I834655

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I834655 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：108112738 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 04 月 11 日

(51)Int. Cl.： ***C07D313/00 (2006.01)*** ***C07D405/06 (2006.01)***
C07D405/10 (2006.01) ***C07D405/14 (2006.01)***
C07D498/08 (2006.01) ***C07D491/10 (2006.01)***
A61K31/365 (2006.01) ***A61K31/496 (2006.01)***
A61K31/5377(2006.01) ***A61K31/416 (2006.01)***
A61K31/4025(2006.01) ***A61K31/4545(2006.01)***
A61P35/00 (2006.01) ***A61P35/02 (2006.01)***
A61P35/04 (2006.01)

(30)優先權：2018/04/12 美國 62/656,865
2018/06/01 美國 62/679,658
2019/03/06 美國 62/814,824
2019/03/06 美國 62/814,828

(71)申請人：日商衛材Ｒ＆Ｄ企管股份有限公司 (日本) EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：庫克　安卓 COOK, ANDREW (US)；雷諾　多明尼克 REYNOLDS, DOMINIC (US)；鐘　誠 ZHONG, CHENG (US)；布朗　萊恩 BRAWN, RYAN (US)；艾雷里　旭比 ELLERY, SHELBY (US)；薩馬拉孔　茲瓦卡 SAMARAKOON, THIWANKA (US)；劉　翔 LIU, XIANG (US)；普瑞札趴提　蘇迪普 PRAJAPATI, SUDEEP (US)；希恩　瑪格 SHEEHAN, MEGAN (US)；羅威　傑森　T LOWE, JASON T. (US)；帕拉西諾　詹姆士 PALACINO, JAMES (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
TW 201625596A

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：49 項 圖式數：0 共 438 頁

(54)名稱

特定芳基普拉二烯內酯化合物及其使用方法

(57)摘要

本發明提供新穎普拉二烯內酯化合物、含有該等化合物之醫藥組合物及用於使用該等化合物作為治療劑之方法。此等化合物可適用於治療癌症，尤其為已知適用靶向剪接體及其中之突變的藥劑之癌症。本發明亦提供藉由投與至少一種本文所揭示之化合物及至少一種額外療法來治療癌症之方法。

The present disclosure provides novel pladienolide compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds, and methods for using the compounds as therapeutic agents. These compounds may be useful in the treatment of cancer, particularly cancers in which agents that target the spliceosome

and mutations therein are known to be useful. Also provided herein are methods of treating cancers by administering at least one compound disclosed herein and at least one additional therapy.

專利案號：108112738

公告本

I834655

【發明摘要】

【中文發明名稱】

特定芳基普拉二烯內酯化合物及其使用方法

【英文發明名稱】

CERTAIN ARYL PLADIENOLIDE COMPOUNDS AND METHODS OF USE

【中文】

本發明提供新穎普拉二烯內酯化合物、含有該等化合物之醫藥組合物及用於使用該等化合物作為治療劑之方法。此等化合物可適用於治療癌症，尤其為已知適用靶向剪接體及其中之突變的藥劑之癌症。本發明亦提供藉由投與至少一種本文所揭示之化合物及至少一種額外療法來治療癌症之方法。

【英文】

The present disclosure provides novel pladienolide compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds, and methods for using the compounds as therapeutic agents. These compounds may be useful in the treatment of cancer, particularly cancers in which agents that target the spliceosome and mutations therein are known to be useful. Also provided herein are methods of treating cancers by administering at least one compound disclosed herein and at least one additional therapy.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

特定芳基普拉二烯內酯化合物及其使用方法

【英文發明名稱】

CERTAIN ARYL PLADIENOLIDE COMPOUNDS AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】本文揭示新穎有機化合物及含有該等化合物之醫藥組合物。此等化合物可適用於治療癌症，尤其為已知適用靶向剪接體及其中之突變的藥劑之癌症。此等化合物亦可適用於在與至少一種額外療法組合投與時治療癌症。

【先前技術】

【0002】在真核生物體中，新合成之信使RNA通常具有多個內含子，將該多個內含子切除以提供成熟mRNA。剪接體為實現此項任務之多次單元複合物。剪接體由與各種蛋白質組合之五種小核RNA (snRNA；U1-6)組成。已在各種類型之癌症中發現剪接體基因中之突變。

【0003】舉例而言，剪接體之剪接因子3B次單元1 (SF3B1)中之突變存在於多種癌症中且包含用於抗癌劑之標靶。該等癌症包括但不限於骨髓發育不良症候群(MDS)、諸如慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)及急性類骨髓球性白血病(AML)之白血病以及諸如乳癌及葡萄膜黑色素瘤之實質固態腫瘤。

【0004】自細菌普拉特鏈黴菌(*Streptomyces platensis*) (Sakai, Takashi; Sameshima, Tomohiro；Matsufuji, Motoko；Kawamura,

Naoto；Dobashi, Kazuyuki；Mizui, Yoshiharu. Pladienolides, New Substances from Culture of *Streptomyces platensis* Mer-11107. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Screening. *The Journal of Antibiotics*. 2004, 第57卷, 第3號.)中分離之稱為普拉二烯內酯且在篩選血管內皮生長因子(VEGF)啟動子抑制劑時發現之化合物抑制由人類VEGF啟動子控制之報導體基因的表現，已知該抑制為用於抗癌劑的有用作用機制。

【0005】此等化合物亦活體外抑制U251人類神經膠質瘤細胞之增殖。此等化合物中最有效化合物普拉二烯內酯B以1.8 nM之IC_{50}抑制VEGF促進之基因表現，且以3.5 nM之IC_{50}抑制神經膠質瘤細胞增殖。普拉二烯內酯B之結構為已知的(Sakai, Takashi；Sameshima, Tomohiro；Matsufuji, Motoko；Kawamura, Naoto；Dobashi, Kazuyuki；Mizui, Yoshiharu. Pladienolides, New Substances from Culture of *Streptomyces platensis* Mer-11107. II. Physico-chemical Properties and Structure Elucidation. *The Journal of Antibiotics*. 第57卷, 第3號. (2004))，且已知普拉二烯內酯B靶向SF3b剪接體以抑制剪接且更改基因表現模式(Kotake等人，「Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide」, Nature Chemical Biology 2007, 3, 570-575)。

【0006】某些普拉二烯內酯B化合物以及其他普拉二烯內酯化合物同樣為已知的，如以下專利申請中所揭示：WO 2002/060890；WO 2004/011459；WO 2004/011661；WO 2004/050890；WO 2005/052152；WO 2006/009276；WO 2008/126918；及WO 2015/175594。舉例而言，亦稱為E7107之普拉二烯內酯化合物

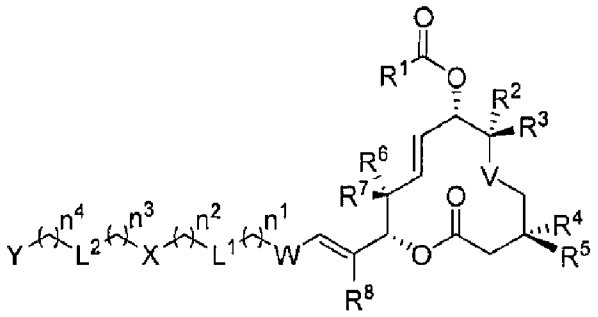
(8E,12E,14E)-7-((4-環庚基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-乙氧基二十三碳-8,12,14-三烯-11-內酯為天然產物普拉二烯內酯D之半合成衍生物，且已報導其I期研究之結果。作為另一實例，亦稱為H3B-8800之普拉二烯內酯吡啶化合物4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-((R,2E,4E)-6-(吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯(又名「4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,4E,6S,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-((2E,4E,6R)-6-(吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯」)已接受用於治療某些血液癌症之孤兒藥指定。

【0007】然而，需要適用於治療癌症(尤其為已知適用靶向剪接體及其中之突變的藥劑之癌症)之額外藥劑。

【0008】最近已證明免疫檢查點阻斷(ICB)為數種不同癌症類型治療之範式轉變。然而，並非所有患者均展現對ICB之穩健/持久反應。參見例如Zappasodi, R.等人 Emerging Concepts for Immune Checkpoint Blockade-Based Combination Therapies. *Cancer Cell* 33, 581-598, doi:10.1016/j.ccell.2018.03.005 (2018)；及Wolchok, J. D.等人 Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 377, 1345-1356, doi:10.1056/NEJMoa1709684 (2017)。因此，亦需要發現與ICB或任何其他療法組合投與以改善患者反應及/或使患者反應達到最大之補充治療劑。

【發明內容】

【0009】本文揭示式I化合物：

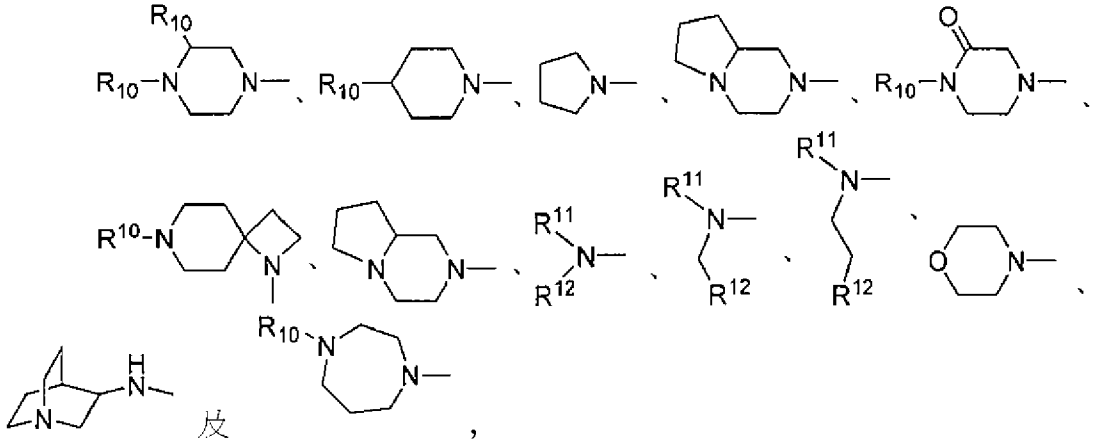


I

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 選自：



其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8環烷基、羥基C_1-C_6烷基、二甲胺基及甲氧基C_1-C_6烷基；

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7各自獨立地選自氫、羥基、-O-R^{10}基團及C_1-C_6烷基；

R^8、R^9及R^{13}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

R^{10} 選自氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷胺基、C_1-C_6烷基羧酸基、C_3-C_8環烷基、苄基、C_3-C_8雜環基、-CH_2-C_3-C_8雜環基、-C(O)-C_3-C_8雜環基、醯基、羥基C_1-C_6烷基、甲氧基C_1-C_6烷基、-CD_3及-C(O)-$NR^{11}R^{12}$基團；

R^{11}及R^{12}獨立地選自氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷胺基、C_3-C_8環烷基及C_3-C_8雜環基；

V選自-CH_2-及-N(R^9)-；

W　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基；

X及Y各自獨立地選自鍵、氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-S(O_2)-、-S(O_2)-N(R^{13})-、-S(O_2)-及-N(R^{13})-；且

各n獨立地選自0至4。

【0010】本文亦揭示包含至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0011】本文亦揭示治療患有癌症之個體之方法，其包含向個體投與治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的化合物。在一些實施例中，癌症選自骨髓發育不良症候群、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓單核球性白血病、急性類骨髓球性白血病、結腸癌、胰臟癌、子宮內膜癌、卵巢癌、乳癌、葡萄膜黑色素瘤、胃癌、膽管癌及/或肺癌。在一些實施例中，癌症選自對剪接因

子3B次單元1 (SF3B1)基因或蛋白質中之一或多種突變測試呈陽性之癌症。在一些實施例中，癌症選自對剪接體基因或蛋白質(諸如表1中列舉之剪接體基因或蛋白質)中之一或多種突變測試呈陽性之癌症。在一些實施例中，投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應。

【0012】本文亦揭示至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及其醫藥學上可接受之鹽在例如癌症治療之治療性治療方法中的用途。在一些實施例中，癌症選自骨髓發育不良症候群、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓單核球性白血病、急性類骨髓球性白血病、結腸癌、胰臟癌、子宮內膜癌、卵巢癌、乳癌、葡萄膜黑色素瘤、胃癌、膽管癌及/或肺癌。在一些實施例中，癌症選自對剪接因子3B次單元1 (SF3B1)基因或蛋白質中之一或多種突變測試呈陽性之癌症。在一些實施例中，癌症選自對剪接體基因或蛋白質(諸如表1中列舉之剪接體基因或蛋白質)中之一或多種突變測試呈陽性之癌症。在一些實施例中，投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應。

【0013】本文亦揭示用於製備藥劑之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該藥劑適用於治療癌症。在一些實施例中，癌症選自骨髓發育不良症候群、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓單核球性白血病、急性類骨髓球性白血病、結腸癌、胰臟癌、子宮內膜癌、卵巢癌、乳癌、葡萄膜黑色素瘤、胃癌、膽管癌及/或肺癌。在一些實施例中，癌症選自對剪接因子3B次單元1 (SF3B1)基因或蛋白質中之一或多種突變測試呈陽性之癌症。在

一些實施例中，癌症選自對剪接體基因或蛋白質(諸如表1中列舉之剪接體基因或蛋白質)中之一或多種突變測試呈陽性之癌症。在一些實施例中，投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應。

【0014】本文亦揭示至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽靶向例如SF3B剪接體之次單元1之剪接體的用途。

【0015】本文亦揭示誘導至少一種新抗原之方法，其包含使贅生性細胞與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，該接觸可誘導產生至少一種新抗原。

【0016】本文亦揭示誘導患有或疑似患有贅生性病症之個體中之至少一種新抗原及/或T細胞反應之方法，其包含向個體投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

【0017】本文亦揭示治療患有或疑似患有贅生性病症之個體之方法。在一些實施例中，該方法包含向個體投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽，其中投與可引起誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應。在一些實施例中，該方法亦可包含在投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後偵測個體中的一或多種新抗原及/或T細胞反應。在一些實施例中，該方法亦可包含若偵測到一或多種新抗原及/或T細胞反應，則繼續投與至少一種選自式I (包括式IIa-

e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

【0018】本文亦提供治療患有或疑似患有贅生性病症之個體之方法，其包含向個體投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

【0019】本文亦提供包含至少一種新抗原肽之新抗原疫苗。在一些實施例中，至少一種新抗原肽包含藉由使贅生性細胞與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸誘導的經修飾或新穎新抗原序列。

【0020】在一些實施例中，本文所提供之方法及用途可進一步包含投與至少一種額外療法。在一些實施例中，本文所提供之方法及用途可引起較低全身性毒性及/或經改善耐藥性。

【0021】本文亦揭示治療有需要之個體之癌症之方法，其包含投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以及至少一種額外療法。

【0022】本文亦揭示治療患有或疑似患有贅生性病症之個體之方法，其包含投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以及至少一種額外療法。

【0023】除非另外指示，否則應應用如本文所使用之以下定義。

【0024】如本文所描述之化合物可經一或多種取代基取代，諸如本文大體上所說明之取代基或如本發明之特定類別、子類及種類所例示之取代基。一般而言，術語「經取代」係指用指定取代基之基團置換給定結構中之氫基。除非另外指示，否則經取代之基團可在該基團之各可取代位置處具有取代基，且當超過一個任何給定結構中之位置可經超過一個選自指

定基團之取代基取代時，該取代基可在每一位置處相同或不同。本發明所設想之取代基組合為引起穩定或化學上可行之化合物形成之取代基組合。

【0025】「穩定」係指化合物在經受允許其產生、偵測及其回收、純化及出於本文所揭示之目的中之一或多個而使用之條件時化學上及/或物理上實質上不更改。在一些實施例中，穩定化合物或化學上可行之化合物為在於不存在水分或其他化學反應條件之情況下在40℃或更低之溫度下保持至少一週時實質上不更改的化合物。

【0026】「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在原子排列或組態方面不同之化合物。「立體異構體」係指具有相同原子連接性但其原子在空間中具有不同排列之化合物。「非對映異構體(diastereoisomer/diastereomer)」係指不為對映異構體之立體異構體。「對映異構體」係指作為彼此之不可重疊鏡像之立體異構體。「幾何異構體」係指在雙鍵或環或中央原子方面具有不同基團位置之順式-反式異構體。

【0027】本文所教示之對映異構體可包括「對映異構性純」異構體，其在一或多個特定不對稱中心處實質上包含單一對映異構體，例如大於或等於90%、92%、95%、98%或99%或等於100%之單一對映異構體。「不對稱中心」或「手性中心」係指包含四個不同取代基之四面體碳原子。

【0028】如本文中所使用之「立體異構純」意謂包含化合物之一種立體異構體且實質上不含彼化合物之其他立體異構體的化合物或其組合物。舉例而言，具有一個手性中心之化合物之立體異構純組合物應實質上不含該化合物之相反對映異構體。在一些實施例中，具有兩個手性中心之

化合物之立體異構純組合物應實質上不含該化合物之非對映異構體且實質上不含該化合物之相反對映異構體。在一些實施例中，立體異構純化合物包含多於約80重量%該化合物之一種立體異構體及少於約20重量%之該化合物之其他立體異構體，諸如多於約90重量%該化合物之一種立體異構體及少於約10重量%該化合物之其他立體異構體，進一步諸如多於約95重量%該化合物之一種立體異構體及少於約5重量%該化合物之其他立體異構體，且進一步諸如多於約97重量%該化合物之一種立體異構體及少於約3重量%該化合物之其他立體異構體。參見例如美國專利第7,189,715號。

【0029】作為描述異構體之術語，「R」及「S」為在經不對稱取代之碳原子處之立體化學組態之描述符。將經不對稱取代之碳原子指定為「R」或「S」係藉由應用如熟習此項技術者所熟知且描述於Organic Chemistry. E部分, Stereochemistry之國際純化學暨應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry，IUPAC)命名規則中之Cahn-Ingold-Prelog優先規則來進行。

【0030】「胺氧化物」或「胺-*N*-氧化物」或「*N*-氧化物」為含有官能基R^3N^+-O^- (亦即具有三個連接至N之額外氫及/或烴側鏈之N-O鍵)之化合物。有時，其書寫為$R^3N\rightarrow O$。

【0031】「Ar」或「芳基」係指具有一或多個閉合環之芳族碳環部分。實例包括但不限於苯基、萘基、蒽基、苯蒽基、聯苯基及芘基。在某些實施例中，芳基含有6個碳原子(「C_6芳基」)。

【0032】如本文所使用之「烷基(alkyl/alkyl group)」意謂完全飽和之直鏈、分支鏈或環狀烴鏈。在某些實施例中，烷基含有1-8個碳原子(「C_1-C_8烷基」)。在某些實施例中，烷基含有1-6個碳原子(「C_{1-6}烷

基」)。在某些實施例中，烷基含有1-3個碳原子。在再其他實施例中，烷基含有2-3個碳原子，且在又其他實施例中，烷基含有1-2個碳原子。在某些實施例中，術語「烷基(alkyl/alkyl group)」係指環烷基。在某些實施例中，環烷基含有3-8個碳原子(「C_3-C_8環烷基」)。在某些實施例中，環烷基含有3-6個碳原子(「C_3-C_6環烷基」)。例示性烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、環丙基及環己基。

【0033】如本文所使用之「烷氧基」係指經由氧(「烷氧基」)原子連接至主碳鏈之如先前所定義之烷基。

【0034】如本文所使用之「碳環」包括芳族基團(例如芳基)及非芳族基團(例如環烷基)兩者。在某些實施例中，碳環基團含有3-10個碳原子(「3員至10員碳環」)。在某些實施例中，碳環基團含有3-8個碳原子(「3員至8員碳環」)。在某些實施例中，碳環基團含有3-6個碳原子(「3員至6員碳環」)。在某些實施例中，碳環基團含有3-5個碳原子(「3員至5員碳環」)。

【0035】「鹵烷基」係指經一或多個鹵原子(F、Cl、Br、I)取代之烷基。舉例而言，「氟甲基」係指經一或多個氟原子取代之甲基(例如單氟甲基、二氟甲基或三氟甲基)。

【0036】「雜原子」係指O、S或N。

【0037】「雜芳基」係指具有一或多個閉合環且在該等環中之至少一個中具有一或多個雜原子(氧、氮或硫)之環狀部分，其中該等環中之至少一個為芳族環，且其中該環或該等環可獨立地稠合及/或橋連。實例包括但不限於苯硫基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、噠嗪基及吡嗪基。

【0038】如本文所使用之「雜環基」或「雜環」意謂在環中含有至

少一個雜原子之單環雜環、雙環雜環或三環雜環。雜環可為芳族的(例如雜芳基)或非芳族的。在某些實施例中，雜環基團含有2-10個碳原子、3-10個碳原子、2-8個碳原子、3-8個碳原子、2-6個碳原子、3-6個碳原子、2-4個碳原子、3-4個碳原子或3個碳原子。在某些實施例中，雜環可為3員-10員環、3員-8員環、3員-6員環、3員-4員環或3員環。

【0039】單環雜環為含有至少一個獨立地選自O、N及S之雜原子之3員、4員、5員、6員、7員或8員環。在一些實施例中，雜環為含有一個選自O、N及S之雜原子之3員或4員環。在一些實施例中，雜環為含有零個或一個雙鍵及一個、兩個或三個選自O、N及S之雜原子之5員環。在一些實施例中，雜環為含有零個、一個或兩個雙鍵及一個、兩個或三個選自O、N及S之雜原子之6員、7員或8員環。單環雜環之代表性實例包括但不限於氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、氮雜環丙烷基、二氮雜環庚烷基、1 ,3-二氧雜環己烷基、1,3-二氧戊環基、二氫哌喃基(包括3,4-二氫-2H-哌喃-6-基)、1,3-二硫雜環戊烷基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啉基、異噻唑啶基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、嗎啉基、噁二唑啉基、噁二唑啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、哌嗪基、哌啶基、哌喃基、吡唑啉基、吡唑啶基、吡咯啉基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基(包括四氫-2H-哌喃-4-基)、四氫噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、硫代嗎啉基、1,1 -二氧離子基硫代嗎啉基(硫代嗎啉碸)、硫代哌喃基及三噻烷基。

【0040】本發明之雙環雜環可藉由稠合至芳基之單環雜環或稠合至單環環烷基之單環雜環或稠合至單環環烯基之單環雜環或稠合至單環雜環之單環雜環來例示。雙環雜環之代表性實例包括但不限於3,4-二氫-2H-哌

喃基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、1,3-苯并間二硫雜環戊烯基、2,3-二氫-1,4-苯并間二氧雜環己烯基、2,3-二氫-1-苯并呋喃基、2,3-二氫-1-苯并噻吩基、2,3-二氫-1H-吲哚基及1,2,3,4-四氫喹啉基。

【0041】在一些實施例中，雙環雜環為螺雜環。如此項技術中已知，「螺」雜環為具有僅經由一個原子連接之環之雙環部分。連接原子亦稱為螺原子且最常見的為諸如碳或氮之四級原子。螺化合物可用中綴螺、後接不包括螺原子本身之含有較小環中之原子數及較大環中之原子數的方括弧來命名；該等數值由點分隔。該等化合物之實例包括但不限於2,6-二氮螺[3.3]庚烷。

【0042】三環雜環為稠合至芳基之雙環雜環或稠合至單環環烷基之雙環雜環或稠合至單環環烯基之雙環雜環或稠合至單環雜環之雙環雜環。三環雜環之代表性實例包括但不限於2,3,4,4a,9,9a-六氫-1 H-咔唑基、5a,6,7,8,9,9a-六氫二苯并[b,d]呋喃基及5a,6,7,8,9,9a-六氫二苯并[b, d]噻吩基。

【0043】本發明之雜環基團經由含於基團內之任何可取代碳原子或任何可取代氮、氧或硫原子與母分子部分連接且可含有一或兩個具有1、2、3或4個碳原子之伸烷基橋，各伸烷基橋連接該等基團之兩個不相鄰碳原子。該等「橋連」雜環基團之實例包括但不限於氧雜三環[3.3.1.1 ^{3,7}]癸基(包括2-氧雜三環[3.3.1. 1^{3,7}]癸基)、2,4-二氧雜雙環[4.2.1]壬基、氧雜雙環[2.2.1]庚基(包括2-氧雜雙環[2.2. 1]庚基)及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷。

【0044】在上文雜芳基及雜環中，氮或硫原子可視情況氧化成各種氧化態。在特定實例中，基團S(O)$_{0-2}$分別係指-S-(硫基)、-S(O)-(亞碸)及

-SO_2-(碸)。為方便起見，氮(尤其但非排他地為定義為環形芳族氮之氮)意圖包括彼等對應之N-氧化物形式。因此，對於具有例如吡啶基環之本發明之化合物，對應之吡啶基-N-氧化物意圖作為本發明之另一化合物包括在內。

【0045】「治療(treatment/treat/treating)」癌症係指使如本文所描述之癌症逆轉(例如克服細胞之分化阻斷)、緩解(例如緩解一或多種症狀，諸如貧血引起之疲勞、低血細胞計數等)及/或延遲進展(例如延遲病況的進展，諸如轉化為AML)。

【0046】如本文所使用之「個體」意謂動物個體，諸如哺乳動物個體，且尤其人類。

【0047】術語「抗體」在最廣泛意義上用於指經由免疫球蛋白分子可變區內之至少一個抗原辨識位點辨識且特異性結合至諸如蛋白質、多肽、碳水化合物、多核苷酸、脂質或前述物質組合之標靶的免疫球蛋白分子。抗體之重鏈由重鏈可變域(V_H)及重鏈恆定區(C_H)構成。輕鏈由輕鏈可變域(V_L)及輕鏈恆定域(C_L)構成。出於本申請之目的，成熟重鏈及輕鏈可變域各自包含自N端至C端排列之四個構架區(FR1、FR2、FR3及FR4)內之三個互補決定區(CDR1、CDR2及CDR3)：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。「抗體」可為天然存在的或人造的，諸如藉由習知融合瘤技術產生之單株抗體。術語「抗體」包括全長單株抗體及全長多株抗體以及諸如Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv之抗體片段及單鏈抗體。抗體可為五個主要類別之免疫球蛋白中之任一種：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，或其子類(例如同型IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)。該術語進一步涵蓋人類抗體、嵌合抗體、人類化抗體及含有抗原辨識位點之任何經修飾之

免疫球蛋白分子，只要其展現所需生物活性(例如結合靶抗原、內化於表現靶抗原之細胞內)即可。

【0048】如本文所使用之「醫藥學上可接受之載劑」係指不破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素類物質、聚乙二醇、環糊精、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂)。

【0049】「醫藥學上可接受之鹽」為保留母化合物之所需生物活性且不賦予不合需要之毒理作用的鹽。該等鹽之實例為：(a)用無機酸形成之酸加成鹽，該等無機酸例如為氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸及其類似無機酸；及用有機酸形成之鹽，該等有機酸例如為乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、檸檬酸、蘋果酸、抗壞血酸、苯甲酸、鞣酸、棕櫚酸、海藻酸、聚麩胺酸、萘磺酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、萘二磺酸、聚半乳糖醛酸及其類似有機酸；及(b)由諸如氯、溴及碘之元素陰離子形成之鹽。參見例如Haynes等人，「Commentary: Occurrence of Pharmaceutically Acceptable Anions and Cations in the Cambridge Structural Database」, J. Pharmaceutical Sciences, 第94卷, 第10號 (2005)及Berge等人，「Pharmaceutical Salts」, J. Pharmaceutical Sciences, 第66卷, 第1號 (1977)。

【0050】除非另外指示，否則用於描述如本文所使用之化學基團或部分之命名法遵循慣例，其中自左至右讀取名稱，與分子之其餘部分之連接點在名稱右側處。舉例而言，基團「(C_{1-3}烷氧基)C_{1-3}烷基」在烷基端處連接至分子之其餘部分。另外實例包括甲氧基乙基，其中連接點在乙基端處；及甲胺基，其中連接點在胺端處。

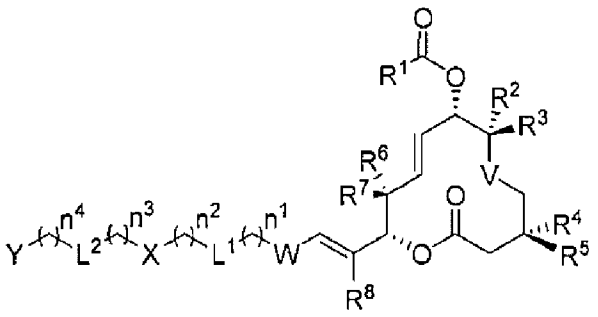
【0051】除非另外指示，否則在化學基團由其具有由「-」指示之末端鍵部分之化學式或結構描述之情況下，應理解「-」表示連接點。

【0052】除非另外說明，否則本文所描繪之化合物包括所有對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形)形式之結構；例如，用於各不對稱中心之R及S組態、(Z)及(E)雙鍵異構體及(Z)及(E)構形異構體。因此，本發明化合物之單獨立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形)混合物係在本發明之範疇內。除非另外說明，否則本發明化合物之所有互變異構形式均在本發明之範疇內。另外，除非另外說明，否則本文所描繪之結構包括僅在一或多個經同位素增濃之原子存在方面不同之化合物。舉例而言，具有除了存在氫經氘或氚置換或碳經^{13}C或^{14}C增濃之碳置換之本文所揭示之式之化合物在本發明的範疇內。

【實施方式】

【0053】本申請主張2018年4月12日申請之美國臨時申請第62/656,865號；2018年6月1日申請之美國臨時申請第62/679,658號；2019年3月6日申請之美國臨時申請第62/814,824號；及2019年3月6日申請之美國臨時申請第62/814,828號之優先權，該等案全部均以引用之方式併入本文中。

【0054】根據一些實施例，本文提供式I化合物：

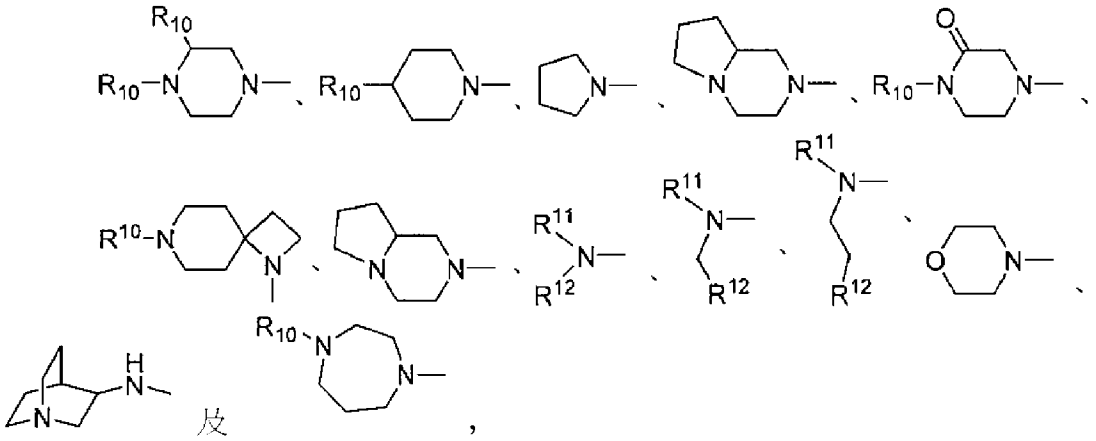


I

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 選自：



其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8環烷基、羥基C_1-C_6烷基、二甲胺基及甲氧基C_1-C_6烷基；

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7各自獨立地選自氫、羥基、-O-R^{10}基團及C_1-C_6烷基；

R^8、R^9及R^{13}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

R^{10} 選自氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷胺基、C_1-C_6烷基羧酸基、C_3-C_8環烷基、苄基、C_3-C_8雜環基、-CH_2-C_3-C_8雜環基、-C(O)-C_3-C_8雜環基、醯基、羥基C_1-C_6烷基、甲氧基C_1-C_6烷基、-CD_3及-C(O)-$NR^{11}R^{12}$基團；

R^{11}及R^{12}獨立地選自氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷胺基、C_3-C_8環烷基及C_3-C_8雜環基；

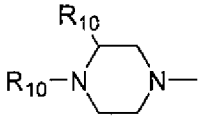
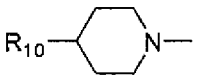
V選自-CH_2-及-N(R^9)-；

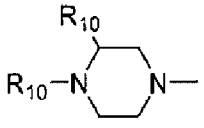
W　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基；

X及Y各自獨立地選自鍵、氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-$S(O_2)$-、-$S(O_2)$-N(R^{13})-、-$S(O_2)$-及-N(R^{13})-；且

各n獨立地選自0至4。

【0055】在一些實施例中，式I化合物中之R^1選自  及  。在一些實施例中，式I化合物中之R^1經一至三個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代。

【0056】在一些實施例中，式I化合物中之R^1為  ，其經1至3個選自C_1-C_6烷基之基團取代，其中R^{10}為甲基。在一些實施例中，式I化合物中之R^1未經取代。

【0057】在一些實施例中，式I化合物中之R^2及R^3分別為甲基及氫。

【0058】在一些實施例中，式I化合物中之R^4及R^5分別為氫及羥基。

【0059】在一些實施例中，式I化合物中之R^6及R^7分別為氫及甲基。

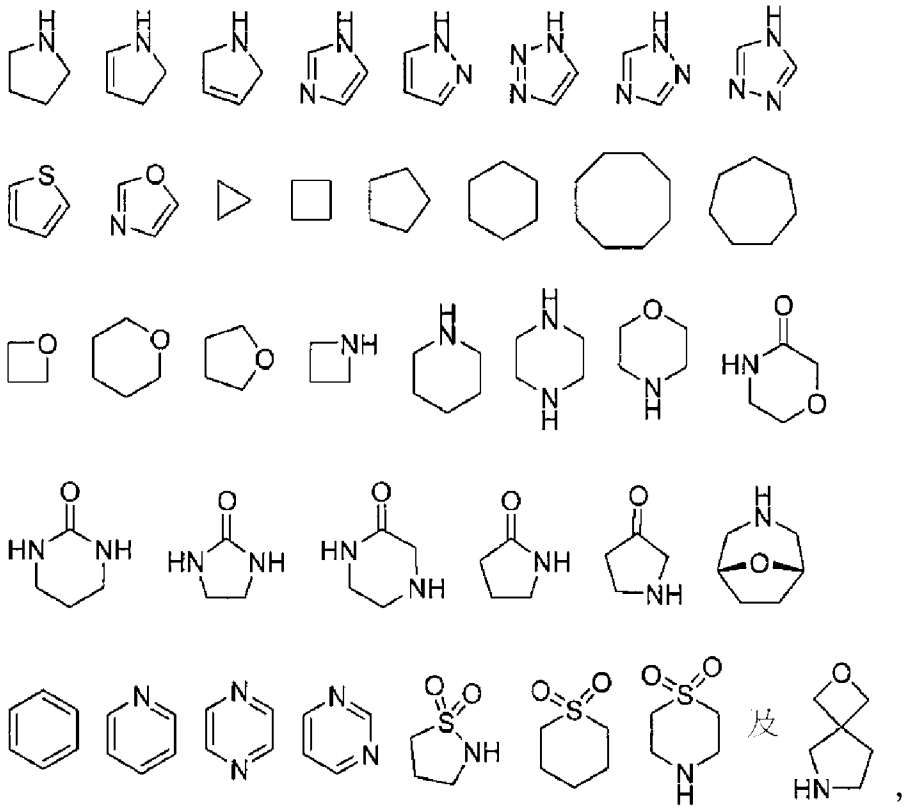
【0060】在一些實施例中，式I化合物中之R^8為甲基。

【0061】在一些實施例中，式I化合物中之V為$-CH_2-$。

【0062】在一些實施例中，式I化合物中之W選自苯環、吡啶環、苯并咪唑環、苯并三唑環、吲唑環、1,2,3,6-四氫吡啶環及咪唑吡啶環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、$-NR^8R^9$基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基。

【0063】在一些實施例中，式I化合物中之W為可經1至3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代之苯環。

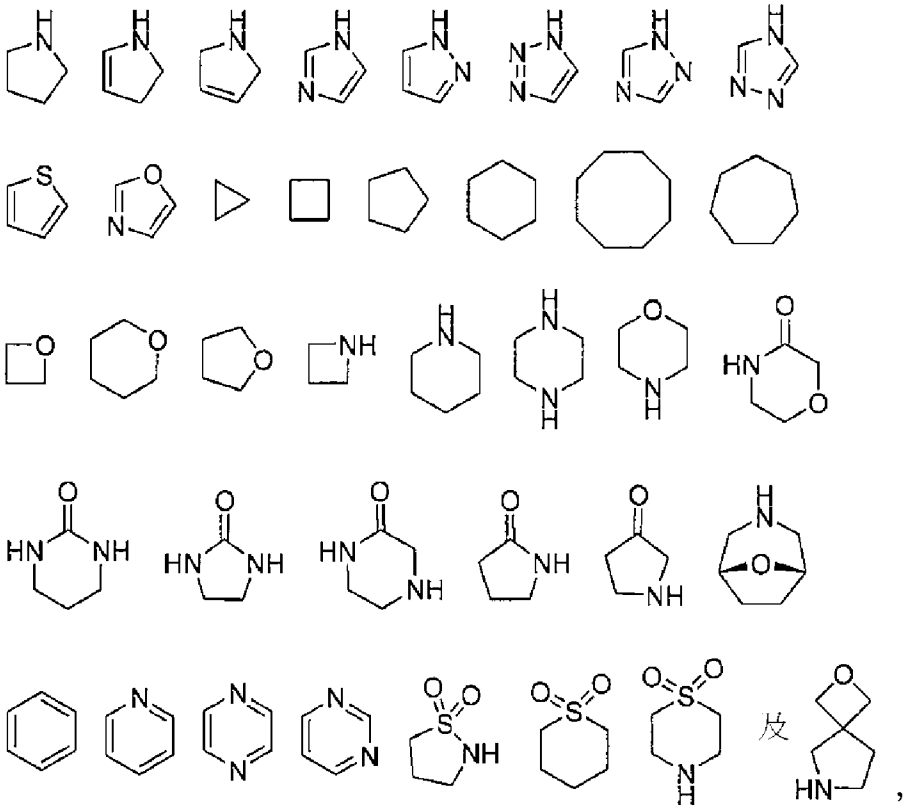
【0064】在一些實施例中，式I化合物中之X及Y各自獨立地選自鍵、



其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、

C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

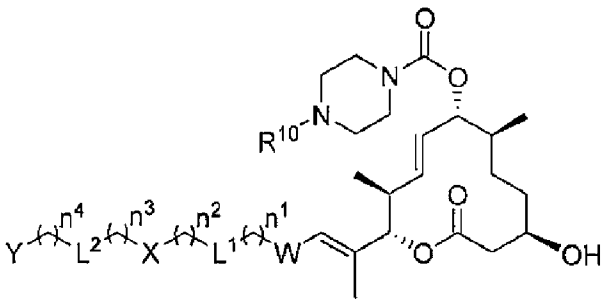
【0065】在一些實施例中，式I化合物中之Y為氫，且式I化合物中之X選自：



其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-$S(O_2)$-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0066】在一些實施例中，式I化合物中之Y為氫，且式I化合物中之X為鍵。

【0067】在一些實施例中，式I化合物選自式IIa化合物：



IIa

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{10}　選自氫及甲基；

W　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基；

X及Y各自獨立地選自鍵、氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

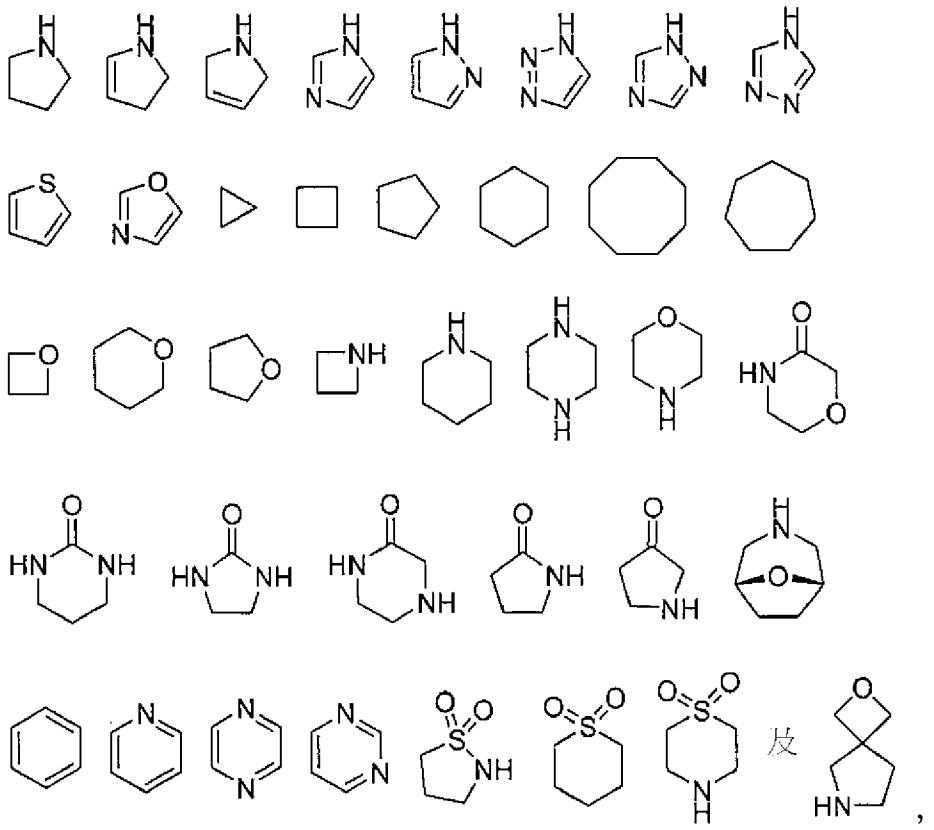
L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-S(O_2)-、-S(O_2)-N(R^{13})-、-S(O_2)-及-N(R^{13})-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

各n獨立地選自0至4。

【0068】在一些實施例中，式IIa化合物中之W選自苯環、吡啶環、苯并咪唑環、苯并三唑環、吲唑環、1,2,3,6-四氫吡啶環及咪唑吡啶環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基。

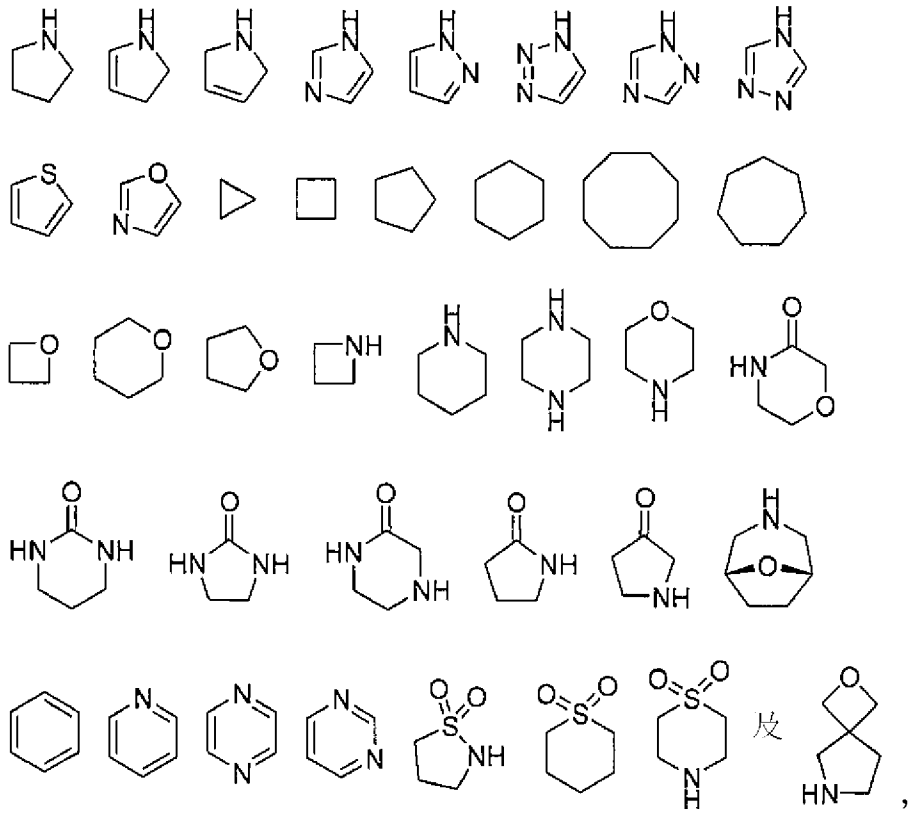
【0069】在一些實施例中，式IIa化合物中之W為可經1至3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代之苯環。

【0070】在一些實施例中，式IIa化合物中之X及Y各自獨立地選自鍵、



其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

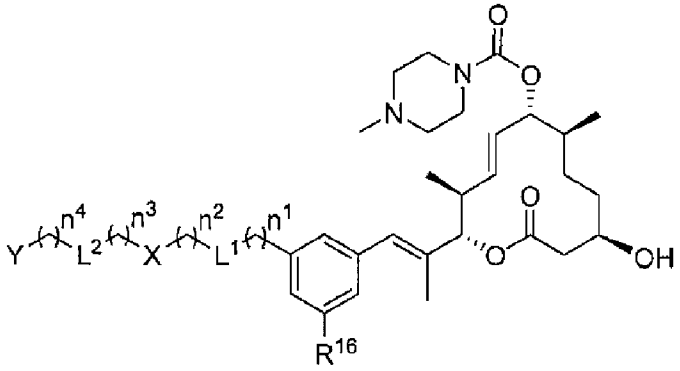
【0071】在一些實施例中，式IIa化合物中之Y為氫，且式IIa化合物中之X選自：



其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-$S(O_2)$-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0072】在一些實施例中，式IIa化合物中之Y為氫，且式IIa化合物中之X為鍵。

【0073】在一些實施例中，式I化合物選自式IIb化合物：



IIb

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

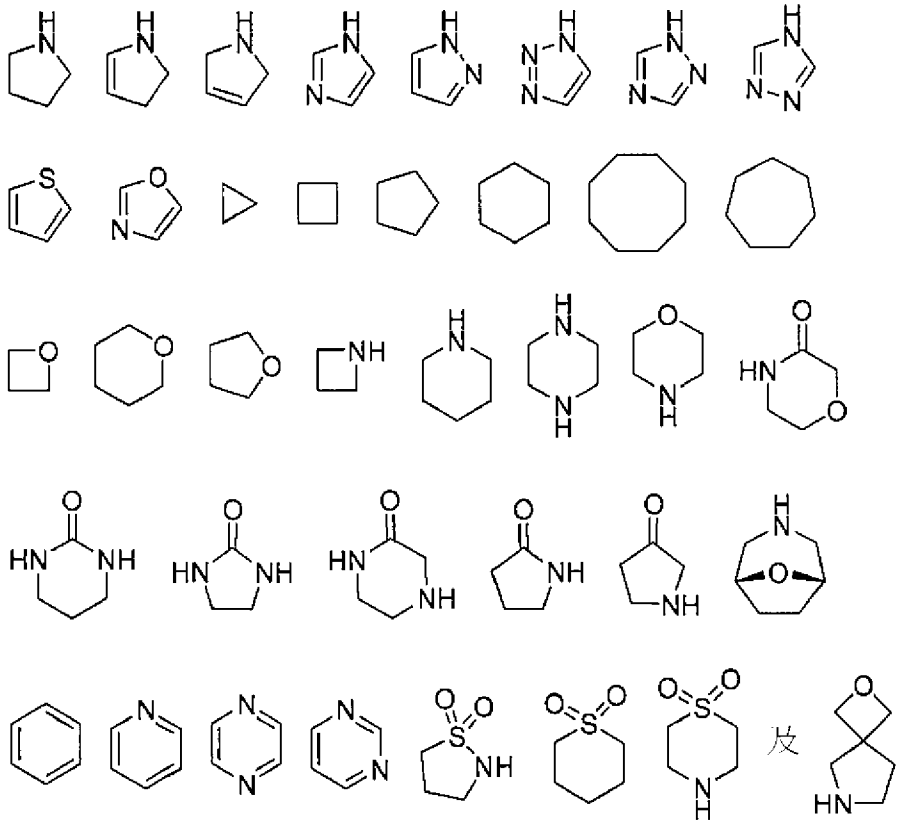
R^{16}　選自氫及氟；

X及Y各自獨立地選自鍵、氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2- C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-S(O_2)-、-S(O_2)-N(R^{13})-、-S(O_2)-及-N(R^{13})-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

各n獨立地選自0至4。

【0074】在一些實施例中，式IIb化合物中之X及Y各自獨立地選自鍵、

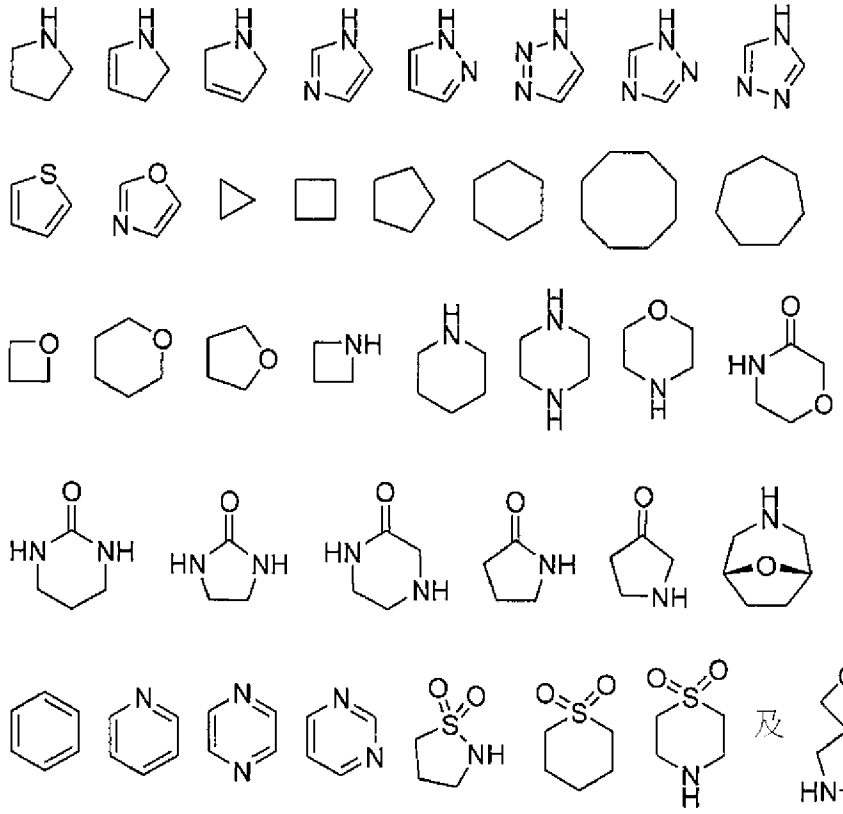


，

其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、

C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0075】在一些實施例中，式IIb化合物中之Y為氫，且式IIb化合物中之X選自：



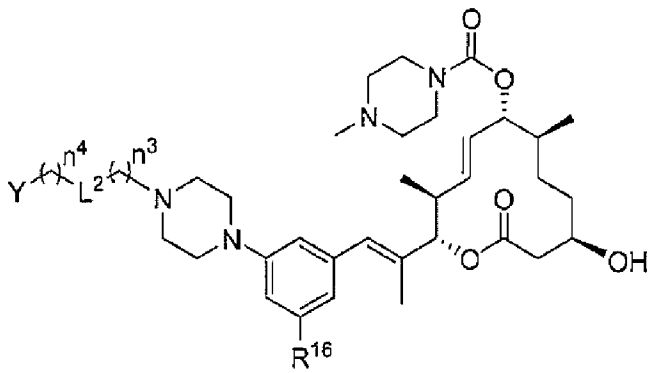
，

其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-$S(O_2)$-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0076】在一些實施例中，式IIb化合物中之Y為氫，且式IIb化合物中之X為鍵。

【0077】在一些實施例中，式IIb化合物中之R^{16}為氟。

【0078】在一些實施例中，式I化合物選自式IIc化合物：



IIc

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{16}　選自氫及氟；

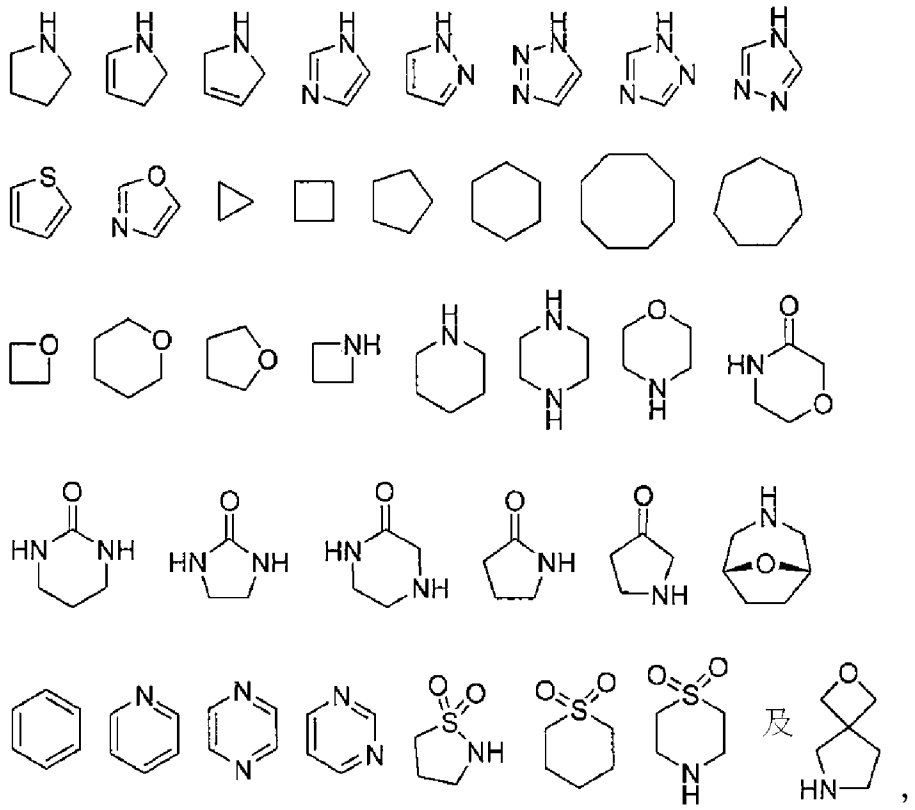
Y　選自氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^2　選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-$N(R^{13})$-C(O)-、-C(O)-$N(R^{13})$-、-$N(R^{13})$-$S(O_2)$-、-$S(O_2)$-$N(R^{13})$-、-$S(O_2)$-及-$N(R^{13})$-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；

n^3　為0；且

n^4　選自0至4。

【0079】在一些實施例中，式IIc化合物中之Y選自氫、

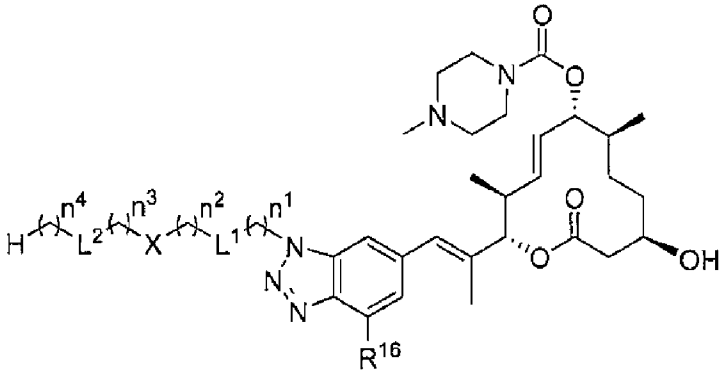


其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0080】在一些實施例中，式IIc化合物中之L^2為鍵。

【0081】在一些實施例中，式IIc化合物中之R^{16}為氟。

【0082】在一些實施例中，式I化合物選自式IId化合物：



IId

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

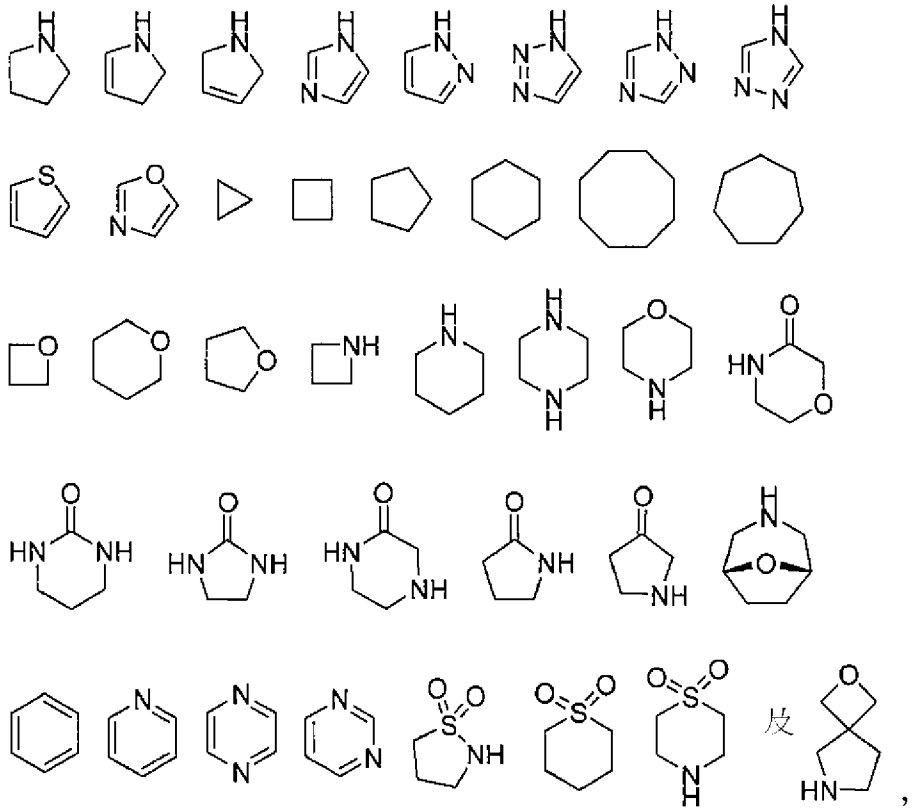
R^{16}　選自氫及氟；

X　選自氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-$N(R^{13})$-C(O)-、-C(O)-$N(R^{13})$-、-$N(R^{13})$-$S(O_2)$-、-$S(O_2)$-$N(R^{13})$-、-$S(O_2)$-及-$N(R^{13})$-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

各n獨立地選自0至4。

【0083】在一些實施例中，式IId化合物中之X選自鍵、



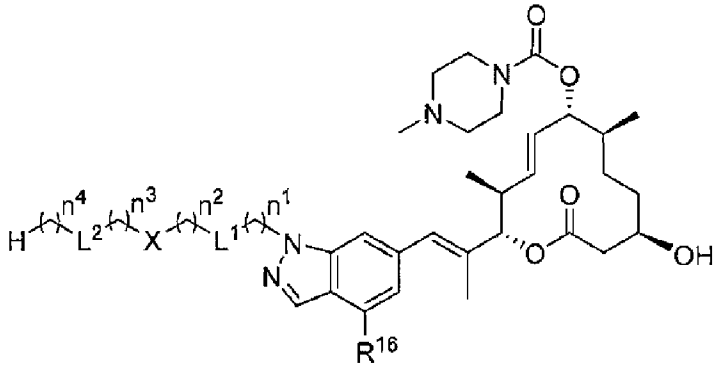
其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-

C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0084】在一些實施例中，式IId化合物中之X為鍵。在一些實施例中，式IId化合物中之X、L^1及L^2為鍵。

【0085】在一些實施例中，式IId化合物中之R^{16}為氟。

【0086】在一些實施例中，式I化合物選自式IIe化合物：



IIe

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

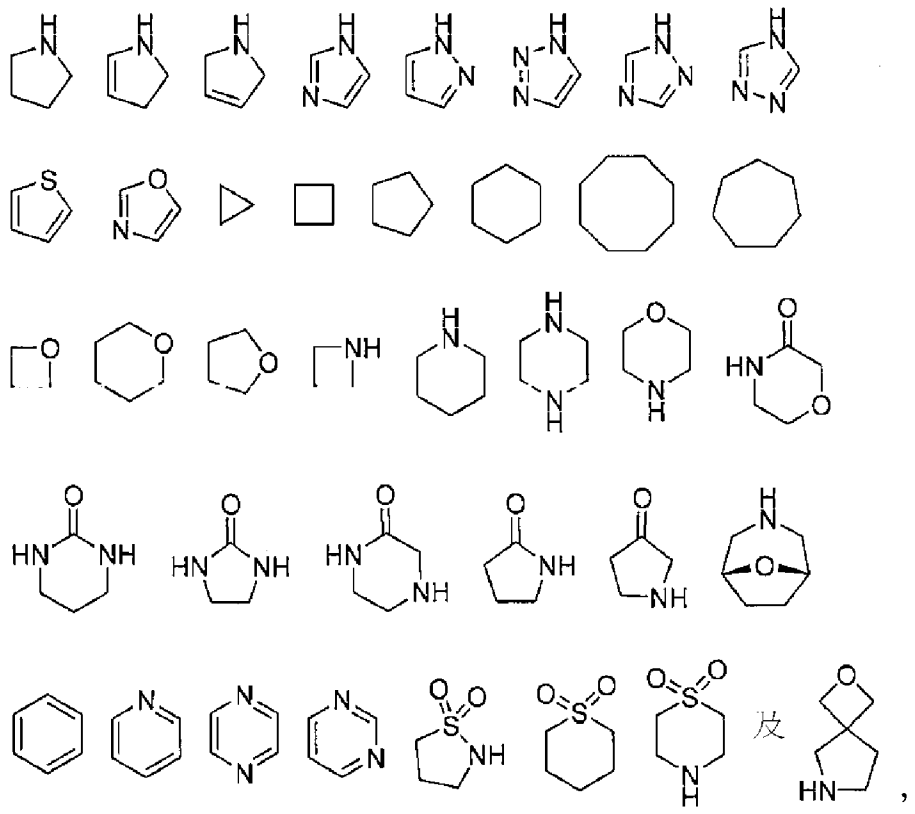
R^{16}　選自氫及氟；

X　獨立地選自氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-S(O_2)-、-S(O_2)-N(R^{13})-、-S(O_2)-及-N(R^{13})-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

各n獨立地選自0至4。

【0087】在一些實施例中，式IIe化合物中之X選自鍵、

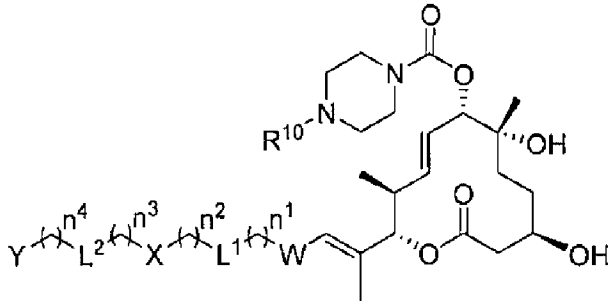


其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0088】在一些實施例中，式IIe化合物中之X為鍵。在一些實施例中，式IIe化合物中之X、L^1及L^2為鍵。

【0089】在一些實施例中，式IIe化合物中之R^{16}為氟。

【0090】在一些實施例中，式I化合物選自式IIIa化合物：



IIIa

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{10}　選自氫及甲基；

W　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基；

X及Y各自獨立地選自鍵、氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

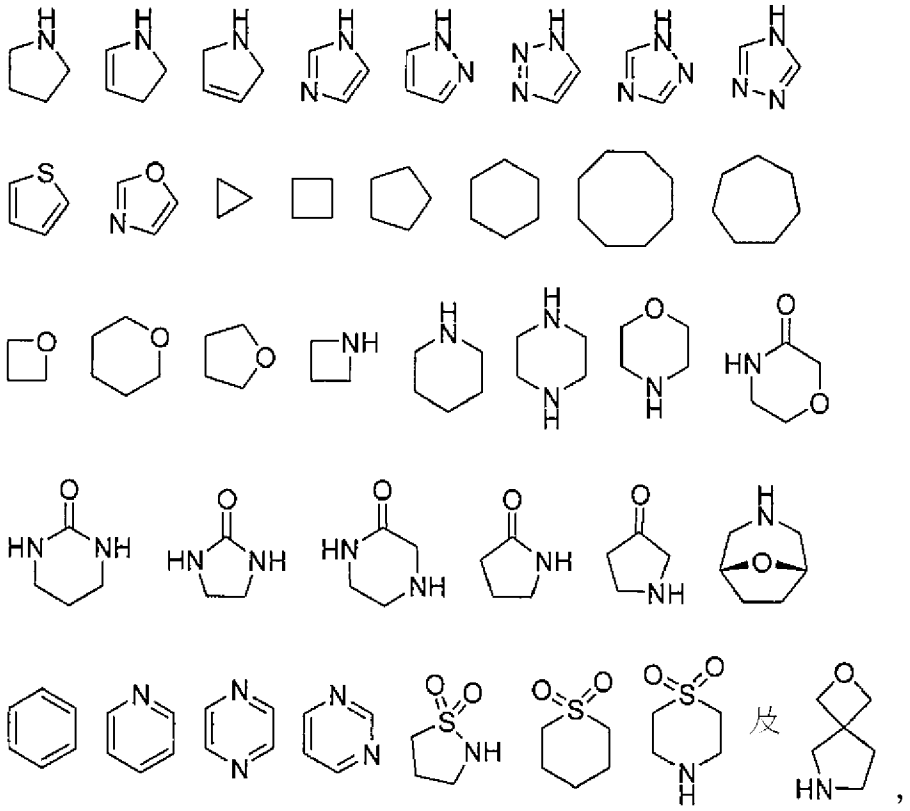
L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-S(O_2)-、-S(O_2)-N(R^{13})-、-S(O_2)-及-N(R^{13})-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

各n獨立地選自0至4。

【0091】在一些實施例中，式IIIa化合物中之W選自苯環、吡啶環、苯并咪唑環、苯并三唑環、吲唑環、1,2,3,6-四氫吡啶環及咪唑吡啶環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基。

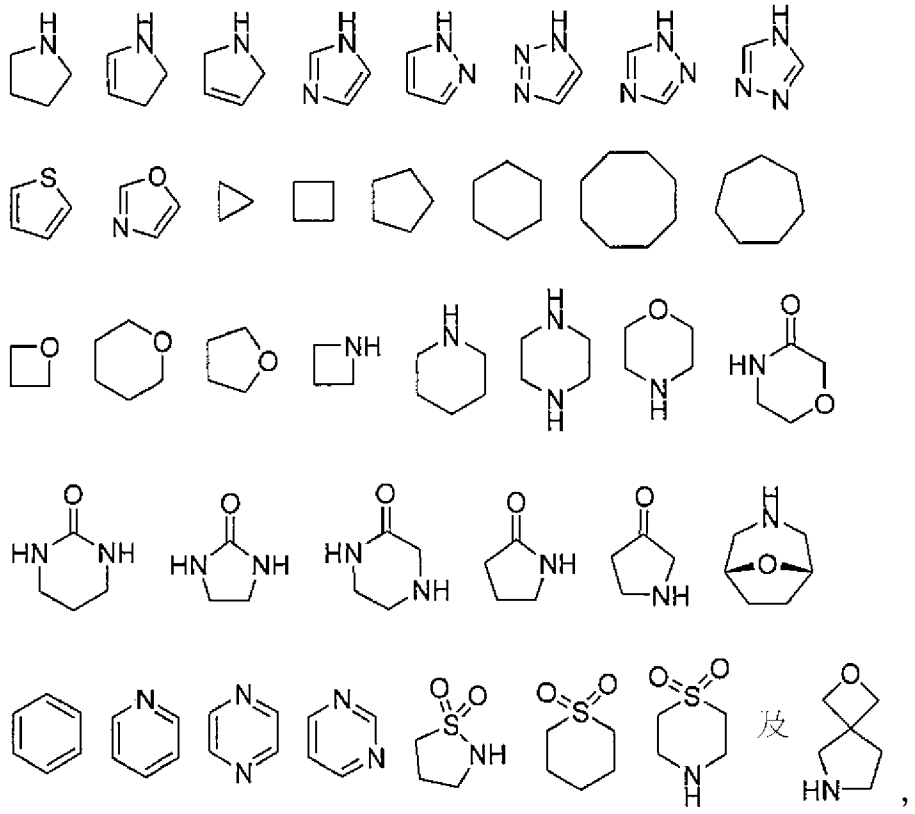
【0092】在一些實施例中，式IIIa化合物中之W為可經1至3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代之苯環。

【0093】在一些實施例中，式IIIa化合物中之X及Y各自獨立地選自鍵、



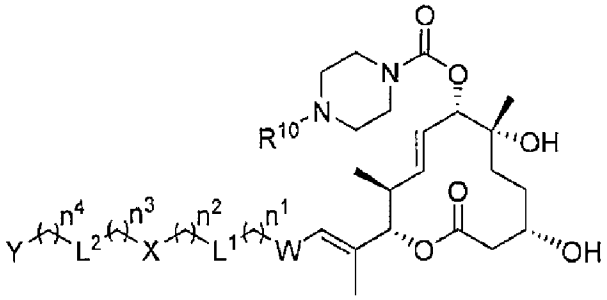
其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0094】在一些實施例中，式IIIa化合物中之Y為氫，且式IIIa化合物中之X選自：



其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-$S(O_2)$-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0095】在一些實施例中，式IIIa化合物中之Y為氫，且式IIIa化合物中之X為鍵。在一些實施例中，式I化合物選自式IVa化合物：



IVa

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{10}　選自氫及甲基；

W　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基；

X及Y各自獨立地選自鍵、氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

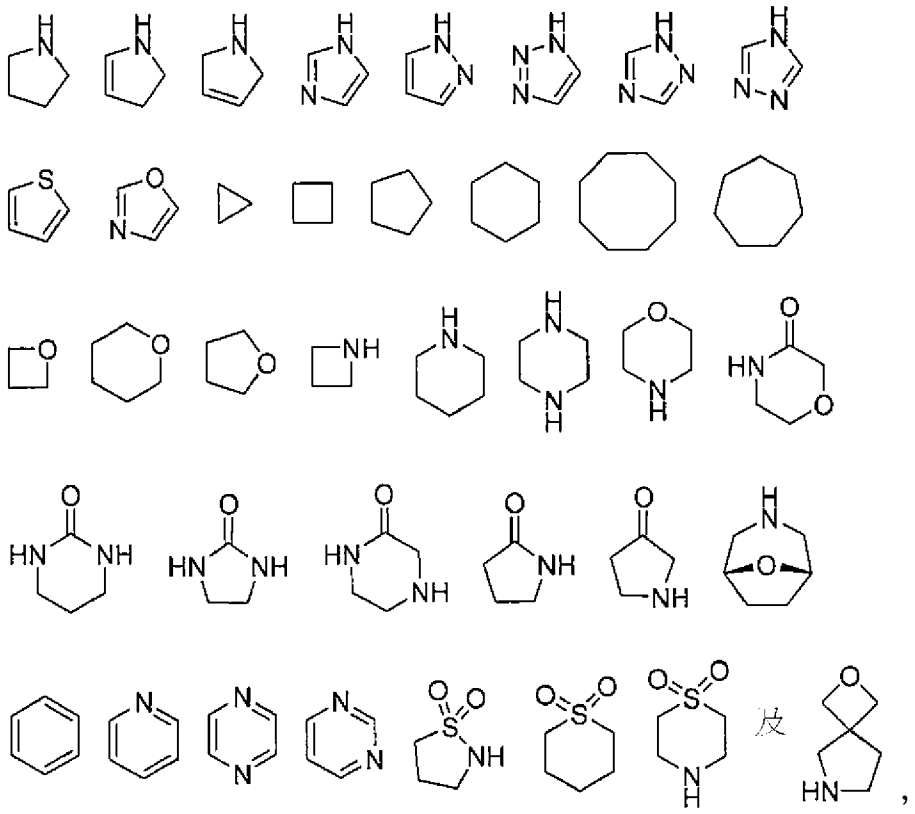
L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-$N(R^{13})$-C(O)-、-C(O)-$N(R^{13})$-、-$N(R^{13})$-$S(O_2)$-、-$S(O_2)$-$N(R^{13})$-、-$S(O_2)$-及-$N(R^{13})$-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

各n獨立地選自0至4。

【0096】在一些實施例中，式IVa化合物中之W選自苯環、吡啶環、苯并咪唑環、苯并三唑環、吲唑環、1,2,3,6-四氫吡啶環及咪唑吡啶環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基。

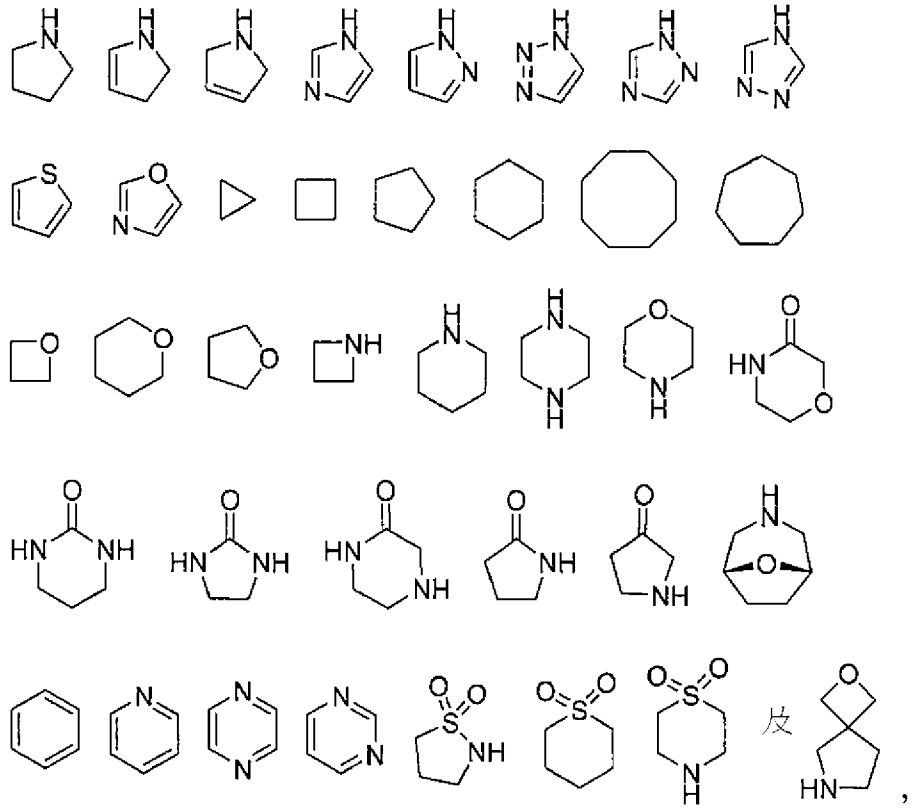
【0097】在一些實施例中，式IVa化合物中之W為可經1至3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代之苯環。

【0098】在一些實施例中，式IVa化合物中之X及Y各自獨立地選自鍵、



其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

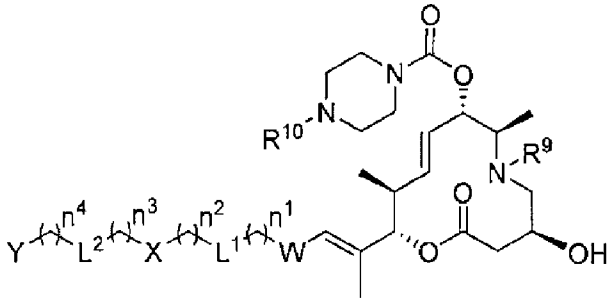
【0099】在一些實施例中，式IVa化合物中之Y為氫，且式IVa化合物中之X選自：



其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-$S(O_2)$-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0100】在一些實施例中，式IVa化合物中之Y為氫，且式IVa化合物中之X為鍵。

【0101】在一些實施例中，式I化合物選自式Va化合物：



Va

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^9　選自氫及C_1-C_6烷基；

R^{10}　選自氫及甲基；

W　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基；

X及Y各自獨立地選自鍵、氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

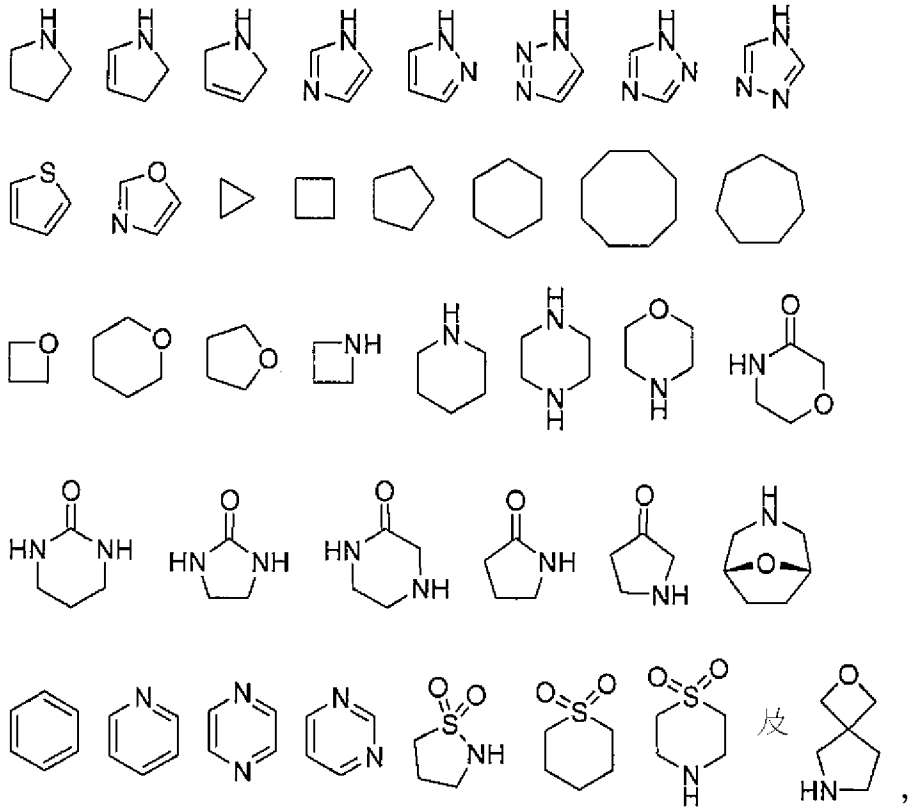
L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-S(O_2)-、-S(O_2)-N(R^{13})-、-S(O_2)-及-N(R^{13})-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

各n獨立地選自0至4。

【0102】在一些實施例中，式Va化合物中之W選自苯環、吡啶環、苯并咪唑環、苯并三唑環、吲唑環、1,2,3,6-四氫吡啶環及咪唑吡啶環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基。

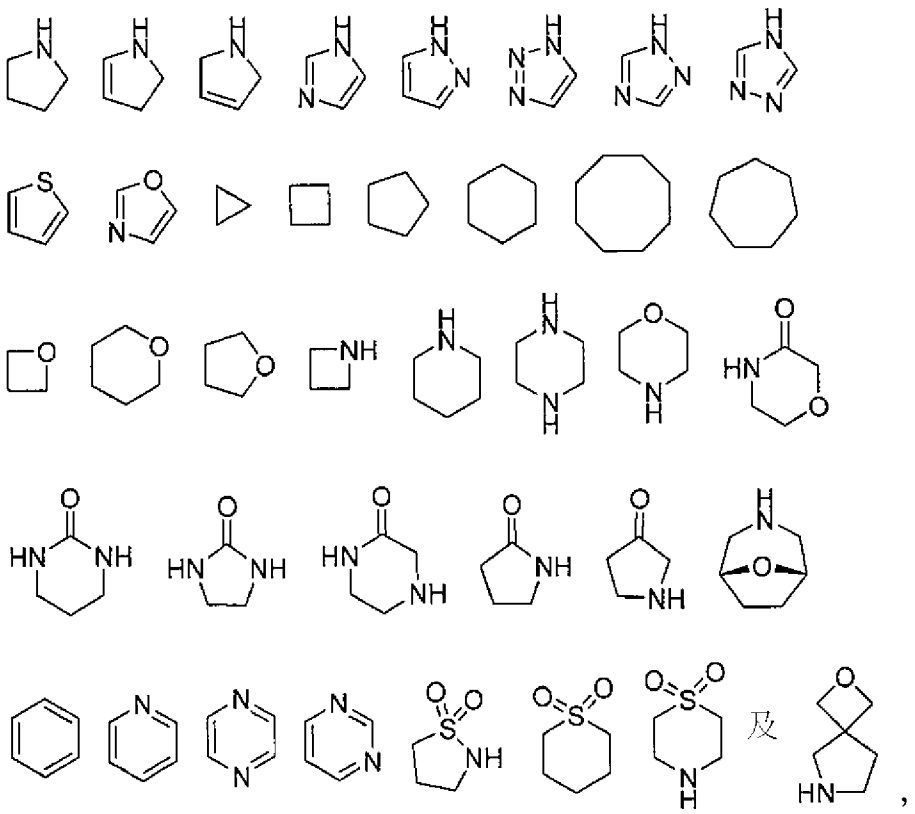
【0103】在一些實施例中，式Va化合物中之W為可經1至3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代之苯環。

【0104】在一些實施例中，式Va化合物中之X及Y各自獨立地選自鍵、



其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0105】在一些實施例中，式Va化合物中之Y為氫，且式Va化合物中之X選自：



其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-$S(O_2)$-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0106】在一些實施例中，式Va化合物中之Y為氫，且式Va化合物中之X為鍵。

【0107】在一些實施例中，式Va化合物中之R^9選自氫及甲基。

【0108】本文亦揭示選自以下之化合物：

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-哌嗪-1-基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲

基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-(1H-吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-(1H-吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(2-嗎啉-4-基吡啶-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-氟-3-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(甲

胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(3-甲基-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-嗎啉-4-基-5-(三氟甲基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氯-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(2-羥乙基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-丙-2-基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-第三丁

基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環丁基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環戊基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-二氟苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(二甲胺基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-甲基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(1R,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛-

7-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(3-側氧基吡咯啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(氧雜環己烷-4-基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3-(二甲胺基)哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(5-氯吡啶-3-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(吡啶-4-基甲基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-二氯苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸

酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基-1,2-噻唑啶-2-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-二甲基吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N,N-二甲胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 嗎啉-4-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(1-甲基吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(3-側氧基嗎啉-4-基)苯基]

丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(環戊基胺磺醯基)-2-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(4-甲基磺醯基哌嗪-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-氟-1H-吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-咪唑-1-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-側氧基咪唑啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[3-(2-羥乙基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[3-(2-氟乙炔基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[3-(2-嗎啉-4-基乙基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(環丙基甲基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2S)-2-甲基嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-甲基嗎啉-4-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基戊基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧

雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(2R,3R)-3-羥基-2-甲基戊醯基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-嗎啉-4-基乙基磺醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-乙烯基磺醯基哌嗪-1-基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(羥甲基)嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(羥甲基)嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(甲基胺甲醯基)嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-側氧基-1,3-二氮雜環己

烷-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(環丙基甲基)-2-側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(2R)-2-羥基丙醯基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-環丙基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-側氧基-2-吡嗪-2-基乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(環丙基甲基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(7-甲基-1H-吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(環丙基胺磺醯基)-3-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-氟-5-(4-羥基哌啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-哌嗪-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-甲醯基哌嗪-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-

基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-(4-羥基哌啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(6-甲基-1H-吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-二甲基吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-N-甲胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(環丙基甲基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(2-羥乙基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-氟-1-甲基吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-[1-

(吡啶-4-基甲基)吡唑-4-基]丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(1-甲基吡唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)-3-側氧基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-甲氧基乙基)-3-側氧基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[1-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-4-基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-甲氧基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(環丙烷羰基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(4-甲氧基苯基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(4-吡啶-3-基磺醯基哌嗪-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基咪唑-4-基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(環己烷羰基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基吲哚-6-基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(氧雜環己烷-4-基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-2-(氧雜環己烷-4-基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-

基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(噁 烷-4-羰 基)哌 嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-嗎啉-4-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基咪唑-4-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-環丙基乙醯基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1,3-噁唑-5-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基磺醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(氧雜環丁烷-3-基磺醯

基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-(1-羥基異喹啉-7-基)丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[4-氟-1-[2-(甲胺基)-2-側氧基乙基]吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(2-側氧基-2-吡咯啶-1-基乙基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(2-嗎啉-4-基-2-側氧基乙基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(氰基甲基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-[2-(二甲胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(環丙基甲基)-3-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-甲氧基丙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-羥丙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(環丙基甲基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(環丙基甲基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(環丙基甲基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(氧雜環己烷-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-

烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-2-(氧雜環己烷-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(2-甲氧基乙基)苯并咪唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(氧雜環戊烷-3-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]哌啶-4-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(4-氯苯基)甲基]-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-7-氟苯并咪唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(4-羥基環己基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(氧雜環己烷-4-基甲基)苯

并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(2S)-1-羥丙-2-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(2S)-1-羥丙-2-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(3S)-氧雜環戊烷-3-羰基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(3S)-氧雜環戊烷-3-羰基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(氧雜環丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-羥基丙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(4-甲基氧雜環己烷-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基噻烷-4-基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(2-甲氧基乙基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(3S)-氧雜環己烷-3-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(3S)-氧雜環己烷-3-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(3R,4S)-3-羥基氧雜環己烷-4-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-

氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-環己基-7-氟苯并三唑-5-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(4-甲氧基苯基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氯-5-氟 苯 基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基(氧雜環己烷-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[甲基(氧雜環己烷-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[甲基(氧雜

環丁烷-3-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1,1-二側氧基噻烷-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[乙基-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)-丙-2-基胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-乙醯基哌啶-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-丙醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[[1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基]-甲胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-苯甲醯基哌啶-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-丙基磺醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-環戊基磺醯基哌啶-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(1-甲基咪唑-4-基)磺醯基哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[1-(苯磺醯基)哌啶-4-基]-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-乙醯基哌啶-4-基)甲基-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二

碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)甲基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲 基-[1-(1,3-噁 唑-5-羰基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲 基-[1-(吡 嗪-2-羰 基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(1-甲基咪唑-4-羰基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲 基-[1-(丙-2-基 胺 甲 醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(丙基胺甲醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(苯基胺甲醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)

氧基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(4,4-二氟環己基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-吡咯啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(氮雜環丁烷-1-基磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺磺醯基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(4-甲基-3-吡咯啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(5-吡咯啶-1-基磺醯基吡啶-3-基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[4-甲基-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(第三丁基胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-[3-(丙-2-基胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基

哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-(乙基胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-(甲基胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-哌啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-吡咯啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-環丙基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(環丙基磺醯基胺基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(甲磺醯胺基)吡咯

啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-[(2-甲氧基乙醯基)胺基]吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-3,6-二氫-2H-吡啶-5-基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(三氘甲基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(吡啶-4-基甲基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(嘧啶-4-基甲基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 嗎啉-4-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[2-(二甲胺基)乙基]胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡咯-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡咯-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡咯-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡咯-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡咯-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[(2S)-1-羥丙-2-基]胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡咯-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3-側氧基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡咯-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3R)-3-氟吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡咯-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二

碳-4-烯-6-基] 3,3,4-三甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(2-羥乙基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環庚基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-吡啶-4-基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環己基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[2-(4-羥苯基)乙基]-N-甲胺基甲酸酯；

(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-氟-5-嗎啉基苯基)丙-1-烯-2-基)-

10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基 7-甲基-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(3-嗎啉-4-基丙基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[2-(二甲胺基)乙基]胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(2-氰基乙基)-N-甲胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3,3,4-三甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3R)-3-氟吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2-甲氧基乙醯基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(2-環丙基乙醯基)胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-[(3-羥苯基)甲基]哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-2-基]丙-1-烯基]苯基]甲

基2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[2-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-基]吡啶-4-基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-2-基]丙-1-烯基]苯基]甲基 嗎啉-4-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(二甲基胺甲醯基氧基甲基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-氟吡咯啶-1-羰基]氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[(4-羥基哌啶-1-羰基)氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-

基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基]4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

2-[4-[3-氟-5-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-6-(哌嗪-1-羰基氧基)-1-氧雜環十二碳-4-烯-2-基]丙-1-烯基]苯基]哌嗪-1-基]乙酸；

(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(二甲胺基)苯基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(二甲胺基)苯基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基哌嗪-1-甲酸酯；

(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(5-氯 吡 啶-3-基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基哌嗪-1-甲酸酯；

(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-羥 基-3,7-二 甲 基-12-側 氧 基-2-((E)-1-(3-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基)丙-1-烯-2-基)氧雜環十二碳-4-烯-6-基哌嗪-1-甲酸酯；

及其醫藥學上可接受之鹽。

【0109】本文揭示包含至少一種本發明之化合物(例如式I、IIa-e、IIIa、IVa及Va化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽)及至少一種醫藥學上可接受之載劑的組合物。可根據組合物所預期之特定投與途徑選擇至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0110】本發明之醫藥組合物可調配用於非經腸、經口、吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、頰內、經陰道或植入式貯器投與等。如本文所使用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨

內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。在一些實施例中，該組合物係靜脈內、經口、皮下或經由肌內投與來投與。本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用合適分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。在可接受之媒劑及溶劑中，水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液為可採用的。另外，無菌非揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。

【0111】可採用任何溫和非揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。諸如油酸及其甘油酯衍生物之脂肪酸適用於製備可注射劑，天然醫藥學上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油，尤其呈其聚氧乙基化型式)亦然。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)之類似分散劑。諸如Tween、Span之其他常用界面活性劑及其他乳化劑或常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之生物可用性增強劑亦可出於調配目的而使用。

【0112】對於經口投與，化合物(例如式I、IIa-e、IIIa、IVa或Va化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可以包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液之可接受口服劑型來提供。在用於經口使用之錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦可添加諸如硬脂酸鎂之潤滑劑。對於以膠囊形式進行之經口投與，有用稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當經口使用需要水性懸浮液時，將活性成分與乳化劑及/或懸浮劑組合。視需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0113】本發明之化合物及組合物可用於治療各種類型之癌症，包括對靶向SF3B1之藥劑起反應之癌症。如上文所提及，普拉二烯內酯B之抗腫瘤活性報導為與其靶向SF3b複合物、抑制剪接及更改基因表現模式有關(Kotake等人，「Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide」, Nature Chemical Biology 2007, 3, 570-575)。已知諸如剪接因子3B次單元1 (SF3B1)蛋白之剪接體基因中之突變牽涉到多種癌症，諸如血液科惡性疾病及實質固態腫瘤。Scott等人，「Acquired mutations that affect pre-mRNA splicing in hematologic malignancies and solid tumors」, JNCI 105, 20, 1540-1549。

【0114】因此，本發明之化合物(例如式I、IIa-e、IIIa、IVa及Va化合物及其醫藥學上可接受之鹽)及組合物可用於治療血液惡性病，諸如(例如)血液癌症(白血病)及淋巴結癌症(淋巴瘤)。白血病包括急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、急性單核球性白血病(AMoL)等。淋巴瘤包括霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤。其他血液科惡性疾病可包括骨髓發育不良症候群(MDS)。

【0115】實質固態腫瘤包括癌瘤，諸如腺癌，例如乳癌、胰腺癌、前列腺癌、結腸癌或結腸直腸癌、肺癌、胃癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌、神經膠質瘤、黑色素瘤等。

【0116】本發明之化合物及組合物(例如式I、IIa-e、IIIa、IVa或Va化合物)亦可用於治療可對靶向除SF3B1以外之剪接體基因或蛋白質之藥劑起反應的癌症。以下為可對靶向該剪接體之藥劑起反應之癌症之非限制

性實例。因此，可向個體投與本發明之化合物以治療各種該等癌症或病況，諸如罹患以下之患者或個體：

a)**骨髓發育不良症候群(MDS)**：參見例如「SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes: clinical associations and prognostic implications」, Damm F.等人 Leukemia, 2011, 1-4；「Frequent pathway mutations in splicing machinery in myelodysplasia」, Yoshida K.等人，Nature, 2011, 478, 64-69；「Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms」, Malcovati L.等人，Blood, 2011, 118, 24, 6239-6246；「Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis」, Makishima等人，Blood, 2012, 119, 3203-3210；「Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts」, Pappaemannuil, E.等人，New England J. Med. 2011, DOI 10.1056/NEJMoa1103283。

b)**慢性淋巴球性白血病(CLL)**：參見例如「Defects in the spliceosomal machinery: a new pathway of leukaemogenesis」, Maciejewski, J.P., Padgett, R.A., Br. J. Haematology, 2012, 1-9；「Mutations in the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: associations with progression and fludarabine-refractoriness」, Rossi等人，Blood, 2011, 118, 6904-6908；「Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia」, Quesada等人，Nature Genetics, 2011, 44, 47-52。

c)**慢性骨髓單核球性白血病(CMML)**：參見例如Yoshida等人，Nature 2011；「Spliceosomal gene mutations are frequent events in the diverse mutational spectrum of chronic myelomonocytic leukemia but largely absent in juvenile myelomonocytic leukemia」, Kar S.A.等人，Haematologia, 2012, DOI: 10.3324/haematol.2012.064048；DeBoever等人，「Transcriptome sequencing reveals potential mechanism of cryptic 3' splice site selection in SF3B1-mutated cancers」, PLOS Computational Biology, 2013, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004105。

d)**急性類骨髓球性白血病(AML)**：參見例如Malcovati等人，Blood 2011；Yoshida等人，Nature 2011。

e)**乳癌**：參見例如「Whole genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition」, Ellis等人，Nature, 2012, 486, 353-360；DeBoever等人，「Transcriptome sequencing reveals potential mechanism of cryptic 3' splice site selection in SF3B1-mutated cancers」, PLOS Computational Biology, 2013, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004105；Maguire等人，「SF3B1 mutations constitute a novel therapeutic target in breast cancer」, J Pathol 2015, 235, 571-580。

f)**葡萄膜黑色素瘤**：參見例如「SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma」, Furney等人，Cancer Disc. 2013, 10, 1122-1129；DeBoever等人，「Transcriptome sequencing reveals potential mechanism of cryptic 3' splice site selection in SF3B1-mutated cancers」, PLOS Computational Biology, 2013, DOI:

10.1371/journal.pcbi.1004105。

g)**子宮內膜癌**：參見例如Tefferi等人，「Myelodysplastic syndromes」. N Engl J Med. 2009; 361:1872-85。

h)**胃癌**：參見例如Int J Cancer. 2013年7月; 133(1):260-5,「Mutational analysis of splicing machinery genes SF3B1, U2AF1 and SRSF2 in myelodysplasia and other common tumors.」Je等人。

i)**卵巢癌**：參見例如Int J Cancer. 2013年7月；133(1):260-5,「Mutational analysis of splicing machinery genes SF3B1, U2AF1 and SRSF2 in myelodysplasia and other common tumors.」Je等人。

j)**諸如膽管癌之膽道癌及胰腺癌**：參見例如Biankin等人，「Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes」, Nature 2012, 491, 399-405。

k)**肺癌**：參見例如「Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia」, Quesada等人，Nature Genetics 44, 47-52 (2012)；Scott等人，「Acquired mutations that affect pre-mRNA splicing in hematologic malignancies and solid tumors」, JNCI 105, 20, 1540-1549。

【0117】另外，癌症中體細胞突變目錄(Catalogue of somatic mutations in cancer，COSMIC) (Wellcome Trust Sanger Institute, Genome Research Limited, England)報導已在各種類型之癌症樣品中發現SF3B1突變。

【0118】可以治療有效量(treatment effective amount)或治療有效量(therapeutically effective amount)向個體投與本發明之化合物(例如式I、

IIa-e、IIIa、IVa或Va化合物)。可與載劑材料組合以產生單劑型組合物之本發明化合物之量應視所治療之個體及特定投與途徑而變化。在一些實施例中，投與0.01 mg/kg至100 mg/kg體重/天之劑量之至少一種本文所揭示之化合物。在一些實施例中，劑量為0.01 mg至50 mg至少一種本文所揭示之化合物。在一些實施例中，提供0.1 mg至25 mg至少一種本文所揭示之化合物。在一些實施例中，提供5 mg至40 mg至少一種本文所揭示之化合物。

【0119】一般技術者應理解，用於特定患者之具體劑量及治療方案應視各種因素而定，包括所用具體化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、膳食、投與時間、排泄速率、藥物組合、治療醫師之判斷及所治療之特定疾病之嚴重程度。至少一種本文所揭示之化合物之量亦應視所用特定化合物/鹽而定。

【0120】在一些實施例中，癌症係針對剪接體基因或蛋白質中之一或多種突變來測試及/或癌症對剪接體基因或蛋白質中之一或多種突變呈陽性，其中(多種)突變(「陽性」)之存在可指示個體癌症對包含投與靶向此蛋白質及/或剪接體的化合物的治療方法起反應。該等剪接體基因之實例包括但不限於**表1**中所呈現之剪接體基因。

