



MADE分子砌块

超 10 亿个 MADE 分子砌块，按需定制
10 天合成，3 周交付

分子砌块

130 万个分子砌块，库存 30 万种
1-5g 规格，95% 以上纯度

化合物库

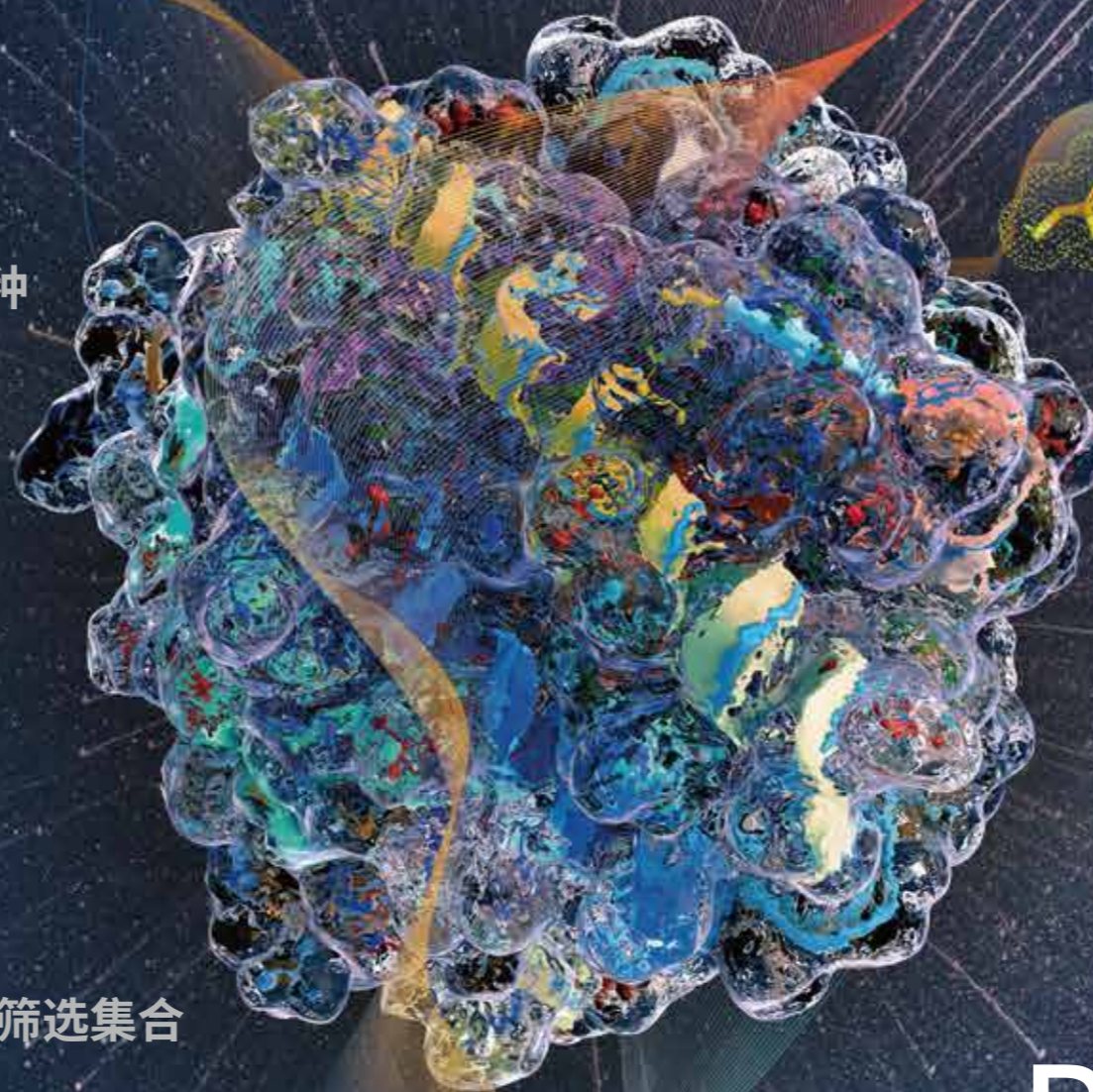
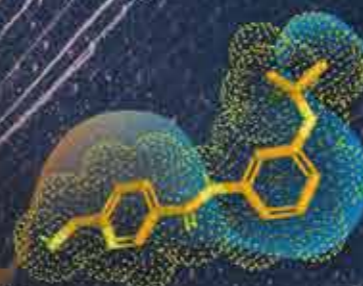
60 余种化合物库，预装板格式
可快速交付

化合物库合成

480 亿 REAL 化合物，极度扩展筛选集合

定制合成服务

650 余资深化学家，拥有独特的合成工艺



化合物库 分子砌块

REAL[®] 化合物

New Dimension for Drug Discovery



扫描企业网址二维码，获取更多信息

上海简赞国际贸易有限公司
企业网站: www.enamine-genez.com
企业电话: 400-835-6687



关于Enamine

Enamine 成立于 1991 年，是一家科技驱动型企业。

通过 32 年的发展，Enamine 已成为筛选化合物，砌块化合物和片段化合物的全球供应商，为全球制药和生物技术公司，学术机构和其他研发机构的研究计划提供相应支持。

- 现有 700 余名化学家以及 100 多位生物学家，致力于生命科学行业的研发服务。
- 总部位于乌克兰的基辅，拥有多个分析实验室，复合生产设施，运营和业务部门的建筑物。提供砌块存储、筛选库存、化学和生物实验，化合物生产等业务
- 在拉脱维亚的里加和美国的新泽西 Monmouth Junction 分别设立了当地的物流转运中心和化学和生物实验室。
- 在欧盟新建 Enamine Germany GmbH，提供完整的技术服务。



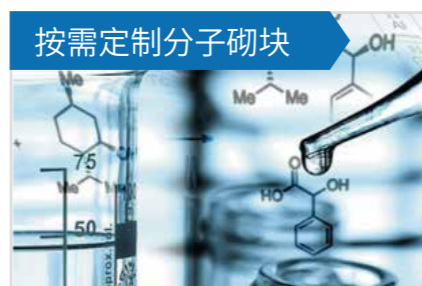
我们的优势

- ✓ 30 多年高端化学研发经验
- ✓ 世界上最大的库存化合物商业集合
- ✓ >250,000 分子砌块
- ✓ >4,000,000 筛选化合物
- ✓ Enamine 集合均由其自主合成和生产
- ✓ 构建庞大的分子砌块反应性知识库：在收集化合物过程中，持续统计它们在合成过程中的表现行为
- ✓ 平行化学能力：能在 3-4 周内生产数千种新化合物
- ✓ 具备从试验性筛选到处方研究的项目整合能力



分子砌块现货

300,000 分子砌块库存
具有原创性和独特性



按需定制分子砌块

1,000,000,000 新型分子砌块
可靠供给



定制合成服务

超过 650 人的资深化学家团队
独有的合成技术



化合物库

60 余种预装板化合物库现货
3-4 周内交付



化合物库合成

48,000,000,000 种 REAL 化合物
支持化合物库的定制合成



FTE 化学支持

获得全球最大分子砌块数据库支持
高度灵活的服务

探索 Enamine 化合物库

来自单一供应商的 4,000,000 种库存化合物
623,000 种液体化合物库存可供选择
各种预装板格式，可快速发货

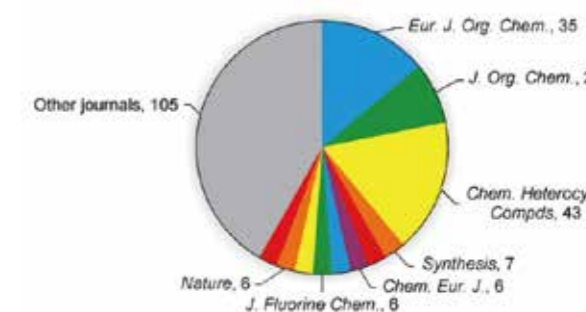
- ✓ >4 百万库存化合物- 全部集合 (干粉存储), 可供精筛挑选和创建新化合物库
- ✓ >90% 由 Enamine 自主合成
- ✓ 划分成不同集合
HTS, Advanced, Premium, Functional, Legacy
- ✓ >62 万个化合物可供精筛挑选 (DMSO 溶液)
- ✓ >60 个预装板化合物库，整套提供，随时发货
- ✓ 默认浓度 10mM，片段库浓度 20-100mM



化合物库目录

多样性库 Diversity Libraries 6 个子库	共价库 Covalent Libraries 10 个子库
靶向库 Targeted Libraries 33 个子库	生物活性库 Bioactive Libraries 5 个子库
	片段库 Fragment Libraries 17 个子库

Enamine 高度关注全球范围的化学和生物项目，紧跟热点。科学数据发表，每年超过 70 篇。



多样性库 | Diversity Libraries

Hit 定位库 Hit Locator Library	HLL-460	460,160 compounds
药物发现多样性集合 Discovery Diversity Set	DDS-50	50,240 compounds
药物发现多样性集合 Discovery Diversity Set	DDS-10	10,240 compounds
共价筛选库 Covalent Screening Library	CSL-11760	11,760 compounds
表型筛选库 Phenotypic Screening Library	PSL-5760	5,760 compounds
泛筛选干扰化合物库 PAINS Library	PAINS-320	320 compounds

共价库 | Covalent Libraries

共价化合物筛选库 Covalent Screening Library	CSL-11760	11,760 compounds
共价丝氨酸水解酶化合物库 Covalent Serine Hydrolase Library	CSHL-12160	12,160 compounds
冠状病毒 M ^{Pro} 共价化合物库 Coronavirus M ^{Pro} covalent Library	MPC-2640	2,640 compounds
共价片段库 Covalent Fragment Library	CFL-8480	8,480 compounds
半胱氨酸相关共价片段库 Cysteine focused covalent fragments	CYS-3200	3,200 compounds
丝氨酸相关共价片段库 Serine focused covalent fragments	LYS-1600	1,600 compounds
赖氨酸相关共价片段库 Lysine focused Covalent Fragments	LYS-1600	1,600 compounds
亲电共价探针化合物库 Electrophilic Covalent Probe Library	ECPL-960	960 compounds
共价对映体对化合物库 Covalent Enantiomeric Pairs Library	EPL-960	960 compounds
共价迷你片段库 Covalent MiniFrag	CMF-141	141 compounds

靶向库 | Targeted Libraries

农业相关化合物库 Agro-like Library	AGR-10	10,240 compounds
变构GPCR化合物库 Allosteric GPCR Library	AGR-14	14,400 compounds
变构激酶化合物库 Allosteric Kinase Library	ALK-4	4,800 compounds
抗菌化合物库 Antibacterial Library	ABAC-32	3,200 compounds
抗病毒化合物库 Antiviral Library	AVR-3200	3,200 compounds
水通道蛋白化合物库 Aquaporins Library		1,348 compounds
β-分泌酶 (BACE) 化合物库 BACE Library		7,171 compounds
溴结构域化合物库 Bromodomain Library	BRD-15	15,360 compounds
钙离子通道化合物库 Calcium Ion Channel Library	CICL-10560	10,560 compounds
中枢神经系统化合物库 CNS Library	CNS-47	47,360 compounds
冠状病毒化合物库 Coronavirus Library	COV-16800	16,800 compounds
DNA 化合物库 DNA Library	DNA-5760	5,760 compounds
表观遗传学化合物库 Epigenetics Library	EPG-38080	38,080 compounds
雌激素受体化合物库 Estrogen Receptor Library	ERL-8320	8,320 compounds
拟糖类化合物库 Glycomimetic Library	GML-2470	2,470 compounds
GPCR化合物库 GPCR Library	GPR-54	54,080 compounds
铰链结合子化合物库 Hinge Binders Library	HBL-24	24,000 compounds
IDO(吡啶氨双加氧酶)靶向化合物库 IDO Targeted Library	IDO-1003	1,003 compounds
免疫肿瘤学化合物库 Immuno-Oncology Library		52,927 compounds

离子通道化合物库 Ion Channel Library	ICL-36	36,800 compounds
JAK/STAT 通路调节剂 JAK/STAT pathway modulators		1,392 compounds
激酶化合物库 Kinase Library	KNS-64960	64,960 compounds
犬尿氨酸通路化合物库 Kynurenine Pathway Library	KYN-13	13,120 compounds
脂质GPCR化合物库 Lipid GPCR Library	LGR-5	5,440 compounds
脂氧合酶化合物库 Lipoyxygenase Library		1,388 compounds
分子伴侣化合物库 Molecular Chaperones Library	MCL-2	2,468 compounds
核苷模拟化合物库 Nucleoside Mimetics	NML-320	320 compounds
蛋白模拟化合物库 Protein Mimetics Library	PML-8960	8,960 compounds
蛋白-蛋白相互作用化合物库 Protein-Protein Interaction Library	PPI-40	40,640 compounds
RNA化合物库 RNA Library	RNA-15520	15,520 compounds
丝氨酸水解酶化合物库 Serine Hydrolase Library	CSHL-12160	12,160 compounds
钠离子通道化合物库 Sodium Ion Channel Library	SICL-5440	5,440 compounds
微管蛋白化合物库 Tubulin Library	TBL-3200	3,200 compounds

生物活性库 | Bioactive Libraries

CeMM独特药物库 CLOUD	CLOUD-293	293 compounds
FDA获批药物库 FDA approved drugs	FAD-1040	1,040 compounds
生物活性参考化合物库 Bioreference Compound Library	BRL-2320	2,320 compounds
表型筛选化合物库 Phenotypic Screening Library	PSL-5760	5,760 compounds
泛筛选干扰化合物库 PAINS Library	PAINS-320	320 compounds

片段库 | Fragment Libraries

基本片段库 Essential Fragment Library	ESS-320	320 compounds
高保真片段库 High Fidelity Fragment Library	HFF-1920	1,920 compounds
DSI化片段库 DSI-poised Library	DSI-860	860 compounds
迷你片段库 MiniFrag Library	MiniFrag-80	80 compounds
共价片段库 Covalent Fragment Library	CFL-8480	8,480 compounds
氟化片段库 Fluorinated Fragment Library	FDS-1000	1,000 compounds
全功能化探针库 Fully Functionalized Probe Library	FFP-640	640 compounds
类天然产物片段库 Natural Product-like Fragments	NPL-4160	4,160 compounds
3D形状多样性片段库 3D Shape Diverse Fragment Library	3DF-1200	1,200 compounds
PPI片段库 PPI Fragment Library	PPIF-3600	3,600 compounds
单药效团片段库 Single Pharmacophore Fragments	SPF-1500	1,500 compounds
羧酸片段库 Carboxylic Acid Fragment Library	CAF-4000	4,000 compounds
富含卤素的片段库 Halogen-enriched Fragment Library		3,000 compounds
亲电性共价探针库 Electrophilic Covalent Probe Library	ECPL-960	960 compounds
共价杂环片段库 Covalent Heterocyclic Fragment Library	CovHetLib-141	141 compounds
CNS片段库 CNS Fragment Library	CNSF-1	1,280 compounds
对映体对片段库 Enantiomeric Pairs Library	EPL-960	960 compounds

Enamine 的筛选集合包含 430 多万个化合物和 20 多万个分子砌块，是寻找新药项目前所未有的资源。通过开发新的合成方法而获得的新化学结构类型，不断充盈我们的集合，为小分子药物发现提供了更多机会。

我们提供大量不同规模和设计目的的高质量多样性化合物库。

Hit Locator Library | HLL-460

Hit 定位库 | 460,160 compounds

最大的多样性库，具有较高的药物化学易处理性

Discovery Diversity Set | DDS-10

药物发现多样性集合 | 10,240 compounds

高质量的最新多样性化合物库

Phenotypic Screening Library | PS-5760

表型筛选库 | 5,760 compounds

为表型筛选创建的特殊多样性化合物库

Discovery Diversity Set | DDS-50

药物发现多样性集合 | 50,240 compounds

最新合成的高质量多样性化合物库

Covalent Screening Library | CLS-11760

共价筛选库 | 11,760 compounds

包含需求量最大的弹头类型的多样化共价库

PAINS Library | PAINS-320

泛筛选干扰化合物库 | 320 compounds

高频假阳性 hits 的特殊精选集

1 Hit Locator Library Hit 定位库 | 460,000 compounds

最大的多样性库，具有较高的药物化学易处理性

命中定位库 (HLL) 代表了整个 Enamine 的 430 多万种化合物筛选集合。智能聚类方法和精心设计的药物化学过滤器以及深思熟虑的分子参数限制使我们能够设计出一个终极高通量筛选库。(HTS Collection, 包含 1,368,754 个多样性筛选化合物。详细信息可参考官方网站 www.enamine.net 或联系我们获取)。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
HLL-460-0-Y-2	460,160 1,438块板	≤100nL@2mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner Bio-One #78407) 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
HLL-200-0-Z-10	200,000 157块板	≤100nL@10mM DMSO溶液	1536孔Echo认证LDV板 (001-6969) 第1-4和第44-48列留空，每板1280个化合物
HLL-300-10-Y-10	300,160 938块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner #784201) 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
HLL-460	460,160	客户定制	任意定制形式

库的设计

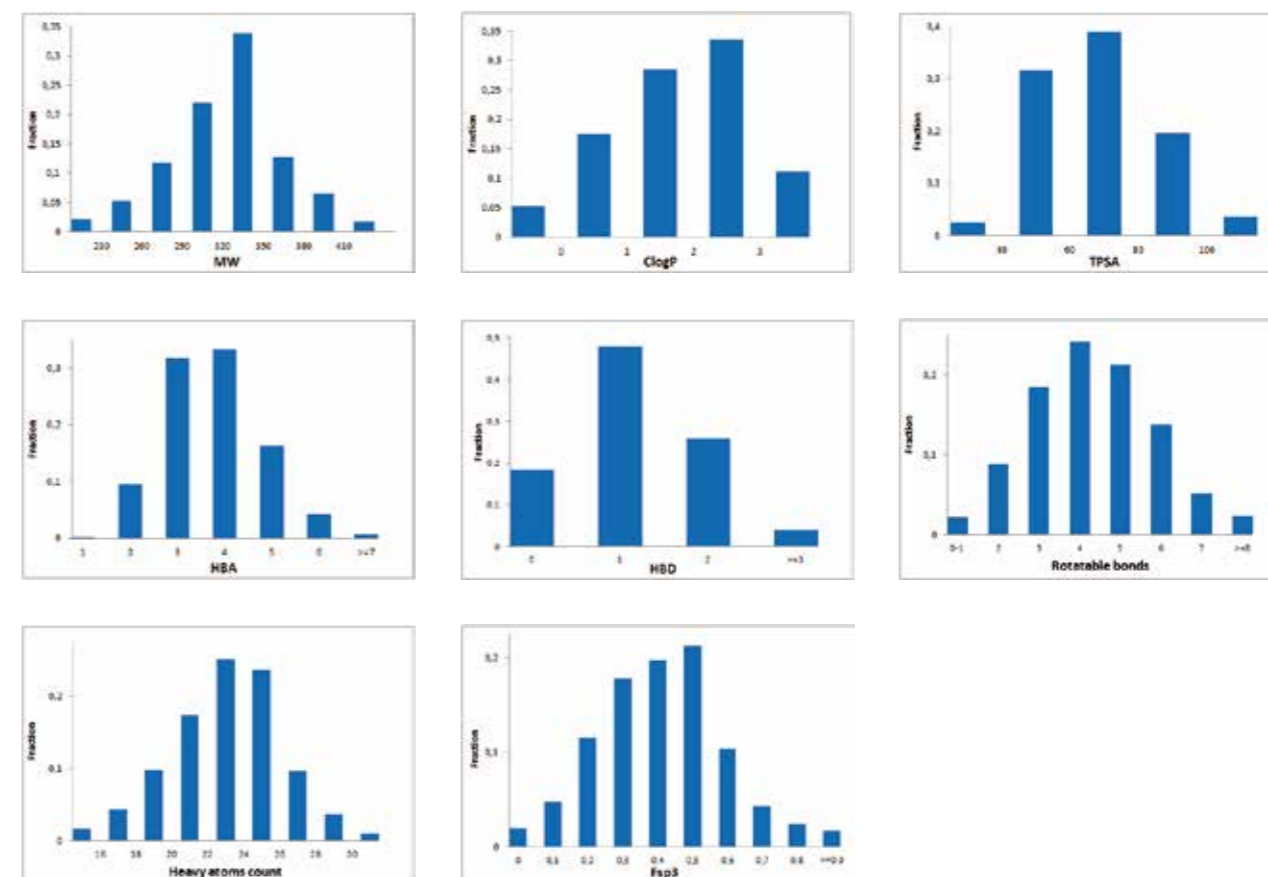
在设计我们最大的筛选库时，我们经过了深思熟虑，旨在提供最可靠的初始 hits 来源。库中的每个化合物都通过了严格的药物化学过滤器和质量控制。通过构建这个高通量筛选库，您可以在首次筛选后立即获得初始结构活性关系 (SAR) 数据，并帮助您确定安全的 hits，这比任何其它商业化多样性库都更安全。药物化学方面的主要关注点是类先导分子，以便为已确定的 hits 提供更大的探索空间。与此同时，我们还努力专注于稳健的化学反应，这样就不会给骨架的合成或衍生带来麻烦。我们在合成化学方面拥有 25 年的深厚经验和知识积累，能够根据合成可行性对分子进行分级，并将其作为额外的评估标准用于 Enamine 最大的筛选库的设计过程中。

主要特征

- 无单体，每个簇至少有 3 个化合物
- 即时的初始结构活性关系 (SAR)，受分子骨架保护
- 代表整个 Enamine 筛选集合
- 类先导化合物
- Hits 确认和后续支持

除了所有行业相关的药物化学过滤器外，我们还对核心骨架 (超过 47,000 个) 进行了可视化控制。我们相信，我们的努力将为您带来宝贵的命中率。

分子特性



2 Discovery Diversity Set 药物发现多样性集合 | 50,240 compounds

最新合成的高质量多样性化合物库

高通量筛选能否为药物发现找到合适的出发点，在很大程度上取决于化合物库的质量。如今的化合物筛选库必须具有一定程度的新颖性，具备类先导的特性，并建立在能够提供相关化学实体的“活化学”基础之上。

Enamine 不断更新其筛选目录，每年至少有 22.5 万种新合成的化合物加入其中。这些分子建立在新的化学基础之上，利用平行化学的最新成果，并遵循分子性质和结构特征的行业趋势。每个要合成的新库都要经过一系列的筛选，重点是在某个药物发现领域带来新颖性。

药物发现多样性集 (DDS) 旨在通过智能聚类方法为我们的客户带来最新的化学成果。发现多样性集合仅基于类先导化合物，包括所有三个主要筛选集合：高通量筛选集合 (HTS)、高级集合 (Advanced)、精选集合 (Premium) 的代表。

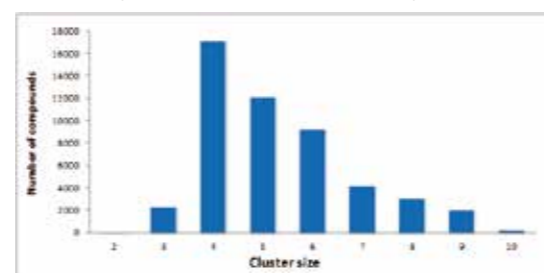
源自发现多样性集 (DDS) 的 hits 有望快速、轻松地通过易于访问的平行化学进行后续研究。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
DDS-50-0-Z-2	50,240 40块板	≤300nL@10mM 或低浓度DMSO溶液	1536孔板, Echo认证 (Labcyte#LP-0400) 前4列和后4列分别留空, 每板1280个化合物
DDS-50-10-Y-10	50,240 157块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔LDV微孔板Echo认证 (Labcyte#LP-0400) 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
DDS-50-50-Y-10	50,240 628块板	50μL@10mM DMSO溶液	384孔微孔板 (Greiner#781280) 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
DDS-50	50,240	客户定制	任意定制形式

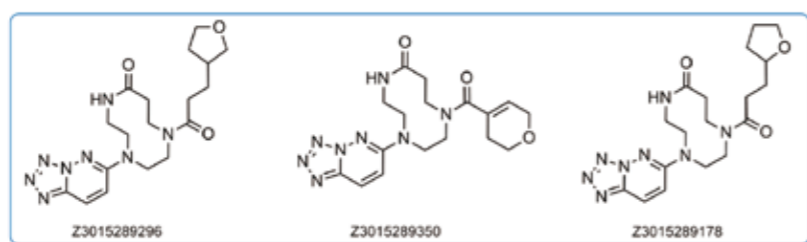
主要特征

- 在过去 4-5 年内合成的新化合物
- 无单体，每个簇有 3-5 个化合物
- DDS-50 中有 10,234 个簇
- No PAINS，只有对药物化学友好的化合物
- 快速跟进保证

库中化合物簇大小的分布
(具有化合物簇的化合物数量)

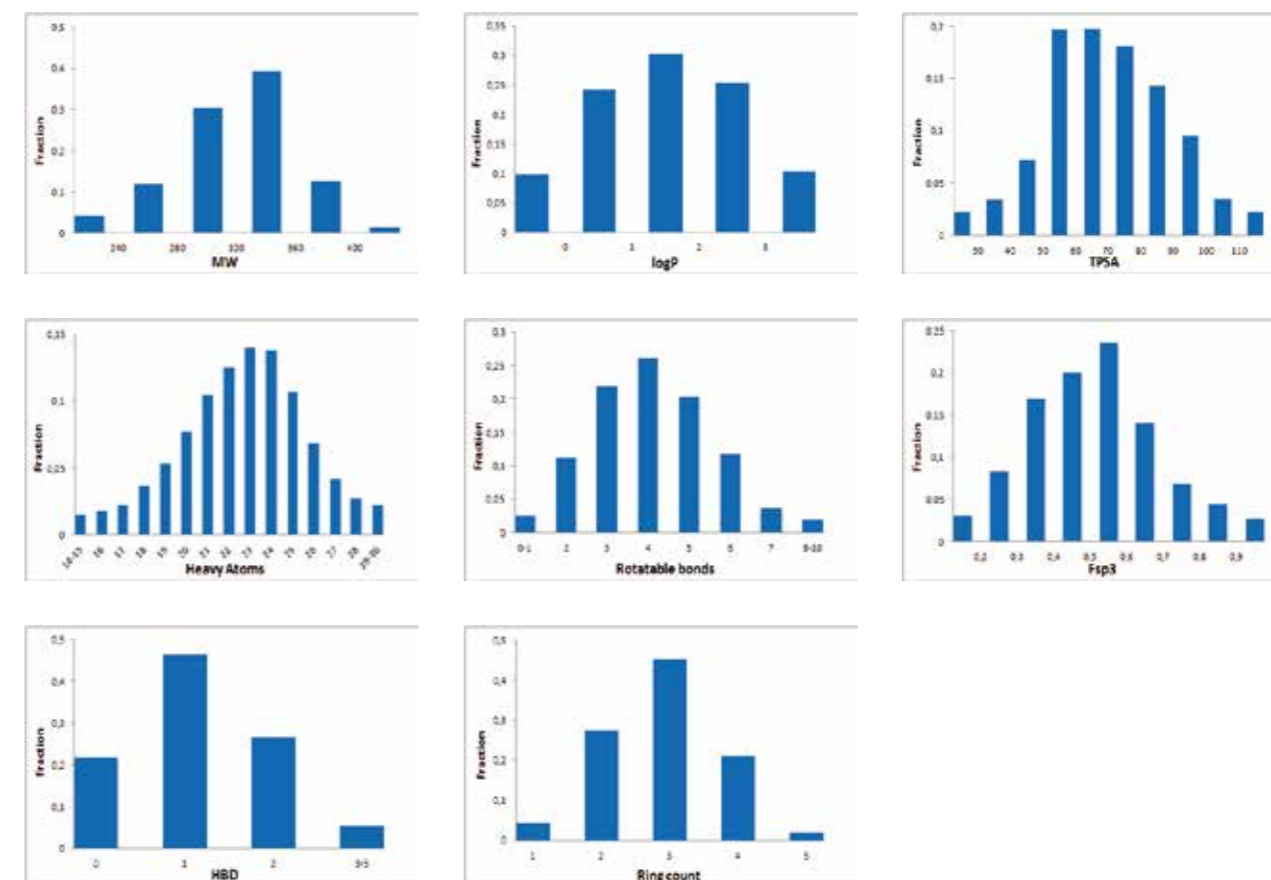


簇内分子示例



PPI-like scaffolds Cluster 4

分子特性



3 Discovery Diversity Set 药物发现多样性集合 | 10,240 compounds

高质量、多样性的最新化合物库

高通量筛选能否为药物发现找到合适的出发点，在很大程度上取决于化合物库的质量。如今的化合物筛选库必须具有一定程度的新颖性，具备类先导化合物的当代特性，并建立在能够提供相关化学实体的“活化学”基础之上。

仅在过去三年中，Enamine 就为其公共目录合成了超过 79 万个筛选化合物。这些物质具有 Enamine 独特分子砌块和骨架的新结构多样性。Enamine 拥有世界上最大的商业筛选集合，仍然是唯一一家每年通过大量新化合物不断充实其集合的化合物库生产商。在两个发现多样性集 (DDS) 的设计中，我们对享有盛誉的化合物质量进行了提炼。发现多样性集合仅基于类先导化合物，包括 Enamine 所有三个筛选集合 (HTS)、高级集合 (Advanced)、精选集合 (Premium) 的代表化合物。

由于骨架的多样性和最新分子砌块的存在，药物发现多样性集合被强烈推荐用于针对新靶标和流行靶标的随机筛选。

从药物发现多样性集中发现的 Hits 有望轻松产生先导化合物。所有已识别的 hits 都可以很容易地使用库存中的类似物进行跟踪或通过我们的 REAL 数据库技术新合成。所有用于先导化合物优化程序的分子砌块都可以从 Enamine 库存中获得。

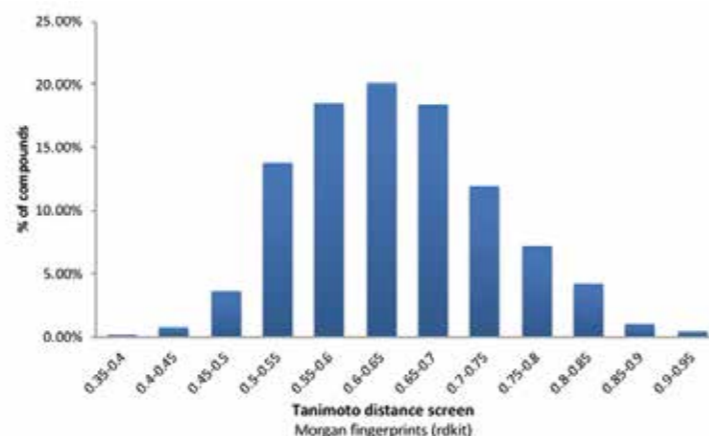
药物发现多样性集 (DDS) 已在 DMSO 中以 10mM 浓度预装，也可提供不同的定制格式快速供应，包括以下最常用的选项：

目录号	化合物数目	规格	储存形式
DDS-10-0-Z-0	10,240 8块板	≤150nL@2mM DMSO溶液	1536孔微孔板, Echo认证 (Labcyte#LP-0400) 实验室可直接使用
DDS-10-10-Y-10	10,240 32块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔声波板 (Labcyte#LP-0200) 第1列和最后1列留空, 每板320个化合物
DDS-10-10-X-10	10,240 128块板	50μL@10mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#650201), 圆 (U) 底 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
DDS-10	10,240	客户定制	任意定制形式

主要特征

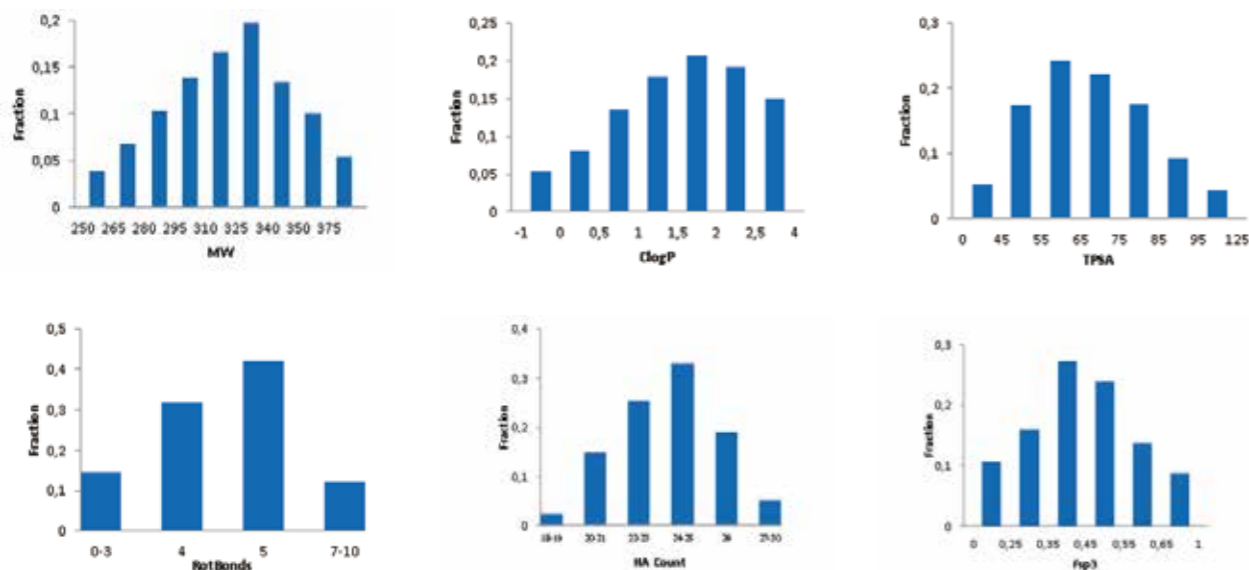
- 新型化合物
- No PAINS, 只有对药物化学友好的化合物
- 快速跟进保障

DDS与市售化合物对比分析



DDS-10中74%的化合物为Enamine所独有

分子特性



4 Covalent Screening Library 共价筛选库 | 11,760 compounds

包含需求量最大的弹头类型的多样化共价库

共价探针在新技术的发现、新蛋白质的研究和成药性的评估中发挥着至关重要的作用。自 2016 年以来, 我们 Enamine 一直致力于共价化合物的合成和新型共价弹头的开发。

Enamine 专注于平行合成方法的拟定, 以合成一系列新的有价值的共价化合物。这些化合物具有良好且不过度反应的弹头。在我们的努力下, 我们生产出了市场上最大的共价化合物集合。我们将最有趣、最受欢迎的共价化合物类别集成一个多样化的化合物库, 旨在代表 Enamine 的共价化合物系列。

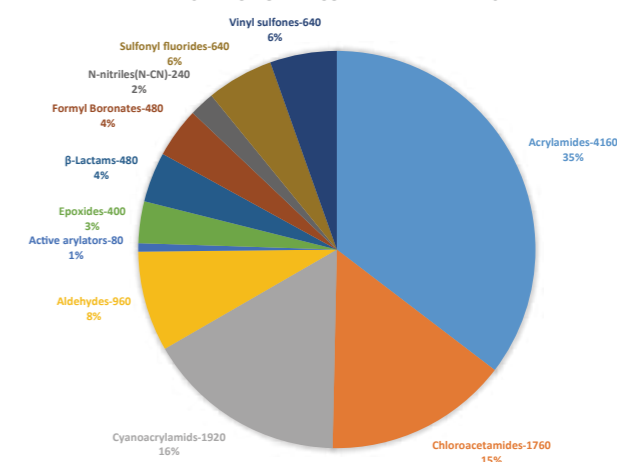
该化合物库以预装板提供, 在 DMSO 中的浓度为 10 mM。每种共价结合分子类型都以不同的板式预装。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
Covalent Screening Library CLS-11760-5-Z-10	11,760 10块板	5μL@10mM DMSO溶液	1536孔板, LDV声波板 (Labcyte#LP-0400) 前4列和后4列留空, 每板1280个化合物
Acrylamides CSAC-4160-20-Y-10	4,160 13块板	20μL@10mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner#765021) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
Cyanacrylamides CSCN-1920-10-Y-10	1,920 6块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔板, echo规格LDV板 (#LP-200) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
Chloroacetamides CSCL-1200-25-Y-10	1,200 4块板	25μL@10mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner#784201) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
Vinyl Sulfones CSVs-640-50-X-10	640 2块板	50μL@10mM DMSO溶液	96孔板, 附二维码微型管排布信息 (#4271) 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
Formyl Boronates FBA-480-15-Y-10	480 2块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔echo规格板 (Labcyte#PP-0200) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
Covalent Screening Library CLS-11760	11,760	客户定制	任意定制形式

主要特征

- 弹头的精心选择: 只选用经过实验确认、充分验证并在大量论文中报道过的弹头。没有反应过度的结合分子。
- 库中的所有化合物都具有一定的化学结构类型, 即 "识别模式", 以避免杂乱的结合。
- 按类别划分化合物, 便于进行反应性分析和残留物筛选工作。

DISTRIBUTION BY COVALENT WARHEADS



5 Phenotypic Screening Library 表型筛选库 | 5,760 compounds

为表型筛选创建的特殊多样性库

表型筛选在药物发现方面的功效已得到证实，并成为寻找新活性物质越来越受欢迎的方法。最近，研究人员得出结论，基于目标的筛选等重点突出的方法很有用，但也可能限制新发现的广度。

在专门设计的化合物库的实施过程中，新的表型筛选技术的发展使这种方法成为再利用、寻找新的作用机制、研究信号通路和发现新的生物靶点的有力工具。要成功开展筛选活动，必须特别注意化学实体的来源及其注释。这就需要获取与化合物相关的更丰富、多样和交叉链接的生物数据。为了满足所有要求，我们设计了一个专门用于表型筛选的特殊化合物库。

该化合物库已经准备好，以各种定制格式提供最方便的访问和快速交付。下表总结了可立即供应的最常用化合物库格式：

目录号	化合物数目	规格	储存形式
PSL-5600-0-Z-2	5,760 5块板	≤300nL@2mM或 10mM DMSO溶液	1536孔板, Echo认证 (Labcyte#LP-0400) 第1-4列和第44-48列留空, 每板1280个化合物
PSL-5760-10-Y-10	5,760 18块板	10μL@10mM DMSO储备溶液	384孔板 (Greiner#781280) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
PSL-5760-50-X-10	5,760 72块板	50μL@10mM DMSO储备溶液	96孔板 (Greiner#650201) 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
PSL-5760	5,760	客户定制	任意定制形式

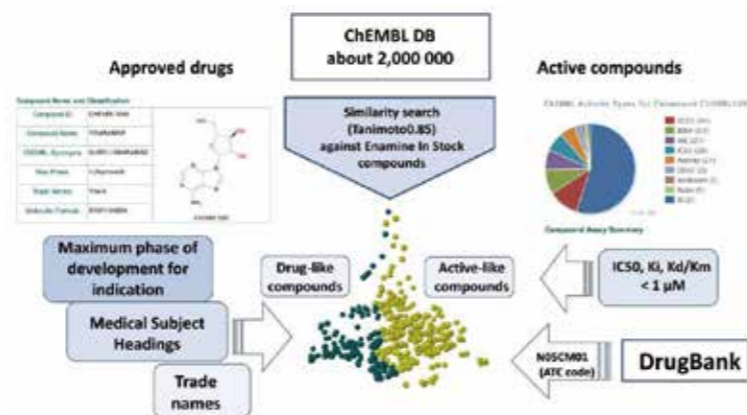
库的设计

为了创建多用途表型库，我们研究了生物活性多样性与小分子结构多样性之间的最佳平衡点。该文库包括 900 多种已获批准的药物和大多数已确定作用机制的类似化合物 (T>85%，线性指纹)。此外，PSL 还富含 2000 多种已注释的强效抑制剂及其生物仿制药，涵盖多种生物靶向。PSL 中的化合物具有细胞渗透性和符合药理学要求的理化特性。

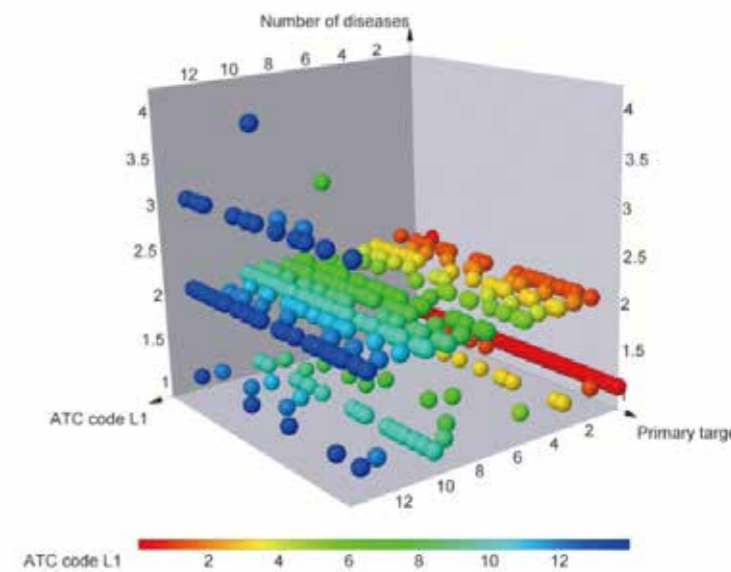
- 从 Enamine 集合 (T>87%，线性指纹) 中发现的已获批准的药物和已确定作用机制的最相似化合物，超过 2,000 个分子。
- 针对不同蛋白质靶点的强效抑制剂或高度相似化合物，约有 5,000 个分子。

辅助生物数据和文献

- 提供方便的访问和分析领域内的信息。
- 涵盖不同方面: 多重药理学、靶向数量和描述。
- 大多数化合物都标明了相关疾病的编号和名称。



下图显示了使用 2D 支持参数 (ClogP、可旋转键的比例、供体 / 受体数量等)、标准化 PMI 向量和最有效靶标类别之间的分布，每种化合物的靶标总数和解剖治疗化学 (ATC) 分类的第一级的化学空间分布。



我们的表型库可用于针对不同蛋白质类别和疾病的筛选，影响邻近组织或单个身体系统。

6 PAINS Library 泛筛选干扰化合物库 | 320 compounds

高频hits的特殊多样性集合

泛检测干扰化合物 (PAINS) 是药物化学家最认可的过滤器。自 2010 年由约翰·贝尔 (John Bell) 首次发表以来，这些过滤器已成为药物发现领域的行业标准。当我们谨慎地从 Enamine 库中剔除所有与 PAINS 相关的化合物时，我们意识到这些化合物在高通量筛选检测设置和验证中非常有用。

库的设计基于已知 PAINS 化合物的亚结构基团。我们使用最初报告的 PAINS 过滤器来识别一组超过 80,000 的库内化合物。使用基于指纹的方法和 Tanimoto 相似性距离计算对这组化合物进行聚类。提取出至少含有 5 种化合物的最多聚类，并从每个聚类中选择一个具有代表性的样本，从而得到一个包含 320 个化合物的化合物库。为方便起见，320 种最多多样化的 PAINS 库以孔板格式提供。示例如下。

主要特征

- 代表最常见的假阳性
- 子结构和骨架多样性
- 所有化合物均适合 DMSO 溶液保存

目录号	化合物数目	规格	储存形式
PAINS-320-10-Y-10	320 1块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔超声波板 (Labcyte#PP-0200) 最后2列留空, 每板320个化合物
PAINS-320-50-Y-10	320 1块板	50μL@10mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner#784201) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
PAINS-320-100-X-10	320 4块板	100μL@10mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#650201) 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
PAINS-320	320	客户定制	任意定制形式

