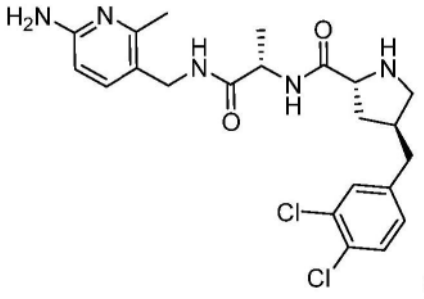
[2955] 实施例224.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((3-溴异噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1421)的制备

[2956] 

(1421)

[2957] 根据针对化合物(1328)的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((3-溴异噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

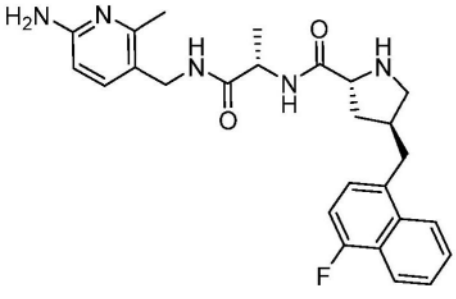
[2958] 实施例225.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3,4-二氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1422)的制备

[2959] 

(1422)

[2960] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3,4-二氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐,除了按照对化合物(1399)所述的LiOH条件完成苄基脱保护(步骤4)。

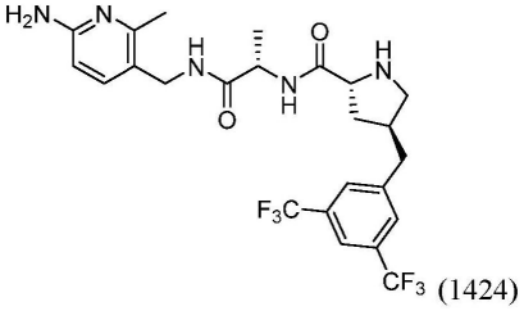
[2961] 实施例226.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((4-氟萘-1-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1423)的制备

[2962] 

(1423)

[2963] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((4-氟萘-1-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[2964] 实施例227.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3,5-双(三氟甲基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1424)的制备

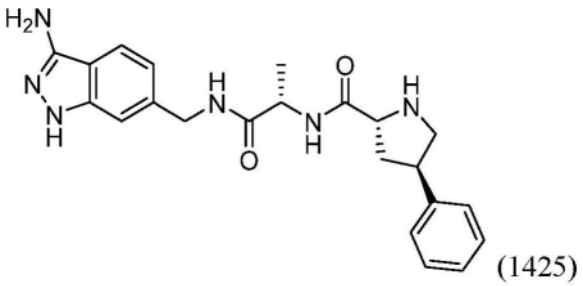
[2965] 

(1424)

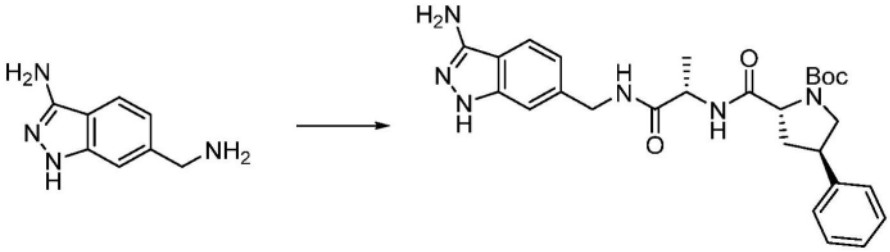
[2966] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3,5-双(三氟甲基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了最后的Boc脱保护:

[2967] 向(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(3,5-双(三氟甲基)苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(27.7mg,0.04mmol)在CH_2Cl_2(200μL,0.2M)中的溶液中加入TFA(67μL,0.88mmol),在环境温度下搅拌,同时监控关于起始物料的消耗(1-2h)。将溶液蒸发至干并使用反相HPLC纯化以产生为白色固体的(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3,5-双(三氟甲基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(12.8mg,39%收率)。

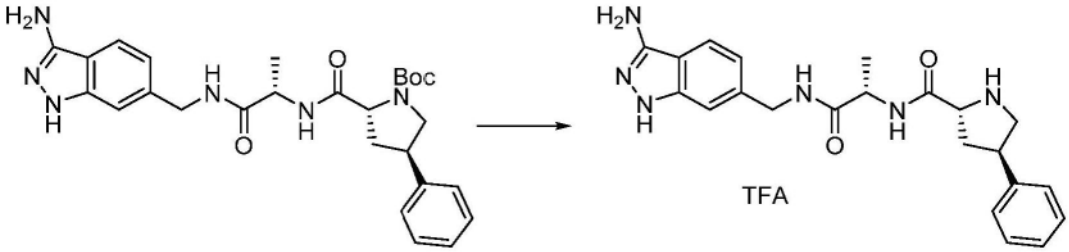
[2968] 实施例228.(2R,4R)-N-((S)-1-(((3-氨基-1H-吲唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1425)的制备

[2969] 

(1425)

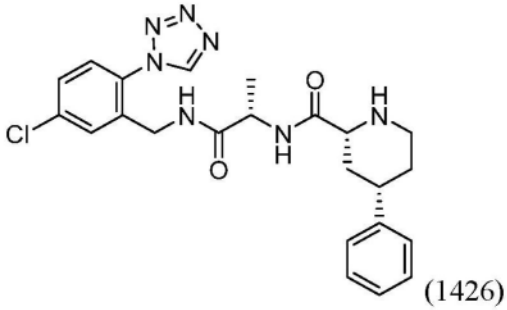
[2970] 

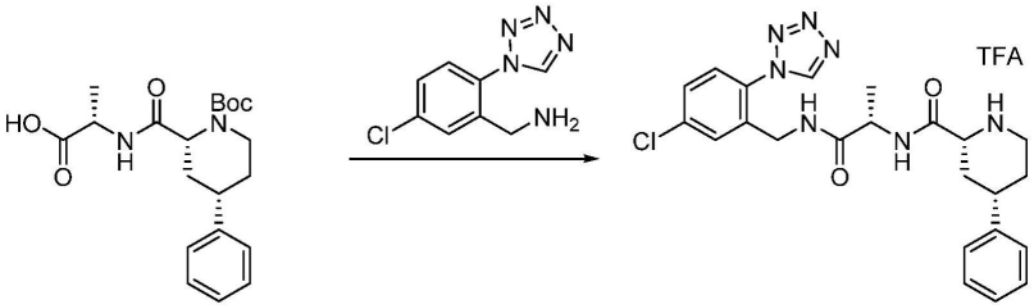
[2971] 步骤1:根据针对化合物(1358)步骤2的程序由6-(氨基甲基)-1H-吲唑-3-胺(70mg,0.43mmol)合成(2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氨基-1H-吲唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(147mg,88%收率)。

[2972] 

[2973] 步骤2:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氨基-1H-吲唑-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(147mg,0.29mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

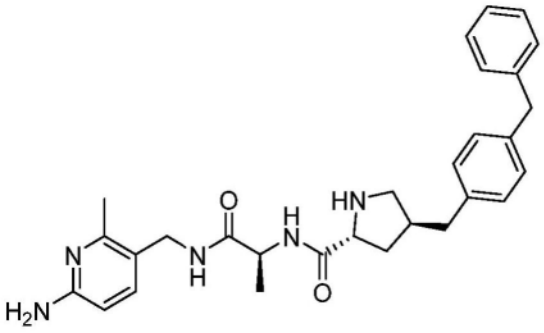
[2974] 实施例229.(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1426)的制备


(1426)

[2975] 

[2976] 步骤1-2:根据针对化合物(1246)的程序的步骤1-2使用适当的起始物料合成为白色粉末的标题化合物(11mg,经两步16%的收率),除了通过制备型HPLC(ACN/H_2O+TFA)纯化。

[2977] 实施例230.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1427)的制备

[2978] 

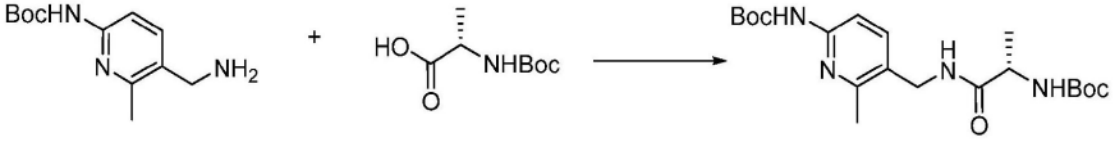
(1427)

[2979] 步骤1:根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(在3步中30%的收率)。

[2980] 

[2981] 步骤2:用苄基三氟硼酸钾(287.0mg,1.45mmol)、$CsCO_3$(1.05g,3.22mmol)和$PdCl_2$(pddf)(78mg,0.11mmol)处理(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(503.3mg,1.06mmol)在THF(11mL)和水(1.1mL)中的溶液。在用N_2吹扫之后,在90℃下加热反应16h并用水淬灭。用EtOAc(3次)萃取反应混合物。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),真空过滤,并在真空下蒸发。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化获得(2R,4S)-4-(4-苄基苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(425.8mg,83%收率)。

[2982] 步骤3:根据针对化合物(1304)步骤4的程序进行的(2R,4S)-4-(4-苄基苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)的脱保护获得粗(2R,4S)-4-(4-苄基苄基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[2983] 

[2984] 步骤4:根据针对化合物(1304)步骤5的程序获得(S)-(1-(((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(87%收率)。

[2985] 步骤5:根据针对化合物(1304)步骤6的程序完成(S)-(1-(((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的脱保护,除了通过层析(0-10%7N NH_3在MeOH-CH_2Cl_2中的溶液)纯化粗产物,获得(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺(92%收率)。

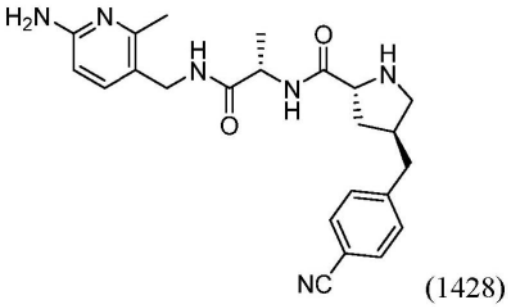
[2986] 步骤6:根据针对化合物1119步骤1的程序将(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺与粗(2R,4S)-4-(4-苄基苄基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸偶联以获得(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-

基)氨基甲酰基)-4-(4-苄基苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[2987] 步骤7:在0℃下用TFA(500μL)处理(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(4-苄基苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(45.0mg,0.0768mmol)在CH_2Cl_2(1.0mL)和TES(50μL)中的溶液。在室温下搅拌反应2h并在减压下浓缩。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-5%7N NH_3在MeOH-CH_2Cl_2中的溶液)纯化获得(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-苄基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(33.0mg,88%收率)。

[2988] 步骤8:根据针对化合物(1368)步骤2的程序形成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-苄基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

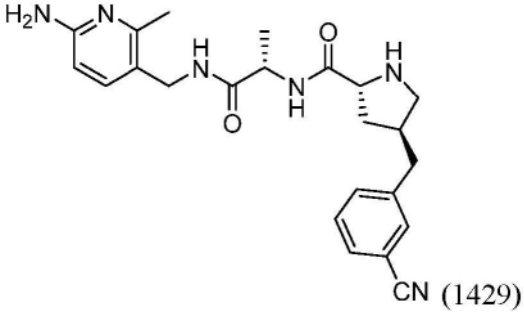
[2989] 实施例231.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-氰基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1428)的制备

[2990] 

(1428)

[2991] 根据针对化合物(1424)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-氰基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

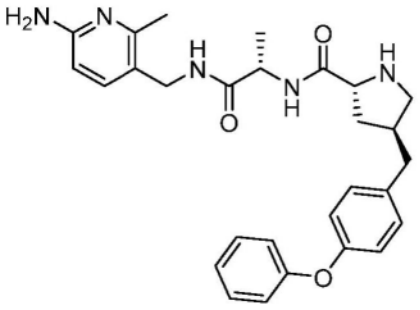
[2992] 实施例232.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氰基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1429)的制备

[2993] 

(1429)

[2994] 根据针对化合物(1424)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氰基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

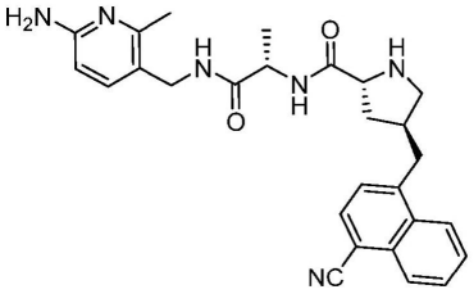
[2995] 实施例233.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-苯氧基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1430)的制备

[2996] 

(14\30)

[2997] 根据针对化合物(1424)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-苯氧基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

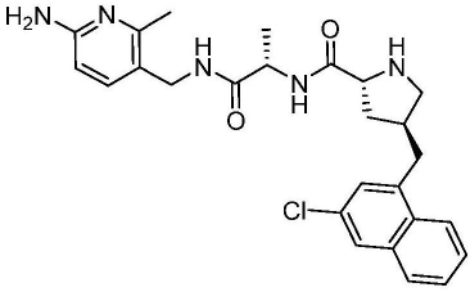
[2998] 实施例234.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((4-氰基萘-1-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1431)的制备

[2999] 

(1431)

[3000] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((4-氰基萘-1-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

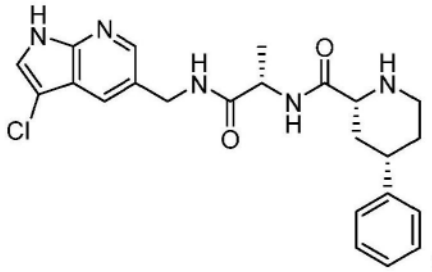
[3001] 实施例235.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((3-氯萘-1-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1432)的制备

[3002] 

(1432)

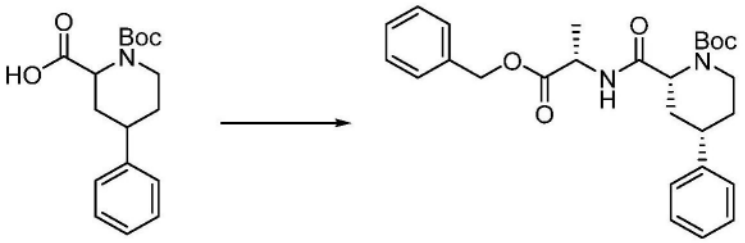
[3003] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((3-氯萘-1-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐,除了按照化合物(1399)中所述的LiOH条件完成苄基保护脱(步骤4)。

[3004] 实施例236.(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺(1433)的制备



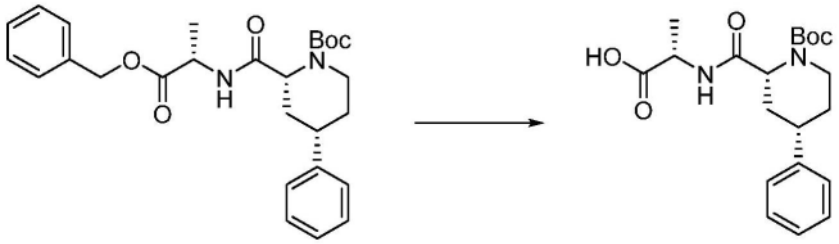
(1433)

[3005]



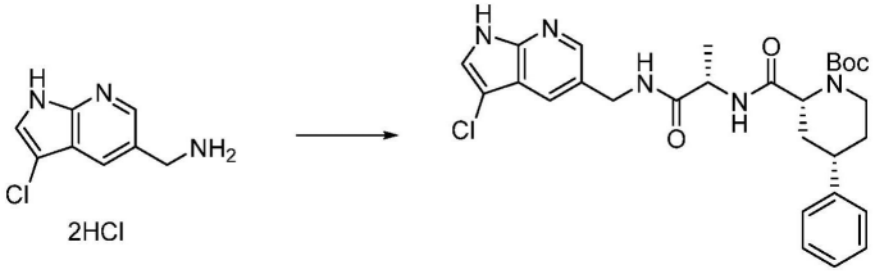
[3006] 步骤1:向(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基哌啶-2-甲酸(5.0g,16.4mmol)在MeCN(300mL,0.05M)中的溶液中加入HOBt(2.g,3.77mmol)、DIEA(11.4mL,13.7mmol)和EDC(2.8g,3.77mmol)。在环境温度下搅拌30min后,加入苄基L-丙氨酸盐酸盐(814mg,18mmol)并搅拌16h。浓缩反应混合物并用EtOAc和10% $KHSO_4$溶液分配残余物。分离有机层并用H_2O和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。经无水Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过层析(0-20% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供(2R,4S)-2-(((S)-1-(苄基氧基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.59mg,34%收率)。

[3007]



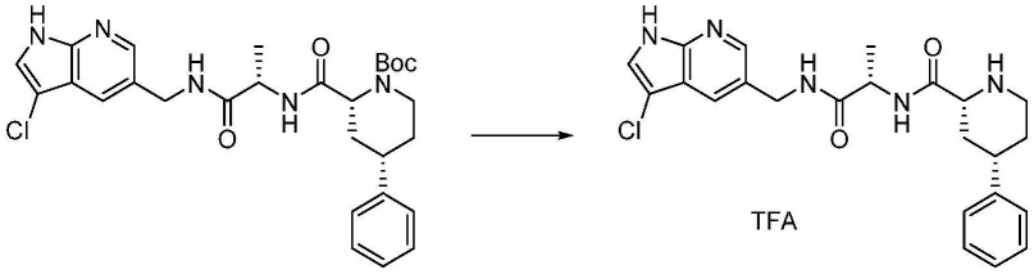
[3008] 步骤2:采用氩气流将(2R,4S)-2-(((S)-1-(苄基氧基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.59mg,5.54mmol)的溶液脱气2min。加入10% Pd/C(130mg)并抽真空1min。添加H_2气球并监控反应关于起始物料的消耗1.5h。通过过滤除去催化剂并蒸发溶液以提供((2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基哌啶-2-羰基)-L-丙氨酸(1.8g,86%收率)。

[3009]



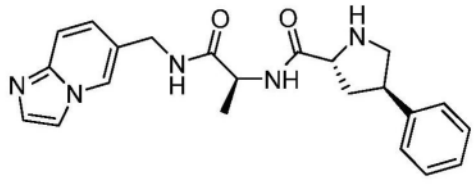
[3010] 步骤3:根据针对化合物(1358)步骤2的程序由(3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲胺二盐酸盐(50mg,0.2mmol)和((2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基哌啶-2-羰基)-L-丙氨酸(57mg,0.15mmol)合成(2R,4S)-2-(((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(75mg,93%收

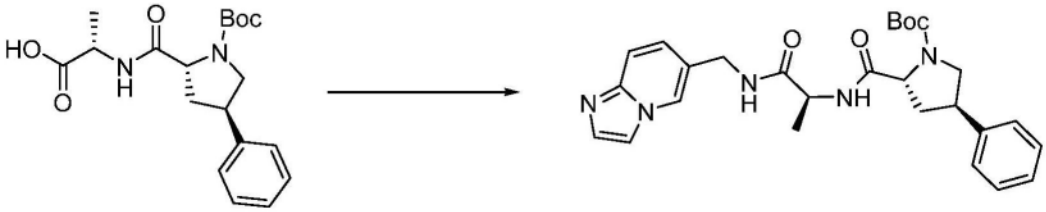
率)。

[3011] 

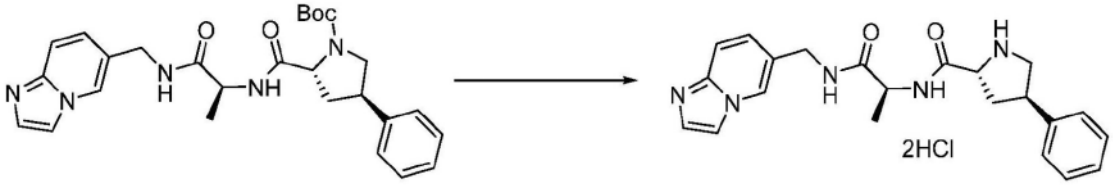
[3012] 步骤4:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4S)-2-(((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(75mg,0.14mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

[3013] 实施例237.(2R,4R)-N-((S)-1-((咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1434)的制备



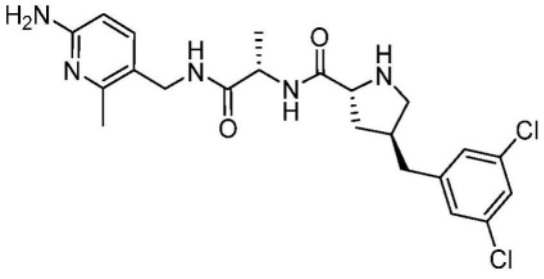
[3014] 

[3015] 步骤1:根据针对(1280)步骤4的程序将((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸偶联至咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲胺二盐酸盐以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-((咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(80mg,74%收率)。

[3016] 

[3017] 步骤2:根据针对化合物(1323)步骤3的程序将(2R,4R)-2-(((S)-1-((咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯脱保护以提供(2R,4R)-N-((S)-1-((咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(86mg,定量收率)。

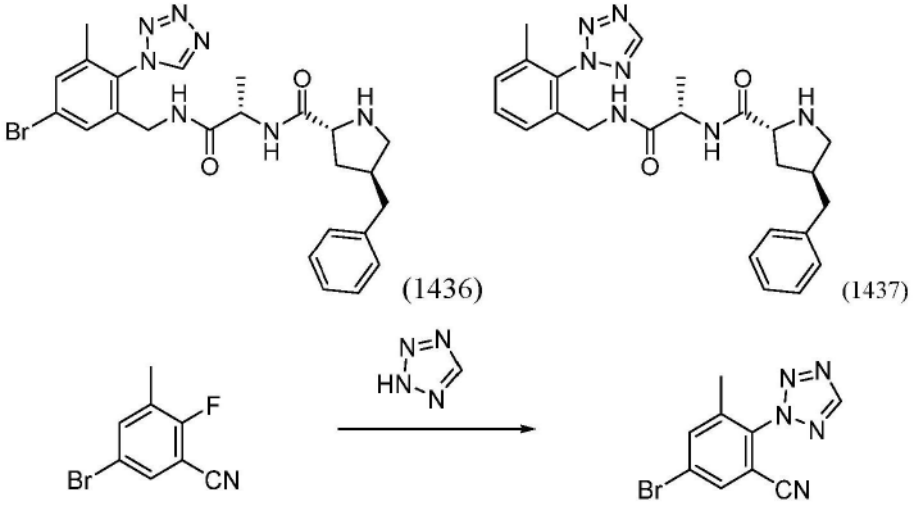
[3018] 实施例238.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3,5-二氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1435)的制备

[3019] 

(1435)

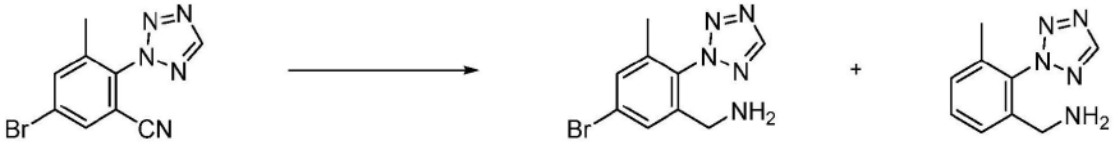
[3020] 根据针对化合物(1328)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3,5-二氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[3021] 实施例239.(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-((5-溴-3-甲基-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1436)和(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-((3-甲基-2-(2H-四唑-2-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺(1437)的制备

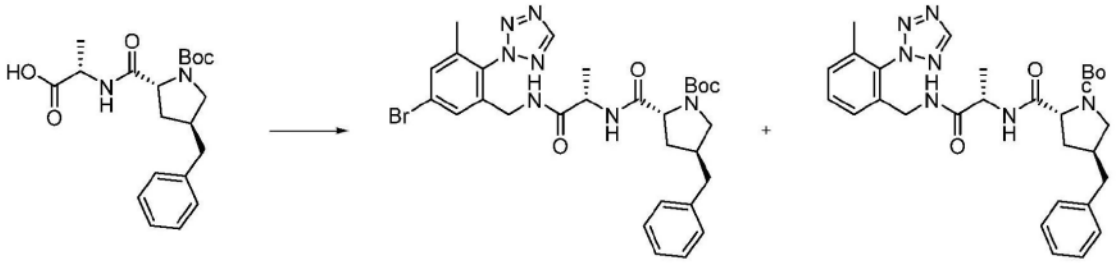
[3022] 

(1436) (1437)

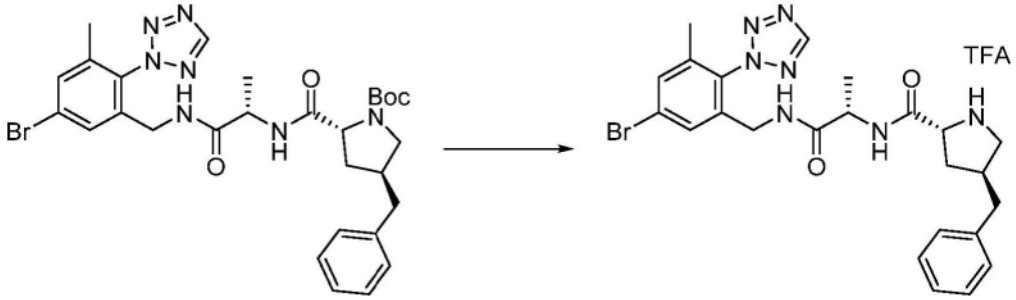
[3023] 步骤1:向100mL圆底烧瓶中装入5-溴-2-氟-3-甲基苯甲腈(428mg,2mmol)、1H-四唑(0.45M在CAN中;5mL)、K_2CO_3(318mg,2.3mmol)和DMF(15mL),然后在Ar下密封并在80℃下搅拌72h。然后用EtOAc稀释反应混合物,用H_2O、5% LiCl水溶液和盐水洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,浓缩并通过层析(20-60% EtOAc/己烷)纯化以提供为白色固体的5-溴-3-甲基-2-(2H-四唑-2-基)苯甲腈(78mg,80%基于回收的起始物料获得的收率)。

[3024] 

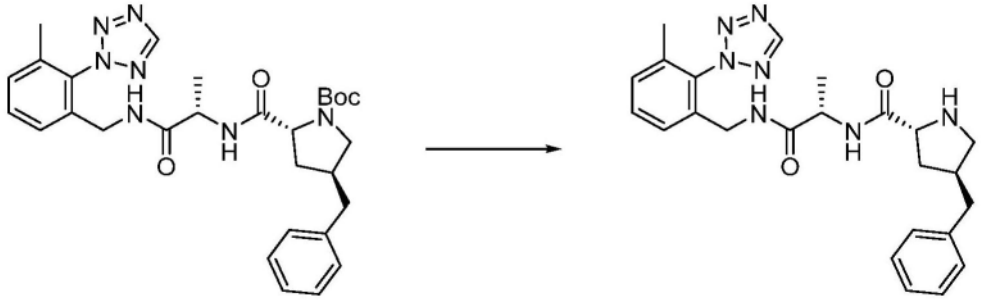
[3025] 步骤2:采用Ar气球将5-溴-3-甲基-2-(2H-四唑-2-基)苯甲腈(49mg,0.19mmol)在7M NH_3/MeOH(5mL)中的溶液脱气。加入雷尼镍(~40mg)并抽真空0.5min,然后用H_2气球反填充。在环境温度下搅拌反应混合物16h。在完成后,通过硅藻土过滤除去催化剂并在真空下浓缩溶液以提供(5-溴-3-甲基-2-(2H-四唑-2-基)苯基)甲胺和(3-甲基-2-(2H-四唑-2-基)苯基)甲胺的不可分离的混合物。

[3026] 

[3027] 步骤3:根据针对化合物(1313)的程序的步骤3使用适当的起始物料完成DCC-介导的偶联。通过层析(EtOAc/己烷)纯化提供(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-((5-溴-3-甲基-2-(2H-四唑-2-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(44mg,35%收率)和(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-((3-甲基-2-(2H-四唑-2-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(66mg,60%收率)。

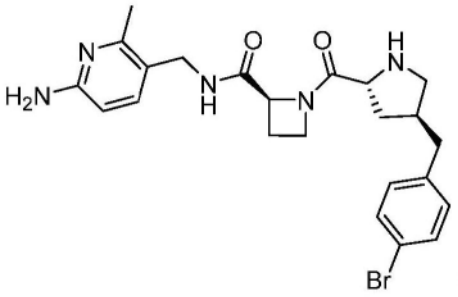
[3028] 

[3029] 步骤4:使用针对化合物(1313)的步骤4的程序实现由(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-((5-溴-3-甲基-2-(2H-四唑-2-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯去除Boc基团,除了通过制备型HPLC(ACN/H_2O+TFA)纯化以产生为米黄色粉末的标题化合物(7mg,19%收率)。

[3030] 

[3031] 步骤4:使用针对化合物(1313)的步骤4的程序实现由(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-((3-甲基-2-(2H-四唑-2-基)苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯去除Boc基团,除了通过制备型HPLC(ACN/H_2O+TFA)纯化以产生为白色粉末的标题化合物(7mg,13%收率)。

[3032] 实施例240.(S)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2R,4S)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-2-羰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1438)的制备

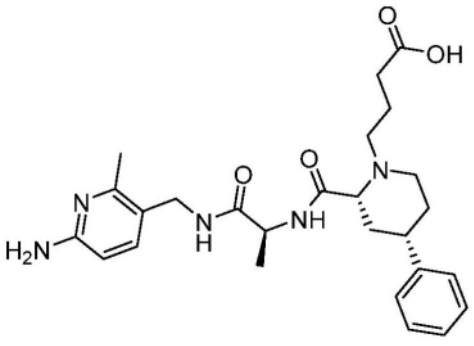
[3033] 

(1438)

[3034] 根据针对化合物(1451)的程序合成(S)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2R,4S)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-2-羰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了在步骤5中,将6N HCl在iPrOH中的溶液用于脱保护Boc基团并使用HATU进行酰胺偶联。

[3035] 向在DMF(370μL,0.3M)中的(S)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺盐酸盐(27mg,0.11mmol)、(2R,4S)-4-(4-溴苄基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(0.11mmol)、DIEA(100μL,0.55mmol)中加入HATU(63mg,0.17mmol),在环境温度下搅拌,同时监控关于起始物料的消耗(16h)。用EtOAc稀释溶液,用饱和NH_4Cl水溶液萃取。再萃取水层两次,然后用H_2O、然后盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥并蒸发至干。使用EtOAc、然后MeOH/CH_2Cl_2在胺柱上纯化所得残余物以产生为灰白色膜的(2R,4S)-2-((S)-2-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(33mg,54%收率)。

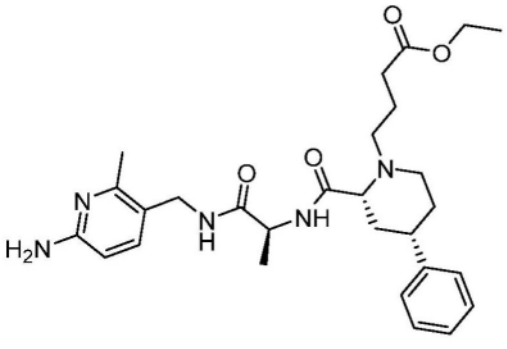
[3036] 实施例241. 4-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丁酸三氟乙酸盐(1439)的制备

[3037] 

(1439)

[3038] 根据针对化合物(1411)的程序使用相应的溴酯合成4-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丁酸三氟乙酸盐。

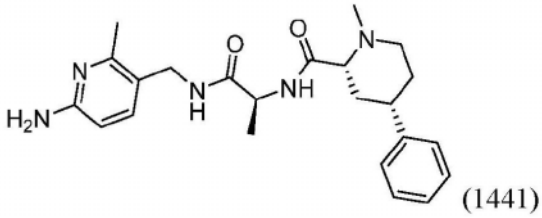
[3039] 实施例242. 4-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丁酸乙酯(1439)的制备

[3040] 

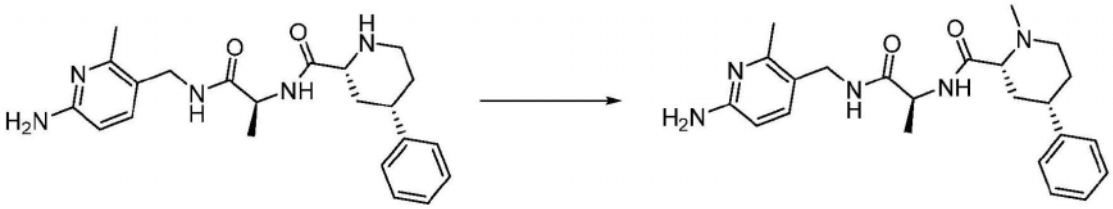
(1440)

[3041] 根据针对化合物(1411)步骤1的程序使用相应的溴酯合成4-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丁酸乙酯,除了在胺柱上纯化最终产物(100% EtOAc)。

[3042] 实施例243.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-1-甲基-4-苯基哌啶-2-甲酰胺(1441)的制备

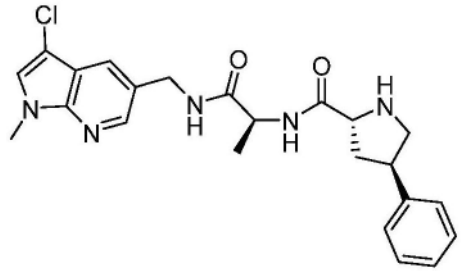
[3043] 

(1441)

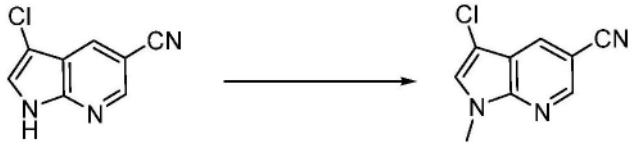


[3044] 在Ar气氛下向(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(100mg,0.16mmol)在CH_2Cl_2(2mL)和NEt_3(0.1mL)中的搅拌溶液中加入碘甲烷(0.048ml,0.8mmol)。在环境温度下搅拌18h后,浓缩反应混合物并在胺柱上纯化(100% EtOAc)以产生(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-1-甲基-4-苯基哌啶-2-甲酰胺(22mg,34%收率)。

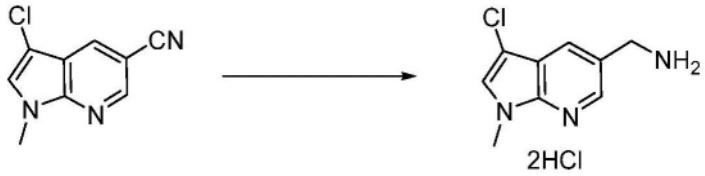
[3045] 实施例244.(2R,4R)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1441)的制备

[3046] 

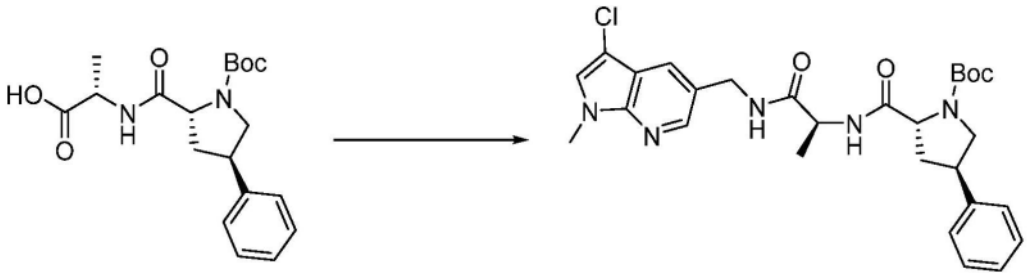
(1442)



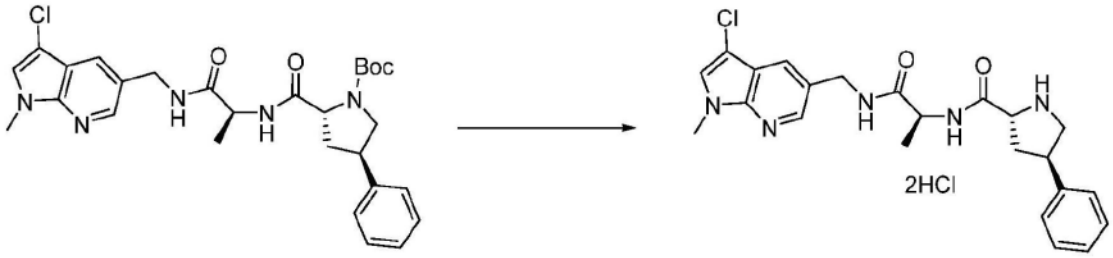
[3047] 步骤1:在Ar下将3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(215mg,1.21mmol;对于化合物(1329)所述)在无水DMF(7mL)中的溶液加入NaH(60％在油中;538mg,13.4mmol)在无水DMF(2mL)中的冰冷悬浮液中。使混合物温热至环境温度。在搅拌30min后,在冰浴上冷却混合物并经5min加入碘甲烷(0.22μl,3.5mmol)。将混合物缓慢温热至环境温度,搅拌3h,然后在冰浴上冷却。用H_2O淬灭反应,然后加入EtOAc。分离各层。用EtOAc萃取水层并用盐水洗涤合并的有机物,干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩。通过层析(10-35％ EtOAc-己烷)纯化提供3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(226mg,97％收率)。

[3048] 

[3049] 步骤2-3:使用针对化合物(1329)所述的两步程序还原3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈以提供(3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲胺二盐酸盐(75mg,54％经两步54％)。

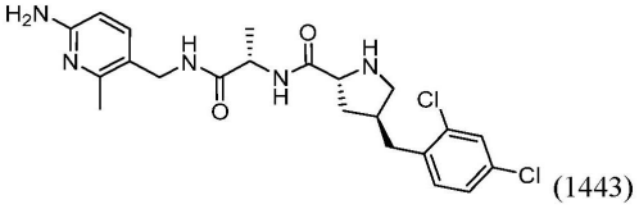
[3050] 

[3051] 步骤4:按照针对(1280)步骤4给出的程序将((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸偶联至(3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲胺二盐酸盐以提供(2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(35mg,64％收率)。

[3052] 

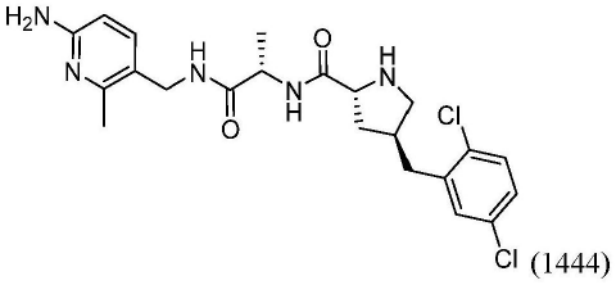
[3053] 步骤5:根据针对化合物(1323)步骤3给出的程序将(2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯脱保护以提供(2R,4R)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(30.9mg,93%收率)。

[3054] 实施例245.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2,4-二氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1443)的制备

[3055] 
(1443)

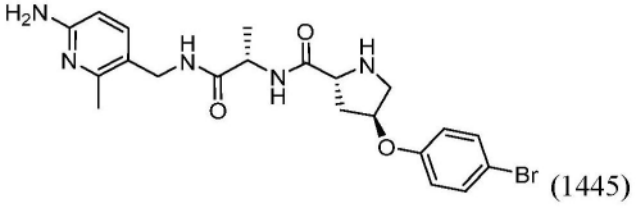
[3056] 根据针对化合物(1328)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2,4-二氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

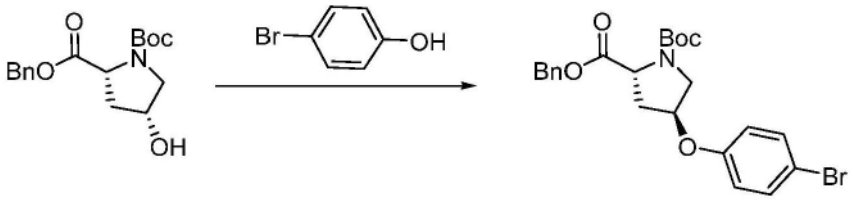
[3057] 实施例246.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2,5-二氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1444)的制备

[3058] 
(1444)

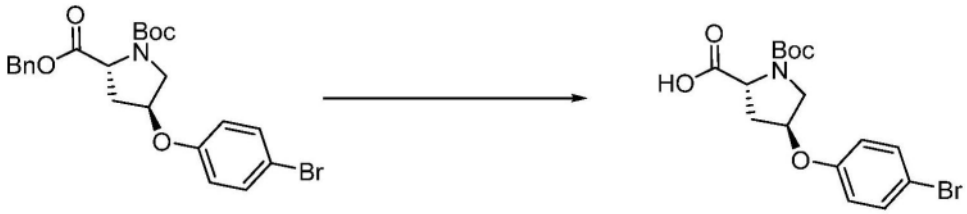
[3059] 根据针对化合物(1328)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2,5-二氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[3060] 实施例247.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-溴苯氧基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1445)的制备

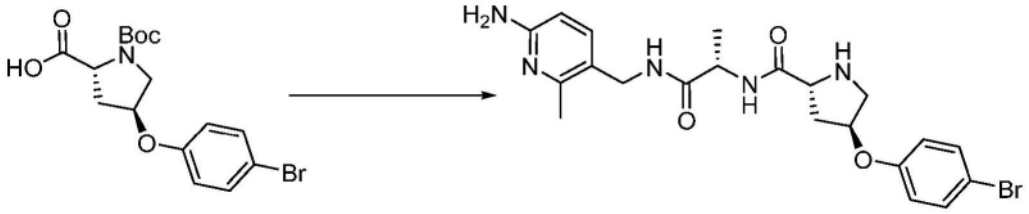
[3061] 
(1445)

[3062] 

[3063] 步骤1:在环境温度下在Ar下向(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(410mg,1.27mmol)、4-溴苯酚(242mg,1.39mmol)和TPP(367mg,1.39mmol)在THF(6.35mL)中的搅拌溶液中加入DIAD(0.27mL,1.39mmol)。在环境温度下搅拌混合物过夜。在除去溶剂后,通过层析使用EtOAc-己烷纯化所得残余物以获得为无色固体的(2R,4S)-4-(4-溴苯氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(533mg,88%收率)。

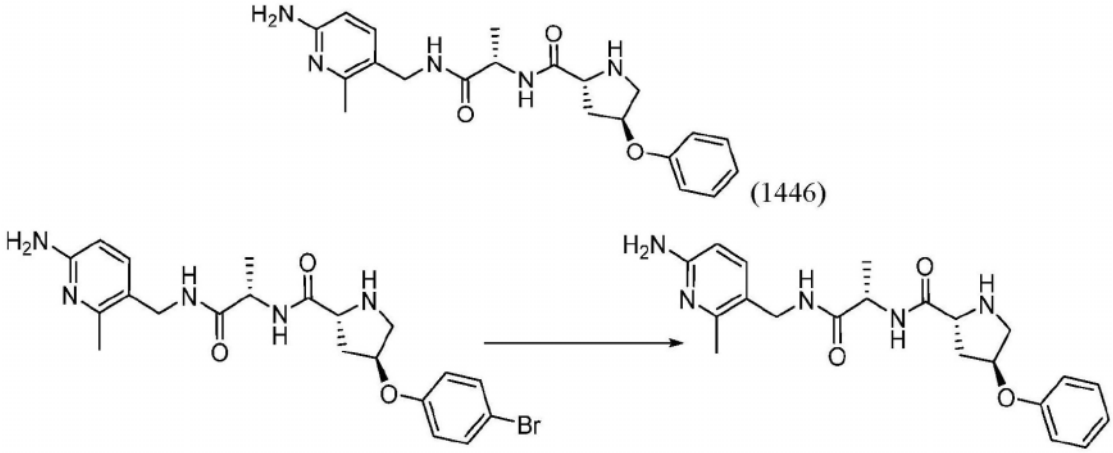
[3064] 

[3065] 步骤2:根据针对化合物(1328)步骤1的程序由(2R,4S)-4-(4-溴苯氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)合成(2R,4S)-4-(4-溴苯氧基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[3066] 

[3067] 步骤3:根据针对化合物(1304)步骤7和步骤8的程序由(2R,4S)-4-(4-溴苯氧基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-溴苯氧基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

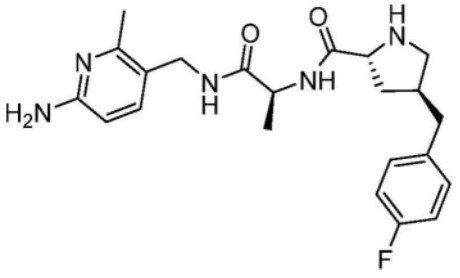
[3068] 实施例248.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1446)的制备

[3069] 

[3070] 根据针对化合物(1304)步骤4的程序由(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-溴苯氧基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐合成

(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

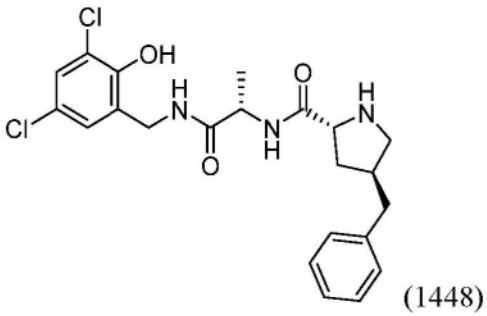
[3071] 实施例249.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1447)的制备

[3072] 

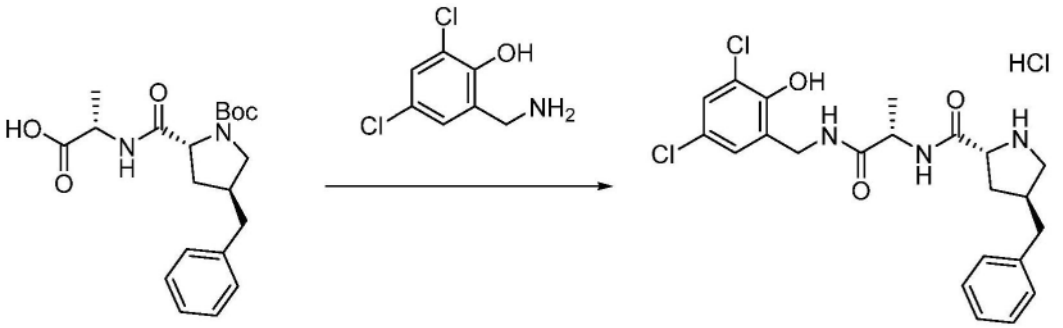
(1447)

[3073] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

[3074] 实施例250.(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-((3,5-二氯-2-羟基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺,盐酸盐(1448)的制备

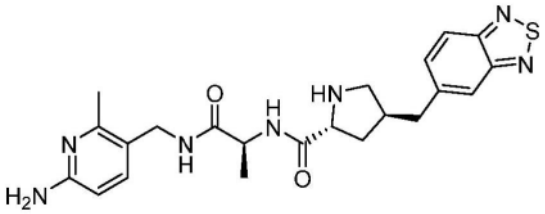


(1448)

[3075] 

[3076] 步骤1-2:根据针对化合物(1246)的程序的步骤1-2使用适当的起始物料合成标题化合物,除了通过柱(MeOH/CH_2Cl_2,含2.5%7NNH_3-MeOH)纯化,然后用1M HCl处理并冻干(10mg,经两步19%的收率)。

[3077] 实施例251.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1449)的制备

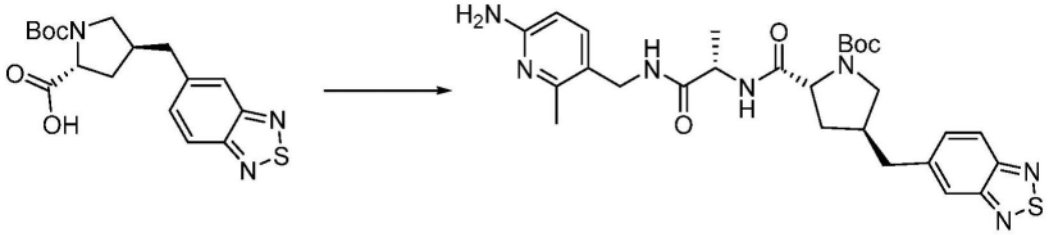
[3078] 

(1449)

[3079] 步骤1:根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-4-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)。

[3080] 

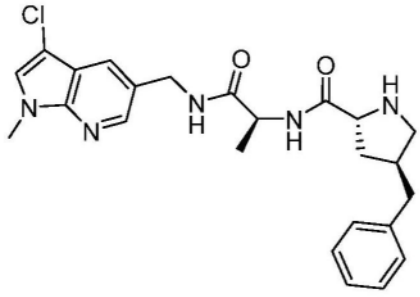
[3081] 步骤2:向(2R,4S)-4-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(141.4mg,0.311mmol)在THF(7.2mL)和MeOH(3.6mL)中的溶液中加入水(3.6mL),然后加入LiOH(117.0mg,4.89mmol)。在用N_2吹扫之后,在室温下搅拌反应16h,用水稀释,并用EtOAc洗涤。丢弃有机层。通过缓慢加入1M $KHSO_4$溶液将水层调节至pH 3并用EtOAc(3次)萃取。合并有机层,用5% $NaHCO_3$溶液洗涤,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),真空过滤,并在真空下蒸发以获得粗(2R,4S)-4-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基甲基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[3082] 

[3083] 步骤3:向在DMF(5.2mL)中的粗(2R,4S)-4-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基甲基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸中加入NHS(45.0mg,0.391mmol)和DCC(72.0mg,0.349mmol)。在用N_2吹扫之后,在室温下搅拌反应45min并加入(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺(81.0mg,0.389mmol)。在室温下搅拌反应16h并在减压下蒸发至干。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过层析(0-10% MeOH-CH_2Cl_2)纯化获得(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

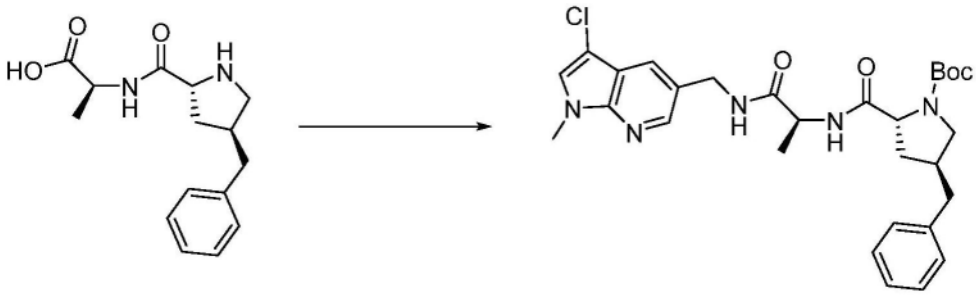
[3084] 步骤4:根据针对化合物(1427)步骤7的程序进行(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的脱保护,除了通过反相HPLC(5-75% MeCN-H_2O)纯化,获得(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

[3085] 实施例252.(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1450)的制备



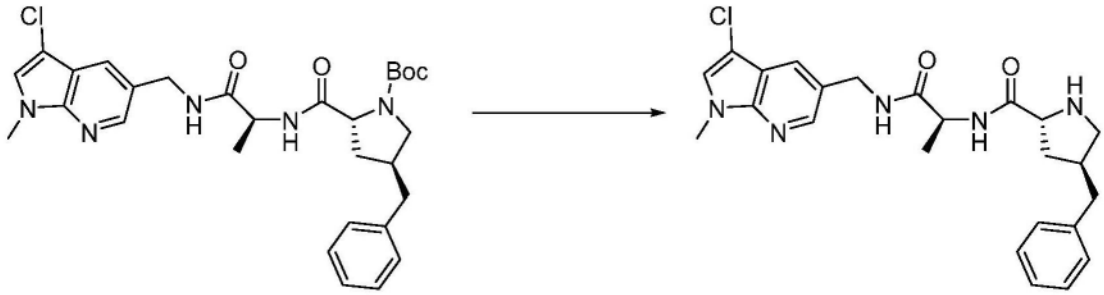
(1450)

[3086]



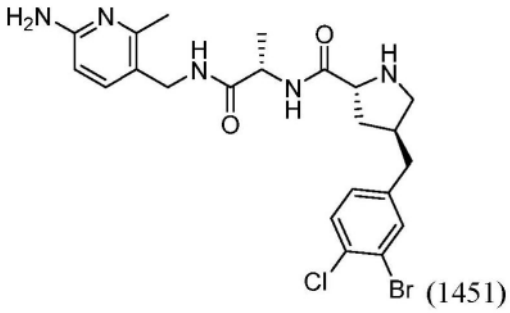
[3087] 步骤1:向((2R,4S)-4-苄基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(70.2mg,0.187mmol)和NHS(25mg,0.22mmol)在CH_2Cl_2(3.5mL)中的溶液中加入DCC(24mg,0.12mmol)。在搅拌30min后,将(3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲胺二盐酸盐(55mg,0.24mmol)在CH_2Cl_2(2mL)和饱和$NaHCO_3$(3mL)中的混合物加入反应混合物。在搅拌30min后,用5% MeOH-CH_2Cl_2稀释反应并用饱和$NaHCO_3$ 3x洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩。纯化(0-10% MeOH-CH_2Cl_2;然后50-100%EtOAc-己烷)提供(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(67.8mg,66%收率)。

[3088]



[3089] 步骤2:向(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(66mg,0.12mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入3MHCl-MeOH(5mL)。搅拌混合物2h,然后加入6-7M HCl-iPrOH(3mL)。在搅拌45min后,在真空中浓缩反应混合物。将残余物溶解于MeCN-H_2O中,过滤(0.2μm针筒过滤器)并冻干以提供(2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(55mg,85%收率)。

[3090] 实施例253.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-溴-4-氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1451)的制备

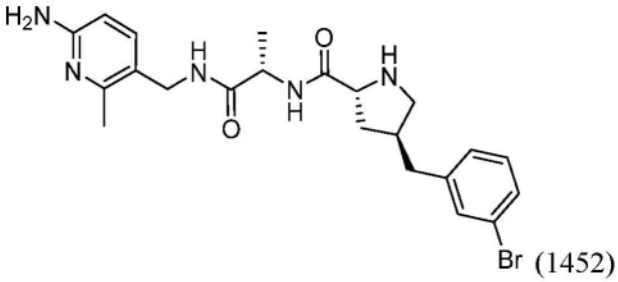
[3091] 

(1451)

[3092] 根据针对化合物(1424)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-溴-4-氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了在步骤4中,按照以下的程序将酯脱保护。另外,不通过制备型HPLC纯化标题化合物。

[3093] 向THF(2mL,0.05M)、MeOH(1mL,0.1M)、H_2O(1mL,0.1M)中的(2R,4S)-4-(3-溴-4-氯苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(50mg,0.1mmol)中加入LiOH•H_2O(66mg,1.5mmol),在环境温度下搅拌,同时监控关于起始物料的消耗(16h)。用1N HCl使溶液达到pH 3,用EtOAc萃取3x,然后经Na_2SO_4干燥并蒸发至干。接下来在不进行进一步纯化的情况下使用所得残余物。

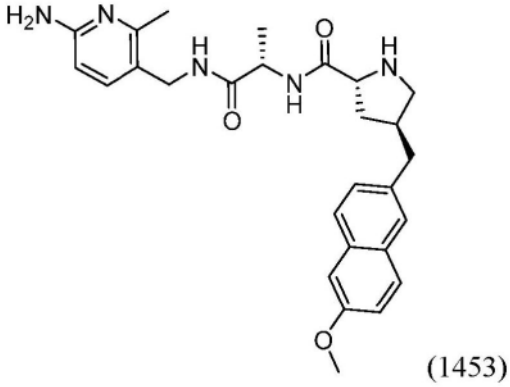
[3094] 实施例254.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-溴苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1452)的制备

[3095] 

(1452)

[3096] 根据针对化合物(1328)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-溴苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

[3097] 实施例255.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1453)的制备

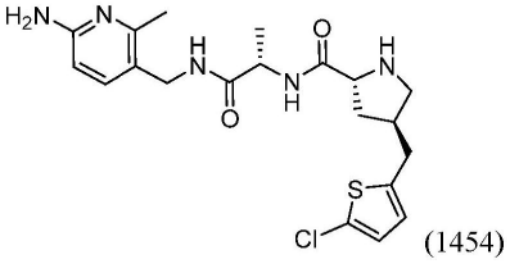
[3098] 

(1453)

[3099] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐

酸盐。

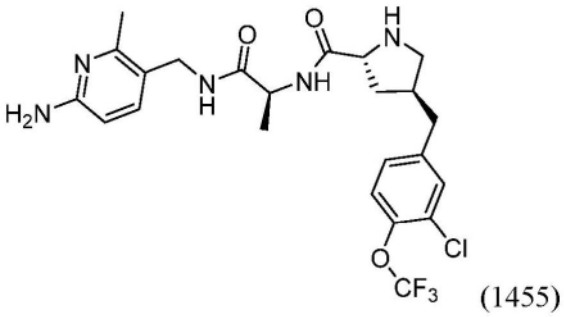
[3100] 实施例256.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1454)的制备

[3101] 

(1454)

[3102] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐,除了通过按照针对化合物(1399)所述的LiOH条件完成苄基脱保护(步骤4)。

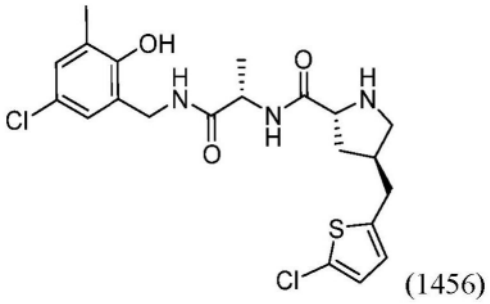
[3103] 实施例257.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1455)的制备

[3104] 

(1455)

[3105] 根据针对化合物(1328)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

[3106] 实施例258.(2R,4R)-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1456)的制备

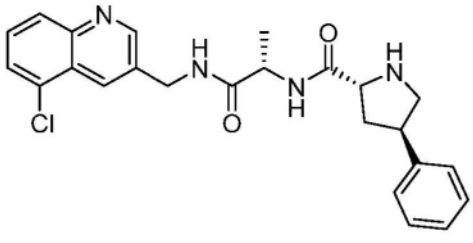
[3107] 

(1456)

[3108] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-((5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐,除了在步骤7中使用(S)-2-氨基-N-(5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)丙烯酰胺,并通过按照针对化合物(1399)所述的LiOH条件完成苄基脱保护(步骤4)。

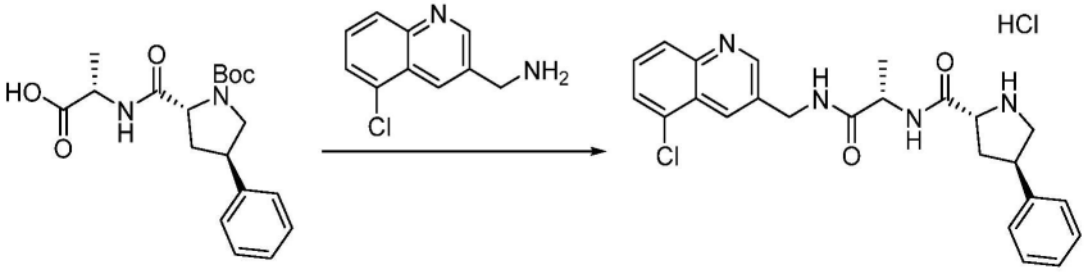
[3109] 实施例259.(2R,4R)-N-((S)-1-(((5-氯喹啉-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-

基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺(1457)的制备



(1457)

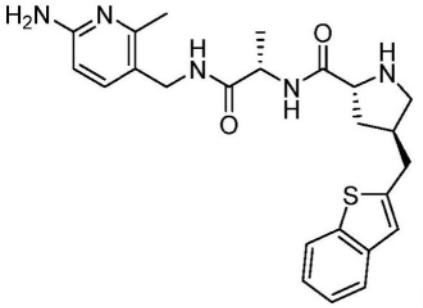
[3110]



[3111] 步骤1-2:根据针对化合物1119的程序的步骤3-4使用适当的起始物料合成为米黄色粉末的标题化合物(8.1mg,经两步12%的收率)。

[3112] 实施例260.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1458)的制备

[3113]

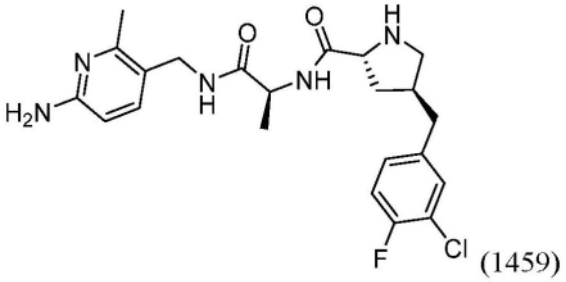


(1458)

[3114] 根据针对化合物(1451)的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

[3115] 实施例261.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1459)的制备

[3116]

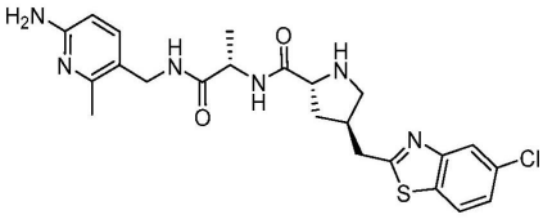


(1459)

[3117] 根据针对化合物(1328)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

[3118] 实施例262.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧

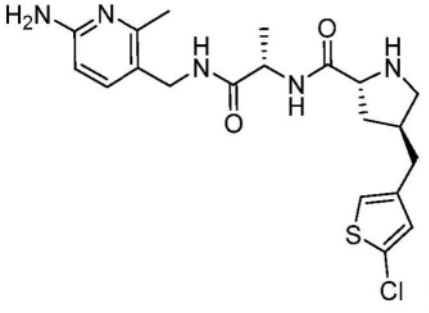
代丙烷-2-基)-4-((5-氯苯并[d]噻唑-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1460)的制备

[3119] 

(1460)

[3120] 根据针对化合物(1328)的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((5-氯苯并[d]噻唑-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

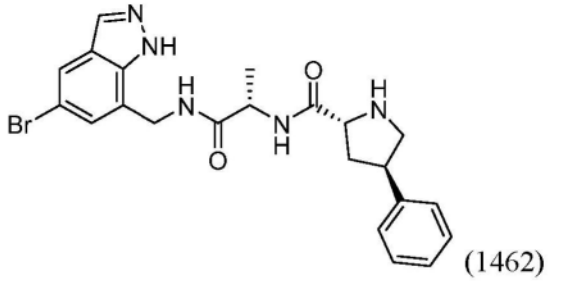
[3121] 实施例263.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((5-氯噻吩-3-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1461)的制备

[3122] 

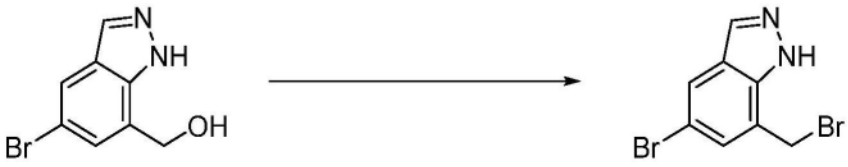
(1461)

[3123] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((5-氯噻吩-3-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐,除了通过按照针对化合物(1399)所述的LiOH条件完成苄基脱保护(步骤4)。

[3124] 实施例264.(2R,4R)-N-((S)-1-(((5-溴-1H-吲唑-7-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺(1462)的制备

[3125] 

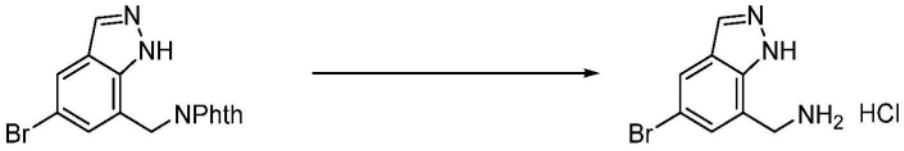
(1462)



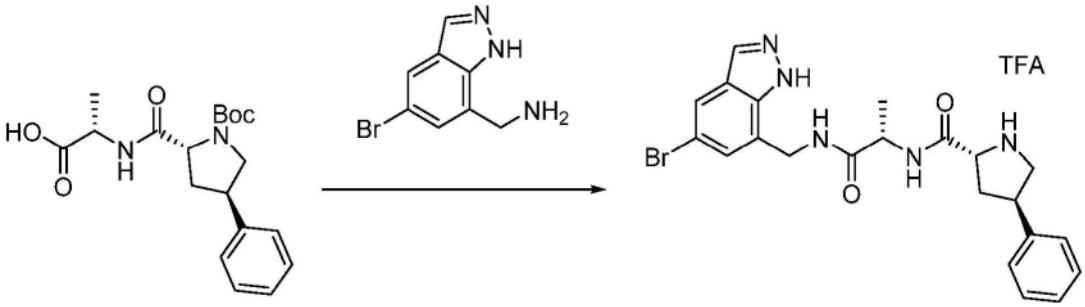
[3126] 步骤1:将(5-溴-1H-吲唑-7-基)甲醇(62mg,0.2mmol)溶解于CH_2Cl_2(2mL)中并用PBr_3(20μL,0.21mmol)处理,然后在环境温度下搅拌过夜。用CH_2Cl_2稀释反应混合物并用H_2O和盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥并浓缩以提供为白色固体的5-溴-7-(溴甲基)-1H-吲唑(58mg,定量收率)。

[3127] 

[3128] 步骤2:向50mL圆底烧瓶中装入5-溴-7-(溴甲基)-1H-吲唑(58mg,0.2mmol)、邻苯二甲酰亚胺钾盐(37mg,0.2mmol)和DMF(2mL),然后在环境温度下搅拌过夜。在完成之后,浓缩反应混合物并通过层析纯化以提供为白色固体的2-((5-溴-1H-吲唑-7-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(13mg,18%收率)。

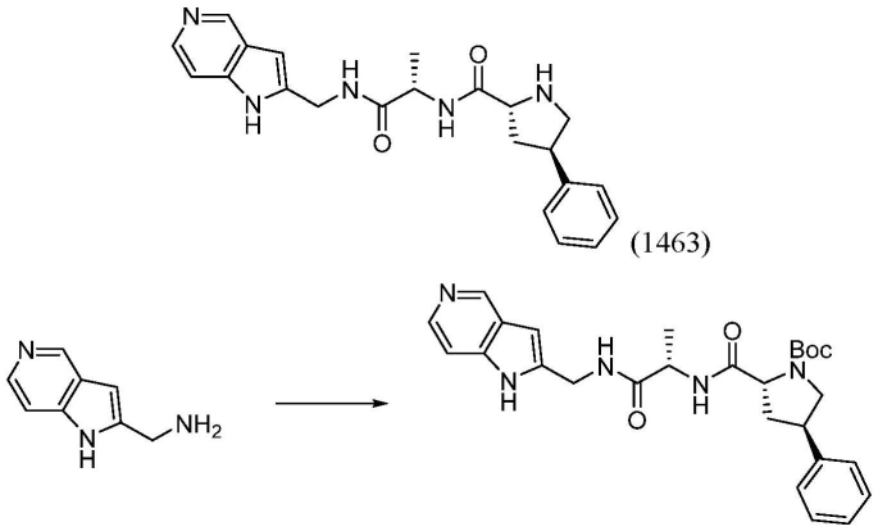
[3129] 

[3130] 步骤3:将2-((5-溴-1H-吲唑-7-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(13mg,0.04mmol)溶解于EtOH(1mL)中并用水合肼处理。在环境温度下4h后,浓缩反应混合物,溶解于3N HCl中并通过针筒过滤器(0.2μm)过滤,在真空中浓缩以提供为白色固体的(5-溴-1H-吲唑-7-基)甲胺,盐酸盐(10mg,定量收率)。

[3131] 

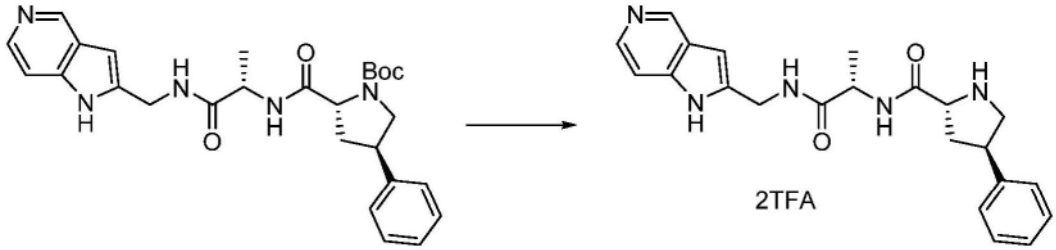
[3132] 步骤4:根据针对化合物(1246)的程序的步骤1-2使用适当的起始物料合成为白色固体的标题化合物(6.2mg,经两步35%的收率),除了通过制备型HPLC(ACN/H_2O+TFA)纯化。

[3133] 实施例265.(2R,4R)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1463)的制备

[3134] 

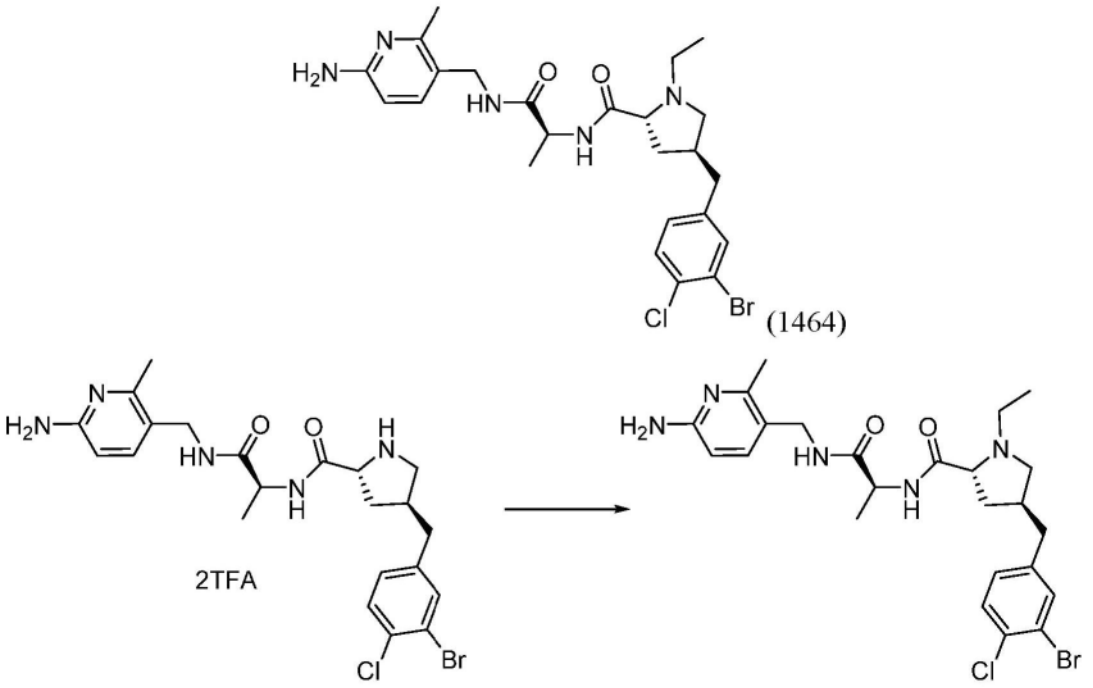
[3135] 步骤1:根据针对化合物(1358)步骤2的程序由(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺合成(2R,4R)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-

基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(49mg,48%收率)。

[3136] 

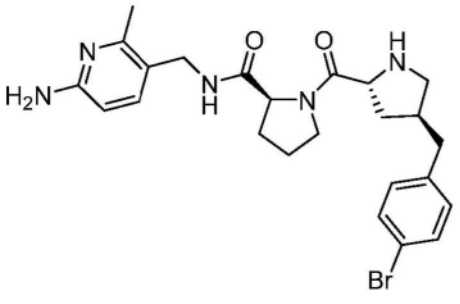
[3137] 步骤2:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4R)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(49mg,0.1mmol)的脱保护。

[3138] 实施例266.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-溴-4-氯苄基)-1-乙基吡咯烷-2-甲酰胺(1464)的制备

[3139] 

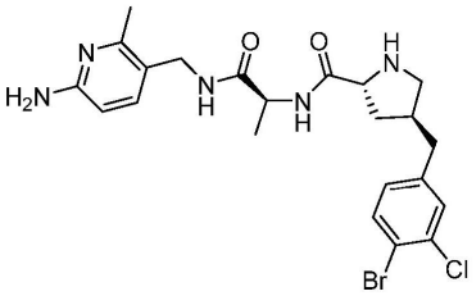
[3140] 向在NEt_3(20μL,1.6M)和CH_2Cl_2(340μL,0.08M)中的(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-溴-4-氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(20mg,0.027mmol)中加入溴乙烷(10μL,0.135mmol),在环境温度下搅拌,同时监控关于起始物料的消耗(3d)。浓缩溶液并蒸发至干。在胺柱上使用EtOAc、然后使用$MeOH/CH_2Cl_2$纯化所得残余物以产生为灰白色固体的(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-溴-4-氯苄基)-1-乙基吡咯烷-2-甲酰胺(4.6mg,32%收率)。

[3141] 实施例267.(S)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2R,4S)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-2-羰基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1465)的制备

[3142] 
(1465)

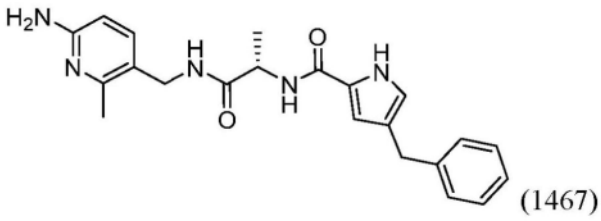
[3143] 根据针对化合物(1438)的程序合成(S)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2R,4S)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-2-羰基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了在步骤5中,使用DMF作为溶剂替代CH_2Cl_2用于DCC偶联和使用TFA(20当量)/CH_2Cl_2(0.2M)脱保护Boc基团。

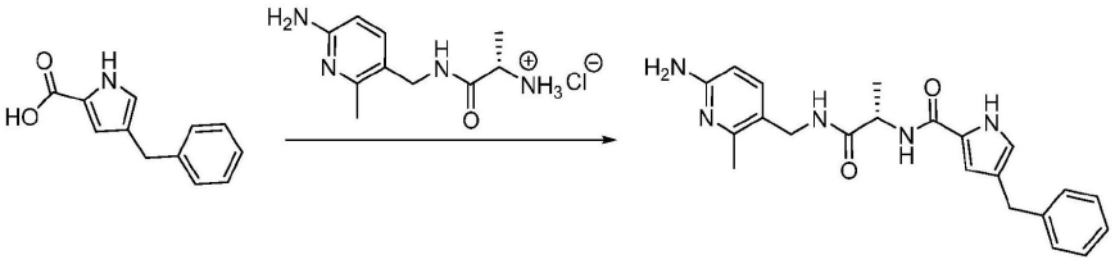
[3144] 实施例268.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-溴-3-氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1466)的制备

[3145] 
(1466)

[3146] 根据针对化合物(1451)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-溴-3-氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

[3147] 实施例269.(S)-N-(1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基-1H-吡咯-2-甲酰胺三氟乙酸(1467)的制备

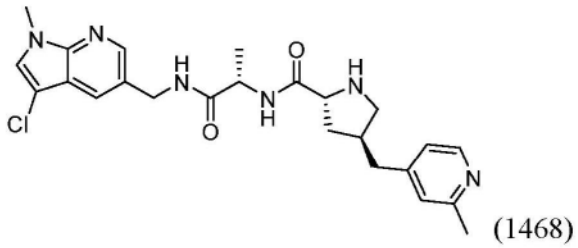

(1467)

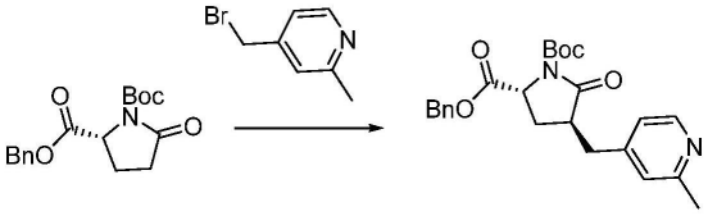
[3148] 

[3149] 向由4-苄基-1H-吡咯-2-甲酸(25mg,0.13mmol)和HATU(53mg,0.14mmol)组成的在无水DMF(1mL)中的溶液中加入DIEA(60μL,0.34mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物30min,然后将(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺盐酸盐(28mg,

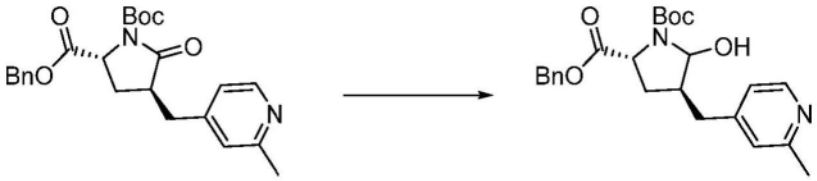
0.11mmol)加入反应混合物并搅拌过夜。通过加入TFA(100μL)使反应混合物呈酸性和通过反相HPLC纯化粗反应混合物以获得为浅棕褐色固体的(S)-N-(1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基-1H-吡咯-2-甲酰胺三氟乙酸(17.2mg,30%)。

[3150] 实施例270.(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1468)的制备

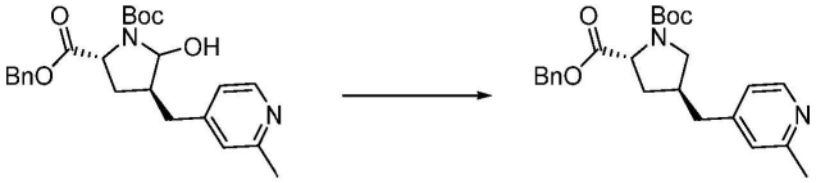
[3151] 
(1468)



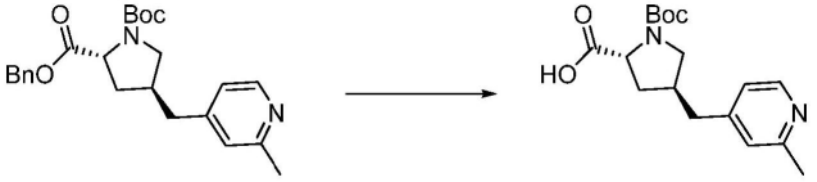
[3152] 步骤1:根据针对化合物(1304)的程序的步骤1使用适当的起始物料合成(2R,4S)-4-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(113mg,24%收率)。

[3153] 

[3154] 步骤2:根据针对化合物(1304)的程序的步骤2合成为无色油的(2R,4S)-5-羟基-4-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯),除了通过硅藻土过滤粗产物(101mg,87%收率)。

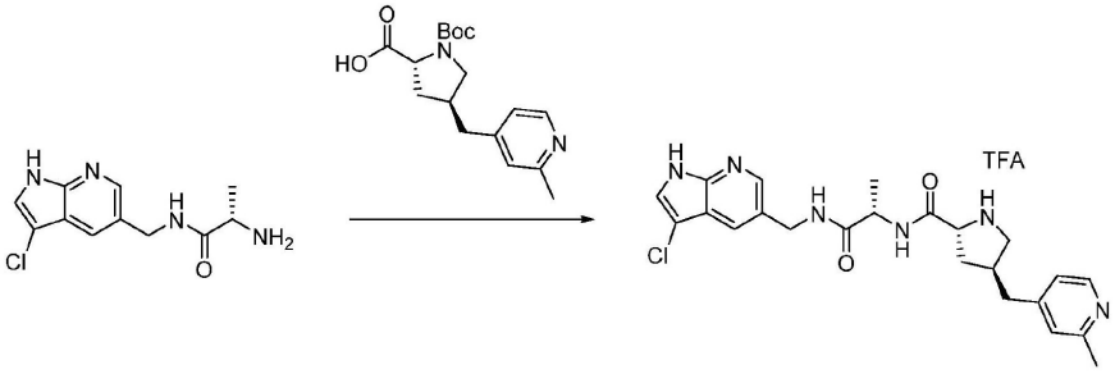
[3155] 

[3156] 步骤3:根据针对化合物(1304)的程序的步骤3合成为无色油的(2R,4S)-4-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(52mg,62%收率)。

[3157] 

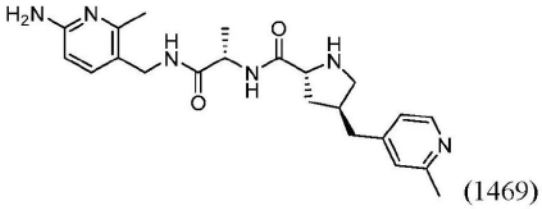
[3158] 步骤4:根据针对化合物(1304)的程序的步骤4合成为无色油的(2R,4S)-1-(叔丁

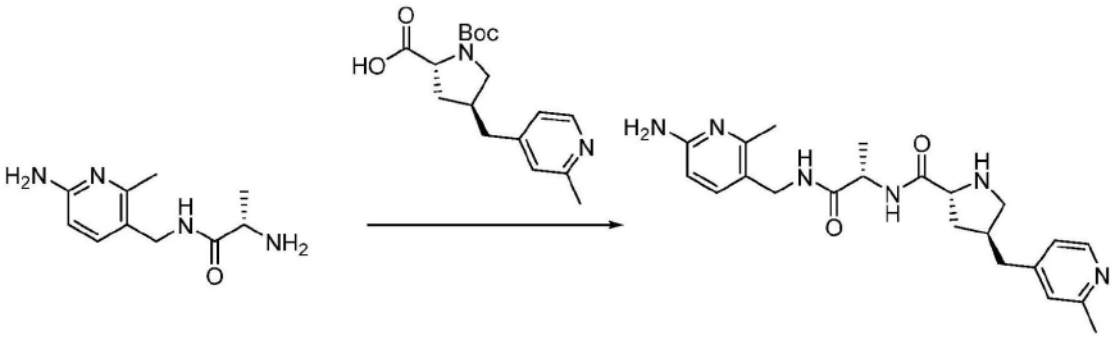
氧基羰基)-4-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酸(41mg,98%收率)。

[3159] 

[3160] 步骤5-6:根据针对化合物(1304)的程序的步骤5-6合成为浅粉色固体的标题化合物,除了通过制备型HPLC(ACN/H_2O+TFA)纯化(16.8mg,经两步40%的收率)。

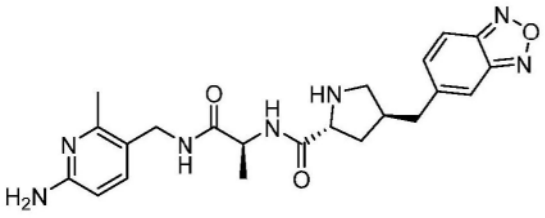
[3161] 实施例271.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1469)的制备


(1469)

[3162] 

[3163] 步骤1-2:根据针对化合物(1304)的程序的步骤5-6合成为米黄色粉末的标题化合物(15.4mg,经两步75%的收率)。

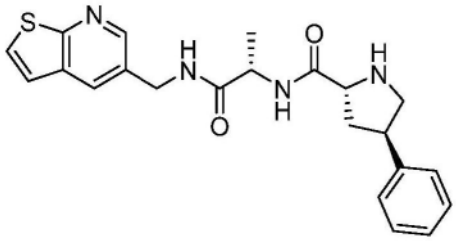
[3164] 实施例272.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1470)的制备

[3165] 
(1470)

[3166] 根据针对化合物(1449)步骤1-4的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

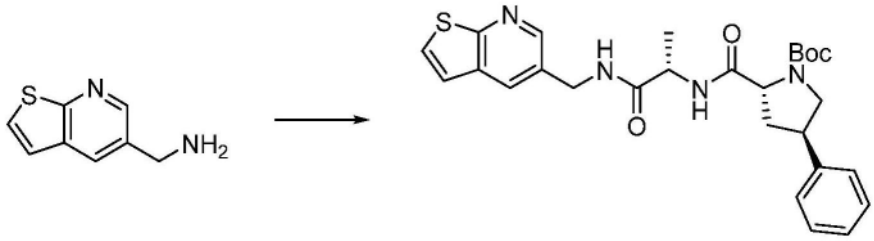
[3167] 实施例273.(2R,4R)-N-((S)-1-氧代-1-((噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基甲基)氨基)

丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1471)(69)的制备

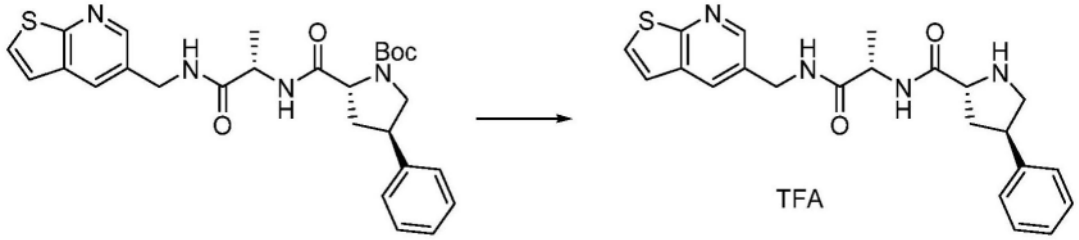
[3168] 
(1471)



[3169] 步骤1:根据针对化合物(1358)步骤1的程序由噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(100mg,0.62mmol)合成噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基甲胺(97mg,95%收率)。

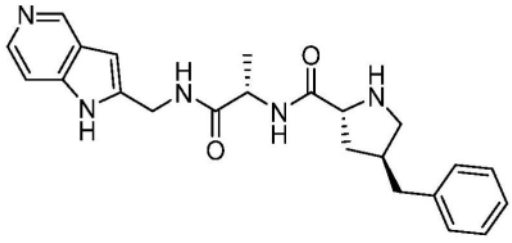
[3170] 

[3171] 步骤2:根据针对化合物(1358)步骤2的程序由噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基甲胺(50mg,0.34mmol)合成(2R,4R)-2-(((S)-1-氧代-1-((噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基甲基)氨基)丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120mg,91%收率)。

[3172] 

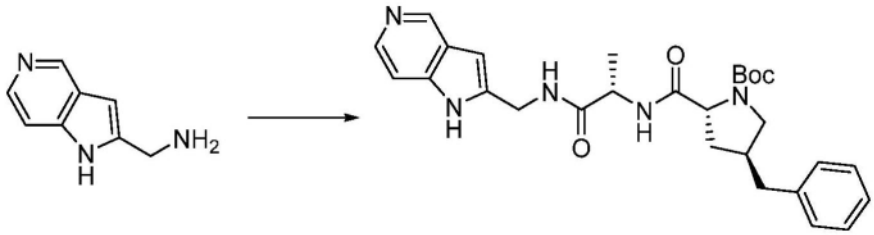
[3173] 步骤3:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4R)-2-(((S)-1-氧代-1-((噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基甲基)氨基)丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.29mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

[3174] 实施例274.(2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苄基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1472)的制备



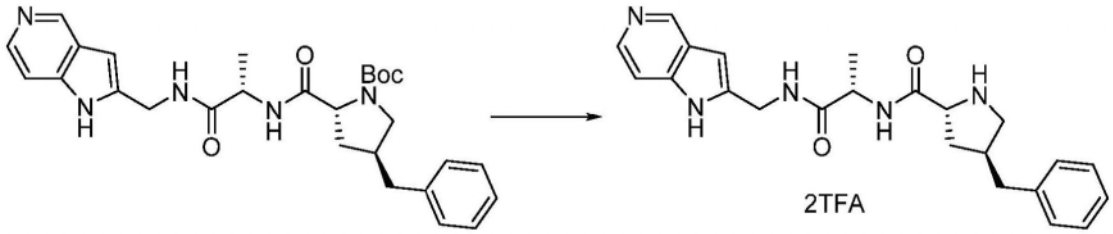
(1472)

[3175]



[3176] 步骤1:根据针对化合物(1358)步骤2的程序由(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺和(2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(80mg,0.21mmol,根据化合物(1304)步骤1-4的程序制备)合成(2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苄基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(36mg,33%收率)。

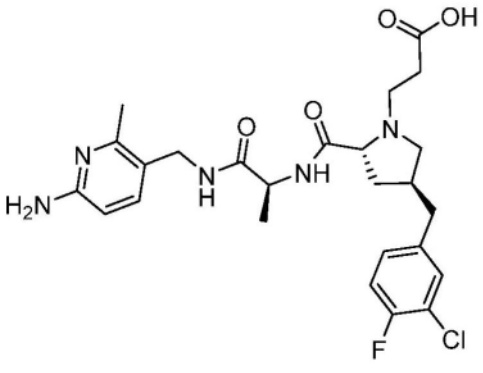
[3177]



[3178] 步骤2:根据针对化合物(1260)步骤4的程序进行(2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苄基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(36mg,0.07mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

[3179] 实施例275. 3-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1-基)丙酸三氟乙酸盐(1473)的制备

[3180]

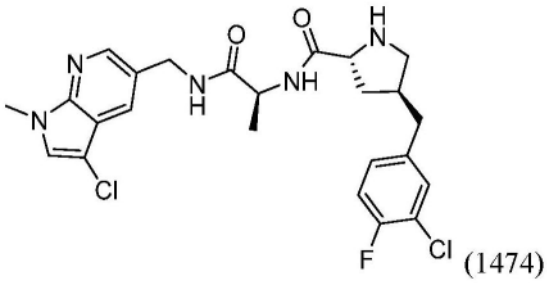


(1473)

[3181] 根据针对化合物(1411)的程序使用相应的溴酯合成3-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1-基)丙酸。

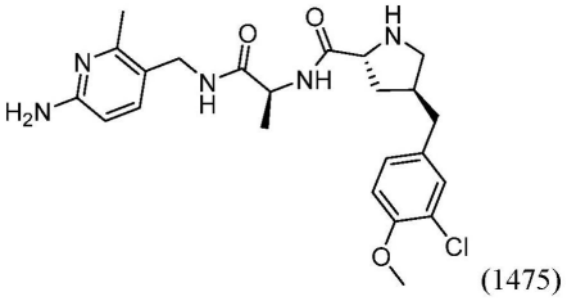
[3182] 实施例276.(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)

甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1474)的制备

[3183] 
(1474)

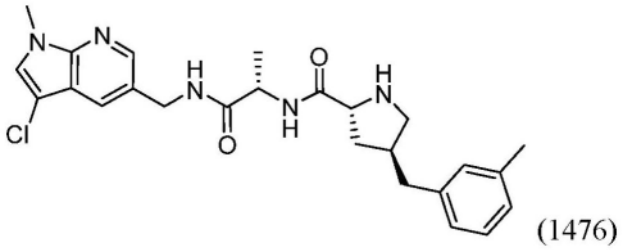
[3184] 根据针对化合物(1476)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐。

[3185] 实施例277.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1475)的制备

[3186] 
(1475)

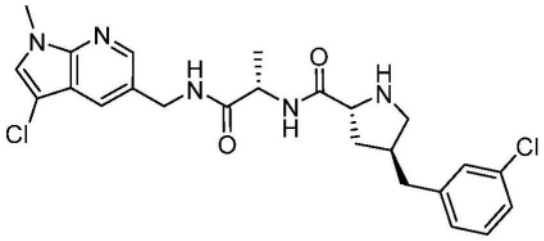
[3187] 根据针对化合物(1328)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

[3188] 实施例278.(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-甲基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1476)的制备

[3189] 
(1476)

[3190] 根据针对化合物(1450)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-甲基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐。

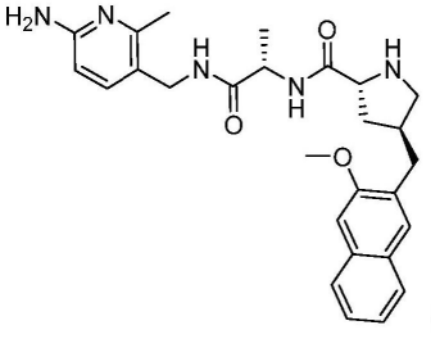
[3191] 实施例279.(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(1477)的制备

[3192] 

(1477)

[3193] 根据针对化合物(1450)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐。

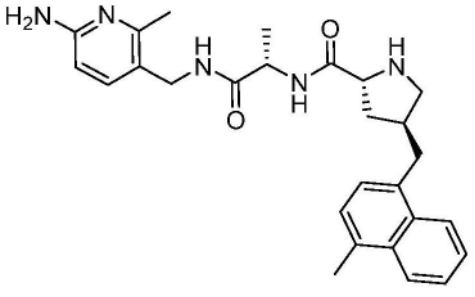
[3194] 实施例280.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((3-甲氧基萘-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1478)的制备

[3195] 

(1478)

[3196] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((3-甲氧基萘-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

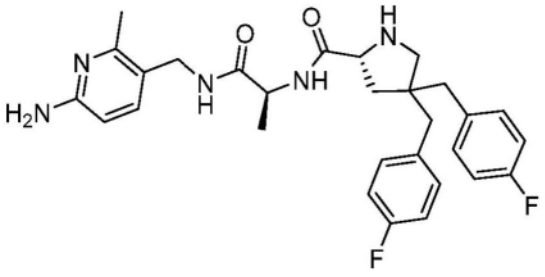
[3197] 实施例281.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((4-甲基萘-1-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(1479)的制备

[3198] 

(1479)

[3199] 根据针对化合物(1304)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((4-甲基萘-1-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐。

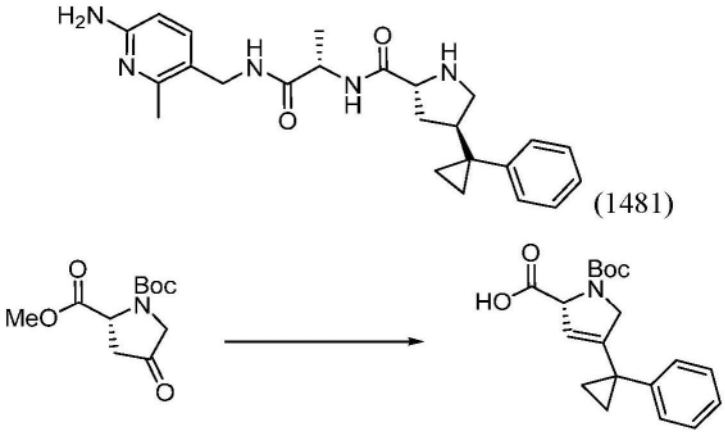
[3200] 实施例282.(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4,4-双(4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1480)的制备

[3201] 

(1480)

[3202] 根据针对化合物(1304)的程序合成(R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4,4-双(4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

[3203] 实施例283.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(1-苯基环丙基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1481)的制备

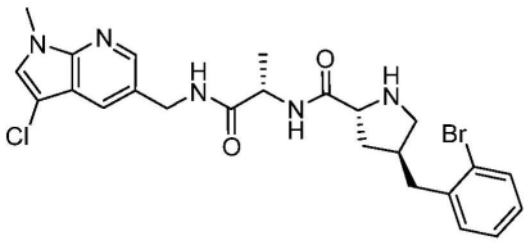
[3204] 

(1481)

[3205] 步骤1:根据针对化合物(1247)步骤1至3的程序由(R)-4-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯合成(R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(1-苯基环丙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸,使用三氟(1-苯基环丙基)硼酸钾作为第一步中的偶联配合体(coupling partner)。

[3206] 步骤2-4:根据针对化合物(1359)步骤2-4的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(1-苯基环丙基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

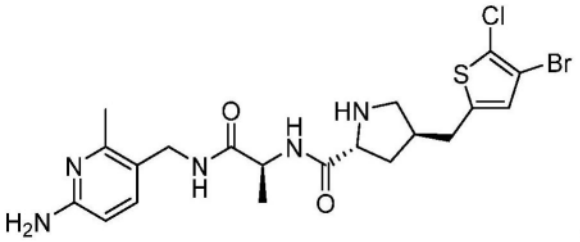
[3207] 实施例284.(2R,4S)-4-(2-溴苄基)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1482)的制备

[3208] 

(1482)

[3209] 根据针对化合物(1450)的程序合成(2R,4S)-4-(2-溴苄基)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐。

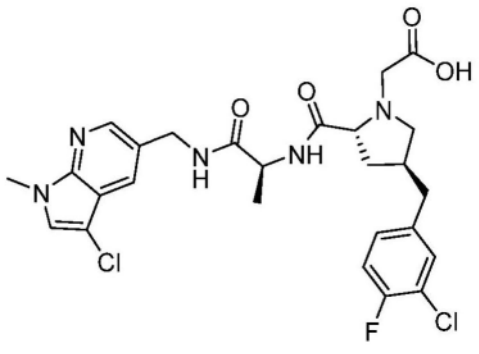
[3210] 实施例285.(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((4-溴-5-氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1483)的制备

[3211] 

(1483)

[3212] 根据针对化合物(1449)的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-((4-溴-5-氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐。

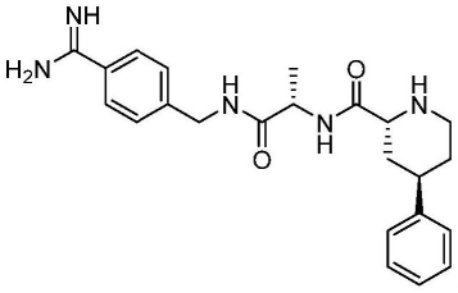
[3213] 实施例286.2-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1-基)乙酸三氟乙酸盐(1484)的制备

[3214] 

(1484)

[3215] 根据针对化合物(1411)的程序合成2-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1-基)乙酸三氟乙酸盐。

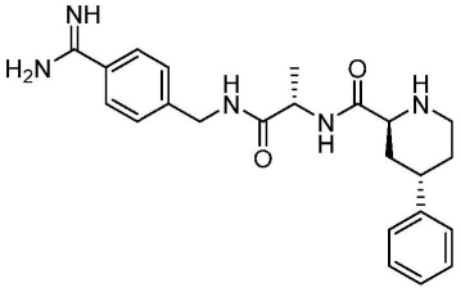
[3216] 实施例287.(2R,4R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1485)的制备

[3217] 

(1485)

[3218] 根据针对化合物6的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(间甲苯基)哌啶-2-甲酰胺。在步骤1中由柱洗脱出第一个UV活性物质。

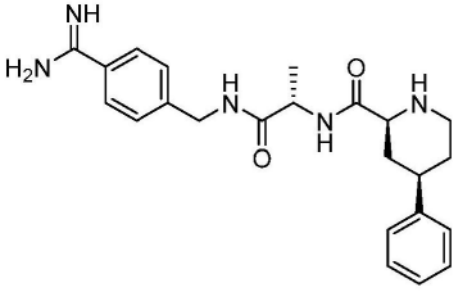
[3219] 实施例288.(2S,4S)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1486)的制备

[3220] 

(1486)

[3221] 根据针对化合物6的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(间甲苯基)哌啶-2-甲酰胺。在步骤1中由柱洗脱出第二个UV活性物质。

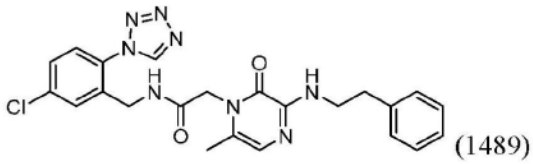
[3222] 实施例289.(2S,4R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(1487)的制备

[3223] 

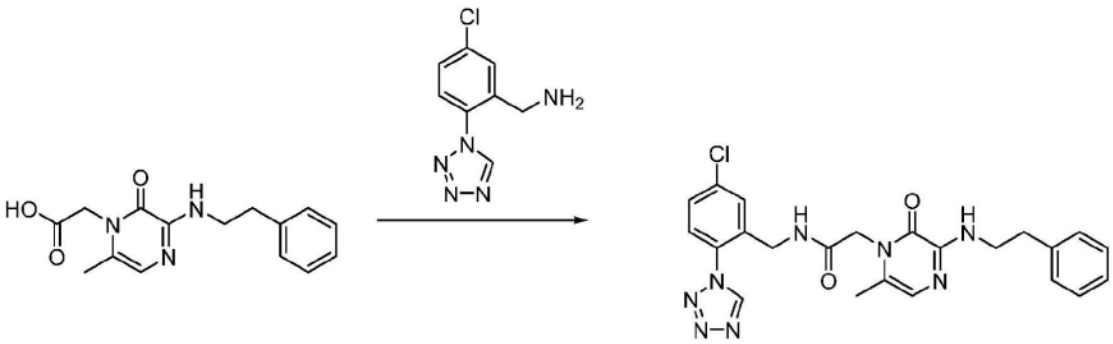
(1487)

[3224] 根据针对化合物6的程序合成(2R,4R)-N-((S)-1-((4-甲脒基苄基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(间甲苯基)哌啶-2-甲酰胺。在步骤1中由柱洗脱出第四个UV活性物质。

[3225] 实施例290.N-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)-2-(6-甲基-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(1489)的制备

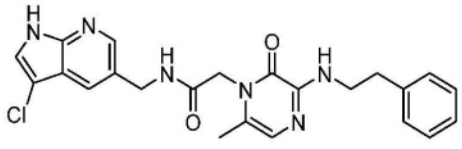


(1489)

[3226] 

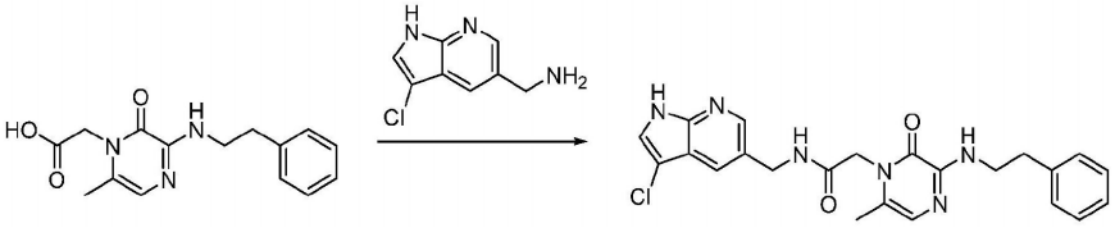
[3227] 步骤1:根据针对化合物(1365)的程序的步骤3使用适当的起始物料制备标题化合物,除了通过层析纯化(95% EtOAc/已烷;42mg,88%收率)。

[3228] 实施例291.N-((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-2-(6-甲基-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺乙酸盐(1490)的制备



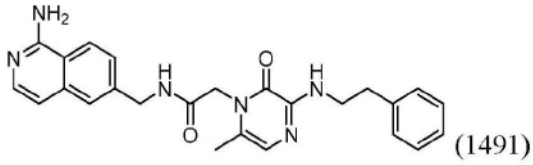
(1490)

[3229]



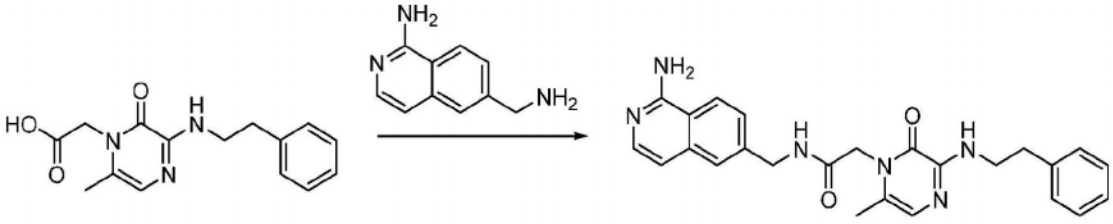
[3230] 步骤1:根据针对化合物(1365)的程序的步骤3使用适当的起始物料制备标题化合物,除了通过层析纯化(MeOH/CH_2Cl_2+AcOH;10mg,22%收率)。

[3231] 实施例292.N-((1-氨基异喹啉-6-基)甲基)-2-(6-甲基-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酰胺盐(1491)的制备



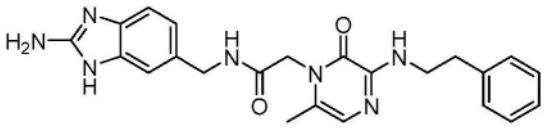
(1491)

[3232]



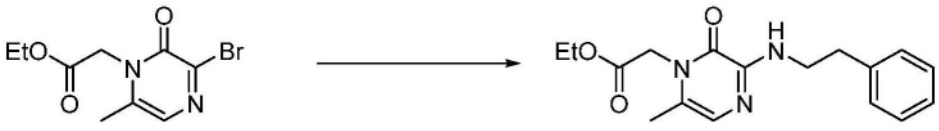
[3233] 步骤1:根据针对化合物(1365)的程序的步骤3使用适当的起始物料制备标题化合物(9mg,20%收率)。

[3234] 实施例293.N-((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-(6-甲基-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酰胺盐(1492)的制备



(1492)

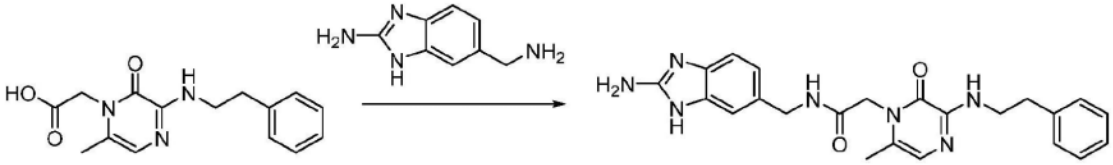
[3235]



[3236] 步骤1:在125℃下在密封烧瓶中加热2-(3-溴-6-甲基-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(411mg,1.5mmol)和苯乙胺(189μL,1.5mmol)在1:1甲苯/EtOH(10mL)中的溶液18h。在冷却后,将反应混合物浓缩,然后溶解在EtOAc中并用饱和$NaHCO_3$水溶液、盐水洗涤并经Na_2SO_4干燥,然后浓缩。通过层析(60% EtOAc/己烷)纯化粗产物以提供为米黄色固体的2-(6-甲基-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(390mg,82%收率)。

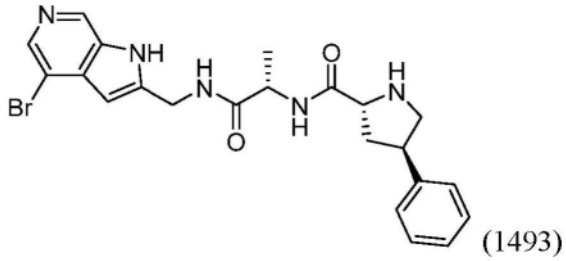
[3237] 

[3238] 步骤2:将2-(6-甲基-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(390mg,1.24mmol)溶解于1:1THF/MeOH(6mL)中并用1NNaOH水溶液(3mL)处理。在2h后,在真空中除去有机溶剂并冷却至0℃,然后用1N HCl酸化。通过过滤收集沉淀的产物以提供为浅黄色粉末的2-(6-甲基-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸(285mg,81%收率)。

[3239] 

[3240] 步骤3:向50mL圆底烧瓶中装入2-(6-甲基-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸(29mg,0.1mmol)、EDC(21mg,0.11mmol)、HOBt(16mg,0.12mmol)和DMF(1mL)。在5min后,加入6-(氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺二盐酸盐(26mg,0.11mmol)和DIEA(52μL,0.3mmol)并在环境温度下搅拌反应16h。在完成后,用EtOAc稀释反应混合物并用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过制备型HPLC(ACN/H_2O+TFA)纯化提供为白色粉末的标题化合物(19mg,35%收率)。

[3241] 实施例294.(2R,4R)-N-((S)-1-(((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1493)的制备

[3242] 
(1493)

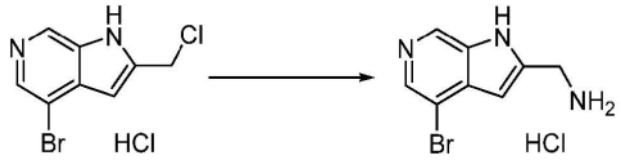


[3243] 步骤1:向4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸甲酯(1.0g,3.92mmol)在THF(20mL,5.1M)中的0℃溶液中加入氢化锂铝(1M在THF中,6.3mL,6.3mmol)。在相同温度下搅拌1h后,通过加入H_2O淬灭反应。用EtOAc萃取所得混合物,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供(4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲醇(206mg,23%收率)。

[3244] 

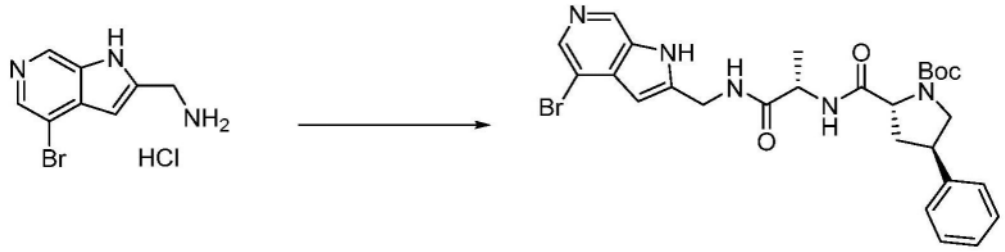
[3245] 步骤2:向(4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲醇(206mg,0.91mmol)在CH_2Cl_2

(1.5mL,0.6M)中的溶液中加入4.0M HCl/二氧杂环己烷(2.2mL)。在搅拌15min后,在真空下浓缩反应混合物。在0℃下向这种残余物中加入亚硫酰氯(1mL)。在回流下搅拌2min后,浓缩反应混合物以提供粗4-溴-2-(氯甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶盐酸盐(256mg,99%收率)。

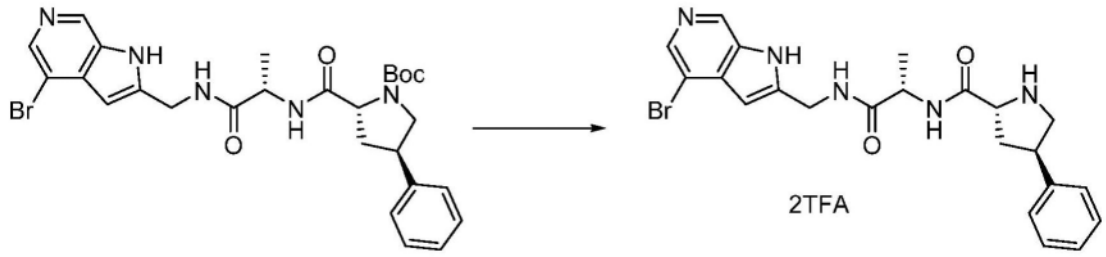
[3246] 

[3247] 步骤3:向亚氨基二甲酸二叔丁酯(295mg,1.36mmol

[3248])在DMF(5mL,0.27M)中的溶液中加入氢化钠(在矿物油中的60%分散体)。在搅拌30min后,逐滴加入DMF(1.0mL,0.9M)中的粗4-溴-2-(氯甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶盐酸盐(256mg,0.9mmol)。在室温下搅拌2h后,加入另外的0.5当量氢化钠。在相同的温度下搅拌16h后,通过加入H_2O淬灭反应。用EtOAc萃取所得混合物,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将残余物溶解于CH_2Cl_2(5mL)中并加入4.0MHCl/二氧杂环己烷。在搅拌22h后,将反应混合物浓缩成粗(4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(233mg,86%收率)。

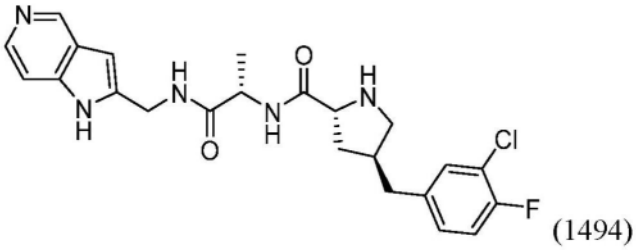
[3249] 

[3250] 步骤4:根据针对化合物步骤2的程序由粗(4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(217mg,0.6mmol)合成(2R,4R)-2-(((S)-1-(((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(13mg,4%收率)。

[3251] 

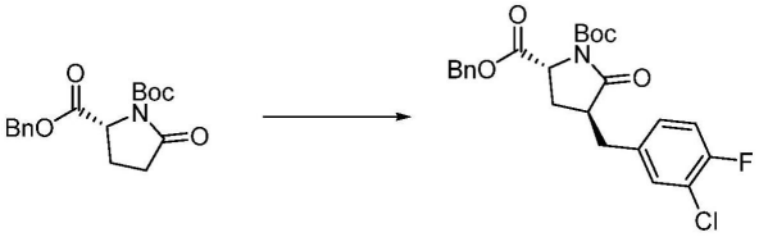
[3252] 步骤5:根据针对化合物步骤4的程序进行(2R,4R)-2-(((S)-1-(((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(13mg,0.02mmol)的脱保护,除了使用反相HPLC纯化最终产物。

[3253] 实施例295.(2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1494)的制备



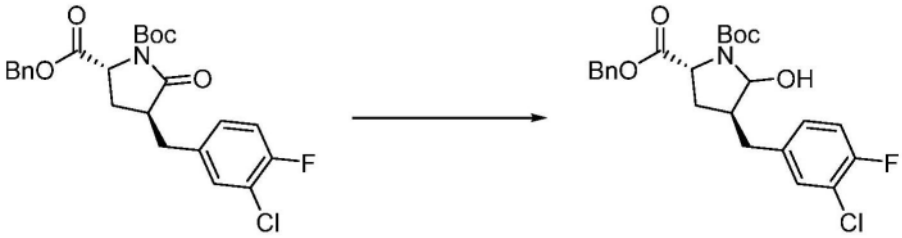
(1494)

[3254]



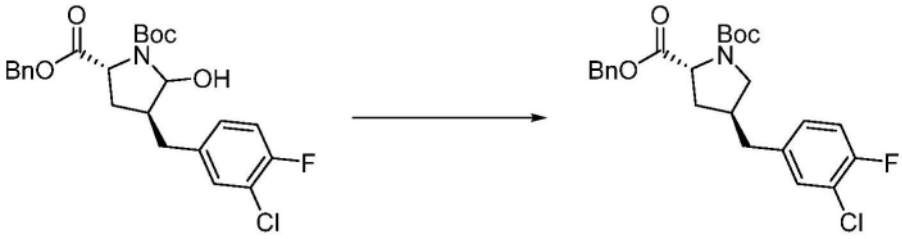
[3255] 步骤1:向(R)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(500mg,1.57mmol)在THF(10mL,0.16M)中的-78℃溶液中缓慢加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1M在THF中,1.72mL,1.72mmol)。在相同温度下搅拌1h后,加入在THF(2mL)中的4-(溴甲基)-2-氯-1-氟苯(420mg,1.88mmol)。在相同的温度下搅拌2h后,通过加入饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应。用EtOAc萃取所得混合物,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供(2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(450mg,62%收率)。

[3256]



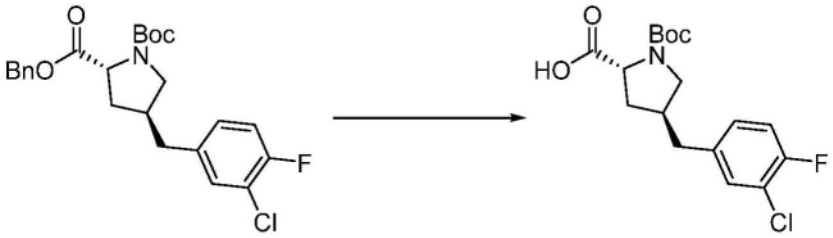
[3257] 步骤2:向(2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(450mg,0.97mmol)在THF(7mL,0.14M)中的-78℃溶液中加入三乙基硼氢化锂(1M在THF中,1.07mL,1.07mmol)。在搅拌30min后,通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应并温热至0℃。加入30% H_2O_2(约8滴)并在相同的温度下搅拌反应混合物30min。在真空下除去有机挥发物并用CH_2Cl_2萃取水层。经无水Na_2SO_4干燥合并的萃取物,并在真空下浓缩以提供(2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)-5-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(450mg,100%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[3258]

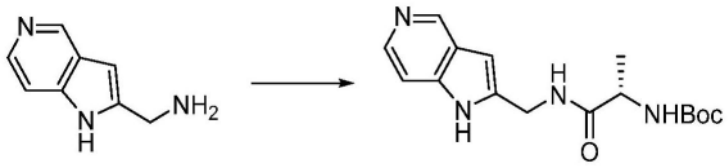


[3259] 步骤3:向(2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)-5-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(450mg,0.97mmol)在CH_2Cl_2(6mL,0.16M)中的-78℃溶液中加入三乙基硅烷(0.38mL,2.13mmol)和三氟化硼乙醚络合物(0.65mL,2.13mmol)。在相同的温度下搅拌2h后,通过加

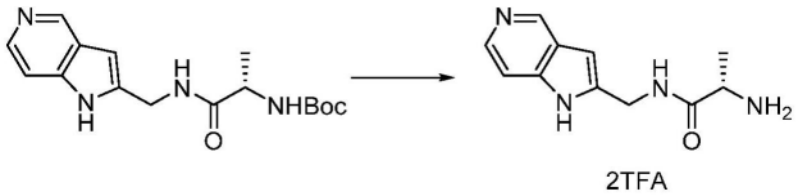
入饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应。用CH_2Cl_2萃取所得混合物,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供(2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(220mg,经两步51%的收率)。

[3260] 

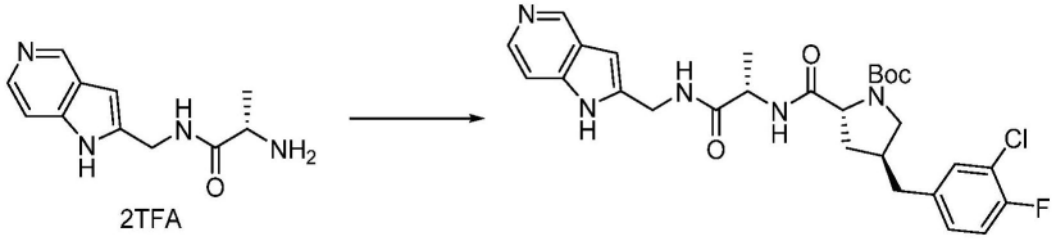
[3261] 步骤4:用Ar流将(2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(220mg,0.49mmol)的溶液脱气2min。加入10% Pd/C(10mg)并抽真空1min。添加H_2气球并监控反应关于起始物料的消耗1.5h。通过过滤除去催化剂并蒸发溶液以提供(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酸(175mg,100%收率)。

[3262] 

[3263] 步骤5:向(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸(467mg,2.47mmol)在CH_2Cl_2(15mL)和MeOH(5mL)中的溶液中加入NHS(313mg,2.72mmol),在室温下搅拌直到溶解。加入DCC(561mg,2.72mmol)并搅拌1h。将(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺(400mg,2.72mmol)加入上述混合物并搅拌1h。通过加入H_2O淬灭反应并用CH_2Cl_2萃取所得混合物,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。通过层析(0-100% EtOAc-己烷)纯化残余物以提供(S)-(1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(129mg,15%收率)。

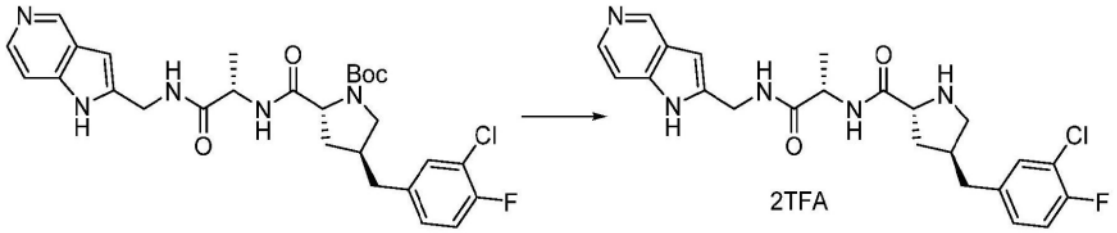
[3264] 

[3265] 步骤6:向(S)-(1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(129mg,0.4mmol)在CH_2Cl_2(10mL,0.04M)中的0℃溶液中加入20% TFA/CH_2Cl_2(10mL)。在室温下搅拌3h后,浓缩反应混合物以提供(S)-N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-氨基丙酰胺二-三氟乙酸盐(180mg,100%收率)。

[3266] 

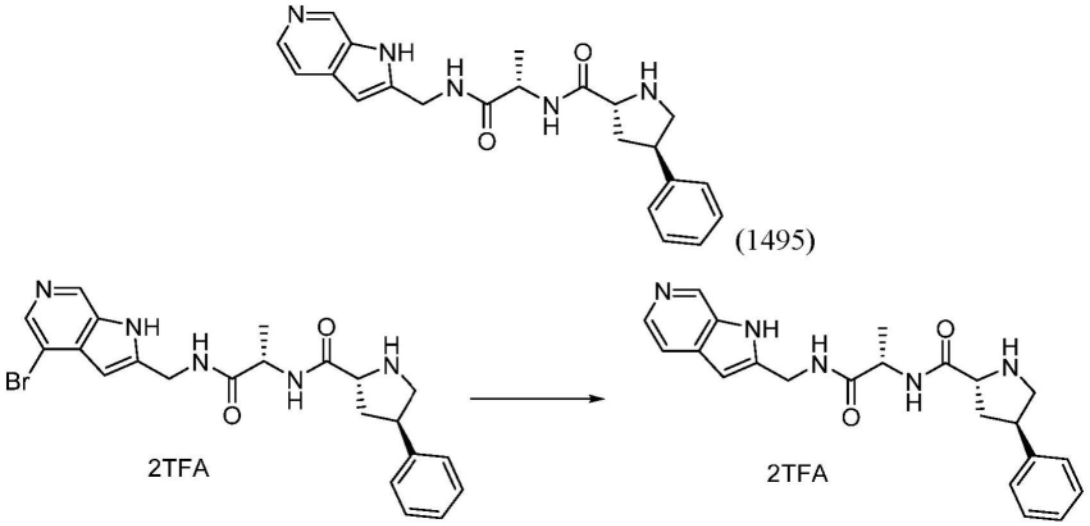
[3267] 步骤7:向(2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-(叔丁酯)(25mg,0.07mmol)在无水DMF(2mL,0.04M)中的溶液中加入HOBt(14mg,0.09mmol)、DIEA(0.05mL,0.28mmol)和EDC(14mg,0.09mmol)。在环境温度下搅拌30min后,加入(S)-N-((1H-

吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-氨基丙酰胺二-三氟乙酸盐(38mg,0.08mmol)并搅拌16h。浓缩反应混合物并用EtOAc和10％ $KHSO_4$溶液分配残余物。分离有机层并用H_2O和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。经无水Na_2SO_4干燥有机层并浓缩。通过层析(0-100％[5％7N NH_3在MeOH/CH_2Cl_2中的溶液]-CH_2Cl_2)纯化残余物以提供(2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(27mg,68％收率)。

[3268] 

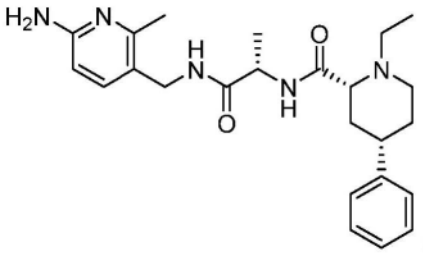
[3269] 步骤8:向(2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(27mg,0.05mmol)在CH_2Cl_2(1mL,0.05M)中的0℃溶液中加入20％ TFA/CH_2Cl_2(1mL)。在室温下搅拌3h后,浓缩反应混合物以提供(2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(33mg,100％收率)。

[3270] 实施例296.(2R,4R)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1495)的制备

[3271] 

[3272] 步骤1:根据针对化合物(1264)步骤2的程序由(2R,4R)-N-((S)-1-(((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(根据化合物(1493)步骤1-5的程序制备)合成(2R,4R)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(2.0mg,80％收率)。

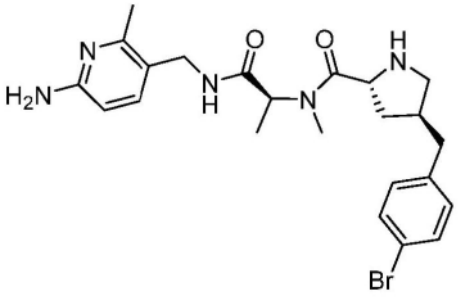
[3273] 实施例297.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-1-乙基-4-苯基哌啶-2-甲酰胺(1496)的制备

[3274] 

(1496)

[3275] 根据针对化合物(1464)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-1-乙基-4-苯基哌啶-2-甲酰胺。

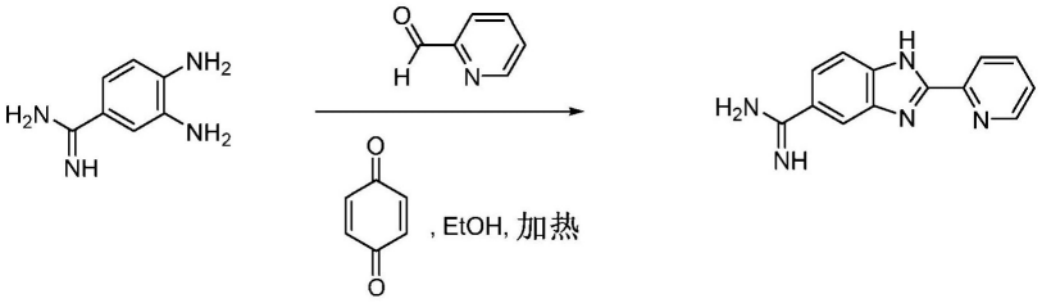
[3276] 实施例298.(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-溴苄基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1497)的制备

[3277] 

(1497)

[3278] 根据针对化合物(1438)的程序合成(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(4-溴苄基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐,除了不通过制备型HPLC纯化标题化合物。

[3279] 实施例299.2-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐(2001)的制备

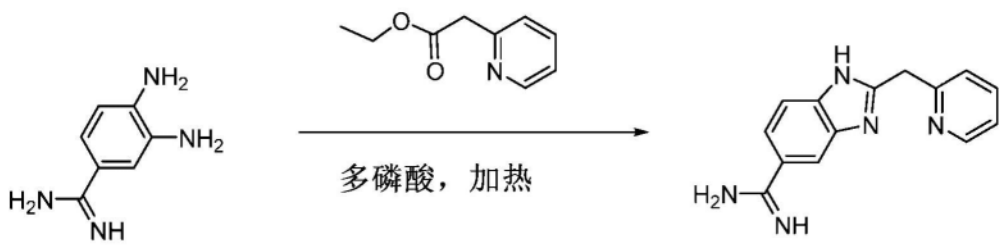
[3280] 

[3281] 该方法是W.B.Young等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.16(2006)710-713的一般程序的修改。在回流下加热3,4-二氨基苯甲脒HCl(0.5g,2.6mmol)、吡啶甲醛(0.22mL,2.3mmol)、苯醌(0.28g,2.6mmol)和乙醇(15mL)的混合物。在搅拌3h后,使混合物温热至室温并在减压下除去挥发物。将残余物溶解于甲醇(5mL)中,然后加入冷MeCN(100mL)中,同时搅拌以产生沉淀物,其通过过滤分离。将沉淀物溶解于6N HCl(20mL)中并倾倒入搅拌丙酮(150mL)中以提供沉淀物。通过过滤分离沉淀物,用丙酮洗涤并在减压下干燥以提供2-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒,二盐酸盐(0.53g,65%).

