(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 **(11)公開編號：TW 202340202 A**

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 10 月 16 日

---

(21)申請案號：111149250 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 21 日

(51)Int. Cl.：
C07D491/044(2006.01) ***C07D491/10 (2006.01)***
C07D487/10 (2006.01) ***C07D487/04 (2006.01)***
C07D498/04 (2006.01) ***C07D498/20 (2006.01)***
C07D405/14 (2006.01) ***C07D471/10 (2006.01)***
A61K31/4353(2006.01) ***A61K31/519 (2006.01)***
A61K31/553 (2006.01) ***A61K31/517 (2006.01)***
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/12/22 美國 63/292,910
2022/02/23 美國 63/313,040
2022/03/22 美國 63/322,528

(71)申請人：美國加利福尼亞大學董事會 (美國) THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (US)
美國

(72)發明人：休凱 基文 M SHOKAT, KEVAN M. (US) ；張子暘 ZHANG, ZIYANG (CN) ；鄭欽珩 ZHENG, QINHENG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：117 項 圖式數：35 共 599 頁

---

(54)名稱

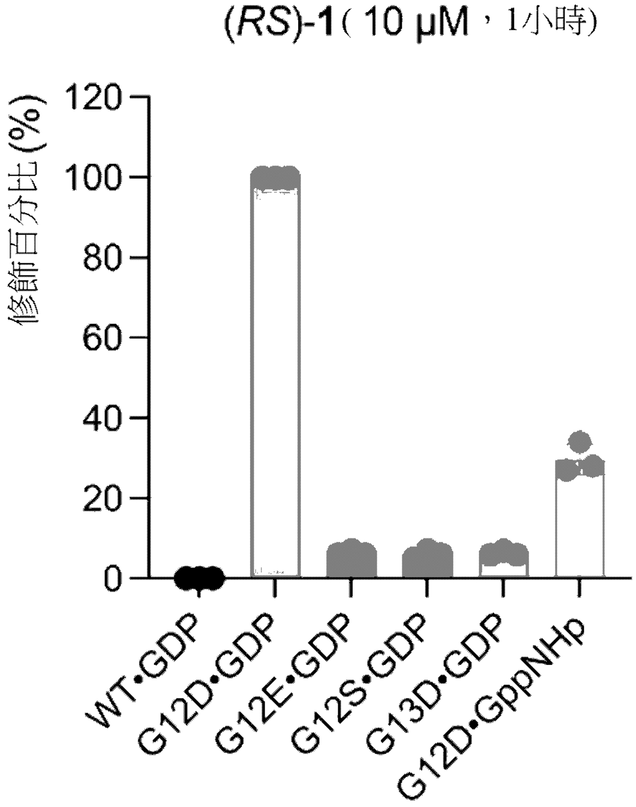
GTP 酶抑制劑及其用途

(57)摘要

本發明尤其描述 GTP 酶抑制劑及其用途。

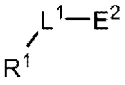
Described herein, inter alia, are GTPase inhibitors and uses thereof.

指定代表圖：



【圖19B】

特徵化學式：



(IV)

202340202

【發明摘要】

【中文發明名稱】

GTP酶抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

GTPASE INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本發明尤其描述GTP酶抑制劑及其用途。

【英文】

Described herein, *inter alia*, are GTPase inhibitors and uses thereof.

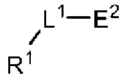
【指定代表圖】

圖19B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(IV)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

GTP酶抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

GTPASE INHIBITORS AND USES THEREOF

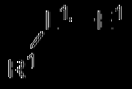
【技術領域】

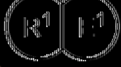
【先前技術】

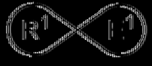
【0001】 直接阻礙驅動致癌基因功能的藥物為治療癌症提供了特殊的功效及治療窗。最近批准的K-Ras之G12C突變體的突變體選擇性小分子半胱胺酸反應性共價抑制劑，索妥昔布(sotorasib)提供了一個恰當的例子。*KRAS*為人類癌症中最常突變的原癌基因，然而儘管靶向G12C對偶基因的治療取得了成功，但針對*KRAS*之其他熱點突變體的靶向治療還沒有被描述。Ras之致癌性突變為人類癌症中最常見的基因改變之一，估計全世界每年有>3百萬患者的疾病負擔。在KRAS基因中，密碼子12處的GGT至GAT核苷酸轉換(c.35 G>A)產生KRAS G12D，其為最常見的Ras突變，佔Ras驅動之癌症的約23%。選擇性地靶向KRAS G12D，同時保留野生型KRAS為許多研究小組所追求的一個非常理想的治療目標，因為其將為癌症治療提供一個大的治療窗。本文尤其揭示對此等問題及此項技術中之其他問題的解決方案。

【發明內容】

【0002】 在一態樣中提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有下式：



(I)、


(II)或


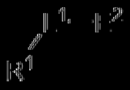
(III)。

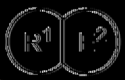
【0003】 R^1為Switch II結合袋結合部分。

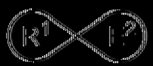
【0004】 L^1為鍵或二價連接基團。

【0005】 E^1為能夠與Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基或Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【0006】 在一態樣中提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有下式：



(IV)、


(V) 或


(VI)。

【0007】 R^1為Switch II結合袋結合部分。

【0008】 L^1為鍵或二價連接基團。

【0009】 E^2為能夠與Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基或Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【0010】 在一態樣中提供一種醫藥組合物，其包括本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0011】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0012】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之K-Ras(G12S)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0013】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之H-Ras(G12S)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0014】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之N-Ras(G12S)相

關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0015】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之K-Ras(G12D)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0016】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之H-Ras(G12D)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0017】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之N-Ras(G12D)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0018】 在一態樣中提供一種調節細胞中之K-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包括使該細胞與有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0019】 在一態樣中提供一種調節細胞中之H-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包括使該細胞與有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0020】 在一態樣中提供一種調節細胞中之N-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包括使該細胞與有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0021】 在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的K-Ras蛋白，其中化合物共價鍵結於K-Ras蛋白之絲胺酸殘基。

【0022】在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的H-Ras蛋白，其中化合物共價鍵結於H-Ras蛋白之絲胺酸殘基。

【0023】在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的N-Ras蛋白，其中化合物共價鍵結於N-Ras蛋白之絲胺酸殘基。

【0024】在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的K-Ras蛋白，其中化合物共價鍵結於K-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0025】在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的H-Ras蛋白，其中化合物共價鍵結於H-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0026】在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的N-Ras蛋白，其中化合物共價鍵結於N-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【圖式簡單說明】

【0027】圖1A至圖1C. 圖1A：表現野生型K-Ras、K-Ras(G12S)或K-Ras(G12C)之Ba/F3細胞的免疫墨點。在裂解及分析細胞之前10分鐘自培養基移出IL-3。資料表示使用獨立產生之Ba/F3轉導子的兩次實驗。圖1B：Ba/F3轉導子在不存在IL-3下之生長。資料表示使用獨立產生之Ba/F3轉導子的兩次實驗。誤差棒表示標準差。圖1C：野生型K-Ras(圓形)、K-Ras(G12S) (方形)及K-Ras(G12C) (三角形)之內在及經NF1介導之單轉換GTP酶活性(n = 3)。誤差棒表示標準差。

【0028】 圖2A至圖2G. 圖2A：β-內酯**1'**及**2'**之結構。圖2B：藉由全蛋白質譜分析評定的經10 μM **1'** (各組兩個中之第一棒)或**2'** (各組兩個中之第二棒)處理之4 μM重組K-Ras(G12S)•GDP或野生型K-Ras•GDP蛋白的共價修飾(n = 3)。圖2C：未經修飾之K-Ras(G12S)•GDP (黑色)及K-Ras(G12S)•GDP•**1'**複合物(灰色)之差示掃描螢光測定法(n = 3)。圖2D：使用螢光-GDP類似物監測核苷酸交換之生物化學分析之圖示。圖2E：在鎂(內在)、Sos或EDTA存在下野生型K-Ras (圓形)、K-Ras(G12S) (方形)或K-Ras(G12S)•**1'**加合物(三角形)之核苷酸交換(n = 3)。圖2F：K-Ras(G12S)•GDP•**1'**複合物之X射線共晶體結構。配位體**1'**及絲胺酸12之$2F_o$ - F_c圖以灰網繪出(1.0 σ)。圖2G：**1'**中之β-內酯被絲胺酸12親核開環的流程圖示。

【0029】 圖3A至圖3F. 圖3A：K-Ras(G12S)配位體**3'**-**5'**之結構。圖3B：藉由全蛋白質譜分析評定的在23℃下利用10 μM化合物(ADA：圓形；化合物**3'**：方形；化合物**4'**：尖端向上之三角形；化合物**5'**：尖端向下之三角形)的重組K-Ras(G12S)•GDP蛋白之時間依賴性共價修飾(n = 3，重複實驗以個別資料點標繪)。圖3C：用10 μM達格昔布、**3'**、**4'**或**5'**處理2小時之A549細胞之免疫墨點。資料表示兩次獨立實驗。圖3D：用各種濃度之**5'**處理2小時之A549細胞之免疫墨點。資料表示兩次獨立實驗。圖3E：用DMSO或10 μM **5'**處理2小時之A549、A375、SW1990及H358細胞之免疫墨點。資料表示兩次獨立實驗。圖3F：用達格昔布或**5'**處理72小時之後的Ba/F3親本細胞(+10 ng/mL IL-3) (圓形)及Ba/F3:K-Ras(G12S)細胞(無IL-3) (方形)之相對生長小時。資料表示三次獨立實驗。

【0030】 圖4. K-Ras(G12S)•GDP與化合物**1'**之間的反應的K_i及k_{inact}之量測。

【0031】 圖5. 化合物**1'**不與裝載GppNHp之K-Ras(G12S)反應。

【0032】 圖6A至圖6C. K-Ras(G12S)•GDP•化合物**1'**加合物之結構與所報導的經親電子配位體結合之K-Ras(G12C)•GDP之晶體結構的比較。圖6A：K-Ras(G12S)•GDP•化合物**1'**加合物之晶體結構。圖6B：K-Ras(G12C)•GDP•達格昔布加合物之晶體結構(PDB：6USZ)。圖6C：Switch II袋之共價配位體之構形的重疊：化合物**1'**、達格昔布(PDB：6USZ)、索妥昔布(PDB：6OIM)、ARS1620 (PDB：5V9U)。

【0033】 圖7. 用達格昔布或**5'**處理1小時之後的BaF3親本細胞(+10 ng/mL IL-3) (圓形)及BaF3/K-Ras(G12S)細胞(無IL-3) (方形)的ERK磷酸化水平。

【0034】 圖8. G12S突變細胞株之KRAS外顯子2之桑格定序(Sanger sequencing)。基因體DNA序列以反義股形式呈現。箭頭指示c. 34G>A突變。A549及KMS20經測定攜載同型接合KRAS p. G12S突變，且HKA-1及LS123經測定攜載異型接合KRAS p. G12S突變。序列：K-Ras GASGVGKS (SEQ ID NO:4之殘基10-17)或GAGGVGKS (SEQ ID NO:1之殘基10-17)；gDNA(反義)：ACTCTTGCCTACGCCACTAGCTCCA (SEQ ID NO:5)。

【0035】 圖9. 突變特異性Ras(G12S)抗體之驗證。使用泛Ras抗體(abcam 108602)及突變特異性Ras(G12S)抗體(NewEastBio 26186)偵測重組K-Ras(野生型)、K-Ras(G12S)及K-Ras(G12S)•**1'**加合物。

【0036】 圖10. 圖1A之未經裁剪之免疫墨點影像。

【0037】圖11. 圖3C之未經裁剪之免疫墨點影像。

【0038】圖12. 圖3D之未經裁剪之免疫墨點影像。附註：歸因於凝膠尺寸(12孔)之限制，將樣品(1至10及11至14)在兩種單獨凝膠上運作且轉移至單一轉移夾層中之單一膜上。由於在轉移過程中完美對齊凝膠的技術困難，一些條帶在兩種凝膠之間有垂直偏移。

【0039】圖13. 在第12位或同等位置(亦即對應於第12位)含有絲胺酸之GTP酶之實例：人類KRas (UniProt P01116)：MTEYKLVVVGASGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQEEYSA (SEQ ID NO:4之殘基1-66)、人類ERas (UniProt Q7Z444)：MELPTKPGTFDLGLATWSPSFQGETHRAQARRRDVGRQLPEYKAVVVGASGVGKSALTIQLNHQCFVEDHDPTIQDSYWKELTLDSGDCILNVLDTAGQAIHRA (SEQ ID NO:6)、人類RASD1 (UniProt Q9Y272)：MKLAAMIKKMCPSDSELSIPAKNCYRMVILGSSKVGKTAIVSRFLTGRFEDAYTPTIEDFHRKFYSIRGEVYQLDILDTSGNHPFPA (SEQ ID NO:7)、人類Rhes (UniProt Q96D21)：MMKTLSSGNCTLSVPAKNSYRMVVLGASRVGKSSIVSRFLNGRFEDQYTPTIEDFHRKVYNIRGDMYQLDILDTSGNHPFPA (SEQ ID NO:8)、人類RASL11B (UniProt Q9BPW5)：MRLIQNMCTIAEYPAPGNAAASDCCVGAAGRRLVKIAVVGASGVGKTALVVRFLTKRFIGDYERNAGNLYTRQVQIEGETLALQVQDTPGIQVHENSL (SEQ ID NO:9)、人類REM2 (UniProt Q8IYK8)：GAPRRRGSMPVPYKHQLRRAQAVDELDWPPQASSSGSSDSLGSGEAAPAQKDGIFKVMLVGESGVGKSTLAGTFGGLQGDSAHEPENPEDTY

ERRIMVDKEEVTLVVYDIWEQGD (SEQ ID NO:10)。僅顯示部分序列比對。K-Ras序列(RASK_人類)顯示為G12S突變體。

【0040】圖14. 在第12位或同等位置(亦即對應於第12位)含有絲胺酸之GTP酶之實例：人類KRas (UniProt P01116)：MTEYKLVVVGASGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQ (SEQ ID NO:4之殘基1-99)、人類RHOH (UniProt Q15669)：MLSSIKCVLVGDSAVGKTSLLVRFTSETFPEAYKPTVYENTGVDVFMDGIQISLGLWDTAGNDAFRSIRPLSYQQADVVLMCYSVANHNSFLNLKNKWIGE (SEQ ID NO:11)、人類RND3 (UniProt P61587)：MKERRASQKLSSKSIMDPNQNVKCKIVVVGDSQCGKTALLHVFAKDCFPENYVPTVFENYTASFEIDTQRIELSLWDTSGSPYYDNVRPLSYPDSDAVLICFDISRPETLDSVLKKWKGE (SEQ ID NO:12)。僅顯示部分序列比對。K-Ras序列(RASK_人類)顯示為G12S突變體。

【0041】圖15. 在第12位或同等位置(亦即對應於第12位)含有絲胺酸之GTP酶之實例：人類KRas (UniProt P01116)：MTEYKLVVVGASGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPM (SEQ ID NO:4之殘基1-111)、人類RAB1A (UniProt P62820)：MSSMNPEYDYLFKLLLIGDSGVGKSCLLLRFADDTYTESYISTIGVDFKIRTIELDGKTIKLQIWDTAGQERFRTITSSYYRGAHGIIVVYDVTDQESFNNVKQWLQEIDRYASENVNK (SEQ ID NO:13)、人類RAB1B (UniProt Q9H0U4)：MNPEYDYLFKLLLIGDSGVGKSCLLLRFADDTYTESYISTIGVDFKIRTIEL

DGKTIKLQIWDTAGQERFRTITSSYYRGAHGIIVVYDVTDQESYANVKQWLQEIDRYASENVNK (SEQ ID NO:14)、人類RAB2A (UniProt P61019)：MAYAYLFKYIIIGDTGVGKSCLLLQFTDKRFQPVHDLTIGVEFGARMITIDGKQIKLQIWDTAGQESFRSITRSYYRGAAGALLVYDITRRDTFNHLTTWLEDARQHSNSNMVI (SEQ ID NO:15)、人類RAB2B (UniProt Q8WUD1)：MTYAYLFKYIIIGDTGVGKSCLLLQFTDKRFQPVHDLTIGVEFGARMVNIDGKQIKLQIWDTAGQESFRSITRSYYRGAAGALLVYDITRRETFNHLTSWLEDARQHSSSNMVI (SEQ ID NO:16)。僅顯示部分序列比對。K-Ras序列(RASK_人類)顯示為G12S突變體。

【0042】 圖16. 在第12位或同等位置(亦即對應於第12位)含有絲胺酸之GTP酶之實例：人類KRas (UniProt P01116)：MTEYKLVVVGASGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVP (SEQ ID NO:4之殘基1-110)、人類GNAZ (UniProt P19086)：MGCRQSSEEKEAARRSRRIDRHLRSESQRQRREIKLLLLGTSNSGKSTIVKQMKIIHSGGFNLEACKEYKPLIIYNAIDSLTRIIRALAALRIDFHNPDRAYDAVQLFALTGPAESKGEITPELLGVMRRLWADPGAQACFSRSSEYHLEDNAAYYLNDLERIAAADYIP (SEQ ID NO:17)。僅顯示部分序列比對。K-Ras序列(RASK_人類)顯示為G12S突變體。

【0043】 圖17. 在第12位或同等位置(亦即對應於第12位)含有絲胺酸之GTP酶之實例：人類KRas (UniProt P01116)：MTEYKLVVVGASGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVID

GETCLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPMVLVGNKCDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQR (SEQ ID NO:4)、人類LRRK2 (UniProt Q5S007)：FLQQRLKKAVPYNRMKLMIVGNTGSGKTTLLQQLMKTKKSDLGMQSATVGIDVKDWPIQIRDKRKRDLVLNWDFAGREEFYSTHPHFMTQRALYLAVYDLSKGQAEVDAMKPWLFNIKARASSSPVILVGTHLDVSDEKQRKACMSKITKELLNKRGFPAIRDYHFVNAT (SEQ ID NO:18)。僅顯示部分序列比對。K-Ras序列(RASK_人類)顯示為G12S突變體。

【0044】 圖18A至圖18C. β-丙內酯共價修飾K-Ras(G12D)中之突變天冬胺酸。圖18A：顯示天冬胺酸殘基與β-丙內酯之間的反應的示意圖。圖18B：經β-丙內酯修飾之K-Ras(G12D)肽之MS/MS譜。序列：LVVVGADGVGK (SEQ ID NO:19)。圖18C：圖18B中所示之經修飾之肽在不同處理條件下之強度。

【0045】 圖19A至圖19H. 化合物1為K-Ras(G12D)之選擇性共價配位體。圖19A：β-內酯化合物1之化學結構。圖19B：在23℃下10 μM化合物1對重組K-Ras蛋白之共價修飾。圖19C：在23℃下10 μM 化合物1對K-Ras(G12D)•GDP及K-Ras(G12D)•GppNHp之時間依賴性共價修飾。圖19D：K-Ras(G12D)•GDP、K-Ras(G12D)•GppNHp及其與化合物1之共價加合物的差示掃描螢光測定法。圖19E：藉由生物層干涉術量測的GST-Raf1-RBD與固定K-Ras(G12D)•GppNHp及K-Ras(G12D)•GppNHp•1之結合。圖19F：在有或無(*RS*)-**1**處理下K-Ras(G12D)之完整蛋白質譜。圖19G：利用(*RS*)-**1**共價修飾K-Ras(G12D)之動力學。圖19H：化合物(*RS*)-**1**破壞Ras-RafRBD結合。

【0046】 圖20A至圖20F. 化合物1與K-Ras(G12D)之間的反應為立體選擇性的。圖20A：K-Ras(G12D)•GDP與化合物1之間的共價加合物之晶體結構。圖20B：配位體及Asp12之Fo-Fc略圖，以2.0 σ形成輪廓。圖20C：在打開β-內酯環之後在配位體與Asp12之間形成加合物之化學結構。圖20D：兩種可能的反應路徑產生所觀測到的加合物之立體化學。圖20E：鏡像異構性純(S)-2及(R)-2之化學結構。圖20F：10 μM (S)-2或10 μM (R)-2對K-Ras(G12D)•GDP之時間依賴性共價修飾。

【0047】 圖21A至圖21C. 化合物1 (亦稱為14-049)抑制KRAS G12D突變細胞中之p-ERK信號傳導。圖21A：在存在或不存在IL-3下化合物1對BaF3/K-Ras(G12D)細胞之生長抑制。圖21B：化合物**1**抑制*KRAS*$^{\mathrm{G12D}}$癌細胞株之生長。圖21C：化合物1對K-Ras(G12D)細胞株之生長抑制。

【0048】 圖22A至圖22B. 共價加合物形成使GDP-及GTP-狀態兩者下之K-Ras(G12D)穩定。K-Ras(G12D)•GDP、K-Ras(G12D)•GppNHp及其與化合物14-005之共價加合物的差示掃描螢光測定法。圖22A：β-內酯14-005穩定K-Ras(G12D)•GDP。圖22B：β-內酯14-005穩定K-Ras(G12D)•GppNHp。

【0049】 圖23. β-內酯共價修飾K-Ras(G12D)。在23℃下利用10 μM 14-005、14-036及14-049對K-Ras(G12D)•GDP及K-Ras(G12D)•GppNHp之時間依賴性共價修飾。

【0050】 圖24. 化合物1 (亦稱為14-049)抑制K-Ras(G12D)突變細胞之增殖。14-005、14-036及14-049對AsPc-1及SW1990細胞之生長抑制。

【0051】 圖25. 藉由化合物1抑制K-Ras與Raf1-RBD之間的相互作用。

【0052】 圖26A至圖26H. 圖26A：經取代之β-內酯之化學結構。圖26B：K-Ras(G12D)•GDP之時間依賴性共價修飾。圖26C：在23℃下PBS 7.4中的經取代之β-內酯之穩定性。圖26D：經取代之β-內酯對BaF3/K-Ras(G12D)細胞之生長抑制。圖26E：化合物**4**之兩種鏡像異構體之化學結構。圖26F：K-Ras(G12D)•GDP之時間依賴性共價修飾。圖26G：化合物4之各鏡像異構體對BaF3/K-Ras(G12D)細胞之生長抑制。圖26H：SW1990細胞中K-Ras(G12D)信號傳導之抑制。

【0053】 圖27. 在第12位或同等位置(亦即對應於第12位)含有天冬胺酸之GTP酶之實例：ARF1 (例如，UniProt P84077)：MGNIFANLFKGLFGKKEMRILMVGLDAAGKTTILYKLKLG (SEQ ID NO:20)；ARF3 (例如，UniProt P61204)：MGNIFGNLLKSLIGKKEMRILMVGLDAAGKTTILYKLKLG (SEQ ID NO:21)；ARF4 (例如，UniProt P18085)：MGLTISSLFSRLFGKKQMRILMVGLDAAGKTTILYKLKLG (SEQ ID NO:22)；ARF5 (例如，UniProt P84085)：MGLTVSALFSRIFGKKQMRILMVGLDAAGKTTILYKLKLG (SEQ ID NO:23)；ARF6 (例如，UniProt P62330)：MGKVLSKIFGNKEMRILMLGLDAAGKTTILYKLKLG (SEQ ID NO:24)；TRIM23 (例如，UniProt P36406)：MAFTKDNRVHIGPKMEIRVVTLGLDGAGKTTILFKLKQD (SEQ ID NO:25)；ARL1 (例如，UniProt P40616)：MGGFFSSIFSSLFGTREMRILILGLDGAGKTTILYRLQVG (SEQ ID NO:26)；ARL2 (例如，UniProt P36404)：

MGLLTILKKMKQKERELRLLMLGLDNAGKTTILKK (SEQ ID NO:27)；ARL3 (例如，UniProt P36405)：MGLLSILRKLKSAPDQEVRILLLGLDNAGKTTLLKQ (SEQ ID NO:28)；ARL4A (例如，UniProt P40617)：MGDQTSILSNLPSFQSFHIVILGLDCAGKTTVLYRLQFN (SEQ ID NO:29)；ARL4B：MGDQTSILSSLPSFQSFHIVMLGLDCAGKTTVLYRLQFN (SEQ ID NO:30)；ARL5：MGILFTRIWRLFNHQEHKVIIVGLDNAGKTTILYQFSMN (SEQ ID NO:31)；ARL6 (例如，UniProt Q9H0F7)：MGLLDRLSVLLGLKKKEVHVLCLGLDNSGKTTIINKLKPSN (SEQ ID NO:32)；ARL7：MGNISSNISAFQSLHIVMLGLDSAGKTTVLYRLKFN (SEQ ID NO:33)；ARL8：MGLIFAKLWSLFCNQEHKVIIVGLDNAGKTTILYQFLMN (SEQ ID NO:34)；ARL9 (例如，UniProt Q6T311)：MRWKALSHPAWPEEKNKQILVLGLDGAGKTSVLHSLASN (SEQ ID NO:35)；ARL12：MGQLIAKLMSIFGNQEHTVIIVGLDNEGKTTILYRFLTN (SEQ ID NO:36)；ARF4L：MGMAPTASSFLPHFQALHVVVIGLDSAGKTSLLYRLKFK (SEQ ID NO:37)；ARL11 (例如，UniProt Q969Q4)：MGSVNSRGHKAEAQVVMMGLDSAGKTTLLYKLKGH (SEQ ID NO:38)；ARF7：

MGSLGSKNPQTKQAQVLLLGLDSAGKSTLLYKLKLA (SEQ ID NO:39)；339231（例如，UniProt QPN6)：MCLLLGATGVGKTLLVKRLQEV (SEQ ID NO:40)；DKFZp761：MFCCGWFKRWREPVRKVTLLMVGLDNAGKTATAKGIQGE (SEQ ID NO:41)；ARFRP1（例如，UniProt Q13795)：MYTLLSGLYKYMFQKDEYCILILGLDNAGKTTFLEQSKTRF (SEQ ID NO:42)；ARFRP2（例如，UniProt Q9NXU5)：MSRALCCKGPPPARPEYDLVCIGLTGSGKTSLLSKLCSE (SEQ ID NO:43)；ARL10A（例如，UniProt Q8N8L6)：MADEEDEEPALEELEQREVLVLGLDGAGKSTFLRVLSGKP (SEQ ID NO:44)；ARL10B（例如，UniProt Q96BM9)：MIKLLDWFKALFWKEEMELTLVGLQYSGKTTFVNVIASGQ (SEQ ID NO:45)；ARL10C：MLRLLDWFRSLFWKEEMELTLVGLQYSGKTTFVNVIASGQ (SEQ ID NO:46)；344988：MSFSSVPQFLGLNKKSGKLLFVGLNNTDKTILLHMIKDD (SEQ ID NO:47)；SARA1（例如，UniProt Q6FID4)：MSFSSVLQFLGLYKKSGKLVFLGLDNAGKTTLLHMLKDD (SEQ ID NO:48)；SARA2：MSFSSVLQFLGLYKKTGKLVFLGLDNAGKTTLLHMLKDD (SEQ ID NO:49)。僅顯示部分序列比對。

【0054】圖28A至圖28C. 圖28A：(2*R*, 3*S*)-4、(2*R*, 3*S*)-5及(2*R*, 3*S*)-6之化學結構。圖28B：GTP狀態反應性β-內酯K-Ras(G12D)抑制劑。

圖28B：藉由經異丙基取代之β-內酯標記之K-Ras(G12D)之假一級動力學。圖28C：西方墨點時程與所觀測之重組K-Ras(G12D)標記動力學一致。

【0055】 圖29A至圖29H. 圖29A：化合物(*R*)-**7**之化學結構。圖29B：伴隨(*R*)-**7**之重組K-Ras(G12D)之標記動力學。圖29C：伴隨(*R*)-**7**之重組K-Ras(G12D)之二級動力學。圖29D：兩種核苷酸狀態下化合物(*R*)-**7**選擇性修飾重組K-Ras(G12D)。圖29E：化合物(*R*)-**7**選擇性修飾細胞K-Ras(G12D)且抑制信號傳導路徑。圖29F：化合物(*R*)-**7**經由K-Ras(G12D)之中靶抑制強效抑制Ba/F3 KRAS G12D細胞株生長。圖29G：化合物(*R*)-**7**選擇性地抑制攜帶K-Ras(G12D)突變之癌細胞株之生長。圖29H：K-Ras(G12D)細胞株及非K-Ras(G12D)細胞株之間的化合物(*R*)-**7**誘導之細胞凋亡之間的差異為顯著的。

【0056】 圖30. 化合物6在次微莫耳濃度下完全標記細胞中之K-Ras(G12D)。

【0057】 圖31. 化合物6對細胞中K-Ras(G12D)之選擇性共價接合。

【0058】 圖32A至圖32B. 藉由以低至40 nM之化合物6反覆地給藥來達成全細胞內共價標記。圖32A：經(*2R,3S*)-**6**誘導之細胞內K-Ras(G12D)標記之時程及下游信號傳導路徑抑制。圖32B：培養基置換使內源性K-Ras(G12D)被40 nM之(*2R,3S*)-**6**完全標記。

【0059】 圖33A至圖33C. BaF3/K-Ras(G12D)細胞中所評定的中靶生長抑制。圖33A：(2*R*,3*S*)-**5**對Ba/F3 KRAS G12D細胞之生長抑制。圖33B：(2*R*,3*S*)-**6**對Ba/F3 KRAS G12D細胞之生長抑制。圖33C：(*RS*)-**7**對Ba/F3 KRAS G12D細胞之生長抑制。

【0060】 圖34. β-內酯K-Ras(G12D)彈頭之立體特異性合成。

【0061】 圖35. 化合物7之合成方法之一個實例。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0062】 本申請案主張在2022年3月22日申請之美國臨時申請案第63/322,528號、2022年2月23日申請之美國臨時申請案第63/313,040號及在2021年12月22日申請之美國臨時申請案第63/292,910號之權益，該等申請案以全文引用之方式且出於所有目的併入本文中。

電子序列表之引用

【0063】 電子序列表(048536-724001WO_Sequence_Listing_ST26.xml；大小：75,428個位元組；及創建日期：2022年12月14日)之內容係以全文引用之方式併入本文中。

I. 定義

【0064】 本文所用之縮寫具有其在化學及生物學領域內之習知含義。本文所闡述之化學結構及化學式係根據化學領域中已知之化學價標準規則來建構。

【0065】 在取代基藉由其自左至右書寫之習知化學式指定之情況下，其同樣涵蓋由自右向左書寫結構產生的化學上一致之取代基，例如-CH_2O-等效於-OCH_2-。

【0066】 除非另外陳述，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「烷基」意謂直鏈(亦即非分支鏈)或分支鏈碳鏈(或碳)或其組合，其可為完全飽和、單不飽和或多不飽和的，且可包括單價、二價及多價基團。烷基可包括指定數目個碳(例如C_1-C_{10}意謂一至十個碳)。在各實施例中，

烷基為完全飽和的。在各實施例中，烷基(例如C_1-C_{10}、C_1-C_6或C_1-C_4烷基)為完全飽和的。在各實施例中，烷基為單不飽和的。在各實施例中，烷基為多不飽和的。烷基為未經環化之鏈。飽和烴基之實例包括(但不限於)諸如以下之基團：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、異丁基、二級丁基、甲基，例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基之同系物及異構體，以及其類似基團。不飽和烷基為具有一或多個雙鍵或參鍵之基團。不飽和烷基之實例包括(但不限於)乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-異戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基及3-丙炔基、3-丁炔基及高級同系物及異構體。烷氧基為經由氧連接基團(-O-)附接至分子之其餘部分的烷基。烷基部分可為烯基部分。在各實施例中，烷基部分可為烯基部分(例如C_2-C_{10}烯基、C_2-C_6烯基或C_2-C_4烯基)。烷基部分可為炔基部分。在各實施例中，烷基部分可為炔基部分(例如C_2-C_{10}炔基、C_2-C_6炔基或C_2-C_4炔基)。烯基包括一或多個雙鍵。炔基包括一或多個參鍵。

【0067】 除非另外陳述，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸烷基」意謂衍生自烷基的二價基團，如例示為(但不限於)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-。通常，烷基(或伸烷基)具有1至24個碳原子，其中具有10個或更少個碳原子之彼等基團在本文中為較佳的。「低碳數烷基」或「低碳數伸烷基」為一般具有八個或更少個碳原子之較短鏈烷基或伸烷基。除非另外陳述，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸烯基」意謂衍生自烯烴之二價基團。除非另外陳述，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸炔基」意謂衍生自炔烴之二價基團。在各實施例中，伸烷基為完全飽和的。在各實施例中，伸烷基為單不飽和的。在各實

施例中，伸烷基為多不飽和的。伸烯基包括一或多個雙鍵。伸炔基包括一或多個參鍵。

【0068】 除非另外陳述，否則單獨或與另一術語組合之術語「雜烷基」意謂包括至少一個碳原子及至少一個雜原子(例如O、N、P、Si及S)之穩定直鏈或分支鏈或其組合，且其中氮原子及硫原子可視情況經氧化，且氮雜原子可視情況經四級銨化。一或多個雜原子(例如N、S、Si或P)可置於雜烷基之任何內部位置處或烷基與分子其餘部分附接之位置處。雜烷基為未經環化之鏈。實例包括(但不限於)：$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-S-CH_2-CH_2$、$-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$、$-O-CH_3$、$-O-CH_2-CH_3$及$-CN$。至多兩個或三個雜原子可為連續的，諸如$-CH_2-NH-OCH_3$及$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。雜烷基部分可包括一個雜原子(例如O、N、S、Si或P)。雜烷基部分可包括兩個視情況不同之雜原子(例如O、N、S、Si或P)。雜烷基部分可包括三個視情況不同之雜原子(例如O、N、S、Si或P)。雜烷基部分可包括四個視情況不同之雜原子(例如O、N、S、Si或P)。雜烷基部分可包括五個視情況不同之雜原子(例如O、N、S、Si或P)。雜烷基部分可包括至多8個視情況不同之雜原子(例如O、N、S、Si或P)。除非另外陳述，否則單獨或與另一術語組合之術語「雜烯基」意謂包括至少一個雙鍵之雜烷基。雜烯基可視情況包括超過一個雙鍵及/或一或多個參鍵以及一或多個雙鍵。除非另外陳述，否則單獨或與另一術語組合之術語「雜炔基」意謂包括至少一個參鍵之雜烷基。雜炔基可視情況包括超過一個參鍵及/或一或多個雙鍵以及一或多個參鍵。在各實施例中，雜烷基為完全飽

和的。在各實施例中，雜烷基為單不飽和的。在各實施例中，雜烷基為多不飽和的。

【0069】類似地，除非另外陳述，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸雜烷基」意謂衍生自雜烷基之二價基團，如例示為(但不限於) $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$及$-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$。對於伸雜烷基而言，雜原子亦可佔據任一或兩個鏈末端(例如伸烷氧基、伸烷二氧基、伸烷基胺基、伸烷基二胺基及其類似基團)。再此外，對於伸烷基及伸雜烷基連接基團而言，連接基團化學式書寫方向不暗示連接基團定向。舉例而言，式$-C(O)_2R'-$表示$-C(O)_2R'-$及$-R'C(O)_2-$。依上文所述，依本文所用之雜烷基包括經由雜原子附接至分子其餘部分之彼等基團，諸如$-C(O)R'$、$-C(O)NR'$、$-NR'R''$、$-OR'$、$-SR'$及/或$-SO_2R'$。在敍述「雜烷基」，接著敍述諸如$-NR'R''$或其類似基團之特定雜烷基之情況下，應理解，術語雜烷基及$-NR'R''$不為冗餘的或相互排斥的。相反地，敍述特定雜烷基以增加明確性。因此，術語「雜烷基」不應在本文中解釋為排除諸如$-NR'R''$或其類似基團之特定雜烷基。除非另外陳述，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸雜烯基」意謂衍生自雜烯烴之二價基團。除非另外陳述，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸雜炔基」意謂衍生自雜炔烴之二價基團。在各實施例中，伸雜烷基為完全飽和的。在各實施例中，伸雜烷基為單不飽和的。在各實施例中，伸雜烷基為多不飽和的。伸雜烯基包括一或多個雙鍵。伸雜炔基包括一或多個參鍵。

【0070】除非另外陳述，否則單獨或與其他術語組合之術語「環烷基」及「雜環烷基」分別意謂「烷基」及「雜烷基」之環狀形式。環烷基及雜環烷基不為芳族的。另外，對於雜環烷基，雜原子可佔據雜環附接至

分子之其餘部分的位置。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、1-環己烯基、3-環己烯基、環庚基及其類似基團。雜環烷基之實例包括(但不限於) 1-(1,2,5,6-四氫吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-嗎啉基、3-嗎啉基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫噻吩-2-基、四氫噻吩-3-基、1-哌哄基、2-哌哄基及類似基團。在各實施例中，雜環烷基為六氫-1H-吡⿰口巾-7a-基。在各實施例中，雜環烷基為2-吡咯啶基。單獨或作為另一取代基之一部分的「伸環烷基」及「伸雜環烷基」意謂分別衍生自環烷基及雜環烷基之二價基團。在各實施例中，環烷基為完全飽和的。在各實施例中，環烷基為單不飽和的。在各實施例中，環烷基為多不飽和的。在各實施例中，雜環烷基為完全飽和的。在各實施例中，雜環烷基為單不飽和的。在各實施例中，雜環烷基為多不飽和的。

【0071】 在各實施例中，術語「環烷基」意謂單環、雙環或多環環烷基環系統。在各實施例中，單環系統為含有3至8個碳原子之環烴基，其中此類基團可為飽和或不飽和的，但不為芳族。在各實施例中，環烷基為完全飽和的。雙環或多環環烷基環系統係指稠合在一起之多個環，其中稠合環中之至少一者為環烷基環，且其中多個環經由多個環之環烷基環內所含的任何碳原子附接至母分子部分。

【0072】 在各實施例中，環烷基為環烯基。術語「環烯基」係根據其普通含義使用。在各實施例中，環烯基為單環、雙環或多環環烯基環系統。雙環或多環環烯基環系統係指稠合在一起之多個環，其中稠合環中之至少一者為環烯基環，且其中多個環經由多個環之環烯基環內所含的任何碳原子附接至母分子部分。

【0073】 在各實施例中，術語「雜環烷基」意謂單環、雙環或多環雜環烷基環系統。在各實施例中，雜環烷基為完全飽和的。在各實施例中，雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員、5至6員或5至8員)為完全飽和的。雙環或多環雜環烷基環系統係指稠合在一起之多個環，其中稠合環中之至少一者為雜環烷基環，且其中多個環經由多個環之雜環烷基環內所含的任何原子附接至母分子部分。

【0074】 除非另外陳述，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「鹵基」或「鹵素」意謂氟、氯、溴或碘原子。另外，諸如「鹵烷基」之術語意謂包括單鹵烷基及多鹵烷基。舉例而言，術語「鹵基(C_1-C_4)烷基」包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及其類似基團。

【0075】 除非另外陳述，否則術語「醯基」意謂其中R為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基的-C(O)R。

【0076】 除非另外陳述，否則術語「芳基」意謂多不飽和芳族烴取代基，其可為單個環或稠合在一起(亦即，稠環芳基)或共價連接之多個環(較佳1至3個環)。稠環芳基係指稠合在一起之多個環，其中稠環中之至少一者為芳基環且其中多個環經由多個環之芳基環內所含的任何碳原子附接至母分子部分。術語「雜芳基」係指含有至少一個雜原子(諸如N、O或S)之芳基(或環)，其中氮及硫原子視情況經氧化，且氮原子視情況經四級銨化。因此，術語「雜芳基」包括稠環雜芳基(亦即多個稠合在一起之環，其中稠合環中之至少一者為雜芳環，且其中多個環經由多個環之雜芳環內

所含的任何原子附接至母分子部分)。5,6-稠環伸雜芳基係指兩個稠合在一起的環，其中一個環具有5個成員且另一個環具有6個成員，且其中至少一個環為雜芳基環。同樣地，6,6-稠環伸雜芳基係指兩個稠合在一起的環，其中一個環具有6個成員且另一個環具有6個成員，且其中至少一個環為雜芳基環。且6,5-稠環伸雜芳基係指兩個稠合在一起的環，其中一個環具有6個成員且另一個環具有5個成員，且其中至少一個環為雜芳基環。雜芳基可以經由碳或雜原子附接至分子之其餘部分。芳基及雜芳基之非限制性實例包括苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、嗒哄基、三哄基、嘧啶基、咪唑基、吡哄基、嘌呤基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、異苯并呋喃基、吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、異喹啉基、喹喏啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-聯苯、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡哄基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-異喹啉基、5-異喹啉基、2-喹喏啉基、5-喹喏啉基、3-喹啉基及6-喹啉基。上文所提及之芳基及雜芳基環系統中之各者的取代基選自下文所述之可接受的取代基之群。「伸芳基」及「伸雜芳基」單獨或作為另一取代基之一部分意謂分別衍生自芳基及雜芳基之二價基團。雜芳基取代基可-O-鍵結於環雜原子氮。

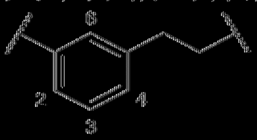
【0077】 螺環為兩個或更多個環，其中相鄰環經由單個原子附接。螺環環內之個別環可相同或不同。螺環環內之個別環可為經取代或未經取

代的且可具有與一組螺環環內之其他個別環不同的取代基。螺環環內之個別環之可能取代基為當不為螺環之一部分時相同環之可能取代基(例如環烷基或雜環烷基環之取代基)。螺環可為經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之伸雜環烷基，且螺環環內之個別環可為剛剛前述清單中之任一者，包括具有一個類型之所有環(例如所有環為經取代之伸雜環烷基，其中各環可為相同或不同的經取代之伸雜環烷基)。當提及螺環系統時，雜環螺環意謂螺環，其中至少一個環為雜環且其中各環可為不同環。當提及螺環系統時，經取代之螺環意謂至少一個環經取代且各取代基可視情況不同。

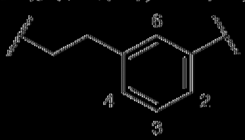
【0078】 符號「⌇」表示化學部分與分子或化學式之其餘部分的附接點。

【0079】 依本文所用，術語「側氧基」意謂雙鍵結於碳原子之氧。

【0080】 術語「伸烷基芳基」為伸芳基部分共價鍵結於伸烷基部分(在本文中亦稱為伸烷基連接基團)。在實施例中，伸烷基芳基具有下式：



或



。

【0081】 伸烷基芳基部分可在伸烷基部分或伸芳基連接基團(例如在碳2、3、4或6)上經鹵素、側氧基、$-N_3$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CN$、$-CHO$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_2CH_3$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、經取代或未經取代之C_1-C_5烷基或經取代或未經取代之2至5員雜烷基取代(例如經取代基取代)。在實施例中，伸烷基芳基未經取代。

【0082】以上術語中之各者(例如，「烷基」、「雜烷基」、「環烷基」、「雜環烷基」、「芳基」及「雜芳基」)包括經取代及未經取代之形式的指定基團。以下提供各類基團之較佳取代基。

【0083】針對烷基及雜烷基之取代基(包括通常稱為伸烷基、烯基、伸雜烷基、雜烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、環烯基及雜環烯基的彼等基團)可以0至(2m'+1)範圍內之數目為一或多種選自(但不限於)以下之各種基團：-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、鹵素、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、$-CO_2R'$、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'C(O)NR''R'''、$-NR''C(O)_2R'$、-NRC(NR'R''R''')=NR''''、-NRC(NR'R'')=NR'''、-S(O)R'、$-S(O)_2R'$、$-S(O)_2NR'R''$、$-NRSO_2R'$、-NR'NR''R'''、-ONR'R''、-NR'C(O)NR''NR'''R''''、-CN、$-NO_2$、$-NR'SO_2R''$、-NR'C(O)R''、-NR'C(O)OR''、-NR'OR''，其中m'為此類基團中之碳原子之總數目。R、R'、R''、R'''及R''''各自較佳獨立地指氫、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基(例如，經1-3個鹵素取代之芳基)、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳烷基。當本文所述之化合物包括超過一個R基團時，例如當此等基團中超過一者存在時，R基團中之各者各自獨立地選為R'、R''、R'''及R''''基團。當R'及R''附接至同一氮原子時，其可與氮原子組合以形成4員、5員、6員或7員環。舉例而言，-NR'R''包括(但不限於) 1-吡咯啶基及4-嗎啉基。根據上文對取代基之論述，熟習此項技術者應理解，術語「烷基」意謂包括鍵結於除氫基團以外之基團的包括碳原子之基團，諸如鹵烷基(例如$-CF_3$及$-CH_2CF_3$)及醯基(例如$-C(O)CH_3$、$-C(O)CF_3$、$-C(O)CH_2OCH_3$及

其類似基團)。

【0084】類似於針對烷基所述之取代基，針對芳基及雜芳基之取代基係不同的且係以在0至芳環系統上之開放價的總數範圍內之數目選自例如：-OR'、-NR'R''、-SR'、鹵素、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO$_2$R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'C(O)NR''R'''、-NR''C(O)$_2$R'、-NR-C(NR'R''R''')=NR''''、-NR-C(NR'R'')=NR'''、-S(O)R'、-S(O)$_2$R'、-S(O)$_2$NR'R''、-NRSO$_2$R'、-NR'NR''R'''、-ONR'R''、-NR'C(O)NR''NR'''R''''、-CN、-NO$_2$、-R'、-N$_3$、-CH(Ph)$_2$、氟(C$_1$-C$_4$)烷氧基及氟(C$_1$-C$_4$)烷基、-NR'SO$_2$R''、-NR'C(O)R''、-NR'C(O)OR''、-NR'OR''；且其中R'、R''、R'''及R''''較佳獨立地選自氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基及經取代或未經取代之雜芳基。當本文所述之化合物包括超過一個R基團時，例如當此等基團中超過一者存在時，R基團中之各者各自獨立地選為R'、R''、R'''及R''''基團。

【0085】環之取代基(例如環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、伸環烷基、伸雜環烷基、伸芳基或伸雜芳基)可描繪為環上之取代基而非環之特定原子上之取代基(通常稱為浮動取代基)。在此類情況下，取代基可附接至環原子中之任一者(遵從化學價規則)，且在稠環或螺環之情況下，取代基描繪為與稠環或螺環之一個成員締合(單個環上之浮動取代基)，可為稠環或螺環中任一者上之取代基(多個環上之浮動取代基)。當取代基附接至環而非特定原子(浮動取代基)且取代基下標為大於一之整數時，多個取代基可處於同一原子、同一環、不同原子、不同稠環、不同螺環上，且各

取代基可視情況不同。在環與分子之其餘部分之附接點不限於單個原子(浮動取代基)之情況下，附接點可為環之任何原子，且在稠環或螺環之情況下，附接點可為稠環或螺環中任一者之任何原子，同時遵從化學價規則。在環、稠環或螺環含有一或多個環雜原子且環、稠環或螺環展示為具有再一浮動取代基(包括但不限於與分子之其餘部分之附接點)之情況下，浮動取代基可鍵結於雜原子。在於具有浮動取代基之結構或化學式中環雜原子展示為鍵結於一或多個氫(例如具有針對環原子之兩個鍵及針對氫之第三鍵之環氮)之情況下，當雜原子鍵結於浮動取代基時，取代基應理解為置換氫，同時遵從化學價規則。

【0086】 兩個或更多個取代基可視情況連接而形成芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基。儘管不一定，但通常發現此類所謂之成環取代基附接於環狀基礎結構。在一個實施例中，成環取代基附接於基礎結構之相鄰成員。舉例而言，附接於環狀基礎結構之相鄰成員之兩個成環取代基產生稠環結構。在另一實施例中，成環取代基附接於基礎結構之單個成員。舉例而言，附接於環狀基礎結構之單個成員之兩個成環取代基產生螺環結構。在又一實施例中，成環取代基附接於基礎結構之非相鄰成員。

【0087】 芳基或雜芳基環之相鄰原子上之兩個取代基可視情況形成式$-T-C(O)-(CRR')_q-U-$之環，其中T及U獨立地為-NR-、-O-、-CRR'-或單鍵，且q為0至3之整數。替代地，芳基或雜芳基環之相鄰原子上之兩個取代基可視情況經式$-A-(CH_2)_r-B-$之取代基置換，其中A及B獨立地為-CRR'-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2NR'-$或單鍵，且r為1至4之整數。由此形成之新環之單鍵中之一者可視情況經雙鍵置換。替代地，芳基或雜芳基環之相鄰原子上之兩個取代基可視情況經式$-(CRR')_s-$

X'- (C''R''R''')$_d$-之取代基置換，其中s及d獨立地為0至3之整數，且X'為-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或-S(O)$_2$NR'-。取代基R、R'、R''及R'''較佳獨立地選自氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基及經取代或未經取代之雜芳基。

【0088】 依本文所用，術語「雜原子」或「環雜原子」意謂包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)、硒(Se)及矽(Si)。在各實施例中，術語「雜原子」或「環雜原子」意謂包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)及矽(Si)。

【0089】 依本文所用，「取代基」意謂選自以下部分之基團：

(A)側氧基、鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-OCCl$_3$、-OCF$_3$、-OCBr$_3$、-OCI$_3$、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHI$_2$、-OCHF$_2$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$I、-OCH$_2$F、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHC(NH)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N$_3$、-SF$_5$、未經取代之烷基(例如C$_1$-C$_8$烷基、C$_1$-C$_6$烷基或C$_1$-C$_4$烷基)、未經取代之雜烷基(例如2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)、未經取代之環烷基(例如C$_3$-C$_8$環烷基、C$_3$-C$_6$環烷基或C$_5$-C$_6$環烷基)、未經取代之雜環烷基(例如3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、未經取代之芳基(例如C$_6$-C$_{10}$芳基、C$_{10}$芳基或苯基)或未經取代之雜芳基(例如5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)，及

(B) 烷基(例如C$_1$-C$_8$烷基、C$_1$-C$_6$烷基或C$_1$-C$_4$烷基)、雜烷基(例如2至

8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)、環烷基(例如C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)、雜環烷基(例如3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、芳基(例如C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)、雜芳基(例如5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)，其經至少一個選自以下之取代基取代：

(i)側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、$-SF_5$、未經取代之烷基(例如C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、未經取代之雜烷基(例如2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)、未經取代之環烷基(例如C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)、未經取代之雜環烷基(例如3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)或未經取代之雜芳基(例如5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)，及

(ii)烷基(例如C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、雜烷基(例如2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)、環烷基(例如C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)、雜環烷基(例如3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、芳基(例如C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)、雜芳基(例如5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)，其經至少一

個選自以下之取代基取代：

(a)側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、$-SF_5$、未經取代之烷基(例如C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、未經取代之雜烷基(例如2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)、未經取代之環烷基(例如C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)、未經取代之雜環烷基(例如3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)或未經取代之雜芳基(例如5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)，及

(b)烷基(例如C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、雜烷基(例如2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)、環烷基(例如C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)、雜環烷基(例如3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、芳基(例如C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)、雜芳基(例如5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)，其經至少一個選自以下之取代基取代：側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、-OH、$-NH_2$、-

COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、$-SF_5$、未經取代之烷基(例如C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、未經取代之雜烷基(例如2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)、未經取代之環烷基(例如C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)、未經取代之雜環烷基(例如3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)或未經取代之雜芳基(例如5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)。

【0090】依本文所用，「尺寸受限之取代基(size-limited substituent)」或「尺寸受限之取代基(size-limited substituent group)」意謂選自以上針對「取代基」所述之所有取代基的基團，其中各經取代或未經取代之烷基為經取代或未經取代之C_1-C_{20}烷基，各經取代或未經取代之雜烷基為經取代或未經取代之2至20員雜烷基，各經取代或未經取代之環烷基為經取代或未經取代之C_3-C_8環烷基，各經取代或未經取代之雜環烷基為經取代或未經取代之3至8員雜環烷基，各經取代或未經取代之芳基為經取代或未經取代之C_6-C_{10}芳基，且各經取代或未經取代之雜芳基為經取代或未經取代之5至10員雜芳基。

【0091】依本文所用，「低級取代基(lower substituent)」或「低級取代基(lower substituent group)」意謂選自以上針對「取代基」所述之所有取代基的基團，其中各經取代或未經取代之烷基為經取代或未經取代之C_1-C_8烷基，各經取代或未經取代之雜烷基為經取代或未經取代之2至8員雜烷基，各經取代或未經取代之環烷基為經取代或未經取代之C_3-C_7環烷

基，各經取代或未經取代之雜環烷基為經取代或未經取代之3至7員雜環烷基，各經取代或未經取代之芳基為經取代或未經取代之苯基，且各經取代或未經取代之雜芳基為經取代或未經取代之5至6員雜芳基。

【0092】 在一些實施例中，本文化合物中所述之各經取代之基團係經至少一個取代基取代。更具體而言，在一些實施例中，本文化合物中所述之各經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基經至少一個取代基取代。在其他實施例中，此等基團中之至少一個或全部經至少一個尺寸受限之取代基取代。在其他實施例中，此等基團中之至少一個或全部經至少一個低級取代基取代。

【0093】 在本文化合物之其他實施例中，各經取代或未經取代之烷基可為經取代或未經取代之C_1-C_{20}烷基，各經取代或未經取代之雜烷基為經取代或未經取代之2至20員雜烷基，各經取代或未經取代之環烷基為經取代或未經取代之C_3-C_8環烷基，各經取代或未經取代之雜環烷基為經取代或未經取代之3至8員雜環烷基，各經取代或未經取代之芳基為經取代或未經取代之C_6-C_{10}芳基，及/或各經取代或未經取代之雜芳基為經取代或未經取代之5至10員雜芳基。在本文化合物之一些實施例中，各經取代或未經取代之伸烷基為經取代或未經取代之C_1-C_{20}伸烷基，各經取代或未經取代之伸雜烷基為經取代或未經取代之2至20員伸雜烷基，各經取代或未經取代之伸環烷基為經取代或未經取代之C_3-C_8伸環烷基，各經取代或未經取代之伸雜環烷基為經取代或未經取代之3至8員伸雜環烷基，各經取代或未經取代之伸芳基為經取代或未經取代之C_6-C_{10}伸芳基，及/或各經取

代或未經取代之伸雜芳基為經取代或未經取代之5至10員伸雜芳基。

【0094】 在一些實施例中，各經取代或未經取代之烷基為經取代或未經取代之C_1-C_8烷基，各經取代或未經取代之雜烷基為經取代或未經取代之2至8員雜烷基，各經取代或未經取代之環烷基為經取代或未經取代之C_3-C_7環烷基，各經取代或未經取代之雜環烷基為經取代或未經取代之3至7員雜環烷基，各經取代或未經取代之芳基為經取代或未經取代之C_6-C_{10}芳基，及/或各經取代或未經取代之雜芳基為經取代或未經取代之5至9員雜芳基。在一些實施例中，各經取代或未經取代之伸烷基為經取代或未經取代之C_1-C_8伸烷基，各經取代或未經取代之伸雜烷基為經取代或未經取代之2至8員伸雜烷基，各經取代或未經取代之伸環烷基為經取代或未經取代之C_3-C_7伸環烷基，各經取代或未經取代之伸雜環烷基為經取代或未經取代之3至7員伸雜環烷基,各經取代或未經取代之伸芳基為經取代或未經取代之C_6-C_{10}伸芳基，及/或各經取代或未經取代之伸雜芳基為經取代或未經取代之5至9員伸雜芳基。在一些實施例中，化合物為下文實例部分、圖式或表格中所闡述之化學物質。

【0095】 在各實施例中，經取代或未經取代之部分(例如經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基及/或經取代或未經取代之伸雜芳基)未經取代(例如各自為未經取代之烷基、未經取代之雜烷基、未經取代之環烷基、未經取代之雜環烷基、未經取代之芳基、未經取代之雜芳基、未經取

代之伸烷基、未經取代之伸雜烷基、未經取代之伸環烷基、未經取代之伸雜環烷基、未經取代之伸芳基及/或未經取代之伸雜芳基)。在各實施例中，經取代或未經取代之部分(例如經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基及/或經取代或未經取代之伸雜芳基)經取代(例如各自為經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基)。

【0096】 在各實施例中，經取代之部分(例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基)經至少一個取代基取代，其中若經取代之部分經複數個取代基取代，則各取代基可視情況不同。在各實施例中，若經取代之部分經複數個取代基取代，則各取代基為不同的。

【0097】 在各實施例中，經取代之部分(例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基)經至少一個尺寸受限之取代基取代，其中若經取代之部分經複數個尺寸受限之取代基

取代，則各尺寸受限之取代基可視情況不同。在各實施例中，若經取代之部分經複數個尺寸受限之取代基取代，則各尺寸受限之取代基為不同的。

【0098】 在各實施例中，經取代之部分(例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基)經至少一個低級取代基取代，其中若經取代之部分經複數個低級取代基取代，則各低級取代基可視情況不同。在各實施例中，若經取代之部分經複數個低級取代基取代，則各低級取代基為不同的。

【0099】 在各實施例中，經取代之部分(例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基)經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代，其中若經取代之部分經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，若經取代之部分經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基為不同的。

【0100】 在本文中所列舉之技術方案或化學式描述中，對於被描述為「經取代」，而沒有提及構成「經取代之」基團之任何化學部分之身分的各R取代基或L連接基團(在本文中亦被稱為R取代基或L連接基團上之「開放取代」或經開放取代之「R取代基或L連接基團」)，所列舉之R取代基或L連接基團在各實施例中可經一或多個依下文所定義之第一取代基

取代。

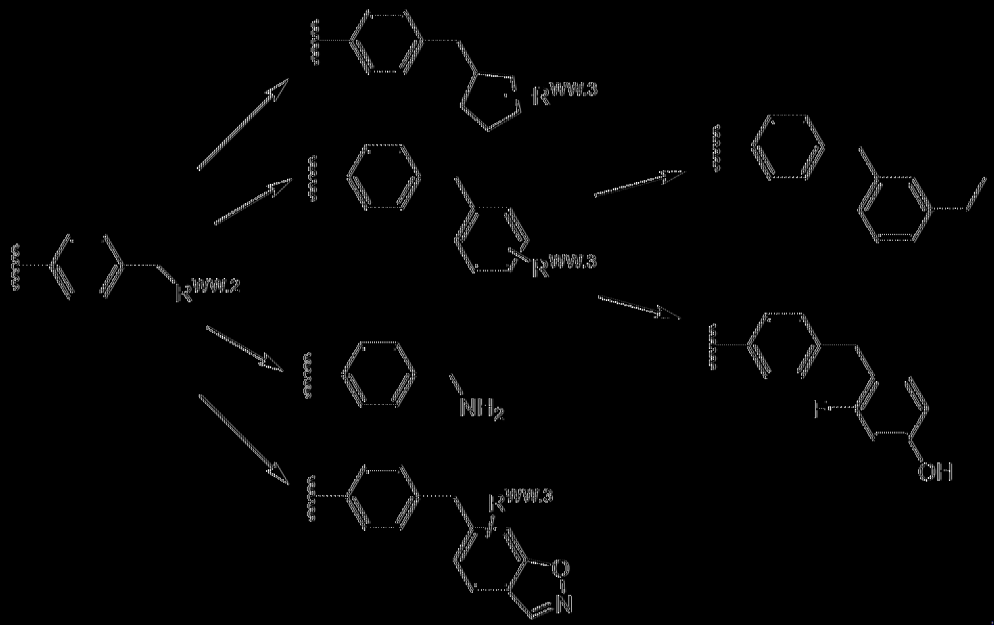
【0101】第一取代基使用相應第一十進制小數點編號系統表示，使得例如R^{1}可用一或多個由$R^{1.1}$表示之第一取代基取代，R^{2}可用一或多個由$R^{2.1}$表示之第一取代基取代，R^{3}可用一或多個由$R^{3.1}$表示之第一取代基取代，R^{4}可用一或多個由$R^{4.1}$表示之第一取代基取代，R^{5}可用一或多個由$R^{5.1}$表示之第一取代基取代，且達至或超過R^{100}之類似者可用一或多個由$R^{100.1}$表示之第一取代基取代。作為另一實例，R^{1A}可用一或多個由$R^{1A.1}$表示之第一取代基取代，R^{2A}可用一或多個由$R^{2A.1}$表示之第一取代基取代，R^{3A}可用一或多個由$R^{3A.1}$表示之第一取代基取代，R^{4A}可用一或多個由$R^{4A.1}$表示之第一取代基取代，R^{5A}可用一或多個由$R^{5A.1}$表示之第一取代基取代且達至或超過R^{100A}之類似者可用一或多個由$R^{100A.1}$表示之第一取代基取代。作為另一實例，L^{1}可用一或多個由$R^{L1.1}$表示之第一取代基取代，L^{2}可用一或多個由$R^{L2.1}$表示之第一取代基取代，L^{3}可用一或多個由$R^{L3.1}$表示之第一取代基取代，L^{4}可用一或多個由$R^{L4.1}$表示之第一取代基取代，L^{5}可用一或多個由$R^{L5.1}$表示之第一取代基取代且達至或超過L^{100}之類似者可用一或多個由$R^{L100.1}$表示之第一取代基取代。因此，本文中所述之經編號之各R基團或L基團(替代地在本文中稱為R^{WW}或L^{WW}，其中「WW」表示目標R基團或L基團之所陳述之上標數)可經一或多個在本文中通常分別稱為$R^{WW.1}$或$R^{LWW.1}$之第一取代基取代。反過來，各第一取代基(例如$R^{1.1}$、$R^{2.1}$、$R^{3.1}$、$R^{4.1}$、$R^{5.1}$… $R^{100.1}$; $R^{1A.1}$、$R^{2A.1}$、$R^{3A.1}$、$R^{4A.1}$、$R^{5A.1}$… $R^{100A.1}$；$R^{L1.1}$、$R^{L2.1}$、$R^{L3.1}$、$R^{L4.1}$、$R^{L5.1}$… $R^{L100.1}$)可進一步經一或多個第二取代基(例如分別經$R^{1.2}$、$R^{2.2}$、$R^{3.2}$、$R^{4.2}$、$R^{5.2}$… $R^{100.2}$; $R^{1A.2}$、$R^{2A.2}$、$R^{3A.2}$、$R^{4A.2}$、$R^{5A.2}$… $R^{100A.2}$；$R^{L1.2}$、$R^{L2.2}$、$R^{L3.2}$、

$R^{L4.2}$、$R^{L5.2}$ … $R^{L100.2}$)取代。因此，各第一取代基(其可替代地依上文所述在本文中表示為$R^{WW.1}$)可進一步經一或多個第二取代基(其可替代地在本文中表示為$R^{WW.2}$)取代。

【0102】 最後，各第二取代基(例如$R^{1.2}$、$R^{2.2}$、$R^{3.2}$、$R^{4.2}$、$R^{5.2}$ … $R^{100.2}$; $R^{1A.2}$、$R^{2A.2}$、$R^{3A.2}$、$R^{4A.2}$、$R^{5A.2}$ … $R^{100A.2}$；$R^{L1.2}$、$R^{L2.2}$、$R^{L3.2}$、$R^{L4.2}$、$R^{L5.2}$ … $R^{L100.2}$)可進一步經一或多個第三取代基(例如分別經$R^{1.3}$、$R^{2.3}$、$R^{3.3}$、$R^{4.3}$、$R^{5.3}$ … $R^{100.3}$；$R^{1A.3}$、$R^{2A.3}$、$R^{3A.3}$、$R^{4A.3}$、$R^{5A.3}$ … $R^{100A.3}$；$R^{L1.3}$、$R^{L2.3}$、$R^{L3.3}$、$R^{L4.3}$、$R^{L5.3}$ … $R^{L100.3}$)取代。因此，各第二取代基(其可替代地依上文所述在本文中表示為$R^{WW.2}$)可進一步經一或多個第三取代基(其可替代地在本文中表示為$R^{WW.3}$)取代。第一取代基中之各者可視情況不同。第二取代基中之各者可視情況不同。第三取代基中之各者可視情況不同。

【0103】 因此，依本文所用，R^{WW}表示經開放取代之本文技術方案或化學式描述中所列舉之取代基。「WW」表示目標R基團之所陳述之上標數(1、2、3、1A、2A、3A、1B、2B、3B等)。同樣地，L^{WW}為經開放取代之本文技術方案或化學式描述中所列舉之連接基團。另外，「WW」表示目標L基團之所陳述之上標數(1、2、3、1A、2A、3A、1B、2B、3B等)。如上文所陳述，在各實施例中，各R^{WW}可未經取代或獨立地經一或多個第一取代基(在本文中稱為$R^{WW.1}$)取代；各第一取代基$R^{WW.1}$可未經取代或獨立地經一或多個第二取代基(在本文中稱為$R^{WW.2}$)取代；且各第二取代基可未經取代或獨立地經一或多個第三取代基(在本文中稱為$R^{WW.3}$)取代。類似地，各L^{WW}連接基團可未經取代或獨立地經一或多個第一取代基(在本文中稱為$R^{LWW.1}$)取代；各第一取代基$R^{LWW.1}$可未經取代或獨立地

經一或多個第二取代基(在本文中稱為$R^{LWW.2}$)取代；且各第二取代基可未經取代或獨立地經一或多個第三取代基(在本文中稱為$R^{LWW.3}$)取代。各第一取代基視情況不同。各第二取代基視情況不同。各第三取代基視情況不同。舉例而言，若R^{WW}為苯基，則該苯基視情況經一或多個如下本文所定義之$R^{WW.1}$基團取代，例如當$R^{WW.1}$為經$R^{WW.2}$取代或未經取代之烷基時，如此形成之基團之實例包括(但不限於)視情況經1或多個$R^{WW.2}$取代之自身，其中$R^{WW.2}$視情況經一或多個$R^{WW.3}$取代。舉例而言，當R^{WW}基團為經$R^{WW.1}$(其為甲基)取代之苯基時，甲基可進一步經取代以形成包括(但不限於)以下之基團：



。

[0104] $R^{WW.1}$獨立地為側氧基、鹵素、$-CX^{WW.1}_3$、$-CHX^{WW.1}_2$、$-CH_2X^{WW.1}$、$-OCX^{WW.1}_3$、$-OCH_2X^{WW.1}$、$-OCHX^{WW.1}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、$R^{WW.2}$取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、$R^{WW.2}$取代或未經取代

之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、$R^{WW.2}$取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、$R^{WW.2}$取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、$R^{WW.2}$取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或$R^{WW.2}$取代或未經取代之雜芳基(例如5至12員、5至10員、5至9員或5至6員)。在各實施例中，$R^{WW.1}$獨立地為側氧基、鹵素、$-CX^{WW.1}_3$、$-CHX^{WW.1}_2$、$-CH_2X^{WW.1}$、$-OCX^{WW.1}_3$、$-OCH_2X^{WW.1}$、$-OCHX^{WW.1}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、未經取代之芳基(例如C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或未經取代之雜芳基(例如5至12員、5至10員、5至9員或5至6員)。$X^{WW.1}$獨立地為-F、-Cl、-Br或-I。

【0105】 $R^{WW.2}$獨立地為側氧基、鹵素、$-CX^{WW.2}_3$、$-CHX^{WW.2}_2$、$-CH_2X^{WW.2}$、$-OCX^{WW.2}_3$、$-OCH_2X^{WW.2}$、$-OCHX^{WW.2}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、$R^{WW.3}$取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、$R^{WW.3}$取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、$R^{WW.3}$取代或未經取代

之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、$R^{WW.3}$取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、$R^{WW.3}$取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或$R^{WW.3}$取代或未經取代之雜芳基(例如5至12員、5至10員、5至9員或5至6員)。在各實施例中，$R^{WW.2}$獨立地為側氧基、鹵素、$-CX^{WW.2}_3$、$-CHX^{WW.2}_2$、$-CH_2X^{WW.2}$、$-OCX^{WW.2}_3$、$-OCH_2X^{WW.2}$、$-OCHX^{WW.2}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、未經取代之芳基(例如C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或未經取代之雜芳基(例如5至12員、5至10員、5至9員或5至6員)。$X^{WW.2}$獨立地為-F、-Cl、-Br或-I。

【0106】 $R^{WW.3}$獨立地為側氧基、鹵素、$-CX^{WW.3}_3$、$-CHX^{WW.3}_2$、$-CH_2X^{WW.3}$、$-OCX^{WW.3}_3$、$-OCH_2X^{WW.3}$、$-OCHX^{WW.3}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5

至6員)、未經取代之芳基(例如C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或未經取代之雜芳基(例如5至12員、5至10員、5至9員或5至6員)。$X^{WW.3}$獨立地為-F、-Cl、-Br或-I。

【0107】 在兩個不同R^{WW}取代基連接在一起形成經開放取代之環(例如，經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基或經取代之雜芳基)的情況下，在各實施例中，經開放取代之環可獨立地經一或多個第一取代基(在本文中稱為$R^{WW.1}$)取代；各第一取代基$R^{WW.1}$可未經取代或獨立地經一或多個第二取代基(在本文中稱為$R^{WW.2}$)取代；且各第二取代基$R^{WW.2}$可未經取代或獨立地經一或多個第三取代基(在本文中稱為$R^{WW.3}$)取代；且各第三取代基$R^{WW.3}$未經取代。各第一取代基視情況不同。各第二取代基視情況不同。各第三取代基視情況不同。在兩個不同R^{WW}取代基接合在一起形成經開放取代之環的情形下，$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$中之「WW」符號係指兩個不同R^{WW}取代基中之一者的指定數目。舉例而言，在R^{100A}及R^{100B}視情況接合在一起形成經開放取代之環的實施例中，$R^{WW.1}$為$R^{100A.1}$，$R^{WW.2}$為$R^{100A.2}$且$R^{WW.3}$為$R^{100A.3}$。可替代地，在R^{100A}及R^{100B}視情況接合在一起形成經開放取代之環的實施例中，$R^{WW.1}$為$R^{100B.1}$，$R^{WW.2}$為$R^{100B.2}$且$R^{WW.3}$為$R^{100B.3}$。本段落中之$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$係依前述段落中所定義。

【0108】 $R^{LWW.1}$獨立地為側氧基、鹵素、$-CX^{LWW.1}_3$、$-CHX^{LWW.1}_2$、$-CH_2X^{LWW.1}$、$-OCX^{LWW.1}_3$、$-OCH_2X^{LWW.1}$、$-OCHX^{LWW.1}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-

NHOH、-N_3、$R^{LWW.2}$取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、$R^{LWW.2}$取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、$R^{LWW.2}$取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、$R^{LWW.2}$取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、$R^{LWW.2}$取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或$R^{LWW.2}$取代或未經取代之雜芳基(例如5至12員、5至10員、5至9員或5至6員)。在各實施例中，$R^{LWW.1}$獨立地為側氧基、鹵素、-$CX^{LWW.1}_3$、-$CHX^{LWW.1}_2$、-$CH_2X^{LWW.1}$、-$OCX^{LWW.1}_3$、-$OCH_2X^{LWW.1}$、-$OCHX^{LWW.1}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-$NHC(O)NHNH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHC(NH)NH_2$、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、未經取代之芳基(例如C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或未經取代之雜芳基(例如5至12員、5至10員、5至9員或5至6員)。$X^{LWW.1}$獨立地為-F、-Cl、-Br或-I。

【0109】$R^{LWW.2}$獨立地為側氧基、鹵素、-$CX^{LWW.2}_3$、-$CHX^{LWW.2}_2$、-$CH_2X^{LWW.2}$、-$OCX^{LWW.2}_3$、-$OCH_2X^{LWW.2}$、-$OCHX^{LWW.2}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-$NHC(O)NHNH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHC(NH)NH_2$、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、$R^{LWW.3}$取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4

或C_1-C_2)、$R^{LWW.3}$取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、$R^{WW.3}$取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、$R^{LWW.3}$取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、$R^{LWW.3}$取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或$R^{LWW.3}$取代或未經取代之雜芳基(例如5至12員、5至10員、5至9員或5至6員)。在各實施例中，$R^{LWW.2}$獨立地為側氧基、鹵素、$-CX^{LWW.2}_3$、$-CHX^{LWW.2}_2$、$-CH_2X^{LWW.2}$、$-OCX^{LWW.2}_3$、$-OCH_2X^{LWW.2}$、$-OCHX^{LWW.2}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、未經取代之芳基(例如C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或未經取代之雜芳基(例如5至12員、5至10員、5至9員或5至6員)。$X^{LWW.2}$獨立地為-F、-Cl、-Br或-I。

【0110】$R^{LWW.3}$獨立地為側氧基、鹵素、$-CX^{LWW.3}_3$、$-CHX^{LWW.3}_2$、$-CH_2X^{LWW.3}$、$-OCX^{LWW.3}_3$、$-OCH_2X^{LWW.3}$、$-OCHX^{LWW.3}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、未經

取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、未經取代之芳基(例如C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或未經取代之雜芳基(例如5至12員、5至10員、5至9員或5至6員)。$X^{LWW.3}$獨立地為-F、-Cl、-Br或-I。

【0111】 在本文所闡述之技術方案或化學式描述中列舉之任何R基團(R^{WW}取代基)在本發明中未具體定義之情況下，則R基團(R^{WW}基團)在此獨立地定義為側氧基、鹵素、$-CX^{WW}_3$、$-CHX^{WW}_2$、$-CH_2X^{WW}$、$-OCX^{WW}_3$、$-OCH_2X^{WW}$、$-OCHX^{WW}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、$R^{WW.1}$取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、$R^{WW.1}$取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、$R^{WW.1}$取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、$R^{WW.1}$取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、$R^{WW.1}$取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或$R^{WW.1}$取代或未經取代之雜芳基(例如5至12員、5至10員、5至9員或5至6員)。X^{WW}獨立地為-F、-Cl、-Br或-I。另外，「WW」表示目標R基團之所陳述之上標數(1、2、3、1A、2A、3A、1B、2B、3B等)。$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$係依上文所定義。

【0112】 在本文所闡述之技術方案或化學式描述中列舉之任何L連接基團(亦即，L^{WW}取代基)未明確定義之情況下，則L基團(L^{WW}基團)在本文中獨立地定義為鍵、-O-、-NH-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-S-、$-SO_2$-、$-SO_2NH$-、

經$R^{LWW.1}$取代或未經取代之伸烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、$R^{LWW.1}$取代或未經取代之伸雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、$R^{LWW.1}$取代或未經取代之伸環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、$R^{LWW.1}$取代或未經取代之伸雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、$R^{LWW.1}$取代或未經取代之伸芳基(例如C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或$R^{LWW.1}$取代或未經取代之伸雜芳基(例如5至12員、5至10員、5至9員或5至6員)。另外，「WW」表示目標L基團之所陳述之上標數(1、2、3、1A、2A、3A、1B、2B、3B等)。$R^{LWW.1}$以及$R^{LWW.2}$及$R^{LWW.3}$係依上文所定義。

【0113】 本發明之某些化合物具有不對稱碳原子(光學或對掌性中心)或雙鍵；就絕對立體化學而言可針對胺基酸定義為(R)-或(S)-或定義為(D)-或(L)-之鏡像異購體、外消旋體、非鏡像異購體、互變異購體、幾何異購體、立體異構形式以及個別異構體涵蓋於本發明之範疇內。本發明化合物不包括本領域中已知太不穩定而難以合成及/或分離之彼等化合物。本發明意欲包括呈外消旋及光學純形式之化合物。光學活性(R)-及(S)-或(D)-及(L)-異構體可使用對掌性合成組元或對掌性試劑來製備或使用習知技術來解析。當本文所述之化合物含有烯鍵或其他幾何不對稱中心時且除非另外規定，否則希望化合物包括E幾何異購體及Z幾何異購體。

【0114】 依本文所用，術語「異構體」係指具有相同數目及種類之原子且因此具有相同分子量、但不同原子結構佈置或組態之化合物。

【0115】 依本文所用之術語「互變異購體」為平衡存在且容易自一種異構形式轉化成另一種異構形式的兩種或更多種結構異構體中之一者。

【0116】 熟習此項技術者將顯而易見，本發明之某些化合物可以以

互變異構形式存在，化合物之全部該等互變異構形式皆屬於本發明之範疇內。

【0117】 除非另外陳述，否則本文所描繪之結構亦意謂包括結構之全部立體化學形式；亦即，關於各不對稱中心之R組態及S組態。因此，本發明化合物之單獨立體化學異構體以及鏡像異構及非鏡像異構混合物係在本發明之範疇內。

【0118】 除非另外陳述，否則本文所描繪之結構亦意謂包括僅在存在一或多個經同位素富集之原子的方面不同之化合物。例如，除氫經氘或氚置換、或碳經^{13}C-或^{14}C-富集之碳置換以外具有本發明結構之化合物均在本發明之範疇內。

【0119】 本發明化合物亦可在構成此類化合物之原子中之一或多者處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經諸如氚(^{3}H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)之放射性同位素進行放射性標記。本發明化合物之所有同位素變體無論是否具放射性均涵蓋於本發明之範疇內。

【0120】 應注意，在本申請案中，將替代物寫入馬庫什基團(Markush group)中，例如各含有超過一個可能胺基酸之胺基酸位置。經特別考慮，馬庫什基團之各成員應單獨地予以考慮，由此包含另一實施例，且該馬庫什基團不作為單一單元讀取。

【0121】 依本文所用，術語「生物結合物」及「生物結合物連接子」係指生物結合物反應性基團或生物結合物反應部分之原子或分子之間的所得締合。該締合可為直接或間接的。舉例而言，本文所提供之第一生物結合物反應性基團(例如，$-NH_2$、-COOH、-N-羥基丁二醯亞胺或-順丁烯二醯亞胺)與第二生物結合物反應性基團(例如，硫氫基、含硫胺基酸、

胺、含有胺基酸之胺側鏈或羧酸根)之間的結合物可為直接的，例如藉由共價鍵或連接子(例如，第二連接子之第一連接子)或間接的，例如藉由非共價鍵(例如靜電相互作用(例如離子鍵、氫鍵、鹵素鍵)、凡得瓦(van der Waals)相互作用(例如偶極子-偶極子、偶極子誘導之偶極子、倫敦色散)、環堆疊(pi作用)、疏水相互作用及其類似者)。在各實施例中，使用生物結合化學反應(亦即兩個生物結合物反應性基團之締合)形成生物結合物或生物結合物連接子，包括(但不限於)親核取代(例如胺與醇與醯基鹵化物、活性酯之反應)、親電子取代(例如烯胺反應)及碳-碳及碳-雜原子多鍵之加成(例如邁克爾反應(Michael reaction)、狄爾斯-阿德加成(Diels-Alder))。此等及其他有用反應論述於例如March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第3版, John Wiley & Sons, New York, 1985；Hermanson, BIOCONJUGATE TECHNIQUES, Academic Press, San Diego, 1996；及Feeney等人，MODIFICATION OF PROTEINS；Advances in Chemistry Series, 第198卷, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982。在各實施例中，第一生物結合物反應性基團(例如順丁烯二醯亞胺部分)共價附接至第二生物結合物反應性基團(例如硫氫基)。在各實施例中，第一生物結合物反應性基團(例如鹵乙醯基部分)共價附接至第二生物結合物反應性基團(例如硫氫基)。在各實施例中，第一生物結合物反應性基團(例如吡啶基部分)共價附接至第二生物結合物反應性基團(例如硫氫基)。在各實施例中，第一生物結合物反應性基團(例如-N-羥基丁二醯亞胺部分)共價附接至第二生物結合物反應性基團(例如胺)。在各實施例中，第一生物結合物反應性基團(例如順丁烯二醯亞胺部分)共價附接至第二生物結合物反應性基團(例如硫氫基)。在各實施例

中，第一生物結合物反應性基團(例如，-磺酸基-N-羥基丁二醯亞胺部分)共價附接至第二生物結合物反應性基團(例如，胺)。

【0122】 用於本文中之生物結合物化學反應之適用生物結合物反應性部分包括例如：(a)羧基及其各種衍生物，包括(但不限於) N-羥基丁二醯亞胺酯、N-羥基苯并三唑酯、酸鹵化物、醯基咪唑、硫酯、對硝基苯酯、烷基、烯基、炔基及芳族酯；(b)羥基，其可轉化成酯、醚、醛等；(c)鹵烷基，其中鹵基可隨後經親核性基團置換，諸如胺、羧酸根陰離子、硫醇陰離子、碳陰離子或醇鹽離子，從而使得新基團在鹵素原子之位點處共價附接；(d)能夠參與狄爾斯-阿德反應(Diels-Alder reaction)之親二烯體基團，諸如順丁烯二醯亞胺基(maleimido)或順丁烯二醯亞胺基(maleimide group)；(e)醛基或酮基，使得後續衍生作用可能經由形成羰基衍生物，諸如亞胺、腙、半卡腙或肟，或經由諸如格林納加成(Grignard addition)或烷基鋰加成之機制；(f)磺醯鹵基，其用於後續與胺反應，例如以形成磺醯胺；(g)硫醇基，其可轉化成二硫化物，與醯基鹵化物反應或鍵結至諸如金之金屬，或與順丁烯二醯亞胺反應；(h)胺或硫氫基(例如存在於半胱胺酸中)，其可例如醯基化、烷基化或氧化；(i)烯烴，其可經歷例如環加成、醯化、邁克爾加成(Michael addition)等；(j)環氧化物，其可與例如胺及羥基化合物反應；(k)胺基亞磷酸酯及適用於核酸合成之其他標準官能基；(l)金屬氧化矽鍵結；(m)金屬，其鍵結至反應性磷基團(例如膦)以形成例如磷酸二酯鍵；(n)疊氮化物，其使用銅催化之環加成點擊化學與炔烴偶合；及(o)生物素結合物可與抗生物素蛋白或卵白素反應以形成抗生物素蛋白-生物素複合物或卵白素-生物素複合物。

【0123】 可選擇生物結合物反應性基團使得其不參與或干擾本文中

所述之結合物之化學穩定性。替代地，可藉由存在保護基來保護反應性官能基免於參與交聯反應。在各實施例中，生物結合物包含來源於不飽和鍵(諸如順丁烯二醯亞胺)與硫氫基之反應的分子實體。

【0124】「類似物(analog/analogue)」或「衍生物」係根據其在化學及生物學(Chemistry and Biology)內之普通一般含義來使用且指代與另一化合物(亦即所謂之「參考化合物」)結構上類似、但組成不同的化合物，該組成例如一個原子經不同元素之原子置換、或特定官能基之存在、或一個官能基經另一官能基置換、或參考化合物之一或多個對掌性中心之絕對立體化學。因此，類似物為與參考化合物在功能及外觀上類似或相當，但在結構或起源上不類似或相當之化合物。

【0125】依本文所用，術語「一(a/an)」意謂一或多個(種)。另外，依本文所用，片語「經[n]取代」意謂指定基團可經任何或所有命名取代基中之一或多者取代。舉例而言，在諸如烷基或雜芳基之基團「經未經取代之C_1-C_{20}烷基或未經取代之2至20員雜烷基取代」之情況下，該基團可含有一或多個未經取代之C_1-C_{20}烷基及/或一或多個未經取代之2至20員雜烷基。

【0126】此外，在部分經R取代基取代之情況下，該基團可稱作「經R取代」。在部分經R取代之情況下，該部分經至少一個R取代基取代且各R取代基視情況不同。在特定R基團存在於化學屬(諸如式(I))描述中之情況下，可使用羅馬字母符號以區分彼特定R基團之各外觀。舉例而言，當存在多個R^{13}取代基時，各R^{13}取代基可區分為$R^{13.A}$、$R^{13.B}$、$R^{13.C}$、$R^{13.D}$等，其中$R^{13.A}$、$R^{13.B}$、$R^{13.C}$、$R^{13.D}$等中之各者定義於R^{13}之定義之範疇內且視情況以不同方式定義。

【0127】 本發明之化合物的描述受到熟習此項技術者已知之化學鍵結原理的限制。因此，在基團可經多個取代基中之一或多者取代的情況下，選擇此類取代以便符合化學鍵結原理且得到本身不穩定及/或一般熟習此項技術者已知在環境條件(諸如水性、中性及數種已知生理條件)下可能不穩定之化合物。舉例而言，雜環烷基或雜芳基經由環雜原子按照熟習此項技術者已知之化學鍵結原理附接至分子之其餘部分，由此避免固有不穩定化合物。

【0128】 術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂包括視在本文所述之化合物上所存在之特定取代基而定，用相對無毒之酸或鹼製備之活性化合物的鹽。當本發明之化合物含有相對酸性官能基時，鹼加成鹽可藉由使該等化合物之中性形式與足夠量之所需鹼在無溶劑下或在適合惰性溶劑中接觸來獲得。醫藥學上可接受之鹼加成鹽的實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、銨鹽、有機胺基鹽或鎂鹽或類似鹽。當本發明之化合物含有相對鹼性官能基時，酸加成鹽可藉由使此類化合物之中性形式與足夠量之所需酸在無溶劑下或在適合惰性溶劑中接觸來獲得。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括來源於如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、一氫硫酸、氫碘酸或磷酸及其類似物之無機酸的彼等鹽，以及來源於如乙酸、丙酸、異丁酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、杏仁酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、草酸、甲磺酸及其類似物之相對無毒性有機酸的鹽。亦包括諸如精胺酸及其類似者之胺基酸的鹽，以及如葡糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似者之有機酸的鹽(參見例如Berge等人，「*Pharmaceutical Salts*」, *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, *66*, 1-19)。本發明之

某些特定化合物含有允許該等化合物轉化成鹼加成鹽或酸加成鹽之鹼性及酸性官能基兩者。

【0129】 因此，本發明之化合物可以諸如醫藥學上可接受之酸的鹽之形式存在。本發明包括此類鹽。此類鹽之非限制性實例包括氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、順丁烯二酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、丙酸鹽、酒石酸鹽(例如(+)-酒石酸鹽、(-)-酒石酸鹽或其混合物，包括外消旋混合物)、丁二酸鹽、苯甲酸鹽及諸如麩胺酸之胺基酸的鹽及四級銨鹽(例如碘甲烷、碘乙烷及其類似物)。此等鹽可藉由熟習此項技術者已知之方法製備。

【0130】 化合物之中性形式較佳藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母體化合物來再生。化合物之母體形式可在某些物理特性方面不同於各種鹽形式，諸如在極性溶劑中之溶解度。

【0131】 除鹽形式以外，本發明提供呈前驅藥形式之化合物。本文所述之化合物之前驅藥為容易在生理條件下經歷化學變化以提供本發明的化合物之彼等化合物。本文所述之化合物之前驅藥可在投與之後活體內轉化。另外，諸如當前驅藥與合適的酶或化學試劑接觸時，其可在離體環境中藉由化學或生物化學方法轉化成本發明之化合物。

【0132】 某些本發明化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式(包括水合形式)存在。一般而言，溶劑化形式等效於非溶劑化形式且涵蓋於本發明之範疇內。本發明之某些化合物可以多種結晶形式或非晶形式存在。一般而言，所有物理形式均等效地用於本發明涵蓋之用途且意欲屬於本發明之範疇。

【0133】 多肽或細胞在其經人造或經工程改造，或來源於或含有人

造或經工程改造之蛋白質或核酸時為「重組」的(例如非天然或非野生型)。舉例而言，插入載體或任何其他異源位置，例如在重組生物體之基因體中，使得其不與依在自然界中所見之通常側接聚核苷酸之核苷酸序列結合的聚核苷酸為重組聚核苷酸。自重組聚核苷酸活體外或活體內表現之蛋白質為重組多肽之一實例。同樣地，不在自然界出現之聚核苷酸序列，例如天然存在之基因之變異體為重組的。

【0134】 「共投與」意欲在投與一或多種額外療法之同時、恰好之前或恰好之後投與本文所述之組合物。本發明之化合物可單獨投與或可共投與至患者。共投與意謂包括同時或依序以個別或組合(多於一種化合物)形式投與化合物。因此，製劑亦可在需要時與其他活性物質組合(例如，以減少代謝降解)。

【0135】 依本文所用，「細胞」係指執行足以保留或複製其基因體DNA之代謝或其他功能的細胞。細胞可藉由此項技術中熟知之方法鑑別，該等方法包含例如完整膜之存在、藉由特定染料染色、產生子代之能力、或在配子的情況下，與第二配子組合以產生活後代的能力。細胞可包括原核及真核細胞。原核細胞包括(但不限於)細菌。真核細胞包括(但不限於)酵母細胞及來源於植物及動物之細胞，例如哺乳動物、昆蟲(例如夜蛾)及人類細胞。當細胞為天然非黏附的或已經處理而不黏附於表面(例如藉由胰蛋白酶消化)時，其可為適用的。

【0136】 術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」係指治療或改善損傷、疾病、病變或病狀中之任何成功標誌，包括任何客觀或主觀參數，諸如症狀之減輕；緩解；消除或使得損傷、病變或病狀對患者為更可耐受的；減緩退化或衰退之速率；使得退化之終點變為較不虛弱的；提高

患者之身體或精神健康。症狀之治療或改善可基於客觀或主觀參數；包括身體檢查、神經精神檢查及/或精神評估之結果。舉例而言，本文所呈現之某些方法藉由降低癌症發生率及或引起癌症緩解而成功地治療癌症。在本文所述之組合物或方法之一些實施例中，治療癌症包括減緩癌細胞生長或擴散速率、減少癌轉移或減少轉移性腫瘤生長。術語「治療」及其詞形變化形式包括損傷、病變、病狀或疾病之預防。在各實施例中，治療為預防。在各實施例中，治療不包含預防。在各實施例中，治療為非預防性治療。

【0137】「有效量」為足以達成相對於不存在化合物之所陳述目的(例如，達成投與其之作用、治療疾病、降低酶活性、增加酶活性、降低信號傳導路徑或減少疾病或病狀之一或多種症狀)的化合物之量。「有效量」之一實例為足以促成治療、預防或減輕疾病之一或多種症狀的量，當在此情形下提及時其亦可稱為「治療有效量」。「減輕」一或多種症狀(及此片語之文法等效物)意謂降低症狀之嚴重程度或頻率或者消除症狀。藥物之「預防有效量」為當向個體投與時，將具有預期預防作用，例如預防或延遲損傷、疾病、病變或病狀之發作(或復發)，或減小損傷、疾病、病變或病狀或其症狀之發作(或復發)可能性的藥物量。完全預防作用在投與一個劑量時未必會發生，且可能僅在投與一系列劑量之後發生。因此，預防有效量可以一或多次投與的形式來投與。依本文所用，「活性降低量」係指相對於不存在拮抗劑時降低酶活性所需的拮抗劑之量。如本文中所用，「功能破壞量」係指相對於不存在拮抗劑時破壞酶或蛋白質之功能所需的拮抗劑之量。依本文所用，「活性增加量」係指相對於不存在促效劑，增加酶活性所需的促效劑之量。依本文所用，「功能增加量」係指相

對於不存在促效劑，增加酶或蛋白質之功能所需的促效劑之量。精確量將視治療目的而定，且將由熟習此項技術者使用已知技術可確定(參見例如，Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1-3卷, 1992)；Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)；Pickar, *Dosage Calculations* (1999)；及*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, 2003, Gennaro編, Lippincott, Williams & Wilkins)。

【0138】「對照」或「對照實驗」係根據其普通含義使用，且指代其中實驗之個體或試劑除省略實驗之程序、試劑或變數以外如同平行實驗中一樣處理的實驗。在一些情況下，對照用作評估實驗作用之比較標準。在一些實施例中，對照為在無如本文所述之化合物存在下對蛋白質之活性(例如信號傳導路徑)的量測(包括實施例、實例、圖式或表格)。

【0139】「接觸」根據其純粹普通含義使用且指代允許至少兩種不同物種(例如，包括生物分子或細胞之化學化合物)變得足夠接近反應、相互作用或實體接觸的製程。然而，應瞭解，所得反應產物可由所添加試劑之間的反應或由來自一或多種所添加試劑之可在反應混合物中產生之中間物來直接產生。

【0140】術語「接觸」可包括使兩種物種反應、相互作用或實體接觸，其中該兩種物種可為依本文所述之化合物及細胞組分(例如蛋白質、離子、脂質、核酸、核苷酸、胺基酸、蛋白質、粒子、細胞器、細胞區室、微生物、病毒、脂質液滴、囊泡、小分子、蛋白質複合物、蛋白質聚集體或大分子)。在一些實施例中，接觸包括使本文所述之化合物與參與信號傳導路徑之細胞組分(例如蛋白質、離子、脂質、核酸、核苷酸、胺

基酸、蛋白質、粒子、病毒、脂質液滴、細胞器、細胞區室、微生物、囊泡、小分子、蛋白質複合物、蛋白質聚集體或大分子)相互作用。

【0141】如本文所定義，關於蛋白質之術語「活化(activation/activate/activating)」及其類似者係指蛋白質自初始無活性或去活化狀態轉換成生物活性衍生物。該等術語係指活化或激活、敏化或上調信號轉導或酵活性或疾病中之降低的蛋白質之量。

【0142】術語「促效劑」、「活化劑」、「上調劑」等係指能夠可偵測地增加給定基因或蛋白質之表現或活性的物質。促效劑與不存在促效劑之對照相比可增加表現或活性至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在某些情況下，表現或活性比在不存在促效劑下之表現或活性高1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更高。

【0143】如本文所定義，關於細胞組分-抑制劑相互作用之術語「抑制(inhibition/inhibit/inhibiting)」及其類似者意謂相對於不存在抑制劑下的細胞組分之活性或功能，不利地影響(例如降低)細胞組分之活性或功能(例如降低由細胞組分(例如蛋白質、離子、脂質、病毒、脂質液滴、核酸、核苷酸、胺基酸、蛋白質、粒子、細胞器、細胞區室、微生物、囊泡、小分子、蛋白質複合物、蛋白質聚集體或大分子)刺激之信號傳導路徑)。在各實施例中，抑制意謂相對於在不存在抑制劑下的細胞組分之濃度或含量，不利地影響(例如降低)細胞組分之濃度或含量。在一些實施例中，抑制係指減少疾病或疾病症狀。在一些實施例中，抑制係指信號轉導路徑或信號傳導路徑之活性降低(例如，涉及細胞組分之路徑的減少)。因此，抑制包括至少一部分、部分或完全阻斷刺激，減少、預防或延遲活

化，或不活化、去敏或下調信號傳導路徑或酶活性或細胞組分之量。

【0144】 術語「抑制劑」、「抑制物」、「拮抗劑」或「下調劑」可互換地指代能夠可偵測地降低給定基因或蛋白質之表現或活性的物質。拮抗劑可使表現或活性比不存在拮抗劑下之對照降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在某些情況下，表現或活性為在不存在拮抗劑下之表現或活性的1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更低。

【0145】 術語「調節劑」係指相對於不存在組合物增加或降低目標分子之含量或目標分子之功能或分子目標之實體狀態的組合物(例如，目標可為細胞組分(例如蛋白質、離子、脂質、病毒、脂質液滴、核酸、核苷酸、胺基酸、蛋白質、粒子、細胞器、細胞區室、微生物、囊泡、小分子、蛋白質複合物、蛋白質聚集體或大分子))。

【0146】 術語「表現」包括參與多肽製造之任何步驟，包括(但不限於)轉錄、轉錄後修飾、轉譯、轉譯後修飾及分泌。表現可使用用於偵測蛋白質之習知技術(例如ELISA、西方墨點法、流動式細胞測量術、免疫螢光、免疫組織化學等)偵測。

【0147】 術語「調節(modulate)」根據其純粹普通含義使用且指代改變一或多個特性或使一或多個特性變化之作用。「調節(modulation)」係指改變一或多個特性或使一或多個特性變化之過程。舉例而言，當應用於調節劑對目標蛋白之作用時，調節意謂藉由增加或減少目標分子之特性或功能或目標分子之量來進行改變。

【0148】 「患者」、「有需要之患者」、「個體」或「有需要之個體」係指罹患或易患可藉由投與依本文所提供之醫藥組合物治療之疾病或

病狀的活生物體。非限制性實例包括人類、其他哺乳動物、牛科動物、大鼠、小鼠、犬、猴、山羊、綿羊、乳牛、鹿及其他非哺乳動物。在一些實施例中，患者為人類。在各實施例中，有需要之患者為人類。在各實施例中，個體為人類。在各實施例中，有需要之個體為人類。

【0149】「疾病」或「病狀」係指能夠用本文中所提供之化合物或方法治療之患者或個體的狀態或健康狀況。在一些實施例中，疾病為與細胞組分(例如蛋白質、離子、脂質、核酸、核苷酸、胺基酸、蛋白質、粒子、細胞器、細胞區室、微生物、囊泡、小分子、蛋白質複合物、蛋白質聚集體或大分子)相關(例如，由其引起)之疾病。在各實施例中，疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，疾病為科斯特洛症候群(Costello syndrome)。

【0150】依本文所用，術語「癌症」係指哺乳動物(例如，人類)中發現的所有類型之癌症、贅瘤或惡性腫瘤，包括白血病、淋巴瘤、癌瘤及肉瘤。可用本文提供之化合物或方法治療的例示性癌症包括以下之癌症：甲狀腺、內分泌系統、腦、乳房、子宮頸、大腸、頭頸、肝臟、腎臟、肺臟、非小細胞肺、黑色素瘤、間皮瘤、卵巢、肉瘤、胃、子宮、神經管胚細胞瘤、大腸直腸癌或胰臟癌。其他實例包括霍奇金氏疾病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠母細胞瘤、卵巢癌、橫紋肌肉瘤、原發性血小板增多症、原發性巨球蛋白血症、原發性腦瘤、癌症、惡性胰島瘤、惡性類癌、膀胱癌、癌前皮膚病變、睪丸癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、食道癌、泌尿生殖道癌、惡性高鈣血症、子宮內膜癌、腎上腺皮質癌、內分泌或外分泌胰臟

之贅瘤、髓質甲狀腺癌、甲狀腺髓樣癌、黑色素瘤、大腸直腸癌、乳頭狀甲狀腺癌、肝細胞癌或前列腺癌。

【0151】 術語「白血病」廣義地指造血器官之進行性、惡性疾病，且一般以血液及骨髓中白血球及其前驅體之不正常增殖及發育為特徵。白血病通常基於以下在臨床上分類(1)疾病之持續時間及特徵-急性或慢性；(2)所涉及之細胞類型；骨髓(骨髓性)、淋巴(淋巴生成)或單核球性；及(3)血液中之異常細胞數目之增加或不增加-白血病或白血球缺乏(亞白血性)。可用本文中提供之化合物或方法治療之例示性白血病包括例如急性非淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、急性粒細胞性白血病、慢性粒細胞性白血病、急性前髓細胞性白血病、成年人T細胞白血病、白血球缺乏性白血病、白血球性白血病、嗜鹼性白血病、母細胞白血病、牛白血病、慢性骨髓細胞性白血病、皮膚白血病、胚胎白血病、嗜伊紅血球性白血病、格羅斯白血病(Gross' leukemia)、毛細胞白血病、血母細胞白血病、血胚細胞白血病、組織細胞白血病、幹細胞白血病、急性單核球性白血病、白血球減少性白血病、淋巴性白血病、淋巴母細胞白血病、淋巴球性白血病、淋巴生成白血病、淋巴白血病、淋巴肉瘤細胞白血病、肥大細胞白血病、巨核細胞白血病、微骨髓母細胞白血病、單核球性白血病、骨髓母細胞白血病、骨髓細胞性白血病、骨髓粒細胞性白血病、骨髓單核球性白血病、內格利白血病(Naegeli leukemia)、漿細胞白血病、多發性骨髓瘤、漿球性白血病、前髓細胞性白血病、里德爾細胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling's leukemia)、幹細胞白血病、亞白血性白血病或未分化細胞白血病。

【0152】 依本文所用，術語「淋巴瘤」係指一組影響造血及淋巴組

織之癌症。其開始於淋巴細胞，血細胞主要發現於淋巴結、脾臟、胸腺及骨髓中。淋巴瘤之兩種主要類型為非霍奇金淋巴瘤及霍奇金氏病。霍奇金氏病佔所有診斷出的淋巴瘤之約15%。此為與有里德-斯德伯格氏惡性B淋巴細胞相關之癌症。非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)可基於癌症生長速率及所涉及的細胞類型進行分類。存在侵襲性(高分級)及惰性(低分級)NHL類型。基於所涉及的細胞類型，存在B細胞及T細胞NHL。可用本文所提供之化合物或方法治療的例示性B細胞淋巴瘤包括(但不限於)小淋巴細胞性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、結外(MALT)淋巴瘤、結內(單核細胞樣B細胞)淋巴瘤、脾淋巴瘤、瀰漫性大細胞B淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤、免疫母細胞大細胞淋巴瘤或前驅體B淋巴母細胞淋巴瘤。可用本文所提供之化合物或方法治療的例示性T細胞淋巴瘤包括(但不限於)皮膚T細胞淋巴瘤、周邊T細胞淋巴瘤、多形性大細胞淋巴瘤、蕈樣黴菌病及前驅體T淋巴母細胞淋巴瘤。

【0153】 術語「肉瘤」通常係指由如胚胎結締組織之物質組成且通常由包埋於纖維狀或均質物質中之緊密堆積的細胞構成之腫瘤。可用本文中提供之化合物或方法治療之肉瘤包括軟骨肉瘤、纖維肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、黏液肉瘤、骨肉瘤、艾伯內西氏肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肪肉瘤、脂肉瘤、軟組織肺泡狀肉瘤、成釉細胞肉瘤、葡萄樣肉瘤、綠色瘤肉瘤、絨膜癌瘤、胚胎肉瘤、威耳姆氏腫瘤肉瘤(Wilms' tumor sarcoma)、子宮內膜肉瘤、基質肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋膜肉瘤、纖維母細胞肉瘤、巨細胞肉瘤、粒細胞肉瘤、霍奇金氏肉瘤、特發性多發性色素沉著出血性肉瘤、B細胞之免疫母細胞肉瘤、淋巴瘤、T細胞之免疫母細胞肉瘤、詹恩遜氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤

(Kaposi's sarcoma)、庫普弗細胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白血病性肉瘤、惡性間質瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、網狀細胞肉瘤、勞斯肉瘤(Rous sarcoma)、漿液囊性肉瘤、滑膜肉瘤或毛細管擴張性肉瘤。

【0154】 術語「黑色素瘤」用於意謂由皮膚及其他器官之黑色素細胞系統產生之腫瘤。可用本文中提供之化合物或方法治療之黑色素瘤包括例如肢端-雀斑黑色素瘤、無黑色素性黑色素瘤、良性青少年黑色素瘤、克勞德曼黑色素瘤(Cloudman's melanoma)、S91黑色素瘤、哈帕二氏黑色素瘤(Harding-Passey melanoma)、青少年黑色素瘤、惡性雀斑樣痣黑色素瘤、惡性黑色素瘤、結節性黑色素瘤、陰囊黑色素瘤或淺表擴散性黑色素瘤。

【0155】 術語「癌瘤」係指由傾向於浸潤周圍組織且引起轉移之上皮細胞構成的惡性新生長。可用本文中提供之化合物或方法治療之例示性癌瘤包括例如甲狀腺髓樣癌、家族性甲狀腺髓樣癌、腺泡癌瘤、腺泡狀癌瘤、腺囊癌瘤、腺樣囊性癌症、癌瘤腺瘤、腎上腺皮質之癌瘤、肺泡癌瘤、肺泡細胞癌瘤、基底細胞癌、基底樣細胞癌、基底樣癌瘤、基底鱗狀細胞癌瘤、細支氣管肺泡癌、細支氣管癌瘤、支氣管癌、腦狀癌瘤、膽管細胞癌瘤、絨毛膜癌瘤、膠體癌瘤、粉刺癌瘤、子宮體癌瘤、篩骨狀癌瘤、鎧甲狀癌、皮狀癌瘤、圓柱形癌瘤、圓柱形細胞癌瘤、導管癌、導管樣癌、硬癌、胚胎性癌、腦樣癌瘤、表皮樣癌、腺狀上皮癌、外生性癌瘤、潰瘍性癌、纖維癌瘤、膠狀癌、膠體癌、巨大細胞癌、巨細胞癌、腺癌瘤、粒層細胞癌瘤、毛髮基質癌瘤、血樣癌瘤、肝細胞癌、何氏細胞癌瘤(Hurthle cell carcinoma)、透明癌瘤、腎上腺樣癌瘤、嬰兒胚胎性癌、原位癌、表皮內癌瘤、上皮內癌瘤、侵蝕性潰瘍(Krompecher's carcinoma)、庫爾契茨基細胞癌瘤(Kulchitzky-cell carcinoma)、大細胞癌瘤、豆狀癌(lenticular carcinoma)、豆狀癌(carcinoma lenticulare)、脂肪瘤樣癌瘤、小葉癌、淋巴上皮癌瘤、髓樣癌瘤、髓性癌、黑色素癌瘤、髓樣癌、黏液性癌瘤、黏液癌、黏液細胞癌、黏液表皮樣癌瘤、黏膜癌、黏液癌瘤、黏液瘤樣癌瘤、鼻咽癌、燕麥細胞癌、骨化性癌瘤、骨樣癌瘤、乳頭狀癌、門脈周性癌瘤、原位癌、棘細胞癌瘤、腦樣癌、腎臟之腎細胞癌、儲備細胞癌瘤、肉瘤樣癌瘤、施耐德癌(schneiderian carcinoma)、硬癌、陰囊癌、印戒細胞癌瘤、單純形癌瘤、小細胞癌瘤、馬鈴薯狀癌瘤、類似球形細胞癌瘤、梭狀細胞癌瘤、髓狀癌瘤、鱗狀癌瘤、鱗狀細胞癌、繩捆癌、毛細管擴張癌、血管擴張性癌瘤、移行細胞癌、塊狀癌、管狀癌、結節性癌、疣狀癌或絨毛狀癌。

【0156】 依本文所用，術語「癌轉移」、「轉移性」及「轉移性癌症」可互換使用且指代增生性疾病或病症，例如癌症自一個器官或另一非相鄰器官或身體部分之擴散。「轉移性癌症」亦稱為「第IV期癌症」。癌症在起源位點(例如乳房)處發生，該位點稱為原發性腫瘤，例如原發性乳癌。原發性腫瘤或起源部位中之一些癌細胞獲取滲透及浸潤局部區域中之周圍正常組織的能力及/或滲透淋巴系統或血管系統之障壁的能力，經由該系統循環至身體內之其他部位及組織。由原發性腫瘤之癌細胞形成之第二臨床可偵測之腫瘤稱為轉移性或繼發性腫瘤。當癌細胞轉移時，推測轉移性腫瘤及其細胞類似於原始腫瘤之細胞。因此，若肺癌轉移至乳房，則在乳房部位處之繼發性腫瘤由異常肺細胞及非異常乳房細胞組成。乳房中之繼發性腫瘤稱為轉移性肺癌。因此，片語轉移性癌症係指受試者患有或曾患有原發性腫瘤且患有一或多個繼發性腫瘤之疾病。片語非轉移性癌症

或患有非轉移性癌症之受試者係指受試者具有原發性腫瘤，但不具有一或多個繼發性腫瘤之疾病。舉例而言，轉移性肺癌係指患有原發性肺腫瘤或具有原發性肺腫瘤之病史且在第二位置或多個位置(例如在乳房中)患有一或多種繼發性腫瘤之受試者的疾病。

【0157】術語「皮膚癌轉移(cutaneous metastasis/skin metastasis)」係指皮膚中之繼發性惡性細胞生長，其中惡性細胞來源於原發性癌症部位(例如乳房)。在皮膚癌轉移中，來自原發性癌症部位之癌細胞可能遷移至皮膚，其在皮膚中分裂且引起病變。皮膚癌轉移可由癌細胞自乳癌腫瘤至皮膚之遷移產生。

【0158】術語「內臟癌轉移」係指內部器官(例如心臟、肺臟、肝臟、胰臟、腸)或體腔(例如胸膜、腹膜)中之繼發性惡性細胞生長，其中惡性細胞來源於原發性癌症部位(例如頭頸、肝臟、乳房)。在內臟癌轉移中，來自原發性癌症部位之癌細胞可能遷移至內臟，其在內臟皮膚中分裂且引起病變。內臟癌轉移可由癌細胞自肝癌腫瘤或頭頸腫瘤遷移至內臟而產生。

【0159】依本文所用，術語「RAS病」係指由編碼RAS/MAPK信號傳導路徑之組分之基因的生殖系突變引起的疾病。在各實施例中，RAS病為嵌合型RAS病。在各實施例中，RAS病為生殖系RAS病。在各實施例中，RAS病為發育症候群。在各實施例中，RAS病為努南氏症候群(Noonan syndrome)。在各實施例中，RAS病為表皮痣。在各實施例中，RAS病為希默爾彭寧症候群(Schimmelpenning syndrome)。在各實施例中，RAS病為皮脂痣。在各實施例中，RAS病為馬蹄內翻足(例如先天性馬蹄內翻足)。在各實施例中，RAS病為PIK3CA相關過度生長症候群

(PROS)。在各實施例中，RAS病為軟組織之PTEN錯構瘤(PHOST)。在各實施例中，RAS病為纖維脂肪過度生長、半側增生-多發性脂肪過多、先天性脂瘤性過度生長、血管畸形、表皮痣、脊椎及骨骼症候群、巨趾症候群、巨腦症候群或先天性瀰漫性浸潤性脂肪過多。在各實施例中，RAS病為克立派爾-特倫勞內症候群(Klippel-Trenaunay syndrome；KTS)、靜脈畸形或淋巴畸形。在各實施例中，RAS病為毛細血管畸形-AV畸形症候群。在各實施例中，RAS病為自體免疫淋巴增生症候群。在各實施例中，RAS病為心臉皮膚症候群。在各實施例中，RAS病為遺傳性齒齦纖維瘤病1型。在各實施例中，RAS病為神經纖維瘤病1型。在各實施例中，RAS病為科斯特洛症候群。在各實施例中，RAS病為利吉斯症候群(Legius syndrome)。

【0160】 依本文所用，術語「Switch II GTP酶蛋白相關疾病」係指由Switch II GTP酶蛋白之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白相關疾病為RAS病。

【0161】 依本文所用，術語「K-Ras(G12S)相關疾病」係指由K-Ras(G12S)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，K-Ras(G12S)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，K-Ras(G12S)相關疾病為RAS病。

【0162】 依本文所用，術語「H-Ras(G12S)相關疾病」係指由H-

Ras(G12S)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，H-Ras(G12S)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，H-Ras(G12S)相關疾病為科斯特洛症候群。在各實施例中，H-Ras(G12S)相關疾病為RAS病。

【0163】 依本文所用，術語「N-Ras(G12S)相關疾病」係指由N-Ras(G12S)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，N-Ras(G12S)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，N-Ras(G12S)相關疾病為RAS病。

【0164】 依本文所用，術語「K-Ras(G13S)相關疾病」係指由K-Ras(G13S)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，K-Ras(G13S)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，K-Ras(G13S)相關疾病為RAS病。

【0165】 依本文所用，術語「H-Ras(G13S)相關疾病」係指由H-Ras(G13S)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，H-Ras(G13S)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，H-Ras(G13S)相關疾病為RAS病。

【0166】 依本文所用，術語「N-Ras(G13S)相關疾病」係指由N-Ras(G13S)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，N-Ras(G13S)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直

腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，N-Ras(G13S)相關疾病為RAS病。

【0167】依本文所用，術語「K-Ras(G12T)相關疾病」係指由K-Ras(G12T)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，K-Ras(G12T)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，K-Ras(G12T)相關疾病為RAS病。

【0168】依本文所用，術語「H-Ras(G12T)相關疾病」係指由H-Ras(G12T)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，H-Ras(G12T)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，H-Ras(G12T)相關疾病為RAS病。

【0169】依本文所用，術語「N-Ras(G12T)相關疾病」係指由N-Ras(G12T)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，N-Ras(G12T)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，N-Ras(G12T)相關疾病為RAS病。

【0170】依本文所用，術語「K-Ras(G12D)相關疾病」係指由K-Ras(G12D)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，K-Ras(G12D)相關疾病為癌症。在各實施例中，K-Ras(G12D)相關疾病為RAS病。

【0171】依本文所用，術語「H-Ras(G12D)相關疾病」係指由H-Ras(G12D)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例

中，H-Ras(G12D)相關疾病為癌症。在各實施例中，H-Ras(G12D)相關疾病為RAS病。

【0172】依本文所用，術語「N-Ras(G12D)相關疾病」係指由N-Ras(G12D)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，N-Ras(G12D)相關疾病為癌症。在各實施例中，N-Ras(G12D)相關疾病為RAS病。

【0173】依本文所用，術語「K-Ras(G13D)相關疾病」係指由K-Ras(G13D)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，K-Ras(G13D)相關疾病為癌症。在各實施例中，K-Ras(G13D)相關疾病為RAS病。

【0174】依本文所用，術語「H-Ras(G13D)相關疾病」係指由H-Ras(G13D)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，H-Ras(G13D)相關疾病為癌症。在各實施例中，H-Ras(G13D)相關疾病為RAS病。

【0175】依本文所用，術語「N-Ras(G13D)相關疾病」係指由N-Ras(G13D)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，N-Ras(G13D)相關疾病為癌症。在各實施例中，N-Ras(G13D)相關疾病為RAS病。

【0176】依本文所用，術語「K-Ras(G12E)相關疾病」係指由K-Ras(G12E)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，K-Ras(G12E)相關疾病為癌症。在各實施例中，K-Ras(G12E)相關疾病為RAS病。

【0177】依本文所用，術語「H-Ras(G12E)相關疾病」係指由H-

Ras(G12E)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，H-Ras(G12E)相關疾病為癌症。在各實施例中，H-Ras(G12E)相關疾病為RAS病。

【0178】 依本文所用，術語「N-Ras(G12E)相關疾病」係指由N-Ras(G12E)之異常活性或信號傳導引起的任何疾病或病狀。在各實施例中，N-Ras(G12E)相關疾病為癌症。在各實施例中，N-Ras(G12E)相關疾病為RAS病。

【0179】 術語「藥物」根據其常見含義使用且指代當引入至個體(例如個體或患者體內或身體上)或向其引入時具有生理效應(例如有益效應，適用於治療個體)的物質。藥物部分為藥物之基團。

【0180】 「可偵測試劑」、「可偵測化合物」、「可偵測標記」或「可偵測部分」為可藉由光譜、光化學、生物化學、免疫化學、化學、磁共振成像或其他物理方式偵測的物質(例如元素)、分子或組合物。舉例而言，可偵測劑包括^{18}F、^{32}P、^{33}P、^{45}Ti、^{47}Sc、^{52}Fe、^{59}Fe、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{77}As、^{86}Y、^{90}Y、^{89}Sr、^{89}Zr、^{94}Tc、^{94}Tc、^{99m}Tc、^{99}Mo、^{105}Pd、^{105}Rh、^{111}Ag、^{111}In、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{142}Pr、^{143}Pr、^{149}Pm、^{153}Sm、$^{154\text{-}158}$Gd、^{161}Tb、^{166}Dy、^{166}Ho、^{169}Er、^{175}Lu、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{189}Re、^{194}Ir、^{198}Au、^{199}Au、^{211}At、^{211}Pb、^{212}Bi、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac、Cr、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb、Lu、^{32}P、螢光團(例如螢光染料)、經修飾之寡核苷酸(例如PCT/US2015/022063中所述之部分，其以引用之方式併入本文中)、高電子密度劑、酶(例如依ELISA中常用)、生物素、地穀新配質(digoxigenin)、順磁分子、順磁奈

米粒子、超小超順磁氧化鐵(「USPIO」)奈米粒子、USPIO奈米粒子聚集體、超順磁氧化鐵(「SPIO」)奈米粒子、SPIO奈米粒子聚集體、單晶氧化鐵奈米粒子、單晶氧化鐵、奈米粒子造影劑、脂質體或含有以下之其他遞送媒劑：釓螯合劑(「Gd螯合劑」)分子、釓、放射性同位素、放射性核種(例如，碳-11、氮-13、氧-15、氟-18、銣-82)、氟去氧葡萄糖(例如經氟-18標記)、任何γ射線發射放射性核種、發射正電子之放射性核種、放射性標記之葡萄糖、放射性標記之水、放射性標記之氨、生物膠體、微泡(例如包括微泡殼，其包括白蛋白、半乳糖、脂質及/或聚合物；包括以下之微泡氣芯：空氣、重氣、全氟碳、氮氣、八氟丙烷、全氟己烷(perflexane)脂質微球體、全氟丙烷等)、碘化造影劑(例如，碘苯六醇(iohexol)、碘克沙醇、碘佛醇、碘帕醇、碘昔蘭(ioxilan)、碘普羅胺(iopromide)、泛影酸鹽、甲泛影酸鹽、碘克沙酸鹽)、硫酸鋇、二氧化釷、金、金奈米粒子、金奈米粒子聚集體、螢光團、雙光子螢光團或半抗原及可例如藉由將放射性標記併入至與目標肽具有特定反應性之肽或抗體中來偵測之蛋白質或其他實體。

【0181】 可用作根據本發明之實施例之成像及/或標記劑之放射性物質(例如放射性同位素)包括(但不限於) ^{18}F、^{32}P、^{33}P、^{45}Ti、^{47}Sc、^{52}Fe、^{59}Fe、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{77}As、^{86}Y、^{90}Y、^{89}Sr、^{89}Zr、^{94}Tc、^{94}Tc、^{99m}Tc、^{99}Mo、^{105}Pd、^{105}Rh、^{111}Ag、^{111}In、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{142}Pr、^{143}Pr、^{149}Pm、^{153}Sm、$^{154\text{-}158}$Gd、^{161}Tb、^{166}Dy、^{166}Ho、^{169}Er、^{175}Lu、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{189}Re、^{194}Ir、^{198}Au、^{199}Au、^{211}At、^{211}Pb、^{212}Bi、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra及^{225}Ac。可根據本揭示案之實施例用作額外成像劑之順磁離子包含但不限於過渡及鑭系金屬(例如原子

序數為21-29、42、43、44或57-71之金屬)之離子。此等金屬包含Cr、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb及Lu之離子。

【0182】「醫藥學上可接受之賦形劑」及「醫藥學上可接受之載劑」係指有助於向個體投與活性劑及由個體吸收，且可包括於本發明之組合物中，同時不對患者產生顯著不利毒理學影響的物質。醫藥學上可接受之賦形劑的非限制性實例包括水、NaCl、標準生理鹽水溶液、乳酸化林格氏液(lactated Ringer's)、標準蔗糖、標準葡萄糖、黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、包衣、甜味劑、調味劑、鹽溶液(諸如林格氏溶液)、醇、油、明膠、碳水化合物(諸如乳糖)、直鏈澱粉或澱粉、脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啶及著色劑以及其類似者。該等製劑可經滅菌且視需要與不會有害地與本發明化合物反應之助劑(諸如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、用於影響滲透壓之鹽、緩衝劑、著色劑及/或芳族物質及其類似物)混合。熟習此項技術者將認識到，其他醫藥賦形劑亦可用於本發明中。

【0183】術語「製備」意欲包括用囊封材料作為載劑調配活性化合物，從而得到膠囊，其中含或不含載劑之活性組分由載劑包圍，因此與載劑結合。類似地，包括扁囊劑及口含錠。錠劑、散劑、膠囊、丸劑、扁囊劑及口含錠可用作適於口服投與之固體劑型。

【0184】依本文所用，術語「約」意謂包括指定值之值範圍，一般熟習此項技術者將設想與指定值相當地類似。在各實施例中，約意謂在使用此項技術中一般可接受之量測之標準差內。在各實施例中，約意謂延伸至規定值之+/- 10%之範圍。在各實施例中，約包括規定值。

【0185】依本文所用，術語「投與」根據其純粹及一般含義使用且包括經口投與、以栓劑形式投與、局部接觸、靜脈內、腹膜內、肌肉內、病灶內、鞘內、鼻內或皮下投與或向個體植入緩慢釋放裝置，例如微型滲透泵。投藥係藉由任何途徑，包括非經腸及經黏膜(例如頰內、舌下、經齶、經牙齦、經鼻、經陰道、經直腸或經皮)。非經腸投與包括例如靜脈內、肌肉內、小動脈內、皮內、皮下、腹膜內、室內及顱內。其他遞送模式包括但不限於使用脂質體調配物、靜脈內輸注、經皮貼片等。藉由「共投與」意謂僅在投與一或多種額外療法之前或僅在其之後同時投與本文所述之組合物，該一或多種額外療法例如癌症療法，諸如化療、激素療法、放射療法或免疫療法。本發明之化合物可單獨投與或可共投與至患者。共投與意謂包括同時或依序以個別或組合(多於一種化合物)形式投與化合物。因此，製劑亦可在需要時與其他活性物質組合(例如，以減少代謝降解)。本發明之組合物可藉由以下方式遞送：經皮、藉由表面途徑，調配為敷藥棒、溶液、懸浮液、乳液、凝膠、乳膏、軟膏、糊劑、膠凍劑、塗料、散劑及氣霧劑。

【0186】本文所述之化合物可彼此組合使用，與已知適用於治療與表現疾病相關細胞組分之細胞相關之疾病的其他活性劑組合使用，或與可能不單獨有效但可促成活性劑之功效的輔助試劑組合使用。

【0187】在一些實施例中，共投與包括在投與一種活性劑之0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小時內投與第二活性劑。共投與包括同時、大約同時(例如彼此之約1、5、10、15、20或30分鐘內)或以任何次序依序投與兩種活性劑。在一些實施例中，共投與可藉由共同調配物，亦即製備包括兩種活性劑之單一醫藥組合物來實現。在其他實施例中，活

性劑可分開調配。在另一實施例中，活性劑及/或助劑可彼此聯合或結合。

【0188】 在治療疾病之治療用途中，本發明之醫藥組合物中所用之化合物可以每日約0.001 mg/kg至約1000 mg/kg之初始劑量投與。可使用約0.01 mg/kg至約500 mg/kg、或約0.1 mg/kg至約200 mg/kg、或約1 mg/kg至約100 mg/kg、或約10 mg/kg至約50 mg/kg之日劑量範圍。然而，劑量可視患者之需求、所治療病狀之嚴重程度及所採用之化合物或藥物而變化。舉例而言，可考慮在特定患者中診斷之疾病(例如癌症、RAS病或科斯特洛症候群)之類型及階段憑經驗確定劑量。在本發明之情形下，向患者投與之劑量應足以隨時間在患者中實現有益治療反應。劑量大小亦將由在特定患者中投與化合物所伴隨的任何不良副作用之存在、性質及程度決定。確定適用於特定情況之劑量在從業者之技能內。一般而言，治療始於比化合物之最佳劑量小的較小劑量。此後，劑量以小增量增加，直至達到在一定情形下之最佳效果為止。為方便起見，視需要，總日劑量可分次且在一天期間以數份形式投與。

【0189】 在與疾病(例如蛋白質相關之疾病、與細胞組分相關之疾病)相關之物質或物質活性或功能之情形下，術語「相關」或「與…相關」意謂該疾病(例如，癌症、RAS病或科斯特洛症候群)係(整體或部分)係由物質或物質活性或功能引起，或該疾病之症狀係(整體或部分)由物質或物質活性或功能引起，或該疾病或該疾病之症狀可藉由調節(例如抑制或活化)物質(例如細胞組分)治療。依本文所用，描述為與疾病相關者若為病原體，則可為用於治療該疾病之目標。

【0190】 依本文所用，術語「異常」係指與正常不同。當用於描述

酶活性時，異常係指大於或小於正常對照或正常非患病對照樣本之平均值的活性。異常活性可指導致疾病的活性之量，其中使異常活性恢復至正常或非疾病相關之量(例如，藉由投與化合物或使用如本文所述之方法)引起疾病或一或多種疾病症狀減少。

【0191】 依本文所用，術語「親電子」係指能夠接受電子密度之化學基團。「親電子取代基」、「親電子化學部分」或「親電子部分」係指缺電子之化學基團、取代基或部分(單價化學基團)，其可藉由接受電子對或電子密度以形成鍵而與諸如親核試劑之供電子基團反應。

【0192】 依本文所用，「親核」係指能夠供給電子密度之化學基團。

【0193】 術語「分離」在用於核酸或蛋白質時，表示核酸或蛋白質基本上不含在天然狀態下其所結合之其他細胞組分。其可例如呈均質狀態且可呈乾燥或水溶液形式。純度及均質性通常使用諸如聚丙烯醯胺凝膠電泳或高效液相層析之分析化學技術來測定。作為主導物種存在於製劑中的蛋白質得以實質上純化。

【0194】 術語「胺基酸」指天然存在及合成之胺基酸，以及以類似於天然存在之胺基酸的方式發揮功能的胺基酸類似物及胺基酸模擬物。天然產生之胺基酸為藉由遺傳密碼編碼之胺基酸，以及隨後經修飾之胺基酸，例如，羥基脯胺酸、γ-羧基麩胺酸及O-磷絲胺酸。胺基酸類似物係指具有與天然存在之胺基酸相同的基本化學結構(亦即與氫、羧基、胺基及R基團鍵結之碳)的化合物，例如高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基鋶。此等類似物具有經修飾之R基團(例如正白胺酸)或經修飾之肽主鏈，然而保持與天然存在之胺基酸相同之基本化學結構。胺基酸模

擬物係指具有與胺基酸之一般化學結構不同之結構，但以與天然存在之胺基酸類似之方式發揮功能的化合物。術語「非天然存在之胺基酸」及「非天然胺基酸」係指在自然界中未發現的胺基酸類似物、合成胺基酸及胺基酸模擬物。

【0195】胺基酸在本文中可由其通常已知的三字母符號或由IUPAC-IUB生物化學命名委員會(Biochemical Nomenclature Commission)所建議之單字母符號來指代。同樣地，核苷酸可由其通常可接受之單字母代碼來提及。

【0196】術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用以指代胺基酸殘基之聚合物，其中聚合物可在各實施例中結合至不由胺基酸組成之部分。該等術語適用於其中一或多個胺基酸殘基為相應天然存在之胺基酸的人工化學模擬物的胺基酸聚合物，以及適用於天然存在之胺基酸聚合物及非天然存在之胺基酸聚合物。

【0197】胺基酸或核苷酸鹼基「位置」係由基於參考序列相對於N端(或5'端)之位置依序標識該參考序列中之各胺基酸(核苷酸鹼基)的編號表示。由於當測定最佳比對時必須考慮缺失、插入、截短、融合及類似情形，一般而言，藉由自N端起簡單地計數而確定的測試序列之胺基酸殘基編號未必與參考序列中其對應位置之編號相同。舉例而言，在變異體相對於比對之參考序列具有缺失的情況下，該變異體中將沒有與參考序列中缺失位點處之位置相對應的胺基酸。在經比對之參考序列中存在插入的情況下，該插入將不對應於參考序列中編號之胺基酸位置。在截短或融合之情況下，參考或比對序列中可存在不對應於相應序列中之任何胺基酸的胺基酸鏈段。

【0198】 當在給定胺基酸或聚核苷酸序列編號之情形中使用時，術語「相對於……編號」或「對應於」係指當將該給定胺基酸或聚核苷酸序列與參考序列相比較時指定參考序列之殘基編號。

【0199】 蛋白質中之胺基酸殘基當佔據該蛋白質內與該給定殘基相同的必要結構位置時，該胺基酸殘基「對應」於給定殘基。舉例而言，當選定殘基佔據與K-Ras之G12相同的必要空間或其他結構關係時，選定蛋白質中的選定殘基對應於K-Ras之G12。在一些實施例中，在選定蛋白質與K-Ras以最大同源性比對的情況下，與G12比對的所比對之選定蛋白質之位置稱為對應於G12。亦可使用三維結構比對替代一級序列比對，例如其中選定蛋白質之結構與K-Ras及所比較之整體結構以最大對應性比對。在此情況下，在結構性模型中與G12佔據相同必要位置之胺基酸稱為對應於G12殘基。

