(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7334181号
(P7334181)

(45)発行日　令和5年8月28日(2023.8.28)

(24)登録日　令和5年8月18日(2023.8.18)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｄ　313/00　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ　313/00	ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ　31/496(2006.01)	Ａ６１Ｋ　31/496	
Ａ６１Ｋ　31/5377(2006.01)	Ａ６１Ｋ　31/5377	
Ｃ０７Ｄ　405/06　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ　405/06	
Ｃ０７Ｄ　413/14　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ　413/14	

ＦＩ

請求項の数　50　（全318頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-555482(P2020-555482)
(86)(22)出願日　平成31年4月11日(2019.4.11)
(65)公表番号　特表2021-521176(P2021-521176A)
(43)公表日　令和3年8月26日(2021.8.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/026992
(87)国際公開番号　WO2019/200100
(87)国際公開日　令和1年10月17日(2019.10.17)
審査請求日　令和4年4月7日(2022.4.7)
(31)優先権主張番号　62/656,865
(32)優先日　平成30年4月12日(2018.4.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/679,658
(32)優先日　平成30年6月1日(2018.6.1)
最終頁に続く

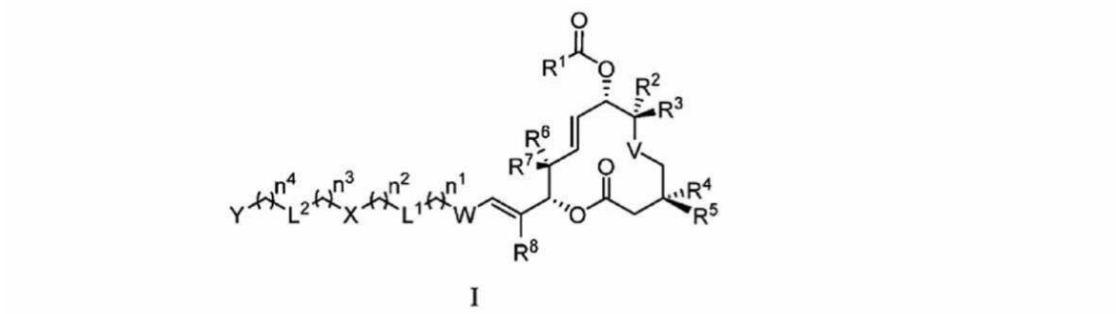
(73)特許権者　506137147
エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社
東京都文京区小石川四丁目６番１０号
(74)代理人　100088155
弁理士　長谷川 芳樹
(74)代理人　100128381
弁理士　清水 義憲
(74)代理人　100126653
弁理士　木元 克輔
(72)発明者　クック， アンドリュー
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州，ストー， オクトーバー レーン ９
(72)発明者　レイノルズ， ドミニク
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州，
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　癌治療用のスプライセオソームターゲティング薬剤としてのプラジエノライド誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下式Ｉで表される化合物：

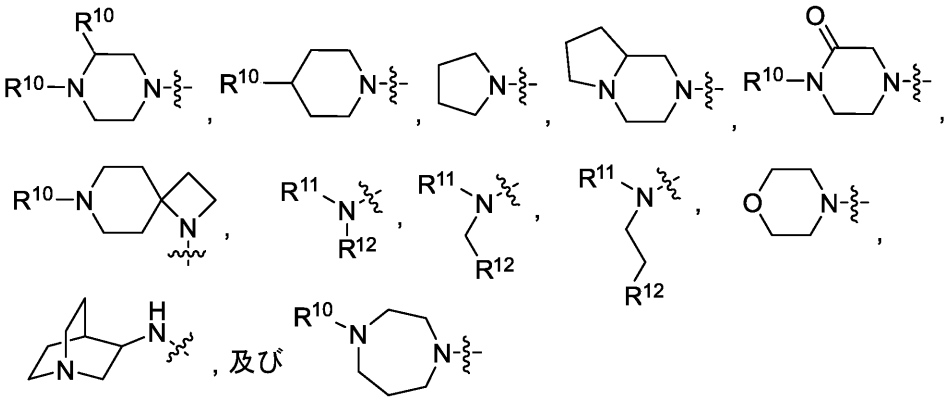


Ｉ

又はその薬学的に許容可能な塩

［式中：

Ｒ^{1}は、下式で表される基から選択され、



式中

は、R^1の結合点を表し、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、C_3～C_8シクロアルキル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、ジメチルアミノ基、及びメトキシC_1～C_6アルキル基から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよく；

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7は、各々独立に、水素、ヒドロキシル基、－O－R^{10}基、及びC_1～C_6アルキル基から選択され；

R^8、R^9、及びR^{13}は、各々独立に、水素及びC_1～C_6アルキル基から選択され；

R^{10}は、水素、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アミノアルキル基、C_1～C_6アルキルアミノ基、C_1～C_6アルキルカルボン酸基、C_3～C_8シクロアルキル基、ベンジル基、C_3～C_8ヘテロシクリル基、－CH_2－C_3～C_8ヘテロシクリル基、－C（O）－C_3～C_8ヘテロシクリル基、アシル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、メトキシC_1～C_6アルキル基、－CD_3、及び－C（O）－$NR^{11}R^{12}$基から選択され；

R^{11}及びR^{12}は、独立に、水素、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アミノアルキル基、C_1～C_6アルキルアミノ基、C_3～C_8シクロアルキル基、及びC_3～C_8ヘテロシクリル基から選択され；

Vは、－CH_2－及び－N（R^9）－から選択され；

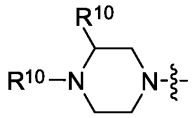
Wは、３～８員炭素環及び３～１０員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－NR^8R^9基、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、メトキシC_1～C_6アルキル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、及びC_3～C_5シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよく；

Xは、結合、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、C_1～C_6アルキル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、メトキシC_1～C_6アルキル基、－SO_2－C_1～C_6アルキル基、及び－$NR^{14}R^{15}$基（式中、R^{14}及びR^{15}は、各々独立に、水素及びC_1～C_6アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよく；

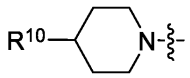
Yは、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、C_1～C_6アルキル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、メトキシC_1～C_6アルキル基、－SO_2－C_1～C_6アルキル基、及び－$NR^{14}R^{15}$基（式中、R^{14}及びR^{15}は、各々独立に、水素及びC_1～C_6アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよく；

L^1及びL^2は、各々独立に、結合、－O－、－C（O）－、－C（O）O－、－N（R^{13}）－C（O）－、－C（O）－N（R^{13}）－、－N（R^{13}）－S（O_2）－、－S

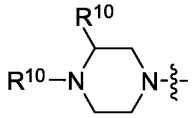
（O_2）－N（R^{13}）－、－S（O_2）－、及び－N（R^{13}）－から選択され；及び
各n^1、n^2、n^3、n^4は、独立に、０～４から選択される］。
【請求項２】
R^1が、下式



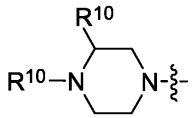
及び



で表される基から選択され、この各々は、ハロゲン及びC_1～C_6アルキル基から選択される１～３個の基によって置換されていてもよい、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。
【請求項３】
R^1が、下式で表される基



から選択され、これはC_1～C_6アルキル基から選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項１又は２に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。
【請求項４】
R^1が、下式で表される基



から選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。
【請求項５】
R^2がメチルであり、及びR^3が水素である、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。
【請求項６】
R^4が水素であり、及びR^5がヒドロキシルである、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。
【請求項７】
R^6が水素であり、及びR^7がメチルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。
【請求項８】
R^8がメチルである、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。
【請求項９】
Ｖが－CH_2－である、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１０】
Ｗが、ベンゼン環、ピリジン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インダゾール環、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環、及びイミダゾピリジン環から選択され、この各々は、ハロゲン、－N$R^8$$R^9$基、$C_1$～$C_6$アルキル基、$C_1$～$C_6$アル

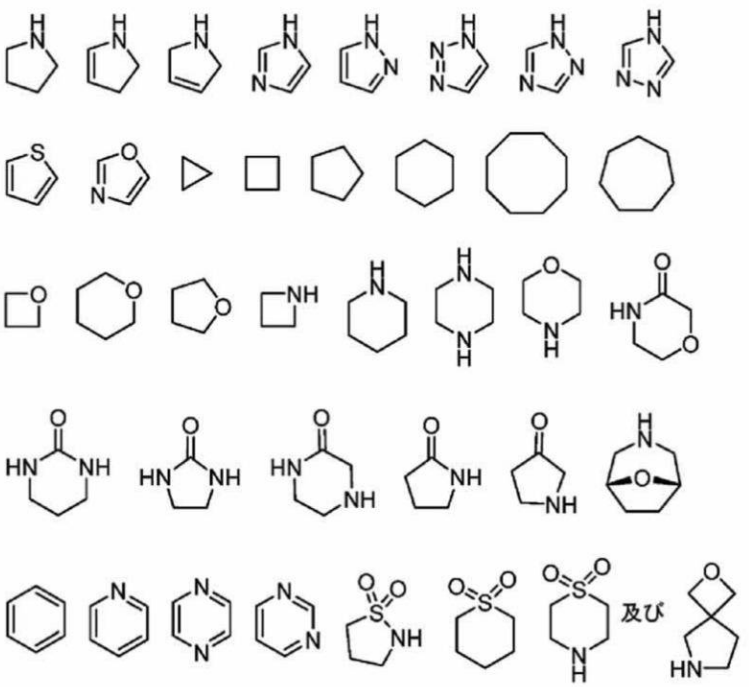
コキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよい、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１１】

Ｗがベンゼン環であり、これはハロゲン及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよい、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１２】

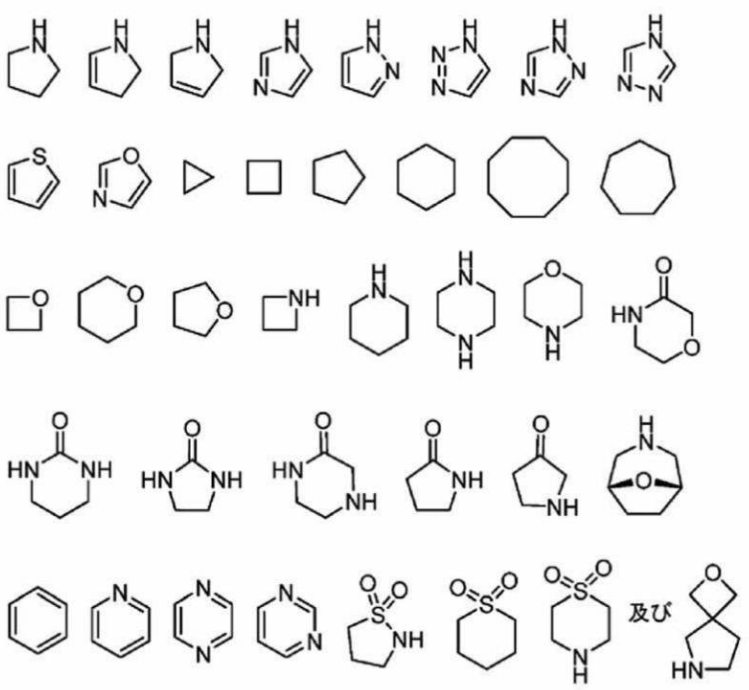
Ｘ及びＹが、各々独立に、下式で表される基



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１３】

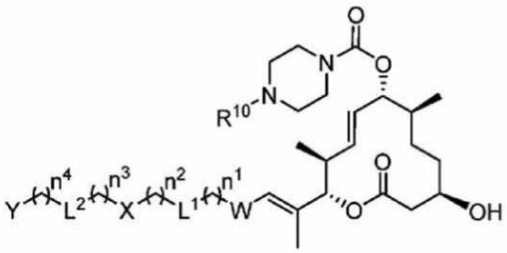
Ｙが水素であり、及びＸが、下式で表される基



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１４】

下式ＩＩａで表される化合物：



IIa

又はその薬学的に許容可能な塩

［式中：

Ｒ１０は、水素及びメチルから選択され；

Ｗは、３～８員炭素環及び３～１０員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

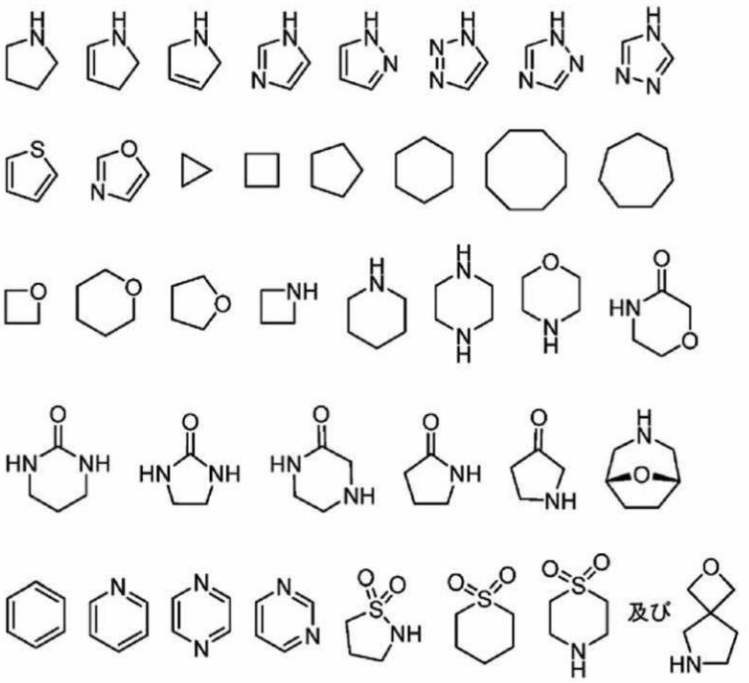
Ｘは、結合、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び

－ＮＲ^{14}Ｒ^{15}基（式中、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、各々独立に、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
Ｙは、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、メトキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及び－ＮＲ^{14}Ｒ^{15}基（式中、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、各々独立に、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよく；
Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、各々独立に、結合、－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$_2$）－、及び－Ｎ（Ｒ^{13}）－（式中、Ｒ^{13}は、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から選択され；及び
各ｎ^1、ｎ^2、ｎ^3、ｎ^{4}は、独立に、０～４から選択される］。

【請求項１５】
Ｗが、ベンゼン環、ピリジン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インダゾール環、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環、及びイミダゾピリジン環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、メトキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及びＣ$_3$～Ｃ$_5$シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよい、請求項１４に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１６】
Ｗがベンゼン環であり、これはハロゲン及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよい、請求項１４又は１５に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１７】
Ｘ及びＹが、各々独立に、下式で表される基

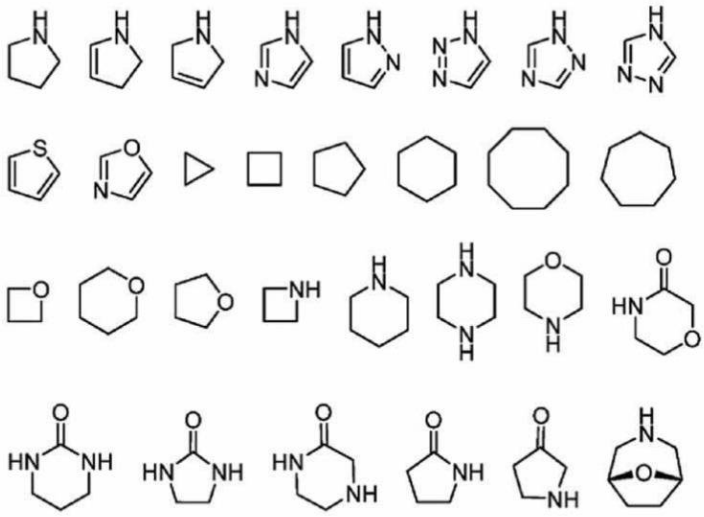


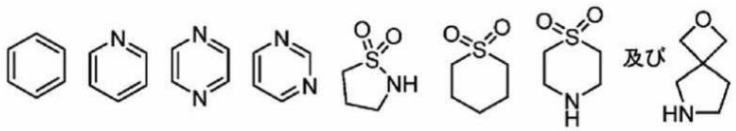
から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、メトキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及び－ＮＲ^{14}Ｒ^{15}基（式中、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、各々

独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項１４～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１８】

Ｙが水素であり、及びＸが、下式で表される基





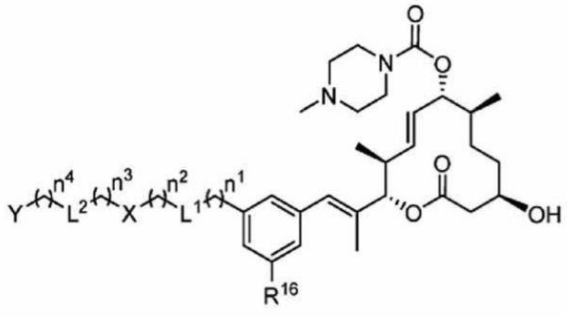
から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項１４～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１９】

Ｙが水素であり、及びＸが結合である、請求項１４～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

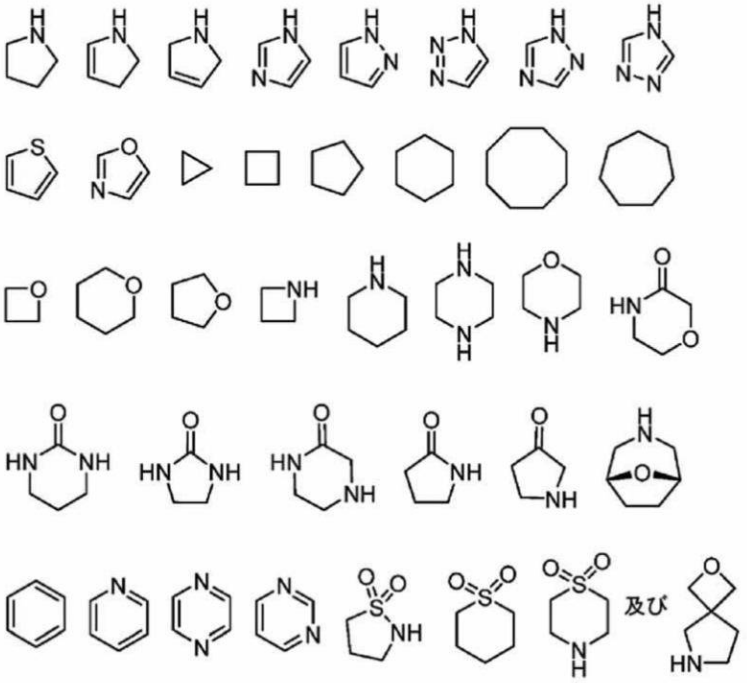
【請求項２０】

下式ＩＩｂで表される化合物：

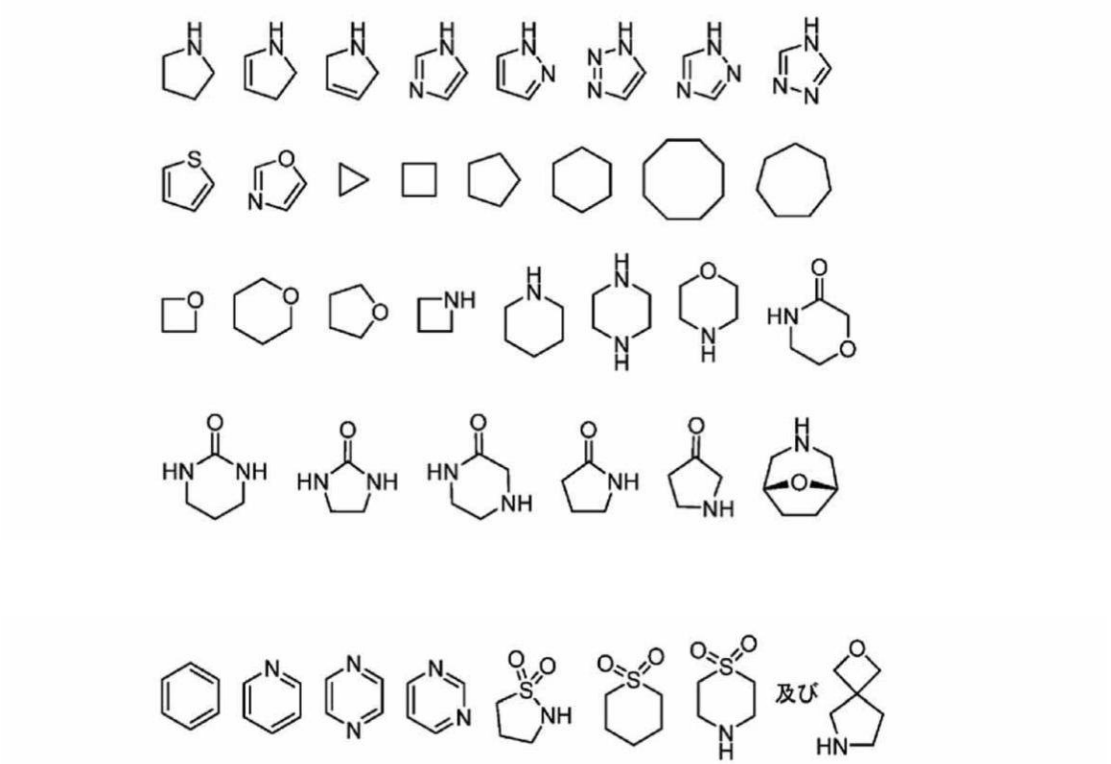


IIb

又はその薬学的に許容可能な塩
［式中：
R^{16}は、水素及びフルオロから選択され；
Xは、結合、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、C_1～C_6アルキル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、メトキシC_1～C_6アルキル基、－SO_2－C_1～C_6アルキル基、及び－$NR^{14}R^{15}$基（式中、R^{14}及びR^{15}は、各々独立に、水素及びC_1～C_6アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
Yは、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、C_1～C_6アルキル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、メトキシC_1～C_6アルキル基、－SO_2－C_1～C_6アルキル基、及び－$NR^{14}R^{15}$基（式中、R^{14}及びR^{15}は、各々独立に、水素及びC_1～C_6アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよく；
L^1及びL^2は、各々独立に、結合、－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）－、及び－N（R^{13}）－（式中、R^{13}は、水素及びC_1～C_6アルキル基から選択される）から選択され；及び
各n^1、n^2、n^3、n^4は、独立に、０～４から選択される］。
【請求項２１】
X及びYが、各々独立に、下式で表される基



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、C_1～C_6アルキル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、メトキシC_1～C_6アルキル基、－SO_2－C_1～C_6アルキル基、及び－$NR^{14}R^{15}$基（式中、R^{14}及びR^{15}は、各々独立に、水素及びC_1～C_6アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項２０に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。
【請求項２２】
Yが水素であり、及びXが、下式で表される基



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項２０に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項２３】

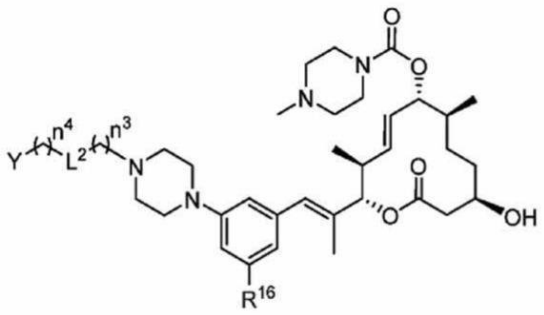
Ｙが水素であり、及びＸが結合である、請求項２０に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項２４】

Ｒ１６がフルオロである、請求項２０～２３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項２５】

下式ＩＩｃで表される化合物：



IIc

又はその薬学的に許容可能な塩

［式中：

Ｒ１６は、水素及びフルオロから選択され；

Ｙは、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、メトキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及び－ＮＲ^{14}Ｒ^{15}基（式中、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、各々独立に、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

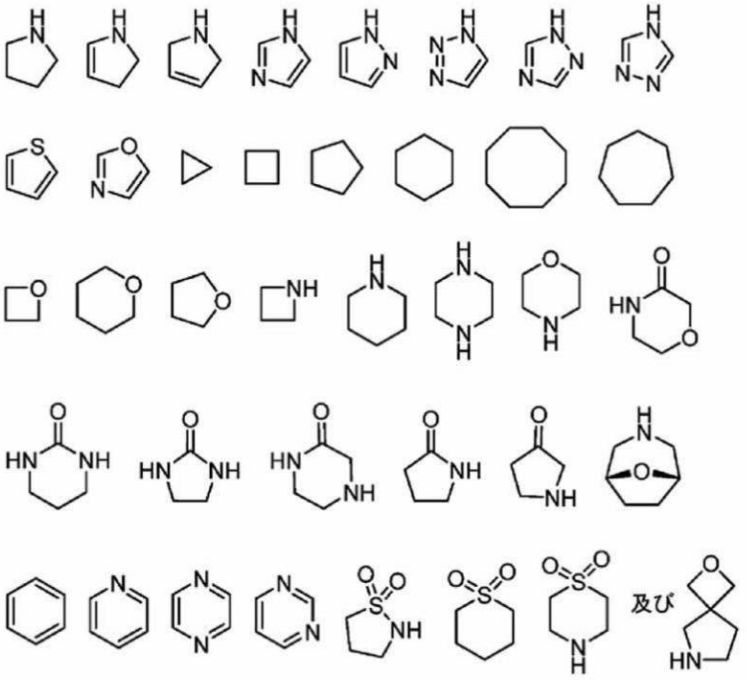
Ｌ^{2}は、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{13}）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{13}）－、－Ｎ（Ｒ^{13}）－Ｓ（Ｏ$_2$）－、－Ｓ（Ｏ$_2$）－Ｎ（Ｒ^{13}）－、－Ｓ（Ｏ$_2$）－、及び－Ｎ（Ｒ^{13}）－（式中、Ｒ^{13}は、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から選択され；