[3282] 类似于针对化合物2001的程序进行,但采用适当的起始物料,制备以下化合物:2-(1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐(2000);2-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒;2-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒(2003);2-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐(2004);2-(4-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐(2005);2-(5-乙基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐

(2007);2-(6-乙基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐(2008);1H,1'H-[2,2'-二苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐(2009);2-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐(2010);2-(6-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐(2011);2-(4-乙氧基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐(2012);2-(喹啉-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐(2013);2-(异喹啉-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐(2014)和2-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐(2016)。

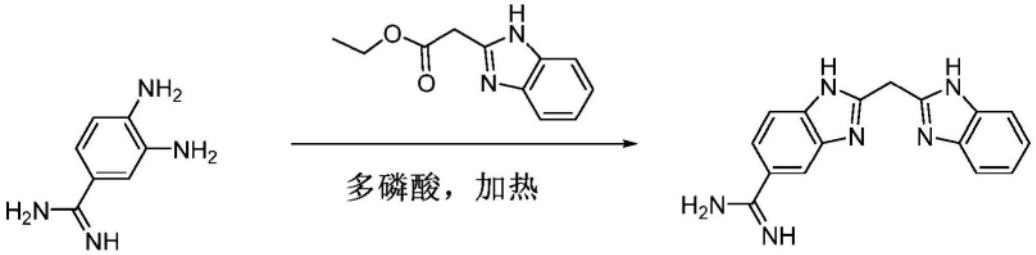
[3283] 实施例300. 2-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐(2002)的制备

[3284] 

3,4-二氨基苯甲脒

[3285] 该方法为W.B.Young等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.16(2006)710-713的一般程序的修改。向烘箱干燥的烧瓶中装入3,4-二氨基苯甲脒HCl(0.99g,5.3mmol)、2-(吡啶-2-基)乙酸乙酯(0.9mL,5.9mmol)和多磷酸(8mL)。将混合物加热至180℃。在搅拌2h后,使混合物温热至室温。用H_2O(50mL)稀释混合物,然后在冰浴上冷却。在冷却混合物后,加入50% NaOH水溶液以将pH调节至8,并使混合物温热至室温。向粘稠混合物中加入MeOH(10mL);在减压下除去挥发物。在剧烈搅拌下加入饱和$NaHCO_3$水溶液直到获得沉淀物。然后,通过过滤分离沉淀物并用H_2O冲洗。将沉淀物溶解于6N HCl(15mL)中。将溶液倾倒入搅拌丙酮(150mL)中以提供沉淀物,其通过过滤分离,用丙酮洗涤,并干燥以提供2-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒,二盐酸盐(0.24g,14%)。

[3286] 实施例301. 2-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲脒二盐酸盐(2015)的制备

[3287] 

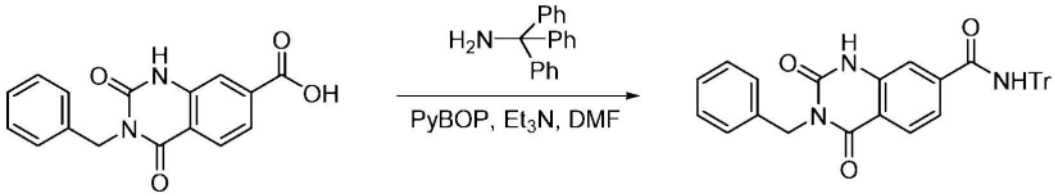
[3288] 该方法为W.B.Young等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.16(2006)710-713的一般程序的修改。向烘箱干燥的烧瓶中装入3,4-二氨基苯甲脒HCl(0.98g,5.2mmol)、2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙酸乙酯(1.2g,5.8mmol)和多磷酸(8mL)。将混合物加热至185℃。在搅拌2h后,使混合物冷却至室温。在8h后,用H_2O(50mL)稀释混合物,然后在冰浴上冷却。在混合物冷却后,加入50% NaOH溶液以将pH调节至9。剧烈搅拌混合物并逐渐温热至室温;通过真空过滤分离固体并用H_2O冲洗。然后将固体与饱和$NaHCO_3$水溶液一起搅拌30min,过滤并用H_2O冲洗。收集沉淀物并溶解于6N HCl(15mL)中。将溶液倾倒入搅拌丙酮(150mL)中以提供沉淀物。通过过滤分离沉淀物,用丙酮洗涤并干燥以提供2-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-苯并

[d]咪唑-5-甲脒,二盐酸盐(1.6g,85%)。

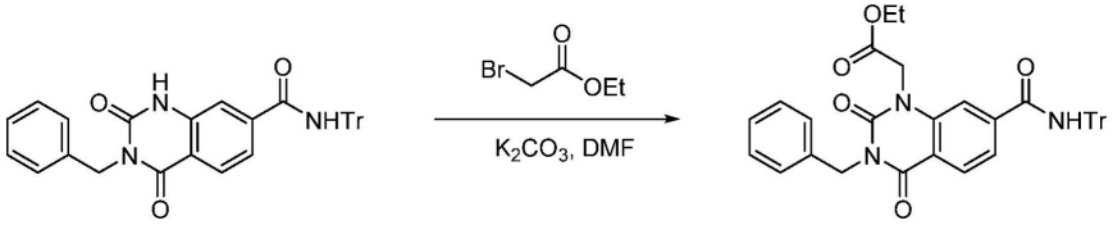
[3289] 实施例302.((4-((2-(3-苄基-7-氨基甲酰基-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)乙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)-λ^5-乙酸铵(2017)的制备

[3290] 

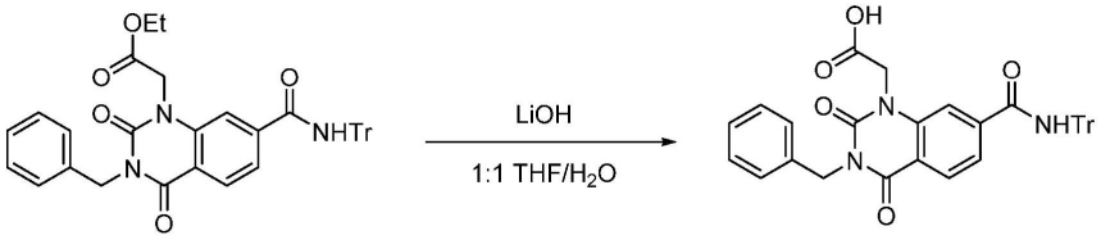
[3291] 步骤1:向反应容器中装入2-氨基对苯二甲酸(600mg,3.31mmol)和THF(10mL)。向其中加入异氰酸苄酯(485mg,3.64mmol),并在70℃下回流混合物4h。然后冷却反应混合物,在真空下蒸发溶液并用EtOH(10mL)替代。用H_2SO_4(2mL)处理反应并在70℃下搅拌2h。在完成后,将反应冷却至5℃并用水处理,然后形成浆液。过滤沉淀物并用H_2O和己烷洗涤,然后作为灰白色固体收集,其然后再次悬浮在THF(10mL)和H_2O(10mL)中。一次性加入LiOH(2当量,159mg)并在环境温度下搅拌反应2h。在完成后,在真空下除去THF并用1NHCl酸化反应。过滤所得浆液以产生为白色粉末的3-苄基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-甲酸(650mg,经3步66%的收率)。

[3292] 

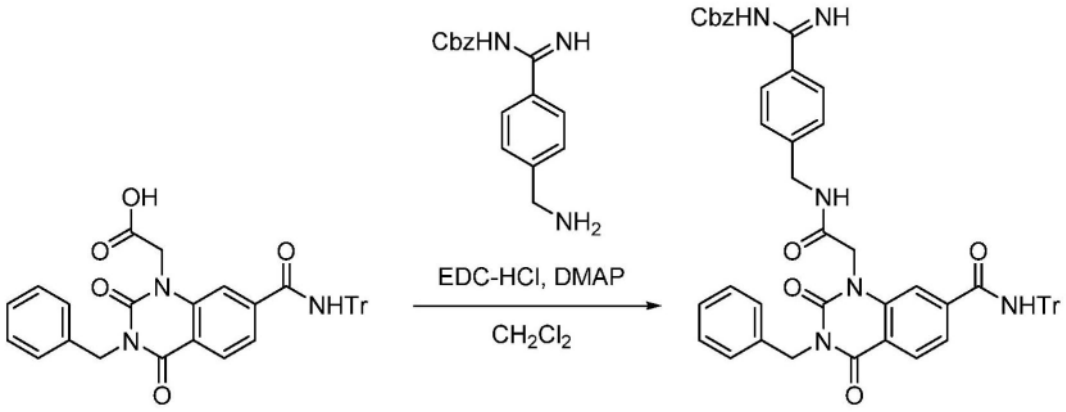
[3293] 步骤2:用PyBOP(513mg,1.1mmol)处理3-苄基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-甲酸(297mg,1mmol)、三苯甲胺(285mg,1.1mmol)、Et_3N(418μL,3mmol)在DMF(10mL)中的混合物。在环境温度下使反应混合物搅拌过夜,然后用EtOAc稀释并用10% $KHSO_4$水溶液、盐水和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤,在真空下浓缩,然后通过层析(10-30% EtOAc-己烷)纯化以产生为白色结晶固体的3-苄基-2,4-二氧代-N-三苯甲基-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-甲酰胺(126mg,23%收率)。

[3294] 

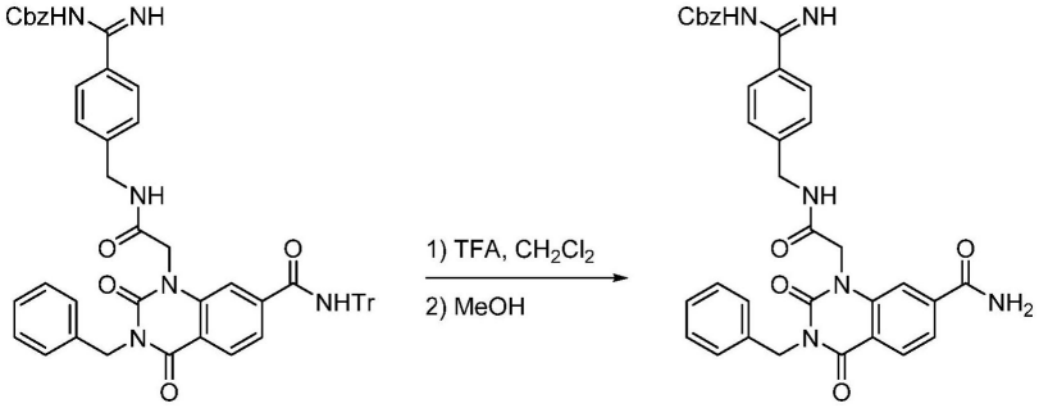
[3295] 步骤3:向反应容器中装入3-苄基-2,4-二氧代-N-三苯甲基-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-甲酰胺(120mg,0.22mmol)、K_2CO_3(76mg,0.55mmol)和DMF(2mL)。向这个搅拌溶液中加入溴乙酸乙酯(28μL,0.25mmol)并使混合物在室温下搅拌过夜。在完成后,用H_2O处理反应混合物,之后沉淀出为白色固体的2-(3-苄基-2,4-二氧代-7-(三苯甲基氨基甲酰基)-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)乙酸乙酯(62mg,定量收率),其通过过滤收集。

[3296] 

[3297] 步骤4:向2-(3-苄基-2,4-二氧代-7-(三苯甲基氨基甲酰基)-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)乙酸乙酯(137mg,0.22mmol)在THF(2.5mL)和H_2O(2.5mL)中的搅拌悬浮液中一次性加入LiOH(11mg,0.44mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物过夜。在完成后,用10%$KHSO_4$水溶液中和反应混合物并用EtOAc(10mL x 3)萃取。用盐水洗涤合并的有机物,干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空下浓缩以提供为白色粉末的2-(3-苄基-2,4-二氧代-7-(三苯甲基氨基甲酰基)-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)乙酸(59mg,45%收率)。

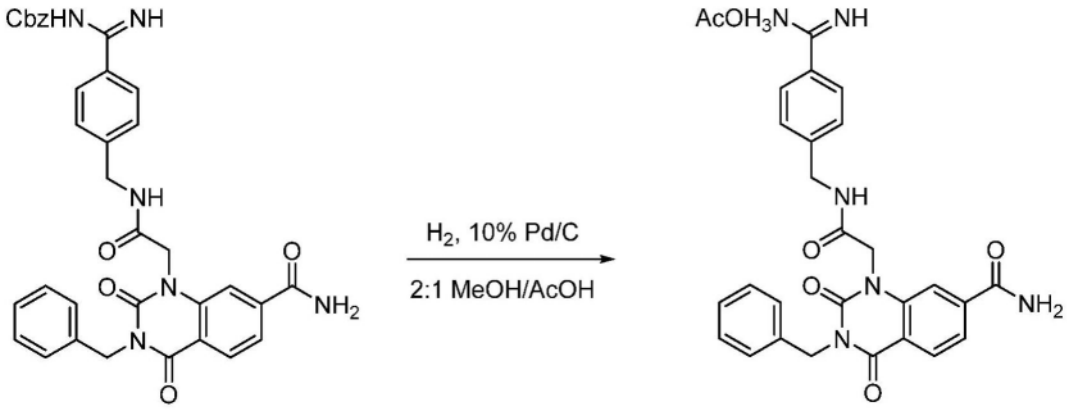
[3298] 

[3299] 步骤5:向反应容器中加入2-(3-苄基-2,4-二氧代-7-(三苯甲基氨基甲酰基)-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)乙酸(59mg,0.1mmol)、DMAP(24.4mg,0.2mmol)和CH_2Cl_2(1mL)。向这个搅拌混合物中加入EDC(23mg,0.12mmol),然后加入((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(35.2mg,0.11mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物过夜,之后用10%$KHSO_4$水溶液、H_2O、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水连续洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机层并在真空下浓缩以提供为白色固体的((4-((2-(3-苄基-2,4-二氧代-7-(三苯甲基氨基甲酰基)-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)乙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(86mg,定量收率)。

[3300] 

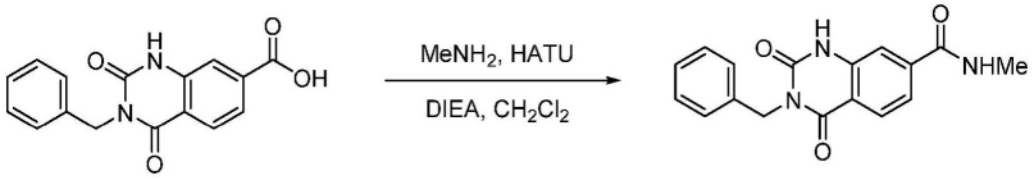
[3301] 步骤6:将((4-((2-(3-苄基-2,4-二氧代-7-(三苯甲基氨基甲酰基)-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)乙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(86mg,0.1mmol)溶解于CH_2Cl_2(1mL)中并用TFA(600μL)处理。搅拌所得黄色溶液3h,然后用MeOH(150μL)处理,之

后溶液立即变成无色。将反应混合物蒸发至干并通过层析(10％MeOH-CH_2Cl_2+1％7M NH_3-MeOH)纯化以产生为白色固体的((4-((2-(3-苄基-7-氨基甲酰基-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)乙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(42mg,68％收率)。

[3302] 

[3303] 步骤7:将((4-((2-(3-苄基-7-氨基甲酰基-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)乙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(14mg,0.023mmol)溶解于MeOH(6ml)和HOAc(3mL)的混合物中。用氮气流将所得溶液脱气2-3min。加入10％ Pd/C(5mg),并将混合物放置在真空下大约1分钟。施加氢气球,并监控反应的起始物料消耗。通过0.2μm针筒过滤器过滤反应混合物并蒸发至干以提供为白色固体的化合物2017(11mg,99％收率)。

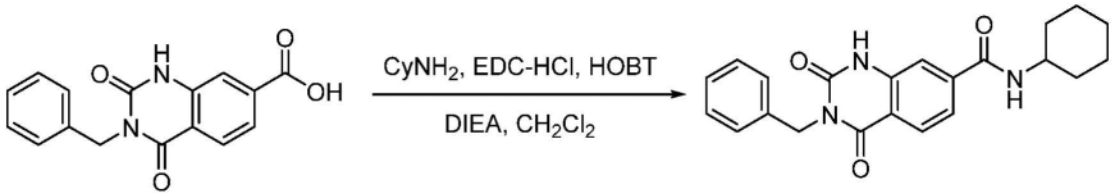
[3304] 实施例303. 3-苄基-1-(2-((4-甲脒基苄基)氨基)-2-氧代乙基)-N-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-甲酰胺(2018)的制备

[3305] 

[3306] 步骤1:将3-苄基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-甲酸(330mg,1.1mmol)悬浮于CH_2Cl_2(15mL)中。向搅拌混合物中加入甲胺(2M在THF中,660μL,1.32mmol)和DIEA(570μL,3.3mmol)。在环境温度下5min后,反应混合物变成透明溶液。向该溶液中加入HATU(550mg,1.32mmol)。在4h后完成反应后,用1M HCl、H_2O和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤反应混合物,然后通过玻璃烧结漏斗过滤以产生为白色固体的3-苄基-N-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-甲酰胺(340mg,quant)。

[3307] 步骤2-5:按照如实施例4中步骤3-5和7所述的类似程序(即针对化合物2017)由3-苄基-N-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-甲酰胺制备3-苄基-1-(2-((4-甲脒基苄基)氨基)-2-氧代乙基)-N-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-甲酰胺。

[3308] 实施例304. 3-苄基-1-(2-((4-甲脒基苄基)氨基)-2-氧代乙基)-N-环己基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-甲酰胺(2021)的制备

[3309] 

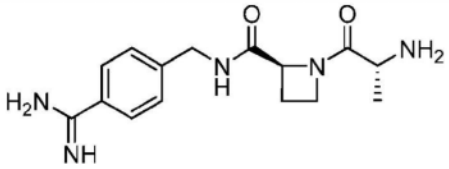
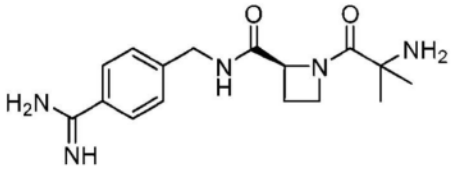
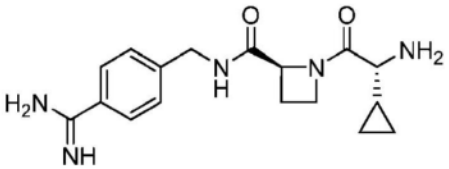
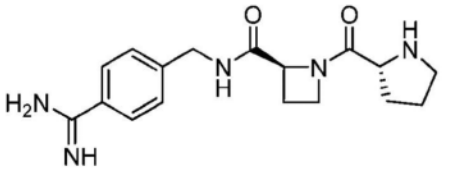
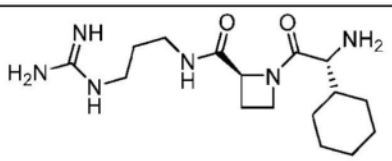
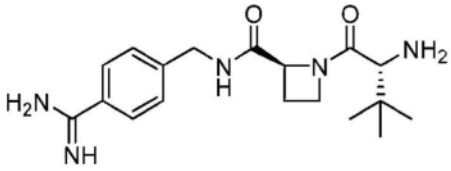
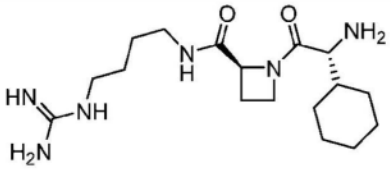
[3310] 步骤1:将3-苄基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-甲酸(300mg,1.0mmol)悬浮于CH_2Cl_2(10mL)中。向这个搅拌混合物中按顺序加入环己胺(140μL,1.2mmol)、DIEA(529μL,3mmol)、HOBt(165mg,1.2mmol)和EDC(234mg,1.2mmol)。搅拌混合物24h。在完成后,用1NHCl和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤反应混合物。经Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩以提供为白色固体的3-苄基-N-环己基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-甲酰胺(200mg,52%收率)。

[3311] 步骤2-5:按照与实施例4中步骤3-5和7所述的那些(即针对化合物2017)类似的程序由3-苄基-N-环己基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-甲酰胺制备3-苄基-1-(2-((4-甲脒基苄基)氨基)-2-氧代乙基)-n-环己基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-甲酰胺。

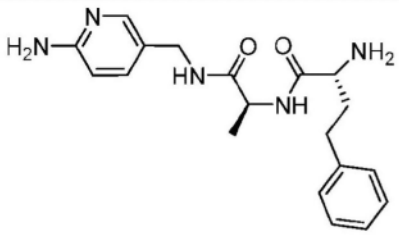
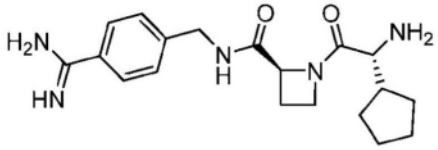
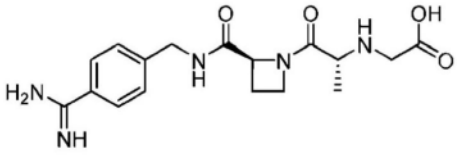
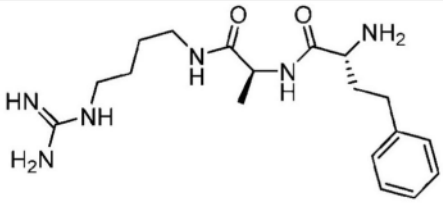
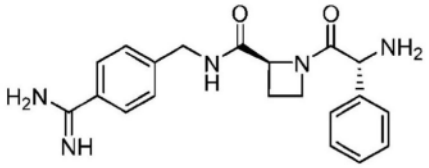
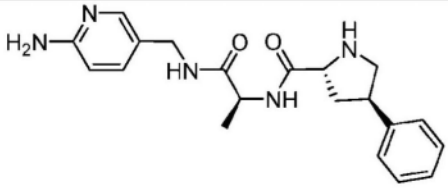
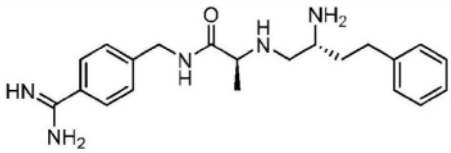
[3312] 表31列出上述实施例的化合物以及可以根据与针对上述化合物所述的那些类似的方法和本领域技术人员已知的其他方法制备的另外的化合物。

[3313] 表31.化合物列表

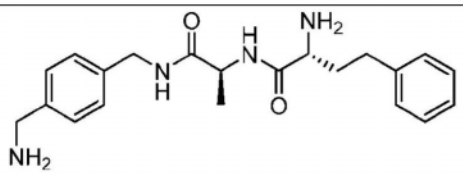
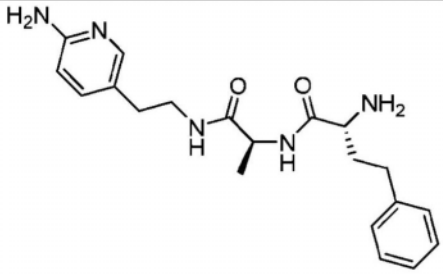
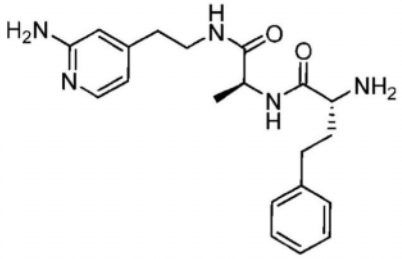
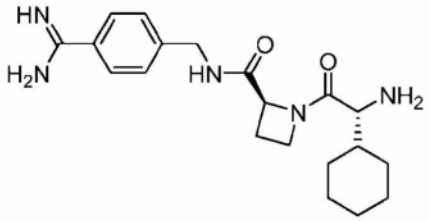
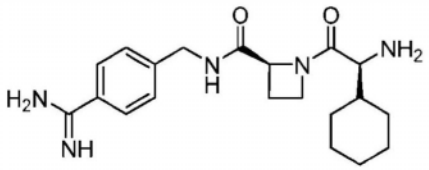
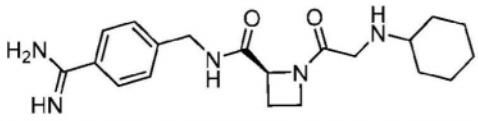
[3314]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1000		NA	304.20	303.17
1001		NA	318.15	317.19
1002		NA	330.20	329.19
1003		NA	330.12	329.19
1004		2HCl	339.26	338.24
1005		NA	346.13	345.22
1006		2HCl	353.28	352.26

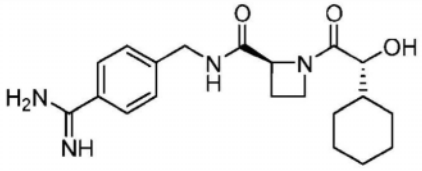
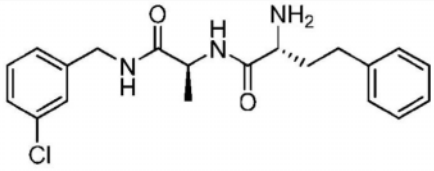
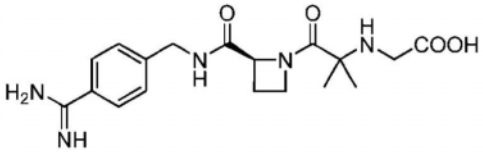
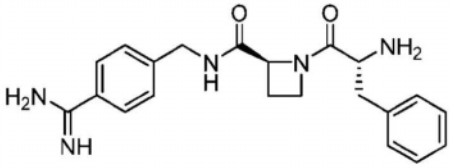
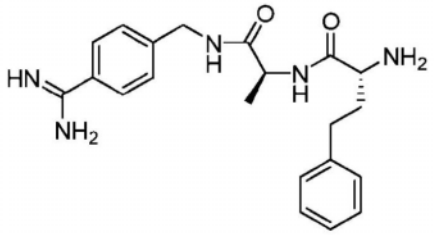
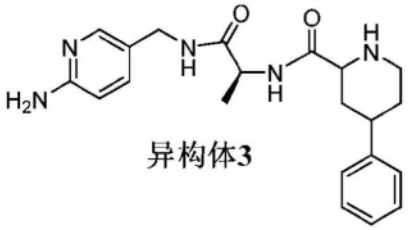
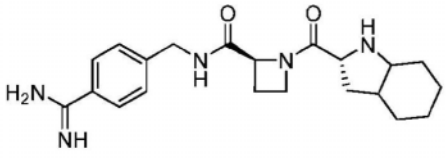
[3315]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1007		2HCl	356.00	355.20
1008		NA	358.20	357.22
1009		NA	362.16	361.18
1010		2HCl	363.28	362.24
1011		NA	366.12	365.19
1012		2HCl	368.26	367.20
1013		2HCl	368.25	367.24

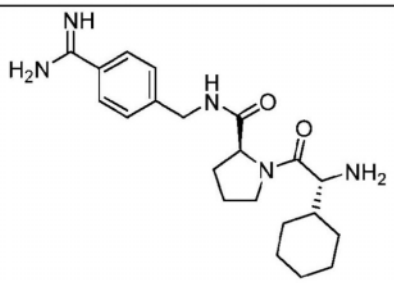
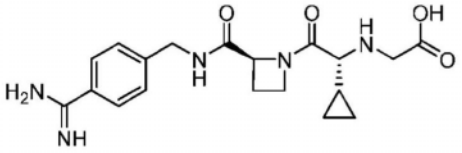
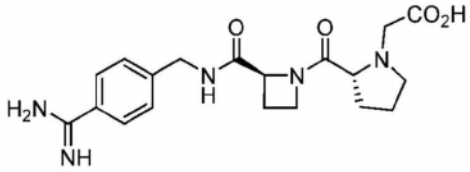
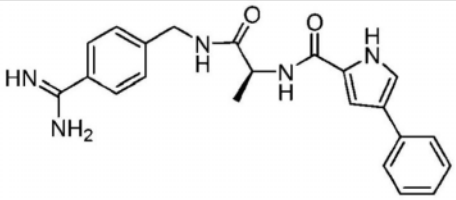
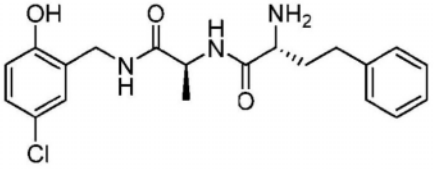
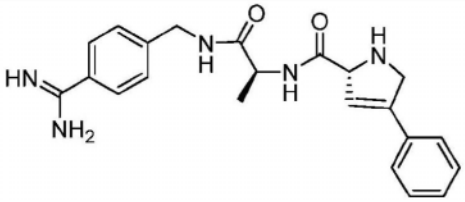
[3316]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1014		2HCl	369.25	368.22
1015		2HCl	370.16	369.22
1016		2HCl	370.17	369.22
1017		NA	372.23	371.23
1018		NA	372.23	371.23
1019		NA	372.18	371.23

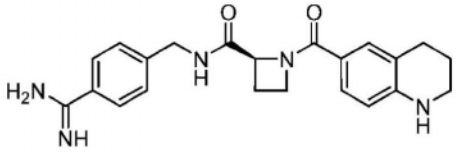
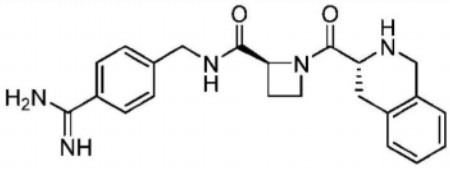
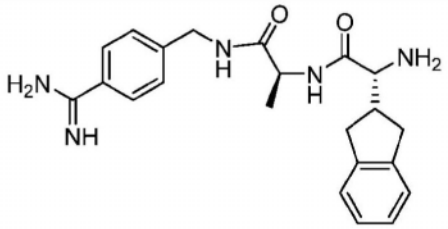
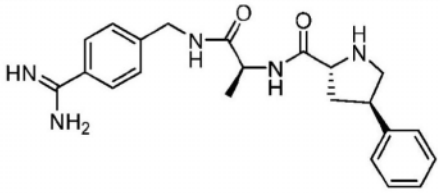
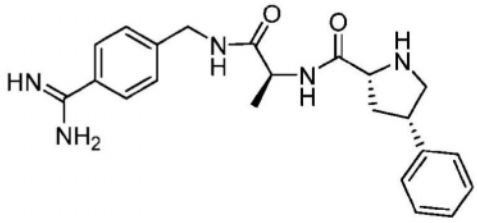
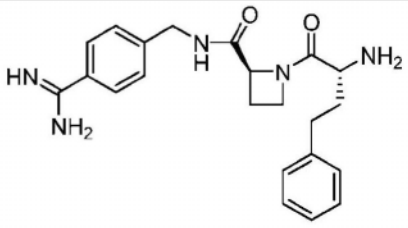
[3317]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1020		NA	373.16	372.22
1021		HCl	374.17	373.16
1022		NA	376.13	375.19
1023		NA	380.13	379.20
1024		2HCl	382.26	381.22
1025	 异构体3	2HCl	382.25	381.22
1026		NA	384.14	383.23

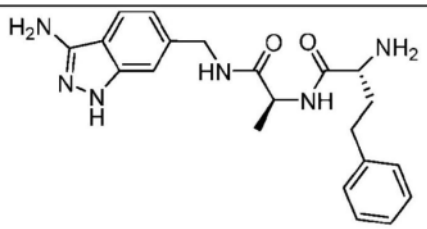
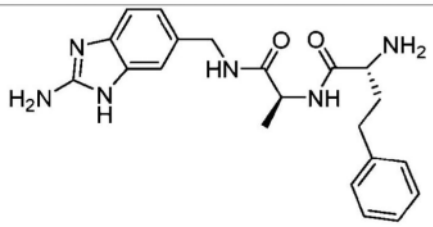
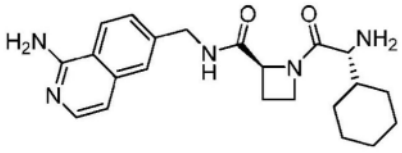
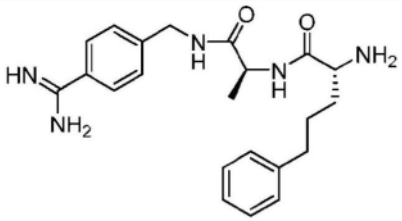
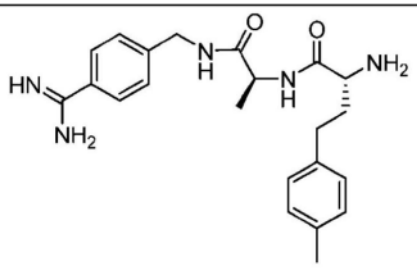
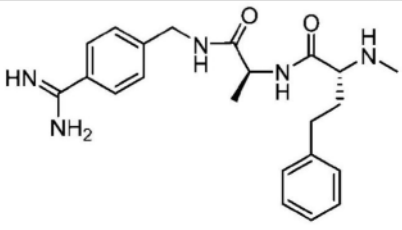
[3318]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1027		2HCl	386.28	385.25
1028		NA	388.24	387.19
1029		NA	388.11	387.19
1030		NA	390.11	389.19
1031		HCl	390.17	389.15
1032		2HCl	392.22	391.20

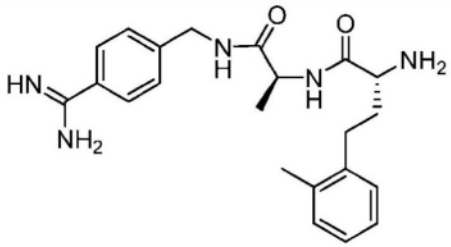
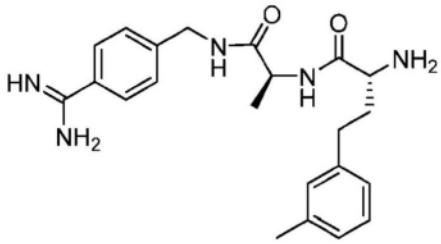
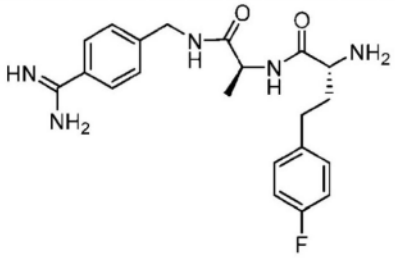
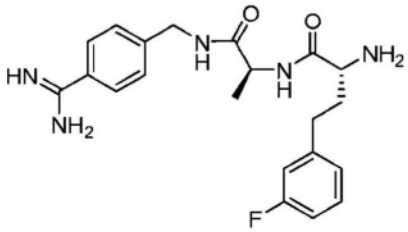
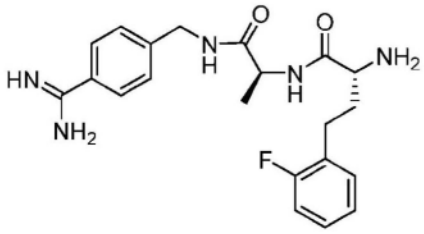
[3319]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1033		NA	392.10	391.20
1034		NA	392.12	391.20
1035		2HCl	394.25	393.22
1036		2HCl	394.23	393.22
1037		2HCl	394.23	393.22
1038		2HCl	394.22	393.48

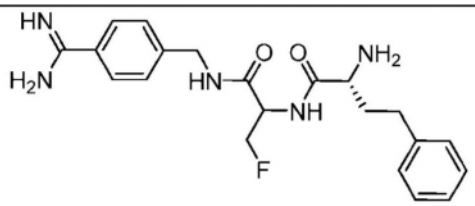
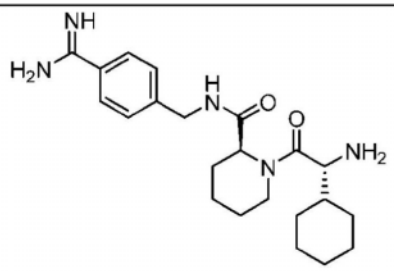
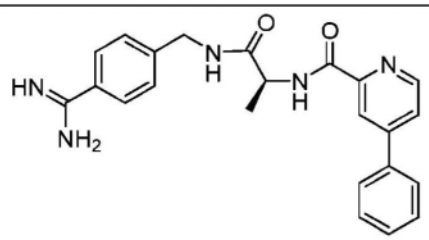
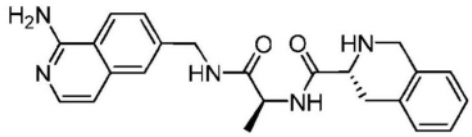
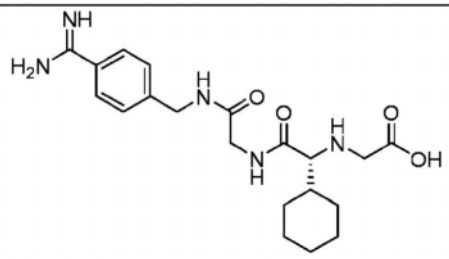
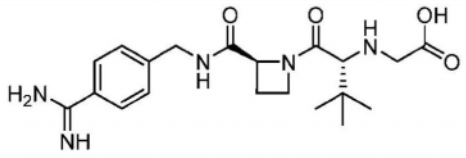
[3320]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1039		2HCl	393.12 (ES-)	394.21
1040		2HCl	395.12	394.21
1041		2HCl	396.13	395.23
1042		2HCl	396.27	395.23
1043		2HCl	396.28	395.23
1044		2HCl	396.15	395.23

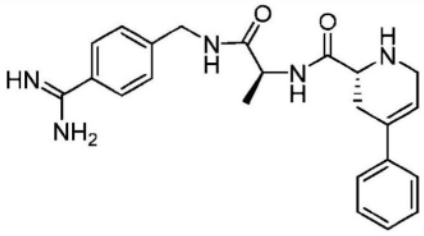
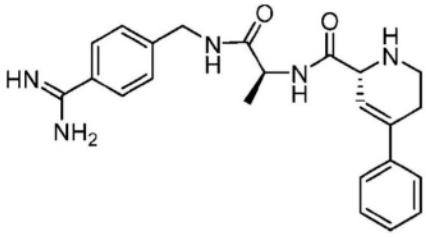
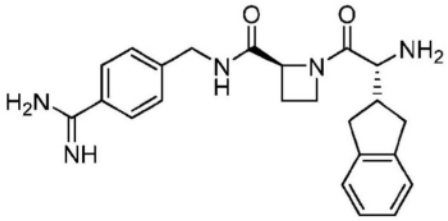
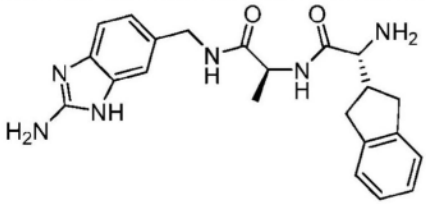
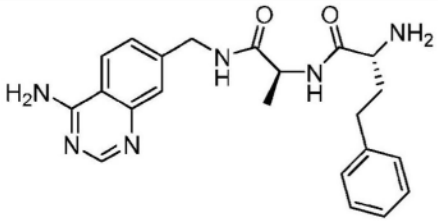
[3321]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1045		2HCl	396.18	395.23
1046		2HCl	396.17	395.23
1047		2HCl	400.24	399.21
1048		2HCl	400.24	399.21
1049		2HCl	400.14	399.21

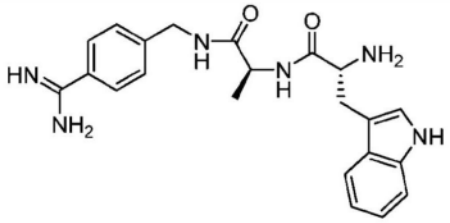
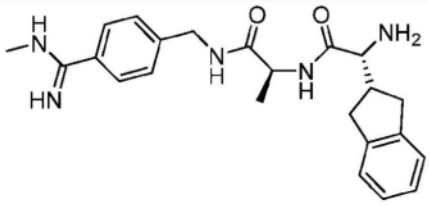
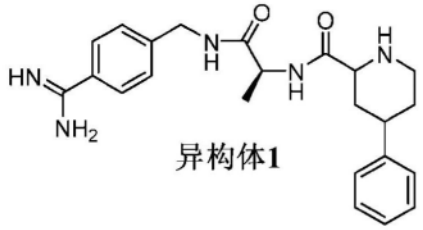
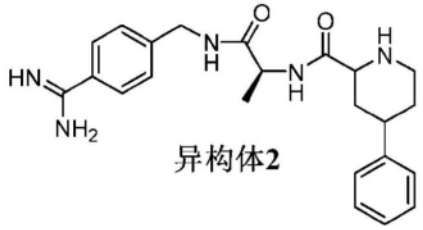
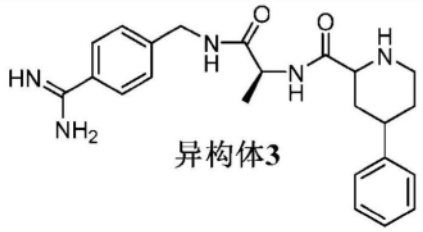
[3322]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1050		2HCl	400.24	399.21
1051		2HCl	400.30	399.26
1052		2HCl	402.20	401.19
1053		2 TFA	404.20	403.20
1054		2HCl	404.25	403.22
1055		NA	404.25	403.22

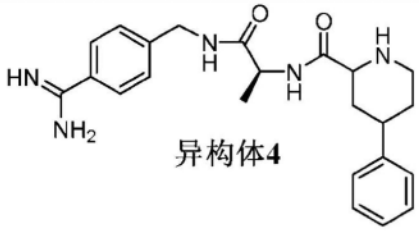
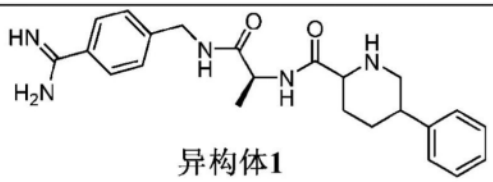
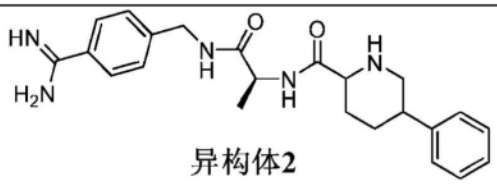
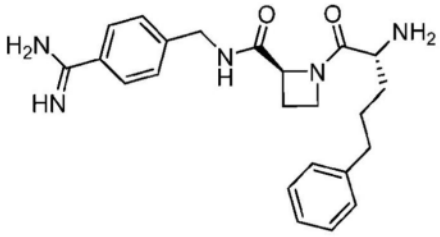
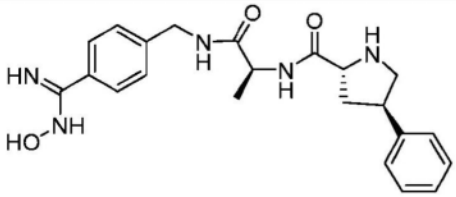
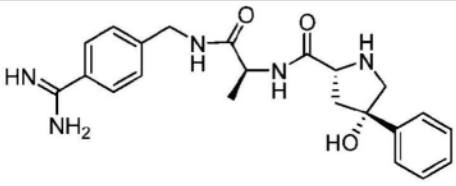
[3323]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1056		2HCl	406.20	405.22
1057		2HCl	406.21	405.22
1058		NA	406.06	405.22
1059		2HCl	407.16	406.21
1060		2HCl	407.20	406.21

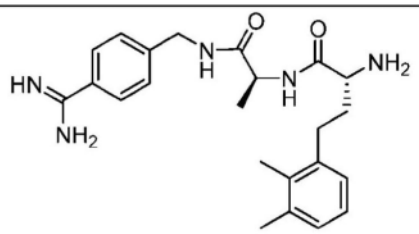
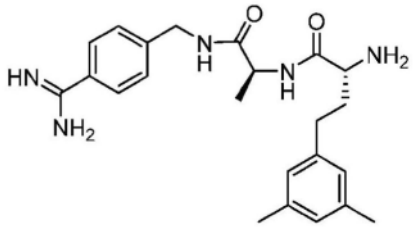
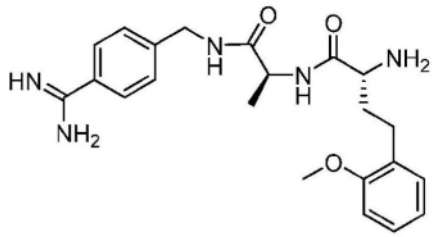
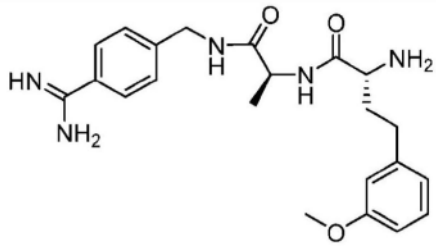
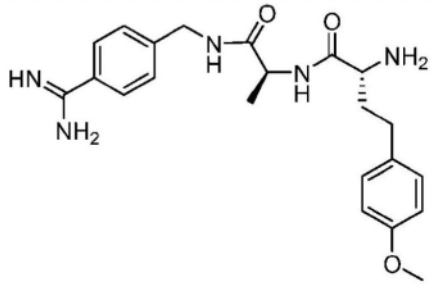
[3324]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1061		2HCl	407.16	406.21
1062		2HCl	408.14	407.23
1063	 异构体1	2HCl	408.23	407.23
1064	 异构体2	2HCl	408.21	407.23
1065	 异构体3	2HCl	408.21	407.23

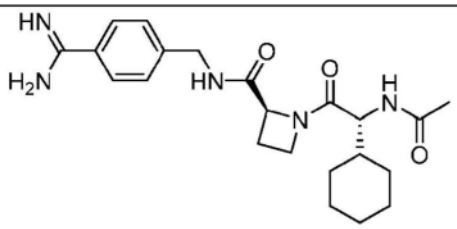
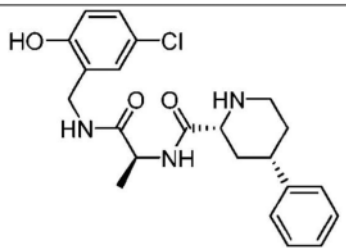
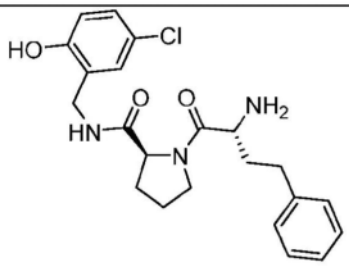
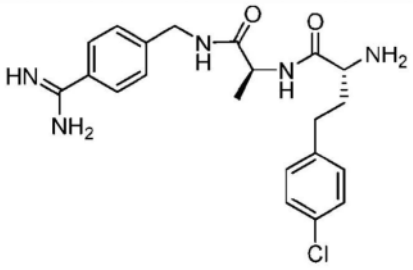
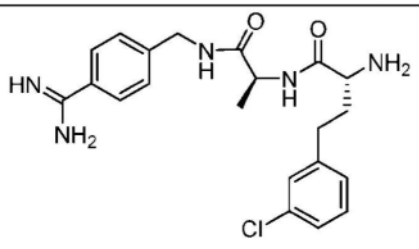
[3325]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1066	 异构体4	2HCl	408.22	407.23
1067	 异构体1	2HCl	408.17	407.23
1068	 异构体2	2HCl	408.26	407.23
1069		NA	408.17	407.23
1070		2HCl	410.22	409.21
1071		2HCl	410.17	409.21

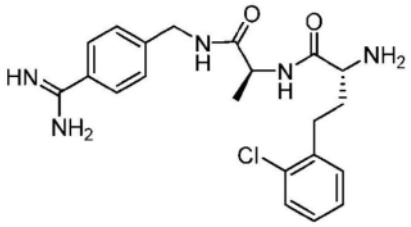
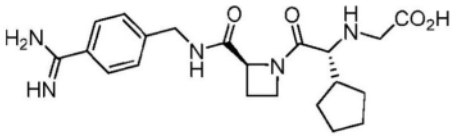
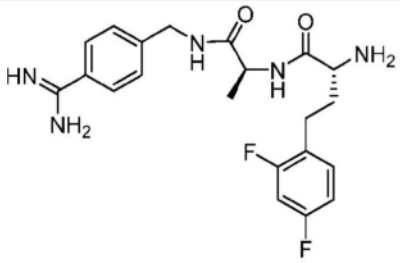
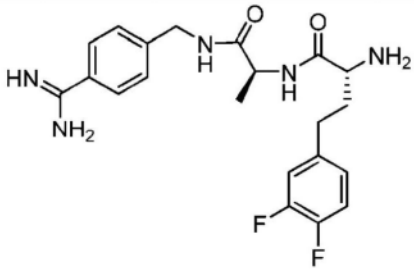
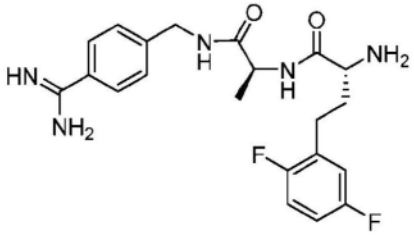
[3326]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1072		2HCl	410.20	409.25
1073		2HCl	410.19	409.25
1074		2HCl	412.13	411.23
1075		2HCl	412.12	411.23
1076		2HCl	412.12	411.23

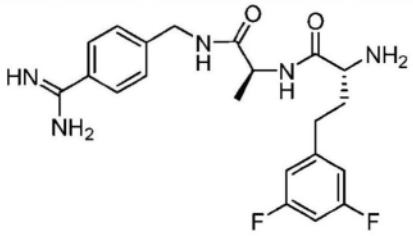
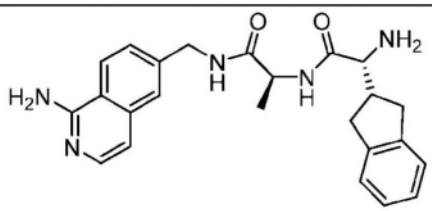
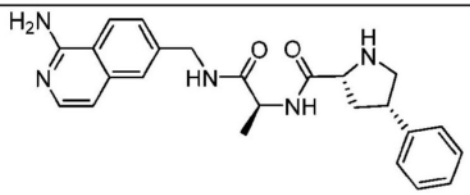
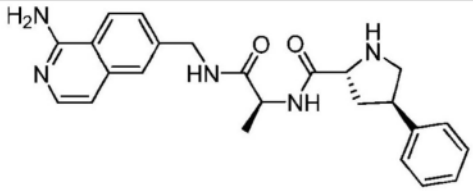
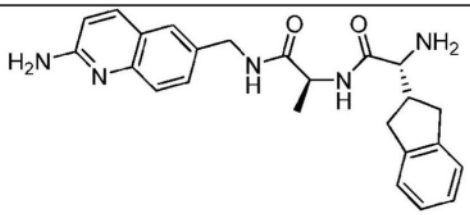
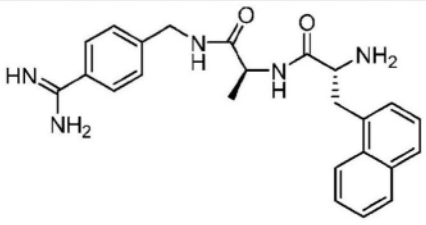
[3327]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1077		NA	414.18	413.24
1078		HCl	416.16	415.17
1079		HCl	416.18	415.17
1080		2HCl	416.18	415.18
1081		2HCl	416.18	415.18

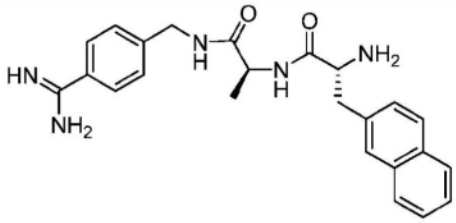
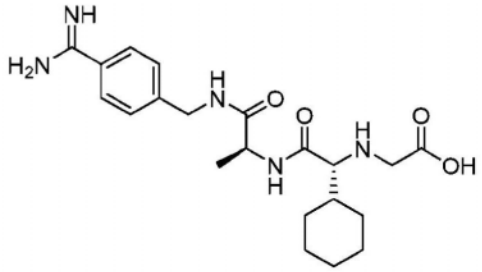
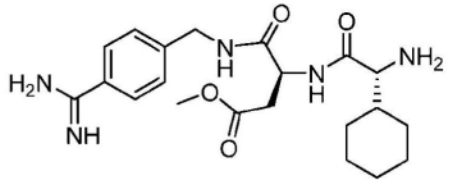
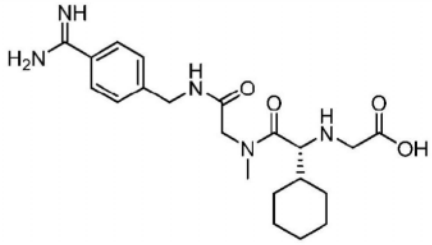
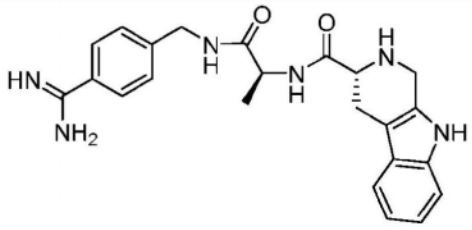
[3328]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1082		2HCl	416.07	415.18
1083		NA	416.14	415.22
1084		2HCl	418.20	417.20
1085		2HCl	418.20	417.20
1086		2HCl	418.19	417.20

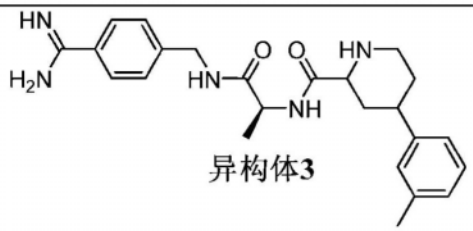
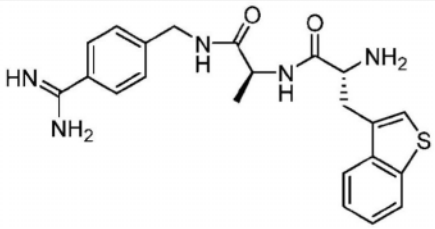
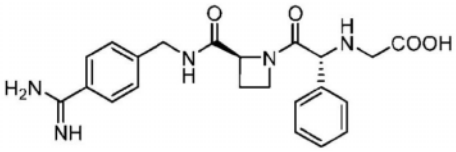
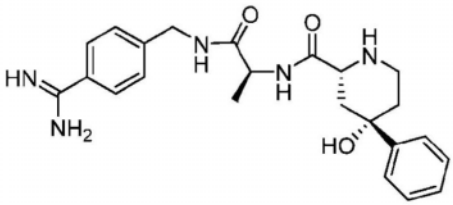
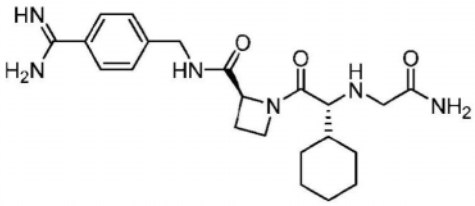
[3329]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1087		2HCl	418.19	417.20
1088		2HCl	418.12	417.22
1089		2HCl	418.19	417.22
1090		2HCl	418.01	417.22
1091		2HCl	416.13 (ES-)	417.22
1092		2HCl	418.10	417.22

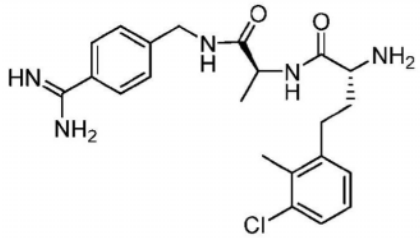
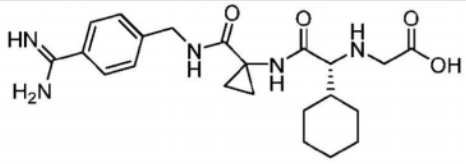
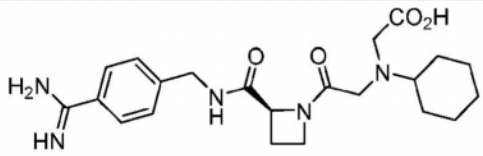
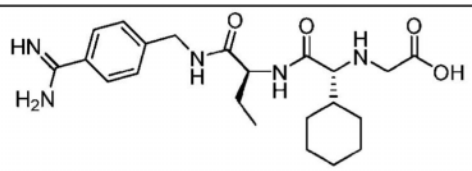
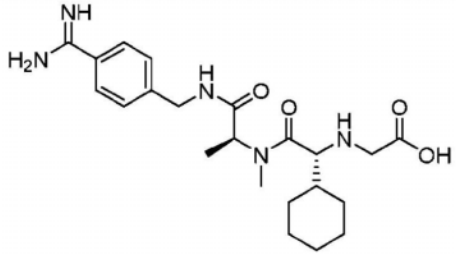
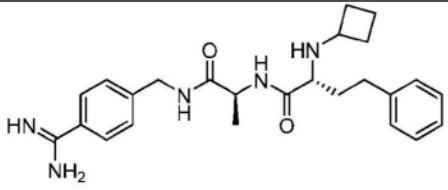
[3330]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1093		2HCl	418.05	417.22
1094		2HCl	418.23	417.24
1095		2HCl	418.08	417.24
1096		NA	418.26	417.24
1097		2HCl	419.17	418.21

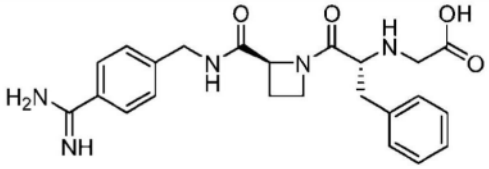
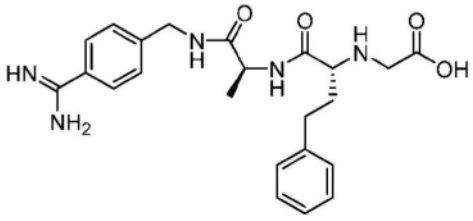
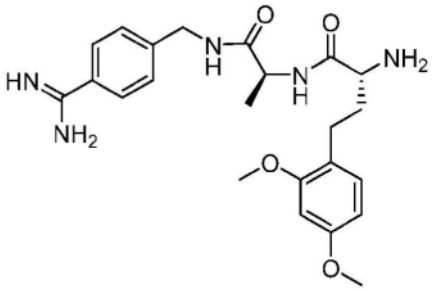
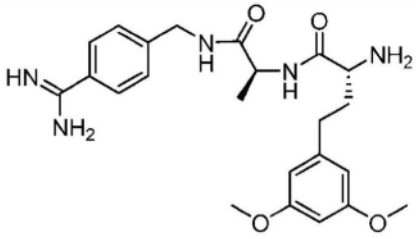
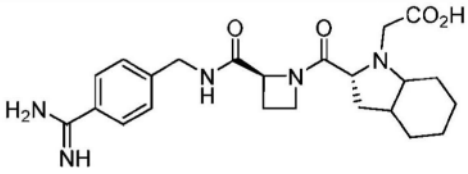
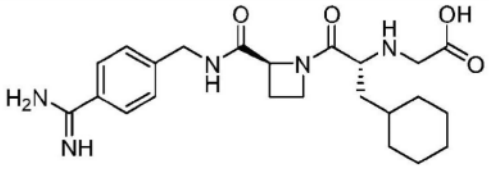
[3331]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1098	 异构体3	2HCl	422.25	421.25
1099		2HCl	424.17	423.17
1100		NA	423.99	423.19
1101		2HCl	424.18	423.23
1102		NA	429.24	428.25

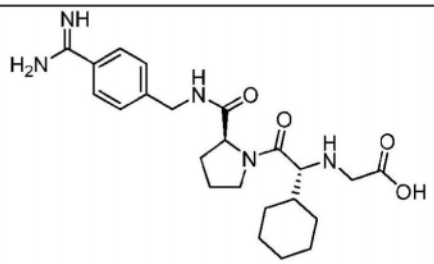
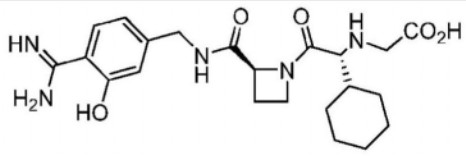
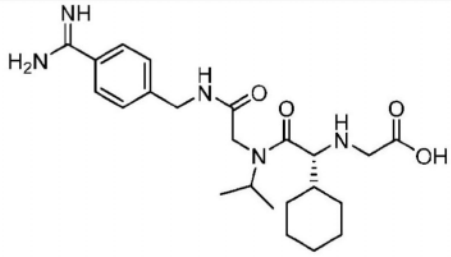
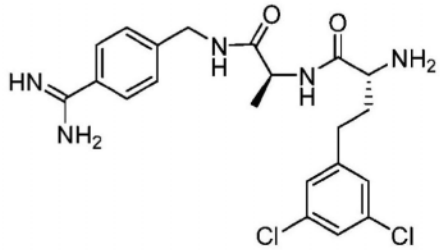
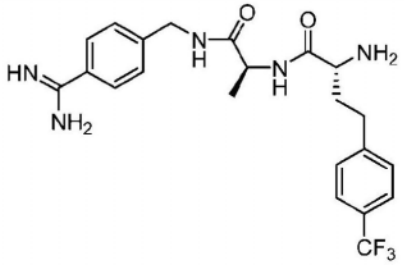
[3332]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1103		2HCl	430.19	429.19
1104		2HCl	430.21	429.24
1105		NA	430.16	429.24
1106		2HCl	432.24	431.25
1107		NA	432.25	431.25
1108		2HCl	436.16	435.26

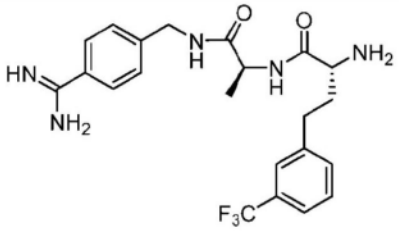
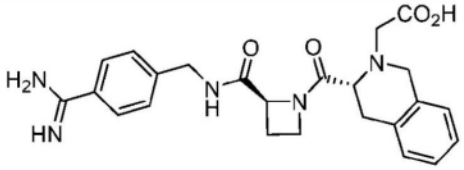
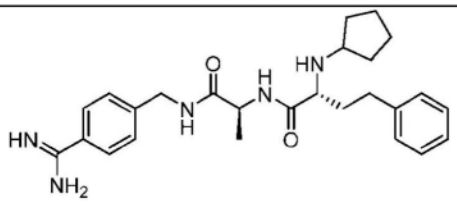
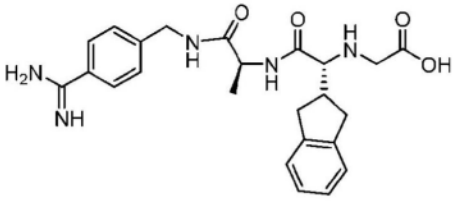
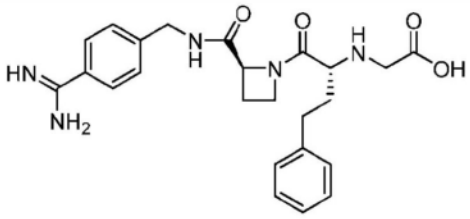
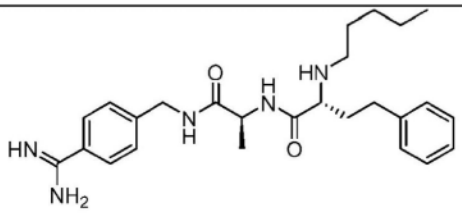
[3333]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1109		NA	438.02	437.21
1110		2HCl	440.19	439.22
1111		2HCl	442.22	441.24
1112		2HCl	442.21	441.24
1113		NA	441.99	441.24
1114		NA	444.10	443.25

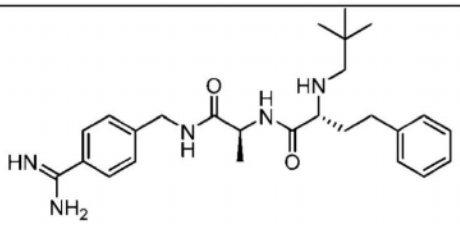
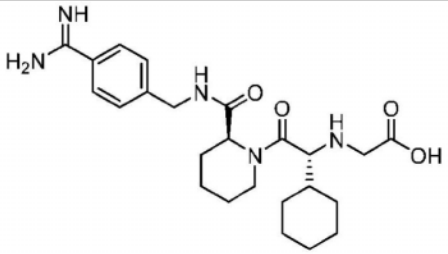
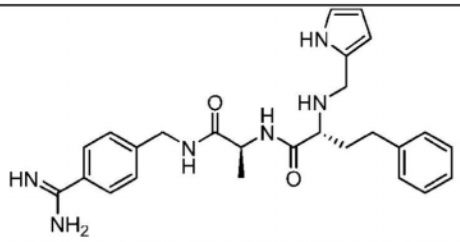
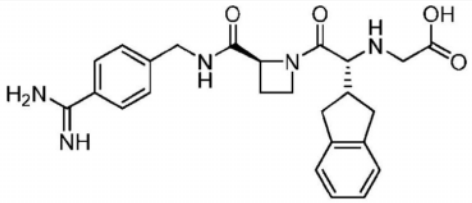
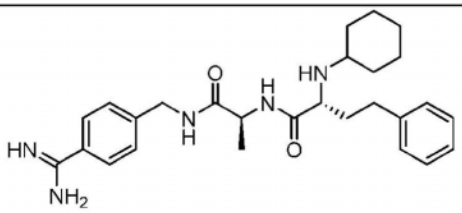
[3334]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1115		NA	444.25	443.25
1116		NA	445.99	445.23
1117		NA	446.25	445.27
1118		2HCl	449.90	449.14
1119		2HCl	450.15	449.20

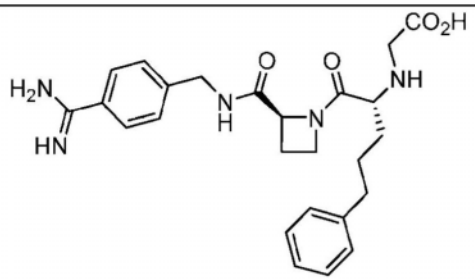
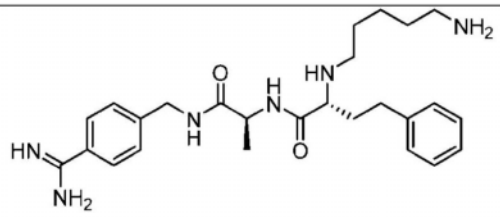
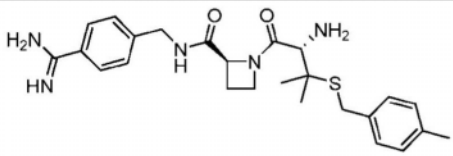
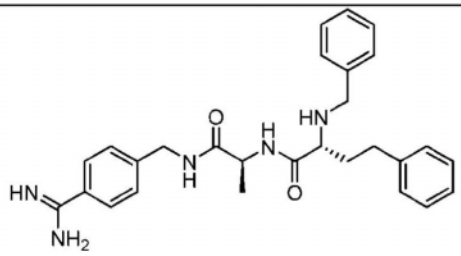
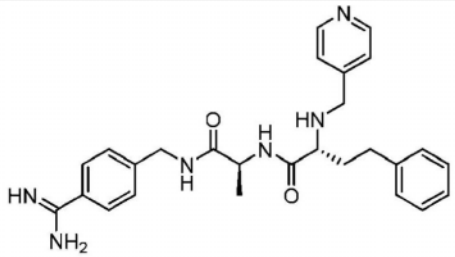
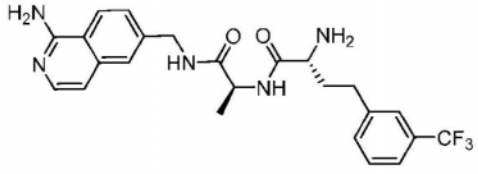
[3335]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1120		2HCl	450.16	449.20
1121		NA	449.94	449.21
1122		2HCl	450.25	449.28
1123		2HCl	452.10	451.22
1124		2HCl	452.20	451.22
1125		2HCl	452.30	451.29

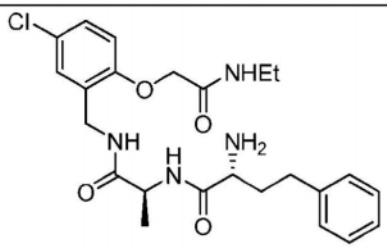
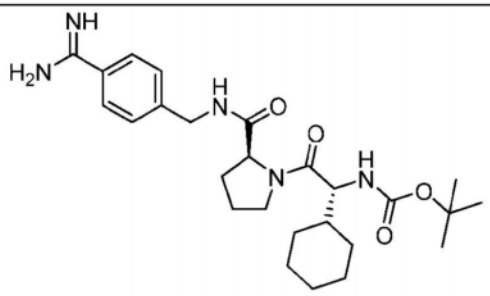
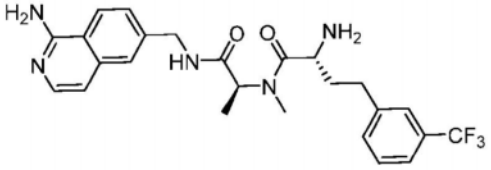
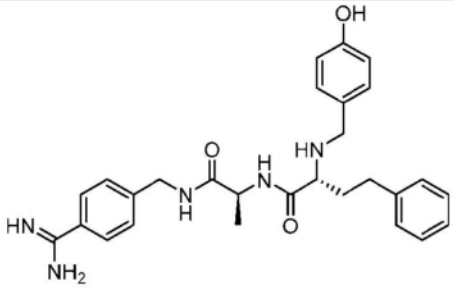
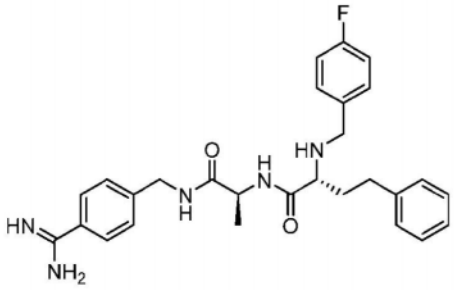
[3336]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1126		2HCl	452.29	451.29
1127		NA	458.24	457.27
1128		2HCl	459.19 (ES-)	460.26
1129		NA	463.98	463.22
1130		2 HCl	464.32	463.29

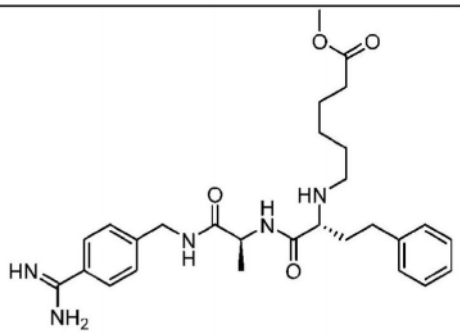
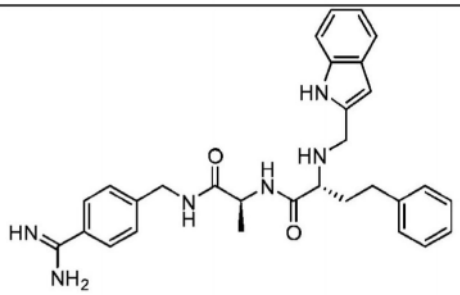
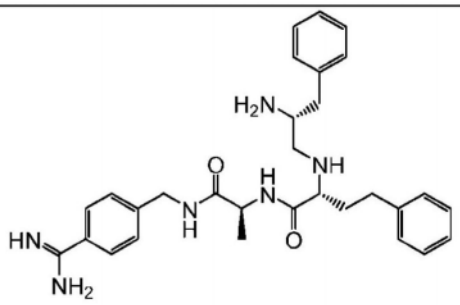
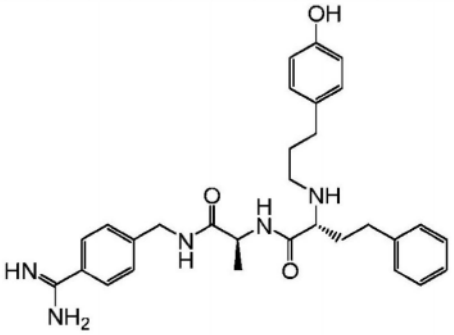
[3337]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1131		NA	466.09	465.24
1132		3HCl	467.30	466.31
1133		NA	468.07	467.24
1134		2HCl	472.25	471.26
1135		3HCl	473.15	472.26
1136		2HCl	474.19	473.20

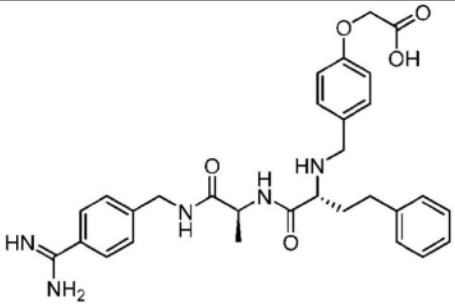
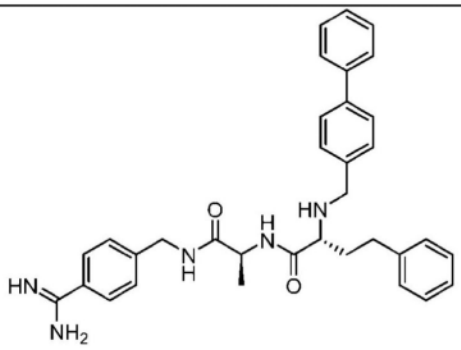
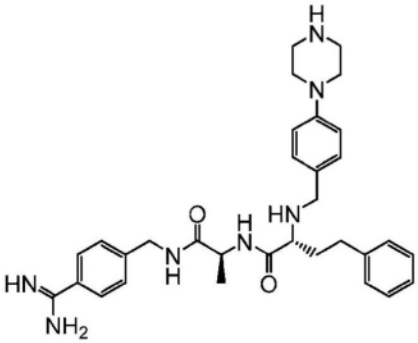
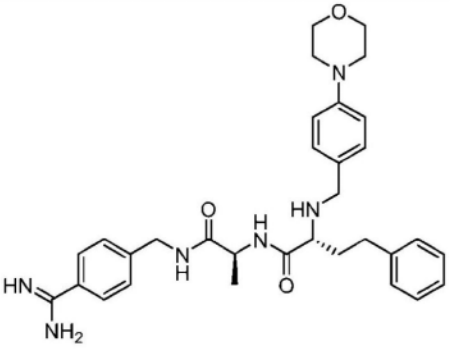
[3338]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1137		TFA	475.20	474.20
1138		NA	486.31	485.30
1139		2HCl	488.20	487.22
1140		2HCl	487.98	487.26
1141		2HCl	490.27	489.25

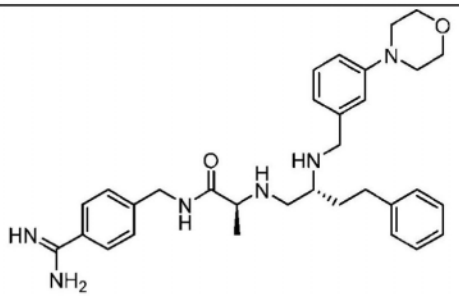
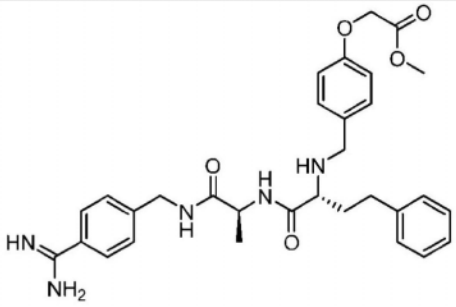
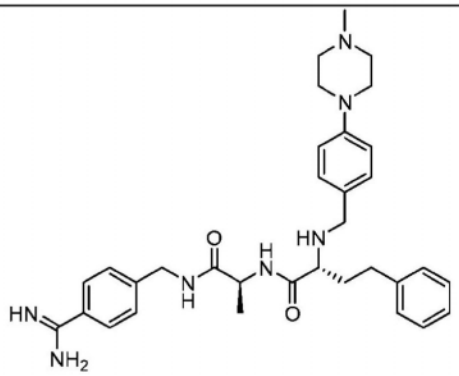
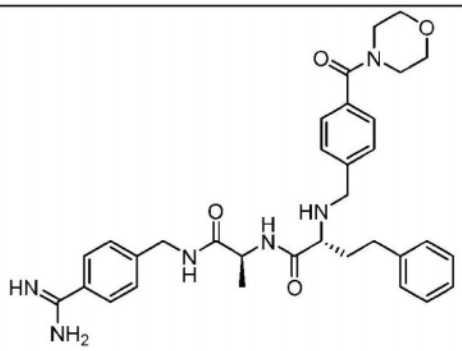
[3339]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1142		2HCl	510.26	509.30
1143		2HCl	509.23 (ES-)	510.27
1144		3TFA	515.33	514.31
1145		2HCl	516.35	515.29

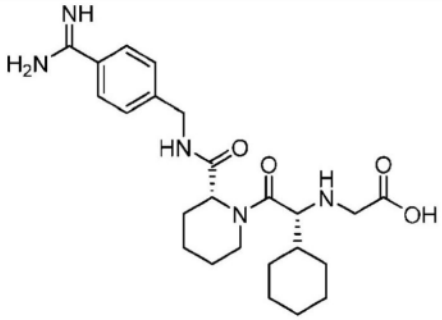
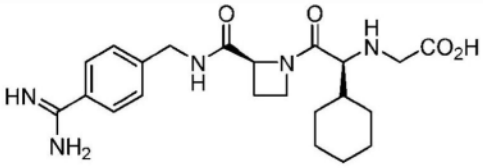
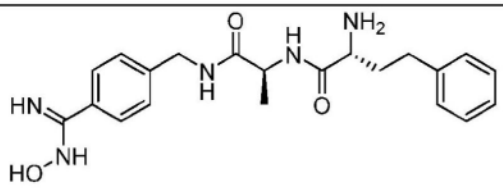
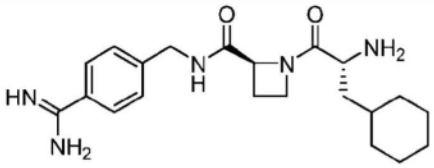
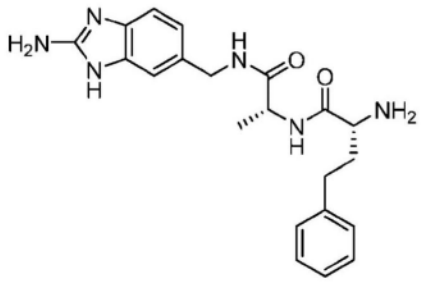
[3340]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1146		NA	546.32	545.26
1147		2HCl	548.33	547.29
1148		3TFA	556.39	555.33
1149		2HCl	557.28	556.32

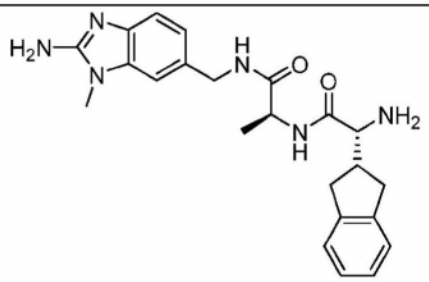
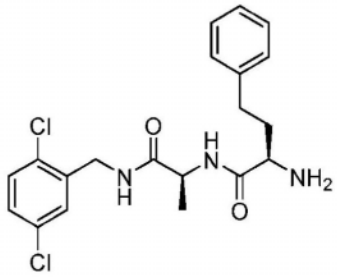
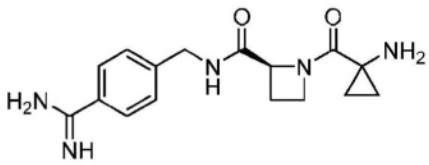
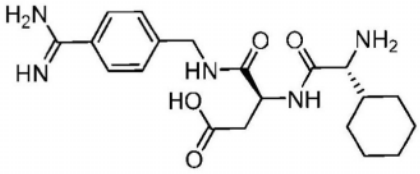
[3341]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1150		2HCl	557.34	556.32
1151		2HCl	558.17	559.28
1152		2HCl	570.33	569.35
1153		2HCl	585.32	584.31

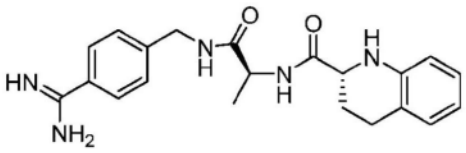
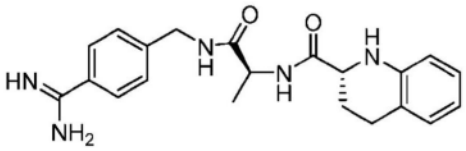
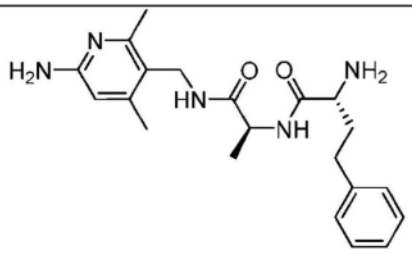
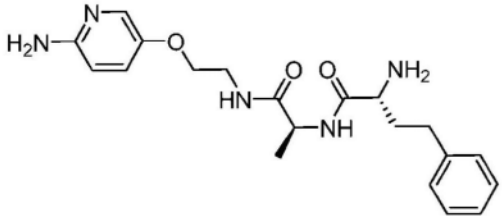
[3342]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1154		NA	458.22	457.27
1156		NA	430.22	429.24
1157		2HCl	398.15	397.21
1158		2HCl	386.17	385.25
1170				

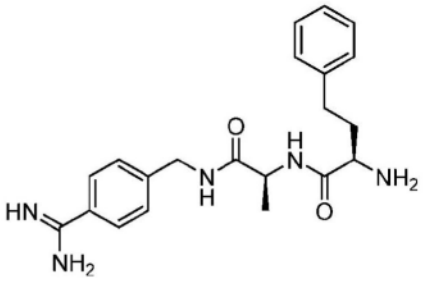
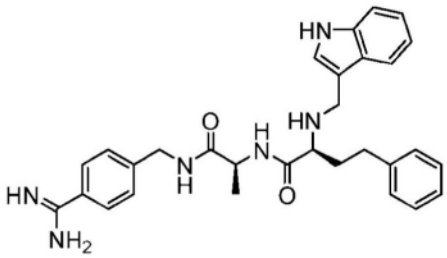
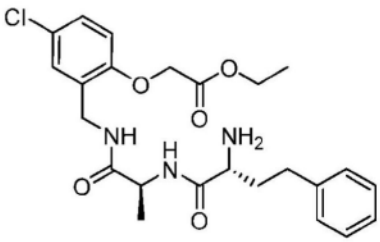
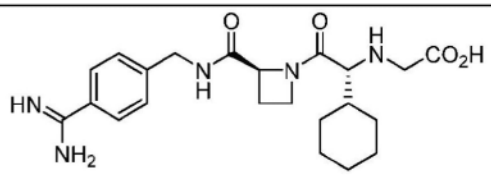
[3343]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1171		2HCl	421.14	420.23
1192		1HCl	408.12	407.12
1194		NA	316.11	315.17
1195		2HCl	404.17	403.22

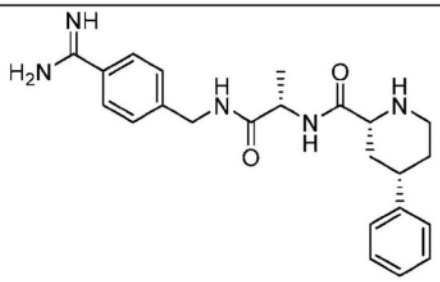
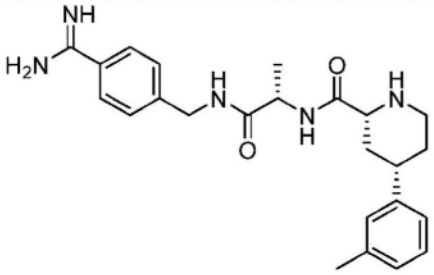
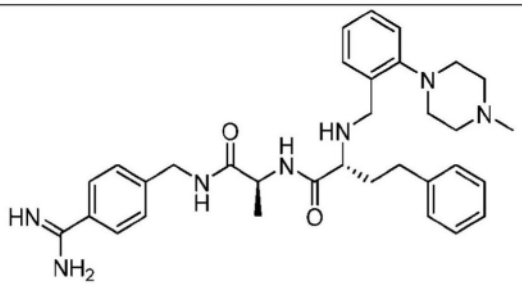
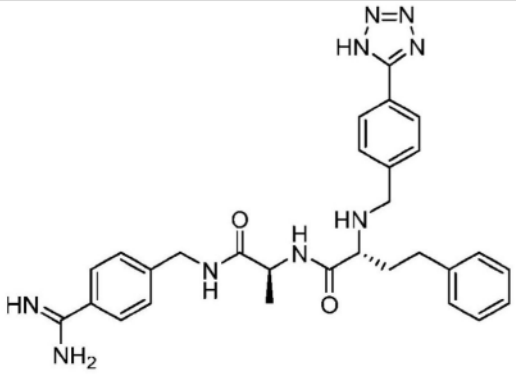
[3344]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1207		2HCl	380.25	379.20
1211		2HCl	557.34	536.32
1213		2HCl	384.27	383.23
1215		2HCl	386.15	385.21

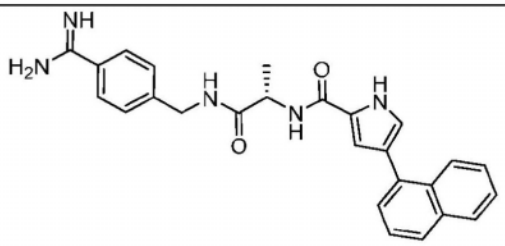
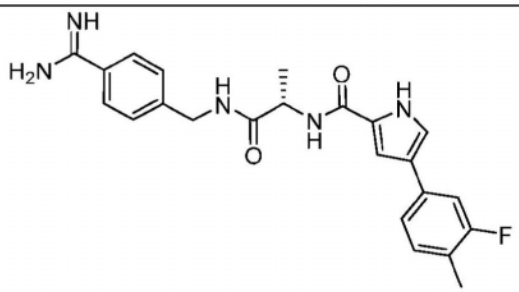
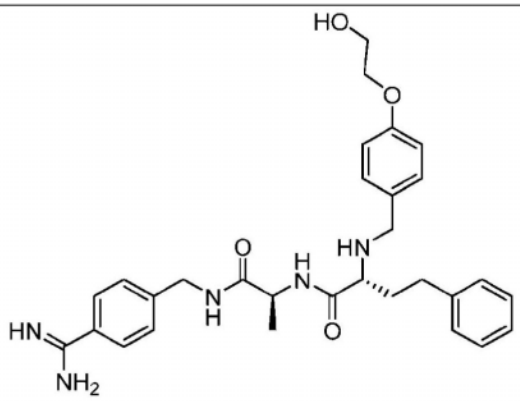
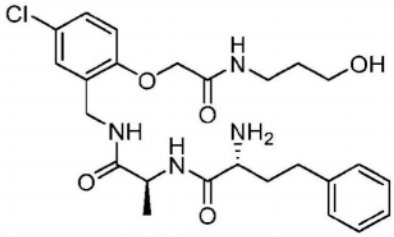
[3345]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1218		2HCl	388.28	387.26
1223		2HCl	509.22	510.27
1229		1HCl	476.18	475.19
999 (美拉加群对照)				429.24

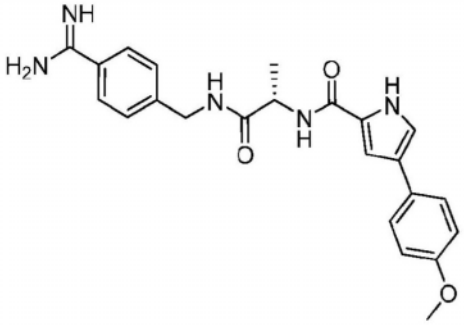
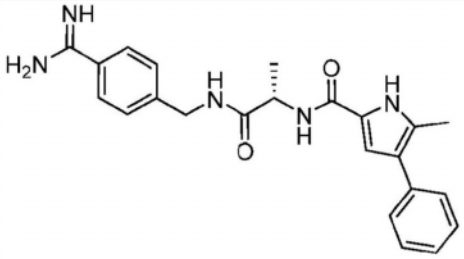
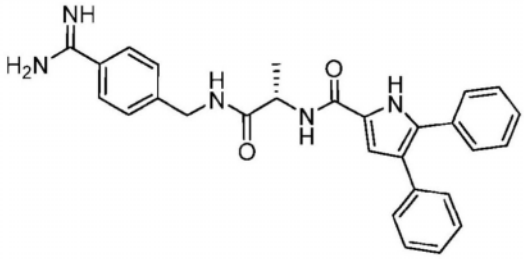
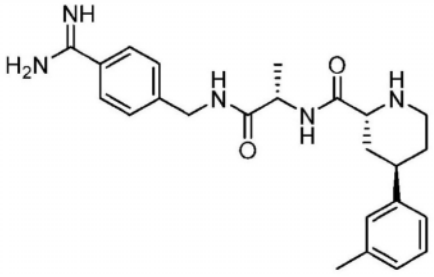
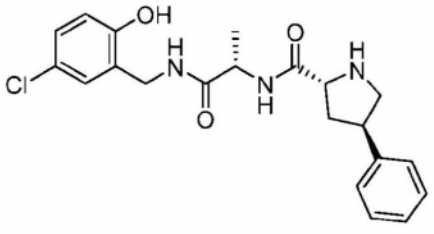
[3346]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1230		2 HCl	408.21	407.23
1231		2 HCl	422.25	421.25
1232		2TFA	570.38	569.35
1233		2TFA	540.33	539.28

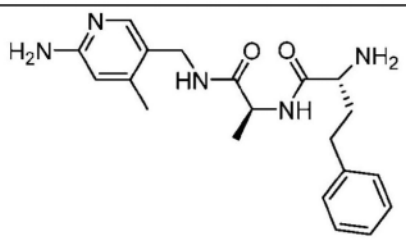
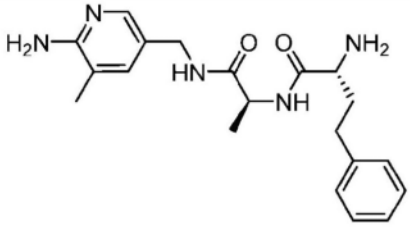
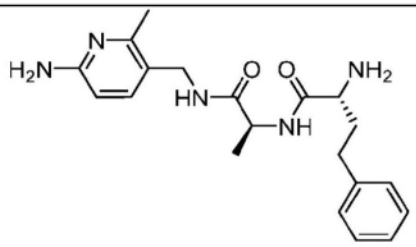
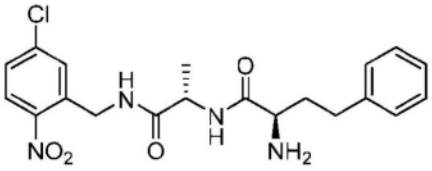
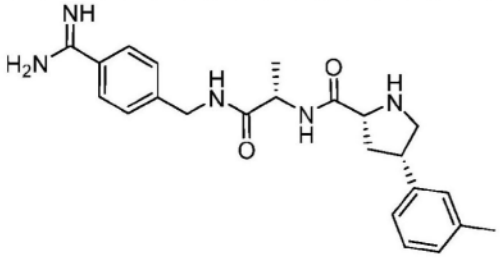
[3347]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1234		NA	440.18	439.2
1235		NA	422.2	421.19
1236		2TFA	532.34	531.28
1237		HCl	504.21 (ES-)	505.01

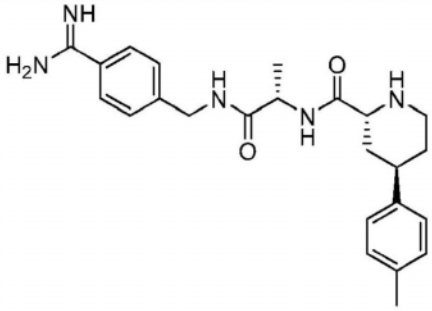
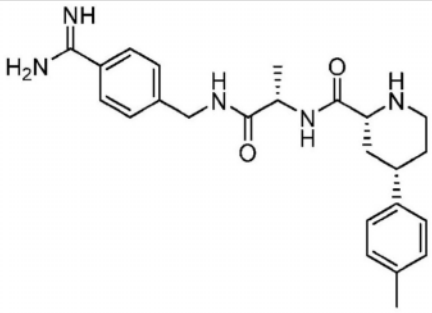
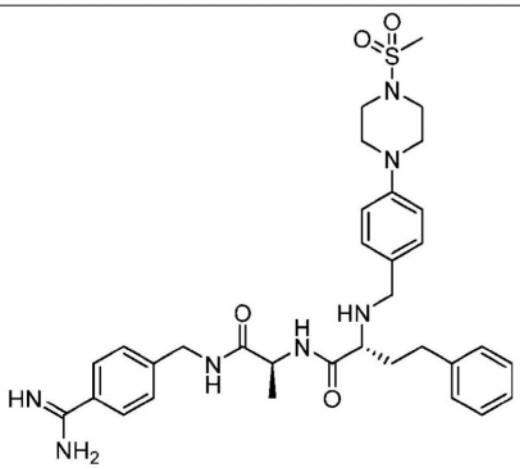
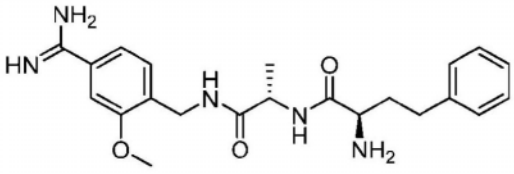
[3348]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1238		TFA	420.2	419.2
1239		TFA	404.16	403.2
1240		NA	466.21	465.22
1241		HCl	422.26	421.25
1242		N/A	402.15	401.15

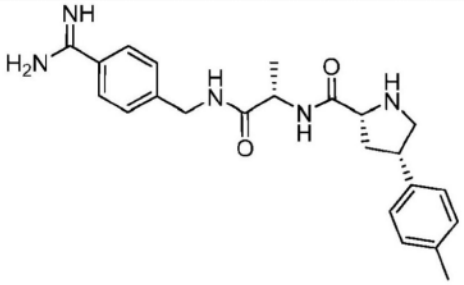
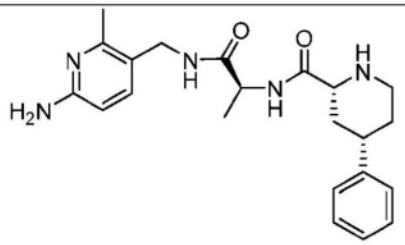
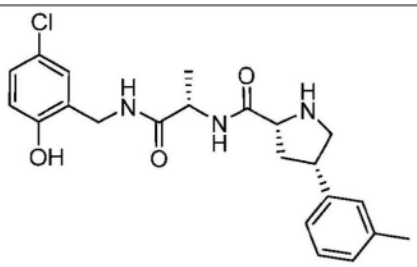
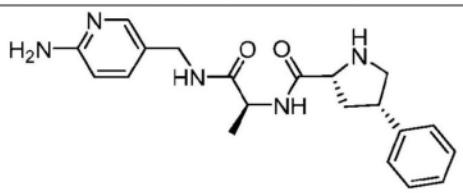
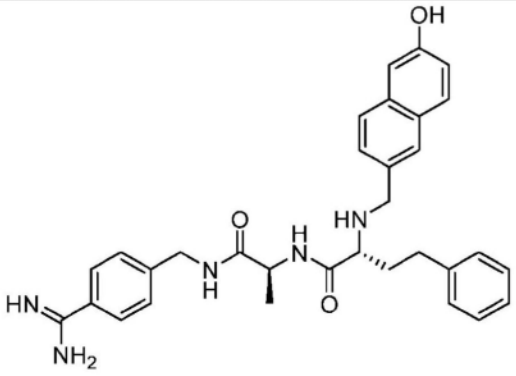
[3349]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1243		2HCl	370.23	369.22
1244		2HCl	370.23	369.22
1245		2HCl	370.22	369.22
1246		HCl	419.13	418.14
1247		2HCl	408.22	407.23

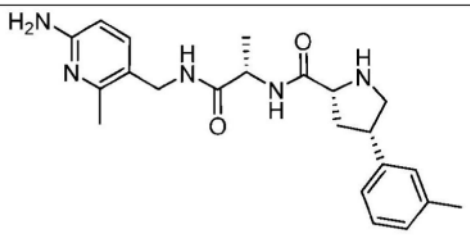
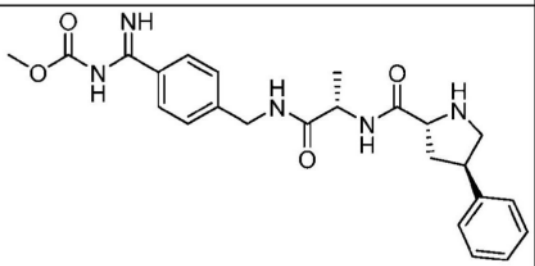
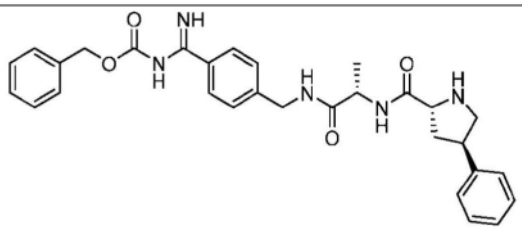
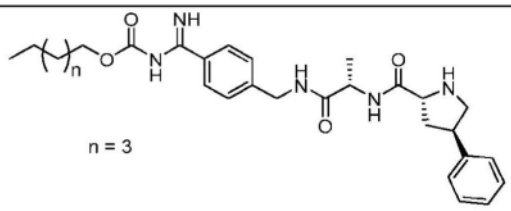
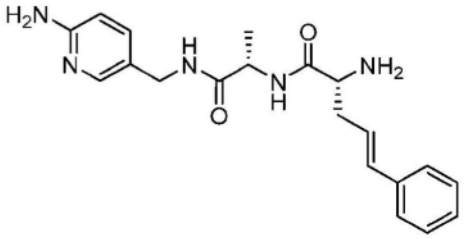
[3350]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1248		2 HCl	422.23	421.25
1249		2 HCl	422.24	421.25
1250		2TFA	634.31	633.31
1251		TFA	412.22	411.23

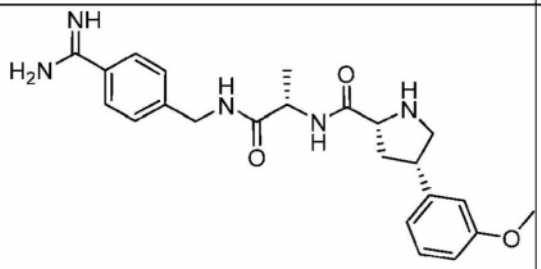
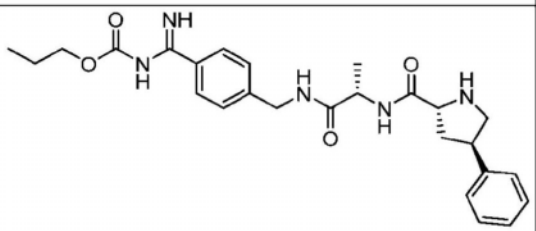
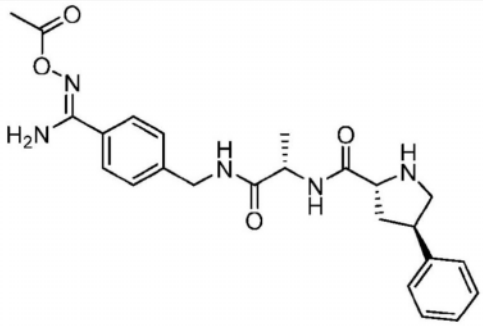
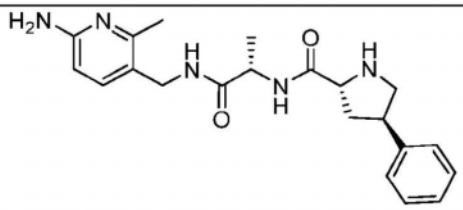
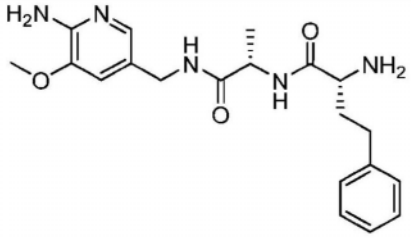
[3351]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1252		2HCl	408.24	407.23
1253		HCl	396.27	395.23
1254		HCl	416.16	415.17
1255		2HCl	368.23	367.2
1256		2TFA	538.28	537.27

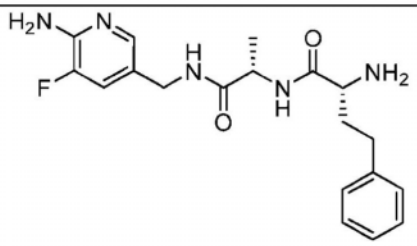
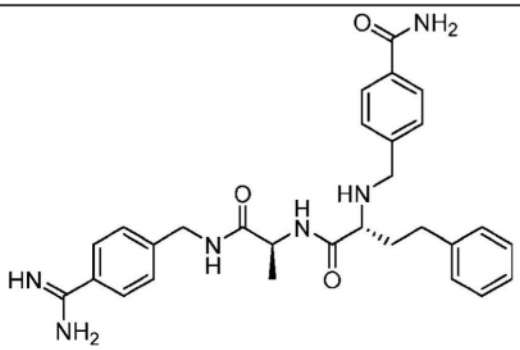
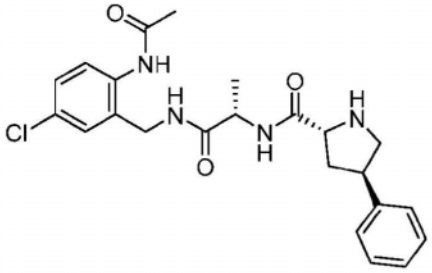
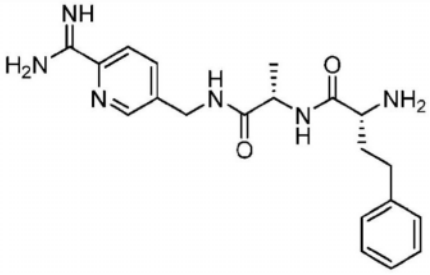
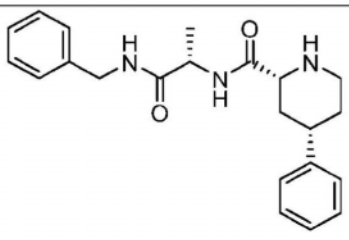
[3352]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1257		2HCl	396.26	395.23
1258		NA	452.18	451.22
1259		NA	528.27	527.25
1260		NA	522.32	521.3
1261		2HCl	368.24	367.2

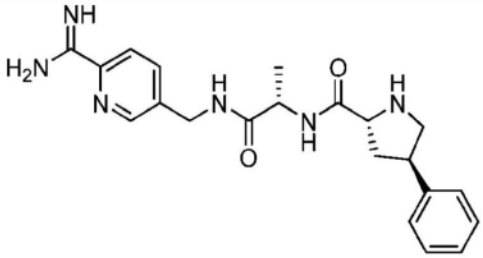
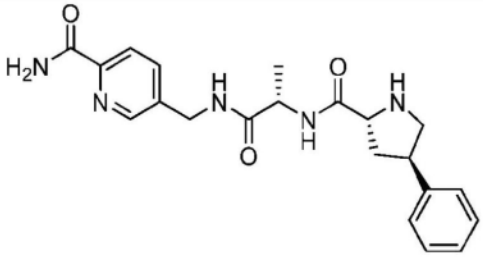
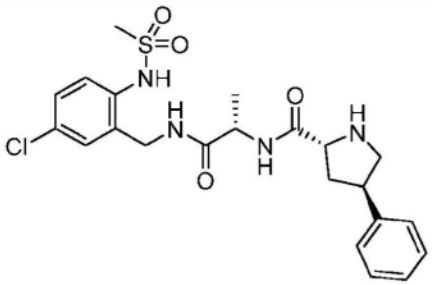
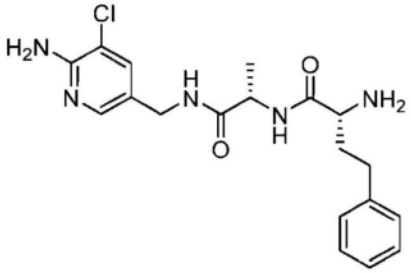
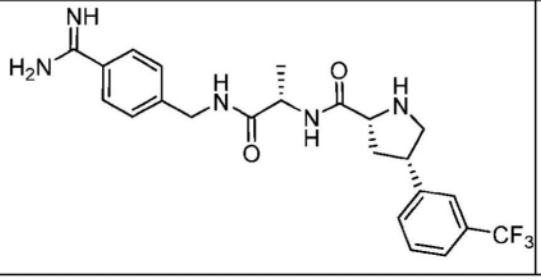
[3353]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1262		2HCl	424.20	423.23
1263		NA	480.23	479.25
1264		NA	452.19	451.22
1265		N/A	382.25	381.22
1266		2HCl	386.22	385.21

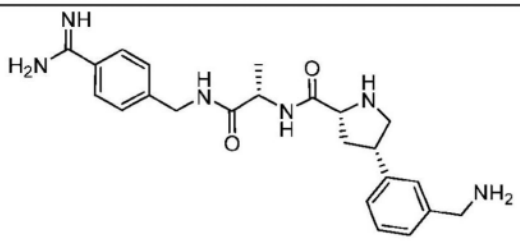
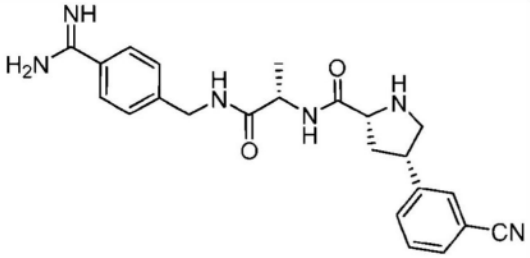
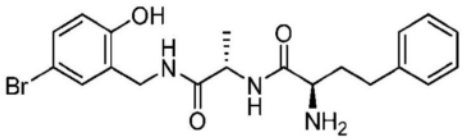
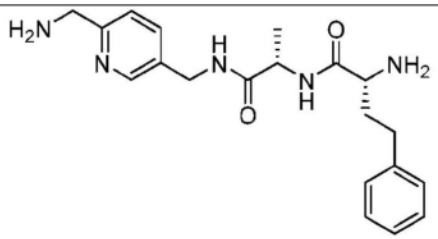
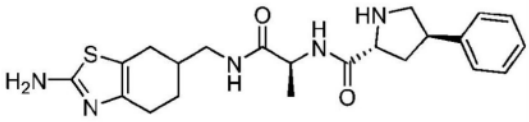
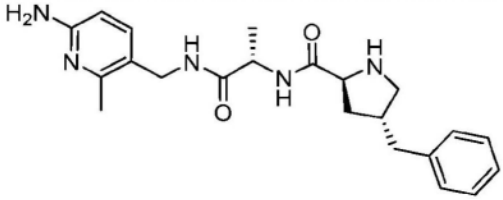
[3354]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1267		2HCl	374.24	373.19
1268		2TFA	515.27	514.27
1269		HCl	443.13	442.18
1270		2 HCl	383.25	382.21
1271		HCl	366.25	365.21

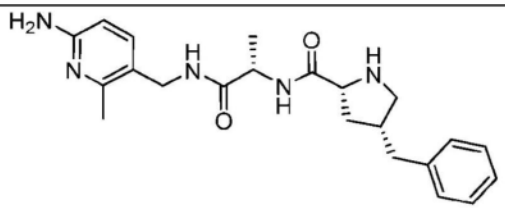
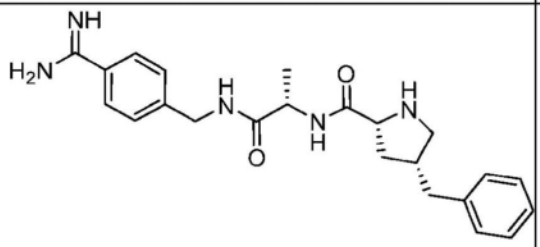
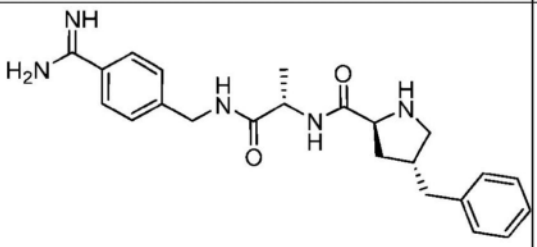
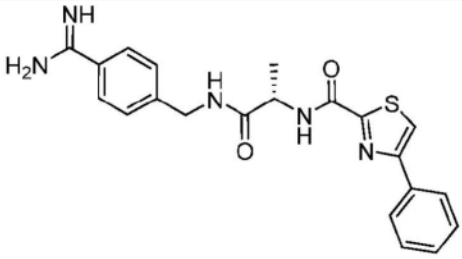
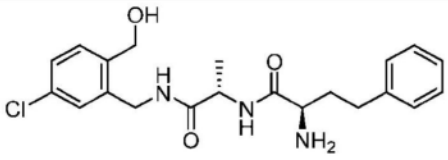
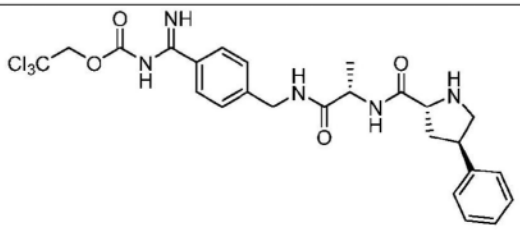
[3355]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1272		2 HCl	395.22	394.21
1273		HCl	395.2	394.21
1274		HCl	479.12	478.14
1275		2HCl	390.17	389.16
1276		2HCl	462.16	461.20

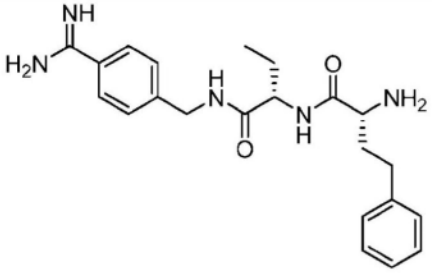
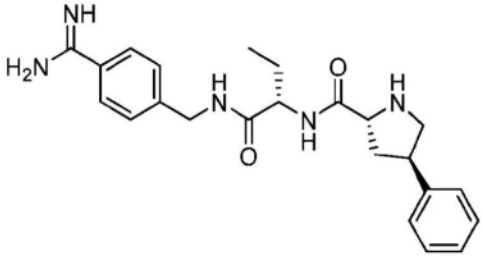
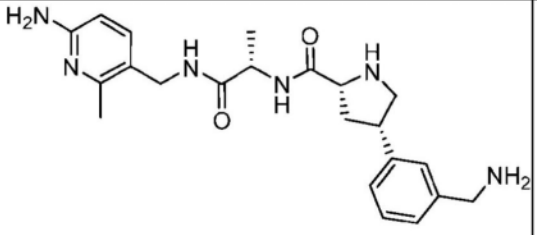
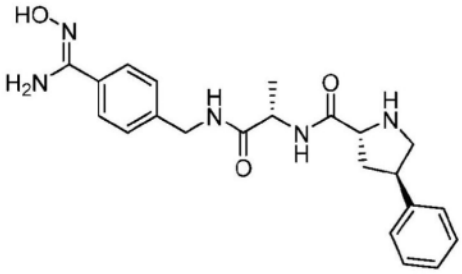
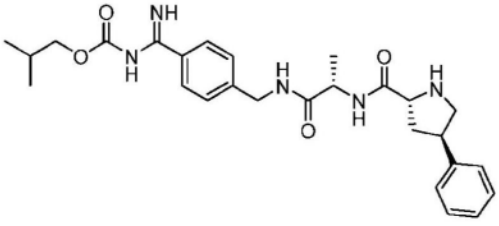
[3356]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1277		3HCl	423.20	422.24
1278		2HCl	419.19	418.21
1279		HCl	432.05 (ES-)	433.1
1280		2HCl	370.23	369.22
1281		2TFA	428.17	427.2
1282		2HCl	396.27	395.23

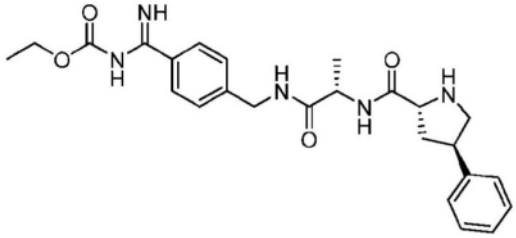
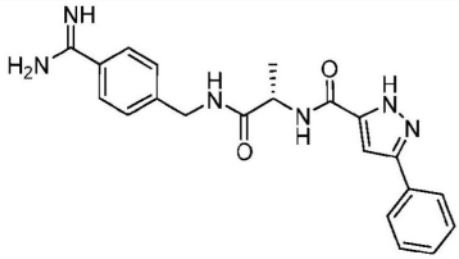
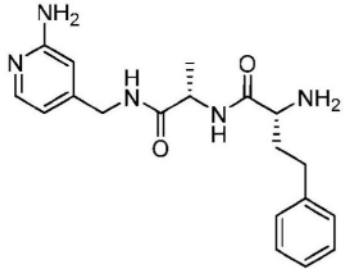
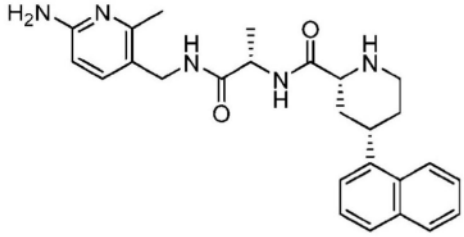
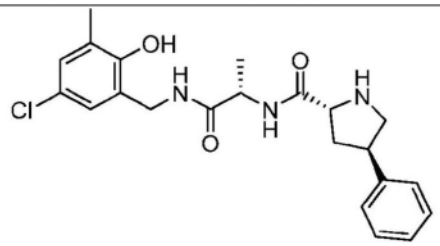
[3357]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1283		2HCl	396.25	395.23
1284		2TFA	408.24	407.23
1285		2HCl	408.23	407.23
1286		HCl	408.14	407.14
1287		HCl	404.17	403.17
1288		NA	568.13	567.12

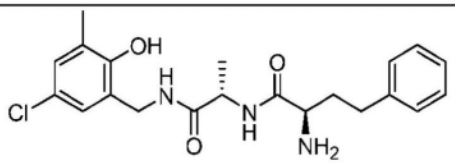
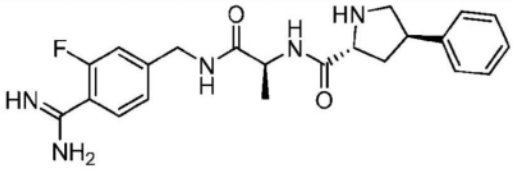
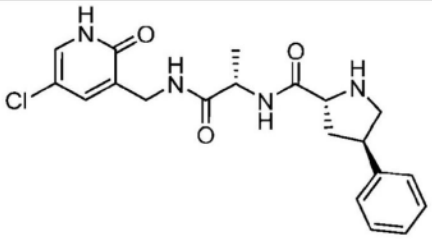
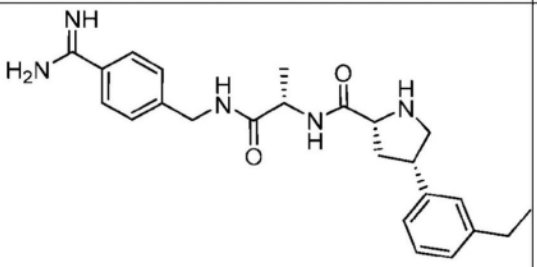
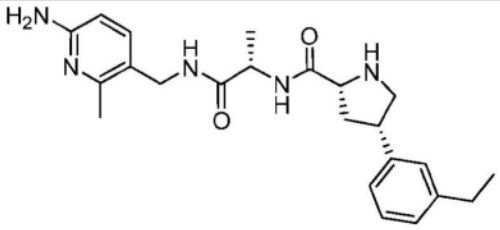
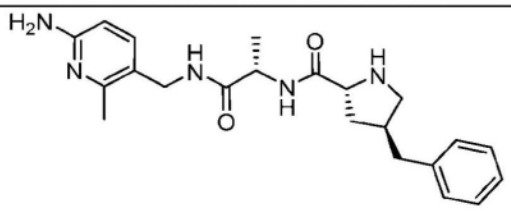
[3358]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1289		HCl	396.24	395.23
1290		HCl	408.21	407.23
1291		2HCl	411.2	410.24
1292		NA	410.18	409.21
1293		NA	494.25	493.27

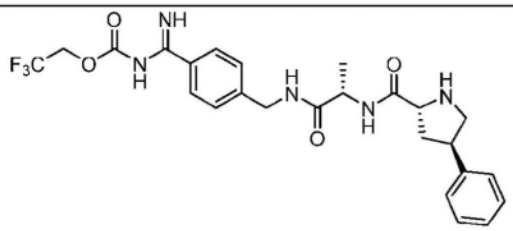
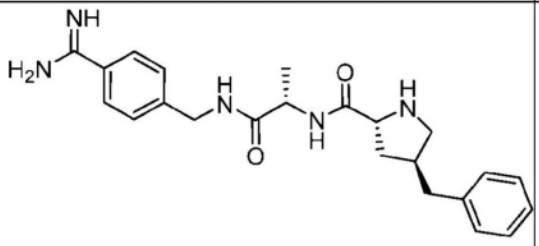
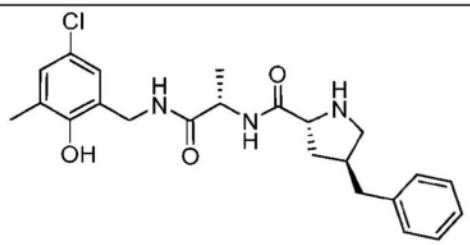
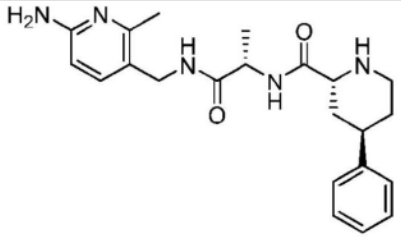
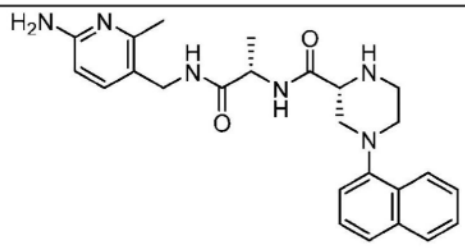
[3359]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1294		NA	466.11	465.24
1295		NA	391.19	390.18
1296		2HCl	356.21	355.2
1297		2 HCl	446.1	445.25
1298		HCl	416.13	415.17

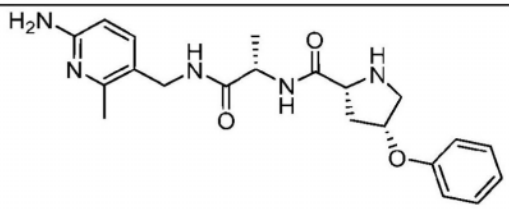
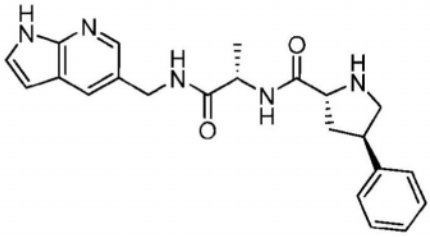
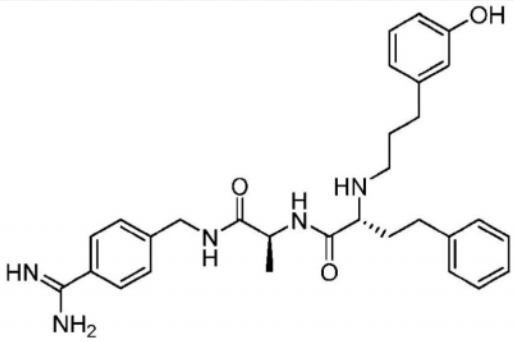
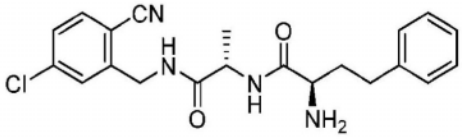
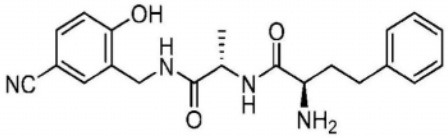
[3360]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1299		HCl	404.15	403.17
1300		2TFA	412.19	411.21
1301		N/A	403.13	402.15
1302		2HCl	422.22	421.25
1303		2HCl	410.21	409.25
1304		2HCl	396.24	395.23

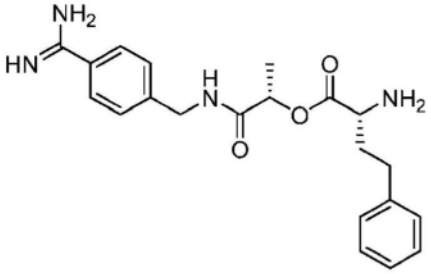
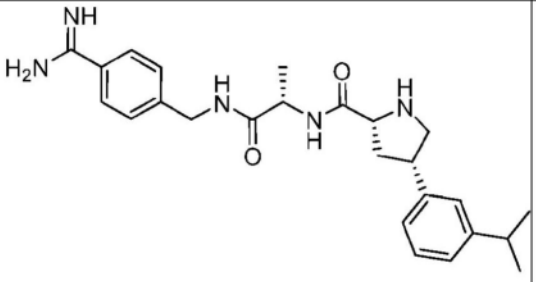
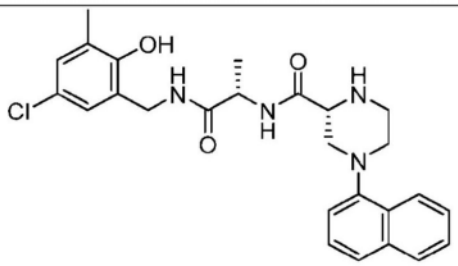
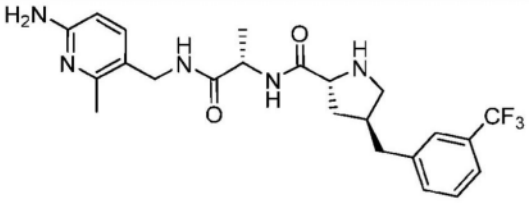
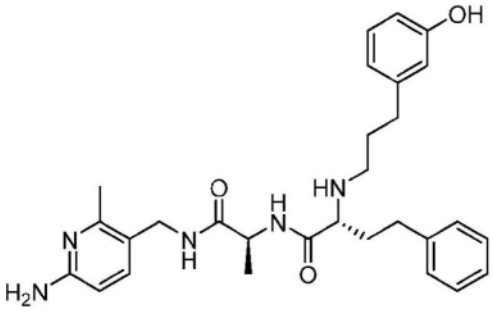
[3361]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1305		NA	520.19	519.21
1306		2HCl	408.21	407.23
1307		HCl	430.12	429.18
1308		2 HCl	396.22	395.23
1309		2 HCl	447.13	446.24

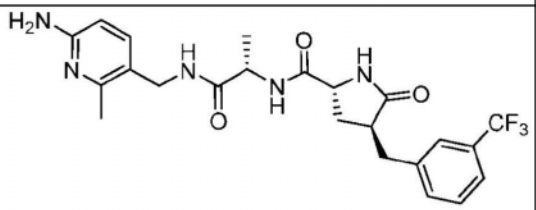
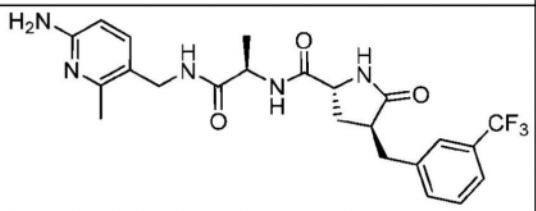
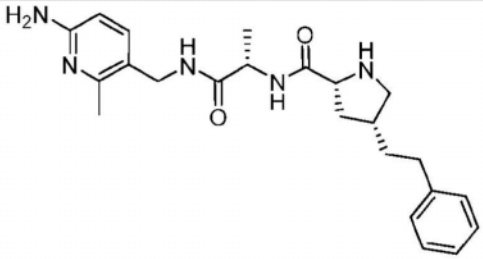
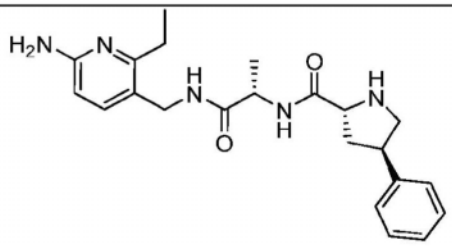
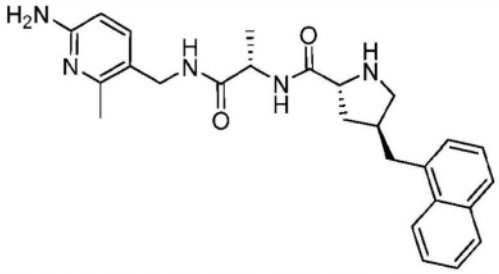
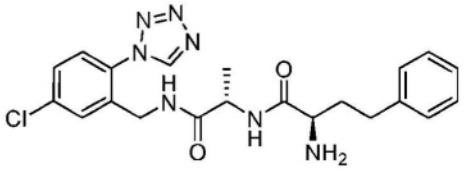
[3362]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1310		2HCl	398.19	397.21
1311		2HCl	392.2	391.2
1312		2TFA	516.24	515.29
1313		TFA	399.13	398.15
1314		TFA	379.11 (ES-)	380.18

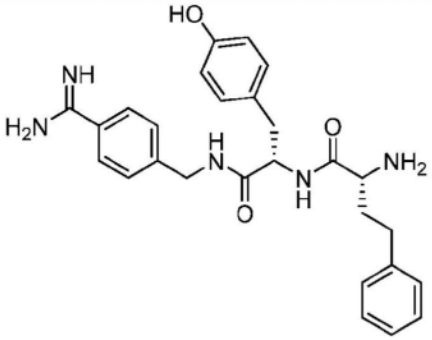
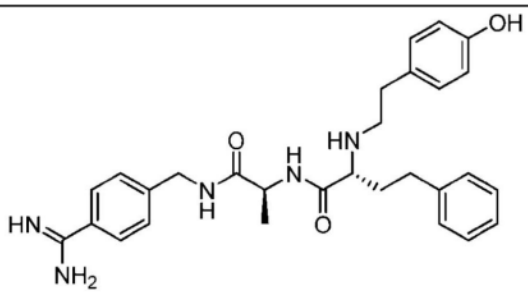
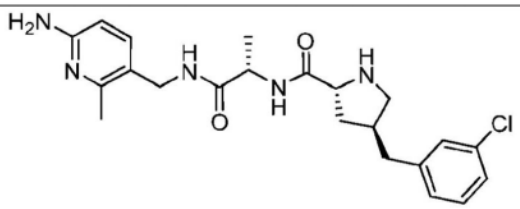
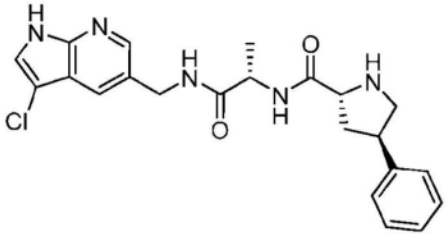
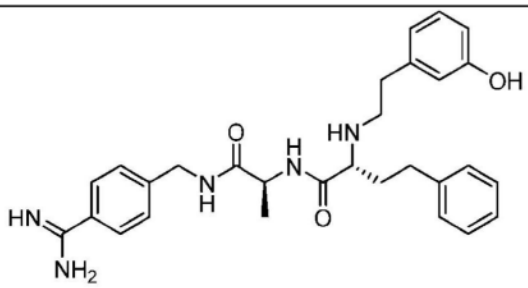
[3363]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1315		HCl	383.19	382.2
1316		2HCl	436.19	435.26
1317		HCl	481.06	480.19
1318		2HCl	464.12	463.22
1319		2HCl	504.24	503.29

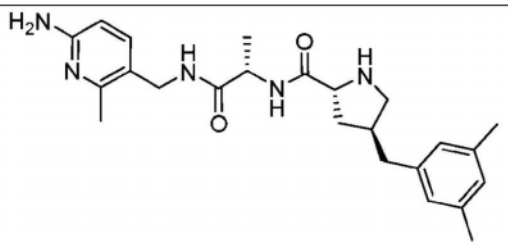
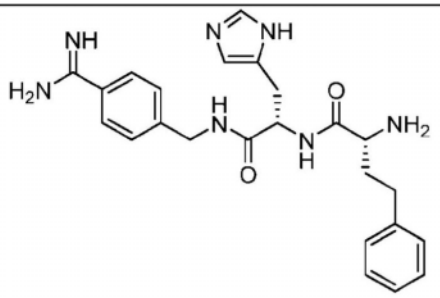
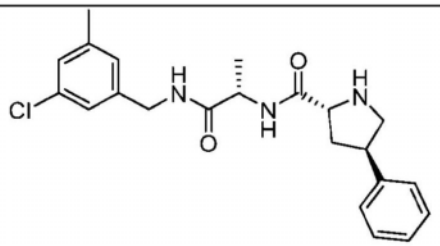
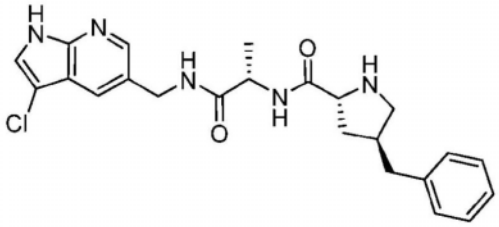
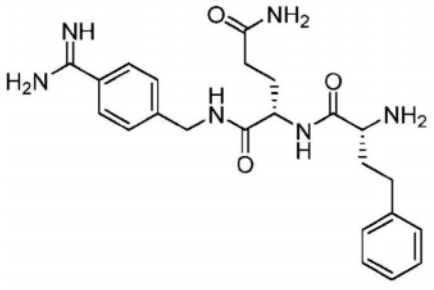
[3364]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1320		2TFA	478.09	477.2
1321		2TFA	478.14	477.2
1322		2HCl	410.2	409.25
1323		2HCl	396.2	395.23
1324		2TFA	446.16	445.25
1325		TFA	442.01	441.17

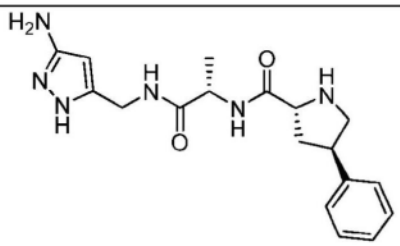
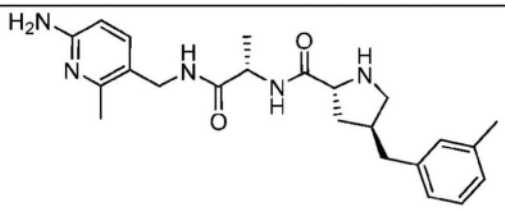
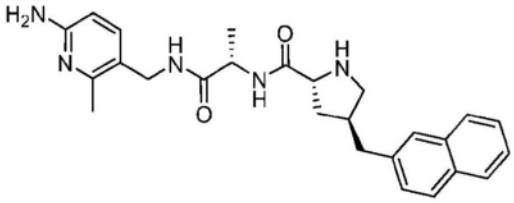
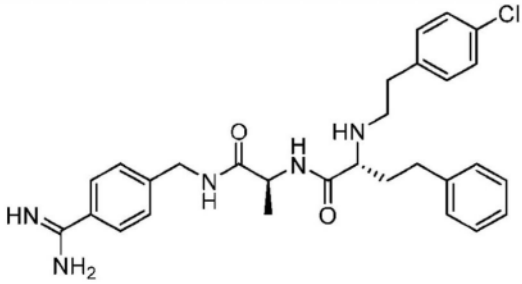
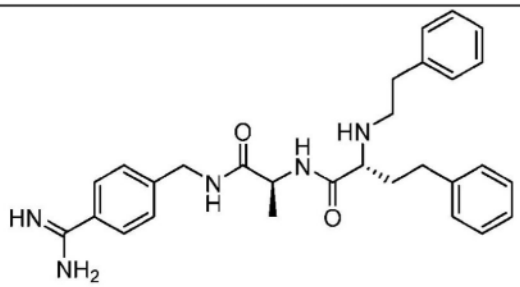
[3365]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1326		2TFA	474.09	473.24
1327		2HCl	502.19	501.27
1328		2HCl	430.12	429.19
1329		2HCl	426.07	425.16
1330		2TFA	502.21	501.27