自 2016 年以来, Enamine 每年都会合成超过 15000 种新的共价化合物。我们会根据共价弹头的最新研究趋势, 不断更新化合物库。

Covalent Screening Library

| CSL-11760

共价化合物筛选库 | 11,760 compounds

包含需求量最大的弹头类型的多样化共价库

Coronavirus M^{Pro} covalent Library

| MPC-2640

冠状病毒 M^{Pro} 共价化合物库 | 2,640 compounds

专为发现新的 SARS-CoV-2 和泛冠状病毒抗病毒药物而设计

Cysteine focused covalent fragments

| CYS-3200

半胱氨酸相关共价片段库 | 3,200 compounds

半胱氨酸特异性共价亲电结合分子库

Lysine focused Covalent Fragments

| LYS-1600

赖氨酸相关共价片段库 | 1,600 compounds

赖氨酸特异性结合分子的终极选择

Covalent Enantiomeric Pairs Library

| EPL-960

共价对映体对化合物库 | 960 compounds

共价亲电片段的对映体对

Covalent Serine Hydrolase Library

| CSHL-12160

共价丝氨酸水解酶库 | 12,160 compounds

专为发现最大一类酶的温和亲电抑制剂而设计

Covalent Fragment Library

| CFL-8480

共价片段库 | 8,480 compounds

具有平衡反应性的多种共价弹头

Serine focused covalent fragments

| SER-1600

丝氨酸相关共价片段库 | 1,600 compounds

特别精选的丝氨酸不可逆结合分子

Electrophilic Covalent Probe Library

| ECPL-960

亲电共价探针化合物库 | 960 compounds

通过新型高通量硫醇反应性检测法进行鉴定

Covalent MiniFragments

| CMF-141

共价迷你片段库 | 141 compounds

用于鉴定隐形和异构口袋的共价杂环片段库

1 Covalent Screening Library 共价筛选库 | 11,760 compounds

包含需求量最大的弹头类型的多样化共价库

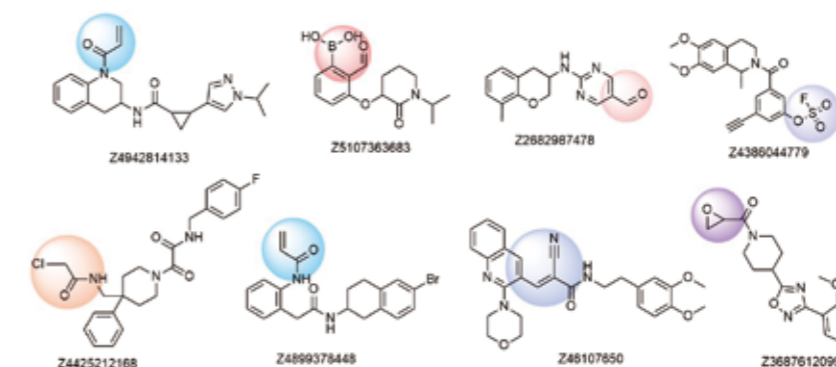
共价探针在新技术的发现、新蛋白质的研究和适成药性的评估中发挥着至关重要的作用。自 2016 年以来, 我们 Enamine 一直致力于共价化合物的合成和新型共价弹头的开发。

Enamine 专注于平行合成方法的拟定, 以合成一系列新的有价值的共价化合物。这些化合物具有良好且不过度反应的弹头。在我们的努力下, 我们生产出了市场上最大的共价化合物集合。我们将最有趣、最受欢迎的共价化合物类别集成为一个多样化的化合物库, 旨在代表 Enamine 的共价化合物系列。

该化合物库以预装板提供, 在 DMSO 中的浓度为 10 mM。每种共价结合分子类型都以不同的板式预装。

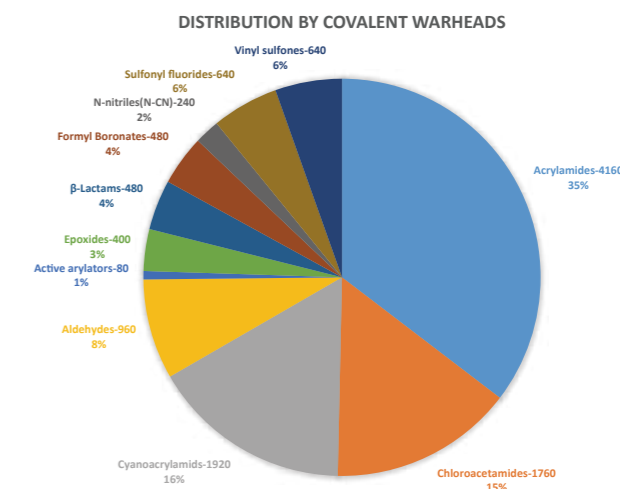
目录号	化合物数目	规格	储存形式
Covalent Screening Library CLS-11760-5-Z-10	11,760 10块板	5μL@10mM DMSO溶液	1536孔板, LDV声波板 (Labcyte#LP-0400) 前4列和后4列留空, 每板1280个化合物
Acrylamides CSAC-4160-20-Y-10	4,160 13块板	20μL@10mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner#765021) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
Cyanoacrylamides CSCN-1920-10-Y-10	1,920 6块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔板, echo规格LDV板 (#LP-200) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
Chloroacetamides CSCL-1200-25-Y-10	1,200 4块板	25μL@10mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner#784201) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
Vinyl Sulfones CSVS-640-50-X-10	640 2块板	50μL@10mM DMSO溶液	96孔板, 附二维码微型管排布信息 (#4271) 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
Formyl Boronates FBA-480-15-Y-10	480 2块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔echo规格板 (Labcyte#PP-0200) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
Covalent Screening Library CLS-11760	11,760	客户定制	任意定制形式

化合物库中的分子示例



主要特征

- 弹头的精心选择: 只选用经过实验确认、充分验证并在大量论文中报道过的弹头。没有反应过度的结合分子。
- 库中的所有化合物都具有一定的化学结构类型, 即 "识别模式", 以避免杂乱的结合。
- 按类别划分化合物, 便于进行反应性分析和残留物筛选工作。



2 Covalent Serine Hydrolase Library 共价丝氨酸水解酶化合物库

| 12,160 compounds

设计用于发现最大酶类的温和亲电抑制剂

丝氨酸水解酶是一类重要的酶，包括脂肪酶、酯酶、硫酯酶、酰胺酶、肽酶和蛋白酶。它们属于自然界中发现的最大、最多样化的酶类之一，占哺乳动物中所有蛋白质的约 1%，在血液凝固、消化、神经系统信号传导、炎症和癌症等病理生理过程中发挥着至关重要的作用。

尽管制药行业避免开发与蛋白质靶点形成共价键的治疗药物，但一些商业化的丝氨酸水解酶抑制剂以及有前途的候选化合物包含与其靶点活性位点中的丝氨酸残基共价相互作用的亲电性化学基团。

温和的亲电化合物库已提前板式分装，可实现最方便和快速的存取。使用我们的丝氨酸水解酶专用库，您将获得多重优势，能够在命中扩展和优化中节省时间和成本：

- 命中确认支持 - QC 检查后提供干燥样品的补充，根据要求进行样品再纯化或再合成。
- 从超过 430 万化合物的干燥库存或 REAL 空间 480 亿按需定制分子中获取类似物。
- 通过我们的 REAL 数据库技术对后续库进行简单、低成本的合成。

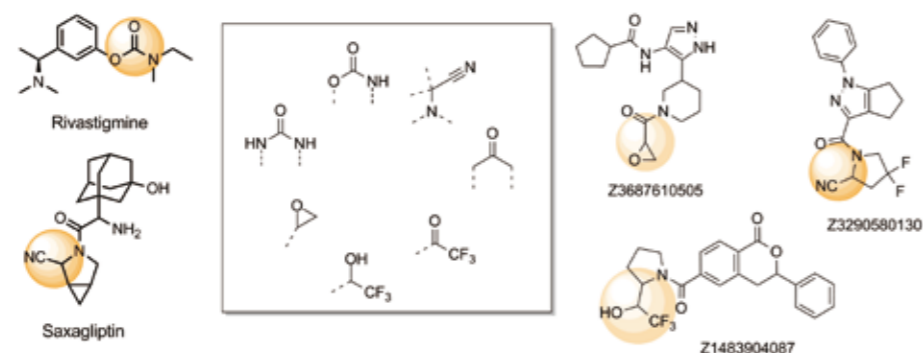
您也可以选择直接在 Enamine 上筛选化合物库。在这种情况下，我们很乐意根据合作范围提供化合物库的费用折扣。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
CSHL-12160-0-Y-2	12,160 38块板	≤300nL@2mM DMSO溶液	384孔板, Echo认证 (Labcyte#LP-0200) 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
CSHL-12160-10-Y-10	12,160 38块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner #781280) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
CSHL-12160-50-X-10	12,160 152块板	50μL@10mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner #650201) 第1列和最后1列留空, 每板80个化合物
CSHL-12160	12,160	客户定制	任意定制形式

库的设计

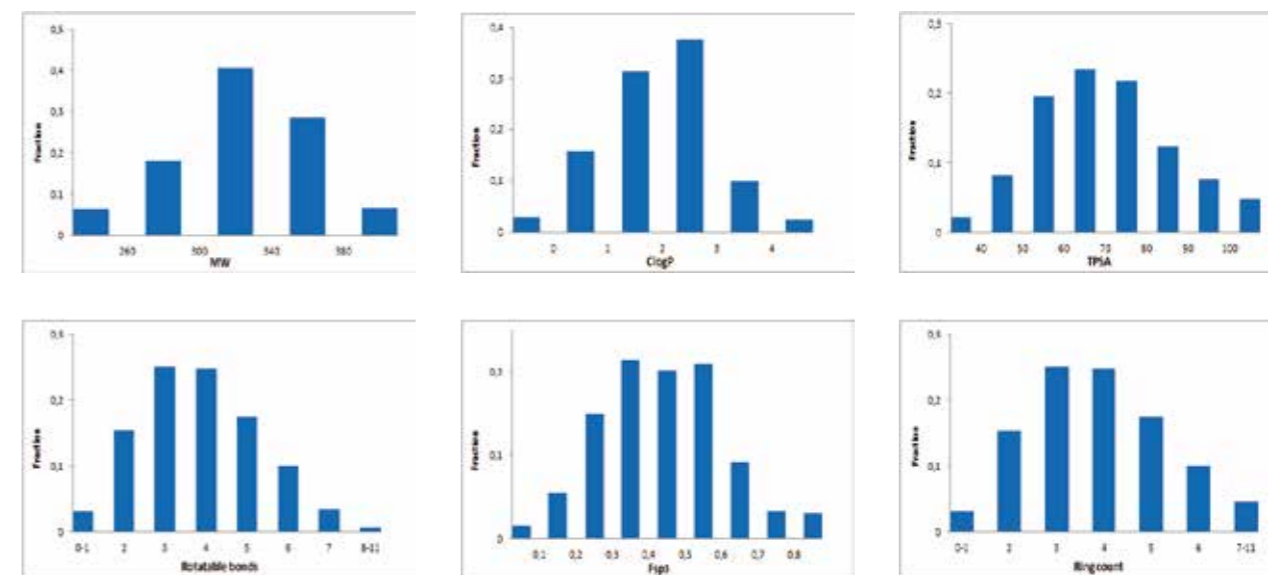
选择的主要标准是化合物中存在亲电基团（氟基、环氧基、羰基等），这些基团可以与目标酶的活性位点中的丝氨酸发生关键相互作用。接下来，我们评估了分子的 3D 形状，并通过高通量对接将它们与多个丝氨酸水解酶的 X 射线数据中获取的活性位点的体积进行比较。排除未适应活性位点的化合物。

商业化丝氨酸水解酶共价抑制剂的代表性实例以及通常与活性位点结合的官能团实例。



此外，我们还应用了几种 MedChem 结构过滤器，以去除不吸引人的基团和普通的化学型，并增加具有最新骨架、富含 sp³ 的框架和拟肽结构基团的化合物，从而丰富了库的多样性。

分子特性



3 Coronavirus M^{pro} covalent Library 冠状病毒 M^{pro} 共价化合物库

| 2,640 compounds

专为发现新的 SARS-CoV-2 和泛冠状病毒抗病毒药物而设计

尽管此前已知 2002 年和 2003 年爆发了冠状病毒疫情，2012 年又有 MERS-CoV 在中亚传播，但目前尚未开发出有效的治疗方法。研发领域缺乏财政支持和关注导致结果不尽人意。由 SARS-CoV-2 引起的新一轮疫情爆发始于 2019 年 12 月，并迅速发展成为全球大流行病，而世界似乎在很大程度上对此毫无准备。过去对 SARS/MERS-CoV 病毒家族的研究尚未产生任何可以迅速发展为上市药物的先导系列。

一场史无前例的生物技术竞赛正在展开，旨在设计出 COVID-19 的治疗方法遏制危机，直到可靠的疫苗问世并被广泛采用。虽然大部分工作集中在药物再利用战略上，但全新药物发现对于实现针对新型 SARS-CoV-2 病毒的足够特异性和疗效至关重要。

为了满足针对 COVID-19 的强效新型抗病毒药物的迫切需求，Enamine 设计并预备了一个可快速交付的小分子化合物库，重点关注 SARS-CoV 最有前景的靶点。该文库体现了 Enamine 在抗病毒化合物设计和合成方面的丰富经验。我们积极参与全球开放科学倡议 COVID Moonshot 项目，提供合成、ADME-Tox 分析、药物化学和物流服务。

冠状病毒库由 7 个子库组成，这些子库也可以单独获取。

目录号	靶标	化合物数目	规格	储存形式
COV-16800-0-Z-10	3CLpro, ACE2, TRPMSS11E 及以下所有	16,800 14块板	≤300nL@10mM DMSO储备溶液	1536孔板 第1-4列和44-48列留空, 每板1280个化合物
COV-16800	3CLpro, ACE2, TRPMSS11E 及以下所有	16,800	客户定制	任意定制形式
MPR-3440-10-Y-10	主要蛋白酶 M ^{pro} , 非共价化合物	3,440 11块板	10μL@10mM DMSO储备溶液	384孔板 (Greiner# 781280) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
MPC-2640-50-X-20	主要蛋白酶 M ^{pro} , 共价化合物	2,640 33块板	50μL@20mM DMSO储备溶液	96孔板 (Greiner# 650201) 第1列和12列留空, 每板80个化合物
TMP-3200-25-Y-10	II型和11e型跨膜丝氨酸蛋白酶 (TMPRSS2)	3,200 10块板	25μL@10mM DMSO储备溶液	384孔板 (Greiner #781280) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
PLP-3200-50-Y-10	类木瓜蛋白酶 (PLpro)	3,200 10块板	50μL@10mM DMSO储备溶液	384孔板 (Greiner #781270) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
RDR-2880-50-X-10	依赖 RNA 的 RNA 聚合酶 (RdRP)	2,800 36块板	50μL@10mM DMSO储备溶液	96孔板 (Greiner #650201) 第1列和12列留空, 每板80个化合物

库的设计

为了设计我们的化合物库, 我们仔细收集了最有前景的 SARS-CoV 蛋白靶点的所有可用结构信息。对蛋白质结构进行了仔细研究, 并创建了对接模型。通过简短的 MD 模拟验证了对接模型, 并通过与已报告活性分子形成复合物的能力进行验证。我们重点关注以下 5 个靶点和已报道具有病毒传播重要性和病毒复制必须性的 SARS-CoV-2 非结构蛋白 (NSP):

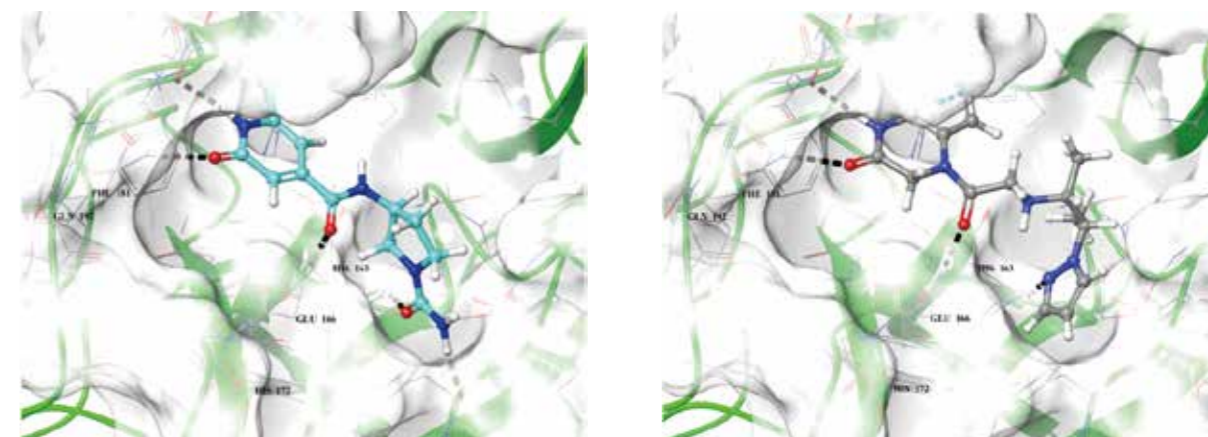
- SARS-CoV-2 主要蛋白酶 M^{pro} (也称为 3CL^{pro})。
- RNA 依赖性 RNA 聚合酶 (RdRp)。
- 木瓜蛋白酶 (PLpro)。
- 血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 受体。
- 类 II 跨膜丝氨酸蛋白酶 (TMPRSS2)。
- 已报道具有 3D 结构的 SARS-CoV-2 非结构蛋白 (NSP)。

对半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶 (M^{pro} 和 TMPRSS2) 进行了共价对接, 以确定有前景的共价结合物, 这些共价结合物可以延长抑制作用。筛选化合物的数据库经过初步过滤, 只包含对每种氨基酸具有选择性的特定弹头的化合物:

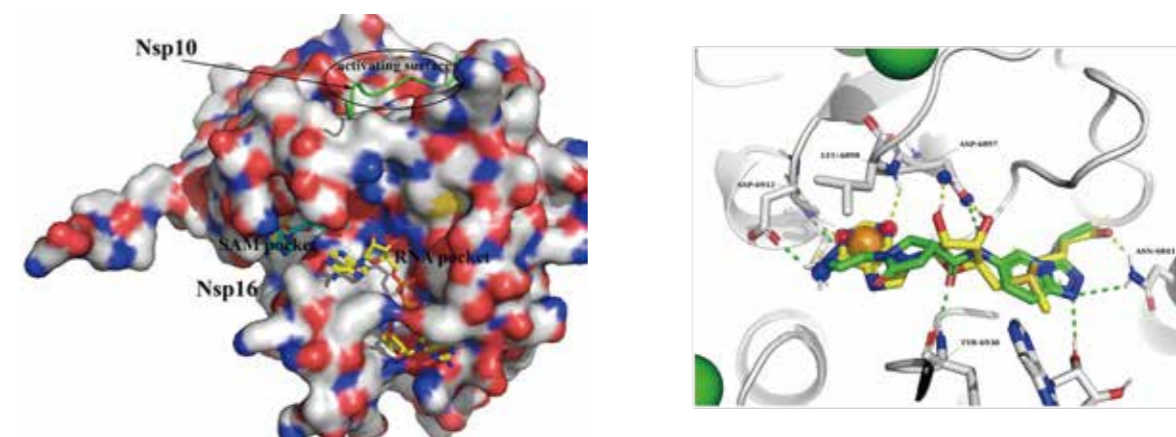
以 M ^{pro} 为重点的共价子库	以 TMPRSS2 为重点的共价子库
2,640 种化合物 (丙烯酸胺类、氯乙酰胺类、乙烯基砜类和β-内酰胺类)	560 种化合物 (磺酰氟类、N-腈类、氯乙酰胺类、环氧化物、硼酸类)

所有其他靶向子库都通过了严格的 MedChem 过滤器, 包括 PAINS 和分子参数限制, 以表示主要的类先导空间。源自我们的化合物库的 hits 可以很容易地通过类似物和生长策略进行跟踪, 以最大限度地提高结构内的 MedChem 可变性。

对接结果示例



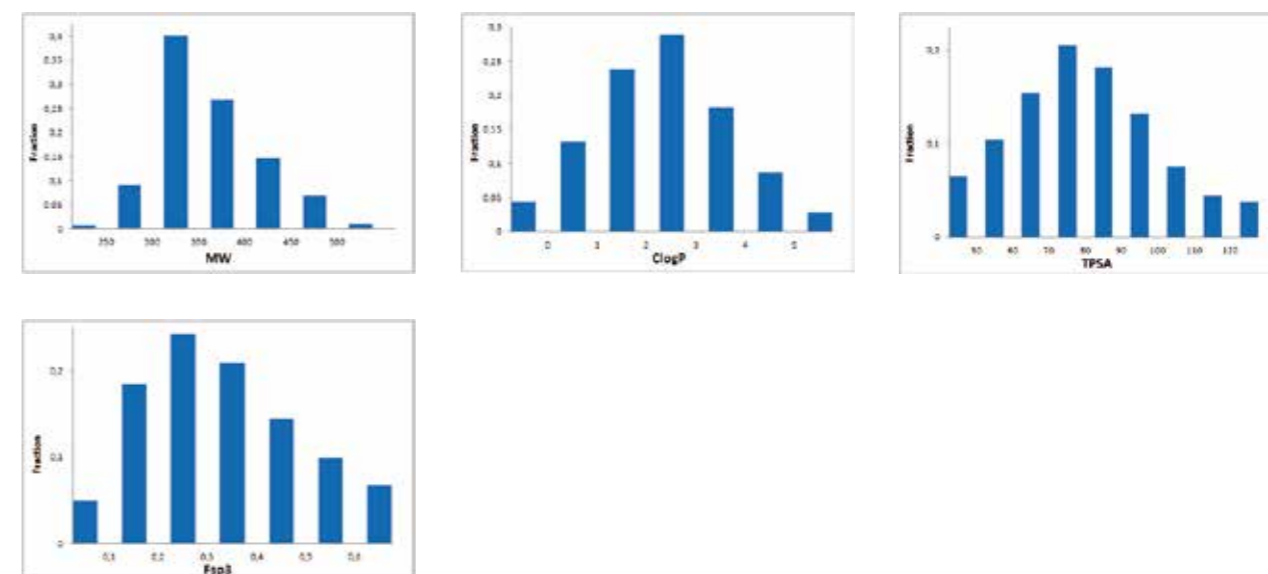
M^{pro} 蛋白酶 Z1609752806 (左侧浅蓝色配体) 和 Z1143050660 (右侧灰色配体) 进行对接计算后, 两个预测命中分子的结合姿态。



SARS-CoV-2 NSP16 蛋白与 NSP10 结合。3 个结合口袋均用于分子对接计算。

NSP16 SAM 结合口袋对接结果示例。灰色为 NSP16, 绿色为对接配体, 黄色为 SAM 分子。

分子特性



4 Covalent Fragment Library 共价片段库 | 8,480 compounds

具有平衡反应性的多种共价弹头

近年来，共价化学探针已成为药物发现中的热点。在蛋白质可药性评估、蛋白质组学和蛋白质功能研究方面的大量成功应用，激发了人们对发现新共价修饰剂的渴望。

我们不断致力于研究平行化学方法和各类新型共价化合物的合成。Enamine 共价集合包含超过 11.7 万种共价化合物，并经常更新新的弹头类型。在稳定性和选择性方面获得的经验和知识被应用于我们新的共价片段库的设计。

更新后的化合物库被设计为代表 Enamine 最新的支架与最有趣的共价锚的结合。精心选择最新的、具有吸引力且高度可操作性的共价官能团，使该化合物库成为最可靠的共价片段来源。

所有化合物在交付前都通过了严格的质量控制，以确保我们化合物库的高质量。

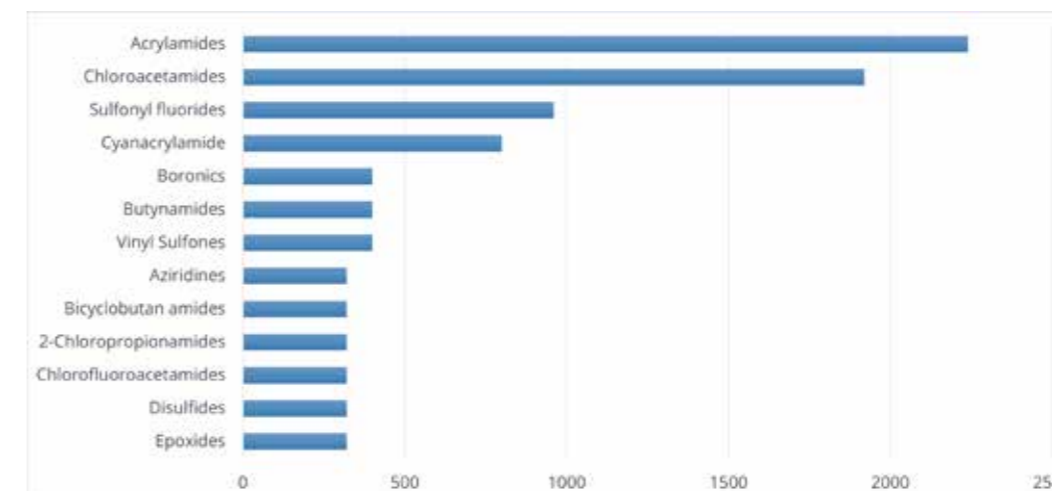
共价片段库以多种格式快速供应，包括以下最受欢迎的选项。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
Covalent Fragment Library CFL-8480-40-Y-20	8,480 27块板	40μL@20mM DMSO溶液	384孔板 (Labcyte#PP-0200) 第1、2和23、24列留空，每板320个化合物
Covalent Fragment Library CFL-8480	8,480	客户定制	任意定制形式
Acrylamide Library ACR-2240-20-Y-100	2,240 7块板	20μL@100mM DMSO溶液	384孔微孔板 (Greiner#781280) 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
Cyanacrylamide Library CACR-800-25-X-100	800 10块板	25μL@100mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#650201) 第1列和第12列留空，每板80个化合物
Chloroacetamide Library CLA-1360-50-X-100	1,360 17块板	50μL@100mM DMSO溶液	96孔板，附二维码微型管排布信息 (#4271) 第1列和第12列留空，每板80个化合物
Butynamide Library BTA-400-100-X-20	400 5块板	100μL@20mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#650201) 第1列和第12列留空，每板80个化合物
Bicyclobutanes Library BCB-320-40-Y-20	320 1块板	40μL@20mM DMSO溶液	384孔Echo规格板 (Labcyte#PP-0200) 第1、2和23、24列留空，每板320个化合物

主要特征

- 精心选择的弹头：只选择经实验证实具有反应性的弹头，不选择过度反应和具有其他反应性功能的弹头。
- 在 DMSO 中稳定，适合多次冻融循环。
- 高级共价结合物：平衡反应性共价结合物，无混杂结合物。
- 根据类别进行分板，可以单独获取。
- 新型化合物采用了知名的 Enamine 分子砌块。

按共价结合物类型划分的化合物库组成



5 Cysteine focused covalent fragments 半胱氨酸相关共价片段库

| 3,200 compounds

半胱氨酸特异性共价亲电结合分子库

近年来，共价化学探针已成为药物发现的重要工具。共价化学探针在蛋白质可药性评估方面的成功应用数量庞大，特别是半胱氨酸残基，这对新型共价修饰剂的发现和合成新带来了希望。

我们采用深入的基于知识的方法来设计和合成我们的半胱氨酸靶向片段库。经验丰富的化学家根据共价弹头的反应性对其进行了谨慎选择，并反映了一小组特定的结构过滤器。然后对结构过滤器筛选出的亲电片段进行分析，以去除任何具有琐碎或不需要的结构特征的分子。最终得到的分子集用 Ro3 标准对 "核心结构" 进行了优化，得到了 3,200 个能够与半胱氨酸残基形成共价键的片段。

从该库获得的 Hits 可以很容易地使用库存中的类似物或通过 REAL 数据库技术合成新化合物。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
CYS-3200-10-Y-100	3,200 10块板	10μL@100mM DMSO溶液	384孔微孔板, Echo认证Labcyte 每板320个化合物
CYS-3200-25-Y-20	3,200 10块板	25μL@20mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner#781280) 第1、2和23、24列留空，每板320个化合物
CYS-3200-50-X-20	3,200 40块板	50μL@20mM DMSO溶液	96孔板，附二维码微型管排布信息，顶部覆盖 sepraseals
CYS-3200	3,200	客户定制	任意定制形式

主要特征

- 仅包含经过充分验证的共价弹头，能够形成易于解释的加合物。
- 包含具有已描述的反应性的片段。
- 源自最新核心分子砌块的有吸引力的骨架。

库设计使用了以下弹头：

- 丙烯酰胺 - 1 200
- 二甲胺官能化丙烯酰胺 - 480
- 氯乙酰胺 - 800 和 2- 氯丙酰胺 - 480
- 丁酰胺类 - 240

6 Serine focused covalent fragments 丝氨酸相关共价片段库

| 1,600 compounds

特别精选的丝氨酸不可逆结合分子

丝氨酸水解酶家族是规模最大、种类最多的蛋白质类别之一，包括蛋白酶、脂肪酶、酯酶、硫酯酶、酰胺酶和肽酶等。所有这些酶通过一个碱激活的丝氨酸残基，在底物中切断酰胺键，并形成共价酰-酶中间体。

不同特异性的共价作用化学探针已越来越多地用于蛋白质组范围的靶标识别和成像，以及在相关酶和同工酶中寻找具有高度特异性的抑制剂。大量已知的共价药物和天然产物证明了这种方法在药物发现方面的有效性。

我们的丝氨酸相关共价片段库以多种预装板格式提供，可实现最方便快捷的交付。所有化合物在格式化前均通过 QC 检查（纯度 90% 以上），以确保化合物库的质量。

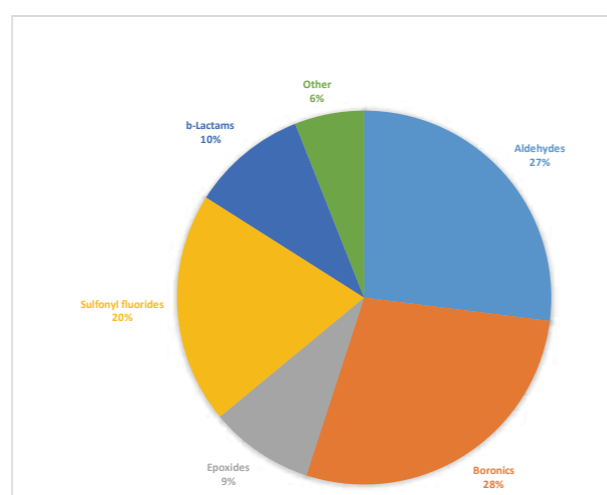
目录号	化合物数目	规格	储存形式
SER-1600-10-Y-100	1,600 5块板	10μL@100mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner#781280) 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
SER-1600-50-Y-100	1,600 5块板	50μL@100mM DMSO溶液	384孔板 (Labcyte#PP-0200) 第1、2和23、24列留空，每板320个化合物
SER-1600-100-X-20	1,600 20块板	100μL@20mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#651201) 第1列和第12列留空，每板80个化合物
SER-1600	1,600	客户定制	任意定制形式

库的设计

Enamine 最近精心设计的平行合成方法使我们能够合成最大规模的共价结合物商业来源。我们专注于合成具有最可靠共价弹头的化合物，并确定其反应性。我们以丝氨酸为重点的化合物库是根据特定基团的组合设计的，这些基团据报道能够与丝氨酸残基形成共价键，并且分子中具有药物样和药物化学友好的核心结构。此外，该库还根据 Ro3 标准进行了筛选，以满足 FBDD 的所有要求。

据报道，下列基团可在蛋白质中与丝氨酸残基形成共价键，这些基团已被用于化合物库的构建：

- 磺酰氟化物、氟磺酸盐和磺酰胺氟化物
- 环氧化物
- β-内酰胺和 β-丙烯内酯
- 硼酸和频哪醇酸盐
- 醛类化合物



从该化合物库获得的 Hits 可以很容易地从超过 4.2 亿储备化合物中进行类似物跟踪，或者在 3 周内通过 REAL 数据库技术合成新化合物。

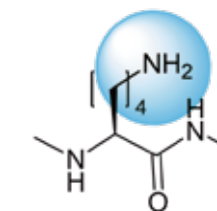
我们为我们所有的化合物库提供命中确认支持，包括干燥样品再供应、QC 检查和 HPLC 再纯化。Hits 只需两周就能重新合成。

7 Lysine focused Covalent Fragments 赖氨酸相关共价片段库

| 1,600 compounds

赖氨酸特异性结合分子的终极选择

直到最近，与修饰半胱氨酸或丝氨酸残基的共价抑制剂相比，靶向赖氨酸侧链的共价抑制剂受到的关注较少。赖氨酸是必需氨基酸之一，既存在于许多酶（例如某些激酶、病毒聚合酶和整合酶、醛酮酶、DOPA 脱羧酶、P-糖蛋白）的表面和活性位点，还可以参与催化反应。此外，赖氨酸残基在许多重要的信号传导和代谢过程中起着关键作用。例如，蛋白质泛素化主要是赖氨酸残基通过底物蛋白质或自身上发生。赖氨酸残基的选择性修饰在活细胞中许多信号过程的研究中变得越来越有吸引力，并可能在新一代药物的发现中发挥关键作用。



以赖氨酸为重点的库在 DMSO 中的装板浓度为 20 mM，可按任何定制格式快速供应。可提供基于 delta MW 的化合物池作为格式选项。请查询基于 MS 的筛查的预期分子量变化列表。

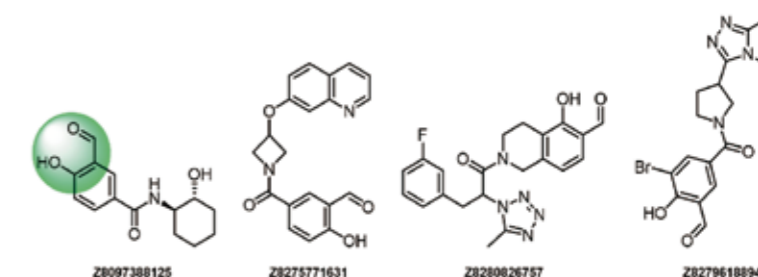
目录号	化合物数目	规格	储存形式
LYS-1600-10-Y-20	1,600 5块板	10μL@20mM DMSO溶液	384孔微孔板 (Labcyte) Echo认证 每板320个化合物
LYS-1600-25-X-20	1,600 20块板	25μL@20mM DMSO溶液	96孔微孔板 (Greiner#6501xx) 每板80个化合物
LYS-1600-50-X-20	1,600 20块板	50μL@20mM DMSO溶液	96孔板，附二维码微型管排布信息，顶部覆盖 sepraseals
LYS-1600	1,600	客户定制	任意定制形式

库中化合物的示例

为了满足人们对赖氨酸特异性共价结合剂日益增长的兴趣和需求，我们合成了几个含有对赖氨酸具有选择性 / 优先性弹头的化合物库。我们更新的库仅包含具有赖氨酸特异性共价弹头的特殊合成化合物。构建化合物库时使用了以下类型的共价结合分子：

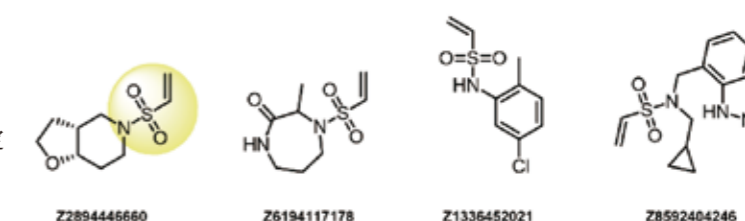
水杨酸

- 赖氨酸特异性，可逆
- 邻羟基可稳定共价加合物
- 低反应性



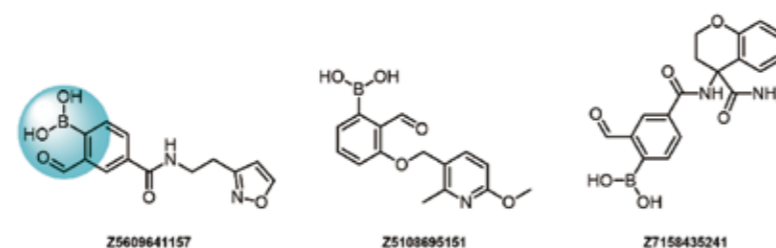
乙烯基磺酰胺类

- 不可逆结合物
- 与半胱氨酸相比，对赖氨酸具有一定的选择性
- 高活性



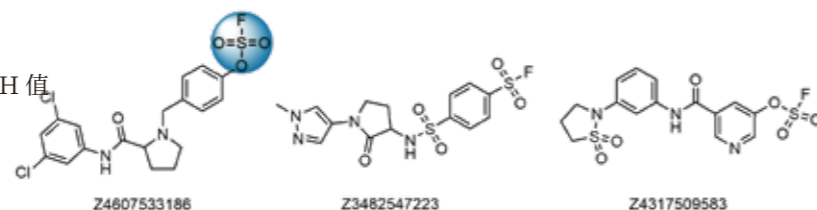
α-甲酰基硼酸

- 可逆且具有赖氨酸特异性
- 位于α位的硼酸残基可显著提高所生成加合物的稳定性



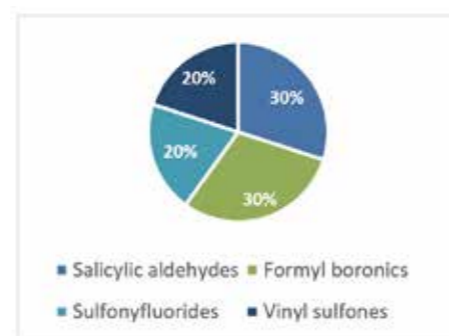
磺酰氟

- 赖氨酸的不可逆结合物，取决于 pH 值
- 反应活性取决于结构
- 选择具有中等反应活性的化合物



按共价弹头分布

该库可直接在 Enamine 的生物实验室进行筛选，该实验室提供多种筛选技术，包括基于 MS 的筛选、动力学和内在反应测量。在这种情况下，我们很乐意根据合作范围为您提供化合物库费用和后续服务的折扣。



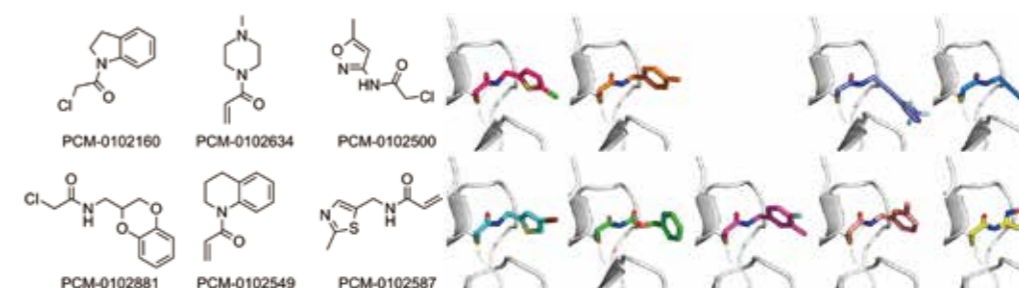
ECPL-960-100-X-20	960 12块板	50μL@20mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#651201) 第1和第12列留空，每板80个化合物
ECPL-960	960	客户定制	任意定制形式

主要特征

- 经过实验证实
- 无过度反应性和多功能的共价结合物
- 基于小集群的初步 SAR 数据
- 化学性质易于进行快速后续研究

为了方便和快速交付，亲电共价探针库提供多种不同的预装板格式，可在一周内交付！该库还经过了在 DMSO 中的稳定性评估，可在溶液中储存至少 2 年。

簇内分子示例



8 Electrophilic Covalent Probe Library 亲电共价探针化合物库 | 960 compounds

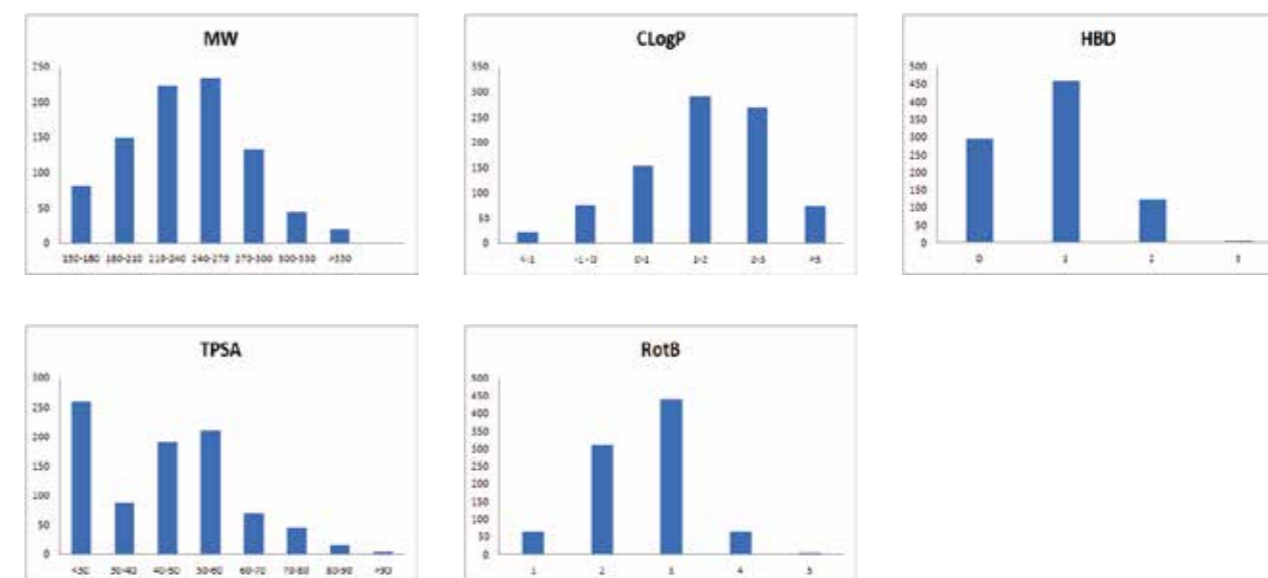
通过新型高通量硫醇反应性测定法进行表征

亲电共价探针库旨在发现含半胱氨酸的蛋白质的新抑制剂。该库由我们在魏兹曼科学研究院 (Weizmann Institute of Science, WIS)、伦敦实验室和 DIAMOND 光源 (Diamond Light Source) XChem 小组的合作者共同开发 (该库详细设计过程可参考官方网站 www.enamine.net 或联系我们获取)。所有片段都进行了硫醇反应性评估，并对 10 种含半胱氨酸的蛋白质进行了筛选。

我们对论文中最初提出的一组分子进行了改进，剔除了在筛选几种蛋白质时发现的杂乱结合物或高反应性的化合物。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
ECPL-960-10-Y-100	960 3块板	10μL@100mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner#781280) 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
ECPL-960-25-Y-20	960 3块板	25μL@20mM DMSO溶液	384孔板 第1、2和23、24列留空，每板320个化合物
ECPL-960-50-Y-20	960 3块板	50μL@20mM DMSO溶液	96孔微孔板 (Greiner#782270) 第1、2、3、4列分别留空，每板320个化合物

分子特性



9 Covalent Enantiomeric Pairs Library 共价对映体对化合物库

| 960 compounds

共价亲电片段的对映体对

在过去几年里，共价化学探针已成为药物发现的重要工具。快速质谱筛选和成像的新技术和新发展为整个蛋白质组的筛选和蛋白质组学发现开辟了新天地。大量成功的应用为发现和合成新的共价探针带来了希望。先前由 Cravatt 研究小组开发的利用完全功能化的对映体探针绘制配体蛋白质组的图谱使得这一领域对进一步的研究特别有吸引力。

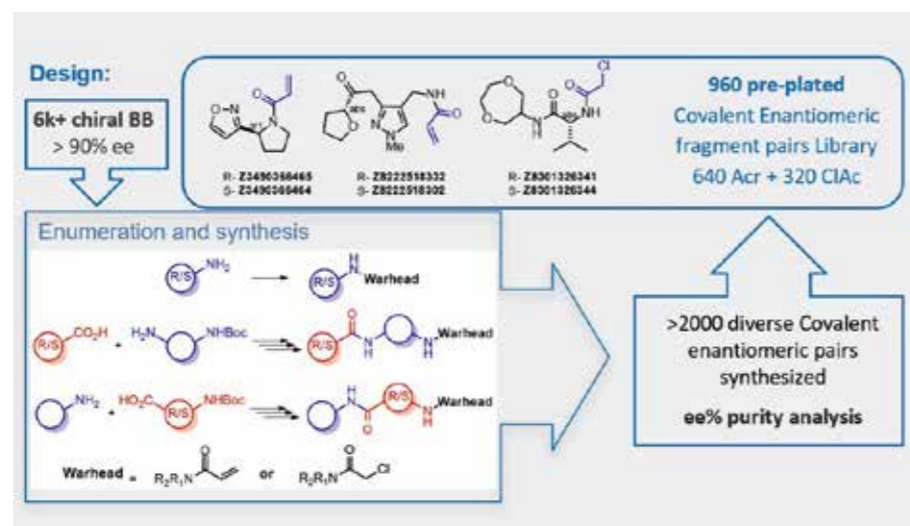
为了支持蛋白质与手性共价小分子立体选择性相互作用的进一步研究，我们设计并专门合成了两组具有最强共价弹头的片段 -- 丙烯酰胺类和氯乙酰胺类。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
EPL-960-10-Y-100	960 3块板	10 μ L@100mM DMSO溶液	384孔板, Echo认证LDV微孔板 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
EPL-960-25-Y-20	960 3块板	25 μ L@20mM DMSO溶液	384孔微孔板 (Greiner bio-one) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
EPL-960-50-X-20	960 12块板	50 μ L@20mM DMSO溶液	96孔板, 二维码微型管 第1列和最后1列留空, 每板80个化合物
EPL-960	960	客户定制	任意定制形式