表1.剪接體基因及潛在罹患疾病

剪接體基因	**(多種)疾病**
剪接因子3B次單元1 (SF3B1)	參見上文清單
U2小核RNA輔助因子1	MDS、AML、CMML、LUAD、UCEC
(U2AF1)	CMML、MDS、PMF、AML
富絲胺酸/精胺酸剪接因子2 (SRSF2)	MDS
鋅指(CCCH類型)、RNA結合模體及富絲胺酸/精胺酸2 (ZRSR2)	色素性視網膜炎
前驅mRNA加工剪接因子8 (PRPF8)	骨髓贅瘤
U2小核RNA輔助因子2 (U2AF2)	MDS、PRAD、COAD

剪接因子1 (SF1)	骨髓贅瘤、OV、COAD
剪接因子3a次單元1 (SF3A1)	MDS
PRP40前驅mRNA加工因子40同系物B (PRPF40B)	LUAD
RNA結合模體蛋白10 (RBM10)	COAD
聚(rC)結合蛋白1 (PCBP1)	SKCM
彎頸前驅mRNA剪接因子1 (CRNKL1)	LUSC
DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box解旋酶9 (DHX9)	STAD
類肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶2 (PPIL2)	SKCM
RNA結合模體蛋白22 (RBM22)	LUAD
小核核糖核蛋白Sm D3 (SNRPD3)	GBM、LGG
可能性ATP依賴性RNA解旋酶DDX5 (DDX5)	LUAD
前驅mRNA剪接因子ATP依賴性RNA解旋酶 DHX15 (DHX15)	DLBCL
聚腺苷酸結合蛋白1 (PABPC1)	骨髓贅瘤

略語表：

MDS =骨髓發育不良症候群

AML =急性類骨髓球性白血病

CMML =慢性骨髓單核球性白血病

LUAD =肺腺癌

UCEC =子宮體子宮內膜癌

PMF =進行性大塊纖維化

PRAD =前列腺腺癌

COAD =結腸腺癌

OV =卵巢漿液性囊腺癌

SKCM =皮膚黑色素瘤

LUSC =肺鱗狀細胞癌

STAD =胃腺癌

GBM =多形性神經膠母細胞瘤

LGG =腦低級神經膠質瘤

DLBCL =彌漫性大B細胞淋巴瘤

【0121】在一些實施例中，個體癌症可對包含投與靶向此蛋白及/或剪接體之化合物之治療方法起反應，即使在剪接體基因或蛋白質中不存在該等突變之情況下亦如此。

【0122】突變篩檢或測試可藉由任何已知手段來進行，例如基因分型、表型分型等，此係藉助於核酸擴增、電泳、微陣列、墨點、功能性檢定、免疫檢定等進行。篩檢方法可包括例如自含有癌細胞/組織之該個體中收集生物樣品。

【0123】在一些實施例中，患有如本文所描述之癌症之個體可經至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以及至少一種額外療法治療。

【0124】在一些實施例中，至少一種額外療法包含細胞介素或細胞介素類似物療法，例如本文所揭示之任何細胞介素或細胞介素類似物療法。細胞介素為寬類別之小蛋白質，其顯示作為免疫調節劑涉及於自分泌信號傳導、旁分泌信號傳導及/或內分泌信號傳導中。例示性細胞介素揭示於本文中，且包括趨化介素、干擾素、介白素、淋巴介質及腫瘤壞死因子。如本文所使用之術語「細胞介素」係指自細胞分泌之影響其他細胞介導免疫反應之功能的多肽，且術語「細胞介素療法」係指投與此類肽及/或誘導此類肽分泌。在一些實施例中，細胞介素為重組細胞介素或其類似物。在一些實施例中，細胞介素為細胞介素類似物。術語「細胞介素類似物」及「細胞介素類似物療法」係指經修飾之細胞介素，其中天然細胞介素之一或多種胺基酸殘基已經其他天然或非天然胺基酸殘基取代，且/或其中一或多種天然或非天然胺基酸殘基已添加至天然細胞介素中。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物療法包含向需要該治療之患者投與至少一種細胞介素或細胞介素類似物。

【0125】在一些實施例中，至少一種額外療法包含一或多種工程化靶向腫瘤之T細胞(例如基於CAR-T或其他細胞之療法)，例如本文所揭示

之任何CAR-T療法。術語「CAR-T」及「CAR-T療法」可互換使用以指經CAR修飾之細胞或細胞群(例如T細胞或T細胞群)。在一些實施例中，可使用抗原辨識序列使嵌合T細胞受體(CAR)工程化以使得當CAR表現於細胞(例如T細胞)上時，CAR及/或細胞可與靶抗原反應。舉例而言，在一些實施例中，CAR可藉由首先鑑別辨識細胞表面表現之抗原蛋白域之抗體來工程化。隨後，該等抗體之抗原辨識序列可融合至T細胞受體域以用於選擇性靶向及活化。在一些實施例中，將CAR序列選殖至患者來源之T細胞群中且使用當前可用方案進行擴增。在一些實施例中，隨後，在用至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽治療之前、同時或之後，使工程化T細胞轉輸回至患者之循環中。在一些實施例中，在用至少一種化合物及/或醫藥學上可接受之鹽治療後，腫瘤細胞可開始呈現抗原，例如由工程化T細胞群靶向之抗原。在一些實施例中，工程化T細胞群可與抗原呈現腫瘤細胞接合且殺滅該等抗原呈現腫瘤細胞。

【0126】在一些實施例中，至少一種額外療法包含檢查點抑制劑療法，例如本文所揭示之任何檢查點抑制劑療法。免疫檢查點為減緩或終止免疫反應且防止免疫細胞之不受控活動造成過度組織損傷之抑制路徑。如本文所使用之術語「檢查點抑制劑」及「檢查點抑制劑療法」可互換使用以指抑制抑制路徑中之一或多種、由此允許更廣泛免疫活動之任何治療劑，包括任何小分子化合物、抗體、核酸分子或多肽或其任何片段。在一些實施例中，檢查點抑制劑療法包含向需要該治療之患者投與至少一種檢查點抑制劑。

【0127】在一些實施例中，至少一種額外療法包含新抗原疫苗。在

一些實施例中，治療包含投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及投與新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原疫苗包含腫瘤新抗原及/或由至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導的新抗原。在一些實施例中，治療進一步包含投與檢查點抑制劑療法。在一些實施例中，檢查點抑制劑療法靶向PD1/PDL1、CTLA4、OX40、CD40、LAG3、TIM3、GITR及/或KIR。在一些實施例中，檢查點抑制劑療法靶向PD1/PDL1 (例如抗PD1抗體或抗PDL1抗體)。在一些實施例中，檢查點抑制劑療法靶向CTLA4 (例如抗CTLA4抗體)。在一些實施例中，治療包含在首先(i)投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽；及(ii)偵測新抗原之存在(例如來自新抗原疫苗的新抗原)之後投與包含新抗原疫苗的組合療法。在一些實施例中，在治療過程期間監視新抗原表現。在一些實施例中，若未偵測到新抗原，則停止治療。

【0128】在一些實施例中，本文亦揭示藉由在腫瘤細胞中誘導可由患者之免疫系統靶向以清除之新抗原來治療患者之方法。在一些實施例中，在不受理論束縛之情況下，投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可產生誘導免疫反應、誘導例如由再表現內含子滯留內源性反轉錄病毒引起之雙股RNA免疫反應的新抗原，及/或產生誘導免疫原性細胞死亡的新抗原。

【0129】如本文所使用之術語「新抗原」係指免疫系統先前尚未向其暴露之任何抗原，此係由一或多種腫瘤特異性突變及/或由使腫瘤暴露於至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其

醫藥學上可接受之鹽引起。腫瘤特異性突變可包括誤義突變、框移、易位及mRNA剪接變異體以及影響諸如磷酸化及糖基化之轉譯後加工之突變。在一些實施例中，此等例示性突變可來源於更改mRNA加工(例如剪接)之非同義編碼變化及/或突變。在一些實施例中，所有此等例示性突變可能導致可由適當T細胞受體辨別之分子變化。在各種實施例中，例示性新抗原為由傳遞至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導的新抗原。在一些實施例中，傳遞至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可誘導新穎mRNA剪接，該新穎mRNA剪接引起含有免疫系統先前尚未向其暴露之一或多種新穎肽域之蛋白質的轉譯。在一些實施例中，腫瘤特異性突變可為由傳遞或投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽產生之mRNA剪接變異體。

【0130】在一些實施例中，在不受理論束縛之情況下，傳遞至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可誘導新穎mRNA剪接(例如外顯子跳躍、內含子滯留)，該新穎mRNA剪接引起各種基因之開放閱讀框架及/或編碼序列之更改。在一些實施例中，此等更改之基因轉譯成含有一或多種由免疫系統辨識為外源之新穎肽域之蛋白質。在一些實施例中，在不存在化合物治療之情況下，一或多種新穎肽域不存在於人類蛋白質組之蛋白質中或任何其他部分中。在一些實施例中，含有一或多種新穎肽域之蛋白質可藉由蛋白酶體降解以產生新穎肽片段，該等新穎肽片段充當例如經由MHC呈現進行之免疫肽呈現機制的受質。在一些實施例中，代表新抗原之新穎肽片段可呈現於例

如腫瘤細胞上之MHC1結合肽組中。

【0131】在一些實施例中，傳遞至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可引起一或多椿腫瘤細胞內在事件(例如細胞生長停滯)。在一些實施例中，(多椿)腫瘤細胞內在事件可引起(1)吞噬細胞之接合增強(Bracci等人 (2014) Cell Death Differ. 21(1):15-25)；(2)新穎肽片段轉運至腫瘤引流淋巴結以與抗原呈現細胞接合；(3)抗原呈現細胞加工來自吞噬腫瘤細胞之新穎肽片段，且將該等片段作為新抗原呈現給循環原生T細胞群；(4)新穎肽片段與將該等片段辨識為新抗原之表現T細胞之受體相互作用；(5)效應子T細胞反應之成熟及活化(例如CD4+及/或CD8+ T細胞；及/或(6) T細胞與暴露於化合物治療之額外腫瘤細胞接合且將代表新抗原之新穎肽片段呈現於其表面MHC1複合物上。在一些實施例中，(多椿)腫瘤細胞內在事件可能直接地或間接地引起效應子功能之T細胞接合及/或新抗原呈現腫瘤細胞之殺滅。

【0132】此外，在一些實施例中，在不受理論束縛之情況下，傳遞至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可引起內含子滯留內源性反轉錄病毒之再表現，引起雙股RNA免疫反應。

【0133】此外，在一些實施例中，在不受理論束縛之情況下，傳遞至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可引起由化合物誘導之突變源性新抗原的釋放觸發的免疫原性細胞死亡。在一些實施例中，傳遞至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可引起雙

股RNA免疫反應。在一些實施例中，雙股RNA免疫反應可由內含子滯留內源性反轉錄病毒之再表現引起。在一些實施例中，雙股RNA免疫反應可引起腫瘤細胞死亡。在一些實施例中，傳遞至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可誘導免疫原性細胞死亡。在一些實施例中，免疫原性細胞死亡可由突變源性新抗原之釋放及/或針對腫瘤細胞之宿主免疫反應引起。

【0134】因此，在一些實施例中，揭示包含藉由投與一或多種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽來誘導新抗原之治療方法。在一些實施例中，該方法包含投與相比於需要不存在新抗原誘導而言劑量減少之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該方法包含投與一或多種初始誘導劑量以產生誘導免疫反應之新抗原(例如將原生T細胞轉化成記憶細胞)，繼而投與減少之劑量或降低之投與頻率(亦即，由於至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的組合效應且由於新抗原的免疫靶向)。在一些實施例中，治療可包含投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以誘導基於新抗原之免疫反應及投與至少一種額外療法(例如第二抗癌療法)的組合。舉例而言，在一些實施例中，治療可包含投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以誘導基於新抗原之免疫反應及投與一或多種檢查點抑制劑的組合。在一些實施例中，治療可包含投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以誘導基於新抗原之免疫反

應及投與一或多種細胞介素或細胞介素類似物的組合。在一些實施例中，治療可包含投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以誘導基於新抗原之免疫反應及投與一或多種新抗原疫苗的組合。在一些其他實施例中，治療可包含投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以誘導基於新抗原之免疫反應及投與一或多種工程化靶向腫瘤之T細胞(例如CAR-T)的組合。

【0135】在一些實施例中，新抗原可用於監視用至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽進行之治療的有效性。舉例而言，在投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後，可獲得患者樣品(例如腫瘤生檢)且篩檢其新抗原或免疫或發炎反應標識符。若偵測到新抗原及/或免疫反應，則可例如以減少之劑量提供進一步治療。

【0136】在一些實施例中，揭示包含藉由投與一或多種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽來誘導雙股RNA免疫反應的治療方法。

【0137】在一些實施例中，揭示包含藉由投與一或多種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽來誘導免疫原性細胞死亡的治療方法。

【0138】在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與可與任何已知抗癌療法組合。可供用於腫瘤學治療之當前免疫活化策略之實例包括但不

限於用免疫檢查點抑制劑(ICI)分子進行之治療、用細胞介素或細胞介素類似物進行之治療、用腫瘤相關疫苗進行之疫苗接種及工程化靶向腫瘤之T細胞(例如擴增腫瘤浸潤性淋巴球或CAR-T)。此等技術主要集中於增強或誘導對已有腫瘤抗原(細胞表面蛋白之突變或異常表現)之免疫反應。此等策略中之一或多種可涉及一或多種能夠誘導抗原性T細胞反應之突變。舉例而言，患者對檢查點抑制之反應可能與非同義突變負荷相關。另外，可使用依賴於預先存在之突變及此等突變之抗原性之癌症疫苗方法。

【0139】式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可誘導出現於多個譜系中之寬範圍之轉錄組變化。此等mRNA變化之轉譯可產生穩健且可再現之蛋白質變化，該等變化產生具有跨多個HLA同型之高親和力之MHC1結合新肽。在不受理論束縛之情況下，由於大量之轉錄組及蛋白質組變化，故用至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽進行之治療可充實用於適應性免疫反應的增強接合的潛在反應性新抗原的數目。

【0140】在一些實施例中，本發明提供藉由使贅生性細胞與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸來誘導至少一種新抗原的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由使贅生性細胞與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸來誘導雙股RNA免疫反應的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由使贅生性細胞與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸來誘導免疫原性細胞死亡的方法。

【0141】在一些實施例中，贅生性細胞存在於活體外細胞培養物中。在一些實施例中，贅生性細胞係自個體中獲得。在一些實施例中，贅生性細胞存在於個體中。在一些實施例中，贅生性細胞來源於惡性血液病或實質固態腫瘤。在一些實施例中，惡性血液病選自B細胞惡性病、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。在一些實施例中，惡性血液病選自急性類骨髓球性白血病及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，實質固態腫瘤選自乳癌(例如HER2陽性乳癌)、胃癌(例如胃腺癌)、前列腺癌、卵巢癌、肺癌(例如肺腺癌)、子宮癌(例如子宮漿液性子宮內膜癌)、唾液導管癌、黑色素瘤、結腸癌及食道癌。在一些實施例中，實質固態腫瘤選自HER2陽性乳癌、胃腺癌及前列腺癌。

【0142】在一些實施例中，本發明進一步提供藉由向個體投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽來誘導患有或疑似患有贅生性病症的個體中的至少一種新抗原及/或T細胞反應的方法。在一些實施例中，本文亦提供藉由向個體投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽來治療患有或疑似患有贅生性病症的個體的方法，其中投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應。

【0143】在各種其他實施例中，本發明提供藉由向個體投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽來誘導患有或疑似患有贅生性病症的個體中的雙股RNA免疫反應的方法。在一些實施例中，本文亦提供藉由向個體投與有

效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽來治療患有或疑似患有贅生性病症的個體的方法，其中投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導雙股RNA免疫反應。

【0144】在再其他實施例中，本發明提供藉由向個體投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽來誘導患有或疑似患有贅生性病症的個體中的免疫原性細胞死亡的方法。在一些實施例中，本文進一步提供藉由向個體投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽(包含至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽)來治療患有或疑似患有贅生性病症的個體的方法，其中投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導免疫原性細胞死亡。

【0145】在一些實施例中，本發明進一步提供藉由向個體投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種包含第二藥劑的額外療法組合來治療患有或疑似患有贅生性病症的個體的方法，其中投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導免疫原性細胞死亡。

【0146】在本文所描述之治療方法之一些實施例中，由於誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應，故與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或第二藥劑的標準

劑量相比，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或所投與之第二藥劑的量減少。在一些實施例中，與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或第二藥劑的標準劑量相比，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或第二藥劑之所投與量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。在一些實施例中，與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或第二藥劑的標準給藥方案相比，以頻率降低至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或第二藥劑。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或第二藥劑之所投與量及/或劑量引起較低全身性毒性及/或經改善耐藥性。

【0147】如本文所使用之術語「標準劑量」或「標準給藥方案」係指用於治療劑之任何常用或常規給藥方案，例如由製造商提出、經管理機構批准或在人類個體中經測試滿足平均患者需求之方案。在一些實施例中，治療劑為具有抗癌活性之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

【0148】舉例而言，用於作為例示性抗HER2抗體之曲妥珠單抗(trastuzumab)之標準給藥方案可為在90 min內靜脈內投與8 mg/kg (第1週)，繼而每3週在30-90 min內靜脈內投與6 mg/kg (第4週至療法週期結束) (Herceptin® (曲妥珠單抗) FDA Label Supplement, 2017)。

【0149】作為另一實例，用於作為例示性抗CTLA4檢查點抑制劑抗體之伊匹單抗(ipilimumab)之標準給藥方案可為每3週在90 min內靜脈內投與3 mg/kg，持續4次劑量(Yervoy® (伊匹單抗) FDA Label Supplement, 2018)。用於伊匹單抗之另一標準給藥方案可為每3週在90 min內靜脈內投與10 mg/kg，持續4次劑量，繼而每12週10 mg/kg，持續至多3年(Yervoy® (伊匹單抗) FDA Label Supplement, 2018)。

【0150】作為另一實例，用於作為例示性抗PD1檢查點抑制劑抗體之納武單抗(nivolumab)之標準給藥方案可為每2週在60 min內靜脈內投與3 mg/kg (Opdivo® (納武單抗) FDA Label, 2015)。

【0151】作為另一實例，用於作為例示性抗PDL1檢查點抑制劑抗體之阿特珠單抗(atezolizumab)之標準給藥方案可為每3週在60 min內靜脈內投與1200 mg (Tecentriq® (阿特珠單抗) FDA Label Supplement, 2018)。

【0152】作為又另一實例，用於作為例示性抗HER2抗體-藥物綴合物之T-DM1之標準給藥方案可為每3週在90 min內靜脈內投與3.6 mg/kg (Kadcyla® (T-DM1) FDA Label Supplement, 2016)。

【0153】在一些實施例中，本文所描述之方法可進一步包含投與至少一種額外療法(例如檢查點抑制劑、新抗原疫苗、細胞介素或細胞介素類似物、CAR-T等)。在一些實施例中，由於誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應，故與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法的標準劑量相比，所投與之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法的量減少。在一些實施例中，由於誘導雙股RNA免疫反應，故與至少一種選自式I (包括

式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法的標準劑量相比，所投與之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法的量減少。在一些實施例中，由於誘導免疫原性細胞死亡，故與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法的標準劑量相比，所投與之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法的量減少。在一些實施例中，與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法的標準劑量相比，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法的所投與量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。在一些實施例中，與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法的標準給藥方案相比，以頻率降低至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法之所投與量及/或劑量引起較低全身性毒性及/或經改善耐藥性。

【0154】在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與係在至少一種

額外療法投與之前開始。在其他實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與係在至少一種額外療法投與之後開始。在再其他實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與係與至少一種額外療法投與並行開始。

【0155】在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與在初始投與之後重複至少一次。在一些實施例中，與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之用於初始投與的量相比，用於重複投與的量減少。在一些實施例中，與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的標準劑量相比，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之用於重複投與的量減少。在一些實施例中，與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的標準劑量或初始劑量相比，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之用於重複投與的量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。

【0156】在一些實施例中，至少一種額外療法投與在初始投與之後重複至少一次。在一些實施例中，與至少一種額外療法之用於初始投與之量相比，用於重複投與之量減少。在一些實施例中，與至少一種額外療法之標準劑量相比，至少一種額外療法之用於重複投與之量減少。在一些實施例中，與至少一種額外療法之標準劑量或初始劑量相比，至少一種額外

療法之用於重複投與之量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。

【0157】在一些實施例中，重複投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽與重複投與至少一種額外療法並行。在一些實施例中，投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽與重複投與至少一種額外療法連續或交錯進行。

【0158】在一些實施例中，至少一種額外療法包含投與檢查點抑制劑，例如本文所揭示之任何檢查點抑制劑。在一些實施例中，當單獨投與時，個體對檢查點抑制劑不耐受、無反應或反應差。在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向PD1/PDL1、CTLA4、OX40、CD40、LAG3、TIM3、GITR及/或KIR。在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向CTLA4、OX40、CD40及/或GITR。在一些實施例中，檢查點抑制劑為對其標靶具有抑制或促效活性之抗體。在一些實施例中，檢查點抑制劑與抑制性抗體或其他類似抑制性分子一起靶向。在其他實施例中，檢查點抑制劑與促效劑抗體或其他類似促效劑分子一起靶向。

【0159】在一些其他實施例中，至少一種額外療法包含投與新抗原疫苗，例如本文所揭示之任何新抗原疫苗。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽係在新抗原疫苗投與之前投與。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽係在新抗原疫苗投與之後投與。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽係

與新抗原疫苗投與並行投與。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與在初始投與之後重複至少一次。在一些實施例中，與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之用於初始投與的量相比，用於重複投與的量減少。

【0160】在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍為約10個至約50個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍為約10個至約35個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍為約15個至約25個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽包含一種或超過一種新抗原序列。

【0161】在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍為約10個至約50個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍為約10個至約35個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍為約15個至約25個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍為約10個至約20個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分不排他性地覆蓋典型肽序列或由典型肽序列組成(例如表3中加下劃線之例示性典型肽序列中之任一種)。

【0162】如本文所使用之新抗原序列之術語「抗原部分」或「抗原片段」係指新抗原序列之一或多種片段，其保留誘導T細胞反應(例如抗原特異性擴增及/或(多種)效應子T細胞群成熟)之能力。在一些實施例中，抗原部分亦可保留由抗原呈現細胞(例如樹突狀細胞)內化、加工及/或呈現之能力。在一些實施例中，抗原部分亦保留T細胞激活功能。在一些實施例

中，新抗原序列之抗原部分之長度範圍為約10個至約50個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列之抗原部分之長度範圍為約10個至約35個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列之抗原部分之長度範圍為約15個至約25個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列之抗原部分之長度範圍為約10個至約20個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列之抗原部分(例如SEQ ID NO: 30-57中之任一個之抗原部分)或其編碼mRNA調配為新抗原疫苗。

【0163】抗原部分之例示性實施例為側接SEQ ID NO: 30之胺基酸45-53之(多個)區域。抗原部分之另一例示性實施例為側接SEQ ID NO: 30之胺基酸82-90之(多個)區域。在一些實施例中，抗原部分能夠與表現於個體中之至少一種HLA對偶基因(例如HLA-A*02:01)結合。在一些其他實施例中，抗原部分能夠與表現於罹患贅生性病症之個體群體之至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%或至少45%個體中之至少一種HLA對偶基因結合。在一些實施例中，抗原部分能夠引發針對存在於罹患贅生性病症之個體群體之至少1%、至少5%或至少10%中之腫瘤的T細胞反應。

【0164】在一些實施例中，抗原部分不排他性地覆蓋典型肽序列或由典型肽序列組成。如本文所使用之術語「典型肽序列」係指在不存在與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸之情況下(例如在不存在與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸之情況下)存在於人類蛋白質組中及/或免疫先前尚未向其暴露的任何相連肽序列。在一些實施例中，典型肽序列來源於典型轉錄開放閱讀框架及/

或由典型轉錄開放閱讀框架編碼。例示性典型肽序列在表3中加下劃線。

【0165】在一些實施例中，當投與選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽時，典型肽序列可來源於異常剪接事件之前之即時5'框內24種核苷酸及/或由其編碼，該異常剪接事件由至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導。因此，在一些實施例中，典型肽序列包含以下或由以下組成：緊挨新抗原序列之N端之8種胺基酸，其由至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導。在一些實施例中，當5'外顯子序列終止於密碼子之末端核苷酸時，典型肽序列終止於外顯子末端。在一些其他實施例中，當5'外顯子序列終止於密碼子之三個核苷酸中之一或兩個時，典型肽序列來源於不完整密碼子之前之24種核苷酸及/或由其編碼。在一些實施例中，異常剪接事件之mRNA序列3'可在來源於5'外顯子之相同開放閱讀框架中轉譯，直至達到終止密碼子為止，因此可終止轉譯。在一些實施例中，當異常剪接事件(例如外顯子跳躍)引起典型轉錄開放閱讀框架之保守時，可轉譯C端序列以用於額外之編碼8種C端胺基酸之24種核苷酸。在此上下文中，在一些實施例中，僅跨異常外顯子接合點之區域可編碼新抗原序列。在一些實施例中，當開放閱讀框架移位(例如內含子滯留)時，完整C端序列(由3' mRNA編碼)可編碼新抗原序列。

【0166】在一些實施例中，藉由比較新抗原序列與典型肽序列及選擇不排他性地覆蓋典型肽序列、由典型肽序列組成及/或與典型肽序列比對之新抗原序列之一部分來選擇新抗原序列之抗原部分。在一些實施例中，可以與全長新抗原序列(例如衍生抗原部分之新抗原序列)相同之方式

篩檢新抗原序列之抗原部分的抗原性及/或T細胞激活功能。在一些實施例中，使用諸如本文所描述之例示性T細胞激活實驗之T細胞激活檢定評估新抗原序列之抗原部分的抗原性及/或T細胞激活功能。

【0167】在一些實施例中，新抗原序列為對個體具有特異性之新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為用於個體之個人化新抗原疫苗。在一些實施例中，用於產生用於個體之個人化新抗原疫苗之新抗原序列能夠與表現於個體中之至少一種HLA對偶基因結合。在一些實施例中，藉由例如在投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後鑑別表現於個體腫瘤中之新抗原及選擇包含於患者腫瘤中所觀測的新抗原序列的疫苗來選擇個人化新抗原疫苗。

【0168】當用於描述新抗原疫苗時，術語「個人化」係指藉由在暴露於至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後鑑別產生於患者中之一或多種新抗原(較佳鑑別患者中的一種新抗原)，且隨後使用彼等新抗原中的一或多種作為用於同一患者的疫苗基礎而產生的疫苗。因此，在一些實施例中，給與患者至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽且篩檢由治療產生之新抗原。在一些實施例中，所選新抗原疫苗包含本文所揭示且在曝露於至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後確認存在於患者中的新抗原肽或mRNA。在一些實施例中，可向患者投與一次或重複投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或肽或mRNA疫苗。隨後，在一些實施例中，彼

等新抗原中之一或多種用於產生給與至患者之個人化疫苗。在一些實施例中，用於產生個人化疫苗之一或多種新抗原對一或多種患者特異性HLA對偶基因具有結合親和力。在一些實施例中，患者表現與一或多種新抗原結合之一或多種MHC1對偶基因。可使用此項技術中已知之任何計算預測方法來確定給定新抗原係否將結合至特異性MHC1對偶基因之預測。例示性計算預測方法揭示於例如Meydan等人 (2013) BMC Bioinformatics 14(增刊2):S13中，對於該等方法該文獻以引用之方式併入本文中。

【0169】在一些其他實施例中，新抗原序列為通用新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為通用新抗原疫苗。

【0170】當用於描述新抗原疫苗時，術語「通用」係指具有基於常見或已知(多種)新抗原之肽或mRNA序列之疫苗，該(該等)常見或已知(多種)新抗原係藉由較佳在曝露於至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後定序產生於多個患者及/或患者組織樣品中之新抗原而觀測到。用於疫苗中之肽或mRNA序列不需要存在於每個患者中，而實際上在至少數個患者或患者組織樣品中觀測到。在一些實施例中，可向患者投與一次或重複投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或肽或mRNA疫苗。隨後，在一些實施例中，彼肽或mRNA序列用於疫苗接種另外患者。在一些實施例中，給與患者至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽，且隨後給與具有已知新抗原之肽或mRNA疫苗以增強對由至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽產生的新抗原的免疫反應。在一些實施例中，給與患者通用肽或mRNA

疫苗，且隨後一次或重複給與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，用於產生通用新抗原疫苗之(多種)新抗原序列係基於給定患者群體中之總體MHC1對偶基因頻率來選擇(Maiers等人 (2007) Hum. Immunol. 68(9):779-88)。

【0171】在一些實施例中，新抗原(例如通用新抗原)序列能夠與表現於罹患贅生性病症之個體群體中之至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%或至少45%個體中之至少一種HLA對偶基因結合。在一些實施例中，新抗原序列能夠引發針對存在於罹患贅生性病症之個體群體之至少1%、至少5%或至少10%中之腫瘤的T細胞反應。

【0172】在一些實施例中，新抗原序列已藉由定序藉由投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽在個體中誘導的至少一種新抗原肽或其編碼mRNA來鑑別。在一些實施例中，至少一種新抗原肽包含藉由使贅生性細胞與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸而誘導的新抗原序列。在一些實施例中，贅生性細胞存在於活體外細胞培養物中。在一些實施例中，贅生性細胞係自個體中獲得。在一些實施例中，贅生性細胞存在於個體中。

【0173】在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽及醫藥學上可接受之載劑(例如本文所描述之例示性載劑中之任一種)。在一些實施例中，至少一種新抗原肽與醫藥學上可接受之載劑連接。在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑選自肽、血清白蛋白、匙孔螺血氰蛋白、免

疫球蛋白、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、類毒素或減毒類毒素衍生物、細胞介素及趨化介素。在一些實施例中，新抗原肽及醫藥學上可接受之載劑經由連接子共價連接。在一些實施例中，新抗原肽及醫藥學上可接受之載劑表現為融合蛋白。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽及醫藥學上可接受之稀釋劑。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽及醫藥學上可接受之佐劑。

【0174】在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA。在一些實施例中，至少一種新抗原mRNA編碼一種或超過一種新抗原序列。

【0175】在一些實施例中，新抗原序列為對個體具有特異性之新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為用於個體之個人化新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原序列能夠與表現於個體中之至少一種HLA對偶基因結合。

【0176】在一些其他實施例中，新抗原序列為通用新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為通用新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原序列能夠與表現於罹患贅生性病症之個體群體中之至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%或至少45%個體中之至少一種HLA對偶基因結合。在一些實施例中，新抗原序列能夠引發針對存在於罹患贅生性病症之個體群體之至少1%、至少5%或至少10%中之腫瘤的T細胞反應。

【0177】在一些實施例中，新抗原序列已藉由定序至少一種新抗原之蛋白質序列來鑑別。在一些實施例中，新抗原序列已藉由定序藉由投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物

及/或其醫藥學上可接受之鹽在個體中誘導的至少一種編碼新抗原之mRNA來鑑別。在一些實施例中，至少一種新抗原mRNA編碼藉由使贅生性細胞與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸而誘導的新抗原序列。在一些實施例中，贅生性細胞存在於活體外細胞培養物中。在一些實施例中，贅生性細胞係自個體中獲得。在一些實施例中，贅生性細胞存在於個體中。

【0178】在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA及醫藥學上可接受之載劑(例如本文所描述之例示性載劑中之任一種)。在一些實施例中，至少一種新抗原mRNA與醫藥學上可接受之載劑連接。在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑選自肽、血清白蛋白、匙孔螺血氰蛋白、免疫球蛋白、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、類毒素或減毒類毒素衍生物、細胞介素及趨化介素。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA及醫藥學上可接受之稀釋劑。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA及醫藥學上可接受之佐劑。在一些實施例中，新抗原mRNA經囊封劑囊封。在一些實施例中，囊封劑為脂質體。在一些實施例中，囊封劑為奈米粒子。

【0179】在一些實施例中，至少一種額外療法包含投與細胞介素或細胞介素類似物，例如本文所揭示之任何細胞介素或細胞介素類似物。在一些實施例中，當單獨投與時，個體對細胞介素或細胞介素類似物不耐受、無反應或反應差。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含T細胞強化子。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-2、IL-10、IL-12、IL-15、IFNγ及/或TNFα。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-2、IL-10、IL-12及/或IL-15。在一些實施例中，

在投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後，由於新抗原之誘導及呈現，故投與細胞介素或細胞介素類似物增強T細胞激活。

【0180】在一些實施例中，至少一種額外療法包含投與工程化靶向腫瘤之T細胞(亦即CAR-T)，例如本文所揭示之任何CAR-T療法。

【0181】在一些實施例中，本文所描述之方法可進一步包含在投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後，偵測個體中之一或多種新抗原及/或T細胞反應，且若偵測到一或多種新抗原及/或T細胞反應，則視情況繼續投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，偵測個體中之一或多種新抗原及/或T細胞反應指示用至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽進行之治療的功效。在一些實施例中，若偵測到一或多種新抗原及/或T細胞反應，則繼續進行用額外療法以及至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽進行的治療。在一些實施例中，若偵測到一或多種新抗原及/或T細胞反應，則以減少之劑量及/或降低之頻率繼續治療。

【0182】在一些實施例中，本文所描述之方法可進一步包含在投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後，偵測個體中之雙股RNA免疫反應，且若偵測到雙股RNA免疫反應，則視情況繼續投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，偵測個體中之雙股RNA免疫反應指示用至少一種選自式I (包括式

IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽進行之治療的功效。在一些實施例中，若偵測到雙股RNA免疫反應，則繼續進行用額外療法以及至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽進行的治療。在一些實施例中，若偵測到雙股RNA免疫反應，則以減少之劑量及/或降低之頻率繼續治療。

【0183】在一些實施例中，本文所描述之方法可進一步包含在投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後，偵測個體中之免疫原性細胞死亡，且若偵測到免疫原性細胞死亡，則視情況繼續投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，偵測個體中之免疫原性細胞死亡指示用至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽進行之治療的功效。在一些實施例中，若偵測到免疫原性細胞死亡，則繼續進行用額外療法以及至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽進行的治療。在一些實施例中，若偵測到免疫原性細胞死亡，則以減少之劑量及/或降低之頻率繼續治療。

【0184】在一些實施例中，個體具有約150種突變或更少之非同義突變負荷。在一些實施例中，個體具有約100種突變或更少之非同義突變負荷。在一些實施例中，個體具有約50種突變或更少之非同義突變負荷。在一些實施例中，個體患有或疑似患有贅生性病症，例如惡性血液病或實質固態腫瘤。在一些實施例中，惡性血液病選自B細胞惡性病、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。在一些實施例中，惡性血液病選自急性類骨髓球性白血病及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，實質固態腫瘤選自乳癌、胃癌、前列

腺癌、卵巢癌、肺癌、子宮癌、唾液導管癌、黑色素瘤、結腸癌及食道癌。在一些實施例中，實質固態腫瘤選自HER2陽性乳癌、胃腺癌及前列腺癌。

【0185】在一些實施例中，本發明進一步提供治療患有或疑似患有贅生性病症之個體之方法，其包含：(a)向個體投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽，其中投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應；(b)在投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後偵測個體中的一或多種新抗原及/或T細胞反應；及(c)若偵測到一或多種新抗原及/或T細胞反應，則繼續投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，偵測個體中之一或多種新抗原及/或T細胞反應指示用至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽進行之治療的功效。在一些實施例中，一或多種新抗原包含SEQ ID NO: 1-29中之任一個之胺基酸序列。在一些實施例中，一或多種新抗原包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列。在一些實施例中，一或多種新抗原包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列。在一些實施例中，一或多種新抗原包含SEQ ID NO: 10-13中之任一個之胺基酸序列。

【0186】在一些實施例中，患有如本文所描述之癌症之患者可經至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及檢查點抑制劑療法組合治療。

【0187】已顯示用免疫檢查點抑制治療患者在某些臨床適應症中具有穩健功效。最近，FDA批准在具有展現高微衛星不穩定性、對組織譜系之不可知性之腫瘤之患者中使用檢查點抑制劑。此批准部分基於反應率與突變負荷正相關之觀測結果(Rizvi等人 (2015) Science 348(6230):124-8；Hellmann等人 (2018) Cancer Cell 33(5):853-861)。來自文獻之估計值在絕對數目及譜系上有所不同，但一般支持高於~150-250種突變之臨限值，反應機率升高。對TCGA資料之分析顯示，大百分比之成年發病型腫瘤譜系具有相對低之非同義突變負荷(Vogelstein等人 (2013) Science 339:1549-58)。大部分譜系具有每位患者~30-80之中位非同義突變率，遠低於改善對檢查點抑制劑之反應機率之臨限值。

【0188】舉例而言，已顯示HER2陽性乳癌具有每個患者樣品~60中位值之所呈現非同義突變。然而，如上文所提及，檢查點抑制劑治療功效之臨限值經估計在~150-250種非同義突變範圍內，亦即高於此臨限值之患者更可能顯示完全緩解、部分緩解及/或穩定疾病，然而低於此臨限值之患者更可能展現進行性疾病。因此，需要增強明顯數目之非同義突變及/或呈現於腫瘤細胞上之新抗原且可增強例如對檢查點抑制劑療法之總體反應機率的策略。由於細胞介素(及其類似物)經由類似作用機制起作用，故該等策略亦可增強對基於細胞介素之療法之總體反應機率。

【0189】HER2陽性乳癌之當前反應率為~15%-25% (CTI NCT02129556)。在本文所揭示之一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽治療與檢查點抑制劑及/或細胞介素療法組合可改善該等響應率。在一些實施例中，用治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化

合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽與檢查點抑制劑及/或細胞介素療法組合進行的治療可應用於任何成年發病型腫瘤，尤其其中中位非同義突變率低於所估計~150突變臨限值的成年發病型腫瘤。在一些實施例中，適用於用單獨之治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或與額外療法(例如檢查點抑制劑療法、細胞介素療法)組合進行的治療的例示性癌症類型包括但不限於食道癌、非霍奇金氏淋巴瘤、結腸直腸癌、頭頸癌、胃癌、子宮內膜癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝細胞癌、神經膠母細胞瘤、乳癌(例如HER2陽性乳癌)、肺癌(例如非小細胞肺癌)、慢性淋巴球性白血病及急性類骨髓球性白血病。其他例示性合適癌症類型在例如Vogelstein等人 (2013) Science 339:1549-58中鑑別出，該文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0190】由於許多檢查點抑制劑療法係基於腫瘤相關抗原之慢性表現，故需要定期治療加強以用於功效及用於「再加強」反應性T細胞群。衍生本文所描述之新抗原之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的可誘導本質提供治療性給藥方案，該等治療性給藥方案可設計成增強新抗原反應性T細胞的免疫反應，同時限制常常由慢性抗原刺激導致的T細胞耗竭。舉例而言，在一些實施例中，向個體投與初始劑量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以觸發異常剪接及新抗原肽產生。在一些實施例中，在允許蛋白質產生及抗原呈現之一段時間之後，隨後投與個體初始劑量之檢查點抑制劑以加強及/或增強效應子T細胞激活及擴增。在一些實施例中，一定劑量之至少一種選自式I

(包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽與檢查點抑制劑之間的等待期為約2天、約3天、約4天、約5天、約6或約7天。在一些實施例中，等待期在約3天與約5天之間。

【0191】在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向CTLA4、OX40、CD40及/或GITR。在一些實施例中，治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及檢查點抑制劑的組合治療效益可為累加或超累加的。

【0192】在一些實施例中，治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與係在檢查點抑制劑投與之前開始。

【0193】在一些實施例中，治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與係在檢查點抑制劑投與之後開始。

【0194】在一些實施例中，例如在於單一程序中投與之單一經調配產物或獨立經調配產物中，治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與係與檢查點抑制劑投與並行開始。

【0195】在一些實施例中，在允許T細胞激活及擴增之時段之後，隨後投與個體第二或後續劑量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以觸發新抗原肽的再呈現。在一些實施例中，初始劑量之檢查點抑制劑與第二或後續劑量之治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之間的等待期為約2週、約3週、約4週或約5

週。在一些實施例中，等待期為約3週。在一些實施例中，在第二或後續劑量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後，免疫系統可與新抗原呈現腫瘤細胞接合且/或引發腫瘤細胞殺滅。在一些實施例中，隨後投與個體第二或後續劑量之檢查點抑制劑以在允許二次T細胞激活及擴增之後進一步擴增記憶效應子T細胞群。

【0196】在一些實施例中，初始劑量之治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽與第二或後續劑量之檢查點抑制劑之間的等待期為約2週、約3週、約4週或約5週。在一些實施例中，等待期為約3週。

【0197】在一些實施例中，在此例示性初始治療方案之後，給藥治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可為脈衝式的，亦即治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可以延長間隔(例如約每4週、約每5週、約每6週)給藥以允許抗原呈現、T細胞接合及/或腫瘤細胞殺滅及/或記憶T細胞群回收。在一些實施例中，在之後時間點，治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽治療可與一或多種檢查點抑制劑組合，該一或多種檢查點抑制劑以恢復對耗竭T細胞群之效應子功能性為目標。舉例而言，在一些實施例中，在之後時間點，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽治療可與一或多種檢查點抑制劑組合，該一或多種檢查點抑制劑靶向PD1/PDL1、LAG3及/或TIM3。在一些實施例中，新抗

原呈現及激活之脈衝本質可允許檢查點抑制劑及/或至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以較低頻率及/或以較低劑量投與。在一些實施例中，相對於在不與治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與一起並行投與時的檢查點抑制劑而言，新抗原呈現之脈衝本質可為檢查點抑制劑(例如抗CTLA4抗體，諸如伊匹單抗)提供一或多種治療效益，例如藉由降低常常在檢查點抑制劑標準給藥方案的情況下觀測到的不良反應的潛在風險進行。

【0198】在某些實施例中，檢查點抑制劑為細胞毒性T淋巴球相關抗原(CTLA4)路徑之抑制劑。亦稱為CD152之CTLA4為下調免疫反應之蛋白質受體。CTLA4組成性表現於調節性T細胞中，但在活化之後僅在習知T細胞中上調。如本文所使用之術語「CTLA4抑制劑」意圖指CTLA4及/或CTLA4路徑之任何抑制劑。例示性CTLA4抑制劑包括但不限於抗CTLA4抗體。用於人類中之CTLA4阻斷抗體係基於在抗腫瘤免疫之小鼠模型中所見之臨床前活性而研發出。例示性抗CTLA4抗體包括但不限於伊匹單抗(MDX-010)及替西木單抗(tremelimumab) (CP-675,206)，兩者均為完全人類的。伊匹單抗為血漿半衰期為約12-14天之IgG1；替西木單抗為血漿半衰期為約22天之IgG2。參見例如Phan等人 (2003) Proc Natl Acad Sci USA. 100:8372-7；Ribas等人 (2005) J Clin Oncol. 23:8968-77；Weber等人 (2008) J Clin Oncol. 26:5950-6。在一些實施例中，抗CTLA4抗體為伊匹單抗。

【0199】在某些實施例中，檢查點抑制劑為程式性死亡-1 (PD1)路徑之抑制劑。程式性細胞死亡1 (PD1)路徑表示主要免疫控制開關，其可

藉由腫瘤細胞接合以克服活性T細胞免疫監測。用於PD1之配位體(PDL1及PDL2)為組成性表現的或可在各種腫瘤中誘導。已發現腫瘤細胞上PDL1之高表現(及在PDL2之較低程度上)與各種其他實質固態腫瘤類型中之不良預後及存活相關。此外，已表明PD1調節患有惡性黑色素瘤之患者中之腫瘤特異性T細胞擴增。此等觀測結果表明PD1/PDL1路徑在腫瘤免疫逃避中發揮關鍵作用，且可視為治療性干預之具有吸引力之標靶。如本文所使用之術語「PD1抑制劑」意圖指PD1及/或PD1路徑之任何抑制劑。例示性PD1抑制劑包括但不限於抗PD1抗體及抗PDL1抗體。在某些實施例中，檢查點抑制劑為抗PD1抗體。例示性抗PD1抗體包括但不限於納武單抗及派姆單抗(pembrolizumab) (MK-3475)。舉例而言，納武單抗為完全人類免疫球蛋白G4 (IgG4) PD1免疫檢查點抑制劑抗體，其干擾PD1受體與其配位體PDL1及PDL2之相互作用，由此抑制細胞免疫反應(Guo等人 (2017) J Cancer 8(3):410-6)。在一些實施例中，抗PD1抗體為納武單抗。舉例而言，派姆單抗為IgG4/κ同型之強力且高度選擇性人類化mAb，其設計成直接阻斷PD1與其配位體PDL1及PDL2之間之相互作用。派姆單抗強烈增強來自健康人類供體、癌症患者及靈長類動物之培養血細胞中之T淋巴球免疫反應。亦報導派姆單抗調節介白素-2 (IL-2)、腫瘤壞死因子α (TNFα)、干擾素γ (IFNγ)及其他細胞介素之量。例示性抗PDL1抗體包括但不限於阿特珠單抗、阿維魯單抗(avelumab)及德瓦魯單抗(durvalumab)。舉例而言，阿特珠單抗為IgG1人類化mAb，報導其藉由靶向多種惡性細胞上之所表現PDL1來阻斷PD1/PDL1相互作用。此PD1/PDL1路徑阻斷可刺激針對腫瘤之免疫防禦機制(Abdin等人 (2018) Cancers (Basel) 10(2):32)。在一些實施例中，抗PDL1抗體為阿特珠單

抗。

【0200】在某些實施例中，檢查點抑制劑靶向PD1/PDL1、CTLA4、OX40、CD40、LAG3、TIM3、GITR及/或KIR。在某些實施例中，檢查點抑制劑靶向CTLA4、OX40、CD40及/或GITR。在某些實施例中，檢查點抑制劑與抑制性抗體或其他類似抑制性分子(例如抑制性抗CTLA4或抗PD1/PDL1抗體)一起靶向。在某些其他實施例中，檢查點抑制劑與用於標靶之促效劑一起靶向；此類別之實例包括刺激性標靶OX40、CD40及/或GITR。在一些實施例中，靶向OX40、CD40及/或GITR之檢查點抑制劑為促效劑抗體。針對OX40之促效劑抗體可具有雙重作用，亦即抑制調節性T細胞遏制，同時增強效應子T細胞功能。亦已顯示促效劑抗GITR抗體使效應子T細胞對由調節性T細胞誘導之抑制更具抗性(Karaki等人 (2016) Vaccines (Basel) 4(4):37)。同樣，促效劑CD40抗體展現T細胞依賴性抗腫瘤活性。樹突狀細胞上CD40之活化增加腫瘤抗原之交叉呈現，且因此增加活化腫瘤定向效應子T細胞之數目(Ellmark等人 (2015) Oncoimmunol. 4(7):e1011484)。

【0201】在某些實施例中，檢查點抑制劑靶向CTLA4 (例如抗CTLA4抗體)。在某些實施例中，靶向CTLA4促進原生T細胞之激活及活化。在某些實施例中，檢查點抑制劑靶向OX40 (例如抗OX40抗體)。在某些實施例中，靶向OX40增強效應子T細胞之擴增。在某些實施例中，檢查點抑制劑靶向CD40 (例如抗CD40抗體)。在某些實施例中，靶向CD40抑制T細胞之「耐受原性」激活及/或調節性T細胞之形成。在某些實施例中，檢查點抑制劑靶向GITR (例如抗GITR抗體)。在某些實施例中，靶向GITR抑制調節性T細胞之活性。在某些實施例中，具有治療有效量之

至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及靶向CTLA4、OX40、CD40及/或GITR藥劑的組合療法的效益(例如對至少一種症狀或疾病進展風險/速率的效應)為累加的。在一些實施例中，具有治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及靶向CTLA4、OX40、CD40及/或GITR藥劑的組合療法的效益為超累加的(亦即協同的)。

【0202】檢查點抑制劑治療策略係基於以下假設：治療促進及/或增強T細胞對弱或不良抗原性腫瘤(例如CTLA4)之反應之激活，或治療恢復及/或再生對腫瘤抗原起反應、但由於抗原呈現(例如PD1、PDL1)之慢性本質而已「耗竭」的T細胞(Chen及Mellman (2013) Immunity 39(1):1-10)。例如抗PD1抗體、抗PDL1抗體或抗CTLA4抗體之合適檢查點抑制療法及藥劑之實例為此項技術中已知的。參見例如WO 2001/014424、WO 2013/173223、WO 2016/007235。

【0203】組合檢查點抑制劑療法之後之此等經激活T細胞反應與誘導引子免疫系統可對其起反應之腫瘤細胞中之新抗原的治療(例如藉由投與治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽)可提供有益綜效。由於衍生新抗原之選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽尚未呈現T細胞激活，故與CTLA4抑制劑的組合可為特別有益的。在一些實施例中，治療包含投與治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以誘導新抗原產生，在其之前、與其並行或在其之後繼之以初始投與CTLA4抑

制劑以刺激CD8 T細胞激活。在一些實施例中，向患者提供CTLA4抑制劑之額外投與，例如以進一步刺激新抗原反應性CD8群體之激活及/或活化。在一些實施例中，治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的額外投與可給與至患者以增加腫瘤的新抗原呈現。治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽重複投與及檢查點抑制劑療法可並行或以交錯間隔出現。在一些實施例中，治療進一步包含投與PD1/PDL1抑制劑共治療，例如以恢復腫瘤微環境內之耗竭靶向新抗原之T細胞的效應子功能。

【0204】如本文所使用之術語「組合」或「組合療法」係指投與治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以及額外藥劑或療法(例如檢查點抑制劑、細胞介素或細胞介素類似物、新抗原疫苗、CAR-T)，其作為意欲提供來自所投與藥劑中的一或多種的共同作用的有益(亦即累加或協同)效應的治療方案的一部分。在一些實施例中，組合亦可包括一或多種額外藥劑，該一或多種額外藥劑包括但不限於化學治療劑、抗血管生成劑及減少免疫遏制之藥劑(例如第二檢查點抑制劑)。組合之有益效應包括但不限於由治療劑組合產生之藥物動力學或藥力學共同作用。組合投與此等治療劑通常在限定時段(例如數分鐘、數小時、數天或數週，視所選組合而定)內進行。

【0205】如本文所使用之「組合」投與或「共同投與」意謂在個體罹患醫學病況(例如癌症或贅生性病症)期間按任何次序向個體傳遞兩種或更多種不同治療。舉例而言，在一些實施例中，在個體已診斷患有疾病或病症之後及在疾病或病症已治癒或消除之前或當個體鑑別為處於風險下但

在個體已出現疾病症狀之前，傳遞兩種或更多種治療。在一些實施例中，一種治療傳遞在第二治療傳遞開始之時仍存在以使得存在重疊。在一些實施例中，第一治療及第二治療同時開始。此等類型之傳遞在本文中有時稱為「同時」、「並行」或「伴隨」傳遞。在其他實施例中，一種治療傳遞在第二治療傳遞開始之前結束。此類型之傳遞在本文中有時稱為「連續」或「依序」傳遞。

【0206】在一些實施例中，兩種治療(例如至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及檢查點抑制劑)包括於同一組合物中。該等組合物可以任何適當形式且藉由任何合適途徑投與。在其他實施例中，兩種治療(例如至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及檢查點抑制劑)係在單獨組合物中以任何適當形式且藉由任何合適途徑投與。舉例而言，在一些實施例中，包含治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的組合物及包含檢查點抑制劑的組合物可並行或按任何次序在不同時間點依序投與；在任一情況下，其應及時充分緊密地投與以便提供所需治療性或防治性效應。

【0207】在同時或依序傳遞之實施例中，治療可由於組合投與而更有效。在一些實施例中，第一治療更有效，例如與在不存在第二治療之情況下投與第一治療所見效應相比，在第一治療較少(例如具有較低劑量)之情況下見到等效效應。在一些實施例中，第一治療更有效以使得症狀減少或與疾病或病症相關之其他參數大於在不存在第二治療之情況下傳遞第一治療情況下所觀測到之情況。在其他實施例中，在第二治療之情況下觀測

到類似情形。在一些實施例中，組合療法之效益(例如對至少一種症狀或疾病進展風險/速率之效應)為累加的。在一些實施例中，組合療法之效益為超累加的。

【0208】在一些實施例中，本發明提供治療有需要之個體及/或患有或疑似患有贅生性病症之個體之癌症的方法，其係藉由向個體投與治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽；及至少一種額外療法(例如檢查點抑制劑療法、細胞介素或細胞介素類似物、新抗原疫苗、CAR-T)進行。在一些實施例中，投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應。在一些實施例中，投與治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導雙股RNA免疫反應。在一些實施例中，投與治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導免疫原性細胞死亡。在一些實施例中，至少一種額外療法可包含至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種或至少五種額外療法。舉例而言，在一些實施例中，治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可與兩種檢查點療法(亦即使用兩種不同檢查點抑制劑)組合投與。在一些其他實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可與檢查點抑制劑療法及新抗原疫苗組合投與。

【0209】在組合療法之一些實施例中，相對於至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及

/或至少一種額外療法之標準劑量而言，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法之所投與量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。在一些實施例中，相對於至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法之標準給藥方案而言，以頻率降低至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或至少一種額外療法之所投與量及/或劑量引起較低全身性毒性及/或經改善耐藥性。

【0210】在一些實施例中，治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與係在至少一種額外療法投與之前開始。在一些實施例中，治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與係在至少一種額外療法投與之後開始。在一些實施例中，治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與係與至少一種額外療法投與並行開始。

【0211】在一些實施例中，治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與在初始投與之後重複至少一次。在一些實施例中，相對於至少一種選自式I

(包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之用於初始投與的量而言，用於重複投與的量減少。在一些實施例中，相對於至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的標準劑量而言，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之用於重複投與的量減少。在一些實施例中，相對於至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的標準劑量而言，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之用於重複投與的量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。

【0212】在一些實施例中，至少一種額外療法投與在初始投與之後重複至少一次。在一些實施例中，相對於至少一種額外療法之用於初始投與之量而言，用於重複投與之量減少。在一些實施例中，相對於至少一種額外療法之標準劑量而言，至少一種額外療法之用於重複投與之量減少。在一些實施例中，相對於至少一種額外療法之標準劑量而言，至少一種額外療法之用於重複投與之量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。

【0213】在一些實施例中，重複投與治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽與重複投與至少一種額外療法並行。在一些實施例中，重複投與治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽與重複投與至少一種額外療法依序或交錯進行。

【0214】在一些實施例中，本發明提供治療有需要之個體及/或患有

或疑似患有贅生性病症之個體之癌症的方法，其係藉由向個體投與治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽；及檢查點抑制劑療法。在一些實施例中，檢查點抑制劑療法包含投與至少一種檢查點抑制劑。在一些實施例中，當單獨投與時，個體對至少一種檢查點抑制劑不耐受、無反應或反應差。在一些實施例中，如使用例如免疫相關反應準則(irRC)及/或實質固態腫瘤中之免疫相關反應評估準則(irRECIST)所確定，個體可視為對至少一種檢查點抑制劑無反應或反應差。參見例如Wolchok等人 (2009) Clin Cancer Res. 15(23):7412-20；Bohnsack等人「Adaptation of the Immune-Related Response Criteria:irRECIST」 (摘要4958) ESMO 2014。例示性準則可包括此項技術中用於界定當所評估之治療為免疫-腫瘤學藥物(例如檢查點抑制劑)時在治療期間癌症患者中之腫瘤何時改善(「反應」)、保持相同(「穩定」)或惡化(「進展」)的準則。在一些實施例中，若個體呈現針對各別檢查點抑制劑(例如伊匹單抗)所鑑別之一種或超過一種不良(2+級)事件，則個體可視為對至少一種檢查點抑制劑不耐受。舉例而言，在一些實施例中，若個體呈現選自小腸結腸炎、肝炎、皮炎(包括中毒性表皮壞死溶解)、神經病變及內分泌病變之一或多種不良事件，則個體可視為對伊匹單抗治療不耐受(Yervoy® (伊匹單抗) FDA Label Supplement, 2018)。

【0215】在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向PD1/PDL1、CTLA4、OX40、CD40、LAG3、TIM3、GITR及/或KIR。在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向CTLA4、OX40、CD40及/或GITR。在一些實施例中，檢查點抑制劑與抑制性抗體或其他類似抑制性分子一起靶向。在一些其他實施例中，檢查點抑制劑與促效劑抗體或其他類似促效劑分子一起靶

向。在一些實施例中，檢查點抑制劑包含細胞毒性T淋巴球相關抗原4途徑(CTLA4)抑制劑。在一些實施例中，CTLA4抑制劑為抗CTLA4抗體。在一些實施例中，抗CTLA4抗體為伊匹單抗。在一些實施例中，檢查點抑制劑包含程式性死亡-1路徑(PD1)抑制劑。在一些實施例中，PD1抑制劑為抗PD1抗體。在一些實施例中，抗PD1抗體為納武單抗。在一些實施例中，PD1抑制劑為抗PDL1抗體。在一些實施例中，抗PDL1抗體為阿特珠單抗。在一些實施例中，檢查點抑制劑包含CTLA4抑制劑及PD1抑制劑。在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向OX40。在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向CD40。在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向GITR。在一些實施例中，具有治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及檢查點抑制劑(例如CTLA4、PD1/PDL1、OX40、CD40及/或GITR靶向抗體或分子)的組合療法的效益(例如對至少一種症狀或疾病進展風險/速率的效應)為累加的。在一些實施例中，具有治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及檢查點抑制劑(例如CTLA4、PD1/PDL1、OX40、CD40及/或GITR靶向抗體或分子)的組合療法的效益為超累加的(亦即協同的)。

【0216】在一些實施例中，本發明提供治療有需要之個體及/或患有或疑似患有贅生性病症之個體之癌症的方法，其係藉由向個體投與治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽；及細胞介素或細胞介素類似物療法來進行。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物療法包含投與至少一種細胞介素或細胞介素類似物。在一些實施例中，當單獨投與時，個體對至少一種

細胞介素或細胞介素類似物不耐受、無反應或反應差。

【0217】在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含T細胞強化子。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-2、IL-10、IL-12、IL-15、IFNγ及/或TNFα。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-2、IL-10、IL-12及/或IL-15。在一些實施例中，在投與治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後，投與細胞介素或細胞介素類似物增強T細胞激活，此係由於新抗原之誘導及呈現。

【0218】在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-2。在一些實施例中，IL-2加強針對效應子細胞之信號，從而促進其擴增(Rosenberg (2014) J Immunol. 192(12):5451-8)。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-10。在一些實施例中，IL-10加強CD8+ T細胞激活及活化(Mumm等人 (2011) Cancer Cell 20(6):781-96)。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-12。在一些實施例中，IL-12連接先天性及適應性免疫反應以加強抗原特異性激活及靶向(Tugues等人 (2015) Cell Death Differ. 22(2):237-46)。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-15。在一些實施例中，IL-15加強T效應子(CD8)細胞激活及/或活化。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IFNγ。在一些實施例中，IFNγ補充IFNγ之T效應子細胞分泌。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含TNFα。在一些實施例中，TNFα補充TNFα之T效應子細胞分泌。

【0219】在一些實施例中，向個體投與初始劑量之治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥

學上可接受之鹽以觸發異常剪接及新抗原肽產生。在一些實施例中，在允許蛋白質產生及抗原呈現之一定時段之後，隨後投與個體初始劑量之細胞介素或細胞介素類似物以加強及/或增強效應子T細胞激活及擴增。在一些實施例中，一定劑量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及細胞介素或細胞介素類似物之間的等待期為約2天、約3天、約4天、約5天、約6天或約7天。在一些實施例中，等待期在約3天與約5天之間。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物為IL-2、IL-10、IL-12、IL-15、IFNγ及/或TNFα。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及細胞介素或細胞介素類似物之組合治療效益可為累加或超累加的。

【0220】在一些實施例中，在允許T細胞激活及擴增之一定時段之後，隨後投與個體第二或後續劑量之治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以觸發新抗原肽的再呈現。在一些實施例中，初始劑量之細胞介素或細胞介素類似物與第二或後續劑量之治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之間的等待期為約2週、約3週、約4週或約5週。在一些實施例中，等待期為約3週。在一些實施例中，可例如在後續劑量之治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之間交替投與後續劑量的細胞介素或細胞介素類似物。在一些實施例中，在第二或後續劑量之治療有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後，免疫系

統可與新抗原呈現腫瘤細胞接合及/或引發腫瘤細胞殺滅。在一些實施例中，在此例示性初始治療方案之後，給藥治療有效量之至少一種選自式I(包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可為脈衝式的，亦即至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可以延長間隔(例如約每4週、約每5週、約每6週)給藥以允許抗原呈現、T細胞接合及/或腫瘤細胞殺滅及/或記憶T細胞群回收。

【0221】在一些實施例中，個體具有約150種突變或更少之非同義突變負荷。在一些實施例中，個體具有約100種突變或更少之非同義突變負荷。在一些實施例中，個體具有約50種突變或更少之非同義突變負荷。在一些實施例中，個體患有或疑似患有贅生性病症，例如惡性血液病或實質固態腫瘤。在一些實施例中，惡性血液病選自B細胞惡性病、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。在一些實施例中，惡性血液病選自急性類骨髓球性白血病及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，實質固態腫瘤選自乳癌、胃癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、子宮癌、唾液導管癌、黑色素瘤、結腸癌及食道癌。在一些實施例中，實質固態腫瘤選自HER2陽性乳癌、胃腺癌及前列腺癌。

【0222】在一些實施例中，個體需要治療癌症之方法。在一些實施例中，癌症為惡性血液病或實質固態腫瘤。在一些實施例中，惡性血液病選自B細胞惡性病、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。在一些實施例中，惡性血液病選自急性類骨髓球性白血病及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，實質固態腫瘤選自乳癌、胃癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、子宮癌、唾液導管癌、黑色素瘤、結腸癌及食道癌。在一些實施例中，實質固態腫瘤選自

HER2陽性乳癌、胃腺癌及前列腺癌。　在一些實施例中，患有如本文所描述之癌症之患者可經至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及新抗原疫苗組合治療。在不受理論束縛之情況下，單獨或與免疫檢查點抑制劑(ICI)分子組合使用之疫苗已在早期試驗中顯示出前景(Ott等人 (2017) Nature 547(7662):217-21；Sahin等人 (2017) Nature 547(7662):222-6)，但一般需要定序患者腫瘤突變(Ott等人 (2017) Nature 547(7662):217-21；Aldous及Dong (2018) Bioorg. Med. Chem. 26(10):2842-9)。如此，疫苗常常視足夠數目之具有抗原性之非同義突變而定。一般而言，具有極低突變負荷之腫瘤提供極少候選抗原，且快速生長之腫瘤提供有限之鑑別及產生患者特異性疫苗之時間。

【0223】迄今為止，研發在大百分比患者中具有廣泛免疫原性之疫苗之嘗試已集中於頻繁突變、異位過度表現或擴增之蛋白質及/或以生物體內的「自身」蛋白質形式存在的蛋白質。另外，此等蛋白質常常表現於免疫限制組織(例如於神經內分泌腫瘤類型中表現之神經元標記)中，而其他蛋白質可在胚胎發生(例如癌胚抗原)期間正常表現。因此，使用該等蛋白質作為抗原之疫苗之效用常常限於其中呈現該等抗原中之一或多種之特定腫瘤譜系或亞群。亦需要藉由定序患者腫瘤樣品來確認疫苗效用，此可能為耗時的。

【0224】此外，若此等抗原以「自身」蛋白質之形式存在，則免疫系統有可能受到激活以將此等抗原辨識為「自身」且因此無反應。或可替代地，若免疫系統能夠對此等抗原產生效應子反應，則其可能在其中可表現抗原之組織中導致靶向副作用。在此兩種情況下，關鍵挑戰之一為大多

數抗原肽係來源於「乘客」基因(亦即在腫瘤發生過程中突變或擴增但在腫瘤本身之繼續存活或增殖中不發揮關鍵作用之基因)。如此，此等基因可沉默而對腫瘤進展無顯著影響，且因此將允許腫瘤「逃避」針對此等抗原之免疫反應。在不希望受理論束縛之情況下，此機制可在腫瘤演化中發揮作用，其中具有強抗原性之隨機突變常常在腫瘤發生早期期間由腫瘤「針對性地選擇」(Dunn等人 (2004) Annu. Rev. Immunol. 22:329-60)。

【0225】另外，某些證據亦指示，慢性抗原呈現及免疫刺激可能導致免疫細胞無反應性及耗竭(Pardoll (2012) Nat. Rev. Cancer 12(4):252-64)。此等表現型構成當前ICI治療背後之治療理論基礎之基礎，因為已顯示ICI阻遏耗竭免疫細胞表現型(α-PD1/PD-L1)或促進額外之免疫細胞反應(α-CTLA4)。值得注意地，在α-CTLA4療法之情況下，已報導特定亞群之患者展現嚴重免疫相關不良事件，其可能歸因於促進T細胞活化及打破限制自身反應性免疫反應之免疫耐受機制。

【0226】此兩種方法(亦即從頭觸發或增強對新抗原之免疫反應或使現存免疫反應失能或耗竭)與慢性免疫活化相關。如此，此等方法對無反應性、編輯及設計成遏制免疫參與之其他腫瘤介導之機制敏感。

【0227】相反地，用至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽進行之治療可誘導對代表新抗原的新穎序列的免疫反應。在一些實施例中，新抗原之呈現為適應性免疫系統提供更發散標靶以與其接合且活化。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽劇烈誘導替代性拼接及所得新抗原之能力可降低因慢性暴露於突變驅動新抗原所致的免疫系統疲勞的風險及/或限制腫瘤細胞調適以逃避

療法的能力。在一些實施例中，投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽與新抗原疫苗組合增強對由至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽產生的新抗原的免疫反應。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽係在疫苗接種之前、期間或之後投與。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或疫苗可在治療過程期間投與一次或超過一次。在一些實施例中，在治療過程期間，疫苗投與一次，且至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與超過一次。在一些實施例中，在治療過程期間，疫苗投與一次且隨後投與一或多種加強劑。

【0228】如本文所使用之術語「新抗原疫苗」係指一或多種免疫原性新抗原肽或mRNA (例如至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種或更多種新抗原肽)之彙集樣品。術語「疫苗」係指用於產生用於防治及/或治療疾病(例如贅生性病症，例如惡性血液病或實質固態腫瘤)之免疫性之組合物。因此，疫苗為包含免疫原性劑之藥劑，且意欲用於人類或動物中以用於在疫苗接種之後產生特異性免疫防禦及保護性物質。新抗原疫苗可另外包括醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑及/或佐劑。

【0229】如本文所使用之術語「免疫原性」係指可引發例如T細胞反應之免疫反應之任何藥劑或組合物。免疫反應可為抗體介導的或細胞介導的，或兩者兼而有之。

【0230】在一些實施例中，給與患者至少一種選自式I (包括式IIa-

e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽，且隨後給與具有已知新抗原之肽或mRNA疫苗以增強對由至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽產生的新抗原的免疫反應。在一些其他實施例中，給與患者至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽且篩檢其由治療產生之新抗原。隨後，彼等新抗原中之一或多種用於產生給與至患者之個人化疫苗。在此等實施例中之任一個中，可向患者投與一次或重複投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或肽或mRNA疫苗。

【0231】在一些實施例中，適用於疫苗之新抗原可藉由篩檢一組來自患者中之一或多個組織樣品(例如來自腫瘤生檢)之具有更改剪接及穩健表現的轉錄物來鑑別。在一些實施例中，基於跨異常剪接mRNA接合點之轉譯在經篩檢樣品中鑑別變異蛋白序列，同時保留側接跨越接合點之胺基酸變化之蛋白質序列之部分(至多12個胺基酸)。在一些實施例中，例如使用諸如NetMHC1之工具掃描此等跨越接合點之肽片段與MHC1對偶基因結合之高親和力(Nielsen等人 (2003) Protein Sci 12(5):1007-17；Andreatta及Neilsen (2016) Bioinformatics 32(4):511-7)。此等結果允許將新肽過濾成作為針對獨特患者HLA對偶基因組成所預測之高親和力結合物之新肽，以及裝配預測為與不同群體中以高頻存在之HLA對偶基因廣泛結合的新肽池(Maiers等人 (2007) Hum Immunol 68(9):779-88)。在一些實施例中，隨後，例如藉由綴合至合適載劑或佐劑將所鑑別之新肽調配為疫苗(Ott等人 (2017) Nature 547(7662):217-21)，或作為mRNA傳遞(Sahin等人 (2017) Nature 547(7662):222-6)。

【0232】在一些實施例中，所選新抗原係基於篩檢個別患者腫瘤對至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之反應以鑑別由用於後續疫苗接種中的治療產生的一或多種新抗原。在其他實施例中，例如基於篩檢一組來自不同患者之樣品以鑑別由至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽產生的常見新抗原且隨後用作用於未來患者的通用疫苗來選擇新抗原。

【0233】在一些實施例中，在不受理論束縛之情況下，使用通用新抗原疫苗應避免對定序及分析各患者腫瘤之獨特突變狀態之需要，此係因為所選新抗原不依賴於腫瘤突變，而實際上模擬由至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽產生且一般由身體辨識為外源的新抗原。另外，在一些實施例中，新抗原疫苗之使用可為特別有效的，此係因為與模擬由至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽產生的新抗原的彼等疫苗相比，患者腫瘤細胞更可能突變而不產生依賴於腫瘤突變的一或多種新抗原。此可允許調配本體疫苗，其在大百分比之患者中具有廣泛免疫原性，從而加速治療方案之開始。患者可根據本文所概述之排程經受疫苗接種，且在後續疫苗接種完成之前，可能進一步經至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽治療，例如以誘導新抗原肽的表現。在一些實施例中，可在疫苗接種之前、同時或之後投與患者至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，使患者投與有至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物

及/或其醫藥學上可接受之鹽，經受對在一組通用新抗原中發現之一或多種新抗原之篩檢，且經包含於個體中鑑別的至少一種通用新抗原的通用新抗原疫苗接種。在一些實施例中，可在疫苗接種之後向患者投與一次或超過一次至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之(多種)化合物及/或疫苗可在治療過程期間投與一次或超過一次。

【0234】在一些實施例中，疫苗可包含一種或超過一種新抗原肽或mRNA。在一些實施例中，疫苗可包含一種或超過一種長新抗原肽。在一些實施例中，該等「長」新抗原肽在諸如樹突狀細胞之專職抗原呈現細胞中進行有效內化、加工及交叉呈現。類似地，在其他情形下，已顯示長疫苗肽在人類中誘導細胞毒性T細胞(Melief及van der Burg (2008) Nat Rev Cancer 8(5):351-60)。在一些實施例中，除側接胺基酸序列之外，新抗原肽延伸至包含新抗原肽序列本身。在一些實施例中，經延伸肽序列促進例如樹突狀細胞之抗原呈現細胞對蛋白質之攝取。在一些實施例中，經延伸肽序列使得能夠在具有不同HLA同型之模型中進行有效抗原呈現及T細胞激活。在一些實施例中，與較短新抗原肽及/或較短肽序列(例如長度小於約10個或小於約5個胺基酸之肽序列)相比，較長新抗原肽及/或經延伸肽序列展現增加之抗原呈現細胞(例如樹突狀細胞)攝取、增加之抗原呈現及/或增加之T細胞激活。在一些實施例中，長新抗原肽之長度範圍為約5個至約50個胺基酸。在一些實施例中，長新抗原肽之長度範圍為約10個至約50個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍為約10個至約35個胺基酸。在一些實施例中，長新抗原肽之長度範圍為約15個

至約25個胺基酸。

【0235】在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍為約10個至約35個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍為約15個至約25個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍為約10個至約20個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分不排他性地覆蓋典型肽序列或由典型肽序列組成(例如表3中加下劃線之例示性典型肽序列中之任一種)。

【0236】例示性長新抗原肽之胺基酸序列闡述於表3中。

【0237】此等例示性新抗原肽係在投與含有普拉二烯內酯剪接調節劑之ADC之後生成，然而，鑒於類似作用機制(亦即類似剪接調節機制)，類似新抗原肽可由選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽產生。

表2.新肽

新肽		SEQ ID NO	接合點(HG19)	基因	事件類型	觀測位置
1	SPTLPPRSL	1	chr12:49663470-49663610:+	TUBA1C	內含子滯留	H1568
2	HPSIKRGLSSL	2	chr12:42729776-42781257:+	PPHLN1	外顯子跳躍	H1568
3	LLLPHHVL	3	chr12:49663470-49663610:+	TUBA1C	內含子滯留	H1568
4	RTAPGVRPPF	4	chr14:35182767-35183743:-	CFL2	內含子滯留	H1568
5	RPQKSIQAL	5	chr10:28822963-28823162:+	WAC	內含子滯留	H1568
6	APAPPPLPA	6	chr17:80009840-80011149:+	GPS1	內含子滯留	H1568
7	RPRPSFPVSL	7	chr7:55087058-55134942:+	EGFR	內含子滯留	H1568
8	RPKHGDGFSL	8	chr11:57472287-57472444:-	MED19	內含子滯留	H1568
9	GPAPGKTGL	9	chr7:75932393-75933118:+	HSBP1	內含子滯留	H1568
10	EAARKGNSL	10	chr1:53480715-53504588:+	SCP2	外顯子跳躍	H1568
11	RIKEKIEEL	11	chr9:72897499-72912881:+	SMC5	外顯子跳躍	H1568
12	EIKKRFRQF	12	chr1:28531860-28541450:-	DNAJC8	外顯子跳躍	H1568
13	HESAAMAET	13	chr11:102272937-102323254:-	TMEM123	外顯子跳躍	HCC1954
14	ALKLKQVGV	14	chr1:153610924-153617539:+	CHTOP	外顯子跳躍	H1568
15	DLKKRHITF	15	chr13:41323417-41331008:-	MRPS31	外顯子跳躍	H1568
16	DVKRNDIAM	16	chr1:41213277-41218822:+	NFYC	外顯子跳躍	H1568

17	IPSDHILTPA	17	chr6:149718900-149720239:+	TAB2	外顯子跳躍	H1568
18	TVFSTSSLK	18	chr11:61197654-61213412:+	SDHAF2	外顯子跳躍	H1568
19	ITSCLLNF	19	chr5:137892555-137893090:-	HSPA9	內含子滯留	H1568
20	RASPVRGQL	20	chr7:75677544-75677893:+	MDH2	內含子滯留	H1568
21	VVRKPVIAL	21	chr1:36923582-36929406:-	MRPS15	外顯子跳躍	H1568
22	LLSEKKKIS	22	chr6:31750622-31750872:-	VARS	內含子滯留	H1568
23	APASKPRPRL	23	chr19:3573798-3574380:+	HMG20B	內含子滯留	H1568
24	RYGQLSEKF	24	chr19:33076813-33078158:+	PDCD5	外顯子跳躍	HCC1954
25	VYISNVSKL	25	chr3:53920961-53925796:-	SELK	外顯子跳躍	HCC1954
26	LPTKETPSF	26	chr2:85133241-85133394:+	TMSB10	Alt 3'ss	HCC1954
27	GEAPPPPPA	27	chr17:80223672-80231181:-	CSNK1D	內含子滯留	HCC1954
28	LEEISKQEI	28	chr17:27804724-27807385:+	TAOK1	外顯子跳躍	HCC1954
29	IYNHITVKI	29	chr4:2886393-2896308:+	ADD1	外顯子跳躍	HCC1954

【0238】表2中列舉之二十九個新肽之蛋白質序列可延伸。除側接胺基酸序列之外，經延伸蛋白質序列亦併入有兩種新肽序列本身。經延伸蛋白質序列更好地促進樹突狀細胞對蛋白質之攝取，且使得能夠在具有不同HLA同型之模型中進行抗原呈現及T細胞激活。二十九個經延伸新肽之胺基酸序列闡述於表3中。

表3.經延伸新肽之胺基酸序列

基因	SEQ ID NO	經延伸新肽胺基酸序列*
TUBA1C	30	VDLEPTVIGELTSVTQVRSQGAGTGGLSWGGSAGHSPTLPPRSL SLLLLPHHVLQMKFALALTASSSTLSNSSQARKMLPITMPEGTT PLARRSLTSCWTEFASWLTSAPVFRASWFSTALVGELVLGSPRC SWNVSQLIMARSPSWSSPFTRRPRFPQL
PPHLN1	31	APPRSHPSIKRGLSSL
CFL2	32	MVRRARWPGGRGEARKAPRTAPGVRPPF
WAC	33	WVNCLFVSGRAAAGGGGGGAVPPYLELAGPPFLLLTLIRIGLG RRSGRAGGRAGTQCGGERGPGFAAFRPLRPFRRLRVCAVCVR GSALGRSVGLPRGGAAGAPFSSSPAPHPRRVLCRCLLFLFFSCH DRRGDSQPYQVPAEAGVEGLEGAGGGREGLLLERRPQKSIQAL RCNTSETSTADPLKIPGLVPLALSSKV
GPS1	34	MPLPVQVFNLQVTSRGRPGPPRPRAPRHWGRAEVEQGRGACA RSRSGTLRAGPPRAARVGGCRAEGASPPWLRAAIGGRRAAPAP PPLPAAHGRGSRPPRR

EGFR	35	QPAQPRTGAPARRPRPRPSFPVSLRSAAPPTGTAGGTGRFVLRP GESGAGGGGDAWDTGLQARRGTAAGTSGAPNRSQLSSLTFPA QLRRIGVSGRKPGAGGRLGPGSRTCAPRCLPRARRGPGAHPRG GRCPPAETALFREAEEGTQKYSLPSDPAGQAAF
MED19	36	FRLHTGPVSPVGGRRQMGRPKHGDGFSLQVCSFIMEQNG
HSBP1	37	GVVEITGEPPCSCRGEEEASRAGRAGGVRLKRGSRGPGELNVG PAPGKTGLLIPLLRNWECGSLLRALSAL
SCP2	38	KMGFPEAARKGNSL
SMC5	39	LEARIKEKIEELQQALI
DNAJC8	40	EIKKRFRQFKQAVYKQ
TMEM123	41	AHESAAMAETLQHVPS
CHTOP	42	NRPSVQAALKLKQVGV
MRPS31	43	KTDDLKKRHITFTLGCGIC
NFYC	44	MKLDEDVKRNDIAMAI
TAB2	45	NSISQIPSDHILTPALFITFMTILDL
SDHAF2	46	TVFSTSSLKLNQPQKYLKMKSWPC
HSPA9	47	AEEDRRKKVITSCLLNFNLSKAQS
MDH2	48	RSFSTSAQVGQTRGGLQAEAPRPGPRASPVRGQL
MRPS15	49	RGYVVRKPVIALSVKI
VARS	50	VDMDFGTGGQGAGPVGRGKDWSCTLAVHLLSEKKKISFSQID RAWGGSQGTVLDKWGPGVVSELHPSAKEVSVGRNSVESLMT WAS
HMG20B	51	EKGSHEEEVRVPALSWGRPRAPAPASKPRPRLDLNCLWLRPQPI FLWKLRPRPVPAATPLTGPLPL
PDCD5	52	RYGQLSEKFNRRKVMDS
SELK	53	MVYISNVSKLCFSKM
TMSB10	54	NTLPTKETPSFLLNPHTSWVPRPHREAPRLRVGVAAPLQRPLPA LHSH
CSNK1D	55	FGDIYLGEAPPPPPAARRPGPCGCQDQARSRKEVVAPAGSPRKS RHRRIVARTQRPLG
TAOK1	56	GSASDLLEEISKQEISF
ADD1	57	QLIYNHITVKINLQGD

* **下劃線**指示來源於典型轉錄閱讀開放框(亦即典型肽序列)之胺基酸。

【0239】如本文所使用，新抗原肽或mRNA疫苗涵蓋使用新抗原肽或其編碼mRNA之片段，只要彼片段保留免疫原性潛能即可。

【0240】在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽。在

一些實施例中，新抗原疫苗包含至少2種、至少3種、至少4種、至少5種、至少6種、至少7種、至少8種、至少9種、至少10種、至少12種、至少15種或至少20種新抗原肽。在一些實施例中，(多種)新抗原肽之長度範圍為約5個至約50個胺基酸。在一些實施例中，(多種)新抗原肽之長度範圍為約10個至約50個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍為約10個至約35個胺基酸。在一些實施例中，(多種)新抗原肽之長度範圍為約15個至約25個胺基酸。

【0241】在一些實施例中，本發明提供治療患有或疑似患有贅生性病症之個體之方法，其係藉由向個體投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽；及新抗原疫苗來進行。新抗原疫苗可為例如肽或mRNA新抗原疫苗。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽係在新抗原疫苗投與之前投與。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽係在新抗原疫苗投與之後投與。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽係與新抗原疫苗投與並行投與。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽投與在初始投與之後重複至少一次。在一些實施例中，與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之用於初始投與的量相比，用於重複投與的量減少。

【0242】在一些實施例中，本發明進一步提供用於治療患有或疑似

患有贅生性病症之個體之包含至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及新抗原疫苗(例如通用新抗原疫苗)的組合。在一些實施例中，新抗原疫苗為肽或mRNA新抗原疫苗。在一些實施例中，該組合進一步包含至少一種額外療法。在一些實施例中，至少一種額外療法包含至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種或至少五種額外療法。

【0243】在一些實施例中，本發明進一步提供治療患有或疑似患有贅生性病症之個體之方法，其係藉由以下進行：(a)向個體投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽；(b)在投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之後偵測個體中的一或多種新抗原；(c)比較一或多種新抗原與一組通用新抗原；及(d)向個體投與包含個體中存在的至少一種通用新抗原的通用新抗原疫苗。在一些實施例中，通用新抗原疫苗單獨或與至少一種額外療法組合投與。在一些實施例中，至少一種額外療法包含至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種或至少五種額外療法。

【0244】在一些實施例中，至少一種額外療法包含重複投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之重複投與係在通用新抗原疫苗投與之前開始。在一些實施例中，至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之重複投與係在通用新抗原疫苗投與之後開始。在一些實施例中，至少一種選自

式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之重複投與係與通用新抗原疫苗投與並行開始。在一些實施例中，與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之用於初始投與的量相比，用於重複投與的量減少。在一些實施例中，與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽在無疫苗治療情況下使用時之標準劑量相比，用於初始及/或重複投與之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的量減少。在一些實施例中，與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之標準劑量相比，用於初始及/或重複投與之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。

【0245】在一些實施例中，至少一種額外療法包含投與檢查點抑制劑(例如本文所描述之例示性檢查點抑制劑中之任一種)。在一些實施例中，檢查點抑制劑投與係在通用新抗原疫苗投與及/或至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽重複投與之前開始。在一些實施例中，檢查點抑制劑投與係在通用新抗原疫苗投與及/或至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽重複投與之後開始。在一些實施例中，檢查點抑制劑投與係與通用新抗原疫苗投與及/或至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽重複投與並行開始。在一些實施例中，檢查點抑制劑投與在初始投與之

後重複至少一次。在一些實施例中，與檢查點抑制劑之用於初始投與之量相比，用於重複投與之量減少。在一些實施例中，與檢查點抑制劑之標準劑量相比，檢查點抑制劑之用於重複投與之量減少。在一些實施例中，與檢查點抑制劑之標準劑量相比，檢查點抑制劑之用於重複投與之量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。在一些實施例中，當單獨投與時，個體對檢查點抑制劑不耐受、無反應或反應差。

【0246】在一些實施例中，本文亦提供包含至少一種新抗原肽或至少一種新抗原mRNA之新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽。在一些其他實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA。

【0247】在一些實施例中，本文亦提供包含至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及新抗原疫苗(例如通用新抗原疫苗)之套組。在一些實施例中，新抗原疫苗為肽或mRNA新抗原疫苗。在一些實施例中，套組進一步包含一或多種額外組分，該一或多種額外組分包括但不限於：使用說明書；其他藥劑，例如一或多種額外治療劑；用於製備至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或用於治療性投與之新抗原疫苗的裝置、容器或其他材料；醫藥學上可接受之載劑；及用於向患者投與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或新抗原疫苗的裝置、容器或其他材料。使用說明書可包括治療應用之導引，其包括例如患有或疑似患有贅生性病症之患者中之建議劑量及/或投與模式。在一些實施例中，套組進一

步含有治療用途說明書，例如至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及新抗原疫苗治療或預防患者中之贅生性病症的用途。在一些實施例中，套組進一步含有至少一種額外治療劑(例如用於與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及新抗原疫苗(例如檢查點抑制劑)一起投與)。在一些實施例中，將至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或新抗原疫苗調配為醫藥組合物。

【0248】在本文所揭示之方法及組合物之一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍為約10個至約50個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍為約10個至約35個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍為約15個至約25個胺基酸。

【0249】在一些實施例中，至少一種新抗原肽包含一種或超過一種本文所揭示之新抗原序列。

【0250】在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍為約10個至約35個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍為約15個至約25個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍為約10個至約20個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分不排他性地覆蓋典型肽序列或由典型肽序列組成(例如表3中加下劃線之例示性典型肽序列中之任一種)。

【0251】在一些實施例中，新抗原序列為對個體具有特異性之新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為用於個體之個人化新抗原疫苗。

在一些實施例中，新抗原序列能夠與表現於個體中之至少一種HLA對偶基因結合。

【0252】在一些其他實施例中，新抗原序列為通用新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為通用新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原序列能夠與表現於罹患贅生性病症之個體群體中之至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%或至少45%個體中之至少一種HLA對偶基因結合。在一些實施例中，新抗原序列能夠引發針對存在於罹患贅生性病症之個體群體之至少1%、至少5%或至少10%中之腫瘤的T細胞反應。

【0253】在一些實施例中，新抗原序列已藉由定序藉由投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽在個體中誘導的至少一種新抗原肽來鑑別。在一些實施例中，至少一種新抗原肽包含藉由使贅生性細胞與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸而誘導的新抗原序列。在一些實施例中，贅生性細胞存在於活體外細胞培養物中。在一些實施例中，贅生性細胞係自個體中獲得。在一些實施例中，贅生性細胞存在於個體中。

【0254】在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽或mRNA及醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，新抗原肽或mRNA可與合適載劑連接以幫助引發免疫反應。用於連接至免疫原性劑(例如新抗原肽或mRNA)之例示性載劑包括血清白蛋白、匙孔螺血氰蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素或來自諸如白喉、大腸桿菌(*E . coli*)、霍亂或幽門螺旋桿菌(*H . pylori*)之其他病原菌之類毒素

或減毒毒素衍生物。用於刺激或增強免疫反應之其他載劑包括細胞介素(諸如IL-1、IL-1α及IL-1β肽、IL-2、γINF、IL-10、GM-CSF)及趨化介素(諸如M1P1α及M1P1β及RANTES)。免疫原性劑亦可與增強跨組織轉運之肽連接，如例如WO 97/17613及WO 97/17614中所描述。在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑選自肽、血清白蛋白、匙孔螺血氰蛋白、免疫球蛋白、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、類毒素或減毒類毒素衍生物、細胞介素及趨化介素。

【0255】在一些實施例中，新抗原肽或mRNA可與醫藥學上可接受之載劑連接。免疫原性劑可藉由化學交聯與載劑連接。用於連接免疫原性肽與載劑之技術包括使用N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基-硫基)丙酸酯(SPDP)及4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺酯(SMCC)形成二硫鍵(若肽缺乏硫氫基，則此硫氫基可藉由添加半胱胺酸殘基來提供)。此等試劑在自身與存在於一種蛋白質上之肽半胱胺酸之間產生二硫鍵，且經由離胺酸上之ε-胺基或其他胺基酸中之其他游離胺基產生醯胺鍵。各種該等二硫化物/醯胺形成劑描述於Jansen等人 ((1982) Immun Rev. 62:185)中。其他雙官能偶合劑形成硫醚而非二硫鍵。許多此等硫醚形成劑為市售的，且包括6-順丁烯二醯亞胺基己酸、2-溴乙酸及2-碘乙酸、4-(N-順丁烯二醯亞胺基-甲基)環己烷-1-甲酸之反應性酯。羧基可藉由將其與琥珀醯亞胺或1-羥基-2-硝基-4-磺酸、鈉鹽組合來活化。在一些實施例中，新抗原肽及醫藥學上可接受之載劑經由連接子共價連接。

【0256】新抗原及其他該等免疫原性肽亦可表現為與載劑之融合蛋白。免疫原性肽可在胺基端、羧基端或肽內(內部)任何位點處與載劑連接。在一些實施例中，免疫原性肽之多個重複序列可存在於融合蛋白中。

在一些實施例中，新抗原肽及醫藥學上可接受之載劑表現為融合蛋白。

【0257】在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽或其編碼mRNA及醫藥學上可接受之稀釋劑。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽或其編碼mRNA及醫藥學上可接受之佐劑(例如如本文所描述之佐劑)。

【0258】在本文所揭示之方法及組合物之一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA。在一些實施例中，至少一種新抗原mRNA編碼一種或超過一種新抗原序列。

【0259】在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍為約10個至約50個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍為約10個至約35個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍為約15個至約25個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍為約10個至約20個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分不排他性地覆蓋典型肽序列或由典型肽序列組成(例如表3中加下劃線之例示性典型肽序列中之任一種)。

【0260】在一些實施例中，新抗原序列為對個體具有特異性之新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為用於個體之個人化新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原序列能夠與表現於個體中之至少一種HLA對偶基因結合。

【0261】在一些其他實施例中，新抗原序列為通用新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為通用新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原序列能夠與表現於罹患贅生性病症之個體群體中之至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%或至少45%個體中

之至少一種HLA對偶基因結合。在一些實施例中，新抗原序列能夠引發針對存在於罹患贅生性病症之個體群體之至少1%、至少5%或至少10%中之腫瘤的T細胞反應。

【0262】在一些實施例中，新抗原序列已藉由定序藉由投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽在個體中誘導的至少一種新抗原mRNA來鑑別。在一些實施例中，至少一種新抗原mRNA編碼藉由使贅生性細胞與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸而誘導的新抗原序列。在一些實施例中，贅生性細胞存在於活體外細胞培養物中。在一些實施例中，贅生性細胞係自個體中獲得。在一些實施例中，贅生性細胞存在於個體中。

【0263】在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA及醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，至少一種新抗原mRNA與醫藥學上可接受之載劑連接。在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑選自肽、血清白蛋白、匙孔螺血氰蛋白、免疫球蛋白、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、類毒素或減毒類毒素衍生物、細胞介素及趨化介素。

【0264】在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA及醫藥學上可接受之稀釋劑。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA及醫藥學上可接受之佐劑(例如如本文所描述之佐劑)。

【0265】在一些實施例中，新抗原mRNA經囊封劑囊封。在一些實施例中，囊封劑保護新抗原mRNA免受降解且改善疫苗傳遞(McNamara等人 (2015) J Immunol Res. 2015:794528)。在一些實施例中，囊封劑為脂質體。在一些實施例中，脂質體為陽離子脂質體，諸如N-[1-(2,3-二油氧

基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化銨1 (DOTAP)。在一些實施例中，囊封劑為奈米粒子。在一些實施例中，奈米粒子保護新抗原mRNA免受核酸酶降解且/或增強細胞攝取及/或傳遞效率。在一些實施例中，奈米粒子可經工程化以完全可降解。在一些實施例中，奈米粒子為具有由磷脂殼包封之pH反應性聚(b-胺基酯) (PBAE)核之可生物降解核-殼結構奈米粒子(Su等人(2011) Mol Pharm. 8(3):774-87)。在一些實施例中，該等奈米粒子在活體內傳遞mRNA及引發抗腫瘤免疫反應方面特別有效。

【0266】在一些實施例中，個體具有約150種突變或更少之非同義突變負荷。在一些實施例中，個體具有約100種突變或更少之非同義突變負荷。在一些實施例中，個體具有約50種突變或更少之非同義突變負荷。在一些實施例中，個體患有或疑似患有贅生性病症，例如惡性血液病或實質固態腫瘤。在一些實施例中，惡性血液病選自B細胞惡性病、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。在一些實施例中，惡性血液病選自急性類骨髓球性白血病及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，實質固態腫瘤選自乳癌、胃癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、子宮癌、唾液導管癌、黑色素瘤、結腸癌及食道癌。在一些實施例中，實質固態腫瘤選自HER2陽性乳癌、胃腺癌及前列腺癌。

【0267】如本文所使用之「佐劑」係指能夠增加、擴增或調節對伴隨免疫原性劑(例如新抗原肽或mRNA)之免疫反應之物質。在某些實施例中，本發明之新抗原可與佐劑組合投與，該等佐劑亦即自身不引起適應性免疫反應但擴增或調節對伴隨新抗原之反應之物質。各種佐劑可與所揭示之新抗原組合使用以便引發免疫反應。在一些實施例中，選定(多種)佐劑以強化對新抗原之內部反應，而不造成影響反應之定性形式之新抗原中之

構形變化。在一些實施例中，選定(多種)佐劑以增強T效應子(例如CD8)細胞激活及/或活化。

【0268】在某些實施例中，佐劑為鋁鹽(明礬)，諸如氫氧化鋁、磷酸鋁及硫酸鋁。該等佐劑可與或不與其他特異性免疫刺激劑一起使用，該等其他特異性免疫刺激劑諸如為3去-O-醯化單磷醯脂質A (MPL)或3-DMP、聚合胺基酸或單體胺基酸(諸如聚麩胺酸或聚離胺酸)。該等佐劑可與或不與其他特異性免疫刺激劑一起使用，該等其他特異性免疫刺激劑諸如為胞壁醯肽(例如N-乙醯基胞壁醯基-L-蘇胺醯基-D-異麩醯胺酸(thr-MDP)、N-乙醯基-去甲胞壁醯基-L-丙胺醯基-D-異麩醯胺酸(nor-MDP)、N-乙醯基胞壁醯基-L-丙胺醯基-D-異麩醯胺醯基-L-丙胺酸-2-(1'-2'二軟脂醯基-sn-甘油基-3-羥基磷醯基氧基)-乙胺(MTP-PE)、N-乙醯基葡萄糖胺基-N-乙醯基胞壁醯基-L-Al-D-isoglu-L-Ala-二軟脂醯氧基丙醯胺(DTP-DPP))或其他細菌細胞壁組分。其他佐劑為水包油乳液，且包括(a) MF59 (WO 90/14837)，其含有5%角鯊烯、0.5% Tween 80及0.5% Span 85 (視情況含有各種量之MTP-PE)，其係使用諸如型號110Y微流化床(Microfluidics)之微流化床調配成次微米級粒子；(b) SAF，其含有10%角鯊烯、0.4% Tween 80、5%普洛尼克(pluronic)嵌段聚合物L121及thr-MDP，其中之任一者微流化成次微米級乳液或經渦旋以生成較大粒度之乳液；及(c) Ribi™佐劑系統(RAS) (Ribi ImmunoChem)，其含有2%角鯊烯、0.2% Tween 80及一或多種來自由以下組成之群的細菌細胞壁組分：單磷醯基脂質A (MPL)、海藻糖二黴菌酸酯(TDM)及細胞壁骨架(CWS)，例如MPL-FCWS (Detox™)。在一些實施例中，佐劑為諸如Stimulon™ (QS21)之皂素或諸如ISCOM (免疫刺激複合物)及ISCOMATRIX之由其生

成之粒子。其他佐劑包括弗氏完全佐劑(Complete Freund's Adjuvant，CFA)及弗氏不完全佐劑(Incomplete Freund's Adjuvant，IFA)、細胞介素(諸如介白素(IL-1、IL-2及IL-12)、巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)及腫瘤壞死因子(TNF))。

【0269】佐劑可與免疫原性劑(例如新抗原肽或mRNA)一起以單一組合物形式投與，或可在免疫原性劑投與之前、與免疫原性劑投與並行或在免疫原性劑投與之後投與。在一些實施例中，免疫原性劑及佐劑可在同一小瓶中封裝及供應，或可在單獨小瓶中封裝且在使用之前混合。在一些實施例中，免疫原性劑及佐劑可封裝有標記，此指示預期治療應用。在一些實施例中，若免疫原性劑及佐劑獨立封裝，則封裝可包括使用前混合說明書。佐劑及/或載劑之選擇視含有佐劑之免疫原性調配物之穩定性、投與途徑、給藥排程、佐劑對經疫苗接種之物種之功效而定，且在人類中，醫藥學上可接受之佐劑為已由相關管理機構批准或可批准用於人類投與的佐劑。舉例而言，弗氏完全佐劑不適用於人類投與。然而，單獨或視情況與明礬、QS21及MPL中之任一種及其所有組合組合之明礬、MPL或弗氏不完全佐劑(Chang等人 (1998) Adv Drug Deliv Rev. 32:173-186)適用於人類投與。

【0270】在一些實施例中，本發明進一步提供篩檢及鑑別至少一種新抗原之方法。更特定言之，在一些實施例中，本發明提供鑑別至少一種新抗原之方法，其係藉由以下來進行：(a)使贅生性細胞與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸；(b)在使贅生性細胞與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸之後

偵測至少一種交替剪接之mRNA轉錄物；(c)預測至少一種交替剪接之mRNA轉錄物轉譯成至少一種肽；及(d)比較至少一種肽與參考蛋白質組，其中若至少一種肽不匹配參考蛋白質組中的任何肽，則鑑別到至少一種新抗原。在一些實施例中，該方法進一步包含接觸一或多種額外贅生性細胞以鑑別至少一種通用新抗原。在一些實施例中，在一或多種額外贅生性細胞或樣品(例如組織生檢)上重複該方法以確認合適新抗原(例如用於新抗原疫苗)及/或以鑑別一或多種通用新抗原。

【0271】在各種其他實施例中，本發明提供鑑別至少一種新抗原之方法，其係藉由以下來進行：(a)使贅生性細胞與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸；(b)在使贅生性細胞與至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽接觸之後偵測至少一種至少一種包含潛在新抗原序列之肽；及(c)比較至少一種肽與參考蛋白質組，其中若至少一種肽不匹配參考蛋白質組中的任何肽，則鑑別到至少一種新抗原。在一些實施例中，該方法進一步包含接觸一或多種額外贅生性細胞以鑑別至少一種通用新抗原。在一些實施例中，在一或多種額外贅生性細胞或樣品(例如組織生檢)上重複該方法以確認合適新抗原(例如用於新抗原疫苗)及/或以鑑別一或多種通用新抗原。

【0272】在本文所描述之新抗原鑑別方法之一些實施例中，偵測至少一種交替剪接之mRNA轉錄物包含RNAseq。在一些實施例中，預測至少一種交替剪接之mRNA轉錄物之轉譯包含定量至少一種轉錄物之剪接百分比(dPSI)值中之變化。在一些實施例中，預測至少一種交替剪接之mRNA轉錄物之轉譯包含RiboSeq及/或核糖體圖譜分析。

【0273】在本文所描述之新抗原鑑別方法之一些實施例中，該等方法進一步包含評估用於所預測主要組織相容複合體(MHC)結合之至少一種肽。在一些實施例中，所預測MHC結合係藉由量測至少一種肽之原始親和力預測結合強度來確定。在一些實施例中，約500 nM或更高之原始親和力預測結合強度指示MHC結合。在一些實施例中，所預測MHC結合係藉由以下來確定：鑑別一系列隨機肽之預測結合強度之分佈；及比較至少一種肽之預測結合強度與分佈。在一些實施例中，分佈之前2%中之預測結合強度指示弱MHC結合。在一些實施例中，分佈之前0.5%中之預測結合強度指示強MHC結合。

【0274】在本文所描述之新抗原鑑別方法之一些實施例中，贅生性細胞存在於活體外細胞培養物中。在一些實施例中，贅生性細胞係自個體中獲得。在一些實施例中，贅生性細胞存在於個體中。

【0275】在一些實施例中，本文亦提供製造新抗原疫苗之方法，其係藉由以下來進行：(a)使用本文所揭示之例示性鑑別方法中之任一種鑑別至少一種新抗原(例如至少一種新抗原肽或其編碼mRNA)；及(b)將至少一種新抗原與醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或佐劑(例如本文所描述之醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或佐劑中之任一種)一起調配。

【0276】在一些實施例中，至少一種新抗原及/或抗原部分之長度範圍為約10個至約50個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍為約10個至約35個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原及/或抗原部分之長度範圍為約15個至約25個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原及/或抗原部分之長度範圍為約10個至約20個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原及/或抗原部分不排他性地覆蓋典型肽序列

或由典型肽序列組成(例如表3中加下劃線之例示性典型肽序列中之任一種)。

【0277】在一些實施例中，用於疫苗中之至少一種新抗原與醫藥學上可接受之載劑連接。在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑選自肽、血清白蛋白、匙孔螺血氰蛋白、免疫球蛋白、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、類毒素或減毒類毒素衍生物、細胞介素及趨化介素。

【0278】在一些實施例中，患有如本文所描述之癌症之患者可經至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種工程化靶向腫瘤之T細胞(亦即CAR-T)組合治療。因此，在一些實施例中，本發明提供治療患有或疑似患有贅生性病症之個體之方法，其係藉由向個體投與有效量之至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽；及工程化靶向腫瘤之T細胞(亦即CAR-T)來進行。在一些實施例中，嵌合T細胞受體可使用可與經鑑別之新抗原反應之抗原辨識序列進行工程化。

【0279】舉例而言，在一些實施例中，為靶向由至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽誘導之細胞表面蛋白質的胞外域中的變化，可藉由首先鑑別辨識表現細胞表面之新抗原蛋白域的抗體來工程化嵌合抗原反應性T細胞受體(CAR)。隨後，該等抗體之抗原辨識序列可融合至T細胞受體域以用於選擇性靶向及活化。

【0280】在各種其他實施例中，採用將腫瘤細胞之抗原呈現機制與來源於至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的新抗原整合在一起的策略。在一些實施例中，

含有已知且頻繁展現之HLA對偶基因(例如HLA-A*02:01)之細胞可經至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽治療，且MHC1結合新抗原係由配體組學鑑別。在一些實施例中，此等肽可用於激活及/或擴增來自表現相同HLA對偶基因之健康供體之T細胞。在一些實施例中，可分離該等T細胞且定序T細胞受體(TCR)α鏈及β鏈以鑑別同源抗原辨識/可變區。在一些實施例中，隨後，可工程化同源CAR。

【0281】在一些實施例中，將CAR序列選殖至患者來源之T細胞群中且使用當前可用方案進行擴增。在一些實施例中，隨後，在用至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽治療之前、同時或之後，使工程化T細胞轉輸回至患者之循環中。在一些實施例中，在用至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽治療之後，腫瘤細胞可開始呈現抗原，例如由工程化T細胞群靶向之抗原。在一些實施例中，工程化T細胞群可與抗原呈現腫瘤細胞接合且殺滅該等抗原呈現腫瘤細胞。

【0282】為可更全面地理解本文所描述之揭示內容，闡述以下實例。應理解，此等實例僅用於說明目的且不應解釋為以任何方式限制本發明。

【0283】

實例1-268

綜述：

微波加熱係使用Biotage Emrys Liberator或Initiator微波進行。管柱層析法係使用Combiflash Rf200d (Teledyne ISCO)進行。溶劑移除係使

用Büchi旋轉式蒸發器或Genevac離心式蒸發器進行。製備型LC/MS係在酸性移動相條件下使用Waters自動純化器及19×100 mm XTerra 5微米MS C18管柱進行。NMR光譜係使用Varian 400MHz光譜儀來記錄。

【0284】當使用術語「惰性化」來描述反應器(例如反應容器、燒瓶、玻璃反應器及其類似反應器)時，意謂反應器中之空氣已置換為基本上不含濕氣或乾燥之惰性氣體(諸如氮氣、氬氣及其類似惰性氣體)。

【0285】用於製備本發明化合物之通用方法及實驗闡述於下文中。

【0286】本文使用以下縮寫：

MeOH：甲醇

DMF：二甲基甲醯胺

LHMDS：雙(三甲基矽烷)胺基鋰

KHMDS：雙(三甲基矽烷基)胺基鉀

LCMS：液相層析-質譜法

MS：質譜法

HPLC：高壓液相層析法

UPLC：超高效液相層析法

LC：液相層析法

^{1}H NMR：質子核磁共振

TBSCl：第三丁基二甲基氯矽烷

THF：四氫呋喃

TLC：薄層層析法

HBTU：六氟磷酸酯苯并三唑四甲鎓

TEA：三乙胺

DCM：二氯甲烷

DMSO：二甲基亞碸

ISCO：自動化層析法(Combiflash RF200d)

Hex：已烷

EtOAc：乙酸乙酯

DMAP：二甲胺基吡啶

NaOH：氫氧化鈉

$MgSO_4$：硫酸鎂

HCl：氫氯酸

AcOH：乙酸

AIBN：2,2'-偶氮二異丁腈

NBS：*N*-溴琥珀醯亞胺

Boc：N-第三丁氧基羰基

TBDMS：第三丁基二甲基矽烷基

TBAF：氟化四丁銨

*m*CPBA：間氯過氧苯甲酸

【0287】**材料：**以下化合物為市售的且/或可以熟習有機合成之技術者熟知之多種方式來製備。更特定言之，所揭示之化合物可使用本文所描述之反應及技術來製備。在下文所描述之合成方法之描述中，應理解除非另外指示，否則所有所提出之反應條件(包括溶劑、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序之選擇)均可選定為用於彼反應之標準條件。熟習有機合成之技術者應理解，分子之各個部分上所存在之官能基應與所提出之試劑及反應物相容。不與反應條件相容之取代基對於熟習此項

技術者為顯而易見的，且因此指定替代方法。用於實例之起始材料為市售的或容易地藉由標準方法由已知材料來製備。

【0288】

LCMS資訊

移動相：A (於H_2O中之0.1%甲酸)及B (於乙腈中之0.1%甲酸)。

梯度：在1.8分鐘內B 5% → 95%。

管柱：Acquity BEH C18管柱(1.7 um，2.1×50 mm)。

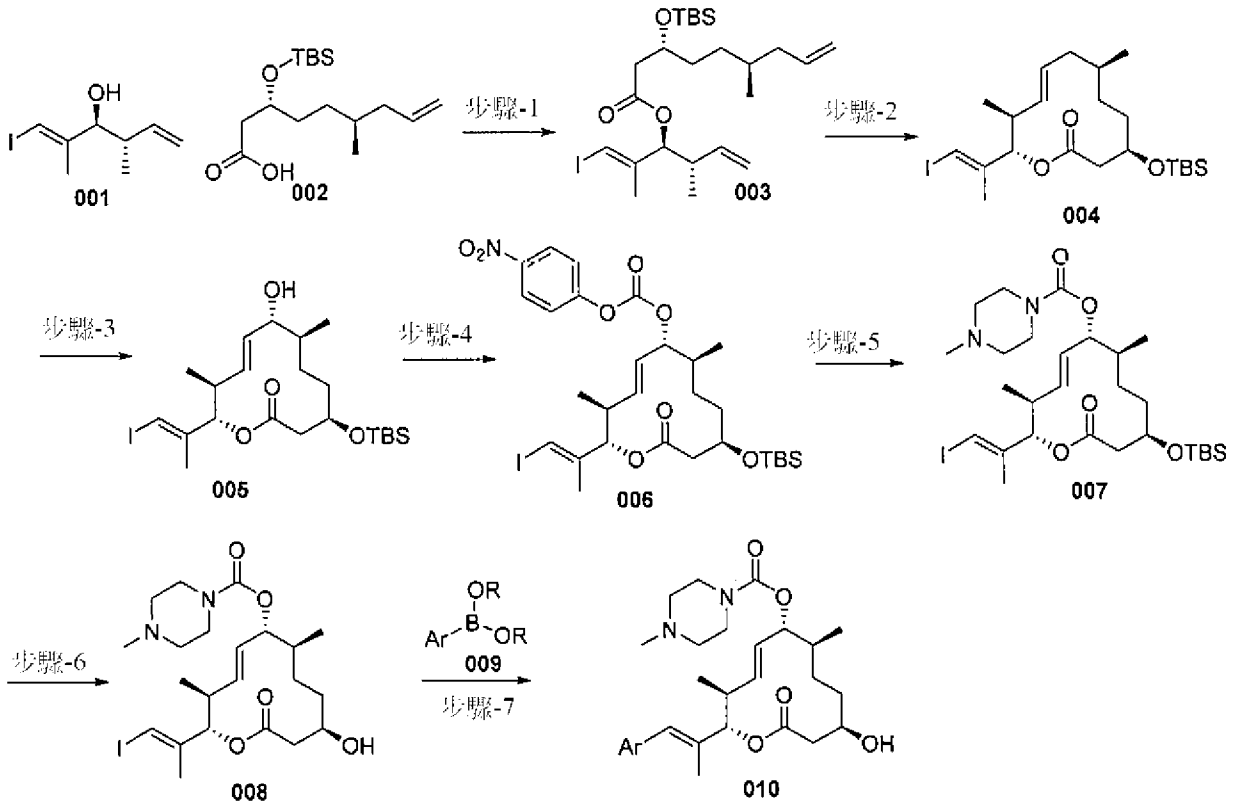
【0289】名稱均為Process for Total Synthesis of Pladienolide B and Pladienolide D之美國專利第7,884,128號及第7,816,401號描述用於合成普拉二烯內酯B及D之方法。普拉二烯內酯B及D之合成亦可使用此項技術中已知且描述於Kanada等人，「Total Synthesis of the Potent Antitumor Macrolides Pladienolide B and D」, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46:4350-4355 (2007)中之方法來執行。Kanada等人及名為Novel Physiologically Active Substances之PCT申請公開WO 2003/099813描述用於由普拉二烯內酯D (WO '813之11107D)合成E7107 (WO '813之化合物45)之方法。對應美國專利為Kotake等人之7,550,503。

【0290】

例示性化合物合成

例示性化合物係根據涉及在C6位置處無羥基之中間物之**通用流程A**或涉及在C6位置處有羥基之中間物之**通用流程B**來製備。

通用流程A.