ｎ^{3}は、０であり；及び

ｎ^{4}は、０～４から選択される］。

【請求項２６】

Ｙが、水素、下式で表される基



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、メトキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及び－ＮＲ^{14}Ｒ^{15}基（式中、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、各々独立に、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項２５に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項２７】

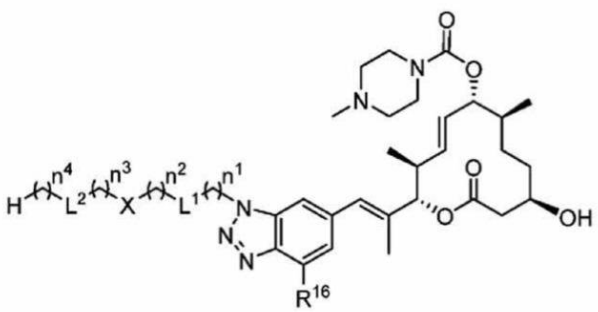
Ｌ^{2}が結合である、請求項２５又は２６に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項２８】

Ｒ^{16}がフルオロである、請求項２５～２７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項２９】

下式ＩＩｄで表されるの化合物：



IId

又はその薬学的に許容可能な塩

［式中：

R^{16}は、水素及びフルオロから選択され；

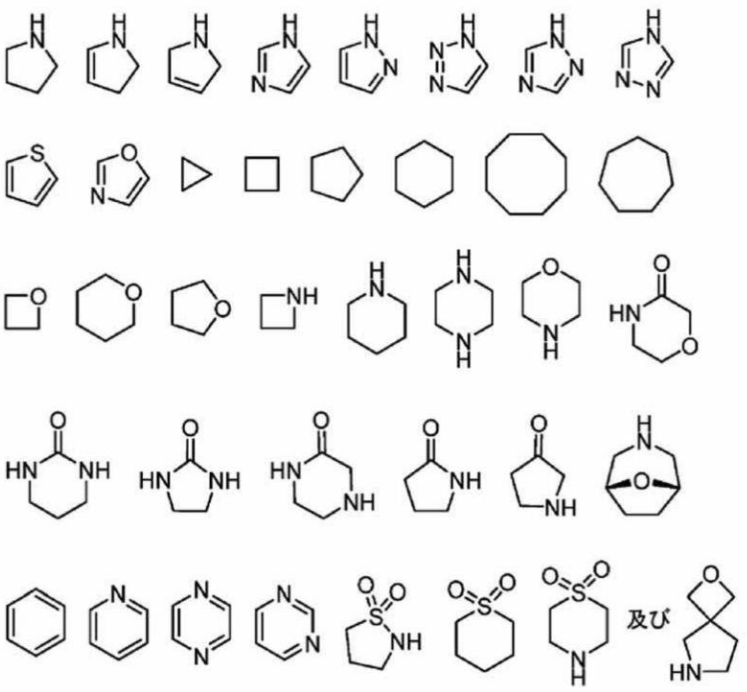
Xは、結合、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、C_1～C_6アルキル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、メトキシC_1～C_6アルキル基、－SO_2－C_1～C_6アルキル基、及び－$NR^{14}R^{15}$基（式中、R^{14}及びR^{15}は、各々独立に、水素及びC_1～C_6アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

L^1及びL^2は、独立に、結合、－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）－、及び－Ｎ（R^{13}）－（式中、R^{13}は、水素及びC_1～C_6アルキル基から選択される）から選択され；及び

各n^1、n^2、n^3、n^4は、独立に、０～４から選択される］。

【請求項３０】

Xが、結合、下式で表される基



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、C_1～C_6アルキル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、メトキシC_1～C_6アルキル基、－

ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及び－ＮＲ^{14}Ｒ^{15}基（式中、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、各々独立に、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項２９に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項３１】

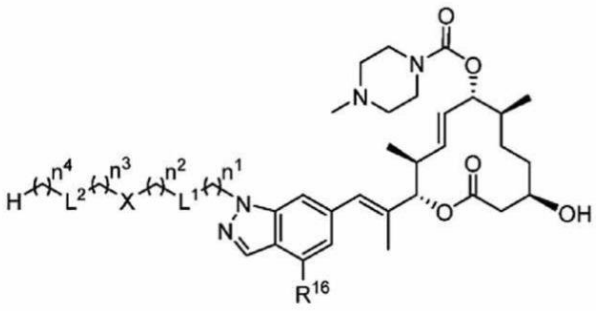
Ｘ、Ｌ^1、及びＬ^{2}が、各々、結合である、請求項２９又は３０に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項３２】

Ｒ^{16}がフルオロである、請求項２９～３１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項３３】

下式ＩＩｅで表される化合物の化合物：



IIe

又はその薬学的に許容可能な塩

［式中：

Ｒ^{16}は、水素及びフルオロから選択され；

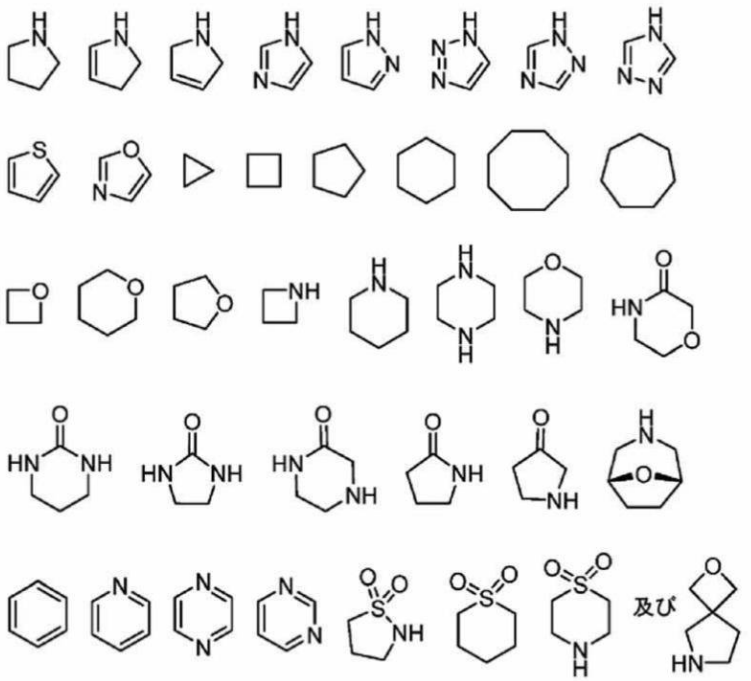
Ｘは、結合、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から独立に選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、メトキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及び－ＮＲ^{14}Ｒ^{15}基（式中、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、各々独立に、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、各々独立に、結合、－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$_2$）－、及び－Ｎ（Ｒ^{13}）－（式中、Ｒ^{13}は、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から選択され；及び

各ｎ^1、ｎ^2、ｎ^3、ｎ^{4}は、独立に、０～４から選択される］。

【請求項３４】

Ｘが、結合、下式で表される基



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項３３に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項３５】

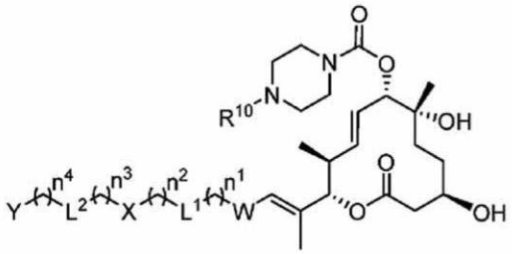
Ｘ、Ｌ１、及びＬ２が、各々、結合である、請求項３３又は３４に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項３６】

Ｒ１６がフルオロである、請求項３３～３５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項３７】

下式ＩＩＩａで表されるの化合物：



IIIa

又はその薬学的に許容可能な塩

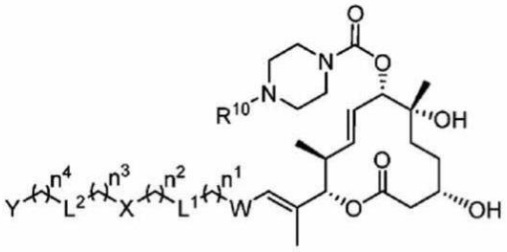
［式中：

Ｒ１０は、水素及びメチルから選択され；

Ｗは、３～８員炭素環及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｘは、結合、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、メトキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及び－ＮＲ^{14}Ｒ^{15}基（式中、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、各々独立に、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
Ｙは、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、メトキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及び－ＮＲ^{14}Ｒ^{15}基（式中、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、各々独立に、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよく；
Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、各々独立に、結合、－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$_2$）－、及び－Ｎ（Ｒ^{13}）－（式中、Ｒ^{13}は、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から選択され；及び
各ｎ^1、ｎ^2、ｎ^3、ｎ^{4}は、独立に、０～４から選択される］。

【請求項３８】
下式ＩＶａで表される化合物：



IVa

又はその薬学的に許容可能な塩
［式中：
Ｒ^{10}は、水素及びメチルから選択され；
Ｗは、３～８員炭素環及び３～１０員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、メトキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及びＣ$_3$～Ｃ$_5$シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
Ｘは、結合、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、メトキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及び－ＮＲ^{14}Ｒ^{15}基（式中、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、各々独立に、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
Ｙは、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、メトキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及び－ＮＲ^{14}Ｒ^{15}基（式中、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、各々独立に、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよく；
Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、各々独立に、結合、－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$_2$）－、及び－Ｎ（Ｒ^{13}）－（式中、Ｒ^{13}は、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から選択され；及び

各n^1、n^2、n^3、n^4は、独立に、０～４から選択される］。

【請求項３９】

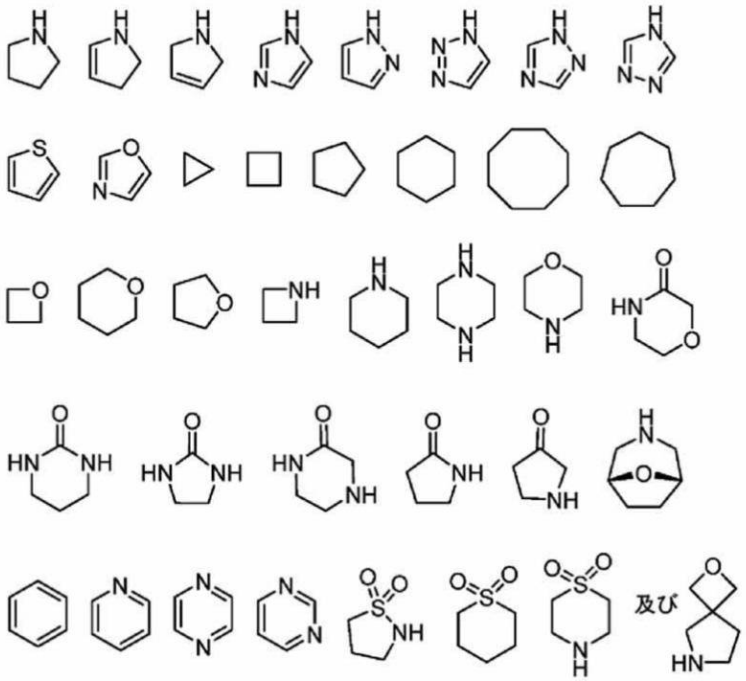
Ｗが、ベンゼン環、ピリジン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インダゾール環、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環、及びイミダゾピリジン環から選択され、この各々は、ハロゲン、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、メトキシC_1～C_6アルキル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、及びC_3～C_5シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよい、請求項３８に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項４０】

Ｗがベンゼン環であり、これはハロゲン及びC_1～C_6アルキル基から選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよい、請求項３８又は３９に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項４１】

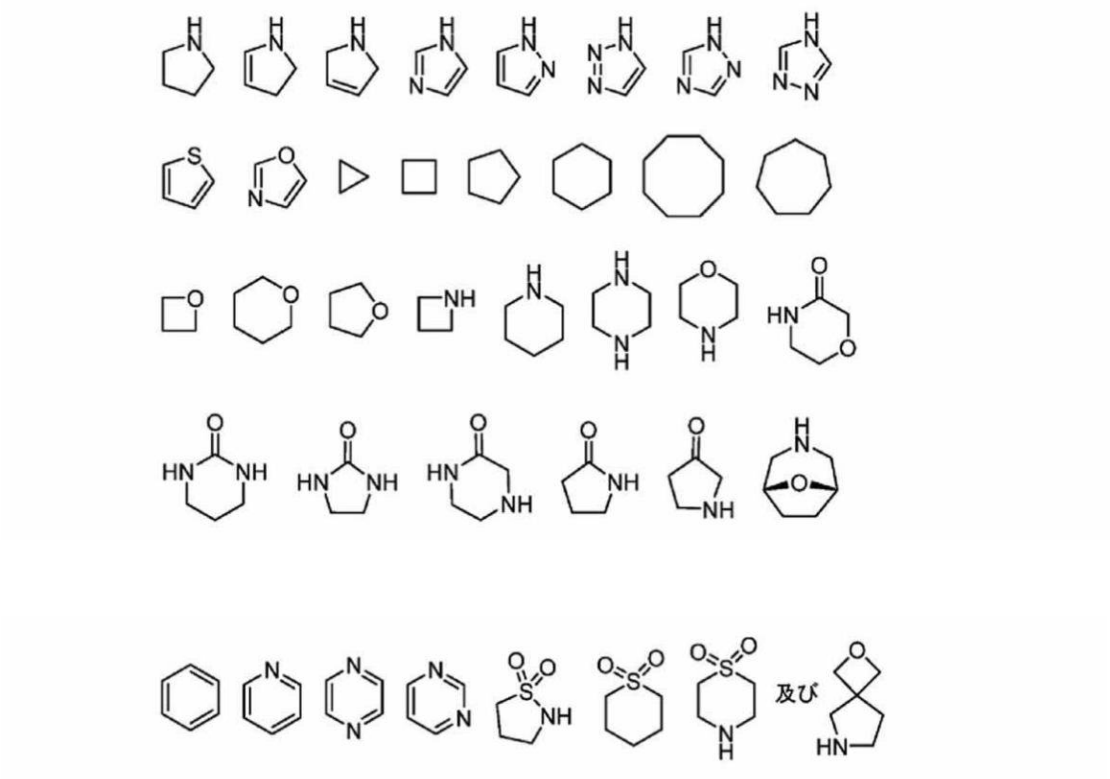
Ｘ及びＹが、各々独立に、下式で表される基



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、C_1～C_6アルキル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、メトキシC_1～C_6アルキル基、－SO_2－C_1～C_6アルキル基、及び－$NR^{14}R^{15}$基（式中、R^{14}及びR^{15}は、各々独立に、水素及びC_1～C_6アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項４２】

Ｙが水素であり、及びＸが、下式で表される基



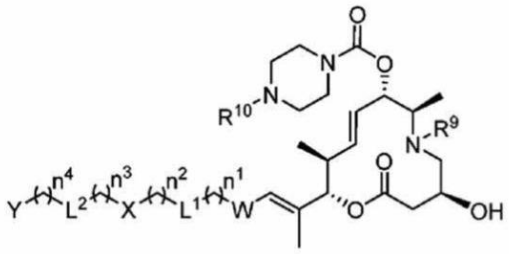
から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項４３】

Ｙが水素であり、及びＸが結合である、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項４４】

下式Ｖａで表される化合物：



Va

又はその薬学的に許容可能な塩

［式中：

Ｒ９は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択され；

Ｒ１０は、水素及びメチルから選択され；

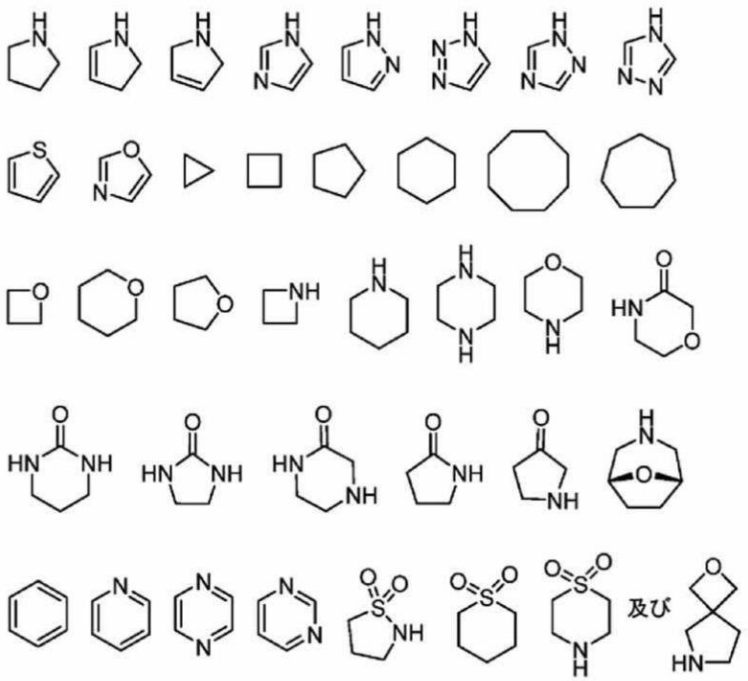
Ｗは、３～８員炭素環及び３～１０員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に

選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
Ｘは、結合、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、メトキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及び－ＮＲ^{14}Ｒ^{15}基（式中、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、各々独立に、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
Ｙは、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、メトキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及び－ＮＲ^{14}Ｒ^{15}基（式中、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、各々独立に、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよく；
Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、各々独立に、結合、－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$_2$）－、及び－Ｎ（Ｒ^{13}）－（式中、Ｒ^{13}は、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される）から選択され；及び
各ｎ^1、ｎ^2、ｎ^3、ｎ^{4}は、独立に、０～４から選択される］。

【請求項４５】
Ｗが、ベンゼン環、ピリジン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インダゾール環、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環、及びイミダゾピリジン環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、メトキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、及びＣ$_3$～Ｃ$_5$シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよい、請求項４４に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項４６】
Ｗがベンゼン環であり、これはハロゲン及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基から選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項４４又は４５に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

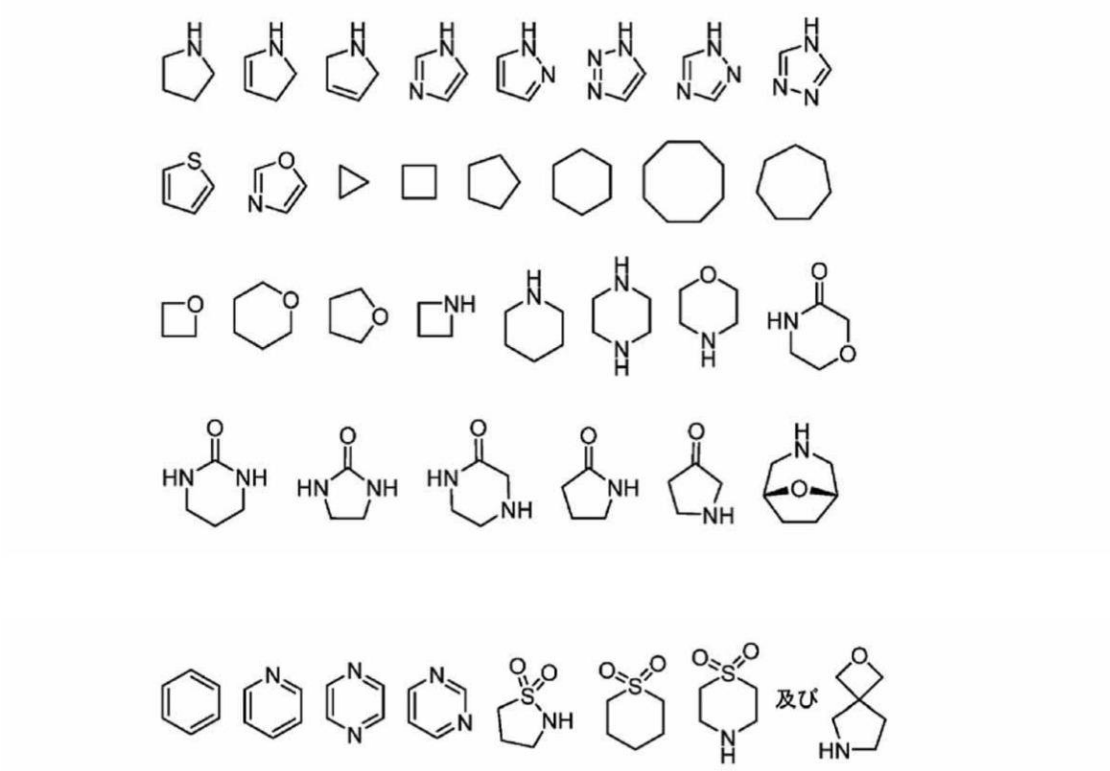
【請求項４７】
Ｘ及びＹが、各々独立に、下式で表される基



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項４４～４６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項４８】

Ｙが水素であり、及びＸが、下式で表される基



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項４４～４６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項４９】

Ｙが水素であり、及びＸが結合である、請求項４４～４６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項５０】

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（３－ピペラジン－１－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ

－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－（１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（２－モルホリン－４－イルピリジン－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（２－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（４－フルオロ－３－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－［（３Ｓ）－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（２－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサ

シクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（３－メチル－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－モルホリン－４－イル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－クロロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート；
［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｓ）－３，４－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－プロパン－２－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－シクロブチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－シクロペンチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３，５－ジフルオロフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（ジメチルアミノ）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（１Ｒ，５Ｓ）－８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（３－オキソピロリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（オキサン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）カルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－

５－［（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（５－クロロピリジン－３－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）カルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３，５－ジクロロフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１，１－ジオキソ－１，２－チアゾリジン－２－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（１，３－ジメチルインダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１，１－ジオキソ－１，４－チアジナン－４－イル）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１，１－ジオキソ－１，４－チアジナン－４－イル）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］モルホリン－４－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（１－メチルインダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１

０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－（シクロペンチルスルファモイル）－２－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（４－メチルスルホニルピペラジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（４－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－イミダゾール－１－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－７，１０－ジヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－７，１０－ジヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［３－（２－ヒドロキシエチル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［３－（２－フルオロエチニル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［３－（２－モルホリン－４－イルエチル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［３－（シクロプロピルメチル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｓ）－２－メチルモルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－メチルモルホリン－４－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－［（２Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルペンチル］ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－［（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルペンタノイル］ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－モルホリン－４－イルエチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－エテニルスルホニルピペラジン－１－イル）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）モルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）モルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（メチルカルバモイル）モルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－オキソ－１，３－ジアジナン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［３－（シクロプロピルメチル）－２－オキソ－１，３－ジアジナン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシプロパノイル］ピペラジン－１－イル］フェニル

］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３，４，６，７，８，８ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－メチルモルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（２－シクロプロピル－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－オキソ－２－ピラジン－２－イルエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（シクロプロピルメチル）－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イルプロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－（シクロプロピルスルファモイル）－３－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［２－フルオロ－５－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（３－ピペラジン－１－イルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－ホルミルピペラジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（６－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（１，３－ジメチルインダゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－３－イル）－Ｎ－メチルカルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［２－（シクロプロピルメチル）－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（４－フルオロ－１－メチルインダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－［１－（ピリジン－４－イルメチル）ピラゾール－４－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（１－メチルピラゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）－３－オキソピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－メトキシエチル）－３－オキソピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピラゾール－４－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－メトキシアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（シクロプロパンカルボニル）ピペラジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（４－メトキシフェニル）スルホニルピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルホニルピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（４－ピリジン－３－イルスルホニルピペラジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１－メチルイミダゾール－４－イル）スルホニルピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（シクロヘキサンカルボニル）ピペラジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１－メチルインドール－６－イル）スルホニルピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（オキサン－４－イル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－

２－（オキサン－４－イル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（オキサン－４－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－モルホリン－４－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１－メチルイミダゾール－４－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（２－シクロプロピルアセチル）ピペラジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１，３－オキサゾール－５－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（オキセタン－３－イルスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（オキセタン－３－イルスルホニル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－（１－ヒドロキシイソキノリン－７－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－

１－［２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（２－オキソ－２－ピロリジン－１－イルエチル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（シアノメチル）－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（シクロプロピルメチル）－３－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（３－メトキシプロパノイル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（シクロプロピルメチル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［２－（シクロプロピルメチル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（シクロプロピルメチル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（オキサン－４－イル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－

４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－２－（オキサン－４－イル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（２－メトキシエチル）ベンズイミダゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（オキソラン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－４－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（４－クロロフェニル）メチル］－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－７－フルオロベンズイミダゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（オキサン－４－イルメチル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－［（３Ｓ）－オキソラン－３－カルボニル］ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（オキセタン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（３－メチルオキセタン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル

］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（３－ヒドロキシプロパノイル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（４－メチルオキサン－４－イル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１，１－ジオキソチアン－４－イル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（２－メトキシエチル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（３Ｓ）－オキサン－３－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（３Ｒ，４Ｓ）－３－ヒドロキシオキサン－４－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－シクロヘキシル－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（４－メトキシフェニル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－クロロ－５

－フルオロフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル（オキサン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル（オキセタン－３－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－［メチル（オキサン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－［メチル（オキセタン－３－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１，１－ジオキソチアン－４－イル）－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［エチル－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）アミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）－プロパン－２－イルアミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－アセチルピペリジン－４－イル）－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－（１－プロパノイルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［［１－（２－メトキシアセチル）ピペリジン－４－イル］－メチルアミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－ベンゾイルピペリジン－４－イル）－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－（１－プロピルスルホニルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－シクロペンチルスルホニルピペリジン－４－イル）－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（１－メチルイミダゾール－４－イル）スルホニルピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［［１－（ベンゼンスルホニル）ピペリジン－４－イル］－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－アセチルピペリジン－４－イル）メチル－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）メチル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（１，３－オキサゾール－５－カルボニル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（ピラジン－２－カルボニル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フ

ェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（１－メチルイミダゾール－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（プロパン－２－イルカルバモイル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（プロピルカルバモイル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（フェニルカルバモイル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）オキシフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－ピロリジン－１－イルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（アゼチジン－１－イルスルホニル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－［（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル］スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４

－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）スルファモイル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（４－メチル－３－ピロリジン－１－イルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（５－ピロリジン－１－イルスルホニルピリジン－３－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［４－メチル－３－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（ｔｅｒｔ－ブチルスルファモイル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－［３－（プロパン－２－イルスルファモイル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（エチルスルファモイル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－（メチルスルファモイル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル

－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（３－ピペリジン－１－イルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（３－ピロリジン－１－イルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－シクロプロピルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（シクロプロピルスルホニルアミノ）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－（メタンスルホンアミド）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－［（２－メトキシアセチル）アミノ］ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（トリジュウテリオメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（ピリミジン－４－イルメチル）カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］モルホリン－４－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プ

ロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート；
［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［（４－メトキシフェニル）メチル］カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル］カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３，３，４－トリメチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プ

ロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－シクロヘプチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピリジン－４－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－シクロヘキシルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］－Ｎ－メチルカルバメート；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリノフェニル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル７－メチル－１，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（３－モルホリン－４－イルプロピル）カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（２－シアノエチル）－Ｎ－メチルカルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３，３，４－トリメチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（ジメチルスルファモイルアミノ）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２－メトキシアセチル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（２－シクロプロピルアセチル）アミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－［（３－ヒドロキシフェニル）メチル］ピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（ピリジン－３－イルメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボニル］オキシメチル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［３－［（Ｅ）－２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－６－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）オキシ－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－２－イル］プロパ－１－エニル］フェニル］メチル２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［２－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］ピリジン－４－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［３－［（Ｅ）－２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－６－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）オキシ－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－２－イル］プロパ－１－エニル］フェニル］メチルモルホリン－４－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（ジメチルカルバモイルオキシメチル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボニル］オキシメチル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシ

レート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［［（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－カルボニル］オキシメチル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［（４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル）オキシメチル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
２－［４－［３－フルオロ－５－［（Ｅ）－２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－６－（ピペラジン－１－カルボニルオキシ）－１－オキサシクロドデカ－４－エン－２－イル］プロパ－１－エニル］フェニル］ピペラジン－１－イル］酢酸；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（３－（ジメチルアミノ）フェニル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（３－（ジメチルアミノ）フェニル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（５－クロロピリジン－３－イル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－（（Ｅ）－１－（３－（ピロリジン－１－イルスルホニル）フェニル）プロパ－１－エン－２－イル）オキサシクロドデカ－４－エン－６－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
又はその薬学的に許容可能な塩。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本願は、２０１８年４月１２日に出願された米国仮特許出願第６２／６５６，８６５号明細書；２０１８年６月１日に出願された米国仮特許出願第６２／６７９，６５８号明細書；２０１９年３月６日に出願された米国仮特許出願第６２／８１４，８２４号明細書；及び２０１９年３月６日に出願された米国仮特許出願第６２／８１４，８２８号明細書に対する優先権の利益を主張するものであり、これらは全て、参照により本明細書に援用される。
【０００２】
本明細書には、新規有機化合物及びかかる化合物を含有する医薬組成物が開示される。本化合物は、癌、特に、スプライセオソーム及びそこにある突然変異を標的化する薬剤が有用であることが公知の癌の治療において有用であり得る。本化合物はまた、少なくとも

１つの追加療法と併用して投与したとき癌の治療において有用であり得る。
【背景技術】
【０００３】
真核生物では、新規に合成されたメッセンジャーＲＮＡは典型的には複数のイントロンを有し、それらが切り出されて成熟ｍＲＮＡとなる。スプライセオソームは、この仕事を成し遂げる多サブユニット複合体である。スプライセオソームは、５つの核内低分子ＲＮＡ（ｓｎＲＮＡ；Ｕ１～６）が種々のタンパク質と組み合わさったものからなる。スプライセオソーム遺伝子の突然変異は、各種の癌に認められている。
【０００４】
例えば、スプライセオソームのスプライシング因子３Ｂサブユニット１（ＳＦ３Ｂ１）の突然変異が幾つもの癌に存在し、抗癌剤の標的となっている。かかる癌としては、限定はされないが、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、白血病、例えば、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、及び急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）など、並びに固形腫瘍、例えば、乳癌及びぶどう膜黒色腫などが挙げられる。
【０００５】
細菌ストレプトミセス・プラテンシス（Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ ｐｌａｔｅｎｓｉｓ）から単離された化合物（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（ストレプトミセス・プラテンシスＭｅｒ－１１１０７培養からの新規物質、プラジエノライド Ｉ 分類、発酵、分解及びスクリーニング）．Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃｓ．２００４，Ｖｏｌ．５７，Ｎｏ．３．）は、プラジエノライド類と呼ばれる、血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）プロモーターの阻害因子をスクリーニングする間に発見されたものであり、これはヒトＶＥＧＦプロモーターの制御下にあるレポーター遺伝子の発現を阻害し、その阻害は抗癌剤に有用な作用機序であることが公知である。
【０００６】
この化合物はまた、インビトロでＵ２５１ヒト神経膠腫細胞の増殖も阻害する。この化合物のうち最も効力の高いプラジエノライドＢは、ＶＥＧＦによって促進される遺伝子発現を１．８ｎＭのＩＣ$_{50}$で阻害し、神経膠腫細胞増殖を３．５ｎＭのＩＣ$_{50}$で阻害する。プラジエノライドＢの構造は公知であり（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（ストレプトミセス・プラテンシスＭｅｒ－１１１０７培養からの新規物質、プラジエノライド ＩＩ 物理化学的性質と構造決定）．Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃｓ．Ｖｏｌ．５７，Ｎｏ．３．（２００４））、プラジエノライドＢは、ＳＦ３ｂスプライセオソームを標的化してスプライシングを阻害し、遺伝子発現パターンを変化させることが公知である（Ｋｏｔａｋｅ ｅｔ ａｌ．，“Ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｆａｃｔｏｒ ＳＦ３ｂ ａｓ ａ ｔａｒｇｅｔ ｏｆ ｔｈｅ ａｎｔｉｔｕｍｏｒ ｎａｔｕｒａｌ ｐｒｏｄｕｃｔ ｐｌａｄｉｅｎｏｌｉｄｅ（抗癌性天然産物プラジエノライドの標的としてのスプライシング因子ＳＦ３ｂ）”，Ｎａｔｕｒｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２００７，３，５７０－５７５）。
【０００７】
同様に、以下の特許出願：国際公開第２００２／０６０８９０号パンフレット；国際公開第２００４／０１１４５９号パンフレット；国際公開第２００４／０１１６６１号パン

フレット；国際公開第２００４／０５０８９０号パンフレット；国際公開第２００５／０５２１５２号パンフレット；国際公開第２００６／００９２７６号パンフレット；国際公開第２００８／１２６９１８号パンフレット；及び国際公開第２０１５／１７５５９４号パンフレットに開示されるとおり、ある種のプラジエノライドＢ化合物、並びに他のプラジエノライド化合物も公知である。例えば、プラジエノライド化合物、（８Ｅ，１２Ｅ，１４Ｅ）－７－（（４－シクロヘプチルピペラジン－１－イル）カルボニル）オキシ－３，６，１６，２１－テトラヒドロキシ－６，１０，１２，１６，２０－ペンタメチル－１８，１９－エポキシトリコサ－８，１２，１４－トリエン－１１－オリド、別名Ｅ７１０７は、天然産物プラジエノライドＤの半合成誘導体であり、その第Ｉ相試験の結果が報告されている。別の例として、プラジエノライドピリジン化合物（２Ｓ，３Ｓ，６Ｓ，７Ｒ，１０Ｒ，Ｅ）－７，１０－ジヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－（（Ｒ，２Ｅ，４Ｅ）－６－（ピリジン－２－イル）ヘプタ－２，４－ジエン－２－イル）オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（別称「（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｓ，７Ｒ，１０Ｒ）－７，１０－ジヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－（（２Ｅ，４Ｅ，６Ｒ）－６－（ピリジン－２－イル）ヘプタ－２，４－ジエン－２－イル）オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート」）、別名Ｈ３Ｂ－８８００は、ある種の血液癌の治療用にオーファンドラッグ指定を受けている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

しかしながら、癌、特に、スプライセオソーム及びそこにある突然変異を標的化する薬剤が有用であることが公知の癌の治療において有用な更なる薬剤が必要とされている。

【０００９】

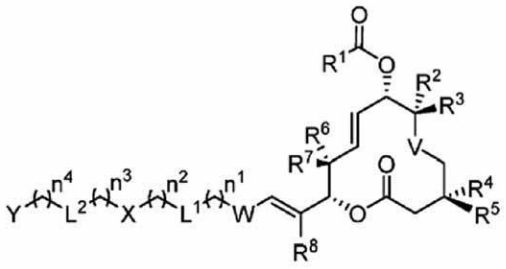
近年、免疫チェックポイント遮断（ＩＣＢ）が、幾つかの異なる癌種の治療にとってパラダイムシフトであることが明らかになっている。しかしながら、全ての患者がＩＣＢにロバストな／持続性のある奏効を示すわけではない。例えば、Ｚａｐｐａｓｏｄｉ，Ｒ．ｅｔ ａｌ．Ｅｍｅｒｇｉｎｇ Ｃｏｎｃｅｐｔｓ ｆｏｒ Ｉｍｍｕｎｅ Ｃｈｅｃｋｐｏｉｎｔ Ｂｌｏｃｋａｄｅ－Ｂａｓｅｄ Ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ Ｔｈｅｒａｐｉｅｓ（免疫チェックポイント遮断に基づく併用療法の新しい概念）．Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ３３，５８１－５９８，ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｃｃｅｌｌ．２０１８．０３．００５（２０１８）；及びＷｏｌｃｈｏｋ，Ｊ．Ｄ．ｅｔ ａｌ．Ｏｖｅｒａｌｌ Ｓｕｒｖｉｖａｌ ｗｉｔｈ Ｃｏｍｂｉｎｅｄ Ｎｉｖｏｌｕｍａｂ ａｎｄ Ｉｐｉｌｉｍｕｍａｂ ｉｎ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｍｅｌａｎｏｍａ（進行性黒色腫におけるニボルマブ及びイピリムマブ併用による全生存）．Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３７７，１３４５－１３５６，ｄｏｉ：１０．１０５６／ＮＥＪＭｏａ１７０９６８４（２０１７）を参照のこと。従って、患者の奏効性を改善し及び／又は最大化するための、ＩＣＢと併用して投与する補完的治療剤又は任意の他の療法を発見することもまた必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

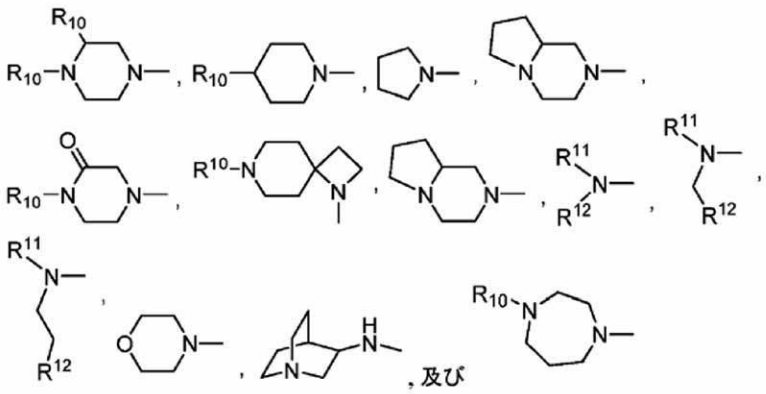
本明細書には、式Ｉの化合物：

【化１】



I

及びその薬学的に許容可能な塩
［式中：
Ｒ１は、
【化２】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ジメチルアミノ基、及びメトキシＣ１～Ｃ６アルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、及びＲ７は、各々独立に、水素、ヒドロキシル基、－Ｏ－Ｒ１０基、及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択され；
Ｒ８、Ｒ９、及びＲ１３は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択され；
Ｒ１０は、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アミノアルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１～Ｃ６アルキルカルボン酸基、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル基、ベンジル基、Ｃ３～Ｃ８ヘテロシクリル基、－ＣＨ２－Ｃ３～Ｃ８ヘテロシクリル基、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ３～Ｃ８ヘテロシクリル基、アシル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＣＤ３、及び－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ１１Ｒ１２基から選択され；
Ｒ１１及びＲ１２は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アミノアルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル基、及びＣ３～Ｃ８ヘテロシクリル基から選択され；
Ｖは、－ＣＨ２－及び－Ｎ（Ｒ９）－から選択され；
Ｗは、３～８員炭素環及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
Ｘ及びＹは、各々独立に、結合、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１

～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－から選択され；及び

各ｎは、独立に、０～４から選択される］が開示される。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

また、本明細書には、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及びその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を含む医薬組成物も開示される。一部の実施形態において、本医薬組成物は、少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体を更に含む。

【００１２】

また、本明細書には、癌を有する対象の治療方法であって、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量を対象に投与することを含む方法も開示される。一部の実施形態において、癌は、骨髄異形成症候群、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性骨髄性白血病、結腸癌、膵癌、子宮内膜癌、卵巣癌、乳癌、ぶどう膜黒色腫、胃癌、胆管癌、及び／又は肺癌から選択される。一部の実施形態において、癌は、スプライシング因子３Ｂサブユニット１（ＳＦ３Ｂ１）遺伝子又はタンパク質における１つ以上の突然変異の検査結果が陽性となる癌から選択される。一部の実施形態において、癌は、表１に掲載されるものなど、スプライセオソーム遺伝子又はタンパク質における１つ以上の突然変異の検査結果が陽性となる癌から選択される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、少なくとも１つのネオ抗原及び／又はＴ細胞応答を誘導する。

【００１３】

また、本明細書には、療法的治療方法、例えば癌の治療方法における、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及びその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の使用も開示される。一部の実施形態において、癌は、骨髄異形成症候群、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性骨髄性白血病、結腸癌、膵癌、子宮内膜癌、卵巣癌、乳癌、ぶどう膜黒色腫、胃癌、胆管癌、及び／又は肺癌から選択される。一部の実施形態において、癌は、スプライシング因子３Ｂサブユニット１（ＳＦ３Ｂ１）遺伝子又はタンパク質における１つ以上の突然変異の検査結果が陽性となる癌から選択される。一部の実施形態において、癌は、表１に掲載されるものなど、スプライセオソーム遺伝子又はタンパク質における１つ以上の突然変異の検査結果が陽性となる癌から選択される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、少なくとも１つのネオ抗原及び／又はＴ細胞応答を誘導する。

【００１４】

また、本明細書には、医薬品の調製における使用のための、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及びその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物も開示される。一部の実施形態において、医薬品は癌の治療に有用である。一部の実施形態において、癌は、骨髄異形成症候群、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性骨髄性白血病、結腸癌、膵癌、子宮内膜癌、卵巣癌、乳癌、ぶどう膜黒色腫、胃癌、胆管癌、及び／又は肺癌から選択される。一部の実施形態において、癌は、スプライシング因子３Ｂサブユニット１（ＳＦ３Ｂ１）遺伝子又はタン

パク質における１つ以上の突然変異の検査結果が陽性となる癌から選択される。一部の実施形態において、癌は、表１に掲載されるものなど、スプライセオソーム遺伝子又はタンパク質における１つ以上の突然変異の検査結果が陽性となる癌から選択される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、少なくとも１つのネオ抗原及び／又はＴ細胞応答を誘導する。

【００１５】

また、本明細書には、スプライセオソーム、例えば、ＳＦ３Ｂスプライセオソームのサブユニット１を標的化するための、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の使用も開示される。

【００１６】

また、本明細書には、少なくとも１つのネオ抗原の誘導方法であって、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を新生物細胞に接触させることを含む方法も開示される。一部の実施形態において、かかる接触は、少なくとも１つのネオ抗原の産生を誘導し得る。

【００１７】

また、本明細書には、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象における少なくとも１つのネオ抗原及び／又はＴ細胞応答の誘導方法であって、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を対象に投与することを含む方法も開示される。

【００１８】

また、本明細書には、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象の治療方法も開示される。一部の実施形態において、本方法は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を対象に投与することを含み、ここで投与により、少なくとも１つのネオ抗原及び／又はＴ細胞応答の誘導が起こり得る。一部の実施形態において、本方法はまた、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与後に対象において１つ以上のネオ抗原及び／又はＴ細胞応答を検出することも含み得る。一部の実施形態において、本方法はまた、１つ以上のネオ抗原及び／又はＴ細胞応答が検出された場合、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与を継続することも含み得る。

【００１９】

また、本明細書には、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象の治療方法であって、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を対象に投与することを含む方法も提供される。

【００２０】

また、本明細書には、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドを含むネオ抗原ワクチンも提供される。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を新生物細胞に接触させることにより誘導される修飾された又は新規のネオ抗原配列を含む。

【００２１】

本明細書に提供される方法及び使用は、一部の実施形態では、少なくとも１つの追加療法を投与することを更に含み得る。一部の実施形態において、本明細書に提供される方法

及び使用は、全身毒性の低下及び／又は忍容性の向上をもたらし得る。

【００２２】

また、本明細書には、それを必要としている対象における癌の治療方法であって、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物と、少なくとも１つの追加療法とを投与することを含む方法も開示される。

【００２３】

また、本明細書には、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象の治療方法であって、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物と、少なくとも１つの追加療法とを投与することを含む方法も開示される。

【００２４】

本明細書で使用されるとき、特に指示されない限り以下の定義が適用されるものとする。

【００２５】

本明細書に記載されるとおり、化合物は、概して本明細書に説明されるものなどの、又は本開示の詳細なクラス、サブクラス、及び種によって例示されるとおりの１つ以上の置換基で置換されていてもよい。一般に、用語「置換されている」は、所与の構造中の水素基が指定置換基の基によって置き換えられていることを指す。特に指示されない限り、置換されている基は、その基の置換可能な各位置に置換基を有してもよく、いずれかの所与の構造において２つ以上の位置が、指定される群から選択される２つ以上の置換基で置換され得るとき、その置換基は、あらゆる位置において同じであっても又は異なっても、いずれであってもよい。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、安定化合物又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。

【００２６】

「安定」は、本明細書に開示される目的の１つ以上のためのその生成、検出、並びにその回収、精製、及び使用を可能にする条件に供したときも実質的に化学的及び／又は物理的に変化しない化合物を指す。一部の実施形態において、安定化合物又は化学的に実現可能な化合物は、４０℃以下の温度で水分の非存在下又は他の化学的に反応性の条件下に少なくとも１週間置いたとき実質的に変化しないものである。

【００２７】

「異性体」は、同じ数及び種類の原子、ひいては同じ分子量を有するが、原子の並び方又は配置の点で異なる化合物を指す。「立体異性体」は、原子の結合順は同じだが、空間内におけるそれらの原子の並び方が異なる化合物を指す。「ジアステレオ異性体」又は「ジアステレオマー」は、エナンチオマーでない立体異性体を指す。「エナンチオマー」は、互いの重ね合わせることができない鏡像である立体異性体を指す。「幾何異性体」は、二重結合又は環又は中心原子に対する基の位置が異なるシス－トランス異性体を指す。

【００２８】

本明細書に教示されるエナンチオマーには、特定の１つ又は複数の不斉中心に実質的に単一のエナンチオマー、例えば、９０％、９２％、９５％、９８％、又は９９％以上の、又は１００％に等しい単一のエナンチオマーを含む「エナンチオ純粋な」異性体が含まれ得る。「不斉中心」又は「キラル中心」は、４つの異なる置換基を含む四面体炭素原子を指す。

【００２９】

「立体異性的に純粋な」は、本明細書で使用されるとき、化合物の１つの立体異性体を含み、且つ当該化合物の他の立体異性体が実質的にない化合物又はその組成物を意味する。例えば、１つのキラル中心を有する化合物の立体異性的に純粋な組成物は、その化合物の逆のエナンチオマーが実質的にないことになる。一部の実施形態において、２つのキラル中心を有する化合物の立体異性的に純粋な組成物は、その化合物のジアステレオマーが実質的になく、且つ逆のエナンチオマーが実質的にないことになる。一部の実施形態において、立体異性的に純粋な化合物は、化合物の１つの立体異性体が約８０重量％超を占め

、且つ化合物の他の立体異性体が約２０重量％未満を占める、例えば、化合物の１つの立体異性体が約９０重量％超を占め、且つ化合物の他の立体異性体が約１０重量％未満を占めるなど、更に例えば、化合物の１つの立体異性体が約９５重量％超を占め、且つ化合物の他の立体異性体が約５重量％未満を占めるなど、及び更に例えば、化合物の１つの立体異性体が約９７重量％超を占め、且つ化合物の他の立体異性体が約３重量％未満を占めるなどする。例えば、米国特許第７，１８９，７１５号明細書を参照のこと。

【００３０】

異性体を記述する用語としての「Ｒ」及び「Ｓ」は、非対称に置換された炭素原子における立体化学的配置を記述するものである。非対称に置換された炭素原子の「Ｒ」又は「Ｓ」の指定は、当業者に周知のとおり、カーン・インゴルド・プレローグ順位則を適用することにより行われ、国際純正・応用化学連合（ＩＵＰＡＣ）有機化学命名法規則集のセクションＥ、立体化学（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｕｎｉｏｎ ｏｆ Ｐｕｒｅ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｅｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（ＩＵＰＡＣ）Ｒｕｌｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．Ｓｅｃｔｉｏｎ Ｅ，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ）に記載されている。

【００３１】

「アミンオキシド」又は「アミン－Ｎ－オキシド」又は「Ｎ－オキシド」は、３つの追加的な水素及び／又は炭化水素側鎖がＮに結び付いたＮ－Ｏ結合である官能基Ｒ３Ｎ＋－Ｏ－を含有する化学的化合物である。これはＲ３Ｎ→Ｏと書かれることもある。

【００３２】

「Ａｒ」又は「アリール」は、１つ以上の閉環を有する芳香族炭素環式部分を指す。例としては、限定なしに、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントラセニル、ビフェニル、及びピレニルが挙げられる。特定の実施形態において、アリール基は６個の炭素原子を含有する（「Ｃ６アリール」）。

【００３３】

「アルキル」又は「アルキル基」は、本明細書で使用されるとき、完全に飽和している直鎖、分枝状、又は環状炭化水素鎖を意味する。特定の実施形態において、アルキル基は１～８個の炭素原子を含有する（「Ｃ１～Ｃ８アルキル」）。特定の実施形態において、アルキル基は１～６個の炭素原子を含有する（「Ｃ１～Ｃ６アルキル」）。特定の実施形態において、アルキル基は１～３個の炭素原子を含有する。なおも他の実施形態において、アルキル基は２～３個の炭素原子を含有し、更に他の実施形態においてアルキル基は１～２個の炭素原子を含有する。特定の実施形態において、用語「アルキル」又は「アルキル基」はシクロアルキル基を指す。特定の実施形態において、シクロアルキル基は３～８個の炭素原子を含有する（「Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル」）。特定の実施形態において、シクロアルキル基は３～６個の炭素原子を含有する（「Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル」）。例示的アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル及びシクロヘキシルが挙げられる。

【００３４】

「アルコキシ」は、本明細書で使用されるとき、上記に定義したとおりのアルキル基が酸素（「アルコキシ」）原子を介して炭素主鎖に結び付いたものを指す。

【００３５】

「炭素環」は、本明細書で使用されるとき、芳香族（例えば、アリール）及び非芳香族（例えば、シクロアルキル）の両方の基を含む。特定の実施形態において、炭素環基は３～１０個の炭素原子を含有する（「３～１０員炭素環」）。特定の実施形態において、炭素環基は３～８個の炭素原子を含有する（「３～８員炭素環」）。特定の実施形態において、炭素環基は３～６個の炭素原子を含有する（「３～６員炭素環」）。特定の実施形態において、炭素環基は３～５個の炭素原子を含有する（「３～５員炭素環」）。

【００３６】

「ハロアルキル」は、１個以上のハロ原子（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）で置換されているアルキル基を指す。例えば、「フルオロメチル」は、１個以上のフルオロ原子で置換されて

いるメチル基を指す（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチル）。

【００３７】

「ヘテロ原子」は、Ｏ、Ｓ又はＮを指す。

【００３８】

「ヘテロアリール」は、１つ以上の閉環を有し、それらの環のうちの少なくとも１つに１つ以上のヘテロ原子（酸素、窒素又は硫黄）がある環状部分を指し、ここで環のうちの少なくとも１つは芳香族であり、１つ又は複数の環は独立に縮合、及び／又は架橋されていてもよい。例としては、限定なしに、チオフェニル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、及びピラジニルが挙げられる。

【００３９】

「ヘテロシクリル」又は「ヘテロ環式」は、本明細書で使用されるとき、その環に少なくとも１つのヘテロ原子を含有する単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環、又は三環式ヘテロ環を意味する。ヘテロ環（ｈｅｔｅｒｃｏｃｙｌｅ）は芳香族（例えば、ヘテロアリール）又は非芳香族であってもよい。特定の実施形態において、ヘテロ環基は、２～１０個の炭素原子、３～１０個の炭素原子、２～８個の炭素原子、３～８個の炭素原子、２～６個の炭素原子、３～６個の炭素原子、２～４個の炭素原子、３～４個の炭素原子、又は３個の炭素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロ環は、３～１０員環、３～８員環、３～６員環、３～４員環、又は３員環であってもよい。