分析和分类了 6000 多个对映体过量 (ee) 纯度为 90%+ 的手性分子砌块，以进一步合成共价结合分子对。由此合成了 2000 多种最多样化的新型共价修饰剂。通过手性色谱法分析了相应对映体的对映体纯度。通过严格的 QC 和基于多样性和 Ro3 标准选择出的化合物被组装到共价对映体对化合物库中。

主要特征

- 靶标与对映体共价结合分子的立体选择性相互作用提供了配体 - 蛋白质相互作用的证据
- 关于早期命中的“正确”立体化学的信息
- 最常见和经过充分验证的弹头



对映体对片段库的装板浓度为 100 mM，并以不同的格式快速供应。该片段库由两个子库组成，可以单独获取。

10 Covalent MiniFragments 共价迷你片段库 | 141 compounds

用于鉴定隐性和异构口袋的共价杂环片段库

György Keserü教授的研究小组开发的这一独特的小型杂环亲电片段库已被证明能够有效地为不同的蛋白质靶标找到新的微小结合口袋。该片段库结合了 Astex 的迷你片段库在探索结合位点方面全所未有的优势，以及共价结合物的高亲和力和易于检测的优势。它由六元和五元杂环组成，在仅配备一个或两个原子共价弹头的药物中最为丰富。这使得它与那些经常用于共价筛选的、更大的丙烯酰胺和氯乙酰胺相比是独特的，它们可以显著影响活性分子的结合模式。因此，应用尽可能小的共价官能有助于避免混杂，并保持与非共价支架相同的识别模式。

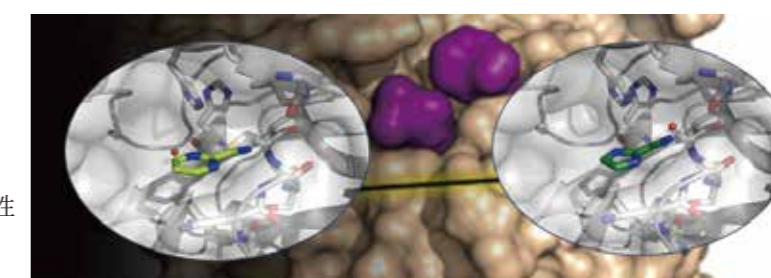
另一方面，亲电试剂优先方法被证明是开发共价药物的有效方法。许多共价探针和候选药物，包括最近的奈玛特韦 (Nirmatrelvir) 和索托拉西布 (Sotorasib) 的例子，都是使用共价筛选技术开发的。

共价迷你片段是一种独特的工具，用于搜索新的结合口袋，细化已发现的 Hits 以及识别生长载体。英国钻石光源 (公司 Diamond LightSource UK) 的 XChem 设备是共价迷你片段库开创性应用的战略合作伙伴。

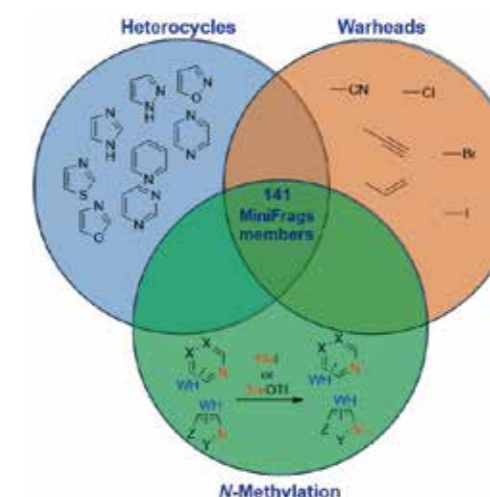
目录号	化合物数目	规格	储存形式
CMF-141-5-Y-500	141 1块板	5 μ L@500mM DMSO溶液	384孔板, 声波LDV板 前2列和后2列分别留空
CMF-141-25-X-100	141 2块板	25 μ L@100mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#650201) 圆(U)底 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
CMF-141	141	客户定制	任意定制形式

主要特征

- 最常见的含氮杂环
- 最小的共价弹头
- 实验表征的稳定性和内在反应性
- 对多个靶标进行评估



共价迷你片段库包含 85 个杂环亲电试剂和 56 个 N-甲基化功能杂环。这两个子集在科学出版物中都有详细描述，现在可以用于您的研究。



已知靶标或其特性时可选择的化合物库：激酶、RNA、GPCR、PPI、CNS 等。即使是较小型的化合物库，也可以发现更多的 hits。

Agro-like Library | AGR-10

农业类化合物库 | 10,240 compounds
用于农业 / 作物科学的化合物库

Allosteric Kinase Library | ALK-4

异位激酶化合物库 | 4,800 compounds
通过对接和可视化评估精心挑选的分子

Antiviral Library | AVR-3200

抗病毒药物化合物库 | 3,200 compounds
专为发现新型类核苷酸抗病毒药物而设计

BACE Library

β -分泌酶 (BACE) 化合物库 | 7,171 compounds
专为发现新型 BACE 抑制剂而设计

Calcium Ion Channel Library | CICL-10560

钙离子通道化合物库 | 10,560 compounds
专为发现新型电压门控钙通道阻滞剂而设计

Coronavirus Library | COV-16800

冠状病毒化合物库 | 16,800 compounds
专为发现新型 SARS-CoV-2 和泛冠状病毒抗病毒药物而设计

Epigenetics Library | EPG-38080

表观遗传学化合物库 | 38,080 compounds
聚焦靶向多个表观遗传靶点的化合物库

Glycomimetic Library | GML-2470

拟糖化合物库 | 2,470 compounds
专门合成的一组能够模拟糖苷及其与蛋白质相互作用的化合物库 专为发现新型 GPCR 配体而设计

Hinge Binders Library | HBL-24

铰链结合分子化合物库 | 24,000 compounds
专为发现新型激酶 ATP 口袋结合分子而设计

Allosteric GPCR Library | AGR-14

异位 GPCR 化合物库 | 14,400 compounds
专为发现新型异位配体而设计

Antibacterial Library | ABAC-32

抗菌药物化合物库 | 32,000 compounds
专为发现新型抗菌药物而设计

Aquaporins Library

水通道蛋白化合物库 | 1,348 compounds
专为发现新型水通道调节剂而设计

Bromodomain Library | BRD-15

溴结构域化合物库 | 15,360 compounds
针对溴结构域的特选分子

CNS Library | CNS-47

中枢神经系统化合物库 | 47,360 compounds
中枢神经系统 MPO 得分较高的新型小分子化合物库

DNA Library | DNA-5760

DNA 化合物库 | 5,760 compounds
专为鉴定针对 DNA 稳定性所必需的蛋白质的新活性物质而设计

Estrogen Receptor Library | ERL-8320

雌激素受体化合物库 | 8,320 compounds
旨在有效靶向受体并阻断雌激素释放

GPCR Library | GPR-54

GPCR 化合物库 | 54,080 compounds

IDO Targeted Library | IDO-1003

IDO 靶向化合物库 | 1,003 compounds
通过结构和配体方法的结合而设计的 IDO 聚焦化合物库

Immuno-Oncology Library

免疫肿瘤学化合物库 | 52,927 compounds
专为在免疫肿瘤治疗领域发现新型 hits 而设计

JAK/STAT pathway modulators

JAK/STAT 通路调节剂 | 1,392 compounds
专为高效寻找针对包括 RA 在内的多种免疫疾病的 hit 而设计

Kynurenine Pathway Library | KYN-13

Kynurenine 通路化合物库 | 13,120 compounds
专为发现新型代谢紊乱调节剂而设计

Lipoxygenase Library

脂氧合酶化合物库 | 1,388 compounds
利用分子对接和二维相似性搜索设计的一组
脂氧合酶 (LOXs) 抑制剂

Nucleoside Mimetics | NML-320

核苷模拟物 | 320 compounds
专门合成的小型化合物库

Protein-Protein Interaction Library | PPI-40

蛋白质 - 蛋白质相互作用化合物库 | 40,640 compounds
专为发现新型 PPI 抑制剂而设计

Serine Hydrolase Library | CSHL-12160

丝氨酸水解酶化合物库 | 12,160 compounds
专为发现最大酶类的温和亲电抑制剂而设计

Tubulin Library | TBL-3200

微管蛋白化合物库 | 3,200 compounds
潜在微管蛋白配体库

Ion Channel Library | ICL-36

离子通道化合物库 | 36,800 compounds
用于发现新型离子通道配体

Kinase Library | KNS-64960

激酶化合物库 | 64,960 compounds
专为发现新型蛋白激酶抑制剂而设计

Lipid GPCR Library | LGR-5

脂质 GPCR 化合物库 | 5,440 compounds
Enamine GPCR 化合物库的子化合物库
专为发现新型脂质 GPCR 配体而设计

Molecular Chaperones Library | MCL-2

分子伴侣化合物库 | 2,468 compounds
一组以分子伴侣为靶标的化合物

Protein Mimetics Library | PML-8960

蛋白拟态化合物库 | 8,960 compounds
能够模拟常见蛋白质结构的精选分子

RNA Library | RNA-15520

RNA 化合物库 | 15,520 compounds
能与 RNA 结合的化合物库

Sodium Ion Channel Library | SICL-5440

钠离子通道化合物库 | 5,440 compounds
专为发现新型 Nav1.7 通道阻断剂而设计



1 Agro-like Library 农业类化合物库 | 10,240 compounds

用于农业/作物科学的化合物库

目录号	化合物数目	规格	储存形式
AGR-10-Y-0	10,240 32块板	适用于 1 次试验的任何规格	384孔微孔板 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
AGR-10-Z-5	10,240 8块板	5μL@10mM DMSO溶液	384孔微孔板, Echo认证 前4列和后4列分别留空, 每板 1280 个化合物
AGR-10-Y-50	10,240 32块板	50μL@10mM DMSO溶液	384孔微孔板 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
AGR-10	10,240	客户定制	任意定制形式

结构参数

我们已经确定了几种在农业化学品中丰富的基团 / 片段 / 官能团。我们用以下标准来选择化合物:

- 含有 4 个或更多卤素原子 (主要是氯和氟);
- 含有硫的脂肪 / 芳香环;
- 含有极性, 富含杂原子的功能团 (例如二酰胺, N-酰基脲等);
- 含有噁唑 / 噁唑啉环; • 含有环丙烷;
- 含有含氧的脂肪环。

结构包含

- 酸性基团 (例如羧酸, 酰基磺酰胺等);
- 富含 Fsp³ 的分子;
- 不寻常 / 独特的化学类型 / 骨架 / 环状结构组合

结构排除

- 在农业化学品中, 出现频率较低的无醇类、一级胺和二级胺;
- 无反应性 / 毒性团 (内部药物化学过滤器)。同时, 一些含有活性卤素的化合物 (例如 2- 氯吡啶) 被保留在化合物库中;
- “琐碎”的骨架和化学类型。

多样性

使用内部多样性过滤器选择最多样化的化合物 (多样性系数: 0.86409)。

2 Allosteric GPCR Library 异位 GPCR 化合物库 | 14,400 compounds

专为发现新型异位配体而设计

尽管用正交选择性候选药物调节 GPCR 的成功案例不胜枚举, 但在许多情况下, 异位 GPCR 配体对这些生物靶点更为有效。小分子对 GPCR 的异位调控可以促使受体发生构象变化, 这种变化通常不会产生明显效应, 但在正位内源性配体存在的情况下, 会对信号传到途径产生强烈影响。另一方面, 由顽固刺激引发的 GPCR 可通过异位调控进行调节, 从而为这些目前尚无法攻克的靶点开辟了新的机遇。两种已应用于临床的 GPCR 异位调节剂 (Cinacalcet 和 Maraviroc) 充分证明了这一领域的研究前景。与大多数正位配体相比, 这些配体的另一个优点是分子量相对较低, 因此口服生物利用度更高。此外, 与靶向保守结合位点的药物相比, 异位位点通常不太保守, 能够开发具有更高亚型选择性的活性物质。

Enamine 的异位 GPCR 化合物库是异位 GPCR 调节剂药物发现领域的有用起点。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
AGR-14-Y-0	14,400 157块板	适用于 1 次试验的任何规格	384孔微孔板 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
AGR-14-Z-5	14,400 40块板	5μL@10mM DMSO溶液	1536孔微孔板, Echo认证 前4列和后4列分别留空, 每板 1280 个化合物
AGR-14-Y-50	14,400 157块板	50μL@10mM DMSO溶液	384孔微孔板 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
AGR-14	14,400	客户定制	任意定制形式

库的设计

在化合物库的设计中使用了基于配体和基于结构的方法。基于配体的方法依赖于使用具有高活性值的已知配体的参考集进行三维药效团搜索 (来自 ChEMBL 和 BindingDB 的 200 多个化合物)。主要关注于已在药物发现中得到确认的 B 类 GPCR 的异位调节剂。使用参考化合物集创建了两个药效团模型, 并使用活性和非活性配体的训练集进行验证 (图 1)。最终, 从 Enamine MedChem 集 (71 万个小分子) 中筛选出 6,200 个小分子, 将其纳入基于药效团的异位 GPCR 子集。

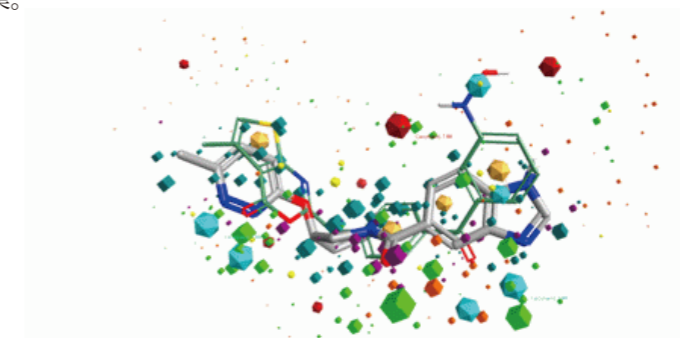


图 1. 参考活性化合物 (绿色) 和库中的 hit 化合物 (灰色) 的药效团叠加。

基于结构的方法应用于人类胰高血糖素受体 (GCGR) 和人类促肾上腺皮质激素释放因子 1 受体 (CRF1R)。对 5EE7 和 4K5Y PDB 条目中记录的相应蛋白质结构进行了优化, 并使用 Glide (Schrödinger 软件) 进行对接计算。与共晶配体相比, 至少有 50% 的评分效力的化合物被选为命中物, 并包含在目标集中: h-GCGR 集合——200 个化合物; h-CRF1R 集合: 7,200 个化合物 (图 2 和图 3)。

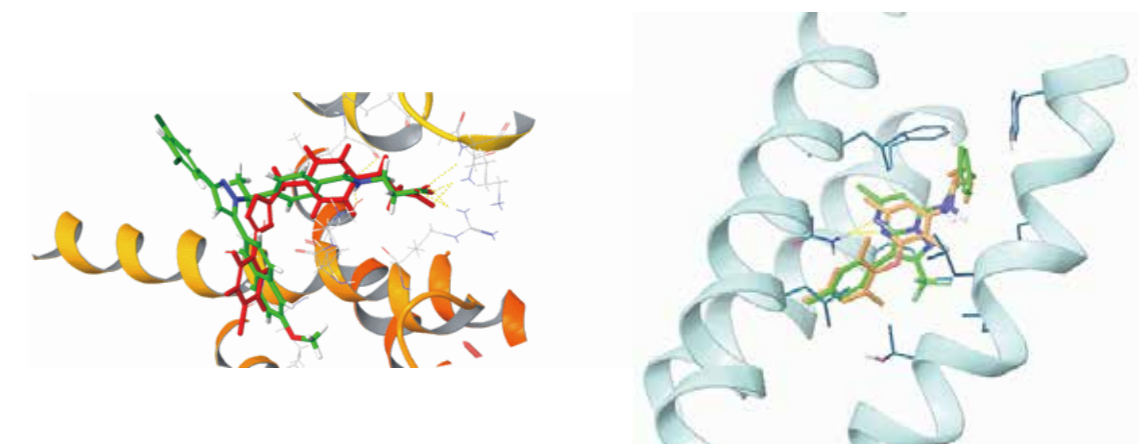


图 2. 从对接和人类胰高血糖素受体共结晶配体 (绿色) 获得的一个 hit (红色) 的结合模式。

图 3. 将 CRF1R 异位位点与 Enamine MedChem 筛选化合物 (绿色) 和共结晶配体 CP-376395 (橙色) 对接后获得的命中化合物叠加。

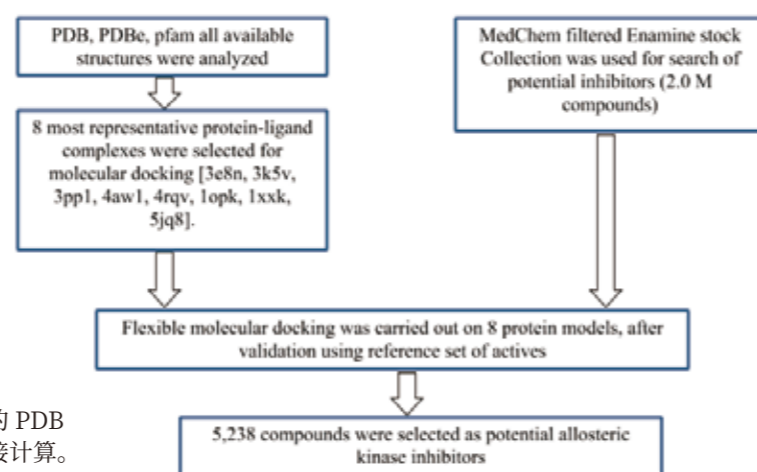
3 Allosteric Kinase Library 异位激酶化合物库 | 4,800 compounds

通过对接和可视化评估精心挑选的分子

有效的激酶抑制剂的开发一直是药物研发中的长期挑战。通过对激酶抑制剂进行结构和机制的表征，可以提供通过靶向与 ATP 结合口袋相邻或不相邻的结合口袋来开发特异性激酶抑制剂的新策略。

异构激酶抑制是目前最有前景、最敏感的激酶活性失活机制之一。迄今为止，已经确定了四种可能的异位激酶口袋类型：

1. 肌醇化袋；
2. 占据与 ATP 位点相邻的部分结合口袋的抑制剂结合模式；
3. PIF 口袋（调节位点的靶点）；
4. I^{1/2} 型的相对异位激酶调节剂。



分析了所有可用的具有激酶异位抑制剂的 PDB 结构。最具代表性的结构被用于分子对接计算。化合物库设计的一般算法如右图所示：

目录号	化合物数目	规格	储存形式
ALK-4-Y-0	4,800 15块板	150nL@2mM DMSO溶液	384孔微孔板 前2列和后2列分别留空,每板320个化合物
AGR-14-Z-5	4,800 4块板	5μL@10mM DMSO溶液	1536孔微孔板, Echo认证 前4列和后4列分别留空, 每板 1280 个化合物
ALK-4-Y-25	4,800 15块板	25μL@10mM DMSO溶液	384孔微孔板 前2列和后2列分别留空,每板320个化合物
ALK-4	4,800	客户定制	任意定制形式

库中化合物的示例

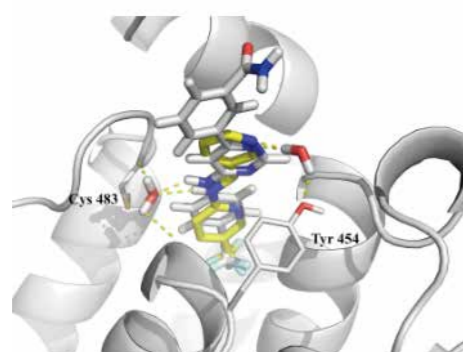


图 1. 分子对接结果进入肌醇化袋 (4aw1 PDB entry) 的示例。原生配体以灰色条表示，对接配体以黄色表示。

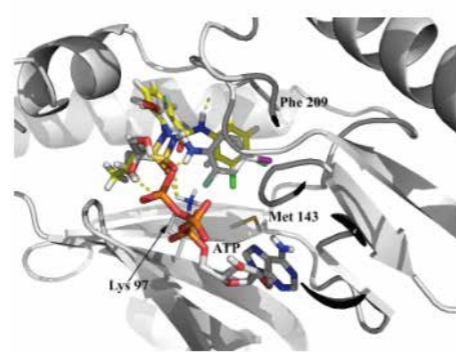


图 2. 分子对接到 ATP 激酶子袋的示例 (3e8n PDB entry)。利用 CoA 特征进行了对接计算。

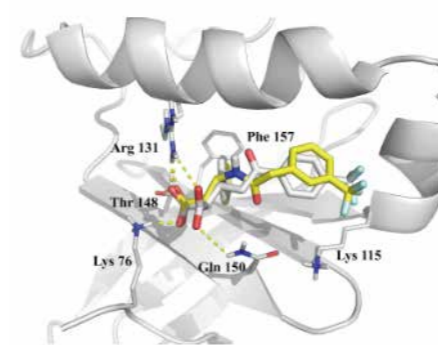


图 3. 分子对接到 PIF 口袋的示例 (4aw1 PDB entry)。

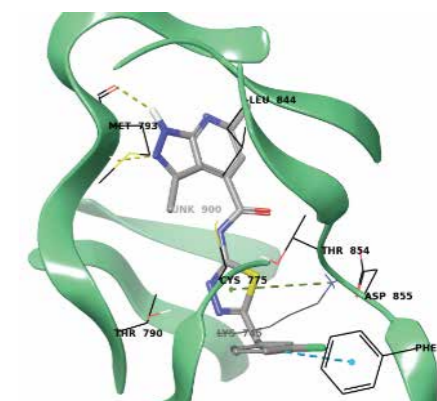


图 4. 分子对接到 PIF I^{1/2} 结合位点 (4aw1) 的示例。Hit 结合模式。

4 Antibacterial Library 抗菌药物化合物库 | 32,000 compounds

专为发现新型抗菌药物而设计

尽管在抗菌领域开展了广泛的研究，但寻找新的有效、安全的治疗方法仍然是当今药物研发中重要的任务。在过去的几十年中，许多对抗菌药物的研究导致了分子参数和结构特征方面的特殊规律的系统研究涌现。与一般药物相比，具有抗菌活性的分子通常比一般药物更大、更具极性。我们精心收集和分析了现有活性药物的数据，用于构建我们新的抗菌化合物库。

为了从这一领域的高通量筛选 (HTS) 中获得良好的结果，我们设计了一个专用化合物库，以确保获得高质量的衍生 hits 和易于跟踪的后续化学反应。从我们的化合物库中发现的 hits 可以轻松通过 REAL 数据库技术跟进库存类似物或进行类似物的合成，合成成功率高达 80%。使用我们的筛选库，您可以在 hit 追踪上节省时间和成本：

- Hit 确认支持——进行 QC 检查，提供干粉和新鲜溶液的再供应，如有需要，提供 HPLC 再纯化样品和手性分离。
- 从超过 30 万种库存中的分子砌块快速且经济高效地合成类似物。
- 计算和医药化学支持，配备现场的 ADME/T 评估平台。

您还可以选择直接在 Enamine 筛选库。我们很乐意根据合作范围为您提供化合物库费用的折扣。

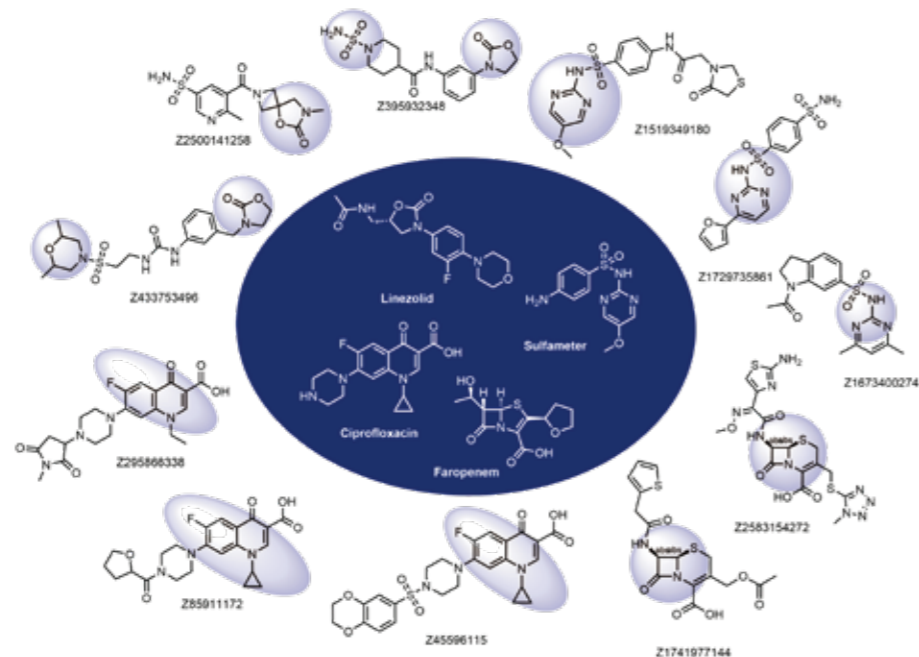
抗菌药物化合物库和革兰氏阴性库子库现在可按以下最常用的预装板格式提供。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
ABAC-32-0-Z-10	32,000 25块板	≤150nL@10mM DMSO溶液	1536孔echo规格微孔板 前4列和后4列分别留空, 每板 1280 个化合物
ABAC-32-10-Y-10	32,000 100块板	≤10μL@10mM DMSO溶液	384孔echo规格LDV板 第1、2和23、24列留空, 每板 320个化合物
GNB-6400-50-X-10	6,400 80块板	50μL@10mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner bio-one) 第1列和第12列留空
ABAC-32	32,000	客户定制	任意定制形式

库的设计

我们的抗菌化合物库主要采用基于知识的方法构建。严格细化正确的分子参数配置是化合物库设计首要且基础的阶段。然后，使用亚结构和基于形状的选择来筛选具有特权核心、基团和天然产物样式骨架的分子，众所周知，这类分子对抗菌活性至关重要。

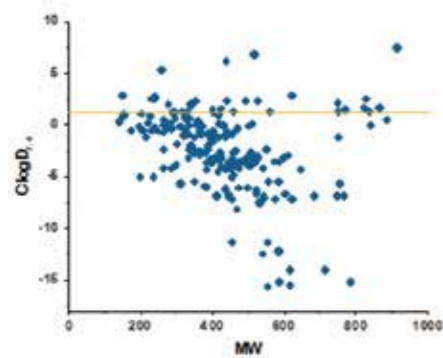
用于选择的结构片段包括 beta-lactams (β-内酰胺类), oxazolidinones (恶唑烷酮类), quinolones (喹诺酮类), nitroimidazoles (硝基咪唑类), sulfa drugs (磺胺类药物) 等。下面描述了库中带有参考抗菌药物的分子示例:



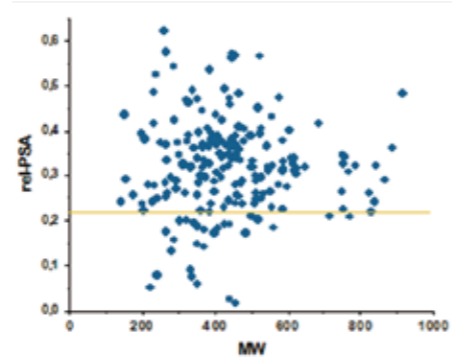
抗菌药物具有独特的性质空间，与其他治疗领域的药物相比有明显不同。人们早已认识到这一事实，而一般规则，如 Lipinski 的五法则，并不适用于这些化合物。抗菌药物与其他药物之间的主要区别在于分子量 (MW) 和亲脂性 (ClogD_{7.4}, ClogP, 氢供体和受体的数量以及相对 PSA)。

该化合物库完美匹配了已知抗生素的理化性质分布，从而提高了在靶向和细胞检测中 hit 的发现率。我们特别关注革兰氏阴性病原体的细胞穿透问题，在这些病原体中，只有分子量分布非常狭窄、且具有亲脂性和极性面积的化合物才能有效发挥作用。

对抗革兰氏阴性菌的活性物质必须克服进一步的功能障碍，即穿透外层脂质膜和规避外排泵。为了应对这一挑战，我们应用了最近开发的积累规律，也称为“eNTRY 规律”。根据这些规律，化合物应具有可离子化的氮 (伯胺是最佳选择)，低三维性 (如“球形度”参数所描述)，以及不超过 5 个旋转键。我们抗菌化合物库中大约 20% 的化合物成功符合这些 eNTRY 规律。这些参数利用 <http://www.entry-way.org/> 上的资源计算得出的。该资源来自 Richter, Drown, Riley, Garcia, Shirai, Svec, Hergenrother. Nature 545, 299-304 (2017)。

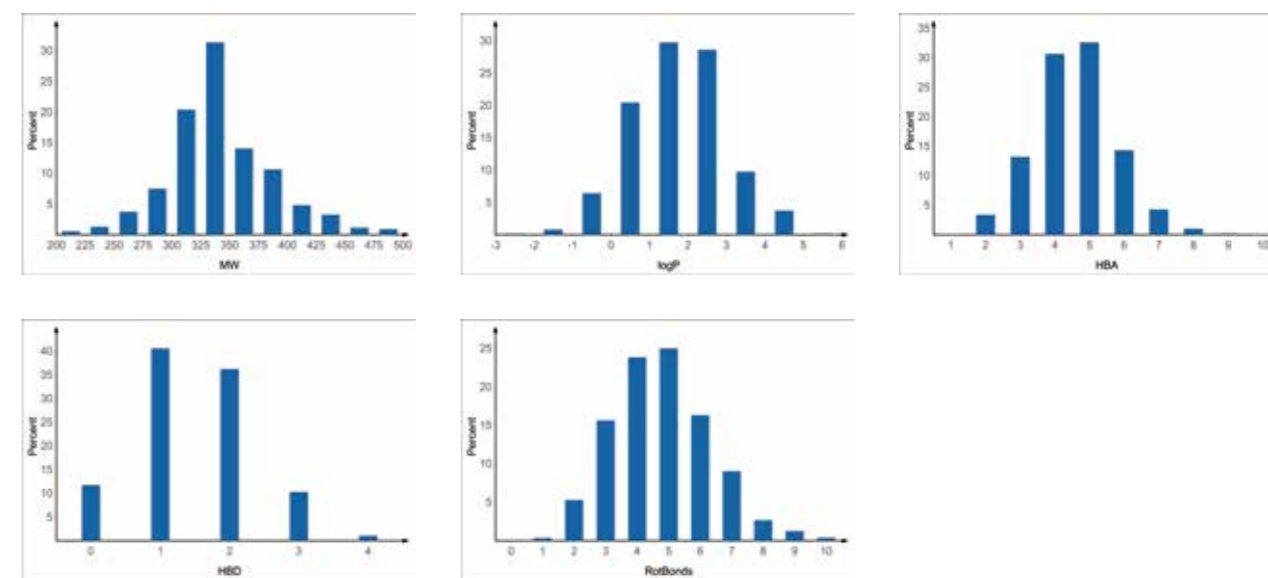


主要类别抗菌化合物的 ClogD_{7.4} 值与 MW 的关系图



主要抗菌类别的相对 PSA 与 MW 的关系

分子特性



5 Antiviral Library 抗病毒药物化合物库 | 3,200 compounds

专为发现新型类核苷酸抗病毒药物而设计

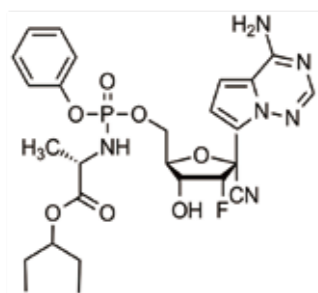
尽管过去几十年在医学领域取得了重大成功，但开发有效的新型抗病毒药物和疫苗仍然是现代药物发现的一项艰巨任务。病毒共享宿主细胞的大部分新陈代谢过程，因此难以寻找具有选择性的抗病毒药物。然而，有些酶只存在于病毒中，这些是抗病毒药物的潜在和有吸引力的靶向。

例如，有几种关键的酶参与了 DNA- 和 RNA- 聚合酶等核酸的过程。此外，逆转录酶作为抗病毒靶点具有很高的潜力。先前获批的抗 HCV 药物 Sofosbuvir 的成功证明了小分子的效力以及病毒 RNA- 聚合酶作为药物靶点的重要作用。Gilead 推出的一系列具有类核苷骨架的新候选药物在治疗严重病毒感染 (如最近出现的冠状病毒、埃博拉病毒和呼吸道合胞病毒) 方面显示出令人鼓舞的效果。

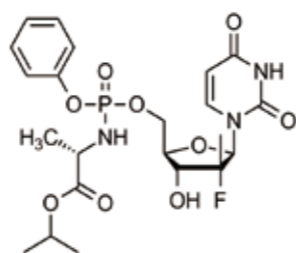
为了满足对新型抗病毒药物日益增长的需求，Enamine 设计了核苷类小分子化合物库，其中包含最近合成的一系列核苷类化合物。精心挑选的 3200 种化合物已预装板，以各种定制形式提供最方便地访问和及时交付。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
AVR-3200-Y-0	32,00 9块板	≤300nL@2mM DMSO溶液	384孔板, Echo认证 第1、2和23、24列留空, 每板 320 个化合物
AVR-3200-Y-10	32,00 9块板	10μL@10mM DMSO储备溶液	384孔板 (Greiner#781280) 前2列和后2列分别留空, 每板 320个化合物
AVR-3200-X-50	32,00 40块板	50μL@10mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#650201), 圆 (U) 底 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
AVR-3200	3,200	客户定制	任意定制形式

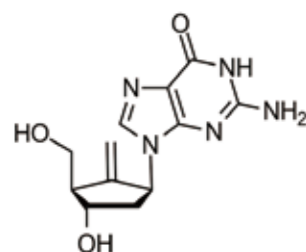
核苷酸模拟物作为抗病毒药物的实例



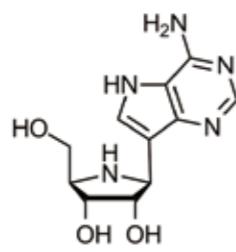
瑞德西韦 (Remdesivir)
埃博拉病毒、Junin 病毒和 MERS 病毒
针对冠状病毒的研究, 2019-nCoV



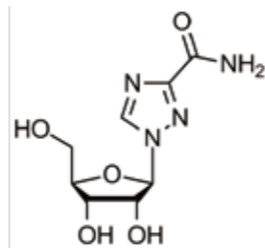
索非布韦 (Sofosbuvir)
丙型肝炎



恩替卡韦 (Entecavir)
乙型肝炎病毒



加利司韦 (Galidesivir)
埃博拉病毒和马尔堡病毒



利巴韦林 (Ribavirin)
RSV 感染, 出血热

库的设计

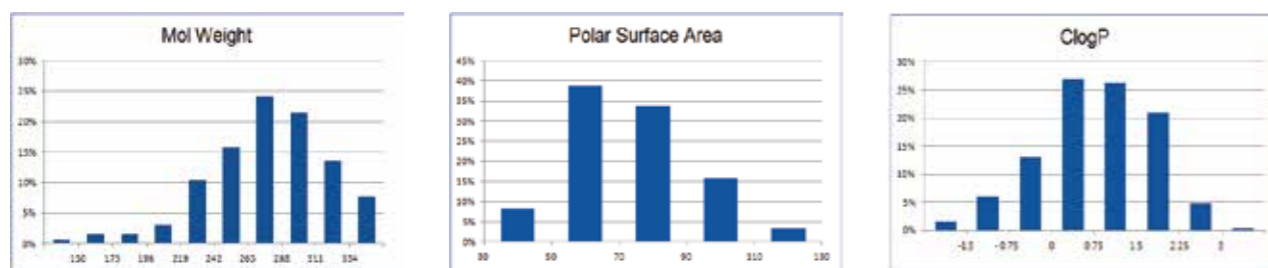
通过分析已知抑制剂的结构, 我们发现其中大多数是 AVR-3200 侧模拟物, 它们不能通过活性位点中的病毒酶与核苷区分开来。

因此, 考虑到核苷的药效团和拓扑结构以及已报道的核苷类抗病毒药物, 我们从筛选集合中精心挑选了一组核苷模拟物。这组化合物含有类天然基团和作为核苷生物电子等排体的多种杂环。此外, 我们还特别强调了具有多个氢键供体的化合物, 这些化合物可能与蛋白质核苷结合位点形成与天然核苷类似的相互作用。

化合物库分子特性

所选择的化合物具有吸引力的类药 / 类先导物理化学和结构特性, 这些性质是核苷及其模拟物的特征: MW 150 ... 400, ClogP <2...4; TPSA <150, RotBonds <7; HBD 1...5, HBA 1...7。

该化合物库被认为是各种抗病毒药物发现项目的便捷起点。



Aquaporins Library 水通道蛋白化合物库 | 1,348 compounds

专为发现新型水通道调节剂而设计

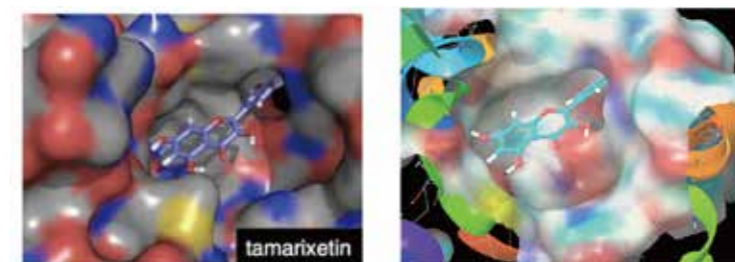
该化合物库旨在寻找针对水通道蛋白 (Aquaporins) AQ1、AQ4、AQ5 单体的末端链和 AQ5 的内部中央孔的分子, 这些分子具有与 AQ1 和 AQ4 中的分子相同的物理化学性质。针对此类靶标的已知活性抑制剂较少, 无法建立定性的 QSAR 模型或药效团模型。我们采用高通量筛选对接方法来寻找新的潜在抑制剂, 进行 2D 相似性搜索以富集与报道的活性物质类似的化合物。

库的设计

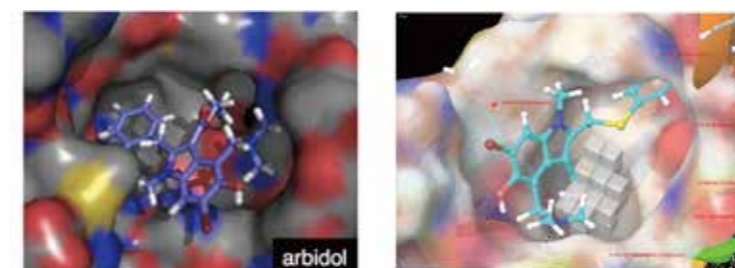
对接优化与计算

在分析了 11 种可用的 X 射线结构 (1H6I、1IH5、2ZZ9、3GD8、4NEF、3D9S、5DYE 等) 后, 选择了三种蛋白结构 (3D9S、1IH5、3GD8)。然而, 众所周知, 开放 / 关闭状态的转变对某些突变非常敏感。这些数据描述了位于通道内部的几个热点, 这些热点被用于在蛋白质结构完善的初级阶段制备对接模型, 当然前提是这些残基参与了相互作用, 而不是螺旋的刚性。此外, 利用 FT-MAP 服务器对每个单体的整个表面进行了探测, 这是一种非常准确和值得信赖的结合位点识别工具。它基于对小型有机探针 (溶剂、饱和和不饱和循环等) 与目标表面之间的能量相互作用的评估。

水通道蛋白库的设计采用了两种不同的方法: 灵活对接和高通量筛选。灵活对接协议假设 AQ5/AQ4/AQ1 蛋白质通道入口处的侧链部分具有自由的可旋转运动。灵活性区域覆盖了四聚体结构中通道中心周围约 5 Å² 的范围。根据残基突变研究和 FT-MAP 计算, 选择了一个网格框 (测定结合区域) 的中心。为了扩大可能的结合位点的体积, 我们将一组在文献和 ChEMBLDB 中公开的真正抑制剂与已知目标相互作用的化合物一起进行对接 (AqB013、Bumetanide, Zonisamide, Arbidol 和 Acetazolamide 取自文献, 一些神经递质, 如多巴胺、肾上腺素和血清素, 根据我们与学者的合作选择)。

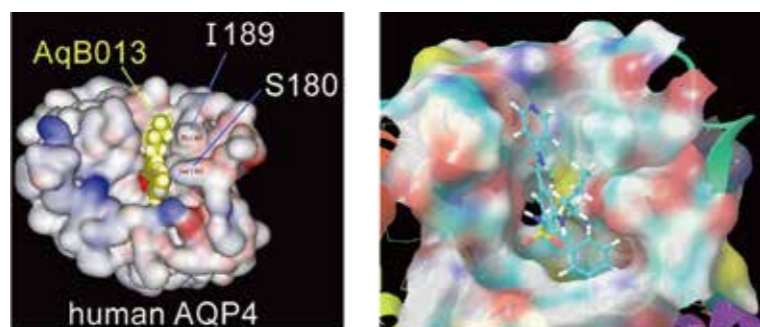


已报道的 tamarixetin 结合模式 (左) 和对接计算后获得的 hit 分子表示 (右)。



一些负责底物 / 抑制剂结合的残基 - G146、V147、R216、T56 (Asn58、Gly209、Val141) 对 arbidol 的结合也很重要。

通过这种方式, 在结合位点获得了更合适的门的构象, 并将这些优化的结构应用于稍微较少耗时的对接过程中的参数估计和生成构象数目。下面是对对接到 AQ5 模型中的参数化的简要示例。在构成过滤筛网的约束条件中, 值得一提的是通道内部的疏水核心与一组氨基酸部分匹配 (AQ5 位点 2 的 ARG:188, ASN:120, GLY:181, A:HIS:173, VAL:119; AQ5 位点 1 的 GLN:81, HIE:67, PRO:62, SER:152, THR:150, THR:150, TYR:90, TYR:90)。这些化合物都在图中显示。那些具有疏水基团并满足其他条件 (与列出的任何残基之一形成 2-3 个氢键相互作用) 的化合物, 将进入下一个更精确、更耗时的对接过程阶段。这些化合物的评分由经验值、能量后处理计算以及立体和氢键影响共同决定。评分越高, 与配体的结合可能性越大。



化合物 AqB013 (与布美他尼相同) 与 Aq4 的第二个位点对接。更理想的残基组合是 I189、S180、Phe175 和 Arg261, 它们形成了 Aq4 通道的对立门。

7 BACE Library β - 分泌酶 (BACE) 化合物库 | 7,171 compounds

专为发现新型 BACE 抑制剂而设计

阿尔茨海默病 (AD) 是最难治疗的中枢神经系统疾病之一。尽管在过去几十年进行了大量的研究, 但尚未开发出针对这种可怕疾病的有效药物。然而, 关于 β - 分泌酶抑制的近期数据在这个领域显示出了希望的结果。在疾病的早期阶段, BACE 抑制似乎是对抗 AD 进展的有力工具。这些数据为设计一个具有多样化的化学类型和良好中枢神经系统特性的高质量 BACE 靶向库奠定了基础。

库的设计

对 BACE 相关的活性数据库进行了仔细整合 (通过在 ChEMBL 和文献数据中进行搜索)。总共找到了 7,465 种已报告具有足够活性的化合物。同时还分析了所有可用的 PDB 结构。选取了 23 个最具代表性的 PDB 复合物进行分子对接计算。搜索 BACE 靶点潜在调节剂的进一步算法如下所示:

使用 PDB、PDBe、pfam, 选择所有可用的结构。此外, 还根据文献数据和 ChEMBL 选择所有活性化合物。

选择了 23 个最具代表性的结构进行分子对接 (2b8v, 2ohr, 2viz, 2wjo, 2zdz, 3exo, 3fkt, 3hw1, 3in3, 3l38, 3l5b, 3l5f, 3rsx, 3udy, 3uqw, 3vf3, 4acu, 4i10, 4l7h, 4xkx, 5hdv, 5kqf, 5uyu)。