【0200】 術語「蛋白質複合物」根據其純粹普通含義使用且指代與額外物質(例如另一蛋白質、蛋白質次單元或化合物)結合之蛋白質。蛋白質複合物通常具有限定四級結構。蛋白質與額外物質之間的結合可為共價鍵。在各實施例中，蛋白質與額外物質(例如化合物)之間的結合係經由非共價相互作用。在各實施例中，蛋白質複合物係指兩個或更多個多肽鏈之組。蛋白質複合物中之蛋白質係藉由非共價蛋白質相互作用鏈聯。蛋白質複合物之一非限制性實例為蛋白酶體。

【0201】 術語「蛋白質聚集體」根據其純粹普通含義使用且指代蛋白質(例如摺疊異常蛋白質)之異常集合或積聚。蛋白質聚集體往往與疾病(例如澱粉樣變性)相關。通常，當蛋白質由於胺基酸序列之變化或干擾正常非共價相互作用之天然環境之變化而摺疊異常且摺疊異常蛋白質未校正

或降解時，未摺疊/摺疊異常蛋白質可能聚集。存在三種主要類型之可形成以下之蛋白質聚集體：非晶聚集體、寡聚物及澱粉樣纖維。在各實施例中，蛋白質聚集體稱為聚集小體(aggresome)。

【0202】 依本文所用，術語「Switch II」係指由對應於K-Ras、H-Ras或N-Ras之殘基60-76的殘基形成的GTP酶蛋白(例如Ras、K-Ras、H-Ras或N-Ras)之蛋白域(例如K-Ras Switch II係指K-Ras之殘基60-76，H-Ras Switch II係指H-Ras之殘基60-76，N-Ras Switch II係指N-Ras之60-76殘基)。「Switch II結合袋」為至少部分由形成Switch II之胺基酸殘基結合(形成其之界限或邊界)的腔體。在一些實施例中，「Switch II結合袋」為至少部分由形成Switch II之胺基酸殘基結合(形成其之界限或邊界)的呈GTP酶蛋白(例如Ras、K-Ras、H-Ras或N-Ras)之GDP結合形式的腔體。「Switch II結合袋結合部分」為結合於Switch II結合袋的化合物(例如依本文所述)之部分。

【0203】 依本文所用，術語「Switch II GTP酶蛋白」係指包括Switch II之GTP酶蛋白。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白包括Switch II結合袋。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為Ras蛋白。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為K-Ras。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為H-Ras。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為N-Ras。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為E-Ras。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為RASD1。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為Rhes。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為RASL11B。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為REM2。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為RHOH。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為RND3。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋

白為RAB1A。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為RAB1B。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為RAB2A。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為RAB2B。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為GNAZ。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為LRRK2。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為Colicelli, J. *Sci STKE*, **2004**(250)，RE13中所列之GTP酶蛋白，其以全文引用之方式且出於所有目的併入本文中。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARF1 (例如UniProt P84077)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARF3 (例如UniProt P61204)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARF4 (例如UniProt P18085)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARF5 (例如UniProt P84085)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARF6 (例如UniProt P62330)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為TRIM23 (例如UniProt P36406)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL1 (例如UniProt P40616)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL2 (例如UniProt P36404)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL3 (例如UniProt P36405)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL4A (例如UniProt P40617)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL4B。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL5。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL6 (例如UniProt Q9H0F7)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL7。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL8。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL9 (例如UniProt Q6T311)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL12。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL11 (例如UniProt Q969Q4)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARF7。在各實施例中，Switch II GTP

酶蛋白為339231 (例如UniProt Q0P5N6)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為DKFZp761。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARFRP1 (例如UniProt Q13795)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARFRP2 (例如UniProt Q9NXU5)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL10A (例如UniProt Q8N8L6)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL10B (例如UniProt Q96BM9)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為ARL10C。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為344988。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為SARA1 (例如UniProt Q6FID4)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白為SARA2。

【0204】 依本文所用，術語「Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基」係指Switch II GTP酶蛋白之絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為對應於Ras蛋白(例如K-Ras、H-Ras或N-Ras)之第12位的絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為天然Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基。在各實施例中，突變Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S)。

【0205】 依本文所用，術語「Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基」係指Switch II GTP酶蛋白之蘇胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為對應於Ras蛋白(例如K-Ras、H-Ras或N-Ras)之第12位的蘇胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為天然Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基。在各實施例中，突

變Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T)。

【0206】 依本文所用，術語「Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基」係指Switch II GTP酶蛋白之天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為對應於Ras蛋白(例如K-Ras、H-Ras或N-Ras)之第12位的天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為對應於Ras蛋白(例如K-Ras、H-Ras或N-Ras)之第13位的天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為天然Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基。在各實施例中，突變Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D)之天冬胺酸殘基12。在各實施例中，突變Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D)之天冬胺酸殘基13。

【0207】 依本文所用，術語「Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基」係指Switch II GTP酶蛋白之麩胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基為對應於Ras蛋白(例如K-Ras、H-Ras或N-Ras)之第12位的麩胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基為天然Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基。在各實施例中，突變Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基為K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D)之麩胺酸殘基12。

【0208】 術語「Ras」係指人類Ras GTP酶蛋白家族(例如K-Ras、

H-Ras、N-Ras)中之一或多者，包括其同源物、同功異型物及功能片段。

【0209】 術語「K-Ras」係指在人類中由*KRAS*基因編碼的蛋白質。K-Ras蛋白為GTP酶，其將三磷酸鳥苷轉化成二磷酸鳥苷。K-Ras蛋白中之突變(例如胺基酸取代)可導致各種惡性病(例如，肺腺癌、胰臟癌或大腸直腸癌)。術語「K-Ras」可指人類KRAS之核苷酸序列或蛋白質序列(例如Entrez 3845、UniProt P01116、RefSeq NM_004985.4、RefSeq NM_033360.3、RefSeq NP_004976.2或RefSeq NP_203524.1)。在各實施例中，K-Ras具有以下胺基酸序列：

MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPMVLVGNKCDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQRVEDAFYTLVREIRQYRLKKISKEEKTPGCVKIKKCIIM (SEQ ID NO:1)。

在各實施例中，K-Ras具有以下胺基酸序列：

MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPMVLVGNKCDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEKMSKDGKKKKKKSKTKCVIM (SEQ ID NO:56)。

【0210】 術語「H-Ras」係指在人類中由*HRAS*基因編碼的酶。H-Ras蛋白為GTP酶，其將三磷酸鳥苷轉化成二磷酸鳥苷。H-Ras蛋白中之突變(例如胺基酸取代)可導致各種惡性病(例如膀胱癌、甲狀腺癌、唾腺管癌、上皮癌或腎癌)。術語「H-Ras」可指人類HRAS之核苷酸序列或蛋白質序列(例如Entrez 3265、UniProt P01112、RefSeq NM_001130442.2、RefSeq NM_001318054.1、RefSeq NM_005343.3、RefSeq NM_176795.4、RefSeq NP_001123914.1、RefSeq NP_001304983.1、RefSeq NP_005334.1或RefSeq NP_789765.1)。在各實施例中，H-Ras具有以下胺基酸序列：

MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILD
TAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHQYREQIKRVKDSDDVPMVL
VGNKCDLAARTVESRQAQDLARSYGIPYIETSAKTRQGVEDAFYTLVREIRQHKLRK
LNPPDESGPGCMSCKCVLS (SEQ ID NO:2)。

【0211】術語「N-Ras」係指在人類中由*NRAS*基因編碼的酶。N-Ras蛋白為GTP酶，其將三磷酸鳥苷轉化成二磷酸鳥苷。術語「N-Ras」可指人類NRAS之核苷酸序列或蛋白質序列(例如Entrez 4893、UniProt P01111、RefSeq NM_002524.4或RefSeq NP_002515.1)。在各實施例中，N-Ras具有以下胺基酸序列：

MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILD
TAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNSKSFADINLYREQIKRVKDSDDVPMVL
VGNKCDLPTRTVDTKQAHELAKSYGIPFIETSAKTRQGVEDAFYTLVREIRQYRMKK
LNSSDDGTQGCMGLPCVVM (SEQ ID NO:3)。

【0212】在各實施例中，Switch II結合袋至少部分被K-Ras之V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及/或I100中之一或多者或同源、相關(例如H-Ras或N-Ras)或突變RAS蛋白中之等效殘基結合。結合於形成Switch II結合袋之胺基酸或接觸形成Switch II結合袋之胺基酸的依本文所述之化合物(包括實施例、實例及圖式)為「Switch II結合袋結合化合物」，且結合於形成Switch II結合袋之胺基酸或接觸形成Switch II結合袋之胺基酸的化合物之部分為「Switch II結合袋結合部分」。

【0213】在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸形成Switch II結合袋之一個胺基酸。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸形成Switch II結合袋之多個胺基酸。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的一個胺

基酸：突變K-Ras（例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras（例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的多個K-Ras胺基酸：突變K-Ras（例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的兩個K-Ras胺基酸：突變K-Ras（例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras（例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的三個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-

Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的四個K-Ras胺基酸：突變K-Ras（例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T)）、相關Ras（例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的五個K-Ras胺基酸：突變K-Ras（例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras（例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的六個K-Ras胺基酸：突變K-Ras（例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras（例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的七個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-

Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的八個K-Ras胺基酸：突變K-Ras（例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras（例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的九個K-Ras胺基酸：突變K-Ras（例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras（例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的十個K-Ras胺基酸：突變K-Ras（例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras（例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的十一個K-Ras胺基酸：突變K-Ras（例

如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的十二個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的十三個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的十四個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源

物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的十五個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12S)、K-Ras(G13S)或K-Ras(G12T))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12S)、H-Ras(G13S)、H-Ras(G12T)、N-Ras、N-Ras(G12S)、N-Ras(G13S)或N-Ras(G12T))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。

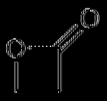
【0214】 在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的一個胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))、或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的多個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))、或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的兩個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-

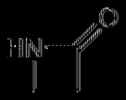
Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))、或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的三個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))、或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的四個K-Ras胺基酸：突變K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的五個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))、或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以

下中之胺基酸的六個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))、或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的七個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))、或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的八個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))、或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的九個K-Ras胺基酸：突變K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、 R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的十個K-Ras胺基酸：突變K-Ras（例如K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras（例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))、或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的十一個K-Ras胺基酸：突變K-Ras（例如K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras（例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))、或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的十二個K-Ras胺基酸：突變K-Ras（例如K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras（例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))、或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的十三個K-Ras胺基酸：突變K-Ras（例如K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras（例如H-Ras、H-Ras(G12D)、 H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))、或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的十四個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))、或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。在各實施例中，Switch II結合袋結合化合物或Switch II結合袋結合部分結合或接觸選自以下中之胺基酸的十五個K-Ras胺基酸：突變K-Ras (例如K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)或K-Ras(G12E))、相關Ras (例如H-Ras、H-Ras(G12D)、H-Ras(G13D)、H-Ras(G12E)、N-Ras、N-Ras(G12D)、N-Ras(G13D)或N-Ras(G12E))、或對應於K-Ras殘基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及I100的K-Ras之同源物。

【0215】關於化合物或試劑之術語「選擇性(selective/selectivity)」或其類似者係指化合物或試劑使特定分子目標(例如蛋白質、酶等)之活性相對於一或多種不同分子目標優先增加或降低的能力(例如對突變K-Ras(G12S)具有選擇性之化合物相對於其他K-Ras蛋白(例如野生型K-Ras)將優先抑制K-Ras(G12S)，或對突變K-Ras(G12D)具有選擇性之化合物相對於其他K-Ras蛋白(例如野生型K-Ras)將優先抑制K-Ras(G12D)。在各實施例中，「Ras(G12S)選擇性化合物」係指對

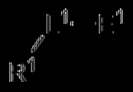
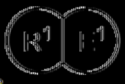
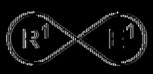
Ras(G12S)具有選擇性之化合物(例如本文所述之化合物)。在各實施例中，「Ras(G12D)選擇性化合物」係指對Ras(G12D)具有選擇性之化合物(例如本文所述之化合物)。

【0216】 術語「β-內酯」根據其在有機化學中純粹普通含義使用且指代含-C(O)O-部分之4員雜環烷基環。在各實施例中，β-內酯具有式：。

【0217】 術語「β-內醯胺」根據其在有機化學中純粹普通含義使用且指代含-C(O)NR-部分之4員雜環烷基環。在各實施例中，β-內醯胺具有式：。

II. 化合物

【0218】 在一態樣中提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有下式：

 (I)、 (II) 或  (III)。

【0219】 R^{1}為Switch II結合袋結合部分。

【0220】 L^{1}為鍵或二價連接基團。

【0221】 E^{1}為能夠與Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基或Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【0222】 在各實施例中，E^{1}為能夠與Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，E^{1}為能夠與Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為對應於Ras蛋白(例如K-Ras、H-Ras或N-Ras)之第12位的絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基

為天然Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基。在各實施例中，突變Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S)之絲胺酸殘基12。在各實施例中，突變Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S)之絲胺酸殘基13。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為天然Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基。在各實施例中，突變Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T)之蘇胺酸殘基12。

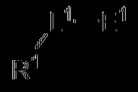
【0223】 在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為Ras蛋白絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為K-Ras絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為H-Ras絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為N-Ras絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基蛋白為E-Ras絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為RASD1絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為Rhes絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為RASL11B絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為REM2絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為RHOH絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為RND3絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為RAB1A絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為RAB1B絲胺酸殘

基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為RAB2A絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為RAB2B絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為GNAZ絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為LRRK2絲胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為LRRK2蘇胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為Colicelli, J. *Sci STKE*, 2004(250), RE13中所列之GTP酶蛋白之絲胺酸殘基，其以全文引用之方式且出於所有目的併入本文中。

【0224】 在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為Ras蛋白蘇胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為K-Ras蘇胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為H-Ras蘇胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為N-Ras蘇胺酸殘基。

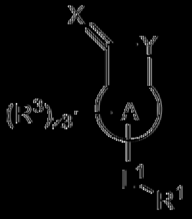
【0225】 在各實施例中，E^1為能夠與K-Ras絲胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，E^1為能夠與H-Ras絲胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，E^1為能夠與N-Ras絲胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，E^1為能夠與K-Ras蘇胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，E^1為能夠與H-Ras蘇胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，E^1為能夠與N-Ras蘇胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，E^1包括β-內酯。在各實施例中，E^1包括β-內醯胺。

【0226】 在各實施例中，化合物具有下式：

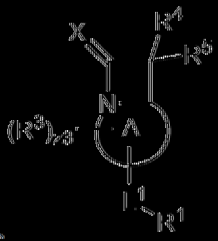


(I)。R^1、L^1及E^1係依本文所述，包括在各實施例中。

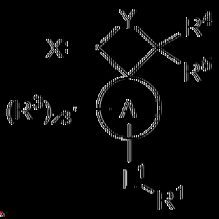
【0227】 在各實施例中，化合物具有下式：



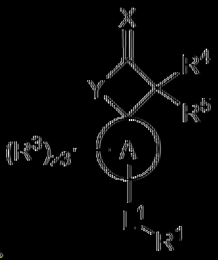
(I-1)、



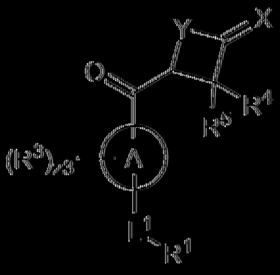
(I-2)、



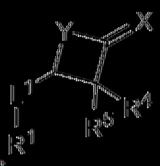
(I-3)、



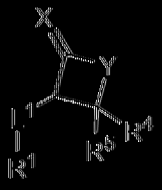
(I-4)、



(I-5)、



(I-6)或



(I-7)。R^1及L^1係依本文所述，包括在各實施例中。

【0228】 環A為環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)或雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)。

【0229】 X為O或S。

【0230】 Y為O、S或NR^2。

【0231】 R^2為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5

員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0232】 R^3獨立地為側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員);兩個R^3取代基可視情況連接形成經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0233】 符號z3為0至10之整數。

【0234】 R^4為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、

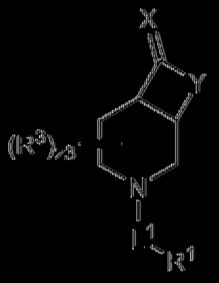
$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

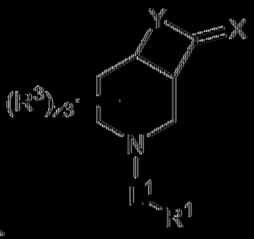
【0235】 R^5為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

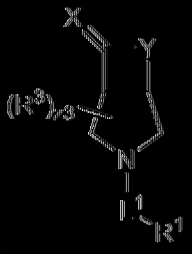
【0236】 在各實施例中，環A為C_3-C_8環烷基。在各實施例中，環A為環烷基。在各實施例中，環A為環丁基。在各實施例中，環A為環戊基。在各實施例中，環A為環己基。在各實施例中，環A為環庚基。在各

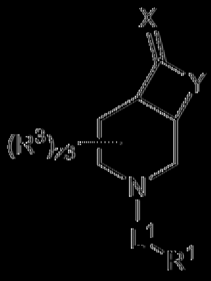
實施例中，環A為環辛基。在各實施例中，環A為3至8員雜環烷基。在各實施例中，環A為5至6員雜環烷基。在各實施例中，環A為哌啶基、吡咯啶基或哌𠯤基。在各實施例中，環A為哌啶基。在各實施例中，環A為吡咯啶基。在各實施例中，環A為哌𠯤基。

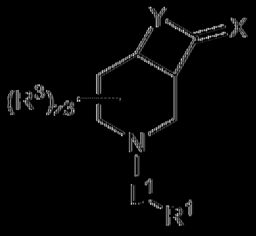
【0237】 在各實施例中，化合物具有下式：

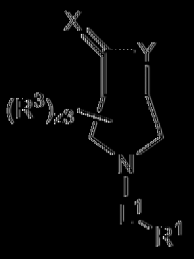

(I-1a)、


(I-1b) 或

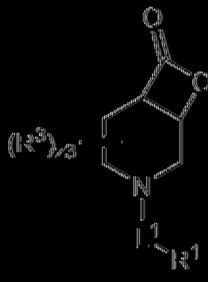

(I-1c)。X、Y、R^1、L^1、R^{3}及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：

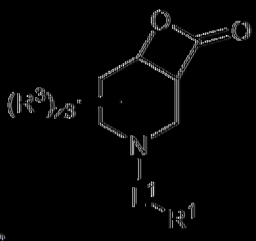

(I-1a)，其中X、Y、R^1、L^1、R^{3}及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：

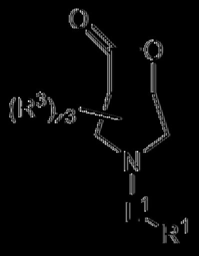

(I-1b)，其中X、Y、R^1、L^1、R^{3}及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：

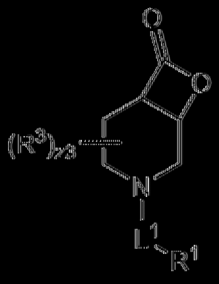

(I-1c)，其中X、Y、R^1、L^1、R^{3}及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

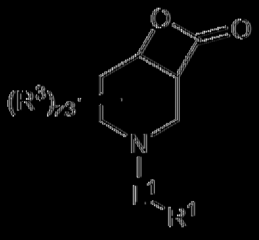
【0238】 在各實施例中，化合物具有下式：

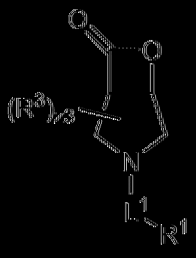


(I-1d)、


(I-1c) 或


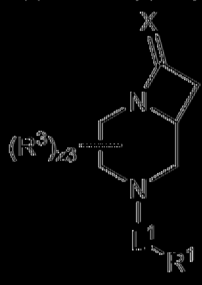
(I-1f)。R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：


(I-1d)，其中R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：


(I-1c)，其中R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：


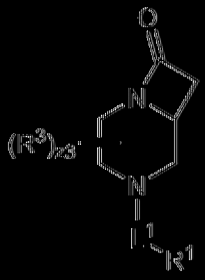
(I-1f)，其中R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0239】 在各實施例中，化合物具有下式：



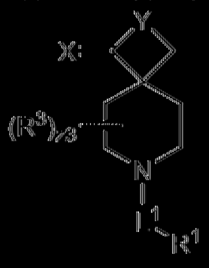
(I-2a)。X、R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0240】 在各實施例中，化合物具有下式：



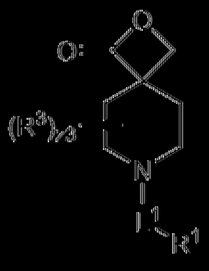
(I-2b)。R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0241】 在各實施例中，化合物具有下式：

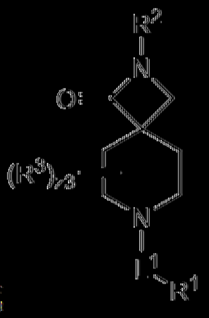


(I-3a)。X、Y、R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

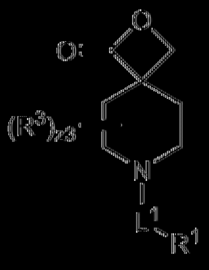
【0242】 在各實施例中，化合物具有下式：



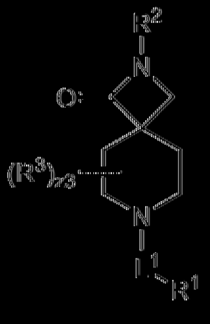
(I-3b) 或



(I-3c)。R^1、L^1、R^2、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：



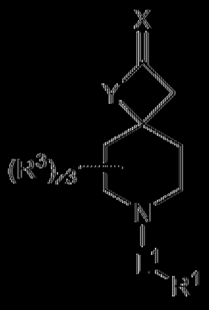
(I-3b)，其中R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：



(I-3c)，其中R^1、L^1、

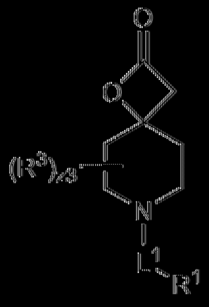
R^2、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0243】 在各實施例中，化合物具有下式：



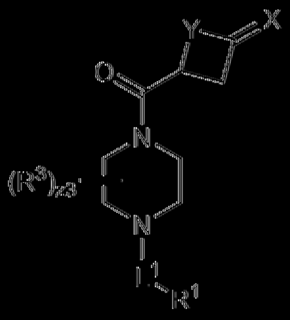
(I-4a)。X、Y、R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0244】 在各實施例中，化合物具有下式：



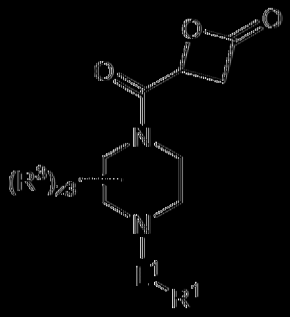
(I-4b)。R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0245】 在各實施例中，化合物具有下式：



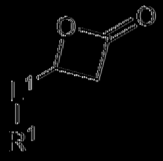
(I-5a)。X、Y、R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0246】 在各實施例中，化合物具有下式：



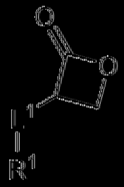
(I-5b)。R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0247】 在各實施例中，化合物具有下式：



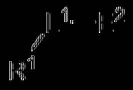
(I-6a)。R^1及L^1係依本文所述，包括在各實施例中。

【0248】 在各實施例中，化合物具有下式：

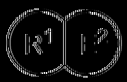


(I-7a)。R^1及L^1係依本文所述，包括在各實施例中。

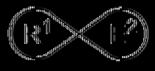
【0249】 在一態樣中提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有下式：



(IV)、



(V)或



(VI)。

【0250】 R^1為Switch II結合袋結合部分。

【0251】 L^1為鍵或二價連接基團。

【0252】 E^2為能夠與Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基或Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【0253】 在各實施例中，E^2為能夠與Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，E^2為能夠與Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為天然Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基。在

各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為對應於Ras蛋白(例如K-Ras、H-Ras或N-Ras)之第12位的天冬胺酸殘基。在各實施例中，突變Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D)之天冬胺酸殘基12。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為對應於Ras蛋白(例如K-Ras、H-Ras或N-Ras)之第13位的天冬胺酸殘基。在各實施例中，突變Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D)之天冬胺酸殘基13。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基為對應於Ras蛋白(例如K-Ras、H-Ras或N-Ras)之第12位的麩胺酸殘基。在各實施例中，突變Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基為K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E)之麩胺酸殘基12。

【0254】 在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為Ras蛋白天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為K-Ras天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為H-Ras天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為N-Ras天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARF1 (例如UniProt P84077)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARF3 (例如UniProt P61204)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARF4 (例如UniProt P18085)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARF5 (例如UniProt P84085)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARF6 (例如UniProt P62330)天

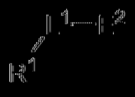
冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為TRIM23 (例如UniProt P36406)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL1 (例如UniProt P40616)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL2 (例如UniProt P36404)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL3 (例如UniProt P36405)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL4A (例如UniProt P40617)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL4B天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL5天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL6 (例如UniProt Q9H0F7)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL7天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL8天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL9 (例如UniProt Q6T311)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL12天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL11 (例如UniProt Q969Q4)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARF7天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為339231 (例如UniProt Q0P5N6)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為DKFZp761天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARFRP1 (例如UniProt Q13795)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARFRP2 (例如UniProt Q9NXU5)天冬胺酸殘基。在各實施例中，

Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL10A (例如UniProt Q8N8L6)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL10B (例如UniProt Q96BM9)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為ARL10C天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為344988天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為SARA1 (例如UniProt Q6FID4)天冬胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為SARA2天冬胺酸殘基。

【0255】 在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基為Ras蛋白麩胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基為K-Ras麩胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基為H-Ras麩胺酸殘基。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基為N-Ras麩胺酸殘基。

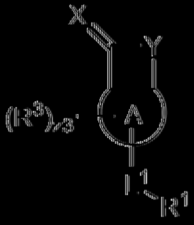
【0256】 在各實施例中，E^2為能夠與K-Ras天冬胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，E^2為能夠與H-Ras天冬胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，E^2為能夠與N-Ras天冬胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，E^2為能夠與K-Ras麩胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，E^2為能夠與H-Ras麩胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，E^2為能夠與N-Ras麩胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。在各實施例中，E^2包括β-內酯。在各實施例中，E^2包括β-內醯胺。

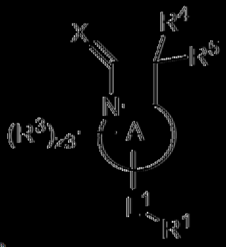
【0257】 在各實施例中，化合物具有下式：

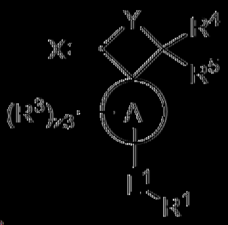


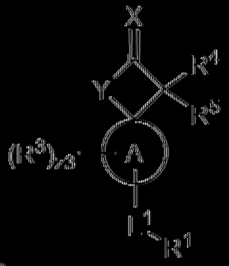
(IV)。R^1、L^1及E^2係依本文所述，包括在各實施例中。

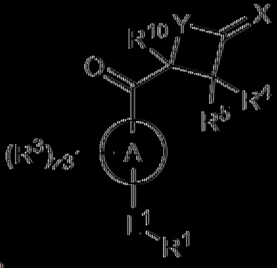
【0258】 在各實施例中，化合物具有下式：

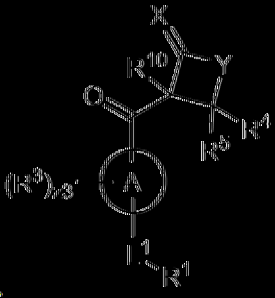

(IV-1)、

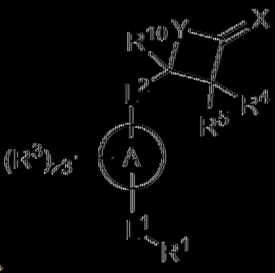

(IV-2)、

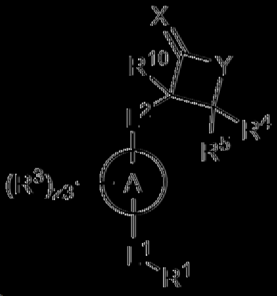

(IV-3)、

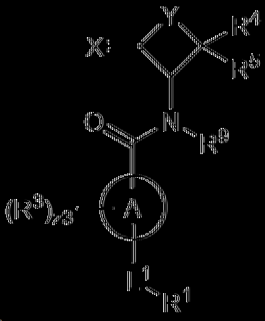

(IV-4)、

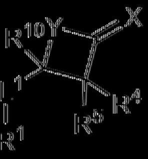

(IV-5)、

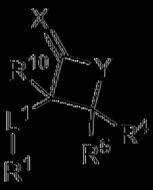

(IV-6)、


(IV-7)、


(IV-8)、


(IV-9)、


(IV-10) 或


(IV-11)。R^1及L^1係依本文所述，包括在各實施例中。

【0259】 環A為環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)或雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)。

【0260】 L^2為未經取代之C_1-C_4伸烷基。

【0261】 X為O或S。

【0262】 Y為O、S或NR^2。

【0263】 R^2為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、-

NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCBr$_3$、-OCF$_3$、-OCI$_3$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$F、-OCH$_2$I、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHF$_2$、-OCHI$_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0264】 R^3獨立地為側氧基、鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCBr$_3$、-OCF$_3$、-OCI$_3$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$F、-OCH$_2$I、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHF$_2$、-OCHI$_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)；兩個R^3取代基可視情況連接形成經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5

員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0265】 符號z3為0至10之整數。

【0266】 R^4為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0267】 R^5為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經

取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

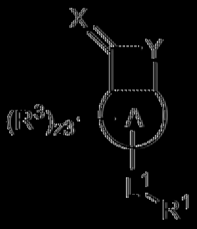
【0268】 R^9為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0269】 R^{10}為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代或

未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

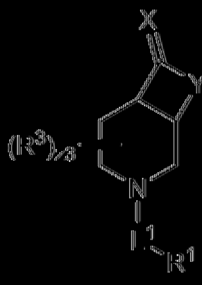
【0270】 在各實施例中，環A為C_3-C_8環烷基。在各實施例中，環A為環烷基。在各實施例中，環A為環丁基。在各實施例中，環A為環戊基。在各實施例中，環A為環己基。在各實施例中，環A為環庚基。在各實施例中，環A為環辛基。在各實施例中，環A為3至8員雜環烷基。在各實施例中，環A為5至6員雜環烷基。在各實施例中，環A為哌啶基、吡咯啶基或哌𠯤基。在各實施例中，環A為哌啶基。在各實施例中，環A為吡咯啶基。在各實施例中，環A為哌𠯤基。

【0271】 在各實施例中，化合物具有下式：

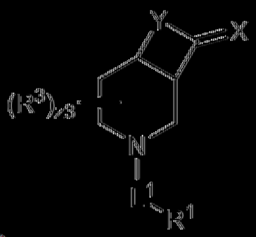


(IV-1)。環A、X、Y、R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

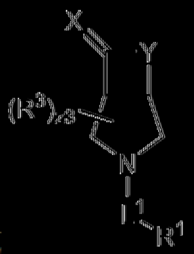
【0272】 在各實施例中，化合物具有下式：



(IV-1a)、

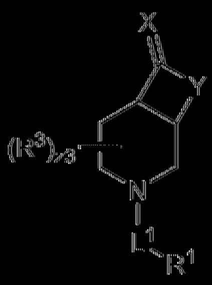


(IV-1b) 或

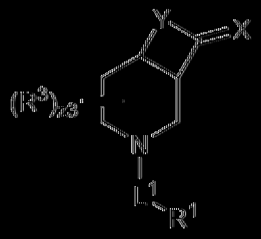


(IV-1c)。X、Y、R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，

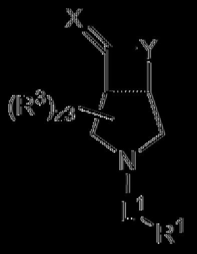
化合物具有下式：



(IV-1a)其中，X、Y、R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：

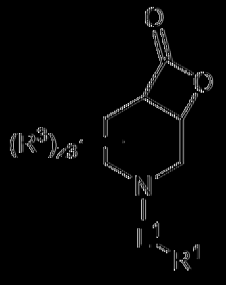


(IV-1b)其中，X、Y、R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：

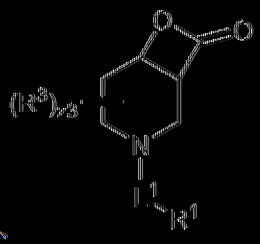


(IV-1c)其中，X、Y、R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

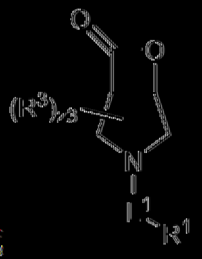
〔0273〕 在各實施例中，化合物具有下式：



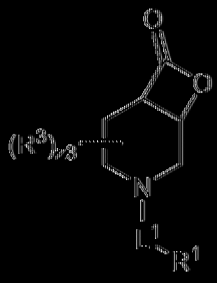
(IV-1d)、



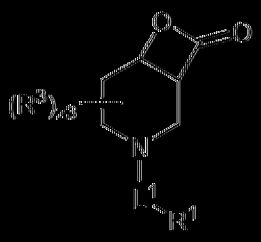
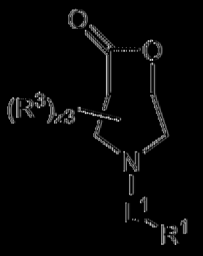
(IV-1e) 或

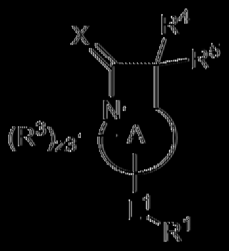


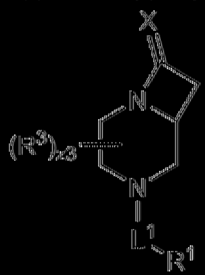
(IV-1f)。R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：



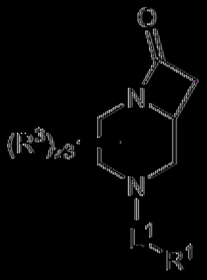
(IV-1d)其中，R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在

各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：(IV-1c)其中，R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：(IV-1f)其中，R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0274】 在各實施例中，化合物具有下式：(IV-2)。環A、X、R^1、L^1、R^3、z3、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。

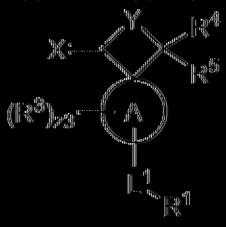
【0275】 在各實施例中，化合物具有下式：(IV-2a)。X、R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0276】 在各實施例中，化合物具有下式：



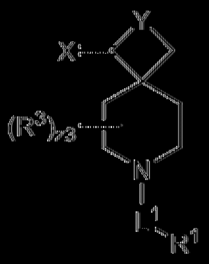
(IV-2b)。R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0277】 在各實施例中，化合物具有下式：



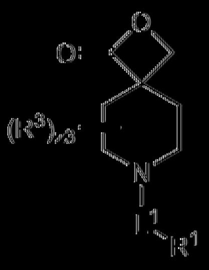
(IV-3)。環A、X、Y、R^1、L^1、R^3、z3、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。

【0278】 在各實施例中，化合物具有下式：

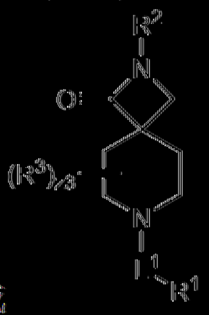


(IV-3a)。X、Y、R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

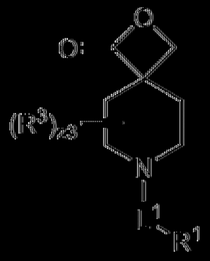
【0279】 在各實施例中，化合物具有下式：



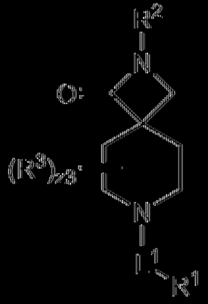
(IV-3b) 或



(IV-3c)。R^1、L^1、R^2、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：

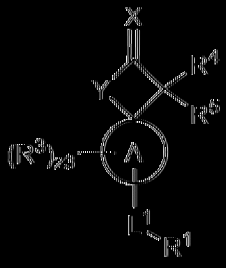


(IV-3b)其中，R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：



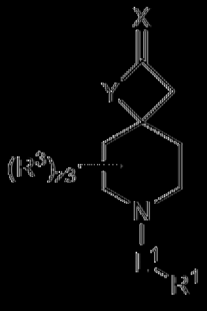
(IV-3c)其中，R^1、L^1、R^2、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0280】 在各實施例中，化合物具有下式：



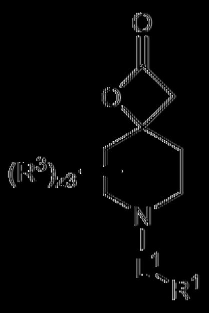
(IV-4)。環A、X、Y、R^1、L^1、R^3、z3、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。

【0281】 在各實施例中，化合物具有下式：



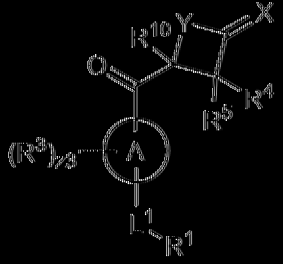
(IV-4a)。X、Y、R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0282】 在各實施例中，化合物具有下式：



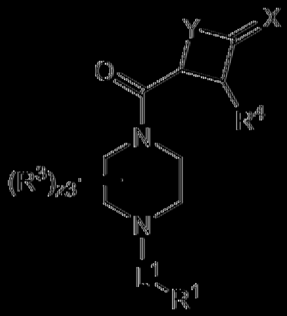
(IV-4b)。R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0283】 在各實施例中，化合物具有下式：



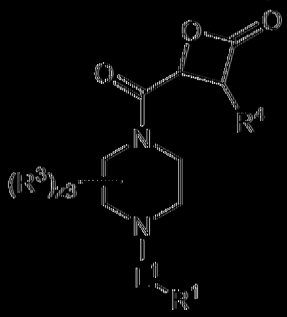
(IV-5)。環A、X、Y、R^1、L^1、R^3、z3、R^4、R^5及R^{10}係依本文所述，包括在各實施例中。

【0284】 在各實施例中，化合物具有下式：



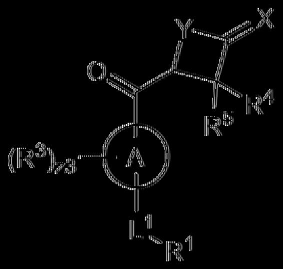
(IV-5a)。X、Y、R^1、L^1、R^3、z3及R^4係依本文所述，包括在各實施例中。

【0285】 在各實施例中，化合物具有下式：



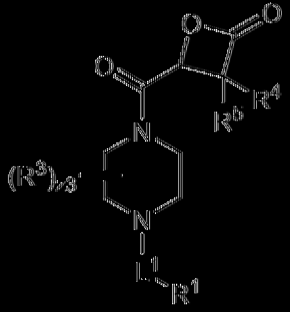
(IV-5b)。R^1、L^1、R^3、z3及R^4係依本文所述，包括在各實施例中。

【0286】 在各實施例中，化合物具有下式：



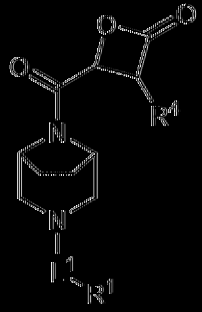
(IV-5c)。環A、X、Y、R^1、L^1、R^3、z3、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。

【0287】 在各實施例中，化合物具有下式：



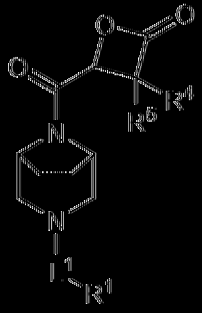
(IV-5d)。R^1、L^1、R^3、z3、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。

【0288】 在各實施例中，化合物具有下式：



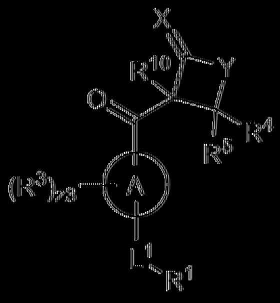
(IV-5e)。R^1、L^1及R^4係依本文所述，包括在各實施例中。

【0289】 在各實施例中，化合物具有下式：



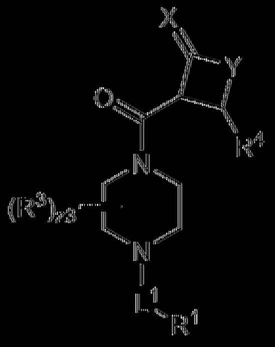
(IV-5f)。R^1、L^1、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。

【0290】 在各實施例中，化合物具有下式：



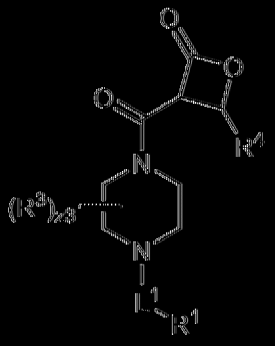
(IV-6)。環A、X、Y、R^1、L^1、R^3、z3、R^4、R^5及R^{10}係依本文所述，包括在各實施例中。

【0291】 在各實施例中，化合物具有下式：



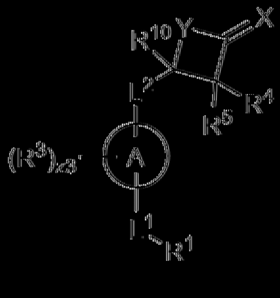
(IV-6a)。X、Y、R^1、L^1、R^3、z3及R^4係依本文所述，包括在各實施例中。

【0292】 在各實施例中，化合物具有下式：



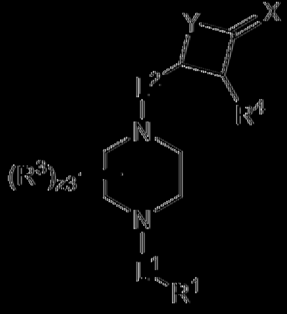
(IV-6b)。R^1、L^1、R^3、z3及R^4係依本文所述，包括在各實施例中。

【0293】 在各實施例中，化合物具有下式：



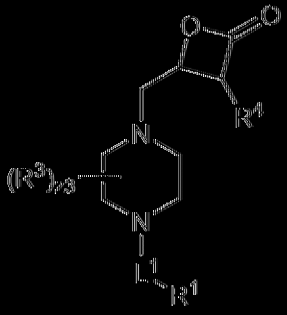
(IV-7)。環A、X、Y、R^1、L^1、L^2、R^3、z3、R^4、R^5及R^{10}係依本文所述，包括在各實施例中。

【0294】 在各實施例中，化合物具有下式：



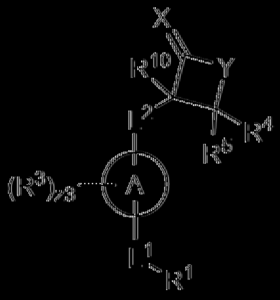
(IV-7a)。X、Y、R^1、L^1、L^2、R^3、z3及R^4係依本文所述，包括在各實施例中。

【0295】 在各實施例中，化合物具有下式：



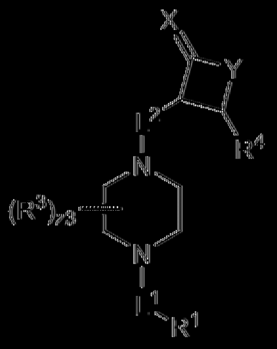
(IV-7b)。R^1、L^1、R^3、z3及R^4係依本文所述，包括在各實施例中。

【0296】 在各實施例中，化合物具有下式：



(IV-8)。環A、X、Y、R^1、L^1、L^2、R^3、z3、R^4、R^5及R^{10}係依本文所述，包括在各實施例中。

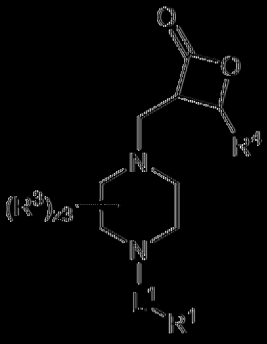
【0297】 在各實施例中，化合物具有下式：



(IV-8a)。X、Y、R^1、L^1、L^2、R^3、z3及R^4係依本文

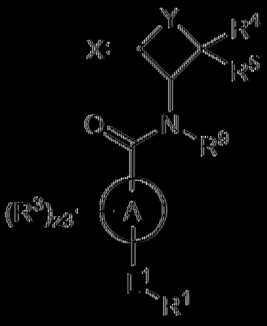
所述，包括在各實施例中。

【0298】 在各實施例中，化合物具有下式：



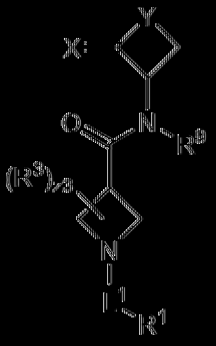
(IV-8b)。R^1、L^1、R^3、z3及R^4係依本文所述，包括在各實施例中。

【0299】 在各實施例中，化合物具有下式：

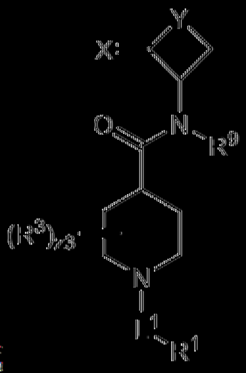


(IV-9)。環A、X、Y、R^1、L^1、R^3、z3、R^4、R^5及R^9係依本文所述，包括在各實施例中。

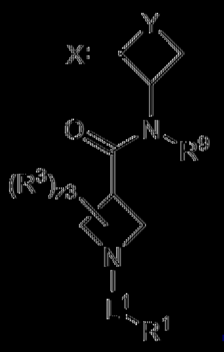
【0300】 在各實施例中，化合物具有下式：



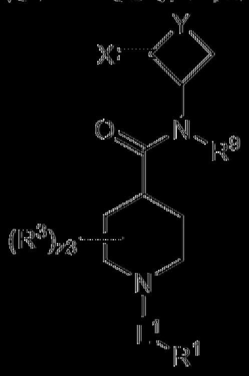
(IV-9a) 或



(IV-9b)。X、Y、R^1、L^1、R^3、z3及R^9係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下

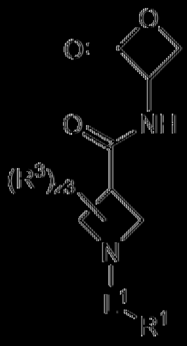
式：

(IV-9a)其中，X、Y、R^1、L^1、R^3、z3及R^9係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：

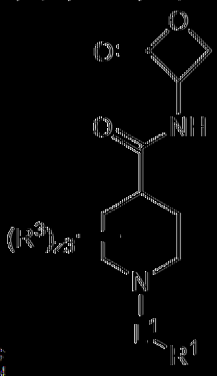


(IV-9b)其中，X、Y、R^1、L^1、R^3、z3及R^9係依本文所述，包括在各實施例中。

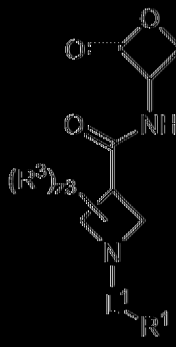
【0301】 在各實施例中，化合物具有下式：



(IV-9c) 或

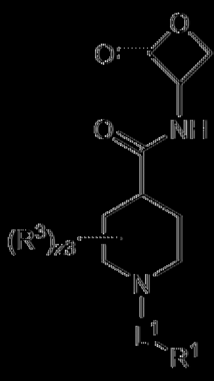


(IV-9d)。R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：



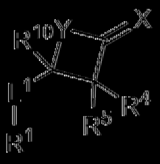
(IV-9c)其中，R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例

中。在各實施例中，化合物具有下式：



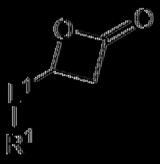
(IV-9d)其中，R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0302】 在各實施例中，化合物具有下式：



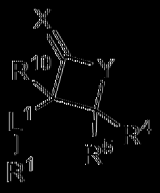
(IV-10)。X、Y、R^1、L^1、R^4、R^5及R^{10}係依本文所述，包括在各實施例中。

【0303】 在各實施例中，化合物具有下式：



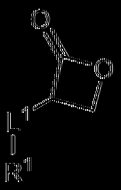
(IV-10a)。R^1及L^1係依本文所述，包括在各實施例中。

【0304】 在各實施例中，化合物具有下式：



(IV-11)。X、Y、R^1、L^1、R^4、R^5及R^{10}係依本文所述，包括在各實施例中。

【0305】 在各實施例中，化合物具有下式：



(IV-11a)。R^1及L^1係依本文所述，包括在各實施例中。

【0306】 在各實施例中，經取代之R^2（例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經

取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^2經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^2經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^2經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^2經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0307】 在各實施例中，R^2為氫、$-CF_3$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

【0308】 在各實施例中，R^2為氫或未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^2為氫。在各實施例中，R^2為未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^2為未經取代之甲基。在各實施例中，R^2為未經取代之乙基。在各實施例中，R^2為未經取代之丙基。在各實施例中，R^2為未經取代之正丙基。在各實施例中，R^2為未經取代之異丙基。在各實施例中，R^2為未經取代之丁基。在各實施例中，R^2為未經取代之正丁基。在各實施例中，R^2為未經取代之異丁基。在各實施例中，R^2為未經取代之三級丁基。

【0309】 在各實施例中，經取代之R^3 (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^3經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^3經取代時，其經至少一個取代基取代。在

各實施例中，當R^3經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^3經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0310】 在各實施例中，當兩個R^3取代基連接時所形成之經取代之環(例如經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若當兩個R^3取代基連接時所形成之經取代之環經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，在當兩個R^3取代基連接時所形成之經取代之環經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，在當兩個R^3取代基連接時所形成之經取代之環經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，在當兩個R^3取代基連接時所形成之經取代之環經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0311】 在各實施例中，R^3獨立地為鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或

苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)；兩個R^3取代基可視情況連接形成經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0312】 在各實施例中，R^3獨立地為側氧基。在各實施例中，R^3獨立地為鹵素。在各實施例中，R^3獨立地為-F。在各實施例中，R^3獨立地為-Cl。在各實施例中，R^3獨立地為-Br。在各實施例中，R^3獨立地為-I。在各實施例中，R^3獨立地為$-CCl_3$。在各實施例中，R^3獨立地為$-CBr_3$。在各實施例中，R^3獨立地為$-CF_3$。在各實施例中，R^3獨立地為$-CI_3$。在各實施例中，R^3獨立地為$-CH_2Cl$。在各實施例中，R^3獨立地為$-CH_2Br$。在各實施例中，R^3獨立地為$-CH_2F$。在各實施例中，R^3獨立地為$-CH_2I$。在各實施例中，R^3獨立地為$-CHCl_2$。在各實施例中，R^3獨立地為$-CHBr_2$。在各實施例中，R^3獨立地為$-CHF_2$。在各實施例中，R^3獨立地為$-CHI_2$。在各實施例中，R^3獨立地為-CN。在各實施例中，R^3獨立地為-OH。在各實施例中，R^3獨立地為$-NH_2$。在各實施例中，R^3獨立地為-COOH。在各實施例中，R^3獨立地為$-CONH_2$。在各實施例中，R^3獨立地為$-NO_2$。在各實施例中，R^3獨立地為-SH。在各實施例中，R^3獨立地為$-SO_3H$。在各實施例中，R^3獨立地為$-OSO_3H$。在各實施例中，R^3獨立地為$-SO_2NH_2$。在各實施例中，R^3獨立地為$-NHNH_2$。在各實施例中，R^3獨立地為$-ONH_2$。在各實施例中，R^3獨立地為$-NHC(O)NHNH_2$。在各實施例中，R^3獨立地為$-NHC(O)NH_2$。在各實施例中，R^3獨立地為$-NHSO_2H$。在各實施例中，R^3獨立地為-NHC(O)H。在各實施例中，R^3獨立地為-NHC(O)OH。在各實

施例中，R^3獨立地為-NHOH。在各實施例中，R^3獨立地為-$OCCl_3$。在各實施例中，R^3獨立地為-$OCBr_3$。在各實施例中，R^3獨立地為-OCF_3。在各實施例中，R^3獨立地為-OCI_3。在各實施例中，R^3獨立地為-OCH_2Cl。在各實施例中，R^3獨立地為-OCH_2Br。在各實施例中，R^3獨立地為-OCH_2F。在各實施例中，R^3獨立地為-OCH_2I。在各實施例中，R^3獨立地為-$OCHCl_2$。在各實施例中，R^3獨立地為-$OCHBr_2$。在各實施例中，R^3獨立地為-$OCHF_2$。在各實施例中，R^3獨立地為-$OCHI_2$。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之甲基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之乙基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之丙基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之正丙基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之異丙基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之丁基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之正丁基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之異丁基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之三級丁基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之2至4員雜烷基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之甲氧基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之乙氧基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之丙氧基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之正丙氧基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之異丙氧基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之丁氧基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之正丁氧基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之異丁氧基。在各實施例中，R^3獨立地為未經取代之三級丁氧基。

【0313】 在各實施例中，兩個R^3取代基連接形成經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環烷基。在各實施例中，兩個R^3取代基

連接形成經取代或未經取代之C_3-C_8環烷基。在各實施例中，兩個R^3取代基連接形成經取代或未經取代之3至8員雜環烷基。

【0314】 在各實施例中，z3為0。在各實施例中，z3為1。在各實施例中，z3為2。在各實施例中，z3為3。在各實施例中，z3為4。在各實施例中，z3為5。在各實施例中，z3為6。在各實施例中，z3為7。在各實施例中，z3為8。在各實施例中，z3為9。在各實施例中，z3為10。

【0315】 在各實施例中，經取代之R^4 (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^4經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^4經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^4經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^4經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0316】 在各實施例中，R^4為氫。在各實施例中，R^4為鹵素。在各實施例中，R^4為-F。在各實施例中，R^4為-Cl。在各實施例中，R^4為-Br。在各實施例中，R^4為-I。在各實施例中，R^4為$-CCl_3$。在各實施例中，R^4為$-CBr_3$。在各實施例中，R^4為$-CF_3$。在各實施例中，R^4為$-CI_3$。在各實施例中，R^4為$-CH_2Cl$。在各實施例中，R^4為$-CH_2Br$。在各實施例中，R^4為$-CH_2F$。在各實施例中，R^4為$-CH_2I$。在各實施例中，R^4為$-CHCl_2$。在各實施例中，R^4為$-CHBr_2$。在各實施例中，R^4為$-CHF_2$。在各實施例中，R^4為$-CHI_2$。在各實施例中，R^4為-CN。在各實施例中，R^4為-OH。在各實施例中，R^4為$-NH_2$。在各實施例中，R^4為-COOH。在各實施例中，R^4

為-$CONH_2$。在各實施例中，R^4為-NO_2。在各實施例中，R^4為-SH。在各實施例中，R^4為-SO_3H。在各實施例中，R^4為-OSO_3H。在各實施例中，R^4為-SO_2NH_2。在各實施例中，R^4為-$NHNH_2$。在各實施例中，R^4為-ONH_2。在各實施例中，R^4為-$NHC(O)NHNH_2$。在各實施例中，R^4為-$NHC(O)NH_2$。在各實施例中，R^4為-$NHSO_2H$。在各實施例中，R^4為-NHC(O)H。在各實施例中，R^4為-NHC(O)OH。在各實施例中，R^4為-NHOH。在各實施例中，R^4為-$OCCl_3$。在各實施例中，R^4為-$OCBr_3$。在各實施例中，R^4為-OCF_3。在各實施例中，R^4為-OCI_3。在各實施例中，R^4為-OCH_2Cl。在各實施例中，R^4為-OCH_2Br。在各實施例中，R^4為-OCH_2F。在各實施例中，R^4為-OCH_2I。在各實施例中，R^4為-$OCHCl_2$。在各實施例中，R^4為-$OCHBr_2$。在各實施例中，R^4為-$OCHF_2$。在各實施例中，R^4為-$OCHI_2$。在各實施例中，R^4為未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^4為未經取代之甲基。在各實施例中，R^4為未經取代之乙基。在各實施例中，R^4為未經取代之丙基。在各實施例中，R^4為未經取代之正丙基。在各實施例中，R^4為未經取代之異丙基。在各實施例中，R^4為未經取代之丁基。在各實施例中，R^4為未經取代之正丁基。在各實施例中，R^4為未經取代之異丁基。在各實施例中，R^4為未經取代之三級丁基。在各實施例中，R^4為未經取代之2至4員雜烷基。在各實施例中，R^4為未經取代之甲氧基。在各實施例中，R^4為未經取代之乙氧基。在各實施例中，R^4為未經取代之丙氧基。在各實施例中，R^4為未經取代之正丙氧基。在各實施例中，R^4為未經取代之異丙氧基。在各實施例中，R^4為未經取代之丁氧基。在各實施例中，R^4為未經取代之正丁氧基。在各實施例中，R^4為未經取代之異丁氧基。在各實施例中，R^4為未經取代之三級丁氧基。

【0317】 在各實施例中，經取代之R^5 (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^5經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^5經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^5經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^5經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0318】 在各實施例中，R^5為氫。在各實施例中，R^5為鹵素。在各實施例中，R^5為-F。在各實施例中，R^5為-Cl。在各實施例中，R^5為-Br。在各實施例中，R^5為-I。在各實施例中，R^5為$-CCl_3$。在各實施例中，R^5為$-CBr_3$。在各實施例中，R^5為$-CF_3$。在各實施例中，R^5為$-CI_3$。在各實施例中，R^5為$-CH_2Cl$。在各實施例中，R^5為$-CH_2Br$。在各實施例中，R^5為$-CH_2F$。在各實施例中，R^5為$-CH_2I$。在各實施例中，R^5為$-CHCl_2$。在各實施例中，R^5為$-CHBr_2$。在各實施例中，R^5為$-CHF_2$。在各實施例中，R^5為$-CHI_2$。在各實施例中，R^5為-CN。在各實施例中，R^5為-OH。在各實施例中，R^5為$-NH_2$。在各實施例中，R^5為-COOH。在各實施例中，R^5為$-CONH_2$。在各實施例中，R^5為$-NO_2$。在各實施例中，R^5為-SH。在各實施例中，R^5為$-SO_3H$。在各實施例中，R^5為$-OSO_3H$。在各實施例中，R^5為$-SO_2NH_2$。在各實施例中，R^5為$-NHNH_2$。在各實施例中，R^5為$-ONH_2$。在各實施例中，R^5為$-NHC(O)NHNH_2$。在各實施例中，R^5為$-NHC(O)NH_2$。在各實施例中，R^5為$-NHSO_2H$。在各實施例中，R^5為-NHC(O)H。在各實施例中，R^5為-NHC(O)OH。在各實施例中，R^5為-

NHOH。在各實施例中，R^5為$-OCCl_3$。在各實施例中，R^5為$-OCBr_3$。在各實施例中，R^5為$-OCF_3$。在各實施例中，R^5為$-OCI_3$。在各實施例中，R^5為$-OCH_2Cl$。在各實施例中，R^5為$-OCH_2Br$。在各實施例中，R^5為$-OCH_2F$。在各實施例中，R^5為$-OCH_2I$。在各實施例中，R^5為$-OCHCl_2$。在各實施例中，R^5為$-OCHBr_2$。在各實施例中，R^5為$-OCHF_2$。在各實施例中，R^5為$-OCHI_2$。在各實施例中，R^5為未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^5為未經取代之甲基。在各實施例中，R^5為未經取代之乙基。在各實施例中，R^5為未經取代之丙基。在各實施例中，R^5為未經取代之正丙基。在各實施例中，R^5為未經取代之異丙基。在各實施例中，R^5為未經取代之丁基。在各實施例中，R^5為未經取代之正丁基。在各實施例中，R^5為未經取代之異丁基。在各實施例中，R^5為未經取代之三級丁基。在各實施例中，R^5為未經取代之2至4員雜烷基。在各實施例中，R^5為未經取代之甲氧基。在各實施例中，R^5為未經取代之乙氧基。在各實施例中，R^5為未經取代之丙氧基。在各實施例中，R^5為未經取代之正丙氧基。在各實施例中，R^5為未經取代之異丙氧基。在各實施例中，R^5為未經取代之丁氧基。在各實施例中，R^5為未經取代之正丁氧基。在各實施例中，R^5為未經取代之異丁氧基。在各實施例中，R^5為未經取代之三級丁氧基。

【0319】 在各實施例中，R^4為氫且R^5不為氫。在各實施例中，R^5為氫，且R^4不為氫。

【0320】 在各實施例中，R^5為氫且R^4為經取代或未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^5為氫且R^4為未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^5為氫且R^4為經取代或未經取代之甲基或經取代或未經取代之異丙基。在各實施例中，R^4為氫且R^5為未經取代之甲基。在各實施例中，R^5

為氫，且R^4為未經取代之甲基。在各實施例中，R^4為氫且R^5為未經取代之異丙基。在各實施例中，R^5為氫，且R^4為未經取代之異丙基。在各實施例中，R^4及R^5獨立地為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基。在各實施例中，R^4及R^5獨立地為未經取代之C_1-C_3烷基。在各實施例中，R^4及R^5為未經取代之甲基。

【0321】 在各實施例中，經取代之R^9 (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^9經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^9經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^9經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^9經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0322】 在各實施例中，R^9為氫、$-CF_3$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

【0323】 在各實施例中，R^9為氫或未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^9為氫。在各實施例中，R^9為未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^9為未經取代之甲基。在各實施例中，R^9為未經取代之乙基。在各實施例中，R^9為未經取代之丙基。在各實施例中，R^9為未經取代之正丙基。在各實施例中，R^9為未經取代之異丙基。在各實施例中，R^9為未經取代之丁基。在各實施例中，R^9為未經取代之正丁基。在各實施例中，R^9為

未經取代之異丁基。在各實施例中，R^9為未經取代之三級丁基。

【0324】 在各實施例中，經取代之R^{10} (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^{10}經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^{10}經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^{10}經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^{10}經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0325】 在各實施例中，R^{10}為氫。在各實施例中，R^{10}為鹵素。在各實施例中，R^{10}為-F。在各實施例中，R^{10}為-Cl。在各實施例中，R^{10}為-Br。在各實施例中，R^{10}為-I。在各實施例中，R^{10}為$-CCl_3$。在各實施例中，R^{10}為$-CBr_3$。在各實施例中，R^{10}為$-CF_3$。在各實施例中，R^{10}為$-CI_3$。在各實施例中，R^{10}為$-CH_2Cl$。在各實施例中，R^{10}為$-CH_2Br$。在各實施例中，R^{10}為$-CH_2F$。在各實施例中，R^{10}為$-CH_2I$。在各實施例中，R^{10}為$-CHCl_2$。在各實施例中，R^{10}為$-CHBr_2$。在各實施例中，R^{10}為$-CHF_2$。在各實施例中，R^{10}為$-CHI_2$。在各實施例中，R^{10}為-CN。在各實施例中，R^{10}為-OH。在各實施例中，R^{10}為$-NH_2$。在各實施例中，R^{10}為-COOH。在各實施例中，R^{10}為$-CONH_2$。在各實施例中，R^{10}為$-NO_2$。在各實施例中，R^{10}為-SH。在各實施例中，R^{10}為$-SO_3H$。在各實施例中，R^{10}為$-OSO_3H$。在各實施例中，R^{10}為$-SO_2NH_2$。在各實施例中，R^{10}為$-NHNH_2$。在各實施例中，R^{10}為$-ONH_2$。在各實施例中，R^{10}為$-NHC(O)NHNH_2$。在各實施例中，R^{10}為$-NHC(O)NH_2$。在各實施例中，

R^{10}為-$NHSO_2H$。在各實施例中，R^{10}為-NHC(O)H。在各實施例中，R^{10}為-NHC(O)OH。在各實施例中，R^{10}為-NHOH。在各實施例中，R^{10}為-$OCCl_3$。在各實施例中，R^{10}為-$OCBr_3$。在各實施例中，R^{10}為-OCF_3。在各實施例中，R^{10}為-OCI_3。在各實施例中，R^{10}為-OCH_2Cl。在各實施例中，R^{10}為-OCH_2Br。在各實施例中，R^{10}為-OCH_2F。在各實施例中，R^{10}為-OCH_2I。在各實施例中，R^{10}為-$OCHCl_2$。在各實施例中，R^{10}為-$OCHBr_2$。在各實施例中，R^{10}為-$OCHF_2$。在各實施例中，R^{10}為-$OCHI_2$。在各實施例中，R^{10}為未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之甲基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之乙基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之丙基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之正丙基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之異丙基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之丁基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之正丁基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之異丁基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之三級丁基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之2至4員雜烷基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之甲氧基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之乙氧基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之丙氧基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之正丙氧基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之異丙氧基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之丁氧基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之正丁氧基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之異丁氧基。在各實施例中，R^{10}為未經取代之三級丁氧基。

【0326】 在各實施例中，L^2為未經取代之亞甲基。在各實施例中，L^2為未經取代之伸乙基。在各實施例中，L^2為未經取代之伸丙基。在各實施例中，L^2為未經取代之伸正丙基。在各實施例中，L^2為未經取代之伸異丙基。在各實施例中，L^2為未經取代之伸丁基。在各實施例中，L^2為未經

取代之伸正丁基。在各實施例中，L^2為未經取代之伸異丁基。在各實施例中，L^2為未經取代之伸三級丁基。

【0327】 在各實施例中，L^1為$-L^{101}-L^{102}-L^{103}-$。

【0328】 L^{101}直接連接於E^1或E^2。

【0329】 L^{101}為鍵、$-C(O)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-O-$、$-S-$、$-NR^{101}-$、$-C(O)NR^{101}-$、$-NR^{101}C(O)-$、$-NR^{101}C(O)O-$、$-OC(O)NR^{101}-$、$-NR^{101}C(O)NR^{101}-$、$-NR^{101}C(NH)NR^{101}-$、$-S(O)_2-$、$-NR^{101}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{101}-$、經取代或未經取代之伸烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之伸雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之伸環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之伸雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之伸芳基(例如C_6-C_{10}或伸苯基)或經取代或未經取代之伸雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0330】 L^{102}為鍵、$-C(O)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-O-$、$-S-$、$-NR^{102}-$、$-C(O)NR^{102}-$、$-NR^{102}C(O)-$、$-NR^{102}C(O)O-$、$-OC(O)NR^{102}-$、$-NR^{102}C(O)NR^{102}-$、$-NR^{102}C(NH)NR^{102}-$、$-S(O)_2-$、$-NR^{102}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{102}-$、經取代或未經取代之伸烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之伸雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之伸環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之伸雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之伸芳基(例如C_6-C_{10}或伸苯基)或經取代或未經取代之伸雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0331】 L^{103}為鍵、$-C(O)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-O-$、$-S-$、-

NR^{103}-、-C(O)NR^{103}-、-NR^{103}C(O)-、-NR^{103}C(O)O-、-OC(O)NR^{103}-、-NR^{103}C(O)NR^{103}-、-NR^{103}C(NH)NR^{103}-、-$S(O)_2$-、-$NR^{103}S(O)_2$-、-$S(O)_2NR^{103}$-、經取代或未經取代之伸烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之伸雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之伸環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之伸雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之伸芳基(例如C_6-C_{10}或伸苯基)或經取代或未經取代之伸雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

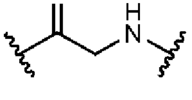
【0332】 各R^{101}、R^{102}及R^{103}獨立地為氫、鹵素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCF_3、-OCI_3、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2F、-OCH_2I、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHF_2$、-$OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0333】 在各實施例中，經取代之L^{101} (例如經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低

級取代基取代；其中若經取代之L^{101}經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當L^{101}經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當L^{101}經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當L^{101}經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0334】 在各實施例中，L^{101}為鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)O-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、$-S(O)_2-$、$-NHS(O)_2-$、$-S(O)_2NH-$、經取代或未經取代之伸烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之伸雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之伸環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之伸雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之伸芳基(例如C_6-C_{10}或伸苯基)或經取代或未經取代之伸雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0335】 在各實施例中，L^{101}為鍵。在各實施例中，L^{101}為-C(O)-。在各實施例中，L^{101}為-C(O)O-。在各實施例中，L^{101}為-OC(O)-。在各實施例中，L^{101}為-O-。在各實施例中，L^{101}為-S-。在各實施例中，L^{101}為$-NR^{101}-$。在各實施例中，L^{101}為-NH-。在各實施例中，L^{101}為$-C(O)NR^{101}-$。在各實施例中，L^{101}為-C(O)NH-。在各實施例中，L^{101}為$-NR^{101}C(O)-$。在各實施例中，L^{101}為-NHC(O)-。在各實施例中，L^{101}為$-NR^{101}C(O)O-$。在各實施例中，L^{101}為-NHC(O)O-。在各實施例中，L^{101}為$-OC(O)NR^{101}-$。在各實施例中，L^{101}為-OC(O)NH-。在各實施例中，

L^{101}為-$NR^{101}C(O)NR^{101}$-。在各實施例中，L^{101}為-NHC(O)NH-。在各實施例中，L^{101}為-$NR^{101}C(NH)NR^{101}$-。在各實施例中，L^{101}為-NHC(NH)NH-。在各實施例中，L^{101}為-$S(O)_2$-。在各實施例中，L^{101}為-$NR^{101}S(O)_2$-。在各實施例中，L^{101}為-$NHS(O)_2$-。在各實施例中，L^{101}為-$S(O)_2NR^{101}$-。在各實施例中，L^{101}為-$S(O)_2NH$-。在各實施例中，L^{101}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之C_1-C_6伸烷基。在各實施例中，L^{101}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之亞甲基。在各實施例中，L^{101}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸乙基。在各實施例中，L^{101}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸丙基。在各實施例中，L^{101}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸正丙基。在各實施例中，L^{101}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸異丙基。在各實施例中，L^{101}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸丁基。在各實施例中，L^{101}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸正丁基。在各實施例中，L^{101}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸異丁基。在各實施例中，L^{101}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸三級丁基。在各實施例中，L^{101}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸戊基。在各實施例中，L^{101}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸己基。在各實施例中，L^{101}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之2至6員伸雜烷基。在各實施例中，L^{101}為。

【0336】 在各實施例中，經取代之R^{101} (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取

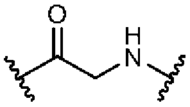
代；其中若經取代之R^{101}經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^{101}經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^{101}經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^{101}經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0337】 在各實施例中，R^{101}獨立地為氫或未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^{101}獨立地為氫。在各實施例中，R^{101}獨立地為未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^{101}獨立地為未經取代之甲基。在各實施例中，R^{101}獨立地為未經取代之乙基。在各實施例中，R^{101}獨立地為未經取代之丙基。在各實施例中，R^{101}獨立地為未經取代之正丙基。在各實施例中，R^{101}獨立地為未經取代之異丙基。在各實施例中，R^{101}獨立地為未經取代之丁基。在各實施例中，R^{101}獨立地為未經取代之正丁基。在各實施例中，R^{101}獨立地為未經取代之異丁基。在各實施例中，R^{101}獨立地為未經取代之三級丁基。

【0338】 在各實施例中，經取代之L^{102} (例如經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之L^{102}經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當L^{102}經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當L^{102}經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當L^{102}經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0339】 在各實施例中，L^{102}為鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)O-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-S(O)$_2$-、-NHS(O)$_2$-、-S(O)$_2$NH-、經取代或未經取代之伸烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之伸雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之伸環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之伸雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之伸芳基(例如C_6-C_{10}或伸苯基)或經取代或未經取代之伸雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0340】 在各實施例中，L^{102}為鍵。在各實施例中，L^{102}為-C(O)-。在各實施例中，L^{102}為-C(O)O-。在各實施例中，L^{102}為-OC(O)-。在各實施例中，L^{102}為-O-。在各實施例中，L^{102}為-S-。在各實施例中，L^{102}為-NR^{102}-。在各實施例中，L^{102}為-NH-。在各實施例中，L^{102}為-C(O)NR^{102}-。在各實施例中，L^{102}為-C(O)NH-。在各實施例中，L^{102}為-NR^{102}C(O)-。在各實施例中，L^{102}為-NHC(O)-。在各實施例中，L^{102}為-NR^{102}C(O)O-。在各實施例中，L^{102}為-NHC(O)O-。在各實施例中，L^{102}為-OC(O)NR^{102}-。在各實施例中，L^{102}為-OC(O)NH-。在各實施例中，L^{102}為-NR^{102}C(O)NR^{102}-。在各實施例中，L^{102}為-NHC(O)NH-。在各實施例中，L^{102}為-NR^{102}C(NH)NR^{102}-。在各實施例中，L^{102}為-NHC(NH)NH-。在各實施例中，L^{102}為-S(O)$_2$-。在各實施例中，L^{102}為-NR^{102}S(O)$_2$-。在各實施例中，L^{102}為-NHS(O)$_2$-。在各實施例中，L^{102}為-S(O)$_2$NR^{102}-。在各實施例中，L^{102}為-S(O)$_2$NH-。在各實施例中，L^{102}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之C_1-C_6伸烷基。在各實施例

中，L^{102}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之亞甲基。在各實施例中，L^{102}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸乙基。在各實施例中，L^{102}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸丙基。在各實施例中，L^{102}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸正丙基。在各實施例中，L^{102}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸異丙基。在各實施例中，L^{102}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸丁基。在各實施例中，L^{102}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸正丁基。在各實施例中，L^{102}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸異丁基。在各實施例中，L^{102}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸三級丁基。在各實施例中，L^{102}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸戊基。在各實施例中，L^{102}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸己基。在各實施例中，L^{102}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之2至6員伸雜烷基。在各實施例中，L^{102}為  。

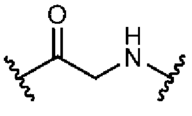
【0341】 在各實施例中，經取代之R^{102} (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^{102}經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^{102}經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^{102}經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^{102}經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0342】 在各實施例中，R^{102}獨立地為氫或未經取代之C_1-C_4烷基。

在各實施例中，R^{102}獨立地為氫。在各實施例中，R^{102}獨立地為未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^{102}獨立地為未經取代之甲基。在各實施例中，R^{102}獨立地為未經取代之乙基。在各實施例中，R^{102}獨立地為未經取代之丙基。在各實施例中，R^{102}獨立地為未經取代之正丙基。在各實施例中，R^{102}獨立地為未經取代之異丙基。在各實施例中，R^{102}獨立地為未經取代之丁基。在各實施例中，R^{102}獨立地為未經取代之正丁基。在各實施例中，R^{102}獨立地為未經取代之異丁基。在各實施例中，R^{102}獨立地為未經取代之三級丁基。

【0343】 在各實施例中，經取代之L^{103} (例如經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之L^{103}經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當L^{103}經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當L^{103}經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當L^{103}經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

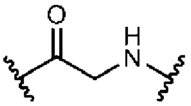
【0344】 在各實施例中，L^{103}為鍵。在各實施例中，L^{103}為-C(O)-。在各實施例中，L^{103}為-C(O)O-。在各實施例中，L^{103}為-OC(O)-。在各實施例中，L^{103}為-O-。在各實施例中，L^{103}為-S-。在各實施例中，L^{103}為-NR^{103}-。在各實施例中，L^{103}為-NH-。在各實施例中，L^{103}為-C(O)NR^{103}-。在各實施例中，L^{103}為-C(O)NH-。在各實施例中，L^{103}為-NR^{103}C(O)-。在各實施例中，L^{103}為-NHC(O)-。在各實施例中，L^{103}為-

$NR^{103}C(O)O$-。在各實施例中，L^{103}為-$NHC(O)O$-。在各實施例中，L^{103}為-$OC(O)NR^{103}$-。在各實施例中，L^{103}為-$OC(O)NH$-。在各實施例中，L^{103}為-$NR^{103}C(O)NR^{103}$-。在各實施例中，L^{103}為-$NHC(O)NH$-。在各實施例中，L^{103}為-$NR^{103}C(NH)NR^{103}$-。在各實施例中，L^{103}為-$NHC(NH)NH$-。在各實施例中，L^{103}為-$S(O)_2$-。在各實施例中，L^{103}為-$NR^{103}S(O)_2$-。在各實施例中，L^{103}為-$NHS(O)_2$-。在各實施例中，L^{103}為-$S(O)_2NR^{103}$-。在各實施例中，L^{103}為-$S(O)_2NH$-。在各實施例中，L^{103}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之C_1-C_6伸烷基。在各實施例中，L^{103}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之亞甲基。在各實施例中，L^{103}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸乙基。在各實施例中，L^{103}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸丙基。在各實施例中，L^{103}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸正丙基。在各實施例中，L^{103}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸異丙基。在各實施例中，L^{103}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸丁基。在各實施例中，L^{103}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸正丁基。在各實施例中，L^{103}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸異丁基。在各實施例中，L^{103}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸三級丁基。在各實施例中，L^{103}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸戊基。在各實施例中，L^{103}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸己基。在各實施例中，L^{103}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之2至6員伸雜烷基。在各實施例中，L^{103}為  。

【0345】 在各實施例中，經取代之R^{103} (例如經取代之烷基、經取代

之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^{103}經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^{103}經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^{103}經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^{103}經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0346】 在各實施例中，R^{103}獨立地為氫或未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^{103}獨立地為氫。在各實施例中，R^{103}獨立地為未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^{103}獨立地為未經取代之甲基。在各實施例中，R^{103}獨立地為未經取代之乙基。在各實施例中，R^{103}獨立地為未經取代之丙基。在各實施例中，R^{103}獨立地為未經取代之正丙基。在各實施例中，R^{103}獨立地為未經取代之異丙基。在各實施例中，R^{103}獨立地為未經取代之丁基。在各實施例中，R^{103}獨立地為未經取代之正丁基。在各實施例中，R^{103}獨立地為未經取代之異丁基。在各實施例中，R^{103}獨立地為未經取代之三級丁基。

【0347】 在各實施例中，L^1為鍵。在各實施例中，L^1為-C(O)-。在各實施例中，L^1為經取代之2至6員伸雜烷基。在各實施例中，L^1為。

【0348】 在各實施例中，化合物接觸K-Ras Switch II之殘基。在各實施例中，化合物接觸H-Ras Switch II之殘基。在各實施例中，化合物接觸N-Ras Switch II之殘基。在各實施例中，在化合物接觸K-Ras (例如K-Ras(G12S)、人類K-Ras(G12S))之情況下，R^1接觸V7、V9、G10、P34、 T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99或I100。在各實施例中，R^1接觸K-Ras（例如K-Ras(G12S)、人類K-Ras(G12S))之G60、E62或E63中之至少一者。在各實施例中，化合物不接觸接觸GTP的K-Ras（例如K-Ras(G12S)、人類K-Ras(G12S))之殘基。在各實施例中，化合物不接觸接觸GTP或GDP之鳥嘌呤的K-Ras（例如K-Ras(G12S)、人類K-Ras(G12S))之殘基。在各實施例中，化合物不接觸接觸GDP的K-Ras（例如K-Ras(G12S)、人類K-Ras(G12S))之殘基。在各實施例中，R^1接觸如下殘基，其接觸呈GTP結合形式之K-Ras（例如K-Ras(G12S)、人類K-Ras(G12S))的Switch II。在各實施例中，R^1接觸如下殘基，其接觸呈GDP結合形式之K-Ras（例如K-Ras(G12S)、人類K-Ras(G12S))的Switch II。

【0349】 在各實施例中，化合物接觸K-Ras Switch II之殘基。在各實施例中，化合物接觸H-Ras Switch II之殘基。在各實施例中，化合物接觸N-Ras Switch II之殘基。在各實施例中，在化合物接觸K-Ras（例如K-Ras(G12D)、人類K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)、人類K-Ras(G13D)、K-Ras(G12E)、人類K-Ras(G12E))之情況下，R^1接觸V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99或I100。在各實施例中，R^1接觸K-Ras（例如K-Ras(G12D)、人類K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)、人類K-Ras(G13D)、K-Ras(G12E)、人類K-Ras(G12E))之G60、E62或E63中之至少一者。在各實施例中，化合物不接觸接觸GTP的K-Ras(例如K-Ras(G12D)、人類K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)、人類K-Ras(G13D)、K-Ras(G12E)、人類K-Ras(G12E))之殘基。在各實施例中，化合物不接觸接觸GTP或GDP之鳥嘌呤的K-Ras

(例如K-Ras(G12D)、人類K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)、人類K-Ras(G13D)、K-Ras(G12E)、人類K-Ras(G12E))之殘基。在各實施例中，化合物不接觸接觸GDP的K-Ras (例如K-Ras(G12D)、人類K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)、人類K-Ras(G13D)、K-Ras(G12E)、人類K-Ras(G12E))之殘基。在各實施例中，R^1接觸如下殘基，其接觸呈GTP結合形式之K-Ras (例如K-Ras(G12D)、人類K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)、人類K-Ras(G13D)、K-Ras(G12E)、人類K-Ras(G12E))的Switch II。在各實施例中，R^1接觸如下殘基，其接觸呈GDP結合形式之K-Ras (例如K-Ras(G12D)、人類K-Ras(G12D)、K-Ras(G13D)、人類K-Ras(G13D)、K-Ras(G12E)、人類K-Ras(G12E))的Switch II。

【0350】 在各實施例中，R^1為$-L^{20}-R^{20}$。

【0351】 L^{20}為鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、$-NR^{200}-$、$-C(O)NR^{200}-$、$-NR^{200}C(O)-$、$-NR^{200}C(O)O-$、$-OC(O)NR^{200}-$、$-NR^{200}C(O)NR^{200}-$、$-NR^{200}C(NH)NR^{200}-$、$-S(O)_2-$、$-NR^{200}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{200}-$、經取代或未經取代之伸烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之伸雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之伸環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之伸雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之伸芳基(例如C_6-C_{10}或伸苯基)或經取代或未經取代之伸雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0352】 R^{200}獨立地為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、

$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0353】 R^{20}為氫、鹵素、$-CX^{20}_3$、$-CHX^{20}_2$、$-CH_2X^{20}$、$-OCX^{20}_3$、$-OCH_2X^{20}$、$-OCHX^{20}_2$、-CN、$-SO_{n20}R^{20D}$、$-SO_{v20}NR^{20A}R^{20B}$、$-NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$、$-ONR^{20A}R^{20B}$、$-NHC(O)NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$、$-NHC(O)NR^{20A}R^{20B}$、$-N(O)_{m20}$、$-NR^{20A}R^{20B}$、$-C(O)R^{20C}$、$-C(O)OR^{20C}$、$-C(O)NR^{20A}R^{20B}$、$-OR^{20D}$、$-SR^{20D}$、$-NR^{20A}SO_2R^{20D}$、$-NR^{20A}C(O)R^{20C}$、$-NR^{20A}C(O)OR^{20C}$、$-NR^{20A}OR^{20C}$、$-SF_5$、$-N_3$、經取代或未經取代之烷基(例如$C_1$-$C_8$、$C_1$-$C_6$、$C_1$-$C_4$或$C_1$-$C_2$)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0354】 R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}及R^{20D}獨立地為氫、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、

$-CH_2I$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)；鍵結於同一氮原子之R^{20A}及R^{20B}取代基可視情況連接形成經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0355】 X^{20}獨立地為-F、-Cl、-Br或-I。

【0356】 符號n20為0至4之整數。

【0357】 符號m20及v20獨立地為1或2。

【0358】 在各實施例中，經取代之L^{20} (例如經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之L^{20}經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當L^{20}經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當L^{20}經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當L^{20}經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0359】 在各實施例中，L^{20}為鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)O-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-S(O)$_2$-、-NHS(O)$_2$-、-S(O)$_2$NH-、經取代或未經取代之伸烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之伸雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之伸環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之伸雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之伸芳基(例如C_6-C_{10}或伸苯基)或經取代或未經取代之伸雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0360】 在各實施例中，L^{20}為鍵。在各實施例中，L^{20}為-C(O)-。在各實施例中，L^{20}為-C(O)O-。在各實施例中，L^{20}為-OC(O)-。在各實施例中，L^{20}為-O-。在各實施例中，L^{20}為-S-。在各實施例中，L^{20}為-NR^{200}-。在各實施例中，L^{20}為-NH-。在各實施例中，L^{20}為-C(O)NR^{200}-。在各實施例中，L^{20}為-C(O)NH-。在各實施例中，L^{20}為-NR^{200}C(O)-。在各實施例中，L^{20}為-NHC(O)-。在各實施例中，L^{20}為-NR^{200}C(O)O-。在各實施例中，L^{20}為-NHC(O)O-。在各實施例中，L^{20}為-OC(O)NR^{200}-。在各實施例中，L^{20}為-OC(O)NH-。在各實施例中，L^{20}為-NR^{200}C(O)NR^{200}-。在各實施例中，L^{20}為-NHC(O)NH-。在各實施例中，L^{20}為-NR^{200}C(NH)NR^{200}-。在各實施例中，L^{20}為-NHC(NH)NH-。在各實施例中，L^{20}為-S(O)$_2$-。在各實施例中，L^{20}為-NR^{200}S(O)$_2$-。在各實施例中，L^{20}為-NHS(O)$_2$-。在各實施例中，L^{20}為-S(O)$_2$NR^{200}-。在各實施例中，L^{20}為-S(O)$_2$NH-。在各實施例中，L^{20}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之C_1-C_6伸烷基。在各實施例中，L^{20}為經取代之(例如經側

氧基取代之)或未經取代之亞甲基。在各實施例中，L^{20}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸乙基。在各實施例中，L^{20}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸丙基。在各實施例中，L^{20}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸正丙基。在各實施例中，L^{20}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸異丙基。在各實施例中，L^{20}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸丁基。在各實施例中，L^{20}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸正丁基。在各實施例中，L^{20}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸異丁基。在各實施例中，L^{20}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸三級丁基。在各實施例中，L^{20}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸戊基。在各實施例中，L^{20}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之伸己基。在各實施例中，L^{20}為經取代之(例如經側氧基取代之)或未經取代之2至6員伸雜烷基。

【0361】 在各實施例中，經取代之R^{200} (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^{200}經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^{200}經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^{200}經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^{200}經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0362】 在各實施例中，R^{200}獨立地為氫或未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^{200}獨立地為氫。在各實施例中，R^{200}獨立地為未經取代

之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^{200}獨立地為未經取代之甲基。在各實施例中，R^{200}獨立地為未經取代之乙基。在各實施例中，R^{200}獨立地為未經取代之丙基。在各實施例中，R^{200}獨立地為未經取代之正丙基。在各實施例中，R^{200}獨立地為未經取代之異丙基。在各實施例中，R^{200}獨立地為未經取代之丁基。在各實施例中，R^{200}獨立地為未經取代之正丁基。在各實施例中，R^{200}獨立地為未經取代之異丁基。在各實施例中，R^{200}獨立地為未經取代之三級丁基。

【0363】 在各實施例中，經取代之R^{20} (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^{20}經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^{20}經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^{20}經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^{20}經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0364】 在各實施例中，經取代之R^{20A} (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^{20A}經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^{20A}經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^{20A}經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^{20A}經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0365】 在各實施例中，經取代之R^{20B} (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^{20B}經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^{20B}經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^{20B}經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^{20B}經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0366】 在各實施例中，當鍵結於同一氮原子之R^{20A}及R^{20B}取代基連接時所形成的經取代之環(例如經取代之雜環烷基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若當鍵結於同一氮原子之R^{20A}及R^{20B}取代基連接時所形成的經取代之環經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，在當鍵結於同一氮原子之R^{20A}及R^{20B}取代基連接時所形成的經取代之環經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，在當鍵結於同一氮原子之R^{20A}及R^{20B}取代基連接時所形成的經取代之環經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，在當鍵結於同一氮原子之R^{20A}及R^{20B}取代基連接時所形成的經取代之環經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0367】 在各實施例中，經取代之R^{20C} (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基

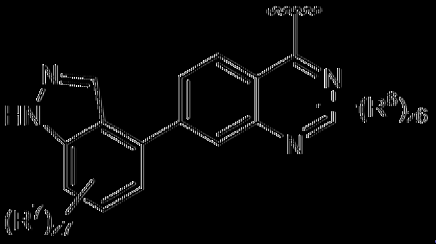
取代；其中若經取代之R^{20C}經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^{20C}經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^{20C}經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^{20C}經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0368】 在各實施例中，經取代之R^{20D} (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^{20D}經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^{20D}經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^{20D}經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^{20D}經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

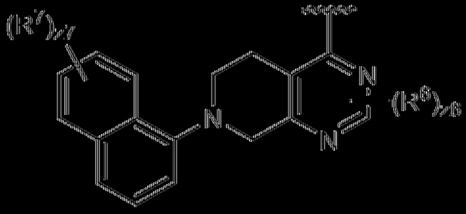
【0369】 在各實施例中，R^{20}為經取代之或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。在各實施例中，R^{20}為經取代之或未經取代之C_3-C_8環烷基、經取代或未經取代之3至8員雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{10}芳基或經取代或未經取代之5至10員雜芳基。在各實施例中，R^{20}為經取代之C_3-C_8環烷基。在各實施例中，R^{20}為經取代之3至8員雜環烷基。在各實施例中，R^{20}為經取代之C_6-C_{10}芳基。在各實施例中，R^{20}為經取代之苯基。在各實施例中，R^{20}為經取代之5至10員雜芳基。在各實施例中，R^{20}為經取代之嘧啶基。在各實施例中，R^{20}為經取代之四氫吡啶并嘧啶基。在各實施例中，R^{20}為經取代之吡啶并嘧啶基。在各實施例中，R^{20}為經取代之喹

唑啉基。在各實施例中，R^{20}為經取代之吡唑基。在各實施例中，R^{20}為經取代之哌啡基。

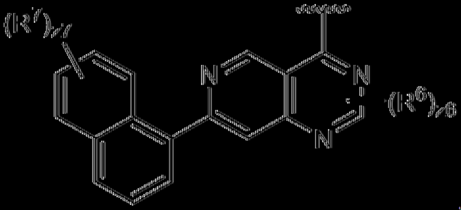
【0370】 在各實施例中，R^1為



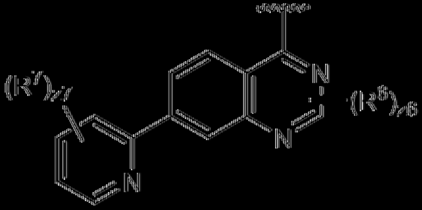
、



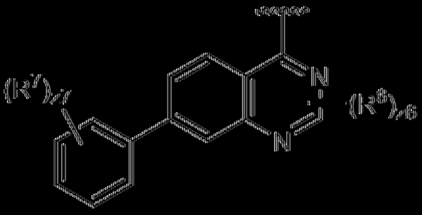
、



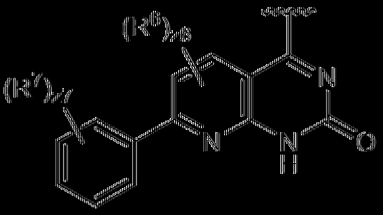
、



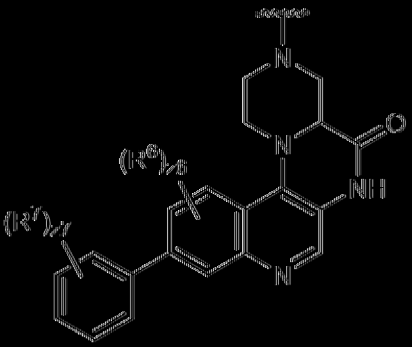
、



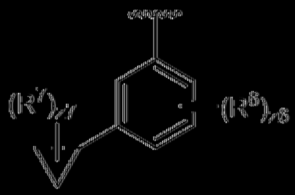
、



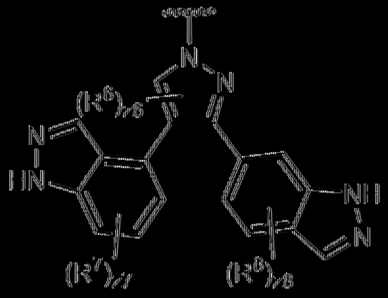
、



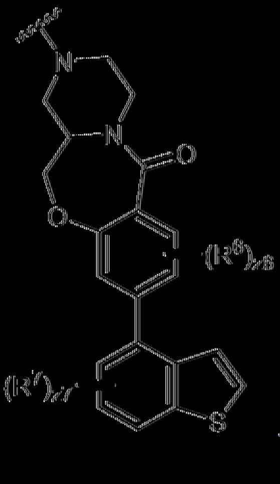
、



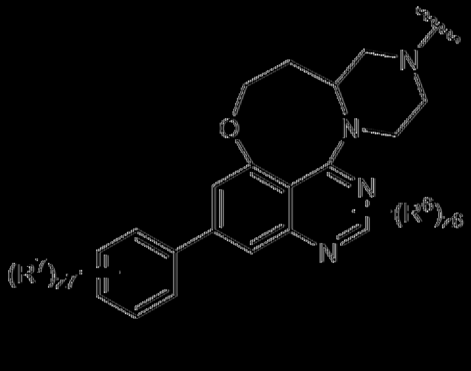
、



、

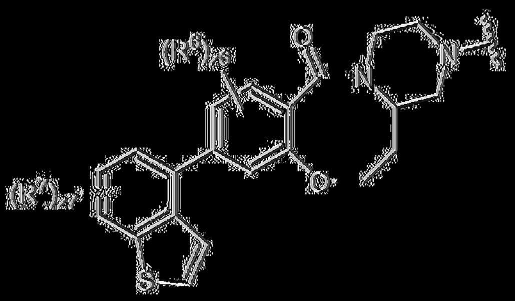


、

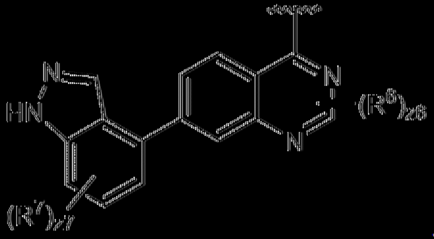


或

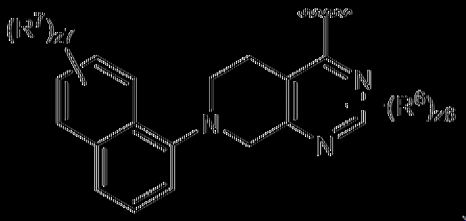
第 149 頁(發明說明書)



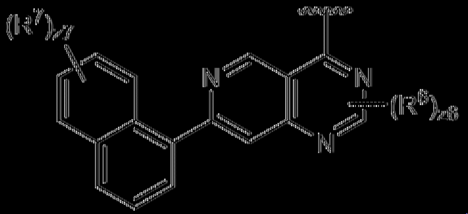
。在各實施例中，R^1為



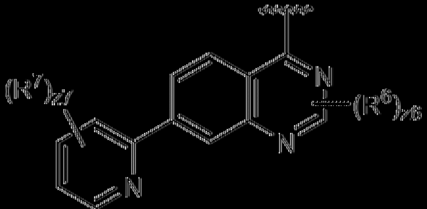
、



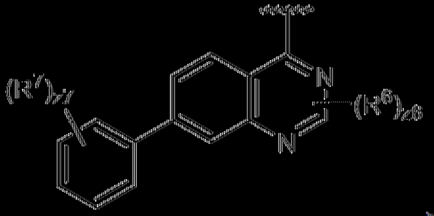
、



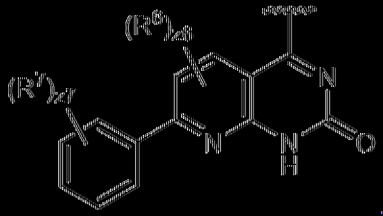
、



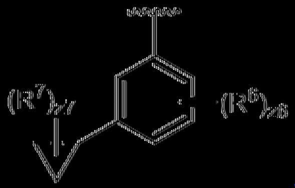
、



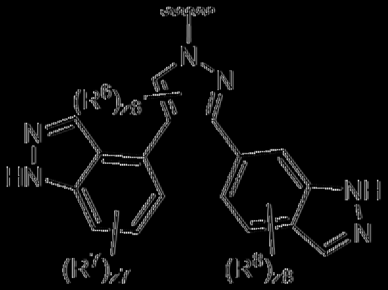
、



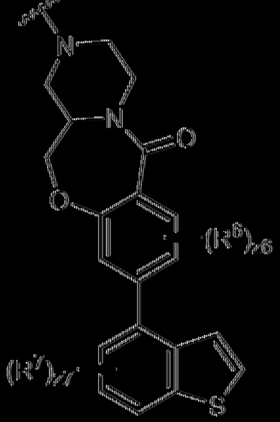
、



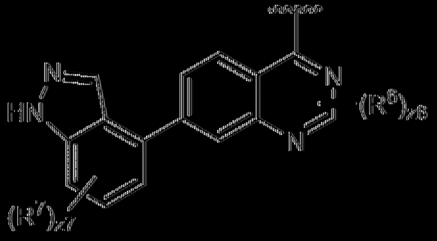
、



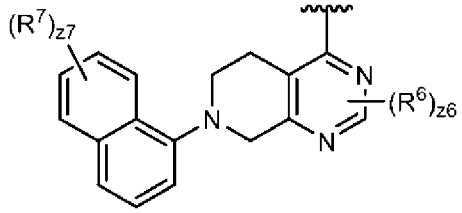
或



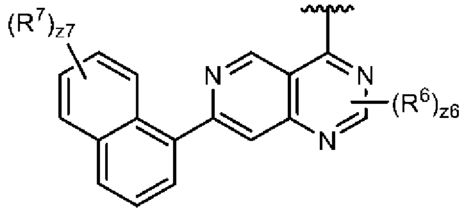
。在各實施例中，R^1為



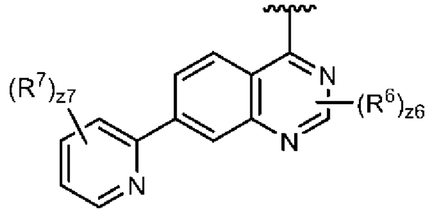
。在各實施例中，R^1為



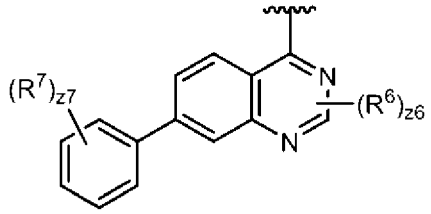
。在各實施例中，R^{1}為



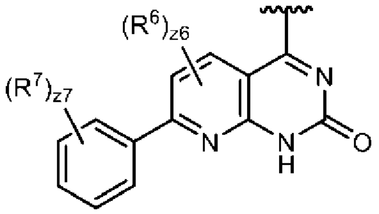
。在各實施例中，R^{1}為



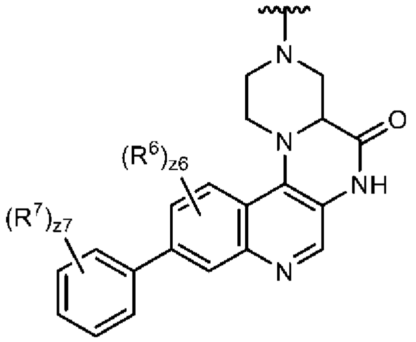
。在各實施例中，R^{1}為



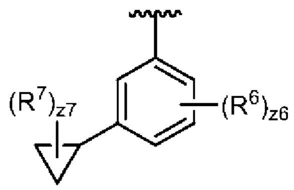
。在各實施例中，R^{1}為



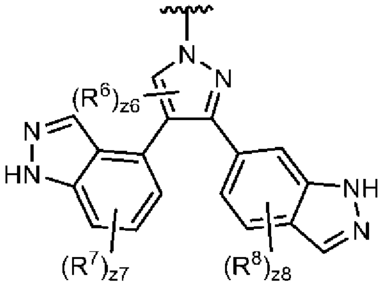
。在各實施例中，R^{1}為



。在各實施例中，R^{1}為

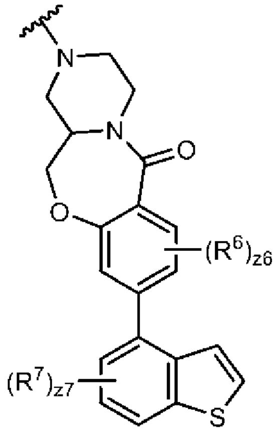


。在各實施例中，R^{1}為

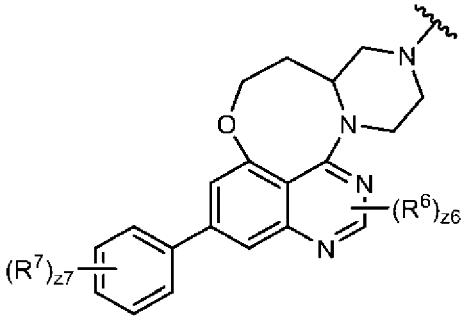


。在各實施

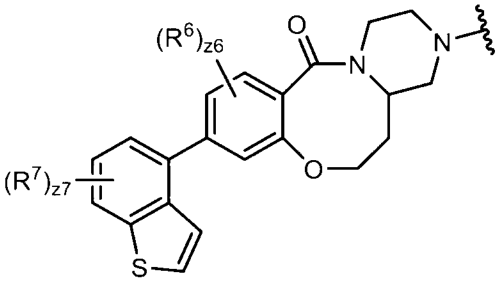
例中，R^1為



。在各實施例中，R^1為

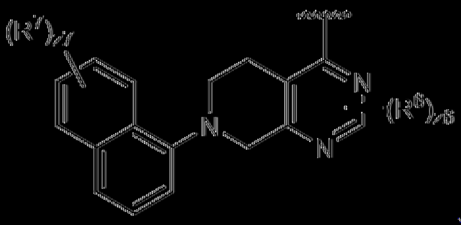
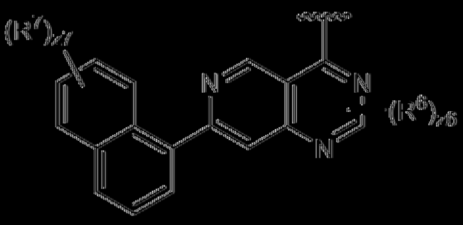


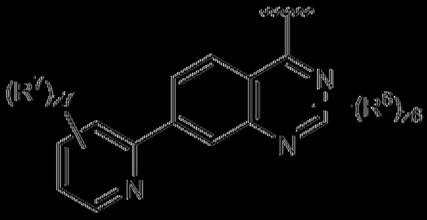
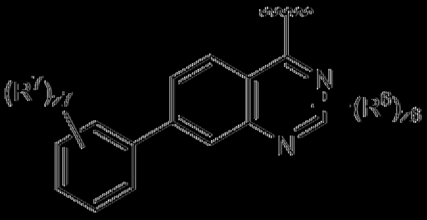
。在各實施例中，R^1為

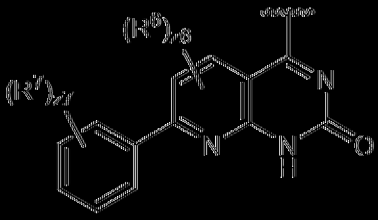
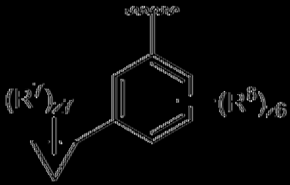
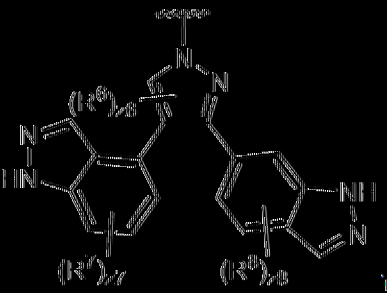


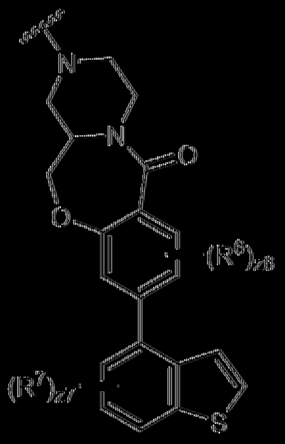
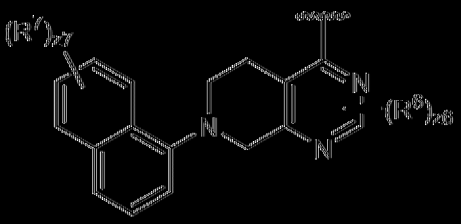
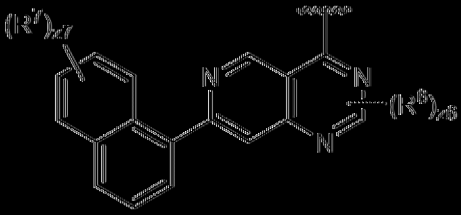
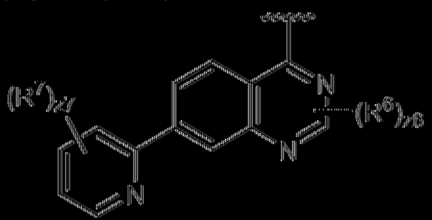
。

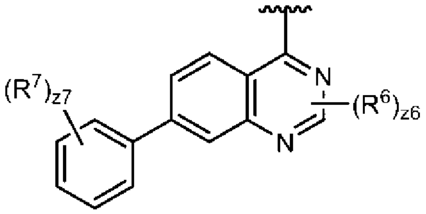
【0371】在各實施例中，R^1為

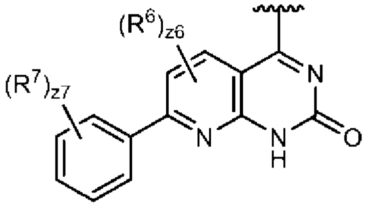

、

、

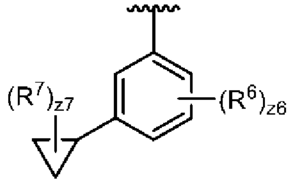

、

、

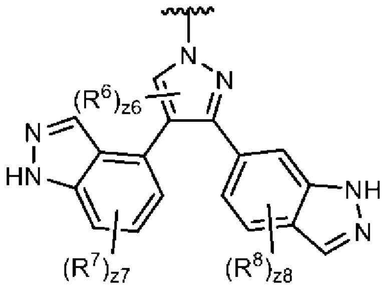

、

、

或

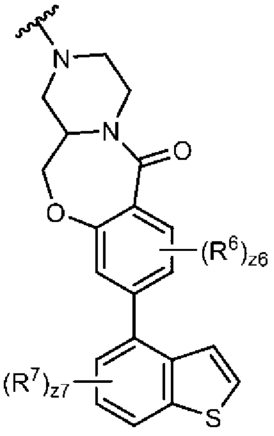

。在各實施例中，R^1為

。在各實施例中，R^1為

。在各實施例中，R^1為

。在各實施例中，R^1為



。在各實施例中，R^1為


。在各實施例中，R^1為


。在各實施例中，R^1為


。在各實施例中，R^1為


。

【0372】 R^6獨立地為側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0373】 R^7獨立地為側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0374】 R^8獨立地為鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代或未經取代之雜芳

基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0375】 符號z6為0至7之整數。

【0376】 符號z7為0至7之整數。

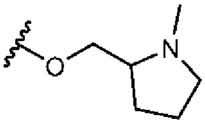
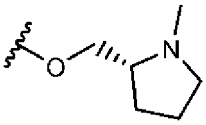
【0377】 符號z8為0至5之整數。

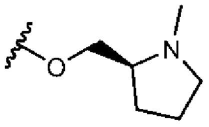
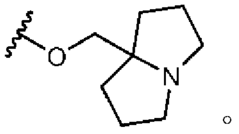
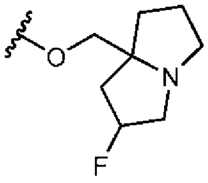
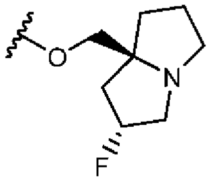
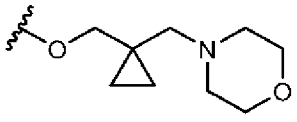
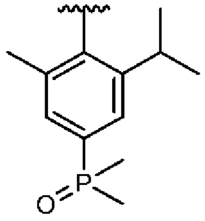
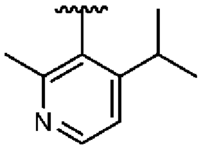
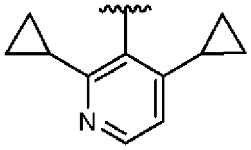
【0378】 在各實施例中，經取代之R^6 (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^6經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^6經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^6經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^6經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0379】 在各實施例中，R^6獨立地為鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或

苯基)或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。

【0380】 在各實施例中，R^6獨立地為側氧基。在各實施例中，R^6獨立地為鹵素。在各實施例中，R^6獨立地為-F。在各實施例中，R^6獨立地為-Cl。在各實施例中，R^6獨立地為-Br。在各實施例中，R^6獨立地為-I。在各實施例中，R^6獨立地為$-CCl_3$。在各實施例中，R^6獨立地為$-CBr_3$。在各實施例中，R^6獨立地為$-CF_3$。在各實施例中，R^6獨立地為$-CI_3$。在各實施例中，R^6獨立地為$-CH_2Cl$。在各實施例中，R^6獨立地為$-CH_2Br$。在各實施例中，R^6獨立地為$-CH_2F$。在各實施例中，R^6獨立地為$-CH_2I$。在各實施例中，R^6獨立地為$-CHCl_2$。在各實施例中，R^6獨立地為$-CHBr_2$。在各實施例中，R^6獨立地為$-CHF_2$。在各實施例中，R^6獨立地為$-CHI_2$。在各實施例中，R^6獨立地為-CN。在各實施例中，R^6獨立地為-OH。在各實施例中，R^6獨立地為$-NH_2$。在各實施例中，R^6獨立地為-COOH。在各實施例中，R^6獨立地為$-CONH_2$。在各實施例中，R^6獨立地為$-NO_2$。在各實施例中，R^6獨立地為-SH。在各實施例中，R^6獨立地為$-SO_3H$。在各實施例中，R^6獨立地為$-OSO_3H$。在各實施例中，R^6獨立地為$-SO_2NH_2$。在各實施例中，R^6獨立地為$-NHNH_2$。在各實施例中，R^6獨立地為$-ONH_2$。在各實施例中，R^6獨立地為$-NHC(O)NHNH_2$。在各實施例中，R^6獨立地為$-NHC(O)NH_2$。在各實施例中，R^6獨立地為$-NHSO_2H$。在各實施例中，R^6獨立地為-NHC(O)H。在各實施例中，R^6獨立地為-NHC(O)OH。在各實施例中，R^6獨立地為-NHOH。在各實施例中，R^6獨立地為$-OCCl_3$。在各實施例中，R^6獨立地為$-OCBr_3$。在各實施例中，R^6獨立地為$-OCF_3$。在各實施例中，R^6獨立地為$-OCI_3$。在各實施例中，R^6獨立地為$-OCH_2Cl$。在各實施例中，R^6獨立地為$-OCH_2Br$。在各實施例中，R^6獨立地為-

OCH_2F。在各實施例中，R^6獨立地為$-OCH_2I$。在各實施例中，R^6獨立地為$-OCHCl_2$。在各實施例中，R^6獨立地為$-OCHBr_2$。在各實施例中，R^6獨立地為$-OCHF_2$。在各實施例中，R^6獨立地為$-OCHI_2$。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之甲基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之乙基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之丙基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之正丙基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之異丙基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之丁基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之正丁基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之異丁基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之三級丁基。在各實施例中，R^6獨立地為經取代或未經取代之2至6員雜烷基。在各實施例中，R^6獨立地為經取代之2至6員雜烷基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之甲氧基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之乙氧基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之丙氧基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之正丙氧基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之異丙氧基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之丁氧基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之正丁氧基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之異丁氧基。在各實施例中，R^6獨立地為未經取代之三級丁氧基。在各實施例中，R^6獨立地為經取代或未經取代之苯基。在各實施例中，R^6獨立地為經取代或未經取代之5至6員雜芳基。在各實施例中，R^6獨立地為-O-烷基-(經取代或未經取代之雜環烷基)。在各實施例中，R^6獨立地為$-O-CH_2-$(經取代或未經取代之雜環烷基)。在各實施例中，R^6獨立地為。在各實施例中，R^6獨立地為。在各實施例中，

R^6獨立地為。在各實施例中，R^6獨立地為。在各實施例中，R^6獨立地為。在各實施例中，R^6獨立地為。在各實施例中，R^6獨立地為。在各實施例中，R^6獨立地為。在各實施例中，R^6獨立地為。在各實施例中，R^6獨立地為。

【0381】 在實施例中，R^6獨立地為鹵素、-OH、未經取代之C_1-C_4烷基、經取代之2至6員雜烷基，或經取代之5至6員雜芳基。在實施例中，R^6獨立地為-F、-Cl、-OH或未經取代之甲基。在實施例中，R^6獨立地為2至6員雜烷基，其經經取代之雜環烷基或未經取代之稠合雜環烷基取代。在實施例中，R^6獨立地為經取代之吡啶基。

【0382】 在實施例中，z6為0。在實施例中，z6為1。在實施例中，z6為2。在實施例中，z6為3。在各實施例中，z6為4。在實施例中，z6為5。在實施例中，z6為6。在實施例中，z6為7。

【0383】 在實施例中，經取代之R^7 (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代；其中若經取代之R^7經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取

代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在實施例中，當R^7經取代時，其經至少一個取代基取代。在實施例中，當R^7經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在實施例中，當R^7經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0384】在實施例中，R^7獨立地為鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員，或4至5員)、經取代或未經取代之環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代或未經取代之雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員，或5至6員)、經取代或未經取代之芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)，或經取代或未經取代之雜芳基(例如5至10員、5至9員，或5至6員)。

【0385】在實施例中，R^7獨立地為側氧基。在實施例中，R^7獨立地為鹵素。在實施例中，R^7獨立地為-F。在實施例中，R^7獨立地為-Cl。在實施例中，R^7獨立地為-Br。在實施例中，R^7獨立地為-I。在實施例中，R^7獨立地為$-CCl_3$。在實施例中，R^7獨立地為$-CBr_3$。在實施例中，R^7獨立地為$-CF_3$。在實施例中，R^7獨立地為$-CI_3$。在實施例中，R^7獨立地為$-CH_2Cl$。在實施例中，R^7獨立地為$-CH_2Br$。在實施例中，R^7獨立地為-

CH_2F。在實施例中，R^7獨立地為-CH_2I。在實施例中，R^7獨立地為-$CHCl_2$。在實施例中，R^7獨立地為-$CHBr_2$。在實施例中，R^7獨立地為-CHF_2。在實施例中，R^7獨立地為-CHI_2。在實施例中，R^7獨立地為-CN。在實施例中，R^7獨立地為-OH。在實施例中，R^7獨立地為-NH_2。在實施例中，R^7獨立地為-COOH。在實施例中，R^7獨立地為-$CONH_2$。在實施例中，R^7獨立地為-NO_2。在實施例中，R^7獨立地為-SH。在實施例中，R^7獨立地為-SO_3H。在實施例中，R^7獨立地為-OSO_3H。在實施例中，R^7獨立地為-SO_2NH_2。在實施例中，R^7獨立地為-$NHNH_2$。在實施例中，R^7獨立地為-ONH_2。在實施例中，R^7獨立地為-$NHC(O)NHNH_2$。在實施例中，R^7獨立地為-$NHC(O)NH_2$。在實施例中，R^7獨立地為-$NHSO_2H$。在實施例中，R^7獨立地為-NHC(O)H。在實施例中，R^7獨立地為-NHC(O)OH。在實施例中，R^7獨立地為-NHOH。在實施例中，R^7獨立地為-$OCCl_3$。在實施例中，R^7獨立地為-$OCBr_3$。在實施例中，R^7獨立地為-OCF_3。在實施例中，R^7獨立地為-OCI_3。在實施例中，R^7獨立地為-OCH_2Cl。在實施例中，R^7獨立地為-OCH_2Br。在實施例中，R^7獨立地為-OCH_2F。在實施例中，R^7獨立地為-OCH_2I。在實施例中，R^7獨立地為-$OCHCl_2$。在實施例中，R^7獨立地為-$OCHBr_2$。在實施例中，R^7獨立地為-$OCHF_2$。在實施例中，R^7獨立地為-$OCHI_2$。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之C_1-C_4烷基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之甲基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之乙基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之丙基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之正丙基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之異丙基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之丁基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之正丁基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之異丁基。在

實施例中，R^7獨立地為未經取代之三級丁基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之C_2-C_4 炔基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之乙炔基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之丙炔基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之丁炔基。在實施例中，R^7獨立地為經取代或未經取代之2至6員雜烷基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之甲氧基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之乙氧基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之丙氧基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之正丙氧基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之異丙氧基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之丁氧基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之正丁氧基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之異丁氧基。在實施例中，R^7獨立地為未經取代之三級丁氧基。

【0386】 在各實施例中，R^7獨立地為鹵素、$-CF_3$、-CN、-OH、$-NH_2$或未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^7獨立地為-F、Cl、$-CF_3$、CN、-OH、$-NH_2$或未經取代之甲基。

【0387】 在各實施例中，R^7獨立地為鹵素、$-CF_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、未經取代之C_1-C_4烷基或未經取代之C_2-C_4炔基。在各實施例中，R^7獨立地為-F、-Cl、$-CF_3$、CN、-OH、$-NH_2$、未經取代之甲基或未經取代之乙炔基。

【0388】 在各實施例中，z7為0。在各實施例中，z7為1。在各實施例中，z7為2。在各實施例中，z7為3。在各實施例中，z7為4。在各實施例中，z7為5。在各實施例中，z7為6。在各實施例中，z7為7。

【0389】 在各實施例中，經取代之R^8 (例如經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基)係經至少一個取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取

代；其中若經取代之R^8經複數個選自取代基、尺寸受限之取代基及低級取代基之基團取代，則各取代基、尺寸受限之取代基及/或低級取代基可視情況不同。在各實施例中，當R^8經取代時，其經至少一個取代基取代。在各實施例中，當R^8經取代時，其經至少一個尺寸受限之取代基取代。在各實施例中，當R^8經取代時，其經至少一個低級取代基取代。

【0390】 在各實施例中，R^8獨立地為鹵素。在各實施例中，R^8獨立地為-F。在各實施例中，R^8獨立地為-Cl。在各實施例中，R^8獨立地為-Br。在各實施例中，R^8獨立地為-I。在各實施例中，R^8獨立地為$-CCl_3$。在各實施例中，R^8獨立地為$-CBr_3$。在各實施例中，R^8獨立地為$-CF_3$。在各實施例中，R^8獨立地為$-CI_3$。在各實施例中，R^8獨立地為$-CH_2Cl$。在各實施例中，R^8獨立地為$-CH_2Br$。在各實施例中，R^8獨立地為$-CH_2F$。在各實施例中，R^8獨立地為$-CH_2I$。在各實施例中，R^8獨立地為$-CHCl_2$。在各實施例中，R^8獨立地為$-CHBr_2$。在各實施例中，R^8獨立地為$-CHF_2$。在各實施例中，R^8獨立地為$-CHI_2$。在各實施例中，R^8獨立地為-CN。在各實施例中，R^8獨立地為-OH。在各實施例中，R^8獨立地為$-NH_2$。在各實施例中，R^8獨立地為-COOH。在各實施例中，R^8獨立地為$-CONH_2$。在各實施例中，R^8獨立地為$-NO_2$。在各實施例中，R^8獨立地為-SH。在各實施例中，R^8獨立地為$-SO_3H$。在各實施例中，R^8獨立地為$-OSO_3H$。在各實施例中，R^8獨立地為$-SO_2NH_2$。在各實施例中，R^8獨立地為$-NHNH_2$。在各實施例中，R^8獨立地為$-ONH_2$。在各實施例中，R^8獨立地為$-NHC(O)NHNH_2$。在各實施例中，R^8獨立地為$-NHC(O)NH_2$。在各實施例中，R^8獨立地為$-NHSO_2H$。在各實施例中，R^8獨立地為-NHC(O)H。在各實施例中，R^8獨立地為-NHC(O)OH。在各實施例中，R^8獨立地為-

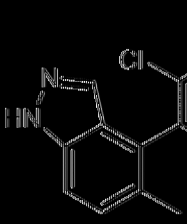
NHOH。在各實施例中，R^8獨立地為$-OCCl_3$。在各實施例中，R^8獨立地為$-OCBr_3$。在各實施例中，R^8獨立地為$-OCF_3$。在各實施例中，R^8獨立地為$-OCI_3$。在各實施例中，R^8獨立地為$-OCH_2Cl$。在各實施例中，R^8獨立地為$-OCH_2Br$。在各實施例中，R^8獨立地為$-OCH_2F$。在各實施例中，R^8獨立地為$-OCH_2I$。在各實施例中，R^8獨立地為$-OCHCl_2$。在各實施例中，R^8獨立地為$-OCHBr_2$。在各實施例中，R^8獨立地為$-OCHF_2$。在各實施例中，R^8獨立地為$-OCHI_2$。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之甲基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之乙基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之丙基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之正丙基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之異丙基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之丁基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之正丁基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之異丁基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之三級丁基。在各實施例中，R^8獨立地為經取代或未經取代之2至6員雜烷基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之甲氧基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之乙氧基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之丙氧基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之正丙氧基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之異丙氧基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之丁氧基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之正丁氧基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之異丁氧基。在各實施例中，R^8獨立地為未經取代之三級丁氧基。

【0391】 在各實施例中，R^8獨立地為鹵素或未經取代之C_1-C_4烷基。在各實施例中，R^8獨立地為-Cl或未經取代之甲基。

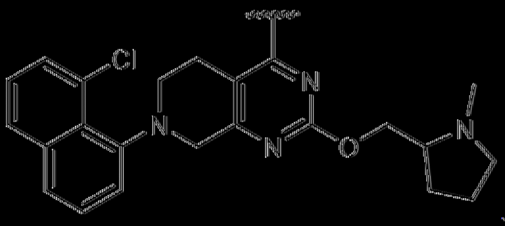
【0392】 在各實施例中，z8為0。在各實施例中，z8為1。在各實施

例中，z8為2。在各實施例中，z8為3。在各實施例中，z8為4。在各實施例中，z8為5。

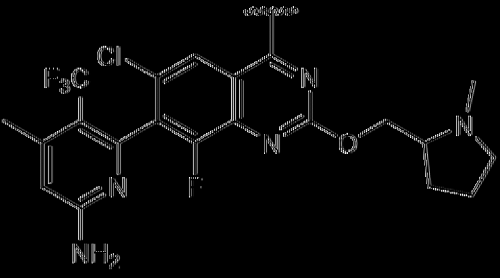
【0393】 在各實施例中，R^1為


Cl
N
N
HN
N

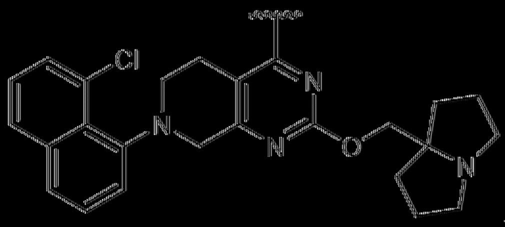
、


Cl
N
N
N
O
N

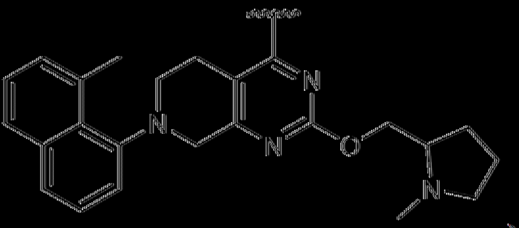
、


Cl
F3C
N
N
O
N
N
F
NH2

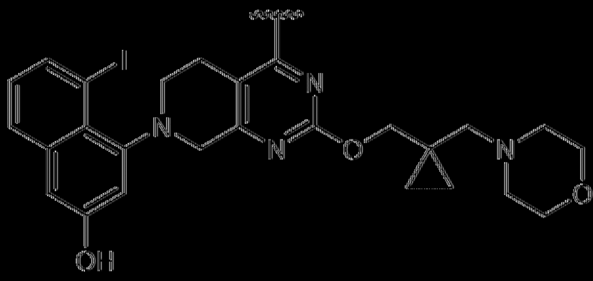
、


Cl
N
N
N
O
N

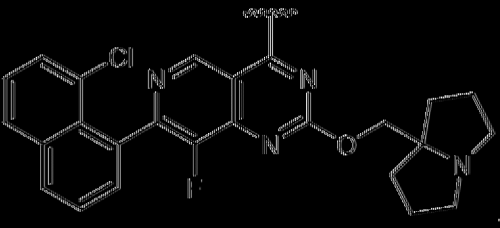
、


N
N
N
O
N

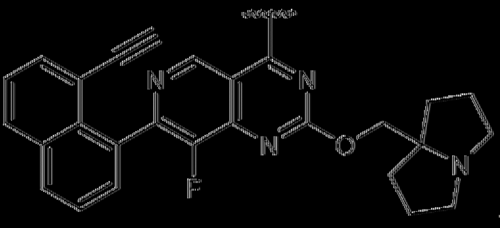
、


I
N
N
N
O
N
O
OH

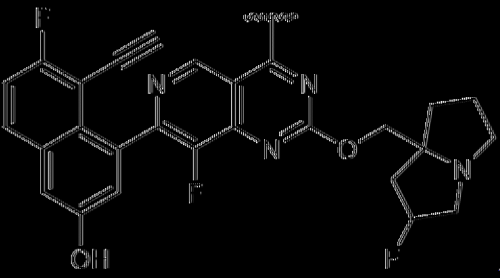
、


Cl
N
N
N
O
F
N

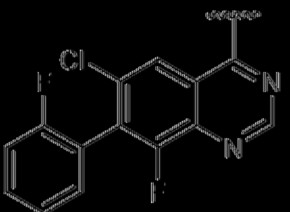
、


N
N
N
O
F
N

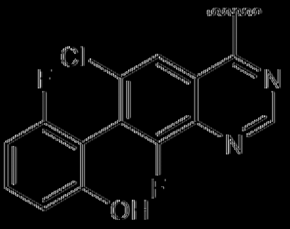
、


F
N
N
N
O
F
N
OH
F

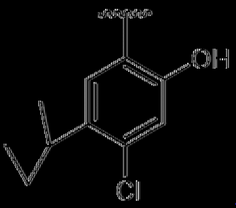
、


Cl
F
N
N
F

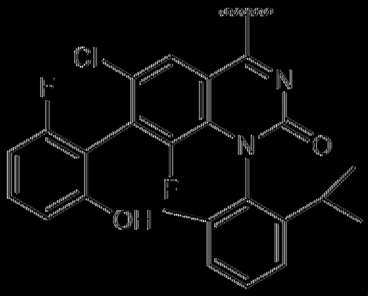
、


Cl
F
N
N
F
OH

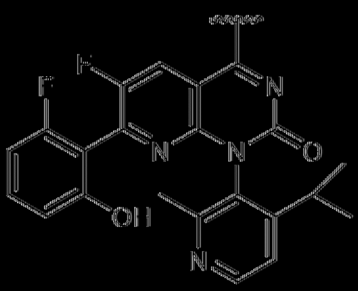
、


OH
Cl

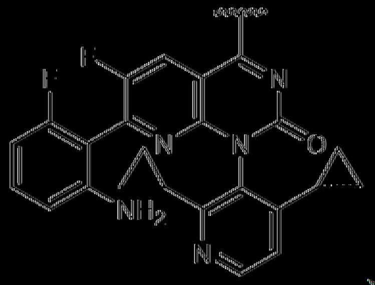
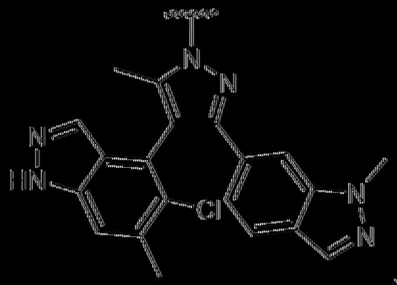
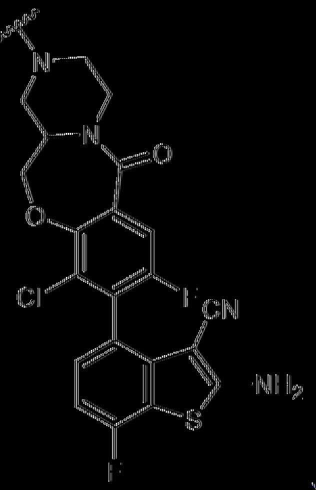
、