步驟-1：向(3S,4S,E)-1-碘-2,4-二甲基己-1,5-二烯-3-醇(**001**，5.03 g，19.966 mmol)及於無水DCM(84 ml，1297.798 mmol)中之(3R,6S)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-6-甲基壬-8-烯酸(**002**，5.0 g，16.638 mmol)之溶液中添加EDC (8.29 g，43.26 mmol)、DMAP (0.407 g，3.328 mmol)，且隨後添加TEA (6.96 ml，49.915 mmol)。將反應溶液在室溫下攪拌過夜。LCMS表明酸完全轉化。將反應物用水淬滅且隨後藉由DCM (3×100 ml)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮。在0%-20%梯度上經由ISCO純化粗產物，得到呈無色油狀之產物3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-6-甲基壬-8-烯酸(3R,6S)-(3S,4S,E)-1-碘-2,4-二甲基己-1,5-二烯-3-基酯(**003**，7.5 g，14.03 mmol，84%產率)。

【0291】**步驟-2**：使3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-6-甲基壬-8-烯酸(3R,6S)-(3S,4S,E)-1-碘-2,4-二甲基己-1,5-二烯-3-基酯(**002**，6.5 g，

12.159 mmol)及於TOLUENE (1296 ml，9.38 mM)中之苯醌(0.066 g，.608 mmol)之溶液脫氣15分鐘。隨後，添加Hoveyda-Grubbs II催化劑(0.762 g，1.216 mmol)且在50℃下在氮氣下攪拌6小時。使反應混合物經由矽藻土墊過濾，用過量甲苯洗滌，且隨後濃縮。在0%-20% Hex:EtOAc上經由ISCO純化粗反應混合物，得到呈灰白色油狀之產物(4R,7S,11S,12S,E)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-12-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-7,11-二甲基氧雜環十二碳-9-烯-2-酮(**004**，5.71 g，11.27 mmol，93%產率)。

【0292】**步驟-3**：將(4R,7S,11S,12S,E)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-12-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-7,11-二甲基氧雜環十二碳-9-烯-2-酮(**004**，6.15 g，11.27 mmol)溶解於二噁烷(520 mL)中且脫氣，添加二氧化硒(4.05 g，36.477 mmol)。使混合物升溫至80℃且攪拌5小時。LCMS表明反應完成。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且藉由飽和NaHCO3洗滌。用Na2SO4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。在0%-30% Hex:EtOAc梯度上經由ISCO純化反應混合物，得到(4R,7S,8R,11S,12S,E)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-8-羥基-12-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-7,11-二甲基氧雜環十二碳-9-烯-2-酮(**005**，5.5 g，10.53 mmol)。

【0293】**步驟-4**：向於DCM (0.406 g，4.784 mmol)中之(4R,7S,8R,11S,12S,E)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-8-羥基-12-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-7,11-二甲基氧雜環十二碳-9-烯-2-酮(**005**，2.5 g，4.784 mmol)之溶液中添加DMAP (0.117 g，.957 mmol)、三乙胺(2.046 ml，14.353 mmol)及氯甲酸4-硝基苯酯(1.447 g，7.177 mmol)。將所得淡黃色懸浮液攪拌5 h。將反應混合物濃縮且在0%-15% Hex:EtOAc梯度

上經由ISCO純化，得到產物(4-硝基苯基)碳酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯(**006**，3.15 g，4.58 mmol，96%產率)。

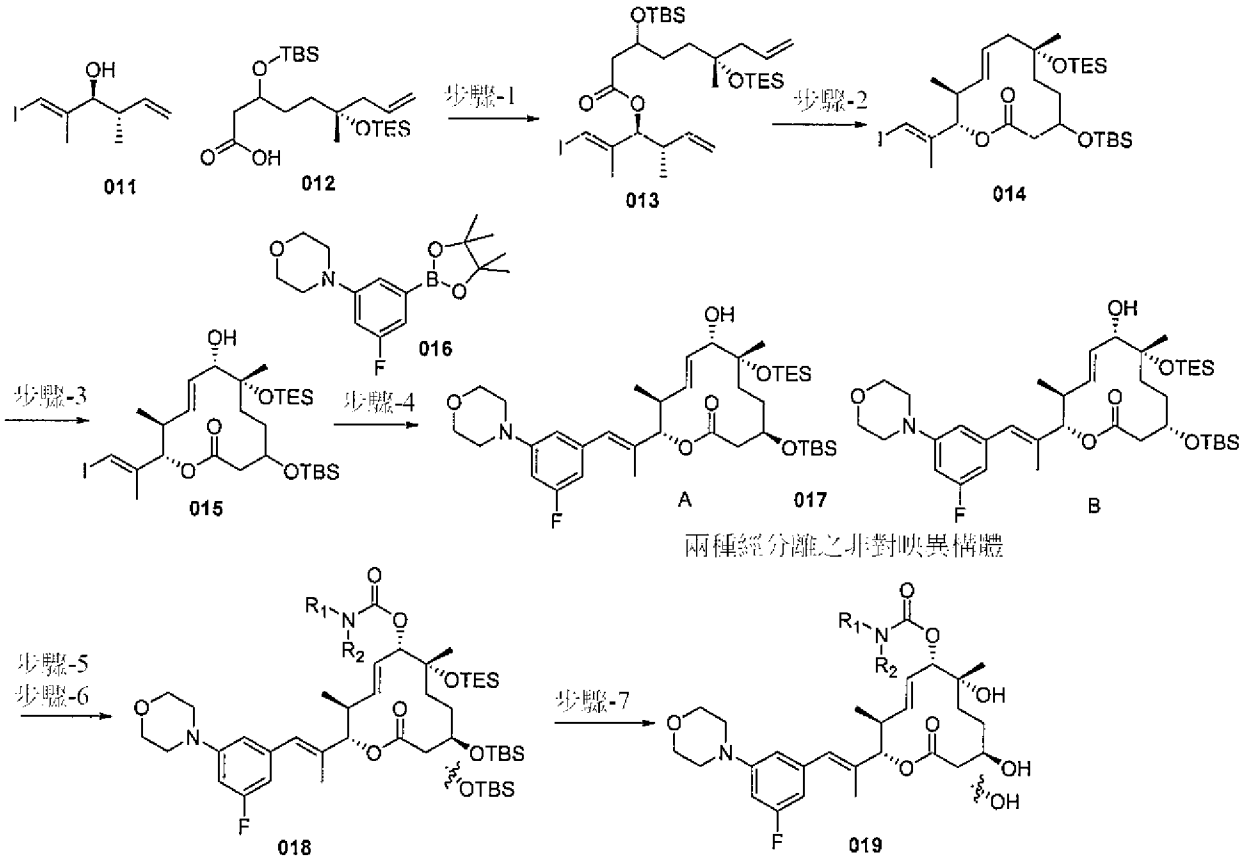
【0294】**步驟-5**：向於DCM (0.259 g，3.054 mmol)中之(4-硝基苯基)碳酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯(**006**，2.1 g，3.054 mmol)之溶液中添加DMAP (0.373 g，3.054 mmol)及1-甲基哌嗪(0.459 g，4.581 mmol)。將所得淡黃色懸浮液攪拌3小時。將反應混合物濃縮且在0%-15% DCM:MeOH應用於ISCO，得到產物4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯(**007**，1.89 g，2.91 mmol，95%產率)。

【0295】**步驟-6**：在室溫下向於甲醇(0.089 g，2.775 mmol)中之4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯(**007**，1.8 g，2.775 mmol)之溶液中添加水合4-甲基苯磺酸(0.528 g，2.775 mmol)。在2 h之後，將反應物用TEA (0.560 g，5.55 mmol)淬滅。將反應混合物濃縮且稀釋於300 mL DCM中，隨後藉由鹽水(3×50 mL)洗滌。將有機萃取物濃縮且在0%-15% DCM:MeOH應用於ISCO，得到產物4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-羥基-2-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯(**008**，1.4 g，2.62 mmol，94%產率)。

【0296】**步驟-7**：向4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-羥基-2-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯(**009**，15.0 mg，0.029 mmol)及芳基硼酸(**010**，0.035 mmol)之溶液中添加氧化銀(19 mg，0.086 mmol)及Pd(0) (3.3 mg，0.003 mmol)。將混合物加熱至60℃達5 h。LCMS表明**009**完全轉化。將混合物冷卻，經由矽藻土短塞過濾且濃縮。將粗反應混合物在0%-10% DCM:MeOH應用於ISCO，得到產物(**010**，0.019 mmol，68.4%產率)。

【0297】

通用流程B.



步驟1-3分別遵循來自**流程1**之步驟1-3。

【0298】**步驟-4**：向於1,4-二噁烷/水(3:1)中之**015**及**016**之攪拌溶液中添加3.0 eq Ag_2O及0.1 eq肆(三苯基膦)鈀(0)。使混合物脫氣且加熱至100℃達2小時。在藉由UPLC完成時，使混合物冷卻至室溫且過濾，獲得

呈兩種非對映異構體(**異構體A**及**B**)混合物狀之化合物**017**。將**異構體A**及**B**分別藉由管柱層析法分離，在0%-100% EtOAc/己烷梯度之情況下溶離，隨後在0-20% MeOH/DCM梯度之情況下溶離。

【0299】**步驟5**及**6**分別遵循來自**流程1**之步驟4及5。

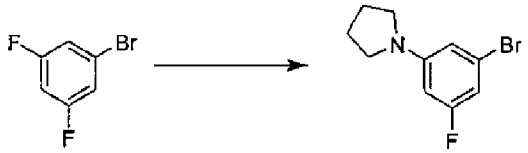
【0300】**步驟-7**：在室溫下向於甲醇中之**018**之溶液中添加單水合對甲苯磺酸。在2小時之後，將反應物用過量Et_3N淬滅且濃縮。將溶液用EtOAc萃取，用$NaHCO_3$及鹽水洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮。將粗產物混合物經由矽膠管柱層析法純化，獲得化合物**019**。

【0301】

化合物1-85 (表4)係藉由**程序1-10**之通用方法來製備。

合成溴化芳基中間物：

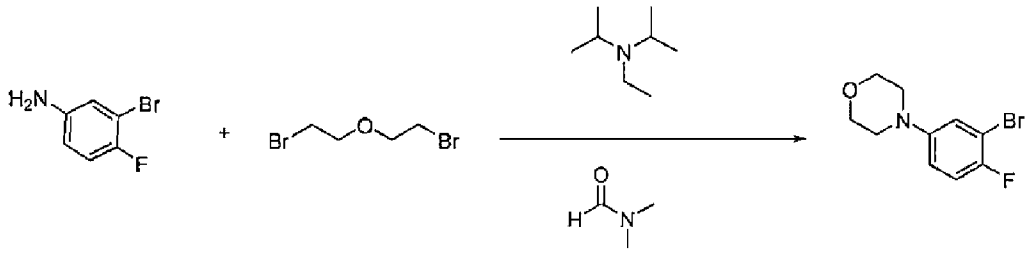
程序1.



向於DMSO中之1-溴-3,5-二氟苯中添加Cs_2CO_3或休尼格氏鹼(Hunig's base) (2.5 eq)及胺(1.5 eq)。將混合物在密封管中在所需溫度下微波加熱1.5 h。將反應物用EtOAc稀釋，過濾且在真空中濃縮，得到粗產物。將粗產物經由矽膠管柱層析法純化。

【0302】

程序2.

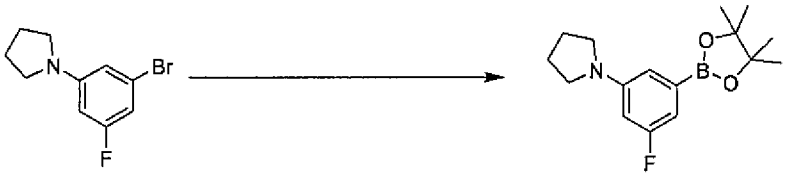


在rt下向於DMF中之胺之溶液中添加2-溴乙醚(1.2 eq.)及休尼格氏鹼(3.0 eq.)。將混合物在密封管中微波加熱至140℃達24 h。將反應物冷卻，用$NaHCO_3$水溶液淬滅，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，用Na2SO4乾燥，過濾且*在真空中*濃縮，得到粗產物。將粗產物經由矽膠管柱層析法純化。

【0303】

合成頻哪醇硼酸酯中間物：

程序3.



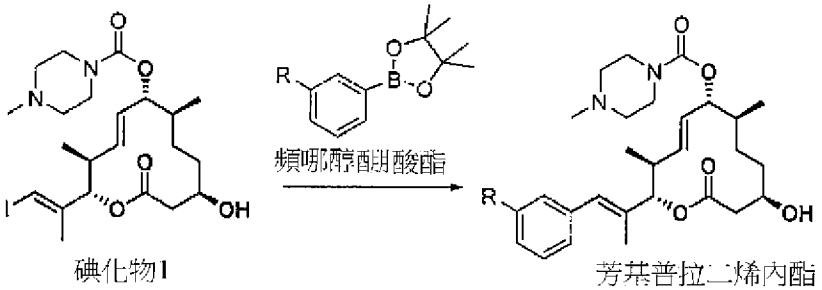
1-(3-溴-5-氟苯基)吡咯啶　　1-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼□東-2-基)苯基)吡咯啶

向於1,4-二噁烷(0.1 M)中之1-(3-溴-5-氟苯基)吡咯啶之脫氣溶液中添加乙酸鉀(2.0 eq)、二硼喃(1.2 eq)及$PdCl_2(dppf)_2$ (0.05 eq)。將混合物加熱至回流，同時藉由LC監視反應。在5 h之後，水處理產生粗產物。矽膠管柱層析法提供1-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)苯基)吡咯啶。

【0304】

合成鈴木偶合中間物(Suzuki coupling intermediates)：

程序4.

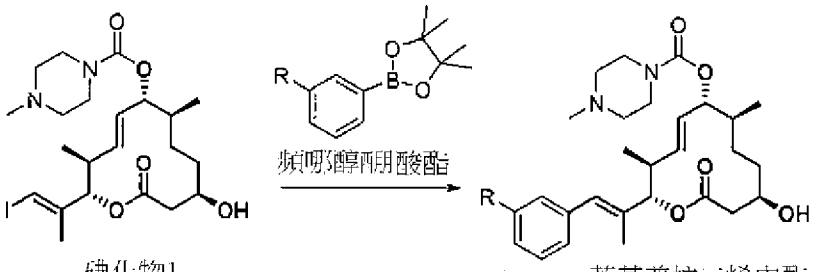


碘化物I　　芳基普拉二烯內酯

向於對二噁烷中之**碘化物1**及**頻哪醇硼酸酯**之攪拌溶液中添加3.0 eq氧化銀(或K_2CO_3)及0.1 eq肆(三苯基膦)鈀(0)。使混合物脫氣且加熱至80℃達90分鐘。在藉由UPLC完成時，將反應混合物冷卻至室溫，過濾，且濃縮。藉由管柱層析法純化，在0%-20% MeOH/DCM梯度之情況下溶離，獲得**芳基普拉二烯內酯**偶合產物。

【0305】

程序5：

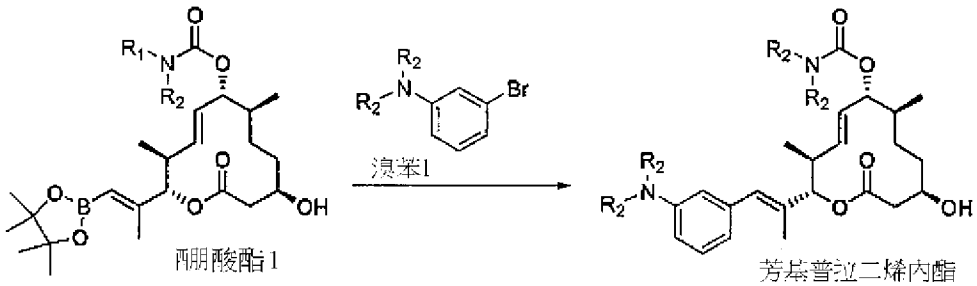


碘化物1　　芳基普拉二烯內酯

向於對二噁烷/H_2O (3:1)中之**碘化物1**及**頻哪醇硼酸酯**之攪拌溶液中添加2.0 eq K_2CO_3及0.1 eq $Pd(dppf)Cl_2$。使混合物脫氣且加熱至80℃達1 h。在藉由UPLC完成時，將反應混合物冷卻至室溫，過濾，且濃縮。藉由管柱層析法純化，在0%-20% MeOH/DCM梯度之情況下溶離，獲得**芳基普拉二烯內酯**偶合產物。

【0306】

程序6.



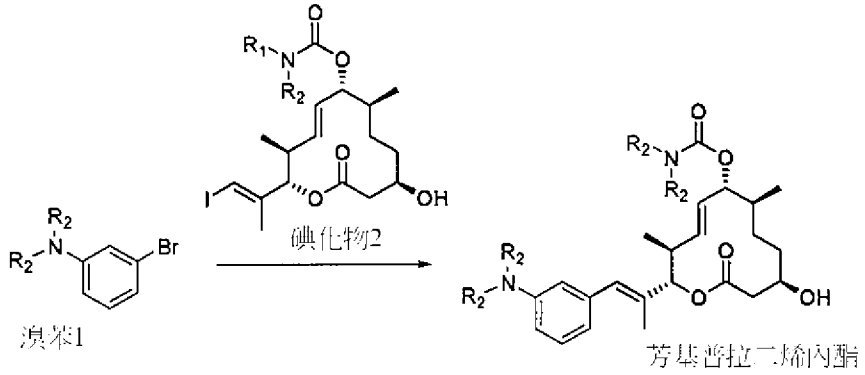
硼酸酯1　　芳基普拉二烯內酯

向於1,4-二噁烷/水(3:1)中之硼酸酯(例如**硼酸酯1**，上文)及**溴苯1**之攪拌溶液中添加3.0 eq碳酸鉀(或Ag_2O)及0.1 eq $Pd(PPh_3)_4$(或

$PddppfCl_2$)。使混合物脫氣且加熱至100℃達2小時。在藉由UPLC完成時，使混合物冷卻至室溫，過濾，且藉由管柱層析法純化，在0%-100% EtOAc/己烷梯度之情況下溶離，隨後在0%-20% MeOH/DCM梯度之情況下溶離，獲得**芳基普拉二烯內酯**偶合產物。

【0307】

程序7.

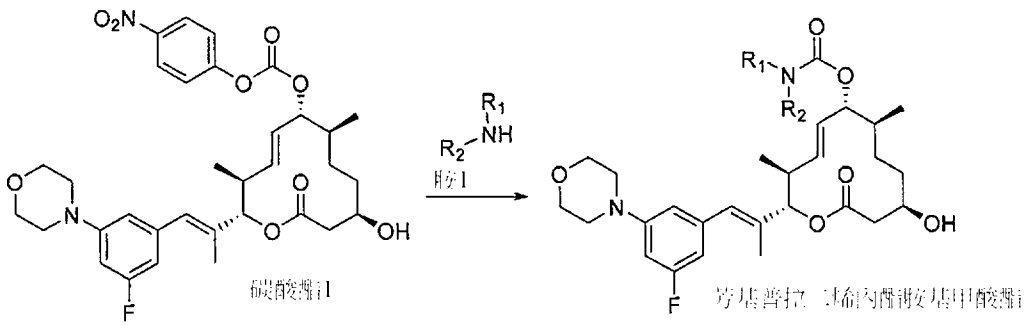


向於1,4-二噁烷中之1.5 eq**溴苯1**之脫氣溶液中添加3.0 eq乙酸鉀、2.0 eq二硼啉及0.2 eq $Pd(dppf)Cl_2$。將混合物加熱至回流，同時藉由LC監視反應。在5 h之後，冷卻反應物。添加3.0 eq Ag_2O、0.2 eq $Pd(PPh_3)_4$及1.0 eq**碘化物2**溶液。使混合物脫氣且加熱至80℃達2 h。將混合物冷卻，且直接進行矽膠管柱層析法，獲得**芳基普拉二烯內酯**偶合產物。

【0308】

合成醯胺化產物：

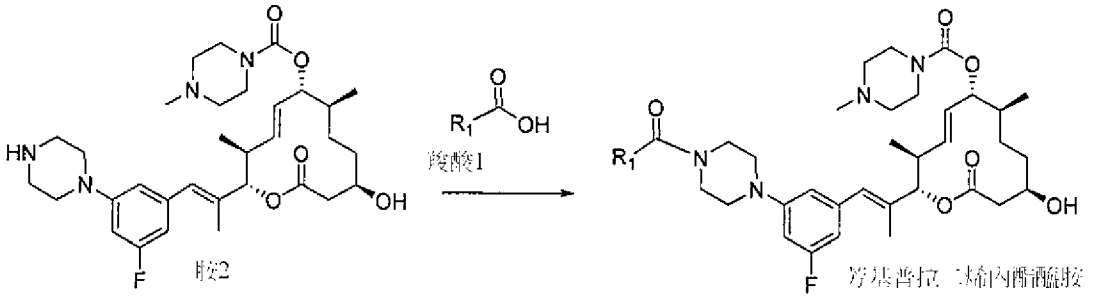
程序8.



向於DCM中之**碳酸酯1**之溶液中添加3.0 eq三乙胺及2.0 eq**胺1**。將所得淡黃色懸浮液攪拌12小時直至碳酸酯1消失為止。濃縮反應混合物，得到粗產物，且經由液相層析法分離**芳基普拉二烯內酯胺基甲酸酯**產物。

【0309】

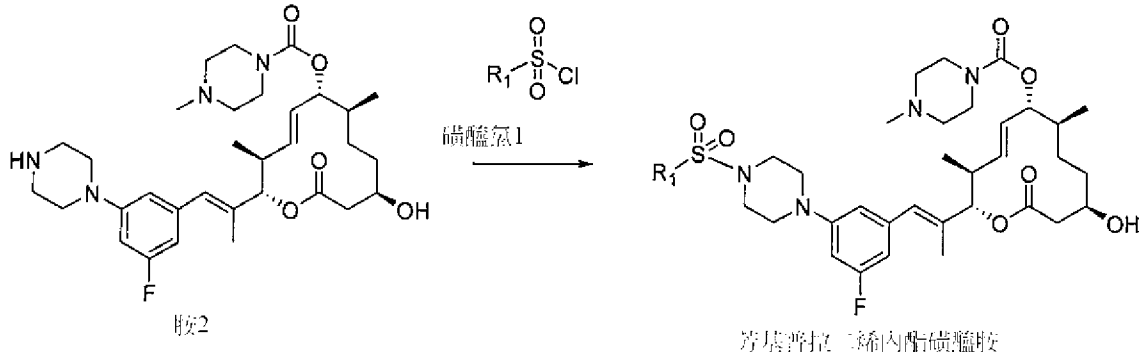
程序9.



在室溫下向於DMSO中之**胺2**及**羧酸1** (1.2 eq)之溶液中添加HBTU (1.2 eq)及三乙胺(1.5 eq)。將溶液在室溫下攪拌5小時。添加水以淬滅反應物，隨後將其用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，且在真空中濃縮，得到粗產物。將所得**芳基普拉二烯內酯醯胺**產物經由矽膠管柱層析法純化。

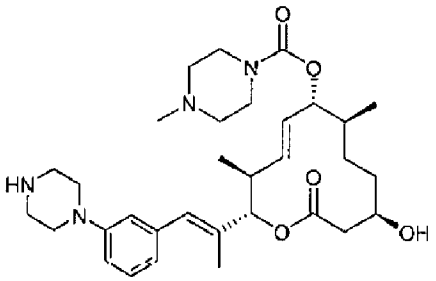
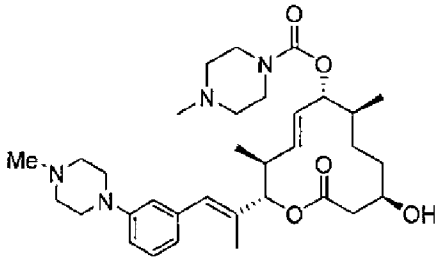
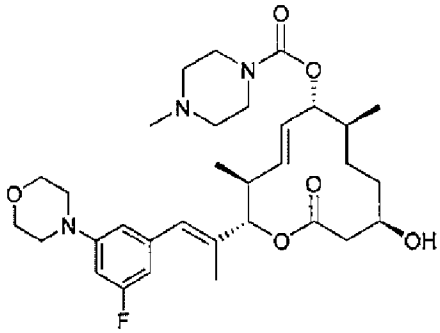
【0310】

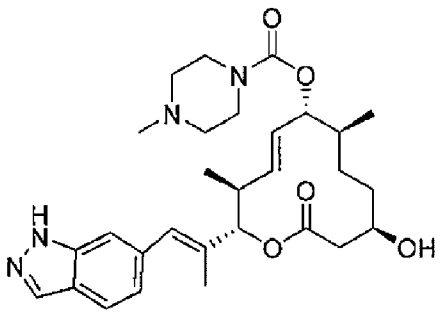
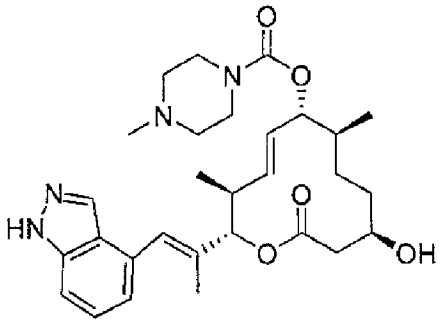
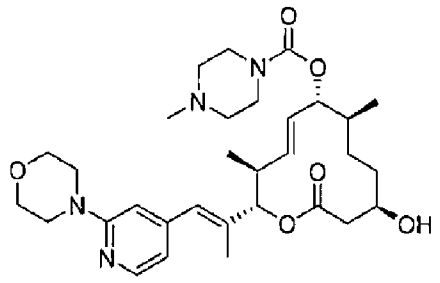
程序10.

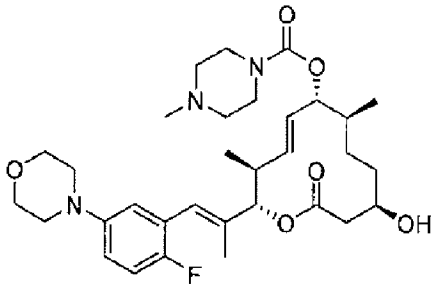
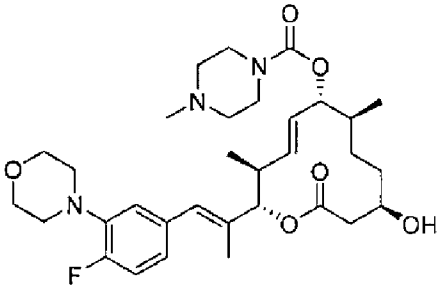
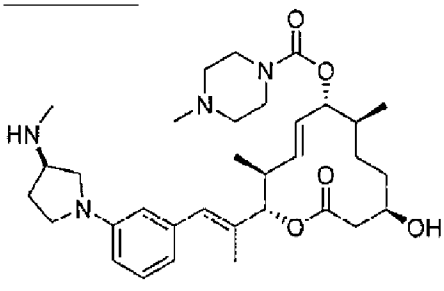


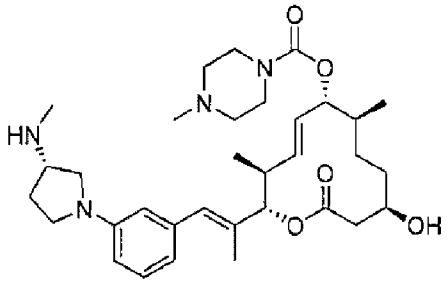
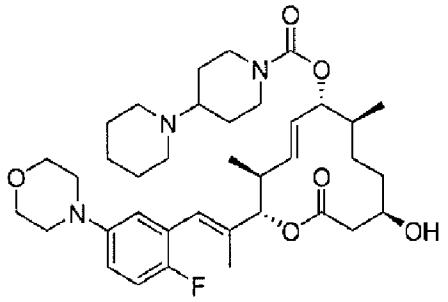
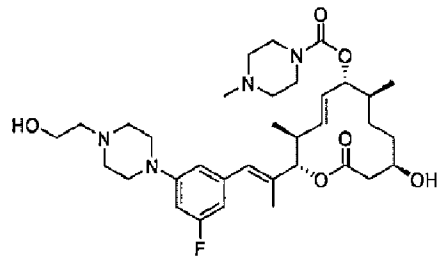
向於DCM中之**胺2**之溶液中添加1.2 eq磺醯氯1、3.0 eq休尼格氏鹼及0.1 eq DMAP。將混合物在室溫下攪拌直至**胺2**消耗掉為止。將反應物用水淬滅，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，得到粗產物。將**芳基普拉二烯內酯磺醯胺**產物經由矽膠管柱層析法純化。

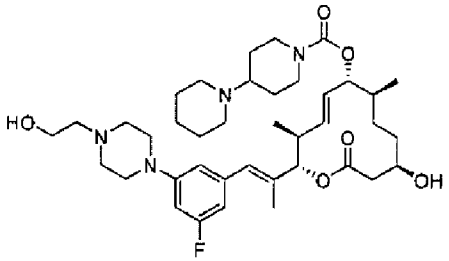
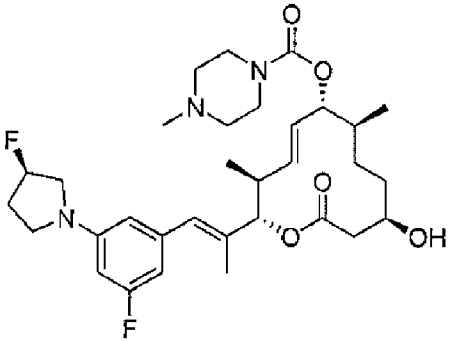
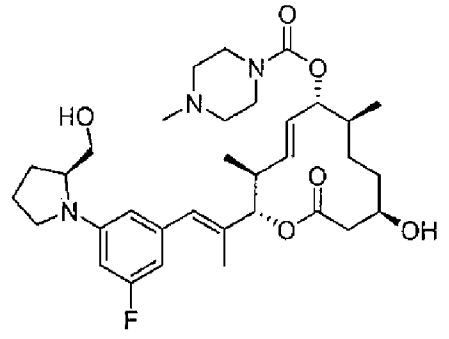
表4.化合物1-85及265-267表徵

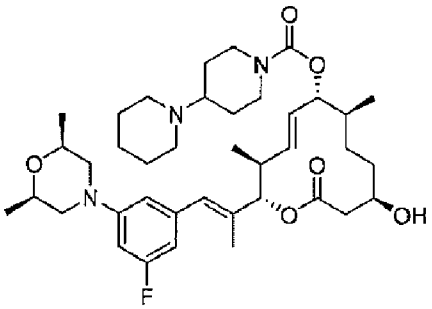
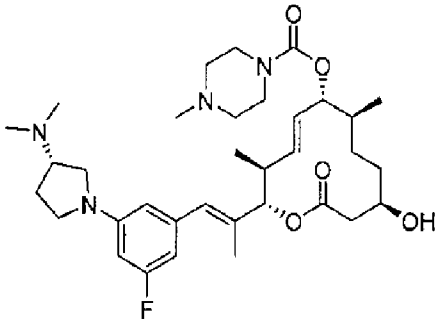
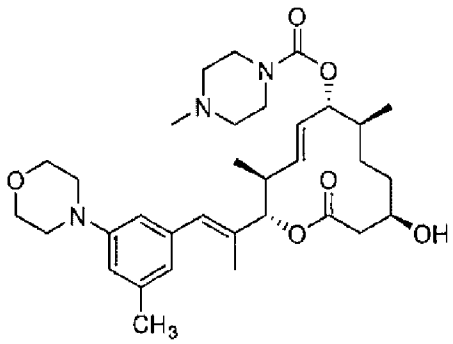
實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
1	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-哌嗪-1-基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 569.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04 (t, J=6.53 Hz, 6 H) 1.15 - 1.29 (m, 2 H) 1.49 - 1.58 (m, 1 H) 1.80 - 1.89 (m, 1 H) 1.92 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.94 - 2.01 (m, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 2.40 (br s, 4 H) 2.55 - 2.64 (m, 2 H) 2.65 - 2.73 (m, 1 H) 2.97 - 3.12 (m, 4 H) 3.14 - 3.28 (m, 4 H) 3.48 - 5.28 (m, 5 H) 3.71 - 3.85 (m, 1 H) 4.90 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.29 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.77 - 6.87 (m, 3 H) 7.24 (t, J=8.09 Hz, 1 H)
2	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 583.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.92 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.97 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 - 1.39 (m, 2 H) 1.49 - 1.67 (m, 2 H) 1.81 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 2.02 (m, 1 H) 2.41 (dd, J=14.05, 5.40 Hz, 1 H) 2.52 - 2.65 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.10-3.28 (m, 12 H) 3.32 - 3.50 (m, 4 H) 3.70 - 3.85 (m, 1 H) 4. 78 - 4.84 (m, 1H), 5.09 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 - 5.62 (m, 2 H) 6.48 - 6.56 (m, 1 H) 6.80 - 6.93 (m, 3 H) 7.16 - 7.26 (m, 1 H)
3	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-	LCMS (ESI, m/z), 588.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 0.95 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.15 - 1.29 (m, 2 H) 1.43 (ddd, J=13.52, 9.69, 3.76 Hz, 1 H) 1.74 (br d, J=3.51 Hz, 2 H) 1.81 (s, 3 H) 1.83 - 1.92 (m, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.30 (br s, 4 H) 2.41 - 2.67 (m, 3 H) 3.00 - 3.17 (m, 4 H) 3.42 (br s, 4 H) 3.66 (br s, 1 H) 3.77 - 3.83 (m, 4 H) 4.82 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.20 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.34 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.53 (dd,

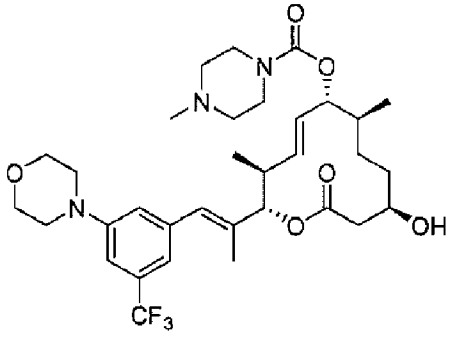
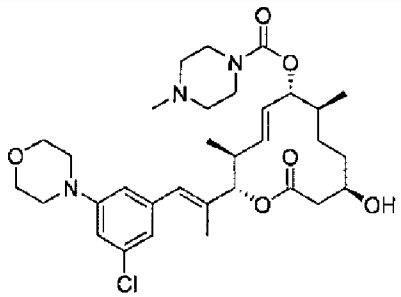
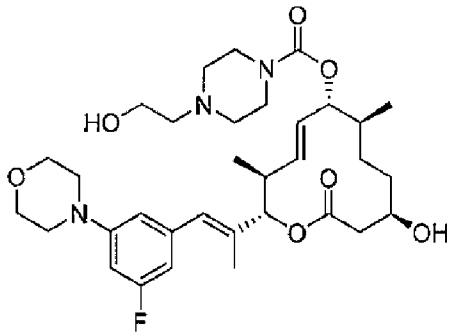
	4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.32 - 6.60 (m, 4 H)
4	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-(1H-吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 525.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 (d, J=2.76 Hz, 3 H) 0.96 (d, J=2.76 Hz, 3 H) 1.15 - 1.29 (m, 2 H) 1.40 - 1.50 (m, 1 H) 1.68 - 1.80 (m, 1 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 1.86 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.27 - 2.39 (m, 4 H) 2.46 - 2.64 (m, 3 H) 3.43 (br s, 4 H) 3.60 - 3.98 (m, 2 H) 4.84 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.31 - 5.41 (m, 1 H) 5.56 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 7.04 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.65 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 9.97 - 10.32 (m, 1 H)
5	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-(1H-吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 525.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.22 - 1.36 (m, 2 H) 1.47 - 1.56 (m, 1 H) 1.77 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.90 - 2.01 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 (br s, 4 H) 2.53 - 2.73 (m, 3 H) 3.31 - 3.61 (m, 4 H) 3.75 (br s, 2 H) 4.91 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.38 - 5.49 (m, 2 H) 5.63 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.06 (d, J=6.65 Hz, 1 H) 7.34 -7.46 (m, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 9.95 - 10.34 (m, 1 H)
6	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(2-嗎啉-4-基吡啶-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 571.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 (t, J=6.84 Hz, 6 H) 1.19 - 1.31 (m, 2 H) 1.42 - 1.55 (m, 1 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.88 - 1.97 (m, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.38 (br s, 4 H) 2.50 - 2.70 (m, 3 H) 3.40 - 3.60 (m, 8 H) 3.69 - 3.78 (m, 1 H) 3.79 - 3.88 (m, 4 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.35 - 5.46 (m, 1 H) 5.59 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.46 (s, 2 H) 6.57 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=5.14 Hz, 1 H)

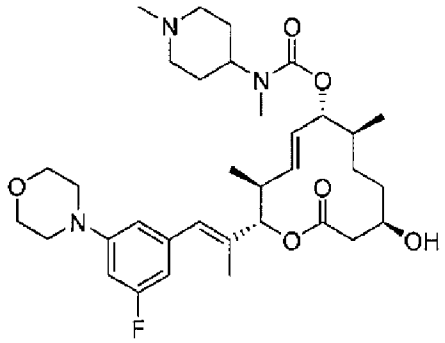
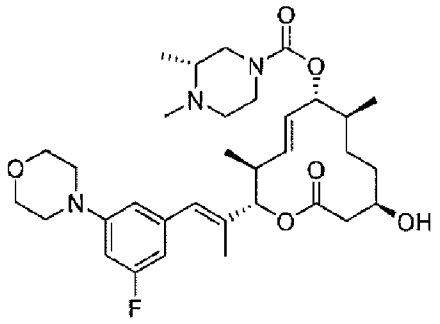
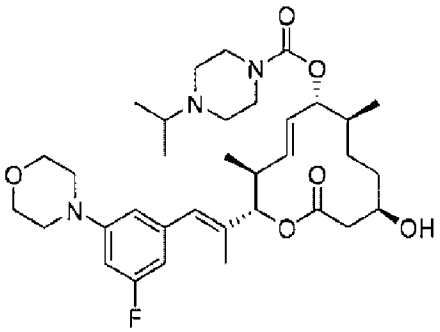
7	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 588.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 (d, J=1.76 Hz, 3 H) 1.02 (d, J=1.76 Hz, 3 H) 1.21 - 1.32 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.76 (s, 3 H) 1.78 - 1.86 (m, 1 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 (br s, 4 H) 2.48 - 2.70 (m, 3 H) 3.02 - 3.12 (m, 4 H) 3.41 - 3.56 (m, 5 H) 3.67 - 3.77 (m, 1 H) 3.84 - 3.89 (m, 4 H) 4.89 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.31 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.00, 9.72 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.73 (dd, J=6.09, 2.95 Hz, 1 H) 6.76 - 6.82 (m, 1 H) 6.97 (t, J=9.10 Hz, 1 H)
8	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-氟-3-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 588.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 (d, J=4.02 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=3.89 Hz, 3 H) 1.16 - 1.35 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.75-1.84 (m, 1 H) 1.86 (s, 3 H) 1.90 - 2.00 (m, 2 H) 2.51 (s, 3 H) 2.50 - 2.88 (m, 3 H) 2.64-2.76 (m, 4 H) 3.05 - 3.11 (m, 4 H) 3.58 - 3.76 (m, 5 H) 3.84 - 3.91 (m, 4 H) 4.89 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.27 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 9.54 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 6.78 - 6.83 (m, 1 H) 6.85 - 6.90 (m, 1 H) 6.96 - 7.04 (m, 1 H)
9	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 583.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 (t, J=6.21 Hz, 6 H) 1.20 - 1.35 (m, 2 H) 1.41 - 1.57 (m, 1 H) 1.72 - 1.84 (m, 1 H) 1.88 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.90 - 1.98 (m, 1H) 2.23 (td, J=13.11, 6.15 Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 (br s, 4 H) 2.50 (s, 3 H) 2.52 - 2.70 (m, 3 H) 3.08 - 3.20 (m, 1 H) 3.23 - 3.34 (m, 1 H) 3.37 - 3.45 (m, 2 H) 3.45 - 3.57 (m, 5 H) 3.67 - 3.75 (m, 1 H) 4.89 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.28 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.00, 9.72 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.00,

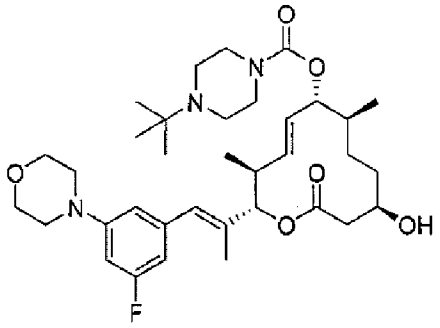
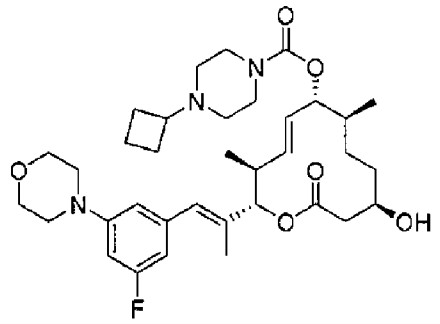
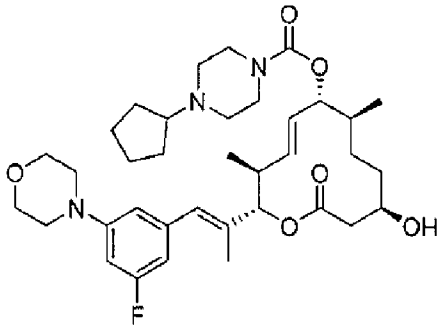
		9.98 Hz, 1 H) 6.39 - 6.49 (m, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 6.62 (d, J=7.65 Hz, 1 H) 7.18 (t, J=7.78 Hz, 1H)
10	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 583.6 $[M+H]^+$
11	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 656.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 (d, J=5.02 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=5.02 Hz, 3 H) 1.18 - 1.36 (m, 2 H) 1.41 - 1.69 (m, 6 H) 1.76 (s, 3 H) 1.77 - 1.84 (m, 1 H) 1.85 - 2.22 (m, 6 H) 2.45 - 2.60 (m, 2 H) 2.62 - 2.69 (m, 1 H) 2.72 - 3.00 (m, 6 H) 3.02 - 3.12 (m, 4 H) 3.34 - 3.44 (m, 1 H) 3.69 - 3.77 (m, 1 H) 3.80 - 3.89 (m, 4 H) 4.20 - 4.36 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.31 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.12, 9.72 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.73 (dd, J=6.15, 3.01 Hz, 1 H) 6.76 - 6.83 (m, 1 H) 6.92 - 7.00 (m, 1 H)
12	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧	LCMS (ESI, m/z), 631.7 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 - 1.46 (m, 2 H) 1.54 -1.70 (m, 2 H) 1.86 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 2.02 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 -2.43 (m, 4 H) 2.44 - 2.51 (m, 1 H) 2.56 - 2.68 (m, 4 H) 2.69 - 2.76 (m, 4 H) 3.20 - 3.26 (m, 4 H) 3.44 - 3.57 (m, 4 H) 3.73 (t, J=5.90 Hz, 2 H) 3.77-3.84 (m, 1 H) 4.78 - 4.83 (m, 1H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1

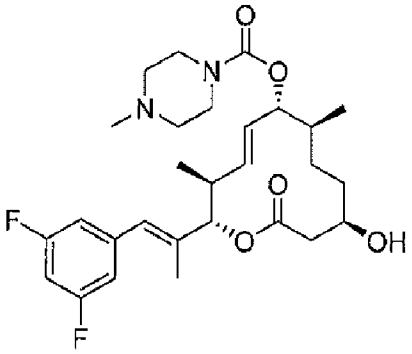
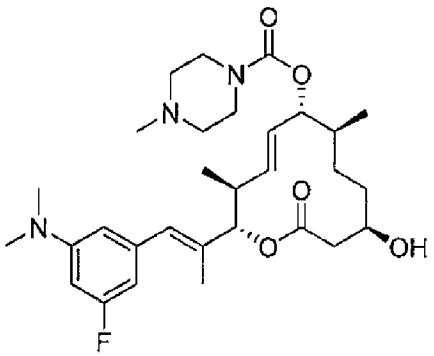
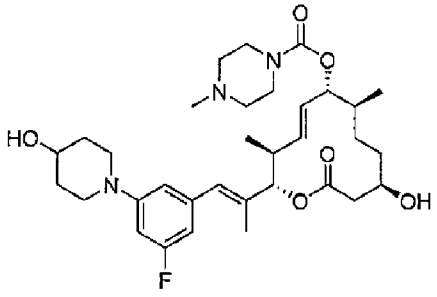
	雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	H) 5.43-5.60 (m, 2 H) 6.48 (br d, J=9.29 Hz, 1 H) 6.52 - 6.66 (m, 3 H)
13	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 699.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.01 (br d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 - 1.55 (m, 6 H) 1.56 - 1.72 (m, 6 H) 1.86 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.87 - 2.01(m, 3 H) 2.39 - 2.52 (m, 1 H) 2.54 - 2.71 (m, 13 H) 2.72 - 2.88 (m, 2 H) 3.16 - 3.27 (m, 4 H) 3.72 (t, J=6.02 Hz, 2 H) 3.77 - 3.87 (m, 1 H) 4.07 - 4.29 (m, 2 H) 4.76 - 4.83 (m, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.42 - 5.64 (m, 2 H) 6.47 (br d, J=9.03 Hz, 1 H) 6.52 - 6.68 (m, 3 H)
14	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 590.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 (d, J=3.89 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=3.89 Hz, 3 H) 1.15 - 1.33 (m, 2 H) 1.45 - 1.54 (m,1 H) 1.75 - 1.84 (m , 1 H) 1.88 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.93 1.90 -1.99 (m, 1 H) 2.07 - 2.27 (m, 1 H) 2.32 - 2.44 (m, 4 H) 2.52 (s, 3 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 2.62 - 2.68 (m, 1 H) 2.73 (br s, 4 H) 3.36 - 3.63 (m, 5 H) 3.64 - 3.76 (m, 5 H) 4.89 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.27 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 9.79 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.12 - 6.22 (m, 2 H) 6.31 - 6.39 (m, 1 H) 6.49 - 5.54 (m, 1 H)
15	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧	LCMS (ESI, m/z), 602.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.32 (m, 2 H) 1.45 - 1.54 (m,1 H) 1.70 - 1.84 (m, 1 H) 1.88 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.90 - 1.96 (m, 1 H) 1.98 - 2.14 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.39 (br s, 4 H) 2.50 - 2.61 (m, 2 H) 2.62 - 2.71 (m, 1 H) 3.07 - 3.22 (m, 1 H) 3.34 - 3.57 (m, 6 H) 3.58 - 3.69 (m, 3 H) 3.69 - 3.77(m, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 4.89 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.39

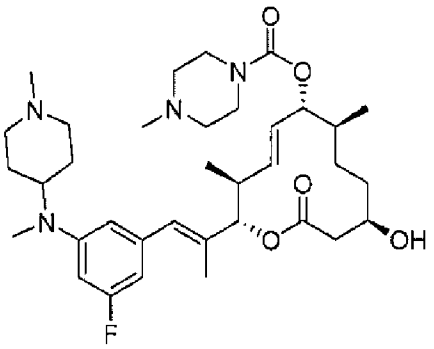
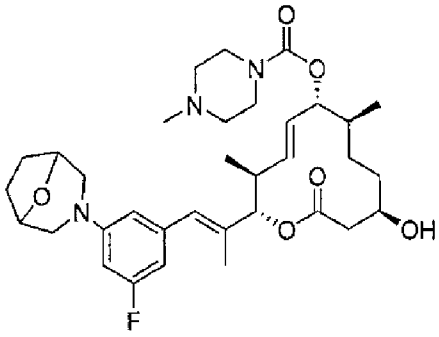
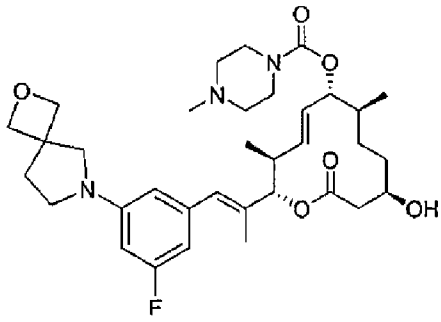
	基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	(dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.24 - 6.42 (m, 3 H) 6.50 (s, 1 H)
16	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 684.7 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=3.39 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=3.26 Hz, 3 H) 1.07 - 1.17 (m, 1 H) 1.18 - 1.33 (m, 10 H) 1.42 - 1.54 (m, 1 H) 1.54 - 1.71 (m, 5 H) 1.74 - 1.83(m,1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.89 - 1.97 (m, 1 H) 1.98 - 2.12 (m, 2 H) 2.32 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 - 2.69 (m, 3 H) 2.70 - 2.84 (m, 2 H) 2.85 - 3.18 (m, 5 H) 3.33 - 3.44 (m, 2 H) 3.70 - 3.85 (m, 3 H) 4.22 - 4.40 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.41 - 6.54 (m, 4 H)
17	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 615.7 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.95 - 1.05 (m, 6 H) 1.18 - 1.31 (m,2 H) 1.42 - 1.54 (m, 1 H) 1.70 - 1.84 (m, 1 H) 1.88 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.90 - 1.96 (m, 1 H) 2.17 - 2.25 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.32 (s, 6 H) 2.33 - 2.43 (m, 5 H) 2.48 - 2.70 (m, 3 H) 2.80 - 2.97 (m, 1 H) 3.15 (t, J=8.53 Hz, 1 H) 3.29 (td, J=9.44, 6.84 Hz, 1 H) 3.36 - 3.44 (m, 2 H) 3.45-3.56 (m, 4 H) 3.67 - 3.75 (m, 1 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.08 - 6.16 (m, 2 H) 6.32 (br d, J=9.66 Hz, 1 H) 6.47 - 6.54 (m, 1 H)
18		LCMS (ESI, m/z), 584.6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0.87 - 0.92 (m, 6 H) 1.09 - 1.34 (m, 3 H) 1.40 - 1.56 (m, 2 H) 1.80 (s, 3 H) 1.95 - 2.05 (m, 2 H) 2.14 - 2.37 (m, 8 H) 2.50 (s, 3 H) 3.05 - 3.10 (m, 4 H) 3.30 - 3.39 (m, 4 H) 3.69 - 3.75 (m, 5 H) 4.61 (d, J=5.40 Hz, 1 H) 4.66 - 4.77 (m, 1 H) 4.99 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 5.37 - 5.50

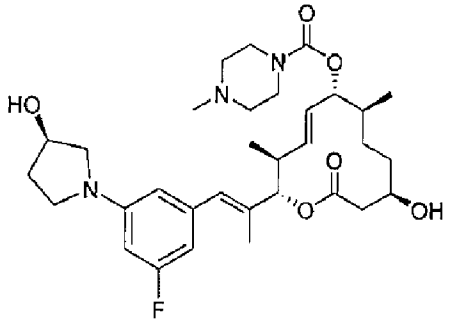
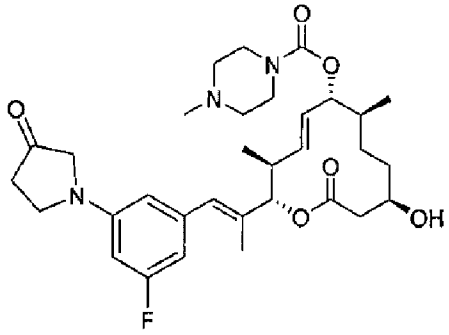
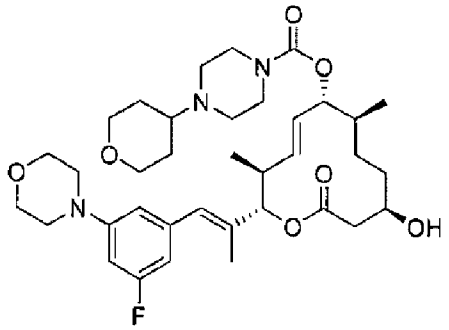
	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(3-甲基-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	(m, 2 H) 6.45 (s, 1 H) 6.51 - 6.71 (m, 3 H)
19	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-嗎啉-4-基-5-(三氟甲基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 584.6 $[M+H]^+$
20	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氯-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 604.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0.89 (d, J=6.65 Hz, 6 H) 1.16 - 1.33 (m, 3 H) 1.38 - 1.55 (m, 2 H) 1.81 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.20 - 2.35 (m, 7 H) 3.07 - 3.17 (m, 4 H) 3.32 - 3.53 (m, 4 H) 3.68 - 3.78 (m, 5 H) 4.64 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 4.69 (t, J=9.47 Hz, 1 H) 4.99 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.31 - 5.54 (m, 2 H) 6.46 (s, 1 H) 6.72 - 6.80 (m, 2 H) 6.86 (s, 1 H)
21	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-	LCMS (ESI, m/z), 618.6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0.89 (dd, J=6.59, 2.07 Hz, 6 H) 1.13 - 1.33 (m, 3 H) 1.40 - 1.51 (m, 2 H) 1.82 (s, 3 H) 2.23 - 2.44 (m, 9 H) 3.08 - 3.18 (m, 4 H) 3.26 - 3.56 (m, 6 H) 3.66 - 3.77 (m, 5 H) 4.40 - 4.49 (m, 1 H) 4.63 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 4.69 (t, J=9.47 Hz, 1 H) 4.98 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.34 - 5.51 (m, 2 H) 6.43 - 6.56 (m, 2 H) 6.60 - 6.70 (m, 2 H)

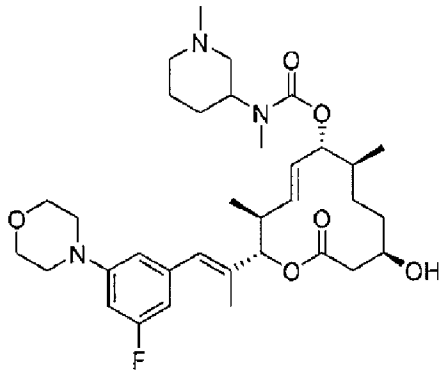
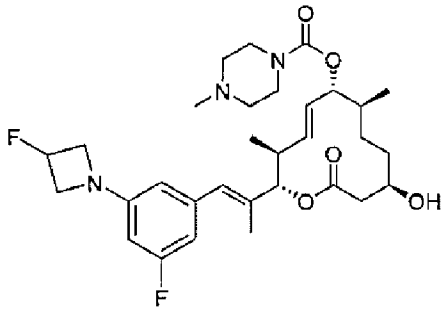
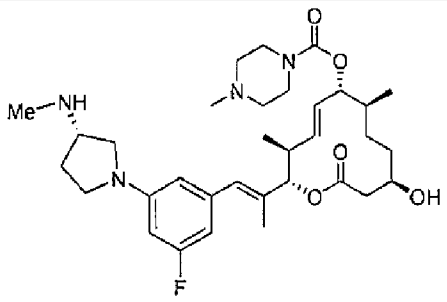
	4-烯-6-基] 4-(2-羥乙基)哌嗪-1-甲酸酯	
22	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 616.6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0.88 (dd, J=6.53, 2.89 Hz, 6 H) 1.16 - 1.30 (m, 4 H) 1.38 - 1.52 (m, 4 H) 1.63 - 1.74 (m, 1 H) 1.82 (s, 3 H) 1.90 - 2.05 (m, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.25 - 2.38 (m, 1 H) 2.48 - 2.52 (m, 3 H) 2.69 (s, 3 H) 2.79 - 2.87 (m, 2 H) 3.09 - 3.17 (m, 4 H) 3.66 - 3.76 (m, 5 H) 4.64 (br s, 1 H) 4.66 - 4.73 (m, 1 H) 4.98 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 5.42 (dd, J=16.12, 8.47 Hz, 2 H) 6.36 - 6.57 (m, 2 H) 6.59 - 6.74 (m, 2 H)
23	 [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 602.6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0.88 (dd, J=6.65, 3.89 Hz, 6 H) 0.96 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.16 - 1.30 (m, 3 H) 1.37 - 1.54 (m, 2 H) 1.81 (s, 3 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H) 2.22 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.46 (m, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 3.06 - 3.21 (m, 4 H) 3.29 - 3.41 (m, 4 H) 3.67 - 3.80 (m, 5 H) 4.64 - 4.72 (m, 2 H) 4.97 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 5.32 - 5.53 (m, 2 H) 6.39 - 6.56 (m, 2 H) 6.59 - 6.74 (m, 2 H)
24	 [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-丙-2-基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 616.6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0.88 (dd, J=6.40, 3.89 Hz, 6 H) 1.00 (s, 6 H) 1.17 - 1.32 (m, 3 H) 1.41 - 1.52 (m, 2 H) 1.81 (s, 3 H) 1.93 - 2.07 (m, 1 H) 2.20 - 2.37 (m, 2 H) 2.41 - 2.47 (m, 5 H) 3.09 - 3.15 (m, 4 H) 3.27 - 3.39 (m, 4 H) 3.68 - 3.77 (m, 5 H) 4.64 - 4.72 (m, 2 H) 4.97 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.35 - 5.51 (m, 2 H) 6.40 - 6.59 (m, 2 H) 6.59 - 6.72 (m, 2 H)

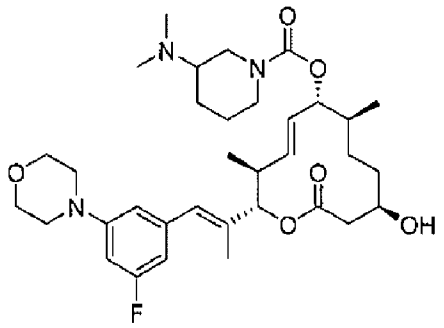
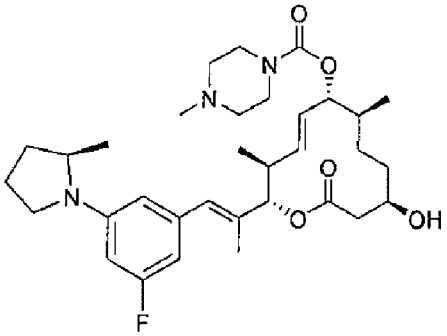
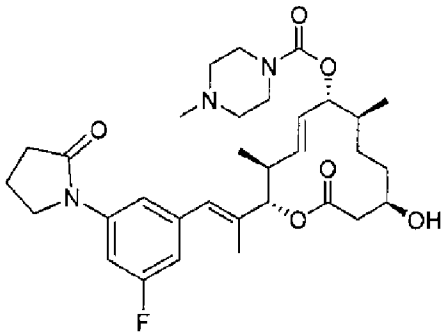
25	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-第三丁基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 630.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0. 08 (s, 9 H) 0.89 (dd, J=6.71, 3.70 Hz, 6 H) 1.17 - 1.32 (m, 2 H) 1.41 - 1.52 (m, 2 H) 1.55 - 1.68 (m, 1 H) 1.81 (s, 3 H) 1.95 - 2.12 (m, 1 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.41 - 2.48 (m, 4 H) 3.03 - 3.17 (m, 4 H) 3.24 - 3.35 (m, 4 H) 3.68 - 3.82 (m, 5 H) 4.58 - 4.75 (m, 2 H) 4.98 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 5.35 - 5.55 (m, 2 H) 6.44 - 6.55 (s, 2 H) 6.60 - 6.75 (m, 2 H)
26	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環丁基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 628.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0.85 - 0.90 (m, 6 H) 1.14 - 1.35 (m, 5 H) 1.39 - 1.51 (m, 4 H) 1.52 - 1.63 (m,1 H) 1.70-1.76 (m, 1 H) 1.80 (s, 3 H) 1.93 - 2.05 (m, 1 H) 2.22 - 2.47 (m, 7 H) 3.08 - 3.15 (m, 4 H) 3.23-3.38 (m, 4 H) 3.67 - 3.80 (m, 5 H) 4.50 - 4.81 (m, 2 H) 4.97 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.34 - 5.54 (m, 2 H) 6.46 (s, 2 H) 6.62 (s, 2 H)
27	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環戊基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 642.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0.85 - 0.95 (m, 6 H) 1.14 - 1.33 (m, 4 H) 1.38 - 1.52 (m, 6 H) 1.53 - 1.65 (m, 2 H) 1.67 - 1.76 (m, 1 H) 1.80 (s, 3 H) 1.89 - 2.08 (m, 1 H) 2.19 - 2.36 (m, 2 H) 2.39 - 2.50 (m, 5 H) 3.08 - 3.15 (m, 4 H) 3.36 - 3.52 (m, 4 H) 3.68 - 3.76 (m, 5 H) 4.61 - 4.77 (m, 2 H) 4.97 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.35 - 5.50(m, 2 H) 6.42 - 6.56 (m, 2 H) 6.60 - 6.70 (m, 2 H)

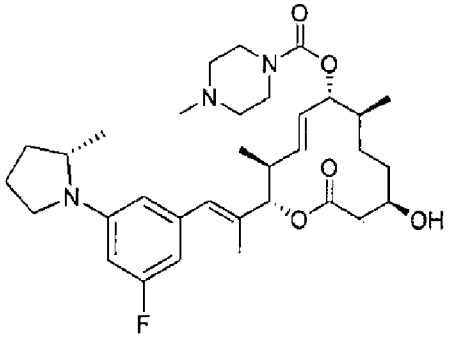
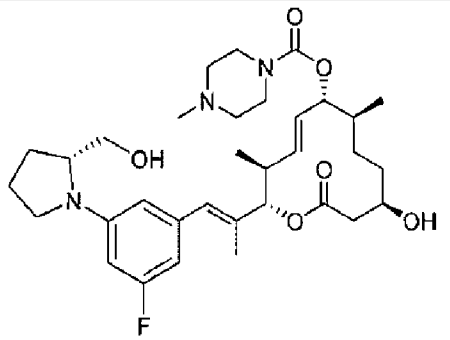
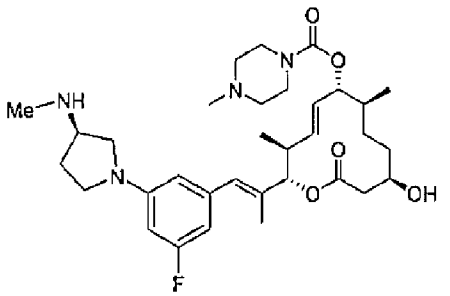
28	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-二氟苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 521.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.20 - 1.32 (m, 2 H) 1.42 - 1.56 (m, 1 H) 1.75 -1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 (br s, 4 H) 2.49 - 2.70 (m, 3 H) 3.34 (br s, 1 H) 3.49 (br s, 4 H) 3.71 (s, 1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.53 - 5.65 (m, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 6.62 - 6.73 (m, 1 H) 6.74 - 6.82 (m, 2 H)
29	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(二甲胺基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 546.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (t, J=6.84 Hz, 6 H) 1.21 - 1.30 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.70 - 1.82 (m, 1 H) 1.88 (br d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.90 - 1.97 (m, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 2.46 (br s, 4 H) 2.51 - 2.68 (m, 3 H) 2.94 (s, 6 H) 3.50 - 3.61 (m, 4 H) 3.68 - 3.78 (m,1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.26 (m, t, J=10.67 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.18 - 6.43 (m, 3 H) 6.51 (s,1 H)
30	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 602.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (t, J=6.71 Hz, 6 H) 1.19 - 1.31 (m, 2 H) 1.42 - 1.55 (m, 1 H) 1.59 - 1.72 (m, 2 H) 1.75 -1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.89 - 2.02 (m, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.49 - 2.70 (m, 8 H) 2.92 - 3.01 (m, 2 H) 3.50 - 3.67 (m, 6 H) 3.67 - 3.78 (m, 1 H) 3.88 (tt, J=8.56, 4.05 Hz, 1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.00, 9.72Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.41 - 6.52 (m, 3 H) 6.54 (s, 1 H)

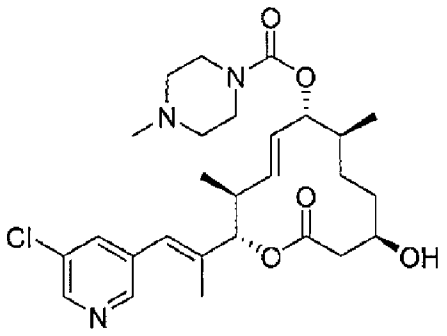
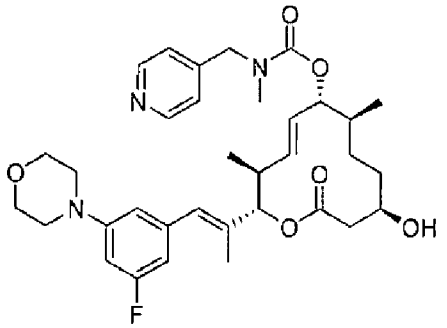
31	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-甲基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 629.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.02 (t, J=6.78 Hz, 6 H) 1.18 - 1.36 (m, 2 H) 1.46 - 1.57 (m, 1 H) 1.76 - 1.92 (m, 6 H) 1.91 - 2.00 (m, 1 H) 2.22 - 2.39 (m, 2 H) 2.50 (s, 3 H) 2.54 - 2.66 (m, 3 H) 2.66 - 2.77 (m, 8 H) 2.81 (s, 3 H) 3.53 - 3.89 (m, 9 H) 4.91 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.28 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.42 (dd, J=15.00, 9.72 Hz, 1 H) 5.62 (dd, J=14.81, 9.91 Hz, 1 H) 6.31 - 6.47 (m, 3 H) 6.52 (s, 1 H)
32	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(1R,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 614.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (t, J=6.15 Hz, 6 H) 1.18 - 1.32 (m, 2 H) 1.46 - 1.57 (m, 1 H) 1.73 - 1.84 (m, 1 H) 1.86 (s, 3 H) 1.88 - 2.04 (m, 5 H) 2.45 - 2.70 (m, 6 H) 2.76 - 2.93 (m, 4 H) 2.99 - 3.10 (m, 2 H) 3.16 - 3.36 (m, 2 H) 3.55 - 3.77 (m, 5 H) 4.39 - 4.55 (m, 2 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.38 (dd, J=14.87, 9.72 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.35 - 6.42 (m, 2 H) 6.45 (br d, J=9.03 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H)
33	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛-7-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌	LCMS (ESI, m/z), 614.5 $[M+H]+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 1.19 - 1.34 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.70 - 1.82 (m, 1 H) 1.88 (br d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.91 - 1.99 (m, 1 H) 2.31 (t, J=6.90 Hz, 2 H) 2.49 - 2.70 (m, 3 H) 2.78 (s, 3 H) 2.89 - 3.22 (m, 4 H) 3.30 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 3.53 (s, 2 H) 3.68 - 3.78 (m, 1 H) 3.80 - 4.10(m, 4 H) 4.61 - 4.67 (m, 2 H) 4.67 - 4.76 (m, 2 H) 4.89 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.38 (dd, J=15.06, 9.79 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.00,

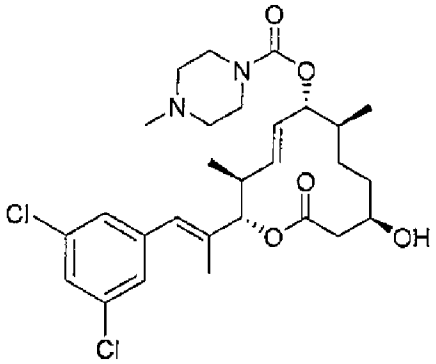
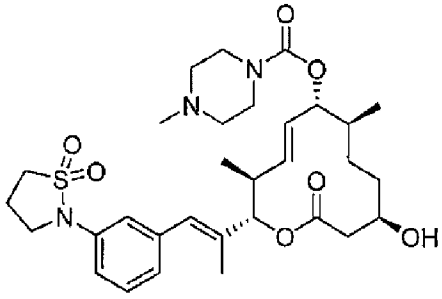
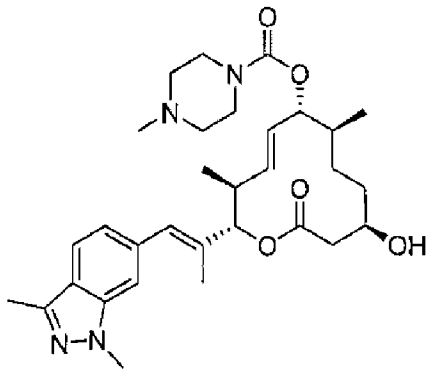
	嗪-1-甲酸酯	9.98 Hz, 1 H) 6.09 - 6.18 (m, 2 H) 6.30 - 6.37 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H)
34	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 588.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=5.52 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=5.52 Hz, 3 H) 1.19 - 1.34 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.73 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.90 - 1.97 (m, 1 H) 2.05 - 2.19 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 2.51 - 2.59 (m, 3 H) 2.60 - 2.68 (m, 4 H) 3.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 3.34 (td, J=8.91, 3.26 Hz, 1 H) 3.43 - 3.53 (m, 2 H) 3.62 (br s, 4 H) 3.70 - 3.79 (m, 1 H) 4.54 - 4.66 (m, 1 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 9.54 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.10 - 6.22 (m, 2 H) 6.29 - 6.37 (m, 1 H) 6.51 (s, 1 H)
35	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(3-側氧基吡咯啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 586.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.88 - 1.06 (m, 6 H) 1.19 - 1.34 (m, 2 H) 1.41 - 1.56 (m, 1 H) 1.73 - 1.85 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 2.49 - 2.90 (m, 10 H) 3.35 - 3.56 (m, 2 H) 3.59 - 3.82 (m, 7 H) 4.10 - 4.35 (m, 2 H) 4.89 (br t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.27 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.34 - 5.43 (m, 1 H) 5.62 (br dd, J=14.56, 9.79 Hz, 1 H) 6.17 - 6.32 (m, 1 H) 6.47 (br d, J=9.41 Hz, 1 H) 6.53 (s, 1 H)
36	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-	LCMS (ESI, m/z), 658.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 1.17 - 1.32 (m, 2 H) 1.41 - 1.58 (m, 1 H) 1.71 - 1.85 (m, 3 H) 1.87 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 1.97 (m, 1 H) 1.99 - 2.14 (m, 2 H) 2.48 - 2.60 (m, 3 H) 2.60 - 2.69 (m, 1 H) 3.02 (br s, 4 H) 3.12 - 3.24 (m, 5 H) 3.41(br t, J=11.42 Hz, 2 H) 3.63 - 3.78 (m, 1 H) 3.81 -3.87 (m, 4 H) 3.92 (br s, 4 H) 4.05 - 4.16 (m, 2 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H)

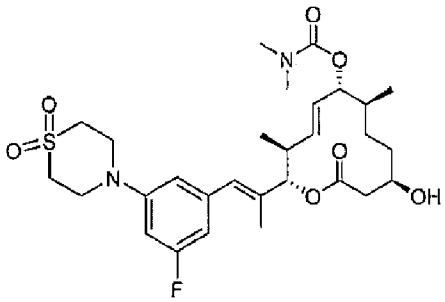
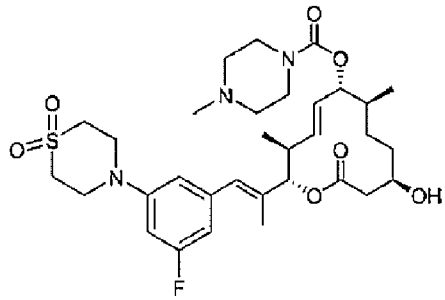
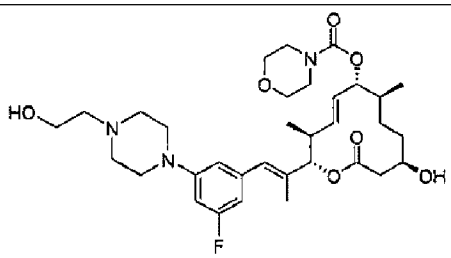
	嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(氧雜環己烷-4-基)哌嗪-1-甲酸酯	5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.38 (dd, J=15.00, 9.73 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.44 - 6.60 (m, 4 H)
37	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 616.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.89 - 1.09 (m, 6 H) 1.17 - 1.35 (m, 2 H) 1.40 -1.60 (m, 3 H) 1.71-1.86 (m, 2 H) 1.87 (s, 3 H) 1.88 -2.00 (m, 2 H) 2.25 - 2.45 (m, 2 H) 2.49 - 2.67 (m, 4 H) 2.71 (s, 3 H) 2.82 (s, 3 H) 2.88 - 3.03 (m, 2 H) 3.13 - 3.20 (m, 4 H) 3.67 - 3.77 (m, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 4 H) 4.21 - 4.63 (m, 1 H) 4.80 - 4.93 (m, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.35 - 5.45 (m, 1 H) 5.58 (dd, J=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 6.36 - 6.66 (m, 4 H)
38	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 576.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.65 Hz, 3H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.27 - 1.47 (m, 2 H) 1.56 - 1.73 (m, 2 H) 1.86 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.91 - 2.03 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 - 2.43 (m, 4 H) 2.43 - 2.53 (m, 1 H) 2.58 - 2.70 (m, 2 H) 3.38 - 3.57 (m, 6 H) 3.73 - 3.98 (m, 3 H) 4.17 (m, 2 H) 4.82 (m, 1 H) 5.13 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.43 - 5.62 (m, 2 H) 6.07 - 6.19 (m, 2 H) 6.34 - 6.42 (m, 1 H) 6.49 - 6.54 (m, 1 H)
39	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-	LCMS (ESI, m/z), 601.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.27 - 1.47 (m, 2 H) 1.64 (br s, 2 H) 1.87 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.90 - 2.01 (m, 2 H) 2.02 - 2.16 (m, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.35 - 2.52 (m, 6 H) 2.56 - 2.70 (m, 4 H) 3.33 - 3.38 (m, 2 H) 3.45 - 3.59 (m, 6 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 3.76 -

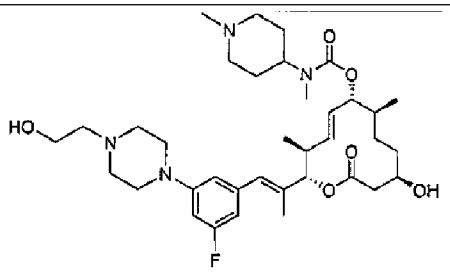
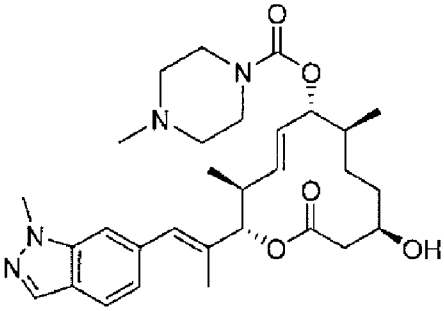
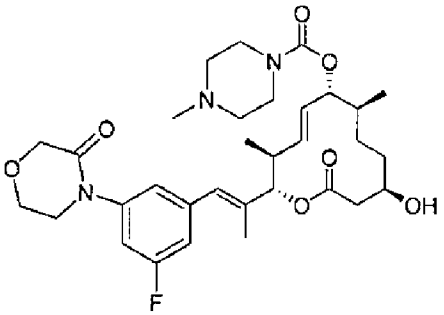
	[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	3.85 (m, 1 H) 479 - 4.84 (m, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.44 - 5.62 (m, 2 H) 6.19 - 6.32 (m, 2 H) 6.33 - 6.39 (m, 1 H) 6.53 (s, 1 H)
40	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3-(二甲胺基)哌啶-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 616.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.91 - 1.05 (m, 6 H) 1.17 - 1.35 (m, 3 H) 1.42 - 1.61 (m, 3 H) 1.73 - 1.83 (m, 2 H) 1.87 (s, 3 H) 1.86 - 2.03 (m,1 H) 2.29 - 2.46 (m, 1 H) 2.50 - 2.68 (m, 3 H) 2.78 (br s, 6 H) 2.87 - 2.98 (m, 1 H) 3.01 - 3.11 (m, 1 H) 3.12 - 3.21 (m, 4 H) 3.59 - 3.78 (m, 1 H) 3.80 - 3.91 (m, 3 H) 3.99 - 4.23 (m, 1 H) 4.36 - 4.66 (m, 1 H) 4.73 - 5.00 (m, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.33 - 5.47 (m, 1 H) 5.52 - 5.73 (m, 1 H) 6.31 - 6.58 (m, 4 H)
41	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 586.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.95 - 1.03 (m, 6 H) 1.16 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 1.21 - 1.33 (m, 2 H) 1.40 - 1.56 (m, 1 H) 1.67 - 1.746 (m, 1 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) 1.89 (s, 3 H) 1.92 - 1.99 (m, 1 H) 1.99 - 2.13 (m, 3 H) 2.48 - 2.60 (m, 2 H) 2.62 - 2.70 (m, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 2.90 - 3.10 (m, 4 H) 3.10 - 3.24 (m, 1 H) 3.32 - 3.44 (m, 1 H) 3.67 - 3.77 (m, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 3.86 - 4.05 (m, 4 H) 4.89 (br t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.27 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.32 - 5.44 (m, 1 H) 5.55 - 5.68 (m, 1 H) 6.09 - 6.22 (m, 2 H) 6.28 (br d, J=9.54 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H)
42	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-	LCMS (ESI, m/z), 586.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.32 (m, 2 H) 1.40 - 1.54 (m, 1 H) 1.74 - 1.82 (m, 1 H) 1.89 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.90 - 1.97 (m, 1 H) 2.09 - 2.22 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.24 - 2.33 (m, 4 H) 2.50 - 2.70 (m, 5 H) 3.24 - 3.35 (m, 1 H) 3.35 - 3.50 (m, 4 H) 3.60 - 3.70 (m, 1 H) 3.84 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 4.88

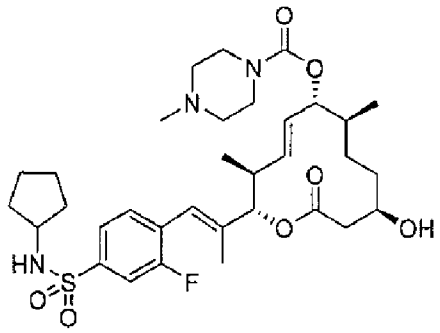
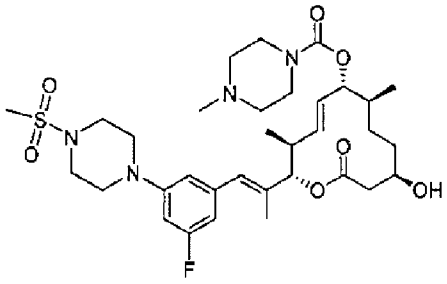
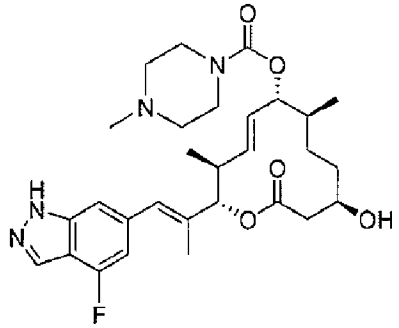
	(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	(t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.36 - 5.45 (m, 1 H) 5.52 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.53 (s, 1 H) 6.72 -6.83 (m, 1 H) 7.27 - 7.30 (m, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H)
43	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), x586.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (br d, J=5.27 Hz, 6 H) 1.17 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 1.21 - 1.33 (m, 2 H) 1.40 - 1.56 (m, 1 H) 1.67 - 1.746 (m, 1 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) 1.89 (s, 3 H) 1.92 - 1.99 (m, 1 H) 1.99 - 2.13 (m, 3 H) 2.48 - 2.60 (m, 2 H) 2.62 - 2.70 (m, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 2.90 - 3.10 (m, 4 H) 3.10 - 3.24 (m, 1 H) 3.32 - 3.44 (m, 1 H) 3.67 - 3.77 (m, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 3.86 - 4.05 (m, 4 H) 4.89 (br t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.27 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 9.54 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.10 - 6.23 (m, 2 H) 6.28 (br d, J=9.54 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H)
44	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 602.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (d, J=6.65 Hz, 5 H) 1.18 - 1.35 (m, 2 H) 1.42 - 1.51 (m, 1 H) 1.72 - 1.84 (m, 1 H) 1.88 (s, 3 H) 1.91 - 1.97 (m, 1 H) 1.97 - 2.19 (m, 4 H) 2.47 - 2.68 (m, 3 H) 2.71 - 2.88 (m, 5 H) 3.12 - 3.22 (m, 1 H) 3.34 - 3.55 (m, 4 H) 3.62 - 3.79 (m, 5 H) 3.80 - 3.90 (m, 1 H) 4.10 - 4.34 (m, 2 H) 4.89 (br t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.38 (br dd, J=14.62, 9.60 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=14.81, 9.91 Hz, 1 H) 6.29 - 6.44 (m, 3 H) 6.51 (s, 1 H)
45		LCMS (ESI, m/z), 601.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.17 - 1.32 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.72 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.88 - 1.97 (m, 2 H) 2.18 - 2.28 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.38 (br s, 4 H) 2.49 (s, 3 H) 2.51 - 2.60 (m, 2

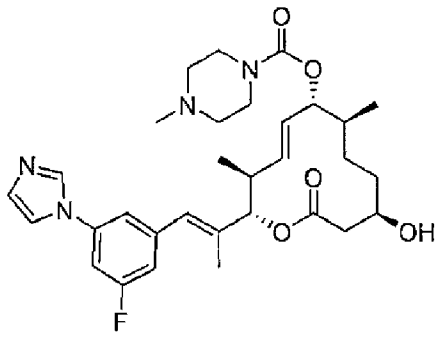
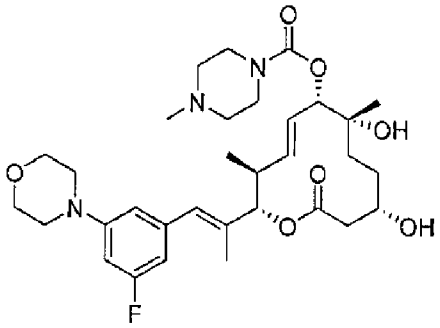
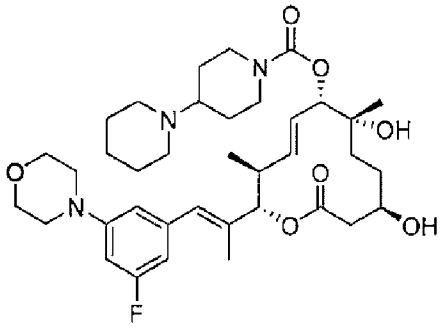
	[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	H) 2.60 - 2.69 (m, 1 H) 2.94 - 3.18 (m, 5 H) 3.24 - 3.35 (m, 1 H) 3.37 - 3.59 (m, 5 H) 3.67 - 3.79 (m, 1 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 2 H) 5.59 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 2 H) 6.06 - 6.21 (m, 2 H) 6.28 - 6.37 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H)
46	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(5-氯吡啶-3-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 520.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (d, J=5.40 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=5.27 Hz, 3 H) 1.17 - 1.33 (m, 2 H) 1.42 - 1.55 (m, 1 H) 1.74 - 1.85 (m, 1 H) 1.89 (s, 3 H) 1.90 - 1.98 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.39 (br s, 4 H) 2.50 - 2.78 (m, 3 H) 3.25 - 3.37 (m, 1 H) 3.50 (br s, 4 H) 3.73 (br s, 1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.28 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.41 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.35 - 6.64 (m, 1 H) 7.49 - 7.68 (m, 1 H) 8.40 (d, J=1.38 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=2.13 Hz, 1 H)
47	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(吡啶-4-基甲基)胺基甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 610.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.83 - 1.11 (m, 6 H) 1.14 - 1.35 (m, 1 H) 1.35 - 1.60 (m, 1 H) 1.67 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.94 - 2.07 (m, 1 H) 2.49 - 2.75 (m, 3 H) 2.86 - 3.05 (m, 3 H) 3.08 - 3.25 (m, 4 H) 3.63 - 3.78 (m, 1 H) 3.81 - 3.94 (m, 4 H) 4.45 - 4.69 (m, 2 H) 4.92 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 5.19 - 5.53 (m, 2 H) 5.57 -5.70 (m, 1 H) 6.41 - 6.59 (m, 4 H) 7.28 - 7.49 (m, 2 H) 8.49 - 8.78 (m, 2 H)