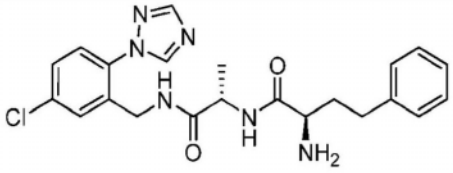
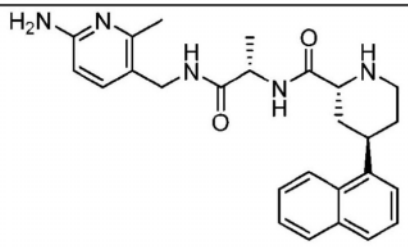
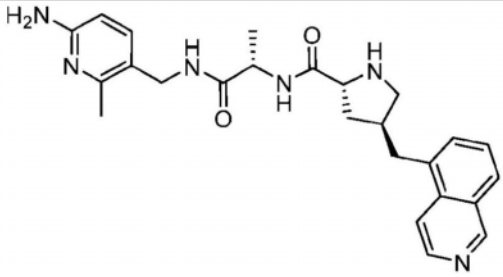
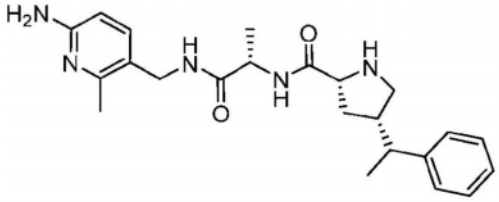
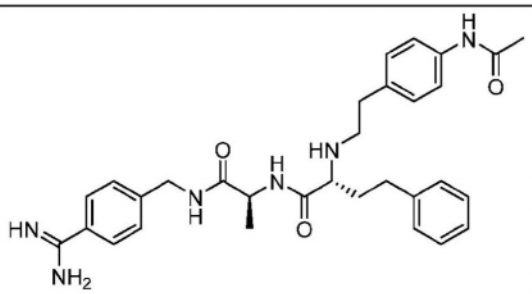
[3366]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1331		2HCl	424.18	423.26
1332		2TFA	448.1	447.24
1333		HCl	400.12	399.17
1334		2HCl	440.04	439.18
1335		2TFA	439.15	438.24

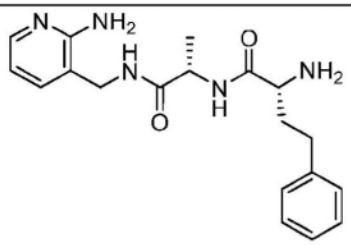
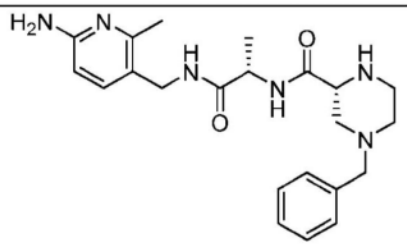
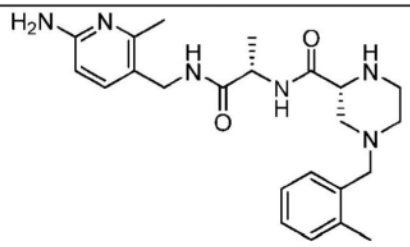
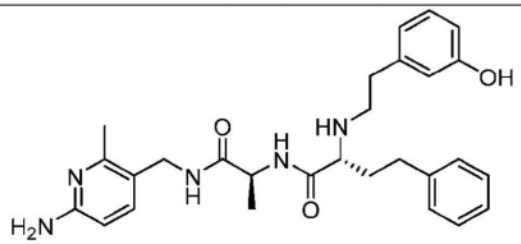
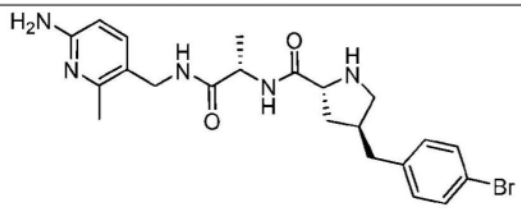
[3367]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1336		2HCl	357.16	356.2
1337		2HCl	410.15	409.25
1338		2HCl	446.1	445.25
1339		2TFA	520.17	519.24
1340		2HCl	486.21	485.28

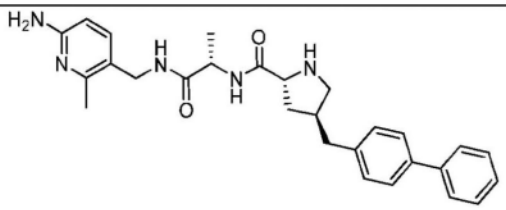
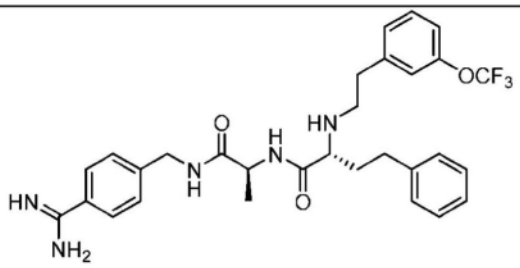
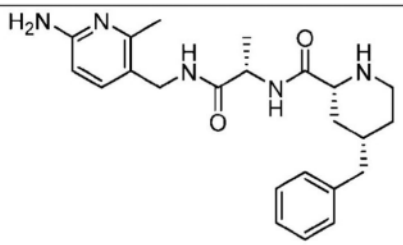
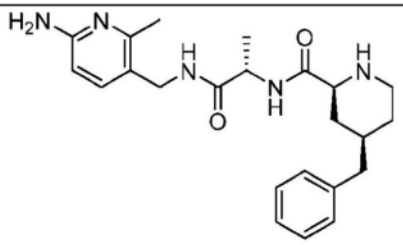
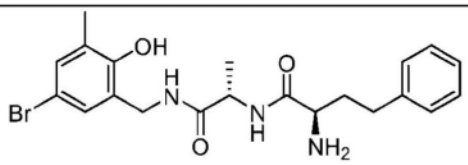
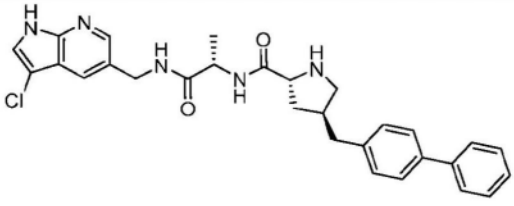
[3368]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1341		TFA	441.1	440.17
1342		2 HCl	446.07	445.25
1343		2TFA	447.12	446.24
1344		2HCl	410.17	409.25
1345		2HCl	543.23	542.3

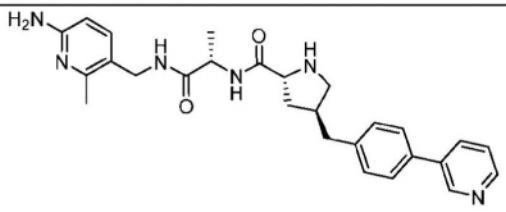
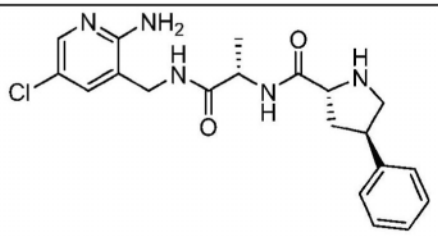
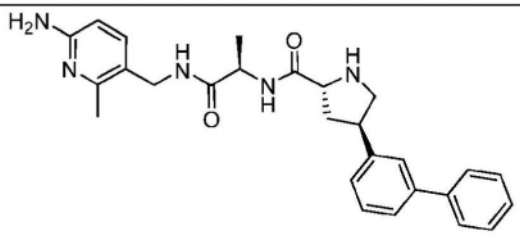
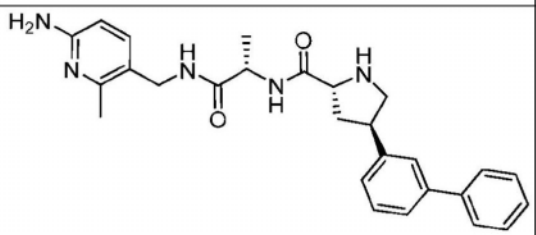
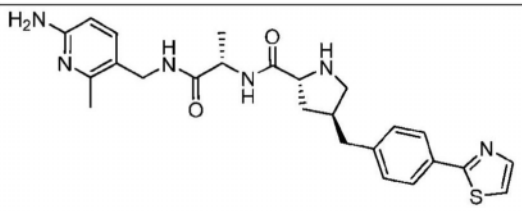
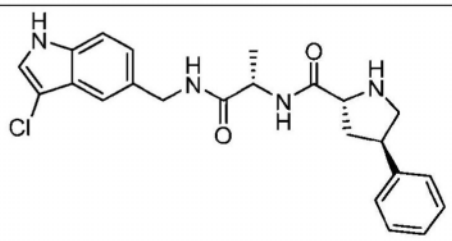
[3369]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1346		2HCl	356.18	355.2
1347		2 HCl	411.17	410.24
1348		2 HCl	425.18	424.26
1349		2HCl	489.27	490.14
1350		2HCl	474.02	473.14

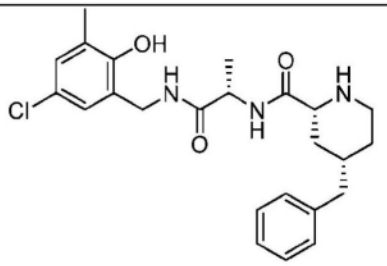
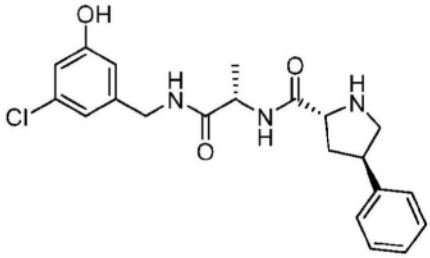
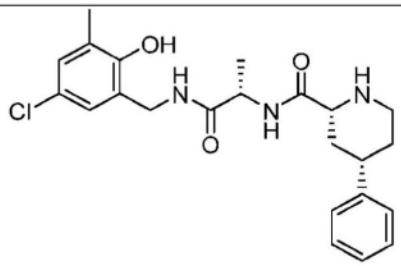
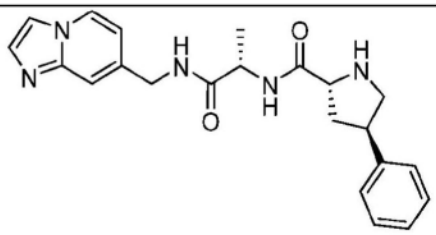
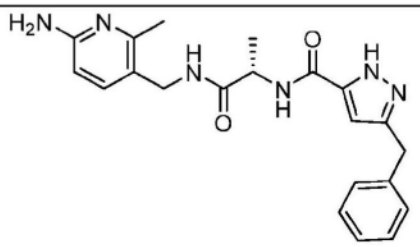
[3370]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1351		2HCl	472.12	471.26
1352		2TFA	570.21	569.26
1353		2 HCl	410.17	409.25
1354		2 HCl	410.24	409.25
1355		TFA	448.03	447.12
1356		TFA	516.16	515.21

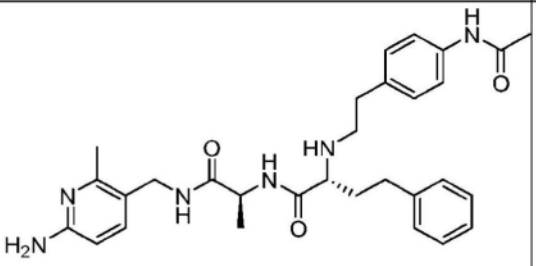
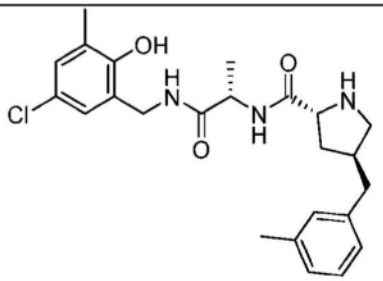
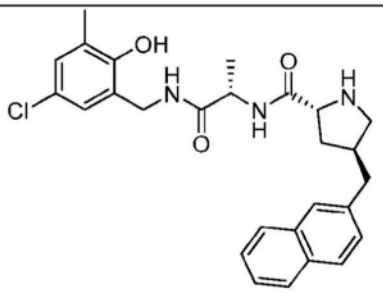
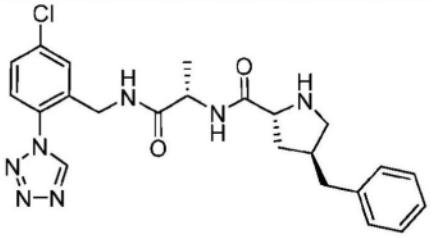
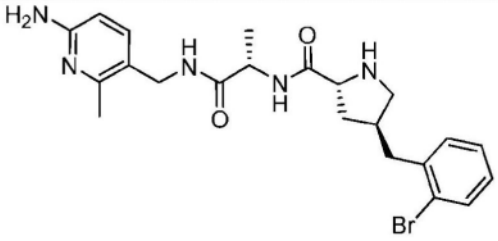
[3371]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1357		2TFA	473.13	472.26
1358		2TFA	402.1	401.16
1359		2TFA	458.04	457.25
1360		2TFA	458.12	457.25
1361		2TFA	479.10	478.22
1362		N/A	425.09	424.17

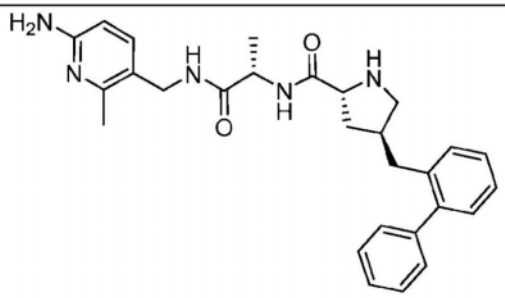
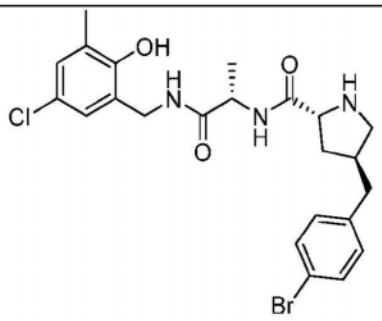
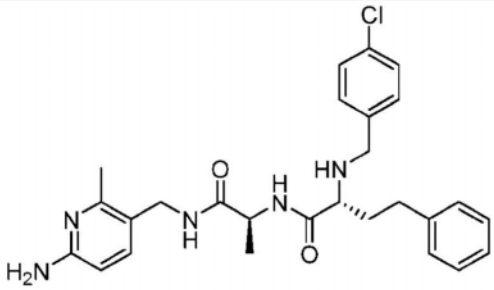
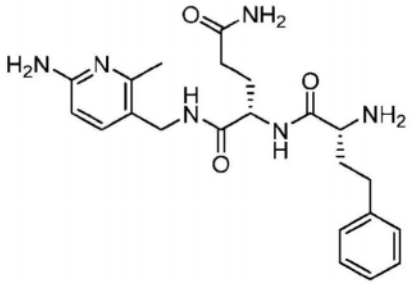
[3372]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1363		HCl	444.08	443.2
1364		HCl	402.09	401.15
1365		HCl	430.1	429.18
1366		2HCl	392.2	391.2
1367		NA	393.19	392.2

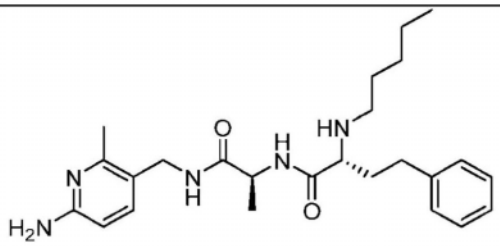
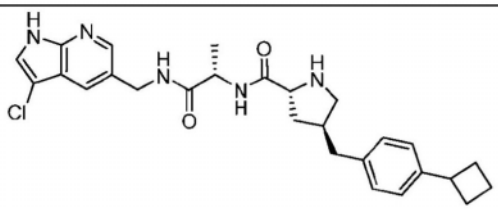
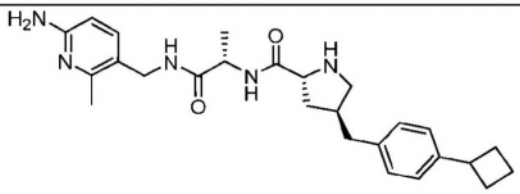
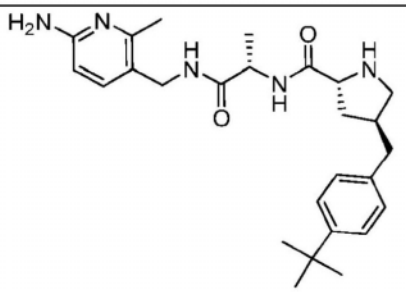
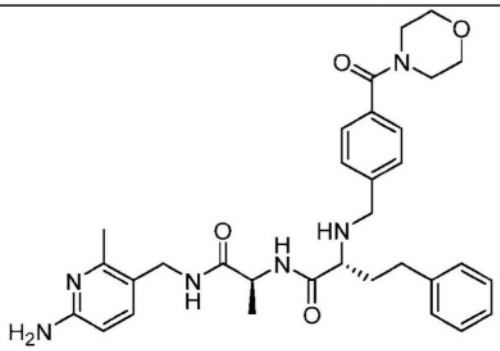
[3373]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1368		2HCl	531.26	530.3
1369		HCl	444.12	443.2
1370		TFA	480.13	479.2
1371		HCl	468.07	467.18
1372		2TFA	474.08	473.14

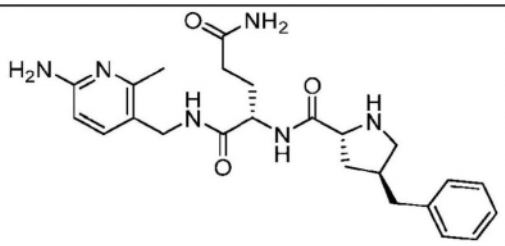
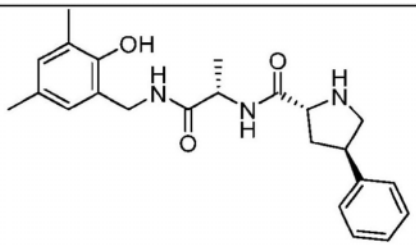
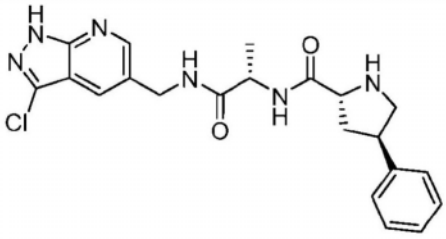
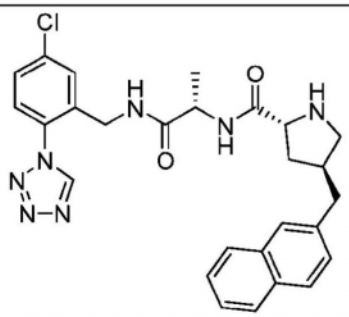
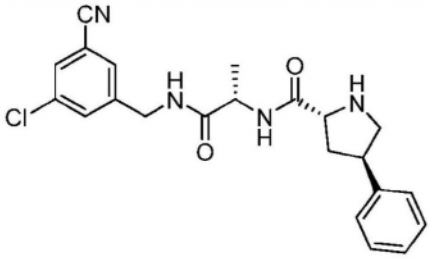
[3374]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1373		2TFA	472.23	471.26
1374		HCl	508.08	507.09
1375		NA	494.18	493.22
1376		2TFA	427.16	426.24

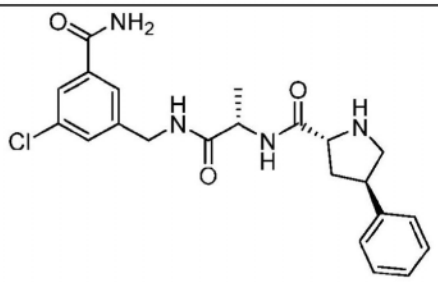
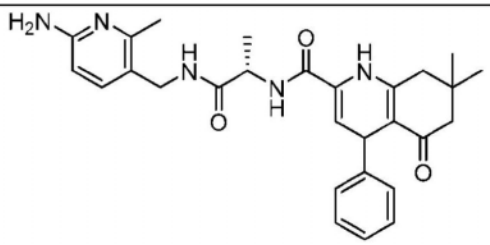
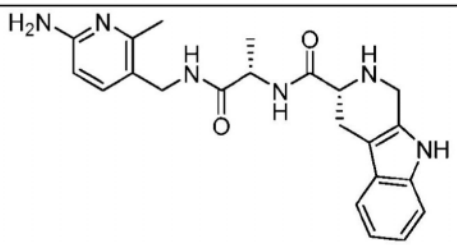
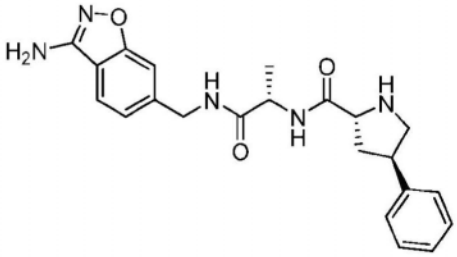
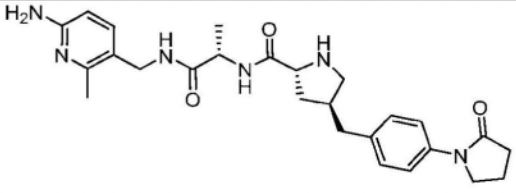
[3375]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1377		2TFA	440.21	439.29
1378		2TFA	494.21	493.22
1379		2TFA	450.14	449.28
1380		2 HCl	452.24	451.29
1381		2TFA	573.32	572.31

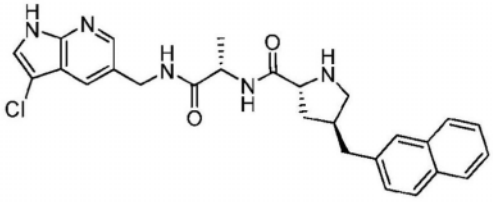
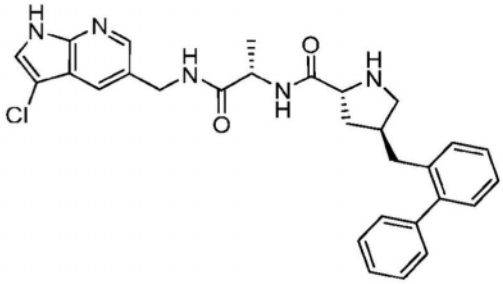
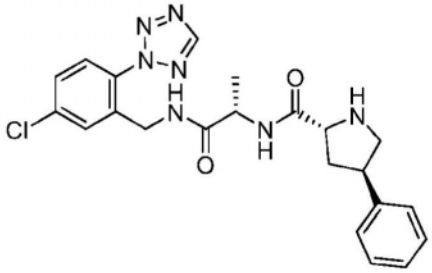
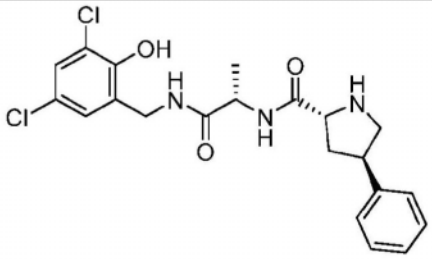
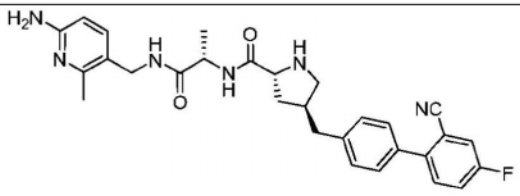
[3376]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1382		2TFA	453.2	452.25
1383		TFA	396.24	395.22
1384		2HCl	427.12	426.16
1385		TFA	518.23	517.2
1386		TFA	411.16	410.15

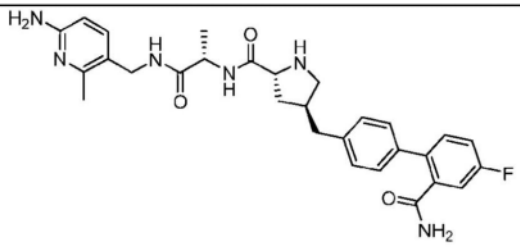
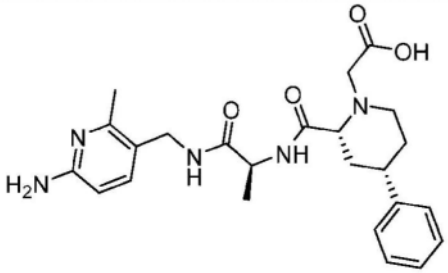
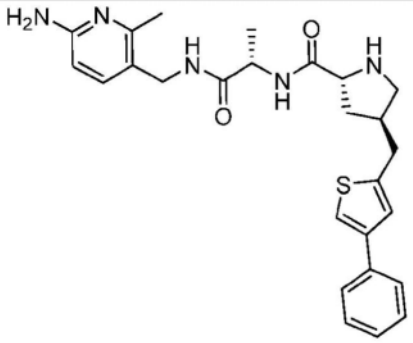
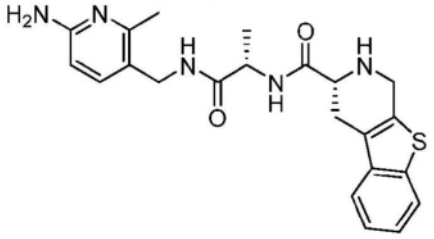
[3377]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1387		TFA	429.12	428.16
1388		NA	488.28	487.26
1389		2 HCl	407.21	406.21
1390		2TFA	408.19	407.2
1391		2TFA	479.29	478.27

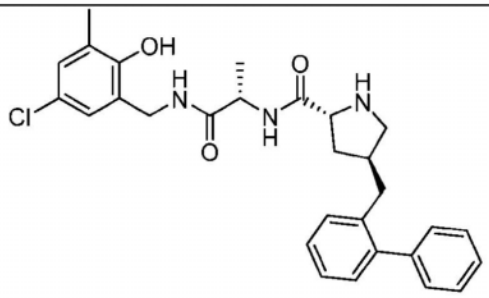
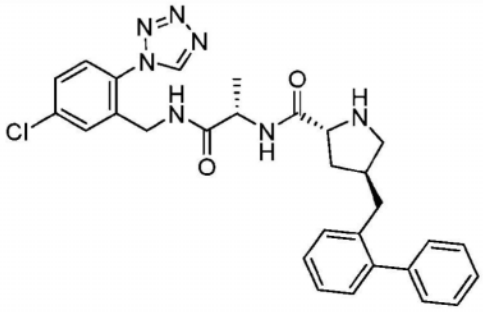
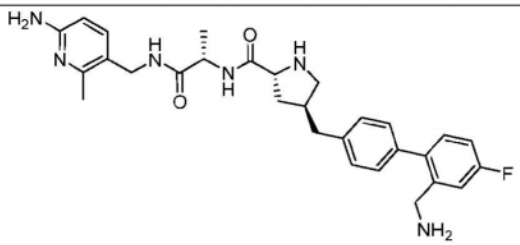
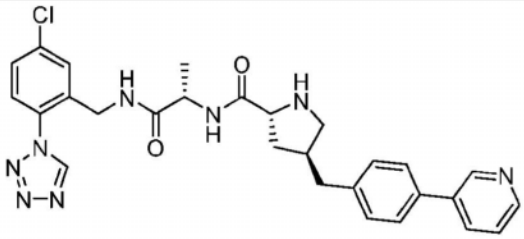
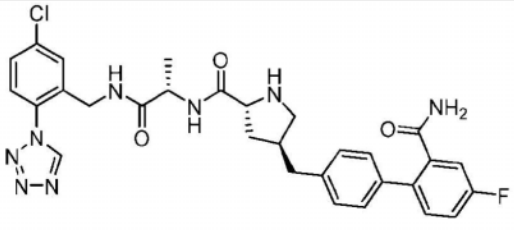
[3378]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1392		2TFA	490.19	489.19
1393		2TFA	516.25	515.21
1394		TFA	454.14	453.17
1395		TFA	436.16	435.11
1396		NA	515.29	514.25

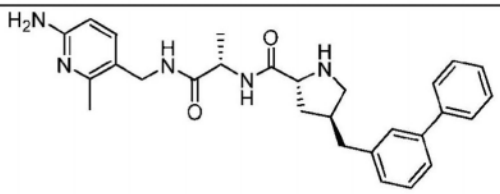
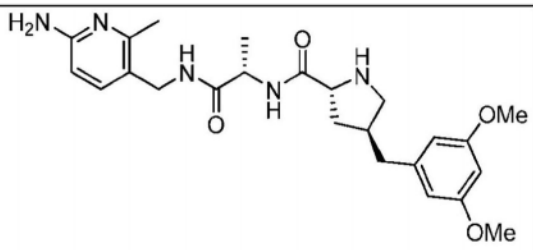
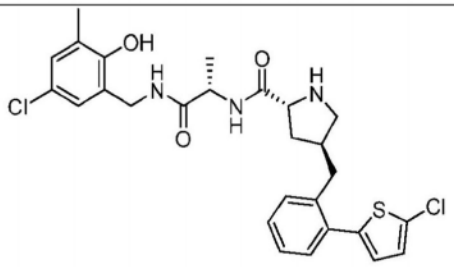
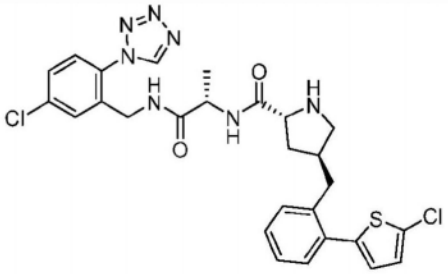
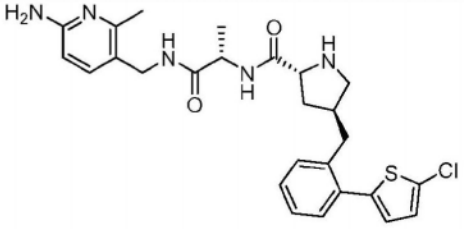
[3379]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1397		2TFA	533.24	532.26
1398		TFA	454.28	453.24
1399		2 HCl	478.29	477.22
1400		2 HCl	424.24	423.17

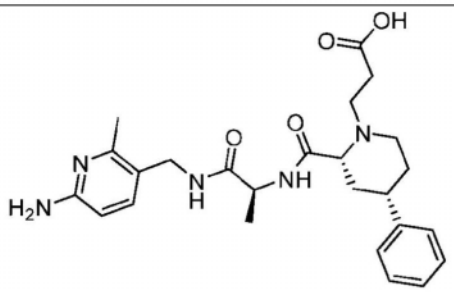
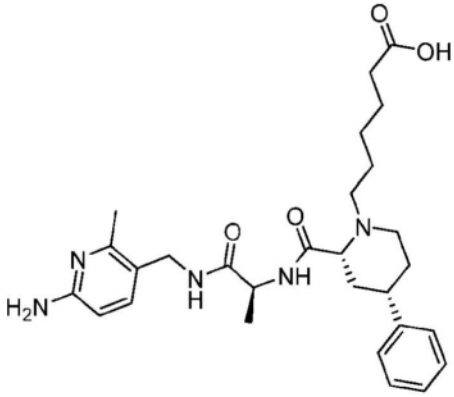
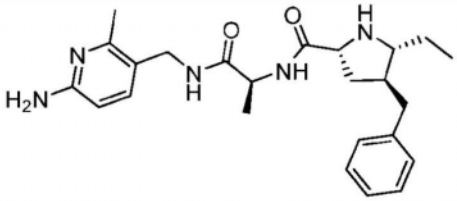
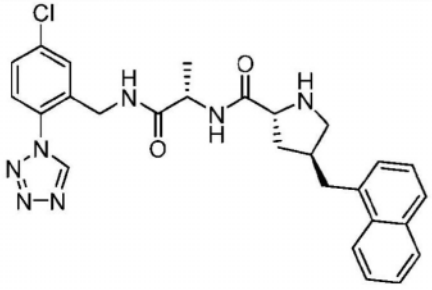
[3380]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1401		HCl	506.27	505.21
1402		TFA	544.29	543.21
1403		NA	519.34	518.28
1404		HCl	545.29	544.21
1405		HCl	605.3	604.21

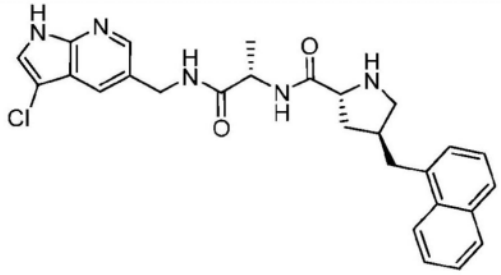
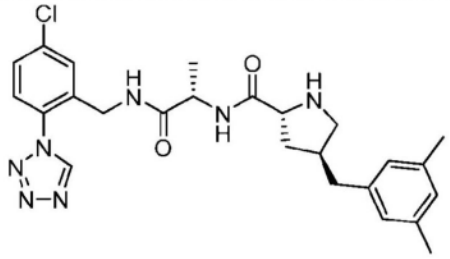
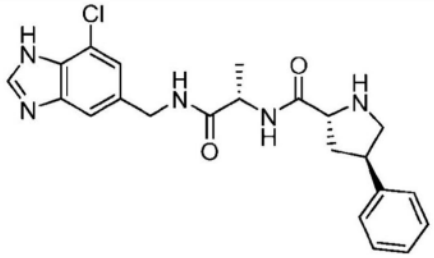
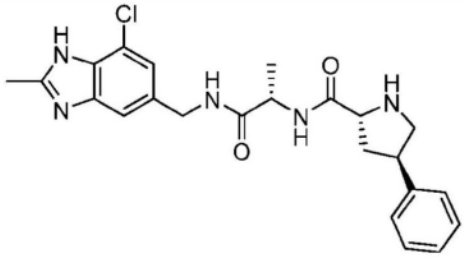
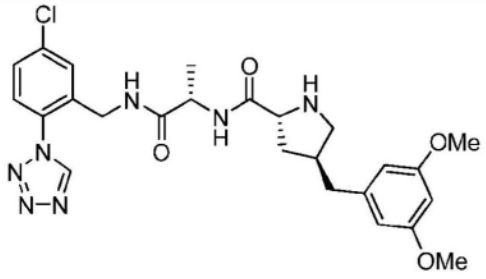
[3381]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1406		2HCl	472.33	471.26
1407		2TFA	456.35	455.25
1408		HCl	546.2	545.13
1409		TFA	584.23	583.13
1410		TFA	512.27	511.18

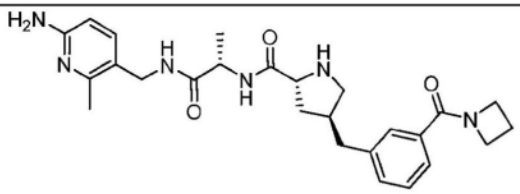
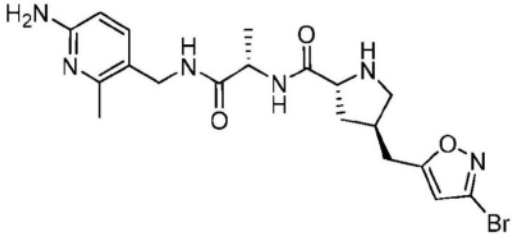
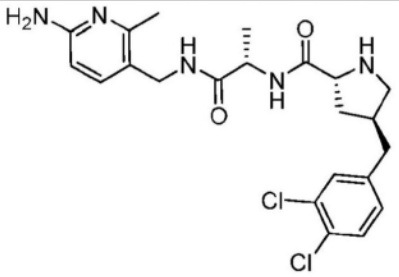
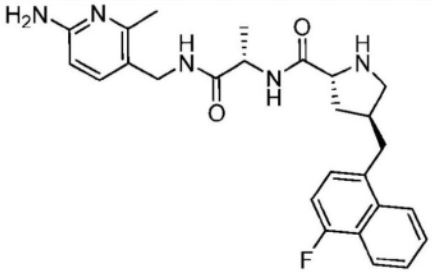
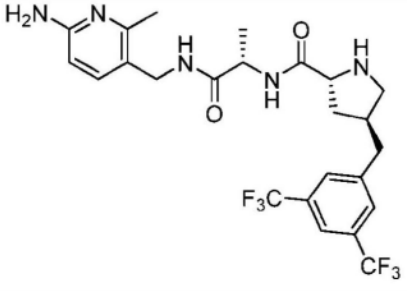
[3382]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1411		TFA	468.33	467.25
1412		TFA	510.38	509.3
1413		2TFA	424.36	423.26
1414		HCl	518.27	517.2

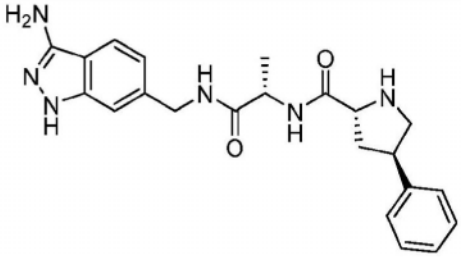
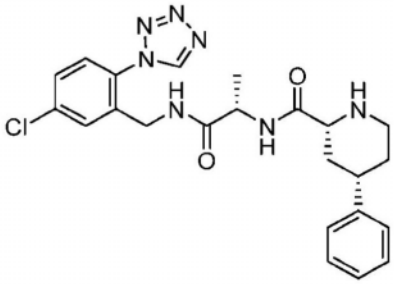
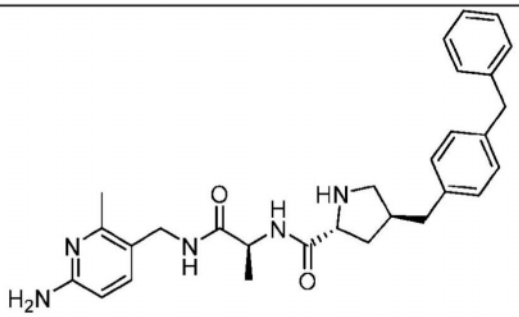
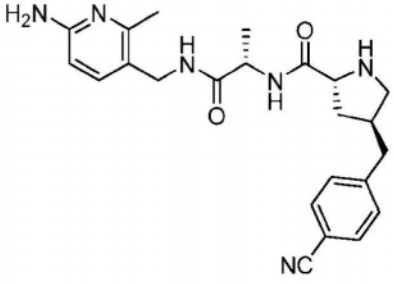
[3383]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1415		HCl	490.26	489.19
1416		HCl	496.30	495.21
1417		TFA	426.23	425.16
1418		TFA	440.26	439.18
1419		TFA	528.28	527.2

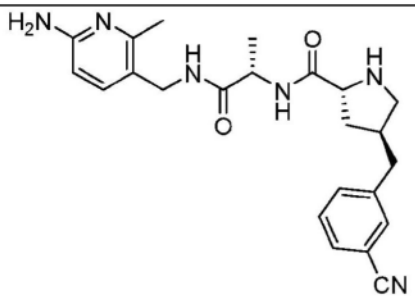
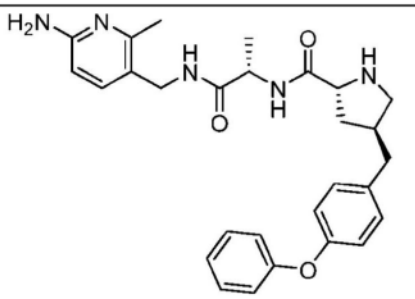
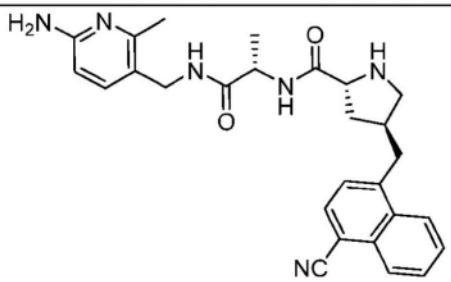
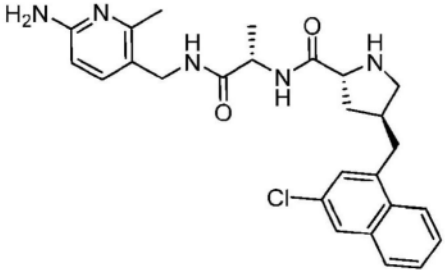
[3384]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1420		2TFA	479.36	478.27
1421		2TFA	465.19	464.12
1422		HCl	464.24	463.15
1423		HCl	464.32	463.24
1424		2TFA	532.29	531.21

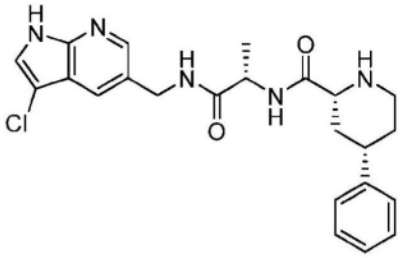
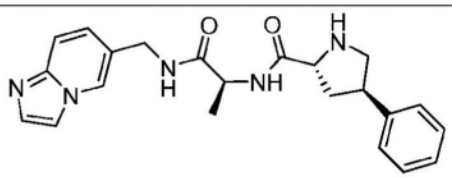
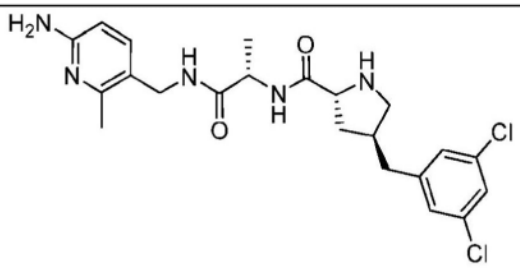
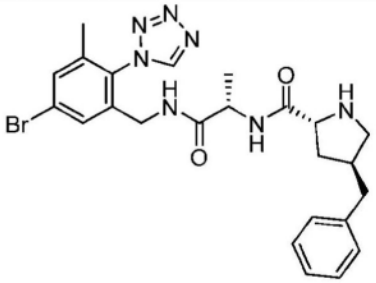
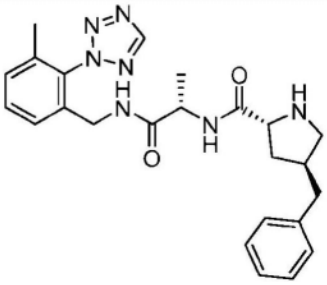
[3385]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1425		TFA	407.34	406.21
1426		TFA	468.26	467.18
1427		2TFA	486.35	485.28
1428		2TFA	421.35	420.23

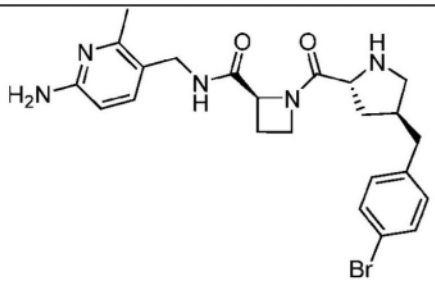
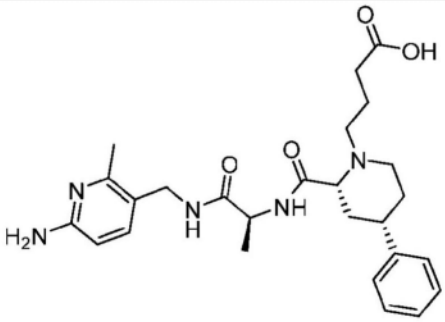
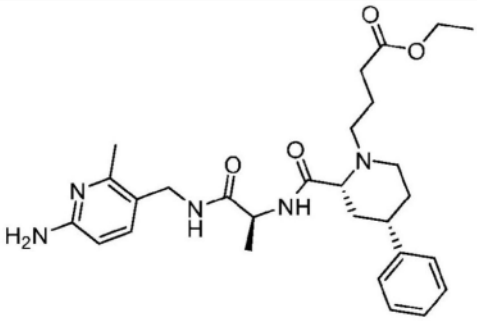
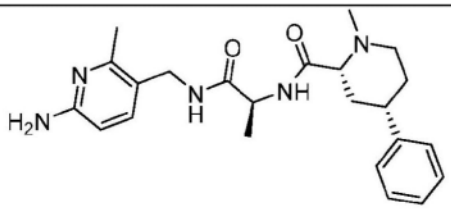
[3386]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1429		2TFA	421.35	420.23
1430		2TFA	488.38	487.26
1431		HCl	471.33	470.24
1432		HCl	480.30	479.21

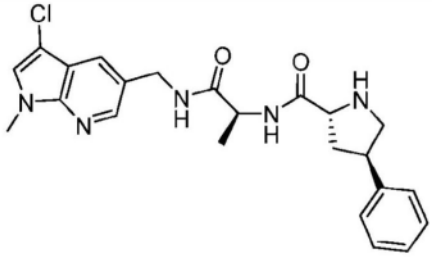
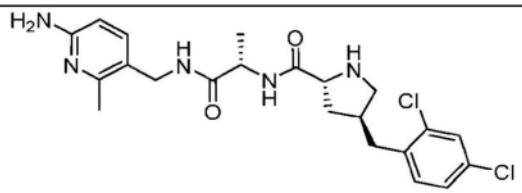
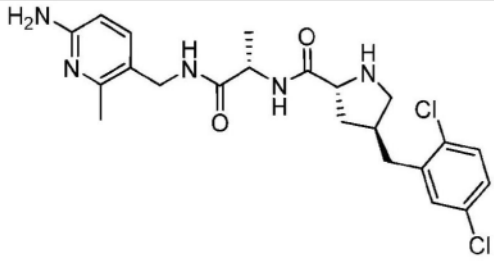
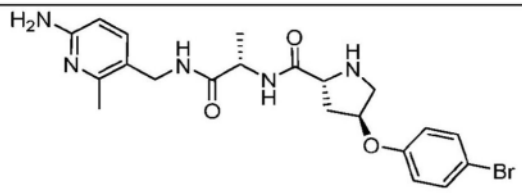
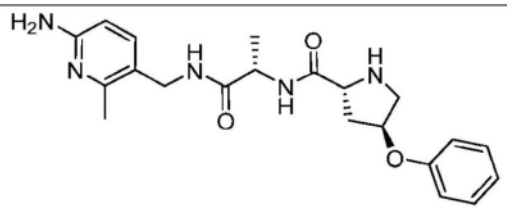
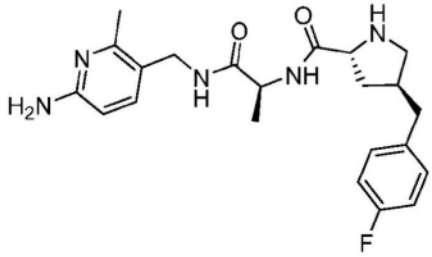
[3387]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1433		TFA	440.28	439.18
1434		2HCl	392.35	391.2
1435		2HCl	464.24	463.15
1436		TFA	526.3	525.15
1437		TFA	448.35	447.24

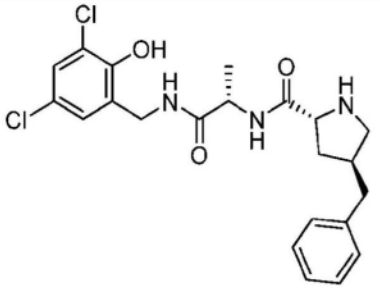
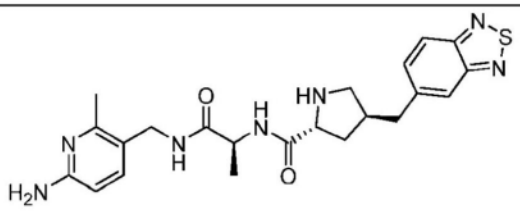
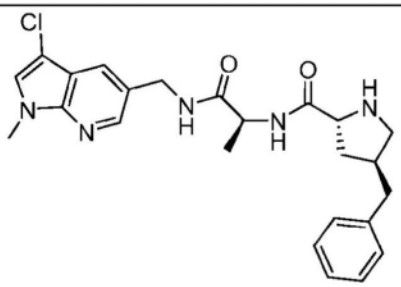
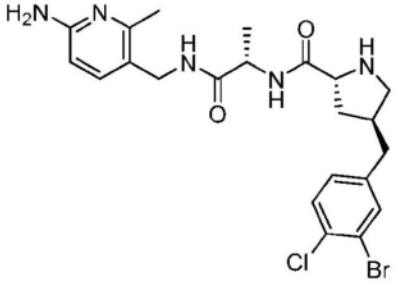
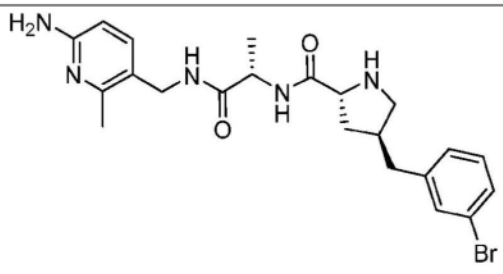
[3388]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1438		2TFA	486.26	485.14
1439		TFA	482.39	481.27
1440		NA	510.43	509.3
1441		NA	410.36	409.25

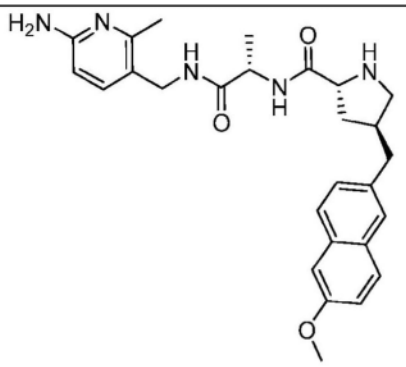
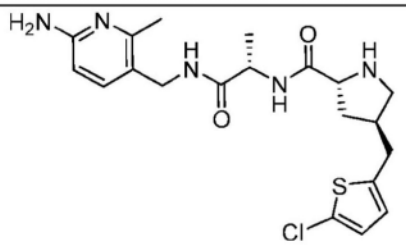
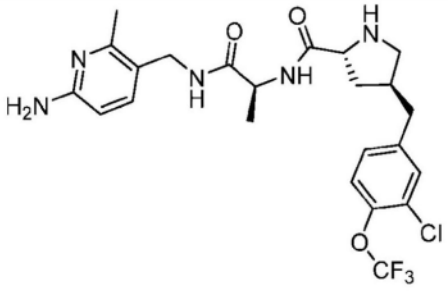
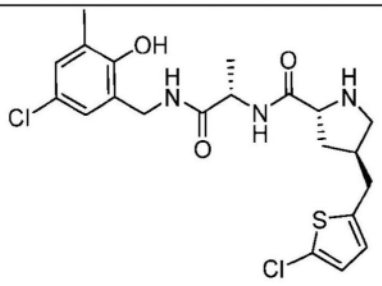
[3389]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1442		2HCl	440.3	439.18
1443		2HCl	464.26	463.15
1444		2HCl	464.28	463.15
1445		2HCl	476.18	475.12
1446		2HCl	398.37	397.21
1447		2TFA	414.46	413.22

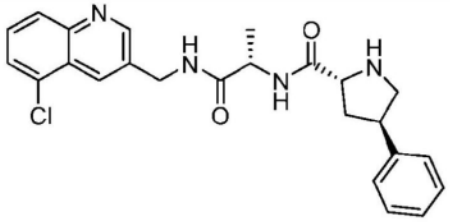
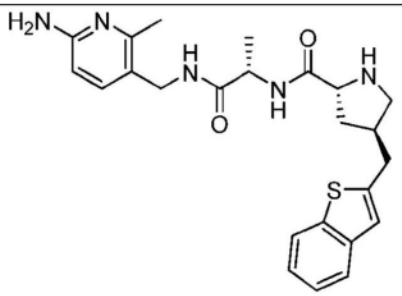
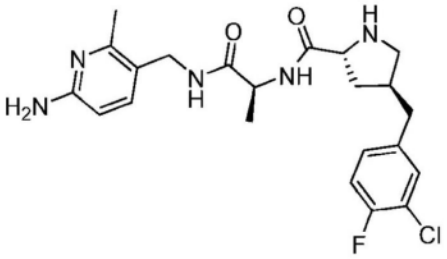
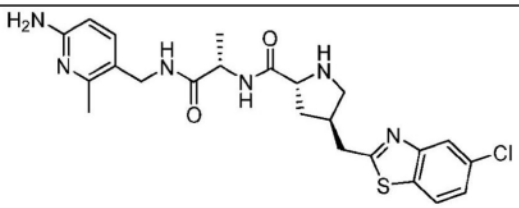
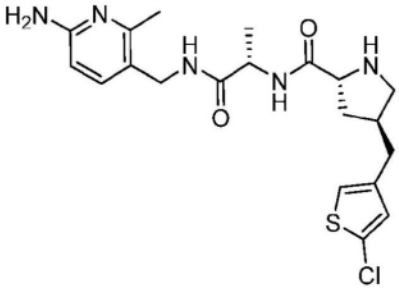
[3390]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1448		HCl	450.2	449.13
1449		2TFA	454.12	453.19
1450		2HCl	454.11	453.19
1451		2TFA	508.32	507.1
1452		2HCl	474.24	473.14

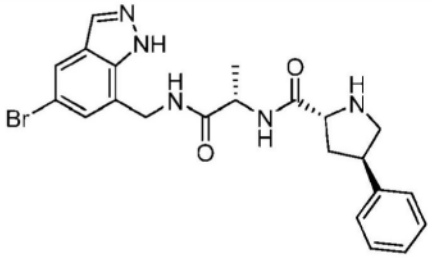
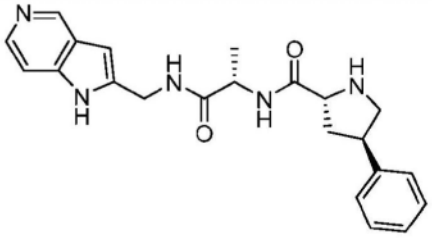
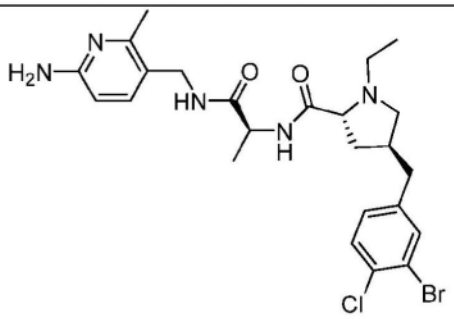
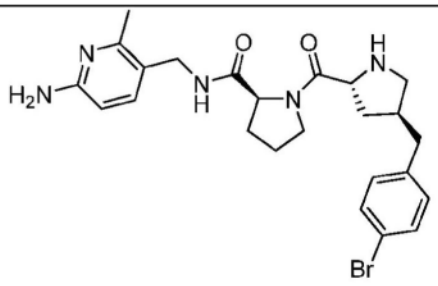
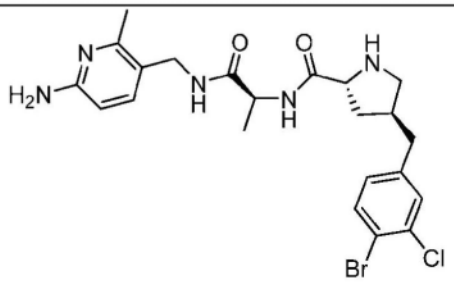
[3391]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1453		HCl	476.20	475.26
1454		HCl	436.08	435.15
1455		2TFA	514.41	513.18
1456		HCl	470.01	469.1

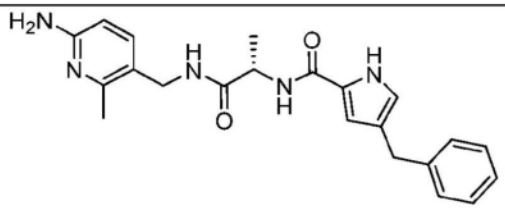
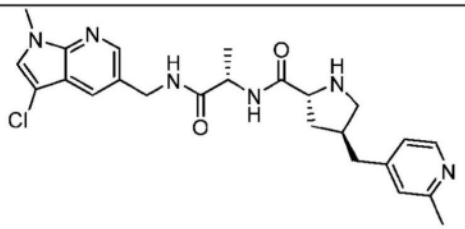
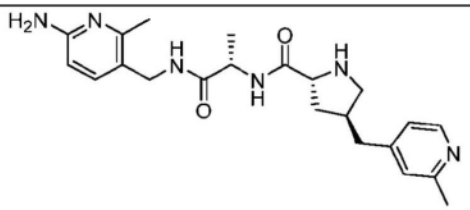
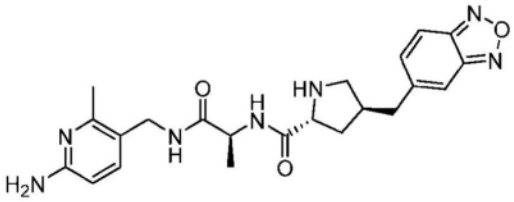
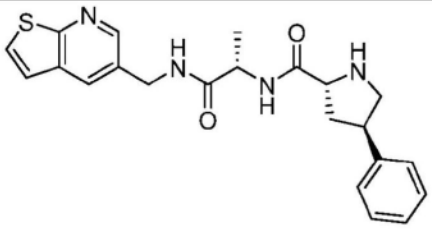
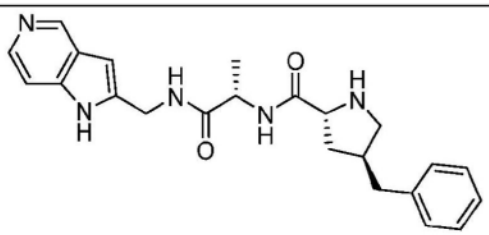
[3392]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1457		HCl	437.1	436.17
1458		2TFA	452.41	451.2
1459		2TFA	448.36	447.18
1460		2TFA	487.10	486.16
1461		HCl	436.08	435.15

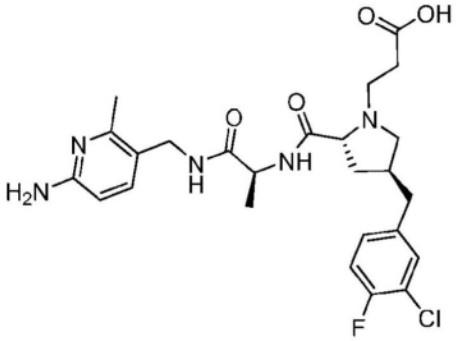
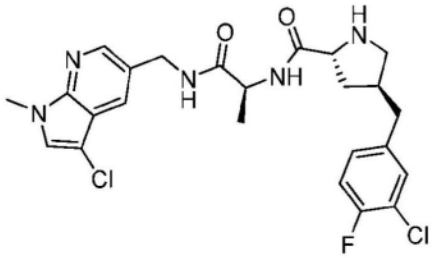
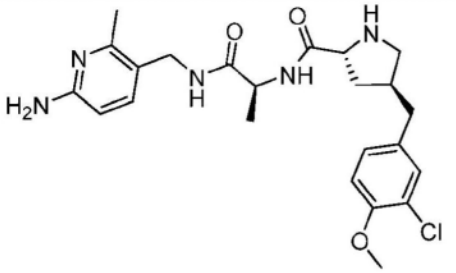
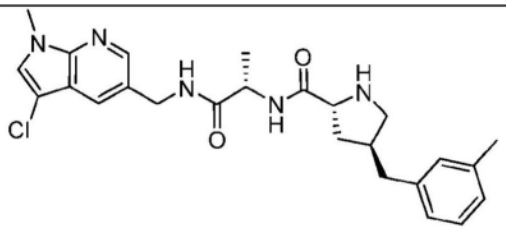
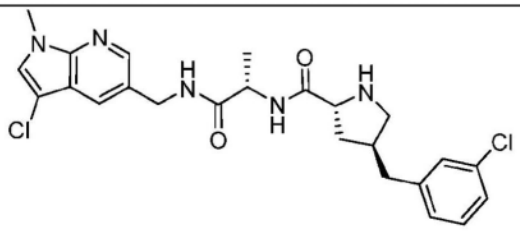
[3393]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1462		TFA	470.05	469.11
1463		2TFA	392.16	391.2
1464		NA	536.23	535.13
1465		2TFA	500.28	499.16
1466		2TFA	508.37	507.1

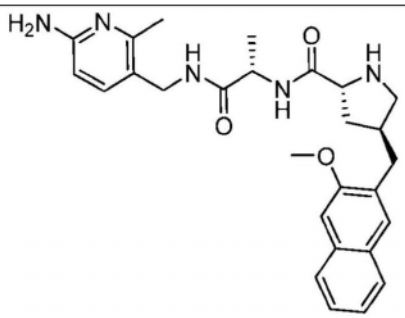
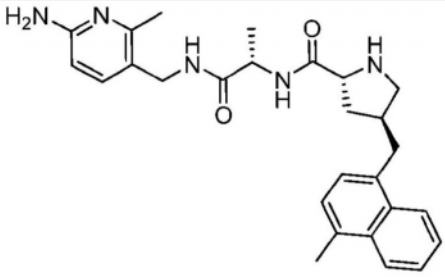
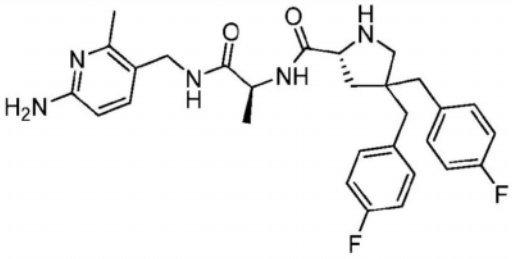
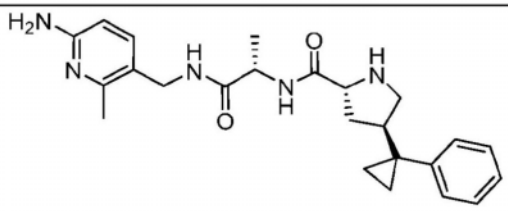
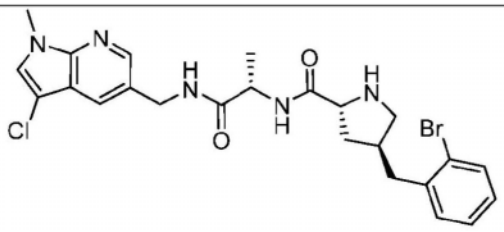
[3394]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1467		TFA	392.19	391.2
1468		TFA	469.15	468.2
1469		HCl	411.21	410.24
1470		2TFA	438.16	437.22
1471		1TFA	409.1	408.16
1472		2TFA	406.18	405.22

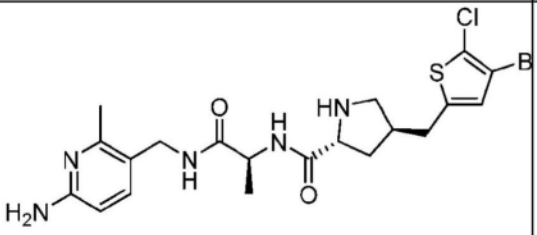
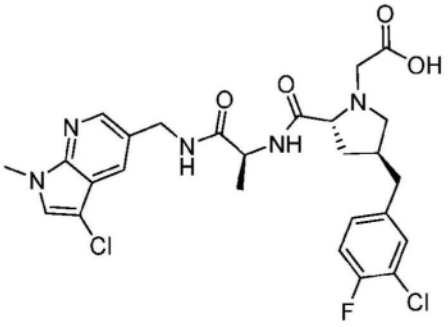
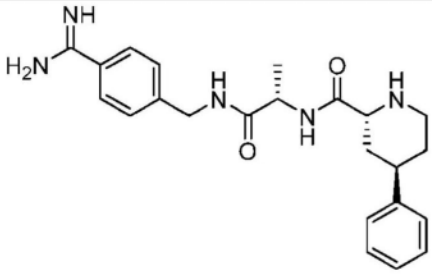
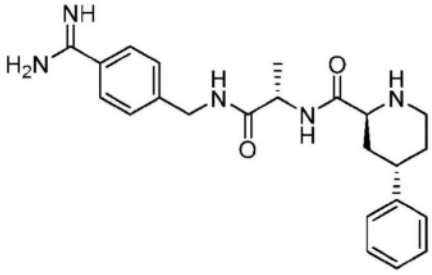
[3395]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1473		1TFA	520.48	519.2
1474		TFA	506.46	505.14
1475		2TFA	460.55	459.2
1476		HCl	468.16	467.21
1477		TFA	488.09	487.15

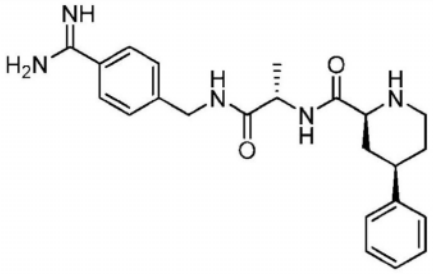
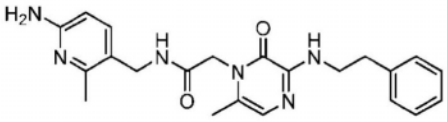
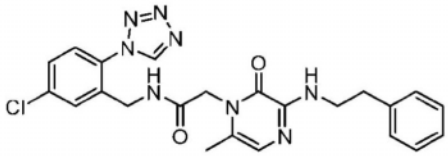
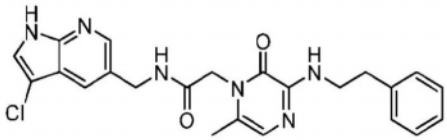
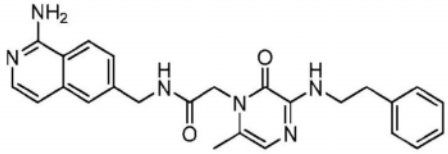
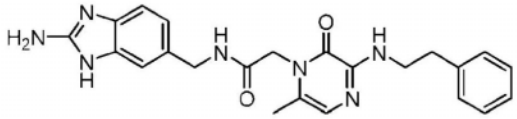
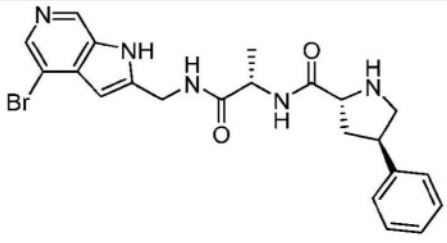
[3396]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1478		HCl	476.18	475.26
1479		HCl	460.19	459.26
1480		2TFA	522.45	521.26
1481		2TFA	422.2	421.25
1482		HCl	532.05	531.1

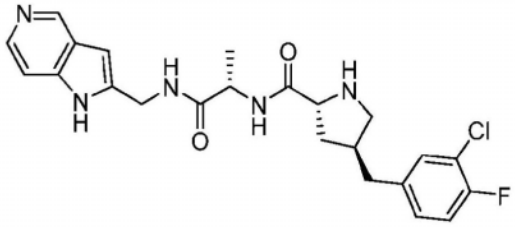
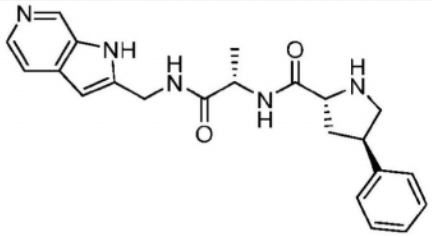
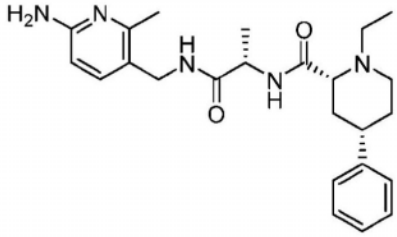
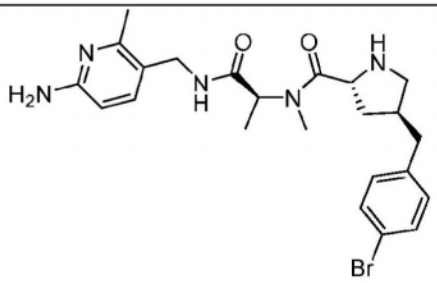
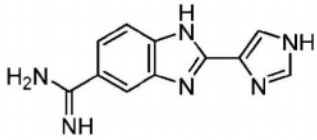
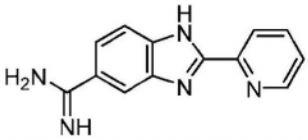
[3397]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1483		2TFA	513.97	513.06
1484		1TFA	564.28	563.15
1485		2 HCl	408.23	407.23
1486		2 HCl	408.21	407.23

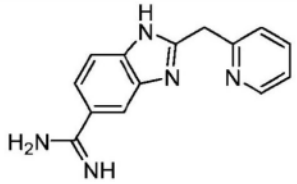
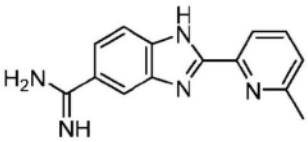
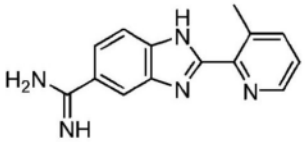
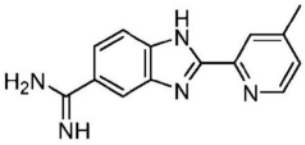
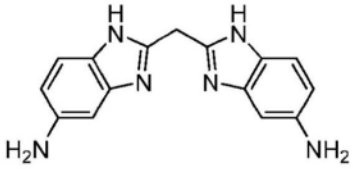
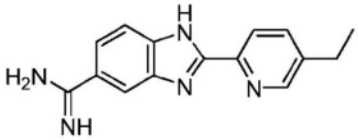
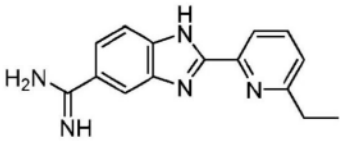
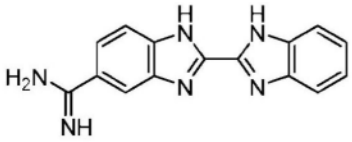
[3398]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1487		2HCl	408.22	407.23
1488*购得		NA	407.17	406.21
1489		NA	479.09	478.16
1490		AcOH	451.05	450.16
1491		TFA	443.17	442.21
1492		TFA	432.19	431.21
1493		2TFA	470.03	469.11

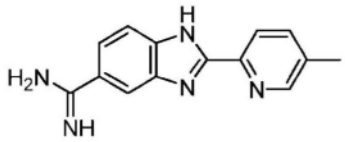
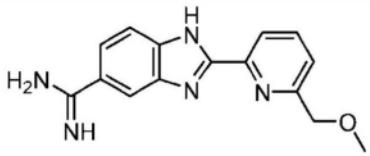
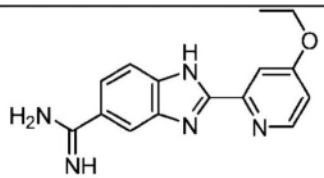
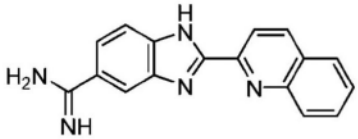
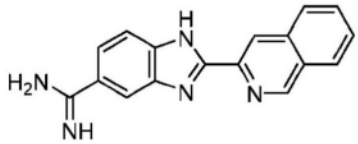
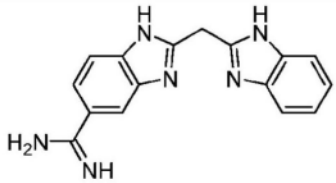
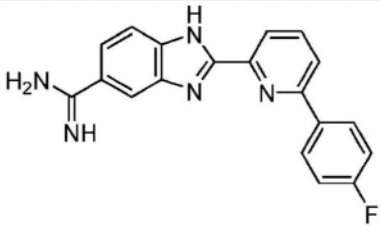
[3399]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
1494		2TFA	458.08	457.17
1495		2TFA	392.16	391.20
1496		NA	424.50	423.26
1497		2TFA	488.25	487.16
2000		2 HCl	227.11	226.10
2001		2 HCl	238.11	237.10

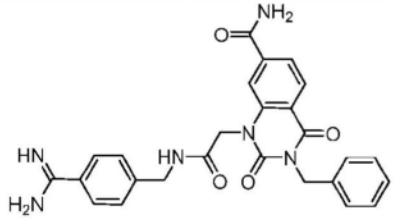
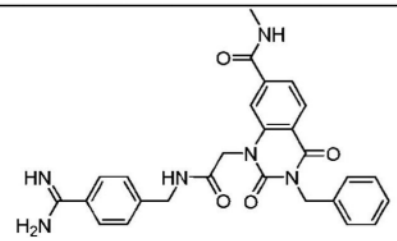
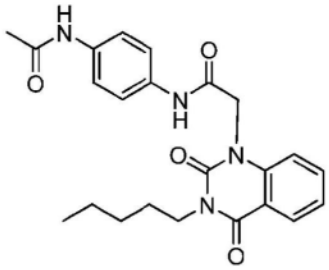
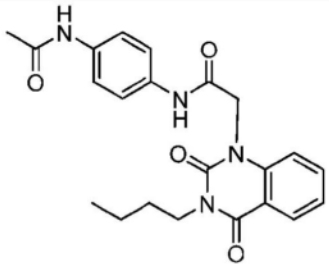
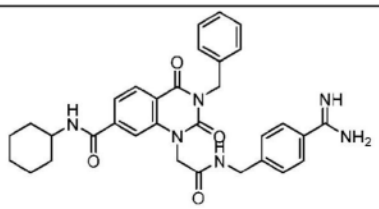
[3400]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
2002		2 HCl	252.07	251.12
2003		2 HCl	252.12	251.12
2004		2 HCl	252.11	251.12
2005		2 HCl	252.13	251.12
2006*购得				278.13
2007		2 HCl	266.11	265.13
2008		2 HCl	266.10	265.13
2009		2 HCl	277.09	276.11

[3401]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
2010		2 HCl	252.11	251.12
2011		2 HCl	282.13	281.13
2012		2 HCl	282.12	281.13
2013		2 HCl	288.13	287.12
2014		2 HCl	288.12	287.12
2015		2 HCl	291.07	290.13
2016		2 HCl	332.15	331.12

[3402]

化合物编号	结构	盐	精确质量(ES+;M+H,实测值)	精确质量(计算值)
2017		HOAc	485.16	484.19
2018		HOAc	499.17	498.20
2019*购得		N/A	N/A	422.20
2020*购得		N/A	N/A	408.45
2021		N/A	567.15	566.26

[3403] 实施例305.MASP-2的酶测定

[3404] MASP-2测定利用基于其天然底物C2裂解位点的荧光底物。该测定在室温下在含有20mM Hepes,pH 7.4、140mM NaCl和0.1% Tween20的测定缓冲液中进行。调节测定参数使得该测定在时间、酶和底物浓度方面是线性的。在这些优化的测定条件下,IC_{50}值与Ki值相等,除了在少数情况下的“紧密结合”抑制剂。通过Copeland R.A.(2013)Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery.第2版,John Wiley and Sons,Inc.,第5-7章中描述的方法处理“紧密结合”或可能的“缓慢结合”抑制剂的情况。

[3405] MASP-2测定方案如下进行。将测试化合物在DMSO中连续稀释,然后将100nL的每种稀释液转移至测定板。加入10μL测定缓冲液,然后加入15μL的酶(MASP-2(CCP1-CCP2-SP)在测定缓冲液中的溶液。然后加入15μL的底物在测定缓冲液中的溶液并混合以开始反应。在室温下20分钟后,加入15μL终止溶液(0.1M乙酸),混合,并在SpectraMax i3x Microplate Reader上读板并输出为Excel文件。每个测定板包括“无抑制剂”(仅DMSO)对照、“无酶”对照和参考抑制剂对照。%活性值=100*(ave.测试化合物荧光-ave.“无酶”荧光)/(ave.“仅DMSO”荧光-ave.“无酶”荧光)。IC_{50}和Ki值是可良好再现的,很好地落在±2倍内。

[3406] 实施例306.用小分子化合物处理的人血清中的凝集素途径激活测定

[3407] 微量滴定ELISA板用来自酿酒酵母(Sigma-Aldrich,M7504)的甘露聚糖在4℃下在包被缓冲液[15mM Na_2CO_3,35mM $NaHCO_3$]中包被过夜。板用1%牛血清白蛋白(BSA)(Sigma-Aldrich,A3294)在Tris缓冲盐水(TBS)[10mM Tris-HCl,140mM NaCl]中的溶液在室温下封闭2小时。将1%人血清与小化合物在GVB++[4mM巴比妥、145mM NaCl、0.2mM $MgCl_2$、0.2mM $CaCl_2$、1%明胶]中的连续稀释液一起温育,并在室温下温育15分钟。然后将100μL该混合物加入到板中,并在37℃下在以200rpm温和摇动下温育板至多一小时。之后,在洗涤缓冲液[含有5mM $CaCl_2$和0.05% Tween-20的TBS]中洗涤板三次,并加入100μL在洗涤缓冲液中以1:5000稀释的兔抗人C_3C(Dako,A0062),并在37℃温育30分钟。洗涤板,并加入100μL在洗涤缓冲液中以1:8000稀释的HRP山羊抗兔IgG(Southern Biotech,4050-05),并在室温下温育30分钟。此后,洗涤板三次,并加入100μL/孔的TMB比色底物(Thermo Scientific,34029),在室温下温育5分钟,通过加入100μL/孔的0.1N硫酸(BDH7230)终止反应,和在450nm测量吸光度。

[3408] 实施例307.凝血酶的酶测定

[3409] 凝血酶测定利用荧光肽底物(Boc-VPR-AMC(R&D Systems),并在室温下在含有20mM Hepes,pH 7.4、140mM NaCl和0.1% Tween 20的测定缓冲液中进行。调节测定参数,使得测定在时间、酶和底物浓度方面是线性的。在这些优化的测定条件下,IC_{50}值等于Ki值,除了在少数情况下的“紧密结合”抑制剂。通过Copeland R.A.(2013)Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery.第2版.John Wiley and Sons,Inc.,第5-7章中描述的方法处理“紧密结合”或可能的“缓慢结合”抑制剂的情况。

[3410] 凝血酶测定方案如下进行。将测试化合物在DMSO中连续稀释,然后将100nL的每种稀释液转移至测定板。加入10μL测定缓冲液,然后加入15μL的酶(人α-凝血酶(BioPharm Lab.))在测定缓冲液中的溶液。然后加入15μL的底物在测定缓冲液中的溶液并混合以开始反应。在室温下20分钟后,加入15μL终止溶液(0.1M乙酸),混合,并在SpectraMax i3x Microplate Reader上读板并输出为Excel文件。每个测定板包括“无抑制剂”(仅DMSO)对照、“无酶”对照和参考抑制剂对照。%活性值=100*(ave.测试化合物荧光-ave.“无酶”荧光)/(ave.“仅DMSO”荧光-ave.“无酶”荧光)。IC_{50}和Ki值是可良好再现的,很好地落在±2倍内。

[3411] 表31中列出的化合物的生物测定结果列于下表32、33和34中。

[3412] 表32:化合物1000-1229的MASP-2/凝血酶/凝集素途径抑制

[3413]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	mMASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素途径 IC_{50} (μM)	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
1000	***	ND	***	ND	+
1001	**	ND	***	ND	--
1002	**	ND	****	ND	ND
1003	***	ND	****	ND	--

[3414]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	mMASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素途径 IC_{50} (μM)	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
1004	***	ND	****	ND	--
1005	**	ND	****	ND	--
1006	****	****	****	ND	--
1007	****	**	*	ND	***
1008	***	ND	****	+	--
1009	**	ND	***	ND	--
1010	****	ND	--	ND	****
1011	****	ND	****	++	--
1012	***	ND	--	ND	***
1013	**	ND	*	ND	**
1014	**	ND	--	ND	**
1015	***	*	--	+	*
1016	***	*	--	+	**
1017	****	ND	****	ND	--
1018	**	ND	**/***	--	--
1019	***	ND	***	ND	--
1020	****	ND	****	ND	--
1021	**	--	--	--	***
1022	*	ND	***	ND	--
1023	***	ND	****	+	--
1024	****	ND	****	+++/++++	**
1025	****	ND	--	++	****
1026	***	ND	****	ND	**
1027	****	ND	****	++/+++	--
1028	**	ND	****	ND	--
1029	**	ND	***	ND	--
1030	****	****	**	++	***
1031	***	ND	*	ND	**
1032	****	ND	**	ND	****
1033	**	ND	**	ND	--
1034	****	ND	***	+/++	*
1035	****	ND	****	++++	**
1036	****	****	***/**	+++/++++	****

[3415]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	mMASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素途径 IC_{50} (μM)	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
1037	****	ND	***	ND	***
1038	****	ND	****	+++/++++	*
1039	**	*	--	ND	***
1040	****	****	--	++	****
1041	***	ND	****	+	--
1042	****	ND	****	++++	**
1043	****	****	***	++/+++	**
1044	****	****	****	ND	**
1045	****	****	****	ND	**
1046	****	****	****	ND	**
1047	****	****	****	++/+++	**
1048	****	****	****	++/+++	**
1049	****	ND	****	ND	**
1050	****	ND	**	ND	ND
1051	**	ND	****	+	--
1053	****	ND	**	++	**
1054	***	ND	**	+	*
1055	***	ND	****	+	--
1056	****	ND	***	ND	****
1057	****	ND	***	ND	****
1058	****	ND	****	++/+++	--
1059	****	****	--	++/+++	****
1060	****/***	--	--	--	***
1061	****	ND	***	ND	*
1062	***	ND	*	ND	***
1063	****	ND	***	ND	**
1064	***	ND	**	ND	**
1065	****	****	*	++++	****
1066	****	ND	--	ND	***
1067	****	****	**	ND	****
1068	***	ND	*	ND	**
1069	****	ND	****	++	--
1070	**	ND	--	ND	*

[3416]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	mMASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素途径 IC_{50} (μM)	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
1071	****	****	**	ND	***
1072	****	****	****	ND	**
1073	****	****	****	ND	**
1074	****	****	****	ND	**
1075	****	****	****	ND	**
1076	****	ND	****	ND	**
1077	**	ND	****	ND	--
1078	****	ND	ND	++	ND
1079	****	ND	ND	+	ND
1080	****	****	****	++/+++	**
1081	****	****	****	++/+++	**
1082	****	ND	****	ND	*
1083	****	ND	****	+	--
1084	****	ND	****	ND	**
1085	****	ND	****	ND	**
1086	****	ND	****	ND	**
1087	****	ND	****	ND	**
1088	****	****	***	+++	**
1089	****	ND	**	ND	***
1090	****	****	**/*	++	***
1091	***	****	--	+	***
1092	****	****	****	++/+++	--
1093	****	ND	****	ND	--
1094	****	ND	****	+	--
1095	**	ND	**	ND	*
1096	***	ND	****	+/++	--
1097	****	****	****	ND	***
1098	****	ND	ND	++++	ND
1099	****	ND	****	+++	--
1100	***	ND	****	ND	--
1101	****	****	***	ND	*
1102	***	ND	****	ND	--
1103	****	****	****	+++	**

[3417]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	mMASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素途径 IC_{50} (μM)	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
1104	*	ND	***	ND	--
1105	**	ND	***	ND	--
1106	***	ND	****	ND	--
1107	****	ND	****	++/+	--
1108	****	****	****	ND	*
1109	**	ND	****	--	--
1110	****	ND	****	+++/++++	*
1111	****	ND	****	ND	*
1112	****	ND	****	ND	**
1113	**	ND	***	ND	--
1114	****	ND	****	++	--
1115	****	ND	****	++	--
1116	***	ND	****	+	--
1117	**	ND	****	ND	--
1118	****	****	****	ND	**
1119	****	ND	***	ND	**
1120	****	ND	****	ND	**
1121	**	ND	***	ND	--
1122	****	ND	****	ND	--
1123	****	ND	***	++	**
1124	****	ND	****	+++/++++	--
1125	****	****	****	ND	--
1126	****	ND	****	ND	--
1127	***	ND	****	+	--
1128	****	****	****	ND	*
1129	****	ND	****	++	--
1130	****	ND	****	ND	--
1131	****	ND	****	++	--
1132	***	ND	ND	ND	ND
1133	****	ND	****	+	--
1134	****	****	****	ND	--
1135	****	ND	***	ND	*
1136	****	ND	***	ND	***

[3418]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	mMASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素途径 IC_{50} (μM)	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
1137	***	ND	ND	--	ND
1138	**	ND	****	ND	--
1139	****	**	***	+	*
1140	****	ND	****	ND	--
1141	****	ND	****	ND	--
1142	****	ND	****	ND	*
1143	****	****	****	ND	--
1144	***	ND	ND	ND	ND
1145	****	ND	ND	+++	ND
1146	****	ND	***	ND	*
1147	***	ND	***	ND	*
1148	****	ND	ND	ND	ND
1149	****	****	****	ND	**
1151	****	ND	****	ND	--
1152	****	ND	****	ND	*
1153	****	ND	****	ND	****
1154	****	ND	****	ND	--
1156	*	ND	***/****	ND	--
1157	*	ND	--	ND	*
1158	*	ND	****	ND	--
1170	****	*	--	ND	****
1171	*	*	--	--	*
1192	*	ND	--	ND	*
1194	*	ND	**	ND	--
1195	*	ND	*	ND	--
1207	**	ND	***	ND	--
1211	****	ND	****	ND	--
1213	*	ND	--	ND	*
1215	**	*	--	ND	*
1218	****	ND	****	ND	--
1223	****	****	****	ND	***
1229	**	ND	**	ND	*
999 (美拉加群对照)	****	****	****	+/++	--

[3419] MASP-2抑制和凝血酶抑制Ki值：

[3420] *K_i小于25μM

[3421] **K_i小于10μM

[3422] ***K_i小于2.5μM

[3423] ****K_i小于0.5μM

[3424] --K_i>25μM

[3425] 凝集素途径抑制

[3426] --IC_{50}值>50μM

[3427] +IC_{50}值在5μM至50μM的范围内

[3428] ++IC_{50}值在0.5μM至5μM的范围内

[3429] +++IC_{50}值在0.05μM至0.5μM的范围内

[3430] ++++IC_{50}值<0.05μM

[3431] 化合物对MASP-2抑制vs.凝血酶的选择性：

[3432] --小于1.0-倍

[3433] *1.0至5.0-倍

[3434] **5.0至25-倍

[3435] ***25至100-倍

[3436] ****>100-倍

[3437] ND未测定。

[3438] 表33.化合物1230-1497的MASP-2/凝血酶/凝集素途径抑制

[3439]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	mMASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素途径 IC_{50} (μM)	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
1230	****	****	*	++++	****
1231	****	****	**	ND	****
1232	***	ND	****	ND	--
1233	****	****	***	ND	*
1234	****	****	*	ND	***
1235	****	ND	*	ND	***

[3440]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	mMASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素途径 IC_{50} (μM)	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
1236	****	****	****	ND	*
1237	*	ND	***	ND	--
1238(:02	****	****	**	ND	***
1239	****	****	**	++	**
1240	***	ND	*	++	**
1241	****	****	****	ND	*
1242	***	**	**	ND	**
1243	*	ND	--	ND	ND
1244	***	ND	--	ND	**
1245	****	*	*	ND	****
1246	*	ND	*	ND	*
1247	****	****	***	ND	***
1248	****	****	***	ND	**
1249	****	****	*	ND	****
1250	****	****	****	ND	*
1251	***	ND	****	ND	--
1252	****	ND	**	ND	***
1253	****	***	--	+++	ND
1254	****	ND	*	ND	***
1255	***	ND	--	ND	ND
1256	****	ND	****	ND	*
1257	****	*	--	ND	***
1258	**	ND	--	ND	ND
1259	**	ND	--	ND	ND
1260	**	ND	--	ND	ND
1261	*	*	--	ND	*
1262	****	ND	***	ND	***
1263	**	**	--	ND	ND
1264	**	*	--	ND	ND
1265	****	**	--	ND	****
1266	***	--	--	ND	**
1267	**	--	--	ND	ND
1268	****	****	****	ND	*
1269	***	*	--	ND	**
1270	****	****	****	ND	**
1271	**	--	--	ND	ND
1272	****	****	***	ND	***

[3441]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	mMASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素途径 IC_{50} (μM)	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
1273	*	*	--	ND	ND
1274	**	*	--	ND	**
1275	***	--	--	ND	***
1276	****	****	***	ND	***
1277	****	****	****	ND	**
1278	****	****	**	ND	***
1279	***	--	**	ND	**
1280	**	*	--	ND	ND
1281	**	--	--	ND	ND
1282	*	--	--	ND	ND
1283	****	***	**	ND	***
1284	****	****	****	ND	*
1285	***	***	**	ND	**
1286	**	****	***	ND	--
1287	*	--	--	ND	ND
1288	**	**	--	ND	ND
1289	****	****	****	ND	--
1290	****	****	***	ND	**
1291	***	*	--	ND	ND
1292	**	*	--	ND	ND
1293	**	**	--	ND	*
1294	**	**	--	ND	ND
1295	****	****	**	ND	***
1296	**	--	--	ND	**
1297	****	****	*	ND	****
1298	****	**	--	ND	ND
1299	****	*	--	ND	****
1300	****	****	**	ND	***
1301	**	--	--	ND	ND
1302	****	****	***	ND	***
1303	****	**	--	ND	***
1304	****	***	***	+++	***
1305	***	****	--	ND	**
1306	****	****	****	ND	*
1307	****	****	--	+++	****
1308	***	***	*	ND	**
1309	****	****	--	ND	****

[3442]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	mMASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素途径 IC_{50} (μM)	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
1310	***	--	--	ND	***
1311	**	**	--	ND	*
1312	****	****	****	ND	*
1313	**	--	*	ND	*
1314	*	--	--	ND	*
1315	***	****	**	ND	*
1316	****	****	***	ND	***
1317	****	***	--	ND	ND
1318	****	****	**	ND	****
1319	****	*	**	ND	**
1320	****	***	***	ND	**
1321	*	--	--	ND	ND
1322	****	***	*	ND	***
1323	--	*	--	ND	ND
1324	****	****	***	+++	***
1325	***	*	****	ND	--
1326	****	****	*	ND	***
1327	****	****	****	ND	***
1328	****	****	***	+++	****
1329	****	****	***	ND	*
1330	****	****	****	ND	***
1331	****	****	--	+++	****
1332	*	**	--	ND	ND
1333	**	*	--	ND	ND
1334	****	****	****	+++	--
1335	****	****	**	ND	***
1336	*	--	--	ND	ND
1337	****	****	***	++	****
1338	****	****	--	+++	****
1339	****	****	****	++++	**
1340	****	****	****	ND	**
1341	*	--	***	ND	--
1342	****	***	*	ND	****
1343	****	****	**	+++	****
1344	****	****	**	ND	****
1345	****	****	****	++++	****
1346	*	--	--	ND	ND

[3443]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	mMASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素途径 IC_{50} (μM)	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
1347	****	****	***	++++	***
1348	****	****	****	++++	***
1349	***	**	--	ND	**
1350	****	****	**	++	****
1351	****	****	--	++++	****
1352	****	****	***	+++	***
1353	****	****	****	++++	***
1354	****	***	**	ND	***
1355	****	*	--	ND	ND
1356	****	****	--	+++	****
1357	****	****	--	++++	****
1358	***	--	--	ND	ND
1359	***	*	--	ND	**
1360	****	****	--	+++	****
1361	****	****	--	++++	****
1362	***	***	***	ND	*
1363	****	****	**	+++	****
1364	***	*	--	ND	ND
1365	****	****	--	++++	****
1366	**	**	--	ND	ND
1367	****	*	--	ND	ND
1368	***	*	--	+++	**
1369	****	****	--	ND	****
1370	****	***	--	+++	ND
1371	****	***	****	+++	--
1372	****	****	****	+++	**
1373	****	****	***	+++	***
1374	****	****	--	ND	ND
1375	***	*	*	++	**
1376	***	--	--	ND	ND
1377	***	--	*	+++	**
1378	****	****	***	++	*
1379	****	****	--	++	****
1380	***	****	--	--	***
1381	***	*	*	++	**
1382	****	**	--	+	***
1383	***	**	--	+	ND

[3444]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	mMASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素途径 IC_{50} (μM)	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
1384	*	--	--	ND	*
1385	****	****	****	+++	**
1386	*	--	--	ND	ND
1387	**	*	--	ND	ND
1388	****	****	--	++++	****
1389	****	**	--	++	****
1390	**	--	--	ND	ND
1391	****	****	--	++	****
1392	****	****	***	++	***
1393	****	****	****	+++	*
1394	**	--	*	ND	*
1395	***	**	--	+	ND
1396	****	****	--	++	****
1397	****	****	--	+++	****
1398	****	***	--	+++	ND
1399	****	****	*	+++	****
1400	****	**	--	++	ND
1401	****	***	--	ND	ND
1402	****	***	****	ND	*
1403	****	***	--	ND	ND
1404	****	****	****	ND	**
1405	****	***	***	ND	**
1406	****	****	**	+++	****
1407	****	****	**	+++	****
1408	****	**	**	ND	**
1409	****	**	****	++	*
1410	****	***	***	++	***
1411	****	****	--	+++	ND
1412	****	**	--	ND	ND
1413	***	**	--	ND	***
1414	****	****	****	+++	--
1415	****	****	****	+++	*
1416	****	****	****	+++	**
1417	***	**	--	ND	ND
1418	**	*	--	ND	ND
1419	****	****	****	++++	*
1420	****	****	**	+++	****

[3445]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	mMASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素途径 IC_{50} (μM)	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
1421	****	***	*	ND	****
1422	****	****	**	++	****
1423	****	****	**	+++	****
1424	***	***	****	ND	ND
1425	**	***	--	ND	ND
1426	****	***	***	++++	***
1427	****	****	--	ND	****
1428	****	***	*	++	****
1429	****	****	**	++	****
1430	****	****	--	++	****
1431	****	****	*	+++	****
1432	****	****	*	++	****
1433	****	****	***	+++	****
1434	*	*	--	ND	ND
1435	****	****	*	++	****
1436	***	--	*	ND	**
1437	***	**	--	ND	**
1438	****	***	****	++	**
1439	****	**	--	ND	ND
1440	****	**	--	ND	ND
1441	****	****	--	+++	ND
1442	****	****	--	++	ND
1443	****	****	***	++	***
1444	****	****	****	++	**
1445	****	***	--	+	****
1446	****	***	--	+	****
1447	****	****	**	++	****
1448	****	**	--	ND	****
1449	****	****	**	++	****
1450	****	****	**	+++	****
1451	****	****	*	++	****
1452	****	****	***	++	****
1453	****	****	*	++++	****
1454	****	****	***	++	***
1455	****	****	--	ND	****
1456	****	***	--	+	ND
1457	*	**	--	ND	ND

[3446]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	mMASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素途径 IC_{50} (μM)	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
1458	****	****	--	ND	****
1459	****	****	**	ND	****
1460	****	****	--	ND	****
1461	****	****	***	ND	****
1462	***	**	*	ND	**
1463	****	****	--	ND	ND
1464	****	****	--	ND	ND
1465	****	***	****	ND	*
1466	****	****	*	ND	****
1467	****	***	--	ND	****
1468	****	****	--	ND	****
1469	****	****	**	ND	****
1470	****	****	**	ND	****
1471	**	**	--	ND	ND
1472	****	****	**	ND	****
1473	****	****	--	ND	ND
1474	****	****	--	ND	****
1475	****	****	*	ND	****
1476	****	****	**	ND	****
1477	****	****	*	ND	****
1478	****	****	*	ND	****
1479	****	****	*	ND	****
1480	****	***	--	ND	****
1481	****	****	**	ND	****
1482	****	****	***	ND	***
1483	****	****	*	ND	****
1484	***	***	--	ND	ND
1485	****	****	***	ND	**
1486	***	****	**	ND	**
1487	****	ND	--	ND	***
1488*购得	****	**	****	++	--
1489	****	***	****	ND	--
1490	****	**	****	+	--
1491	***	****	****	+	--
1492	****	****	****	+++	**
1493	*	--	*	ND	*
1494	****	****	**	ND	****
1495	**	***	--	ND	**
1496	****	***	--	ND	ND
1497	****	**	**	ND	**

[3447] MASP-2抑制和凝血酶抑制Ki值：

[3448] *10μM<K_i≤25μM

[3449] **2.5μM≤K_i<10μM

[3450] ***0.5μM≤K_i<2.5μM

[3451] ****K_i<0.5μM

[3452] --K_i>25μM

[3453] ND未测定

[3454] 凝集素途径抑制

[3455] +5μM<IC_{50}≤50μM

[3456] ++0.5μM≤IC_{50}<5μM

[3457] +++0.05μM≤K_i<0.5μM

[3458] ++++K_i<0.05μM

[3459] --IC_{50}>50μM

[3460] 化合物对MASP-2抑制vs.凝血酶的选择性：

[3461] --<1.0-倍

[3462] *≥1.0至<5.0-倍

[3463] **≥5.0至<25-倍

[3464] ***≥25至<100-倍

[3465] ****≥100-倍

[3466] ND未测定。

[3467] 表34.MASP-2/凝血酶/凝集素途径抑制

[3468]

化合物编号	MASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素 K_i	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
2000	**** (+Zn) -- (+EDTA)	** (+Zn) -- (+EDTA)	ND	++ (+Zn)
2001	**** (+Zn) -- (+EDTA)	*** (+Zn) -- (+EDTA)	ND	++ (+Zn)
2002	*** (+Zn) -- (+EDTA)	* (+Zn) -- (+EDTA)	ND	++ (+Zn)
2003	***** (+Zn) -- (+EDTA)	*** (+Zn) -- (+EDTA)	ND	+++ (+Zn)

[3469]

化合物编号	MASP-2 K_i (μM)	凝血酶 K_i (μM)	凝集素 K_i	MASP-2 vs. 凝血酶选择性
2004	**** (+Zn) -- (+EDTA)	**** (+Zn) -- (+EDTA)	ND	+ (+Zn)
2005	***** (+Zn) -- (+EDTA)	***** (+Zn) -- (+EDTA)	ND	+ (+Zn)
2006	** (+Zn) -- (+EDTA)	-- (+Zn) -- (+EDTA)	ND	+ (+Zn)
2007	**** (+Zn) -- (+EDTA)	*** (+Zn) -- (+EDTA)	ND	++ (+Zn)
2008	**** (+Zn) -- (+EDTA)	** (+Zn) -- (+EDTA)	ND	+++ (+Zn)
2009	**** (+Zn) -- (+EDTA)	*** (+Zn) * (+EDTA)	ND	++ (+Zn)
2010	***** (+Zn) -- (+EDTA)	*** (+Zn) * (+EDTA)	ND	++ (+Zn)
2011	**** (+Zn) -- (+EDTA)	*** (+Zn) -- (+EDTA)	ND	++ (+Zn)
2012	***** (+Zn) -- (+EDTA)	**** (+Zn) -- (+EDTA)	ND	+ (+Zn)
2013	**** (+Zn) -- (+EDTA)	** (+Zn) -- (+EDTA)	ND	++++ (+Zn)
2014	**** (+Zn) -- (+EDTA)	*** (+Zn) * (+EDTA)	ND	+++ (+Zn)
2015	*** (- Zn) ***** (+Zn) -- (+EDTA)]	*** (- Zn) **** (+Zn) -- (+EDTA)]	ND	+ (+Zn)
2016	**** (+Zn) -- (+EDTA)	* (+Zn) * (+EDTA)	ND	+++ (+Zn)
2017	***	--	ND	>++
2018	***	--	ND	>++
2019	**	--	ND	>+
2020	*	--	ND	>+
2021	**	--	+	>++

[3470] MASP-2抑制和凝血酶抑制Ki值：

[3471] *K_i小于25μM

[3472] **K_i小于10μM

[3473] ***K_i小于2.5μM

[3474] ****K_i小于0.5μM

[3475] *****K_i小于0.05μM

[3476] --K_i>25μM

[3477] 凝集素途径抑制:

[3478] --IC_{50}值>50μM

[3479] +IC_{50}值在5μM至50μM的范围内

[3480] 化合物对MASP-2vs.凝血酶的选择性:

[3481] --小于1.0-倍

[3482] +1.0至5.0-倍

[3483] ++5.0至25-倍

[3484] +++25至100-倍

[3485] ++++>100-倍

[3486] ND未测定。

[3487] 实施例308.MASP-2蛋白制备

[3488] 本实施例示例重组MASP-2蛋白的制备,基于UniProt O00187,人甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶2。产生人MASP-2CCP2-SP和CCP2-SP-6HIS的表达构建体,用于在大肠杆菌细胞中的重组表达。

[3489] 根据Ambrus G.等人,2003中描述的方法,进行微小修改,进行MASP-2在大肠杆菌中作为包涵体的重组表达和蛋白纯化。对于HIS标记的形式,根据Ni-NTA Superflow Cartridge Handbook,Qiagen,2007年3月中描述的方法,在变性条件下纯化MASP-2蛋白(CCP2-SP-6HIS)。

[3490] MASP-2的纯化包括使用如Harmat等人,J.Mol.Biol.2004;342:1533-1546;和Gal等人,J.Biol.Chem.2005;280:33435-33444;和Ambrus等人J Immunol.2003年2月1日;170(3):1374-82中所述的标准方法进行提取、解折叠、再折叠和色谱法。在尺寸排阻色谱法后,用旋转浓缩器(Amicon NMWL 10kDa)将重组MASP-2蛋白从5mg/mL浓缩至20mg/mL。将浓缩的MASP-2蛋白样品快速冷冻并储存直至为形成复合物而解冻。纯化和裂解通过用Commassie Blue Simply Blue™Safe Stain(Invitrogen)染色的SDS-PAGE来监测。

[3491] 实施例309.MASP-2共结晶

[3492] 为了制备MASP-2与抑制性化合物的共结晶溶液,将化合物以100mM至10mM的浓度溶解在水溶液中。将这些储备溶液以1:10稀释到MASP-2蛋白样品中,蛋白浓度为5至20mg/mL。

[3493] 通过将等体积的MASP-2化合物复合物溶液与市售结晶制剂结合,将结晶试验设置为沉滴、蒸气扩散实验。通常,通过用两个96孔结晶试剂盒(GRAS6,GRAS2,Hampton Research;MORPHEUS,Molecular Dimensions;Wizard 1&2Cryo,Rigaku Reagents)筛选获得结晶命中物(hit),并通过光学显微术检查晶体生长。直接使用晶体或进一步优化晶体用于X射线衍射。用低温回路捕获晶体,并直接浸入液氮中或用结晶制剂中的20%甘油低温保护,然后在液氮中快速冷却。

[3494] 在表A3(附录)中,对于每个共晶结构,提供了化合物-MASP-2结晶结构与它们所采用的各自构造以及所得的空间群和尺寸的列表。

[3495] 在观察到单个或多个结晶单元内的多个配体姿势的情况下,以及在获得多个空间群的晶体结构的情况下,选择最有代表性的姿势用于氢键键合和范德华接触分析。

[3496] 实施例310.MASP-2晶体浸泡

[3497] 为了制备含有MASP-2与抑制性化合物结合的复合物的晶体,可以洗涤和浸泡用弱结合化合物生长的晶体。首先,生长MASP-2化合物复合物晶体,例如用化合物43,并且用不含任何抑制剂化合物的结晶溶液洗涤各个晶体两次,至少4小时。此后,晶体转移一次或两次,以便浸泡在含有MASP-2抑制剂的结晶溶液中。如前一实施例307所述进行进一步的晶体处理和数据处理。

[3498] 实施例311.X射线结晶学

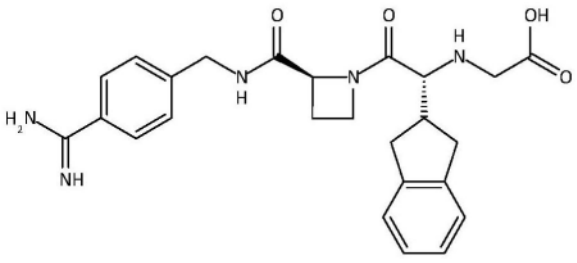
[3499] X射线衍射和结构确定

[3500] 用1.0Å波长的同步加速器X射线衍射晶体,和使用Dectris Pilatus和Eiger检测器在束线SSRL BL9-2、BL14-1、BL12-2和ALS Sector 5处收集X射线衍射数据集。使用结构1Q3X的部分作为搜索模型通过分子置换确定结构,并用Buster 2.10.2或Refmac 5.8部分精修。用Coot(Emsley等人,2010)检查电子密度,并进行反复的精修循环,直到结合袋中的配体密度清晰可见并且R因子足够;此时,认为部分精修完成,并检查配体、溶剂和蛋白的模型。当观察到多个配体姿势时,例如由不对称单元中的多个分子或同一分子内的精修的双姿势引起的,则仅选择和分析一个姿势。

[3501] 实施例312.结构分析

[3502] 使用LigPlot+(Laskowski和Swindells,2011)和ICM-Pro(Molsoft,LLC)软件分析部分精修的结构的配体-蛋白和-溶剂相互作用类型和距离,其中参数设置为3.35Å的氢键供体和受体之间的最大距离;和最大接触距离为3.90Å的疏水与任何接触之间(如范德华相互作用)的非键合接触参数。表A2(附录)显示了通过基于LigPlot的结晶结构分析得到的MASP-2原子与化合物原子的范德华相互作用。LigPlot+称这些为“非键合接触”或“疏水接触”。尽管名称如此,但存在包括可能的H-键的原子配对。因此,在一些情况下,表A2还包含H-键相互作用。

[3503] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1129)相互作用。范德华相互作用包括不带电分子之间的弱的、短程的静电吸引力,其由永久或瞬时电偶极矩的相互作用引起。

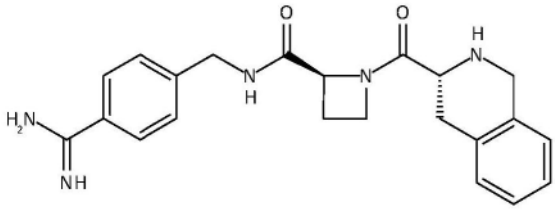
[3504] 

(1129)

[3505] 如表A2中所示,1129化合物原子CO2与HIS483中的原子CD2相互作用。C30与PHE529的CE1相互作用,和原子NO4、CO3和CO1与PHE529的CZ相互作用。MASP-2CCP2-SP氨基酸的

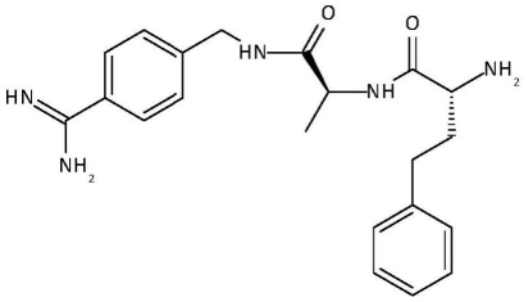
PRO 606碳原子C通过C28与(1129)相互作用。另外,脒氮N19与ASP 627的碳CG相互作用。(1129)的碳C14与SER 628的C相互作用。(1129)的碳C18、C15和C14与SER 628上的氧相互作用。(1129)的C14也与SER 628上的氧OG相互作用。(1129)的C17和C12与CYS 629的碳CA相互作用。(1129)的碳C13、C12和C11与CYS 629的氧O相互作用。(1129)的氧O25与ARG 630的碳CD和CG相互作用。氧O8与ARG 630的碳CG相互作用。碳C17与ARG 630的氮相互作用。碳C11和碳O6与SER 633的氧OG相互作用。碳C13与VAL 653的碳CG1相互作用。氮N10与SER 654的碳C相互作用。碳C11、C06和C 01与SER 654的碳C相互作用。碳C14和C13和氧O07与TRP 655的碳C相互作用。氮N10和氧O07与TRP 655的碳CA相互作用。氧07与TRP 655的碳CB相互作用。碳C14和C13与TRP 655的氧O相互作用。(1129)的氮N20与GLY 656的碳C相互作用。氮N20和碳C18和C15全部与GLY 656的碳CA相互作用。碳C16和15与GLY 656的氮N相互作用。碳C23、C09和C05与GLY 656的氧O相互作用。碳C23和氮N20与SER 657的碳C相互作用。碳C24、C23和C16与SER 657的氧O相互作用。氧O25和碳C24与MET 658的碳CA相互作用。氧O26与MET 658的碳CG相互作用。氮N19与CYS 660的碳CA和CB相互作用。碳C18与CYS 660的碳CB相互作用。氮N20和碳C18、C16和C15与CYS 660的硫SG相互作用。碳C18与GLN 665的氧OE1相互作用。氮N19与GLY 667的碳CA相互作用。

[3506]



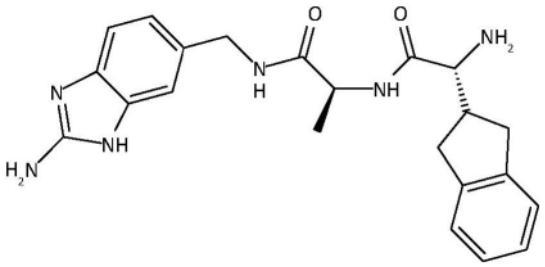
(1034)

[3507] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1034)相互作用。如表A2中所示,(1034)的碳C28与PRO 606的碳CG相互作用。(1034)的氮原子O4、C03、C02和C01与PHE 529的CZ相互作用。碳C28和C27与PRO 606的氧O相互作用。氮N20与ASP 627的碳CG相互作用。碳C16与SER 628的碳C相互作用。碳C18、C16和C15与SER 628的氧O相互作用。(1034)的碳C16与SER 628的氧OG相互作用。碳C17、C13、C12、C11、C17、C14、C13和C12与CYS 629的碳CA相互作用。碳C12和C11与CYS 629的氧O相互作用。(1034)的碳C11与ARG 630的碳CA相互作用。碳C13、C12、C11与ARG 630的氮N相互作用。碳C11与SER 633的氧OG相互作用。(1034)的碳C11与SER 654的碳C相互作用。碳C17和C16和氧O07与TRP 655的碳C相互作用。氧O07与TRP 655的碳CA相互作用。氧07和碳05与TRP 655的碳CB相互作用。碳C16与TRP 655的氧O相互作用。(1129)的氮N19和氧07与GLY 656的碳C相互作用。氮N19和碳C18和氧O07全部与GLY 656的碳CA相互作用。碳C24、C09和C05与GLY 656的氧O相互作用。氮N19与SER 657的碳C相互作用。氮N19与SER 657的碳CA相互作用。碳C18、C14与SER 657的氧O相互作用。氮N19与GLN 665的碳CD相互作用。碳C18与GLN 665的氧OE1相互作用。氮N20与GLY 667的碳CA相互作用。

[3508] 

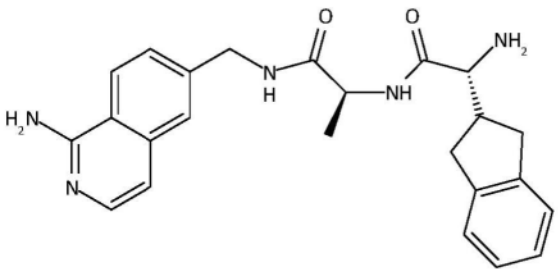
(1024)

[3509] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1024)相互作用。如表A2中所示,(1024)的特定原子以类似于表9的条目1和2和上文的方式与TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657和GLY 667的特定原子相互作用。

[3510] 

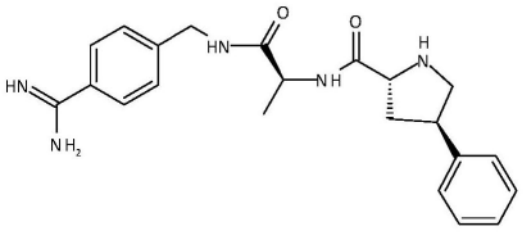
(1059)

[3511] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1059)相互作用。如表A2中所示,(1059)的特定原子与TYR 607、PRO 608、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3512] 

(1088)

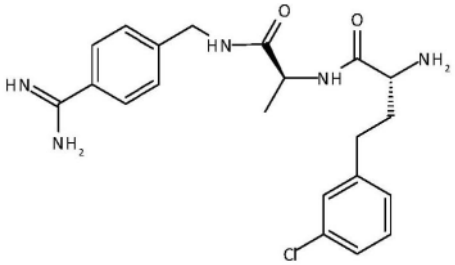
[3513] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1088)相互作用。如表A2中所示,(1088)的特定原子与PRO 606、TYR 607、PRO 608、ASP 627、SER 628、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3514] 

(1036)

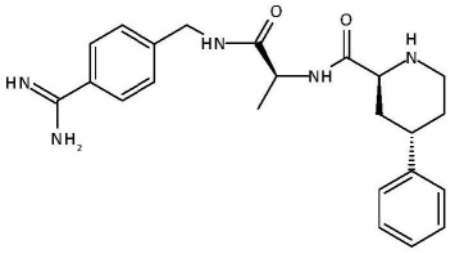
[3515] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1036)相互作用。如表

A2中所示,(1088)的特定原子与ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、ASN 659、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3516] 

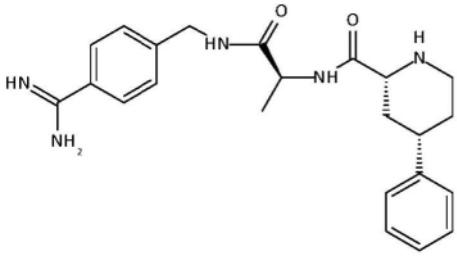
(1081)

[3517] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1081)相互作用。如表A2中所示,(1081)的特定原子与SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3518] 

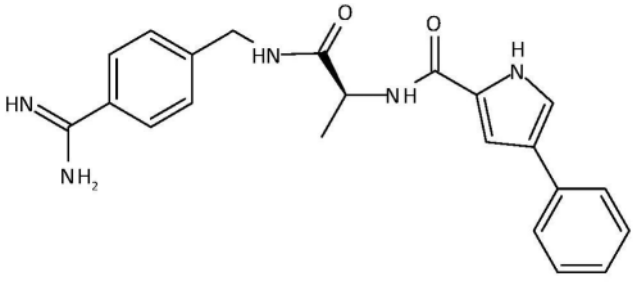
(1063)

[3519] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1063)相互作用。如表A2中所示,(1063)的特定原子与SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3520] 

(1065)

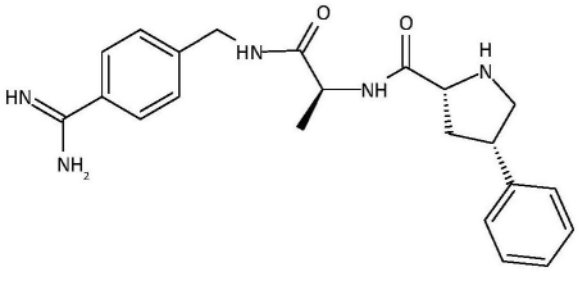
[3521] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1065)相互作用。如表A2中所示,(1065)的特定原子与TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、MET 658、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3522] 

(1030)

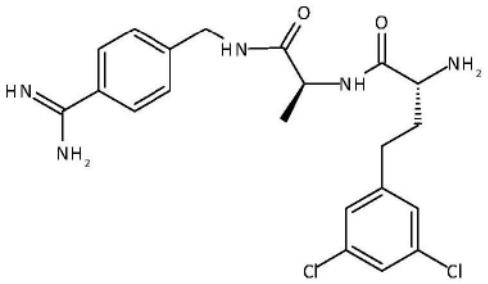
[3523] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1030)相互作用。如表A2中所示,(1030)的特定原子与ASP 627、SER 628、ARG 630、SER 633、SER 654、TRP 655、

GLY 656、SER 657、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3524] 

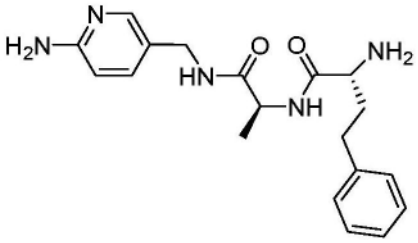
(1037)

[3525] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1037)相互作用。如表A2中所示,(1037)的特定原子与PRO 606、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、MET 658、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3526] 

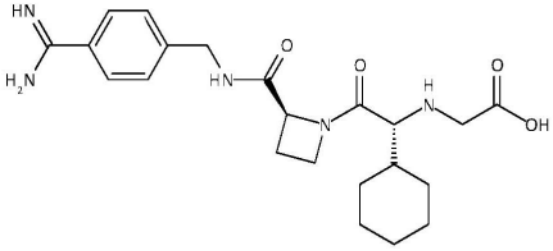
(1118)

[3527] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1118)相互作用。如表A2中所示,(1118)的特定原子与TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3528] 

(1007)

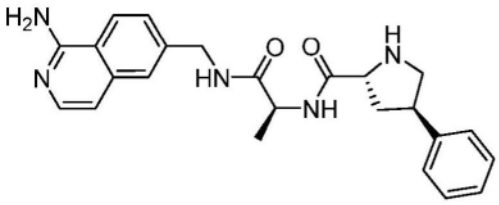
[3529] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1007)相互作用。如表A2中所示,(1007)的特定原子与TYR 607、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 656、和MET 658的特定原子相互作用。

[3530] 

美拉加群

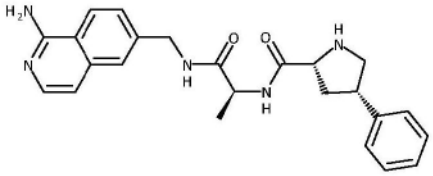
[3531] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(美拉加群)相互作用。

如表A2中所示,(美拉加群)的特定原子与TYR 607、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、MET 658、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3532] 

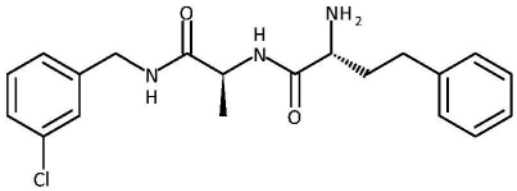
(1090)

[3533] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1090)相互作用。如表A2中所示,(1090)的特定原子与PRO 606、TYR 607、PRO 608、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、TRP 655、GLY 656、和SER 657的特定原子相互作用。

[3534] 

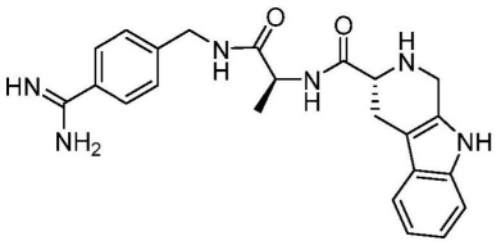
(1089)

[3535] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1089)相互作用。如表A2中所示,(1089)的特定原子与PRO 606、ASP 627、SER 628、ARG 630、SER 633、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3536] 

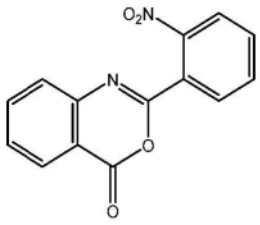
(1021)

[3537] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1021)相互作用。如表A2中所示,(1021)的特定原子与ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、MET 658、GLY 667和TYR 669的特定原子相互作用。

[3538] 

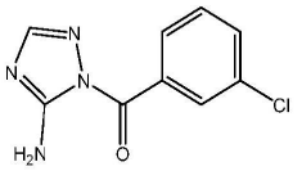
(1097)

[3539] 在某些方面,MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与(1097)相互作用。如表A2中所示,(1118)的特定原子与PRO 606、TYR 607、PRO 608、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、MET 658、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3540] 

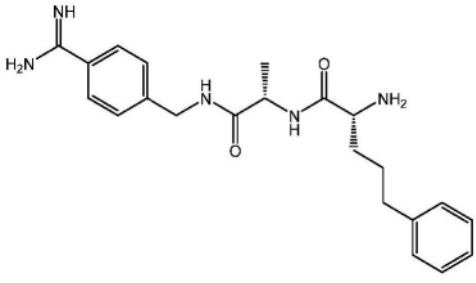
(14)

[3541] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(54)相互作用。如表A2中所示,化合物(54)的特定原子与ALA 468、ALA 469、PHE 529、SER 628、CYS 629、ARG 630、GLY 631、ASP 632、GLY 634、GLY 635、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、和MET 658的特定原子相互作用。

[3542] 

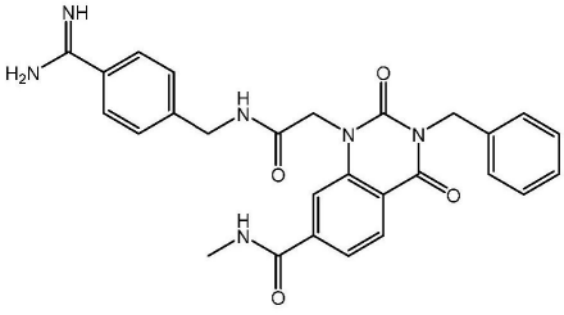
(54)

[3543] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(54)相互作用。如表A2中所示,化合物(54)的特定原子与GLY 528、ASP627、SER628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL653、SER 654、TRP 655、GLY 656、SER 657、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3544] 

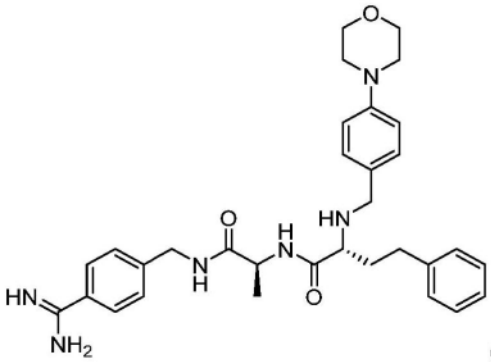
(1042)

[3545] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(54)相互作用。如表A2中所示,化合物(54)的特定原子与HIS 483、PHE 529、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、SER 633、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3546] 

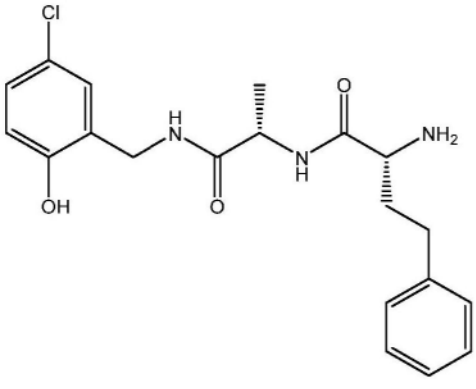
(2018)

[3547] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(2018)相互作用。如表A2中所示,化合物(2018)的特定原子与HIS 483、PHE 529、TYR 607、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、CYS 660、GLN 665、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3548] 

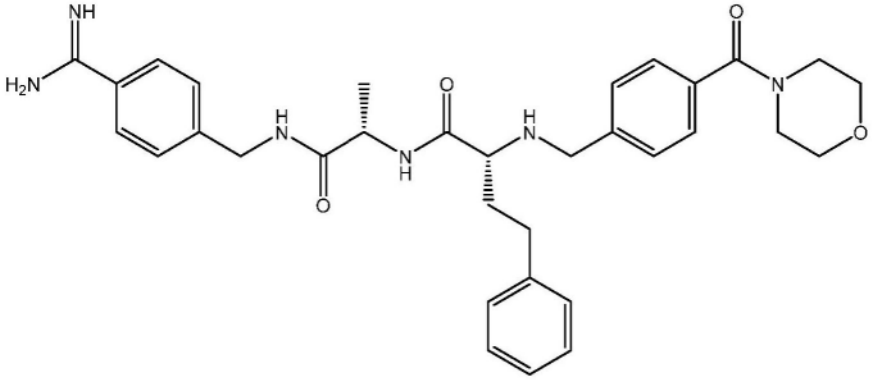
(1149)

[3549] 晶体结构显示MASP-2 CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1149)相互作用。如表A2中所示,化合物(1149)的特定原子与HIS 483、ASP 526、GLY 528、PHE 529、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、SER 633、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3550] 

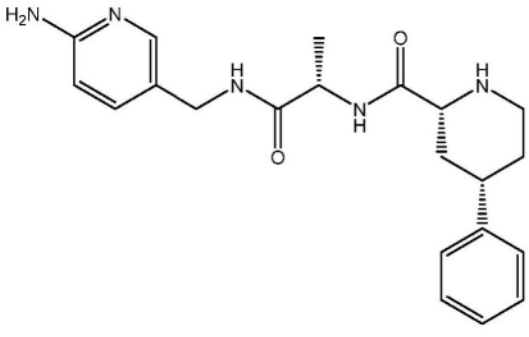
(1031)

[3551] 晶体结构显示MASP-2 CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1031)相互作用。如表A2中所示,化合物(1031)的特定原子与HIS 483、PHE 529、TYR 607、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3552] 

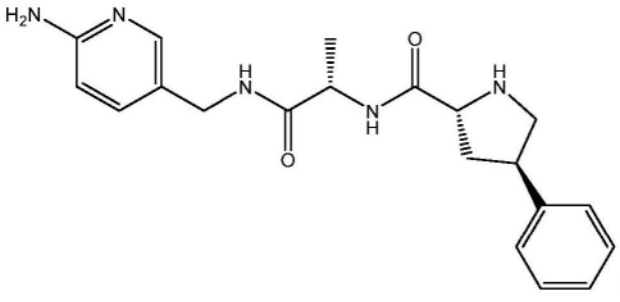
(1153)

[3553] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1153)相互作用。如表A2中所示,化合物(1153)的特定原子与HIS 483、PHE 529、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3554] 

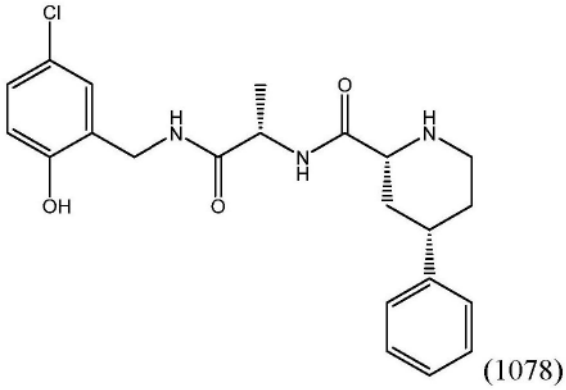
(1025)

[3555] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1025)相互作用。如表A2中所示,化合物(1025)的特定原子与HIS 483、PHE 529、TYR 607、ASP 627、SER 628、CYS 629、SER 633、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3556] 

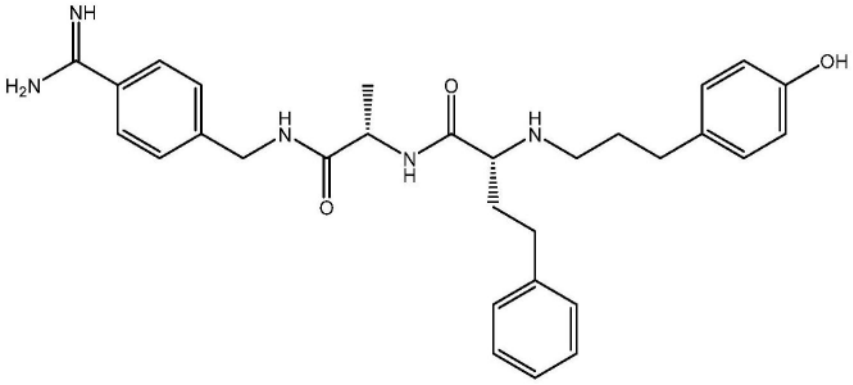
(1012)

[3557] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1012)相互作用。如表A2中所示,化合物(1012)的特定原子与HIS 483、PHE 529、PRO 606、TYR 607、PRO 608、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3558] 

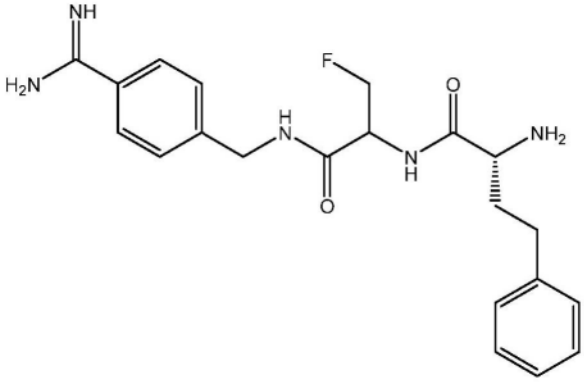
(1078)

[3559] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1078)相互作用。如表A2中所示,化合物(1078)的特定原子与HIS 483、PHE 529、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、MET 658、GLY 667、和TYR 669的特定原子相互作用。

[3560] 