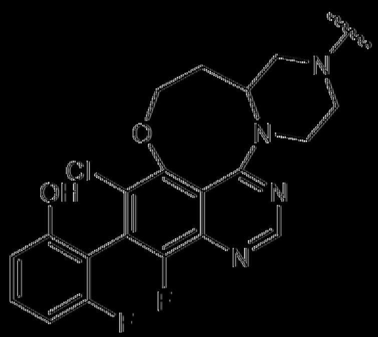
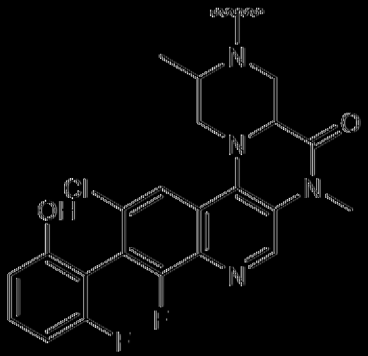

Cl
F
N
N
O
F
OH

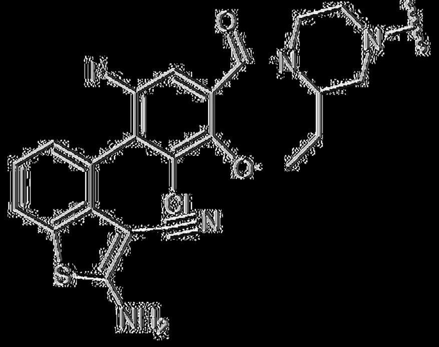
、

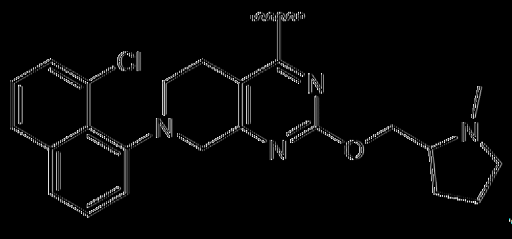
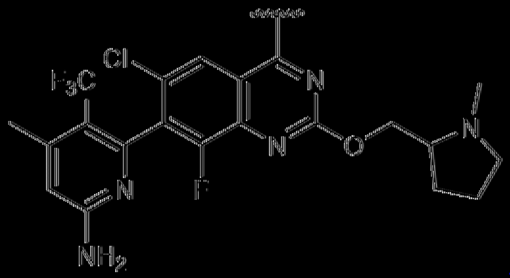

F
F
N
N
N
O
OH
N

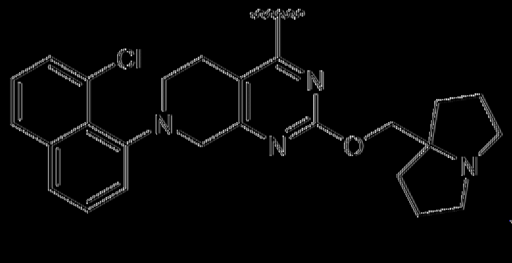
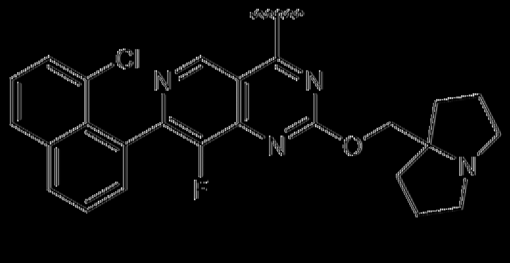
、

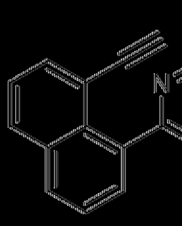
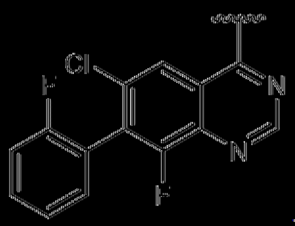
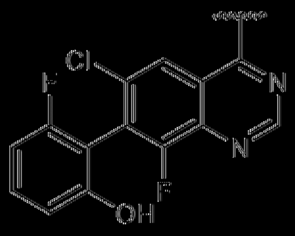

F
F
N
N
O
N
NH2
N
、

N
N
N
HN
N
Cl
N
N
、

N
N
O
O
Cl
F
CN
NH2
S
F
、

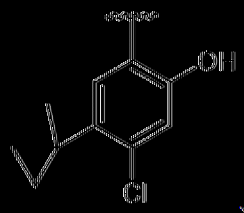
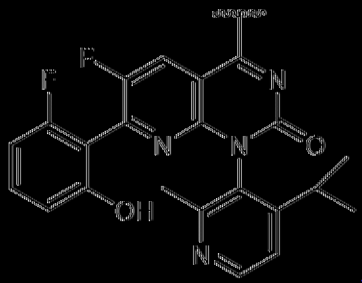
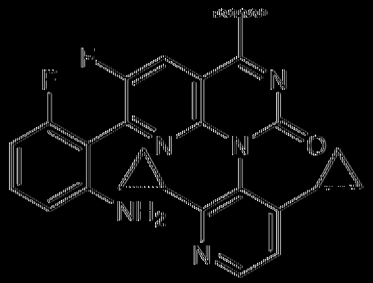

N
O
N
Cl
OH
N
N
F
F
、

N
O
N
N
Cl
OH
N
F
F
或

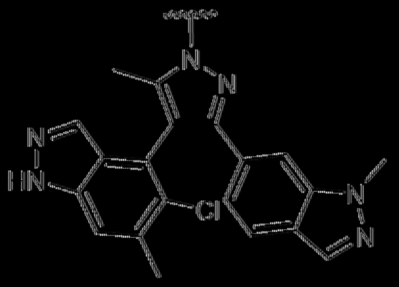
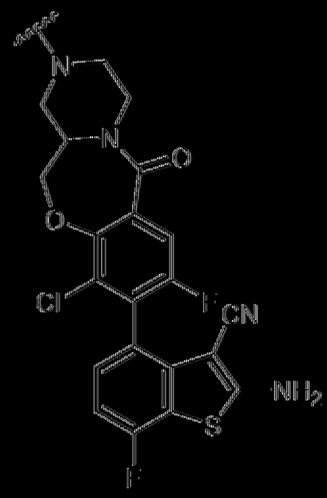

O
F
N
N
O
Cl
N
S
NH2
。在各實施例中，R^1為

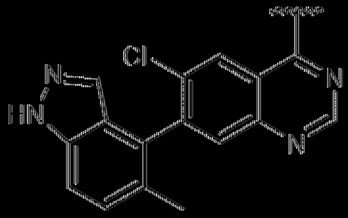

Cl
N
N
N
O
N
、

Cl
F3C
N
N
O
N
N
F
NH2
、

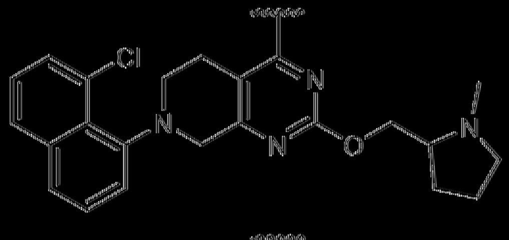

Cl
N
N
N
O
N
、

Cl
N
N
N
O
N
F
、

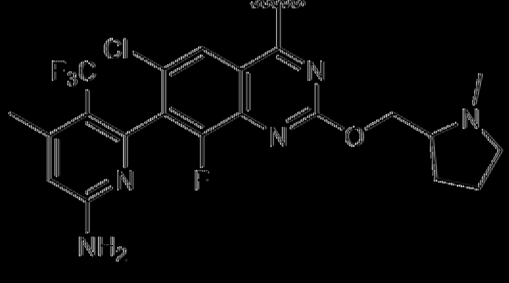

、

、

、

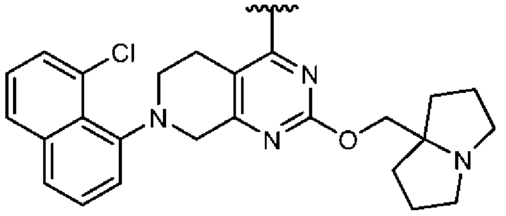

、

、

、


或

。在各實施例中，R^1為

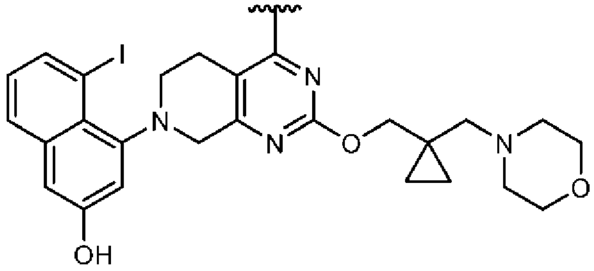

。在各實施例中，R^1為


。在各實施例中，R^1為

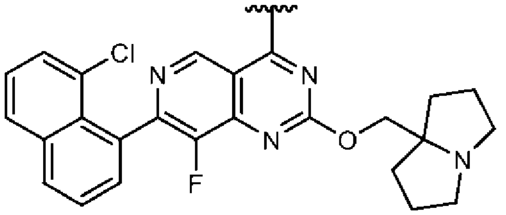

。在各實施例中，R^1為



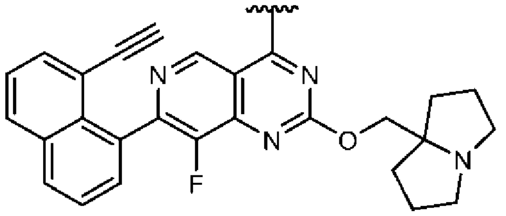
。在各實施例中，R^1為



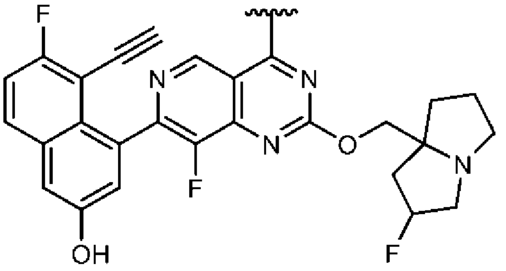
。在各實施例中，R^1為



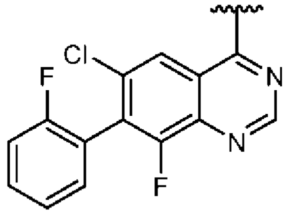
。在各實施例中，R^1為



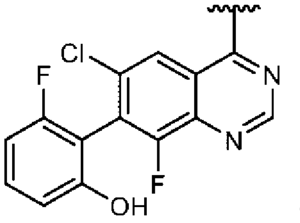
。在各實施例中，R^1為



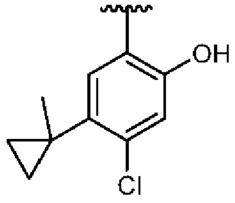
。在各實施例中，R^1為



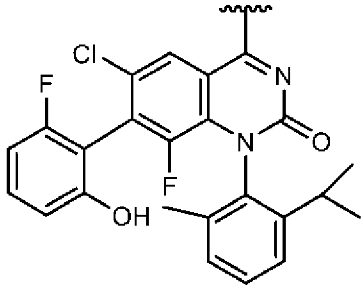
。在各實施例中，R^1為



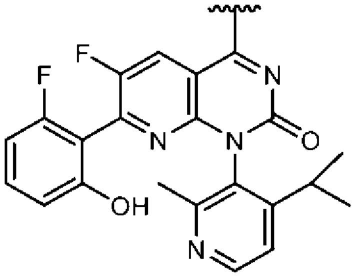
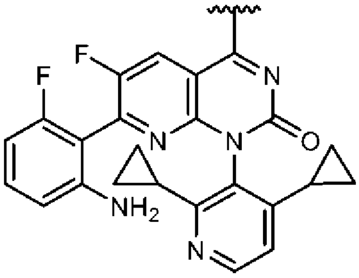
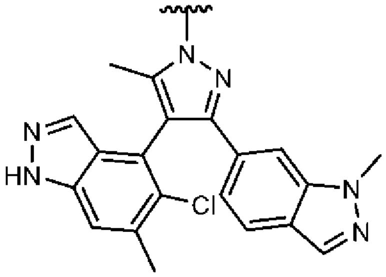
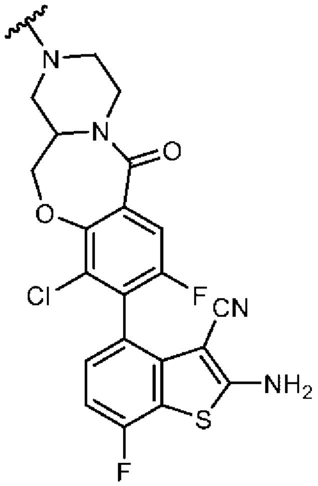
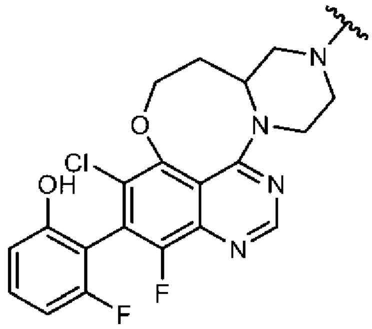
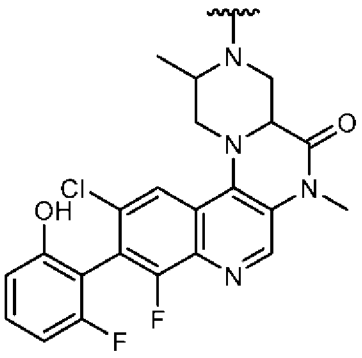
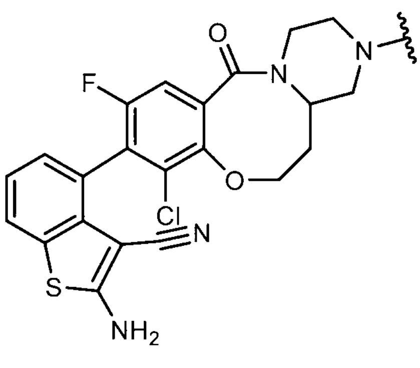
。在各實施例中，R^1為



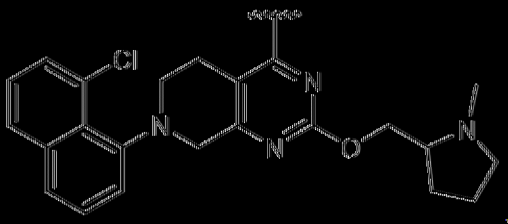
。在各實施例中，R^1為



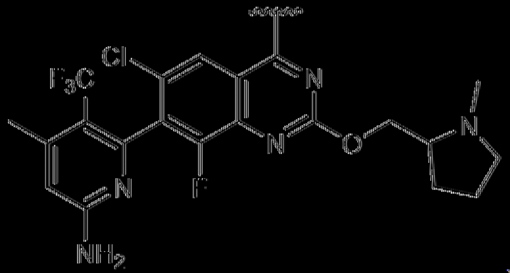
。在各實施例中，R^1為


。在各實施例中，R^1為

。在各實施例中，R^1為

。在各實施例中，R^1為

。在各實施例中，R^1為

。在各實施例中，R^1為

。在各實施例中，R^1為

。

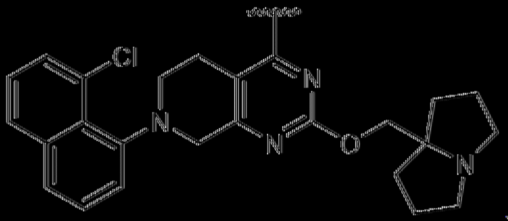
【0394】 在各實施例中，R^1為



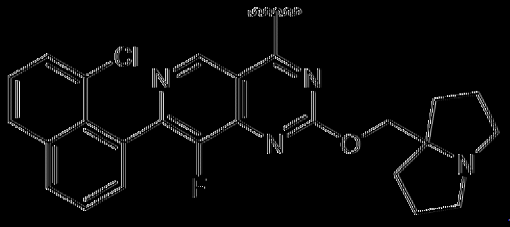
、



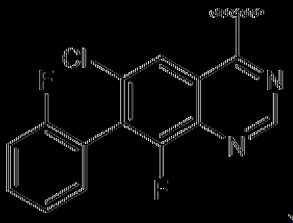
、



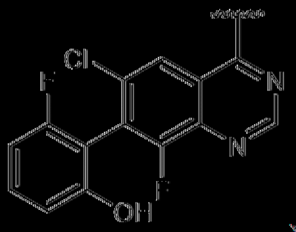
、



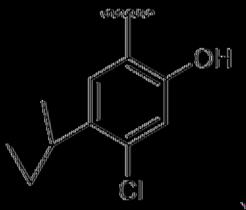
、



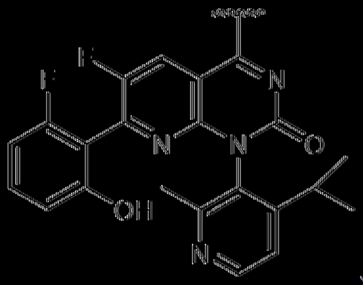
、



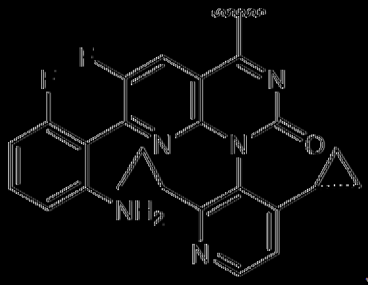
、



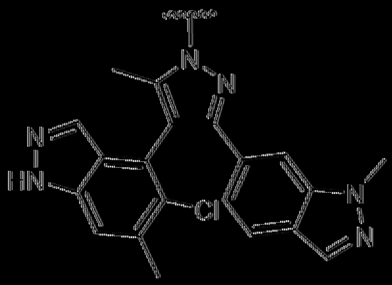
、



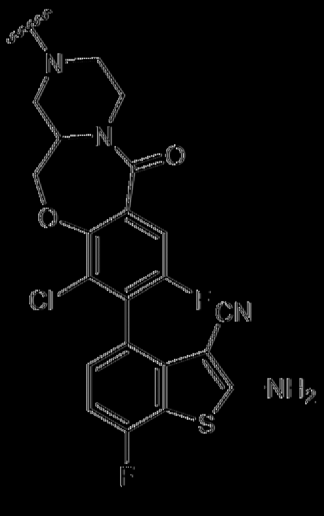
、



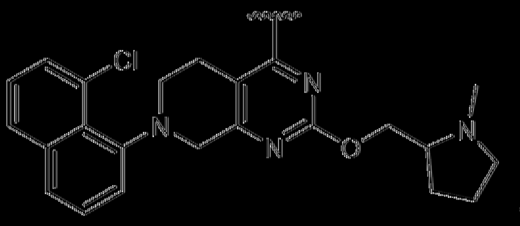
、



或

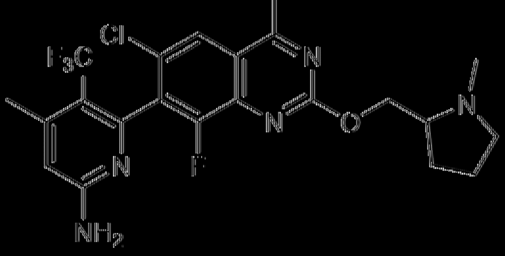


。在各實施例中，R^1為

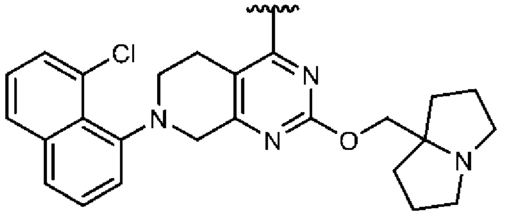
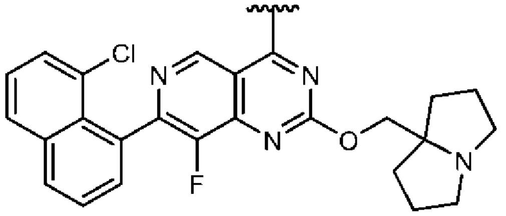
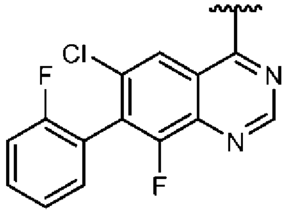
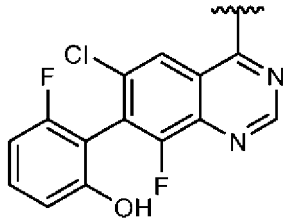
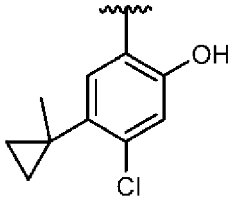
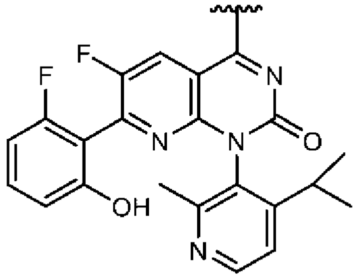
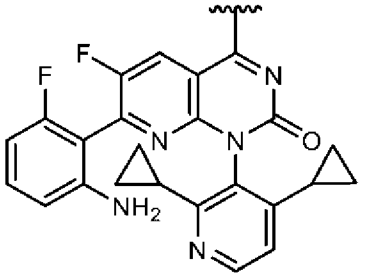
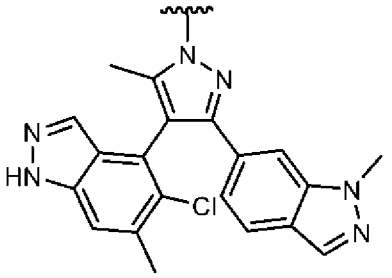
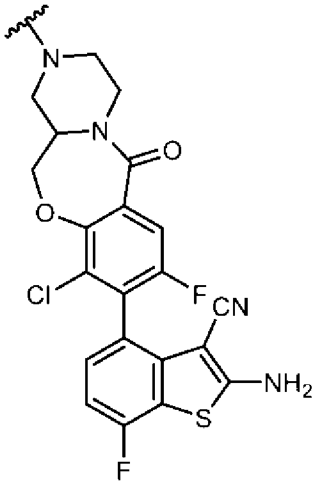


。

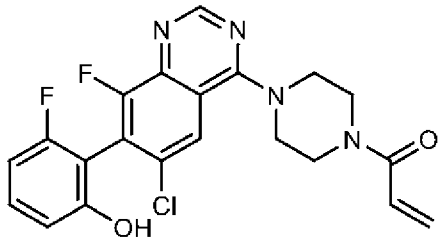
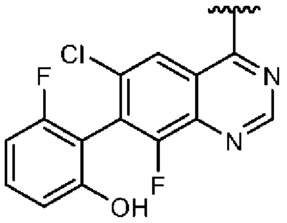
在各實施例中，R^1為

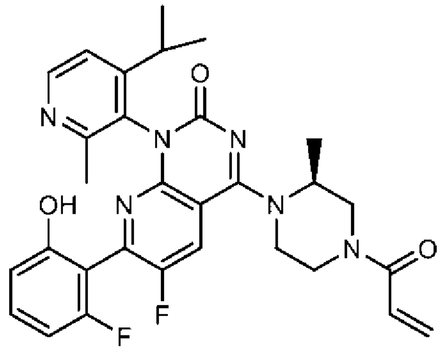
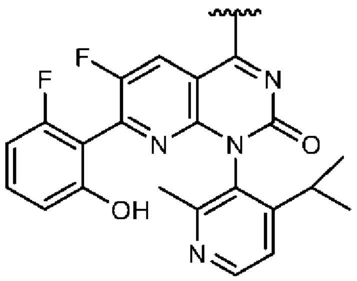


。在各實施例中，R^1為

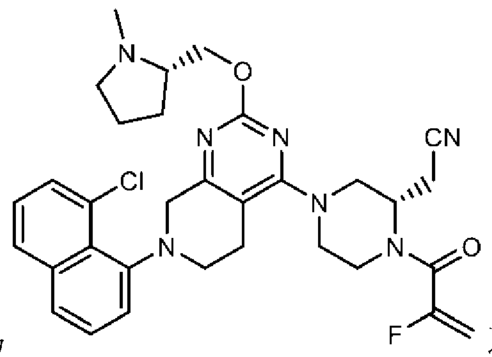
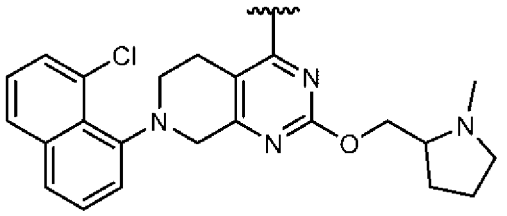
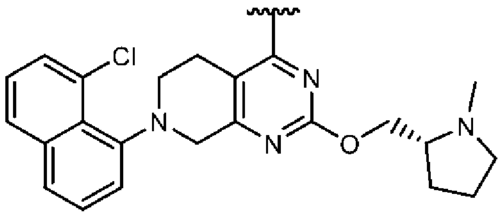
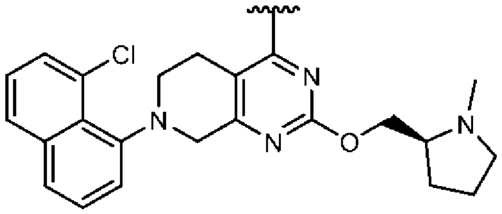
。在各實施例中，R^{1}為。在各實施例中，R^{1}為。在各實施例中，R^{1}為。在各實施例中，R^{1}為。在各實施例中，R^{1}為。在各實施例中，R^{1}為。在各實施例中，R^{1}為。在各實施例中，R^{1}為。

【0395】 在各實施例中，R^{1}為ARS-1620之單價形式。在各實施例

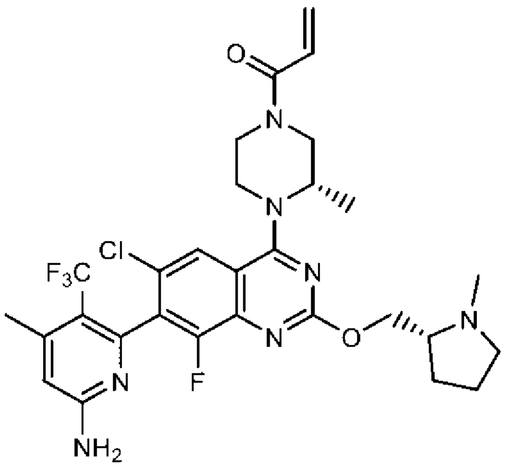
中，R^{1}為之單價形式。在各實施例中，R^{1}為。在各實施例中，R^{1}為ARS-1620之一部分之單價形式，其中R^{1}不包括經取代之哌𠯋基部分。

【0396】 在各實施例中，R^{1}為AMG-510之單價形式。在各實施例中，R^{1}為依Canon, J.等人 Nature 575, 217-223 (2019)中所述之化合物之單價形式，其出於所有目的以全文引用之形式併入本文中。在各實施例中，R^{1}為之單價形式。在各實施例中，R^{1}為。在各實施例中，R^{1}為AMG-510之一部分之單價形式，其中R^{1}不包括經取代之哌𠯋基部分或Canon等人中所述之化合物的等效物。

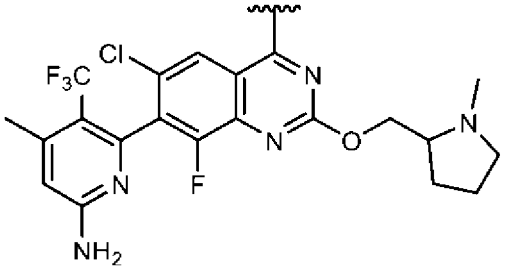
【0397】 在各實施例中，R^{1}為MRTX-849之單價形式。在各實施例中，R^{1}為依Fell, J. B.等人 J. Med. Chem. 63, 6679-6693 (2020)中所述之化合物之單價形式，其出於所有目的以全文引用之形式併入本文中。在各

實施例中，R^{1}為之單價形式。在各實施例中，R^{1}為。在各實施例中，R^{1}為。在各實施例中，R^{1}為。在各實施例中，R^{1}為MRTX-849之一部分之單價形式，其中R^{1}不包括經取代之哌𠯤基部分或Fell等人中所述之化合物的等效物。

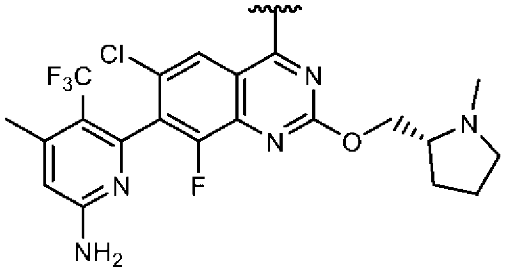
【0398】 在各實施例中，R^{1}為GDC-6036之單價形式。在各實施例中，R^{1}為依WO2020097537中所述之化合物之單價形式，其出於所有目的以全文引用之形式併入本文中。在各實施例中，R^{1}為



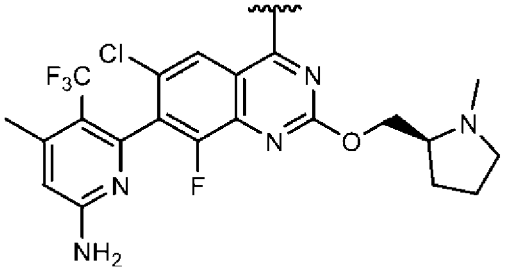
之單價形式。在各實施例中，R^1為



。在各實施例中，R^1為

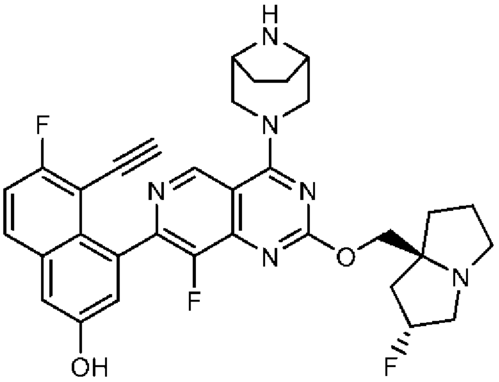


。在各實施例中，R^1為

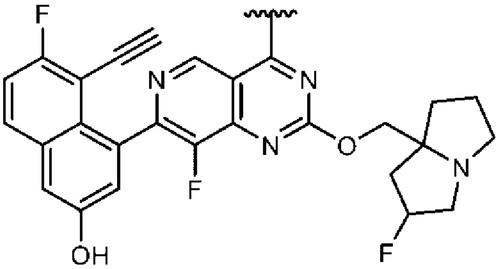


。在各實施例中，R^1為GDC-6036之一部分之單價形式，其中R^1不包括經取代之哌哄基部分或WO2020097537中所述之化合物之等效物。

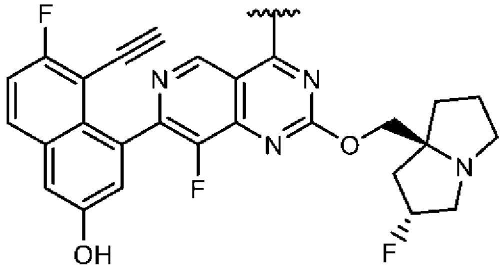
【0399】 在各實施例中，R^1為MRTX1133之單價形式。在各實施例中，R^1為依Wang, X.等人 J. Med. Chem. 65, 3123-3133 (2022)中所述之化合物之單價形式，其出於所有目的以全文引用之形式併入本文中。在各



實施例中，R^1為 之單價形式。在各實施例中，R^1為

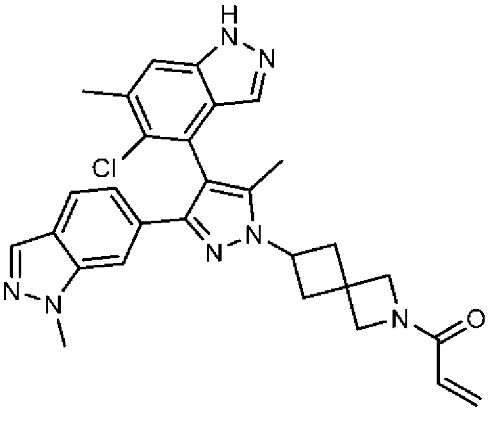


。在各實施例中，R^1為

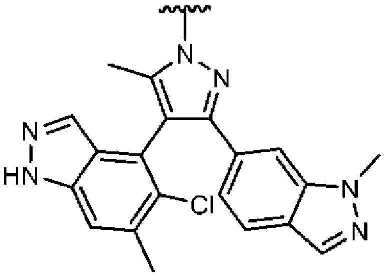


。在各實施例中，R^1為MRTX1133之一部分之單價形式，其中R^1不包括二氮雜雙環辛烷基部分或Wang等人中所述之化合物之等效物。

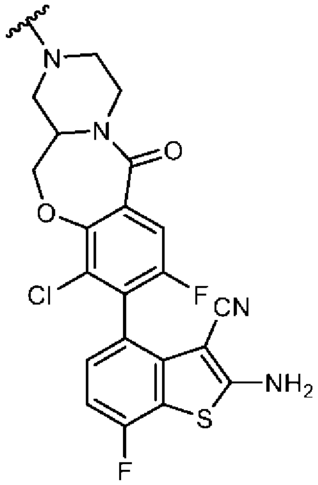
【0400】 在各實施例中，R^1為JDQ-443之單價形式。在各實施例中，R^1為依WO2021120890中所述之化合物之單價形式，其出於所有目的以全文引用之形式併入本文中。在各實施例中，R^1為



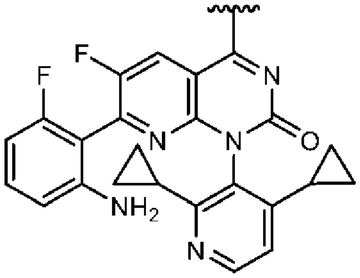
之單價形式。在各實施例中，R^1為



。在各實施例中，R^1為JDQ-443之一部分之單價形式，其中R^1不包括氮雜螺庚烷基部分或WO2021120890中所述之化合物之等效物。

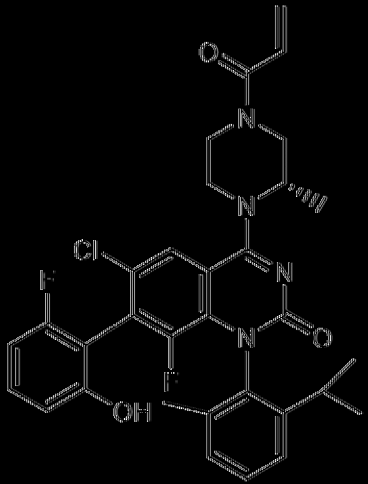
【0401】 在各實施例中，R^1為依WO2021118877中所述之化合物之單價形式，其出於所有目的以全文引用之形式併入本文中。在各實施例中，R^1為 

。在各實施例中，R^1為WO2021118877中所述之化合物之一部分的單價形式，其中R^1不包括丙烯醯基部分或WO2021118877中所述之化合物之等效物。

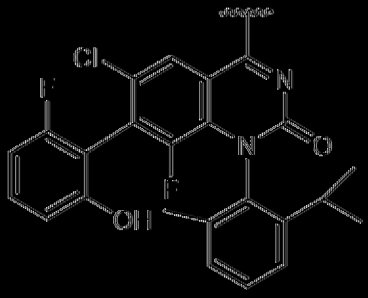
【0402】 在各實施例中，R^1為依WO2021120045中所述之化合物之單價形式，其出於所有目的以全文引用之形式併入本文中。在各實施例中，R^1為 

。在各實施例中，R^1為WO2021120045中所述之化合物之一部分的單價形式，其中R^1不包括經取代之哌哄基部分或WO2021120045中所述之化合物之等效物。

【0403】在各實施例中，R¹為索妥昔布之單價形式。在各實施例中，R¹為依US 10,519,146、US 11,236,091及US 11,426,404中所述之化合物之單價形式，其出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。在各實施例中，R¹為

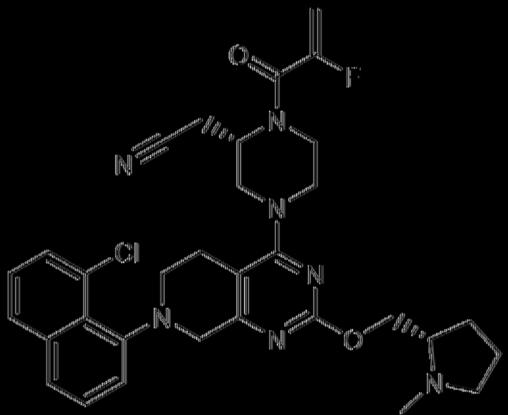


之單價形式。在各實施例中，R¹為

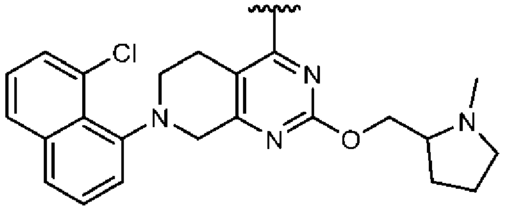


。在各實施例中，R¹為索妥昔布之一部分之單價形式，其中R¹不包括經取代之哌啡基部分或US 10,519,146、US 11,236,091及US 11,426,404中所述之化合物之等效物。

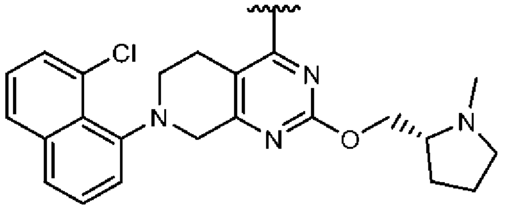
【0404】在各實施例中，R¹為達格昔布之單價形式。在各實施例中，R¹為依WO 2021/037018中所述之化合物之單價形式，其出於所有目的以全文引用之形式併入本文中。在各實施例中，R¹為



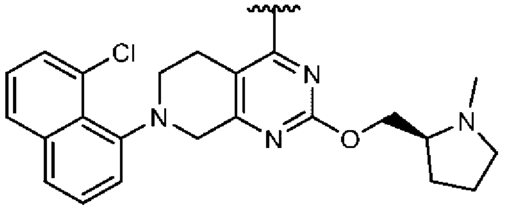
之單價形式。在各實施例中，R¹為



。在各實施例中，R^{1}為

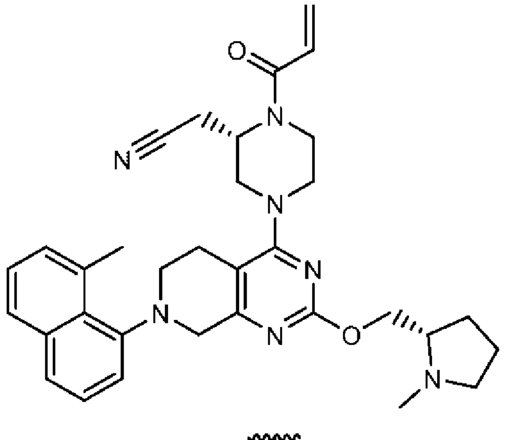


。在各實施例中，R^{1}為

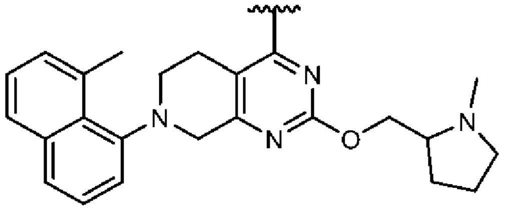


。在各實施例中，R^{1}為達格昔布之一部分之單價形式，其中R^{1}不包括經取代之哌哄基部分或WO 2021/037018中所述之化合物之等效物。

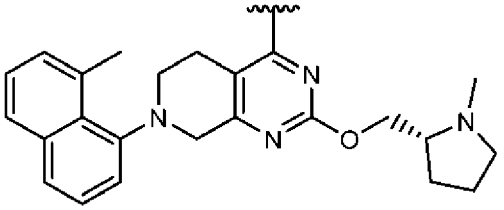
【0405】在各實施例中，R^{1}為MRTX1257之單價形式。在各實施例中，R^{1}為依US 2018/0072723中所述之化合物之單價形式，其出於所有目的以全文引用之形式併入本文中。在各實施例中，R^{1}為



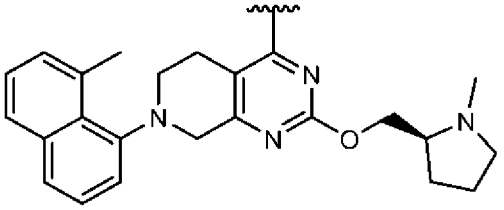
之單價形式。在各實施例中，R^{1}為



。在各實施例中，R^{1}為

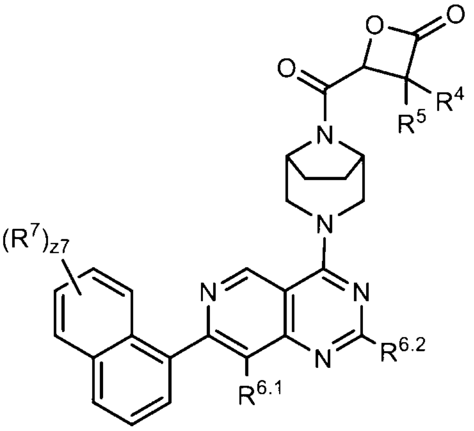


。在各實施例中，R^1為



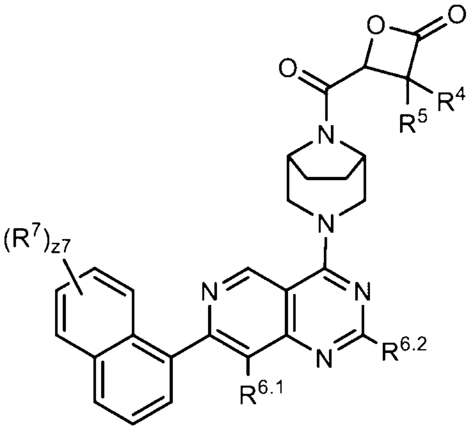
。在各實施例中，R^1為MRTX1257之一部分之單價形式，其中R^1不包括經取代之哌哄基部分或US 2018/0072723中所述之化合物之等效物。

【0406】 在各實施例中，化合物具有下式：



。R^4、R^5、R^7及z7係依本文所述，包括在各實施例中，$R^{6.1}$及$R^{6.2}$獨立地為氫或依本文所述之R^6之任何值，包括在各實施例中。

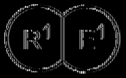
【0407】 在各實施例中，化合物具有下式：



，其中R^4及R^5獨立地為氫或未經取代之C_1-C_4烷基；$R^{6.1}$為鹵素；$R^{6.2}$為-O-(C_1-C_4烷基)，其中C_1-C_4烷基係經視情

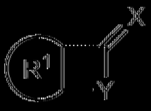
況經鹵素取代的5至8員雜環烷基或未經取代之C_1-C_3烷基取代；R^7獨立地為鹵素、-OH或未經取代之C_2-C_4炔基(例如C_2炔基)；且z7為1、2或3。在各實施例中，R^4及R^5獨立地為氫或未經取代之C_1-C_4烷基；$R^{6.1}$為鹵素；$R^{6.2}$為-O-CH_2-(5至8員雜環烷基)，其中該5至8員雜環烷基視情況經鹵素取代；R^7獨立地為鹵素、-OH或未經取代之C_2炔基；且z7為1、2或3。

【0408】 在各實施例中，化合物具有下式：



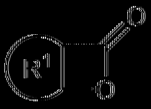
(II)。R^1及E^1係依本文所述，包括在各實施例中。

【0409】 在各實施例中，化合物具有下式：



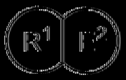
(II-1)。X、Y及R^1係依本文所述，包括在各實施例中。

【0410】 在各實施例中，化合物具有下式：



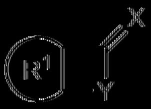
(II-1a)。R^1係依本文所述，包括在各實施例中。

【0411】 在各實施例中，化合物具有下式：



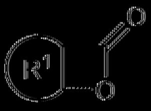
(V)。R^1及E^2係依本文所述，包括在各實施例中。

【0412】 在各實施例中，化合物具有下式：



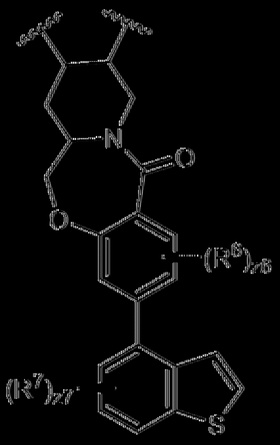
(V-1)。X、Y及R^1係依本文所述，包括在各實施例中。

【0413】 在各實施例中，化合物具有下式：



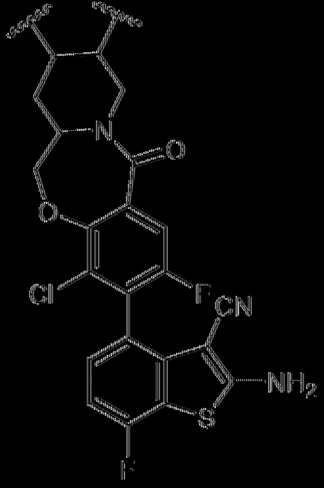
(V-1a)。R^1係依本文所述，包括在各實施例中。

【0414】 在各實施例中，R^1為



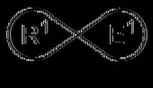
。R^6、z6、R^7及z7係依本文所述，包括在各實施例中。

【0415】在各實施例中，R^1為依WO2021118877中所述之化合物之一價形式，其出於所有目的以全文引用之形式併入本文中。在各實施例中，R^1為



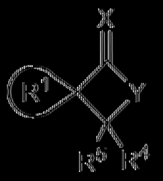
。

【0416】在各實施例中，化合物具有下式：

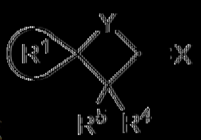


(III)。R^1及E^1係依本文所述，包括在各實施例中。

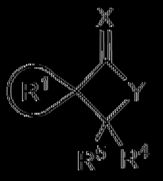
【0417】在各實施例中，化合物具有下式：



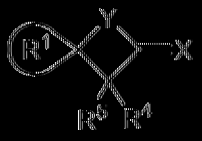
(III-1) 或



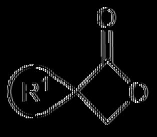
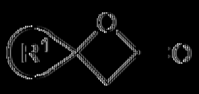
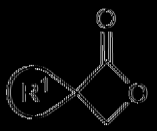
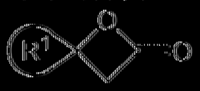
(III-2)。X、Y、R^1、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：



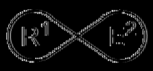
(III-1)，其中X、Y、R^1、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。在各實

施例中，化合物具有下式：(III-2)，其中X、Y、R^1、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。

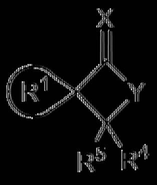
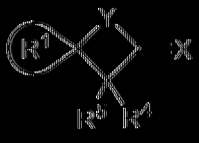
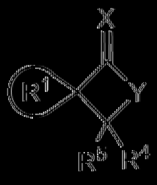
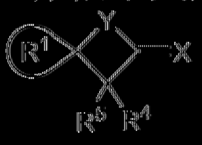
【0418】 在各實施例中，化合物具有下式：

(III-1a)或(III-2a)。R^1係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：(III-1a)，其中R^1係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：(III-2a)，其中R^1係依本文所述，包括在各實施例中。

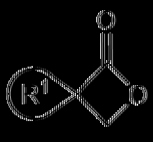
【0419】 在各實施例中，化合物具有下式：

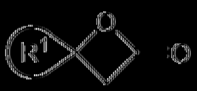
(VI)。R^1及E^2係依本文所述，包括在各實施例中。

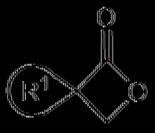
【0420】 在各實施例中，化合物具有下式：

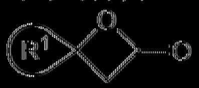
(VI-1)或(VI-2)。X、Y、R^1、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：(VI-1)，其中X、Y、R^1、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式：(VI-2)，其中X、Y、R^1、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。

【0421】 在各實施例中，化合物具有下式：

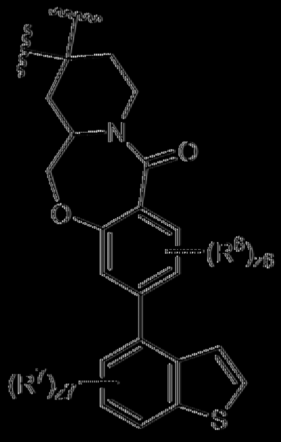


(VI-1a)或 

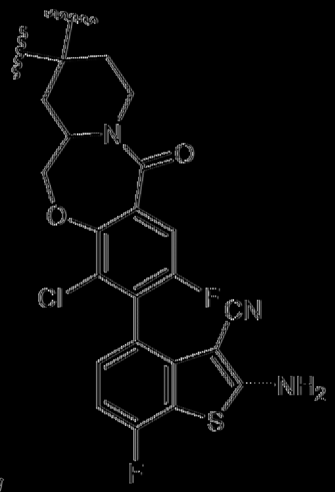
(VI-2a)。R¹係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式： 

(VI-1a)，其中R¹係依本文所述，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物具有下式： 

(VI-2a)，其中R¹係依本文所述，包括在各實施例中。

【0422】 在各實施例中，R¹為 

。R⁶、z6、R⁷及z7係依本文所述，包括在各實施例中。

【0423】 在各實施例中，R¹為依WO2021118877中所述之化合物之二價形式，其出於所有目的以全文引用之形式併入本文中。在各實施例中，R¹為 

。

【0424】 在各實施例中，當R²經取代時，R²係經一或多個由$R^{2.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所

解釋。在各實施例中，當$R^{2.1}$取代基經取代時，$R^{2.1}$取代基係經一或多個由$R^{2.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{2.2}$取代基經取代時，$R^{2.2}$取代基係經一或多個由$R^{2.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{2}、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$及$R^{2.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{2}、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$及$R^{2.3}$。

【0425】 在各實施例中，當R^{3}經取代時，R^{3}係經一或多個由$R^{3.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{3.1}$取代基經取代時，$R^{3.1}$取代基係經一或多個由$R^{3.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{3.2}$取代基經取代時，$R^{3.2}$取代基係經一或多個由$R^{3.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{3}、$R^{3.1}$、$R^{3.2}$及$R^{3.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{3}、$R^{3.1}$、$R^{3.2}$及$R^{3.3}$。

【0426】 在各實施例中，當兩個R^{3}取代基視情況連接形成經取代之部分(例如，經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基或經取代之雜芳基)時，該部分係經一或多個由$R^{3.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{3.1}$取代基經取代時，$R^{3.1}$取代基係經一或多個由$R^{3.2}$表示之第二取代基取

代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{3.2}$取代基經取代時，$R^{3.2}$取代基係經一或多個由$R^{3.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{3}、$R^{3.1}$、$R^{3.2}$及$R^{3.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{3}、$R^{3.1}$、$R^{3.2}$及$R^{3.3}$。

【0427】 在各實施例中，當R^{4}經取代時，R^{4}係經一或多個由$R^{4.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{4.1}$取代基經取代時，$R^{4.1}$取代基係經一或多個由$R^{4.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{4.2}$取代基經取代時，$R^{4.2}$取代基係經一或多個由$R^{4.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{4}、$R^{4.1}$、$R^{4.2}$及$R^{4.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{4}、$R^{4.1}$、$R^{4.2}$及$R^{4.3}$。

【0428】 在各實施例中，當R^{5}經取代時、R^{5}係經一或多個由$R^{5.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{5.1}$取代基經取代時，$R^{5.1}$取代基係經一或多個由$R^{5.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{5.2}$取代基經取代時，$R^{5.2}$取代基係經一或多個由$R^{5.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{5}、$R^{5.1}$、$R^{5.2}$及$R^{5.3}$之值分別

對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{5}、$R^{5.1}$、$R^{5.2}$及$R^{5.3}$。

【0429】 在各實施例中，當R^{6}經取代時，R^{6}係經一或多個由$R^{6.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{6.1}$取代基經取代時，$R^{6.1}$取代基係經一或多個由$R^{6.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{6.2}$取代基經取代時，$R^{6.2}$取代基係經一或多個由$R^{6.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{6}、$R^{6.1}$、$R^{6.2}$及$R^{6.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{6}、$R^{6.1}$、$R^{6.2}$及$R^{6.3}$。

【0430】 在各實施例中，當R^{7}經取代時，R^{7}係經一或多個由$R^{7.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{7.1}$取代基經取代時，$R^{7.1}$取代基係經一或多個由$R^{7.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{7.2}$取代基經取代時，$R^{7.2}$取代基係經一或多個由$R^{7.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{7}、$R^{7.1}$、$R^{7.2}$及$R^{7.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{7}、$R^{7.1}$、$R^{7.2}$及$R^{7.3}$。

【0431】在各實施例中，當R^8經取代時，R^8係經一或多個由$R^{8.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{8.1}$取代基經取代時，$R^{8.1}$取代基係經一或多個由$R^{8.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{8.2}$取代基經取代時，$R^{8.2}$取代基係經一或多個由$R^{8.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^8、$R^{8.1}$、$R^{8.2}$及$R^{8.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^8、$R^{8.1}$、$R^{8.2}$及$R^{8.3}$。

【0432】在各實施例中，當R^9經取代時，R^9係經一或多個由$R^{9.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{9.1}$取代基經取代時，$R^{9.1}$取代基係經一或多個由$R^{9.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{9.2}$取代基經取代時，$R^{9.2}$取代基係經一或多個由$R^{9.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^9、$R^{9.1}$、$R^{9.2}$及$R^{9.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^9、$R^{9.1}$、$R^{9.2}$及$R^{9.3}$。

【0433】在各實施例中，當R^{10}經取代時，R^{10}係經一或多個由$R^{10.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{10.1}$取代基經取代時，$R^{10.1}$取代基係經一或多

個由$R^{10.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{10.2}$取代基經取代時，$R^{10.2}$取代基係經一或多個由$R^{10.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{10}、$R^{10.1}$、$R^{10.2}$及$R^{10.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{10}、$R^{10.1}$、$R^{10.2}$及$R^{10.3}$。

【0434】 在各實施例中，當R^{20}經取代時，R^{20}係經一或多個由$R^{20.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{20.1}$取代基經取代時，$R^{20.1}$取代基係經一或多個由$R^{20.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{20.2}$取代基經取代時，$R^{20.2}$取代基係經一或多個由$R^{20.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{20}、$R^{20.1}$、$R^{20.2}$及$R^{20.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{20}、$R^{20.1}$、$R^{20.2}$及$R^{20.3}$。

【0435】 在各實施例中，當R^{20A}經取代時，R^{20A}係經一或多個由$R^{20A.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{20A.1}$取代基經取代時，$R^{20A.1}$取代基係經一或多個由$R^{20A.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{20A.2}$取代基經取代時，$R^{20A.2}$取代基係經一或多個由$R^{20A.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第

一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{20A}、$R^{20A.1}$、$R^{20A.2}$及$R^{20A.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{20A}、$R^{20A.1}$、$R^{20A.2}$及$R^{20A.3}$。

【0436】在各實施例中，當R^{20B}經取代時、R^{20B}係經一或多個由$R^{20B.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{20B.1}$取代基經取代時，$R^{20B.1}$取代基係經一或多個由$R^{20B.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{20B.2}$取代基經取代時，$R^{20B.2}$取代基係經一或多個由$R^{20B.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{20B}、$R^{20B.1}$、$R^{20B.2}$及$R^{20B.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{20B}、$R^{20B.1}$、$R^{20B.2}$及$R^{20B.3}$。

【0437】在各實施例中，當鍵結至同一氮原子之R^{20A}及R^{20B}取代基視情況連接形成經取代之部分(例如經取代之雜環烷基或經取代之雜芳基)時，該部分係經一或多個由$R^{20A.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{20A.1}$取代基經取代時，$R^{20A.1}$取代基係經一或多個由$R^{20A.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{20A.2}$取代基經取代時，$R^{20A.2}$取代基係經一或多個由$R^{20A.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，$R^{20A.1}$、$R^{20A.2}$及$R^{20A.3}$之值分別對應於之值$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$

及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於$R^{20A.1}$、$R^{20A.2}$及$R^{20A.3}$。

【0438】 在各實施例中，當鍵結至同一氮原子之R^{20A}及R^{20B}取代基視情況連接形成經取代之部分(例如經取代之雜環烷基或經取代之雜芳基)時，該部分係經一或多個由$R^{20B.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{20B.1}$取代基經取代時，$R^{20B.1}$取代基係經一或多個由$R^{20B.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{20B.2}$取代基經取代時，$R^{20B.2}$取代基係經一或多個由$R^{20B.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，$R^{20B.1}$、$R^{20B.2}$及$R^{20B.3}$之值分別對應於之值$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於$R^{20B.1}$、$R^{20B.2}$及$R^{20B.3}$。

【0439】 在各實施例中，當R^{20C}經取代時，R^{20C}係經一或多個由$R^{20C.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{20C.1}$取代基經取代時，$R^{20C.1}$取代基係經一或多個由$R^{20C.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{20C.2}$取代基經取代時，$R^{20C.2}$取代基係經一或多個由$R^{20C.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{20C}、$R^{20C.1}$、$R^{20C.2}$及$R^{20C.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{20C}、$R^{20C.1}$、$R^{20C.2}$及$R^{20C.3}$。

【0440】在各實施例中，當R^{20D}經取代時，R^{20D}係經一或多個由$R^{20D.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{20D.1}$取代基經取代時，$R^{20D.1}$取代基係經一或多個由$R^{20D.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{20D.2}$取代基經取代時，$R^{20D.2}$取代基係經一或多個由$R^{20D.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{20D}、$R^{20D.1}$、$R^{20D.2}$及$R^{20D.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{20D}、$R^{20D.1}$、$R^{20D.2}$及$R^{20D.3}$。

【0441】在各實施例中，當R^{101}經取代時，R^{101}係經一或多個由$R^{101.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{101.1}$取代基經取代時，$R^{101.1}$取代基係經一或多個由$R^{101.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{101.2}$取代基經取代時，$R^{101.2}$取代基係經一或多個由$R^{101.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{101}、$R^{101.1}$、$R^{101.2}$及$R^{101.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{101}、$R^{101.1}$、$R^{101.2}$及$R^{101.3}$。

【0442】在各實施例中，當R^{102}經取代時，R^{102}係經一或多個由$R^{102.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{102.1}$取代基經取代時，$R^{102.1}$取代基係

經一或多個由$R^{102.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{102.2}$取代基經取代時，$R^{102.2}$取代基係經一或多個由$R^{102.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{102}、$R^{102.1}$、$R^{102.2}$及$R^{102.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{102}、$R^{102.1}$、$R^{102.2}$及$R^{102.3}$。

【0443】 在各實施例中，當R^{103}經取代時，R^{103}係經一或多個由$R^{103.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{103.1}$取代基經取代時，$R^{103.1}$取代基係經一或多個由$R^{103.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{103.2}$取代基經取代時，$R^{103.2}$取代基係經一或多個由$R^{103.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{103}、$R^{103.1}$、$R^{103.2}$及$R^{103.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{103}、$R^{103.1}$、$R^{103.2}$及$R^{103.3}$。

【0444】 在各實施例中，當R^{200}經取代時，R^{200}係經一或多個由$R^{200.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{200.1}$取代基經取代時，$R^{200.1}$取代基係經一或多個由$R^{200.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{200.2}$取代基經取代時，$R^{200.2}$取代基係經一或多個由$R^{200.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第

一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，R^{200}、$R^{200.1}$、$R^{200.2}$及$R^{200.3}$之值分別對應於之值R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$及$R^{WW.3}$分別對應於R^{200}、$R^{200.1}$、$R^{200.2}$及$R^{200.3}$。

【0445】 在各實施例中，當L^{20}經取代時，L^{20}係經一或多個由$R^{L20.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{L20.1}$取代基經取代時，$R^{L20.1}$取代基係經一或多個由$R^{L20.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{L20.2}$取代基經取代時，$R^{L20.2}$取代基係經一或多個由$R^{L20.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，L^{20}、$R^{L20.1}$、$R^{L20.2}$及$R^{L20.3}$之值分別對應於之值L^{WW}、$R^{LWW.1}$、$R^{LWW.2}$及$R^{LWW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中L^{WW}、$R^{LWW.1}$、$R^{LWW.2}$及$R^{LWW.3}$分別為L^{20}、$R^{L20.1}$、$R^{L20.2}$及$R^{L20.3}$。

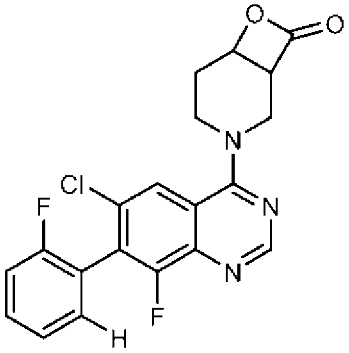
【0446】 在各實施例中，當L^{101}經取代時，L^{101}係經一或多個由$R^{L101.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{L101.1}$取代基經取代時，$R^{L101.1}$取代基係經一或多個由$R^{L101.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{L101.2}$取代基經取代時，$R^{L101.2}$取代基係經一或多個由$R^{L101.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，L^{101}、$R^{L101.1}$、$R^{L101.2}$及$R^{L101.3}$之值分別對應於之值L^{WW}、$R^{LWW.1}$、$R^{LWW.2}$及$R^{LWW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中

L^{WW}、$R^{LWW.1}$、$R^{LWW.2}$及$R^{LWW.3}$分別為L^{101}、$R^{L101.1}$、$R^{L101.2}$及$R^{L101.3}$。

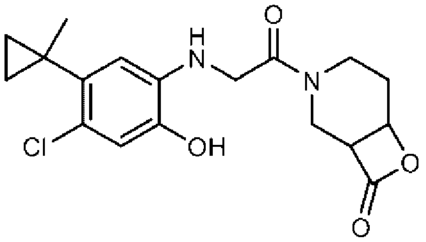
【0447】在各實施例中，當L^{102}經取代時，L^{102}係經一或多個由$R^{L102.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{L102.1}$取代基經取代時，$R^{L102.1}$取代基係經一或多個由$R^{L102.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{L102.2}$取代基經取代時，$R^{L102.2}$取代基係經一或多個由$R^{L102.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，L^{102}、$R^{L102.1}$、$R^{L102.2}$及$R^{L102.3}$之值分別對應於之值L^{WW}、$R^{LWW.1}$、$R^{LWW.2}$及$R^{LWW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中L^{WW}、$R^{LWW.1}$、$R^{LWW.2}$及$R^{LWW.3}$分別為L^{102}、$R^{L102.1}$、$R^{L102.2}$及$R^{L102.3}$。

【0448】在各實施例中，當L^{103}經取代時，L^{103}係經一或多個由$R^{L103.1}$表示之第一取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{L103.1}$取代基經取代時，$R^{L103.1}$取代基係經一或多個由$R^{L103.2}$表示之第二取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在各實施例中，當$R^{L103.2}$取代基經取代時，$R^{L103.2}$取代基係經一或多個由$R^{L103.3}$表示之第三取代基取代，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋。在以上實施例中，L^{103}、$R^{L103.1}$、$R^{L103.2}$及$R^{L103.3}$之值分別對應於之值L^{WW}、$R^{LWW.1}$、$R^{LWW.2}$及$R^{LWW.3}$，依以上在「第一取代基」之描述中的定義部分中所解釋，其中L^{WW}、$R^{LWW.1}$、$R^{LWW.2}$及$R^{LWW.3}$分別為L^{103}、$R^{L103.1}$、$R^{L103.2}$及$R^{L103.3}$。

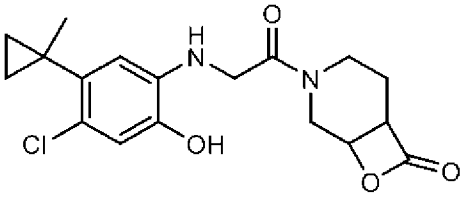
【0449】在各實施例中，化合物具有下式：



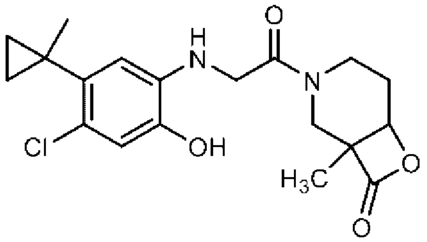
。在各實施例中，化合物具有下式：



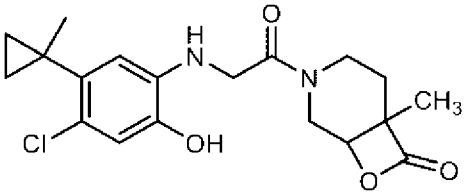
。在各實施例中，化合物具有下式：



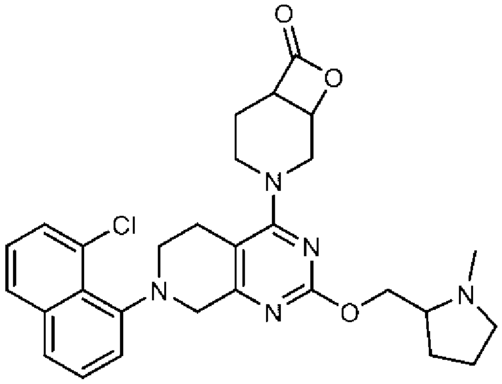
。在各實施例中，化合物具有下式：



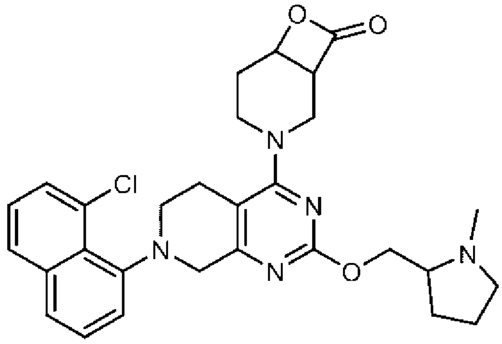
。在各實施例中，化合物具有下式：



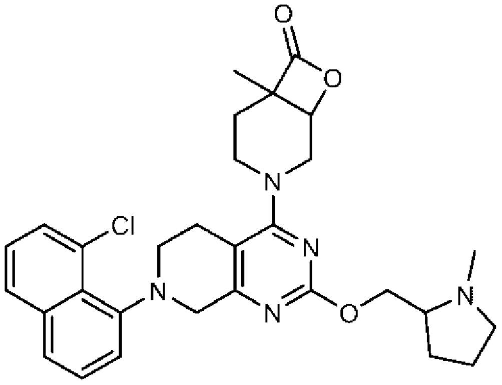
。在各實施例中，化合物具有下式：



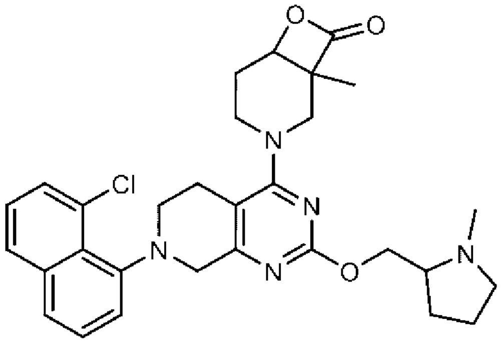
。在各實施例中，化合物具有下式：



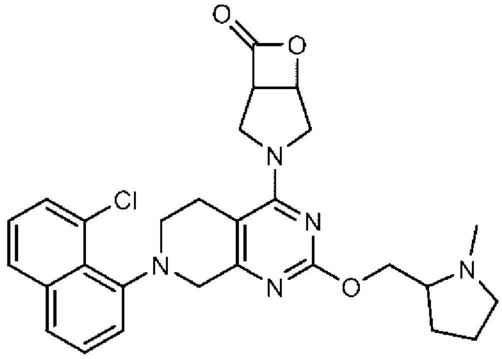
。在各實施例中，化合物具有下式：



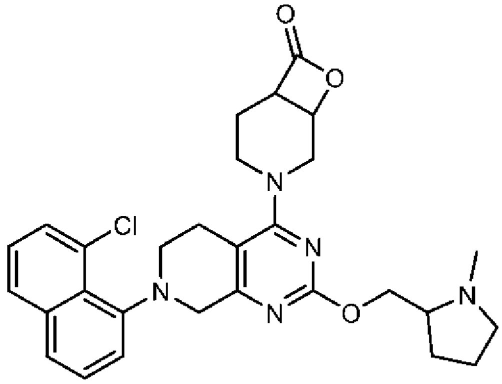
。在各實施例中，化合物具有下式：



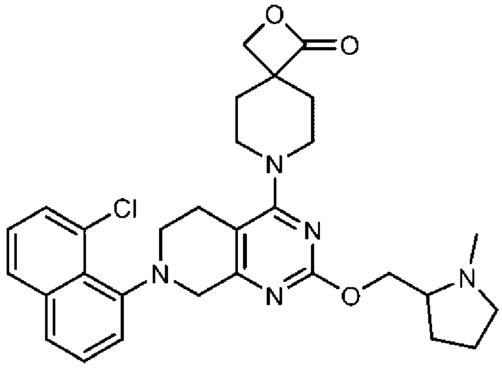
。在各實施例中，化合物具有下式：



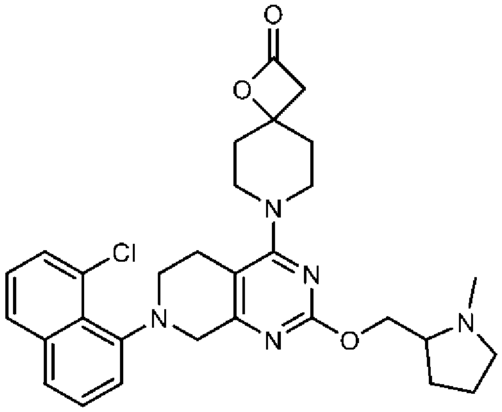
。在各實施例中，化合物具有下式：



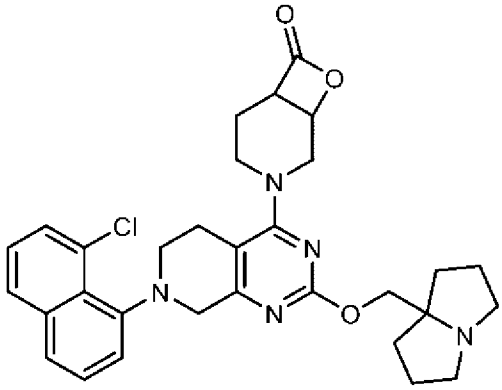
。在各實施例中，化合物具有下式：



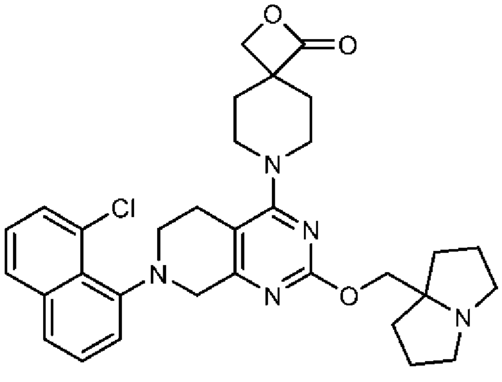
。在各實施例中，化合物具有下式：



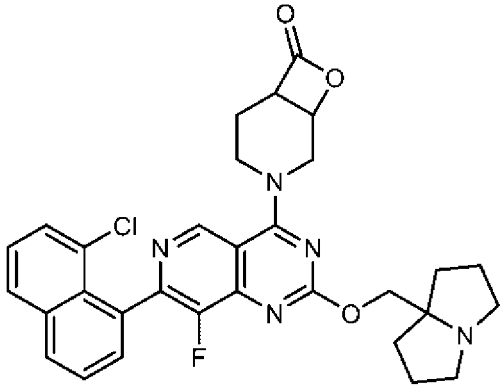
。在各實施例中，化合物具有下式：

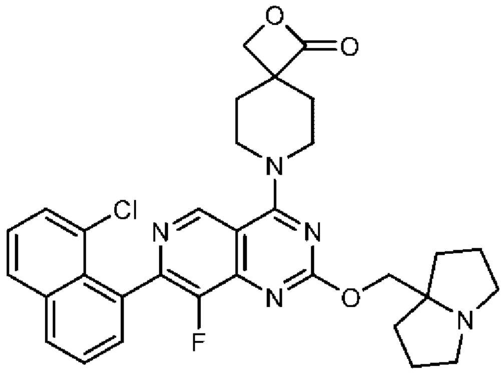


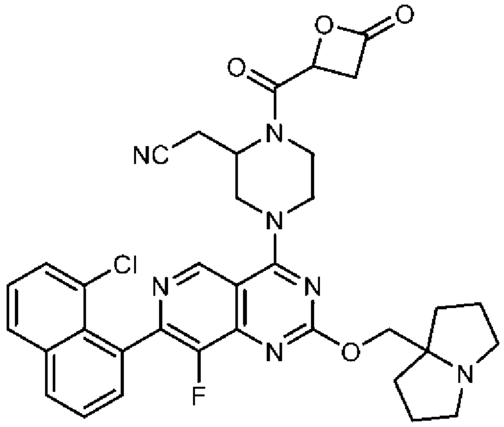
。在各實施例中，化合物具有下式：

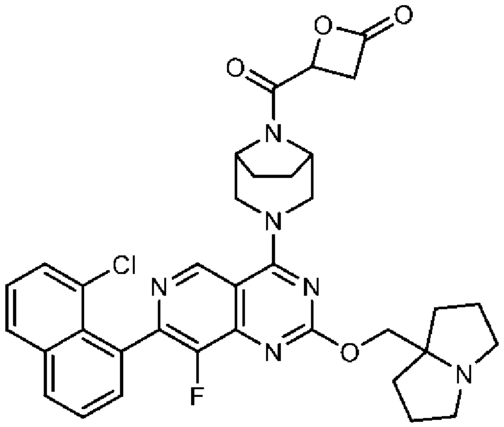


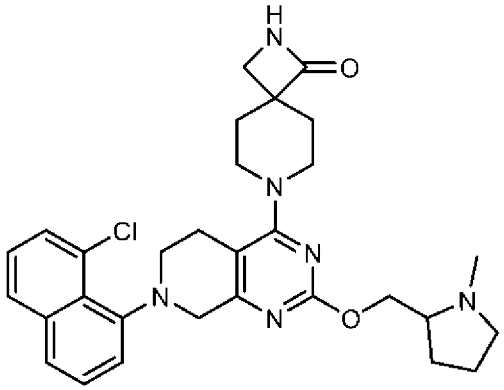
。在各實施例中，化合物具有下式：


。在各實施例中，化合物具有下式：

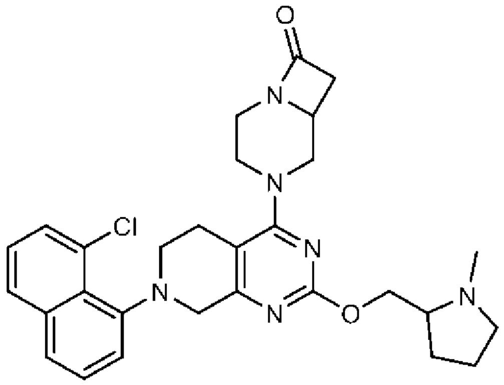

。在各實施例中，化合物具有下式：


。在各實施例中，化合物具有下式：

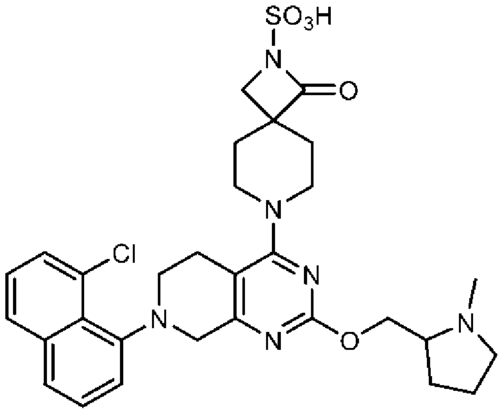

。在各實施例中，化合物具有下式：



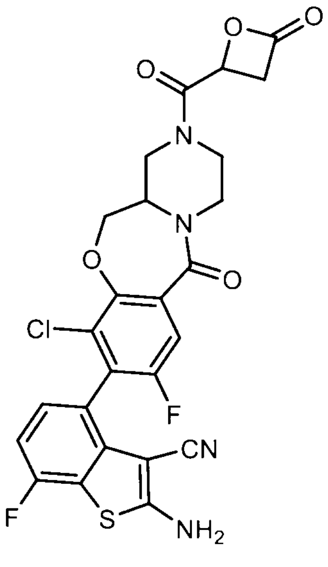
。在各實施例中，化合物具有下式：



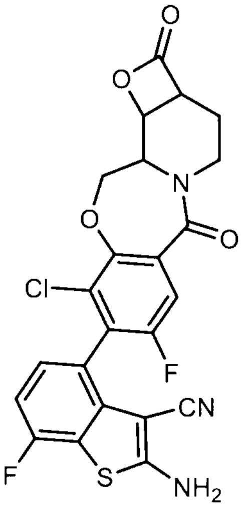
。在各實施例中，化合物具有下式：



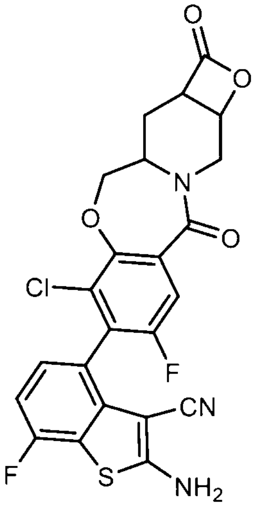
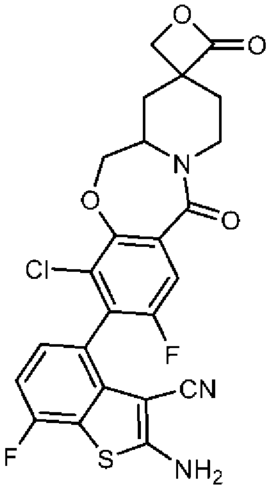
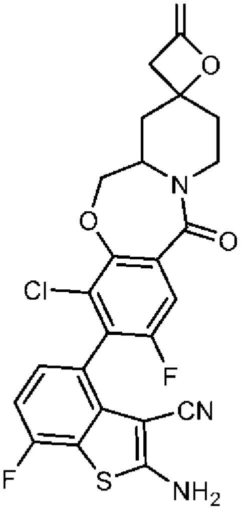
。在各實施例中，化合物具有下式：

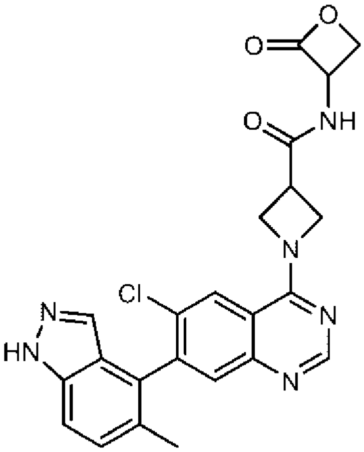


。在各實施例中，化合物具有下式：

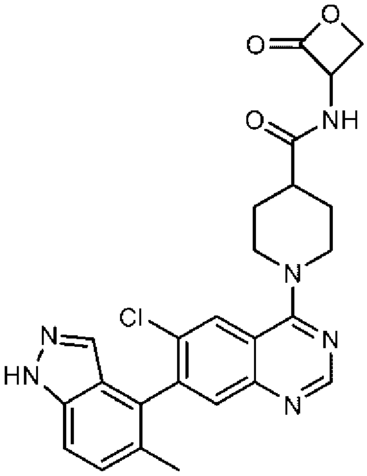


。

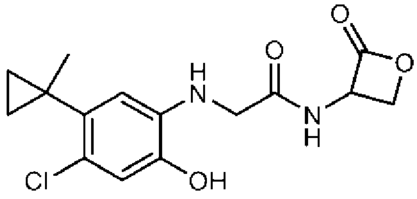
在各實施例中，化合物具有下式：。在各實施例中，化合物具有下式：。在各實施例中，化合物具有下式：。在各實施例中，化合物具有下式：



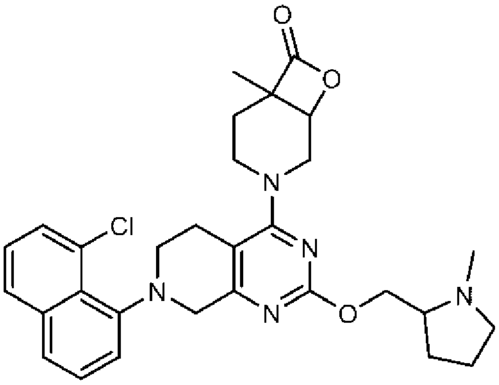
。在各實施例中，化合物具有下式：



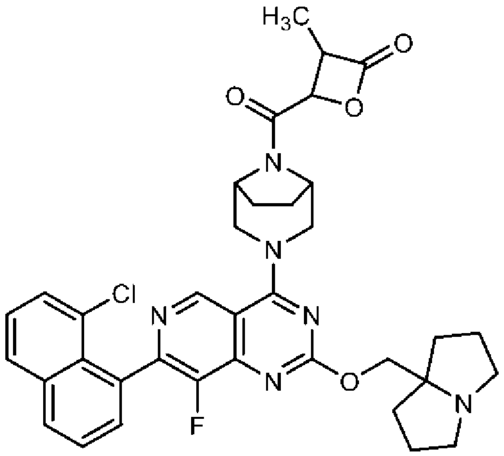
。在各實施例中，化合物具有下式：



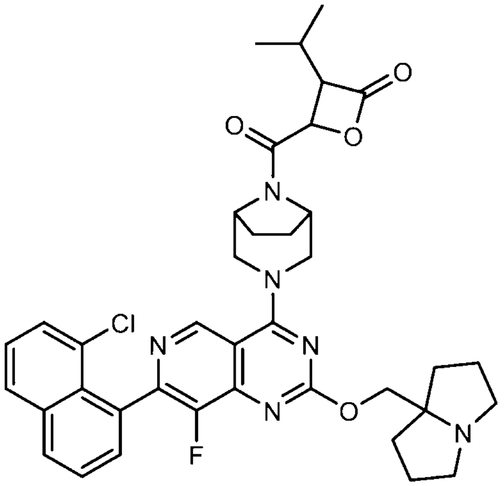
。在各實施例中，化合物具有下式：



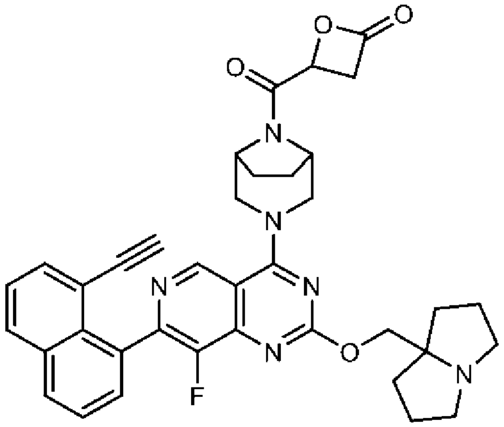
。在各實施例中，化合物具有下式：



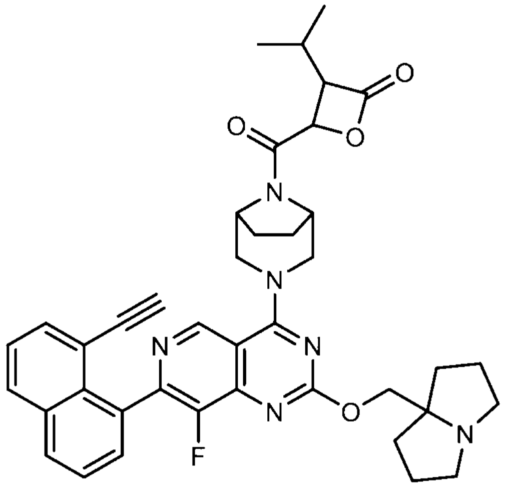
。在各實施例中，化合物具有下式：



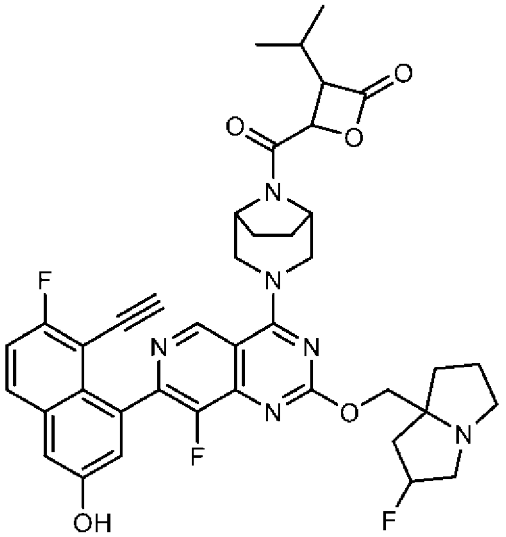
。在各實施例中，化合物具有下式：



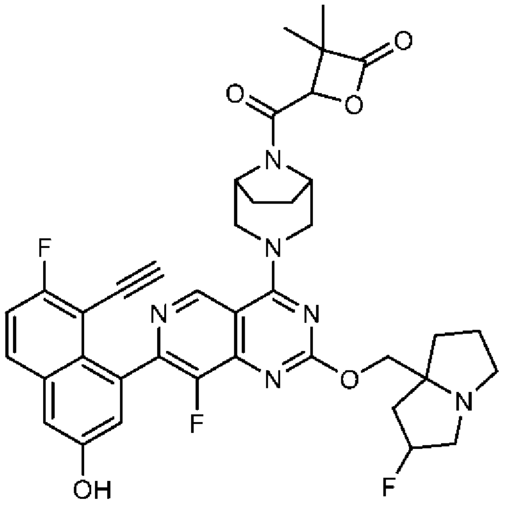
。在各實施例中，化合物具有下式：



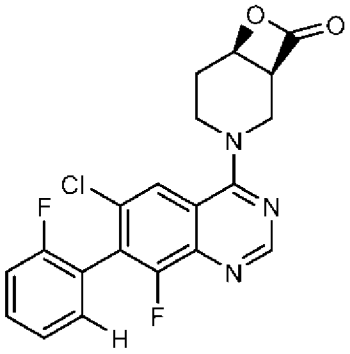
。在各實施例中，化合物具有下式：



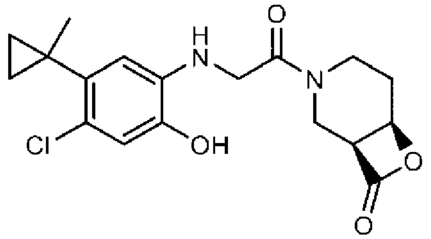
。在各實施例中，化合物具有下式：



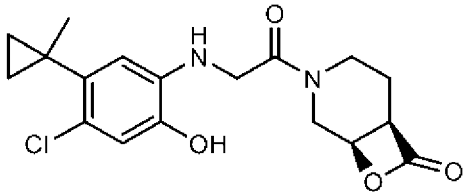
。



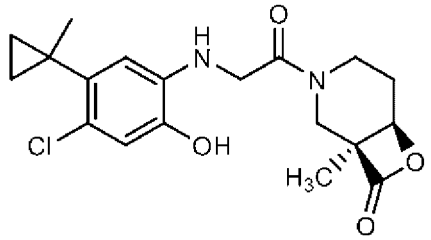
【0450】 在各實施例中，化合物具有下式：



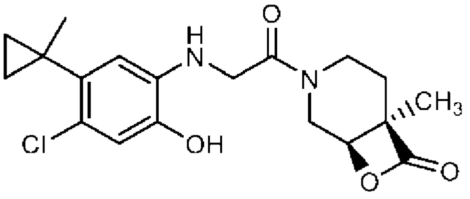
(04-005)。在各實施例中，化合物具有下式：



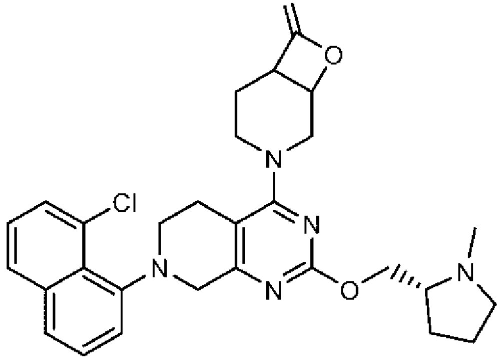
(06-092)。在各實施例中，化合物具有下式：



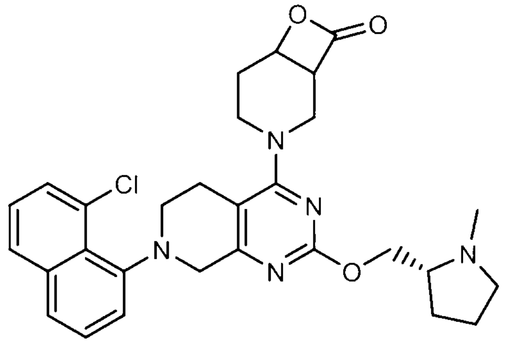
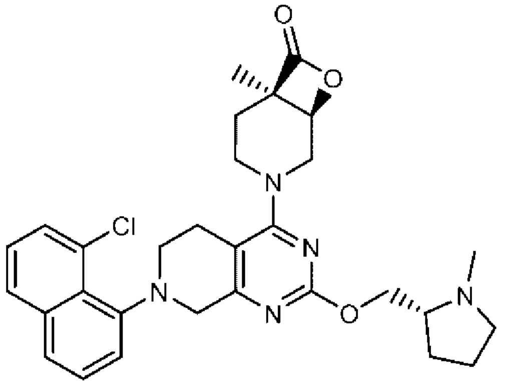
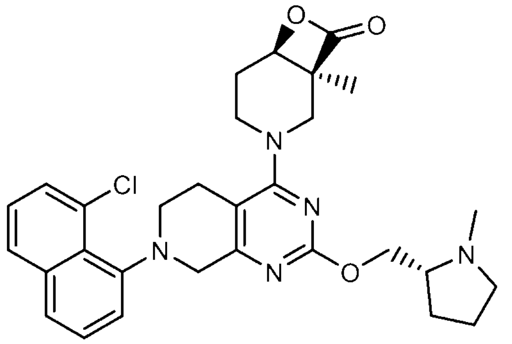
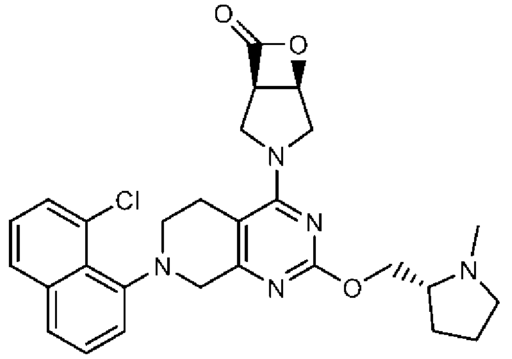
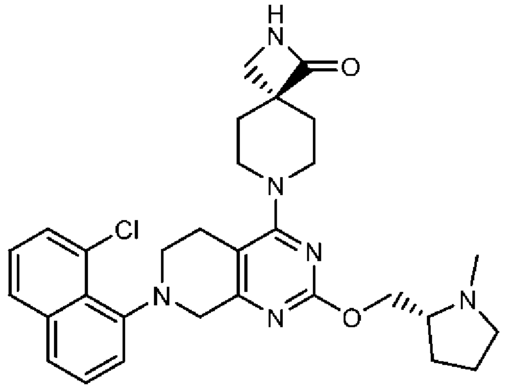
(06-093)。在各實施例中，化合物具有下式：

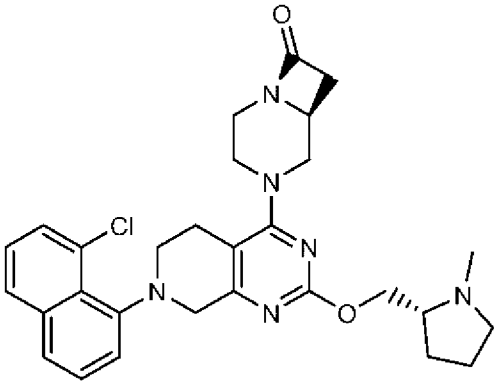
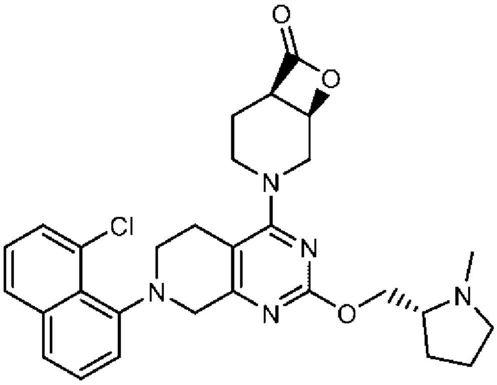
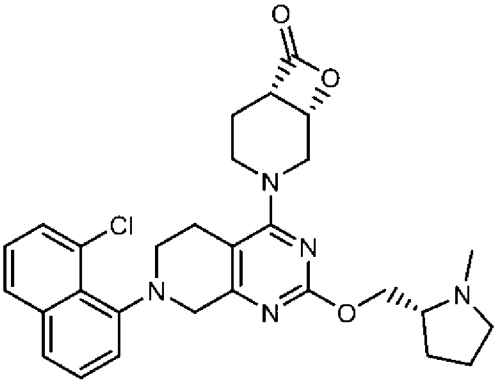
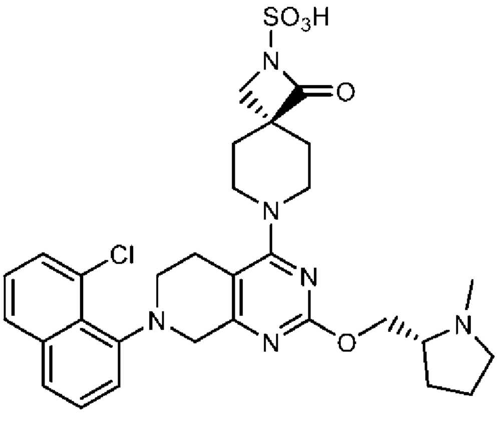


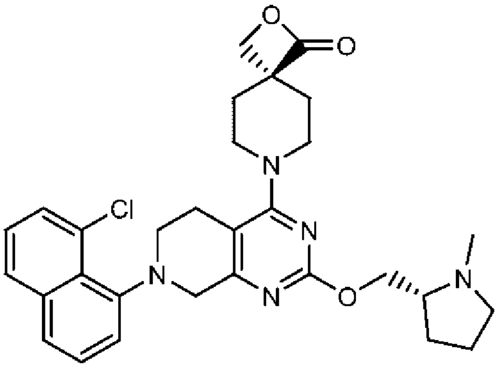
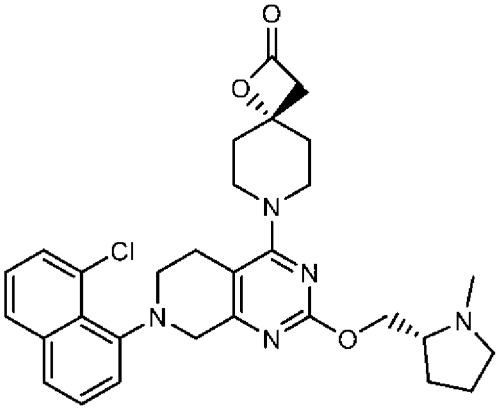
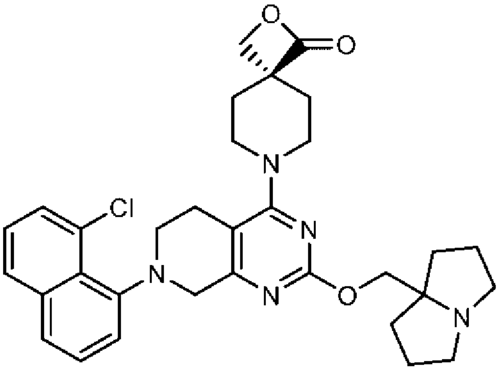
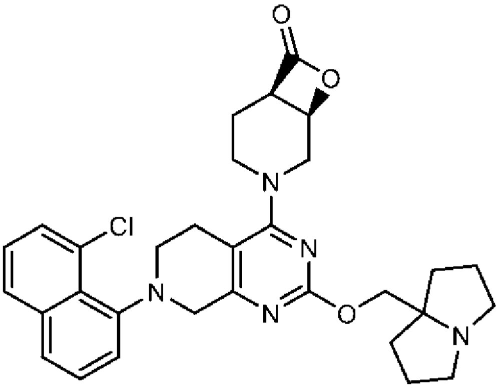
(08-043)。在各實施例中，化合物具有下式：

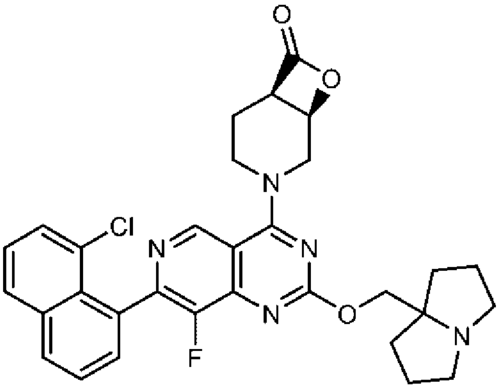
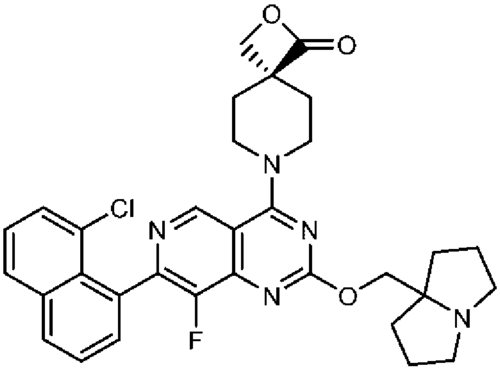
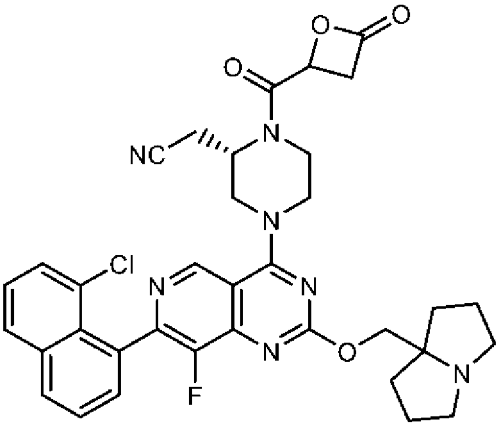
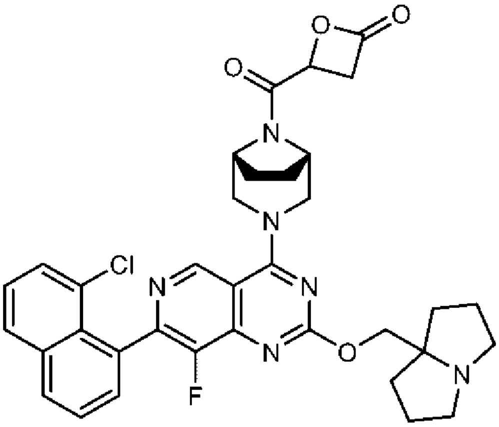


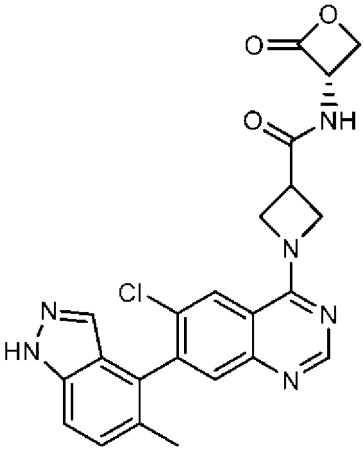
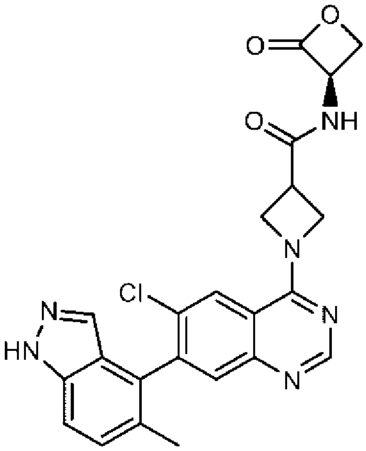
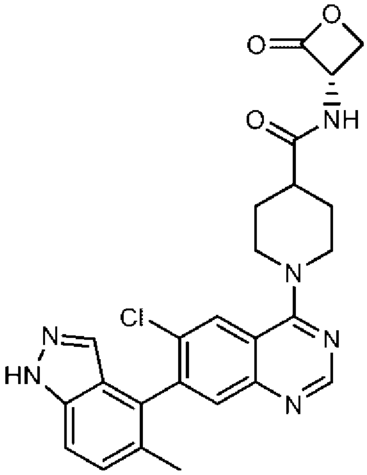
(08-044)。在各實施例中，化合物具有下式：(12-026)。在各實施例中，化合物具有下

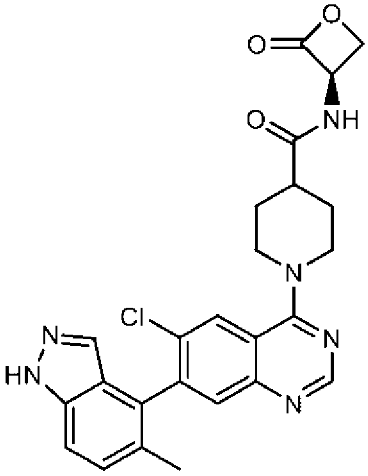
式：(12-027)。在各實施例中，化合物具有下式：(12-028)。在各實施例中，化合物具有下式：(12-044)。在各實施例中，化合物具有下式：(12-058)。在各實施例中，化合物具有下式：(12-064)。在各實施例中，化

合物具有下式：(12-074)。在各實施例中，化合物具有下式：(12-077)。在各實施例中，化合物具有下式：(12-078)。在各實施例中，化合物具有下式：(12-087)。在各實

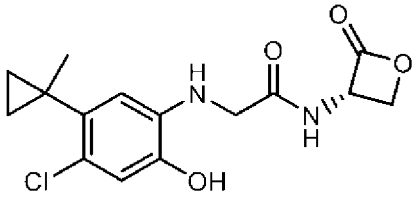
施例中，化合物具有下式：(13-005)。在各實施例中，化合物具有下式：(13-006)。在各實施例中，化合物具有下式：(13-018)。在各實施例中，化合物具有下式：(13-

019)。在各實施例中，化合物具有下式：(13-036)。在各實施例中，化合物具有下式：(13-037)。在各實施例中，化合物具有下式：(14-005)。在各實施例中，化合物具有下式：(14-036)。在各實施例中，化合物具

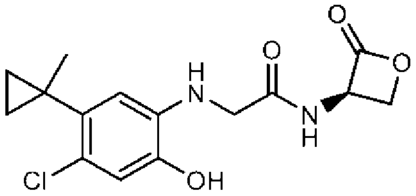
有下式：(03-099)。在各實施例中，化合物具有下式：(03-100)。在各實施例中，化合物具有下式：(04-022)。在各實施例中，化合物具有下式：



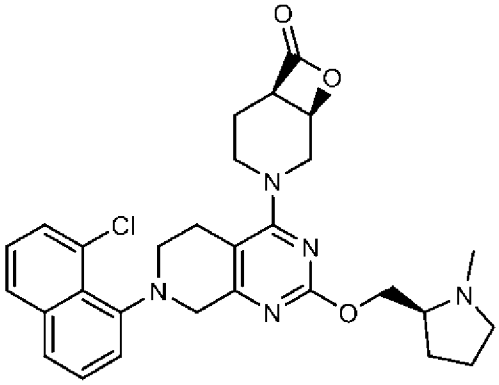
(04-023)。在各實施例中，化合物具有下式：



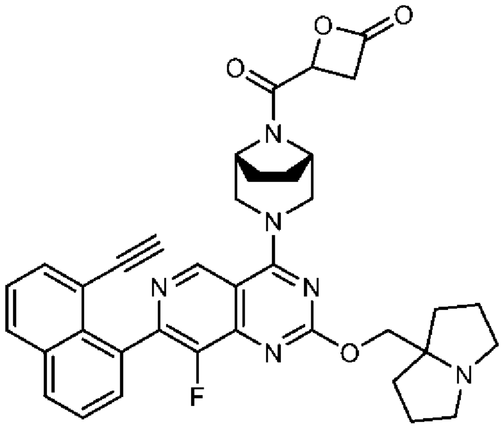
(06-094)。在各實施例中，化合物具有下式：



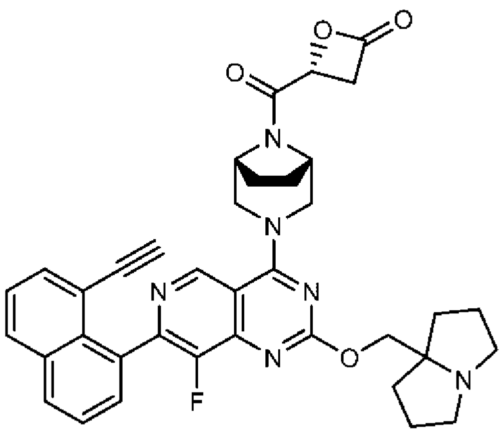
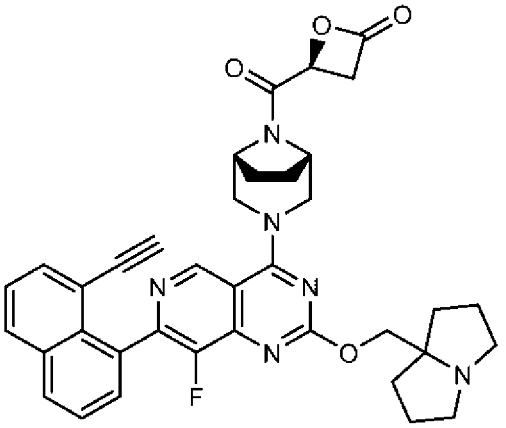
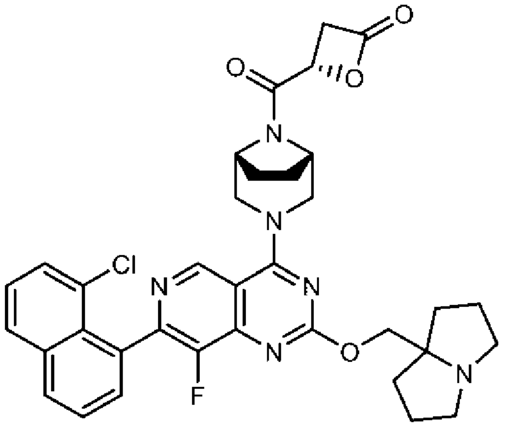
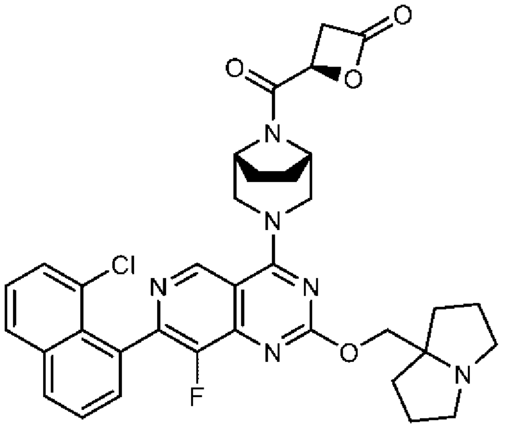
(06-095)。在各實施例中，化合物具有下式：

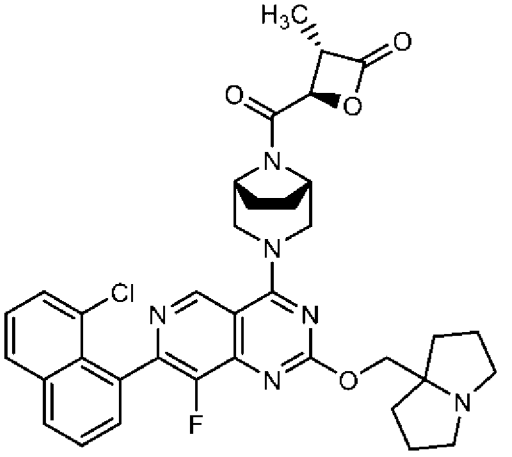
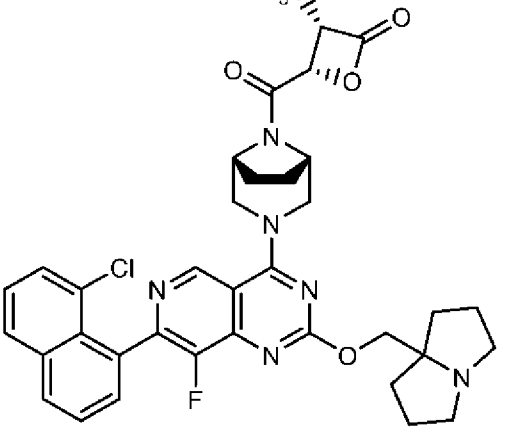
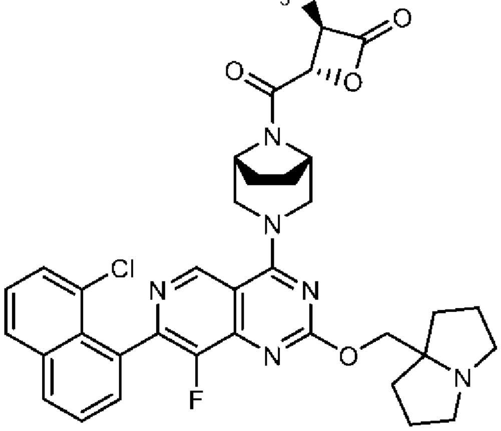


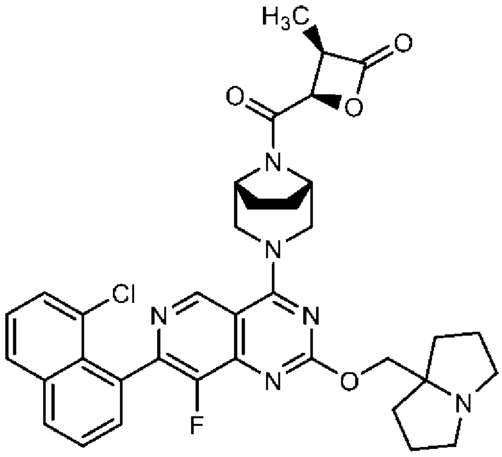
。在各實施例中，化合物具有下式：



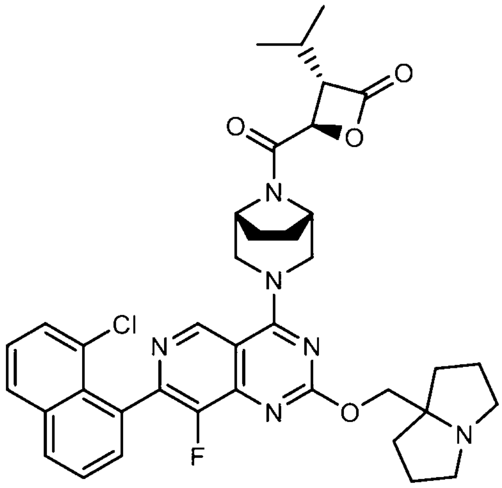
(14-049，在本文中亦稱為化合物1或(*RS*)-

1)。在各實施例中，化合物具有下式：。在各實施例中，化合物具有下式：。在各實施例中，化合物具有下式：(14-075，在本文中亦稱為(*S*)-2)。在各實施例中，化合物具有下式：(14-076，在本文中亦稱為化合物2或(*R*)-

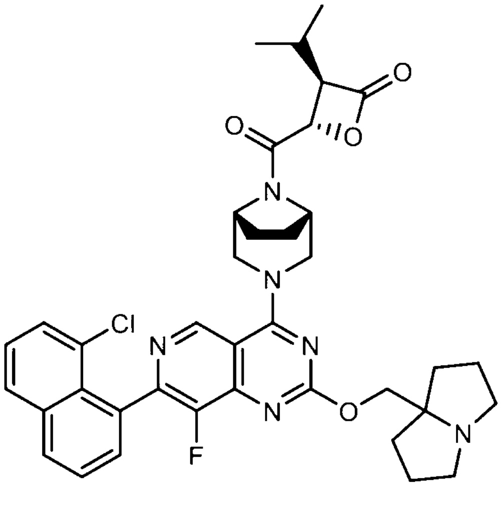
2)。在各實施例中，化合物具有下式：(14-082，在本文中亦稱為化合物3或(2*R*, 3*S*)-3)。在各實施例中，化合物具有下式：。在各實施例中，化合物具有下式：。在各實施例中，化合物具有下式：



。在各實施例中，化合物具有下式：

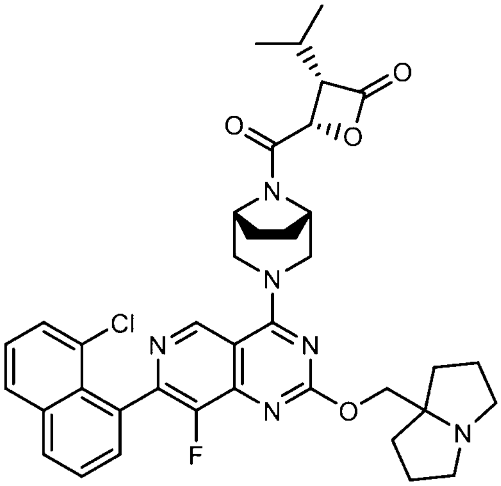


(15-011，在本文中亦稱為化合物4或(2*R*, 3*S*)-4)。在各實施例中，化合物具有下式：

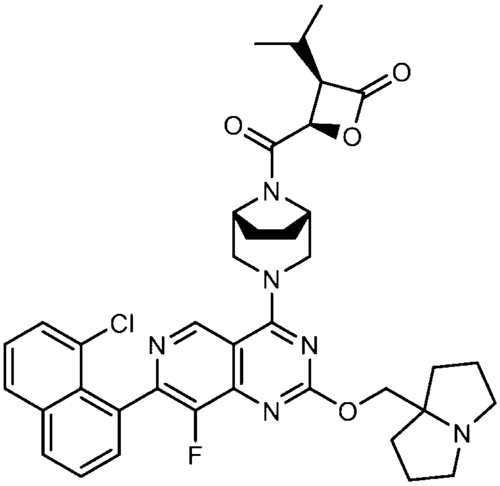


(15-014，在本文中亦稱為(2*S*, 3*R*)-4)。在各實施例中，化合物具有下

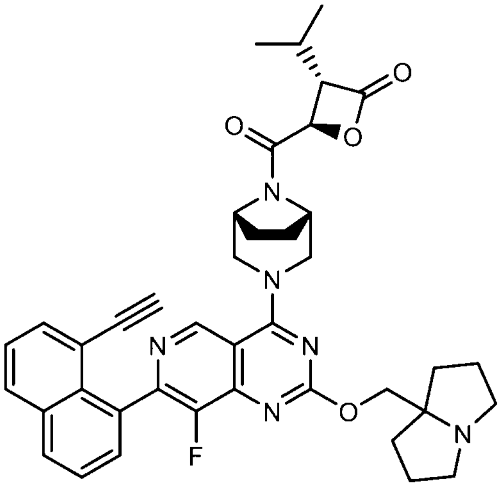
式：



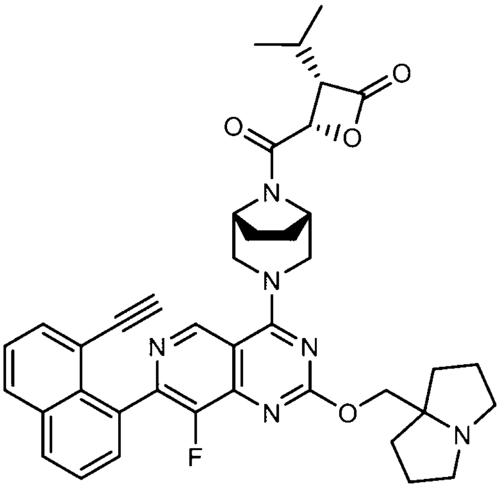
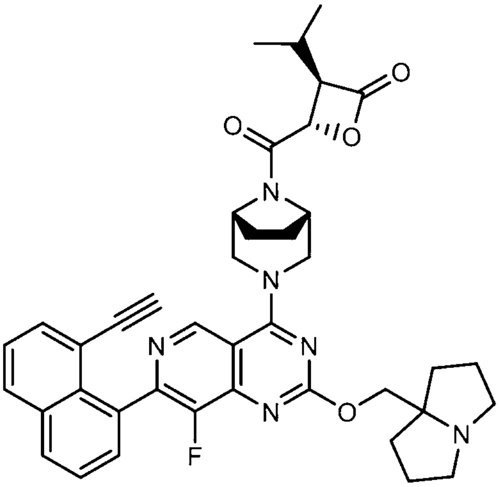
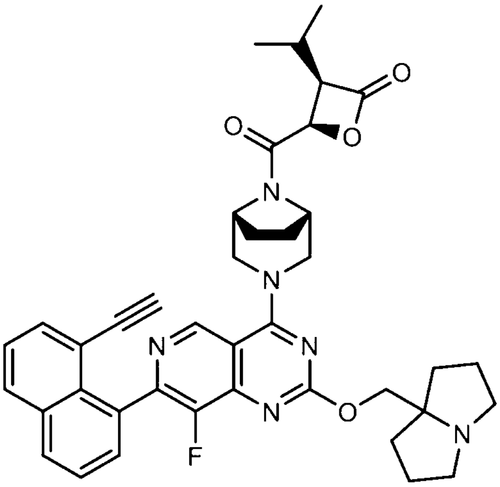
。在各實施例中，化合物具有下式：

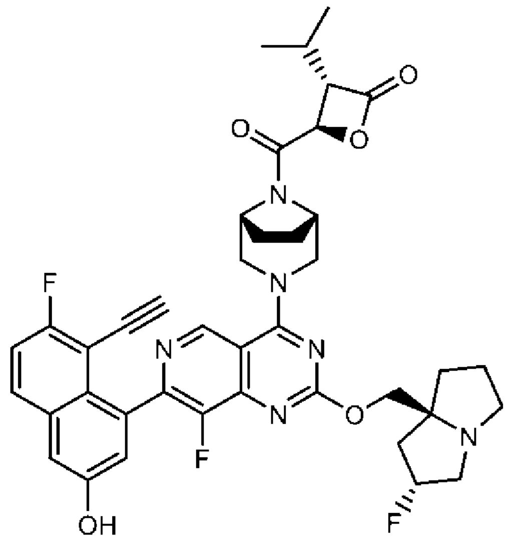


。在各實施例中，化合物具有下式：

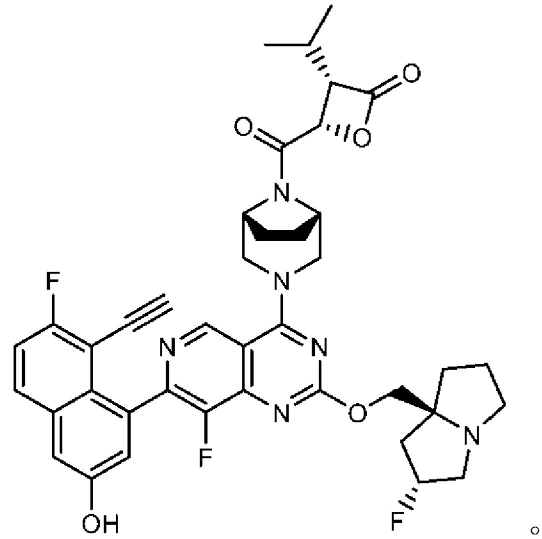


(化合物5或(2*R*, 3*S*)-5)。在各實施例中，化

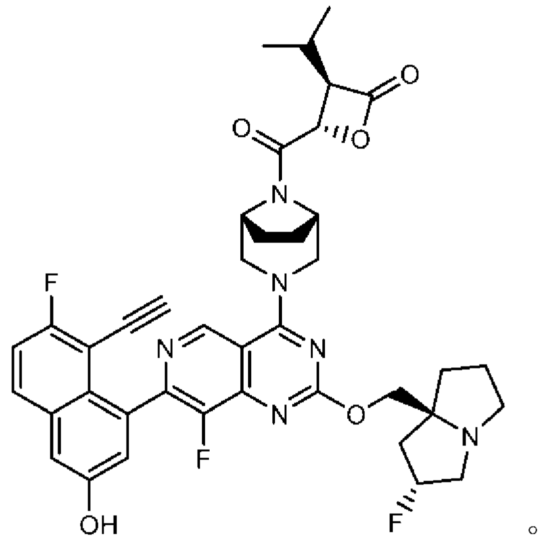
合物具有下式：。在各實施例中，化合物具有下式：。在各實施例中，化合物具有下式：。在各實施例中，化合物具有下式：



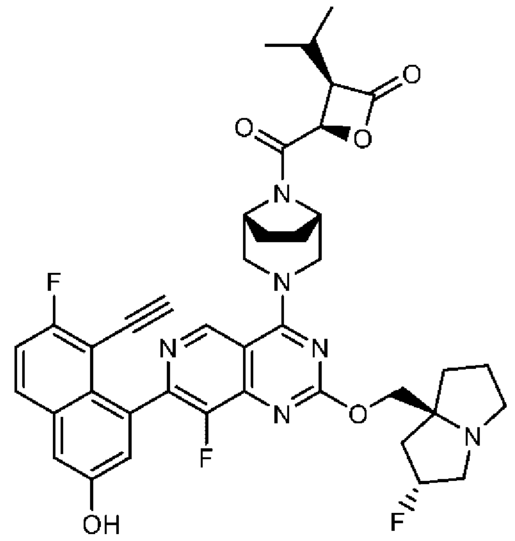
(化合物6或(2*R*, 3*S*)-6)。在各實施例中，化合物具有下式：

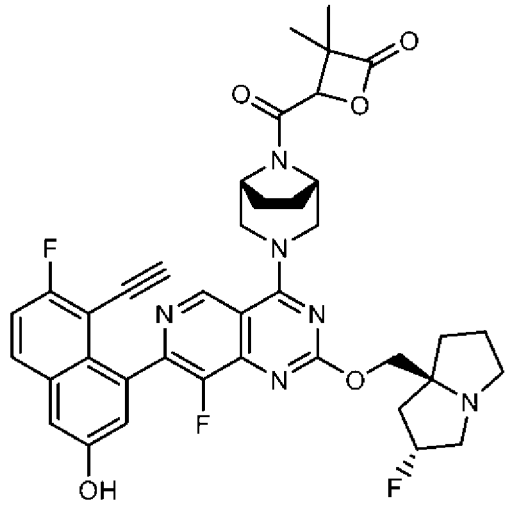


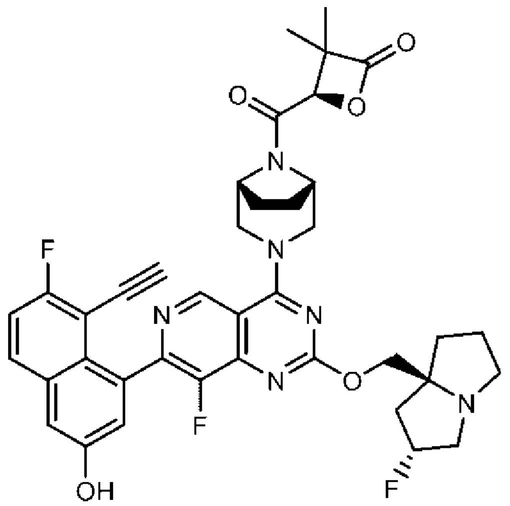
。在各實施例中，化合物具有下式：

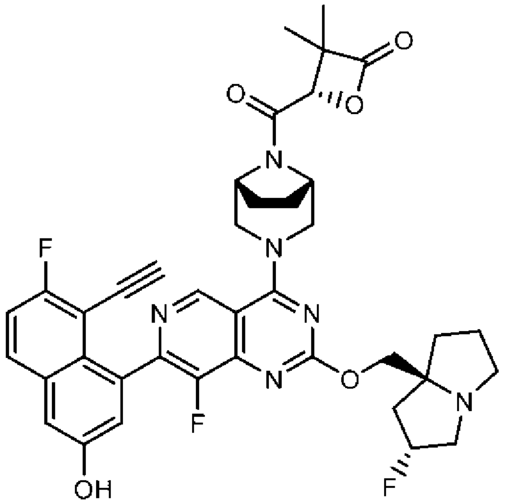


。在各實施例中，化合物具有下

式：。在各實施例中，化合物具有下式：

(化合物7)。在各實施例中，化合物具有下式：

((*R*)-7)。在各實施例中，化合物具有下

式：。

【0451】 在各實施例中，化合物結合Switch II後之Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))。在各實施例中，化合物調節Switch II之構形。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制(例如約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍或更多) Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))核苷酸交換(例如GDP交換成GTP或GTP交換成GDP)。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GDP自Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GDP結合至Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP結合至Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加(例如約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、

5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍或更多) Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))核苷酸交換(例如GDP交換成GTP或GTP交換成GDP)。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GDP自Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GTP自Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GDP結合至Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP結合至Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP類似物(例如mant-dGTP)與Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))之結合。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GTP的Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GDP的Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GTP的複數個Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GDP的複數個Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))胺基酸之構形。在各實施例

中，相較於不存在化合物下之結合，化合物調節GTP及/或GDP與Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))之結合。在各實施例中，相比於不存在化合物下之釋放，化合物調節GTP及/或GDP自Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))之釋放。在各實施例中，相較於不存在化合物下之比率，化合物調節GTP及GDP與Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))之結合比率。在各實施例中，相較於不存在化合物下之比率，化合物調節GTP及GDP自Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))釋放之速率之比率。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))蛋白且在釋放GDP之後，調節GDP或GTP與結合於化合物之Ras的後續結合。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))蛋白且在釋放GDP之後，調節GDP與結合於化合物之Ras的後續結合。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G12S) (例如K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S))蛋白且在釋放GDP之後，調節GTP與結合於化合物之Ras的後續結合。