最后, 作为 BACE 蛋白靶点的结果, 选择了 7,171 个化合物 (对接库)。

然后使用获得的 BACE 受体结构和 Enamine 化学数据库进行灵活的分子对接。

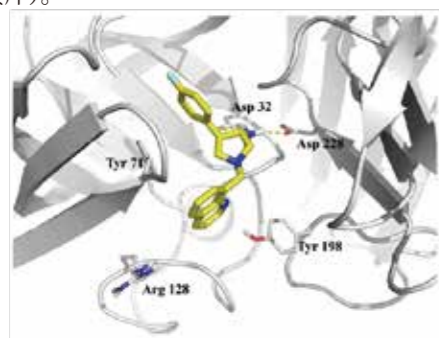


图 1. 对接结果示例 (4l7h)。

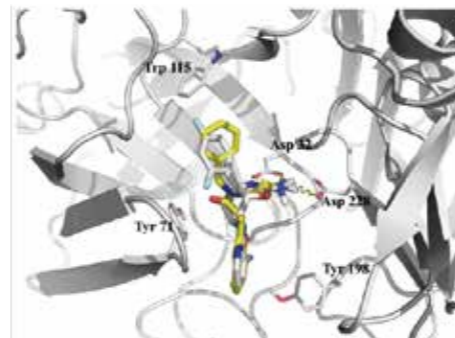


图 2. 2ohr 与天然配体的结合 (灰色) 和对接结果 (黄色)。

8 Bromodomain Library 溴结构域化合物库 | 15,360 compounds

针对溴结构域的特选分子

溴结构域是在多种蛋白质中发现的蛋白质结构域, 参与识别组蛋白上的乙酰化赖氨酸残基。这些结构域因其能够识别乙酰 - 赖氨酸侧链的能力而得名, 该侧链具有与溴离子相似的形状。溴结构域在调节基因表达和染色质结构方面至关重要, 因为组蛋白的乙酰化与染色质开放性和活性基因转录有关。含溴结构域蛋白的失调与多种疾病有关, 包括癌症和炎症。因此, 溴结构域已成为药物发现工作的热门靶标, 几种小分子抑制剂正在开发中, 用于治疗癌症和其他疾病。

我们的研究重点是寻找针对最重要的溴结构域家族的活性化合物: BET 亚家族: 包括 BRD2、BRD3、BRD4 和 BRDT 溴结构域, 其特点是有一个延伸的 ZA 环, 可与组蛋白上的乙酰化赖氨酸残基相互作用。GCN5 相关亚家族: 该亚家族包括在组蛋白乙酰转移酶中发现的 GCN5 和 PCAF 溴结构域, 并且具有比 BET 亚家族更短的 ZA 环。类 TAF1 亚家族 TAF1 和 TAF1L 溴结构域存在于转录因子 TFIID 中, 并具有与其他复杂亚基相互作用的 N 端延伸。类 ATAD2 亚家族: ATAD2 和 ATAD2B 溴结构域存在于 AAA+ ATP 酶中, 其具有长 ZA 环以及第二和第三 α - 螺旋之间独特的插入。此外, 我们还对同样含有溴结构域的 BPTF 蛋白进行了对接计算。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
BRD-15-0-Y-10	15,360 48块板	预备检测格式 < 300 nL	384孔微孔板 (Corning#4514) 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
BRD-15-10-Y-10	15,360 48块板	10 μ L@10mM DMSO溶液	384孔Echo规格板 (Labcyte#LP-0200) 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
BRD-15-50-X-10	15,360 192块板	50 μ L@10mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#781270) 第1列和最后1列留空, 每板80个化合物
BRD-15	15,360	客户定制	任意定制形式

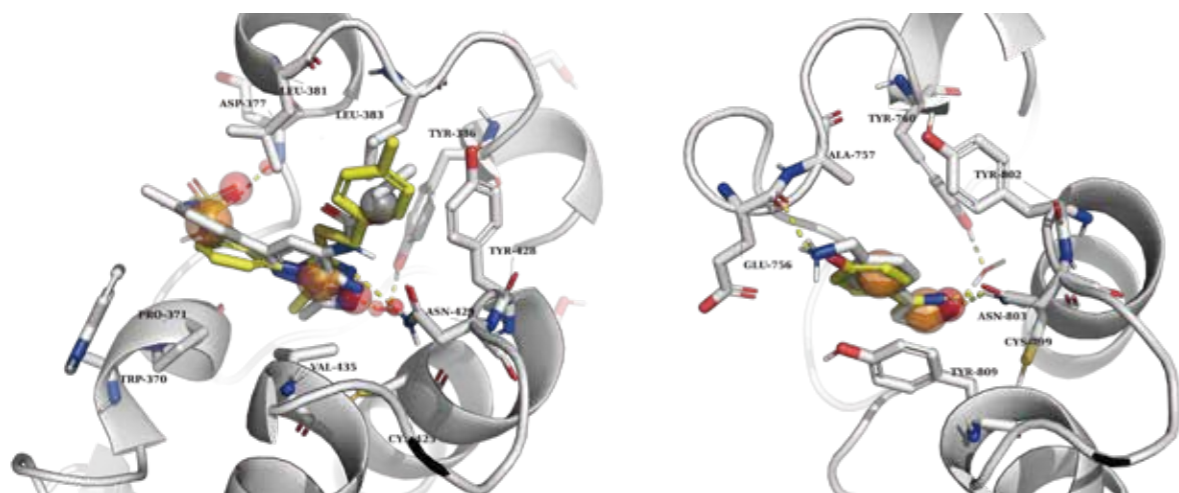
库的设计

我们采用基于结构的方法, 分子对接计算, 作为化合物库设计的主要方法。从 PDB 和 PDBe 中分析和提取了每个溴域亚家族的所有可用 PDB 结构。我们选择了独特的“蛋白质 - 配体”复合物进行分析。我们的研究包括了以下 PDB 结构: BRD2 (4j1p, 4a9o, 5uew, 6ffe, 7l6d, 7l9j, 和 7oe8), BRD3 (3s91 和 7l9l), BRD4 (7ajn, 7axr, 和 7c2z), 以及 BRDT (4flp, 7l9a, 和 7mrg); PCAF (5fdz 和 5fe5); TAF1 (5i1q, 6p38, 和 7jjg); ATAD2 (6veo); 以及 BPTF (5r4i, 6lu5, 和 7lp0)。

所有模拟都具有一个共同特征: 潜在配体与溴结构域结合口袋内的天冬酰胺 (Asn) 结合。所有其他结合点都取决于特定的溴结构域及其天然配体的结构。例如, 在左图中, 展示了 7l6d 的对接示例。该模型具有以下关键特征:

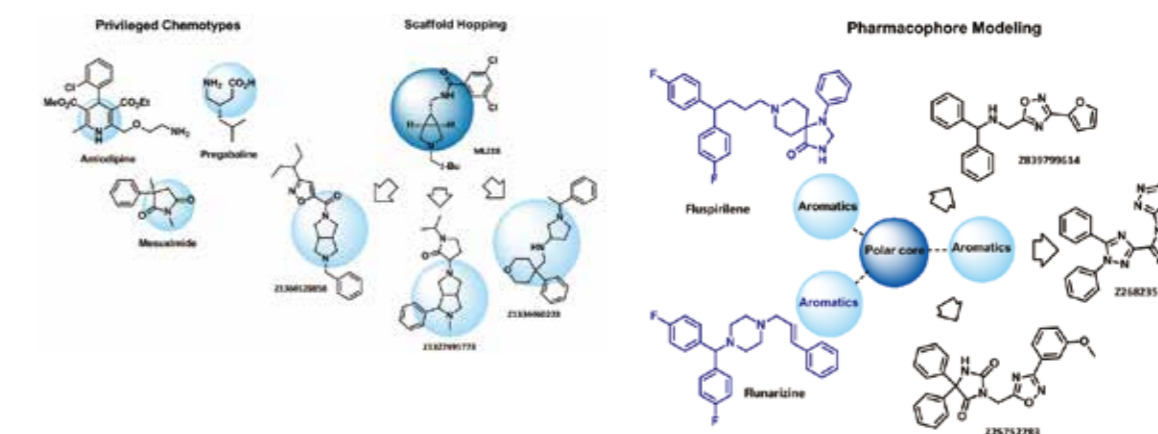
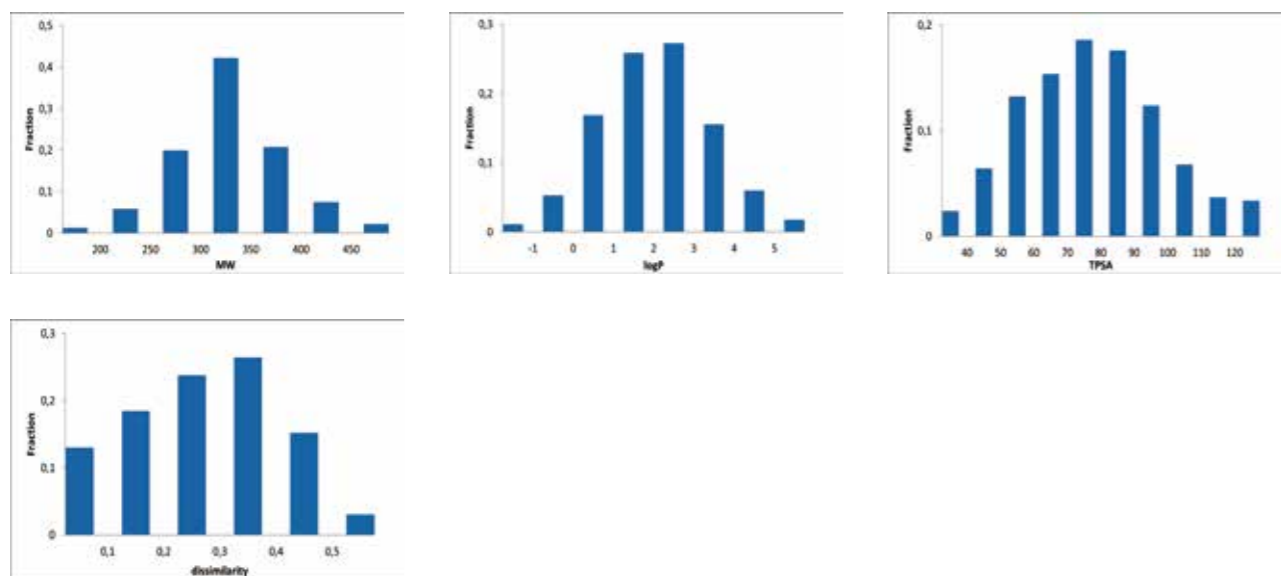
(1) 一个与 Asn 429 相互作用的氢键受体, 一个 HOH 分子 (与 Tyr 386 形成一个氢键桥), 结合口袋另一部分的氢键受体与 Asp 377 的肽骨架相互作用; (2) 两个芳香基团填充在 Val 435、Leu 383 和 Pro 371、Leu 381 之间的亚口袋 以及 (3) 任何原子基团填充在 Tyr 428、Asn 429 和 Leu 383 之间的亚口袋。相比之下, 在右图 (5fe5) 中, 模型应包含略微不同的结合特性: (1) 一个与 Asn 803 (一个 HOH 分子) 相互作用的氢键受体 (与 Tyr 760 形成氢键桥) (2) 两个芳香基团填充结合口袋, 并可能与 Tyr 809 形成堆积相互作用。

溴结构域分子对接的模拟示例



采用以下配色方案进行了与溴结构域分子的对接模拟：红色球代表氢键受体，蓝色球代表氢键供体，橙色球代表芳香基团，灰色球代表任何其他原子类型。蛋白质及其天然配体以灰色突出显示，而对接配体的示例以黄色显示。

分子特性



化合物库的主要特点：

- 类先导性: 86%;
- 平均 Fsp3 0.38; 平均 TPSA 60.5 Å²
- 新型化学型

库的设计

我们对已知的钙离子通道阻断剂进行了深入分析，并从超过 420 万个小分子量化合物的筛选库中精心选择了 10,560 个最有前景的药物样品。这些样品具有良好的类药性。

特殊化学型

如二氢吡啶、GABA 类似物、琥珀酰亚胺类、4-取代脯氨酸和喹啉等都包含在化合物库中。

药效团模型

对几种相关的钙离子通道阻断剂进行药效团建模，得到约 1700 个化合物集。

支架跳跃

许多已知钙离子通道阻断剂的结构包含哌嗪或 4-氨基哌啶。最近报道了几个用其他二胺核心生物电子等排体取代对这些基团的成功案例。我们已将这种方法扩展到多种化合物，这些化合物建立在 Enamine 独家提供的哌嗪和 4-氨基哌啶的独特类似物上，并继续使用其他核心，例如咪唑并吡啶，提供新的化合物集。

分子特性

具有最吸引人的结构和物理化学性质的类药化合物。氢键供体: 0... 4, q 氢键受体: 1... 8, 可旋转键: 0... 10, TPSA 3... 140 Å²

9 Calcium Ion Channel Library 钙离子通道化合物库 | 10,560 compounds

专为发现新型电压门控钙通道阻滞剂而设计

钙离子通道负责各种非同寻常的生理功能。通过电压门控通道进入细胞的钙离子充当电信号的第二信使，引发许多不同的细胞事件。作为一个靶点类别，钙离子通道既具有设计选择性拮抗剂的挑战，有市场药物提供的概念证明的巨大机会。

Enamine 的电压门控靶向库既涵盖了已知化学型，也包括基于我们在计算机研究和 MedChem 的支架跳跃项目中发现的新型支架的分子。

10 CNS Library 中枢神经系统化合物库 | 47,360 compounds

中枢神经系统MPO得分较高的新型小分子化合物库

为了创建中枢神经系统 (CNS) 靶向库，从而能够发现新的中枢神经系统药物，我们采用了多种方法，同时牢记 BBB 渗透性更可取的分子特性和结构特征。

我们精心挑选了具有理想中枢神经系统特性的各种化合物。所有化合物均以干燥材料的形式储存，并且可以以不同的定制形式获得。此外，我们可以提供预制中枢神经系统库的副本，也可以定制即用型格式。使用我们的中枢神经系统化合物库进行命中发现，您将获得多种好处，节省先导化合物生成的时间和成本：

- 从超过 420 万种化合物的干粉库存中重新获得类似物和 hit 样品
- 通过我们的 REAL 数据库技术对后续库进行简单、低成本的合成
- 通过现场广泛的 ADME/T 增强药物化学支持

您还可以选择直接在 Enamine 上筛选化合物库。在这种情况下，我们很乐意根据合作范围为您提供化合物库费用折扣。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
CNS-47-Y-0-10	47,360 148块板	≤150 nL的10 mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner#784201) 第1、2和23、24列留空，每板320个化合物
CNS-47-Z-5-10	47,360 37块板	5μL@10mM DMSO 溶液	1536孔板, (Labcyte#LP-0400) 每板1280个化合物
CNS-47-Y-25-10	47,360 148块板	25μL@10mM DMSO 溶液	384孔板 (Greiner#784076) 第1、2和23、24列留空，每板320个化合物
CNS-47	47,360	客户定制	任意定制形式

库的设计

克服将治疗药物输送到特定中枢神经系统部位的困难是寻找神经系统疾病新疗法的主要挑战之一。选择能够穿透血脑屏障 (BBB) 的中枢神经系统活性分子的标准是低极性表面积 (TPSA < 70 Å² (中值 48 Å²), 市售中枢神经系统药物为 45 Å²)、氢键形成程度可能性较低 (氢键受体和供体的总数小于 8 个) 和低 ClogP 值 (平均值为 1.63)。通过评估每种候选化合物的中枢神经系统 MPO 可取性得分, 对其进行进一步筛选。

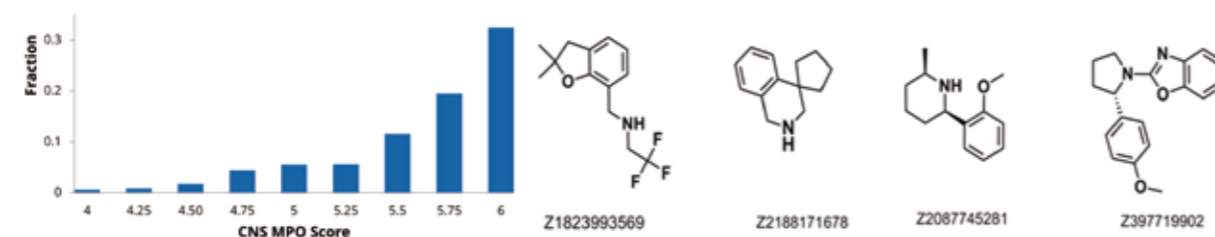
可供选择的参数包括:

- CNS MPO ≥ 4 (最基本中枢的 ClogP、ClogD、MW、TPSA、HBD 和 pKa)
- MW ≤ 350 (中值 283, 市售 CNS 药物),
- ClogP ≤ 3.0 (平均值 1.63, 市售 CNS 药物为 2.8),
- 酰胺基团 ≤ 1, HBD ≤ 2, QProp CNS 值 > 0.

参数	范围	参数	范围
MW	170 ... 350	RotBonds	≤ 4
ClogP	-0.5 ... 3.0	Aromatic rings	1 ... 3
HBD	≤ 2	Fsp ³	0.15 ... 0.8
TPSA	≤ 70 Å ²	QPPCaco-2	> 500
Amide groups	≤ 1	Basic N	≤ 2
Total H-bonding	< 8	QPlogBB	-1.0-0.8
Carboxylic acids	≤ 0	CNS	> 0
CNS MPO	≥ 4	pKa_bs	-1.5 ... 8.0

主要特征

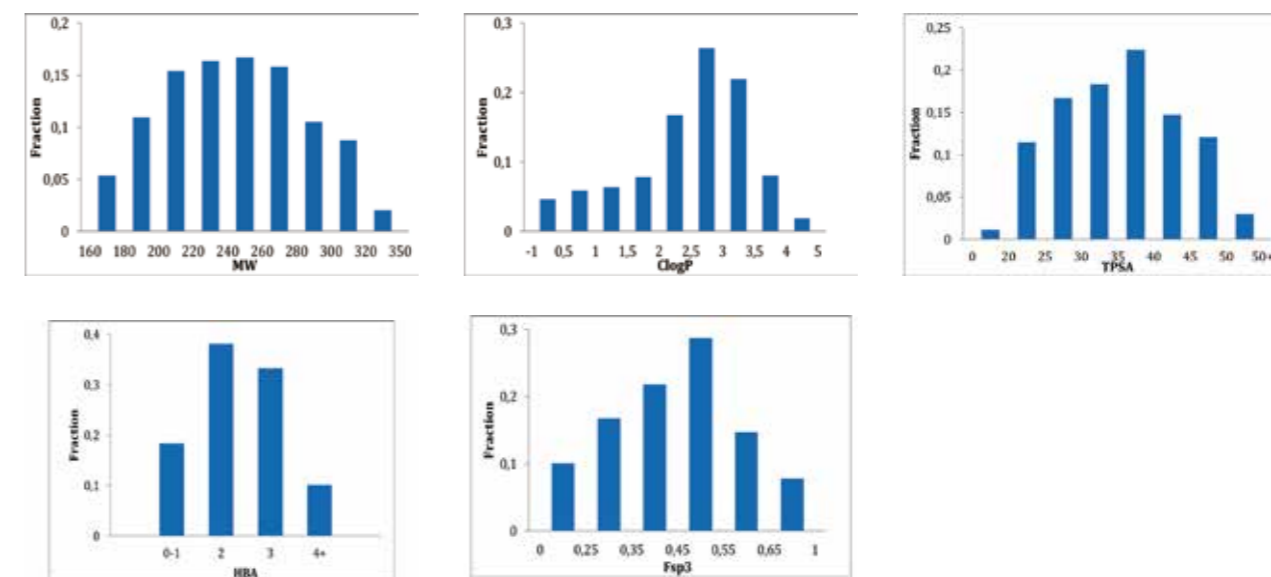
现代中枢神经系统药物发现概念表明, 分子的构象限制和刚性是中枢神经系统活性化合物的重要结构特征。我们选择的中枢神经系统化合物富含新近合成的分子, 这些分子具有各种结构的富含 sp³ 的饱和环核心, 包括螺环 (1,341 种化合物, 14.5%) 和桥联/融合支架 (4,106 种化合物, 44.5%)。



新颖性

纳入中枢神经系统重点库的化合物是从高通量筛选集合 (HTS)、高级集合 (Advanced)、精选集合 (Premium) 三个筛选集合中挑选出来的。优先考虑近 4 年内合成的化合物, 这些化合物基于创新的支架并使用先进的分子砌块来提高化合物库的新颖性价值。

分子特性



11 Coronavirus Library 冠状病毒化合物库 | 16,800 compounds

专为发现新型SARS-CoV-2和泛冠状病毒抗病毒药物而设计

尽管此前已知 2002 年和 2003 年爆发了冠状病毒疫情, 2012 年又有 MERS-CoV 在中亚传播, 但目前尚未开发出有效的治疗方法。研发领域缺乏财政支持和关注导致结果不尽人意。由 SARS-CoV-2 引起的新一轮疫情爆发始于 2019 年 12 月, 并迅速发展成为全球大流行病, 而世界似乎在很大程度上对此毫无准备。过去对 SARS/MERS-CoV 病毒家族的研究尚未产生任何可以迅速发展为上市药物的先导系列。

一场史无前例的生物技术竞赛正在展开, 为了设计出 COVID-19 的治疗方法并遏制危机, 直到可靠的疫苗问世并被广泛采用。虽然大部分努力都集中在药物再利用战略上, 但全新药物发现对于实现针对新型 SARS-CoV-2 病毒的足够特异性和疗效至关重要。

为了满足对针对 COVID-19 的强效新型抗病毒药物的迫切需求, Enamine 设计并预备了一个可快速交付的小分子化合物库, 重点关注 SARS-CoV 最有前景的靶点。该化合物库体现了 Enamine 在抗病毒化合物设计和合成方面的丰富经验。我们积极参与全球开放科学倡议 COVID Moonshot 项目, 提供合成、ADME-Tox 分析、药物化学和物流服务。冠状病毒化合物库由 7 个子化合物库组成, 这些子化合物库也可以单独获取。

库的设计

为了设计我们的化合物库, 我们仔细收集了最有前景的 SARS-CoV 蛋白靶点的所有可用结构信息。对蛋白质结构进行了仔细研究, 并创建了对接模型。通过简短的 MD 模拟验证了对接模型, 并通过与已报告活性分子形成复合物的能力进行验证。我们重点关注以下 5 个靶点和 NSP, 据报道它们对病毒传播最重要, 对病毒复制至关重要:

- SARS-CoV-2 主要蛋白酶 M^{pro} (也称为 3CL^{pro})
- RNA 依赖性 RNA 聚合酶 (RdRP)
- 木瓜蛋白酶 (PL^{pro})
- 血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 受体
- II 型跨膜丝氨酸蛋白酶 (TMPRSS2)
- 已报道具有 3D 结构的 SARS-CoV-2 非结构蛋白 (NSP)。

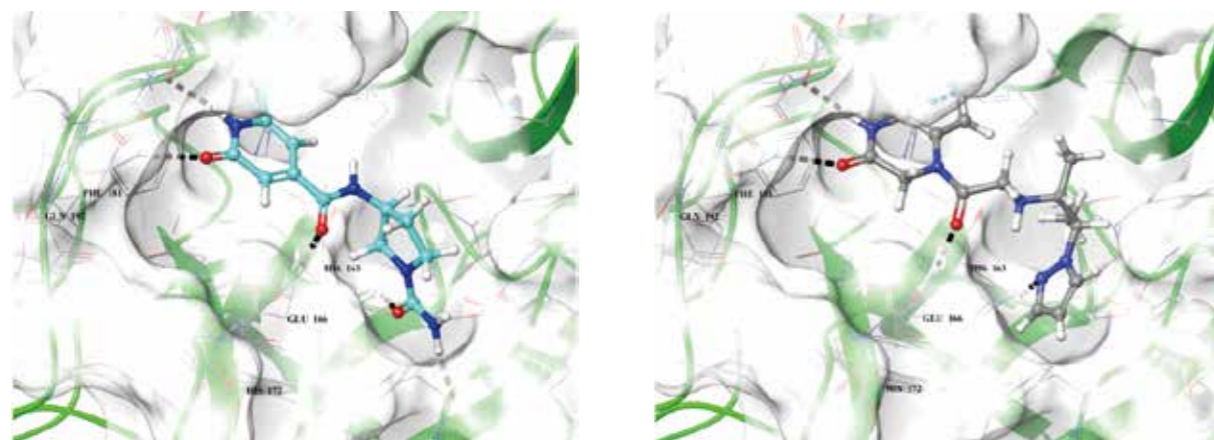
目录号	靶标	化合物数目	规格	储存形式
COV-16800-0-Z-10	3CLpro, ACE2, TRPMSS11E 及以下所有	16,800 14块板	≤300nL@10mM DMSO储备溶液	1536孔板 第1-4列和44-48列留空, 每板1280个化合物
COV-16800	3CLpro, ACE2, TRPMSS11E 及以下所有	16,800	客户定制	任意定制形式
MPR-3440-10-Y-10	主要蛋白酶 M ^{pro} , 非共价化合物	3,440 11块板	10μL@10mM DMSO储备溶液	384孔板 (Greiner #781280) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
MPC-2640-50-X-20	主要蛋白酶 M ^{pro} , 共价化合物	2,640 33块板	50μL@20mM DMSO储备溶液	96孔板 (Greiner #650201) 第1列和12列留空, 每板80个化合物
TMP-3200-25-Y-10	II型和11e型跨膜丝氨酸蛋白酶 (TMPRSS2)	3,200 10块板	25μL@10mM DMSO储备溶液	384孔板 (Greiner #781280) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
PLP-3200-50-Y-10	类木瓜蛋白酶 (PLpro)	3,200 10块板	50μL@10mM DMSO储备溶液	384孔板 (Greiner #781270) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
RDR-2880-50-X-10	依赖 RNA 的 RNA 聚合酶 (RdRP)	2,800 36块板	50μL@10mM DMSO储备溶液	96孔板 (Greiner #650201) 第1列和12列留空, 每板80个化合物

对半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶 (M^{pro} 和 TMPRSS2) 进行了共价对接, 以确定有前景的共价结合物, 这些共价结合物可以延长抑制作用。筛选化合物的数据库经过初步过滤, 只包含对每种氨基酸具有选择性的特定弹头的化合物:

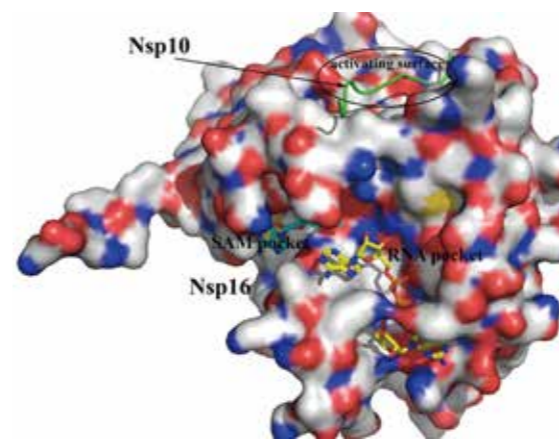
以 M ^{pro} 为重点的共价子库	以 TMPRSS2 为重点的共价子库
2,640 种化合物 (丙烯酸胺类、氯乙酰胺类、乙烯基砜类和β-内酰胺类)	560 种化合物 (磺酰氟类、N-脲类、氯乙酰胺类、环氧化物、硼酸类)

所有其他靶向子库都通过了严格的 MedChem 过滤器, 包括 PAINS 和分子参数限制, 以表示主要的类先导空间。源自我们的化合物库的 hits 可以很容易地通过类似物和生长策略进行跟踪, 以最大限度地提高结构内的 MedChem 可变性。

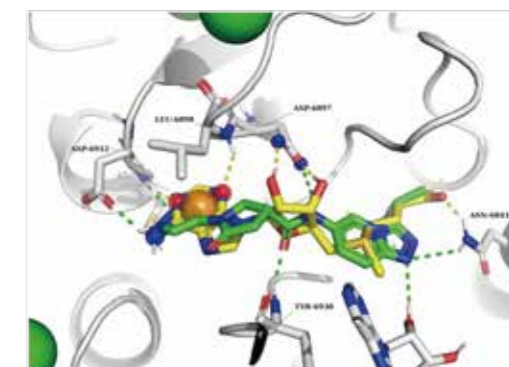
对接结果示例



M^{pro} 蛋白酶 Z1609752806 (左侧浅蓝色配体) 和 Z1143050660 (右侧灰色配体) 进行对接计算后, 两个预测命中分子的结合姿态。

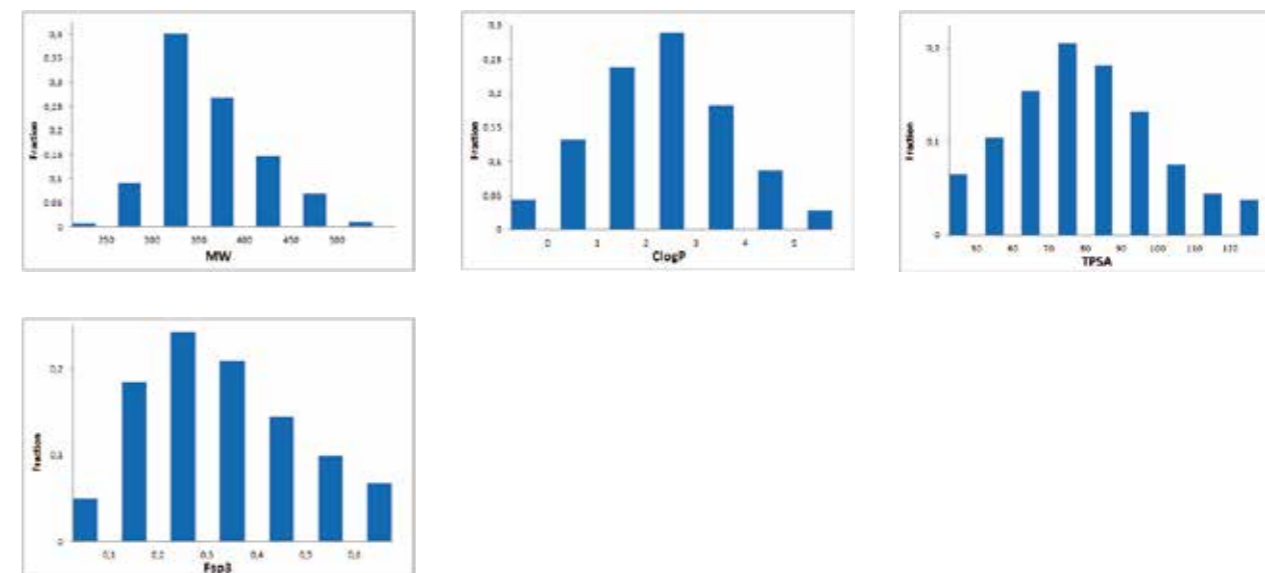


SARS-CoV-2 NSP16 蛋白与 NSP10 结合。3 个结合口袋全部都用于分子对接计算。



NSP16 SAM 结合口袋对接结果示例。灰色为 NSP16, 绿色为对接配体, 黄色为 SAM 分子。

分子特性



12 DNA Library DNA 化合物库 | 5,760 compounds

专为鉴定DNA稳定性所必需的蛋白质的新活性物质而设计

长期以来, 靶向 DNA 仅在非特异性和细胞毒性药物的背景下被考虑。迄今为止, 几乎所有已知的 DNA 相互作用药物都会对活细胞造成灾难性作用。几种众所周知的、以前且现在仍然广泛使用的抗癌药物, 如顺铂、多柔比星和溴乙锭, 都是非选择性 DNA 结合分子或嵌入化合物。在过去的几年里, 蛋白质-DNA 相互作用界面在药物猎人中引起了广泛关注。该领域正在研究中, 需要深入研究才能将新分子引入临床。为了满足对新型特异性 DNA 结合分子日益增长的需求, 我们结合了不同的方法和工具创建了一个多功能化合物库。

该文库已经预装处理, 以便最方便、快速地获取。使用我们以 DNA 为重点的化合物库, 您可以获得多重益处, 从而节省在 hit 扩增和优化方面的时间和成本。

- 从超过 400 万种化合物的干粉库存中重新供应类似物和 hit 样本
- 通过我们的 REAL 数据库技术对后续库进行简单、低成本的合成
- 通过现场广泛的 ADME/T 面板增强药物化学支持

目录号	化合物数目	规格	储存形式
DNA-5760-5-Y-10	5,760 18块板	5μL@10mM DMSO溶液	384孔Echo认证LDV声波微孔板, 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
DNA-5760-10-Y-10	5,760 18块板	10μL@10mM DMSO储备溶液	384孔板(Greiner#781280) 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
DNA-5760-50-X-10	5,760 72块板	50μL@10mM DMSO溶液	96孔板(Greiner#650160) 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
DNA-5760	5,760	客户定制	任意定制形式

库的设计

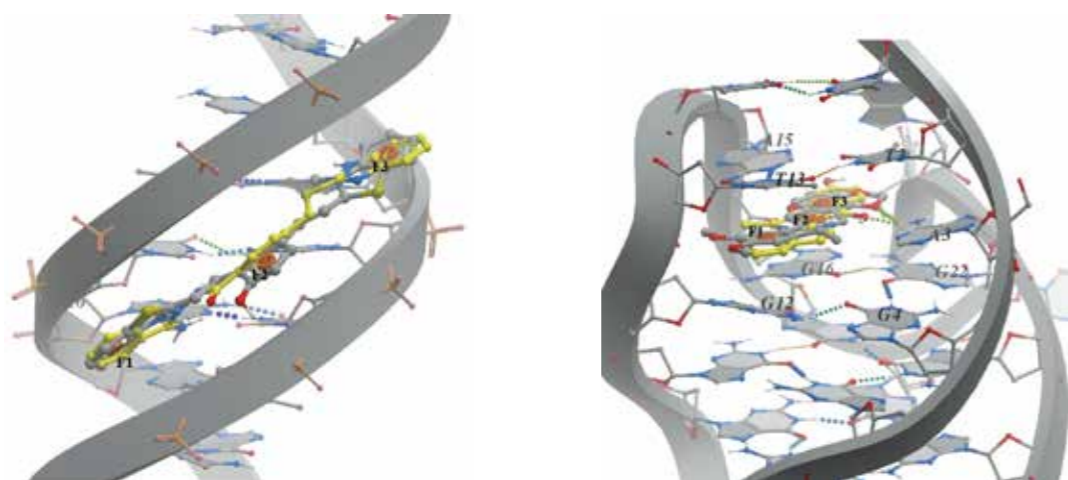
对不同的 DNA 结构进行了仔细的研究和分析: (1) G- 四链体结构;G- 四链体是非经典的 DNA 结构, 由富含鸟嘌呤的序列形成的堆叠 G- 四联体组成。这些结构由一价阳离子 (如 K⁺ 和 Na⁺) 稳定。G- 四链体常见于 MYC 等致癌基因的启动子区域, 在调节基因表达中起重要作用。理解配体与 G- 四链体的结合, 有助于深入了解针对癌基因和调节基因表达的潜在治疗策略。(2) 双螺旋 DNA 结构是两条 DNA 链相互缠绕的基本排列。DNA 双链的完整性对细胞和生物体的稳定性和功能至关重要。DNA 双链断裂是特别严重的事件, 可能导致各种后果。它们与人类综合症、神经退行性疾病、免疫缺陷和癌症的发展有关。

为了寻找潜在的 DNA 配体, 分析了 PDB 和 PDBe 配体中所有可用的 DNA 结构。然后选择了以下条目进行计算机筛选: 5W77、6JJ0、7KBW、5T4W、6IJW、7KWK、5Z80、6CCW、6SX3 和 7EL7。在寻找潜在配体时, 主要采用了两种结合类型的方法:

- 插入: 配体自身插入堆叠的 DNA 碱基对之间。
- 在 DNA 沟槽内结合: 配体与 DNA 沟槽结合, 而不会显著破坏 DNA 结构。

分子对接模拟使用了以下查询方式: 氢键受体和氢键供体的药效团模型, 芳香族基团, 硬脂酸和体积排斥特征。每个药效团模型都包括共同特征和特定特征, 使结合点特异于每个 DNA 靶标结构及其相应的原生配体。下面提供了几个例子。

组蛋白赖氨酸甲基转移酶的分子对接模拟示例

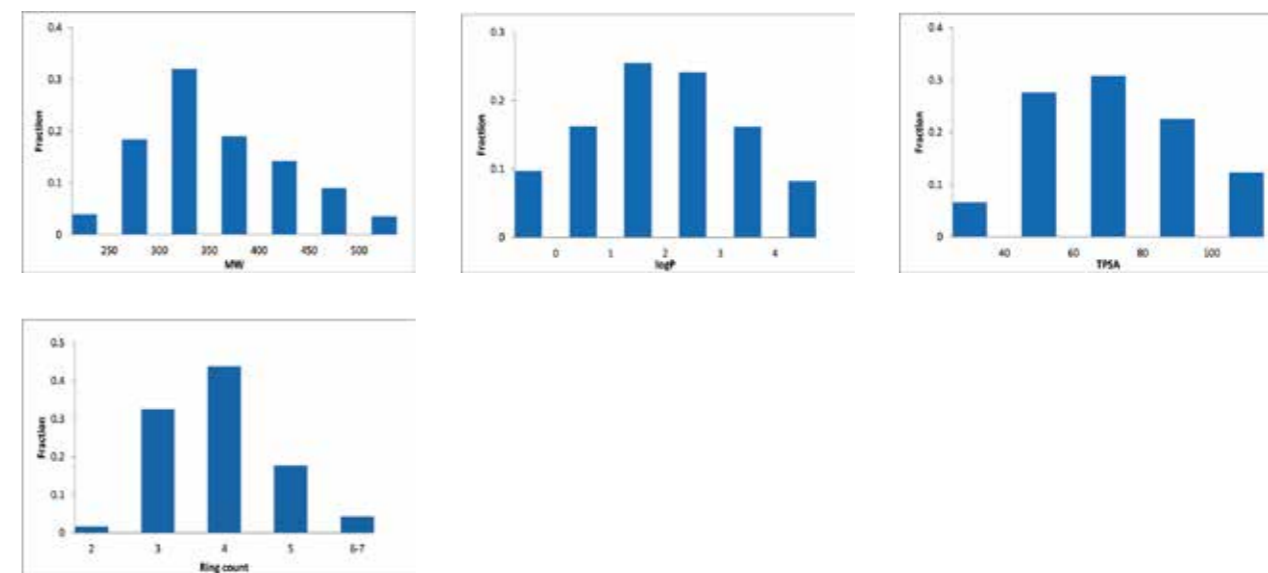


A. 次要凹槽 (PDB ID 6IJW - 左图) 涉及 QCy-DT DNA 配体与 6IJW 之间的结合, 配体应与三个芳香族特征相匹配。

B. G- 四链体 (PDB ID 6CCW - 右图): 基于嵌入 G- 四链体中嵌入的表小嘌呤存在的药效团模型。配体应由三个芳香族部分 (F1、F2 和 F3) 组成, 它们可以堆叠在 DNA 核碱基 G12、G16、A15 和 T13 之间。

DNA 及其天然配体以灰色显示, 对接配体以黄色显示。

分子特性



Epigenetics Library 表观遗传学化合物库 | 38,080 compounds

聚焦靶向多个表观遗传靶点的化合物库

近年来, 在表观遗传学领域的发现为除了 DNA 序列之外的遗传信息如何调节生物体功能提供了坚实的分子基础。Enamine 公司很自豪能为我们的客户提供专注于几类表观遗传靶点的化合物库: 组蛋白去乙酰化酶 (HDACs)、组蛋白甲基转移酶 (HMT)、DNA 甲基转移酶 (DNMT)、溴结构域。

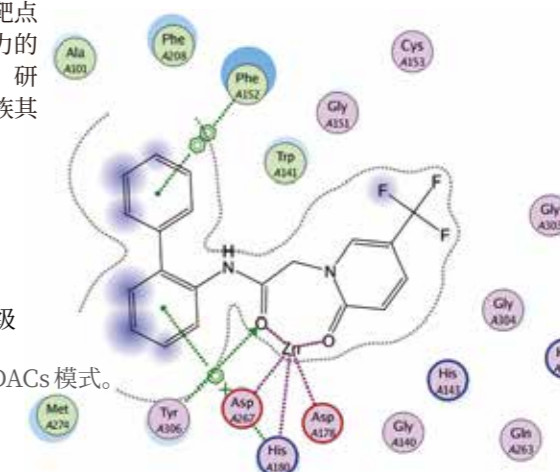
库的设计

由于表观遗传靶标类别的差异非常大, 因此使用了不同的方法创建化合物库。每一类表观遗传靶点都代表不同家族, 应分别对待。在创建化合物库时, 我们的主要思想是创建针对特定家族的化合物库, 而不是针对特定的分子靶点。这种方法基于根据其结合位点的信息 (包括位点的空间结构、氨基酸组成等) 将来自相似家族的分子靶点划分为多个聚类, 从而使我们能够构建描述靶点家族及其与配体的相互作用特异性的配置文件。这些数据为选择最具代表性的质心蛋白结构提供了坚实的基础, 并允许构建初步的药效团模型, 以过滤掉那些结构特征不足以显示良好结合的化合物。下一步包括进一步减少需要进行对接过程的化合物数量的先进三维药效团模型创建。接下来进行分子对接, 对所得的结果进行最终调整和可视化检查。

为了创建每个靶点类别的库, 采用了结合了基于配体和基于受体的方法的综合方法。因此, 通用流程图可以表示如右图。这种方法使我们能够创建作为早期研究未充分探索靶点宝贵工具的化合物库, 从而有机会发现对目标具有高亲和力的化合物。因此, 为进一步的命中探索步骤提供坚实的基础, 研究人员可以在这一步骤中专注于增加命中化合物对目标家族其他代表的特异性。因此, 通用流程图可以表示如右:

- 分析所有可用的结构数据 (PDB, 文献资源等)
- 创建和验证药效团模型
- 使用相互作用关键点、限定体积和空间构象要求进行高级药效团搜索
- 分子对接
- 对获得的结果进行精确调整和可视化检查

右图为配体-受体相互作用的 HDACs 模式。



14 Estrogen Receptor Library 雌激素受体化合物库 | 8,320 compounds

旨在有效靶向受体并阻断雌激素释放

乳腺癌仍然是女性人群中的主要健康问题之一。这种疾病使全世界数百万女性感到恐惧。该领域的研究人员和药物开发人员付出了巨大努力，在治疗和早期诊断方面取得了重大进展。乳腺癌通常由激素引起，最常见的是使用雌激素来生长。抗雌激素治疗可以有效阻止癌细胞的生长。因此，雌激素受体（ER）仍然是开发抗乳腺癌新有效药的最重要靶点。

我们在设计以雌激素受体为重点的化合物库时结合了不同方法，为您的筛选活动提供了最有前景和最方便的后续起点。该库在 MedChem 的可操作性和内在的高度多样性的背景下进行了仔细审查。此外，还审查了化合物在 DMSO 溶液中是否有足够的溶解度和稳定性，以确保高质量的化合物库。

雌激素受体库能以不同的预装格式提供。

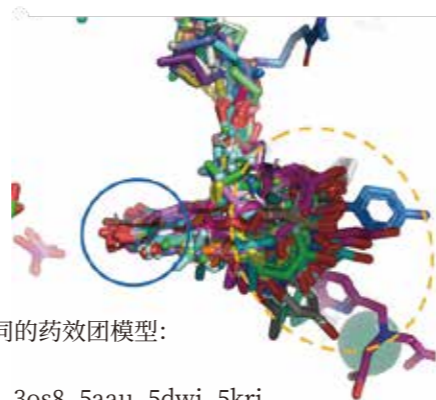
目录号	化合物数目	规格	储存形式
ERL-8320-0-Z-10	8,320 7块板	≤150nL@10mM DMSO溶液	384孔Echo规格微孔板 前4列和后4列留空，每板1280个化合物
ERL-8320-10-Y-10	8,320 26块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔Echo规格LDV板 第1、2和23、24列留空，每板320个化合物
ERL-8320-50-X-10	8,320 157块板	50μL@10mM DMSO溶液	96孔板(Greiner bio-one) 第1列和第12列留空，每板80个化合物
ERL-8320	8,320	客户定制	任意定制形式

库的设计

我们从公共领域（ChEMBL 和 Reaxys）收集了与 SERM（选择性雌激素受体调节剂）相关的活性数据库，并按活性范围进行分析。总共发现、分析了约 1.5 万种活性，然后按化学类型进行了分类。最有趣的药物化学前瞻性支架用于亚结构搜索，而最活跃分子被组装到计算机模型的验证集中——3D 药效团和对接。

此外，对 PDB 中所有可用的 RE 结构进行了组合和分析。提取并叠加了 200 多个与 ER-α 共结晶配体，以确定最重要的相互作用点和共同的结构基团。

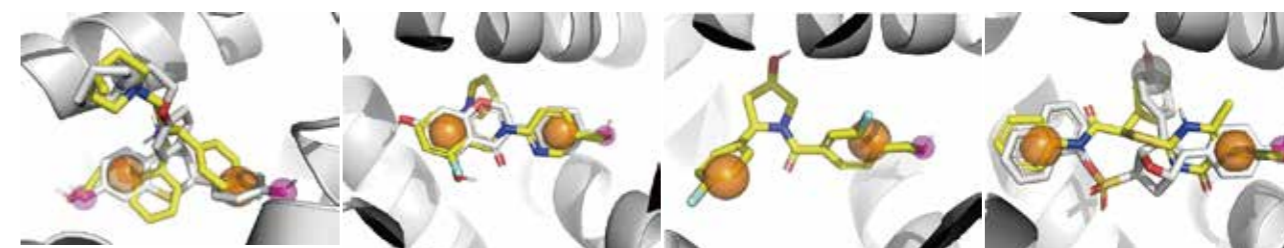
- 所有配体的结合模式都与雌二醇相似的结合模式。
- 来自结合口袋不同 / 相对部分的两个羟基。
- 一个羟基（氢键供体）在所有提取的配体中都非常保守。
- 当另一个氢键可以被不同的生物异构体和氢键供体取代时，与 OH 基团相互作用的保守氢键对于活性至关重要。