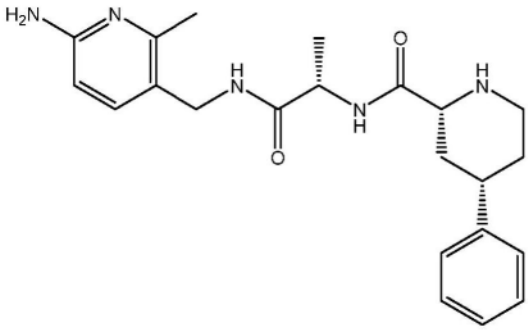
(1145)

[3561] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1145)相互作用。如表A2中所示,化合物(1145)的特定原子与HIS 483、PHE 529、TYR 607、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3562] 

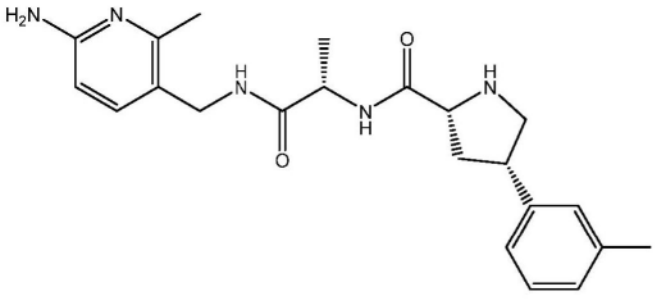
(1050)

[3563] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1050)相互作用。如表A2中所示,化合物(1050)的特定原子与PHE 529、TYR 607、PRO 608、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3564] 

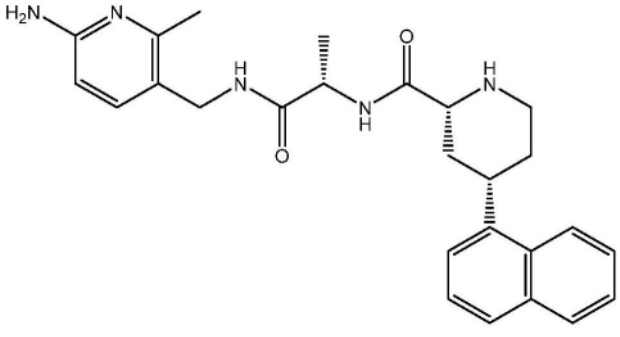
(1253)

[3565] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1253)相互作用。如表A2中所示,化合物(1253)的特定原子与HIS 483、PHE 529、TYR 607、SER 611、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3566] 

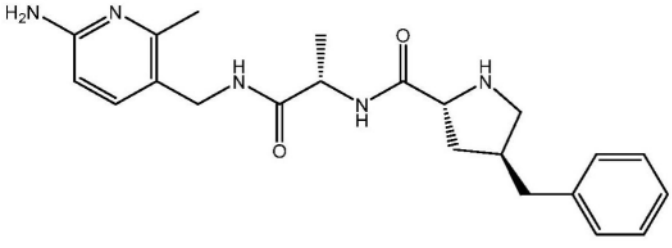
(1257)

[3567] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1257)相互作用。如表A2中所示,化合物(1257)的特定原子与HIS 483、PHE 529、PRO 606、TYR 607、PRO 608、SER 611、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3568] 

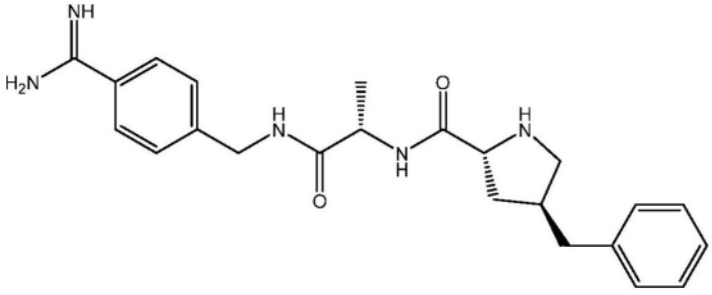
(1297)

[3569] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1297)相互作用。如表A2中所示,化合物(1297)的特定原子与HIS 483、GLY 528、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 611、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、和SER 657的特定原子相互作用。

[3570] 

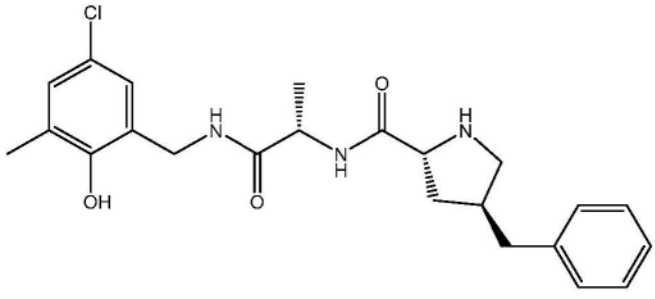
(1304)

[3571] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1304)相互作用。如表A2中所示,化合物(1304)的特定原子与HIS 483、GLY 528、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 611、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3572] 

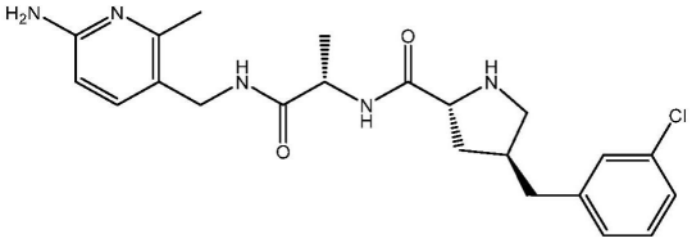
(1306)

[3573] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1306)相互作用。如表A2中所示,化合物(1306)的特定原子与HIS 483、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、ARG 630、SER 633、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、CYS 660的特定原子相互作用。

[3574] 

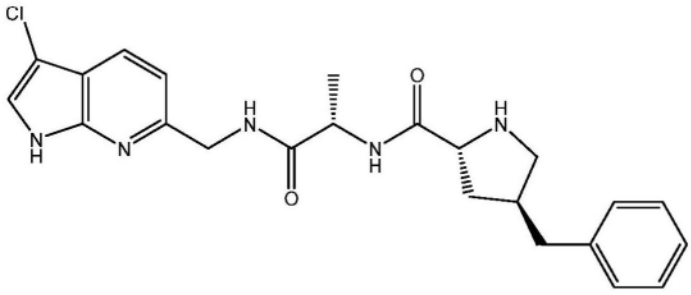
(1307)

[3575] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1307)相互作用。如表A2中所示,化合物(1307)的特定原子与HIS 483、GLY 528、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、CYS 660、GLY 667、和TYR 669的特定原子相互作用。

[3576] 

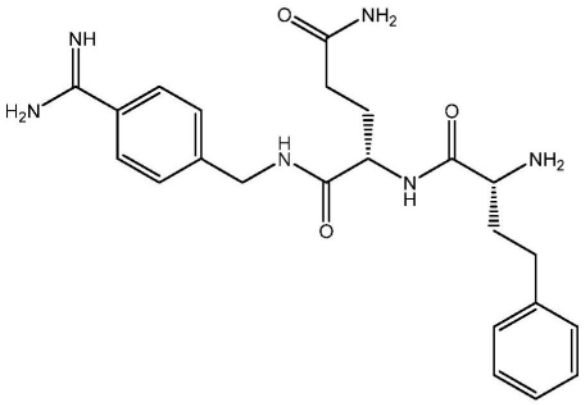
(1328)

[3577] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1328)相互作用。如表A2中所示,化合物(1328)的特定原子与HIS 483、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 611、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3578] 

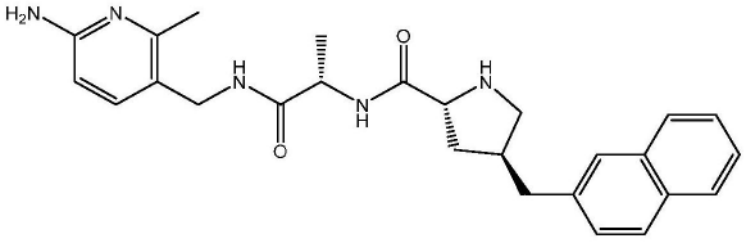
(1334)

[3579] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1334)相互作用。如表A2中所示,化合物(1334)的特定原子与HIS 483、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、CYS 660、GLY 667、和TYR 669的特定原子相互作用。

[3580] 

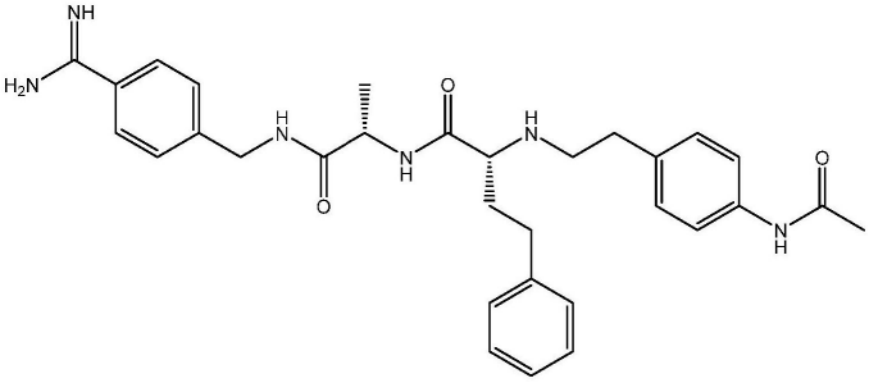
(1335)

[3581] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1335)相互作用。如表A2中所示,化合物(1335)的特定原子与HIS 483、PHE 529、TYR 607、PRO 608、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、CYS 660、GLN 665、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3582] 

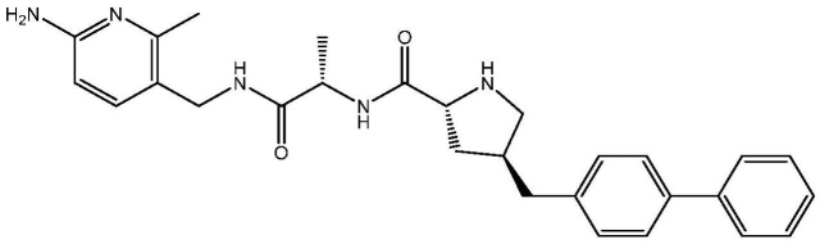
(1338)

[3583] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1338)相互作用。如表A2中所示,化合物(1338)的特定原子与HIS 483、ALA 527、GLY 528、PHE 529、PRO 608、SER 611、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3584] 

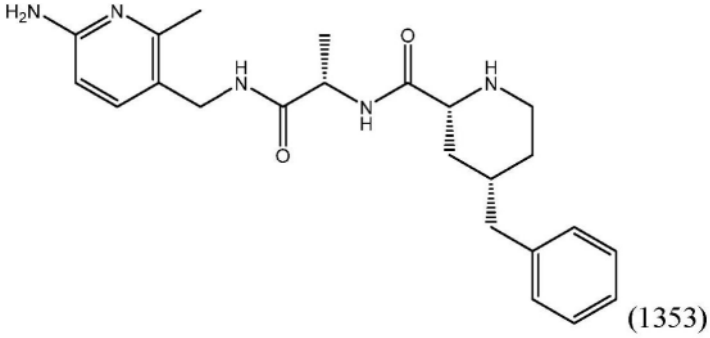
(1345)

[3585] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1345)相互作用。如表A2中所示,化合物(1345)的特定原子与HIS 483、PHE 529、LEU 575、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、CYS 660、GLN 665、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3586] 

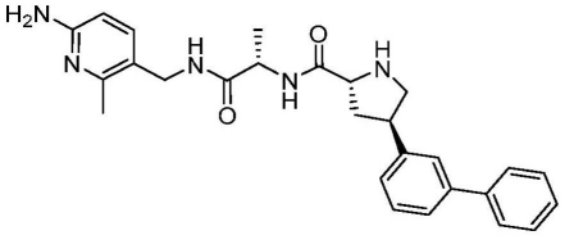
(1351)

[3587] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1351)相互作用。如表A2中所示,化合物(1351)的特定原子与HIS 483、ALA 527、GLY 528、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 611、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3588] 

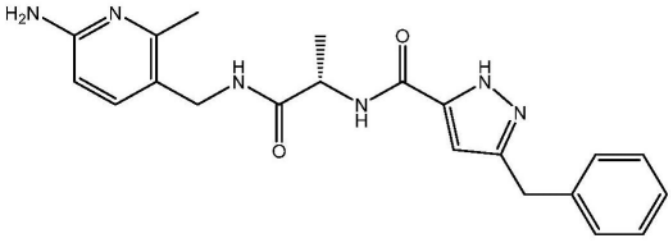
(1353)

[3589] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1353)相互作用。如表A2中所示,化合物(1353)的特定原子与HIS 483、GLY 528、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 611、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、和MET 658的特定原子相互作用。

[3590] 

(1360)

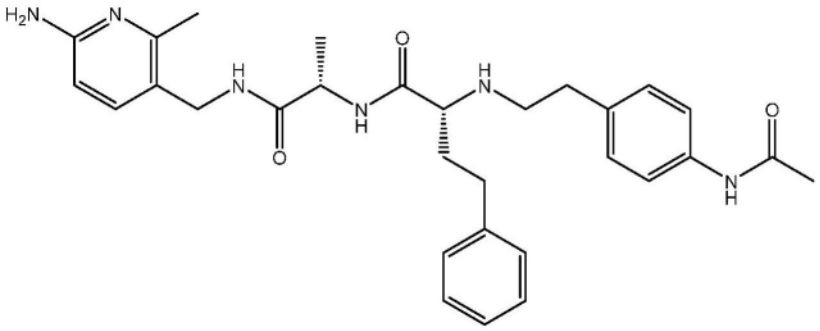
[3591] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1360)相互作用。如表A2中所示,化合物(1360)的特定原子与HIS 483、GLY 528、GLY 528、PHE 529、PRO 606、TYR 607、PRO 608、SER 611、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 654、TRP 655、GLY656、和SER 657的特定原子相互作用。

[3592] 

(1367)

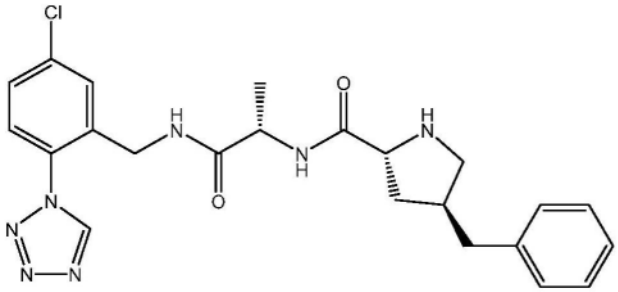
[3593] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1367)相互作用。如表A2中所示,化合物(1367)的特定原子与HIS 483、GLY 528、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、和SER 657

的特定原子相互作用。

[3594] 

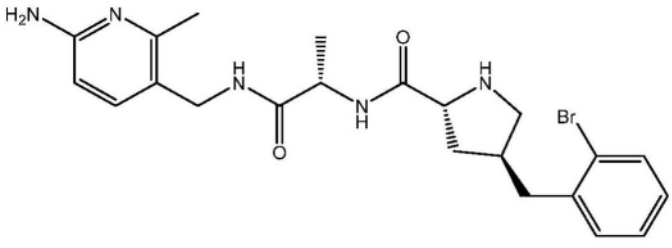
(1368)

[3595] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1368)相互作用。如表A2中所示,化合物(1368)的特定原子与HIS 483、PHE 529、PRO 606、TYR 607、SER 611、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3596] 

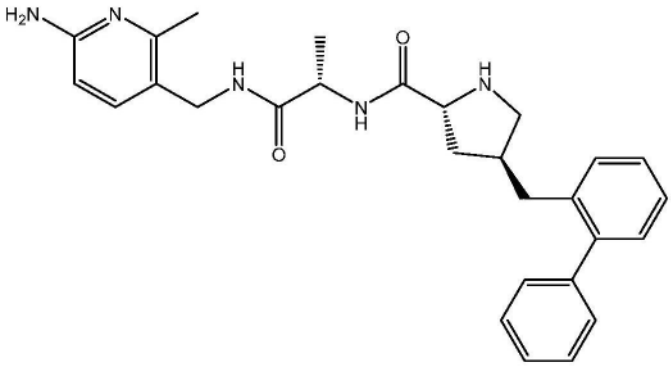
(1371)

[3597] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1371)相互作用。如表A2中所示,化合物(1371)的特定原子与HIS 483、GLY 528、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 611、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、CYS 660、GLY 667、和TYR 669的特定原子相互作用。

[3598] 

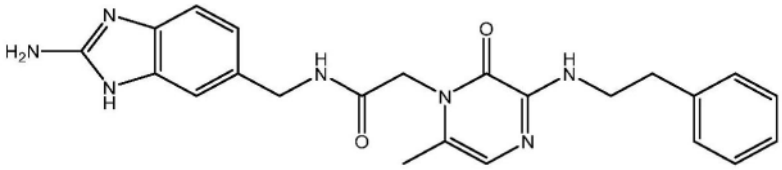
(1372)

[3599] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1372)相互作用。如表A2中所示,化合物(1372)的特定原子与HIS 483、GLY 528、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 611、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3600] 

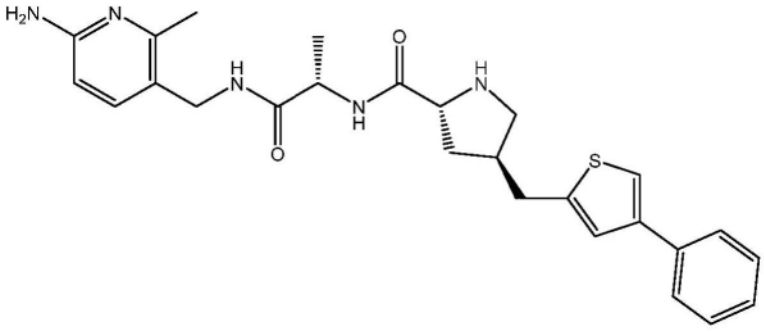
(1373)

[3601] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1373)相互作用。如表A2中所示,化合物(1373)的特定原子与HIS 483、GLY 528、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 611、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3602] 

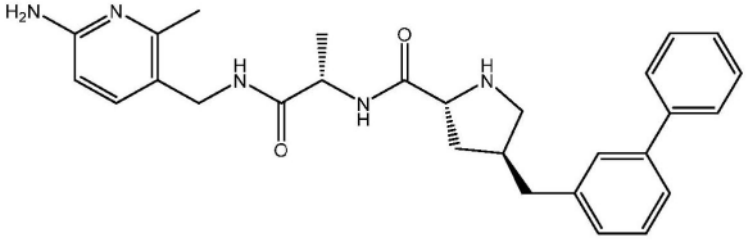
(1492)

[3603] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1492)相互作用。如表A2中所示,化合物(1492)的特定原子与HIS 483、PHE 529、PRO 606、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、CYS 660、和GLY 667的特定原子相互作用。

[3604] 

(1399)

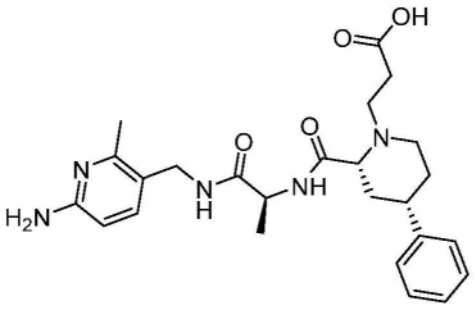
[3605] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1399)相互作用。如表A2中所示,化合物(1399)的特定原子与HIS 483、ALA 527、GLY 528、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、和SER 657的特定原子相互作用。

[3606] 

(1406)

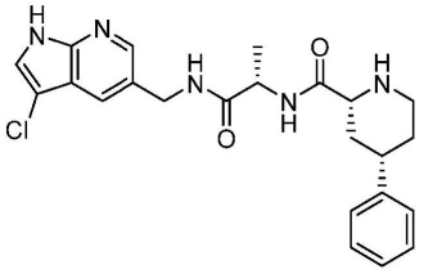
[3607] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1406)相互作用。如表A2中所示,化合物(1406)的特定原子与HIS 483、ASP 526、ALA 527、GLY 528、PHE

529、TYR 607、PRO 608、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3608] 

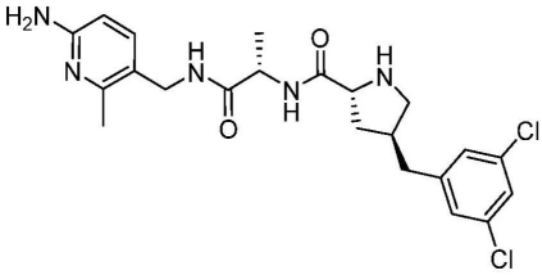
(1411)

[3609] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1411)相互作用。如表A2中所示,化合物(1411)的特定原子与HIS 483、GLY 528、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 611、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3610] 

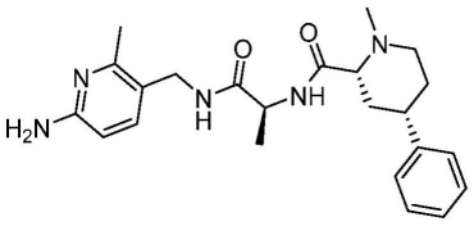
(1433)

[3611] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1433)相互作用。如表A2中所示,化合物(1433)的特定原子与HIS 483、PHE 529、TYR 607、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、MET 658、GLY 667、和TYR 669的特定原子相互作用。

[3612] 

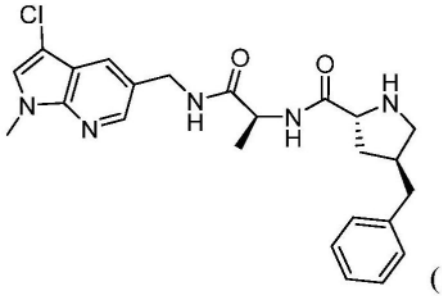
(1435)

[3613] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1435)相互作用。如表A2中所示,化合物(1435)的特定原子与HIS 483、PHE 529、TYR 607、ASP 627、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、GLY 667、和TYR 669的特定原子相互作用。

[3614] 

(1441)

[3615] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1441)相互作用。如表A2中所示,化合物(1441)的特定原子与HIS 483、GLY 528、PHE 529、TYR 607、PRO 608、SER 611、SER 628、CYS 629、ARG 630、SER 633、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、和CYS 660的特定原子相互作用。

[3616] 

(1450)

[3617] 晶体结构显示MASP-2CCP2-SP氨基酸通过范德华相互作用与化合物(1450)相互作用。如表A2中所示,化合物(1450)的特定原子与HIS 483、GLY 528、PHE 529、TYR 607、ASP 627、SER 628、CYS 629、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、CYS 660、GLY 667、和TYR 669的特定原子相互作用。

[3618] 实施例313.相对于凝血酶的MASP-2特异性

[3619] 将凝血酶与美拉加群的复合物的结晶结构(蛋白数据库登录号4BAH)与MASP-2与美拉加群的复合物的结晶结构和与其它化合物的复合物的结晶结构进行比较。

[3620] 也如Biela等人,J.Med.Chem 2012,55,6094-6110所述确定人α-凝血酶与化合物(1334)的复合物的X-射线结晶结构,至空间群C1 2 1中1.8A的分辨率,并与与化合物(1334)共结晶的MASP-2的结晶结构比较。

[3621] 通过使用各个丝氨酸蛋白酶结构域进行重复匹配,采用Chimera软件中的MatchMaker功能产生叠加(Pettersen等人,2004)。

[3622] 将凝血酶美拉加群共结构(4BAH)与化合物1065和MASP-2的共结构叠加。

[3623] 将凝血酶与化合物(1334)的共结构(使用根据PDB蛋白数据库登录号1K22的编号)与本公开内容的化合物与MASP-2的共结构叠加(参见图61-63)。图63清楚地显示,MASP-2抑制剂的细长和大体积的M4未被容纳,并且逆转化合物(1334)的吡咯烷和苄基部分的取向。

[3624] 发现凝血酶具有由残基GLU 130和ILE 209(ASN98、LEU99和ILE 174)组成的脊,产生了大体积残基占据该位点的屏障(参见图61-63)。然而,在MASP-2中的对应区域中,存在由氨基酸PHE 529、GLY 528、TRP 655、SER 611、PRO 608、TYR 607和PRO 606作为内衬的裂缝。图61,图65。关键地,在MASP-2中没有对大体积残基的相应的屏障,因此允许大体积残基结合,并且提供了设计相对于凝血酶和其它类似蛋白酶对MASP-2的特异性的方法。

[3625] 如所讨论地,本公开内容的化合物可以具有相对于凝血酶对MASP-2的特异性。MASP-2具有延伸出S3和S4结合袋的V形裂缝。化合物可以到达该裂缝中,并与M4区域中的大体积芳族残基形成有效的范德华相互作用。然而,凝血酶中的相应区域被形成脊的残基GLU 130和ILE 209(GLU 259、ASN98、LEU99和ILE 209)封闭。图61、图65。

[3626] 如所讨论地,本公开内容的化合物可以具有相对于凝血酶对MASP-2的特异性。MASP-2具有在S1结合袋内延伸的S1凹陷。化合物可以到达该裂缝中,并形成与CYS629、CYS660残基(其与M1区域相互作用)的有效的范德华相互作用。然而,凝血酶中的相应区域

被形成脊的残基CYS220和GLY219(1k22)封闭。

[3627] 如所讨论地,本公开内容的化合物可以具有相对于凝血酶对MASP-2的特异性。MASP-2具有延伸S1结合袋的S2架。化合物可以到达该裂缝中,并与M_3区域中的LEU99、SER654、HIS483残基形成有效的范德华相互作用。然而,凝血酶中的相应区域被形成脊的残基TYR60A和LYS60F(1k22)封闭。

[3628] 如所讨论地,本公开内容的化合物可以具有相对于凝血酶对MASP-2的特异性。MASP-2具有S3进入凹陷(S3结合区域)。化合物可以到达该裂缝中,并与M_3区域中的残基GLY656形成有效的氢键相互作用。与MASP-2中相应的残基GLY656相比,凝血酶中相应的区域被残基GLY 216(1k22)置换。

[3629] 基于化合物与MASP-2的实验确定的相互作用,很显然优先形成与残基ASP627、SER628、SER654、GLY656、GLN 665、ARG630、PRO606、SER 633、CYS660和SER 657的H-键,通过水分子与ASP627或ARG 630的离子/静电相互作用以及另外的与ALA 468、ALA469、HIS 483、ASP526、ALA527、GLY528、PHE 529、LEU575、PRO 606、TYR 607、PRO608、SER 611、ASP627、SER 628、CYS 629、ARG 630、GLY 631、ASP 632、SER 633、GLY634、GLY 635、VAL 653、SER 654、TRP 655、GLY656、SER 657、MET 658、ASN 659、CYS 660、GLN 665、GLY 667、TYR 669的范德华接触。

[3630] 参考文献:

[3631] Ambrus,G.,Gál,P.,Kojima,M.,Szilágyi,K.,Balczer,J.,Antal,J.,Gráf,L.,Laich,A.,Moffat,B.E.,Schwaeble,W.,Sim,R.B.,and Závodszky,P.Natural Substrates and Inhibitors of Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Protease-1and-2:A Study on Recombinant Catalytic Fragments J.Immunol.170,1374-1382(2003)。

[3632] Harmat V,Gál P,Kardos J,Szilágyi K,Ambrus G,Végh B,Náray-Szabó G,Závodszky P.The structure of MBL-associated serine protease-2reveals that identical substrate specificities of C1s and MASP-2are realized through different sets of enzyme-substrate interactions.J Mol Biol.2004Oct 1;342(5):1533-46。

[3633] Gál P,Harmat V,Kocsis A,Bián T,Barna L,Ambrus G,Végh B,Balczer J,Sim RB,Náray-Szabó G,Závodszky P.J Biol Chem.2005Sep30;280(39):33435-44.Epub 2005Jul 21.A true autoactivating enzyme.Structural insight into mannose-binding lectin-associated serine protease-2activations。

[3634] Laskowski R A,Swindells M B(2011).LigPlot+:multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery.J.Chem.Inf.Model.,51,2778-2786。

[3635] Paul Emsley,Bernhard Lohkamp,William G.Scott,Kevin Cowtan Features and Development of Coot.Acta Crystallographica Section D-Biological Crystallography(2010)66,486-501。

[3636] UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis.Pettersen EF,Goddard TD,Huang CC,Couch GS,Greenblatt DM,Meng EC,Ferrin TE.J Comput Chem.2004Oct;25(13):1605-12。

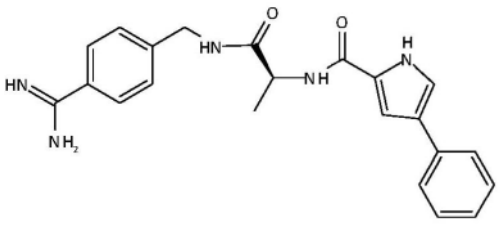
[3637] 实施例314.测试虚拟结合位点鉴定方法

[3638] 为了评价结晶学上确定的MASP-2-CCP2-SP小分子抑制剂化合物共结构在鉴定HTS命中物化合物的虚拟结合位点中的效用,根据本发明的虚拟结合位点鉴定方法进行初步对照实验。

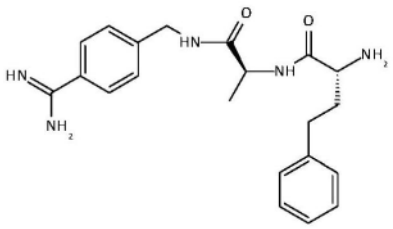
[3639] 通过按照步骤1(图76)产生初始MASP-2模型,制备用于对接的结晶学上确定的具有结合1030的MASP-2结构(图10)。因此,将CCP2链、硫酸根离子、聚乙二醇分子、307水分子和结合的1030分子从PDB文件中的实验结晶结构参数中除去,随后使用ICM Pro软件再现修改的晶体结构作为初始MASP-2模型(Abagyan&Totrov,1994和Abagyan等人,1994)。

[3640] 根据本发明方法的步骤2,在从PDB文件类型到ICM对象的转换期间,通过添加氢并优化以下氨基酸来优化MASP-2模型:His、Pro、Asn、Gln、Cys。下一步,限定S1结合位点周围的部分表面积(大约MASP-2SP结构域分子表面的1/3),并使用ICM袋查找工具,使用1的公差设置,排除内表面。这个程序产生大约2,300平方埃的表面积。然后,针对将对接计算限制在蛋白表面仅第1/3处的框计算MASP-2受体图。

[3641] 步骤3包括将小分子1030(图10)和小分子1024(图3)的数字表示转换为能量最小化的三维数字表示。1030和1024的数字表示再现如下:

[3642] 

小分子1030



小分子1024

[3643] 通过加载每个化合物的结构-数据文件(SDF)格式表示,接着计算构建每个化合物的氢,分配电荷,并且最后将化合物转换成3D分子来制备1030和1024的3D表示,并且随后用于虚拟对接计算(步骤4)。在1或2的effort设置下进行使用ICM Pro软件的虚拟对接计算,并将得到的位置、取向和姿势与相同分子的结晶学上确定的位置、取向和姿势进行比较。

[3644] 1030重新对接到结合于1030的MASP-2的晶体结构中再现了具有-38.46的分数和1.75Å的RMSD的姿势。进行1024交叉对接到结合于1030的MASP-2的晶体结构中,并且与叠加的MASP-2中结晶学上确定的1024分子的比较再现了具有-35.41的分数和0.577Å的RMSD的姿势。

[3645] 对于交叉对接的化合物1024,重现了MASP-2与氢键键合残基以及ASP 627(OD2)、Ser 628(O)、SER 654(O)、GLY 656(N)和SER 657(O)的原子的接触,证实了具有亲和力和抑制能力的来自表A1的小分子的相互作用也可以以高准确度通过计算预测。

[3646] 实施例315.MASP-2与肽SGMI-2的相互作用

[3647] Heja等人(2012)描述了38-mer肽(SGMI-2)与MASP-2的丝氨酸蛋白酶结构域的相互作用。在他们报道的结合于MASP-2的SGMI-2的高分辨率结晶结构(蛋白数据库登录号3TJV)中,本文中的H键键合分析(使用上文定义的距离截止值)描述了MASP-2氨基酸的氢键键合残基和相应原子GLY 464(O-原子)、GLY 465(O原子)、Thr(N、O和OG1原子)、PRO 606(O原子)、ARG 609(OG原子)、ASP 627(O原子)、SER 628(O和OG原子)、GLY 631(N原子)、SER 633(N和OG原子)、GLY 656(N和O原子)和通过氢键结合至SGMI-2的MET 657的N原子。特别

地,在SGMI-2肽和MASP-2SER 654的氧原子O、SER 657的氧原子O和OG、CYS 660的硫原子之间没有建立氢键,也没有与GLN 665的氧原子O和OE1建立氢键。

[3648] 此外,在他们报道的高分辨率结晶结构(蛋白数据库登录号3TJV)中,本文中的范德华键合分析(使用上文定义的距离截止值)揭示MASP-2氨基酸原子与SGMI-2的某些原子的结合,使用MASP-2Gly464的碳原子C和氧原子O、Thr 467的碳原子C、CA、CB、CG2和氮原子N和氧原子O和OG1、丙氨酸468的碳原子CB、His 483的碳原子CE1和CG和氮原子D1、Ala 484的碳原子CA和CB、His 525的氧原子O、Asp 526的碳原子O和氧原子O、Ala 527的碳原子CA、Gly 528的氮原子N、Leu 575的碳原子CD1、Leu 581的碳原子CD1、CD2、CG和氮原子、Tyr 601的碳原子CE2、PRO 606的碳原子CA、Arg 609的碳原子C和氧原子O、Gly 610的碳原子C、Ser 611的碳原子CA和氮原子N、ARG 630的碳原子C和CB和氧原子O、Gly 631的碳原子C和CA和氮原子N、Asp 632的氮原子N和碳原子CA和CB、Met 658的碳原子CB和CE、以及组氨酸483的碳原子CD2和氮原子NE2、Phe 529的碳原子CE1、CD2和CZ、PRO 606的碳原子C、CB、CG和氧原子、Tyr 607的碳原子CD2、PRO 608的碳原子CB和CG、Ser 611的氧原子OG、ASP 627的氧原子OD1、Ser 628的碳原子C氧原子O和OG、ARG 630的碳原子CA、CD、CG、Ser633的氧原子OG和碳原子CG1、Val 653的碳原子CG1、Ser 654的氧原子O、Trp 655的碳原子C、CA、CB、CE3、CZ3和氧原子O、Gly 656的氮原子N和氧原子O、Met 658的氮原子和Gly 667的碳原子CA。特别地,在SGMI-2肽和MASP-2ALA 468的碳原子C和CA、ALA 469的碳原子CA、ASP 526的碳原子CA、ALA 527的碳原子C和氧原子O、GLY528的氮原子N和碳原子CA、PHE 529的碳原子CD2和CE1、TYR 607的OH原子、SER 611的碳原子CB、SER 628的碳原子CG和氧原子OD2、CYS 629的碳原子C、CA、CB和氮原子N、ARG 630的碳原子CZ和氮原子NE2、GLY 631的C原子、ASP 632的碳原子C、CA和CB以及氧原子O、GLY634的碳原子C和CA以及氮原子N、GLY 635的氮原子N、VAL 653的碳原子CB和氧原子O、TRP 655的碳原子CH2、SER 657的碳原子CB和氧原子OG、MET658的碳原子CA、C和CE以及氧原子O、GLY 667的碳原子C和氮原子N、TYR669的碳原子CE2、SER657的C和CA、氮和氧原子、天冬酰胺659的碳原子C、半胱氨酸660的碳原子CA、CB和硫原子SG、谷氨酰胺665的碳原子CD和氧原子OE1、酪氨酸669碳原子CZ2和CE1之间没有建立范德华相互作用。

[3649] 应当理解,本文所述的实施例和实施方案仅用于说明性目的,并且本领域技术人员将根据其提出各种修改或变化,并且这些修改或变化将包括在本申请的精神和范围以及所附权利要求的范围内。本申请中引用的每个参考文献,包括但不限于所有专利、专利申请和出版物,通过引用以其整体并入本文用于所有目的。

[3650] 附录

表A1 (H-键)

	氨基酸	ASP		SER			ARG		SER	GLY		SER		GLN			SER	PRO	HIS	ALA	CYS
	MASP-2 AA#	627		628			630		654	656		657		665			633	606	483	469	660
	AA原子	OD1	OD2	O	O	OG	NE	NH1	O	O	N	O	OG	O	OE1	OE1	OG	O	NE2	N	SG
1	1097		2.74	3.03					2.81	2.98	3.12	2.74									
			N5	N5					N4	N1	O2	N6									
			D	D					D	D	A	D									
2	1024	2.74		2.79					2.86		3.06	2.94									
		N4		N4					N3		O2	N5									
		D		D					D		A	D									
3	1036		2.96	2.9					2.8		3.22	2.93									
			N27	N27					N17		029	N26									
			D	D					D		D	D									
4	1081			2.86					2.81	2.92		2.69									
				N27					N17	N03		N26									
				D					D	D		D									
5	1063			2.93					2.94		3.25	2.83									
				N4					N3		O1	N5									
				D					D		A	D									
6	1065	3.14	3.08						2.92		3.31										
		N29	N28						N14		O09										
		D	D						D		A										
7	1030				3.17				2.82	2.82	3.12	2.91									
					N5				N3	N1	O2	N4									
					D				D	D	A	D									
8	1037		2.91						2.89		3.35	2.85									
			N19						N09		O04	N18									
			D						D		A	D									

[3651]

	氨基酸	ASP		SER			ARG		SER	GLY		SER		GLN			SER	PRO	HIS	ALA	CYS
	MASP-2 AA#	627		628			630		654	656		657		665			633	606	483	469	660
	AA原子	OD1	OD2	O	O	OG	NE	NH1	O	O	N	O	OG	O	OE1	OE1	OG	O	NE2	N	SG
9	1118					3.18			2.88	2.77	3.07	2.93									
						N5			N3	N1	O1	N4									
						D			D	D	A	D									
10	美拉加群 999					2.75						2.84									
						N24						N25									
						D						D									
11	1129	2.79				2.86			2.84		2.93	2.92		2.76							
		N19				N19			N10		O07	N20		N20							
		D				D			D		A	D		D							
12	1034	2.9		2.91					2.99		2.91	2.75		3.26	2.8						
		N20		N20					N10		O07	N19		N20	N19						
		D		D					D		A	D		D	D						
13	1088	2.91	3.16			3.16			2.89		3.22										
		N31	N29			N31			N01		O07										
		D	D			D			D		A										
14	1059	2.99	2.95						2.95	2.94	3.13	2.77	2.94	3.31							
		N4	N6						N1	N3	O2	N5	N6	N6							
		D							D	D	A	D	D	D							
15	1007		3.27	2.59					2.94			2.88									
			N5	N1					N2			N5									
			D	D					D			D									
16	1090		2.8						2.96	2.78	3.3		2.73								
			N4						N2	N1	O2		N5								
			D						D	D	A		D								
17	1089		2.8						2.93	2.82	3.3	2.93									
			N4						N3	N1	O2	N5									
			D						D	D	A	D									

[3652]

	氨基酸	ASP		SER			ARG			SER	GLY		SER		GLN			SER	PRO	HIS	ALA	CYS
	MASP-2 AA#	627		628			630			654	656		657		665			633	606	483	469	660
	AA原子	OD1	OD2	O	O	OG	NE	NH1	NH1	O	O	N	O	OG	O	OE1	OE1	OG	O	NE2	N	SG
18	1021									2.99		3.08										
										N1		O1										
										D		A										
19	1297		3.13	2.96						2.88	2.67	3.33	3.06									
			N5	N4						N3	N1	O1	N5									
			D	D						D	D	A	D									
20	1304		3.17	3.18						2.97	2.81	3.2	2.96									
			N5	N4						N3	N2	O1	N5									
			D	D						D	D	A	D									
21	1306		2.6	2.24							2.69	3.05	2.87									
			N4	N4							N2	O1	N5									
			D	D							D	A	D									
22	1307									2.91	2.86	2.95										
										N3	N2	O1										
										D	D	A										
23	1328			3.06						2.67	2.82	3.33	2.44									
				N4						N3	N2	O1	N5									
				D						D	D	A	D									
24	1334									2.81	2.83	3.16										
										N3	N2	O1										
										D	D	A										
25	1335					3.21				2.99	2.77	3.08	2.85				2.73					
						N5				N1	N3	O1	N6				N6					
						D				D	D	A	D				D					
26	1338		3.2	3.04						2.99	2.78	3.23	2.93									
			N5	N4						N3	N2	O1	N5									
			D	D						D	D	A	D									

[3653]

	氨基酸	ASP		SER			ARG		SER	GLY		SER		GLN		SER	PRO	HIS	ALA	CYS
	MASP-2 AA#	627			628			630	654	656		657		665		633	606	483	469	660
	AA原子	OD1	OD2	O	O	OG	OG	NE	NH1	NH1	O	O	N	O	OG	OE1	OE1	OG	O	NE2	N	SG
27	1345			2.64					2.37	3.13	3.02	3.01	3.05			2.63						
				N5					O1	N3	N1	N6	O2			N6						
				D					A	D	D	D	A			D						
28			3.22							2.76	2.98	2.8	3.25									
	1351		N5							N2	N3	N5	O1									
			D							D	D	D	A									
29			3.17							2.85	3	2.91	3.15									
	1353		N5							N1	N3	N5	O1									
			D							D	D	D	A									
30			3.15	3.15						2.77	3.08	2.88	3.15									
	1367		N4	N3						N6	N2	N4	O2									
			D	D						D	D	D	A									
31			3.24	3.16							3.04	2.94	3.07				3.21					
	1368		N38	N34							NO1	N38	O29				N17					
			D	D							D	D	A				D					
32											2.86	2.96	3.18									
	1371										N3	C23	O1									
											D	D	A									
33			3.17	3.18							2.97	2.87	3.23									
	1372		N4	N3							N2	N4	O2									
			D	D							D	D	A									
34			3.21	3.18							3.04	2.89	3.2									
	1373		N5	N4							N3	N5	O1									
			D	D							D	D	A									
35			3.32								2.78	2.72	2.7	3.06	2.62							
	1492		N7								N4	N7	N3	O1	N5							
			D								D	D	D	A	D							

[3654]

	氨基酸	ASP		SER			ARG		SER	GLY		SER		GLN		SER	PRO	HIS	ALA	CYS
	MASP-2 AA#	627		628			630		654	656		657		665		633	606	483	469	660
	AA原子	OD1	OD2	O	OG	OG	NE	NH1	O	O	N	O	OG	OE1	OE1	OG	O	NE2	N	SG
36	1399		3.26	3.15					3.04	2.75	3.21	2.86								
			N5	N4					N3	N1	O2	N5								
			D	D					D	D	A	D								
37			3.22						2.96	2.76	3.28	2.78								
	1406		N5						N3	N2	O1	N5								
			D						D	D	A	D								
38					2.81	2.74							2.57							
	54				N11	O09							N15							
					A	A							D							
39				3.01					2.94		3.26	2.84		2.56		3.08				
	2018			N5					N3		O2	N4		N4		N3				
				D					D		A	D		D		A				
40							2.18	2.83		2.67										
	1031						O04	O09		N11										
							A	A		D										
41			3.27		2.96			2.3		2.84	2.96	2.98								
	1153		N1		N2			O1		N5	O2	N1								
			D		D			A		D	A	D								
42			3.11	2.38	3.17															
	1025		N09	N05	N09															
			D	D	D															
43			3.18						2.93	2.77	3.18	2.89								
	1012		N5						N3	N1	O2	N5								
			D						D	D	A	D								
44								2.92	3.25	2.66										
	1078							O2	N2	N1		O1								
								A	D	D		A								

[3655]

	氨基酸	ASP		SER			ARG		SER	GLY		SER	GLN			SER	PRO	HIS	ALA	CYS
	MASP-2 AA#	627		628			630		654	656		657	665			633	606	483	469	660
	AA原子	OD1	OD2	O	O	OG	NE	NH1	O	O	N	O	OE1	O	OE1	OG	O	NE2	N	SG
45	1145			2.84					2.84	2.58	3.09	2.81								
				N4					N1	N3	O2	N5								
				D					D	D	A	D								
46	1050								3.03	2.58	3.18	2.86								
									N2	N5	O2	N4								
									D	D	A	D								
47	1253		3.33	3.12					2.99	2.83	3.23	2.85								
			N07	N01					N10	N22	O17	N07								
			D	D					D	D	A	D								
48	1257			3.12					3.02	2.82		2.86								
				N01					N10	N18		N08								
				D					D	D		D								
49	14																	2.89	3	
																		O2	O7	
																		D	D	
50	1042		3.32	2.74						2.34		2.65								
			N22	N22						N03		N21								
			D	D						D		D								
51	1433								2.89	2.75	3.13									
									N3	N5	O2									
									D	D	A									
52	1360		3.15	3.18					3.04	2.9	3.21	2.96								
			N5	N3					N4	N2	O1	N5								
			D	D					D	D	A	D								
53	1450								2.97	2.78	3.04									
									N3	N2	O1									
									D	D	A									

[3656]

	氨基酸	ASP		SER			ARG		SER	GLY		SER		GLN		SER	PRO	HIS	ALA	CYS
	MASP-2 AA#	627		628			630		654	656		657		665		633	606	483	469	660
	AA原子	OD1	OD2	O	O	OG	NE	NH1	O	O	N	O	OG	O	OE1	OG	O	NE2	N	SG
54	1435		3.32						3.01	2.79	3.26	2.84								
			N5						N3	N2	O1	N5								
			D						D	D	A	D								
55	1441		3.23	3.06					3.07		3.2	2.91								
			N5	N4					N1		O1	N5								
			D	D					D		A	D								
56	1411		3.17	3.2			2.66		3.06		3.07	2.61								
			N5	N4			O3		N1		O2	N5								
			D	D			A		D		A	D								
57	1149		3.09						2.7		3.24	2.75	3.19							3.16
			N1						N3		O2	N2	N2							N2
			D						D		A	D	D							D

[3657] 表A2

表A2-1：范德华

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ALA 468			ALA 469	HIS 483						ASP 526		
		C	CA	CB	CA	CD2		CE1		NE2		C	CA	O
1	1129					3.75								
						C02								
2	1034													
3	1024					3.39								
						C21								
4	1059					3.69								
						C14								
5	1088													
6	1036					3.81								
						C28								
7	1081					3.74								
						C29								
8	1063													
9	1065					3.67								
						C30								
10	1030					3.61								
						C22								
11	1037													
12	1118					3.64								
						C8								

[3658]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ALA 468			ALA 469	HIS 483						ASP 526		
		C	CA	CB	CA	CD2		CE1		NE2		C	CA	O
13	1007					3.38								
						C8								
14	美拉加群 999													
15	1090					3.74								
						C19								
16	1089					3.71				3.83				
						C24				C24				
17	1021					3.51				3.58				
						C20				C20				
18	1097					3.63				3.53				
						C23				C23				
19	54													
20	1042									3.56				
										C29				
21	2018					3.7				3.87				
						N6				C16				
22	1031					3.57		3.62		3.17				
						C07		C07		C07				
23	1153									3.83				
										C11				
24	1025					3.68		3.81						
						O28		O28						
25	1012					3.63				3.57				
						C20				C20				

[3659]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ALA 468			ALA 469	HIS 483						ASP 526		
		C	CA	CB	CA	CD2		CE1			NE2	C	CA	O
26	1078					3.35					3.28			
						C15					C15			
27	1145					3.75								
						C22								
28	1050													
29	1253					3.74					3.66			
						C29					C29			
30	1257					3.7					3.72			
						C29					C29			
31	1297					3.74					3.84			
						C18					C20			
32	1304					3.71					3.65			
						C14					C14			
33	1306					3.47					3.32			
						C14					C14			
34	1307										3.5			
											C14			
35	1328					3.79					3.73			
						C14					C14			
36	1334					3.66			3.84					
						C14			N3					
37	1335					3.72	3.7	3.58			3.84			
						C20	C22	N4			C20			
38	1338					3.58					3.82			
						C18					C18			

[3660]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ALA 468			ALA 469	HIS 483						ASP 526		
		C	CA	CB	CA	CD2		CE1		NE2		C	CA	O
39	1345					3.69				3.37				
						C3				C3				
40	1351					3.66				3.9				
						C20				C20				
41	1353					3.77				3.67				
						C23				C23				
42	1367					3.71				3.59				
						C12				C12				
43	1368					3.86				3.67				
						C04				C04				
44	1371					3.55				3.61				
						C14				C14				
45	1372					3.77				3.67				
						C2				C2				
46	1373					3.71				3.62				
						C14				C14				
47	1492					3.78				3.84	3.68			
						C13				C13	C14			
48	1399					3.72				3.6				
						C26				C26				
49	1406					3.7				3.67		3.55	3.89	3.69
						C15				C15		C26	C26	C26
50	1433					3.73				3.76				
						C23				C23				
51	14	3.69	3.52	3.52	3.89	3.72		3.84	3.78	3	3.59			
		O7	O7	O7	O7	O5		C15	C8	O2	O5			

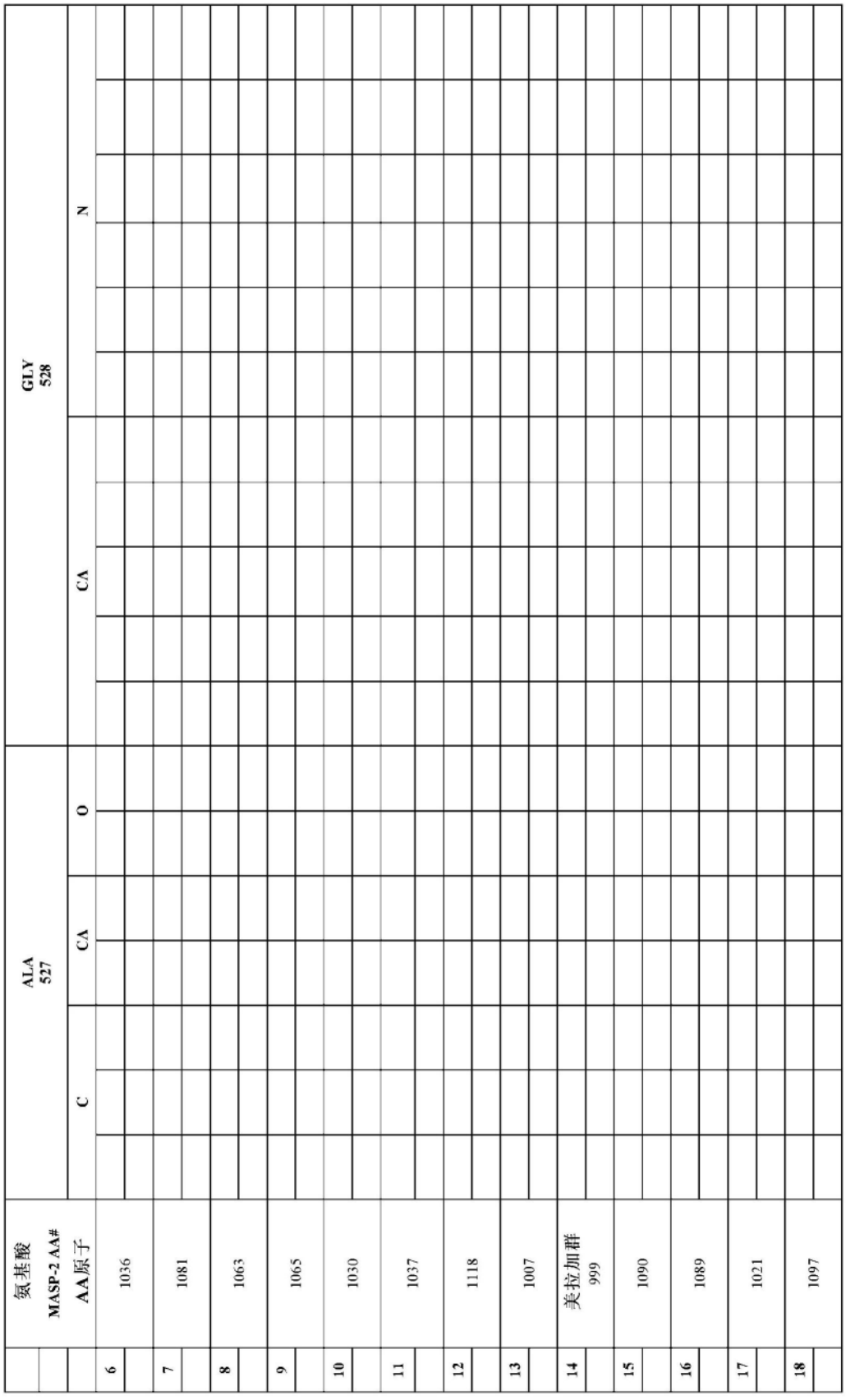
[3661]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ALA 468			ALA 469	HIS 483						ASP 526		
		C	CA	CB	CA	CD2		CE1		NE2		C	CA	O
52	1360					3.76				3.69				
						C19				C19				
53	1450					3.9				3.88				
						C14				C14				
54	1435					3.7				3.6				
						C14				C14				
55	1441					3.74				3.61				
						C18				C18				
56	1411					3.51				3.46				
						C2				C2				
57	1149					3.81						3.29	3.87	
						C11						C27	C28	

表A2-2：范德华

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ALA 527				GLY 528			
		C	CA	O	CA	N			
1	1129								
2	1034								
3	1024								
4	1059								
5	1088								

[3662]


氨基酸
MASP-2 AA#
AA原子
ALA
527
GLY
528
C
CA
O
N
6 1036
7 1081
8 1063
9 1065
10 1030
11 1037
12 1118
13 1007
14 美拉加群 999
15 1090
16 1089
17 1021
18 1097

[3663]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ALA 527					GLY 528				
		C	CA	O	CA	N					
19	54				3.87 C17						
20	1042										
21	2018										
22	1031										
23	1153										
24	1025										
25	1012										
26	1078										
27	1145										
28	1050										
29	1253										
30	1257										
31	1297				3.76 C15		3.61 C14	3.39 C15			
32	1304				3.79 C11						

[3664]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ALA 527						GLY 528					
		C		CA		O		CA		N			
33	1306												
34	1307							3.75					
								C11					
35	1328												
36	1334												
37	1335												
38	1338	3.67						3.33	3.32			3.72	3.32	3.84
		C16						C16	C17			C15	C16	C17
39	1345													
40	1351	3.59	3.35		3.71		3.51	3.72	3.66	3.68	3.81	3.9	3.79	3.8	3.42	3.5	
		C17	C18		C18		C17	C18	C14	C15	C16	C18	C19	C17	C18	C19	
41	1353								3.52	3.81							
									C10	C9							
42	1367								3.78	3.52							
									C18	C19							
43	1368																
44	1371								3.8								
									C11								
45	1372								3.83								
									C19								
46	1373								3.79								
									C11								

[3665]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ALA 527												GLY 528									
		C		CA		O		CA						N									
47	1492																						
48	1399	3.73	3.49	3.8	3.72	3.79	3.71	3.69	3.45	3.84	3.87	3.49		3.75	3.61	3.53	3.67	3.81	3.86				
		C12	C13	C12	C14	C13	C13	C14	C10	C11	C14	C15		C10	C11	C12	C13	C14	C15				
49	1406	3.68		3.83					3.71	3.75				3.56	3.51								
		C25		C25					C12	C24				C24	C25								
50	1433																						
51	14																						
52	1360								3.79	3.31	3.82												
									C12	C13	C14												
53	1450								3.89														
									C10														
54	1435																						
55	1441								3.71														
									C15														
56	1411								3.85														
									C13														
57	1149								3.61	3.49	C3.72	3.76		3.4									
									C29	C31	N6	O3		C29									

[3666]

表A2-3: 范德华

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	PHE 529																							
		CD1		CD2		CE1						CE2				CZ									
1	1129					3.52										3.68	3.86	3.84							
						C30										N04	C03	C01							
2	1034															3.7	3.41	3.71	3.69						
																N04	C03	C02	C01						
3	1024	3.85	3.58			3.46	3.7	3.8								3.87	3.79	3.74							
		C7	C6			C6	C5	C4								C21	C11	N2							
4	1059											3.9	3.61	3.72		3.8	3.76	3.71							
												C13	C8	C7		C14	N2	C2							
5	1088					3.62	3.66	3.52				3.64	3.86	3.54		3.83	3.71	3.59							
						C13	C12	C06				C19	C04	C19		C13	N05	C04							
6	1036													3.72		3.45	3.84								
														C14		N13	C06								
7	1081	3.38				3.4	3.58	3.49				3.64	3.71	3.62		3.58	3.7								
		C16				C16	C08	C07				C29	C09	C29		C09	N04								
8	1063	3.71				3.51	3.63					3.66	3.56	3.54		3.44	3.34								
		C15				C15	C2					C10	C8	C10		C8	N2								
9	1065					3.69	3.85					3.86	3.76	3.72		3.66	3.56								
						C30	C11					C19	C02	C30		C11	N10								
10	1030					3.56	3.7					3.86		3.51		3.4	3.3								
						C22	C12					N2		C22		C12	N2								
11	1037					3.27	3.49							3.73		3.78	3.37	3.85							
						C20	C13							C20		C05	N03	C01							
12	1118	3.52										3.76	3.8	3.79		3.72	3.63								
		C13										C8	C6	C8		C6	N2								
13	1007	3.83				3.58	3.6	3.75	3.89	3.88	3.74	3.85	3.81	3.62		3.82									
		C16				C18	C17	C16	C15	C14	C13	C8	C7	N3		C7									

[3667]

	氨基酸 MASP-2 AA#	PHE 529																									
	AA原子	CD1		CD2			CE1					CE2				CZ											
14	美拉加群 999															3.48	3.8	3.87	3.73								
																C27	C26	C12	N11								
15	1090					3.87										3.57	3.61	3.84									
						C18										C18	N3	C19									
16	1089					3.83	3.81					3.86	3.56			3.68	3.66	3.85									
						C12	C24					C9	C10			N2	C12	C24									
17	1021																										
18	1097															3.79	3.88										
																N3	C13										
19	54																										
20	1042											3.64	3.24			3.57											
												C09	C29			C29											
21	2018											3.68				3.74	3.85	3.55									
												C11				C16	C7	N1									
22	1031											3.75															
												C07															
23	1153	3.36	3.48			3.58	3.05	3.57				2.93				3.87	3.08										
		C17	C18			C16	C17	C18				C11				C10	C11										
24	1025			3.74	3.8							3.55	3.67	3.25	3.56	3.88											
				C21	C22							C15	C20	C21	C22	C15											
25	1012					3.75						3.78				3.72	3.79	3.54									
						C20						C4				C12	C20	N2									
26	1078					3.85	3.61	3.87				3.87	3.85			3.88	3.8	3.82									
						C14	C8	C9				C15	C2			C2	C8	N2									
27	1145	3.54				3.69	3.51	3.67				3.78	3.88			3.75	3.88	3.69									
		C12				C12	C6	C7				C15	C2			C2	C22	N2									

[3668]

	氨基酸 MASP-2 AA#	PHE 529																					
	AA原子	CD1		CD2			CE1				CE2				CZ								
28	1050	3.61				3.56									3.88								
		C17				C17									N1								
29	1253					3.7	3.86				3.77				3.82	3.81	3.65						
						C18	C24				C29				C12	C29	N14						
30	1257	3.89													3.79	3.88	3.82						
		C28													C12	C29	N14						
31	1297										3.67	3.5	3.77		3.67	3.82							
											C11	C2	C6		C2	N2							
32	1304			3.79		3.85	3.75				3.84	3.84	3.84		3.71	3.81	3.55						
				C12		C1	C14				C11	C12	C4		C1	C14	N1						
33	1306	3.88	3.82												3.63								
		C10	C11												N1								
34	1307			3.69							3.74	3.9			3.86								
				C10							C10	C4			N1								
35	1328	3.78				3.8	3.76				3.81	3.61			3.65	3.69	3.75						
		C12				C11	C12				C1	C14			C1	C14	N1						
36	1334			3.73		3.76	3.6				3.7	3.88			3.7	3.81	3.69						
				C12		C11	C14				C12	C13			C1	C14	N1						
37	1335	3.75				3.58					3.8				3.85								
		C15				C15					C20				C20								
38	1338					3.84	3.72				3.86				3.76	3.51							
						C1	C18				C4				C1	N1							
39	1345										3.51	3.7	3.71		3.88								
											C18	C19	C23		N2								
40	1351					3.8					3.83	3.59			3.7	3.69	3.45						
						C4					C1	C20			C1	C20	N1						
41	1353			3.68		3.84	3.7				3.82	3.71			3.6	3.65	3.54						
				C9		C14	C23				C8	C9			C14	C23	N2						

[3669]

	氨基酸 MASP-2 AA#	PHE 529																					
		CD1		CD2		CE1				CE2				CZ									
	AA原子																						
42	1367			3.8		3.76	3.87					3.64	3.86			3.8	3.68	3.39					
				C20		C12	C3					C13	C20			C12	C3	N1					
43	1368	3.76	3.43			3.34	3.51	3.7				3.79				3.71							
		C23	C28			C22	C23	C28				C04				C04							
44	1371			3.86								3.89				3.84	3.61						
				C10								C4				C1	N1						
45	1372			3.74	3.81	3.84	3.69					3.89	3.88			3.61	3.68	3.45					
				C18	C19	C1	C2					C18	C19			C1	C2	N1					
46	1373			3.79	3.84	3.88	3.75					3.88	3.82	3.81		3.7	3.77	3.47					
				C11	C12	C1	C14					C10	C11	C4		C1	C14	N1					
47	1492															3.73	3.89						
																C1	C13						
48	1399			3.85		3.89	3.7					3.7				3.71	3.76	3.47					
				C7		C17	C26					C2				C17	C26	N2					
49	1406			3.63	3.74	3.64	3.84					3.8	3.73	3.82		3.73	3.69	3.45					
				C11	C12	C15	C2					C11	C12	C5		C15	C2	N1					
50	1433					3.77						3.82				3.76	3.78	3.73					
						C23						C13				C10	C23	N4					
51	14					3.21										3.47	3.86	3.1					
						O5										N2	O4	O5					
52	1360					3.78										3.72	3.75	3.59					
						C19										C1	C19	N1					
53	1450					3.86	3.58					3.76	3.89			3.6	3.47	3.63					
						C13	C14					C10	C11			C13	C14	N1					
54	1435			3.61		3.88	3.7									3.66	3.71	3.51					
				Cl2		C1	C14									C1	C14	N1					
55	1441					3.85						3.87	3.61			3.89	3.7						
						C18						C12	C7			C18	N2						

[3670]

	氨基酸 MASP-2 AA#	PHE 529																	
		CD1		CD2		CE1						CE2				CZ			
	AA原子																		
56	1411					3.69						3.71	3.59			3.83	3.63		
						C2						C11	C6			C2	N2		
57	1149					3.68						3.78	3.53			3.8	3.34		
						C11						C27	C28			C10	C11		

表A2-4：范德华

	氨基酸 MASP-2 AA#	LEU 575			PRO 606							TYR 607					
		CD1		C	CB	CG	CD	O		CA	CD1			CD2			
	AA原子																
1	1129			3.86													
				C28													
2	1034					3.71		3.33	3.41								
						C28		C28	C27								
3	1024										3.9						
											C8						
4	1059										3.89						
											C13						
5	1088			3.89				3.88	2.97	3.79	3.82						
				C16				C17	C16	C15	C16						
6	1036																
7	1081																
8	1063																
9	1065																

[3671]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	LEU 575		PRO 606						TYR 607			
		CD1		C	CB	CG	CD	O	CA	CD1		CD2	
10	1030												
11	1037			3.89 C28				3.49 C28 3.73 C27					
12	1118								3.79 C27				
13	1007								3.84 C14				
14	美拉加群 999											3.72 C5	
15	1090							3.36 C7 3.3 C8					
16	1089						3.85 C7 3.62 C8	3.4 C7					
17	1021												
18	1097			3.74 C10	3.84 C9	3.82 C9		3.33 C10	3.79 C10	3.8 C8 3.61 C9	3.73 C10		
19	54												
20	1042												
21	2018									3.9 C12 3.56 C13	3.77 C14		
22	1031									3.85 C15			

[3672]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	LEU 575		PRO 606						TYR 607			
		CD1		C	CB	CG	CD	O	CA	CD1		CD2	
23	1153												
24	1025												
25	1012					3.85 C9		3.33 C8	3.86 C9				
26	1078												
27	1145											3.89 C9	
28	1050								3.82 C20	3.74 C21			
29	1253												
30	1257							3.38 C26	3.83 C24	3.72 C25	3.82 C26		
31	1297								3.81 C7				
32	1304								3.78 C7				
33	1306								3.85 C7				
34	1307								3.83 C7				
35	1328											3.86 C13	3.68 C7
36	1334								3.81 C7				

[3673]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	LEU 575		PRO 606						TYR 607			
		CD1		C	CB	CG	CD	O		CA	CD1		CD2
37	1335										3.84	3.84	
											C18	C19	
38	1338												
39	1345	3.59	3.66	3.8									
		C14	N4	O1									
40	1351												
41	1353										3.75		
											C6		
42	1367												
43	1368				3.6	3.44	3.74		3.75				
					C15	C15	C16		C18				
44	1371										3.79	3.81	3.6
											C7	C8	C9
45	1372										3.77	3.77	
											C16	C17	
46	1373										3.82	3.81	
											C13	C7	
47	1492								3.81				
									C9				
48	1399										3.7		
											C5		
49	1406										3.74		
											C8		
50	1433												

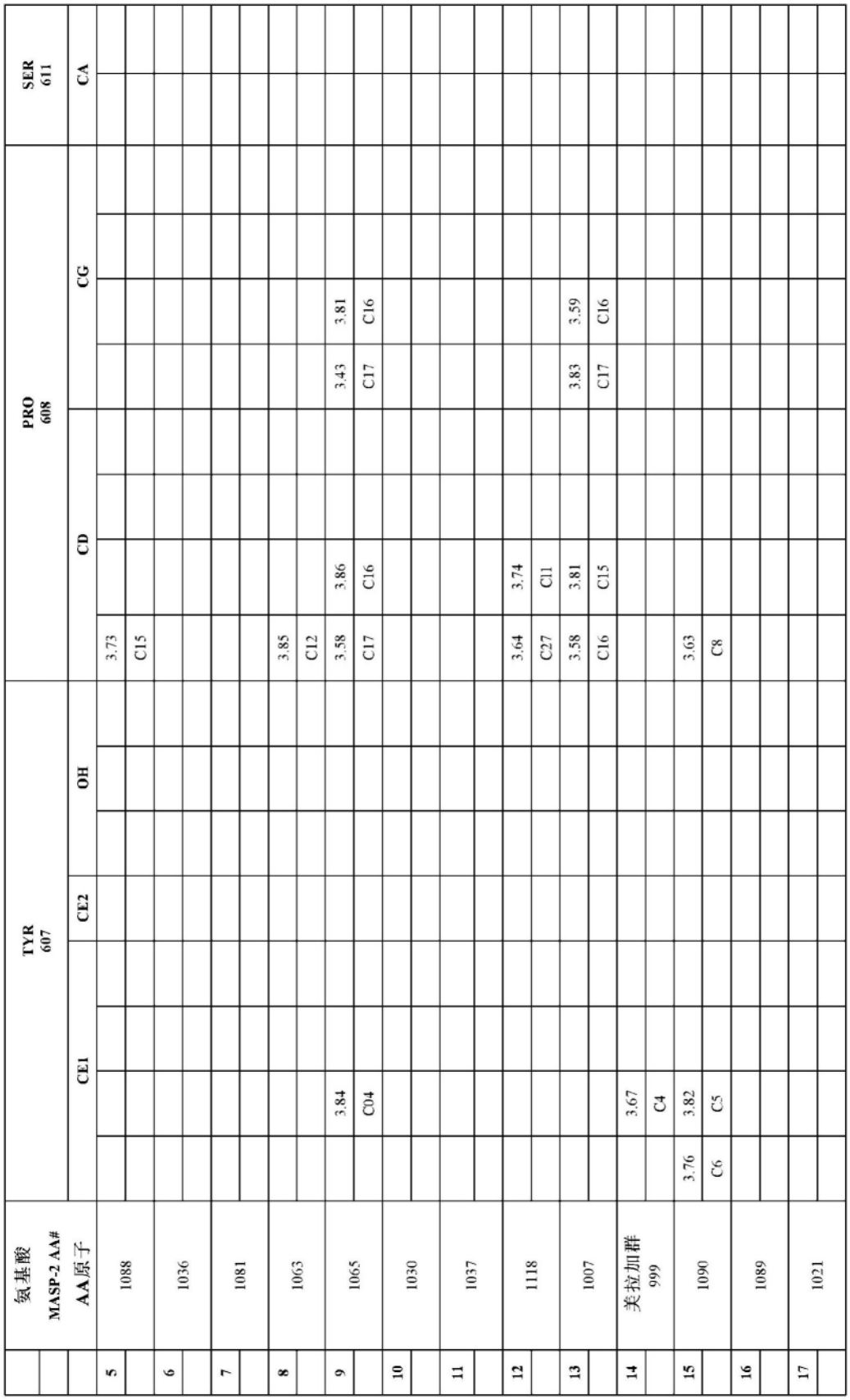
[3674]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	LEU 575		PRO 606							TYR 607			
		CD1		C	CB	CG	CD	O	CA	CD1		CD2		
51	14													
52	1360							3.83 C16	3.75 C17					
53	1450									3.44 C12				
54	1435									3.83 C7				
55	1441									3.8 C9				
56	1411									3.8 C8				
57	1149													

表A2-5：范德华

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	TYR 607					PRO 608				SER 611	
		CE1		CE2	OH		CD		CG		CA	
1	1129											
2	1034											
3	1024						3.54 C9	3.69 C8				
4	1059						3.89 C12					

[3675]



	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	TYR 607					PRO 608				SER 611	
		CE1		CE2	OH	CD		CG			CA	
5	1088					3.73						
						C15						
6	1036											
7	1081											
8	1063					3.85						
						C12						
9	1065		3.84			3.58	3.86		3.43	3.81		
			C04			C17	C16		C17	C16		
10	1030											
11	1037											
12	1118					3.64	3.74					
						C27	C11					
13	1007					3.58	3.81		3.83	3.59		
						C16	C15		C17	C16		
14	美拉加群 999		3.67									
			C4									
15	1090	3.76	3.82			3.63						
		C6	C5			C8						
16	1089											
17	1021											

[3676]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	TYR 607						PRO 608				SER 611	
		CE1			CE2	OH		CD		CG		CA	
18	1097	3.61	3.8	3.78				3.84	3.62				
		C8	N2	C9				C10	C11				
19	54												
20	1042							3.79	3.69	3.65	3.55		
								C26	C27	C26	C27		
21	2018												
22	1031												
23	1153												
24	1025	3.64											
		C17											
25	1012	3.88						3.79					
		C5						C7					
26	1078							3.66	3.84	3.68	3.78		
								C11	C12	C11	C12		
27	1145												
28	1050							3.68					
								C19					
29	1253	3.73											
		C20											
30	1257							3.8					
								C25					
31	1297	3.66						3.54		3.89	3.67		
		C4						C9		C15	C9		

[3677]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	TYR 607					PRO 608						SER 611	
		CE1		CE2	OH		CD			CG			CA	
32	1304	3.83					3.65	3.69		3.73	3.86			
		C7					C10	C11		C10	C11			
33	1306									3.5	3.58			
										C11	C12			
34	1307	3.83					3.81	3.88						
		C7					C11	C12						
35	1328			3.78			3.64	3.78		3.72	3.87	3.55		
				C7			C10	C11		C10	C11	C11		
36	1334	3.78					3.7			3.6	3.6			
		C7					C10			C10	C11			
37	1335						3.82							
							C17							
38	1338						3.79	3.88		3.88	3.9	3.63	3.6	
							C11	C12		C11	C15	C16	C17	
39	1345													
40	1351	3.71					3.86	3.79	3.75	3.86	3.63	3.58	3.79	3.85
		C7					C10	C11	C14	C15	C14	C15	C16	C17
41	1353	3.81					3.89				3.86	3.89		
		C4					C7				C10	C11		
42	1367	3.69					3.79	3.88						
		N5					C18	C19						
43	1368				3.36	3.72								
					C09	C16								
44	1371	3.74	3.74				3.8	3.42	3.87		3.8			
		C5	C7				C11	C12	C13		C12			
45	1372	3.81					3.8	3.53	3.76		3.71			
		C16					C19	C20	C21		C20			

[3678]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	TYR 607						PRO 608						SER 611	
		CE1		CE2	OH			CD			CG			CA	
46	1373							3.66	3.76	3.86		3.82			
								C10	C11	C9		C10			
47	1492														
48	1399	3.84						3.82	3.84		3.77	3.78	3.61		
		C5						C10	C8		C10	C14	C15		
49	1406	3.86									3.6				
		C8									C24				
50	1433	3.73													
		C15													
51	14														
52	1360	3.88	3.88					3.87	3.43		3.37	3.47		3.83	
		C18	C7					C14	C15		C14	C15		C12	
53	1450	3.54	3.38	3.7		3.69	3.6								
		C12	C4	C6		C4	C5								
54	1435	3.73						3.65							
		C7						C11							
55	1441	3.59						3.66	3.72		3.85	3.78			
		C9						C15	C16		C15	C16			
56	1411	3.6						3.81	3.56		3.62	3.25			
		C8						C12	C13		C12	C13			
57	1149										3.58			3.71	3.89
											C30			C31	C32

[3679]

表A2-6: 范德华

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 611			ASP 627				SER 628			
		CB	OG	CG	OD1	OD2	C					CA
1	1129			3.07			3.88					
				N19			C14					
2	1034			3.18			3.75					
				N20			C16					
3	1024		3.54	3.04		3.62						
			C8	N4		C20						
4	1059			3.36			3.87	3.44				
				N4			C19	C18				
5	1088			3.54	3.84		3.66	3.81				
				N31	C30		N31	C30				
6	1036			3.4								
				N27								
7	1081		3.86	3.19								
			C14	N27								
8	1063			3.09			3.85					
				N4			N4					
9	1065		3.54	3.79	3.84		3.8	3.8	3.85			
			C18	N29	C27		N29	C27	C23			
10	1030			3.11			3.74					
				N5			N5					
11	1037			3.31			3.8					
				N19			C13					
12	1118	3.73		3.15								
		C12		N5								
13	1007		3.57	3.88			3.36	3.82				
			C15	N5			N1	C2				

[3680]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 611				ASP 627						SER 628					
		CB		OG		CG		OD1		OD2		C				CA	
14	美拉加群 999					3.02					3.61		3.85	3.69			
						N24					C23		N24	C21			
15	1090					3.33	3.51		3.09	3.45	3.75			3.54			
						N4	C23		C23	C23	C22			C24			
16	1089					3.56	3.22		2.93	3.62	3.51	3.54	3.54				
						C22	N4		C22	C22	C23	C21	C22				
17	1021										3.83	3.78	3.77				
											C2	C1	C2				
18	1097						3.17			3.78							
							N5			C22							
19	54					3.28			3.35	3.37		3.76	3.64	3.77	3.36	3.28	3.9
						C12			C12	C12		C08	C12	C14	N10	N11	N11
20	1042	3.62	3.64			3.64						3.84					
		C25	C26			N22						N22					
21	2018					3.03				3.63							
						N5				C25							
22	1031			3.89					3.65	3.83		3.5	3.48				
				C16					C23	C23		C22	C23				
23	1153					3.87	2.95		3.72	3.54		3.32					
						C8	N2		C8	C8		N2					
24	1025					3.84						3.41					
						N09						N05					
25	1012											3.6					
												N4					
26	1078			3.36	3.65				3.62	3.82		3.82	3.81				
				C12	C13				C20	C20		C19	C20				
27	1145			3.54	3.78	3.04				3.67		3.75					
				C10	C11	N4				C30		N4					

[3681]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 611				ASP 627				SER 628				
		CB		OG		CG		OD1	OD2	C				CA
28	1050					3.17			3.89	3.8				
						N3			C10	N3				
29	1253			3.8						3.71				
				C25						N01				
30	1257			3.75						3.82				
				C28						N01				
31	1297	3.78		3.28	3.33					3.57				
		C8		C8	C9					N4				
32	1304	3.79		3.74	3.38					3.73				
		C12		C11	C12					N4				
33	1306	3.84		3.47		3.01			3.49	3.38				
		C10		C10		N4			C23	N4				
34	1307	3.83		3.27	3.63			3.72	3.75	3.88				
		C10		C10	C11			C20	C23	C19				
35	1328			3.83						3.57	3.61			
				C12						C22	N4			
36	1334			3.89		3.73		3.18	3.82	3.76	3.81			
				C12		N23		C23	C23	C23	N5			
37	1335					3.09			3.71	3.8				
						N5			C23	N5				
38	1338			3.46	3.78	3.69				3.68				
				C10	C11	C17				N4				
39	1345			3.89			3.88	2.7	3.37	3.69				
				C21			C31	N5	C31	N5				
40	1351			3.79						3.73				
				C15						N4				
41	1353			3.61	3.43					3.76				
				C8	C9					N4				

[3682]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 611			ASP 627				SER 628			
		CB	OG	CG	OD1	OD2	C	CA				
42	1367						3.71					
							N3					
43	1368	3.88	3.37				3.73					
		C26	C26				N34					
44	1371		3.72		3.49							
			C11		C20							
45	1372	3.68	3.35	3.4			3.72					
		C18	C18	C19			N3					
46	1373	3.63	3.39	3.88			3.73					
		C12	C7	S1			N4					
47	1492			3.24	3.45	3.44	3.75	3.53				
				N6	C19	C23	C18	C19				
48	1399	3.85					3.71					
		C7					N4					
49	1406	3.78	3.68	3.11	3.66				3.79			
		C11	C10	C11	C12				N4			
50	1433				3.7	3.14	3.79	3.7	3.74			
					C6	C6	C6	C6	N2			
51	14											
52	1360	3.68	C11	C12	C13				3.73			
		C12	3.74	3.63	3.82				N4			
53	1450				3.51	3.57	3.82	2.86	3.84	3.61	2.89	3.79	3.63	3.53		
					C22	C24	N5	C22	C24	C22	C24	C20	C22	N5		
54	1435	3.78										3.77				
		C12										N4				
55	1441	3.87	3.5	3.71								3.72				
		C14	C14	C15								N4				

[3683]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 611				ASP 627						SER 628					
		CB		OG		CG		OD1		OD2		C				CA	
56	1411	3.73		3.66	3.38							3.82	3.77				
		C14		C13	C14							C22	N4				
57	1149			3.78			3.67			3.38		3.54					
				C32			N1			C8		C1					

表A2-7：范德华

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 628							CYS 629										
		CB		O				OG		CA									
1	1129			3.47	3.46	3.34			3.71		3.75	3.66							
				C18	C15	C14			C14		C17	C12							
2	1034				3.29	3.13	3.22		3.82		3.89	3.69	3.48	3.69	3.86	3.89	3.85	3.83	
					C18	C16	C15		C16		C17	C13	C12	C11	C17	C14	C13	C12	
3	1024				3.34	3.43	3.42		3.66		3.75	3.75							
					C20	C18	C17		C18		C15	C14							
4	1059				3.35	3.37			3.4		3.72	3.76			3.86				
					C19	C18			C18		C17	C16			C17				
5	1088				3.11	3.81													
					C30	C24													
6	1036				3.35	3.24	3.25				3.49	3.75			3.82	3.82			
					C25	C22	C21				C24	C19			C24	C23			
7	1081				3.37	3.42	3.42				3.8								
					C25	C22	C21				C19								
8	1063				3.57	3.82			3.64										
					C23	C20			C21										
9	1065				2.89	3.46	3.66		3.59		3.78	3.76							
					C27	C24	C23		C23		C22	C21							

[3684]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 628								CYS 629									
		CB		O		OG		CA											
10	1030			3.43	3.79		3.38												
				C21	C18		C19												
11	1037			3.34	3.1	2.92		3.61	3.56	3.85									
				C17	C14	C13		C16	C11	C10									
12	1118			3.34	3.1	2.92	3.57	3.76	3.89										
				C17	C14	C13	C12	C20	C15										
13	1007			3.13	3.44			3.8	3.8	3.53	3.41	3.76	3.55	3.61					
				C3	C2			C19	C5	C2	C1	C3	N1	C2					
14	美拉加群 999		3.87	3.06	3.27	3.1	3.89		3.63		3.68	3.64	3.8		3.84	3.88	3.74	3.55	3.48	3.67
			C20	C23	C21	C20	C19		C21		C18	C17	C16		C22	C21	C20	C19	C18	C17
15	1090		3.64	3.77	3.77	2.93	3.21	3.18	3.46		3.89									
			C23	C15	C22	C23	C24	C24	C23		C15									
16	1089			3.79	3.32	2.97	C23	3.11	3.26											
				C19	C21	C22	3.48	C21	C22											
17	1021		3.79	3.05	3.05	3.78					3.84	3.58								
			C6	C1	C2	C3					C1	C6								
18	1097			3.39	3.46	3.54		3.71												
				C18	C19	C22		C18												
19	54	3.86	3.58	3.61	2.56	2.88		3.38	3.78		3.88	3.73	3.79	3.74						
		N11	O09	C08	C12	C14		C08	C12		C08	C14	N10	N15						
20	1042			3.55	3.58	3.26														
				C16	C17	C20														
21	2018			3.48	3.33	3.36		3.77	3.14		3.87									
				C21	C22	C25		C20	C21		C24									
22	1031	3.64	3.62	3.18	3.28										3.76	3.62	3.67			
		C23	C24	C22	C23										C21	C22	O26			

[3685]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 628										CYS 629									
		CB		O			OG					CA									
23	1153		3.7	3.16			3.35					3.85									
			C2	C8			C3					C2									
24	1025		3.3	3.06								3.83	3.84	3.48							
			C04	C06								C04	C06	N05							
25	1012		3.53									3.71	3.72								
			C17									C16	N4								
26	1078		3.85	3.07	3.1	3.89		3.86	3.34	3.86		3.74	3.63								
			C18	C19	C20	C21		C20	C21	C22		C18	O3								
27	1145		3.59	3.27				3.36				3.85									
			C27	C30				C28				C26									
28	1050		3.34	3.58				3.39													
			C10	C7				C6													
29	1253		3.58									3.75	3.68								
			C02									C06	N01								
30	1257		3.68	3.84				3.85				3.86	3.86								
			C02	C06				C07				C06	N01								
31	1297		3.79	3.51				3.61				3.6	3.89	3.55							
			C22	C23				C26				C22	C23	N4							
32	1304		3.65									3.81									
			C19									N4									
33	1306		3.65	3.63	3.33			3.89	3.51												
			C19	C20	C23			C18	C19												
34	1307	3.67	3.45	3.63	3.4							3.8	3.7								
		C21	C19	C20	C23							C18	O3								
35	1328	3.67	3.76	3.76	3.79			3.51				3.59	3.86	3.6							
		C22	C18	C19	C22			C22				C18	C22	N4							
36	1334	3.83	3.73	3.25								3.77	3.66								
		C11	C19	C23								C19	N4								

[3686]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 628						CYS 629											
		CB		O			OG	CA											
37	1335		3.65	3.42		3.28		3.84											
			C1	C23		C2		C6											
38	1338		3.81	3.52				3.75	3.74										
			C22	C23				C22	N4										
39	1345		3.66	3.33	3.12	3.33		3.62	3.71										
			C27	C28	C31	C27		C29	C30										
40	1351	3.89	3.7					3.85	3.82										
		C28	C25					C24	N4										
41	1353		3.66					3.76	3.65										
			C19					C18	N4										
42	1367		3.56					3.89	3.79										
			C8					C7	N3										
43	1368		3.63					3.86	3.76										
			C35					C33	N4										
44	1371	3.87	3.41	3.36		3.75	3.15	3.78	3.76										
		C11	C19	C20		C20	C21	C22	N5										
45	1372		3.68						3.9	3.78									
			C9						C6	N3									
46	1373		3.64						3.83										
			C19						N4										
47	1492	3.82	3.81	3.24	3.38	3.16	2.8		3.86										
		C19	C18	C19	C20	C18	C19		C17										
48	1399		3.61						3.81										
			C22						N4										
49	1406		3.76						3.81	3.78									
			C20						C19	N4									
50	1433	3.67	3.64	3.71	3.22	3.89			3.77	3.66									
		C7	C11	C5	C6	C7			C5	N1									

[3687]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 628										CYS 629									
		CB		N		O		OG				CA									
51	14							3.65				3.89									
								C14				C14									
52	1360			C24								3.86	3.75								
				3.61								C23	N4								
53	1450	3.65	3.71	C19	C20	C22	C23	C24				3.78	3.57								
		C23	C11	3.88	3.33	3.01	3.71	2.95				C20	N4								
54	1435			C19								3.88	3.85								
				3.67								C18	N4								
55	1441			3.85	3.53							3.87	3.83								
				C19	C20							C19	N4								
56	1411	3.82		3.76								3.68	3.72								
		C22		C20								C21	N4								
57	1149			3.41	3.69	3.44						3.68	3.82								
				C1	C2	C8						C1	C6								

表A2-8 范德华

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	CYS 629										ARG 630									
		CB		N		C				O		CA		CB		CD					
1	1129									3.88	3.66	3.6				3.67					
										C13	C12	C11				O25					
2	1034									3.74	3.6		3.8								
										C12	C11		C11								
3	1024																				
4	1059		3.65	3.83						3.73						3.8					
			C18	C17						C17						O1					

[3688]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	CYS 629								ARG 630					
		CB	N	C		O		CA	CB	CD					
5	1088														
6	1036					3.84	3.66	3.58							
						C24	C19	C18							
7	1081					3.8	3.86								
						C19	C18								
8	1063														
9	1065					3.65	3.82								
						C22	C21								
10	1030														
11	1037					3.8	3.44	3.38	3.86						
						C12	C11	C10	C10						
12	1118														
13	1007					3.41	3.4	3.39							
						C19	C2	C1							
14	美拉加群 999	3.84				3.76				3.86					
		C19				C16				O31					
15	1090			3.9											
				C16											
16	1089														
17	1021			3.78	3.52		3.8	3.66	3.86	3.47					
				C5	C6		C7	C5	C6	C7					

[3689]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	CYS 629										ARG 630								
		CB	N	C				O			CA	CB	CD							
18	1097			3.83	3.88				3.81	3.89										
				C16	C21				C15	C16										
19	54			3.71	3.62			3.77			3.79	3.86								
				C01	C02			C02			C05	C06								
20	1042			3.68	3.76			3.54	3.27	3.2	3.82									
				C14	C15			C13	C14	C15	C16									
21	2018			3.78	3.6	3.58		3.64	3.81				3.39							
				C18	C19	C24		C18	C19				O3							
22	1031		3.72	3.84	3.53								2.94							
			C22	C21	O26								O04							
23	1153		3.85					3.8					3.8	3.52	3.43	2.94				
			C3					C4					C7	C9	N3	O1				
24	1025			3.53	3.74			3.69	3.17											
				C04	N05			C03	C04											
25	1012		3.88	3.55	3.7			3.72	3.73	3.83										
			C16	C15	C16			C14	C15	C16										
26	1078			3.86	3.51															
				C18	O3															
27	1145			3.84	3.69			3.83												
				C24	C25			C24												
28	1050			3.78				3.88												
				C9				C4												
29	1253			3.62	3.66			3.85	3.82	3.73	3.82	3.86								
				C05	C06			C05	C06	C08	C09	C09								
30	1257			3.68	3.73			3.8	3.89											
				C05	C06			C07	C09											
31	1297		3.87	3.58	3.54	3.89		3.79	3.81	3.69	3.57									
			C26	C21	C22	C26		C20	C21	C22	C26									

[3690]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	CYS 629										ARG 630					
		CB	N	C				O				CA	CB	CD			
32	1304			3.71	3.75		3.9	3.85	3.71		3.89						
				C17	C18		C16	C18	C22		C16						
33	1306																
34	1307			3.77	3.48		3.54	3.87									
				C18	O3		C16	C17									
35	1328		3.81	3.74	3.68		3.85	3.85	3.68								
			C18	C17	C18		C16	C18	C22								
36	1334			3.71	3.78												
				C18	N4												
37	1335			3.82	3.7		3.86										
				C4	C5		C4										
38	1338			3.9	3.61	3.71	3.71	3.76	3.76	3.75							
				C20	C21	C22	C20	C21	C22	C26							
39	1345			3.89	3.55	3.85	3.37	3.45	3.37	3.77	3.68				3.72		
				C24	C25	C29	C30	C24	C25	C26	C30				O1		
40	1351			3.62	3.73			3.85	3.85	3.83	3.73	3.86					
				C23	C24			C22	C23	C24	C28	C22					
41	1353			3.72	3.68			3.85	3.87	3.75	3.69						
				C17	C18			C16	C17	C18	C22						
42	1367			3.74	3.78			3.78									
				C6	C7			C11									
43	1368			3.66	3.69			3.85	3.8	3.74							
				C32	C33			C32	C33	C39							
44	1371			3.52								3.75	3.83				
				N5								N5	N6				
45	1372			3.73	3.72			3.69	3.83								
				C5	C6			C22	C6								

[3691]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	CYS 629										ARG 630								
		CB	N	C				O				CA	CB	CD						
46	1373			3.68	3.77			3.87	3.86	3.72										
				C17	C18			C17	C18	C22										
47	1492		3.8	3.51	3.66			3.5												
			C18	C16	C17			C16												
48	1399			3.69	3.73			3.84	3.73											
				C20	C21			C21	C25											
49	1406			3.69	3.74			3.87	3.87	3.71										
				C18	C19			C17	C19	C23										
50	1433			3.88	3.55	3.61		3.77				3.89								
				C3	C4	N1		C3				C4								
51	14			3.83	3.58			3.51	3.63					3.78						
				C13	C14			C13	C14					C1						
52	1360			3.68	3.77			3.81	3.82	3.83	3.75									
				C22	C23			C21	C22	C23	C27									
53	1450			3.86	3.51	3.62		3.77	3.88											
				C17	C21	N4		C17	C21											
54	1435			3.71	3.78			3.84												
				C17	C18			C22												
55	1441			3.6	3.75			3.85	3.89	3.82	3.83	3.85								
				C1	C19			C1	C19	C2	C23	C2								
56	1411		3.72	3.81	3.59	3.67	3.89	3.62	3.76	3.74	3.51	3.85		3.47	3.72					
			C22	C16	C17	C21	C22	C16	C17	C21	C22	C16		O3	O4					
57	1149		3.64	3.66				3.54												
			C1	C6				C6												

[3692]

表A2-9：范德华

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ARG 630																									
		CG				CZ				N				NE				NH1									
1	1129	3.41	3.85							3.69																	
		O25	O08							C17																	
2	1034									3.45	3.63	3.71															
										C13	C12	C11															
3	1024									3.48	3.83																
										C15	C14																
4	1059	3.14																									
		O1																									
5	1088	3.79								3.9								3.83									
		O03								C26								C27									
6	1036									3.5																	
										C24																	
7	1081	3.76								3.81																	
		O11								C24																	
8	1063									3.71	3.88																
										C18	C17																
9	1065	3.55								3.77	3.82																
		O13								C26	C21																
10	1030									3.83																	
										C16																	
11	1037									3.54	3.86																
										C16	C11																
12	1118	3.85								3.67																	
		O2								C20																	
13	1007	3.61								3.77	3.74																
		O1								C5	C1																

[3693]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ARG 630																					
		CG				CZ				N		NE				NH1							
14	美拉加群 999	3.8								3.64	3.89												
		O31								C18	C16												
15	1090		3.64								3.85												
			O1								C11												
16	1089									3.88	3.86												
										C15	C16												
17	1021										3.89												
											C6												
18	1097										3.71												
											C21												
19	54	3.89	3.31	2.93						3.5	3.86	3.63											
		C01	C05	C06						C01	C02	C06											
20	1042																						
21	2018									3.89	3.82	3.43								3.28	3.34	3.33	
										C18	C19	C24								C1	C2	C26	
22	1031	3.05				3.17	3.86						3.34							3.81				
		O04				O04	O09						C03							C08				
23	1153	3.89	3.51	3.86	3.25	3.78	3.87	3.03		3.86													
		C6	C7	C9	N3	C7	C9	O1		C6													
24	1025																						
25	1012	3.83								3.74	3.73												
		O1								C15	C19												
26	1078	3.78																					
		O2																					
27	1145	3.44				3.77	3.6	2.85	3.57	3.58			3.69	3.37	2.93	3.51	3.72	3.55					
		C15				C15	C16	C17	C18	C25			C15	C16	C17	C18	C15	C17					

[3694]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ARG 630																					
		CG				CZ			N			NE			NH1								
28	1050	3.66							3.66														
		O1							C9														
29	1253	3.77	3.63						3.78	3.69													
		C04	O13						C04	C05													
30	1257	3.53							3.81	3.72													
		O13							C04	C05													
31	1297	3.47							3.87	3.61	3.76												
		O2							C20	C21	C25												
32	1304	3.71	3.7						3.76	3.88													
		C21	O2						C17	C21													
33	1306								3.76														
									C22														
34	1307	3.57	3.85																				
		O2	O3																				
35	1328	3.9	3.79																				
		C21	O2																				
36	1334	3.89							3.59														
		C18							C18														
37	1335	3.48							3.57														
		O3							C5														
38	1338	3.75							3.88	3.7	3.71												
		O2							C20	C21	C25												
39	1345					3.52			3.44						3.31								
						O1			C30						C14								
40	1351	3.81							3.89	3.69	3.76												
		C27							C22	C23	C27												
41	1353	3.74							3.81	3.89													
		C21							C17	C21													

[3695]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ARG 630																													
		CG				CZ				N				NE				NH1													
42	1367	3.86								3.8																					
		O1								C6																					
43	1368	3.67	3.78							3.71	3.81																				
		C37	O30							C32	C37																				
44	1371									3.44																					
										N5																					
45	1372	3.68	3.69							3.79	3.86																				
		C7	O1							C5	C7																				
46	1373	3.7	3.66							3.76	3.86																				
		C21	O2							C17	C21																				
47	1492									3.71																					
										C16																					
48	1399	3.73	3.74							3.75	3.81							3.82													
		C24	O1							C20	C24							C23													
49	1406									3.7	3.81																				
										C18	C22																				
50	1433									3.49																					
										C4																					
51	14	3.73	3.71	3.8																											
		C10	C11	N1																											
52	1360																														
53	1450																														
54	1435																														
55	1441	3.87								3.68	3.89	3.72																			
		O2								C1	C2	C22																			

[3696]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ARG 630															
		CG			CZ		N			NE			NH1					
56	1411	3.7	3.57		3.71		3.88	3.76	3.87								
		C18	O3		O3		C16	C17	C18								
57	1149																

表A2-10 范德华

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ARG 630		GLY 631	ASP 632					SER 633		
		NH2			C	CA	CB	O	OG		O	
1	1129								3.11	3.9		
									C11	C06		
2	1034								3.11			
									C11			
3	1024								3.41			
									C13			
4	1059								3.51			
									C15			
5	1088								3.7			
									C20			
6	1036								3.53	3.8		
									C18	C15		
7	1081								3.36			
									C18			
8	1063								3.67			
									C16			
9	1065								3.14			
									C20			

[3697]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ARG 630		GLY 631	ASP 632					SER 633	
		NH2			C	CA	CB	O	OG	O	
10	1030								3.31		
									C14		
11	1037								3.31		
									C10		
12	1118								3.4		
									C14		
13	1007								3.2		
									C19		
14	美拉加群 999								2.98		
									C16		
15	1090								3.2		3.61
									C21		C21
16	1089										3.17
											C14
17	1021								3.29	3.8	
									C7	C8	
18	1097								3.45		
									C15		
19	54								2.86	2.68	
									C03	C04	
20	1042								3.28		
									C13		
21	2018								3.17		
									C18		
22	1031								3.7		
									C01		
23	1153		3.36						3.32		
			C9						C7		

[3698]

	氨基酸 MASP-2 AA#	ARG 630				GLY 631	ASP 632						SER 633	
		NH2					C		CA	CB	O	OG	O	
24	AA原子											3.82		
	1025											C02		
25	1012											3.47		
												C14		
26	1078	3.71	3.75	3.75	3.85							3.5		
		C1	C15	C2	C3							C16		
27	1145	2.92	3.23									3.23		
		C17	C18									C23		
28	1050											3.17		
												C3		
29	1253	3.82										3.22		
		C03										C09		
30	1257											3.24		
												C09		
31	1297											3.19		
												C20		
32	1304											3.29		
												C16		
33	1306											3.39		
												C16		
34	1307											3.18		
												C16		
35	1328											3.14		
												C16		
36	1334											3.35		
												C16		
37	1335											3.44		
												C7		

[3699]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ARG 630		GLY 631		ASP 632								SER 633	
		NH2				C				CA	CB	O		OG	O
38	1338													3.47	
														C20	
39	1345													3.31	
														C24	
40	1351													3.53	
														C22	
41	1353													3.31	
														C26	
42	1367													3.37	
														C5	
43	1368		3.75											3.32	
			C36											C31	
44	1371													3.68	
														C16	
45	1372		3.88											3.3	
			C8											C4	
46	1373													3.27	
														C16	
47	1492													3.49	
														C16	
48	1399													3.31	
														C19	
49	1406													3.25	
														C17	
50	1433													3.17	
														C8	
51	14			3.25	3.61	2.34	3.08	3.89	3.14	3.69	2.4	3.37	2.66		
				N3	C15	C16	C17	O3	O7	C16	N3	N3	C16		

[3700]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	ARG 630			GLY 631	ASP 632						SER 633	
		NH2				C	CA	CB	O	OG	O		
52	1360												
53	1450												
54	1435												
55	1441	3.88								3.38			
		C21								C2			
56	1411	3.62								3.47			
		C25								C16			
57	1149									3.45			
										C7			

表A2-11：范德华

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	GLY 634				GLY 635		VAL 653				SER 654			
		C		CA		N	CB	CG1		O		C			
1	I129							3.9				3.65		3.8	3.74	3.71
								C13				N10		C11	C06	C01
2	I034													3.83		
														C11		
3	I024											3.75		3.72	3.7	3.62
												N3		C13	C12	C11
4	I059							3.81				3.87		3.73		
								C17				N1		C15		
5	I088							3.62	3.55			3.68		3.55	3.74	3.5
								C23	C22			C22		C22	C21	C20

[3701]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	GLY 634			GLY 635	VAL 653				SER 654			
		C	CA	N	N	CB	CG1	O		C			
6	1036							3.52		3.52	3.75	3.71	
								N17		C18	C15	C14	
7	1081						3.84	3.78		3.74	3.72	3.71	
							C20	N17		C18	C10	C09	
8	1063									3.87	3.76	3.65	
										C16	C9	C8	
9	1065						3.6			3.78			
							C22			C20			
10	1030							3.79		3.62	3.77	3.81	
								N3		C14	C13	C12	
11	1037						3.9			3.79	3.85		
							C12			C10	C06		
12	1118						3.86	3.84	3.79	3.76	3.73	3.7	
							C16	N09	N3	C14	C7	C6	
13	1007									3.76	3.85	3.85	
										C19	C7	C6	
14	美拉加群999									3.66			
										C16			
15	1090												
16	1089												
17	1021						3.43			3.84			
							C4			C4			
18	1097									3.73			
										N4			

[3702]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	GLY 634				GLY 635	VAL 653					SER 654				
		C	CA	N		N	CB	CG1		O		C				
19	54							3.75								
								O09								
20	1042											3.36				
												O11				
21	2018											3.79				
												N3				
22	1031							3.58				3.77	3.56			
								C25				C01	C25			
23	1153							3.9								
								C4								
24	1025															
25	1012															
26	1078							3.49				3.66	3.48			
								C22				C22	N1			
27	1145							3.9								
								C29								
28	1050							3.74								
								C5								
29	1253							3.31								
								C08								
30	1257							3.36								
								C07								
31	1297							3.22								
								C26								
32	1304							3.27								
								C22								

[3703]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	GLY 634 C		GLY 634 CA		GLY 634 N		GLY 635 N		VAL 653 CB		VAL 653 CG1				VAL 653 O				SER 654 C			
33	1306																						
34	1307											3.47								3.79			
												C22								N1			
35	1328											3.23								3.62			
												C22								C16			
36	1334											3.55	3.81							3.72	3.79		
												C21	C11							C22	N3		
37	1335											3.83								3.71			
												C3								N3			
38	1338											3.33								3.89	3.76		
												C26								C21	N3		
39	1345																			3.84			
																				N1			
40	1351											3.3											
												C28											
41	1353											3.3											
												C22											
42	1367											3.35											
												C11											
43	1368											3.32											
												C39											
44	1371											3.43	3.87							3.9			
												C22	C11							C26			
45	1372											3.32											
												C22											
46	1373											3.34											
												C22											

[3704]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	GLY 634						GLY 635	VAL 653							SER 654		
		C		CA		N		N	CB	CG1			O			C		
47	1492									3.61						3.88		
										C18						N1		
48	1399									3.32						3.89	3.62	
										C25						C22	N3	
49	1406									3.27						3.59		
										C23						N4		
50	1433									3.71						3.88	3.89	
										C2						C2	N3	
51	14	3.52	3.74	3.81	2.57	3	3.12	2.33	3.52	3.71	3.44	3.77	3.45	3.71	3.57	3.67		
		C17	O7	C16	C17	O7	C15	C16	C17	C13	C16	N3	O3	C15	C16	C17		
52	1360																	
53	1450															3.81		
																C18		
54	1435																	
55	1441									3.38								
										C23								
56	1411									3.52								
										C22								
57	1149															3.68		
																N3		

[3705]

表A2-12: 范德华

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 654		TRP 655																					
		O		O		C			C			CA			CB			CD		CE2				
1	1129			3.64	3.75	3.56			3.7	3.25			3.26												
				C14	C13	O07			N10	O07			O07												
2	1034			3.88	3.71	3.64			3.42				3.4	3.87											
				C17	C16	O07			O07				O07	C05											
3	1024			3.71	3.66	3.5			3.28	3.66	3.76		3.23	3.89				3.84							
				O2	C19	C18			O2	C19	N3		O2	C1				C6							
4	1059			3.85	3.76	3.82			3.49	3.61			3.3												
				C21	C20	O2			O2	N1			O2												
5	1088			3.62	3.72	3.89			3.82	3.76	3.47	3.89	3.34												
				C24	C23	O07			C23	C22	O07	N01	O07												
6	1036			3.84	3.19	3.21	3.83		3.4	3.33	3.63	3.85	3.22												
				C22	C21	C20	C19		O29	C20	C19	C18	O29												
7	1081			3.83	3.49	3.84			3.88	3.67	3.5		3.31					3.48							
				C22	C21	C20			C21	C20	O05		O05					C16							
8	1063			3.75	3.48	3.77			3.62	3.22	3.89		3.25	3.42	3.65	3.84									
				C22	C21	O1			C22	O1	C7		O1	C7	C2	C1									
9	1065			3.61	3.73	3.89			3.46				3.35												
				C24	C23	O09			O09				O09												
10	1030			3.77	3.57	3.44			3.4	3.6	3.68		3.24												
				O2	C20	C19			O2	C20	N3		O2												
11	1037			3.5	3.68	3.8			3.85	3.3			3.2	3.69											
				C13	C12	O04			C12	O04			O04	C01											
12	1118			3.34	3.57	3.73			3.61	3.78	3.32							3.68							
				C17	C16	O1			C16	N3	O1							C13							
13	1007								3.31				3.13	3.89											
									O2				O2	C9											

[3706]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 654				TRP 655																					
		O				C				CA				CB				CD		CE2							
14	美拉加群999					3.73	3.57	3.89		3.79	3.85																
						C22	C21	C20		C22	O14																
15	1090					3.79	3.65	3.87			3.59	3.88	3.83		3.31												
						C14	C15	C16			O2	N2	C16		O2												
16	1089	3.57				3.82	3.61	3.77		3.55	3.76	3.84	3.84		3.39												
		C14				C20	C19	C18		O2	C20	C15	N3		O2												
17	1021	3.73	3.83	3.84	3.9	3.82	3.74	3.72	3.38	3.57	3.68	3.87			3.59												
		C9	C8	C7	C4	C11	O1	C4	C3	C2	O1	C4	C3		O1												
18	1097	3.76	3.75	3.59		3.67	3.59	3.76			3.79	3.8	3.34		3.27												
		C13	C14	C15		C17	C18	O2			N4	C17	O2		O2												
19	54	3.69	3.58			3.81	3.57	3.41			3.61																
		C03	C04			C02	C08	O09			C03																
20	1042	3.84	3.85	3.17		3.57					3.67	3.78	3.89	3.23		3.64	3.33										
		C10	C13	C15		C16					C15	C16	O05	O11		O05	O11										
21	2018	3.46	3.68	3.88		3.53	3.48	3.88			3.73	3.74	3.45			3.15											
		C16	C17	C18		C20	C21	O2			C20	N3	O2			O2											
22	1031	3	3.17	3.76	3.59	3.67	3.4	3.26			3.64	3.52	3.25	3.68		3.53											
		C01	C07	C20	C25	C20	C24	C25			C01	C20	C25	N06		N06											
23	1153	3.77	3.76			3.86	3.58				3.19					3.87	3.05										
		C10	C7			C3	O2				O2					C12	O2										
24	1025	3.51									3.68					3.84											
		C02									O26					O26											
25	1012	3.68	3.76	3.87		3.8					3.36					3.89	3.32										
		C12	C13	C14		O2					O2					C11	O2										
26	1078	3.59	3.48	3.62		3.67	3.39	3.5	3.87		3.71	3.88	3.42	3.48	3.55	3.52											
		C1	C16	C2		C20	C21	C22	O1		C17	C21	C22	N1	O1	O1											
27	1145	3.81	3.89	3.61		3.45	3.57	3.71			3.59	3.74	3.28			3.88	3.08		3.67								
		C1	C2	C23		C28	C29	O2			C29	N1	O2			C3	O2		C12								

[3707]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 654				TRP 655																			
		O				C				CA				CB				CD		CE2					
28	1050	3.72				3.47	3.31	3.74	3.85		3.77	3.48	3.89	3.66	3.47	3.23			3.9						
		C3				C5	C6	C7	O2		C4	C5	C6	N2	O2	O2			C17						
29	1253	3.82	3.83			3.8	3.82				3.41					3.31									
		C09	C12			N01	O17				O17					O17									
30	1257	3.73				3.86	3.76				3.57					3.36									
		C09				C06	N01				O17					O17									
31	1297	3.51				3.89					3.49					3.38									
		C20				N4					O1					O1									
32	1304	3.87	3.88	3.79		3.82	3.76	3.83			3.42					3.89	3.3								
		C1	C15	C16		C18	N4	O1			O1					C2	O1								
33	1306	3.71	3.08			3.58	3.72	3.71			3.69	3.68	3.67	3.35		3.33									
		C1	C16			C18	C19	O1			C16	C17	C18	O1		O1									
34	1307	3.74	3.79	3.73		3.56	3.4	3.61	3.64		3.84	3.59	3.79	3.3		3.33									
		C1	C15	C16		C20	C21	C22	O1		C17	C22	N3	O1		O1									
35	1328	3.79	3.65	3.44							3.73	3.45				3.4									
		C1	C15	C16							N3	O1				O1									
36	1334	3.82	3.77	3.58		3.51	3.74	3.69	3.81		3.6	3.88	3.42			3.31									
		C1	C15	C16		C20	C21	C22	O1		C21	N3	O1			O1									
37	1335	3.79	3.9	3.87		3.48	3.68	3.73			3.73	3.87	3.36			3.38			3.84						
		C7	C8	C9		C2	C3	O1			C3	N1	O1			O1			C15						
38	1338	3.86	3.88	3.81	3.84	3.82	3.84				3.4					3.9	3.32								
		C1	C19	C20	C26	N4	O1				O1					C2	O1								
39	1345	3.75				3.61	3.61	3.66			3.81	3.7	3.25			3.23									
		C24				C26	C27	O2			C26	N1	O2			O2									
40	1351	3.89	3.9	3.81	3.86	3.8	3.81				3.34					3.8	3.24								
		C1	C21	C22	C28	N4	O1				O1					C2	O1								
41	1353	3.86	3.89	3.82		3.8	3.72				3.3					3.77	3.22								
		C14	C15	C16		N4	O1				O1					C13	O1								

[3708]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 654				TRP 655															
		O				C				CA				CB		CD		CE2			
42	1367	3.87				3.81	3.73			3.29				3.71	3.22						
		C5				N3	O2			O2				C2	O2						
43	1368	3.85				3.89	3.71			3.29				3.81	3.27		3.52				
		C03				N34	O29			O29				C06	O29		C28				
44	1371	3.53	3.66	3.85		3.89	3.63	3.56	3.83	3.81	3.72	3.69	3.4								
		C1	C15	C16		C19	C20	C21	C22	O1	C22	N3	O1								
45	1372	3.9	3.89	3.77		3.85	3.88				3.48										
		C1	C3	C4		N3	O2				O2										
46	1373	3.83				3.84	3.77	3.84			3.44			3.87	3.34						
		C16				C18	N4	O1			O1			C2	O1						
47	1492	3.25	3.47	3.82		3.7					3.87	3.58	3.33	3.44							
		C14	C15	C16		O1					C15	N4	O1	O1							
48	1399	3.88	3.85			3.83	3.75	3.84			3.43			3.85	3.31		3.76				
		C17	C19			C21	N4	O2			O2			C16	O2		S1				
49	1406	3.88	3.76	3.88		3.81	3.72	3.87			3.84	3.89	3.38	3.84	3.13						
		C16	C17	C2		C19	N4	O1			C19	N3	O1	C3	O1						
50	1433	3.89	3.89	3.57	3.87	3.5	3.74	3.67	3.75		3.62	3.37		3.32							
		C10	C2	C8	C9	C1	C2	C7	O2		C2	O2		O2							
51	14	3.54	3.21			3.72					3.69			3.68							
		C12	C8			C9					O1			O1							
52	1360	3.89	3.85			3.9	3.85	3.82			3.44			3.36							
		C1	C21			C23	N4	O1			O1			O1							
53	1450	3.68	3.79			3.65	3.39	3.54	3.67		3.53	3.85	3.9	3.31		3.83	3.28				
		C16	C18			C18	C19	C23	O1		C18	C19	N3	O1		C1	O1				
54	1435	3.88	3.9	3.85		3.87	3.75	3.87			3.41					3.3					
		C1	C15	C16		C18	N4	O1			O1					O1					
55	1441	C4				3.88	3.77	3.77			3.34					3.8	3.25				
		3.85				C19	N4	O1			O1					C5	O1				

[3709]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	SER 654				TRP 655															
		O				C				CA				CB		CD		CE2			
56	1411	C1	C3			3.86	3.61			3.14				3.63	3.02						
		3.77	3.88			N4	O2			O2				C4	O2						
57	1149	C7	C9			3.82	3.83	3.87	3.88	3.73	3.51	3.61		3.88	3.24						
		3.34	3.69			C1	C2	C3	C6	C5	N3	O2		C12	O2						

表A2-13: 范德华

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	TRP 655												GLY 656							
		CE3		CH2	CZ2	CZ3		N		O				C				CA			
1	1129									3.54	3.9			3.54				3.47	3.66	3.66	
										C14	C13			N20				N20	C18	C15	
2	1034									3.77				3.63	3.7			3.84	3.83	3.86	
										C16				N19	O07			N19	C18	O07	
3	1024	3.9	3.5			3.86	3.86	3.78		3.59				3.53				3.54	3.57	3.58	
		C7	C6			C7	C6	C19		C18				N5				N5	C20	C17	
4	1059	3.66	3.57	3.23		3.84				3.88				3.28	3.83			3.4	3.69	3.85	
		C13	C9	C16		C13				C19				N5	C22			N5	C22	C20	
5	1088							3.78	3.7	3.77	3.72	3.75		3.75	3.56			3.75	3.67	3.89	
								C23	C22	C30	C24	C23		C28	N18			N29	C28	C27	
6	1036							3.58		3.2	3.48			3.48	3.83	3.88		3.82	3.64	3.56	3.75
								C20		C21	C20			N26	C25	C22		N26	C25	C22	C21
7	1081	3.23	3.86	3.9		3.67	3.82	3.83		3.8				3.27				3.28	3.54	3.83	
		C16	C15	C08		C16	C15	C20		C21				N26				N26	C25	C22	
8	1063	3.83	3.81							3.84				3.36				3.24	3.46	3.64	
		C15	C2							C21				N5				N5	C23	C20	
9	1065	3.6																3.88	3.74		
		C19																N28	C27		

[3710]

	氨基酸 MASP-2 ΔA# AA原子	TRP 655												GLY 656									
		CE3			CH2	CZ2	CZ3		N		O			C				CA					
10	1030								3.81		3.8	3.39		3.73				3.86					
									C20		C20	C19		N4				N4					
11	1037										3.25	3.64		3.7				3.69	3.79				
											C13	C12		N18				C17	C14				
12	1118	3.4	3.8	3.66		3.87	3.69		3.76		3.4	3.88		3.63				3.7	3.78	3.88			
		C13	C5	C4		C12	C13		C16		C17	C16		N4				N4	C21	C18			
13	1007	3.69					3.78							3.74				3.63	3.86				
		C14					C14							N5				N5	C3				
14	美拉加群 999	3.75									3.79	3.39		3.42				3.42	3.59	3.69			
		C6									C22	C21		N25				N25	C23	C20			
15	1090										3.81	3.79		3.82	3.86	3.44		3.74	3.5	3.37	3.44		
											C15	C24		C13	C22	N5		C13	C14	C22	N5		
16	1089		3.59								3.77	3.71		3.84	3.59			3.83	3.66	3.67	3.67		
			C10								C21	C19		C17	N5			C17	C18	C23	N5		
17	1021								3.88	3.61	3.31	3.6		3.76				3.72	3.55				
									C3	C4	C3	C2		N3				C1	C2				
18	1097										3.87	3.56		3.46				3.81	3.78	3.65			
											C17	C18		N6				C19	C22	N6			
19	54										3.7							3.86	3.66				
											C08							C14	N10				
20	1042	3.42	3.65		3.88		3.38	3.45						3.86	3.57	3.45	3.29	3.85	3.85	3.53	3.76	3.76	
		C24	C25		C25		C24	C25						C17	C20	N03	N21	O05	C17	C20	N21	N22	
21	2018	3.76							3.89		3.74	3.42		3.64					3.82	3.85	3.81		
		C11							C20		C20	C21		N4					C22	C25	N4		
22	1031	3.49					3.68		3.28		3.31	3.54		3.61									
		C15					C15		C25		C24	C25		N11									
23	1153	3.61	3.78								3.85							3.88					
		C17	C18								C3							N1					

[3711]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	TRP 655										GLY 656									
		CE3		CH2	CZ2	CZ3		N		O		C				CA					
24	1025											3.88	3.89								
												C18	N19								
25	1012											3.86	3.53			3.73	3.57				
												C17	N5			C17	N5				
26	1078	3.71	3.28			3.62	3.47	3.85	3.29	3.77	3.39	3.87	3.89			3.76	3.66				
		C13	C14			C13	C14	C21	C22	C20	C21	C5	O1			C19	C20				
27	1145	3.49						3.79		3.47	3.84	3.78	3.54			3.82	3.79	3.61			
		C12						C29		C28	C29	N3	N5			C27	C30	N5			
28	1050	3.84	3.5			3.81		3.74		3.56	3.09	3.54	3.6			3.7	3.77	3.46			
		C15	C17			C17		C5		C5	C6	N4	N5			C10	C7	N4			
29	1253	3.61				3.71						3.85	3.52			3.67	3.52				
		C24				C24						C02	N07			C02	N07				
30	1257	3.87		3.74		3.77						3.72	3.39			3.63	3.88	3.45			
		C23		C28		C28						C02	N08			C02	N01	N08			
31	1297	3.54		3.86		3.38	3.7					3.88	3.65			3.59	3.44				
		C7		C8		C7	C8					N1	N5			C23	N5				
32	1304	3.78				3.68						3.82	3.56			3.61	3.49				
		C13				C13						C19	N5			C19	N5				
33	1306	3.87	3.44	3.84		3.66	3.27	3.85	3.78	3.79	3.75	3.54				3.61					
		C10	C9	C10		C10	C9	C16	C18	C18	C19	N5				N5					
34	1307	3.75				3.76		3.87	3.48	3.57	3.3	3.85				3.7	3.64	3.78			
		C9				C9		C21	C22	C20	C21	C22				C19	C20	C23			
35	1328	3.49				3.53								3.67	3.31	3.53	3.76	3.41			
		C13				C13								C19	N5	C19	N4	N5			
36	1334	3.66				3.67		3.68		3.68	3.38					3.78	3.85	3.58			
		C13				C13		C21		C20	C22					C19	C23	N5			
37	1335	3.84	3.39			3.7		3.82		3.44	3.9	3.51				3.86	3.6				
		C13	C15			C15		C3		C2	C3	N6				C23	N6				

[3712]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	TRP 655												GLY 656									
		CE3		CH2	CZ2	CZ3		N		O				C				CA					
38	1338	3.83				3.74		3.9						3.86	3.56			3.75	3.57				
		C9				C9		C26						C23	N5			C23	N5				
39	1345									3.77	3.52			3.74				3.83	3.52	3.63	3.51		
										C26	C27			N6				C27	C28	C31	N6		
40	1351													3.84	3.45			3.62	3.37				
														C25	N5			C25	N5				
41	1353													3.77	3.44			3.68	3.5				
														C19	N5			C19	N5				
42	1367	3.89				3.86								3.8	3.49			3.78	3.61				
		C21				C21								C8	N4			C8	N4				
43	1368	3.52				3.87								3.72	3.46			3.67	3.55				
		C28				C28								C35	N38			C35	N38				
44	1371	3.78	3.63			3.7	3.68	3.86	3.54	3.56	3.42			3.84				3.52	3.69				
		C10	C9			C10	C9	C21	C22	C20	C21			N2				C19	C20				
45	1372	3.54				3.48								3.73	3.47			3.6	3.49				
		C17				C17								C9	N4			C9	N4				
46	1373	3.65				3.57								3.82	3.52			3.68	3.53				
		C13				C13								C19	N5			C19	N5				
47	1492	3.74												3.72	3.31			3.72	3.65	3.47			
		C12												C23	N5			C21	C23	N5			
48	1399	3.89	3.49		3.65	3.42								3.73	3.41			3.61	3.44				
		C3	S1		S1	S1								C22	N5			C22	N5				
49	1406	3.7			3.84	3.51		3.85						3.84	3.54			3.62	3.46				
		C10			C10	C10		C23						C20	N5			C20	N5				
50	1433	3.59				3.73		3.68		3.75	3.44							3.88	3.67				
		C22				C22		C2		C1	C7							C5	N2				
51	14																	3.72					
																		C9					

[3713]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	TRP 655														GLY 656					
		CE3		CH2	CZ2	CZ3		N		O			C			CA					
52	1360											3.8	3.47			3.68	3.5				
												C24	N5			C24	N5				
53	1450							3.66		3.63	3.79	3.26				3.75					
								C18		C19	C22	C23				N5					
54	1435											3.82	3.49			3.72	3.55				
												C19	N5			C19	N5				
55	1441	3.65				3.75						3.85	3.55			3.75	3.6				
		C13				C13						C20	N5			C20	N5				
56	1411	3.6				3.57						3.86	3.89	3.6		3.82	3.7				
		C15				C15						C20	N3	N5		C20	N5				
57	1149									3.6	3.85	3.89	3.54	3.72	3.89	3.66	3.67	3.63	3.47		
										C1	C2	C2	C3	C8	N1	C2	C3	C8	N1		

表A2-14: 范德华

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	GLY 656								SER 657									
		N				O				C		CA		CB	N	O			OG
1	1129	3.87	3.77			3.3	3.39	3.79		3.8	3.75					3.84	3.56	3.63	
		C16	C15			C23	C09	C05		C23	N20					C24	C23	C16	
2	1034					3.69	3.27	3.51		3.51		3.68				3.9	3.56		
						C24	C09	C05		N19		N19				C18	C14		
3	1024	3.66	3.59	3.84		3.49	3.72			3.77						3.86	3.44		
		C18	C17	C16		C3	C2			N5						C30	C16		
4	1059	3.68	3.5			3.41	3.75	3.83		3.78	3.74				3.59	3.67	3.79		
		C21	C20			C9	C4	C3		N5	N3				C22	C22	C20		
5	1088	3.77	3.6	3.73		3.35	3.86			3.64					3.6	3.1	3.19		
		C27	C25	C24		C08	C06			N18					C28	C28	C27		

[3714]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	GLY 656										SER 657											
		N				O				C		CA		CB	N	O		OG					
6	1036	3.75	3.41	3.26	3.53	3.86	3.29	3.55				3.57		3.71			3.83	3.77	3.41				
		C23	C22	C21	C20	C19	C04	C02				N26		N26			C25	C25	C23				
7	1081	3.71	3.79	3.41	3.58			3.81				3.62		3.86				3.85					
		C25	C23	C22	C21			C02				N26		N26				C23					
8	1063	3.81	3.88	3.45	3.4	3.79	3.46	3.46	3.69	3.07		3.75						3.8	3.5				
		C23	C22	C21	C20	C19	C5	C4	C2	C1		N5						C23	C19				
9	1065	3.82	3.61	3.55			3.06	3.68	3.64									3.59					
		C27	C25	C24			C05	C04	C01									C17					
10	1030	3.77	3.78				3.65	3.84				3.82											
		C19	C18				C3	C2				N4											
11	1037	3.86	3.86				3.66	3.57	3.86			3.73						3.84	3.47				
		C14	C13				C22	C02	C01			N18						C17	C15				
12	1118	3.67	3.58				3.62	3.79				3.8						3.77					
		C18	C17				C4	C2				N4						C19					
13	1007	3.71					3.85					3.87						3.51					
		C3					C11					N5						C3					
14	美拉加群 999	3.9	3.72				3.25	3.81				3.68	3.77					3.8	3.55				
		C21	C20				C28	C6				C28	N25					C23	C19				
15	1090	3.83	3.74	3.8	3.41	3.38	3.88	3.83	3.16	3.87		3.7		3.57	3.77	3.41			3.46	3.78			
		C22	C15	C12	C13	C14	C1	C3	C4	C13		N5		N5	N4	C23			C13	C22			
16	1089	3.47	3.48	3.85			2.95					3.86							3.58				
		C17	C18	C19			C2					N5							C17				
17	1021	3.58	3.47	3.75			3.85	3.79				3.55											
		C1	C2	C3			C11	C12				N3											
18	1097	3.76	3.8				3.84	3.71	3.64	3.84		3.52		3.68				3.66	3.85	3.28			
		C18	C19				C1	C2	C3	C6		N6		N6				C22	C19	C20			

[3715]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	GLY 656												SER 657									
		N				O						C		CA		CB	N		O		OG
19	54	3.78	3.64									3.68					3.6	3.57			
		C02	C08									N15					C14	C14			
20	1042	3.67	3.76			3.47	3.39	3.85	3.7			3.53	3.49	3.75	3.73		3.79	3.3	3.69		
		C16	C17			C01	C02	C17	C18			N03	N21	N03	N21		C20	C18	C20		
21	2018	3.74	3.78			3.3						3.7		3.89				3.36	3.79		
		C21	C22			C9						N4		N4				C23	C25		
22	1031	3.76	3.82	3.83	3.76	3.3						3.7									
		C20	C21	C24	C25	C10						N11									
23	1153	3.75	3.82			3.79	3.56	3.66										3.39			
		C1	C2			C12	C13	C14										C1			
24	1025					3.46	3.54	2.68										3.58			
						C14	C17	C18										C07			
25	1012	3.64				3.85	3.11	3.54				3.81						3.55	3.41		
		C17				C1	C2	C3				N5						C17	C18		
26	1078	3.87	3.63	3.59	3.79	2.71															
		C18	C19	C20	C21	C5															
27	1145	3.61	3.62			3.47	3.8	3.59				3.83	3.75					3.74			
		C27	C28			C13	C3	C4				C13	N5					C26			
28	1050	3.74	3.68	3.89		3.89	3.65	3.53				3.79	3.76					3.62			
		C6	C7	C8		C12	C13	C15				N4	N5					C8			
29	1253	3.55				3.79	3.79	3.15				3.82						3.5	3.29		
		C02				C16	C20	C21				N07						C02	C03		
30	1257	3.53	3.88	3.9		3.8	3.04					3.85						3.52	3.39		
		C02	C03	C06		C03	C19					N08						C02	C03		
31	1297	3.65	3.78			3.79	3.66	3.29										3.64	3.37		
		C23	C24			C1	C4	C5										C23	C24		
32	1304	3.9	3.53			3.64	3.14											3.52	3.31		
		C18	C19			C5	C6											C19	C20		

[3716]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	GLY 656												SER 657									
		N				O				C		CA		CB	N		O		OG				
33	1306	3.86				3.83	3.78	3.62	3.14		3.86						3.61	3.64					
		C19				C2	C3	C5	C6		N5						C21	C23					
34	1307	3.8	3.54	3.54	3.85	3.87	3.49	3.11							3.73		3.55						
		C18	C19	C20	C21	C3	C5	C6							C23		C23						
35	1328	3.78	3.48	3.76		3.8	3.8	3.4	3.16		3.5						3.28	3.34					
		C18	C19	C20		C20	C3	C5	C6		N5						C19	C20					
36	1334	3.7	3.72			3.58	3.21																
		C19	C20			C5	C6																
37	1335	3.74	3.7			3.75	3.72				3.83	3.74	3.89				3.85	3.54					
		C1	C2			C11	C13				N3	N6	N6				C23	C6					
38	1338	3.57				3.85	3.64	3.21			3.89						3.48	3.26					
		C23				C3	C5	C6			N5						C23	C24					
39	1345	3.89	3.7	3.76		3.62	3.78										3.85	3.75	3.86				
		C26	C27	C28		C16	C5										C29	C7	C9				
40	1351	3.49				3.84	3.61	3.18			3.83						3.47	3.31					
		C25				C3	C5	C6			N5						C25	C26					
41	1353	3.55	3.87			3.81	3.44	3.33			3.87						3.52	3.28					
		C19	C20			C1	C4	C5			N5						C19	C20					
42	1367	3.54	3.87			3.78	3.71				3.82						3.52	3.32					
		C8	C9			C1	C9				N4						C8	C9					
43	1368	3.66				3.55	3.18	3.82	3.89		3.88						3.54	3.32					
		C35				C07	C09	C21	C36		N38						C35	C36					
44	1371	3.64	3.79			3.89	3.78	3.77	3.38		3.85	3.87											
		C19	C20			C2	C3	C5	C6		N2	C23											
45	1372	3.52				3.78	3.14				3.84						3.3	3.5					
		C9				C13	C14				N4						C8	C9					
46	1373	3.86	3.51	3.88		3.88	3.75	3.2			3.84						3.5	3.31					
		C18	C19	C20		C3	C5	C6			N5						C19	C20					

[3717]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子		GLY 656										SER 657									
			N				O				C		CA		CB	N	O		OG			
47	1492		3.56	3.73			3.69	3.79	3.37	3.38		3.79		3.82	3.69	3.53	3.84	3.51		3.75		
			C21	C22			C3	C4	C5	C6		N5		N7	N7	C23	C21	C23		C23		
48	1399		3.83	3.5	3.88		3.82	3.16				3.82					3.46	3.24				
			C21	C22	C23		C3	C4				N5					C22	C23				
49	1406		3.56				3.65	3.13				3.84					3.4	3.21				
			C20				C6	C7				N5					C20	C21				
50	1433		3.69	3.61			3.83	3.75	3.32													
			C1	C5			C12	C15	C16													
51	14		3.59	3.47													3.82	3.82				
			C10	C9													C10	C9				
52	1360		3.66				3.6	3.13									3.53	3.32				
			C24				C5	C6									C24	C25				
53	1450		3.61	3.62			3.89	3.65	3.65	3.78	3.28					3.89	3.58					
			C19	C20			C1	C2	C3	C4	C5					C24	C24					
54	1435		3.58				3.88	3.55	3.1			3.85					3.46	3.29				
			C19				C3	C5	C6			N5					C19	C20				
55	1441		3.61				3.24	3.08	3.89	3.79		3.88	3.88				3.49	3.28				
			C20				C10	C11	C6	C9		C11	N5				C20	C21				
56	1411		3.66				2.92	3.76	3.88	3.37		3.88	3.67				3.23	3.28				
			C20				C23	C5	C8	C9		C23	N5				C19	C20				
57	1149		3.72	3.5	3.8		3.78	3.66				3.68				3.51	3.75	3.15	3.44			
			C2	C3	C4		C14	C3				N2				C8	C2	C3	C8			

[3718]