【００４０】

単環式ヘテロ環は、Ｏ、Ｎ、及びＳから独立に選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する３、４、５、６、７、又は８員環である。一部の実施形態において、ヘテロ環は、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１個のヘテロ原子を含有する３又は４員環である。一部の実施形態において、ヘテロ環は、０又は１個の二重結合と、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３個のヘテロ原子とを含有する５員環である。一部の実施形態において、ヘテロ環は、０、１又は２個の二重結合と、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３個のヘテロ原子とを含有する６、７、又は８員環である。単環式ヘテロ環の代表的な例としては、限定はされないが、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、１，３－ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、ジヒドロピラニル（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－６－イルを含む）、１，３－ジチオラニル、１，３－ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルを含む）、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニル、及びトリチアニルが挙げられる。

【００４１】

本開示の二環式ヘテロ環は、アリール基と縮合した単環式ヘテロ環、又は単環式シクロアルキルと縮合した単環式ヘテロ環、又は単環式シクロアルケニルと縮合した単環式ヘテロ環、又は単環式ヘテロ環と縮合した単環式ヘテロ環により例示される。二環式ヘテロ環の代表的な例としては、限定はされないが、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、１，３－ベンゾジオキソリル、１，３－ベンゾジチオリル、２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシニル、２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロ－１－ベンゾチエニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドリル、及び１，２，３，４－テトラヒドロキノリニルが挙げられる。

【００４２】

一部の実施形態において、二環式ヘテロ環はスピロヘテロ環である。当該技術分野において公知のとおり、「スピロ」ヘテロ環は、環同士がたった１個の原子だけでつながって

いる二環式部分である。このつないでいる原子はスピロ原子とも称され、ほとんどの場合に炭素又は窒素などの四級原子である。スピロ化合物は、接中辞スピロと、それに続く角括弧で括られたスピロ原子それ自体を除く小環の原子の数及び大環の原子の数（これらの数は点で区切られる）で表記されてもよい。かかる化合物の例は、２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタンを含むが、これに限定されない。

【００４３】

三環式ヘテロ環は、アリール基と縮合した二環式ヘテロ環、又は単環式シクロアルキルと縮合した二環式ヘテロ環、又は単環式シクロアルケニルと縮合した二環式ヘテロ環、又は単環式ヘテロ環と縮合した二環式ヘテロ環である。三環式ヘテロ環の代表的な例としては、限定はされないが、２，３，４，４ａ，９，９ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－カルバゾリル、５ａ，６，７，８，９，９ａ－ヘキサヒドロジベンゾ［ｂ，ｄ］フラニル、及び５ａ，６，７，８，９，９ａ－ヘキサヒドロジベンゾ［ｂ，ｄ］チエニルが挙げられる。

【００４４】

本開示のヘテロ環基は、その基内に含まれる任意の置換可能な炭素原子又は任意の置換可能な窒素、酸素若しくは硫黄原子を介して親分子部分につながり、各々がそれらの基の２個の非隣接炭素原子をつなぎ合わせる、１、２、３、又は４個の炭素原子の１又は２つのアルキレン架橋を含有し得る。かかる「架橋された」ヘテロ環基の例としては、限定はされないが、オキサトリシクロ［３．３．１．１３，７］デシル（２－オキサトリシクロ［３．３．１．１３，７］デシルを含む）、２，４－ジオキサビシクロ［４．２．１］ノニル、オキサビシクロ［２．２．１］ヘプチル（２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプチルを含む）及び２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタンが挙げられる。

【００４５】

上記のヘテロアリール及びヘテロ環において、窒素又は硫黄原子は任意選択で様々な酸化状態に酸化されていてもよい。具体的な例では、基Ｓ（Ｏ）０～２は、それぞれ、－Ｓ－（硫化物）、－Ｓ（Ｏ）－（スルホキシド）、及び－ＳＯ２－（スルホン）を指す。便宜上、窒素、特に限定はされないが、環状芳香族窒素として定義されるものには、その対応するＮ－オキシド型が含まれることが意図される。従って、例えばピリジル環を有する本開示の化合物について；対応するピリジル－Ｎ－オキシドは、本開示の別の化合物として含まれることが意図される。

【００４６】

「治療」、癌を「治療する」、又は「治療すること」は、本明細書に記載されるとおりの癌を逆転させる（例えば、細胞の分化遮断を解消する）、それを改善する（例えば、貧血による疲労、低血球数等の１つ以上の症状を改善する）、及び／又はその進行を遅延させる（例えば、ＡＭＬへの転換など、病態の進行を遅延させる）ことを指す。

【００４７】

「対象」は、本明細書で使用されるとき、動物対象、例えば哺乳類対象、特にヒトなどを意味する。

【００４８】

用語「抗体」は、タンパク質、ポリペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、又は前述の組み合わせなど、標的を免疫グロブリン分子の可変領域内にある少なくとも１つの抗原認識部位によって認識し、それに特異的に結合する免疫グロブリン分子を指して最も広義に使用される。抗体の重鎖は、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と重鎖定常領域（ＣＨ）とで構成される。軽鎖は、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）と軽鎖定常ドメイン（ＣＬ）とで構成される。本願の目的上、成熟重鎖及び軽鎖可変ドメインは、各々、Ｎ末端からＣ末端に：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、及びＦＲ４に並んだ４つのフレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、及びＦＲ４）内にある３つの相補性決定領域（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３）を含む。「抗体」は、天然に存在するものであってもよく、又は従来のハイブリドーマ技術によって作製されたモノクローナル抗体など、人工であってもよい。用語「抗体」には、完全長モノクローナル抗体及び完全長ポリクローナル抗体、並びにＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、及び単鎖抗体などの抗体

断片が含まれる。抗体は、５つの主要な免疫グロブリンクラス：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭ、又はそのサブクラス（例えば、アイソタイプＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）のうちのいずれか１つであってもよい。この用語は更に、ヒト抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、及び所望の生物学的活性（例えば、標的抗原と結合する、標的抗原発現細胞内にインターナライズする）を示す限りにおいて、抗原認識部位を含む任意の修飾された免疫グロブリン分子を包含する。

【００４９】

「薬学的に許容可能な担体」は、本明細書で使用されるとき、それと共に製剤化される化合物の薬理活性を破壊しない非毒性の担体、アジュバント、又は媒体を指す。本開示の組成物中に使用し得る薬学的に許容可能な担体、アジュバント又は媒体としては、限定はされないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩又は電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、シクロデキストリン類、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート類、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレンブロック重合体、ポリエチレングリコール及び羊毛脂が挙げられる。

【００５０】

「薬学的に許容可能な塩」は、親化合物の所望の生物学的活性を保持している、且つ望ましくない毒物学的効果を与えない塩である。かかる塩の例は、（ａ）無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸などと形成される酸付加塩；及び有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パルミチン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクツロン酸などと形成される塩；及び（ｂ）塩素、臭素、及びヨウ素などの元素アニオンから形成される塩である。例えば、Ｈａｙｎｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，“Ｃｏｍｍｅｎｔａｒｙ：Ｏｃｃｕｒｒｅｎｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｌｙ　Ａｃｃｅｐｔａｂｌｅ　Ａｎｉｏｎｓ　ａｎｄ　Ｃａｔｉｏｎｓ　ｉｎ　ｔｈｅ　Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ　Ｄａｔａｂａｓｅ（注解：ケンブリッジ構造データベース中の薬学的に許容可能なアニオン及びカチオンの出現），”　Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，ｖｏｌ．９４，ｎｏ．１０（２００５）、及びＢｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ（医薬品用の塩）”，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，ｖｏｌ．６６，ｎｏ．１（１９７７）（これらは参照によって本明細書に援用される）を参照のこと。

【００５１】

特に指示がない限り、本明細書で使用されるとおりの化学基又は化学部分の記載に用いられる命名法は、名称を左から右に読み、分子の残りの部分への結合点がその名称の右側にあるという慣習に従う。例えば、基「（Ｃ１～３アルコキシ）Ｃ１～３アルキル」は、アルキル末端で分子の残りの部分に結合している。更なる例としては、結合点がエチル末端にあるメトキシエチル、及び結合点がアミン末端にあるメチルアミノが挙げられる。

【００５２】

特に指示がない限り、「－」で指示される末端結合部分を有する化学式又は構造によって化学基が記載される場合、「－」が結合点を表すことは理解されるであろう。

【００５３】

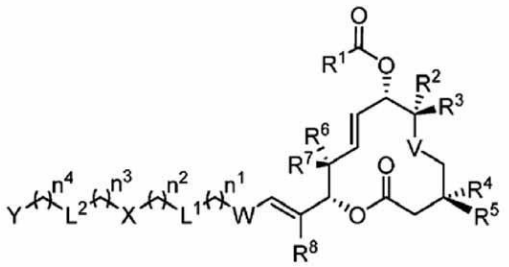
特に指定されない限り、本明細書に描かれる化合物は、構造のあらゆるエナンチオマー形態、ジアステレオマー形態、及び幾何学的（又は立体配座的）形態；例えば、各不斉中心についてのＲ配座及びＳ配座、（Ｚ）及び（Ｅ）二重結合異性体、並びに（Ｚ）及び（Ｅ）配座異性体を含む。従って、本化合物の単一の立体化学異性体並びにエナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何学的（又は立体配座的）混合物が、本開示の範囲内にある

。特に指定されない限り、本開示の化合物のあらゆる互変異性形態が、本開示の範囲内にある。加えて、特に指定されない限り、本明細書に描かれる構造は、１つ以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物を含む。例えば、水素が重水素又はトリチウムに置き換わっている点又は炭素が１３Ｃ若しくは１４Ｃ濃縮炭素に置き換わっている点を除いて本明細書に開示される式を有する化合物は、本開示の範囲内にある。

【００５４】

本明細書には、一部の実施形態によれば、式Ｉの化合物：

【化３】



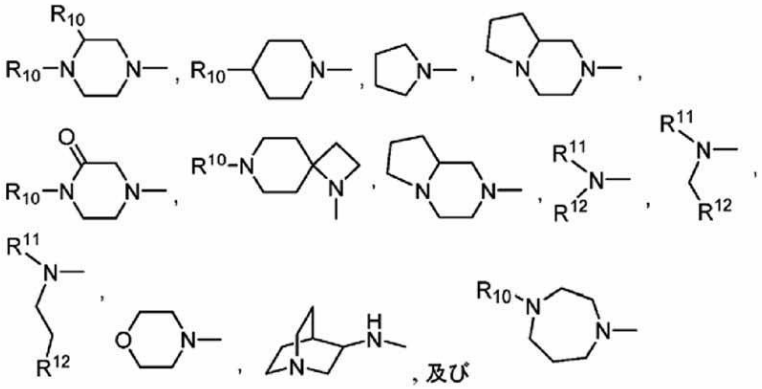
I

及びその薬学的に許容可能な塩

［式中：

Ｒ１は、

【化４】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ジメチルアミノ基、及びメトキシＣ１～Ｃ６アルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、及びＲ７は、各々独立に、水素、ヒドロキシル基、－Ｏ－Ｒ１０基、及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択され；

Ｒ８、Ｒ９、及びＲ１３は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択され；

Ｒ１０は、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アミノアルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１～Ｃ６アルキルカルボン酸基、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル基、ベンジル基、Ｃ３～Ｃ８ヘテロシクリル基、－ＣＨ２－Ｃ３～Ｃ８ヘテロシクリル基、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ３～Ｃ８ヘテロシクリル基、アシル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＣＤ３、及び－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ１１Ｒ１２基から選択され；

Ｒ１１及びＲ１２は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アミノアルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル基、及びＣ３～Ｃ８ヘテロシクリル基から選択され；

Ｖは、－ＣＨ２－及び－Ｎ（Ｒ９）－から選択され；

Ｗは、３～８員炭素環及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

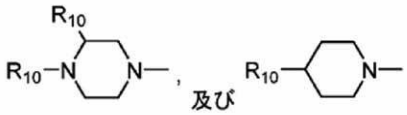
Ｘ及びＹは、各々独立に、結合、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－から選択され；及び

各ｎは、独立に、０～４から選択される］が提供される。

一部の実施形態において、式Ｉの化合物のＲ１は、

【化５】

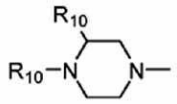


から選択される。一部の実施形態において、式Ｉの化合物のＲ１は、ハロゲン及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される１～３個の基で置換されている。

【００５５】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物のＲ１は、Ｃ１～Ｃ６アルキル基から選択される１～３個の基で置換されている

【化６】



（式中、Ｒ１０はメチルである）である。一部の実施形態において、式Ｉの化合物のＲ１は非置換である。

【００５６】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物のＲ２及びＲ３は、それぞれ、メチル及び水素である。

【００５７】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物のＲ４及びＲ５は、それぞれ、水素及びヒドロキシルである。

【００５８】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物のＲ６及びＲ７は、それぞれ、水素及びメチルである。

【００５９】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物のＲ８はメチルである。

【００６０】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物のＶは－ＣＨ２－である。

【００６１】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物のＷは、ベンゼン環、ピリジン環、ベンズイミ

ダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インダゾール環、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環、及びイミダゾピリジン環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

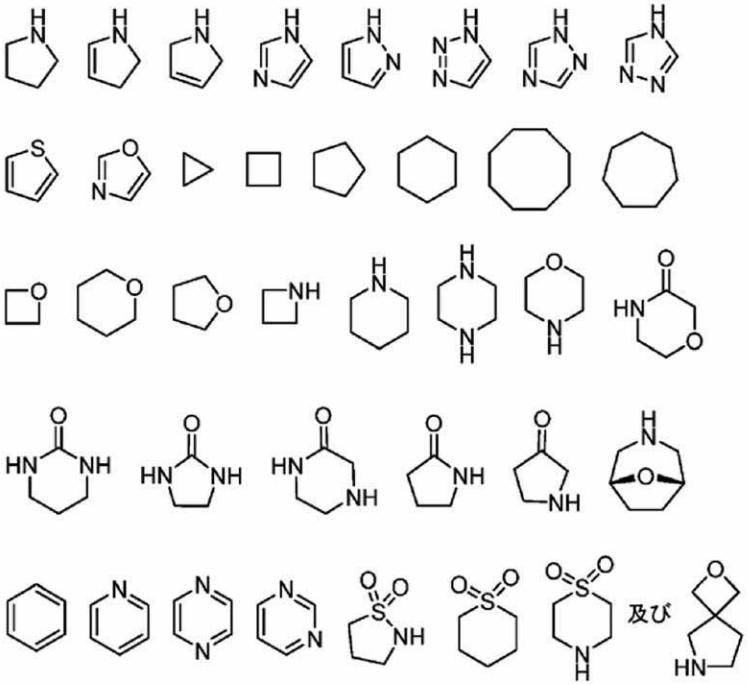
【００６２】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物のＷはベンゼン環であり、これはハロゲン及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

【００６３】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物のＸ及びＹは、各々独立に、結合、

【化７】

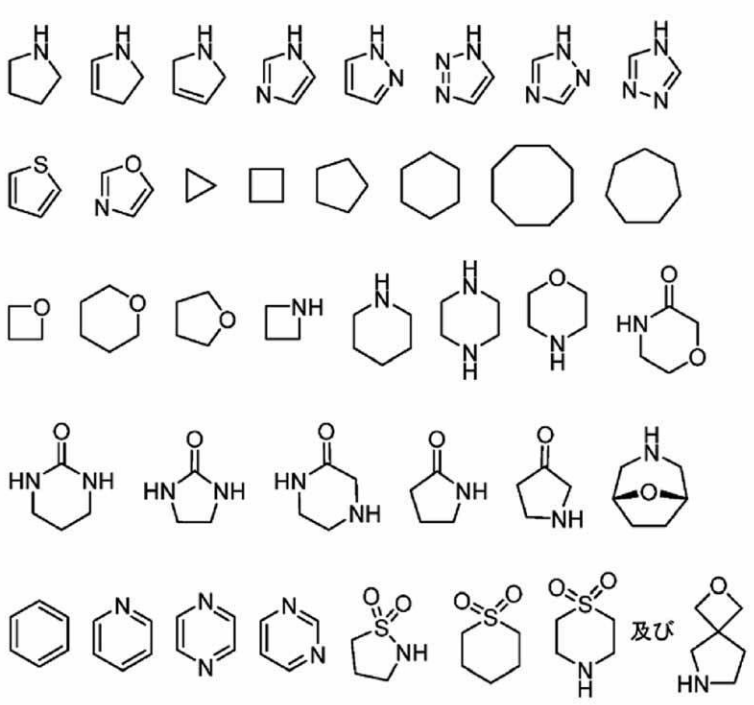


から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

【００６４】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物のＹは水素であり、及び式Ｉの化合物のＸは、

【化８】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－Ｓ（Ｏ２）－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

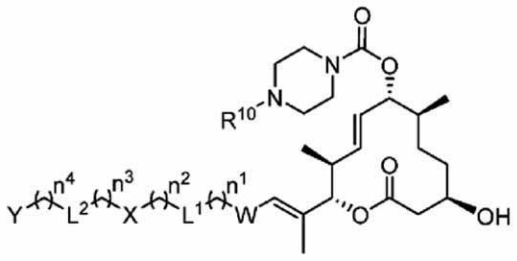
【００６５】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物のＹは水素であり、及び式Ｉの化合物のＸは結合である。

【００６６】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＩａの化合物：

【化９】



IIa

及びその薬学的に許容可能な塩

[式中：

Ｒ１０は、水素及びメチルから選択され；

Ｗは、３～８員炭素環及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｘ及びＹは、各々独立に、結合、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選

択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；及び

各ｎは、独立に、０～４から選択される］から選択される。

【００６７】

一部の実施形態において、式ＩＩａの化合物のＷは、ベンゼン環、ピリジン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インダゾール環、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環、及びイミダゾピリジン環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

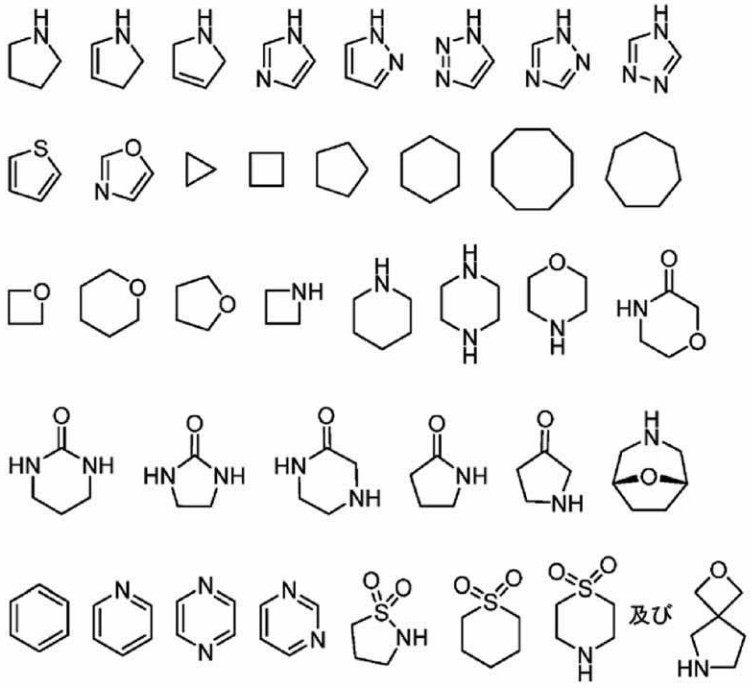
【００６８】

一部の実施形態において、式ＩＩａの化合物のＷはベンゼン環であり、これはハロゲン及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

【００６９】

一部の実施形態において、式ＩＩａの化合物のＸ及びＹは、各々独立に、結合、

【化１０】

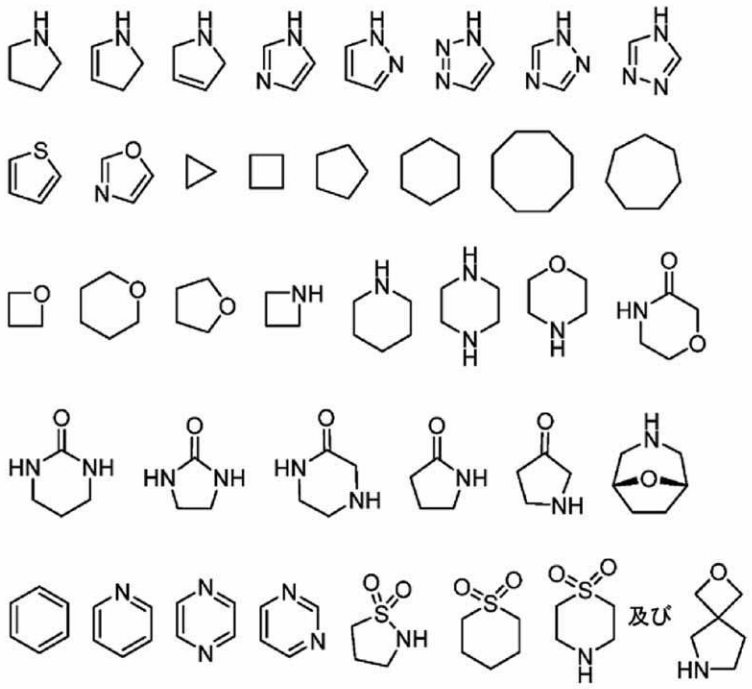


から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

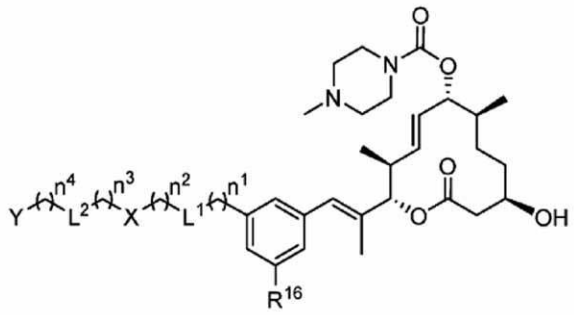
【００７０】

一部の実施形態において、式ＩＩａの化合物のＹは水素であり、及び式ＩＩａの化合物

のＸは、
【化１１】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－Ｓ（Ｏ２）－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。
【００７１】
一部の実施形態において、式ＩＩａの化合物のＹは水素であり、及び式ＩＩａの化合物のＸは結合である。
【００７２】
一部の実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＩｂの化合物：
【化１２】



IIb

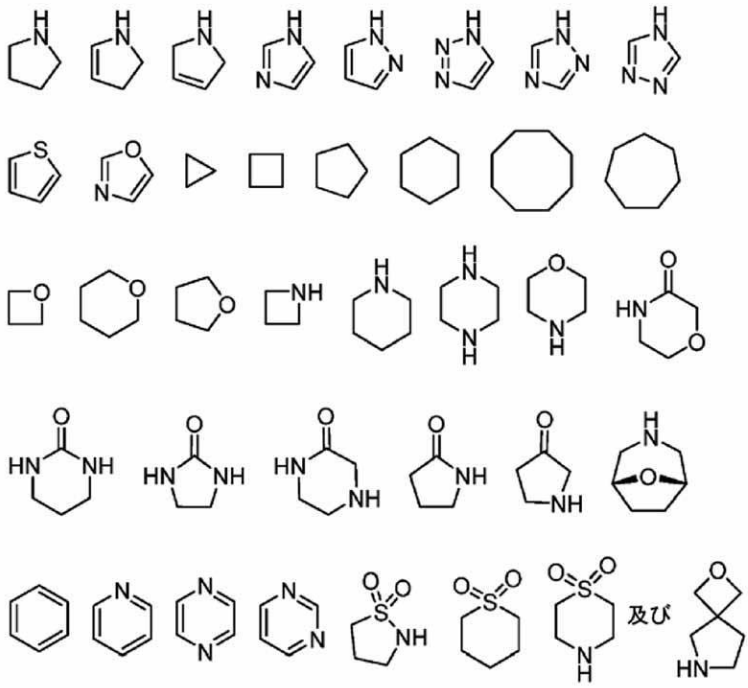
及びその薬学的に許容可能な塩
[式中：
Ｒ１６は、水素及びフルオロから選択され；
Ｘ及びＹは、各々独立に、結合、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々

独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
　Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；及び
　各ｎは、独立に、０～４から選択される］から選択される。

【００７３】

　一部の実施形態において、式ＩＩｂの化合物のＸ及びＹは、各々独立に、結合、

【化１３】

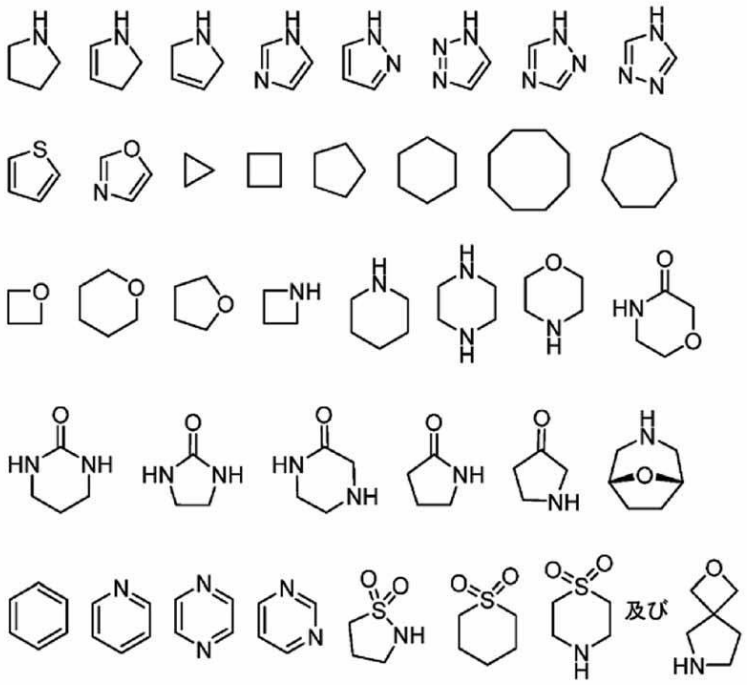


から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

【００７４】

　一部の実施形態において、式ＩＩｂの化合物のＹは水素であり、及び式ＩＩｂの化合物のＸは、

【化１４】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－Ｓ（Ｏ２）－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