通过对计算机模型选择四种最常见的相互作用图谱，确定了约 15 种不同的药效团模型：

- 基于 PDB ID 的雌激素受体 alpha 7 个簇：1sj0, 2iog, 2qxm, 3os8, 5aau, 5dwi, 5krj。
- 基于 PDB ID 的雌激素受体 beta 5 个簇：1nde, 1qkm, 2fsz, 2giu2yly。

构建、验证了三个具有排斥体积的 3D 药效团模型，然后用于搜索潜在的新 ER 配体。结果，超过 1 万种化合物被确定为 ER-α 的潜在 hits，0.7 万种潜在的 ER-beta 活性化合物被确定。最终的潜在雌激素受体调节剂库通过对预测结合位置的人工审查，并使用扩展的药物化学过滤器进行了筛选。



具有参考分子和预测 hits 的药效团模型示例：疏水特征标记为橙色球体；基团功能用紫色突出显示。

15 Glycomimetic Library 拟糖化合物库 | 2,470 compounds

专门合成的一组能够模拟糖苷及其与蛋白质相互作用的化合物库

化合物库设计的主要重点是富含氢键供体（具有至少两个氢键供体）的类药物化合物，并具有富含天然 Fsp³ 结构的骨架，其氢键供体的空间取向和三维形状各不相同。我们认为该库的应用可以识别符合药物 -/ 先导样标准的新颖吸引性化合物，并参与类似于靶点活性位点中的糖苷结合的关键相互作用。从公共可用的电子数据库、科学文献中收集已知糖苷的训练集，并对其进行评估已确定最佳的分子参数范围。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
GML-2470-Y-0	2,470 8块板	≤150nL@10mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner#784201) 第1、2和23、24列留空，每板320个化合物
GML-2470-Z-5	2,470 2块板	5μL@10mM DMSO储备溶液	1536孔板 (Labcyte#LP-0400) 每板1280个化合物
GML-2470-Y-25	2,470 8块板	25μL@10mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner#784076) 第1、2和23、24列留空，每板320个化合物
GML-2470	2,470	客户定制	任意定制形式

库的设计

- 优选核心片段和侧链官能团：环状氨基醇，环状乙二醇 • 含氧、氮的脂环 • 多羟基化合物
- 自然性评分算法：Taverna 2.5 工作台，与现可用的自然产物数据库的相似性
- 药物化学结构过滤器，去除常见和琐碎的化学类型：PAINS, REOS, Elli Lily 规则和严格的 Enamine 过滤器

16 GPCR Library GPCR 化合物库 | 54,080 compounds

专为发现新型GPCR配体而设计

迄今为止，G 蛋白偶联受体（GPCRs）在现代药物发现中非常成功的可靶向家族。超过 1/3 的已批准药物以 GPCRs 为靶向。

我们精心选择了 54,080 个多样化的化合物，专门针对 GPCR 进行靶向。所有化合物均以干粉形式存储，并且可以以多种定制格式获取。或者，我们可以迅速提供预装的 54,080 个化合物的 GPCR 库副本，也可以按客户要求定制为即用筛选格式。使用我们的 GPCR 库进行 hit 发现，您可以获得多种好处，从而节省先导生成的时间和成本：

- 超过 420 万种化合物的干粉库存，用于 hit 补给和扩展
- 通过我们的 REAL 数据库技术，仅需 3 周即可低成本合成类似物
- 提供现场广泛的 ADME/T 的药物化学支持

您还可以选择直接在 Enamine 筛选化合物库。在这种情况下，我们很乐意根据合作范围为您提供化合物库费用折扣。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
GPR-54-Y-0	54,080 169块板	适用于 1 次试验的任何规格	384孔微板 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
GPR-54-Z-5	54,080 43块板	5μL@10mM DMSO溶液	1536孔微板，Echo认证 前4列和后4列分别留空，每板1280个化合物
GPR-54-Y-50	54,080 169块板	50μL@10mM DMSO溶液	384孔微板 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
GPR-54	54,080	客户定制	任意定制形式

库的设计

我们结合了多种计算机模拟方法来设计我们的 GPCR 库。该库涵盖了广泛的 GPCR 靶点，并具有初始药物发现的最重要特征——新颖性和高多样性。我们采用综合方法，包括基于 2D 指纹相似性搜索的框架、对 GPCR 特权骨架的精心选择以及通过 3D 药效团搜索进行共同结构模体的扩展，以寻找潜在的活性化合物。在合并的化合物池中应用了药物化学优化，得到了一组独特的 54,080 个高质量小分子化合物库。

Enamine 的 GPCR 库中的所有化合物都具有高度的化学新颖性和类药分子特性，具有吸引力的结构。

在化合物库的构建中应用了以下分子参数：MW = 200...550, ClogP = -1.5...5.5, TPSA ≤ 150 Å², RotBonds ≤ 9, HBD/HBA ≤ 4/10。Enamine 的 GPCR 库包括两个子库，专注于异位调节剂和脂质 GPCR。

17 Hinge Binders Library 铰链结合分子化合物库 | 24,000 compounds

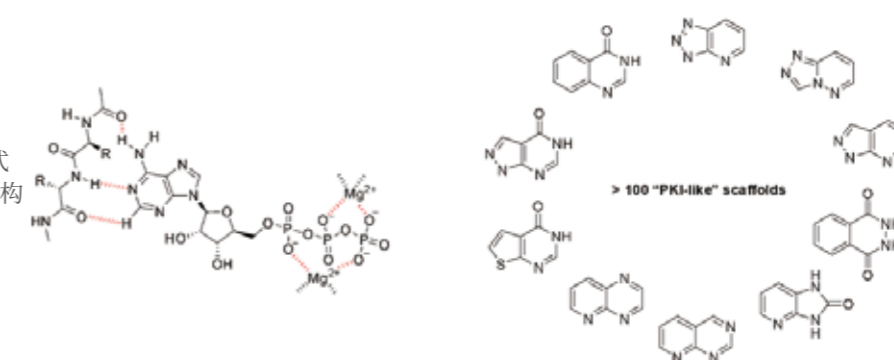
专为发现新型激酶ATP口袋结合物而设计

设计激酶抑制剂最直接的方法是针对 ATP 口袋进行靶向。实际上，FDA 批准的所有此类化合物（如 Copanlisib、Neratinib、Brigatinib 和 Ribociclib）都展示了这种结合模式。标准的激酶相互作用模式包括铰链区域的氢键受体、含杂芳环心和各种取代基，以及与保守的赖氨酸残基的第二个氢键受体。这种类型的抑制剂可以被视为 ATP 的类似物，因为它们与 ATP 的相互作用类似。与 ATP 的腺苷部分形成的铰链区域的氢键是有效结合的关键（图 1，左）。对大量激酶 - 抑制剂相互作用的分析表明，类似的氢键模式是产生高度抑制活性的必要条件。

库的设计

根据我们之前的研究结果（Anticancer Agents Med. Chem. 2007, 7, 171-188）以及对已知和最有效激酶抑制剂的详细结构分析，我们开发了一系列独特的结构过滤器，旨在识别靶向 ATP 口袋的潜在抑制剂。分析了能够与铰链区（图 1，右）形成至少两个氢键的分子片段，并为定向抑制剂的搜索开发了适当的拓扑模型。使用一组已知激酶抑制剂（超过 2000 个具有高抑制活性的分子）对筛选模型进行评估。将经过验证的拓扑模型应用于 Enamine 超过 320 万的库存集合，生成了激酶铰链结合物库。对所得化合物集进行了评估，重点放在新型化学类型上。包括 PAINS 和 Ro5 PhysChem 限制在内的药物化学过滤器作为先决条件应用。

图 1. 具有铰链区的 ATP 结合模式（左）和可以模拟该模式的核心结构示例（右）。



目录号	化合物数目	规格	储存形式
HBL-24-0-Z-2	24,000 19块板	≤150 nL@2 mM DMSO溶液	1536孔微孔板，Echo认证 前4列和后4列留空，每板1280个化合物
HBL-24-10-Y-10	24,000 75块板	5μL@10mM DMSO储备溶液	384孔微孔板 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
HBL-24-25-Y-10	24,000 75块板	25μL@10mM DMSO溶液	384孔微孔板 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
HBL-24	24,000	客户定制	任意定制形式

18 IDO Targeted Library IDO 靶向化合物库 | 1,003 compounds

通过结构和配体的方法结合而设计的IDO靶向化合物库

吡啶胺 2,3- 氧化酶（IDO）是一种含血红素的蛋白质，可催化色氨酸中吡啶的 C₂-C₃ 双键的氧化裂解，生成 N-甲酰犬尿氨酸。

抑制这一途径是对于治疗许多神经系统疾病，如阿尔茨海默病、帕金森病和脑缺血非常有吸引力的角度。

此外，许多肿瘤细胞中都有 IDO1 过表达的报道，因此其被认为是导致肿瘤微环境中癌症免疫抑制的关键因素之一。

库的设计

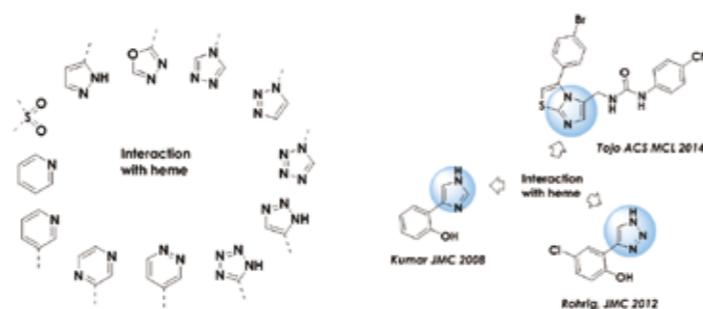
根据文献数据，IDO 抑制剂与生物靶标的关键相互作用是与活性位点血红素中的铁离子配位。正是这种相互作用阻止了铁离子参与吡啶胺的氧化。

大量已知的 IDO 抑制剂是分子量相对较低的亲水性化合物。因此，在初始化合物集选择中应用了严格的 PhysChem 参数过滤器（先导相似性，Veber 规则）。我们开发了一种整体的化合物库设计方法，包括基于配体 / 受体的虚拟筛选、血红素结合片段的富集以及新化学类型的选择。

- 基于配体的方法：从我们的库存中挑选出具有类似骨架、化学类型和关键部分的化合物。
- 对接：在血红素配位约束和其他对绝大多数有效配体具有特异性的重要结构特征下进行虚拟筛选。优先选择能够填充环境亚口袋的配体。
- 通过子结构搜索进行选择：严格搜索含有据报道与血红素形成配位键片段的分子。具有独特化学类型和适当形状的化合物被纳入库中。
- 分子特性：100% 符合 Ro5, 99.5% 符合先导相似性。

化合物库中的分子示例

库中包含的整合片段和使用的参考化合物示例



19 Immuno-Oncology Library 免疫肿瘤化合物库 | 52,927 compounds

专为在免疫肿瘤治疗领域发现新型候选药物而设计

免疫疗法已成为癌症治疗的一种变革性方法，是当代药物开发中最具前景的领域之一。为满足对新型和高效活性分子日益增长的需求，我们设计了一个专注于最重要靶点的特殊化合物库：PD-1/PD-L1 检查点抑制剂、Toll 样受体家族 (TLR7 和 TLR8，作为抗病毒反应的关键参与者)、IRAK4、ALK5 (JNK/P38 的一种效应物和 SMAD 结合的启动因子)、JAK-STAT 通路抑制剂、STING 激动剂、IDO 抑制剂以及多种激酶靶点——BTK、MAPK、VGFR 和 bRAF。

我们精心筛选了 52,927 种最具前景的化合物，作为已知免疫肿瘤靶点的潜在配体。所有化合物均以干物质形式存储，并且可以以多种定制格式获取。使用我们的免疫肿瘤学库进行 hit 发现，您将获得多重好处，节省时间和成本：

- 从超过 420 万种化合物的干粉库中重新获得类似物和 hit 样品。
- 通过我们的 REAL 数据库技术对后续库进行简单、低成本的合成。
- 提供全面定制的候选物到先导化合物项目支持，拥有广泛的能力和现场支持。

您还可以选择直接在 Enamine 上筛选化合物库。在这种情况下，我们很乐意根据合作范围为您提供化合物库费用折扣。

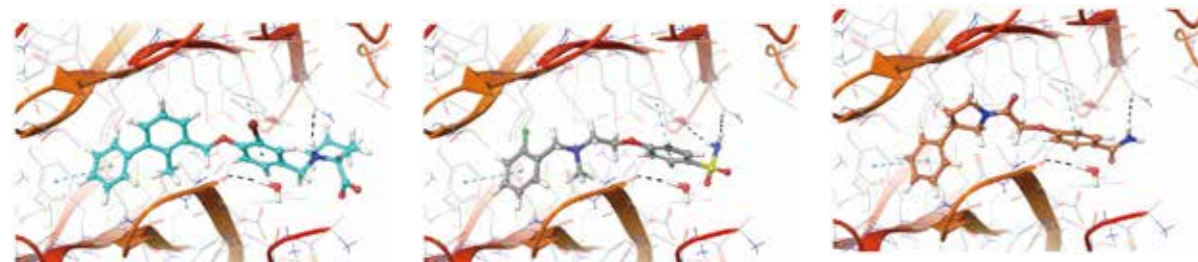
库的设计

在免疫肿瘤学库的设计中，我们特别关注了 PD-1、CTLA-4、CD152、CD279/74 和 PD-L1 等检查点蛋白。

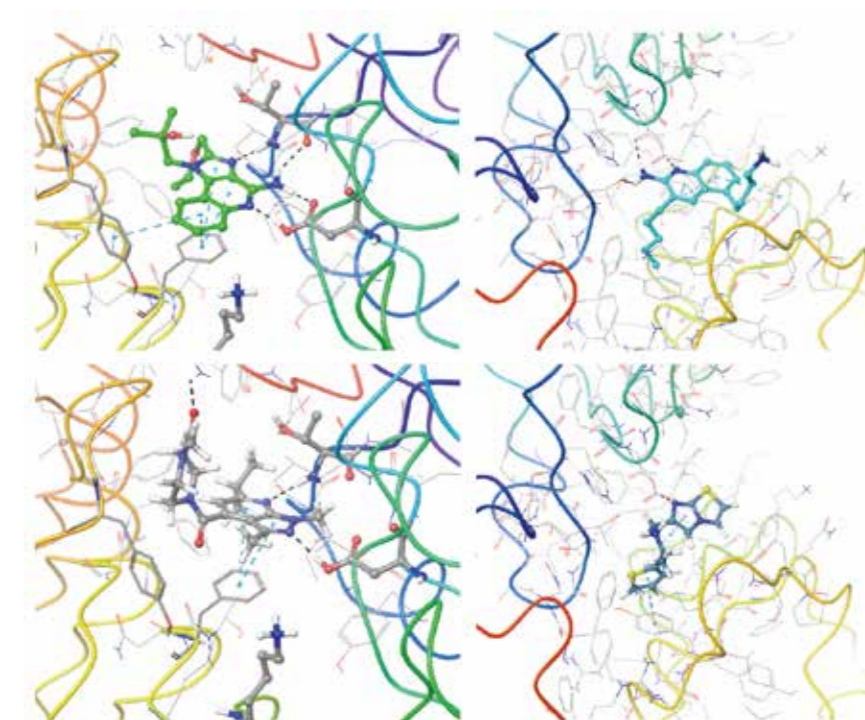
针对不同靶点进行体外筛选：

采用基于结构的方法来寻找 TLR7 和 TLR8 受体的潜在抑制剂。所有在 PDB 中报告的蛋白质结构都经过分析和叠加，并进行结构基础药效团的生成。随后，使用活性和非活性化合物的参考集验证了两个模型。

在 PD-1 和 PD-L1 结合的情况下，已知的 PD-L1 抑制剂很少。我们应用结构和空间约束来寻找能够类似调节 PD-L1 结构的化合物。为了增加选择性并同时避免构象相似性，进行了两阶段的筛选，最终选出了最有效的结合物。

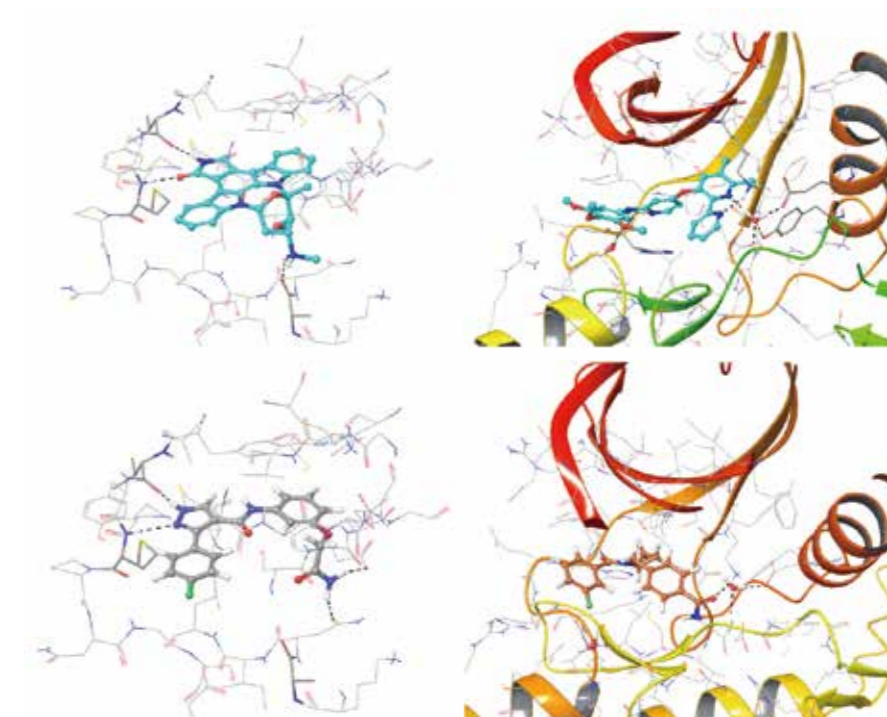


与 Z195611316 和 Z942299126 配体具有类似结构和结合模式的 BMS-8 共晶体结构 (左上图)，并标出了与这两种配体的相互作用。



TLR7 和 TLR8 与共结晶配体复合物 (上对)。与 TLR7 对接计算得到的命中化合物 Z242112334 的结合模式 (左) 和 TLR8 腔中另一个命中化合物 Z1438692506 的结合模式 (右)。

分别基于 4U97 和 2WOT 结构研究了两种据报道具有激酶活性的跨膜蛋白 (IRAK4 和 TGF beta R1)。选择潜在抑制剂的必要条件是配体结构中存在多个疏水核心，并且具有与结合位点中的关键氨基酸形成强氢键的能力。然而，为了重叠所有可能的结构和构象，选择这些小型库中的化合物时使用了疏水核心和氢键的交替组合。为了创建全面的筛选模型，为每个激酶生成了两个子集的约束条件。



IRAK4 的结晶形式和与对接 Z243559212 复合物位于左列中。来自 RCSB 的原始状态和与 Z316882020 复合物的 TGF β R1 位于右列中。

20 Ion Channel Library 离子通道化合物库 | 36,800 compounds

用于发现新型离子通道配体

离子通道作为具有细胞特异性表达模式的相关基因大家族，在生物组织中分布最为广泛，在多种细胞类型中发挥着重要作用。这类治疗靶点对于开发新的有效药物治疗非常重要，同时也是药物化学研究的难点之一。使用我们的化合物库进行 hit 识别可以为您带来多重好处，从而节省潜在先生成的时间和成本：

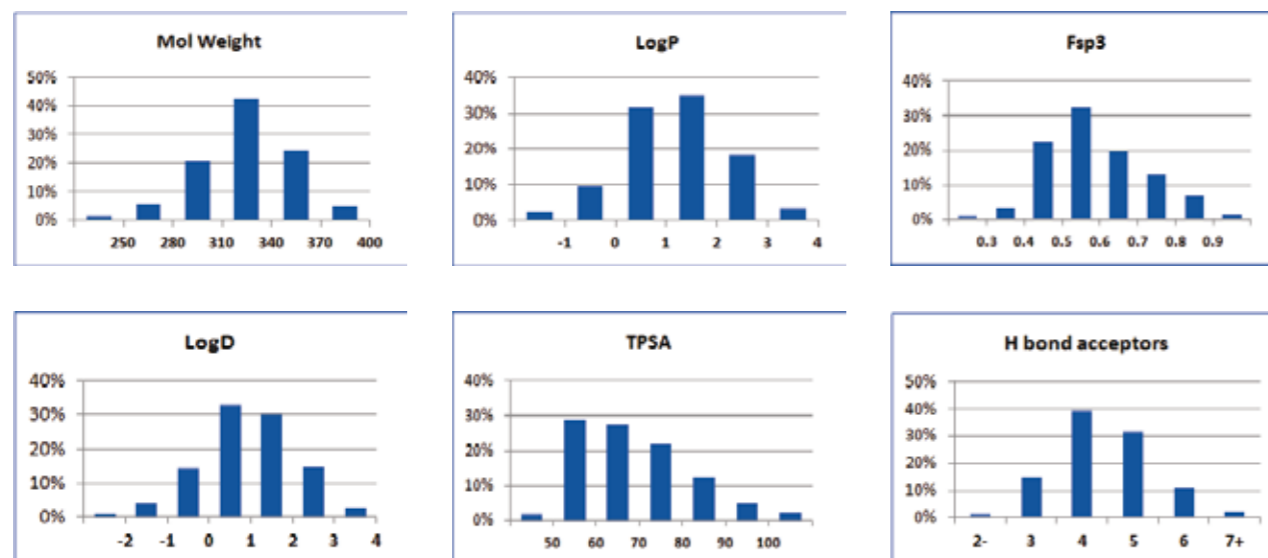
- 从超过 420 万种化合物的干粉库中重新获得类似物和 hit 样品
- 通过我们的 REAL 数据库技术对后续库进行简单、低成本的合成
- 通过现场广泛的 ADME/T 检测增强药物化学支持

目录号	化合物数目	规格	储存形式
ICL-36-Y-0	36,800 115块板	≤300 nL@2 mM DMSO溶液	384孔小容量板 (Greiner#784201) 第1、2和23、24列留空，每板320个化合物
ICL-36-Z-5	36,800 29块板	5μL@10mM DMSO储备溶液	1536孔微孔板, Echo认证 前4列和后4列分别留空，每板1280个化合物
ICL-36-Y-25	36,800 115块板	25μL@10mM DMSO溶液	384孔微孔板 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
ICL-36	36,800	客户定制	任意定制形式

库的设计

我们在合理的化合物库设计中应用了多管齐下的方法，以获取一组针对离子通道靶点的高质量分子。Enamine 以先导化合物为导向的合成项目在提高新颖性和结构多样性方面做出了重大贡献。该项目已经在具有饱和环的新颖支架上合成了 36 800 个类似先导化合物，这些化合物已被确认为潜在的离子通道阻断剂。我们对超过 1,000 种高活性配体 (≤10 nM) 的参考集进行了基于药理配体的偏向性分析，得出了报告配体中经常出现的三大药团。优化后的模型被用于搜索 Enamine 筛选集合和 REAL 数据库中的类先导部分。衍生药团团的共同特征之一是存在三级 / 二级氨基。在分析了已知离子通道阻断剂的特异性动机，以及对近期发现的离子通道和 TRPV1 调节剂进行形态转换后，又有一些化合物被添加到了化合物库中。一般药物化学概述确定了化合物库的概况：有利的物理化学参数和溶解度要求。

分子特性



21 JAK/STAT pathway modulators JAK/STAT 通路调节剂 | 1,392 compounds

旨在针对多种免疫性疾病(包括类风湿性关节炎)进行有效的潜在药物发现

该化合物库被设计为搜索潜在 JAK-STAT 通路调节剂的通用工具。我们使用了基于蛋白质结构的分析和 scaffold-hopping 方法来创建最佳的计算筛选模型。此外，基于配体的方法已被应用于用拓扑类似物与与已报道的活性物质相似的化合物来富集化合物库。

最终的化合物库作为配体搜索的通用起点，不论特定的 SH2 结构域是什么，都具有较高的初筛 hit 发现概率。该化合物库通过针对 SRC SH2 结构域的体外筛选进行了验证，确定命中率为 3.5%。

库的设计

对 SH2 结构域结合位点的所有可用结构进行分析，并根据其空间分子形状进行聚类。经过对比分析和聚类，选择了构象差异最大的结构进行虚拟筛选。Enamine 的 MedChem 过滤了现有库存 (约 100 万种化合物)，并额外选择了携带拟肽结构的化合物用于分子对接计算。

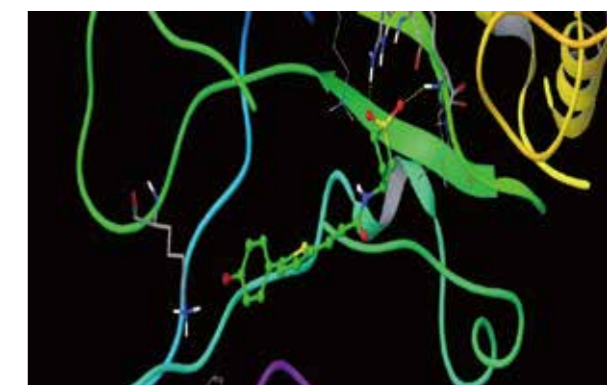
对 110 种蛋白质中的 120 个 SH2 结构域进行了多序列比对。从蛋白质数据库(PDB)中提取了 200 多种蛋白质结构：66 个基于 NMR 的结构和 153 个来自 X 射线晶体学实验的结构。由于结合位点构象的变化可能会显著影响其结合特性，因此所有文件都被拆分为单个结构，总共得到 1633 个结构。

关键药效团相互作用点：pTyr 结合口袋，结合位点中心的羰基 O，疏水子口袋。

在距离结合位点中心 12 Å 以内的溶剂可达分子表面用于计算基于形状的数值描述符。基于 3D 形状相似性对 3D 结构进行聚类。选择了 8 个空间多样的结构进行对接。

表 1. 蛋白质 3D 结构聚类结果和选定用于对接的结构摘要。

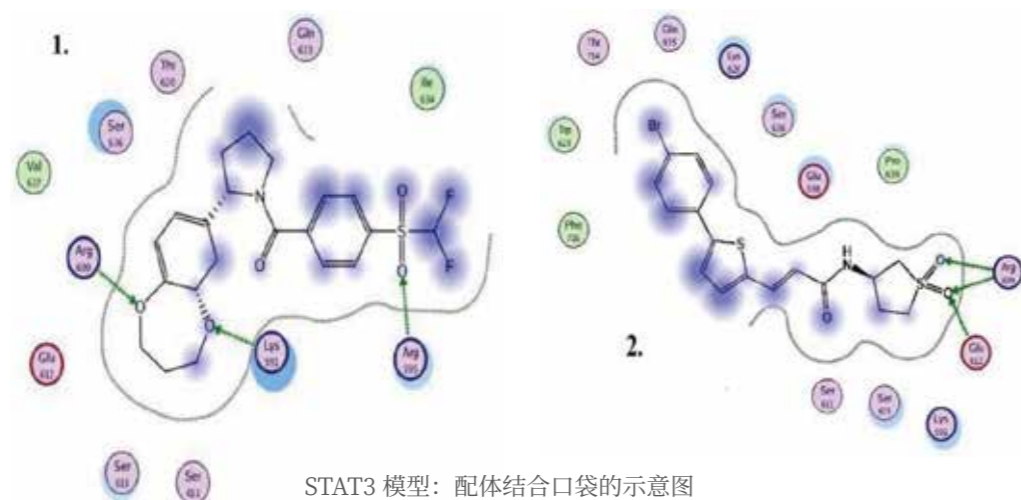
簇编号	质心结构 (PDB id, chain, NMR model)	质心结构: organism, gene, domain	团簇结构
1	1o49, chain A	Homo Sapiens SRC SH2	223
2	2fci, chain A, model 6	Bos Taurus PLCG1 SH2-2	48
3	2ge9, chain A, model 15	Homo Sapiens BTK SH2	72
4	3in7, chain A	Homo Sapiens GRB2 SH2	183
5	2jyq, chain A, model 9	Homo Sapiens GRB2 SH2	114
6	2k7a, chain B, model 5	Mus Musculus ITK SH2	218
7	2kk6, chain A, model 14	Homo Sapiens FER SH2	149
8	1uus, chain A	Dictyostelium Discoideum DSTA SH2	129



针对 Stat3beta 的虚拟筛选:

- 合作者: Gyeong Baeg, NYMC

化学化合物的大小明显小于与该靶点相互作用的天然肽。因此，在创建化合物库时，我们尝试填补磷酸酪氨酸结合位点附近所有可用的潜在亚口袋。蛋白质的整个可用表面被有条件地分解为5个模型，并据此进行对接后分析。例如，前两个模型。



STAT3 模型：配体结合口袋的示意图

22 Kinase Library 激酶化合物库 | 64,960 compounds

专为发现新型蛋白激酶抑制剂而设计

蛋白激酶抑制剂 (PKI) 是一类重要的且仍处于兴起阶段的靶向治疗药物。在现代抗癌和免疫肿瘤治疗中，蛋白激酶抑制剂的作用难以估量。近 70 种激酶抑制剂已获得批准，其中大多数被批准用于治疗不同类型的癌症，还有约 200 种激酶靶向药物处于临床阶段试验。

为了将新化学引入这一已被广泛探索的药物发现领域，我们精心设计了针对激酶的靶向库。该化合物库可以提供预装板格式，并且可以以任何定制格式快速交付。通过使用我们的激酶库，您可以在 hit 后续阶段和先导优化中获得多重益处：

- 从超过 400 万种化合物的干粉库存中重新供应类似物和 hit 样本
- 通过我们的 REAL 数据库技术对后续库进行简单、低成本的合成
- 及时提供“命中到先导”项目支持，并提供广泛的药物化学和 ADMET/PK 能力。

您还可以选择直接在 Enamine 筛选库。我们很乐意根据合作范围为您提供化合物库费用折扣。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
KNS-64960-4-Z-10	64,960 51 块板	4μL@10mM DMSO 溶液	1536 孔声学 LDV 板 (Labcyte#LP-0400) 前 4 列和后 4 列分别留空，每板 1280 个化合物
KNS-64960-10-Y-10	64,960 203 块板	10μL@10mM DMSO 溶液	384 孔声学 LDV 板 (Labcyte#LP-0200) 前 2 列和后 2 列分别留空，每板 320 个化合物
KNS-64960-25-Y-10	64,960 203 块板	25μL@10mM DMSO 溶液	384 孔板 (Greiner#784201) 前 2 列和后 2 列分别留空，每板 320 个化合物
KNS-64960	64,960	客户定制	任意定制形式

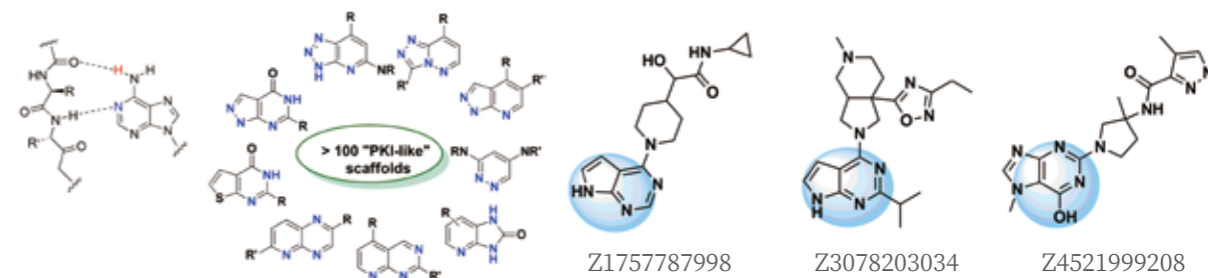
库的设计

尽管在蛋白激酶抑制剂开发方面进行了大量研究并取得了令人印象深刻的成就，但人们对开发新型和选择性蛋白激酶抑制剂（包括变构、共价、双价抑制剂）以及相应的定性蛋白激酶靶向库仍然存在浓厚的兴趣。

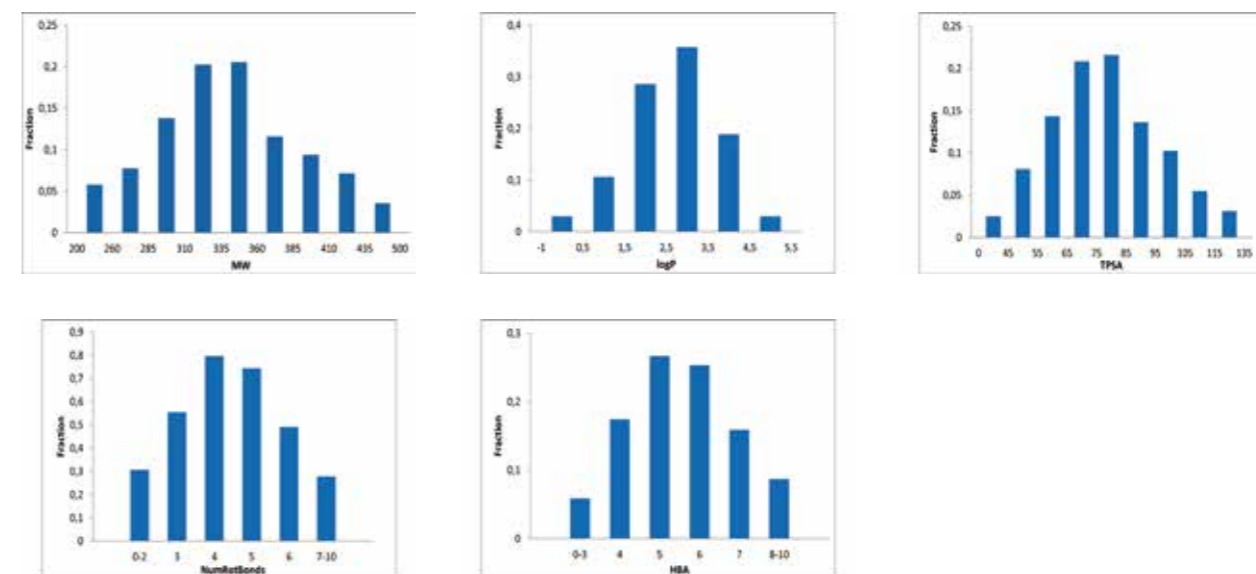
我们之前的调查和对已知且最有效的蛋白激酶抑制剂的详细结构分析作为基础，得出了设计独特的蛋白激酶聚焦库的复杂方法。我们采用了几种在已知成功蛋白激酶抑制剂开发中验证过的方法。经过验证的计算机辅助筛选方法以及挑选具有特权骨架 / 基团和生物等排体核心替代物的化合物，是专门设计的关键组成部分。我们还引入了与已知药物相似的精选化合物。

铰链结合分子子库 - 24,000 种化合物

经过充分验证的带有新型化学装饰的核心



分子特性



23 Kynurenine Pathway Library 犬尿氨酸通路化合物库

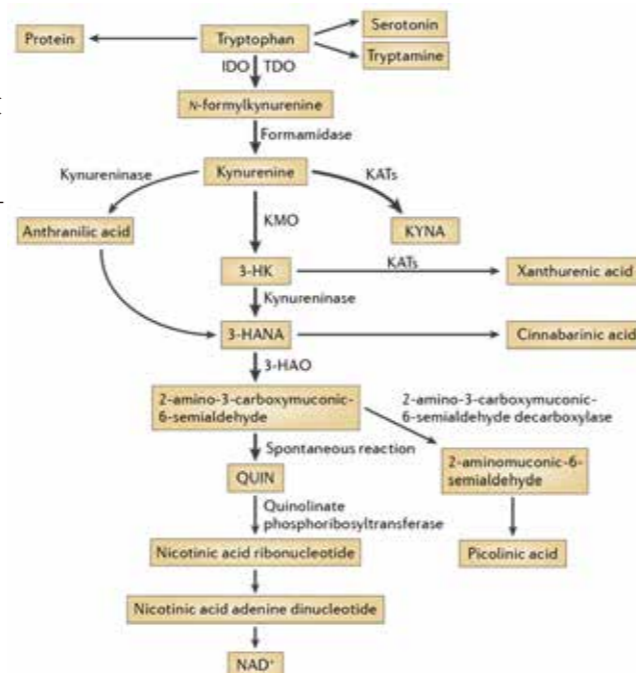
专为发现新型代谢紊乱调节剂而设计 | 13,120 compounds

Kynurenine pathway (酪氨酸代谢通路) 是一个代谢通路，通过降解色氨酸产生烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD+)。该通路的紊乱与多种疾病和障碍相关，包括传染病 (如 HIV)、神经系统疾病 (阿尔茨海默病 (AD)、亨廷顿病 (HD) 和肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (ALS))、情感障碍 (精神分裂症、抑郁症和焦虑症)、自身免疫性疾病、周围疾病以及恶性肿瘤。我们工作的旨在寻找作用于酪氨酸代谢通路的新的潜在活性化合物，这些化合物可以作为早期药物开发的便捷且具有质量保证的起点。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
KYN-13-0-Y-10	13,120 41块板	试验即用型格式 < 300nL	1536孔微孔板 (Corning#4514) 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
KYN-13-10-Y-10	13,120 41块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔lecho规格板 (Labcyte#LP-0200) 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
KYN-13-50-X-10	13,120 164块板	50μL@10mM DMSO溶液	96孔板(Greiner#781270) 第1列和最后一列留空, 每板80个化合物

库的设计

针对以下目标, 使用所有可用的蛋白质和配体结构数据搜索潜在活性物质: 吲哚胺二氧化碳酶 (IDO)、色氨酸二氧化碳酶 (TDO)、3- 羟基色氨酸二氧化碳酶 (3-HAO)、酪氨酸氨基转移酶 (KATs)、酪氨酸-3-单氧化酶 (KMO)。

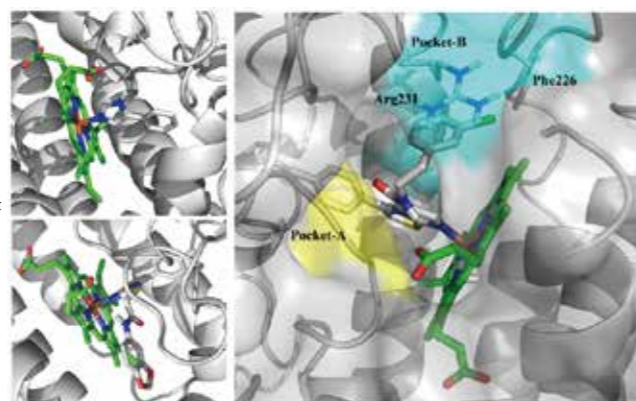


右图 1. 酪氨酸在哺乳动物中降解色氨酸的途径。

筛选模型的制备和验证

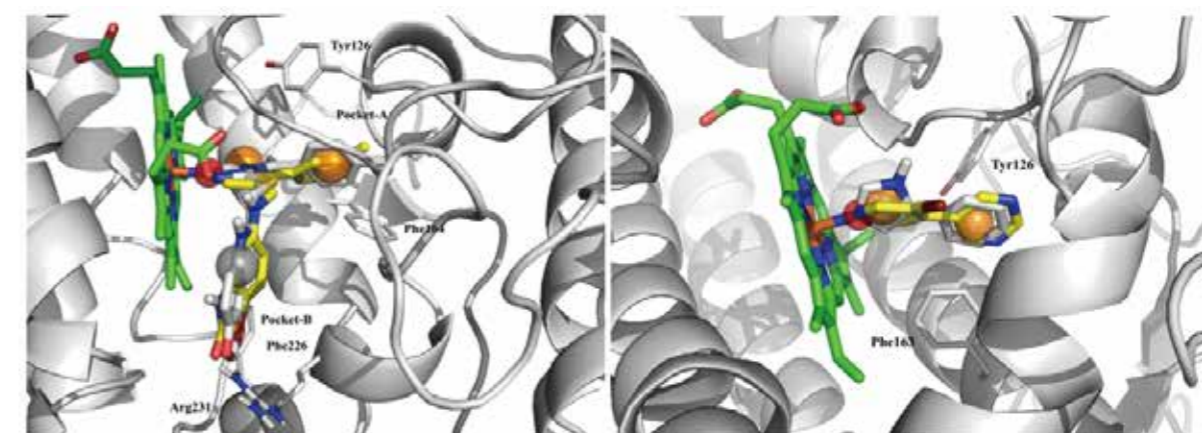
从 PDB 中检索了所有可用的目标的 3D 结构。通过结构的交替对齐和比较显示, RMSD 在 0.4-0.71 Å² 范围内, 每个单独的蛋白质目标的序列的同源性 >90%。考虑到配体结合参数 (蛋白质 - 天然配体) 和结合位点的几何参数, 在所有代表性结构中只选择了一个结构用于模型制备。

右图 2. IDO1 的结合位点 (2D0T (上)、4PK5 (下) 和用于分子对接的两个主要子口袋 (蓝色和黄色))。



分子对接与药效团搜索

基于已知活性化合物和“蛋白质 - 天然配体”复合物, 建立并验证了基于配体 (IDO: 3, TDO: 4, KATs: 3, KMO: 2) 和基于结构 (IDO: 3, TDO: 6, 3-HAO: 2, KATs: 3, KMO: 4) 的药效团模型。然后筛选了包含超过 100 万个化合物的类药性 Enamine 数据库。



上图 3. 分子对接结果: 天然配体 (灰色) 和命中配体 (黄色) 的叠加, 具有基于结构的药效团特征。

分子对接计算和药效团搜索后的靶向库中化合物的数量:

靶标名	DIO	TDO	3-HAO	KATs	KMO
库中的化合物数量	4,800	5,120	1,000	1,000	3,200

对犬尿酸通路中涉及的蛋白质及其配体相互作用进行了仔细分析。使用所有可用的最先进的方法进行迭代计算搜索, 以获得独特的潜在活性分子集。通过化学类型控制, 用真正阳性结构基团和新的“无专利”结构核心来丰富化合物库。

已开发的靶向集旨在一步到位地实现发现任何特定靶标的高概率 hit 发现。

24 Lipid GPCR Library 脂质 GPCR 化合物库 | 5,440 compounds

Enamine GPCR 化合物库的子库, 专为发现新型脂质 GPCR 配体而设计

Enamine 的脂质 GPCR 库是与 NQuiX 合作设计的。超过 5,440 多种化合物从现成的集合中挑选出超过 5,440 多种化合物, 或从 Enamine 的 REAL 筛选集合中为该项目特别合成。这些化合物旨在针对八个内皮分化基因 (EDG) 受体家族 (S1P1-5 和 LPA1-3)。鉴于某些 TM 螺旋结构结合位点的相似性, 这些化合物也可能适用于 GPR3、GPR6 和 GPR12 孤儿受体的筛选, 以及 GPR23、GPR92 和 P2Y5, 因为它们最近被分类为额外的, 尽管是不同的 LPA 受体。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
LGR-5-Y-0	5,440 157块板	适用于 1 次试验的任何规格	384孔微孔板 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
LGR-5-Z-5	5,440 40块板	5μL@10mM DMSO现货溶液	1536孔微孔板, Echo认证 前4列和后4列留空, 每板1280个化合物
LGR-5-Y-50	5,440 157块板	50μL@10mM DMSO溶液	384孔微孔板 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
LGR-5	5,440	客户定制	任意定制形式

库的设计

这些化合物是使用基于配体的方法组合而选择的，如化学指纹图谱、2D 药效团和 3D 形状 / 特征匹配 (图 1)。训练活性化合物集合包括 73 篇论文中收集的 1,393 种化合物 (870 种酸性和 523 种非酸性) (图 2)。它们代表了围绕已知化学原型扩展 SAR 和寻求新颖性骨架跃迁的化合物组合。目前的化合物集合涵盖了配体的非酸性类别，酸性化合物通过不同的程序设计并单独添加到库中。