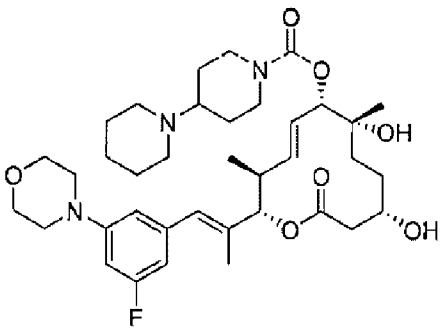
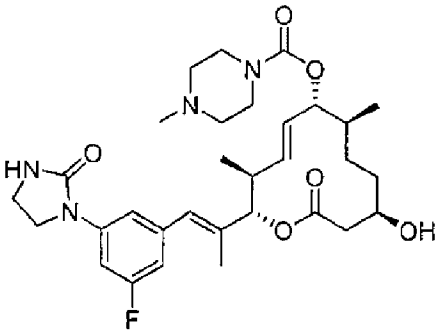
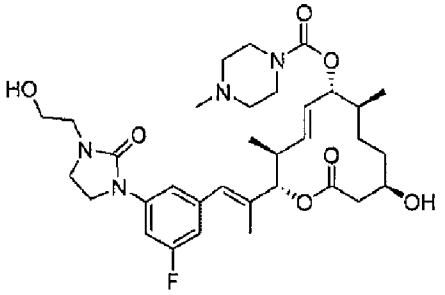
48	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-二氯苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 553.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.18 - 1.32 (m, 2 H) 1.40 - 1.54 (m, 1 H) 1.74 - 1.83 (m, 1 H) 1.85 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 1.97 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.36 (br s, 4 H) 2.47 - 2.71 (m, 3 H) 3.26 - 3.40 (m, 1 H) 3.48 (br s, 4 H) 3.63 - 3.80 (m, 1 H) 4.87 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.13 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 7.24 (t, J=1.82 Hz, 1 H)
49	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基-1,2-噻唑啶-2-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 604.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.00 (t, J=6.71 Hz, 6 H) 1.18 -1.32(m, 2 H) 1.44 - 1.55 (m, 1 H) 1.73 - 1.84 (m, 1 H) 1.88 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.90 - 2.00 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 (br s, 4 H) 2.49 - 2.60 (m, 4 H) 2.61 - 2.74 (m, 1 H) 3.39 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 3.49 (br s, 4 H) 3.67 - 3.75 (m, 1 H) 3.78 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 4.89 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.28 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 2 H) 7.29 - 7.37 (m, 1 H)
50	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-二甲基吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 553.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.04 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.22 - 1.36 (m, 2 H) 1.47 - 1.55 (m, 1 H) 1.75 - 1.89 (m, 1 H) 1.93 - 2.01 (m, 4 H) 2.33 (s, 3 H) 2.39 (br s, 4 H) 2.54 - 2.74 (m, 6 H) 3.44 (br d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.52 (br s, 4 H) 3.69 -3.82 (m, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 4.92 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.35 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.44 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.65 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 7.06 (dd, J=8.41, 1.13 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.28 Hz, 1 H)

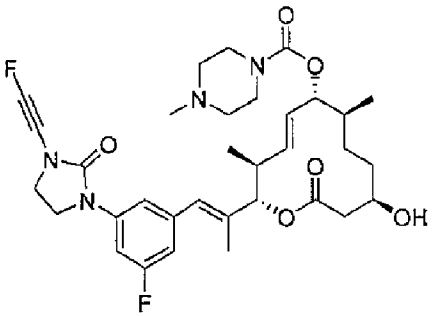
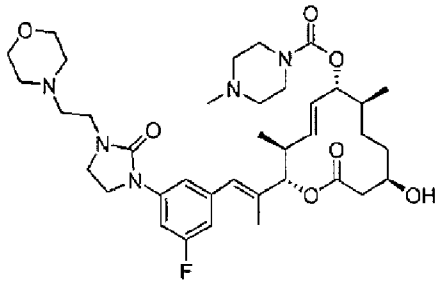
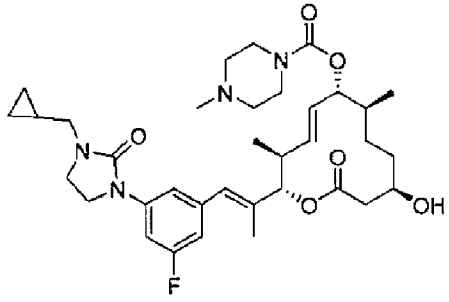
51	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N,N-二甲胺基甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 581.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.15 - 1.33 (m, 2 H) 1.40 - 1.56 (m, 1 H) 1.72 - 1.84 (m, 1 H) 1.86 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 2.06 (m, 1 H) 2.48 - 2.68 (m, 3 H) 2.90 (s, 6 H) 3.02 - 3.17 (m, 4 H) 3.69 - 3.78 (m, 1 H) 3.82 - 3.95 (m, 4 H) 4.85 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.24 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.43 - 6.53 (m, 3 H) 6.57 (br d, J=9.29 Hz, 1 H)
52	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 636.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.00 (t, J=6.84 Hz, 6 H) 1.21 - 1.31 (m, 2 H) 1.45 - 1.55 (m, 1 H) 1.72 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.48 - 2.70 (m, 7 H) 3.04 - 3.16 (m, 4 H) 3.50 - 3.66 (m, 5 H) 3.69 - 3.79 (m, 1 H) 3.81 - 3.88 (m, 4 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.29 Hz, 1 H)) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=14.87, 10.10 Hz, 1 H) 6.46 - 6.52 (m, 3 H) 6.54 - 6.62 (m, 1 H)
53	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 嗎啉-4-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 618.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.17 - 1.33 (m, 2 H) 1.41 - 1.55 (m, 1 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) 1.86 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.90 - 2.03 (m, 1 H) 2.49 - 2.59 (m, 2 H) 2.60 - 2.66 (m, 3 H) 2.66 - 2.74 (m, 4 H) 3.16 - 3.28 (m, 4 H) 3.39 - 3.52 (m, 4 H) 3.60 - 3.78 (m, 7 H) 4.89 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.40 - 6.63 (m, 4 H)

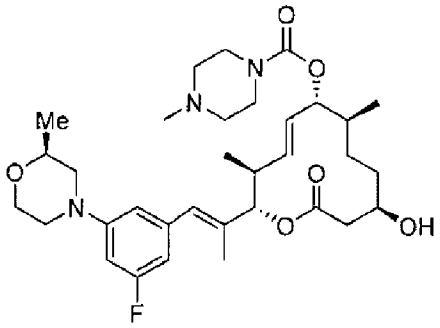
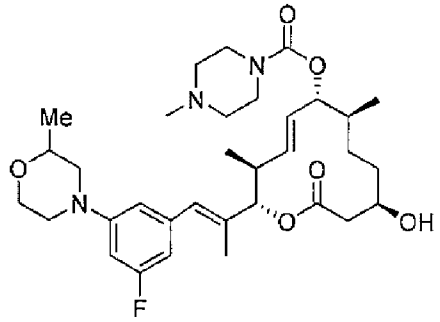
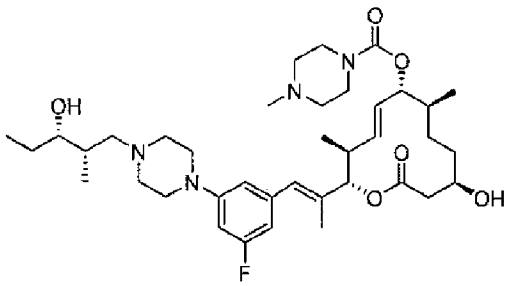
54	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 659.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.14 - 1.31 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.56 - 1.69 (m, 2 H) 1.72 - 1.84 (m, 3 H) 1.86 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 2.02 (s, 3H) 2.05 - 2.17 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.45 - 2.58 (m, 2 H) 2.59 - 2.63 (m, 3 H) 2.64 - 2.70 (m, 4 H) 2.77 (s, 3 H) 2.92 - 3.00 (m, 2 H) 3.16 - 3.26 (m, 4 H) 3.63 - 3.69 (m, 2 H) 3.70 - 3.77 (m, 1 H) 4.88 (t, J=9.98 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.37 - 6.58 (m, 4 H)
55	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(1-甲基吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 539.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.03 - 1.06 (m, 3 H) 1.23 - 1.30 (m, 2 H) 1.46 - 1.57 (m, 1 H) 1.75 - 1.86 (m, 2 H) 1.98 -1.98 (m, 4 H) 2.36 (s, 3 H) 2.40 - 2.51 (m, 4 H) 2.53 - 2.71 (m, 3 H) 3.44 - 3.61 (m, 4 H) 3.70 - 3.78 (m, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 4.90 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 5.33 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.41 (dd, J=15.00, 9.72 Hz, 1 H) 5.63 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 7.07 (dd, J=8.41, 1.13 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.91 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=1.00 Hz, 1 H)
56	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(3-側氧基嗎啉-4-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 602.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.17 - 1.32 (m, 2 H) 1.41 - 1.52 (m, 1 H) 1.75 - 1.85 (m, H) 1.88 (d, J=1.38 Hz, 3 H) 1.93 (br s, 1 H) 2.39 (br s, 3 H) 2.43 - 2.72 (m, 7 H) 3.50-3.62 (m, 4 H) 3.63 - 3.68 (m, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 3 H) 4.01 - 4.06 (m, 2 H) 4.54 (s, 2 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.53 (s, 1 H) 6.87 - 6.95 (m, 1 H) 6.97 - 7.02 (m, 1 H) 7.05 (s, 1 H)

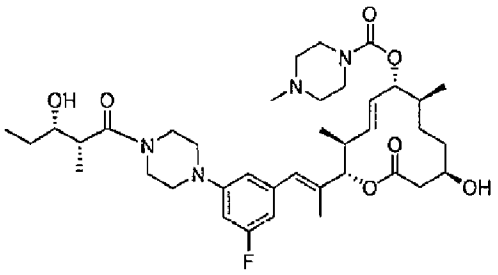
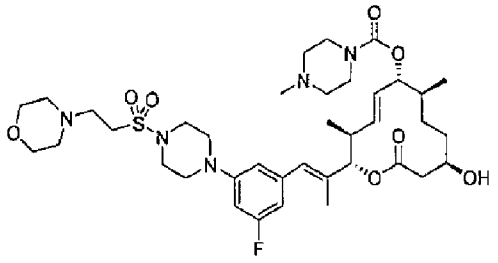
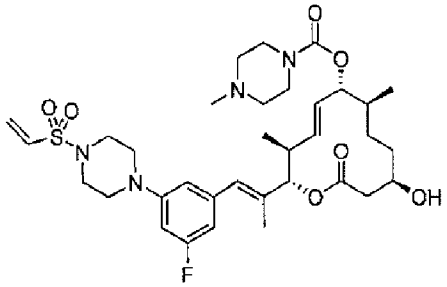
57	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(環戊基胺磺醯基)-2-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 650.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (d, J=4.64 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=4.64 Hz, 3 H) 1.18 - 1.31 (m, 3 H) 1.32 - 1.43 (m, 2 H) 1.44 - 1.56 (m, 3 H) 1.57 - 1.70 (m, 2 H) 1.72 - 1.85 (m, 3 H) 1.90 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.92 - 1.98 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.44 - 2.73 (m, 7 H) 3.47 - 3.69 (m, 5 H) 3.69 - 3.80 (m, 1 H) 4.71 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 7.00 - 7.19 (m, 2 H) 7.86 (s, 1 H)
58	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(4-甲磺醯基哌嗪-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 665.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (t, J=6.71 Hz, 6 H) 1.26 (br t, J=7.15 Hz, 6 H) 1.17 - 1.32 (m, 2 H) 1.44 - 1.54 (m, 1 H) 1.71 - 1.84 (m, 1 H) 1.86 (d , J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 2.43 (br s, 3 H) 2.49 - 2.68 (m, 7 H) 2.83 (s, 3 H) 3.23 - 3.32 (m, 4 H) 3.34 - 3.45 (m, 4 H) 3.52 - 3.68 (m, 4 H) 3.68 - 3.79 (m, 1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.44 - 6.65 (m, 4 H)
59	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-氟-1H-吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 543.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.00 (d, J=5.02 Hz, 3 H) 1.02 (br d, J=4.89 Hz, 3 H) 1.19 - 1.36 (m, 2 H) 1.41 - 1.59 (m, 1 H) 1.75 - 1.86 (m, 1 H) 1.92 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.93 - 1.98 (m, 1 H) 2.47 - 2.87 (m, 10 H) 3.30 - 3.45 (m, 1 H) 3.62 - 3.98 (m, 5 H) 4.89 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.29 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 55.39 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.62 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 6.76 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H)

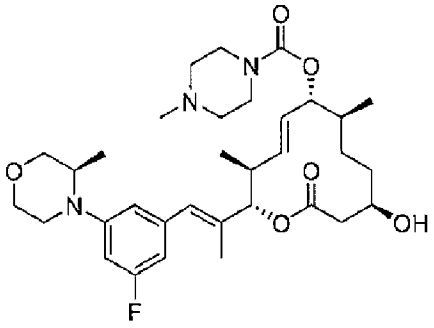
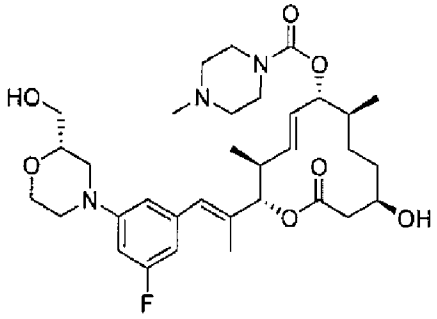
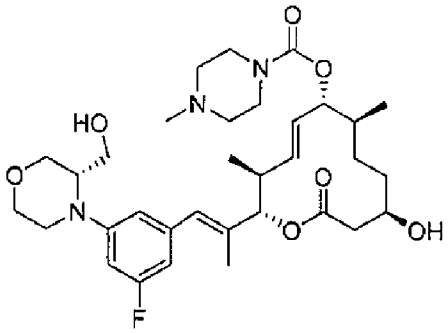
60	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-咪唑-1-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 569.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.01 (dd, J=6.84, 1.19 Hz, 6 H) 1.19 - 1.34 (m, 2 H) 1.44 - 1.55 (m,1 H) 1.72 - 1.85 (m, 1 H) 1.91 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.92 - 1.98 (m, 1 H) 2.37 (br s, 3 H) 2.47 (br s, 4 H) 2.53 - 2.71 (m, 3 H) 3.33 (br s, 1 H) 3.45 - 3.67 (m, 4 H) 3.73 (br s, 1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.28 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.41 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.96 - 7.04 (m, 2 H) 7.06 - 7.11 (m, 1 H) 7.19 - 7.24 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.81 - 7.92 (m, 1 H)
61	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 604.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (br d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.08 - 1.18 (m, 2 H) 1.23 (br s, 3 H) 1.41 - 1.48 (m, 1 H) 1.73 - 1.79 (m, 1 H) 1.86 (s, 3 H) 2.45 - 2.69 (m, 7 H) 2.70 - 2.93 (m, 3 H) 3.11 - 3.27 (m, 4 H) 3.63 - 4.02 (m, 8 H) 4.34 - 4.52 (m, 1 H) 5.00 (br d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.15 (br d, J=10.16 Hz, 1 H) 5.50 - 5.65 (m, 1 H) 5.69 - 5.81 (m, 1 H) 6.39 - 6.61 (m, 4 H)
62	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 672.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.30 (m, 5 H) 1.32 - 1.41 (m, 2 H) 1.50 - 1.61 (m, 1 H) 1.64 - 1.74 (m, 5 H) 1.81 - 1.88 (m, 5 H) 2.02 - 2.08 (m, 2 H) 2.36 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 - 2.67 (m, 3 H) 2.67 - 2.92 (m, 2 H) 3.08 - 3.22 (m, 5 H) 3.36 - 3.52 (m, 3 H) 3.59 - 3.68 (m, 1 H) 3.71 - 3.78 (m, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 4 H) 4.31 (s, 1 H) 4.99 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.56 - 5.79 (m, 3 H) 6.41 - 6.57 (m, 4 H)

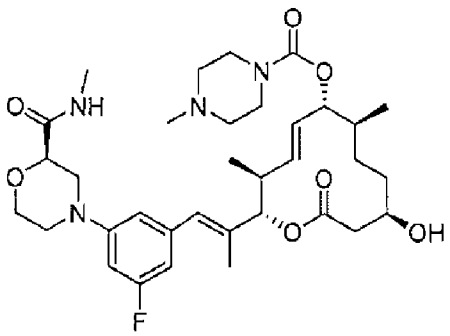
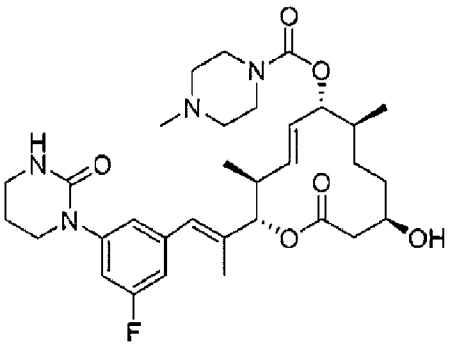
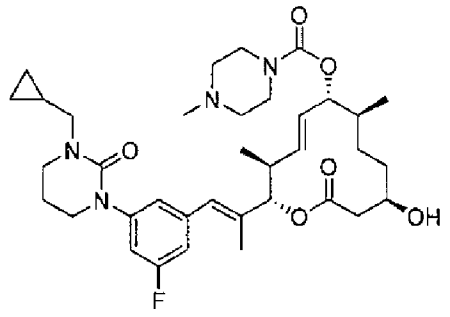
63	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 672.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.95 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.11 - 1.30 (m, 5 H) 1.37 - 1.51 (m, 3 H) 1.55 - 1.75 (s, 5 H) 1.79 - 1.82 (m, 1 H) 1.84 (br d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.87 - 1.92 (m, 1 H) 2.02 - 2.08 (m, 2 H) 2.46 - 2.66 (m, 5 H) 2.71 - 2.91 (m, 3 H) 3.07 - 3.18 (m, 4 H) 3.34 - 3.50 (m, 3 H) 3.78 - 3.89 (m, 4 H) 4.25 - 4.43 (m, 2 H) 4.95 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 5.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.55 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 5.74 (dd, J=15.62, 9.98 Hz, 1 H) 6.35 - 6.56 (m, 4 H)
64	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-側氧基咪唑啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 587.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (d, J=5.02 Hz, 3 H) 0.98 (d, J=5.02 Hz, 4 H) 1.16 - 1.29 (m, 2 H) 1.41 - 1.54 (m, 1 H) 1.82 - 1.85 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.89 - 1.94 (m, 1 H) 2.52 (br s, 3 H) 2.50 - 2.68 (m, 7 H) 3.52 - 3.78 (m, 7 H) 3.84 - 4.00 (m, 2 H) 4.72 (s, 1 H) 4.86 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.24 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J=15.00, 9.72 Hz, 1 H) 5.57 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.60 - 6.70 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.29 - 7.32 (m, 1 H)
65	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[3-(2-羥乙基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 631.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (d, J=6.65 Hz, 6 H) 1.16 - 1.29 (m, 2 H) 1.41 - 1.56 (m, 1 H) 1.81 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (br d, J=1.25 Hz, 8 H) 1.89 - 1.95 (m, 1 H) 2.45 - 2.70 (m, 3 H) 2.72 - 2.84 (m, 7 H) 3.38 -3.47 (m, 4 H) 3.58 - 3.65 (m, 2 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 3.77 - 3.91 (m, 4 H) 4.08 - 4.30 (m, 2 H) 4.86 (t, J=9.85 Hz, 1 H) 5.24 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.36 (dd, J=14.68, 9.54 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.56 - 6.68 (m, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H)

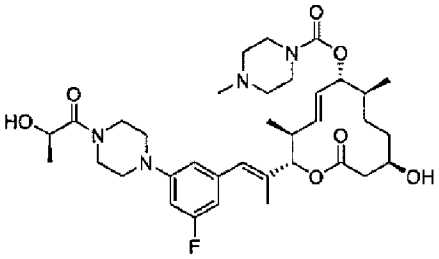
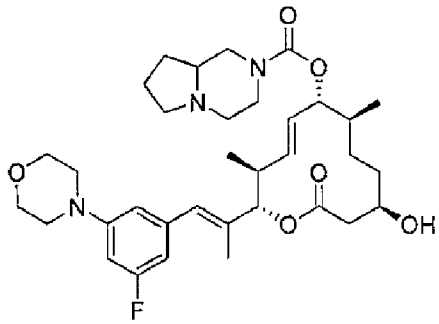
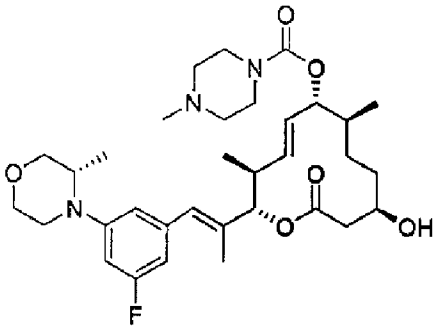
66	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[3-(2-氟乙炔基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 629.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (d, J=2.64 Hz, 3 H) 0.98 (d, J=2.51 Hz, 3 H) 1.16 - 1.32 (m, 2 H) 1.44 - 1.57(m,1 H) 1.75 - 1.83 (m, 1 H) 1.87 (br d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.91 - 1.96 (m, 1 H) 2.48 - 2.57 (m, 5 H) 2.59 - 2.69 (m, 2 H) 2.77 (s, 3 H) 3.63 - 3.79 (m, 2 H) 3.82 - 3.90 (m, 4 H) 3.91- 4.00 (m, 4 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.24 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J=14.87, 9.72 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 6.71 - 6.81 (m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.27 - 7.31 (m, 1 H)
67	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[3-(2-嗎啉-4-基乙基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 700.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (t, J=7.09 Hz, 6 H) 1.13 - 1.28 (m, 2 H) 1.40 - 1.54 (m, 1 H) 1.81 - 1.84 (m, 1 H) 1.86 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 1.93 (m, 1 H) 2.37 (br s, 3 H) 2.44 - 2.67 (m, 13 H) 3.33 - 3.48 (m, 3 H) 3.50 - 3.64 (m, 6 H) 3.66 - 3.74 (m, 5 H) 3.76 - 3.82 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.23 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J=14.87, 9.72 Hz, 1 H) 5.57 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.57 - 6.67 (m, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.22 - 7.25 (m, 1 H)
68	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(環丙基甲基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 641.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.16 - 0.28 (m, 2 H) 0.48 - 0.57 (m, 2 H) 0.89 - 0.94 (m, 1 H) 0.97 (t, J=7.03 Hz, 6 H) 1.18 -1.29 (m, 2 H) 1.42 - 1.53 (m, 1 H) 1.73 - 1.83 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.90 - 1.94 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.44 - 2.69 (m, 7 H) 3.15 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.49 - 3.64 (m, 5 H) 3.66 - 3.74 (m, 1 H) 3.78 (d, J=8.91 Hz, 2 H) 4.86 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.23 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J=14.87, 9.72 Hz, 1 H) 5.57 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.45 - 6.54 (m, 1 H) 6.57 - 6.67 (m, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H)

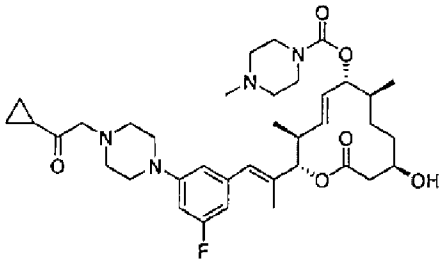
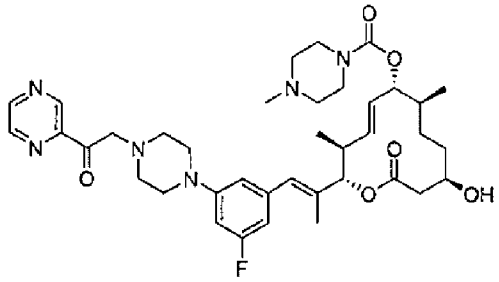
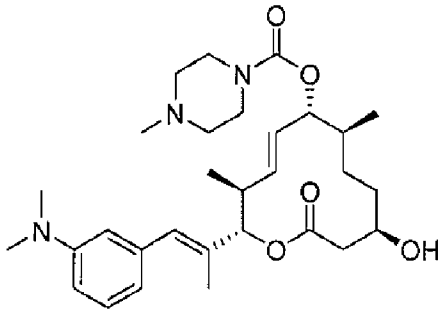
69	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2S)-2-甲基嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 602.5 $[M+H]^+$
70	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-甲基嗎啉-4-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 602.5 $[M+H]^+$
71	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲戊基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 687.7 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.83 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 0.91 - 1.04 (m, 11 H) 1.17 - 1.28 (m, 2 H) 1.30 - 1.40 (m, 1 H) 1.42 - 1.52 (m, 1 H) 1.76 - 1.80 (m, 1 H) 1.83 (s, 3 H) 1.86 - 1.91 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.46 - 2.72 (m, 7 H) 2.76 - 2.86 (m, 2 H) 2.89 - 3.33 (m, 8 H) 3.46 - 3.64 (m, 5 H) 3.69 (br s, 1 H) 4.85 (t, J=9.85 Hz, 1 H) 5.22 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J=14.87, 9.72 Hz, 1 H) 5.57 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.36 - 6.57 (m, 4 H)

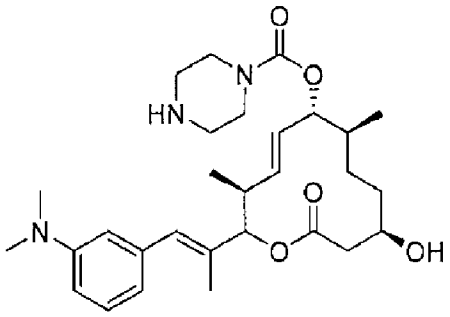
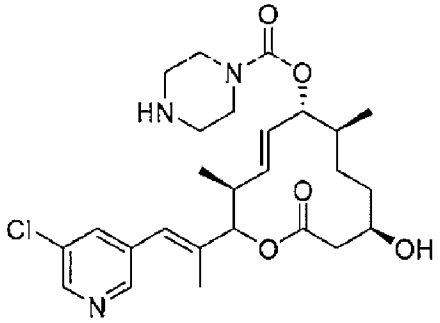
72	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(2R,3R)-3-羥基-2-甲基戊醯基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 701.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.89 - 1.03 (m, 9 H) 1.15 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.20 - 1.33 (m, 2 H) 1.36 - 1.63 (m, 3 H) 1.70 - 1.81 (m, 1H) 1.84 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.86 - 1.91 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 (br s, 4 H) 2.48 - 2.57 (m, 2 H) 2.60 - 2.71 (m, 2 H) 3.08 - 3.26 (m, 4 H) 3.48 (br s, 4 H) 3.57 - 3.66 (m, 2 H) 3.68 - 3.75 (m, 2 H) 3.75 - 3.85 (m, 2 H) 4.12 - 4.29 (m, 1 H) 4.85 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.22 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.38 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.56 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.22 - 6.76 (m, 4 H)
73	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-嗎啉-4-基乙磺醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 764.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (t, J=6.40 Hz, 6 H) 1.15 - 1.28 (m, 2 H) 1.41 - 1.55 (m,1 H) 1.72 - 1.81 (m, 1 H) 1.84 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.87 -1.95 (m,1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.46 - 2.68 (m, 11H) 2.80 - 2.89 (m, 3 H) 3.11 - 3.18 (m, 2 H) 3.20 - 3.32 (m, 4 H) 3.39 - 3.45 (m, 4 H) 3.59 (br s, 4 H) 3.65 - 3.75 (m, 5 H) 4.85 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.22 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.57 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.45 - 6.58 (m, 4 H)
74	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-乙烯基磺醯基哌嗪-1-基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 677.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (t, J=6.65 Hz, 6 H) 1.17 - 1.31 (m, 2 H) 1.40 - 1.54 (m, 1 H) 1.70 - 1.81 (m, 1 H) 1.84 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.88 - 1.95 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.49 - 2.64 (m, 3 H) 2.68 (br s, 4 H) 3.32 - 3.53 (m, 8 H) 3.55 - 3.67 (m, 4 H) 3.68 - 3.76 (m, 1 H) 4.76 - 4.91 (m, 1 H) 4.85 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.22 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.56 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.07 (d, J=9.91 Hz, 1 H) 6.20 - 6.31 (m, 1 H) 6.39 - 6.58 (m, 5 H)

75	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 602.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (br t, J=6.71 Hz, 6 H) 1.12 (br d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.17 - 1.31 (m, 2 H) 1.42 - 1.56 (m, 1 H) 1.74 - 1.83 (m, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.46 (br s, 3 H) 2.51 - 2.79 (m, 7 H) 3.06 - 3.24 (m, 2 H) 3.50 - 3.69 (m, 5 H) 3.70 - 3.78 (m, 3 H) 3.80 - 3.87 (m, 1 H) 3.95 - 4.04 (m, 1 H) 4.88 (br t, J=10.23 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.40 - 6.54 (m, 4 H)
76	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(羥基甲基)嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 618.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.19 - 1.33 (m, 2 H) 1.44 - 1.55 (m, 1 H) 1.75 - 1.84 (m, 1 H) 1.86 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.88 - 1.98 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 (br s, 4 H) 2.50 - 2.59 (m, 2 H) 2.60 - 2.74 (m, 2 H) 2.86 (td, J=11.92, 3.51 Hz, 1 H) 3.32 - 3.58 (m, 6H) 3.64 - 3.88 (m, 5 H) 4.05 (br d, J=2.01 Hz, 1 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.39 - 6.57 (m, 4 H)
77	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(羥基甲基)嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 618.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.19 - 1.33 (m, 2 H) .44 - 1.55 (m, 1 H) 1.75 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.13 Hz, 3H) 1.88 - 1.98 (m, 1 H) 2.19 - 2.43 (m, 7 H) 2.44 - 2.71 (m, 3 H) 3.12 - 3.28 (m, 2 H) 3.31 - 3.42 (m, 1H) 3.42 - 3.57 (m, 2 H) 3.59 - 3.84 (m, 7 H) 3.90 - 4.04 (m, 2 H) 4.10 - 4.17 (m, 1 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=14.93, 9.54 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.28 - 6.59 (m, 4 H)

78	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(甲基胺甲醯基)嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 645.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.00 (t, *J*=6.84 Hz, 6 H) 1.21 - 1.27 (m, 2 H) 1.36 - 1.54 (m, 1 H) 1.80 - 1.84 (m, 1 H) 1.86 (br d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.88 - 1.91 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.41 - 2.60 (m, 6 H) 2.62 - 2.70 (m, 2 H) 2.80 - 2.91 (m, 4 H) 3.37 -3.45 (m, 1 H) 3.51 - 3.62 (m, 4 H) 3.68 - 3.76 (m, 1 H) 3.77 - 3.87 (m, 1 H) 3.92 - 4.01 (m, 1 H) 4.04 - 4.12 (m, 1 H) 4.89 (t, *J*=10.04 Hz, 1 H) 5.25 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.39 (dd, *J*=15.00, 9.47 Hz, 1 H) 5.60 (dd, *J*=15.06, 9.79 Hz, 1 H) 6.44 - 6.64 (m, 5 H)
79	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 601.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.23 - 1.46 (m, 2 H) 1.61 - 1.69 (m,2 H) 1.89 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.94 - 2.00 (m, 1 H) 2.05 - 2.14 (m, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.42 - 2.54 (m, 5 H) 2.55 - 2.70 (m, 2 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.44 - 3.59 (m, 4 H) 3.71 (t, J=5.83 Hz, 2 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 4.90 - 4.96 (m, 1 H) 5.14 (d, J=10.92 Hz, 2 H) 5.43 - 5.63 (m, 2 H) 6.56 - 6.59 (m, 1 H) 6.81 - 6.92 (m, 1 H) 6.93 - 7.03 (m, 1 H) 7.04- 7.06 (m, 1 H)
80	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(環丙基甲基)-2-側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 655.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.19 - 0.30 (m, 2 H) 0.46 - 0.58 (m, 2 H) 0.91 - 1.09 (m, 7 H) 1.19 - 1.33 (m, 2 H) 1.44 - 1.53 (m, 1 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 2.08 - 2.20 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 (br s, 4 H) 2.49 - 2.58 (m, 2 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 3.29 (d, *J*=6.90 Hz, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 1 H) 3.43 - 3.57 (m, 6 H) 3.63 - 3.78 (m, 3 H) 4.88 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd,

		J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.39 - 6.57 (m, 1 H) 6.70 - 6.86 (m, 1 H) 6.92 - 7.01 (s, 2 H)
81	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(2R)-2-羥基丙醯基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 659.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.19 - 1.31 (m, 2 H) 1.36 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.73 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.39 (br s, 4 H) 2.48 - 2.68 (m, 3 H) 3.20 (t, J=5.14 Hz, 4 H) 3.42 - 3.63 (m, 6 H) 3.68 - 3.95 (m, 3 H) 4.50 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.38 - 6.67 (m, 4 H)
82	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 614.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 (br d, *J*=4.39 Hz, 3 H) 1.00 (d, *J*=4.27 Hz, 3 H) 1.18 - 1.35 (m, 4 H) 1.42 - 1.50 (m, 3 H) 1.75 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, *J*=1.00 Hz, 3 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H) 2.48 - 2.70 (m, 7 H) 2.95 - 3.08 (m, 1 H) 3.10 - 3.18 (m, 4 H) 3.38 (br d, *J*=10.67 Hz, 2 H) 3.67 - 3.78 (m, 2 H) 3.80 - 3.91 (m, 5 H) 4.89 (br t, *J*=9.79 Hz, 1 H) 5.26 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, *J*=15.06, 9.79 Hz, 1 H) 5.60 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 6.43 - 6.55 (m, 4 H)
83	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧	LCMS (ESI, m/z), 602.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (br t, *J*=5.90 Hz, 6 H) 1.05 (br d, *J*=6.53 Hz, 3 H) 1.10 - 1.28 (m, 2 H) 1.45 - 1.56 (m, 1 H) 1.75 - 1.85 (m, 1 H) 1.80 (s, 3 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.42 - 2.70 (m, 7 H) 2.97 - 3.18 (m, 2 H) 3.40 - 3.70 (m, 8 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 3.84 - 3.97 (m, 1 H) 4.88 (br t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.26 (br d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 5.60 (br dd, *J*=15.12, 9.85 Hz, 1

	雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	H) 6.34 - 6.56 (m, 4 H)
84	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-環丙基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 669.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 0.95 (m, 2 H) 0.98 (d, *J*=6.90 Hz, 3 H) 1.00 (d, *J*=6.90 Hz, 3 H) 1.04 - 1.13 (m, 2 H) 1.21 - 1.31 (m, 2 H) 1.42 - 1.51 (m, 1 H) 1.73 - 1.82 (m, 1 H) 1.83 - 1.87 (m, 3 H) 1.89 - 1.96 (m, 1 H) 2.10 - 2.23 (m, 1 H) 2.28 - 2.48 (m, 7 H) 2.49 - 2.63 (m, 3 H) 2.64 - 2.76 (m, 4 H) 3.15 - 3.29 (m, 4 H) 3.40 (s, 2 H) 3.63 - 3.69 (m, 4 H) 3.69 - 3.81 (m, 1 H) 4.88 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 5.41 (d, *J*=9.79 Hz, 1 H) 5.58 (d, *J*=9.91 Hz, 1 H) 6.42 - 6.59 (m, 4 H)
85	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-側氧基-2-吡嗪-2-基乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 707.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.04 (m, 6 H) 1.20 - 1.32 (m, 2 H) 1.40 - 1.54 (m, 1 H) 1.75 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.90 - 1.98 (m, 1H) 2.25 - 2.50 (m, 7 H) 2.52 - 2.70 (m, 3 H) 2.78 - 2.85 (m, 4 H) 3.26 - 3.34 (m, 4 H) 3.49 - 3.75 (m, 5 H) 4.19 (s, 2 H) 4.78 - 4.97 (m, 1 H) 5.26 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.36 - 5.45 (m, 1 H) 5.55 - 5.64 (m, 1 H) 6.45 - 6.57 (m, 4 H) 8.50 - 8.66 (m, 1 H) 8.79 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H) 9.25 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H)
265	 4-甲基(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(二甲胺基)苯基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 528.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 (d, *J*=6.78 Hz, 6 H) 1.23 - 1.32 (m, 2 H) 1.45 - 1.59 (m, 1 H) 1.76 - 1.86 (m, 1 H) 1.91 (d, *J*=1.25 Hz, 4 H) 2.50 - 2.73 (m, 9 H) 2.97 (s, 6 H) 3.44 - 3.50 (m, 1 H) 3.65 - 3.80 (m, 5 H) 4.86 - 4.95 (m, 1 H) 5.27 - 5.33 (m, 1 H) 5.36 - 5.45 (m, 1 H) 5.58 - 5.69 (m, 1 H) 6.56 - 6.71 (m, 4 H) 7.22 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H)。

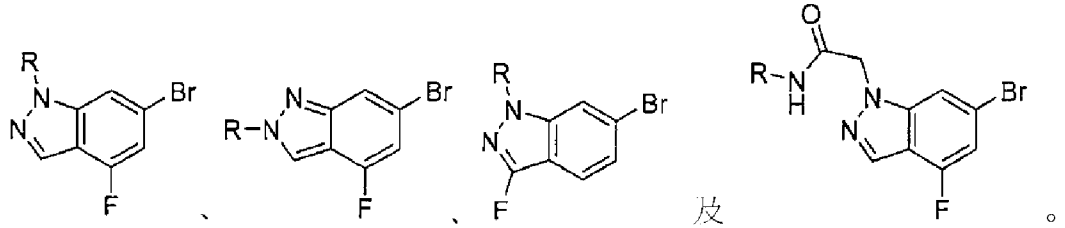
266	 (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(二甲胺基)苯基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 514.4 $[M+H]^+$。
267	 (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(5-氯吡啶-3-基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 506.3 $[M+H]^+$。

【0311】

化合物86-166及264 (表5)係藉由以下**程序11-19**來製備。

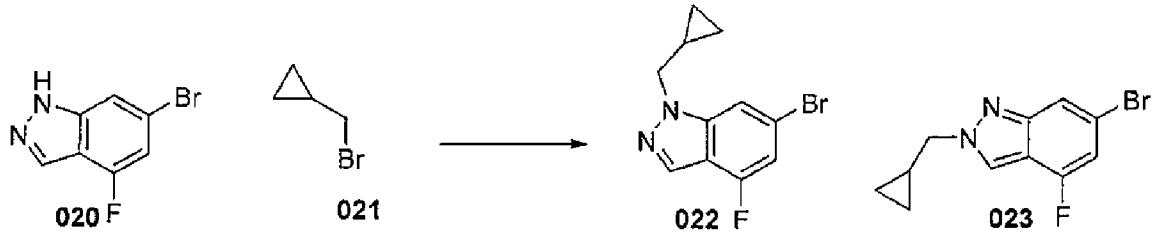
合成吲唑中間物：

程序11及12用於合成具有以下通式之吲唑中間物：



【0312】

程序11.



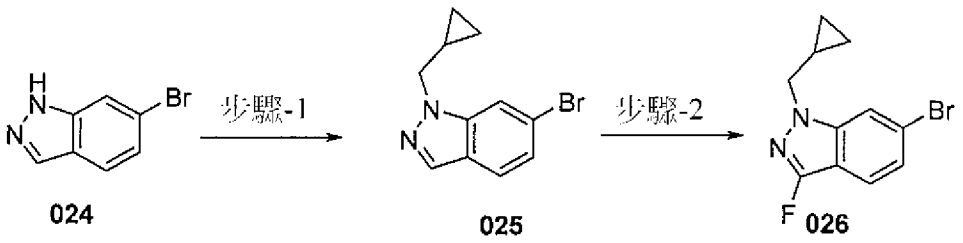
向於THF (3.0 mL，0.15 M)中之6-溴-4-氟-1H-吲唑(**020**，100 mg，0.465 mmol)之溶液中添加碳酸銫(303 mg，0.93 mmol)及(溴甲基)環丙烷(**021**，126 mg，0.93 mmol)。在室溫下，將反應混合物攪拌過夜。隨後，將反應混合物藉由EtOAc (100 mL)稀釋且藉由鹽水洗滌。將合併之有機層濃縮且在梯度0%-30% Hex:EtOAc應用於ISCO，得到兩種異構體，收集6-溴-1-(環丙基甲基)-4-氟-1H-吲唑(**022**，62 mg，0.233 mmol，50%產率)及6-溴-2-(環丙基甲基)-4-氟-1H-吲唑(**023**，20 mg，0.078 mmol，17%產率)。

【0313】(**022**) LCMS (ESI, m/z), 269.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.40-0.50 (m, 2H), 0.57-0.66 (m, 2H), 1.30-1.41 (m, 1H), 1.59 (s, 1H), 4.24 (d, J=6.90 Hz, 2H), 6.96 (dd, J=9.16, 1.25 Hz, 1H), 7.43 (t, J=1.07 Hz, 1H), 8.04 (d, J=0.75 Hz, 1H)。

【0314】(**023**) LCMS (ESI, m/z), 269.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.45-0.56 (m, 2H), 0.71-0.80 (m, 2H), 1.38-1.60 (m, 1H), 4.29 (d, J=7.15 Hz, 2H), 6.87 (dd, J=9.54, 1.25 Hz, 1H), 7.70 (t, J=1.13 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H)。

【0315】

程序12.



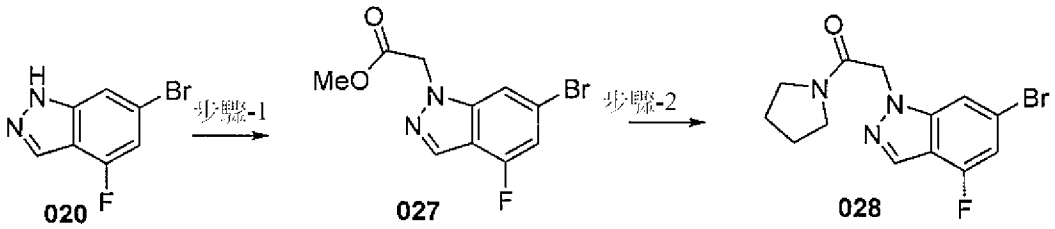
024　　025　　026

步驟-1：向THF (30 mL，0.12 M)之6-溴-1H-吲唑(**024**，900 mg，3.688 mmol)之溶液中添加NaH (66%，221 mg，5.532 mmol)。將溶液攪拌30分鐘且隨後添加(溴甲基)環丙烷(597 mg，4.426 mmol)。將所得溶液在室溫下在N_2下攪拌12小時。將反應混合物藉由EtOAc (200 mL)稀釋且用鹽水洗滌。將合併之有機層濃縮且在梯度0%-20% Hex:EtOAc應用於ISCO，得到1-(環丙基甲基)-6-溴-1H-吲唑(**025**，450 mg，1.509 mmol，40.9%產率)。

【0316】**步驟-2**：在室溫下向於ACN (1.5 ml，0.78 M)中之1-(環丙基甲基)-6-溴-1H-吲唑(**025**，350 mg，1.174 mmol)之溶液中添加乙酸(200 μL，3.5 mmol)及SELECTFLUOR (832 mg，2.348 mmol)。將所得溶液在50℃下在N2下攪拌12小時。隨後，將反應混合物藉由EtOAc (100 mL)稀釋且藉由鹽水洗滌。將合併之有機層濃縮且在梯度0%-30% Hex:EtOAc應用於ISCO，得到1-(環丙基甲基)-3-氟-6-溴-1H-吲唑(**026**，41 mg，0.130 mmol，11.05%產率)。LCMS (ESI, m/z), 269.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.33-0.51 (m, 1H), 0.34-0.39 (m, 2H), 0.45-0.51 (m, 1H), 1.14-1.37 (m, 2H), 1.49 (s, 1H), 4.31 (d, J=7.03 Hz, 2H), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.30 (dd, J=8.41, 4.89 Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.26 Hz, 1H)。

【0317】

程序13.



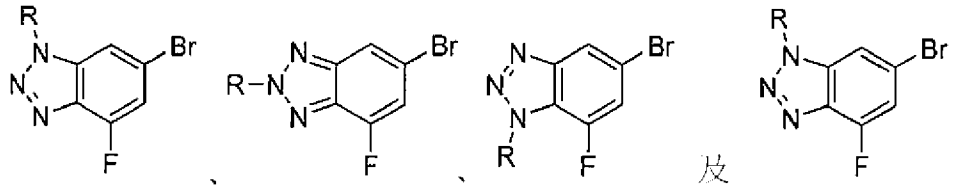
步驟-1：向於THF (3.0 mL，0.15 M)中之6-溴-4-氟-1H-吲唑(**020**，100 mg，0.465 mmol)之溶液中添加碳酸銫(303 mg，0.93 mmol)及2-溴乙酸甲酯(142 mg，0.93 mmol)。在室溫下，將反應混合物攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋且用鹽水洗滌。將合併之有機層濃縮且在梯度0%-30% Hex:EtOAc應用於ISCO，得到2-(6-溴-4-氟-1H-吲唑-1-基)乙酸甲酯(**027**，100 mg，0.349 mmol，75%產率)。

【0318】**步驟-2**：在室溫下向於二氯甲烷(0.3 mL，0.15 M)中之2-(6-溴-4-氟-1H-吲唑-1-基)乙酸甲酯(**027**，13 mg，.045 mmol)之溶液中添加吡咯啶(32.2 mg，.453 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。LCMS表明反應物完全轉化。將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋且用鹽水洗滌。將合併之有機層濃縮且在梯度0%-30% Hex:EtOAc應用於ISCO，得到2-(6-溴-4-氟-1H-吲唑-1-基)-1-(吡咯啶-1-基)乙酮(**028**，10 mg，0.031 mmol，67.7%產率)。

【0319】

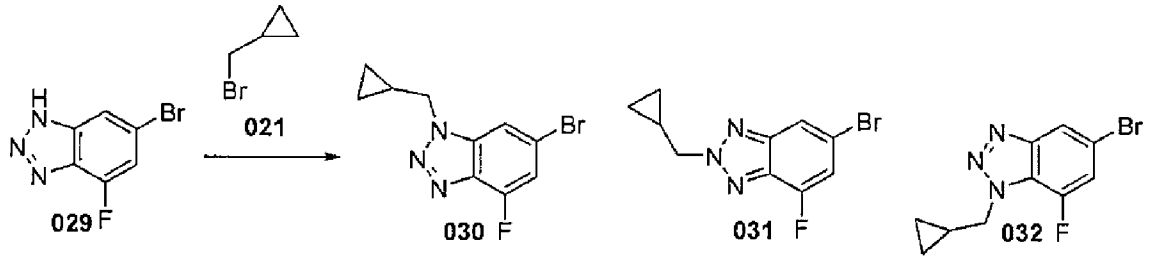
合成苯并三唑中間物：

程序14及15用於合成具有以下通式之苯并三唑中間物：



【0320】

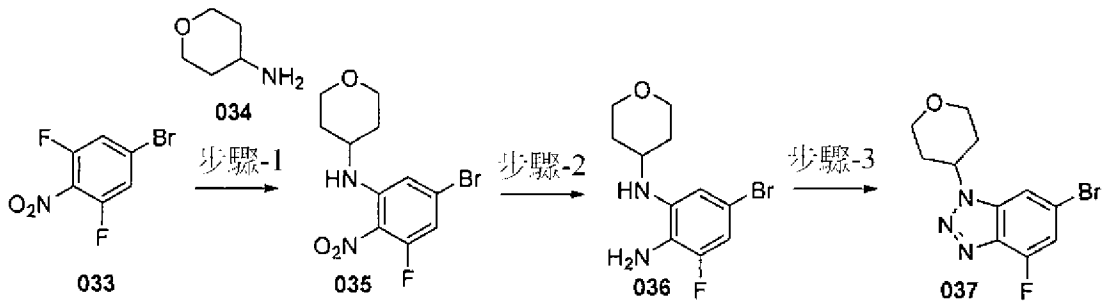
程序14.



向於THF (3.0 mL，0.15 M)中之6-溴-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(**029**，100 mg，0.463 mmol)之溶液中添加碳酸銫(303 mg, 0.93 mmol)及(溴甲基)環丙烷(**021**，187 mg，0.93 mmol)。在室溫下，將反應混合物攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋且用鹽水洗滌。將合併之有機層濃縮且在梯度0%-30% Hex:EtOAc應用於ISCO，得到5-溴-1-(環丙基甲基)-7-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(**030**，40 mg，0.148 mmol，32%產率)、6-溴-2-(環丙基甲基)-4-氟-2H-苯并[d][1,2,3]三唑(**031**，20 mg，0.074 mmol，16%產率)及6-溴-1-(環丙基甲基)-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(**032**，16 mg，0.059 mmol，12%產率)。(**030**) LCMS (ESI, m/z), 270.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.38-0.61 (m, 4H), 1.31-1.45 (m, 1H), 4.53 (d, *J*=7.28 Hz, 2H), 7.18-7.27 (m, 1H), 7.95 (d, *J*=1.38 Hz, 1H)。(**031**) LCMS (ESI, m/z), 270.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.40-0.51 (m, 2H), 0.55-0.67 (m, 2H), 1.48 (quint, *J*=7.72, 7.72, 7.72, 7.72, 4.77, 4.77 Hz, 1H), 4.49 (d, *J*=7.40 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J*=9.54, 1.38 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=1.38 Hz, 1H)。(**032**) LCMS (ESI, m/z), 270.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.45-0.57 (m, 2H), 0.64-0.76 (m, 2H), 1.35-1.46 (m, 1H), 4.49 (d, *J*=7.15 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J*=9.22, 1.32 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=1.38 Hz, 1H)。

【0321】

程序15.



步驟-1：在rt下向於THF (10 mL，0.2 M)中之5-溴-1,3-二氟-2-硝基苯(**033**，500 mg，2.101 mmol)之溶液中添加四氫-2H-哌喃-4-胺(**034**，202 mg，1.996 mmol)及三乙胺(0.359 ml，2.521 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌4小時。將反應混合物濃縮且在梯度0%-20% Hex:EtOAc應用於ISCO，得到N-(5-溴-3-氟-2-硝基苯基)四氫-2H-哌喃-4-胺(**035**，540 mg，1.692 mmol，81%產率)。

【0322】**步驟-2**：向於HCl (1M)、MeOH (2.5 mL)中之N-(5-溴-3-氟-2-硝基苯基)四氫-2H-哌喃-4-胺(**035**，80 mg，.251 mmol)之溶液中添加鐵(280 mg，5.014 mmol)。將反應混合物在N2下在室溫下攪拌2小時。LCMS表明反應物完全轉化。經由矽膠墊過濾，隨後蒸發溶劑。將反應混合物再溶解於EtOAc (50 mL)中且再次經由矽膠墊過濾。將粗產物5-溴-3-氟-N1-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯-1,2-二胺(**036**，60 mg，0.208 mmol，83%產率)直接用於下一步驟。

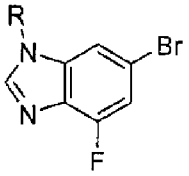
【0323】**步驟-3**：在室溫下向於乙酸(1 mL，0.2 M)中之5-溴-3-氟-N1-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯-1,2-二胺(**036**，60 mg，0.208 mmol)之溶液中添加亞硝酸鈉(35.8 mg，0.519 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌2小時。LC/MS表明反應完成。使反應混合物真空且再懸浮於EtOAc (50 mL)中，隨後藉由鹽水洗滌。將反應混合物濃縮且在梯度0%-40% Hex:EtOAc應用於ISCO，得到6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(**037**，42 mg，0.140 mmol，67.4%產率)。LCMS (ESI, m/z), 300.3

$[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.06-2.13 (m, 2H), 2.42 (qd, *J*=12.09, 4.39 Hz, 2H), 3.57 (td, *J*=11.92, 2.01 Hz, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 4.97 (tt, *J*=11.50, 4.19 Hz, 1H), 7.19-7.27 (m, 1H), 7.96 (d, *J*=1.38 Hz, 1H)。

【0324】

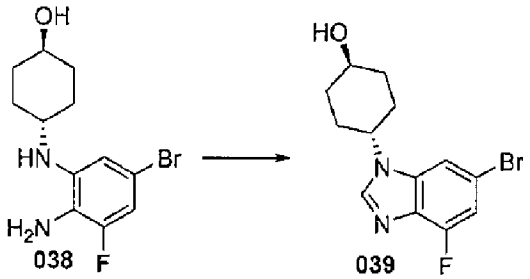
合成苯并咪唑中間物：

程序16用於合成具有以下通式之苯并三唑中間物：



【0325】

程序16.



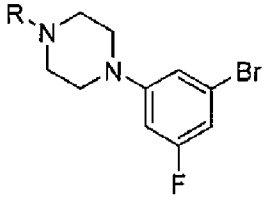
在室溫下向於甲酸(3 mL，0.11 M)中之(1r,4r)-4-((2-胺基-5-溴-3-氟苯基)胺基)環己醇(**038**，100 mg，0.33 mmol)之溶液中添加幾滴濃HCl。將反應混合物在60℃下攪拌2小時。LC/MS表明反應完成。使反應混合物真空且再懸浮於EtOAc (50 mL)中，隨後藉由鹽水洗滌。將反應混合物濃縮且在梯度0%-10% DCM:MeOH應用於ISCO，得到(1r,4r)-4-(6-溴-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-1-基)環己醇(**039**，80 mg，0.256 mmol，79%產率)。LCMS (ESI, m/z), 313.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.55-1.67 (m, 2H), 1.84-1.99 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 4H), 3.84 (tt, *J*=10.89, 4.05 Hz, 1H), 4.10-4.22 (m, 1H), 7.15 (dd, *J*=9.66, 1.51 Hz, 1H), 7.39

(d, *J*=1.51 Hz, 1H)。

【0326】

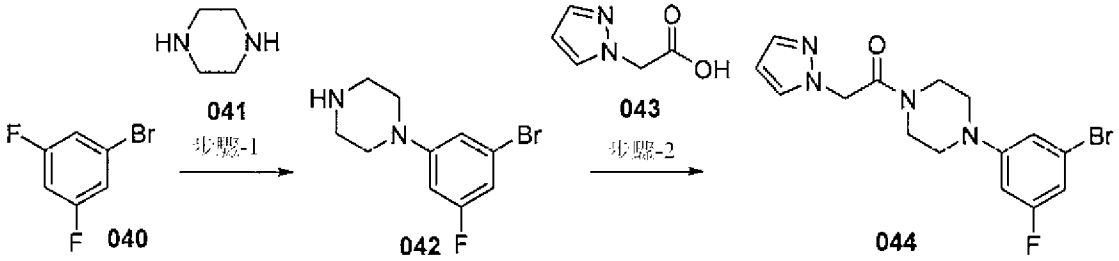
合成苯基哌嗪中間物：

程序17用於合成具有以下通式之苯基哌嗪中間物：



【0327】

程序17.



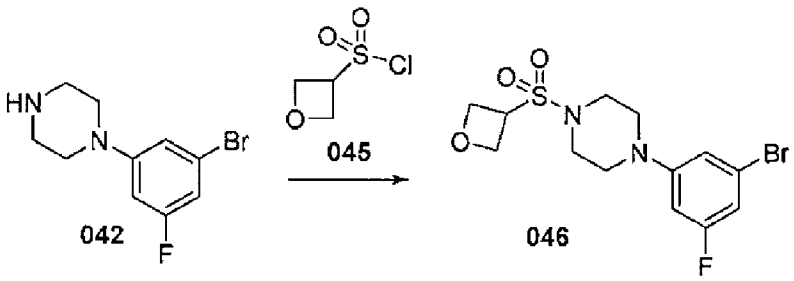
步驟-1：向於DMSO (5.0 mL，0.23 M)中之1-溴-3,5-二氟苯(**040**，218 mg，1.13 mmol)之溶液中添加K_2CO_3 (187 mg，1.356 mmol)及哌嗪(**041**，146 mg，1.694 mmol)。將反應混合物在密封管中加熱至140℃達24 h。將反應混合物冷卻且藉由EtOAc (200 mL)稀釋，隨後用鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥。將有機層濃縮且在梯度0%-30% DCM:MeOH應用於ISCO，得到1-(3-溴-5-氟苯基)哌嗪(**042**，234 mg，0.903 mmol，80%產率)。

【0328】**步驟-2**：在室溫下向1-(3-溴-5-氟苯基)哌嗪(**042**，45 mg，0.174 mmol)及於DMSO (1 ml，0.17 M)中之2-(1H-吡唑-1-基)乙酸(**043**，32.9 mg，0.26 mmol)之溶液中添加HBTU (231 mg，0.608 mmol)及TEA (0.087 ml，.608mmol)。將反應物攪拌過夜。將反應混合物稀釋於EtOAc (50 ml)中且藉由鹽水洗滌。將合併之有機層濃縮且在梯度0%-

10% DCM:MeOH應用於ISCO，得到1-(4-(3-溴-5-氟苯基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吡 唑-1-基)乙 酮(**044**，60 mg，0.163 mmol，94%產 率)。LCMS (ESI, m/z), 367.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.80 (s, 2H), 3.08-3.21 (m, 4H), 3.64-3.80 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 6.27-6.40 (m, 1H), 6.43-6.540 (m, 1H), 6.69-6.82 (m, 2H), 7.45-7.63 (m, 2H)。

【0329】

程序18.

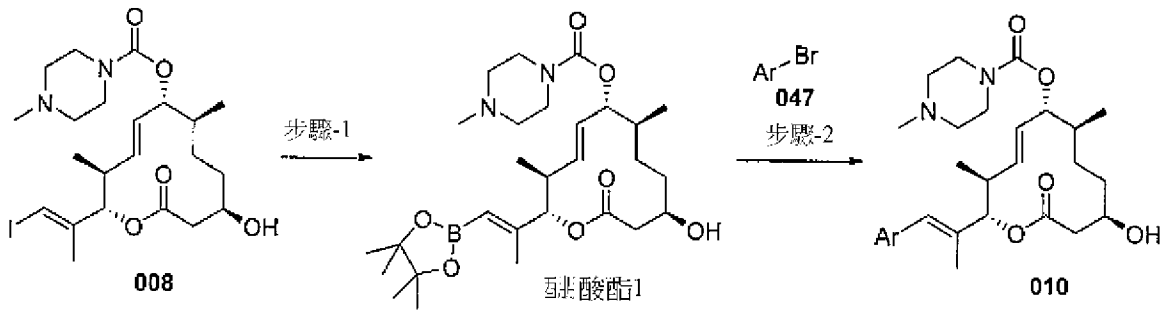


在室溫下向於DCM (1.5 mL，0.1 mmol)中之1-(3-溴-5-氟苯基)哌嗪(**042**，40 mg，0.154 mmol)之溶液中添加TEA (31.2 mg，.309 mmol)及氧雜環丁烷-3-磺醯氯(**045**，25 mg，0.15 mmol)且攪拌5分鐘。隨後，添加DMAP (0.943 mg，7.718 μmol)。將反應混合物攪拌4小時。將反應混合物稀釋至DCM (50 mL)中且藉由鹽水洗滌。將合併之有機層濃縮且在梯度0%-100% Hex:EtOAc應用於ISCO，得到1-(3-溴-5-氟苯基)-4-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)哌嗪(**046**，40 mg，0.11 mmol，68.3%產率)。

【0330】

合成硼酸酯偶合產物：

程序19.

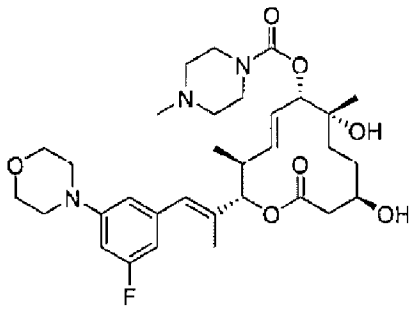
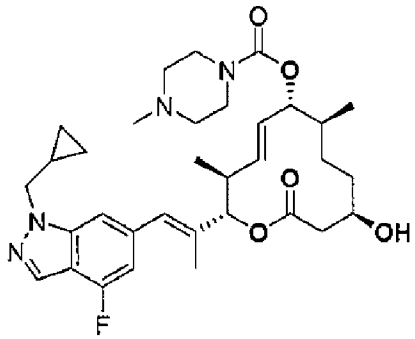


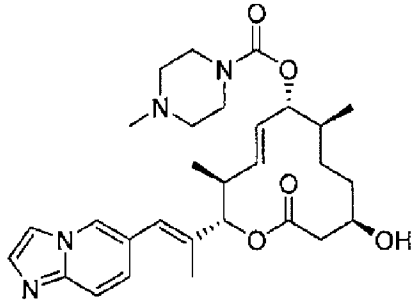
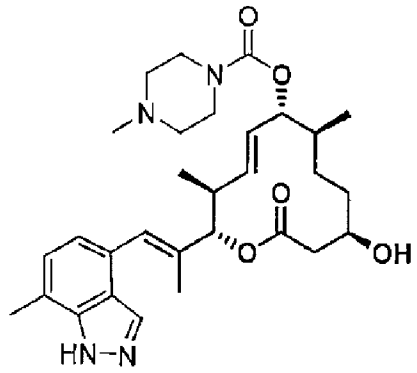
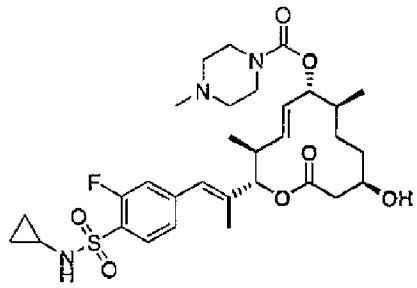
步驟-1：向於DMSO (9.0 ml，0.1 M)中之4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-羥基-2-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯(**008**，500 mg，0.936 mmol)之溶液中添加Pd(0) (108 mg，0.094 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼啉) (475 mg，1.871 mmol)及乙酸鉀(184 mg，1.871 mmol)。將反應混合物在加熱至80℃且攪拌30 min之前藉由N_2沖洗。使反應物冷卻至室溫且將H_2O (50 mL)添加於其中。將反應混合物藉由EtOAc (4×100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經MgSO4乾燥，過濾且在真空下濃縮。將粗反應混合物在0%-10% DCM:MeOH應用於ISCO，得到呈淡黃色固體狀之4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-((E)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)丙-1-烯-2-基)氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯(**硼酸酯1**，360 mg，0.674 mmol，72.0%產率)。LCMS (ESI, m/z), 536.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87-1.08 (m, 6H), 1.19-1.35 (m, 3H), 1.28 (s, 12H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.35-2.49 (m, 5H), 2.50-2.65 (m, 2H), 3.39-3.58 (m, 4H), 3.66-3.77 (m, 1H), 4.87 (t, *J* = 10.10 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 10.54 Hz, 1H), 5.33-5.47 (m, 2H), 5.56 (dd, *J* = 15.00, 9.98 Hz, 1H)。

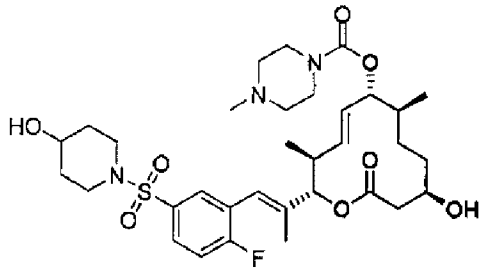
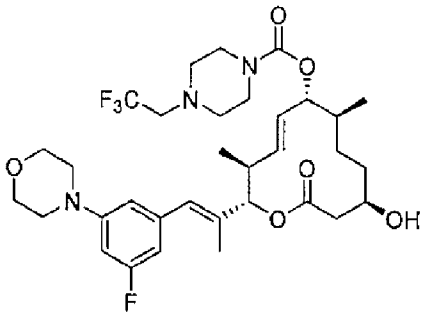
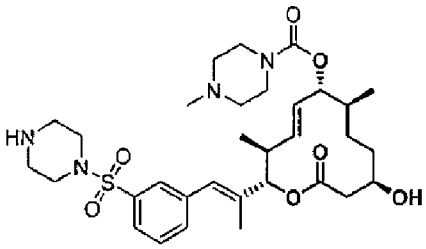
【0331】**步驟-2**：向4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-羥

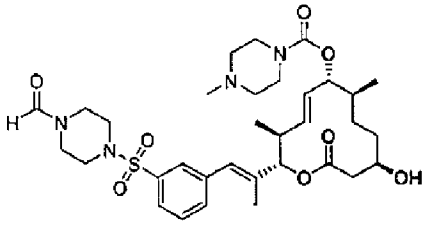
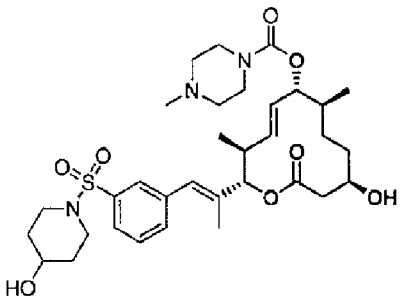
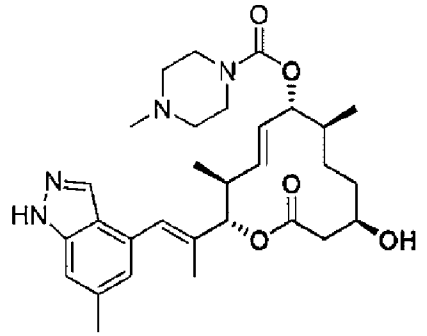
基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-((E)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)丙-1-烯-2-基)氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯 (**硼酸酯1**，15 mg，0.029 mmol)及芳基溴(**047**，0.035 mmol)之溶液中添加氧化銀(19 mg，0.086 mmol)及Pd(0) (3.3 mg，0.003 mmol)。將反應混合物加熱至60℃達5 h。LCMS表明硼酸酯完全轉化。將混合物冷卻，經由矽藻土短塞過濾且濃縮。將粗反應混合物在0%-10% DCM:MeOH應用於ISCO，得到產物**010**。

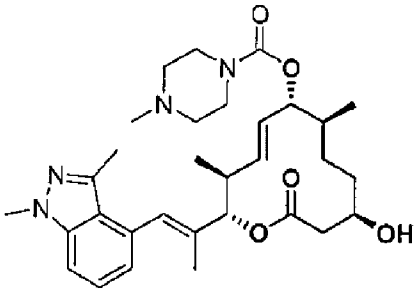
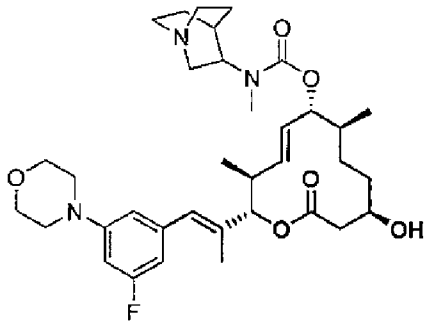
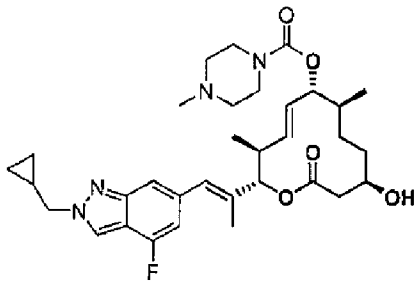
表5.化合物86-166及264表徵

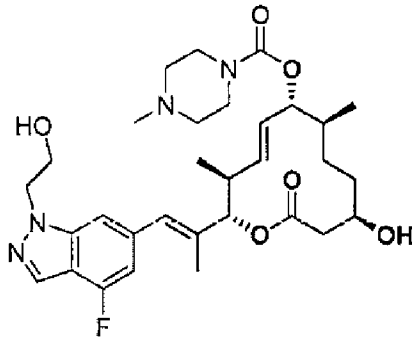
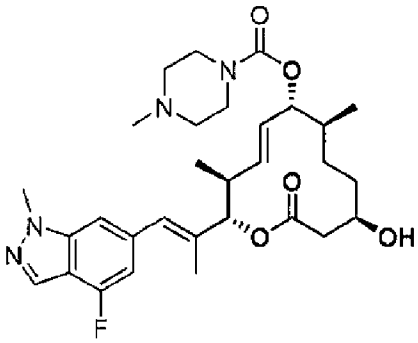
實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
86	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 604.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 (br d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.09 - 1.21 (m, 2 H) 1.26 (br s, 3 H) 1.40 - 1.48 (m, 1 H) 1.76 - 1.80 (m, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 2.49 - 2.74 (m, 3 H) 2.82 (s, 3 H) 2.97 - 3.08 (m, 4 H) 3.12 - 3.21 (m, 4 H) 3.75 - 3.82 (m, 1 H) 3.83 - 3.91 (m, 8 H) 5.01 - 5.06 (m, 1 H) 5.27 - 5.31(m, 1 H) 5.35 (d, *J*=10.29 Hz, 1 H) 5.65 - 5.75 (m, 1 H) 6.44 - 6.62 (m, 3 H) 6.66 - 6.75 (m, 1 H)
87	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(環丙基甲基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 597.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.41-0.62 (m, 2H), 0.68-0.91 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.78 Hz, 6H), 1.19-1.39 (m, 3H), 1.39-1.87 (m, 4H), 1.93-2.00 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 2.33-2.42 (m, 3H), 2.42-2.55 (m, 3H), 2.55-2.75 (m, 3H), 3.35-3.50 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 4H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.71-3.82 (m, 1H), 4.23-4.38 (m, 2H), 4.92 (t, *J* = 10.10 Hz, 1H), 5.30-5.36 (m, 1H), 5.38-5.48 (m, 1H), 5.64 (dd, *J* =

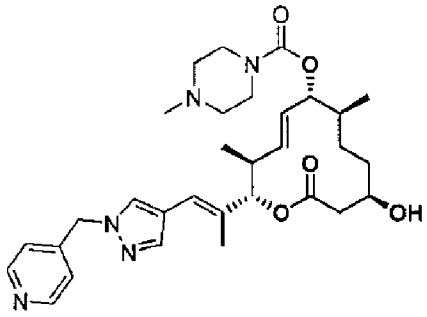
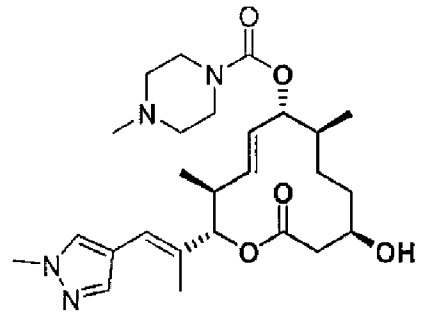
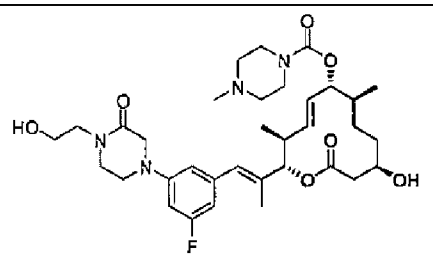
		15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.61-6.68 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 8.10 (s, 1H)
88	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 525.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.97-1.07 (m, 6H), 1.20-1.35 (m, 3H), 1.45-1.59 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 1.13 Hz, 5H), 2.29-2.35 (m, 3H), 2.35-2.48 (m, 4H), 2.52-2.72 (m, 3H), 3.41-3.61 (m, 4H), 3.69-3.81 (m, 3H), 4.91 (t, *J* = 10.10 Hz, 1H), 5.23-5.38 (m, 1H), 5.43 (dd, *J* = 15.00, 9.73 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.14 (dd, *J* = 9.35, 1.57 Hz, 1H), 7.49-7.73 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 8.07 (s, 1H)
89	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(7-甲基-1H-吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 539.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89-1.05 (m, 6H), 1.10-1.29 (m, 5H), 1.34-1.54 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 1H), 2.25-2.42 (m, 3H), 2.42-2.63 (m, 10H), 3.51 (br s, 6H), 3.57-3.76 (m, 3H), 4.84 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.29-5.39 (m, 3H), 5.57 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=7.15 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=7.15 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H)
90	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(環丙基胺磺醯基)-3-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-	LCMS (ESI, m/z), 622.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.57-0.66 (m, 2H), 0.66-0.73 (m, 2H), 0.97-1.07 (m, 6H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.87-2.02 (m, 3H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.42-2.93 (m, 8H), 3.45-3.66 (m, 4H), 3.66-3.79 (m, 1H), 4.90 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.15 (br s, 1H), 5.29 (d, *J*=10.54 Hz,

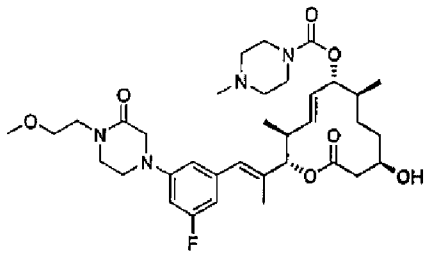
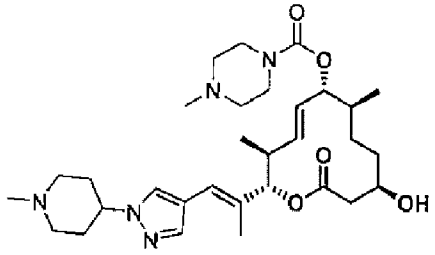
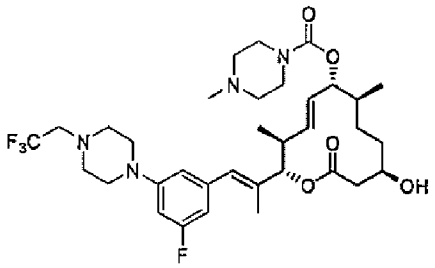
	基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	1H), 5.43 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.12-7.22 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.92 (t, *J*=7.84 Hz, 1H), 8.24-8.30 (m, 1H)
91	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-氟-5-(4-羥基哌啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 666.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87-1.00 (m, 6H), 1.13-1.27 (m, 4H), 1.31-1.49 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 3H), 1.81-1.93 (m, 3H), 2.23-2.32 (s, 3H), 2.32-2.44 (m, 3H), 2.44-2.55 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 2H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.46 (br s, 4H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.71-3.81 (m, 1H), 4.77-4.86 (m, 1H), 5.22-5.28 (m, 1H), 5.29-5.41 (m, 1H), 5.48-5.57 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.60 (m, 2H)
92	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 656.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96-1.06 (m, 6H), 1.18-1.36 (m, 2H), 1.45-1.71 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.50-2.72 (m, 6H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 4H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 3H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 4H), 4.86-4.95 (m, 1H), 5.24-5.31 (m, 1H), 5.37-5.47 (m, 1H), 5.56-5.67 (m, 1H), 5.58-5.62 (m, 1H), 5.62-5.62 (m, 1H), 5.62-5.62 (m, 1H), 6.46-6.57 (m, 4H)
93		LCMS (ESI, m/z), 633.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89-0.99 (m, 6H), 1.09-1.30 (m, 6H), 1.66-1.93 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.35-2.63 (m, 7H), 2.83-3.07 (m, 6H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.37-3.73 (m, 6H),

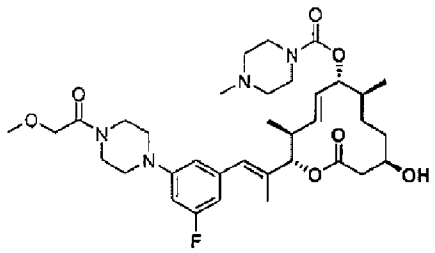
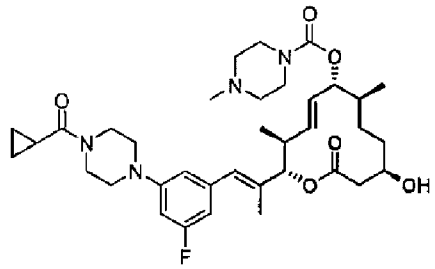
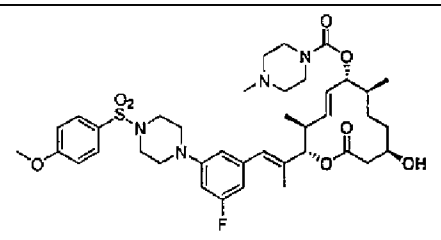
	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-哌嗪-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	4.77-4.86 (m, 1H), 5.17-5.25 (m, 1H), 5.29-5.39 (m, 1H), 5.47-5.59 (m, 1H), 6.50-6.58 (m, 1H), 7.38-7.61 (m, 4H)
94	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-甲醯基哌嗪-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 661.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89-0.99 (m, 6H), 1.12-1.28 (m, 4H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.81 (d, *J*=1.25 Hz, 3H), 1.84-1.93 (m, 1H), 2.24-2.63 (m, 9H), 2.91-3.05 (m, 4H), 3.37-3.62 (m, 7H), 3.63-3.73 (m, 1H), 4.78-4.86 (m, 1H), 5.18-5.25 (m, 1H), 5.29-5.39 (m, 1H), 5.48-5.59 (m, 1H), 6.51-6.56 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.89-7.94 (m, 1H)
95	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-(4-羥基哌啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 648.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98-1.07 (m, 6H), 1.22-1.35 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.47-2.73 (m, 7H), 2.84-2.99 (m, 2H), 3.27-3.47 (m, 3H), 3.50-3.86 (m, 7H), 4.86-4.95 (m, 1H), 5.27-5.34 (m, 1H), 5.38-5.47 (m, 1H), 5.57-5.67 (m, 1H), 6.61-6.66 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H)
96	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(6-甲基-1H-吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-	LCMS (ESI, m/z), 539.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.98-1.08 (m, 7H), 1.30-1.49 (m, 4H), 1.62-1.70 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 3H), 2.38-2.53 (m, 6H), 2.53-2.58 (m, 3H), 2.58-2.75 (m, 2H), 3.42-3.57 (m, 5H), 3.76-3.88 (m, 1H), 5.22-5.30 (m, 1H), 5.44-5.66 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.94-7.02 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.97 (s, 1H)

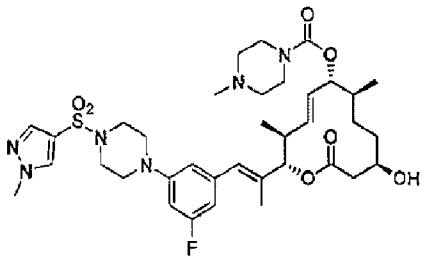
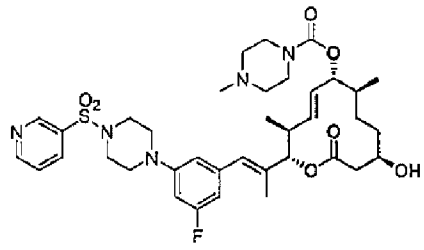
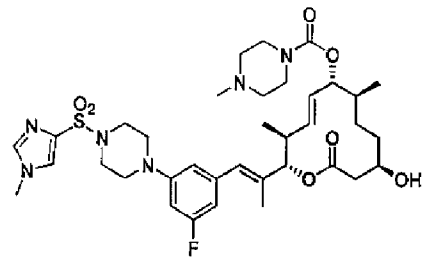
	12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	
97	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-二甲基吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 553.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04 (d, *J*=6.78 Hz, 3H), 1.06-1.13 (m, 3H), 1.25-1.33 (m, 2H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.73-1.89 (m, 4H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.33-2.38 (m, 3H), 2.38-2.50 (m, 4H), 2.56-2.71 (m, 7H), 3.44-3.65 (m, 4H), 3.73-3.81 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.88-4.96 (m, 1H), 5.37-5.50 (m, 2H), 5.61-5.70 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H)
98	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-N-甲胺基甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 628.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.86-0.96 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 3H), 1.02-1.08 (m, 3H), 1.24-1.46 (m, 6H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 3H), 1.96-2.08 (m, 3H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.60-2.73 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.14-3.20 (m, 3H), 3.20-3.31 (m, 3H), 3.44-3.58 (m, 2H), 3.58-3.72 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 4H), 4.20-4.32 (m, 1H), 5.16 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.56 (d, *J*=8.78 Hz, 2H), 6.49-6.66 (m, 3H), 8.42-8.69 (m, 2H)
99	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(環丙基甲基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-	LCMS (ESI, m/z), 597.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.28-0.40 (m, 2H), 0.47-0.67 (m, 2H), 0.67-0.91 (m, 2H), 0.68-0.73 (m, 1H), 0.95 (t, *J*=6.84 Hz, 6H), 1.09-1.33 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 3H), 2.45-2.67 (m, 4H), 2.67-2.99 (m, 4H), 3.51-3.60 (m,

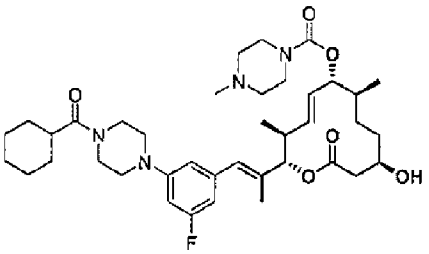
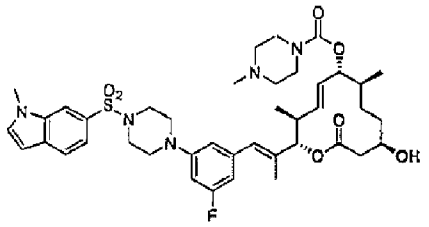
	二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	4H), 3.65 (m, 1H), 4.17 (d, *J*=6.90 Hz, 2H), 4.82 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.19-5.29 (m, 1H), 5.34 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.60-6.68 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=0.75 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H)
100	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(2-羥基乙基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 597.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.73-0.87 (m, 1H), 0.87-0.97 (m, 6H), 1.11-1.26 (m, 1H), 1.26-1.35 (m, 1H), 1.37-1.50 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.37-2.64 (m, 6H), 3.38-3.60 (m, 4H), 3.61-3.77 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 2H), 4.35-4.42 (m, 2H), 4.82 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=15.00, 9.73 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.68 (d, *J*=10.79 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.97-8.02 (m, 1H)
101	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-氟-1-甲基吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 557.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85-0.99 (m, 6H), 1.09-1.30 (m, 2H), 1.44 (br dd, *J*=13.30, 9.66 Hz, 2H), 1.57-1.79 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 4H), 2.21-2.30 (m, 3H), 2.33 (br s, 1H), 2.42-2.61 (m, 2H), 3.16-3.57 (m, 6H), 3.60-3.72 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.82 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.24 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.60-6.69 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)

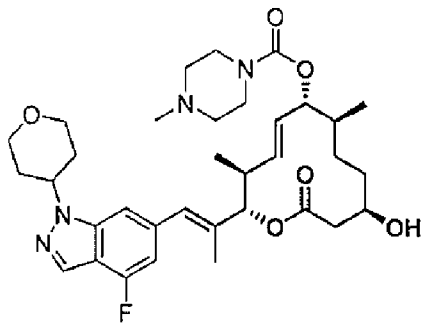
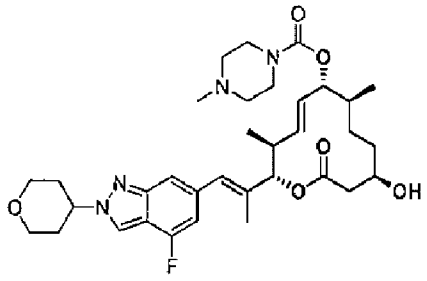
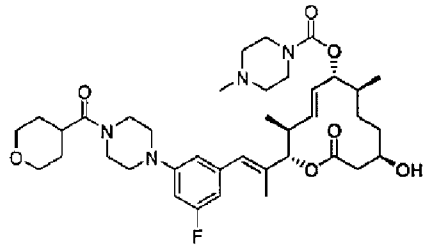
102	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-[1-(吡啶-4-基甲基)吡唑-4-基]丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 566.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.77-0.97 (m, 6H), 1.07-1.28 (m, 3H), 1.32-1.55 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.78-1.82 (m, 3H), 1.82-1.91 (m, 1H), 2.19-2.27 (m, 3H), 2.27-2.39 (m, 4H), 2.36-2.56 (m, 2H), 3.18-3.55 (m, 5H), 3.64 (br s, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.13-5.21 (m, 1H), 5.21-5.27 (m, 2H), 5.27-5.38 (m, 1H), 5.45-5.58 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.47-8.53 (m, 2H)
103	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(1-甲基吡唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 489.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.78-0.90 (m, 3H), 0.93 (d, *J*=6.90 Hz, 3H), 1.09-1.29 (m, 2H), 1.35-1.77 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.82-1.93 (m, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.37-2.57 (m, 7H), 3.34 (br d, *J*=5.27 Hz, 1H), 3.46-3.54 (m, 3H), 3.54-3.72 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.14-5.23 (m, 1H), 5.31 (dd, *J*=15.00, 9.73 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.46 (s, 1H)
104	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥基乙基)-3-側氧基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 645.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92-1.01 (m, 6H), 1.11-1.17 (m, 2H), 1.22-1.42 (m, 2H), 1.60 (br s, 2H), 1.81-1.86 (m, 3H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.33-2.48 (m, 4H), 2.50-2.65 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 3H), 3.48 (br dd, *J*=6.59, 4.08 Hz, 2H), 3.52-3.62 (m, 6H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 2H), 4.74-4.79 (m, 1H), 5.06-5.15 (m, 1H), 5.48 (dd, *J*=15.12, 9.10 Hz, 2H), 6.45-6.58 (m, 4H)

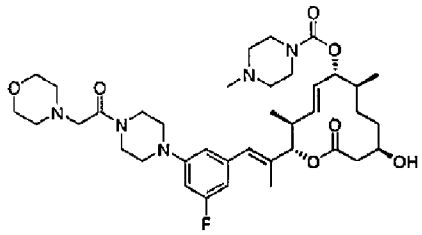
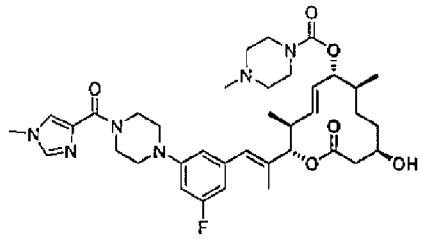
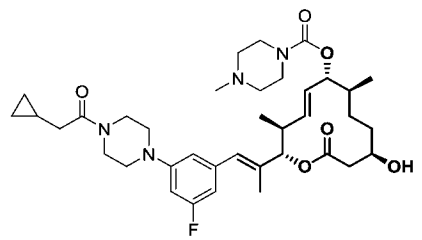
105	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-甲氧基乙基)-3-側氧基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 658.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.00 (dd, *J*=9.54, 6.78 Hz, 6H), 0.25-0.45 (m, 3H), 0.65 (br s, 2H), 0.89 (d, *J*=1.25 Hz, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.36-1.52 (m, 5H), 1.58-1.71 (m, 4H), 2.44-2.70 (m, 11H), 2.71-2.77 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 2H), 3.79-3.87 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 4.45-4.61 (m, 2H), 5.47-5.66 (m, 4H)
106	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[1-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-4-基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 572.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.78-0.90 (m, 3H), 0.93 (d, *J*=6.78 Hz, 3H), 1.08-1.27 (m, 2H), 1.42 (ddd, *J*=13.87, 9.85, 3.89 Hz, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.92-2.13 (m, 6H), 2.19-2.33 (m, 8H), 2.34-2.57 (m, 4H), 2.91 (br d, *J*=11.54 Hz, 2H), 3.41 (br s, 4H), 3.49-3.68 (m, 2H), 4.05 (tt, *J*=11.26, 4.11 Hz, 1H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (s, 1H)
107	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 669.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.84-0.94 (m, 6H), 1.44-1.68 (m, 3H), 1.68-2.01 (m, 6H), 2.31-2.37 (m, 3H), 2.37-2.48 (m, 4H), 2.51-2.71 (m, 3H), 2.77-2.90 (m, 4H), 3.05 (d, *J*=9.54 Hz, 2H), 3.17-3.29 (m, 4H), 3.46-3.62 (m, 5H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 5.24-5.30 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.57-5.65 (m, 1H), 6.47-6.56 (m, 3H)

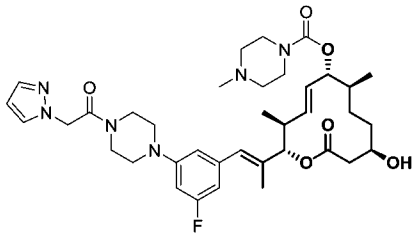
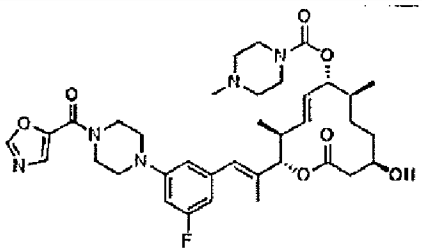
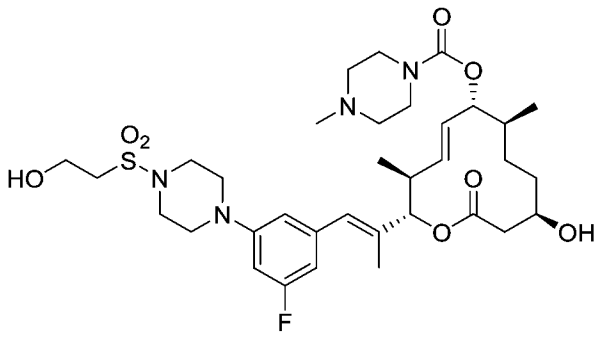
108	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-甲氧基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 659.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (dd, *J*=8.53, 6.90 Hz, 6H), 1.42-1.60 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 3H), 2.42 (br s, 4H), 2.48-2.68 (m, 4H), 3.12-3.28 (m, 4H), 3.42-3.47 (m, 4H), 3.47-3.59 (m, 4H), 3.59-3.71 (m, 2H), 3.71-3.84 (m, 3H), 4.15-4.19 (m, 2H), 4.90 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J*=15.00, 9.73 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.48-6.59 (m, 4H)
109	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(環丙烷羰基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 655.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.79-0.92 (m, 2H), 0.94-1.08 (m, 8H), 1.42-1.65 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.90-2.01 (m, 1H), 2.31-2.37 (m, 3H), 2.37-2.48 (m, 4H), 2.52-2.71 (m, 4H), 3.10-3.33 (m, 5H), 3.53 (br s, 4H), 3.70-3.89 (m, 5H), 4.90 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.49-6.57 (m, 4H)
110	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(4-甲氧基苯基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 757.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94-1.07 (m, 6H), 1.40-1.58 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 4H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.32-2.37 (m, 3H), 2.37-2.48 (m, 5H), 2.50-2.70 (m, 4H), 3.10-3.21 (m, 4H), 3.21-3.32 (m, 4H), 3.40-3.64 (m, 4H), 3.63-3.89 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.89 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.37-5.46 (m, 1H), 5.60 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.42-6.54 (m, 4H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.72-7.77 (m, 2H)

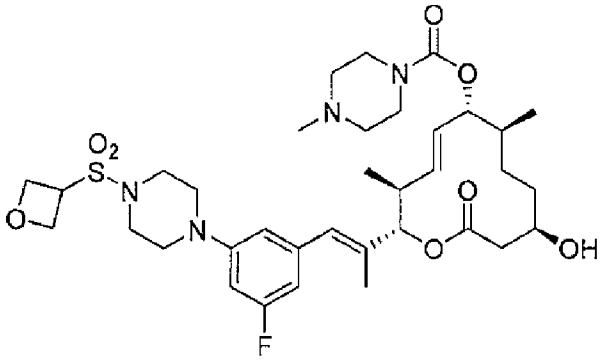
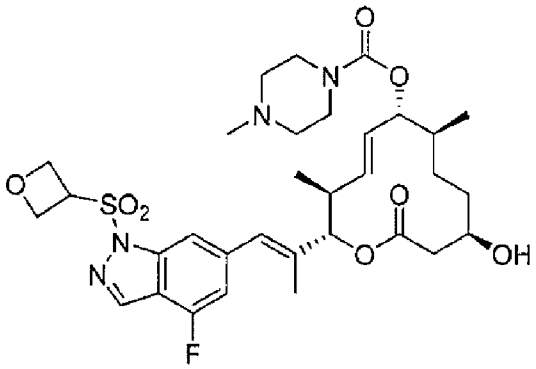
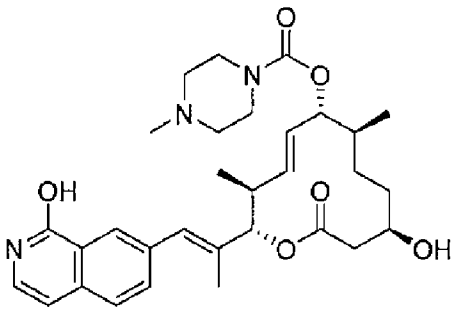
111	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 757.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88-1.00 (m, 6H), 1.41 (br d, *J*=9.41 Hz, 2H), 1.78 (d, *J*=1.13 Hz, 4H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.25-2.31 (m, 3H), 2.33-2.43 (m, 3H), 2.43-2.63 (m, 4H), 2.99-3.15 (m, 4H), 3.16-3.30 (m, 4H), 3.40-3.58 (m, 4H), 3.61-3.78 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.34-6.49 (m, 4H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H)
112	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(4-吡啶-3-基磺醯基哌嗪-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 737.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95-1.07 (m, 6H), 1.42-1.56 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 5H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.32-2.38 (m, 3H), 2.38-2.49 (m, 4H), 2.49-2.70 (m, 4H), 3.26 (br dd, *J*=17.07, 5.52 Hz, 8H), 3.46-3.63 (m, 4H), 3.70-3.86 (m, 1H), 4.90 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.43-6.57 (m, 4H), 7.54 (ddd, *J*=8.00, 4.86, 0.69 Hz, 1H), 8.10 (dt, *J*=8.03, 2.01 Hz, 1H), 8.88 (dd, *J*=4.83, 1.44 Hz, 1H), 9.03-9.06 (m, 1H)
113	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基咪唑-4-基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧	LCMS (ESI, m/z), 757.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (dd, *J*=11.54, 6.78 Hz, 6H), 1.44-1.58 (m, 1H), 1.74-1.90 (m, 4H), 1.90-2.02 (m, 3H), 2.33-2.39 (m, 3H), 2.39-2.50 (m, 4H), 2.52-2.70 (m, 4H), 3.25-3.32 (m, 4H), 3.32-3.41 (m, 4H), 3.47-3.63 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 3H), 4.90 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=10.67

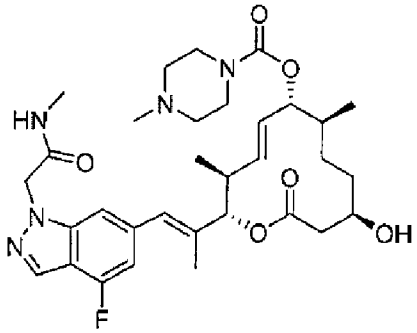
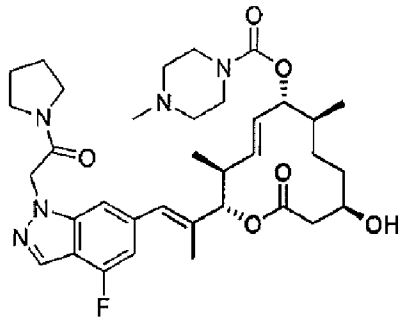
	雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	Hz, 1H), 5.41 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.45-6.56 (m, 4H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H)
114	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(環己烷羰基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 697.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (dd, *J*=8.41, 6.90 Hz, 6H), 1.19-1.37 (m, 4H), 1.44-1.68 (m, 4H), 1.68-1.87 (m, 6H), 1.89 (d, *J*=1.00 Hz, 3H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.32-2.41 (m, 4H), 2.41-2.68 (m, 6H), 3.19 (br s, 4H), 3.55 (br s, 4H), 3.61-3.70 (m, 2H), 3.75 (br d, *J*=17.19 Hz, 4H), 4.90 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.49-6.57 (m, 4H)
115	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基吲哚-6-基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 780.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00 (dd, *J*=17.82, 6.78 Hz, 6H), 1.77-1.87 (m, 4H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.35-2.38 (m, 3H), 2.38-2.50 (m, 5H), 2.50-2.69 (m, 4H), 3.13-3.21 (m, 4H), 3.21-3.30 (m, 4H), 3.41-3.67 (m, 5H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.89 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.24 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.36-5.48 (m, 1H), 5.60 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.39-6.52 (m, 4H), 6.66 (dd, *J*=3.20, 0.69 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=3.14 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.66 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=8.66, 1.76 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=1.38 Hz, 1H)