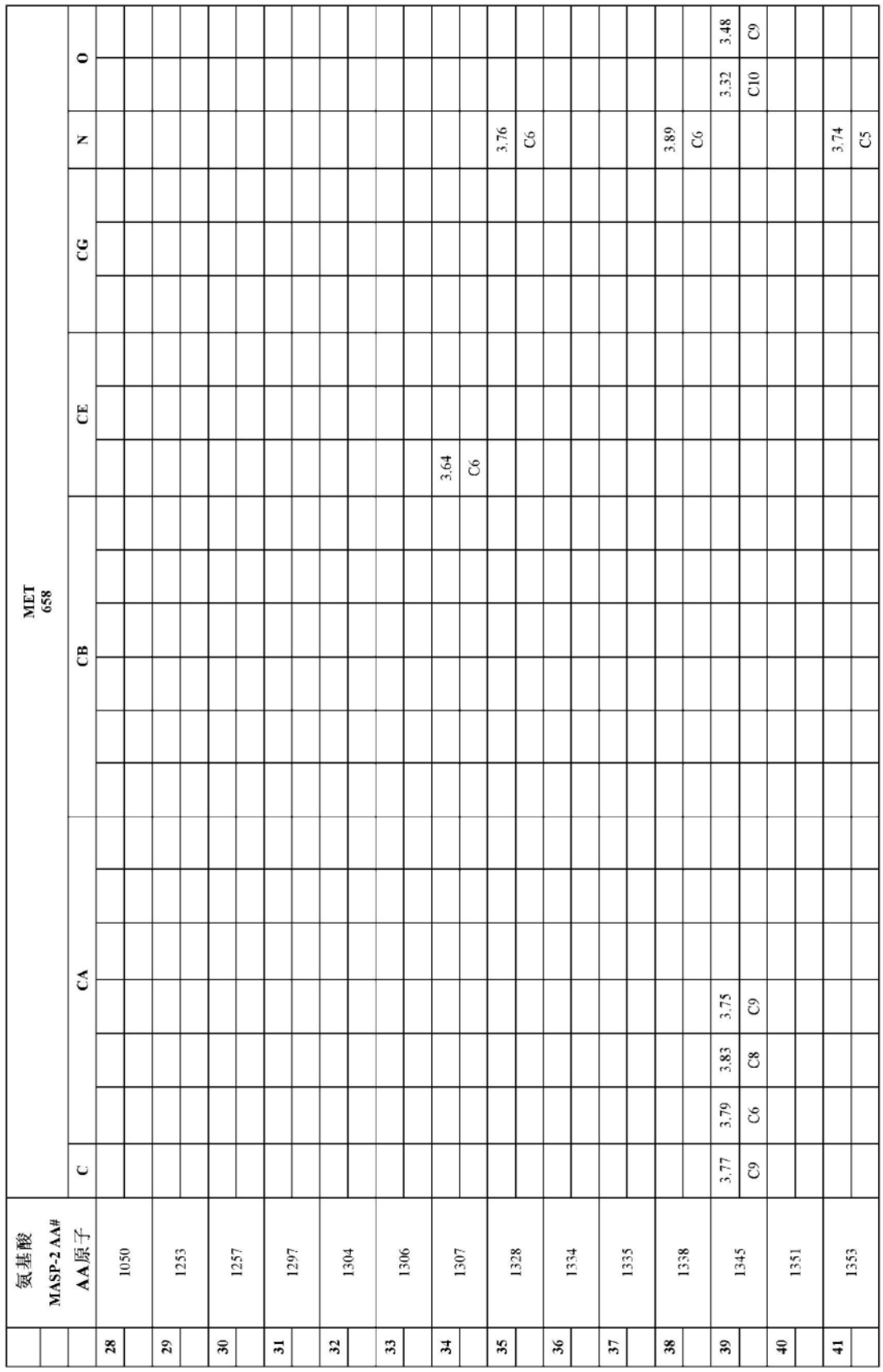
表A2-15: 范德华

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	MET 658 C	CA								CB						CE				CG				N		O	
1	1129																				3.89							
					O25			C24													O26							
2	1034		3.72					3.76																				
3	1024																											
4	1059																											
5	1088																											
6	1036																											
7	1081																											
8	1063																											
9	1065																								3.85			
																									C05			
10	1030																											
11	1037																											
12	1118																											
13	1007																											

[3719]

	氨基酸	MET 658																					
	MASP-2 AA#																						
	AA原了	C	CA						CB						CE			CG			N	O	
14	美拉加群 999		3.83															3.84			3.52		
			C28															O30			C28		
15	1090																						
16	1089																						
17	1021		3.74																				
			N3																				
18	1097																				3.69		
																					C3		
19	54																						
20	1042																						
21	2018																						
22	1031																						
23	1153														3.86			3.79					
															C28			C28					
24	1025																				3.41		
																					C18		
25	1012																				3.86		
																					C2		
26	1078																				3.72		
																					C5		
27	1145	3.81	3.81	3.87	3.58	3.28	3.84		3.46	3.2	3.28	3.59	3.8	3.74	3.3	3.23	3.33				3.68	3.44	3.56
		C17	C13	C15	C16	C17	C18		C16	C17	C18	C19	C20	C21	C19	C20	O1				C13	C17	C18

[3720]



	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	MET 658 C	CA					CB						CE						CG						N			O		
28	1050																														
29	1253																														
30	1257																														
31	1297																														
32	1304																														
33	1306																														
34	1307															3.64															
																C6															
35	1328																									3.76					
																										C6					
36	1334																														
37	1335																														
38	1338																									3.89					
																										C6					
39	1345																												3.32		3.48
		3.77	3.79	3.83	3.75																								C10		C9
		C9	C6	C8	C9																										
40	1351																														
41	1353																									3.74					
																										C5					

[3721]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	MET 658 C	CA				CB				CE			CG			N	O	
42	1367																		
43	1368																3.65 C09		
44	1371																3.83 C6		
45	1372																		
46	1373																		
47	1492																		
48	1399																		
49	1406																		
50	1433																		
51	14														3.37 C2				
52	1360																		
53	1450																		
54	1435																3.89 C6		
55	1441	3.71 C11															3.61 C11		

[3722]

	氨基酸 MASP-2 AA#	MET 658																					
	AA原子	C	CA						CB						CE			CG			N	O	
56	1411		3.8	3.79	3.47																3.56		
			C23	C25	O3																C23		
57	1149																	3.69	3.58	3.74			
																		C15	C16	C21			

表A2-16: 范德华

	氨基酸 MASP-2 AA#	Met 658	ASN 659	CYS 660										GLN 665		GLY 667				TYR 669		
	AA原子	SD	C	CA			CB		SG					CD	OE1	C	CA		N	CZ	CE1	CE2
1	1129			3.55			3.54	3.71	3.43	3.45	3.35	3.63			3.68		3.36					
				N19			N19	C18	N20	C18	C16	C15			C18		N19					
2	1034													3.78	3.47		3.32					
														N19	C18		N20					
3	1024																3.47					
																	N4					
4	1059			3.72													3.68					
				N6													N4					
5	1088			3.86			3.84	3.78									3.35					
				C28			N29	C28									N31					
6	1036		3.7	3.63													3.44					
			N26	N26													N27					
7	1081																3.86					
																	N27					
8	1063																3.76					
																	N4					
9	1065	3.64							3.78								3.48					
		C05							N28								N29					

[3723]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	Met 658 SD	ASN 659 C	CYS 660 CA		CB		SG		GLN 665 CD	OE1	GLY 667 C	CA	N	TYR 669 CZ	CE1	CE2
10	1030			3.74			3.76	3.5					3.44				
				N4			N4	C17					N5				
11	1037			3.6									3.46				
		3.51		N18									N19				
12	1118	N1		3.84									3.53				
				N4									N5				
13	1007																
14	美拉加群 999												3.49				
													N24				
15	1090																
16	1089			3.49		3.66							3.35	3.73			
				N5		N5							C22	N4			
17	1021												3.7		3.82	3.89	
													C11		C11	C11	
18	1097			3.85									3.5				
				N6									N5				
19	54					3.75		3.22	3.67				3.84	3.42	3.87		
						N15		C14	N15				C12	N11	C12		
20	1042												3.87				
													N22				
21	2018			3.84						3.66	3.47		3.4				
				N4						N4	C25		N5				
22	1031																
23	1153						3.8	3.62					3.31				
							C8	N1					N2				

[3724]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	Met 658	ASN 659	CYS 660							GLN 665		GLY 667			TYR 669			
		SD	C	CA		CB		SG			CD	OE1	C	CA	N	CZ	CE1	CE2	
24	1025			3.78															
				N09															
25	1012							3.7	3.68	3.53									
								C17	C18	N5									
26	1078												3.67	3.46		3.47	3.49		
													C11	C11		C11	C11		
27	1145							3.83	3.83					3.33					
								C30	N4					N4					
28	1050							3.78						3.27					
								C8						N3					
29	1253							3.55	3.6	3.33									
								C02	C03	N07									
30	1257			3.83															
				N08															
31	1297																		
32	1304							3.86											
								N5											
33	1306			3.65	3.21	3.63	3.61	3.02	3.42										
				C23	N4	N5	C23	N4	N4										
34	1307								3.66				3.89	3.63		3.44	3.67	3.8	
									C23				C11	C11		C11	C11	C11	
35	1328			3.42			3.61	2.92											
				N5			C19	N5											
36	1334								3.75					3.65	3.65		3.69		
									N4					C23	C11		C11		
37	1335								3.64				3.9	3.45					
									C6				N6	N5					

[3725]

	氨基酸 MASP-2 AA#	Met 658	ASN 659	CYS 660						GLN 665		GLY 667		TYR 669		
	AA原子	SD	C	CA		CB		SG		CD	OE1	C	CA	N	CZ	CE1	CE2
38	1338						3.83										
							N5										
39	1345			3.69			3.8	3.34	3.87	3.6	3.7	3.85	3.56		3.68				
				N6			C10	C29	C31	C9	N6	N6	C31		N5				
40	1351						3.68	3.66	3.55										
							C25	C26	N5										
41	1353																		
42	1367																		
43	1368			3.74		3.36													
				N38		N38													
44	1371						3.55	3.78	3.8						3.67		3.34	3.64	3.71
							N5	N4	N6						Cl1		Cl1	Cl1	Cl1
45	1372			3.82		3.54													
				N4		N4													
46	1373						3.82												
							N5												
47	1492			3.9	3.72									3.65					
				C23	N7									N6					
48	1399																		
49	1406			3.78															
				N5															
50	1433													3.7	3.69		3.58	3.83	
														C6	Cl1		Cl1	Cl1	
51	14	3.82																	
		C2																	

[3726]

	氨基酸 MASP-2 AA# AA原子	Met 658	ASN 659	CYS 660								GLN 665		GLY 667			TYR 669			
		SD	C	CA		CB		SG				CD	OE1	C	CA	N	CZ	CE1	CE2	
52	1360																			
53	1450			3.77				3.39						3.6	3.72		3.56	3.77	3.9	
				C24				C24						C22	C11		C11	C11	C11	
54	1435			3.88				3.88												
				N5				N5												
55	1441							3.78												
								N5												
56	1411			3.73				3.56												
				N5				N5												
57	1149			3.39		3.76								3.19						
				N2		N2								N1						

[3727]

表A3

#	化合物	构造	分辨率 [Å]	空间群	单位晶胞参数
1	美拉加群 999	CCP2-SP	2.31	C121	a = 72.6, b = 40.8, c = 103.4, beta=98.45
2	1129	CCP2-SP	1.90	C2221	a = 41.1, b = 72.5, c = 267.1
3	1088	CCP2-SP-HIS	1.17	P1211	a = 40.82, b = 76.72, c = 50.53, b=105.09
4	1036	CCP2-SP-HIS	1.69	P1211	a = 40.59, b = 75.96, c = 50.87, a = 90, b = 105.21, c = 90.0
5	1024	CCP2-SP	2	C121	a = 72.34, b = 41.26, c = 110.59, a=90.0, b=106.2, g=90.0
6	1037	CCP2-SP	1.88	P65	a = 41.61, b = 41.61, c = 326.15, a=90, b=90, g=120
7	1081	CCP2-SP	2.5	P1	a = 39.62, b = 41.69, c = 51.34, a=78.25, b=86.48, g=64.20
8	1065	CCP2-SP-HIS	1.70	P212121	a = 40.64, b = 50.83, c = 137.20, a=90, b=90, g=90
9	1034	CCP2-SP-HIS	2.7	P6122	a = 83.29, b = 83.29, c = 150.80, a=90, b=90, g=120
10	1059	CCP2-SP-HIS	1.90	I222	a = 73.62, b = 99.42, c = 105.36, a=90, b=90, g=90
11	1030	CCP2-SP-HIS	1.8	I222	a = 74.04, b = 99.58, c = 106.24, a=90, b=90, g=90
12	1118	CCP2-SP-HIS	1.20	P1	a = 39.64, b = 42.06, c = 51.38, a=78.45, b=86.21, g=63.56
13	1063	CCP2-SP-HIS	2.5	P1	a = 39.34, b = 41.65, c = 51.18, a=77.87, b=85.71, g=63.57
14	1007	CCP2-SP-HIS	2.50	P1	a = 41.13, b = 41.23, c = 119.53, a=87.46, b=82.51, g=61.13
15	1090	CCP2-SP-HIS	2.3	P21	a = 40.50, b = 76.50, c = 50.64, a=90, b=105.24, g=90
16	1089	CCP2-SP-HIS	1.10	P21	a = 40.64, b = 76.04, c = 50.67, a=90, b=105.31, g=90
17	1021	CCP2-SP-HIS	2.3	C2221	a = 72.14, b = 40.68, c = 102.91, a=90, b=98.14, g=90
18	1097	CCP2-SP-HIS	1.90	P21	a = 55.54, b = 75.63, c = 71.86, a=90, b=102.69, g=90
19	1297	CCP2-SP-HIS	2	P1	a = 50.63, b = 99.39, c = 138.7, a=90.17, b=90.24, g=90.16
20	1304	CCP2-SP-HIS	1.30	P212121	a = 51.70, b = 71.61, c = 79.83, a=90, b=90, g=90
21	1306	CCP2-SP-HIS	2	P61	a = 84.11, b = 84.11, c = 156.08, a=90.00, b=90.00, g=90.00

[3728]

#	化合物	构造	分辨率 [Å]	空间群	单位晶胞参数
22	1307	CCP2-SP-HIS	1.54	P212121	a = 51.24, b = 71.10, c = 79.16, a=90, b=90, g=90
23	1328	CCP2-SP-HIS	2.71	P1211	a = 75.44, b = 128.52, c = 84.66, a=90, b=108.58, g=90
24	1334	CCP2-SP-HIS	1.67	P1	a = 39.52, b = 41.90, c = 51.02, a=78.01, b=85.84, g=63.92
25	1335	CCP2-SP-HIS	1.5	P212121	a = 38.06, b = 68.48, c = 117.67, a=90, b=90, g=90
26	1338	CCP2-SP-HIS	1.49	P1	a = 40.54, b = 41.78, c = 53.96, a=86.44, b=81.35, g=61.04
27	1345	CCP2-SP-HIS	2	P61	a = 84.12, b = 84.12, c = 156.10, a=90.00, b=90, g=120
28	1351	CCP2-SP-HIS	2.00	P212121	a = 60.80, b = 62.80, c = 93.87, a=90.00, b=90.00, g=90.00
29	1353	CCP2-SP-HIS	1.2	P212121	a = 51.36, b = 71.52, c = 81.32, a=90, b=90, g=90
30	1367	CCP2-SP-HIS	1.54	P212121	a = 51.60, b = 71.42, c = 79.38, a=90, b=90, g=90
31	1368	CCP2-SP-HIS	1.38	P212121	a = 51.63, b = 71.60, c = 79.19, a=90, b=90, g=90
32	1371	CCP2-SP-HIS	2.30	C121	a = 73.03, b = 41.12, c = 108.70, a=90, b=106.51, g=90
33	1372	CCP2-SP-HIS	1.3	P212121	a = 51.71, b = 71.71, c = 79.67, a=90, b=90, g=90
34	1373	CCP2-SP-HIS	1.40	P212121	a = 51.65, b = 71.58, c = 79.78, a=90, b=90, g=90
35	1492	CCP2-SP-HIS	2.2	P61	a = 83.60, b = 83.60, c = 154.39, a=90, b=90, g=120
36	1399	CCP2-SP-HIS	1.50	P212121	a = 51.64, b = 71.47, c = 79.62, a=90, b=90, g=90
37	1406	CCP2-SP-HIS	1.84	P212121	a = 51.55, b = 71.49, c = 79.77, a=90, b=90, g=90
38	54	CCP2-SP-HIS	1.85	P212121	a = 37.76, b = 68.38, c = 118.06, a=90, b=90, g=90
39	2018	CCP2-SP	1.48	P212121	a = 51.43, b = 71.49, c = 79.01, a=90, b=90, g=90
40	1031	CCP2-SP-HIS	3.00	P4212	a = 142.10, b = 142.10, c = 174.33, a=90, b=90, g=90
41	1153	CCP2-SP-HIS	2.3	P6122	a = 83.05, b = 83.05, c = 149.46, a=90, b=90, g=120
42	1025	CCP2-SP-HIS	2.45	P1	a = 50.279, b = 99.140, c = 138.454, a=90.01, b=90.01, g=90.00
43	1012	CCP2-SP-HIS	1.8	P212121	a = 50.71, b = 102.21, c = 137.53, a=90, b=90, g=90
44	1078	CCP2-SP-HIS	2.90	P1211	a = 92.20, b = 180.97, c = 196.95, a=90, b=92.5, g=90

[3729]

#	化合物	构造	分辨率 [A]	空间群	单位晶胞参数
45	1145	CCP2-SP-HIS	1.9	P212121	a = 38.23, b = 68.15, c = 117.16, a=90, b=90, g=90
46	1050	CCP2-SP-HIS	2.50	P212121	a = 37.80, b = 67.96, c = 116.92, a=90, b=90, g=90
47	1253	CCP2-SP	1.3	P212121	a = 51.30, b = 71.56, c = 79.40, a=90, b=90, g=90
48	1257	CCP2-SP	1.10	P1211	a = 40.86, b = 75.91, c = 51.05, a=90, b=105.47, g=90
49	14	CCP2-SP-HIS	1.8	P212121	a = 37.94, b = 69.14, c = 117.53, a=90, b=90, g=90
50	1042	CCP2-SP-HIS	2.25	P31	a = 83.758, b = 83.758, c = 153.239, a=90.00, b=90.00, g=120.00
51	1433	CCP2-SP-HIS	1.4	P212121	a = 51.62, b = 71.81, c = 79.86, a=90, b=90, g=90
52	1360	CCP2-SP-HIS	1.40	P212121	a = 51.71, b = 71.95, c = 82.20, a=90, b=90, g=90
53	1450	CCP2-SP-HIS	1.4	P212121	a = 51.73, b = 71.79, c = 79.73, a=90, b=90, g=90
54	1435	CCP2-SP-HIS	1.50	P212121	a = 51.66, b = 71.54, c = 79.96, a=90, b=90, g=90
55	1441	CCP2-SP-HIS	1.40	P212121	a = 51.48, b = 71.24, c = 79.57, a=90, b=90, g=90
56	1411	CCP2-SP-HIS	1.60	P212121	a = 51.51, b = 71.35, c = 79.80, a=90, b=90, g=90
57	1149	CCP2-SP-HIS	2.8	P 61 2 2	a=80.11, b= 80.11 c= 150.17, a= 90 b= 90 c=120

[3730]

表A4

表A4-1：配体-药效团元素距离

	药效团元素	C2	C3	C4	C5	C6	C7	CA1	CA2	CA3	CA4	CA5	CA6
	化合物												
1	14	0	0	0	0	0	0	1.47	0	0	0	0	1.68
2	999_1	2.69	0	0	0	0	0	0.48	0	0	0	0	0
3	999_2_A	2.87	0	0	0	0	0	0.6	0	0	0	0	0
4	999_2_B	2.86	0	0	0	0	0	0.57	0	0	0	0	0
5	54_A	0	4.06	0	0	0	0	0.6	0	0	0	0	0
6	54_B	4	0	0	0	0	0	0.49	0	0	0	0	0
7	1129	3.15	0	0	0	0	0	0.35	0	0	0	0.67	0
8	1034	2.4	0	0	0	0	0	0.28	0	0	0	0.98	0
9	1024	0	0	0	0	0	0	0.4	0.33	0	0	0	0
10	1042_1	1.81	0	0	0	0	0	0.87	0.48	0	0	0	0
11	1042_2	1.33	0	0	0	0	0	0.5	0.72	0	0	0	0
12	1042_3	2.05	0	0	0	0	0	0.5	1.65	0	0	0	0
13	2018	0	9.61	0	0	0	0	0.54	0	0	0	1.25	1.35
14	1059	1.86	0	0	0	0	0	1.27	0.8	0	0	0	0
15	1088_A	1.75	0	0	0	0	0	0.4	0	0	0	0.39	0
16	1088_B	1.93	0	0	0	0	0	0.62	0.2	0	0	0	0
17	1036_1	0	0	0	0	0	0	0.35	0	0	0	1	0
18	1036_2_1	0	0	0	0	0	0	0.47	0	0	0	0.78	0
19	1036_2_2	0	0	0	0	0	0	0.54	0	0	0	1.25	0
20	1081	0	0	1.99	0	0	0	0.48	0.76	0	0	0	0
21	1063	0.48	0	0	0	0	0	0.3	0.85	0	0	0	0
22	1065	0.11	0	0	0	0	0	0.88	0.1	0	0	0	0
23	1030_A	0	0	0	0	0	0	0.34	0	0	0	4.24	3.19
24	1030_B	0	0	0	0	0	0	0.39	0	0	0	1.57	0

[3731]

	药效团元素	C2	C3	C4	C5	C6	C7	CA1	CA2	CA3	CA4	CA5	CA6
25	1037	0	0	0	0	0	0	0.27	0	0	0	1.21	0
26	1118	0	0	2.54	0	1.17	0	0.43	0.69	0	0	0	0
27	1090	0	0	0	0	0	0	0.98	0	0	0	0.91	0
28	1007_1	0	0	0	0	0	0	0.35	0.77	0	0	0	0
29	1007_2	0	0	0	0	0	0	0.59	0.86	0	0	0	0
30	1149	0	0	3.8	0	0	0	0.35	0	0	1.47	0	4.96
31	1021_A	0	0	0	0.53	0	0	1.4	0	0	0	3.03	0
32	1021_B	0	0	0	0.45	0	0	1.36	0.48	0	0	0	0
33	1097_1	0.69	0	0	0	0	0	0.29	0	0	0	0.98	0
34	1097_2	0.72	0	0	0	0	0	0.32	0	0	0	1.1	0
35	1031_1	0	0	0	0.34	0	0	1.42	0.36	0	0	0	0
36	1031_2	0	0	0	0.41	0	0	1.56	0.6	0	0	0	0
37	1031_3	0	0	0	0.48	0	0	1.56	0.44	0	0	0	0
38	1031_4	0	0	0	0.3	0	0	1.41	0.5	0	0	0	0
39	1153_A	8.69	0	0	0	0	0	0.43	0.34	4.19	0	0	0
40	1153_B	10.14	0	0	0	0	0	0.39	0.58	0	0	6.17	0
41	1025_1	0.84	0	0	0	0	0	0.49	0.53	0	0	0	0
42	1025_2	0.79	0	0	0	0	0	0.98	0.18	0	0	0	0
43	1025_3	0.49	0	0	0	0	0	0.81	0.86	0	0	0	0
44	1025_4	0.51	0	0	0	0	0	0.28	0.97	0	0	0	0
45	1025_5	0.67	0	0	0	0	0	0.62	0.37	0	0	0	0
46	1025_6	0.52	0	0	0	0	0	1.03	0.55	0	0	0	0
47	1089_A	0	0	0	0	0	0	1	0.89	0	0	0	0
48	1089_B	0	0	0	0	0	0	0.99	0	0	0	1.16	0
49	1012_1	0	0	0	0	0	0	0.4	0	0	0	1.27	0
50	1012_2	0	0	0	0	0	0	0.44	0	0	0	0.94	0
51	1078_1	0.69	0	0	0.4	0	0	1.58	0.48	0	0	0	0
52	1078_10	0.49	0	0	0.3	0	0	1.34	0.49	0	0	0	0

[3732]

	药效团元素	C2	C3	C4	C5	C6	C7	CA1	CA2	CA3	CA4	CA5	CA6
53	1078_11	0.6	0	0	0.41	0	0	1.64	0.64	0	0	0	0
54	1078_12	0.4	0	0	0.52	0	0	1.43	0.64	0	0	0	0
55	1078_13	0.58	0	0	0.47	0	0	1.62	0.73	0	0	0	0
56	1078_14	0.74	0	0	0.47	0	0	1.61	0.8	0	0	0	0
57	1078_15	0.81	0	0	0.43	0	0	1.56	0.65	0	0	0	0
58	1078_16	0.64	0	0	0.42	0	0	1.49	0.49	0	0	0	0
59	1078_2	0.61	0	0	0.46	0	0	1.55	0.61	0	0	0	0
60	1078_3	0.43	0	0	0.45	0	0	1.53	0.27	0	0	0	0
61	1078_4	0.67	0	0	0.52	0	0	1.62	0.59	0	0	0	0
62	1078_5	0.71	0	0	0.42	0	0	1.76	0.6	0	0	0	0
63	1078_6	1.09	0	0	0.48	0	0	1.31	0.65	0	0	0	0
64	1078_7	0.64	0	0	0.61	0	0	1.69	0.55	0	0	0	0
65	1078_8	0.85	0	0	0.78	0	0	1.67	0.92	0	0	0	0
66	1078_9	0.67	0	0	0.46	0	0	1.62	0.56	0	0	0	0
67	1145_A	0	0	0	0	0	0	0.47	0.41	1.22	0	0	0
68	1145_B	0	0	0	0	0	0	0.47	0.41	1.22	0	0	0
69	1050	6.95	0	0	0	0	0	0.57	0.33	0	0	0	0
70	1253	0.28	0.07	0	0	0	0	0.59	0.23	0	0	0	0
71	1257	0	0.1	0	0	0.53	0	0.65	0	0	0	1.2	0
72	1297_1	0.34	0.3	0	0	0	0	0.39	0.19	0	1.24	0	0
73	1297_2	0.34	0.17	0	0	0	0	0.47	0.22	0	1.25	0	0
74	1297_3	0.28	0.23	0	0	0	0	0.33	0.22	0	0.94	0	0
75	1297_4	0.31	0.18	0	0	0	0	0.48	0.24	0	0.98	0	0
76	1297_5	0.24	0.29	0	0	0	0	0.44	0.07	0	1.22	0	0
77	1297_6	0.33	0.4	0	0	0	0	0.36	0.24	0	1.14	0	0
78	1304	0	0.09	0	0	0	0	0.56	0.23	0	0	0	0
79	1306_1	0	0	0	0	0	0	0.05	0.6	0	0	0	0
80	1306_2	0	0	0	0	0	0	0.74	1.14	0	0	0	0

[3733]

	药效团元素	C2	C3	C4	C5	C6	C7	CA1	CA2	CA3	CA4	CA5	CA6
81	1307	0	0	0	0.37	0	0.76	1.55	0.17	0	0	0	0
82	1328_1	0	0.4	0.76	0	0	0	0.49	0.5	0	0	0	0
83	1328_2	0	0.15	1.28	0	0	0	0.41	0.43	0	0	0	0
84	1328_3	0	0.21	1.76	0	0	0	0.4	0.48	0	0	0	0
85	1328_4	0	0.18	1.86	0	0	0	0.5	0.3	0	0	0	0
86	1334	0	0	0	0.34	0	0	1.04	0.7	0	0	0	0
87	1335	0	0	0	0	0	0	0.38	0.56	0	0	0	0
88	1338	0	0.12	0	0	0	0	0.55	0.59	0	1.21	0	0
89	1345_1	0	0	0	0	0	0	0.51	1.2	1.44	0	0	0
90	1345_2	0	0	0	0	0	0	0.45	0.89	1.13	0	0	0
91	1351	0	0.12	0	0	0	0	0.57	0.8	0	3.3	0	0
92	1353	0.58	0.13	0	0	0	0	0.61	0.5	0	0	0	0
93	1360	0	0.11	0	0	0	0	0.57	2.35	0	0	1.11	0
94	1367	0	0.13	0	0	0	0	0.5	0.57	0	0	3.27	0
95	1368	0	0.16	0	0	0	0	0.62	0.95	0	0	2.23	0
96	1371	0	0	0	0.48	0	0	0.58	0.46	0	0	0	0
97	1372_A	0	0.09	1.91	0	0	0	0.55	0.47	0	0	0	0
98	1372_B	0	0.1	0	0	1.46	0	0.57	1.41	0	0	0	0
99	1373	0	0.08	0	0	0	0	0.56	0.54	0	0	2.5	0
100	1492	2.91	0	0	0	0	0	1.7	0	0	0	0.84	0
101	1399	0	0.14	0	0	0	0	0.59	0.85	0	2.39	0	0
102	1406	0	0.12	0	0	0	0	0.56	0.42	0	1.59	0	0
103	1411	0.42	0.32	0	0	0	0	0.71	0.52	0	0	0	0
104	1433	0.26	0	0	0.2	0	0	0.98	0.18	0	0	0	0
105	1435	0	0.15	1.37	0	0.38	0	0.6	0.8	0	0	0	0
106	1441	0.54	0.17	0	0	0	0	0.64	0.64	0	0	0	0
107	1450_A	0	0	0	0.34	0	0.72	1.03	0.4	0	0	0	0
108	1450_B	0	0	0	1.67	0	1.3	0.94	1.24	0	0	0	0

[3734]

表A4-2：配体-药效团元素距离

	药效团元素	H1	H2	H3	H4	N1	N2	O1	O2	O3	O4
	化合物										
1	14	0	4.66	0	1.82	0	0	3.89	0.46	0	0
2	999_1	0	0	4.95	3.36	1.77	0.72	1.53	0.41	0	0
3	999_2_A	0	0	4.85	3.24	1.71	0.89	1.86	0.53	0	0
4	999_2_B	0	0	4.73	3.33	1.63	1.1	1.77	0.77	0	0
5	54_A	0	0	5.03	0	0	0	0	0	0	3.96
6	54_B	0	0	4.44	0	0	0	0	0	0	3.94
7	1129	0	0	1.34	3.79	1.8	1.8	0.39	0.58	0	0
8	1034	0	0	1.08	3.56	1.87	0.86	0.39	0.49	0	0
9	1024	0	0	4.93	3.21	1.74	0.59	0.4	0.4	0	0
10	1042_1	0	0	5.4	3.08	1.3	0.56	2.71	0.67	0	0
11	1042_2	0	0	5.3	3.52	1.61	1.72	3.1	0.75	0	0
12	1042_3	0	0	6.42	4.11	1.45	1.33	0	1.19	0	0
13	2018	0	0	7.09	1.03	2.16	0	2.54	2.38	0	0
14	1059	0	0	4.5	3.89	1.27	0.41	0.82	0.49	0	0
15	1088_A	0	0	3.41	5	0.89	0.36	0.57	0.41	0	0
16	1088_B	0	0	3.63	5.04	1.15	0.49	0.72	0.37	0	0
17	1036_1	0	0	5.87	3.25	1.78	0.45	0.38	0.34	0	0
18	1036_2_1	0	0	4.76	3.7	2.16	0.81	0.74	0.45	0	0
19	1036_2_2	0	0	5.81	3.32	2.08	0.66	0.8	0.68	0	0
20	1081	0	0	5.53	3.48	1.57	0.21	0.28	0.45	0	0
21	1063	0	0	4.66	3.47	1.56	1.21	0.6	0.68	0	0
22	1065	0	0	4.27	4.71	0.96	0.26	0.31	0.26	0	0
23	1030_A	0	0	3.05	3.42	1.55	0	0.5	0.57	0	0
24	1030_B	0	0	3.03	3.19	1.49	0	0.96	0.61	0	0
25	1037	0	0	3.03	3.2	1.98	0	0.66	0.53	0	0

[3735]

	药效团元素	H1	H2	H3	H4	N1	N2	O1	O2	O3	O4
26	1118	0	0	5.69	3.5	1.59	0.32	0.25	0.55	0	0
27	1090	0	0	5.6	0.54	1.59	0.46	0.53	0.47	0	0
28	1007_1	0	0	4.59	2.28	1.39	0.59	0.76	0.57	0	0
29	1007_2	0	0	4.59	2.16	1.55	1.03	0.89	0.77	0	0
30	1149	0	0	2.9	3.72	1.89	3.4	0.77	6.17	0	0
31	1021_A	0	0	0.8	1.73	0	0.95	1	0.87	0	0
32	1021_B	0	0	0.84	0.53	0	0.62	1.02	0.5	0	0
33	1097_1	0	0	2.07	3.33	1.92	0.61	0.51	0.44	0	0
34	1097_2	0	0	2.16	3.54	1.79	0.4	0.51	0.32	0	0
35	1031_1	0	1.6	1.16	2.79	0	0.64	0.91	0.63	0	0.92
36	1031_2	0	1.47	0.45	2.01	0	0.8	1.17	2.33	0	1.05
37	1031_3	0	1.36	1.16	2.79	0	0.3	1.05	0.83	0	0.97
38	1031_4	0	1.46	1.26	2.97	0	0.74	1.04	0.82	0	0.95
39	1153_A	0	0	0.44	4.25	1.41	0.34	1.73	0.79	7.39	0
40	1153_B	0	0	1.01	4.21	1.5	1.88	2.22	6.33	12.11	0
41	1025_1	0	0	2.07	3.53	1.74	0.97	2.51	2.94	0	0
42	1025_2	0	0	1.75	2.28	1.85	1.08	2.55	2.63	0	0
43	1025_3	0	0	1.7	3.95	1.06	0.59	1.27	3	0	0
44	1025_4	0	0	1.05	3.36	1.39	0.23	2.33	0.72	0	0
45	1025_5	0	0	2.04	3.68	0.4	0.91	1.12	2.96	0	0
46	1025_6	0	0	1.77	3.75	1.11	0.59	1.36	2.83	0	0
47	1089_A	0	0	5.67	0.59	1.52	0.5	0.41	0.42	0	0
48	1089_B	0	0	5.68	0.57	1.56	0.38	0.4	0.43	0	0
49	1012_1	0	0	4.44	2.79	1.21	0.32	0.39	0.42	0	0
50	1012_2	0	0	4.08	1.93	2.54	0.66	0.67	0.65	0	0
51	1078_1	0	0.54	0.94	1.67	0	0.64	1.05	0.43	0	1.26
52	1078_10	0	0.46	1.24	0.6	0	0.35	1.12	0.63	0	1.08
53	1078_11	0	0.5	0.5	1.68	0	0.3	1.35	0.7	0	1.19

[3736]

	药效团元素	H1	H2	H3	H4	N1	N2	O1	O2	O3	O4
54	1078_12	0	0.71	1	1.45	0	0.59	1.02	1	0	1.32
55	1078_13	0	0.71	1.11	0.63	0	0.2	1.24	0.51	0	1.38
56	1078_14	0	0.41	0.69	1.45	0	0.5	1.29	0.8	0	1.28
57	1078_15	0	0.41	0.85	1.59	0	0.61	1.2	0.69	0	1.34
58	1078_16	0	0.69	0.73	1.7	0	0.5	1.02	0.54	0	1.38
59	1078_2	0	0.34	0.59	1.74	0	0.35	1.19	0.55	0	0.98
60	1078_3	0	0.36	1.07	0.56	0	0.31	1.27	0.59	0	1.01
61	1078_4	0	0.67	0.39	1.67	0	0.33	1.17	0.51	0	1.28
62	1078_5	0	0.97	0.81	1.7	0	0.53	1.35	0.58	0	1.67
63	1078_6	0	0.61	1.78	1.01	0	1.38	1.26	0	0	1
64	1078_7	0	0.39	0.93	1.7	0	0.6	1.04	0.57	0	1.19
65	1078_8	0	0.46	0.74	1.57	0	0.58	1.21	0.73	0	1.36
66	1078_9	0	0.89	0.85	1.8	0	0.58	1.16	0.48	0	1.63
67	1145_A	0.1	0	4.73	3.44	1.47	0.31	0.23	0.61	2.39	0
68	1145_B	0.1	0	4.73	3.44	1.47	0.31	0.23	0.61	2.39	0
69	1050	0	0	0.65	3.44	1.43	0.26	0.59	0.42	0	0
70	1253	0	0	0.98	2.74	1.13	0.22	0.54	0.29	0	0
71	1257	0	0	0.74	2.6	1.22	0.23	0.61	0.29	0	0
72	1297_1	0	0	4.44	2.65	1.26	0.28	0.62	0.38	0	0
73	1297_2	0	0	4.23	2.77	1.12	0.14	0.6	0.37	0	0
74	1297_3	0	0	4.4	2.74	1.14	0.39	0.57	0.3	0	0
75	1297_4	0	0	4.27	2.72	1.17	0.19	0.57	0.38	0	0
76	1297_5	0	0	4.24	2.61	1.32	0.32	0.56	0.24	0	0
77	1297_6	0	0	4.25	2.58	1.39	0.88	0.6	0.28	0	0
78	1304	0	0	4.52	2.76	1.15	0.15	0.48	0.26	0	0
79	1306_1	0	0	4.93	4.21	2.05	0.66	1.07	0.19	0	0
80	1306_2	0	0	4.37	5.03	1.16	0.57	0.69	0.58	0	0
81	1307	0	0	0.82	0.55	0	0.56	1.43	0.73	0	0.83

[3737]

	药效团元素	H1	H2	H3	H4	N1	N2	O1	O2	O3	O4
82	1328_1	0	0	4.33	2.79	1.13	0.47	0.31	0.56	0	0
83	1328_2	0	0	4.58	2.68	1.16	0.17	0.48	0.39	0	0
84	1328_3	0	0	4.6	2.34	1.24	0.5	0.68	0.55	0	0
85	1328_4	0	0	4.56	2.55	1.1	0.61	1.12	0.58	0	0
86	1334	0	0	3.01	0.91	0	0.21	0.16	0.43	0	1.1
87	1335	0	0	4.98	1.46	1.65	0.36	2.14	0.29	0	0
88	1338	0	0	4.52	2.7	1.17	0.16	0.38	0.31	0	0
89	1345_1	0	0	5.45	3.64	1.98	1.06	1.1	0.38	2.93	0
90	1345_2	0	0	4.78	3.63	1.74	0.43	0.35	0.38	1.87	0
91	1351	0	0	4.36	2.69	1.21	0.31	0.43	0.39	0	0
92	1353	0	0	4.4	2.73	1.16	0.26	0.56	0.31	0	0
93	1360	0	0	4.55	2.82	1.1	0.18	0.59	0.27	0	0
94	1367	0	0	2.46	2.75	1.12	0	0.67	2	0	0
95	1368	0	0	3.8	2.77	1.11	0.24	0.6	5.09	0	0
96	1371	0	0	1.21	0.82	0	0.35	0.72	0.46	0	1.38
97	1372_A	0	0	1.18	2.8	1.11	0.16	0.53	0.24	0	0
98	1372_B	0	0	1.2	2.8	1.12	0.41	0.54	0.26	0	0
99	1373	0	0	4.46	2.77	1.11	0.22	0.51	0.26	0	0
100	1492	0	0	6	1.08	1.71	0	1.53	1.38	0	0
101	1399	0	0	4.29	2.79	1.08	0.52	0.59	0.3	0	0
102	1406	0	0	4.51	2.81	1.02	0.33	0.56	0.38	0	0
103	1411	0	0	4.01	2.9	1.03	0.54	0.46	0.47	0	0
104	1433	0	0	3.08	0.52	0	0.16	0.36	0.25	0	1.03
105	1435	0	0	4.44	2.75	1.1	0.18	0.49	0.23	0	0
106	1441	0	0	4.36	2.76	1.1	0.63	0.57	0.33	0	0
107	1450_A	0	0	0.97	0.46	0	0.17	0.58	0.38	0	1.16
108	1450_B	0	0	1.04	0.36	0	0.24	0.5	0.38	0	0.53

[3738] 表A5

表A5-1：药效团：元素之间的距离

	药效团区域	S2区域					S1区域						
	元素	d(H4,O1)	d(H4,O2)	d(O1,O2)	d(CA6,O1)	d(CA6,O2)	d(CA1,O1)	d(CA1,O2)	d(CA1,N1)	d(C3,CA1)	d(CA1,N1)_2	d(CA1,O4)	d(CA1,C5)	d(O4,H2)
1	14	3.02	3.13	5.28	7.02	3.51	3.49	3.51						
2	999_1	3.57	4.90	2.29			3.61	4.51	3.61					
3	999_2_A	3.49	5.01	2.30			3.58	4.73	3.64					
4	999_2_B	3.18	5.07	2.52			3.35	4.89	3.60					
5	1129	5.00	4.63	3.49			4.47	4.37	3.60					
6	1034	4.86	4.31	3.48			4.35	4.19	3.64					
7	1024	3.99	3.27	3.23			4.37	4.23	3.55					
8	1042_1	3.35	3.67	3.40			3.98	4.13	3.58					
9	1042_2	4.02	4.01	3.46			4.47	4.74	3.61					
10	1042_3		4.90					4.54	3.63					
11	2018	3.89	5.39	4.92	2.73	2.50	7.59	6.76	3.56					
12	1059	4.89	4.48	3.20			5.32	5.00	1.85					
13	1088_A	6.97	5.89	3.49			5.33	4.61						
14	1088_B	6.73	6.06	3.02			5.22	4.78						
15	1036_1	4.04	3.64	3.31			4.41	4.55	3.60					
16	1036_2_1	4.42	3.44	3.17			4.62	4.33	3.66					
17	1036_2_2	4.14	3.26	3.29			4.55	4.34	3.61					
18	1081	5.10	4.46	3.45			4.57	4.27	3.62					
19	1063	5.37	3.82	3.31			4.95	3.58	3.56					
20	1065	6.39	5.35	3.30			4.32	4.20	3.47					
21	1030_A	5.04	4.57	3.20	5.19	3.40	4.56	4.46						
22	1030_B	4.76	4.55	3.30			4.31	4.50						

[3739]

	药效团区域	S2区域				S1区域						
	元素	d(H4,O1)	d(H4,O2)	d(O1,O2)	d(CA6,O1)	d(CA6,O2)	d(CA1,O1)	d(CA1,O2)	d(CA1,N1)	d(C3,CA1)	d(CA1,N1)_2	d(CA1,O4)	d(CA1,C5)	d(O4,H2)
23	1037	4.16	3.07	3.31			4.49	4.30	3.64					
24	1118	4.85	4.52	3.25			4.35	4.33	3.55					
25	1090	3.15	3.68	3.38			5.59	5.11						
26	1007_1	3.59	2.73	3.55			4.39	3.86			1.38			
27	1007_2	3.69	2.76	3.63			4.52	4.00			1.38			
28	1149	5.59	8.32	8.70	7.04	8.45	5.15	9.42	3.57					
29	1021_A	2.33	2.48	3.05			4.71	4.16					3.10	
30	1021_B	3.14	3.94	3.20			4.52	4.58					3.11	
31	1097_1	3.88	3.35	3.32			4.28	4.28	3.53					
32	1097_2	4.74	4.28	3.33			4.35	4.09	3.52					
33	1031_1	2.48	3.90	3.55			5.66	4.45				2.84	3.16	0.96
34	1031_2	2.45	3.99	3.45			5.53	7.12				2.73	3.08	0.96
35	1031_3	2.45	3.87	3.43			5.37	4.35				2.79	3.16	0.96
36	1031_4	2.53	3.54	3.29			5.59	4.22				2.71	3.09	0.96
37	1153_A	6.25	4.36	4.62			5.79	4.38	3.54					
38	1153_B	5.77	7.90	9.57			5.51	8.18	3.54					
39	1025_1	5.36	5.79	5.16			5.54	5.58			1.36			
40	1025_2	4.52	4.59	4.97			5.40	4.61			1.35			
41	1025_3	4.84	4.68	4.91			5.60	4.57			1.36			
42	1025_4	4.83	3.57	2.98			5.48	3.79			1.36			
43	1025_5	4.66	5.13	4.84			5.62	5.31			1.37			
44	1025_6	4.98	4.26	5.71			6.05	4.12			1.36			
45	1089_A	3.13	3.70	3.34			5.75	5.19						
46	1089_B	3.14	3.69	3.33			5.68	5.17						
47	1012_1	4.36	3.79	3.51			4.38	3.84			1.39			
48	1012_2	2.36	2.42	3.35			4.38	3.81			1.39			

[3740]

	药效团区域	S2区域					S1区域						
	元素	d(I14,O1)	d(I14,O2)	d(O1,O2)	d(CA6,O1)	d(CA6,O2)	d(CA1,O1)	d(CA1,O2)	d(CA1,N1)	d(C3,CA1)	d(CA1,N1)_2	d(CA1,O4)	d(CA1,C5)	d(O4,I12)
49	1078_1	2.29	2.61	3.05			4.56	4.72				2.75	3.12	0.97
50	1078_10	3.11	3.46	2.72			4.35	4.37				2.76	3.12	0.97
51	1078_11	2.26	2.51	3.42			4.69	4.58				2.75	3.12	0.97
52	1078_12	3.08	3.40	2.81			4.34	4.51				2.74	3.12	0.98
53	1078_13	3.14	3.66	3.25			4.37	4.66				2.76	3.12	0.98
54	1078_14	2.48	2.59	2.91			4.46	4.47				2.75	3.13	0.97
55	1078_15	2.66	2.49	2.93			4.59	4.59				2.74	3.13	0.97
56	1078_16	2.20	2.69	3.11			4.42	4.54				2.74	3.13	0.97
57	1078_2	2.19	2.44	3.25			4.69	4.62				2.75	3.12	0.97
58	1078_3	3.13	3.61	3.17			4.44	4.54				2.75	3.13	0.98
59	1078_4	2.27	2.64	3.39			4.56	4.61				2.76	3.13	0.97
60	1078_5	2.40	2.46	3.41			4.48	4.88				2.72	3.12	0.98
61	1078_6	2.75					5.90					2.75	3.11	0.98
62	1078_7	2.08	2.49	3.35			4.83	4.83				2.77	3.14	0.97
63	1078_8	2.28	2.53	2.73			4.33	4.59				2.75	3.10	0.98
64	1078_9	2.21	2.49	3.11			4.31	4.77				2.74	3.11	0.98
65	1145_A	4.89	4.48	3.28			4.42	4.42	3.54					
66	1145_B	4.89	4.48	3.28			4.42	4.42	3.54					
67	1050	4.58	4.38	3.01			4.10	4.29	3.47					
68	1253	4.38	3.69	3.39			4.36	3.83		2.87	1.37			
69	1257	4.43	3.84	3.61			4.45	4.03		2.87	1.35			
70	1297_1	4.31	3.81	3.46			4.35	3.86		2.87	1.39			
71	1297_2	4.41	3.62	3.57			4.48	3.69		2.88	1.37			
72	1297_3	4.37	3.85	3.55			4.43	3.92		2.85	1.39			
73	1297_4	4.35	3.67	3.50			4.44	3.67		2.87	1.37			
74	1297_5	4.56	3.82	3.43			4.59	3.88		2.86	1.38			

[3741]

	药效团区域	S2区域					S1区域						
	元素	d(H4,O1)	d(H4,O2)	d(O1,O2)	d(CA6,O1)	d(CA6,O2)	d(CA1,O1)	d(CA1,O2)	d(CA1,N1)	d(C3,CA1)	d(CA1,N1)2	d(CA1,O4)	d(CA1,C5)	d(O4,H2)
75	1297_6	4.65	4.26	3.53			4.73	4.23		2.86	1.38			
76	1304	4.40	3.85	3.37			4.39	3.89		2.84	1.38			
77	1306_1	4.25	5.09	3.06			4.38	4.22	3.54					
78	1306_2	6.07	5.71	2.68			3.99	4.29	3.60					
79	1307	3.15	3.80	3.17			4.60	4.57				2.74	3.13	0.98
80	1328_1	4.21	3.54	3.13			4.24	3.54		2.85	1.37			
81	1328_2	4.38	3.84	3.08			4.43	4.01		2.85	1.38			
82	1328_3	3.99	2.55	3.40			4.82	3.89		2.85	1.38			
83	1328_4	4.21	2.53	3.71			5.05	3.83		2.85	1.37			
84	1334	3.14	3.74	3.24			5.33	4.84				1.75	3.47	
85	1335	4.68	3.12	5.11			6.60	4.33	3.55					
86	1338	4.33	3.75	3.35			4.35	3.80		2.88	1.37			
87	1345_1	4.08	3.57	3.48			4.52	4.49						
88	1345_2	4.97	4.32	3.32			4.58	4.16						
89	1351	4.47	3.70	3.38			4.47	3.79		2.85	1.38			
90	1353	4.38	3.72	3.27			4.38	3.79		2.85	1.36			
91	1360	4.38	3.80	3.32			4.35	3.85		2.85	1.36			
92	1367	4.37	5.63	4.72			4.35	5.37		2.85	1.39			
93	1368	4.34	8.84	7.07			4.30	8.92		2.86	1.39			
94	1371	3.13	3.66	3.25			3.46	3.72						
95	1372_A	4.40	3.88	3.32			4.38	3.94		2.85	1.38			
96	1372_B	4.39	3.91	3.35			4.37	4.00		2.85	1.38			
97	1373	4.40	3.78	3.38			4.41	3.86		2.85	1.37			
98	1492	3.14	5.11	3.18	3.43	1.13	4.66	6.47	1.85					
99	1399	4.40	3.82	3.33			4.40	3.92		2.86	1.38			
100	1406	4.35	3.89	3.29			4.36	4.00		2.86	1.38			

[3742]

	药效团区域	S2区域				S1区域							
	元素	d(H4,O1)	d(H4,O2)	d(O1,O2)	d(CA6,O1)	d(CA6,O2)	d(CA1,O1)	d(CA1,O2)	d(CA1,N1)	d(C3,CA1)	d(CA1,N1)2	d(CA1,O4)	d(CA1,C5)	d(O4,H2)
101	1411	4.34	3.90	3.50			4.37	4.05		2.87	1.34			
102	1433	3.16	3.59	3.46			5.49	4.76				1.77	3.47	
103	1435	4.37	3.79	3.37			4.36	3.86		2.85	1.38			
104	1441	4.29	3.79	3.29			4.27	3.96		2.85	1.37			
105	1450_A	3.16	3.57	3.11			5.47	4.73				1.75	3.55	
106	1450_B	3.14	3.46	3.83			5.49	4.57				1.74	3.41	
	平均距离	3.98	3.97	3.59	5.08	3.80	4.70	4.52	3.46	2.86	1.37	2.59	3.17	0.97
	标准偏差	1.07	1.13	1.03	1.78	2.48	0.65	0.95	0.43	0.01	0.01	0.37	0.13	0.01
	最小值	2.08	2.42	2.29	2.73	1.13	3.35	3.51	1.85	2.84	1.34	1.74	3.08	0.96
	最大值	6.97	8.84	9.57	7.04	8.45	7.59	9.42	3.66	2.88	1.39	2.84	3.55	0.98
	样本量	105	105	104	5	5	105	105	31	27	37	25	27	21

表A5-2 药效团距离

	药效团区域	S3区域			S4区域							
	元素	d(O2,H3)	d(O2,N2)	d(N2,C2)	d(N2,C4)	d(CA5,N2)	d(N2,CA2)	d(N2,C4)4	d(N2,C6)	d(N2,CA3)	d(N2,O3)	d(N2,H1)
1	14											
2	999_1	5.38	2.64	2.93								
3	999_2_A	5.47	2.40	3.23								
4	999_2_B	5.15	2.58	3.00								
5	1129	2.83	3.19	2.76		5.54						
6	1034	2.74	3.03	2.26		3.72						
7	1024	5.45	2.78				6.19					
8	1042_1	5.43	2.64	3.42			6.20					
9	1042_2	5.89	2.86	4.38			7.44					
10	1042_3	6.75	4.11	3.55			6.60					

[3743]

	药效团区域	S3区域			S4区域						
	元素	d(O2,H3)	d(O2,N2)	d(N2,C2)	d(N2,C4)	d(CA5,N2)	d(N2,CA2)	d(N2,C4)4	d(N2,C6)	d(N2,CA3)	d(N2,O3)	d(N2,H1)
11	2018	9.00										
12	1059	4.97	2.67	3.70			5.88					
13	1088_A	3.72	2.73	3.41		5.30						
14	1088_B	3.82	2.68	3.90			6.13					
15	1036_1	6.25	2.67			5.05						
16	1036_2_1	5.47	2.80			5.11						
17	1036_2_2	6.42	2.84			5.14						
18	1081	5.78	2.76		7.56		6.05	7.56				
19	1063	4.92	3.36	1.38			5.62					
20	1065	4.40	2.83	1.40			5.75					
21	1030_A	3.36										
22	1030_B	3.28										
23	1037	3.99										
24	1118	5.85	2.67		7.40		5.84	7.40	8.27			
25	1090	5.87	2.72			5.09		7.94				
26	1007_1	4.41	2.79				6.02					
27	1007_2	4.67	2.86				6.11					
28	1149	5.29	4.42		7.94							
29	1021_A	2.83	2.71			4.69						
30	1021_B	2.30	2.65				5.22					
31	1097_1	4.58	2.81	1.42		4.50						
32	1097_2	4.29	2.81	1.42		4.50						
33	1031_1	2.99	3.03				6.25					
34	1031_2	3.09	3.00				5.86					
35	1031_3	3.21	3.22				5.84					
36	1031_4	3.10	3.13				6.23					

[3744]

	药效团区域	S3区域			S4区域							
	元素	d(O2,H3)	d(O2,N2)	d(N2,C2)	d(N2,C4)	d(CA5,N2)	d(N2,CA2)	d(N2,C4)4	d(N2,C6)	d(N2,CA3)	d(N2,O3)	d(N2,H1)
37	1153_A	2.71	2.88	8.34			6.18			3.78	7.78	
38	1153_B	3.10	2.99	8.53		3.75	5.06				9.72	
39	1025_1	3.35	2.94	1.35			5.67					
40	1025_2	2.63	2.79	1.32			5.62					
41	1025_3	2.66	2.64	1.34			5.66					
42	1025_4	2.43	2.95	1.35			5.58					
43	1025_5	2.78	2.68	1.32			5.61					
44	1025_6	1.27	3.00	1.34			5.64					
45	1089_A	5.94	2.66				5.10					
46	1089_B	5.91	2.70			5.10						
47	1012_1	4.08	2.65			5.07						
48	1012_2	4.07	2.78			5.10						
49	1078_1	2.93	2.77	1.48			5.74					
50	1078_10	1.97	2.74	1.48			5.72					
51	1078_11	3.05	2.97	1.47			5.75					
52	1078_12	2.85	2.84	1.45			5.74					
53	1078_13	2.11	2.79	1.47			5.61					
54	1078_14	2.58	2.77	1.45			5.69					
55	1078_15	2.97	2.84	1.45			5.66					
56	1078_16	2.96	2.90	1.49			5.80					
57	1078_2	2.53	2.72	1.44			5.72					
58	1078_3	2.05	2.79	1.45			5.70					
59	1078_4	2.72	2.70	1.51			5.66					
60	1078_5	3.24	2.95	1.45			5.65					
61	1078_6			1.49			5.49					
62	1078_7	3.26	3.04	1.47			5.74					

[3745]

	药效团区域	S3区域			S4区域							
	元素	d(O2,I13)	d(O2,N2)	d(N2,C2)	d(N2,C4)	d(CA5,N2)	d(N2,CA2)	d(N2,C4)4	d(N2,C6)	d(N2,CA3)	d(N2,O3)	d(N2,I11)
63	1078_8	2.69	2.85	1.44			5.66					
64	1078_9	3.06	2.89	1.46			5.71					
65	1145_A	5.36	2.77				5.91			5.59	7.97	8.64
66	1145_B	5.36	2.77				5.91			5.59	7.97	8.68
67	1050	2.72	2.76	6.69			5.73					
68	1253	2.04	2.70	1.46			5.74					
69	1257	2.18	2.71			5.09			6.64			
70	1297_1	4.23	2.71	1.44			5.68					
71	1297_2	3.98	2.84	1.47			5.78					
72	1297_3	4.22	2.72	1.43			5.64					
73	1297_4	4.02	2.76	1.47			5.72					
74	1297_5	4.06	2.67	1.43			5.69					
75	1297_6	4.15	2.83	1.44			5.72					
76	1304	4.37	2.62				5.96					
77	1306_1	5.26	2.66				6.06					
78	1306_2	4.46	2.71				6.15					
79	1307	2.09	2.81				6.14					
80	1328_1	4.20	2.79		8.09		5.88	8.09				
81	1328_2	4.54	2.75		7.87		5.92	7.87				
82	1328_3	4.77	2.77		7.95		6.00	7.95				
83	1328_4	4.71	2.79		7.92		6.17	7.92				
84	1334	2.99	2.77				6.09					
85	1335	5.33	2.70				5.83					
86	1338	4.29	2.74				6.05					
87	1345_1	5.98	2.90				6.14			5.17	8.75	
88	1345_2	5.51	2.87				5.98			5.15	8.73	

[3746]

	药效团区域	S3区域			S4区域						
	元素	d(O2,H3)	d(O2,N2)	d(N2,C2)	d(N2,C4)	d(CA5,N2)	d(N2,CA2)	d(N2,C4)4	d(N2,C6)	d(N2,CA3)	d(N2,O3)	d(N2,H1)
89	1351	4.26	2.76				6.12					
90	1353	4.10	2.69	1.45			6.50					
91	1360	4.32	2.66			5.07	8.32					
92	1367	2.68										
93	1368	7.79	4.30			4.47	6.36					
94	1371	1.96	2.79				5.90					
95	1372_A	2.30	2.66		6.06		5.99	6.06				
96	1372_B	2.23	2.63				6.02		5.56			
97	1373	4.31	2.65			6.60	6.03					
98	1492	7.20										
99	1399	4.09	2.67				5.96					
100	1406	4.44	2.64				5.98					
101	1411	4.13	2.68	1.46			5.72					
102	1433	2.89	2.65	1.51			5.79					
103	1435	4.33	2.62		8.24		6.00	8.24	7.51			
104	1441	4.15	2.72	1.45			5.75					
105	1450_A	2.13	2.81				5.88					
106	1450_B	2.32	2.67				6.07					
	平均距离	3.99	2.83	2.22	7.67	4.94	5.91	7.67	6.99	5.06	8.49	8.66
	标准偏差	1.42	0.30	1.64	0.62	0.62	0.41	0.62	1.01	0.67	0.67	0.02
	最小值	1.27	2.40	1.32	6.06	3.72	5.06	6.06	5.56	3.78	7.78	8.64
	最大值	9.00	4.42	8.53	8.24	6.60	8.32	8.24	8.27	5.59	9.72	8.68
	样本量	104.00	98	51	9	18	81	9	4	5	6	2

[3747]

表A6

表A6-1 药效团角度

	药效团区域	S1区域				S2区域					
	元素	a(O1,O2,H4)	a(O1,CA6,O2)	a(CA1,O1,O2)	A(N1,CA1,O1)a)	a(C3,CA1,O1)	a(N1,CA1,O1)b)	a(O1,CA1,O4)	a(C5,CA1,O1)	a(O1,CA1,C7)	a(CA1,O4,H2)
1	14	61.95	75.74	139.05							
2	999_1	154.32		127.44	159.37						
3	999_2_A	156.25		133.11	156.55						
4	999_2_B	156.16		140.65	153.11						
5	1129	137.67		111.77	164.78						
6	1034	135.95		111.64	160.69						
7	1024	128.26		109.78	163.32						
8	1042_1	122.15		117.21	158.11						
9	1042_2	128.91		116.12	164.17						
10	1042_3										
11	2018	118.45	159.18	100.76	169.37						
12	1059	140.37		102.43	176.16						
13	1088_A	149.95		99.08							
14	1088_B	153.40		99.27							
15	1036_1	129.34		113.86	162.74						
16	1036_2_1	134.57		105.64	163.26						
17	1036_2_2	128.96		108.40	164.16						
18	1081	138.44		108.25	163.55						
19	1063	142.43		88.32	167.99						
20	1065	148.95		110.77	165.45						
21	1030_A	141.50	76.43	109.09							
22	1030_B	138.56		115.15							

[3748]

	药效团区域	S1区域				S2区域					
	元素	a(O1,O2,H4)	a(O1,CA6,O2)	a(CA1,O1,O2)	A(N1,CA1,O1)a)	a(C3,CA1,O1)	a(N1,CA1,O1)b)	a(O1,CA1,O4)	a(C5,CA1,O1)	a(O1,CA1,C7)	a(CA1,O4,H2)
23	1037	128.21		108.98	162.36						
24	1118	139.63		111.55	162.73						
25	1090	121.29		100.34							
26	1007_1	113.31		107.37			174.46				
27	1007_2	113.36		107.55			174.22				
28	1149	105.44	131.55	147.27	168.87						
29	1021_A	101.19	87.17	100.00					158.12		
30	1021_B	127.69		111.61					159.75		
31	1097_1	125.81		112.80	162.99						
32	1097_2	137.06		109.11	163.92						
33	1031_1	116.98		90.53				62.36	160.22		123.26
34	1031_2	120.91		130.70				51.33	162.16		126.02
35	1031_3	119.04		93.66				52.73	163.39		122.20
36	1031_4	116.96		84.57				55.13	161.31		122.41
37	1153_A	132.39		99.83	174.13						
38	1153_B	92.62		144.91	171.50						
39	1025_1	125.08		118.04			171.14				
40	1025_2	113.88		111.48			171.54				
41	1025_3	117.96		107.75			174.66				
42	1025_4	142.08		72.65			171.39				
43	1025_5	120.99		112.95			174.47				
44	1025_6	104.02		106.08			170.14				
45	1089_A	122.16		98.23							
46	1089_B	122.31		99.20							
47	1012_1	129.53		107.17			173.56				
48	1012_2	90.89		105.03			161.82				

[3749]

	药效团区域	S1区域				S2区域					
	元素	a(O1,O2,H4)	a(O1,CA6,O2)	a(CA1,O1,O2)	A(N1,CA1,O1)a)	a(C3,CA1,O1)	a(N1,CA1,O1)b)	a(O1,CA1,O4)	a(C5,CA1,O1)	a(O1,CA1,C7)	a(CA1,O4,H2)
49	1078_1	103.21		111.94				68.03	160.22		126.79
50	1078_10	131.53		108.49				71.55	160.63		127.01
51	1078_11	88.73		109.94				59.87	161.80		130.34
52	1078_12	128.90		111.74				67.44	161.92		127.55
53	1078_13	123.59		115.77				65.06	162.99		129.33
54	1078_14	109.80		109.29				70.42	159.36		126.58
55	1078_15	110.90		108.62				65.89	160.41		127.31
56	1078_16	101.76		112.44				67.40	161.46		126.68
57	1078_2	91.16		109.26				65.74	159.94		128.74
58	1078_3	124.44		112.44				67.41	162.08		128.44
59	1078_4	93.17		112.48				65.56	161.60		128.57
60	1078_5	90.82		117.54				55.67	164.79		131.80
61	1078_6							67.49	152.72		126.69
62	1078_7	86.28		110.36				67.29	158.86		126.10
63	1078_8	111.09		112.99				73.28	159.05		125.48
64	1078_9	97.24		117.85				66.67	161.68		128.05
65	1145_A	139.31		111.73	162.28						
66	1145_B	139.31		111.73	162.28						
67	1050	140.76		114.34	160.78						
68	1253	131.28		105.84		149.95	174.19				
69	1257	128.83		109.00		150.46	174.64				
70	1297_1	130.08		107.14		149.59	174.57				
71	1297_2	128.26		103.93		150.01	174.54				
72	1297_3	129.38		107.42		150.32	174.78				
73	1297_4	129.06		103.60		149.60	174.41				
74	1297_5	132.64		102.43		150.41	174.11				

[3750]

	药效团区域	S1区域				S2区域					
	元素	a(O1,O2,H4)	a(O1,CA6,O2)	a(CA1,O1,O2)	A(N1,CA1,O1)a)	a(C3,CA1,O1)	a(N1,CA1,O1)b)	a(O1,CA1,O4)	a(C5,CA1,O1)	a(O1,CA1,C7)	a(CA1,O4,H2)
75	1297_6	133.61		105.49		150.35	173.49				
76	1304	132.43		105.87		149.82	173.92				
77	1306_1	143.05		107.94	158.44						
78	1306_2	153.92		114.80	161.00						
79	1307	126.83		109.57				66.49	161.35	121.00	127.11
80	1328_1	133.34		101.20		150.62	175.41				
81	1328_2	136.71		103.89		150.10	173.89				
82	1328_3	122.23		97.62		150.74	173.57				
83	1328_4	119.12		96.00		151.05	173.49				
84	1334	124.74		100.10				68.25	150.49		
85	1335	100.88		91.76	170.77						
86	1338	131.78		105.30		148.99	173.72				
87	1345_1	126.38		112.39							
88	1345_2	138.87		105.43							
89	1351	132.32		103.11		149.86	173.60				
90	1353	133.22		103.61		149.99	173.73				
91	1360	132.69		105.67		150.18	174.23				
92	1367	125.36		129.48		149.67	173.97				
93	1368	127.75		151.69		149.59	173.57				
94	1371	123.31		121.03							
95	1372_A	133.23		106.33		149.88	174.16				
96	1372_B	132.88		107.52		149.88	174.13				
97	1373	131.90		105.28		149.81	174.08				
98	1492	143.64	87.17	137.45	173.84						
99	1399	132.84		105.80		149.86	173.87				
100	1406	133.28		107.31		149.47	173.92				

[3751]

	药效团区域	S1区域				S2区域						
	元素	a(O1,O2,H4)	a(O1,CA6,O2)	a(CA1,O1,O2)	A(N1,CA1,O1)a)	a(C3,CA1,O1)	a(N1,CA1,O1)b)	a(O1,CA1,O4)	a(C5,CA1,O1)	a(O1,CA1,C7)	a(CA1,O4,H2)
101	1411	130.04		109.85		149.02	173.43				
102	1433	118.66		97.80				65.77	151.25		
103	1435	131.96		106.19		149.49	173.74				
104	1441	132.47		108.56		148.89	173.13				
105	1450_A	125.38		94.14				68.80	150.97	136.18	
106	1450_B	109.15		98.92				66.73	150.20	139.92	
	平均距离	125.22	102.87	109.45	164.29	149.91	173.40	64.89	159.21	132.37	126.98
	标准偏差	16.57	31.42	12.06	5.24	0.51	2.19	5.55	4.12	8.18	2.30
	最小值	61.95	75.74	72.65	153.11	148.89	161.82	51.33	150.20	121.00	122.20
	最大值	156.25	159.18	151.69	176.16	151.05	175.41	73.28	164.79	139.92	131.80
	样本量	104	6	104	30	27	37	25	27	3	21

脚注：

a) 具有可质子化中心**N1**的所有化合物，除了甲基-氨基-吡啶

b) 甲基-氨基-吡啶化合物

表**A6-2** 药效团角度

	药效团区域	S3区域			S4区域				RM区域		
	元素	a(O1,O2,H3)	a(O1,O2,N2)	a(O2,N2,C2)	a(O2,N2,C4)	a(O2,N2,CA2)	a(O2,N2,C4)2	a(O2,N2,C6)	a(O2,N2,CA3)	a(O2,N2,O3)	a(O2,N2,H1)
1	14										
2	999_1	158.16	168.00	125.23							
3	999_2_A	157.15	164.18	134.23							
4	999_2_B	152.90	175.07	127.87							
5	1129	122.63	127.76	110.31							
6	1034	135.88	137.69	100.68							
7	1034	151.79	136.56			154.55					
8	1042_1	149.96	170.80	140.47		155.50					

[3752]

	药效团区域	S3区域			S4区域				RM区域		
	元素	a(O1,O2,H3)	a(O1,O2,N2)	a(O2,N2,C2)	a(O2,N2,C4)	a(O2,N2,CA2)	a(O2,N2,C4)2	a(O2,N2,C6)	a(O2,N2,CA3)	a(O2,N2,O3)	a(O2,N2,H1)
9	1042_2	152.56	148.96	139.99		158.67					
10	1042_3			129.44		145.75					
11	2018	154.86									
12	1059	148.70	132.46	139.14		153.47					
13	1088_A	144.04	141.09	141.58							
14	1088_B	144.52	135.22	140.65		154.54					
15	1036_1	153.49	143.79								
16	1036_2_1	153.56	149.24								
17	1036_2_2	154.60	146.84								
18	1081	153.00	139.53		161.57	153.98	119.80				
19	1063	157.64	139.49	118.75		154.05					
20	1065	145.76	144.81	124.85		154.55					
21	1030_A	146.48									
22	1030_B	142.99									
23	1037	145.74									
24	1118	152.79	137.47		162.84	154.60	125.21	88.59			
25	1090	152.05	140.84								
26	1007_1	146.43	138.95			154.71					
27	1007_2	145.74	133.10			153.46					
28	1149	54.88	62.73		154.82		49.80				
29	1021_A	141.44	142.62								
30	1021_B	140.90	147.46			155.32					
31	1097_1	152.91	134.93	125.76							
32	1097_2	153.30	137.12	128.45							
33	1031_1	123.16	130.39			153.37					
34	1031_2	132.76	133.59			150.67					

[3753]

	药效团区域	S3区域			S4区域				RM区域		
	元素	a(O1,O2,H3)	a(O1,O2,N2)	a(O2,N2,C2)	a(O2,N2,C4)	a(O2,N2,CA2)	a(O2,N2,C4)2	a(O2,N2,C6)	a(O2,N2,CA3)	a(O2,N2,O3)	a(O2,N2,H1)
35	1031_3	128.81	134.55			152.13					
36	1031_4	124.03	130.34			152.78					
37	1153_A	138.79	132.96	168.69		152.46			157.3814094	167.70665	
38	1153_B	25.95	44.76	163.28		150.51				165.2913429	
39	1025_1	129.17	125.11	132.16		158.42					
40	1025_2	137.62	130.51	139.00		161.47					
41	1025_3	141.10	134.33	141.57		163.85					
42	1025_4	170.92	162.26	126.70		154.93					
43	1025_5	137.39	135.64	140.45		163.61					
44	1025_6	108.29	105.09	124.73		154.93					
45	1089_A	153.00	141.72			154.37					
46	1089_B	152.83	141.07								
47	1012_1	144.24	141.07								
48	1012_2	141.64	140.42								
49	1078_1	141.96	145.93	121.70		154.68					
50	1078_10	146.00	152.80	131.78		156.19					
51	1078_11	137.81	142.32	120.15		152.82					
52	1078_12	150.80	154.56	130.32		157.60					
53	1078_13	135.66	146.15	127.57		154.39					
54	1078_14	144.55	148.03	129.57		155.65					
55	1078_15	143.22	147.42	124.17		155.02					
56	1078_16	140.06	144.54	122.62		154.31					
57	1078_2	141.98	146.00	128.07		155.89					
58	1078_3	132.07	145.54	126.01		154.83					
59	1078_4	141.42	146.07	126.96		155.54					
60	1078_5	138.56	141.15	114.27		151.79					

[3754]

	药效团区域	S3区域			S4区域				RM区域		
	元素	a(O1,O2,H3)	a(O1,O2,N2)	a(O2,N2,C2)	a(O2,N2,C4)	a(O2,N2,CA2)	a(O2,N2,C4)2	a(O2,N2,C6)	a(O2,N2,CA3)	a(O2,N2,O3)	a(O2,N2,H1)
61	1078_6										
62	1078_7	137.32	140.50	114.22		151.33					
63	1078_8	140.66	145.13	125.44		153.81					
64	1078_9	142.04	146.14	119.45		153.36					
65	1145_A	150.25	136.24			153.28			161.48	168.41	168.81
66	1145_B	150.25	136.24			153.28			161.48	168.41	168.66
67	1050	137.51	140.97	159.29		153.66					
68	1253	134.57	140.99	130.77		155.92					
69	1257	132.63	141.45					105.30			
70	1297_1	144.22	143.88	130.88		156.06					
71	1297_2	144.48	141.45	127.48		154.79					
72	1297_3	143.41	144.44	132.31		156.50					
73	1297_4	145.24	143.80	131.10		156.08					
74	1297_5	146.79	147.10	132.77		157.05					
75	1297_6	144.79	141.32	116.76		154.05					
76	1304	147.16	139.74			156.83					
77	1306_1	152.11	135.46			155.89					
78	1306_2	151.24	153.80			158.08					
79	1307	129.22	142.81			155.37					
80	1328_1	150.01	145.32		161.66	155.25	114.03				
81	1328_2	149.68	139.05		160.74	154.85	109.44				
82	1328_3	151.35	139.67		160.41	154.95	106.08				
83	1328_4	150.66	142.82		160.57	156.25	109.36				
84	1334	136.63	143.82			155.99					
85	1335	152.03	130.91			154.21					
86	1338	148.03	141.48			157.11					

[3755]

	药效团区域	S3区域			S4区域				RM区域		
	元素	a(O1,O2,H3)	a(O1,O2,N2)	a(O2,N2,C2)	a(O2,N2,C4)	a(O2,N2,CA2)	a(O2,N2,C4)2	a(O2,N2,C6)	a(O2,N2,CA3)	a(O2,N2,O3)	a(O2,N2,H1)
87	1345_1	149.79	134.33			153.15			153.91	163.54	
88	1345_2	152.27	142.63			153.90			151.66	162.76	
89	1351	148.60	141.59			158.04					
90	1353	146.74	137.66	130.69		157.19					
91	1360	147.57	138.89			162.09					
92	1367	107.78									
93	1368	119.72	74.03			145.05					
94	1371	136.64	146.93			155.86					
95	1372_A	137.15	140.15		159.60	155.91	127.51				
96	1372_B	139.74	143.19			157.88		115.79			
97	1373	147.32	141.07			156.78					
98	1492	153.97									
99	1399	145.77	143.45			157.06					
100	1406	147.38	140.17			156.30					
101	1411	142.75	140.47	130.32		155.94					
102	1433	135.90	141.60	129.89		155.75					
103	1435	147.24	139.75		164.21	157.86	121.06	99.38			
104	1441	145.43	144.23	131.10		156.32					
105	1450_A	127.40	139.62			154.51					
106	1450_B	123.50	138.89			155.81					
	平均距离	141.41	139.32	130.19	160.71	155.18	109.14	102.26	157.18	166.02	168.74
	标准偏差	17.50	16.79	11.79	2.46	2.86	22.13	9.84	3.95	2.29	0.08
	最小值	25.95	44.76	100.68	154.82	145.05	49.80	88.59	151.66	162.76	168.66
	最大值	170.92	175.07	168.69	164.21	163.85	127.51	115.79	161.48	168.41	168.81
	样本量	103	97	97	9	80	9	4	5	6	2

[3756] 表A7

表A7-1 药效团扭转角

	药效团区域	S2区域	S1区域					S3区域			
	元素	a(CA6,O1,H4,O2)	a(O1,H4,O2,CA1)	a(N1,CA1,O2,H4)	a(C3,CA1,O1,H4)	a(N1,CA1,O1,H4)	a(C5,CA1,O1,H4)	a(C7,CA1,O1,H4)	a(H4,O1,O2,H3)	a(H4,O1,O2,N2)	a(O1,O2,N2,C2)	a(O1,O2,N2,C2)2
1	14	43.29	38.29									
2	999_1		-126.77	-136.63					21.52	126.59	95.00	95.00
3	999_2_A		-126.58	-134.62					20.92	107.88	109.28	109.28
4	999_2_B		-154.08	-159.59					12.97	142.07	73.39	73.39
5	1129		-65.27	-139.56					104.70	133.45	95.54	95.54
6	1034		-61.32	-127.27					93.33	142.83	68.39	68.39
7	1024		-63.40	-97.21					44.69	125.09		
8	1042_1		-160.50	9.10					-19.99	68.67	115.48	115.48
9	1042_2		68.80	69.40					-9.33	44.33	151.54	151.54
10	1042_3											
11	2018	-9.94	-146.71	-154.72					30.27			
12	1059		-89.48	-131.19					47.74	121.97	129.30	129.30
13	1088_A		-54.60						49.33	120.82	103.40	103.40
14	1088_B		-63.34						45.99	121.15	129.99	129.99
15	1036_1		-63.13	-93.66					32.81	124.11		
16	1036_2_1		-44.90	-89.39					41.52	133.12		
17	1036_2_2		-56.75	-100.27					33.33	119.08		
18	1081		-62.03	-125.05					36.36	121.47		
19	1063		-74.94	-130.71					54.13	155.02	150.29	150.29
20	1065		-21.94	-89.34					44.38	129.83	124.96	124.96
21	1030_A	18.23	-63.68						52.95			
22	1030_B		-59.93						53.99			

[3757]

	药效团区域	S2区域	S1区域						S3区域			
	元素	a(CA6,O1,H4,O2)	a(O1,H4,O2,CA1)	a(N1,CA1,O2,H4)	a(C3,CA1,O1,H4)	a(N1,CA1,O1,H4)	a(C5,CA1,O1,H4)	a(C7,CA1,O1,H4)	a(H4,O1,O2,H3)	a(H4,O1,O2,N2)	a(O1,O2,N2,C2)	a(O1,O2,N2,C2)2
23	1037		-51.12	-92.49					57.29			
24	1118		-65.17	-132.91					38.74	128.20		
25	1090		-92.71						91.31	-177.46		
26	1007_1		-94.99			39.07			50.93	137.94		
27	1007_2		-94.30			48.80			47.32	126.25		
28	1149	55.30	-48.11	-109.82					105.58	125.02		
29	1021_A		-66.24				32.57		-132.46	-124.87		
30	1021_B		-86.96				-13.44		-171.75	-168.95		
31	1097_1		-66.34	-97.71					86.65	121.05	136.92	136.92
32	1097_2		-71.28	-142.69					91.00	129.42	125.27	125.27
33	1031_1		-175.07				-101.95		142.57	137.86		
34	1031_2		-138.43				36.72		63.49	56.56		
35	1031_3		-164.95				-92.95		149.50	144.29		
36	1031_4		-175.49				-110.81		138.85	134.30		
37	1153_A		15.20	-11.60					86.11	97.90	30.40	30.40
38	1153_B		23.08	56.56					70.64	133.70	-139.94	-139.94
39	1025_1		-141.34			6.68			-40.49	-77.23	-47.33	-47.33
40	1025_2		-163.82			-28.78			-54.10	-98.22	-27.27	-27.27
41	1025_3		139.58			-15.01			-52.28	-100.26	-32.71	-32.71
42	1025_4		150.81			-85.37			127.24	161.32	45.78	45.78
43	1025_5		-169.75			-23.34			-32.05	-85.30	-34.65	-34.65
44	1025_6		-135.64			-7.52			122.08	166.26	88.55	88.55
45	1089_A		-95.88						88.95	-175.67		
46	1089_B		-94.63						89.27	-178.39		
47	1012_1		-84.31			10.25			50.86	137.94		
48	1012_2		-50.19			-107.13			162.80	-124.02		

[3758]

	药效团区域	S2区域	S1区域						S3区域		
	元素	a(CA6,O1,H4,O2)	a(O1,H4,O2,CA1)	a(N1,CA1,O2,H4)	a(C3,CA1,O1,H4)	a(N1,CA1,O1,H4)	a(C5,CA1,O1,H4)	a(C7,CA1,O1,H4)	a(H4,O1,O2,H3)	a(H4,O1,O2,N2)	a(O1,O2,N2,C2)	a(O1,O2,N2,C2)2
49	1078_1		-60.12				25.08		-119.94	-112.97	138.25	138.25
50	1078_10		-84.11				-9.97		-152.67	-164.78	123.40	123.40
51	1078_11		-55.96				37.14		-120.02	-112.40	136.21	136.21
52	1078_12		-75.31				11.21		-120.32	-108.09	114.97	114.97
53	1078_13		-78.80				-7.66		-157.30	-162.99	118.91	118.91
54	1078_14		-62.09				20.44		-134.39	-121.21	126.74	126.74
55	1078_15		-64.96				19.98		-124.63	-117.88	139.14	139.14
56	1078_16		-58.07				14.30		-119.50	-111.94	136.30	136.30
57	1078_2		-57.88				38.04		-132.87	-119.25	127.17	127.17
58	1078_3		-82.33				-5.62		-160.53	-166.69	132.95	132.95
59	1078_4		-58.33				32.90		-123.98	-113.42	124.98	124.98
60	1078_5		-52.04				21.83		-119.72	-115.76	148.01	148.01
61	1078_6						-22.50					
62	1078_7		-57.85				30.48		-121.10	-116.26	144.61	144.61
63	1078_8		-58.50				5.11		-134.33	-122.87	135.84	135.84
64	1078_9		-50.72				14.92		-116.62	-110.81	144.64	144.64
65	1145_A		-59.90	-128.41					48.71	124.15		
66	1145_B		-59.90	-128.41					48.71	124.15		
67	1050		-58.32	-131.38					102.21	123.45	66.94	66.94
68	1253		-82.09		26.20	3.75			115.64	140.24	120.69	120.69
69	1257		-81.51		30.77	11.94			108.60	132.94		
70	1297_1		-85.98		30.15	26.85			50.42	137.09	117.40	117.40
71	1297_2		-87.24		29.10	23.27			51.75	141.21	116.16	116.16
72	1297_3		-86.03		28.95	22.83			50.29	141.16	114.36	114.36
73	1297_4		-89.51		28.23	26.25			51.40	142.16	110.29	110.29
74	1297_5		-86.41		30.12	10.41			47.86	144.38	111.81	111.81

[3759]

	药效团区域	S2区域	S1区域					S3区域			
	元素	a(CA6,O1,H4,O2)	a(O1,H4,O2,CA1)	a(N1,CA1,O2,H4)	a(C3,CA1,O1,H4)	a(N1,CA1,O1,H4)	a(C5,CA1,O1,H4)	a(C7,CA1,O1,H4)	a(H4,O1,O2,H3)	a(H4,O1,O2,N2)	a(O1,O2,N2,C2)	a(O1,O2,N2,C2)2
75	1297_6		-89.84		27.46	5.20			43.22	150.19	132.97	132.97
76	1304		-84.58		24.93	5.90			49.79	138.09		
77	1306_1		-170.32	106.51					36.21	120.80		
78	1306_2		-12.97	-77.87					40.51	134.08		
79	1307		-88.47				-6.78	-161.01	-163.22	-170.13		
80	1328_1		-88.07		30.10	20.31			55.62	136.65		
81	1328_2		-83.12		21.76	-4.36			51.26	134.72		
82	1328_3		-87.28		57.52	39.33			47.98	130.71		
83	1328_4		-91.48		66.00	58.16			44.95	135.08		
84	1334		-93.67				2.51		110.57	-172.73		
85	1335		-127.40	-112.46					55.79	140.77		
86	1338		-85.13		23.02	-3.32			52.11	140.39		
87	1345_1		-62.84						39.71	114.36		
88	1345_2		-68.67						49.59	128.64		
89	1351		-83.97		26.55	-0.13			51.88	138.69		
90	1353		-84.72		23.38	3.14			51.34	136.30	126.15	126.15
91	1360		-83.81		24.01	3.34			51.00	138.89		
92	1367		-85.54		23.21	1.25			42.45			
93	1368		-74.89		22.95	-2.26			40.86	68.19		
94	1371		-68.15						-165.12	-174.11		
95	1372_A		-83.68		25.78	5.73			99.84	136.36		
96	1372_B		-82.66		25.77	4.96			99.85	139.62		
97	1373		-84.42		25.67	4.28			50.98	139.02		
98	1492	-19.90	-60.21	-132.36					94.72			
99	1399		-83.35		24.20	0.87			50.25	142.63		
100	1406		-83.05		23.93	-2.51			50.99	135.75		

[3760]

	药效团区域	S2区域	S1区域					S3区域			
	元素	a(CA6,O1,H4,O2)	a(O1,H4,O2,CA1)	a(N1,CA1,O2,H4)	a(C3,CA1,O1,H4)	a(N1,CA1,O1,H4)	a(C5,CA1,O1,H4)	a(C7,CA1,O1,H4)	a(H4,O1,O2,H3)	a(H4,O1,O2,N2)	a(O1,O2,N2,C2)	a(O1,O2,N2,C2)2
101	1411		-82.11		24.51	-2.21			55.16	137.13	117.46	117.46
102	1433		-96.26				6.40		109.26	-171.69	118.46	118.46
103	1435		-83.48		24.44	1.43			51.39	136.22		
104	1441		-80.01		21.88	-6.82			50.54	141.99	117.29	117.29
105	1450_A		-99.46				-8.42	-160.66	-165.58	-172.83		
106	1450_B		-91.88				13.21	-150.35	-176.95	177.59		
平均距离		17.40	-76.06	-92.19	28.54	2.57	-0.88	-157.34	17.91	47.94	99.05	99.05
标准偏差		29.14	50.45	67.16	9.82	29.67	39.57	4.95	88.16	124.93	59.50	59.50
最小值		-19.90	-175.49	-159.59	21.76	-107.13	-110.81	-161.01	-176.95	-178.39	-139.94	-139.94
最大值		55.30	150.81	106.51	66.00	58.16	38.04	-150.35	162.80	177.59	151.54	151.54
样本量		5	104	30	27	37	27	3	103	97	49	49

表**A7-2** 药效团扭转角

	药效团区域	S4区域						RM区域		
	元素	a(O1,O2,N2,CA5)	a(O1,O2,N2,CA2)	a(O1,O2,N2,CA4)	a(O1,O2,N2,C6)	a(O2,N2,CA2)	a(O1,O2,N2,O3)	a(O1,O2,N2,H1)	a(O1,O2,N2,CA3)
1	14								
2	999_1								
3	999_2_A								
4	999_2_B								
5	1129	145.95							
6	1034	137.68							
7	1024		139.71			154.55			
8	1042_1		136.01			155.50			
9	1042_2		159.77			158.67			
10	1042_3					145.75			

[3761]

	药效团区域	S4区域					RM区域		
	元素	a(O1,O2,N2,CA5)	a(O1,O2,N2,CA2)	a(O1,O2,N2,CA4)	a(O1,O2,N2,C6)	a(O2,N2,CA2)	a(O1,O2,N2,O3)	a(O1,O2,N2,H1)	a(O1,O2,N2,CA3)
11	2018								
12	1059		134.69			153.47			
13	1088_A	116.27							
14	1088_B		134.51			154.54			
15	1036_1	142.62							
16	1036_2_1	136.82							
17	1036_2_2	137.32							
18	1081		142.86			153.98			
19	1063		133.32			154.05			
20	1065		129.88			154.55			
21	1030_A								
22	1030_B								
23	1037								
24	1118		145.00		150.07	154.60			
25	1090	134.91							
26	1007_1		128.23			154.71			
27	1007_2		131.44			153.46			
28	1149			155.91					
29	1021_A	94.53							
30	1021_B		136.58			155.32			
31	1097_1	148.15							
32	1097_2	137.08							
33	1031_1		124.94			153.37			
34	1031_2		-157.89			150.67			
35	1031_3		133.88			152.13			
36	1031_4		127.07			152.78			

[3762]

	药效团区域	S4区域				RM区域		
	元素	a(O1,O2,N2,CA5)	a(O1,O2,N2,CA2)	a(O1,O2,N2,CA4)	a(O1,O2,N2,C6)	a(O2,N2,CA2)	a(O1,O2,N2,O3)	a(O1,O2,N2,H1)	a(O1,O2,N2,CA3)
37	1153_A		116.41			152.46	43.95		24.87
38	1153_B	-161.98	76.90			150.51	-144.09		
39	1025_1		-46.36			158.42			
40	1025_2		-25.28			161.47			
41	1025_3		-34.46			163.85			
42	1025_4		44.29			154.93			
43	1025_5		-36.22			163.61			
44	1025_6		87.30			154.93			
45	1089_A		137.41			154.37			
46	1089_B	133.38							
47	1012_1	127.02							
48	1012_2	133.17							
49	1078_1		140.46			154.68			
50	1078_10		136.18			156.19			
51	1078_11		138.54			152.82			
52	1078_12		110.39			157.60			
53	1078_13		137.37			154.39			
54	1078_14		134.23			155.65			
55	1078_15		141.63			155.02			
56	1078_16		139.28			154.31			
57	1078_2		137.47			155.89			
58	1078_3		140.71			154.83			
59	1078_4		136.93			155.54			
60	1078_5		149.21			151.79			
61	1078_6								
62	1078_7		143.84			151.33			

[3763]

	药效团区域	S4区域				RM区域		
	元素	a(O1,O2,N2,CA5)	a(O1,O2,N2,CA2)	a(O1,O2,N2,CA4)	a(O1,O2,N2,C6)	a(O2,N2,CA2)	a(O1,O2,N2,O3)	a(O1,O2,N2,H1)	a(O1,O2,N2,CA3)
63	1078_8		143.43			153.81			
64	1078_9		146.06			153.36			
65	1145_A		140.87			153.28	-10.98	-17.10	-15.65
66	1145_B		140.87			153.28	-10.98	-15.97	-15.65
67	1050		147.29			153.66			
68	1253		126.24			155.92			
69	1257	134.25			146.13				
70	1297_1		131.38	110.58		156.06			
71	1297_2		126.84	106.20		154.79			
72	1297_3		129.56	108.64		156.50			
73	1297_4		126.11	105.94		156.08			
74	1297_5		122.50	101.00		157.05			
75	1297_6		131.04	109.63		154.05			
76	1304		125.90			156.83			
77	1306_1		136.58			155.89			
78	1306_2		124.98			158.08			
79	1307		138.35			155.37			
80	1328_1		126.19			155.25			
81	1328_2		132.29			154.85			
82	1328_3		131.79			154.95			
83	1328_4		128.70			156.25			
84	1334		133.84			155.99			
85	1335		118.45			154.21			
86	1338		124.64	116.54		157.11			
87	1345_1		138.94			153.15	-11.99		-27.29
88	1345_2		129.85			153.90	-20.78		-34.52

[3764]

	药效团区域	S4区域						RM区域		
	元素	a(O1,O2,N2,CA5)	a(O1,O2,N2,CA2)	a(O1,O2,N2,CA4)	a(O1,O2,N2,C6)	a(O2,N2,CA2)	a(O1,O2,N2,O3)	a(O1,O2,N2,H1)	a(O1,O2,N2,CA3)
89	1351		121.52	119.61		158.04			
90	1353		120.30			157.19			
91	1360	129.35	130.24			162.09			
92	1367								
93	1368	124.36	-100.57			145.05			
94	1371		136.54			155.86			
95	1372_A		129.48			155.91			
96	1372_B		109.73		141.41	157.88			
97	1373	91.76	127.58			156.78			
98	1492								
99	1399		126.87	113.10		157.06			
100	1406		127.54	102.90		156.30			
101	1411		127.52			155.94			
102	1433		127.94			155.75			
103	1435		123.48		137.30	157.86			
104	1441		126.16			156.32			
105	1450_A		120.74			154.51			
106	1450_B		137.59			155.81			
	平均距离	113.48	114.59	113.64	143.73	155.18	-25.81	-16.54	-13.65
	标准偏差	68.44	56.45	14.37	4.82	2.89	57.03	0.57	20.56
	最小值	-161.98	-157.89	101.00	137.30	145.05	-144.09	-17.10	-34.52
	最大值	148.15	159.77	155.91	150.07	163.85	43.95	-15.97	24.87
	样本量	18	79	11	4	80	6	2	5

[3765] 表A8

表A8-1 药效团蛋白距离

	药效团元素	H4						O2		CA6		C3					
	蛋白	TRP_655		SER_633		HIS_483		SER_654		GLY_656		TRP_655		PHE_529		CYS_629		SER_628		VAL_653		TRP_655	
1	14	HA	2.47			HE1	2.86	O	2.46	H	2.53	HB2	2.82	HZ	2.99	O	3.64	HB2	3.26	HG12	2.83	HA	3.56
2	54_A	HA	2.52	HG	2.62	HE1	3.37	O	2.47	H	2.64	HB2	2.67	HZ	3.05	O	3.54	HB2	3.40	HG12	2.74	HA	3.49
3	54_B	HA	2.52	OG	2.71	HE1	3.37	O	2.47	H	2.64	HB2	2.67	HZ	3.05	O	3.54	HB2	3.40	HG12	2.74	HA	3.49
4	1129	HA	2.51	HG	2.83	HE1	3.47	O	2.47	H	2.13	HA	2.99	HZ	3.41	O	3.35	HG	3.42	HG13	2.71	HA	3.97
5	1034	HA	2.65	HG	2.58	NE2	3.42	O	2.38	H	2.36	HA	2.95	HZ	3.60	HA	3.14	OG	3.64	HG12	2.61	HA	4.08
6	1024	HA	2.61	HG	3.11	NE2	3.44	O	2.40	H	2.24	HB2	2.82	HZ	3.53	O	3.55	HG	3.21	HG12	2.71	HA	3.82
7	1042_1	HA	2.73	HG	2.65	HE1	3.09	O	2.37	H	2.70	HB2	3.15	HZ	4.53	H	3.31	HB2	2.80	HG11	2.67	HA	3.39
8	1042_2	HA	2.72	HG	3.87	HE1	3.73	O	2.79	H	2.65	HB2	3.10	HZ	3.24	HA	3.29	HB2	3.71	HG11	3.04	HA	3.67
9	1042_3	HA	3.26	HG	2.70	HE2	2.63	O	2.57	H	2.94	HA	2.93	HZ	3.22	HA	3.33	HB2	2.73	HG11	1.96	HA	4.22
10	2018	HA	2.70	OG	2.80	HE2	2.92	O	2.35	H	2.45	HB2	2.92	HZ	2.96	O	3.55	HB2	3.40	HG12	2.68	HA	3.78
11	1059	IIA	2.60	OG	3.18	IIE1	3.16	O	2.22	II	2.39	IIB2	2.82	IIZ	3.38	IIA	3.59	OG	3.91	IIG13	2.81	IIA	3.77
12	1088_A	HA	2.57	HG	3.34	NE2	3.59	O	2.31	H	2.29	HB2	2.85	HZ	3.50	O	3.66	OG	3.94	HG13	2.77	HA	3.81
13	1088_B	HA	2.57	HG	3.31	NE2	3.59	O	2.31	H	2.29	HB2	2.85	HZ	3.50	O	3.66	OG	3.94	HG13	2.77	HA	3.81
14	1036_1	HA	2.50	HG	3.07	HE1	3.49	O	2.32	H	2.14	HB2	2.82	HZ	3.24	O	3.70	HB2	3.21	HG12	2.60	HA	3.84
15	1036_2_1	HA	2.59	OG	3.43	HE1	2.60	O	2.32	H	2.64	HB2	2.82	HZ	3.00	O	3.78	HG	3.48	HG13	2.72	HA	3.81
16	1036_2_2	HA	2.50	HG	3.12	HE1	3.86	O	2.50	H	2.23	HB2	2.68	HZ	3.12	O	3.28	OG	3.72	HG12	2.66	HA	3.57
17	1081	HA	2.72	OG	3.67	HE2	3.39	O	2.26	H	2.47	HB2	2.87	HZ	3.32	O	3.56	OG	3.74	HG13	2.61	HA	3.77
18	1063	HA	2.65	HG	3.27	HE1	3.62	O	2.30	H	2.39	HB2	2.74	HZ	3.29	O	3.73	HG	3.36	HG13	2.52	HA	3.72
19	1065	HA	2.52	HG	3.30	NE2	3.54	O	2.32	H	2.36	HB2	2.73	HZ	3.17	O	3.71	OG	3.46	HG13	2.57	HA	3.67
20	1030_A	HA	2.50	OG	3.23	HE1	3.18	O	2.26	H	2.27	HB2	2.88	HZ	3.32	O	3.73	HB2	3.19	HG13	2.58	HA	3.87
21	1030_B	HA	2.50	OG	3.23	HE1	3.18	O	2.26	H	2.27	HB2	2.88	HZ	3.32	O	3.73	HB2	3.19	HG13	2.58	HA	3.87
22	1037	HA	2.46	HG	2.93	NE2	3.86	O	2.26	H	2.44	HB2	2.67	HZ	3.17	O	3.33	HB3	3.70	HG13	2.62	HA	3.71
23	1118	HA	2.60	HG	3.29	NE2	3.67	O	2.52	H	2.22	HA	2.94	HZ	3.57	O	3.65	HB2	3.03	HG13	2.55	HA	4.01
24	1090	HA	2.56	HG	2.81	HE1	3.32	O	2.19	H	2.26	HB2	2.67	HZ	3.06	HA	3.62	OG	4.05	HG12	2.57	HA	3.71

[3766]

	药效团元素	H4								O2		CA6		C3					
	蛋白	TRP_655		SER_633		HIS_483		SER_654		GLY_656		TRP_655		PHE_529		CYS_629		SER_628		VAL_653		TRP_655	
25	1007_1	HA	2.35	HG	3.50	HE1	3.77	O	2.45	H	2.30	HB2	2.69	HZ	3.18	O	3.43	O	3.15	HG13	2.77	HA	3.46
26	1007_2	HA	2.41	OG	3.64	HE2	3.45	O	2.25	H	2.45	HB2	2.61	HZ	3.20	O	3.63	O	3.65	HG13	2.76	HA	3.39
27	1149	HA	2.51	OG	3.42	HE2	2.91	O	2.14	H	2.79	HB2	2.71	HZ	3.69	O	3.35	OG	3.58	HG12	2.84	HA	3.65
28	1021_A	HA	2.60	OG	3.35	HE2	3.09	O	2.31	H	2.48	HB2	2.82	HZ	2.97	O	3.74	HB2	3.38	HG12	2.87	HA	3.64
29	1021_B	HA	2.59	OG	3.35	HE2	3.09	O	2.30	H	2.47	HB2	2.82	HZ	2.97	O	3.75	HB2	3.38	HG12	2.87	HA	3.64
30	1097_1	HA	2.66	OG	3.29	HE2	3.33	O	2.34	H	2.32	HB2	2.90	HZ	3.38	O	3.44	HG	3.36	HG13	2.73	HA	3.91
31	1097_2	HA	2.63	OG	3.22	HE2	3.32	O	2.31	H	2.17	HB2	2.81	HZ	3.38	O	3.55	HG	3.34	HG13	2.76	HA	3.86
32	1031_1	HA	2.61	HG	3.13	NE2	3.48	O	2.43	H	2.51	HB2	2.73	HZ	3.24	O	3.85	HB3	3.29	HG13	2.71	HA	3.57
33	1031_2	HA	2.59	HG	3.14	NE2	3.54	O	2.42	H	2.48	HB2	2.71	HZ	3.17	O	3.83	HB3	3.34	HG13	2.77	HA	3.53
34	1031_3	HA	2.64	OG	3.56	HE2	3.19	O	2.49	H	2.50	HB2	2.81	HZ	3.25	O	3.74	HB3	3.30	HG13	2.78	HA	3.63
35	1031_4	HA	2.61	HG	2.98	NE2	3.46	O	2.47	H	2.49	HB2	2.76	HZ	3.28	O	3.74	HB3	3.31	HG13	2.78	HA	3.58
36	1153_A	HA	2.62	HG	2.60	HE1	3.31	O	2.43	H	2.29	HB2	2.91	HZ	4.04	O	3.49	HG	3.30	HG13	2.63	HA	3.93
37	1153_B	HA	2.62	HG	2.59	HE1	3.31	O	2.43	H	2.29	HB2	2.91	HZ	4.04	O	3.49	HG	3.24	HG13	2.63	HA	3.93
38	1025_1	HA	2.80	HG	2.82	HE2	3.29	O	2.27	H	2.57	HB2	2.95	HZ	3.38	O	3.70	HG	3.34	HG11	2.52	HA	3.77
39	1025_2	HA	2.89	OG	3.45	HE2	3.18	O	2.47	H	2.79	HB2	3.08	HZ	3.24	O	3.70	O	3.35	HG11	2.74	HA	3.71
40	1025_3	HA	2.61	OG	3.89	HE2	3.46	O	2.46	H	2.45	HB2	2.72	HZ	3.05	O	3.79	HG	2.70	HG12	2.83	HA	3.55
41	1025_4	HA	2.55	HG	3.33	NE2	3.68	O	2.28	H	2.72	HB2	2.86	HZ	3.28	O	3.16	O	3.36	HG11	2.83	HA	3.75
42	1025_5	HA	2.72	HG	3.45	NE2	3.51	O	2.13	H	2.53	HB2	2.80	HZ	2.94	HA	3.46	O	2.97	HG11	2.65	HA	3.63
43	1025_6	HA	2.78	HG	2.97	HE1	3.10	O	2.22	H	2.91	HB2	2.71	HZ	3.18	O	3.67	HB2	3.35	HG12	2.75	HA	3.37
44	1089_A	HA	2.55	HG	2.97	HE1	3.32	O	2.23	H	2.24	HB2	2.73	HZ	3.35	O	3.61	OG	4.12	HG12	2.72	HA	3.75
45	1089_B	HA	2.55	HG	2.96	HE1	3.32	O	2.23	H	2.24	HB2	2.73	HZ	3.35	O	3.61	OG	4.12	HG12	2.72	HA	3.75
46	1012_1	HA	2.64	HG	3.23	HE1	3.40	O	2.35	H	2.49	HB2	2.74	HZ	3.07	O	3.84	HB2	3.35	HG13	2.65	HA	3.62
47	1012_2	HA	2.37	HG	3.42	HE1	3.75	O	2.23	H	2.27	HB2	2.54	HZ	3.13	O	3.89	OG	3.25	HG13	2.67	HA	3.58
48	1078_1	HA	2.51	HG	3.32	NE2	3.69	O	2.43	H	2.41	HB2	2.75	HZ	3.10	HA	3.83	OG	3.80	HG13	2.88	HA	3.49
49	1078_10	HA	2.71	OG	3.45	HE2	3.15	O	2.48	H	2.53	HB2	2.89	HZ	3.20	HA	3.85	HG	2.94	HG13	2.77	HA	3.60
50	1078_11	HA	2.50	OG	3.65	HE2	3.36	O	2.42	H	2.40	HB2	2.76	HZ	3.03	HA	3.82	HG	2.96	HG13	2.88	HA	3.48
51	1078_12	HA	2.47	HG	3.42	NE2	3.76	O	2.43	H	2.38	HB2	2.76	HZ	3.08	HA	3.80	HG	2.87	HG13	2.90	HA	3.49

[3767]

	药效团元素	H4								O2		CA6		C3					
	蛋白	TRP_655		SER_633		HIS_483		SER_654		GLY_656		TRP_655		PHE_529		CYS_629		SER_628		VAL_653		TRP_655	
52	1078_13	HA	2.50	HG	3.39	NE2	3.69	O	2.42	H	2.37	HB2	2.76	HZ	3.07	HA	3.83	HG	2.87	HG13	2.87	HA	3.51
53	1078_14	HA	2.49	HG	3.29	NE2	3.73	O	2.44	H	2.36	HB2	2.77	HZ	3.15	HA	3.79	HG	2.89	HG13	2.89	HA	3.51
54	1078_15	HA	2.49	OG	3.64	HE2	3.38	O	2.45	H	2.39	HB2	2.77	HZ	3.17	HA	3.80	HG	2.92	HG13	2.91	HA	3.49
55	1078_16	HA	2.47	OG	3.70	HE2	3.43	O	2.43	H	2.36	HB2	2.78	HZ	3.12	HA	3.83	HG	2.91	HG13	2.89	HA	3.50
56	1078_2	HA	2.47	HG	3.32	NE2	3.76	O	2.45	H	2.35	HB2	2.76	HZ	3.25	HA	3.80	HG	2.88	HG13	2.87	HA	3.52
57	1078_3	HA	2.67	HG	3.18	NE2	3.59	O	2.47	H	2.51	HB2	2.84	HZ	3.16	HA	3.77	HG	2.85	HG13	2.81	HA	3.59
58	1078_4	HA	2.45	HG	3.36	NE2	3.77	O	2.44	H	2.35	HB2	2.75	HZ	3.13	HA	3.80	HG	2.85	HG13	2.89	HA	3.49
59	1078_5	HA	2.48	HG	3.36	NE2	3.72	O	2.44	H	2.38	HB2	2.75	HZ	3.20	HA	3.80	HG	2.90	HG13	2.90	HA	3.49
60	1078_6	HA	2.50	HG	3.35	NE2	3.72	O	2.46	H	2.38	HB2	2.78	HZ	3.14	HA	3.82	HG	2.91	HG13	2.90	HA	3.51
61	1078_7	HA	2.51	HG	3.34	NE2	3.70	O	2.43	H	2.40	HB2	2.76	HZ	3.07	HA	3.82	HG	2.88	HG13	2.88	HA	3.49
62	1078_8	HA	2.49	HG	3.32	NE2	3.71	O	2.42	H	2.38	HB2	2.74	HZ	3.07	HA	3.84	HG	2.86	HG13	2.87	HA	3.48
63	1078_9	HA	2.46	HG	3.41	NE2	3.78	O	2.44	H	2.37	HB2	2.77	HZ	3.11	HA	3.79	HG	2.84	HG13	2.93	HA	3.48
64	1145_A	HA	2.52	HG	3.11	HE1	3.76	O	2.40	H	2.20	HB2	2.83	HZ	3.75	O	3.54	HG	3.09	HG13	2.70	HA	3.83
65	1145_B	HA	2.52	HG	3.10	HE1	3.76	O	2.40	H	2.20	HB2	2.83	HZ	3.75	O	3.54	HG	3.08	HG13	2.70	HA	3.83
66	1050	HA	2.50	OG	3.34	HE1	3.60	O	2.57	H	2.30	HB2	2.70	HZ	3.43	O	3.63	HB2	3.34	HG13	2.66	HA	3.60
67	1253	HA	2.59	OG	3.04	HE1	3.01	O	2.09	H	2.47	HB2	2.70	HZ	3.30	O	3.74	HB3	3.45	HG12	2.89	HA	3.56
68	1257	HA	2.49	OG	3.16	HE1	3.21	O	2.15	H	2.28	HB2	2.65	HZ	3.23	O	3.72	HG	3.45	HG12	2.93	HA	3.60
69	999_1	HA	2.59	HG	2.76	HE1	3.12	O	2.41	H	2.48	HB2	2.85	HZ	3.08	HA	2.96	HB2	3.82	HG12	2.77	HA	3.75
70	999_2_A	HA	2.50	HG	3.08	NE2	3.53	O	2.51	H	2.48	HB2	2.87	HZ	3.44	O	3.32	HB2	3.58	HG13	2.65	HA	3.92
71	999_2_B	HA	2.50	HG	3.03	HE2	3.08	O	2.51	H	2.48	HB2	2.87	HZ	3.44	O	3.32	HB2	3.58	HG13	2.65	HA	3.92
72	1297_1	HA	2.50	HG	2.82	HE1	3.61	O	2.07	H	2.42	HB2	2.66	HZ	3.05	O	3.74	HB2	3.76	HG13	2.95	HA	3.42
73	1297_2	HA	2.48	HG	2.85	HE1	3.63	O	2.06	H	2.38	HB2	2.63	HZ	3.01	O	3.78	HB2	3.12	HG13	2.94	HA	3.42
74	1297_3	HA	2.55	OG	3.19	HE2	3.19	O	2.11	H	2.43	HB2	2.72	HZ	3.18	O	3.72	OG	3.70	HG13	2.92	HA	3.50
75	1297_4	HA	2.46	HG	2.90	HE1	3.63	O	2.06	H	2.36	HB2	2.63	HZ	3.04	HA	3.78	HB2	3.12	HG13	2.95	HA	3.42
76	1297_5	HA	2.52	HG	2.88	HE1	3.62	O	2.09	H	2.41	HB2	2.68	HZ	3.10	HA	3.68	HG	3.46	HG13	2.95	HA	3.46
77	1297_6	HA	2.59	HG	2.82	NE2	3.62	O	2.15	H	2.47	HB2	2.74	HZ	3.17	HA	3.65	HB2	3.69	HG13	2.92	HA	3.52
78	1304	HA	2.59	OG	2.92	HE1	3.01	O	2.09	H	2.46	HB2	2.69	HZ	3.22	O	3.73	HB2	3.29	HG12	2.83	HA	3.59

[3768]

	药效团元素	H4								O2		CA6		C3					
	蛋白	TRP_655		SER_633		HIS_483		SER_654		GLY_656		TRP_655		PHE_529		CYS_629		SER_628		VAL_653		TRP_655	
79	1306_1	HA	2.52	HG	2.70	HE2	3.08	O	2.04	H	2.08	HB2	2.36	HZ	2.88	O	3.38	OG	3.49	HG13	2.51	HA	3.80
80	1306_2	HA	2.50	HG	2.36	HE1	3.23	O	2.16	H	2.22	HB2	2.36	HZ	2.59	O	3.32	OG	3.41	HG13	2.40	HA	3.76
81	1307	HA	2.72	OG	2.90	HE2	3.07	O	2.22	H	2.64	HB2	2.74	HZ	2.56	O	3.81	HB2	3.37	HG13	2.80	HA	3.54
82	1328_1	HA	2.48	HG	3.28	HE1	3.22	O	2.17	H	2.55	HB2	2.63	HZ	3.13	HA	3.68	HB2	3.33	HG12	2.91	HA	3.38
83	1328_2	HA	2.51	OG	3.21	HE1	3.27	O	2.19	H	2.58	HB2	2.69	HZ	3.05	O	3.65	HB2	3.10	HG12	2.87	HA	3.40
84	1328_3	HA	2.43	HG	2.84	HE1	3.23	O	2.23	H	2.43	HB2	2.67	HZ	3.13	O	3.67	HB2	3.09	HG12	2.88	HA	3.49
85	1328_4	HA	2.49	HG	2.92	HE1	3.22	O	2.19	H	2.43	HB2	2.68	HZ	3.17	O	3.70	HB2	3.03	HG12	2.83	HA	3.52
86	1334	HA	2.70	OG	3.82	HE2	3.29	O	2.59	H	2.38	HB2	2.88	HZ	3.31	O	3.77	HB2	3.52	HG13	2.60	HA	3.85
87	1335	HA	2.61	HG	3.26	HE1	3.62	O	2.38	H	2.25	HA	2.84	HZ	3.47	O	3.65	HB2	3.30	HG13	2.53	HA	3.95
88	1338	HA	2.65	HG	3.05	HE1	3.38	O	2.13	H	2.52	HB2	2.63	HZ	3.07	O	3.69	HB3	3.40	HG13	2.83	HA	3.54
89	1345_1	HA	2.32	HG	2.83	HE1	3.25	O	2.13	H	2.03	HB2	2.41	HZ	2.79	O	3.50	HB2	3.31	HG12	2.77	HA	3.57
90	1345_2	HA	2.56	HG	2.99	HE1	3.59	O	2.43	H	2.24	HA	2.88	HZ	3.38	O	3.21	HB2	2.96	HG12	2.60	HA	3.86
91	1351	HA	2.59	HG	3.14	HE1	3.61	O	2.19	H	2.50	HB2	2.75	HZ	3.33	O	3.71	HB2	3.25	HG13	2.93	HA	3.60
92	1353	HA	2.59	OG	2.90	HE1	2.98	O	2.06	H	2.47	HB2	2.58	HZ	3.20	O	3.71	HB2	3.41	HG12	2.79	HA	3.54
93	1367	HA	2.66	OG	2.94	HE1	2.96	O	2.06	H	2.55	HB2	2.78	HZ	3.13	O	3.80	HB3	3.43	HG13	2.90	HA	3.64
94	1371	HA	2.90	HG	3.39	HE2	3.12	O	2.49	H	2.74	HA	3.03	HZ	3.17	O	3.87	HB2	3.27	HG13	2.75	HA	3.83
95	1372_A	HA	2.62	OG	2.90	HE1	3.08	O	2.07	H	2.46	HB2	2.72	HZ	3.15	O	3.71	HB2	3.30	HG13	2.87	HA	3.60
96	1372_B	HA	2.61	OG	2.90	HE1	3.08	O	2.07	H	2.46	HB2	2.71	HZ	3.15	O	3.71	HB2	3.29	HG13	2.86	HA	3.60
97	1373	HA	2.61	OG	2.89	HE1	3.10	O	2.12	H	2.49	HB2	2.71	HZ	3.12	O	3.73	HB2	3.29	HG13	2.89	HA	3.59
98	1492	HA	2.63	HG	3.14	HE2	3.15	O	2.36	H	2.35	HB2	2.97	HZ	3.43	O	3.66	HB2	3.81	HG13	2.62	HA	3.75
99	1399	HA	2.64	OG	2.86	HE1	3.10	O	2.11	H	2.50	HB2	2.71	HZ	3.25	O	3.68	HB2	3.34	HG13	2.83	HA	3.60
100	1360	HA	2.60	OG	2.96	HE1	3.12	O	2.07	H	2.49	HB2	2.62	HZ	3.13	O	3.74	HB3	3.38	HG12	2.87	HA	3.56
101	1368	HA	2.65	OG	2.88	HE1	3.05	O	2.15	H	2.47	HB2	2.82	HZ	3.82	O	3.69	HB2	3.47	HG12	2.82	HA	3.67
102	1406	HA	2.65	OG	2.75	HE1	3.16	O	2.09	H	2.63	HB2	2.58	HZ	3.22	O	3.70	HB2	3.19	HG12	2.80	HA	3.42
103	1411	HA	2.57	OG	2.92	HE2	3.25	O	2.09	H	2.48	HB2	2.62	HZ	3.48	O	3.71	HB2	3.18	HG12	2.92	HA	3.55
104	1433	HA	2.54	HG	3.36	HE1	3.53	O	2.32	H	2.28	HB2	2.71	HZ	3.26	O	3.74	HB2	3.50	HG13	2.68	HA	3.71
105	1441	HA	2.62	OG	2.94	HE1	3.11	O	2.08	H	2.50	HB2	2.75	HZ	3.51	O	3.79	HB3	3.41	HG12	2.87	HA	3.62

[3769]

	药效团元素	H4						O2		CA6		C3				
	蛋白	TRP_655		SER_633		HIS_483		SER_654		GLY_656		TRP_655		PHE_529		CYS_629		SER_628		VAL_653		TRP_655	
106	1435	HA	2.60	OG	2.93	HE1	3.07	O	2.09	H	2.50	HB2	2.68	HZ	3.13	O	3.79	HB2	3.30	HG13	2.81	HA	3.60
107	1450_A	HA	2.59	OG	2.85	HE2	3.15	O	2.27	H	2.42	HB2	2.79	HZ	3.33	O	3.69	HB3	3.44	HG13	2.76	HA	3.70
108	1450_B	HA	2.59	OG	2.85	HE2	3.15	O	2.27	H	2.42	HB2	2.79	HZ	3.33	O	3.69	HB3	3.44	HG13	2.76	HA	3.70
平均距离			2.58		3.13		3.36		2.31		2.42		2.77		3.24		3.64		3.32		2.76		3.65
标准偏差			0.12		0.30		0.27		0.16		0.16		0.13		0.26		0.18		0.31		0.15		0.17
最小值			2.32		2.36		2.60		2.04		2.03		2.36		2.56		2.96		2.70		1.96		3.37
最大值			3.26		3.89		3.86		2.79		2.94		3.15		4.53		3.89		4.12		3.04		4.22
样本量			108		107		108		108		108		108		108		108		108		108		108

表A8-2 药效团蛋白距离

	药效团元素	C5												CA1				N1			
	蛋白	GLY_667		SER_628		TYR_669		TRP_655		VAL_668		SER_654		CYS_629		GLY_656		TRP_655		CYS_629		ASP_627	
1	14	HA3	2.61	HG	1.19	CZ	4.09	O	2.88	H	2.83	H	3.85	HA	3.35	HA3	3.28	HA	3.62	HA	3.16	OD1	5.08
2	54_A	HA3	2.66	OG	2.24	HH	3.99	O	2.89	H	2.77	H	3.76	HA	3.15	H	3.49	HA	3.53	HA	3.03	OD1	5.27
3	54_B	HA3	2.66	OG	2.24	HH	4.00	O	2.89	H	2.77	H	3.76	HA	3.15	H	3.49	HA	3.53	HA	3.03	OD1	5.27
4	1129	HA3	2.59	HG	2.10	CZ	3.88	O	3.60	H	2.83	H	3.77	HA	3.01	HA3	3.64	HA	3.91	HA	3.03	OD1	4.45
5	1034	HA3	2.60	OG	1.95	CZ	4.01	O	3.77	H	3.36	H	3.86	HA	2.41	HA3	4.05	HA	3.96	HA	2.78	OD1	4.19
6	1024	HA3	2.80	HG	2.14	CZ	3.83	O	3.61	H	3.01	H	3.67	HA	3.01	HA3	3.76	HA	3.65	HA	2.96	OD2	4.38
7	1042_1	HA2	2.94	OG	2.33	CE1	4.33	O	3.14	H	2.90	H	3.72	HA	3.01	H	3.73	HA	3.50	HA	3.20	OD2	3.93
8	1042_2	HA2	3.14	OG	2.48	CZ	3.92	O	3.38	H	3.01	H	4.11	HA	3.01	H	3.76	HA	3.77	HA	3.17	OD1	4.16
9	1042_3	HA2	3.12	OG	2.31	HE1	1.82	O	3.94	H	3.39	H	3.65	HA	2.57	H	4.52	HA	3.87	HA	2.95	OD2	4.55
10	2018	HA3	2.96	HG	1.26	CZ	3.90	O	3.41	H	2.93	H	3.56	HA	3.13	H	3.87	HA	3.65	HA	3.02	OD2	4.77
11	1059	HA3	2.77	OG	2.80	CZ	3.71	O	3.47	H	2.91	H	3.60	HA	2.81	H	3.99	HA	3.58	HA	3.03	OD1	3.99
12	1088_A	HA3	2.89	HG	2.65	HH	3.65	O	3.34	H	2.92	H	3.67	HA	3.26	HA3	3.73	HA	3.63	HA	3.33	OD2	3.80
13	1088_B	HA3	2.89	OG	2.75	CZ	3.73	O	3.34	H	2.92	H	3.67	HA	3.26	HA3	3.73	HA	3.63	HA	3.33	OD2	3.80

[3770]

	药效团元素	C5										CA1						N1			
	蛋白	GLY_667		SER_628		TYR_669		TRP_655		VAL_668		SER_654		CYS_629		GLY_656		TRP_655		CYS_629		ASP_627	
14	1036_1	HA3	2.83	HG	1.29	CZ	3.84	O	3.52	H	2.91	H	3.72	HA	2.94	H	3.74	HA	3.69	HA	2.99	OD2	4.61
15	1036_2_1	HA3	2.84	HG	2.49	CZ	3.79	O	3.32	H	2.71	H	3.80	HA	3.32	HA3	4.19	HA	3.65	HA	3.21	OD1	4.47
16	1036_2_2	HA3	2.72	OG	2.48	HE1	3.77	O	3.51	H	2.95	H	3.77	HA	2.90	H	3.39	HA	3.53	HA	2.91	OD2	4.76
17	1081	HA2	3.00	OG	2.66	CE1	3.70	O	3.53	H	3.33	H	3.76	HA	3.02	H	3.42	HA	3.56	HA	3.18	OD2	4.39
18	1063	HA2	2.92	HG	1.90	CZ	3.88	O	3.60	H	3.07	H	3.86	HA	3.24	H	3.38	HA	3.57	HA	3.35	OD1	4.24
19	1065	HA3	3.05	HG	2.33	CZ	3.80	O	3.31	H	2.85	H	3.76	HA	3.10	H	3.61	HA	3.53	HA	3.27	OD2	4.05
20	1030_A	HA3	2.83	HG	1.33	CZ	3.92	O	3.38	H	2.99	H	3.74	HA	2.96	N	3.92	HA	3.76	HA	3.14	OD2	4.34
21	1030_B	HA3	2.83	HG	1.33	CZ	3.92	O	3.38	H	2.99	H	3.74	HA	2.96	N	3.92	HA	3.76	HA	3.14	OD2	4.34
22	1037	HA3	2.83	HB2	2.42	CE2	3.68	O	3.18	H	2.77	H	3.83	HA	3.32	HA3	3.85	HA	3.64	HA	3.28	OD2	4.49
23	1118	HA3	2.81	HG	1.21	CZ	3.89	O	3.55	H	2.94	H	3.76	HA	3.08	H	3.85	HA	3.88	HA	3.22	OD2	4.36
24	1090	HA2	3.12	OG	2.85	CZ	3.74	O	3.39	H	2.83	H	3.77	HA	2.93	H	3.60	HA	3.55	HA	3.02	OD2	4.20
25	1007_1	HA3	3.06	HG	2.59	HH	3.62	O	3.06	H	3.12	H	4.19	HA	3.14	HA3	3.37	HA	3.63	HA	3.32	OD2	3.20
26	1007_2	HA3	2.89	OG	2.76	CZ	3.68	O	3.17	H	3.22	H	4.00	HA	2.88	H	3.39	HA	3.43	HA	3.24	OD2	3.37
27	1149	HA3	2.71	OG	2.00	HE1	3.74	O	2.99	O	3.22	H	3.78	HA	2.89	HA3	4.06	HA	3.57	HA	2.99	OD2	3.98
28	1021_A	HA3	3.04	OG	3.61	HH	3.36	O	3.33	H	3.01	H	3.83	HA	3.16	H	3.29	HA	3.60	HA	3.26	OD2	3.84
29	1021_B	HA3	3.04	OG	3.61	HH	3.35	O	3.34	H	3.01	H	3.83	HA	3.16	H	3.29	HA	3.60	HA	3.27	OD2	3.83
30	1097_1	HA3	2.76	HG	1.68	CZ	3.84	O	3.54	H	2.65	H	3.67	HA	2.99	N	4.02	HA	3.76	HA	3.04	OD2	4.46
31	1097_2	HA3	2.88	HG	1.75	CZ	3.88	O	3.78	H	2.75	H	3.81	HA	2.99	H	3.89	HA	3.72	HA	3.06	OD2	4.47
32	1031_1	HA2	3.13	HB2	2.45	CZ	3.56	O	3.32	H	2.93	H	3.99	HA	3.17	H	3.34	HA	3.57	HA	3.35	HD2	3.00
33	1031_2	HA2	3.12	HB2	2.47	CZ	3.59	O	3.29	H	2.95	H	3.97	HA	3.21	H	3.30	HA	3.55	HA	3.39	HD2	3.04
34	1031_3	HA2	3.10	HB2	2.39	CZ	3.63	O	3.36	H	2.98	H	4.01	HA	3.11	HA3	3.36	HA	3.67	HA	3.23	HD2	3.18
35	1031_4	HA2	3.11	HB2	2.42	CZ	3.62	O	3.31	H	2.92	H	4.02	HA	3.16	HA3	3.27	HA	3.62	HA	3.21	OD2	3.69
36	1153_A	HA2	2.70	HG	1.40	CE1	3.91	O	3.48	H	2.84	H	3.71	HA	3.02	H	3.80	HA	3.79	HA	3.02	OD2	4.25
37	1153_B	HA2	2.70	HG	1.38	CE1	3.91	O	3.48	H	2.84	H	3.71	HA	3.02	H	3.80	HA	3.79	HA	3.02	OD2	4.25
38	1025_1	HA3	3.07	OG	3.31	CE1	4.03	O	3.45	H	3.11	H	3.83	HA	2.96	HA3	3.37	HA	3.66	HA	3.05	OD1	3.74
39	1025_2	HA2	3.21	HG	2.29	CE1	3.73	O	3.28	H	3.10	H	3.97	HA	3.17	H	4.13	HA	3.69	HA	3.24	OD1	3.81
40	1025_3	HA2	2.99	OG	2.86	HH	3.03	O	3.18	H	3.53	H	3.83	HA	3.05	HA3	3.06	HA	3.54	HA	3.25	OD2	3.71

[3771]

	药效团元素	C5								CA1					N1			
	蛋白	GLY_667		SER_628	TYR_669		TRP_655		VAL_668		SER_654		CYS_629		GLY_656		TRP_655		CYS_629		ASP_627	
41	1025_4	HA3	3.19	HG	2.68	HH	3.68	O	3.19	H	3.20	H	4.07	HA	3.11	HA3	3.52	HA	3.63	HA	3.17	OD2	3.79
42	1025_5	HA3	3.01	HG	2.24	HH	3.46	O	3.27	H	3.24	H	3.90	HA	2.63	H	3.70	HA	3.55	HA	2.84	OD2	3.97
43	1025_6	HA3	2.96	OG	2.87	CZ	3.95	O	3.13	O	3.34	H	3.94	HA	3.13	H	3.72	HA	3.34	HA	3.16	OD1	3.53
44	1089_A	HA3	2.97	OG	2.85	CZ	3.82	O	3.43	H	2.90	H	3.57	HA	3.21	H	3.74	HA	3.54	HA	3.23	OD2	4.10
45	1089_B	HA3	2.97	OG	2.85	CZ	3.82	O	3.43	H	2.90	H	3.57	HA	3.21	H	3.74	HA	3.54	HA	3.23	OD2	4.10
46	1012_1	HA3	3.13	OG	2.72	CZ	3.68	O	3.22	H	2.96	H	3.78	HA	2.99	H	3.31	HA	3.53	HA	3.26	OD2	3.43
47	1012_2	HA3	3.10	HG	2.00	CZ	3.67	O	3.22	H	2.80	H	3.89	HA	3.09	H	3.33	HA	3.54	HA	3.29	OD2	3.40
48	1078_1	HA3	3.00	HG	2.96	CZ	3.64	O	3.45	H	2.92	H	3.73	HA	3.15	H	3.21	HA	3.53	HA	3.39	OD2	3.32
49	1078_10	HA3	3.10	HG	2.45	CZ	3.65	O	3.50	H	2.99	H	3.60	HA	3.08	H	3.37	HA	3.55	HA	3.30	HD2	2.86
50	1078_11	HA3	3.01	HG	2.47	CZ	3.63	O	3.45	H	2.92	H	3.73	HA	3.14	H	3.21	HA	3.53	HA	3.38	HD2	2.77
51	1078_12	HA3	2.95	HG	2.54	CZ	3.64	O	3.46	H	2.92	H	3.77	HA	3.14	H	3.22	HA	3.55	HA	3.40	HD2	2.70
52	1078_13	HA3	3.00	HG	2.51	HH	3.50	O	3.46	H	2.93	H	3.73	HA	3.14	H	3.23	HA	3.54	HA	3.39	HD2	2.71
53	1078_14	HA3	2.97	HG	2.48	CZ	3.61	O	3.48	H	2.95	H	3.75	HA	3.13	H	3.26	HA	3.57	HA	3.39	HD2	2.70
54	1078_15	HA3	2.98	HG	2.47	HH	3.53	O	3.46	H	2.93	H	3.75	HA	3.13	H	3.22	HA	3.55	HA	3.38	HD2	2.73
55	1078_16	HA3	2.97	HG	2.49	HH	3.54	O	3.46	H	2.91	H	3.76	HA	3.17	H	3.21	HA	3.57	HA	3.41	HD2	2.73
56	1078_2	HA3	2.96	HG	2.47	HH	3.48	O	3.48	H	2.95	H	3.77	HA	3.12	H	3.24	HA	3.58	HA	3.38	HD2	2.70
57	1078_3	HA3	3.07	HG	2.41	CZ	3.62	O	3.50	H	3.00	H	3.70	HA	3.02	H	3.32	HA	3.56	HA	3.26	HD2	2.79
58	1078_4	HA3	2.95	HG	2.50	CZ	3.63	O	3.45	H	2.90	H	3.77	HA	3.14	H	3.20	HA	3.55	HA	3.40	HD2	2.70
59	1078_5	HA3	3.00	HG	2.49	HH	3.53	O	3.45	H	2.93	H	3.74	HA	3.14	H	3.20	HA	3.54	HA	3.38	HD2	2.72
60	1078_6	HA3	2.98	HG	2.50	CZ	3.64	O	3.48	H	2.94	H	3.75	HA	3.17	H	3.23	HA	3.57	HA	3.41	HD2	2.73
61	1078_7	HA3	3.00	HG	2.52	HH	3.50	O	3.44	H	2.92	H	3.72	HA	3.15	H	3.20	HA	3.53	HA	3.38	HD2	2.73
62	1078_8	HA3	2.99	HG	2.50	CZ	3.64	O	3.46	H	2.91	H	3.73	HA	3.15	H	3.21	HA	3.53	HA	3.37	HD2	2.77
63	1078_9	HA3	2.96	HG	2.52	HH	3.51	O	3.43	H	2.89	H	3.75	HA	3.14	H	3.18	HA	3.55	HA	3.42	HD2	2.67
64	1145_A	HA3	2.49	HG	1.41	CZ	3.81	O	3.46	H	2.81	H	3.66	HA	3.04	H	3.58	HA	3.75	HA	3.13	OD2	4.31
65	1145_B	HA3	2.49	HG	1.41	CZ	3.81	O	3.46	H	2.81	H	3.66	HA	3.04	H	3.58	HA	3.75	HA	3.13	OD2	4.31
66	1050	HA3	2.73	HG	1.60	CZ	3.82	O	3.17	H	3.10	H	3.83	HA	3.07	HA3	3.83	HA	3.62	HA	3.09	OD2	4.56
67	1253	HA3	3.24	HB2	2.53	CZ	3.71	O	3.19	H	2.92	H	3.50	HA	2.98	H	3.31	HA	3.43	HA	3.15	OD2	3.62

[3772]