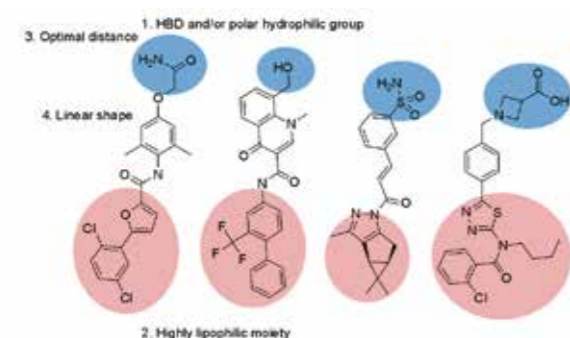


图 1. 库中包含的化合物的专用设计(总体方案)。

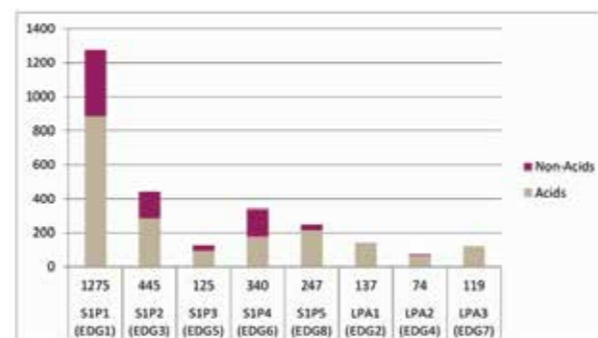
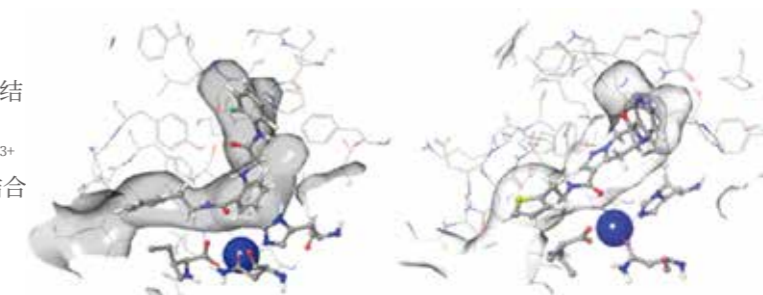


图 2. 化合物在训练集中的分布。

通过对模型对 Enamine 整个库存集合 (超过 430 万化合物) 的 1 百万种经过药物化学精炼的亚库进行筛选。具有强制性位置约束对齐——金属配位 (红色) 和疏水中心 (橙色) 的分子被定义为 hits (图 2)。通过对对接分数的比较和对结合姿态 (氢键的存在、暴露于水的程度) 的目视检查来评估对接结果, 获得了 950 种化合物 (图 3)。

图 3. 对接后识别出具有高分函数的 hit 结合姿态示例 - Z31004492 (左) 和 Z1849138647 (右)。两种分子都与 Fe³⁺ 离子形成配位键 (蓝色部分), 并匹配结合口袋中的两个疏水特征



相似性搜索

- 根据脂氧合酶靶向搜索 ChEMBL 数据库, 得出了三种脂氧合酶类型 (A5、A12、A15) 的 322 种活性化合物参考集。使用临界效力值 (IC₅₀ ≤ 1μM) 和药物化学毒理药效基团进一步筛选这些化合物。
- 使用线性指纹和 Tanimoto 算法进行阈值为 0.85 的 2D 相似性搜索。
- 从 Enamine 的筛选集合中挑选出近 500 个化合物, 并将其添加到 LOX 库中。

25 Lipoygenase Library 脂氧合酶化合物库 | 1,388 compounds

利用分子对接和二维相似性搜索设计的一组脂氧合酶 (LOXs) 抑制剂

脂氧合酶 (LOXs) 是催化多不饱和脂肪酸 (例如亚油酸或花生四烯酸) 生成相应过氧化物的酶。LOXs 在免疫细胞、上皮细胞和肿瘤细胞中广泛表达, 这些酶的激活会诱发许多结构和代谢变化。异常的 LOX 活性可导致多种病理生理状态, 包括炎症、皮肤疾病和肿瘤发生。

1388 个化合物 - 采用两种不同的方法设计了复合 Enamine 脂氧合酶库:

- 基于分子对接的计算筛选, 识别出源自新型骨架的化合物;
- 使用 2D 线性指纹和 3D 药效团特征对已报道的脂氧合酶抑制剂进行相似性搜索, 得到具有新侧链的分子。

库的设计

分子对接

对接模型是根据 PDB 报道的蛋白质结构 3O8Y、4NRE 和 3D3L 构建的。在对接之前, 对所有结构进行优化和重建以纠正间隙和缺失的侧链 (图 1)。对与 Fe³⁺ 离子配位的水分子进行约束, 并指定其电离状态。每个对接模型都包含结合位点的静电描述符和强制性位置约束。

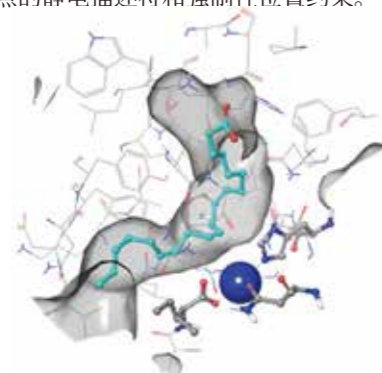


图 1. hLOX-5 结合位点与天然底物花生四烯酸 (Fe³⁺ 离子用蓝色表示) 的表面体积表示 (通道模式)

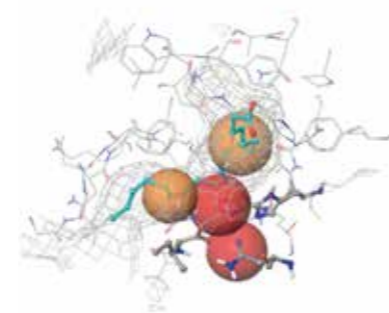


图 2. hLOX-15-II (4NRE) 的结合位点在网格表示中具有最重要的药效团特征: 体积 / 形状、疏水区域 (棕色)、氢键受体和电子缺陷场 (红色)

26 Molecular Chaperones Library 分子伴侣化合物库 | 2,468 compounds

一组以分子伴侣为靶标的化合物

蛋白质折叠是新药开发模式中的一个非常重要且有吸引力的领域。细胞中这些过程的控制是通过称为分子伴侣的酶的组装来实现的。这组不同的蛋白质家族有助于细胞环境中蛋白质的折叠、转位、解聚、去聚集和稳态调节等多种过程。尽管进行了大量研究, 但这些不同分子伴侣介导的细胞底物和功能范围在很大程度上仍未确定。同时, 针对分子伴侣的靶向治疗被证明对于防止蛋白质错位和聚集引起的许多有害影响至关重要, 这些影响最终可能导致细胞死亡、神经退行性疾病和其他蛋白质错位疾病。

Enamine 多年来一直关注分子伴侣的研究, 并开发了一个包含 2,468 种潜在靶向分子伴侣的合成化合物库。重点放在了最有前景和已被广泛研究的靶点上: 热休克蛋白 (Hsp90、Hsp82、Hsp27)、类似 bc1 复合物的伴侣活性和组蛋白伴侣 ASF1a 复合物 (ASF1- 组蛋白相互作用)。此外, 为了增加目标集的新颖性, 还通过生物等排替代和含有新的化学类型的化合物进行了丰富, 主要是具有极性骨架和核心的化合物。

该库以方便且随时可发货的预装板形式提供。此外, 该库还可以在一周内以任何其他定制格式交付。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
MCL-2468-Y-0	2,468 8块板	≤300nL@2mM DMSO溶液	384孔微孔板 (Greiner#784201) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
MCL-2468-Y-10	2,468 8块板	10μL@10mM DMSO储备溶液	384孔微孔板, Echo认证 前2列和后2列留空, 每板320个化合物
MCL-2468-X-50	2,468 31块板	50μL@10mM DMSO溶液	96孔微孔板 (Greiner#650201) 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
MCL-2468	2,460	客户定制	任意定制形式

库的设计

- 基于配体的方法：药效团搜索、生物电子等排取代、基于 3D 形状的筛选。
- 基于蛋白质 / 靶向的方法：分子对接，居于蛋白质 - 配体关键相互作用特征的体外筛选。
- 严格的药物化学过滤器，包括 PAINS 和其他行业关联的结构过滤器和规则。

我们仔细分析了为上述靶点收集的已报道活性分子集。在体积限制范围内创建了一系列 3D 药效团模型，并通过一组参考活性和非活性配体进一步验证（图 1）。然后针对这些模型筛选 Enamine 的药物化学储备化合物集合（符合 Ro5 标准并通过一系列药物化学过滤器过滤）。筛选结果经过视觉检查，去除了来自常见化学型的分子，以及与药效团模型匹配度较低的分子。核心结构的生物电子等排替代和挑选的特殊基团化合物也被用来丰富该库，以获取新型有价值的结构和潜在的药物 / 前药样化合物。

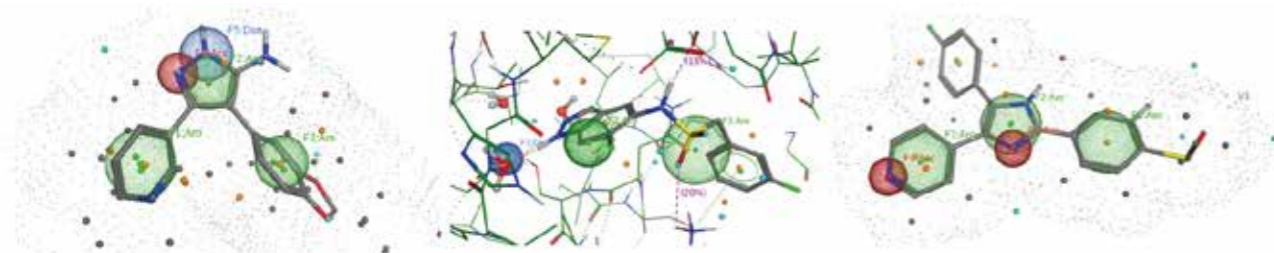


图 1.3D 药效团模型示例。在已知蛋白质三维结构的情况下，利用配体和蛋白质关键特征的叠加来创建药效团模型。

27 Nucleoside Mimetics 核苷模拟物 | 320 compounds

专门合成的小型化合物库

核苷的模拟物是一类经过验证的特殊治疗药物，在治疗病毒感染、癌症和细菌性疾病方面已经显示出很高的疗效。尽管具有相似的结构基序和共同的基团甚至核心，但许多修饰的核苷仍对某些类别的靶向表现出高选择性。当使用至少两个可能的修饰位点时，这种类型的分子具有很好的可调性。最近，我们开发了几种替代的平行化学方法，使这些化合物在合理时间内更易获得且成本效益高。使用我们的化合物库进行 hit 发现，您将获得多重益处：

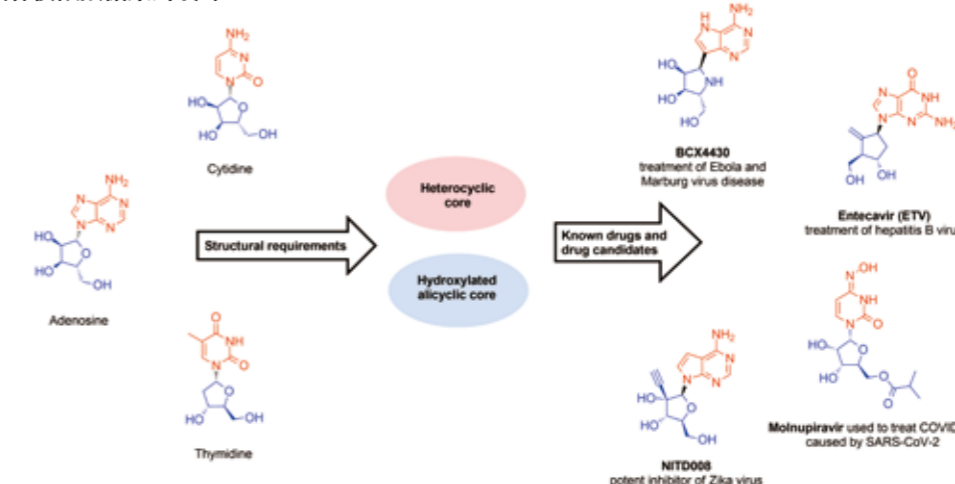
- 从超过 420 万种化合物的干粉库存中重新获得类似物和 hit 样品
- 通过我们的 REAL 数据库技术对后续库进行简单、低成本的合成
- 提供全方位定制从命中到先导的项目支持，可现场提供广泛的能力。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
NML-320-Y-0	320 1块板	≤300nL@10mM DMSO溶液	384孔声学微孔板 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
NML-320-X-20	320 4块板	20μL@10mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#651201) 第1列和第12列留空，每板80个化合物
NML-320-X-50	320 4块板	50μL@10mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#651201) 第1列和第12列留空，每板80个化合物
NML-320	320	客户定制	任意定制形式

库的设计

- 仔细的亚结构搜索
寻找搜索包含核苷酸核心片段及其生物等构异环状化合物，同时具有类似糖基的基团
- 严格的药物化学过滤
去除不需要的官能团、反应性基团和大芳香族片段
- 化学型控制
具有普通结构片段的化合物大多被去除。根据新的文献资料控制化合物库的更新。

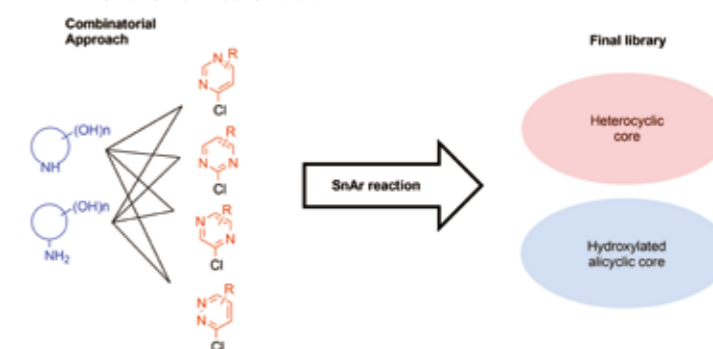
REAL 核苷模拟数据集的设计



具有经验证合成步骤的 REAL 结构

- 组合方法
超过 100,000 个分子砌块可供立即供应
 - 二噁类异构环核心模拟核碱基
 - 脂环氨基醇 - 糖类
- 过滤不需要的官能团并进行药物化学检测
- 自动并行合并
由经验丰富的工作人员执行完善的反应程序

REAL 核苷模拟数据集的设计



28 Protein Mimetics Library 蛋白质模拟态化合物库 | 8,960 compounds

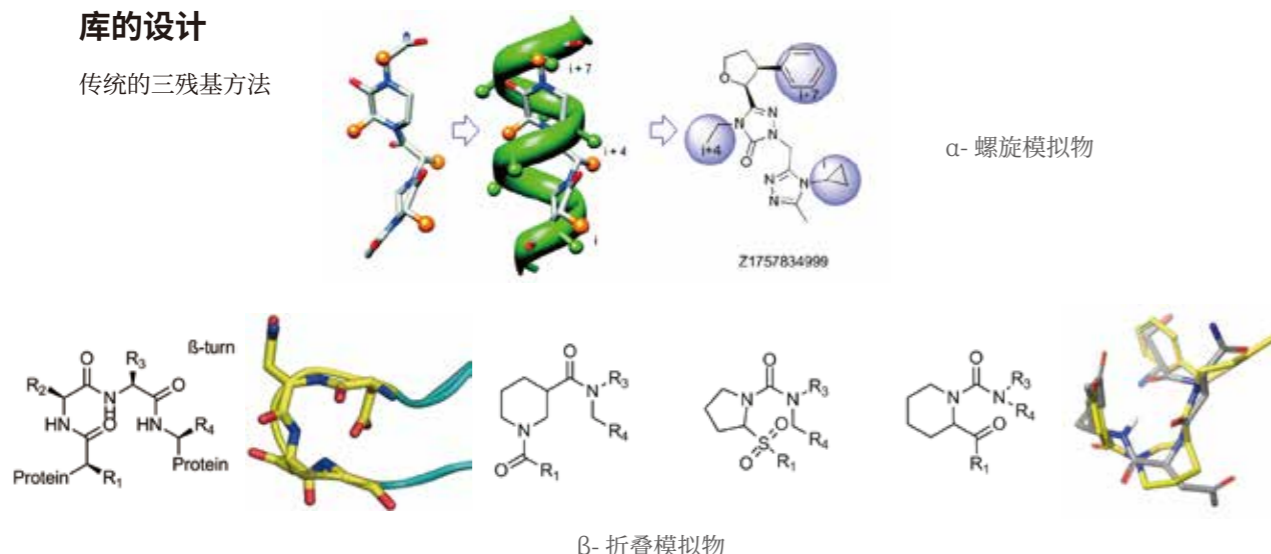
能够模拟常见蛋白质结构的精选分子

在人体蛋白质组中发现了 250,000 多种单独的蛋白质 - 蛋白质相互作用 (PPIs)。尽管许多表现出复杂的拓扑结构和庞大的表面区域，但在许多情况下，成功的结合是通过有限数量的关键残基 (“热点”) 实现的。多篇文献报道了开发小分子调节蛋白质相互作用 (PPIs) 的计算和多样性导向的方法。其中，非肽类 α -螺旋和 β -折叠模拟物尤为重要，因为它们导致癌症、神经退行性疾病、炎症和免疫疾病等多种失调通路中起关键作用。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
PML-8960-Y-0	8,960 28块板	≤300nL@2mM DMSO溶液	384孔微孔板 (Greiner#782401) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
PML-8960-Y-10	8,960 28块板	10μL@10mM DMSO储备溶液	96孔微孔板, Echo认证 前2列和后2列留空, 每板320个化合物
PML-8960-X-50	8,960 112块板	50μL@10mM DMSO溶液	96孔微孔板 第1列和最后一列留空, 每板80个化合物
PML-8960	8,960	客户定制	任意定制形式

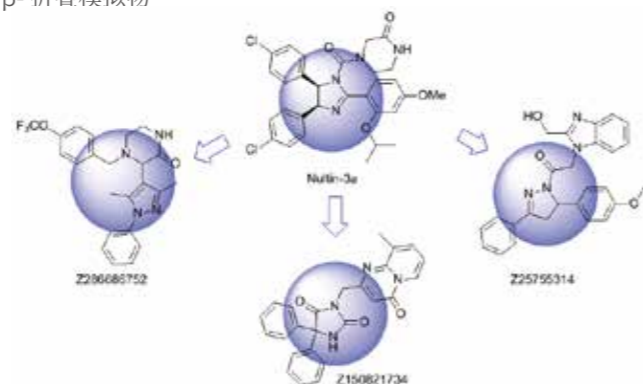
库的设计

传统的三残基方法



β- 折叠模拟物

基于配体的方法



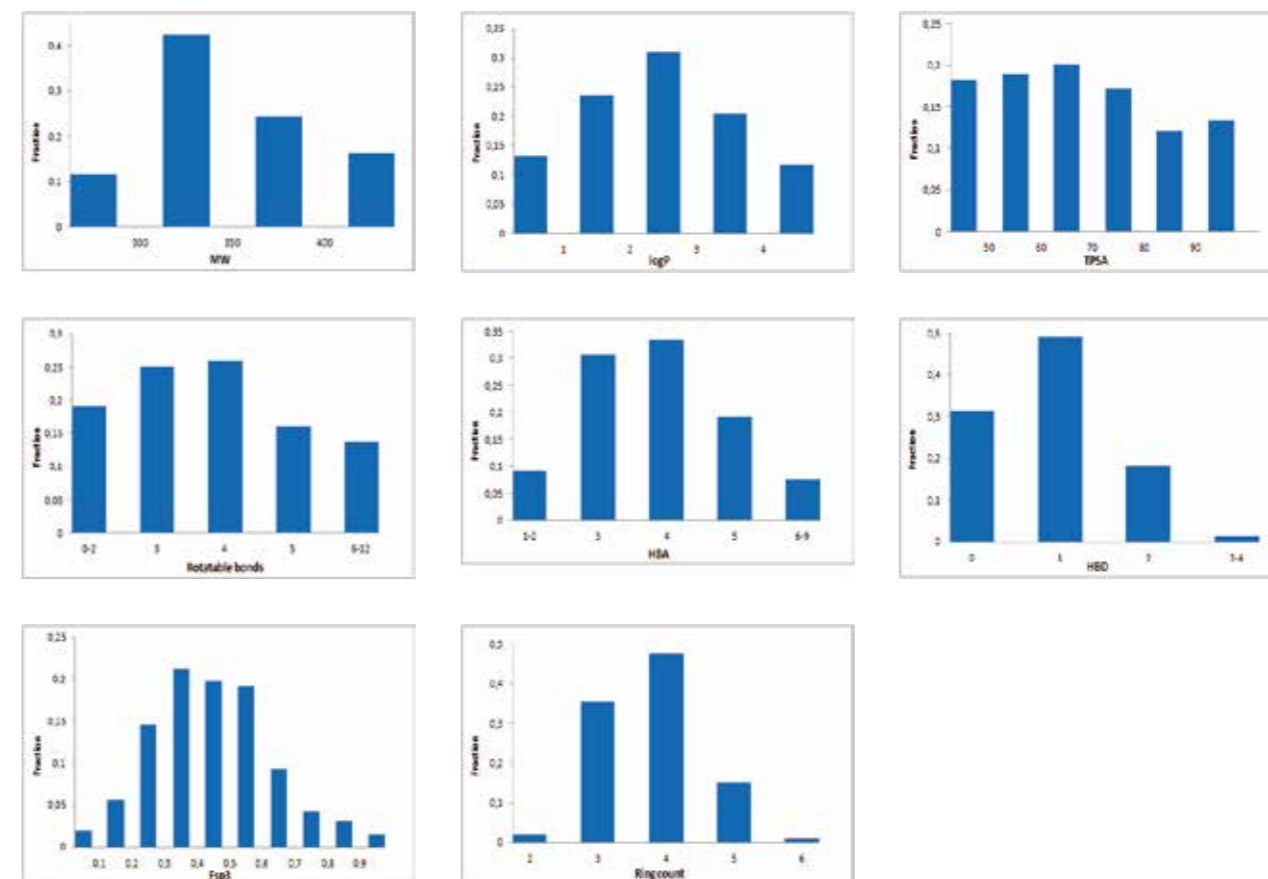
基于靶向的方法。我们设计了针对选定的 α- 螺旋结构域和 α- 螺旋和β- 折叠的聚焦化合物集, 如 mdm2-p53、mdm2-CK1α、HIF1-α、MEF2-HDAC4、HIV-1 gp41、CD81/CV、Bcl-2/Bcl-xL 等。通过虚拟筛选进行选择后, 将偏好设置为具有新化学型的结构。

“传统”三残基方法包括具有不寻常核心化合物的设计, 这些核心带有常规的关键残基, 可模拟位于一个识别面 (“热点”)上的 i, i+3/i+4 和 i+7 残基。在对 α- 螺旋界面进行建模时, 我们还考虑了双面螺旋模拟物。对于β- 折叠模拟物, 我们应用了三种具有不同类型相互作用的查询模型: π-π堆叠、阳离子-π和氢键相互作用以及 S-π相互作用: 后者重点设计的实例是对 Bim BH3 结构域与 Mcl-1 和 Bcl-2 之间相互作用的建模, 并鉴定具有高 Fsp³ 特性的融合多氢化合物的氮杂环。

基于配体的方法。选择了拓扑结构接近已知 α- 螺旋和β- 折叠模拟物的新化学型。基于形状的相似性和药效团筛选被用作化合物库设计的主要工具。

我们特别选择了独特的富含 Fsp³ 的骨架, 其中包含阶梯状的环状骨架, 以增强与目标 α- 螺旋和β- 折叠基序的拓扑和药效团相互作用。

分子特性



29 Protein-Protein Interaction Library 蛋白质 - 蛋白质相互作用化合物库

40,640 compounds

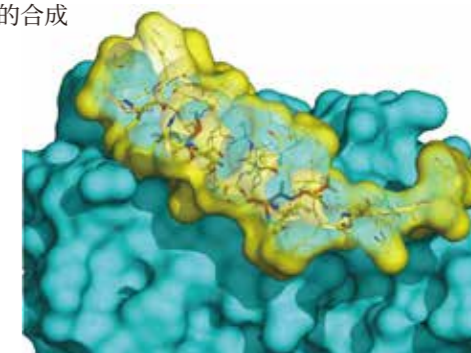
专为发现新型PPI抑制剂而设计

蛋白质 - 蛋白质相互作用 (PPIs) 在多个细胞过程中起着关键作用, 其产生的效应与底物结合位点的阻断有关。有许多药物候选药物由于直接拮抗剂的意外效应而从临床试验中撤出的例子。这一事实凸显了开发新型强效蛋白质 - 蛋白质相互作用抑制剂的重要性。

我们精心挑选了 40,640 种专门针对 PPIs 的不同化合物。所有化合物均以干燥物质形式储存, 并可以以多种定制格式获取。使用我们的 PPI 库进行 hit 发现, 您将获得多重益处, 从而节省先导化合物生成的时间和成本:

- 从超过 420 万种化合物的干粉库存中重新获得类似物和 hit 样品
- 通过我们的 REAL 数据库技术对后续库进行简单、低成本的合成
- 通过现场广泛的 ADME/T 检测增强药物化学支持

重要的是, 我们的团队由经验丰富的计算、合成、药物化学家和生物学家组成, 随时准备满足您在处理感兴趣的蛋白质 - 蛋白质相互作用中的具体需求。欢迎向我们提出您的生物学概念、计算想法和合成设计来挑战我们。您还可以选择直接在 Enamine 筛选库。在这种情况下, 我们很乐意根据合作范围提供化合物库费用折扣。



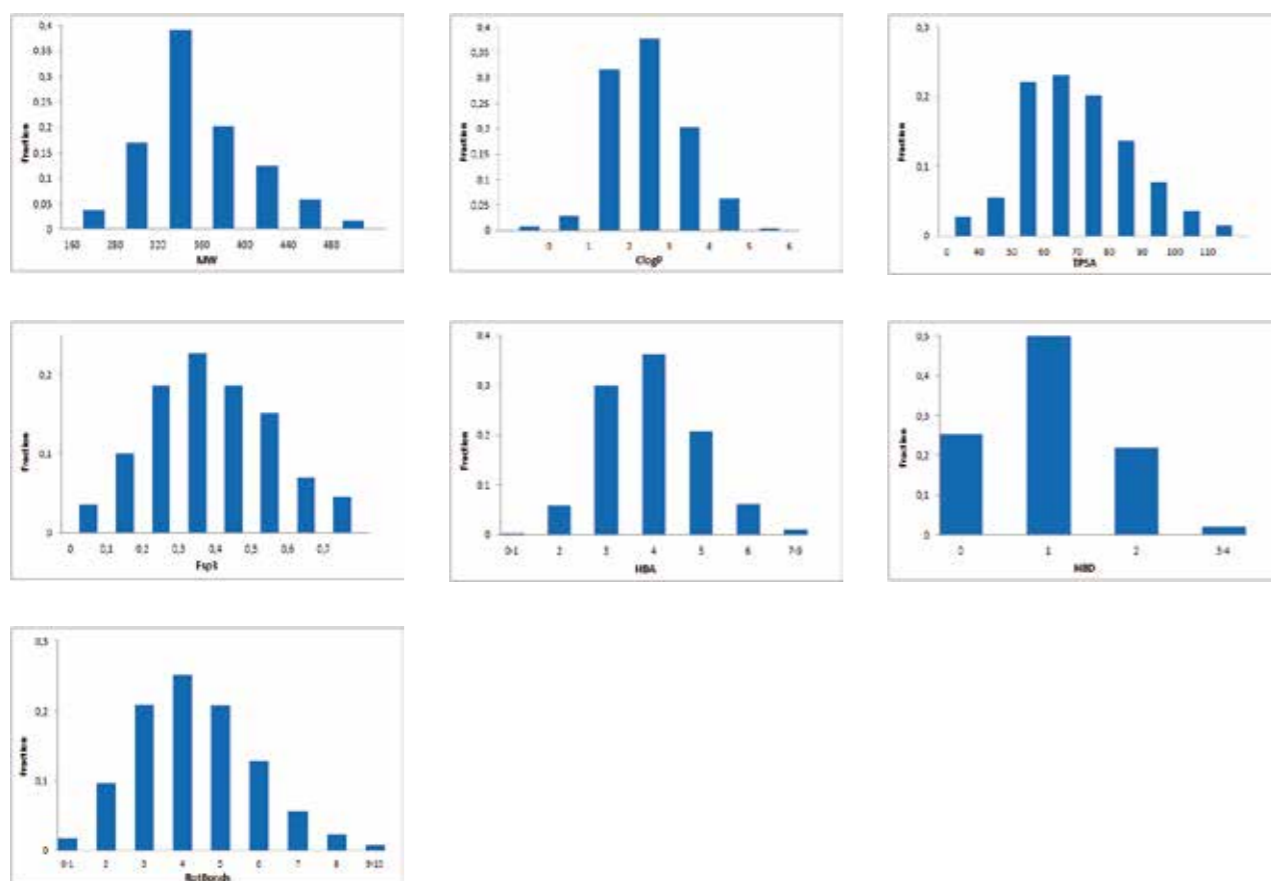
目录号	化合物数目	规格	储存形式
PPI-40-Y-0	40,640 127块板	≤300nL@2mM DMSO溶液	384孔微孔板 (Greiner#784201) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
PPI-40-Z-5	40,640 63块板	5μL@10mM DMSO储备溶液	1536孔微孔板, Echo认证 前4列和后4列分别留空, 每板1280个化合物
PPI-40-Y-50	40,640 127块板	50μL@10mM DMSO溶液	384孔微孔板 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
PPI-40	40,640	客户定制	任意定制形式

库的设计

通过对大量 PPIs 的现有结构数据进行系统分析, 我们开发出了专门的化合物库设计方法。我们分析了 20 多种不同的蛋白质 - 蛋白质复合物, 以突出该领域大多数有效抑制剂的特定特征。在化合物库设计中使用了几种特定的识别模式, 例如α-螺旋, β-折叠, PDZ-结构域, PBD 和溴结构域。通过基于配体和结构的计算机筛选结果, 我们筛选出了具有以下特征的化合物:

- 特定识别模式, 包括热点分析、关键氨基酸、二级/三级结构、α-螺旋、“热点环”和特定蛋白质结构域的亲和力。
- 类先导性质和富含 sp³ 的核心结构基团。这些化合物通过了包括 PAINS 在内的所有相关药物化学过滤器的测试。
- 最新的化学成分和新型分子砌块。通过 REAL 数据库技术, 可以轻松合成新的类似物来跟进已识别的活性化合物。

分子特性



30 RNA Library RNA 化合物库 | 15,520 compounds

能与RNA结合的化合物库

最近 RNA 生物学的实质性进展强调了 RNA 在正常和异常细胞功能中的重要性。RNA 对转录调控、翻译调控、蛋白质功能和催化至关重要, 这些功能通常由蛋白质承担。它还强调了靶向 RNA 治疗多种疾病的潜力, 包括细菌、病毒感染和癌症。

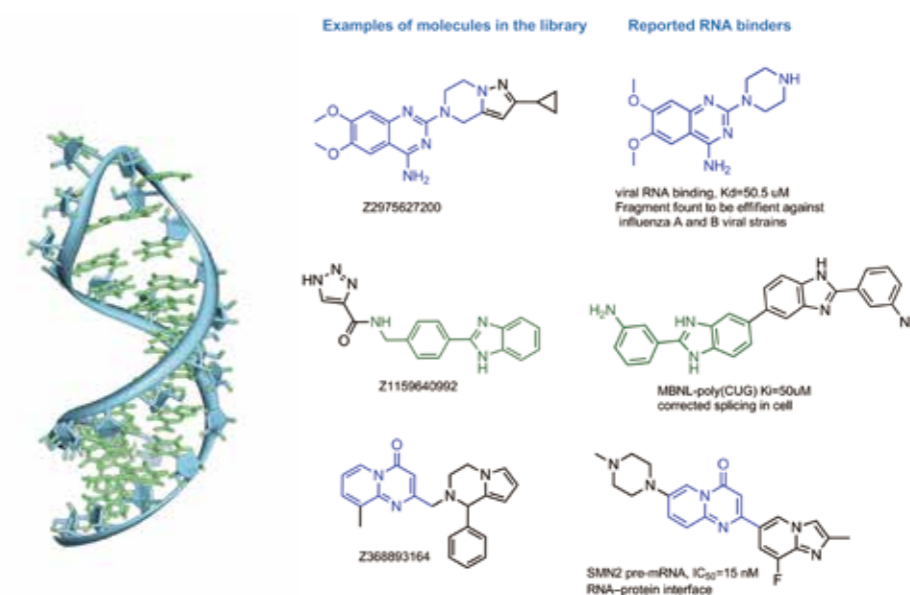
我们结合了不同的计算机方法, 设计了一个专注于 RNA 为靶点的最佳化合物库。该化合物库已进行了预装处理, 以便快捷地获取。使用我们的 RNA 靶向库, 您将获得多重益处, 节省 hit 扩增和优化上的时间和成本:

- 从超过 400 万种化合物的干粉库存中重新供应类似物和 hit 样本
- 通过我们的 REAL 数据库技术对后续库进行简单、低成本的合成
- 及时提供“命中到先导”项目支持, 并提供广泛的现场能力。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
RNA-15520-0-Z-2	15,520 13块板	≤300nL@2mM DMSO溶液	1536孔微孔板 (Labcyte#LP-0400) 第1-4和44-48列留空, 每板1280个化合物
RNA-15520-10-Y-10	15,520 49块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔微孔板 (Greiner#781280) 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
RNA-15520-50-X-10	15,520 194块板	50μL@10mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#650201) 圆 (U) 底 第1列和第12列分别留空, 每板80个化合物
RNA-15520	15,520	客户定制	任意定制形式

库的设计

RNA 可以形成明确的二级结构, 例如双螺旋、发夹、膨胀、内环和茎, 为设计治疗药物提供了结构基础。我们在设计 RNA 靶向库时考虑到了这些结构特征。我们专注于与 RNA 结合并与不同类型的二级结构形成相互作用的化合物。

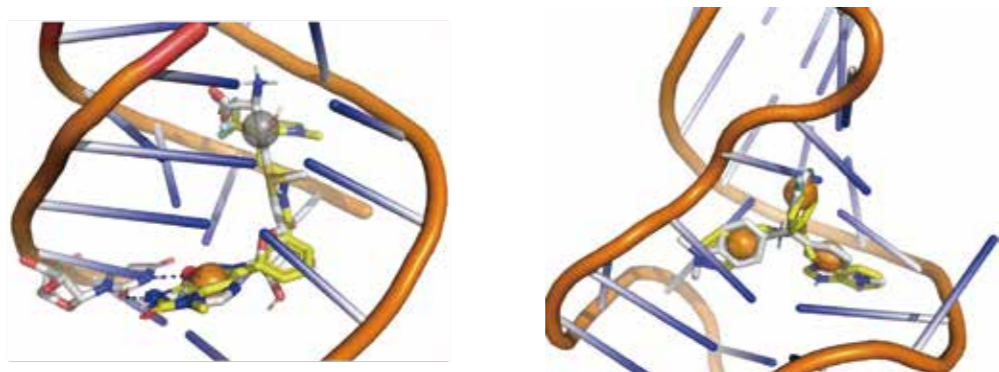


从公共来源 / 数据库 (ChEMBL、PubChem、Drugs.com 等) 收集活性化合物的参考集, 然后过滤以去除非选择性结合物和具有反应性基团的化合物。对 MedChem 过滤的 Enamine 库存集合的 320 万种化合物进行相似性搜索 (化学指纹图谱), 得到了 2,800 个分子的子集, 相似性至少为 90%。

使用药效团搜索和形状相似性搜索以新的结构来丰富该化合物库, 这些结构可以形成与已知配体相同类型的相互作用。根据大多数已知结合分子的结构, 使用了三种 3D 药效团模型进行计算机筛选。此外, 还应用亚结构搜索来寻找已知对与 RNA 相互作用很重要的, 具有常见结构基团和核心的分子 (Inforna 数据库用于亚结构选择)。

分子建模和对接

此外, 我们分析了 PDB RNA 配体复合物中记录的所有内容。选择四种代表最常见的 RNA- 配体相互作用类型, 已被选择用于分子对接和查询生成——1lvj、1q8n、4lvy、6fz0 pdb 项。所有查询模型都使用一小组已知的活性和非活性配体进行验证, 并随后对其进行了修正。



分子对接结果的例子 (6fz0), 天然配体为灰色, 对接命中化合物 (Z1723434664) 为黄色。

使用 1qn8 pdb 项的分子对接示例, 对接配体, 鉴定为黄色的命中化合物 (Z1135145616)。

该化合物库仅包含类药化合物, 为转录后基因调控研究、抗病毒和抗菌药物发现项目提供良好的基础。

31 Covalent Serine Hydrolase Library 共价丝氨酸水解酶化合物库

12,160 compounds

设计用于发现最大酶类的温和亲电抑制剂

丝氨酸水解酶是一类重要的酶, 包括脂肪酶、酯酶、硫酯酶、酰胺酶、肽酶和蛋白酶。它们属于自然界中发现的最大、最多样化的酶类之一, 占哺乳动物所有蛋白质的约 1%, 在凝血、消化、神经系统信号传导、炎症和癌症等病理生理过程中起着至关重要的作用。

尽管制药业避免开发与蛋白质靶点形成共价键的治疗药物, 但一些已商业化的丝氨酸水解酶抑制剂和有前景的候选药物都含有亲电化学基团, 这些化学基团能与靶点活性位点的丝氨酸残基发生共价作用。

温和的亲电化合物库已提前板式分装, 可实现最方便和快速的存取。使用我们以丝氨酸水解酶为重点的文库, 您可以获得多种好处, 从而节省 hit 扩展和优化的时间和成本:

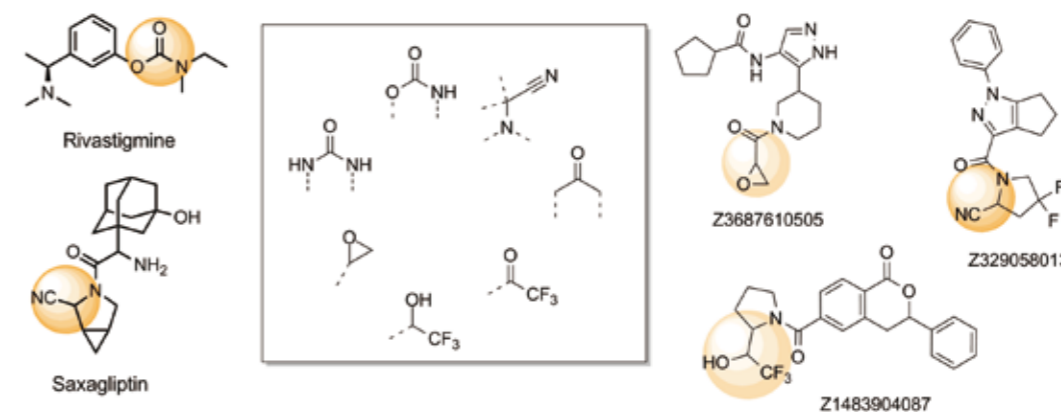
- Hit 确认支持 - QC 检查后重新供应干燥样品, 根据要求重新纯化或重新合成样品。
- 类似物来自 420 多万种化合物的干粉库存或 48 亿按需定制分子的实体化合物空间。
- 通过我们的 REAL 数据库技术对后续化合物库进行简单、低成本的合成

您也可以选择直接在 Enamine 上筛选化合物库。在这种情况下, 我们很乐意根据合作范围提供化合物库的费用折扣。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
CSHL-12160-0-Y-2	12,160 38块板	≤300nL@2mM DMSO溶液	384孔板, Echo认证 (Labcyte#LP-0200) 第1列和最后1列留空, 每板320个化合物
CSHL-12160-10-Y-10	12,160 38块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner #781280) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
CSHL-12160-50-X-10	12,160 152块板	50μL@10mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner #650201) 第1列和最后1列留空, 每板80个化合物
CSHL-12160	12,160	客户定制	任意定制形式

库的设计

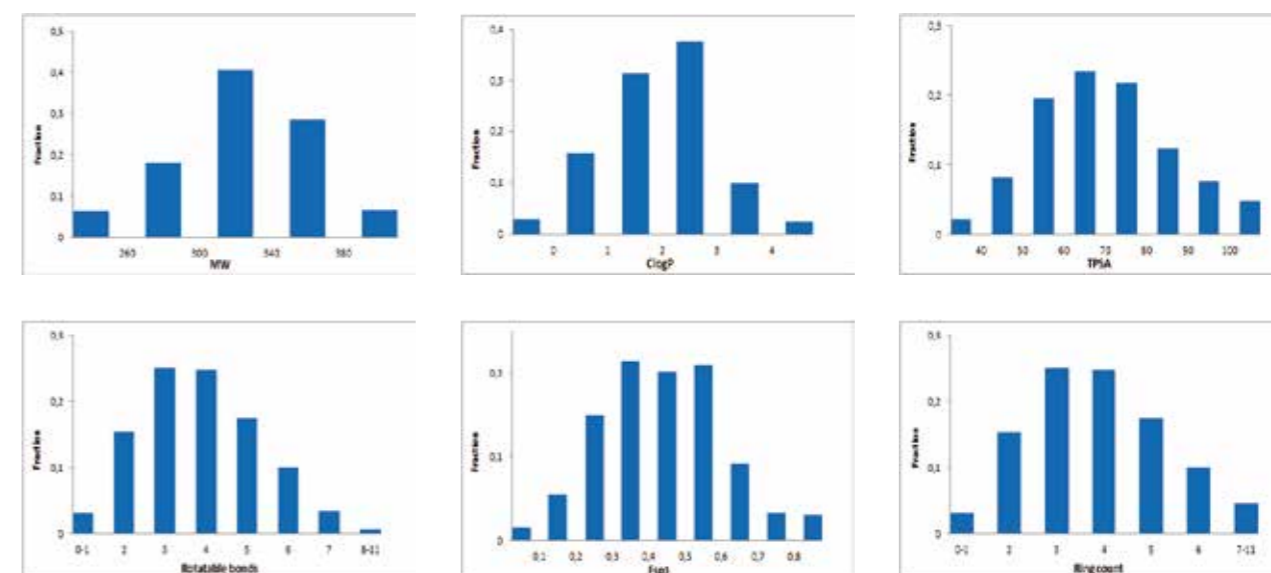
选择的主要标准是否存在亲电基团 (氰基、环氧基、羰基等), 这些基团可以与靶向酶活性位点中的丝氨酸发生关键的相互作用。接下来, 我们估计了分子的 3D 形状, 并通过通量对接将它们与从几种丝氨酸水解酶的 X 射线数据中获取的活性位点的体积进行比较。撤回不适合活性位点的化合物。



商业化丝氨酸水解酶共价抑制剂的代表性实例以及通常与活性位点结合的官能团实例。

此外, 我们还应用了几种药物化学结构过滤器, 以去除不吸引人的部分和琐碎的化学型, 并使用具有最新支架、富含 sp³ 的框架和拟肽结构基序的化合物来增强化合物库。