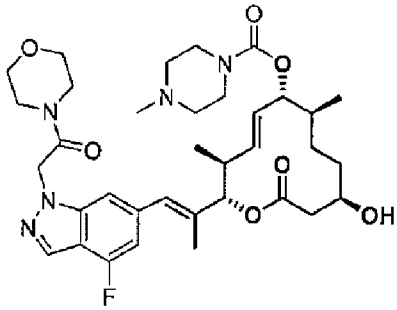
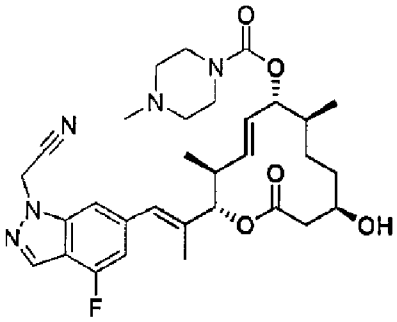
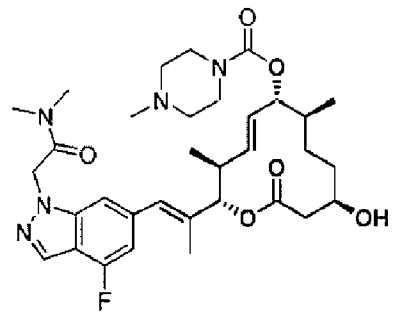
116	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(氧雜環己烷-4-基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 627.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89-0.98 (m, 6H), 1.10-1.25 (m, 2H), 1.42 (br d, *J*=9.41 Hz, 1H), 1.68-1.94 (m, 7H), 2.17-2.41 (m, 9H), 2.44-2.61 (m, 3H), 3.32-3.47 (m, 4H), 3.47-3.59 (m, 3H), 3.66 (br d, *J*=2.89 Hz, 1H), 4.09 (br s, 2H), 4.47-4.56 (m, 1H), 4.82 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.36 (br s, 1H), 5.54 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H)
117	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-2-(氧雜環己烷-4-基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 627.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (dd, *J*=6.78, 1.88 Hz, 6H), 1.18 (br d, *J*=8.91 Hz, 2H), 1.32-1.58 (m, 2H), 1.58-1.80 (m, 2H), 1.85 (d, *J*=1.13 Hz, 3H), 2.10-2.22 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.30 (br s, 4H), 2.42-2.61 (m, 4H), 3.33-3.46 (m, 4H), 3.46-3.58 (m, 3H), 3.65 (br d, *J*=2.26 Hz, 1H), 4.10 (dt, *J*=11.67, 3.07 Hz, 2H), 4.51-4.61 (m, 1H), 4.82 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.51-6.58 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)
118	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(噁烷-4-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 699.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (dd, *J*=9.35, 6.84 Hz, 6H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.73-1.87 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.41 (br s, 4H), 2.52-2.69 (m, 3H), 2.79 (tt, *J*=11.26, 3.80 Hz, 2H), 3.20 (br s, 4H), 3.39-3.60 (m, 7H), 3.63-3.85 (m, 6H), 4.01-4.10 (m, 2H), 4.90 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=10.54 Hz, 1H),

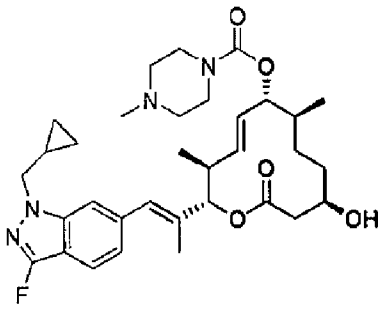
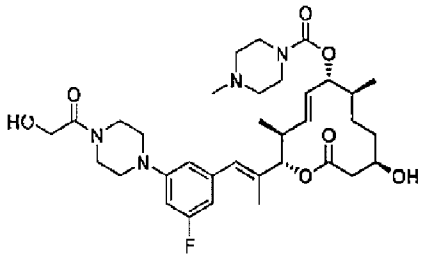
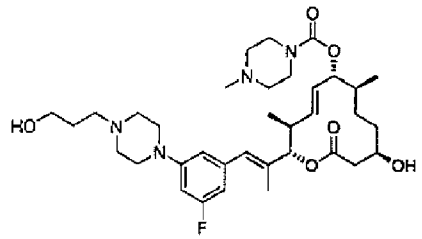
		5.42 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.49-6.57 (m, 4H)
119	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-嗎啉-4-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 714.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (dd, *J*=8.53, 6.90 Hz, 6H), 1.48-1.77 (m, 5H), 1.75-1.88 (m, 6H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.21-2.29 (m, 4H), 2.33 (br s, 4H), 2.39-2.59 (m, 6H), 3.05-3.22 (m, 5H), 3.31-3.51 (m, 5H), 3.51-3.72 (m, 6H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.29-5.39 (m, 1H), 5.47-5.58 (m, 1H), 6.39-6.51 (m, 4H)
120	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基咪唑-4-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 695.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (dd, *J*=8.78, 6.90 Hz, 6H), 1.37-1.48 (m, 2H), 1.48-1.77 (m, 3H), 1.77-1.82 (m, 3H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 4H), 2.31 (br s, 4H), 2.42-2.62 (m, 3H), 3.09-3.27 (m, 5H), 3.42 (br s, 5H), 3.56-3.70 (m, 5H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.19 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.41-6.49 (m, 4H), 7.32 (d, *J*=1.25 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=1.38 Hz, 1H)
121	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-環丙基乙醯基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 669.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ -0.04-0.02 (m, 2H), 0.35-0.41 (m, 2H), 0.72-0.90 (m, 8H), 1.20-1.41 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 3H), 1.68-1.78 (m, 2H), 2.06-2.10 (m, 4H), 2.13-2.21 (m, 4H), 2.24-2.46 (m, 3H), 2.97 (br s, 4H), 3.15-3.34 (m, 4H), 3.34-3.46 (m, 3H), 3.48-3.61 (m, 3H), 4.68 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.19 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.39

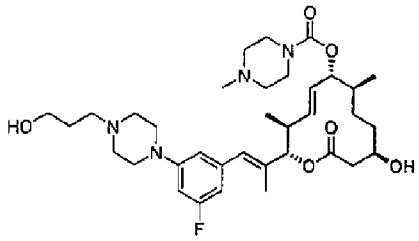
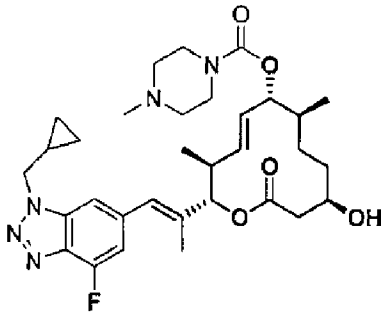
		(dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.26-6.34 (m, 4H)
122	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 695.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89-0.93 (m, 3H), 0.94 (br d, *J*=6.90 Hz, 3H), 1.33-1.54 (m, 1H), 1.63-1.78 (m, 3H), 1.7 (s, 3H), 1.80-1.91 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 5H), 2.29 (br s, 3H), 2.39-2.59 (m, 3H), 3.00-3.13 (m, 5H), 3.42 (br s, 4H), 3.61-3.73 (m, 5H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 5.15-5.23 (m, 1H), 5.33 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.26 (t, *J*=2.13 Hz, 1H), 6.37-6.48 (m, 4H), 7.47 (d, *J*=2.26 Hz, 2H)
123	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1,3-噁唑-5-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 682.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (dd, *J*=8.91, 6.78 Hz, 6H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 3H), 1.83-1.91 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 3H), 2.24-2.35 (m, 4H), 2.44-2.59 (m, 3H), 3.16-3.24 (m, 4H), 3.24-3.34 (m, 1H), 3.34-3.52 (m, 4H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.81-3.92 (m, 4H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.19 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J*=15.00, 9.60 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.41-6.50 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.90 (s, 1H)
124		LCMS (ESI, m/z), 682.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.97-1.05 (m, 6H), 1.26-1.29 (m, 1H), 1.45-1.57 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 3H), 2.34-2.46 (m, 4H), 2.51-2.72 (m, 3H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 4H), 3.42-3.56 (m, 8H), 3.71-3.79 (m, 1H), 4.08-4.17

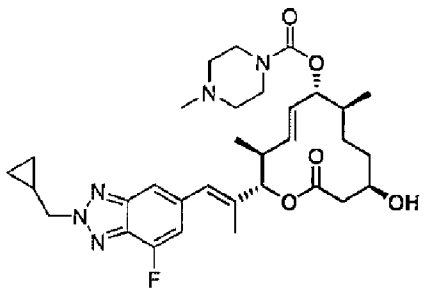
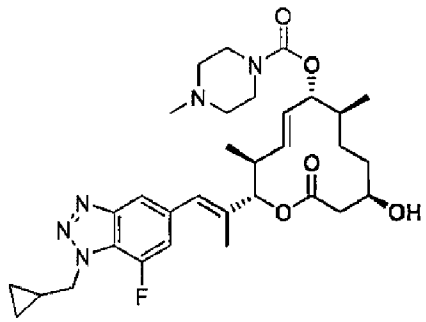
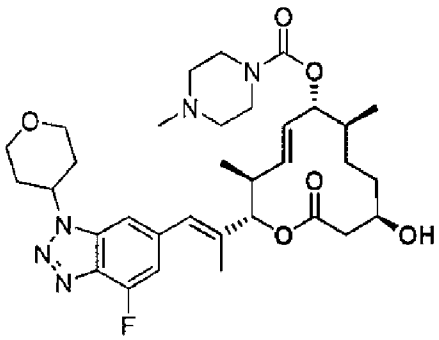
	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥基乙基磺醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	(m, 3H), 4.90 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.49-6.59 (m, 4H)
125	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 707.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89-0.98 (m, 6H), 1.12-1.25 (m, 2H), 1.37-1.48 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.81-1.91 (m, 1H), 2.20-2.25 (m, 3H), 2.28 (br s, 4H), 2.39-2.59 (m, 3H), 3.10-3.23 (m, 4H), 3.23-3.32 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 8H), 3.65 (q, *J*=6.99 Hz, 1H), 4.38 (tt, *J*=8.14, 6.48 Hz, 1H), 4.77-4.85 (m, 3H), 4.86-4.94 (m, 2H), 5.18 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.39-6.50 (m, 4H)
126	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 663.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (dd, *J*=6.78, 2.89 Hz, 6H), 1.09-1.26 (m, 2H), 1.38-1.49 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.85 (d, *J*=1.13 Hz, 5H), 2.42-2.55 (m, 5H), 2.55-2.78 (m, 4H), 3.57-3.73 (m, 6H), 4.77-4.90 (m, 4H), 5.18-5.28 (m, 1H), 5.34 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.69 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H)
127		LCMS (ESI, m/z), 552.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86-1.03 (m, 6H), 1.38-1.49 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 5H), 2.18-2.27 (m, 3H), 2.30 (br s, 3H), 2.41-2.62 (m, 4H), 3.32-3.49 (m, 4H), 3.55-3.72 (m, 2H), 4.83 (t,

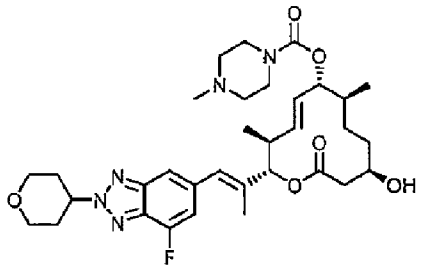
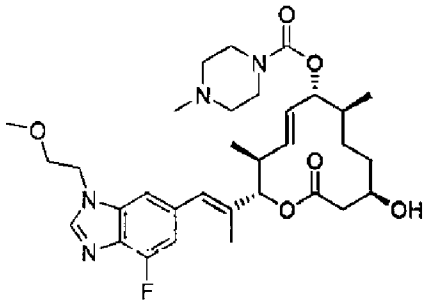
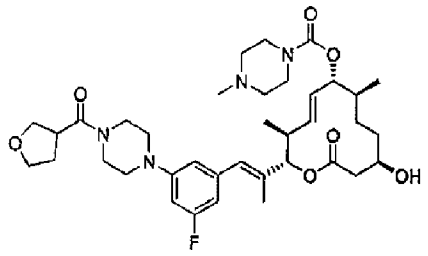
	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-(1-羥基異喹啉-7-基)丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	*J*=10.10 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.30-5.38 (m, 1H), 5.55 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=7.15 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 9.91 (br s, 1H)
128	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[4-氟-1-[2-(甲胺基)-2-側氧基乙基]吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 614.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (d, *J*=6.78 Hz, 6H), 1.15-1.24 (m, 1H), 1.34-1.56 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 2.20-2.26 (m, 3H), 2.26-2.40 (m, 3H), 2.43-2.62 (m, 2H), 2.69 (d, *J*=4.77 Hz, 3H), 3.42 (br s, 3H), 3.65 (br s, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 4.96 (d, *J*=9.66 Hz, 3H), 5.21 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 5.76 (br d, *J*=4.64 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.68-6.75 (m, 1H), 6.75-6.84 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.12 (d, *J*=8.41 Hz, 1H), 7.30 (td, *J*=8.06, 4.96 Hz, 1H), 8.03-8.08 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H)
129	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(2-側氧基-2-吡咯啶-1-基乙基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 654.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (d, *J*=6.78 Hz, 6H), 1.08-1.24 (m, 2H), 1.42 (ddd, *J*=13.71, 9.82, 3.95 Hz, 1H), 1.68-1.82 (m, 4H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 2.19-2.28 (m, 3H), 2.32 (br s, 4H), 2.39-2.61 (m, 4H), 3.42 (br t, *J*=6.90 Hz, 9H), 3.54-3.70 (m, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.20 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.67 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=0.75 Hz, 1H)

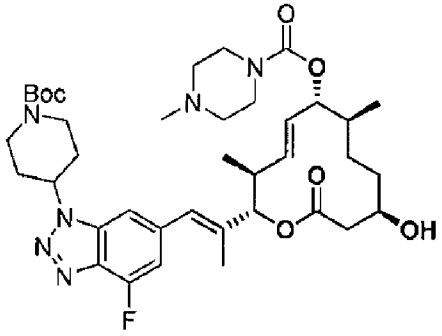
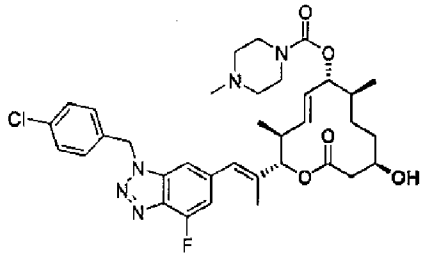
130	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(2-嗎啉-4-基-2-側氧基乙基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 670.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (d, *J*=6.78 Hz, 6H), 1.07-1.29 (m, 2H), 1.34-1.60 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.83 (d, *J*=1.13 Hz, 3H), 2.20-2.28 (m, 4H), 2.32 (br s, 3H), 2.38-2.63 (m, 3H), 3.31-3.45 (m, 4H), 3.45-3.57 (m, 9H), 3.60-3.71 (m, 1H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.10-5.23 (m, 2H), 5.33 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.69 (d, *J*=10.79 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H)
131	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(氰基甲基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 582.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (t, *J*=6.21 Hz, 6H), 1.19 (br d, *J*=8.78 Hz, 2H), 1.34-1.59 (m, 2H), 1.59-1.81 (m, 1H), 1.85 (d, *J*=1.13 Hz, 4H), 2.18-2.28 (m, 3H), 2.32 (br s, 4H), 2.44-2.61 (m, 3H), 3.31-3.54 (m, 4H), 3.66 (br d, *J*=6.27 Hz, 1H), 4.82 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.20-5.25 (m, 3H), 5.31-5.39 (m, 1H), 5.53 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.76 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=0.88 Hz, 1H)
132	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-[2-(二甲胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 628.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (dd, *J*=6.78, 0.88 Hz, 6H), 1.07-1.28 (m, 1H), 1.42 (ddd, *J*=13.71, 9.76, 3.76 Hz, 1H), 1.63-1.78 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 4H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.30 (br s, 3H), 2.43-2.62 (m, 4H), 2.80-2.99 (m, 4H), 3.01-3.07 (m, 4H), 3.32-3.51 (m, 3H), 3.61-3.70 (m, 1H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.16-5.24 (m, 1H), 5.33 (dd, *J*=15.00, 9.72

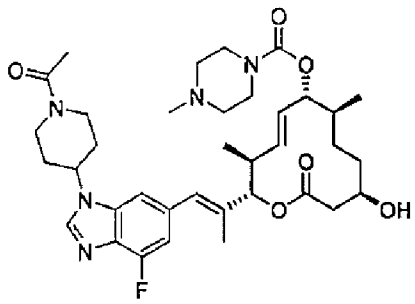
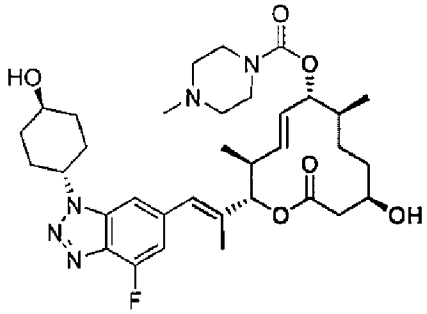
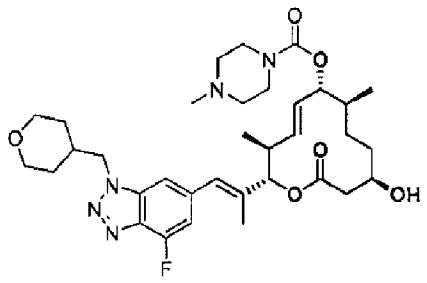
		Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.65-6.74 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H)
133	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(環丙基甲基)-3-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 597.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.32-0.48 (m, 4H), 0.93 (dd, *J*=6.78, 0.88 Hz, 6H), 1.11-1.34 (m, 2H), 1.12-1.24 (m, 1H), 1.37-1.65 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 4H), 1.86 (td, *J*=6.68, 3.58 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.31 (br s, 4H), 2.40-2.62 (m, 2H), 3.43 (br s, 3H), 3.55-3.70 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 2H), 4.82 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.27-5.37 (m, 2H), 5.55 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.87 (dd, *J*=8.28, 5.77 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.28 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=2.38 Hz, 1H)
134	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-甲氧基丙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 673.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88-0.92 (d, *J*=6.90, 3H), 0.93 (br d, *J*=6.90 Hz, 3H), 1.18 (br d, *J*=8.41 Hz, 2H), 1.33-1.57 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 4H), 2.30 (br s, 4H), 2.43-2.59 (m, 5H), 3.03-3.27 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 3.35-3.51 (m, 4H), 3.53-3.60 (m, 2H), 3.62-3.68 (m, 3H), 3.68-3.76 (m, 2H), 4.80 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.38-6.47 (m, 4H)
135	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-	LCMS (ESI, m/z), 645.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87-0.92 (d, *J*=6.78 Hz, 3H), 0.93 (d, *J*=6.78 Hz, 3H), 1.10-1.24 (m, 2H), 1.34-1.48 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.80-1.92 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.35 (br s, 4H), 2.42-2.60 (m,

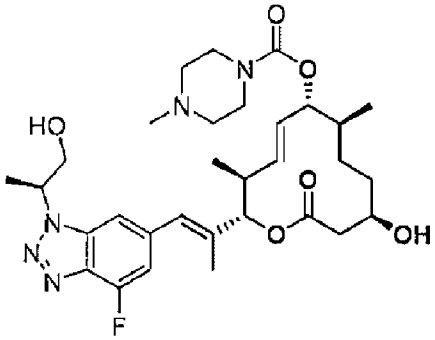
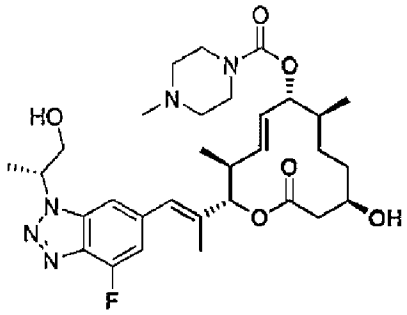
	羥基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	4H), 3.07-3.17 (m, 4H), 3.28-3.40 (m, 3H), 3.44 (br s, 4H), 3.55-3.69 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.80 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.39-6.50 (m, 4H)
136	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-羥丙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 645.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85-0.92 (d, *J*=6.78 Hz, 3H), 0.93 (d, *J*=6.78 Hz, 3H), 1.11-1.37 (m, 3H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.81-1.90 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 3H), 2.24-2.34 (m, 4H), 2.40-2.56 (m, 3H), 2.57-2.67 (m, 5H), 3.03-3.20 (m, 4H), 3.41 (br s, 5H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.61-3.77 (m, 3H), 4.80 (t, *J*=9.98 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.37-6.45 (m, 4H)
137	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(環丙基甲基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 598.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.37-0.45 (m, 2H), 0.54-0.63 (m, 2H), 0.90-0.94 (m, 3H), 0.95 (br d, *J*=4.02 Hz, 3H), 1.12-1.24 (m, 2H), 1.24-1.47 (m, 1H), 1.38-1.51 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.22-2.26 (m, 3H), 2.26-2.39 (m, 4H), 2.38-2.61 (m, 4H), 3.32-3.52 (m, 4H), 3.66 (br d, *J*=3.39 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J*=7.09, 1.32 Hz, 2H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H)

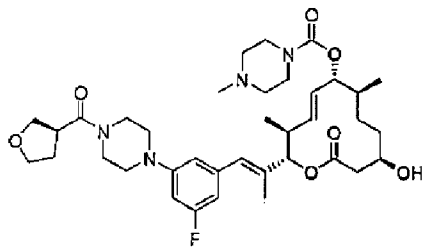
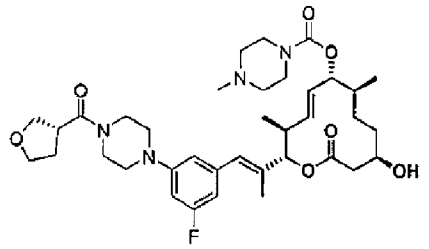
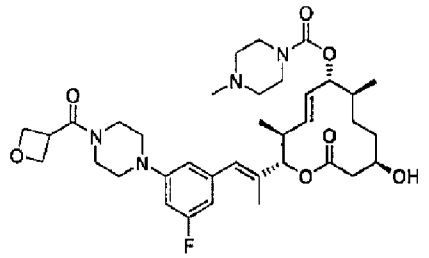
138	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(環丙基甲基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 598.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.37-0.55 (m, 2H), 0.55-0.64 (m, 2H), 0.90-0.96 (m, 6H), 1.15-1.24 (m, 2H), 1.36-1.56 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 4H), 2.21-2.26 (m, 3H), 2.26-2.38 (m, 4H), 2.44-2.64 (m, 3H), 3.34-3.52 (m, 4H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.50 (d, *J*=7.28 Hz, 2H), 4.82 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.88 (dd, *J*=11.42, 0.88 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H)
139	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(環丙基甲基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 598.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.40-0.49 (m, 2H), 0.51-0.61 (m, 2H), 0.94 (d, *J*=6.65 Hz, 6H), 1.09-1.35 (m, 2H), 1.35-1.49 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 4H), 2.22-2.26 (m, 3H), 2.27-2.38 (m, 4H), 2.44-2.63 (m, 3H), 3.35-3.53 (m, 4H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.53 (d, *J*=7.28 Hz, 2H), 4.82 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.30-5.38 (m, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.98 (d, *J*=11.67 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H)
140	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(氧雜環己烷-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-	LCMS (ESI, m/z), 628.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89-0.98 (m, 6H), 1.13-1.26 (m, 2H), 1.38-1.49 (m, 1H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.96-2.22 (m, 3H), 2.22-2.26 (m, 3H), 2.26-2.35 (m, 4H), 2.36-2.63 (m, 5H), 3.33-3.50 (m, 4H), 3.57 (br t, *J*=11.67 Hz, 2H), 3.63-3.71 (m, 1H), 4.14 (br d, *J*=11.54 Hz, 2H), 4.77-4.85 (m, 2H), 5.22 (d, *J*=10.67

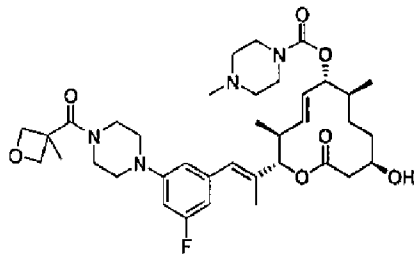
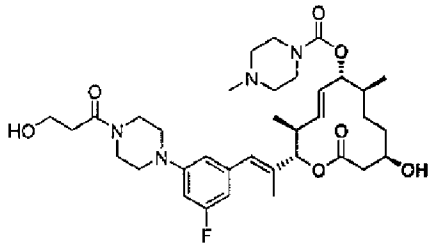
	羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	Hz, 1H), 5.31-5.39 (m, 1H), 5.53 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H)
141	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-2-(氧雜環己烷-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 628.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (d, *J*=6.78 Hz, 6H), 1.10-1.25 (m, 2H), 1.42 (ddd, *J*=13.90, 9.94, 3.76 Hz, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 4H), 2.17-2.25 (m, 5H), 2.25-2.43 (m, 5H), 2.45-2.62 (m, 3H), 3.33-3.50 (m, 4H), 3.50-3.61 (m, 2H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 2H), 4.82 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 4.87-4.98 (m, 1H), 5.23 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.88 (dd, *J*=11.29, 0.88 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H)
142	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(2-甲氧基乙基)苯并咪唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 601.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (dd, *J*=6.78, 1.51 Hz, 6H), 1.08-1.29 (m, 2H), 1.33-1.60 (m, 1H), 1.60-1.81 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 4H), 2.20-2.29 (m, 4H), 2.33 (br s, 4H), 2.44-2.62 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.34-3.54 (m, 3H), 3.63 (t, *J*=5.08 Hz, 3H), 4.22 (t, *J*=5.02 Hz, 2H), 4.82 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=11.42 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
143		LCMS (ESI, m/z), 685.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (dd, *J*=9.10, 6.84 Hz, 6H), 1.14-1.24 (m, 2H), 1.37-1.45 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.79 (d, *J*=1.13 Hz, 3H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.97-2.08

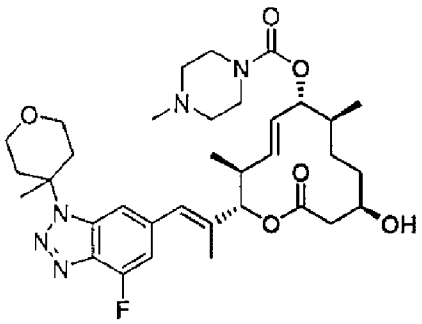
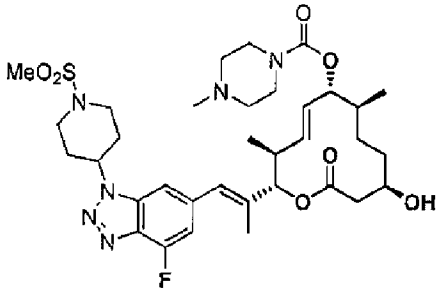
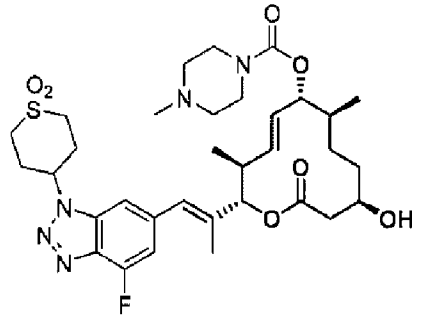
	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(氧雜環戊烷-3-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	(m, 2H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.23-2.27 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 3H), 2.42-2.60 (m, 3H), 3.05-3.14 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 1H), 3.35-3.49 (m, 4H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 2H), 3.75-3.86 (m, 3H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.76-4.86 (m, 1H), 5.13-5.22 (m, 1H), 5.26-5.37 (m, 1H), 5.44-5.56 (m, 1H), 6.37-6.48 (m, 4H)
144	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]哌啶-4-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 727.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92-0.98 (m, 6H), 1.14-1.21 (m, 2H), 1.42 (s, 10H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.83 (d, *J*=1.25 Hz, 4H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.24 (s, 9H), 2.46-2.61 (m, 3H), 2.89-3.00 (m, 2H), 3.34-3.52 (m, 4H), 3.62-3.70 (m, 1H), 4.19-4.32 (m, 2H), 4.65-4.75 (m, 1H), 4.75-4.86 (m, 1H), 5.18-5.27 (m, 1H), 5.29-5.41 (m, 1H), 5.48-5.58 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 6.86-6.94 (m, 1H), 7.07 (s, 1H)
145	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(4-氯苯基)甲基]-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 668.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (dd, *J*=10.48, 6.84 Hz, 6H), 1.11-1.22 (m, 3H), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.72-1.73 (m, 3H), 1.81-1.87 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.30-2.41 (m, 4H), 2.43-2.61 (m, 3H), 3.33-3.53 (m, 4H), 3.60-3.71 (m, 1H), 4.80 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.27-5.38 (m, 1H), 5.51 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 5.71 (d, *J*=1.00 Hz, 2H), 6.49-6.57 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.13 (d, *J*=8.53 Hz, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H)

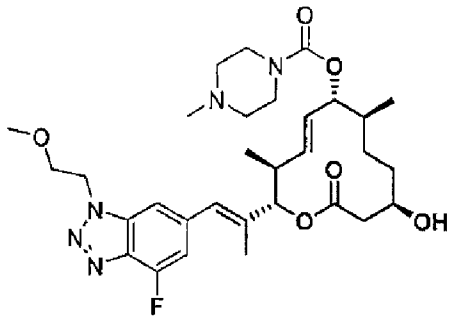
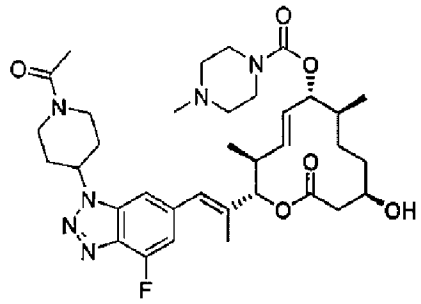
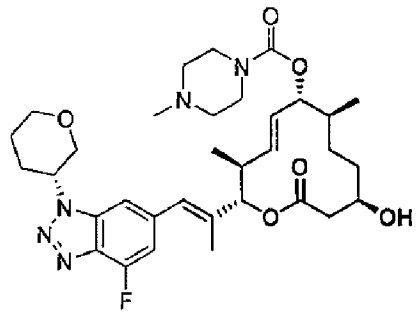
146	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-7-氟苯并咪唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 668.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (m, 3H), 0.95 (br d, *J*=3.76 Hz, 3H), 1.19 (br d, *J*=8.66 Hz, 2H), 1.37-1.51 (m, 1H), 1.67-1.79 (m, 2H), 1.80-2.01 (m, 5H), 2.08-2.12 (m, 1H), 2.08-2.27 (m, 6H), 2.20-2.22 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.40-2.60 (m, 3H), 2.68 (br t, *J*=12.99 Hz, 1H), 3.08-3.31 (m, 2H), 3.31-3.54 (m, 4H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.98 (br d, *J*=12.67 Hz, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.78-4.88 (m, 2H), 5.22 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=11.42 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H).
147	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(4-羥基環己基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 642.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91-0.95 (m, 3H), 0.95 (d, *J*=5.52 Hz, 3H), 1.10-1.26 (m, 2H), 1.36-1.63 (m, 3H), 1.66-1.80 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 4H), 2.11-2.27 (m, 9H), 2.30 (br s, 4H), 2.43-2.62 (m, 4H), 3.30-3.54 (m, 4H), 3.54-3.71 (m, 1H), 3.77-3.86 (m, 1H), 4.48-4.57 (m, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.31-5.40 (m, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.87-6.95 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H)
148	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(氧雜環己烷-4-基甲基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-	LCMS (ESI, m/z), 641.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91-0.94 (m, 3H), 0.95 (d, *J*=4.89 Hz, 3H), 1.10-1.34 (m, 2H), 1.34-1.49 (m, 6H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 4H), 2.21-2.28 (m, 4H), 2.28-2.42 (m, 4H), 2.41-2.60 (m, 3H), 3.18-3.34 (m, 3H), 3.34-3.55 (m, 4H), 3.66 (br s, 1H), 3.86-3.93 (m,

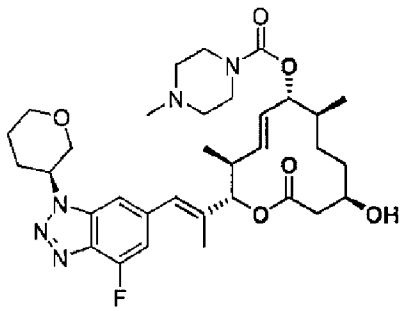
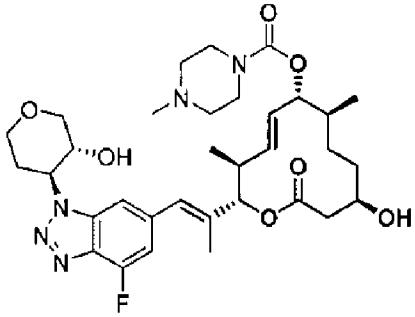
	基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	2H), 4.41 (d, *J*=7.15 Hz, 2H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.20-5.25 (m, 1H), 5.35 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.91 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H)
149	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(2S)-1-羥基丙-2-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 602.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (dd, *J*=6.78, 3.39 Hz, 6H), 1.13-1.25 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 1H), 1.59-1.65 (m, 3H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 5H), 2.20-2.28 (m, 4H), 2.28-2.42 (m, 4H), 2.45-2.62 (m, 3H), 3.35-3.55 (m, 4H), 3.62-3.72 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 4.18 (dd, *J*=11.86, 7.47 Hz, 1H), 4.78-4.89 (m, 2H), 5.22 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.89 (d, *J*=11.04 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H)
150	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(2S)-1-羥基丙-2-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 602.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90-0.97 (m, 6H), 1.19 (br d, *J*=8.03 Hz, 2H), 1.38-1.51 (m, 1H), 1.57-1.68 (m, 3H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 5H), 2.18-2.26 (m, 4H), 2.26-2.41 (m, 4H), 2.43-2.63 (m, 3H), 3.34-3.53 (m, 4H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.78-4.89 (m, 2H), 5.19-5.25 (m, 1H), 5.30-5.39 (m, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.89 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H)

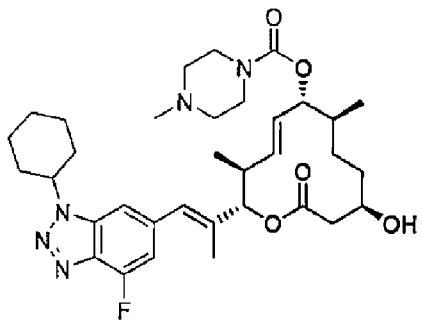
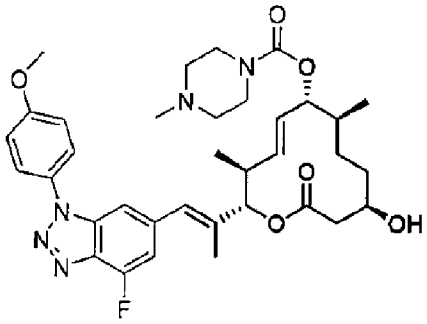
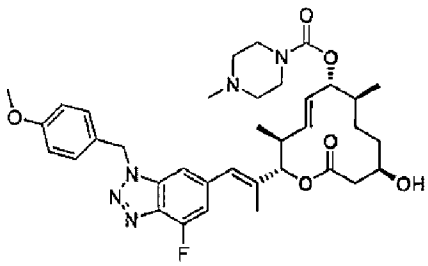
151	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(3S)-氧雜環戊烷-3-羰基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 685.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88-0.92 (d, *J*=6.90 Hz, 3H), 0.93 (d, *J*=6.90 Hz, 3H), 1.06-1.29 (m, 2H), 1.34-1.49 (m, 1H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.77-1.81 (m, 4H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.95-2.13 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 3H), 2.32 (br s, 4H), 2.37-2.62 (m, 4H), 3.05-3.23 (m, 5H), 3.37-3.52 (m, 4H), 3.67-3.87 (m, 5H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.80 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.39-6.48 (m, 4H)
152	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(3S)-氧雜環戊烷-3-羰基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 685.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86-0.97 (m, 6H), 1.10-1.24 (m, 2H), 1.34-1.49 (m, 1H), 1.68-1.89 (m, 6H), 1.94-2.12 (m, 1H), 2.12-2.29 (m, 2H), 2.33 (s, 4H), 2.38-2.61 (m, 7H), 3.05-3.23 (m, 4H), 3.47 (br s, 3H), 3.53-3.62 (m, 2H), 3.62-3.86 (m, 6H), 3.93-3.98 (m, 1H), 4.80 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.15-5.23 (m, 1H), 5.32 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.39-6.51 (m, 4H)
153	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(氧雜環丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環	LCMS (ESI, m/z), 671.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.83-0.97 (m, 6H), 1.12-1.22 (m, 2H), 1.34-1.48 (m, 1H), 1.67-1.81 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 4H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 3H), 2.32-2.57 (m, 3H), 3.07 (dt, *J*=18.16, 5.10 Hz, 4H), 3.18-3.33 (m, 3H), 3.41 (br s, 5H), 3.53-3.67 (m, 2H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.70-

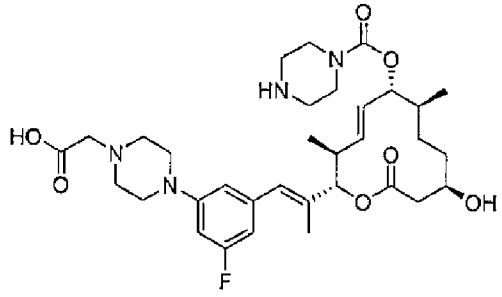
	十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	4.89 (m, 2H), 4.89-5.09 (m, 1H), 5.17 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.23-5.37 (m, 2H), 5.40-5.55 (m, 2H), 6.37-6.48 (m, 4H)
154	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 685.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (br d, *J*=6.78 Hz, 3H), 0.92-0.95 (m, 3H), 1.06-1.28 (m, 2H), 1.33-1.60 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 4H), 2.30 (br s, 4H), 2.36-2.61 (m, 4H), 3.08 (br s, 5H), 3.31-3.53 (m, 4H), 3.53-3.73 (m, 3H), 4.29 (d, *J*=6.02 Hz, 2H), 4.80 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 4.93 (d, *J*=6.02 Hz, 2H), 5.17 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.38-6.49 (m, 4H)
155	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-羥基丙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 659.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (dd, *J*=9.16, 6.90 Hz, 6H), 1.06-1.28 (m, 2H), 1.33-1.49 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.76-1.80 (m, 3H), 1.80-1.91 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 4H), 2.31 (br s, 4H), 2.36-2.58 (m, 5H), 3.03-3.16 (m, 4H), 3.31-3.47 (m, 4H), 3.47-3.58 (m, 3H), 3.60-3.74 (m, 3H), 3.83 (t, *J*=5.21 Hz, 2H), 4.80 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.38-6.48 (m, 4H)

156	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(4-甲基氧雜環己烷-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 642.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (dd, *J*=6.71, 3.07 Hz, 6H), 1.10-1.26 (m, 2H), 1.36-1.64 (m, 2H), 1.64-1.77 (m, 4H), 1.84 (d, *J*=1.13 Hz, 3H), 2.00-2.21 (m, 3H), 2.21-2.28 (m, 4H), 2.32 (br s, 4H), 2.39-2.62 (m, 4H), 2.66-2.91 (m, 2H), 3.32-3.51 (m, 3H), 3.51-3.70 (m, 2H), 3.74-3.83 (m, 2H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.30-5.40 (m, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=10.79 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H)
157	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 705.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (t, *J*=6.27 Hz, 6H), 1.08-1.29 (m, 3H), 1.34-1.58 (m, 1H), 1.58-1.80 (m, 3H), 1.84 (d, *J*=1.25 Hz, 5H), 2.20-2.29 (m, 4H), 2.29-2.35 (m, 3H), 2.35-2.60 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.98-3.14 (m, 2H), 3.31-3.55 (m, 4H), 3.55-3.71 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.73-4.84 (m, 2H), 5.22 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.31-5.39 (m, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=10.79 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H)
158	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基噻烷-4-基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜	LCMS (ESI, m/z), 676.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91-0.94 (m, 3H), 0.95 (br d, *J*=3.51 Hz, 3H), 1.08-1.29 (m, 2H), 1.35-1.60 (m, 1H), 1.61-1.81 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 4H), 2.19-2.29 (m, 4H), 2.33 (br s, 4H), 2.45-2.69 (m, 6H), 2.73-2.95 (m, 3H), 3.12 (td, *J*=8.72, 3.26 Hz, 3H), 3.33-3.55 (m, 5H), 3.57-3.76 (m, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 4.86-5.00 (m, 1H), 5.22 (d, *J*=10.67

	環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	Hz, 1H), 5.35 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.92-7.04 (m, 1H), 7.08 (s, 1H)
159	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(2-甲氧基乙基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 602.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (dd, *J*=6.71, 3.07 Hz, 6H), 1.08-1.29 (m, 2H), 1.34-1.60 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 1H), 1.84 (d, *J*=1.13 Hz, 4H), 2.20-2.28 (m, 3H), 2.32 (br s, 4H), 2.39-2.64 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.32-3.53 (m, 4H), 3.54-3.73 (m, 1H), 3.80 (t, *J*=5.14 Hz, 2H), 4.70 (t, *J*=5.14 Hz, 2H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H)
160	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 669.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89-0.99 (m, 6H), 1.10-1.25 (m, 2H), 1.38-1.67 (m, 1H), 1.67-1.90 (m, 6H), 2.09-2.26 (m, 9H), 2.27-2.40 (m, 4H), 2.42-2.63 (m, 4H), 2.89 (br t, *J*=10.92 Hz, 1H), 3.24-3.51 (m, 5H), 3.67 (br dd, *J*=6.90, 3.51 Hz, 1H), 4.01 (br d, *J*=13.80 Hz, 1H), 4.63-4.84 (m, 3H), 5.22 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.29-5.44 (m, 1H), 5.47-5.59 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H)
161		LCMS (ESI, m/z), 628.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92-0.99 (m, 6H), 1.11-1.27 (m, 5H), 1.34-1.49 (m, 2H), 1.69-1.94 (m, 4H), 2.20-2.25 (m, 4H), 2.25-2.37 (m, 4H), 2.37-2.61 (m, 3H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.52 (td, *J*=10.95, 3.83 Hz,

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(3S)-氧雜環己烷-3-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.79-3.94 (m, 1H), 3.98 (br d, *J*=11.29 Hz, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.62-4.74 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 2H), 5.23 (br s, 1H), 5.30-5.40 (m, 2H), 5.48-5.59 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H)
162	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(3S)-氧雜環己烷-3-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 628.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89-0.98 (m, 6H), 1.10-1.38 (m, 2H), 1.38-1.50 (m, 1H), 1.67-1.91 (m, 8H), 2.20-2.27 (m, 4H), 2.30 (br s, 4H), 2.35-2.61 (m, 4H), 3.39-3.45 (m, 3H), 3.52 (td, *J*=10.98, 3.89 Hz, 2H), 3.67 (br dd, *J*=6.53, 3.39 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J*=11.04, 10.29 Hz, 1H), 3.98 (br d, *J*=11.54 Hz, 1H), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.66 (ddd, *J*=10.63, 6.31, 4.39 Hz, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.89 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H)
163	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(3R,4S)-3-羥基氧雜環己烷-4-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 644.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (dd, *J*=6.65, 5.14 Hz, 6H), 1.13-1.24 (m, 2H), 1.39-1.48 (m, 1H), 1.67-1.97 (m, 4H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 4H), 2.31 (br s, 4H), 2.39-2.63 (m, 5H), 3.30-3.60 (m, 6H), 3.61-3.74 (m, 1H), 4.05-4.26 (m, 2H), 4.35-4.44 (m, 1H), 4.44-4.56 (m, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J*=15.00, 9.60 Hz, 1H), 5.44-5.58 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.85 (d, *J*=10.29 Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H)

164	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-環己基-7-氟苯并三唑-5-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 626.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (t, *J*=6.46 Hz, 6H), 1.10-1.26 (m, 2H), 1.26-1.51 (m, 3H), 1.61-1.81 (m, 2H), 1.84 (d, *J*=1.13 Hz, 4H), 1.94 (br d, *J*=13.80 Hz, 3H), 2.00-2.22 (m, 4H), 2.23-2.32 (m, 3H), 2.37 (br s, 3H), 2.42-2.60 (m, 3H), 3.37-3.58 (m, 4H), 3.61-3.71 (m, 1H), 4.48-4.57 (m, 1H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.89 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H)
165	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(4-甲氧基苯基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 650.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (d, *J*=6.65 Hz, 6H), 1.18 (br d, *J*=8.28 Hz, 2H), 1.38-1.46 (m, 1H), 1.57-1.91 (m, 3H), 2.18-2.29 (m, 4H), 2.34 (br s, 4H), 2.42-2.59 (m, 4H), 3.31-3.56 (m, 6H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.84 (s, 4H), 4.80 (s, 1H), 5.21 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.35 (br d, *J*=9.66 Hz, 1H), 5.50 (br d, *J*=9.91 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.95 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=8.91 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=8.91 Hz, 2H)
166	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 664.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88-0.93 (m, 6H), 1.15-1.22 (m, 2H), 1.37-1.45 (m, 2H), 1.70-1.74 (m, 5H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 3H), 2.28-2.40 (m, 4H), 2.41-2.63 (m, 3H), 3.34-3.53 (m, 4H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.70 (s, 4H), 4.80 (s, 1H), 5.14-5.20 (m, 1H), 5.28-5.38 (m, 1H), 5.46-5.55 (m, 1H), 5.68 (d, *J*=2.13 Hz, 2H), 6.79 (d, *J*=8.78 Hz,

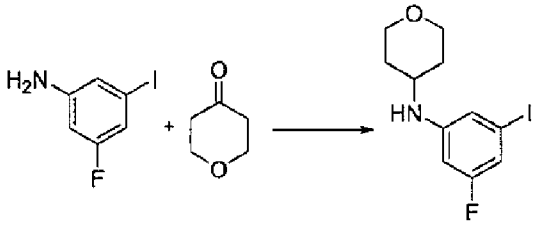
		2H), 6.83-6.90 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H)
264	 2-[4-[3-氟-5-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-6-(哌嗪-1-羰氧基)-1-氧雜環十二碳-4-烯-2-基]丙-1-烯基]苯基]哌嗪-1-基]乙酸	LC/MS (ESI, m/z), 631.4 $[M+H]^{+}$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.85 - 1.16 (m, 2 H) 1.23 - 1.52 (m, 1 H) 1.57 - 1.77 (m, 1 H) 1.87 (s, 1 H) 1.92 - 2.13 (m, 1 H) 2.35 - 2.55 (m, 1 H) 2.50 - 2.74 (m, 1 H) 3.11 (br s, 1 H) 3.36 - 3.54 (m, 2 H) 3.64 (br d, *J*=10.42 Hz, 2 H) 3.77 - 3.90 (m, 1 H) 4.76 (br s, 4 H) 5.07 - 5.19 (m, 1 H) 5.38 - 5.68 (m, 1 H) 6.40 - 6.76 (m, 1 H) 8.02 - 8.66 (m, 1 H)。

【0332】

化合物167-196 (表5、6、8、10、12及14)及其中間物(表4、7、9、11及13)係藉由以下**程序20-29**之通用方法來製備。

合成醯酸酯中間物：

程序20.



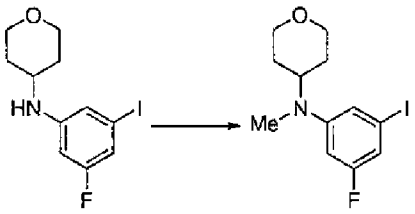
047

將3-氟-5-碘苯胺(250 mg，1.055 mmol)及於甲醇(5 mL)中之二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(264 mg，2.637 mmol)之溶液裝入具有磁性攪拌棒之25 mL圓底燒瓶中。添加乙酸(0.121 mL，2.11 mmol)且將所得溶液在室溫下攪拌30分鐘。添加氰基硼氫化鈉(133 mg，2.11 mmol)，將所得溶液在室溫下攪拌過夜。將反應物用10 mL 1M NaOH水溶液淬滅，攪拌15分鐘。將溶液用EtOAc (3×15 mL)萃取，將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在真空下蒸發。將粗產物乾燥裝載至3 g.二

氧化矽上且藉由管柱層析法(ISCO正相，24 g.金管柱，0%-60% EtOAc/己烷梯度)純化以分離N-(3-氟-5-碘苯基)四氫-2H-哌喃-4-胺(**047**) (208 mg，0.648 mmol，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 - 1.55 (m, 2 H) 1.95 - 2.09 (m, 2 H) 3.38 - 3.48 (m, 1 H) 3.53 (td, *J*=11.61, 2.13 Hz, 2 H) 3.65 - 3.80 (m, 1 H) 4.02 (br d, *J*=11.54 Hz, 2 H) 6.20 - 6.30 (m, 1 H) 6.73 (br d, *J*=1.76 Hz, 2 H). LCMS: 322.6 $[M+H]^+$。

【0333】

程序21.

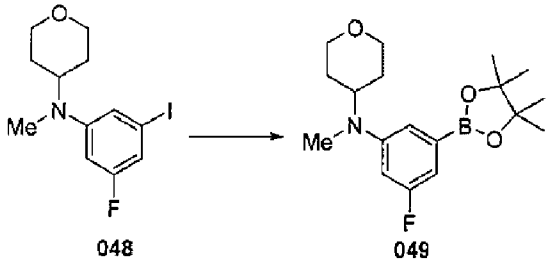


047 **048**

將於乙腈(4 mL)中之N-(3-氟-5-碘苯基)四氫-2H-哌喃-4-胺(**047**) (208 mg，0.648 mmol)之溶液裝入具有磁性攪拌棒之10 mL小瓶中。添加碳酸銫(422 mg，1.295 mmol)及碘甲烷(0.203 mL，3.239 mmol)。將小瓶密封且加熱至80℃且攪拌過夜。將反應物冷卻至室溫。將固體濾出，用20 mL EtOAc洗滌，且在真空下蒸發溶劑。將粗材料乾燥裝載至3 g.二氧化矽上且藉由管柱層析法(ISCO正相，24 g.金管柱，0%-60% EtOAc/己烷梯度)純化以分離N-(3-氟-5-碘苯基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺(**048**) (143 mg，0.427 mmol，66%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.62 - 1.72 (m, 2 H) 1.80 - 1.94 (m, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 3.46 - 3.56 (m, 2 H) 3.68 - 3.78 (m, 1 H) 4.05 - 4.14 (m, 2 H) 6.38 - 6.47 (m, 1 H) 6.74 - 6.81 (m, 1 H) 6.85 - 6.90 (m, 1 H). LCMS: 336.1 $[M+H]^+$。

【0334】

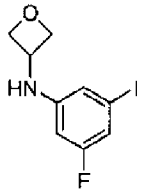
程序22.

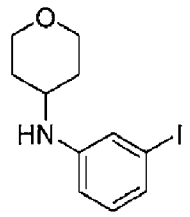
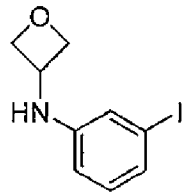
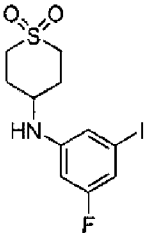
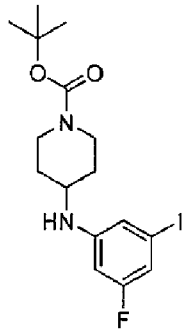
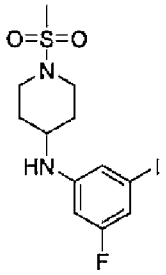
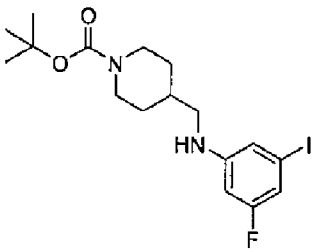


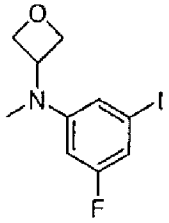
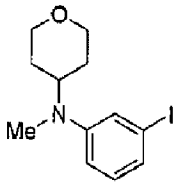
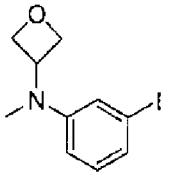
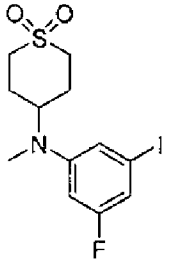
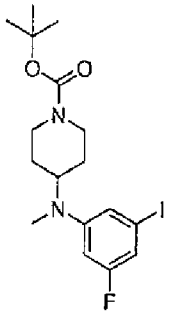
將雙(頻哪醇根基)二硼(130 mg，0.512 mmol)、乙酸鉀(126 mg，1.28 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (38.8 mg，0.043 mmol)裝入具有磁性攪拌棒之10 mL小瓶中。添加於DMF (4 mL)中之N-(3-氟-5-碘苯基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺(**048**) (143 mg，0.427 mmol)之溶液。將小瓶密封且加熱至100℃且攪拌20小時。將小瓶冷卻至室溫，用5 mL EtOAc稀釋，經由矽藻土塞過濾，用10 mL EtOAc洗滌，且在真空下蒸發。將粗材料乾燥裝載至2 g.二氧化矽管柱上且藉由管柱層析法(ISCO正相，12 g.金管柱，0%-50% EtOAc/己烷梯度)純化，獲得N-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺(**049**) (82 mg，0.245 mmol，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.33 - 1.40 (m, 12 H) 1.64 - 1.73 (m, 2 H) 1.80 - 1.94 (m, 2 H) 2.79 - 2.85 (m, 3 H) 3.48 - 3.61 (m, 2 H) 3.79 - 3.90 (m, 1 H) 4.04 - 4.13 (m, 2 H) 6.54 - 6.63 (m, 1 H) 6.82 - 6.89 (m, 1 H) 6.98 - 7.04 (m, 1 H). LCMS: 336.3 $[M+H]^+$。

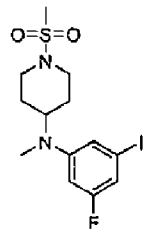
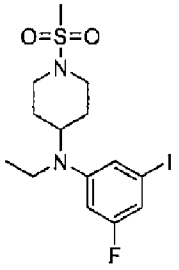
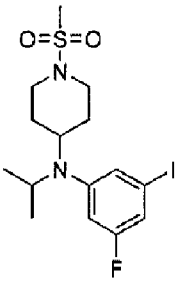
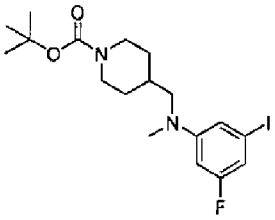
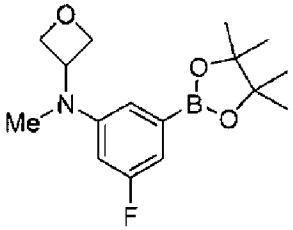
【0335】以下中間物亦根據**程序20-22**之通用方法來合成。

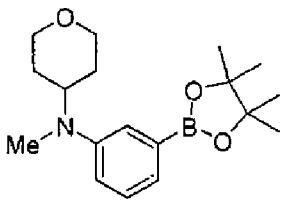
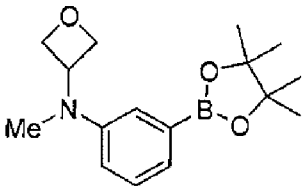
表6. 根據程序20-22合成之中間物之表徵

中間物	表徵
 N-(3-氟-5-碘苯基)氧雜環丁烷-3-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.16 - 3.21 (m, 1 H) 4.49 - 4.54 (m, 2 H) 4.81 - 4.86 (m, 1 H) 5.01 (t, *J*=6.53 Hz, 2 H) 6.12 - 6.18 (m, 1 H) 6.62 - 6.66 (m, 1 H) 6.81 - 6.86 (m, 1 H). LCMS: 294.1 $[M+H]^+$。

 N-(3-碘苯基)四氫-2H-哌喃-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 - 1.55 (m, 2 H) 1.98 - 2.09 (m, 2 H) 3.42 - 3.62 (m, 4 H) 3.97 - 4.07 (m, 2 H) 6.54 - 6.60 (m, 1 H) 6.85 - 6.92 (m, 1 H) 6.94 - 6.99 (m, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H). LCMS: 304.1 $[M+H]^+$。
 N-(3-碘苯基)氧雜環丁烷-3-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.10 - 4.24 (m, 1 H) 4.52 (s, 2 H) 4.57 - 4.65 (m, 1 H) 5.01 (t, *J*=6.65 Hz, 2 H) 6.43 - 6.51 (m, 1 H) 6.82 - 6.87 (m, 1 H) 6.88 - 6.94 (m, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H). LCMS: 276.1 $[M+H]^+$。
 4-((3-氟-5-碘苯基)胺基)四氫-2H-硫代哌喃 1,1-二氧化物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.10 - 2.26 (m, 2 H) 2.36 - 2.55 (m, 2 H) 3.04 - 3.28 (m, 4 H) 3.46 - 3.65 (m, 1 H) 3.69 - 3.89 (m, 1 H) 6.27 (d, *J*=11.04 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.79 - 6.89 (m, 1 H). LCMS: 370.1 $[M+H]^+$。
 4-((3-氟-5-碘苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 - 1.40 (m, 2 H) 1.49 (s, 9 H) 1.96 - 2.06 (m, 2 H) 2.87 - 3.02 (m, 2 H) 3.31 - 3.45 (m, 1 H) 3.65 - 3.80 (m, 1 H) 3.99 - 4.12 (m, 2 H) 6.25 (br d, *J*=11.29 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.74 - 6.79 (m, 1 H)。
 N-(3-氟-5-碘苯基)-1-(甲磺醯基)哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 - 1.66 (m, 2 H) 2.16 (br dd, *J*=13.24, 3.45 Hz, 2 H) 2.84 (s, 3 H) 2.87 - 2.97 (m, 2 H) 3.30 - 3.43 (m, 1 H) 3.72 (br d, *J*=2.13 Hz, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 2 H) 6.25 (dt, *J*=11.17, 2.13 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 6.75 - 6.82 (m, 1 H). LCMS: 399.2 $[M+H]^+$。
	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 (br dd, *J*=12.30, 3.14 Hz, 2 H) 1.48 (s, 9 H) 1.64 - 1.82 (m, 3 H) 2.72 (br t, *J*=12.36 Hz, 2 H) 3.00 (d, *J*=6.27 Hz, 2 H) 4.15 (q, *J*=7.07 Hz, 3 H) 6.27 (br d, *J*=11.17 Hz, 1 H) 6.70 - 6.80 (m, 2 H)。

4-(((3-氟-5-碘苯基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯	
 N-(3-氟-5-碘苯基)-N-甲基氧雜環丁烷-3-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.97 (s, 3 H) 4.66 - 4.79 (m, 3 H) 4.88 (d, *J*=6.40 Hz, 2 H) 6.23 - 6.29 (m, 1 H) 6.71 - 6.76 (m, 1 H) 6.82 - 6.90 (m, 1 H). LCMS: 308.1 $[M+H]^+$。
 N-(3-碘苯基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.63 - 1.74 (m, 2 H) 1.80 - 1.93 (m, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 3.44 - 4.31 (m, 2 H) 3.51 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 3.72 - 3.84 (m, 1 H) 4.04 - 4.13 (m, 1 H) 6.74 - 6.81 (m, 1 H) 6.91 - 6.99 (m, 1 H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H). LCMS: 318.2 $[M+H]^+$。
 N-(3-碘苯基)-N-甲基氧雜環丁烷-3-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.94 (s, 3 H) 4.63 - 4.72 (m, 1 H) 4.72 - 4.78 (m, 2 H) 4.81 - 4.92 (m, 2 H) 6.53 - 6.64 (m, 1 H) 6.90 - 7.02 (m, 2 H) 7.12 - 7.19 (m, 1 H). LCMS: 290.3 $[M+H]^+$。
 4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)四氫-2H-硫代哌喃1,1-二氧化物	LCMS: 384.1 $[M+H]^+$。
 4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯：	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 (s, 9 H) 1.60 - 1.78 (m, 4 H) 2.76 (s, 3 H) 2.77 - 2.88 (m, 2 H) 3.58 - 3.70 (m, 1 H) 4.18 - 4.37 (m, 2 H) 6.38 - 6.47 (m, 1 H) 6.76 - 6.82 (m, 1 H) 6.85 - 6.90 (m, 1 H)。

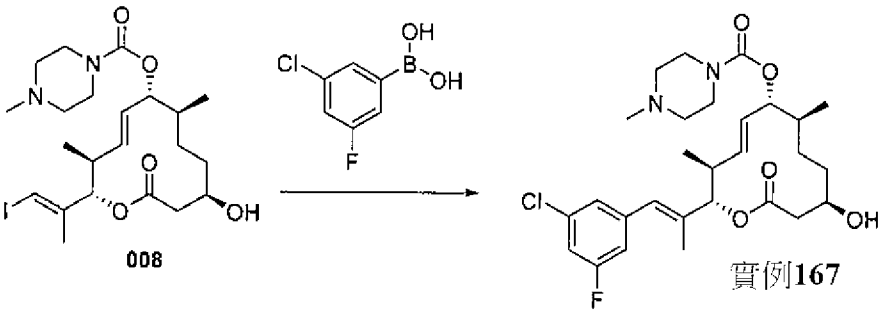
 N-(3-氟-5-碘苯基)-N-甲基-1-(甲磺醯基)哌啶-4-胺	LCMS: 413.2 $[M+H]^+$。
 N-乙基-N-(3-氟-5-碘苯基)-1-(甲磺醯基)哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.80 - 1.98 (m, 4 H) 2.73 - 2.83 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 3.27 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 3.54 - 3.67 (m, 1 H) 3.93 - 4.03 (m, 2 H) 6.37 (dt, *J*=12.89, 2.02 Hz, 1 H) 6.78 (br d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H). LCMS: 427.7 $[M+H]^+$。
 N-(3-氟-5-碘苯基)-N-異丙基-1-(甲磺醯基)哌啶-4-胺	LCMS: 441.8 $[M+H]^+$。
 4-(((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.08 - 1.24 (m, 2 H) 1.48 (s, 9 H) 1.66 (br d, *J*=14.56 Hz, 2 H) 1.87 (ddd, *J*=11.45, 7.69, 3.83 Hz, 1 H) 2.67 (br t, *J*=12.61 Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.17 (d, *J*=7.28 Hz, 2 H) 4.15 (m, 2 H) 6.31 (dt, *J*=12.67, 2.26 Hz, 1 H) 6.73 - 6.80 (m, 2 H)。
 N-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-N-甲基氧雜環丁烷-3-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (s, 12 H) 2.95 - 2.99 (m, 3 H) 4.72 - 4.82 (m, 3 H) 4.85 - 4.95 (m, 2 H) 6.35 - 6.46 (m, 1 H) 6.84 - 6.89 (m, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H). LCMS: 308.3 $[M+H]^+$。

 N-甲基-N-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)苯基)四氫-2H-哌喃-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (s, 12 H) 1.64 - 1.75 (m, 2 H) 1.80 - 1.94 (m, 2 H) 2.83 (s, 3 H) 3.46 - 3.61 (m, 2 H) 3.79 - 3.91 (m, 1 H) 4.04 - 4.11 (m, 2 H) 6.92 - 6.99 (m, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 2 H) 7.29 - 7.31 (m, 1 H). LCMS: 318.2 $[M+H]^+$。
 N-甲基-N-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)苯基)氧雜環丁烷-3-胺：	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (s, 12 H) 2.93 - 2.96 (m, 3 H) 4.71 - 4.79 (m, 3 H) 4.86 - 4.92 (m, 2 H) 6.73 - 6.79 (m, 1 H) 7.11 - 7.17 (m, 1 H) 7.23 - 7.28 (m, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 1 H). LCMS: 290.8 $[M+H]^+$。

【0336】

合成硼酸酯偶合產物：

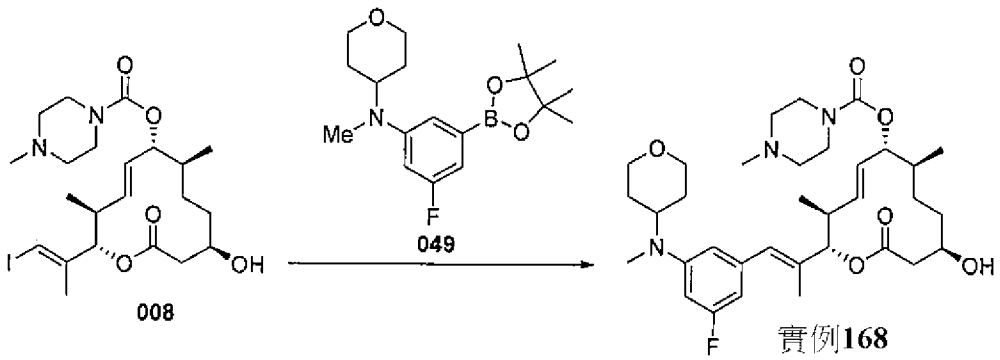
程序23.



將碘化物(**008**) (39 mg，0.073 mmol)及於1,4-二噁烷(1.0 ml)中之(3-氯-5-氟苯基)硼酸(15.27 mg，0.088 mmol)之溶液裝入具有磁性攪拌棒之4 mL小瓶中。用氬氣使小瓶脫氣5分鐘。添加氧化銀(I) (50.7 mg，0.219 mmol)及鈀肆(8.43 mg，0.007 mmol)，加熱至80℃，且攪拌1小時。將溶液冷卻至室溫，經由矽藻土塞過濾，用15 mL EtOAc洗滌，且在真空下濃縮。將粗材料乾燥裝載至1 g.二氧化矽上且藉由管柱層析法(ISCO正相，12 g.金管柱，0%-20% MeOH/DCM梯度)純化，得到產物**實例167** (15.2 mg，0.028 mmol，39%產率)。

【0337】

程序24.

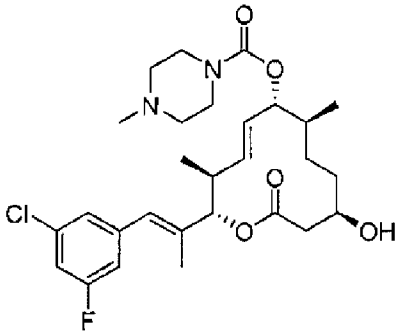


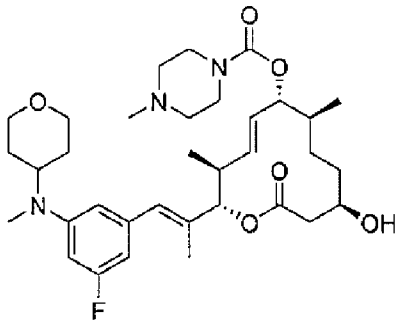
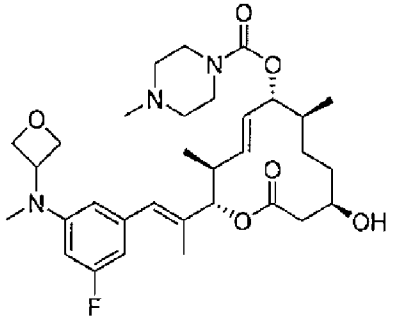
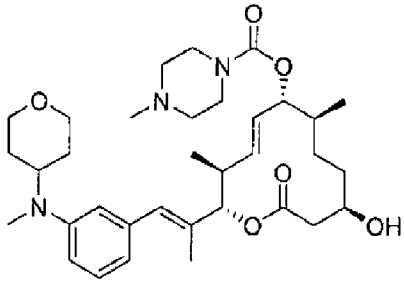
將碘化物(**008**) (30 mg，0.056 mmol)及於1,4-二噁烷(1.0 mL)中之N-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)苯基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺(**049**) (28.2 mg，0.084 mmol)之溶液裝入具有磁性攪拌棒之4 mL小瓶中。使溶液脫氣5分鐘。添加氧化銀(I) (39.0 mg，0.168 mmol)及鈀肆(6.49 mg，0.0056 mmol)。將所得分散液加熱至80℃且攪拌3小時。將小瓶冷卻至室溫，經由矽藻土塞過濾，用15 mL EtOAc洗滌，且在真空下濃縮。藉由逆相層析法(MeCN/H_2O w/ 0.1%甲酸)純化粗產物且凍乾，得到**實例168** (2.3 mg，0.0037 mmol，7%)。

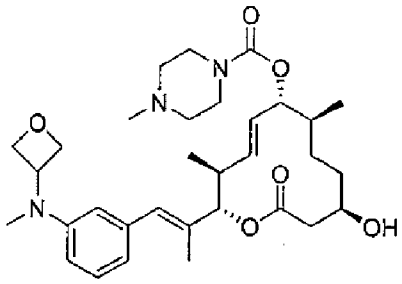
【0338】

化合物167-171係根據程序23及24之通用方法來合成：

表7. 化合物167-171之表徵

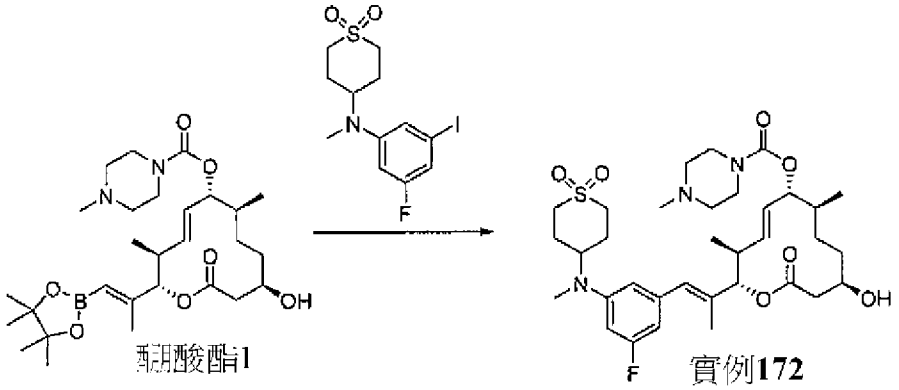
實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
167	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氯-5-氟苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 (dd, *J*=10.04, 6.78 Hz, 6 H) 1.30 - 1.36 (m, 1 H) 1.45 - 1.56 (m, 2 H) 1.76 - 1.87 (m, 1 H) 1.89 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.95 (br dd, *J*=7.34, 3.45 Hz, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.38 (br s, 4 H) 2.51 - 2.72 (m, 3 H) 3.30 - 3.40 (m, 1 H) 3.51 (br s, 4 H) 3.76 (br s, 1 H) 4.91 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.27 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.43 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.61 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1

	甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	H) 6.90 (d, *J*=9.41 Hz, 1 H) 7.00 (dt, *J*=8.41, 2.07 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H). LCMS: 538.5 $[M+H]^+$
168	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基(氧雜環己烷-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90 (dd, *J*=6.71, 2.45 Hz, 6 H) 1.19 - 1.34 (m, 3 H) 1.42 - 1.60 (m, 4 H) 1.66 - 1.78 (m, 2 H) 1.84 (d, *J*=1.00 Hz, 4 H) 2.17 (s, 3 H) 2.20 - 2.38 (m, 5 H) 2.73 (s, 3 H) 3.29 (s, 2 H) 3.34 - 3.40 (m, 3 H) 3.47 (br t, *J*=11.11 Hz, 2 H) 3.68 - 3.78 (m, 1 H) 3.84 - 3.97 (m, 3 H) 4.61 (d, *J*=5.02 Hz, 1 H) 4.70 (t, *J*=9.41 Hz, 1 H) 5.01 (d, *J*=10.29 Hz, 1 H) 5.35 - 5.56 (m, 2 H) 6.34 - 6.42 (m, 1 H) 6.45 - 6.52 (m, 2 H) 6.52 - 6.58 (m, 1 H). LCMS: 616.6 $[M+H]^+$
169	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (t, *J*=6.53 Hz, 6 H) 1.12 - 1.23 (m, 3 H) 1.37 - 1.45 (m, 2 H) 1.67 - 1.76 (m, 3 H) 1.68 - 1.74 (m, 2 H) 1.78 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.81 - 1.91 (m, 1 H) 2.43 - 2.50 (m, 4 H) 2.51 - 2.60 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 3.57 - 3.69 (m, 4 H) 4.53 - 4.63 (m, 1 H) 4.66 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 4.73 - 4.85 (m, 3 H) 5.17 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.25 - 5.36 (m, 1 H) 5.52 (dd, *J*=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 6.08 - 6.17 (m, 2 H) 6.36 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 6.40 (s, 1 H). LCMS: 588.6 $[M+H]^+$
170	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[甲基(氧雜環己烷-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.83 (d, *J*=6.65 Hz, 6 H) 1.08 - 1.29 (m, 3 H) 1.33 - 1.52 (m, 5 H) 1.63 - 1.70 (m, 2 H) 1.76 (d, *J*=1.13 Hz, 4 H) 2.09 (s, 5 H) 2.20 - 2.30 (m, 2 H) 2.46 - 2.56 (m, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 3.32 - 3.43 (m, 3 H) 3.57 - 3.70 (m, 1 H) 3.74 - 3.90 (m, 3 H) 4.53 (d, *J*=5.15 Hz, 1 H) 4.62 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 4.58 - 4.71 (m, 1 H) 4.93 (d, *J*=3.01 Hz, 1 H) 5.27 - 5.45 (m, 3 H) 6.41 (s, 1 H) 6.55

	-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	(d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 6.68 (dd, *J*=8.53, 2.26 Hz, 1 H) 7.09 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H). LCMS: 598.7 $[M+H]^+$
171	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 (t, *J*=7.22 Hz, 6 H) 1.24 - 1.31 (m, 2 H) 1.45 - 1.55 (m, 3 H) 1.77 - 1.86 (m, 1 H) 1.90 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.93 - 2.00 (m, 1 H) 2.27 - 2.46 (m, 6 H) 2.53 - 2.70 (m, 3 H) 2.92 (s, 3 H) 3.40 - 3.60 (m, 4 H) 3.67 - 3.81 (m, 1 H) 4.60 - 4.70 (m, 1 H) 4.76 (t, *J*=6.15 Hz, 2 H) 4.83 - 5.03 (m, 3 H) 5.30 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.42 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 5.63 (dd, *J*=14.81, 10.16 Hz, 1 H) 6.55 (d, *J*=7.03 Hz, 3 H) 6.79 (d, *J*=7.65 Hz, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H). LCMS: 570.6 $[M+H]^+$

【0339】

程序25.



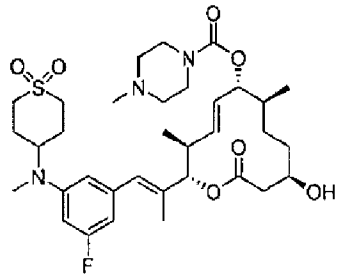
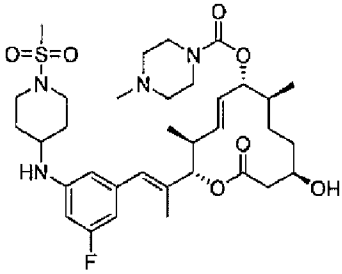
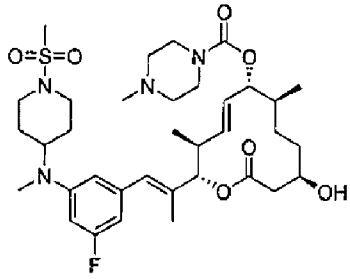
將**酮酸酯1** (11 mg，0.021 mmol)及於1,4-二噁烷(1.0 mL)中之4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)四氫-2H-硫代哌喃1,1-二氧化物(11.83 mg，0.031 mmol)之溶液裝入具有磁性攪拌棒之4 mL小瓶中。使溶液脫氣5分鐘。添加氧化銀(I) (14.31 mg，0.062 mmol)及鈀肆(2.38 mg，0.0021 mmol)。將所得分散液加熱至80℃且攪拌3小時。將小瓶冷卻至室溫，經由矽藻土塞過濾，用15 mL EtOAc洗滌，且在真空下濃縮。藉由逆相層析法(MeCN/H_2O w/ 0.1%甲酸)純化粗產物且凍乾，獲得**實例172** (5.1 mg，

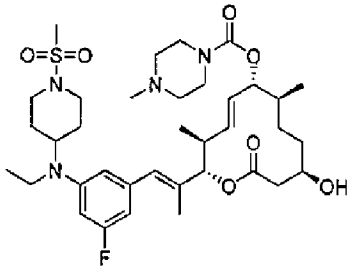
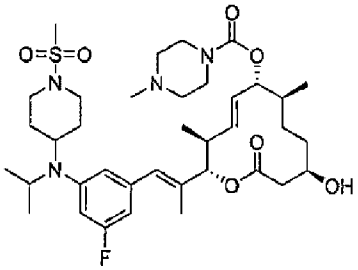
0.0077 mmol，37%)。

【0340】

化合物172-176係根據程序25之通用方法來合成：

表8.化合物172-176之表徵

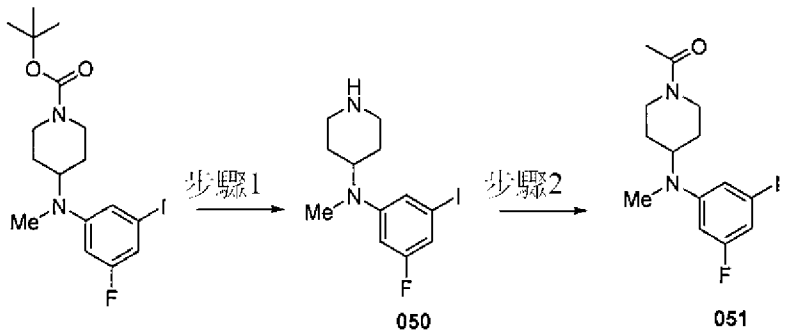
實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
172	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1,1-二側氧基噻烷-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.08 (m, 6 H) 1.19 - 1.34 (m, 2 H) 1.43 - 1.52 (m, 1 H) 1.71 - 1.88 (m, 2 H) 1.90 (d, *J*=1.00 Hz, 3 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.06 - 2.18 (m, 2 H) 2.25 - 2.75 (m, 12 H) 2.82 (s, 3 H) 3.10 - 3.24 (m, 4 H) 3.28 - 3.45 (m, 1 H) 3.45 - 3.68 (m, 3 H) 3.68 - 3.88 (m, 2 H) 4.83 - 4.96 (m, 1 H) 5.20 - 5.34 (m, 1 H) 5.35 - 5.49 (m, 1 H) 5.54 - 5.68 (m, 1 H) 6.31 - 6.59 (m, 4 H). LCMS: 664.6 $[M+H]^+$
173	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(1-甲磺醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS: 679.6 $[M+H]^+$
174		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 (t, *J*=7.40 Hz, 6 H) 1.24 - 1.32 (m, 2 H) 1.46 - 1.53 (m, 2 H) 1.84 - 1.89 (m, 3 H) 1.90 (s, 4 H) 1.93 - 1.96 (m, 1 H) 2.30 - 2.47 (m, 5 H) 2.52 - 2.72 (m, 5 H) 2.80 (s, 5 H) 2.85 (s, 3 H) 3.33 - 3.42 (m, 1 H) 3.47 - 3.60 (m, 3 H) 3.61 - 3.81 (m, 3 H) 3.98 (br d, *J*=10.54 Hz,

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-甲磺醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	2 H) 4.91 (t, *J*=9.79 Hz, 1 H) 5.28 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.42 (dd, *J*=15.18, 9.41 Hz, 1 H) 5.62 (dd, *J*=14.74, 9.60 Hz, 1 H) 6.35 - 6.47 (m, 3 H) 6.53 (s, 1 H). LCMS: 693.7 $[M+H]^+$
175	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[乙基-(1-甲磺醯基哌啶-4-基)胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (dd, *J*=8.85, 6.84 Hz, 6 H) 1.08 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.13 - 1.22 (m, 2 H) 1.35 - 1.46 (m, 2 H) 1.64 - 1.79 (m, 5 H) 1.79 - 1.89 (m, 6 H) 2.32 (br dd, *J*=3.58, 1.57 Hz, 3 H) 2.41 - 2.61 (m, 5 H) 2.69 (br d, *J*=11.04 Hz, 2 H) 2.74 (s, 3 H) 3.18 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 3.40 - 3.59 (m, 5 H) 3.61 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.92 (m, 2 H) 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.25, 9.47 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 6.19 - 6.33 (m, 3 H) 6.41 (s, 1 H). LCMS: 707.5 $[M+H]^+$
176	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(1-甲磺醯基哌啶-4-基)-丙-2-基胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (t, *J*=6.46 Hz, 6 H) 1.12 (d, *J*=6.65 Hz, 6 H) 1.15 - 1.22 (m, 2 H) 1.35 - 1.44 (m, 2 H) 1.65 - 1.79 (m, 4 H) 1.81 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.82 - 1.90 (m, 2 H) 2.33 - 2.60 (m, 8 H) 2.68 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 3.23 - 3.33 (m, 2 H) 3.46 - 3.71 (m, 6 H) 3.76 (br d, *J*=11.29 Hz, 2 H) 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.34 - 6.56 (m, 4 H). LCMS: 721.7 $[M+H]^+$

【0341】

合成哌啶中間物：

程序26.



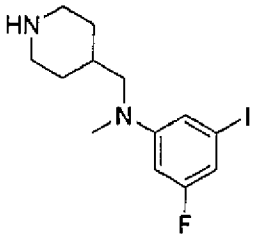
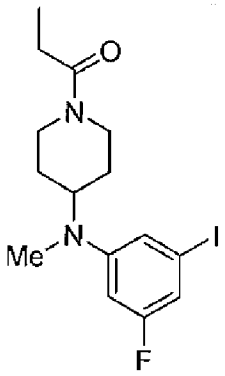
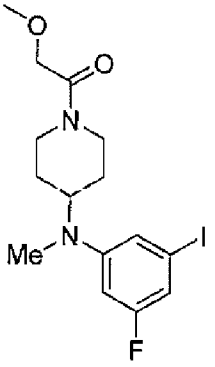
步驟1：將於甲醇(15 mL，370.765 mmol)中之4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(590 mg，1.359 mmol)之溶液裝入具有磁性攪拌棒之50 mL圓底燒瓶中。添加HCl (於二噁烷中4.0M，1.698 mL，6.793 mmol)，將所得溶液在室溫下攪拌過夜。在真空下蒸發溶劑，獲得N-(3-氟-5-碘苯基)-N-甲基哌啶-4-胺HCl (**050**) (500 mg，1.349 mmol，99%)。LCMS: 335.1 $[M+H]^+$。

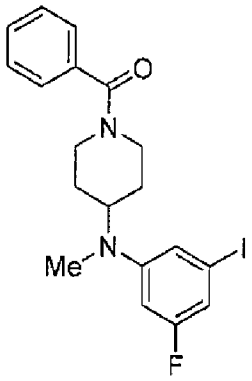
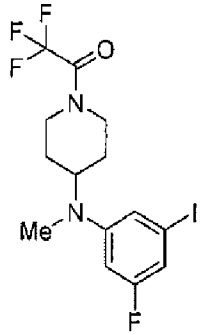
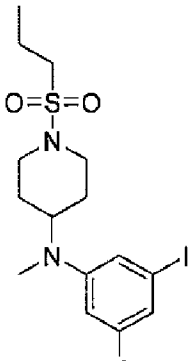
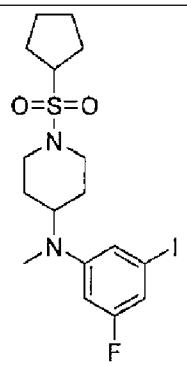
【0342】**步驟2**：將於二氯甲烷(2 mL)中之N-(3-氟-5-碘苯基)-N-甲基哌啶-4-胺HCl (**050**) (50 mg，0.135 mmol)之溶液裝入具有磁性攪拌棒之5 mL小瓶中。添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.059 mL，0.337 mmol)，隨後添加乙醯氯(0.014 mL，0.202 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。將溶液分配於水(10 mL)與DCM (10 mL)之間，用DCM (3×10 mL)萃取，且將合併之有機層用水(10 mL)洗滌，經MgSO4乾燥，過濾且在真空下蒸發。將粗產物乾燥裝載至2 g二氧化矽上且藉由管柱層析法(ISCO正相，24 g.金管柱，0%-100% EtOAc/己烷梯度)純化，獲得1-(4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮(**051**) (24 mg，0.064 mmol，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.61 - 1.73 (m, 2 H) 1.74 - 1.90 (m, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.62 (td, *J*=12.77, 2.45 Hz, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 3.11 - 3.24 (m, 1 H) 3.63 - 3.80 (m, 1 H) 3.95 (br dd, *J*=13.55, 2.38 Hz, 1 H) 4.76 - 4.87 (m, 1 H) 6.44 (dt, *J*=12.58, 2.18 Hz, 1 H) 6.82

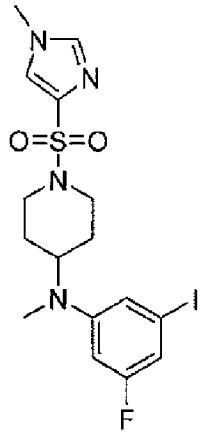
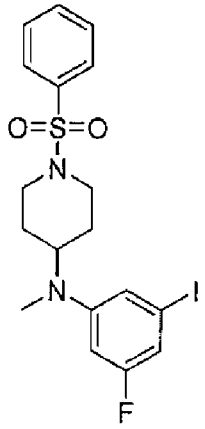
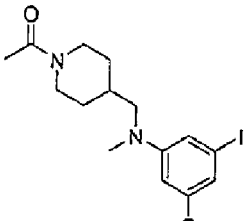
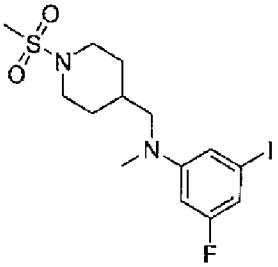
(dt, *J*=7.53, 1.69 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H). LCMS: 377.2 $[M+H]^+$。

【0343】以下中間物亦根據程序26中之通用方法來合成：

表9.根據程序26合成之中間物之表徵

中間物	表徵
 3-氟-5-碘-N-甲基-N-(哌啶-4-基甲基)苯胺	不經進一步純化即在後面繼續使用。LCMS: 349.0 $[M+H]^+$。
 1-(4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)丙-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (t, *J*=7.47 Hz, 3 H) 1.59 - 1.72 (m, 2 H) 1.73 - 1.89 (m, 2 H) 2.40 (q, *J*=7.40 Hz, 2 H) 2.52 - 2.68 (m, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 3.13 (br t, *J*=13.05 Hz, 1 H) 3.62 - 3.79 (m, 1 H) 3.92 - 4.10 (m, 1 H) 4.77 - 4.95 (m, 1 H) 6.44 (br d, *J*=12.55 Hz, 1 H) 6.81 (d, *J*=7.65 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H). LCMS: 391.2 $[M+H]^+$。
 1-(4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.69 (qd, *J*=12.42, 4.39 Hz, 2 H) 1.76 - 1.88 (m, 2 H) 2.67 (br t, *J*=12.42 Hz, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 3.12 (br s, 1 H) 3.47 (s, 3 H) 3.66 - 3.81 (m, 1 H) 4.01 - 4.22 (m, 3 H) 4.78 (br d, *J*=13.30 Hz, 1 H) 6.43 (dt, *J*=12.58, 2.24 Hz, 1 H) 6.77 - 6.84 (m, 1 H) 6.88 (s, 1 H). LCMS: 407.2 $[M+H]^+$。

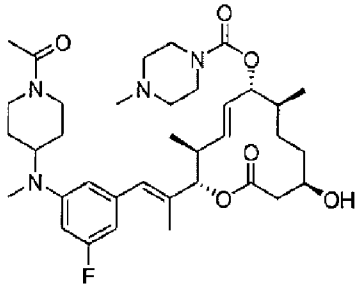
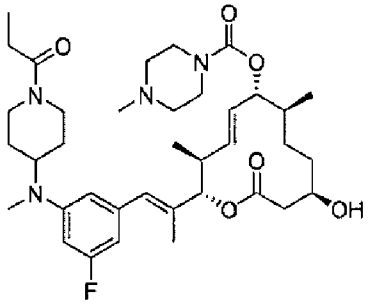
 (4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.64 - 1.97 (m, 4 H) 2.79 (s, 3 H) 2.83 - 3.26 (m, 2 H) 3.68 - 3.83 (m, 1 H) 3.84 - 4.05 (m, 1 H) 4.78 - 5.05 (m, 1 H) 6.46 (br d, *J*=12.55 Hz, 1 H) 6.83 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.45 (s, 5 H). LCMS: 439.7 $[M+H]^+$。
 2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.68 - 1.83 (m, 2 H) 1.85 - 1.96 (m, 2 H) 2.76 (s, 3 H) 2.86 (br t, *J*=12.30 Hz, 1 H) 3.17 - 3.33 (m, 1 H) 3.73 - 3.87 (m, 1 H) 4.17 (br dd, *J*=13.87, 1.94 Hz, 1 H) 4.74 (ddt, *J*=13.52, 4.39, 2.34, 2.34 Hz, 1 H) 6.44 (d, *J*=12.42 Hz, 1 H) 6.79 - 6.87 (m, 1 H) 6.89 (s, 1 H). LCMS: 431.7 $[M+H]^+$。
 N-(3-氟-5-碘苯基)-N-甲基-1-(丙磺醯基)哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.10 (t, *J*=7.47 Hz, 3 H) 1.77 - 1.96 (m, 6 H) 2.78 (s, 3 H) 2.84 - 2.98 (m, 4 H) 3.56 - 3.67 (m, 1 H) 3.98 (dt, *J*=12.45, 2.12 Hz, 2 H) 6.41 (dt, *J*=12.61, 2.16 Hz, 1 H) 6.80 (dt, *J*=7.53, 1.69 Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H). LCMS: 441.7 $[M+H]^+$。
 1-(環戊磺醯基)-N-(3-氟-5-碘苯基)-N-甲基哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.59 - 1.73 (m, 2 H) 1.77 - 1.94 (m, 6 H) 1.98 - 2.08 (m, 4 H) 2.78 (s, 3 H) 2.88 - 3.01 (m, 2 H) 3.47 (quin, *J*=8.16 Hz, 1 H) 3.55 - 3.68 (m, 1 H) 4.00 (dt, *J*=12.61, 2.16 Hz, 2 H) 6.42 (dt, *J*=12.55, 2.26 Hz, 1 H) 6.78 - 6.83 (m, 1 H) 6.87 (s, 1 H). LCMS: 467.2 $[M+H]^+$。

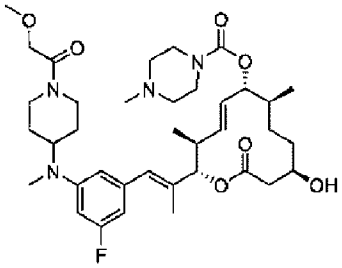
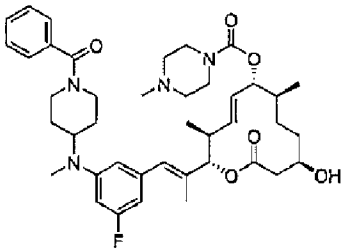
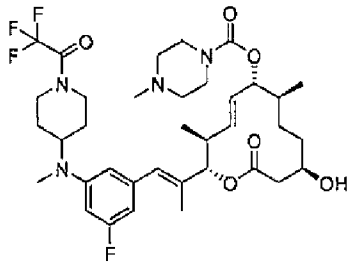
 N-(3-氟-5-碘苯基)-N-甲基-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.72 - 1.82 (m, 2 H) 1.92 (qd, *J*=12.36, 4.20 Hz, 2 H) 2.69 - 2.82 (m, 5 H) 3.50 (tt, *J*=11.75, 3.87 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 4.03 (dt, *J*=12.20, 2.12 Hz, 2 H) 6.36 (dt, *J*=12.67, 2.26 Hz, 1 H) 6.75 - 6.79 (m, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.48 (d, *J*=1.38 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=1.13 Hz, 1 H). LCMS: 479.2 $[M+H]^+$。
 N-(3-氟-5-碘苯基)-N-甲基-1-(苯磺醯基)哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.73 - 1.82 (m, 2 H) 1.91 (qd, *J*=12.36, 4.33 Hz, 2 H) 2.39 (td, *J*=12.14, 2.57 Hz, 2 H) 2.75 (s, 3 H) 3.42 (tt, *J*=11.70, 3.86 Hz, 1 H) 3.99 (dt, *J*=11.89, 2.15 Hz, 2 H) 6.34 (dt, *J*=12.55, 2.26 Hz, 1 H) 6.73 - 6.82 (m, 2 H) 7.55 - 7.63 (m, 2 H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 7.78 - 7.85 (m, 2 H). LCMS: 475.1 $[M+H]^+$。
 1-(4-(((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.09 - 1.25 (m, 2 H) 1.74 (br s, 2 H) 1.97 (ddd, *J*=11.48, 7.72, 4.02 Hz, 1 H) 2.11 (s, 3 H) 2.52 (br t, *J*=11.98 Hz, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 2.98 - 3.13 (m, 1 H) 3.18 (d, *J*=7.28 Hz, 2 H) 3.86 (br d, *J*=13.43 Hz, 1 H) 4.69 (br d, *J*=12.42 Hz, 1 H) 6.30 (dt, *J*=12.67, 2.26 Hz, 1 H) 6.73 - 6.81 (m, 2 H). LCMS: 391.0 $[M+H]^+$。
 3-氟-5-碘-N-甲基-N-((1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)甲基)苯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.33 - 1.49 (m, 2 H) 1.73 - 1.92 (m, 3 H) 2.64 (td, *J*=12.11, 2.38 Hz, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 3.21 (d, *J*=7.03 Hz, 2 H) 3.80 - 3.94 (m, 2 H) 6.30 (dt, *J*=12.52, 2.21 Hz, 1 H) 6.71 - 6.80 (m, 2 H). LCMS: 427.0 $[M+H]^+$。

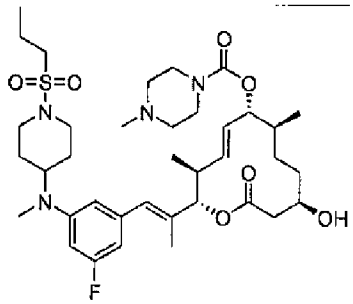
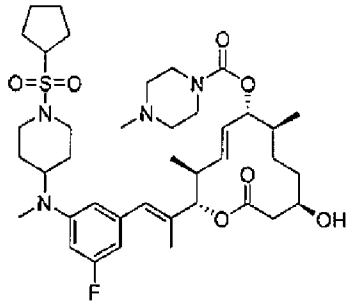
【0344】

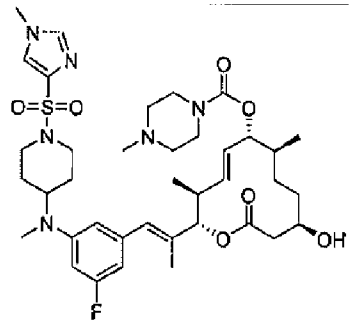
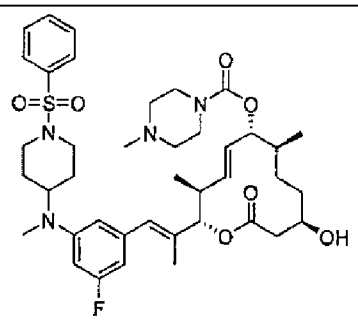
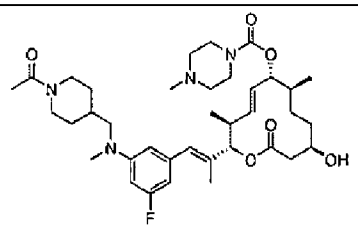
化合物177-187係使用程序23、24及25之通用方法由上文中間物生成：

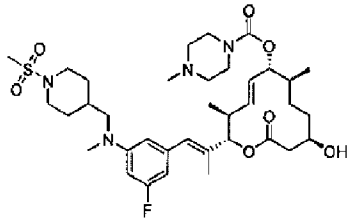
表10.化合物177-187之表徵

實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
177	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-乙醯基哌啶-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (t, *J*=6.59 Hz, 6 H) 1.15 - 1.21 (m, 2 H) 1.37 - 1.43 (m, 2 H) 1.51 - 1.65 (m, 4 H) 1.66 - 1.77 (m, 4 H) 1.80 (d, *J*=1.00 Hz, 3 H) 1.83 - 1.91 (m, 1 H) 2.05 (s, 3 H) 2.21 - 2.38 (m, 4 H) 2.42 - 2.60 (m, 6 H) 2.66 (s, 3 H) 3.01 - 3.14 (m, 1 H) 3.29 (br d, *J*=10.29 Hz, 1 H) 3.59 - 3.74 (m, 3 H) 3.80 - 3.90 (m, 1 H) 4.71 (br dd, *J*=14.93, 2.64 Hz, 1 H) 4.81 (t, *J*=10.16 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.06, 9.79 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.00, 10.10 Hz, 1 H) 6.24 - 6.35 (m, 3 H) 6.43 (s, 1 H). LCMS: 657.5 $[M+H]^+$
178	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-丙醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (t, *J*=6.96 Hz, 6 H) 1.09 (t, *J*=7.47 Hz, 3 H) 1.13 - 1.22 (m, 2 H) 1.34 - 1.46 (m, 2 H) 1.57 - 1.63 (m, 2 H) 1.64 - 1.76 (m, 4 H) 1.80 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.82 - 1.90 (m, 1 H) 2.30 (br d, *J*=7.40 Hz, 7 H) 2.41 - 2.60 (m, 6 H) 2.66 (s, 3 H) 2.97 - 3.09 (m, 1 H) 3.38 - 3.58 (m, 3 H) 3.58 - 3.73 (m, 2 H) 3.85 - 3.95 (m, 1 H) 4.73 (br dd, *J*=13.18, 2.13 Hz, 1 H) 4.80 (t, *J*=10.04 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34 (m, 3 H) 6.42 (s, 1 H). LCMS: 671.6 $[M+H]^+$

179	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[[1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基]-甲胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (t, *J*=6.90 Hz, 6 H) 1.17 (br s, 2 H) 1.37 - 1.45 (m, 2 H) 1.56 - 1.65 (m, 4 H) 1.67 - 1.77 (m, 4 H) 1.80 (d, *J*=1.00 Hz, 3 H) 1.82 - 1.91 (m, 1 H) 2.29 - 2.35 (m, 2 H) 2.43 - 2.61 (m, 6 H) 2.66 (s, 3 H) 2.93 - 3.10 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.38 - 3.59 (m, 3 H) 3.59 - 3.76 (m, 3 H) 3.87 - 3.97 (m, 1 H) 3.98 - 4.13 (m, 2 H) 4.63 - 4.72 (m, 1 H) 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.32 (dd, *J*=15.00, 9.47 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.12, 9.98 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34 (m, 3 H) 6.43 (s, 1 H). LCMS: 687.6 $[M+H]^+$
180	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-苯甲醯基哌啶-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (t, *J*=7.47 Hz, 6 H) 1.12 - 1.23 (m, 2 H) 1.35 - 1.46 (m, 2 H) 1.55 - 1.77 (m, 6 H) 1.80 (s, 3 H) 1.82 - 1.92 (m, 1 H) 2.18 - 2.41 (m, 6 H) 2.41 - 2.63 (m, 4 H) 2.70 (s, 3 H) 2.94 - 3.11 (m, 1 H) 3.20 - 3.34 (m, 1 H) 3.35 - 3.55 (m, 3 H) 3.60 - 3.92 (m, 3 H) 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 2 H) 5.18 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.12, 9.60 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.06, 10.16 Hz, 1 H) 6.25 - 6.35 (m, 3 H) 6.43 (s, 1 H) 7.34 (s, 5 H). LCMS: 719.8 $[M+H]^+$
181	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (t, *J*=6.96 Hz, 6 H) 1.14 - 1.24 (m, 2 H) 1.37 - 1.46 (m, 1 H) 1.64 - 1.75 (m, 4 H) 1.80 (d, *J*=1.25 Hz, 5 H) 1.84 - 1.89 (m, 1 H) 2.31 (br s, 3 H) 2.36 - 2.62 (m, 7 H) 2.67 (s, 3 H) 2.70 - 2.82 (m, 1 H) 3.14 (br t, *J*=12.42 Hz, 1 H) 3.50 (br dd, *J*=5.83, 2.95 Hz, 4 H) 3.61 - 3.67 (m, 1 H) 3.68 - 3.79 (m, 1 H) 3.99 - 4.14 (m, 1 H) 4.63 (br

	基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	d, *J*=13.55 Hz, 1 H) 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.32 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.26 - 6.37 (m, 3 H) 6.43 (s, 1 H). LCMS: 711.7 $[M+H]^+$
182	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-丙基磺醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (dd, *J*=8.34, 6.84 Hz, 6 H) 1.00 (t, *J*=7.47 Hz, 3 H) 1.15 - 1.20 (m, 2 H) 1.37 - 1.47 (m, 2 H) 1.69 - 1.78 (m, 7 H) 1.80 (s, 5 H) 1.82 - 1.90 (m, 1 H) 2.24 - 2.30 (m, 1 H) 2.32 - 2.40 (m, 3 H) 2.44 - 2.61 (m, 4 H) 2.69 (s, 3 H) 2.82 (s, 5 H) 3.43 - 3.51 (m, 3 H) 3.54 - 3.60 (m, 1 H) 3.61 - 3.70 (m, 1 H) 3.87 (br d, *J*=11.17 Hz, 2 H) 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.32 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.23 - 6.34 (m, 3 H) 6.42 (s, 1 H). LCMS: 721.7 $[M+H]^+$
183	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-環戊基磺醯基哌啶-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 (dd, *J*=6.59, 5.21 Hz, 6 H) 1.27 - 1.31 (m, 2 H) 1.44 - 1.50 (m, 2 H) 1.78 - 1.86 (m, 8 H) 1.90 (s, 3 H) 1.93 - 1.97 (m, 1 H) 2.00 - 2.07 (m, 4 H) 2.52 - 2.63 (m, 5 H) 2.64 - 2.75 (m, 3 H) 2.79 (s, 3 H) 2.88 - 3.02 (m, 2 H) 3.33 - 3.56 (m, 4 H) 3.73 (s, 6 H) 3.96 - 4.05 (m, 2 H) 4.91 (t, *J*=9.98 Hz, 1 H) 5.29 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.37 - 5.46 (m, 1 H) 5.63 (dd, *J*=15.12, 10.10 Hz, 1 H) 6.34 - 6.44 (m, 3 H) 6.53 (s, 1 H). LCMS: 747.7 $[M+H]^+$

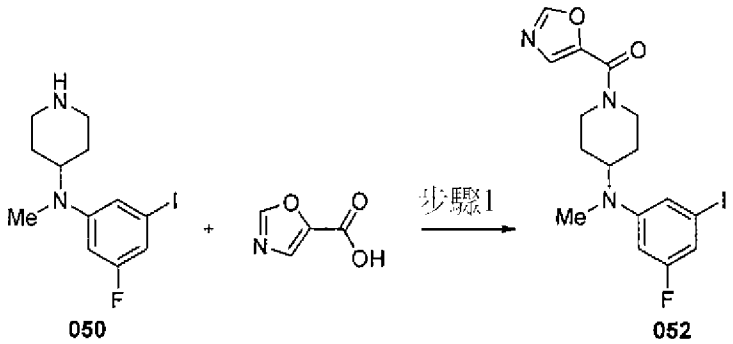
184	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(1-甲基咪唑-4-基)磺醯基哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (dd, *J*=10.98, 6.84 Hz, 6 H) 1.12 - 1.21 (m, 2 H) 1.35 - 1.45 (m, 2 H) 1.61 - 1.75 (m, 4 H) 1.78 (d, *J*=1.00 Hz, 3 H) 1.80 - 1.90 (m, 2 H) 2.22 - 2.38 (m, 3 H) 2.44 - 2.65 (m, 6 H) 2.68 (s, 3 H) 3.25 - 3.37 (m, 1 H) 3.39 - 3.57 (m, 4 H) 3.39 - 3.53 (m, 3 H) 3.60 - 3.66 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.88 - 3.98 (m, 2 H) 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1 H) 5.16 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.12, 9.47 Hz, 1 H) 5.46 - 5.56 (m, 1 H) 6.19 - 6.32 (m, 3 H) 6.39 (s, 1 H) 7.37 (d, *J*=1.25 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H). LCMS: 759.5 $[M+H]^+$
185	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[1-(苯磺醯基)哌啶-4-基]-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 (dd, *J*=17.07, 6.78 Hz, 6 H) 1.17 (br d, *J*=8.41 Hz, 2 H) 1.35 - 1.45 (m, 2 H) 1.65 - 1.73 (m, 4 H) 1.77 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.78 - 1.87 (m, 3 H) 2.20 - 2.38 (m, 7 H) 2.47 (m, 4 H) 2.66 (s, 3 H) 3.31 - 3.57 (m, 5 H) 3.59 - 3.70 (m, 1 H) 3.88 (br d, *J*=10.54 Hz, 2 H) 4.80 (t, *J*=9.98 Hz, 1 H) 5.15 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.30 (dd, *J*=15.18, 9.66 Hz, 1 H) 5.44 - 5.57 (m, 1 H) 6.14 - 6.31 (m, 3 H) 6.37 (s, 1 H) 7.43 - 7.61 (m, 3 H) 7.67 - 7.76 (m, 2 H). LCMS: 755.6 $[M+H]^+$
186	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-乙醯基哌啶-4-基)甲基-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (t, *J*=6.27 Hz, 6 H) 1.18 (br d, *J*=7.91 Hz, 2 H) 1.64 - 1.77 (m, 6 H) 1.80 (s, 3 H) 1.85 (br d, *J*=3.01 Hz, 2 H) 2.01 (s, 3 H) 2.32 - 2.61 (m, 12 H) 2.87 (s, 3 H) 2.90 - 2.99 (m, 1 H) 3.10 (br d, *J*=7.03 Hz, 2 H) 3.48 - 3.69 (m, 5 H) 3.70 - 3.81 (m, 1 H) 4.54 - 4.63 (m, 1 H) 4.81 (t, *J*=9.91 Hz, 1

	基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	H) 5.18 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.12, 9.60 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=14.87, 9.98 Hz, 1 H) 6.11 - 6.20 (m, 2 H) 6.27 (br d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 6.42 (s, 1 H). LCMS: 671.8 $[M+H]^+$
187	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[(1-甲磺醯基哌啶-4-基)甲基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS: 707.7 $[M+H]^+$

【0345】

合成哌啶中間物：

程序27.