【0452】 在各實施例中，化合物結合Switch II後之Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))。在各實施例中，化合物調節Switch II之構形。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制(例如約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、

1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍或更多) Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))核苷酸交換(例如GDP交換成GTP或GTP交換成GDP)。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GDP自Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GDP結合至Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP結合至Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加(例如約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍或更多) Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))核苷酸交換(例如GDP交換成GTP或GTP交換成GDP)。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GDP自Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GTP自Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GDP結合至Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP結合至Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))。在

各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP類似物(例如mant-dGTP)與Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))之結合。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GTP的Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GDP的Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GTP的複數個Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GDP的複數個Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))胺基酸之構形。在各實施例中，相較於不存在化合物下之結合，化合物調節GTP及/或GDP與Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))之結合。在各實施例中，相比於不存在化合物下之釋放，化合物調節GTP及/或GDP自Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))之釋放。在各實施例中，相較於不存在化合物下之比率，化合物調節GTP及GDP與Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))之結合比率。在各實施例中，相較於不存在化合物下之比率，化合物調節GTP及GDP自Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))釋放之速率之比率。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))蛋白且在釋放GDP之後，調節GDP或GTP與結合於化合物之Ras的後續結合。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))蛋白且在釋放GDP之後，調節GDP與結合

於化合物之Ras的後續結合。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G13S) (例如K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S))蛋白且在釋放GDP之後，調節GTP與結合於化合物之Ras的後續結合。

【0453】 在各實施例中，化合物結合Switch II後之Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))。在各實施例中，化合物調節Switch II之構形。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制(例如約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍或更多) Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))核苷酸交換(例如GDP交換成GTP或GTP交換成GDP)。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GDP自Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GDP結合至Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP結合至Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加(例如約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、

900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍或更多) Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))核苷酸交換(例如GDP交換成GTP或GTP交換成GDP)。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GDP自Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GTP自Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GDP結合至Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP結合至Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP類似物(例如mant-dGTP)與Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))之結合。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GTP的Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GDP的Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GTP的複數個Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GDP的複數個Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))胺基酸之構形。在各實施例中，相較於不存在化合物下之結合，化合物調節GTP及/或GDP與Ras(G12T) (例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))之結合。在各實施例中，相比於不存在化合物下之釋放，化合物調節GTP

及/或GDP自Ras(G12T)(例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))之釋放。在各實施例中，相較於不存在化合物下之比率，化合物調節GTP及GDP與Ras(G12T)(例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))之結合比率。在各實施例中，相較於不存在化合物下之比率，化合物調節GTP及GDP自Ras(G12T)(例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))釋放之速率之比率。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G12T)(例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))蛋白且在釋放GDP之後，調節GDP或GTP與結合於化合物之Ras的後續結合。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G12T)(例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))蛋白且在釋放GDP之後，調節GDP與結合於化合物之Ras的後續結合。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G12T)(例如K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T))蛋白且在釋放GDP之後，調節GTP與結合於化合物之Ras的後續結合。

【0454】 在各實施例中，化合物結合Switch II後之Ras(G12D)(例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))。在各實施例中，化合物調節Switch II之構形。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制(例如約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍或更多) Ras(G12D)(例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))

核苷酸交換(例如GDP交換成GTP或GTP交換成GDP)。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GDP自Ras(G12D)（例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GDP結合至Ras(G12D)（例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP結合至Ras(G12D)（例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加(例如約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍或更多）Ras(G12D)（例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))核苷酸交換(例如GDP交換成GTP或GTP交換成GDP)。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GDP自Ras(G12D)（例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GTP自Ras(G12D)（例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GDP結合至Ras(G12D)（例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP結合至Ras(G12D)（例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP類似物(例如mant-dGTP)與Ras(G12D)（例如K-

Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))之結合。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GTP的Ras(G12D) (例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GDP的Ras(G12D) (例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GTP的複數個Ras(G12D) (例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GDP的複數個Ras(G12D) (例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))胺基酸之構形。在各實施例中，相較於不存在化合物下之結合，化合物調節GTP及/或GDP與Ras(G12D) (例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))之結合。在各實施例中，相比於不存在化合物下之釋放，化合物調節GTP及/或GDP自Ras(G12D) (例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))之釋放。在各實施例中，相較於不存在化合物下之比率，化合物調節GTP及GDP與Ras(G12D) (例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))之結合比率。在各實施例中，相較於不存在化合物下之比率，化合物調節GTP及GDP自Ras(G12D) (例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))釋放之速率之比率。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G12D) (例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))蛋白且在釋放GDP之後，調節GDP或GTP與結合於化合物之Ras的後續結合。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G12D) (例如K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))蛋白且在釋放GDP之後，調節GDP與結合於化合物之Ras的後續結合。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G12D) (例如K-

Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D))蛋白且在釋放GDP之後，調節GTP與結合於化合物之Ras的後續結合。

【0455】 在各實施例中，化合物結合Switch II後之Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))。在各實施例中，化合物調節Switch II之構形。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制(例如約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍或更多) Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))核苷酸交換(例如GDP交換成GTP或GTP交換成GDP)。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GDP自Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GDP結合至Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP結合至Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加(例如約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、

10000倍或更多) Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))核苷酸交換(例如GDP交換成GTP或GTP交換成GDP)。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GDP自Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GTP自Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GDP結合至Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP結合至Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP類似物(例如mant-dGTP)與Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))之結合。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GTP的Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GDP的Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GTP的複數個Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GDP的複數個Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))胺基酸之構形。在各實施例中，相較於不存在化合物下之結合，化合物調節GTP及/或GDP與Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))之結合。在各實施例中，相比於不存在化合物下之釋放，化合物調節GTP及/或GDP自Ras(G13D) (例

如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))之釋放。在各實施例中，相較於不存在化合物下之比率，化合物調節GTP及GDP與Ras(G13D)(例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))之結合比率。在各實施例中，相較於不存在化合物下之比率，化合物調節GTP及GDP自Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))釋放之速率之比率。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))蛋白且在釋放GDP之後，調節GDP或GTP與結合於化合物之Ras的後續結合。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))蛋白且在釋放GDP之後，調節GDP與結合於化合物之Ras的後續結合。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G13D) (例如K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D))蛋白且在釋放GDP之後，調節GTP與結合於化合物之Ras的後續結合。

【0456】 在各實施例中，化合物結合Switch II後之Ras(G12E) (例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))。在各實施例中，化合物調節Switch II之構形。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制(例如約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍或更多) Ras(G12E) (例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))核苷酸交換(例如GDP交換成GTP或GTP交換成GDP)。在各實施例中，相

對於不存在化合物，該化合物抑制GDP自Ras(G12E)（例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GDP結合至Ras(G12E)（例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP結合至Ras(G12E)（例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加(例如約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍或更多）Ras(G12E)（例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))核苷酸交換(例如GDP交換成GTP或GTP交換成GDP)。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GDP自Ras(G12E)（例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GTP自Ras(G12E)（例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))之釋放。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物增加GDP結合至Ras(G12E)（例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP結合至Ras(G12E)（例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))。在各實施例中，相對於不存在化合物，該化合物抑制GTP類似物(例如mant-dGTP)與Ras(G12E)（例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))之結合。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接

觸GTP的Ras(G12E) (例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GDP的Ras(G12E) (例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GTP的複數個Ras(G12E) (例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))胺基酸之構形。在各實施例中，化合物調節不存在化合物下接觸GDP的複數個Ras(G12E) (例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))胺基酸之構形。在各實施例中，相較於不存在化合物下之結合，化合物調節GTP及/或GDP與Ras(G12E) (例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))之結合。在各實施例中，相比於不存在化合物下之釋放，化合物調節GTP及/或GDP自Ras(G12E) (例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))之釋放。在各實施例中，相較於不存在化合物下之比率，化合物調節GTP及GDP與Ras(G12E) (例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))之結合比率。在各實施例中，相較於不存在化合物下之比率，化合物調節GTP及GDP自Ras(G12E) (例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))釋放之速率之比率。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G12E) (例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))蛋白且在釋放GDP之後，調節GDP或GTP與結合於化合物之Ras的後續結合。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G12E) (例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))蛋白且在釋放GDP之後，調節GDP與結合於化合物之Ras的後續結合。在各實施例中，化合物結合與GDP結合之Ras(G12E) (例如K-Ras(G12E)、H-Ras(G12E)或N-Ras(G12E))蛋白且在釋放GDP之後，調節GTP與結合於化合物之Ras的後

續結合。

【0457】 在各實施例中，化合物接觸人類K-Ras蛋白之Switch II結合袋。在各實施例中，化合物接觸對應於人類K-Ras蛋白之G60、Q61、D69、D92、H95、Y96或Q99的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類K-Ras蛋白之G60的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類K-Ras蛋白之Q61的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類K-Ras蛋白之D69的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類K-Ras蛋白之D92的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類K-Ras蛋白之H95的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類K-Ras蛋白之Y96的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類K-Ras蛋白之Q99的Switch II結合袋胺基酸。

【0458】 在各實施例中，化合物接觸人類H-Ras蛋白之Switch II結合袋。在各實施例中，化合物接觸對應於人類H-Ras蛋白之G60、Q61、D69、D92、Q95、Y96或Q99的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類H-Ras蛋白之G60的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類H-Ras蛋白之Q61的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類H-Ras蛋白之D69的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類H-Ras蛋白之D92的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類H-Ras蛋白之Q95的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類H-Ras蛋白之Y96的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類H-Ras蛋白之Q99的Switch II結合袋胺基酸。

【0459】在各實施例中，化合物接觸人類N-Ras蛋白之Switch II結合袋。在各實施例中，化合物接觸對應於人類N-Ras蛋白之G60、Q61、D69、D92、L95、Y96或Q99的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類N-Ras蛋白之G60的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類N-Ras蛋白之Q61的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類N-Ras蛋白之D69的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類N-Ras蛋白之D92的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類N-Ras蛋白之L95的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類N-Ras蛋白之Y96的Switch II結合袋胺基酸。在各實施例中，化合物接觸對應於人類N-Ras蛋白之Q99的Switch II結合袋胺基酸。

【0460】在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12S)(例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GTP複合物更強。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12S)(例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GTP複合物強至少2倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12S) (例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GTP複合物強至少5倍。在各實施例中，在相同條

件下，化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GTP複合物強至少10倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GTP複合物強至少20倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GDP複合物比該化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GTP複合物強至少40倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GTP複合物強至少60倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GTP複合物強至少80倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GDP複合物比該化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-

Ras(G12S))蛋白-GTP複合物強至少100倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12S)（例如人類K-Ras(G12S)、人類H-Ras(G12S)或人類N-Ras(G12S))蛋白-GTP複合物強至少500倍。

【0461】在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GTP複合物更強。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GTP複合物強至少2倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GTP複合物強至少5倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GTP複合物強至少10倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類

Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GTP複合物強至少20倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GDP複合物比該化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GTP複合物強至少40倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GTP複合物強至少60倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GTP複合物強至少80倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GDP複合物比該化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GTP複合物強至少100倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13S)（例如人類K-Ras(G13S)、人類H-Ras(G13S)或人類N-Ras(G13S))蛋白-GTP複合物強至少500倍。

【0462】在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類

Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GTP複合物更強。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GTP複合物強至少2倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GTP複合物強至少5倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GTP複合物強至少10倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GTP複合物強至少20倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GDP複合物比該化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GTP複合物強至少40倍。在各實施例中，在相同條件

下，化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GTP複合物強至少60倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GTP複合物強至少80倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GDP複合物比該化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GTP複合物強至少100倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12T)（例如人類K-Ras(G12T)、人類H-Ras(G12T)或人類N-Ras(G12T))蛋白-GTP複合物強至少500倍。

【0463】在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GTP複合物更強。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-

Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GTP複合物強至少2倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GTP複合物強至少5倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GTP複合物強至少10倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GTP複合物強至少20倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GDP複合物比該化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GTP複合物強至少40倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GTP複合物強至少60倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類

Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GTP複合物強至少80倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GDP複合物比該化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GTP複合物強至少100倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12D)（例如人類K-Ras(G12D)、人類H-Ras(G12D)或人類N-Ras(G12D))蛋白-GTP複合物強至少500倍。

【0464】在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GTP複合物更強。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GTP複合物強至少2倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GTP複合物強至少5倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-

Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GTP複合物強至少10倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GTP複合物強至少20倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GDP複合物比該化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GTP複合物強至少40倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GTP複合物強至少60倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GTP複合物強至少80倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GDP複合物比該化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GTP複合物強至少100倍。在各實施例中，在相同條件

下，化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G13D)（例如人類K-Ras(G13D)、人類H-Ras(G13D)或人類N-Ras(G13D))蛋白-GTP複合物強至少500倍。

【0465】在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GTP複合物更強。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GTP複合物強至少2倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GTP複合物強至少5倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GTP複合物強至少10倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-

Ras(G12E))蛋白-GTP複合物強至少20倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GDP複合物比該化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GTP複合物強至少40倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GTP複合物強至少60倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GTP複合物強至少80倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GDP複合物比該化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GTP複合物強至少100倍。在各實施例中，在相同條件下，化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GDP複合物比化合物結合人類Ras(G12E)（例如人類K-Ras(G12E)、人類H-Ras(G12E)或人類N-Ras(G12E))蛋白-GTP複合物強至少500倍。

【0466】在各實施例中，化合物適用作比較化合物。在各實施例中，比較化合物可用於評定依本文所述之分析(例如實例部分、圖式或表

格中)中所闡述之測試化合物之活性。

【0467】 在各實施例中，化合物為依本文所述之化合物，包括在各實施例中。在各實施例中，化合物為本文所述化合物(例如在實例部分、圖式、表格或申請專利範圍中)。

III. 醫藥組合物

【0468】 在一態樣中提供一種醫藥組合物，其包括本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0469】 在各實施例中，醫藥組合物包括有效量之化合物。在各實施例中，醫藥組合物包括治療有效量之化合物。在各實施例中，化合物為式(I)、(I-1)、(I-1a)、(I-1b)、(I-1c)、(I-1d)、(I-1e)、(I-1f)、(I-2)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3)、(I-3a)、(I-3b)、(I-3c)、(I-4)、(I-4a)、(I-4b)、(I-5)、(I-5a)、(I-5b)、(I-6)、(I-6a)、(I-7)、(I-7a)、(II)、(II-1)、(II-1a)、(III)、(III-1)、(III-1a)、(III-2)或(III-2a)化合物。在各實施例中，化合物為式(IV)、(IV-1)、(IV-1a)、(IV-1b)、(IV-1c)、(IV-1d)、(IV-1e)、(IV-1f)、(IV-2)、(IV-2a)、(IV-2b)、(IV-3)、(IV-3a)、(IV-3b)、(IV-3c)、(IV-4)、(IV-4a)、(IV-4b)、(IV-5)、(IV-5a)、(IV-5b)、(IV-6)、(IV-6a)、(IV-6b)、(IV-7)、(IV-7a)、(IV-7b)、(IV-8)、(IV-8a)、(IV-8b)、(IV-9)、(IV-9a)、(IV-9b)、(IV-9c)、(IV-9d)、(IV-10)、(IV-10a)、(IV-11)、(IV-11a)、(V)、(V-1)、(V-1a)、(VI)、(VI-1)、(VI-1a)、(VI-2)或(VI-2a)化合物。

IV. 使用方法

【0470】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥

學上可接受之鹽。

【0471】 在各實施例中，癌症為直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病。

【0472】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之Switch II GTP酶蛋白相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，Switch II GTP酶蛋白相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0473】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之K-Ras(G12S)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，K-Ras(G12S)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，K-Ras(G12S)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0474】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之H-Ras(G12S)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述

之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，H-Ras(G12S)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，H-Ras(G12S)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0475】 在各實施例中，H-Ras(G12S)相關疾病為科斯特洛症候群。

【0476】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之N-Ras(G12S)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，N-Ras(G12S)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，N-Ras(G12S)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0477】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之K-Ras(G13S)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，K-Ras(G13S)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，K-Ras(G13S)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經

纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0478】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之H-Ras(G13S)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，H-Ras(G13S)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，H-Ras(G13S)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0479】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之N-Ras(G13S)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，N-Ras(G13S)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，N-Ras(G13S)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0480】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之K-Ras(G12T)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，K-Ras(G12T)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，K-Ras(G12T)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自

體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0481】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之H-Ras(G12T)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，H-Ras(G12T)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，H-Ras(G12T)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0482】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之N-Ras(G12T)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，N-Ras(G12T)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，N-Ras(G12T)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0483】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之K-Ras(G12D)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，K-Ras(G12D)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，

K-Ras(G12D)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0484】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之H-Ras(G12D)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，H-Ras(G12D)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，H-Ras(G12D)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0485】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之N-Ras(G12D)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，N-Ras(G12D)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，N-Ras(G12D)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0486】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之K-Ras(G13D)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，K-Ras(G13D)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗

狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，K-Ras(G13D)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0487】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之H-Ras(G13D)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，H-Ras(G13D)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，H-Ras(G13D)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0488】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之N-Ras(G13D)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，N-Ras(G13D)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，N-Ras(G13D)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0489】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之K-Ras(G12E)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，K-Ras(G12E)相關疾

病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，K-Ras(G12E)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0490】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之H-Ras(G12E)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，H-Ras(G12E)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，H-Ras(G12E)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0491】 在一態樣中提供一種治療有需要之個體之N-Ras(G12E)相關疾病的方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各實施例中，N-Ras(G12E)相關疾病為癌症(例如直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病)。在各實施例中，N-Ras(G12E)相關疾病為RAS病(例如毛細血管畸形-AV畸形症候群、自體免疫淋巴增生症候群、心臉皮膚症候群、遺傳性齒齦纖維瘤病1型、神經纖維瘤病1型、努南氏症候群、科斯特洛症候群或利吉斯症候群)。

【0492】 在一態樣中提供一種調節細胞中之GTP酶蛋白之活性水平的方法，該方法包括使該細胞與有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上

可接受之鹽接觸。

【0493】在一態樣中提供一種調節細胞中之K-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包括使該細胞與有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0494】在各實施例中，活性之調節包括調節GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、K-Ras亞細胞定位、K-Ras轉譯後處理或K-Ras轉譯後修飾。

【0495】在各實施例中，調節增加K-Ras蛋白之活性。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1000倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1000倍。

【0496】在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加約1.5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加約2倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加約5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加約10倍。在各

實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加約25倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加約50倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加約100倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加約500倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加約1000倍。

【0497】 在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加至少1.5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加至少2倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加至少5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加至少10倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加至少25倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加至少50倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加至少100倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加至少500倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平增加至少1000倍。

【0498】 在各實施例中，調節減少K-Ras蛋白之活性。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1000倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在

化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1000倍。

【0499】 在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少約1.5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少約2倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少約5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少約10倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少約25倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少約50倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少約100倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少約500倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少約1000倍。

【0500】 在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少至少1.5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少至少2倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少至少5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少至少10倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少至少25倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少至少50倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存

在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少至少100倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少至少500倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，K-Ras蛋白之活性水平減少至少1000倍。

【0501】 在各實施例中，K-Ras蛋白為人類K-Ras蛋白。在各實施例中，人類K-Ras蛋白含有G12S突變。在各實施例中，人類K-Ras蛋白含有G13S突變。在各實施例中，人類K-Ras蛋白含有G12T突變。

【0502】 在各實施例中，K-Ras蛋白為人類K-Ras蛋白。在各實施例中，人類K-Ras蛋白含有G12D突變。在各實施例中，人類K-Ras蛋白含有G13D突變。在各實施例中，人類K-Ras蛋白含有G12E突變。

【0503】 在一態樣中提供一種調節細胞中之H-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包括使該細胞與有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0504】 在各實施例中，活性之調節包括調節GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、H-Ras亞細胞定位、H-Ras轉譯後處理或H-Ras轉譯後修飾。

【0505】 在各實施例中，調節增加H-Ras蛋白之活性。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1000倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合

物)，H-Ras蛋白之活性水平增加至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1000倍。

【0506】 在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加約1.5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加約2倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加約5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加約10倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加約25倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加約50倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加約100倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加約500倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加約1000倍。

【0507】 在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加至少1.5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加至少2倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加至少5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加至少10倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加至少25倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加至少50倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存

在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加至少100倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加至少500倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平增加至少1000倍。

【0508】 在各實施例中，調節減少H-Ras蛋白之活性。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1000倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1000倍。

【0509】 在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少約1.5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少約2倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少約5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少約10倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少約25倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少約50倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少約100倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少約500倍。在各實施例中，相對

於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少約1000倍。

【0510】 在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少至少1.5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少至少2倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少至少5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少至少10倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少至少25倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少至少50倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少至少100倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少至少500倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，H-Ras蛋白之活性水平減少至少1000倍。

【0511】 在各實施例中，H-Ras蛋白為人類H-Ras蛋白。在各實施例中，人類H-Ras蛋白含有G12S突變。在各實施例中，人類H-Ras蛋白含有G13S突變。在各實施例中，人類H-Ras蛋白含有G12T突變。

【0512】 在各實施例中，H-Ras蛋白為人類H-Ras蛋白。在各實施例中，人類H-Ras蛋白含有G12D突變。在各實施例中，人類H-Ras蛋白含有G13D突變。在各實施例中，人類H-Ras蛋白含有G12E突變。

【0513】 在一態樣中提供一種調節細胞中之N-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包括使該細胞與有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0514】 在各實施例中，活性之調節包括調節GTP酶活性、核苷酸

交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、N-Ras亞細胞定位、N-Ras轉譯後處理或N-Ras轉譯後修飾。

【0515】 在各實施例中，調節增加N-Ras蛋白之活性。 在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1000倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1000倍。

【0516】 在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加約1.5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加約2倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加約5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加約10倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加約25倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加約50倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加約100倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加約500倍。在各實施例中，相對

於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加約1000倍。

【0517】 在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加至少1.5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加至少2倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加至少5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加至少10倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加至少25倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加至少50倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加至少100倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加至少500倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平增加至少1000倍。

【0518】 在各實施例中，調節減少N-Ras蛋白之活性。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1000倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1000倍。

【0519】 在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras

蛋白之活性水平減少約1.5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少約2倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少約5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少約10倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少約25倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少約50倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少約100倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少約500倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少約1000倍。

【0520】 在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少至少1.5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少至少2倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少至少5倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少至少10倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少至少25倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少至少50倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少至少100倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少至少500倍。在各實施例中，相對於對照(例如不存在化合物)，N-Ras蛋白之活性水平減少至少1000倍。

【0521】 在各實施例中，N-Ras蛋白為人類N-Ras蛋白。在各實施

例中，人類N-Ras蛋白含有G12S突變。在各實施例中，人類N-Ras蛋白含有G13S突變。在各實施例中，人類N-Ras蛋白含有G12T突變。

【0522】 在各實施例中，N-Ras蛋白為人類N-Ras蛋白。在各實施例中，人類N-Ras蛋白含有G12D突變。在各實施例中，人類N-Ras蛋白含有G13D突變。在各實施例中，人類N-Ras蛋白含有G12E突變。

V. 蛋白質組合物

【0523】 在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的Switch II GTP酶蛋白，其中該化合物共價鍵結於Switch II GTP酶蛋白之絲胺酸殘基。

【0524】 在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的Switch II GTP酶蛋白，其中該化合物共價鍵結於Switch II GTP酶蛋白之蘇胺酸殘基。

【0525】 在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的Switch II GTP酶蛋白，其中該化合物共價鍵結於Switch II GTP酶蛋白之天冬胺酸殘基。

【0526】 在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的Switch II GTP酶蛋白，其中該化合物共價鍵結於Switch II GTP酶蛋白之麩胺酸殘基。

【0527】 在一態樣中提供一種Switch II GTP酶蛋白，其共價鍵結於本文所述之化合物之片段(例如部分、片段之部分)。

【0528】 在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的K-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於K-Ras蛋白之絲胺酸殘基。在各實施例中，K-Ras蛋白為人類K-Ras蛋白。在各實施例

中，人類K-Ras蛋白含有G12S突變。在各實施例中，人類K-Ras蛋白含有G13S突變。

【0529】在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的K-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於K-Ras蛋白之蘇胺酸殘基。在各實施例中，K-Ras蛋白為人類K-Ras蛋白。在各實施例中，人類K-Ras蛋白含有G12T突變。

【0530】在各實施例中，化合物可逆共價鍵結於K-Ras蛋白之絲胺酸殘基。在各實施例中，化合物不可逆共價鍵結於K-Ras蛋白之絲胺酸殘基。在各實施例中，K-Ras蛋白含有G12S突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於絲胺酸殘基12。在各實施例中，K-Ras蛋白含有G13S突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於絲胺酸殘基13。在各實施例中，化合物可逆共價鍵結於K-Ras蛋白之蘇胺酸殘基。在各實施例中，化合物不可逆共價鍵結於K-Ras蛋白之蘇胺酸殘基。在各實施例中，K-Ras蛋白含有G12T突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於蘇胺酸殘基12。

【0531】在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的K-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於K-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。在各實施例中，K-Ras蛋白為人類K-Ras蛋白。在各實施例中，人類K-Ras蛋白含有G12D突變。在各實施例中，人類K-Ras蛋白含有G13D突變。

【0532】在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的K-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於K-Ras蛋白之麩胺酸殘基。在各實施例中，K-Ras蛋白為人類K-Ras蛋白。在各實施例中，人類K-Ras蛋白含有G12E突變。

【0533】 在各實施例中，化合物可逆共價鏈結於K-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。在各實施例中，化合物不可逆共價鏈結於K-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。在各實施例中，K-Ras蛋白含有G12D突變。在各實施例中，化合物共價鏈結於天冬胺酸殘基12。在各實施例中，K-Ras蛋白含有G13D突變。在各實施例中，化合物共價鏈結於天冬胺酸殘基13。在各實施例中，化合物可逆共價鏈結於K-Ras蛋白之麩胺酸殘基。在各實施例中，化合物不可逆共價鏈結於K-Ras蛋白之麩胺酸殘基。在各實施例中，K-Ras蛋白含有G12E突變。在各實施例中，化合物共價鏈結於麩胺酸殘基12。

【0534】 在各實施例中，人類K-Ras蛋白(例如可逆或不可逆)共價鏈結於本文所述之化合物之一部分。

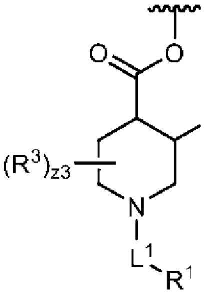
【0535】 在一態樣中提供一種K-Ras蛋白，其共價鏈結於本文所述之化合物之片段(例如部分、片段之部分)。

【0536】 在各實施例中，K-Ras(G12S)蛋白(例如人類K-Ras(G12S))共價鏈結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G12S)蛋白(例如人類K-Ras(G12S))不可逆共價鏈結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G12S)蛋白(例如人類K-Ras(G12S))可逆共價鏈結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G12S)蛋白(例如人類K-Ras(G12S))共價鏈結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，K-Ras(G12S)蛋白(例如人類K-Ras(G12S))不可逆共價鏈結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，K-Ras(G12S)蛋白(例如人類K-Ras(G12S))可逆共價鏈結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，

本文所述之化合物結合於K-Ras(G12S)蛋白(例如人類K-Ras(G12S))之絲胺酸殘基(例如人類K-Ras(G12S)之G12S或對應於人類K-Ras(G12S)之G12S的絲胺酸)。

【0537】在各實施例中，共價鍵結於本文所述之化合物的K-Ras(G12S)蛋白為K-Ras(G12S)蛋白與本文所述之化合物之間的反應產物。應理解，經共價鍵結之K-Ras(G12S)蛋白及本文所述之化合物為反應物K-Ras(G12S)蛋白及化合物之殘餘物，其中各反應物現參與K-Ras(G12S)蛋白與化合物之間的共價鍵。在經共價鍵結之K-Ras(G12S)蛋白及本文所述之化合物的實施例中，E取代基之殘餘物為包括K-Ras(G12S)蛋白與本文所述之化合物之其餘部分之間的共價鍵的連接基團。一般熟習此項技術者應理解，當K-Ras(G12S)蛋白共價鍵結於本文所述之化合物時，本文所述之化合物形成預反應化合物之殘餘物，其中一鍵將化合物之殘餘物連接於K-Ras(G12S)蛋白之殘餘物(例如絲胺酸氧，對應於人類K-Ras(G12S)之G12S的胺基酸之氧)。在各實施例中，E^1取代基之殘餘物為選自以下之連接基團：鍵、$-S(O)_2-$、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、$-CH_2NH-$、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之雜伸烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜環烷基(例如3至8員、3至6

員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。作為一個非限制性實例，共價鍵結於化合物之K-Ras(G12S)蛋白可具有下式：



，其中O為K-Ras(G12S)蛋白絲胺酸(例如對應於人類K-Ras(G12S)之絲胺酸殘基12)之氧，其鍵結於K-Ras(G12S)蛋白之其餘部分且其中R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0538】在各實施例中，K-Ras(G13S)蛋白(例如人類K-Ras(G13S))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G13S)蛋白(例如人類K-Ras(G13S))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G13S)蛋白(例如人類K-Ras(G13S))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G13S)蛋白(例如人類K-Ras(G13S))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，K-Ras(G13S)蛋白(例如人類K-Ras(G13S))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，K-Ras(G13S)蛋白(例如人類K-Ras(G13S))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於K-Ras(G13S)蛋白(例如人類K-Ras(G13S))之絲

胺酸殘基(例如人類K-Ras(G13S)之G13S或對應於人類K-Ras(G13S)之G13S的絲胺酸)。

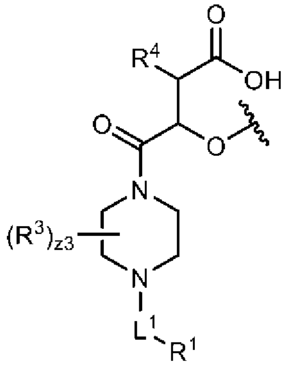
【0539】在各實施例中，K-Ras(G12T)蛋白(例如人類K-Ras(G12T))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G12T)蛋白(例如人類K-Ras(G12T))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G12T)蛋白(例如人類K-Ras(G12T))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G12T)蛋白(例如人類K-Ras(G12T))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，K-Ras(G12T)蛋白(例如人類K-Ras(G12T))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，K-Ras(G12T)蛋白(例如人類K-Ras(G12T))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於K-Ras(G12T)蛋白(例如人類K-Ras(G12T))之蘇胺酸殘基(例如人類K-Ras(G12T)之G12T或對應於人類K-Ras(G12T)之G12T的蘇胺酸)。

【0540】在各實施例中，K-Ras(G12D)蛋白(例如人類K-Ras(G12D))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G12D)蛋白(例如人類K-Ras(G12D))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G12D)蛋白(例如人類K-Ras(G12D))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G12D)蛋白(例如人類K-

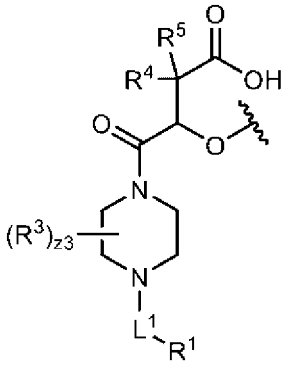
Ras(G12D))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，K-Ras(G12D)蛋白(例如人類K-Ras(G12D))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，K-Ras(G12D)蛋白(例如人類K-Ras(G12D))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於K-Ras(G12D)蛋白(例如人類K-Ras(G12D))之天冬胺酸殘基(例如人類K-Ras(G12D)之G12D或對應於人類K-Ras(G12D)之G12D的天冬胺酸)。

【0541】在各實施例中，共價鍵結於本文所述之化合物的K-Ras(G12D)蛋白為K-Ras(G12D)蛋白與本文所述之化合物之間的反應產物。應理解，經共價鍵結之K-Ras(G12D)蛋白及本文所述之化合物為反應物K-Ras(G12D)蛋白及化合物之殘餘物，其中各反應物現參與K-Ras(G12D)蛋白與化合物之間的共價鍵。在經共價鍵結之K-Ras(G12D)蛋白及本文所述之化合物的實施例中，E取代基之殘餘物為包括K-Ras(G12D)蛋白與本文所述之化合物之其餘部分之間的共價鍵的連接基團。一般熟習此項技術者應理解，當K-Ras(G12D)蛋白共價鍵結於本文所述之化合物時，本文所述之化合物形成預反應化合物之殘餘物，其中一鍵將化合物之殘餘物連接於K-Ras(G12D)蛋白之殘餘物(例如天冬胺酸氧，對應於人類K-Ras(G12D)之G12D的胺基酸之氧)。在各實施例中，E^2取代基之殘餘物為選自以下之連接基團：鍵、$-S(O)_2-$、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、$-CH_2NH-$、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或

未經取代之伸雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。作為一個非限制性實例，共價鍵結於式(IV-5b)化合物之K-Ras(G12D)蛋白可具有下式：



，其中該單價O為K-Ras(G12D)蛋白天冬胺酸(例如對應於人類K-Ras(G12D)之天冬胺酸殘基12)之氧，其鍵結於K-Ras(G12D)蛋白之其餘部分且其中R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。作為另一非限制性實例，共價鍵結於式(IV-5d)化合物之K-Ras(G12D)蛋白可具有下式：



，其中該單價O為K-Ras(G12D)蛋白天冬胺酸(例如對應於人類K-Ras(G12D)之天冬胺酸殘基12)之氧，其鍵結於K-

Ras(G12D)蛋白之其餘部分且其中R^1、L^1、R^3、z3、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。

【0542】在各實施例中，K-Ras(G13D)蛋白(例如人類K-Ras(G13D))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G13D)蛋白(例如人類K-Ras(G13D))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G13D)蛋白(例如人類K-Ras(G13D))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G13D)蛋白(例如人類K-Ras(G13D))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，K-Ras(G13D)蛋白(例如人類K-Ras(G13D))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，K-Ras(G13D)蛋白(例如人類K-Ras(G13D))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於K-Ras(G13D)蛋白(例如人類K-Ras(G13D))之天冬胺酸殘基(例如人類K-Ras(G13D)之G13D或對應於人類K-Ras(G13D)之G13D的天冬胺酸)。

【0543】在各實施例中，K-Ras(G12E)蛋白(例如人類K-Ras(G12E))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G12E)蛋白(例如人類K-Ras(G12E))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G12E)蛋白(例如人類K-Ras(G12E))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，K-Ras(G12E)蛋白(例如人類K-Ras(G12E))共價鍵結

於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，K-Ras(G12E)蛋白(例如人類K-Ras(G12E))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，K-Ras(G12E)蛋白(例如人類K-Ras(G12E))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於K-Ras(G12E)蛋白(例如人類K-Ras(G12E))之麩胺酸殘基(例如人類K-Ras(G12E)之G12E或對應於人類K-Ras(G12E)之G12E的麩胺酸)。

【0544】 在各實施例中，經共價修飾之K-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、K-Ras亞細胞定位、K-Ras轉譯後處理或K-Ras轉譯後修飾。

【0545】 在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的H-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於H-Ras蛋白之絲胺酸殘基。在各實施例中，H-Ras蛋白為人類H-Ras蛋白。在各實施例中，人類H-Ras蛋白含有G12S突變。在各實施例中，人類H-Ras蛋白含有G13S突變。

【0546】 在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的H-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於H-Ras蛋白之蘇胺酸殘基。在各實施例中，H-Ras蛋白為人類H-Ras蛋白。在各實施例中，人類H-Ras蛋白含有G12T突變。

【0547】 在各實施例中，化合物可逆共價鍵結於H-Ras蛋白之絲胺酸殘基。在各實施例中，化合物不可逆共價鍵結於H-Ras蛋白之絲胺酸殘

基。在各實施例中，H-Ras蛋白含有G12S突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於絲胺酸殘基12。在各實施例中，H-Ras蛋白含有G13S突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於絲胺酸殘基13。在各實施例中，化合物可逆共價鍵結於H-Ras蛋白之蘇胺酸殘基。在各實施例中，化合物不可逆共價鍵結於H-Ras蛋白之蘇胺酸殘基。在各實施例中，H-Ras蛋白含有G12T突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於蘇胺酸殘基12。

【0548】 在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的H-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於H-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。在各實施例中，H-Ras蛋白為人類H-Ras蛋白。在各實施例中，人類H-Ras蛋白含有G12D突變。在各實施例中，人類H-Ras蛋白含有G13D突變。

【0549】 在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的H-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於H-Ras蛋白之麩胺酸殘基。在各實施例中，H-Ras蛋白為人類H-Ras蛋白。在各實施例中，人類H-Ras蛋白含有G12E突變。

【0550】 在各實施例中，化合物可逆共價鍵結於H-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。在各實施例中，化合物不可逆共價鍵結於H-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。在各實施例中，H-Ras蛋白含有G12D突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於天冬胺酸殘基12。在各實施例中，H-Ras蛋白含有G13D突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於天冬胺酸殘基13。在各實施例中，化合物可逆共價鍵結於H-Ras蛋白之麩胺酸殘基。在各實施例中，化合物不可逆共價鍵結於H-Ras蛋白之麩胺酸殘基。在各實施例中，H-Ras蛋白含有G12E突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於麩胺酸殘基12。

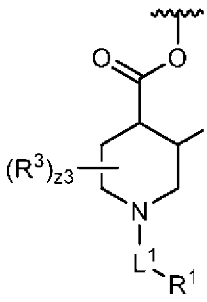
【0551】在各實施例中，人類H-Ras蛋白(例如可逆或不可逆)共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。

【0552】在一態樣中提供一種H-Ras蛋白，其共價鍵結於本文所述之化合物之片段(例如部分、片段之部分)。

【0553】在各實施例中，H-Ras(G12S)蛋白(例如人類H-Ras(G12S))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G12S)蛋白(例如人類H-Ras(G12S))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G12S)蛋白(例如人類H-Ras(G12S))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G12S)蛋白(例如人類H-Ras(G12S))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，H-Ras(G12S)蛋白(例如人類H-Ras(G12S))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，H-Ras(G12S)蛋白(例如人類H-Ras(G12S))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於H-Ras(G12S)蛋白(例如人類H-Ras(G12S))之絲胺酸殘基(例如人類H-Ras(G12S)之G12S或對應於人類H-Ras(G12S)之G12S的絲胺酸)。

【0554】在各實施例中，共價鍵結於本文所述之化合物的H-Ras(G12S)蛋白為H-Ras(G12S)蛋白與本文所述之化合物之間的反應產物。應理解，經共價鍵結之H-Ras(G12S)蛋白及本文所述之化合物為反應物H-Ras(G12S)蛋白及化合物之殘餘物，其中各反應物現參與H-Ras(G12S)蛋白與化合物之間的共價鍵。在經共價鍵結之H-Ras(G12S)蛋

白及本文所述之化合物的實施例中，E取代基之殘餘物為包括H-Ras(G12S)蛋白與本文所述之化合物之其餘部分之間的共價鍵的連接基團。一般熟習此項技術者應理解，當H-Ras(G12S)蛋白共價鍵結於本文所述之化合物時，本文所述之化合物形成預反應化合物之殘餘物，其中一鍵將化合物之殘餘物連接於H-Ras(G12S)蛋白之殘餘物(例如絲胺酸氧，對應於人類H-Ras(G12S)之G12S的胺基酸之氧)。在各實施例中，E^1取代基之殘餘物為選自以下之連接基團：鍵、$-S(O)_2-$、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、$-CH_2NH-$、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。作為一個非限制性實例，共價鍵結於化合物之H-Ras(G12S)蛋白可具有下式：



，其中O為H-Ras(G12S)蛋白絲胺酸(例如對應於人類H-Ras(G12S)之絲胺酸殘基12)之氧，其鍵結於H-Ras(G12S)蛋白之其餘部分且其中R^1、L^1、R^{3}及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0555】在各實施例中，H-Ras(G13S)蛋白(例如人類H-Ras(G13S))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G13S)蛋白(例如人類H-Ras(G13S))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G13S)蛋白(例如人類H-Ras(G13S))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G13S)蛋白(例如人類H-Ras(G13S))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，H-Ras(G13S)蛋白(例如人類H-Ras(G13S))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，H-Ras(G13S)蛋白(例如人類H-Ras(G13S))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於H-Ras(G13S)蛋白(例如人類H-Ras(G13S))之絲胺酸殘基(例如人類H-Ras(G13S)之G13S或對應於人類H-Ras(G13S)之G13S的絲胺酸)。

【0556】在各實施例中，H-Ras(G12T)蛋白(例如人類H-Ras(G12T))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G12T)蛋白(例如人類H-Ras(G12T))

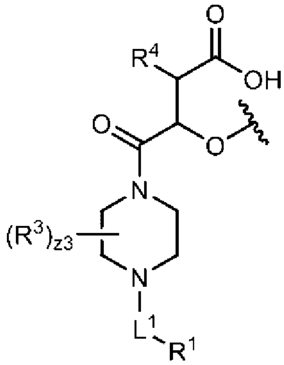
不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G12T)蛋白(例如人類H-Ras(G12T))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G12T)蛋白(例如人類H-Ras(G12T))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，H-Ras(G12T)蛋白(例如人類H-Ras(G12T))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，H-Ras(G12T)蛋白(例如人類H-Ras(G12T))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於H-Ras(G12T)蛋白(例如人類H-Ras(G12T))之蘇胺酸殘基(例如人類H-Ras(G12T)之G12T或對應於人類H-Ras(G12T)之G12T的蘇胺酸)。

【0557】在各實施例中，H-Ras(G12D)蛋白(例如人類H-Ras(G12D))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G12D)蛋白(例如人類H-Ras(G12D))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G12D)蛋白(例如人類H-Ras(G12D))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G12D)蛋白(例如人類H-Ras(G12D))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，H-Ras(G12D)蛋白(例如人類H-Ras(G12D))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，H-Ras(G12D)蛋白(例如人類H-Ras(G12D))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於H-Ras(G12D)蛋白(例如人類H-Ras(G12D))

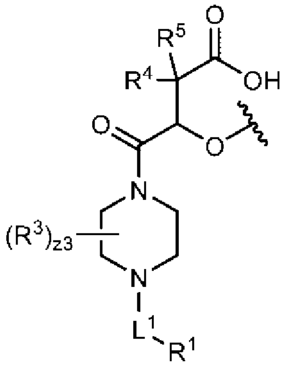
之天冬胺酸殘基(例如人類H-Ras(G12D)之G12D或對應於人類H-Ras(G12D)之G12D的天冬胺酸)。

【0558】在各實施例中，共價鍵結於本文所述之化合物的H-Ras(G12D)蛋白為H-Ras(G12D)蛋白與本文所述之化合物之間的反應產物。應理解，經共價鍵結之H-Ras(G12D)蛋白及本文所述之化合物為反應物H-Ras(G12D)蛋白及化合物之殘餘物，其中各反應物現參與H-Ras(G12D)蛋白與化合物之間的共價鍵。在經共價鍵結之H-Ras(G12D)蛋白及本文所述之化合物的實施例中，E取代基之殘餘物為包括H-Ras(G12D)蛋白與本文所述之化合物之其餘部分之間的共價鍵的連接基團。一般熟習此項技術者應理解，當H-Ras(G12D)蛋白共價鍵結於本文所述之化合物時，本文所述之化合物形成預反應化合物之殘餘物，其中一鍵將化合物之殘餘物連接於H-Ras(G12D)蛋白之殘餘物(例如天冬胺酸氧，對應於人類H-Ras(G12D)之G12D的胺基酸之氧)。在各實施例中，E^2取代基之殘餘物為選自以下之連接基團：鍵、$-S(O)_2-$、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、$-CH_2NH-$、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代(例如經取代基、尺寸受

限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。作為一個非限制性實例，共價鍵結於式(IV-5b)化合物之H-Ras(G12D)蛋白可具有下式：



，其中該單價O為H-Ras(G12D)蛋白天冬胺酸(例如對應於人類H-Ras(G12D)之天冬胺酸殘基12)之氧，其鍵結於H-Ras(G12D)蛋白之其餘部分且其中R^1、L^1、R^3及z3係依本文所述，包括在各實施例中。作為另一非限制性實例，共價鍵結於式(IV-5d)化合物之H-Ras(G12D)蛋白可具有下式：



，其中該單價O為H-Ras(G12D)蛋白天冬胺酸(例如對應於人類H-Ras(G12D)之天冬胺酸殘基12)之氧，其鍵結於H-Ras(G12D)蛋白之其餘部分且其中R^1、L^1、R^3、z3、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。

【0559】在各實施例中，H-Ras(G13D)蛋白(例如人類H-Ras(G13D))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G13D)蛋白(例如人類H-

Ras(G13D))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G13D)蛋白(例如人類H-Ras(G13D))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G13D)蛋白(例如人類H-Ras(G13D))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，H-Ras(G13D)蛋白(例如人類H-Ras(G13D))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，H-Ras(G13D)蛋白(例如人類H-Ras(G13D))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於H-Ras(G13D)蛋白(例如人類H-Ras(G13D))之天冬胺酸殘基(例如人類H-Ras(G13D)之G13D或對應於人類H-Ras(G13D)之G13D的天冬胺酸)。

【0560】在各實施例中，H-Ras(G12E)蛋白(例如人類H-Ras(G12E))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G12E)蛋白(例如人類H-Ras(G12E))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G12E)蛋白(例如人類H-Ras(G12E))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，H-Ras(G12E)蛋白(例如人類H-Ras(G12E))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，H-Ras(G12E)蛋白(例如人類H-Ras(G12E))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，H-Ras(G12E)蛋白(例如人類H-Ras(G12E))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於H-Ras(G12E)蛋白(例如人類H-Ras(G12E))

之麩胺酸殘基(例如人類H-Ras(G12E)之G12E或對應於人類H-Ras(G12E)之G12E的麩胺酸)。

【0561】 在各實施例中，經共價修飾之H-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、H-Ras亞細胞定位、H-Ras轉譯後處理或H-Ras轉譯後修飾。

【0562】 在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的N-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於N-Ras蛋白之絲胺酸殘基。在各實施例中，N-Ras蛋白為人類N-Ras蛋白。在各實施例中，人類N-Ras蛋白含有G12S突變。在各實施例中，人類N-Ras蛋白含有G13S突變。

【0563】 在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的N-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於N-Ras蛋白之蘇胺酸殘基。在各實施例中，N-Ras蛋白為人類N-Ras蛋白。在各實施例中，人類N-Ras蛋白含有G12T突變。

【0564】 在各實施例中，化合物可逆共價鍵結於N-Ras蛋白之絲胺酸殘基。在各實施例中，化合物不可逆共價鍵結於N-Ras蛋白之絲胺酸殘基。在各實施例中，N-Ras蛋白含有G12S突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於絲胺酸殘基12。在各實施例中，N-Ras蛋白含有G13S突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於絲胺酸殘基13。在各實施例中，化合物可逆共價鍵結於N-Ras蛋白之蘇胺酸殘基。在各實施例中，化合物不可逆共價鍵結於N-Ras蛋白之蘇胺酸殘基。在各實施例中，N-Ras蛋白含有G12T

突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於蘇胺酸殘基12。

【0565】 在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的N-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於N-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。在各實施例中，N-Ras蛋白為人類N-Ras蛋白。在各實施例中，人類N-Ras蛋白含有G12D突變。在各實施例中，人類N-Ras蛋白含有G13D突變。

【0566】 在一態樣中提供一種共價鍵結於本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的N-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於N-Ras蛋白之麩胺酸殘基。在各實施例中，N-Ras蛋白為人類N-Ras蛋白。在各實施例中，人類N-Ras蛋白含有G12E突變。

【0567】 在各實施例中，化合物可逆共價鍵結於N-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。在各實施例中，化合物不可逆共價鍵結於N-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。在各實施例中，N-Ras蛋白含有G12D突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於天冬胺酸殘基12。在各實施例中，N-Ras蛋白含有G13D突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於天冬胺酸殘基13。在各實施例中，化合物可逆共價鍵結於N-Ras蛋白之麩胺酸殘基。在各實施例中，化合物不可逆共價鍵結於N-Ras蛋白之麩胺酸殘基。在各實施例中，N-Ras蛋白含有G12E突變。在各實施例中，化合物共價鍵結於麩胺酸殘基12。

【0568】 在各實施例中，人類N-Ras蛋白(例如可逆或不可逆)共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。

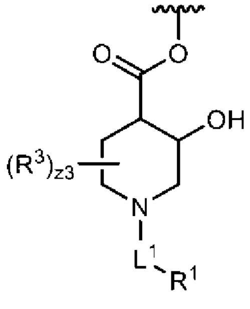
【0569】 在一態樣中提供一種N-Ras蛋白，其共價鍵結於本文所述之化合物之片段(例如部分、片段之部分)。

【0570】 在各實施例中，N-Ras(G12S)蛋白(例如人類N-

Ras(G12S))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G12S)蛋白(例如人類N-Ras(G12S))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G12S)蛋白(例如人類N-Ras(G12S))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G12S)蛋白(例如人類N-Ras(G12S))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，N-Ras(G12S)蛋白(例如人類N-Ras(G12S))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，N-Ras(G12S)蛋白(例如人類N-Ras(G12S))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於N-Ras(G12S)蛋白(例如人類N-Ras(G12S))之絲胺酸殘基(例如人類N-Ras(G12S)之G12S或對應於人類N-Ras(G12S)之G12S的絲胺酸)。

【0571】在各實施例中，共價鍵結於本文所述之化合物的N-Ras(G12S)蛋白為N-Ras(G12S)蛋白與本文所述之化合物之間的反應產物。應理解，經共價鍵結之N-Ras(G12S)蛋白及本文所述之化合物為反應物N-Ras(G12S)蛋白及化合物之殘餘物，其中各反應物現參與N-Ras(G12S)蛋白與化合物之間的共價鍵。在經共價鍵結之N-Ras(G12S)蛋白及本文所述之化合物的實施例中，E取代基之殘餘物為包括N-Ras(G12S)蛋白與本文所述之化合物之其餘部分之間的共價鍵的連接基團。一般熟習此項技術者應理解，當N-Ras(G12S)蛋白共價鍵結於本文所述之化合物時，本文所述之化合物形成預反應化合物之殘餘物，其中一鍵將化合物之殘餘物連接於N-Ras(G12S)蛋白之殘餘物(例如絲胺酸氧，對

應於人類N-Ras(G12S)之G12S的胺基酸之氧)。在各實施例中，E^{1}取代基之殘餘物為選自以下之連接基團：鍵、-S(O)$_2$-、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-CH$_2$NH-、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸烷基(例如C$_1$-C$_8$、C$_1$-C$_6$、C$_1$-C$_4$或C$_1$-C$_2$)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸環烷基(例如C$_3$-C$_8$、C$_3$-C$_6$、C$_4$-C$_6$或C$_5$-C$_6$)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸芳基(例如C$_6$-C$_{10}$或苯基)或經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。作為一個非限制性實例，共價鍵結於化合物之N-Ras(G12S)蛋白可具有下式：



，其中O為N-Ras(G12S)蛋白絲胺酸(例如對應於人類N-Ras(G12S)之絲胺酸殘基12)之氧，其鍵結於N-Ras(G12S)蛋白之其餘部分且其中R^1、L^1、R^{3}及z3係依本文所述，包括在各實施例中。

【0572】在各實施例中，N-Ras(G13S)蛋白(例如人類N-Ras(G13S))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合

物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G13S)蛋白(例如人類N-Ras(G13S))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G13S)蛋白(例如人類N-Ras(G13S))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G13S)蛋白(例如人類N-Ras(G13S))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，N-Ras(G13S)蛋白(例如人類N-Ras(G13S))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，N-Ras(G13S)蛋白(例如人類N-Ras(G13S))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於N-Ras(G13S)蛋白(例如人類N-Ras(G13S))之絲胺酸殘基(例如人類N-Ras(G13S)之G13S或對應於人類N-Ras(G13S)之G13S的絲胺酸)。

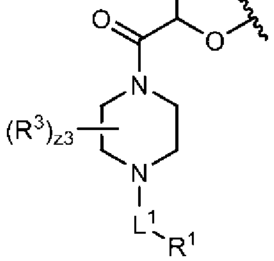
【0573】在各實施例中，N-Ras(G12T)蛋白(例如人類N-Ras(G12T))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G12T)蛋白(例如人類N-Ras(G12T))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G12T)蛋白(例如人類N-Ras(G12T))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G12T)蛋白(例如人類N-Ras(G12T))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，N-Ras(G12T)蛋白(例如人類N-Ras(G12T))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，N-Ras(G12T)蛋白(例如人類N-Ras(G12T))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例

中，本文所述之化合物結合於N-Ras(G12T)蛋白(例如人類N-Ras(G12T))之蘇胺酸殘基(例如人類N-Ras(G12T)之G12T或對應於人類N-Ras(G12T)之G12T的蘇胺酸)。

【0574】在各實施例中，N-Ras(G12D)蛋白(例如人類N-Ras(G12D))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G12D)蛋白(例如人類N-Ras(G12D))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G12D)蛋白(例如人類N-Ras(G12D))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G12D)蛋白(例如人類N-Ras(G12D))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，N-Ras(G12D)蛋白(例如人類N-Ras(G12D))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，N-Ras(G12D)蛋白(例如人類N-Ras(G12D))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於N-Ras(G12D)蛋白(例如人類N-Ras(G12D))之天冬胺酸殘基(例如人類N-Ras(G12D)之G12D或對應於人類N-Ras(G12D)之G12D的天冬胺酸)。

【0575】在各實施例中，共價鍵結於本文所述之化合物的N-Ras(G12D)蛋白為N-Ras(G12D)蛋白與本文所述之化合物之間的反應產物。應理解，經共價鍵結之N-Ras(G12D)蛋白及本文所述之化合物為反應物N-Ras(G12D)蛋白及化合物之殘餘物，其中各反應物現參與N-Ras(G12D)蛋白與化合物之間的共價鍵。在經共價鍵結之N-Ras(G12D)蛋白及本文所述之化合物的實施例中，E取代基之殘餘物為包括N-

Ras(G12D)蛋白與本文所述之化合物之其餘部分之間的共價鍵的連接基團。一般熟習此項技術者應理解，當N-Ras(G12D)蛋白共價鍵結於本文所述之化合物時，本文所述之化合物形成預反應化合物之殘餘物，其中一鍵將化合物之殘餘物連接於N-Ras(G12D)蛋白之殘餘物(例如天冬胺酸氧，對應於人類N-Ras(G12D)之G12D的胺基酸之氧)。在各實施例中，E^2取代基之殘餘物為選自以下之連接基團：鍵、-S(O)$_2$-、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-CH$_2$NH-、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸烷基(例如C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜烷基(例如2至8員、2至6員、4至6員、2至3員或4至5員)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸環烷基(例如C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜環烷基(例如3至8員、3至6員、4至6員、4至5員或5至6員)、經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸芳基(例如C_6-C_{10}或苯基)或經取代(例如經取代基、尺寸受限之取代基或低級取代基取代)或未經取代之伸雜芳基(例如5至10員、5至9員或5至6員)。作為一個非限制性實例，共價鍵結於式(IV-5d)化合物之N-Ras(G12D)蛋白可具有下式：



，其中該單價O為N-Ras(G12D)蛋白天冬胺酸(例如

對應於人類N-Ras(G12D)之天冬胺酸殘基12)之氧，其鍵結於N-Ras(G12D)蛋白之其餘部分且其中R^1、L^1、R^3、z3、R^4及R^5係依本文所述，包括在各實施例中。

【0576】在各實施例中，N-Ras(G13D)蛋白(例如人類N-Ras(G13D))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G13D)蛋白(例如人類N-Ras(G13D))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G13D)蛋白(例如人類N-Ras(G13D))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G13D)蛋白(例如人類N-Ras(G13D))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，N-Ras(G13D)蛋白(例如人類N-Ras(G13D))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，N-Ras(G13D)蛋白(例如人類N-Ras(G13D))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於N-Ras(G13D)蛋白(例如人類N-Ras(G13D))之天冬胺酸殘基(例如人類N-Ras(G13D)之G13D或對應於人類N-Ras(G13D)之G13D的天冬胺酸)。

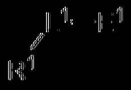
【0577】在各實施例中，N-Ras(G12E)蛋白(例如人類N-Ras(G12E))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G12E)蛋白(例如人類N-Ras(G12E))不可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部分)。在各實施例中，N-Ras(G12E)蛋白(例如人類N-Ras(G12E))可逆共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物或本文所述之化合物之一部

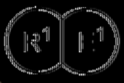
分)。在各實施例中，N-Ras(G12E)蛋白(例如人類N-Ras(G12E))共價鍵結於化合物(例如本文所述之化合物)之一部分。在各實施例中，N-Ras(G12E)蛋白(例如人類N-Ras(G12E))不可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，N-Ras(G12E)蛋白(例如人類N-Ras(G12E))可逆共價鍵結於本文所述之化合物之一部分。在各實施例中，本文所述之化合物結合於N-Ras(G12E)蛋白(例如人類N-Ras(G12E))之麩胺酸殘基(例如人類N-Ras(G12E)之G12E或對應於人類N-Ras(G12E)之G12E的麩胺酸)。

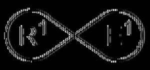
【0578】 在各實施例中，經共價修飾之N-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、N-Ras亞細胞定位、N-Ras轉譯後處理或N-Ras轉譯後修飾。

VI. 實施例

【0579】 實施例Q1. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有下式：



(I)、


(II)或


(III)；其中

R^1為Switch II結合袋結合部分；

L^1為鍵或共價連接基團；及

E^1為能夠與Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基或Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【0580】 實施例Q2. 如實施例Q1之化合物，其中E^1為能夠與Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【0581】 實施例Q3. 如實施例Q2之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為天然Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基。

【0582】 實施例Q4. 如實施例Q2之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基。

【0583】 實施例Q5. 如實施例Q4之化合物，其中突變Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為K-Ras(G12S)、H-Ras(G12S)或N-Ras(G12S)之絲胺酸殘基12。

【0584】 實施例Q6. 如實施例Q4之化合物，其中突變Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為K-Ras(G13S)、H-Ras(G13S)或N-Ras(G13S)之絲胺酸殘基13。

【0585】 實施例Q7. 如實施例Q1之化合物，其中E^1為能夠與Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【0586】 實施例Q8. 如實施例Q7之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為天然Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基。

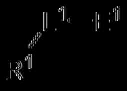
【0587】 實施例Q9. 如實施例Q7之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白絲胺酸蘇胺酸。

【0588】 實施例Q10. 如實施例Q9之化合物，其中突變Switch II GTP酶蛋白蘇胺酸殘基為K-Ras(G12T)、H-Ras(G12T)或N-Ras(G12T)之蘇胺酸殘基12。

【0589】 實施例Q11. 如實施例Q1至Q10中之任一項之化合物，其中E^1包含β-內酯。

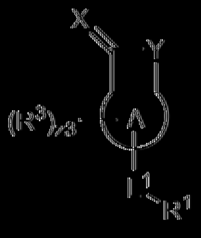
【0590】 實施例Q12. 如實施例Q1至Q10中之任一項之化合物，其中E^1包含β-內醯胺。

【0591】 實施例Q13. 如實施例Q1至Q12中之任一項之化合物，其具有下式：

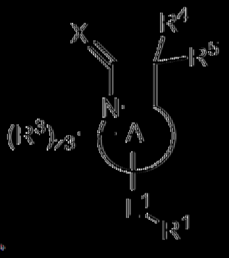


(I)。

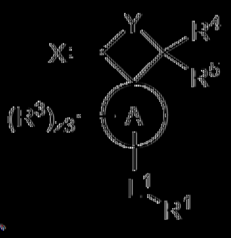
【0592】 實施例Q14. 如實施例Q13之化合物，其具有下式：



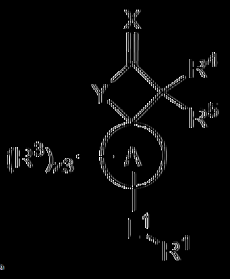
(I-1)、



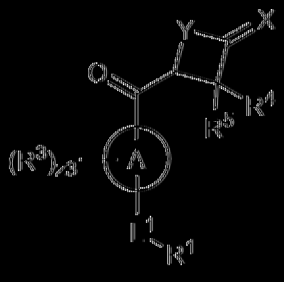
(I-2)、



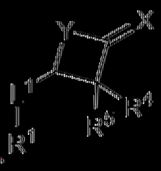
(I-3)、



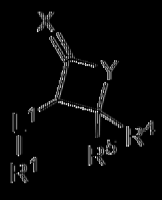
(I-4)、



(I-5)、



(I-6)或



(I-7)；其中

環A為環烷基或雜環烷基；

X為O或S；

Y為O、S或NR^2；

R^{2}為氫、鹵素、$-\mathrm{CCl}_3$、$-\mathrm{CBr}_3$、$-\mathrm{CF}_3$、$-\mathrm{CI}_3$、$-\mathrm{CH}_2\mathrm{Cl}$、$-\mathrm{CH}_2\mathrm{Br}$、$-\mathrm{CH}_2\mathrm{F}$、$-\mathrm{CH}_2\mathrm{I}$、$-\mathrm{CHCl}_2$、$-\mathrm{CHBr}_2$、$-\mathrm{CHF}_2$、$-\mathrm{CHI}_2$、$-\mathrm{CN}$、$-\mathrm{OH}$、$-\mathrm{NH}_2$、$-\mathrm{COOH}$、$-\mathrm{CONH}_2$、$-\mathrm{NO}_2$、$-\mathrm{SH}$、$-\mathrm{SO}_3\mathrm{H}$、$-\mathrm{OSO}_3\mathrm{H}$、$-\mathrm{SO}_2\mathrm{NH}_2$、$-\mathrm{NHNH}_2$、$-\mathrm{ONH}_2$、$-\mathrm{NHC(O)NHNH}_2$、$-\mathrm{NHC(O)NH}_2$、$-\mathrm{NHSO}_2\mathrm{H}$、$-\mathrm{NHC(O)H}$、$-\mathrm{NHC(O)OH}$、$-\mathrm{NHOH}$、$-\mathrm{OCCl}_3$、$-\mathrm{OCBr}_3$、$-\mathrm{OCF}_3$、$-\mathrm{OCI}_3$、$-\mathrm{OCH}_2\mathrm{Cl}$、$-\mathrm{OCH}_2\mathrm{Br}$、$-\mathrm{OCH}_2\mathrm{F}$、$-\mathrm{OCH}_2\mathrm{I}$、$-\mathrm{OCHCl}_2$、$-\mathrm{OCHBr}_2$、$-\mathrm{OCHF}_2$、$-\mathrm{OCHI}_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{3}獨立地為側氧基、鹵素、$-\mathrm{CCl}_3$、$-\mathrm{CBr}_3$、$-\mathrm{CF}_3$、$-\mathrm{CI}_3$、$-\mathrm{CH}_2\mathrm{Cl}$、-

CH_2Br、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；兩個R^3取代基可視情況連接形成經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

z3為0至10之整數；

R^4為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

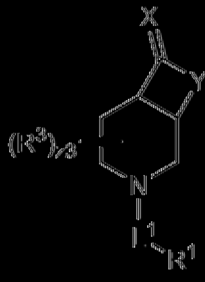
R^5為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、-

ONH_2、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

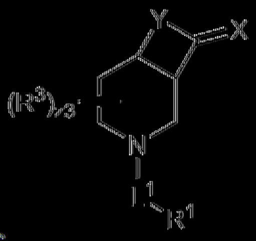
【0593】 實施例Q15. 如實施例Q14之化合物，其中環A為5至6員雜環烷基。

【0594】 實施例Q16. 如實施例Q14之化合物，其中環A為哌啶基、吡咯啶基或哌啡基。

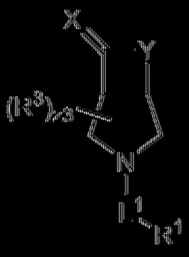
【0595】 實施例Q17. 如實施例Q14之化合物，其具有下式：



(I-1a)、

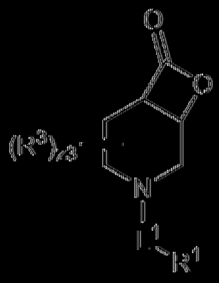


(I-1b) 或

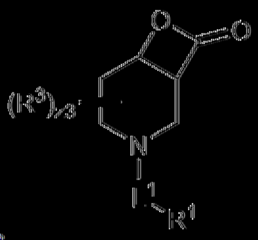


(I-1c)。

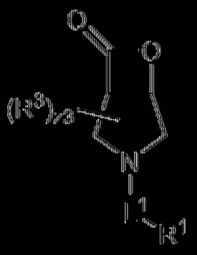
【0596】 實施例Q18. 如實施例Q17之化合物，其具有下式：



(I-1d)、

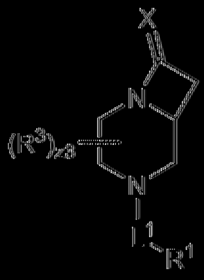


(I-1e) 或



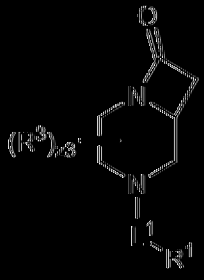
(I-1f)。

【0597】 實施例Q19. 如實施例Q14之化合物，其具有下式：



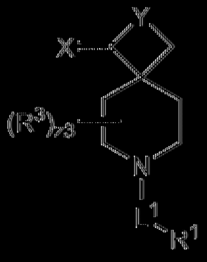
(I-2a)。

【0598】 實施例Q20. 如實施例Q19之化合物，其具有下式：



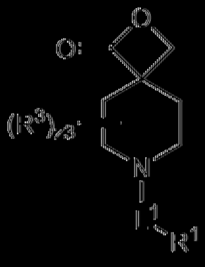
(I-2b)。

【0599】 實施例Q21. 如實施例Q14之化合物，其具有下式：

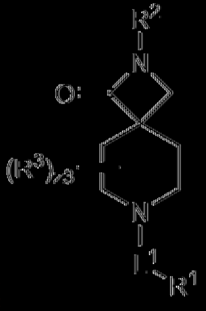


(I-3a)。

【0600】 實施例Q22. 如實施例Q21之化合物，其具有下式：

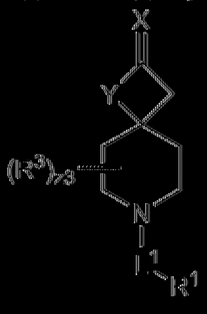


(I-3b) 或



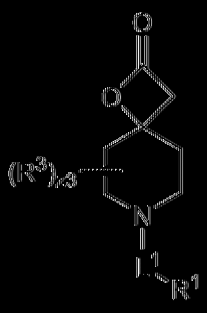
(I-3c)。

【0601】 實施例Q23. 如實施例Q14之化合物，其具有下式：



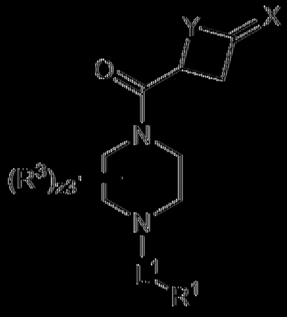
(I-4a)。

【0602】 實施例Q24. 如實施例Q23之化合物，其具有下式：



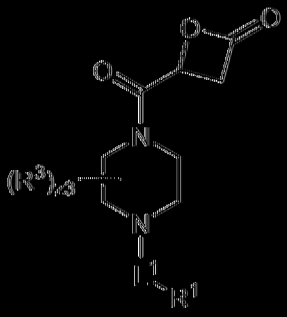
(I-4b)。

【0603】 實施例Q25. 如實施例Q14之化合物，其具有下式：



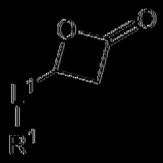
(I-5a)。

【0604】 實施例Q26. 如實施例Q25之化合物，其具有下式：



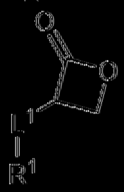
(I-5b)。

【0605】 實施例Q27. 如實施例Q14之化合物，其具有下式：



(I-6a)。

【0606】 實施例Q28. 如實施例Q14之化合物，其具有下式：



(I-7a)。

【0607】 實施例Q29. 如實施例Q14至Q26中之任一項之化合物，其中R^3獨立地為未經取代之C_1-C_4烷基。

【0608】 實施例Q30. 如實施例Q14至Q26中之任一項之化合物，其中R^3獨立地為未經取代之甲基。

【0609】 實施例Q31. 如實施例Q14至Q26中之任一項之化合物，其中兩個R^3取代基連接形成經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環烷基。

【0610】 實施例Q32. 如實施例Q1至Q31中之任一項之化合物，其中

L^1為-L^{101}-L^{102}-L^{103}-；

L^{101}直接連接於E^1；

L^{101}為鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-NR^{101}-、-C(O)NR^{101}-、-NR^{101}C(O)-、-NR^{101}C(O)O-、-OC(O)NR^{101}-、-NR^{101}C(O)NR^{101}-、-NR^{101}C(NH)NR^{101}-、-$S(O)_2$-、-$NR^{101}S(O)_2$-、-$S(O)_2NR^{101}$-、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；

L^{102}為鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-NR^{102}-、-C(O)NR^{102}-、-NR^{102}C(O)-、-NR^{102}C(O)O-、-OC(O)NR^{102}-、-NR^{102}C(O)NR^{102}-、-NR^{102}C(NH)NR^{102}-、-$S(O)_2$-、-$NR^{102}S(O)_2$-、-$S(O)_2NR^{102}$-、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；

L^{103}為鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-NR^{103}-、-C(O)NR^{103}-、-NR^{103}C(O)-、-NR^{103}C(O)O-、-OC(O)NR^{103}-、-NR^{103}C(O)NR^{103}-、-NR^{103}C(NH)NR^{103}-、-$S(O)_2$-、-$NR^{103}S(O)_2$-、-$S(O)_2NR^{103}$-、經取代或未

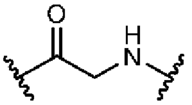
經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；及

各R^{101}、R^{102}及R^{103}獨立地為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

【0611】 實施例Q33. 如實施例Q1至Q31中之任一項之化合物，其中L^1為鍵。

【0612】 實施例Q34. 如實施例Q1至Q31中之任一項之化合物，其中L^1為-C(O)-。

【0613】 實施例Q35. 如實施例Q1至Q31中之任一項之化合物，其中L^1為經取代之2至6員伸雜烷基。

【0614】 實施例Q36. 如實施例Q1至Q31中之任一項之化合物，其中L^1為。

【0615】 實施例Q37. 如實施例Q1至Q36中之任一項之化合物，其中R^1為$-L^{20}-R^{20}$；

L^{20}為鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、$-NR^{200}-$、-

$C(O)NR^{200}$-、$-NR^{200}C(O)$-、$-NR^{200}C(O)O$-、$-OC(O)NR^{200}$-、$-NR^{200}C(O)NR^{200}$-、$-NR^{200}C(NH)NR^{200}$-、$-S(O)_2$-、$-NR^{200}S(O)_2$-、$-S(O)_2NR^{200}$-、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；

R^{200}獨立地為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{20}為氫、鹵素、$-CX^{20}_3$、$-CHX^{20}_2$、$-CH_2X^{20}$、$-OCX^{20}_3$、$-OCH_2X^{20}$、$-OCHX^{20}_2$、-CN、$-SO_{n20}R^{20D}$、$-SO_{v20}NR^{20A}R^{20B}$、$-NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$、$-ONR^{20A}R^{20B}$、$-NHC(O)NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$、$-NHC(O)NR^{20A}R^{20B}$、$-N(O)_{m20}$、$-NR^{20A}R^{20B}$、$-C(O)R^{20C}$、$-C(O)OR^{20C}$、$-C(O)NR^{20A}R^{20B}$、$-OR^{20D}$、$-SR^{20D}$、$-NR^{20A}SO_2R^{20D}$、$-NR^{20A}C(O)R^{20C}$、$-NR^{20A}C(O)OR^{20C}$、$-NR^{20A}OR^{20C}$、$-SF_5$、$-N_3$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}及R^{20D}獨立地為氫、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、-

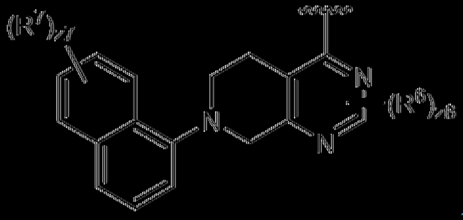
CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-OCCl$_3$、-OCF$_3$、-OCBr$_3$、-OCI$_3$、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHI$_2$、-OCHF$_2$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$I、-OCH$_2$F、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；鍵結於同一氮原子之R^{20A}及R^{20B}取代基可視情況連接形成經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之雜芳基；

X^{20}獨立地為-F、-Cl、-Br或-I；

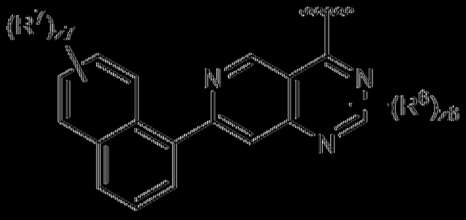
n20為0至4之整數；及

m20及v20獨立地為1或2。

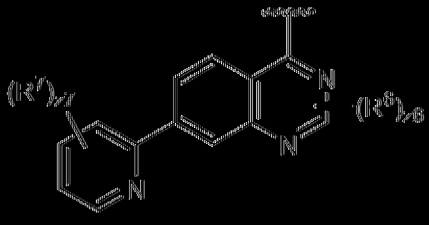
【0616】 實施例Q38. 如實施例Q1至Q36中之任一項之化合物，其中R^{1}為



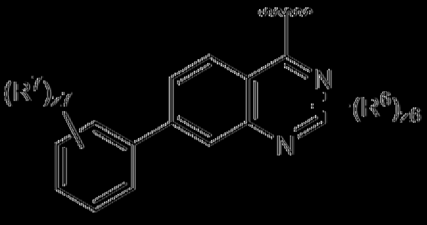
、



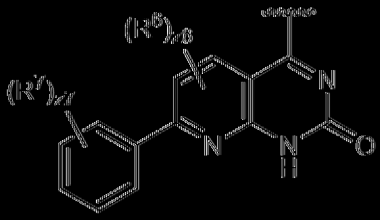
、



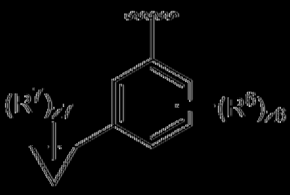
、



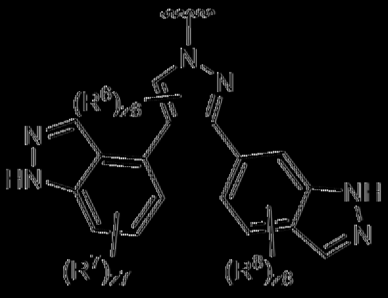
、



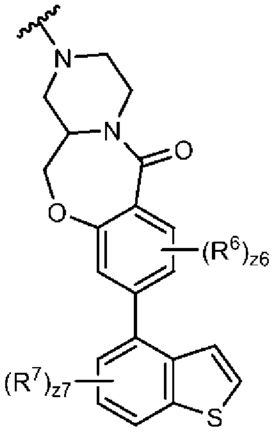
、



、



或



；

R^6獨立地為側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^7獨立地為側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^8獨立地為鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

z6為0至7之整數；

z7為0至7之整數；及

z8為0至5之整數。

【0617】 實施例Q39. 如實施例Q38之化合物，其中R^6獨立地為鹵素、-OH、未經取代之C_1-C_4烷基、經取代之2至6員雜烷基或經取代之5至6員雜芳基。

【0618】 實施例Q40. 如實施例Q38之化合物，其中R^6獨立地為-F、-Cl、-OH或未經取代之甲基。

【0619】 實施例Q41. 如實施例Q38之化合物，其中R^6獨立地為2至6員雜烷基，其經經取代之雜環烷基或未經取代之稠合雜環烷基取代。

【0620】 實施例Q42. 如實施例Q38之化合物，其中R^6獨立地為經取代之吡啶基。

【0621】 實施例Q43. 如實施例Q38至Q42中之任一項之化合物，其中z6為1、2或3。

【0622】 實施例Q44. 如實施例Q38至Q43中之任一項之化合物，其中R^7獨立地為鹵素、-CF_3、-CN、-OH、-NH_2或未經取代之C_1-C_4烷基。

【0623】 實施例Q45. 如實施例Q38至Q43中之任一項之化合物，其中R^7獨立地為-F、Cl、-CF_3、CN、-OH、-NH_2或未經取代之甲基。

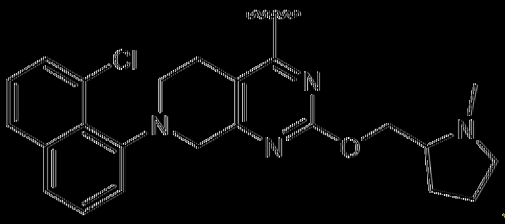
【0624】 實施例Q46. 如實施例Q38至Q45中之任一項之化合物，其中z7為1、2或3。

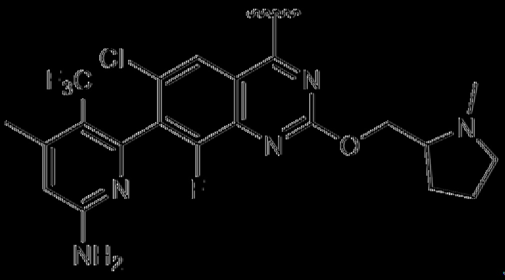
【0625】 實施例Q47. 如實施例Q38至Q46中之任一項之化合物，其中R^8獨立地為鹵素或未經取代之C_1-C_4烷基。

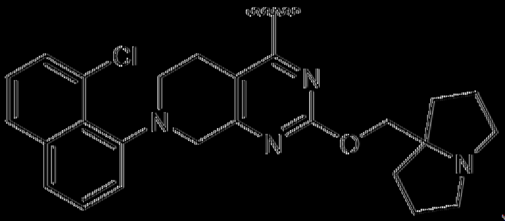
【0626】 實施例Q48. 如實施例Q38至Q46中之任一項之化合物，其中R^8獨立地為-Cl或未經取代之甲基。

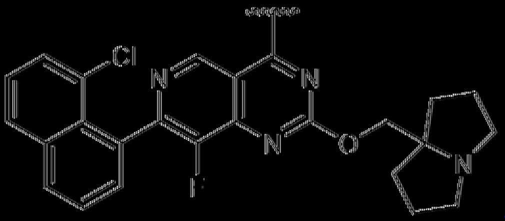
【0627】 實施例Q49. 如實施例Q38至Q48中之任一項之化合物，其中z8為1。

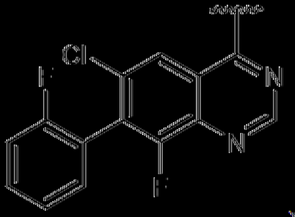
【0628】 實施例Q50. 如實施例Q1至Q36中之任一項之化合物，其中R^1為

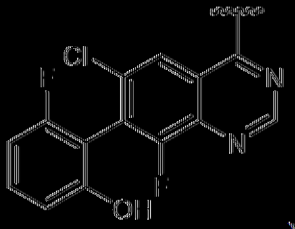


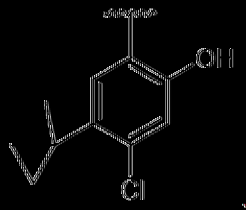
、


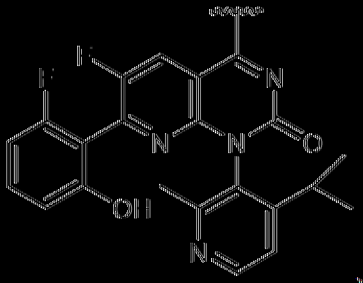
、


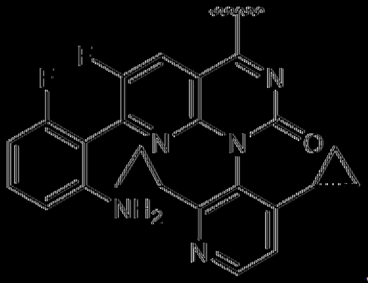
、


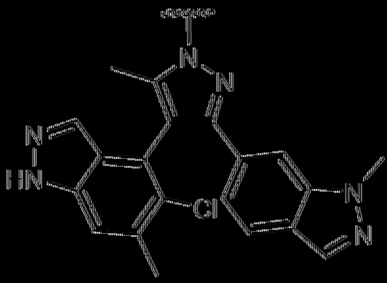
、


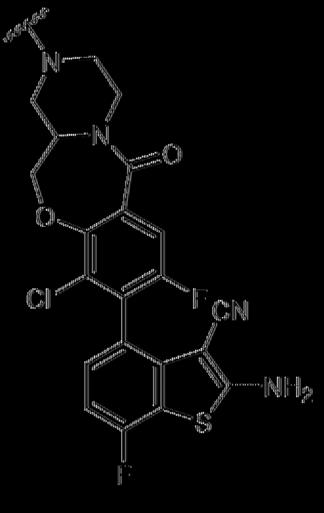
、


、


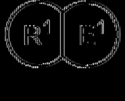
、


、


、


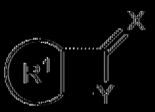
或


。

【0629】 實施例Q51. 如實施例Q1至Q12中之任一項之化合物，其具有下式：

(II)。

【0630】 實施例Q52. 如實施例Q51之化合物，其具有下式：



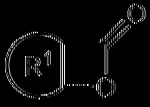
(II-1)；其中

X為O或S；

Y為O、S或NR^2；及

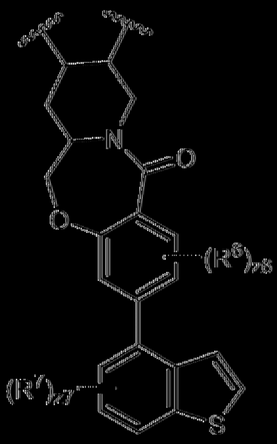
R^2為氫、鹵素、$-\mathrm{CCl}_3$、$-\mathrm{CBr}_3$、$-\mathrm{CF}_3$、$-\mathrm{CI}_3$、$-\mathrm{CH}_2\mathrm{Cl}$、$-\mathrm{CH}_2\mathrm{Br}$、$-\mathrm{CH}_2\mathrm{F}$、$-\mathrm{CH}_2\mathrm{I}$、$-\mathrm{CHCl}_2$、$-\mathrm{CHBr}_2$、$-\mathrm{CHF}_2$、$-\mathrm{CHI}_2$、$-\mathrm{CN}$、$-\mathrm{OH}$、$-\mathrm{NH}_2$、$-\mathrm{COOH}$、$-\mathrm{CONH}_2$、$-\mathrm{NO}_2$、$-\mathrm{SH}$、$-\mathrm{SO}_3\mathrm{H}$、$-\mathrm{OSO}_3\mathrm{H}$、$-\mathrm{SO}_2\mathrm{NH}_2$、$-\mathrm{NHNH}_2$、$-\mathrm{ONH}_2$、$-\mathrm{NHC(O)NHNH}_2$、$-\mathrm{NHC(O)NH}_2$、$-\mathrm{NHSO}_2\mathrm{H}$、$-\mathrm{NHC(O)H}$、$-\mathrm{NHC(O)OH}$、$-\mathrm{NHOH}$、$-\mathrm{OCCl}_3$、$-\mathrm{OCBr}_3$、$-\mathrm{OCF}_3$、$-\mathrm{OCI}_3$、$-\mathrm{OCH}_2\mathrm{Cl}$、$-\mathrm{OCH}_2\mathrm{Br}$、$-\mathrm{OCH}_2\mathrm{F}$、$-\mathrm{OCH}_2\mathrm{I}$、$-\mathrm{OCHCl}_2$、$-\mathrm{OCHBr}_2$、$-\mathrm{OCHF}_2$、$-\mathrm{OCHI}_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

【0631】 實施例Q53. 如實施例Q52之化合物，其具有下式：



(II-1a)。

【0632】 實施例Q54. 如實施例Q51至Q53中之任一項之化合物，其中R^1為



；其中

R^6獨立地為側氧基、鹵素、$-\mathrm{CCl}_3$、$-\mathrm{CBr}_3$、$-\mathrm{CF}_3$、$-\mathrm{CI}_3$、$-\mathrm{CH}_2\mathrm{Cl}$、-

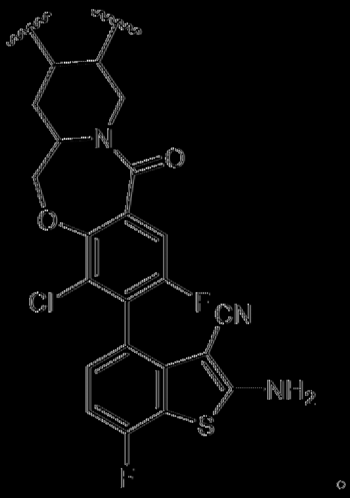
CH_2Br、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

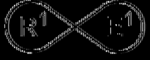
R^7獨立地為鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

z6為0至3之整數；及

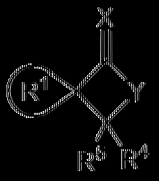
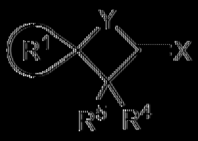
z7為0至5之整數。

【0633】 實施例Q55. 如實施例Q54之化合物，其中R^1為



【0634】 實施例Q56. 如實施例Q1至Q12中之任一項之化合物，其具有下式： (III)。

【0635】 實施例Q57. 如實施例Q56之化合物，其具有下式：

 (III-1)或  (III-2)；其中

X為O或S；

Y為O、S或NR^2；

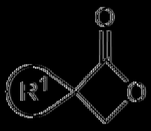
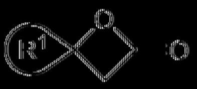
R^{2}為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{4}為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、-

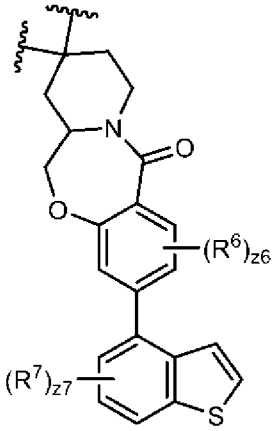
CH_2F、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

R^5為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

[0636] 實施例Q58. 如實施例Q57之化合物，其具有下式：


(III-1a) 或

(III-2a) 。

[0637] 實施例Q59. 如實施例Q56至Q58中之任一項之化合物，其中R^1為



；其中

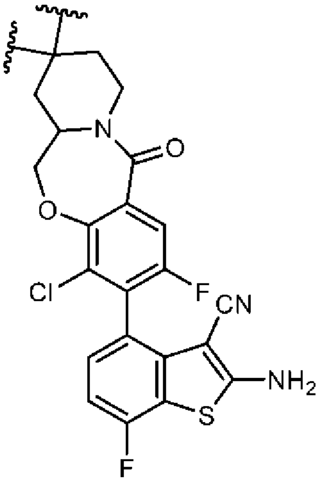
R^6獨立地為側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^7獨立地為鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

z6為0至3之整數；及

z7為0至5之整數。

【0638】 實施例Q60. 如實施例Q59之化合物，其中R^1為



。

【0639】 實施例Q61. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及如實施例Q1至Q60中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0640】 實施例Q62. 一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例Q1至Q60中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0641】 實施例Q63. 如實施例Q62之方法，其中癌症為直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病。

【0642】 實施例Q64. 一種治療有需要之個體之K-Ras(G12S)相關疾病的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例Q1至Q60中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0643】 實施例Q65. 一種治療有需要之個體之H-Ras(G12S)相關疾病的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例Q1至Q60中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0644】 實施例Q66. 如實施例Q65之方法，其中該H-Ras(G12S)相關疾病為科斯特洛症候群。

【0645】 實施例Q67. 一種治療有需要之個體之N-Ras(G12S)相關疾病的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例Q1至Q60中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0646】 實施例Q68. 一種調節細胞中之K-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包含使該細胞與有效量之如實施例Q1至Q60中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0647】 實施例Q69. 如實施例Q68之方法，其中該活性之調節包含調節GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、K-Ras亞細胞定位、K-Ras轉譯後處理，或K-Ras轉譯後修飾。

【0648】 實施例Q70. 如實施例Q68至Q69中任一項之方法，其中該調節為增加該K-Ras蛋白之活性。

【0649】 實施例Q71. 如實施例Q68至Q69中任一項之方法，其中該調節為減少該K-Ras蛋白之活性。

【0650】 實施例Q72. 如實施例Q68至Q71中任一項之方法，其中該K-Ras蛋白為人類K-Ras蛋白。

【0651】 實施例Q73. 如實施例Q72之方法，其中該人類K-Ras蛋白含有G12S突變。

【0652】 實施例Q74. 一種調節細胞中之H-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包含使該細胞與有效量之如實施例Q1至Q60中任一項之化合物

或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0653】 實施例Q75. 如實施例Q74之方法，其中該活性之調節包含調節GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、H-Ras亞細胞定位、H-Ras轉譯後處理，或H-Ras轉譯後修飾。

【0654】 實施例Q76. 如實施例Q74至Q75中之任一項之方法，其中該調節為增加該H-Ras蛋白之活性。

【0655】 實施例Q77. 如實施例Q74至Q75中之任一項之方法，其中該調節為減少該H-Ras蛋白之活性。

【0656】 實施例Q78. 如實施例Q74至Q77中之任一項之方法，其中該H-Ras蛋白為人類H-Ras蛋白。

【0657】 實施例Q79. 如實施例Q78之方法，其中該人類H-Ras蛋白含有G12S突變。

【0658】 實施例Q80. 一種調節細胞中之N-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包含使該細胞與有效量之如實施例Q1至Q60中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0659】 實施例Q81. 如實施例Q80之方法，其中該活性之該調節包含調節GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、N-Ras亞細胞定位、N-Ras轉譯後處理或N-Ras轉譯後修飾。

【0660】 實施例Q82. 如實施例Q80至Q81中之任一項之方法，其中

該調節為增加該N-Ras蛋白之活性。

【0661】 實施例Q83. 如實施例Q80至Q81中之任一項之方法，其中該調節為減少該N-Ras蛋白之活性。

【0662】 實施例Q84. 如實施例Q80至Q83中之任一項之方法，其中該N-Ras蛋白為人類K-Ras蛋白。

【0663】 實施例Q85. 如實施例Q84之方法，其中該人類N-Ras蛋白含有G12S突變。

【0664】 實施例Q86. 一種K-Ras蛋白，其共價鍵結於如實施例Q1至Q60中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物共價鍵結於該K-Ras蛋白之絲胺酸殘基。

【0665】 實施例Q87. 如實施例Q86之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該化合物可逆共價鍵結於該K-Ras蛋白之絲胺酸殘基。

【0666】 實施例Q88. 如實施例Q86之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該化合物不可逆共價鍵結於該K-Ras蛋白之絲胺酸殘基。

【0667】 實施例Q89. 如實施例Q86至Q88中之任一項之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該經共價修飾之K-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、K-Ras亞細胞定位、K-Ras轉譯後處理或K-Ras轉譯後修飾。

【0668】 實施例Q90. 如實施例Q86至Q89中之任一項之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該K-Ras蛋白含有G12S突變。

【0669】 實施例Q91. 如實施例Q90之經共價修飾之K-Ras蛋白，其

中該化合物共價鍵結於絲胺酸殘基12。

【0670】 實施例Q92. 一種H-Ras蛋白，其共價鍵結於如實施例Q1至Q60中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物共價鍵結於該H-Ras蛋白之絲胺酸殘基。

【0671】 實施例Q93. 如實施例Q92之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該化合物可逆共價鍵結於該H-Ras蛋白之絲胺酸殘基。

【0672】 實施例Q94. 如實施例Q92之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該化合物不可逆共價鍵結於該H-Ras蛋白之絲胺酸殘基。

【0673】 實施例Q95. 如實施例Q92至Q94中之任一項之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該經共價修飾之H-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、H-Ras亞細胞定位、H-Ras轉譯後處理或H-Ras轉譯後修飾。

【0674】 實施例Q96. 如實施例Q92至Q95中之任一項之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該H-Ras蛋白含有G12S突變。

【0675】 實施例Q97. 如實施例Q96之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於絲胺酸殘基12。

【0676】 實施例Q98. 一種N-Ras蛋白，其共價鍵結於如實施例Q1至Q60中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物共價鍵結於該N-Ras蛋白之絲胺酸殘基。

【0677】 實施例Q99. 如實施例Q98之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該化合物可逆共價鍵結於該N-Ras蛋白之絲胺酸殘基。

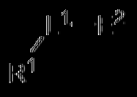
【0678】 實施例Q100. 如實施例Q98之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該化合物不可逆共價鍵結於該N-Ras蛋白之絲胺酸殘基。

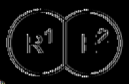
【0679】 實施例Q101. 如實施例Q98至Q100中之任一項之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該經共價修飾之H-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、N-Ras亞細胞定位、N-Ras轉譯後處理或N-Ras轉譯後修飾。

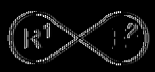
【0680】 實施例Q102. 如實施例Q98至Q101中之任一項之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該H-Ras蛋白含有G12S突變。

【0681】 實施例Q103. 如實施例Q102之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於絲胺酸殘基12。

【0682】 實施例D1. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有下式：



(IV)、


(V)或


(VI)；其中

R^1為Switch II結合袋結合部分；

L^1為鍵或二價連接基團；及

E^2為能夠與Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基或Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【0683】 實施例D2. 如實施例D1之化合物，其中E^2為能夠與Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【0684】 實施例D3. 如實施例D2之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為天然Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基。

【0685】 實施例D4. 如實施例D2之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基。

【0686】 實施例D5. 如實施例D4之化合物，其中突變Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D)之天冬胺酸殘基12。

【0687】 實施例D6. 如實施例D4之化合物，其中突變Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D)之天冬胺酸殘基13。

【0688】 實施例D7. 如實施例D1之化合物，其中E^2為能夠與Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

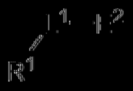
【0689】 實施例D8. 如實施例D7之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為天然Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基。

【0690】 實施例D9. 如實施例D7之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白絲胺酸殘基。

【0691】 實施例D10. 如實施例D1至D9中之任一項之化合物，其中E^2包含β-內酯。

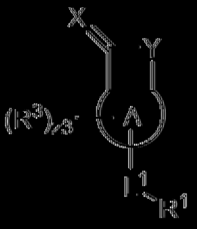
【0692】 實施例D11. 如實施例D1至D9中之任一項之化合物，其中E^2包含β-內醯胺。

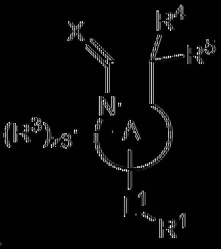
【0693】 實施例D12. 如實施例D1至D11中之任一項之化合物，其具有下式：

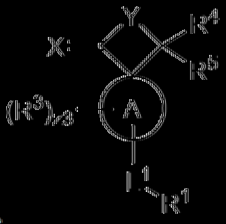


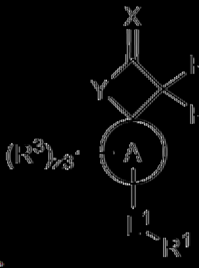
(IV)。

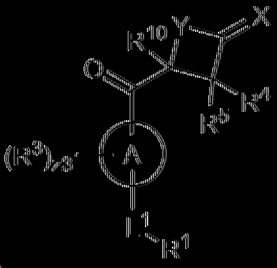
【0694】 實施例D13. 如實施例D12之化合物，其具有下式：

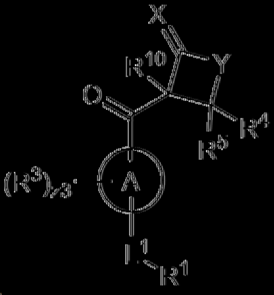

(IV-1)、

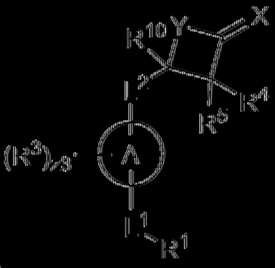

(IV-2)、

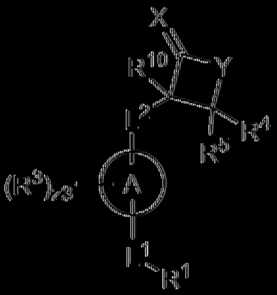

(IV-3)、

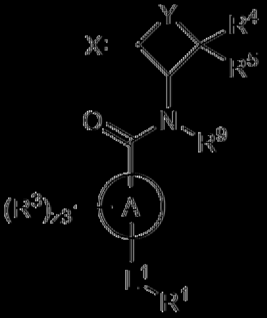

(IV-4)、

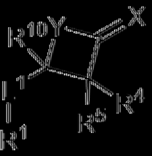

(IV-5)、

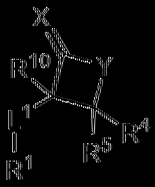

(IV-6)、


(IV-7)、


(IV-8)、


(IV-9)、


(IV-10) 或


(IV-11)；其中

環A為環烷基或雜環烷基；

L^2為未經取代之C_1-C_4伸烷基；

X為O或S；

Y為O、S或NR^2；

R^2為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、-

OCH$_2$Br、-OCH$_2$F、-OCH$_2$I、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHF$_2$、-OCHI$_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^3獨立地為側氧基、鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCBr$_3$、-OCF$_3$、-OCI$_3$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$F、-OCH$_2$I、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHF$_2$、-OCHI$_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；兩個R^3取代基可視情況連接形成經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

z3為0至10之整數；

R^4為氫、鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCBr$_3$、-OCF$_3$、-OCI$_3$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$F、-OCH$_2$I、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHF$_2$、-OCHI$_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^5為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^9為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

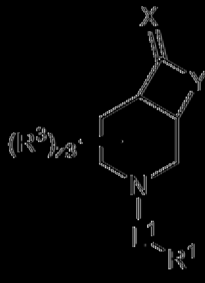
R^{10}為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、-

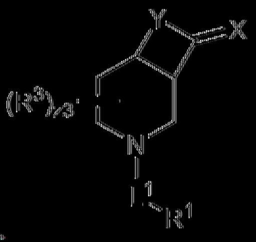
ONH_2、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

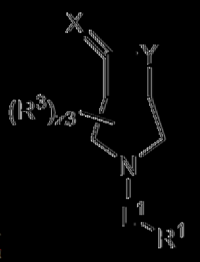
【0695】 實施例D14. 如實施例D13之化合物，其中環A為5至6員雜環烷基。

【0696】 實施例D15. 如實施例D13之化合物，其中環A為哌啶基、吡咯啶基或哌啡基。

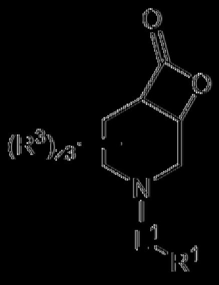
【0697】 實施例D16. 如實施例D13之化合物，其具有下式：

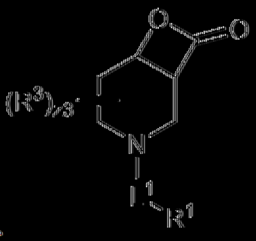

(IV-1a)、

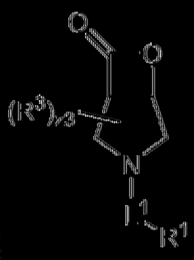

(IV-1b) 或


(IV-1c) 。

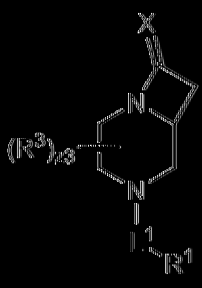
【0698】 實施例D17. 如實施例D16之化合物，其具有下式：


(IV-1d)、


(IV-1e) 或

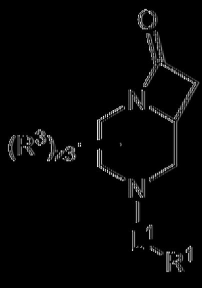

(IV-1f) 。

【0699】 實施例D18. 如實施例D13之化合物，其具有下式：



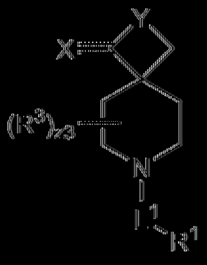
(IV-2a) 。

【0700】 實施例D19. 如實施例D18之化合物，其具有下式：



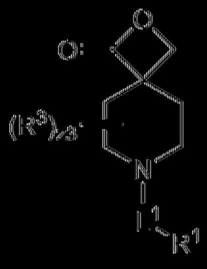
(IV-2b) 。

【0701】 實施例D20. 如實施例D13之化合物，其具有下式：

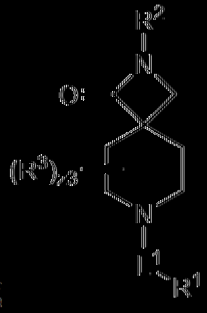


(IV-3a) 。

【0702】 實施例D21. 如實施例D20之化合物，其具有下式：

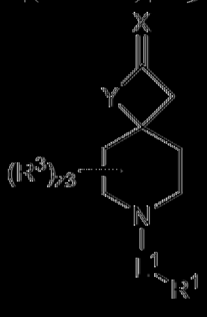


(IV-3b) 或



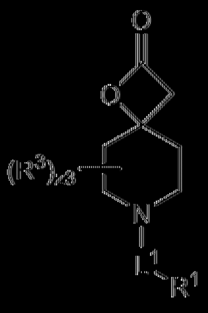
(IV-3c) 。

【0703】 實施例D22. 如實施例D13之化合物，其具有下式：



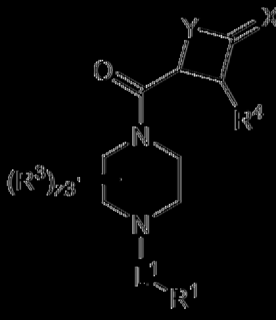
(IV-4a) 。

【0704】 實施例D23. 如實施例D22之化合物，其具有下式：



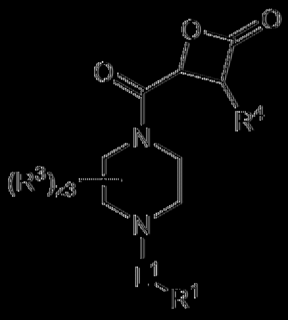
(IV-4b) 。

【0705】實施例D24. 如實施例D13之化合物，其具有下式：



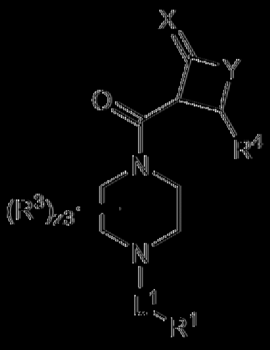
(IV-5a) 。

【0706】實施例D25. 如實施例D24之化合物，其具有下式：



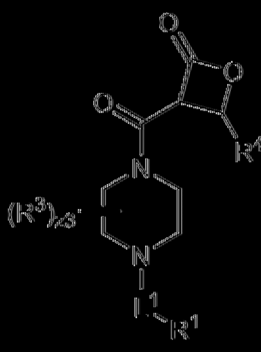
(IV-5b) 。

【0707】實施例D26. 如實施例D13之化合物，其具有下式：



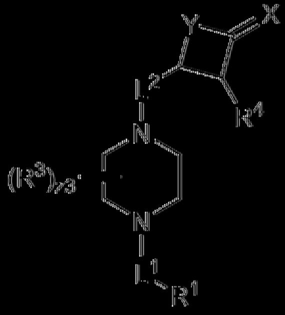
(IV-6a) 。

【0708】實施例D27. 如實施例D26之化合物，其具有下式：



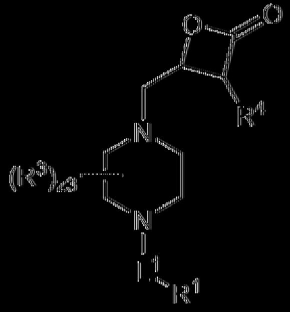
(IV-6b) 。

【0709】 實施例D28. 如實施例D13之化合物，其具有下式：



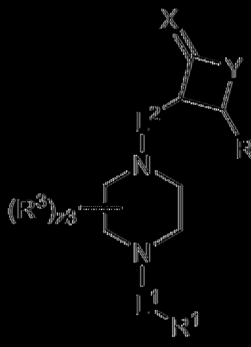
(IV-7a) 。

【0710】 實施例D29. 如實施例D28之化合物，其具有下式：



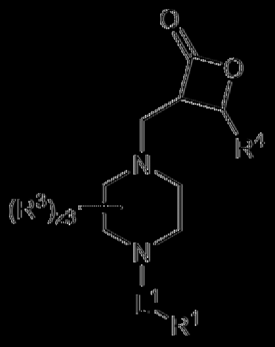
(IV-7b) 。

【0711】 實施例D30. 如實施例D13之化合物，其具有下式：



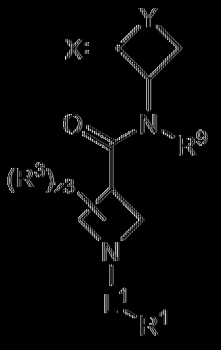
(IV-8a) 。

【0712】 實施例D31. 如實施例D30之化合物，其具有下式：

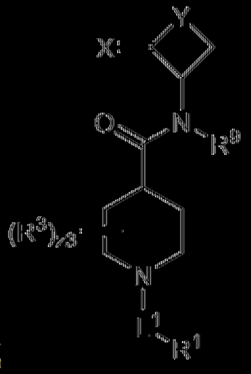


(IV-8b) 。

【0713】 實施例D32. 如實施例D13之化合物，其具有下式：

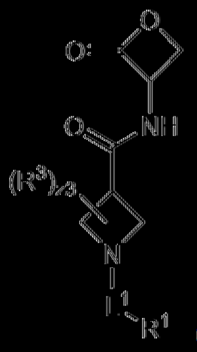


(IV-9a) 或

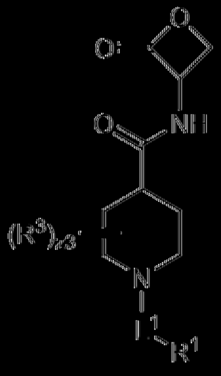


(IV-9b) 。

【0714】 實施例D33. 如實施例D32之化合物，其具有下式：

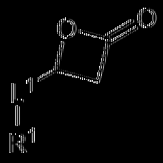


(IV-9c) 或



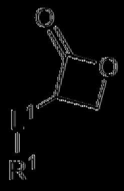
(IV-9d) 。

【0715】 實施例D34. 如實施例D13之化合物，其具有下式：



(IV-10a) 。

【0716】 實施例D35. 如實施例D13之化合物，其具有下式：



(IV-11a) 。

【0717】 實施例D36. 如實施例D13至D35中之任一項之化合物，其中R^3獨立地為未經取代之C_1-C_4烷基。

【0718】 實施例D37. 如實施例D13至D35中之任一項之化合物，其中R^3獨立地為未經取代之甲基。

【0719】 實施例D38. 如實施例D13至D35中之任一項之化合物，其中兩個R^3取代基連接形成經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環烷基。

【0720】 實施例D39. 如實施例D1至D38中之任一項之化合物，其中

L^1為-L^{101}-L^{102}-L^{103}-；

L^{101}直接連接於E^2；

L^{101}為鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-NR^{101}-、-C(O)NR^{101}-、-NR^{101}C(O)-、-NR^{101}C(O)O-、-OC(O)NR^{101}-、-NR^{101}C(O)NR^{101}-、-NR^{101}C(NH)NR^{101}-、-S(O)$_2$-、-NR^{101}S(O)$_2$-、-S(O)$_2$$NR^{101}$-、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；

L^{102}為鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-NR^{102}-、-C(O)NR^{102}-、-NR^{102}C(O)-、-NR^{102}C(O)O-、-OC(O)NR^{102}-、-NR^{102}C(O)NR^{102}-、-NR^{102}C(NH)NR^{102}-、-S(O)$_2$-、-NR^{102}S(O)$_2$-、-S(O)$_2$$NR^{102}$-、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；

L^{103}為鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-NR^{103}-、-

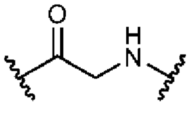
C(O)NR^{103}-、-NR^{103}C(O)-、-NR^{103}C(O)O-、-OC(O)NR^{103}-、-NR^{103}C(O)NR^{103}-、-NR^{103}C(NH)NR^{103}-、-S(O)$_2$-、-NR^{103}S(O)$_2$-、-S(O)$_2$NR^{103}-、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；及

各R^{101}、R^{102}及R^{103}獨立地為氫、鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCBr$_3$、-OCF$_3$、-OCI$_3$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$F、-OCH$_2$I、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHF$_2$、-OCHI$_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

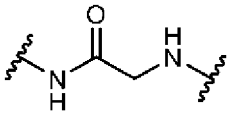
【0721】 實施例D40. 如實施例D1至D38中之任一項之化合物，其中L^{1}為鍵。

【0722】 實施例D41. 如實施例D1至D38中之任一項之化合物，其中L^{1}為-C(O)-。

【0723】 實施例D42. 如實施例D1至D38中之任一項之化合物，其中L^{1}為經取代之2至6員伸雜烷基。

【0724】 實施例D43. 如實施例D1至D38中之任一項之化合物，其中L^{1}為。

【0725】 實施例D44. 如實施例D1至D38中之任一項之化合物，其中

L^1為。

【0726】 實施例D45. 如實施例D1至D44中之任一項之化合物，其中R^1為$-L^{20}-R^{20}$；

L^{20}為鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、$-NR^{200}-$、$-C(O)NR^{200}-$、$-NR^{200}C(O)-$、$-NR^{200}C(O)O-$、$-OC(O)NR^{200}-$、$-NR^{200}C(O)NR^{200}-$、$-NR^{200}C(NH)NR^{200}-$、$-S(O)_2-$、$-NR^{200}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{200}-$、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；

R^{200}獨立地為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{20}為氫、鹵素、$-CX^{20}_3$、$-CHX^{20}_2$、$-CH_2X^{20}$、$-OCX^{20}_3$、$-OCH_2X^{20}$、$-OCHX^{20}_2$、-CN、$-SO_{n20}R^{20D}$、$-SO_{v20}NR^{20A}R^{20B}$、$-NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$、$-ONR^{20A}R^{20B}$、$-NHC(O)NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$、$-NHC(O)NR^{20A}R^{20B}$、$-N(O)_{m20}$、$-NR^{20A}R^{20B}$、$-C(O)R^{20C}$、$-C(O)OR^{20C}$、$-C(O)NR^{20A}R^{20B}$、$-OR^{20D}$、$-SR^{20D}$、$-NR^{20A}SO_2R^{20D}$、$-NR^{20A}C(O)R^{20C}$、$-NR^{20A}C(O)OR^{20C}$、$-NR^{20A}OR^{20C}$、-

SF_5、$-N_3$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

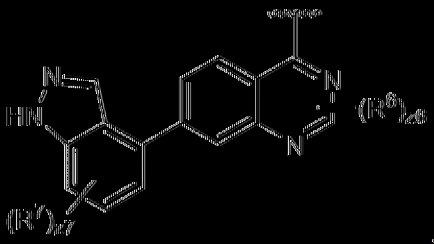
R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}及R^{20D}獨立地為氫、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；鍵結於同一氮原子之R^{20A}及R^{20B}取代基可視情況連接形成經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之雜芳基；

X^{20}獨立地為-F、-Cl、-Br或-I；

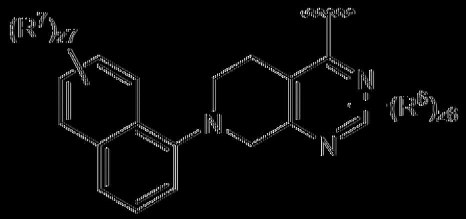
n20為0至4之整數；及

m20及v20獨立地為1或2。

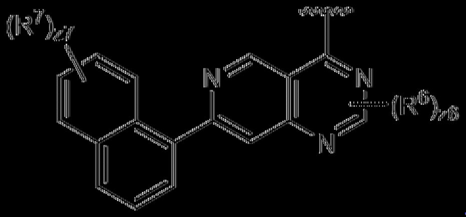
【0727】 實施例D46. 如實施例D1至D44中之任一項之化合物，其中R^1為



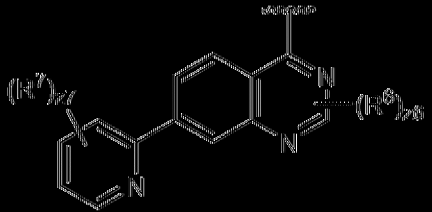
、



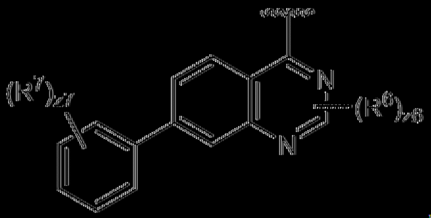
、



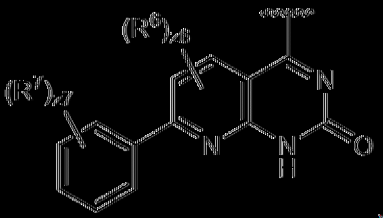
、



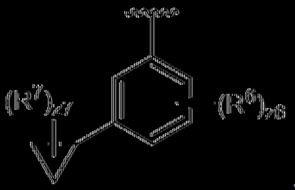
、



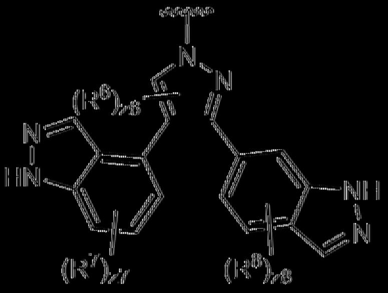
、



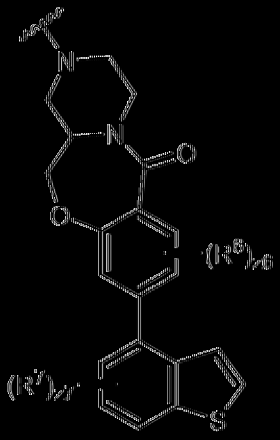
、



、



或



；

R^6獨立地為側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或

經取代或未經取代之雜芳基；

R^7獨立地為側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^8獨立地為鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

z6為0至7之整數；

z7為0至7之整數；及

z8為0至5之整數。

【0728】 實施例D47. 如實施例D46之化合物，其中R^6獨立地為鹵

素、-OH、未經取代之C_1-C_4烷基、經取代之2至6員雜烷基或經取代之5至6員雜芳基。

【0729】 實施例D48. 如實施例D46之化合物，其中R^6獨立地為-F、-Cl、-OH或未經取代之甲基。

【0730】 實施例D49. 如實施例D46之化合物，其中R^6獨立地為2至6員雜烷基，其經經取代之雜環烷基或未經取代之稠合雜環烷基取代。

【0731】 實施例D50. 如實施例D46之化合物，其中R^6獨立地為經取代之吡啶基。

【0732】 實施例D51. 如實施例D46至D50中之任一項之化合物，其中z6為1、2或3。

【0733】 實施例D52. 如實施例D46至D51中之任一項之化合物，其中R^7獨立地為鹵素、$-CF_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、未經取代之C_1-C_4烷基或未經取代之C_2-C_4炔基。

【0734】 實施例D53. 如實施例D46至D51中之任一項之化合物，其中R^7獨立地為-F、-Cl、$-CF_3$、CN、-OH、$-NH_2$、未經取代之甲基或未經取代之乙炔基。

【0735】 實施例D54. 如實施例D46至D53中之任一項之化合物，其中z7為1、2或3。

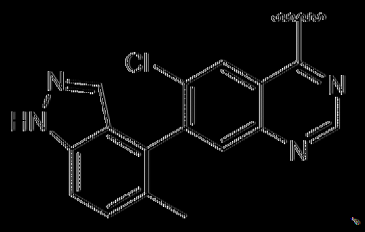
【0736】 實施例D55. 如實施例D46至D54中之任一項之化合物，其中R^8獨立地為鹵素或未經取代之C_1-C_4烷基。

【0737】 實施例D56. 如實施例D46至D54中之任一項之化合物，其中R^8獨立地為-Cl或未經取代之甲基。

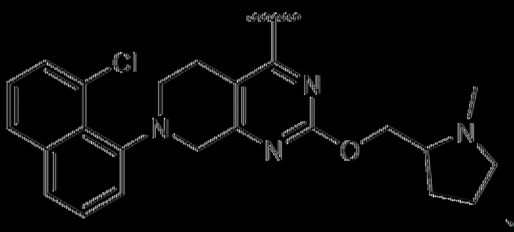
【0738】 實施例D57. 如實施例D46至D56中之任一項之化合物，其

中z8為1。

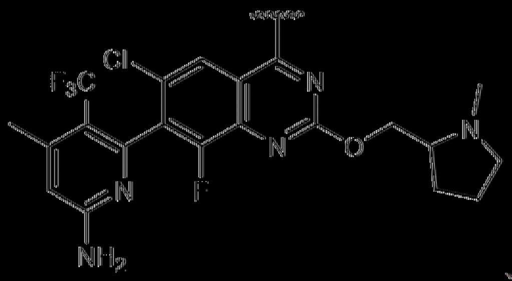
【0739】 實施例D58. 如實施例D1至D44中之任一項之化合物，其中R^{1}為



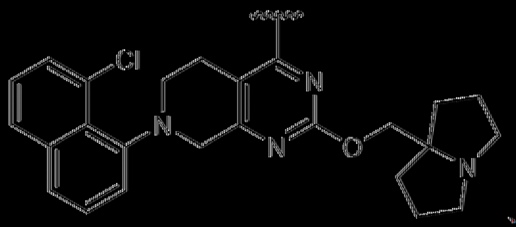
、



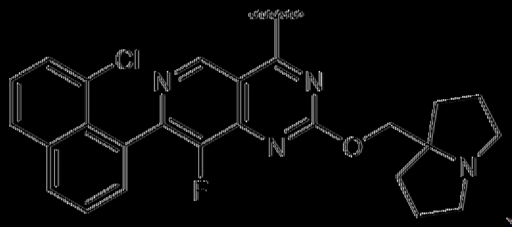
、



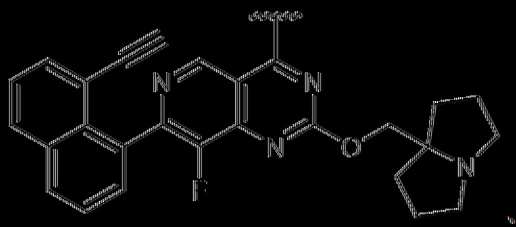
、



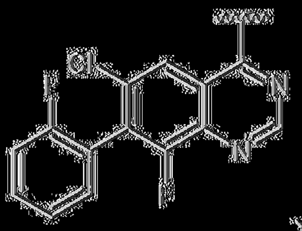
、



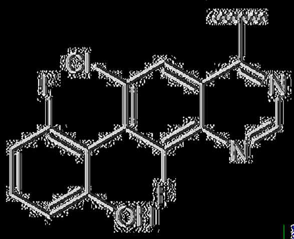
、



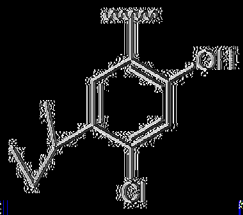
、



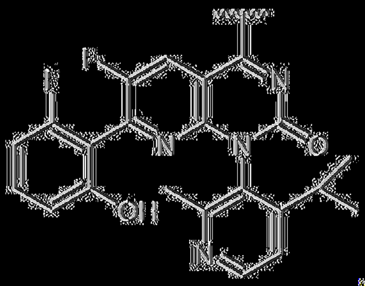
、



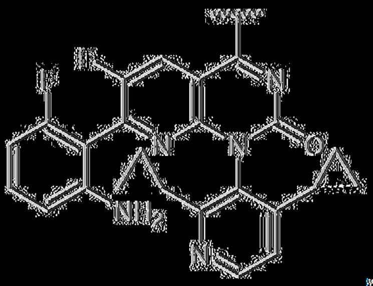
、



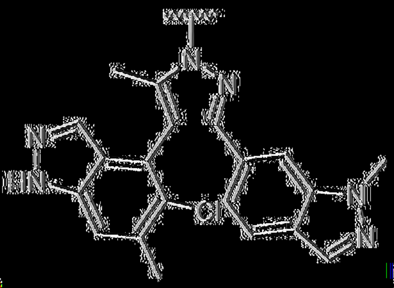
、



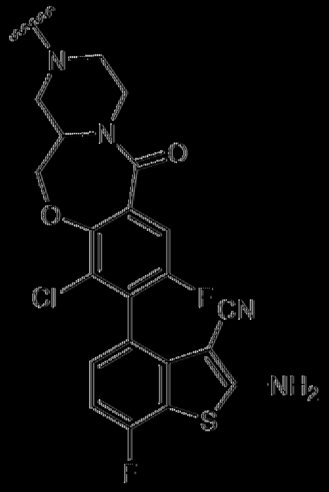
、



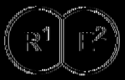
、



或

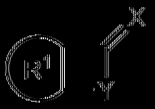


。

【0740】 實施例D59. 如實施例D1至D11中之任一項之化合物，其具有下式：

(V)。

【0741】 實施例D60. 如實施例D59之化合物，其具有下式：



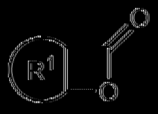
(V-1)；其中

X為O或S；

Y為O、S或NR^2；及

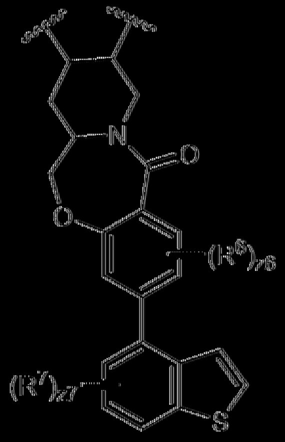
R^2為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

【0742】 實施例D61. 如實施例D60之化合物，其具有下式：



(V-1a)。

【0743】 實施例D62. 如實施例D59至D61中之任一項之化合物，其中R^1為



；其中

R^6獨立地為側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

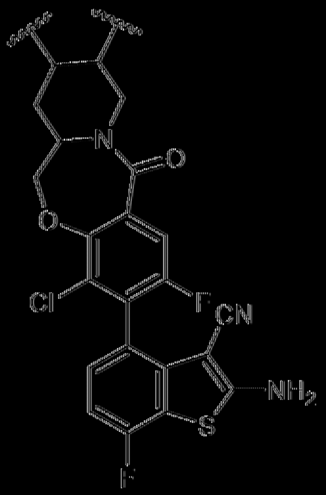
R^7獨立地為鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-$

OCH$_2$Br、-OCH$_2$F、-OCH$_2$I、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHF$_2$、-OCHI$_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

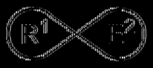
z6為0至3之整數；及

z7為0至5之整數。

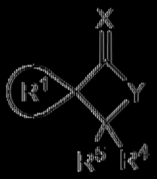
【0744】實施例D63. 如實施例D62之化合物，其中R^{1}為



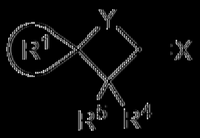
。

【0745】實施例D64. 如實施例D1至D11中之任一項之化合物，其具有下式： (VI)。

【0746】實施例D65. 如實施例D64之化合物，其具有下式：



(VI-1)或



(VI-2)；其中

X為O或S；

Y為O、S或NR^2；

R^{2}為氫、鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-

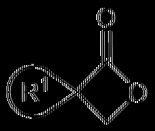
$\mathrm{ONH_2}$、-NHC(O)$\mathrm{NHNH_2}$、-NHC(O)$\mathrm{NH_2}$、$\mathrm{-NHSO_2H}$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$\mathrm{-OCCl_3}$、$\mathrm{-OCBr_3}$、$\mathrm{-OCF_3}$、$\mathrm{-OCI_3}$、$\mathrm{-OCH_2Cl}$、$\mathrm{-OCH_2Br}$、$\mathrm{-OCH_2F}$、$\mathrm{-OCH_2I}$、$\mathrm{-OCHCl_2}$、$\mathrm{-OCHBr_2}$、$\mathrm{-OCHF_2}$、$\mathrm{-OCHI_2}$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

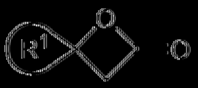
R^4為氫、鹵素、$\mathrm{-CCl_3}$、$\mathrm{-CBr_3}$、$\mathrm{-CF_3}$、$\mathrm{-CI_3}$、$\mathrm{-CH_2Cl}$、$\mathrm{-CH_2Br}$、$\mathrm{-CH_2F}$、$\mathrm{-CH_2I}$、$\mathrm{-CHCl_2}$、$\mathrm{-CHBr_2}$、$\mathrm{-CHF_2}$、$\mathrm{-CHI_2}$、-CN、-OH、$\mathrm{-NH_2}$、-COOH、$\mathrm{-CONH_2}$、$\mathrm{-NO_2}$、-SH、$\mathrm{-SO_3H}$、$\mathrm{-OSO_3H}$、$\mathrm{-SO_2NH_2}$、$\mathrm{-NHNH_2}$、$\mathrm{-ONH_2}$、-NHC(O)$\mathrm{NHNH_2}$、-NHC(O)$\mathrm{NH_2}$、$\mathrm{-NHSO_2H}$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$\mathrm{-OCCl_3}$、$\mathrm{-OCBr_3}$、$\mathrm{-OCF_3}$、$\mathrm{-OCI_3}$、$\mathrm{-OCH_2Cl}$、$\mathrm{-OCH_2Br}$、$\mathrm{-OCH_2F}$、$\mathrm{-OCH_2I}$、$\mathrm{-OCHCl_2}$、$\mathrm{-OCHBr_2}$、$\mathrm{-OCHF_2}$、$\mathrm{-OCHI_2}$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

R^5為氫、鹵素、$\mathrm{-CCl_3}$、$\mathrm{-CBr_3}$、$\mathrm{-CF_3}$、$\mathrm{-CI_3}$、$\mathrm{-CH_2Cl}$、$\mathrm{-CH_2Br}$、$\mathrm{-CH_2F}$、$\mathrm{-CH_2I}$、$\mathrm{-CHCl_2}$、$\mathrm{-CHBr_2}$、$\mathrm{-CHF_2}$、$\mathrm{-CHI_2}$、-CN、-OH、$\mathrm{-NH_2}$、-COOH、$\mathrm{-CONH_2}$、$\mathrm{-NO_2}$、-SH、$\mathrm{-SO_3H}$、$\mathrm{-OSO_3H}$、$\mathrm{-SO_2NH_2}$、$\mathrm{-NHNH_2}$、$\mathrm{-ONH_2}$、-NHC(O)$\mathrm{NHNH_2}$、-NHC(O)$\mathrm{NH_2}$、$\mathrm{-NHSO_2H}$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$\mathrm{-OCCl_3}$、$\mathrm{-OCBr_3}$、$\mathrm{-OCF_3}$、$\mathrm{-OCI_3}$、$\mathrm{-OCH_2Cl}$、$\mathrm{-OCH_2Br}$、$\mathrm{-OCH_2F}$、$\mathrm{-OCH_2I}$、$\mathrm{-OCHCl_2}$、$\mathrm{-OCHBr_2}$、$\mathrm{-OCHF_2}$、$\mathrm{-OCHI_2}$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或