分子特性



32 Sodium Ion Channel Library 纳离子通道化合物库 | 5,440 compounds

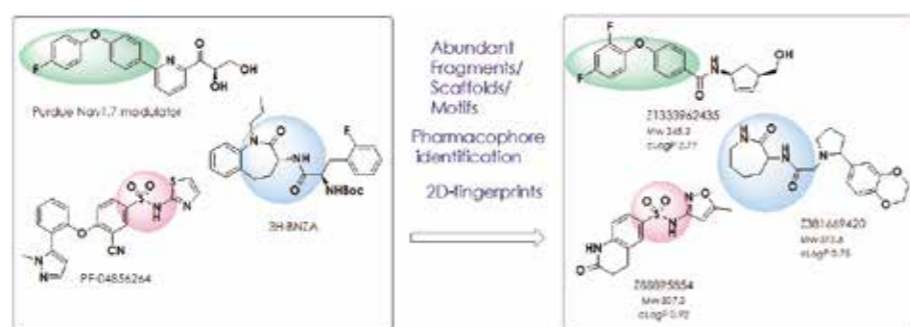
专为发现新型Nav1.7通道阻断剂而设计

钠电压门控离子通道被认为是痛觉传导的重要组成部分。因此，选择性 Nav1.7 通道阻滞剂被认为是重要的新型镇痛药物。

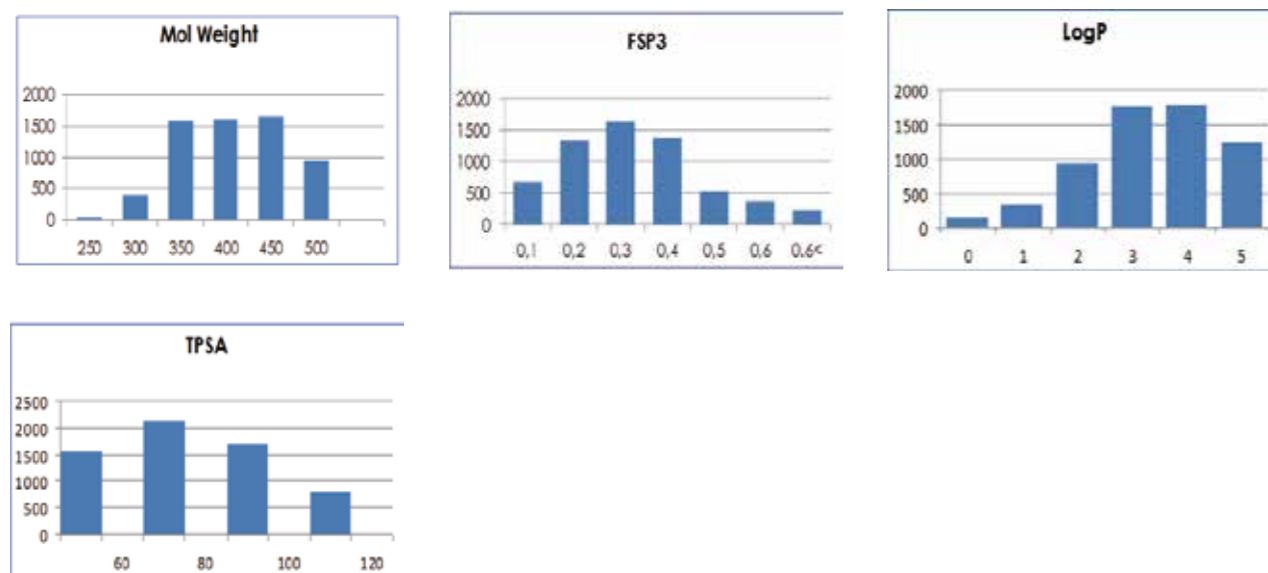
通过分析最近开发的配体的结构，已经确定了几个主要特征：

- 最常见的是相对平坦的芳香核心；
- 存在高度极性的骨架片段 / 基团 (如 CONH2、SO2NHR、极性杂环等)；
- 化合物位于药物化学空间的中间。

在对 Enamine 筛选集合进行搜索时，使用一套基于已发现的常见结构基序和药效团的子结构查询和 2D 指纹图谱，在应用 MedChem 过滤器后得到 5,440 种化合物。Nav1.7 靶向库富含具有饱和骨架的化合物，这些骨架通常见于其他离子通道阻滞剂的结构中。所有化合物均符合 Ro5 的要求，67% 的化合物被认为是类先导化合物。



分子特性



33 Tubulin Library 微管蛋白化合物库 | 3,200 compounds

潜在微管蛋白配体库

微管蛋白靶向库采用不同方法的组合设计，包括分子对接、子结构和相似性、拓扑类似物搜索、分子参数限制和专门开发的结构过滤器。

微管蛋白库以预装板格式提供，也可按客户定制的格式快速提供。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
TBL-3200-0-Y-10	3,200 10块板	随时检测格式<300nL	384孔板 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
TBL-3200-10-Y-10	3,200 10块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔板 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
TBL-3200-50-Y-10	3,200 10块板	50μL@10mM DMSO溶液	384孔板 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物

库的设计

考虑和分析了最近在 PDB 中记录的最适合进行计算机筛选的蛋白质结构：4YJ2、5C8Y、5CA1。这三种微管蛋白结构的结合位点中蛋白质 - 配体相互作用的主要特征非常相似，并且可以叠加。因此，基于结合口袋中关键氨基酸残基的特征和在分析蛋白质结构中观察到的配体相互作用，构建了蛋白质对接模型。

对接模型已使用一组已知活性（110 个配体）和非活性分子的参考集进行了验证。根据参考化合物集的活性数据进行了计算约束的修正。

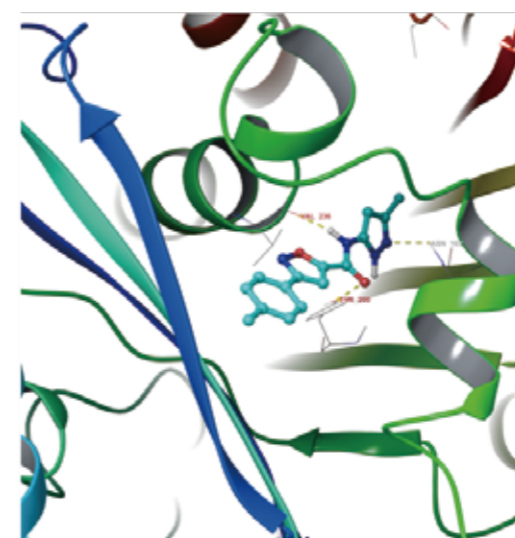


图 1. 对接计算后命中结合确认示例

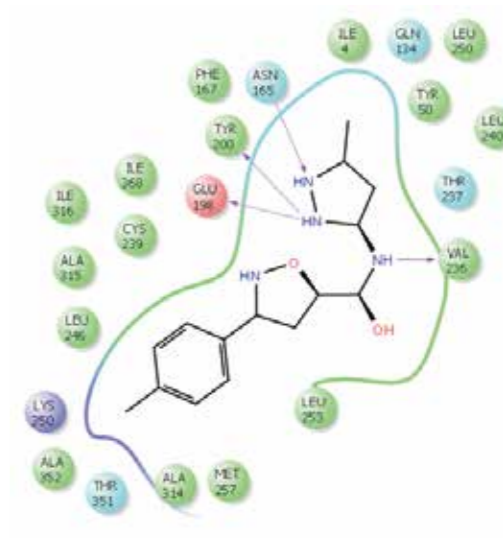
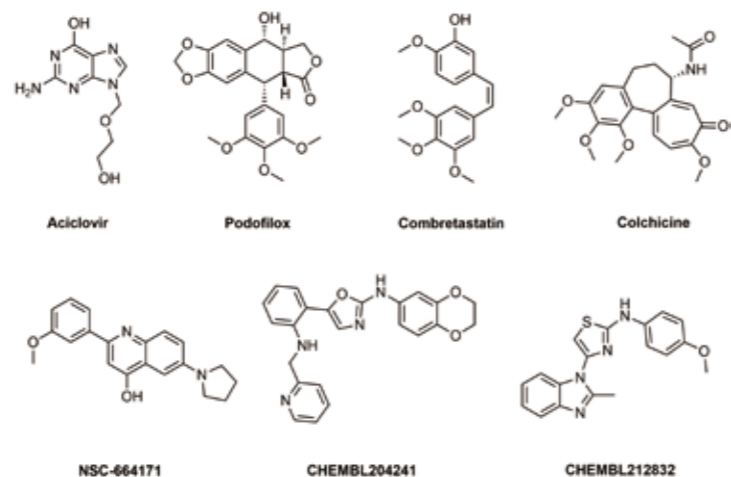


图 2. 对接得分高命中化合物 Z666232790 的 2D 配体相互作用图

2D 相似性搜索和拓扑类似物搜索

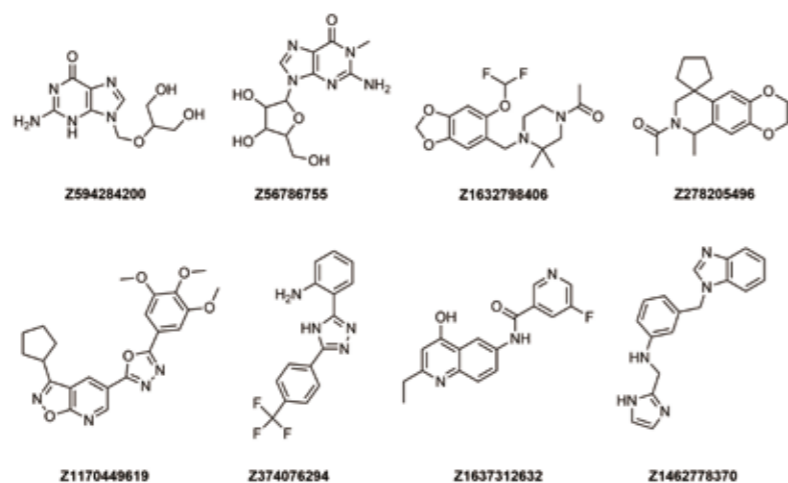
- 参考化合物集是从现有文献来源和数据库中精心编制的：ChEMBL、BindingDB 和 PubChem。
- 使用 Tanimoto 相似度范围 95-80% 进行化合物筛选。
- 使用拓扑场和生物电子等排基团替换来寻找最有效的微管蛋白抑制剂的类似物。

活性分子示例



使用这种方法筛选出了约900种化合物。

微管蛋白靶向库中的分子示例



应用于该化合物库的过滤器

- 应用了内部开发的药物化学过滤器，用于对 Enamine 库存化合物集进行预选。
- 包括 PAINS、Eli Lilly、REOS 和常见功能性基团过滤器。
- 完全符合五规则 (Rule of Five)。

用于筛选已知和开发中（或尚未开发）的难治靶标的结合分子集。您可以选择以弹头（丙烯酸胺、氯乙酰胺、硼酸）、残基（Cys-、Ser-、Lys-）为重点或靶标（M-Pro）为重点的组合。

CLOUD | CLOUD-293

CeMM 独特药物库 | 293 compounds

全面的药物集合

FDA approved drugs | FAD-1123

FDA 获批药物 | 1,123 compounds

一个独特的、最多样化的药物化合物库

Bioreference Compound Library | BRL-2405 Phenotypic Screening Library | PSL-5760

生物参考化合物库 | 2,405 compounds

精心收集了活性数据的参考小分子集合

表型筛选库 | 5,760 compounds

为表型筛选创建的特殊多样性库

PAINS Library | PAINS-320

泛筛选干扰化合物 (PAINS) 库 | 320 compounds

频繁命中的特殊多样化集合

1 CLOUD | CeMM 独特药物库 | 293 compounds

全面的药物集合

迄今为止，还没有任何商业化的化合物集合能涵盖所有药物类别，这导致了组合筛选尝试复杂化。我们与 CeMM 的一组研究人员合作，收集了 293 个小分子的扼要筛选集，这些小分子代表了所有 FDA 批准药物的全部靶点和化学领域。CeMM 独特药物库 (CLOUD) 涵盖了药理学相关浓度的前药和活性形式，非常适合组合研究。最近发表的文献提供了通过在癌细胞活力测定中对 CLOUD 库中的化合物进行配对筛选，成功实现药物再利用的证据。研究结果强调，精制化学库 CLOUD 是药物再利用和评估新物质的强大工具，适用于所有高含量和高通量检测。

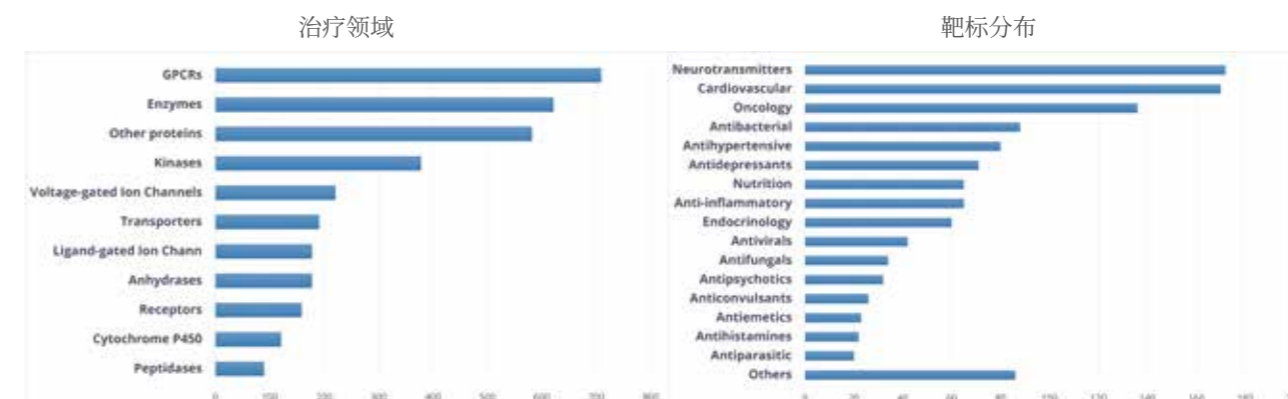
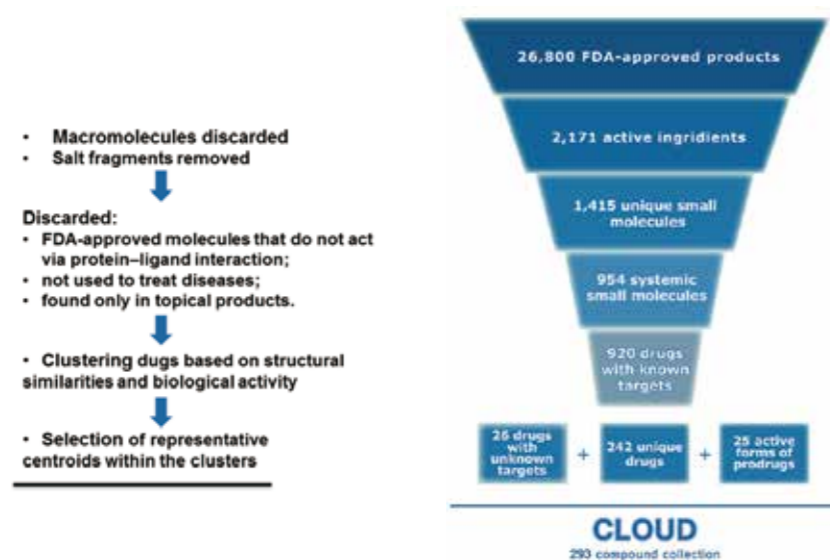
CLOUD 现可立即供应以下最常用的预制格式

目录号	化合物数目	规格	储存形式
CLOUD-Y-0	293	≤1 μL的10 mM DMSO溶液	384孔微孔板, echo认证, 随时预备 Greiner/Labcyte
CLOUD-Y/X-10	293	10μL@10mM DMSO溶液	384孔或96孔板, echo-compatible
CLOUD-Y/X-50	293	50μL@10mM DMSO溶液	384孔或96孔板, echo-compatible
CLOUD-293	293	客户定制	任意定制形式

主要特点:

- 涵盖已批准药物的所有重要治疗领域。
- 含有药理学上相关浓度的前药和活性代谢物。
- 非常适合用于研究新药物组合的组合分析。
- 在市售可用集合中，结构最多样化的药物库。
- 可立即以方便的预制格式获取，并附有精心准备的详细文档。该库也可以按任何定制的即用筛选格式制作。

选择和化合物库演变方案



目录号	化合物数目	规格	储存形式
FAD-1123-0-Y-2	1,123	≤150nL@2mM DMSO溶液	384孔聚丙烯板 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
FAD-1123-10-Y-10	1,123	10μL@10mM DMSO现货溶液	384孔lecho-compatible板 (LP-200) 第1列和最后1列留空
FAD-1123-50-Y/X-10	1,123	50μL@10mM DMSO溶液	384孔或96孔板 第1列和最后1列留空
FAD-1123	1,123	客户定制	任意定制形式

2 FDA approved drugs FDA 获批药物 | 1,123 compounds

一个独特的、最多样化的药物化合物库

药物再利用是药物发现中一个前景广阔的领域，它为现有药物（如二甲双胍和雷洛昔芬）发现了新的治疗机会。高内涵筛选、新的生物标志物和无创成像技术为寻求已批准化合物新颖标志创造了新的能力。源自我们 FDA 获批药物集合中的 hits 将为任何药物优化计划提供一个显著的领先优势。

- 精心收集并提炼的 1,123 种 FDA 获批药物
- 支持完整的生物活性注释、通路标志和所有相关的化学结构信息（结构、CAS、smiles、分子参数）
- 通过 NMR 和 HPLC 验证，确保最高纯度
- 以 96 孔板、384 孔板 或 1,536 孔板供应，可立即发货
- 准备工作极少 -- 只需剥离、稀释和转移至检测板

3 Bioreference Compound Library 生物活性参考化合物库 | 2,405 compounds

精心收集了活性数据的参考小分子集合

为了满足人们对药物再利用日益增长的兴趣，我们设计并精心收集了 2,400 多种化合物的生物活性参考集合，这些化合物具有广泛的靶标类别覆盖范围和最广泛的治疗领域应用——从中枢神经系统（CNS）药物和抗感染药物到抗癌药物和类固醇。

经过精心挑选的化合物集合包括 1,123 种 FDA 批准的药物，以及具有经验证生物活性的 "工具化合物"，活性代谢物 / 前药和目前正在进行临床试验的候选药物。

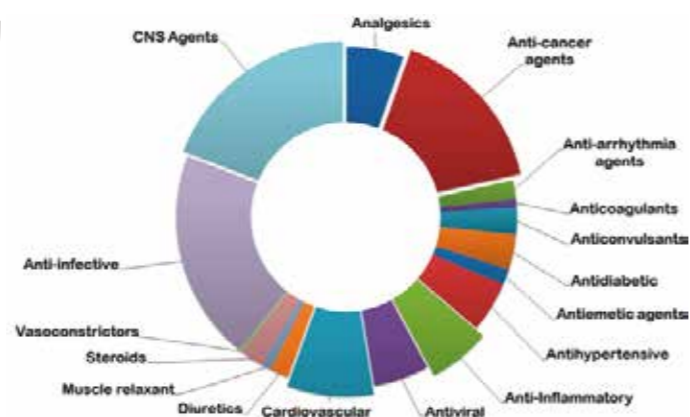
即用型，全面参考，替代化合物筛选。

BRC 集合中的任何化合物都可以作为重点集单独订购：基于靶点或按治疗领域订购。

经过验证且可靠

- 采用最先进的方法进行严格的质量控制。
- 具有有机化学专业人员的合成化学能力，在各种合成方法和技术方面经验丰富。
- 用于靶点鉴定和其他目的的药物合成及其功能修饰。

按治疗区域划分的化合物分布



相关产品和服务

靶点识别工具箱

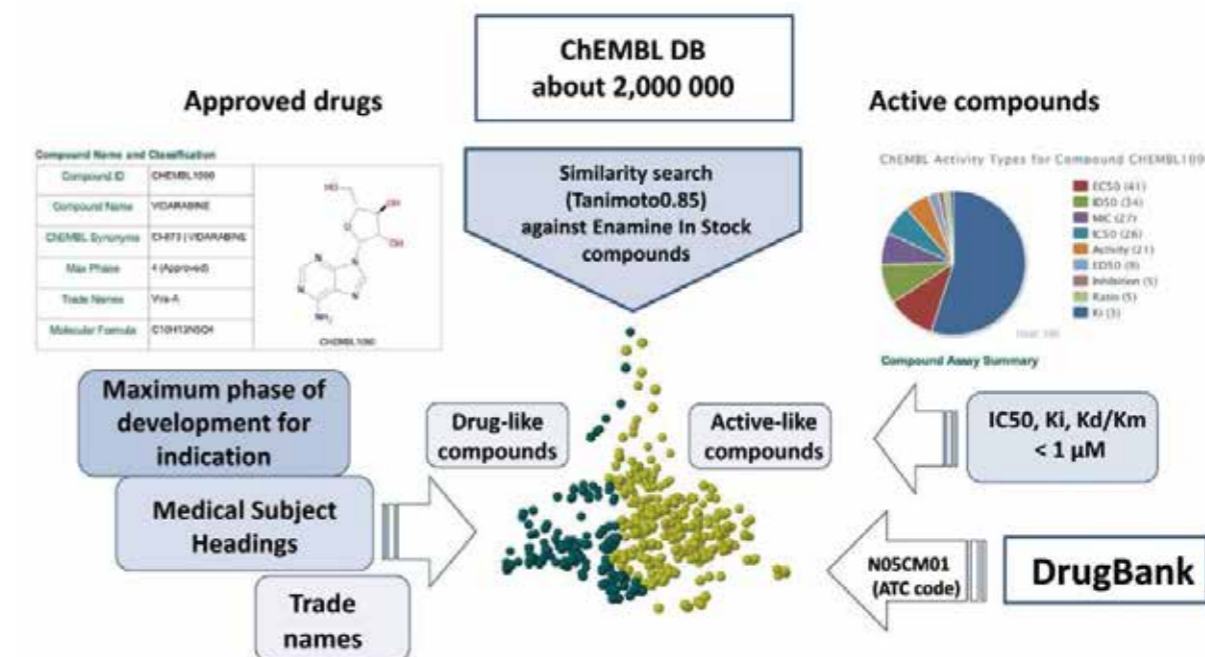
此外,我们还提供药物和相关活性物的广泛功能化,包括共价弹头,生物素或/和染料连接, PED- 衍生化和其他修饰。多功能的化学成分和最大的珍贵试剂库存使 Enamine 能够产生新功能化的知名药物。

我们将最多样化的方法和可能的结构修饰结合起来,以最完整地体现我们的靶点识别工具。

库的设计

为了创建多用途表型库,我们研究了生物活性多样性与小分子结构多样性之间的最佳平衡。该库包括 900 多种获批药物和大多数具有已确定作用机制的类似化合物 (T>85%, 线性指纹图谱)。此外,PSL 富含 2,000 多种带注释的强效抑制剂及其生物类似药,涵盖了广泛的生物靶点。来自 PSL 的化合物具有细胞渗透性,并具有符合药理学的物理化学特性。

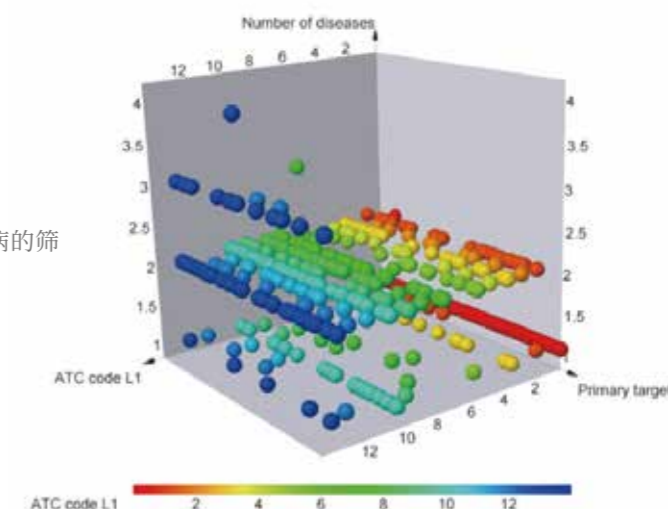
- 从 Enamine 集合 (T>87%, 线性指纹图谱) 中发现的已批准的药物和大多数已确定作用机制的类似化合物,超过 2,000 个分子。
- 与多种蛋白质靶标的强效抑制剂或高度相似化合物,约 5,000 个分子。



辅助生物数据 / 文献

- 可轻松访问和分析来自各领域的信息。
- 涵盖不同方面: 多药理学、靶点数量和描述。
- 大多数化合物都标明了相关疾病的编号和名称。

下图展示了使用 2D 支持参数 (ClogP、可旋转键的比例、供体 / 受体数量等) 的化学空间分布、归一化 PMI 向量和最有效靶标类别之间的分布、每种化合物的靶标总数以及第一级解剖治疗学 (ATC) 分类。



我们的表型库可用于针对不同蛋白质类别和疾病的筛选,影响邻近组织或单个身体系统。

4 Phenotypic Screening Library 表型筛选库 | 5,760 compounds

为表型筛选创建的特殊多样性库

表型筛选在药物发现方面的功效已得到证实,并成为寻找新活性物质越来越受欢迎的方法。最近,研究人员得出结论,基于靶点的筛选等针对性强的方法虽然有用,但也可能会限制新发现的广度。

在实施专门设计的化合物库的过程中,新的表型筛选技术的开发使这种方法成为再利用、寻找新的作用机制,研究信号通路和发现新的生物靶标的有力工具。为了成功开展筛选活动,必须特别注意化学实体的来源及其注释。这就需要获取与化合物相关的更丰富、更多样化和交联的生物数据。为了满足所有要求,我们设计了用于表型筛选的特殊化合物库。

该化合物库已预装板,以便以各种定制格式最方便的存取和快速交付。下表总结了可立即供应的最常用的库格式:

目录号	化合物数目	规格	储存形式
PSL-5760-0-Z-2	5,760 5块板	≤300 nL的2 mM或10 mM DMSO溶液	1536孔Echo规格板 (Labcyte#LP-0400) 第1-4和44-48列分别留空,每板1280个化合物
PSL-5760-10-Y-10	5,760 18块板	10μL@10mM DMSO储备溶液	384孔板 (Greiner#781280) 第1、2和23、24列留空,每板320个化合物
PSL-5760-50-X-10	5,760 72块板	50μL@10mM DMSO储备溶液	96孔板 (Greiner#650201) 第1和12列留空,每板80个化合物
PSL-5760	5,760	客户定制	任意定制形式

5 PAINS Library 泛筛选干扰化合物库 | 320 compounds

高频hits的特殊多样性集合

泛筛选干扰化合物 (PAINS) 是药物化学家最认可的过滤器。自 2010 年由约翰 - 贝尔 (John Bell) 首次发布以来, 这些过滤器已成为药物发现领域的行业标准。当我们谨慎地从 Enamine 库中剔除所有与 PAINS 相关的化合物时, 我们意识到这些化合物在高通量筛选检测设置和验证中发挥着至关重要的作用。

特别的 PAINS 多样性集合可通过各种预装板格式 (包括下列最常用的格式) 快速交付。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
PAINS-320-10-Y-10	320 1块板	10μL@10mM DMSO溶液	384孔超声波板 (Labcyte#PP-0200) 最后2列留空, 每板320个化合物
PAINS-320-50-Y-10	320 1块板	50μL@10mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner#784201) 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
PAINS-320-100-X-10	320 4块板	100μL@10mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#650201) 第1列和最后1列分别留空, 每板80个化合物
PAINS-320	320	客户定制	任意定制形式

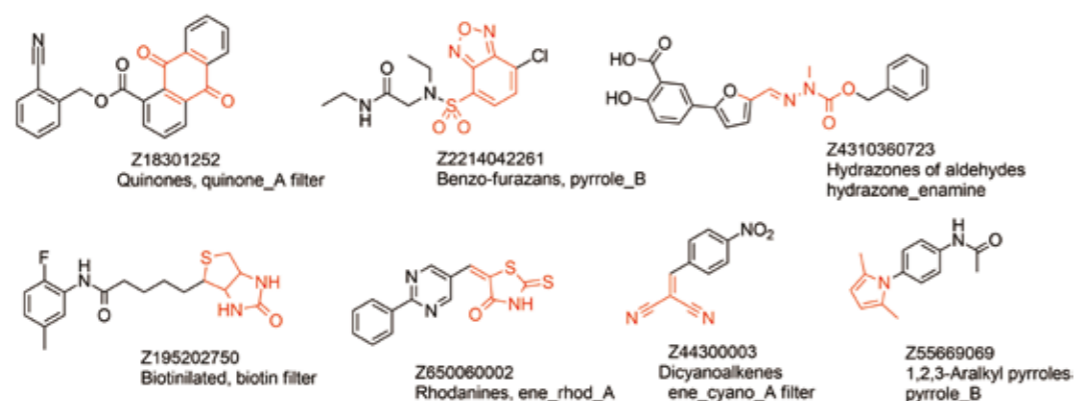
库的设计

为了创建多用途表型库, 我们研究了生物活性多样性与小分子结构多样性之间的最佳平衡。该库包括 900 多种获批药物和大多数具有已确定作用机制的类似化合物 (T>85%, 线性指纹图谱)。此外, PSL 富含 2,000 多种带注释的强效抑制剂及其生物类似药, 涵盖了广泛的生物靶点。来自 PSL 的化合物具有细胞渗透性, 并具有符合药理学的物理化学特性。

主要特征

- 代表最常见的假阳性
- 子结构和骨架多样性
- 所有化合物均适合 DMSO 溶液保存

主要特征



与 FBDD 各领域的知名专家合作设计的种类繁多的片段库。每个片段都经过审查和测试, 符合高质量和可合成的要求。

Essential Fragment Library | ESS-320

基本片段库 | 320 compounds

用于初始筛选的精心设计的工具

DSI-poised Library | DSI-860

DSI 化片段库 | 860 compounds

专为简单快速的后续合成而设计

Covalent Fragment Library | CFL-8480

共价片段库 | 8,480 compounds

具有平衡反应性的多种共价弹头

Fully Functionalized Probe Library

FFP-640

全功能探针库 | 640 compounds

专为轻松高效地探索新型蛋白质靶标而设计

3D Shape Diverse Fragment Library

3DF-1200

3D 形状多样性片段库 | 1,200 compounds

独特的 3D 多样性形状分子

Single Pharmacophore Fragments

SPF-1500

单药理片段 | 1,500 compounds

易于分析的蛋白质 - 配体相互作用的片段

Halogen-enriched Fragment Library

富含卤素的片段库 | 3,000 compounds

具有高度多样性的卤素键结构片段库

Covalent Heterocyclic Fragment Library

CovHetLib-141

共价杂环片段库 | 141 compounds

用于鉴定隐秘和变构口袋的共价杂环片段库

Enantiomeric Pairs Library | EPL-960

对映体对化合物库 | 960 compounds

共价亲电片段的对映体对

High Fidelity Fragment Library | HFF-1920

高保真片段库 | 1,920 compounds

具有高度 MedChem 可处理性的片段

MiniFrag Library | MiniFrag-80

迷你片段库 | 80 compounds

指导优化片段衍生先导化合物

Fluorinated Fragment Library | FDS-1000

氟化片段库 | 1,000 compounds

专为基于 19F NMR 配体的筛选而设计

Natural Product-like Fragments | NPL-4160

类天然产物片段 | 4,160 compounds

经生物学验证的起点来源

PPI Fragment Library | PPIF-3600

PPI 片段库 | 3,600 compounds

能够模拟蛋白质结构基序和热点残基的片段

Carboxylic Acid Fragment Library

CAF-4000

羧酸片段库 | 4,000 compounds

专为特定蛋白质靶点和敏感起始点而设计

Electrophilic Covalent Probe Library

ECPL-960

亲电共价探针库 | 960 compounds

通过新型高通量硫醇反应性检测法进行鉴定

CNS Fragment Library | CNSF-1

CNS 片段库 | 1,280 compounds

能够穿透 BBB 的中枢神经系统友好分子

1 Essential Fragment Library 基本片段库 | 320 compounds

用于初始筛选的精心设计的工具

该库是与英国剑桥大学 (University of Cambridge, UK) 的研究小组合作设计的, 旨在成为初步筛选新靶点的通用工具。库中的所有化合物都经过了水溶性和在缓冲溶液中的化学稳定性测试, 以提供一个包含 320 个片段化合物的小型库。我们的基本片段特别适用于受各种因素限制的用途, 如新靶点的验证、为一个或者两个靶点建立化合物库成本过高、检测特殊性等。在这些情况下, 仔细选择高质量的化合物对研究的成功极为重要。

主要特征

- 增加命中概率——这些结构是基于频繁报道的片段 hits 和从实验确定的蛋白质配体复合物结构中衍生的骨架。
- 适用于荧光偏振各向异性、SPR、配体核磁共振、热位移等不同筛选测定。
- 实验确保在 1 mM、2mM 浓度的 PBS 缓冲液和 200mM 浓度的 DMSO 溶液中的溶解度。
- 实验证实, 在 30 °C (pH 6.5-7.5) 的水性缓冲液中, 24 小时内具有化学稳定性 (通过 LC-MS 方法)。
- 去除在 488 nm 或 520 nm 下有荧光干扰的化合物以及对 CMD 涂层表面有亲和力的化合物。

2 High Fidelity Fragment Library 高保真片段库 | 1,920 compounds

具有高度药物化学可处理性的片段

片段筛选通常可以提供大量 hits, 是开始药物发现的最经济的方法之一。然而, 涉及到 "从命中到先导" 优化的后续步骤可能极具挑战性, 并且需要大量资源。当结果产生假阳性时, 这种情况会更加糟糕。我们设计了一个新的片段库, 专门解决评估 hits 时决策质量的问题。我们的高保真片段库具有高度的药物化学可处理性, 使研究人员能够充满信心地扩展有趣的 hits。通过 Takeda 和 Carmot Therapeutics 的 FBDD 专家对结构审查和选择, 实现了该片段库的高药物化学可操作性。我们特别要感谢 Derek Cole 博士、Dan Erlanson 博士、David Lawson 博士和 Xiaolun Wang 博士参与我们的高保真片段库的设计。

高质量: 该库所选的所有化合物都通过了溶解度测试, 以确保在 1 mM 水溶液中的高溶解度; 过滤掉所有聚集体。此外, 这组片段进行表面等离子体共振 (SPR) 筛选, 以去除任何假阳性片段。SPR 筛选由 HarkerBio 的 Delphine Collin 博士友情提供。

最佳分子特性: 这组片段都有 9-16 个重原子, 中等复杂度, 具有合适的物理化学和形状特征。

我们的高保真片段库可以各种格式快速交付。最常用的库选项如下:

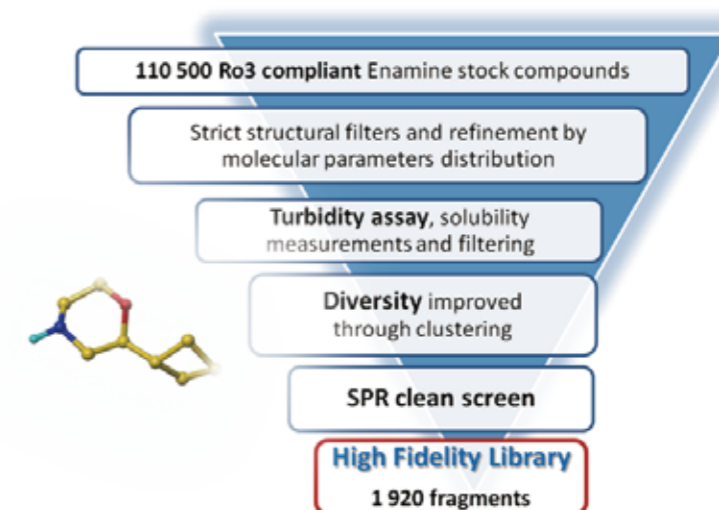
目录号	化合物数目	规格	储存形式
HFF-1920-Y-10	1,920 6块板	10μL@10mM DMSO储备溶液	384孔微孔板, Echo认证 (Labcyte#LP0200)
HFF-1920-Y-25	1,920 6块板	25μL@10mM DMSO储备溶液	384孔微孔板, Echo认证 (Labcyte#PP0200)
HFF-1920-X-50	1,920 24块板	50μL@10mM DMSO储备溶液	96孔板Greiner 第1列和最后1列留空
HFF-1920	1,920	客户定制	任意定制形式

库的设计

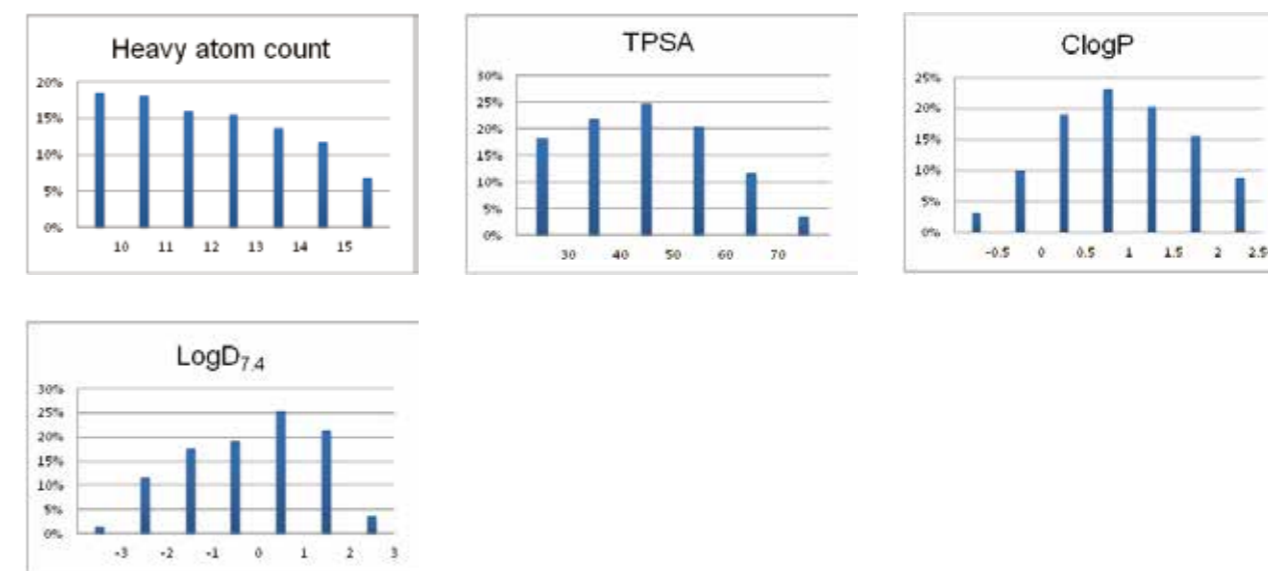
在这个库的设计中应用了一种复杂的迭代方法。片段是从 Enamine 库存集合的 26 万多种符合 Ro3 标准的化合物中选择出来的。应用了所有行业推荐的药物化学过滤器, 包括 PAINS。使用聚类算法进行多样性选择, 并对已识别的聚类进行人工审查, 以选择每个聚类中最具代表性的结构。

对所有化合物在水中的溶解性和聚集性进行了测试, 通过激光浊度法去除存在溶解性问题的化合物。然后在清洁的 SPR 筛选中测试得到的片段集, 以排除 SPR "粘性" 化合物。

我们的高保真片段集的选择过程 (右图) 和由此产生的分子参数 (下图) 见图列:



分子特性



3 DSI-poised Library DSI 专用片段库 | 860 compounds

专为简单快速的后续合成而设计

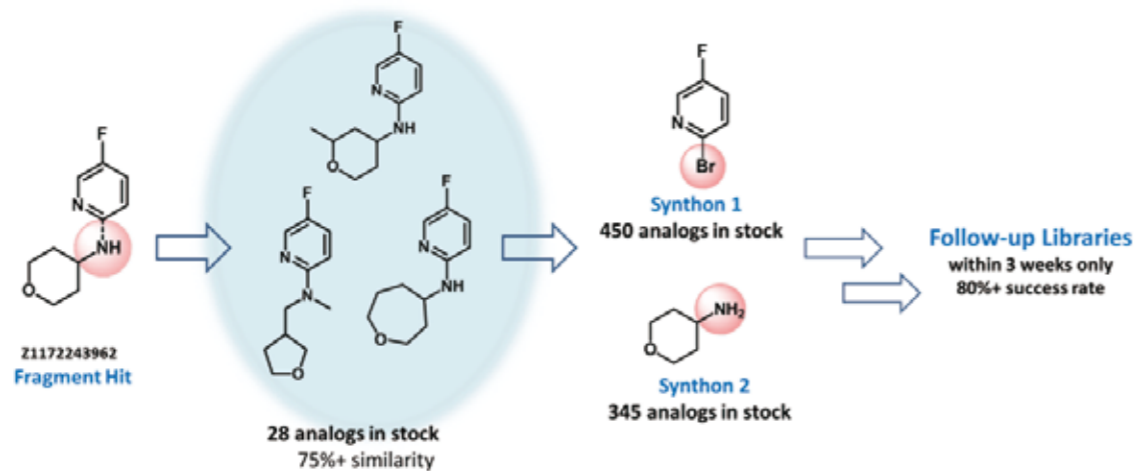
片段筛选是建立药物发现初始点的有效方法。然而, 看似简单的小分子并不意味着其化学性质不复杂。恰恰相反, 片段的命中可能具有一定挑战性。合成路线可能会很长且复杂, 不允许在扩展、连接或合并命中时进行小的特定变化。

Cox 等人在《Chem. 科学》(Chem.Sci. 2016) 中指出, 通过稳健且通用的合成反应合成的化合物可以优先用于构建片段库。识别片段中所谓的 "准备就绪" 键意味着可以使用标准的平行化学快速建立一个类似物库。在 iNEXT 联合研究活动的框架内, 英国 Diamond Light Source (Diamond) 和英国结构基因组联盟 (SGC) 共同开发了第一个准备就绪库。Enamine 与联合研究联盟合作设计了下一代 DSI 片段库。DSI 代表 Diamond、SGC 和 iNEXT。2018 年 1 月 10 日, Diamond 和 SGC 宣布 Enamine 将成为英国牛津 XChem 设施的准备就绪片段和类似物库的关键供应商。

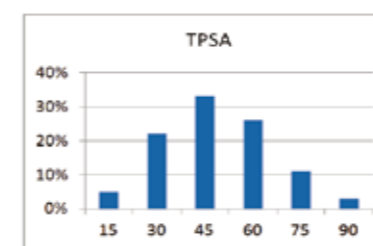
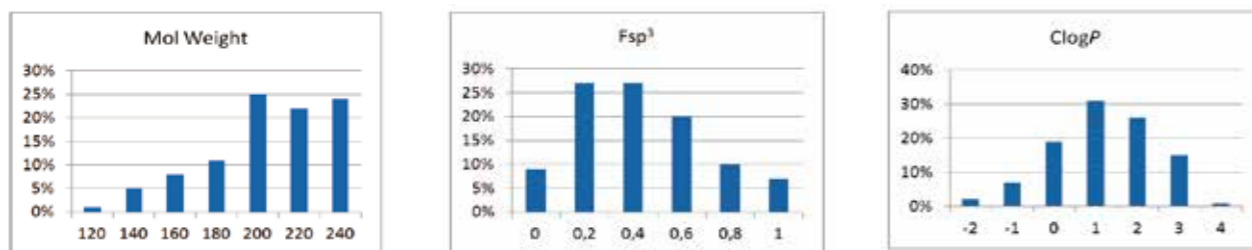
目录号	化合物数目	规格	储存形式
DSI-860-10-Y-100	860 3块板	10μL@100mM DMSO溶液	384孔微孔板 (Greiner#781280) 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
DSI-860-25-Y-100	860 3块板	25μL@100mM DMSO溶液	384孔板 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
DSI-860-3-Z-500	860 1块板	3μL@500mM DMSO-D6溶液	1536孔微孔板 (Labcyte#PP-0400) 第1-4列和44-48列留空, 每板1280个化合物
DSI-860-100-X-10	860 1块板	100μL@10mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#650201), 圆 (U) 底 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
DSI-860	860	客户定制	任意定制形式

库的设计

Diamond 和 SGC 开发的原始化合物库已经在 Enamine 通过平行化学从其分子砌块中精心选择片段进行了增强, 这些片段在商业上广泛可用。每个研究人员都可以快速合成准备就绪片段的类似物, 因为这些分子砌块并不复杂, 并且市场上有很多类似物作为示例。这些反应经常用于平行化学中: 酰胺偶联、还原胺化、Suzuki-Miyaura 偶联、芳香族亲核取代、磺胺酸、脲等的合成。



分子特性



4 MiniFrag Library 迷你片段库 | 80 compounds

指导优化片段衍生先导化合物

靶蛋白的可靠结构数据是药物发现计划成功的关键。这些知识对于选择性和强效小分子药物的有效开发极为重要。近年来, 蛋白质结构研究领域取得了令人瞩目的成就, 并促进了新方法和筛选技术的发展。将现代、精细的晶体学方法和化学库的智能设计相结合, 可以在我们对蛋白质结构变化和行为的理解方面取得突破。

O'Reilly 等人在《Drug Discovery Today 2019》上报道的新型晶体学筛选方法是由英国剑桥 Astex 制药公司开发的。采用高浓度水溶液的浸泡方法, 使用了化学多样性和超低分子量的 "MiniFrag" 小片段库 (重原子数为 5-7)。这样就可以识别蛋白质上的热点和暖点。高筛选命中率反映了化学空间采样的增强。因此, MiniFrag 筛选可以代表一种非常有效的方法, 用于指导片段衍生先导化合物的优化。

我们与 Astex 的科学家合作, 以最方便的格式向研究界提供 MiniFrag 库。在 1M 下的筛选表明, 以干粉形式提供的片段要在蛋白质浸泡前进行溶解。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
MiniFrag-80	80	10mg	以干燥格式存储在适合溶解的单独密封玻璃小瓶中
MiniFrag-80	80	客户定制	任意定制形式

库的设计

Enamine 提供的 MiniFrag 库中的化合物与 Astex 提出的化合物相同。O'Reilly 等人在《Drug Discovery Today》2019 年 5 月, 第 24 卷第 5 期, 第 1081-1086 页描述了它们的结构和选择原则。