【００７５】

一部の実施形態において、式ＩＩｂの化合物のＹは水素であり、及び式ＩＩｂの化合物のＸは結合である。

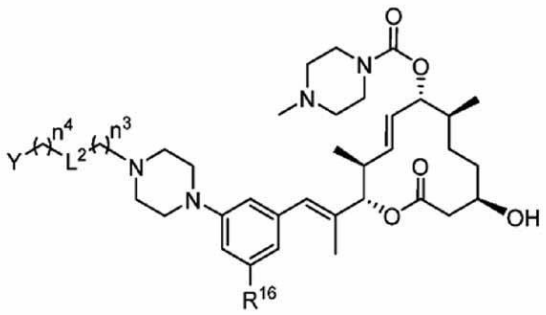
【００７６】

一部の実施形態において、式ＩＩｂの化合物のＲ１６はフルオロである。

【００７７】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＩｃの化合物：

【化１５】



IIc

及びその薬学的に許容可能な塩

［式中：

Ｒ１６は、水素及びフルオロから選択され；

Ｙは、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１

～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｌ２は、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；

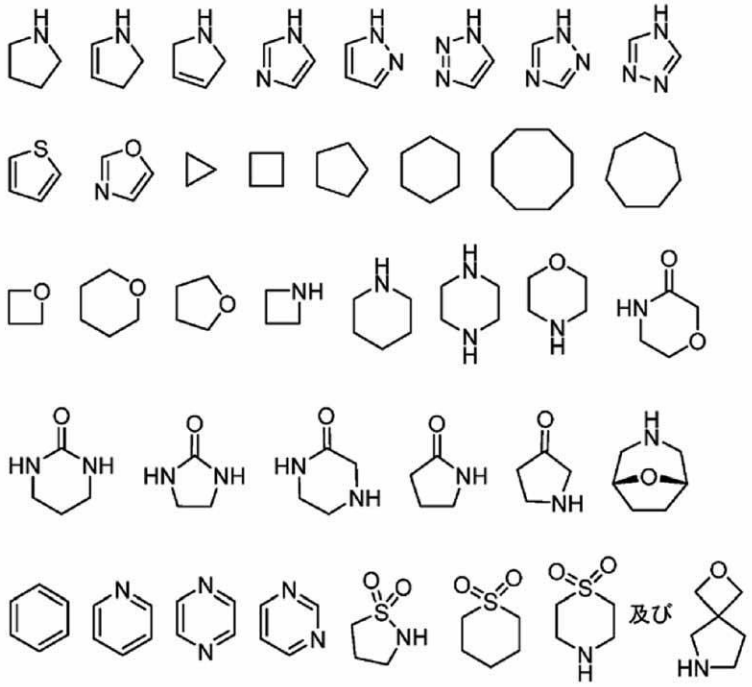
ｎ３は、０であり；及び

ｎ４は、０～４から選択される］から選択される。

【００７８】

一部の実施形態において、式ＩＩｃの化合物のＹは、水素、

【化１６】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

【００７９】

一部の実施形態において、式ＩＩｃの化合物のＬ２は結合である。

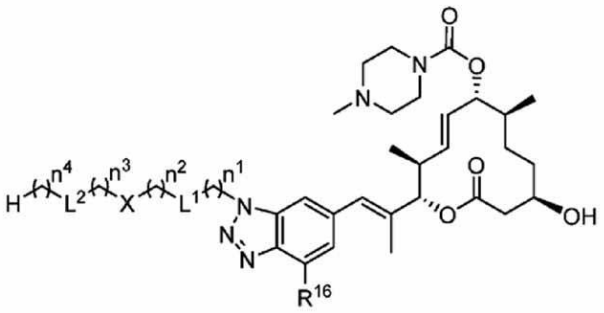
【００８０】

一部の実施形態において、式ＩＩｃの化合物のＲ１６はフルオロである。

【００８１】

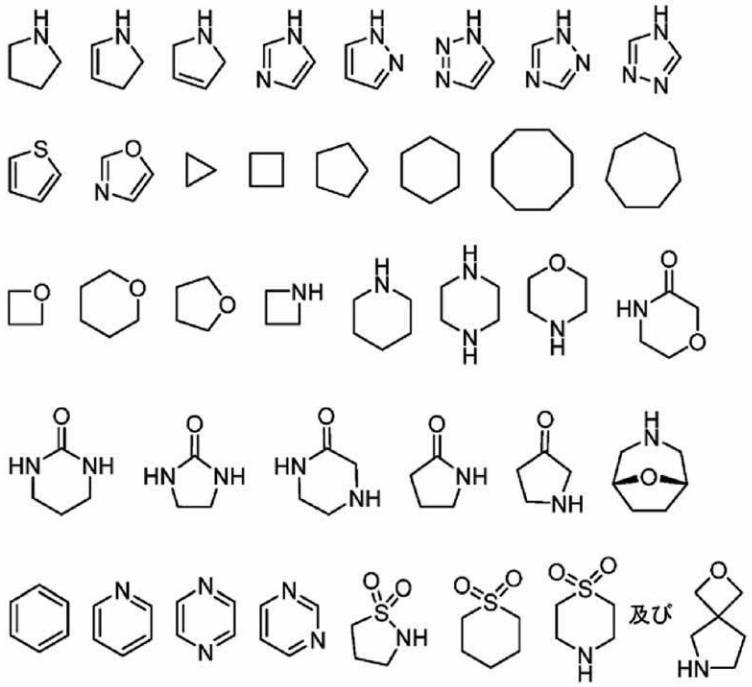
一部の実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＩｄの化合物：

【化１７】



IId

及びその薬学的に許容可能な塩
［式中：
Ｒ１６は、水素及びフルオロから選択され；
Ｘは、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
Ｌ１及びＬ２は、独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；及び
各ｎは、独立に、０～４から選択される］から選択される。
【００８２】
一部の実施形態において、式ＩＩｄの化合物のＸは、結合、
【化１８】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロ

キシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

【００８３】

一部の実施形態において、式ＩＩｄの化合物のＸは結合である。一部の実施形態において、式ＩＩｄの化合物のＸ、Ｌ１、及びＬ２は結合である。

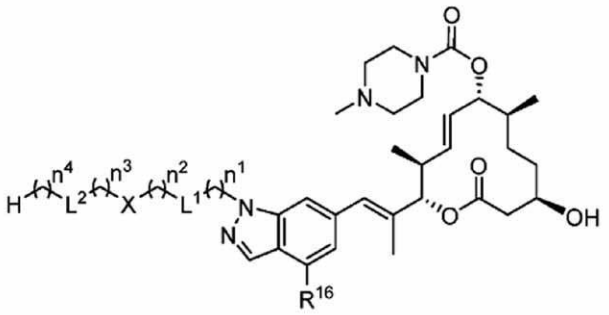
【００８４】

一部の実施形態において、式ＩＩｄの化合物のＲ１６はフルオロである。

【００８５】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＩｅの化合物：

【化１９】



IIe

及びその薬学的に許容可能な塩

［式中：

Ｒ１６は、水素及びフルオロから選択され；

Ｘは、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から独立に選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

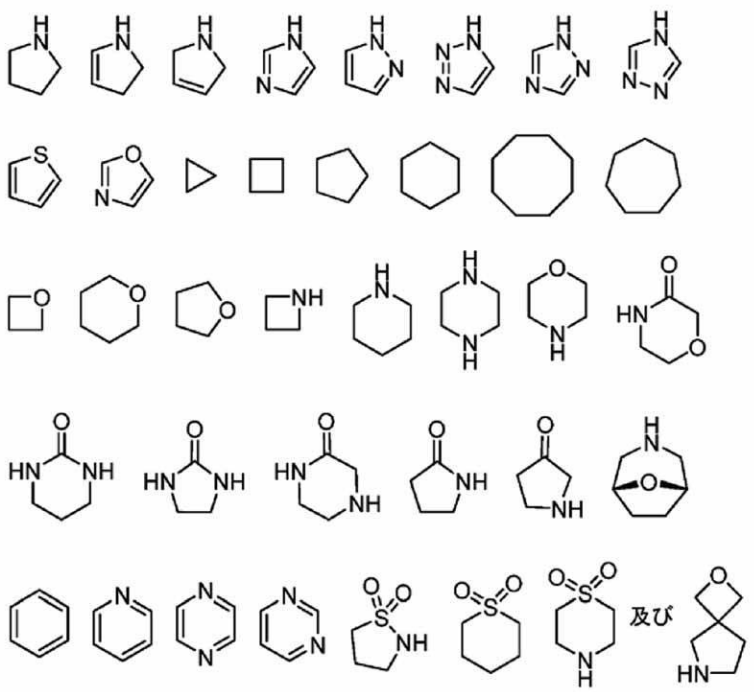
Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；及び

各ｎは、独立に、０～４から選択される］から選択される。

【００８６】

一部の実施形態において、式ＩＩｅの化合物のＸは、結合、

【化２０】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

【００８７】

一部の実施形態において、式ＩＩｅの化合物のＸは結合である。一部の実施形態において、式ＩＩｅの化合物のＸ、Ｌ１、及びＬ２は結合である。

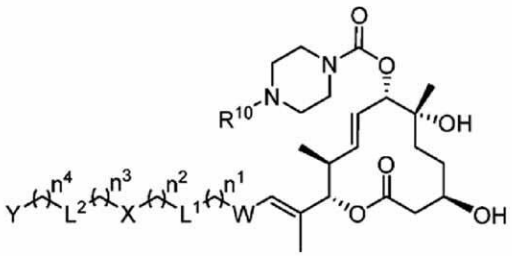
【００８８】

一部の実施形態において、式ＩＩｅの化合物のＲ１６はフルオロである。

【００８９】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＩＩａの化合物：

【化２１】



IIIa

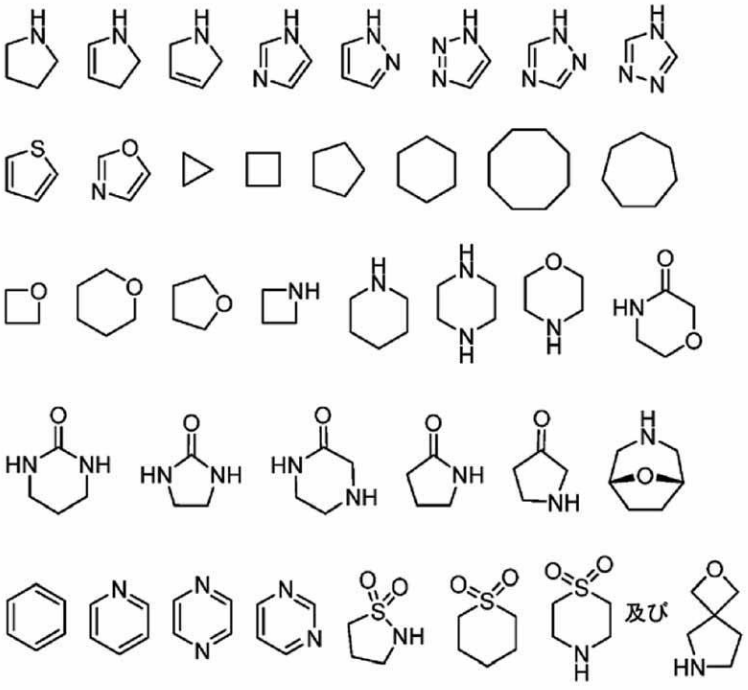
及びその薬学的に許容可能な塩

［式中：

Ｒ１０は、水素及びメチルから選択され；

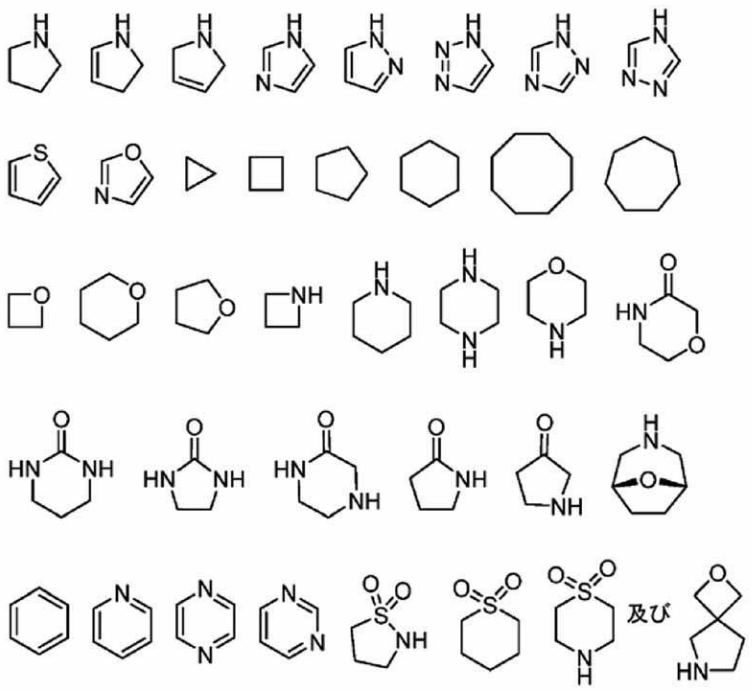
Ｗは、３～８員炭素環及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立

に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
　Ｘ及びＹは、各々独立に、結合、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
　Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；及び
　各ｎは、独立に、０～４から選択される］から選択される。
【００９０】
　一部の実施形態において、式ＩＩＩａの化合物のＷは、ベンゼン環、ピリジン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インダゾール環、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環、及びイミダゾピリジン環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。
【００９１】
　一部の実施形態において、式ＩＩＩａの化合物のＷはベンゼン環であり、これはハロゲン及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。
【００９２】
　一部の実施形態において、式ＩＩＩａの化合物のＸ及びＹは、各々独立に、結合、
【化２２】

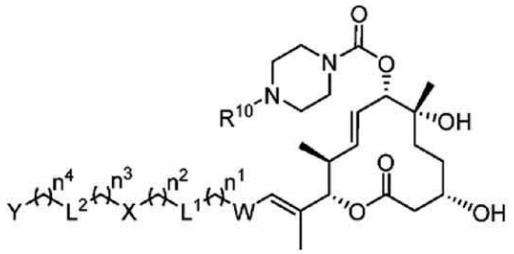


から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

【００９３】
一部の実施形態において、式ＩＩＩａの化合物のＹは水素であり、及び式ＩＩＩａの化合物のＸは、
【化２３】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－Ｓ（Ｏ２）－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。
【００９４】
一部の実施形態において、式ＩＩＩａの化合物のＹは水素であり、及び式ＩＩＩａの化合物のＸは結合である。一部の実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＶａの化合物：
【化２４】



IVa

又はその薬学的に許容可能な塩
［式中：
Ｒ１０は、水素及びメチルから選択され；
Ｗは、３～８員炭素環及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｘ及びＹは、各々独立に、結合、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；及び

各ｎは、独立に、０～４から選択される］から選択される。

【００９５】

一部の実施形態において、式ＩＶａの化合物のＷは、ベンゼン環、ピリジン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インダゾール環、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環、及びイミダゾピリジン環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

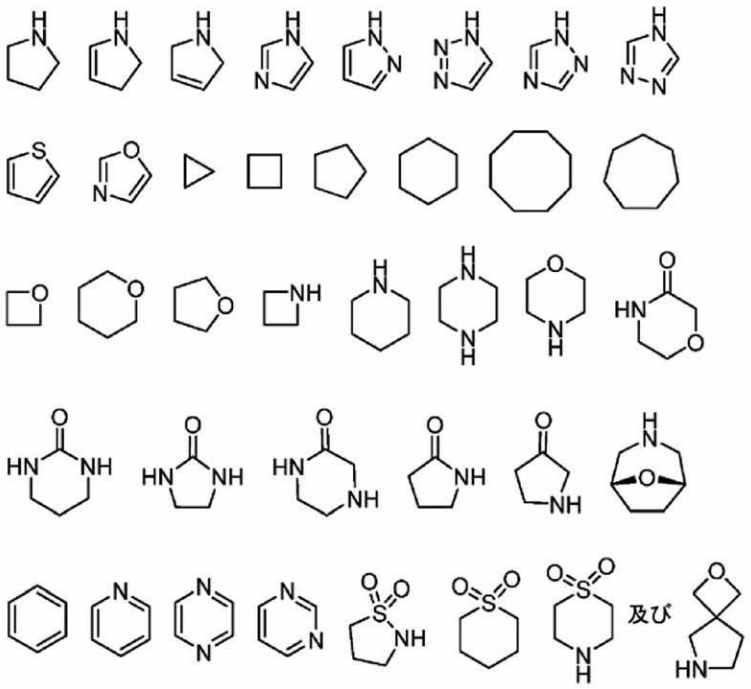
【００９６】

一部の実施形態において、式ＩＶａの化合物のＷはベンゼン環であり、これはハロゲン及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

【００９７】

一部の実施形態において、式ＩＶａの化合物のＸ及びＹは、各々独立に、結合、

【化２５】

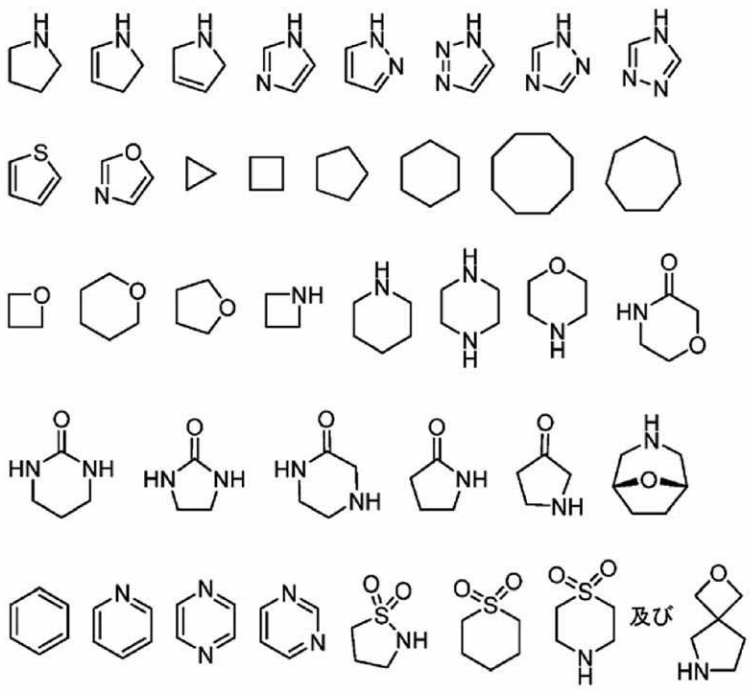


から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

【００９８】

一部の実施形態において、式ＩＶａの化合物のＹは水素であり、及び式ＩＶａの化合物のＸは、

【化２６】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－Ｓ（Ｏ２）－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

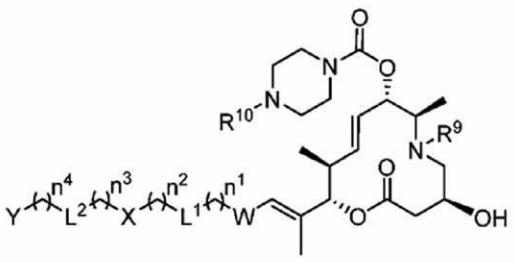
【００９９】

一部の実施形態において、式ＩＶａの化合物のＹは水素であり、及び式ＩＶａの化合物のＸは結合である。

【０１００】

一部の実施形態において、式Ｉの化合物は、式Ｖａの化合物：

【化２７】



Va

又はその薬学的に許容可能な塩

［式中：

Ｒ９は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択され；

Ｒ１０は、水素及びメチルから選択され；

Ｗは、３～８員炭素環及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６ア

ルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｘ及びＹは、各々独立に、結合、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；及び

各ｎは、独立に、０～４から選択される］から選択される。

【０１０１】

一部の実施形態において、式Ｖａの化合物のＷは、ベンゼン環、ピリジン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インダゾール環、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環、及びイミダゾピリジン環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

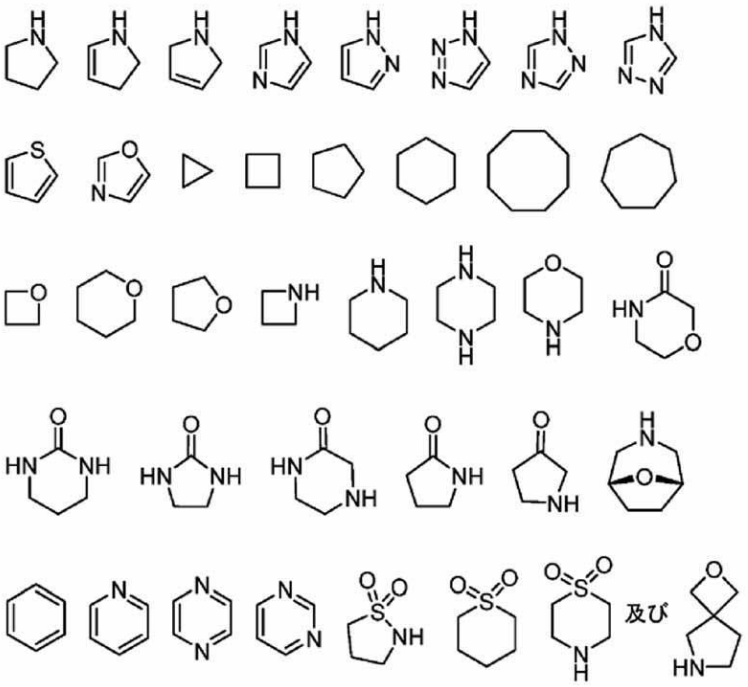
【０１０２】

一部の実施形態において、式Ｖａの化合物のＷはベンゼン環であり、これはハロゲン及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

【０１０３】

一部の実施形態において、式Ｖａの化合物のＸ及びＹは、各々独立に、結合、

【化２８】



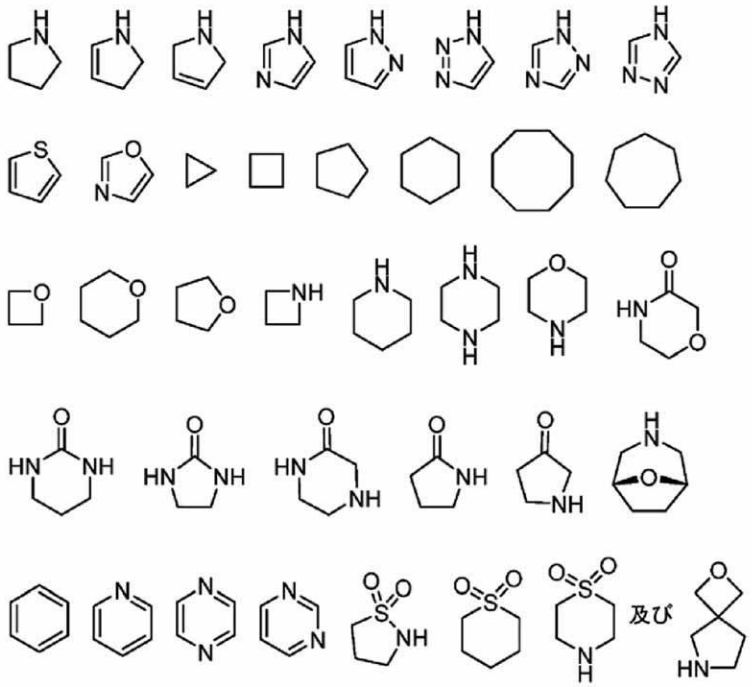
から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１

～３個の基で置換されていてもよい。

【０１０４】

一部の実施形態において、式Ｖａの化合物のＹは水素であり、及び式Ｖａの化合物のＸは、

【化２９】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－Ｓ（Ｏ２）－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい。

【０１０５】

一部の実施形態において、式Ｖａの化合物のＹは水素であり、及び式Ｖａの化合物のＸは結合である。

【０１０６】

一部の実施形態において、式Ｖａの化合物のＲ９は、水素及びメチルから選択される。

【０１０７】

また、本明細書には、

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（３－ピペラジン－１－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１

－（１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（２－モルホリン－４－イルピリジン－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（２－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（４－フルオロ－３－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－［（３Ｓ）－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－［（３Ｓ）－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（２－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１

－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（３－メチル－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－モルホリン－４－イル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－クロロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート；
［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｓ）－３，４－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－プロパン－２－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－シクロブチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－シクロペンチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３，５－ジフルオロフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－

１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（ジメチルアミノ）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（１Ｒ，５Ｓ）－８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（３－オキソピロリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（オキサン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（５－クロロピリジン－３－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）カルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３，５－ジクロロフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１，１－ジオキソ－１，２－チアゾリジン－２－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（１，３－ジメチルインダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１，１－ジオキソ－１，４－チアジナン－４－イル）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１，１－ジオキソ－１，４－チアジナン－４－イル）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エ

ン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］モルホリン－４－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（１－メチルインダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－（シクロペンチルスルファモイル）－２－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（４－メチルスルホニルピペラジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（４－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－イミダゾール－１－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－７，１０－ジヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－７，１０－ジヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－７，１０－ジヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［３－（２－ヒドロキシエチル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ

－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［３－（２－フルオロエチニル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［３－（２－モルホリン－４－イルエチル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［３－（シクロプロピルメチル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｓ）－２－メチルモルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－メチルモルホリン－４－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－［（２Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルペンチル］ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－［（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルペンタノイル］ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－モルホリン－４－イルエチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－エテニルスルホニルピペラジン－１－イル）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－メチルモルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）モルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－

１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）モルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（メチルカルバモイル）モルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－オキソ－１，３－ジアジナン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［３－（シクロプロピルメチル）－２－オキソ－１，３－ジアジナン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシプロパノイル］ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３，４，６，７，８，８ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－メチルモルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（２－シクロプロピル－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－オキソ－２－ピラジン－２－イルエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－７，１０－ジヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（シクロプロピルメチル）－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－

エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イルプロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－（シクロプロピルスルファモイル）－３－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［２－フルオロ－５－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（３－ピペラジン－１－イルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－ホルミルピペラジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（６－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（１，３－ジメチルインダゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－３－イル）－Ｎ－メチルカルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［２－（シクロプロピルメチル）－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－

１－（２－ヒドロキシエチル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（４－フルオロ－１－メチルインダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－［１－（ピリジン－４－イルメチル）ピラゾール－４－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（１－メチルピラゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）－３－オキソピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－メトキシエチル）－３－オキソピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピラゾール－４－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－メトキシアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（シクロプロパンカルボニル）ピペラジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（４－メトキシフェニル）スルホニルピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルホニルピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オ

キソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（４－ピリジン－３－イルスルホニルピペラジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１－メチルイミダゾール－４－イル）スルホニルピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（シクロヘキサンカルボニル）ピペラジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１－メチルインドール－６－イル）スルホニルピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（オキサン－４－イル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－２－（オキサン－４－イル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（オキサン－４－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－モルホリン－４－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１－メチルイミダゾール－４－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（２－シクロプロピルアセチル）ピペラジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレ

ート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１，３－オキサゾール－５－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（オキセタン－３－イルスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（オキセタン－３－イルスルホニル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－（１－ヒドロキシイソキノリン－７－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－［２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（２－オキソ－２－ピロリジン－１－イルエチル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（シアノメチル）－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（シクロプロピルメチル）－３－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（３－メトキシプロパノイル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１

－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（シクロプロピルメチル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［２－（シクロプロピルメチル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（シクロプロピルメチル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（オキサン－４－イル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－２－（オキサン－４－イル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（２－メトキシエチル）ベンズイミダゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（オキソラン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－４－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（４－クロロフェニル）メチル］－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－７－フルオロベンズイミダゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサ

シクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（オキサン－４－イルメチル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－［（３Ｓ）－オキソラン－３－カルボニル］ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－［（３Ｓ）－オキソラン－３－カルボニル］ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（オキセタン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（３－メチルオキセタン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（３－ヒドロキシプロパノイル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（４－メチルオキサン－４－イル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレ

ート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１，１－ジオキソチアン－４－イル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（２－メトキシエチル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（３Ｓ）－オキサン－３－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（３Ｓ）－オキサン－３－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（３Ｒ，４Ｓ）－３－ヒドロキシオキサン－４－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－シクロヘキシル－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（４－メトキシフェニル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル（オキサン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル（オキセタン－３－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－［メチル（オキサン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－［メチル（オキセタン－３－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１，１－ジオキソチアン－４－イル）－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［エチル－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）アミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）－プロパン－２－イルアミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－アセチルピペリジン－４－イル）－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－（１－プロパノイルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［［１－（２－メトキシアセチル）ピペリジン－４－イル］－メチルアミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－ベンゾイルピペリジン－４－イル）－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－イル］ア

ミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－（１－プロピルスルホニルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－シクロペンチルスルホニルピペリジン－４－イル）－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（１－メチルイミダゾール－４－イル）スルホニルピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［［１－（ベンゼンスルホニル）ピペリジン－４－イル］－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－アセチルピペリジン－４－イル）メチル－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）メチル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（１，３－オキサゾール－５－カルボニル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（ピラジン－２－カルボニル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（１－メチルイミダゾール－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（プロパン－２－イルカルバモイル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－

１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（プロピルカルバモイル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（フェニルカルバモイル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）オキシフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－ピロリジン－１－イルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（アゼチジン－１－イルスルホニル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－［（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル］スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）スルファモイル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（４－メチル－３－ピロリジン－１－イルスルホニルフェニル）プ

ロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（５－ピロリジン－１－イルスルホニルピリジン－３－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［４－メチル－３－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（ｔｅｒｔ－ブチルスルファモイル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－［３－（プロパン－２－イルスルファモイル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（エチルスルファモイル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－（メチルスルファモイル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（３－ピペリジン－１－イルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（３－ピロリジン－１－イルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－シクロプロピルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（シクロプロピルスルホニルアミノ）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－（メタンスルホンアミド）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－［（２－メトキシアセチル）アミノ］ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（トリジュウテリオメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）カルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（ピリミジン－４－イルメチル）カルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］モルホリン－４－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート；

［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１

－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［（４－メトキシフェニル）メチル］カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル］カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３，３，４－トリメチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－シクロヘプチルピペラジン－１－カル

ボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピリジン－４－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－シクロヘキシルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］－Ｎ－メチルカルバメート；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリノフェニル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル７－メチル－１，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（３－モルホリン－４－イルプロピル）カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（２－シアノエチル）－Ｎ－メチルカルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３，３，４－トリメチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（ジメチルスルファモイルアミノ）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０

－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２－メトキシアセチル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（２－シクロプロピルアセチル）アミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－［（３－ヒドロキシフェニル）メチル］ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（ピリジン－３－イルメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボニル］オキシメチル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［３－［（Ｅ）－２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－６－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）オキシ－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－２－イル］プロパ－１－エニル］フェニル］メチル２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［２－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］ピリジン－４－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［３－［（Ｅ）－２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－６－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）オキシ－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－２－イル］プロパ－１－エニル］フェニル］メチルモルホリン－４－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（ジメチルカルバモイルオキシメチル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボニル］オキシメチル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［［（３Ｒ

）－３－フルオロピロリジン－１－カルボニル］オキシメチル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［（４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル）オキシメチル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
２－［４－［３－フルオロ－５－［（Ｅ）－２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－６－（ピペラジン－１－カルボニルオキシ）－１－オキサシクロドデカ－４－エン－２－イル］プロパ－１－エニル］フェニル］ピペラジン－１－イル］酢酸；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（３－（ジメチルアミノ）フェニル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（３－（ジメチルアミノ）フェニル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（５－クロロピリジン－３－イル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－（（Ｅ）－１－（３－（ピロリジン－１－イルスルホニル）フェニル）プロパ－１－エン－２－イル）オキサシクロドデカ－４－エン－６－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
及びその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物も開示される。

【０１０８】

本明細書には、本開示の少なくとも１つの化合物（例えば、式Ｉ、式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩）と少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体とを含む組成物が開示される。少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体は、本組成物が意図される詳細な投与経路に応じて選択され得る。

【０１０９】

本開示の医薬組成物は、非経口、経口、吸入スプレー、局所、直腸、鼻腔、頬側、膣内及び／又は植込みリザーバ投与などに向けて製剤化されてもよい。用語「非経口」は、本明細書で使用されるとき、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内及び頭蓋内注射又は注入技法を含む。一部の実施形態において、本組成物は、静脈内に、経口的に、皮下に、又は筋肉内投与によって投与される。滅菌注射液形態の本開示の組成物は水性又は油性懸濁液であってもよい。このような懸濁液は、当該技術分野において公知の技法に従い好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して製剤化されてもよい。滅菌注射液製剤はまた、例えば１，３－ブタンジオール中の溶液としての、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中の滅菌注射液溶液又は懸濁液であってもよい

。利用し得る許容可能な媒体及び溶媒の中には、水、リンゲル溶液及び等張食塩溶液がある。加えて、溶媒又は懸濁媒として滅菌固定油が従来利用されている。

【０１１０】

合成モノ又はジグリセリド類を含め、任意の無刺激固定油を利用し得る。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体など、脂肪酸は、オリーブ油又はヒマシ油など、特にそのポリオキシエチル化されたバージョンの天然の薬学的に許容可能な油と同様に、注射液の調製において有用である。これらの油剤又は懸濁液はまた、カルボキシメチルセルロース又はエマルション及び懸濁液を含めた薬学的に許容可能な剤形の製剤化に一般的に使用される同様の分散剤など、長鎖アルコール希釈剤又は分散剤も含有し得る。他の一般的に使用される界面活性剤、例えば、Ｔｗｅｅｎ、Ｓｐａｎ及び薬学的に許容可能な固体、液体、又は他の剤形の製造において一般的に使用される他の乳化剤又はバイオアベイラビリティ促進物質もまた、製剤化の目的で使用されてもよい。

【０１１１】

経口投与には、化合物（例えば、式Ｉ、式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、又は式Ｖａの化合物又はその薬学的に許容可能な塩）は、限定はされないが、カプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含めた許容可能な経口剤形で提供されてもよい。経口使用向けの錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトース及びコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤もまた添加されてよい。カプセル形態での経口投与には、有用な希釈剤としては、ラクトース及びドライコーンスターチが挙げられる。経口使用向けに水性懸濁液が必要な場合、活性成分が乳化剤及び／又は懸濁剤と組み合わされる。必要に応じて、ある種の甘味剤、香味剤又は着色剤もまた添加されてよい。

【０１１２】

本開示の化合物及び組成物は、ＳＦ３Ｂ１を標的化する薬剤が奏効する癌を含め、各種の癌の治療に使用し得る。上述のとおり、プラジエノライドＢの抗腫瘍活性は、それによるＳＦ３ｂ複合体の標的化、スプライシングの阻害及び遺伝子発現パターンの変化に関係があると報告されている（Ｋｏｔａｋｅ ｅｔ ａｌ．，“Ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｆａｃｔｏｒ ＳＦ３ｂ ａｓ ａ ｔａｒｇｅｔ ｏｆ ｔｈｅ ａｎｔｉｔｕｍｏｒ ｎａｔｕｒａｌ ｐｒｏｄｕｃｔ ｐｌａｄｉｅｎｏｌｉｄｅ（抗腫瘍性天然産物プラジエノライドの標的としてのスプライシング因子ＳＦ３ｂ），”Ｎａｔｕｒｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２００７，３，５７０－５７５）。スプライシング因子３Ｂサブユニット１（ＳＦ３Ｂ１）タンパク質などのスプライセオソーム遺伝子の突然変異は、血液学的悪性腫瘍及び固形腫瘍など、幾つもの癌に関与することが公知である。Ｓｃｏｔｔ ｅｔ ａｌ．，“Ａｃｑｕｉｒｅｄ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｔｈａｔ ａｆｆｅｃｔ ｐｒｅ－ｍＲＮＡ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｉｎ ｈｅｍａｔｏｌｏｇｉｃ ｍａｌｉｇｎａｎｃｉｅｓ ａｎｄ ｓｏｌｉｄ ｔｕｍｏｒｓ（血液学的悪性腫瘍及び固形腫瘍におけるプレｍＲＮＡスプライシングに影響を及ぼす後天性突然変異），”ＪＮＣＩ １０５，２０，１５４０－１５４９。

【０１１３】

従って、本開示の化合物（例えば、式Ｉ、式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ及び式Ｖａの化合物並びにその薬学的に許容可能な塩）並びに組成物は、例えば、血液の癌（白血病）及びリンパ節の癌（リンパ腫）など、血液学的悪性腫瘍の治療に使用し得る。白血病には、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｏｇｅｎｏｕｓ ｌｅｕｋｅｍｉａ）（ＡＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄球性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、急性単球性白血病（ＡＭｏＬ）等が含まれる。リンパ腫には、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫が含まれる。他の血液学的悪性腫瘍には、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）が含まれ得る。

【０１１４】

固形腫瘍には、腺癌などの癌腫、例えば、乳癌、膵癌、前立腺癌、結腸又は結腸直腸癌、肺癌、胃癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、胆管癌、神経膠腫、黒色腫等が含まれる。

【０１１５】

本開示の化合物及び組成物（例えば、式Ｉ、式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、又

は式Ｖａの化合物）及びその薬学的に許容可能な塩）はまた、ＳＦ３Ｂ１以外のスプライセオソーム遺伝子又はタンパク質を標的化する薬剤が奏効し得る癌の治療にも使用し得る。以下は、スプライセオソームを標的化する薬剤が奏効し得る癌の非限定的な例である。従って、本開示の化合物は、種々のかかる癌又は病態の治療のため対象、例えば以下を患う患者又は対象に投与し得る：

【０１１６】

ａ）骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）：例えば、“ＳＦ３Ｂ１ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ ｍｙｅｌｏｄｙｓｐｌａｓｔｉｃ ｓｙｎｄｒｏｍｅｓ：ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎｓ ａｎｄ ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ（骨髄異形成症候群におけるＳＦ３Ｂ１突然変異：臨床的関連性及び予後診断上の意味），”Ｄａｍｍ Ｆ．ｅｔ ａｌ．Ｌｅｕｋｅｍｉａ，２０１１，１－４；“Ｆｒｅｑｕｅｎｔ ｐａｔｈｗａｙ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｍａｃｈｉｎｅｒｙ ｉｎ ｍｙｅｌｏｄｙｓｐｌａｓｉａ（骨髄形成異常におけるスプライシング機構の高頻度経路突然変異），”Ｙｏｓｈｉｄａ Ｋ．ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ，２０１１，４７８，６４－６９；“Ｃｌｉｎｉｃａｌ ｓｉｇｎｉｆｉｃａｎｃｅ ｏｆ ＳＦ３Ｂ１ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ ｍｙｅｌｏｄｙｓｐｌａｓｔｉｃ ｓｙｎｄｒｏｍｅｓ ａｎｄ ｍｙｅｌｏｄｙｓｐｌａｓｔｉｃ／ｍｙｅｌｏｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｖｅ ｎｅｏｐｌａｓｍｓ（骨髄異形成症候群及び骨髄異形成性／骨髄増殖性新生物におけるＳＦ３Ｂ１突然変異の臨床的重要性），”Ｍａｌｃｏｖａｔｉ Ｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，２０１１，１１８，２４，６２３９－６２４６；“Ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ ｔｈｅ ｓｐｌｉｃｅｏｓｏｍｅ ｍａｃｈｉｎｅｒｙ，ａ ｎｏｖｅｌ ａｎｄ ｕｂｉｑｕｉｔｏｕｓ ｐａｔｈｗａｙ ｉｎ ｌｅｕｋｅｍｏｇｅｎｅｓｉｓ（スプライセオソーム機構の突然変異、白血病誘発における新規の遍在的経路），”Ｍａｋｉｓｈｉｍａ ｅｔ ａｌ，Ｂｌｏｏｄ，２０１２，１１９，３２０３－３２１０；“Ｓｏｍａｔｉｃ ＳＦ３Ｂ１ ｍｕｔａｔｉｏｎ ｉｎ ｍｙｅｌｏｄｙｓｐｌａｓｉａ ｗｉｔｈ ｒｉｎｇ ｓｉｄｅｒｏｂｌａｓｔｓ（環状鉄芽球を伴う骨髄形成異常における体細胞ＳＦ３Ｂ１突然変異），”Ｐａｐｐａｅｍａｎｎｕｉｌ，Ｅ．ｅｔ ａｌ，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｊ．Ｍｅｄ．２０１１，ＤＯＩ １０．１０５６／ＮＥＪＭｏａ１１０３２８３を参照のこと。

【０１１７】

ｂ）慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）：例えば、“Ｄｅｆｅｃｔｓ ｉｎ ｔｈｅ ｓｐｌｉｃｅｏｓｏｍａｌ ｍａｃｈｉｎｅｒｙ：ａ ｎｅｗ ｐａｔｈｗａｙ ｏｆ ｌｅｕｋａｅｍｏｇｅｎｅｓｉｓ（スプライセオソーム機構の欠陥：白血病誘発の新規経路），”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（慢性リンパ球性白血病におけるＳＦ３Ｂ１スプライシング因子の突然変異：進行及びフルダラビン不応性との関連性），”Ｒｏｓｓｉ ｅｔ ａｌ，Ｂｌｏｏｄ，２０１１，１１８，６９０４－６９０８；“Ｅｘｏｍｅ ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｓ ｒｅｃｕｒｒｅｎｔ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｏｆ ｔｈｅ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｆａｃｔｏｒ ＳＦ３Ｂ１ ｇｅｎｅ ｉｎ ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ（エクソームシーケンシングは慢性リンパ球性白血病におけるスプライシング因子ＳＦ３Ｂ１遺伝子の反復突然変異を同定する），” Ｑｕｅｓａｄａ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，２０１１，４４，４７－５２を参照のこと。

【０１１８】

ｃ）慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）：例えば、Ｙｏｓｈｉｄａ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ ２０１１；“Ｓｐｌｉｃｅｏｓｏｍａｌ ｇｅｎｅ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ａｒｅ ｆｒｅｑｕｅｎｔ ｅｖｅｎｔｓ ｉｎ ｔｈｅ ｄｉｖｅｒｓｅ ｍｕｔａｔｉｏｎａｌ ｓｐｅｃｔｒｕｍ ｏｆ ｃｈｒｏｎｉｃ ｍｙｅｌｏｍｏｎｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍ

ia but largely absent in juvenile myelomonocytic leukemia（スプライセオソーム遺伝子突然変異は慢性骨髄単球性白血病の多様な突然変異スペクトルにおける高頻度イベントであるが、若年性骨髄単球性白血病にはほとんど存在しない），” Kar S.A. et al, Haematologia, 2012, DOI：10.3324／haematol.2012.064048；DeBoever et al.,“Transcriptome sequencing reveals potential mechanism of cryptic 3’splice site selection in SF3B1−mutated cancers（トランスクリプトームシーケンシングはＳＦ３Ｂ１突然変異癌における潜在的なクリプティック３’スプライス部位選択機構を明らかにする），” PLOS Computational Biology, 2013, DOI：10.1371／journal.pcbi.1004105を参照のこと。

d）急性骨髄性白血病（AML）：例えば、Malcovati et al.,Blood 2011；Yoshida et al, Nature 2011を参照のこと。

e）乳癌：例えば、“Whole genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition（全ゲノム解析が乳癌に対するアロマターゼ阻害の奏効に関する情報を与える），” Ellis et al, Nature, 2012, 486, 353−360；DeBoever et al.,“Transcriptome sequencing reveals potential mechanism of cryptic 3’splice site selection in SF3B1−mutated cancers（トランスクリプトームシーケンシングはＳＦ３Ｂ１突然変異癌における潜在的なクリプティック３’スプライス部位選択機構を明らかにする），” PLOS Computational Biology, 2013, DOI：10.1371／journal.pcbi.1004105；Maguire et al.,“SF3B1 mutations constitute a novel therapeutic target in breast cancer（ＳＦ３Ｂ１突然変異は乳癌における新規治療標的をなす），” J Pathol 2015, 235, 571−580を参照のこと。

f）ぶどう膜黒色腫：例えば、“SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma（ＳＦ３Ｂ１突然変異はぶどう膜黒色腫における選択的スプライシングに関連する）”, Furney et al, Cancer Disc. 2013, 10, 1122−1129；DeBoever et al.,“Transcriptome sequencing reveals potential mechanism of cryptic 3’splice site selection in SF3B1−mutated cancers（トランスクリプトームシーケンシングはＳＦ３Ｂ１突然変異癌における潜在的なクリプティック３’スプライス部位選択機構を明らかにする），” PLOS Computational Biology, 2013, DOI：10.1371／journal.pcbi.1004105を参照のこと。

【0119】

g）子宮内膜癌：例えば、Tefferi et al.,“Myelodysplastic syndromes（骨髄異形成症候群）.”N Engl J Med.2009；361：1872−85を参照のこと。

【0120】

h）胃癌：例えば、Int J Cancer. 2013 Jul；133（1）：260−5,“Mutational analysis of splicing machinery genes SF3B1, U2AF1 and SRSF2 in myelodysplasia and other common tumors（骨髄形成異常及び他の一般的腫瘍におけるスプライシング機構遺伝子ＳＦ３Ｂ１、Ｕ２ＡＦ１及びＳＲＳＦ２の突然変異解析）.”Je et al.を参照のこと。

【０１２１】
ｉ）卵巣癌：例えば、Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ．２０１３ Ｊｕｌ；１３３（１）：２６０－５，“Ｍｕｔａｔｉｏｎａｌ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｍａｃｈｉｎｅｒｙ ｇｅｎｅｓ ＳＦ３Ｂ１，Ｕ２ＡＦ１ ａｎｄ ＳＲＳＦ２ ｉｎ ｍｙｅｌｏｄｙｓｐｌａｓｉａ ａｎｄ ｏｔｈｅｒ ｃｏｍｍｏｎ ｔｕｍｏｒｓ（骨髄形成異常及び他の一般的腫瘍におけるスプライシング機構遺伝子ＳＦ３Ｂ１、Ｕ２ＡＦ１及びＳＲＳＦ２の突然変異解析）．”Ｊｅ ｅｔ ａｌ．を参照のこと。
【０１２２】
ｊ）胆管癌などの胆道癌及び膵癌：例えば、Ｂｉａｎｋｉｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ ｃａｎｃｅｒ ｇｅｎｏｍｅｓ ｒｅｖｅａｌ ａｂｅｒｒａｔｉｏｎｓ ｉｎ ａｘｏｎ ｇｕｉｄａｎｃｅ ｐａｔｈｗａｙ ｇｅｎｅｓ（膵癌ゲノムは軸索ガイダンス経路遺伝子の異常を明らかにする），”Ｎａｔｕｒｅ ２０１２，４９１，３９９－４０５を参照のこと。
【０１２３】
ｋ）肺癌：例えば、“Ｅｘｏｍｅ ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｓ ｒｅｃｕｒｒｅｎｔ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｏｆ ｔｈｅ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｆａｃｔｏｒ ＳＦ３Ｂ１ ｇｅｎｅ ｉｎ ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ（エクソームシーケンシングは慢性リンパ球性白血病におけるスプライシング因子ＳＦ３Ｂ１遺伝子の反復突然変異を同定する），”Ｑｕｅｓａｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ４４，４７－５２（２０１２）；Ｓｃｏｔｔ ｅｔ ａｌ．，“Ａｃｑｕｉｒｅｄ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｔｈａｔ ａｆｆｅｃｔ ｐｒｅ－ｍＲＮＡ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｉｎ ｈｅｍａｔｏｌｏｇｉｃ ｍａｌｉｇｎａｎｃｉｅｓ ａｎｄ ｓｏｌｉｄ ｔｕｍｏｒｓ（血液学的悪性腫瘍及び固形腫瘍におけるプレｍＲＮＡスプライシングに影響を及ぼす後天性突然変異），”ＪＮＣＩ １０５，２０，１５４０－１５４９を参照のこと。
【０１２４】
加えて、癌における体細胞突然変異カタログ（Ｃａｔａｌｏｇｕｅ ｏｆ ｓｏｍａｔｉｃ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ：ＣＯＳＭＩＣ）（Ｗｅｌｌｃｏｍｅ Ｔｒｕｓｔ Ｓａｎｇｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ、Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｌｉｍｉｔｅｄ、英国）が、各種の癌試料に見出されたＳＦ３Ｂ１突然変異を報告している。
【０１２５】
本開示の化合物（例えば、式Ｉ、式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ又は式Ｖａの化合物）は、処置有効量又は治療有効量で対象に投与されてもよい。単一剤形の組成物を作製するため担体材料と組み合わされ得る本開示の化合物の量は、治療される対象及び詳細な投与経路に応じて変わることになる。一部の実施形態において、０．０１ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の用量の本明細書に開示される少なくとも１つの化合物が投与される。一部の実施形態において、用量は、０．０１ｍｇ～５０ｍｇの本明細書に開示される少なくとも１つの化合物である。一部の実施形態において、０．１ｍｇ～２５ｍｇの本明細書に開示される少なくとも１つの化合物が提供される。一部の実施形態において、５ｍｇ～４０ｍｇの本明細書に開示される少なくとも１つの化合物が提供される。
【０１２６】
当業者は、特定の患者に対する具体的な投薬量及び治療レジメンが、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物併用、治療担当医師の判断、及び治療下の特定の疾患の重症度を含め、種々の要因に依存することになると理解するであろう。本明細書に開示される少なくとも１つの化合物の量はまた、使用される特定の化合物／塩にも依存することになる。
【０１２７】
一部の実施形態において、癌は、スプライセオソーム遺伝子又はタンパク質における１つ以上の突然変異に関して検査され、及び／又はそれが陽性であり、ここで１つ又は複数の突然変異が存在すること（「陽性」）は、このタンパク質及び／又はスプライセオソー

ムを標的化する化合物の投与を含む治療方法が対象の癌に奏効することを示し得る。かかるスプライセオソーム遺伝子の例としては、限定はされないが、表１に提供されるものが挙げられる。

【０１２８】

【表１】

表 1. スプライセオソーム遺伝子及び罹患する可能性のある疾患

スプライセオソーム遺伝子	疾患
スプライシング因子 3B サブユニット 1 (SF3B1)	上記の列挙参照
U2 核内低分子 RNA 補助因子 1	MDS, AML, CMML, LUAD, UCEC
(U2AF1)	CMML, MDS, PMF, AML
セリン/アルギニンリッチスプライシング因子 2 (SRSF2)	MDS
ジンクフィンガー (CCCH 型), RNA 結合モチーフ及びセリン/アルギニンリッチ 2 (ZRSR2)	網膜色素変性症
プレ mRNA プロセシング-スプライシング因子 8 (PRPF8)	骨髄性新生物
U2 核内低分子 RNA 補助因子 2 (U2AF2)	MDS, PRAD, COAD
スプライシング因子 1 (SF1)	骨髄性新生物, OV, COAD
スプライシング因子 3a サブユニット 1 (SF3A1)	MDS
PRP40 プレ mRNA プロセシング因子 40 ホモログ B (PRPF40B)	LUAD
RNA 結合モチーフタンパク質 10 (RBM10)	COAD
ポリ(rC) 結合タンパク質 1 (PCBP1)	SKCM
クルックドネックプレ mRNA スプライシング因子 1 (CRNKL1)	LUSC
DEAH (Asp-Glu-Ala-His) ボックスヘリカーゼ 9 (DHX9)	STAD
ペプチジル-プロリルシス-トランスイソメラーゼ様 2 (PPIL2)	SKCM
RNA 結合モチーフタンパク質 22 (RBM22)	LUAD
核内低分子リボ核タンパク質 Sm D3 (SNRPD3)	GBM, LGG
推定 ATP 依存性 RNA ヘリカーゼ DDX5 (DDX5)	LUAD
プレ mRNA スプライシング因子 ATP 依存性 RNA ヘリカーゼ DHX15 (DHX15)	DLBCL
ポリアデニル酸結合タンパク質 1 (PABPC1)	骨髄性新生物