經取代或未經取代之雜芳基。

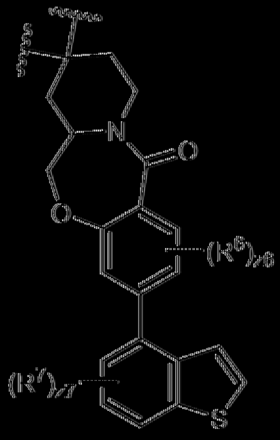
【0747】 實施例D66. 如實施例D65之化合物，其具有下式：



(VI-1a)或


(VI-2a)。

【0748】 實施例D67. 如實施例D64至D66中之任一項之化合物，其中R^{1}為



；其中

R^{6}獨立地為側氧基、鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCBr$_3$、-OCF$_3$、-OCI$_3$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$F、-OCH$_2$I、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHF$_2$、-OCHI$_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

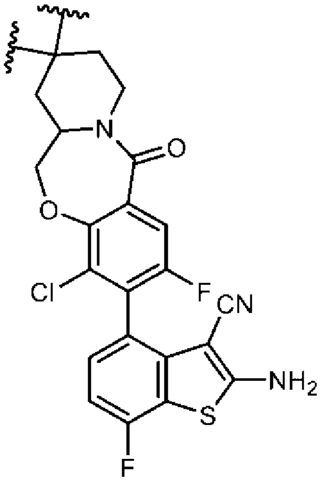
R^{7}獨立地為鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-

ONH_2、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

z6為0至3之整數；及

z7為0至5之整數。

【0749】 實施例D68. 如實施例D67之化合物，其中R^1為



。

【0750】 實施例D69. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及如實施例D1至D68中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0751】 實施例D70. 一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例D1至D68中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0752】 實施例D71. 如實施例D70之方法，其中癌症為直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病。

【0753】 實施例D72. 一種治療有需要之個體之K-Ras(G12D)相關疾病的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例D1至D68中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0754】 實施例D73. 一種治療有需要之個體之H-Ras(G12D)相關疾病的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例D1至D68中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0755】 實施例D74. 一種治療有需要之個體之N-Ras(G12D)相關疾病的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例D1至D68中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0756】 實施例D75. 一種調節細胞中之K-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包含使該細胞與有效量之如實施例D1至D68中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0757】 實施例D76. 如實施例D75之方法，其中該活性之該調節包含調節GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、K-Ras亞細胞定位、K-Ras轉譯後處理或K-Ras轉譯後修飾。

【0758】 實施例D77. 如實施例D75至D76中之任一項之方法，其中該調節為增加該K-Ras蛋白之活性。

【0759】 實施例D78. 如實施例D75至D76中之任一項之方法，其中該調節為減少該K-Ras蛋白之活性。

【0760】 實施例D79. 如實施例D75至D78中之任一項之方法，其中該K-Ras蛋白為人類K-Ras蛋白。

【0761】 實施例D80. 如實施例79之方法，其中該人類K-Ras蛋白含有G12D突變。

【0762】 實施例D81. 一種調節細胞中之H-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包含使該細胞與有效量之如實施例D1至D68中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0763】 實施例D82. 如實施例D81之方法，其中該活性之該調節包含調節GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、H-Ras亞細胞定位、H-Ras轉譯後處理或H-Ras轉譯後修飾。

【0764】 實施例D83. 如實施例D81至D82中之任一項之方法，其中該調節為增加該H-Ras蛋白之活性。

【0765】 實施例D84. 如實施例D81至D82中之任一項之方法，其中該調節為減少該H-Ras蛋白之活性。

【0766】 實施例D85. 如實施例D81至D84中之任一項之方法，其中該H-Ras蛋白為人類H-Ras蛋白。

【0767】 實施例D86. 如實施例D85之方法，其中該人類H-Ras蛋白含有G12D突變。

【0768】 實施例D87. 一種調節細胞中之N-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包含使該細胞與有效量之如實施例D1至D68中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0769】 實施例D88. 如實施例D87之方法，其中該活性之該調節包含調節GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結

合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、N-Ras亞細胞定位、N-Ras轉譯後處理或N-Ras轉譯後修飾。

【0770】 實施例D89. 如實施例D87至D88中之任一項之方法，其中該調節為增加該N-Ras蛋白之活性。

【0771】 實施例D90. 如實施例D87至D88中之任一項之方法，其中該調節為減少該N-Ras蛋白之活性。

【0772】 實施例D91. 如實施例D87至D90中之任一項之方法，其中該N-Ras蛋白為人類K-Ras蛋白。

【0773】 實施例D92. 如實施例D91之方法，其中該人類N-Ras蛋白含有G12D突變。

【0774】 實施例D93. 一種K-Ras蛋白，其共價鍵結於如實施例D1至D68中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物共價鍵結於該K-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0775】 實施例D94. 如實施例D93之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該化合物可逆共價鍵結於該K-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0776】 實施例D95. 如實施例D93之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該化合物不可逆共價鍵結於該K-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0777】 實施例D96. 如實施例D93至D95中之任一項之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該經共價修飾之K-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、K-Ras亞細胞

定位、K-Ras轉譯後處理或K-Ras轉譯後修飾。

【0778】 實施例D97. 如實施例D93至D96中之任一項之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該K-Ras蛋白含有G12D突變。

【0779】 實施例D98. 如實施例D97之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於天冬胺酸殘基12。

【0780】 實施例D99. 一種H-Ras蛋白，其共價鍵結於如實施例D1至D68中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物共價鍵結於該H-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0781】 實施例D100. 如實施例D99之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該化合物可逆共價鍵結於該H-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0782】 實施例D101. 如實施例D99之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該化合物不可逆共價鍵結於該H-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0783】 實施例D102. 如實施例D99至D101中之任一項之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該經共價修飾之H-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、H-Ras亞細胞定位、H-Ras轉譯後處理或H-Ras轉譯後修飾。

【0784】 實施例D103. 如實施例D99至D102中之任一項之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該H-Ras蛋白含有G12D突變。

【0785】 實施例D104. 如實施例D103之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於天冬胺酸殘基12。

【0786】 實施例D105. 一種N-Ras蛋白，其共價鍵結於如實施例D1

至D68中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物共價鍵結於該N-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0787】 實施例D106. 如實施例D105之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該化合物可逆共價鍵結於該N-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0788】 實施例D107. 如實施例D105之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該化合物不可逆共價鍵結於該N-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

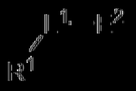
【0789】 實施例D108. 如實施例D105至D107中之任一項之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該經共價修飾之H-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、N-Ras亞細胞定位、N-Ras轉譯後處理或N-Ras轉譯後修飾。

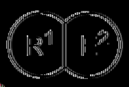
【0790】 實施例D109. 如實施例D105至D108中之任一項之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該H-Ras蛋白含有G12D突變。

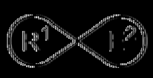
【0791】 實施例D110. 如實施例D109之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於天冬胺酸殘基12。

VIII. 額外實施例

【0792】 實施例1. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有下式：



(IV)、


(V)或


(VI)；其中

R^1為Switch II結合袋結合部分；

L^1為鍵或二價連接基團；及

E^2為能夠與Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基或Switch II GTP酶蛋

白麩胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【0793】 實施例2. 如實施例1之化合物，其中E^2為能夠與Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【0794】 實施例3. 如實施例2之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為天然Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基。

【0795】 實施例4. 如實施例2之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基。

【0796】 實施例5. 如實施例4之化合物，其中突變Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D)之天冬胺酸殘基12。

【0797】 實施例6. 如實施例4之化合物，其中突變Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D)之天冬胺酸殘基13。

【0798】 實施例7. 如實施例1之化合物，其中E^2為能夠與Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

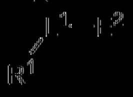
【0799】 實施例8. 如實施例7之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基為天然Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基。

【0800】 實施例9. 如實施例7之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基。

【0801】 實施例10. 如實施例1至9中之任一項之化合物，其中E^2包含β-內酯。

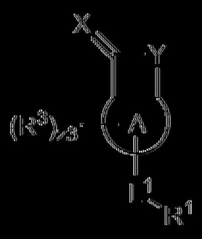
【0802】 實施例11. 如實施例1至9中之任一項之化合物，其中E^2包含β-內醯胺。

【0803】實施例12. 如實施例1至11中之任一項之化合物，其具有下式：

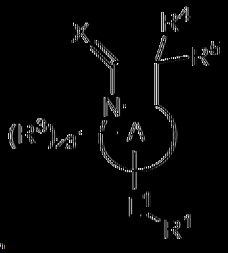


(IV)。

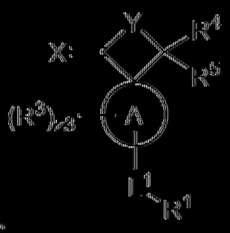
【0804】實施例13. 如實施例12之化合物，其具有下式：



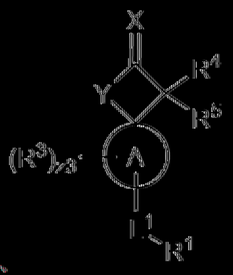
(IV-1)、



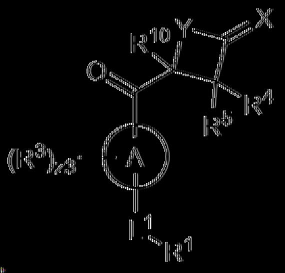
(IV-2)、



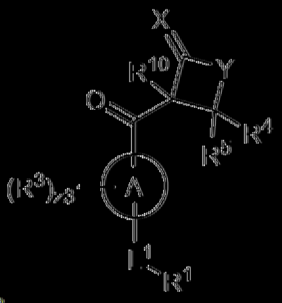
(IV-3)、



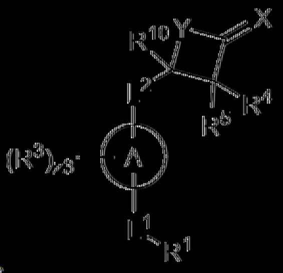
(IV-4)、



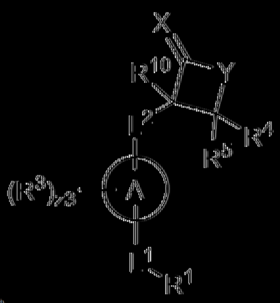
(IV-5)、



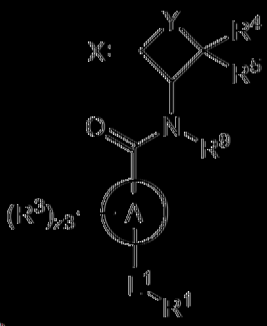
(IV-6)、



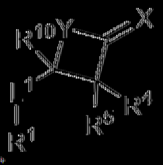
(IV-7)、



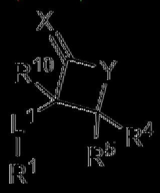
(IV-8)、



(IV-9)、



(IV-10)或



(IV-11)；其中

環A為環烷基或雜環烷基；

L^2為未經取代之C_1-C_4伸烷基；

X為O或S；

Y為O、S或NR^2；

R^2為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、-

COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCBr$_3$、-OCF$_3$、-OCI$_3$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$F、-OCH$_2$I、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHF$_2$、-OCHI$_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^3獨立地為側氧基、鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCBr$_3$、-OCF$_3$、-OCI$_3$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$F、-OCH$_2$I、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHF$_2$、-OCHI$_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；兩個R^3取代基可視情況連接形成經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

z3為0至10之整數；

R^4為氫、鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-

NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、-OCH_2Br、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^5為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、-CH_2F、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、-ONH_2、-$NHC(O)NHNH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、-OCH_2Br、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

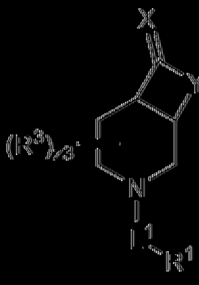
R^9為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、-CH_2F、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、-ONH_2、-$NHC(O)NHNH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、-OCH_2Br、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

R^{10}為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

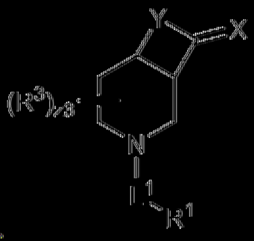
【0805】 實施例14. 如實施例13之化合物，其中環A為5至6員雜環烷基。

【0806】 實施例15. 如實施例13之化合物，其中環A為哌啶基、吡咯啶基或哌哄基。

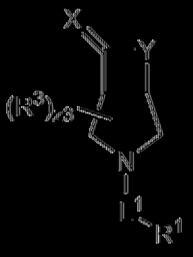
【0807】 實施例16. 如實施例13之化合物，其具有下式：



(IV-1a)、

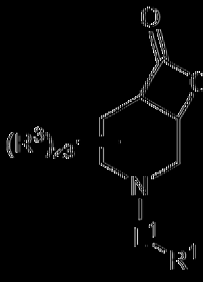


(IV-1b) 或

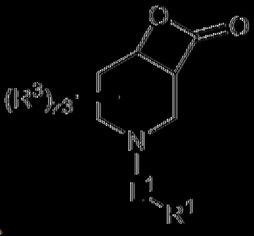


(IV-1c)。

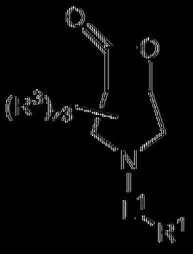
【0808】 實施例17. 如實施例16之化合物，其具有下式：



(IV-1d)、

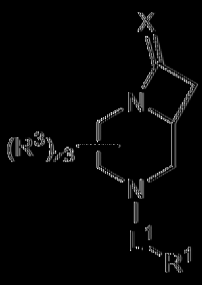


(IV-1e) 或



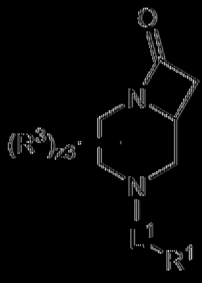
(IV-1f)。

【0809】 實施例18. 如實施例13之化合物，其具有下式：



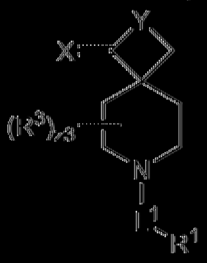
(IV-2a) 。

【0810】 實施例19. 如實施例18之化合物，其具有下式：



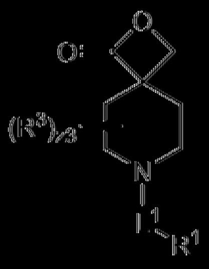
(IV-2b) 。

【0811】 實施例20. 如實施例13之化合物，其具有下式：

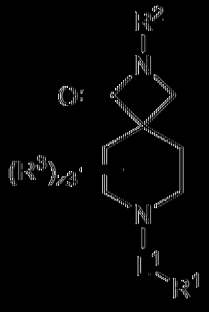


(IV-3a) 。

【0812】 實施例21. 如實施例20之化合物，其具有下式：

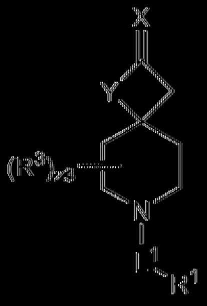


(IV-3b) 或



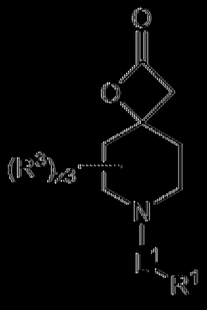
(IV-3c) 。

【0813】 實施例22. 如實施例13之化合物，其具有下式：



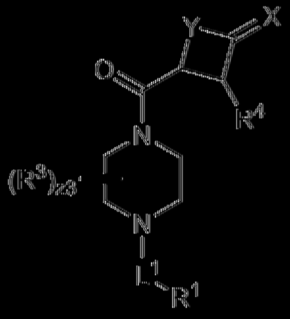
(IV-4a) 。

【0814】 實施例23. 如實施例22之化合物，其具有下式：



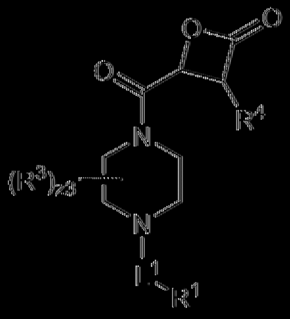
(IV-4b)。

【0815】 實施例24. 如實施例13之化合物，其具有下式：



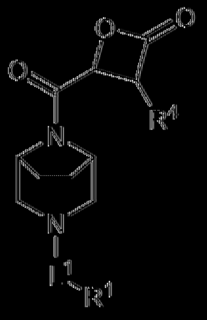
(IV-5a)。

【0816】 實施例25. 如實施例24之化合物，其具有下式：



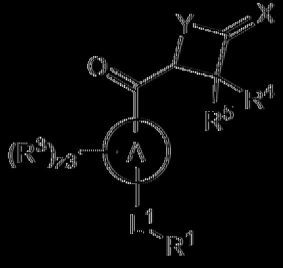
(IV-5b)。

【0817】 實施例26. 如實施例24至25中之任一項之化合物，其具有下式：



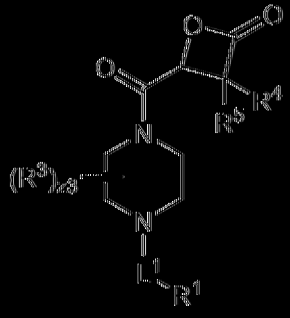
(IV-5c)。

【0818】 實施例27. 如實施例13之化合物，其具有下式：



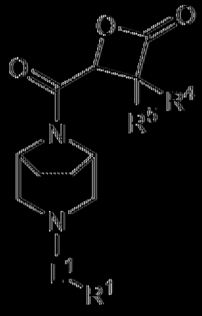
(IV-5c)。

【0819】 實施例28. 如實施例27之化合物，其具有下式：



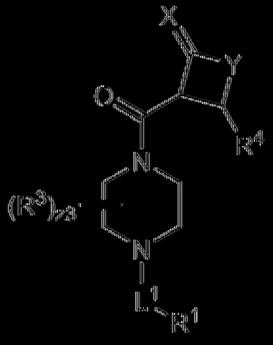
(IV-5d)。

【0820】 實施例29. 如實施例27至28中之任一項之化合物，其具有下式：



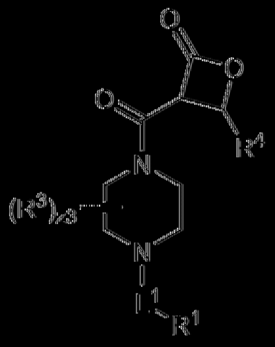
(IV-5f)。

【0821】 實施例30. 如實施例13之化合物，其具有下式：



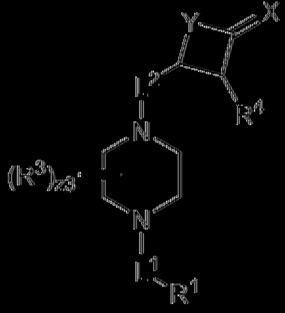
(IV-6a)。

【0822】 實施例31. 如實施例30之化合物，其具有下式：



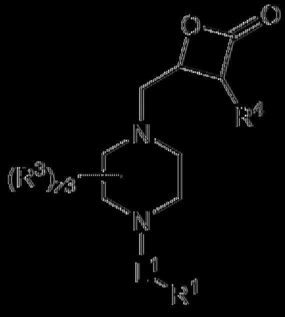
(IV-6b)。

【0823】實施例32. 如實施例13之化合物，其具有下式：



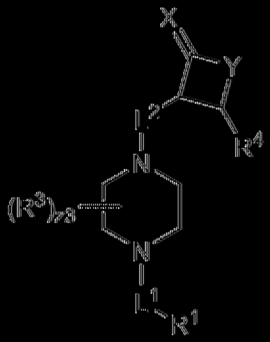
(IV-7a)。

【0824】實施例33. 如實施例32之化合物，其具有下式：



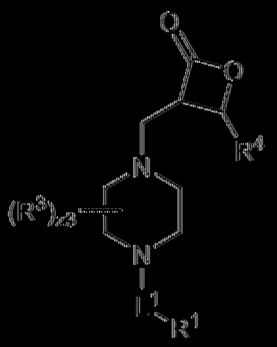
(IV-7b)。

【0825】實施例34. 如實施例13之化合物，其具有下式：



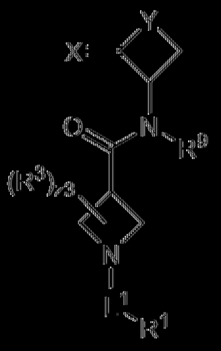
(IV-8a)。

【0826】實施例35. 如實施例34之化合物，其具有下式：

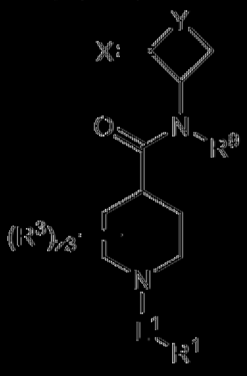


(IV-8b)。

【0827】實施例36. 如實施例13之化合物，其具有下式：

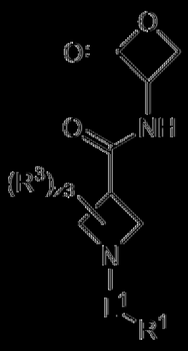


(IV-9a)或

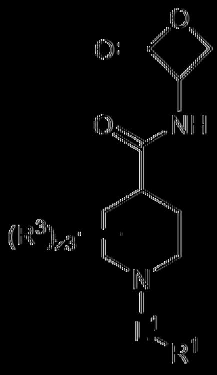


(IV-9b)。

【0828】實施例37. 如實施例36之化合物，其具有下式：

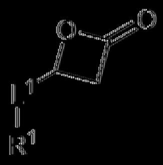


(IV-9c)或



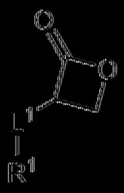
(IV-9d)。

【0829】實施例38. 如實施例13之化合物，其具有下式：



(IV-10a)。

【0830】實施例39. 如實施例13之化合物，其具有下式：



(IV-11a)。

【0831】實施例40. 如實施例13至25、27、28及30至37中之任一項

之化合物，其中R^3獨立地為未經取代之C_1-C_4烷基。

【0832】 實施例41. 如實施例13至25、27、28及30至37中之任一項之化合物，其中R^3獨立地為未經取代之甲基。

【0833】 實施例42. 如實施例13至25、27、28及30至37中之任一項之化合物，其中兩個R^3取代基連接形成經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環烷基。

【0834】 實施例43. 如實施例1至42中之任一項之化合物，其中

L^1為$-L^{101}-L^{102}-L^{103}-$；

L^{101}直接連接於E^2；

L^{101}為鍵、$-C(O)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-O-$、$-S-$、$-NR^{101}-$、$-C(O)NR^{101}-$、$-NR^{101}C(O)-$、$-NR^{101}C(O)O-$、$-OC(O)NR^{101}-$、$-NR^{101}C(O)NR^{101}-$、$-NR^{101}C(NH)NR^{101}-$、$-S(O)_2-$、$-NR^{101}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{101}-$、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；

L^{102}為鍵、$-C(O)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-O-$、$-S-$、$-NR^{102}-$、$-C(O)NR^{102}-$、$-NR^{102}C(O)-$、$-NR^{102}C(O)O-$、$-OC(O)NR^{102}-$、$-NR^{102}C(O)NR^{102}-$、$-NR^{102}C(NH)NR^{102}-$、$-S(O)_2-$、$-NR^{102}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{102}-$、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；

L^{103}為鍵、$-C(O)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-O-$、$-S-$、$-NR^{103}-$、$-C(O)NR^{103}-$、$-NR^{103}C(O)-$、$-NR^{103}C(O)O-$、$-OC(O)NR^{103}-$、$-NR^{103}C(O)NR^{103}-$、-

$NR^{103}C(NH)NR^{103}$-、-$S(O)_2$-、-$NR^{103}S(O)_2$-、-$S(O)_2NR^{103}$-、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；及

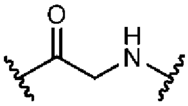
各R^{101}、R^{102}及R^{103}獨立地為氫、鹵素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-$NHC(O)NHNH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCF_3、-OCI_3、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2F、-OCH_2I、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHF_2$、-$OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

【0835】 實施例44. 如實施例1至42中之任一項之化合物，其中L^1為鍵。

【0836】 實施例45. 如實施例1至42中之任一項之化合物，其中L^1為-C(O)-。

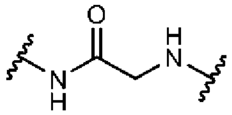
【0837】 實施例46. 如實施例1至42中之任一項之化合物，其中L^1為經取代之2至6員伸雜烷基。

【0838】 實施例47. 如實施例1至42中之任一項之化合物，其中L^1為



。

【0839】 實施例48. 如實施例1至42中之任一項之化合物，其中L^1為


。

【0840】 實施例49. 如實施例1至48中之任一項之化合物，其中R^1為$-L^{20}-R^{20}$；

L^{20}為鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、$-NR^{200}-$、$-C(O)NR^{200}-$、$-NR^{200}C(O)-$、$-NR^{200}C(O)O-$、$-OC(O)NR^{200}-$、$-NR^{200}C(O)NR^{200}-$、$-NR^{200}C(NH)NR^{200}-$、$-S(O)_2-$、$-NR^{200}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{200}-$、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；

R^{200}獨立地為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{20}為氫、鹵素、$-CX^{20}_3$、$-CHX^{20}_2$、$-CH_2X^{20}$、$-OCX^{20}_3$、$-OCH_2X^{20}$、$-OCHX^{20}_2$、-CN、$-SO_{n20}R^{20D}$、$-SO_{v20}NR^{20A}R^{20B}$、$-NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$、$-ONR^{20A}R^{20B}$、$-NHC(O)NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$、$-NHC(O)NR^{20A}R^{20B}$、$-N(O)_{m20}$、$-NR^{20A}R^{20B}$、$-C(O)R^{20C}$、$-C(O)OR^{20C}$、$-C(O)NR^{20A}R^{20B}$、$-OR^{20D}$、$-SR^{20D}$、$-NR^{20A}SO_2R^{20D}$、$-NR^{20A}C(O)R^{20C}$、$-NR^{20A}C(O)OR^{20C}$、$-NR^{20A}OR^{20C}$、-

SF$_5$、-N$_3$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

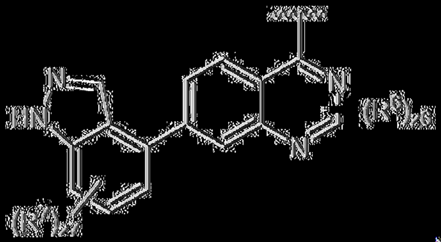
R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}及R^{20D}獨立地為氫、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-OCCl$_3$、-OCF$_3$、-OCBr$_3$、-OCI$_3$、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHI$_2$、-OCHF$_2$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$I、-OCH$_2$F、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；鍵結於同一氮原子之R^{20A}及R^{20B}取代基可視情況連接形成經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之雜芳基；

X^{20}獨立地為-F、-Cl、-Br或-I；

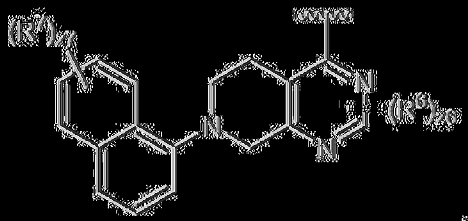
n20為0至4之整數；及

m20及v20獨立地為1或2。

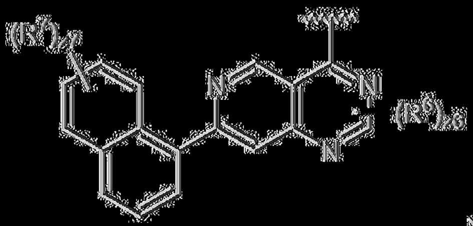
【0841】實施例50. 如實施例1至48中之任一項之化合物，其中R^{1}為



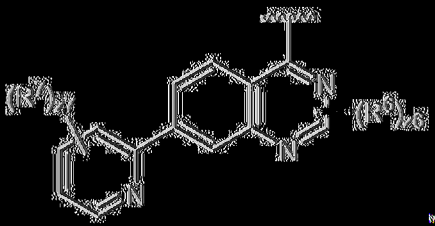
,



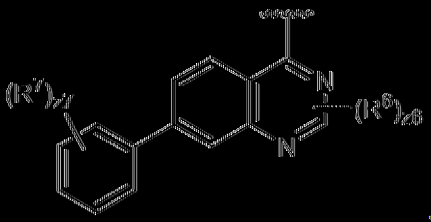
,

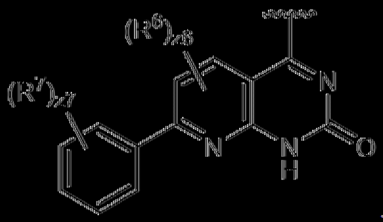


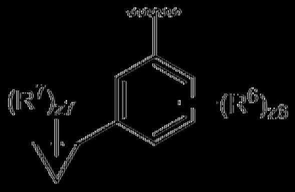
,



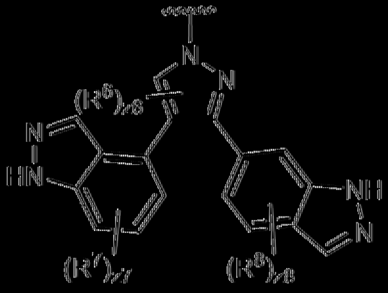
;

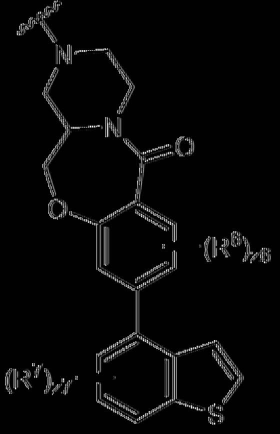


、


、


、



或


；

R^6獨立地為側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^7獨立地為側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、

經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^8獨立地為鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

z6為0至7之整數；

z7為0至7之整數；及

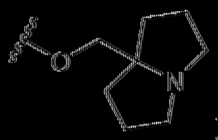
z8為0至5之整數。

【0842】 實施例51. 如實施例50之化合物，其中R^6獨立地為鹵素、-OH、未經取代之C_1-C_4烷基、經取代之2至6員雜烷基或經取代之5至6員雜芳基。

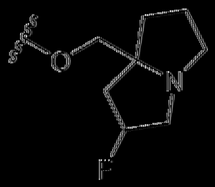
【0843】 實施例52. 如實施例50之化合物，其中R^6獨立地為-F、-Cl、-OH或未經取代之甲基。

【0844】 實施例53. 如實施例50之化合物，其中R^6獨立地為2至6員雜烷基，其經經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之稠合雜環烷基取代。

【0845】 實施例54. 如實施例50之化合物，其中R^6獨立地為



或



。

【0846】 實施例55. 如實施例50之化合物，其中R^6獨立地為經取代之吡啶基。

【0847】 實施例56. 如實施例50至55中之任一項之化合物，其中z6為1、2或3。

【0848】 實施例57. 如實施例50至56中之任一項之化合物，其中R^7獨立地為鹵素、$-CF_3$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、未經取代之C_1-C_4烷基或未經取代之C_2-C_4炔基。

【0849】 實施例58. 如實施例50至56中之任一項之化合物，其中R^7獨立地為-F、-Cl、$-CF_3$、CN、$-OH$、$-NH_2$、未經取代之甲基或未經取代之乙炔基。

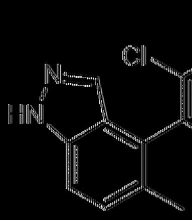
【0850】 實施例59. 如實施例50至58中之任一項之化合物，其中z7為1、2或3。

【0851】 實施例60. 如實施例50至59中之任一項之化合物，其中R^8獨立地為鹵素或未經取代之C_1-C_4烷基。

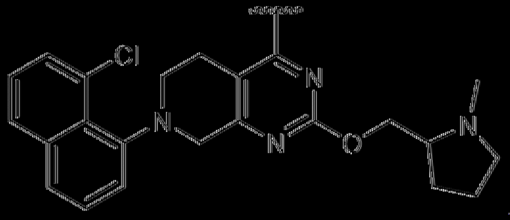
【0852】 實施例61. 如實施例50至59中之任一項之化合物，其中R^8獨立地為-Cl或未經取代之甲基。

【0853】 實施例62. 如實施例50至61中之任一項之化合物，其中z8為1。

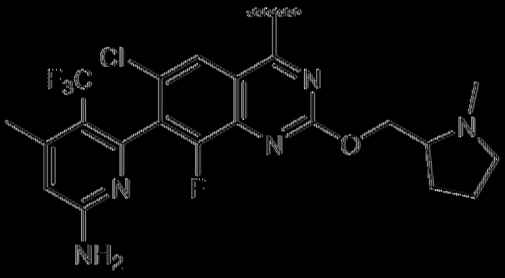
【0854】 實施例63. 如實施例1至48中之任一項之化合物，其中R^1為


N
HN
Cl
N
N

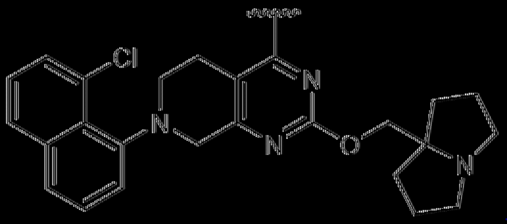
、


Cl
N
N
N
O
N

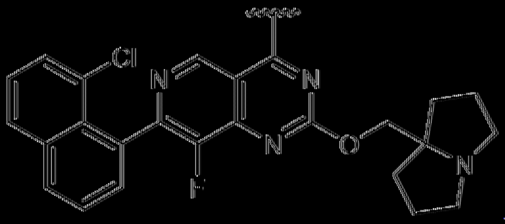
、


F3C
Cl
N
N
O
N
N
F
NH2

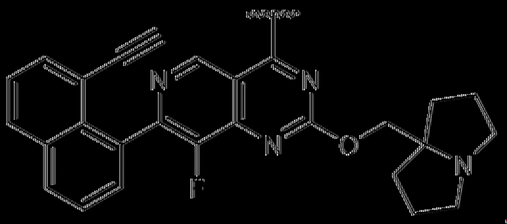
、


Cl
N
N
N
O
N

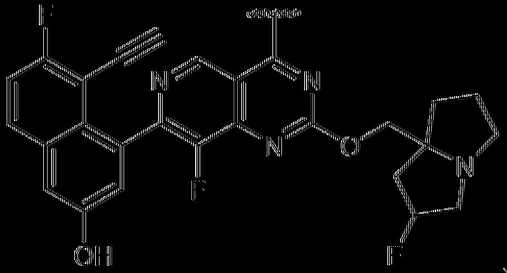
、


Cl
N
N
N
O
N
F

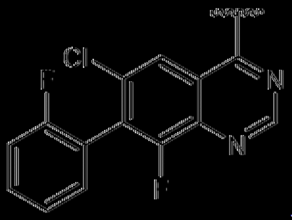
、


N
N
N
O
N
F

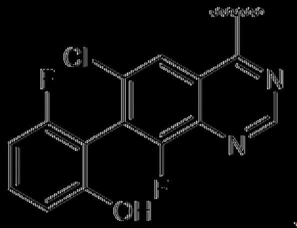
、


F
N
N
N
O
N
F
OH
F

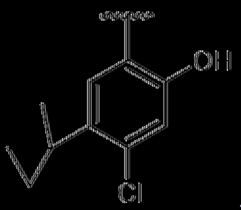
、


Cl
F
N
N
F

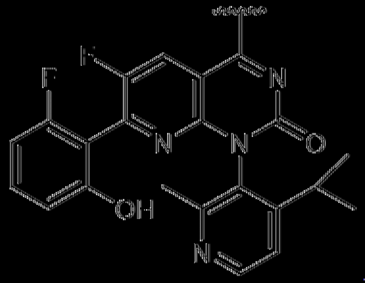
、


Cl
F
N
N
F
OH

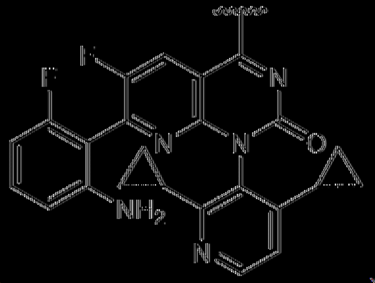
、


OH
Cl

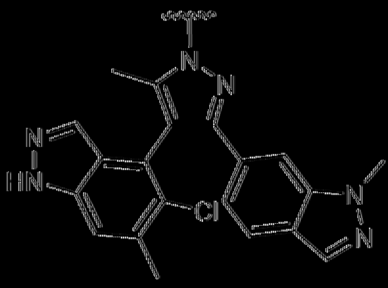
、


F
F
N
N
N
O
OH
N

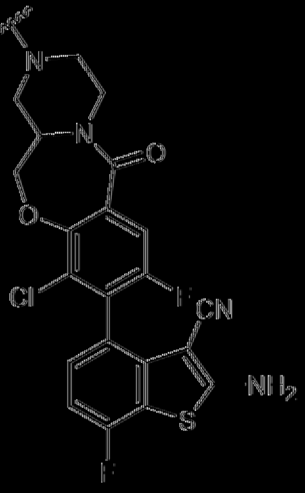
、


F
F
N
N
N
O
NH2
N

、

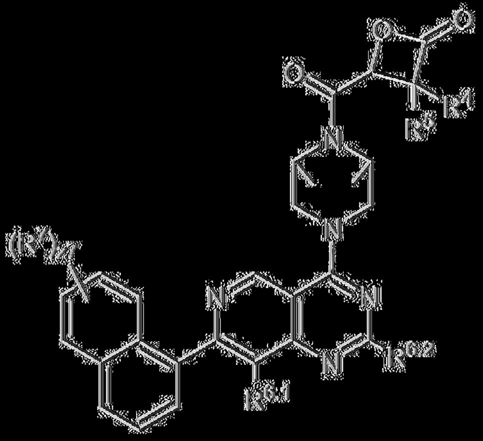

N
N
HN
N
Cl
N
N

或


N
N
O
O
Cl
F
CN
NH2
S
F

。

【0855】 實施例64. 如實施例50之化合物，其具有下式：



；其中

R^4及R^5獨立地為氫或未經取代之C_1-C_4烷基；

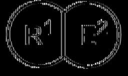
$R^{6.1}$為鹵素；

$R^{6.2}$為-O-(C_1-C_4烷基)，其中C_1-C_4烷基係經視情況經鹵素取代的5至8員雜環烷基或未經取代之C_1-C_3烷基取代；

R^7獨立地為鹵素、-OH或未經取代之C_2炔基；及

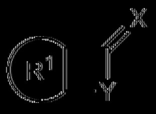
z7為1、2或3。

【0856】 實施例65. 如實施例1至11中之任一項之化合物，其具有下式：



(V)。

【0857】 實施例66. 如實施例65之化合物，其具有下式：



(V-1)；其中

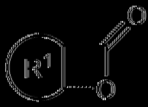
X為O或S；

Y為O、S或NR^2；及

R^2為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-

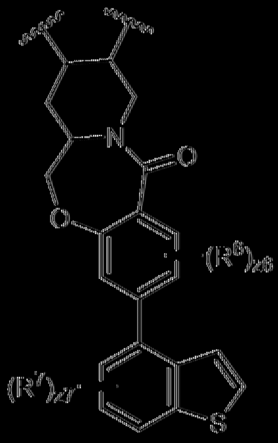
NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCF_3、-OCI_3、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2F、-OCH_2I、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHF_2$、-$OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

【0858】 實施例67. 如實施例66之化合物，其具有下式：



(V-1a) 。

【0859】 實施例68. 如實施例65至67中之任一項之化合物，其中R^1為



；其中

R^6獨立地為側氧基、鹵素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCF_3、-OCI_3、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2F、-OCH_2I、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHF_2$、-$OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或

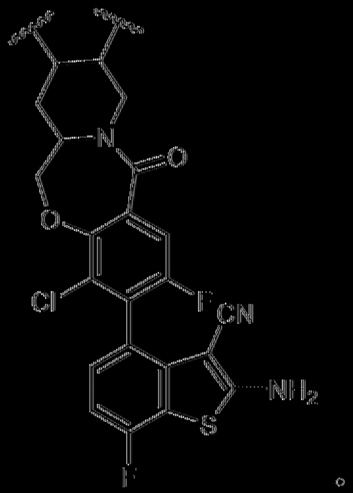
經取代或未經取代之雜芳基；

R^7獨立地為鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

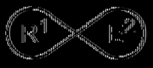
z6為0至3之整數；及

z7為0至5之整數。

【0860】 實施例69. 如實施例68之化合物，其中R^1為

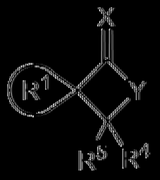
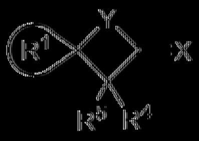


。

【0861】 實施例70. 如實施例1至11中之任一項之化合物，其具有下式：

(VI)。

【0862】 實施例71. 如實施例70之化合物，其具有下式：


(VI-1) 或

(VI-2)；其中

X為O或S；

Y為O、S或NR^2；

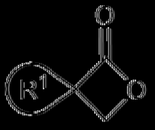
R^2為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^4為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

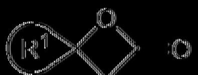
R^5為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、-

CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCBr$_3$、-OCF$_3$、-OCI$_3$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$F、-OCH$_2$I、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHF$_2$、-OCHI$_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

【0863】 實施例72. 如實施例71之化合物，其具有下式：

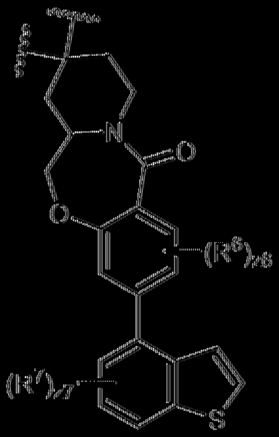


(VI-1a)或



(VI-2a)。

【0864】 實施例73. 如實施例70至72中之任一項之化合物，其中R^{1}為



；其中

R^{6}獨立地為側氧基、鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCBr$_3$、-OCF$_3$、-OCI$_3$、-OCH$_2$Cl、-

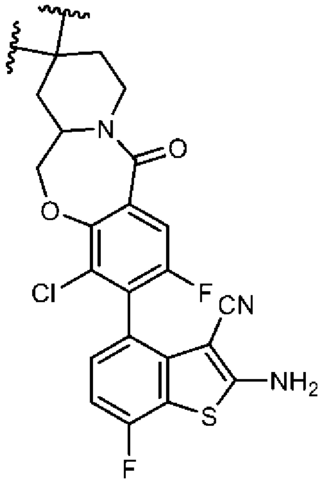
OCH_2Br、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^7獨立地為鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

z6為0至3之整數；及

z7為0至5之整數。

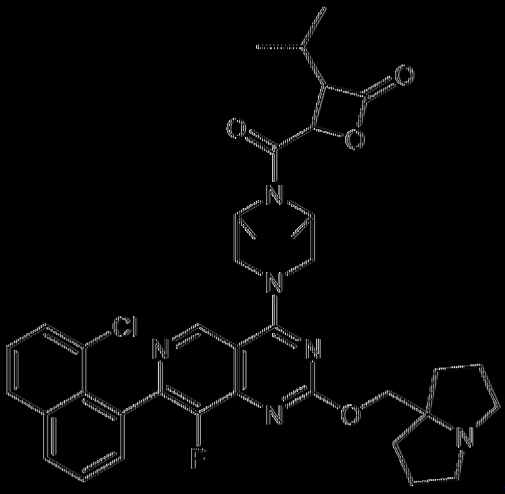
【0865】 實施例74. 如實施例73之化合物，其中R^1為



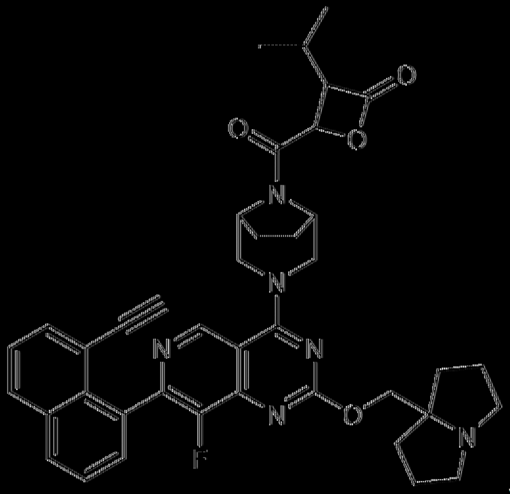
。

【0866】 實施例75. 如實施例1至10及12至15中之任一項之化合物，

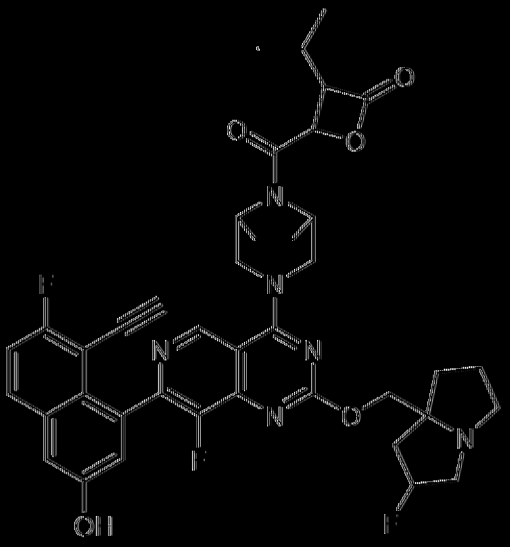
其具有下式：



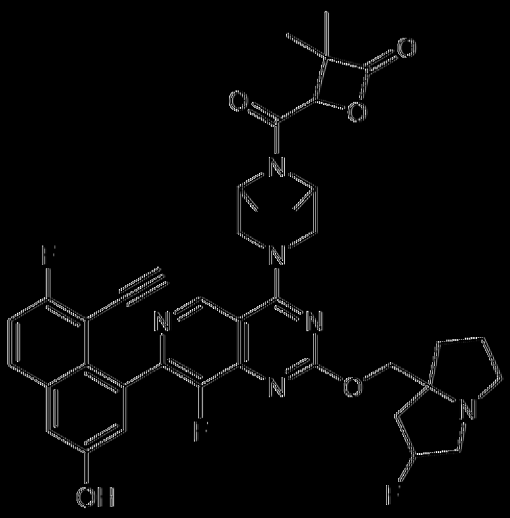
、



、



或



。

【0867】 實施例76. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及如實施例1至75中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0868】 實施例77. 一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例1至75中之任一項的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0869】 實施例78. 如實施例77之方法，其中癌症為直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群或急性骨髓白血病。

【0870】 實施例79. 一種治療有需要之個體之K-Ras(G12D)相關疾

病的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例1至75中之任一項的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0871】 實施例80. 一種治療有需要之個體之H-Ras(G12D)相關疾病的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例1至75中之任一項的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0872】 實施例81. 一種治療有需要之個體之N-Ras(G12D)相關疾病的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例1至75中之任一項的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0873】 實施例82. 一種調節細胞中之K-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包含使該細胞與有效量之如實施例1至75中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0874】 實施例83. 如實施例82之方法，其中該活性之該調節包含調節GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、K-Ras亞細胞定位、K-Ras轉譯後處理或K-Ras轉譯後修飾。

【0875】 實施例84. 如實施例82至83中之任一項之方法，其中該調節為增加該K-Ras蛋白之活性。

【0876】 實施例85. 如實施例82至83中之任一項之方法，其中該調節為減少該K-Ras蛋白之活性。

【0877】 實施例86. 如實施例82至85中之任一項之方法，其中該K-Ras蛋白為人類K-Ras蛋白。

【0878】 實施例87. 如實施例86之方法，其中該人類K-Ras蛋白含有

G12D突變。

【0879】 實施例88. 一種調節細胞中之H-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包含使該細胞與有效量之如實施例1至75中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0880】 實施例89. 如實施例88之方法，其中該活性之該調節包含調節GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、H-Ras亞細胞定位、H-Ras轉譯後處理或H-Ras轉譯後修飾。

【0881】 實施例90. 如實施例88至89中之任一項之方法，其中該調節為增加該H-Ras蛋白之活性。

【0882】 實施例91. 如實施例88至89中之任一項之方法，其中該調節為減少該H-Ras蛋白之活性。

【0883】 實施例92. 如實施例88至89中之任一項之方法，其中該H-Ras蛋白為人類H-Ras蛋白。

【0884】 實施例93. 如實施例92之方法，其中該人類H-Ras蛋白含有G12D突變。

【0885】 實施例94. 一種調節細胞中之N-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包含使該細胞與有效量之如實施例1至75中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0886】 實施例95. 如實施例94之方法，其中該活性之該調節包含調節GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷

酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、N-Ras亞細胞定位、N-Ras轉譯後處理或N-Ras轉譯後修飾。

【0887】 實施例96. 如實施例94至95中之任一項之方法，其中該調節為增加該N-Ras蛋白之活性。

【0888】 實施例97. 如實施例94至95中之任一項之方法，其中該調節為減少該N-Ras蛋白之活性。

【0889】 實施例98. 如實施例94至97中之任一項之方法，其中該N-Ras蛋白為人類K-Ras蛋白。

【0890】 實施例99. 如實施例98之方法，其中該人類N-Ras蛋白含有G12D突變。

【0891】 實施例100. 一種K-Ras蛋白，其共價鍵結於如實施例1至75中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物共價鍵結於該K-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0892】 實施例101. 如實施例100之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該化合物可逆共價鍵結於該K-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0893】 實施例102. 如實施例100之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該化合物不可逆共價鍵結於該K-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0894】 實施例103. 如實施例100至102中之任一項之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該經共價修飾之K-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、K-Ras亞細胞定位、K-Ras轉譯後處理或K-Ras轉譯後修飾。

【0895】 實施例104. 如實施例100至103中之任一項之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該K-Ras蛋白含有G12D突變。

【0896】 實施例105. 如實施例104之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於天冬胺酸殘基12。

【0897】 實施例106. 一種H-Ras蛋白，其共價鍵結於如實施例1至75中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物共價鍵結於該H-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0898】 實施例107. 如實施例106之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該化合物可逆共價鍵結於該H-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0899】 實施例108. 如實施例106之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該化合物不可逆共價鍵結於該H-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0900】 實施例109. 如實施例106至108中之任一項之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該經共價修飾之H-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、H-Ras亞細胞定位、H-Ras轉譯後處理或H-Ras轉譯後修飾。

【0901】 實施例110. 如實施例106至109中之任一項之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該H-Ras蛋白含有G12D突變。

【0902】 實施例111. 如實施例110之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於天冬胺酸殘基12。

【0903】 實施例112. 一種N-Ras蛋白，其共價鍵結於如實施例1至75中之任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物共價鍵結

於該N-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0904】 實施例113. 如實施例112之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該化合物可逆共價鍵結於該N-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0905】 實施例114. 如實施例112之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該化合物不可逆共價鍵結於該N-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【0906】 實施例115. 如實施例112至114中之任一項之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該經共價修飾之H-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、N-Ras亞細胞定位、N-Ras轉譯後處理或N-Ras轉譯後修飾。

【0907】 實施例116. 如實施例112至115中之任一項之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該H-Ras蛋白含有G12D突變。

【0908】 實施例117. 如實施例116之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於天冬胺酸殘基12。

【0909】 應理解，本文中所述之實例及實施例僅用於說明之目的，且根據其之各種修改或變化將由熟習此項技術者提出且包括在本申請案之精神及範圍內及所附申請專利範圍之範疇內。本文中所引用之所有公開案、專利及專利申請案均以全文引用的方式併入本文中以達成所有目的。

實例

實例1：獲得型絲胺酸之化學醯化抑制Ras(G12S)之致癌信號傳導

【0910】 *KRAS*原致癌基因中之突變為人類癌症中最常觀測到之基因病變，且據估計每年造成全世界一百萬人死亡(*1*, *2*)。*KRAS*基因編碼藉

由在GTP結合狀態與GDP結合狀態之間循環而控制細胞中之促生長信號傳導的小GTP酶。*KRAS*上的熱點突變損害GTP水解(*3-5*)，引起信號轉導延長及增強。致癌K-Ras突變體之直接突變體選擇性抑制提供理想治療機會，其已用各種模態進行，包括小分子(*6*, *7*, *8-18*)、環狀肽(*19-21*)、治療性大分子(*22-27*)及靶向蛋白降解劑(*28*, *29*)等(*30*)。別位Switch-II袋(S-IIP)之發現及K-Ras(G12C)之共價配位體之鑑別已證明K-Ras為有藥可靶向之目標，其抑制賦予顯著臨床益處。迄今為止，一種此類抑制劑(索妥昔布)已獲得美國FDA之批准，且有至少五種額外候選藥物(達格昔布(*31*)、JNJ-74699157(*32*)、LY3499446(*33*)、GDC6036(*34*)及JDQ443(*35*))處於臨床研究當中。儘管取得此成功，但由於除半胱胺酸以外之殘基之低親核性，靶向K-Ras之其他非半胱胺酸熱點突變體的共價藥物仍有待研發。*KRAS*中之Gly-12密碼子(GGT)為在癌症中觀測到的多個鹼基變化之位點。吸菸誘發之置換突變(c. 34G>T)產生密碼子TGT，從而產生有藥可靶向之G12C致癌基因。第二位置處之非吸菸相關之轉位突變(c. 35G>A)產生GAT密碼子，其為最常見的G12D對偶基因。第一位置處之c. 34G>A轉位產生絲胺酸密碼子(AGT)。本文尤其揭示不可逆地結合於K-Ras(G12S)之小分子，該K-Ras(G12S)為佔所有*KRAS*突變之4.4%的熱點突變體(*36*)。為了共價靶向絲胺酸殘基，吾人以一系列天然產物為指導，該等天然產物具有應變β-內酯(例如鹽孢菌醯胺A (salinosporamide A)、奧馬利德(omuralide)等)且藉由與催化蘇胺酸(Thr1)形成共價鍵來抑制20S蛋白酶體(*37*, *38*)。顯示具有β-內酯之K-Ras配位體為強效親電子劑，其結合於Switch-II袋(S-IIP)中之K-Ras(G12S)且迅速醯化突變絲胺酸殘基，其方式與使用丙烯醯胺以靶向更具親核性的半胱胺酸側鏈極為相

同。已鑑別出完全接合細胞中之K-Ras(G12S)且抑制其致癌信號傳導而不影響其野生型對應物的分子。

【0911】 已在數千名患者腫瘤中觀測到KRAS p. G12S突變(39)，其發生在2.8%的大腸直腸腺癌及2.5%的非小細胞肺癌中(*40*)。據報導，*HRAS*基因上的相同突變為活化突變(*41*)且為科斯特洛症候群中之流行突變(*42*)。吾人探求，僅密碼子12處的甘胺酸變為絲胺酸的變化是否足以形成能夠進行致癌信號傳導的突變K-Ras蛋白。為評定K-Ras(G12S)致癌轉化，吾人利用Ba/F3系統，其為生長依賴於外源性IL-3但在轉化後展現出IL-3非依賴性生長之永生化鼠類細胞株。吾人藉由用親嗜性逆轉錄病毒感染細胞而生成穩定表現野生型K-Ras或K-Ras(G12S)之Ba/F3變異體，且使用泛Ras及Ras(G12S)特異性抗體藉由免疫墨點驗證K-Ras之異位表現(圖1B)。吾人亦生成表現K-Ras(G12C)之變異體作為比較物，其為人類癌症中之K-Ras的常見熱點突變體。相對於親本株，表現K-Ras(G12S)及K-Ras(G12C)之Ba/F3細胞的磷酸化ERK及磷酸化AKT水平升高，而表現野生型K-Ras的彼等細胞則沒有(圖1B)。與此觀測結果一致，在自培養基移除IL-3之後，表現K-Ras(G12S)及K-Ras(G12C)之細胞以可比較的速率繼續增殖(圖1C)。總之，此等結果表明KRAS G12S為具有與KRAS G12C類似之轉化潛力的致癌驅動突變。

【0912】 吾人隨後探求G12S突變是否阻礙GTP水解速率，該GTP水解為賦予K-Ras熱點突變體之功能活化及延長之促生長信號傳導的常見生物化學機制(5)。吾人使用監測游離磷酸鹽形成之嘌呤核苷磷酸化酶偶聯分析來量測K-Ras(G12S)之單一轉換GTP水解(圖1A)。與野生型K-Ras相比，K-Ras(G12S)顯示出降低的內在GTP水解速率，且重要的是，對GTP

酶受體活化蛋白NF1介導之加速不敏感。

【0913】 GTP之殘餘內在水解活性表明，GDP結合狀態可構成顯著細胞K-Ras(G12S)群且可藉由小分子配位體，尤其經由共價鍵形成不可逆地接合蛋白質之彼等配位體靶向。為設計靶向K-Ras(G12S)之化合物，吾人借鑒針對K-Ras(G12C)(*11*, *16*, *18*, *43*)以及藉由與催化蘇胺酸(Thr1)形成共價鍵來抑制20S蛋白酶體的一系列含β-內酯之天然產物(例如鹽孢菌醯胺A、奧馬利德等)(*37*, *38*)之成功藥物發現成果。吾人選擇靶向S-IIP，因為其被證明為K-Ras之特殊藥物結合袋且提供直接接觸密碼子12處之突變殘基的機會。藉由使一對β-內酯親電子劑附接至臨床候選物MRTX849中所見之四氫吡啶并嘧啶來合成化合物**1'**及**2'** (圖2A)且使用全蛋白質譜評估其在突變絲胺酸殘基處共價接合重組K-Ras(G12S)之能力。在化合物**1'** (10 μM)與K-Ras(G12S)•GDP (4 μM)之間觀測到共價加合物形成，其中在23℃下1小時之後修飾程度達至64%且在12小時之後達至100% (圖2B)。相比之下，化合物**2'**(化合物**1'**之區位異構體)在相同條件下未產生任何共價加合物，且此等化合物均未與野生型K-Ras蛋白形成共價加合物。加合物形成伴隨有明顯熱穩定(圖2C)，使K-Ras(G12S)•GDP之解鏈溫度(Tm)自53.7℃增加至70.9℃(+17.2℃)。**1'**與K-Ras(G12S)之間的反應對GDP結合狀態具有選擇性；在相同條件下，未在裝載GppNHp之K-Ras(G12S)蛋白情況下觀測到反應(圖5)。

【0914】 為評定化合物**1'**是否影響K-Ras之核苷酸循環，藉由在鳥嘌呤核苷酸交換因子Sos或金屬螯合劑EDTA存在下監測螢光GDP類似物(BODIPY-GDP)與未經標記之GDP之交換來進行核苷酸交換實驗(圖2D-圖2E)。依伴隨K-Ras(G12C)之S-IIP配位體可見，化合物**1'**阻斷Sos催化

之交換且降低經EDTA促進之交換速率。

【0915】 β-內酯為高應變親電子劑，應變能經估算為22.7 kcal/mol (*44*)。吾人假設K-Ras(G12S)•GDP與化合物**1'**之間的加合物形成涉及突變絲胺酸殘基對**1'**中之β-內酯之羰基的親核攻擊及後續開環(圖2G)。為測試此假設，吾人解析K-Ras(G12S)•GDP•**1'**複合物之2.0-Å晶體結構(圖2F)。此結構與先前報導的S-IIP配位體與K-Ras(G12C)之共晶體結構之比較顯示，化合物**1'**結合於S-IIP中，且採用與G12C配位體類似之定向(RMSD 0.273 Å，圖6A至圖6C)。明確界定之電子密度證實，Ser12被化合物**1'**醯化(圖2F插圖)，產生由酯鍵介導之蛋白質-藥物複合物，其中應變β-內酯酯經未應變酯置換。吾人亦觀測到此酯基之羰基氧與Lys16形成氫鍵，且由β-內酯開環產生之二級醇與甘胺酸10之主鏈羰基形成氫鍵(圖2F插圖)。亦觀測到水分子橋接相同二級醇及甘胺酸10之主鏈N-H。已提出Lys16與丙烯醯胺親電子劑上之羰基之間的氫鍵結極大促進對K-Ras(G12C)抑制劑之反應性(*45*)。此等錨定相互作用解釋了緊密相關的化合物**1'**與**2'**之間活性的巨大差異，因為後者不僅具有錯位親電子劑且亦缺乏形成此等氫鍵中之任一者的適當幾何結構。

【0916】 此結構分析亦再次確認作為[4.2.0]雙環系統之一部分的β-內酯為**1'**中之核心藥效基團。儘管化合物**1'**係以非鏡像異構體之混合物形式製備，但顯而易見，(1*R*,6*R*)-**1'** (圖2G中所描繪)為顯性活性非鏡像異構體。由於吾人設法改良**1'**之效能，吾人首先使用分子內親核劑催化之醇醛內酯化(NCAL)法(參見實例2) (*46, 47*)合成具有高非鏡像異構純度(下文稱為**3'**)之(1*R*,6*R*)-**1'**。因為吾人針對**1'**所量測的可逆抑制常數K_i (97 μM)及一階速率常數k_{inact} (0.41分鐘$^{-1}$)表明改良可逆結合之潛在益處，吾人亦基

於近期專利文獻(*48*)改變*N*-甲基脯胺醇取代基及四氫吡啶并嘧啶部分，得到化合物**4'**及**5'**(圖3A)。化合物**3'**、**4'**及**5'**均經歷與重組K-Ras(G12S)•GDP蛋白之增強反應，其中**5'**為最強效的，在10 μM下在<10分鐘內達至100%修飾(圖3B)。相比之下，帶有2-氟基丙烯醯胺親電子劑的K-Ras(G12C)靶向臨床候選物，即達格昔布即使在延長培育之後仍不與K-Ras(G12S)•GDP反應。

【0917】 吾人探求此等最佳化β-內酯是否允許在經遺傳表徵之癌細胞株中靶向抑制K-Ras(G12S)。吾人用10 μM達格昔布、**3'**、**4'**或**5'**處理A549細胞(同型接合*KRAS* p.G12S突變)持續2小時且監測磷酸化Akt及磷酸化Erk水平。吾人亦利用識別不與經共價修飾之K-Ras(G12S)蛋白反應之Ras(G12S)(關於其驗證，參見實例2)的突變體選擇性抗體，且將其與Raf-RBD沈降一起用於評定GTP結合之K-Ras(G12S)之細胞內含量。儘管達格昔布及**3'**兩者均不對此等標記物具有任何可觀測到的作用，但**4'**之處理降低Ras•GTP含量，且**5'**之處理導致Ras•GTP幾乎完全損失且同時抑制磷酸化Erk (圖3C)。此等變化伴隨有與細胞K-Ras(G12S)之直接加合物形成，依抗Ras墨點中K-Ras條帶之向上位移及抗Ras(G12S)墨點中信號消失所見。在此等處理條件下，**5'**對A549細胞中之Ras信號傳導之抑制為劑量依賴性的，表觀IC_{50}為約3 μM (圖3E)。隨後檢查四個具有經證實之*KRAS* p.G12S突變之細胞株(關於定序資料，參見實例2)。在此等細胞株中之各者中，用化合物**5'**處理引起降低磷酸化ERK水平及K-Ras蛋白之凝膠遷移率變動(圖3D)。同時，化合物**5'**未干擾A375細胞(野生型KRAS)或SW1990細胞(同型接合*KRAS* p.G12D)中之信號傳導，且僅對H358細胞(異型接合*KRAS* p.G12C)中之磷酸化Erk具有微弱抑制，該效應歸因於親

核半胱胺酸對β-內酯之可能開環。

【0918】 雖然此等資料證實**5'**對*KRAS* G12S對偶基因之特異性，但吾人推斷，由β-內酯基編碼之化學選擇性可在表現突變K-Ras(G12S)之細胞與表現野生型K-Ras之彼等細胞之間提供治療窗。為了測試此，比較**5'**對Ba/F3:K-Ras(G12S)細胞(無IL-3)及親本Ba/F3細胞(具有IL-3)之增殖的影響。化合物**5'**優先抑制經K-Ras(G12S)轉導之細胞的生長，其IC_{50}為2.4 μM，且以較低程度抑制親本細胞的生長，其IC_{50}為12.5 μM。值得注意地，非G12S靶向化合物，即達格昔布未顯示出此類選擇性且在10 μM下引起兩個細胞株出現完全細胞死亡。與此結果一致，用化合物**5'**處理Ba/F3:K-Ras(G12S)細胞引起磷酸化ERK水平出現劑量依賴性降低(圖7)。儘管在化合物**5'**下所觀測到之五倍選擇性值得深入最佳化，但本文中之資料提供使用小分子劑選擇性靶向K-Ras(G12S)突變體之第一實例。

【0919】 K-Ras(G12C)中之突變半胱胺酸可被小分子親電子劑採用的突破性發現推動了研發K-Ras靶向劑之進一步努力，最終實現FDA新近批准了索妥昔布且另有五種其他候選藥物正在進行臨床研究。然而，未報導K-Ras之其他熱點突變體的治療策略。與半胱胺酸相比，K-Ras(G12S)中之獲得型絲胺酸殘基的親核性要弱得多且不與適用於K-Ras(G12C)之親電子劑反應。受含有四員應變β-內酯之一系列靶向蘇胺酸之天然產物的啟發，吾人試圖靶向K-Ras之G12S對偶基因。使用結構導向之化學設計，吾人鑑別出作為K-Ras(G12S)中之獲得型絲胺酸的特殊親電子劑的β-內酯且合成S-IIP配位體，該配位體迅速與此突變殘基進行共價接合。與K-Ras(G12C)抑制劑之情況類似，儘管實例1中之化合物不結合於K-Ras(G12S)之GTP結合形式，但其內在GTP酶活性足以支持此突變對偶基

因之完全不可逆捕獲及致癌細胞信號傳導之對偶基因特異性抑制。

【0920】 已知天然(*49*)及合成β-內酯在受到酶(例如奧馬利德/20S蛋白酶體、利普司他汀(lipstatin)/胰臟脂肪酶、帕默司他汀(palmostatin) B/醯基蛋白硫酯酶等)中之催化活性絲胺酸或蘇胺酸殘基的親核攻擊之後經歷開環。然而，就吾人所知之最佳知識而言，在非催化性絲胺酸，包括突變蛋白中之獲得型絲胺酸之情況下尚未觀測到此類反應性。吾人之研究證明，可使用β-內酯親電子劑達成非催化性絲胺酸之化學醯化(*50, 51*)。

實例1之參考文獻

【0921】 1. Simanshu, D. K.; Nissley, D. V.; McCormick, F. *Cell* **2017**, *170* (1), 17-33. 2. Prior, I. A.; Hood, F. E.; Hartley, J. L. *Cancer Res.* **2020**, *80* (14), 2969-2974. 3. Gibbs, J. B.; Sigal, I. S.; Poe, M.; Scolnick, E. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1984**, *81* (18 I), 5704-5708. 4. Trahey, M.; Mccormick, F. *Science* **1987**, *238* (4826), 542-545. 5. Hunter, J. C.; Manandhar, A.; Carrasco, M. A.; Gurbani, D.; Gondi, S.; Westover, K. D. *Mol. Cancer Res.* **2015**, 1325-1336. 6. Taveras, A. G.; Remiszewski, S. W.; Doll, R. J.; Cesarz, D.; Huang, E. C.; Kirschmeier, P.; Pramanik, B. N.; Snow, M. E.; Wang, Y. S.; Del Rosario, J. D.; Vibulbhan, B.; Bauer, B. B.; Brown, J. E.; Carr, D.; Catino, J.; Evans, C. A.; Girijavallabhan, V.; Heimark, L.; James, L.; Liberles, S.; Nash, C.; Perkins, L.; Senior, M. M.; Tsarbopoulos, A.; Ganguly, A. K.; Aust, R.; Brown, E.; Delisle, D.; Fuhrman, S.; Hendrickson, T.; Kissinger, C.; Love, R.; Sisson, W.; Villafranca, E.; Webber, S. E. *Bioorganic Med. Chem.* **1997**, *5* (1), 125-133. 7. Patgiri, A.; Yadav, K. K.; Arora, P. S.;

Bar-Sagi, D. *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *7* (9), 585-587. 8. Maurer, T.; Garrenton, L. S.; Oh, A.; Pitts, K.; Anderson, D. J.; Skelton, N. J.; Fauber, B. P.; Pan, B.; Malek, S.; Stokoe, D.; Ludlam, M. J. C.; Bowman, K. K.; Wu, J.; Giannetti, A. M.; Starovasnik, M. A.; Mellman, I.; Jackson, P. K.; Rudolph, J.; Wang, W.; Fang, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, *109* (14), 5299-5304. 9. Sun, Q.; Burke, J. P.; Phan, J.; Burns, M. C.; Olejniczak, E. T.; Waterson, A. G.; Lee, T.; Rossanese, O. W.; Fesik, S. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (25), 6140-6143. 10. Shima, F.; Yoshikawa, Y.; Ye, M.; Araki, M.; Matsumoto, S.; Liao, J.; Hu, L.; Sugimoto, T.; Ijiri, Y.; Takeda, A.; Nishiyama, Y.; Sato, C.; Muraoka, S.; Tamura, A.; Osoda, T.; Tsuda, K.-i.; Miyakawa, T.; Fukunishi, H.; Shimada, J.; Kumasaka, T.; Yamamoto, M.; Kataoka, T. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2013**, *110* (20), 8182-8187. 11. Ostrem, J. M.; Peters, U.; Sos, M. L.; Wells, J. A.; Shokat, K. M. K-Ras(G12C) *Nature* **2013**, *503* (7477), 548-551. 12. Lim, S. M.; Westover, K. D.; Ficarro, S. B.; Harrison, R. A.; Choi, H. G.; Pacold, M. E.; Carrasco, M.; Hunter, J.; Kim, N. D.; Xie, T.; Sim, T.; Jänne, P. A.; Meyerson, M.; Marto, J. A.; Engen, J. R.; Gray, N. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (1), 199-204. 13. Spencer-Smith, R.; Koide, A.; Zhou, Y.; Eguchi, R. R.; Sha, F.; Gajwani, P.; Santana, D.; Gupta, A.; Jacobs, M.; Herrero-Garcia, E.; Cobbert, J.; Lavoie, H.; Smith, M.; Rajakulendran, T.; Dowdell, E.; Okur, M. N.; Dementieva, I.; Sicheri, F.; Therrien, M.; Hancock, J. F.; Ikura, M.; Koide, S.; O'Bryan, J. P. *Nat. Chem. Biol.* **2017**, *13* (1), 62-68. 14. Martín-Gago, P.; Fansa, E. K.; Klein,

C. H.; Murarka, S.; Janning, P.; Schürmann, M.; Metz, M.; Ismail, S.; Schultz-Fademrecht, C.; Baumann, M.; Bastiaens, P. I. H.; Wittinghofer, A.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (9), 2423-2428. 15. Welsch, M. E.; Kaplan, A.; Chambers, J. M.; Stokes, M. E.; Bos, P. H.; Zask, A.; Zhang, Y.; Sanchez-Martin, M.; Badgley, M. A.; Huang, C. S.; Tran, T. H.; Akkiraju, H.; Brown, L. M.; Nandakumar, R.; Cremers, S.; Yang, W. S.; Tong, L.; Olive, K. P.; Ferrando, A.; Stockwell, B. R. *Cell* **2017**, *168* (5), 878-889.e29. 16. Janes, M. R.; Zhang, J.; Li, L. S.; Hansen, R.; Peters, U.; Guo, X.; Chen, Y.; Babbar, A.; Firdaus, S. J.; Darjania, L.; Feng, J.; Chen, J. H.; Li, S.; Li, S.; Long, Y. O.; Thach, C.; Liu, Y.; Zarieh, A.; Ely, T.; Kucharski, J. M.; Kessler, L. V.; Wu, T.; Yu, K.; Wang, Y.; Yao, Y.; Deng, X.; Zarrinkar, P. P.; Brehmer, D.; Dhanak, D.; Lorenzi, M. V.; Hu-Lowe, D.; Patricelli, M. P.; Ren, P.; Liu, Y. *Cell* **2018**, *172* (3), 578-589.e17. 17. Canon, J.; Rex, K.; Saiki, A. Y.; Mohr, C.; Cooke, K.; Bagal, D.; Gaida, K.; Holt, T.; Knutson, C. G.; Koppada, N.; Lanman, B. A.; Werner, J.; Rapaport, A. S.; San Miguel, T.; Ortiz, R.; Osgood, T.; Sun, J. R.; Zhu, X.; McCarter, J. D.; Volak, L. P.; Houk, B. E.; Fakih, M. G.; O'Neil, B. H.; Price, T. J.; Falchook, G. S.; Desai, J.; Kuo, J.; Govindan, R.; Hong, D. S.; Ouyang, W.; Henary, H.; Arvedson, T.; Cee, V. J.; Lipford, J. R. *Nature* **2019**, *575* (7781), 217-223. 18. Fell, J. B.; Fischer, J. P.; Baer, B. R.; Blake, J. F.; Bouhana, K.; Briere, D. M.; Brown, K. D.; Burgess, L. E.; Burns, A. C.; Burkard, M. R.; Chiang, H.; Chicarelli, M. J.; Cook, A. W.; Gaudino, J. J.; Hallin, J.; Hanson, L.;

Hartley, D. P.; Hicken, E. J.; Hingorani, G. P.; Hinklin, R. J.; Mejia, M. J.; Olson, P.; Otten, J. N.; Rhodes, S. P.; Rodriguez, M. E.; Savechenkov, P.; Smith, D. J.; Sudhakar, N.; Sullivan, F. X.; Tang, T. P.; Vigers, G. P.; Wollenberg, L.; Christensen, J. G.; Marx, M. A. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (13), 6679-6693. 19. Trinh, T. B.; Upadhyaya, P.; Qian, Z.; Pei, D. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18* (1), 75-85. 20. Sakamoto, K.; Kamada, Y.; Sameshima, T.; Yaguchi, M.; Niida, A.; Sasaki, S.; Miwa, M.; Ohkubo, S.; Sakamoto, J. ichi; Kamaura, M.; Cho, N.; Tani, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2017**, *484* (3), 605-611. 21. Zhang, Z.; Gao, R.; Hu, Q.; Peacock, H.; Peacock, D. M.; Dai, S.; Shokat, K. M.; Suga, H. *ACS Cent Sci.* **2020**, *6* (10) 1753-1761. 22. Hons, M.; Niebel, B.; Karnowski, N.; Weiche, B.; Famulok, M. *ChemBioChem* **2012**, *13* (10), 1433-1437. 23. Guillard, S.; Kolasinska-Zwierz, P.; Debreczeni, J.; Breed, J.; Zhang, J.; Bery, N.; Marwood, R.; Tart, J.; Overman, R.; Stocki, P.; Mistry, B.; Phillips, C.; Rabbitts, T.; Jackson, R.; Minter, R. *Nat. Commun.* **2017**, *8* (1), 16111. 24. Cetin, M.; Evenson, W. E.; Gross, G. G.; Jalali-Yazdi, F.; Krieger, D.; Arnold, D.; Takahashi, T. T.; Roberts, R. W. *J. Mol. Biol.* **2017**, *429* (4), 562-573. 25. Kauke, M. J.; Traxlmayr, M. W.; Parker, J. A.; Kiefer, J. D.; Knihtila, R.; McGee, J.; Verdine, G.; Mattos, C.; Dane Wittrup, K. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (1), 1-9. 26. McGee, J. H.; Shim, S. Y.; Lee, S. J.; Swanson, P. K.; Jiang, S. Y.; Durney, M. A.; Verdine, G. L. *J. Biol. Chem.* **2018**, *293* (9), 3265-3280. 27. Teng, K. W.; Tsai, S. T.; Hattori, T.; Fedele, C.; Koide, A.; Yang, C.; Hou, X.; Zhang, Y.; Neel, B.

G.; O'Bryan, J. P.; Koide, S. *Nat. Commun.* **2021**, *12* (1), 1-13. 28. Zeng, M.; Xiong, Y.; Safaee, N.; Nowak, R. P.; Donovan, K. A.; Yuan, C. J.; Nabet, B.; Gero, T. W.; Feru, F.; Li, L.; Gondi, S.; Ombelets, L. J.; Quan, C.; Jänne, P. A.; Kostic, M.; Scott, D. A.; Westover, K. D.; Fischer, E. S.; Gray, N. S. *Cell Chem. Biol.* **2020**, *27* (1), 19-31.e6. 29. Bond, M. J.; Chu, L.; Nalawansha, D. A.; Li, K.; Crews, C. *ChemRxiv* **2020**, https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12091176.v1. 30. Reck, M.; Carbone, D. P.; Garassino, M.; Barlesi, F. *Ann. Oncol.* **2021**, *32* (9), 1101-1110. 31. Papadopoulos, K. P.; Ou, S.-H. I.; Johnson, M. L.; Christensen, J.; Velastegui, K.; Potvin, D.; Faltaos, D.; Chao, R. C. *J. Clin. Oncol.* **2019**, *37* (15_suppl), TPS3161-TPS3161. 32. First-in-Human Study of JNJ-74699157 in Participants With Tumors Harboring the KRAS G12C Mutation https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04006301 (accessed Aug 5, 2021). 33. A Study of LY3499446 in Participants With Advanced Solid Tumors With KRAS G12C Mutation https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165031 (accessed Aug 5, 2021). 34. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-6036 Alone or in Combination in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors With a KRAS G12C Mutation https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04449874 (accessed Aug 5, 2021). 35. Study of JDQ443 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring the KRAS G12C Mutation https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04699188 (accessed Aug 5, 2021).

36. O'Bryan, J. P. *Pharmacol. Res.* **2019**, *139* (October 2018), 503-511. 37. Feling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42* (3), 355-357. 38. Groll, M.; Balskus, E. P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (45), 14981-14983. 39. Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) Version 94. https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/ (accessed Aug 4, 2021). 40. Sweeney, S. M.; Cerami, E.; Baras, A.; Pugh, T. J.; Schultz, N.; Stricker, T.; Lindsay, J.; Del Vecchio Fitz, C.; Kumari, P.; Micheel, C.; Shaw, K.; Gao, J.; Moore, N.; Stricker, T.; Kandoth, C.; Reardon, B.; Lepisto, E.; Gardos, S.; Dang, K.; Guinney, J.; Omberg, L.; Yu, T.; Gross, B.; Heins, Z.; Hyman, D.; Rollins, B.; Sawyers, C.; Solit, D.; Schrag, D.; Velculescu, V.; Andre, F.; Bedard, P.; Levy, M.; Meijer, G.; Rollins, B.; Shaw, K. *Cancer Discov.* **2017**, *7* (8), 818-831. 41. Seeburg, P. H.; Colby, W. W.; Capon, D. J.; Goeddel, D. V.; Levinson, A. D. *Nature* **2009**, *312* (5989), 71-75. 42. Wey, M.; Lee, J.; Jeong, S. S.; Kim, J.; Heo, J. *Biochemistry* **2013**, *52* (47), 8465-8479. 43. Lanman, B. A.; Allen, J. R.; Allen, J. G.; Amegadzie, A. K.; Ashton, K. S.; Booker, S. K.; Chen, J. J.; Chen, N.; Frohn, M. J.; Goodman, G.; Kopecky, D. J.; Liu, L.; Lopez, P.; Low, J. D.; Ma, V.; Minatti, A. E.; Nguyen, T. T.; Nishimura, N.; Pickrell, A. J.; Reed, A. B.; Shin, Y.; Siegmund, A. C.; Tamayo, N. A.; Tegley, C. M.; Walton, M. C.; Wang, H. L.; Wurz, R. P.; Xue, M.; Yang, K. C.; Achanta, P.; Bartberger, M. D.; Canon, J.; Hollis, L. S.; McCarter, J. D.; Mohr, C.; Rex, K.; Saiki, A. Y.; San Miguel, T.;

Volak, L. P.; Wang, K. H.; Whittington, D. A.; Zech, S. G.; Lipford, J. R.; Cee, V. J. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (1), 52-65. 44. Bach, R. D.; Dmitrenko, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (14), 4598-4611. 45. Hansen, R.; Peters, U.; Babbar, A.; Chen, Y.; Feng, J.; Janes, M. R.; Li, L. S.; Ren, P.; Liu, Y.; Zarrinkar, P. P. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2018**, *25* (6), 454-462. 46. Cortez, G. S.; Tennyson, R. L.; Romo, D. *Journal of the American Chemical Society*. 2001, pp 7945-7946. 47. Sikriwal, D.; Dikshit, D. K. *Tetrahedron* **2011**, *67* (1), 210-215. 48. KRAS G12C Inhibitors. United States Patent Application US2020/0331911A1, 2020. 49. Robinson, S. L.; Christenson, J. K.; Wackett, L. P. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36* (3), 458-475. 50. Shannon, D. A.; Weerapana, E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *24*, 18-26. 51. Martin, J. S.; MacKenzie, C. J.; Fletcher, D.; Gilbert, I. H. *Bioorganic Med. Chem.* **2019**, *27* (10), 2066-2074.

實例2：實驗方法

【0922】 細胞培養

【0923】 BA/F3細胞係Trevor Bivona博士(UCSF)饋贈的且維持於補充有10%熱滅活胎牛血清(Axenia Biologix)及10 ng/mL重組小鼠介白素-3(Gibco PMC0031)之RPMI 1640 (Gibco 11875093)中。由UCSF細胞培養設施獲得A549細胞且將其維持在補充有4 mM L-麩醯胺酸、1 mM丙酮酸鈉及10%熱滅活胎牛血清(Axenia Biologix)之高葡萄糖(4.5 g/L) DMEM (Gibco 11995073)中。由ATCC (CCL-255)獲得LS123細胞且將其維持在補充有4 mM L-麩醯胺酸、1 mM丙酮酸鈉及10%熱滅活胎牛血清(Axenia Biologix)之高葡萄糖(4.5 g/L) DMEM (Gibco 11995073)中。由JRCB Cell

Bank (JRCB1017)獲得HKA-1細胞且將其維持在補充有4 mM L-麩醯胺酸、1 mM丙酮酸鈉及10%熱滅活胎牛血清(Axenia Biologix)之高葡萄糖(4.5 g/L) DMEM (Gibco 11995073)中。由JRCB Cell Bank (JRCB1196)獲得KMS-20細胞且將其維持在補充有10%熱滅活胎牛血清(Axenia Biologix)之RPMI 1640 (Gibco 11875093)。由ATCC (CRL-5807) 獲得NCI-H358細胞且將其維持在補充有4 mM L-麩醯胺酸、1 mM丙酮酸鈉及10%熱滅活胎牛血清(Axenia Biologix)之高葡萄糖(4.5 g/L) DMEM (Gibco 11995073)中。由ATCC (CRL-1619)獲得A375細胞且將其維持在補充有4 mM L-麩醯胺酸、1 mM丙酮酸鈉及10%熱滅活胎牛血清(Axenia Biologix)之高葡萄糖(4.5 g/L) DMEM (Gibco 11995073)中。由ATCC (CRL-2172)獲得SW1990細胞且將其維持在補充有4 mM L-麩醯胺酸、1 mM丙酮酸鈉及10%熱滅活胎牛血清(Axenia Biologix)之高葡萄糖(4.5 g/L) DMEM (Gibco 11995073)中。

【0924】 細胞在冷凍回收後繼代至少兩代，然後用於分析。所有細胞株均使用MycoAlert™支原體偵測套組(Lonza)進行測試而呈支原體陰性。當有指示時，細胞在40%-60%匯合度下用藥物處理，最終DMSO濃度為1%。在處理期結束時，將細胞放在冰上。除非另有指示，否則黏附細胞用冰冷的PBS (1 mL)洗滌一次，用刮刀刮除，且藉由離心(500 × g，5分鐘)集結。藉由離心(500 × g，5分鐘)集結懸浮細胞，用1 mL冰冷的PBS洗滌，且再次集結。使細胞在冰上的補充有蛋白酶及磷酸酶抑制劑(cOmplete及phosSTOP，Roche)之RIPA緩衝液中裂解10分鐘。對於RBD沈降實驗，用Co-IP裂解緩衝液代替RIPA緩衝液來裂解細胞。藉由高速離心(19,000×g，10分鐘)澄清裂解液。用蛋白質BCA分析(Thermo Fisher)測

定裂解液之濃度，且用額外的RIPA緩衝液(或Co-IP裂解緩衝液)調節至2 mg/mL。將樣品與5× SDS上樣染料混合，且在95℃下加熱5分鐘。

【0925】 藉由Raf-RBD沈降分析GTP結合之Ras

【0926】 用GST-RBD瓊脂糖珠粒(Cytoskeleton，10 µL，裝載30 µg之GST-RBD)進行Ras•GTP沈降。將50 µL裂解液(2 mg/mL)與10 µL珠粒混合，且將懸浮液在4℃下培育1小時，同時持續地端對端旋轉。藉由離心(500 × g，5分鐘)使珠粒沈降，且小心地移除上清液。用2×500 µL冰冷的Co-IP洗滌緩衝液洗滌珠粒。用10 µL 2× SDS上樣緩衝液溶離結合的蛋白質。

【0927】 凝膠電泳及免疫墨點

【0928】 除非另外指出，否則按照製造商之說明，用Novex 16% Bis-Tris凝膠(Invitrogen)在MES運作緩衝液(Invitrogen)中在200 V下運作60分鐘進行SDS-PAGE。使用濕槽轉印設備(Bio-Rad Criterion Blotter)，在含10%甲醇之1× TOWBIN緩衝液中在75V下，將蛋白質條帶轉印至0.2-µm的硝酸纖維素膜(Bio-Rad)上持續45分鐘。將膜在23℃下用5% BSA-TBST封閉1小時。用經5% BSA-TBST稀釋之指定抗體在4℃下進行初級抗體結合，持續至少16小時。用TBST洗滌膜三次(每次洗5分鐘)後，按照製造商所建議之稀釋度加入呈5%脫脂牛乳-TBST溶液之二級抗體(山羊抗兔IgG-IRDye 800及山羊抗小鼠IgG-IRDye 680，Li-COR)。在23℃下使二級抗體結合進行1小時。用TBST洗滌膜三次(每次洗5分鐘)，且在Li-COR Odyssey螢光成像儀上成像。

【0929】 製備小鼠幹細胞病毒(MSCV)

【0930】 使用標準分子生物學技術，藉由在BamHI及XhoI位點之間

插入KRAS基因片段來構築含有全長人類*KRAS*基因(野生型、G12S、G12C)之pMSCV-Puro質體。使用ZymoPure II Plasmid Midiprep套組製備轉染級質體。將EcoPack 293細胞(Takara Bio)塗鋪於6孔盤(3×10^5/mL，2 mL)。第二天，按照製造商之說明，使用lipofectamine 3000用2.5 μg pMSCV質體對細胞進行轉染。將細胞培養66小時，且隨後收集含病毒之上清液且穿過0.22-μm的針筒過濾器。所收集之病毒立即用於Ba/F3細胞之離心感染或儲存在-80℃下。

【0931】 穩定Ba/F3轉導子之產生

【0932】 將1 mL含MSCV之上清液(見上文)添加至6孔盤之一個孔中，該孔中含有1×10^6個Ba/F3細胞之1 mL培養基，該培養基由60% RMPI 1640、40%熱滅活FBS、10 ng小鼠IL-3及4 μg聚凝胺構成。在室溫下以2,000 g離心90分鐘對細胞進行離心感染，且隨後放在培育箱中24小時。1天後，將細胞稀釋於10 mL培養基(RPMI 1640 + 10%熱滅活FBS、10 ng/mL小鼠IL-3)中，且在離心感染後第二天回收。在離心感染後之第三天，以500×g將細胞集結5分鐘，且再懸浮於10 mL選擇培養基(RPMI 1640 + 10%熱滅活FBS、10 ng/mL小鼠IL-3、1.25 μg/mL嘌呤黴素)中。細胞在嘌呤黴素選擇下維持4-7天，根據需要進行分裂，以維持密度<2×10^6個細胞/毫升。7天後，將細胞集結，用不含IL-3之培養基(RPMI 1640 + 10%熱滅活FBS)洗滌一次，且再次集結，然後以2-4×10^5個細胞/毫升再懸浮於不含IL-3之培養基中。將細胞在此等條件下維持7天，根據需要繼代，以維持密度< 2×10^6個細胞/毫升。在此等7天內監測生長情況(Countess II細胞計數儀)，以證實已達成IL-3非依賴性細胞群。

【0933】 磷酸化ERK分析

【0934】 Ba/F3親本細胞被集結且再懸浮於補充IL-3之生長培養基(RPMI 1640、10%熱滅活FBS、10 ng/mL小鼠IL-3培養基)至1×10^7/mL。Ba/F3 K-Ras(G12S)轉導細胞被集結且再懸浮於不含IL-3之生長培養基(RPMI 1640、10%熱滅活FBS)中至1×10^7/mL。在96孔盤之各孔中添加25 μL細胞(2.5×10^5個細胞/孔)，然後添加5 μL 6×化合物溶液(6% DMSO)。將混合物在37℃下培育1小時。進行細胞裂解且隨後使用Cisbio Advanced磷酸化ERK (Thr202/Tyr204)細胞套組(PerkinElmer 64AERPEG)按照製造商的說明進行高通量磷酸化ERK分析。

【0935】 GTP酶分析

【0936】 使用EnzCheck磷酸鹽分析套組(Invitrogen E6646)，使用經調整的先前所報導之程序(1)進行GTP酶分析。K-Ras蛋白如下裝載有GTP。在0℃下將K-Ras蛋白在補充有1 mM GTP之EDTA緩衝液(25 mM HEPES 7.5、150 mM NaCl、5 mM EDTA、1 mM DTT)中稀釋至100 μM。在冰上培育1小時後，按照製造商的說明使用PD-10管柱將蛋白質溶液交換成反應緩衝液(20 mM HEPES 7.5、150 mM NaCl、1 mM DTT)中。使用10K-MWCO Amicon-4濃縮器濃縮溶離蛋白質(3.5 mL)，且用反應緩衝液將蛋白質濃度調節至100 μM。在透明的96孔半容量UV-star盤(Greiner Bio-one 675801)中如下進行GTP酶分析。向各孔中添加以下組分：50 μL 100 μM的蛋白質、20 μL 1.0 mM的2-胺基-6-巰基-7-甲基嘌呤核糖苷(MESG)、5 μL 0.1 U/μL的嘌呤核苷酸磷酸酶。亦包括用反應緩衝液(「空白對照」)或100 μM游離磷酸鹽標準物(「Pi對照」)取代蛋白質溶液的對照條件。藉由添加25 μL 4× Mg緩衝液(40 mM $MgCl_2$)或4× NF1緩衝液(200 μM NF1-GRD，40 mM $MgCl_2$)啟動GTP酶反應。此應在15秒內

完成。立即使用TECAN Spark 20M盤讀取器在23℃下每30秒讀取一次360 nm下之吸光度，持續3600秒。對於各資料點，用空白對照中的之讀數減去吸光度，然後標準化至Pi對照與空白對照之差，且以理論水解最大值之百分比報導。

【0937】 Sos或EDTA介導之核苷酸交換分析

【0938】 該分析按先前所報導(2-5)進行，且稍作修改。裝載BODIPY-GDP之K-Ras蛋白如下新製。向K-Ras(野生型)•GDP、K-Ras(G12S)•GDP或K-Ras(G12S)•GDP•**1'**於SEC緩衝液(1 mL)中之10 µM溶液中依序添加BODIPY-GDP (5mM，40 µL，Thermo Fisher，最終濃度200 µM)及Na-EDTA pH 8.0 (0.5 M，5 µL，最終濃度2.5 mM)。將混合物在23℃下培育1小時，且向反應混合物中添加$MgCl_2$溶液(1.0 M，20 µL，最終濃度10 mM)。按照製造商的方案，使蛋白質溶液通過PD-10管柱以移除過量核苷酸。簡言之，將樣品(約1.0 mL)及過量緩衝液(1.5 mL)裝載至管柱上(用NucEx緩衝液平衡)，且用NucEx緩衝液(3.5 mL)溶離脫鹽蛋白質。用Bradford分析量測蛋白質濃度，且用NucEx緩衝液調節至1.25 µM。將12 µL此溶液(各條件一式三份)添加至黑色384孔低容量分析盤(Corning 4514)之各孔中。經由多通道移液器將3 µL的1 mM GDP、1 mM GDP + 5 µM Sos或1 mM GDP + 40 mM EDTA (均在NucEx緩衝液中製備)快速添加至各孔中。此應在15秒內完成。立即將盤置於TECAN Spark 20M盤讀取器中，且在1小時內每30秒讀取一次BODIPY的螢光(激發488 nm，發射520 nm)。將螢光強度標準化至時間0時之值且相對於時間繪圖。所觀測到之速率常數(k_{obs})藉由將曲線擬合至一階動力學方程得出

$$F = (F_0 - F_\infty)\ exp[-k_{obs}t] + F_\infty$$

且相對於時間繪圖。

【0939】 差示掃描螢光測定法

【0940】 用SEC緩衝液[20 mM HEPES 7.5，150 mM NaCl，1 mM $MgCl_2$]將相關蛋白質稀釋至8 μM。將此溶液施配至白色96孔PCR盤之各孔中，一式三份(25 μL/孔)。在Bio-Rad CFX96 qPCR系統上，使用FRET設置，自25℃至95℃以0.5℃溫度間隔每30秒量測一次螢光。各資料集被標準化至最高螢光，且在GraphPad Prism 8.0中將標準化之螢光讀數相對於溫度繪圖。Tm值被測定為與曲線之一階導數的最大值(ma)相對應的溫度。

【0941】 藉由質譜分析偵測K-Ras蛋白之共價修飾

【0942】 將測試化合物在DMSO中製備為100×儲備溶液。用SEC緩衝液(20 mM HEPES 7.5、150 mM NaCl、1 mM $MgCl_2$)將K-Ras蛋白稀釋至400 nM或1 μM。在一個典型的反應中，將0.5 μL 100×化合物儲備液與50 μL稀釋之K-Ras蛋白混合，且將所得混合物培育持續所需的時間量。使用配備有Acquity UPLC BEH C4 1.7 μm管柱之Waters Xevo G2-XS系統，藉由電噴霧質譜分析評定修飾程度。移動相為5%-95%之線性梯度的乙腈/水+0.05%甲酸。對於動力學量測，首先在SEC緩衝液中製備2×化合物溶液，其隨後與400 nM K-Ras(G12S)蛋白按1:1(v/v)比率混合。使用注入時間戳來計算經過的時間。

【0943】 細胞活力分析

【0944】 將細胞接種於96孔白色平底盤(1,000個細胞/孔) (Corning)中，且培育隔夜。用指定化合物以九點三倍稀釋系列處理細胞(最終體積

為100 µL)，且培育72小時。使用商用CellTiter-Glo (CTG)基於發光之分析(Promega)評定細胞活力。簡言之，將96孔盤平衡至室溫，之後添加稀釋之CTG試劑(100 µL) (1:4 CTG試劑:PBS)。將盤置放在回轉式震盪器上30分鐘，之後使用Spark 20M (Tecan)盤讀取器記錄發光。

【0945】 重組蛋白表現及純化

【0946】 K-Ras (野生型)、K-Ras (G12S)及K-Ras (G12S) Cyslight

【0947】 編碼人類K-Ras (野生型，aa 1-169)、人類K-Ras (G12S，aa 1-169)、人類K-Ras G12S Cyslight (G12S/C51S/C80L/C118S，aa 1-169)、人類NF1-GRD (aa 1203-1530)之DNA序列經密碼子最佳化，由Twist Biosciences合成，且用Gibson組裝法(*6*)選殖於pJExpress411載體中。所得構築體含有N端6xHis標籤及TEV裂解位點(ENLYFQG)。蛋白質之表現及純化遵循先前所報導之方案(*2, 7*)。簡言之，用相應質體轉化化學勝任型BL21(DE3)細胞，且在含有50 µg/mL卡那黴素之LB瓊脂盤上生長。使用單一菌落在37℃，220 rpm下之含50 µg/mL卡那黴素之極好肉湯中接種培養物。當光密度達至0.6時，將培養溫度降至20℃，並且藉由添加IPTG至1 mM來誘導蛋白質表現。在20℃下16小時後，藉由離心(6,500×g，10分鐘)將細胞集結，且在裂解緩衝液[20 mM Tris 8.0、500 mM NaCl、5 mM咪唑]中用高壓勻漿器(Microfluidics，Westwood, MA)裂解。裂解液藉由高速離心(19,000×g，15分鐘)進行澄清，且上清液用於隨後的固定化金屬親和層析(IMAC)純化。用Co-TALON樹脂(Clonetech，Takara Bio USA，2毫升漿液/升培養物)在4℃下捕獲帶His-TEV標籤之蛋白質，同時持續進行端對端混合。然後用裂解緩衝液(50毫升/升培養物)洗滌裝載之珠粒，且用溶離緩衝液[20 mM Tris 8.0，300 mM NaCl，300 Mm咪唑]溶離蛋白質。向該蛋白質溶液中添加帶His標籤之TEV蛋白酶(0.05 mg TEV/mg Ras蛋白)及GDP(1 mg/mg Ras蛋白)，且使用10K MWCO透析盒在4℃下相對於TEV裂解緩衝液[20 mM Tris 8.0，300 mM NaCl，1 mM EDTA，1 mM DTT]透析混合物，直至LC-MS分析顯示完全裂解(通常16-24小時)。添加$MgCl_2$至最終濃度為5 mM，且將混合物與1mL Ni-NTA (Qiagen)珠粒在4℃下培育1小時，以移除TEV蛋白酶、任何殘留的帶His標籤之蛋白質及肽。蛋白質溶液用20 mM Tris 8.0以1:10 v/v稀釋，且用陰離子交換層析(HiTrapQ管柱，GE Healthcare Life Sciences)，使用於20 mM Tris 8.0中之50 mM至500 mM的NaCl梯度進一步純化。藉由將經離子交換純化之蛋白質與過量GDP (5毫克/升培養物)或GppNHp (5毫克/升培養物)及5mM EDTA在23℃下混合30分鐘，進行核苷酸裝載。藉由添加$MgCl_2$至10 mM停止反應。對於GppNHp，如下進行額外的小牛腸道磷酸酶處理，以確保裝載之核苷酸的高度均勻性。用HiTrap脫鹽管柱(GE Healthcare Life Sciences)將蛋白質緩衝液交換成磷酸酶緩衝液[32 mM Tris 8.0，200 mM硫酸銨，0.1 mM $ZnCl_2$]。向經緩衝液交換之蛋白質溶液添加GppNHp至5 mg/mL，且將小牛腸道磷酸酶(NEB)添加至10 U/mL。將反應混合物在冰上培育1小時，且添加$MgCl_2$至最終濃度為20 mM。裝載核苷酸後，使用10K MWCO離心濃縮器(Amicon-15，Millipore)將蛋白質濃縮至20 mg/mL，且在Superdex 75 10/300 GL管柱(GE Healthcare Life Sciences)上藉由尺寸排阻層析進行純化。將含有純生物素化Ras蛋白的溶離份彙集起來，且濃縮至20 mg/mL，且儲存在-78℃下。在吾人手中，該方案給出的典型產量為5-15毫克/升培養物。

【0948】 NF1-GRD

【0949】 編碼人類NF1-GRD (aa 1203-1530)之DNA序列經密碼子最佳化，由Twist Biosciences合成，且使用Gibson 組裝法選殖於pJExpress411載體中。所得構築體含有N端6xHis標籤及TEV裂解位點(ENLYFQG (SEQ ID NO:50))。蛋白質之表現及純化使用與Ras蛋白相同的方案，不同之處在於省略了離子交換及核苷酸裝載步驟。在我們手中，該方案給出的典型產量為5-15毫克/升培養物。

【0950】 Sos^{cat}

【0951】 按已公佈之方案(*8*)表現及純化Sos之催化域(殘基466-1049，Sos^{cat})。

【0952】 結晶

【0953】 在反應緩衝液(20 mM HEPES 7.5，150 mM NaCl，1mM $MgCl_2$)中，將藉由尺寸排阻層析純化的經GDP結合之K-Ras(G12S) Cyslight (G12S/C51S/C80L/C118S)稀釋至100 μM。將化合物**1'**以10 mM的DMSO溶液形式添加，最終濃度為200 μM。將混合物置放在23℃下，直至反應混合物之LC-MS分析顯示完全轉化為單一共價加合物。將反應混合物藉由尺寸排阻層析(Superdex75，20 mM HEPES 7.5，150 mM NaCl，1mM $MgCl_2$)進行純化，且濃縮至20 mg/mL。為了結晶，將0.1 μL蛋白質與含0.1 M乙酸鈉4.6、30% w/v PEG MME 2K、0.2 M硫酸銨之0.1 μL孔緩衝液混合。晶體在20℃下之96孔盤中使用懸滴蒸氣擴散法生長。7天後達成最大晶體生長。將晶體轉移至低溫保護劑溶液(0.1 M乙酸鈉4.6、30% w/v PEG MME 2K、0.2M硫酸銨、20%甘油)中且在液氮中閃凍。

【0954】 X射線資料收集及結構測定

【0955】 在Advanced Light Source射束8.2.2下收集資料集，X射線波長為0.999907 Å。資料集用iMosflm (Battye等人，2011)進行索引及積分，用Scala(Evans，2006)進行縮放，在CCP4套裝軟體(Winn等人，2011)中使用Phaser (McCoy等人，2007)進行分子替換求解。經GDP結合之K-Ras(G12C)-MRTX849加合物的晶體結構(PDB代碼：6USZ)被用作初始模型。用Coot (Emsley等人，2010)及PHENIX (Adams等人，2010)對該結構進行了手動精修。

【0956】 表1. 抗體之清單。

目標	供應商	標識符	稀釋度
P-AKT [S473]	Cell Signaling Technology	4060	1:1000
P-AKT [T308]	Cell Signaling Technology	4056	1:1000
AKT	Cell Signaling Technology	2920	1:1000
P-ERK [T202/Y204]	Cell Signaling Technology	9101	1:1000
總ERK	Cell Signaling Technology	4695	1:1000
泛Ras	Abcam	108602	1:5000
Ras(G12S)	NewEast Bio	26186	1:1000
GAPDH	Proteintech	60004-1-Ig	1:50000

【0957】 表2. 緩衝液組成之清單。

名稱	組成
RIPA緩衝液	25 mM Tris 7.4 150 mM NaCl 0.1% SDS 1% NP-40 0.5%脫氧膽酸鈉
Co-IP溶解緩衝液 (對於NBD沈降)	50 mM HEPES 7.4 120 mM NaCl 1% NP-40 1 mM $MgCl_2$
Co-IP洗滌緩衝液 (對於NBD沈降)	50 mM HEPES 7.4 120 mM NaCl 0.01% NP-40 1 mM $MgCl_2$
5×SDS上樣緩衝液	250 mM Tris 6.8 500 mM DTT 10% w/v SDS 0.1% w/v溴酚藍 50%丙三醇

TOWBIN 緩衝液	25 mM Tris 192 mM甘胺酸 pH 8.3
溶解緩衝液	20 mM Tris 8.0 500 mM NaCl 5 mM咪唑
溶離緩衝液	20 mM Tris 8.0 300 mM NaCl 300 mM咪唑
TEV裂解緩衝液	20 mM Tris 8.0 300 mM NaCl 1 mM EDTA 1 mM DTT
磷酸酶緩衝液	32 mM Tris 8.0 200 mM硫酸銨 0.1 mM $ZnCl_2$
SEC 緩衝液	20 mM HEPES 7.5 150 mM NaCl 1 mM $MgCl_2$
核苷酸交換緩衝液	20 mM HEPES 7.5 150 mM NaCl 1 mM $MgCl_2$ 1 mM DTT
GTP酶反應緩衝液	20 mM HEPS 7.5 150 mM NaCl 1 mM DTT

【0958】 此研究中所用之重組蛋白序列之清單

【0959】 K-Ras野生型

MHHHHHHSSGRENLYFQGMTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPMVLVGNKCDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEK (SEQ ID NO:51)

【0960】 K-Ras野生型CysLight

MHHHHHHSSGRENLYFQGMTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETSLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLLVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPMVLVGNKSDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEK (SEQ ID NO:52)

【0961】 K-Ras G12S

MHHHHHHSSGRENLYFQGMTEYKLVVVGASGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPMVLVGNKCDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEK (SEQ ID NO:53)

【0962】 K-Ras G12S CysLight

MHHHHHHSSGRENLYFQGMTEYKLVVVGASGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETSLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLLVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPMVLVGNKSDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEK (SEQ ID NO:54)

【0963】 NF1-GRD

MHHHHHHSSGRENLYFQGDREERLVELVTMMGDQGELPIAMALANVVPCSQWDELARVLVTLFDSRHLLYQLLWNMFSKEVELADSMQTLFRGNSLASKIMTFCFKVYGATYLQKLLDPLLRIVITSSDWQHVSFEVDPTRLEPSESLEENQRNLLQMTEKFFHAIISSSSEFPPQLRSVCHCLYQVVSQRFPQNSIGAVGSAMFLRFINPAIVSPYEAGILDKKPPPRIERGLKLMSKILQSIANHVLFTKEEHMRPFNDFVKSNFDAARRFFLDIASDCPTSDAVNHSLSFISDGNVLALHRLLWNNQEKIGQYLSSNRDHKAVGRRPFDKMATLLAYLGPPEH (SEQ ID NO:55)

【0964】 化學合成

【0965】 通用實驗程序

【0966】 除非另外指出，否則所有反應均在裝配有橡膠隔墊之烘乾的玻璃器皿中在氬氣正壓下進行。對空氣及水分敏感之液體經由注射器轉移。藉由在40℃或低於40℃下旋轉蒸發濃縮溶液。使用經浸漬有螢光指示物(254 nm)之矽膠(0.25 mm，60-Å孔徑，230－400目，Merck KGA)預塗之玻璃盤進行分析型薄層層析(TLC)。TLC盤係藉由暴露於紫外光(UV)觀測，隨後藉由浸沒於磷鉬酸(PMA)於乙醇中之10%溶液或對甲氧苯甲醛之酸性乙醇溶液中染色(此溶液係藉由在23℃下伴隨高效攪拌將濃硫酸(5.0 mL)、冰乙酸(1.5 mL)及對甲氧苯甲醛(3.7 mL)連續添加至無水乙醇(135 mL)中而製備)，之後在熱板上短暫加熱。用採用經預裝填之矽膠筒

(Teledyne ISCO RediSep)之Teledyne ISCO CombiFlash EZ製備型層析系統進行急驟管柱層析。

【0967】 溶劑及試劑

【0968】 無水溶劑係購自Acros Organics。除非下文規定，否則所有化學試劑係購自Sigma-Aldrich、AK Scientific或Chemscene。商業溶劑及試劑均按原樣使用。

【0969】 儀器

【0970】 在23 ℃下在Bruker AvanceIII HD儀器(400 MHz/100 MHz/376 MHz)上記錄質子核磁共振(^{1}H NMR)光譜、碳核磁共振(^{13}C NMR)光譜及氟核磁共振(^{19}F NMR)光譜。質子化學位移係以百萬分率(ppm，δ標度)表示且參考NMR溶劑中之殘餘氕($CHCl_3$：δ 7.26，D_2HCOD：δ 3.31)。碳化學位移係以百萬分率(ppm，δ標度)表示且參考NMR溶劑中之碳共振($CDCl_3$：δ 77.0，CD_3OD：δ 49.0)。氟化學位移係以百萬分率(ppm，δ標度)表示且參考三氟乙酸之外部標準物(-76.55 ppm)。資料如下表示：化學位移、多重性(s=單峰，d=二重峰，t=三重峰，q=四重峰，dd=雙二重峰，dt=雙三重峰，m=多重峰，br=寬峰，app=表觀)、積分及以赫茲(Hz)為單位之偶合常數(J)。使用Waters Xevo G2-XS飛行時間質譜儀獲得高解析度質譜。

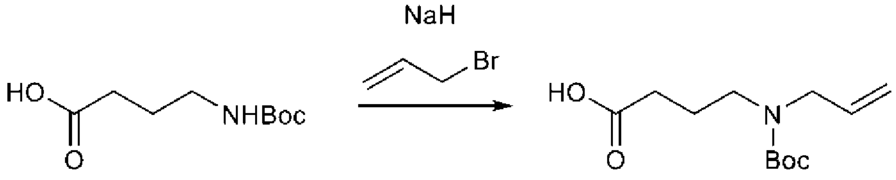
【0971】 微處理

【0972】 當在程序中指示微處理(A/B)時，其如下進行：用玻璃吸管取反應混合物之等分試樣(5 μL)且添加至含有0.2 mL有機溶劑A及0.2 mL水溶液B之塑膠小瓶中。劇烈搖晃小瓶且使其靜置直至分出兩個層。隨後依程序中所指定，將有機層用於TLC或LC-MS分析。

【0973】 藉由LC-MS監測反應進展

【0974】 當在程序中指示反應混合物之LC-MS分析時，其如下進行。將反應混合物(或微處理混合物之有機相)之等分試樣(1 μL)用100 μL 1:1乙腈:水稀釋。將1 μL稀釋溶液注入至Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm管柱上，且經3.0分鐘用5%-95%乙腈/水(+0.1%甲酸)之線性梯度溶離。用設定在254 nm下之UV偵測器及飛行時間質譜儀(Waters Xevo G2-XS)記錄層析圖。

【0975】



S1

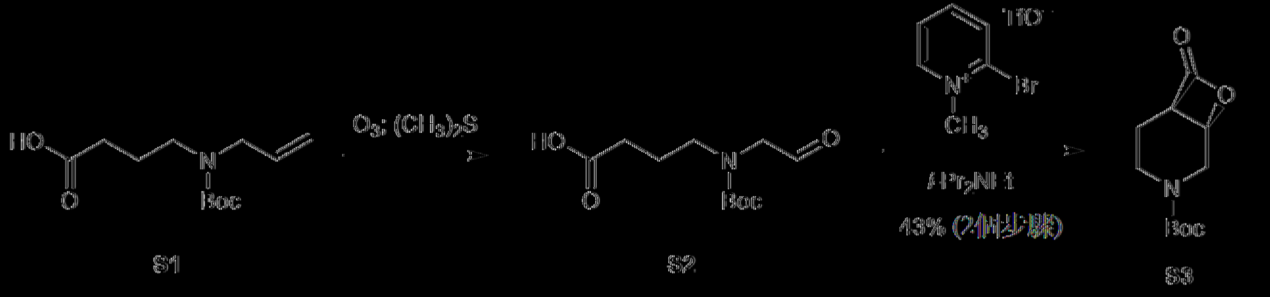
【0976】 4-(烯丙基(三級丁氧羰基)胺基)丁酸(**S1**)

【0977】 在23℃下將4-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸(5.00 g，24.6 mmol，1 equiv.)於THF (10.0 mL)中之溶液逐滴添加至氫化鈉(60%於礦物油中，2.46 g，2.50 equiv.)於THF (15.0 mL)中之懸浮液中。在氣體逸出消退之後，經由注射器逐滴添加烯丙基溴(3.19 mL，36.9 mmol，1.50 equiv.)。在23℃下攪拌所得混合物24小時。逐滴添加10%檸檬酸直至溶液pH達至5。若溶液添加得太快，則必須在添加開始時小心，因為過量氫化鈉可能與水劇烈反應。用醚(3×20 mL)萃取反應混合物。用水(2×30 mL)及飽和氯化鈉水溶液(30 mL)洗滌合併之醚層。洗滌溶液經硫酸鎂乾燥，且濃縮乾燥溶液。藉由管柱層析(20%-50%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物，得到呈無色油狀之產物(4.70 g，78.5%)。

【0978】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.79 (ddt, *J* = 16.3, 11.0, 5.7

Hz, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 2H), 3.82 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.87 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$) δ 178.53, 155.70 (br), 133.93, 116.55 (br), 79.93, 49.52 (br), 45.63, 31.22 (br), 28.34, 23.31。HRMS ($C_{12}H_{21}NO_4$ + Na)$^+$計算值：266.1368, 實測值：266.1383。

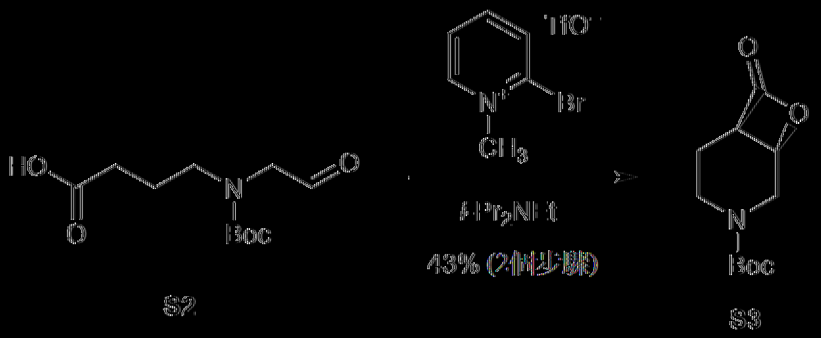
【0979】



【0980】 4-((三級丁氧羰基)(2-側氧基乙基)胺基)丁酸(S2)

【0981】 將S1 (4.70 g，19.3 mmol，1 equiv.)於二氯甲烷(96.5 mL)中之溶液冷卻至-78℃(乾冰/丙酮浴)。臭氧流鼓泡通過溶液直至觀測到持久性淡藍色。將二甲硫(7.09 mL，96.5 mmol，5.00 equiv.)添加至反應混合物中，且使溶液升溫至23℃。在23℃下攪拌所得混合物24小時。反應混合物直接用水(100 mL)洗滌，且經洗滌之有機層經硫酸鈉乾燥。將乾燥溶液過濾且減壓濃縮，得到呈無色油狀之產物。產物不經進一步純化即使用。

【0982】



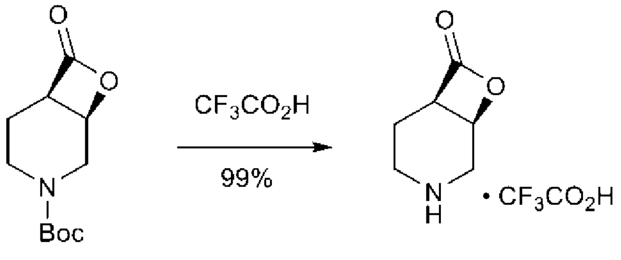
【0983】(1R,6R)-7-側氧基-8-氧雜-3-氮雜雙環-4.2.0]辛烷-3-甲酸三級丁酯(**S3**)

【0984】在23℃下將**S2** (800mg，3.26 mmol，1 equiv.)於乙腈(32.62 mL)中之溶液在1小時內滴加到逐滴添加至三氟甲磺酸2-溴-1-甲基吡啶鎓(3.15 g，9.78 mmol，3.00 equiv.)、乙酸奎寧(239 mg，0.652 mmol，0.200 equiv.)及三乙胺(1.82 mL，13.05 mmol，4.00 equiv.)於乙腈(32.6 mL)中之攪拌溶液。在23℃下進一步攪拌所得混合物22小時。直接濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(30%-100%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物，得到呈無色油狀之產物，其在靜置後固化(322 mg，43.4%)。

【0985】^{1}H NMR (旋轉異構體之1:1混合物，解析兩種旋轉異構體之一些峰，400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.82 (br s, 0.5 H), 4.77 (br s, 0.5H), 4.41 (br d, J = 15.6 Hz, 0.5H), 4.28 (br d, J = 15.6 Hz, 0.5H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.52 - 3.28 (m, 2H), 2.25 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.86 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。^{13}C NMR (旋轉異構體之1:1混合物，解析兩種旋轉異構體之一些峰，100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.66 (br), 155.27 (br), 80.41, 69.32 (br), 68.97 (br), 47.54 (br), 42.32 (br), 40.87 (br), 40.06 (br), 39.15(br), 28.38, 19.83。HRMS ($C_{11}H_{17}NO_4$ + H - tBu)$^+$計算值：172.0610, 實測值：172.0621。

【0986】以類似方式製備此化合物之外消旋體，不同之處在於自反應混合物中省略乙酸奎寧。

【0987】



S3 **S4**

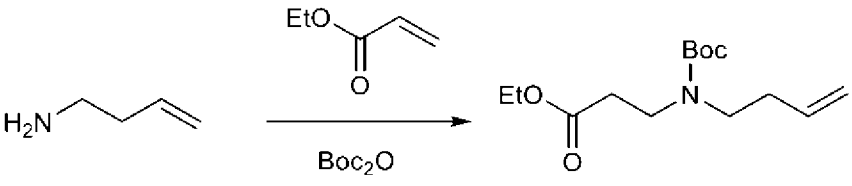
【0988】(1*R*,6*R*)-8-氧雜-3-氮雜雙環-4.2.0]辛-7-酮三氟乙酸鹽(**S4**)

【0989】將**S3** (200 mg，0.880 mmol，1 equiv.)溶解於1:1三氟乙酸:二氯甲烷(1.0 mL)中。使所得黃色溶液在0℃下靜置1小時，隨後真空濃縮。用無水乙醚(10 mL)濕磨所得黃色油狀物且藉由離心收集所得固體。在真空下乾燥得到呈黃色粉末狀之產物(210 mg，99.0%)。

【0990】^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.99 (ddd, *J* = 5.9, 3.4, 2.0 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 6.8, 3.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 15.1, 2.1 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 15.1, 3.4 Hz, 1H), 3.38 - 3.20 (m, 2H), 2.35 - 2.13 (m, 2H)。^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 169.33, 65.77, 45.81, 41.15, 38.29, 16.72。來自三氟乙酸鹽陰離子之信號太弱而無法觀測到。^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -76.92。HRMS ($C_6H_9NO_2$ + H)$^+$計算值：128.0712, 實測值：128.0707。

【0991】以類似方式製備此化合物之外消旋體。

【0992】



S5

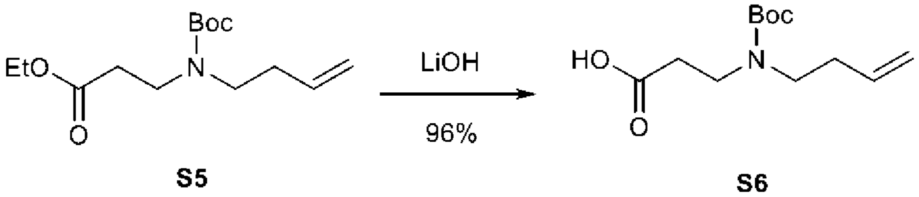
【0993】3-(丁-3-烯-1-基(三級丁氧羰基)胺基)丙酸乙酯(**S5**)

【0994】在23℃下將1-胺基-3-丁烯鹽酸鹽(538mg，5 mmol，1 equiv.)逐滴添加至丙烯酸乙酯(500 mg，5.00 mmol，1.00 equiv.)與三乙胺

(697 μL，5.00 mmol，1.00 equiv)於THF(5.0 mL)中之溶液中。在23℃下攪拌所得混合物。在16小時內，TLC分析(100%乙酸乙酯)顯示完全消耗胺起始物質。將反應混合物真空濃縮。將THF(10 mL)添加至殘餘物，隨後添加三乙胺(697 μL，5.00 mmol，1.00 equiv.)及二碳酸二三級丁酯(1.09 g，5.00 mmol，1.00 equiv.)。即刻發生氣體逸出且在約20分鐘內消退。濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(20%-50%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物，得到呈無色油狀之中間邁克爾加成(Michael addition)產物(650 mg，47.9%)。

【0995】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.78 (td, *J* = 17.0, 6.9 Hz, 1H), 5.17 - 5.00 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0996】



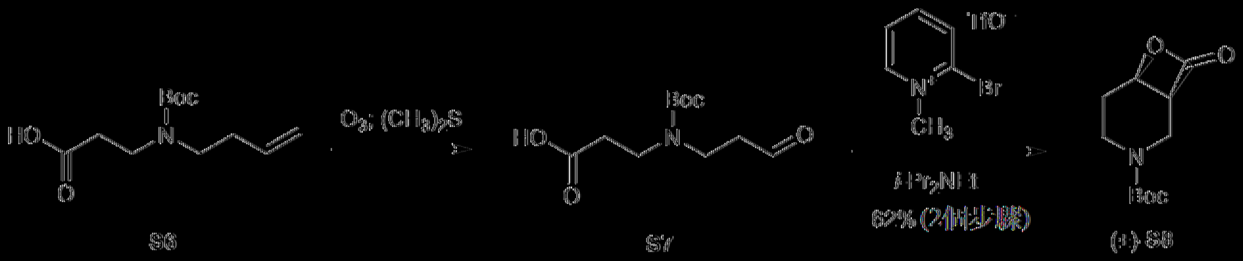
【0997】 3-(丁-3-烯-1-基(三級丁氧羰基)胺基)丙酸(S6)

【0998】 在23℃下氫氧化鋰水合物(64.8 mg，1.54 mmol)添加至**S5** (209 mg，0.772 mmol，1 equiv.)於1:1 THF (1.5 mL):水(1.5 mL)中之溶液。在該溫度下攪拌所得兩相混合物4小時。此時TLC分析(50%乙酸乙酯-己烷)顯示完全消耗酯起始物質。向反應混合物中添加10%檸檬酸(10 mL)。用醚(3 × 10 mL)萃取反應混合物。合併之有機層經硫酸鎂乾燥。過濾乾燥溶液，且濃縮濾液，得到呈無色油狀之產物(180 mg，95.8%)。

【0999】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.78 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.9

Hz, 1H), 5.13 – 5.02 (m, 2H), 3.50 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.29 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。HRMS $(C_{12}H_{21}NO_4 + Na)^+$計算值：266.1368，實測值：266.1383。

【1000】



【1001】 3-((三級丁氧羰基)(3-側氧基丙基)胺基)丙酸(S7)

【1002】 在-78℃下使臭氧鼓泡通過S6 (246 mg，1.01 mmol，1equiv.)於二氯甲烷(4.52 mL)中之溶液直至保持紫色為止。將氣體源切換成氬氣，且持續鼓泡10分鐘以移除過量臭氧。添加二甲硫(0.74 mL，10.1 mmol，10.0 equiv.)，且使反應混合物升溫至23℃且在該溫度下保持攪拌15小時。使反應混合物分配於水(5 mL)與二氯甲烷(5 mL)之間。分離各層，且用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾乾燥溶液，且濃縮濾液，得到呈黃色油狀之產物。產物不經進一步純化即用於下一反應。

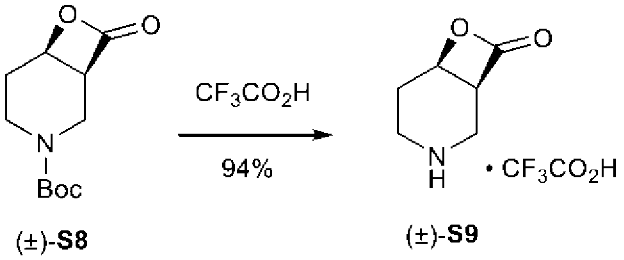
【1003】 外消旋-(1*S*,6*R*)-8-側氧基-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.2.0]辛烷-3-甲酸三級丁酯(±-S8)

【1004】 向經火焰乾燥之100 ml燒瓶中裝入三氟甲磺酸2-溴-1-甲基吡啶鎓(969 mg，3.01 mmol，3.00 equiv)、乙腈(17.1 mL)、三乙胺(0.56 mL，4.012 mmol，4.00 equiv.)及磁性攪拌棒。以2 mL/分鐘之速率用注射泵添加S7 (246 mg，1.00 mmol，1 equiv.)於乙腈(6 mL)中之溶液。添加後，將反應溶液在23℃下保持攪拌16小時。將反應混合物真空濃縮。

將殘餘物分配於0.5 M pH 7磷酸鹽緩衝液(10 mL)與二氯甲烷(10 mL)之間。分離各層，且用二氯甲烷(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，且濃縮乾燥溶液。藉由管柱層析(10%-100%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物，得到呈無色油狀之產物，其在靜置時固化(141 mg，61.9%)。

【1005】 ^{1}H NMR (旋轉異構體之1:1混合物，解析兩種旋轉異構體之一些峰，400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.89 (dt, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 1H), 3.90 (s, 0.5H), 3.84 (s, 0.5H), 3.63 - 3.44 (m, 2H), 3.63 - 3.44 (m, 2H), 3.38 - 3.25 (m, 1H), 2.42 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.80, 154.66 (br), 80.38 (br), 68.40, 68.27, 50.16, 49.84, 37.99, 36.95, 36.46, 35.68, 28.34, 25.31。HRMS ($(C_{11}H_{17}NO_4 + Na)^+$計算值：250.1055, 實測值：250.1060。

【1006】



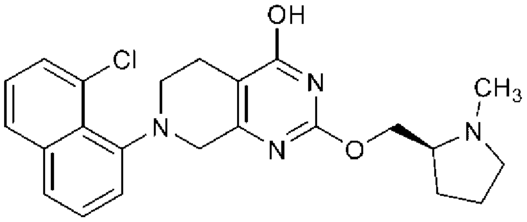
【1007】 外消旋-(1*S*,6*R*)-7-氧雜-3-氮雜雙環-4.2.0]辛-8-酮(**±-S9**)

【1008】 將外消旋-(1*S*,6*R*)-8-側氧基-7-氧雜-3-氮雜雙環-4.2.0]辛烷-3-甲酸三級丁酯(**±-S8**) (200mg，0.880 mmol，1 equiv.)溶解於1:1三氟乙酸:二氯甲烷(1.0 mL)中。使所得黃色溶液在0℃下靜置1小時，隨後真空濃縮。用無水乙醚(10 mL)濕磨所得黃色油狀物且藉由離心收集所得固體。在真空下乾燥得到呈黃色粉末狀之產物(200 mg，94.2%)。

【1009】 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 5.02 (ddd, J = 7.1, 4.3, 3.0

Hz, 1H), 4.20 (ddd, J = 7.5, 6.7, 2.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 14.2, 2.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 2H)。^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 168.92, 66.53, 44.69, 36.39, 35.77, 23.48。來自三氟乙酸鹽陰離子之信號太弱而無法觀測到。^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -76.92。HRMS ($C_6H_9NO_2$ + H)$^+$計算值：128.0712, 實測值：128.0707。

【1010】

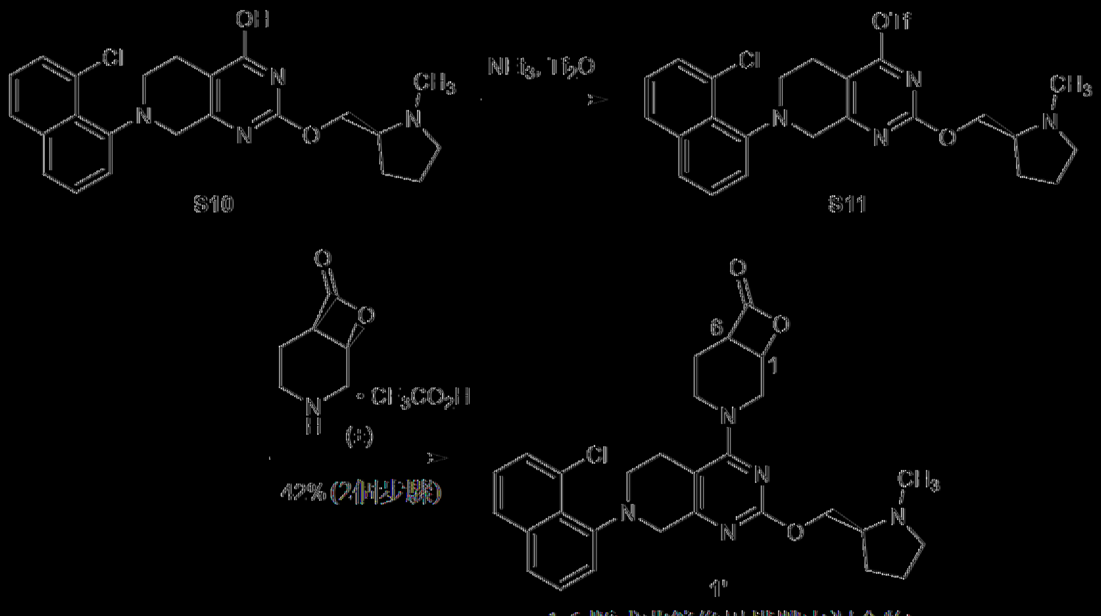


S10

【1011】 根據美國專利申請案2020/0331911中所述之方案製備7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(**S10**)。

【1012】 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.37 (s, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 4.73 (td, J = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 17.5, 2.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.67 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 17.4, 2.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 12.6, 5.6 Hz, 1H), 3.19 (dt, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.54 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 1H)。^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 166.56, 165.02, 158.63, 154.85, 154.82, 148.37, 148.33, 137.51, 129.53, 129.30, 128.17, 126.32, 125.71, 125.70, 125.34, 124.88, 124.85, 118.67, 118.63, 113.05, 113.03, 66.84, 65.02, 57.03, 56.91, 56.85, 49.61, 49.51, 40.01, 26.18, 26.16, 21.98, 21.95, 21.84, 21.78。HRMS ($C_{23}H_{25}ClN_4O_2$ + H)計算值：425.1744, 實測值：425.1732。

【(1013)】



1,6-順式非鏡像異構體之混合物

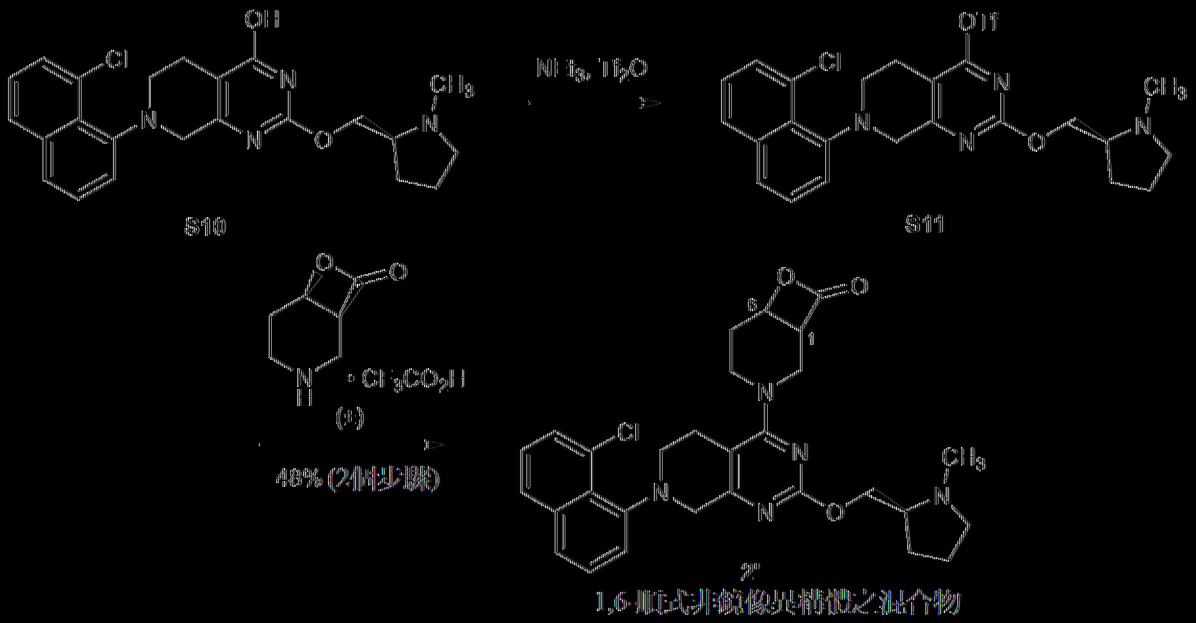
【(1014)】 β-內酯1' (非鏡像異構體之混合物)，在本文中亦稱為12-026。

【(1015)】 在0℃下將三乙胺(29.5 μL，0.212 mmol，3.00 equiv.)及三氟甲磺酸酐(14.2 μL，0.0850 mmol，1.20 equiv.)依序添加至S10 (30.0 mg，0.0710 mmol，1 equiv.)於二氯甲烷(0.18 mL)中之攪拌溶液中。在15分鐘內，TLC分析(10%甲醇-二氯甲烷)顯示起始物質完全轉化為略微極性較低的斑點。將反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)與二氯甲烷(5 mL)之間。分離各層，且用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾乾燥溶液，且濃縮濾液，得到呈粗產物之三氟甲磺酸酯。將DMF (0.350 mL)添加至殘餘物中。外消旋-(1*R*,6*R*)-7-氧雜-4-氮雜雙環-4.2.0]辛-8-酮三氟乙酸鹽(34.0 mg，0.141 mmol，2.00 equiv.)呈

固體狀添加至所得溶液中。經由注射器添加三乙胺(29.5 μL，0.212 mmol，3.00 equiv.)。在23℃下攪拌所得棕色混合物1小時。殘餘物用50%乙腈-水稀釋至2.0 mL體積，且溶液經由0.45 μM PTFE針筒過濾器過濾。將濾液裝載至Redi-Sep C18 30g Gold管柱上，用10%乙腈-水+ 0.1%甲酸平衡，且藉由管柱層析(10%-100%乙腈-水+ 0.1%甲酸)純化產物。凍乾合產物之溶離份，得到呈白色固體狀之產物(15.7 mg，41.6%)。

[1016] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 5.04 - 4.81 (m, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 3H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.06 - 3.68 (m, 3H), 3.66 - 3.43 (m, 2H), 3.39 - 2.90 (m, 3H), 2.87 - 2.58 (m, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 3H), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 2.16 - 2.00 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 3H)。附註：產物為非鏡像異構體之混合物。依所見報導NMR峰。HRMS ($C_{29}H_{32}ClN_5O_3$ + H)$^+$計算值：534.2272, 實測值：534.2305。

[1017]



1,6-順式非鏡像異構體之混合物

[1018] β-內酯2' (非鏡像異構體之混合物)，在本文中亦稱為12-

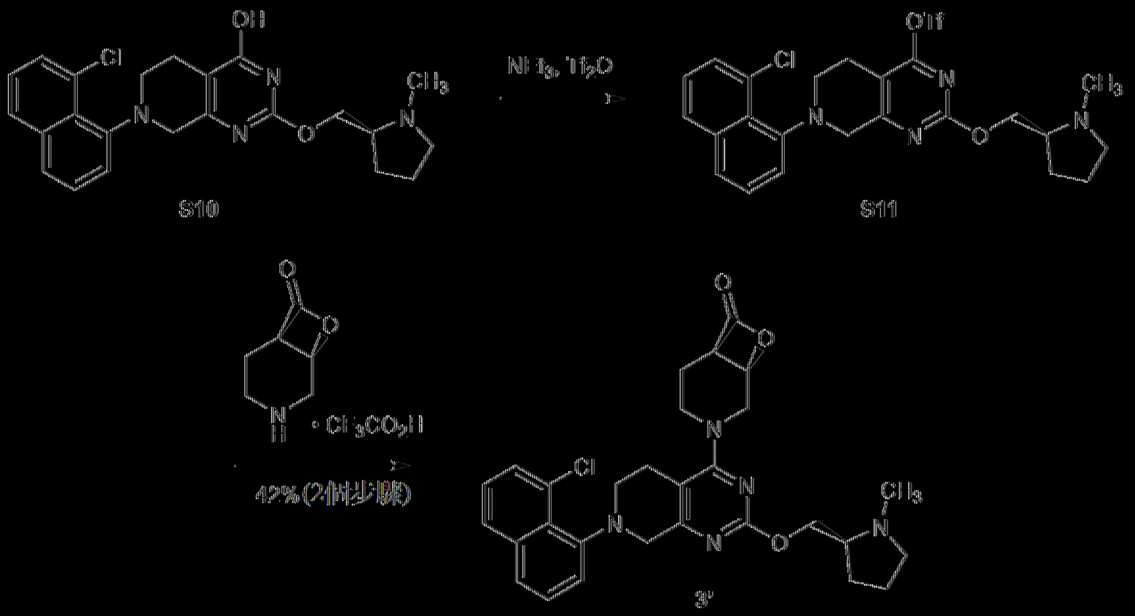
027。

【1019】 在0℃下將三乙胺(29.5 μL，0.212 mmol，3.00 equiv.)及三氟甲磺酸酐(14.2 μL，0.0850 mmol，1.20 equiv.)依序添加至**S10** (30.0 mg，0.0710 mmol，1 equiv.)於DCM (0.18 mL)中之攪拌溶液中。在15分鐘內，TLC分析(10%甲醇-二氯甲烷)顯示起始物質完全轉化為略微極性較低的斑點。將反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)與二氯甲烷(5 mL)之間。分離各層，且用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾乾燥溶液，且濃縮濾液，得到呈粗產物之三氟甲磺酸酯。將DMF (0.350 mL)添加至殘餘物中。外消旋-(1*S*,6*R*)-7-氧雜-3-氮雜雙環-4.2.0]辛-8-酮三氟乙酸鹽(34.0 mg，0.141 mmol，2.00 equiv.)呈固體狀添加至所得溶液中。經由注射器添加三乙胺(29.5 μL，0.212 mmol，3.00 equiv.)。在23℃下攪拌所得棕色混合物1小時。殘餘物用50%乙腈-水稀釋至2.0 mL體積，且溶液經由0.45 μM PTFE針筒過濾器過濾。將濾液裝載至Redi-Sep C18 30g Gold管柱上，用10%乙腈-水+ 0.1%甲酸平衡，且藉由管柱層析(10%-100%乙腈-水+ 0.1%甲酸)純化產物。凍乾含產物之溶離份，得到呈白色固體狀之產物(18.0 mg，47.7%)。

【1020】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 1H), 5.03 - 4.92 (m, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 3H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.45 (m, 2H), 3.43 - 2.88 (m, 4H), 2.85 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 3H), 2.50 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.72 (m, 3H)。附註：產物為非鏡像異構體之混合物。依所見報導NMR峰。HRMS ($C_{29}H_{32}ClN_5O_3$ + H)$^+$計算值：534.2272,

實測值：534.2305。

[1021]



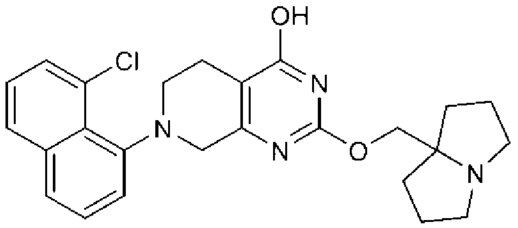
[1022] β-內酯3'.