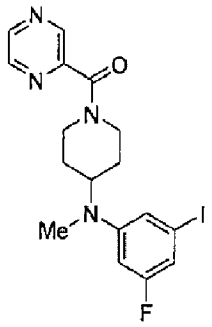
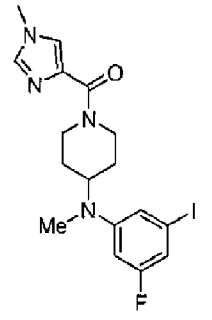
050 **052**

將哌啶(**050**) (50 mg，0.15 mmol)及於DMF (2 mL)中之噁唑-5-甲酸(25.4 mg，0.224 mmol)之溶液裝入具有磁性攪拌棒之4 mL小瓶中。添加休尼格氏鹼(0.078 mL，0.449 mmol)、EDC (60.2 mg，0.314 mmol)及HOBT (48.1 mg，0.314 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜且分配於水(10 mL)與EtOAc (10 mL)之間。將溶液用EtOAc (3×10 mL)萃取，用水(10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在真空下蒸發。將粗材料乾燥

裝載至2 g.二氧化矽上且藉由管柱層析法(ISCO正相，12 g.金管柱，0%-20% MeOH/DCM梯度)純化以分離(4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)(噁唑-5-基)甲酮**(052)** (24 mg，0.056 mmol，37%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.68 - 1.85 (m, 2 H) 1.85 - 1.96 (m, 2 H) 2.77 (s, 3 H) 2.99 - 3.51 (m, 2 H) 3.82 (tt, *J*=11.56, 4.06 Hz, 1 H) 4.37 - 5.02 (m, 2 H) 6.45 (dt, *J*=12.55, 2.26 Hz, 1 H) 6.81 - 6.87 (m, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.96 - 8.00 (m, 1 H). LCMS: 430.3 $[M+H]^+$。

【0346】以下中間物亦根據程序27之通用方法來合成：

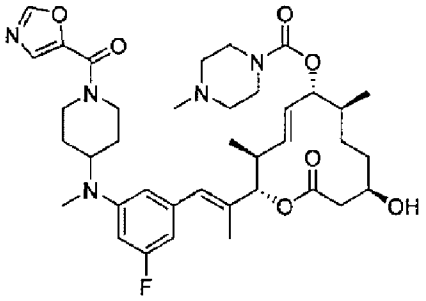
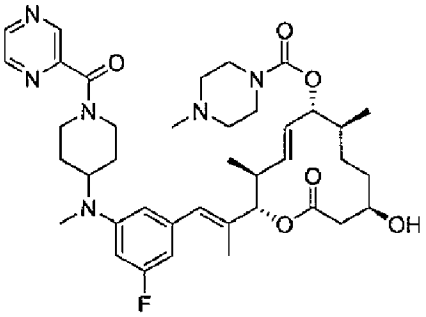
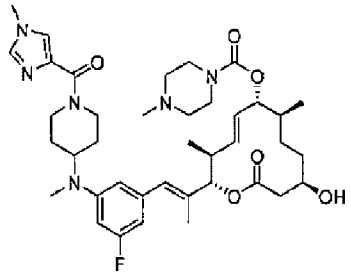
表11.根據程序27合成之中間物之表徵.

中間物	表徵
 (4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)(吡嗪-2-基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.62 - 1.93 (m, 4 H) 2.70 (s, 3 H) 2.77 - 2.85 (m, 1 H) 3.04 - 3.20 (m, 1 H) 3.64 - 3.80 (m, 1 H) 4.03 - 4.16 (m, 1 H) 4.85 (br dd, *J*=13.24, 2.07 Hz, 1 H) 6.36 (dt, *J*=12.58, 2.24 Hz, 1 H) 6.69 - 6.75 (m, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 8.49 (dd, *J*=2.51, 1.51 Hz, 1 H) 8.58 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H) 8.89 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H). LCMS: 441.3 $[M+H]^+$。
 (4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.73 - 1.92 (m, 4 H) 2.76 (s, 3 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 3.01 - 3.24 (m, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 3.77 - 3.84 (m, 1 H) 4.78 - 5.01 (m, 1 H) 5.36 - 5.55 (m, 1 H) 6.44 (dt, *J*=12.77, 2.21 Hz, 1 H) 6.76 - 6.83 (m, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.42 - 7.47 (m, 1 H) 7.55 (d, *J*=1.38 Hz, 1 H). LCMS: 443.3 $[M+H]^+$。

【0347】

化合物188-190係使用程序25之通用方法由上文中間物生成：

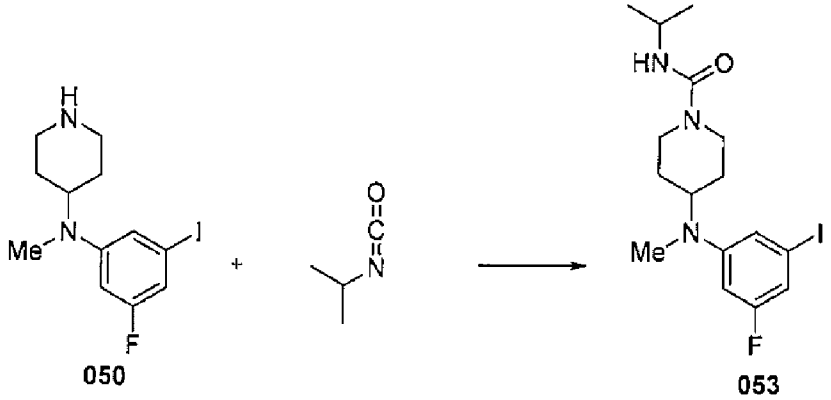
表12.化合物188-190之表徵

實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
188	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(1,3-噁唑-5-羰基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (t, *J*=6.65 Hz, 7 H) 1.15 - 1.21 (m, 2 H) 1.38 - 1.44 (m, 2 H) 1.65 - 1.74 (m, 4 H) 1.74 - 1.83 (m, 6 H) 1.83 - 1.89 (m, 1 H) 2.25 - 2.43 (m, 6 H) 2.44 - 2.65 (m, 5 H) 2.68 (s, 3 H) 3.40 - 3.57 (m, 4 H) 3.58 - 3.70 (m, 2 H) 3.71 - 3.82 (m, 1 H) 4.81 (t, *J*=9.91 Hz, 1 H) 5.19 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 5.32 (dd, *J*=15.12, 9.60 Hz, 1 H) 5.44 - 5.59 (m, 1 H) 6.27 - 6.36 (m, 3 H) 6.43 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H). LCMS: 710.6 $[M+H]^+$
189	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(吡嗪-2-羰基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (dd, *J*=6.65, 4.89 Hz, 6 H) 1.14 - 1.21 (m, 2 H) 1.37 - 1.49 (m, 2 H) 1.69 - 1.77 (m, 4 H) 1.80 (d, *J*=1.13 Hz, 5 H) 2.34 - 2.49 (m, 6 H) 2.52 - 2.63 (m, 4 H) 2.71 (s, 3 H) 2.74 - 2.86 (m, 1 H) 3.05 - 3.19 (m, 1 H) 3.50 - 3.69 (m, 5 H) 3.76 (s, 1 H) 4.05 (br d, *J*=13.18 Hz, 1 H) 4.68 - 4.90 (m, 2 H) 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=14.87, 9.60 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.12, 10.10 Hz, 1 H) 6.33 (s, 3 H) 6.43 (s, 1 H) 8.48 (dd, *J*=2.51, 1.51 Hz, 1 H) 8.57 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H) 8.88 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H). LCMS: 721.7 $[M+H]^+$
190	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(1-甲基咪唑-4-羰基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS: 723.6 $[M+H]^+$

【0348】

合成哌啶中間物：

程序28.

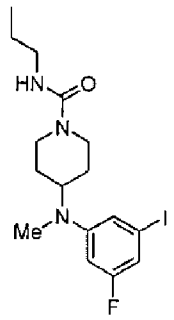
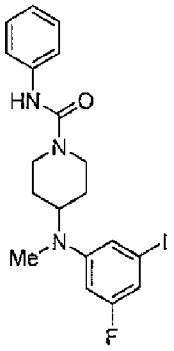


將於二氯甲烷(2 mL)中之N-(3-氟-5-碘苯基)-N-甲基哌啶-4-胺HCl (**050**) (50 mg，0.135 mmol)之溶液裝入具有磁性攪拌棒之5 mL小瓶中。添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.035 mL，0.202 mmol)，隨後添加2-異氰酸酯基丙烷(17.22 mg，0.202 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜且在真空下蒸發。將粗產物乾燥裝載至2 g二氧化矽上且藉由管柱層析法(ISCO正相，24 g.金管柱，0%-100% EtOAc/己烷梯度)純化，獲得4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)-N-異丙基哌啶-1-甲醯胺(**053**) (45 mg，0.107 mmol，80%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.53 Hz, 6 H) 1.66 - 1.80 (m, 4 H) 2.75 (s, 3 H) 2.81 - 2.92 (m, 2 H) 3.57 - 3.73 (m, 1 H) 4.00 (dd, *J*=13.49, 6.59 Hz, 1 H) 4.08 (dt, *J*=13.40, 2.09 Hz, 2 H) 4.27 (br d, *J*=7.03 Hz, 1 H) 6.41 (dt, *J*=12.67, 2.26 Hz, 1 H) 6.75 - 6.82 (m, 1 H) 6.86 (s, 1 H). LCMS: 420.7 $[M+H]^+$。

【0349】以下中間物亦根據程序28之通用方法來合成：

表13.根據程序28合成之中間物之表徵

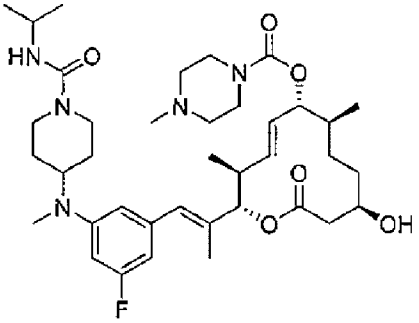
中間物	表徵

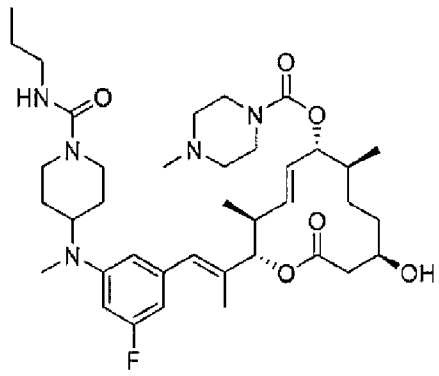
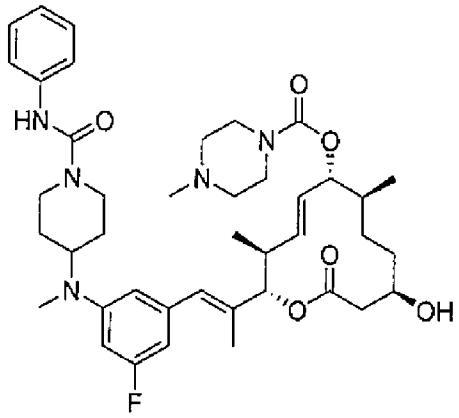
 4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)-N-丙基哌啶-1-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.53 - 1.60 (m, 2 H) 1.66 - 1.83 (m, 4 H) 2.75 (s, 3 H) 2.82 - 2.94 (m, 2 H) 3.19 - 3.30 (m, 2 H) 3.54 - 3.75 (m, 1 H) 4.02 - 4.19 (m, 2 H) 4.50 (br s, 1 H) 6.43 (dt, *J*=12.64, 2.21 Hz, 1 H) 6.76 - 6.82 (m, 1 H) 6.87 (s, 1 H). LCMS: 420.7 $[M+H]^+$。
 4-((3-氟-5-碘苯基)(甲基)胺基)-N-苯基哌啶-1-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.70 - 1.91 (m, 4 H) 2.77 (s, 3 H) 2.95 - 3.07 (m, 2 H) 3.65 - 3.79 (m, 1 H) 4.21 - 4.30 (m, 2 H) 6.42 - 6.49 (m, 1 H) 6.79 - 6.85 (m, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 7.05 - 7.10 (m, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 5 H). LCMS: 454.2 $[M+H]^+$。

【0350】

化合物191-193係使用程序25之通用方法由上文中間物生成：

表14.化合物191-193之表徵

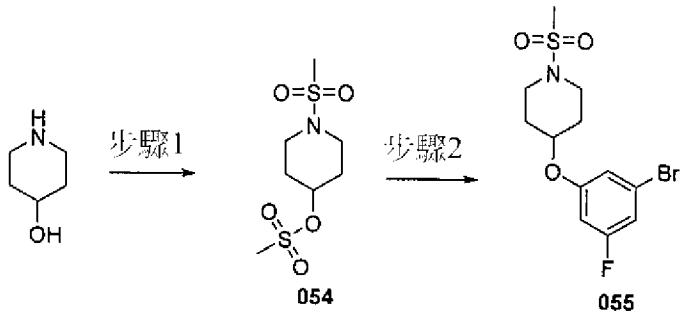
實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
191	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(丙-2-基胺甲醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (t, *J*=7.03 Hz, 6 H) 1.09 (d, *J*=6.53 Hz, 6 H) 1.14 - 1.21 (m, 2 H) 1.33 - 1.45 (m, 2 H) 1.57 - 1.76 (m, 6 H) 1.80 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.81 - 1.89 (m, 1 H) 2.19 - 2.38 (m, 4 H) 2.44 - 2.60 (m, 4 H) 2.67 (s, 3 H) 2.71 - 2.82 (m, 2 H) 3.24 - 3.33 (m, 1 H) 3.37 - 3.53 (m, 3 H) 3.54 - 3.73 (m, 3 H) 3.90 (dd, *J*=13.68, 6.53 Hz, 1 H) 3.98 (br d, *J*=13.43 Hz, 2 H) 4.15 (br d, *J*=7.40 Hz, 1 H) 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34 (m, 3 H) 6.43 (s, 1 H). LCMS: 700.7 $[M+H]^+$

192	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(丙基胺甲醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.86 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 0.92 (t, *J*=6.90 Hz, 6 H) 1.18 (br d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 1.46 (br d, *J*=7.28 Hz, 6 H) 1.61 - 1.71 (m, 4 H) 1.80 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.82 - 1.90 (m, 1 H) 2.18 - 2.41 (m, 4 H) 2.45 - 2.60 (m, 4 H) 2.67 (s, 3 H) 2.73 - 2.84 (m, 2 H) 3.09 - 3.18 (m, 2 H) 3.30 (br d, *J*=10.92 Hz, 1 H) 3.36 - 3.54 (m, 3 H) 3.54 - 3.70 (m, 3 H) 3.99 (br d, *J*=13.05 Hz, 2 H) 4.38 (br t, *J*=5.46 Hz, 1 H) 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.25 - 6.33 (m, 3 H) 6.43 (s, 1 H). LCMS: 700.7 $[M+H]^+$
193	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(苯胺甲醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (dd, *J*=6.71, 1.44 Hz, 6 H) 1.15 - 1.23 (m, 2 H) 1.34 - 1.42 (m, 2 H) 1.64 - 1.77 (m, 6 H) 1.81 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.83 - 1.91 (m, 1 H) 2.32 - 2.66 (m, 8 H) 2.69 (s, 3 H) 2.87 - 2.98 (m, 2 H) 3.27 - 3.33 (m, 1 H) 3.62 (s, 5 H) 4.10 - 4.20 (m, 2 H) 4.81 (t, *J*=9.85 Hz, 1 H) 5.19 (d, *J*=10.42 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.12, 9.72 Hz, 1 H) 5.53 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 6.25 - 6.36 (m, 4 H) 6.44 (s, 1 H) 6.94 - 7.01 (m, 1 H) 7.20 - 7.32 (m, 5 H). LCMS: 734.7 $[M+H]^+$

【0351】

合成哌啶中間物：

程序29.

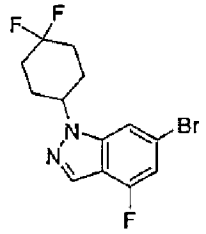


步驟1：將於DCM (5 mL)中之哌啶-4-醇(200 mg，1.977 mmol)之溶液裝入具有磁性攪拌棒之25 mL圓底燒瓶中。添加休尼格氏鹼(1.036 mL，5.932 mmol)，隨後添加甲磺醯氯(0.339 mL，4.35 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜，且將反應物用水(10 mL)淬滅。將所得溶液用DCM (3×10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空下蒸發，得到1-(甲磺醯基)哌啶-4-基甲磺酸酯(**054**) (404 mg，1.571 mmol)。

【0352】**步驟2**：將3-溴-5-氟苯酚(200 mg，1.047 mmol)及於DMF (5 mL)中之1-(甲磺醯基)哌啶-4-基甲磺酸酯(**054**) (404 mg，1.571 mmol)之溶液裝入具有磁性攪拌棒之10 mL小瓶中。添加碳酸銫(682 mg，2.094 mmol)。將所得分散液加熱至70℃且攪拌過夜。將反應物冷卻至室溫且分佈於EtOAc(10 mL)與水(10 mL)之間。將溶液用EtOAc (3×10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在真空下蒸發。將粗產物乾燥裝載至2 g.二氧化矽上且藉由管柱層析法(ISCO正相，24 g.金管柱，0%-60% EtOAc/己烷梯度)純化以分離4-(3-溴-5-氟苯氧基)-1-(甲磺醯基)哌啶(**055**) (108 mg，0.307 mmol，29%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.97 - 2.08 (m, 4 H) 2.84 (s, 3 H) 3.36 - 3.43 (m, 4 H) 4.48 - 4.58 (m, 1 H) 6.59 (dt, *J*=10.45, 2.24 Hz, 1 H) 6.87 - 6.93 (m, 2 H). LCMS: 353.1 $[M+H]^+$。

【0353】以下中間物亦根據程序29之通用方法來合成：

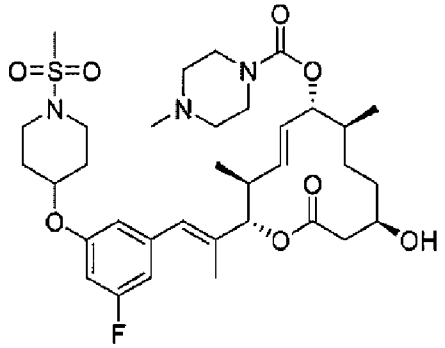
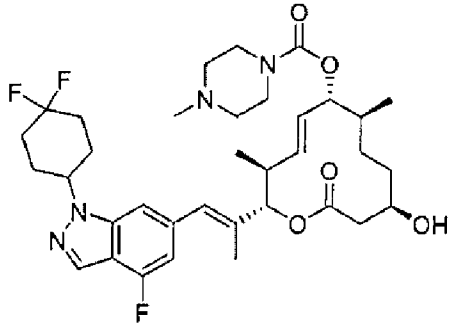
表15.根據程序29合成之中間物之表徵

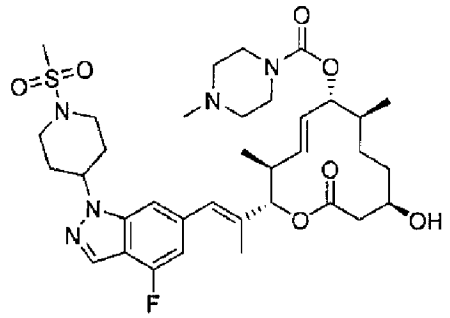
中間物	表徵
 6-溴-1-(4,4-二氟環己基)-4-氟-1H-吲唑	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.91 - 2.08 (m, 2 H) 2.08 - 2.18 (m, 2 H) 2.26 - 2.52 (m, 4 H) 4.49 (dt, *J*=10.16, 5.08 Hz, 1 H) 6.99 (dd, *J*=9.10, 1.19 Hz, 1 H) 7.43 (t, *J*=1.00 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H). LCMS: 334.1 $[M+H]^+$.

【0354】

化合物194-196係使用程序25之通用方法由上文中間物生成：

表16.化合物194-196之表徵

實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
194	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(1-甲磺醯基哌啶-4-基)氧基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (dd, *J*=6.84, 1.44 Hz, 6 H) 1.15 - 1.22 (m, 2 H) 1.31 - 1.40 (m, 2 H) 1.65 - 1.77 (m, 2 H) 1.79 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.83 - 2.02 (m, 5 H) 2.32 - 2.72 (m, 8 H) 2.74 (s, 3 H) 3.10 - 3.38 (m, 7 H) 3.53 - 3.79 (m, 3 H) 4.42 (br dd, *J*=5.71, 2.70 Hz, 1 H) 4.80 (t, *J*=10.04 Hz, 1 H) 5.17 (d, *J*=10.42 Hz, 1 H) 5.30 (dd, *J*=15.25, 9.85 Hz, 1 H) 5.47 - 5.58 (m, 1 H) 6.38 - 6.46 (m, 2 H) 6.49 (s, 1 H) 6.54 (br d, *J*=8.91 Hz, 1 H). LCMS: 680.6 $[M+H]^+$
195	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(4,4-二氟環己基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 (dd, *J*=9.22, 6.84 Hz, 6 H) 1.15 - 1.21 (m, 2 H) 1.36 - 1.45 (m, 2 H) 1.51 - 1.61 (m, 2 H) 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 1.84 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.88 - 2.12 (m, 4 H) 2.17 - 2.42 (m, 6 H) 2.43 - 2.66 (m, 6 H) 3.20 - 3.39 (m, 1 H) 3.41 - 3.79 (m, 4 H) 4.43 (br d, *J*=4.39 Hz, 1 H) 4.82 (t, *J*=10.16 Hz, 1 H) 5.23 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 5.33 (dd, *J*=15.12, 9.60 Hz, 1 H)

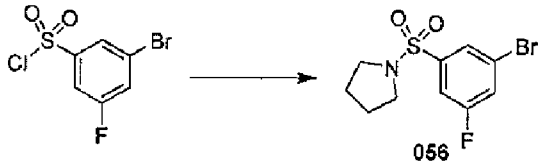
	基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	5.55 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.68 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H). LCMS: 661.0 $[M+H]^+$
196	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(1-甲磺醯基哌啶-4-基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 (t, *J*=7.03 Hz, 6 H) 1.15 - 1.26 (m, 2 H) 1.33 - 1.42 (m, 2 H) 1.48 - 1.58 (m, 2 H) 1.65 (br d, *J*=5.27 Hz, 1 H) 1.84 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.86 - 1.91 (m, 1 H) 2.01 - 2.16 (m, 2 H) 2.22 - 2.40 (m, 5 H) 2.42 - 2.66 (m, 5 H) 2.80 (s, 3 H) 2.99 (br t, *J*=11.73 Hz, 2 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 3.38 - 3.57 (m, 2 H) 3.60 - 3.77 (m, 2 H) 3.82 - 3.95 (m, 2 H) 4.35 - 4.52 (m, 1 H) 4.81 (t, *J*=10.16 Hz, 1 H) 5.16 - 5.25 (m, 1 H) 5.34 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.54 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.56 - 6.76 (m, 2 H) 6.96 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H). LCMS: 704.6 $[M+H]^+$

【0355】

化合物197-207係根據**程序30及31**之通用方法來製備。

合成磺醯基吡咯啶中間物：

程序30.



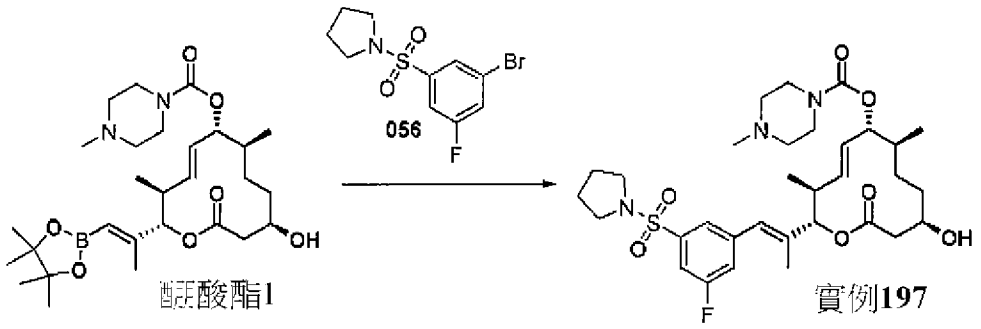
向於二氯甲烷(471 µl)中之3-溴-5-氟苯-1-磺醯氯(40 mg，0.146 mmol)之攪拌溶液中添加吡咯啶(30.2 µl，0.366 mmol)。將反應溶液在室溫下攪拌過夜。將反應溶液藉由管柱層析法純化，在0-100% EtOAc/己烷梯度之情況下溶離。此獲得呈白色固體狀之1-((3-溴-5-氟苯基)磺醯基吡咯啶(53.2 mg，118%)。LCMS (ESI, m/z), 308.0, 310.0 $[M+H]+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.81-1.89 (m, 4H), 3.27-3.34 (m, 4H), 7.50

(tdd, *J*=7.53, 7.53, 2.38, 1.51 Hz, 2H), 7.76-7.83 (m, 1H)。

【0356】

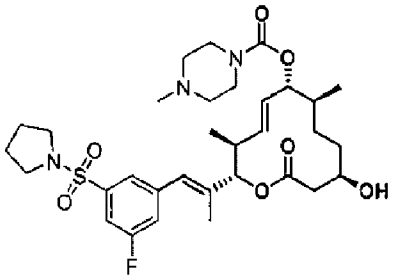
合成酮酸酯偶合產物：

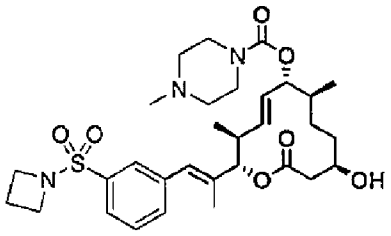
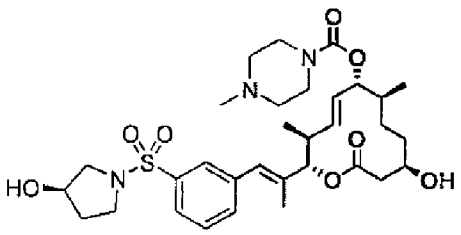
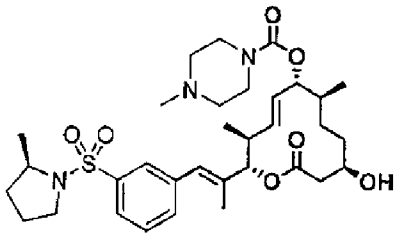
程序31.

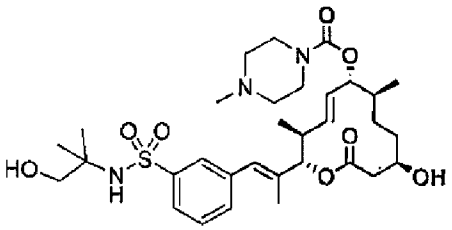
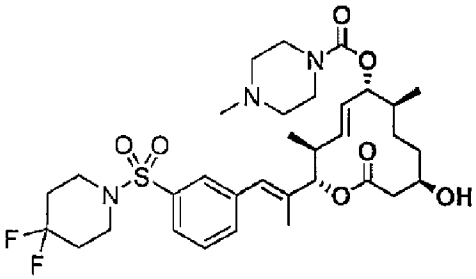
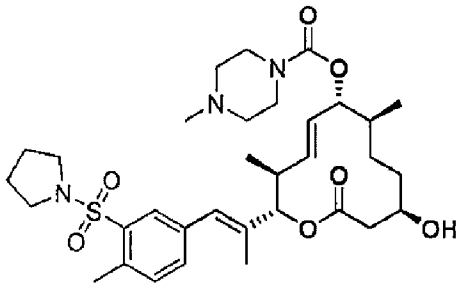


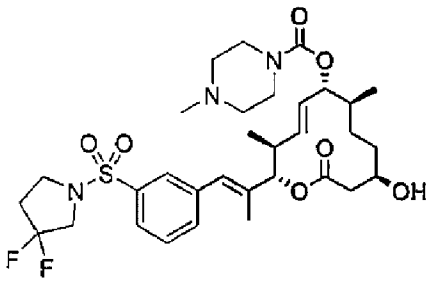
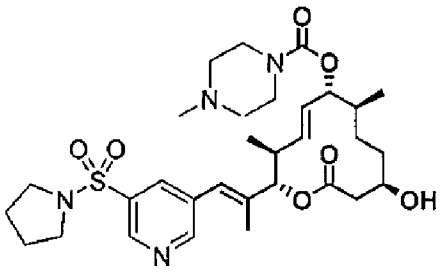
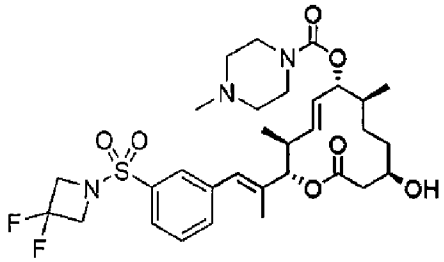
向**酮酸酯1** (15 mg，0.028 mmol)及於480 µl 1,4-二噁烷及10.11 µl水中之1-((3-溴-5-氟苯基)磺醯基)吡咯啶(**056**) (12.11 mg，.039 mmol)之攪拌溶液中添加碳酸鉀(23.27 mg，0.168 mmol)及肆鈀三苯膦(16.21 mg，0.014 mmol)。使混合物脫氣且加熱至95℃達2小時。在藉由UPLC完成時，使混合物冷卻至室溫，過濾，且藉由管柱層析法純化，在0%-100% EtOAc/己烷梯度之情況下溶離，隨後在0%-20% MeOH/DCM梯度之情況下溶離。此獲得呈無色油狀之**實例197** (8.1 mg，45%)。

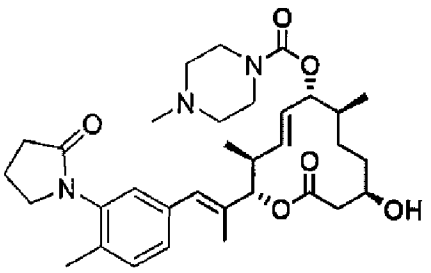
表17.化合物197-207之表徵

實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
197	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-吡咯啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 636.3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.84-0.93 (m, 3H), 1.03 (d, *J*=6.65 Hz, 6H), 1.21-1.32 (m, 11H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 5H), 1.91 (d, *J*=1.25 Hz, 3H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.52-2.74 (m, 7H), 3.27-3.34 (m, 4H), 3.62-3.82 (m, 4H), 4.15 (q, *J*=7.15 Hz, 1H), 4.91 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J*=15.00, 9.60 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.44 (dt,

		J=7.47, 2.04 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H)。
198	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(氮雜環丁烷-1-基磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 604.6 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87-0.97 (m, 6H), 1.10-1.25 (m, 3H), 1.29-1.46 (m, 1H), 1.33-1.45 (m, 3H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 4H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.43-2.60 (m, 6H), 2.43-2.63 (m, 6H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.60-3.78 (m, 7H), 4.76-4.85 (m, 1H), 5.17-5.26 (m, 1H), 5.28-5.38 (m, 1H), 5.47-5.58 (m, 1H), 6.52-6.59 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.70-7.70 (m, 1H)
199	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 634.5 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (br d, *J*=6.78 Hz, 6H), 1.13-1.23 (m, 2H), 1.38-1.47 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.80 (s, 4H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 3H), 2.44-2.62 (m, 7H), 3.18 (br d, *J*=11.17 Hz, 1H), 3.28-3.40 (m, 3H), 3.52-3.70 (m, 5H), 4.29-4.36 (m, 1H), 4.76-4.85 (m, 1H), 5.21 (br d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.33 (br dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.53 (br dd, *J*=14.87, 9.73 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.62-7.69 (m, 2H)
200	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 632.6 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (d, *J*=5.77 Hz, 7H), 1.07-1.21 (m, 3H), 1.24 (d, *J*=6.40 Hz, 3H), 1.39-1.52 (m, 3H), 1.58-1.77 (m, 4H), 1.80 (s, 4H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.40-2.68 (m, 10H), 2.40-2.67 (m, 9H), 2.53-2.54 (m, 1H), 3.03-3.13 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.55-3.72 (m, 6H), 4.76-4.86 (m, 1H), 5.16-5.26 (m, 1H), 5.26-5.37 (m, 1H), 5.47-5.58 (m, 1H), 6.50-6.57 (m, 1H), 7.33-7.46 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 2H)

201	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺磺醯基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 636.6 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88-0.96 (m, 6H), 1.04-1.10 (m, 6H), 1.15-1.23 (m, 2H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 3H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.44-2.62 (m, 6H), 2.67-2.86 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.62-3.78 (m, 4H), 4.77-4.86 (m, 2H), 5.18-5.23 (m, 1H), 5.27-5.36 (m, 1H), 5.48-5.57 (m, 1H), 6.49-6.57 (m, 1H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H)
202	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 668.6 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00-1.06 (m, 6H), 1.20-1.34 (m, 3H), 1.43-1.56 (m, 6H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.86-1.92 (m, 3H), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 4H), 2.53-2.72 (m, 4H), 2.72-2.83 (m, 3H), 3.20-3.29 (m, 4H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.70-3.81 (m, 2H), 4.87-4.95 (m, 1H), 5.29-5.35 (m, 1H), 5.37-5.47 (m, 1H), 5.59-5.69 (m, 1H), 6.60-6.67 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H)
203	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(4-甲基-3-吡咯啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 632.6 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (dd, *J*=6.78, 1.88 Hz, 6H), 1.12-1.24 (m, 3H), 1.37-1.46 (m, 3H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 8H), 2.44-2.61 (m, 10H), 3.16-3.27 (m, 5H), 3.27-3.36 (m, 1H), 3.58-3.72 (m, 5H), 4.76-4.85 (m, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H), 5.28-5.36 (m, 1H), 5.48-5.58 (m, 1H), 6.44-6.51 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.77 (d, *J*=1.51 Hz, 1H)

204	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 354.6 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88-0.96 (m, 6H), 1.11-1.29 (m, 5H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 3H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.14-2.29 (m, 2H), 2.42-2.62 (m, 3H), 2.65-2.78 (m, 4H), 3.33-3.42 (m, 4H), 3.45-3.57 (m, 2H), 3.59-3.73 (m, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 4.74-4.87 (m, 1H), 5.17-5.27 (m, 1H), 5.27-5.39 (m, 1H), 5.49-5.61 (m, 1H), 6.51-6.59 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.85-7.95 (m, 1H)
205	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(5-吡咯啶-1-基磺醯基吡啶-3-基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 619.6 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.82-0.93 (m, 1H), 1.01-1.07 (m, 6H), 1.17-1.38 (m, 5H), 1.46-1.52 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 6H), 1.91-2.03 (m, 4H), 2.53-2.87 (m, 9H), 3.28-3.37 (m, 5H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.68-3.83 (m, 3H), 4.15-4.32 (m, 2H), 4.86-4.95 (m, 1H), 5.27-5.35 (m, 1H), 5.37-5.49 (m, 1H), 5.57-5.70 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=2.01 Hz, 1H), 8.89-8.98 (m, 1H)
206	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 640.6 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (dd, *J*=9.22, 6.84 Hz, 7H), 0.94-0.95 (m, 1H), 1.03-1.28 (m, 6H), 1.25-1.39 (m, 4H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.68-1.89 (m, 4H), 2.44-2.62 (m, 3H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.72-2.76 (m, 3H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.57-3.72 (m, 3H), 4.04-4.21 (m, 7H), 4.76-4.85 (m, 1H), 5.18-5.26 (m, 1H), 5.26-5.37 (m, 1H), 5.49-5.59 (m, 1H), 6.53-6.58 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.63-7.70 (m, 2H)

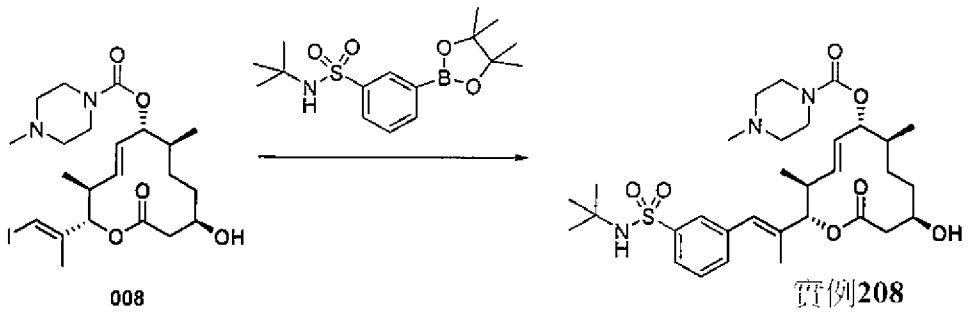
207	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[4-甲基-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 582.6 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86-0.95 (m, 6H), 1.10-1.26 (m, 2H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 1H), 1.76-1.80 (m, 3H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 5H),2.41-2.60 (m, 6H),2.62-2.72 (m, 3H), 3.32 (br d, *J*=10.92 Hz, 1H), 3.59-3.69 (m, 4H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.18 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.41-6.48 (m, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H)

【0357】

化合物208-218係根據**程序32**之通用方法來製備。

合成酮酸酯偶合產物：

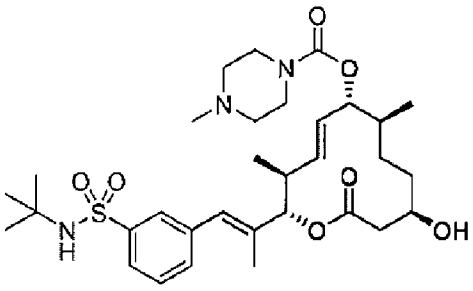
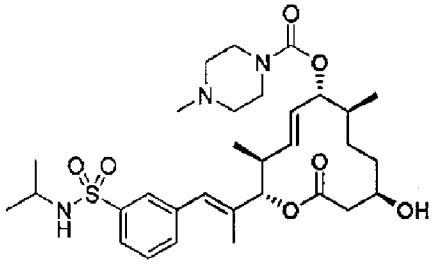
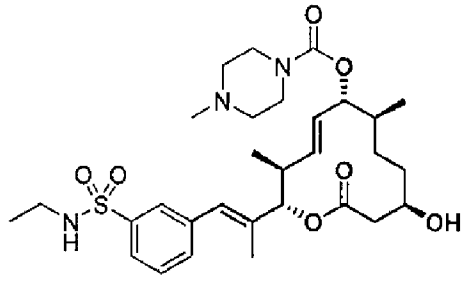
程序32.

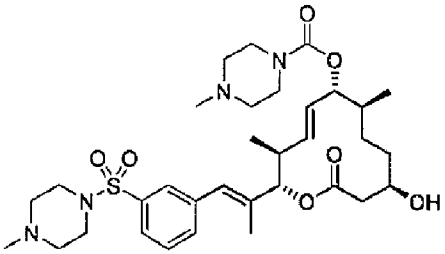
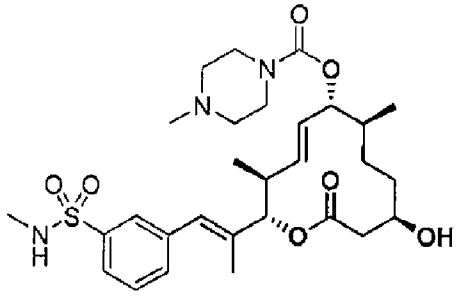
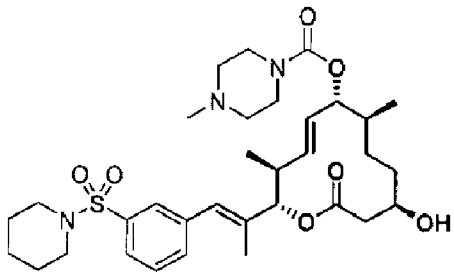


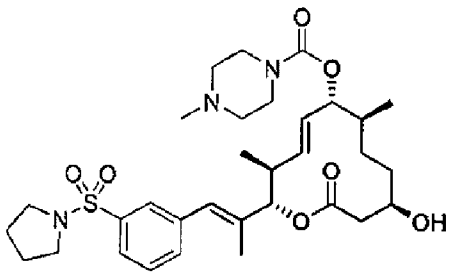
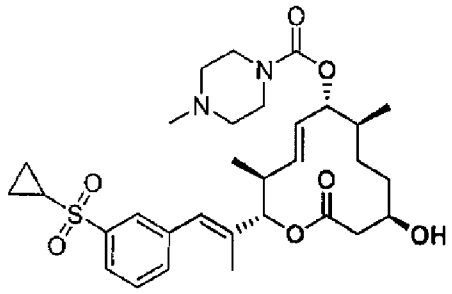
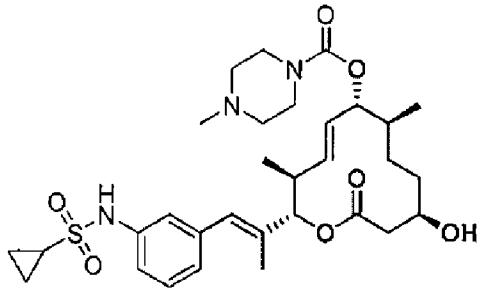
008　　實例**208**

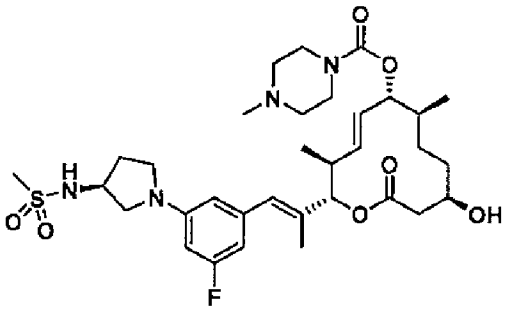
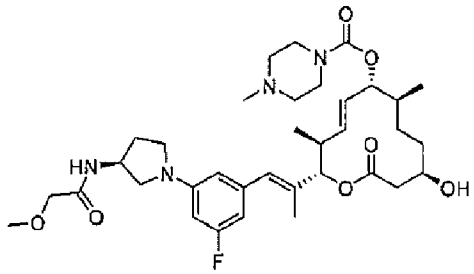
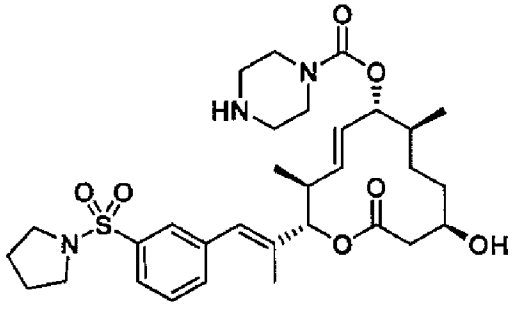
向碘化物(**008**) (15 mg，0.028 mmol)及於426 µl對二噁烷中之N-(第三丁基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)苯磺醯胺(11.43 mg，0.034 mmol)之攪拌溶液中添加氧化銀(19.51 mg，0.084 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (3.24 mg，2.807 µmol)。使混合物脫氣且加熱至80℃達90分鐘。在藉由UPLC完成時，將反應混合物冷卻至室溫，過濾，且濃縮。藉由管柱層析法純化，在0-20% MeOH/DCM梯度之情況下溶離，獲得呈無色油狀之**實例208** (23.3 mg，~100%)。

表18.化合物208-218及268之表徵

實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
208	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(第三丁基胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 620.8 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.84-0.93 (m, 1H), 0.99-1.05 (m, 6H), 1.22-1.29 (m, 13H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 1H), 1.88-1.92 (m, 3H), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.48 (br s, 2H), 2.60 (br d, *J*=3.14 Hz, 3H), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 2H), 3.71-3.81 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.85-4.95 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.38-5.47 (m, 1H), 5.58-5.67 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.39-7.52 (m, 2H), 7.74-7.85 (m, 2H)。
209	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-[3-(丙-2-基胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 606.6 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89-0.96 (m, 6H), 0.99-1.05 (m, 6H), 1.12-1.23 (m, 2H), 1.37-1.44 (m, 3H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.77-1.83 (m, 3H), 1.83-1.91 (m, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.43-2.46 (m, 1H), 2.53-2.66 (m, 4H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.27-3.28 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.76-4.85 (m, 1H), 5.17-5.24 (m, 1H), 5.28-5.39 (m, 1H), 5.54 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.50-6.56 (m, 1H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 2H)
210	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-(乙胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 592.6 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00-1.06 (m, 6H), 1.13-1.18 (m, 3H), 1.29-1.32 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 3H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.46 (br s, 3H), 2.56-2.70 (m, 5H), 2.99-3.11 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.54-3.81 (m, 5H), 4.32-4.41 (m, 1H), 4.86-4.96 (m, 1H), 5.27-5.35 (m, 1H), 5.37-5.48 (m, 1H), 5.56-5.68 (m, 1H), 6.60-6.66 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.73-7.82 (m, 2H)

211	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 647.7 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.72-0.86 (m, 3H), 0.89-0.97 (m, 7H), 1.08-1.26 (m, 12H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 3H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.44-2.73 (m, 8H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 5.16-5.25 (m, 1H), 5.27-5.36 (m, 1H), 5.49-5.60 (m, 1H), 6.49-6.57 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H)
212	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-(甲胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 578.5 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (dd, *J*=6.71, 2.07 Hz, 5H), 0.93-0.95 (m, 1H), 1.13-1.24 (m, 3H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.79-1.84 (m, 4H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.41-2.64 (m, 12H), 3.06 (s, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.52-3.75 (m, 5H), 4.24-4.33 (m, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.21 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.34 (d, *J*=9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H)
213	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-哌啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 632.6 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (dd, *J*=6.65, 2.89 Hz, 6H), 1.20-1.35 (m, 2H), 1.39-1.72 (m, 10H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.91 (d, *J*=1.00 Hz, 3H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.51-2.82 (m, 7H), 3.02 (br d, *J*=5.40 Hz, 4H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.59-3.94 (m, 4H), 4.88-4.98 (m, 1H), 5.26-5.35 (m, 1H), 5.37-5.48 (m, 1H), 5.62 (br d, *J*=9.91 Hz, 1H), 6.59-6.67 (m, 1H), 7.51 (br d, *J*=11.67 Hz, 2H), 7.68 (s, 2H)

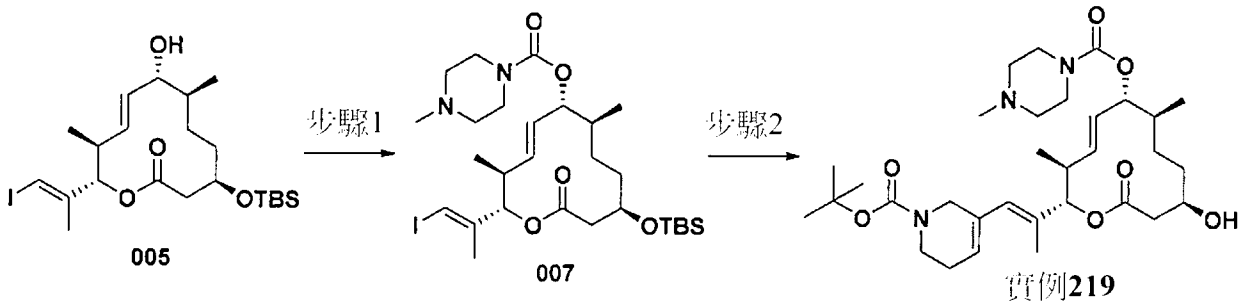
214	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-吡咯啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 618.5 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98-1.08 (m, 6H), 1.21-1.37 (m, 2H), 1.46-1.67 (m, 4H), 1.75-1.86 (m, 5H), 1.89-1.94 (m, 3H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.52-2.82 (m, 7H), 3.25-3.32 (m, 4H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.66-3.84 (m, 3H), 4.85-4.96 (m, 1H), 5.28-5.35 (m, 1H), 5.37-5.47 (m, 1H), 5.58-5.70 (m, 1H), 6.60-6.68 (m, 1H), 7.44-7.57 (m, 2H), 7.68-7.81 (m, 2H)
215	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-環丙基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 589.5 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.97-1.10 (m, 9H), 1.21-1.33 (m, 2H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.91 (d, *J*=1.25 Hz, 3H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.42-2.54 (m, 2H), 2.54-2.85 (m, 7H), 3.32-3.41 (m, 1H), 3.63-3.92 (m, 4H), 4.86-4.96 (m, 1H), 5.25-5.35 (m, 1H), 5.38-5.49 (m, 1H), 5.58-5.68 (m, 1H), 6.61-6.68 (m, 1H), 7.54 (br d, *J*=0.75 Hz, 2H), 7.76-7.87 (m, 2H)
216	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(環丙基磺醯基胺基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 604.6 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93-1.07 (m, 8H), 0.98-0.98 (m, 1H), 1.15-1.22 (m, 2H), 1.23-1.36 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.88-1.92 (m, 3H), 1.96 (td, *J*=6.74, 3.70 Hz, 1H), 2.44-2.73 (m, 8H), 3.41 (d, *J*=10.79 Hz, 1H), 3.59-4.00 (m, 3H), 3.67-3.68 (m, 1H), 4.91 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.25-5.34 (m, 1H), 5.35-5.48 (m, 1H), 5.63 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.52-6.62 (m, 2H), 7.08-7.20 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H)

217	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(甲磺醯胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 665.5 [M+H]1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.97 - 1.05 (m, 6 H) 1.22 - 1.31 (m, 2 H) 1.45 - 1.53 (m, 2 H) 1.75 - 1.85 (m, 1 H) 1.92 - 1.99 (m, 1H) 2.04 - 2.12 (m, 1 H) 2.31 (br s, 8 H) 2.50 - 2.69 (m, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 3.31 - 3.49 (m, 4 H) 3.58 - 3.65 (m, 1 H) 3.69 - 3.77(m, 1 H) 4.17 - 4.27 (m, 1 H) 4.36 - 4.47 (m, 1 H) 4.88 - 4.94 (m, 1 H) 5.23 - 5.29 (m, 1 H) 5.37 - 5.45 (m, 1 H) 5.56 - 5.65 (m, 1 H) 6.12 - 6.20 (m, 2 H) 6.34 - 6.41 (m, 1 H) 6.48 - 6.53 (m, 1 H)
218	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-[(2-甲氧基乙醯基)胺基]吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 659.7 [M+H].
268	 哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-((E)-1-(3-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基)丙-1-烯-2-基)氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯	LCMS (ESI, m/z), 604.5 [M+H]。

【0358】

化合物219及**220** (表17及18)係根據**程序33**及**34**之通用方法來合成。

程序33.

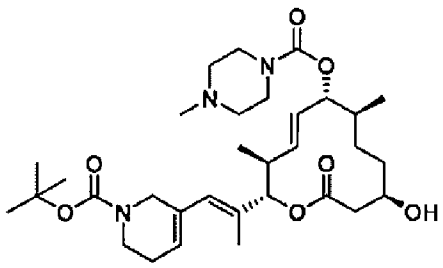


步驟1.使小瓶裝填有DMAP (0.117 g，.957 mmol)、DCM (4.78 ml，.957 mmol)，組合(4R,7S,8R,11S,12S,E)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-8-羥基-12-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-7,11-二甲基氧雜環十二碳-9-烯-2-酮(**005**) (0.5 g，.957 mmol)、氯甲酸4-硝基苯酯(0.193 g，.957 mmol)且攪拌過夜。1-添加甲基哌嗪(0.191 ml，1.722 mmol)且隨後將反應物攪拌1 hr。將反應混合物直接裝載至矽膠管柱中且進行層析處理，獲得4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯(**007**) (0.567 g，0.874 mmol，91%產率)。LCMS (ESI, m/z), 649.4 [M+H]+。

【0359】**步驟2.**組合氧化銀(0.098 g，.421 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(0.052 g，.168 mmol)、4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-羥基-2-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯(**007**) (0.045 g，0.084 mmol)、1,4-二噁烷(0.842 ml，0.084 mmol)且用氮氣充氣10分鐘，之後添加肆(三苯基膦)鈀(0) (0.019 g，0.017 mmol)且用氮氣充氣10分鐘，且在90℃下攪拌1.5 hr。將反應混合物過濾，濃縮且

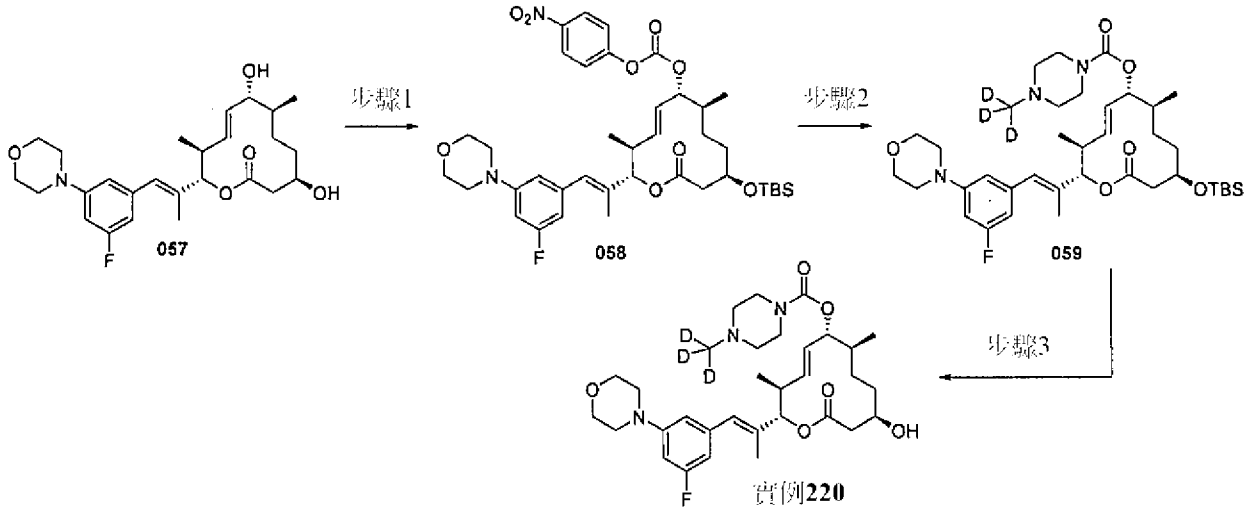
進行層析處理，獲得**實例219** 4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(1-(第三丁氧基羰基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯 (12 mg，0.020 mmol，24.16%產率)。

表19.化合物219之表徵

實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
219	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-3,6-二氫-2H-吡啶-5-基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 591.7 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 0.87 - 0.97 (m, 3 H) 1.02 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.19 - 1.31 (m, 2 H) 1.42 - 1.59 (m, 9 H) 1.82 (s, 4H) 1.86 - 1.98 (m, 1 H) 2.18 - 2.27 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.37 (br s, 4 H) 2.45 - 2.69 (m, 3 H) 3.50 (br d, *J*=5.52 Hz, 6 H) 3.66 - 3.80 (m, 1 H) 3.81 -4.06 (m, 2 H) 4.82 - 4.92 (m, 1 H) 5.11 - 5.19 (m, 1 H) 5.33 - 5.43 (m, 1 H) 5.52 - 5.62 (m, 1 H) 5.73 - 5.93 (m, 2 H)。

【0360】

程序34.



步驟1.向於DCM (2.388 ml，0.478 mmol)中之醇(**057**) (265 mg，0.423 mmol，89%產率)之溶液中添加DMAP (0.058 g，0.478 mmol)、休

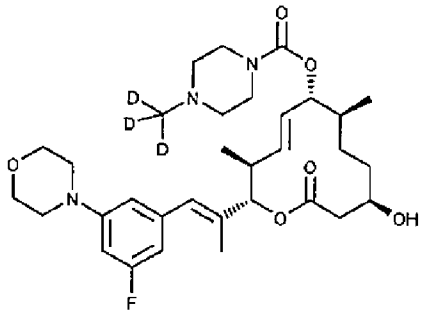
尼格氏鹼(0.417 ml，2.388 mmol)、氯甲酸4-硝基苯酯(0.173 g，0.86 mmol)。將所得淡黃色懸浮液攪拌12 h直至SM消失為止，將反應混合物濃縮且進行層析處理，獲得碳酸酯。隨後，將產物溶解於甲醇(4.78 ml，.478 mmol)中，添加對甲苯磺酸(0.182 g，0.955 mmol)且攪拌1小時。添加TEA (1 mL)且攪拌10分鐘。隨後，將反應混合物濃縮至乾且添加DCM (6 mL)及飽和NaHCO3 (2 mL)，且攪拌，且萃取。隨後，將水層用DCM (3×)反萃取。將有機層合併，經無水Na2SO4乾燥且濃縮至乾，獲得(**058**) (265 mg，0.423 mmol，89%產率)。LCMS (ESI, m/z), 627.3 [M+H] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.06 - 0.12 (m, 6 H) 0.41 - 0.42 (m, 1 H) 0.85 - 0.89 (m, 4 H) 0.91 (s, 10 H) 0.97 - 1.05 (m, 6 H) 1.09 - 1.14 (m, 3 H) 1.59 - 1.66 (m, 2 H) 1.68 - 1.77 (m, 1 H) 1.84 - 1.89 (m, 3 H) 1.95 - 2.02 (m, 1 H) 2.04 (s, 2 H) 2.36 - 2.44 (m, 1 H) 2.51 - 2.65 (m, 2 H) 3.10 - 3.18 (m, 4 H) 3.79 - 3.88 (m, 4 H) 3.88 - 3.95 (m, 1 H) 4.79 - 4.88 (m, 1 H) 5.07 - 5.14 (m, 1 H) 5.45 - 5.57 (m, 1 H) 5.63 - 5.74 (m,1 H) 6.42 - 6.55 (m, 4 H) 7.38 (d, *J*=9.29 Hz, 2 H) 8.24 - 8.30 (m, 2 H)。

【0361】**步驟2**.向於DCM (0.434 ml，0.087 mmol)中之碳酸酯(**058**) (50 mg，0.087 mmol)之溶液中添加DMAP (10.61 mg，0.087 mmol)、休尼格氏鹼(0.076 ml，0.434 mmol)、氯甲酸4-硝基苯酯(0.032 g，0.156 mmol)。將所得淡黃色懸浮液攪拌5 h，且添加d3-N-甲基哌嗪(0.027 g，0.26 mmol)且攪拌直至反應完成為止(1 hr)。將反應混合物濃縮且進行層析處理，獲得(**059**) (58 mg，0.082 mmol，95%產率)。LCMS (ESI, m/z), 705.7 [M+H 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 1.01 (s, 6 H) 1.23

- 1.32 (m, 2 H) 1.55 (s, 11 H) 1.75 - 1.84 (m, 1 H) 1.88 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 2.20 - 2.46 (m, 8 H) 2.48 - 2.70 (m, 3 H) 3.19 - 3.56 (m, 11 H) 3.57 - 3.66 (m, 1 H) 3.68 - 3.80 (m, 1 H) 4.16 - 4.27 (m, 1 H) 4.39 - 4.49 (m, 1 H) 4.82 - 4.94 (m, 1 H) 5.24 - 5.29 (m, 1 H) 5.36 - 5.46 (m, 1 H) 5.55 - 5.66 (m, 1 H) 6.10 - 6.21 (m, 2 H) 6.34 - 6.42 (m, 1 H) 6.47 - 6.55 (m, 1 H)。

【0362】**步驟3.**組合胺基甲酸酯(**059**) (58 mg，0.082 mmol)、甲醇(823 µl，0.082 mmol)、對甲苯磺酸(46.9 mg，0.247 mmol)且攪拌過夜。隨後，將反應混合物與TEA (1 mL)一起攪拌，濃縮至乾且用飽和NaHCO3萃取。將有機層分離，經Na2SO4乾燥且濃縮至乾且進行層析處理(0%-10% 於DCM中之MeOH)，獲得**實例220** 4-(甲基-d3)哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-氟-5-嗎啉基苯基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯(17 mg，0.029 mmol，35.0%產率)。

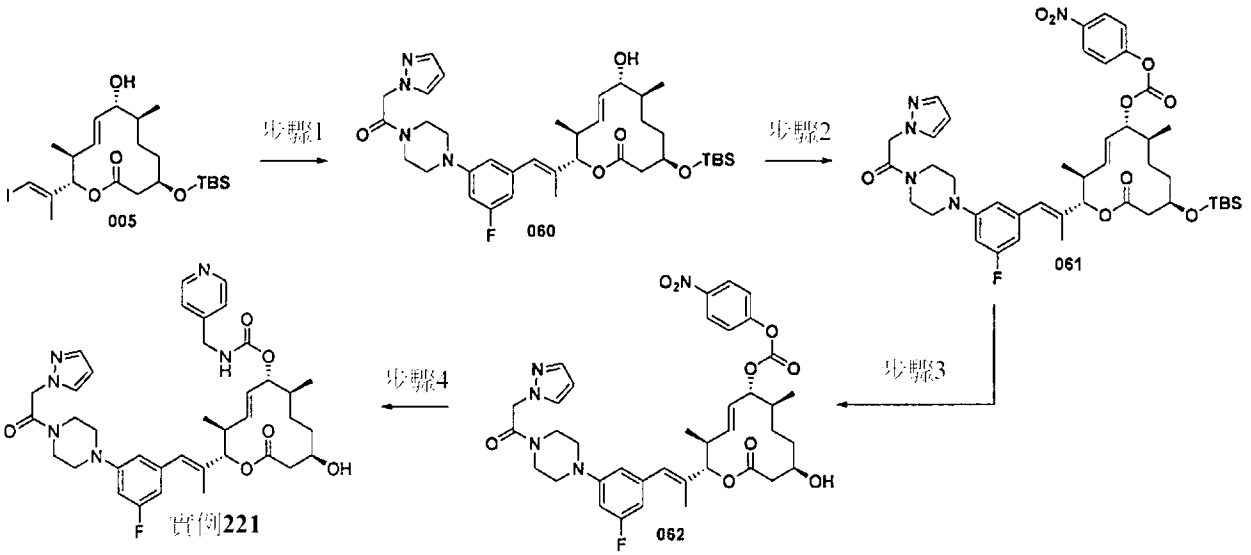
表20.化合物220之表徵

實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
220	 [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(三氘化甲基)哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 591.4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.95 - 1.05 (m, 6 H) 1.17 - 1.33 (m, 2 H) 1.88 (d, *J*=1.13 Hz, 4 H) 1.91 - 2.00 (m, 1 H) 2.30 - 2.43 (m, 4 H) 2.50 - 2.68 (m, 3 H) 3.11 - 3.19 (m, 4 H) 3.31 - 3.42 (m, 1 H) 3.43 - 3.58 (m, 4 H) 3.67 - 3.79 (m, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 4 H) 4.84 - 4.94 (m,1 H) 5.21 - 5.29 (m, 1 H) 5.35 - 5.46 (m, 1 H) 5.55 - 5.66 (m, 1 H) 6.43 - 6.56 (m, 4 H)。

【0363】

化合物221-253係根據程序35之通用方法來合成。

程序35.



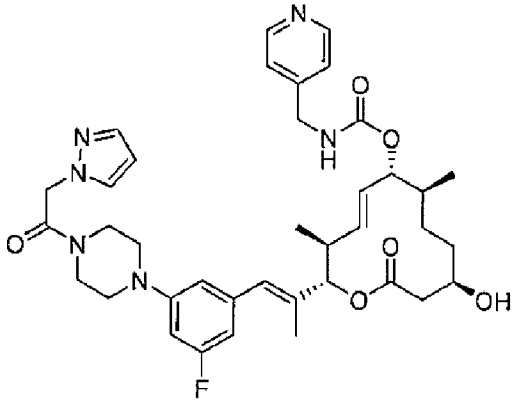
步驟1.組合碘化物(**005**) (0.2 g，0.393 mmol)、1-(4-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吡唑-1-基)乙酮(0.179 g，0.433 mmol)、氧化銀(0.456 g，1.967 mmol)、1,4-二噁烷(3.93 ml，0.393 mmol)且用氮氣充氣達~5 min。添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.068 g，0.059 mmol)且用氮氣充氣反應混合物達~5 min。隨後，在80 ℃下將反應物置放於油浴中且攪拌3小時。將反應混合物過濾且濃縮且進行層析處理(0%-100% 於己烷中之EtOAc)，獲得(**060**) (179 mg，0.268 mmol，68.0%產率)。LCMS (ESI, m/z), 683.55 [M+H]。

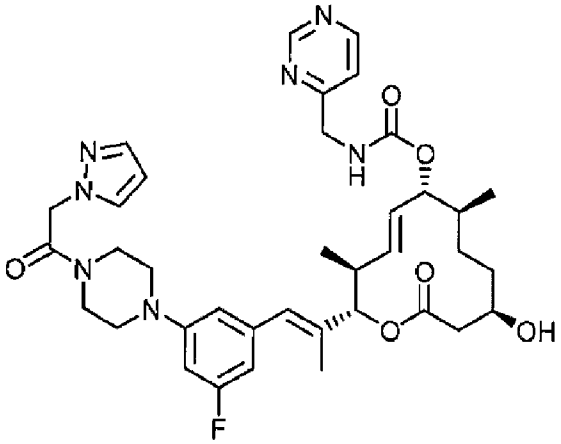
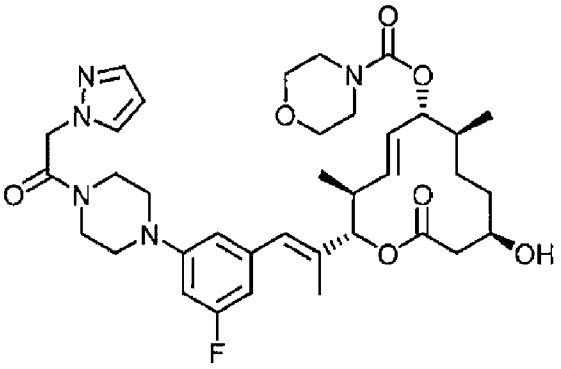
【0364】**步驟2.**向醇(**060**) (0.575 g，0.842 mmol)及DCM (4.21 ml，0.842 mmol)之溶液中添加DMAP (0.103 g，0.842 mmol)、休尼格氏鹼(0.735 ml，4.21 mmol)、氯甲酸4-硝基苯酯(0.305 g，1.516 mmol)。將所得淡黃色懸浮液攪拌12 h直至起始材料消失為止。將反應混合物濃縮且進行層析處理，獲得(**061**) (0.58 g，0.684 mmol，81%產率)。LCMS (ESI, m/z), 848.5 [M+]。

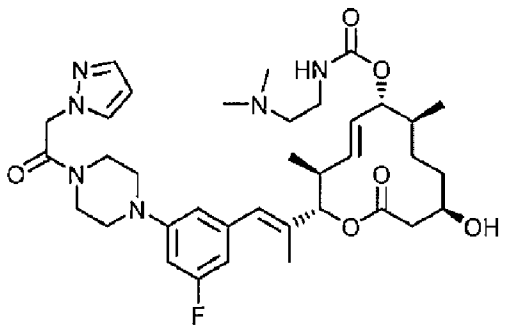
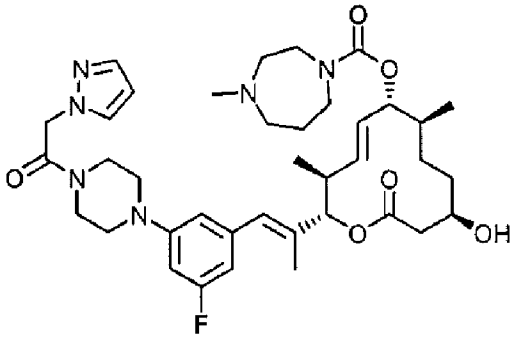
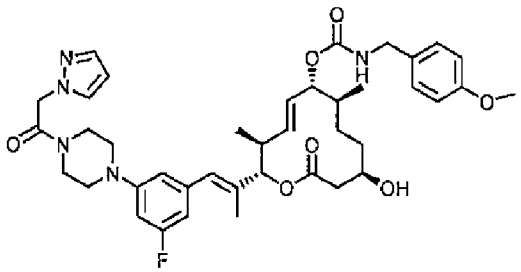
【0365】**步驟3.**組合碳酸酯(**061**) (580 mg，0.684 mmol)、甲醇(6839 µl，0.684 mmol)、對甲苯磺酸(390 mg，2.052 mmol)且攪拌1小時。添加三乙胺(1 mL)且將反應物攪拌15分鐘。隨後，將反應混合物濃縮至乾且溶解於DCM中。將粗反應混合物與飽和$NaHCO_3$一起攪拌10分鐘且萃取。將有機相組合，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾，獲得(**062**) (410 mg，0.559 mmol，82%產率)。LCMS (ESI, m/z), 734.4 [M+H]。

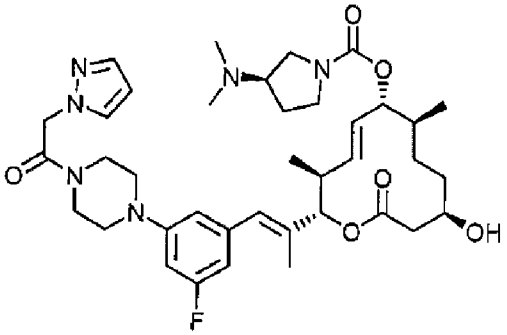
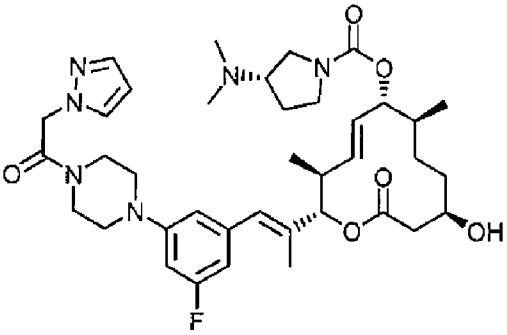
【0366】**步驟4.**混合碳酸酯(**062**) (0.015 g，0.020 mmol)、DCM (0.204 ml，0.020 mmol)、休尼格氏鹼(7.14 µL，0.041 mmol)，且添加胺(0.007 g，0.061 mmol)且將反應物攪拌過夜。隨後，將反應混合物濃縮至乾且進行層析處理(逆相HPLC)，獲得產物**實例221** (吡啶-4-基甲基)胺基甲酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(4-(2-(1H-吡唑-1-基)乙醯基)哌嗪-1-基)-5-氟苯基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯(9.4 mg，0.013 mmol，65.4%產率)。

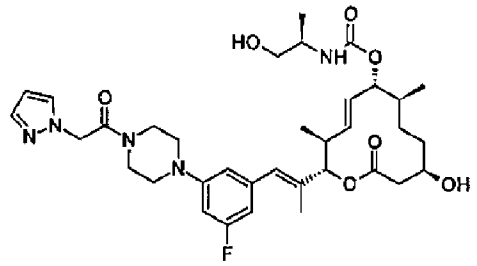
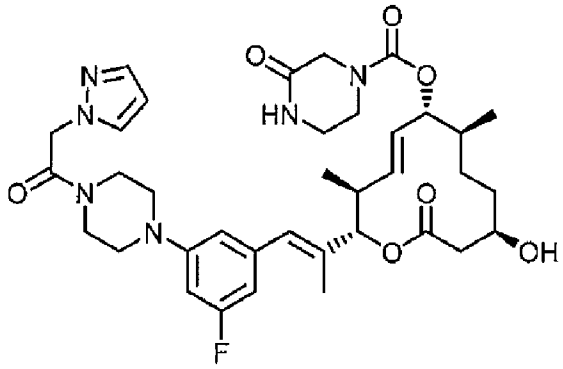
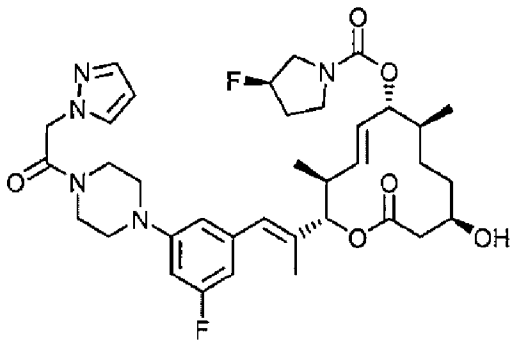
表21.化合物221-253之表徵

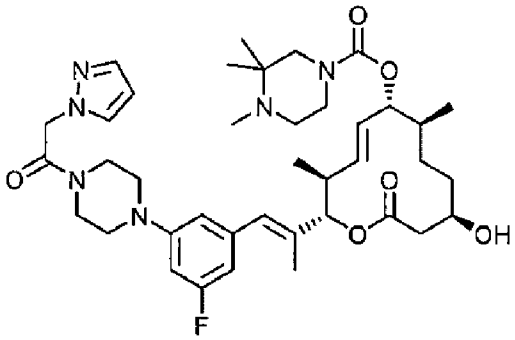
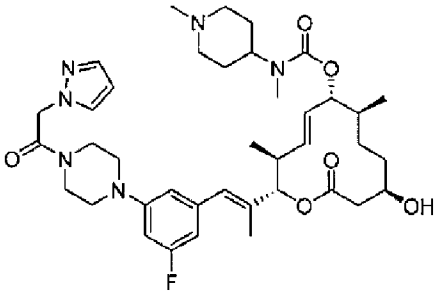
實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
221	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(吡啶-4-基甲基)胺基甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 703.4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.92 - 1.00 (m, 3 H) 1.01 - 1.11 (m, 3 H) 1.24 - 1.46 (m, 2 H) 1.55 - 1.70 (m, 2 H) 1.87 (s, 3 H) 1.91 - 1.99 (m, 1 H) 2.42 - 2.53 (m, 1 H) 2.57 - 2.65 (m, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 4 H) 3.74 (br s, 4 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 4.26 - 4.37 (m, 2 H) 5.09 - 5.17 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.50 - 5.57 (m, 2 H) 6.33 - 6.35 (m, 1 H) 6.50 - 6.54 (m, 1 H) 6.54 - 6.56 (m, 1 H) 6.60 - 6.65 (m, 1 H) 6.65 - 6.67 (m, 1 H) 6.86 - 6.93 (m, 1 H) 6.89 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H)

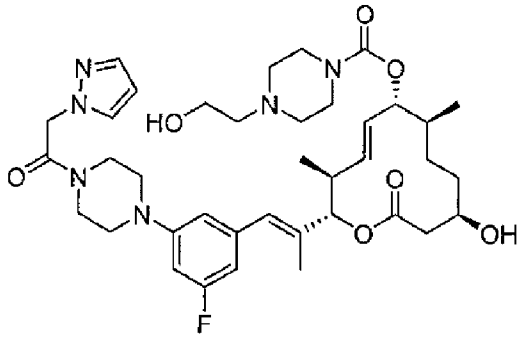
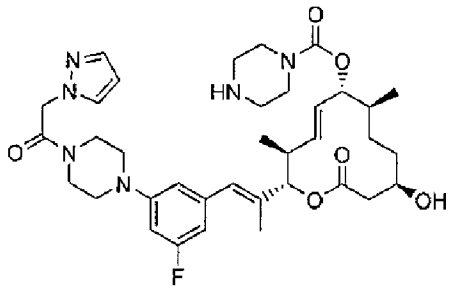
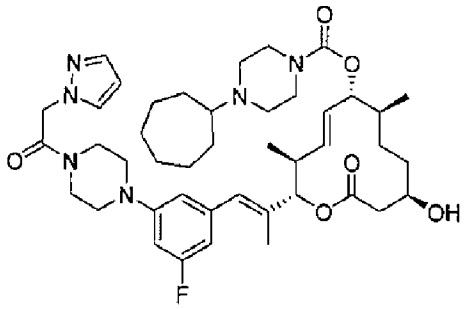
		7.62 - 7.66 (m, 1 H) 8.09 - 8.16 (m, 2 H) 8.09 - 8.15 (m, 1 H) 8.42 - 8.50 (m, 2 H)
222	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(嘧啶-4-基甲基)胺基甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 704.5 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.98 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.06 (br d, *J*=6.65 Hz, 3 H) 1.24 - 1.47 (m, 3 H) 1.55 - 1.69 (m, 2 H) 1.87 (s, 3 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 2.40 - 2.52 (m, 1 H) 2.55 - 2.70 (m, 2 H) 3.16 - 3.28 (m, 4 H) 3.67 - 3.76 (m, 4 H) 3.79 (s, 2 H) 4.39 (s, 2 H) 5.09 - 5.16 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.49 - 5.58 (m, 2 H) 6.30 - 6.38 (m, 1 H) 6.55 (s, 2 H) 6.59 - 6.70 (m, 2 H) 7.52 (d, *J*=1.63 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=2.13 Hz, 1 H) 8.71 (d, *J*=5.27 Hz, 1 H) 9.00 - 9.11 (m, 1 H)
223	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 嗎啉-4-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 682.4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 1.00 (dd, *J*=12.05, 6.78 Hz, 6 H) 1.26 - 1.45 (m, 2 H) 1.57 - 1.71 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.43 - 2.52 (m, 1 H) 2.57 - 2.69 (m, 2 H) 3.18 - 3.28 (m, 4 H) 3.38 - 3.50 (m, 4 H) 3.60 - 3.67 (m, 4 H) 3.71 - 3.76 (m, 4 H) 3.78 - 3.84 (m, 1 H) 5.11 - 5.17 (m, 1 H) 5.18 - 5.22 (m, 2 H) 5.45 - 5.60 (m, 3 H) 5.49 - 5.59 (m, 1 H) 6.29 - 6.36 (m, 1 H) 6.48 - 6.58 (m, 2 H) 6.59 - 6.69 (m, 2 H) 7.51 - 7.53 (m, 1 H) 7.63 - 7.66 (m, 1 H)

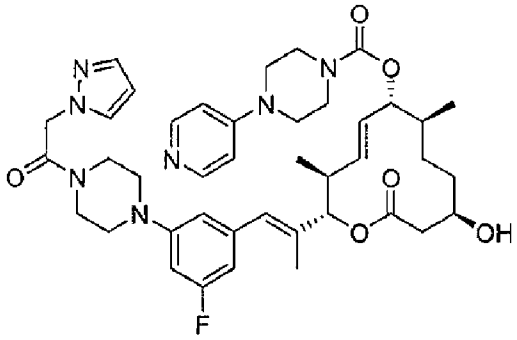
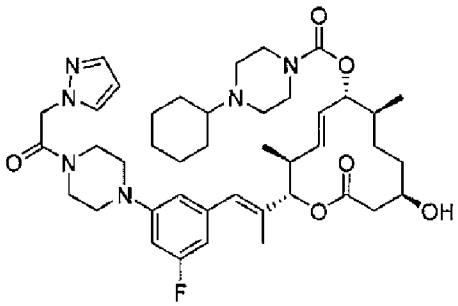
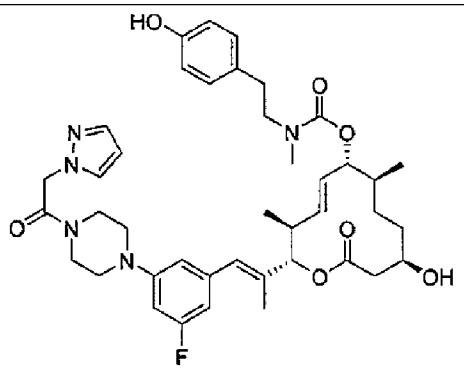
224	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[2-(二甲胺基)乙基]胺基甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 683.6 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.93 - 1.10 (m, 6 H) 1.26 - 1.47 (m, 2 H) 1.55 - 1.74 (m, 2 H) 1.82 - 1.93 (m, 4 H) 2.43 - 2.54 (m, 6 H) 2.57 - 2.66 (m, 2 H) 2.68 - 2.77 (m, 1 H) 3.18 - 3.29 (m, 5 H) 3.68 - 3.75 (m, 3 H) 3.77 - 3.84 (m, 1 H) 5.10 - 5.17 (m, 1 H) 5.19 - 5.22 (m, 2 H) 5.41 - 5.58 (m, 3 H) 6.30 - 6.38 (m, 1 H) 6.47 - 6.56 (m, 2 H) 6.59 - 6.70 (m, 2 H) 7.49 - 7.56 (m, 1 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H)
225	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 709.5 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.95 - 1.01 (m, 3 H) 1.01 - 1.08 (m, 3 H) 1.26 - 1.49 (m, 3 H) 1.56 - 1.73 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 3 H) 2.42 - 2.55 (m, 4 H) 2.56 - 2.70 (m, 2 H) 2.81 (br d, *J*=4.27 Hz, 4 H) 3.17 - 3.29 (m, 5 H) 3.44 - 3.66 (m, 4 H) 3.67 - 3.76 (m, 4 H) 3.77 - 3.86 (m, 1 H) 5.09 - 5.17 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.49 (s, 2 H) 6.31 - 6.37 (m, 1 H) 6.46 - 6.58 (m, 2 H) 6.59 - 6.69 (m, 2 H) 7.48 - 7.55 (m, 1 H) 7.61 - 7.68 (m, 1 H)
226	 [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 732.5 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 - 1.09 (m, 6 H) 1.17 - 1.34 (m, 2 H) 1.40 - 1.58 (m, 1 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 5 H) 2.47 - 2.75 (m, 3 H) 3.08 - 3.22 (m, 4 H) 3.67 - 3.76 (m, 3 H) 3.80 (s, 5 H) 4.30 (br d, *J*=5.40 Hz, 2 H) 4.78 - 4.86 (m, 1 H) 4.87 - 4.96 (m, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 5.23 - 5.29 (m, 1 H) 5.35 - 5.45 (m, 1 H) 5.61 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.35 (t, *J*=2.07 Hz, 1 H) 6.47 - 6.63 (m, 4 H) 6.82 - 6.89 (m, 2

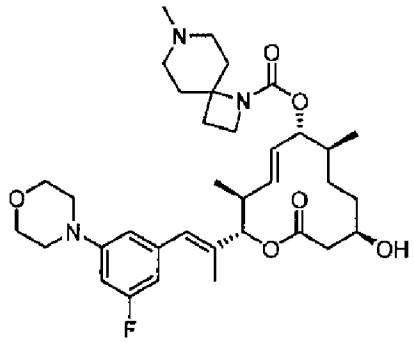
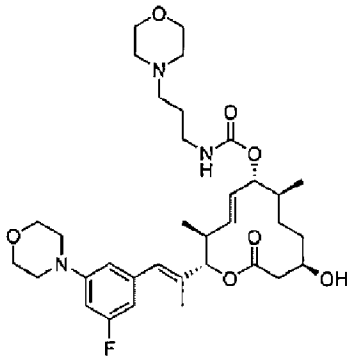
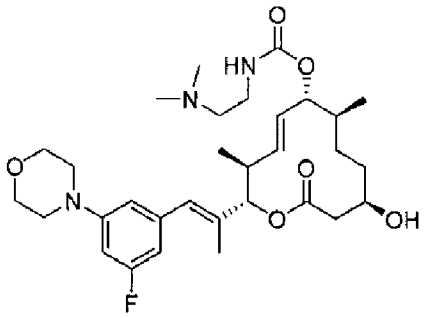
		H) 7.20 (brd, *J*=8.41 Hz, 2 H) 7.52 - 7.59 (m, 2 H)
227	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 710.7 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.00 - 1.06 (m, 3 H) 1.26 - 1.45 (m, 2 H) 1.64 (br s, 2 H) 1.76 - 1.84 (m, 1 H), 1.87 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.90 - 2.02 (m, 1 H) 2.13 - 2.24 (m, 1 H) 2.36 (d, J=4.64 Hz, 6 H) 2.42 - 2.51 (m, 1 H) 2.56 - 2.67 (m, 2 H) 2.88 - 2.98 (m,1 H) 3.11 - 3.19 (m, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 4 H) 3.52 - 3.62 (m, 1 H) 3.64 - 3.70 (m, 1 H) 3.71 - 3.76 (m, 4 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 5.09 - 5.18 (m, 1H) 5.20 (s, 2 H) 5.48 (s, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 6.48 - 6.57 (m, 2 H) 6.59 - 6.68 (m, 2 H) 7.47 - 7.55 (m, 1 H) 7.60 - 7.66 (m, 1 H)
228	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 710.6 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.98 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H) 1.00 - 1.08 (m, 3 H) 1.26 - 1.47 (m, 2 H) 1.55 - 1.71 (m, 2 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.91 - 2.03 (m, 1 H) 2.09 - 2.24 (m, 1 H) 2.35 (d, *J*=3.64 Hz, 6 H) 2.42 - 2.50 (m, 1 H) 2.56 - 2.69 (m, 2 H) 2.82 - 3.02 (m, 1 H) 3.11 - 3.29 (m, 5 H) 3.52 - 3.70 (m, 2 H) 3.70 - 3.76 (m, 4 H) 3.78 - 3.86 (m, 1 H) 5.10 - 5.17 (m, 1 H) 5.18 - 5.23 (m, 2 H) 5.44 - 5.60 (m, 2 H) 6.31 - 6.37 (m, 1 H) 6.47 - 6.58 (m, 2 H) 6.59 - 6.69 (m, 2 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H)

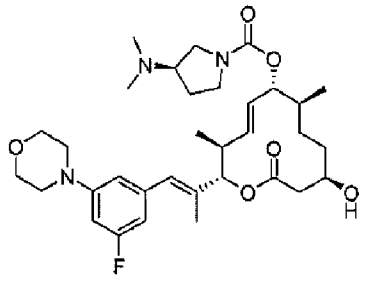
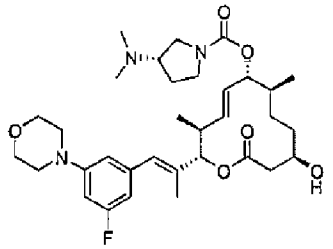
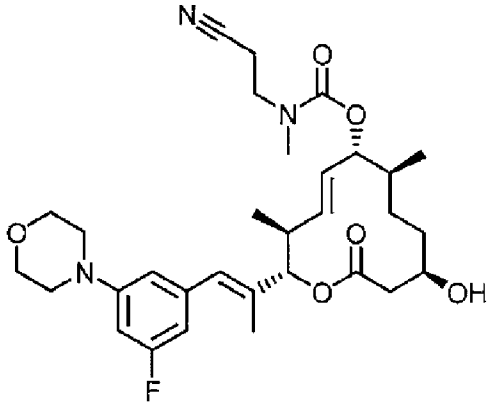
229	 [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]胺基甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 670.4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 1.00 (br dd, *J*=16.00, 6.71 Hz, 6 H) 1.12 (d, *J*=6.65 Hz, 4 H) 1.34 - 1.45 (m, 2 H) 1.56 - 1.71 (m, 3 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 4 H) 2.41 - 2.53 (m, 1 H) 2.56 - 2.65 (m, 2 H) 3.16 - 3.26 (m, 3 H) 3.38 - 3.50 (m, 2 H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 3.69 - 3.77 (m, 3 H) 3.77 - 3.86 (m, 1 H) 5.10 - 5.17 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 6.35 (t, *J*=2.13 Hz, 1 H) 6.48 - 6.69 (m, 3 H) 7.52 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=2.26 Hz, 1H)
230	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3-側氧基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 695.4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.98 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H) 1.03 (d, *J*=6.90 Hz, 3 H) 1.26 - 1.46 (m, 2 H) 1.58 - 1.72 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.94 - 2.05 (m, 1 H) 2.43 - 2.53 (m, 1 H) 2.58 - 2.70 (m, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 4 H) 3.32 - 3.36 (m, 2 H) 3.58 - 3.69 (m, 2 H) 3.69 - 3.77 (m, 4 H) 3.78 - 3.86 (m, 2 H) 3.99 - 4.14 (m, 2 H) 5.09 - 5.18 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.45 - 5.63 (m, 2 H) 6.29 - 6.39 (m, 1 H) 6.45 - 6.58 (m, 2H) 6.60 - 6.70 (m, 2 H) 7.49 - 7.54 (m, 1 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H)
231	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-	LCMS (ESI, m/z), 684.4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.95 - 1.07 (m, 6 H) 1.21 - 1.31 (m, 2 H) 1.33 (br d, *J*=8.41 Hz, 2 H) 1.60 - 1.72 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=0.75 Hz, 3 H) 1.91 - 2.07 (m, 2 H) 2.14 - 2.28 (m, 1 H) 2.42 - 2.52 (m, 1 H) 2.57 - 2.69 (m, 2 H) 3.18 - 3.28 (m, 4 H) 3.36 - 3.51 (m, 2 H) 3.52 - 3.68 (m, 2 H) 3.70 - 3.78 (m, 4 H) 3.79 - 3.86