	药效团元素	C5										CA1						N1			
	蛋白	GLY_667		SER_628		TYR_669		TRP_655		VAL_668		SER_654		CYS_629		GLY_656		TRP_655		CYS_629		ASP_627	
68	1257	HA3	3.08	HG	2.17	CZ	3.70	O	3.31	H	2.87	H	3.58	HA	3.08	H	3.40	HA	3.49	HA	3.30	OD2	3.82
69	999_1	HA2	2.82	OG	2.54	CZ	3.93	O	3.27	H	2.80	H	3.92	HA	2.20	HA3	3.86	HA	3.71	HA	2.75	OD2	4.47
70	999_2_A	HA3	2.79	OG	2.07	CZ	3.86	O	3.19	H	2.71	H	3.79	HA	3.05	HA3	3.65	HA	3.83	HA	3.08	OD1	4.44
71	999_2_B	HA3	2.79	OG	2.07	CZ	3.86	O	3.19	H	2.71	H	3.79	HA	3.05	HA3	3.65	HA	3.83	HA	3.08	OD1	4.44
72	1297_1	HA3	3.02	OG	2.89	CZ	3.75	O	3.19	H	2.89	H	3.68	HA	2.88	HA3	3.43	HA	3.36	HA	3.09	OD2	3.33
73	1297_2	HA3	2.99	HB2	3.24	CZ	3.67	O	3.21	H	2.88	H	3.70	HA	2.91	HA3	3.47	HA	3.36	HA	3.12	OD2	3.31
74	1297_3	HA3	3.01	OG	2.86	CZ	3.71	O	3.22	H	2.90	H	3.66	HA	2.84	HA3	3.44	HA	3.42	HA	3.11	OD2	3.29
75	1297_4	HA3	2.98	HB2	3.25	CZ	3.65	O	3.20	H	2.87	H	3.70	HA	2.89	HA3	3.45	HA	3.36	HA	3.13	OD2	3.30
76	1297_5	HA3	2.99	HG	2.38	HH	3.57	O	3.24	H	2.95	H	3.66	HA	2.80	HA3	3.52	HA	3.40	HA	3.09	OD2	3.25
77	1297_6	HA3	3.02	OG	2.87	CZ	3.71	O	3.26	H	2.97	H	3.64	HA	2.76	HA3	3.53	HA	3.44	HA	3.08	OD2	3.23
78	1304	HA3	3.20	HB2	2.57	CZ	3.71	O	3.19	H	2.95	H	3.49	HA	3.05	H	3.39	HA	3.42	HA	3.20	OD2	3.45
79	1306_1	HA3	2.72	OG	2.26	CZ	3.52	O	3.65	H	3.07	H	3.33	HA	3.62	N	3.71	HA	3.40	HA	3.64	OD1	4.28
80	1306_2	HA3	2.74	HG	1.92	CZ	3.60	O	3.43	H	3.03	H	3.49	HA	3.11	HA3	3.60	HA	3.43	HA	3.32	OD2	4.34
81	1307	HA3	3.20	HB2	2.60	CZ	3.70	O	3.32	H	2.87	H	3.42	HA	3.37	H	3.24	HA	3.39	HA	3.36	OD1	4.13
82	1328_1	HA3	3.12	OG	2.56	CZ	3.77	O	3.22	H	2.85	H	3.76	HA	2.97	H	3.01	HA	3.38	HA	3.27	OD2	3.14
83	1328_2	HA3	3.15	HB2	2.59	CZ	3.73	O	3.22	H	2.87	H	3.75	HA	2.95	H	3.04	HA	3.39	HA	3.21	OD2	3.17
84	1328_3	HA3	3.06	HB2	2.51	CZ	3.71	O	3.32	H	2.91	H	3.83	HA	3.03	H	3.10	HA	3.49	HA	3.27	OD2	3.24
85	1328_4	HA3	3.12	HB2	2.59	CZ	3.63	O	3.36	H	2.93	H	3.74	HA	2.98	H	3.16	HA	3.46	HA	3.27	OD2	3.16
86	1334	HA3	3.01	HB2	2.69	CZ	3.83	O	3.46	H	2.88	H	3.85	HA	2.95	HA3	3.36	HA	3.74	HA	3.08	OD2	4.09
87	1335	HA3	2.77	HG	1.38	CZ	3.89	O	3.50	H	2.95	H	3.72	HA	3.03	H	3.76	HA	3.75	HA	3.10	OD2	4.50
88	1338	HA3	3.27	HB2	2.50	CZ	3.83	O	3.22	H	2.87	H	3.57	HA	3.03	H	3.26	HA	3.36	HA	3.26	OD2	3.50
89	1345_1	HA2	2.74	HG	2.73	CZ	3.85	O	3.27	H	2.48	H	3.39	HA	3.38	HA3	3.10	HA	3.39	HA	3.39	OD2	4.56
90	1345_2	HA2	2.50	OG	2.17	CE1	3.88	H	3.66	H	2.79	H	3.65	HA	2.85	H	3.85	HA	3.70	HA	2.93	OD2	4.39
91	1351	HA2	3.17	HB2	2.44	CZ	3.72	O	3.30	H	2.98	H	3.78	HA	2.99	H	3.28	HA	3.51	HA	3.24	OD2	3.29
92	1353	HA3	3.18	HB2	2.52	CZ	3.74	O	3.25	H	2.96	H	3.43	HA	3.08	H	3.31	HA	3.32	HA	3.21	OD2	3.49
93	1367	HA3	3.18	HB2	2.52	CZ	3.73	O	3.23	H	2.92	H	3.41	HA	3.02	H	3.23	HA	3.45	HA	3.18	OD2	3.54
94	1371	HA2	2.97	OG	2.59	CZ	3.52	O	3.49	H	3.12	H	3.59	HA	3.18	HA3	3.61	HA	3.63	HA	3.42	OD1	3.75

[3773]

	药效团元素	C5												CA1						N1			
		GLY_667		SER_628		TYR_669		TRP_655		VAL_668		SER_654		CYS_629		GLY_656		TRP_655		CYS_629		ASP_627	
95	1372_A	HA3	3.20	HB2	2.60	CZ	3.74	O	3.19	H	2.89	H	3.50	HA	2.98	H	3.34	HA	3.41	HA	3.13	OD2	3.46
96	1372_B	HA3	3.20	HB2	2.60	CZ	3.73	O	3.19	H	2.89	H	3.50	HA	2.98	H	3.34	HA	3.41	HA	3.13	OD2	3.46
97	1373	HA3	3.23	HB2	2.56	CZ	3.70	O	3.21	H	2.91	H	3.48	HA	2.96	H	3.24	HA	3.43	HA	3.14	OD2	3.47
98	1492	HA2	2.81	OG	2.44	CZ	3.90	O	3.53	H	3.10	H	3.89	HA	3.05	H	3.70	HA	3.69	HA	3.13	OD1	3.90
99	1399	HA3	3.23	HB2	2.54	CZ	3.71	O	3.17	H	2.91	H	3.45	HA	3.01	H	3.26	HA	3.42	HA	3.16	OD2	3.55
100	1360	HA3	3.23	HB2	2.53	CZ	3.75	O	3.24	H	2.92	H	3.48	HA	3.06	H	3.47	HA	3.37	HA	3.23	OD2	3.51
101	1368	HA3	3.15	HB2	2.53	CZ	3.73	O	3.21	H	2.91	H	3.51	HA	3.19	H	3.40	HA	3.47	HA	3.28	OD2	3.59
102	1406	HA3	3.18	HB2	2.59	CZ	3.68	O	3.06	H	2.89	H	3.47	HA	3.07	H	3.44	HA	3.22	HA	3.23	OD2	3.49
103	1411	HA3	3.33	HB2	2.57	CZ	3.73	O	3.25	H	3.01	H	3.43	HA	3.11	H	3.35	HA	3.31	HA	3.28	OD2	3.35
104	1433	HA3	3.08	HB2	2.59	CZ	3.67	O	3.44	H	2.80	H	3.61	HA	3.09	H	3.36	HA	3.58	HA	3.12	OD2	4.15
105	1441	HA3	3.23	HB2	2.53	CZ	3.68	O	3.24	H	2.93	H	3.46	HA	3.03	H	3.30	HA	3.46	HA	3.21	OD2	3.53
106	1435	HA3	3.20	HB2	2.60	CZ	3.69	O	3.21	H	2.93	H	3.49	HA	2.98	H	3.36	HA	3.41	HA	3.18	OD2	3.56
107	1450_A	HA3	3.10	HB2	2.53	CZ	3.69	O	3.32	H	2.89	H	3.58	HA	3.18	H	3.34	HA	3.55	HA	3.22	OD2	3.94
108	1450_B	HA3	3.10	HB2	2.53	CZ	3.69	O	3.32	H	2.89	H	3.58	HA	3.18	H	3.34	HA	3.55	HA	3.22	OD2	3.94
	平均距离		2.97		2.39		3.71		3.34		2.94		3.71		3.05		3.49		3.56		3.20		3.75
	标准偏差		0.19		0.48		0.25		0.18		0.15		0.16		0.18		0.28		0.14		0.15		0.63
	最小值		2.49		1.19		1.82		2.88		2.48		3.33		2.20		3.01		3.22		2.75		2.67
	最大值		3.33		3.61		4.33		3.94		3.53		4.19		3.62		4.52		3.96		3.64		5.27
	样本量		108		108		108		108		108		108		108		108		108		108		108

表A8-3 药效团蛋白距离

	药效团元素	N1						C7						O4			
	蛋白	GLY_667		GLY_656		SER_628		CYS_660		CYS_629		GLY_661		ASP_627		SER_657		GLY_656		SER_628		CYS_660	
1	14	HA2	3.80	HA3	2.39	O	3.27	HA	3.82	HA	3.17	H	4.04	HB3	5.20	O	2.68	HA3	3.17	O	3.50	HA	5.32
2	54_A	HA2	3.78	HA3	2.55	O	3.09	HA	3.39	HA	3.09	H	4.22	HB3	5.19	H	2.75	HA3	3.30	O	3.38	HB2	4.19
3	54_B	HA2	3.78	HA3	2.55	O	3.09	HA	3.39	HA	3.09	H	4.22	HB3	5.19	H	2.75	HA3	3.30	O	3.38	HB2	4.19

[3774]

	药效团元素	N1						C7										O4	
	蛋白	GLY_667		GLY_656		SER_628		CYS_660		CYS_629		GLY_661		ASP_627		SER_657		GLY_656		SER_628		CYS_660	
4	1129	HA2	3.57	HA3	3.00	O	2.95	HG	1.07	HA	3.35	H	4.30	OD2	4.25	O	3.25	HA3	3.56	O	3.67	HG	3.37
5	1034	HA2	3.67	HA3	3.36	O	2.57	HB3	1.55	HA	3.46	H	4.11	OD2	4.11	O	3.50	HA3	3.90	O	3.43	HB3	3.80
6	1024	HA2	3.79	HA3	2.97	O	2.94	HA	2.63	HA	3.32	H	4.14	OD2	3.87	O	3.08	HA3	3.52	O	3.64	HB2	5.18
7	1042_1	HA2	3.84	HA3	3.11	O	3.06	HA	2.49	HA	3.56	H	4.00	OD2	3.49	O	3.06	HA3	3.77	O	3.59	SG	4.30
8	1042_2	HA2	4.12	HA3	3.26	O	4.59	HA	2.46	HA	3.89	H	3.85	OD2	4.45	O	2.74	HA3	3.95	O	5.00	SG	4.34
9	1042_3	HA2	4.11	HA3	3.89	OG	3.18	HA	3.22	SG	2.61	H	3.35	OD2	4.07	O	2.89	HA3	4.36	OG	4.62	SG	4.32
10	2018	HA2	3.93	HA3	3.36	O	3.05	HB3	2.22	HA	3.24	H	4.46	OD2	4.21	O	2.85	HA3	3.91	O	3.56	HB3	4.02
11	1059	HA2	3.82	HA3	3.55	O	3.27	HA	2.40	HA	3.49	H	4.22	OD2	3.60	O	3.26	HA3	4.07	O	3.72	SG	3.37
12	1088_A	HA2	3.96	HA3	2.90	O	3.26	HB3	2.40	HA	3.60	H	4.02	OD2	3.39	O	3.46	HA3	3.40	O	3.78	HB3	3.93
13	1088_B	HA2	3.96	HA3	2.90	O	3.26	HB3	2.40	HA	3.60	H	4.02	OD2	3.39	O	3.46	HA3	3.40	O	3.78	HB3	3.93
14	1036_1	HA2	3.76	HA3	3.15	O	3.05	HA	2.64	HA	3.25	H	4.40	OD2	4.08	O	3.18	HA3	3.69	O	3.48	SG	3.82
15	1036_2_1	HA2	3.69	HA3	3.48	O	2.98	HA	2.71	HA	3.41	H	4.19	OD2	4.41	O	3.09	HA3	4.03	O	3.68	SG	5.28
16	1036_2_2	HA2	3.74	HA3	3.30	O	2.73	HA	2.43	HA	3.23	H	4.34	OD2	4.20	O	3.06	HA3	3.82	O	3.55	H	4.53
17	1081	HA2	4.01	HA3	3.25	O	2.87	HA	2.48	HA	3.59	H	3.74	OD2	4.05	O	3.21	HA3	3.73	O	3.64	HB2	4.46
18	1063	HA2	3.83	HA3	2.94	O	3.28	HA	2.51	HA	3.65	H	4.01	OD2	4.01	O	3.03	HA3	3.42	O	3.70	SG	4.21
19	1065	HA2	4.07	HA3	3.00	O	2.95	HA	2.37	HA	3.59	H	3.79	OD2	3.53	O	3.21	HA3	3.57	O	3.55	HB2	4.72
20	1030_A	HA2	3.81	HA3	3.29	O	3.35	HA	2.46	HA	3.45	H	4.14	OD2	3.82	O	2.96	HA3	3.89	O	3.68	SG	3.54
21	1030_B	HA2	3.81	HA3	3.29	O	3.35	HA	2.46	HA	3.45	H	4.14	OD2	3.82	O	2.96	HA3	3.89	O	3.68	SG	3.54
22	1037	HA2	3.72	HA3	3.08	O	2.71	HA	2.55	HA	3.54	H	4.19	OD2	4.00	O	3.16	HA3	3.65	O	3.61	HB2	4.31
23	1118	HA2	3.81	HA3	3.28	O	3.18	HA	2.33	HA	3.46	H	4.00	OD2	3.83	O	3.28	HA3	3.80	O	3.53	HB2	4.31
24	1090	HA2	3.94	HA3	2.83	O	3.36	HA	2.28	HA	3.50	H	3.98	OD2	3.81	O	3.17	HA3	3.31	O	3.87	HB2	4.16
25	1007_1	HA2	4.04	HA3	2.51	O	2.88	HA	2.14	HA	3.64	H	3.49	OD2	2.89	O	2.65	HA3	3.31	O	4.02	HB2	3.76
26	1007_2	HA2	3.98	HA3	2.63	O	2.70	HA	2.28	HA	3.64	H	3.40	OD2	3.01	O	2.38	HA3	3.38	O	3.55	HB2	4.10
27	1149	HA2	3.66	HA3	3.20	O	3.03	HA	2.70	HA	3.20	H	3.83	OD2	3.39	O	2.94	HA3	3.88	O	3.30	SG	3.83
28	1021_A	HA2	4.00	HA3	2.53	O	2.86	HA	2.61	HA	3.43	H	3.83	OD2	3.28	O	2.74	HA3	3.23	O	3.50	HB2	4.61
29	1021_B	HA2	3.99	HA3	2.54	O	2.86	HA	2.61	HA	3.44	H	3.82	OD2	3.27	O	2.75	HA3	3.23	O	3.50	HB2	4.61
30	1097_1	HA2	3.60	HA3	3.31	O	2.90	HA	2.36	HA	3.37	H	4.09	OD2	3.95	O	3.21	HA3	3.84	O	3.56	HB2	4.35

[3775]

	药效团元素	N1						C7										O4	
	蛋白	GLY_667		GLY_656		SER_628		CYS_660		CYS_629		GLY_661		ASP_627		SER_657		GLY_656		SER_628		CYS_660	
31	1097_2	HA2	3.70	HA3	3.16	O	2.89	HA	2.28	HA	3.33	H	4.07	OD2	3.96	O	3.18	HA3	3.70	O	3.48	HB2	4.24
32	1031_1	HA2	4.16	HA3	2.38	O	3.36	HA	2.62	HA	3.61	H	3.17	HD2	3.11	H	2.71	HA3	3.10	O	3.70	SG	3.80
33	1031_2	HA2	4.15	HA3	2.35	O	3.39	HA	2.60	HA	3.68	H	3.05	HD2	3.14	H	2.71	HA3	3.06	O	3.75	SG	3.81
34	1031_3	HA2	4.17	HA3	2.39	O	3.37	HA	3.08	HA	3.53	H	3.10	HD2	3.23	H	2.63	HA3	3.14	O	3.71	HA	4.96
35	1031_4	HA2	4.18	HA3	2.27	O	3.42	HA	3.12	HA	3.47	H	3.03	OD2	3.46	H	2.64	HA3	3.02	O	3.75	HA	4.96
36	1153_A	HA2	3.57	HA3	3.17	O	3.35	SG	2.74	HA	3.34	H	4.47	OD2	3.81	O	2.56	HA3	3.77	O	3.78	SG	4.17
37	1153_B	HA2	3.57	HA3	3.17	O	3.35	SG	2.74	HA	3.34	H	4.47	OD2	3.81	O	2.56	HA3	3.77	O	3.78	SG	4.17
38	1025_1	HA2	4.26	HA3	2.47	O	2.67	HA	2.27	HA	3.42	H	3.52	OD2	3.57	O	2.77	HA3	3.14	O	3.62	HB2	3.76
39	1025_2	HA2	4.17	HA3	3.43	O	2.66	HA	2.71	HA	3.48	H	3.62	OD2	3.59	O	2.61	HA3	3.99	O	3.70	HB2	3.70
40	1025_3	HA2	4.09	HA3	2.17	O	2.63	HA	2.34	HA	3.60	H	3.23	OD2	3.36	O	3.02	HA3	2.80	O	3.74	HB2	4.55
41	1025_4	HA2	4.16	HA3	2.69	O	2.70	HA	2.30	HA	3.51	H	3.27	OD2	3.26	O	2.84	HA3	3.34	O	3.76	HB2	4.06
42	1025_5	HA2	4.12	HA3	3.07	O	2.73	HA	2.74	HA	3.35	H	3.76	OD2	3.53	O	2.89	HA3	3.67	O	3.96	HA	5.06
43	1025_6	HA2	4.28	HA3	3.11	O	2.58	HA	2.18	HA	3.37	H	3.69	OD2	2.92	H	2.52	HA3	3.77	O	3.37	HB2	3.78
44	1089_A	HA2	4.01	HA3	3.03	O	3.30	HB3	2.29	HA	3.51	H	4.12	OD2	3.66	O	3.12	HA3	3.54	O	3.76	HB3	3.95
45	1089_B	HA2	4.01	HA3	3.03	O	3.30	HB3	2.29	HA	3.51	H	4.12	OD2	3.66	O	3.12	HA3	3.54	O	3.76	HB3	3.95
46	1012_1	HA2	4.13	HA3	2.71	O	3.01	HA	2.33	HA	3.54	H	3.54	OD2	3.03	O	2.58	HA3	3.36	O	3.51	SG	3.69
47	1012_2	HA2	4.01	HA3	2.56	O	2.99	HA	2.31	HA	3.57	H	3.56	OD2	3.08	O	2.67	HA3	3.25	O	3.54	SG	3.65
48	1078_1	HA2	4.00	HA3	2.47	O	3.07	HA	2.30	HA	3.77	H	3.50	OD2	2.95	H	2.77	HA3	3.16	O	3.70	SG	3.59
49	1078_10	IIA2	4.04	IIA3	2.62	O	3.03	IIA	2.30	IIA	3.64	II	3.55	IID2	2.75	II	2.97	IIA3	3.22	O	3.61	SG	3.59
50	1078_11	HA2	3.97	HA3	2.47	O	3.07	HA	2.29	HA	3.76	H	3.52	HD2	2.71	H	2.74	HA3	3.16	O	3.70	SG	3.65
51	1078_12	HA2	3.97	HA3	2.49	O	3.07	HA	2.24	HA	3.80	H	3.47	HD2	2.67	H	2.78	HA3	3.20	O	3.72	SG	3.59
52	1078_13	HA2	3.99	HA3	2.47	O	3.06	HA	2.28	HA	3.77	H	3.50	HD2	2.66	H	2.77	HA3	3.15	O	3.69	SG	3.61
53	1078_14	HA2	3.96	HA3	2.50	O	3.08	HA	2.22	HA	3.79	H	3.45	HD2	2.67	H	2.78	HA3	3.20	O	3.73	SG	3.54
54	1078_15	HA2	3.98	HA3	2.45	O	3.05	HA	2.26	HA	3.77	H	3.47	HD2	2.70	H	2.75	HA3	3.15	O	3.70	SG	3.46
55	1078_16	HA2	3.97	HA3	2.48	O	3.09	HA	2.25	HA	3.80	H	3.49	HD2	2.70	H	2.76	HA3	3.19	O	3.73	SG	3.60
56	1078_2	HA2	3.97	HA3	2.47	O	3.05	HA	2.30	HA	3.77	H	3.50	HD2	2.63	H	2.78	HA3	3.18	O	3.70	SG	3.58
57	1078_3	HA2	4.08	HA3	2.57	O	2.99	HA	2.30	HA	3.64	H	3.54	HD2	2.73	H	2.88	HA3	3.21	O	3.63	SG	3.53

[3776]

	药效团元素	N1					C7										O4		
	蛋白	GLY_667		GLY_656		SER_628		CYS_660		CYS_629		GLY_661		ASP_627		SER_657		GLY_656		SER_628		CYS_660	
58	1078_4	HA2	3.96	HA3	2.43	O	3.06	HA	2.25	HA	3.79	H	3.47	HD2	2.66	H	2.72	HA3	3.15	O	3.70	SG	3.63
59	1078_5	HA2	3.98	HA3	2.46	O	3.07	HA	2.28	HA	3.78	H	3.48	HD2	2.68	H	2.70	HA3	3.17	O	3.71	SG	3.61
60	1078_6	HA2	3.99	HA3	2.49	O	3.08	HA	2.26	HA	3.80	H	3.49	HD2	2.69	H	2.74	HA3	3.20	O	3.72	SG	3.64
61	1078_7	HA2	3.98	HA3	2.47	O	3.06	HA	2.29	HA	3.77	H	3.50	HD2	2.66	H	2.76	HA3	3.15	O	3.70	SG	3.62
62	1078_8	HA2	3.97	HA3	2.44	O	3.07	HA	2.27	HA	3.74	H	3.52	HD2	2.71	H	2.76	HA3	3.13	O	3.69	SG	3.64
63	1078_9	HA2	3.98	HA3	2.45	O	3.05	HA	2.22	HA	3.83	H	3.42	HD2	2.64	H	2.71	HA3	3.17	O	3.71	SG	3.57
64	1145_A	HA2	3.55	HA3	3.14	O	3.15	HA	2.66	HA	3.37	H	4.43	OD2	3.80	O	2.98	HA3	3.70	O	3.57	HB2	4.52
65	1145_B	HA2	3.55	HA3	3.14	O	3.15	HA	2.66	HA	3.37	H	4.43	OD2	3.80	O	2.98	HA3	3.70	O	3.57	HB2	4.52
66	1050	HA2	3.67	HA3	3.07	O	3.15	HA	2.58	HA	3.29	H	4.25	OD2	4.13	O	2.89	HA3	3.61	O	3.54	SG	3.61
67	1253	HA2	4.18	HA3	2.67	O	2.85	HA	2.45	HA	3.45	H	3.82	OD2	3.11	O	2.79	HA3	3.25	O	3.42	SG	3.72
68	1257	HA2	4.07	HA3	2.72	O	2.73	HA	2.25	HA	3.59	H	3.98	OD2	3.31	O	3.00	HA3	3.30	O	3.44	HB2	4.14
69	999_1	HA2	3.85	HA3	3.03	O	2.72	HB2	2.47	HB3	2.93	H	4.30	OD2	3.98	O	2.72	HA3	3.61	O	3.28	HB2	4.12
70	999_2_A	HA2	3.67	HA3	2.87	O	2.91	HB2	2.39	HA	3.40	H	3.82	OD2	4.09	O	3.09	HA3	3.49	O	3.54	HB2	4.00
71	999_2_B	HA2	3.67	HA3	2.87	O	2.91	HB2	2.39	HA	3.40	H	3.82	OD2	4.09	O	3.09	HA3	3.49	O	3.54	HB2	4.00
72	1297_1	HA2	4.11	HA3	2.49	O	2.88	HA	2.23	HA	3.45	H	3.36	OD2	2.99	O	2.75	HA3	3.13	O	3.54	HB2	4.37
73	1297_2	HA2	4.10	HA3	2.55	O	2.85	HA	2.25	HA	3.45	H	3.36	OD2	2.96	O	2.76	HA3	3.17	O	3.50	HB2	4.41
74	1297_3	HA2	4.08	HA3	2.52	O	2.84	HA	2.18	HA	3.47	H	3.29	OD2	2.93	O	2.83	HA3	3.13	O	3.51	HB2	4.28
75	1297_4	HA2	4.09	HA3	2.53	O	2.84	HA	2.26	HA	3.47	H	3.35	OD2	2.94	O	2.77	HA3	3.17	O	3.50	HB2	4.29
76	1297_5	HA2	4.11	HA3	2.61	O	2.81	HA	2.17	HA	3.47	H	3.27	OD2	2.92	O	2.86	HA3	3.22	O	3.51	HB2	4.17
77	1297_6	HA2	4.10	HA3	2.61	O	2.80	HA	2.17	HA	3.48	H	3.25	OD2	2.88	O	2.88	HA3	3.21	O	3.50	HB2	4.12
78	1304	HA2	4.17	HA3	2.63	O	2.95	HA	2.44	HA	3.48	H	3.74	OD2	3.01	O	2.78	HA3	3.21	O	3.48	SG	3.73
79	1306_1	HA2	3.21	HA3	3.11	O	3.37	HA	2.51	HA	3.73	H	4.27	OD2	3.70	O	3.12	HA3	3.40	O	3.72	HB2	3.84
80	1306_2	HA2	3.35	HA3	2.71	O	3.38	HA	2.76	HA	3.66	H	4.32	OD2	3.75	O	2.86	HA3	3.12	O	3.80	SG	4.28
81	1307	HA2	4.13	HA3	2.69	O	3.42	HA	2.56	HA	3.46	H	4.14	OD2	3.57	O	3.04	HA3	3.30	O	3.67	SG	4.18
82	1328_1	HA2	4.16	HA3	2.33	O	3.00	HB3	2.07	HA	3.70	H	3.41	OD2	3.04	O	2.52	HA3	3.05	O	3.63	HB3	3.28
83	1328_2	HA2	4.18	HA3	2.41	O	2.92	HA	2.10	HA	3.57	H	3.47	OD2	2.99	O	2.57	HA3	3.12	O	3.51	SG	3.61
84	1328_3	HA2	4.14	HA3	2.41	O	2.96	HA	2.08	HA	3.65	H	3.50	OD2	3.08	O	2.51	HA3	3.15	O	3.57	SG	3.63

[3777]

	药效团元素	N1						C7										O4	
	蛋白	GLY_667		GLY_656		SER_628		CYS_660		CYS_629		GLY_661		ASP_627		SER_657		GLY_656		SER_628		CYS_660	
85	1328_4	HA2	4.11	HA3	2.44	O	2.87	HA	2.08	HA	3.62	H	3.46	OD2	2.96	O	2.63	HA3	3.12	O	3.48	SG	3.62
86	1334	HA2	4.04	HA3	2.47	O	3.33	SG	2.65	HA	3.44	H	4.18	OD2	3.53	O	2.93	HA3	3.12	O	3.72	SG	3.64
87	1335	HA2	3.79	HA3	3.32	O	3.27	HA	2.68	HA	3.37	H	4.39	OD2	3.96	O	2.92	HA3	3.85	O	3.60	SG	3.75
88	1338	HA2	4.26	HA3	2.79	O	2.85	HA	2.32	HA	3.54	H	3.69	OD2	3.02	O	2.74	HA3	3.36	O	3.50	HB2	4.64
89	1345_1	HA2	3.45	HA3	2.29	O	3.43	HA	2.91	HA	3.46	H	4.47	OD2	3.95	O	3.08	HA3	2.71	O	3.64	SG	3.92
90	1345_2	HA2	3.63	HA3	3.12	O	3.00	HA	2.72	HA	3.01	H	4.49	OD2	3.68	O	3.48	HA3	3.60	O	3.14	SG	3.73
91	1351	HA2	4.12	HA3	2.66	O	2.90	HA	2.21	HA	3.50	H	3.54	OD2	2.87	O	2.67	HA3	3.25	O	3.48	SG	3.62
92	1353	HA2	4.18	HA3	2.69	O	3.02	HA	2.46	HA	3.45	H	3.76	OD2	3.02	O	2.72	HA3	3.27	O	3.50	SG	3.86
93	1367	HA2	4.19	HA3	3.00	O	2.96	HA	2.47	HA	3.46	H	3.80	OD2	3.09	O	2.58	HA3	3.60	O	3.49	SG	3.77
94	1371	HA2	3.95	HA3	2.66	O	3.05	HA	2.38	HA	3.70	H	3.84	OD2	3.21	O	3.05	HA3	3.23	O	3.59	SG	3.47
95	1372_A	HA2	4.19	HA3	2.70	O	2.96	HA	2.47	HA	3.41	H	3.89	OD2	3.00	O	2.74	HA3	3.28	O	3.48	SG	3.72
96	1372_B	HA2	4.18	HA3	2.70	O	2.95	HA	2.47	HA	3.41	H	3.89	OD2	3.00	O	2.75	HA3	3.27	O	3.48	SG	3.72
97	1373	HA2	4.18	HA3	2.78	O	2.94	HA	2.42	HA	3.44	H	3.83	OD2	3.01	O	2.76	HA3	3.33	O	3.47	SG	3.74
98	1492	HA2	3.81	HA3	3.40	O	3.38	HA	2.22	HA	3.57	H	4.06	OD2	3.99	O	3.30	HA3	3.91	O	3.86	HB2	3.95
99	1399	HA2	4.16	HA3	2.68	O	2.90	HA	2.41	HA	3.42	H	3.88	OD2	3.06	O	2.76	HA3	3.25	O	3.44	SG	3.79
100	1360	HA2	4.20	HA3	2.64	O	3.00	HA	2.47	HA	3.48	H	3.77	OD2	3.05	O	2.77	HA3	3.24	O	3.52	SG	3.78
101	1368	HA2	4.14	HA3	2.63	O	2.94	HA	2.48	HA	3.48	H	3.91	OD2	3.12	O	2.79	HA3	3.23	O	3.51	SG	3.83
102	1406	HA2	4.12	HA3	2.62	O	3.06	HA	2.37	HA	3.51	H	3.84	OD2	3.12	O	2.71	HA3	3.14	O	3.60	SG	3.83
103	1411	HA2	4.23	HA3	2.87	O	3.03	HG	1.74	HA	3.53	H	3.80	OD2	3.00	O	2.64	HA3	3.39	O	3.58	HG	3.02
104	1433	HA2	4.03	HA3	2.60	O	3.35	HA	2.82	HA	3.34	H	4.31	OD2	3.58	O	2.94	HA3	3.17	O	3.65	SG	3.89
105	1441	HA2	4.16	HA3	2.78	O	2.84	HA	2.47	HA	3.48	H	3.81	OD2	3.04	O	2.82	HA3	3.35	O	3.46	SG	3.79
106	1435	HA2	4.13	HA3	2.80	O	2.95	HA	2.40	HA	3.48	H	3.82	OD2	3.07	O	2.77	HA3	3.37	O	3.49	SG	3.67
107	1450_A	HA2	4.06	HA3	2.70	O	3.10	HA	2.73	HA	3.39	H	4.06	OD2	3.41	O	2.88	HA3	3.30	O	3.54	SG	4.12
108	1450_B	HA2	4.06	HA3	2.70	O	3.10	HA	2.73	HA	3.39	H	4.06	OD2	3.41	O	2.88	HA3	3.30	O	3.54	SG	4.12
	平均距离		3.96		2.79		3.05		2.44		3.49		3.82		3.41		2.87		3.40		3.62		3.98
	标准偏差		0.21		0.34		0.26		0.33		0.20		0.37		0.57		0.23		0.30		0.22		0.43
	最小值		3.21		2.17		2.57		1.07		2.61		3.03		2.63		2.38		2.71		3.14		3.02

[3778]

	药效团元素	N1				C7								O4	
	蛋白	GLY_667		GLY_656		SER_628		CYS_660		CYS_629		GLY_661		ASP_627		SER_657		GLY_656		SER_628		CYS_660	
最大值			4.28		3.89		4.59		3.82		3.89		4.49		5.20		3.50		4.36		5.00		5.32
样本量			108		108		108		108		108		108		108		108		108		108		108

表A8-4 药效团蛋白距离

	药效团元素	O4								N2						H3						CA2	
	蛋白	CYS_629		ARG_630		SER_657		GLY_656		MET_658		SER_657		GLY_656		MET_658		SER_657		GLY_656		TYR_607	
1	14	HA	3.52	HG3	2.07	O	2.87	HA3	4.22	HE2	2.43	C	3.76	O	2.85	HE2	2.64	C	3.24	O	2.69	HD1	3.03
2	54_A	HA	3.33	HG3	2.47	O	3.26	H	4.02	HA	3.15	C	3.88	O	3.02	HA	2.71	C	3.39	O	2.85	HD2	3.18
3	54_B	HA	3.33	HG3	2.47	O	3.26	H	4.02	HA	3.15	C	3.88	O	3.02	HA	2.71	C	3.39	O	2.85	HD2	3.18
4	1129	HA	3.34	HG3	2.96	O	3.78	HA3	4.37	HA	4.00	HA	3.69	O	2.29	HA	3.51	C	3.36	O	2.22	HD1	3.07
5	1034	HA	2.96	H	3.08	O	3.77	H	4.61	HA	3.53	O	3.57	O	2.48	HA	3.08	O	3.05	O	2.45	HD1	3.62
6	1024	HA	3.41	H	2.89	O	3.50	H	4.14	HA	3.58	HA	3.63	O	2.60	HA	3.08	C	3.24	O	2.52	HD1	2.64
7	1042_1	HA	3.29	H	3.78	O	3.35	H	4.33	HA	3.93	C	3.73	O	2.75	HA	3.42	O	3.22	O	2.63	HA	4.32
8	1042_2	HA	3.66	H	3.71	O	3.14	H	4.33	HG3	3.08	C	3.73	O	2.82	HG3	2.76	C	3.25	O	2.72	HA	4.49
9	1042_3	HA	2.98	H	3.09	O	4.14	H	4.91	HG3	3.30	HA	4.26	O	3.19	HG3	3.05	HA	4.01	O	3.12	HA	4.90
10	2018	HA	3.45	H	3.08	O	3.75	H	4.25	N	3.81	C	3.93	O	2.66	HA	3.29	C	3.47	O	2.50	HD1	3.42
11	1059	HA	3.18	HH11	2.69	O	3.68	H	4.34	HA	3.60	O	3.79	O	2.65	HA	3.11	O	3.27	O	2.57	HD1	3.09
12	1088_A	HA	3.52	HG3	2.66	O	3.83	H	4.07	HA	3.94	O	3.77	O	2.69	HA	3.48	O	3.25	O	2.61	HD1	3.32
13	1088_B	HA	3.52	HG3	2.66	O	3.83	H	4.07	HA	3.94	O	3.77	O	2.69	HA	3.48	O	3.25	O	2.61	HD1	3.32
14	1036_1	HA	3.20	HG3	2.93	O	3.69	H	4.06	HA	3.87	HA	3.85	O	2.41	HA	3.38	C	3.44	O	2.28	HD1	3.46
15	1036_2_1	HA	3.61	H	3.25	O	3.81	O	4.60	HA	3.61	HA	3.58	O	2.36	HA	3.11	C	3.26	O	2.25	HD1	2.88
16	1036_2_2	HA	3.25	H	3.14	O	3.42	H	3.79	N	3.39	HA	3.50	O	2.42	N	2.94	C	3.01	O	2.22	HD1	2.83
17	1081	HA	3.37	H	3.54	O	3.93	H	3.86	HA	3.36	C	3.83	O	2.70	HA	2.91	C	3.40	O	2.61	HD2	3.75
18	1063	HA	3.50	HG3	2.82	O	3.73	H	3.80	HA	3.61	C	3.85	O	2.78	HA	3.10	C	3.39	O	2.69	HD1	4.59
19	1065	HA	3.36	HG3	3.18	O	3.75	H	3.98	HA	3.71	C	3.97	O	2.82	HA	3.26	O	3.50	O	2.68	HD1	4.13
20	1030_A	HA	3.20	HG2	3.21	O	3.73	H	4.32	HA	3.69	C	3.87	O	2.63	HA	3.17	C	3.42	O	2.49	HD1	3.30
21	1030_B	HA	3.20	HG2	3.21	O	3.73	H	4.32	HA	3.69	C	3.87	O	2.63	HA	3.17	C	3.42	O	2.49	HD1	3.30

[3779]

	药效团元素	O4								N2						H3						CA2	
	蛋白	CYS_629		ARG_630		SER_657		GLY_656		MET_658		SER_657		GLY_656		MET_658		SER_657		GLY_656		TYR_607	
22	1037	HA	3.63	HB2	3.59	O	3.50	O	4.20	N	3.54	C	3.53	O	2.37	N	3.10	C	3.05	O	2.21	HD1	2.93
23	1118	HA	3.27	HG3	2.89	O	3.70	H	4.20	SD	3.52	C	3.69	O	2.47	HA	3.10	C	3.24	O	2.37	HD1	4.09
24	1090	HA	3.37	HG3	2.84	O	3.85	H	3.94	HA	3.83	HA	3.80	O	2.53	HA	3.35	C	3.49	O	2.39	HD1	3.48
25	1007_1	HA	3.39	HG3	3.19	O	3.40	H	3.96	H	3.39	HA	3.87	O	2.69	H	3.03	C	3.46	O	2.53	HD1	3.35
26	1007_2	HA	3.10	HH11	3.32	O	3.34	H	3.89	H	3.29	HA	3.95	O	3.07	H	2.90	C	3.60	O	2.94	HD1	3.22
27	1149	HA	3.06	H	3.48	O	3.74	O	4.83	HA	3.24	C	4.09	O	2.91	HA	2.75	C	3.65	O	2.79	HD1	3.48
28	1021_A	HA	3.30	H	3.51	O	3.51	H	3.81	HA	3.44	C	4.06	O	3.17	HA	2.94	C	3.59	O	3.07	HD1	2.94
29	1021_B	HA	3.30	H	3.52	O	3.52	H	3.80	HA	3.45	C	4.06	O	3.15	HA	2.95	C	3.58	O	3.05	HD1	2.94
30	1097_1	HA	3.31	H	3.31	O	3.53	H	4.39	HA	3.67	C	3.60	O	2.41	HA	3.19	C	3.14	O	2.30	HD1	3.48
31	1097_2	HA	3.24	H	3.15	O	3.67	H	4.21	HA	3.56	C	3.72	O	2.48	HA	3.07	C	3.28	O	2.40	HD1	3.29
32	1031_1	HA	3.36	HD3	3.95	O	3.63	H	3.84	HA	3.47	C	4.09	O	3.13	HA	3.03	C	3.60	O	2.97	HD1	3.66
33	1031_2	HA	3.42	H	4.08	O	3.62	H	3.80	HA	3.44	C	4.00	O	3.09	HA	3.03	C	3.52	O	2.94	HD1	3.67
34	1031_3	HA	3.37	H	4.04	O	3.54	H	3.94	HA	3.33	C	3.89	O	3.05	HA	2.92	C	3.41	O	2.91	HD1	3.37
35	1031_4	HA	3.42	H	3.89	O	3.55	H	3.84	HA	3.32	C	3.87	O	3.05	HA	2.92	C	3.39	O	2.91	HD1	3.33
36	1153_A	HA	3.36	HG2	3.01	O	3.58	H	4.16	HA	4.28	HA	3.90	O	2.59	HA	3.76	HA	3.64	O	2.47	HD2	3.20
37	1153_B	HA	3.36	HG2	3.01	O	3.58	H	4.16	HA	4.28	HA	3.90	O	2.59	HA	3.76	HA	3.64	O	2.47	HD2	3.20
38	1025_1	HA	3.31	H	3.22	O	3.58	HA3	4.23	HA	3.79	HA	3.97	O	2.86	HA	3.28	C	3.60	O	2.68	HD1	3.93
39	1025_2	HA	3.39	H	3.44	O	3.54	H	4.63	HA	3.43	C	4.10	O	2.83	HA	2.88	C	3.65	O	2.72	HD1	3.78
40	1025_3	HA	3.32	H	3.39	O	4.38	HA3	3.88	H	2.96	HA	4.08	O	3.00	H	2.63	C	3.77	O	2.86	HD2	3.57
41	1025_4	HA	3.44	HB3	3.18	O	4.07	HA3	4.37	HA	3.27	C	4.23	O	2.74	HA	2.77	C	3.77	O	2.55	HD1	3.63
42	1025_5	HA	3.05	H	2.73	O	3.87	H	4.15	HA	3.49	C	4.31	O	2.87	HA	3.00	C	3.85	O	2.62	HD1	3.67
43	1025_6	HA	3.36	H	3.54	O	4.25	H	4.29	HA	3.40	HA	4.34	O	3.70	HA	2.91	C	3.95	O	3.61	HD1	3.84
44	1089_A	HA	3.50	H	3.11	O	3.81	H	4.04	HA	3.94	HA	3.94	O	2.49	HA	3.46	C	3.51	O	2.32	HD1	3.59
45	1089_B	HA	3.50	H	3.11	O	3.81	H	4.04	HA	3.94	HA	3.94	O	2.49	HA	3.46	C	3.51	O	2.32	HD1	3.59
46	1012_1	HA	3.15	HG3	3.06	O	3.75	H	3.78	HB2	3.60	C	4.31	O	2.92	HA	3.28	C	3.82	O	2.71	HD1	4.05
47	1012_2	IIA	3.28	IIG3	3.28	O	3.61	II	3.74	II	3.91	IIA	3.98	O	2.63	N	3.51	IIA	3.69	O	2.41	IID1	3.70
48	1078_1	HA	3.42	H	3.98	O	3.63	H	3.72	H	3.54	C	3.92	O	2.79	H	3.22	C	3.43	O	2.65	HD1	3.63

[3780]

	药效团元素	O4								N2						H3						CA2	
	蛋白	CYS_629		ARG_630		SER_657		GLY_656		MET_658		SER_657		GLY_656		MET_658		SER_657		GLY_656		TYR_607	
49	1078_10	HA	3.33	HG2	3.27	O	3.79	H	3.88	H	3.63	C	3.95	O	2.94	HA	3.27	C	3.47	O	2.82	HD1	3.77
50	1078_11	HA	3.42	H	3.97	O	3.62	H	3.72	H	3.51	HA	3.90	O	2.78	H	3.18	C	3.42	O	2.63	HD1	3.52
51	1078_12	HA	3.43	HG2	3.48	O	3.59	H	3.74	H	3.47	HA	3.84	O	2.73	H	3.15	C	3.36	O	2.59	HD1	3.47
52	1078_13	HA	3.42	HD3	3.52	O	3.63	H	3.73	H	3.52	HA	3.90	O	2.76	H	3.20	C	3.41	O	2.62	HD1	3.55
53	1078_14	HA	3.42	HG2	3.33	O	3.59	H	3.76	H	3.48	C	3.86	O	2.75	H	3.16	C	3.36	O	2.62	HD1	3.50
54	1078_15	HA	3.42	HG2	3.31	O	3.60	H	3.73	H	3.47	HA	3.86	O	2.75	H	3.15	C	3.37	O	2.61	HD1	3.51
55	1078_16	HA	3.46	HD2	3.33	O	3.57	H	3.72	H	3.46	C	3.86	O	2.75	H	3.14	C	3.36	O	2.62	HD1	3.53
56	1078_2	HA	3.40	HD2	3.28	O	3.56	H	3.74	H	3.49	HA	3.85	O	2.71	H	3.15	C	3.40	O	2.57	HD1	3.56
57	1078_3	HA	3.30	HD2	3.18	O	3.75	H	3.84	H	3.70	C	4.01	O	2.94	HA	3.30	C	3.53	O	2.80	HD1	3.89
58	1078_4	HA	3.42	HD2	3.36	O	3.57	H	3.71	H	3.49	HA	3.86	O	2.76	H	3.17	C	3.38	O	2.61	HD1	3.52
59	1078_5	HA	3.43	HD2	3.26	O	3.59	H	3.71	H	3.48	HA	3.89	O	2.76	H	3.16	C	3.40	O	2.62	HD1	3.53
60	1078_6	HA	3.45	HD2	3.23	O	3.57	H	3.75	H	3.46	C	3.88	O	2.80	H	3.14	C	3.39	O	2.66	HD1	3.58
61	1078_7	HA	3.42	HD3	3.55	O	3.62	H	3.72	H	3.54	C	3.91	O	2.78	H	3.21	C	3.42	O	2.64	HD1	3.59
62	1078_8	HA	3.43	HD2	3.26	O	3.63	H	3.72	H	3.54	HA	3.88	O	2.74	H	3.21	C	3.42	O	2.59	HD1	3.59
63	1078_9	HA	3.42	HD2	3.49	O	3.55	H	3.71	H	3.42	HA	3.84	O	2.77	H	3.10	C	3.35	O	2.63	HD1	3.50
64	1145_A	HA	3.25	HG3	3.08	O	3.64	H	3.95	N	4.03	HA	3.63	O	2.38	N	3.59	C	3.38	O	2.25	HD2	2.87
65	1145_B	HA	3.25	HG3	3.08	O	3.64	H	3.95	N	4.03	HA	3.63	O	2.38	N	3.59	C	3.38	O	2.25	HD2	2.87
66	1050	HA	3.30	HG3	3.06	O	3.53	H	4.34	H	3.59	HA	3.44	O	2.48	N	3.23	HA	3.21	O	2.43	HD1	3.00
67	1253	IIA	3.22	IIG3	3.03	O	3.84	II	3.74	IIA	3.69	C	4.30	O	2.96	IIA	3.19	C	3.83	O	2.78	IID1	3.98
68	1257	HA	3.27	HG3	3.28	O	3.83	H	3.78	HA	3.66	HA	3.89	O	2.64	HA	3.19	C	3.61	O	2.43	HD1	3.56
69	999_1	HA	2.76	H	3.12	O	3.70	O	4.44	H	4.15	HA	3.47	O	2.51	N	3.68	HA	3.22	O	2.36	HD2	3.10
70	999_2_A	HA	3.38	HG3	2.63	O	3.77	HA3	4.47	HA	3.98	HA	3.68	O	2.54	HA	3.50	HA	3.47	O	2.43	HD1	2.81
71	999_2_B	HA	3.38	HG3	2.63	O	3.77	HA3	4.47	HA	3.98	HA	3.68	O	2.54	HA	3.50	HA	3.47	O	2.43	HD1	2.81
72	1297_1	HA	3.14	H	3.20	O	3.77	H	4.09	HA	3.86	HA	4.01	O	2.79	HA	3.35	C	3.72	O	2.62	HD1	3.77
73	1297_2	HA	3.14	HG3	3.04	O	3.77	H	4.04	HA	3.90	HA	3.99	O	2.76	HA	3.39	C	3.71	O	2.59	HD1	3.79
74	1297_3	HA	3.07	HG3	3.01	O	3.76	H	4.15	HA	3.76	HA	3.98	O	2.76	HA	3.26	C	3.65	O	2.61	HD1	3.82
75	1297_4	HA	3.13	HG3	3.05	O	3.75	H	4.05	HA	3.88	HA	3.95	O	2.70	HA	3.37	C	3.68	O	2.54	HD1	3.79

[3781]

	药效团元素	O4								N2						H3				CA2	
	蛋白	CYS_629		ARG_630		SER_657		GLY_656		MET_658		SER_657		GLY_656		MET_658		SER_657		GLY_656		TYR_607	
76	1297_5	HA	3.06	H	3.16	O	3.80	H	4.13	HA	3.78	HA	3.99	O	2.75	HA	3.28	C	3.65	O	2.60	HD1	3.80
77	1297_6	HA	3.01	H	3.12	O	3.79	H	4.19	HA	3.75	HA	4.03	O	2.80	HA	3.26	C	3.65	O	2.65	HD1	3.90
78	1304	HA	3.27	HG3	2.93	O	3.92	H	3.81	HA	3.83	C	4.36	O	2.95	HA	3.31	C	3.89	O	2.75	HD1	4.00
79	1306_1	HA	3.75	H	3.46	O	3.79	H	3.89	HA	3.82	C	4.00	O	2.18	HA	3.34	C	3.52	O	1.96	HD1	4.12
80	1306_2	HA	3.37	H	3.17	O	3.88	H	4.08	HA	4.20	HA	4.39	O	2.46	HA	3.70	C	3.97	O	2.15	HD1	4.64
81	1307	HA	3.52	HG2	2.95	O	3.97	H	3.74	HA	4.06	O	4.48	O	3.25	HA	3.63	O	3.97	O	3.07	HD1	4.00
82	1328_1	HA	3.26	HG3	3.02	O	3.65	H	3.55	HA	3.70	C	4.35	O	2.97	HA	3.18	C	3.87	O	2.76	HD2	3.99
83	1328_2	HA	3.19	HG3	2.89	O	3.69	H	3.59	HE2	3.57	C	4.32	O	3.02	HA	3.12	C	3.84	O	2.82	HD2	4.05
84	1328_3	HA	3.30	HG3	3.03	O	3.61	H	3.61	HA	3.76	C	4.29	O	2.89	HA	3.24	C	3.81	O	2.69	HD2	3.90
85	1328_4	HA	3.19	HG3	3.07	O	3.66	H	3.64	HA	3.72	C	4.26	O	2.86	HA	3.21	C	3.79	O	2.66	HD2	3.90
86	1334	HA	3.27	HG3	2.93	O	3.85	H	4.11	HA	3.88	HA	4.07	O	2.79	HA	3.40	C	3.74	O	2.61	HD1	4.28
87	1335	HA	3.28	HG3	2.85	O	3.55	H	4.09	HA	3.83	C	3.86	O	2.56	HA	3.32	C	3.40	O	2.44	HD1	3.23
88	1338	HA	3.20	HG3	3.33	O	3.77	H	3.71	HA	3.79	C	4.19	O	2.94	HA	3.28	C	3.71	O	2.74	HD1	4.20
89	1345_1	HA	3.49	H	3.77	O	3.80	H	3.65	N	3.96	HA	3.83	O	2.41	N	3.52	C	3.48	O	2.25	HD1	3.39
90	1345_2	HA	2.92	N	3.67	O	4.00	H	4.19	HA	3.88	C	3.72	O	2.36	HA	3.41	O	3.27	O	2.31	HD1	3.03
91	1351	HA	3.14	HG3	3.09	O	3.78	H	3.76	HG3	3.72	C	4.21	O	2.93	HA	3.24	C	3.74	O	2.79	HD1	3.83
92	1353	HA	3.28	HG3	3.00	O	3.95	H	3.69	HA	4.11	C	4.56	O	3.00	HA	3.60	C	4.09	O	2.77	HD1	4.41
93	1367	HA	3.23	HG3	3.13	O	4.03	H	3.69	HG2	2.27	C	4.53	O	3.03	HG2	2.06	C	4.05	O	2.80	HD1	3.69
94	1371	HA	3.36	HA	4.57	O	3.59	HA3	4.44	HA	3.59	HA	3.81	O	2.95	HA	3.14	C	3.36	O	2.83	HD1	3.51
95	1372_A	HA	3.20	HG3	2.85	O	3.93	H	3.76	HA	3.91	C	4.44	O	2.93	HA	3.40	C	3.96	O	2.72	HD1	3.92
96	1372_B	HA	3.20	HG3	2.86	O	3.94	H	3.76	HA	3.91	C	4.43	O	2.93	HA	3.40	C	3.96	O	2.72	HD1	3.92
97	1373	HA	3.18	HG3	2.92	O	3.93	H	3.67	HA	3.90	C	4.42	O	2.96	HA	3.38	C	3.94	O	2.76	HD1	4.03
98	1492	HA	3.48	H	3.16	O	3.65	H	4.12	HA	3.54	O	3.69	O	2.40	HA	3.07	O	3.17	O	2.27	HD2	4.06
99	1399	HA	3.21	HG3	2.96	O	3.93	H	3.69	HA	3.86	C	4.42	O	2.97	HA	3.35	C	3.95	O	2.77	HD1	4.09
100	1360	HA	3.26	HG3	3.03	O	3.94	H	3.86	HA	3.91	C	4.45	O	2.99	HA	3.40	C	3.98	O	2.77	HD1	4.08
101	1368	HA	3.36	HG3	2.92	O	3.99	H	3.82	HA	4.04	C	4.58	O	2.94	HA	3.54	C	4.11	O	2.71	HD1	3.53
102	1406	HA	3.29	H	3.40	O	3.93	H	3.88	HA	3.90	C	4.45	O	3.03	HA	3.38	C	3.98	O	2.85	HD1	4.28

[3782]

	药效团元素	O4							N2						H3						CA2	
	蛋白	CYS_629		ARG_630		SER_657		GLY_656	MET_658		SER_657		GLY_656		MET_658		SER_657		GLY_656		TYR_607	
103	1411	HA	3.28	HG3	3.33	O	3.98	H	3.73	H	4.04	C	4.48	O	2.89	HA	3.53	C	4.01	O	2.71	HD1	4.05
104	1433	HA	3.33	HG3	2.84	O	3.93	H	3.74	HA	3.98	C	4.25	O	2.74	HA	3.48	C	3.78	O	2.55	HD1	3.65
105	1441	HA	3.22	HG3	3.22	O	3.92	H	3.73	HA	3.83	C	4.39	O	2.99	HA	3.32	C	3.92	O	2.80	HD1	4.05
106	1435	HA	3.19	HG3	3.00	O	3.92	H	3.79	HA	3.79	C	4.38	O	2.96	HA	3.28	C	3.91	O	2.77	HD1	4.02
107	1450_A	HA	3.35	HG3	2.92	O	3.89	H	3.74	HA	4.01	C	4.48	O	2.89	HA	3.52	C	4.01	O	2.66	HD1	3.48
108	1450_B	HA	3.35	HG3	2.92	O	3.89	H	3.74	HA	4.01	C	4.48	O	2.89	HA	3.52	C	4.01	O	2.66	HD1	3.48
平均距离			3.31		3.19		3.72		3.99		3.66		3.99		2.77		3.22		3.56		2.62		3.62
标准偏差			0.16		0.37		0.21		0.29		0.32		0.28		0.24		0.27		0.27		0.24		0.44
最小值			2.76		2.07		2.87		3.55		2.27		3.44		2.18		2.06		3.01		1.96		2.64
最大值			3.75		4.57		4.38		4.91		4.28		4.58		3.70		3.76		4.11		3.61		4.90
样本量			108		108		108		108		108		108		108		108		108		108		108

表A8-5 药效团蛋白距离

	药效团元素	CA2				CA4					C2					C4		CA5	
	蛋白	PHE_529		PRO_608		PHE_529		PRO_608		GLY_528	TYR_607		GLY_656		TRP_655		PRO_608		TYR_607	
1	14	HE2	2.94	HD2	4.26	HE2	4.18	HD2	4.56	HA2	3.16	HE1	2.86	O	3.61	HE3	4.07	HD2	4.18	HD1	3.14
2	54_A	HE1	3.38	HD2	4.39	HE1	4.32	HD2	4.90	HA2	3.15	HE2	2.87	O	3.79	HE3	4.07	HD2	4.49	HE2	3.00
3	54_B	HE1	3.38	HD2	4.39	HE1	4.32	HD2	4.90	HA2	3.15	HE2	2.87	O	3.79	HE3	4.07	HD2	4.49	HE2	3.00
4	1129	HE1	3.21	HD2	4.10	HE1	3.86	HD3	4.02	H	3.14	HE1	3.29	O	2.92	HE3	3.81	HD3	3.42	HE1	3.36
5	1034	HE2	3.60	HD2	2.94	HE2	4.03	HG3	2.99	HA2	3.44	HE1	3.89	O	2.94	HE3	3.65	HD3	2.64	HD1	3.48
6	1024	HE1	3.52	HD2	3.77	HE1	3.82	HD2	3.65	H	3.12	HE1	2.95	O	3.18	HE3	3.90	HD3	3.31	HE1	2.98
7	1042_1	HD1	3.81	HD3	3.44	HE1	3.31	HG3	3.20	HA2	3.24	HE1	4.35	O	3.48	HE3	4.01	HD3	3.09	HD1	3.65
8	1042_2	HE1	3.48	HD3	3.39	HE1	3.82	HG3	3.28	H	3.09	HE1	4.29	O	3.46	HE3	3.77	HD3	3.24	HD1	3.63
9	1042_3	HE2	2.72	HD3	4.05	HE2	3.89	HG3	3.61	H	2.24	HE2	5.63	O	3.58	HE3	3.94	HG3	3.32	HA	4.32
10	2018	HE2	3.04	HD2	3.81	HE2	3.94	HG2	3.94	HA2	3.15	HE1	3.54	O	3.43	HE3	4.05	HD3	3.64	HD1	3.62
11	1059	HE2	3.22	HD2	3.66	HE2	4.14	HG2	3.10	HA2	3.15	HE1	3.27	O	3.20	HE3	3.81	HD3	3.03	HD1	3.27

[3783]

	药效团元素	CA2				CA4				C2				C4		CA5	
	蛋白	PHE_529		PRO_608		PHE_529		PRO_608		GLY_528		TYR_607		GLY_656		TRP_655		PRO_608		TYR_607	
12	1088_A	HE1	2.77	HD2	3.83	HE1	3.63	HG2	3.79	H	3.31	HE1	3.54	O	3.22	HE3	4.01	HD3	3.53	HD1	3.51
13	1088_B	HE1	2.77	HD2	3.83	HE1	3.63	HG2	3.79	H	3.31	HE1	3.54	O	3.22	HE3	4.01	HD3	3.53	HD1	3.51
14	1036_1	HE1	3.13	HD2	4.04	HE1	3.80	HD2	4.18	H	3.25	HE1	3.64	O	3.16	HE3	3.75	HD3	3.85	HD1	3.68
15	1036_2_1	HE1	3.34	HD2	4.07	HE1	4.10	HD2	3.86	H	3.18	HE1	3.26	O	3.07	HE3	3.89	HD2	3.64	HD1	3.12
16	1036_2_2	HE1	3.42	HD2	4.28	HE1	4.30	HD2	4.07	H	2.86	HE1	3.11	O	3.35	HE3	3.66	HD2	3.81	HD1	2.74
17	1081	HE1	3.38	HD2	4.75	HE1	3.76	HG3	4.86	H	3.04	HE2	3.60	O	3.27	HE3	4.23	HD2	4.41	HE2	3.60
18	1063	HE1	3.14	HD2	4.82	HE1	3.65	HG3	5.00	H	2.88	HE1	4.25	O	3.33	HE3	4.09	HG3	4.68	HD1	4.11
19	1065	HE2	2.79	HD2	3.59	HE2	3.73	HG3	3.28	HA2	3.22	HE1	3.99	O	3.46	HE3	3.81	HG3	3.07	HD1	3.92
20	1030_A	HE2	3.07	HD2	3.42	HE2	3.88	HG2	3.09	HA2	3.11	HE1	3.45	O	3.33	HE3	3.79	HD3	3.20	HD1	3.32
21	1030_B	HE2	3.07	HD2	3.42	HE2	3.88	HG2	3.09	HA2	3.11	HE1	3.45	O	3.33	HE3	3.79	HD3	3.20	HD1	3.32
22	1037	HE1	3.61	HD2	4.28	HE1	4.25	HD2	4.28	H	3.32	HE1	3.12	O	3.26	HE3	3.58	HD3	3.98	HD1	3.14
23	1118	HE1	3.15	HD2	4.98	HE1	3.49	HG2	5.23	HA2	3.39	HE1	4.10	O	3.12	HE3	4.09	HD2	4.99	HD1	4.06
24	1090	HE2	2.91	HD2	4.04	HE2	3.93	HG2	4.11	HA2	3.24	HE1	3.54	O	3.25	HE3	3.71	HD3	4.04	HE1	3.67
25	1007_1	HE1	3.36	HD2	2.45	HE1	4.14	HG3	2.40	H	3.49	HE1	3.19	O	3.49	HE3	3.81	HD3	2.21	HD1	2.89
26	1007_2	HE1	3.32	HD2	2.40	HE1	3.92	HG2	2.08	H	3.40	HE1	3.11	O	3.69	HE3	3.85	HG2	2.22	HD1	3.09
27	1149	HE2	3.05	HD2	4.16	HE2	4.04	HD2	4.51	H	3.41	HE1	3.01	O	3.52	HE3	3.66	HD2	4.06	HD1	2.46
28	1021_A	HE1	3.11	HD2	3.41	HE1	4.06	HG3	3.26	H	2.95	HE1	2.90	O	3.70	HE3	4.07	HD3	2.84	HD1	3.09
29	1021_B	HE1	3.10	HD2	3.43	HE1	4.05	HG3	3.27	H	2.94	HE1	2.90	O	3.68	HE3	4.06	HD3	2.86	HD1	3.08
30	1097_1	HE1	3.14	HD2	3.88	HE1	3.98	HG2	3.91	HA2	3.20	HE1	3.53	O	3.12	HE3	3.52	HD3	3.72	HD1	3.41
31	1097_2	HE1	2.91	HD2	3.71	HE1	3.72	HD3	3.71	H	3.06	HE1	3.49	O	3.09	HE3	3.42	HD3	3.25	HD1	3.08
32	1031_1	HE1	3.16	HD2	3.05	HE1	3.76	HG3	3.31	H	3.19	HE1	3.28	O	3.80	HE3	3.94	HG3	3.07	HD1	3.50
33	1031_2	HE1	3.22	HD2	3.02	HE1	3.82	HG3	3.30	H	3.20	HE1	3.26	O	3.77	HE3	3.92	HG3	3.06	HD1	3.48
34	1031_3	HE1	3.17	HD2	3.00	HE1	3.76	HG3	3.40	H	3.26	HE1	3.02	O	3.71	HE3	3.96	HD2	3.02	HD1	3.19
35	1031_4	HE1	3.17	HD2	2.97	HE1	3.73	HG3	3.35	H	3.19	HE1	2.99	O	3.73	HE3	3.96	HD2	2.96	HD1	3.16
36	1153_A	HE1	3.32	HD2	4.47	HE1	3.44	HD2	4.63	H	3.05	HE2	3.20	O	3.28	HE3	3.87	HD3	4.25	HE2	3.01
37	1153_B	HE1	3.32	HD2	4.47	HE1	3.44	HD2	4.63	H	3.05	HE2	3.20	O	3.28	HE3	3.87	HD3	4.25	HE2	3.01
38	1025_1	HE2	3.64	HD3	3.34	HE2	4.56	HG2	2.96	H	2.73	HE1	4.04	O	3.63	HE3	3.88	HG2	3.00	HD1	3.74

[3784]

	药效团元素	CA2				CA4				C2				C4		CA5	
	蛋白	PHE_529		PRO_608		PHE_529		PRO_608		GLY_528		TYR_607		GLY_656		TRP_655		PRO_608		TYR_607	
39	1025_2	HE1	2.81	HD2	3.22	HE1	3.42	HG2	2.83	H	2.80	HE1	4.15	O	3.46	HE3	4.18	HG2	2.95	HD1	4.05
40	1025_3	HE1	3.08	HD2	3.55	HE1	3.98	HG3	3.68	H	2.83	HE2	3.72	O	3.63	HE3	3.87	HD2	3.18	HD2	3.20
41	1025_4	HE2	2.85	HD2	4.23	HE2	4.08	HG2	3.44	H	2.77	HE1	3.56	O	3.54	HE3	3.80	HG2	3.26	HD1	3.27
42	1025_5	HE2	3.18	HD2	3.65	HE2	4.21	HG3	3.37	H	3.01	HE1	3.85	O	3.81	HE3	4.00	HG3	3.25	HD1	3.62
43	1025_6	HE1	3.04	HD2	3.19	HE1	4.13	HG3	3.07	H	2.68	HE1	3.43	O	4.09	HE3	3.96	HG3	2.97	HD1	3.37
44	1089_A	IIE2	2.87	IID2	4.07	IIE2	3.84	IID2	4.23	II	3.25	IIE1	3.73	O	3.27	IIE3	3.71	IID3	3.81	IID1	3.78
45	1089_B	HE2	2.87	HD2	4.07	HE2	3.84	HD2	4.23	H	3.25	HE1	3.73	O	3.27	HE3	3.71	HD3	3.81	HD1	3.78
46	1012_1	HE2	2.84	HD2	3.82	HE2	4.04	HG3	3.88	H	3.04	HE1	3.95	O	3.77	HE3	3.91	HG3	3.66	HD1	3.92
47	1012_2	HE1	3.02	HD2	3.59	HE1	3.93	HG3	3.86	HA2	3.24	HE1	3.49	O	3.57	HE3	3.67	HG3	3.62	HD1	3.49
48	1078_1	HE1	3.36	HD2	2.94	HE1	4.01	HG3	2.83	HA2	3.32	HE1	3.67	O	3.52	HE3	3.86	HG3	2.68	HD1	3.41
49	1078_10	HE1	3.14	HD2	2.98	HE1	3.87	HG3	2.80	H	3.33	HE1	3.93	O	3.57	HE3	4.02	HG3	2.70	HD1	3.68
50	1078_11	HE1	3.41	HD2	2.72	HE1	4.04	HG3	2.52	HA2	3.33	HE1	3.61	O	3.51	HE3	3.91	HG3	2.42	HD1	3.35
51	1078_12	HE1	3.50	HD2	2.86	HE1	4.08	HG3	2.76	HA2	3.39	HE1	3.56	O	3.46	HE3	3.87	HG3	2.65	HD1	3.32
52	1078_13	HE1	3.37	HD2	2.83	HE1	4.00	HG3	2.64	HA2	3.35	HE1	3.64	O	3.50	HE3	3.90	HG3	2.54	HD1	3.38
53	1078_14	HE1	3.45	HD2	2.78	HE1	4.03	HG3	2.63	HA2	3.39	HE1	3.56	O	3.46	HE3	3.85	HG3	2.54	HD1	3.29
54	1078_15	HE1	3.43	HD2	2.76	HE1	4.05	HG3	2.55	HA2	3.40	HE1	3.59	O	3.48	HE3	3.90	HG3	2.43	HD1	3.32
55	1078_16	HE1	3.44	HD2	2.91	HE1	4.05	HG3	2.80	HA2	3.39	HE1	3.59	O	3.47	HE3	3.87	HG3	2.68	HD1	3.36
56	1078_2	HE1	3.44	HD2	2.86	HE1	4.03	HG3	2.75	HA2	3.37	HE1	3.61	O	3.46	HE3	3.85	HG3	2.60	HD1	3.36
57	1078_3	HE1	3.16	HD2	3.06	HE1	3.88	HG3	2.91	HA2	3.26	HE1	3.96	O	3.60	HE3	3.98	HG3	2.67	HD1	3.70
58	1078_4	HE1	3.47	HD2	2.84	HE1	4.04	HG3	2.79	HA2	3.42	HE1	3.55	O	3.50	HE3	3.86	HG3	2.65	HD1	3.33
59	1078_5	HE1	3.44	HD2	2.75	HE1	4.06	HG3	2.62	HA2	3.36	HE1	3.58	O	3.51	HE3	3.87	HG3	2.50	HD1	3.34
60	1078_6	HE1	3.45	HD2	2.81	HE1	4.02	HG3	2.70	HA2	3.40	HE1	3.63	O	3.52	HE3	3.86	HG3	2.54	HD1	3.37
61	1078_7	IIE1	3.39	IID2	2.92	IIE1	4.03	IIG3	2.81	IIA2	3.35	IIE1	3.65	O	3.52	IIE3	3.89	IIG3	2.68	IID1	3.40
62	1078_8	HE1	3.42	HD2	2.78	HE1	4.03	HG3	2.66	HA2	3.35	HE1	3.64	O	3.49	HE3	3.84	HG3	2.49	HD1	3.38
63	1078_9	HE1	3.49	HD2	2.80	HE1	4.07	HG3	2.64	HA2	3.41	HE1	3.56	O	3.51	HE3	3.90	HG3	2.53	HD1	3.34
64	1145_A	HE1	3.84	HD2	4.06	HE1	3.74	HD2	4.32	HA2	3.39	HE2	2.78	O	3.15	HE3	3.98	HD2	3.93	HE2	3.11
65	1145_B	HE1	3.84	HD2	4.06	HE1	3.74	HD2	4.32	HA2	3.39	HE2	2.78	O	3.15	HE3	3.98	HD2	3.93	HE2	3.11

[3785]

	药效团元素	CA2				CA4				C2				C4		CA5	
	蛋白	PHE_529		PRO_608		PHE_529		PRO_608		GLY_528		TYR_607		GLY_656		TRP_655		PRO_608		TYR_607	
66	1050	HE1	3.44	HD2	3.89	HE1	3.59	HD2	4.18	H	2.83	HE1	2.83	O	3.03	HE3	3.86	HD2	3.84	HD1	3.17
67	1253	HE1	2.82	HD2	3.85	HE1	3.65	HG2	3.80	HA2	3.20	HE1	4.06	O	3.72	HE3	4.09	HD3	3.72	HD1	4.14
68	1257	HE1	3.01	HD2	4.22	HE1	3.94	HD2	4.26	HA2	3.22	HE1	3.71	O	3.51	HE3	3.82	HD3	3.95	HD1	3.91
69	999_1	HE1	3.35	HD2	3.47	HE1	4.36	HD2	3.51	HA2	3.53	HE2	3.18	O	3.30	HE3	3.73	HD2	3.11	HD2	2.83
70	999_2_A	HE2	3.51	HD2	3.50	HE2	4.26	HG3	3.50	H	3.42	HE1	2.82	O	3.22	HE3	3.77	HD3	3.21	HD1	2.69
71	999_2_B	HE2	3.51	HD2	3.50	HE2	4.26	HG3	3.50	H	3.42	HE1	2.82	O	3.22	HE3	3.77	HD3	3.21	HD1	2.69
72	1297_1	HE2	2.80	HD2	3.25	HE2	3.89	HG3	3.22	H	3.05	HE1	3.78	O	3.55	HE3	3.76	HG3	3.10	HD1	3.39
73	1297_2	HE2	2.83	HD2	3.33	HE2	3.90	HG3	3.36	H	3.11	HE1	3.80	O	3.53	HE3	3.69	HG3	3.23	HD1	3.41
74	1297_3	HE2	2.73	HD2	3.38	HE2	3.84	HG3	3.40	H	3.05	HE1	3.83	O	3.50	HE3	3.79	HG3	3.29	HD1	3.47
75	1297_4	HE2	2.84	HD2	3.35	HE2	3.91	HG3	3.38	H	3.11	HE1	3.79	O	3.48	HE3	3.66	HG3	3.24	HD1	3.41
76	1297_5	HE2	2.84	HD2	3.38	HE2	3.90	HG3	3.38	H	3.09	HE1	3.86	O	3.47	HE3	3.74	HG3	3.29	HD1	3.43
77	1297_6	HE2	2.73	HD2	3.48	HE2	3.85	HG3	3.55	H	3.03	HE1	3.91	O	3.51	HE3	3.79	HG3	3.43	HD1	3.53
78	1304	HE2	2.73	HD2	3.25	HE2	3.87	HG2	2.79	HA2	3.20	HE1	4.02	O	3.74	HE3	3.98	HG2	2.73	HD1	4.07
79	1306_1	HE1	3.11	HG2	3.29	HE1	3.94	HG3	2.57	HA2	2.95	HE1	3.72	O	3.14	HE3	3.09	HG3	2.23	HD1	3.02
80	1306_2	HE2	3.44	HD2	3.54	HE2	4.76	HG2	3.21	HA2	2.72	HE1	4.24	O	3.54	HE3	3.30	HG2	2.86	HD1	3.57
81	1307	HE2	2.96	HD2	3.31	HE2	4.24	HG2	2.81	HA2	3.07	HE1	3.85	O	3.92	HE3	4.14	HG2	2.74	HD1	4.09
82	1328_1	HE1	3.00	HD2	3.11	HE1	4.14	HG3	3.10	H	3.53	HE2	3.81	O	3.82	HE3	3.99	HG3	2.66	HD2	3.75
83	1328_2	HE1	3.01	HD2	3.23	HE1	4.18	HG3	3.19	H	3.51	HE2	3.90	O	3.84	HE3	4.05	HG3	2.76	HD2	3.84
84	1328_3	HE1	2.93	HD2	3.01	HE1	4.03	HG2	2.99	H	3.51	HE2	3.78	O	3.75	HE3	3.96	HG3	2.65	HD2	3.60
85	1328_4	HE1	2.89	HD2	3.12	HE1	3.99	HG3	3.11	H	3.54	HE2	3.79	O	3.70	HE3	3.94	HG3	2.77	HD2	3.63
86	1334	HE2	2.49	HD2	3.91	HE2	3.69	HG3	3.70	HA2	3.42	HE1	4.17	O	3.57	HE3	4.13	HG3	3.44	HD1	4.06
87	1335	HE1	3.17	HD2	4.16	HE1	3.69	HD2	4.39	HA2	3.18	HE1	3.16	O	3.21	HE3	3.88	HD2	4.01	HD1	3.33
88	1338	HE2	2.66	HD2	3.77	HE2	4.01	HG3	3.91	HA2	3.20	HE1	4.09	O	3.72	HE3	3.88	HG3	3.68	HD1	4.08
89	1345_1	HE2	3.45	HD2	3.25	HE2	4.32	HG3	2.93	HA2	2.86	HE1	3.20	O	3.22	HE3	3.72	HD2	2.66	HD1	2.73
90	1345_2	HE1	3.30	HD2	3.50	HE1	3.92	HG3	3.60	HA2	3.53	HE1	3.36	O	2.95	HE3	3.74	HD3	3.13	HD1	3.06
91	1351	HE1	2.79	HD2	4.25	HE1	3.82	HG2	4.52	HA2	3.32	HE1	3.79	O	3.64	HE3	3.90	HD3	4.24	HD1	4.03
92	1353	HE2	2.90	HD2	3.12	HE2	3.96	HG2	2.70	HA2	3.25	HE1	4.37	O	3.85	HE3	3.93	HG2	2.45	HA	4.28

[3786]

	药效团元素	CA2			CA4					C2					C4		CA5	
	蛋白	PHE_529		PRO_608	PHE_529		PRO_608		GLY_528	TYR_607		GLY_656		TRP_655	PRO_608		TYR_607	
93	1367	HE2	2.76	HD2 3.76	HE2	3.91	HG2	3.65	HA2 3.09	HE1	3.75	O	3.91	HE3 4.02	HD3	3.47	HD1	3.78
94	1371	HE2	2.97	HD2 3.45	HE2	3.91	HG3	3.53	H 2.83	HE1	3.48	O	3.59	HE3 4.26	HD3	3.22	HD1	3.64
95	1372_A	HE2	2.79	HD2 3.18	HE2	3.94	HG2	2.75	HA2 3.15	HE1	3.95	O	3.76	HE3 4.00	HG2	2.70	HD1	4.04
96	1372_B	HE2	2.79	HD2 3.18	HE2	3.94	HG2	2.75	HA2 3.15	HE1	3.94	O	3.75	HE3 3.99	HG2	2.70	HD1	4.04
97	1373	HE2	2.71	HD2 3.39	HE2	3.89	HG2	2.98	HA2 3.15	HE1	4.02	O	3.77	HE3 4.03	HG2	2.98	HD1	4.09
98	1492	HD1	3.54	HD2 3.74	HE1	3.79	HG3	3.93	HA2 2.98	HE2	4.07	O	3.17	HE3 3.52	HD3	3.67	HD2	4.11
99	1399	HE2	2.74	HD2 3.85	HE2	3.77	HG2	3.83	HA2 3.17	HE1	4.09	O	3.77	HE3 4.14	HD3	3.70	HD1	4.30
100	1360	HE2	2.83	HD2 4.28	HE2	3.87	HG3	4.66	HA2 3.14	HE1	4.00	O	3.83	HE3 3.84	HG3	4.46	HD1	4.18
101	1368	HE1	3.40	HD2 4.44	HE1	3.45	HD2	4.58	HA2 3.26	HE1	3.47	O	3.80	HB2 4.32	HD3	4.09	HE1	3.74
102	1406	HE2	2.66	HD2 3.44	HE2	3.81	HG2	3.12	HA2 3.08	HE1	4.29	O	3.80	HE3 4.00	HG2	2.99	HD1	4.37
103	1411	HE2	3.01	HD2 3.26	HE2	3.59	HG3	3.06	H 3.04	HE1	4.13	O	3.66	HE3 4.01	HG3	3.01	HD1	4.12
104	1433	HE2	3.01	HD2 4.25	HE2	3.58	HD2	4.45	HA2 3.20	HE1	3.81	O	3.57	HE3 4.04	HD3	4.14	HD1	3.87
105	1441	HE2	3.02	HD2 3.61	HE2	3.59	HG2	3.23	HA2 3.18	HE1	4.16	O	3.74	HE3 4.13	HG2	3.24	HD1	4.05
106	1435	HE2	2.82	HD2 3.90	HE2	3.87	HG2	3.87	HA2 3.08	HE1	4.06	O	3.73	HE3 3.98	HD3	3.60	HD1	4.12
107	1450_A	HE2	2.97	HD2 4.02	HE2	3.67	HG2	4.21	HA2 3.20	HE1	3.62	O	3.77	HE3 4.10	HD3	3.84	HE1	4.03
108	1450_B	HE2	2.97	HD2 4.02	HE2	3.67	HG2	4.21	HA2 3.20	HE1	3.62	O	3.77	HE3 4.10	HD3	3.84	HE1	4.03
	平均距离		3.14	3.56		3.92		3.51	3.18		3.62		3.50	3.89		3.28		3.52
	标准偏差		0.30	0.55		0.24		0.68	0.21		0.45		0.25	0.19		0.61		0.42
	最小值		2.49	2.40		3.31		2.08	2.24		2.78		2.92	3.09		2.21		2.46
	最大值		3.84	4.98		4.76		5.23	3.54		5.63		4.09	4.32		4.99		4.37
	样本量		108	108		108		108	108		108		108	108		108		108

[3787]

表A8-6 药效团蛋白距离

	药效团元素	C6										CA3				O3		H1	
	蛋白	TRP_655		PHE_529		SER_611		PRO_608		GLY_528		MET_658		ARG_630		ARG_630		MET_658	
1	14	CH2	3.76	HD2	2.77	HB3	2.64	HD2	4.32	HA2	3.51	O	2.13	HH11	1.53	HH12	2.47	HG2	3.80
2	54_A	CH2	3.90	HD1	2.99	HB3	2.76	HD2	4.34	HA2	3.70	O	2.38	HD3	1.88	HH12	2.44	HG2	3.80
3	54_B	CH2	3.90	HD1	2.99	HB3	2.76	HD2	4.34	HA2	3.70	O	2.38	HD3	1.88	HH12	2.44	HG2	3.80
4	1129	CZ3	3.31	HD1	2.98	HB3	2.58	HD2	4.05	HA2	3.51	HG2	2.85	HD2	2.14	HD2	3.63	HE3	3.11
5	1034	CZ3	3.27	HD2	3.09	OG	3.32	HD2	2.97	HA2	3.79	HG2	2.86	HD2	4.27	HH11	3.41	HG2	3.46
6	1024	CH2	3.53	HD1	3.20	HB3	2.54	HD2	3.95	HA2	3.60	HG2	1.94	HD3	3.62	HH11	3.35	HG2	3.26
7	1042_1	CZ3	3.28	HD1	3.84	HB3	2.14	HD2	3.46	HA2	4.67	HG2	2.06	HB2	4.52	HH11	4.01	SD	3.40
8	1042_2	CZ3	3.27	HD1	3.09	HB3	2.54	HD2	3.74	HA2	4.01	HG2	1.07	HB2	5.37	HD2	5.65	HG2	4.17
9	1042_3	CZ3	3.21	HD2	2.42	HB3	2.32	HD2	4.06	HA2	2.99	HG2	2.74	HD2	4.10	HD2	4.10	HG2	4.20
10	2018	CH2	3.77	HD2	2.90	HB3	2.86	HD2	3.74	HA2	3.65	HG2	1.58	HB2	4.11	HH22	5.01	SD	2.86
11	1059	CZ3	3.64	HD2	2.97	HB3	2.61	HD2	3.70	HA2	3.81	SD	1.94	CZ	2.01	HH21	3.32	HE2	0.74
12	1088_A	CH2	3.75	HD1	2.75	HB3	2.71	HD2	3.74	HA2	3.66	HG3	3.04	NH1	2.33	HE	3.72	HE2	3.12
13	1088_B	CH2	3.75	HD1	2.75	HB3	2.71	HD2	3.74	HA2	3.66	HG3	3.04	NH1	2.33	HE	3.72	HE2	3.12
14	1036_1	CH2	3.49	HD1	2.97	HB3	2.82	HD2	3.87	HA2	3.62	HG2	2.89	HH11	1.75	HH22	2.82	HG2	3.32
15	1036_2_1	CZ3	3.43	HD1	3.12	HB3	2.69	HD2	4.19	HA2	3.51	HG3	1.86	HD3	3.64	HH11	3.13	SD	2.42
16	1036_2_2	CH2	3.51	HD1	3.09	HB3	2.65	HD2	4.42	HA2	3.26	HG2	2.14	HB2	4.14	HH11	3.90	SD	2.62
17	1081	CZ3	3.69	HD1	3.23	HB3	2.66	HG2	4.72	HA2	3.22	HG3	3.11	HD3	4.09	HH11	3.97	HG2	3.70
18	1063	CZ3	3.73	HD1	3.00	HB3	3.00	HG2	4.92	HA2	3.37	HG2	1.74	HD2	2.08	HH11	2.64	SD	2.75
19	1065	CH2	3.87	HD2	2.70	HB3	2.57	HD2	3.75	HA2	3.56	O	3.34	HD2	2.94	HD3	4.01	HE3	3.79
20	1030_A	CZ3	3.63	HD2	2.90	HB3	2.90	HD2	3.66	HA2	3.77	HB2	3.11	HD2	3.07	HD3	4.19	HG3	3.33
21	1030_B	CZ3	3.63	HD2	2.90	HB3	2.90	HD2	3.66	HA2	3.77	HB2	3.11	HD2	3.07	HD3	4.19	HG3	3.33
22	1037	CH2	3.29	HD1	3.25	HB3	2.19	HD2	4.17	HA2	3.46	HG3	2.38	HH11	3.02	HH12	2.95	HG3	3.03
23	1118	CZ3	3.71	HD1	3.01	HB3	3.12	HD2	4.83	HA2	3.82	HE3	1.45	HH11	2.14	HH21	3.05	HE2	3.28
24	1090	CH2	3.50	HD2	2.77	HB3	2.87	HD2	3.95	HA2	3.61	HG3	2.69	HE	1.87	HH21	2.38	HE2	2.71
25	1007_1	CH2	3.70	HD1	3.15	HB3	2.06	HD2	3.15	HA2	3.76	HA	2.61	NH1	2.01	HH21	3.34	HG2	3.25

[3788]

	药效团元素	C6										CA3				O3		H1	
	蛋白	TRP_655		PHE_529		SER_611		PRO_608		GLY_528		MET_658		ARG_630		ARG_630		MET_658	
26	1007_2	CH2	3.60	HD1	3.20	HB3	2.21	HD2	3.12	HA2	3.72	HA	2.59	NH1	2.20	NE	3.80	HG3	3.37
27	1149	CZ3	3.27	HD2	2.93	HB3	2.96	HD2	4.39	HA2	3.92	HG2	2.55	HB2	4.48	HH11	4.24	SD	3.25
28	1021_A	CZ3	3.96	HD1	2.91	HB3	2.27	HD2	3.43	HA2	3.58	HG2	2.19	HB2	4.48	HD2	5.78	SD	3.50
29	1021_B	CZ3	3.95	HD1	2.90	HB3	2.27	HD2	3.45	HA2	3.59	HG2	2.20	HB2	4.47	HD2	5.77	SD	3.50
30	1097_1	CZ3	3.24	HD1	2.89	HB3	3.04	HD2	3.89	HA2	3.46	HG2	2.40	HH11	3.62	HH11	2.96	HG2	3.49
31	1097_2	CZ3	3.09	HD1	3.02	HB3	3.29	HD2	3.56	HA2	3.52	HG2	2.55	HH11	3.42	HH12	3.06	SD	3.13
32	1031_1	CH2	3.81	HD1	3.12	HB3	2.09	HD2	3.68	HA2	3.40	O	3.12	HD3	3.31	HH11	4.78	HG2	4.43
33	1031_2	CH2	3.80	HD1	3.14	HB3	2.00	HD2	3.67	HA2	3.46	O	3.02	HD2	3.25	HD2	4.71	O	4.44
34	1031_3	CH2	3.77	HD1	3.16	HB3	2.21	HD2	3.52	HA2	3.51	O	2.96	HD2	3.12	HH21	4.69	O	4.41
35	1031_4	CH2	3.78	HD1	3.11	HB3	2.18	HD2	3.53	HA2	3.41	O	2.96	HD2	3.18	HD2	4.47	O	4.40
36	1153_A	CH2	3.42	HD1	3.23	HB3	2.46	HD2	4.41	HA2	3.41	HG3	2.53	HG3	3.85	HG3	5.84	HG2	3.26
37	1153_B	CH2	3.42	HD1	3.23	HB3	2.46	HD2	4.41	HA2	3.41	HG3	2.53	HG3	3.85	HG3	5.84	HG2	3.26
38	1025_1	CZ3	3.64	HD2	3.33	HB3	2.92	HD2	3.34	HA2	3.40	HG3	2.13	HD2	2.63	HD2	3.92	HG2	3.17
39	1025_2	CZ3	3.94	HD1	2.86	HB3	2.64	HD2	3.48	HA2	3.65	HG2	2.04	HD2	2.22	HH11	2.23	HG2	3.76
40	1025_3	CZ2	3.77	HD1	3.29	HB3	1.99	HG2	3.92	HA2	3.28	HG2	2.77	HH22	0.15	HH12	2.66	HG2	3.75
41	1025_4	CZ3	4.11	HD2	2.69	HB3	2.77	HG2	4.73	HA2	3.71	HG2	2.30	HD2	3.03	HH12	1.74	HG2	3.43
42	1025_5	CH2	3.83	HD2	2.96	HB3	3.26	HG2	4.19	HA2	3.45	HG2	2.64	HG3	3.76	HH11	3.56	SD	3.27
43	1025_6	CZ2	4.08	HD1	2.99	HB3	2.70	HG2	3.50	HA2	3.01	O	3.09	HD2	3.57	HD3	3.91	HG2	3.64
44	1089_A	CH2	3.57	HD2	2.81	HB3	2.79	HD2	3.90	HA2	3.59	HG3	2.61	HB3	4.55	HD2	5.31	HG3	3.31
45	1089_B	CH2	3.57	HD2	2.81	HB3	2.79	HD2	3.90	HA2	3.59	HG3	2.61	HB3	4.55	HD2	5.31	HG3	3.31
46	1012_1	CZ2	3.91	HD2	2.66	HB3	3.15	HD2	4.17	HA2	3.39	HG3	1.78	HH21	2.09	HE	3.57	HG2	3.32
47	1012_2	CH2	3.61	HD1	2.98	HB3	2.57	HD2	3.98	HA2	3.69	HG2	1.87	HH11	1.95	NE	3.50	SD	3.25
48	1078_1	CH2	3.68	HD1	3.30	HB3	2.41	HD2	3.85	HA2	3.66	O	2.97	HD2	3.27	HD3	4.80	HG2	3.50
49	1078_10	CH2	3.89	HD1	3.08	HB3	2.78	HD2	3.66	HA2	3.40	O	3.04	HG3	3.67	HH12	4.55	HG2	3.81
50	1078_11	CH2	3.64	HD1	3.33	HB3	2.38	HD2	3.69	HA2	3.68	HA	3.00	HD2	3.33	HD2	4.87	HG2	3.71
51	1078_12	CH2	3.63	HD1	3.41	HB3	2.36	HD2	3.77	HA2	3.71	O	2.95	HG3	3.99	HH12	5.01	HG2	3.50
52	1078_13	CH2	3.66	HD1	3.31	HB3	2.46	HD2	3.75	HA2	3.63	HA	2.99	HH22	3.72	HH12	4.91	HG2	3.66

[3789]

	药效团元素	C6										CA3				O3		H1	
	蛋白	TRP_655		PHE_529		SER_611		PRO_608		GLY_528		MET_658		ARG_630		ARG_630		MET_658	
53	1078_14	CH2	3.60	HD1	3.36	HB3	2.33	HD2	3.74	HA2	3.63	O	2.94	HG3	3.85	HH12	4.50	HG2	3.46
54	1078_15	CH2	3.62	HD1	3.35	HB3	2.34	HD2	3.75	HA2	3.65	O	2.92	HG3	3.82	HH12	4.35	HG2	3.44
55	1078_16	CH2	3.62	HD1	3.38	HB3	2.38	HD2	3.81	HA2	3.72	O	2.91	HD3	3.38	HH12	4.49	HG2	3.54
56	1078_2	CH2	3.62	HD1	3.35	HB3	2.35	HD2	3.80	HA2	3.67	HA	2.86	HD3	3.38	HH12	4.58	HG2	3.34
57	1078_3	CH2	3.85	HD1	3.07	HB3	2.66	HG2	3.81	HA2	3.42	O	3.08	HD3	3.18	HH12	4.30	HG2	3.79
58	1078_4	CH2	3.63	HD1	3.40	HB3	2.27	HD2	3.78	HA2	3.71	O	2.91	HD3	3.43	HH22	4.75	HG2	3.41
59	1078_5	CH2	3.64	HD1	3.36	HB3	2.31	HD2	3.70	HA2	3.70	O	2.94	HD3	3.42	HH22	4.78	HG2	3.52
60	1078_6	CH2	3.64	HD1	3.36	HB3	2.29	HD2	3.75	HA2	3.71	O	2.91	HD3	3.39	HH12	4.89	HG2	3.53
61	1078_7	CH2	3.70	HD1	3.31	HB3	2.46	HD2	3.81	HA2	3.67	O	2.92	HH12	3.06	HH22	4.82	HG2	3.42
62	1078_8	CH2	3.66	HD1	3.34	HB3	2.31	HD2	3.76	HA2	3.68	HA	2.93	HD3	3.32	HH12	5.00	HG2	3.44
63	1078_9	CH2	3.64	HD1	3.40	HB3	2.41	HD2	3.75	HA2	3.70	O	2.86	HD3	3.54	HH22	5.17	HG2	3.48
64	1145_A	CH2	3.75	HD1	3.57	HB3	2.78	HD2	4.21	HA2	3.65	HA	2.98	NE	2.66	HE	2.55	HE2	3.20
65	1145_B	CH2	3.75	HD1	3.57	HB3	2.78	HD2	4.21	HA2	3.65	HA	2.98	NE	2.66	HE	2.55	HE2	3.20
66	1050	CH2	3.63	HD1	3.25	HB3	2.37	HD2	3.95	HA2	3.29	HE3	1.47	CZ	2.22	HH21	2.49	HE1	1.56
67	1253	CZ2	3.95	HD1	2.74	HB3	2.80	HD2	3.72	HA2	3.46	HG3	2.41	NH2	1.82	HE	3.25	HG2	3.48
68	1257	CH2	3.67	HD1	2.93	HB3	2.74	HD2	4.08	HA2	3.65	HG3	2.77	HD2	2.81	HH11	2.55	HG3	3.40
69	999_1	CH2	3.48	HD1	2.96	HB3	2.66	HD2	3.94	HA2	3.99	HG2	2.26	HD2	3.21	HD2	4.39	SD	3.11
70	999_2_A	CH2	3.40	HD2	3.21	HB3	2.27	HD2	3.82	HA2	3.73	HG3	2.79	HH11	1.60	HH11	3.10	HG2	3.29
71	999_2_B	CH2	3.40	HD2	3.21	HB3	2.27	HD2	3.82	HA2	3.73	HG3	2.79	HH11	1.60	HH11	3.10	HG2	3.29
72	1297_1	CH2	3.63	HD2	2.85	HB3	2.48	HD2	3.78	HA2	3.45	HG2	2.30	HH21	1.91	NE	3.76	HG2	3.36
73	1297_2	CH2	3.59	HD2	2.89	HB3	2.43	HD2	3.86	HA2	3.52	HG3	2.40	HD2	2.03	CZ	2.94	HG2	3.16
74	1297_3	CH2	3.70	HD2	2.77	HB3	2.59	HD2	3.81	HA2	3.38	HG3	2.14	HD2	2.04	CZ	2.86	HG2	3.11
75	1297_4	CH2	3.59	HD2	2.91	HB3	2.43	HD2	3.87	HA2	3.52	HG3	2.26	HD2	2.07	CZ	2.94	HG2	3.14
76	1297_5	CH2	3.59	HD2	2.89	HB3	2.45	HD2	3.84	HA2	3.48	HG2	2.76	HD3	2.88	HH11	2.37	HG2	3.37
77	1297_6	CH2	3.70	HD2	2.77	HB3	2.58	HD2	3.89	HA2	3.37	HG3	2.95	HD3	2.83	HH11	2.30	HG2	3.30
78	1304	CH2	3.94	HD2	2.67	HB3	2.51	HD2	3.39	HA2	3.58	HG3	2.32	HH21	1.91	NE	3.62	HG2	3.59
79	1306_1	CH2	3.13	HD1	2.73	HB3	2.43	HG2	3.86	HA2	3.95	HG3	1.89	HB2	4.40	HH11	4.30	HG2	2.63

[3790]

	药效团元素	C6										CA3				O3		H1	
	蛋白	TRP_655		PHE_529		SER_611		PRO_608		GLY_528		MET_658		ARG_630		ARG_630		MET_658	
80	1306_2	CZ2	3.55	HD2	3.00	HB3	2.50	HG2	4.35	HA2	3.56	HG3	2.31	HD3	3.67	HH11	3.19	SD	2.81
81	1307	CZ2	3.92	HD2	2.83	HB3	2.40	HD2	3.30	HA2	3.75	O	3.89	HD3	1.72	HE	3.05	O	5.28
82	1328_1	CH2	4.09	HD1	2.89	HB3	2.57	HD2	3.34	HA2	3.66	HG3	1.94	HH11	2.13	CZ	3.94	HG2	3.33
83	1328_2	CH2	4.11	HD1	2.88	HB3	2.57	HD2	3.42	HA2	3.60	HG3	1.97	NH1	1.93	HE	3.83	HG2	3.33
84	1328_3	CH2	3.95	HD1	2.89	HB3	2.40	HD2	3.31	HA2	3.68	HG3	2.39	HH11	1.88	NE	3.91	SD	3.35
85	1328_4	CH2	3.99	HD1	2.81	HB3	2.60	HD2	3.35	HA2	3.67	HG3	2.56	HH11	1.79	CZ	3.88	HG2	3.37
86	1334	CZ2	3.99	HD2	2.49	HB3	3.19	HG2	3.99	HA2	3.67	HA	3.22	NH1	2.39	HH21	2.89	HG3	3.30
87	1335	CZ3	3.67	HD1	3.02	HB3	2.61	HD2	4.28	HA2	3.61	HG2	2.32	NH1	2.16	HE	3.48	HG2	3.06
88	1338	CH2	3.95	HD2	2.71	HB3	2.70	HD2	3.97	HA2	3.41	HG3	2.23	HD2	2.83	HD3	3.89	SD	3.52
89	1345_1	CZ2	3.73	HD2	3.08	HB3	1.99	HG2	4.30	HA2	4.16	HG3	2.28	HB2	4.41	HH11	4.40	HG2	2.61
90	1345_2	CZ3	3.43	HD1	3.19	HB3	2.43	HD2	3.65	HA2	3.88	HG3	2.44	HD3	3.90	HH11	3.53	HG2	3.14
91	1351	CH2	3.95	HD1	2.76	HB3	3.12	HD2	4.09	HA2	3.43	HG2	2.00	NH1	2.02	HE	3.59	SD	3.56
92	1353	CZ2	3.88	HD2	2.80	HB2	2.14	HD2	3.40	HA2	3.73	HG3	3.02	HD3	1.94	HE	3.51	HG2	3.34
93	1367	CH2	3.76	HD2	2.76	HB2	2.49	HD2	3.60	HA2	3.45	HE3	1.19	HH11	1.94	NE	3.55	HE3	3.97
94	1371	CZ3	3.79	HD2	2.82	HB3	2.49	HD2	3.61	HA2	3.24	O	2.76	HH21	4.08	HH21	4.14	HE2	3.05
95	1372_A	CZ2	3.97	HD2	2.69	HB3	2.55	HD2	3.39	HA2	3.70	HG3	2.31	HH21	2.06	HE	3.50	HG2	3.43
96	1372_B	CZ2	3.97	HD2	2.69	HB3	2.55	HD2	3.39	HA2	3.70	HG3	2.31	HH21	2.05	HE	3.49	HG2	3.43
97	1373	CZ2	4.01	HD2	2.70	HB3	2.75	HD2	3.33	HA2	3.61	HG3	2.29	HH11	1.95	HE	3.49	HG2	3.49
98	1492	CZ3	3.27	HD1	3.18	HB3	2.95	HD2	3.74	HA2	3.82	HG3	2.74	HD3	2.94	HD3	3.59	HG2	3.00
99	1399	CZ2	4.00	HD2	2.77	HB3	2.91	HD2	3.78	HA2	3.67	HG3	2.32	NH1	1.97	HE	3.51	HG2	3.41
100	1360	CH2	3.66	HD2	2.63	HB3	3.07	HD2	4.29	HA2	3.60	HG3	2.20	HH21	2.01	HE	3.56	HG2	3.42
101	1368	CZ2	4.04	HD1	3.15	HB3	2.97	HD2	4.11	HA2	3.92	HG3	2.92	NH2	1.93	HE	3.35	HG3	3.55
102	1406	CH2	3.90	HD2	2.59	OG	2.95	HD2	3.64	HA2	3.81	HG3	2.37	HE	3.85	HH11	2.90	HG2	3.38
103	1411	CH2	3.99	HD2	2.88	HB3	2.94	HG2	3.54	HA2	3.39	HG3	2.39	HH21	2.01	HE	3.43	HG2	3.39
104	1433	CZ2	3.84	HD2	2.89	HB3	2.81	HD2	4.16	HA2	3.69	HG3	2.51	HD3	1.75	HE	3.17	HG2	3.37
105	1441	CZ2	4.00	HD2	2.92	HB3	2.98	HD2	3.43	HA2	3.56	HG3	2.38	NH2	1.86	HE	3.44	HG2	3.34
106	1435	CH2	3.79	HD2	2.76	HB3	2.95	HD2	3.69	HA2	3.54	HG3	2.37	HH21	1.91	HE	3.47	HG2	3.43

[3791]

	药效团元素	C6									CA3				O3		H1	
	蛋白	TRP_655		PHE_529		SER_611		PRO_608		GLY_528		MET_658		ARG_630		ARG_630		MET_658	
107	1450_A	CZ2	3.95	HD2	2.90	HB3	2.76	HD2	3.92	HA2	3.75	HG3	2.75	HH21	1.92	HE	3.38	HG2	3.38
108	1450_B	CZ2	3.95	HD2	2.90	HB3	2.76	HD2	3.92	HA2	3.75	HG3	2.75	HH21	1.92	HE	3.38	HG2	3.38
平均距离			3.70		3.01		2.60		3.84		3.61		2.53		2.86		3.77		3.37
标准偏差			0.23		0.25		0.30		0.36		0.21		0.47		0.96		0.89		0.50
最小值			3.09		2.42		1.99		2.97		2.99		1.07		0.15		1.74		0.74
最大值			4.11		3.84		3.32		4.92		4.67		3.89		5.37		5.84		5.28
样本量			108		108		108		108		108		108		108		108		108

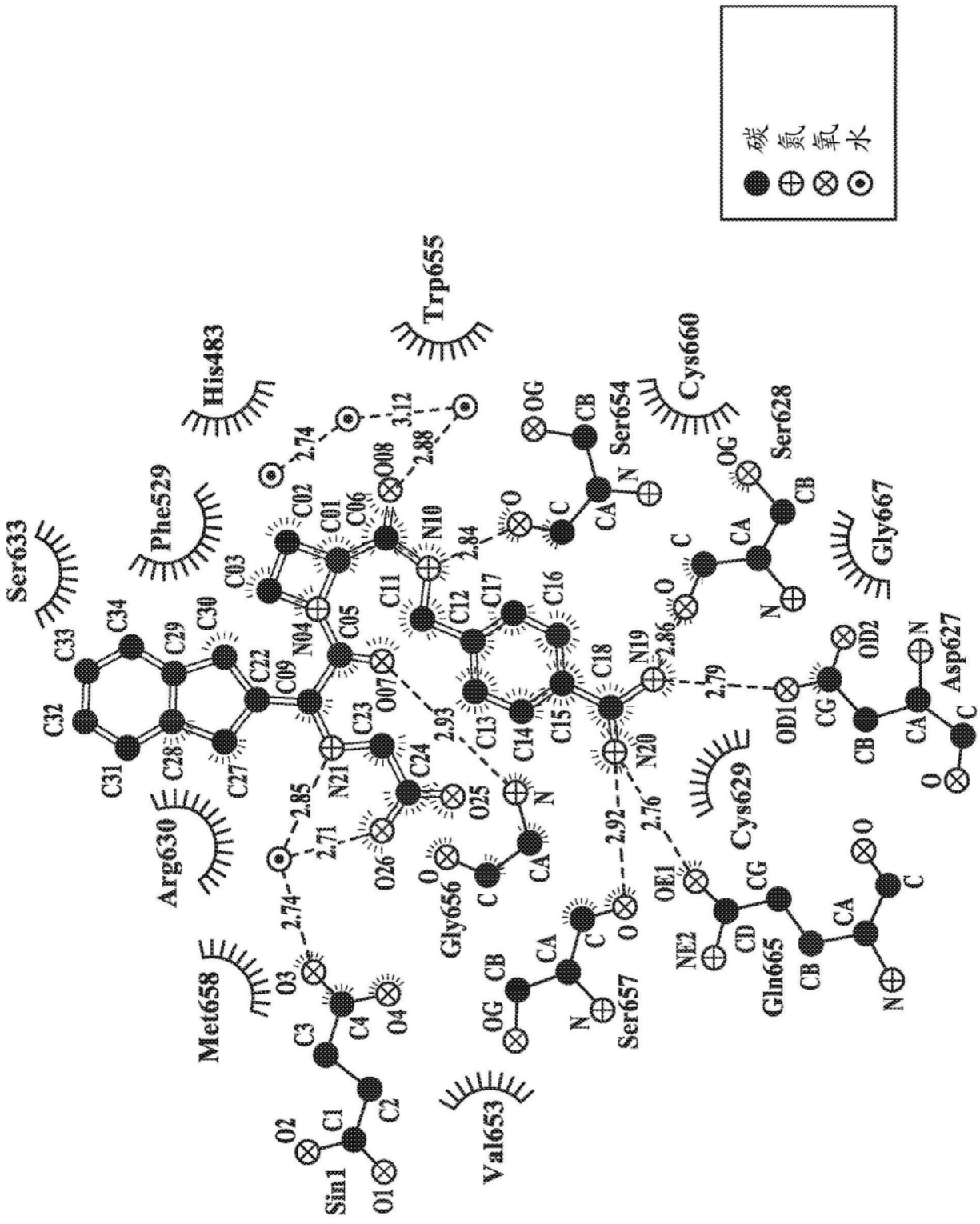

碳
氮
氧
水
Trp655
His483
Phe529
Ser633
Cys660
Ser654
Ser628
Gly667
Asp627
Arg630
Met658
Gly656
Ser657
Cys629
Gln665
Val653
Sin1
C32
C33
C34
C31
C29
C30
C28
C27
C22
C09
N04
C05
C03
C02
C01
C06
O08
N10
C11
C12
C17
C16
C18
N19
C23
O07
C24
C13
C14
C15
N20
N21
O25
O26
O1
O2
C1
C2
C3
C4
O3
O4
OG
CB
CA
C
O
N
OD1
OD2
CG
OE1
NE2
CD
2.74
3.12
2.88
2.84
2.86
2.79
2.93
2.85
2.71
2.92
2.76

图1

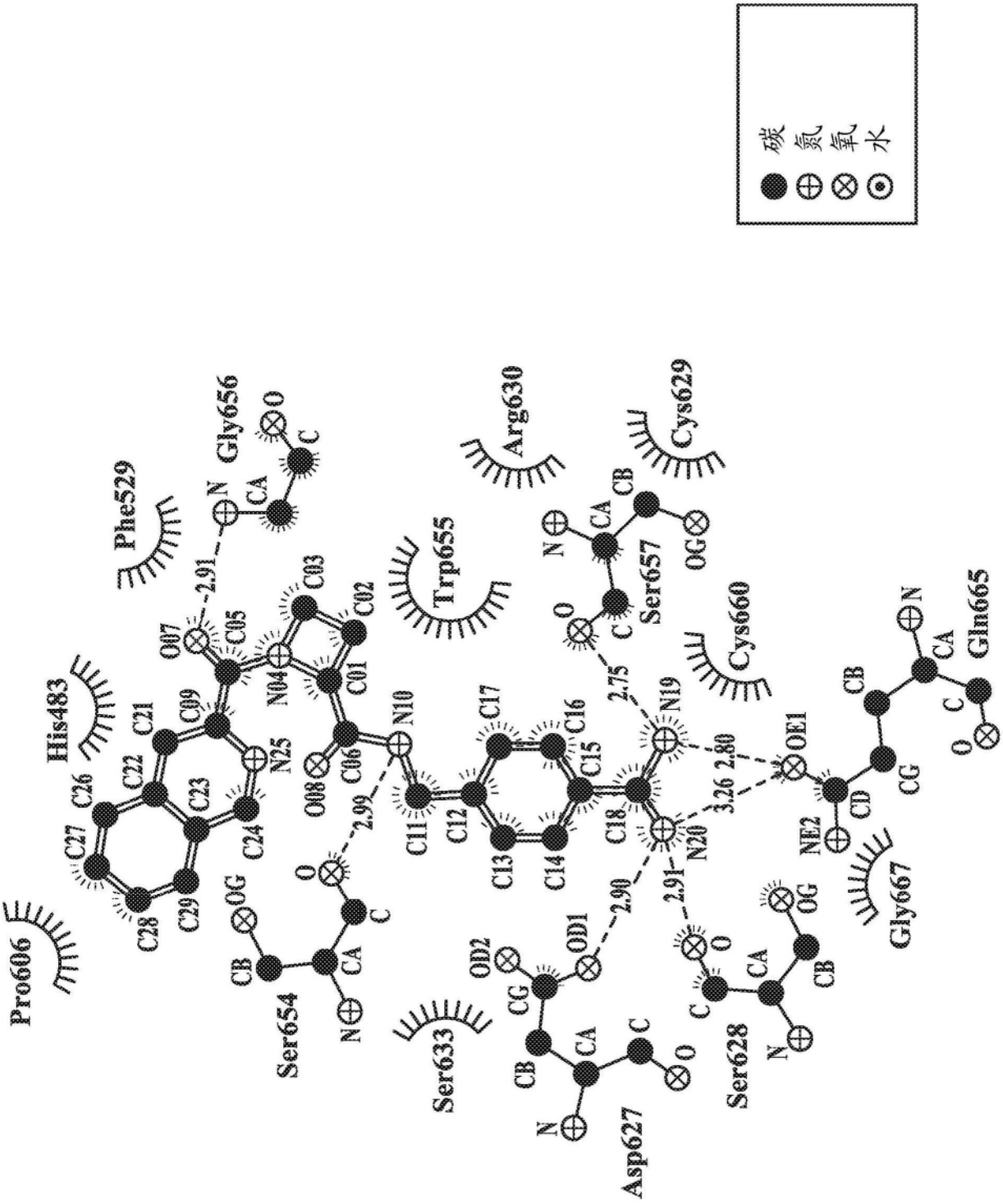

碳
氮
氧
水
Pro606
His483
Phe529
Gly656
Ser654
Ser633
Asp627
Trp655
Arg630
Cys629
Ser657
Cys660
Ser628
Gly667
Gln665
2.91
2.99
2.75
2.80
3.26
2.90
2.91

图2

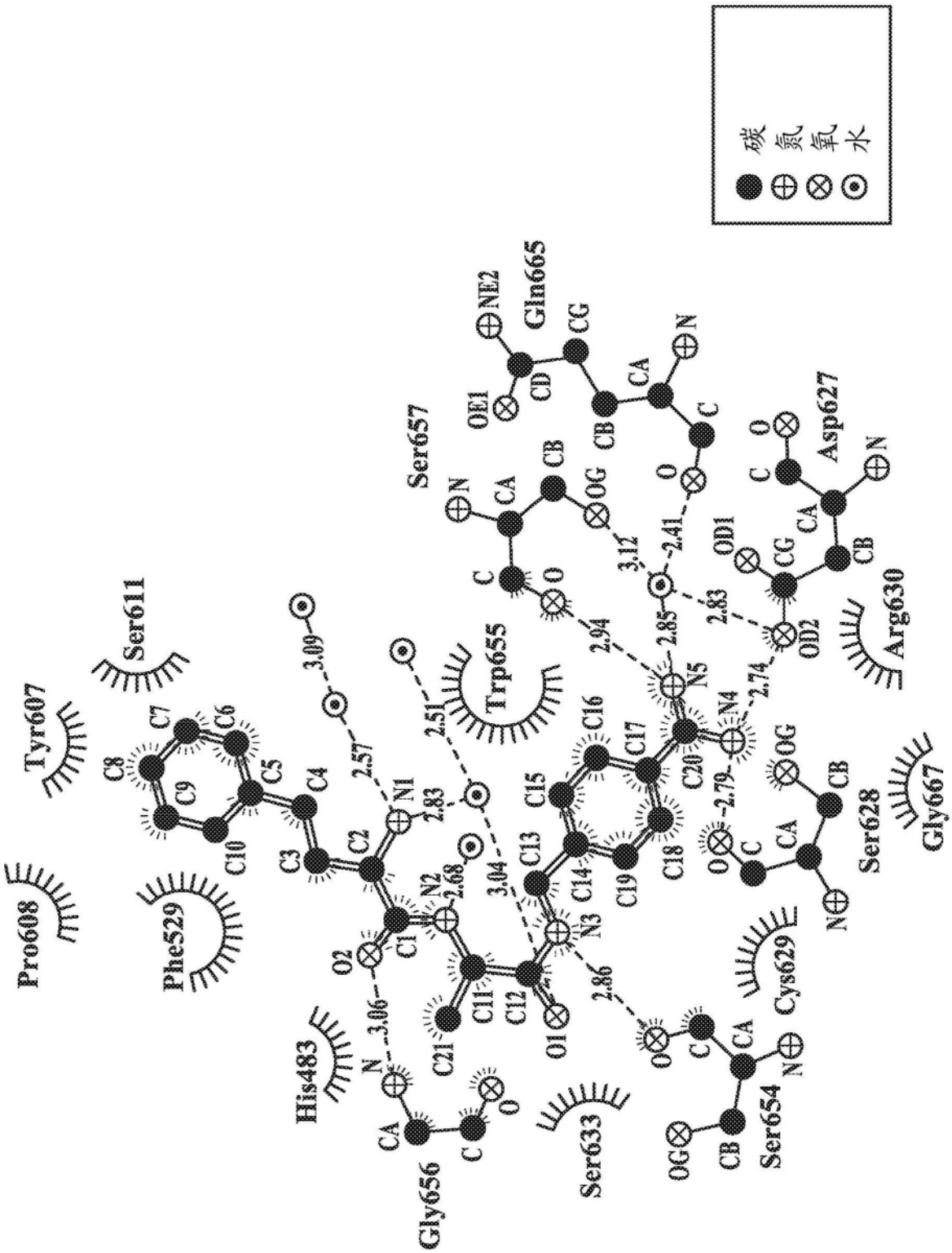

碳
氮
氧
水
Pro608
Tyr607
Ser611
Phe529
His483
Gly656
Ser633
Trp655
Ser657
Gln665
Asp627
Arg630
Ser628
Gly667
Cys629
Ser654
N1
N2
N3
N4
N5
O1
O2
C1
C2
C3
C4
C5
C6
C7
C8
C9
C10
C11
C12
C13
C14
C15
C16
C17
C18
C19
C20
C21
2.57
3.09
2.51
2.83
2.68
3.04
2.86
3.06
2.94
3.12
2.41
2.85
2.83
2.74
2.79

图3

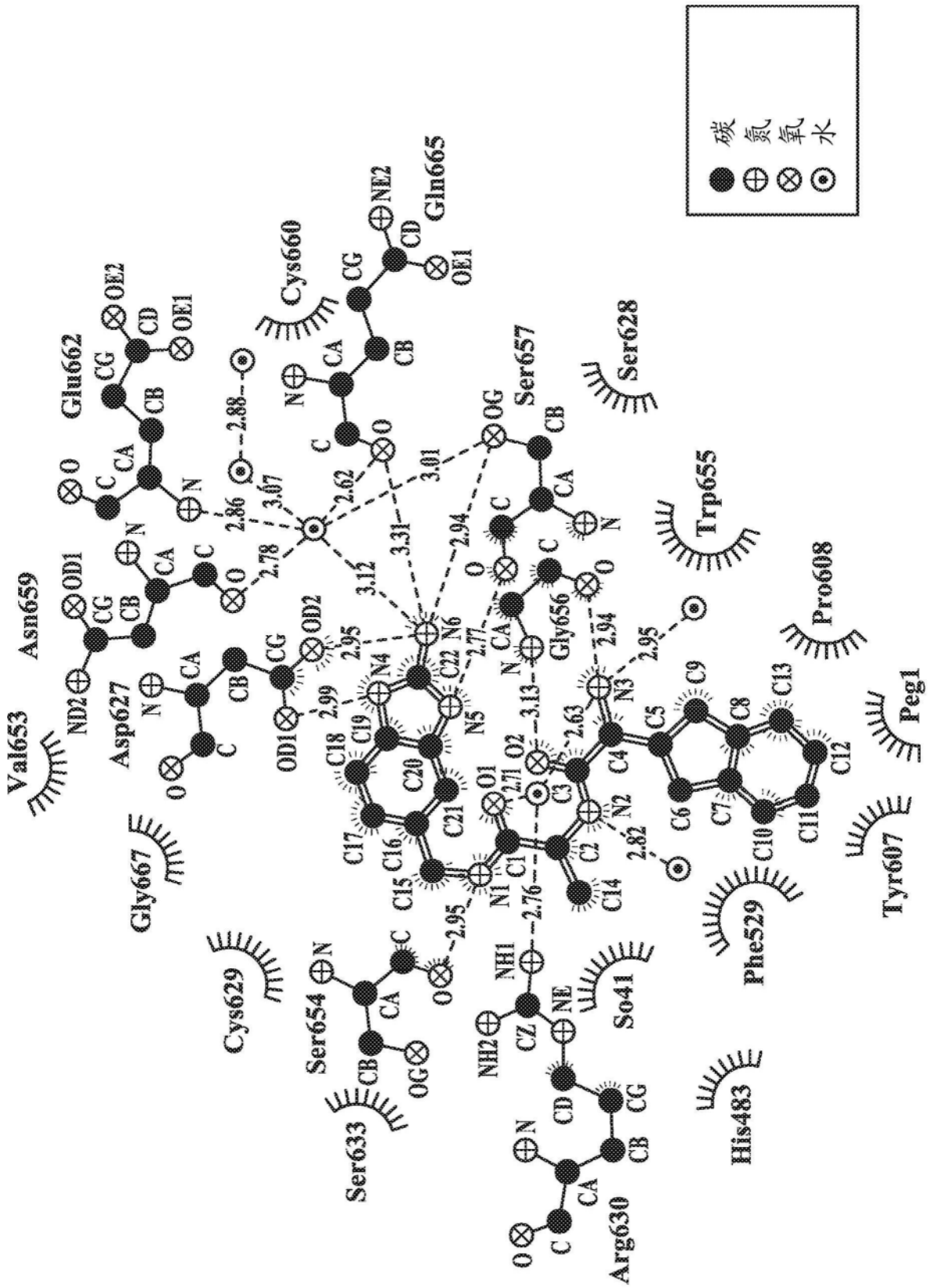

碳
氮
氧
水
Val653
Asn659
Asp627
Glu662
Gly667
Cys629
Ser654
Ser633
Cys660
Gln665
Ser657
Ser628
Trp655
Pro608
Peg1
Tyr607
Phe529
His483
So41
Arg630
Gly656

图4

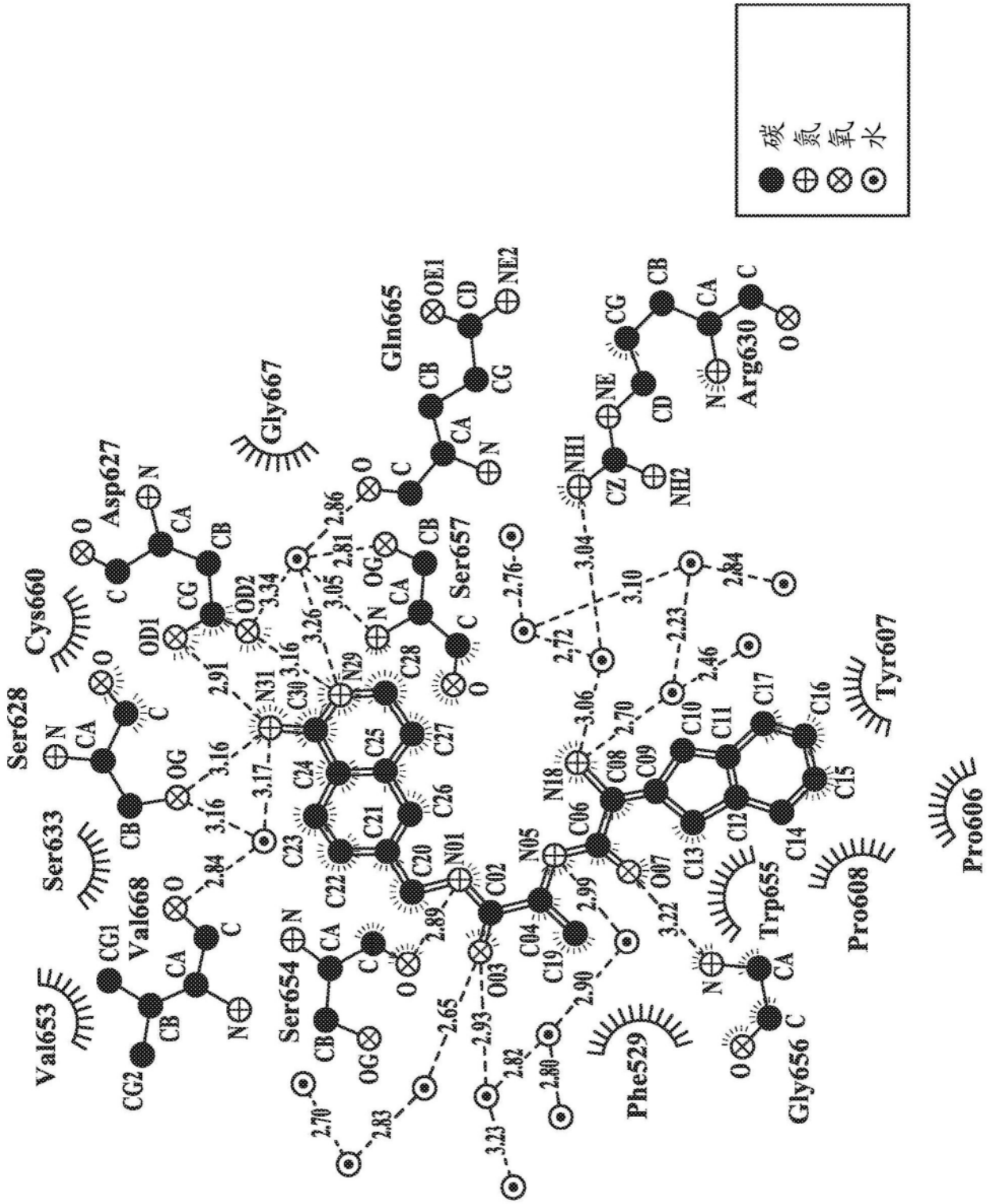

碳
氮
氧
水
Ser628
Cys660
Asp627
Gly667
Gln665
Arg630
Ser633
Val668
Ser654
Val653
Ser657
Tyr607
Pro606
Pro608
Trp655
Phe529
Gly656

图5

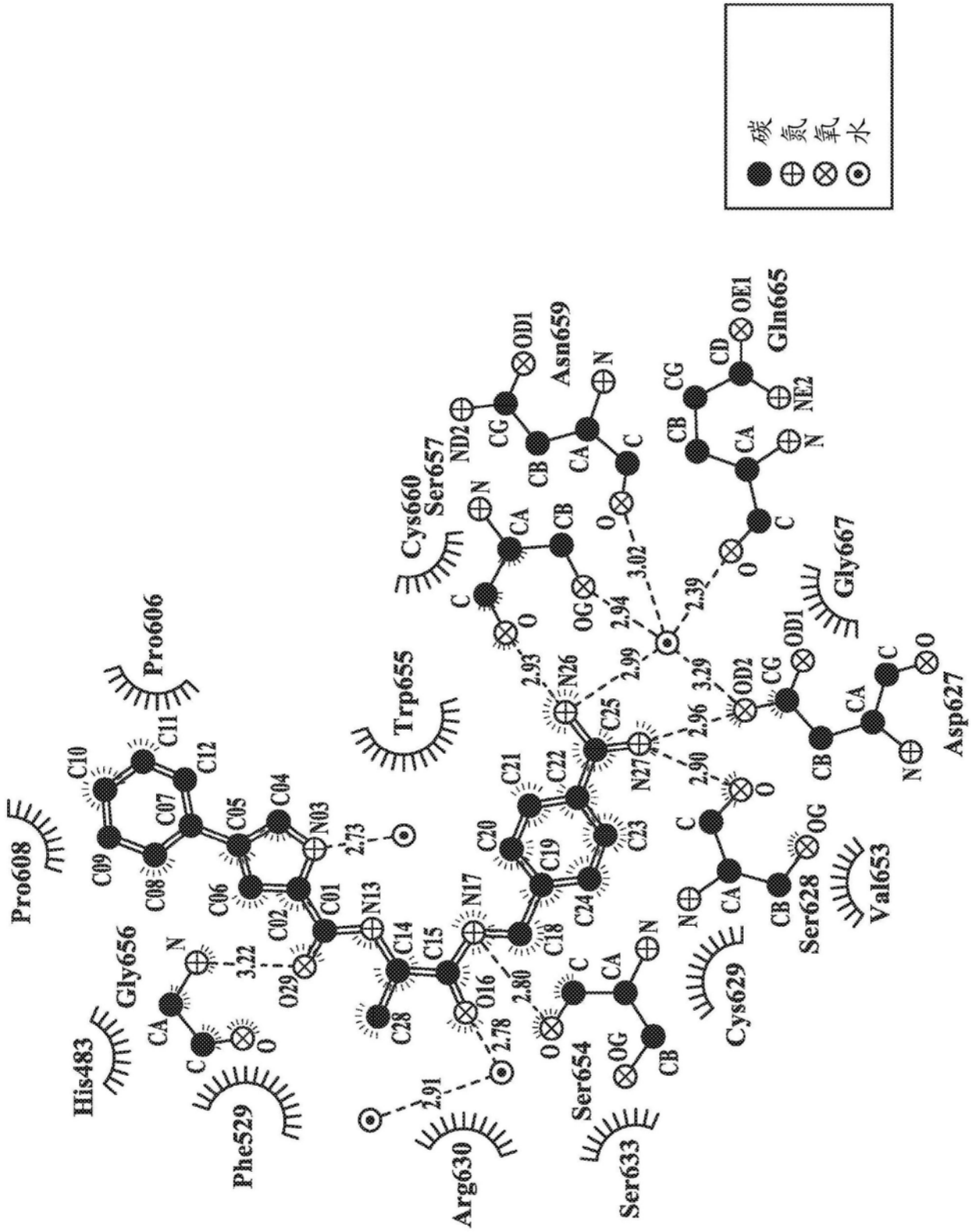

碳
氮
氧
水
Pro608
Pro606
Trp655
Cys660
Ser657
Asn659
Gln665
Gly667
Asp627
His483
Gly656
Phe529
Arg630
Ser654
Ser633
Cys629
Ser628
Val653
C10
C11
C12
C09
C07
C05
C04
N03
C08
C06
C02
C01
N13
C14
C15
N17
C21
C22
C20
C19
C23
C24
C18
C28
O29
O16
N26
C25
N27
2.73
3.22
2.80
2.78
2.91
2.93
2.94
3.02
2.99
2.39
3.29
2.96
2.90

图6

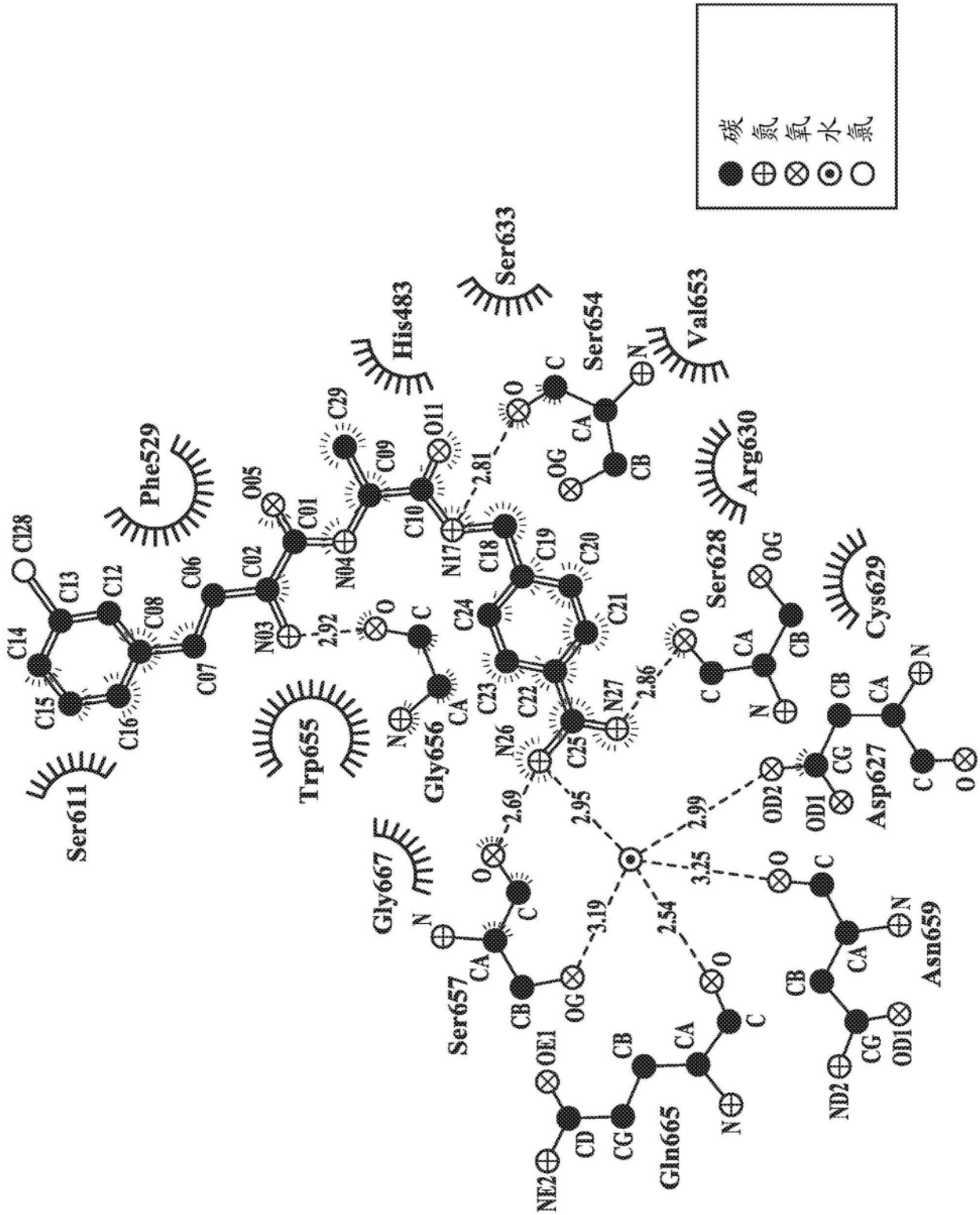

碳
氮
氧
水
氯
Ser633
His483
Ser654
Val653
Phe529
Arg630
Ser628
Cys629
Trp655
Gly656
Asp627
Ser611
Gly667
Ser657
Asn659
Gln665
2.81
2.92
2.86
2.69
2.95
2.99
3.25
3.19
2.54