凡例:
MDS = 骨髄異形成症候群
AML = 急性骨髄性白血病
CMML = 慢性骨髄単球性白血病
LUAD = 肺腺癌
UCEC = 子宮体部子宮内膜癌
PMF = 進行性塊状線維症
PRAD = 前立腺腺癌
COAD = 結腸腺癌
OV = 卵巣漿液性嚢胞腺癌
SKCM = 皮膚黒色腫
LUSC = 肺扁平上皮癌
STAD = 胃腺癌
GBM = 多形性膠芽腫
LGG = 脳低悪性度神経膠腫
DLBCL = びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

【０１２９】

一部の実施形態において、対象の癌は、スプライセオソーム遺伝子又はタンパク質にかかる突然変異が存在しない場合であっても、このタンパク質及び／又はスプライセオソームを標的化する化合物の投与を含む治療方法が奏効し得るものである。

【０１３０】

突然変異のスクリーニング又は検査は、核酸増幅、電気泳動、マイクロアレイ、ブロット、機能アッセイ、イムノアッセイ等を用いた任意の公知の手段、例えば、遺伝子タイピング、表現型タイピング等により行われてもよい。スクリーニング方法には、例えば、前記対象から癌性細胞／組織を含む生体試料を採取することが含まれ得る。

【０１３１】
一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおりの癌を有する対象は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物と、少なくとも１つの追加療法とによって治療することができる。
【０１３２】
一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法は、サイトカイン又はサイトカイン類似体療法、例えば、本明細書に開示される任意のサイトカイン又はサイトカイン類似体療法を含む。サイトカインは、免疫調節剤としてオートクリンシグナル伝達、パラクリンシグナル伝達、及び／又はエンドクリンシグナル伝達に関与することが示されている小タンパク質の広義のカテゴリーである。例示的サイトカインは本明細書に開示され、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、リンホカイン、及び腫瘍壊死因子が挙げられる。本明細書で使用されるとき、用語「サイトカイン」は、細胞から分泌されるポリペプチドであって、他の細胞の機能に影響を与えて免疫応答を媒介するものを指し、用語「サイトカイン療法」は、かかるペプチドの投与及び／又は分泌の誘導を指す。一部の実施形態において、サイトカインは組換えサイトカイン又はその類似体である。一部の実施形態において、サイトカインはサイトカイン類似体である。用語「サイトカイン類似体」及び「サイトカイン類似体療法」は修飾されたサイトカインを指し、ここでは天然サイトカインの１つ以上のアミノ酸残基が他の天然又は非天然アミノ酸残基に置換されており、及び／又は１つ以上の天然又は非天然アミノ酸残基が天然サイトカインに付加されている。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体療法は、かかる治療を必要としている患者に少なくとも１つのサイトカイン又はサイトカイン類似体を投与することを含む。
【０１３３】
一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法は、１つ以上の改変された腫瘍ターゲティングＴ細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ又は他の細胞ベースの療法）、例えば、本明細書に開示される任意のＣＡＲ－Ｔ療法を含む。用語「ＣＡＲ－Ｔ」及び「ＣＡＲ－Ｔ療法」は、ＣＡＲによって修飾された細胞又は細胞集団（例えば、Ｔ細胞又はＴ細胞集団）を指して同義的に使用される。一部の実施形態では、抗原認識配列を使用してキメラＴ細胞受容体（ＣＡＲ）を改変することにより、細胞（例えば、Ｔ細胞）にＣＡＲが発現したとき、ＣＡＲ及び／又は細胞が標的抗原に対して反応性となるようにすることができる。例えば、一部の実施形態では、ＣＡＲの改変は、初めに細胞表面に発現する抗原タンパク質ドメインを認識する抗体を同定することによってもよい。次に、選択的ターゲティング及び活性化のため、かかる抗体の抗原認識配列をＴ細胞受容体ドメインに融合することができる。一部の実施形態では、このＣＡＲ配列が、現在利用可能なプロトコルを用いて患者由来Ｔ細胞集団にクローニングされ、拡大される。一部の実施形態では、次に改変されたＴ細胞が、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物による治療の前、それと同時、又はその後に、患者の循環に輸注し戻される。少なくとも１つの化合物及び／又は薬学的に許容可能な塩による治療後、一部の実施形態では、腫瘍細胞が、抗原、例えば、改変Ｔ細胞集団によって標的化される抗原を提示し始め得る。一部の実施形態では、改変Ｔ細胞集団は抗原提示腫瘍細胞と会合し、それを死滅させることができる。
【０１３４】
一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法はチェックポイント阻害薬療法、例えば、本明細書に開示される任意のチェックポイント阻害薬療法を含む。免疫チェックポイントは、免疫応答を減速又は停止させて免疫細胞の無制御な活性による過剰な組織損傷を防ぐ抑制経路である。本明細書で使用されるとき、用語「チェックポイント阻害薬」及び「チェックポイント阻害薬療法」は、任意の小分子化学的化合物、抗体、核酸分子、又はポリペプチド、又はその任意の断片を含めた、抑制経路の１つ以上を阻害することにより広範な免疫活性を可能にする任意の治療剤を指して同義的に使用される。一部の実施

形態において、チェックポイント阻害薬療法は、かかる治療を必要としている患者に少なくとも１つのチェックポイント阻害薬を投与することを含む。

【０１３５】

一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法はネオ抗原ワクチンを含む。一部の実施形態において、治療は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を投与することと、ネオ抗原ワクチンを投与することとを含む。一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは、腫瘍ネオ抗原、及び／又は式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物によって誘導されるネオ抗原を含む。一部の実施形態において、治療は、チェックポイント阻害薬療法を投与することを更に含む。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬療法は、ＰＤ１／ＰＤＬ１、ＣＴＬＡ４、ＯＸ４０、ＣＤ４０、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＧＩＴＲ、及び／又はＫＩＲを標的化する。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬療法は、ＰＤ１／ＰＤＬ１を標的化する（例えば、抗ＰＤ１抗体又は抗ＰＤＬ１抗体）。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬療法はＣＴＬＡ４を標的化する（例えば、抗ＣＴＬＡ４抗体）。一部の実施形態において、治療は、初めに（ｉ）式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を投与することの後に、ネオ抗原ワクチンを含む併用療法を投与すること；及び（ｉｉ）ネオ抗原（例えば、ネオ抗原ワクチンからのネオ抗原）の存在を検出することを含む。一部の実施形態において、治療の経過中にネオ抗原発現がモニタされる。一部の実施形態において、ネオ抗原が検出されない場合、治療は中断される。

【０１３６】

また、本明細書には、一部の実施形態において、患者の免疫系がクリアランスの標的とし得る腫瘍細胞のネオ抗原を誘導することにより患者を治療する方法も開示される。理論により拘束されるものではないが、一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を投与すると、免疫応答を誘導するネオ抗原が産生され、例えばイントロン常在内因性レトロウイルスが再発現した結果として二本鎖ＲＮＡ免疫応答が誘導され、及び／又は、免疫原性細胞死を誘導するネオ抗原が産生され得る。

【０１３７】

本明細書で使用されるとき、用語「ネオ抗原」は、１つ以上の腫瘍特異的突然変異によって生じる、及び／又は式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物に腫瘍が曝露したことによって生じる、免疫系がそれまで曝露されたことのない任意の抗原を指す。腫瘍特異的突然変異には、ミスセンス突然変異、フレームシフト、転座、及びｍＲＮＡスプライシング変異体、並びにリン酸化及びグリコシル化などの翻訳後プロセシングに影響を与える突然変異が含まれ得る。これらの例示的突然変異は、一部の実施形態では、非同義コード変化及び／又はｍＲＮＡプロセシング（例えば、スプライシング）を変化させる突然変異に由来し得る。これらの例示的突然変異はいずれも、一部の実施形態では、適切なＴ細胞受容体によって判別され得る分子の変化をもたらし得る。様々な実施形態において、例示的ネオ抗原は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の送達によって誘導されるネオ抗原である。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の送達が新規ｍＲＮＡスプライシングを誘導してもよく、その結果、免疫系がそれまで曝露されたことのない１つ以上の新規ペプチドドメインを含有するタンパク質が翻訳されることになる。一部の実施形態において、腫瘍特異的突然変異は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つ

の化合物の送達又は投与によってもたらされるｍＲＮＡスプライシング変異体であってもよい。

【０１３８】

理論により拘束されるものではないが、一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の送達が新規ｍＲＮＡスプライシング（例えば、エクソンスキッピング、イントロンリテンション）を誘導してもよく、その結果、様々な遺伝子のオープンリーディングフレーム及び／又はコード配列が変化することになる。一部の実施形態において、これらの変化した遺伝子が翻訳されると、免疫系が外来性と認識する１つ以上の新規ペプチドドメインを含有するタンパク質になる。一部の実施形態において、この１つ以上の新規ペプチドドメインは、化合物治療がなければタンパク質に存在せず、又はヒトプロテオームのいかなる他の部分にも存在しない。一部の実施形態において、１つ以上の新規ペプチドドメインを含有するタンパク質は、プロテアソームによって分解されることにより、例えばＭＨＣ提示による免疫ペプチド提示機構の基質として働く新規ペプチド断片を作り出し得る。一部の実施形態において、ネオ抗原に相当するこの新規ペプチド断片は、例えば腫瘍細胞上で、ＭＨＣ１が結合したペプチドームにおいて提示されてもよい。

【０１３９】

一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の送達が、１つ以上の腫瘍細胞固有イベント（例えば、細胞成長停止）につながり得る。一部の実施形態において、１つ又は複数の腫瘍細胞固有イベントは、（１）貪食細胞による会合亢進（Ｂｒａｃｃｉ ｅｔ ａｌ．（２０１４）Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ Ｄｉｆｆｅｒ．２１（１）：１５－２５）；（２）腫瘍流入領域リンパ節への新規ペプチド断片の輸送による抗原提示細胞との会合；（３）貪食された腫瘍細胞からの新規ペプチド断片を抗原提示細胞がプロセシングし、その断片をネオ抗原として循環中のナイーブＴ細胞集団に提示すること；（４）新規ペプチド断片が、その断片をネオ抗原として認識する受容体を発現するＴ細胞と相互作用すること；（５）エフェクターＴ細胞応答の成熟及び活性化（例えば、ＣＤ４＋及び／又はＣＤ８＋Ｔ細胞；及び／又は（６）化合物治療に曝露された且つその表面ＭＨＣ１複合体上にネオ抗原に相当する新規ペプチド断片を提示する更なる腫瘍細胞とのＴ細胞会合につながり得る。一部の実施形態において、１つ又は複数の腫瘍細胞固有イベントは、直接的にも、或いは間接的にも、エフェクター機能のＴ細胞会合及び／又はネオ抗原を提示する腫瘍細胞の死滅をもたらし得る。

【０１４０】

また、理論により拘束されるものではないが、一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の送達が、イントロン常在内在性レトロウイルスの再発現を生じさせ、二本鎖ＲＮＡ免疫応答につながり得る。

【０１４１】

更に、理論により拘束されるものではないが、一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の送達が、化合物の誘導による突然変異由来ネオ抗原の放出によって惹起される免疫原性細胞死につながり得る。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の送達が、二本鎖ＲＮＡ免疫応答を誘導し得る。一部の実施形態において、二本鎖ＲＮＡ免疫応答は、イントロン常在内在性レトロウイルスが再発現することにより起こり得る。一部の実施形態において、二本鎖ＲＮＡ免疫応答により、腫瘍細胞死が起こり得る。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の送達が、免疫原

性細胞死を誘導し得る。一部の実施形態において、免疫原性細胞死は、突然変異由来ネオ抗原の放出及び／又は腫瘍細胞に対する宿主免疫応答により起こり得る。

【０１４２】

従って、一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される１つ以上の化合物を投与することによりネオ抗原を誘導することを含む治療方法が開示される。一部の実施形態において、本方法は、ネオ抗原の誘導がなかったならば必要となったであろうよりも減少した投薬量の式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を投与することを含む。一部の実施形態において、本方法は、１つ以上の初期導入用量を投与してネオ抗原を産生させ、免疫応答を誘導すること（例えば、ナイーブＴ細胞を記憶細胞に変換させること）と、続く低減した投薬量又は投与頻度（即ち、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物とネオ抗原の免疫ターゲティングとの併用効果に起因する）を含む。一部の実施形態において、治療は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を投与してネオ抗原ベースの免疫応答を誘導することと、少なくとも１つの追加療法（例えば、第２の抗癌療法）との併用を含み得る。例えば、一部の実施形態において、治療は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を投与してネオ抗原ベースの免疫応答を誘導することと、１つ以上のチェックポイント阻害薬との併用を含み得る。一部の実施形態において、治療は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を投与してネオ抗原ベースの免疫応答を誘導することと、１つ以上のサイトカイン又はサイトカイン類似体との併用を含み得る。一部の実施形態において、治療は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を投与してネオ抗原ベースの免疫応答を誘導することと、１つ以上のネオ抗原ワクチンとの併用を含み得る。一部の他の実施形態において、治療は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を投与してネオ抗原ベースの免疫応答を誘導することと、１つ以上の改変腫瘍ターゲティングＴ細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ）との併用を含み得る。

【０１４３】

一部の実施形態では、ネオ抗原を使用して、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物による治療の有効性をモニタすることができる。例えば、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与後に、患者試料（例えば、腫瘍生検）を入手し、ネオ抗原に関して、又は免疫応答若しくは炎症反応の同定因子に関してスクリーニングすることができる。ネオ抗原及び／又は免疫応答が検出された場合、更なる治療を例えば低減した投薬量で提供することができる。

【０１４４】

一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される１つ以上の化合物を投与することにより二本鎖ＲＮＡ免疫応答を誘導することを含む治療方法が開示される。

【０１４５】

一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される１つ以上の化合物を投与することにより免疫原性細胞死を誘導することを含む治療方法が開示される。

【０１４６】
一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、任意の公知の抗癌療法と併用することができる。現行の腫瘍科治療に利用可能な免疫活性化戦略の例としては、限定はされないが、免疫チェックポイント阻害薬（ＩＣＩ）分子による治療、サイトカイン又はサイトカイン類似体による治療、腫瘍関連ワクチンの接種、及び腫瘍ターゲティングＴ細胞の改変（例えば、腫瘍浸潤リンパ球又はＣＡＲ－Ｔの拡大）が挙げられる。これらの技術は主に、既に存在している腫瘍抗原（突然変異又は細胞表面タンパク質の異常発現のいずれか）に対する免疫応答を亢進させ又は誘導することに焦点を置いている。これらの戦略のうちの１つ以上に、抗原性Ｔ細胞応答の誘導能を有する１つ以上の突然変異が関わり得る。例えば、チェックポイント阻害に対する患者奏効は非同義突然変異荷重と相関し得る。加えて、既存の突然変異及びそれらの突然変異の抗原性に頼る癌ワクチン手法が用いられてもよい。
【０１４７】
式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩は、多系統に起こる広範囲のトランスクリプトーム変化を誘導し得る。これらのｍＲＮＡ変化が翻訳されると、ＭＨＣ１結合ネオペプチドを複数のＨＬＡアイソタイプにわたって高親和性で産生するロバストな再現性のあるタンパク質変化が生じ得る。理論により拘束されるものではないが、トランスクリプトーム及びプロテオームの数多くの変化に起因して、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物による治療は、潜在的に応答性のネオ抗原の数を増強して適応免疫応答の関与を亢進させ得る。
【０１４８】
一部の実施形態において、本開示は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を新生物細胞に接触させることにより少なくとも１つのネオ抗原を誘導する方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を新生物細胞に接触させることにより二本鎖ＲＮＡ免疫応答を誘導する方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を新生物細胞に接触させることにより免疫原性細胞死を誘導する方法を提供する。
【０１４９】
一部の実施形態において、新生物細胞はインビトロ細胞培養物中に存在する。一部の実施形態において、新生物細胞は対象から入手される。一部の実施形態において、新生物細胞は対象に存在する。一部の実施形態において、新生物細胞は血液学的悪性腫瘍又は固形腫瘍に由来する。一部の実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、Ｂ細胞悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択される。一部の実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病及び多発性骨髄腫から選択される。一部の実施形態において、固形腫瘍は、乳癌（例えば、ＨＥＲ２陽性乳癌）、胃癌（例えば、胃腺癌）、前立腺癌、卵巣癌、肺癌（例えば、肺腺癌）、子宮癌（例えば、漿液性子宮内膜癌）、唾液管癌、黒色腫、結腸癌、及び食道癌から選択される。一部の実施形態において、固形腫瘍は、ＨＥＲ２陽性乳癌、胃腺癌、及び前立腺癌から選択される。
【０１５０】
一部の実施形態において、本開示は、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を対象に投与することにより少なくとも１つのネオ抗原及び／又はＴ細胞応答を誘導する方法を

更に提供する。また本明細書には、一部の実施形態では、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象を、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を対象に投与することにより治療する方法も提供され、ここで式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、少なくとも１つのネオ抗原及び／又はＴ細胞応答を誘導する。

【０１５１】

様々な他の実施形態において、本開示は、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を対象に投与することにより二本鎖ＲＮＡ免疫応答を誘導する方法を提供する。また本明細書には、一部の実施形態では、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象を、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を対象に投与することにより治療する方法も提供され、ここで式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、二本鎖ＲＮＡ免疫応答を誘導する。

【０１５２】

なおも他の実施形態において、本開示は、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を対象に投与することにより免疫原性細胞死を誘導する方法を提供する。更に本明細書には、一部の実施形態では、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象を、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を含む式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を対象に投与することにより治療する方法が提供され、ここで式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、免疫原性細胞死を誘導する。

【０１５３】

一部の実施形態において、本開示は、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象を、第２の薬剤を含む１つ以上の追加療法との併用で、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を対象に投与することにより治療する方法を更に提供し、ここで式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、免疫原性細胞死を誘導する。

【０１５４】

本明細書に記載される治療的方法の一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は第２の薬剤の投与される量は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は第２の薬剤の標準的な投薬量と比較したとき、少なくとも１つのネオ抗原及び／又はＴ細胞応答の誘導が理由で低減される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は第２の薬剤の投与量は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくと

も１つの化合物、又は第２の薬剤の標準的な投薬量と比較したとき、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低減される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は第２の薬剤は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は第２の薬剤の標準的な投与レジメンと比較したとき、少なくとも１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低い頻度で投与される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は第２の薬剤の投与量及び／又は投薬量は、全身毒性の低下及び／又は忍容性の向上をもたらす。

【０１５５】

本明細書で使用されるとき、用語「標準的な投薬量」又は「標準的な投与レジメン」は、治療剤についての任意の通常の又はルーチンの投与レジメン、例えば、製造者によって提案されるレジメン、規制当局によって承認されているレジメン、又はその他、平均的な患者の必要に応えるためヒト対象で試験されるレジメンを指す。一部の実施形態において、治療剤は、抗癌活性を有する、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物である。

【０１５６】

例えば、例示的抗ＨＥＲ２抗体であるトラスツズマブの標準的な投与レジメンは、９０分かけて静脈内投与される８ｍｇ／ｋｇ（１週目）と、それに続く３週間毎に３０～９０分かけて静脈内投与される６ｍｇ／ｋｇ（４週目から療法サイクルの終了時まで）であってもよい（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）（トラスツズマブ）ＦＤＡ表示補足、２０１７）。

【０１５７】

別の例として、例示的抗ＣＴＬＡ４チェックポイント阻害薬抗体であるイピリムマブの標準的な投与レジメンは、４用量にわたって３週間毎に９０分かけて静脈内投与される３ｍｇ／ｋｇであってもよい（Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標）（イピリムマブ）ＦＤＡ表示補足、２０１８）。イピリムマブの別の標準的な投与レジメンは、４用量にわたって３週間毎に９０分かけて静脈内投与される１０ｍｇ／ｋｇと、それに続く最長３年間の１２週間毎の１０ｍｇ／ｋｇであってもよい（Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標）（イピリムマブ）ＦＤＡ表示補足、２０１８）。

【０１５８】

別の例として、例示的抗ＰＤ１チェックポイント阻害薬抗体であるニボルマブの標準的な投与レジメンは、２週間毎に６０分かけて静脈内投与される３ｍｇ／ｋｇであってもよい（Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標）（ニボルマブ）ＦＤＡ表示、２０１５）。

【０１５９】

別の例として、例示的抗ＰＤＬ１チェックポイント阻害薬抗体であるアテゾリズマブの標準的な投与レジメンは、３週間毎に６０分かけて静脈内投与される１２００ｍｇであってもよい（Ｔｅｃｅｎｔｒｉｑ（登録商標）（アテゾリズマブ）ＦＤＡ表示補足、２０１８）。

【０１６０】

更に別の例として、例示的抗ＨＥＲ２抗体薬物コンジュゲートであるＴ－ＤＭ１の標準的な投与レジメンは、３週間毎に９０分かけて静脈内投与される３．６ｍｇ／ｋｇであってもよい（Ｋａｄｃｙｌａ（登録商標）（Ｔ－ＤＭ１）ＦＤＡ表示補足、２０１６）。

【０１６１】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法は、少なくとも１つの追加療法（例えば、チェックポイント阻害薬、ネオ抗原ワクチン、サイトカイン又はサイトカイン類

似体、ＣＡＲ－Ｔ等）を投与することを更に含み得る。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の投与される量は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の標準的な投薬量と比較したとき、少なくとも１つのネオ抗原及び／又はＴ細胞応答の誘導が理由で低減される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の投与される量は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の標準的な投薬量と比較したとき、二本鎖ＲＮＡ免疫応答の誘導が理由で低減される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の投与される量は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の標準的な投薬量と比較したとき、免疫原性細胞死の誘導が理由で低減される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の投与量は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の標準的な投薬量と比較したとき、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低減される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の標準的な投与レジメンと比較したとき、少なくとも１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低い頻度で投与される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の投与量及び／又は投薬量は、全身毒性の低下及び／又は忍容性の向上をもたらす。

【０１６２】

一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、少なくとも１つの追加療法の投与前に開始される。他の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、少なくとも１つの追加療法の投与後に開始される。なおも他の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、少なくとも１つの追加療法の投与と同時に開始される。

【０１６３】

一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、初回投与後に少なくとも１回反復される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬

学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与に使用される量は、初回投与に使用される量と比較したとき低減される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与に使用される量は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の標準的な投薬量と比較したとき低減される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与に使用される量は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の標準的な投薬量又は初回投薬量と比較したとき、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低減される。

【０１６４】

一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法の投与は、初回投与後に少なくとも１回反復される。一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法の反復投与に使用される量は、初回投与に使用される量と比較したとき低減される。一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法の反復投与に使用される量は、少なくとも１つの追加療法の標準的な投薬量と比較したとき低減される。一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法の反復投与に使用される量は、少なくとも１つの追加療法の標準的な投薬量又は初回投薬量と比較したとき、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低減される。

【０１６５】

一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与は、少なくとも１つの追加療法の反復投与と同時である。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、少なくとも１つの追加療法の反復投与と逐次的であるか、又は時間をずらされる。

【０１６６】

一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法は、チェックポイント阻害薬、例えば、本明細書に開示される任意のチェックポイント阻害薬を投与することを含む。一部の実施形態において、対象は、単独投与時のチェックポイント阻害薬に不忍容、不応性、又は難反応性である。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬は、ＰＤ１／ＰＤＬ１、ＣＴＬＡ４、ＯＸ４０、ＣＤ４０、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＧＩＴＲ、及び／又はＫＩＲを標的化する。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬は、ＣＴＬＡ４、ＯＸ４０、ＣＤ４０、及び／又はＧＩＴＲを標的化する。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬は、その標的に対する阻害活性又はアゴニスト活性を有する抗体である。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬は阻害抗体又は他の類似の阻害性分子で標的化する。他の実施形態において、チェックポイント阻害薬はアゴニスト抗体又は他の類似のアゴニスト分子で標的化する。

【０１６７】

一部の他の実施形態において、少なくとも１つの追加療法は、ネオ抗原ワクチン、例えば、本明細書に開示される任意のネオ抗原ワクチンを投与することを含む。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物は、ネオ抗原ワクチンの投与前に投与される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物は、ネオ抗原ワクチンの投与後に投与される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）

の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物は、ネオ抗原ワクチンの投与と同時に投与される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、初回投与後に少なくとも１回反復される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与に使用される量は、初回投与に使用される量と比較したとき低減される。

【０１６８】

一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは少なくとも１つのネオ抗原ペプチドを含む。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは約１０～約５０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは約１０～約３５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは約１５～約２５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは１つ又は２つ以上のネオ抗原配列を含む。

【０１６９】

一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は約１０～約５０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは約１０～約３５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は約１５～約２５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は約１０～約２０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は基準ペプチド配列（例えば、表３中で下線が付されている例示的基準ペプチド配列のいずれか）と排他的に重複せず、又はそれからならない。

【０１７０】

ネオ抗原配列の「抗原性部分」又は「抗原性断片」という用語は、本明細書で使用されるとき、Ｔ細胞応答（例えば、１つ又は複数のエフェクターＴ細胞集団の抗原特異的拡大及び／又は成熟）を誘導する能力を保持しているネオ抗原配列の１つ以上の断片を指す。抗原性部分はまた、一部の実施形態では、抗原提示細胞（例えば、樹状細胞）によってインターナライズされ、プロセシングされ、及び／又は提示される能力を保持していてもよい。一部の実施形態において、抗原性部分はまた、Ｔ細胞プライミング機能も保持している。一部の実施形態において、ネオ抗原配列の抗原性部分は約１０～約５０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列の抗原性部分は約１０～約３５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列の抗原性部分は約１５～約２５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列の抗原性部分は約１０～約２０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列の抗原性部分（例えば、配列番号３０～５７のいずれか１つの抗原性部分）、又はそのコードｍＲＮＡは、ネオ抗原ワクチンとして製剤化される。