[1023] 在0℃下將三乙胺(29.5 μL，0.212 mmol，3.00 equiv.)及三氟甲磺酸酐(14.2 μL，0.0850 mmol，1.20 equiv.)依序添加至S10 (30.0 mg，0.0710 mmol，1 equiv.)於DCM (0.18 mL)中之攪拌溶液中。在15分鐘內，TLC分析(10%甲醇-二氯甲烷)顯示起始物質完全轉化為略微極性較低的斑點。將反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)與二氯甲烷(5 mL)之間。分離各層，且用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾乾燥溶液，且濃縮濾液，得到呈粗產物之三氟甲磺酸酯。將DMF (0.350 mL)添加至殘餘物中。(1*R*,6*R*)-7-氧雜-4-氮雜雙環-4.2.0]辛-8-酮三氟乙酸鹽(34.0 mg，0.141 mmol，2.00 equiv.)呈固體狀添加至所得溶液中。經由注射器添加三乙胺(29.5 μL，0.212 mmol，3.00 equiv.)。在23℃下攪拌所得棕色混合物1小時。殘餘物用50%乙腈-水稀釋至2.0 mL體積，且溶液經由0.45 μM PTFE針筒過濾器過濾。將濾液裝載至Redi-Sep C18 30g Gold管柱上，用10%乙腈-水+ 0.1%甲酸平衡，且藉

由管柱層析(10%-100%乙腈-水+ 0.1%甲酸)純化產物。凍乾含產物之溶離份，得到呈白色固體狀之產物(16.0 mg，42.4%)。

【1024】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (app t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 1H), 4.97 - 4.81 (m, 1H), 4.49 - 4.34 (m, 3H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.89 - 3.67 (m, 2H), 3.64 - 3.39 (m, 2H), 3.38 - 3.18 (m, 1H), 3.18 - 2.87 (m, 2H), 2.81 - 2.58 (m, 2H), 2.50 (app d, 3H), 2.41 - 2.22 (m, 2H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 3H)。附註：產物呈現為構形異構體之混合物。依所見報導NMR峰。HRMS ($C_{29}H_{32}ClN_5O_3$ + H)$^+$計算值：534.2272, 實測值：534.2257。

【1025】

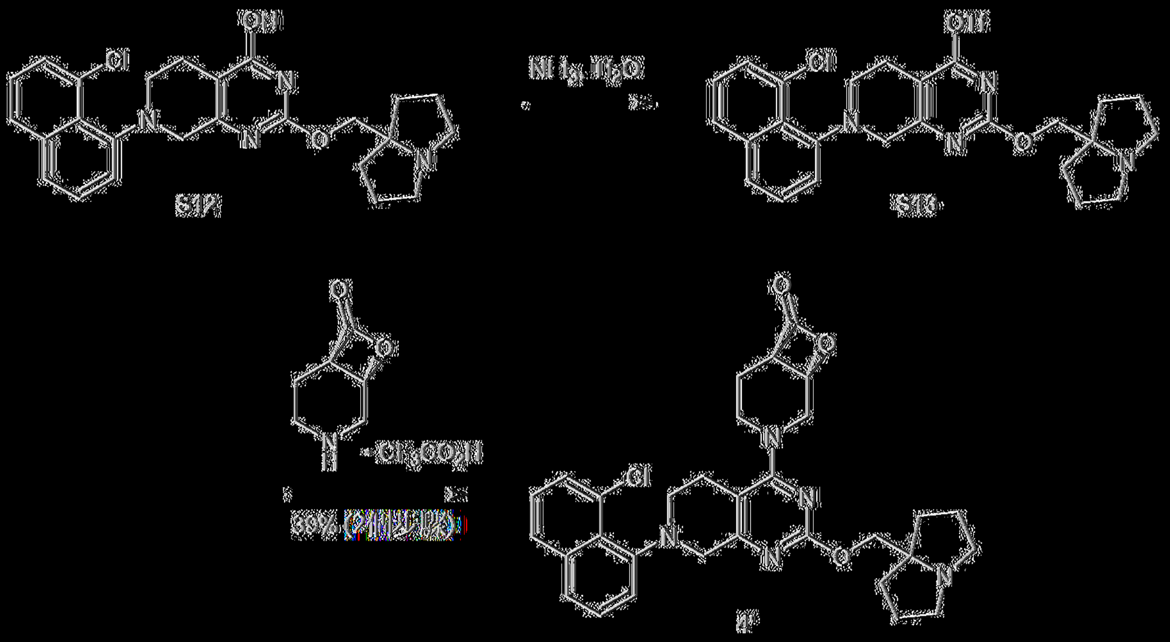


S12

【1026】 根據針對化合物**S10**所述之方案製備7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡𠯤-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(**S12**)，不同之處在於其中(2*S*)-1-甲基吡咯啶係經1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯤-8-基甲醇取代。

【1027】 ^{1}H NMR (甲酸鹽, 400 MHz, MeOD) δ 8.30 (s, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 4.63 - 4.43 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 3H), 3.55 (ddt, *J* = 11.9, 5.9, 2.1 Hz, 1H), 3.28 (dt, *J* = 12.1, 6.5 Hz, 2H), 3.17 (ddd, *J* = 11.9, 10.3, 4.1 Hz, 1H), 2.93 - 2.79 (m, 1H), 2.60 (ddt, J = 16.6, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 2.32 - 2.02 (m, 8H)。^{13}C NMR (甲酸鹽, 100 MHz, MeOD) δ 165.60, 158.74, 155.07, 148.38, 137.55, 129.53, 129.28, 128.16, 126.31, 125.72, 125.33, 124.86, 118.63, 113.18, 79.65, 68.77, 57.12, 55.30, 49.48, 33.98, 33.96, 23.74, 21.85。HRMS ($C_{25}H_{27}ClN_4O_2$ + H)計算值：451.1901, 實測值：451.1911。

【1028】



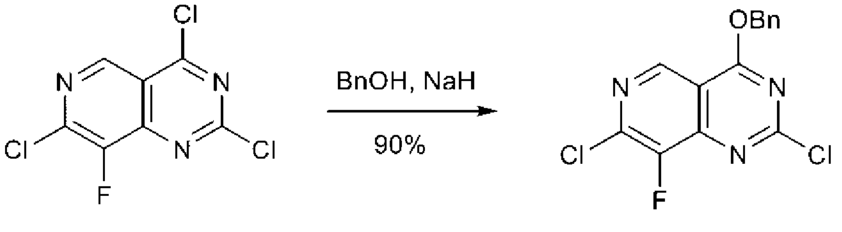
【1029】 β-內酯4'，在本文中亦稱為13-019。

【1030】 在0℃下將三乙胺(29.5 μL，0.212 mmol，3.00 equiv.)及三氟甲磺酸酐(14.2 μL，0.0850 mmol，1.20 equiv.)依序添加至S12 (30.0 mg，0.0710 mmol，1 equiv.)於二氯甲烷(0.18 mL)中之攪拌溶液中。在15分鐘內，TLC分析(10%甲醇-二氯甲烷)顯示起始物質完全轉化為略微極性較低的斑點。將反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)與二氯甲烷(5 mL)之間。分離各層，且用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾乾燥溶液，且濃縮濾液，得到呈粗產物之三氟甲磺酸酯。將DMF (0.350 mL)添加至殘餘物中。(1*R*,6*R*)-7-氧雜-4-氮雜雙環-

4.2.0]辛-8-酮三氟乙酸鹽(34.0 mg，0.141 mmol，2.00 equiv.)呈固體狀添加至所得溶液中。經由注射器添加三乙胺(29.5 μL，0.212 mmol，3.00 equiv.)。在23℃下攪拌所得棕色混合物1小時。殘餘物用50%乙腈-水稀釋至2.0 mL體積，且溶液經由0.45 μM PTFE針筒過濾器過濾。將濾液裝載至Redi-Sep C18 30g Gold管柱上，用10%乙腈-水+ 0.1%甲酸平衡，且藉由管柱層析(10%-100%乙腈-水+ 0.1%甲酸)純化產物。凍乾含產物之溶離份，得到呈白色固體狀之產物(14.7 mg，39.0%)。

【1031】 ^{1}H NMR (甲酸鹽, 400 MHz, MeOD) δ 7.83 (ddd, *J* = 8.2, 3.2, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.24 (m, 2H), 4.98 - 4.91 (m, 1H), 4.50 - 4.24 (m, 4H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.46 (m, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.26 - 2.90 (m, 4H), 2.86 - 2.56 (m, 2H), 2.41 - 1.84 (m, 10H)。^{13}C NMR (甲酸鹽, 100 MHz, MeOD) δ 171.40, 168.86, 166.52, 164.39, 161.57, 148.47, 137.49, 129.51, 129.37, 128.17, 126.42, 125.71, 125.37, 124.96, 118.57, 107.77, 76.95, 70.06, 69.83, 59.34, 55.17, 49.83, 46.17, 44.00, 43.81, 34.76, 26.87, 25.74, 24.08, 19.51, 18.99。附註：產物呈現為構形異構體之混合物。依所見報導NMR峰。HRMS $(C_{31}H_{34}ClN_5O_3 + H)^+$計算值：560.2428, 實測值：560.2427。

【1032】



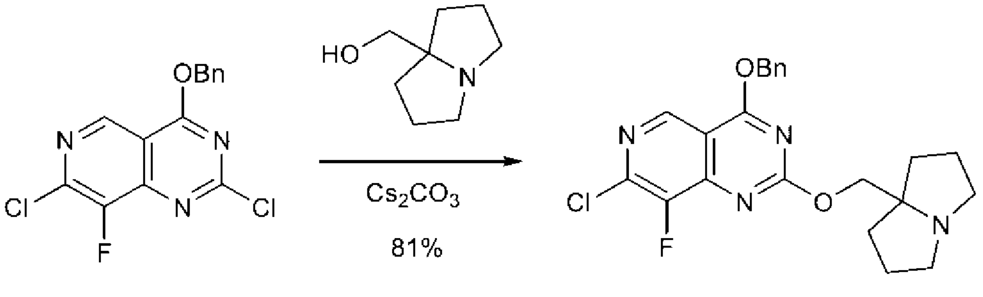
S14

【1033】 4-(苯甲氧基)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(**S14**)

【1034】 向烘乾小瓶中裝入氫化鈉(60%於礦物油中之分散液，1.0 g，25.0 mmol)、THF(12.5 mL)及磁性攪拌棒。在23℃下逐滴添加苯甲醇(2.5 mL於12.5 mL THF中)之溶液。在10分鐘內，氣體逸出已消退。使所得混濁混合物沈降約30分鐘，且上清液用作1.0 M BnONa於THF中之溶液。在單獨100 mL燒瓶中，使2,4,7-三氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶(2.50 g，9.90 mmol，1 equiv)溶解於THF (7.6 mL)中，且將所得溶液冷卻至0℃。經由注射器添加BnONa (1.0 M於THF中，17.0 mL，1.70 equiv)，且在0℃下攪拌所得混合物30分鐘。將反應混合物分配於飽和水性碳酸氫鈉溶液(50 mL)與乙酸乙酯(50 mL)之間。分離各層，且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾乾燥溶液，且濃縮濾液。藉由管柱層析(0%-30%乙酸乙酯-己烷，80-g RediSep(R) Rf管柱，Teledyne ISCO，Lincoln, NE)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之產物(2.90 g，90%)。

【1035】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 5.72 (s, 2H)。^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.93 (d, J = 2 Hz), 161.85, 148.20 (d, J = 270 Hz), 146.38 (d, J = 12 Hz), 143.64 (d, J = 8 Hz), 141.06 (d, J = 16 Hz), 133.89, 129.26, 129.03, 128.91, 111.70, 71.25。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -131.58。HRMS $(C_{14}H_8Cl_2FN_3O + H)^+$計算值：324.0107, 實測值：324.0267。

【1036】



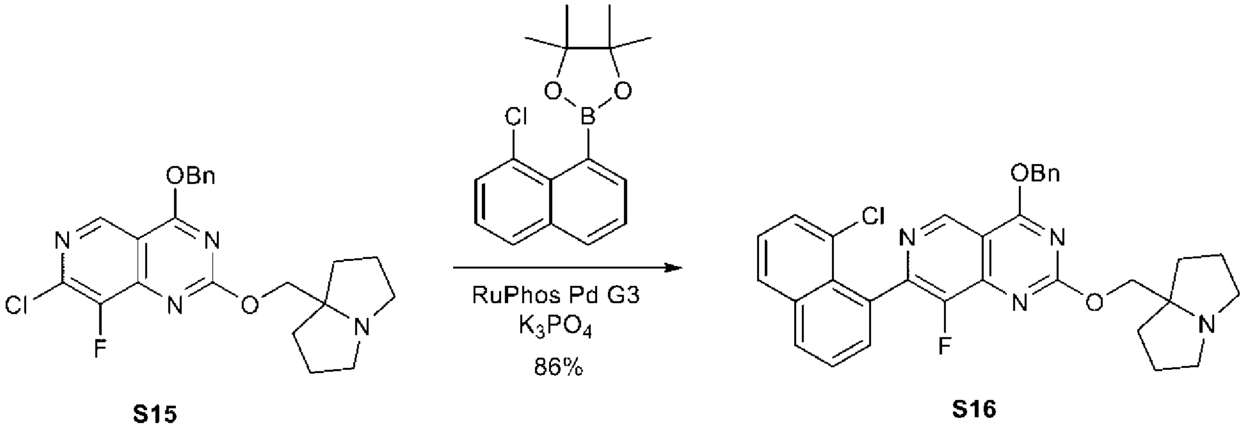
S14 **S15**

【1037】 4-(苯甲氧基)-7-氯-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡呻-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(**S15**)

【1038】 向烘乾之20 mL小瓶中裝入4-苯甲氧基-2,7-二氯-8-氟吡啶基[4,3-d]嘧啶(2.50 g，7.71 mmol，1 equiv)、碳酸銫(6.28 g，19.3 mmol，2.50 equiv)及磁性攪拌棒。1,4-經由注射器依序添加二噁烷(15.4 mL)及1,2,3,5,6,7-六氫吡呻-8-基甲醇(1.63 g，11.6 mmol，1.50 equiv)。將所得混合物加熱至60℃持續3小時。反應混合物經由10-微米聚乙烯漏斗過濾，且減壓濃縮濾液。藉由管柱層析(0%-20%甲醇-二氯甲烷+0.2%氫氧化銨，80-g RediSep(R) Rf管柱，Teledyne ISCO，Lincoln, NE)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之產物(2.69 g，81.3%)。

【1039】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 5.65 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.25 - 3.07 (m, 2H), 2.67 (dt, *J* = 10.2, 6.8 Hz, 2H), 2.06 (dt, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 2H), 1.90 (p, *J* = 6.5 Hz, 4H), 1.69 (dt, *J* = 12.5, 7.5 Hz, 2H)。^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.03, 165.23, 149.63, 147.78, 147.67, 146.96, 143.12, 143.04, 140.07, 134.74, 128.85, 128.79, 128.56, 111.15, 74.30, 72.29, 70.05, 55.69, 36.04, 25.58。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -134.41。HRMS ($C_{22}H_{22}ClFN_4O_2$ + H)$^+$計算值：429.1494, 實測值：429.1590。

【1040】

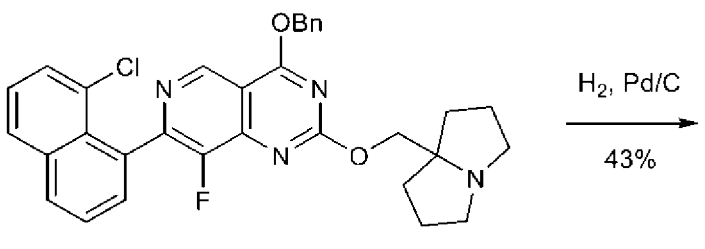


【1041】 4-苯甲氧基-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(**S16**)

【1042】 向100-mL燒瓶中裝入4-苯甲氧基-7-氯-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.50 g，3.50 mmol，1 equiv.)、2-(8-氯-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.51 g，5.25 mmol，1.50 equiv.)及磁攪拌棒。依序添加甲苯(5.8 mL)及磷酸鉀水溶液(1.50 M，7.0 mL，10.5 mmol，3.00 equiv.)，產生兩相混合物。經由20G針使氬氣流鼓泡通過混合物5分鐘。一次性添加RuPhos Pd G3 (585mg，0.700 mmol，0.200 equiv.)，燒瓶裝配有橡膠隔墊，且將反應混合物加熱至60℃持續18小時。將反應混合物冷卻至23℃且接著分配於水(20 mL)與乙酸乙酯(20 mL)之間。分離各層，且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取水層。合併之有機層用飽和氯化鈉溶液洗滌，且經洗滌之溶液經硫酸鈉乾燥。過濾乾燥溶液，且濃縮濾液。藉由管柱層析(0%-30%甲醇-二氯甲烷，40-g RediSep(R) Rf管柱，Teledyne ISCO，Lincoln, NE)純化殘餘物，得到呈黃色粉末狀之產物(1.67 g，86%)。

【1043】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 6H), 7.51 - 7.37 (m, 5H), 5.74 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.23 (dt, *J* = 11.0, 5.7 Hz, 2H), 2.71 (dt, *J* = 10.3, 6.8 Hz, 2H), 2.29 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.86 (m, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 2H)。^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.20, 164.87, 151.39, 149.83, 149.69, 147.83, 146.79, 142.60, 142.53, 135.93, 135.14, 131.76, 130.98, 130.62, 130.58, 129.38, 128.80, 128.76, 128.69, 128.56, 128.52, 128.35, 126.00, 125.56, 111.03, 73.95, 72.48, 69.75, 55.69, 55.67, 36.06, 36.04, 25.56, 25.54。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -138.14。HRMS $(C_{32}H_{28}ClFN_4O_2 + H)^+$計算值：555.1963, 實測值：555.1953。

【1044】



S16 **S17**

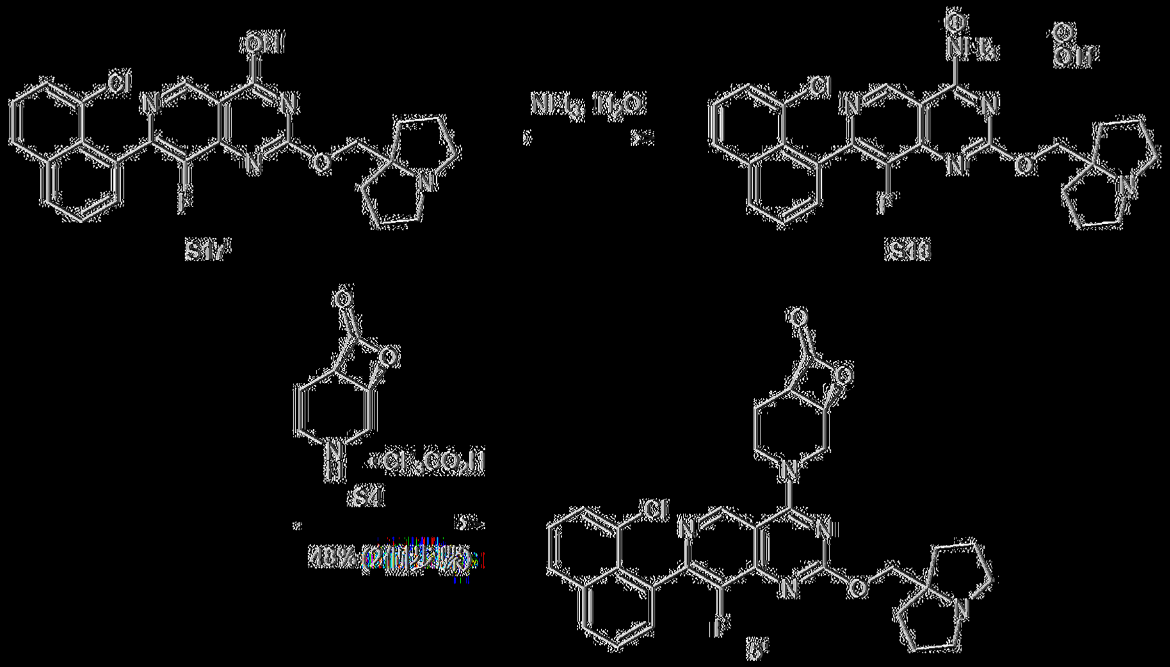
【1045】 7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咪-8-基甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(**S17**)

【1046】 經由20G針使氬氣鼓泡通過4-苯甲氧基-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咪-8-基甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(2.50 g，4.50 mmol，1 equiv)於甲醇(45 mL)中之溶液持續5分鐘。在氬氣層下小心地添加鈀/碳(10 wt%，479 mg，0.450 mmol，0.10 equiv.)。小瓶裝配有橡膠隔墊，且使氫氣流(氣囊)經由22G×4"針鼓泡通過反應混合物。在1小時內，LC-MS分析指示起始物質完全消耗。將氣體源切換成氬氣且持續鼓泡5分鐘。在氬氣保護下經由緊密填充之矽藻土墊過濾反應混合物，且用甲醇(2×10 mL)沖洗濾餅。小心使得濾餅不會變得乾燥，且在過濾完成後立即用水潤濕濾餅。減壓濃縮合併之濾液。藉由管柱層析(0%-30%甲醇-二氯甲烷，4-g RediSep(R) Rf管柱，Teledyne ISCO，Lincoln, NE)純化

殘餘物，得到呈黃色粉末狀之產物(890 mg，42.5%)。

【1047】 ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 9.21 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 6.7, 2.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 3H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.47 (app q, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.64 – 3.49 (m, 2H), 3.04 – 2.89 (m, 2H), 2.29 – 2.03 (m, 6H), 1.98 – 1.84 (m, 2H)。^{19}F NMR (376 MHz, CDCl$_3$) δ -139.61。^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$) δ 168.68, 162.34, 151.65, 149.89, 149.74, 149.08, 145.20, 145.09, 144.21, 144.15, 135.83, 132.22, 132.19, 131.00, 130.72, 130.17, 129.21, 128.69, 128.23, 125.77, 125.64, 116.97, 71.29, 55.51, 54.93, 35.19, 34.69, 24.90, 24.62。HRMS ($C_{25}H_{22}ClFN_4O_2$ + H)計算值：465.1494, 實測值：465.1518。

【1048】



【1049】 β-內酯5'，在本文中亦稱為13-036。

【1050】 將S17 (50.0 mg，0.107 mmol，1 equiv.)於二氯甲烷(0.27 mL)之溶液冷卻至0℃，且經由注射器依序添加三乙胺(45.0 μL，0.323 mmol，3.00 equiv.)及三氟甲磺酸酐(36.1 μL，0.215 mmol，2.00

equiv.)。在0℃下1小時內，LC-MS分析指示起始物質已完全轉化為三甲胺加合物。反應混合物直接減壓濃縮。將DMF (0.27 mL)及三乙胺(45.0 μL，0.323 mmol，3.00 equiv.)添加至殘餘物中，產生棕色溶液。將(1*R*,6*R*)-8-氧雜-3-氮雜雙環-4.2.0]辛-7-酮三氟乙酸鹽(25.9mg，0.107 mmol，2.00 equiv.)以固體形式添加。在23℃下攪拌1小時後，用2.0 mL 1:1乙腈:水+5%甲酸稀釋反應混合物。將所得溶液裝載至逆相C18管柱(Teledyne ISCO RediSep C18 30g Gold)上。用10%-95%乙腈-水+0.1%甲酸之線性梯度進行溶離，且凍乾含產物之溶離份，得到呈黃色粉末狀之產物(31.0 mg，48.3%)。

【1051】 ^{1}H NMR (甲酸鹽, 400 MHz, MeOD) δ 8.17 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 3H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.93 (dtd, *J* = 15.7, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.28 - 4.08 (m, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 4H), 2.30 - 2.03 (m, 5H), 1.43 - 1.29 (m, 2H)。^{19}F NMR (甲酸鹽, 376 MHz, MeOD) δ -139.57, -139.90。^{13}C NMR (甲酸鹽, 100 MHz, MeOD) δ 170.17, 164.48, 163.18, 144.08, 144.01, 136.00, 135.95, 130.90, 130.76, 129.88, 129.26, 128.47, 128.24, 126.08, 125.48, 125.43, 121.77, 118.83, 111.03, 80.32, 69.59, 68.97, 55.26, 46.42, 45.91, 45.69, 34.00, 23.86, 19.63, 19.54, 7.59。附註：產物呈現為構形異構體之混合物。依所見報導NMR峰。HRMS ($C_{31}H_{29}ClFN_5O_3$ + H)$^+$計算值：574.2021, 實測值：574.2015。

實例2之參考文獻

【1052】 1. Hunter, J. C.; Manandhar, A.; Carrasco, M. A.; Gurbani, D.; Gondi, S.; Westover, K. D. *Mol. Cancer Res.* **2015**, 1325-1336. 2. Ostrem, J. M.; Peters, U.; Sos, M. L.; Wells, J. A.; Shokat, K. M. *Nature* **2013**, *503* (7477), 548-551. 3. Ahmadian, M. R.; Zor, T.; Vogt, D.; Kabsch, W.; Selinger, Z.; Wittinghofer, A; Scheffzek, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1999**, *96* (12), 7065-7070. 4. Huehls, A. M.; Coupet, T. A.; Sentman, C. L. *Immunol. Cell Biol.* **2014**, *93* (10), 290-296. 5. Maurer, T.; Garrenton, L. S.; Oh, A.; Pitts, K.; Anderson, D. J.; Skelton, N. J.; Fauber, B. P.; Pan, B.; Malek, S.; Stokoe, D.; Ludlam, M. J. C.; Bowman, K. K.; Wu, J.; Giannetti, A. M.; Starovasnik, M. A.; Mellman, I.; Jackson, P. K.; Rudolph, J.; Wang, W.; Fang, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, *109* (14), 5299-5304. 6. Gibson, D. G.; Young, L.; Chuang, R. Y.; Venter, J. C.; Hutchison, C. A.; Smith, H. O. *Nat. Methods* **2009**, *6* (5), 343-345. 7. Gentile, D. R.; Rathinaswamy, M. K.; Jenkins, M. L.; Moss, S. M.; Siempelkamp, B. D.; Renslo, A. R.; Burke, J. E.; Shokat, K. M. *Cell Chem. Biol.* **2017**, *24* (12), 1455-1466.e14. 8. Sondermann, H.; Soisson, S. M.; Boykevisch, S.; Yang, S. S.; Bar-Sagi, D.; Kuriyan, J. *Cell* **2004**, *119* (3), 393-405.

實例3：生物學資料

【1053】 表3. 資料表示在與100 μM化合物一起在pH 7.5在23℃下培育24小時後測試蛋白質之共價修飾百分比。

化合物	野生型K-Ras之共價修飾%	K-Ras G12S之共價修飾%
04-005	0%	0%
06-092	8.0%	0%
06-093	4.8%	0%
08-043	0%	n/a
08-044	0%	n/a
12-026	7.0%	100%

12-027	0%	23.0%
12-028	0%	19.0%
12-044	0%	0%
12-058	6.0%	94.0%
12-064	0%	0%
12-074	0%	0%
12-077	7.5%	100%
12-078	n/a	n/a
12-087	0%	0%
13-005	73.7%	72.1%
13-006	0%	0%
13-018	85.8%	92.8%
13-019	0%	100%
13-036	0%	100%
13-037	0%	42.5%
14-005	0%	100%
14-036	22.0%	42.0%

實例4：Asp12之化學烷基化能夠對Ras(G12D)進行突變體選擇性靶向

【1054】 在此尤其揭示在GDP結合狀態及GTP結合狀態兩者下烷基化K-Ras(G12D)中之突變天冬胺酸且阻斷效應子相互作用的一組配位體。在各實施例中，此等配位體對於G12D突變體具有高度特異性且在所測試之分析中不與野生型K-Ras反應。

【1055】 重組K-Ras(G12D)•GDP蛋白在23℃下用1 mM或10 mM β-丙內酯處理1小時，用胰蛋白酶消化蛋白質，且藉由液相層析-串聯質譜分析來分析樣品。偵測攜載β-丙內酯加合物之一系列肽(圖18A)。此等中有肽LVVVGAD*GVGK (SEQ ID NO:19) (aa. 7-16)，其中突變天冬胺酸經2-羧乙基共價烷基化(圖18B)。此肽之強度隨β-丙內酯之濃度增加(圖18C)，表明該位點在此等條件下不飽和。此等資料顯示Asp12易被β-內酯親電子劑烷基化。

【1056】 為設計選擇性接合K-Ras(G12D)之化合物，β-丙內酯作為親電子片段接枝於K-Ras Switch-II袋(S-IIP)配位體骨架上。S-IIP配位體佔據直接鄰近於K-Ras之P環之別位袋，且提供允許直接接觸密碼子12突

變殘基之化學載體。藉由將(±)-β-羧基-β-丙內酯偶合至泛K-Ras之S-IIP配位體骨架之哌哄基而製備呈外消旋體之化合物1 (圖19A)。使用全蛋白質譜分析，在23℃下評定重組K-Ras蛋白與10 μM化合物1之間的反應(圖19B，圖19F)。化合物1與Ras(G12D)•GDP迅速反應，半衰期為99秒(95% CI：83-118 s)且經完全修飾之K-Ras(G12D)•GDP少於15分鐘(圖19G)。相比之下，其僅在1小時之後達成K-Ras(G13D)•GDP之6.5±0.3%修飾且無K-Ras(野生型)•GDP之可偵測修飾。引起關注地，化合物1顯示與經修飾之K-Ras(G12E)•GDP(使其羧酸鹽親核劑(Glu)位置比G12D(Asp)處距主鏈更遠的非天然突變體)明顯地降低的反應性。化合物1亦不與K-Ras(G12S)•GDP反應，其為近來用不同β-內酯親電子劑靶向之突變體(22)。儘管不太強效，但化合物1亦對GppNHp結合之K-Ras(G12D)具有活性。此不同於S-IIP K-Ras(G12C)抑制劑，據報導其特異性識別GDP結合狀態。化合物1對Asp12之共價修飾使K-Ras(G12D)•GDP及K-Ras(G12D)•GppNHp對熱變性穩定(分別ΔTm = +10.3℃及+2.5℃，圖19D)。K-Ras(G12D)與化合物1之間的加合物在pH (5.0-8.5)範圍內穩定且在1 mM DTT存在下在23℃下不降解。

【1057】 進一步測試此類共價修飾是否可破壞與效應蛋白(諸如Raf)之相互作用。使用時差式螢光能量轉移分析，發現化合物1以劑量依賴性方式抑制Raf-RBD與K-Ras(G12D)之間的相互作用，而非野生型K-Ras (圖19H)。使用生物層干涉術來量測固定化Raf-RBD與完全標記之K-Ras(G12D)•GppNHp•化合物1之間的相互作用。與未經修飾之K-Ras(G12D)•GppNHp相比，K-Ras(G12D)•GppNHp•化合物1複合物顯示與Raf-RBD之結合實質上減少(圖19E)，指示化合物1直接阻礙呈GTP狀態

之Ras-效應子相互作用。

【1058】 由於β-內酯可充當醯化試劑(經由對羰基之親核攻擊)或作為烷基化試劑(經由對β-碳之親核攻擊)，因此化合物1與K-Ras(G12D)之間的反應可得到酐產物或酯產物。K-Ras(G12D)•GDP•1加合物之1.7-Å晶體結構(圖20A)用於解析反應路徑。觀測到S-IIP袋中之化合物1採用類似於K-Ras(G12C)抑制劑所見之構形，其中Asp12與化合物之間的共價鍵具有清晰電子密度以及由開環產生之游離羧基(圖20B)。此高解析度結構亦允許在β碳處將加合物之立體化學指配為*S* (圖20C)。因為共晶體係使用外消旋化合物1獲得，所以此*S*立體化學理論上可由以下引起：(1)對1之*R*鏡像異構體之β-碳的S_N2攻擊，或(2)對1之*S*鏡像異構體之羰基的攻擊，隨後醯基轉移(圖20D)。製備結構類似物**2**之純*R*及*S*鏡像異構體。用K-Ras(G12D)•GDP之反應速率監測顯示，*R*鏡像異構體對K-Ras(G12D)•GDP更具反應性(圖20F)。

【1059】 合成的化合物2-4在α-碳之前S (pro-S)位處的空間位阻增加(圖26A)。化合物2-4維持與K-Ras(G12D)反應之能力，但更大化合物展現出降低之反應速率(圖26B)。同時，帶有異丙基之化合物4抗水解，其中>90%物質在23℃及pH 7.4下24小時後保持完好。相比之下，化合物2及3分別具有1.7小時及2.5小時之半衰期(圖26C)。化合物4抑制BaF3/K-Ras(G12D)細胞(增殖依賴於KRAS G12D之工程改造細胞株)之生長，IC_{50}為71 nM (95% CI：48-105 nM) (圖26D)。引起關注地，(2*R*,3*S*)-4之鏡像異構體即使在延長培育之後仍未顯示出與K-Ras(G12D)之任何可偵測反應性，證實化合物4中β-內酯之2*R*,3*S*立體化學對於配位體-蛋白質識別至關重要。亦發現此鏡像異構化合物((2*S*,3*R*)-4)在抑制BaF3/K-Ras(G12D)增

殖時不太強效(IC_{50}=4.4 μM，95% CI：3.1-6.3 μM)。總之，資料表明(*2R,3S*)-4為具有細胞活性之K-Ras(G12D)之強效共價配位體。

【1060】 在GDP狀態標記之快速動力學保持之情況下，化合物5及6標記GTP狀態比化合物4快高達200倍。當在10 μM下測試時，化合物6在5分鐘內將K-Ras(G12D)•GppNHp標記完整。藉由西方墨點時程，細胞內K-Ras(G12D)共價標記動力學反映重組蛋白結果(圖28C)，其中化合物6在2小時內完全標記同型接合*KRAS*$^{G12D/G12D}$癌細胞株SW1990中的內源性K-Ras(G12D)，依抗Ras免疫墨點之凝膠遷移率變動，及同時降低的磷酸化ERK水平所示。此與其在伴隨K-Ras(G12D)•GppNHp觀測到之更高效能一致，因為細胞K-Ras(G12D)由於其較差GTP酶活性而富呈GTP結合狀態(*23*)。兩種化合物對磷酸化AKT水平之作用缺乏與K-Ras(G12D)不誘導Akt磷酸化的先前報告(*24*)一致。

【1061】 將第二取代引入前R位置，產生3,3-孿二甲基取代之化合物(*R*)-7。化合物(*R*)-7顯示出與化合物5相當的標記動力學；其在30分鐘內及300分鐘分別完全標記K-Ras(G12D)•GDP及K-Ras(G12D)•GppNHp(圖29B)。藉由k_{inact}/K_I，11 mM^{-1} s^{-1}評定此分子對K-Ras(G12D)•GDP之效能。此分子顯示高突變體選擇性，僅標記G12D之GDP及GppNHp狀態，但不標記WT、G12E、G12S或G13D之狀態(圖29D)。

【1062】 藉由西方墨點進一步證明突變體選擇性細胞內共價標記，其中(*R*)-7完全標記同型接合*KRAS*$^{G12D/G12D}$細胞株SW1990及AsPC-1中之內源性K-Ras(G12D)，僅標記一半的異型接合*KRAS*$^{G12D/WT}$ AGS細胞株中的兩種對偶基因，且在非G12D突變細胞株中不標記(圖29E)。化合物(*R*)-

7以73±17 nM之IC_{50}抑制Ba/F3之生長。用介白素-3(IL-3，10 ng/mL)共處理之相同細胞對(*R*)-7失去敏感性直至10 μM，表明所觀測到之細胞殺滅係歸因於中靶抑制。此化合物進一步顯示KRAS G12D突變(SW1990、AsPC-1及AGS)與非G12D突變癌細胞株(H1299、HCT116、A549、A375)之間的明顯分化抑制概況(10 μM，*P*=0.0025)。化合物(*R*)-7對後面的細胞株顯示出極小毒性，直至10 μM濃度。

實例4之參考文獻

【1063】 1. I. A. Prior, F. E. Hood, J. L. Hartley, Cancer Res. 2020; 80: 2969. 2. M. E. Welsch, A. Kaplan, J. M. Chambers, M. E. Stokes, P. H. Bos, A. Zask, Y. Zhang, M. Sanchez-Martin, M. A. Badgley, C. S. Huang, T. H. Tran, H. Akkiraju, L. M. Brown, R. Nandakumar, S. Cremers, W. S. Yang, L. Tong, K. P. Olive, A. Ferrando, B. R. Stockwell, Cell 2017; 168: 878. 3. D. Kessler, M. Gmachl, A. Mantoulidis, L. J. Martin, A. Zoephel, M. Mayer, A. Gollner, D. Covini, S. Fischer, T. Gerstberger, T. Gmaschitz, C. Goodwin, P. Greb, D. Häring, W. Hela, J. Hoffmann, J. Karolyi-Oezguer, P. Knesl, S. Kornigg, M. Koegl, R. Kousek, L. Lamarre, F. Moser, S. Munico-Martinez, C. Peinsipp, J. Phan, J. Rinnenthal, J. Sai, C. Salamon, Y. Scherbantin, K. Schipany, R. Schnitzer, A. Schrenk, B. Sharps, G. Siszler, Q. Sun, A. Waterson, B. Wolkerstorfer, M. Zeeb, M. Pearson, S. W. Fesik, D. B. McConnell, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2019; 116: 15823. 4. H. Feng, Y. Zhang, P. H. Bos, J. M. Chambers, M. M. Dupont, B. R. Stockwell, Biochemistry 2019; 58: 2542. 5. Z. Zhang, R. Gao, Q. Hu, H. Peacock, D. M. Peacock, S. Dai,

K. M. Shokat, H. Suga, 2020; DOI 10.1021/acscentsci.0c00514. 6. X. Wang, S. Allen, J. F. Blake, V. Bowcut, D. M. Briere, A. Calinisan, J. R. Dahlke, J. B. Fell, J. P. Fischer, R. J. Gunn, J. Hallin, J. Laguer, J. D. Lawson, J. Medwid, B. Newhouse, P. Nguyen, J. M. O'Leary, P. Olson, S. Pajk, L. Rahbaek, M. Rodriguez, C. R. Smith, T. P. Tang, N. C. Thomas, D. Vanderpool, G. P. Vigers, J. G. Christensen, M. A. Marx, J. Med. Chem. 2021; DOI 10.1021/acs.jmedchem.1c01688. 7. Z. Mao, H. Xiao, P. Shen, Y. Yang, J. Xue, Y. Yang, Y. Shang, L. Zhang, X. Li, Y. Zhang, Y. Du, C.-C. Chen, R.-T. Guo, Y. Zhang, bioRxiv 2021; 2021.12.13.472365. 8. J. M. Ostrem, U. Peters, M. L. Sos, J. A. Wells, K. M. Shokat, Nature 2013; 503: 548. 9. M. R. Janes, J. Zhang, L.-S. Li, R. Hansen, U. Peters, X. Guo, Y. Chen, A. Babbar, S. J. Firdaus, L. Darjania, J. Feng, J. H. Chen, S. Li, S. Li, Y. O. Long, C. Thach, Y. Liu, A. Zarieh, T. Ely, J. M. Kucharski, L. V. Kessler, T. Wu, K. Yu, Y. Wang, Y. Yao, X. Deng, P. P. Zarrinkar, D. Brehmer, D. Dhanak, M. V. Lorenzi, D. Hu-Lowe, M. P. Patricelli, P. Ren, Y. Liu, Cell 2018; 172: 578. 10. B. A. Lanman, J. R. Allen, J. G. Allen, A. K. Amegadzie, K. S. Ashton, S. K. Booker, J. J. Chen, N. Chen, M. J. Frohn, G. Goodman, D. J. Kopecky, L. Liu, P. Lopez, J. D. Low, V. Ma, A. E. Minatti, T. T. Nguyen, N. Nishimura, A. J. Pickrell, A. B. Reed, Y. Shin, A. C. Siegmund, N. A. Tamayo, C. M. Tegley, M. C. Walton, H. L. Wang, R. P. Wurz, M. Xue, K. C. Yang, P. Achanta, M. D. Bartberger, J. Canon, L. S. Hollis, J. D. McCarter, C. Mohr, K. Rex, A. Y. Saiki, T. San Miguel, L. P. Volak, K.

H. Wang, D. A. Whittington, S. G. Zech, J. R. Lipford, V. J. Cee, J. Med. Chem. 2020; 63: 52. 11. J. B. Fell, J. P. Fischer, B. R. Baer, J. F. Blake, K. Bouhana, D. M. Briere, K. D. Brown, L. E. Burgess, A. C. Burns, M. R. Burkard, H. Chiang, M. J. Chicarelli, A. W. Cook, J. J. Gaudino, J. Hallin, L. Hanson, D. P. Hartley, E. J. Hicken, G. P. Hingorani, R. J. Hinklin, M. J. Mejia, P. Olson, J. N. Otten, S. P. Rhodes, M. E. Rodriguez, P. Savechenkov, D. J. Smith, N. Sudhakar, F. X. Sullivan, T. P. Tang, G. P. Vigers, L. Wollenberg, J. G. Christensen, M. A. Marx, J. Med. Chem. 2020; 63: 6679. 12. L. M. McGregor, M. L. Jenkins, C. Kerwin, J. E. Burke, K. M. Shokat, Biochemistry 2017; 56: 3178. 13. H.-L. Wang, V. J. Cee, 2021, WO/2021/081212. 14. A. Q. Hassan, C. A. Kirby, W. Zhou, T. Schuhmann, R. Kityk, D. R. Kipp, J. Baird, J. Chen, Y. Chen, F. Chung, D. Hoepfner, N. R. Movva, R. Pagliarini, F. Petersen, C. Quinn, D. Quinn, R. Riedl, E. K. Schmitt, A. Schitter, T. Stams, C. Studer, P. D. Fortin, M. P. Mayer, H. Sadlish, Chem. Biol. 2015; 22: 87. 15. G. A. LoGrippo, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1960; 83: 578. 16. E. I. Budowsky, E. A. Friedman, N. V. Zheleznova, F. S. Noskov, Vaccine 1991; 9: 398. 17. C. Fan, X. Ye, Z. Ku, L. Kong, Q. Liu, C. Xu, Y. Cong, Z. Huang, J. Virol. 2017; 91:, DOI 10.1128/jvi.00038-17. 18. Q. Gao, L. Bao, H. Mao, L. Wang, K. Xu, M. Yang, Y. Li, L. Zhu, N. Wang, Z. Lv, H. Gao, X. Ge, B. Kan, Y. Hu, J. Liu, F. Cai, D. Jiang, Y. Yin, C. Qin, J. Li, X. Gong, X. Lou, W. Shi, D. Wu, H. Zhang, L. Zhu, W. Deng, Y. Li, J. Lu, C. Li, X. Wang, W. Yin, Y. Zhang, C. Qin, Science 2020; 369: 77. 19. H. Wang, Y. Zhang, B.

Huang, W. Deng, Y. Quan, W. Wang, W. Xu, Y. Zhao, N. Li, J. Zhang, H. Liang, L. Bao, Y. Xu, L. Ding, W. Zhou, H. Gao, J. Liu, P. Niu, L. Zhao, W. Zhen, H. Fu, S. Yu, Z. Zhang, G. Xu, C. Li, Z. Lou, M. Xu, C. Qin, G. Wu, G. F. Gao, W. Tan, X. Yang, Cell 2020; 182: 713. 20. J. P. Uittenbogaard, B. Zomer, P. Hoogerhout, B. Metz, 2011; 286: 36198. 21. Y. M. She, K. Cheng, A. Farnsworth, X. Li, T. D. Cyr, Proteomics 2013; 13: 3537. 22. Z. Zhang, K. Z. Guiley, K. M. Shokat, *Nat. Chem. Biol.* 2022; 18: 1177. 23. J. C. Hunter, A. Manandhar, M. A. Carrasco, et al., *Mol. Cancer Res.* 2015; 13: 1325. 24. C. W. Johnson, Y. Lin, D. Reid, et al., *CellReports* 2019; 28: 1538.

實例5：額外實驗方法

【1064】 細胞培養

【1065】 BA/F3細胞係Trevor Bivona博士(UCSF)饋贈的且維持於補充有10%熱滅活胎牛血清(Axenia Biologix)及10 ng/mL重組小鼠介白素-3(Gibco PMC0031)之RPMI 1640 (Gibco 11875093)中。由ATCC (CRL-1682)獲得AsPc-1細胞且將其維持在補充有10%熱滅活胎牛血清(Axenia Biologix)之RPMI 1640 (Gibco 11875093)。由ATCC (CRL-2172)獲得SW1990細胞且將其維持在補充有4 mM L-麩醯胺酸、1 mM丙酮酸鈉及10%熱滅活胎牛血清(Axenia Biologix)之高葡萄糖(4.5 g/L) DMEM (Gibco 11995073)中。

【1066】 細胞在冷凍回收後繼代至少兩代，然後用於分析。所有細胞株均使用MycoAlert™支原體偵測套組(Lonza)進行測試而呈支原體陰性。當有指示時，細胞在40%-60%匯合度下用藥物處理，最終DMSO濃

度為1%。在處理期結束時，將細胞放在冰上。除非另有指示，否則黏附細胞用冰冷的PBS (1 mL)洗滌一次，用刮刀刮除，且藉由離心(500 × g，5分鐘)集結。藉由離心(500 × g，5分鐘)集結懸浮細胞，用1 mL冰冷的PBS洗滌，且再次集結。使細胞在冰上的補充有蛋白酶及磷酸酶抑制劑(cOmplete及phosSTOP，Roche)之RIPA緩衝液中裂解10分鐘。對於RBD沈降實驗，用Co-IP裂解緩衝液代替RIPA緩衝液來裂解細胞。藉由高速離心(19,000×g，10分鐘)澄清裂解液。用蛋白質BCA分析(Thermo Fisher)測定裂解液之濃度，且用額外的RIPA緩衝液(或Co-IP裂解緩衝液)調節至2 mg/mL。將樣品與5× SDS上樣染料混合，且在95℃下加熱5分鐘。

【1067】 凝膠電泳及免疫墨點

【1068】 除非另外指出，否則按照製造商之說明，用Novex 12% Bis-Tris凝膠(Invitrogen)在MES運作緩衝液(Invitrogen)中在200 V下運作60分鐘進行SDS-PAGE。使用濕槽轉印設備(Bio-Rad Criterion Blotter)，在含10%甲醇之1× TOWBIN緩衝液中在75V下，將蛋白質條帶轉印至0.2-μm的硝酸纖維素膜(Bio-Rad)上持續45分鐘。將膜在23℃下用5% BSA-TBST封閉1小時。用經5% BSA-TBST稀釋之指定抗體在4℃下進行初級抗體結合，持續至少16小時。用TBST洗滌膜三次(每次洗5分鐘)後，按照製造商所建議之稀釋度加入呈5%脫脂牛乳-TBST溶液之二級抗體(山羊抗兔IgG-IRDye 800及山羊抗小鼠IgG-IRDye 680，Li-COR)。在23℃下使二級抗體結合進行1小時。用TBST洗滌膜三次(每次洗5分鐘)，且在Li-COR Odyssey螢光成像儀上成像。

【1069】 製備小鼠幹細胞病毒(MSCV)

【1070】 使用標準分子生物學技術，藉由在BamHI及XhoI位點之間

插入KRAS基因片段來構築含有全長人類*KRAS*基因(野生型、G12D)之pMSCV-Puro質體。使用ZymoPure II Plasmid Midiprep套組製備轉染級質體。將EcoPack 293細胞(Takara Bio)塗鋪於6孔盤(3×10^5/mL，2 mL)。第二天，按照製造商之說明，使用lipofectamine 3000用2.5 μg pMSCV質體對細胞進行轉染。將細胞培養66小時，且隨後收集含病毒之上清液且穿過0.22-μm的針筒過濾器。所收集之病毒立即用於Ba/F3細胞之離心感染或儲存在-80℃下。

【1071】 穩定Ba/F3轉導子之產生

【1072】 將1 mL含MSCV之上清液(見上文)添加至6孔盤之一個孔中，該孔中含有1×10^6個Ba/F3細胞之1 mL培養基，該培養基由60% RMPI 1640、40%熱滅活FBS、10 ng小鼠IL-3及4 μg聚凝胺構成。在室溫下以2,000 g離心90分鐘對細胞進行離心感染，且隨後放在培育箱中24小時。1天後，將細胞稀釋於10 mL培養基(RPMI 1640 + 10%熱滅活FBS、10 ng/mL小鼠IL-3)中，且在離心感染後第二天回收。在離心感染後之第三天，以500×g將細胞集結5分鐘，且再懸浮於10 mL選擇培養基(RPMI 1640 + 10%熱滅活FBS、10 ng/mL小鼠IL-3、1.25 μg/mL嘌呤黴素)中。細胞在嘌呤黴素選擇下維持4-7天，根據需要進行分裂，以維持密度<2×10^6個細胞/毫升。7天後，將細胞集結，用不含IL-3之培養基(RPMI 1640 + 10%熱滅活FBS)洗滌一次，且再次集結，然後以2-4×10^5個細胞/毫升再懸浮於不含IL-3之培養基中。將細胞在此等條件下維持7天，根據需要繼代，以維持密度< 2×10^6個細胞/毫升。在此等7天內監測生長情況(Countess II細胞計數儀)，以證實已達成IL-3非依賴性細胞群。

【1073】 差示掃描螢光測定法

【1074】 用SEC緩衝液[20 mM HEPES 7.5，150 mM NaCl，1 mM $MgCl_2$]將相關蛋白質稀釋至8 μM。將此溶液施配至白色96孔PCR盤之各孔中，一式三份(25 μL/孔)。在Bio-Rad CFX96 qPCR系統上，使用FRET設置，自25℃至95℃以0.5℃溫度間隔每30秒量測一次螢光。各資料集被標準化至最高螢光，且在GraphPad Prism 8.0中將標準化之螢光讀數相對於溫度繪圖。Tm值被測定為與曲線之一階導數的最大值(ma)相對應的溫度。

【1075】 藉由全蛋白質譜分析偵測K-Ras蛋白之共價修飾

【1076】 將測試化合物在DMSO中製備為100×儲備溶液。用SEC緩衝液(20 mM HEPES 7.5、150 mM NaCl、1 mM $MgCl_2$)將K-Ras蛋白稀釋至400 nM或1 μM。在一個典型的反應中，將0.5 μL 100×化合物儲備液與50 μL稀釋之K-Ras蛋白混合，且將所得混合物培育持續所需的時間量。使用配備有Acquity UPLC BEH C4 1.7 μm管柱之Waters Xevo G2-XS系統，藉由電噴霧質譜分析評定修飾程度。移動相為5%-95%之線性梯度的乙腈/水+0.05%甲酸。對於動力學量測，首先在SEC緩衝液中製備2×化合物溶液，其隨後與400 nM K-Ras(G12D)蛋白按1:1(v/v)比率混合。使用注入時間戳來計算經過的時間。

【1077】 藉由串聯質譜分析偵測K-Ras蛋白之共價修飾

【1078】 將PBS 7.4中之KRas(G12D)蛋白(1 μM，100 μL)在23℃下用β-丙內酯(1 mM或10 mM)處理1小時。使用Zeba 0.5 -mL脫鹽管柱(7K MWCO，Thermo Scientific)將反應物緩衝液交換成消化緩衝液(20 mM Tris 8.0、2 mM $CaCl_2$)。將80 μL所得蛋白質溶液與2 μL 200 mM DTT混合。在56℃下加熱混合物30分鐘。冷卻至23℃後，添加4 μL 200 mM碘乙

醯胺。在23℃下15分鐘之後，添加2.1 μL 200 mM DTT。再在5分鐘之後，向混合物中添加500 ng胰蛋白酶，且在37℃下培育樣品隔夜。添加5 μL 10%甲酸以停止消化(最終甲酸濃度：0.5% v/v)。按照製造商之說明使用OMIX C18尖端(Agilent)富集胰蛋白酶肽且脫鹽。在54分鐘內將肽(總計之0.5%)在Easy-Spray nano-HPLC管柱(Thermo Fisher ES800A，150 mm長，3 μL粒度，100-Å粒度)解析，梯度為2%-37%乙腈-水+0.1%甲酸，且藉由Q-Exactive混合四極-orbitrap質譜儀(MS1解析度70,000，AGC目標：3e6，範圍：350-1500 m/z；MS2解析度17,500，AGC目標：5e4，最大注入時間：120 ms，前10, NCE：25%，動態排除：15 s)分析。使用MaxQuant (v.2.0.3.0，https://www.maxquant.org/)相對於K-Ras(G12D)序列對肽進行搜尋，以β-丙內酯($C_3H_4O_2$)作為絲胺酸、蘇胺酸、離胺酸、天冬胺酸、酪胺酸、麩胺酸及組胺酸殘基的可變修飾。以0.01之假發現率截止值鑑別肽。僅具有足夠MS2片段資訊以指配具有>0.9機率之修飾位點的肽用於分析。

【1079】 細胞活力分析

【1080】 將細胞接種於96孔白色平底盤(1,000個細胞/孔) (Corning)中，且培育隔夜。用指定化合物以九點三倍稀釋系列處理細胞(最終體積為100 μL)，且培育72小時。使用商用CellTiter-Glo (CTG)基於發光之分析(Promega)評定細胞活力。簡言之，將96孔盤平衡至室溫，之後添加稀釋之CTG試劑(100 μL) (1:4 CTG試劑:PBS)。將盤置放在回轉式震盪器上30分鐘，之後使用Spark 20M (Tecan)盤讀取器記錄發光。

【1081】 重組蛋白表現及純化

【1082】 K-Ras(野生型)、K-Ras(G12D)、K-Ras(G12E)、K-

Ras(G13D)、K-Ras (G12D) Cyslight

【1083】 編碼人類K-Ras (野生型，aa 1-169)、人類K-Ras (G12D，aa 1-169)、人類K-Ras (G12E，aa 1-169)、人類K-Ras (G13D，aa 1-169)及人類K-Ras G12D Cyslight (G12D/C51S/C80L/C118S，aa 1-169)之DNA序列經密碼子最佳化，由Twist Biosciences合成，且用Gibson組裝法(*7*)選殖於pJExpress411載體中。所得構築體含有N端6xHis標籤及TEV裂解位點(ENLYFQG)。蛋白質之表現及純化遵循先前所報導之方案(*8,9*)。簡言之，用相應質體轉化化學勝任型BL21(DE3)細胞，且在含有50 μg/mL卡那黴素之LB瓊脂盤上生長。使用單一菌落在37℃，220 rpm下之含50 μg/mL卡那黴素之極好肉湯中接種培養物。當光密度達至0.6時，將培養溫度降至20℃，並且藉由添加IPTG至1 mM來誘導蛋白質表現。在20℃下16小時後，藉由離心(6,500×g，10分鐘)將細胞集結，且在裂解緩衝液[20 mM Tris 8.0、500 mM NaCl、5 mM咪唑]中用高壓勻漿器(Microfluidics，Westwood, MA)裂解。裂解液藉由高速離心(19,000×g，15分鐘)進行澄清，且上清液用於隨後的固定化金屬親和層析(IMAC)純化。用Co-TALON樹脂(Clonetech，Takara Bio USA，2毫升漿液/升培養物)在4℃下捕獲帶His-TEV標籤之蛋白質，同時持續進行端對端混合。然後用裂解緩衝液(50毫升/升培養物)洗滌裝載之珠粒，且用溶離緩衝液[20 mM Tris 8.0，300 mM NaCl，300 mM咪唑]溶離蛋白質。向該蛋白質溶液中添加帶His標籤之TEV蛋白酶(0.05 mg TEV/mg Ras蛋白)及GDP(1 mg/mg Ras蛋白)，且使用10K MWCO透析盒在4℃下相對於TEV裂解緩衝液[20 mM Tris 8.0，300 mM NaCl，1 mM EDTA，1 mM DTT]透析混合物，直至LC-MS分析顯示完全裂解(通常16-24小時)。添加$MgCl_2$至最終

濃度為5 mM，且將混合物與1mL Ni-NTA (Qiagen)珠粒在4℃下培育1小時，以移除TEV蛋白酶、任何殘留的帶His標籤之蛋白質及肽。蛋白質溶液用20 mM Tris 8.0以1:10 v/v稀釋，且用陰離子交換層析(HiTrapQ管柱，GE Healthcare Life Sciences)，使用於20 mM Tris 8.0中之50 mM至500 mM的NaCl梯度進一步純化。藉由將經離子交換純化之蛋白質與過量GDP (5毫克/升培養物)或GppNHp (5毫克/升培養物)及5mM EDTA在23℃下混合30分鐘，進行核苷酸裝載。藉由添加$MgCl_2$至10 mM停止反應。對於GppNHp，如下進行額外的小牛腸道磷酸酶處理，以確保裝載之核苷酸的高度均勻性。用HiTrap脫鹽管柱(GE Healthcare Life Sciences)將蛋白質緩衝液交換成磷酸酶緩衝液[32 mM Tris 8.0，200 mM硫酸銨，0.1 mM $ZnCl_2$]。向經緩衝液交換之蛋白質溶液添加GppNHp至5 mg/mL，且將小牛腸道磷酸酶(NEB)添加至10 U/mL。將反應混合物在冰上培育1小時，且添加$MgCl_2$至最終濃度為20 mM。裝載核苷酸後，使用10K MWCO離心濃縮器(Amicon-15，Millipore)將蛋白質濃縮至20 mg/mL，且在Superdex 75 10/300 GL管柱(GE Healthcare Life Sciences)上藉由尺寸排阻層析進行純化。將含有純Ras蛋白的溶離份彙集起來，且濃縮至20 mg/mL，且儲存在-78℃下。在我們手中，該方案給出的典型產量為5-15毫克/升培養物。

【1084】 結晶

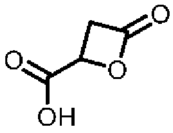
【1085】 在反應緩衝液(20 mM HEPES 7.5，150 mM NaCl，1mM $MgCl_2$)中，將藉由尺寸排阻層析純化的經GDP結合之K-Ras(G12D) Cyslight (G12D/C51S/C80L/C118S)稀釋至100 µM。對於共晶體結構，將化合物**1**以10 mM的DMSO溶液形式添加，最終濃度為200 µM。將混合

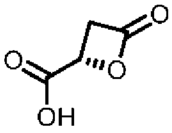
物置放在23℃下，直至反應混合物之LC-MS分析顯示完全轉化為單一共價加合物。將反應混合物藉由尺寸排阻層析(Superdex75，20 mM HEPES 7.5，150 mM NaCl，1mM $MgCl_2$)進行純化，且濃縮至20 mg/mL。為了結晶，將0.1 µL蛋白質0.1 µL孔緩衝液混合。晶體在20℃下之96孔盤中使用懸滴蒸氣擴散法生長。7天後達成最大晶體生長。將晶體轉移至低溫保護劑溶液(與含20%甘油之孔溶液組成相同)中且在液氮中閃凍。

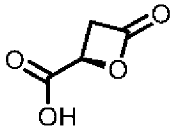
【1086】 X射線資料收集及結構測定

【1087】 在Advanced Light Source射束8.2.2下收集資料集，X射線波長為0.999907 Å。資料集用iMosflm (Battye等人，2011)進行索引及積分，用Scala(Evans，2006)進行縮放，在CCP4套裝軟體(Winn等人，2011)中使用Phaser (McCoy等人，2007)進行分子替換求解。經GDP結合之K-Ras(G12C)-MRTX849加合物的晶體結構(PDB代碼：6USZ)被用作初始模型。用Coot (Emsley等人，2010)及PHENIX (Adams等人，2010)對該結構進行了手動精修。

【1088】


(±)-**S1**

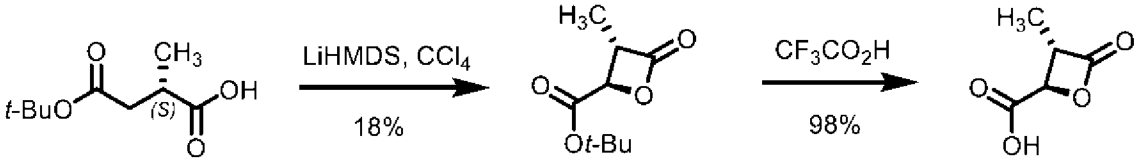

(*S*)-**S1**


(*R*)-**S1**

【1089】 (±)-**S1**、(*S*)-**S1**及(*R*)-**S1**係按照所報導之方案(*1*)分別利用DL-蘋果酸、L-蘋果酸及D-蘋果酸製備。

【1090】 (2*R*,3*S*)-**S4**、(2*R*,3*S*)-**S7**及(2*S*,3*R*)-**S7**係使用自Tello-Aburto等人(*2*)調整之方案製備。

【1091】



(*S*)-**S2** (2*R*,3*S*)-**S3** (2*R*,3*S*)-**S4**

【1092】 (2*R*,3*S*)-3-甲基-4-側氧基-氧雜環丁烷-2-甲酸三級丁酯[(2*R*,3*S*)-**S3**]

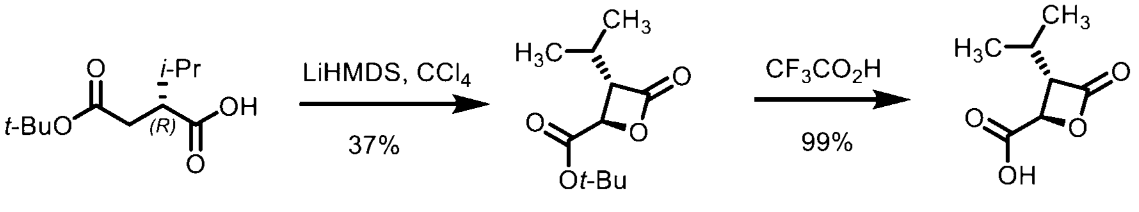
【1093】 將(*S*)-4-三級丁氧基-2-甲基-4-側氧基-丁酸(200 mg，1.06 mmol)於THF (1.06 mL)中之溶液在-78℃下逐滴添加至雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(2.66 mL，2.656 mmol)於THF中之溶液。在-78℃下攪拌所得混合物1小時。向溶液中逐滴添加新蒸餾的四氯化碳(123 μL，1.27 mmol)，且使所得混合物經30分鐘升溫至23℃。在23℃下再攪拌混合物1小時。此時，TLC分析(50%乙酸乙酯-己烷，在醚/氯化銨中微處理之後)顯示起始酸完全消耗。藉由旋轉蒸發移除溶劑，且將殘餘物再懸浮於醚(10 mL)中。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)且在23℃下劇烈攪拌所得兩相混合物12小時。分離各層，且用乙醚(2×10 mL)萃取水層。用飽和氯化鈉水溶液洗滌合併之醚層。經洗滌之有機相經硫酸鎂乾燥。過濾溶液，且減壓濃縮濾液。藉由管柱層析(0%-20%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物，得到呈結晶固體狀之產物(*2R,3S*)-**S6**(35 mg，18%)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 4.44 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.74 (qd, *J* = 7.6, 4.3 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H)。^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$) δ 169.91, 167.12, 83.71, 73.26, 51.79, 27.93, 27.69, 12.61。

【1094】 (2*R*,3*S*)-3-甲基-4-側氧基-氧雜環丁烷-2-甲酸[(2*R*,3*S*)-**S4**]

【1095】 (2*R*,3*S*)-**S6** (35mg，0.188 mmol)在23℃下溶解於1:1二氯甲烷:三氟乙酸(1.0 mL)中且使所得溶液在23℃下靜置1小時。減壓濃縮反

應混合物，得到呈黃色油狀之產物(24 mg，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 4.64 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.91 (qd, *J* = 7.6, 4.3 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

【1096】



(*R*)-**S5** (2*R*,3*S*)-**S6** (2*R*,3*S*)-**S7**

【1097】(2*R*,3*S*)-3-異丙基-4-側氧基-氧雜環丁烷-2-甲酸三級丁酯[(2*R*,3*S*)-**S6**].

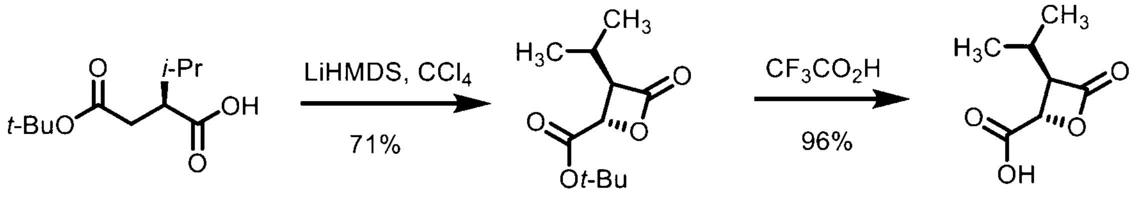
【1098】將(2*R*)-4-三級丁氧基-2-異丙基-4-側氧基-丁酸(250 mg，1.16 mmol)於THF (1.06 mL)中之溶液在-78℃下逐滴添加至雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(2.89 mL，2.89 mmol)於THF中之溶液中。在-78℃下攪拌所得混合物1小時。向溶液中逐滴添加新蒸餾的四氯化碳(134 µL，1.39 mmol)，且經30分鐘使所得混合物升溫至23℃。在23℃下再攪拌混合物1小時。此時，TLC分析(50%乙酸乙酯-己烷，在醚/氯化銨中微處理之後)顯示起始酸完全消耗。藉由旋轉蒸發移除溶劑，且將殘餘物再懸浮於醚(10 mL)中。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)且在23℃下劇烈攪拌所得兩相混合物12小時。分離各層，且用乙醚(2×10 mL)萃取水層。用飽和氯化鈉水溶液洗滌合併之醚層。經洗滌之有機相經硫酸鎂乾燥。過濾溶液，且減壓濃縮濾液。藉由管柱層析(0%-100%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物，得到呈微黃色油狀之產物(*2R,3S*)-**S6** (86 mg，37%)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 4.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 2.20 (雙七重峰, *J* = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.14 (d, *J* = 6.7

Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.74, 167.42, 83.52, 70.16, 64.00, 27.92, 27.70, 19.98, 19.63。

【1099】 (2*R*,3*S*)-3-異丙基-4-側氧基-氧雜環丁烷-2-甲酸[(2*R*,3*S*)-**S7**]

【1100】 (2*R*,3*S*)-**S6** (99 mg，0.46 mmol)在23℃下溶解於1:1三氟乙酸:二氯甲烷(1.0 mL)中且使混合物在23℃下靜置1小時。減壓濃縮反應混合物，得到呈乳黃色油狀之產物(73 mg，99%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.73 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 2.27 (dp, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

【1101】



(*S*)-**S5** (2*S*,3*R*)-**S6** (2*S*,3*R*)-**S7**

【1102】 (2S,3*R*)-3-異丙基-4-側氧基-氧雜環丁烷-2-甲酸三級丁酯[(2*S*,3*R*)-**S6**].

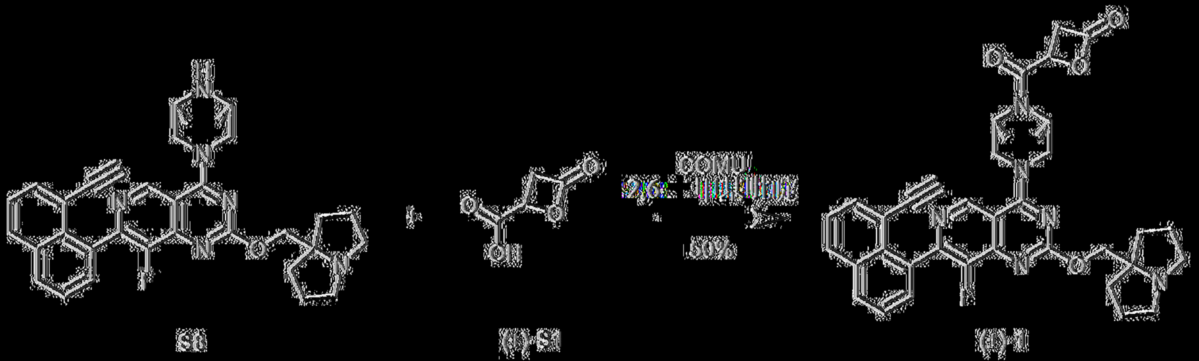
【1103】 將(*S*)-4-三級丁氧基-2-異丙基-4-側氧基-丁酸(500 mg，2.31 mmol)於THF (2.31 mL)中之溶液在-78℃下逐滴添加至雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(1.0 M於THF中，5.78 mL，5.78 mmol)於THF中之溶液中。在-78℃下攪拌所得混合物1小時。向溶液中逐滴添加新蒸餾的四氯化碳(268 μL，2.78 mmol)，且經30分鐘使所得混合物升溫至23℃。在23℃下再攪拌混合物1小時。此時，TLC分析(50%乙酸乙酯-己烷，在醚/氯化銨中微處理之後)顯示起始酸完全消耗。藉由旋轉蒸發移除溶劑，且將殘餘

物再懸浮於醚(10 mL)中。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)且在23℃下劇烈攪拌所得兩相混合物12小時。分離各相，且用乙醚(2×10 mL)萃取水相。用飽和氯化鈉水溶液洗滌合併之醚相。經洗滌之有機相經硫酸鎂乾燥。過濾溶液，且減壓濃縮濾液。藉由管柱層析(0%-100%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物，得到呈乳黃色油狀之產物(2*S*,3*R*)-S6 (350 mg，71%)。光譜資料與(2*R*,3*S*)-S6之光譜資料相同。

[1104] (2*S*,3*R*)-3-異丙基-4-側氧基-氧雜環丁烷-2-甲酸[(2*S*,3*R*)-S7]

[1105] (2*S*,3*R*)-S6 (350 mg，1.64 mmol)在23℃下溶解於1:1三氟乙酸:二氯甲烷(1.0 mL)中且使混合物在23℃下靜置1小時。減壓濃縮反應混合物，得到呈乳黃色油狀之產物(250 mg，96%)。光譜資料與(2*R*,3*S*)-S7之光譜資料相同。

[1106]

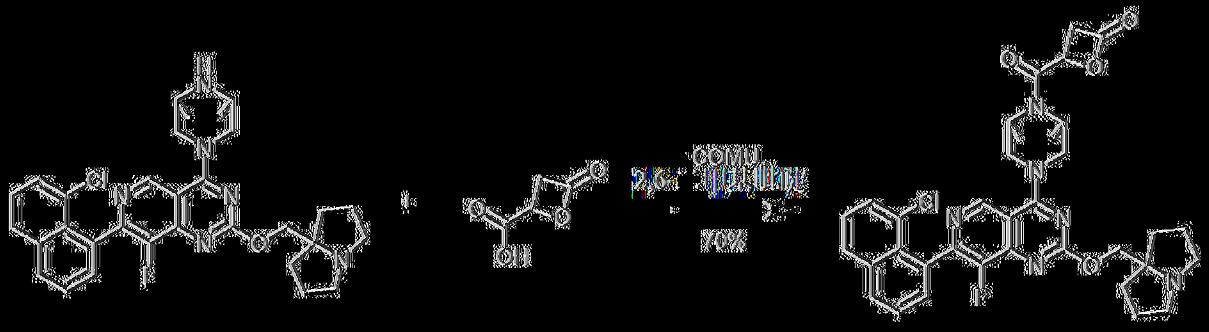


[1107] (±)-1，在本文中亦稱為14-049。

[1108] 向烘乾的一打蘭小瓶中裝入(±)-S1 (5.2 mg，0.045 mmol)、COMU (19.4 mg，0.045 mmol)及磁攪拌棒。經由注射器依序添加DMF (0.29 mL)及2,6-二甲基吡啶(10 μL，0.090 mmol)。在23℃下攪拌反應混合物15分鐘，在此期間溶液之顏色變成深棕色。添加呈固體狀之S8[3] (10 mg，0.015 mmol)。在15分鐘內，LC-MS分析顯示起始物質已完

全消耗，產生具有預期m/z之單一產物。滯留時間稍微不同於最後一次時間。將反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)與二氯甲烷(5 mL)之間。分離各層，且用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾乾燥溶液，且濃縮濾液。藉由管柱層析(0%-30%甲醇-二氯甲烷，4-g RediSep(R) Rf管柱，Teledyne ISCO，Lincoln, NE)純化殘餘物，得到呈白色粉末狀之產物(4.9 mg，50%)。HRMS ($C_{37}H_{35}FN_6O_4$ + H)計算值：647.2782, 實測值：647.2858。

[1109]



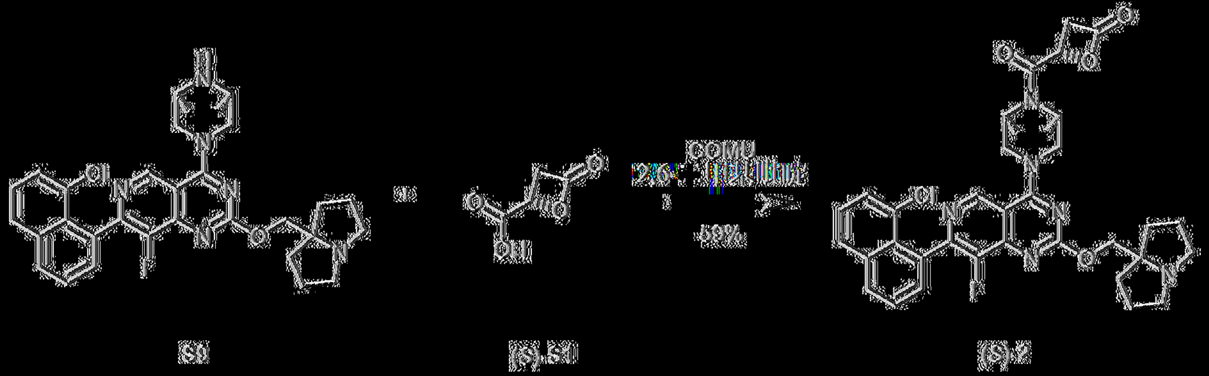
S9 (R)-S1 (R)-2

[1110] (*R*)-2，在本文中亦稱為14-076。

[1111] 向烘乾的一打蘭小瓶中裝入(*R*)-S1 (10 mg，0.089 mmol)、COMU (38 mg，0.089 mmol)及磁攪拌棒。經由移液管依序添加DMF (0.292 mL)及2,6-二甲基吡啶(21 μL，0.18 mmol)。在23℃下攪拌反應混合物15分鐘，在此期間溶液之顏色變成深棕色。添加呈固體狀之7-(8-氯-1-萘基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯤-8-基甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶三氟乙酸鹽[3] (20 mg，0.030 mmol)。在15分鐘內，LC-MS分析顯示起始物質已完全消耗，產生具有預期m/z之單一產物。將反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)與二氯甲烷(5 mL)之間。分離各層，且用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層經

硫酸鈉乾燥。過濾乾燥溶液，且濃縮濾液。藉由管柱層析(0%-30%甲醇-二氯甲烷，4-g RediSep(R) Rf管柱，Teledyne ISCO，Lincoln, NE)純化殘餘物，得到呈白色粉末狀之產物(13.7 mg，70%)。HRMS $(C_{35}H_{34}ClFN_6O_4 + H)^+$計算值：657.2392, 實測值：657.2354。

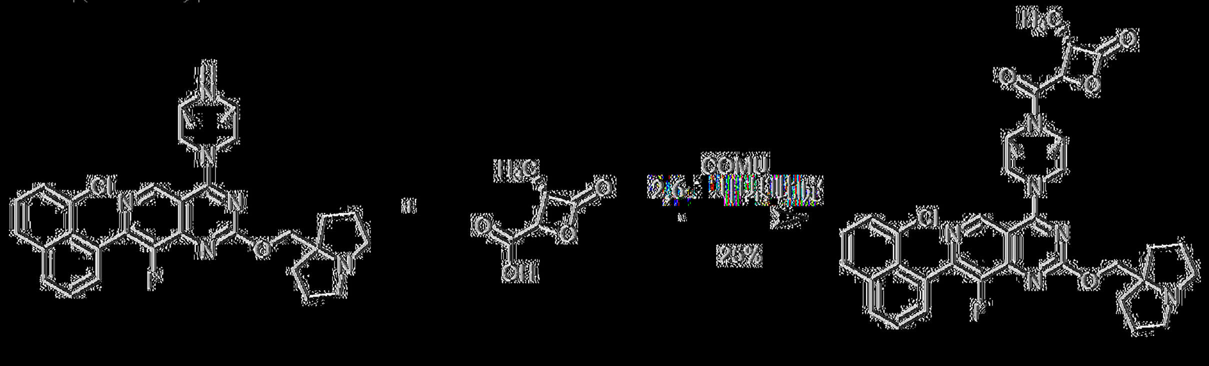
[1112]



[1113] (*S*)-2，在本文中亦稱為14-075。

[1114] 向烘乾的一打蘭小瓶中裝入(*S*)-S1 (10 mg，0.089 mmol)、COMU (39 mg，0.089 mmol)及磁攪拌棒。經由移液管依序添加DMF (0.292 mL)及2,6-二甲基吡啶(21 μL，0.181 mmol)。在23℃下攪拌反應混合物15分鐘，在此期間溶液之顏色變成深棕色。添加呈固體狀之S9 (20 mg，0.030 mmol)。在15分鐘內，LC-MS分析顯示起始物質已完全消耗，產生具有預期m/z之單一產物。將反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)與二氯甲烷(5 mL)之間。分離各層，且用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾乾燥溶液，且濃縮濾液。藉由管柱層析(0%-30%甲醇-二氯甲烷，4-g RediSep(R) Rf管柱，Teledyne ISCO，Lincoln, NE)純化殘餘物，得到呈白色粉末狀之產物(11.5 mg，59%)。HRMS $(C_{35}H_{34}ClFN_6O_4 + H)^+$計算值：657.2392, 實測值：657.2354。

[1115]

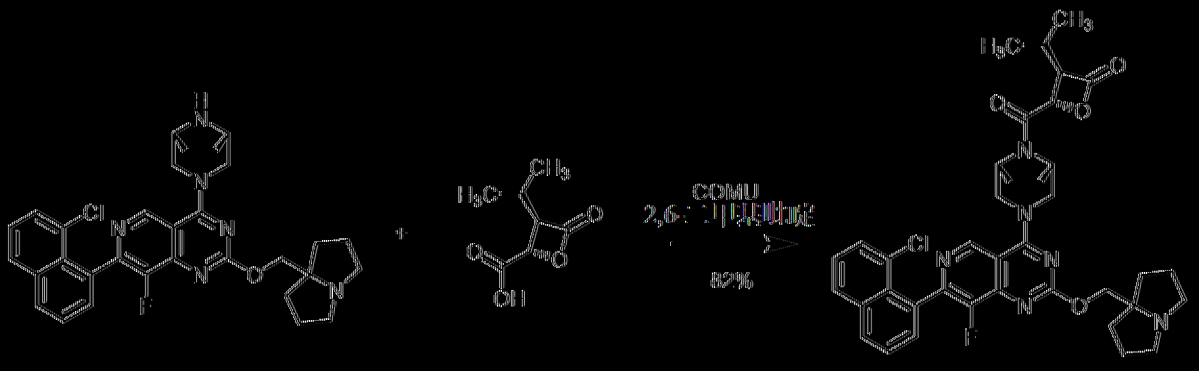


S9　(2R,3S)-S4　(2R,3S)-3

[1116] (*2R*,*3S*)-3，在本文中亦稱為14-082。

[1117] 向烘乾的一打蘭小瓶中裝入(*2R*,*3S*)-S4 (5.8 mg，0.045 mmol)、COMU (19mg，0.045 mmol)及磁攪拌棒。經由移液管依序添加DMF (0.292 mL)及2,6-二甲基吡啶(10 μL，0.089 mmol)。在23℃下攪拌反應混合物15分鐘，在此期間溶液之顏色變成深棕色。添加呈固體狀之S9 (10 mg，0.015 mmol)。在15分鐘內，LC-MS分析顯示起始物質已完全消耗，產生具有預期m/z之單一產物。將反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)與二氯甲烷(5 mL)之間。分離各層，且用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾乾燥溶液，且濃縮濾液。藉由管柱層析(0%-30%甲醇-二氯甲烷，12-g RediSep(R) Gold Rf管柱，Teledyne ISCO，Lincoln, NE)純化殘餘物，得到呈白色粉末狀之產物(2.5 mg，25%)。HRMS ($C_{36}H_{36}ClFN_6O_4$ + H)$^+$計算值：671.2549，實測值：671.2542。

[1118]

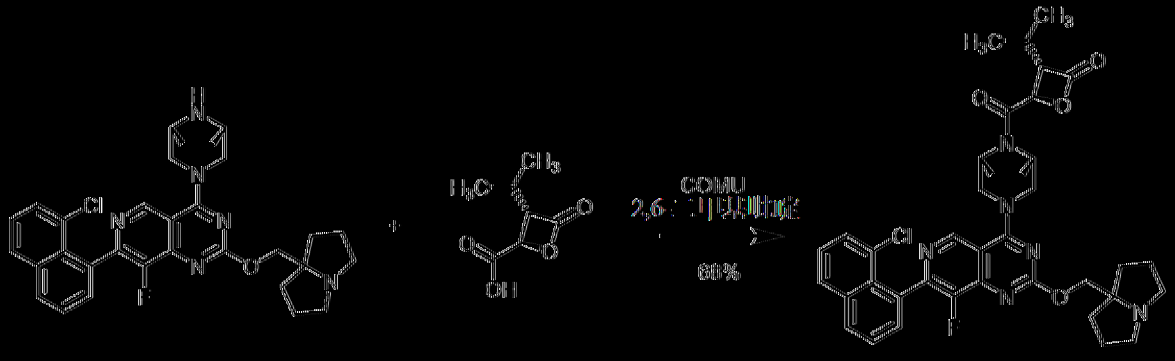


S9　　(2*S*,3*R*)-S7　　(2*S*,3*R*)-4

【1119】 (2*S*,3*R*)-4，在本文中亦稱為15-014。

【1120】 向烘乾的一打蘭小瓶中裝入(2*S*,3*R*)-3-異丙基-4-側氧基-氧雜環丁烷-2-甲酸(14.1 mg，0.089 mmol)、COMU (38.2 mg，0.089 mmol)及磁攪拌棒。經由注射器依序添加DMF (0.292 mL)及2,6-二甲基吡啶(21 μL，0.178 mmol)。在23℃下攪拌反應混合物15分鐘，在此期間溶液之顏色變成深棕色。添加呈固體狀之7-(8-氯-1-萘基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯤-8-基甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶三氟乙酸鹽(20 mg，0.030 mmol)。在15分鐘中內，LC-MS分析顯示完全轉化為所需產物。將反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)與二氯甲烷(5 mL)之間。分離各層，且用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾乾燥溶液，且濃縮濾液。藉由管柱層析(0%-30%甲醇-二氯甲烷，12-g RediSep(R) Rf Gold管柱，Teledyne ISCO，Lincoln, NE)純化殘餘物，得到呈灰白色粉末狀之產物(17.1 mg，82%)。HRMS ($C_{38}H_{40}ClFN_6O_4$ + H)$^+$計算值：699.2862，實測值：699.3078。

【1121】

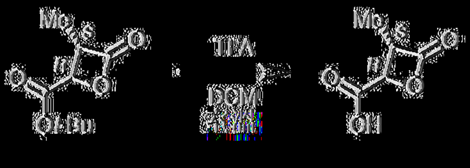


S9　(2*R*,3*S*)-S7　(2*R*,3*S*)-4

【1122】 (2*R*,3*S*)-4，在本文中亦稱為15-011。

【1123】 向烘乾的一打蘭小瓶中裝入(2*R*,3*S*)-S7 (7.1 mg，0.045 mmol)、COMU (19 mg，0.045 mmol)及磁攪拌棒。經由注射器依序添加DMF (0.292 mL)及2,6-二甲基吡啶(10 µL，0.089 mmol)。在23℃下攪拌反應混合物15分鐘，在此期間溶液之顏色變成深棕色。添加呈固體狀之S9 (10 mg，0.015 mmol)。在15分鐘中內，LC-MS分析顯示完全轉化為所需產物。將反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)與二氯甲烷(5 mL)之間。分離各層，且用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥。過濾乾燥溶液，且濃縮濾液。藉由管柱層析(0%-30%甲醇-二氯甲烷，12-g RediSep(R) Rf Gold管柱，Teledyne ISCO，Lincoln, NE)純化殘餘物，得到呈灰白色粉末狀之產物(7.1 mg，68%)。HRMS ($C_{38}H_{40}ClFN_6O_4$ + H)計算值：699.2862, 實測值：699.2970。

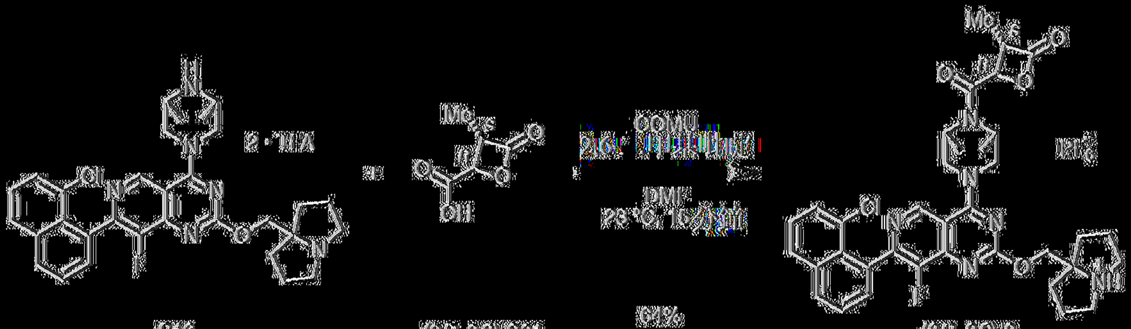
【1124】 合成(2*R*, 3*S*)-3



(2*R*,3*S*)-S20　(2*R*,3*S*)-S21

【1125】 (2*R*,3*S*)-3-甲基-4-氧基氧雜環丁烷-2-甲酸[(2*R*, 3*S*)-S21]. 使用文獻(4)中之已知程序，使用對映純之商用材料合成前驅體(2*R*,3*S*)-S20。向配備有攪拌棒之20-mL閃爍瓶中裝入(2*R*,3*S*)-S20 (20.0 mg， 0.107 mmol)。添加DCM (164 μL)及TFA (164 μL)。將所得溶液在室溫下攪拌30分鐘，此時藉由TLC判斷起始物質之消耗完成。在減壓下<30℃濃縮反應混合物。殘餘物(*2R,3S*)-S21不經進一步純化即用於下一步驟中。

【1126】



S16

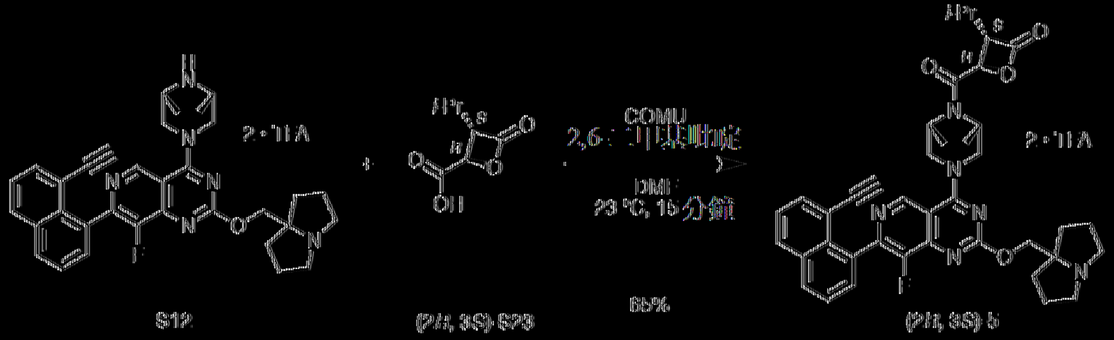
(*2R,3S*)-S21

(*2R,3S*)-3

【1127】 (*2R,3S*)-3 ·六氟磷酸鹽. 向配備有攪拌棒之4-mL打蘭小瓶中裝入(*2R,3S*)-S21 (11.7 mg，0.090 mmol，3 equiv)、COMU (38.5 mg，0.090 mmol，3 equiv)。添加DMF (149 μL)及2,6-二甲基吡啶(20.9 μL，0.189 mmol，6 equiv)。在室溫下攪拌混合物15分鐘，隨後添加呈固體狀之S16(27.0 mg，0.030 mmol，1 equiv)。在室溫下進一步攪拌所得溶液15分鐘，此時限制試劑S16消耗完成。將反應混合物直接裝載於矽膠濾筒上，且藉由急驟管柱層析(0%-20% MeOH-DCM，12 g Gold RediSep(R) Rf管柱，Teledyne ISCO，Lincoln, NE)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(15.3 mg，0.019 mmol，62%產率)。^{1}H NMR (600 MHz, 丙酮) δ 9.27 – 9.16 (m, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 5.30 – 5.15 (m, 1H), 4.91 – 4.62 (m, 6H), 4.10 (td, *J* = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 4.00 – 3.76 (m, 5H), 3.53 – 3.42 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 2.27 – 2.16 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.53 – 1.49 (m, 2H), 1.47 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 1.30

(d, J = 6.3 Hz, 2H)。^{13}C NMR (151 MHz, 丙酮) δ 171.55, 171.50, 166.74, 164.67, 163.79, 163.57, 151.55, 149.85, 148.80, 148.72, 148.27, 148.19, 145.26, 145.22, 145.17, 145.13, 136.88, 132.52, 132.06, 131.64, 130.92, 130.33, 129.67, 129.23, 127.28, 126.74, 112.00, 82.27, 73.71, 73.49, 70.99, 56.38, 56.31, 56.28, 56.22, 55.57, 55.21, 53.09, 53.00, 50.97, 50.53, 50.51, 34.92, 34.89, 34.82, 28.21, 28.16, 28.10, 28.05, 26.12, 26.06, 25.95, 25.90, 25.19, 25.15, 25.13, 12.43, 12.34。^{19}F NMR (564 MHz, 丙酮) δ -73.25 (d, PF$_6$, 6F), -141.27 – -141.37 (m, 1F)。$C_{36}H_{37}ClFN_6O_4$ [M + H]$^+$之精確MS計算值671.2549, 實測值671.2585。

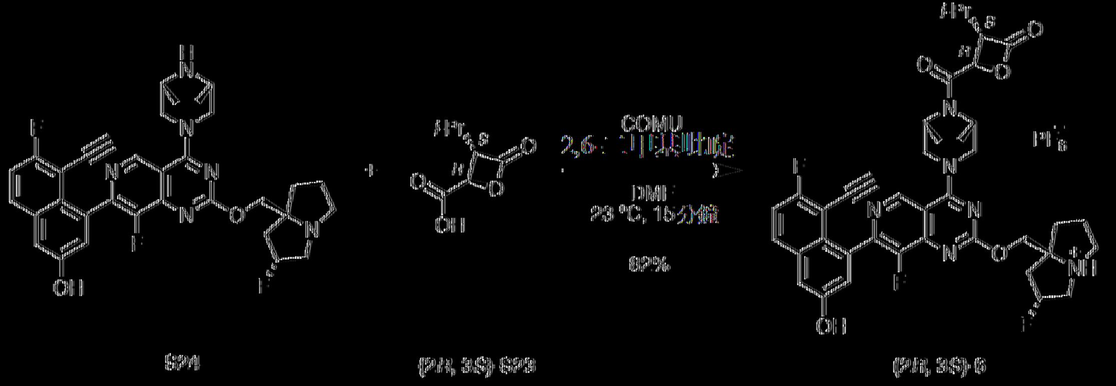
[1128] 合成(2*R*, 3*S*)-5



S12 (2*R*, 3*S*)-S23 (2*R*, 3*S*)-5

[1129] [(2*R*, 3*S*)-5]•2TFA. 向烘乾的一打蘭小瓶中裝入(2*R*, 3*S*)-S23 (6.4 mg，0.040 mmol，3 equiv)、COMU (17.3 mg，0.040 mmol，3 equiv)及磁攪拌棒。依序添加DMF (135 μL)及2,6-二甲基吡啶(9.4 μL，0.081 mmol，6 equiv)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘。添加呈固體狀之S12 (12.0 mg，0.013 mmol)，且在室溫下攪拌所得深色溶液15分鐘，此時藉由LC-MS判斷S12完全消耗。直接將反應混合物裝載至管柱層析(0%-30%甲醇-二氯甲烷，12 g RediSep(R) Rf Gold管柱，Teledyne ISCO，Lincoln, NE)以純化。分離呈紅色固體狀之標題化合物(29.7 mg，0.032 mmol，65%產率)。^{1}H NMR (600 MHz, 丙酮) δ 12.16 – 11.71 (m, 2H), 9.28 – 9.13 (m, 1H), 8.15 (ddd, *J* = 17.9, 8.3, 1.3 Hz, 2H), 7.78 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 5.39 – 5.26 (m, 2H, 與殘餘MeOH重疊), 4.91 – 4.72 (m, 2H, 與殘餘MeOH重疊), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 3.91 – 3.74 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.39 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 2.34 – 2.15 (m, 8H), 2.00 (s, 3H), 1.33 – 1.22 (m, 1H), 1.22 – 0.98 (m, 7H)。^{13}C NMR (151 MHz, 丙酮) δ 170.59, 166.95, 164.71, 164.15, 163.89, 163.85, 160.25, 160.00, 159.76, 151.32, 147.76, 145.06, 144.93, 136.10, 135.37, 133.73, 131.99, 131.67, 131.64, 131.45, 131.11, 129.13, 128.62, 126.80, 126.70, 125.15, 119.90, 118.24, 116.32, 112.41, 84.62, 83.50, 81.37, 71.02, 70.91, 70.75, 64.72, 56.70, 56.48, 56.27, 55.98, 55.91, 55.73, 55.47, 55.30, 55.03, 53.49, 53.38, 53.32, 53.17, 35.45, 35.34, 28.45, 28.32, 28.16, 26.39, 26.29, 25.26, 25.23, 25.14, 20.84, 20.67, 19.93, 19.86, 19.79。^{19}F NMR (564 MHz, 丙酮) δ -76.35 (6F, 2TFA), -140.26 – -140.53 (m, 1F)。$C_{40}H_{42}FN_6O_4$ [M + H]+之精確MS計算值689.3252, 實測值689.3256。

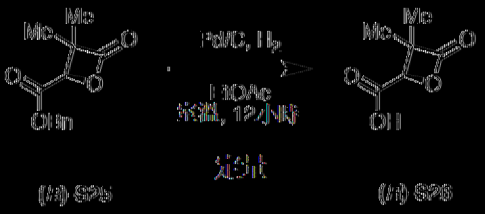
[1130] 合成(2*R*, 3*S*)-6



[1131] (2*R*, 3*S*)-6，六氟磷酸鹽. 使用已知程序(5)來合成S24。向

配備有攪拌棒之4-mL打蘭小瓶中裝入**(2*R*, 3*S*)-S23** (15.8mg，0.100 mmol)、COMU (42.8 mg，0.100 mmol，3 equiv)及磁攪拌棒。經由移液管依序添加DMF (166 μL)及2,6-二甲基吡啶(23 μL，0.200 mmol，6 equiv)。在23℃下攪拌反應混合物15分鐘，在此期間溶液之顏色變成深棕色。添加呈固體狀之**S24** (20.0 mg，0.033 mmol)，且在室溫下攪拌所得深色溶液15分鐘，此時藉由LC-MS判斷**S12**完全消耗。直接將反應混合物裝載至管柱層析(0%-30%甲醇-二氯甲烷，12 g RediSep(R) Rf Gold管柱，Teledyne ISCO，Lincoln, NE)以純化。分離呈灰白色固體狀之標題化合物(24.4 mg，0.028 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (600 MHz, 丙酮) δ 9.22 - 9.11 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 2.7, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.37 - 5.26 (m, 1H), 4.94 - 4.65 (m, 6H), 4.05 - 3.75 (m, 6H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 2.75 - 2.54 (m, 2H), 2.46 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.21 (dd, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 3H), 1.16 - 1.02 (m, 6H)。^{13}C NMR (151 MHz, 丙酮) δ 170.36, 170.32, 166.65, 164.69, 164.43, 164.41, 163.94, 163.68, 163.65, 162.78, 162.76, 155.07, 155.06, 152.49, 150.79, 147.94, 147.02, 146.93, 145.07, 135.03, 135.00, 133.72, 131.53, 131.46, 126.75, 123.90, 123.85, 116.92, 116.75, 112.80, 112.29, 105.15, 105.13, 105.04, 105.02, 96.65, 96.58, 95.48, 95.41, 90.48, 90.44, 90.40, 90.35, 75.93, 75.90, 71.46, 70.74, 70.64, 62.39, 62.36, 62.33, 60.57, 60.48, 60.44, 60.35, 58.31, 58.28, 56.49, 56.06, 55.69, 55.60, 55.42, 55.35, 54.93, 53.18, 53.09, 53.03, 41.42, 41.27, 41.08, 35.81, 35.65, 28.18, 28.06, 28.00, 27.88, 26.13, 26.00, 25.79, 25.78, 25.71, 25.70, 20.59, 20.42, 19.67, 19.53, 1.07。^{19}F NMR (376 MHz, 丙酮) δ -71.64 (d, 6F, PF_6), -111.14 – -111.19 (m, 1F), -141.15 – -141.16 (m, 1F), -174.12 – -174.46 (m, 1F)。$C_{40}H_{40}F_3N_6O_5$ [M + H]$^+$之精確MS計算值741.3012, 實測值741.3011。

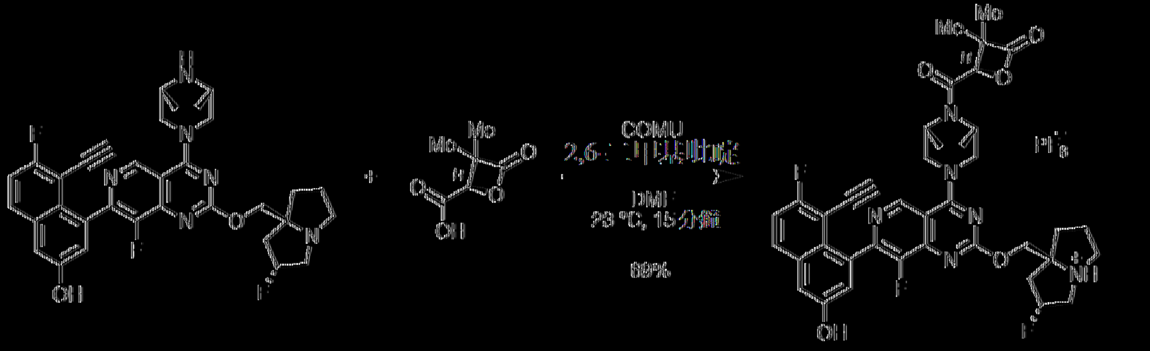
[1132] 合成(*R*)-7



[1133] (*R*)-3,3-二甲基-4-氧基氧雜環丁烷-2-甲酸[(*R*)-S26]. 使用形成光學純之二乙基(*S*)-蘋果酸鹽之已知方法(*6*)合成前驅體(*R*)-S25。藉由對掌性HPLC 97.5%，t_R(R) 1.840分鐘[t_R(S) 1.704 min，CHIRALPAK IC-3管柱，梯度(B%，含20 mM NH_3之MeOH) 5%至20%，在4分鐘內，在20%下保持2分鐘，溫度25℃，流速2 mL/min分鐘]量測前驅體(*R*)-S25之鏡像異構過量(e.e.)。藉由比較旋光度[α]^{20} = -7.8 (*c* = 0.1 g/100 mL MeOH)，用文獻(*6*)中之報導值測定絕對組態。

[1134] 向配備有攪拌棒之4-mL打蘭小瓶中裝入Pd/C (2.7 mg，10 mol%)及(*R*)-S25 (11.7mg，0.050 mmol)。添加乙酸乙酯(1 mL)。將溶液用氫氣流鼓泡10分鐘，且在氫氣氛圍下攪拌16小時。反應混合物經由Celite®墊過濾，隨後濃縮，得到呈無色油狀之粗(*R*)-S26。粗產物直接用於隨後醯胺偶合。

[1135]



S24 (R)-S26 (R)-7

【1136】 (R)-7，六氟磷酸鹽. 向4-mL打蘭小瓶中裝入粗(R)-S26、COMU (21.2 mg，0.0500 mmol，3 equiv)。經由移液管添加無水DMF (165 μL)及2,6-二甲基吡啶(11.5 μL，0.100 mmol，6.0 equiv)。在23℃下攪拌反應混合物15分鐘，在此期間溶液之顏色變成深棕色。添加呈固體狀之胺S24 (MRTX1133) (19.8 mg，0.0333 mmol)。混合物在室溫下進一步攪拌15分鐘，隨後藉由急驟管柱層析(0%-30%甲醇-二氯甲烷，12 g RediSep(R) Rf Gold管柱，Teledyne ISCO，Lincoln, NE)純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(19.8mg，0.023 mmol，69%產率)。^{1}H NMR (600 MHz, 丙酮) δ 9.17 - 9.08 (m, 1H), 7.93 (ddd, J = 9.1, 5.8, 1.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 5.62 - 5.43 (m, 1H), 5.40 - 5.23 (m, 1H), 4.99 - 4.43 (m, 7H), 4.11 - 3.60 (m, 7H), 3.49 - 3.34 (m, 3H), 2.66 - 2.46 (m, 3H), 2.40 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.24 (dh, J = 13.2, 6.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 2.01 (p, J = 2.2 Hz, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 3H), 1.58 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.29 - 1.14 (m, 4H), 0.90 - 0.75 (m, 1H)。^{13}C NMR (151 MHz, 丙酮) δ 174.42, 174.25, 170.86, 166.61, 166.56, 164.64, 164.62, 164.35, 164.33, 163.08, 162.82, 162.71, 162.69, 155.02, 155.01, 152.49, 150.78, 150.73, 148.11, 148.05, 147.98, 146.92, 146.87, 146.84, 146.78, 145.12, 145.08, 144.95, 144.91, 135.01, 134.96, 133.66, 131.45, 131.39, 126.74, 126.69, 123.84, 123.80, 123.78, 116.84, 116.67, 112.71, 112.23, 112.16, 105.09, 104.98, 96.78, 96.71, 95.61, 95.54, 90.39, 90.35, 90.32, 90.28, 80.31, 78.03, 78.00, 77.15, 77.13, 75.88, 75.86, 75.83, 71.58, 60.57, 60.53, 60.50, 60.47, 60.45, 60.43, 60.40, 60.36, 60.33, 58.21, 58.18, 57.51, 57.39, 57.37, 57.00, 56.50, 56.18, 55.59, 55.34, 55.23, 55.07, 54.98, 54.89, 54.81, 52.97, 52.89, 52.86, 52.80, 41.52, 41.38, 41.33, 41.21, 35.81, 35.66, 28.54, 28.41, 28.37, 28.25, 26.42, 26.27, 25.74, 25.73, 25.66, 25.53, 25.41, 21.82, 21.76, 21.75, 20.73, 18.13, 17.62, 14.38。^{19}F NMR (564 MHz, 丙酮) δ -72.65 (d, 6F, PF_6), -111.16 - -111.24 (m, 1F), -141.02 - -141.20 (m, 1F), -174.15 - -174.35 (m, 1F)。$C_{39}H_{38}F_3N_6O_5$ $[M + H]^+$之精確MS (ESI-TOF)計算值727.2856, 實測值727.2836。

實例5之參考文獻

【1137】 1. Cammas, S., Renard, I., Boutault, K. & Guérin, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **4,** 1925-1930 (1993). 2. Tello-Aburto, R., Hallada, L. P., Niroula, D. & Rogelj, S. *Org. Biomol. Chem.* **13,** 10127-10130 (2015). 3. Wang, X. *et al.* WO2021041671 (2021). 4. Kawamura S, Unno Y, Asai A, Arisawa M, Shuto S. Organic & Biomolecular Chemistry. 2013;11(38):6615-22. doi: 10.1039/C3OB41338A. 5. Wang XL, Allen S, Blake JF, Bowcut V, Briere DM, Calinisan A, Dahlke JR, Fell JB, Fischer JP, Gunn RJ, Hallin J, Laguer J, Lawson JD, Medwid J, Newhouse B, Nguyen P, O'Leary JM, Olson P, Pajk S, Rahbaek L, Rodriguez M, Smith CR, Tang TP, Thomas NC, Vanderpool D, Vigers GP,

Christensen JG, Marx MA. Journal of Medicinal Chemistry. 2021. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01688. PubMed PMID: WOS:000731119300001. 6. Belibel R, Barbaud C. Journal of Polymer Science, Part a: Polymer Chemistry. 2015;53(22):2586-97. doi: 10.1002/pola.27724. PubMed PMID: WOS:000362549100005. 7. Gibson, D. G.; Young, L.; Chuang, R. Y.; Venter, J. C.; Hutchison, C. A.; Smith, H. O. *Nat. Methods* **2009**, *6* (5), 343-345. 8. Ostrem, J. M.; Peters, U.; Sos, M. L.; Wells, J. A.; Shokat, K. M. *Nature* **2013**, *503* (7477), 548-551. 9. Gentile, D. R.; Rathinaswamy, M. K.; Jenkins, M. L.; Moss, S. M.; Siempelkamp, B. D.; Renslo, A. R.; Burke, J. E.; Shokat, K. M. *Cell Chem. Biol.* **2017**, *24* (12), 1455-1466.e14.