图7

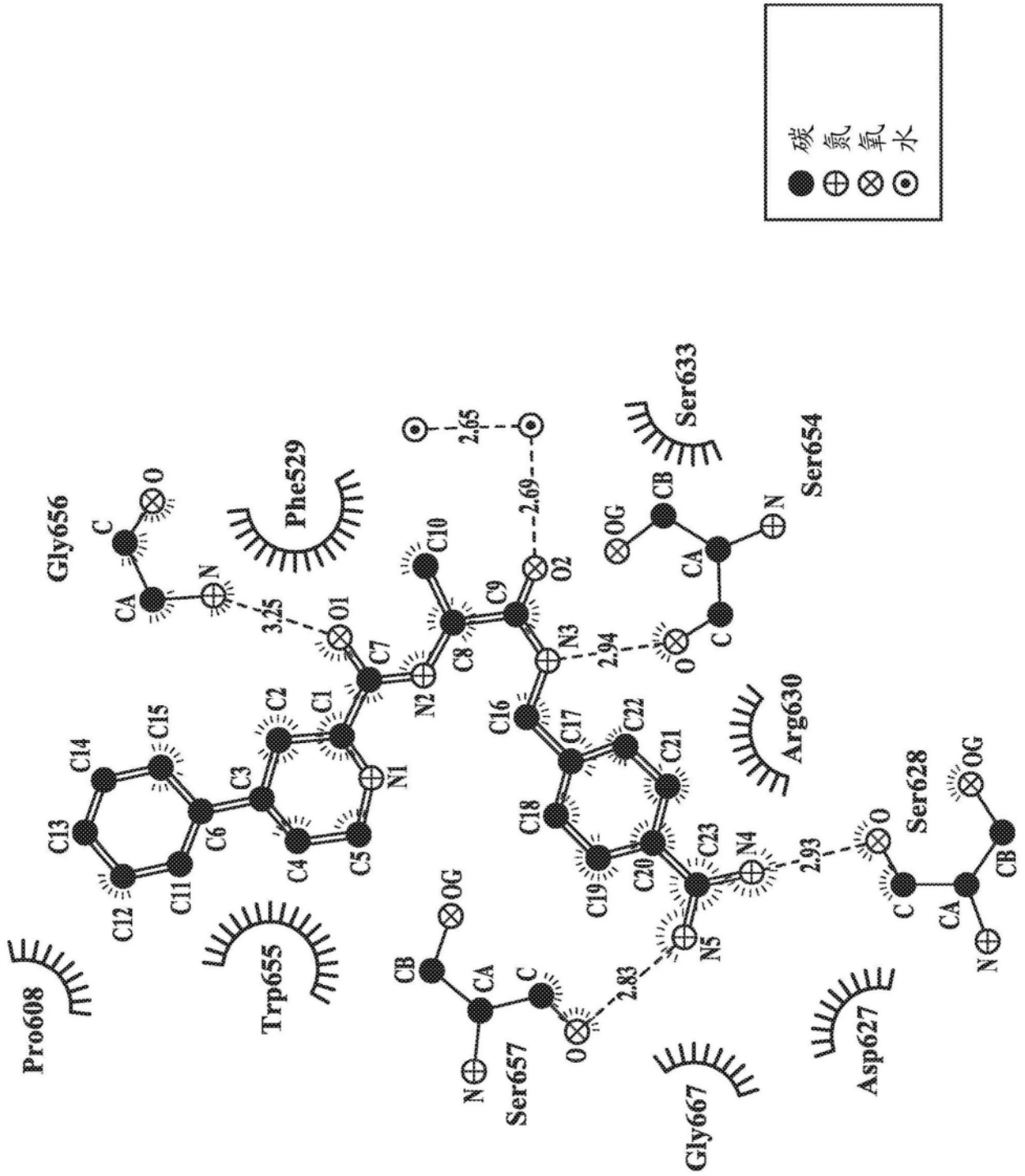

碳
氮
氧
水
Gly656
Phe529
Ser633
Ser654
Arg630
Ser628
Pro608
Trp655
Ser657
Gly667
Asp627
2.65
2.69
3.25
2.94
2.93
2.83
O1
O2
N1
N2
N3
N4
N5
C1
C2
C3
C4
C5
C6
C7
C8
C9
C10
C11
C12
C13
C14
C15
C16
C17
C18
C19
C20
C21
C22
C23
CA
CB
OG
C
O
N

图8

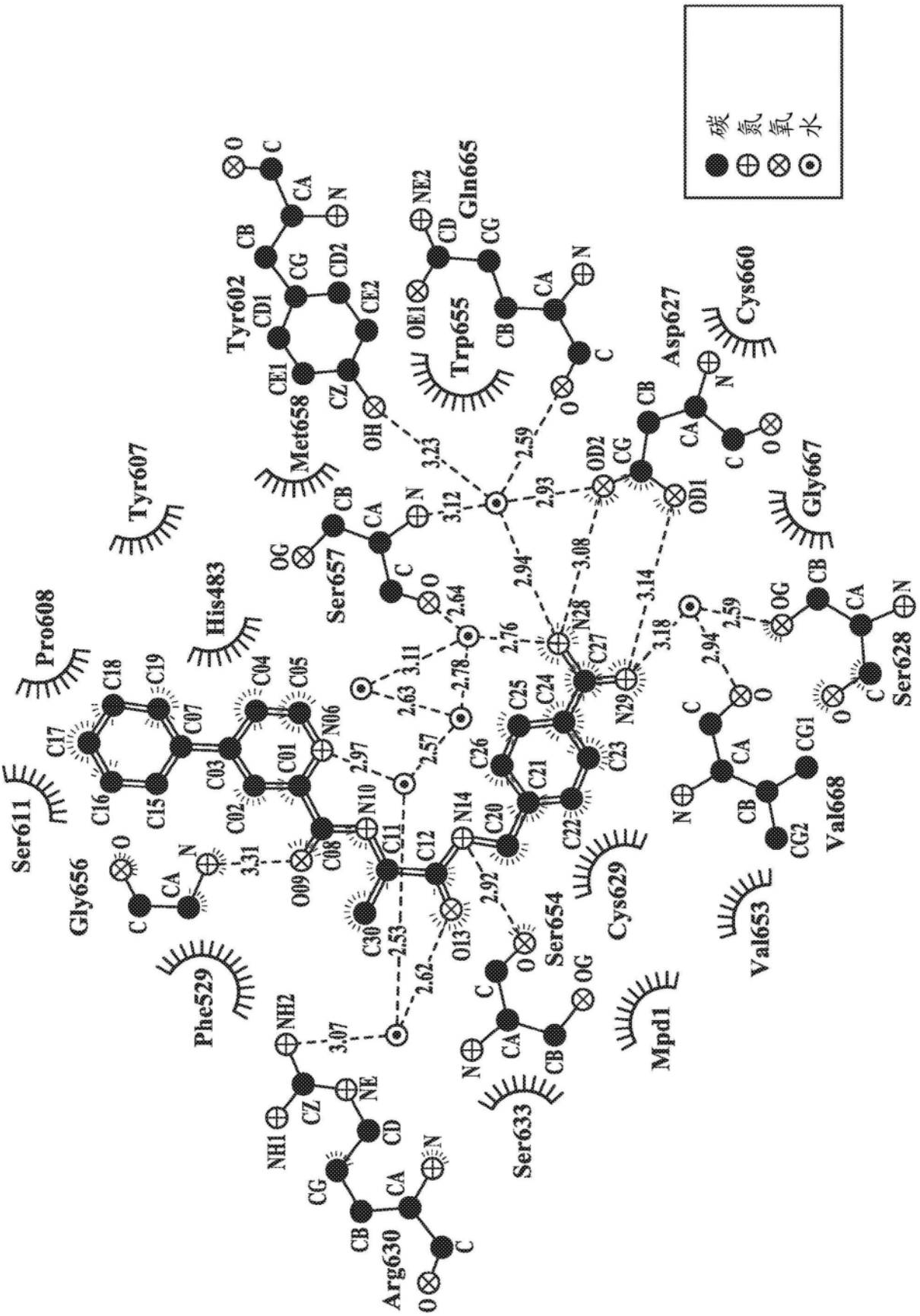

碳
氮
氧
水
Tyr602
Gln665
Met658
Trp655
Asp627
Cys660
Tyr607
Ser657
Gly667
Pro608
His483
Ser628
Ser611
Gly656
Val668
Phe529
Cys629
Val653
Ser654
Mpd1
Ser633
Arg630

图9

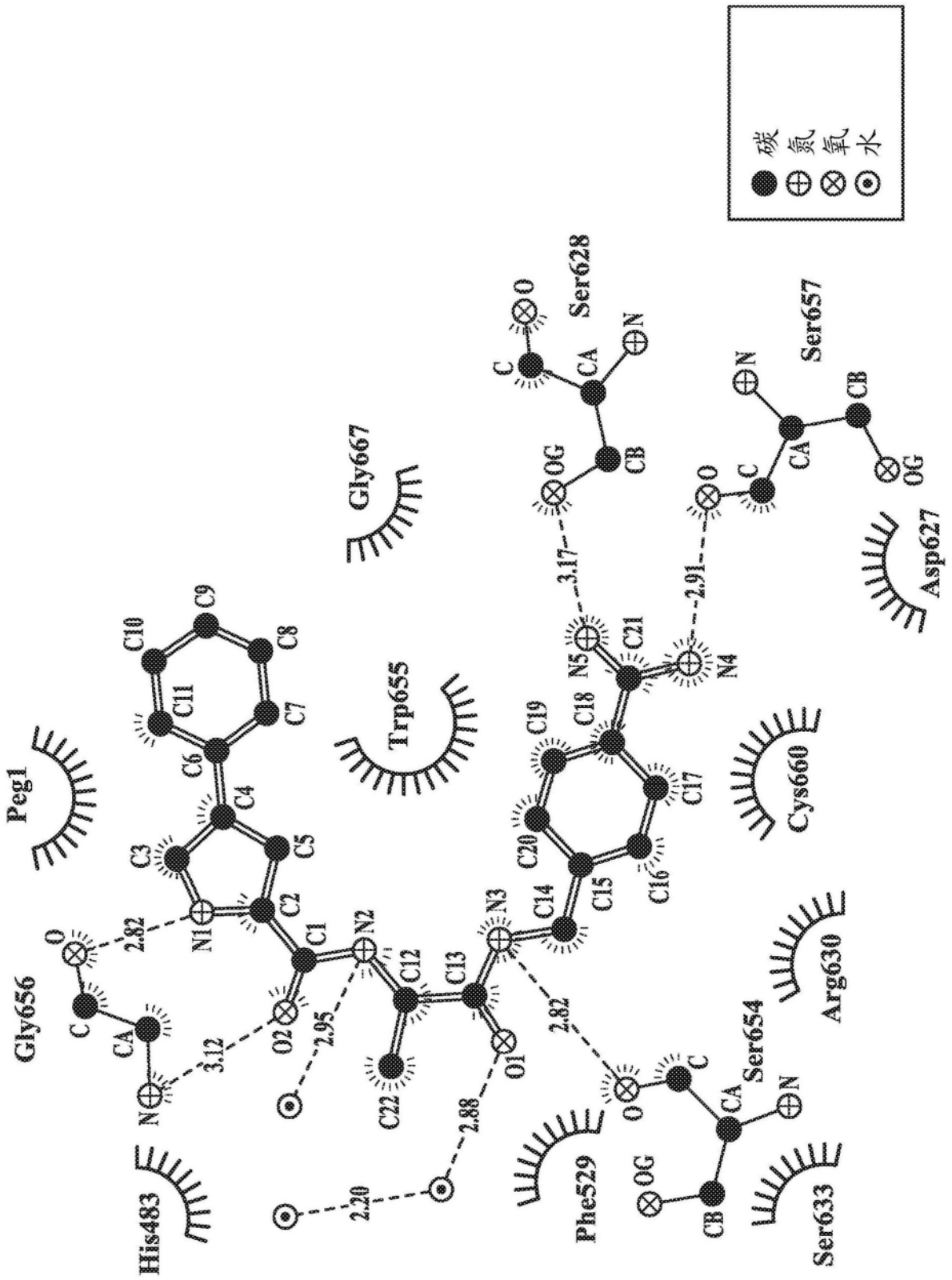

碳
氮
氧
水
Peg1
Gly656
His483
Gly667
Trp655
Ser628
Ser657
Asp627
Cys660
Arg630
Ser654
Phe529
Ser633
2.82
3.12
2.95
2.20
2.88
3.17
2.91
2.82

图10

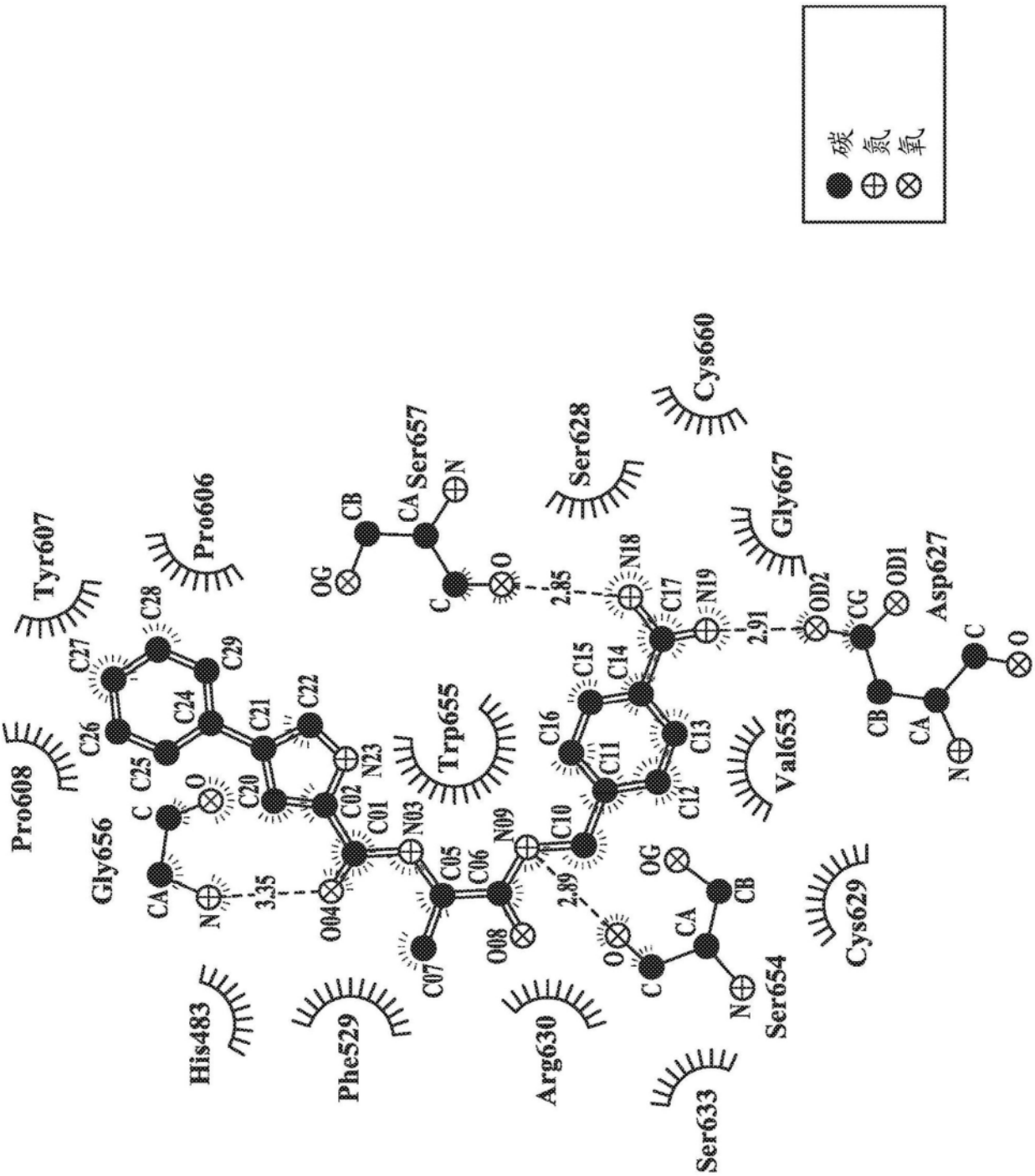

碳
氮
氧
Cys660
Ser628
Ser657
Tyr607
Pro606
Gly667
Asp627
Pro608
Trp655
Val653
Gly656
Cys629
His483
Phe529
Arg630
Ser654
Ser633
2.85
2.91
3.35
2.89

图11

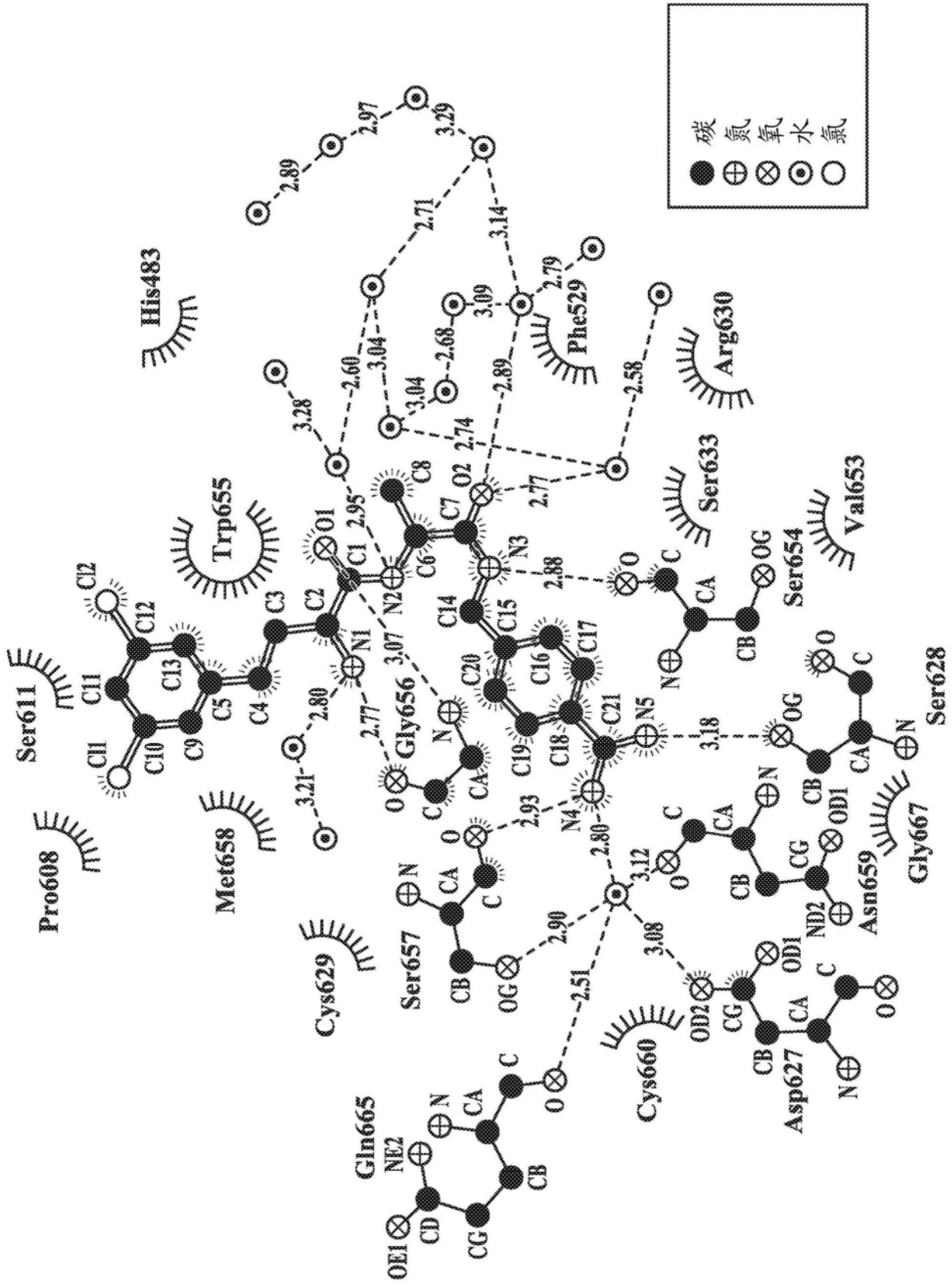

碳
氮
氧
水
氯
His483
Trp655
Ser611
Pro608
Met658
Cys629
Ser657
Gln665
Gly656
Phe529
Arg630
Ser633
Ser654
Val653
Ser628
Gly667
Asm659
Asp627
Cys660

图12

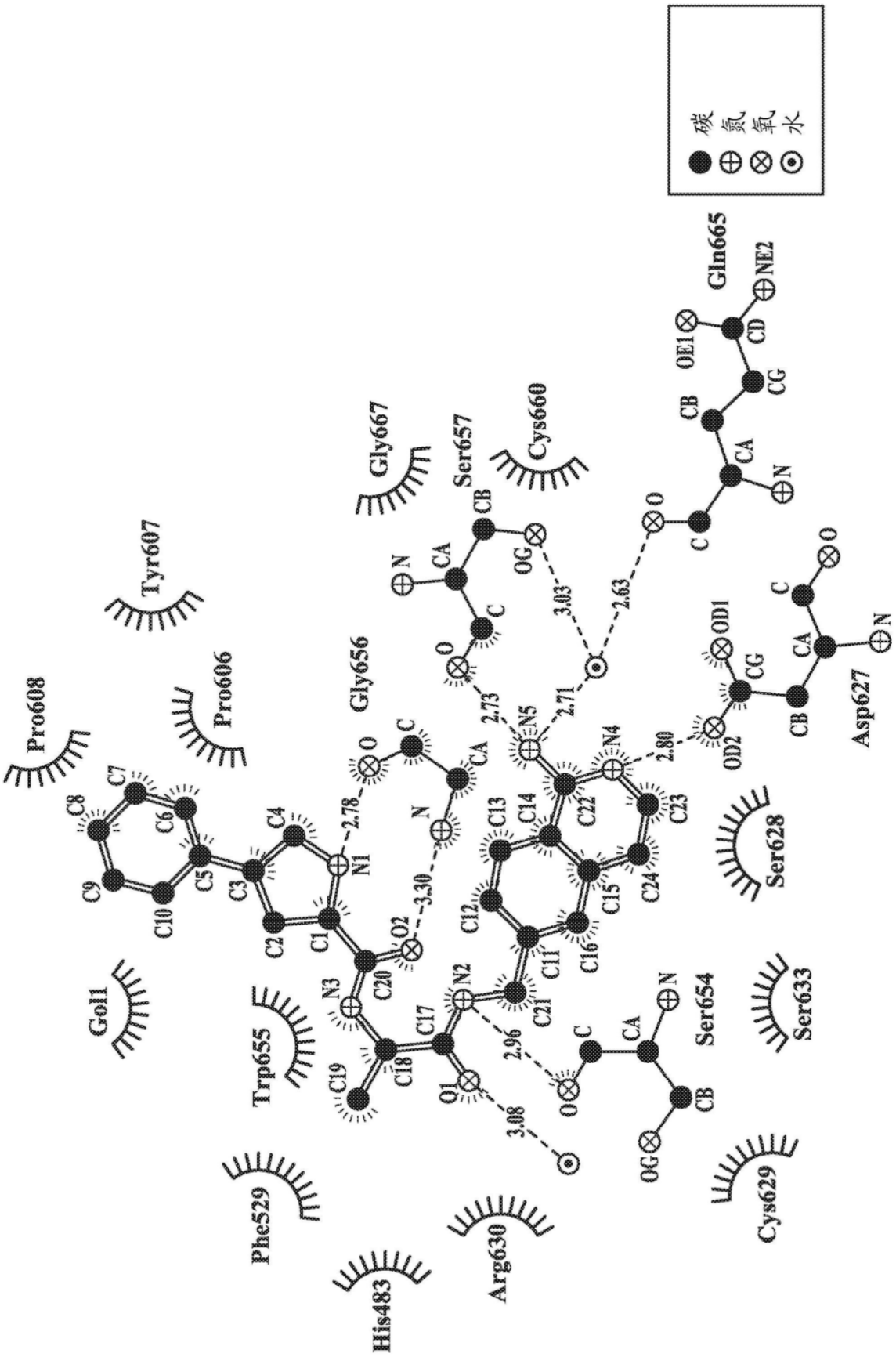

碳
氮
氧
水
Gln665
NE2
CD
OE1
CG
CB
CA
N
C
O
Cys660
Ser657
Gly667
CB
OG
CA
N
C
O
3.03
2.63
Tyr607
Pro608
Pro606
Gly656
2.73
2.71
N5
N4
2.80
OD1
OD2
CG
CB
CA
C
O
N
Asp627
C7
C8
C6
C4
C5
C3
C9
C10
2.78
N1
C
O
CA
N
C13
C14
C22
C23
C12
C15
C24
C16
C11
C21
Ser628
C2
C1
O2
-3.30
N3
C20
N2
C17
C18
C19
O1
2.96
3.08
Gol1
Trp655
Ser654
Ser633
Phe529
His483
Arg630
Cys629

图13

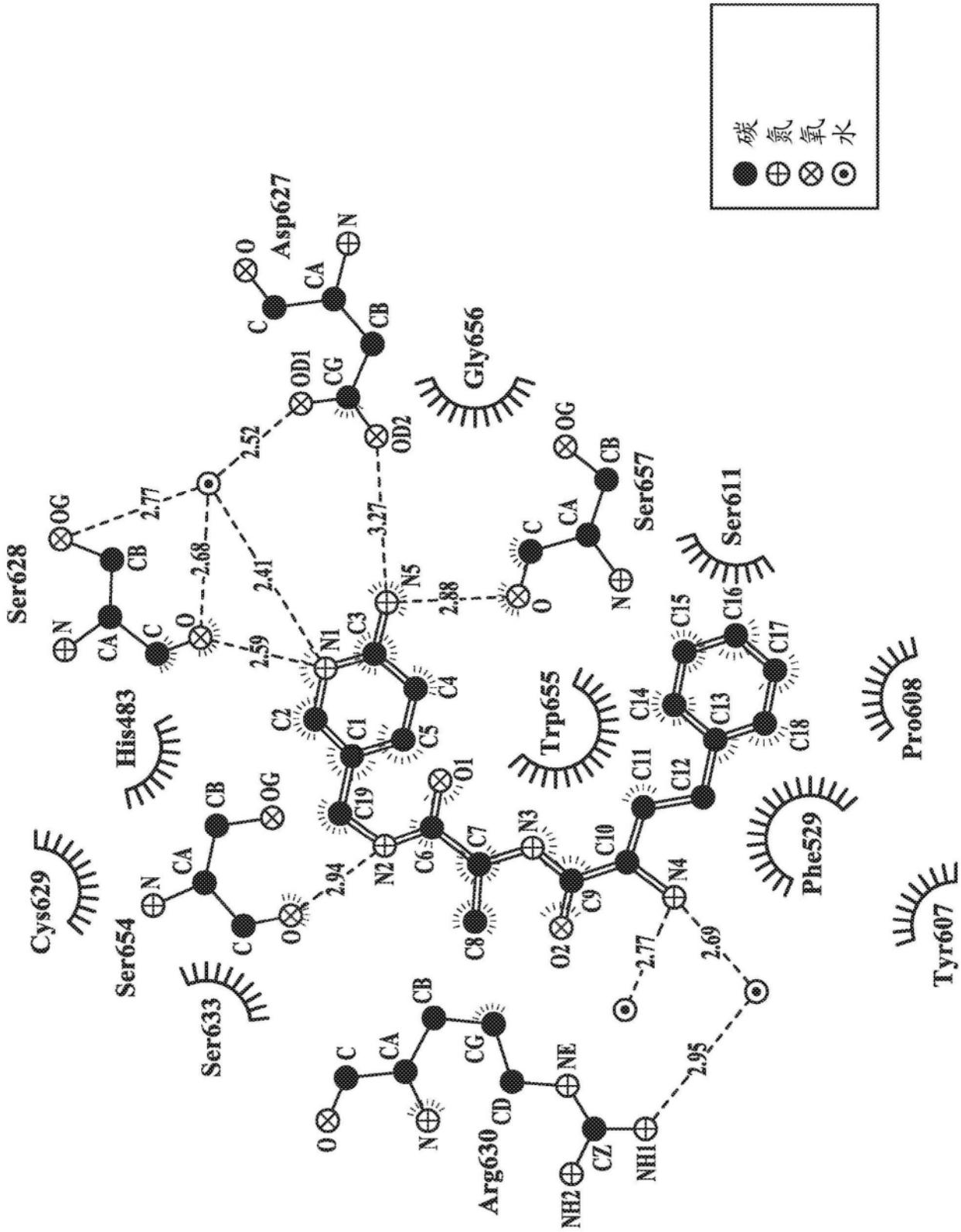

碳
氮
氧
水
Asp627
Gly656
Ser628
Ser657
Ser611
His483
Trp655
Pro608
Cys629
Ser654
Phe529
Ser633
Tyr607
Arg630
2.52
2.77
2.68
2.41
3.27
2.88
2.59
2.94
2.77
2.69
2.95

图14

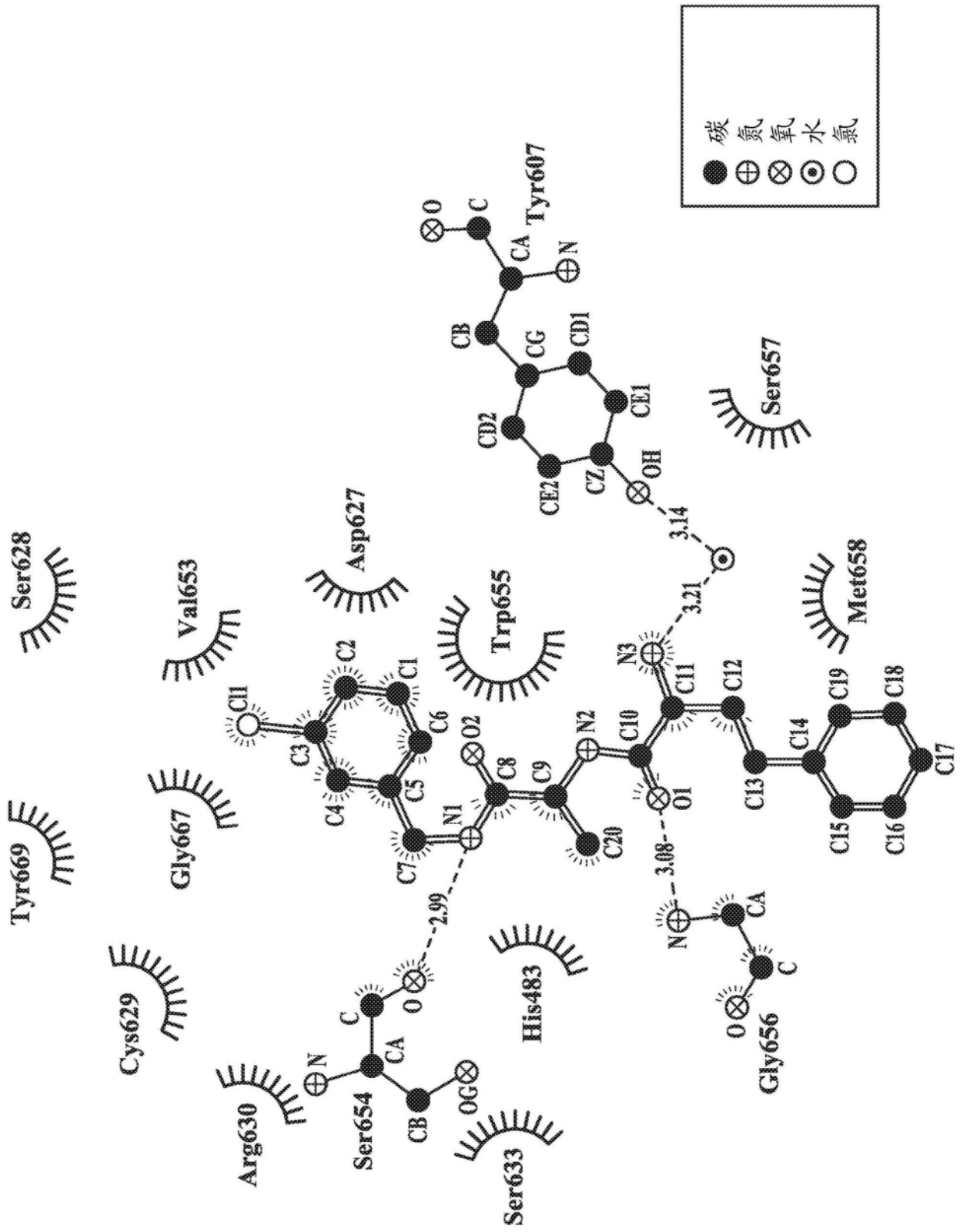

碳
氮
氧
水
氯
Tyr607
Ser657
Met658
Asp627
Val653
Ser628
Trp655
Tyr669
Gly667
Cys629
Arg630
Ser654
Ser633
His483
Gly656
3.14
3.21
3.08
2.99

图15

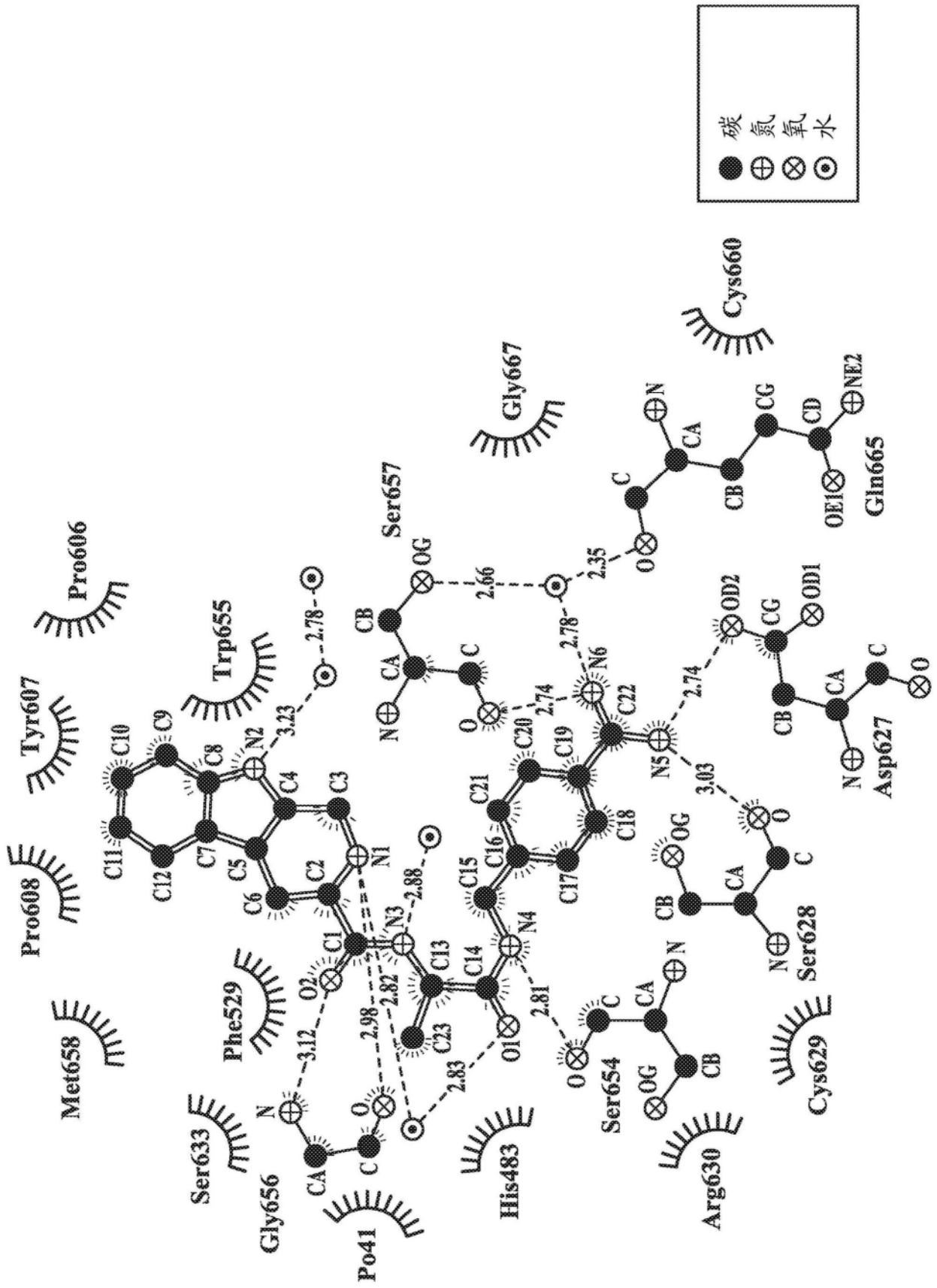

碳
氮
氧
水
Pro606
Tyr607
Trp655
Ser657
Gly667
Cys660
Gln665
Pro608
Met658
Phe529
Ser633
Gly656
Po41
His483
Ser654
Arg630
Cys629
Ser628
Asp627
C10
C9
C8
N2
C4
C3
C11
C12
C7
C5
C6
C2
N1
C1
O2
N3
C13
C14
C23
O1
C15
C16
C17
C18
C21
C20
C19
C22
N4
N5
N6
CB
CA
C
N
O
OG
CG
CD
OE1
NE2
OD1
OD2
3.23
2.78
2.66
2.35
2.74
2.88
3.12
2.98
2.82
2.83
2.81
3.03

图16

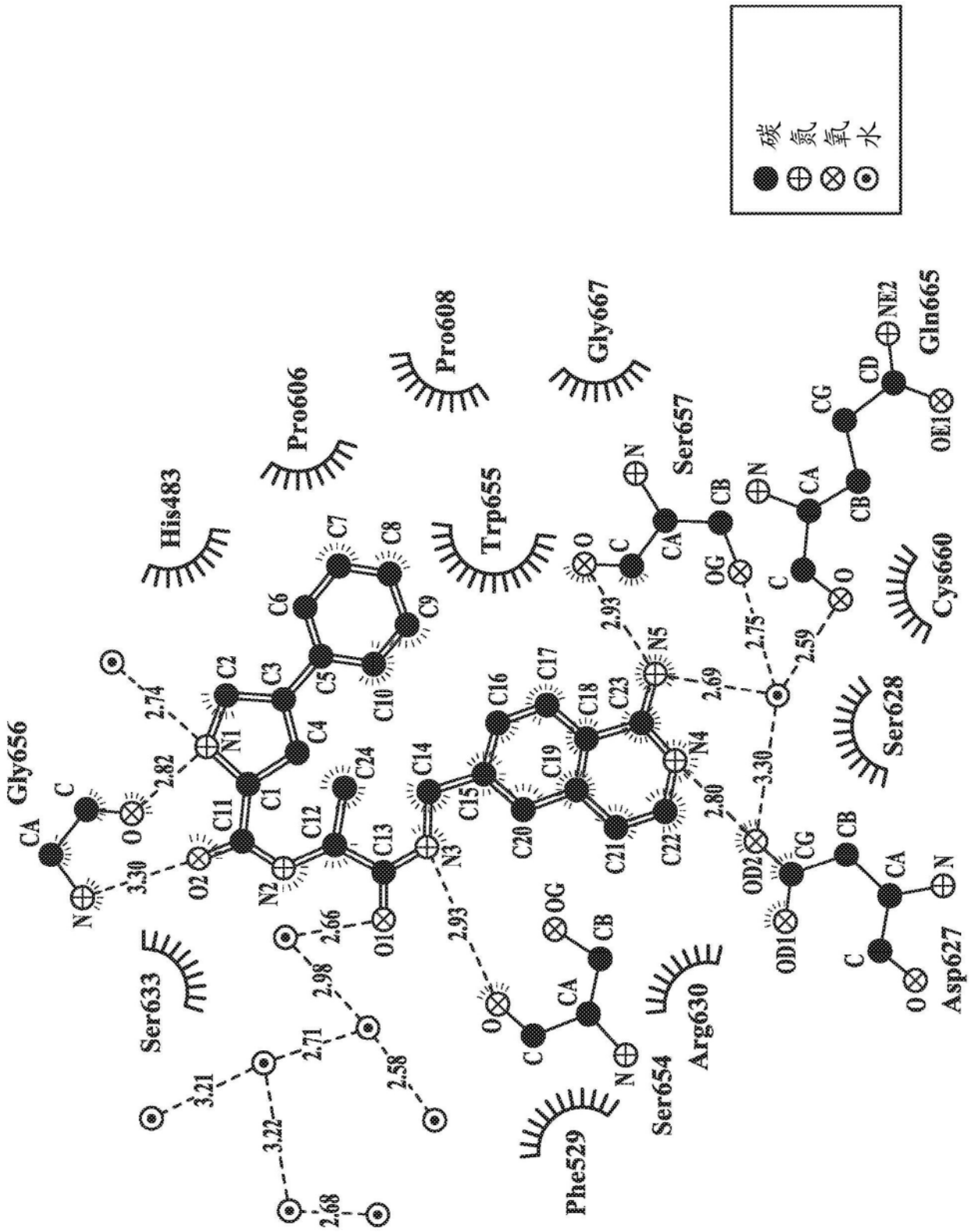

碳
氮
氧
水
Gly656
His483
Pro606
Pro608
Gly667
Trp655
Ser657
Gln665
Cys660
Ser628
Ser633
Arg630
Ser654
Phe529
Asp627
2.74
2.82
3.30
2.66
2.98
2.71
3.21
3.22
2.68
2.58
2.93
2.93
2.75
2.59
2.69
3.30
2.80

图17

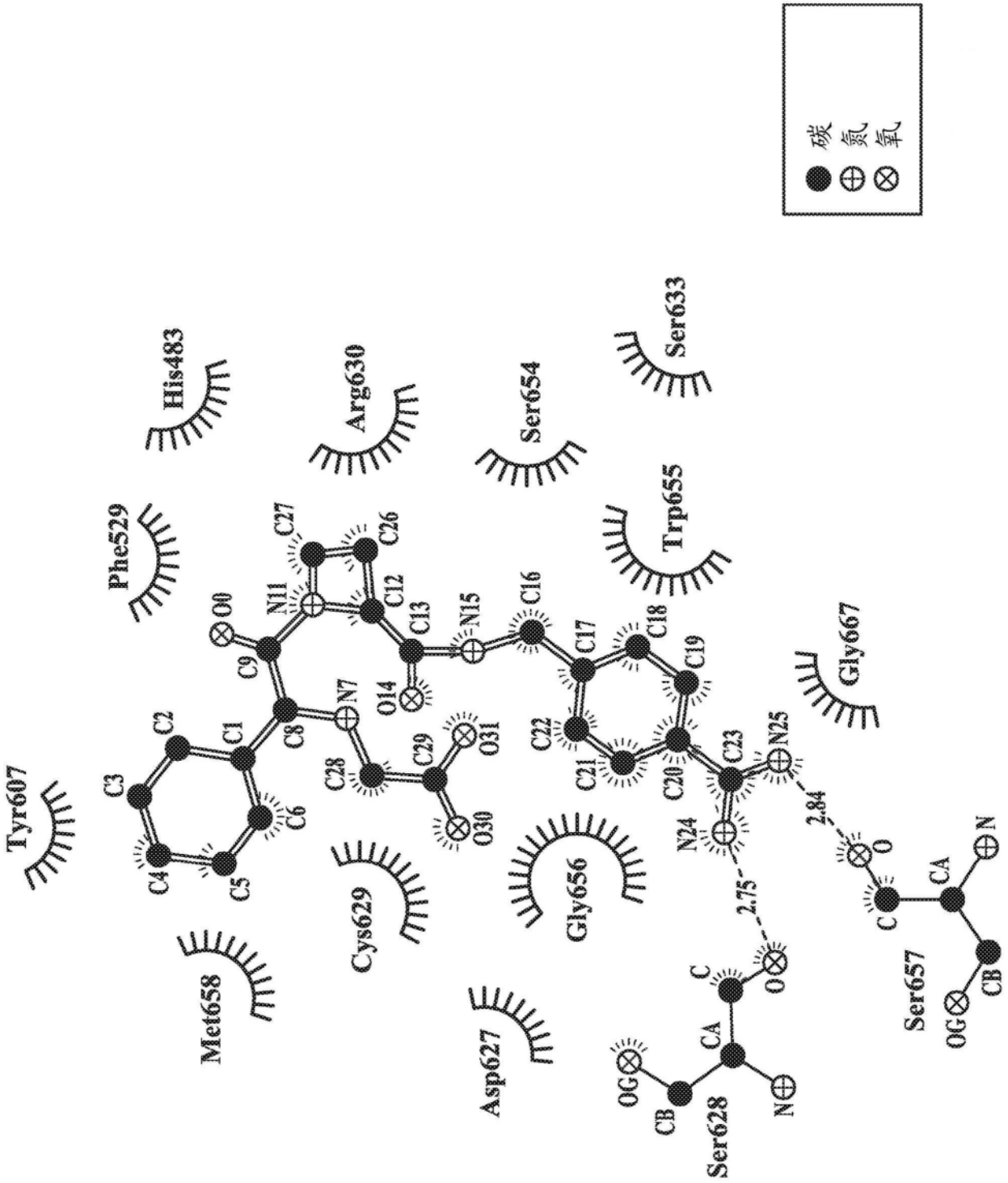

碳
氮
氧
His483
Arg630
Ser654
Ser633
Phe529
Trp655
Gly667
Tyr607
Cys629
Gly656
Met658
Asp627
Ser628
Ser657
C27
C26
O0
N11
C12
C13
N15
C16
C17
C18
C19
C9
O14
N7
C8
C1
C2
C3
C6
C4
C5
C28
C29
O31
O30
C22
C21
C20
C23
N25
N24
2.84
2.75
O
C
CA
N
CB
OG

图18

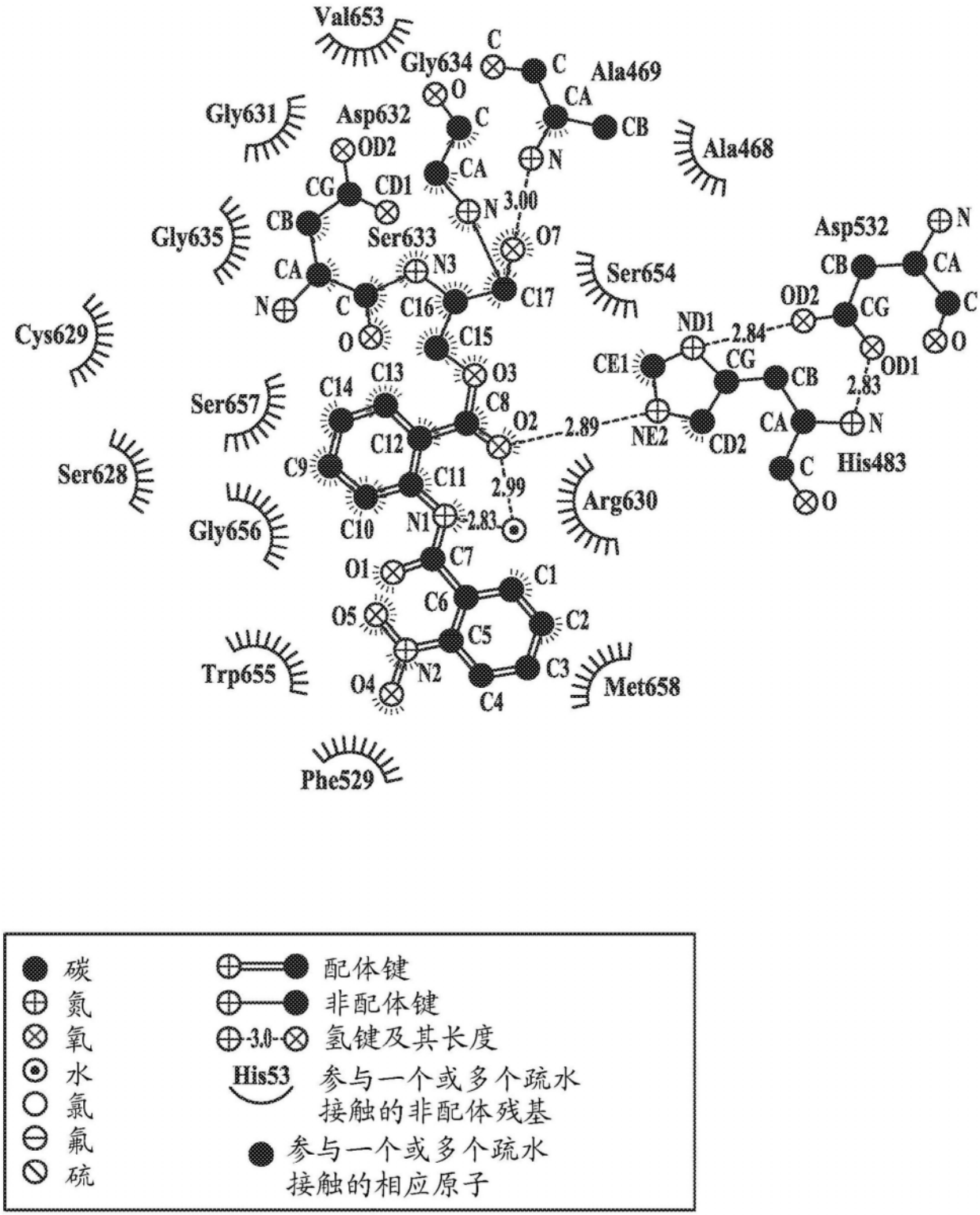
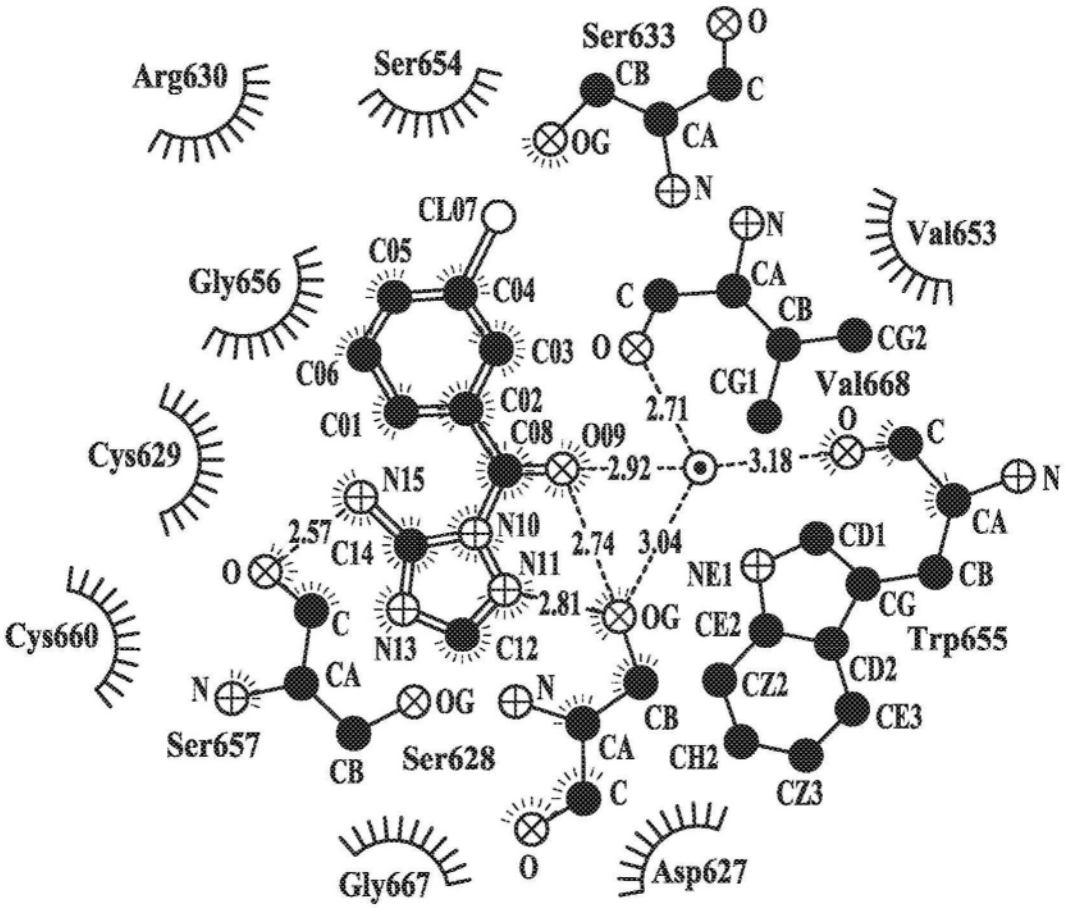

Val653
Gly634
Ala469
Gly631
Asp632
Ala468
Gly635
Ser633
Ser654
Asp532
Cys629
Ser657
Ser628
Arg630
Gly656
His483
Trp655
Met658
Phe529
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图19


Arg630
Ser654
Ser633
O
CB
C
OG
CA
N
CL07
C05
C04
Gly656
C03
C06
C02
C01
C08
O09
Cys629
N15
N10
2.57
C14
N11
O
C
2.81
Cys660
N13
C12
N
CA
OG
Ser657
CB
Ser628
2.74
3.04
2.71
-2.92
-3.18
Val653
CA
CB
CG2
CG1
Val668
O
C
N
CA
CB
CD1
NE1
CG
CE2
Trp655
CD2
CZ2
CE3
CH2
CZ3
Gly667
O
Asp627

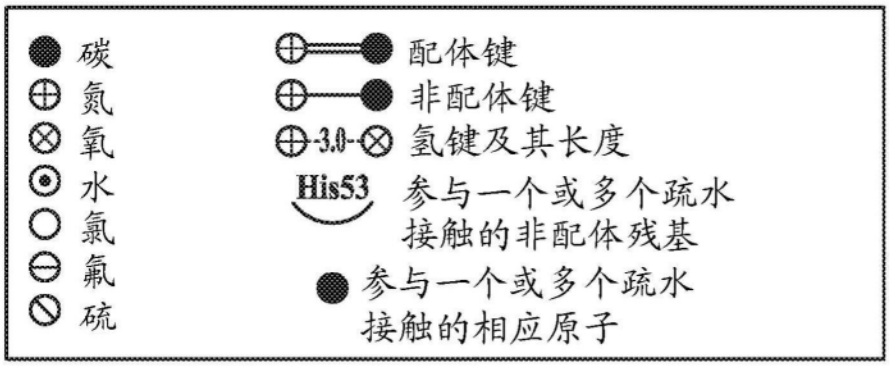

碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
-3.0-
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水
接触的非配体残基
参与一个或多个疏水
接触的相应原子

图20

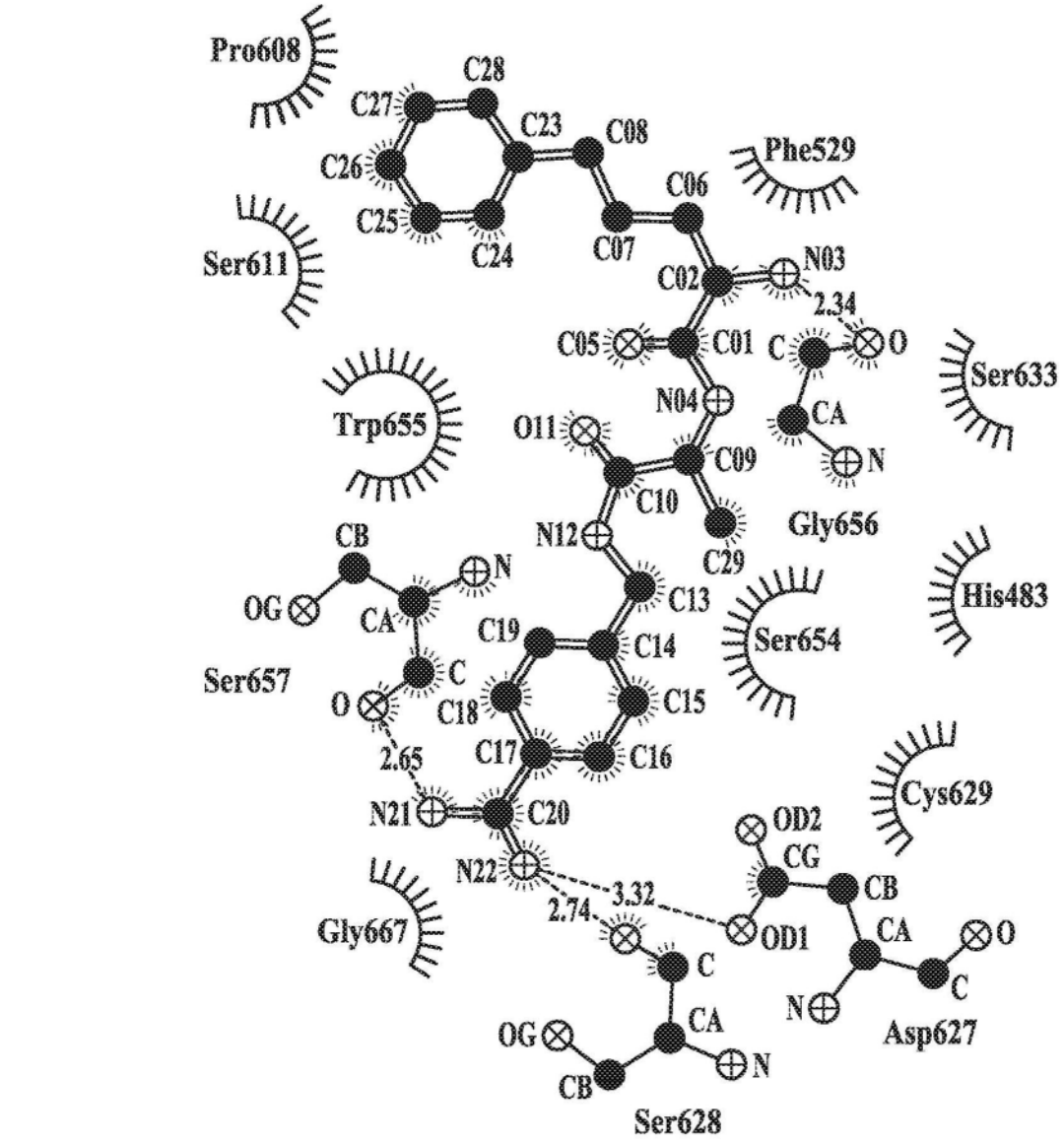

Pro608
C28
C27
C23
C08
C26
Phe529
C06
C25
C24
C07
Ser611
C02
N03
2.34
C05
C01
C
O
Ser633
Trp655
N04
O11
CA
C09
N
C10
Gly656
CB
N12
N
C29
His483
OG
CA
C13
C19
C14
Ser654
Ser657
C
C18
C15
O
2.65
C17
C16
Cys629
N21
C20
OD2
CG
N22
CB
3.32
2.74
OD1
CA
O
Gly667
C
C
N
Asp627
CA
OG
N
CB
Ser628
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
3.0
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图21

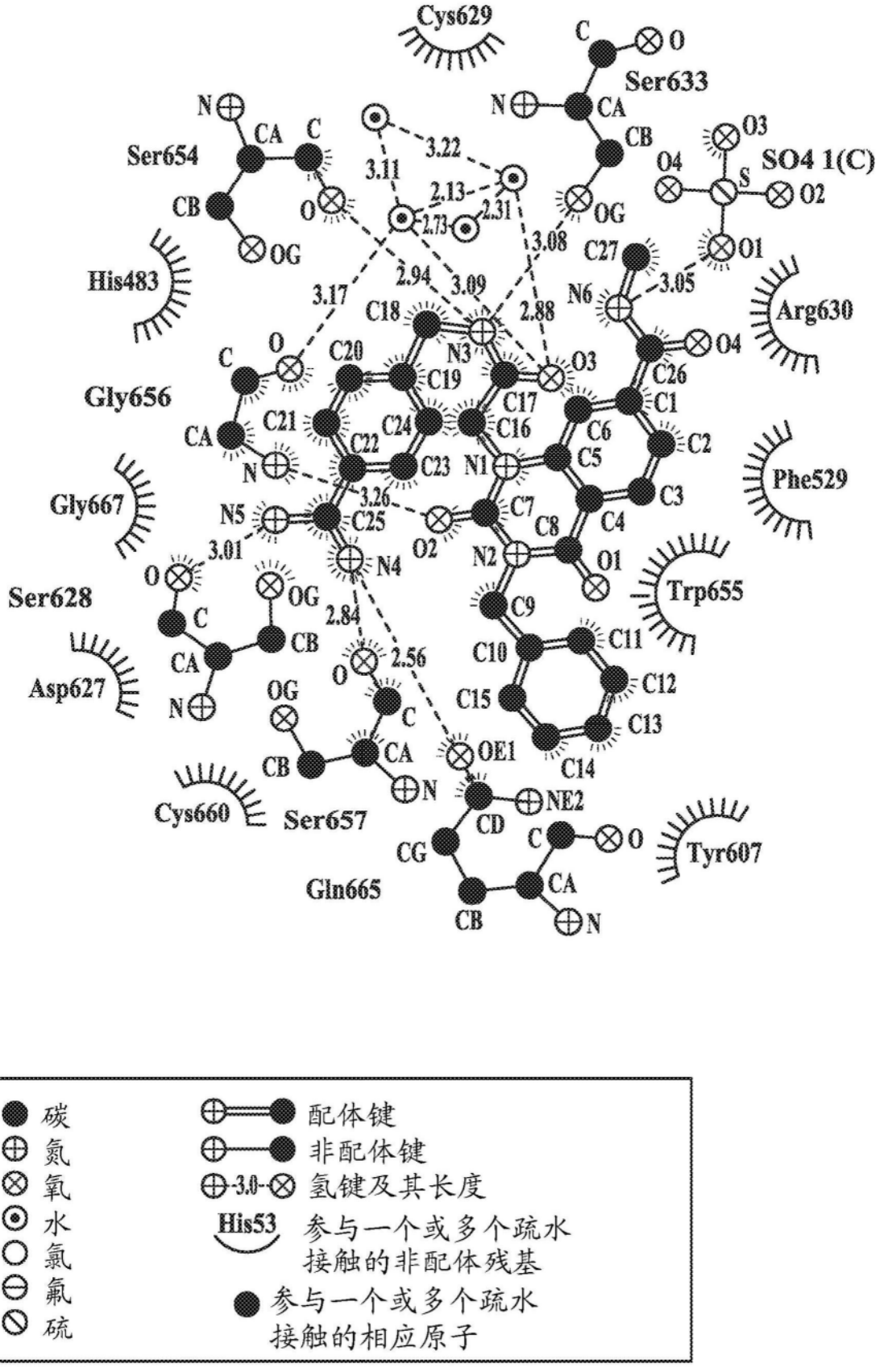

Cys629
Ser633
Ser654
SO4 1(C)
His483
Arg630
Gly656
Phe529
Gly667
Trp655
Ser628
Asp627
Cys660
Ser657
Tyr607
Gln665
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图22

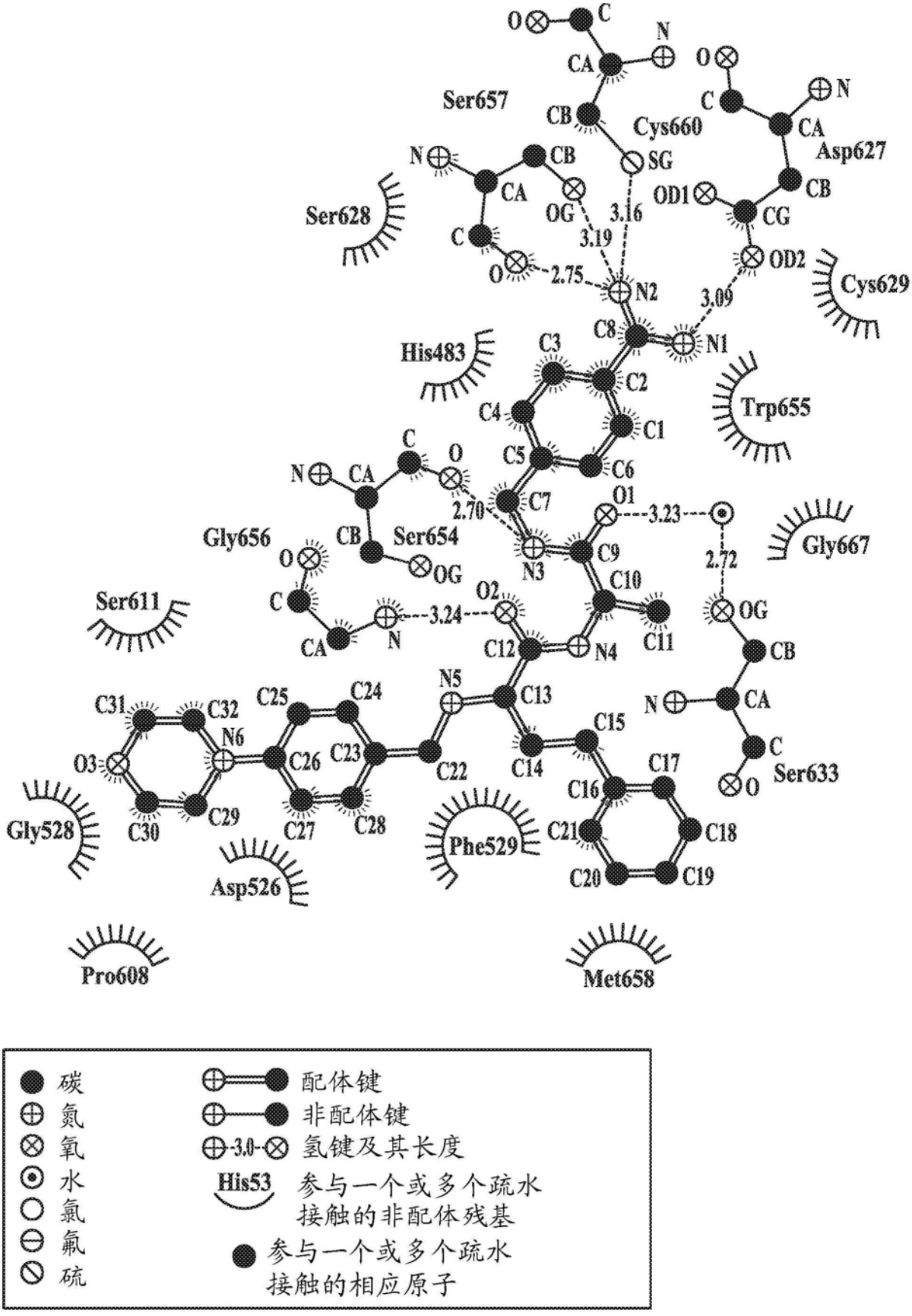
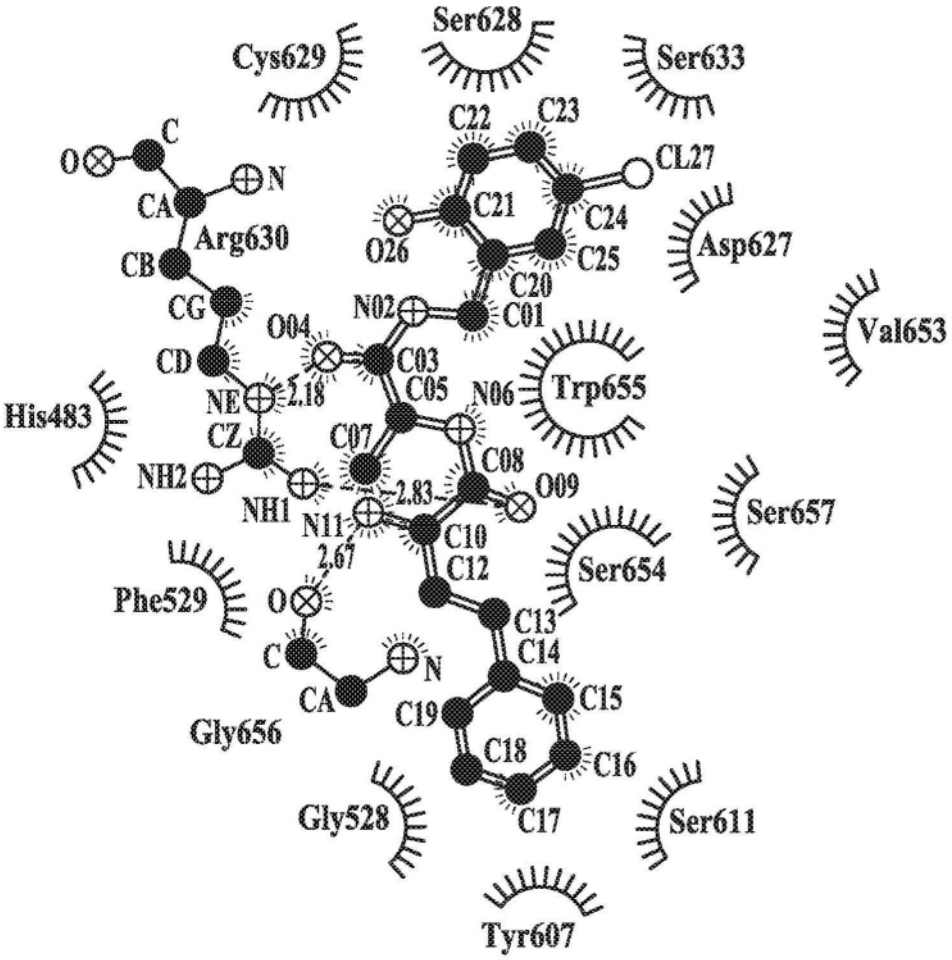

Ser657
Cys660
Asp627
Ser628
Cys629
His483
Trp655
Gly656
Ser654
Gly667
Ser611
Ser633
Gly528
Phe529
Asp526
Pro608
Met658
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53 参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图23


Ser628
Cys629
Ser633
C22
C23
CL27
C21
C24
C25
C20
O26
Asp627
Val653
C
O
N
CA
Arg630
CB
CG
CD
NE
CZ
NH2
NH1
N02
C01
O04
C03
C05
N06
Trp655
His483
2.18
C07
C08
O09
2.83
N11
C10
C12
2.67
Ser657
Ser654
Phe529
O
C13
C14
C
N
CA
C19
C15
C18
C16
Gly656
Gly528
C17
Ser611
Tyr607

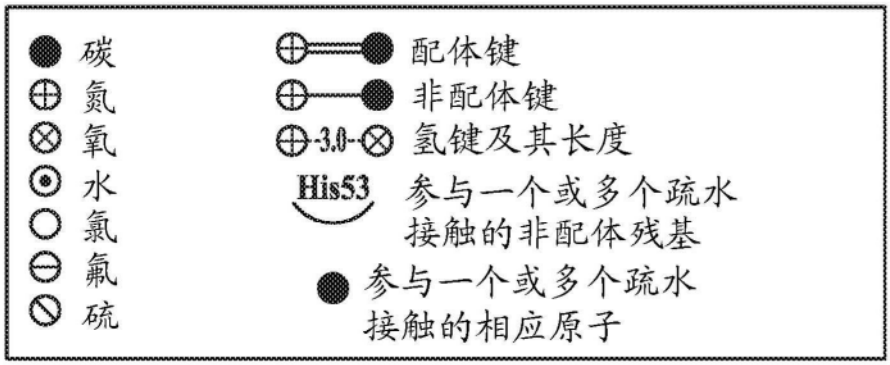

碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
3.0
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图24

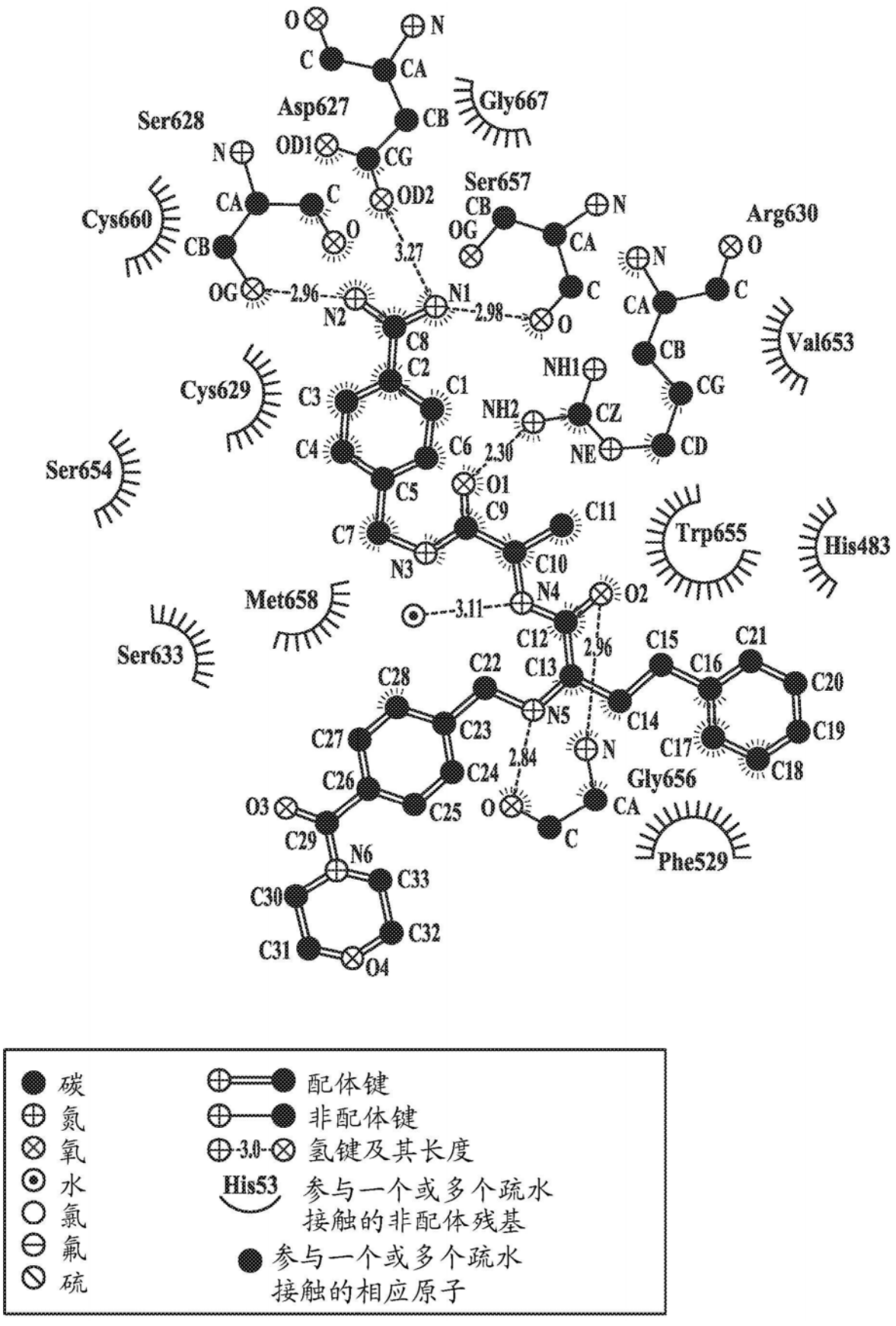
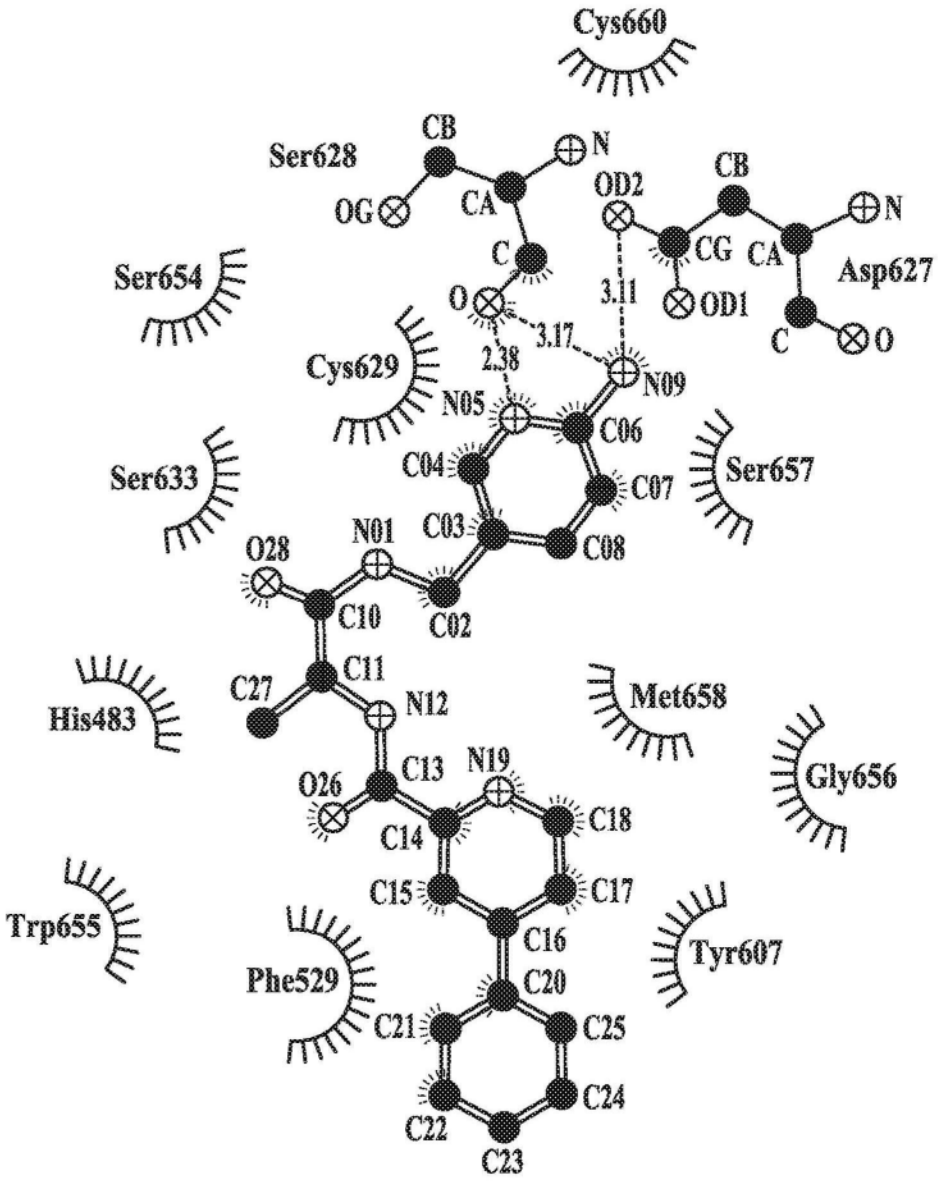

O
N
C
CA
Asp627
CB
Gly667
Ser628
OD1
CG
N
CA
C
OD2
Ser657
CB
N
Cys660
CB
O
OG
CA
Arg630
3.27
OG
2.96
N2
N1
2.98
C
O
N
O
CA
C
C8
CB
Val653
C2
NH1
Cys629
C3
C1
CG
NH2
CZ
C4
C6
2.30
NE
CD
Ser654
C5
O1
C9
C11
C7
Trp655
His483
N3
C10
N4
O2
Met658
3.11
C12
2.96
C15
C21
Ser633
C22
C13
C16
C20
C28
N5
C14
C27
C23
C17
C19
2.84
N
C24
C18
C26
Gly656
O3
C25
O
CA
C29
C
Phe529
N6
C33
C30
C32
C31
O4
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
3.0
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图25


Cys660
Ser628
CB
N
OG
CA
C
O
OD2
CB
N
CG
CA
Asp627
OD1
C
O
3.11
3.17
2.38
Ser654
Cys629
N09
N05
C06
C04
C07
Ser657
Ser633
C03
C08
N01
O28
C10
C02
C11
C27
N12
His483
Met658
Gly656
O26
C13
N19
C14
C18
C15
C17
C16
Trp655
Tyr607
Phe529
C20
C21
C25
C24
C22
C23

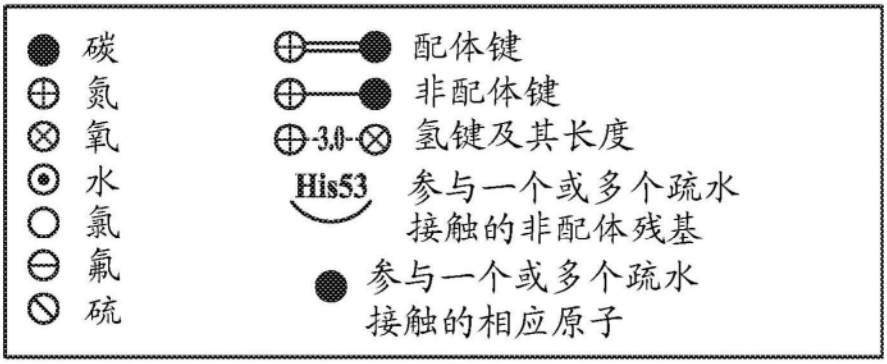

碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
3.0
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图26

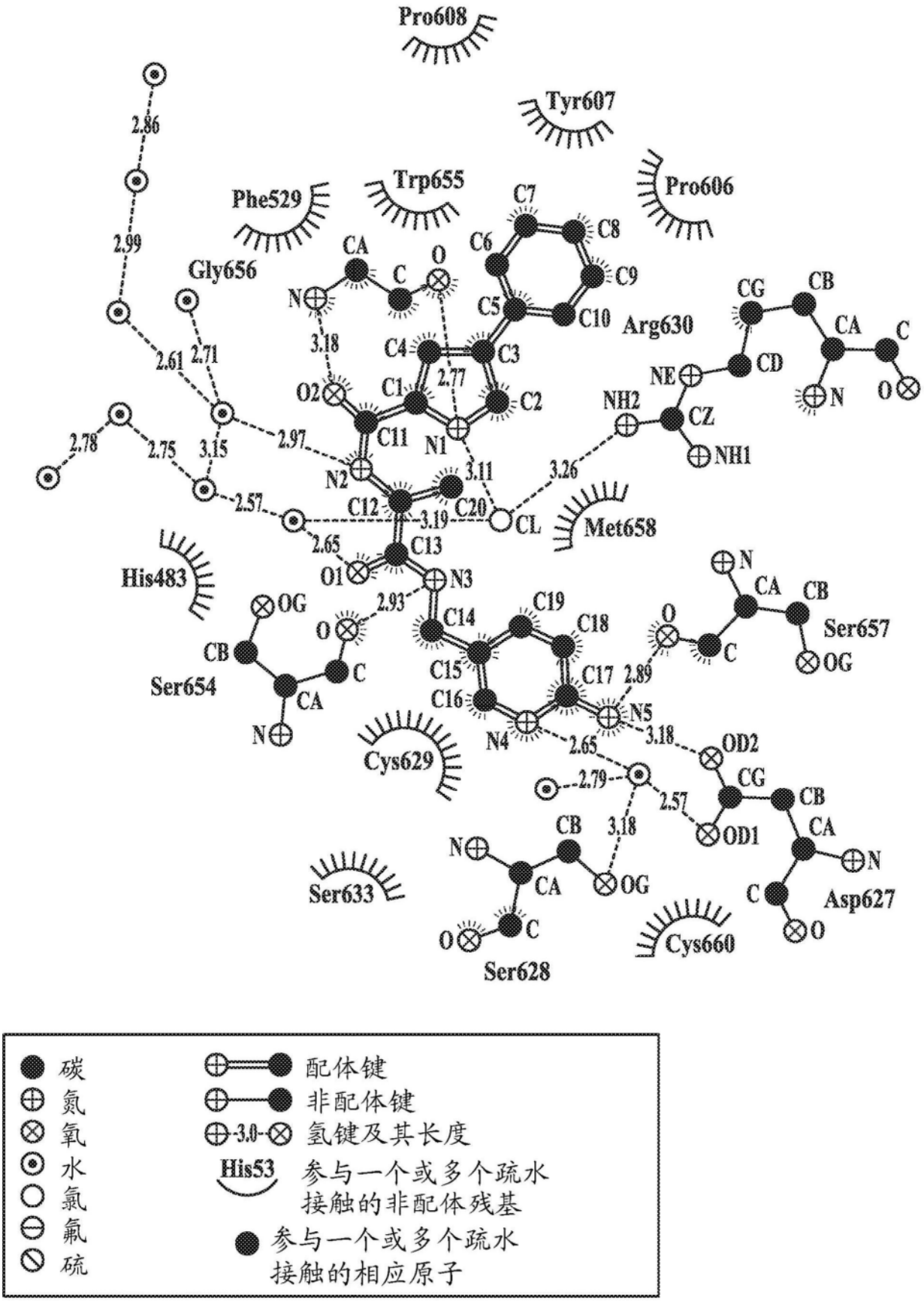

Pro608
Tyr607
Trp655
Phe529
Pro606
Gly656
Arg630
Met658
His483
Ser654
Ser657
Cys629
Ser633
Asp627
Cys660
Ser628
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图27

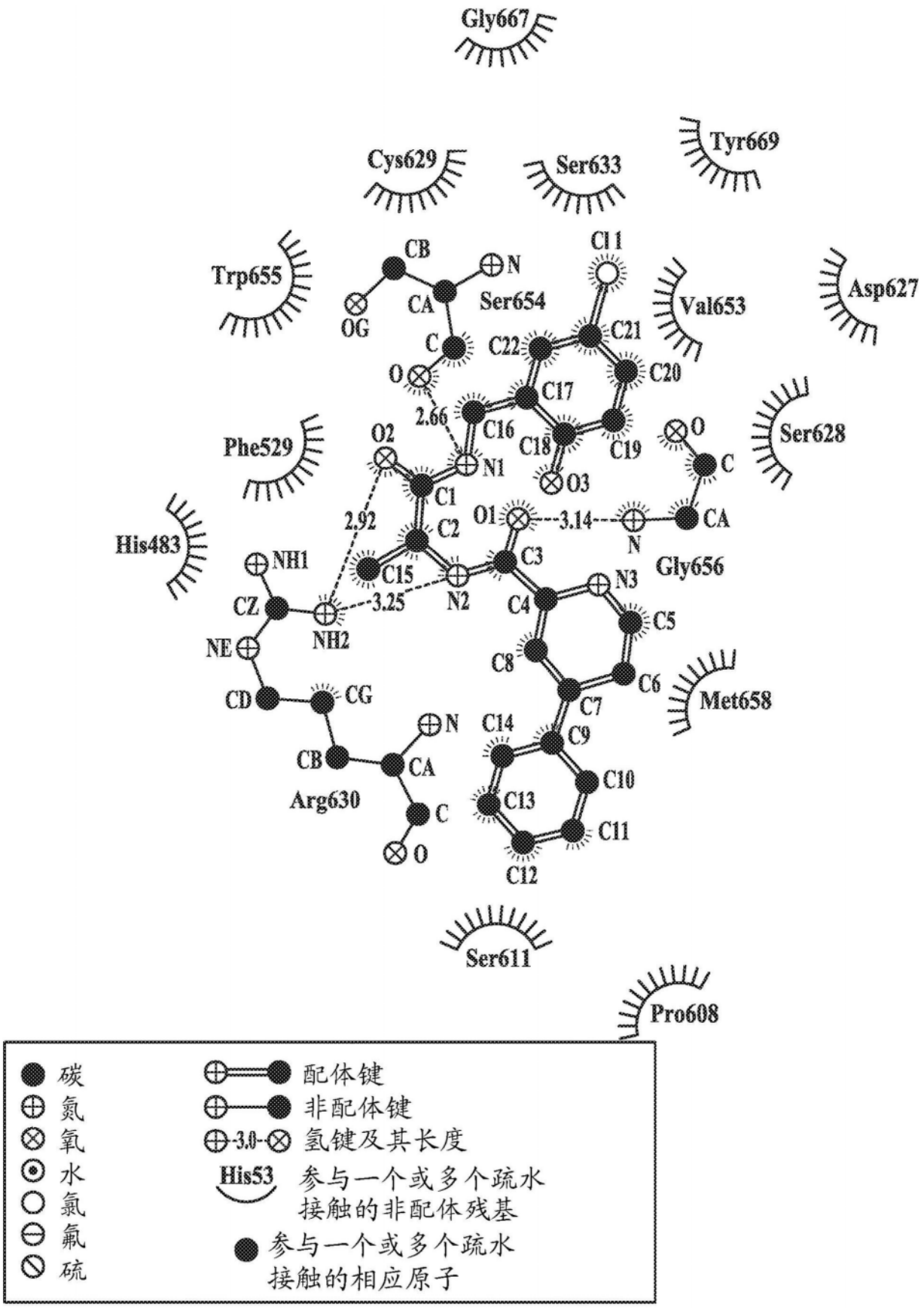

Gly667
Tyr669
Cys629
Ser633
Cl1
CB
N
Trp655
CA
Ser654
Val653
Asp627
OG
C
C22
C21
O
C20
C17
2.66
C16
C18
C19
O
Ser628
Phe529
O2
N1
O3
C
C1
O1
3.14
CA
2.92
C2
N
His483
NH1
C3
Gly656
C15
N2
N3
CZ
3.25
C4
C5
NE
NH2
C8
C6
Met658
CD
CG
C7
N
C14
C9
CB
CA
C10
Arg630
C13
C
C11
O
C12
Ser611
Pro608
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
-3.0-
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图28

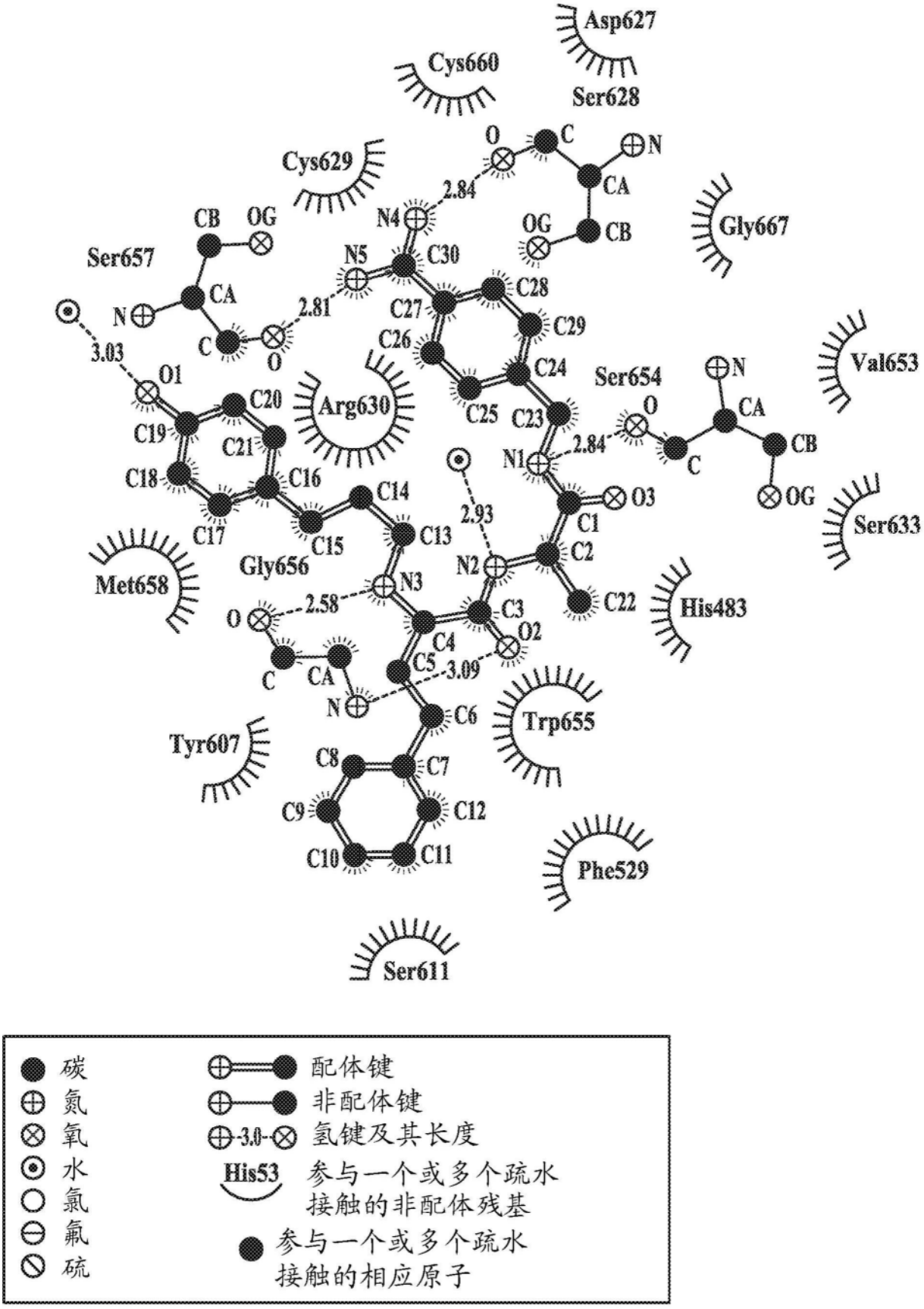

Asp627
Cys660
Ser628
Cys629
Gly667
Ser657
Arg630
Val653
Ser654
Ser633
Met658
Gly656
His483
Tyr607
Trp655
Phe529
Ser611
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53 参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图29

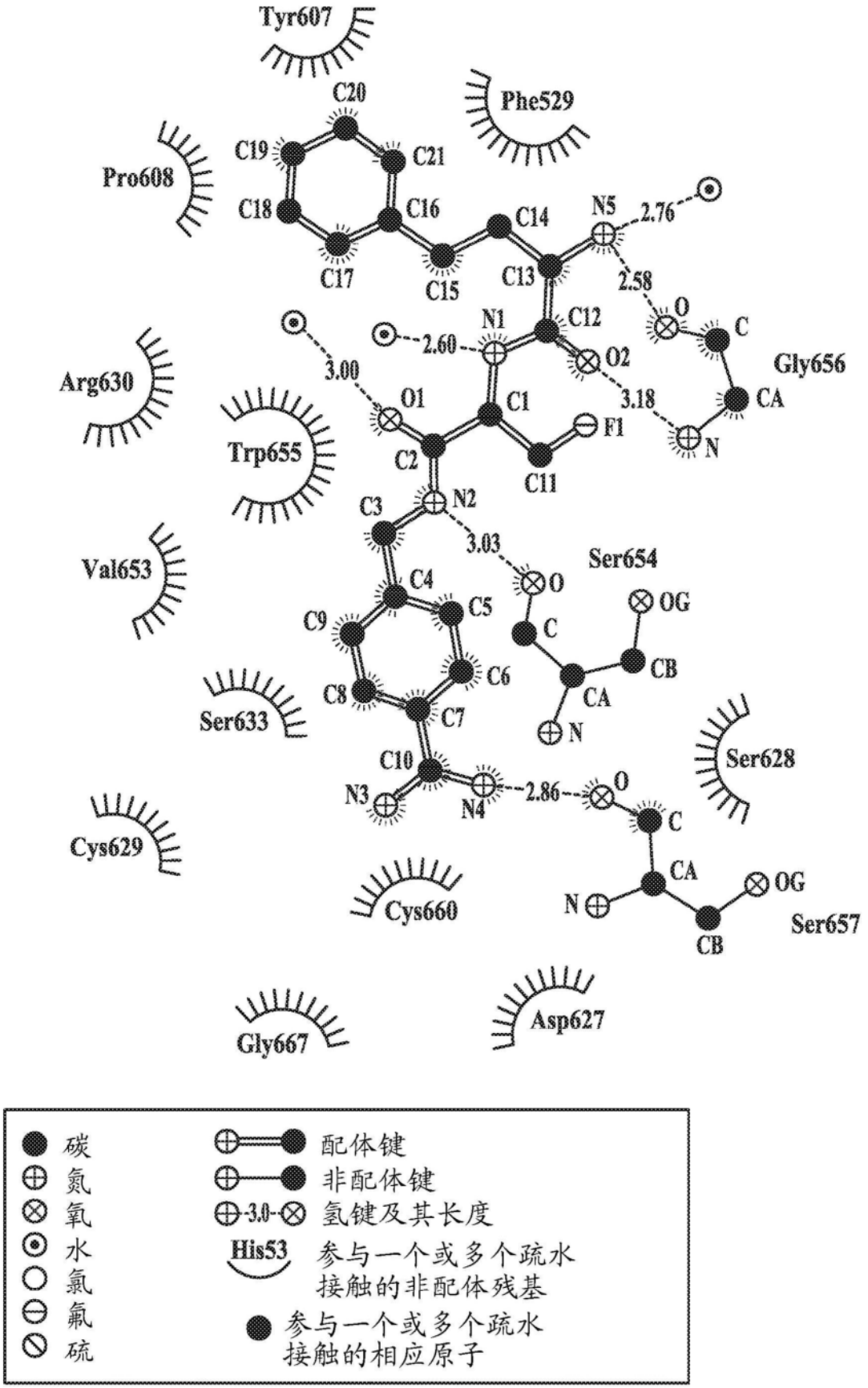

Tyr607
Phe529
Pro608
C20
C19
C21
C18
C16
C14
N5
2.76
C17
C15
C13
2.58
O
C
N1
C12
2.60
O2
Gly656
3.00
Arg630
O1
C1
3.18
CA
F1
Trp655
C2
N
C11
C3
N2
3.03
Ser654
Val653
O
OG
C4
C5
C9
C
CB
C6
CA
C8
C7
Ser633
N
Ser628
C10
O
N3
N4
2.86
C
Cys629
CA
OG
Cys660
N
Ser657
CB
Asp627
Gly667
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
3.0
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图30

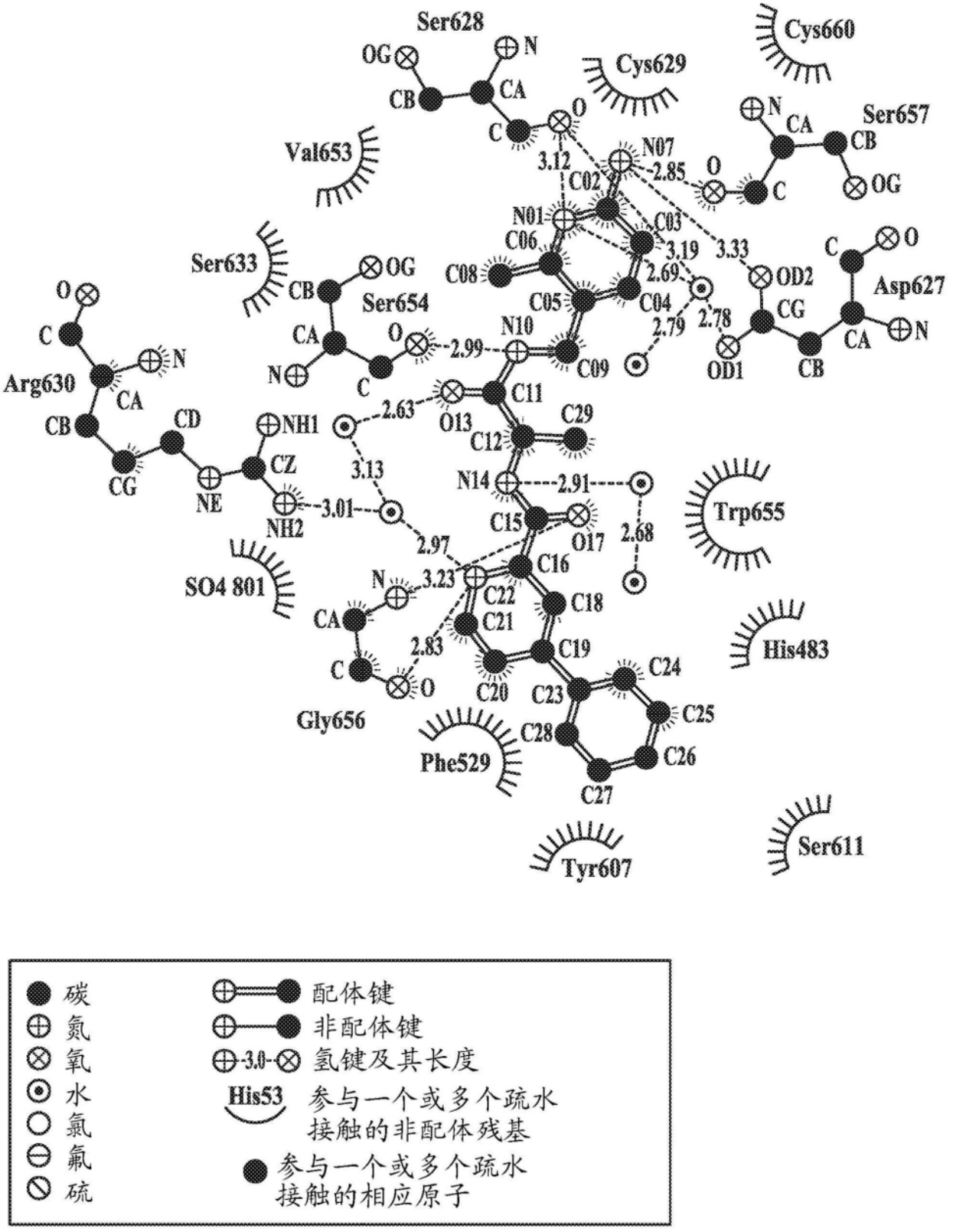

Ser628
Cys660
Cys629
Ser657
Val653
Ser633
Ser654
Asp627
Arg630
Trp655
SO4 801
His483
Gly656
Phe529
Tyr607
Ser611
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53 参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图31

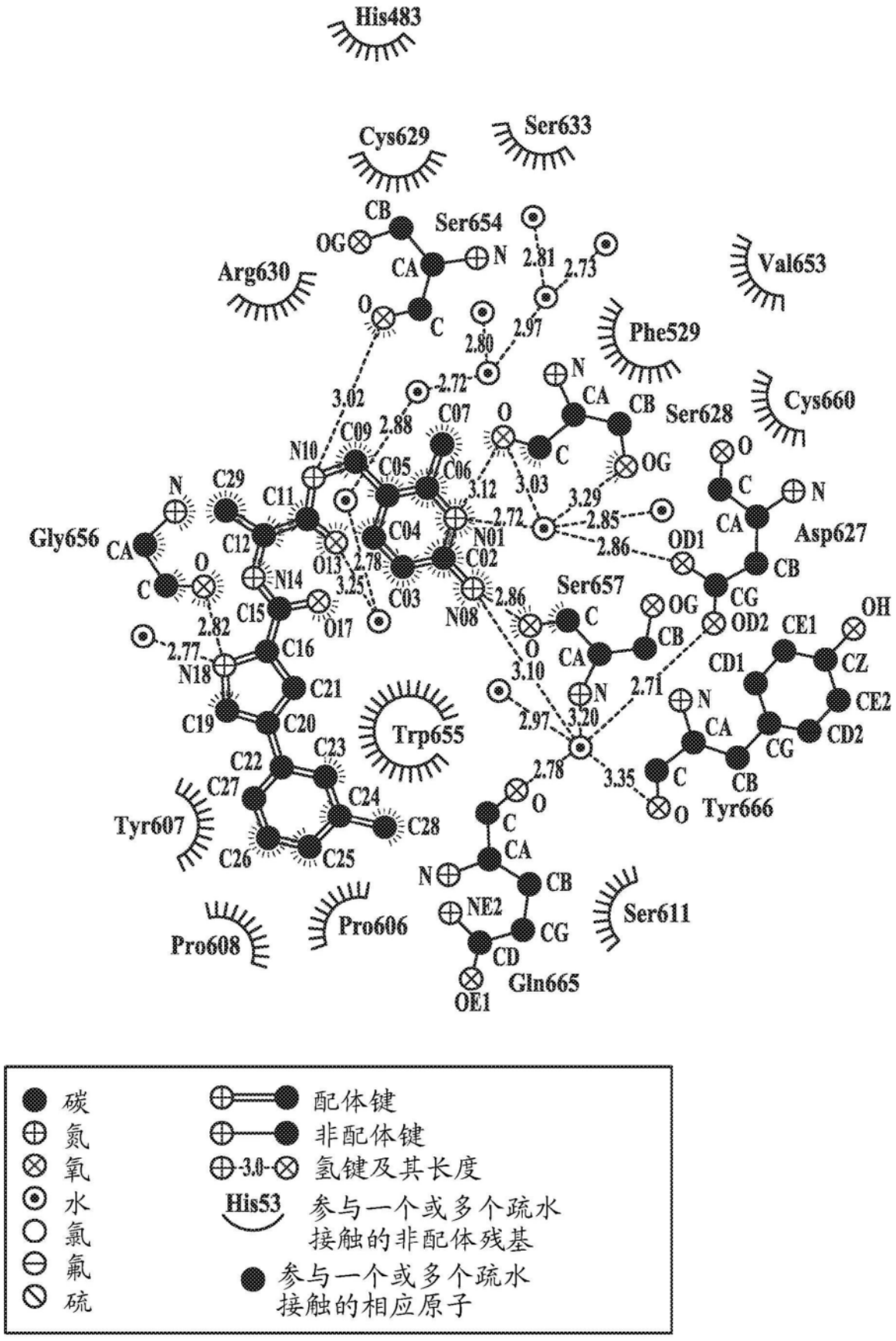

His483
Cys629
Ser633
Ser654
Arg630
Val653
Phe529
Cys660
Ser628
Asp627
Gly656
Ser657
Trp655
Tyr607
Tyr666
Pro608
Pro606
Ser611
Gln665
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图32

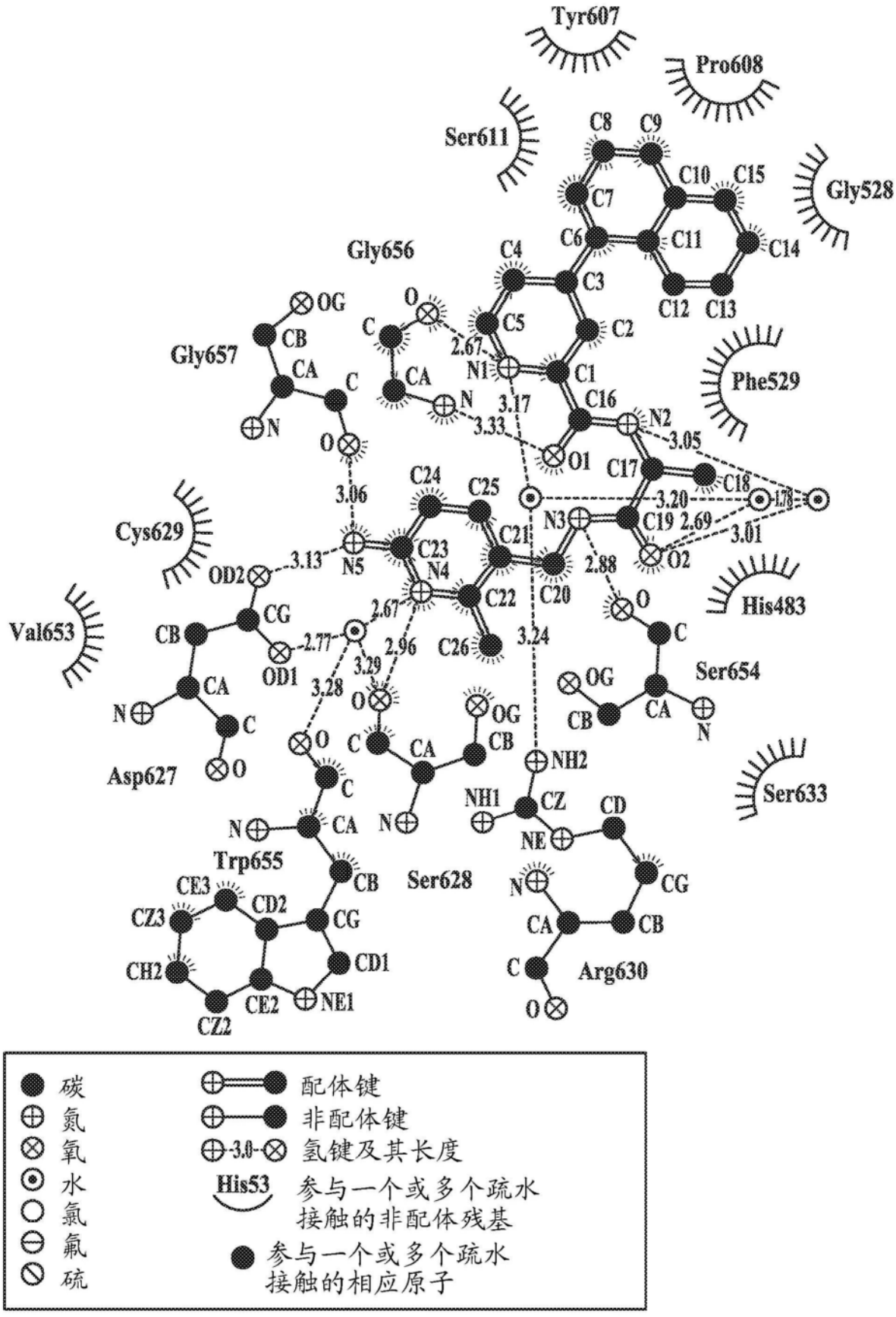

Tyr607
Pro608
Ser611
Gly528
Gly656
Gly657
Phe529
Cys629
Val653
His483
Ser654
Asp627
Ser633
Trp655
Ser628
Arg630
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图33

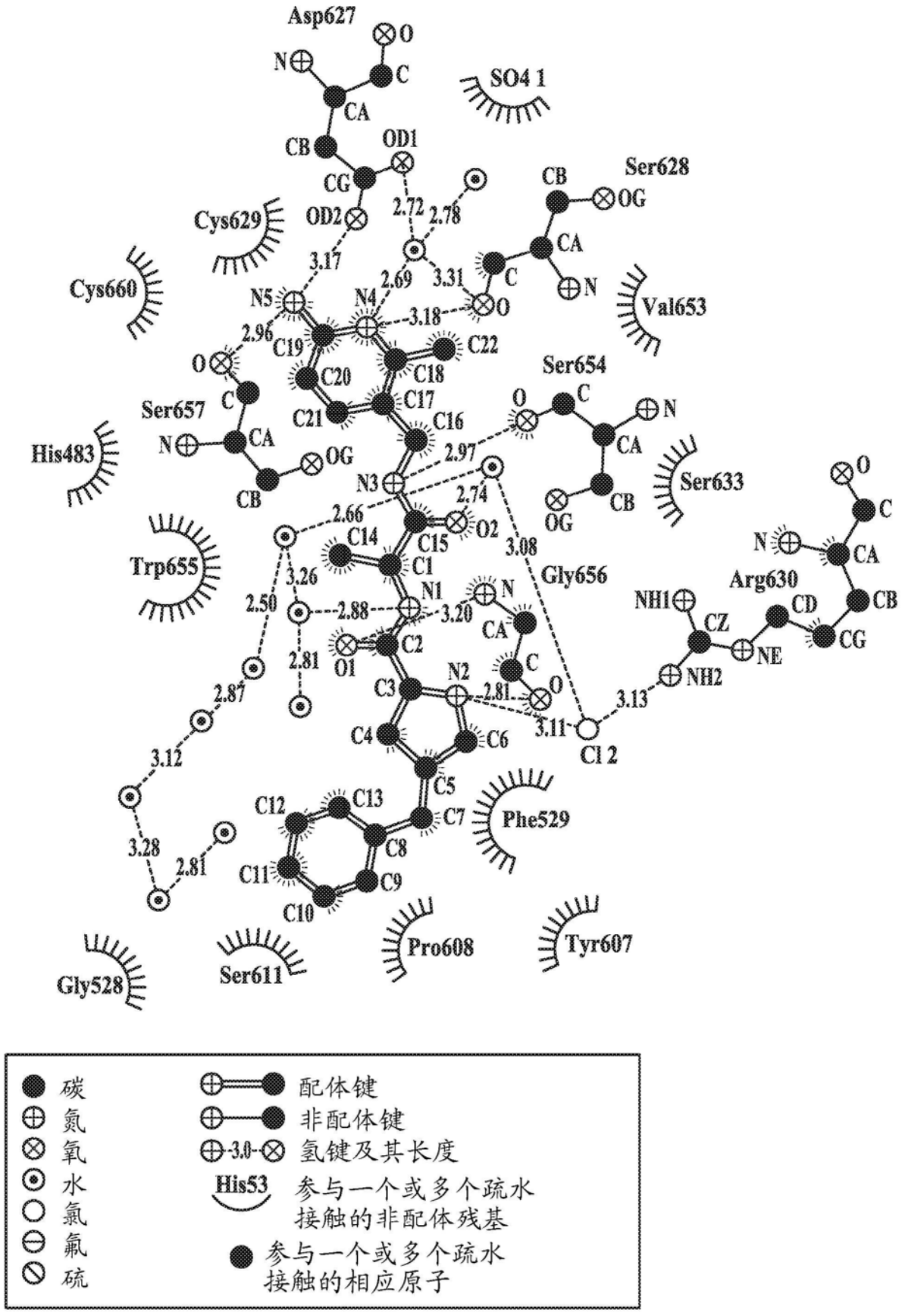

Asp627
SO4 1
Ser628
Cys629
Cys660
Val653
Ser654
Ser657
His483
Ser633
Trp655
Gly656
Arg630
Phe529
Pro608
Tyr607
Ser611
Gly528
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图34

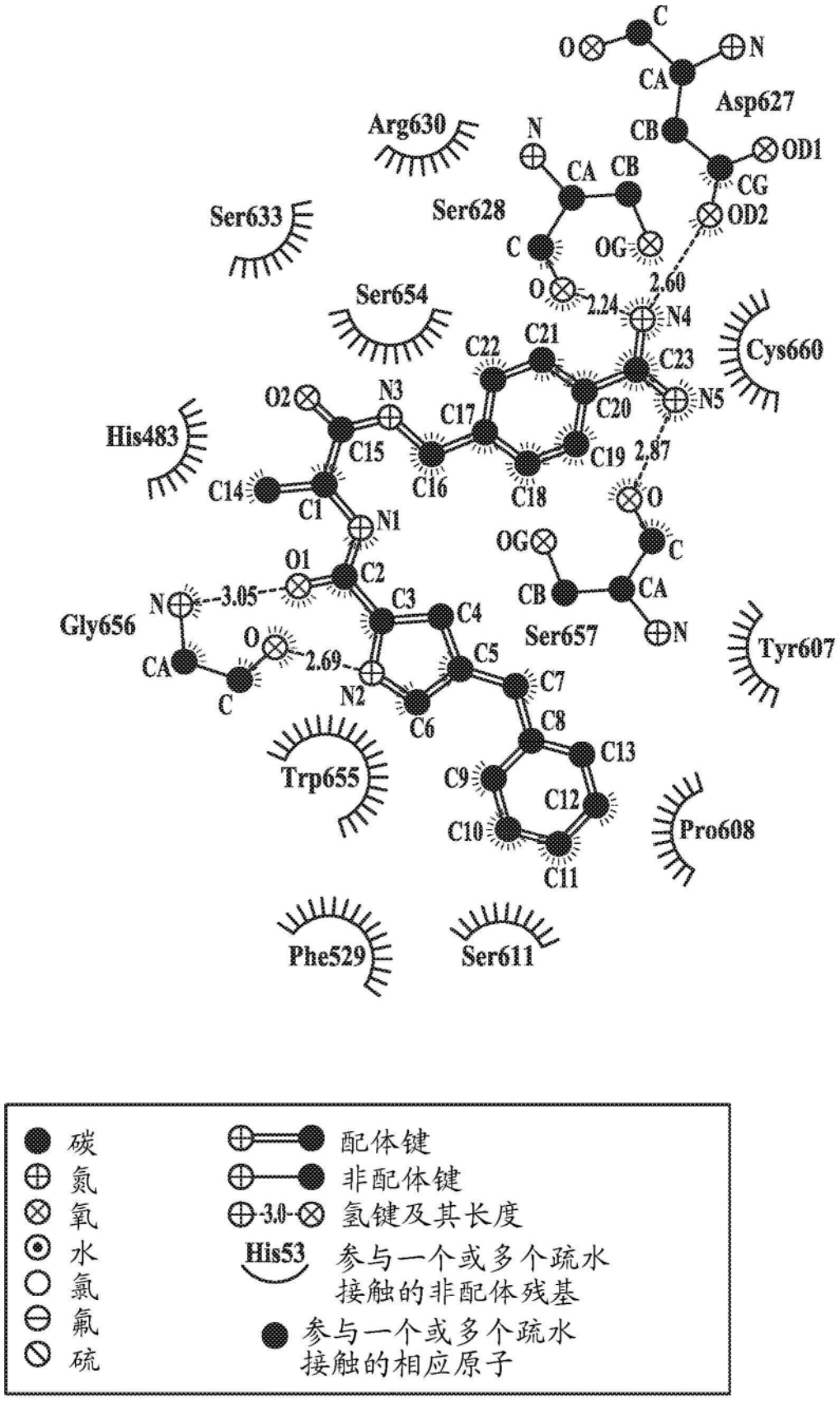

C
O
N
CA
Asp627
CB
OD1
CG
OD2
Arg630
N
CA
CB
Ser628
C
OG
Ser633
O
2.24
2.60
N4
Ser654
C22
C21
C23
Cys660
O2
N3
C17
C20
N5
His483
C15
C19
2.87
C14
C16
C18
O
C1
N1
OG
C
O1
C2
CB
CA
3.05
C3
C4
N
N
Gly656
Ser657
Tyr607
O
2.69
C5
CA
C7
C
N2
C6
C8
C13
Trp655
C9
C12
Pro608
C10
C11
Phe529
Ser611
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
-3.0-
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图35

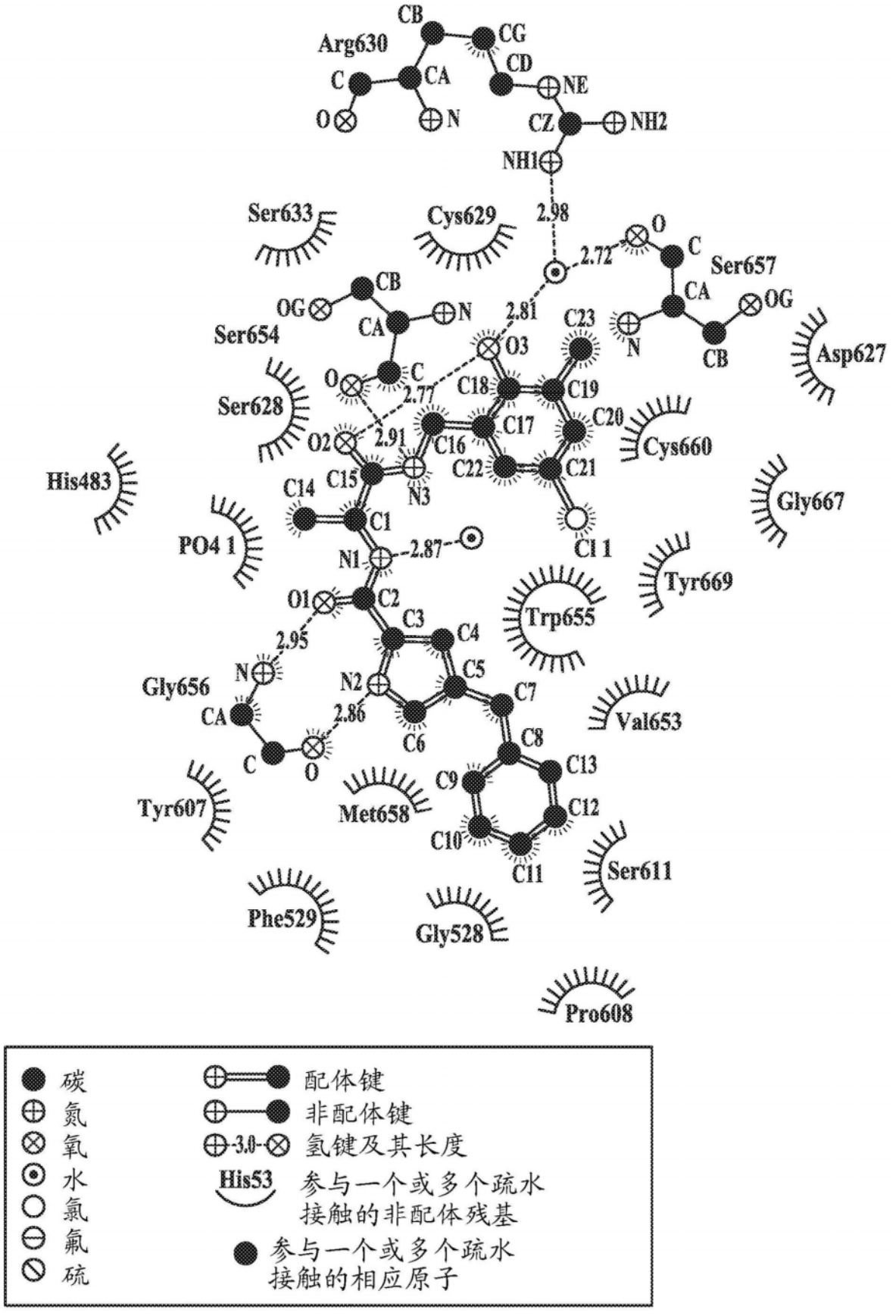

Arg630
CB
CG
CD
NE
CZ
NH2
NH1
C
CA
O
N
2.98
Ser633
Cys629
2.72
Ser657
OG
CB
CA
N
C
O
2.81
Ser654
OG
CB
CA
N
O3
C23
C
O
2.77
C18
C19
Ser628
O2
2.91
C16
C17
C20
Cys660
Asp627
His483
C14
C15
N3
C22
C21
Gly667
PO4 1
C1
Cl 1
N1
2.87
Tyr669
O1
C2
C3
C4
Trp655
2.95
N
Gly656
CA
C
O
N2
C5
C7
2.86
C6
C8
Val653
C13
C9
C12
Tyr607
Met658
C10
C11
Ser611
Phe529
Gly528
Pro608
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
3.0
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图36

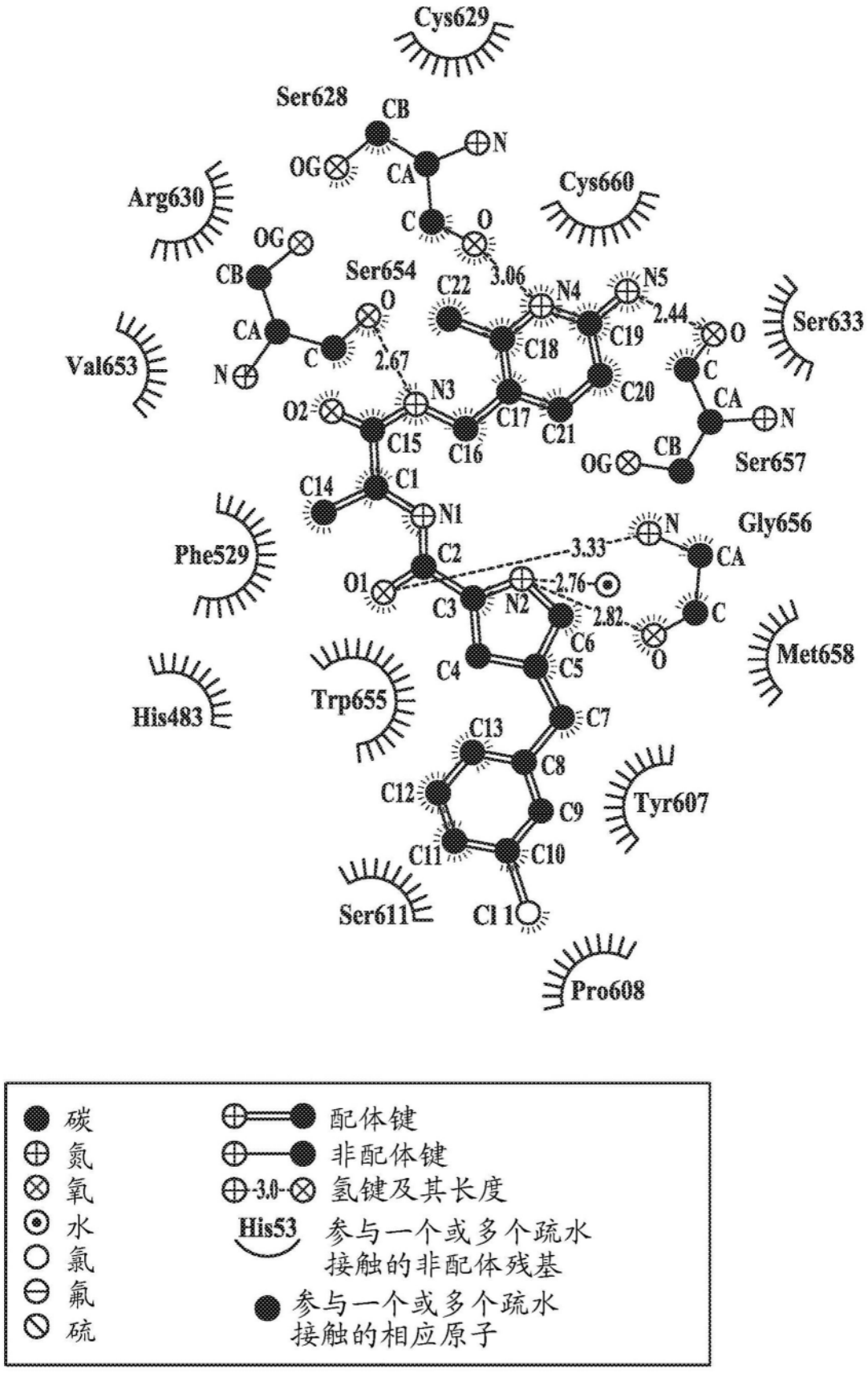

Cys629
Ser628
CB
OG
CA
N
C
O
Arg630
Cys660
OG
CB
Ser654
O
CA
C
N
2.67
3.06
C22
N4
N5
2.44
O
Ser633
Val653
C18
C19
C
C20
CA
N
N3
O2
C17
C21
C15
C16
CB
OG
Ser657
C14
C1
N1
Phe529
N
Gly656
3.33
C2
CA
O1
C3
N2
2.76
2.82
C
C6
O
Met658
C4
C5
His483
Trp655
C7
C13
C8
C12
C9
Tyr607
C11
C10
Ser611
Cl 1
Pro608
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
3.0
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图37

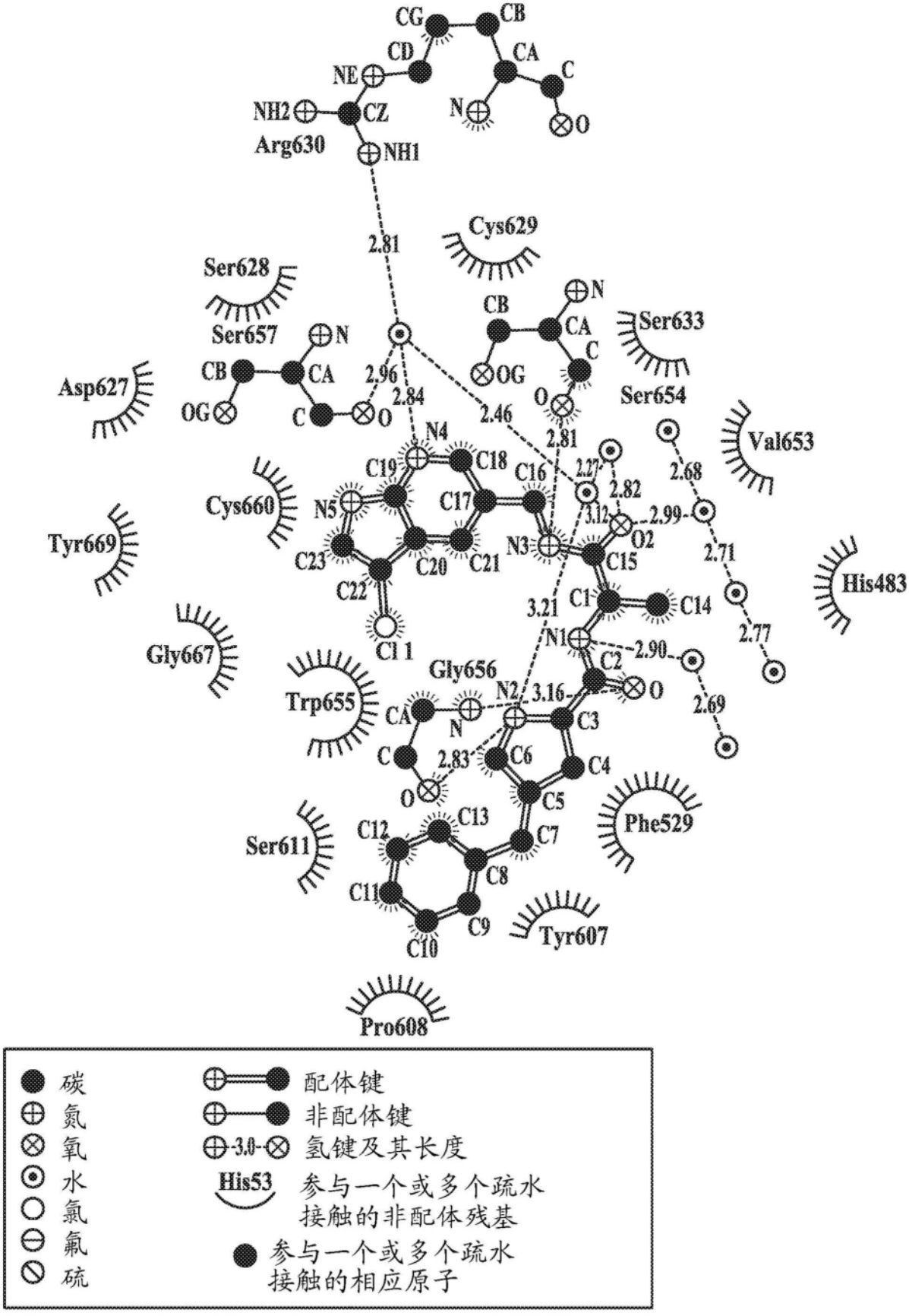

CG
CB
CD
CA
C
NE
N
O
NH2
CZ
Arg630
NH1
2.81
Cys629
Ser628
Ser657
N
CB
CA
C
Ser633
OG
Asp627
CB
CA
2.96
2.84
2.46
OG
C
O
O
Ser654
2.81
N4
Val653
2.27
2.68
C19
C18
C16
2.82
Cys660
N5
C17
3.12
2.99
Tyr669
C23
C20
C21
N3
O2
C15
2.71
His483
C22
3.21
C1
C14
Cl 1
N1
2.77
Gly667
2.90
C2
Gly656
N2
3.16
O
Trp655
CA
N
C3
2.69
C
2.83
C6
C4
O
C5
Phe529
C12
C13
C7
Ser611
C8
C11
C9
Tyr607
C10
Pro608
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
3.0
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图38