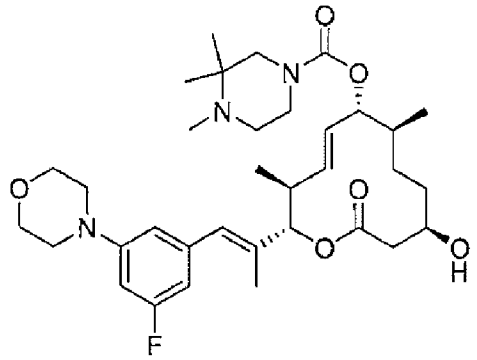
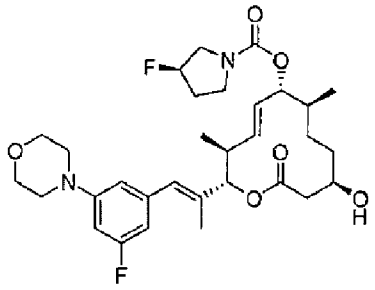
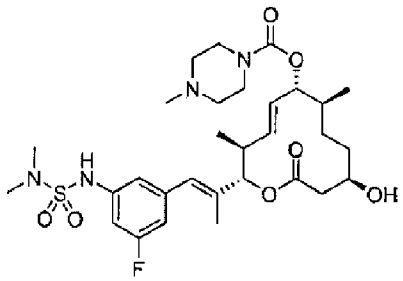
	氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3R)-3-氟吡咯啶-1-甲酸酯	(m, 1 H) 4.56 (s, 2 H) 5.11 - 5.17 (m, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 5.51 - 5.63 (m, 2 H) 6.32 - 6.37 (m, 1 H) 6.49 - 6.69 (m, 4 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.61 - 7.66 (m, 1 H)
232	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3,3,4-三甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 723.6 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.95 - 1.04 (m, 6 H) 1.06 (s, 6 H) 1.27 - 1.46 (m, 3 H) 1.54 - 1.74 (m, 2 H) 1.82 - 1.90 (m, 3 H) 1.90 - 2.02 (m, 1 H) 2.24 - 2.35 (m, 3 H) 2.41 - 2.53 (m, 1 H) 2.53 - 2.69 (m, 4 H) 3.16 - 3.29 (m, 7 H) 3.49 - 3.59 (m, 2 H) 3.68 - 3.76 (m, 4 H) 3.78 - 3.86 (m, 1 H) 4.52 - 4.60 (m, 1 H) 5.10 - 5.18 (m, 1 H) 5.18 - 5.23 (m, 2 H) 5.49 (s, 5 H) 6.30 - 6.38 (m, 1 H) 6.47 - 6.58 (m, 2 H) 6.60 - 6.70 (m, 2 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H)
233	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 723.5 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 1.00 (dd, *J*=14.18, 6.78 Hz, 6 H) 1.25 - 1.46 (m, 3 H) 1.60 - 1.69 (m, 2 H) 1.71 - 1.78 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.89 - 2.04 (m, 3 H) 2.43 - 2.68 (m, 8 H) 2.82 (s, 3 H) 3.18 - 3.28 (m, 7 H) 3.73 (br d, *J*=5.27 Hz, 4 H) 3.78 - 3.86 (m, 1 H) 3.95 - 4.07 (m, 1 H) 4.53 - 4.60 (m, 2 H) 5.11 - 5.17 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.50 - 5.58 (m, 2 H) 6.31 - 6.39 (m, 1 H) 6.49 - 6.68 (m, 4 H) 7.51 - 7.56 (m, 1H) 7.63 - 7.67 (m, 1 H)

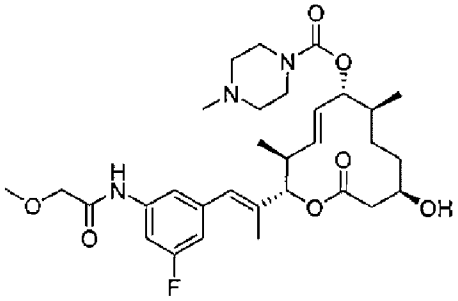
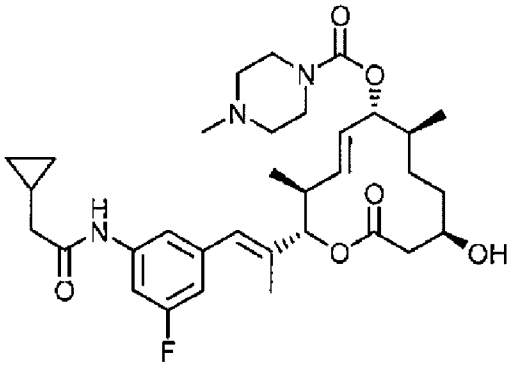
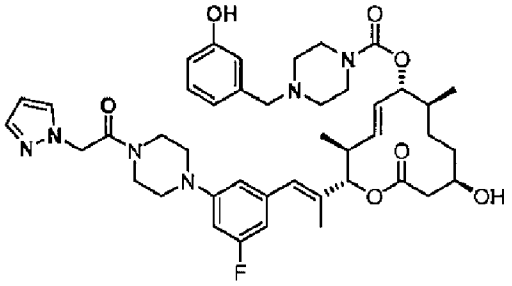
234	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(2-羥乙基)哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 725.5 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 1.00 (dd, *J*=10.35, 6.71 Hz, 6 H) 1.22 - 1.31 (m, 2 H) 1.32 - 1.45 (m, 2 H) 1.60 - 1.69 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.92 - 2.00 (m, 1 H) 2.46 - 2.51 (m, 4 H) 2.52 - 2.57 (m, 2 H) 2.58 - 2.67 (m, 2 H) 3.19 - 3.28 (m, 5 H) 3.44 - 3.53 (m, 4 H) 3.66 - 3.70 (m, 2 H) 3.72 - 3.77 (m, 4 H) 3.78 - 3.86 (m, 1 H) 4.56 (s, 4 H) 5.10 - 5.17 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.46 - 5.61 (m, 2 H) 6.31 - 6.37 (m, 1 H) 6.49 - 6.57 (m, 2 H) 6.60 - 6.68 (m, 2 H) 7.49 - 7.54 (m, 1 H) 7.62 - 7.66 (m, 1 H)
235	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 681.4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.04 (m, 6 H) 1.26 (br s, 3 H) 1.42 - 1.56 (m, 1 H) 1.75 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.89 -2.01 (m, 1 H) 2.42 - 2.70 (m, 5 H) 3.11 (br s, 5 H) 3.42 - 3.59 (m, 3 H) 3.74 (s, 8 H) 4.83 - 4.99 (m, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 5.20 - 5.31 (m, 1 H) 5.33 - 5.46 (m, 1 H) 5.54 - 5.66 (m, 1 H) 6.29 - 6.37 (m, 1 H) 6.42 - 6.57 (m, 4 H) 7.55 (d, *J*=2.01 Hz, 2 H)
236	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環庚基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 778.0 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 (br d, *J*=6.53 Hz, 6 H) 1.16 - 1.33 (m, 3 H) 1.42 - 1.70 (m, 19 H) 1.74 - 1.84 (m, 3 H) 1.87 (s, 3 H) 1.88 - 2.02 (m, 1 H) 2.18 - 2.33 (m, 2 H) 2.45 - 2.74 (m, 3 H) 2.81 - 3.02 (m, 3 H) 3.09 - 3.20 (m, 3 H) 3.25 - 3.50 (m, 4 H) 3.62 - 3.86 (m, 7H) 4.04 - 4.32 (m, 2 H) 4.81 - 4.96

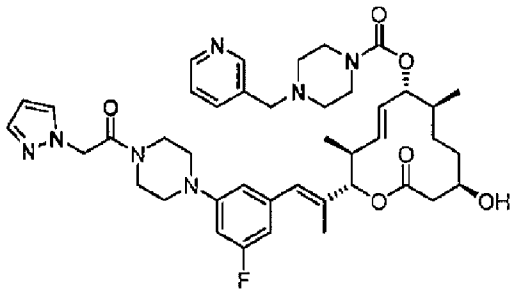
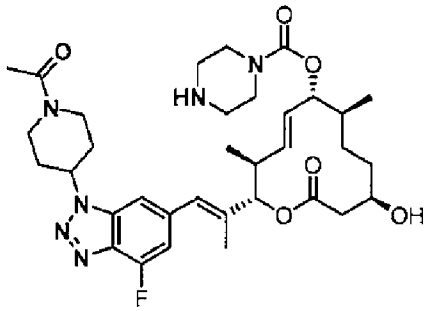
237	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-吡啶-4-基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 758.7 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.94 - 1.06 (m, 6 H) 1.28 - 1.46 (m, 2 H) 1.56 - 1.72 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.93 - 2.05 (m, 1 H) 2.37 (s, 1 H) 2.43 - 2.52 (m, 1 H) 2.57 - 2.71 (m, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 4 H) 3.53 - 3.61 (m, 4 H) 3.62 - 3.69 (m, 4 H) 3.71 - 3.77 (m, 4 H) 3.77 - 3.86 (m, 1 H) 4.86 - 4.91 (m, 1 H) 5.12 - 5.17 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.46 - 5.62 (m, 2 H) 6.32 - 6.36 (m, 1 H) 6.48 - 6.57 (m, 2 H) 6.59 - 6.69 (m, 2H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 7.63 - 7.67 (m, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 1 H)
238	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環己基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 763.7 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.94 - 1.07 (m, 6 H) 1.26 - 1.46 (m, 2 H) 1.56 - 1.72 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.25 Hz, 5 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.40 - 2.52 (m, 1 H) 2.58 - 2.70 (m, 2 H) 2.84 - 2.98 (m, 3 H) 3.19 - 3.29 (m, 4 H) 3.45 - 3.64 (m, 4 H) 3.70 - 3.77 (m, 4 H) 3.78 - 3.86 (m, 1H) 5.11 - 5.18 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.44 - 5.61 (m, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 6.49 - 6.57 (m, 2 H) 6.60 - 6.68 (m, 2 H) 7.52 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H)
239		LCMS (ESI, m/z), 746.8 [M+H]

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[2-(4-羥基苯基)乙基]-N-甲胺基甲酸酯	
240	 7-甲基-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-氟-5-嗎啉基苯基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基酯	LCMS (ESI, m/z), 628.7 [M+H]
241	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(3-嗎啉-4-基丙基)胺基甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 632.4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.95 - 1.07 (m, 6 H) 1.27 - 1.49 (m, 4 H) 1.58 - 1.74 (m, 2 H) 1.78 - 1.87 (m, 2 H) 1.88 - 1.91 (m, 3 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.42 - 2.54 (m, 1 H) 2.58 - 2.67 (m, 2 H) 2.68 (s, 3 H) 3.04 - 3.14 (m, 2 H) 3.15 - 3.21 (m, 4 H) 3.76 - 3.79 (m, 1 H) 3.81 (s, 2H) 3.81 - 3.94 (m, 7 H) 4.76 - 4.83 (m, 1 H) 5.09 - 5.21 (m, 1 H) 5.45 - 5.62 (m, 2 H) 6.47 - 6.66 (m, 4 H)
242	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎	LCMS (ESI, m/z), 576.6 [M+H]

	啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[2-(二甲胺基)乙基]胺基甲酸酯	
243	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 602.6 [M+H] 1H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.94 - 1.06 (m, 6 H) 1.24 - 1.47 (m, 2 H) 1.55 - 1.70 (m, 2 H) 1.72 - 1.82 (m, 1 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.09 - 2.21 (m, 1 H) 2.29 (s, 6 H) 2.39 - 2.52 (m, 1 H) 2.56 - 2.68 (m, 2 H) 2.75 - 2.88 (m, 1 H) 3.10 - 3.19 (m, 5 H) 3.52 - 3.71 (m, 2 H) 3.76 - 3.88 (m, 5 H) 4.72 - 4.82 (m, 1 H) 5.09 - 5.18 (m, 1 H) 5.42 - 5.60 (m, 2 H) 6.46 - 6.65 (m, 4 H)
244	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 602.6 [M+H 1H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 1.00 (dd, *J*=18.89, 6.71 Hz, 6 H) 1.36 (br d, *J*=19.58 Hz, 2 H) 1.64 (br t, *J*=3.01 Hz, 2 H) 1.74 - 1.85 (m, 1 H) 1.87 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.90 - 2.02 (m, 1 H) 2.10 - 2.21 (m, 1 H) 2.31 (s, 6 H) 2.40 - 2.51 (m, 1 H) 2.66 (s, 2 H) 2.76 - 2.94 (m, 1 H) 3.09 - 3.19 (m, 5 H) 3.47 - 3.73 (m, 2 H) 3.75 - 3.86 (m, 5 H) 5.08 - 5.18 (m, 1 H) 5.40 - 5.60 (m, 2 H) 6.43 - 6.68 (m, 4 H)
245	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎	LCMS (ESI, m/z), 572.5 [M+H] 1H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.98 (d, *J*=6.78 Hz, 6 H) 1.24 - 1.48 (m, 2 H) 1.56 - 1.73 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.93 - 2.05 (m, 1 H) 2.42 - 2.52 (m, 1 H) 2.57 - 2.68 (m, 2 H) 2.68 - 2.76 (m, 2 H) 2.94 - 3.03 (m, 3 H) 3.10 - 3.18 (m, 4 H) 3.47 - 3.65 (m, 2 H) 3.75 - 3.86 (m, 5 H) 5.10 - 5.18 (m, 1 H) 5.45 - 5.60 (m, 2 H) 6.45 - 6.66 (m, 4 H)

	啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(2-氰基乙基)-N-甲胺基甲酸酯	
246	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3,3,4-三甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 616.6 [M+H] 1H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.89 - 1.09 (m, 11 H) 1.25 - 1.48 (m, 2 H) 1.56 - 1.72 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.91 - 2.05 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.42 - 2.53 (m, 1 H) 2.66 (s, 4 H) 3.10 - 3.18 (m, 4 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.41 - 3.63 (m, 2 H) 3.81 (dd, *J*=10.54, 5.65 Hz, 5 H) 5.09 - 5.20 (m, 1 H) 5.40 - 5.62 (m, 2 H) 6.44 - 6.66 (m, 4 H)
247	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3R)-3-氟吡咯啶-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 577.5 [M+H] 1H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.93 - 1.06 (m, 6 H) 1.25 - 1.49 (m, 2 H) 1.56 - 1.74 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.00 Hz, 3 H) 1.96 (br s, 3 H) 2.40 - 2.51 (m, 1 H) 2.43 - 2.51 (m, 1 H) 2.57 - 2.65 (m, 2 H) 2.66 (s, 4 H) 3.10 - 3.19 (m, 4 H) 3.37 - 3.51 (m, 1 H) 3.53 - 3.73 (m, 2 H) 3.76 - 3.87 (m, 5 H) 5.09 - 5.34 (m, 1 H) 5.09 - 5.16 (m, 1 H) 5.15 - 5.21 (m, 1 H) 5.28 - 5.34 (m, 1 H) 5.41 - 5.62 (m, 2 H) 6.43 - 6.65 (m, 4 H)
248	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環	LCMS (ESI, m/z), 625.5 [M+H] 1H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 1.00 (dd, *J*=14.31, 6.78 Hz, 6 H) 1.25 - 1.47 (m, 2 H) 1.56 - 1.72 (m, 2 H) 1.88 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.93 - 2.04 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.44 - 2.56 (m, 4 H) 2.57 - 2.64 (m, 2 H) 2.80 (s, 7 H) 3.42 - 3.59 (m, 4 H) 3.76 - 3.88 (m, 1 H) 5.09 - 5.19 (m, 1 H) 5.49 (s, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 6.68 - 6.76 (m, 1 H)

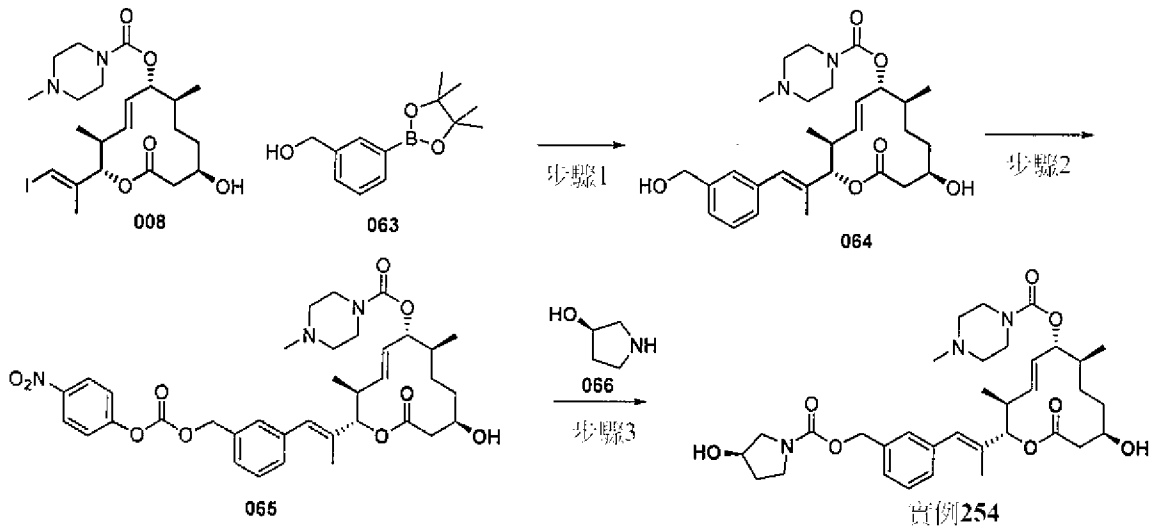
	十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	6.82 - 6.90 (m, 1 H) 6.90 - 6.98 (m, 1 H)
249	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2-甲氧基乙醯基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 590.6 [M+H] 1H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 1.00 (dd, *J*=10.67, 6.78 Hz, 6 H) 1.25 - 1.45 (m, 2 H) 1.57 - 1.70 (m, 2 H) 1.89 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.92 - 2.00 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.35 - 2.43 (m, 4 H) 2.44 - 2.51 (m, 1 H) 2.58 - 2.68 (m, 2 H) 3.48 (s, 6 H) 3.79 (s, 1 H) 4.03 (s, 2 H) 5.14 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.49 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 6.76 - 6.81 (m, 1 H) 7.33 - 7.37 (m, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H)
250	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(2-環丙基乙醯基)胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 600.6 [M+H] 1H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.21 - 0.27 (m, 2 H) 0.54 - 0.61 (m, 2 H) 1.00 (dd, *J*=10.79, 6.78 Hz, 6 H) 1.12 (s, 1 H) 1.34 (br s, 2 H) 1.57 - 1.73 (m, 2 H) 1.89 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.92 - 2.01 (m, 1 H) 2.24 - 2.29 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.34 - 2.43 (m, 4 H) 2.43 - 2.53 (m, 1 H) 2.57 - 2.69 (m, 2 H) 3.39 - 3.58 (m, 4 H) 3.79 (s, 1 H) 5.14 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.44 - 5.61 (m, 3 H) 6.54 (s, 1 H) 6.71 - 6.80 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.36 - 7.45 (m, 1 H)
251	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-[(3-羥基苯基)甲基]哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 787.7 [M+H]

252	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 772.7 [M+H]
253	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 655.8 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 1.03 (br dd, *J*=6.78, 4.14 Hz, 12 H) 1.22 - 1.36 (m, 2 H) 1.45 -1.67 (m, 3 H) 1.74 - 1.87 (m, 1 H) 1.88 - 1.94 (m, 3 H) 1.94 - 2.00 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2.22 - 2.32 (m, 3 H), 2.35 - 2.54 (m, 2 H) 2.54 - 2.72 (m, 3 H) 2.72 - 2.90 (m, 4 H) 2.91 - 3.12 (m, 2 H) 3.31 - 3.48 (m, 5 H) 3.68 -, 3.81 (m, 1 H) 4.04 - 4.15 (m, 1 H) 4.68 - 4.80 (m, 1 H) 4.80 - 4.93 (m, 2 H) 5.26 - 5.34 (m, 1 H) 5.39 - 5.49 (m,v1 H) 5.56 - 5.68 (m, 1 H) 6.65 - 6.75 (m, 1 H) 6.92 - 7.04 (m, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 1 H)

【0367】

化合物254-261係根據程序36之通用方法來合成。

程序36.

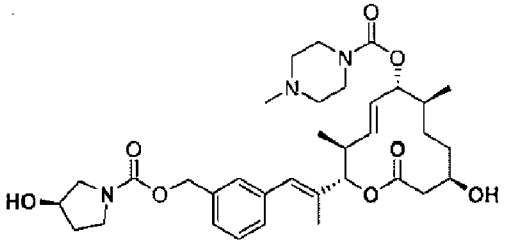
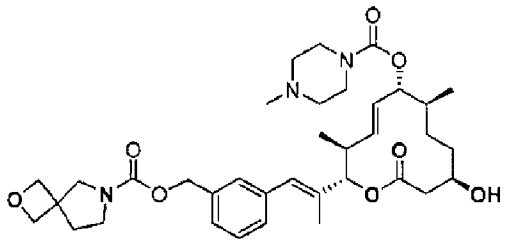


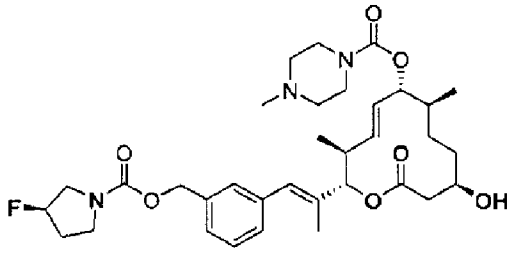
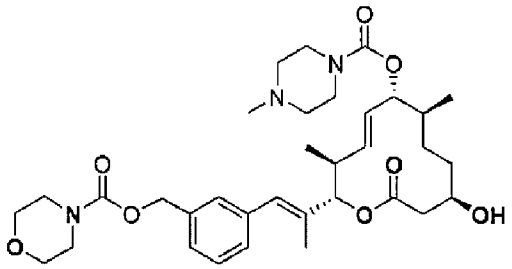
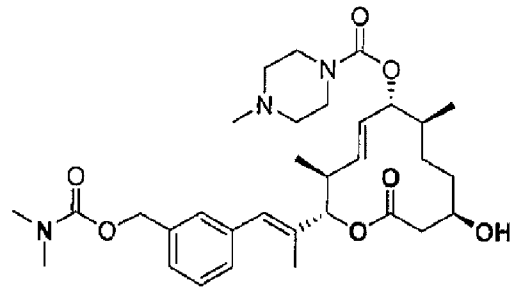
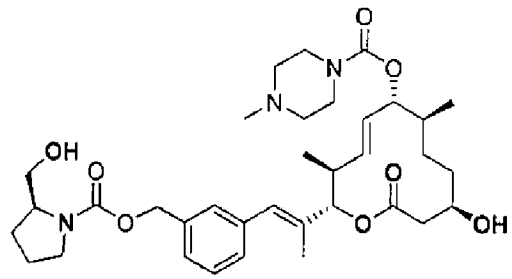
步驟1：向碘化物(**008**) (120 mg，0.225 mmol)及於3.4 ml對二噁烷中之硼酸酯(**063**) (63 mg，0.269 mmol)之攪拌溶液中添加氧化銀(156 mg，0.674 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (25.9 mg，0.022 mmol)。使混合物脫氣且加熱至80℃達60分鐘。在藉由UPLC完成時，將反應混合物冷卻至室溫，過濾，且濃縮。藉由管柱層析法純化，在0-20% MeOH/DCM梯度之情況下溶離，獲得呈無色油狀之(**064**) (59 mg，51%產率)。LCMS (ESI, m/z), 515.5 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 1.00 (m, 6 H) 1.14 - 1.36 (m, 2 H) 1.50 (m, 1H) 1.64 - 1.84 (m, 1 H) 1.84 - 1.94 (m, 4 H) 2.29 (s, 3 H) 2.35 (br s, 4 H) 2.45 - 2.66 (m, 3 H) 3.48 (br s, 4 H) 3.59 - 3.76 (m, 1 H) 4.69 (s, 2 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.28 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.59 (s, 1 H) 7.18 - 7.35 (m, 4 H)。

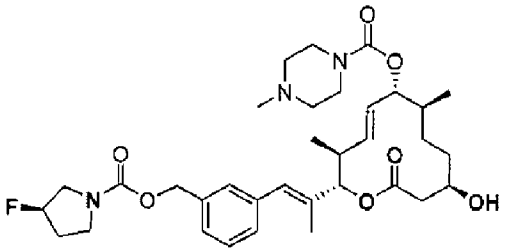
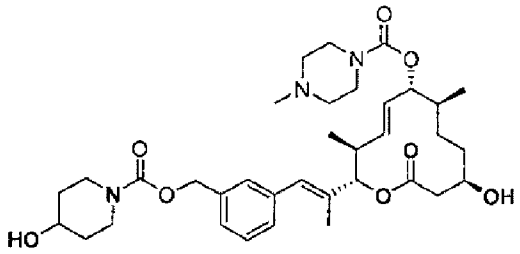
【0368】**步驟2**：在0 ℃下向於2 ml 1,2-二氯乙烷中之(**064**) (59 mg，0.115 mmol)之攪拌溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯(27.7 mg，0.138 mmol)、三乙胺(0.083 ml，0.573 mmol)，隨後添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(2.8 mg，0.023 mmol)。將混合物在0℃下攪拌21 h。藉由UPLC確定完成。

【0369】**步驟3**：向來自前一步驟之含有於200 uL 1,2-二氯乙烷中之(**065**) (約7.8 mg，0.011 mmol)之混合物中添加(R)-吡咯啶-3-醇(**066**) (4 mg，0.046 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌。在藉由UPLC完成時，濃縮反應混合物。藉由HPLC純化，獲得標題化合物**實例254** (3.4 mg，49%產率)。

表22.化合物254-261之表徵

實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
254	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 628.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 - 0.90 (m, J=6.78 Hz, 6 H) 1.15 - 1.35 (m, 3 H) 1.40 - 1.52 (m, 2 H) 1.72 - 1.90 (m, 6 H) 2.11 - 2.32 (m, 6 H) 2.54 - 2.59 (m, 4 H) 3.27 - 3.36 (m, 1 H) 3.40 - 3.49 (m, 7 H) 3.62 - 3.79 (m, 1 H) 4.30 - 4.35 (m, 1 H) 4.61 - 4.72 (m, 2H) 4.94 - 5.09 (m, 3 H) 5.37 - 5.50 (m, 2 H) 6.5 (s, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 3 H) 7.36 (m, 1 H)。
255	 [3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-2-基]丙-1-烯基]苯基]甲基2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 254.6 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (d, J=6.65 Hz, 6 H) 1.14 - 1.36 (m, 3 H) 1.40 - 1.57 (m, 2 H) 1.76 - 1.87 (m, 4 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.19 - 2.46 (m, 5H) 2.52 - 2.59 (m, 4 H) 3.31 - 3.57 (m, 8 H) 3.71 (m, 1 H) 4.43 (m, 2 H) 4.48 - 4.55 (m, 2 H) 4.61 - 4.73 (m, 2 H) 4.98 - 5.09 (m, 3 H) 5.37 - 5.50 (m, 2 H) 6.54 (br s, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 3 H) 7.31 - 7.43 (m, 1 H)

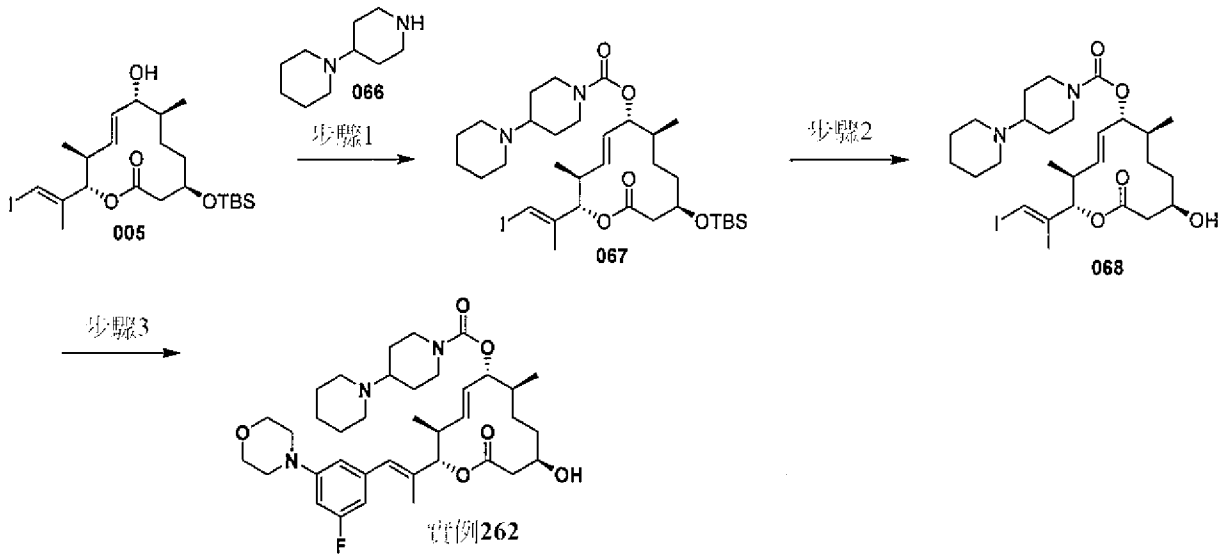
256	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[2-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]吡啶-4-基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 630.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (d, J=6.65 Hz, 6 H) 1.14 - 1.36 (m, 2 H) 1.47 (br d, J=8.78 Hz, 2 H) 1.81 (br s, 4 H) 1.98 - 2.19 (m, 2 H) 2.19 - 2.37 (m, 5 H) 2.52 - 2.59 (m, 4 H) 3.29 - 3.59 (m, 9 H) 3.65 - 3.92 (m, 1 H) 4.60 - 4.75 (m, 2 H) 5.0 (m, 1H) 5.08 (s, 2 H) 5.23 (s, 1 H) 5.37 - 5.49 (m, 2H) 6.55 (s, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 3 H) 7.32 - 7.47 (m, 1 H)
257	 嗎啉-4-甲酸[3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-2-基]丙-1-烯基]苯基]甲酯	LCMS (ESI, m/z), 628.6 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (d, J=6.78 Hz, 6H) 1.11 - 1.36 (m, 3 H) 1.37 - 1.63 (m, 2 H) 1.73 - 1.89 (m, 4 H) 2.12 - 2.31 (m, 5 H) 2.52 - 2.62 (m, 4 H) 3.28 - 3.47 (m, 8 H) 3.53 - 3.56 (m, 4H), 3.65 - 3.81 (m, 1 H) 4.58 - 4.76 (m, 2 H) 4.97 - 5.06 (m, 1 H) 5.09 (s, 2 H) 5.33 - 5.53 (m, 2 H) 6.47 - 6.58 (m, 1 H) 7.20 - 7.31 (m, 3 H) 7.33 - 7.46 (m, 1 H)。
258	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(二甲基胺甲醯基氧基甲基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 586.5 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 1.11 - 1.37 (m, 3 H) 1.40 - 1.57 (m, 2 H) 1.82 (s, 4 H) 2.23 (m, 5 H) 2.54 - 2.58 (m, 4 H) 2.85 (m, 6 H) 3.38 - 3.49 (m, 4 H) 3.64 - 3.77 (m, 1 H) 4.59 - 4.75 (m, 2 H) 5.05 (s, 3 H) 5.34 - 5.53 (m, 2 H) 6.49 - 6.59 (m, 1 H) 7.20 - 7.30 (m, 3 H) 7.30 - 7.44 (m, 1 H)。
259		LCMS (ESI, m/z), 642.6 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 1.14 - 1.36 (m, 3 H) 1.37 - 1.52 (m, 2 H) 1.73 - 1.87 (m, 9 H) 2.20 - 2.46 (m, 5 H) 2.52 - 2.61 (m, 4 H) 3.25 - 3.53 (m, 4

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	H) 3.52 (m, 2H) 3.63 - 3.82 (m, 3 H) 4.61 - 4.73 (m, 2 H) 4.73 - 4.83 (m, 1 H) 5.05 (s, 3 H) 5.30 - 5.58 (m, 2 H) 6.42 - 6.59 (m, 1 H) 7.25 (s, 3 H) 7.31 - 7.44 (m, 1 H)
260	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-氟吡咯啶-1-羰基]氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 630.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (d, J=6.65 Hz, 6 H) 1.14 - 1.36 (m, 2 H) 1.47 (br d, J=8.78 Hz, 2 H) 1.81 (br s, 4 H) 1.98 - 2.19 (m, 2 H) 2.19 - 2.37 (m, 5 H) 2.52 - 2.59 (m, 4 H) 3.29 - 3.59 (m, 9 H) 3.65 - 3.92 (m, 1 H) 4.60 - 4.75 (m, 2 H) 5.0 (m, 1H) 5.08 (s, 2 H) 5.23 (s, 1 H) 5.37 - 5.49 (m, 2H) 6.55 (s, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 3 H) 7.32 - 7.47 (m, 1 H)。
261	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[(4-羥基哌啶-1-羰基)氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 642.6 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (d, J=6.65 Hz, 6 H) 1.13 - 1.38 (m, 2 H) 1.40 - 1.57 (m, 1 H) 1.62 - 1.75 (m, 2 H) 1.78 - 1.88 (m, 4 H) 2.23 - 2.46 (m, 5 H) 2.52 - 2.60 (m, 4 H) 2.91 - 3.17 (m, 4 H) 3.24 - 3.45 (m, 4 H) 3.56 - 3.83 (m, 3 H) 4.56 - 4.73 (m, 3 H) 4.78 (d, J=4.02 Hz, 2 H) 4.92 - 5.15 (m, 3 H) 5.43 (m, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 7.18 - 7.27 (m, 3 H) 7.30 - 7.42 (m, 1 H)。

【0370】

化合物262及263係根據程序37及38之通用方法來合成。

程序37.



步驟1：將DMAP (140 mg，1.148 mmol)、N1,N1,N8,N8-四甲基萘-1,8-二胺(246 mg，1.148 mmol)及於9 ml二乙醚中之三乙胺(0.667 ml，4.878 mmol)之溶液在室溫下攪拌60 min。向此混合物中添加呈於3 mL二乙醚中之溶液形式之碘化物(**005**) (500 mg，0.957 mmol)(在2 min內逐滴)且在室溫下攪拌7 h。在此時，添加1,4'-二哌啶(**066**) (725 mg，4.306 mmol)且混合攪拌19 h。將混合物用10:1庚烷/MTBE稀釋且將有機物用1:1飽和碳酸氫鈉溶液/1M NaOH洗滌多次。隨後，將有機物用鹽水洗滌且濃縮。藉由急驟層析法經由矽膠在MeOH/EtOAc梯度之情況下純化粗產物以分離(**067**) (600 mg，87%)。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.88 (d, J=3.76 Hz, 6 H) 1.68 - 1.74 (m, 12 H) 1.78 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 2.03 (m, 1H) 2.18 - 2.42 (m, 12 H) 2.61 (s, 6 H) 3.13 - 3.35 (m, 8 H) 3.47 - 3.62 (m, 2 H) 4.64 - 4.71 (m, 1 H) 5.01 (m, 1 H) 5.60 (t, J=9.72 Hz, 1 H) 5.90 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.15 - 6.33 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

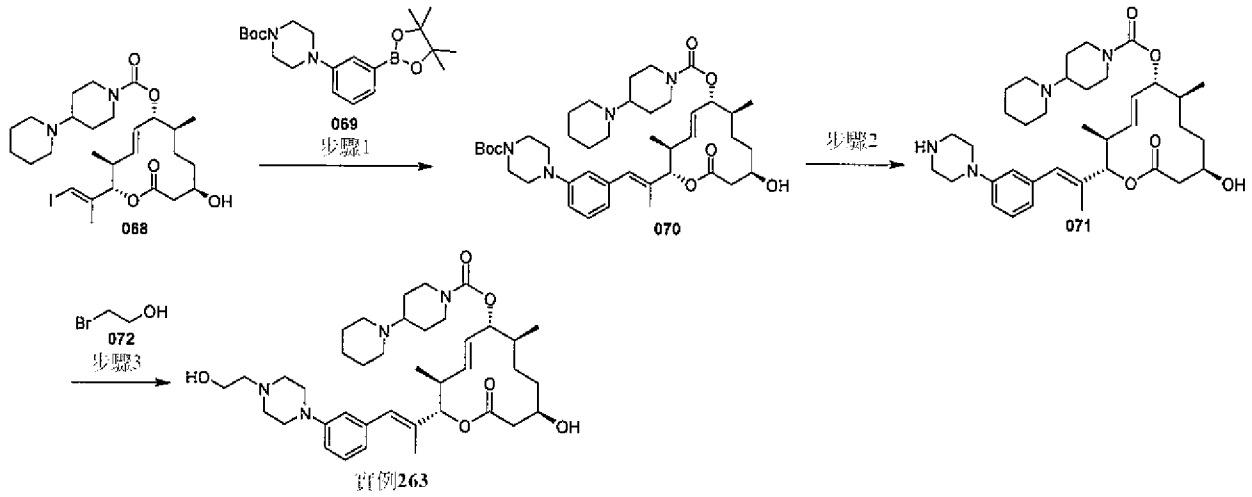
【0371】**步驟2**：向於6 ml甲醇中之二哌啶(**067**) (600 mg，0.837 mmol)之溶液中添加水合4-甲基苯磺酸(478 mg，2.51 mmol)且攪拌2 h。此時，添加過量三乙胺且濃縮。稀釋於乙酸乙酯中，用飽和碳酸氫鈉溶液

洗滌，隨後用鹽水洗滌。將有機物經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由急驟層析法經由矽膠純化粗混合物，得到(**068**) (456 mg，90%)。LCMS (ESI, m/z), 603.4 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 0.98 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.12 - 1.30 (m, 2 H) 1.34 - 1.50 (m, 4 H) 1.57 (m, 4 H) 1.74 - 1.85 (m, 6 H) 1.90 (m, 1 H) 1.99 (s, 1 H) 2.35 - 2.54 (m, 6 H) 2.57 - 2.76 (m, 3 H) 3.48 (s, 1 H) 3.71 (br dd, J=6.53, 3.26 Hz, 1 H) 4.16 (br d, J=11.04 Hz, 2 H) 4.83 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.25 - 5.40 (m, 2 H) 5.47 - 5.55 (m, 1 H) 6.47 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H)。

【0372】**步驟3**：遵循程序5中所描述之程序，藉由取代二哌啶(**068**)及4-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)嗎啉，得到標題化合物**實例262**來合成實例262。LCMS (ESI, m/z), 656.6 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.99 (m, 6 H) 1.18 - 1.31 (m, 3 H) 1.36 - 1.56 (m, 4 H) 1.59 (br s, 4 H) 1.82 (m, 4H) 1.86 (s, 3H) 1.91 (m, 1 H) 2.41 (m, 1 H) 2.47 - 2.65 (m, 6 H) 2.72 (m, 2H) 3.12 - 3.17 (m, 4 H) 3.37 (br s, 1 H) 3.72 (br s, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 4 H) 4.09 - 4.26 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.23 - 5.26 (m, 1 H) 5.39 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.45 - 6.53 (m, 4 H)。

【0373】

程序38.



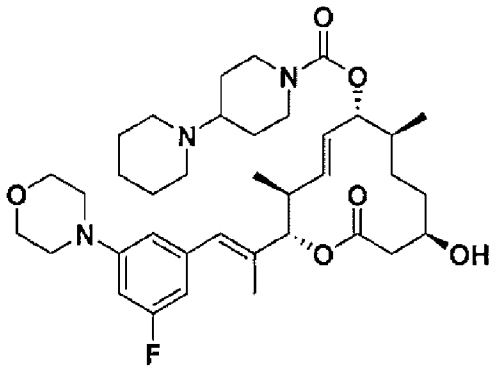
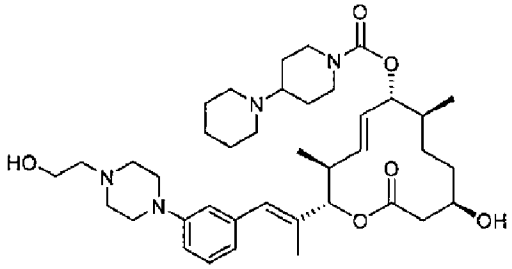
步驟1：遵循程序5中所描述之程序，藉由取代二哌啶(**068**)及硼酸酯(**069**) (38.7 mg，0.10 mmol)成二哌啶(**070**)來合成該化合物。LCMS (ESI, m/z), 738.5 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.99 (t, J=6.27 Hz, 6 H) 1.15 - 1.36 (m, 2 H) 1.39 - 1.56 (m, 13 H) 1.64 (br s, 4 H) 1.74 - 1.95 (m, 7H) 2.17 (s, 1 H) 2.46 - 2.66 (m, 8 H) 2.73 (br t, J=12.11 Hz, 2 H) 3.04 - 3.20 (m, 4 H) 3.53 - 3.61 (m, 4 H) 3.72 (br s, 1 H) 4.12 - 4.32 (m, 2 H) 4.87 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.27 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 6.78 - 6.83 (m, 3 H) 7.21 - 7.27 (m, 2 H)。

【0374】**步驟2.**在0 ℃下向於7.7 ml DCM中之二哌啶(**070**) (19 mg，0.026 mmol) (實例8，步驟b)之攪拌溶液中添加TFA (40 ul，0.516 mmol)。將混合物升溫至室溫且攪拌2天。彼時，將反應物稀釋於DCM中，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。經由急驟層析法經由C-18管柱在乙腈/水梯度之情況下純化粗物質，得到(**071**) (11 mg，67%)。LCMS (ESI, m/z), 328.9 [(M+Na+H)/2]+。

【0375】**步驟3.**向於0.2 ml DCM中之二哌啶(**071**) (11 mg，0.017 mmol)之攪拌溶液中添加2-溴乙醇(**072**) (2.45 ul，0.035 mmol)及三乙胺

(9.6 ul，0.069 mmol)。攪拌混合物直至基於LC/MS之反應完成為止。彼時，將反應物稀釋於DCM中，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法經由矽膠純化粗材料，得到標題化合物**實例263** (8.4 mg，71%)。

表23.化合物262-263之表徵

實例	結構及IUPAC化學名稱	表徵
262	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 656.6 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.99 (m, 6 H) 1.18 - 1.31 (m, 3 H) 1.36 - 1.56 (m, 4 H) 1.59 (br s, 4 H) 1.82 (m, 4H) 1.86 (s, 3H) 1.91 (m, 1 H) 2.41 (m, 1 H) 2.47 - 2.65 (m, 6 H) 2.72 (m, 2H) 3.12 - 3.17 (m, 4 H) 3.37 (br s, 1 H) 3.72 (br s, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 4 H) 4.09 - 4.26 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.23 - 5.26 (m, 1 H) 5.39 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.45 - 6.53 (m, 4 H)
263	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯	LCMS (ESI, m/z), 681.6 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) d ppm 1.00 (m, 6 H) 1.23 - 1.51 (m, 3 H) 1.52 - 1.61 (m, 2 H) 1.65 (br s, 4 H) 1.70 (br s, 1H) 1.80 - 2.02 (m, 9 H) 2.06 - 2.16 (m, 3 H) 2.47 (dd, J=13.99, 5.33 Hz, 1 H) 2.54 - 2.72 (m, 2 H) 2.76 - 2.90 (m, 4 H) 2.90 - 3.00 (m, 4 H) 3.06 - 3.23 (m, 4 H) 3.23 - 3.28 (m, 4 H) 3.79 (br t, J=5.52 Hz, 3 H) 4.29 (m, 2 H) 5.15 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.44 - 5.60 (m, 2 H) 6.57 (s, 1 H) 6.80 - 6.93 (m, 3 H) 7.24 (t, J=7.91 Hz, 1 H)

【0376】

生物學方法及材料

利用[^{3}H]-標記之普拉二烯內酯探針進行之閃爍近接檢定(SPA)

批式固定化之針對抗小鼠PVT SPA閃爍珠粒(PerkinElmer)之抗SF3B1抗體(MBL)製備如下：對於每個2.5 mg核提取物，將5 μg抗SF3B1抗體及1.5 mg珠粒混合在150 μl PBS中。將抗體-珠粒混合物在RT下培育30 min且在18,000 *g*下離心5 min。150μl PBS用於再懸浮每個1.5 mg抗體-珠粒混合物。使珠粒懸浮且添加至所製備核提取物中。將漿液在4℃下培育2 h且輕輕混合。隨後，藉由在18,000 *g*下離心5 min來收集珠粒，且用PBS+0.1% Triton X-100洗滌兩次。在最終離心步驟之後，用150 μl PBS使每個1.5 mg珠粒懸浮。測試SF3b複合物之[^{3}H]標記之普拉二烯內酯探針結合([^{3}H]-PB)，如先前(Kotake等人，2007)所描述進行合成。用50 μl珠粒漿液且藉由添加變化濃度之PB或PB-OH製備100 μL結合反應物，且在30 min預培育之後，添加2.5 nM [^{3}H]-PB。將混合物培育30 min，且使用MicroBeta2盤計數器(PerkinElmer)讀取發光信號。Prism 6 (Graphpad)用於資料之非線性回歸曲線擬合。

【0377】

a.

b. ***海拉核提取物製備(用於下文活體外剪接調節檢定)***

c. 使海拉S3細胞集結粒再懸浮於低滲緩衝液(10 mM HEPES pH 7.9、1.5 mM $MgCl_2$、10 mM KCl、0.2 mM PMSF及0.5 mM DTT)中，且使懸浮液為至多總共5血球容積比(PCV)。在離心之後，丟棄上清液，且用低滲緩衝液使細胞為至多3 PCV且在冰上培育10分鐘。使用dounce均質機溶解細胞且隨後離心。丟棄上清液，且用½核容積比(PNV)之低鹽緩

衝液(20 mM HEPES pH 7.9、1.5 mM $MgCl_2$、20 mM KCl、0.2 mM EDTA、25%甘油、0.2 mM PMSF、0.5 mM DTT) 使集結粒再懸浮，隨後用½ PNV之高鹽緩衝液(使用除了有1.4 M KCl之外與低鹽緩衝液相同之高鹽緩衝液)再懸浮。將核輕輕地混合30分鐘，隨後離心。隨後，將上清液(核提取物)透析至儲存緩衝液(20 mM HEPES pH 7.9、100 mM KCl、0.2 mM EDTA、20%甘油、0.2 mM PMSF、0.5 mM DTT)中。使用NanoDrop 8000 UV-Vis分光光度計(ThermoFisher Scientific)測定蛋白質濃度。

【0378】

d. 活體外剪接檢定(IVS)

使用5' EcoRI及3' XbaI限制位點將所有Ad2源性(Pellizzoni等人，1998)序列選殖至pcDNA3.1(+)載體(Promega)中。質體係使用XbaI線性化且用作活體外轉錄反應物中之DNA模板。FtzΔi無內含子質體(Luo及Reed，1999)係使用EcoRI線性化。活體外轉錄所有RNA且隨後分別使用MEGAScript T7 (Invitrogen)及MegaClear (Invitrogen)套組純化。對於使用Ad2變異前驅mRNA進行之剪接反應，使用由海拉S3、2 ng前驅mRNA、0.2 ng FTZΔi及變化濃度之例示性有效負載物或DMSO製備之8 μg核提取物來製備1 μL反應物。在30℃下預培育15分鐘之後，添加1 μL剪接活化緩衝液(0.5 mM ATP、20 mM磷酸肌酸、1.6 mM $MgCl_2$)，且將反應物在30℃下培育90分鐘。隨後，用13 μL DMSO淬滅反應物，且25 nL用於RT-qPCR。RT-qPCR反應物係使用以下來製備：TaqMan RNA-to-C_T 1步套組(Life Technologies)、來自剪接反應之RNA、Ad2 (正向：ACTCTCTTCCGCATCGCTGT；逆向：

CCGACGGGTTTCCGATCCAA；探針：CTGTTGGGCTCGCGGTTG)及Ftz (正向：TGGCATCAGATTGCAAAGAC；逆向：ACGCCGGGTGATGTATCTAT；探針：CGAAACGCACCCGTCAGACG) mRNA引子-探針組。Prism 6 (Graphpad)用於所形成剪接產物之非線性回歸曲線擬合且相對於對照(DMSO)樣品標準化。

【0379】

細胞株

Panc 10.05 (CRL-2547)、Panc 05.04 (CRL-2557)、NCI-H1568 (CRL-5876)及NCI-H1650 (CRL-5883)購自ATCC。將細胞株維持在補充有10%胎牛血清(FBS)之RPMI-1640 (ATCC 30-2001)中。使Panc株另外補充有胰島素及至多總共15%之FBS。

【0380】Panc 10.05為用於SF3b之WT，然而Panc 05.04為SF3b K700E突變體且具有對SF3b調節劑之差異敏感度。

【0381】NCI-H1568細胞表現高MCL1且在SF3b調節劑治療時經歷細胞凋亡，然而NCI-H1650不依賴於MCL1且因此對SF3b調節劑治療不敏感，此僅顯示細胞生長抑制但不顯示致死性(Aird等人，(2015). 摘要C8: Targeting MCL1-dependent cancers with SF3B splicing modulators. Molecular Cancer Therapeutics. 14. C8-C8. 10.1158/1535-7163.TARG-15-C8.)。

【0382】

化合物製備及對細胞之呈現

將用於檢定之化合物製備為於90%二甲亞碸(DMSO)中之儲備液，藉

由LC/MS評估純度，且在11點半對數連續稀釋中使用低體積之液體處置器(VIAFLO ASSIST及VIAFLO II電子16通道吸管，0.5-12.5 μL)連續稀釋於DMSO中，產生用於所有測試之主劑量反應(MDR)源。

【0383】化合物自MDR源盤至細胞檢定備用盤之轉移係藉由低能聲轉移(ATS100，EDC Biosystems)直接實現。在化合物向檢定盤之轉移之後，細胞所經歷之劑量反應範圍通常為10 μM-100 pM (5個對數)，且檢定中之最終DMSO濃度均一地為0.1%。各檢定盤進行自身錨定而含有媒劑/DMSO陰性對照、僅介質/陽性對照及硼替佐米(bortezomib)及星形孢菌素之殺滅對照劑量反應。檢定備用盤經熱密封且儲存於-20℃下直至使用為止，不長於一個月。

【0384】在檢定之日，收穫細胞，自37,500個細胞/mL稀釋至25,000個細胞/mL，且隨後使用散裝液體試劑分配器(使用Multidrop™ Combi試劑分配器，Thermo Scientific)將50 μL (750-500個細胞)分配至檢定備用盤上。讀取DMSO匹配時間零(T0)盤，且隨後在37℃下在5% CO_2及95%相對濕度之情況下培育所有其他盤直至檢定結束為止。視其中已發生至少一種倍增之細胞生長而定，在治療後72小時執行細胞增殖及活力檢定。

【0385】

經治療細胞之抗增殖活性之量測

活力及增殖之評估係藉由根據製造商說明書(CellTiter-Glo®發光細胞活力檢定技術公報產物G7570、G7571、G7572、G7573使用說明書文獻#TB288，經修訂3/15)使用CellTiter-Glo®發光細胞活力檢定試劑(Promega)、使用微量滴定盤讀取器(Envision，PE)量測細胞ATP含量。

【0386】細胞增殖係使用時間零(T0)信號作為陽性對照及盤內媒劑

孔(DMSO)作為陰性對照來評估。使資料轉化成抑制百分比且落入-100%至100%生長範圍內，其中-100%等於殺滅反應且100%等於不受抑制之生長或最大生長。0%或接近0%之細胞生長視為靜態反應。

【0387】

1. 結果

表24.生物學檢定結果

實例	SPA-ATS G平均值 IC50 (nM) SF3B1 (WT)	qPCR-IVS-ATS G平均值 IC50 (nM) Ad2.1	qPCR-IVS-ATS G平均值 IC50 (nM) Ad2.2	比率 Ad2.1/2.2	CTGlo-ATS G平均值 GI50 (nM) 72h PANC0504.1	CTGlo-ATS 平均值 最小反應% 72h PANC0504.1	CTGlo-ATS G平均值 GI50 (nM) 72h NCIH1568.1	CTGlo-ATS 平均值 最小反應% 72h NCIH1568.1
1	19.803	28.938	18.709	1.547	54.801	-79.550	61.245	-71.582
2	14.700	29.282	24.750	1.183	30.291	-76.626	40.606	-70.665
3	1.744	18.620	10.306	1.807	2.955	-87.809	2.423	-78.460
4	3.796	>25000.000	58.659	426.192	26.904	-27.423	15.481	-46.416
5	6.607	1499.846	94.734	15.832	47.221	-17.631	59.671	-38.293
6	8.853	>25000.000	75.297	332.020	15.693	-88.664	29.143	-17.149
7	2.885	1247.783	25.138	49.637	8.957	-89.436	15.136	-56.359
8		14172.621	42.184	335.973	19.268	-94.207		
9	14.917	106.832	26.999	3.957	63.852	-87.085	116.290	-83.308
10	18.088	811.844	39.511	20.547	73.839	-87.077	123.385	-69.020
11	9.490	>25000.000	93.381	267.720	54.219	-91.789	84.398	-43.979
12	4.879	14.745	13.542	1.089	7.551	-73.954	3.638	-92.161
13	7.427	19.311	15.877	1.216	32.728	-94.040	20.826	-95.312
14	2.717	584.420	54.679	10.688	19.581	-91.489	14.050	-65.049
15	6.330	21.602	12.286	1.758	6.231	-80.816	7.581	-74.931
16	57.019	100.255	39.239	2.555	41.517	-85.810	59.115	-88.977
17	10.673	46.759	34.009	1.375	57.794	-72.749	53.407	-87.647
18	16.748	77.450	34.312	2.257	19.945	-83.683	26.089	-60.339

19	60.256	353.840	82.303	4.299	40.549	-82.122	67.494	-65.760
20	7.757	61.280	40.259	1.522	14.578	-78.467	17.600	-68.668
21	10.335	1612.616	52.275	30.849	23.638	-90.919	31.212	-50.841
22	5.764	876.293	38.831	22.567	11.553	-84.195	12.792	-69.453
23	4.231	369.160	28.305	13.042	10.429	-90.781	10.847	-64.974
24	5.186	192.475	30.664	6.277	8.286	-89.895	10.866	-67.459
25	4.943	430.092	46.405	9.268	20.469	-88.378	20.618	-49.158
26	11.379	107.167	43.532	2.462	18.968	-88.278	26.479	-68.566
27	10.473	39.853	42.297	0.942	11.911	-84.822	12.297	-71.773
28	10.051	8.549	61.513	0.139	42.924	-41.132	89.619	-39.539
29	5.601	>25000.000	90.701	275.631	34.668	-90.429	53.788	-19.404
30		19.063	10.990	1.734	7.020	-75.997	5.890	-78.664
31	43.243	50.141	14.624	3.429	53.037	-90.716	89.383	-98.108
32	3.243	19.498	16.198	1.204	6.528	-69.289	10.016	-74.701
33	5.583	28.419	27.607	1.029	10.030	-77.334	11.999	-73.122
34	3.180	56.541	26.903	2.102	14.046	-85.656	9.461	-55.438
35	4.783	913.307	27.076	33.732	53.186	-87.702	106.908	-46.227
36	3.488	236.343	32.930	7.177	19.014	-84.494	25.362	-54.389
37	2.267	85.797	20.173	4.253	4.612	-86.134	4.748	-82.247
38	3.095	1022.501	25.191	40.589	14.409	-88.672	19.555	-54.093
39	25.961	63.120	31.983	1.974	50.069	-89.747	45.607	-97.412
40	3.984	55.865	28.124	1.986	7.751	-82.881	13.254	-72.259
41	8.256	221.329	39.233	5.641	15.842	-82.009	21.437	-77.375
42	2.924	330.409	12.646	26.129	4.757	-86.319	6.130	-63.030
43	11.951	>25000.000	139.415	179.321	57.498	-88.777	89.062	-36.254

44	8.263	12765.261	86.608	147.392	41.465	-92.314	67.162	-14.871
45	15.877	36.326	18.285	1.987	35.719	-92.006	18.874	-98.435
46	12.199	>25000.000	114.487	218.366	40.026	0.031	78.415	-10.684
47		16947.874	79.628	212.839	78.160	-87.783	66.450	-44.494
48	11.279	>25000.000	187.531	133.311	95.203	-89.415	121.439	-38.837
49	3.039	16254.945	28.331	573.757	9.015	-93.022	11.720	-35.275
50	1.463	17856.646	60.163	296.807	28.290	-82.642	43.578	-65.255
51	19.740	>25000.000	88.061	283.894	80.862	-78.388	111.651	-31.962
52	8.296	39.595	45.397	0.872	13.573	-76.609	23.254	-63.079
53	14.104	1905.683	30.477	62.529	81.130	-92.947	81.762	-59.250
54	4.286	12.450	15.804	0.788	8.658	-94.487	7.806	-96.584
55	2.370	19926.430	45.284	440.028	17.209	-85.478	21.239	-57.557
56	1.937	16.055	15.295	1.050	1.849	-90.320	4.423	-67.625
57	9.161	>25000.000	228.152	109.576	49.719	-71.380	41.349	-47.783
58	6.544	30.122	22.020	1.368	6.969	-91.132	6.998	-70.067
59	2.750	13563.090	46.122	294.071	17.527	-95.512	14.534	-44.526
60	2.987	>25000.000	55.461	450.767	26.744	-87.159	29.909	-42.456
61	13.472	>25000.000	114.387	218.556	41.974	-93.599	46.822	-38.996
62	7.865	586.891	52.933	11.088	40.541	-94.536	54.936	-57.446
63	12.307	18789.671	52.047	361.016	41.172	-96.440	39.304	-50.769
64	3.081	116.017	24.425	4.750	7.959	-92.050	6.499	-66.274
65	2.835	26.222	17.310	1.515	5.742	-88.951	5.878	-68.297
66	2.233	206.385	33.895	6.089	8.224	-89.623	11.718	-64.699
67	1.955	22.653	20.232	1.120	7.272	-87.661	8.603	-75.182
68	3.393	1866.932	35.703	52.291	11.676	-93.925	12.401	-67.270

69	3.830	36.743	20.881	1.760	7.480	-86.274	4.035	-76.018
70	1.550	17.647	16.459	1.072	5.944	-83.969	3.371	-77.042
71	3.713	29.685	18.942	1.567	11.503	-68.599	6.391	-92.527
72	4.659	35.841	13.972	2.565	5.683	-75.581	4.189	-80.730
73	2.423	13.107	13.586	0.965	6.908	-79.201	5.850	-76.720
74	4.880	34.483	20.848	1.654	13.134	-64.747	4.694	-99.528
75	2.154	18.981	15.420	1.231	3.693	-81.995	3.579	-85.064
76	4.197	21.475	17.666	1.216	5.166	-90.504	3.021	-77.948
77	1.784	16.111	13.305	1.211	3.903	-86.524	1.786	-82.189
78	1.760	24.338	13.783	1.766	7.332	-93.916	2.498	-74.454
79	2.139	17.991	12.323	1.460			4.013	-72.802
80	1.590	6.641	8.572	0.775			2.681	-69.196
81	2.591	9.069	4.952	1.831			2.176	-83.963
82	3.795	68.613	28.180	2.435	8.738	-88.044	12.243	-60.656
83	4.567	159.090	49.023	3.245	15.634	-94.723	17.288	-68.447
84	2.749	29.576	22.131	1.336	5.608	-89.010	4.299	-80.428
85	4.735	21.984	27.018	0.814	8.418	-90.914	14.112	-80.438
86	12.173	929.495	89.619	10.372	34.772	-93.814	32.453	-39.164
87	4.984	62.738	26.981	2.325	4.193	-79.550	3.679	-85.463
88	1.021	>25000.000	154.434	161.881	86.265	-5.029	156.578	-20.194
89	3.246	24720.040	95.397	259.128	109.364	-16.694	218.842	-22.815
90		>25000.000	168.183	148.647	141.083	-12.315	106.927	-8.495
91	6.036	14.666	18.860	0.778	4.639	-90.776	6.857	-64.491
92	80.020	>25000.000	664.298	37.634	433.353	-37.359	401.466	-3.918
93	24.701	219.281	41.634	5.267	108.516	-97.726	73.797	-57.108

94	7.481	5565.342	37.521	148.326	30.367	-94.671	35.506	-40.948
95	2.317	10.347	10.014	1.033	2.586	-93.120	2.513	-73.174
96	2.405	>25000.000	108.152	231.155	167.999	-14.554	304.650	-29.687
97	240.267	>25000.000	2894.085	8.638	9144.823	46.987	4369.614	11.801
98	3.447	159.084	35.908	4.430	10.333	-87.759	11.545	-75.954
99	4.138	>25000.000	156.062	160.193	77.983	-69.788	93.243	-73.818
100	1.131	32.113	10.860	2.957	2.888	-91.579	3.696	-68.437
101	1.097	1809.361	4.130	438.113	9.778	-94.474	7.680	-64.073
102	29.757	>25000.000	506.758	49.333	3023.428	24.371	4903.112	31.099
103	258.210	>25000.000	4256.594	5.873	>10000.000	80.958	>10000.000	78.168
104	2.104	31.908	13.892	2.297	4.579	-86.795	5.100	-69.040
105	2.867	68.782	21.791	3.156	5.852	-90.949	6.952	-68.464
106	145.787	21316.281	555.636	38.364	1946.074	25.144	9024.448	49.516
107	8.762	189.979	25.441	7.467	8.464	-83.679	7.274	-87.564
108	2.031	16.802	14.335	1.172	3.313	-82.618	2.470	-79.118
109	2.847	26.481	13.998	1.892	3.546	-84.673	2.001	-84.780
110	42.069	141.880	63.236	2.244	41.768	-74.667	40.946	-93.755
111	27.997	69.785	27.292	2.557	13.896	-71.803	12.823	-81.303
112	12.794	36.638	24.108	1.520	8.289	-80.066	6.234	-86.973
113	8.195	29.264	18.814	1.555	48.965	-80.966	41.765	-73.107
114	18.232	103.149	39.101	2.638	12.323	-82.856	9.346	-87.102
115	144.378	335.063	233.242	1.437	85.228	-97.417	88.916	-93.625
116	4.448	24.986	19.171	1.303	2.203	-76.511	1.547	-90.483
117	9.759	>25000.000	69.572	359.342	50.241	-95.049	79.845	-55.709
118	3.756	21.956	19.869	1.105	4.547	-79.169	3.004	-82.113

119	11.656	31.021	21.652	1.433	8.431	-75.344	8.838	-81.451
120	3.971	25.336	26.526	0.955	9.424	-78.098	11.196	-75.164
121	2.994	25.480	21.964	1.160	3.729	-88.956	2.656	-80.331
122	5.505	18.838	14.314	1.316	2.097	-70.057	1.995	-85.128
123	1.697	16.462	13.079	1.259	2.753	-71.328	2.263	-86.056
124	3.444	12.855	9.437	1.362	5.982	-86.148	3.264	-78.963
125	5.058	17.638	14.945	1.180	6.759	-83.226	4.508	-83.586
126								
127	19.133	>25000.000	452.324	55.270	1071.042	11.995	835.105	-18.734
128	8.763	3350.427	18.070	185.417	44.222	-96.227	25.733	-62.651
129	4.376	31.998	15.613	2.049	11.278	-94.183	4.734	-70.909
130	37.142	43.909	30.032	1.462	18.296	-93.452	11.962	-72.458
131	4.040	356.631	45.767	7.792	27.067	-94.995	19.218	-65.430
132	4.913	34.109	12.752	2.675	13.574	-94.673	11.510	-68.423
133	6.986	1671.083	92.470	18.072	25.554	-94.957	17.704	-69.167
134	2.055	26.469	13.270	1.995	4.113	-92.570	3.920	-79.743
135	3.672	14.929	14.858	1.005	2.463	-90.575	2.411	-84.225
136	8.107	8.637	14.479	0.597			7.168	-90.722
137	1.209	27.636	12.146	2.275	1.615	-86.584	1.174	-81.149
138	8.696	>25000.000	57.468	435.028	120.328	-85.916	70.303	-80.330
139	4.318	>25000.000	93.194	268.259	240.142	-21.195	142.072	-61.022
140	1.728	11.563	11.755	0.984	1.631	-80.398	1.251	-82.434
141	12.956	>25000.000	61.283	407.944	72.446	-94.865	48.767	-63.745
142	1.348	12.904	6.986	1.847			2.189	-69.213
143	3.200	19.245	17.177	1.120	3.675	-87.719	1.751	-84.803

144	12.945	22.998	17.838	1.289			4.117	-95.432
145	69.448	688.137	38.070	18.076			24.952	-66.236
146	22.736	11.142	12.673	0.879			2.795	-88.975
147	7.302	9.573	7.431	1.288			1.560	-91.884
148	2.243	12.371	3.566	3.469			1.420	-85.010
149	1.863	9.132	8.715	1.048			1.663	-73.106
150	1.316	8.579	10.968	0.782			2.187	-68.000
151	3.409	17.913	11.423	1.568			2.239	-83.213
152	3.835	16.214	8.392	1.932			1.511	-80.509
153	4.830	14.527	14.848	0.978			2.338	-81.206
154	3.752	20.021	8.724	2.295			1.852	-85.459
155	2.214	8.445	5.877	1.437			1.905	-83.475
156	3.949	8.369	7.912	1.058			1.267	-87.369
157	2.266	8.466	7.491	1.130			1.288	-90.424
158	13.917	18.895	18.193	1.039			6.574	-87.167
159	1.839	88.302	10.196	8.660			3.446	-65.047
160	1.648	4.681	4.688	0.999	1.147	-82.399	0.896	-86.403
161	2.507	8.501	6.311	1.347			0.772	-85.783
162	1.077	9.290	7.400	1.255			1.471	-75.943
163								
164	3.594	20.692	27.869	0.742			1.539	-87.159
165	18.724	29.539	15.222	1.941			10.028	-78.159
166	23.795	1509.545	48.288	31.261			17.605	-66.370
167	3.189	>25000.000	46.455	538.154	34.052	-85.316	52.392	-70.414
168	3.049	27.565	16.451	1.676	10.386	-86.930	5.963	-75.760

169	1.429	96.624	19.836	4.871	8.899	-90.232	8.264	-66.086
170	4.926	10988.155	30.980	354.686	23.187	-96.570	25.872	-56.895
171	1.509	18827.426	42.614	441.815	23.552	-92.998	19.645	-50.083
172	5.584	22.596	15.368	1.470	17.920	-88.455	8.722	-74.177
173	20.954	88.062	28.433	3.097			15.154	-79.437
174	3.144	13.142	10.739	1.224	6.035	-80.529	3.858	-92.525
175	5.827	9.503	8.125	1.170			9.488	-99.134
176	38.494	49.735	31.244	1.592			19.031	-88.183
177	2.380	18.243	10.348	1.763			3.618	-80.643
178	2.159	20.409	4.309	4.736			6.847	-77.714
179	6.147	31.411	14.211	2.210			8.698	-82.684
180	42.275	29.896	24.606	1.215			14.432	-86.471
181	8.204	19.659	19.152	1.026			9.736	-85.226
182	86.414	207.933	40.096	5.186			23.384	-69.521
183	66.316	713.164	20.288	35.151			53.565	-66.270
184	14.417	18.135	11.589	1.565			59.779	-85.535
185	186.395	542.957	46.594	11.653			114.397	-99.538
186	12.625	41.845	17.450	2.398			14.473	-70.969
187	43.164	157.172	59.645	2.635			65.000	-54.197
188	2.610	7.414	5.626	1.318			2.767	-79.922
189	6.800	16.928	10.256	1.651			9.532	-76.052
190	6.547	33.521	15.729	2.131			19.847	-69.142
191	3.472	11.620	7.474	1.555			6.329	-83.895
192	3.846	14.134	10.277	1.375			7.490	-75.900
193	126.764	47.796	19.577	2.441			17.220	-89.438

194	10.679	30.128	25.852	1.165			6.729	-75.631
195	69.302	91.936	58.257	1.578			6.595	-95.559
196	13.226	29.980	19.611	1.529			1.829	-90.418
197	2.665	98.532	22.818	4.318	3.526	-91.100	4.693	-69.290
198	7.815	2386.120	43.208	55.224	21.688	-96.773	15.506	-56.095
199	8.992	1822.689	47.173	38.638	33.778	-95.445	22.936	-52.026
200	8.028	8049.493	27.048	297.600	17.434	-94.085	24.228	-51.281
201	5.641	619.579	17.460	35.485	40.947	-91.697	27.494	-48.055
202	14.089	4467.112	25.183	177.387	24.666	-93.824	29.369	-59.083
203	10.093	14444.856	69.732	207.149	44.957	-94.627	47.257	-36.664
204	23.530	>25000.000	113.702	219.873	81.984	-94.081	81.900	-24.924
205	16.221	>25000.000	107.697	232.132	70.845	-91.576	85.857	-28.455
206	1.813	>25000.000	112.801	221.630	62.322	-83.659	72.151	-57.585
207	3.456	22.522	15.523	1.451	15.083	-92.266	16.872	-63.380
208	1.770	1378.136	25.142	54.813	9.265	-94.342	11.644	-47.371
209	4.781	3132.451	30.034	104.297	16.373	-93.368	12.134	-51.998
210	4.353	10999.791	32.727	336.112	27.842	-96.896	17.045	-51.154
211	11.856	651.389	83.449	7.806	47.630	-91.820	60.600	-52.358
212	8.790	>25000.000	93.796	266.536	60.172	-59.089	128.747	-49.302
213	3.227	9.836	7.955	1.236	3.196	-85.603	6.031	-64.116
214	2.297	3924.472	19.217	204.217	3.290	-91.986	6.370	-48.793
215	6.829	20476.683	50.708	403.817	20.031	-81.853	25.032	-42.412
216	3.325	11066.674	35.740	309.648	29.022	-85.005	47.209	-32.014
217	3.180	18.360	16.585	1.107	14.978	-91.288	13.777	-71.339
218	2.795	30.466	5.616	5.425			6.197	-75.420

219	7.958	>25000.000	71.481	349.744	24.575	-91.460	42.396	-42.617
220	3.174	19.337	14.390	1.344	4.362	-90.506	2.012	-76.936
221	9.334	9.597	4.864	1.973			11.415	-66.213
222	23.560	115.933	53.192	2.179			69.418	-58.410
223	15.882	93.895	6.961	13.488			33.076	-62.835
224	3.139	41.136	5.884	6.991			16.428	-61.875
225	18.247	7.559	22.404	0.337			10.999	-73.768
226	1.171	8.742	101.817	0.086			34.694	-64.963
227	3.250	5.848	10.285	0.569			2.367	-81.522
228	3.965	6.310	5.330	1.184			3.287	-77.633
229	17.110	329.387	12.200	27.000			13.389	-65.653
230	12.876	11.748	10.902	1.078			15.854	-69.108
231	26.032	512.816	5.284	97.051			22.694	-59.209
232	5.015	15.326	9.504	1.613			4.674	-78.974
233	2.458	5.872	6.047	0.971			1.984	-87.288
234	3.163	13.069	16.472	0.793			5.202	-81.384
235	5.564	16.010	15.144	1.057	1.937	-84.459	2.347	-84.925
236	84.028	49.935	56.184	0.889			9.924	-90.096
237	8.375	18.550	9.327	1.989			12.024	-78.619
238	18.054	32.210	68.149	0.473			5.789	-88.447
239	149.765	103.261	47.999	2.151			63.497	-77.758
240								
241	20.455	>25000.000	130.264	191.917	120.417	-88.873	225.056	-59.521
242	15.329	7146.158	62.113	115.051	68.920	-92.786	180.037	-65.744
243	3.592	98.426	38.548	2.553	10.379	-92.290	10.582	-71.678

244	3.376	3581.722	38.506	93.018	27.607	-95.630	20.195	-65.165
245	17.436	8875.216	64.831	136.897	112.774	-95.548	62.255	-46.475
246	5.802	279.340	36.136	7.730	16.490	-95.467	12.136	-68.331
247	14.431	50.833	34.641	1.467	40.535	-77.509	31.375	-67.545
248	6.624	>25000.000	76.389	327.274	75.840	-92.622	97.040	-46.753
249	5.164	6351.906	33.622	188.921	13.815	-93.297	14.524	-49.016
250	3.626	2185.864	44.144	49.517	23.101	-94.381	15.593	-58.677
251	52.399	49.653	28.136	1.765			13.373	-87.236
252	21.819	22.624	27.410	0.825			10.275	-76.109
253	1.924	10.022	8.586	1.167	12.915	-80.763	2.424	-84.782
254	5.123	22048.355	52.240	422.058	29.045	-77.065	23.704	-41.424
255	7.321	>25000.000	89.728	278.618	65.836	-61.401	67.624	-24.942
256	15.609	>25000.000	112.177	222.862	43.369	-88.839	60.856	-5.090
257	5.745	>25000.000	116.875	213.903	71.477	-75.412	265.710	-4.151
258	11.739	>25000.000	73.832	338.606	28.684	-65.918	29.773	-12.669
259		>25000.000	83.063	300.977	31.491	-86.489	133.009	-43.329
260	0.196	>25000.000	99.444	251.398	39.499	-47.734	42.267	-44.621
261		23290.387	76.557	304.222	32.328	-89.906	57.557	-36.811
262	5.655	4102.465	51.625	79.467	29.341	-91.709	41.697	-65.862
263	37.684	93.581	25.451	3.677	64.532	-88.783	102.396	-67.601
264	35.694	33.402	72.404	0.461			143.328	-21.716
265	5.3	>25000.000	71.6	349.0	36.7	25.1	47.5	-9.0

【0388】

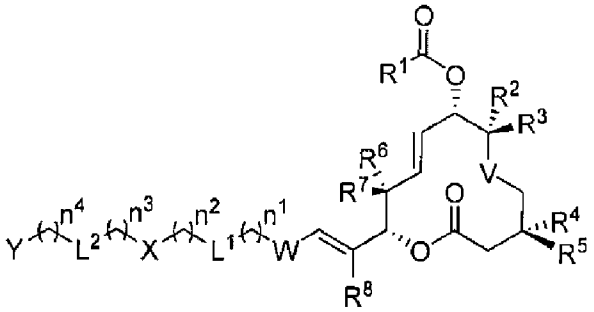
至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之投與

將於100 μL缺乏PVS之基質膠中之CT26結腸癌細胞(0.25×10^6；ATCC目錄號CRL-2638)皮下植入八週齡雌性Balb/c小鼠(Envigo)之右側腹中。在將動物登記至功效研究中之前使CT26腫瘤生長至平均值~100 mm^3。各治療組含有12隻小鼠。使小鼠經至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽、抗CTLA4抗體或其組合以各種劑量且經由各種投與途徑治療。將至少一種選自式I (包括式IIa-e、IIIa、IVa及Va)化合物之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽調配於含有5%乙醇及95%甲基纖維素溶液(0.5%甲基纖維素)之組合物中。將抗CTLA4抗體調配於在pH 7下之PBS中。每週測量3次腫瘤，持續至多19天。使用橢球體公式計算腫瘤體積：**腫瘤體積= (長度×寬度^2)/2**。

【0389】

其他實施例：

實施例1. 一種化合物，其選自式I化合物：

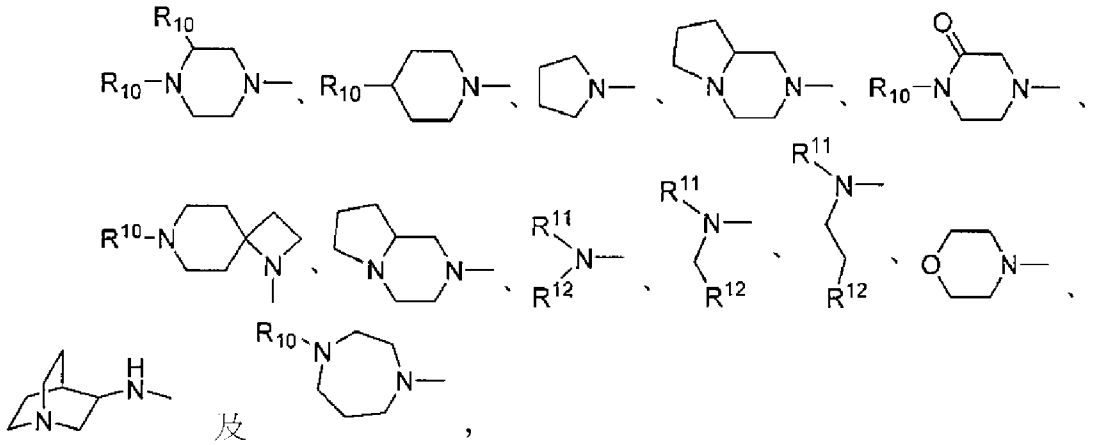


I

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 選自：



其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8環烷基、羥基C_1-C_6烷基、二甲胺基及甲氧基C_1-C_6烷基；

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7各自獨立地選自氫、羥基、-O-R^{10}基團及C_1-C_6烷基；

R^8、R^9及R^{13}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

R^{10} 選自氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷胺基、C_1-C_6烷基羧酸基、C_3-C_8環烷基、苄基、C_3-C_8雜環基、-CH_2-C_3-C_8雜環基、-C(O)-C_3-C_8雜環基、醯基、羥基C_1-C_6烷基、甲氧基C_1-C_6烷基、-CD_3及-C(O)-$NR^{11}R^{12}$基團；

R^{11}及R^{12}獨立地選自氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷胺基、C_3-C_8環烷基及C_3-C_8雜環基；

V 選自-CH_2-及-N(R^9)-；

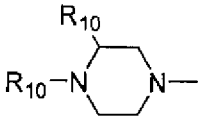
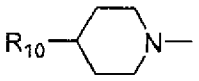
W 選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基；

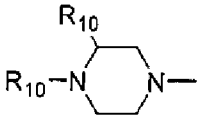
X及Y各自獨立地選自鍵、氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中

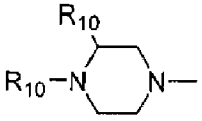
之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-$N(R^{13})$-C(O)-、-C(O)-$N(R^{13})$-、-$N(R^{13})$-$S(O_2)$-、-$S(O_2)$-$N(R^{13})$-、-$S(O_2)$-及-$N(R^{13})$-；且

各n獨立地選自0至4。

實施例2. 如實施例1之化合物，其中R^1選自  及  ，其中之各者可經1至3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代。

實施例3. 如實施例1或實施例2之化合物，其中R^1選自  ，其可經1至3個選自C_1-C_6烷基之基團取代。

實施例4. 如實施例1至3中任一項之化合物，其中R^1選自未經取代之  。

實施例5. 如實施例1至4中任一項之化合物，其中R^2為甲基且R^3為氫。

實施例6. 如實施例1至5中任一項之化合物，其中R^4為氫，且R^5為羥基。

實施例7. 如實施例1至6中任一項之化合物，其中R^6為氫且R^7為甲基。

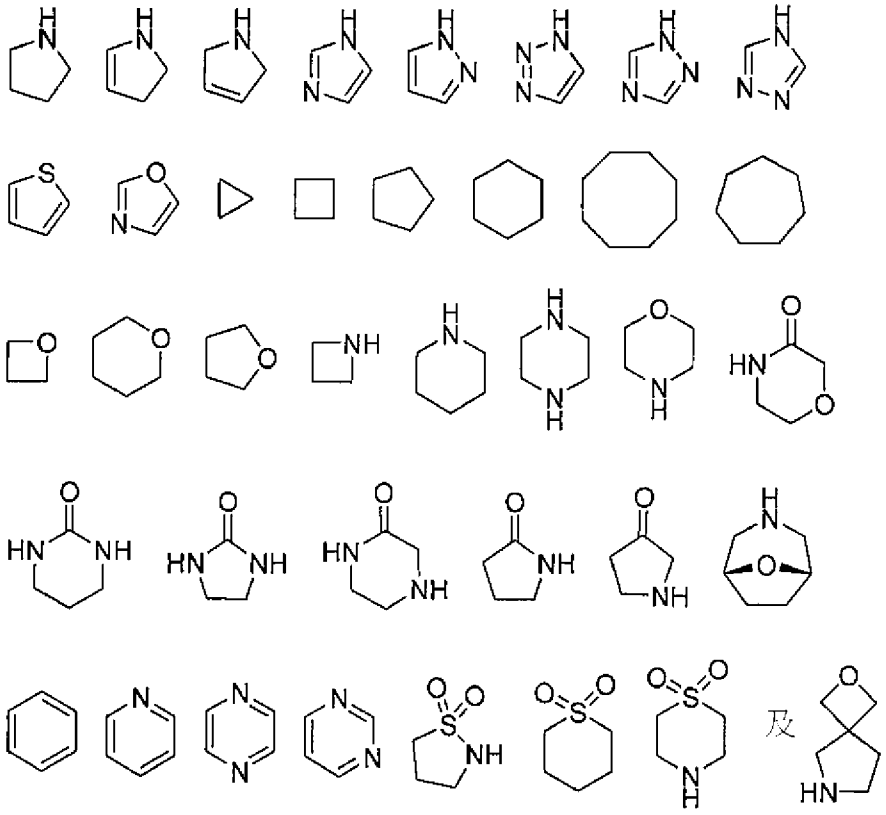
實施例8. 如實施例1至7中任一項之化合物，其中R^8為甲基。

實施例9. 如實施例1至8中任一項之化合物，其中V為-CH_2-。

實施例10. 如實施例1至9中任一項之化合物，其中W選自苯環、吡啶環、苯并咪唑環、苯并三唑環、吲唑環、1,2,3,6-四氫吡啶環及咪唑吡啶環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基。

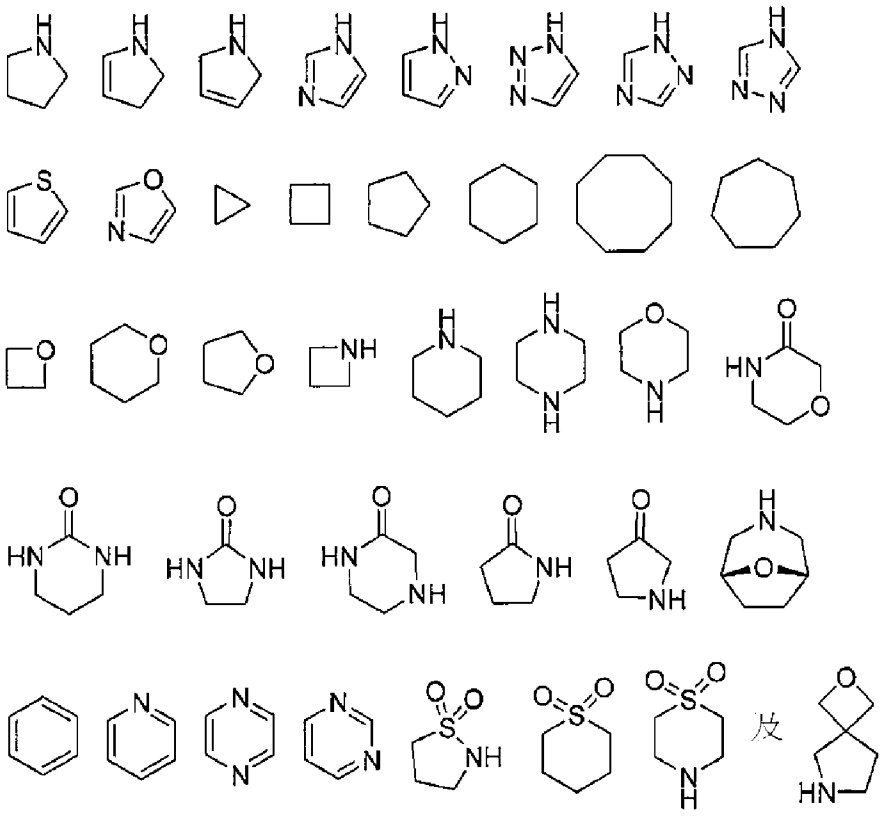
實施例11. 如實施例1至10中任一項之化合物，其中W為苯環，其可視情況經1至3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代。

實施例12. 如實施例1至11中任一項之化合物，其中X及Y各自獨立地選自鍵、



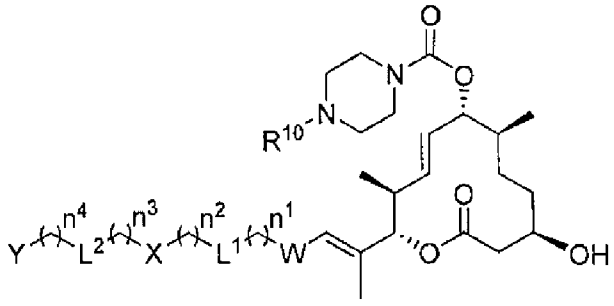
，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

實施例13. 如任何實施例1至11之化合物，其中Y為氫，且X選自：



，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

實施例14. 一種化合物，其選自式IIa化合物：



IIa

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{10} 選自氫及甲基；

W　　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基；

X及Y各自獨立地選自鍵、氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

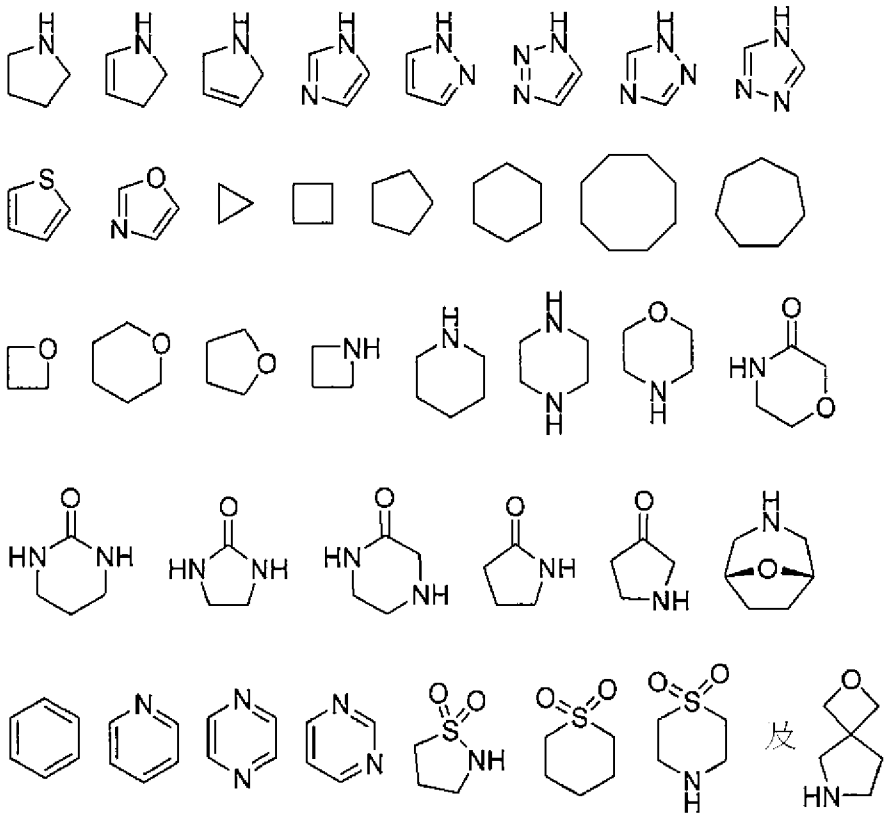
L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-$N(R^{13})$-C(O)-、-C(O)-$N(R^{13})$-、-$N(R^{13})$-$S(O_2)$-、-$S(O_2)$-$N(R^{13})$-、-$S(O_2)$-及-$N(R^{13})$-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

各n獨立地選自0至4。

實施例15. 如實施例14之化合物，其中W選自苯環、吡啶環、苯并咪唑環、苯并三唑環、吲唑環、1,2,3,6-四氫吡啶環及咪唑吡啶環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基。

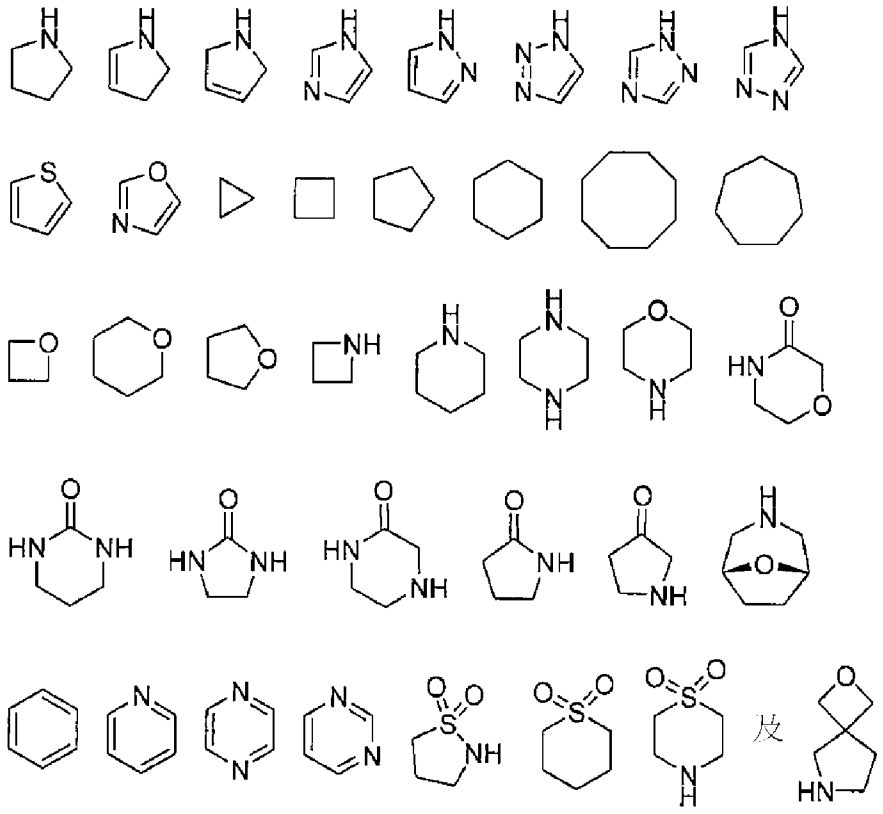
實施例16. 如實施例14或實施例15之化合物，其中W為苯環，其可視情況經1至3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代。

實施例17. 如實施例14至16中任一項之化合物，其中X及Y各自獨立地選自鍵、



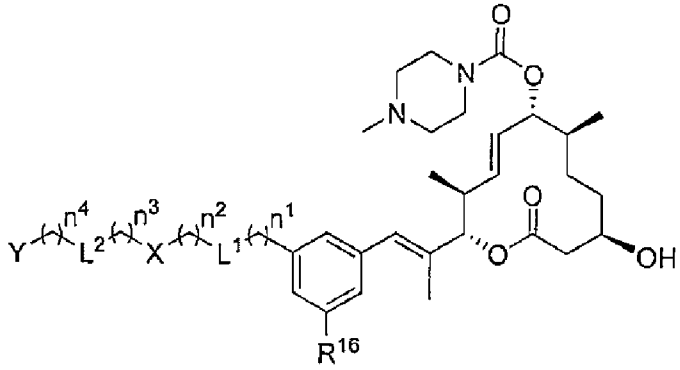
，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

實施例18. 如任何實施例14至17之化合物，其中Y為氫，且X選

自：  及，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

實施例19. 如實施例14至17中任一項之化合物，其中Y為氫且X為鍵。

實施例20.一種化合物，其選自式IIb化合物：



IIb

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

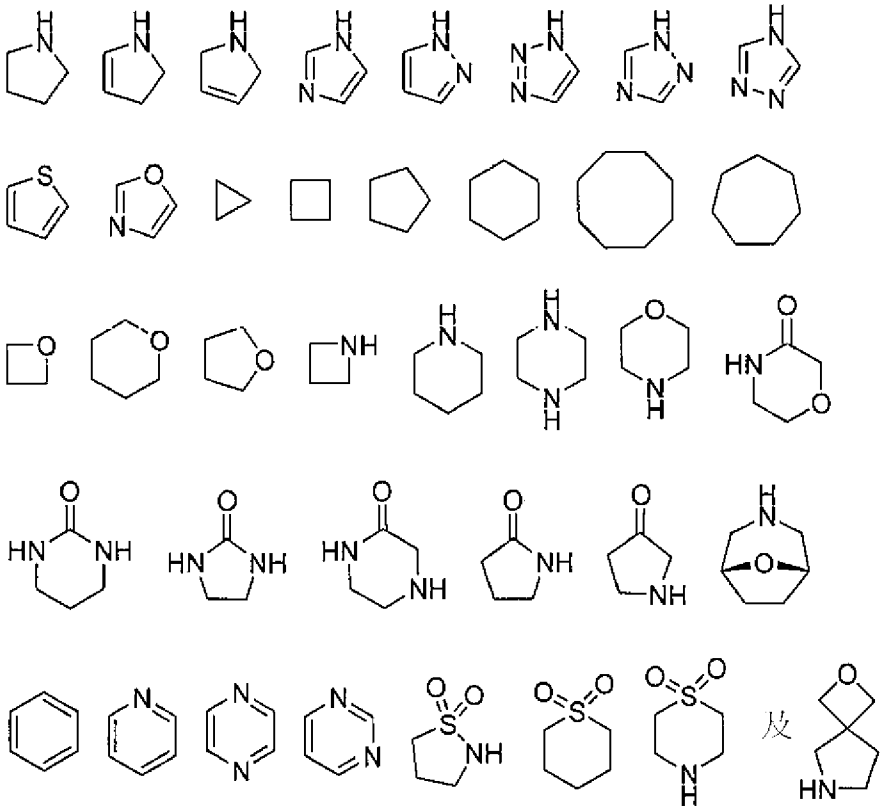
R^{16}　　選自氫及氟；

X及Y各自獨立地選自鍵、氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2- C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

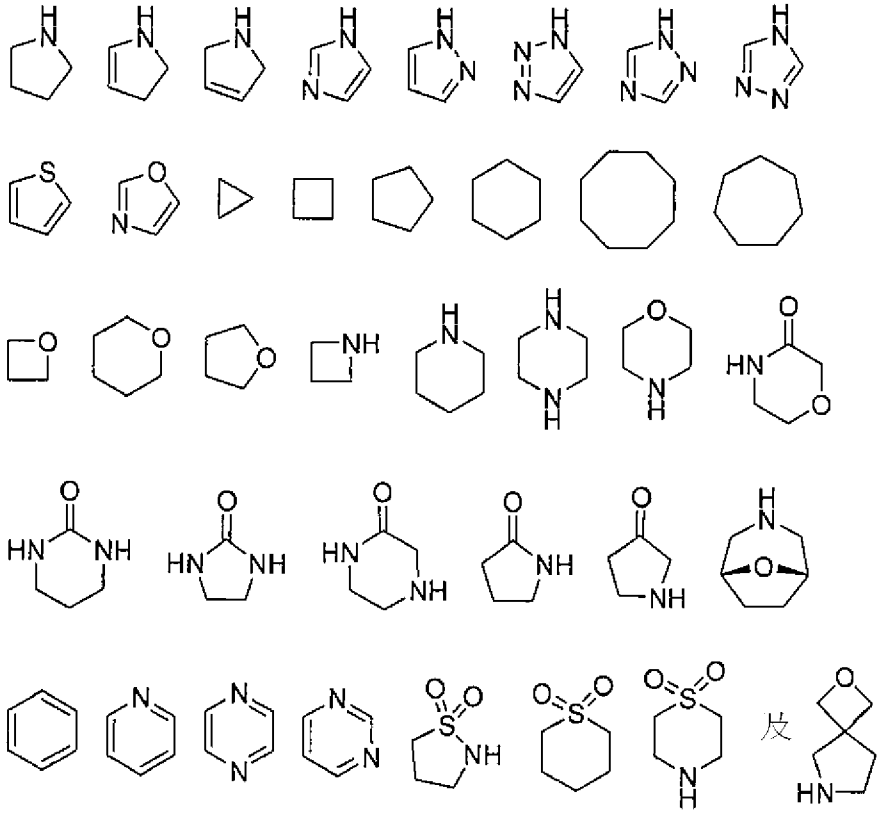
L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-S(O_2)-、-S(O_2)-N(R^{13})-、-S(O_2)-及-N(R^{13})-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

各n獨立地選自0至4。

實施例21. 如實施例20之化合物，其中X及Y各自獨立地選自鍵、



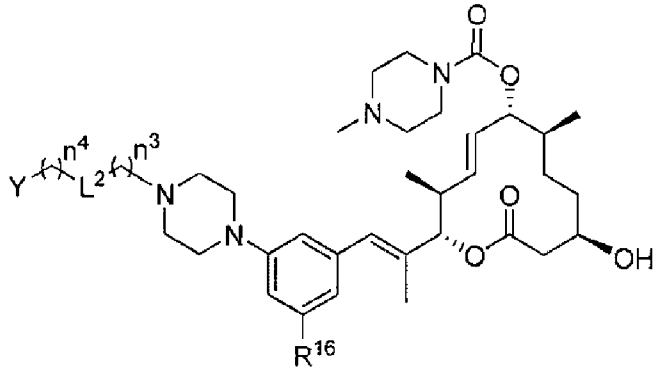
，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

實施例22. 如實施例20或實施例21之化合物，其中Y為氫，且X選自：  及，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