實例6：額外生物學資料

【1138】 表4. 資料表示在與100 µM化合物一起在pH 7.5在23℃下培育24小時後測試蛋白質之共價修飾百分比。

化合物	野生型K-Ras之共價修飾%	K-Ras G12D之共價修飾%	K-Ras G12E之共價修飾%
03-099	18.6%	23.4%	16.8%
03-100	22.6%	17.7%	18.5%
04-005	0%	0%	0%
04-022	4.6%	4.1%	2.1%
04-023	1.5%	2.7%	2.1%
06-092	8.0%	2.4%	7.4%
06-093	4.8%	2.4%	5.3%
06-094	0%	0%	n/a
06-095	0%	0%	n/a
08-043	0%	0%	0%
08-044	0%	0%	0%
12-026	7.0%	7.0%	12.0%
12-027	0%	6.0%	7.0%
12-028	0%	0%	0%
12-044	0%	0%	0%
12-058	6.0%	5.0%	7.0%
12-064	0%	0%	0%
12-074	0%	0%	0%

12-077	7.5%	6.9%	8.6%
12-078	n/a	n/a	n/a
12-087	0%	0%	0%
13-005	73.7%	75.7%	72.6%
13-006	0%	0%	0%
13-018	85.8%	87.8%	75.1%
13-019	0%	0%	0%
13-036	0%	0%	0%
13-037	0%	0%	0%
14-005	0%	100%	38.0%
14-036	22.0%	100%	42.0%
(*RS*)-1	0%	100%	6.3%
(*R*)-2	0%	100%	n/a
(2*R*, 3*S*)-3	0%	100%	n/a
(2*R*, 3*S*)-4	0%	100%	n/a
(2*R*,3*S*)-5	0%	100%	0%
(2*R*,3*S*)-6	0%	100%	0%
(*R*)-7	0%	100%	0%

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="C252943SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2023-03-30">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate></FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>048536-724001WO</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>US 63/292,910</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-12-22</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美國加利福尼亞大學董事會(THE REGENTS OF THE
UNIVERSITY OF CALIFORNIA)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
CALIFORNIA</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">GTP酶抑制劑及其用途</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>56</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>189</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..189</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..189</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQE
EYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPMVLVGNKCDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFI
ETSAKTRQRVEDAFYTLVREIRQYRLKKISKEEKTPGCVKIKKCIIM</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>189</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..189</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..189</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQE
EYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHQYREQIKRVKDSDDVPMVLVGNKCDLAARTVESRQAQDLARSYGIPYI
ETSAKTRQGVEDAFYTLVREIRQHKLRKLNPPDESGPGCMSCKCVLS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>189</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..189</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q5">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..189</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQE
EYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNSKSFADINLYREQIKRVKDSDDVPMVLVGNKCDLPTRTVDTKQAHELAKSYGIPFI
ETSAKTRQGVEDAFYTLVREIRQYRMKKLNSSDDGTQGCMGLPCVVM</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="4">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>151</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..151</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q7">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..151</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
 <INSDSeq_sequence>MTEYKLVVVGASGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQE
EYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPMVLVGNKCDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFI
ETSAKTRQR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="5">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q9">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic polynucleotide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成聚核苷酸</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>actcttgcctacgccactagctcca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>104</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q11">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
         </INSDQualifier>
         <INSDQualifier id="q12">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
         </INSDQualifier>
        </INSDFeature_quals>
       </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MELPTKPGTFDLGLATWSPSFQGETHRAQARRRDVGRQLPEYKAVVVGASGVGKSALTIQLN
HQCFVEDHDPTIQDSYWKELTLDSGDCILNVLDTAGQAIHRA</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
   </SequenceData>
   <SequenceData sequenceIDNumber="7">
    <INSDSeq>
     <INSDSeq_length>87</INSDSeq_length>
     <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
     <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
     <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..87</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier id="q13">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..87</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q14">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKLAAMIKKMCPSDSELSIPAKNCYRMVILGSSKVGKTAIVSRFLTGRFEDAYTPTIEDFHR
KFYSIRGEVYQLDILDTSGNHPFPA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>82</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..82</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q15">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..82</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q16">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
         </INSDQualifier>
        </INSDFeature_quals>
       </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MMKTLSSGNCTLSVPAKNSYRMVVLGASRVGKSSIVSRFLNGRFEDQYTPTIEDFHRKVYNI
RGDMYQLDILDTSGNHPFPA</INSDSeq_sequence>
     </INSDSeq>
    </SequenceData>
    <SequenceData sequenceIDNumber="9">
     <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
       <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_quals>
         <INSDQualifier id="q17">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
         </INSDQualifier>
        </INSDFeature_quals>
       </INSDFeature>
       <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_quals>
         <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
         </INSDQualifier>
         <INSDQualifier id="q18">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MRLIQNMCTIAEYPAPGNAAASDCCVGAAGRRLVKIAVVGASGVGKTALVVRFLTKRFIGDY
ERNAGNLYTRQVQIEGETLALQVQDTPGIQVHENSL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>115</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q19">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GAPRRRGSMPVPYKHQLRRAQAVDELDWPPQASSSGSSDSLGSGEAAPAQKDGIFKVMLVGE
SGVGKSTLAGTFGGLQGDSAHEPENPEDTYERRIMVDKEEVTLVVYDIWEQGD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>101</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..101</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q21">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..101</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q22">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>MLSSIKCVLVGDSAVGKTSLLVRFTSETFPEAYKPTVYENTGVDVFMDGIQISLGLWDTAGN
DAFRSIRPLSYQQADVVLMCYSVANHNSFLNLKNKWIGE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q23">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKERRASQKLSSKSIMDPNQNVKCKIVVVGDSQCGKTALLHVFAKDCFPENYVPTVFENYTA
SFEIDTQRIELSLWDTSGSPYYDNVRPLSYPDSDAVLICFDISRPETLDSVLKKWKGE</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q25">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q26">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSSMNPEYDYLFKLLLIGDSGVGKSCLLLRFADDTYTESYISTIGVDFKIRTIELDGKTIKL
QIWDTAGQERFRTITSSYYRGAHGIIVVYDVTDQESFNNVKQWLQEIDRYASENVNK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q27">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q28">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MNPEYDYLFKLLLIGDSGVGKSCLLLRFADDTYTESYISTIGVDFKIRTIELDGKTIKLQIW
DTAGQERFRTITSSYYRGAHGIIVVYDVTDQESYANVKQWLQEIDRYASENVNK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
```

```
   <INSDSeq_length>114</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..114</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..114</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q30">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAYAYLFKYIIIGDTGVGKSCLLLQFTDKRFQPVHDLTIGVEFGARMITIDGKQIKLQIWDT
AGQESFRSITRSYYRGAAGALLVYDITRRDTFNHLTTWLEDARQHSNSNMVI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>114</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..114</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q31">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..114</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q32">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
 <INSDSeq_sequence>MTYAYLFKYIIIGDTGVGKSCLLLQFTDKRFQPVHDLTIGVEFGARMVNIDGKQIKLQIWDT
 AGQESFRSITRSYYRGAAGALLVYDITRRETFNHLTSWLEDARQHSSSNMVI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>170</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
        <INSDFeature>
         <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
         <INSDFeature_location>1..170</INSDFeature_location>
         <INSDFeature_quals>
          <INSDQualifier id="q33">
           <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
           <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
           <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
         </INSDFeature_quals>
        </INSDFeature>
        <INSDFeature>
         <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
         <INSDFeature_location>1..170</INSDFeature_location>
         <INSDFeature_quals>
          <INSDQualifier>
           <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
           <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q34">
           <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
           <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
           <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
         </INSDFeature_quals>
        </INSDFeature>
       </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGCRQSSEEKEAARRSRRIDRHLRSESQRQRREIKLLLLGTSNSGKSTIVKQMKIIHSGGFNLEACKEYKPLIIYNAIDSLTRIIRALAALRIDFHNPDRAYDAVQLFALTGPAESKGEITPELLGVMRRLWADPGAQACFSRSSEYHLEDNAAYYLNDLERIAAADYIP</INSDSeq_sequence>
     </INSDSeq>
    </SequenceData>
    <SequenceData sequenceIDNumber="18">
     <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>170</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
       <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..170</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q35">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..170</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q36">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FLQQRLKKAVPYNRMKLMIVGNTGSGKTTLLQQLMKTKKSDLGMQSATVGIDVKDWPIQIRD
KRKRDLVLNWDFAGREEFYSTHPHFMTQRALYLAVYDLSKGQAEVDAMKPWLFNIKARASSSPVILVGTHLDVSDEKQRK
ACMSKITKELLNKRGFPAIRDYHFVNAT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q37">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q38">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - beta-
propiolactone</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE －β-丙內酯
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q39">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LVVVGADGVGK</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>40</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q40">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q41">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MGNIFANLFKGLFGKKEMRILMVGLDAAGKTTILYKLKLG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>40</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q42">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q43">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MGNIFGNLLKSLIGKKEMRILMVGLDAAGKTTILYKLKLG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>40</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q44">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q45">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MGLTISSLFSRLFGKKQMRILMVGLDAAGKTTILYKLKLG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="23">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>40</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q46">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q47">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MGLTVSALFSRIFGKKQMRILMVGLDAAGKTTILYKLKLG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
        <INSDQualifier id="q48">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q49">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
     <INSDSeq_sequence>MGKVLSKIFGNKEMRILMLGLDAAGKTTILYKLKLG</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
   </SequenceData>
   <SequenceData sequenceIDNumber="25">
    <INSDSeq>
     <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
     <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
     <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
     <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier id="q50">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q51">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MAFTKDNRVHIGPKMEIRVVTLGLDGAGKTTILFKLKQD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>40</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q52">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q53">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
     <INSDSeq_sequence>MGGFFSSIFSSLFGTREMRILILGLDGAGKTTILYRLQVG</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
   </SequenceData>
   <SequenceData sequenceIDNumber="27">
    <INSDSeq>
     <INSDSeq_length>35</INSDSeq_length>
     <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
     <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
     <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..35</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier id="q54">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..35</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q55">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MGLLTILKKMKQKERELRLLMLGLDNAGKTTILKK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="28">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q56">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q57">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MGLLSILRKLKSAPDQEVRILLLGLDNAGKTTLLKQ</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q58">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier id="q59">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
     <INSDSeq_sequence>MGDQTSILSNLPSFQSFHIVILGLDCAGKTTVLYRLQFN</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
   </SequenceData>
   <SequenceData sequenceIDNumber="30">
    <INSDSeq>
     <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
     <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
     <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
     <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier id="q60">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q61">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
         </INSDQualifier>
        </INSDFeature_quals>
       </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
      <INSDSeq_sequence>MGDQTSILSSLPSFQSFHIVMLGLDCAGKTTVLYRLQFN</INSDSeq_sequence>
     </INSDSeq>
    </SequenceData>
    <SequenceData sequenceIDNumber="31">
     <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
       <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_quals>
         <INSDQualifier id="q62">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
         </INSDQualifier>
        </INSDFeature_quals>
       </INSDFeature>
       <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_quals>
         <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
         </INSDQualifier>
         <INSDQualifier id="q63">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
         </INSDQualifier>
        </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MGILFTRIWRLFNHQEHKVIIVGLDNAGKTTILYQFSMN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>41</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..41</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q64">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..41</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q65">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGLLDRLSVLLGLKKKEVHVLCLGLDNSGKTTIINKLKPSN</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q66">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q67">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MGNISSNISAFQSLHIVMLGLDSAGKTTVLYRLKFN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q68">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q69">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MGLIFAKLWSLFCNQEHKVIIVGLDNAGKTTILYQFLMN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q70">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q71">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MRWKALSHPAWPEEKNKQILVLGLDGAGKTSVLHSLASN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q72">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q73">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MGQLIAKLMSIFGNQEHTVIIVGLDNEGKTTILYRFLTN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q74">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q75">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MGMAPTASSFLPHFQALHVVVIGLDSAGKTSLLYRLKFK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>35</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..35</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q76">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..35</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q77">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MGSVNSRGHKAEAQVVMMGLDSAGKTTLLYKLKGH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q78">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q79">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
     <INSDSeq_sequence>MGSLGSKNPQTKQAQVLLLGLDSAGKSTLLYKLKLA</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
   </SequenceData>
   <SequenceData sequenceIDNumber="40">
    <INSDSeq>
     <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
     <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
     <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
     <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier id="q80">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q81">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MCLLLGATGVGKTLLVKRLQEV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q82">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q83">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MFCCGWFKRWREPVRKVTLLMVGLDNAGKTATAKGIQGE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>41</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..41</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q84">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..41</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q85">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYTLLSGLYKYMFQKDEYCILILGLDNAGKTTFLEQSKTRF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="43">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q86">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q87">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MSRALCCKGPPPARPEYDLVCIGLTGSGKTSLLSKLCSE</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="44">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>40</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q88">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q89">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MADEEDEEPALEELEQREVLVLGLDGAGKSTFLRVLSGKP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>40</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q90">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q91">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MIKLLDWFKALFWKEEMELTLVGLQYSGKTTFVNVIASGQ</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>40</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q92">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q93">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MLRLLDWFRSLFWKEEMELTLVGLQYSGKTTFVNVIASGQ</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q94">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q95">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MSFSSVPQFLGLNKKSGKLLFVGLNNTDKTILLHMIKDD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q96">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q97">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MSFSSVLQFLGLYKKSGKLVFLGLDNAGKTTLLHMLKDD</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="49">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q98">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q99">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MSFSSVLQFLGLYKKTGKLVFLGLDNAGKTTLLHMLKDD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

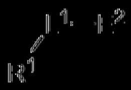
```
     <INSDQualifier id="q100">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q101">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ENLYFQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>187</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..187</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q102">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
```