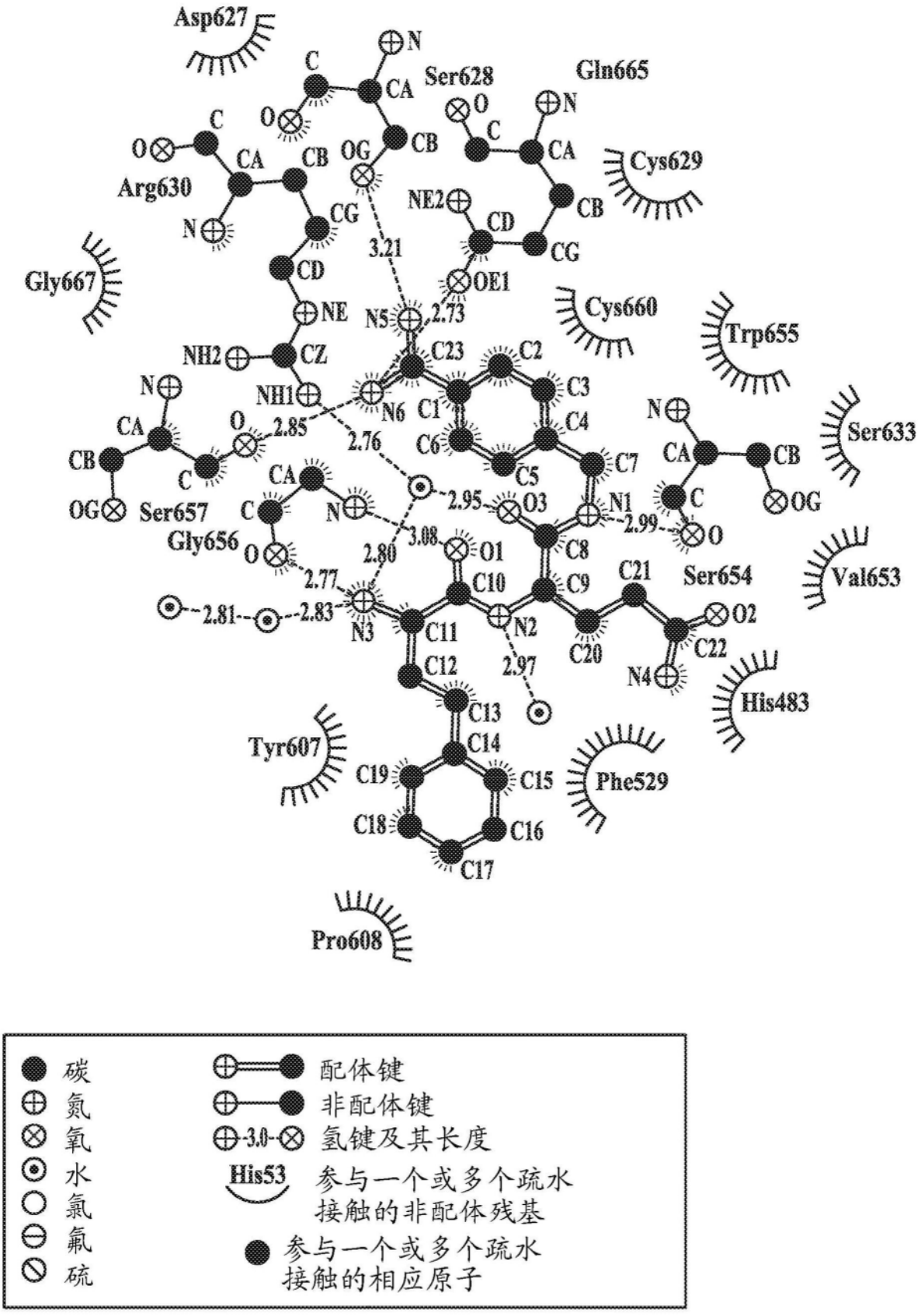

Asp627
Ser628
Gln665
Cys629
Arg630
Gly667
Cys660
Trp655
Ser633
Ser657
Gly656
Ser654
Val653
His483
Tyr607
Phe529
Pro608
3.21
2.73
2.85
2.76
2.95
3.08
2.80
2.77
2.81
2.83
2.99
2.97
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图39

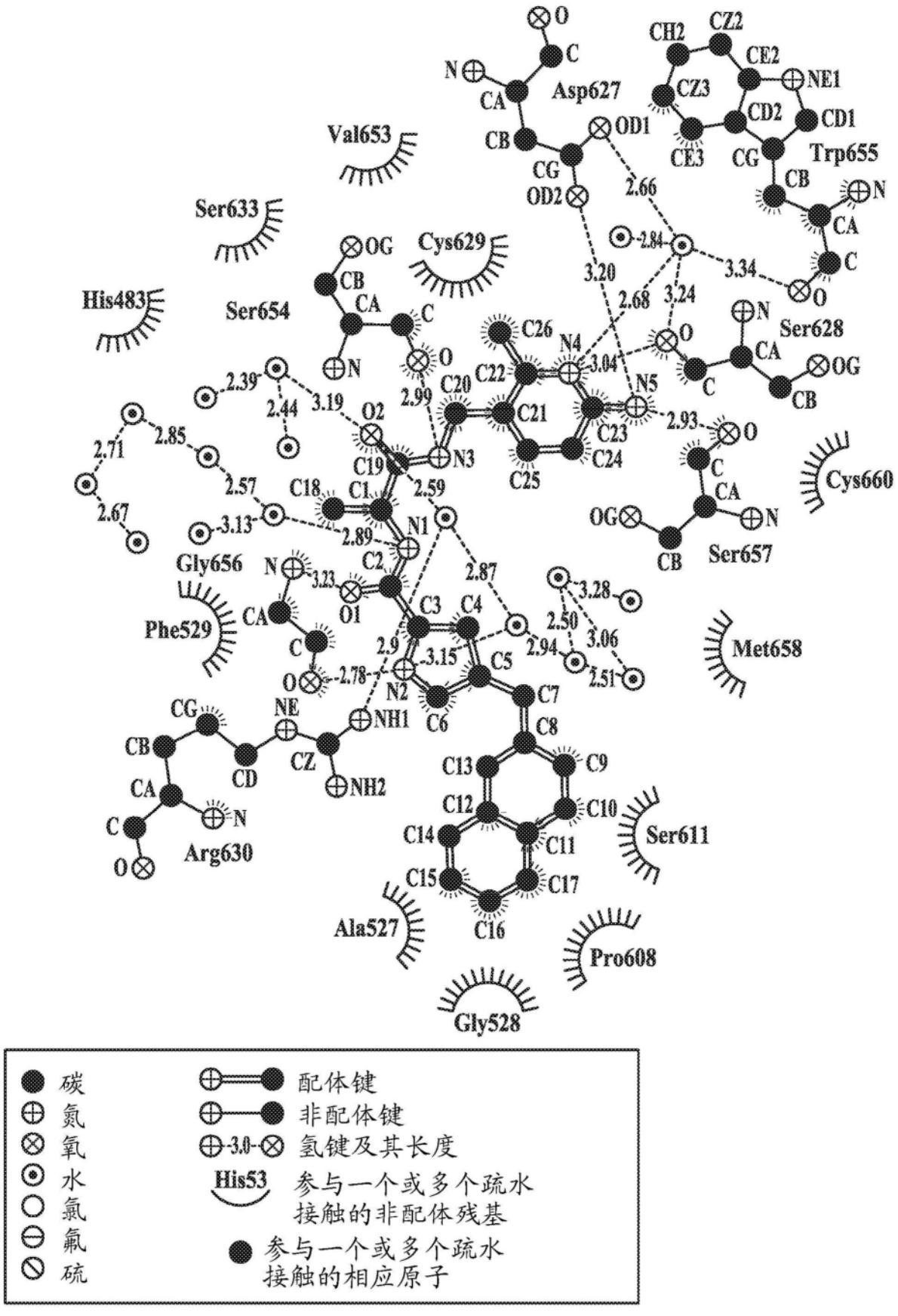

Asp627
Val653
Ser633
Cys629
His483
Ser654
Trp655
Ser628
Cys660
Ser657
Gly656
Phe529
Met658
Arg630
Ser611
Ala527
Pro608
Gly528
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53 参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图40

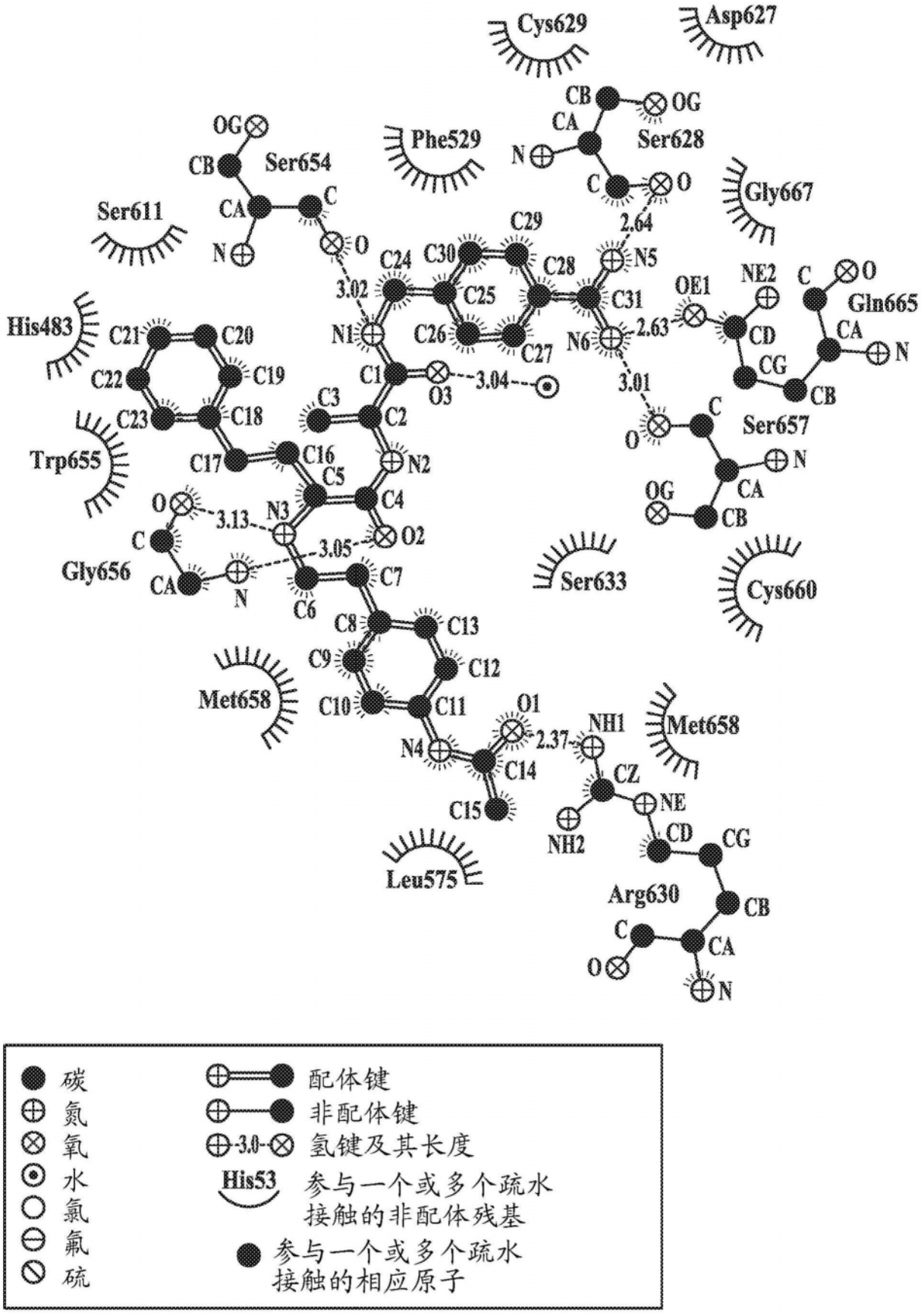

Cys629
Asp627
CB
OG
CA
Ser628
N
C
O
Phe529
OG
CB
Ser654
C
CA
N
O
Ser611
Gly667
2.64
C29
C30
C28
N5
C24
C25
C31
3.02
OE1
NE2
C
O
Gln665
His483
C21
C20
N1
C26
C27
N6
2.63
CD
CA
N
C22
C19
C1
O3
3.04
3.01
CG
CB
C3
C2
C23
C18
C
Ser657
Trp655
C17
C16
N2
O
N
C5
OG
CA
O
3.13
N3
C4
CB
C
O2
3.05
Ser633
Cys660
Gly656
CA
N
C7
C6
C8
C13
C9
C12
Met658
C10
C11
O1
NH1
Met658
N4
2.37
C14
CZ
C15
NE
NH2
CD
CG
Leu575
Arg630
CB
C
CA
O
N
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
3.0
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图41

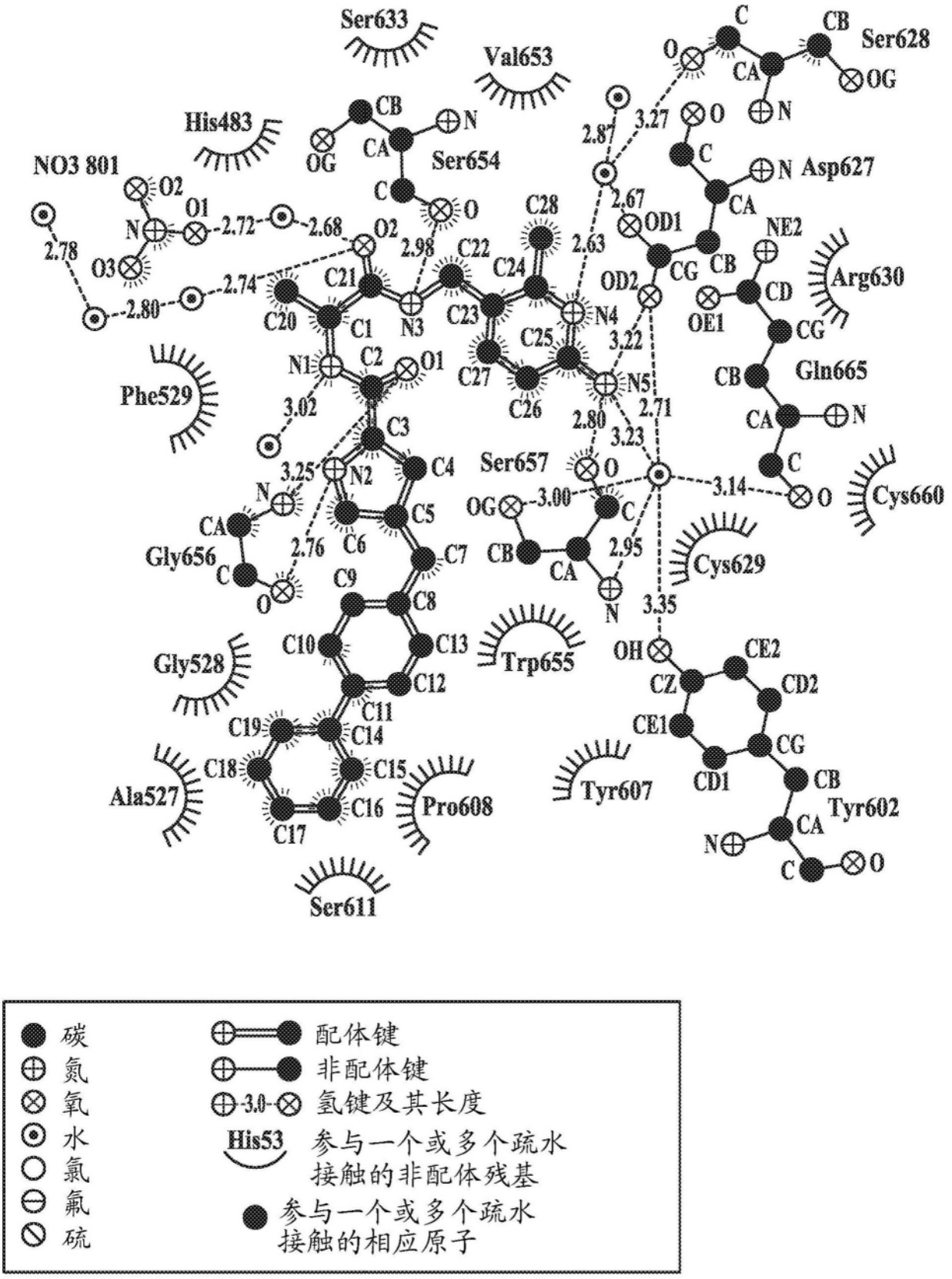

Ser633
Val653
His483
NO3 801
Ser654
Ser628
Asp627
Arg630
Gln665
Cys660
Cys629
Trp655
Tyr607
Tyr602
Pro608
Ala527
Gly528
Gly656
Ser657
Phe529
Ser611
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53 参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图42

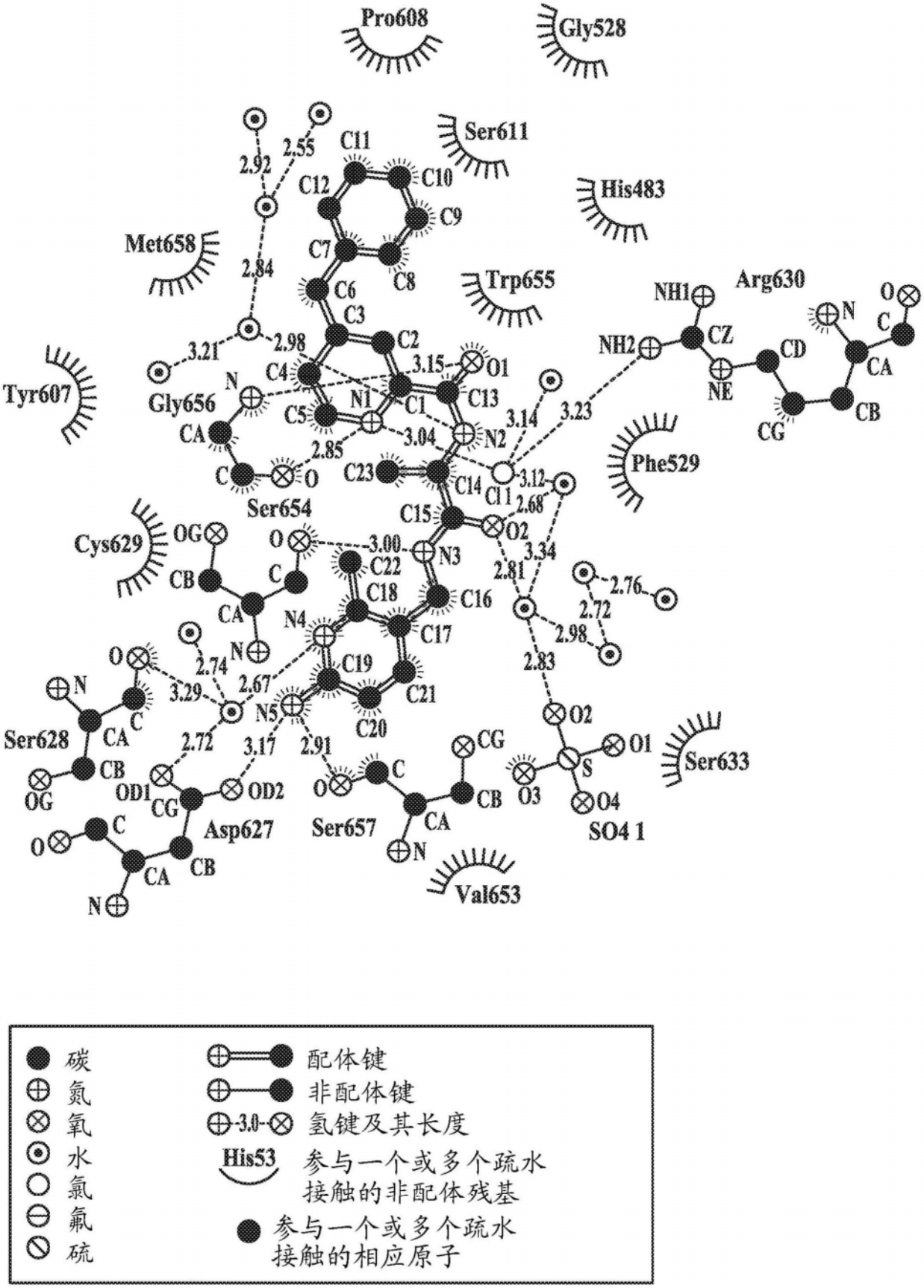

Pro608
Gly528
Ser611
His483
Met658
Trp655
Arg630
Tyr607
Gly656
Phe529
Ser654
Cys629
Ser628
Asp627
Ser657
Val653
Ser633
SO4 1
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图43

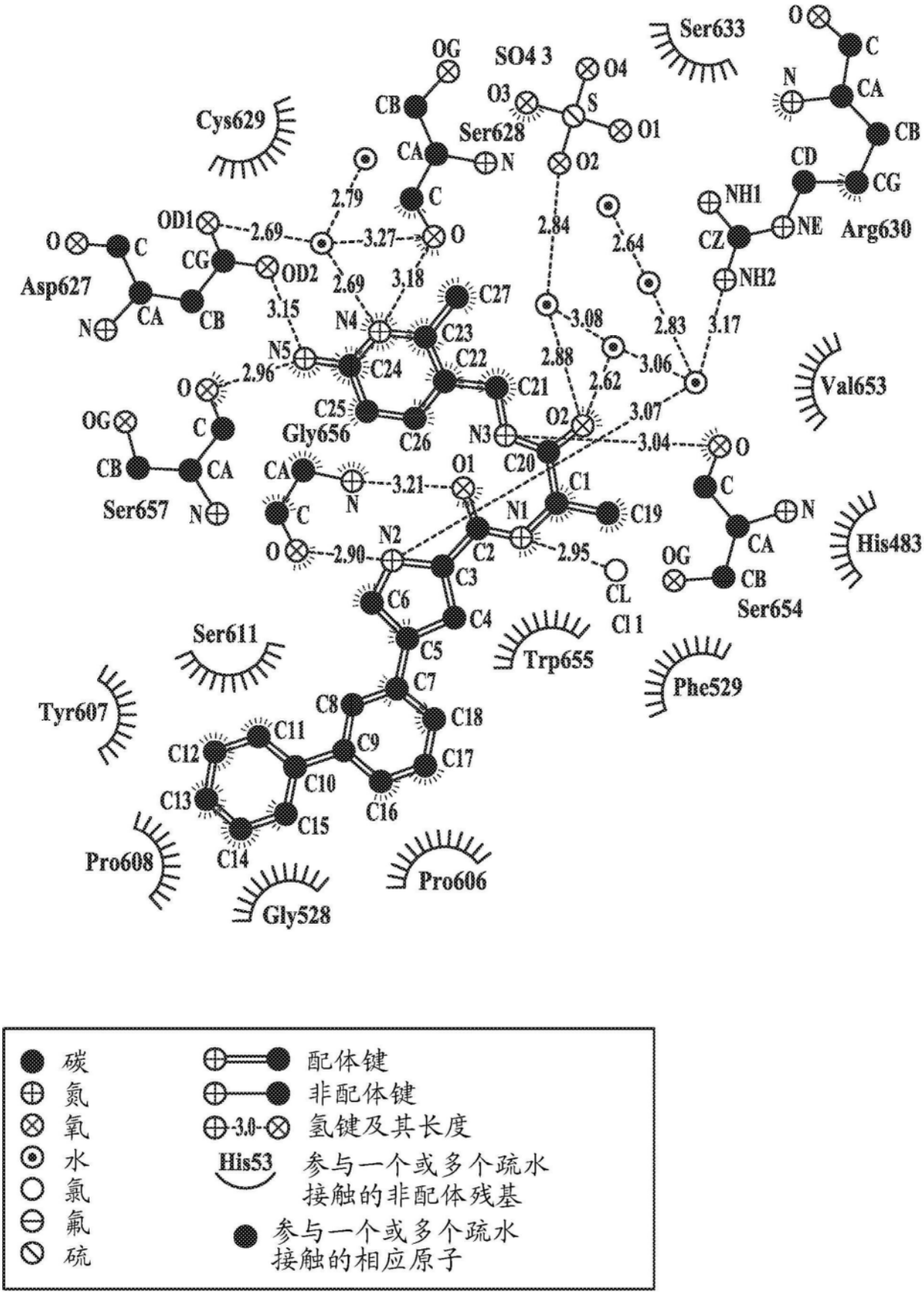

Ser633
Cys629
Ser628
Arg630
Asp627
Val653
Gly656
Ser657
His483
Ser654
Ser611
Trp655
Phe529
Tyr607
Pro608
Pro606
Gly528
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图44

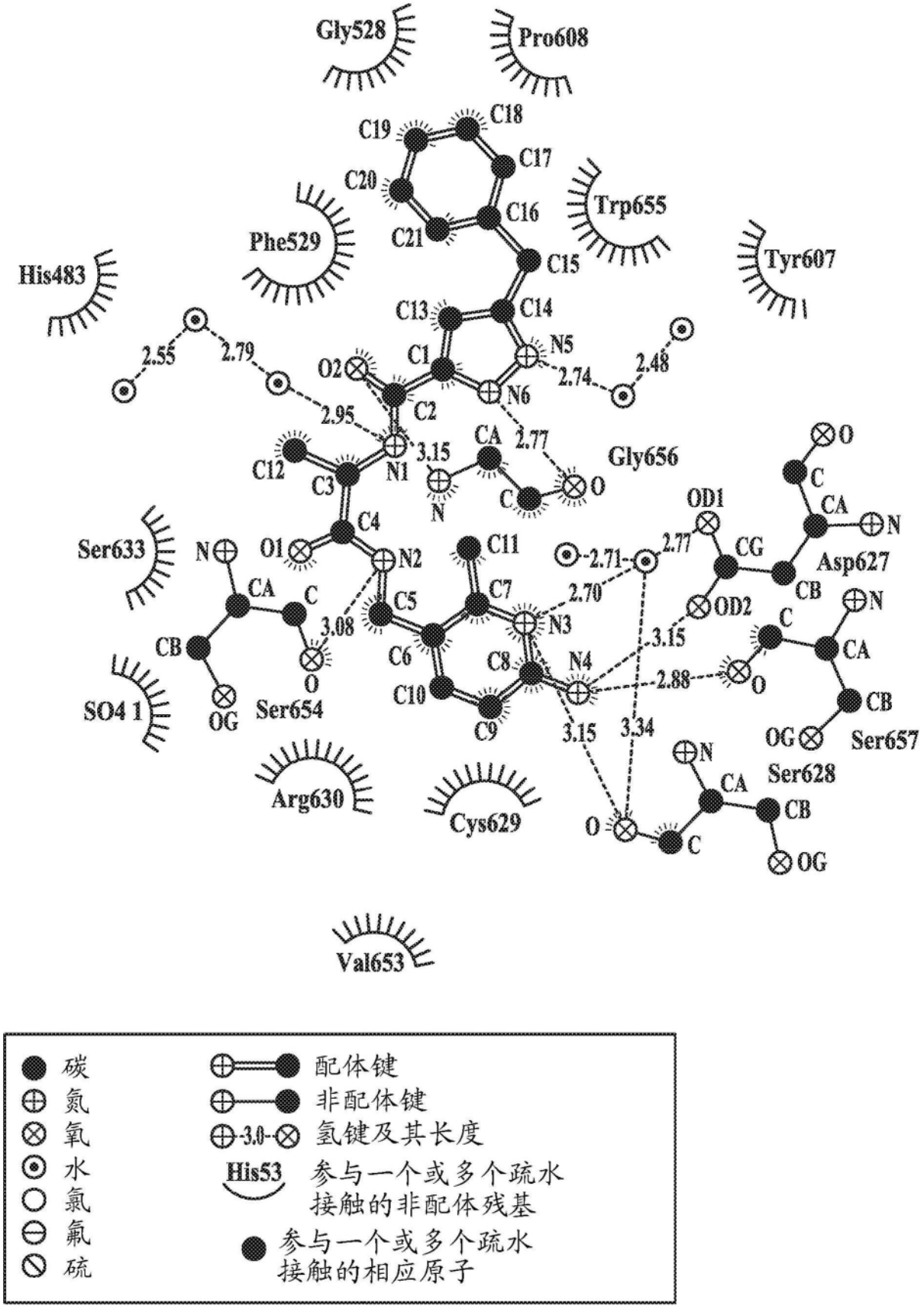

Gly528
Pro608
C19
C18
C17
C20
C16
Trp655
Phe529
C21
C15
Tyr607
His483
C13
C14
2.55
2.79
O2
C1
N5
2.74
2.48
N6
2.95
C2
CA
2.77
Gly656
C12
C3
N1
3.15
O
C
N
C4
OD1
O
C
CA
N
Ser633
N
O1
N2
C11
2.71
2.77
CG
Asp627
CA
C
C5
C7
2.70
OD2
CB
N
3.08
N3
C
CB
C6
C8
N4
3.15
CA
O
2.88
O
SO4 1
OG
Ser654
C10
CB
C9
3.15
3.34
OG
Ser657
N
Ser628
Arg630
Cys629
CA
CB
O
C
OG
Val653
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图45

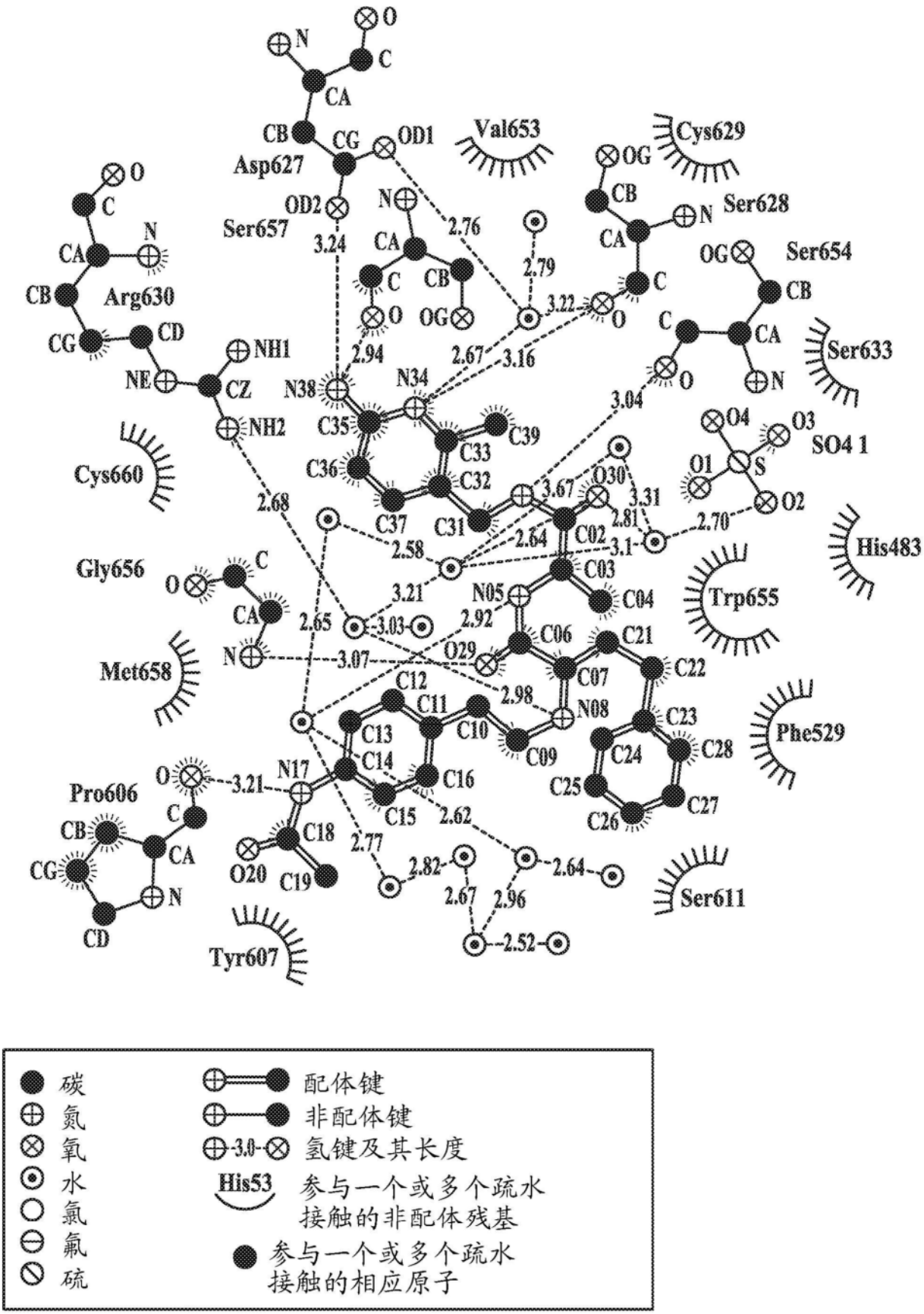

Asp627
Ser657
Arg630
Val653
Cys629
Ser628
Ser654
Ser633
SO4 1
Cys660
Gly656
Met658
Trp655
His483
Phe529
Pro606
Tyr607
Ser611
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图46

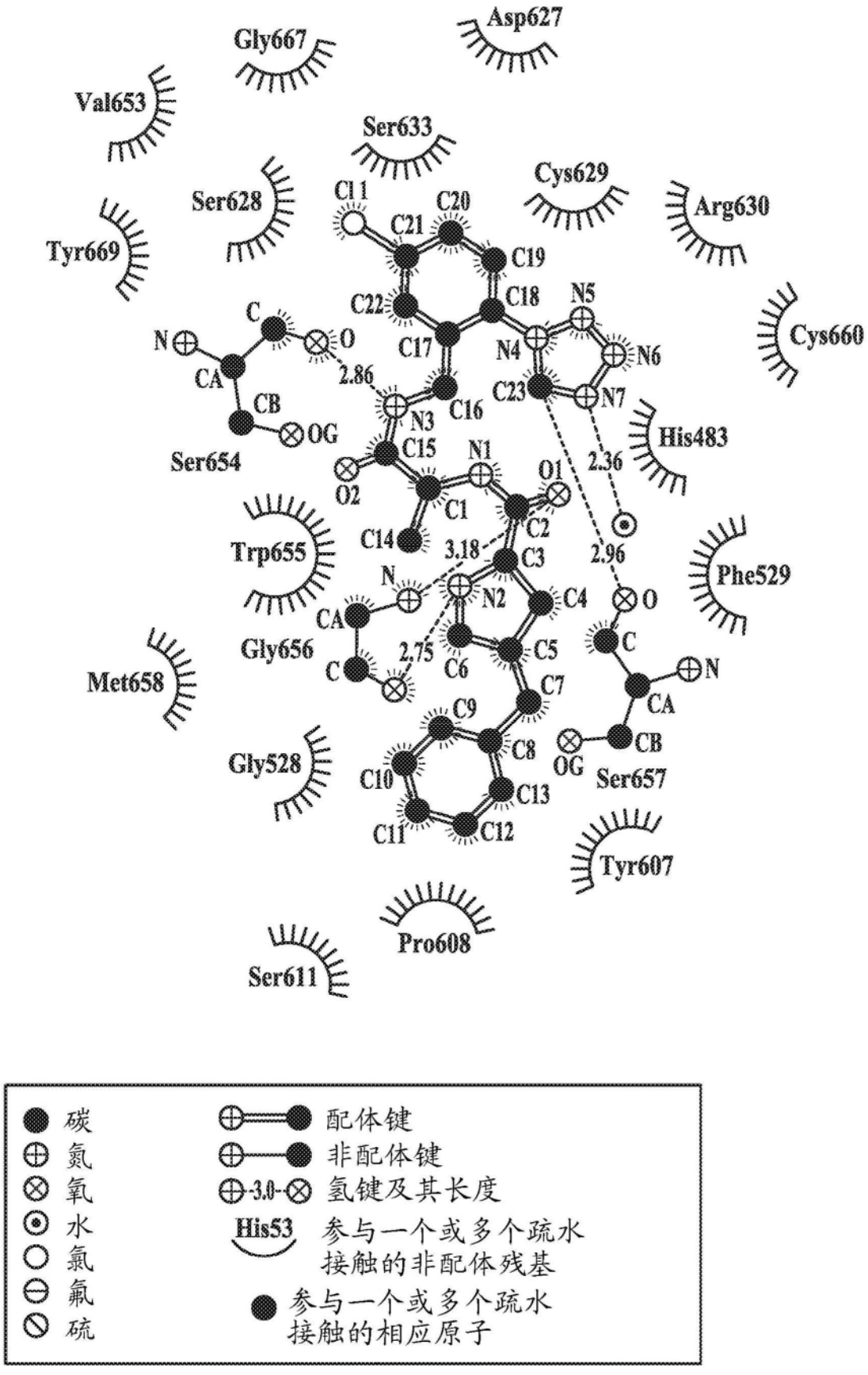

Asp627
Gly667
Val653
Ser633
Cys629
Ser628
Arg630
Tyr669
Cys660
His483
Ser654
Trp655
Phe529
Gly656
Met658
Gly528
Ser657
Tyr607
Pro608
Ser611
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
3.0
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图47

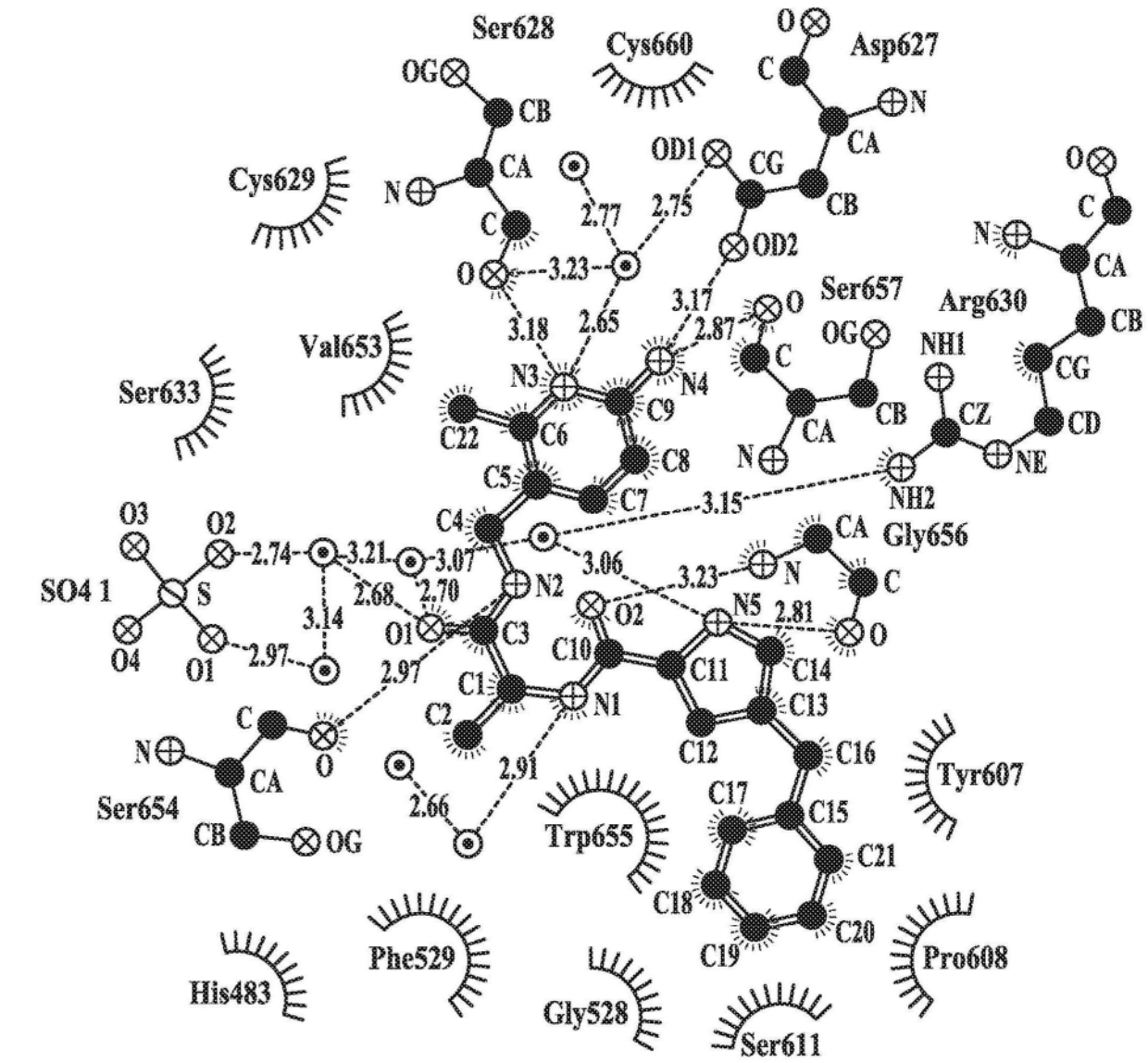

Ser628
Cys660
Asp627
Cys629
Ser657
Arg630
Val653
Ser633
Gly656
SO4 1
Ser654
Trp655
Tyr607
Phe529
His483
Gly528
Ser611
Pro608
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图48

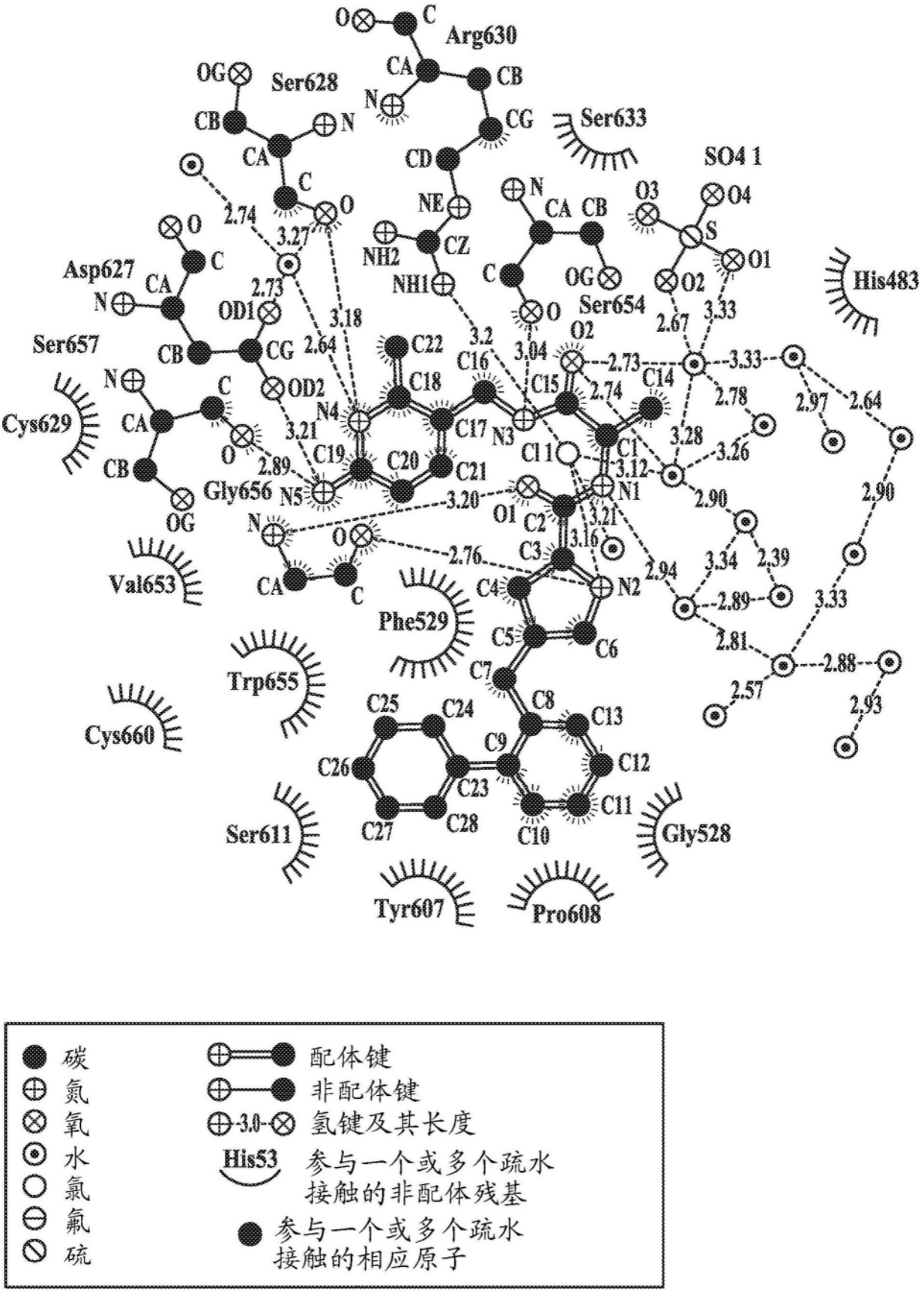

Arg630
Ser628
Ser633
SO4 1
Asp627
Ser657
Cys629
Gly656
Val653
Phe529
Trp655
Cys660
Ser611
Tyr607
Pro608
Gly528
Ser654
His483
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图49

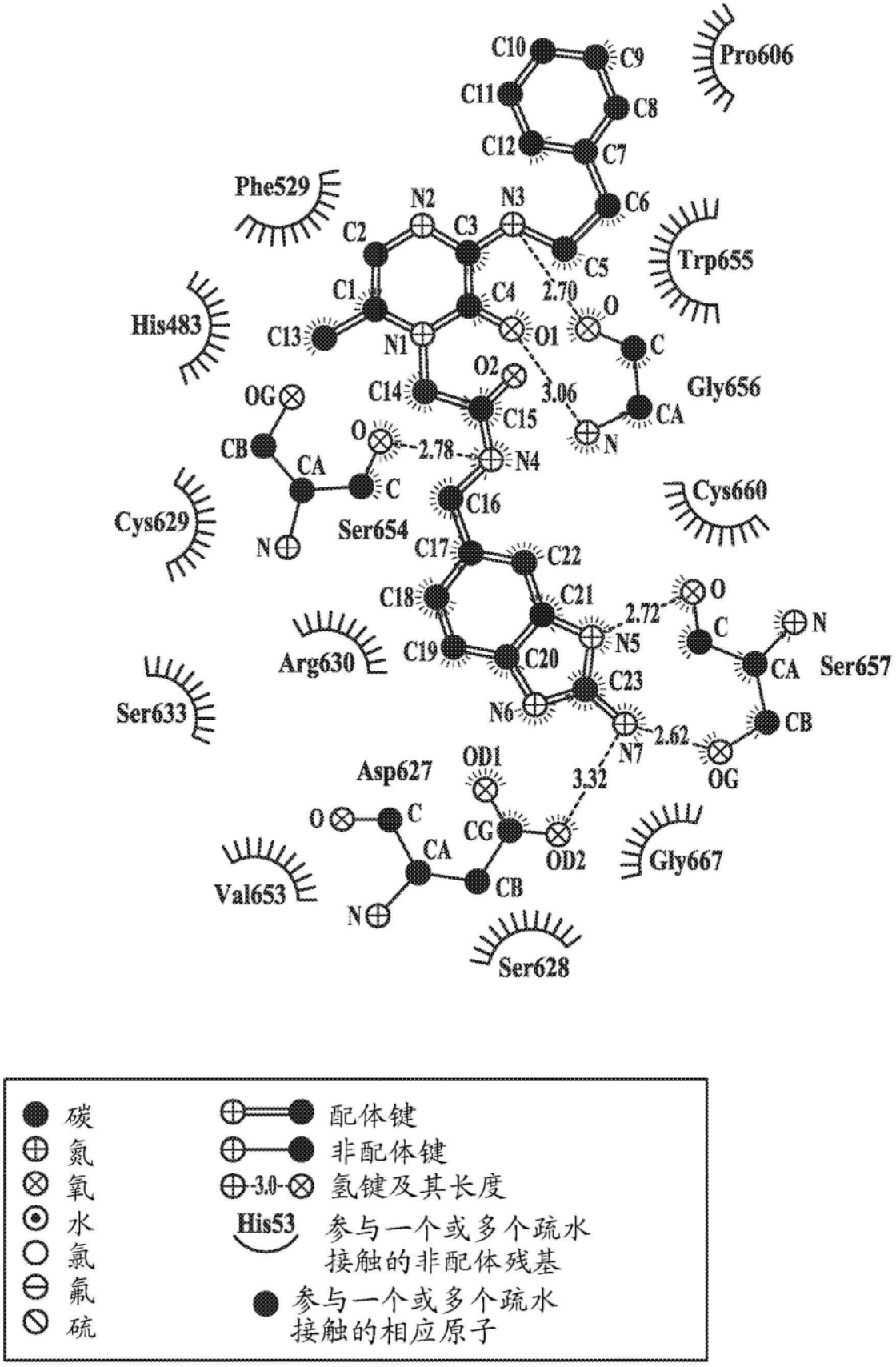

C10
C9
Pro606
C11
C8
C12
C7
Phe529
N2
N3
C6
C2
C3
C5
Trp655
C1
C4
2.70
O
His483
C13
N1
O1
C
O2
OG
C14
3.06
Gly656
C15
CA
CB
O
2.78
N
CA
N4
C
C16
Cys660
Cys629
Ser654
N
C17
C22
C18
C21
O
2.72
C
N
Arg630
C19
C20
N5
CA
Ser657
C23
Ser633
N6
CB
2.62
N7
OG
OD1
Asp627
3.32
O
C
CG
OD2
Gly667
CA
Val653
CB
N
Ser628
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
3.0
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图50

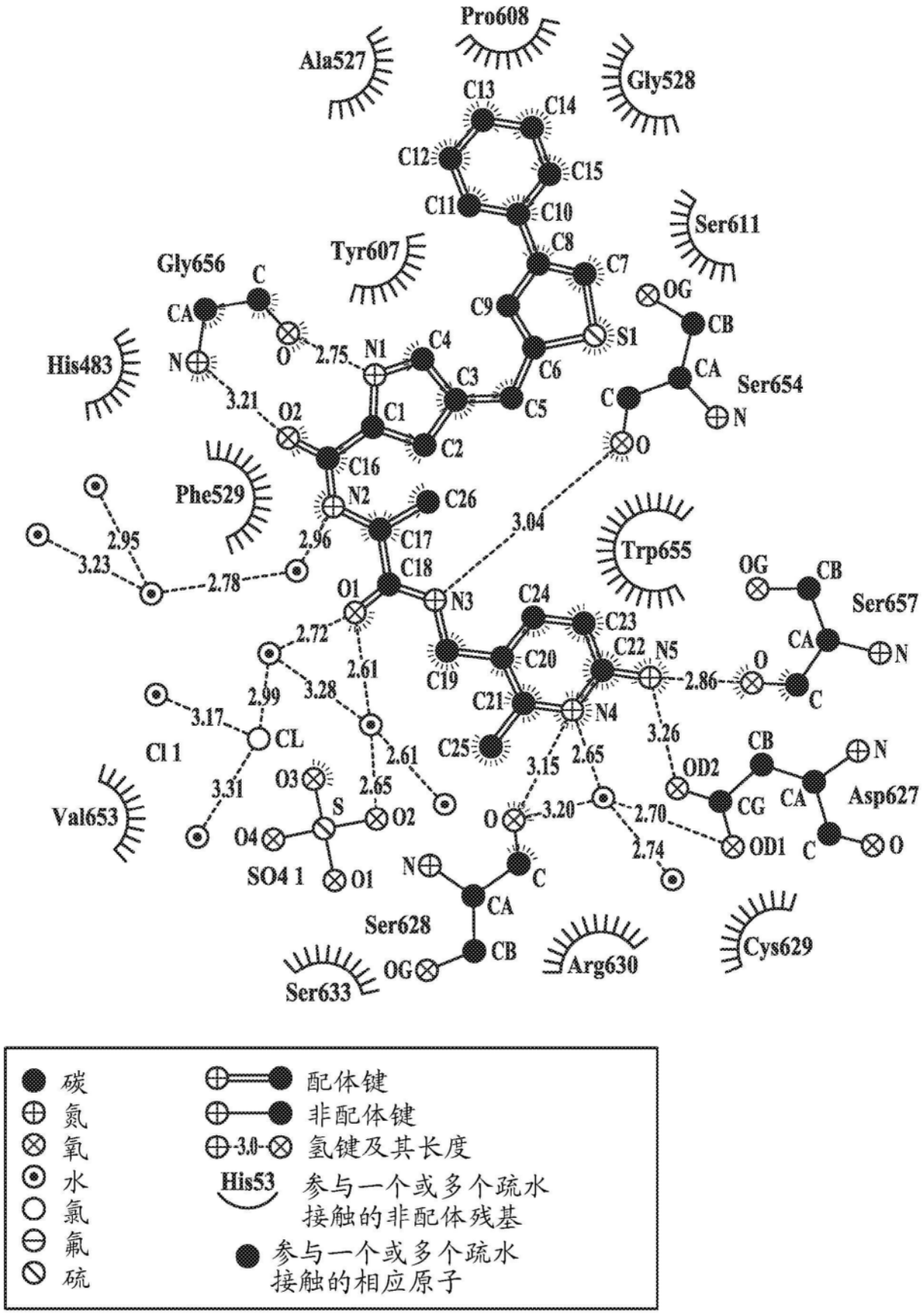

Pro608
Ala527
Gly528
C13
C14
C12
C15
C11
C10
C8
C7
Ser611
Tyr607
Gly656
C
CA
C9
OG
CB
S1
His483
N
O
2.75
N1
C4
C6
CA
Ser654
3.21
O2
C1
C3
C5
C
N
C16
C2
O
Phe529
N2
C26
3.04
2.95
2.96
C17
Trp655
3.23
2.78
C18
OG
CB
Ser657
O1
N3
C24
C23
CA
2.72
C22
N5
N
2.61
C20
O
2.86
C19
2.99
3.28
C21
N4
C
3.17
3.26
CB
Cl 1
CL
C25
2.61
3.15
2.65
OD2
N
3.31
O3
2.65
CG
CA
Asp627
Val653
S
O2
O
3.20
2.70
O4
OD1
C
O
2.74
SO4 1
O1
N
C
CA
Ser628
CB
Arg630
Cys629
OG
Ser633
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
3.0
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图51

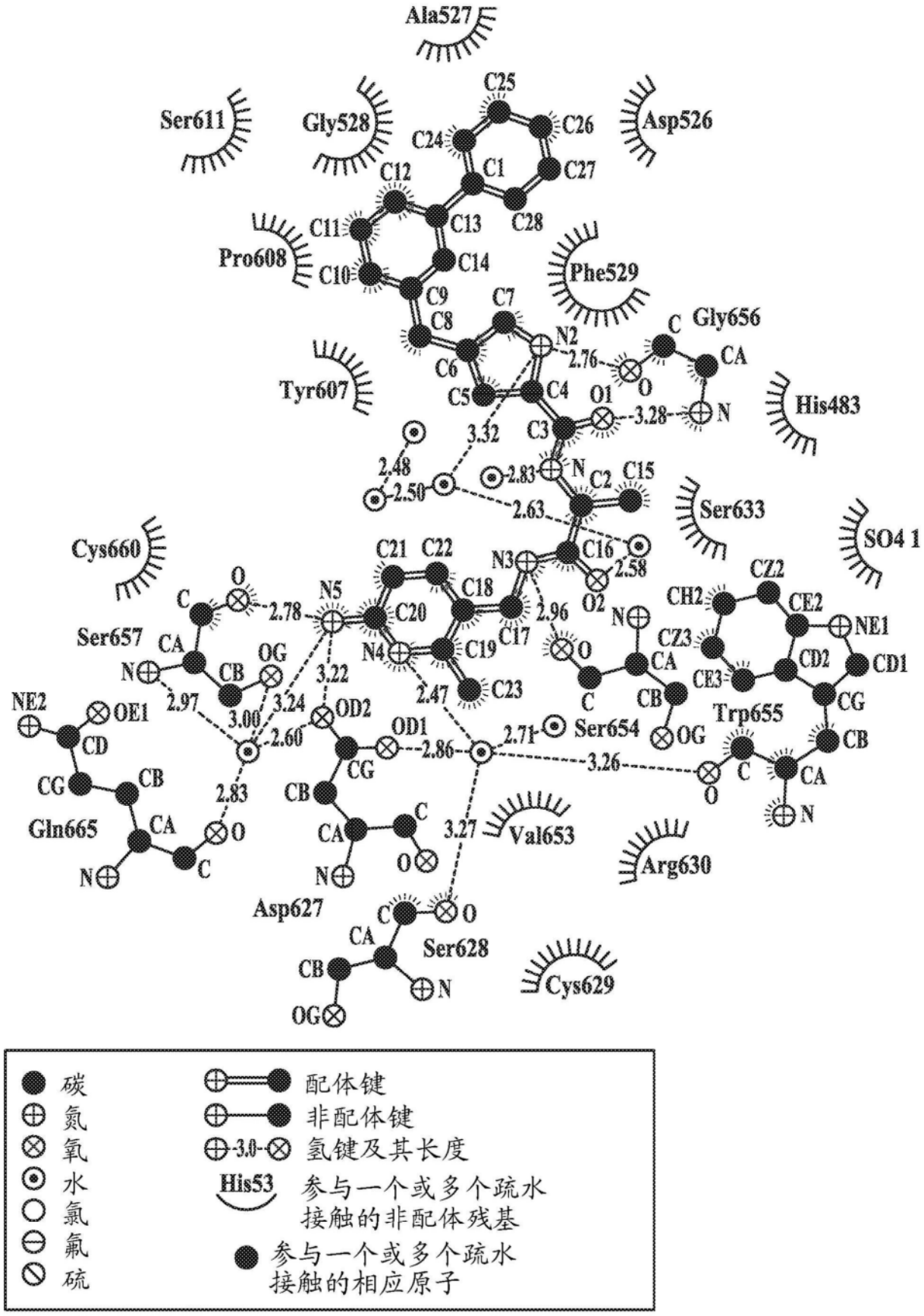

Ala527
Ser611
Gly528
Asp526
Pro608
Phe529
Gly656
Tyr607
His483
Ser633
SO4 1
Cys660
Ser657
Gln665
Asp627
Ser628
Cys629
Val653
Arg630
Ser654
Trp655
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图52

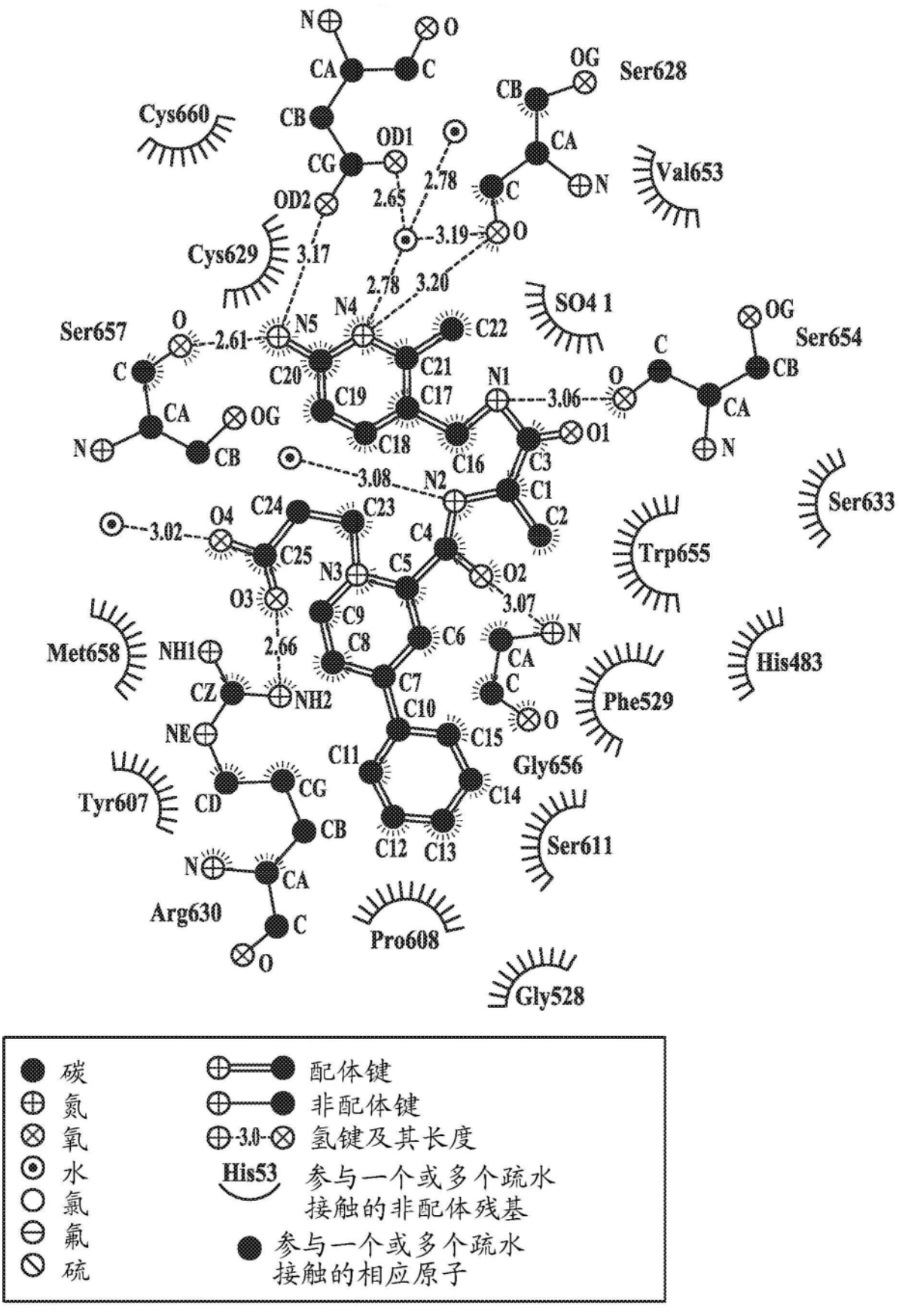

N
O
CA
C
CB
OG
Ser628
Cys660
CB
OD1
CA
CG
2.78
Val653
OD2
2.65
C
N
Cys629
3.17
3.19
O
2.78
3.20
SO4 1
N4
Ser657
O
2.61
N5
C22
OG
Ser654
C
C20
C21
N1
C
CB
C19
C17
3.06
O
CA
CA
OG
O1
N
CB
C18
C16
C3
3.08
N2
C1
Ser633
C24
C23
C2
3.02
O4
C4
Trp655
C25
N3
C5
O2
O3
3.07
C9
N
Met658
NH1
2.66
C8
C6
CA
His483
CZ
NH2
C7
C
Phe529
C10
O
NE
C15
C11
Gly656
Tyr607
CD
CG
C14
CB
C12
C13
Ser611
N
CA
Arg630
C
Pro608
O
Gly528
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
3.0
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图53

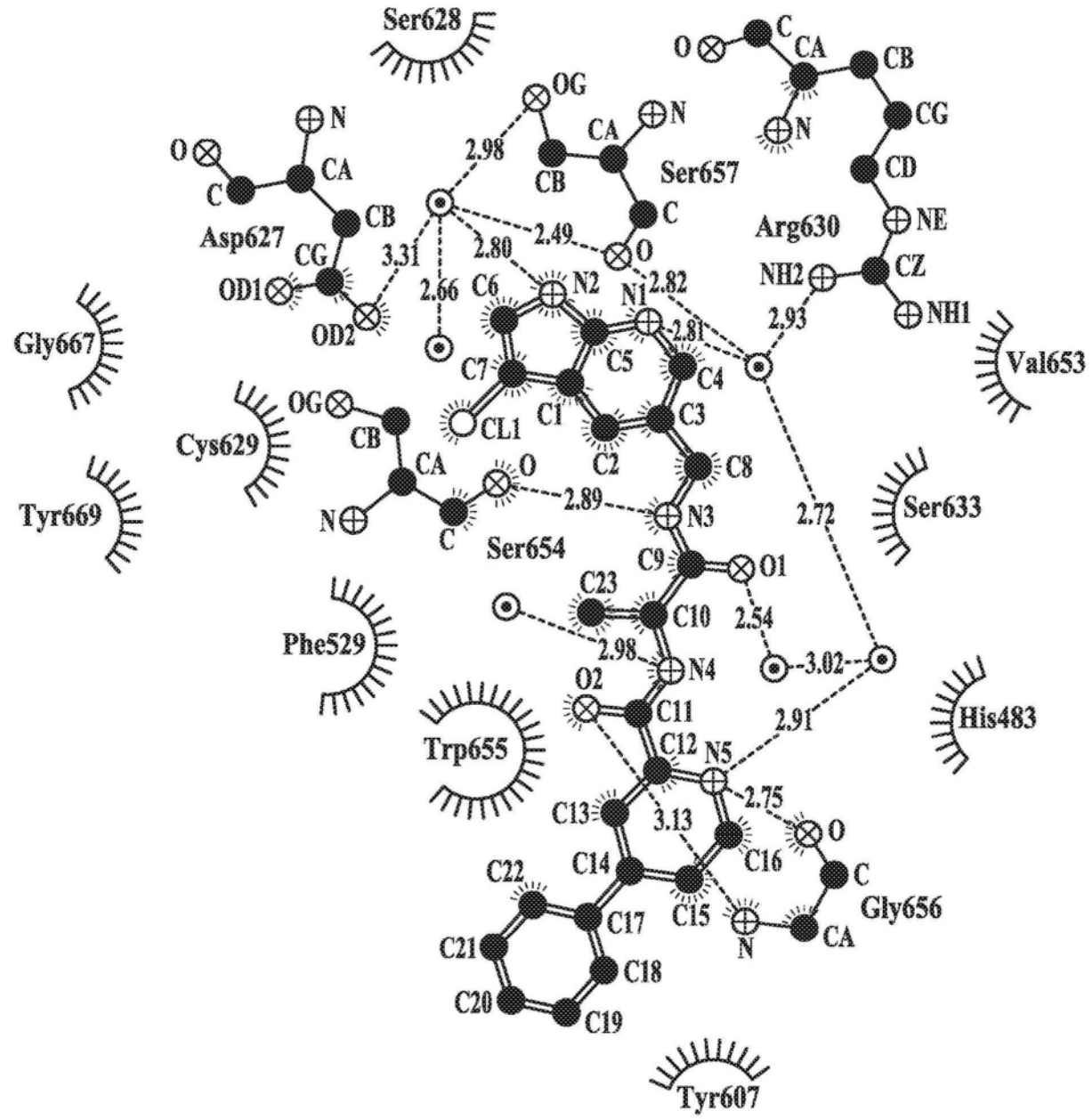

Ser628
Ser657
Asp627
Arg630
Gly667
Val653
Cys629
Tyr669
Ser633
Ser654
Phe529
His483
Trp655
Gly656
Tyr607
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图54

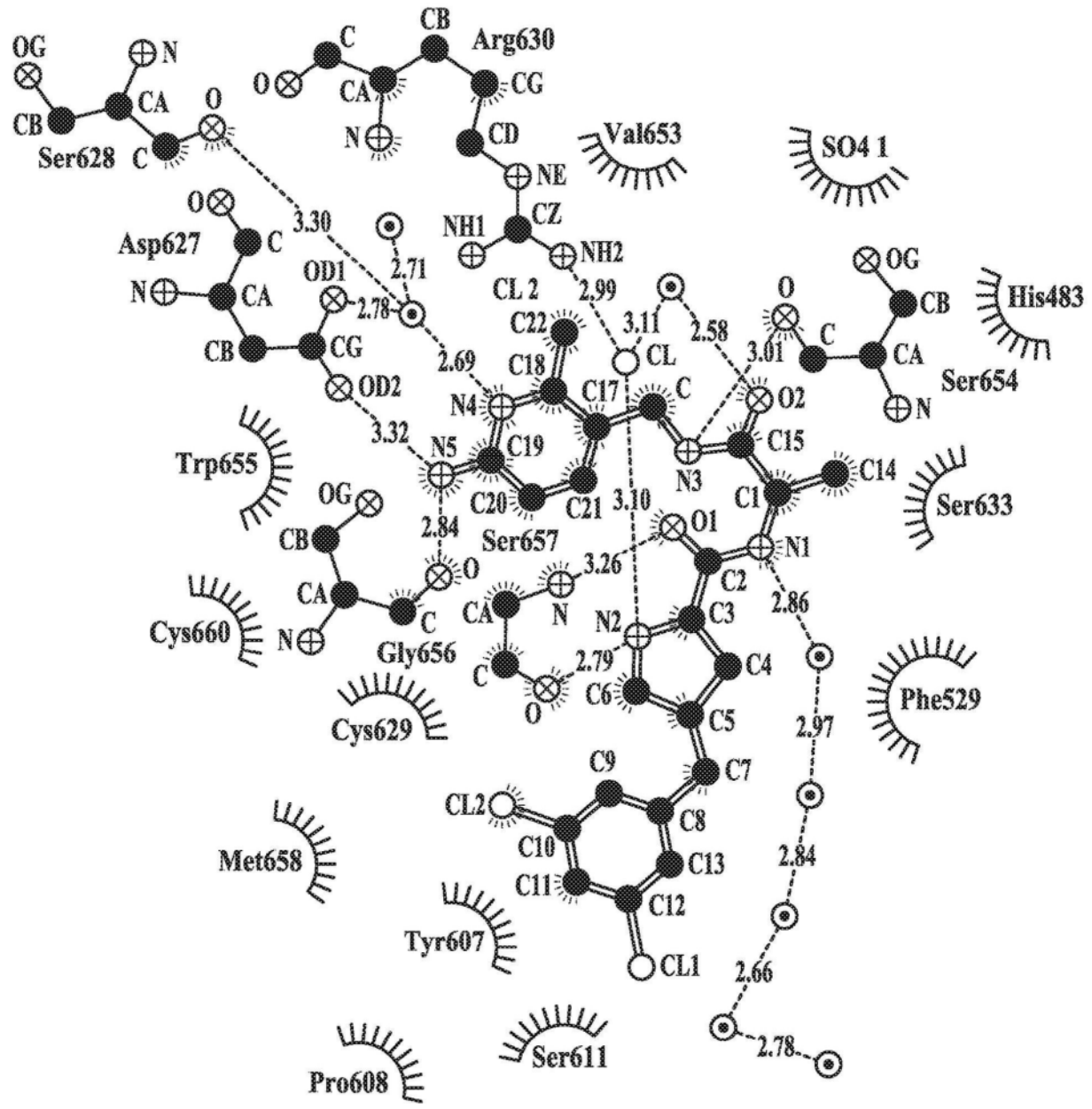

Arg630
Ser628
Asp627
Val653
SO4 1
His483
Ser654
Trp655
Ser633
Ser657
Cys660
Gly656
Cys629
Phe529
Met658
Tyr607
Ser611
Pro608
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图55

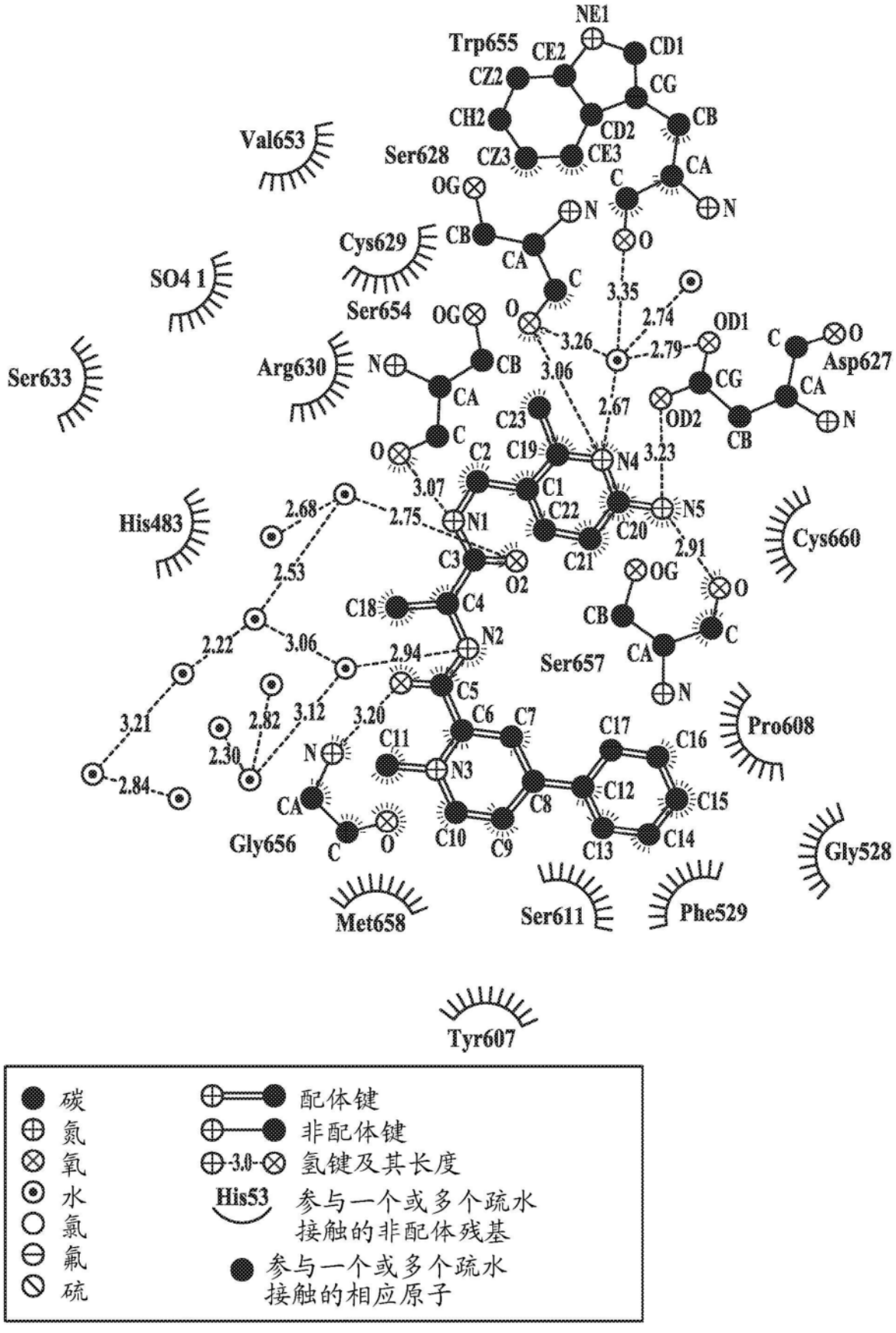

NE1
Trp655
CE2
CD1
CZ2
CG
CH2
CB
CD2
Val653
Ser628
CZ3
CE3
CA
C
OG
N
N
CB
O
Cys629
CA
C
SO4 1
3.35
2.74
Ser654
OG
O
OD1
C
O
3.26
2.79
Asp627
Ser633
Arg630
N
CB
3.06
CG
CA
CA
2.67
OD2
CB
N
C23
C
O
C2
C19
N4
3.23
3.07
C1
His483
2.68
2.75
N1
C22
N5
C20
Cys660
2.53
C3
C21
2.91
OG
O
O2
C18
C4
CB
C
2.22
3.06
2.94
N2
CA
Ser657
C5
N
3.21
2.82
3.12
3.20
C6
C7
C17
C16
Pro608
2.30
C11
N
N3
2.84
C12
CA
C8
C15
Gly656
C
O
C10
C9
C13
C14
Gly528
Met658
Ser611
Phe529
Tyr607
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
3.0
氢键及其长度
His53
参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图56

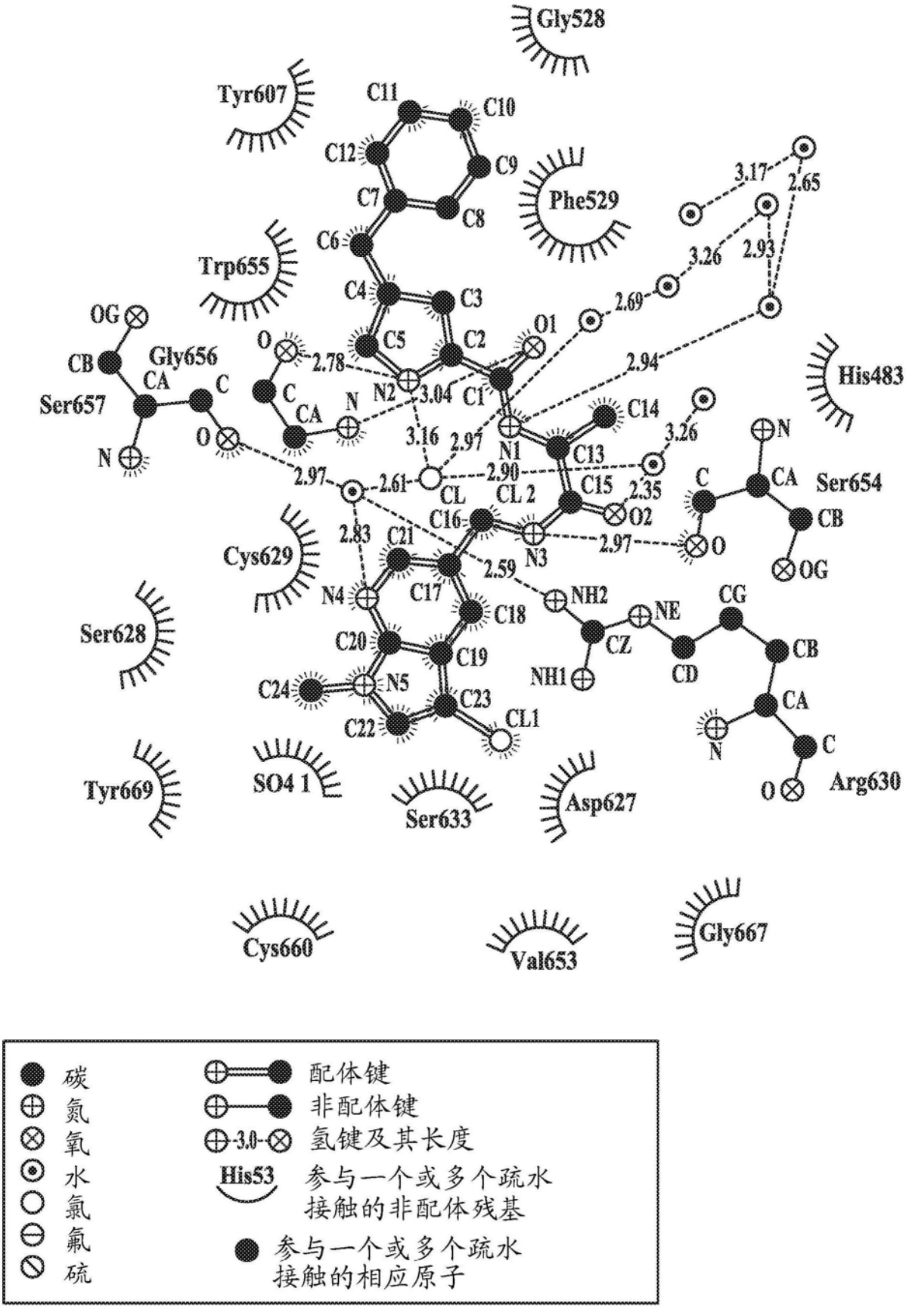

Gly528
Tyr607
Phe529
Trp655
Gly656
Ser657
His483
Ser654
Cys629
Ser628
Tyr669
SO4 1
Ser633
Asp627
Arg630
Cys660
Val653
Gly667
碳
氮
氧
水
氯
氟
硫
配体键
非配体键
氢键及其长度
His53 参与一个或多个疏水接触的非配体残基
参与一个或多个疏水接触的相应原子

图57

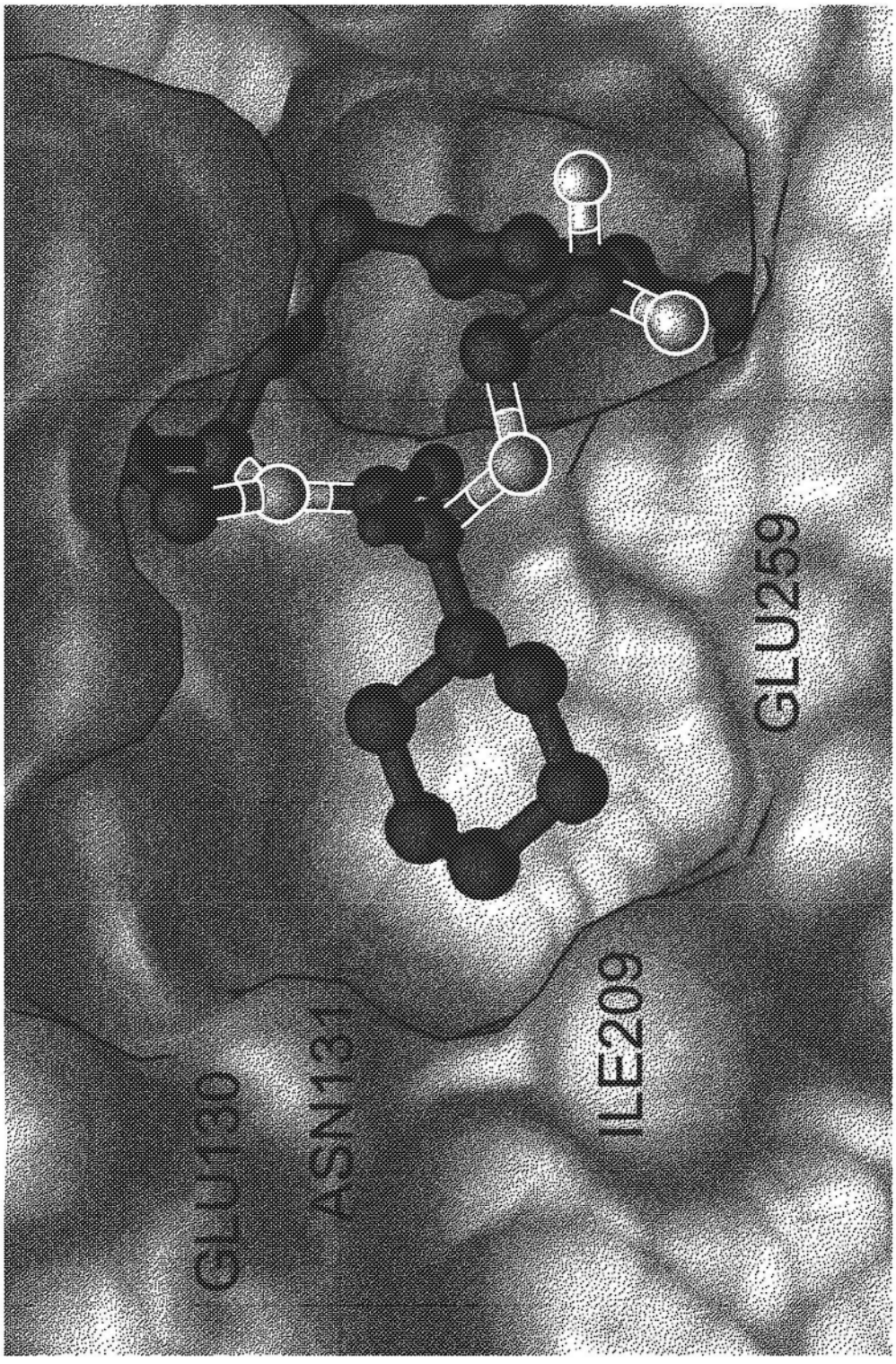


图58

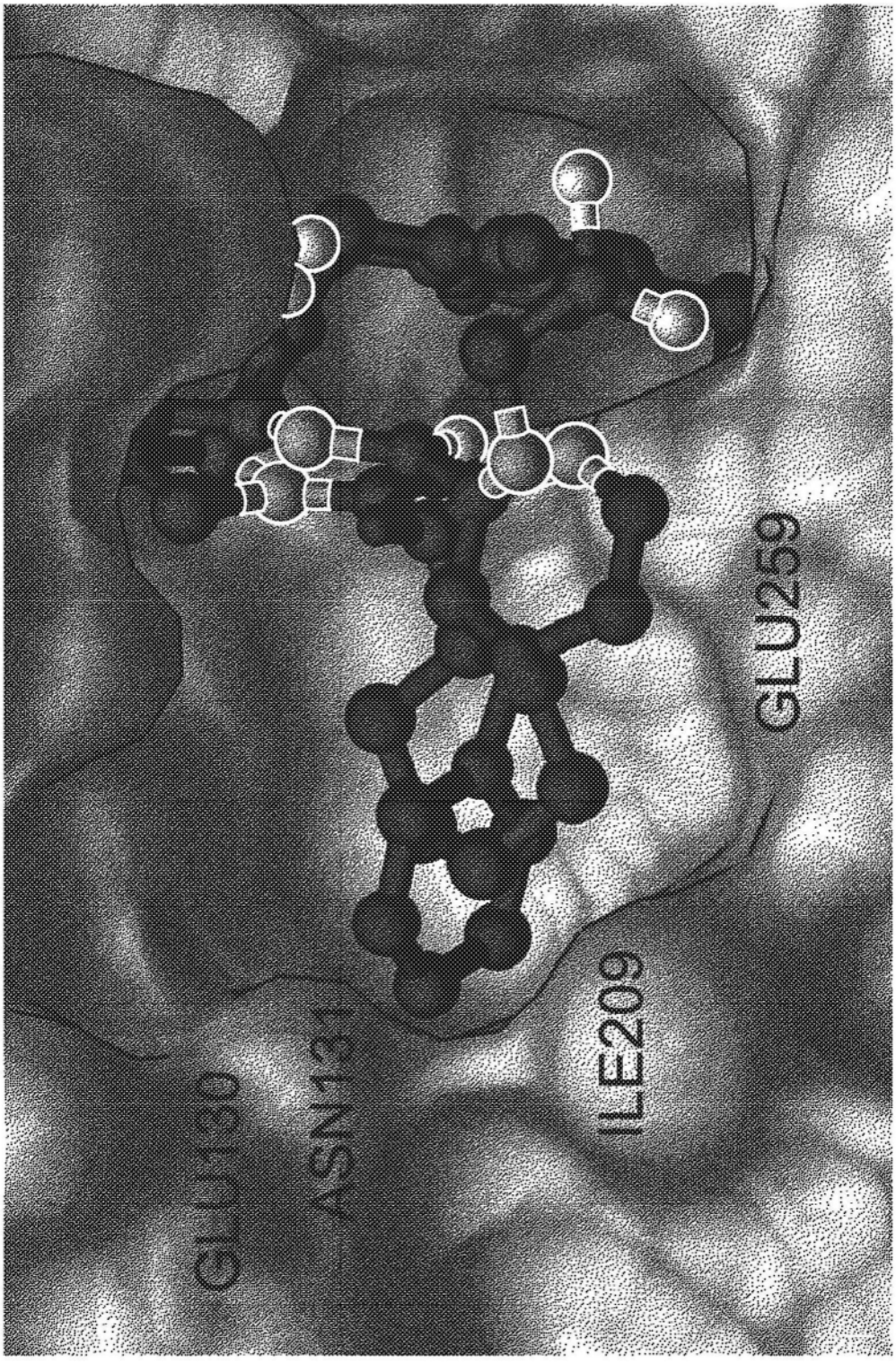


图59

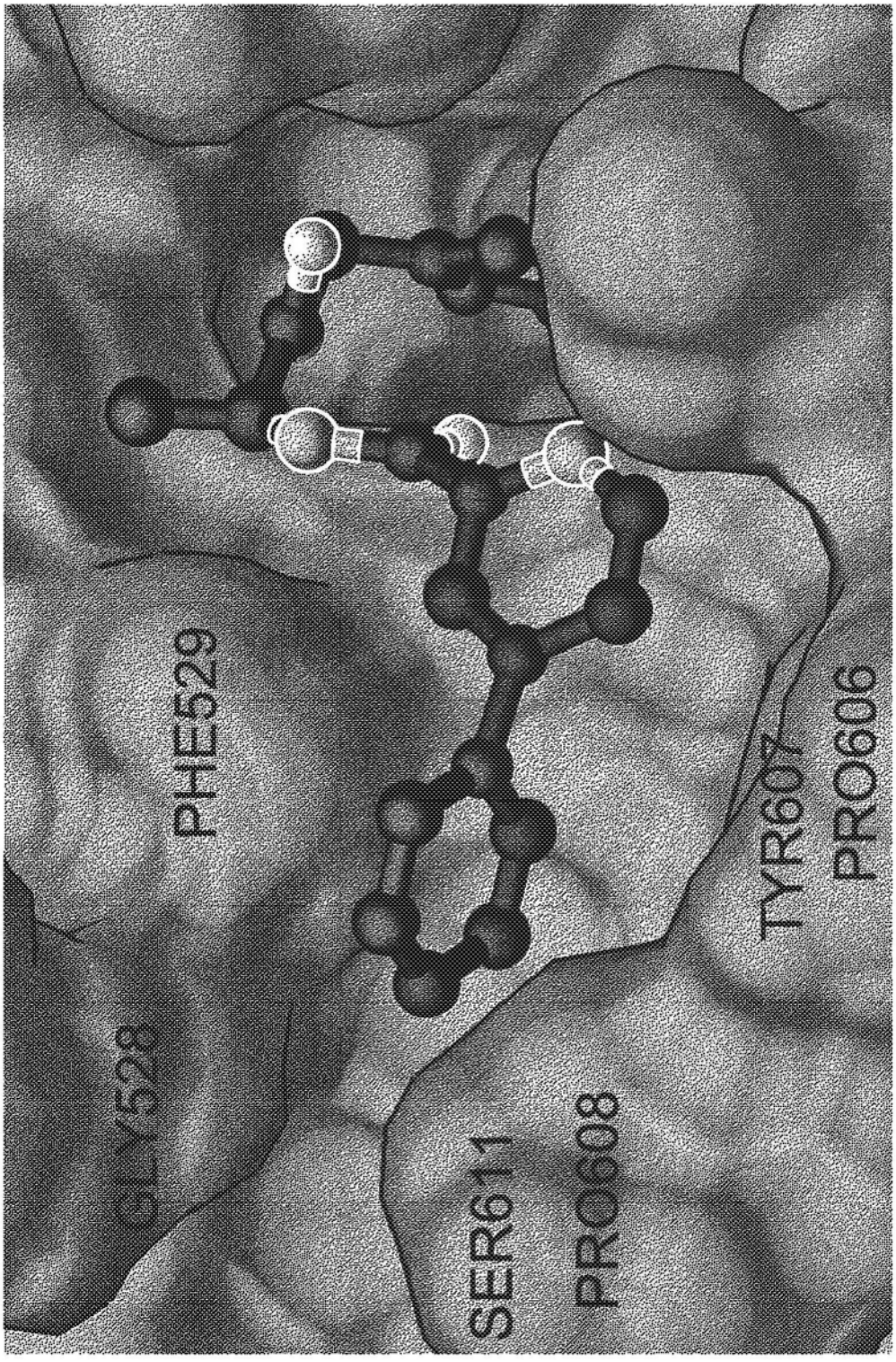


图60

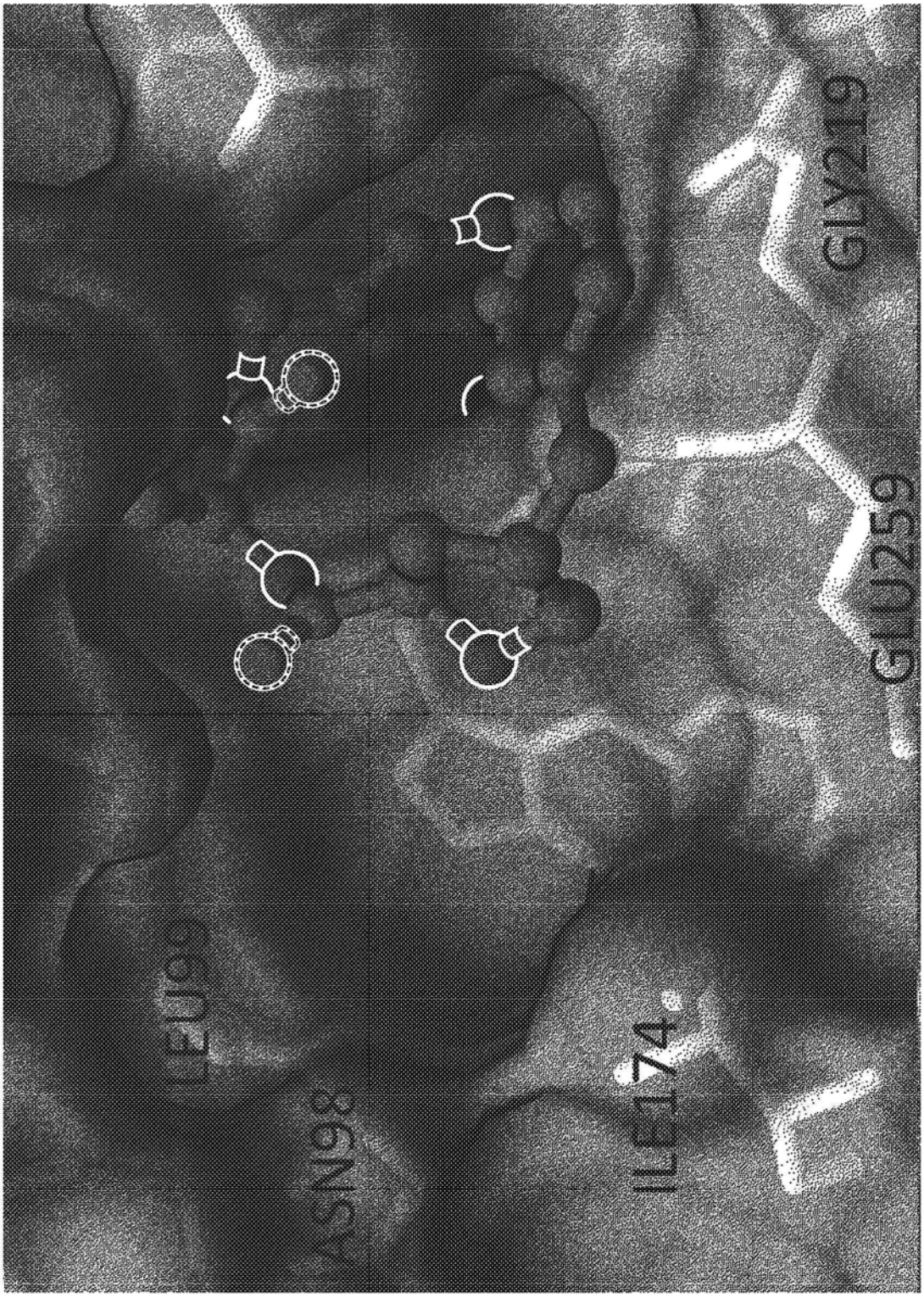


图61

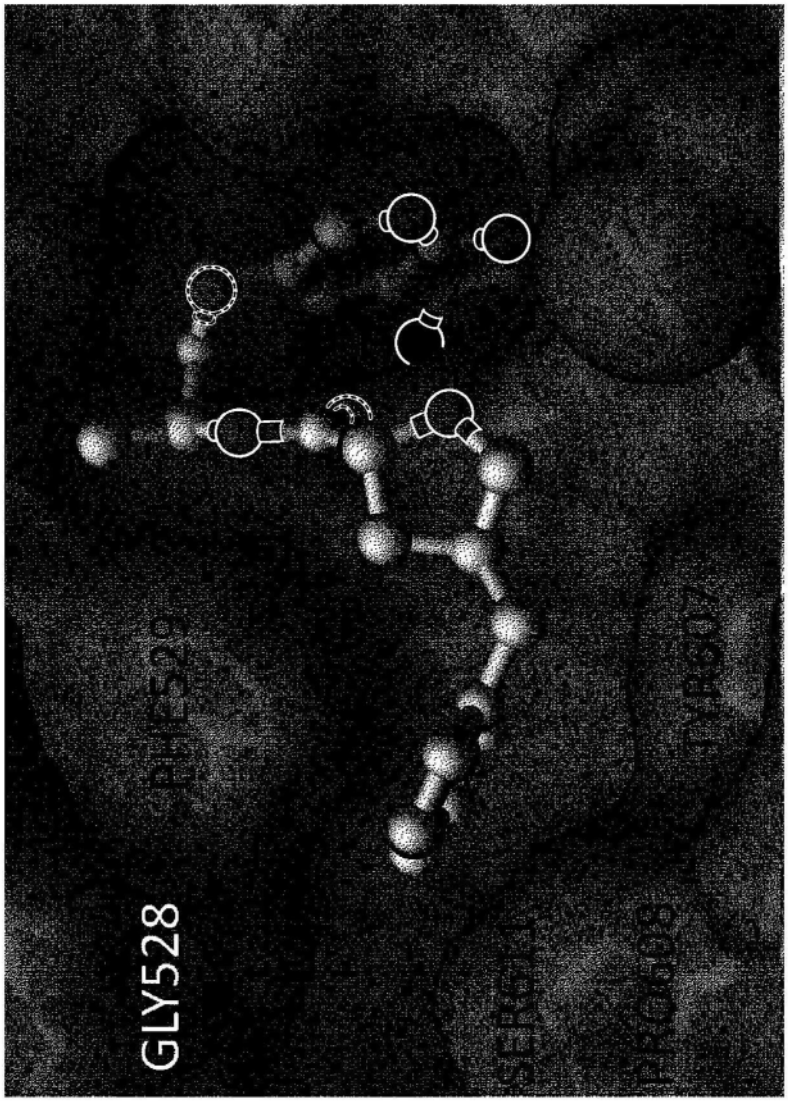


图62

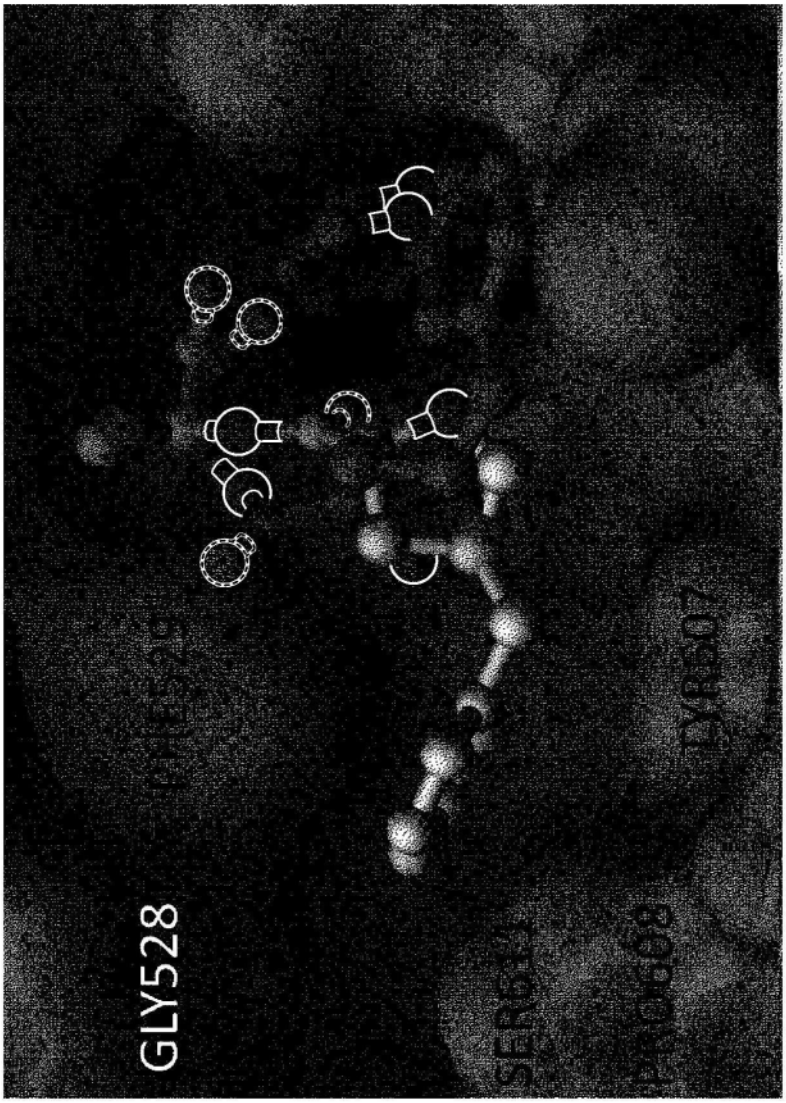


图63

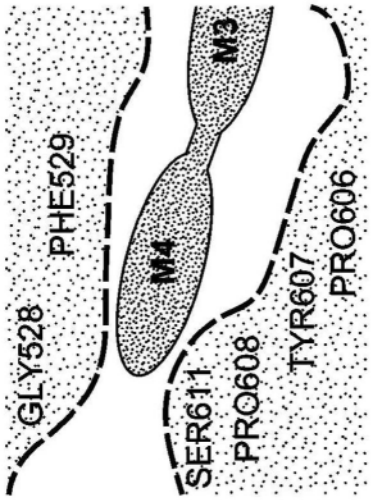

M3
M4
GLY528
PHE529
SER611
PRO608
TYR607
PRO606

图64

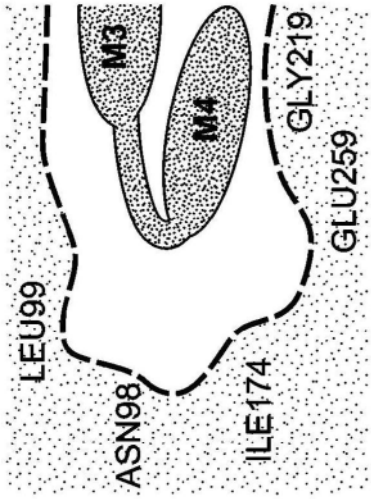

M3
M4
LEU99
ASN98
ILE174
GLY219
GLU259

图65

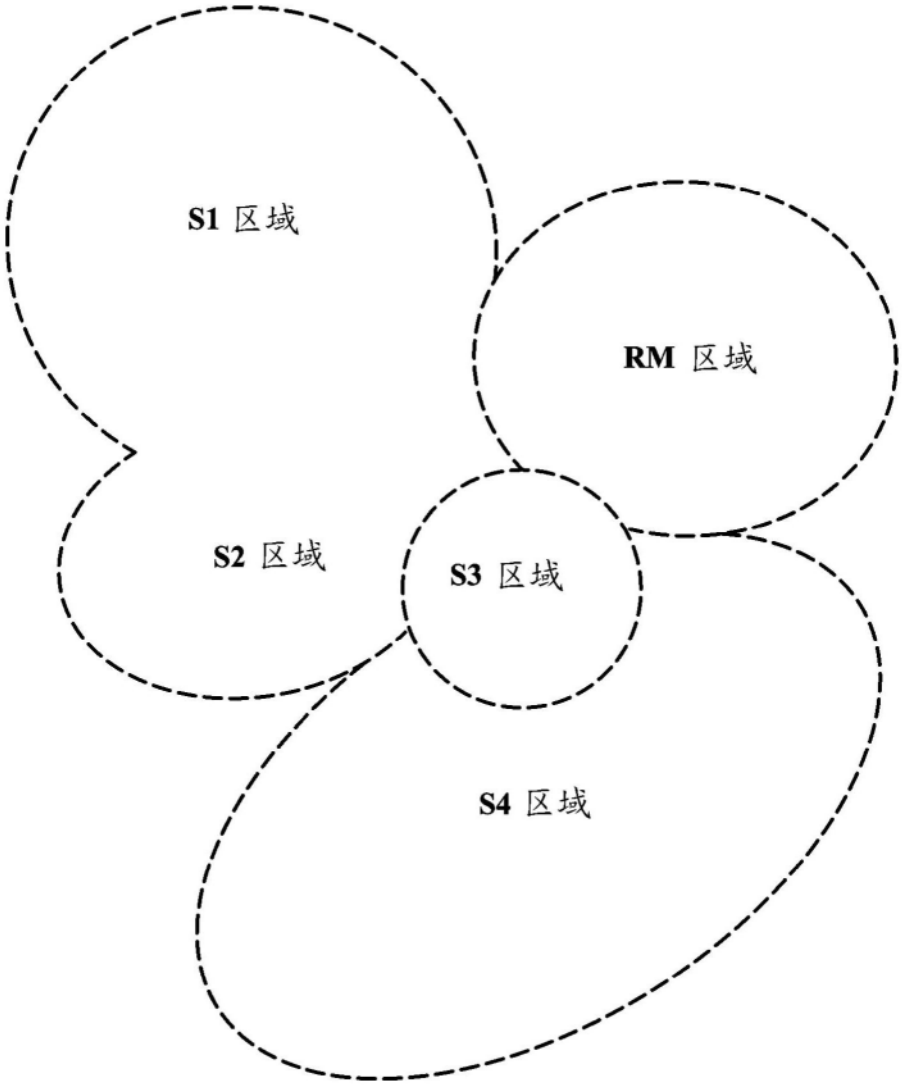


图66

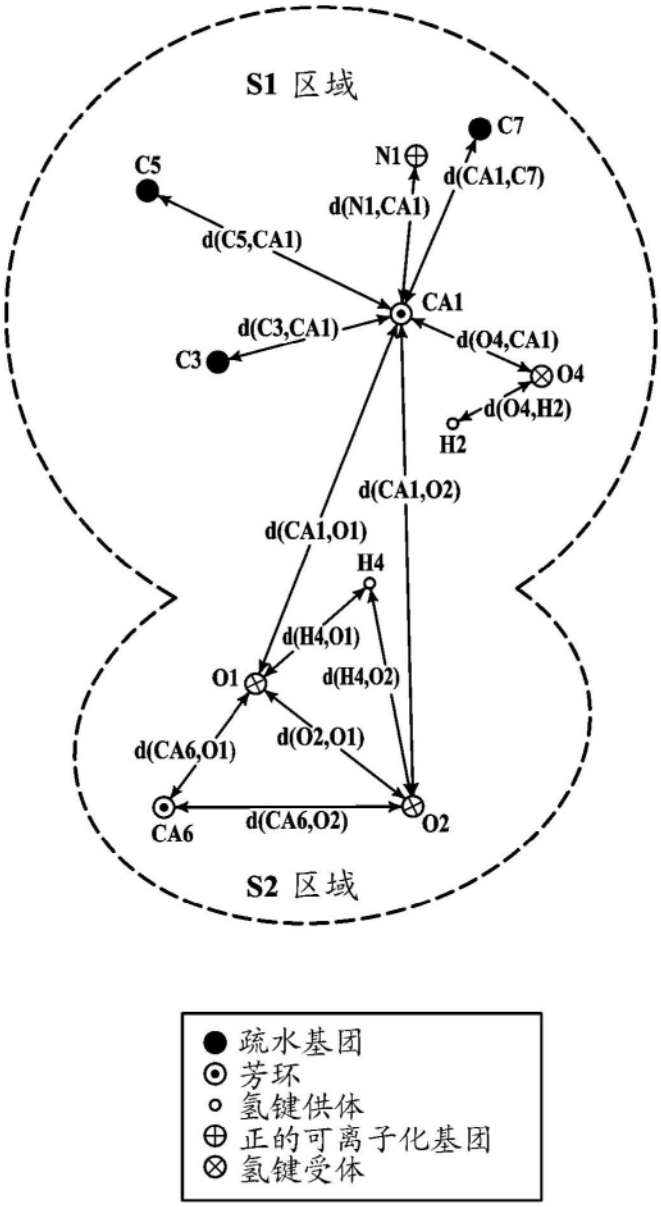

S1 区域
C7
N1
C5
d(CA1,C7)
d(N1,CA1)
d(C5,CA1)
CA1
d(C3,CA1)
d(O4,CA1)
C3
O4
d(O4,H2)
H2
d(CA1,O2)
d(CA1,O1)
H4
d(H4,O1)
O1
d(H4,O2)
d(CA6,O1)
d(O2,O1)
CA6
d(CA6,O2)
O2
S2 区域
疏水基团
芳环
氢键供体
正的可离子化基团
氢键受体

图67

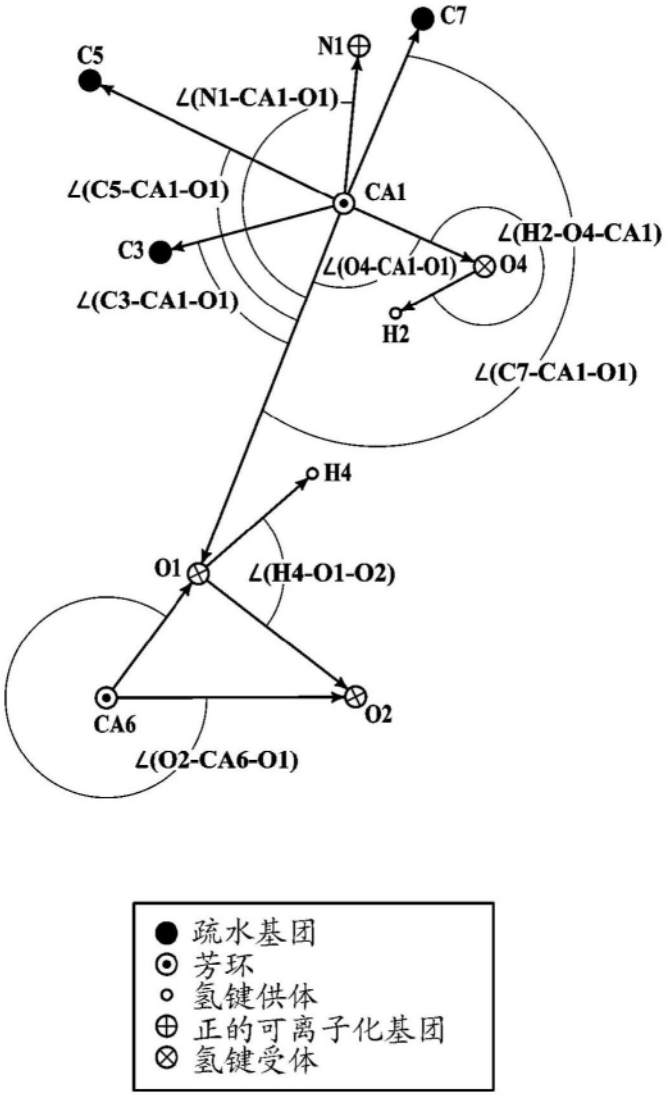

C7
N1
C5
∠(N1-CA1-O1)
∠(C5-CA1-O1)
CA1
∠(H2-O4-CA1)
C3
∠(O4-CA1-O1)
O4
∠(C3-CA1-O1)
H2
∠(C7-CA1-O1)
H4
O1
∠(H4-O1-O2)
CA6
O2
∠(O2-CA6-O1)
疏水基团
芳环
氢键供体
正的可离子化基团
氢键受体

图68

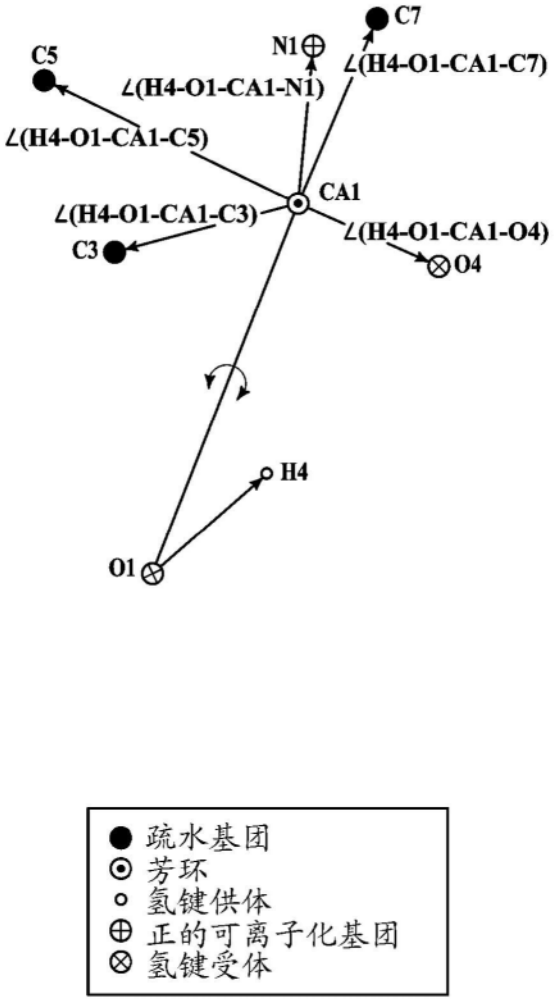

C7
N1
C5
∠(H4-O1-CA1-C7)
∠(H4-O1-CA1-N1)
∠(H4-O1-CA1-C5)
CA1
∠(H4-O1-CA1-C3)
∠(H4-O1-CA1-O4)
C3
O4
H4
O1
疏水基团
芳环
氢键供体
正的可离子化基团
氢键受体

图69

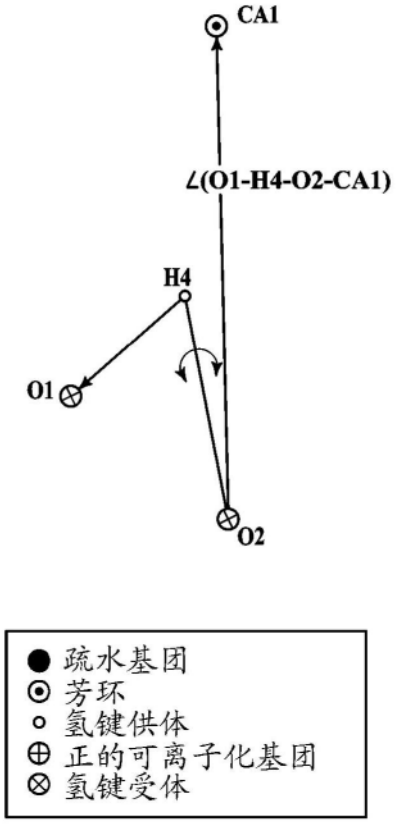


图70

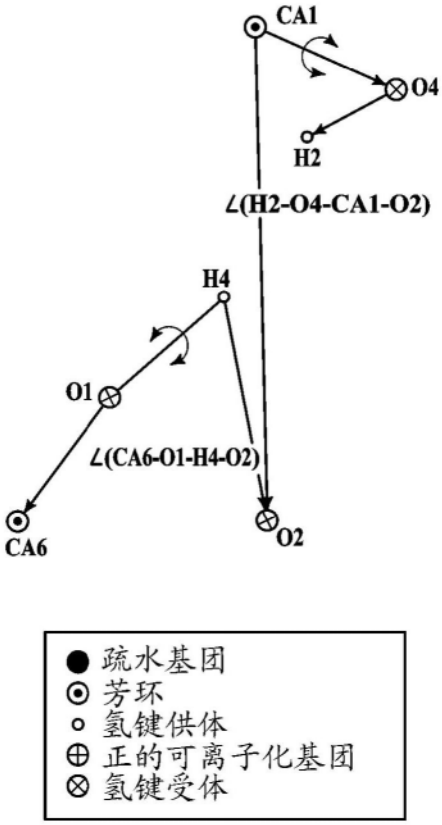

CA1
O4
H2
∠(H2-O4-CA1-O2)
H4
O1
∠(CA6-O1-H4-O2)
CA6
O2
疏水基团
芳环
氢键供体
正的可离子化基团
氢键受体

图71

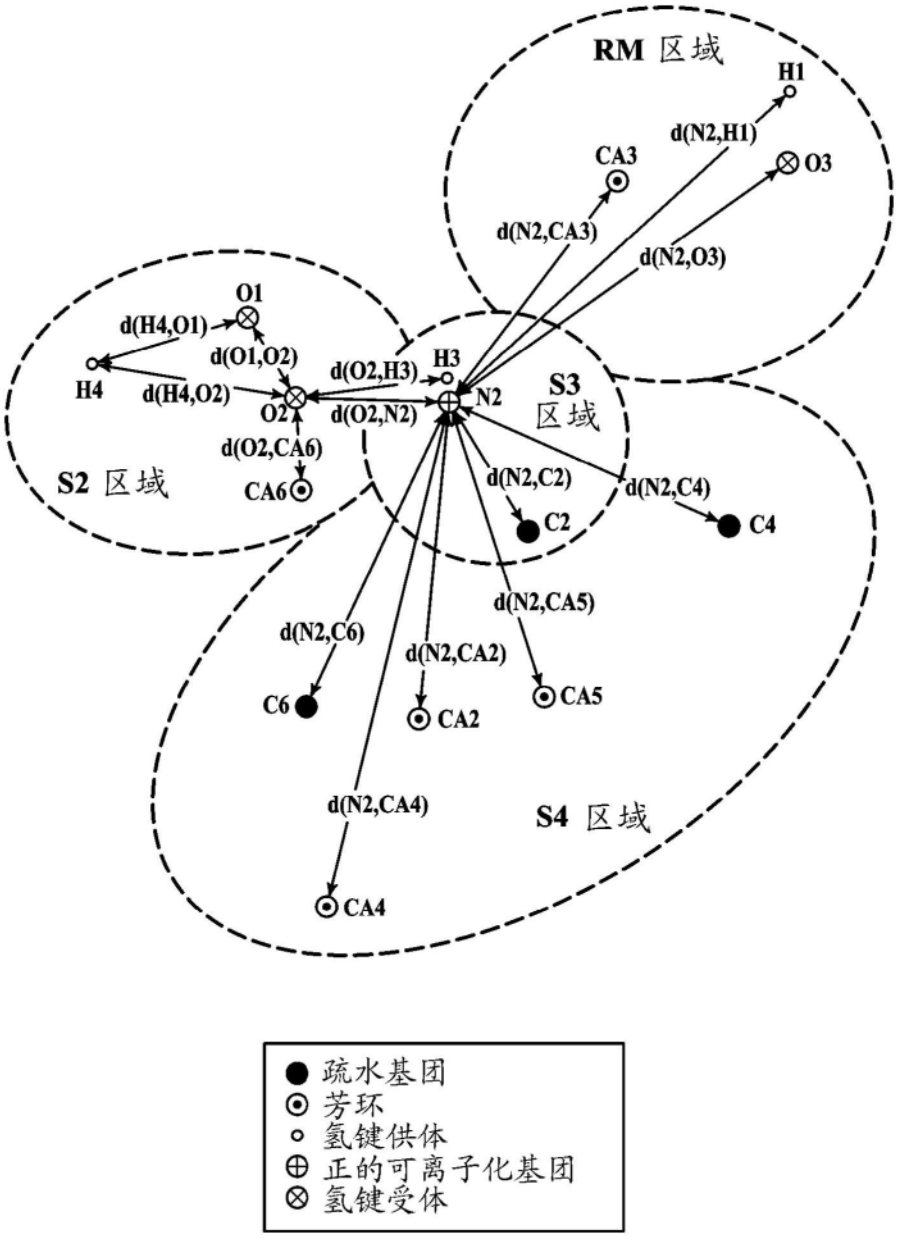

RM 区域
H1
d(N2,H1)
CA3
O3
d(N2,CA3)
d(N2,O3)
O1
d(H4,O1)
d(O1,O2)
d(O2,H3)
H3
H4
d(H4,O2)
O2
N2
S3
区域
d(O2,N2)
d(O2,CA6)
S2 区域
CA6
d(N2,C2)
d(N2,C4)
C2
C4
d(N2,CA5)
d(N2,C6)
d(N2,CA2)
C6
CA2
CA5
d(N2,CA4)
S4 区域
CA4
疏水基团
芳环
氢键供体
正的可离子化基团
氢键受体

图72

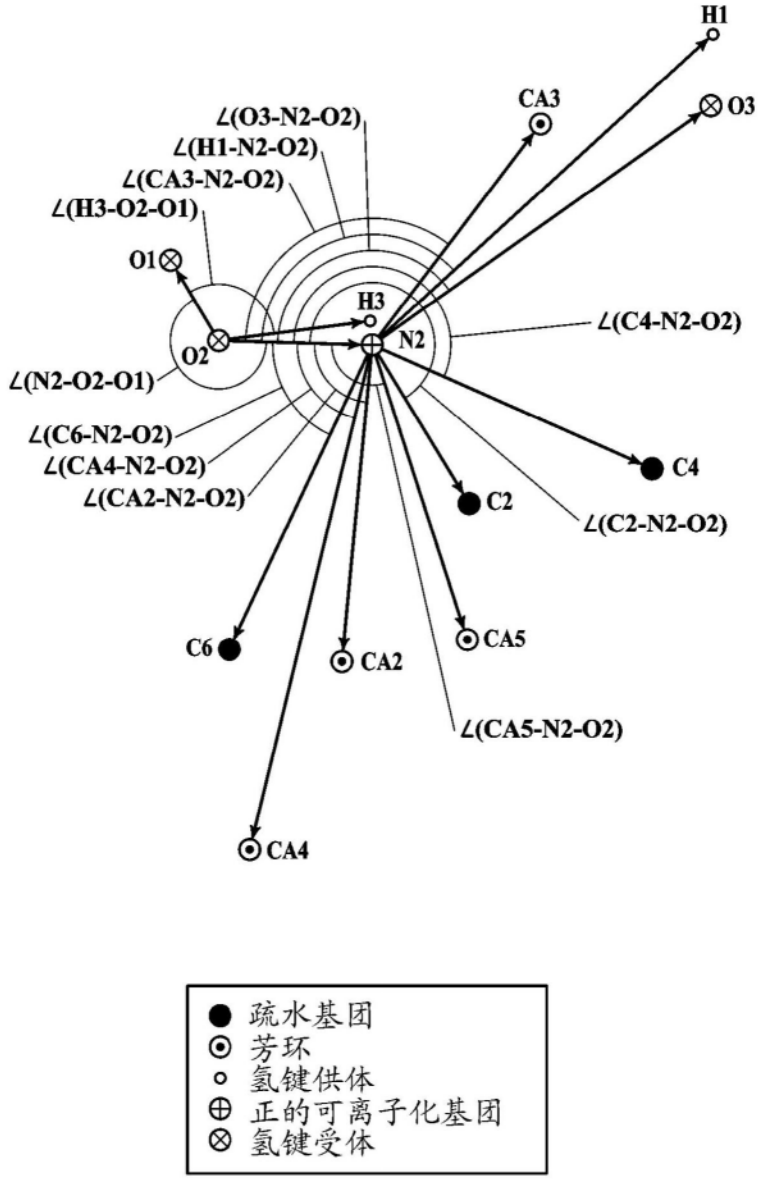

H1
CA3
O3
∠(O3-N2-O2)
∠(H1-N2-O2)
∠(CA3-N2-O2)
∠(H3-O2-O1)
O1
H3
∠(C4-N2-O2)
O2
N2
∠(N2-O2-O1)
∠(C6-N2-O2)
∠(CA4-N2-O2)
∠(CA2-N2-O2)
C4
C2
∠(C2-N2-O2)
C6
CA2
CA5
∠(CA5-N2-O2)
CA4
疏水基团
芳环
氢键供体
正的可离子化基团
氢键受体

图73

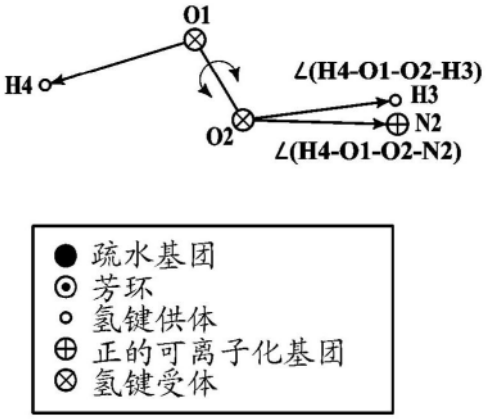

O1
H4
∠(H4-O1-O2-H3)
H3
N2
O2
∠(H4-O1-O2-N2)
疏水基团
芳环
氢键供体
正的可离子化基团
氢键受体

图74

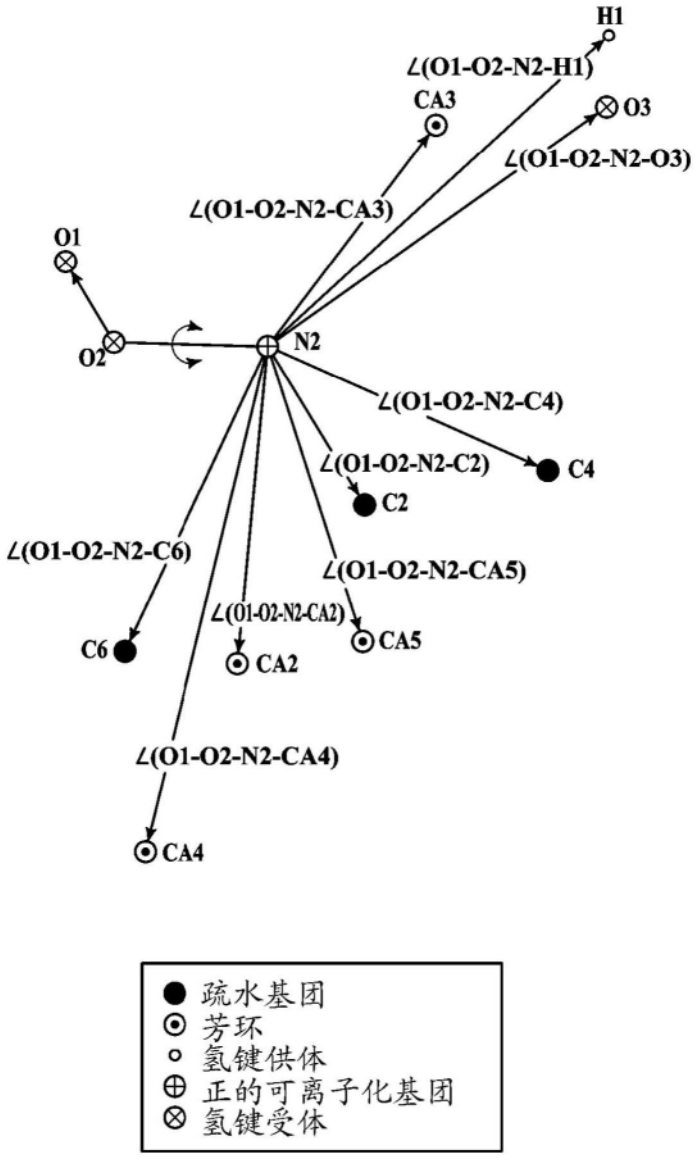

H1
∠(O1-O2-N2-H1)
CA3
O3
∠(O1-O2-N2-O3)
∠(O1-O2-N2-CA3)
O1
O2
N2
∠(O1-O2-N2-C4)
∠(O1-O2-N2-C2)
C4
C2
∠(O1-O2-N2-C6)
∠(O1-O2-N2-CA5)
∠(O1-O2-N2-CA2)
C6
CA2
CA5
∠(O1-O2-N2-CA4)
CA4
疏水基团
芳环
氢键供体
正的可离子化基团
氢键受体

图75

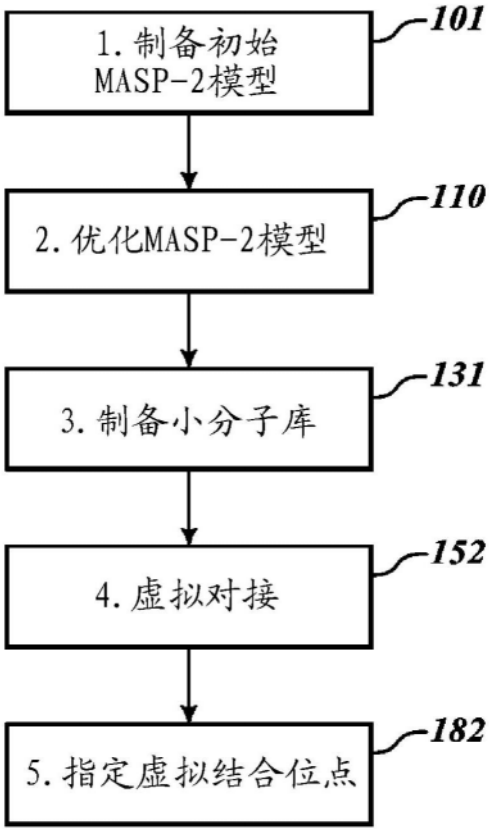

1.制备初始
MASP-2模型
101
2.优化MASP-2模型
110
3.制备小分子库
131
4.虚拟对接
152
5.指定虚拟结合位点
182

图76