5 Covalent Fragment Library 共价片段库 | 8,480 compounds

具有平衡反应性的多种共价弹头

近年来, 共价化学探针已成为药物发现的热点。在蛋白质可药用性评估、蛋白质组学和蛋白质功能研究方面的大量成功应用, 激发了人们对发现新共价修饰剂的动力。我们不断致力于研究平行化学方法和各类新型共价化合物的合成。Enamine 共价集合包含超过 11.7 万种共价结合分子, 并经常更新新的弹头类型。在稳定性和选择性方面获得的经验和知识被应用于我们新的共价片段库的设计。

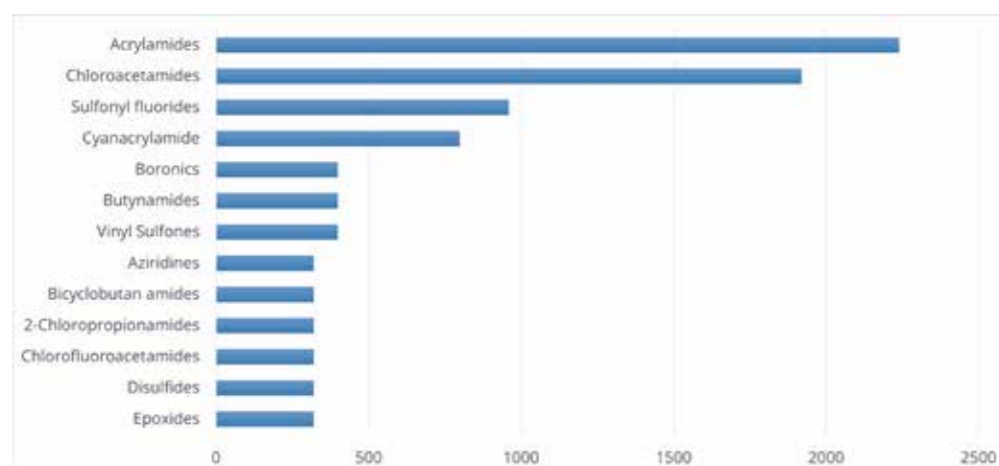
更新后的化合物库被设计为代表 Enamine 最新的支架与最有趣的共价锚的结合。精心选择最新的、具有吸引力且高度可操作性的共价官能团, 使该化合物库成为最可靠的共价片段来源。所有化合物在格式化之前都通过了严格的质量控制, 以确保我们化合物库的高质量。

主要特点:

- 精心选择的弹头: 只选择经实验证实具有反应性的弹头, 不选择过度反应和具有其他反应性功能的弹头
- 在 DMSO 中稳定, 适合多次冻融循环。
- 高级共价结合分子: 平衡反应性共价结合分子, 无杂乱结合分子。
- 片段按类别预装板, 也可单独购买。
- 采用著名的 Enamine 分子砌块为特色的最新化合物。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
Covalent Fragment Library CFL-8480-40-Y-20	8,480 27块板	40μL@20mM DMSO溶液	384孔板 (Labcyte#LP-0200) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
Covalent Fragment Library CFL-8480	8,480	客户定制	任意定制形式
Acrylamide Library ACR-2240-20-Y-100	2,240 7块板	20μL@100mM DMSO储备溶液	384孔微孔板 (Greiner#781280) 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
Cyanacrylamide Library CACR-800-25-X-100	800 10块板	25μL@10mM DMSO储备溶液	96孔板 (Greiner#650201) 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
Chloroacetamide Library CLA-1360-50-X-100	1,360 17块板	50μL@10mM DMSO储备溶液	96孔板, 附二维码微型管排布信息 (#4271) 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
Butynamide Library BTA-400-100-X-20	400 5块板	25μL@10mM DMSO储备溶液	96孔板 (Greiner#650201) 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
Bicyclobutanes Library BCB-320-40-Y-20	320 1块板	50μL@10mM DMSO储备溶液	384孔Lecho规格板 (Labcyte#LP-0200) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物

按共价结合分子类型划分的化合物库组成



6 Fluorinated Fragment Library 氟化片段库 | 1,000 compounds

专为基于¹⁹F NMR配体的筛选而设计

Enamine 在有机氟化学方面拥有专业知识, 在过去 10 年中发表了 50 多篇有关该研究领域的科学论文。我们的化学家积极参与将氟原子引入各种脂肪族 / 芳香族杂环核心和各种侧链的新合成方法的研究。

片段选择的重点是分子的高结构质量以及 ¹⁹F 核磁共振筛选结果的易用性和解释性。该库中已移除非常简单 / 常见的核心结构和已过度使用的化学方法; 具有两个以上立体中心、显示旋转异构体、二对映异构物混合体以及易于聚集的分子也已被移除。

主要特点:

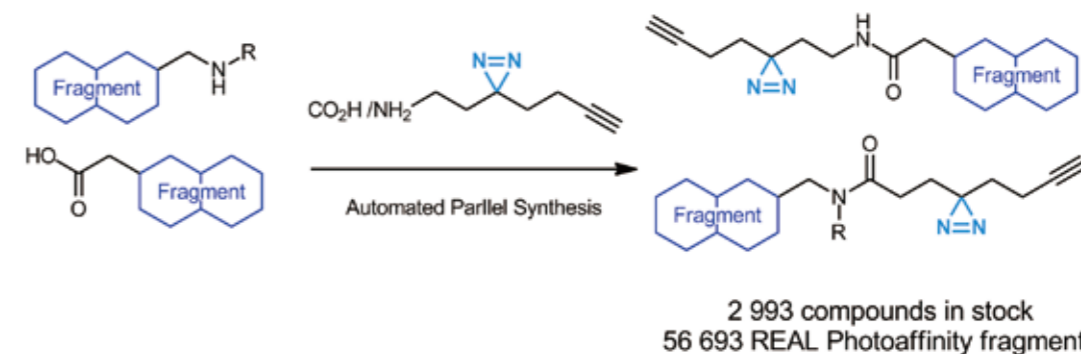
- 在 1 mM 的 PBS 缓冲液和 200 mM 的 DMSO 溶液中, 经实验证实的溶解性。
- 所有化合物在水性 PBS 或 DMSO 溶液中提供 ¹⁹F 核磁共振化学位移。
- 完全符合 Ro3 标准, 无反应性和不稳定的化合物, 已测试在 DMSO 溶液中的稳定性。
- 提供 15,200 种现货类似物 (分子量在 160-400 之间)。
- 可精选; 可在 1-3 周内以任何定制格式交付, 包括干粉形式和瓶装、微型管装和板装形式的 DMSO 溶液。

7 Fully Functionalized Probe Library 全功能探针库 | 640 compounds

专为轻松高效地探索新型蛋白质靶标而设计

完全功能化的探针旨在加速和简化药物开发的早期阶段, 双吡啶光交联基团的引入以及官能化乙炔基团的存在, 允许直接在细胞中筛选化合物。这种方法最初由 Ben Cravatt 在 Cell 论文中描述, 已被其他研究小组应用于许多成功的项目, 包括 GSK 研究人员最近报道的“direct-to-biology”高通量化学筛选平台。

Enamine 目前拥有近 8,000 种全功能化的化合物库存, REAL 数据库中有 100 多万分子。

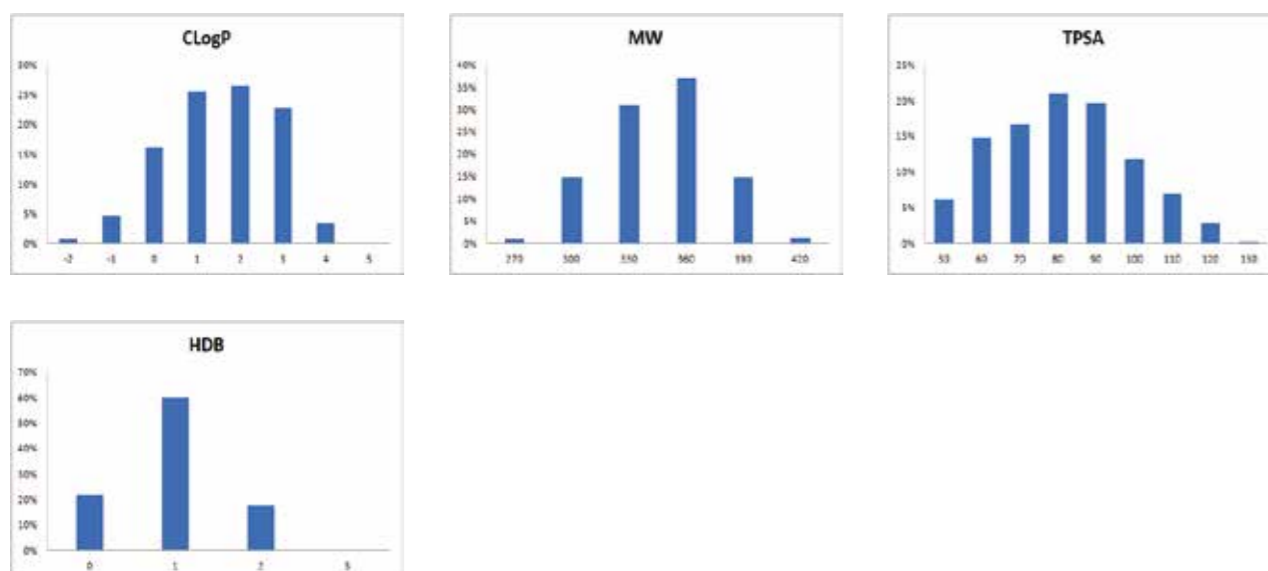


我们挑选了最多多样化的化合物, 并将其分类整理成一个小库, 该化合物库已预装板, 以便最方便、最快捷地交付给我们的客户。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
FFP-640-10-Y-20	640 2块板	10μL@20mM DMSO溶液	384孔Echo规格板 (Labcyte#PP-0200) 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
FFP-640-50-Y-10	640 2块板	50μL@10mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner#781270) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
FFP-640-100-Y-10	640 8块板	100μL@10mM DMSO储备溶液	96孔板 (Greiner#650201), 圆 (U) 底 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
FFP-640	640	客户定制	任意定制形式

目录号	化合物数目	规格	储存形式
NPL-4160-Y-10	4,160 13块板	10μL@10mM DMSO储备溶液	384孔微孔板 前2列和后2列分别留空, 每板320个化合物
NPL-4160-X-50	4,160 52块板	50μL@100mM DMSO储备溶液	96孔板 (Greiner) 第1列和最后1列留空
NPL-4160-X-100	4,160 52块板	100μL@10mM DMSO储备溶液	96孔微孔板 每板80个化合物
NPL-4160	4,160	客户定制	任意定制形式

分子特性



9 3D Shape Diverse Fragment Library 3D 性质多样性片段库 | 1,200 compounds

独特的3D多样性形状分子

16年来, Enamine 一直致力于合成新的富含 sp³ 的杂环, 并拓展螺环化学。我们在这一领域的研究使得我们能够合成各种 3D 形状分子, 这些分子在库存筛选集中得到了很好的体现。衍生的脂肪族和空间位阻核心的系列化合物合成通常是 Enamine 独有的技术, 这项技术使得许多易于获取的类似物能够成为片段命中优化和后续阶段的关键。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
3DF-1200-Y-10	>1,200 4块板	10μL@10mM DMSO储备溶液	384孔微孔板 (Labcyte), Echo认证 每板320个化合物
3DF-1200-X-25	1,200 15块板	25μL@100mM DMSO储备溶液	96孔板 (Greiner#650201), 圆 (U) 底 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
3DF-1200-X-50	1,200 15块板	50μL@100mM DMSO储备溶液	96孔板 (Greiner#650201), 圆 (U) 底 第1列和第12列留空, 每板80个化合物
3DF-1200	1,200	客户定制	任意定制形式

8 Natural Product-like Fragments 类天然产物片段 | 4,160 compounds

经生物学验证的起点来源

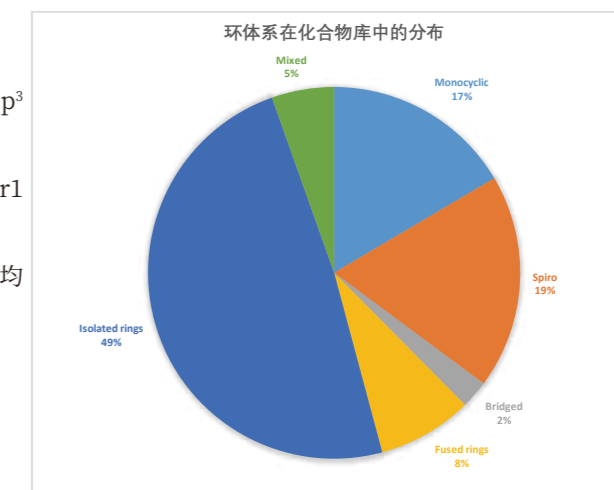
天然产物的筛选启发了大量药物的发现。用具有经自然验证的结构基序的化合物来丰富小型化合物库, 可以获得更好的分子特征并改善生物反应。在药物开发中, 天然产物样片段应该占有特殊的地位, 是具有吸引力的化学品领域中最有前景的起点。

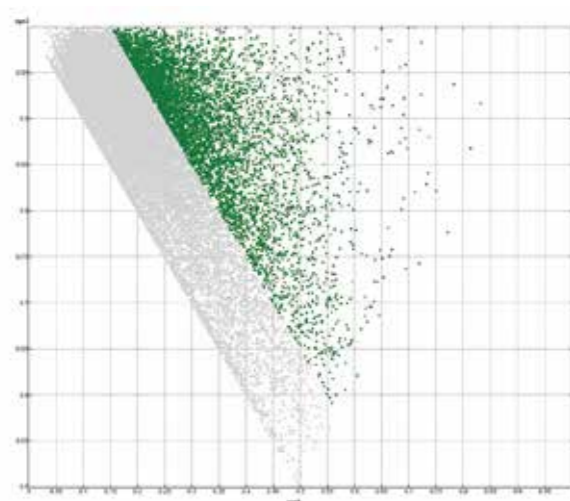
主要特点:

- 无细胞支架的方法被应用于通用天然产物数据库 (UNPD), 该数据库包含 20 万种化合物, 以提取初始的骨架集。
- 使用药物化学结构过滤器优化, 以去除常见的化学类型、PAINS 和过剩的核心, 得到了包含 550 种结构的参考骨架集。
- 采用亚结构和相似性搜索方法来提取具有类天然产物骨架和基团的化合物。通过骨架频率分析来最终确定和优化片段库。

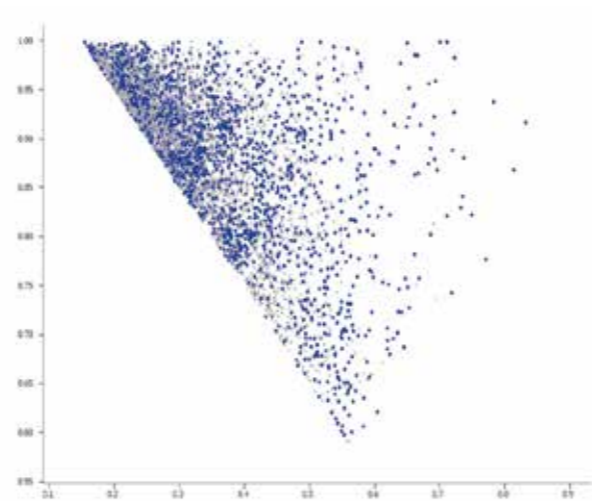
库的设计:

- 使用严格的药物化学过滤器 (FAF-Drugs3) 和 Fsp³ 截止值 0.35 对符合 RO3 标准的数据集进行细化
- 3D 立体性标准: NPR1 ≥ 0.15; NPR2 ≥ 1.15 - npr1 值 (PMI 图 1)
- 使用 NPR1/2 值对预选的 8,000 个 3D 片段进行 K 均值聚类。库中只包括质心分子, PMI 图 2



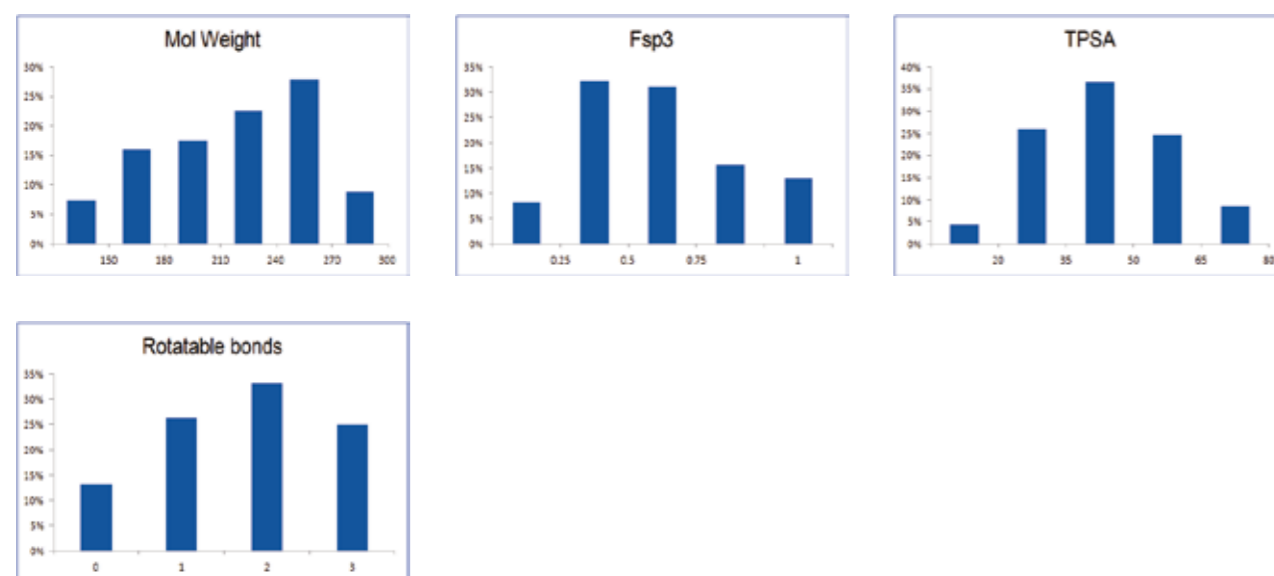


PMI 图 1: 绿点对应 8,000 个化合物, 这些化合物表示为 3D 片段集, 来自符合 Enamine 库存的符合 Ro3 分子(灰色点)。



PMI 图 2: 8,000 个 3D 形状初始集中, 化合物库中分子的分布。

分子特性



10 PPI Fragment Library PPI 片段库 | 3,600 compounds

能够模拟蛋白质结构基序和热点残基的片段

蛋白质 - 蛋白质相互作用 (PPI) 调节着生命周期的大多数方面, 是当代药物开发中最具吸引力和前景的靶点。这一领域仍然没有得到很好的探索, 对于参与这种相互作用的蛋白质没有共同的规律。使用传统的高通量筛选方法和算法无法经济高效地处理这种复杂的生物系统。然而, 基于片段的方法在寻找新型 PPI 抑制剂方面取得了丰硕成果。我们创建了新的 PPI 片段库, 采用了专门的设计, 其中包括对常见 PPI 抑制剂的系统性知识和特殊结构分子的选择。

使用我们的 PPI 片段进行命中查找, 您可以获得多种好处, 从而节省先导化合物生成的时间和成本。库中的每个片段都可以很容易地用现有的库存类似物或通过我们的 REAL 数据库技术合成新的衍生物进行跟踪。

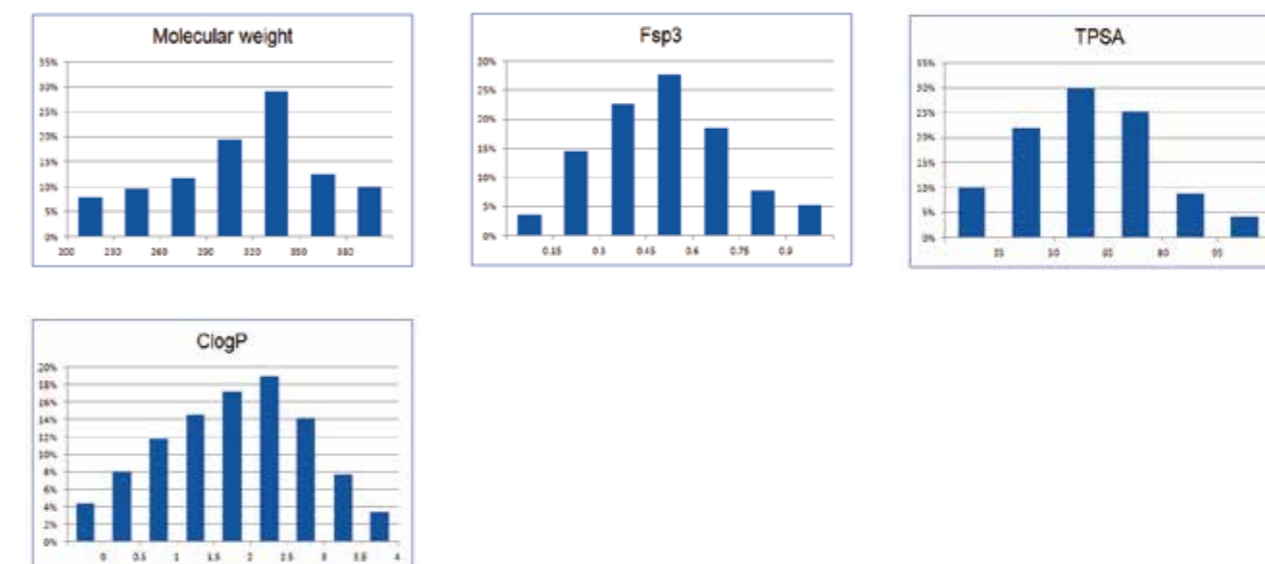
目录号	化合物数目	规格	储存形式
PPIF-3600-Y-10	3,600 12块板	10μL@10mM DMSO储备溶液	384孔微孔板 (Labcyte#LP-0200) Echo认证
PPIF-3600-X-50	3,600 45块板	50μL@10mM DMSO储备溶液	96孔板 (Greiner) 第1列和最后1列留空, 每板80个化合物
PPIF-3600-X-100	3,600 45块板	100μL@10mM DMSO储备溶液	96孔微孔板 第1列和最后1列留空, 每板80个化合物
PPIF-3600	3,600	客户定制	任意定制形式

主要特征

最近在 PPI 片段领域的研究表明, 由于接触面积较大, 与普通片段相比, 需要更高的分子量。因此, 使用 "四原则" 限制来提取初始 PPI 片段子集, 因为它们通常更大且亲脂性更强。此外, 我们还使用具有多个经过验证的描述符和基于机器学习的方法 (决策树) 来完善片段库。

应用了 "热点" 概念, 即使用 PPI 中涉及的 "关键" 氨基酸残基。大量选定的片段包含与这些热点相匹配的基团 / 部分结构。此外, 库中富含具有α螺旋状结构的分子, 能够模拟蛋白质基序。另外, 由于氢键通常在 PPI 中起着至关重要的作用, 因此优先选择携带至少一个氢键供体 (>70%) 和一个氢键受体 (100%) 的分子。

分子特性



11 Single Pharmacophore Fragments 单药效团片段 | 1,500 compounds

易于分析的蛋白质-配体相互作用的片段

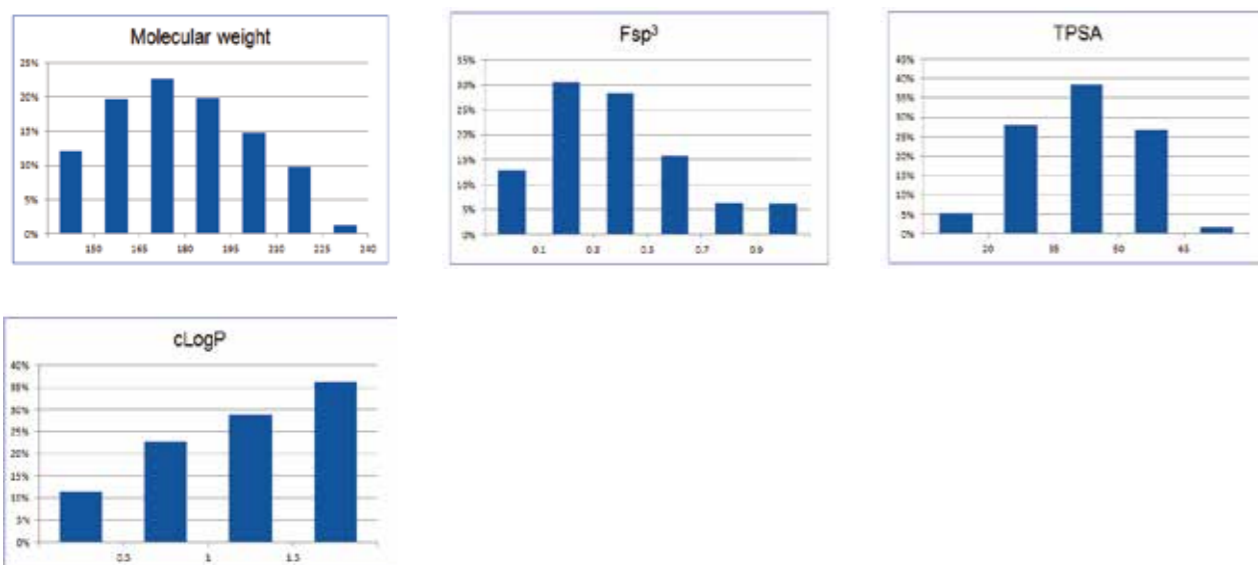
近期提出了一种观点, 即具有单一药效团 (例如极性基团或其他与蛋白质结合的基团) 的片段优于具有多个远离的功能基团的片段。这种设计方法被认为可以最大限度地发挥 FBDD 的优势, 首先是通过在命中后的跟进步骤中增加分段生长的合成能力。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
SPF-1500-10-Y-100	1,500 5块板	10μL@100mM DMSO储备溶液	384孔微孔板 (Labcyte) Echo认证 每板320个化合物
SPF-1500-25-Y-100	1,500 5块板	25μL@100mM DMSO储备溶液	384孔微孔板 (Labcyte) Echo认证 每板320个化合物
SPF-1500-50-Y-100	1,500 5块板	50μL@100mM DMSO储备溶液	384孔微孔板 (Labcyte) Echo认证 每板320个化合物
SPF-1500	1,500	客户定制	任意定制形式

主要特点:

- 所有化合物均通过了严格的“类 Ro2”物理化学和内部最严格的结构过滤器，排除了 PAINS、高反应性和有毒的基团。
- 包含多种药效团和骨架结构的高多样性。
- 可通过使用 Enamine 片段、筛选库和 REAL 数据库中现有的存货和合成类似物，快速进行跟进 / 片段生长。

分子特性



12 Carboxylic Acid Fragment Library 羧酸片段库 | 4,500 compounds

专为特定蛋白质靶点和合理的起始点而设计

为了满足对新型小分子羧酸的高需求，我们创建了一套严格符合 FBDD 要求且精心挑选的特定分子化合物库。我们的羧酸片段主要由过去三年中从 Enamine 内部建立的设计和生产各种羧酸的化合物中衍生出来，以扩大核心分子砌块集合和多样化修饰剂。这种类型的片段主要由于与所谓的“热点”残基的结合亲和力，在新的和困难的靶标上具有巨大的潜力，例如蛋白质-蛋白质相互作用。此外，发现的初始命中可能具有较高的溶解度和良好的膜渗透性，这通常可能是表型筛选或后续体内活性研究的限制因素。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
CAF-4-10-Y-100	4,000 13块板	10μL@100mM DMSO溶液	384孔板 (Labcyte#LP-0200) Echo认证 第1、2和23、24列留空，每板320个化合物
CAF-4-50-X-100	4,000 50块板	50μL@100mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#650201) 第1列和第12列为空，每板80个化合物
CAF-4-100-X-10	4,000 50块板	100μL@10mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#650201)，圆 (U) 底 第1列和第12列为空，每板80个化合物
CAF-4	4,000	客户定制	任意定制形式

主要特点:

- 高度新颖性和核心多样性
- 快速跟进现有库存中的类似物和合成物
- 可根据客户需求进行精选，并提供客户优选的交付格式

13 Electrophilic Covalent Probe Library 亲电共价探针库 | 960 compounds

通过新型高通量硫醇反应性检测法进行鉴定

亲电共价探针库旨在发现含半胱氨酸蛋白质的新抑制剂。该库由我们在魏兹曼科学研究院 (Weizmann Institute of Science, WIS)、伦敦实验室和 DIAMOND 光源 (Diamond Light Source) XChem 小组的合作者共同开发 (该库详细设计过程可参考官方网站 www.enamine.net 或联系我们获取)。对所有片段进行硫醇反应性评估，并针对 10 种含半胱氨酸的蛋白质进行了筛选。

我们对论文中最初提出的一组分子进行了改进，剔除了在筛选几种蛋白质时发现的具有非特异性结合或高反应性的化合物。

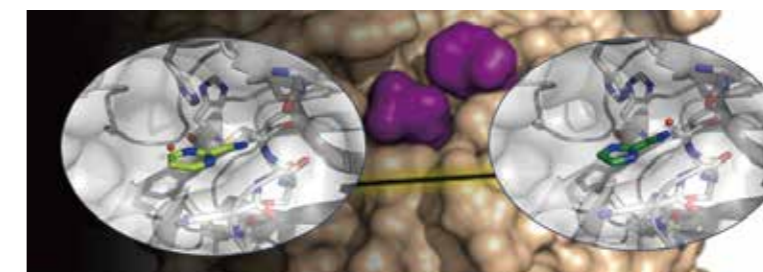
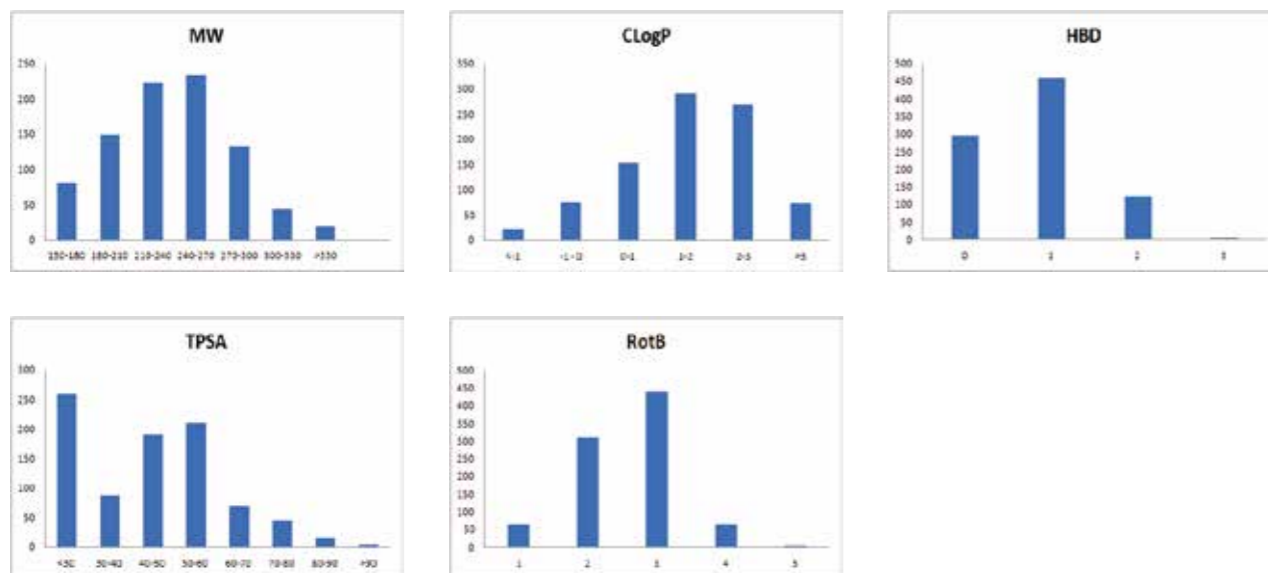
目录号	化合物数目	规格	储存形式
ECPL-960-10-Y-100	960 3块板	10μL@100mM DMSO溶液	384孔板 (Greiner#781280) 前2列和后2列分别留空，每板320个化合物
ECPL-960-25-Y-20	960 3块板	25μL@20mM DMSO溶液	384孔板 第1、2和23、24列留空，每板320个化合物
ECPL-960-50-Y-20	960 3块板	50μL@20mM DMSO溶液	96孔微孔板 (Greiner#782270) 第1、2、3、4列分别留空，每板320个化合物
ECPL-960-100-X-20	960 12块板	100μL@20mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#651201) 第1和第12列留空，每板80个化合物
ECPL-960	960	客户定制	任何定制格式

主要特征

- 经过实验评估
- 无过度反应性和杂乱的共价结合物
- 基于小集群的初步 SAR 数据
- 化学性质易于进行快速后续研究

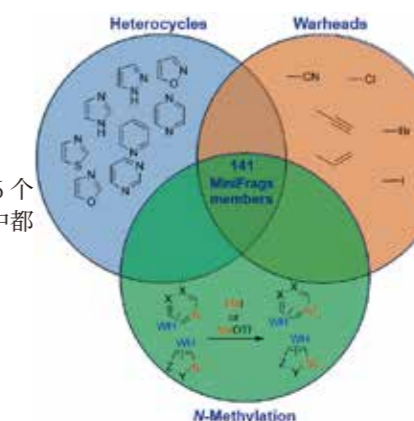
为了方便快捷地存取亲电共价探针化合物库，我们提供了多种预制格式，可在一周内交货！该库还经过了 DMSO 稳定性评估，可在溶液中储存至少 2 年。

分子特性



目录号	化合物数目	规格	储存形式
CMF-141-5-Y-500	141 1块板	5μL@500mM DMSO溶液	384孔板，声波LDV板 前2列和后2列分别留空
CMF-141-25-X-100	141 2块板	25μL@100mM DMSO溶液	96孔板 (Greiner#650201) 圆(U)底 第1列和第12列留空，每板80个化合物
CMF-141	141	客户定制	任意定制形式

共价迷你片段库包含 85 个杂环亲电试剂和 56 个 N-甲基化功能杂环。这两个子集在科学出版物中都有详细描述，现在可以用于您的研究。



14 Covalent MiniFragments 共价迷你片段库 | 141 compounds

用于鉴定隐性和异构口袋的共价杂环片段库

György Keserű教授的研究小组开发的这一独特的小型杂环亲电片段库已被证明能够有效地为不同的蛋白质靶标找到新的微小结合口袋。该片段库结合了 Astex 的迷你片段库在探索前所未有的结合位点方面的优势，以及共价结合物的高亲和力和易于检测的优势。它由六元和五元杂环组成，在仅配备一个或两个原子共价弹头的药物中最为丰富。这使得它与那些经常用于共价筛选的、更大的丙烯酰胺和氯乙酰胺相比是独特的，它们可以显著影响活性分子的结合模式。因此，应用尽可能小的共价官能有助于避免混杂，并保持与非共价支架相同的识别模式。

另一方面，亲电试剂优先方法被证明是开发共价药物的有效方法。许多共价探针和候选药物，包括最近的奈玛特韦 (Nirmatrelvir) 和索托拉西布 (Sotorasib) 的例子，都是使用共价筛选技术开发的。

共价迷你片段是一种独特的工具，用于搜索新的结合口袋，细化已发现的 Hits 以及识别生长载体。英国钻石光源 (公司 Diamond LightSource UK) 的 XChem 设备是共价迷你片段库开创性应用的战略合作伙伴。

主要特征

- 最常见的含氮杂环
- 实验表征的稳定性和内在反应性
- 最小的共价弹头
- 对多个靶标进行评估

15 CNS Fragment Library CNS 片段库 | 1,280 compounds

能够穿透BBB的中枢神经系统友好分子

尽管开展了大量的研究工作，但中枢神经系统 (CNS) 药物的发现仍然是药物开发人员面临的最具挑战性的领域之一。污染加剧、人口老龄化和全球大流行病的影响等因素共同导致了各种中枢神经系统 (CNS) 疾病的增加。尽管在诊断方面取得了巨大进展，但获取途径仍然有限，这一领域仍然迫切需要针对大多数严重和可怕疾病的新的有效和安全的治疗方法。

为了在早期阶段为科学家们提供帮助，我们设计了一个专门的小型片段库，旨在提供方便的起点，可以快速开发出有效的中枢神经系统 (CNS) 先导化合物系列。通过分析所有现有的中枢神经系统 (CNS) 药物和候选药物，我们创建了特殊的选择标准和结构模式来识别潜在的活性分子。该算法已应用于 Enamine 的片段集合，以反映最有前景的结构。该库是通过基于聚类的多样性选择和人工审查完成的。

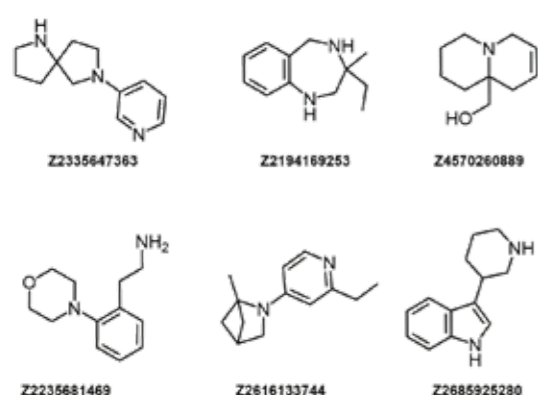
新颖性

纳入中枢神经系统重点库的化合物是从高通量筛选集合 (HTS)、高级集合 (Advanced)、精选集合 (Premium) 三个筛选集合中挑选出来的。优先考虑近 4 年内合成的化合物，这些化合物基于创新的支架并使用先进的分子砌块来提高化合物库的新颖性价值。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
CNSF-1280-X-50-100	1,280 16块板	50μL@100mM DMSO溶液	96孔板, 二维码微型管 (可选) 第1列和最后1列留空, 每板80个化合物
CNSF-1280-Y-10-100	1,280 4块板	10μL@100mM DMSO溶液	384孔板 第1、2和23、24列为空, 每板320个化合物
CNSF-1280-Y-25-100	1,280 4块板	25μL@100mM DMSO溶液	384孔板 第1、2和23、24列为空, 每板320个化合物
CNSF-1280	1,280	客户定制	任意定制形式

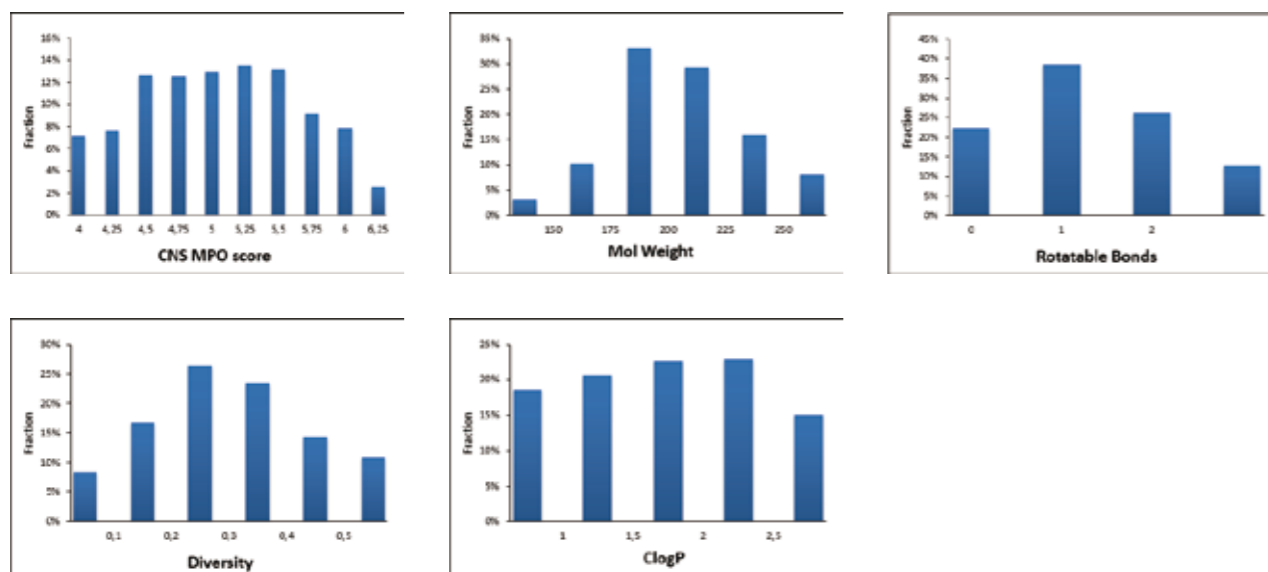
主要特点:

- 高中枢神经系统评分: CNS MPO > 4.0 & QikProp CNS > 0
- 优选支架和化学型
- 严格的 药物化学过滤器和结构审查



参数	范围	参数	范围
MW	< 200	RotBonds	≤ 3
ClogP	< 3.0	ClogP-(N+O)	> -2.0
PSA	≤ 60 Å ²	Fsp3	
Hb Donor	≤ 3	Ring count	≤ 3
Hb Acceptor	≤ 5	Basic Nitrogen	≤ 2
Total H-bonding	< 8	S, Cl atoms	≤ 2
Carboxylic acids	≤ 1, no more than 10% of CA		
No more than 2 amide bonds, 87% with one amide bond			
No quaternary Nitrogen, no NO ₂ , Br, I, P			

分子特性



Covalent Enantiomeric Pairs Library 共价对映体对化合物库

| 960 compounds

共价亲电片段的对映体对

在过去几年里, 共价化学探针已成为药物发现的重要工具。快速质谱筛选和成像的新技术和新发展为整个蛋白质组的筛选和蛋白质组学发现开辟了新天地。大量成功的应用为发现和合成新的共价探针带来了希望。先前由 Cravatt 研究小组开发的利用完全功能化的对映体探针绘制配体蛋白质组的图谱使得这一领域对进一步的研究特别有吸引力。

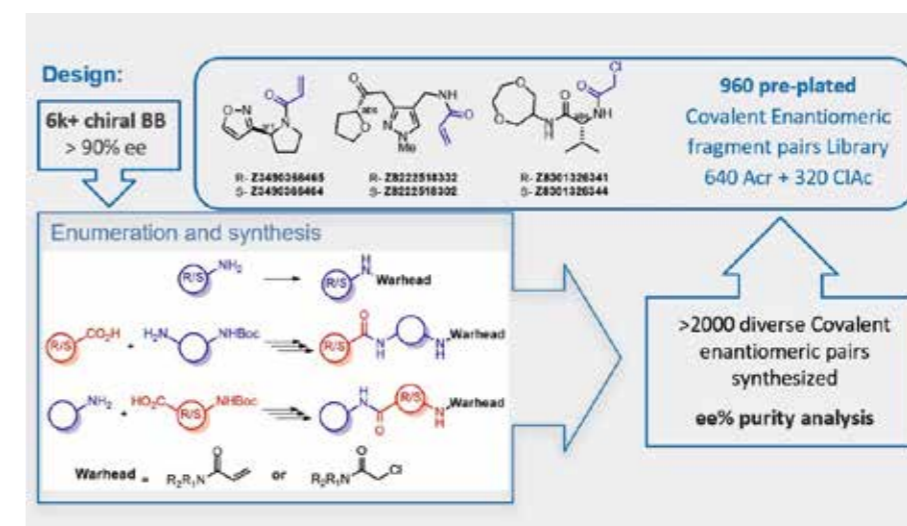
为了支持蛋白质与手性共价小分子立体选择性相互作用的进一步研究, 我们设计并专门合成了两组具有最强大共价弹头的片段 -- 丙烯酰胺类和氯乙酰胺类。

分析和分类了 6000 多个对映体过量 (ee) 纯度为 90%+ 的手性分子砌块, 以进一步合成共价结合分子对。由此合成了 2000 多种最多样化的新型共价修饰剂。通过手性色谱法分析了相应对映体对的对映体纯度。通过严格的 QC 和基于多样性和 Ro3 标准选择出的化合物被组装到共价对映体对化合物库中。

目录号	化合物数目	规格	储存形式
EPL-960-10-Y-100	960 3块板	10μL@100mM DMSO溶液	384孔板, Echo认证LDV微孔板 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
EPL-960-25-Y-20	960 3块板	25μL@20mM DMSO溶液	384孔微孔板 (Greiner bio-one) 第1、2和23、24列留空, 每板320个化合物
EPL-960-50-X-20	960 12块板	50μL@20mM DMSO溶液	96孔板, 二维码微型管 第1列和最后1列留空, 每板80个化合物
EPL-960	960	客户定制	任意定制形式

主要特征

- 靶标与对映体共价结合分子的立体选择性相互作用提供了配体 - 蛋白质相互作用的证据
- 关于早期命中的“正确”立体化学的信息
- 最常见和经过充分验证的弹头



对映体对片段库的装板浓度为 100 mM, 并以不同的格式快速供应。该片段库由两个子库组成, 可以单独获取。