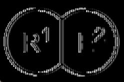
```
          <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
         </INSDQualifier>
        </INSDFeature_quals>
       </INSDFeature>
       <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..187</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_quals>
         <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
         </INSDQualifier>
         <INSDQualifier id="q103">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
         </INSDQualifier>
        </INSDFeature_quals>
       </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MHHHHHHSSGRENLYFQGMTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQV
   VIDGETCLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPMVLVGNKCDLPSRT
   VDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEK</INSDSeq_sequence>
     </INSDSeq>
    </SequenceData>
    <SequenceData sequenceIDNumber="52">
     <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>187</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
       <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..187</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_quals>
         <INSDQualifier id="q104">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..187</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q105">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MHHHHHHSSGRENLYFQGMTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQV
VIDGETSLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLLVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPMVLVGNKSDLPSRT
VDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="53">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>187</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..187</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q106">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..187</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q107">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MHHHHHHSSGRENLYFQGMTEYKLVVVGASGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQV
VIDGETCLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPMVLVGNKCDLPSRT
VDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="54">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>187</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..187</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q108">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..187</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q109">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MHHHHHHSSGRENLYFQGMTEYKLVVVGASGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQV
VIDGETSLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLLVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPMVLVGNKSDLPSRT
VDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="55">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>346</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..346</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q110">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..346</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q111">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MHHHHHHSSGRENLYFQGDRFERLVELVTMMGDQGELPIAMALANVVPCSQWDELARVLVTL
FDSRHLLYQLLWNMFSKEVELADSMQTLFRGNSLASKIMTFCFKVYGATYLQKLLDPLLRIVITSSDWQHVSFEVDPTRL
EPSESLEENQRNLLQMTEKFFHAIISSSSEFPPQLRSVCHCLYQVVSQRFPQNSIGAVGSAMFLRFINPAIVSPYEAGIL
DKKPPPRIERGLKLMSKILQSIANHVLFTKEEHMRPFNDFVKSNFDAARRFFLDIASDCPTSDAVNHSLSFISDGNVLAL
HRLLWNNQEKIGQYLSSNRDHKAVGRRPFDKMATLLAYLGPPEH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>188</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..188</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q112">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..188</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q113">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQE
EYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSEDVPMVLVGNKCDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFI
ETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEKMSKDGKKKKKKSKTKCVIM</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

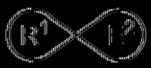
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有下式：



(IV)、


(V)或


(VI)；其中

R^1為Switch II結合袋結合部分；

L^1為鍵或二價連接基團；及

E^2為能夠與Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基或Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中E^2為能夠與Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【請求項3】

如前述請求項中任一項之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為天然Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基。

【請求項4】

如前述請求項中任一項之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基。

【請求項5】

如前述請求項中任一項之化合物，其中突變Switch II GTP酶蛋白天冬胺酸殘基為K-Ras(G12D)、H-Ras(G12D)或N-Ras(G12D)之天冬胺酸殘基12。

【請求項6】

如前述請求項中任一項之化合物，其中突變Switch II GTP酶蛋白天

冬胺酸殘基為K-Ras(G13D)、H-Ras(G13D)或N-Ras(G13D)之天冬胺酸殘基13。

【請求項7】

如前述請求項中任一項之化合物，其中E^2為能夠與Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【請求項8】

如前述請求項中任一項之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基為天然Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之化合物，其中Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基為突變Switch II GTP酶蛋白麩胺酸殘基。

【請求項10】

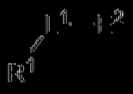
如前述請求項中任一項之化合物，其中E^2包含β-內酯。

【請求項11】

如前述請求項中任一項之化合物，其中E^2包含β-內醯胺。

【請求項12】

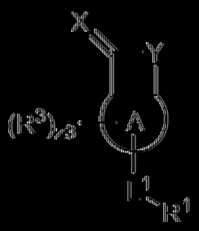
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：

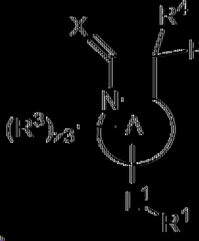


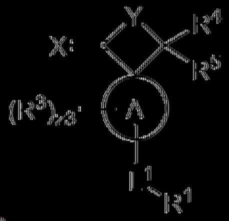
(IV)。

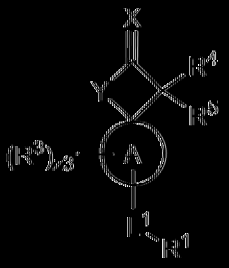
【請求項13】

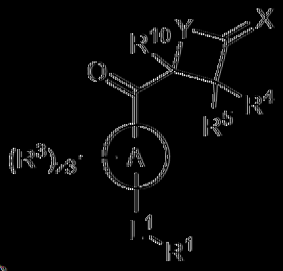
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：

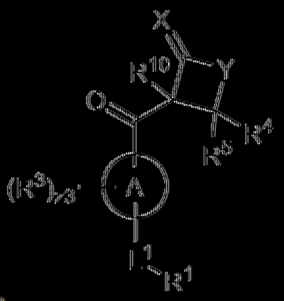

(IV-1)、

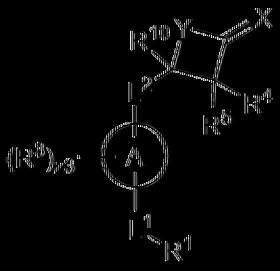

(IV-2)、

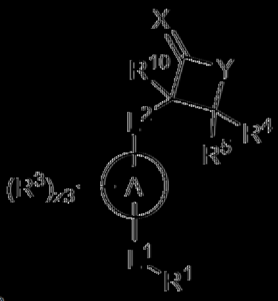

(IV-3)、

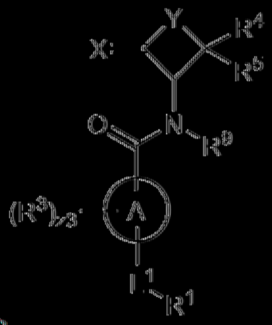

(IV-4)、

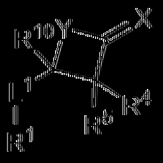

(IV-5)、

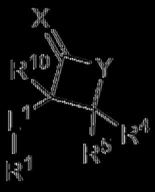

(IV-6)、


(IV-7)、


(IV-8)、


(IV-9)、


(IV-10)或


(IV-11)；其中

環A為環烷基或雜環烷基；

L^2為未經取代之C_1-C_4伸烷基；

X為O或S；

Y為O、S或NR^2；

R^2為氫、鹵素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCF_3、-OCI_3、-OCH_2Cl、-

OCH_2Br、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^3獨立地為側氧基(oxo)、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；兩個R^3取代基可視情況連接形成經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

z3為0至10之整數；

R^4為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^5為氫、鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCBr$_3$、-OCF$_3$、-OCI$_3$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$F、-OCH$_2$I、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHF$_2$、-OCHI$_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^9為氫、鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCBr$_3$、-OCF$_3$、-OCI$_3$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$F、-OCH$_2$I、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHF$_2$、-OCHI$_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

R^{10}為氫、鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-

ONH_2、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

【請求項14】

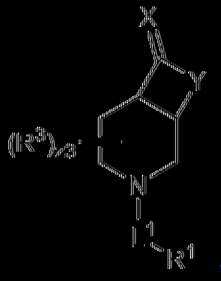
如前述請求項中任一項之化合物，其中環A為5至6員雜環烷基。

【請求項15】

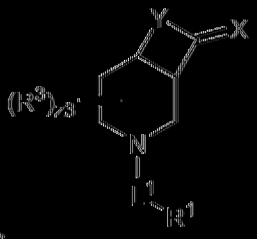
如前述請求項中任一項之化合物，其中環A為哌啶基、吡咯啶基或哌哄基。

【請求項16】

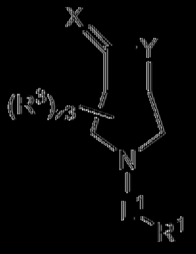
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-1a)、



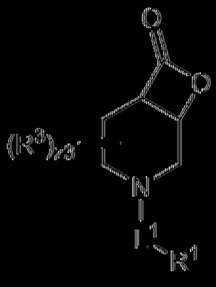
(IV-1b)或



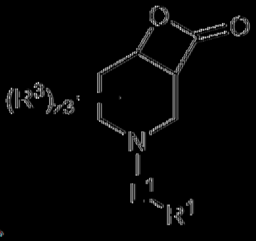
(IV-1c)。

【請求項17】

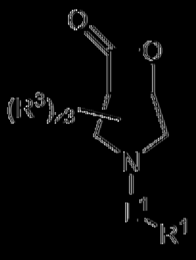
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-1d)、



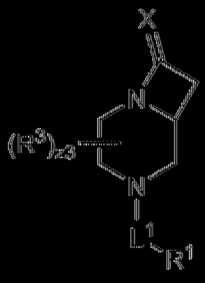
(IV-1e)或



(IV-1f)。

【請求項18】

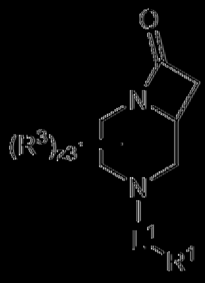
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-2a)。

【請求項19】

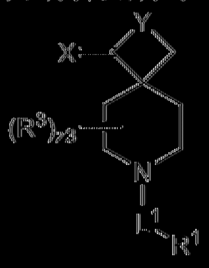
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-2b)。

【請求項20】

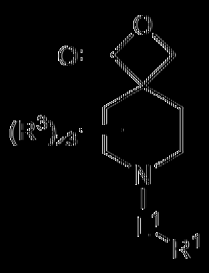
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



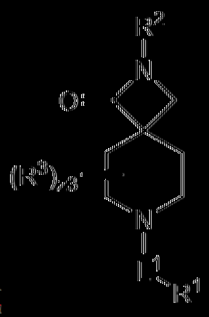
(IV-3a)。

【請求項21】

如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



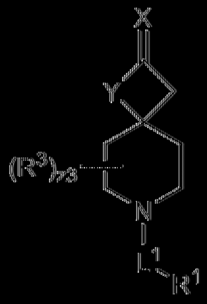
(IV-3b) 或



(IV-3c)。

【請求項22】

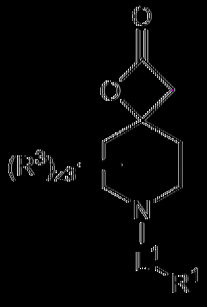
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-4a)。

【請求項23】

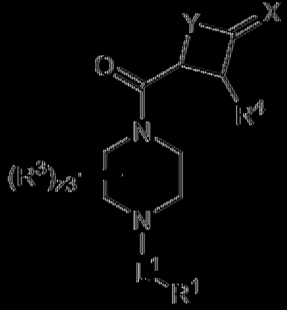
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-4b)。

【請求項24】

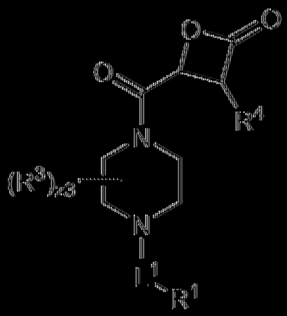
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-5a)。

【請求項25】

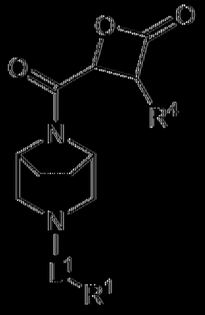
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-5b)。

【請求項26】

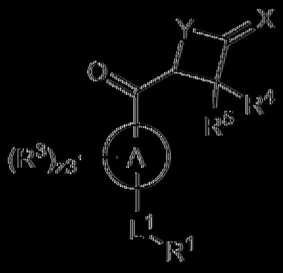
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-5c)。

【請求項27】

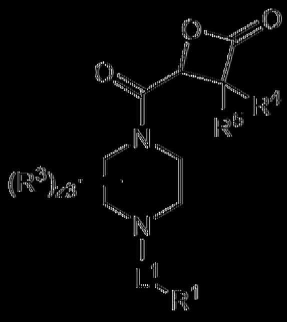
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-5c)。

【請求項28】

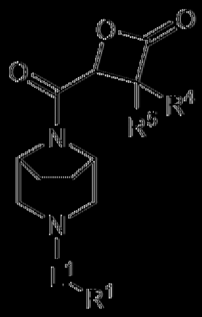
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-5d)。

【請求項29】

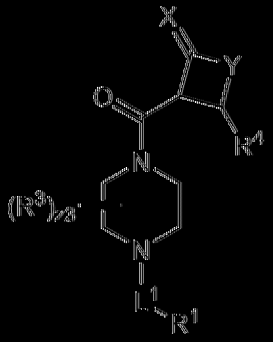
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-5f) 。

【請求項30】

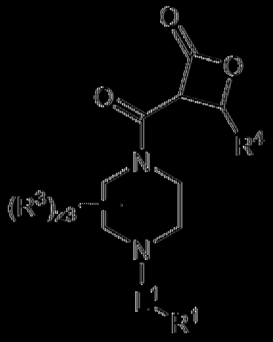
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-6a) 。

【請求項31】

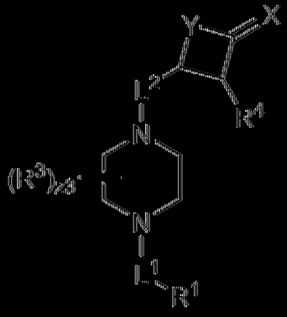
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-6b) 。

【請求項32】

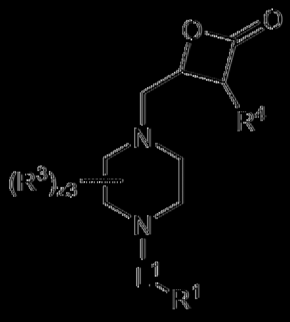
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-7a) 。

【請求項33】

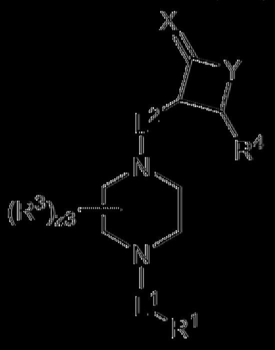
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-7b)。

【請求項34】

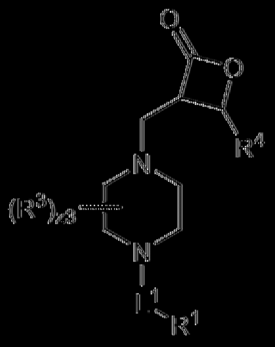
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-8a)。

【請求項35】

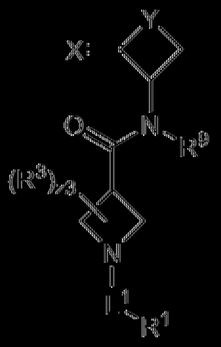
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



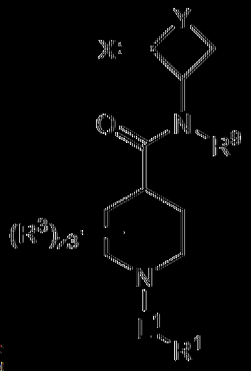
(IV-8b)。

【請求項36】

如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



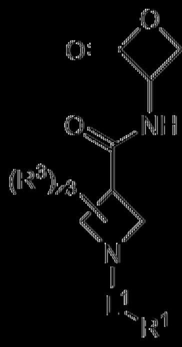
(IV-9a) 或



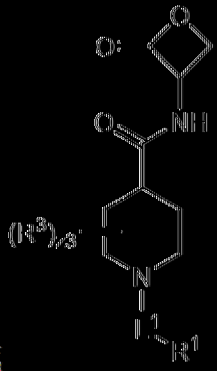
(IV-9b)。

【請求項37】

如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



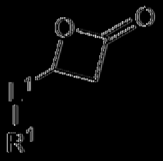
(IV-9c) 或



(IV-9d)。

【請求項38】

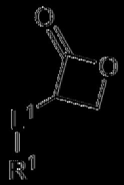
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-10a)。

【請求項39】

如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(IV-11a)。

【請求項40】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^3獨立地為未經取代之C_1-C_4烷基。

【請求項41】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^3獨立地為未經取代之甲基。

【請求項42】

如前述請求項中任一項之化合物，其中兩個R^3取代基連接形成經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環烷基。

【請求項43】

如前述請求項中任一項之化合物，其中

L^1為$-L^{101}-L^{102}-L^{103}-$；

L^{101}直接連接於E^2；

L^{101}為鍵、$-C(O)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-O-$、$-S-$、$-NR^{101}-$、$-C(O)NR^{101}-$、$-NR^{101}C(O)-$、$-NR^{101}C(O)O-$、$-OC(O)NR^{101}-$、$-NR^{101}C(O)NR^{101}-$、$-NR^{101}C(NH)NR^{101}-$、$-S(O)_2-$、$-NR^{101}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{101}-$、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；

L^{102}為鍵、$-C(O)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-O-$、$-S-$、$-NR^{102}-$、$-C(O)NR^{102}-$、$-NR^{102}C(O)-$、$-NR^{102}C(O)O-$、$-OC(O)NR^{102}-$、$-NR^{102}C(O)NR^{102}-$、$-NR^{102}C(NH)NR^{102}-$、$-S(O)_2-$、$-NR^{102}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{102}-$、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；

L^{103}為鍵、$-C(O)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-O-$、$-S-$、$-NR^{103}-$、-

$C(O)NR^{103}$-、$-NR^{103}C(O)$-、$-NR^{103}C(O)O$-、$-OC(O)NR^{103}$-、$-NR^{103}C(O)NR^{103}$-、$-NR^{103}C(NH)NR^{103}$-、$-S(O)_2$-、$-NR^{103}S(O)_2$-、$-S(O)_2NR^{103}$-、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；及

各R^{101}、R^{102}、及R^{103}獨立地為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

【請求項44】

如前述請求項中任一項之化合物，其中L^1為鍵。

【請求項45】

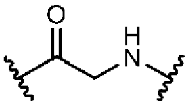
如前述請求項中任一項之化合物，其中L^1為-C(O)-。

【請求項46】

如前述請求項中任一項之化合物，其中L^1為經取代之2至6員伸雜烷基。

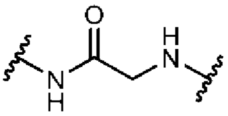
【請求項47】

如前述請求項中任一項之化合物，其中L^1為

。

【請求項48】

如前述請求項中任一項之化合物，其中L^1為

。

【請求項49】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^1為$-L^{20}-R^{20}$；

L^{20}為鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、$-NR^{200}-$、$-C(O)NR^{200}-$、$-NR^{200}C(O)-$、$-NR^{200}C(O)O-$、$-OC(O)NR^{200}-$、$-NR^{200}C(O)NR^{200}-$、$-NR^{200}C(NH)NR^{200}-$、$-S(O)_2-$、$-NR^{200}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{200}-$、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基或經取代或未經取代之伸雜芳基；

R^{200}獨立地為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{20}為氫、鹵素、$-CX^{20}_3$、$-CHX^{20}_2$、$-CH_2X^{20}$、$-OCX^{20}_3$、-

OCH_2X^{20}、$-OCHX^{20}_2$、-CN、$-SO_{n20}R^{20D}$、$-SO_{v20}NR^{20A}R^{20B}$、$-NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$、$-ONR^{20A}R^{20B}$、$-NHC(O)NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$、$-NHC(O)NR^{20A}R^{20B}$、$-N(O)_{m20}$、$-NR^{20A}R^{20B}$、$-C(O)R^{20C}$、$-C(O)OR^{20C}$、$-C(O)NR^{20A}R^{20B}$、$-OR^{20D}$、$-SR^{20D}$、$-NR^{20A}SO_2R^{20D}$、$-NR^{20A}C(O)R^{20C}$、$-NR^{20A}C(O)OR^{20C}$、$-NR^{20A}OR^{20C}$、$-SF_5$、$-N_3$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}及R^{20D}獨立地為氫、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；鍵結於同一氮原子之R^{20A}及R^{20B}取代基可視情況連接形成經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之雜芳基；

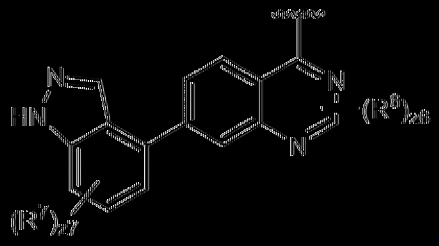
X^{20}獨立地為-F、-Cl、-Br或-I；

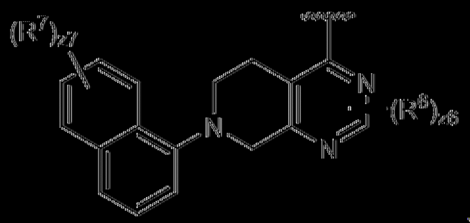
n20為0至4之整數；及

m20及v20獨立地為1或2。

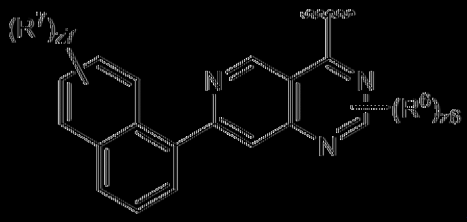
【請求項50】

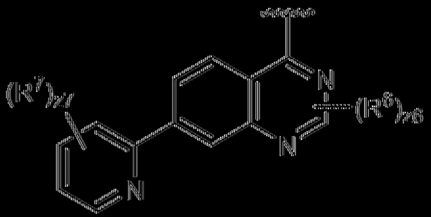
如前述請求項中任一項之化合物，其中R^1為



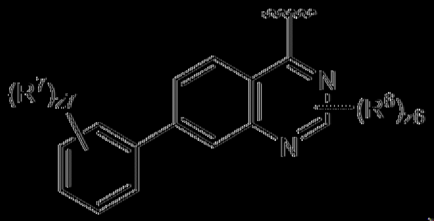
、


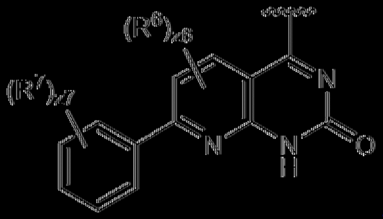
、

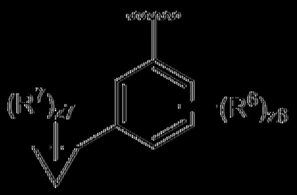


、


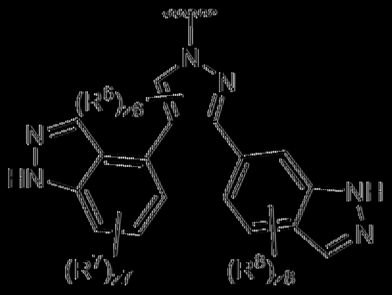
、

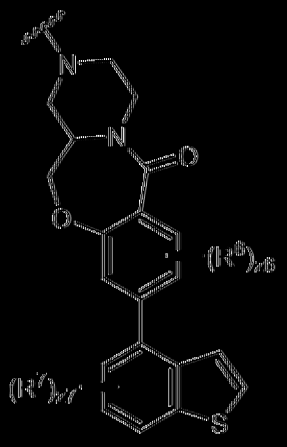


、


、


、



或


；

R^6獨立地為側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或

經取代或未經取代之雜芳基；

R^7獨立地為側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^8獨立地為鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

z6為0至7之整數；

z7為0至7之整數；及

z8為0至5之整數。

【請求項51】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^6獨立地為鹵素、-OH、未經取代之C_1-C_4烷基、經取代之2至6員雜烷基，或經取代之5至6員雜芳基。

【請求項52】

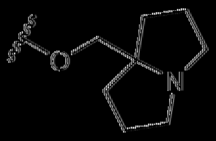
如前述請求項中任一項之化合物，其中R^6獨立地為-F、-Cl、-OH或未經取代之甲基。

【請求項53】

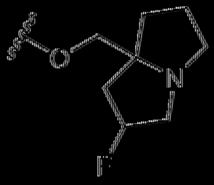
如前述請求項中任一項之化合物，其中R^6獨立地為2至6員雜烷基，其經經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之稠合雜環烷基取代。

【請求項54】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^6獨立地為



或



。

【請求項55】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^6獨立地為經取代之吡啶基。

【請求項56】

如前述請求項中任一項之化合物，其中z6為1、2或3。

【請求項57】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^7獨立地為鹵素、-CF_3、-CN、-OH、-NH_2、未經取代之C_1-C_4烷基，或未經取代之C_2-C_4炔基。

【請求項58】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^7獨立地為-F、-Cl、-CF_3、-

CN、-OH、-NH_2、未經取代之甲基，或未經取代之乙炔基。

【請求項59】

如前述請求項中任一項之化合物，其中z7為1、2或3。

【請求項60】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^8獨立地為鹵素或未經取代之C_1-C_4烷基。

【請求項61】

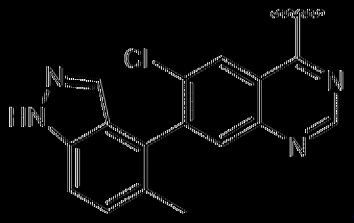
如前述請求項中任一項之化合物，其中R^8獨立地為-Cl或未經取代之甲基。

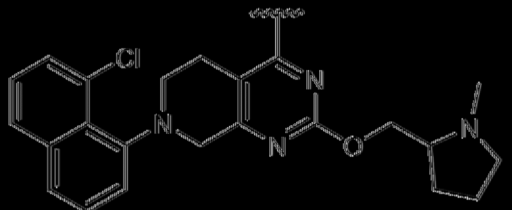
【請求項62】

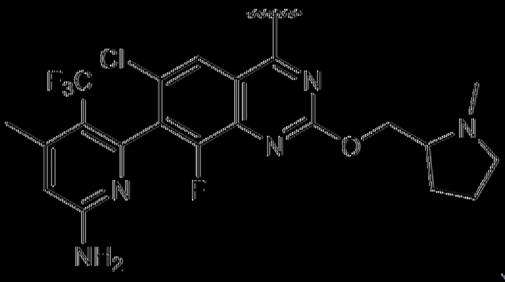
如前述請求項中任一項之化合物，其中z8為1。

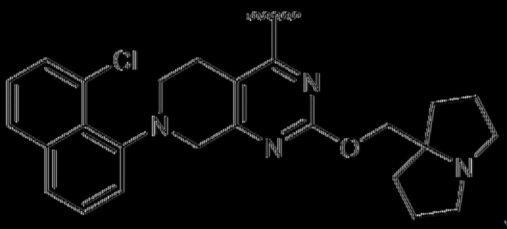
【請求項63】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^1為

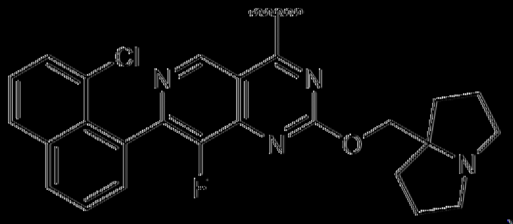
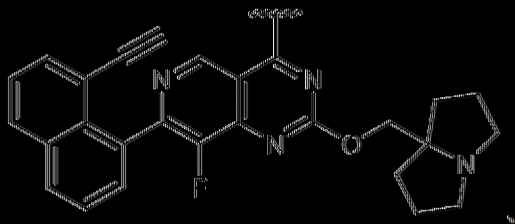
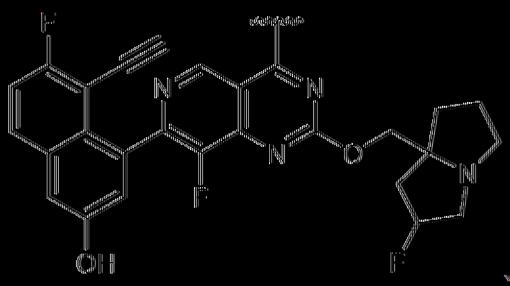
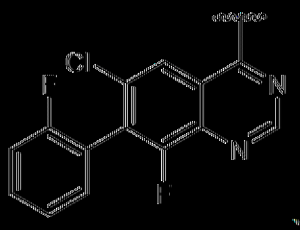
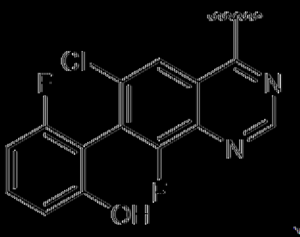
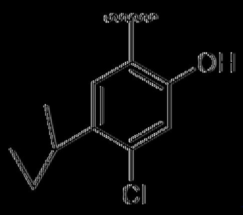
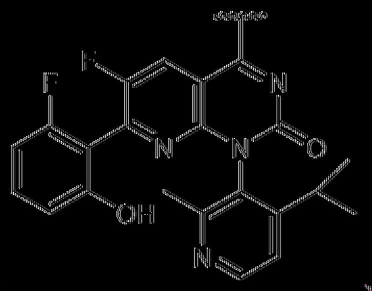
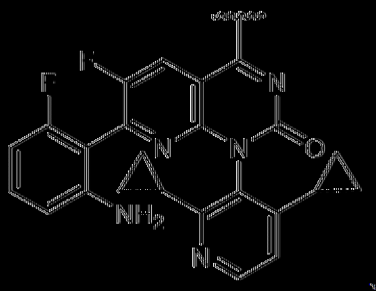
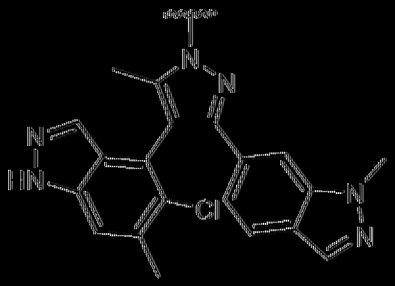
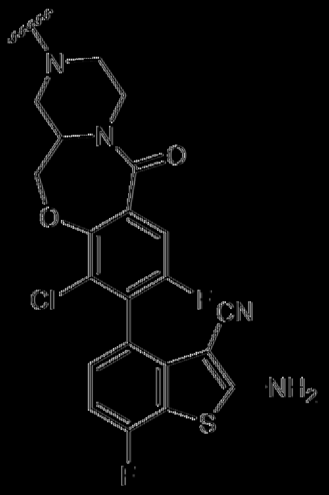


、


、


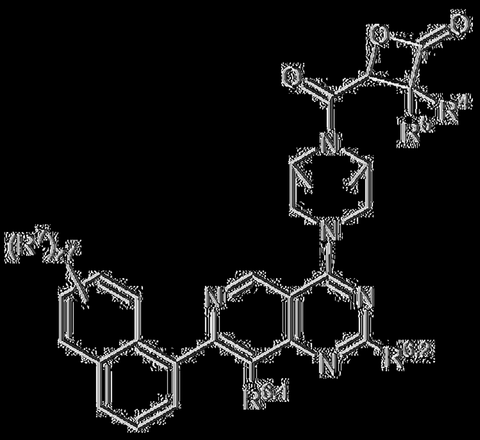
、


、


、

、

、

、

、

、

、

、

或

。

【請求項64】

如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



；其中

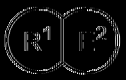
R^4及R^5獨立地為氫或未經取代之C_1-C_4烷基；

$R^{6.1}$為鹵素；

$R^{6.2}$為

【請求項65】

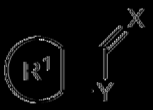
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(V)。

【請求項66】

如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(V-1)；其中

X為O或S；

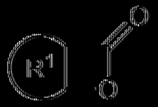
Y為O、S或NR^2；及

R^2為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、

經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

【請求項67】

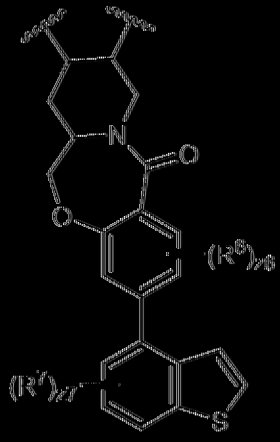
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(V-1a)。

【請求項68】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^{1}為



；其中

R^{6}獨立地為側氧基、鹵素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-OSO$_3$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCBr$_3$、-OCF$_3$、-OCI$_3$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$F、-OCH$_2$I、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHF$_2$、-OCHI$_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

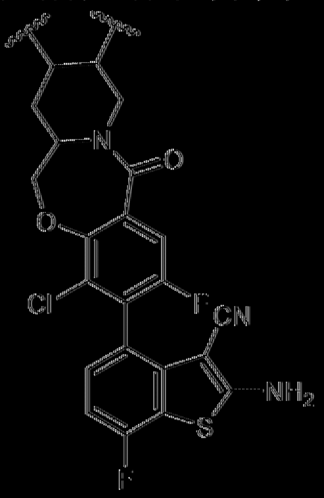
R^7獨立地為鹵素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCF_3、-OCI_3、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2F、-OCH_2I、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHF_2$、-$OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

z6為0至3之整數；及

z7為0至5之整數。

【請求項69】

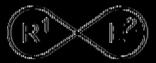
如前述請求項中任一項之化合物，其中R^1為



。

【請求項70】

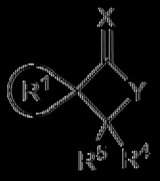
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



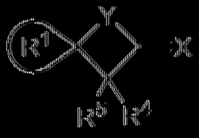
(VI)。

【請求項71】

如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



(VI-1)或



(VI-2)；其中

X為O或S；

Y為O、S或NR^2；

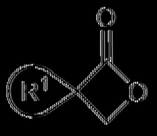
R^{2}為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{4}為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

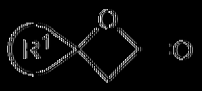
R^5為氫、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

【請求項72】

如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



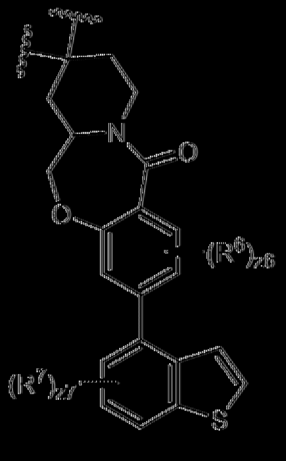
(VI-1a)或



(VI-2a)。

【請求項73】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^1為



；其中

R^6獨立地為側氧基、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、-

$NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

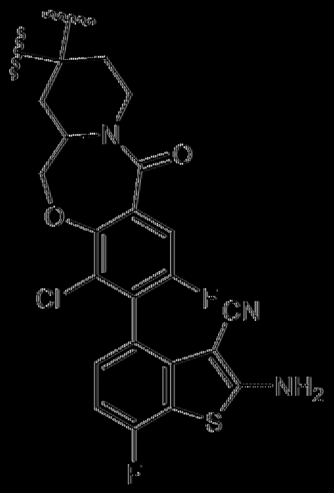
R^7獨立地為鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCF_3$、$-OCI_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2F$、$-OCH_2I$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHF_2$、$-OCHI_2$、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

z6為0至3之整數；及

z7為0至5之整數。

【請求項74】

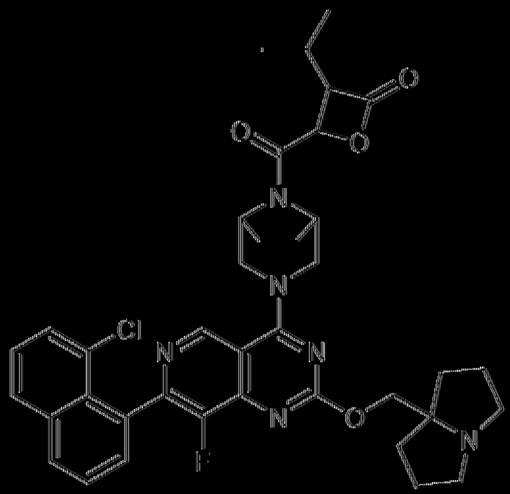
如前述請求項中任一項之化合物，其中R^1為



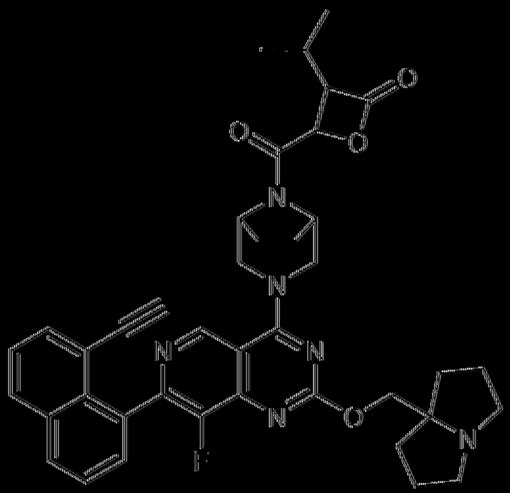
。

【請求項75】

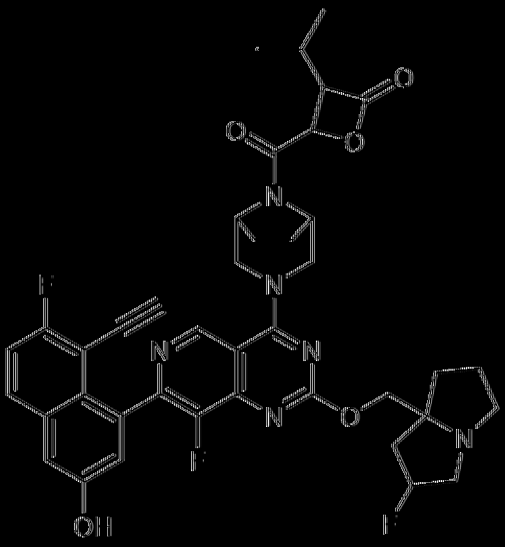
如前述請求項中任一項之化合物，其具有下式：



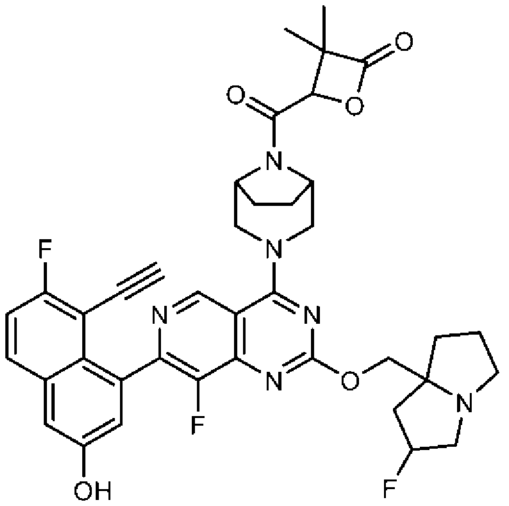
、



、



或

 。

【請求項76】

一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及如請求項1至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項77】

一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向有需要之該個體投與治療有效量之如請求項1至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項78】

如請求項77之方法，其中該癌症為直腸癌、大腸直腸腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、骨髓發育不良症候群，或急性骨髓白血病。

【請求項79】

一種治療有需要之個體之K-Ras(G12D)相關疾病的方法，該方法包含向有需要之該個體投與治療有效量之如請求項1至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項80】

一種治療有需要之個體之H-Ras(G12D)相關疾病的方法，該方法包

含向有需要之該個體投與治療有效量之如請求項1至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項81】

一種治療有需要之個體之N-Ras(G12D)相關疾病的方法，該方法包含向有需要之該個體投與治療有效量之如請求項1至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項82】

一種調節細胞中之K-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包含使該細胞與有效量之如請求項1至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【請求項83】

如請求項82之方法，其中該活性之調節包含調節GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、K-Ras亞細胞定位、K-Ras轉譯後處理，或K-Ras轉譯後修飾。

【請求項84】

如請求項82至83中任一項之方法，其中該調節為增加該K-Ras蛋白之活性。

【請求項85】

如請求項82至83中任一項之方法，其中該調節為減少該K-Ras蛋白之活性。

【請求項86】

如請求項82至85中任一項之方法，其中該K-Ras蛋白為人類K-Ras蛋白。

【請求項87】

如請求項86之方法，其中該人類K-Ras蛋白含有G12D突變。

【請求項88】

一種調節細胞中之H-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包含使該細胞與有效量之如請求項1至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【請求項89】

如請求項88之方法，其中該活性之調節包含調節GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、H-Ras亞細胞定位、H-Ras轉譯後處理，或H-Ras轉譯後修飾。

【請求項90】

如請求項88至89中任一項之方法，其中該調節為增加該H-Ras蛋白之活性。

【請求項91】

如請求項88至89中任一項之方法，其中該調節為減少該H-Ras蛋白之活性。

【請求項92】

如請求項88至91中任一項之方法，其中該H-Ras蛋白為人類H-Ras蛋白。

【請求項93】

如請求項92之方法，其中該人類H-Ras蛋白含有G12D突變。

【請求項94】

一種調節細胞中之N-Ras蛋白之活性水平的方法，該方法包含使該細胞與有效量之如請求項1至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【請求項95】

如請求項94之方法，其中該活性之調節包含調節GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、N-Ras亞細胞定位、N-Ras轉譯後處理，或N-Ras轉譯後修飾。

【請求項96】

如請求項94至95中任一項之方法，其中該調節為增加該N-Ras蛋白之活性。

【請求項97】

如請求項94至95中任一項之方法，其中該調節為減少該N-Ras蛋白之活性。

【請求項98】

如請求項94至97中任一項之方法，其中該N-Ras蛋白為人類K-Ras蛋白。

【請求項99】

如請求項98之方法，其中該人類N-Ras蛋白含有G12D突變。

【請求項100】

一種K-Ras蛋白，其共價鍵結於如請求項1至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物共價鍵結於該K-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【請求項101】

如請求項100之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該化合物可逆地共價鍵結於該K-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【請求項102】

如請求項100之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該化合物不可逆地共價鍵結於該K-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【請求項103】

如請求項100至102中任一項之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該經共價修飾之K-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、K-Ras亞細胞定位、K-Ras轉譯後處理，及K-Ras轉譯後修飾。

【請求項104】

如請求項100至102中任一項之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該K-Ras蛋白含有G12D突變。

【請求項105】

如請求項104之經共價修飾之K-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於天冬胺酸殘基12。

【請求項106】

一種H-Ras蛋白，其共價鍵結於如請求項1至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物共價鍵結於該H-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【請求項107】

如請求項106之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該化合物可逆地共價鍵結於該H-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【請求項108】

如請求項106之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該化合物不可逆地共價鍵結於該H-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【請求項109】

如請求項106至108中任一項之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該經共價修飾之H-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、H-Ras亞細胞定位、H-Ras轉譯後處理，及H-Ras轉譯後修飾。

【請求項110】

如請求項106至109中任一項之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該H-Ras蛋白含有G12D突變。

【請求項111】

如請求項110之經共價修飾之H-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於天冬胺酸殘基12。

【請求項112】

一種N-Ras蛋白，其共價鍵結於如請求項1至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物共價鍵結於該N-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【請求項113】

如請求項112之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該化合物可逆地共價鍵結於該N-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【請求項114】

如請求項112之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該化合物不可逆地共價鍵結於該N-Ras蛋白之天冬胺酸殘基。

【請求項115】

如請求項112至114中任一項之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該經共價修飾之H-Ras蛋白相對於對照具有調節之活性，其中該活性係選自GTP酶活性、核苷酸交換、差異性GDP或GTP結合、效應蛋白結合、效應蛋白活化、鳥嘌呤交換因子(GEF)結合、GEF促進之核苷酸交換、磷酸鹽釋放、核苷酸釋放、核苷酸結合、N-Ras亞細胞定位、N-Ras轉譯後處理，及N-Ras轉譯後修飾。

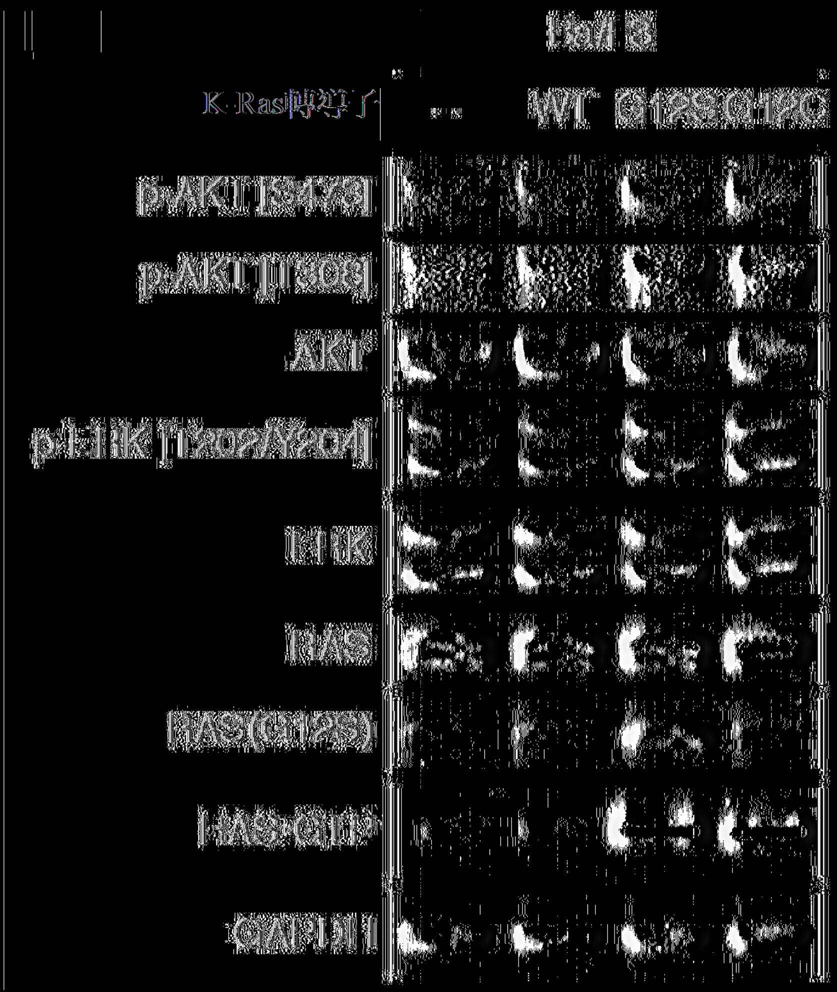
【請求項116】

如請求項112至115中任一項之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該H-Ras蛋白含有G12D突變。

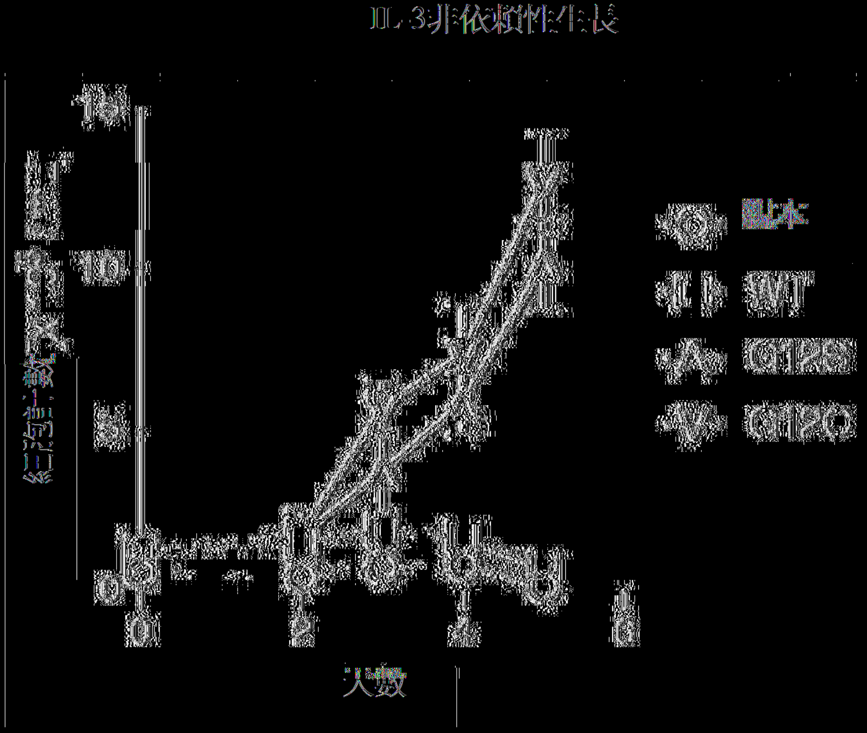
【請求項117】

如請求項116之經共價修飾之N-Ras蛋白，其中該化合物共價鍵結於天冬胺酸殘基12。

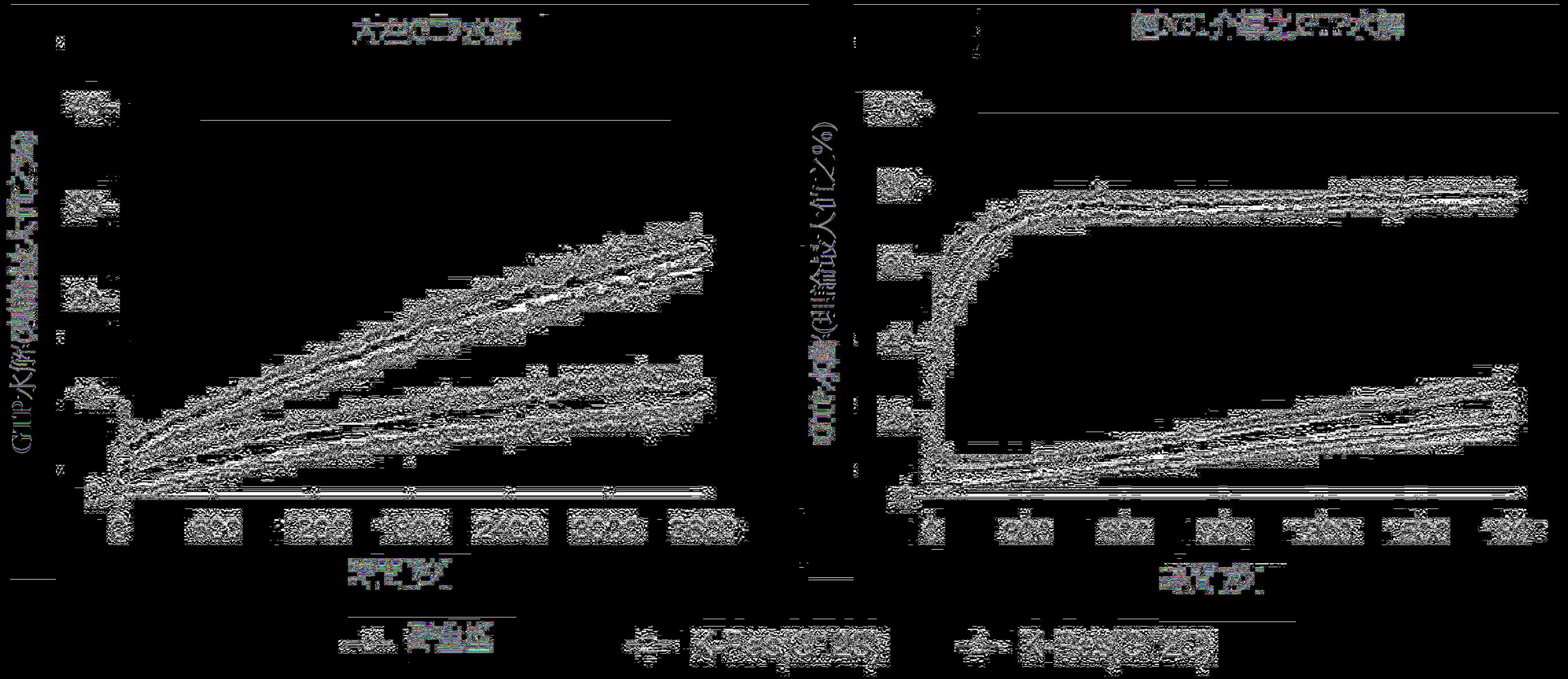
【發明圖式】


Ba/F3
K-Ras轉導子
-
WT
G12S
G12C
p-AKT [S473]
p-AKT [T308]
AKT
p-ERK [T202/Y204]
ERK
RAS
RAS(G12S)
RAS(G12C)
GAPDH

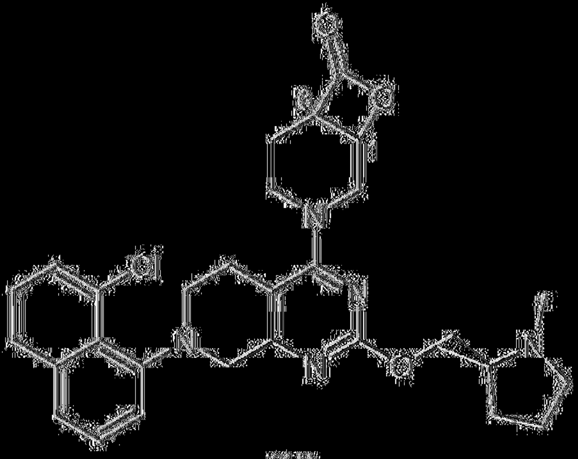
【圖1A】


IL-3非依賴性生長
細胞計數(x10^5)
15
10
5
0
0
2
4
6
天數
親本
WT
G12S
G12C

【圖1B】

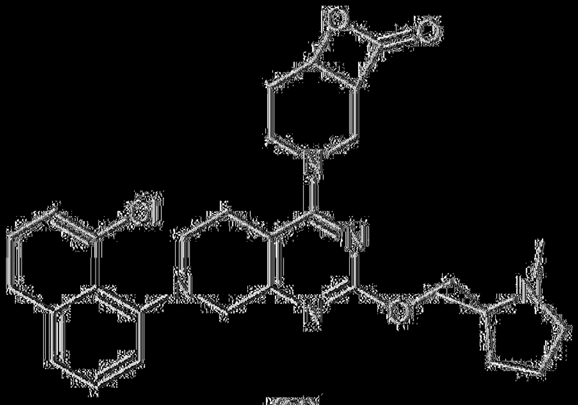

內在GTP水解
GTP水解(相對於最大值之%)
0
600
1200
1800
2400
3000
3600
時間 秒
GTP水解(相對於最大值之%)
0
20
40
60
80
100
時間 秒
K-Ras(G12C)

【圖1C】



(1)

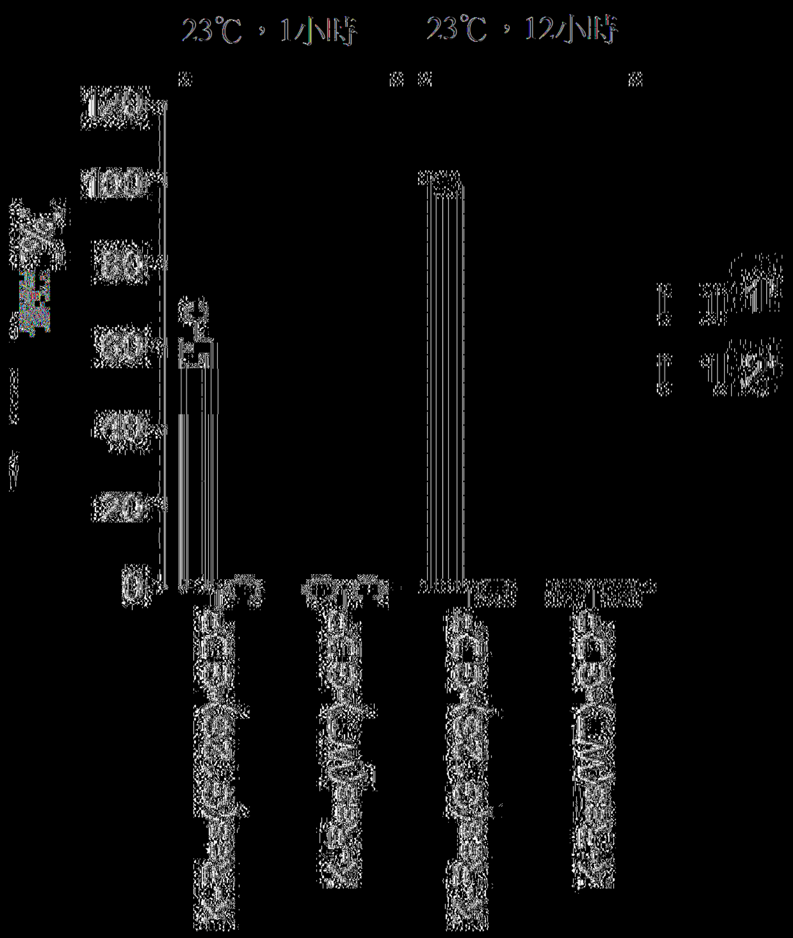
1,6 順式非鏡像異構體之1:1混合物



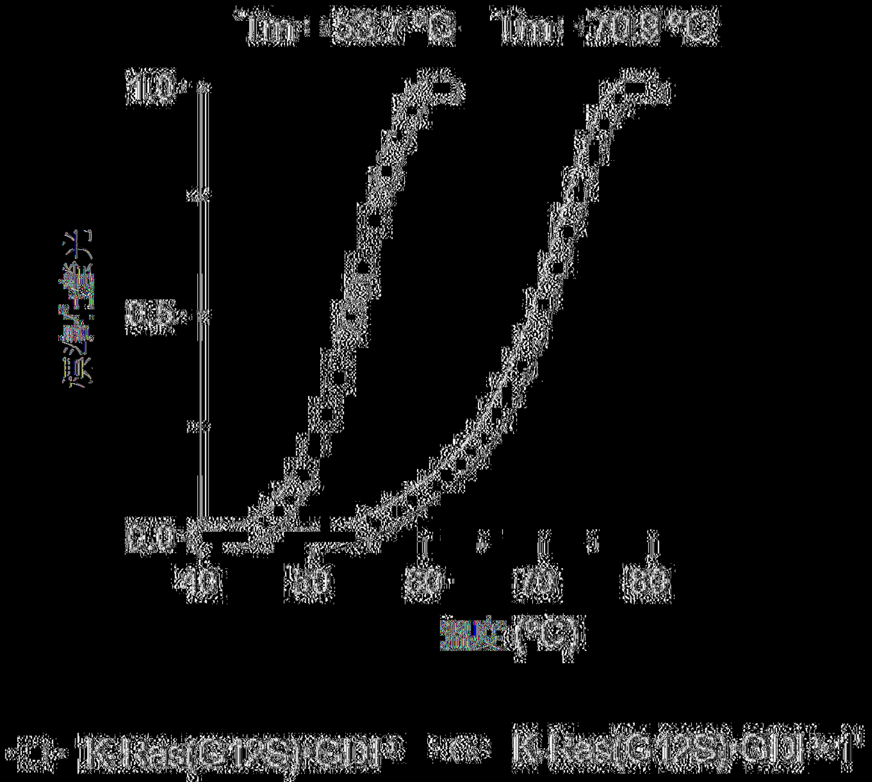
(2)

1,6 順式非鏡像異構體之1:1混合物

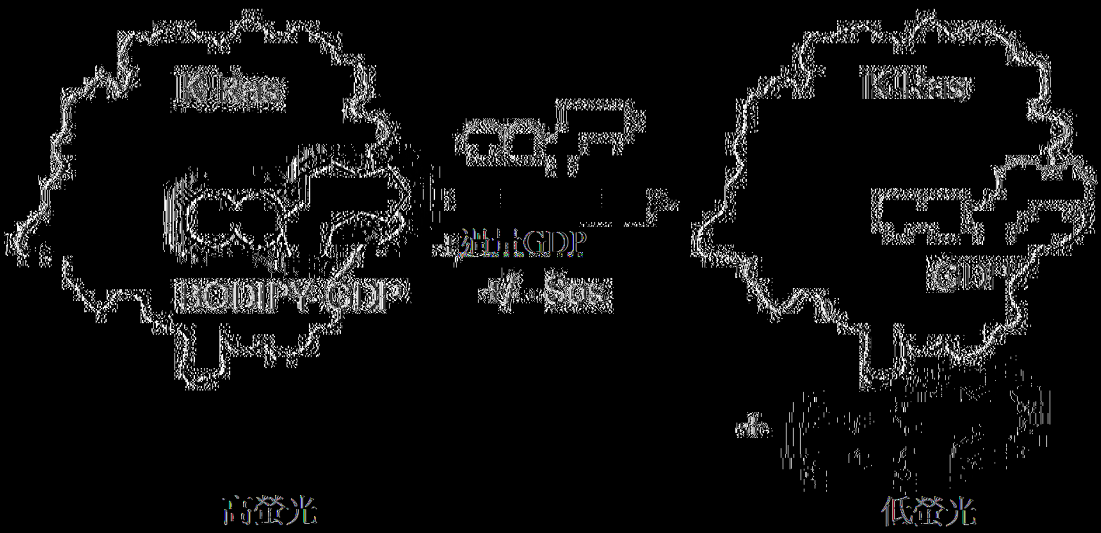
（圖2A）



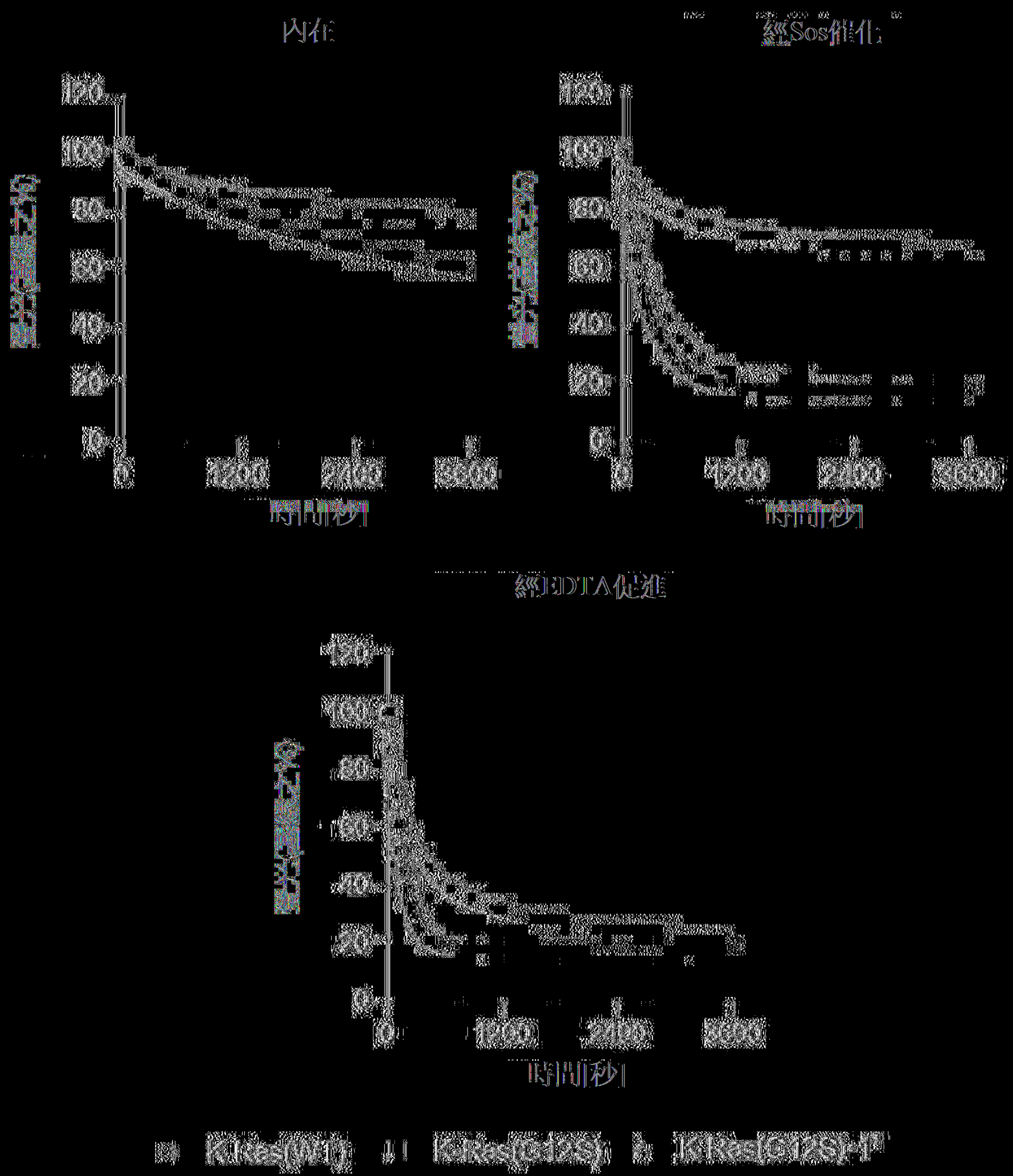
（圖2B）


Tm: 53.7 °C
Tm: 70.9 °C
1.0
0.5
0.0
標準螢光
40
50
60
70
80
溫度(°C)
K-Ras(G12S)-GDP
K-Ras(G12S)-GDP + 1

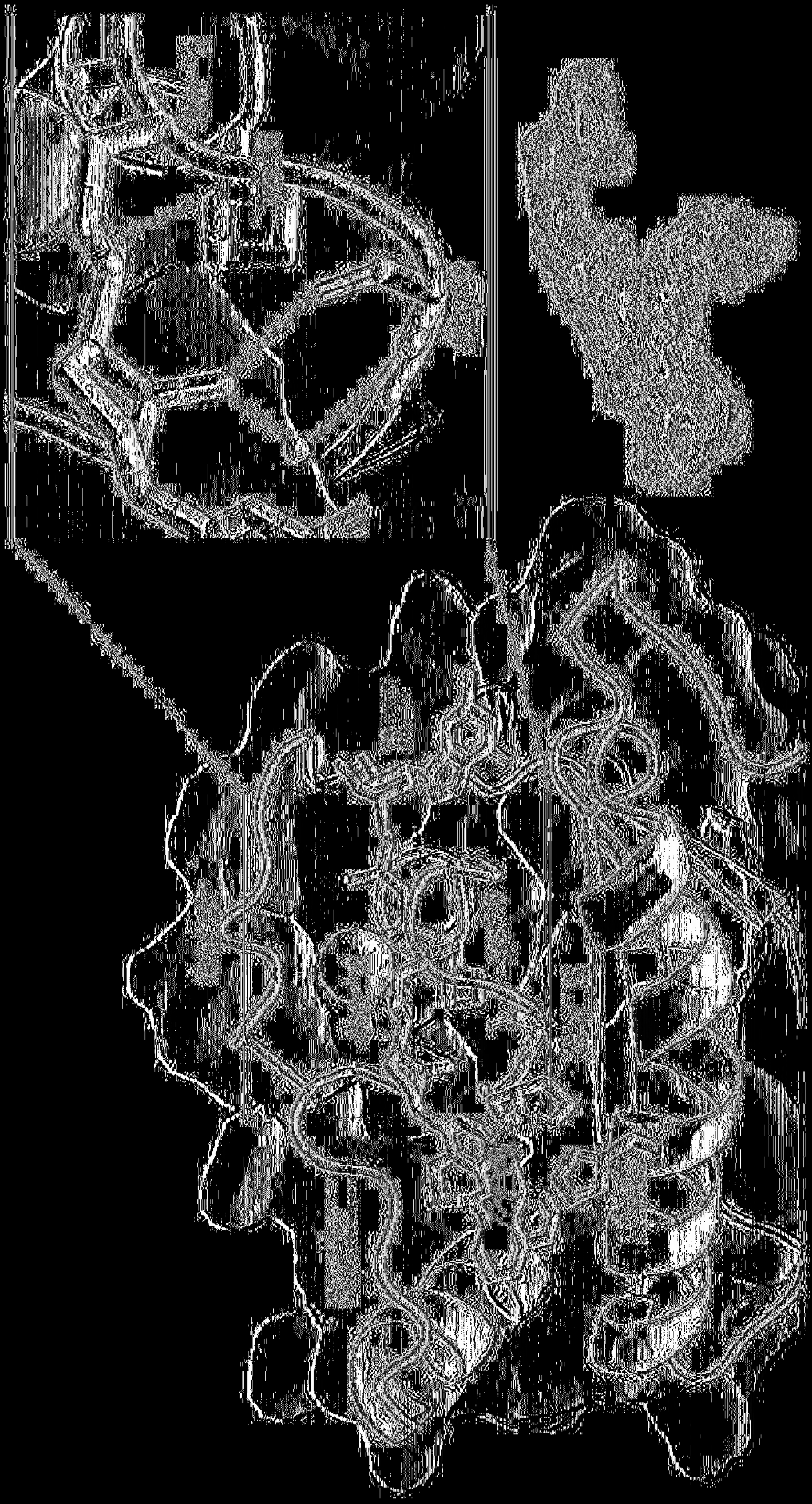
（圖2C）


K-Ras
BODIPY-GDP
過量GDP
+/- Sos
K-Ras
GDP
+
高螢光
低螢光

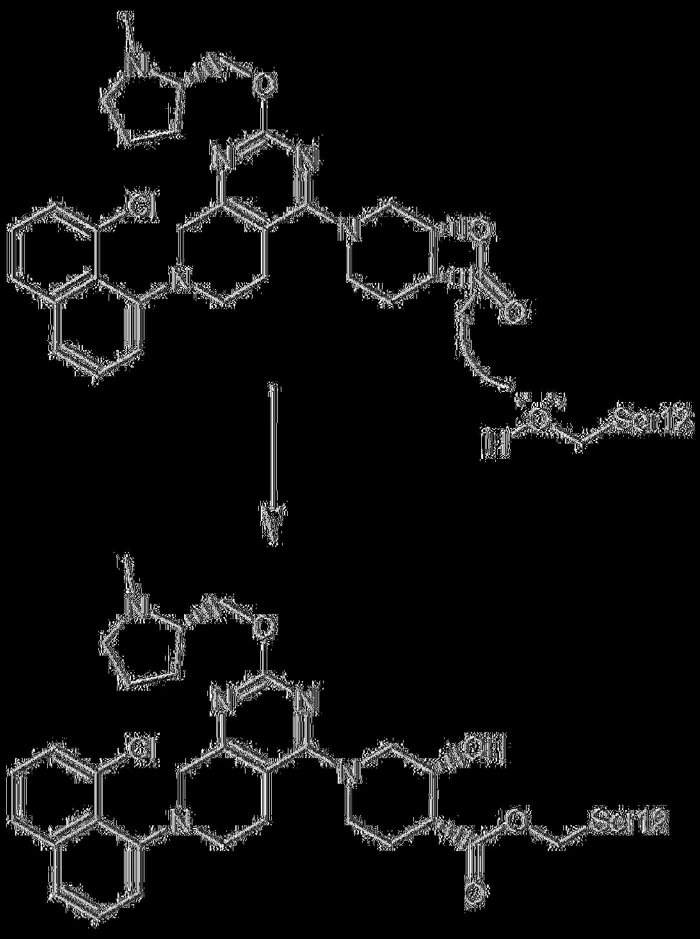
（圖2D）


內在
經Sos催化
經EDTA促進
120
100
80
60
40
20
0
0
1200
2400
3600
時間[秒]
K-Ras(WT)
K-Ras(G12S)
K-Ras(G12S)-I

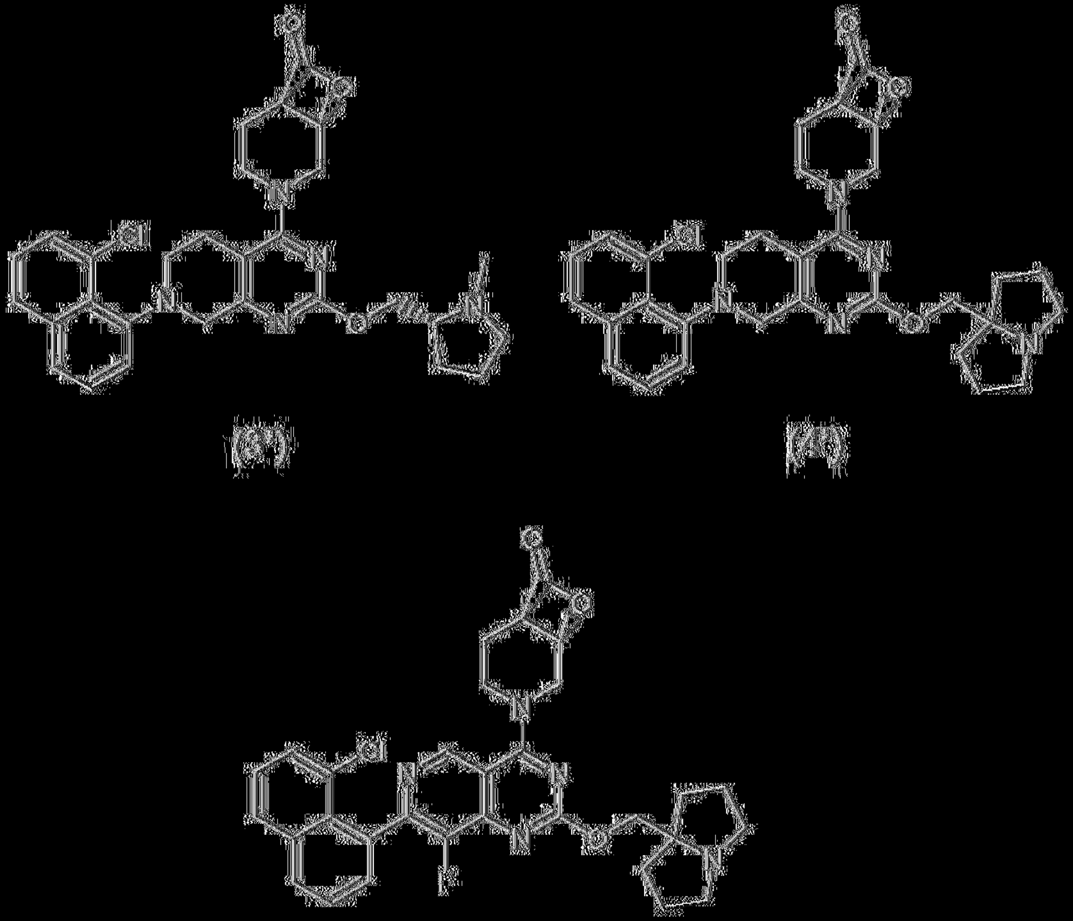
（圖2E）



【圖2F】



【圖2G】

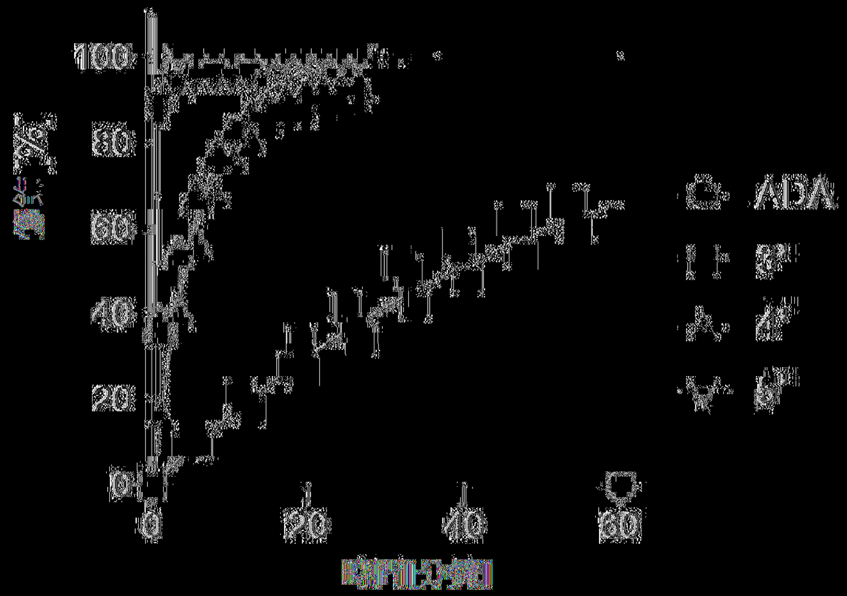


(3')

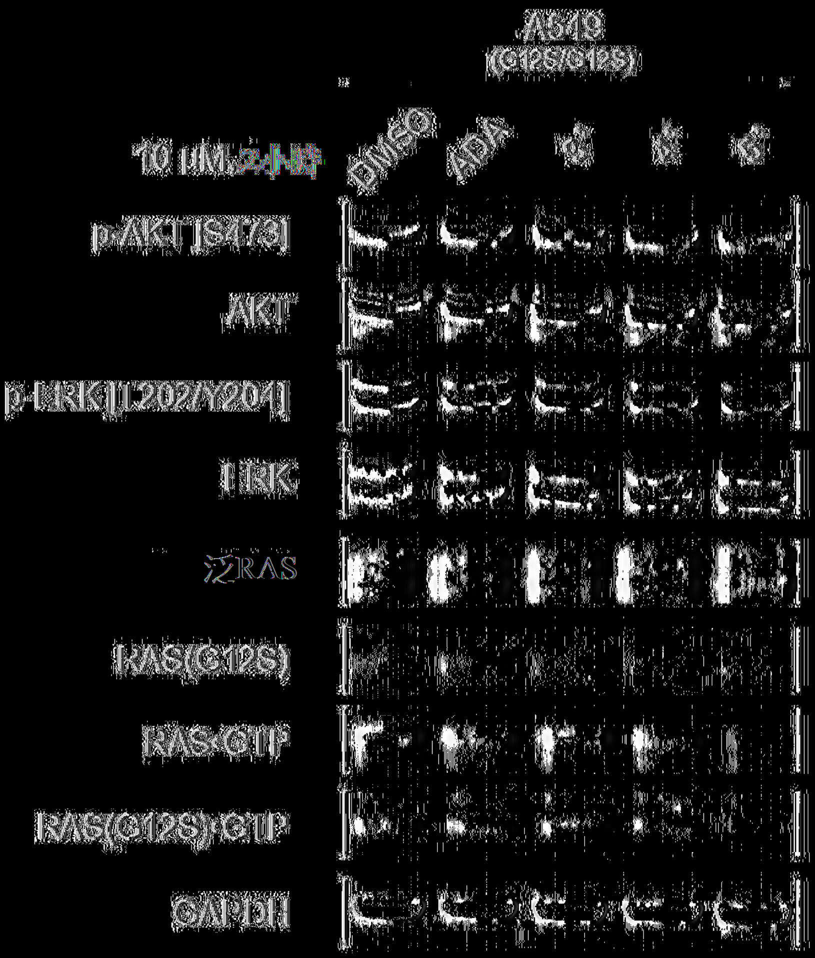
(4')

(6')

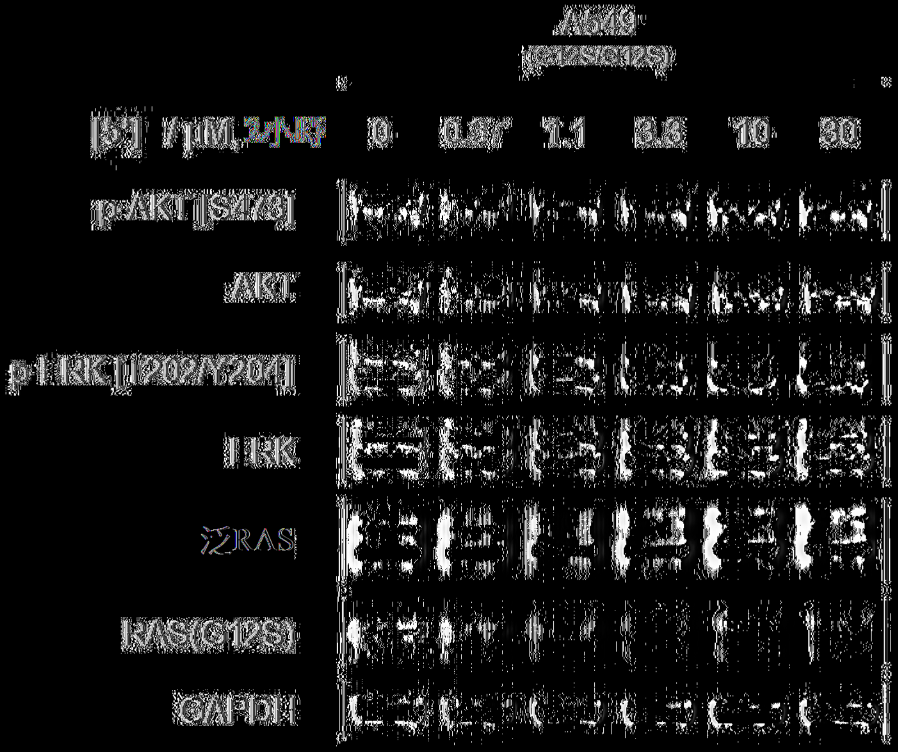
（圖3A）



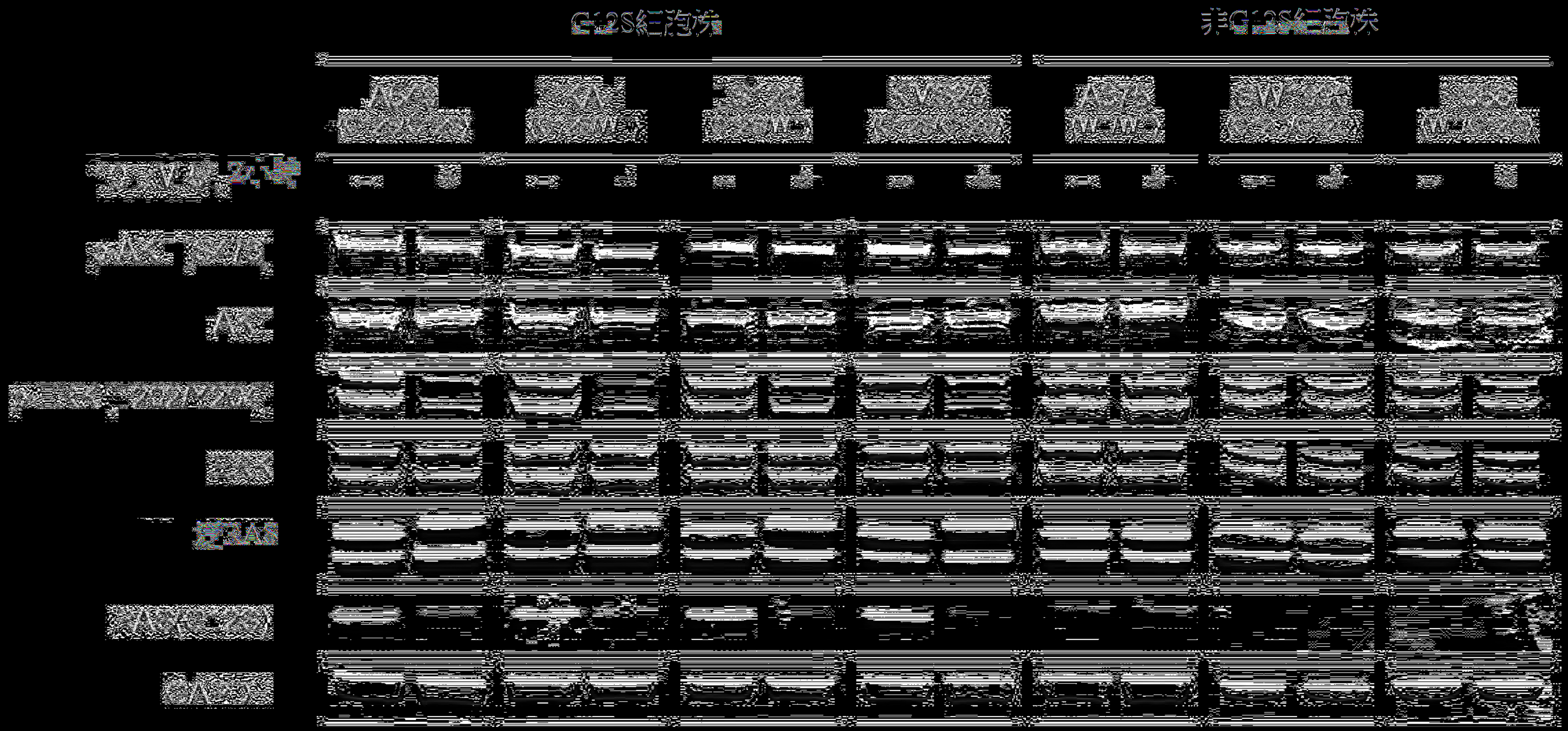
（圖3B）


A549
(G12S/G12S)
10 μM, 2小時
DMSO
ADA
3
4
5
p-AKT [S473]
AKT
p-ERK [T202/Y204]
ERK
泛RAS
RAS(G12S)
RAS-GTP
RAS(G12S)-GTP
GAPDH

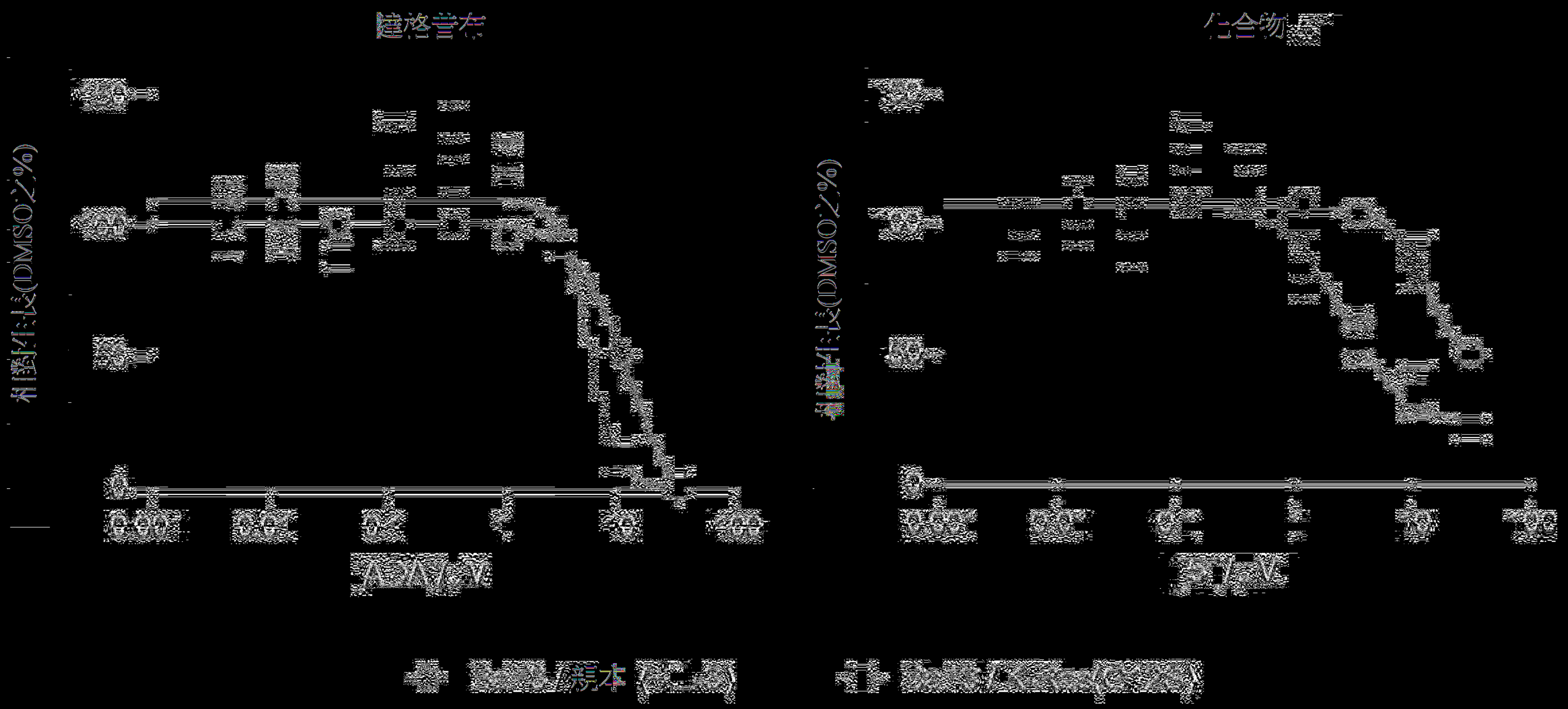
（圖3C）


A549
(G12S/G12S)
[5] / μM, 2小時
0
0.37
1.1
3.3
10
30
p-AKT [S473]
AKT
p-ERK [T202/Y204]
ERK
泛RAS
RAS(G12S)
GAPDH

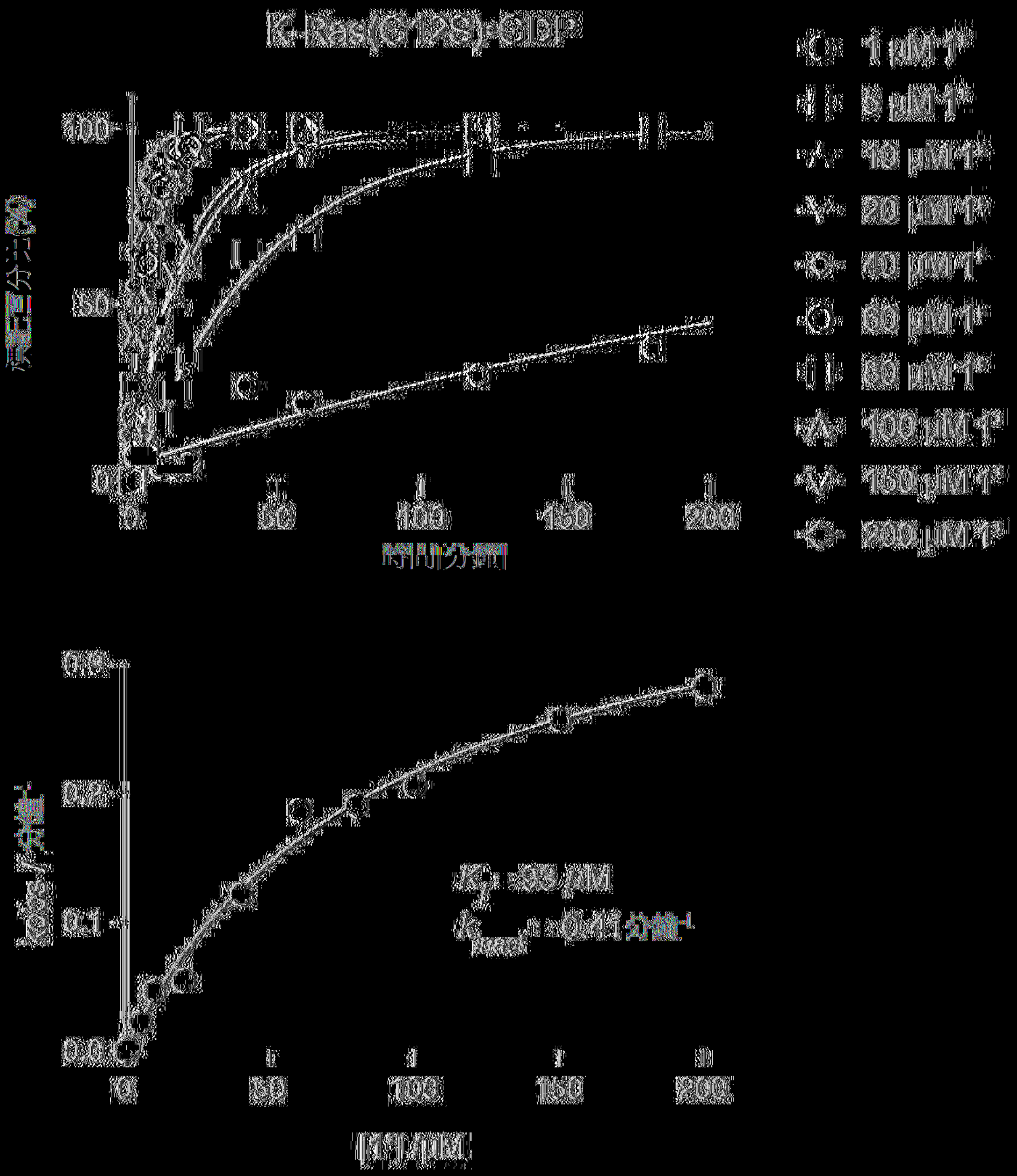
（圖3D）


G12S細胞株
非G12S細胞株
A549
A375
–
+
pAKT(S473)
AKT
p-ERK(T202/Y204)
ERK
泛RAS
GAPDH

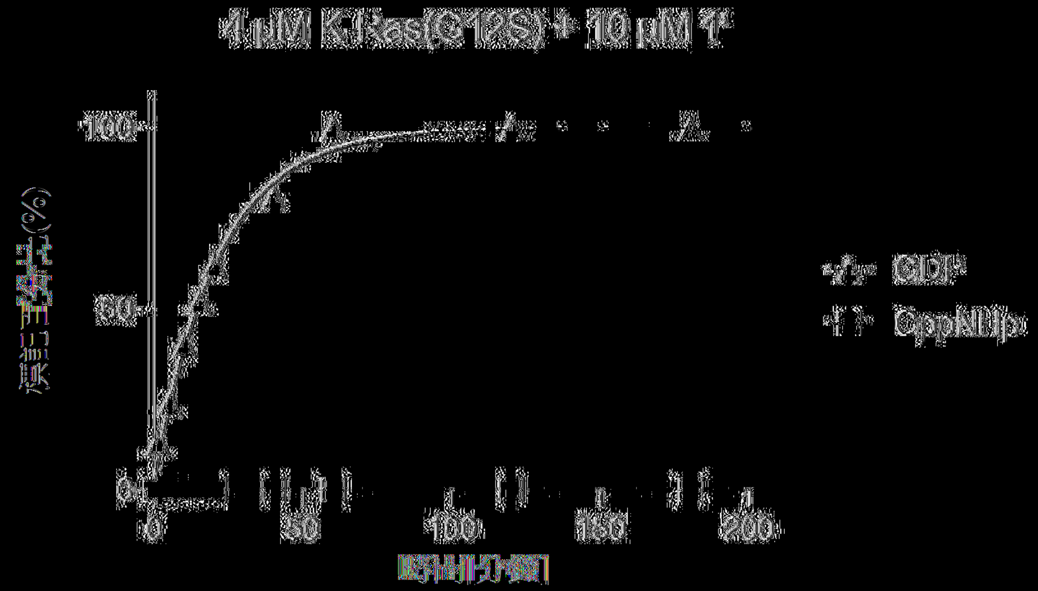
【圖3E】



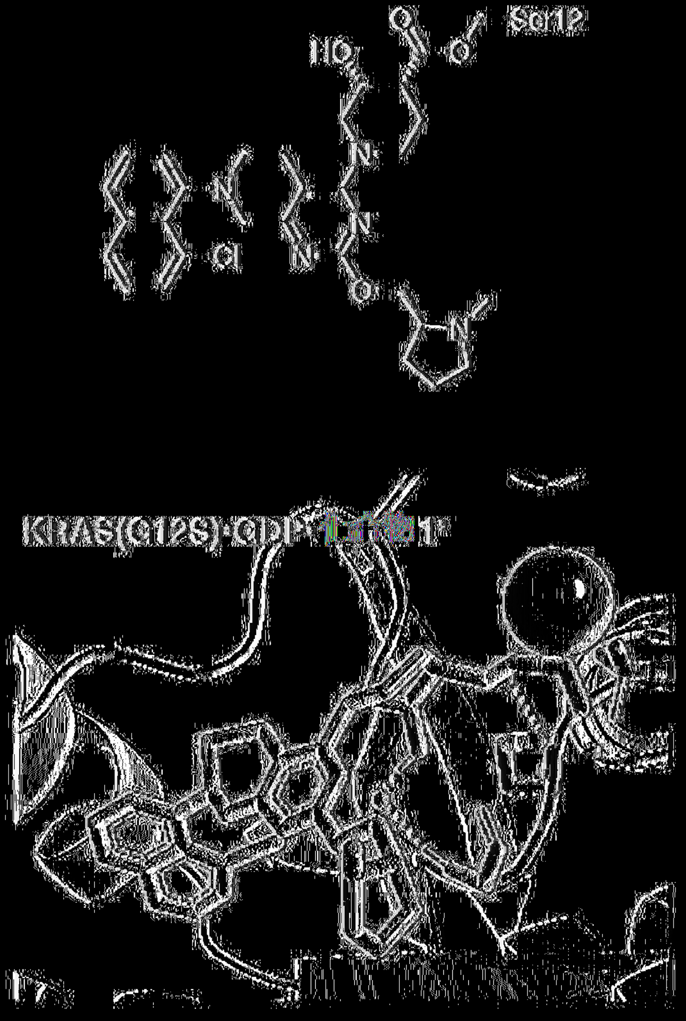
【圖3F】


K-Ras(G12S)-GDP
標記百分比(%)
100
50
0
0
50
100
150
200
時間(分鐘)
1 μM 1*
5 μM 1*
10 μM 1*
20 μM 1*
40 μM 1*
60 μM 1*
80 μM 1*
100 μM 1*
150 μM 1*
200 μM 1*
kobs / 分鐘⁻¹
0.3
0.2
0.1
0.0
0
50
100
150
200
[1], μM
K_I = 93 μM
k_inact = 0.41 分鐘⁻¹

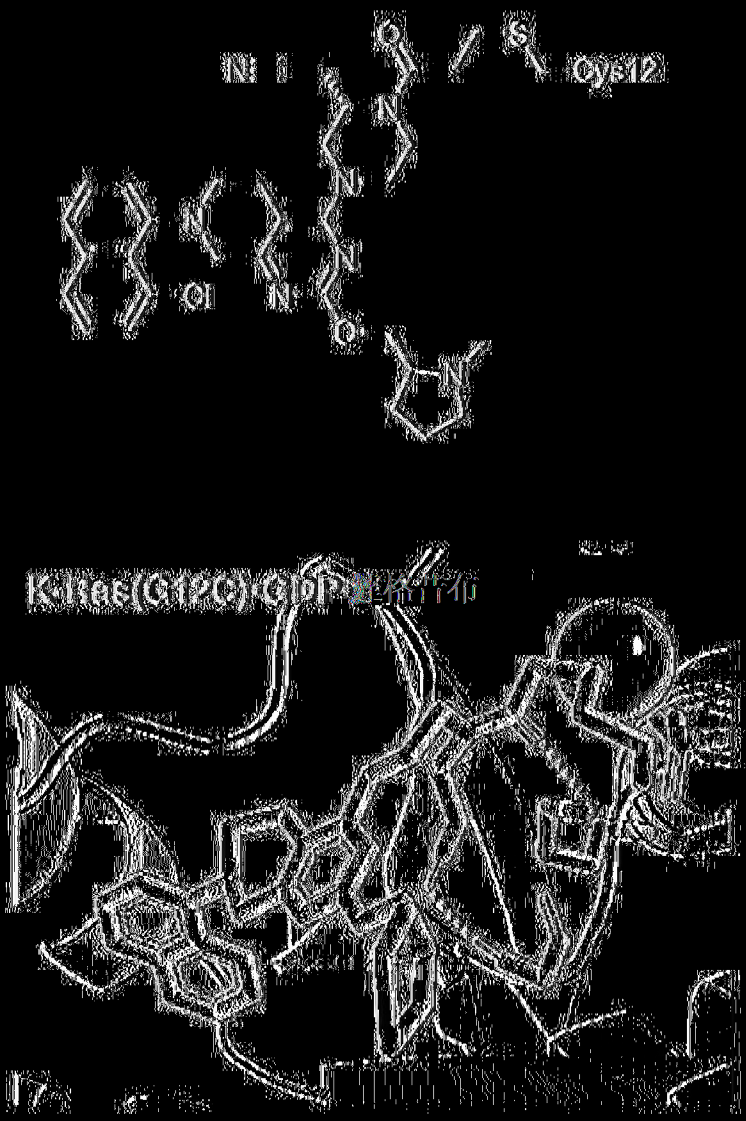
【圖4】


1 μM KRas(G12S) + 10 μM 1
標記百分比(%)
100
50
0
0
50
100
150
200
時間(分鐘)
GDP
GppNHp

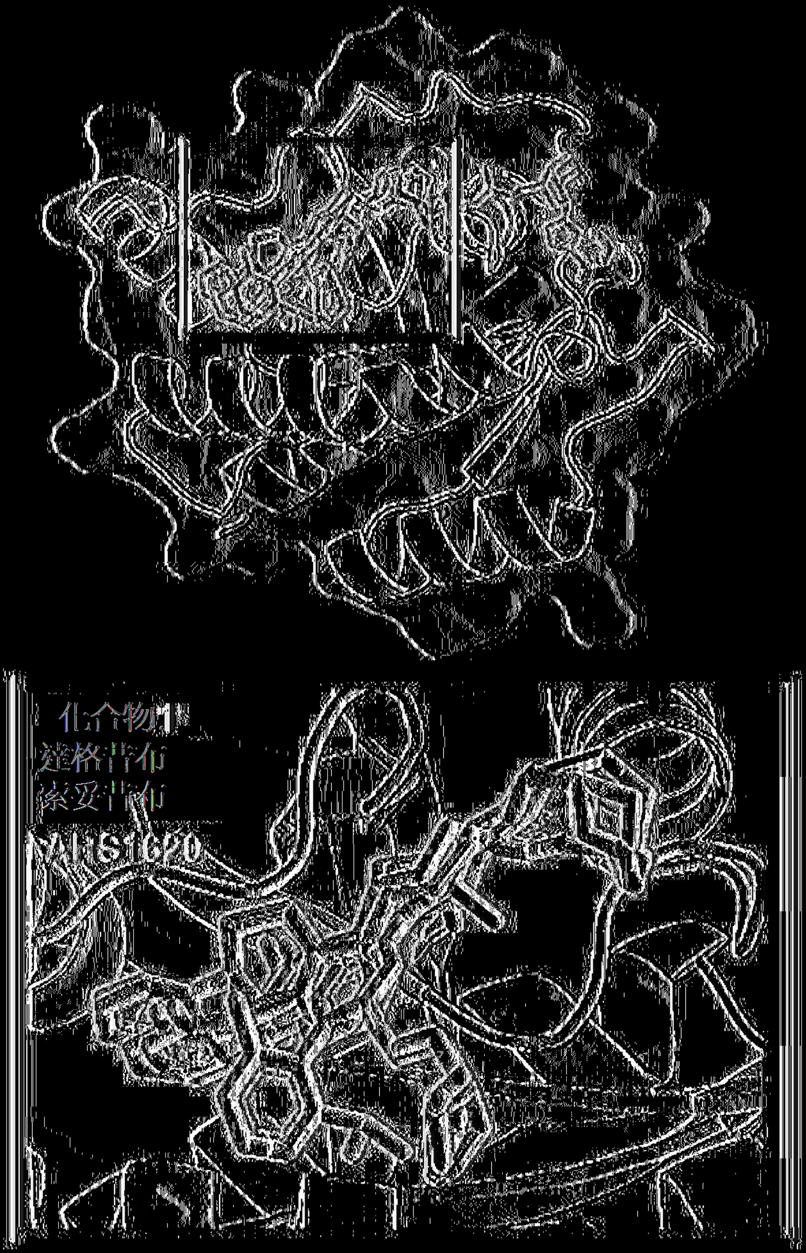
（圖5）


Ser12
HO
O
O
N
N
N
N
Cl
O
N
KRAS(G12S)·GDP·化合物1

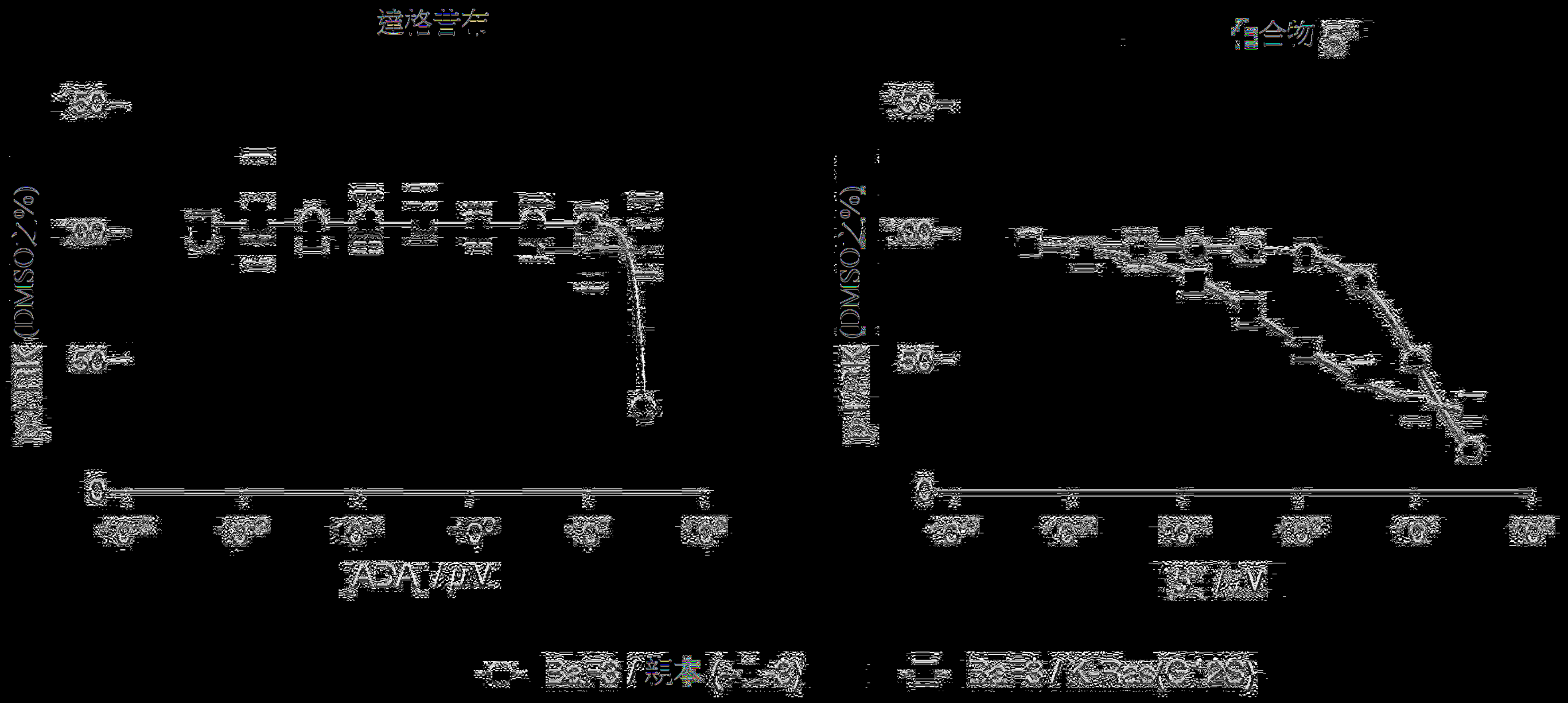
（圖6A）



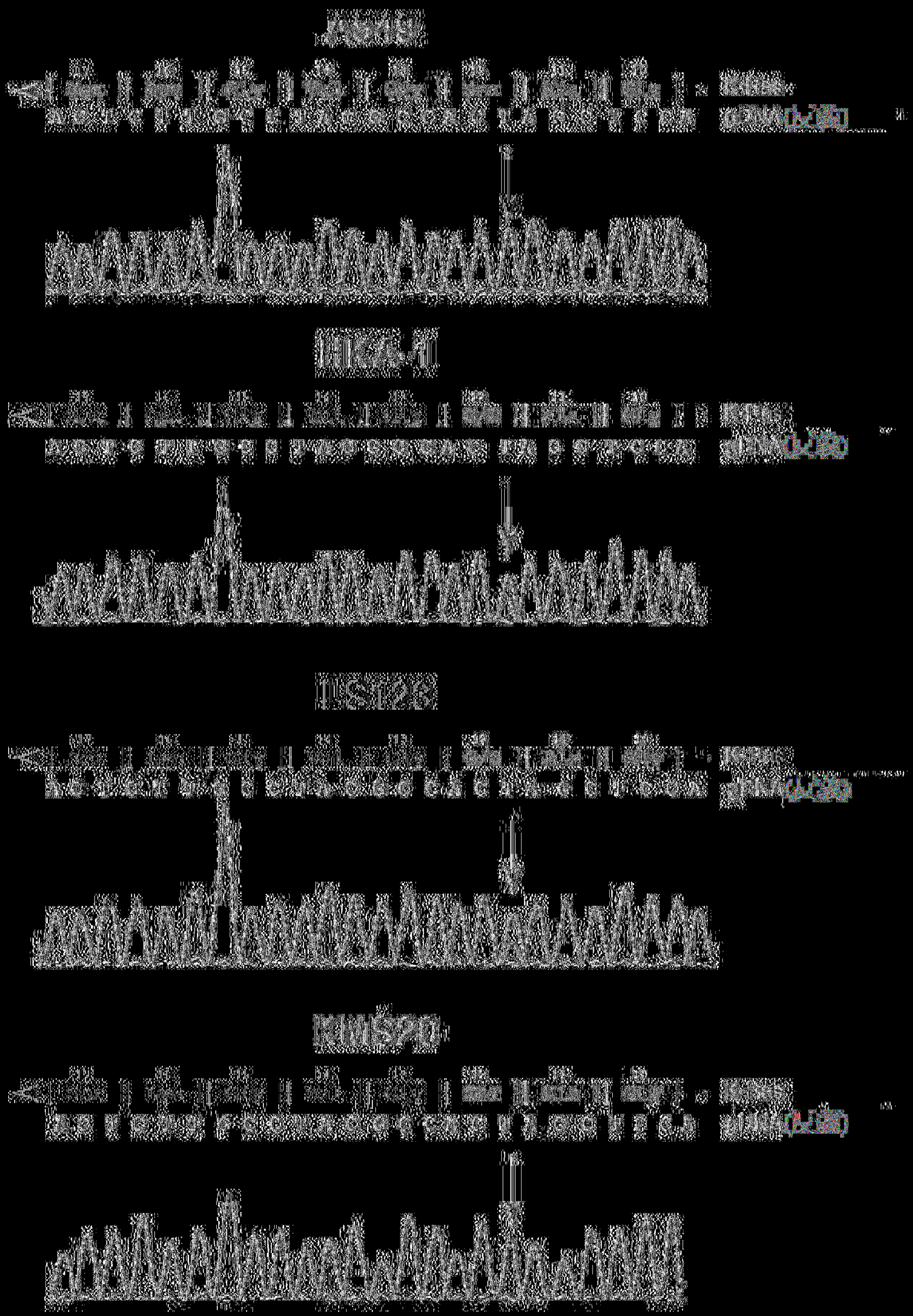
（圖6B）



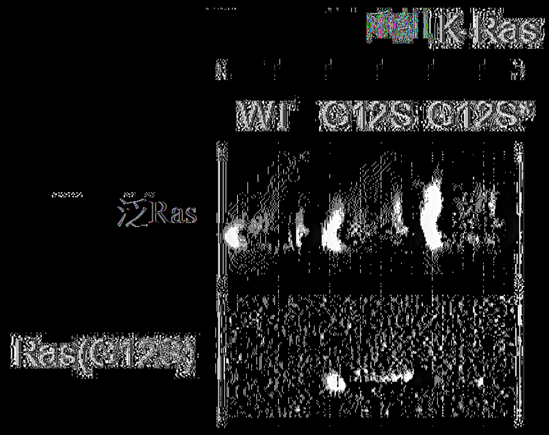
【圖6C】


達洛替布
化合物
生存率(DMSO之%)
150
100
50
0
ADA / μM
5 / μM
Ba/F3 / 親本 (IL-3)
Ba/F3 / K-Ras(G12S)

【圖7】

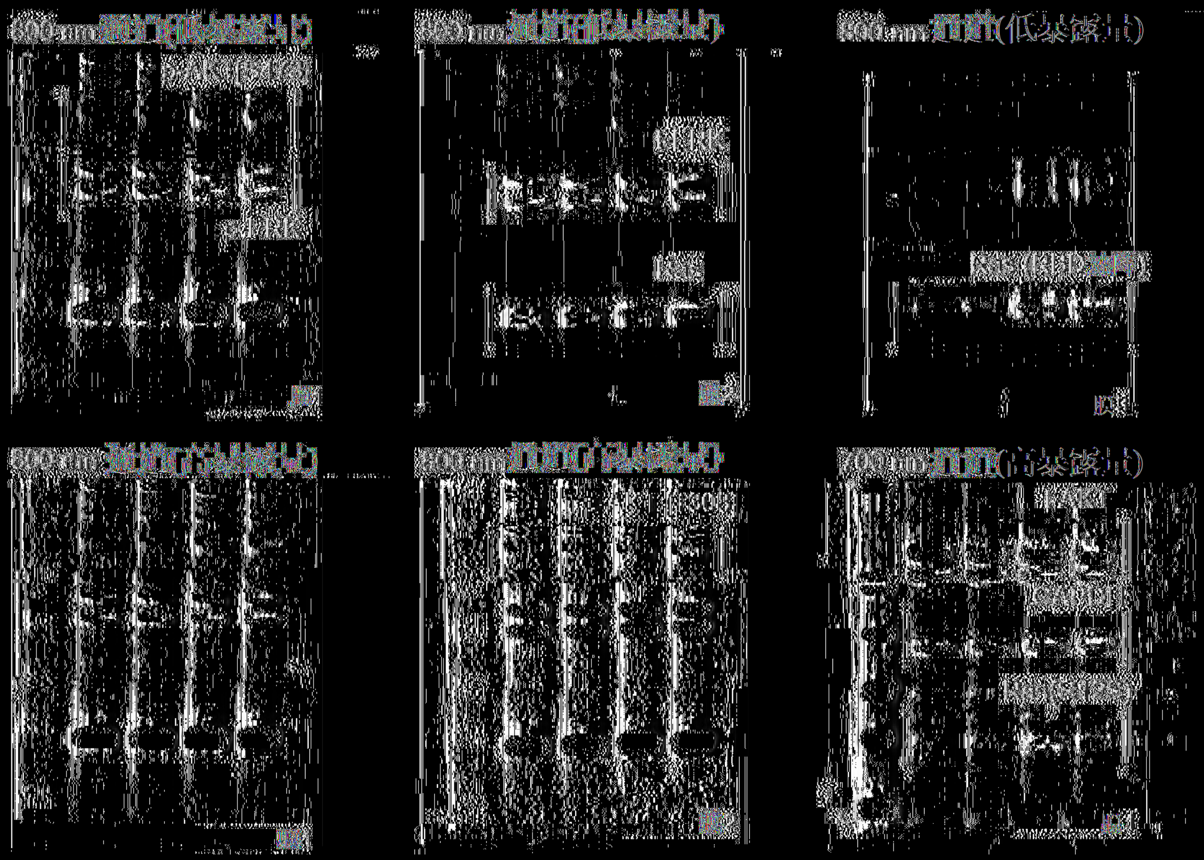


【圖8】

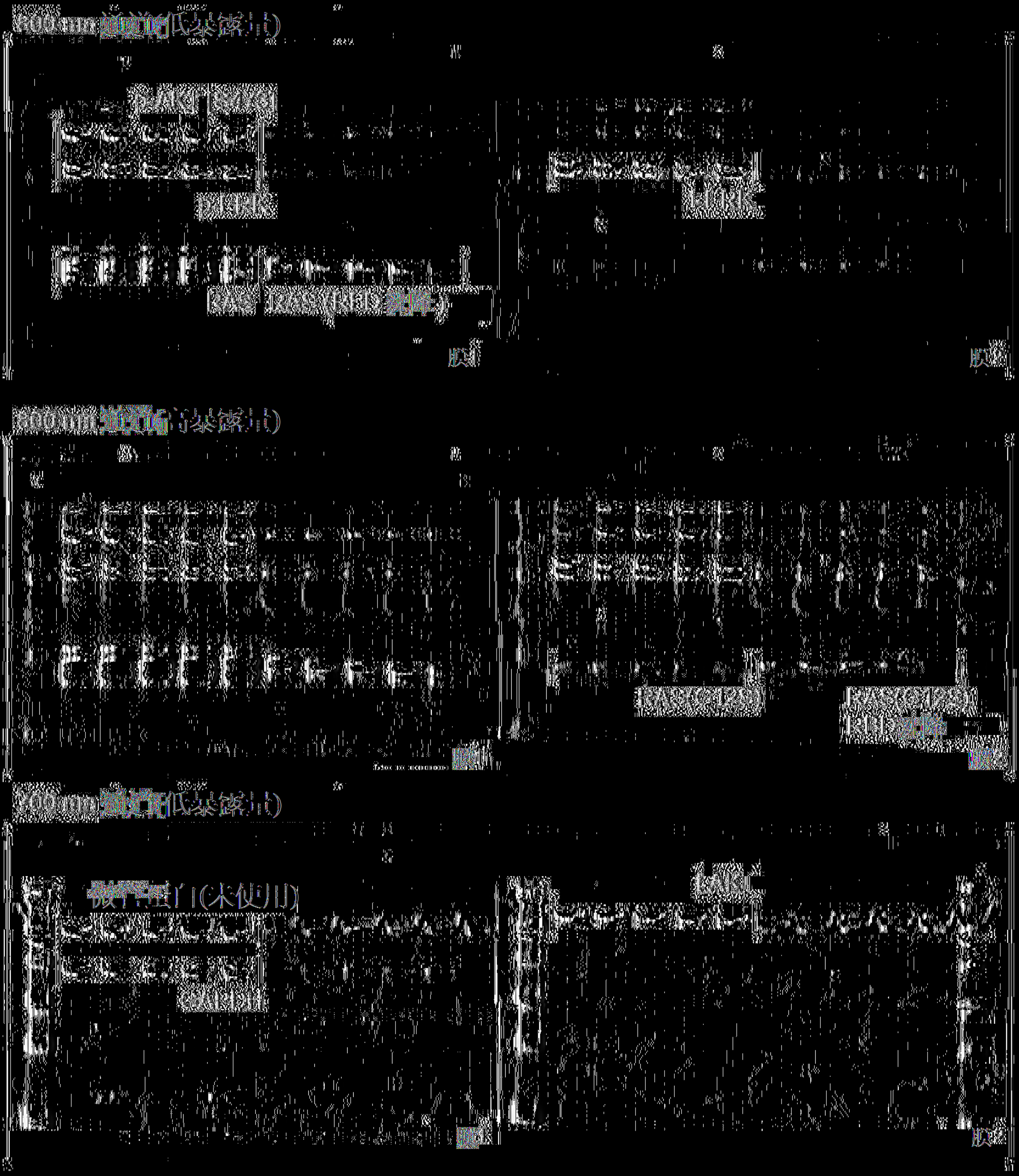


*K-Ras(G12S)-化合物1加合物

(圖9)

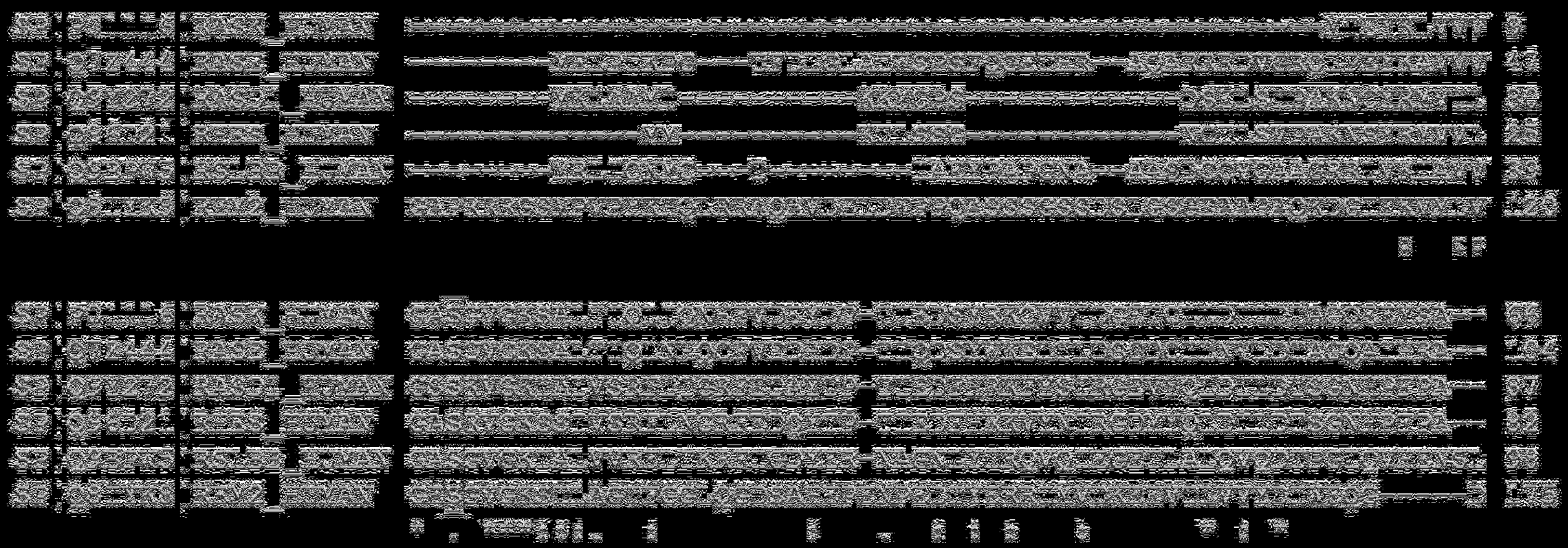


(圖10)

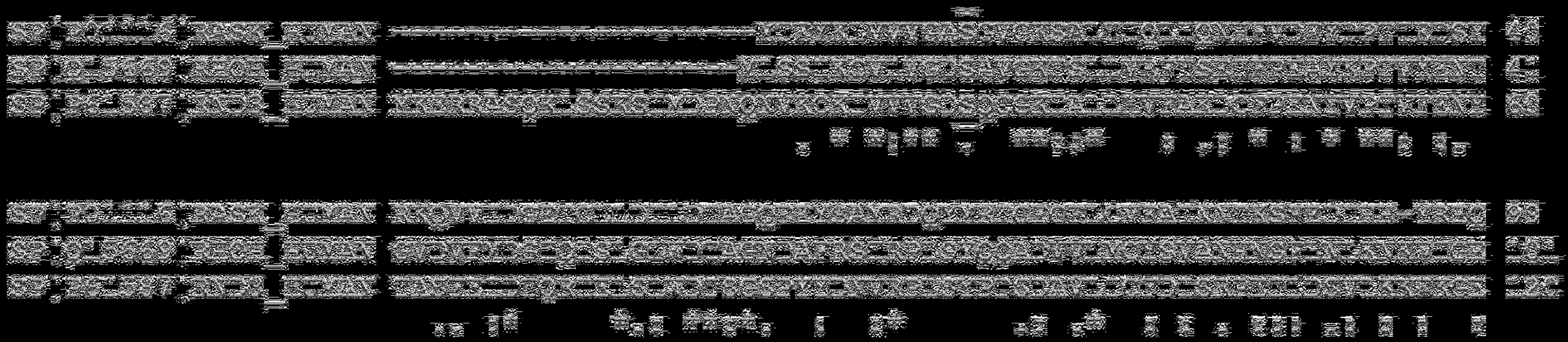

800 nm 通道(低暴露量)
p-AKT (S473)
p-ERK
RAS
RAS (RBD 沉降)
膜1
ERK
膜2
800 nm 通道(高暴露量)
膜1
RAS(G12V)
RAS(G12V)
RBD 沉降
膜2
700 nm 通道(低暴露量)
標記蛋白(未使用)
GAPDH
膜1
AKT
膜2

(圖11)

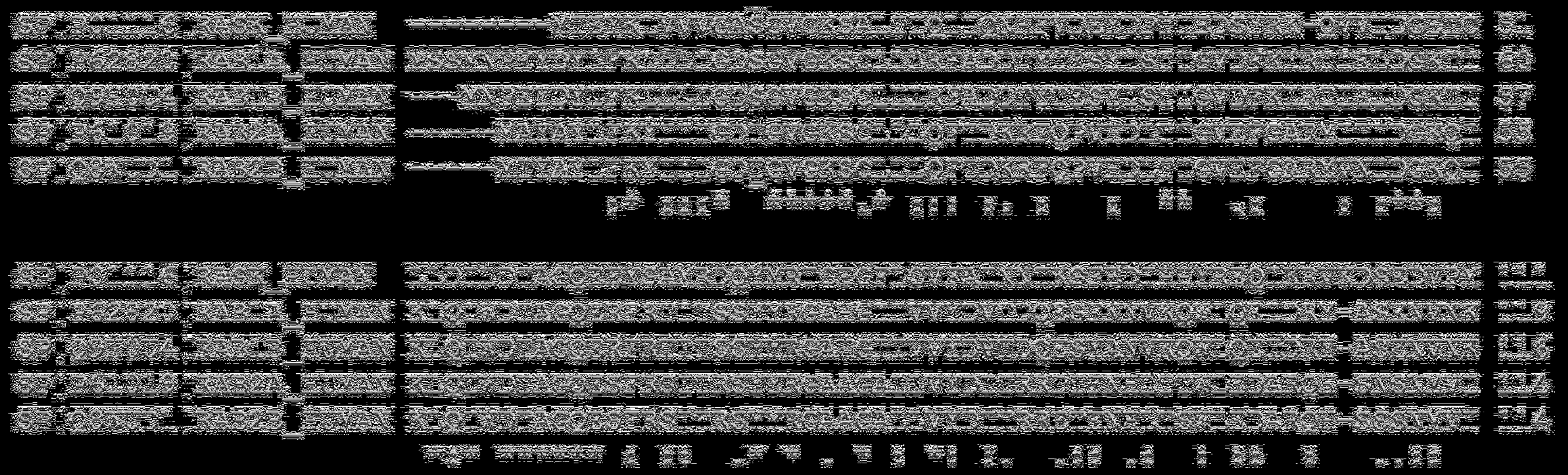
【圖12】



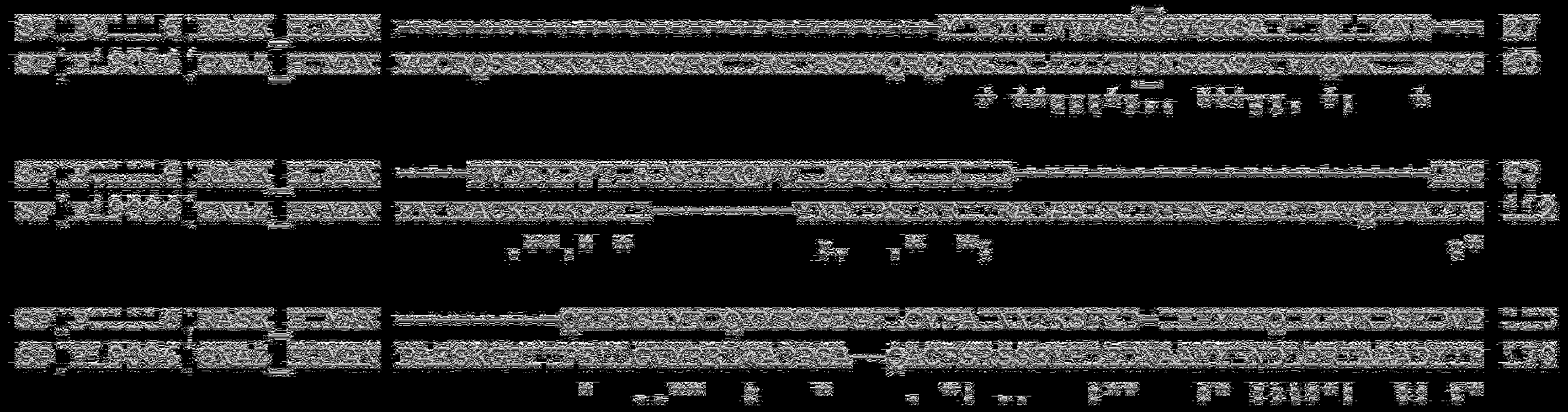
【圖13】



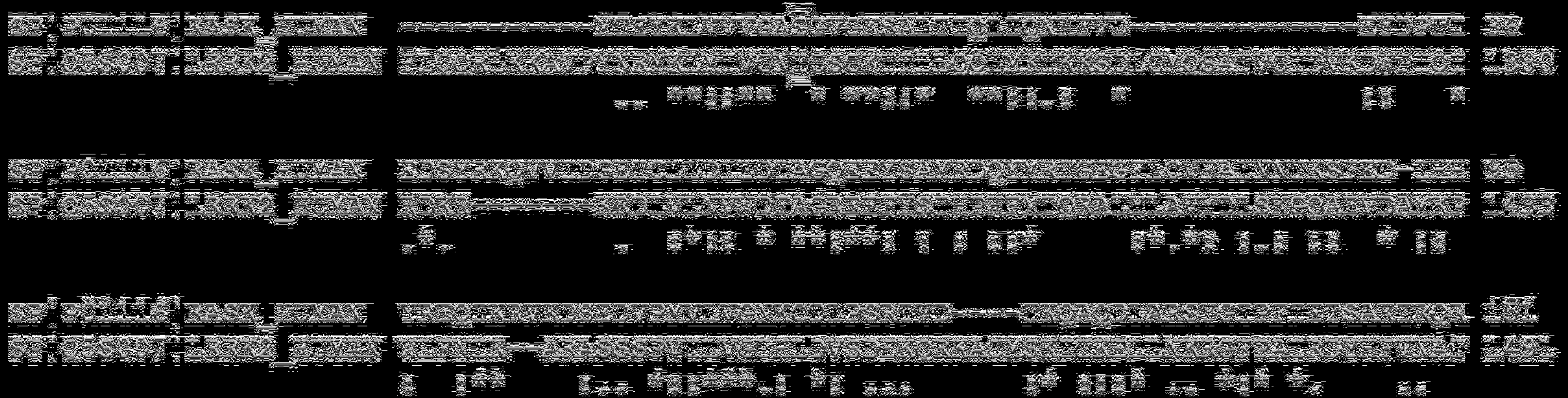
【圖14】



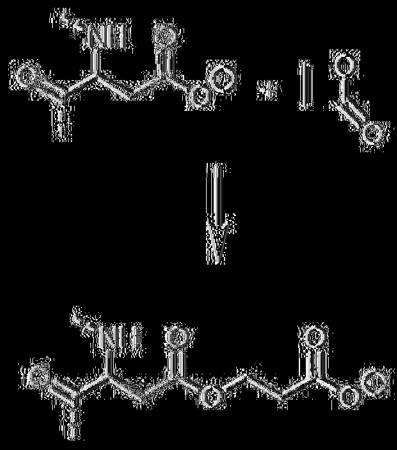
【圖5】



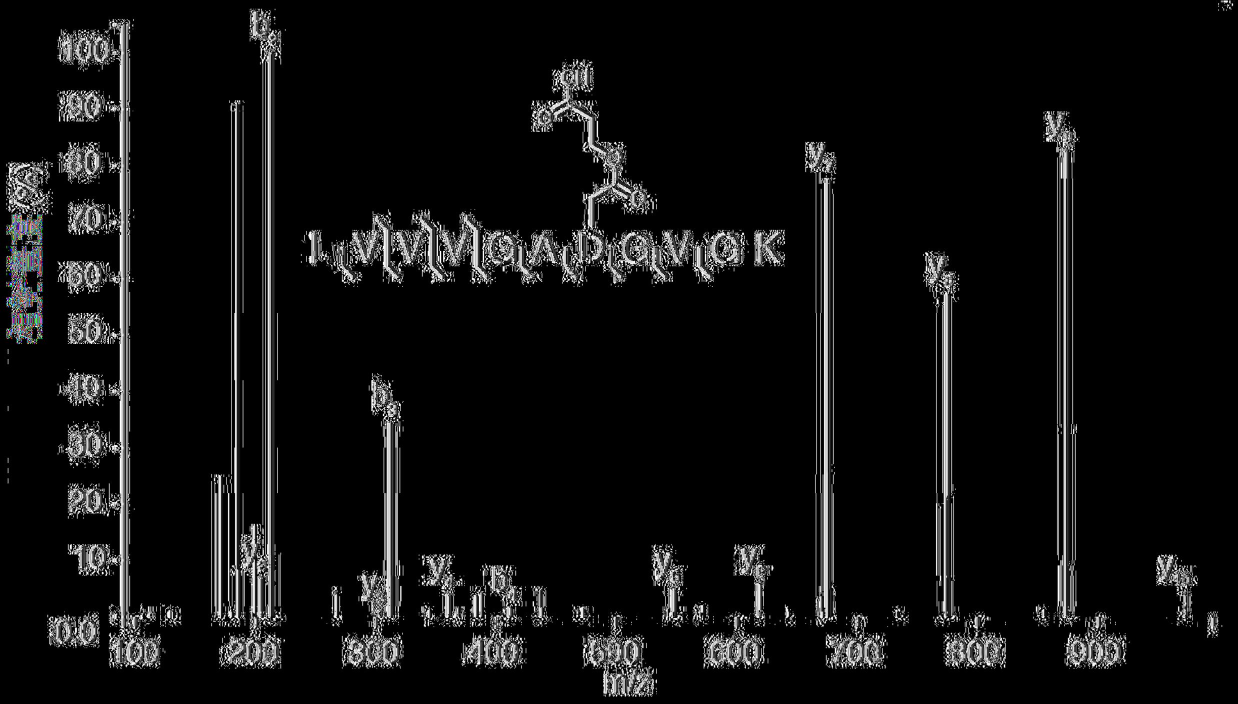
【圖6】



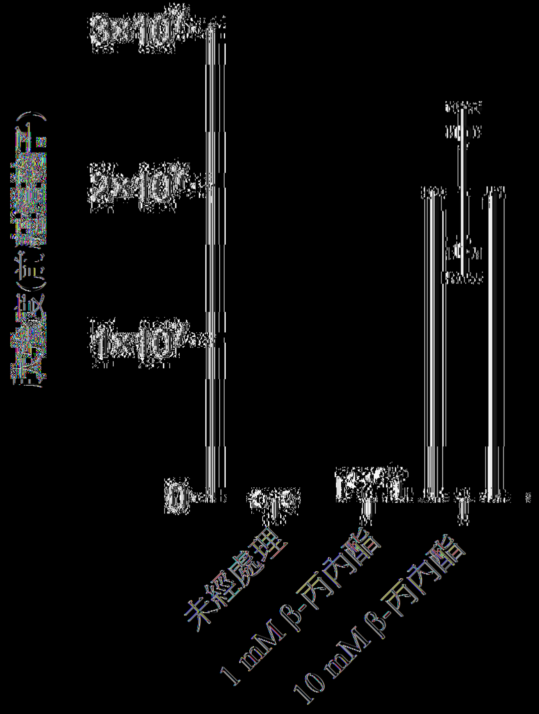
【圖7】


NH
O
OH

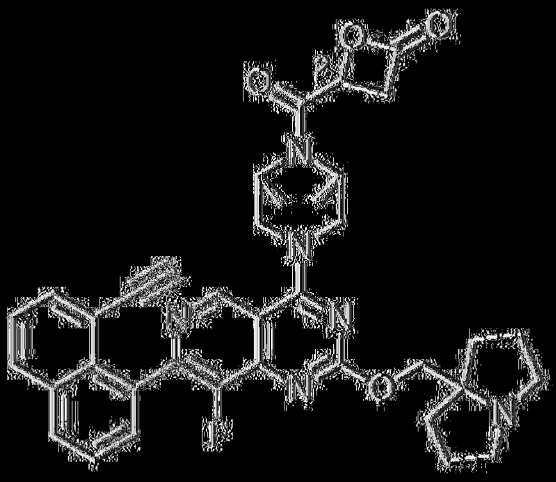
（圖18A）


(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0.0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
m/z
OH
O
I V V V Q A D Q V G K
b2
y1
y2
b3
y3
b4
y5
y6
y7
y8
y9
y10

（圖18B）



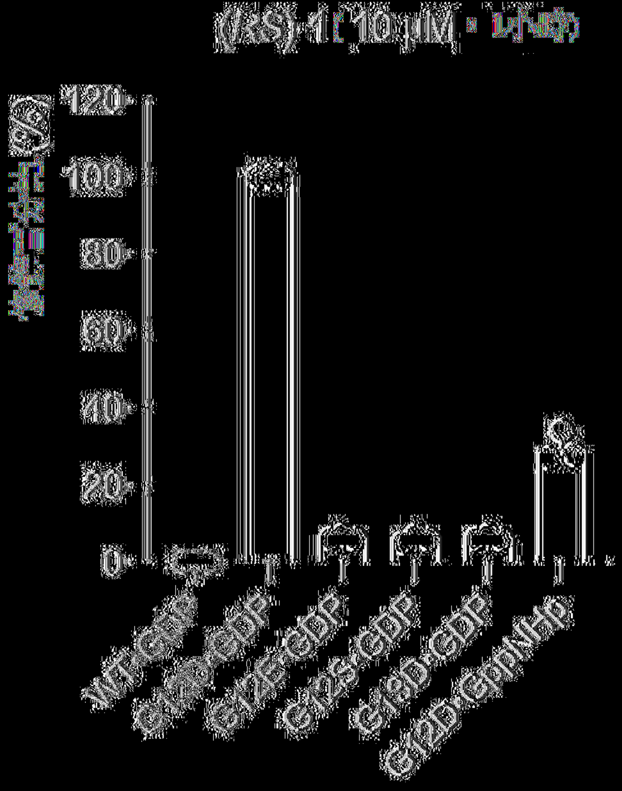
【圖18C】



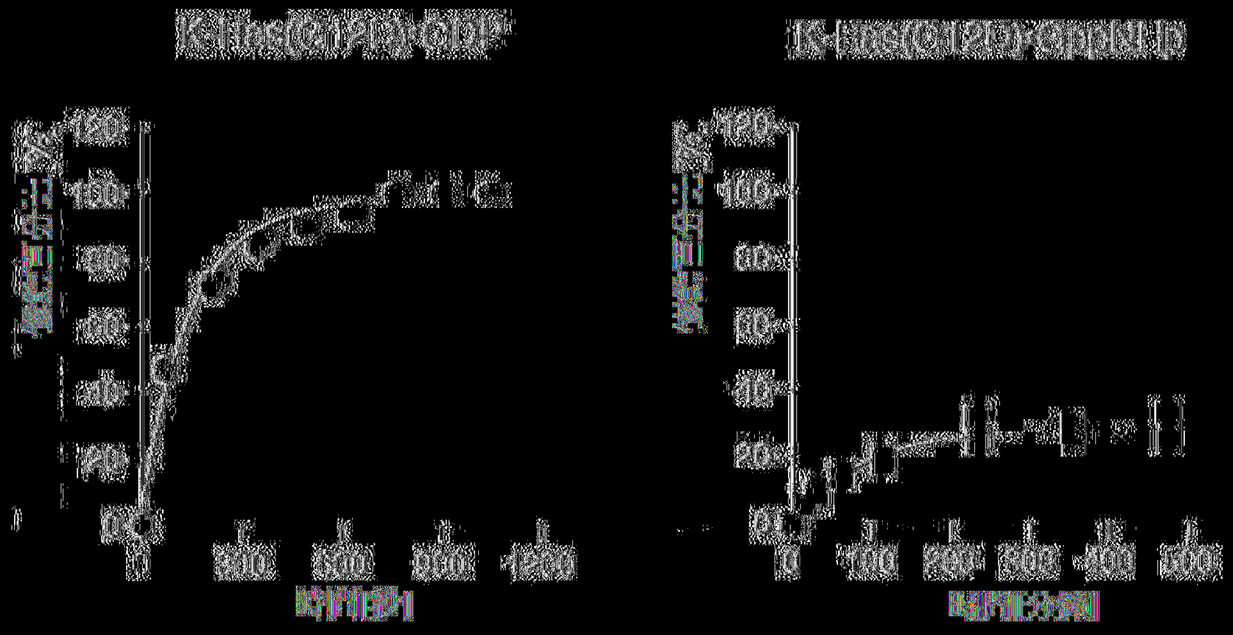
(RS)-1

精確質量：646.27

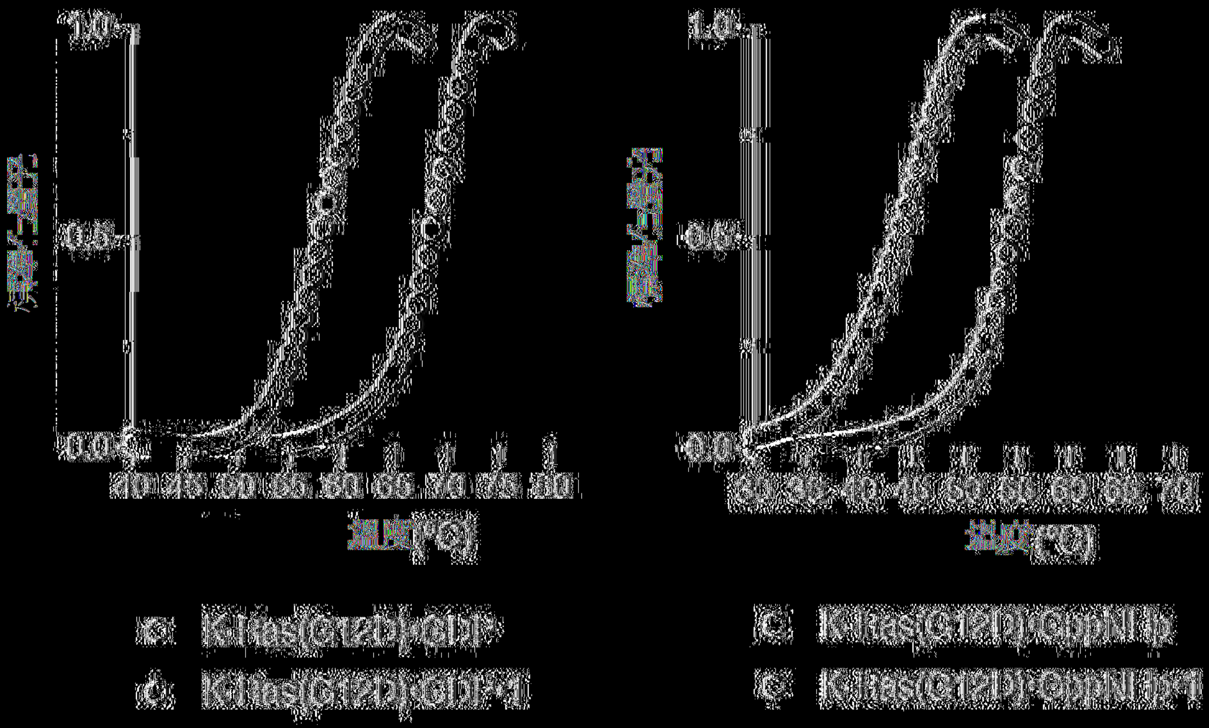
【圖19A】


(RS)-1 (10 μM，1小時)
(%)
120
100
80
60
40
20
0
WT·GDP
G12D·GDP
G12E·GDP
G12S·GDP
G13D·GDP
G12D·GppNHp

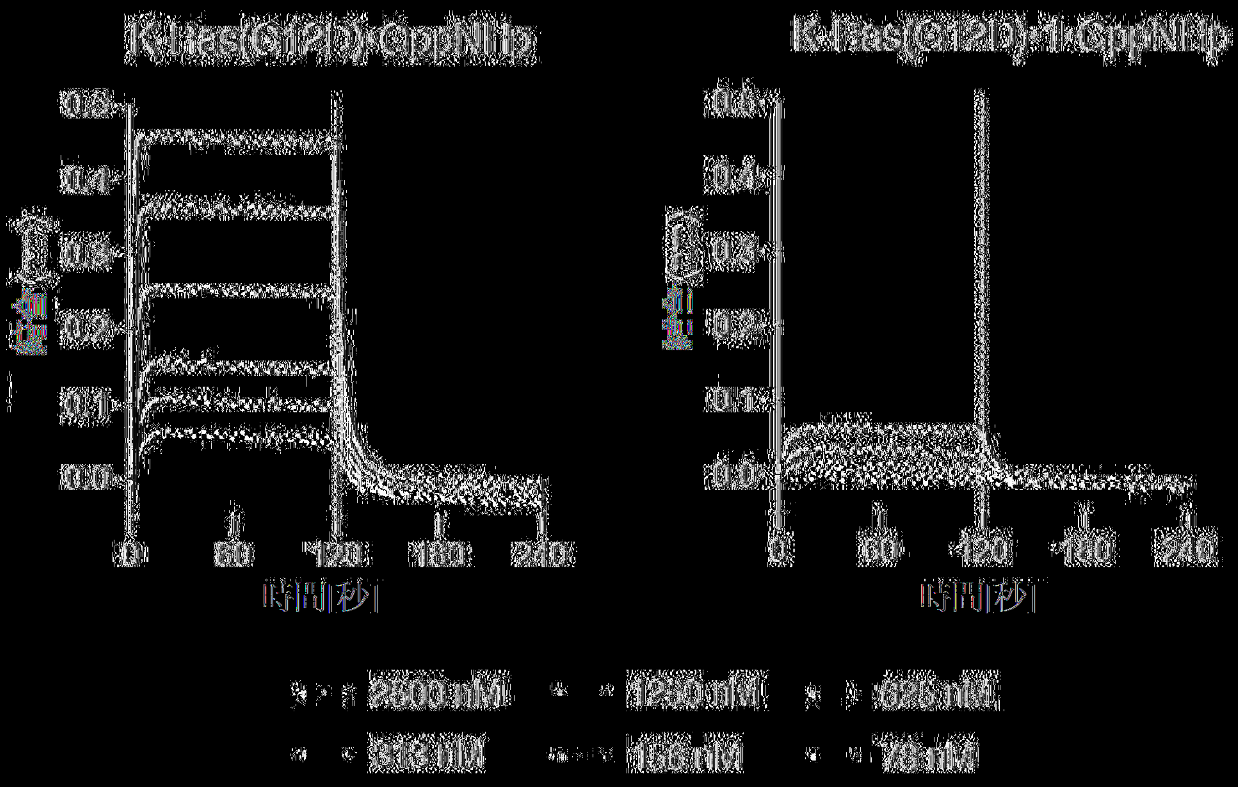
【圖19B】


K-Ras(G12D)·GDP
%
120
100
80
60
40
20
0
0
300
600
900
1200
時間(秒)
K-Ras(G12D)·GppNHp
%
120
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
500
時間(分鐘)

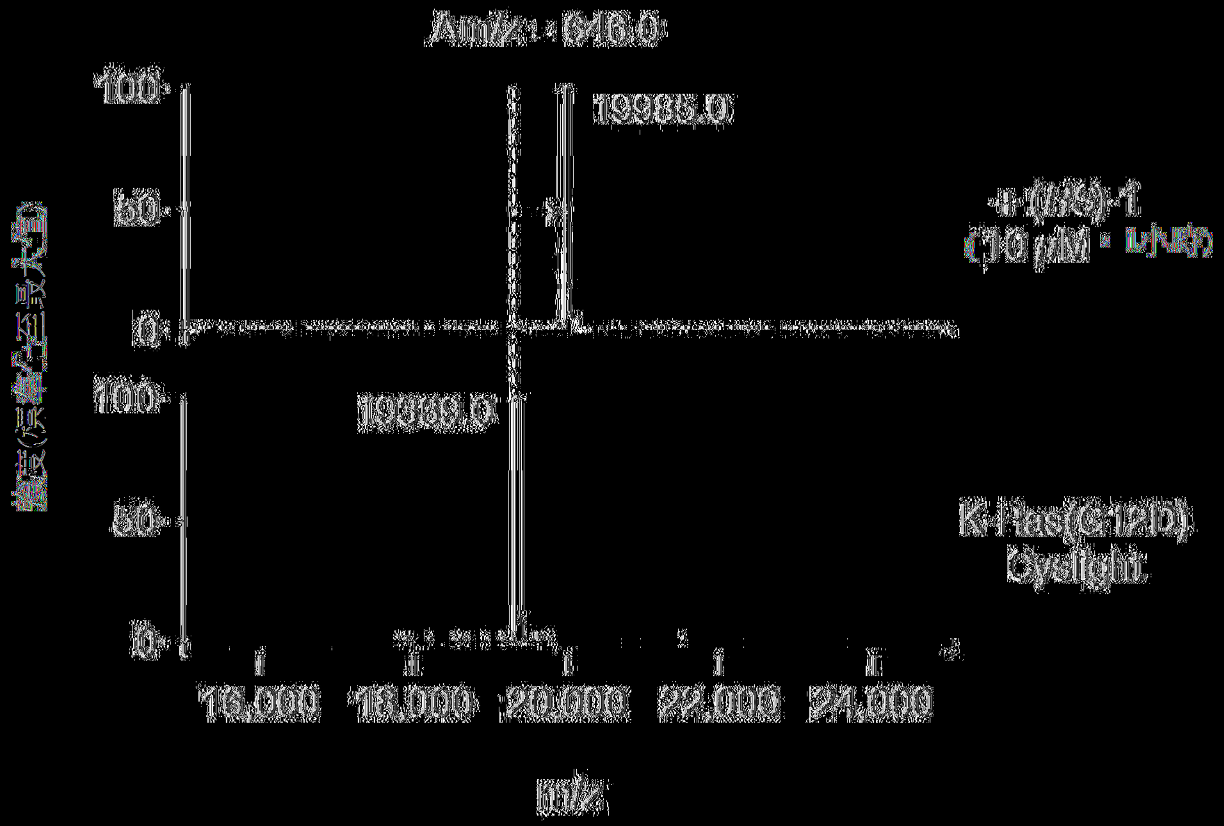
【圖19C】


1.0
0.5
0.0
展開分率
40 45 50 55 60 65 70 75 80
溫度(°C)
K-Ras(G12D)·GDP
K-Ras(G12D)·GDP·1
1.0
0.5
0.0
展開分率
30 35 40 45 50 55 60 65 70
溫度(°C)
K-Ras(G12D)·GppNHp
K-Ras(G12D)·GppNHp·1

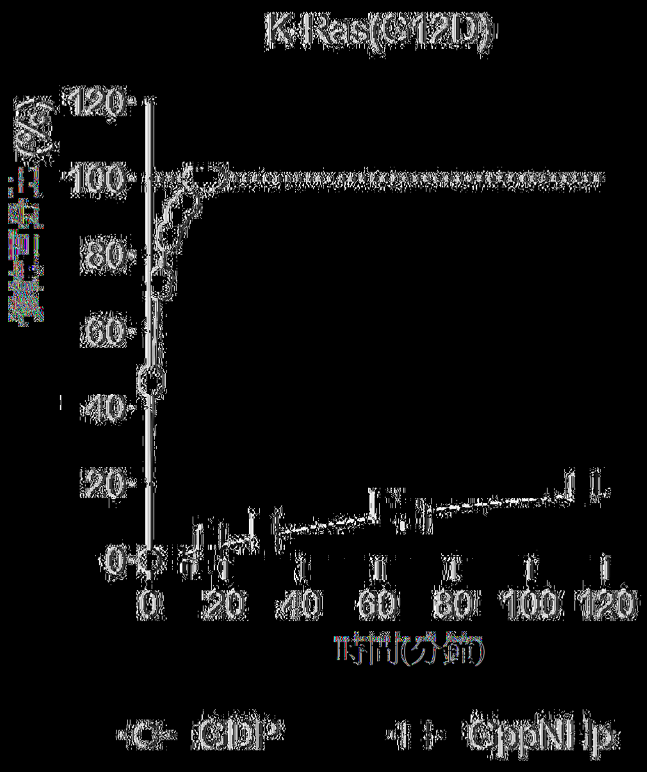
【圖19D】


K-Ras(G12D)·GppNHp
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
反應(RU)
0 60 120 180 240
時間[秒]
K-Ras(G12D)·1·GppNHp
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
反應(RU)
0 60 120 180 240
時間[秒]
2500 nM
1250 nM
625 nM
313 nM
156 nM
78 nM

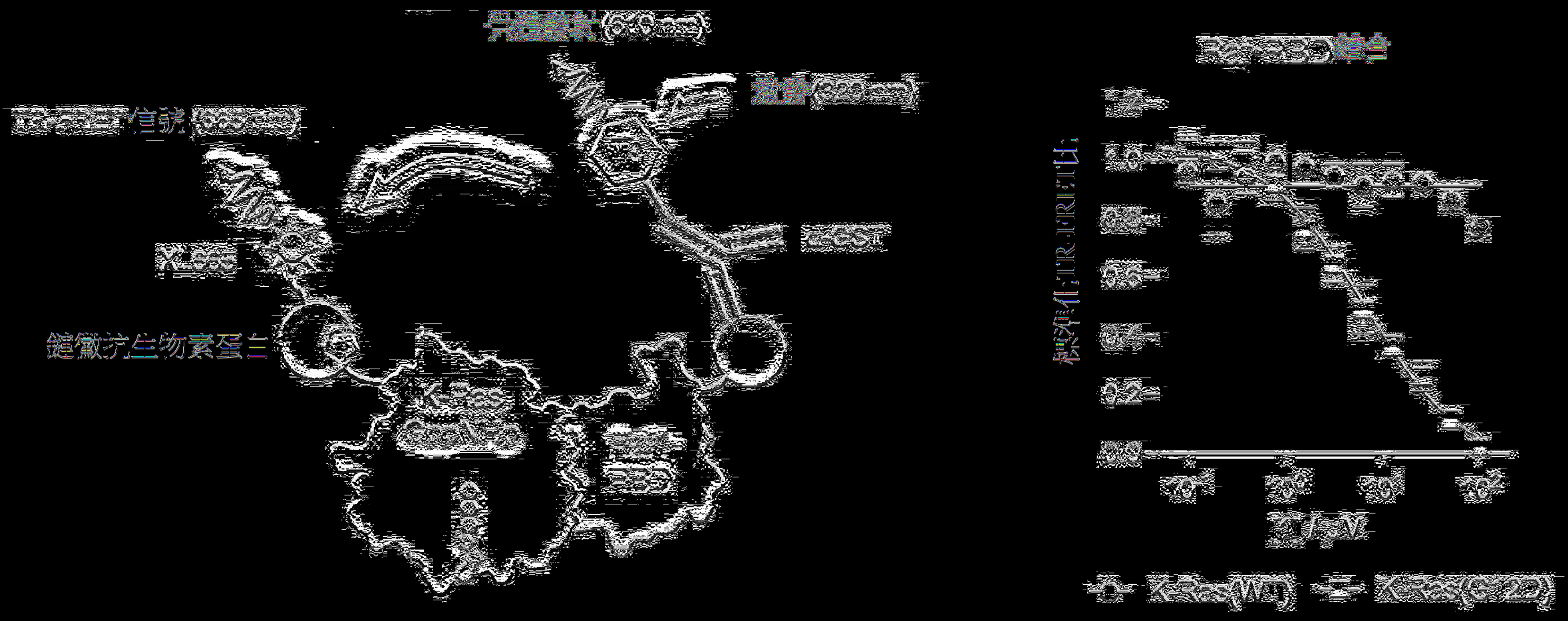
【圖19E】


Δm/z：646.0
100
50
0
19985.0
+ (7/8)-1
(10 μM，1小時)
100
50
0
19339.0
K-Ras(G12D)
Cyslight
16,000
18,000
20,000
22,000
24,000
強度(標準化至最大值)
m/z

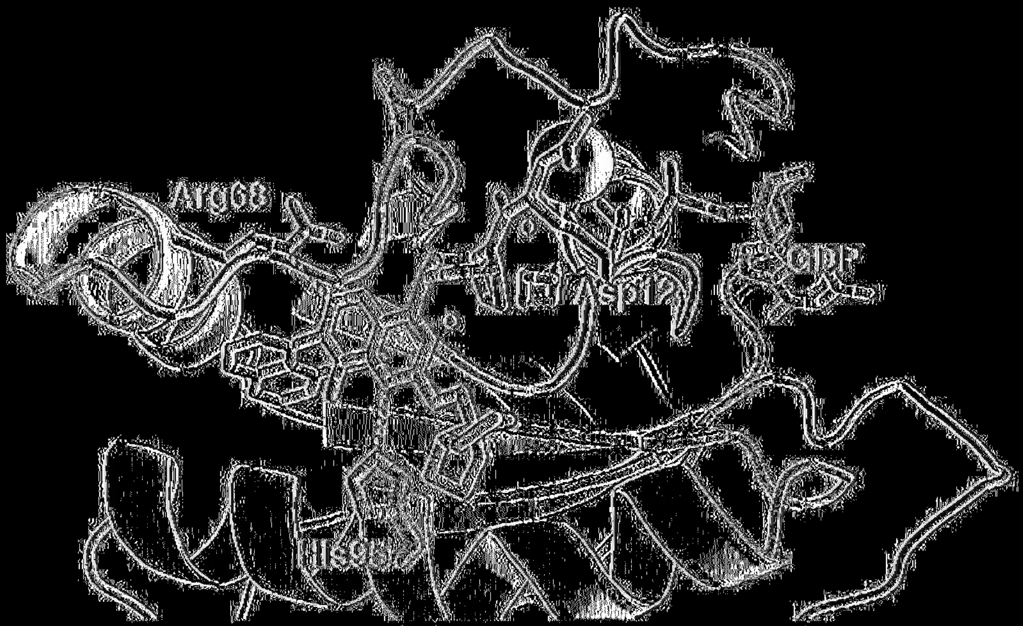
（圖19F）


K-Ras(G12D)
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
120
修飾百分比(%)
時間(分鐘)
GDP
GppNHp

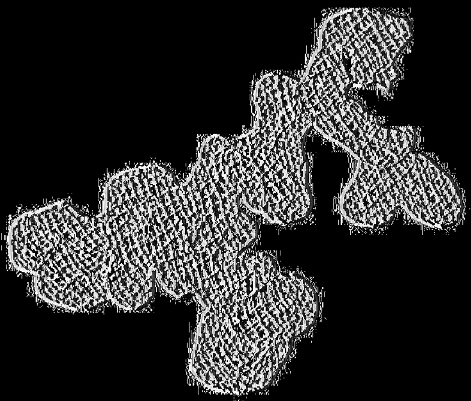
（圖19G）


TR-FRET信號 (665 nm)
螢光發射 (620 nm)
激發 (320 nm)
Eu
α-GST
XL665
鏈黴抗生物素蛋白
K-Ras
GppNHp
Raf
RBD
Raf-RBD結合
標準化TR-FRET比
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
Z1 / μM
K-Ras(WT)
K-Ras(G12D)

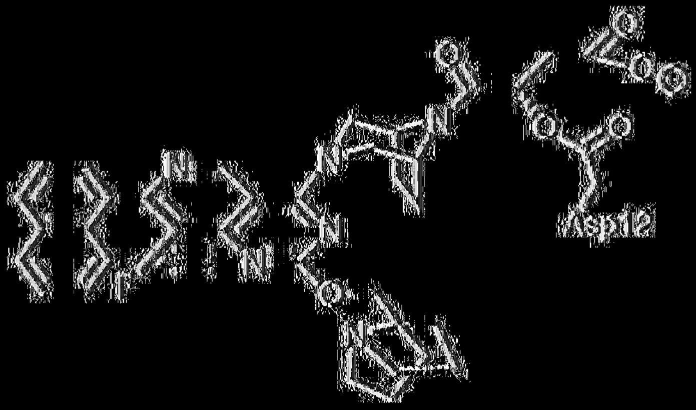
【圖19H】



【圖20A】

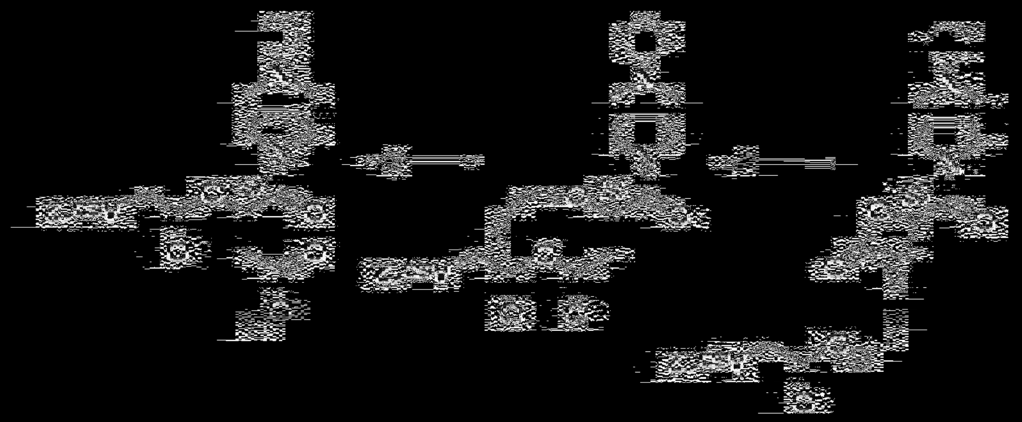


【圖20B】

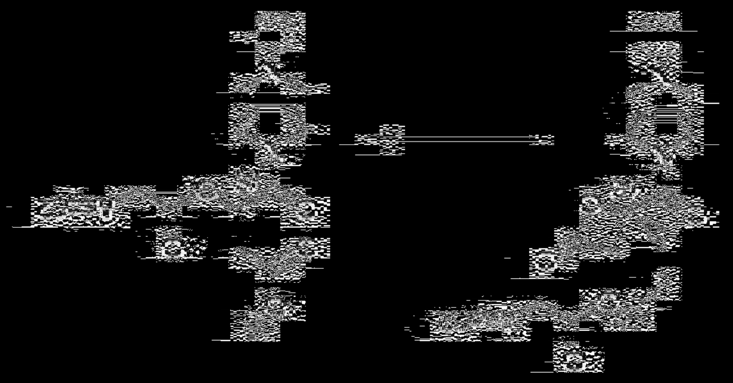


【圖20C】

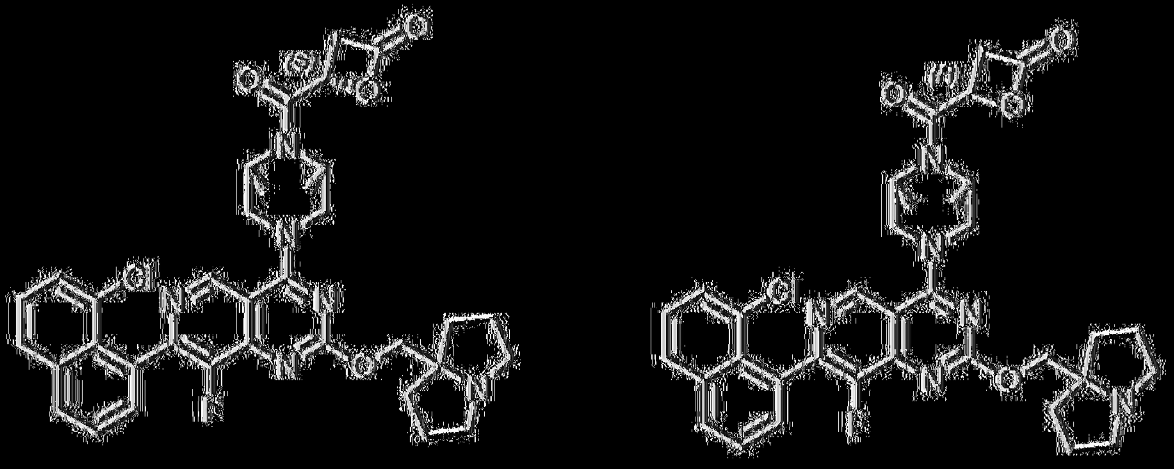
【化32之三】



(反應之第三/第四步) [illegible]

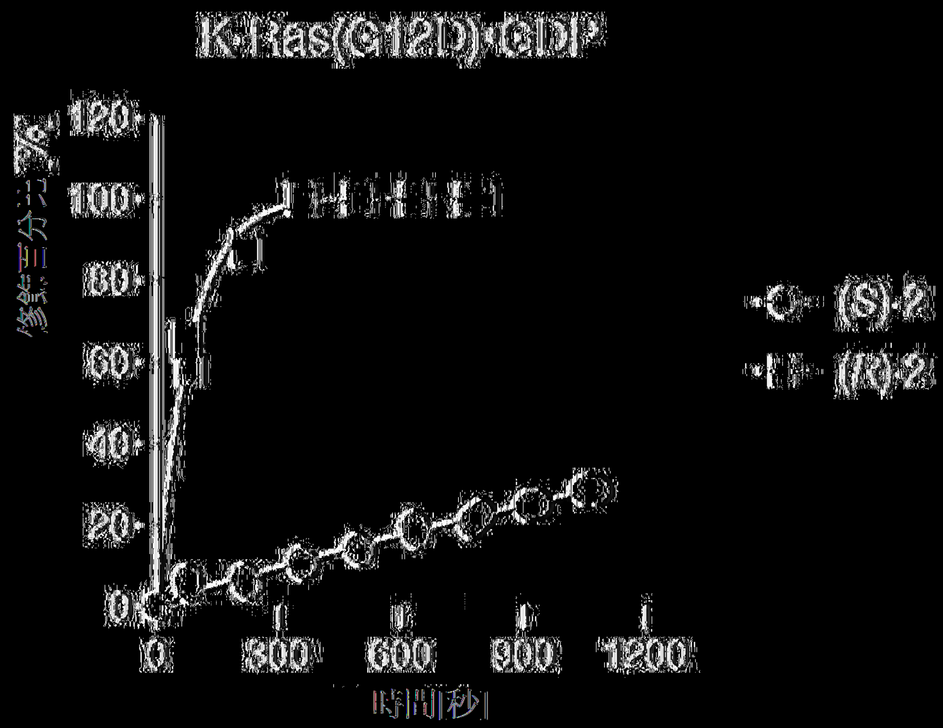


[illegible]之第三/第四步) [illegible]

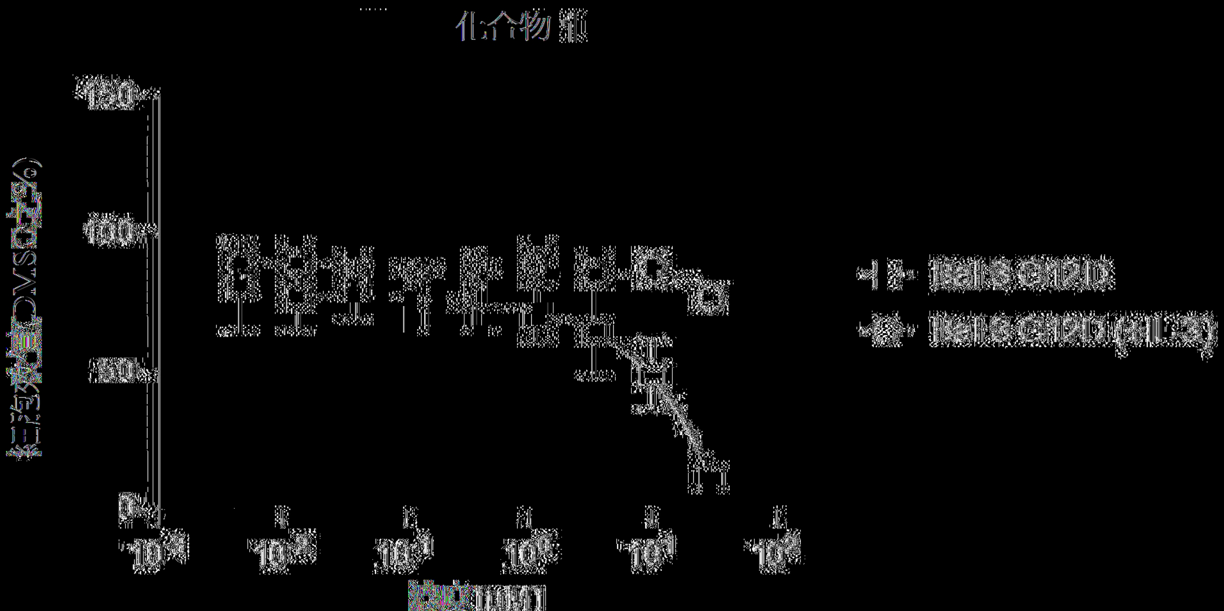


(S)-2　　(R)-2

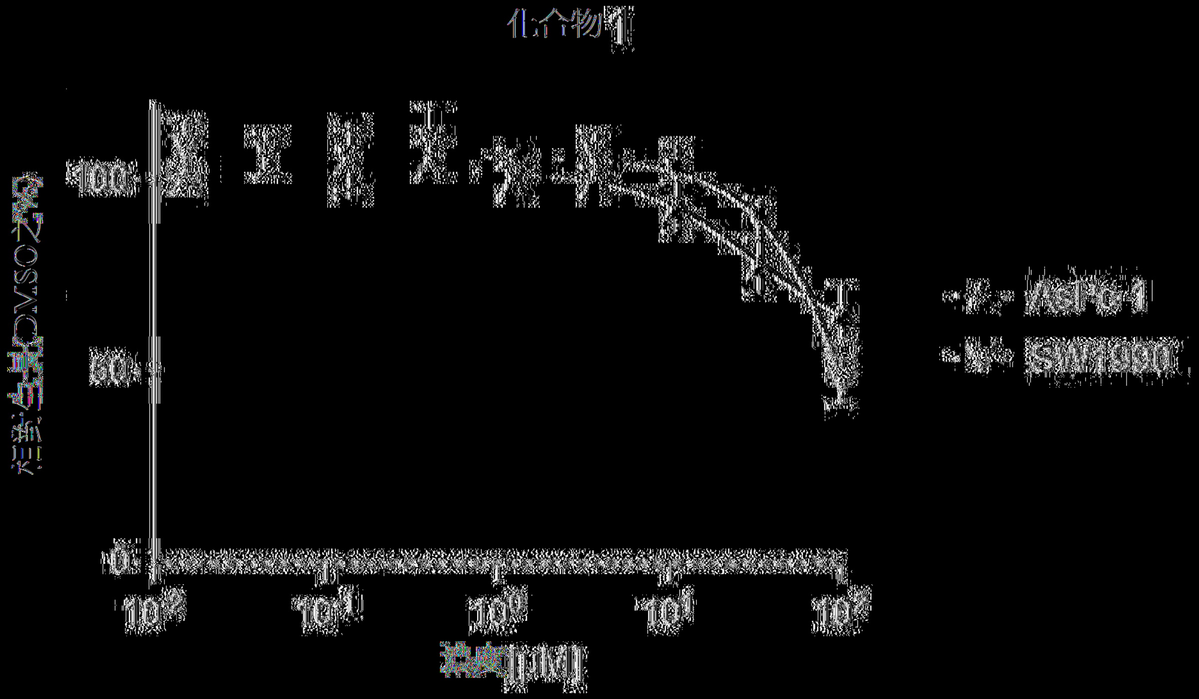
【圖20E】



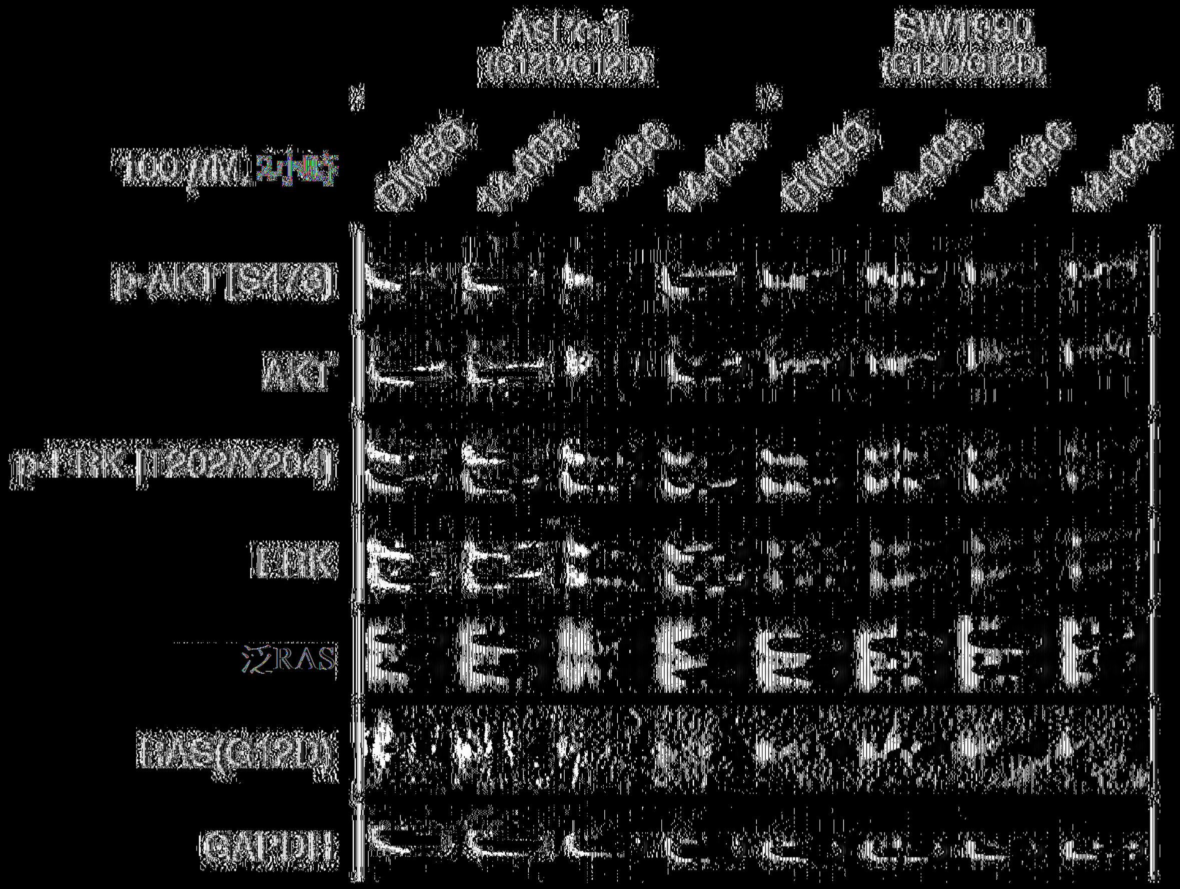
【圖20F】

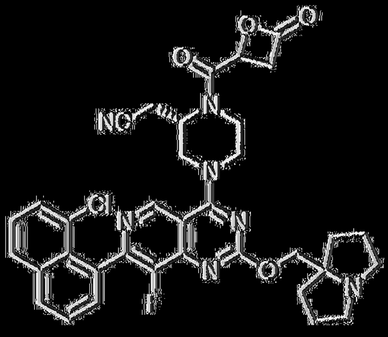

化合物
細胞數目(DMSO之%)
150
100
50
0
10^{-4}
10^{-3}
10^{-2}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
濃度[μM]
Ba/F3 G12D

（圖21A）

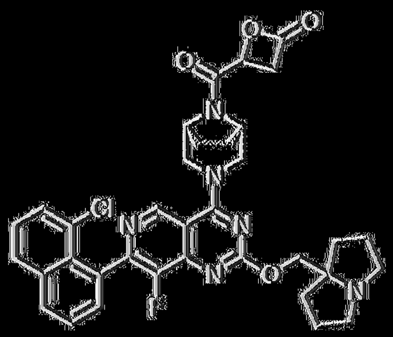

化合物
(DMSO之%)
100
50
0
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
濃度[μM]
AsPC-1
SW1990

（圖21B）

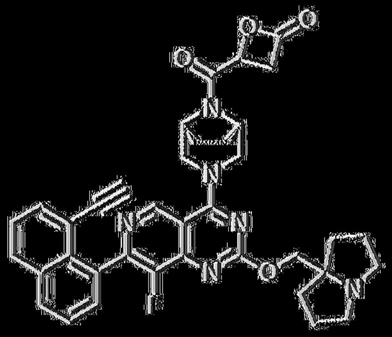




14-005

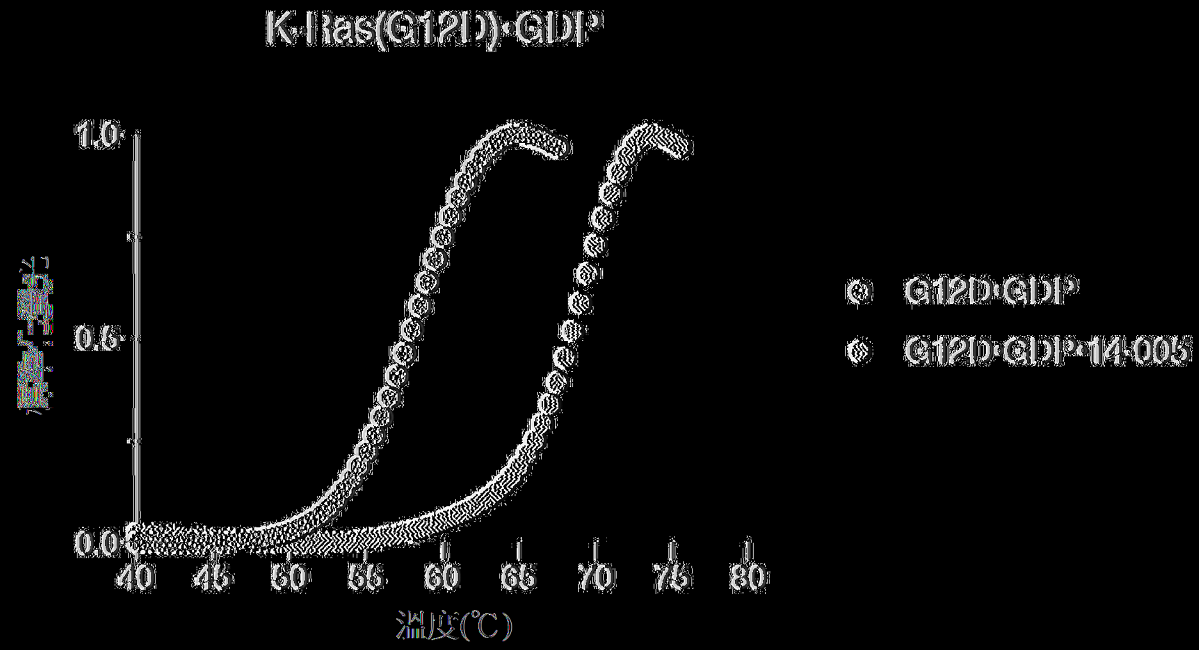


14-036

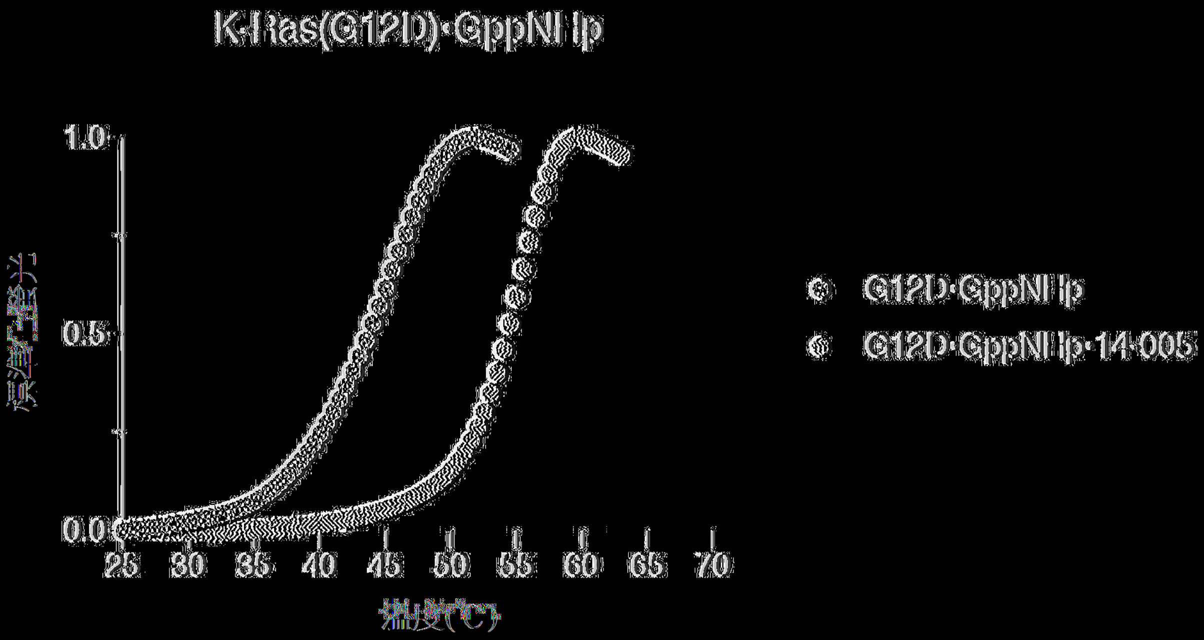


14-049

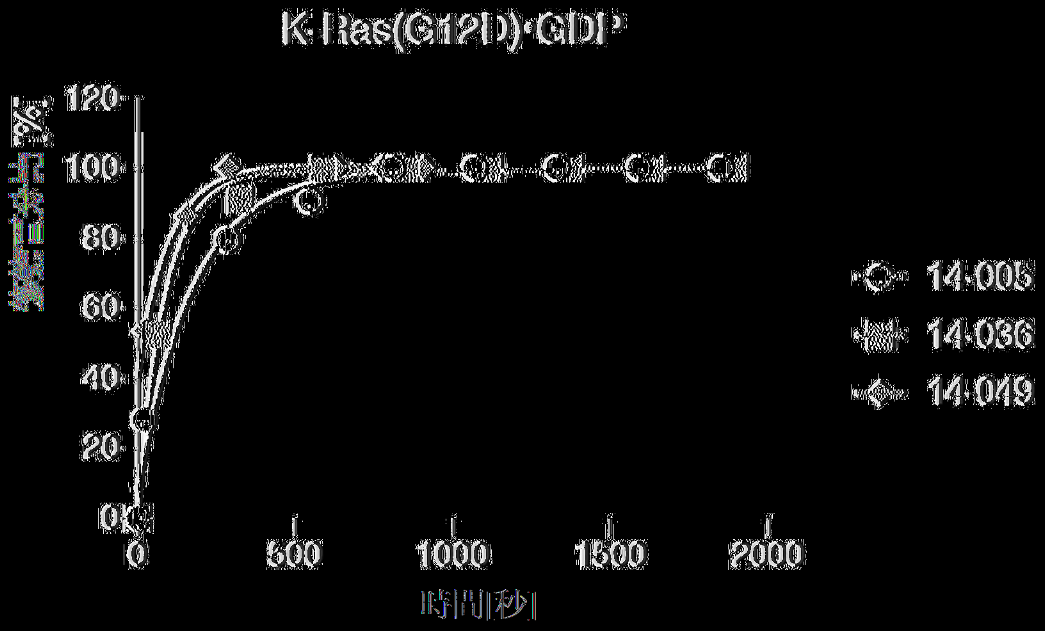
（圖21C）


K-Ras(G12D)·GDP
1.0
0.5
0.0
標準化螢光
40
45
50
55
60
65
70
75
80
溫度(℃)
G12D·GDP
G12D·GDP·14-005

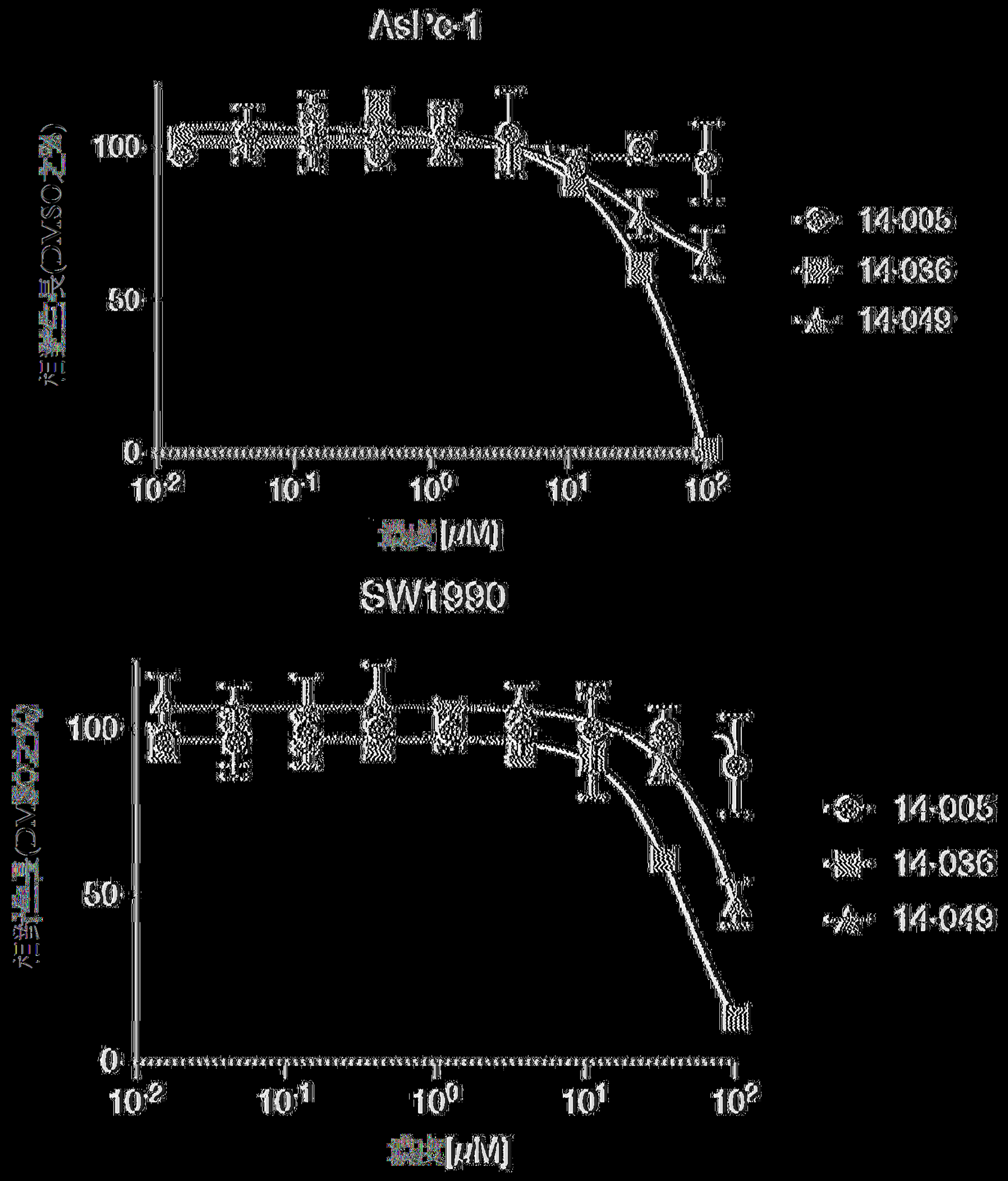
【圖22A】


K-Ras(G12D)·GppNHp
1.0
0.5
0.0
標準化螢光
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
溫度(℃)
G12D·GppNHp
G12D·GppNHp·14-005

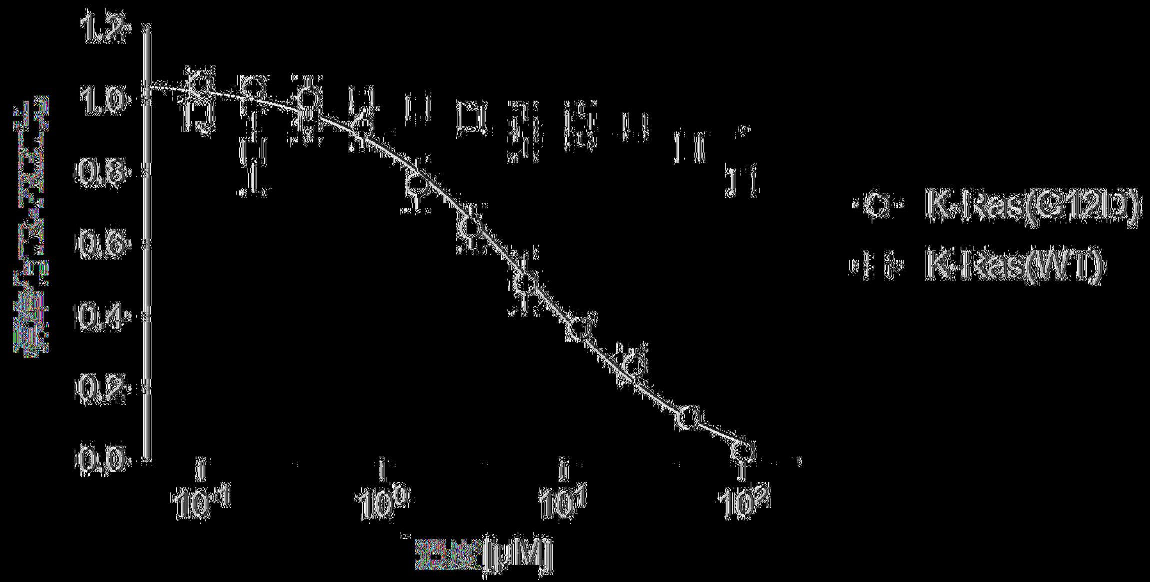
【圖22B】


K-Ras(G12D)·GDP
核苷酸交換 [%]
120
100
80
60
40
20
0
0
500
1000
1500
2000
時間[秒]
14-005
14-036
14-049

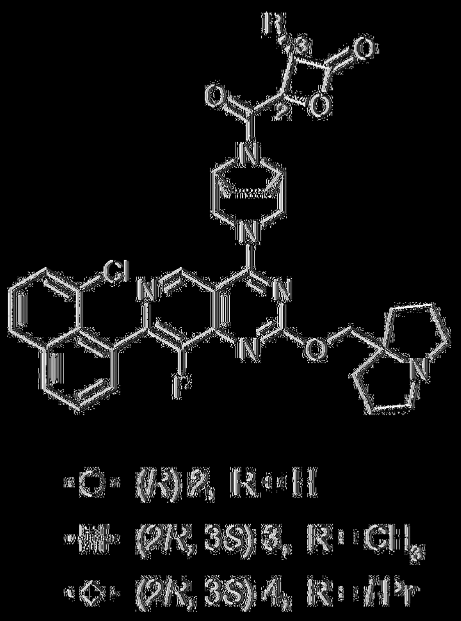
【圖23】


AsPc-1
相對生長(DMSO之%)
100
50
0
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
濃度[μM]
14-005
14-036
14-049
SW1990
相對生長(DMSO之%)
100
50
0
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
濃度[μM]
14-005
14-036
14-049

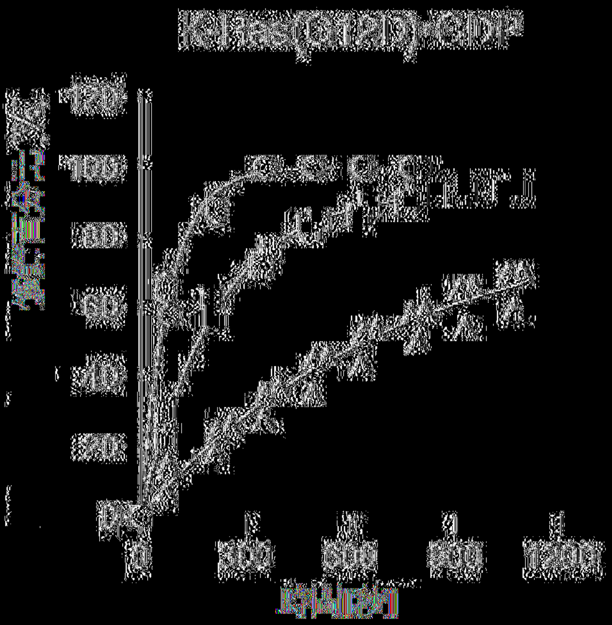
（圖24）



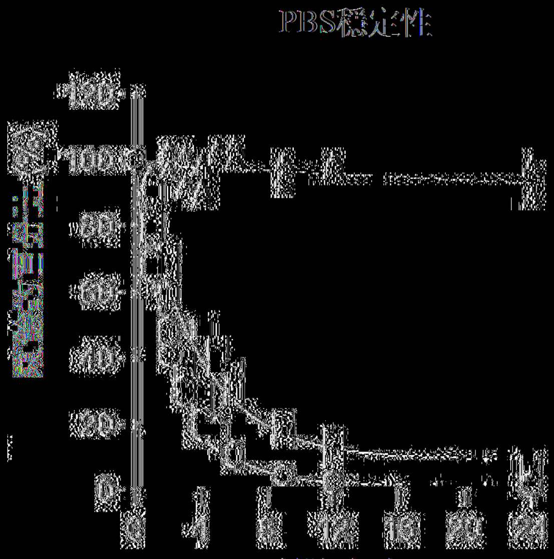
（圖25）



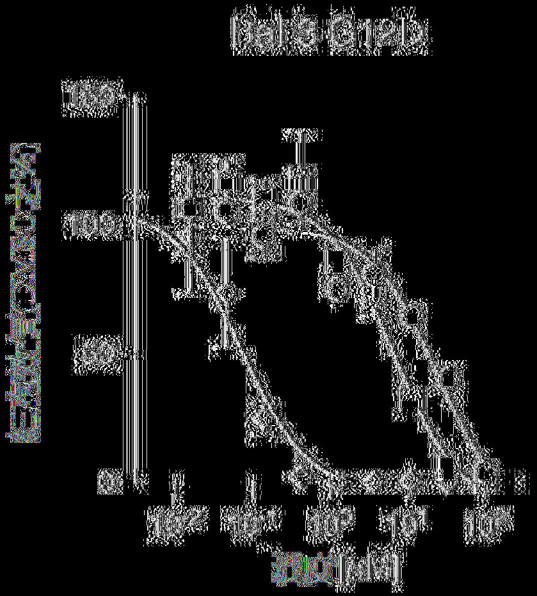
（圖26A）



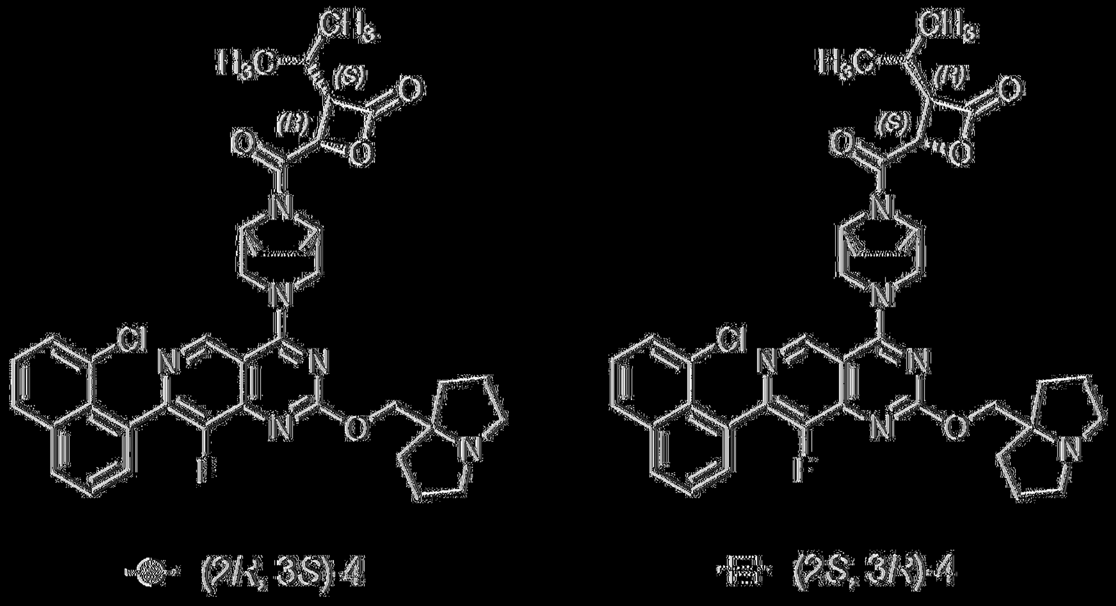
（圖26B）



【圖26C】



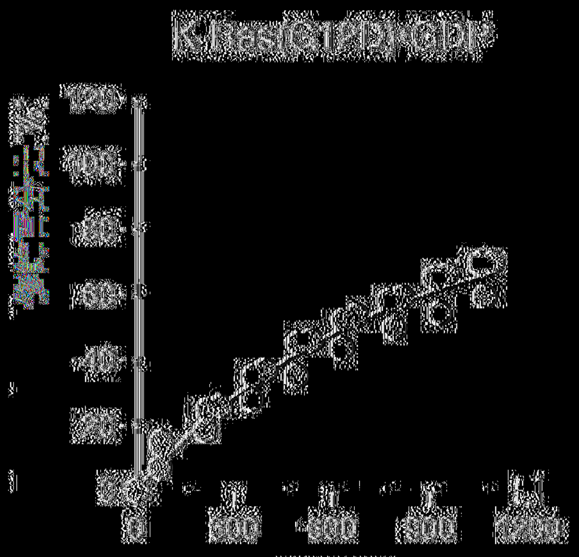
【圖26D】



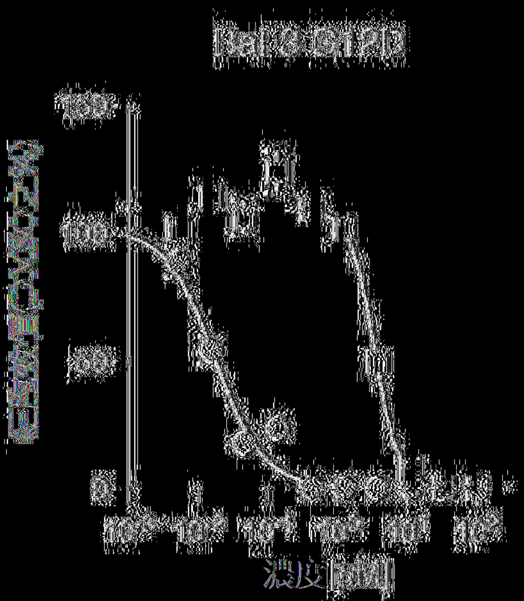
(2R, 3S)-4

(2S, 3R)-4

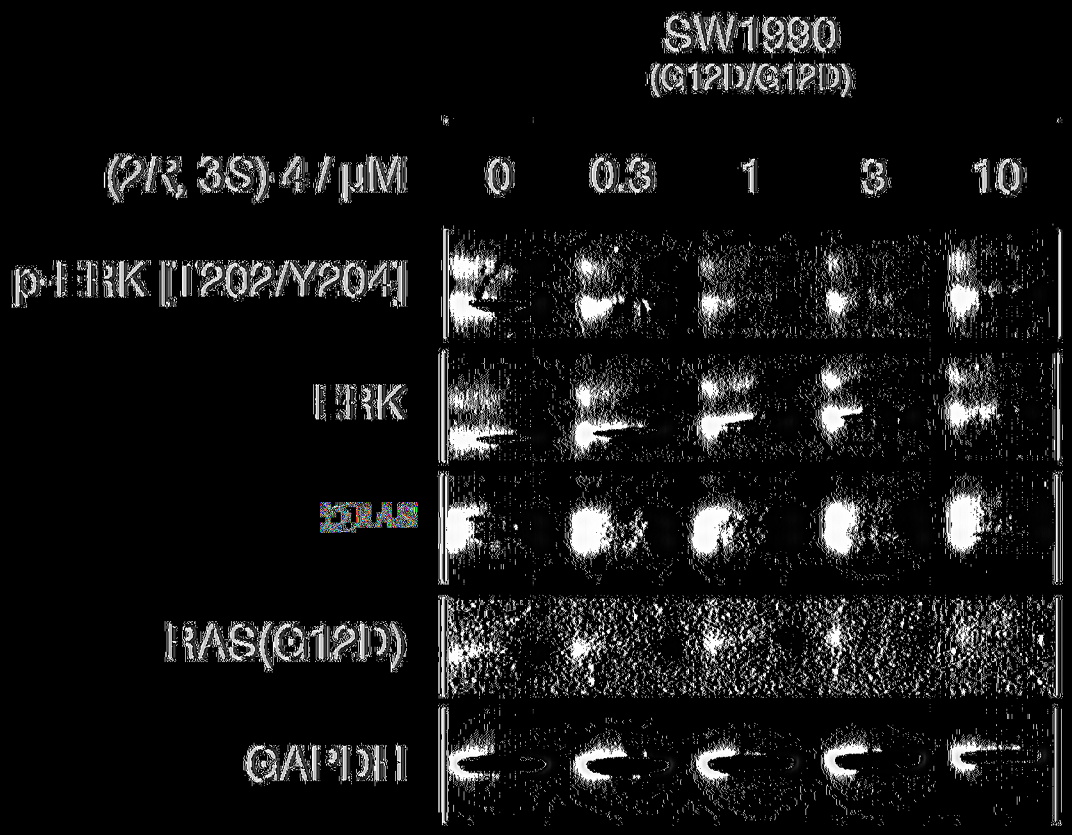
【圖26E】



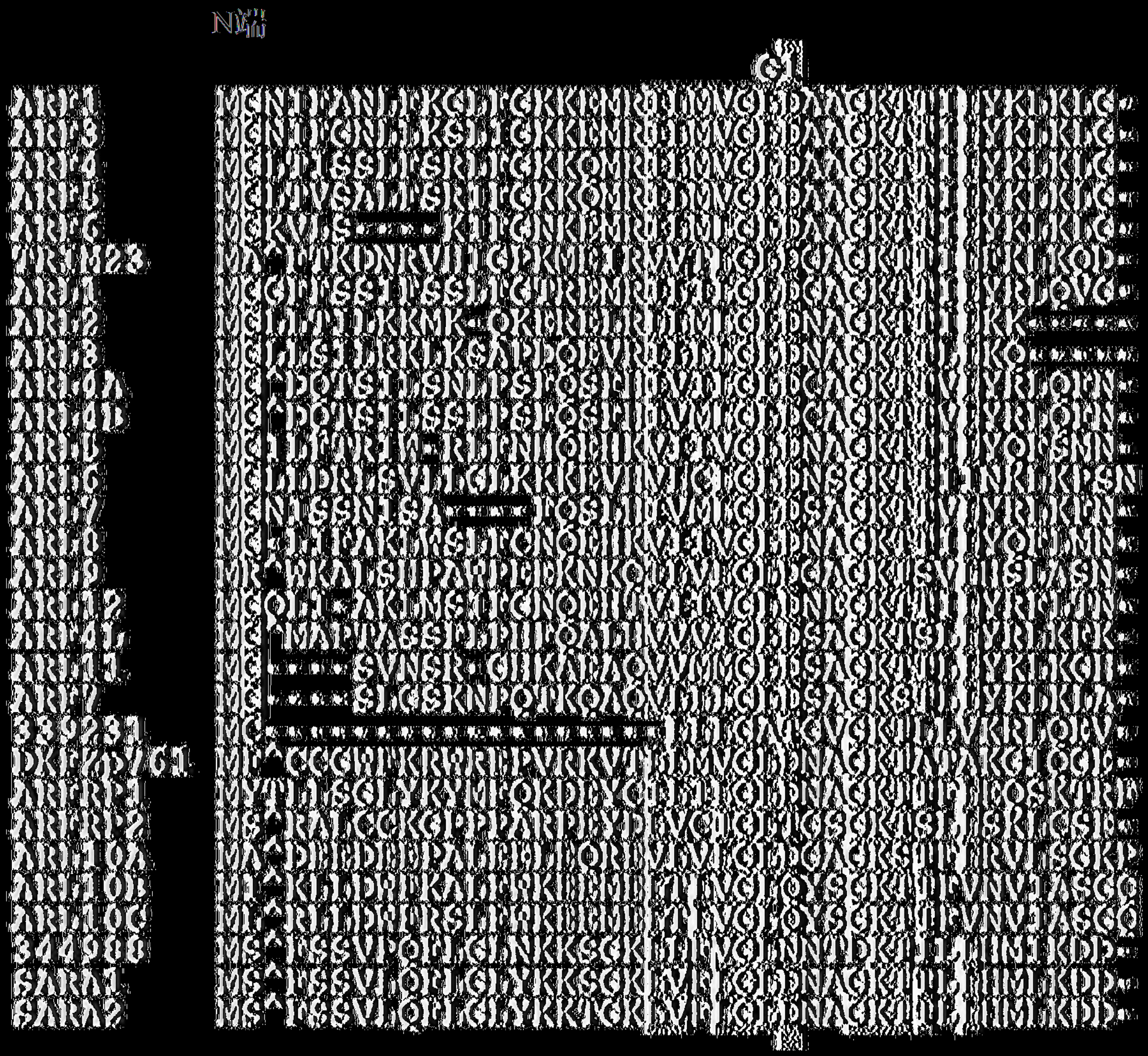
（圖26F）



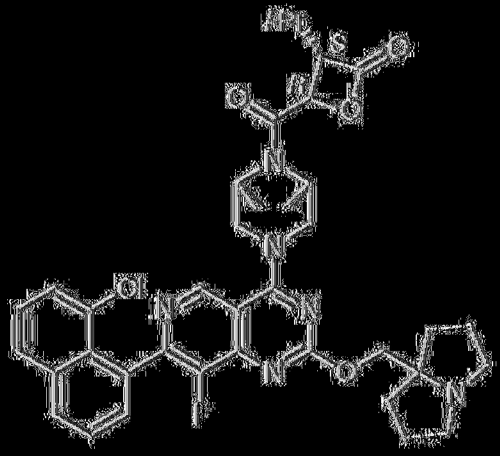
（圖26G）



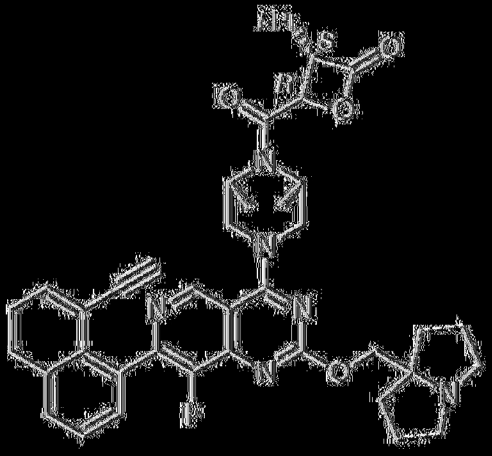
（圖26H）


N端
G1
ARF1
ARF3
ARF4
ARF5
ARF6
TRIM23
ARL1
ARL2
ARL3
ARL4A
ARL4D
ARL5
ARL6
ARL7
ARL8
ARL9
ARL12
ARF4L
ARL11
ARFL
389231
DKFZp761
ARFRP1
ARFRP2
ARL10A
ARL10B
ARL10C
344988
SAR1
SAR2

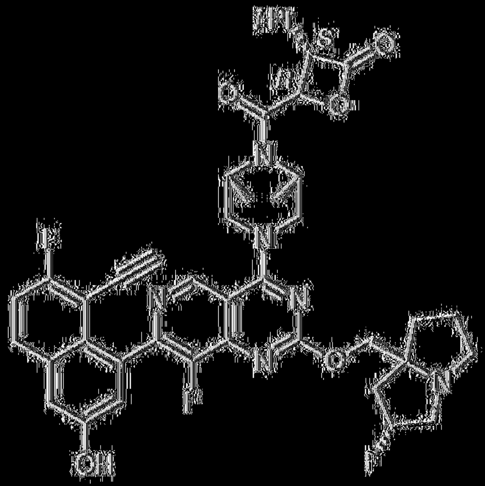
（圖27）



(2R, 3S)-4

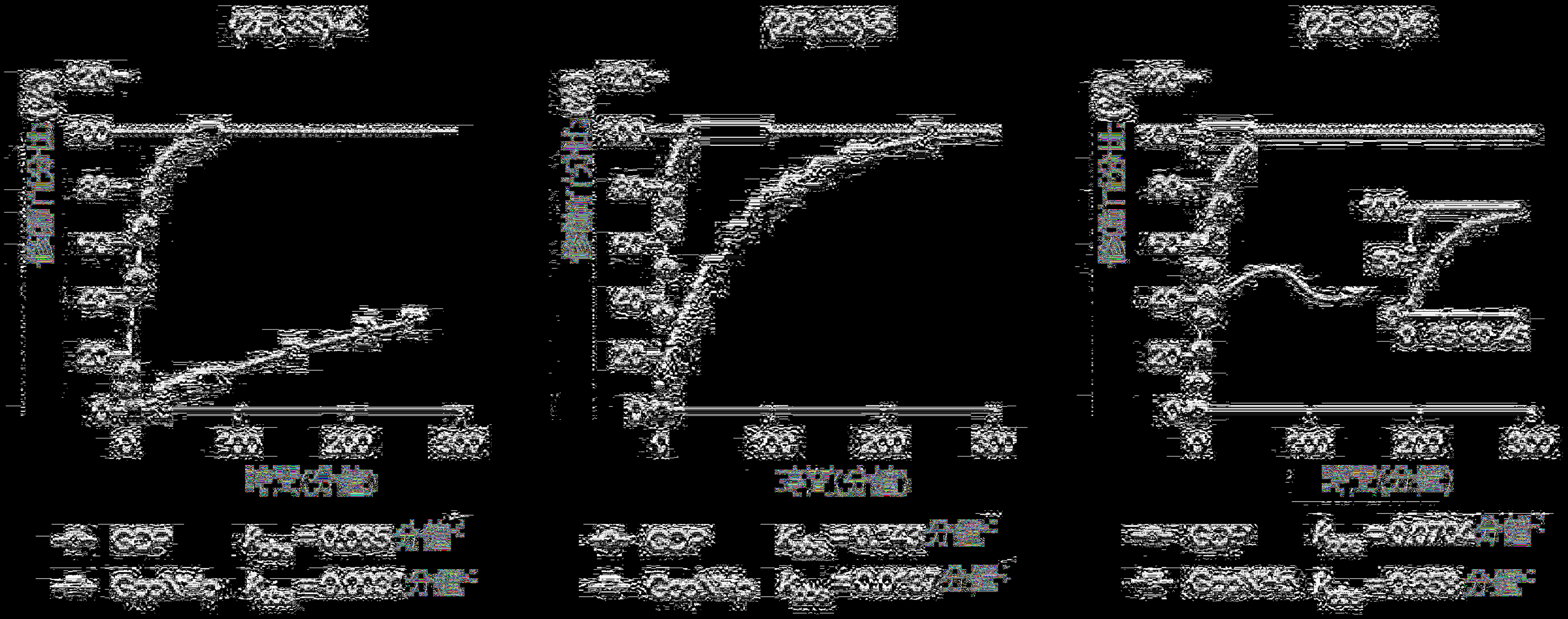


(2R, 3S)-5

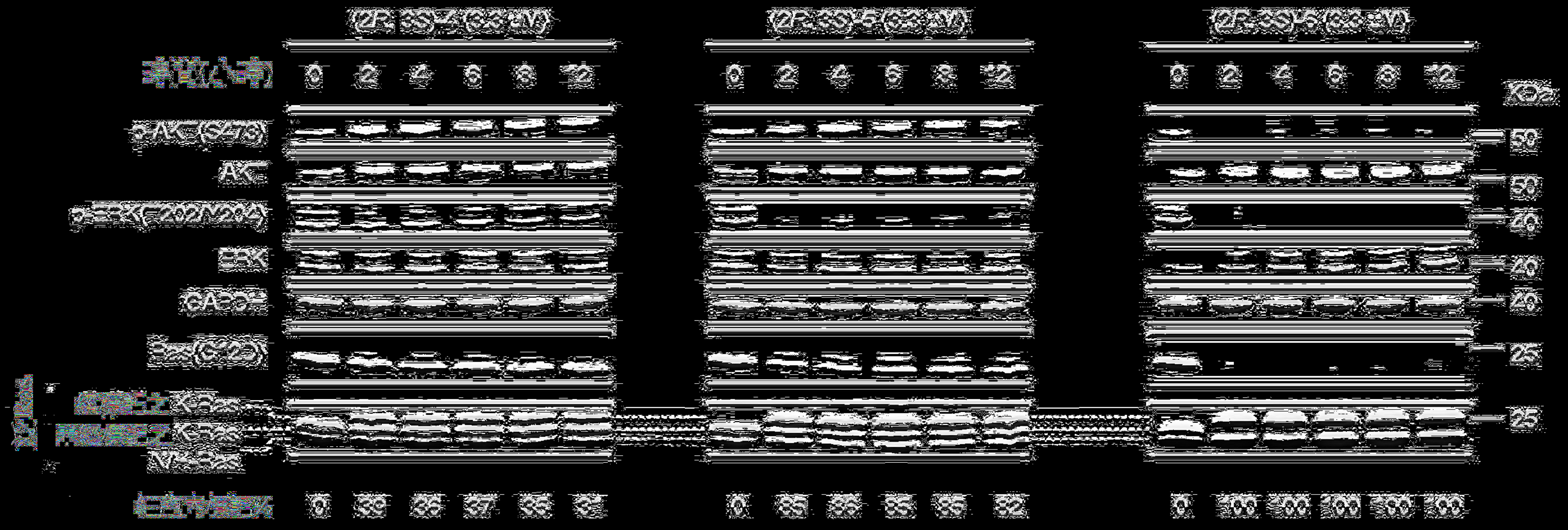


(2R, 3S)-6

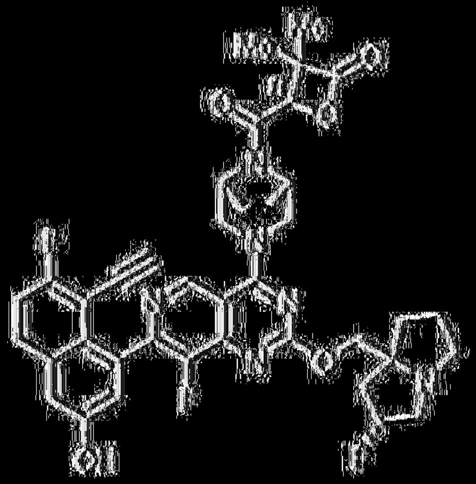
（圖28A）


(2R,3S)-4
(2R,3S)-5
(2R,3S)-6
(%)
120
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
時間(分鐘)
GSP
GSP+4
GSP+5
GSP+6
k_{obs}=0.065 分鐘$^{-1}$
k_{obs}=0.0036 分鐘$^{-1}$
k_{obs}=0.143 分鐘$^{-1}$
k_{obs}=0.0037 分鐘$^{-1}$
k_{obs}=0.0074 分鐘$^{-1}$
k_{obs}=0.058 分鐘$^{-1}$
100
50
0 5 10 15 20 25

【圖28C】

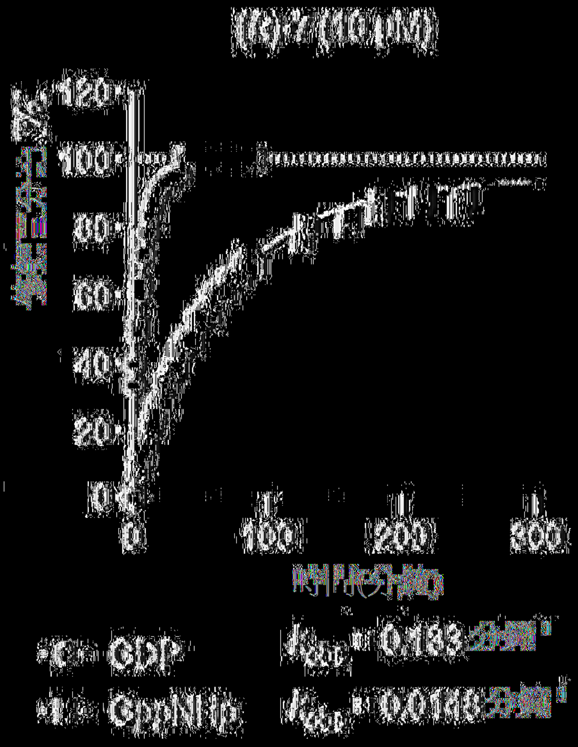

(2R, 3S)-4 (3.3 μM)
(2R, 3S)-5 (3.3 μM)
(2R, 3S)-6 (3.3 μM)
時間(小時)
KDa
pAKT(S473)
AKT
p-ERK(T202/Y204)
ERK
GAPDH
Ras(G12D)
經標記之K-Ras
未經標記之K-Ras
N-Ras
泛Ras
佔據標靶率%

【圖28C】

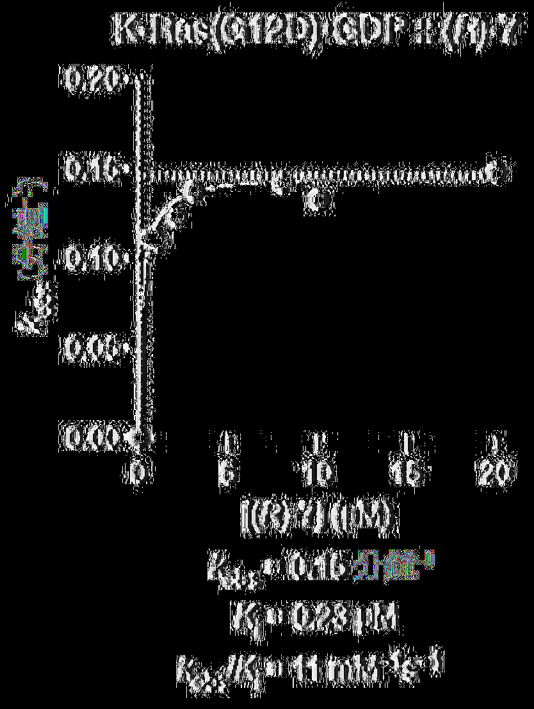


(R)-7

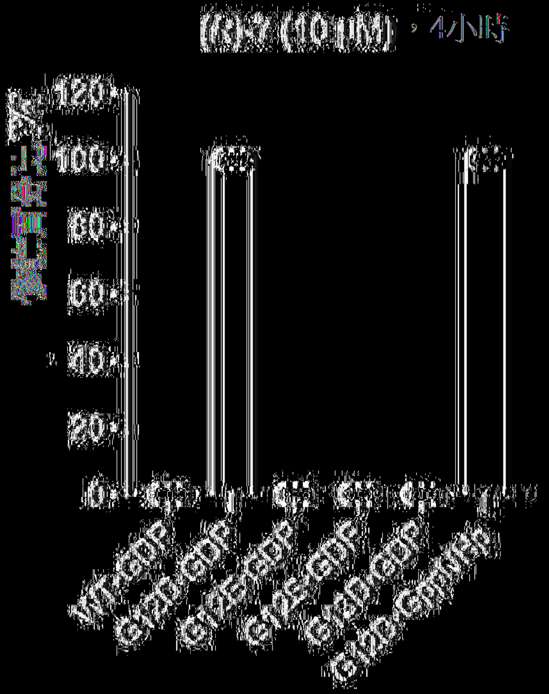
（圖29A）



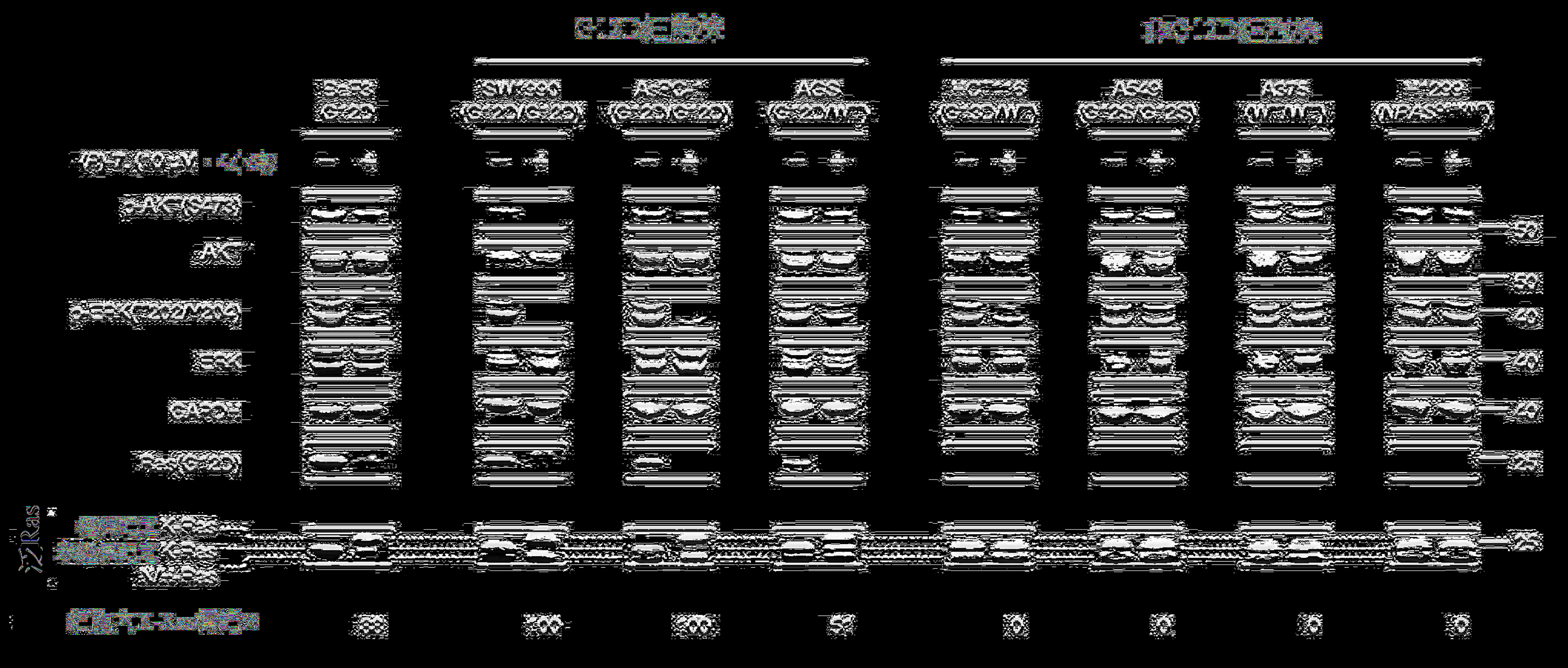
（圖29B）



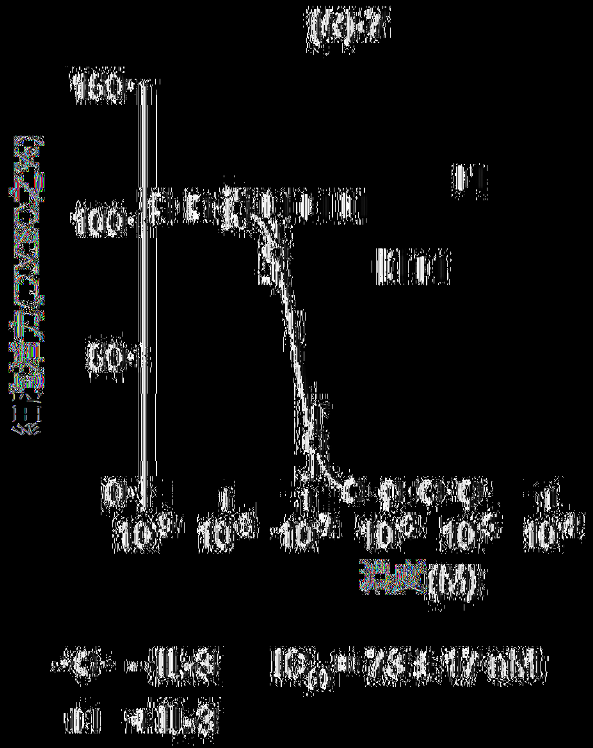
（圖29C）



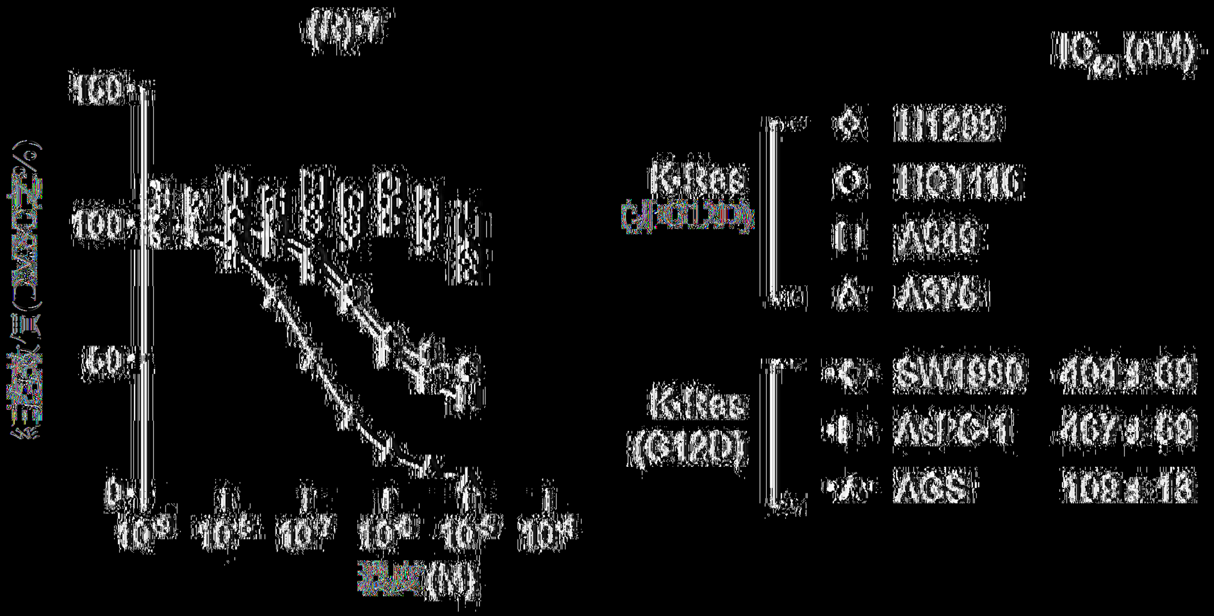
（圖29D）


G12D突變
非G12D突變
(G12D)
SW1990 (G12D/G12D)
AsPC-1 (G12D/G12D)
AGS (G12D/WT)
(G13D/WT)
A549 (G12S/G12S)
A375 (WT/WT)
(NRAS)
− +
p-AKT(S473)
AKT
p-ERK(T202/Y204)
ERK
GAPDH
Ras(G12D)
泛Ras
H-Ras
K-Ras
N-Ras
50
50
40
40
40
25
25
100
100
100
50
0
0
0
0

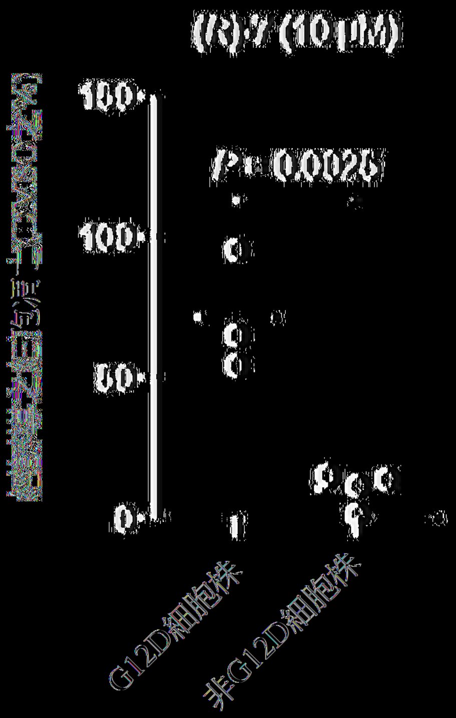
【圖29E】


(R)-7
細胞活力(DMSO之%)
150
100
50
0
10^{-9}
10^{-8}
10^{-7}
10^{-6}
10^{-5}
10^{-4}
濃度(M)
-IL-3 IC50 = 78 ± 17 nM
+IL-3

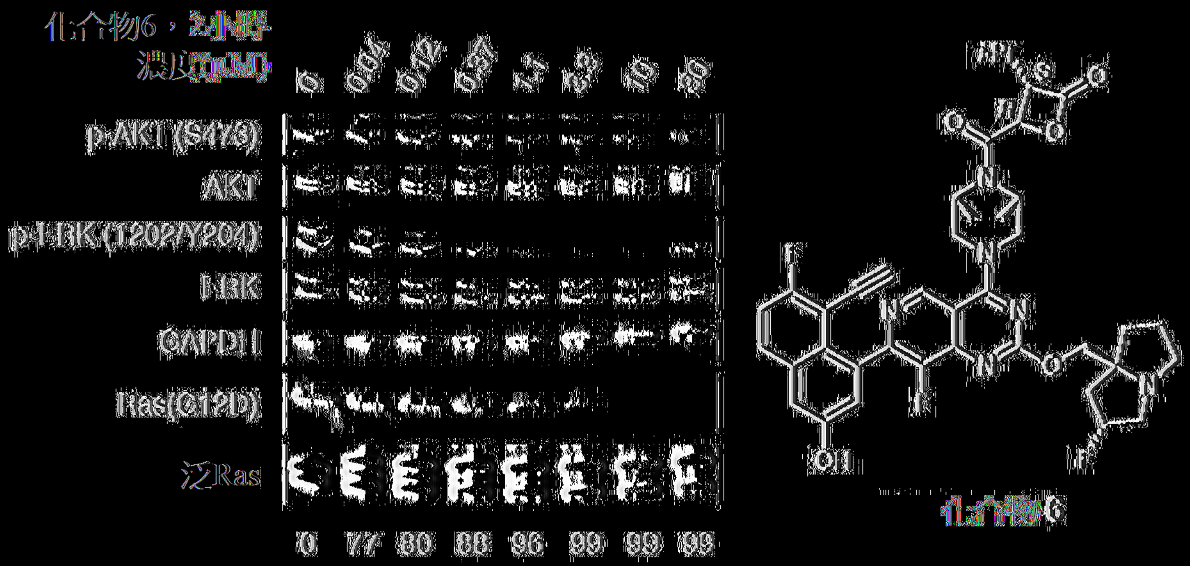
【圖29F】


(R)-7
細胞活力(DMSO之%)
150
100
50
0
10^{-9}
10^{-8}
10^{-7}
10^{-6}
10^{-5}
10^{-4}
濃度(M)
IC50 (nM)
K-Ras (非G12D)
H1299
HCT116
A549
A375
K-Ras (G12D)
SW1990 404 ± 69
AsPC-1 467 ± 69
AGS 109 ± 13

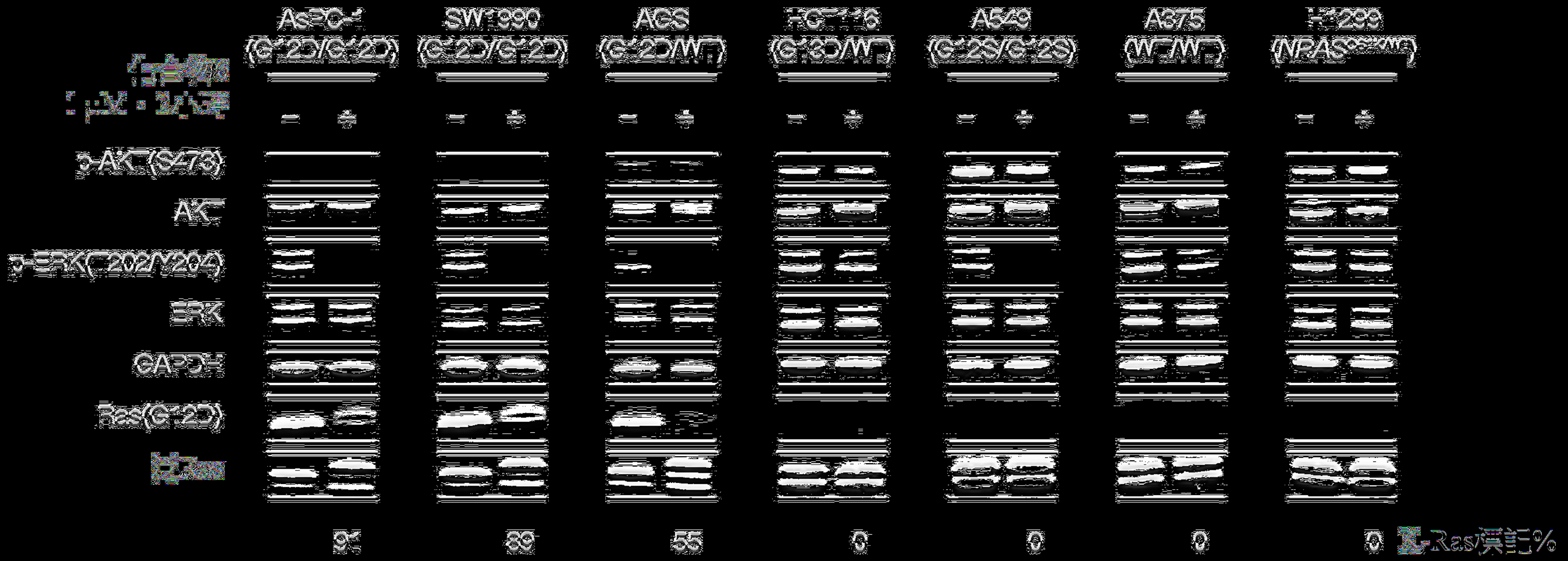
【圖29G】


(R)-7 (10 μM)
[illegible]之[illegible](DMSO之%)
100
100
50
0
P = 0.0026
G12D細胞株
非G12D細胞株

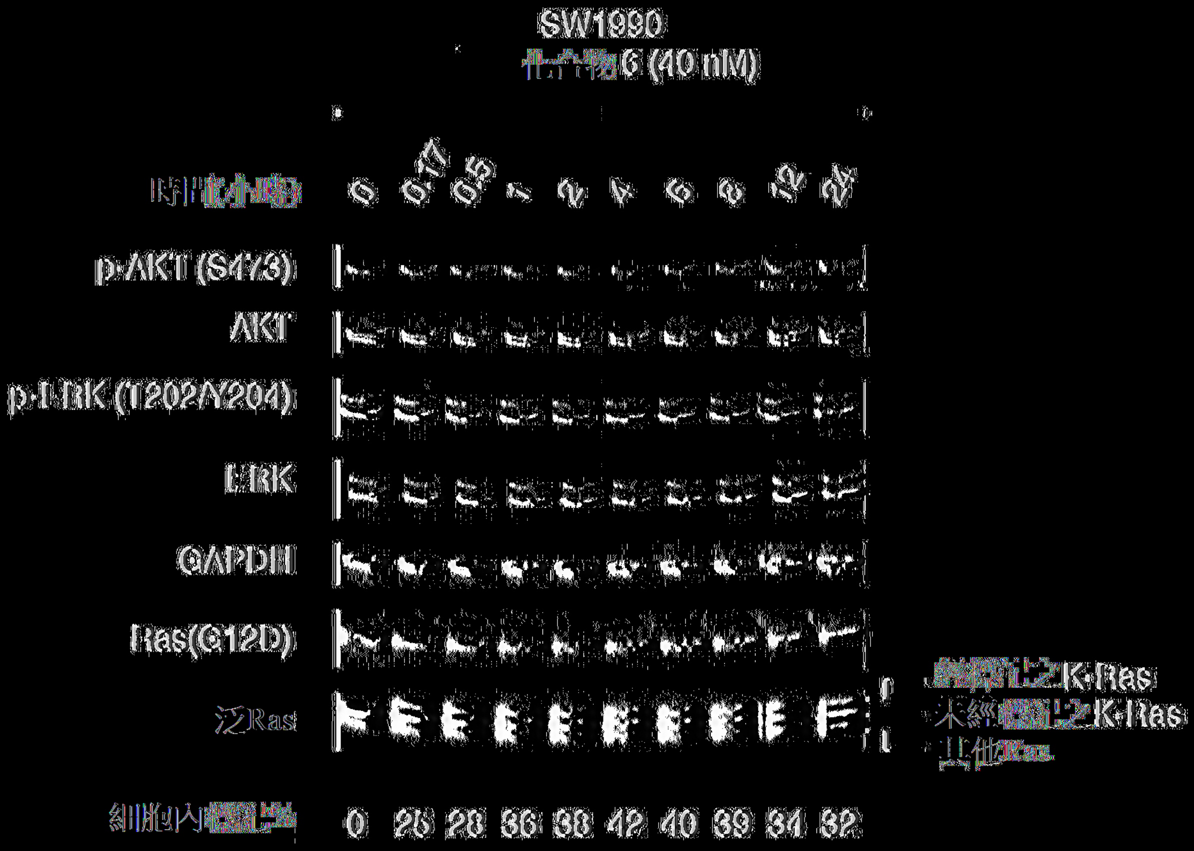
（圖29H）


化合物6，2小時
濃度(μM)
0
0.04
0.12
0.37
1.1
3.3
10
30
p-AKT (S473)
AKT
p-ERK (T202/Y204)
ERK
GAPDH
Ras(G12D)
泛Ras
0
77
80
88
96
99
99
99
iPr
S
O
R
O
O
N
N
F
N
N
N
F
O
N
OH
F
化合物6

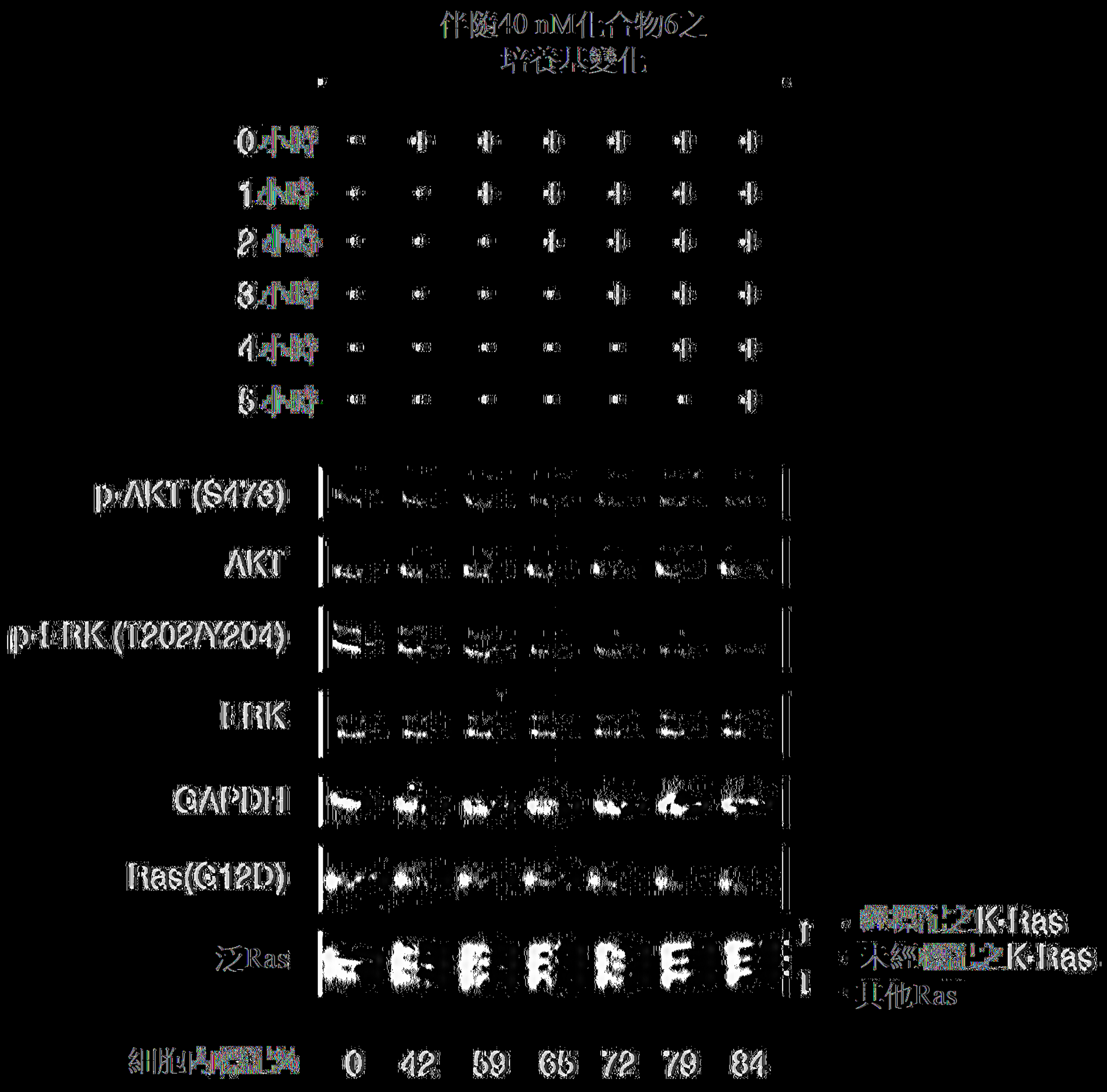
（圖30）


AsPC-1
(G12D/G12D)
SW1990
(G12D/G12D)
AGS
(G12D/WT)
HCT116
(G13D/WT)
A549
(G12S/G12S)
A375
(WT/WT)
H1299
(NRAS^Q61K/WT)
化合物6
1 µM，24小時
−
+
p-AKT(S473)
AKT
p-ERK(T202/Y204)
ERK
GAPDH
Ras(G12D)
泛Ras
91
89
55
0
0
0
0
泛-Ras標記%

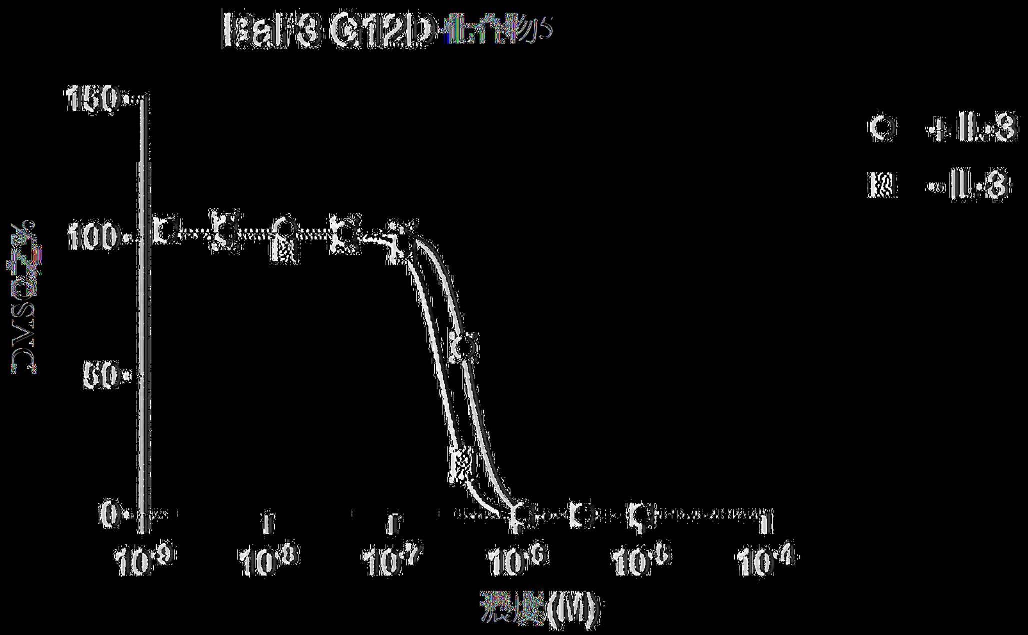
【圖3E】

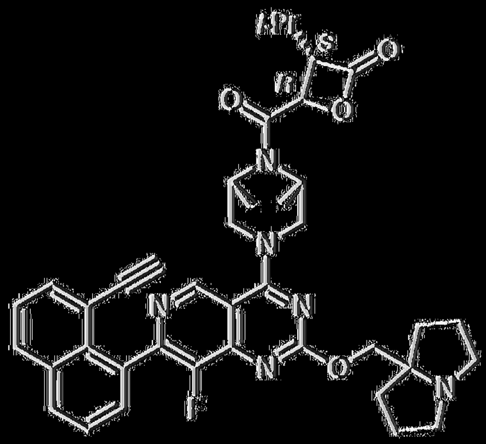

SW1990
化合物6 (40 nM)
時間(小時)
0
0.17
0.5
1
2
4
6
8
12
24
p-AKT (S473)
AKT
p-ERK (T202/Y204)
ERK
GAPDH
Ras(G12D)
泛Ras
經修飾之K-Ras
未經修飾之K-Ras
其他Ras
細胞內修飾%
0
26
28
36
38
42
40
39
34
32

【圖32A】


伴隨40 nM化合物6之
培養基變化
0小時
1小時
2小時
3小時
4小時
5小時
p-AKT (S473)
AKT
p-ERK (T202/Y204)
ERK
GAPDH
Ras(G12D)
泛Ras
經修飾之K-Ras
未經修飾之K-Ras
其他Ras
細胞內修飾%
0
42
59
65
72
79
84

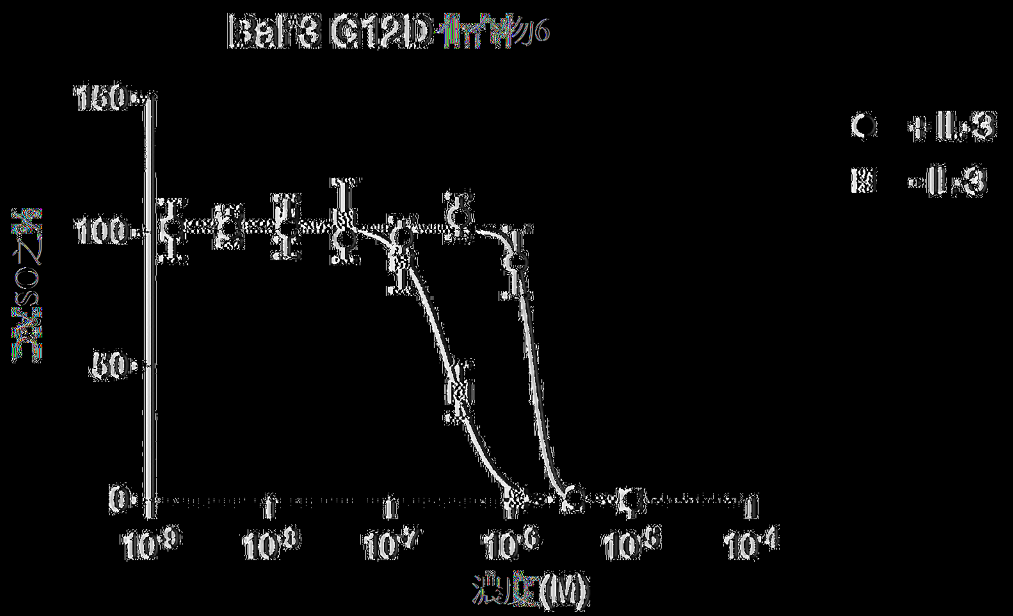
【圖32B】

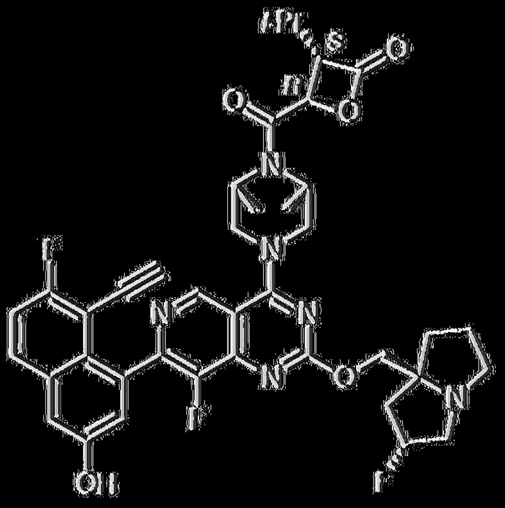

Ba/F3 G12D-化合物5
150
100
50
0
DMSO之%
10⁻⁹
10⁻⁸
10⁻⁷
10⁻⁶
10⁻⁵
10⁻⁴
濃度(M)
○ +IL-3
▨ -IL-3


iPr
S
R
O
O
O
N
N
N
N
N
N
O
F

化合物5

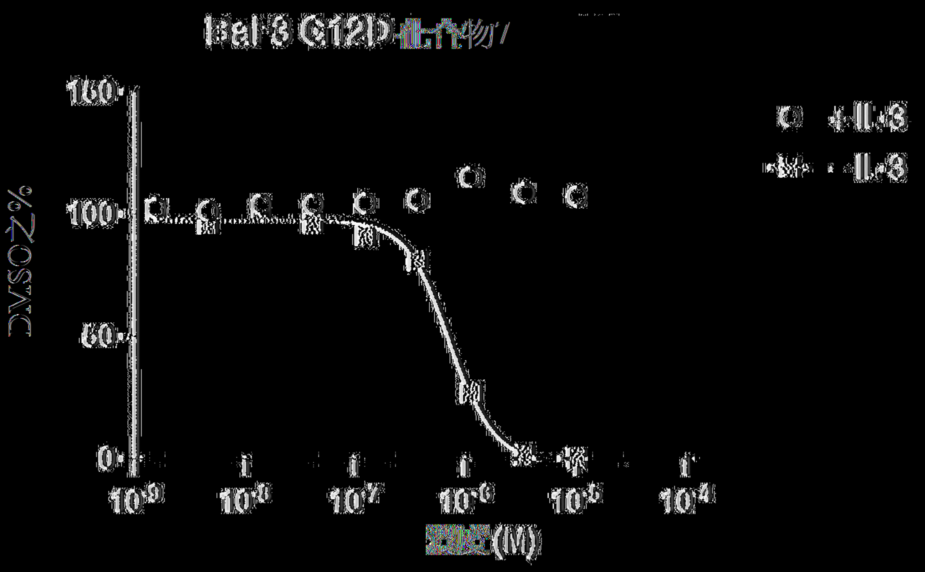
（圖33A）

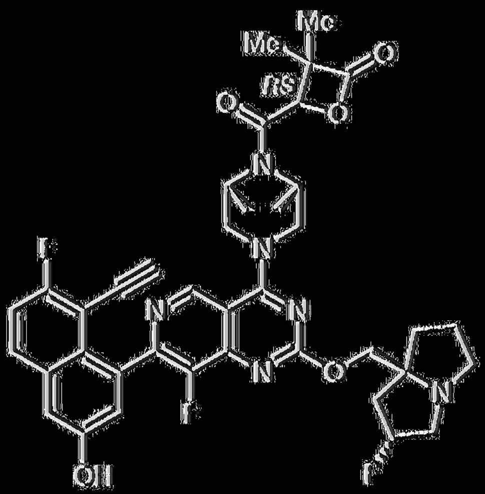

Ba/F3 G12D 化合物6
DMSO之%
150
100
50
0
10^-9
10^-8
10^-7
10^-6
10^-5
10^-4
濃度(M)
+IL-3
-IL-3


iPr
S
R
O
O
O
N
N
F
N
N
N
O
N
F
OH
F

化合物6

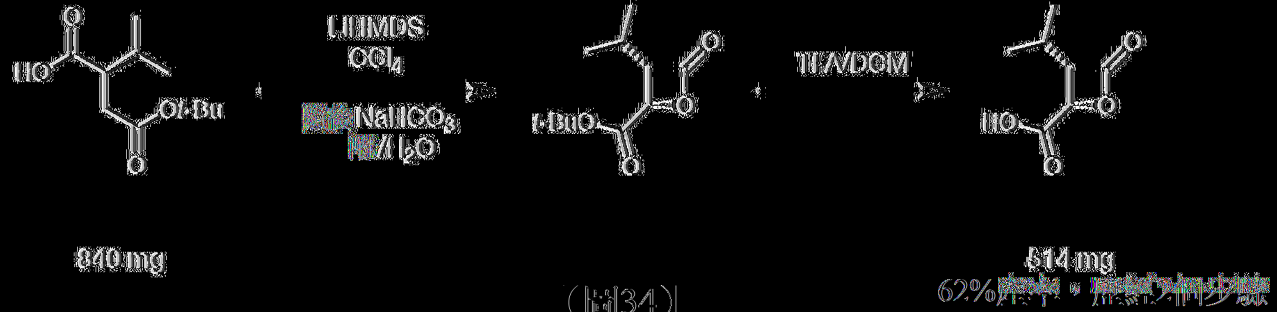
【圖33B】



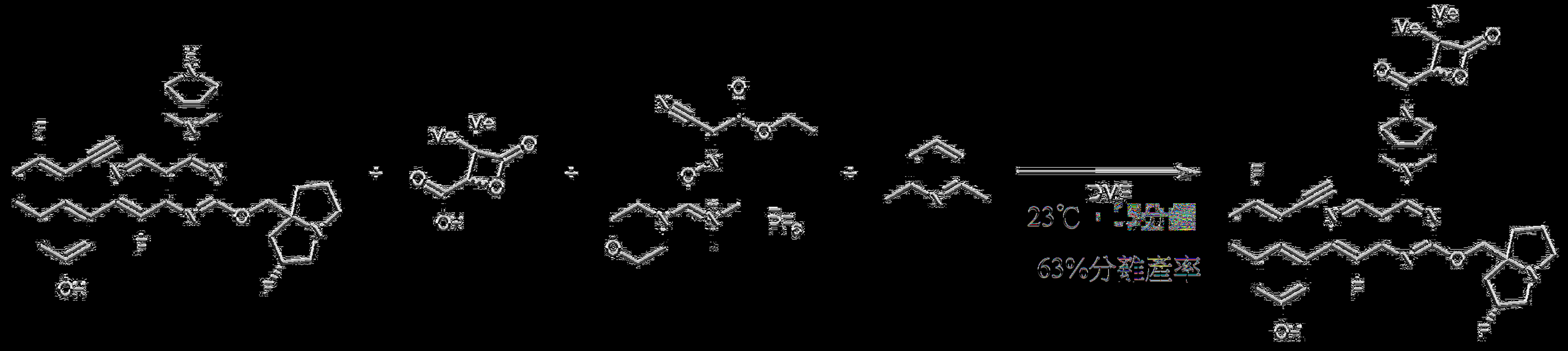


化合物7

（圖33C）



（圖34）



臨床化合物
MRTX1133

用於交叉鏈結合物合成之
三方化合物
參見 J Polymer Sci 2015, 53, 2536

COMU　　2,6-二甲基吡啶
商用試劑

【圖35】