實施例23. 如實施例20至22中任一項之化合物，其中Y為氫且X為鍵。

實施例24. 如實施例20至23中任一項之化合物，其中R^{16}為氟。

實施例25.一種化合物，其選自式IIc化合物：



IIc

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{16}　　選自氫及氟；

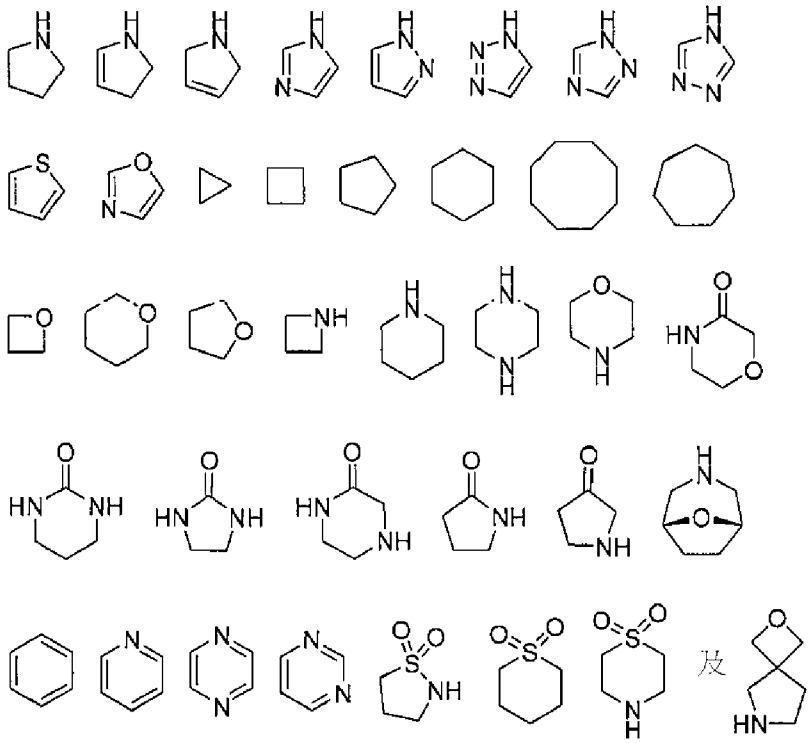
Y　　選自氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^2　　選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-$N(R^{13})$-C(O)-、-C(O)-$N(R^{13})$-、-$N(R^{13})$-$S(O_2)$-、-$S(O_2)$-$N(R^{13})$-、-$S(O_2)$-及-$N(R^{13})$-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；

n^3　　為0；且

n^4　　選自0至4。

實施例26. 如實施例25之化合物，其中Y選自氫、



及

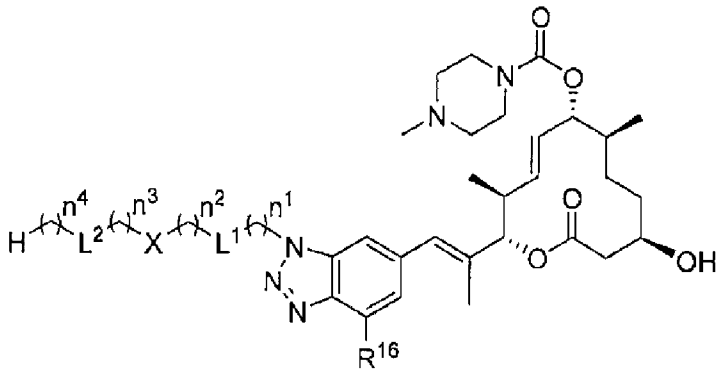
，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷

基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

實施例27. 如實施例25或實施例26之化合物，其中L^2為鍵。

實施例28. 如實施例25至27中任一項之化合物，其中R^{16}為氟。

實施例29.一種化合物，其選自式IId化合物：



IId

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

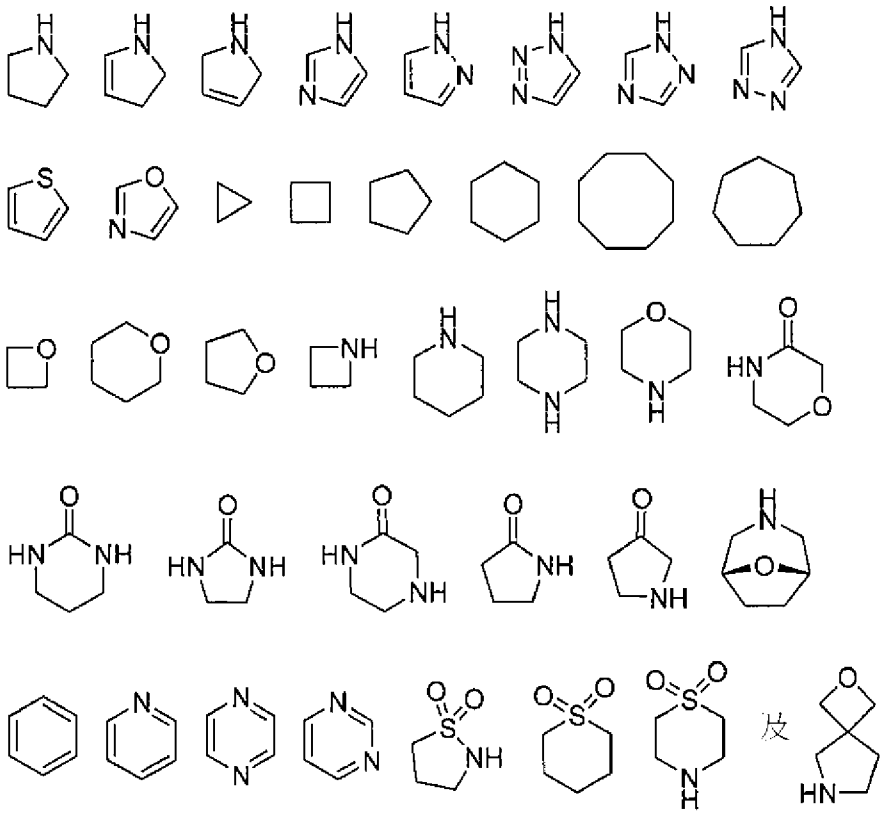
R^{16} 選自氫及氟；

X 選自氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2 獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-S(O_2)-、-S(O_2)-N(R^{13})-、-S(O_2)-及-N(R^{13})-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

各n獨立地選自0至4。

實施例30. 如實施例29之化合物，其中X選自鍵、

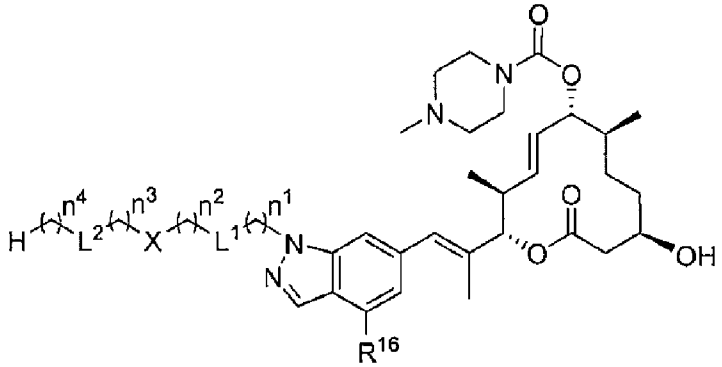


，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

實施例31. 如實施例29或實施例30之化合物，其中X、L^1及L^2各自為鍵。

實施例32. 如實施例25至27中任一項之化合物，其中R^{16}為氟。

實施例33.一種化合物，其選自式IIe化合物：



IIe

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

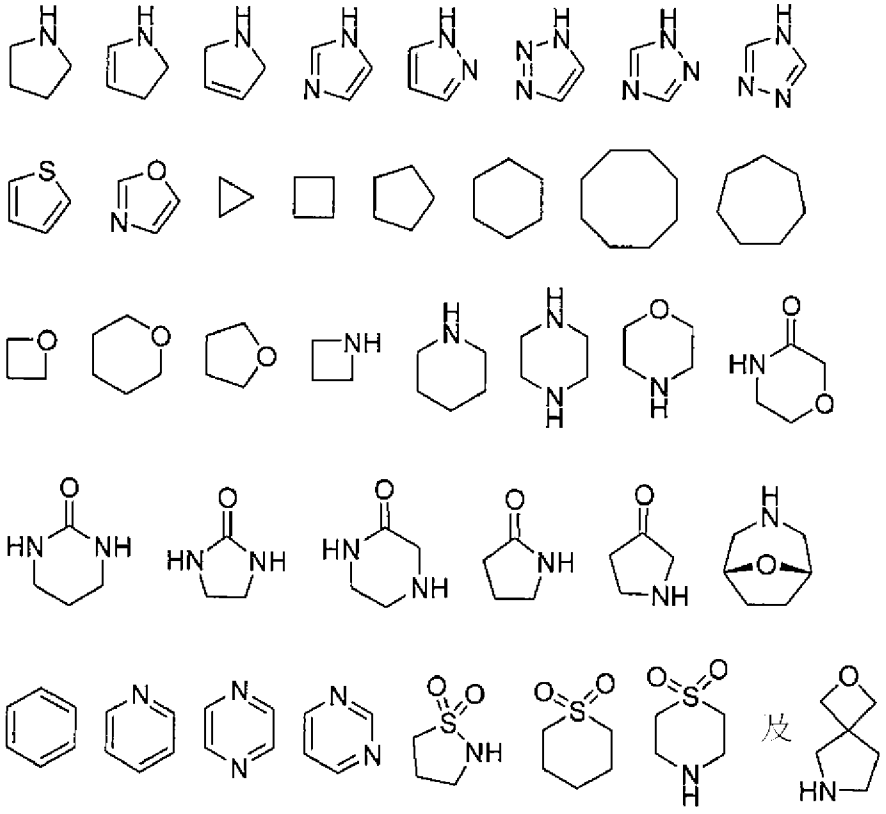
R^{16}　　選自氫及氟；

X　　獨立地選自氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-$N(R^{13})$-C(O)-、-C(O)-$N(R^{13})$-、-$N(R^{13})$-$S(O_2)$-、-$S(O_2)$-$N(R^{13})$-、-$S(O_2)$-及-$N(R^{13})$-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

各n獨立地選自0至4。

實施例34. 如實施例33之化合物，其中X選自鍵、



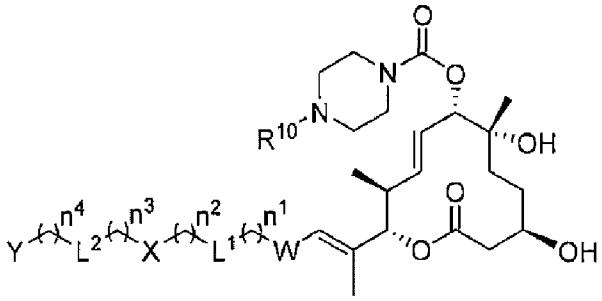
，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基

團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

實施例35. 如實施例33或實施例34之化合物，其中X、L^1及L^2各自為鍵。

實施例36. 如實施例33至35中任一項之化合物，其中R^{16}為氟。

實施例37. 一種化合物，其選自式IIIa化合物：



IIIa

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{10} 選自氫及甲基；

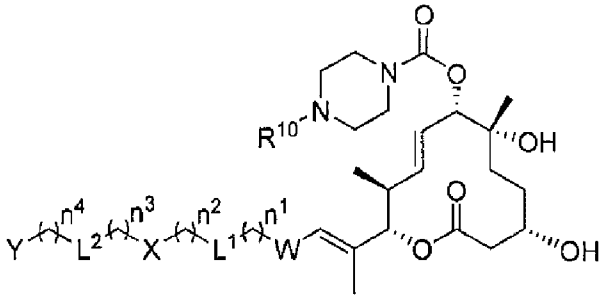
W 選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基；

X及Y各自獨立地選自鍵、氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-$S(O_2)$-、-$S(O_2)$-N(R^{13})-、-$S(O_2)$-及-N(R^{13})-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

各n獨立地選自0至4。

實施例38.一種化合物，其選自式IVa化合物：



IVa

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{10}　　選自氫及甲基；

W　　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基；

X及Y各自獨立地選自鍵、氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

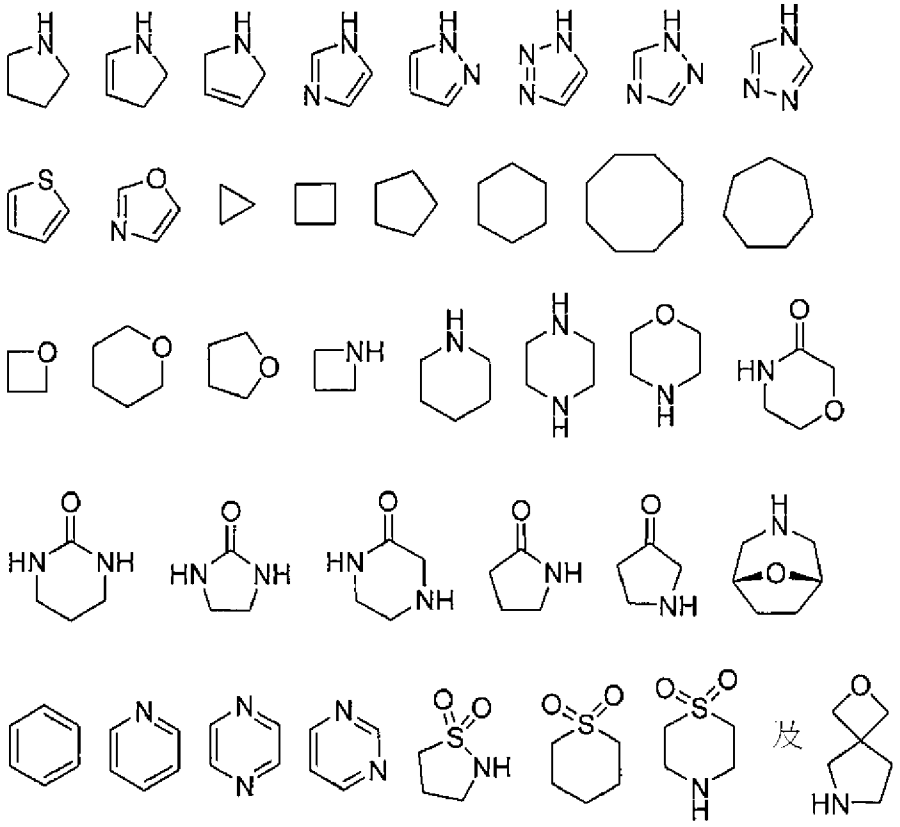
L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-S(O_2)-、-S(O_2)-N(R^{13})-、-S(O_2)-及-N(R^{13})-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

各n獨立地選自0至4。

實施例39.　如實施例38之化合物，其中W選自苯環、吡啶環、苯并咪唑環、苯并三唑環、吲唑環、1,2,3,6-四氫吡啶環及咪唑吡啶環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基。

實施例40. 如實施例38或實施例39之化合物，其中W為苯環，其可視情況經1至3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代。

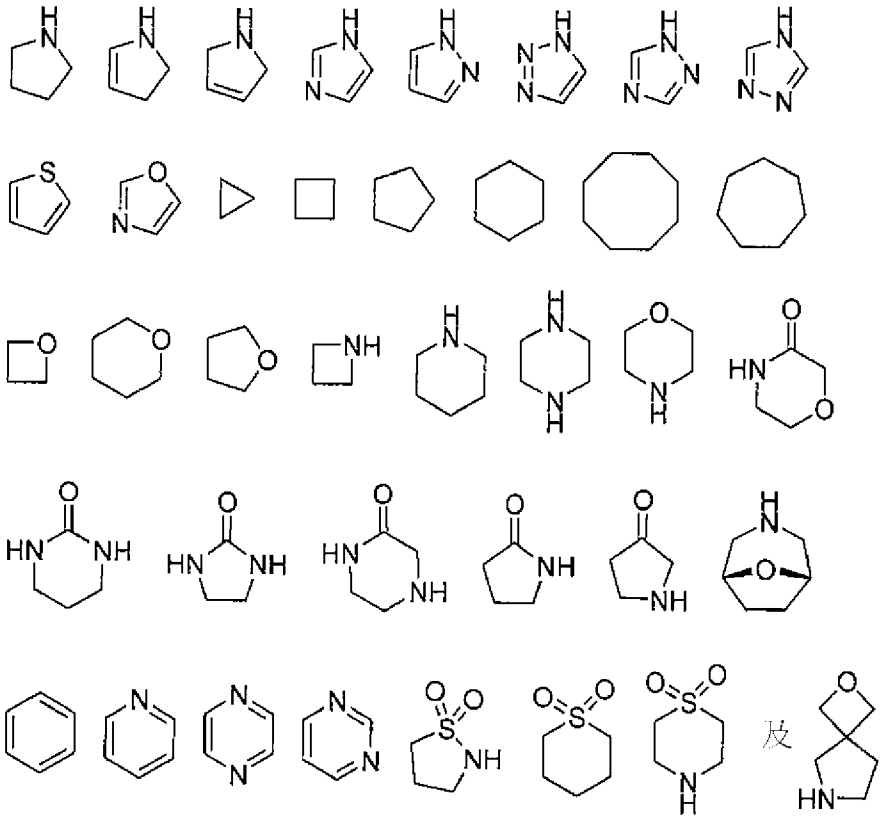
實施例41. 如實施例38至40中任一項之化合物，其中X及Y各自獨立地選自鍵、



及

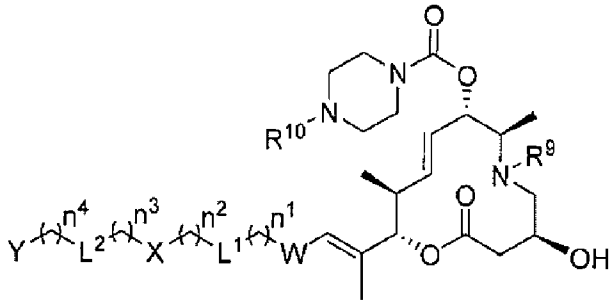
，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

實施例42. 如任何實施例38至41之化合物，其中Y為氫，且X選

自：  及，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

實施例43. 如實施例38至42中任一項之化合物，其中Y為氫且X為鍵。

實施例44.一種化合物，其選自式Va化合物：



Va

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^9　　選自氫及C_1-C_6烷基；

R^{10}　　選自氫及甲基；

W　　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基；

X及Y各自獨立地選自鍵、氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

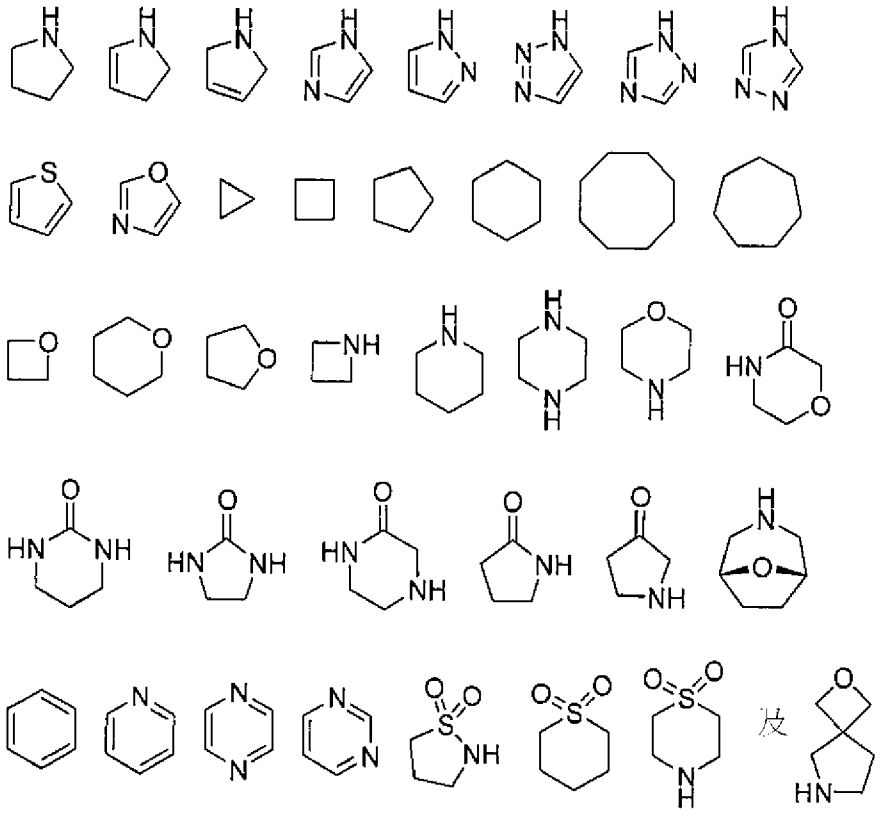
L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-S(O_2)-、-S(O_2)-N(R^{13})-、-S(O_2)-及-N(R^{13})-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

各n獨立地選自0至4。

實施例45. 如實施例44之化合物，其中W選自苯環、吡啶環、苯并咪唑環、苯并三唑環、吲唑環、1,2,3,6-四氫吡啶環及咪唑吡啶環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基。

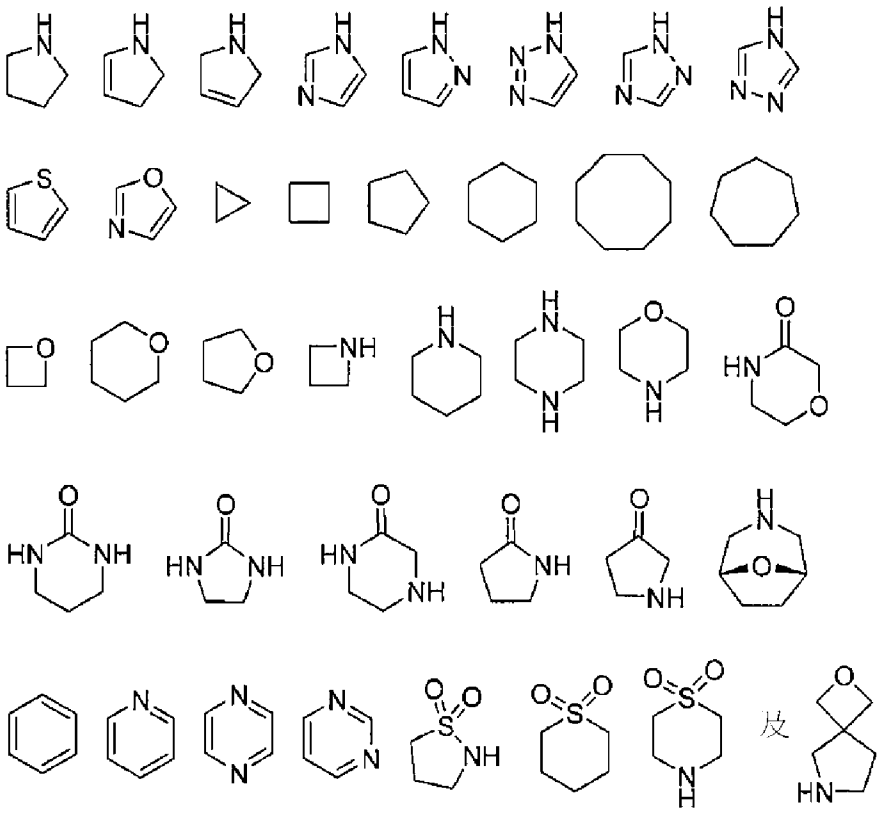
實施例46. 如實施例44或實施例45之化合物，其中W為苯環，其可經1至3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代。

實施例47. 如實施例44至46中任一項之化合物，其中X及Y各自獨立地選自鍵、



，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

實施例48. 如任何實施例44至47之化合物，其中Y為氫，且X選

自：  及，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

實施例49. 如實施例44至48中任一項之化合物，其中Y為氫且X為鍵。

實施例50. 一種化合物，其選自：

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-哌嗪-1-基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-

基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-(1H-吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-(1H-吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(2-嗎啉-4-基吡啶-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-氟-3-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(3-甲基-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基

哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-嗎啉-4-基-5-(三氟甲基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氯-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(2-羥乙基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-丙-2-基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-第三丁基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-

基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環丁基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環戊基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-二氟苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(二甲胺基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-甲基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(1R,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛-7-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(3-側氧基吡咯啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(氧雜環己烷-4-基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3-(二甲胺基)哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-

6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(5-氯吡啶-3-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(吡啶-4-基甲基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-二氯苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基-1,2-噻唑啶-2-基)

苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-二甲基吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N,N-二甲胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 嗎啉-4-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(1-甲基吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(3-側氧基嗎啉-4-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(環戊基胺磺醯基)-2-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(4-甲基磺醯基哌嗪-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-氟-1H-吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-咪唑-1-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-側氧基咪唑啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-

基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[3-(2-羥乙基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[3-(2-氟乙炔基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[3-(2-嗎啉-4-基乙基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(環丙基甲基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2S)-2-甲基嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-甲基嗎啉-4-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基戊基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(2R,3R)-3-羥基-2-甲基

戊醯基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-嗎啉-4-基乙基磺醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-乙烯基磺醯基哌嗪-1-基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(羥甲基)嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(羥甲基)嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(甲基胺甲醯基)嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(環丙基甲基)-2-側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(2R)-2-羥基丙醯基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-環丙基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-側氧基-2-吡嗪-2-基乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(環丙基甲基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-

甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(7-甲基-1H-吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(環丙基胺磺醯基)-3-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-氟-5-(4-羥基哌啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-哌嗪-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-甲醯基哌嗪-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-(4-羥基哌啶-1-基)磺醯

基苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(6-甲基-1H-吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-二甲基吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-N-甲胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(環丙基甲基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(2-羥乙基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-氟-1-甲基吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-[1-(吡啶-4-基甲基)吡唑-4-基]丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(1-甲基吡唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)-3-側氧基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-甲氧基乙基)-3-側氧基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[1-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-4-基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-甲氧基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(環丙烷羰基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(4-甲氧基苯基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十

二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(4-吡啶-3-基磺醯基哌嗪-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基咪唑-4-基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(環己烷羰基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基吲哚-6-基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(氧雜環己烷-4-基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-2-(氧雜環己烷-4-基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(噁 烷-4-羰 基)哌 嗪-1-

基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-嗎啉-4-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基咪唑-4-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-環丙基乙醯基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1,3-噁唑-5-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基磺醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-(1-羥基異喹啉-7-基)丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[4-氟-1-[2-(甲胺基)-2-側氧基乙基]吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(2-側氧基-2-吡咯啶-1-基乙基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(2-嗎啉-4-基-2-側氧基乙基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(氰基甲基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-[2-(二甲胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(環丙基甲基)-3-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-

甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-甲氧基丙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-羥丙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(環丙基甲基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(環丙基甲基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(環丙基甲基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(氧雜環己烷-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-2-(氧雜環己烷-4-基)苯并三

唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(2-甲氧基乙基)苯并咪唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(氧雜環戊烷-3-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]哌啶-4-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(4-氯苯基)甲基]-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-7-氟苯并咪唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(4-羥基環己基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(氧雜環己烷-4-基甲基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(2S)-1-羥丙-2-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(2S)-1-羥丙-2-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(3S)-氧雜環戊烷-3-羰基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(3S)-氧雜環戊烷-3-羰基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(氧雜環丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-羥基丙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(4-甲基氧雜環己烷-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十

二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基噻烷-4-基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(2-甲氧基乙基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(3S)-氧雜環己烷-3-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(3S)-氧雜環己烷-3-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(3R,4S)-3-羥基氧雜環己烷-4-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-環己基-7-氟苯并三唑-5-基)丙-

1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(4-甲氧基苯基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氯-5-氟 苯 基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基(氧雜環己烷-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[甲基(氧雜環己烷-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1,1-二側氧基噻烷-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[乙基-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)-丙-2-基胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-乙醯基哌啶-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-丙醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[[1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基]-甲胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜

環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-苯甲醯基哌啶-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-丙基磺醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-環戊基磺醯基哌啶-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(1-甲基咪唑-4-基)磺醯基哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[1-(苯磺醯基)哌啶-4-基]-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-乙醯基哌啶-4-基)甲基-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[(1-甲基磺醯基哌啶-

4-基)甲基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲 基-[1-(1,3-噁 唑-5-羰基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲 基-[1-(吡 嗪-2-羰 基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(1-甲基咪唑-4-羰基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲 基-[1-(丙-2-基 胺 甲 醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(丙基胺甲醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(苯基胺甲醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)氧基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(4,4-二氟環己基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-吡咯啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(氮雜環丁烷-1-基磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺磺醯基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-

基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(4-甲基-3-吡咯啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(5-吡咯啶-1-基磺醯基吡啶-3-基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[4-甲基-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(第三丁基胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-[3-(丙-2-基胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-(乙基胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-

基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-(甲基胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-哌啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-吡咯啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-環丙基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(環丙基磺醯基胺基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(甲磺醯胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-[(2-甲氧基乙醯基)胺基]吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-3,6-二氫-2H-吡啶-5-基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(三氘甲基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(吡啶-4-基甲基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(嘧啶-4-基甲基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 嗎啉-4-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[2-(二甲胺基)乙基]胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二

碳-4-烯-6-基] 4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[(2S)-1-羥丙-2-基]胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3-側氧基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3R)-3-氟吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3,3,4-三甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌

嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(2-羥乙基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環庚基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-吡啶-4-基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環己基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[2-(4-羥苯基)乙基]-N-甲胺基甲酸酯；

(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-氟-5-嗎啉基苯基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基 7-甲基-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(3-嗎啉-4-基丙基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[2-(二甲胺基)乙基]胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(2-氰基乙基)-N-甲胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3,3,4-三甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3R)-3-氟吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-

基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2-甲氧基乙醯基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(2-環丙基乙醯基)胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-[(3-羥苯基)甲基]哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-2-基]丙-1-烯基]苯基]甲基2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[2-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯

啶-1-基]吡啶-4-基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

嗎啉-4-甲酸[3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-2-基]丙-1-烯基]苯基]甲酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(二甲基胺甲醯基氧基甲基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-氟吡咯啶-1-羰基]氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[(4-羥基哌啶-1-羰基)氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

2-[4-[3-氟-5-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-6-(哌嗪-1-羰基氧基)-1-氧雜環十二碳-4-烯-2-基]丙-1-烯基]苯基]哌嗪-1-基]乙酸；

4 (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(二甲胺基)苯基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基 甲基哌嗪-1-甲酸酯；

(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(二甲胺基)苯基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基哌嗪-1-甲酸酯；

(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(5-氯吡啶-3-基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基哌嗪-1-甲酸酯；

(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-((E)-1-(3-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基)丙-1-烯-2-基)氧雜環十二碳-4-烯-6-基哌嗪-1-甲酸酯；

及其醫藥學上可接受之鹽。

實施例51. 如實施例1至50中任一項之化合物，其中該化合物包含大於約80重量%該化合物之一種立體異構體。

實施例52. 如實施例1至50中任一項之化合物，其中該化合物包含大於約90重量%該化合物之一種立體異構體。

實施例53. 如實施例1至50中任一項之化合物，其中該化合物包含大於約95重量%該化合物之一種立體異構體。

實施例54. 如實施例1至50中任一項之化合物，其中該化合物包含大於約97重量%該化合物之一種立體異構體。

實施例55. 一種醫藥組合物，其包含至少一種選自如請求項1至54

中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例56. 如實施例55之醫藥組合物，其中該組合物經調配以用於靜脈內、經口、皮下或肌內投與。

實施例57. 如實施例56之醫藥組合物，其中該組合物經調配以用於經口投與。

實施例58. 一種治療有需要之個體之癌症之方法，其包含向該個體投與治療有效量之至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物，其中該癌症選自骨髓發育不良症候群、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性骨髓單核球性白血病、急性類骨髓球性白血病、結腸癌、胰腺癌、子宮內膜癌、卵巢癌、乳癌、葡萄膜黑色素瘤、胃癌、膽管癌及肺癌。

實施例59. 如實施例58之方法，其中該癌症選自骨髓發育不良症候群、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性骨髓單核球性白血病及急性類骨髓球性白血病。

實施例60. 如實施例58之方法，其中該癌症為骨髓發育不良症候群。

實施例61. 如實施例58之方法，其中該癌症為慢性骨髓單核球性白血病。

實施例62. 如實施例58之方法，其中該癌症為急性類骨髓球性白血病。

實施例63. 如實施例58之方法，其中該癌症為慢性淋巴球性白血病。

實施例64. 如實施例58之方法，其中該癌症為急性淋巴母細胞白血病。

實施例65. 如實施例58之方法，其中該癌症為子宮內膜癌。

實施例66. 如實施例58之方法，其中該癌症為卵巢癌。

實施例67. 如實施例58之方法，其中該癌症為乳癌。

實施例68. 如實施例58之方法，其中該癌症為葡萄膜黑色素瘤。

實施例69. 如實施例58之方法，其中該癌症為胃癌。

實施例70. 如實施例58之方法，其中該癌症為膽管癌。

實施例71. 如實施例58之方法，其中該癌症為肺癌。

實施例72. 如實施例58之方法，其中該癌症為結腸癌。

實施例73. 如實施例58之方法，其中該癌症為胰腺癌。

實施例74. 如實施例58至73中任一項之方法，其中該癌症對剪接體基因或蛋白質中之一或多種突變為陽性。

實施例75. 如實施例74之方法，其中該剪接體基因或蛋白質選自剪接因子3B次單元1 (SF3B1)、U2小核RNA輔助因子1 (U2AF1)、富絲胺酸/精胺酸剪接因子2 (SRSF2)、鋅指(CCCH類型) RNA結合模體及富絲胺酸/精胺酸2 (ZRSR2)、前驅mRNA加工剪接因子8 (PRPF8)、U2小核RNA輔助因子2 (U2AF2)、剪接因子1 (SF1)、剪接因子3a次單元1 (SF3A1)、PRP40前驅mRNA加工因子40同系物B (PRPF40B)、RNA結合模體蛋白10 (RBM10)、聚(rC)結合蛋白1 (PCBP1)、彎頸前驅mRNA剪接因子1 (CRNKL1)、DEAH (Asp-Glu-Ala-His)盒解旋酶9 (DHX9)、類肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶2 (PPIL2)、RNA結合模體蛋白22 (RBM22)、小核核糖核蛋白Sm D3 (SNRPD3)、可能性ATP依賴性RNA解旋酶DDX5

(DDX5)、前驅mRNA剪接因子ATP依賴性RNA解旋酶DHX15 (DHX15)及聚腺苷酸結合蛋白1 (PABPC1)。

實施例76. 如實施例75之方法，其中該剪接體基因或蛋白質為剪接因子3B次單元1。

實施例77. 一種治療有需要之個體之癌症之方法，其包含向該個體投與治療有效量之至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物以及至少一種額外療法。

實施例78. 如實施例77之方法，其中該至少一種額外療法包含至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種或至少五種額外療法。

實施例79. 如實施例77之方法，其中相對於式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或該至少一種額外療法的標準劑量而言，至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物及/或該至少一種額外療法的該治療有效量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。

實施例80. 如實施例77至79中任一項之方法，其中相對於該至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物及/或該至少一種額外療法的標準給藥方案而言，以頻率降低至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%投與該至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物及/或該至少一種額外療法。

實施例81. 如實施例77至80中任一項之方法，其中該至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物及/或該至少一種額外療法的該所投與量及/或劑量引起較低全身性毒性及/或經改善耐藥性。

實施例82. 如實施例77之方法，其中該至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物的投與在該至少一種額外療法的投與之前開始。

實施例83. 如實施例77之方法，其中該至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物的投與在該至少一種額外療法的投與之後開始。

實施例84. 如實施例77之方法，其中該至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物的投與與該至少一種額外療法的投與並行開始。

實施例85. 如實施例77至84中任一項之方法，其中該至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物的投與在初始投與之後重複至少一次。

實施例86. 如實施例85之方法，其中該至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物之用於重複投與的量相對於用於初始投與的量

而言減少。

實施例87. 如實施例85之方法，其中相對於該至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物的標準劑量而言，該至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物之用於重複投與的量減少。

實施例88. 如實施例85之方法，其中相對於該至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物的標準劑量而言，該至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物之用於重複投與的量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。

實施例89. 如實施例77至88中任一項之方法，其中該至少一種額外療法之投與在初始投與之後重複至少一次。

實施例90. 如實施例89之方法，其中該至少一種額外療法之用於重複投與之量相對於用於初始投與之量而言減少。

實施例91. 如實施例89之方法，其中該至少一種額外療法之用於重複投與之量相對於該至少一種額外療法之標準劑量而言減少。

實施例92. 如實施例89之方法，其中該至少一種額外療法之用於重複投與之量相對於該至少一種額外療法之標準劑量而言減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。

實施例93. 如實施例77至92中任一項之方法，其中該至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或

如實施例55至57中任一項之醫藥組合物的重複投與與該至少一種額外療法的重複投與並行。

實施例94. 如實施例77至92中任一項之方法，其中該至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物的重複投與與該至少一種額外療法的重複投與依序或交錯進行。

實施例95. 如實施例77至94中任一項之方法，其中該至少一種額外療法包含投與檢查點抑制劑。

實施例96. 如實施例95之方法，其中當單獨投與時，該個體對該檢查點抑制劑不耐受、無反應或反應差。

實施例97. 如實施例95之方法，其中該檢查點抑制劑靶向CTLA4、PD1、PDL1、OX40、CD40、GITR、LAG3、TIM3及/或KIR。

實施例98. 如實施例95之方法，其中該檢查點抑制劑靶向CTLA4、OX40、CD40及/或GITR。

實施例99. 如實施例97或實施例98之方法，其中該檢查點抑制劑包含細胞毒性T淋巴球相關抗原4路徑(CTLA4)抑制劑。

實施例100. 如實施例99之方法，其中該CTLA4抑制劑為抗CTLA4抗體。

實施例101. 如實施例100之方法，其中該抗CTLA4抗體為伊匹單抗。

實施例102. 如實施例97或實施例98之方法，其中該檢查點抑制劑包含程式性死亡-1路徑(PD1)抑制劑。

實施例103. 如實施例102之方法，其中該PD1抑制劑為抗PD1抗

體。

實施例104. 如實施例103之方法，其中該抗PD1抗體為納武單抗。

實施例105. 如實施例102之方法，其中該PD1抑制劑為抗PDL1抗體。

實施例106. 如實施例105之方法，其中該抗PDL1抗體為阿特珠單抗。

實施例107. 如實施例97或實施例98之方法，其中該檢查點抑制劑包含CTLA4抑制劑及PD1抑制劑。

實施例108. 如實施例107之方法，其中該CTLA4抑制劑為抗CTLA4抗體。

實施例109. 如實施例108之方法，其中該抗CTLA4抗體為伊匹單抗。

實施例110. 如實施例107或實施例108之方法，其中該PD1抑制劑為抗PD1抗體。

實施例111. 如實施例110之方法，其中該抗PD1抗體為納武單抗。

實施例112. 如實施例107或實施例108之方法，其中該PD1抑制劑為抗PDL1抗體。

實施例113. 如實施例112之方法，其中該抗PDL1抗體為阿特珠單抗。

實施例114. 如實施例77至94中任一項之方法，其中該至少一種額外療法包含投與細胞介素或細胞介素類似物。

實施例115. 如實施例114之方法，其中當單獨投與時，該個體對該細胞介素或細胞介素類似物不耐受、無反應或反應差。

實施例116. 如實施例114之方法，其中該細胞介素或細胞介素類似物包含T細胞強化子。

實施例117. 如實施例114之方法，其中該細胞介素或細胞介素類似物包含IL-2、IL-10、IL-12、IL-15、IFNγ及/或TNFα。

實施例118. 如實施例77至94中任一項之方法，其中該至少一種額外療法包含工程化靶向腫瘤之T細胞。

實施例119. 如實施例77至118中任一項之方法，其中該個體具有約150種突變或更少之非同義突變負荷。

實施例120. 如實施例77至119中任一項之方法，其中該個體具有約100種突變或更少之非同義突變負荷。

實施例121. 如實施例77至120中任一項之方法，其中該個體具有約50種突變或更少之非同義突變負荷。

實施例122. 如實施例77至121中任一項之方法，其中該癌症為惡性血液病或實質固態腫瘤。如實施例122之方法，其中該惡性血液病選自B細胞惡性病、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。

實施例123. 如實施例122或實施例123之方法，其中該惡性血液病選自急性類骨髓球性白血病及多發性骨髓瘤。

實施例124. 如實施例122之方法，其中該實質固態腫瘤選自乳癌、胃癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、子宮癌、唾液導管癌、黑色素瘤、結腸癌及食道癌。

實施例125. 如實施例77至121中任一項之方法，其中該癌症選自骨髓發育不良症候群、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性骨髓單核球性白血病、急性類骨髓球性白血病、結腸癌、胰腺癌、子宮內

膜癌、卵巢癌、乳癌、葡萄膜黑色素瘤、胃癌、膽管癌及肺癌。

實施例126. 一種誘導至少一種新抗原之方法，其包含使贅生性細胞與治療有效量之至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物接觸，由此誘導至少一種新抗原的產生。

實施例127. 如實施例126之方法，其中該贅生性細胞存在於活體外細胞培養物中。

實施例128. 如實施例126或實施例127之方法，其中該贅生性細胞係自個體中獲得。

實施例129. 如實施例126之方法，其中該贅生性細胞存在於個體中。

實施例130. 如實施例126至129中任一項之方法，其中該贅生性細胞來源於惡性血液病或實質固態腫瘤。

實施例131. 如實施例130之方法，其中該惡性血液病選自B細胞惡性病、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。

實施例132. 如實施例130或實施例131之方法，其中該惡性血液病選自急性類骨髓球性白血病及多發性骨髓瘤。

實施例133. 如實施例130之方法，其中該實質固態腫瘤選自乳癌、胃癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、子宮癌、唾液導管癌、黑色素瘤、結腸癌及食道癌。

實施例134. 一種誘導患有或疑似患有贅生性病症之個體中之至少一種新抗原及/或T細胞反應之方法，其包含向該個體投與治療有效量之至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接

受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物。

實施例135. 一種治療患有或疑似患有贅生性病症之個體之方法，其包含向該個體投與治療有效量之至少一種選自如實施例1至54中任一項之化合物的化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例55至57中任一項之醫藥組合物，其中該至少一種化合物或該醫藥組合物的投與誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應。

實施例136. 如實施例135之方法，其中由於誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應，故相對於該至少一種化合物或該醫藥組合物之標準劑量而言，該至少一種化合物或該醫藥組合物之所投與量減少。

實施例137. 如實施例136之方法，其中相對於該至少一種化合物或該醫藥組合物之標準劑量而言，該至少一種化合物或該醫藥組合物之該所投與量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。

實施例138. 如實施例135至137中任一項之方法，其中相對於該至少一種化合物或該醫藥組合物之標準給藥方案而言，以頻率降低至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%投與該至少一種化合物或該醫藥組合物。

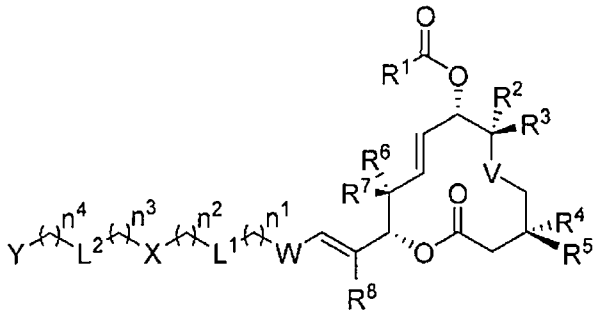
實施例139. 如實施例135至137中任一項之方法，其中該至少一種化合物或該醫藥組合物之該所投與量及/或劑量引起較低全身性毒性及/或經改善耐藥性。

實施例140. 如實施例134至119中任一項之方法，其進一步包含投與至少一種額外療法。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物，其選自式I化合物：

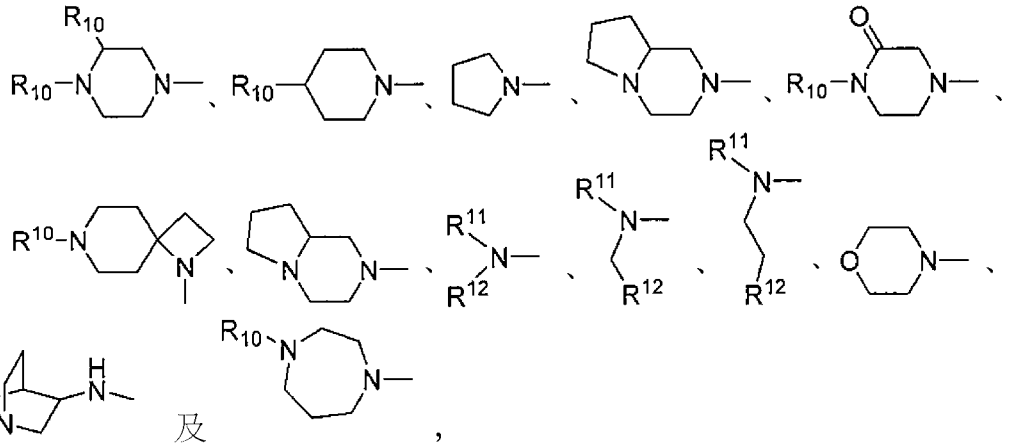


I

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 選自：



，

其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8環烷基、羥基C_1-C_6烷基、二甲胺基及甲氧基C_1-C_6烷基；

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7各自獨立地選自氫、羥基、-O-R^{10}基團及C_1-C_6烷基；

R^8、R^9及R^{13}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

R^{10} 選自氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷胺基、C_1-C_6烷

基羧酸基、C_3-C_8環烷基、苄基、C_3-C_8雜環基、-CH_2-C_3-C_8雜環基、-C(O)-C_3-C_8雜環基、醯基、羥基C_1-C_6烷基、甲氧基C_1-C_6烷基、-CD_3及-C(O)-$NR^{11}R^{12}$基團；

R^{11}及R^{12}獨立地選自氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷胺基、C_3-C_8環烷基及C_3-C_8雜環基；

V　係-CH_2-；

W　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基；

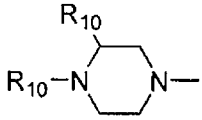
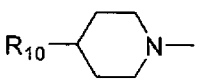
X係選自鍵、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

Y係選自氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-$N(R^{13})$-C(O)-、-C(O)-$N(R^{13})$-、-$N(R^{13})$-$S(O_2)$-、-$S(O_2)$-$N(R^{13})$-、-$S(O_2)$-及-$N(R^{13})$-；且

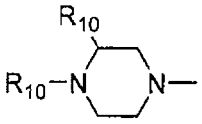
n^1、n^2、n^3及n^4各自獨立地選自0至4。

【第2項】

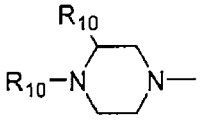
如請求項1之化合物，其中R^1選自  及  ，其中之

各者可經1至3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代。

【第3項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中R^1選自  ，其可經1至3個選自C_1-C_6烷基之基團取代。

【第4項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中R^1選自未經取代之  。

【第5項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中R^2為甲基且R^3為氫。

【第6項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中R^4為氫，且R^5為羥基。

【第7項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中R^6為氫且R^7為甲基。

【第8項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中R^8為甲基。

【第9項】

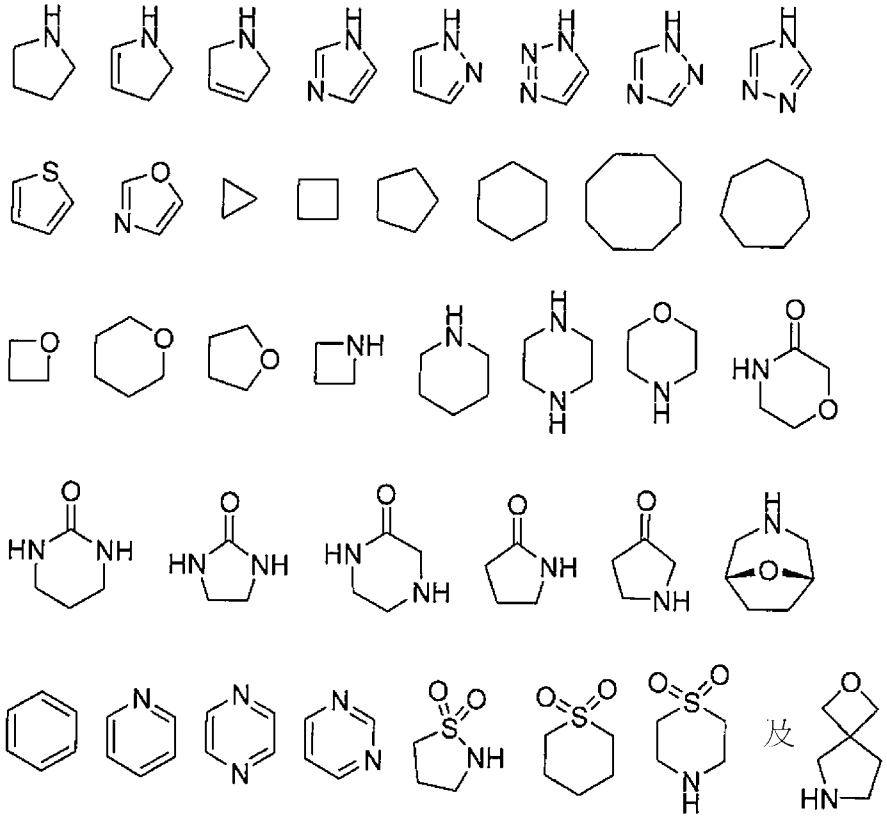
如請求項1或請求項2之化合物，其中W選自苯環、吡啶環、苯并咪唑環、苯并三唑環、吲唑環、1,2,3,6-四氫吡啶環及咪唑吡啶環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基。

【第10項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中W為苯環，其可視情況經1至3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代。

【第11項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中X及Y各自獨立地選自

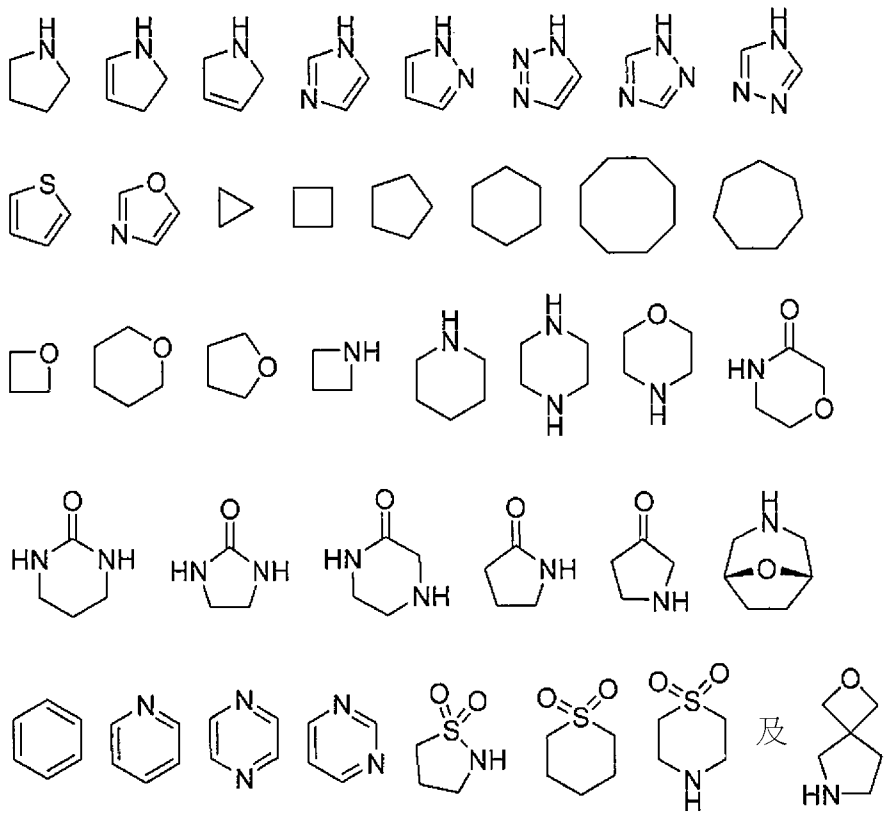


及

，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【第12項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中Y為氫，且X選自：

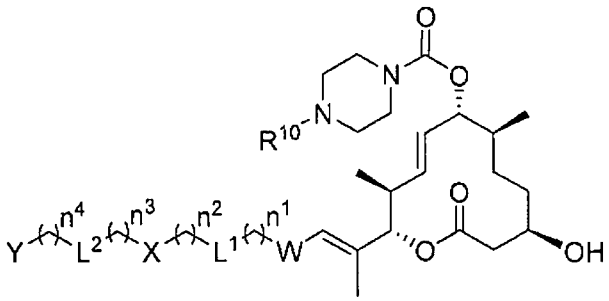


及

，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【第13項】

一種化合物，其選自式IIa化合物：



IIa

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{10}　選自氫及甲基；

W　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基，其中R^8及R^9各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

X係選自鍵、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

Y係選自氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-S(O_2)-、-S(O_2)-N(R^{13})-、-S(O_2)-及-N(R^{13})-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

n^1、n^2、n^3及n^4各自獨立地選自0至4。

【第14項】

如請求項13之化合物，其中W選自苯環、吡啶環、苯并咪唑環、苯并三唑環、吲唑環、1,2,3,6-四氫吡啶環及咪唑吡啶環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基。

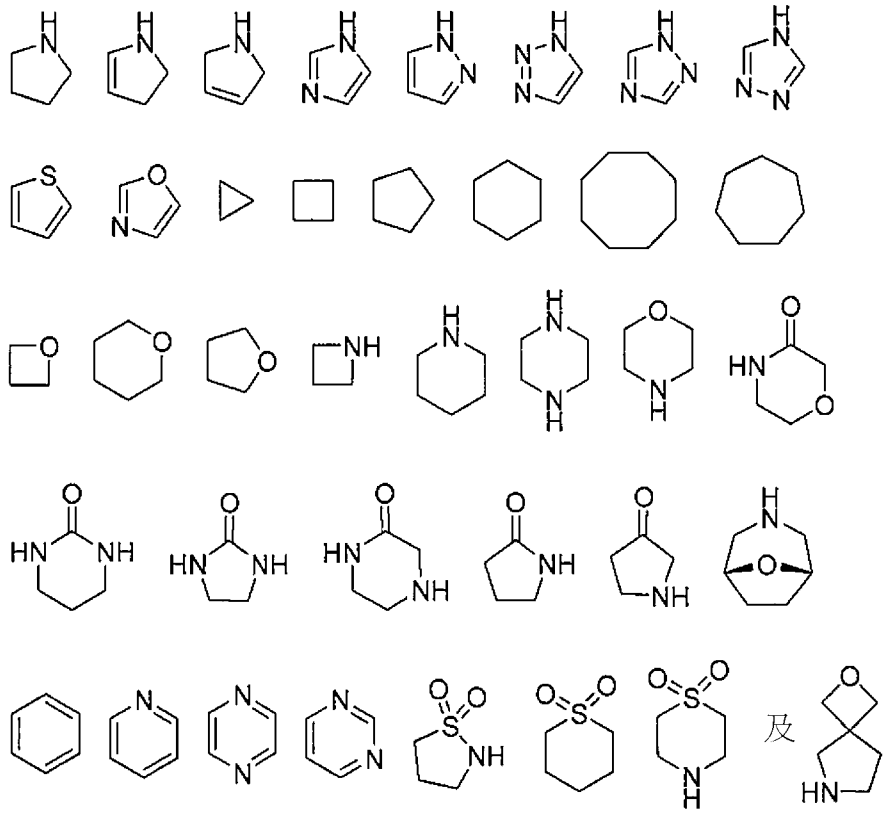
【第15項】

如請求項13或請求項14之化合物，其中W為苯環，其可視情況經1至

3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代。

【第16項】

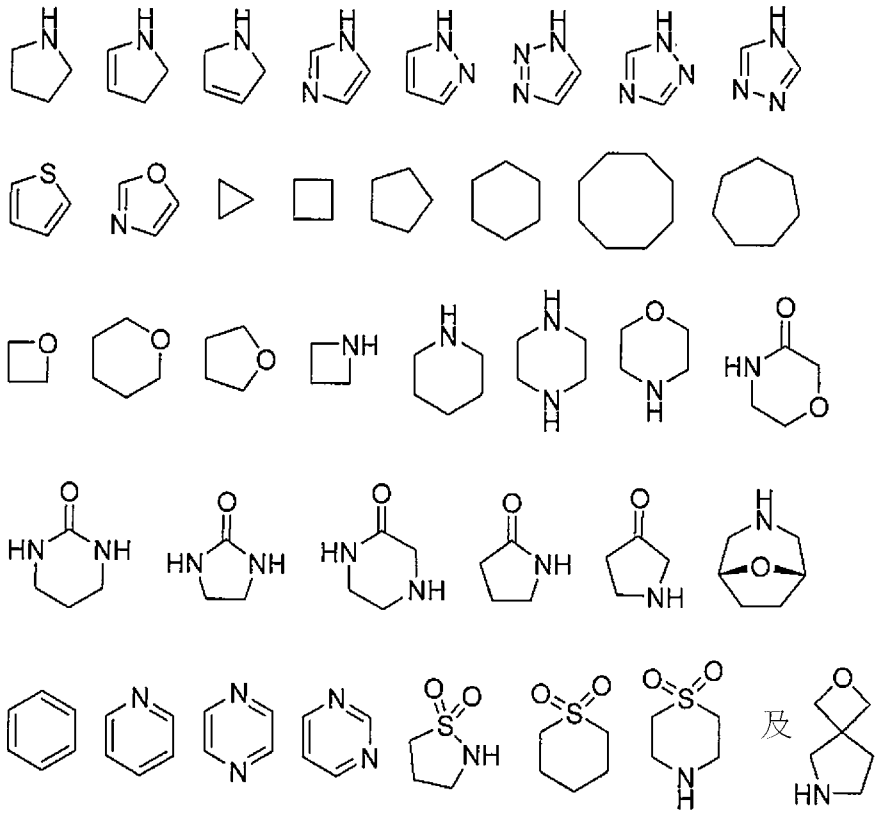
如請求項13或請求項14之化合物，其中X及Y各自獨立地選自



，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【第17項】

如請求項13或請求項14之化合物，其中Y為氫，且X選自：



及

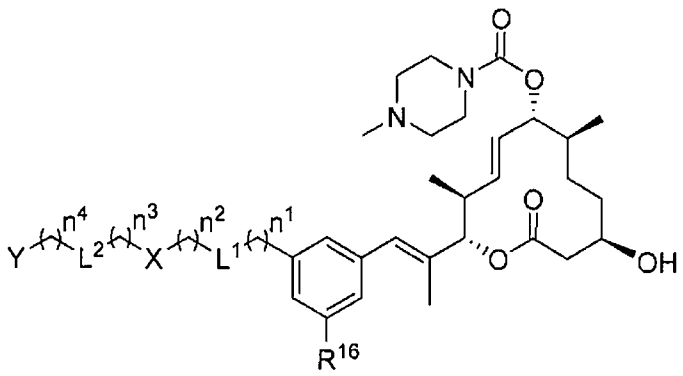
，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【第18項】

如請求項13或請求項14之化合物，其中Y為氫且X為鍵。

【第19項】

一種化合物，其選自式IIb化合物：



IIb

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{16}　選自氫及氟；

X係選自鍵、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

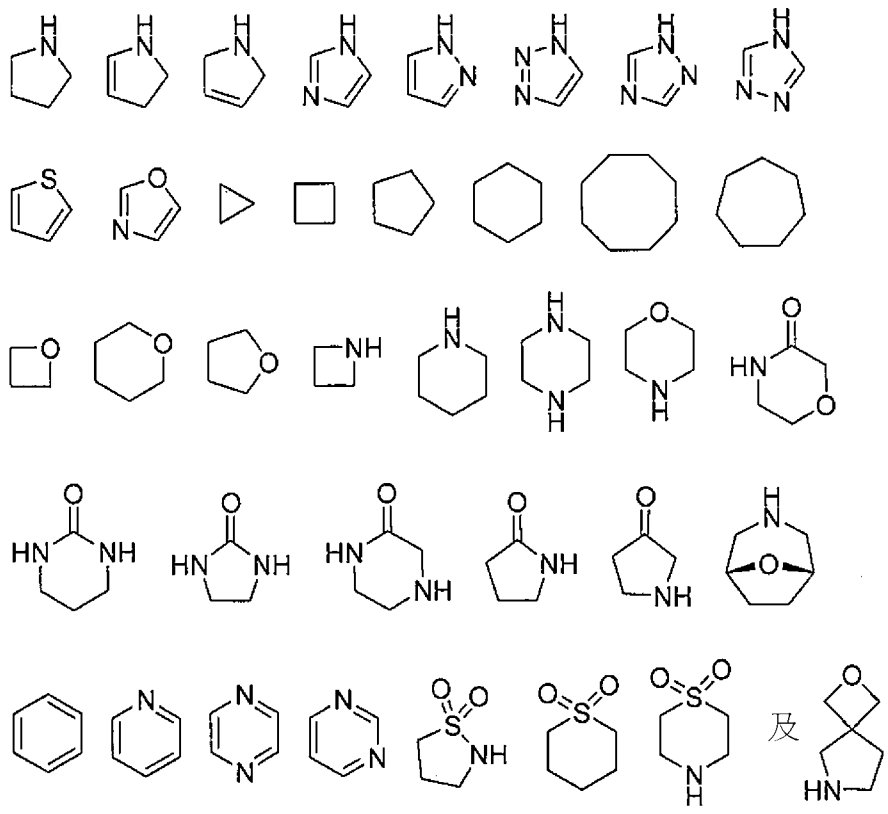
Y係選自氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-S(O_2)-、-S(O_2)-N(R^{13})-、-S(O_2)-及-N(R^{13})-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

n^1、n^2、n^3及n^4各自獨立地選自0至4。

【第20項】

如請求項19之化合物，其中X及Y各自獨立地選自

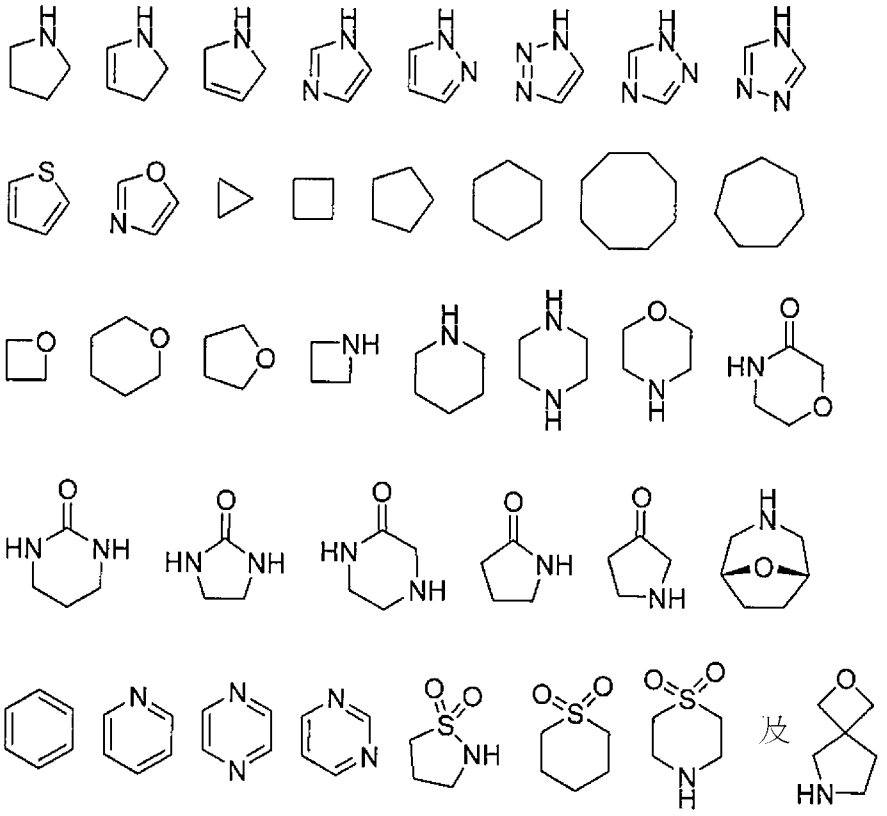


及

，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【第21項】

如請求項19之化合物，其中Y為氫，且X選自：



，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【第22項】

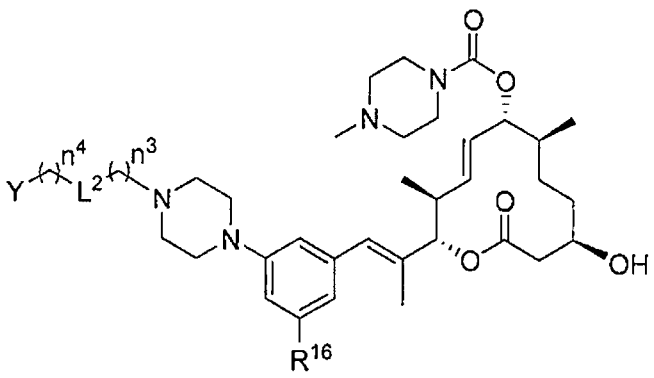
如請求項19之化合物，其中Y為氫且X為鍵。

【第23項】

如請求項19或請求項20之化合物，其中R^{16}為氟。

【第24項】

一種化合物，其選自式IIc化合物：



IIc

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{16}　選自氫及氟；

Y　選自氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

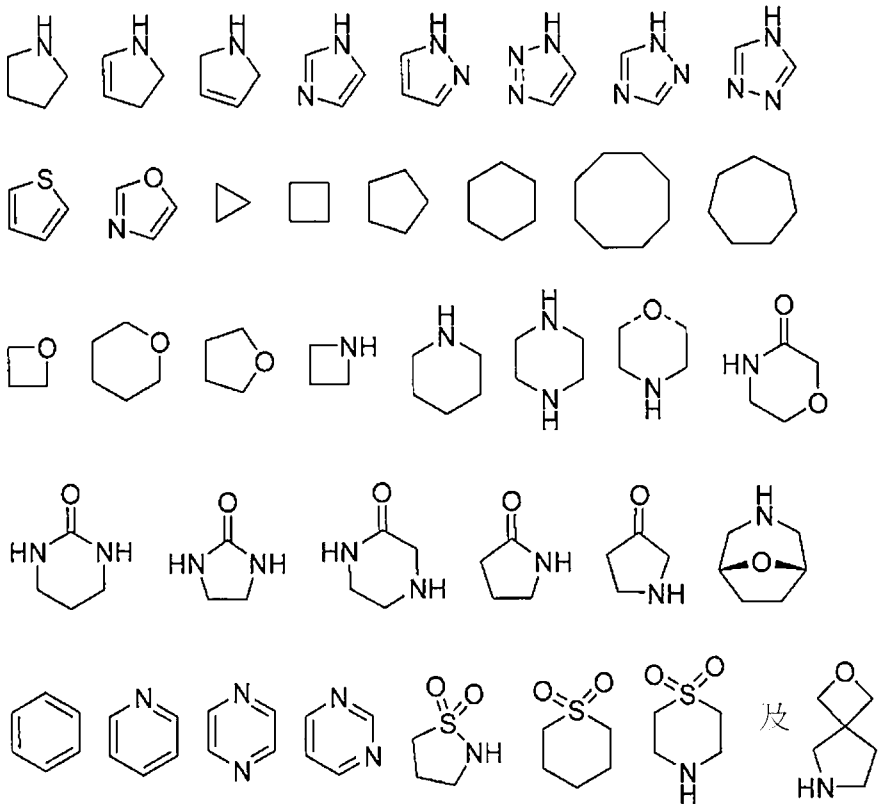
L^2　選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-$N(R^{13})$-C(O)-、-C(O)-$N(R^{13})$-、-$N(R^{13})$-$S(O_2)$-、-$S(O_2)$-$N(R^{13})$-、-$S(O_2)$-及-$N(R^{13})$-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；

n^3　為0；且

n^4　選自0至4。

【第25項】

如請求項24之化合物，其中Y選自氫、



，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【第26項】

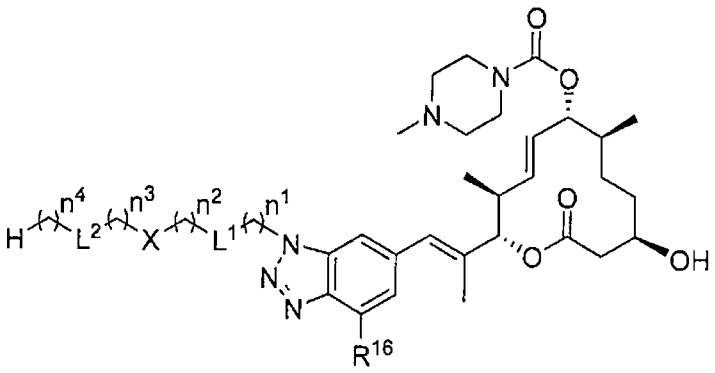
如請求項24或請求項25之化合物，其中L^2為鍵。

【第27項】

如請求項24或請求項25之化合物，其中R^{16}為氟。

【第28項】

一種化合物，其選自式IId化合物：



IId

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{16}　選自氫及氟；

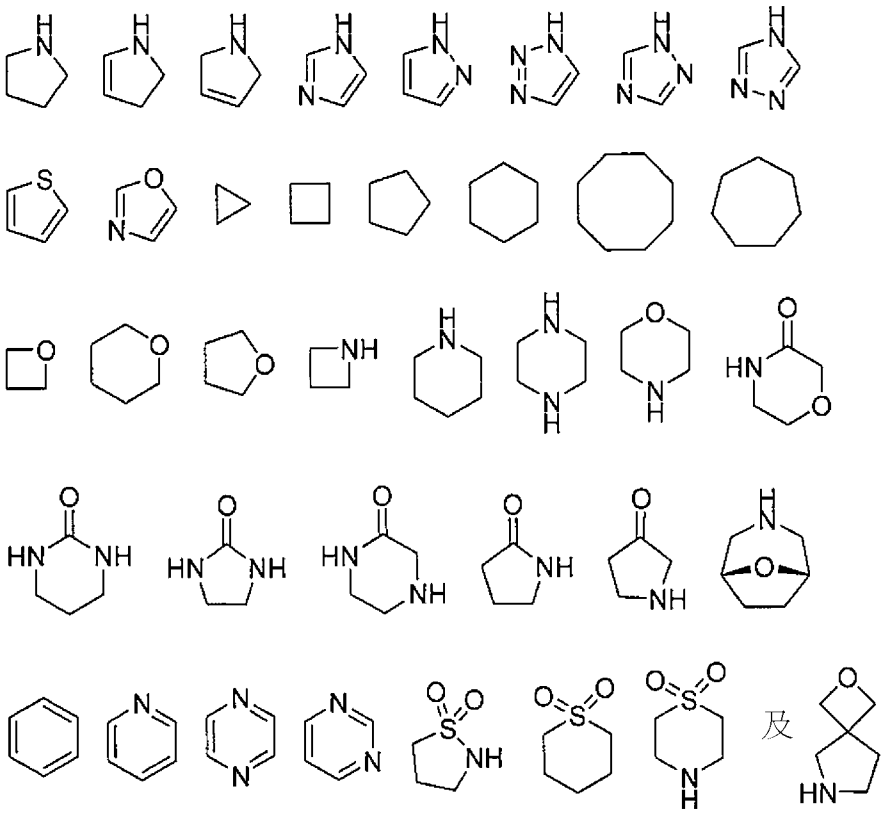
X　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-$N(R^{13})$-C(O)-、-C(O)-$N(R^{13})$-、-$N(R^{13})$-$S(O_2)$-、-$S(O_2)$-$N(R^{13})$-、-$S(O_2)$-及-$N(R^{13})$-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

n^1、n^2、n^3及n^4各自獨立地選自0至4。

【第29項】

如請求項28之化合物，其中X選自



及

，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【第30項】

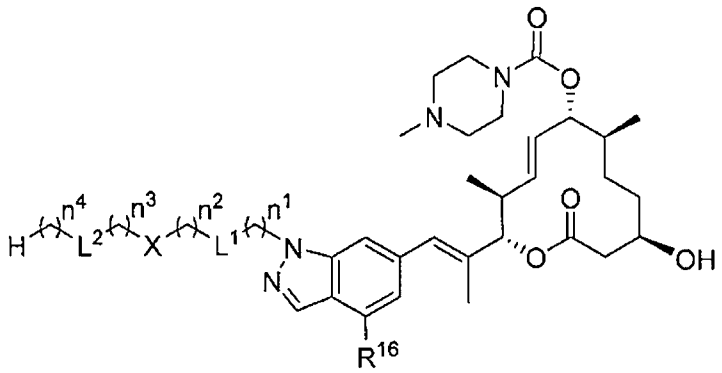
如請求項28或請求項29之化合物，其中L^1及L^2各自為鍵。

【第31項】

如請求項28或請求項29之化合物，其中R^{16}為氟。

【第32項】

一種化合物，其選自式IIe化合物：



IIe

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{16}　選自氫及氟；

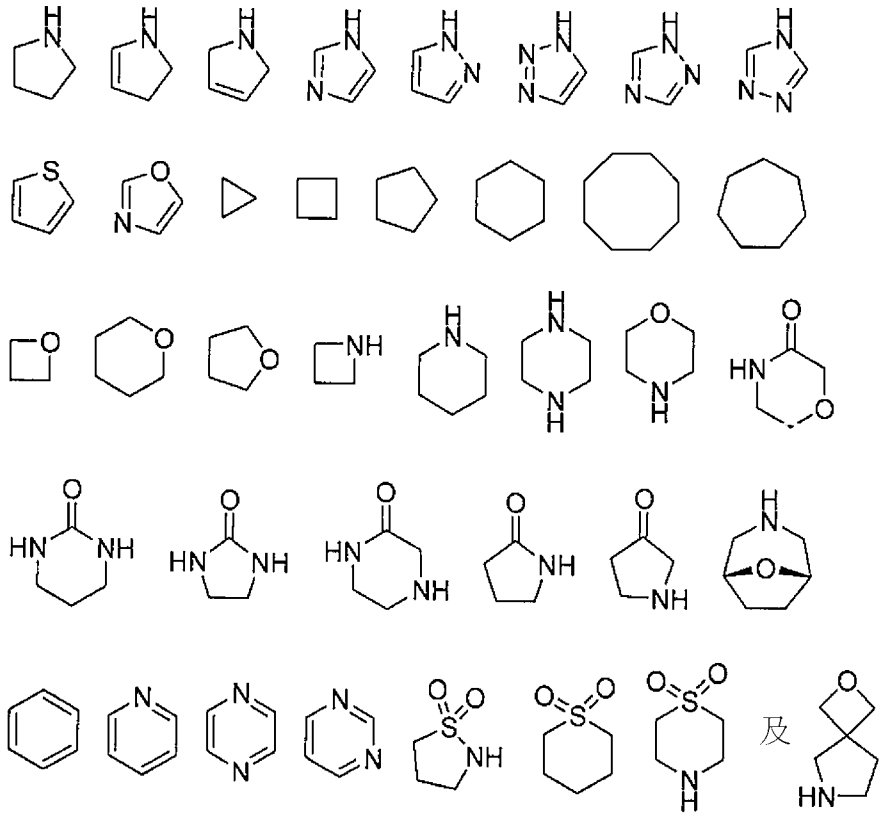
X　獨立地選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-S(O_2)-、-S(O_2)-N(R^{13})-、-S(O_2)-及-N(R^{13})-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

n^1、n^2、n^3及n^4各自獨立地選自0至4。

【第33項】

如請求項32之化合物，其中X選自


及

，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【第34項】

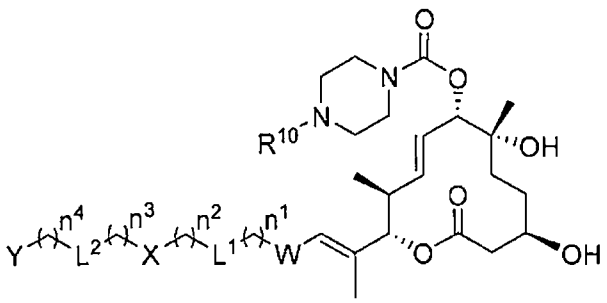
如請求項32或請求項33之化合物，其中L^1及L^2各自為鍵。

【第35項】

如請求項32或請求項33之化合物，其中R^{16}為氟。

【第36項】

一種化合物，其選自式IIIa化合物：



IIIa

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{10}　選自氫及甲基；

W　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、$-NR^8R^9$基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基，其中R^8及R^9各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

X係選自鍵、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、$-SO_2$-C_1-C_6烷基及$-NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

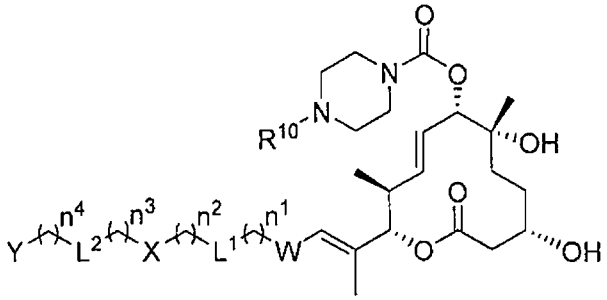
Y係選自氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、$-SO_2$-C_1-C_6烷基及$-NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、$-N(R^{13})$-C(O)-、-C(O)-$N(R^{13})$-、$-N(R^{13})$-$S(O_2)$-、$-S(O_2)$-$N(R^{13})$-、$-S(O_2)$-及$-N(R^{13})$-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

n^1、n^2、n^3及n^4各自獨立地選自0至4。

【第37項】

一種化合物，其選自式IVa化合物：



IVa

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{10}　選自氫及甲基；

W　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基，其中R^8及R^9各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

X係選自鍵、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

Y係選自氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-$N(R^{13})$-C(O)-、-C(O)-$N(R^{13})$-、-$N(R^{13})$-$S(O_2)$-、-$S(O_2)$-$N(R^{13})$-、-$S(O_2)$-及-$N(R^{13})$-，

其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

n^1、n^2、n^3及n^4各自獨立地選自0至4。

【第38項】

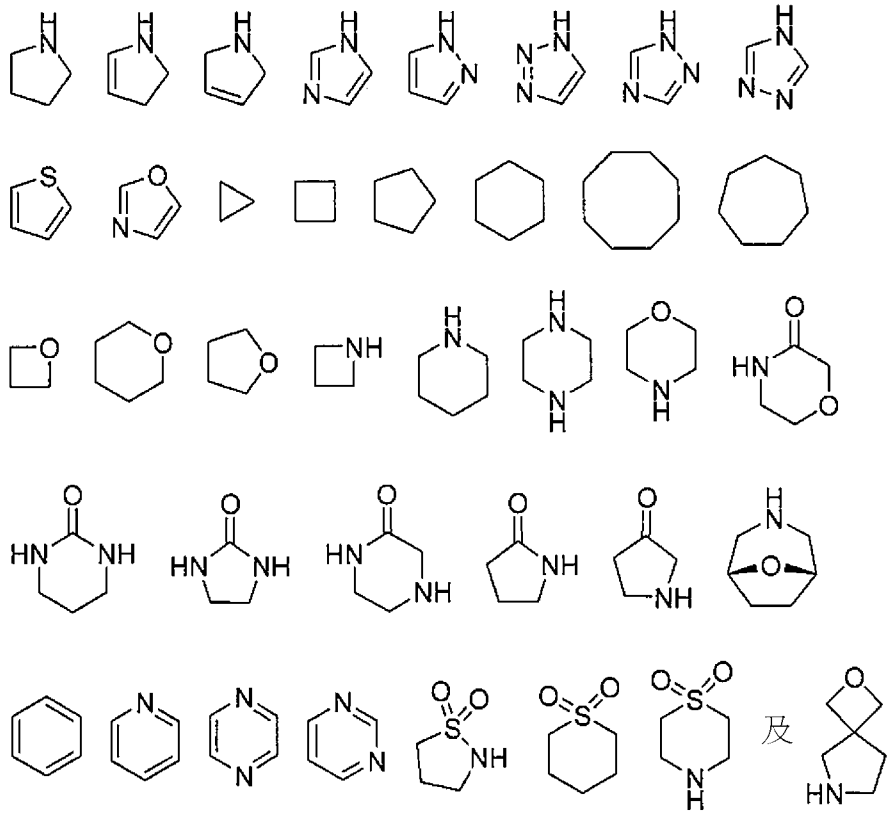
如請求項37之化合物，其中W選自苯環、吡啶環、苯并咪唑環、苯并三唑環、吲唑環、1,2,3,6-四氫吡啶環及咪唑吡啶環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基。

【第39項】

如請求項37或請求項38之化合物，其中W為苯環，其可視情況經1至3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代。

【第40項】

如請求項37或請求項38之化合物，其中X及Y各自獨立地選自

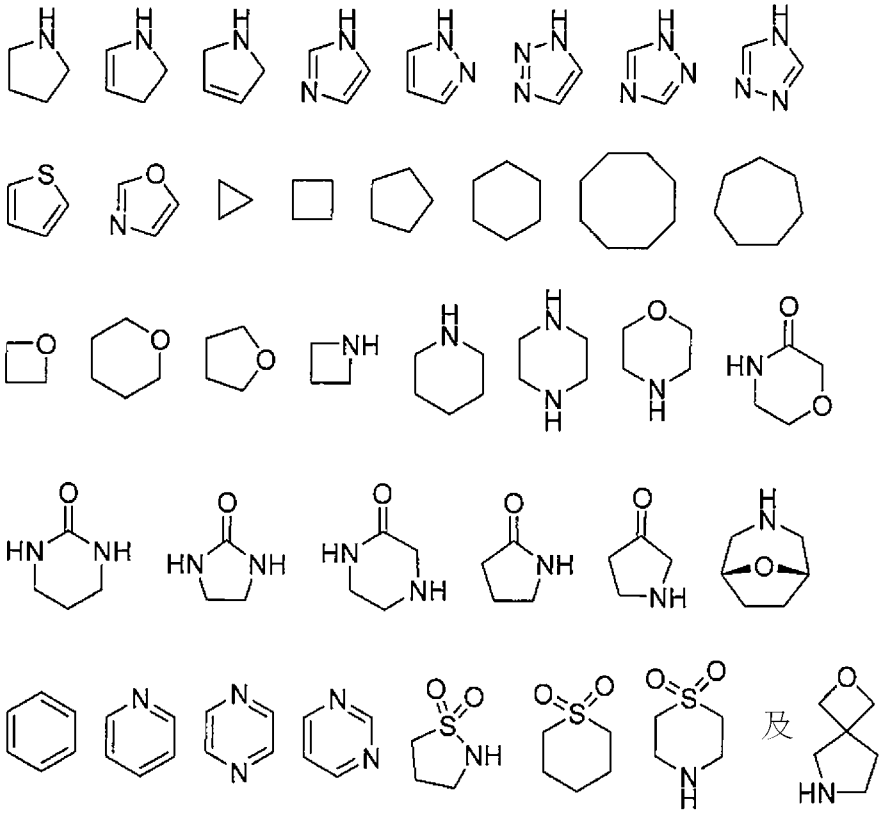


，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-

C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【第41項】

如請求項37或請求項38之化合物，其中Y為氫，且X選自：



及

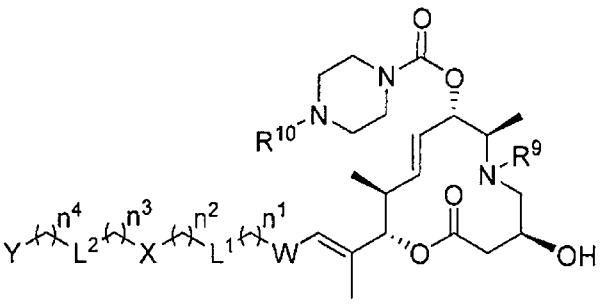
，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【第42項】

如請求項37或請求項38之化合物，其中Y為氫且X為鍵。

【第43項】

一種化合物，其選自式Va化合物：



Va

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^9　選自氫及C_1-C_6烷基；

R^{10}　選自氫及甲基；

W　選自3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基，其中R^8及R^9各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

X係選自鍵、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

Y係選自氫、3員至8員碳環及3員至8員雜環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；

L^1及L^2各自獨立地選自鍵、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-N(R^{13})-C(O)-、-C(O)-N(R^{13})-、-N(R^{13})-S(O_2)-、-S(O_2)-N(R^{13})-、-S(O_2)-及-N(R^{13})-，其中R^{13}選自氫及C_1-C_6烷基；且

n^1、n^2、n^3及n^4各自獨立地選自0至4。

【第44項】

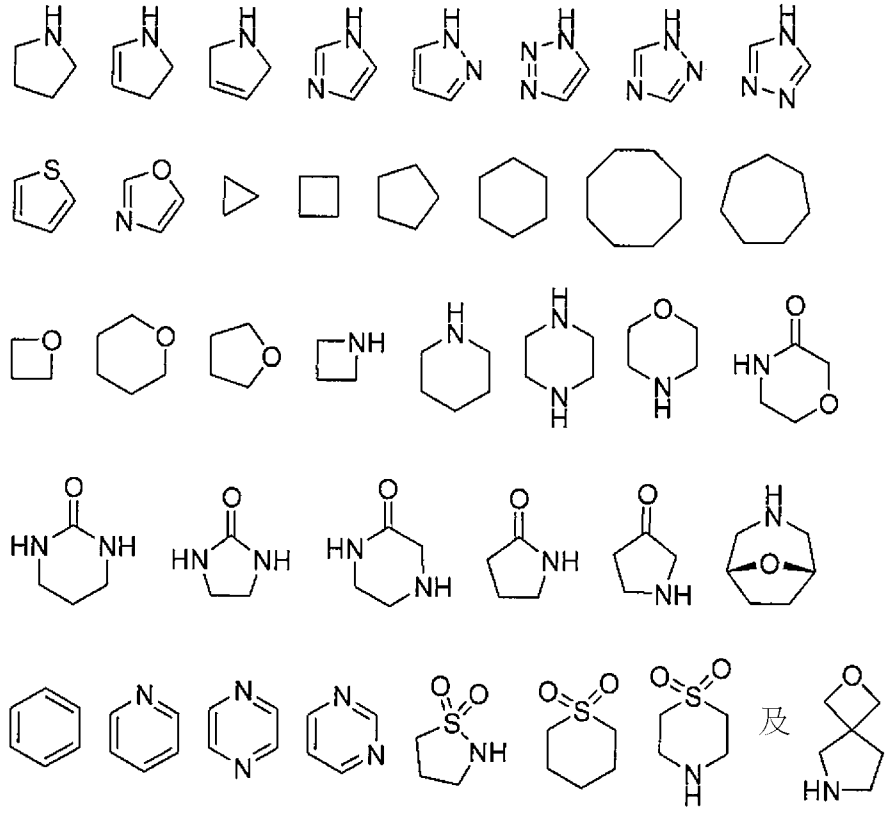
如請求項43之化合物，其中W選自苯環、吡啶環、苯并咪唑環、苯并三唑環、吲唑環、1,2,3,6-四氫吡啶環及咪唑吡啶環，其中之各者可視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-NR^8R^9基團、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基及C_3-C_5環烷基。

【第45項】

如請求項43或請求項44之化合物，其中W為苯環，其可經1至3個選自鹵素及C_1-C_6烷基之基團取代。

【第46項】

如請求項43或請求項44之化合物，其中X及Y各自獨立地選自



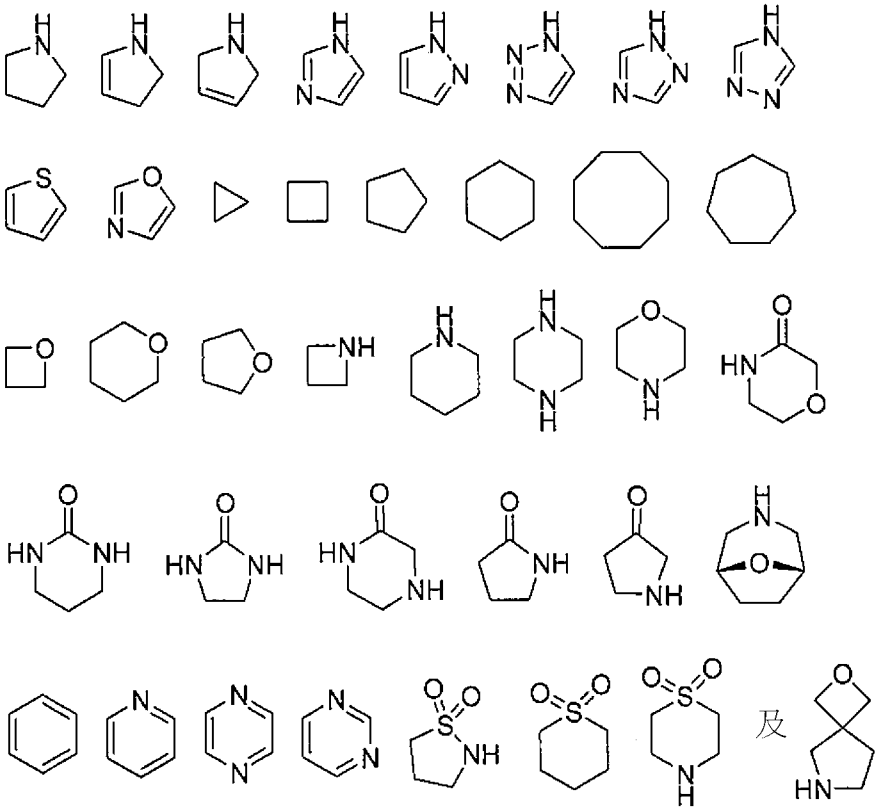
及

，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基

團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【第47項】

如請求項43或請求項44之化合物，其中Y為氫，且X選自：



，其中之各者可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基及-$NR^{14}R^{15}$基團，其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【第48項】

如請求項43或請求項44之化合物，其中Y為氫且X為鍵。

【第49項】

一種化合物，其選自：

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-哌嗪-1-基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-(1H-吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-(1H-吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(2-嗎啉-4-基吡啶-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-氟-3-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-

基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-

基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(3-甲基-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-嗎啉-4-基-5-(三氟甲基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氯-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(2-羥乙基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-丙-2-基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-第三丁基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環丁基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環戊基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-二氟苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(二甲胺基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-甲基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(1R,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧

雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛-7-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(3-側氧基吡咯啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(氧雜環己烷-4-基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-

基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3-(二甲胺基)哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(5-氯吡啶-3-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(吡啶-4-基甲基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-二氯苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基-1,2-噻唑啶-2-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-二甲基吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N,N-二甲胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 嗎啉-4-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(1-甲基吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-

甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(3-側氧基嗎啉-4-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(環戊基胺磺醯基)-2-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(4-甲基磺醯基哌嗪-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-氟-1H-吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-咪唑-1-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-

基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-側氧基咪唑啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[3-(2-羥乙基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[3-(2-氟乙炔基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[3-(2-嗎啉-4-基乙基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(環丙基甲基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2S)-2-甲基嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-甲基嗎啉-4-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基戊基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(2R,3R)-3-羥基-2-甲基戊醯基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-嗎啉-4-基乙基磺醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-乙烯基磺醯基哌嗪-1-基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(羥甲基)嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(羥甲基)嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2R)-2-(甲基胺甲醯基)嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二

碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(2-側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(環丙基甲基)-2-側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(2R)-2-羥基丙醯基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-環丙基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-側氧基-2-吡嗪-2-基乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-

基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(環丙基甲基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(7-甲基-1H-吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(環丙基胺磺醯基)-3-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-氟-5-(4-羥基哌啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-哌嗪-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-甲醯基哌嗪-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-(4-羥基哌啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(6-甲基-1H-吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-二甲基吲唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-N-甲胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(環丙基甲基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(2-羥乙基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-氟-1-甲基吲唑-6-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌

嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-[1-(吡啶-4-基甲基)吡唑-4-基]丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(1-甲基吡唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基)-3-側氧基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-甲氧基乙基)-3-側氧基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[1-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-4-基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-甲氧基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(環丙烷羰基)哌嗪-1-基]-5-氟

苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(4-甲氧基苯基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(4-吡啶-3-基磺醯基哌嗪-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基咪唑-4-基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(環己烷羰基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基吲哚-6-基)磺醯基哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(氧雜環己烷-4-基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-2-(氧雜環己烷-4-基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(噁烷-4-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-嗎啉-4-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1-甲基咪唑-4-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-環丙基乙醯基)哌嗪-1-基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(1,3-噁唑-5-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥乙基磺醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-

4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-(1-羥基異喹啉-7-基)丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[4-氟-1-[2-(甲胺基)-2-側氧基乙基]吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(2-側氧基-2-吡咯啶-1-基乙基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(2-嗎啉-4-基-2-側氧基乙基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(氰基甲基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-[2-(二甲胺基)-2-側氧基乙基]-4-

氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(環丙基甲基)-3-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-甲氧基丙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-羥丙基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(環丙基甲基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(環丙基甲基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(環丙基甲基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(氧雜環己烷-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-2-(氧雜環己烷-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(2-甲氧基乙基)苯并咪唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(氧雜環戊烷-3-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]哌啶-4-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(4-氯苯基)甲基]-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-7-氟苯并咪唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(4-羥基環己基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-

6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(氧雜環己烷-4-基甲基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(2S)-1-羥丙-2-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(2S)-1-羥丙-2-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(3S)-氧雜環戊烷-3-羰基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-[(3S)-氧雜環戊烷-3-羰基]哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(氧雜環丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(3-羥基丙醯基)哌嗪-1-

基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(4-甲基氧雜環己烷-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-二側氧基噻烷-4-基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(2-甲氧基乙基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(3S)-氧雜環己烷-3-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(3S)-氧雜環己烷-3-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(3R,4S)-3-羥基氧雜環己烷-4-基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-環己基-7-氟苯并三唑-5-基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-(4-甲氧基苯基)苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-氟-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氯-5-氟 苯 基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基(氧雜環己烷-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[甲基(氧雜環己烷-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-

基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1,1-二側氧基噻烷-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[乙基-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)-丙-2-基胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-乙醯基哌啶-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-丙醯基哌啶-4-基)

胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[[1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基]-甲胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-苯甲醯基哌啶-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-(1-丙基磺醯基哌啶-4-基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-環戊基磺醯基哌啶-4-基)-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(1-甲基咪唑-4-基)磺醯基哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[1-(苯磺醯基)哌啶-4-基]-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-乙醯基哌啶-4-基)甲基-甲胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)甲基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲 基-[1-(1,3-噁 唑-5-羰基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲 基-[1-(吡 嗪-2-羰 基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(1-甲基咪唑-4-羰基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲 基-[1-(丙-2-基 胺 甲 醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(丙基胺甲醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[甲基-[1-(苯基胺甲醯基)哌啶-4-基]胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜

環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)氧基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(4,4-二氟環己基)-4-氟吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-氟-1-(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)吲唑-6-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-吡咯啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(氮雜環丁烷-1-基磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[(1-羥基-2-甲基丙-2-

基)胺磺醯基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-(4-甲基-3-吡咯啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(5-吡咯啶-1-基磺醯基吡啶-3-基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[4-甲基-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(第三丁基胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-[3-(丙-2-基胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-(乙基胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)磺醯基苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[3-(甲基胺磺醯基)苯基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-哌啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(E)-1-(3-吡咯啶-1-基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-環丙基磺醯基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(環丙基磺醯基胺基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲

基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-(甲磺醯胺基)吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(3S)-3-[(2-甲氧基乙醯基)胺基]吡咯啶-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(E)-1-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-3,6-二氫-2H-吡啶-5-基]丙-1-烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(三氘甲基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(吡啶-4-基甲基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(嘧啶-4-基甲基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 嗎啉-4-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌

嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[2-(二甲胺基)乙基]胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[(2S)-1-羥丙-2-基]胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3-側氧基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3R)-3-氟吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3,3,4-三甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(2-羥乙基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環庚基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-吡啶-4-基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-環己基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二

碳-4-烯-6-基] N-[2-(4-羥苯基)乙基]-N-甲胺基甲酸酯；

(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-氟-5-嗎啉基苯基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基 7-甲基-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(3-嗎啉-4-基丙基)胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-[2-(二甲胺基)乙基]胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] N-(2-氰基乙基)-N-甲胺基甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 3,3,4-三甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-

基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] (3R)-3-氟吡咯啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[(2-甲氧基乙醯基)胺基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(2-環丙基乙醯基)胺基]-5-氟苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-[(3-羥苯基)甲基]哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-氟-5-[4-(2-吡唑-1-基乙醯基)哌嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-7-氟苯并三唑-5-基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-2-基]丙-1-烯基]苯基]甲基2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[2-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-基]吡啶-4-基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

嗎啉-4-甲酸[3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-2-基]丙-1-烯基]苯基]甲酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(二甲基胺甲醯基氧基甲基)苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-氟吡咯啶-1-羰基]氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-2-[(E)-1-[3-[(4-羥基哌啶-1-羰基)氧基甲基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-氟-5-嗎啉-4-基苯基)丙-1-烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-

基哌啶-1-甲酸酯；

[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥 基-2-[(E)-1-[3-[4-(2-羥 乙 基)哌 嗪-1-基]苯基]丙-1-烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二碳-4-烯-6-基] 4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸酯；

2-[4-[3-氟-5-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-6-(哌嗪-1-羰基氧基)-1-氧雜環十二碳-4-烯-2-基]丙-1-烯基]苯基] 哌嗪-1-基]乙酸；

(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(二甲胺基)苯基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基 4-甲基哌嗪-1-甲酸酯；

(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(二甲胺基)苯基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基哌嗪-1-甲酸酯；

(2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(5-氯 吡 啶-3-基)丙-1-烯-2-基)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二碳-4-烯-6-基哌嗪-1-甲酸酯；

(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-羥 基-3,7-二 甲 基-12-側 氧 基-2-((E)-1-(3-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基)丙-1-烯-2-基)氧雜環十二碳-4-烯-6-基哌嗪-1-甲酸酯；

及其醫藥學上可接受之鹽。