【０１７１】

抗原性部分の例示的実施形態は、配列番号３０のアミノ酸４５～５３に隣接する１つ又は複数の領域である。抗原性部分の別の例示的実施形態は、配列番号３０のアミノ酸８２～９０に隣接する１つ又は複数の領域である。一部の実施形態において、抗原性部分は、対象において発現する少なくとも１つのＨＬＡアレル（例えば、ＨＬＡ－Ａ＊０２：０１）に結合する能力を有する。一部の他の実施形態において、抗原性部分は、新生物障害に罹患している対象集団中の対象の少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、又は少なくとも４５％に発現する少なくとも１つのＨＬＡアレルに結合する能力を有する。一部の実施形態において、抗原性部分は、新生物障害に罹患している対象集団の少なくとも１％、少なくとも５％、又は少なくとも１０％に存在する腫瘍に対するＴ細胞応答を誘発する能力を有する。

【０１７２】
一部の実施形態において、抗原性部分は基準ペプチド配列と排他的に重複せず、又はそれからならない。用語「基準ペプチド配列」は、本明細書で使用されるとき、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物との接触がない中で（例えば、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物との接触がない中で）、及び／又は免疫が過去に曝露したことがある化合物との接触がない中でヒトプロテオームに存在する任意の連続ペプチド配列を指す。一部の実施形態において、基準ペプチド配列は、基準転写物オープンリーディングフレームに由来し、及び／又はそれによってコードされる。例示的基準ペプチド配列には表３中で下線を付す。

【０１７３】
一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物が投与されるとき、基準ペプチド配列は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物によって誘導される異常スプライシングイベントに先行する直ちに５’側のインフレーム２４ヌクレオチドに由来し、及び／又はそれによってコードされ得る。従って、一部の実施形態では、基準ペプチド配列は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物によって誘導されるネオ抗原配列の直ちにＮ末端側８アミノ酸を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、５’エクソン配列が、あるコドンの終結ヌクレオチドで終結するとき、基準ペプチド配列はそのエクソンの終わりで終結する。一部の他の実施形態において、５’エクソン配列が、あるコドンの３つのヌクレオチドのうちの１つ又は２つで終結するとき、基準ペプチド配列は、その不完全なコドンに先行する２４ヌクレオチドに由来し、及び／又はそれによってコードされる。一部の実施形態において、異常スプライシングイベントの３’側のｍＲＮＡ配列は、５’エクソンに由来する同じオープンリーディングフレーム内において、そこで翻訳が終結し得る終止コドンに達するまで翻訳され得る。一部の実施形態において、異常スプライシングイベント（例えば、エクソンスキッピング）の結果として基準転写物オープンリーディングフレームが保存されるとき、Ｃ末端配列は、Ｃ末端８アミノ酸をコードする更なる２４ヌクレオチドが翻訳され得る。これに関連して、一部の実施形態では、異常エクソン接合部にまたがる領域のみがネオ抗原配列をコードし得る。一部の実施形態において、オープンリーディングフレームがシフトするとき（例えば、イントロンリテンション）、完全なＣ末端配列（３’ｍＲＮＡによってコードされる）がネオ抗原配列をコードし得る。

【０１７４】
一部の実施形態において、ネオ抗原配列の抗原性部分は、ネオ抗原配列を基準ペプチド配列と比較することにより；及び基準ペプチド配列と排他的に重複しない、それからならない、及び／又はそれとアラインメントしないネオ抗原配列中の一部分を選び出すことにより選択される。ネオ抗原配列の抗原性部分は、一部の実施形態では、完全長ネオ抗原配列（例えば、抗原性部分の由来元であるネオ抗原配列）と同じようにして抗原性及び／又はＴ細胞プライミング機能に関してスクリーニングすることができる。一部の実施形態において、ネオ抗原配列の抗原性部分は、本明細書に記載される例示的Ｔ細胞プライミング実験など、Ｔ細胞プライミングアッセイを用いて抗原性及び／又はＴ細胞プライミング機能が評価される。

【０１７５】
一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、対象に特異的なネオ抗原配列である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、対象向けに個別化されたネオ抗原ワクチンである。一部の実施形態において、対象向けに個別化されたネオ抗原ワクチンの作成に使用されるネオ抗原配列は、対象に発現する少なくとも１つのＨＬＡアレルに結合する能力を有す

る。一部の実施形態において、個別化されたネオ抗原ワクチンは、例えば、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与後に、対象の腫瘍に発現するネオ抗原を同定し、且つ患者の腫瘍に認められるネオ抗原配列を含むワクチンを選択することにより選択される。

【０１７６】

用語「個別化された」は、ネオ抗原ワクチンについての記載に使用されるとき、患者において産生される１つ以上のネオ抗原、好ましくは、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物への曝露後に患者において同定されるものを同定し、次にそれらのネオ抗原のうちの１つ以上を同じ患者用のワクチンのベースとして使用することにより作成されるワクチンを指す。従って、一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物が患者に投与され、その治療によって産生されたネオ抗原に関してスクリーニングされる。一部の実施形態において、選択されたネオ抗原ワクチンは、本明細書に開示される、且つ式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物への曝露後に患者に存在することが確認されたネオ抗原ペプチド又はｍＲＮＡを含む。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物及び／又はペプチド又はｍＲＮＡワクチンは患者に１回又は反復して投与されてもよい。その後、一部の実施形態では、それらのネオ抗原のうちの１つ以上を使用して、患者に投与される個別化されたワクチンが作成される。一部の実施形態において、個別化されたワクチンの作成に使用される１つ以上のネオ抗原は、１つ以上の患者特異的ＨＬＡアレルに対して結合親和性を有する。一部の実施形態において、患者は、１つ以上のネオ抗原に結合する１つ以上のＭＨＣ１アレルを発現する。所与のネオ抗原が特定のＭＨＣ１アレルに結合するかどうかの予測は、当該技術分野において公知の任意の計算的予測方法を用いて決定することができる。例示的な計算的予測方法については、例えば、Ｍｅｙｄａｎ ｅｔ ａｌ．（２０１３）ＢＭＣ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ １４（Ｓｕｐｐｌ．２）：Ｓ１３（これは、かかる方法について参照により本明細書に援用される）に開示されている。

【０１７７】

一部の他の実施形態において、ネオ抗原配列はユニバーサルネオ抗原配列である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列はユニバーサルネオ抗原ワクチンである。

【０１７８】

用語「ユニバーサル」は、ネオ抗原ワクチンの記載に使用されるとき、好ましくは式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物への曝露後に、複数の患者及び／又は患者組織試料において産生されるネオ抗原をシーケンシングすることによって認められる共通の又は既知の１つ又は複数のネオ抗原をベースとするペプチド又はｍＲＮＡ配列を有するワクチンを指す。ワクチンに使用されるペプチド又はｍＲＮＡ配列があらゆる患者に存在する必要はなく、むしろ少なくとも一部の患者又は患者組織試料に認められることで十分である。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物及び／又はペプチド又はｍＲＮＡワクチンは患者に１回又は反復して投与されてもよい。その後、一部の実施形態では、当該のペプチド又はｍＲＮＡ配列が更なる患者のワクチン接種に使用される。一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物が患者に投与され、次に既知のネオ抗原のペプチド又はｍＲＮＡワクチンが投与されることにより、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、

式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物によって産生されるネオ抗原に対する免疫応答が亢進する。一部の実施形態では、患者にユニバーサルペプチド又はｍＲＮＡワクチンが投与され、次に、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物が１回又は反復して投与される。一部の実施形態において、ユニバーサルネオ抗原ワクチンの作成に使用される１つ又は複数のネオ抗原配列は、所与の患者集団における全体的なＭＨＣ１アレル頻度に基づき選択される（Ｍａｉｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．（２００７）Ｈｕｍ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６８（９）：７７９－８８）。

【０１７９】

一部の実施形態において、ネオ抗原（例えば、ユニバーサルネオ抗原）配列は、新生物障害に罹患している対象集団中の対象の少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、又は少なくとも４５％に発現する少なくとも１つのＨＬＡアレルに結合する能力を有する。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、新生物障害に罹患している対象集団の少なくとも１％、少なくとも５％、又は少なくとも１０％に存在する腫瘍に対するＴ細胞応答を誘発する能力を有する。

【０１８０】

一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を投与することにより対象において誘導される少なくとも１つのネオ抗原ペプチド、又はそのコードｍＲＮＡをシーケンシングすることによって同定されている。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を新生物細胞に接触させることにより誘導されるネオ抗原配列を含む。一部の実施形態において、新生物細胞はインビトロ細胞培養物中に存在する。一部の実施形態において、新生物細胞は対象から入手される。一部の実施形態において、新生物細胞は対象に存在する。

【０１８１】

一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドと、薬学的に許容可能な担体（例えば、本明細書に記載される例示的担体のいずれか）とを含む。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは薬学的に許容可能な担体に連結される。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な担体は、ペプチド、血清アルブミン、キーホールリンペットヘモシアニン、免疫グロブリン、チログロブリン、オボアルブミン、トキソイド又は弱毒化トキソイド誘導体、サイトカイン、及びケモカインから選択される。一部の実施形態において、ネオ抗原ペプチド及び薬学的に許容可能な担体はリンカーを介して共有結合的に結び付く。一部の実施形態において、ネオ抗原ペプチド及び薬学的に許容可能な担体は融合タンパク質として発現する。一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドと薬学的に許容可能な希釈剤とを含む。一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドと薬学的に許容可能なアジュバントとを含む。

【０１８２】

一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡを含む。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡは１つ又は２つ以上のネオ抗原配列をコードする。

【０１８３】

一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、対象に特異的なネオ抗原配列である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、対象向けに個別化されたネオ抗原ワクチンである。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、対象に発現する少なくとも１つのＨＬＡアレルに結合する能力を有する。

【０１８４】
一部の他の実施形態において、ネオ抗原配列はユニバーサルネオ抗原配列である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列はユニバーサルネオ抗原ワクチンである。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、新生物障害に罹患している対象集団中の対象の少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、又は少なくとも４５％に発現する少なくとも１つのＨＬＡアレルに結合する能力を有する。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、新生物障害に罹患している対象集団の少なくとも１％、少なくとも５％、又は少なくとも１０％に存在する腫瘍に対するＴ細胞応答を誘発する能力を有する。

【０１８５】
一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、少なくとも１つのネオ抗原のタンパク質配列をシーケンシングすることによって同定されている。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を投与することにより対象において誘導されるネオ抗原をコードする少なくとも１つのｍＲＮＡをシーケンシングすることによって同定されている。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡは、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を新生物細胞に接触させることにより誘導されるネオ抗原配列をコードする。一部の実施形態において、新生物細胞はインビトロ細胞培養物中に存在する。一部の実施形態において、新生物細胞は対象から入手される。一部の実施形態において、新生物細胞は対象に存在する。

【０１８６】
一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは、少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡと、薬学的に許容可能な担体（例えば、本明細書に記載される例示的担体のいずれか）とを含む。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡは薬学的に許容可能な担体に連結される。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な担体は、ペプチド、血清アルブミン、キーホールリンペットヘモシアニン、免疫グロブリン、チログロブリン、オボアルブミン、トキソイド又は弱毒化トキソイド誘導体、サイトカイン、及びケモカインから選択される。一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは、少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡと薬学的に許容可能な希釈剤とを含む。一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは、少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡと薬学的に許容可能なアジュバントとを含む。一部の実施形態において、ネオ抗原ｍＲＮＡは封入剤に封入される。一部の実施形態において、封入剤はリポソームである。一部の実施形態において、封入剤はナノ粒子である。

【０１８７】
一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法は、サイトカイン又はサイトカイン類似体、例えば、本明細書に開示される任意のサイトカイン又はサイトカイン類似体を投与することを含む。一部の実施形態において、対象は、単独投与時のサイトカイン又はサイトカイン類似体に不忍容、不応性、又は難反応性である。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体はＴ細胞エンハンサーを含む。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体は、ＩＬ－２、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＦＮγ、及び／又はＴＮＦαを含む。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体は、ＩＬ－２、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、及び／又はＩＬ－１５を含む。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体を投与すると、ネオ抗原の誘導及び提示に起因して、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与後のＴ細胞プライミングが亢進する。

【０１８８】
一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法は、改変腫瘍ターゲティングＴ細

胞（即ち、ＣＡＲ－Ｔ）、例えば、本明細書に開示される任意のＣＡＲ－Ｔ療法を投与することを含む。

【０１８９】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与後に対象において１つ以上のネオ抗原及び／又はＴ細胞応答を検出すること、及び、任意選択で、１つ以上のネオ抗原及び／又はＴ細胞応答が検出された場合、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与を継続することを更に含み得る。一部の実施形態において、対象における１つ以上のネオ抗原及び／又はＴ細胞応答の検出により、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物による治療の有効性が指示される。一部の実施形態において、１つ以上のネオ抗原及び／又はＴ細胞応答が検出された場合、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物と併せて、追加療法による治療が継続される。一部の実施形態において、１つ以上のネオ抗原及び／又はＴ細胞応答が検出された場合、低減した投薬量及び／又は頻度で治療が継続される。

【０１９０】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与後に対象において二本鎖ＲＮＡ免疫応答を検出すること、及び、任意選択で、二本鎖ＲＮＡ免疫応答が検出された場合、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与を継続することを更に含み得る。一部の実施形態において、対象における二本鎖ＲＮＡ免疫応答の検出により、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物による治療の有効性が指示される。一部の実施形態において、二本鎖ＲＮＡ免疫応答が検出された場合、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物と併せて、追加療法による治療が継続される。一部の実施形態において、二本鎖ＲＮＡ免疫応答が検出された場合、低減した投薬量及び／又は頻度で治療が継続される。

【０１９１】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与後に対象において免疫原性細胞死を検出すること、及び、任意選択で、免疫原性細胞死が検出された場合、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与を継続することを更に含み得る。一部の実施形態において、対象における免疫原性細胞死の検出により、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物による治療の有効性が指示される。一部の実施形態において、免疫原性細胞死が検出された場合、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物と併せて、追加療法による治療が継続される。一部の実施形態において、免疫原性細胞死が検出された場合、低減した投薬量及び／又は頻度で治療が継続される。

【０１９２】

一部の実施形態において、対象は約１５０個以下の突然変異の非同義突然変異荷重を有する。一部の実施形態において、対象は約１００個以下の突然変異の非同義突然変異荷重

を有する。一部の実施形態において、対象は約５０個以下の突然変異の非同義突然変異荷重を有する。一部の実施形態において、対象は、新生物障害、例えば、血液学的悪性腫瘍又は固形腫瘍を有するか、又はそれを有する疑いがある。一部の実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、Ｂ細胞悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択される。一部の実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病及び多発性骨髄腫から選択される。一部の実施形態において、固形腫瘍は、乳癌、胃癌、前立腺癌、卵巣癌、肺癌、子宮癌、唾液管癌、黒色腫、結腸癌、及び食道癌から選択される。一部の実施形態において、固形腫瘍は、ＨＥＲ２陽性乳癌、胃腺癌、及び前立腺癌から選択される。

【０１９３】

一部の実施形態において、本開示は、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象の治療方法であって、（ａ）式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を対象に投与することであって、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与が少なくとも１つのネオ抗原及び／又はＴ細胞応答を誘導すること；（ｂ）式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与後に対象において１つ以上のネオ抗原及び／又はＴ細胞応答を検出すること；及び（ｃ）１つ以上のネオ抗原及び／又はＴ細胞応答が検出された場合、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与を継続することを含む方法を更に提供する。一部の実施形態において、対象における１つ以上のネオ抗原及び／又はＴ細胞応答の検出により、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物による治療の有効性が指示される。一部の実施形態において、１つ以上のネオ抗原は配列番号１～２９のいずれか１つのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態において、１つ以上のネオ抗原は配列番号１のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態において、１つ以上のネオ抗原は配列番号３のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態において、１つ以上のネオ抗原は配列番号１０～１３のいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【０１９４】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおりの癌を有する患者は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物と、チェックポイント阻害薬療法との併用で治療することができる。

【０１９５】

免疫チェックポイント阻害による患者の治療は、ある種の臨床適応にロバストな有効性を有することが示されている。最近になって、ＦＤＡは、組織系統に関わらず、高マイクロサテライト不安定性を呈する腫瘍を有する患者におけるチェックポイント阻害薬の使用を承認した。この承認は、一部には、奏効率が突然変異荷重と正の相関関係にあるという観察に基づくものであった（Ｒｉｚｖｉ ｅｔ ａｌ．（２０１５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３４８（６２３０）：１２４－８；Ｈｅｌｌｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．（２０１８）Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ３３（５）：８５３－８６１）。文献からの推定は、絶対数の点で、及び系統毎にばらつきがあるが、概して、約１５０～２５０個の突然変異の閾値を上回ると奏効確率が上昇することが裏付けられる。ＴＣＧＡデータの分析が示すところによれば、成人発症型腫瘍系統の大部分が比較的低い非同義突然変異荷重を有する（Ｖｏｇｅｌｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．（２０１３）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３３９：１５４９－５８）。ほとんどの系統について、非同義突然変異率中央値は、チェックポイント阻害薬の奏効可能性が向上する閾値をはるかに下回る患者１人当たり約３０～８０個である。

【０１９６】

例えば、ＨＥＲ２陽性乳癌は、患者試料１例当たりに存在する非同義突然変異の中央値

が約６０個であることが示されている。しかしながら、上述のとおり、チェックポイント阻害薬の治療有効性閾値は約１５０～２５０個の非同義突然変異の範囲であると推定され、即ち、この閾値を上回る患者は、完全寛解、部分寛解、及び／又は病勢安定を示す可能性が高く、一方、この閾値を下回る患者は病勢進行を呈する可能性が高い。従って、腫瘍細胞上に提示される見かけ上の非同義突然変異数及び／又はネオ抗原数を亢進させる戦略が望ましく、例えばチェックポイント阻害薬療法の全体的な奏効確率が亢進し得る。サイトカイン（及びその類似体）も同様の作用機序によって働くため、かかる戦略は、サイトカインベースの療法の全体的な奏効確率もまた亢進させ得る。

【０１９７】

ＨＥＲ２陽性乳癌における現在の奏効率は約１５～２５％である（ＣＴＩ　ＮＣＴ０２１２９５５６）。本明細書に開示される一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬及び／又はサイトカイン療法と併用した、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物による治療では、かかる奏効率が向上し得る。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬及び／又はサイトカイン療法と併用した、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量による治療は、任意の成人発症型腫瘍、特に非同義突然変異率中央値が推定約１５０個の突然変異の閾値を下回るものに適用され得る。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量による、単独での、又は追加療法（例えば、チェックポイント阻害薬療法、サイトカイン療法）との併用での治療に好適な例示的癌種としては、限定はされないが、食道癌、非ホジキンリンパ腫、結腸直腸癌、頭頸部癌、胃癌、子宮内膜癌、膵臓腺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝細胞癌、膠芽腫、乳癌（例えば、ＨＥＲ２陽性乳癌）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、慢性リンパ球性白血病、及び急性骨髄性白血病が挙げられる。他の例示的な好適な癌種は、例えば、Ｖｏｇｅｌｓｔｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ．（２０１３）Ｓｃｉｅｎｃｅ　３３９：１５４９－５８（これは全体として参照により本明細書に援用される）に特定されている。

【０１９８】

多くのチェックポイント阻害薬療法が慢性的な腫瘍関連抗原発現に基づくことに伴い、有効性のため、及び応答性Ｔ細胞集団の「再ブースト」のため、定期的な治療ブーストが必要である。本明細書に記載される、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物から生じるネオ抗原の誘導可能な性質から、慢性的抗原刺激によって引き起こされることの多いＴ細胞枯渇を抑えつつ、ネオ抗原応答性Ｔ細胞の免疫応答を亢進させるように設計され得る療法的投与レジメンが提供される。例えば、一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の初回用量を対象に投与して、異常スプライシング及びネオ抗原ペプチドの産生を惹起する。タンパク質産生及び抗原提示に十分な時間の経過後、一部の実施形態では、次に対象にチェックポイント阻害薬の初回用量を投与して、エフェクターＴ細胞プライミング及び拡大をブーストし、及び／又は亢進させる。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物とチェックポイント阻害薬との用量間の待機期間は、約２、約３、約４、約５、約６、又は約７日である。一部の実施形態において、待機期間は約３日～約５日である。

【０１９９】

一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬は、ＣＴＬＡ４、ＯＸ４０、ＣＤ４０、及び／又はＧＩＴＲを標的化する。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な

塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量とチェックポイント阻害薬との併用療法利益は相加的又は超相加的であり得る。

【０２００】

一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の投与は、チェックポイント阻害薬の投与前に開始される。

【０２０１】

一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の投与は、チェックポイント阻害薬の投与後に開始される。

【０２０２】

一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の投与はチェックポイント阻害薬の投与と同時に、例えば単一の製剤化製品で、又は単一の手順で投与される別個の製剤化製品で開始される。

【０２０３】

一部の実施形態において、Ｔ細胞プライミング及び拡大に十分な期間の経過後、次に対象に、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の第２の用量又は後続用量が投与され、ネオ抗原ペプチドの再提示が惹起される。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬の初回用量と、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の第２の用量又は後続用量との間の待機期間は、約２、約３、約４、又は約５週間である。一部の実施形態において、待機期間は約３週間である。式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の第２の用量又は後続用量を受けて、一部の実施形態では、免疫系がネオ抗原提示腫瘍細胞に会合し、及び／又は腫瘍細胞死滅を誘発し得る。一部の実施形態では、二次的Ｔ細胞プライミング及び拡大を可能にした後、次に対象にチェックポイント阻害薬の第２の用量又は後続用量が投与され、記憶エフェクターＴ細胞集団が更に拡大される。

【０２０４】

一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の初回用量と、チェックポイント阻害薬の第２の用量又は後続用量との間の待機期間は、約２、約３、約４、又は約５週間である。一部の実施形態において、待機期間は約３週間である。

【０２０５】

一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の投与は、この例示的初期治療レジメン後、パルス投与であることができ、即ち、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量は、抗原提示、Ｔ細胞会合及び／又は腫瘍細胞死滅、及び／又は記憶Ｔ細胞集団の回復に十分な長い間隔で（例えば、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎に）投与されてもよい。後の時点で、一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量による治療は、枯渇したＴ細胞集団へのエフェクター機能の回復を標的化する１つ以上のチェックポイント阻害薬と併用されてもよい。例えば、一部の実施形態では、後の時点で、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化

合物による治療は、ＰＤ１／ＰＤＬ１、ＬＡＧ３、及び／又はＴＩＭ３を標的化する１つ以上のチェックポイント阻害薬と併用されてもよい。一部の実施形態において、ネオ抗原提示及びプライミングがパルス状の性質であることにより、チェックポイント阻害薬及び／又は式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を低い頻度及び／又は低い用量で投与することが可能となる。一部の実施形態において、ネオ抗原提示がパルス状の性質であることにより、チェックポイント阻害薬（例えば、イピリムマブなどの抗ＣＴＬＡ４抗体）には、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の同時投与なしに投与されるときのチェックポイント阻害薬と比べて、例えば、チェックポイント阻害薬の標準的な投与レジメンで観察されることの多い有害反応の潜在的リスクが低下することによる１つ以上の治療利益がもたらされ得る。

【０２０６】

特定の実施形態において、チェックポイント阻害薬は、細胞傷害性Ｔリンパ球関連抗原（ＣＴＬＡ４）経路の阻害薬である。ＣＴＬＡ４は、ＣＤ１５２としても知られ、免疫応答を下方制御するタンパク質受容体である。ＣＴＬＡ４は制御性Ｔ細胞に構成的に発現するが、従来のＴ細胞では活性化後にのみ上方制御される。本明細書で使用されるとき、用語「ＣＴＬＡ４阻害薬」とは、ＣＴＬＡ４及び／又はＣＴＬＡ４経路の任意の阻害薬を指すことが意図される。例示的ＣＴＬＡ４阻害薬としては、限定はされないが、抗ＣＴＬＡ４抗体が挙げられる。ヒトにおける使用のためのＣＴＬＡ４遮断抗体は、抗腫瘍免疫のマウスモデルで見られる前臨床活性に基づき開発された。例示的抗ＣＴＬＡ４抗体としては、限定はされないが、イピリムマブ（ＭＤＸ－０１０）及びトレメリムマブ（ＣＰ－６７５，２０６）が挙げられ、これらは両方とも完全ヒトである。イピリムマブは、血漿中半減期が約１２～１４日のＩｇＧ１である；トレメリムマブは、血漿中半減期が約２２日のＩｇＧ２である。例えば、Ｐｈａｎ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１００：８３７２－７；Ｒｉｂａｓ ｅｔ ａｌ．（２０１５）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ．２３：８９６８－７７；Ｗｅｂｅｒ ｅｔ ａｌ．（２００８）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ．２６：５９５０－６を参照のこと。一部の実施形態において、抗ＣＴＬＡ４抗体はイピリムマブである。

【０２０７】

特定の実施形態において、チェックポイント阻害薬は、プログラム死－１（ＰＤ１）経路の阻害薬である。プログラム細胞死１（ＰＤ１）経路は、腫瘍細胞が活性Ｔ細胞免疫監視を切り抜けるため会合し得る主要な免疫制御スイッチに相当する。ＰＤ１のリガンド（ＰＤＬ１及びＰＤＬ２）は様々な腫瘍に構成的に発現し、又は誘導することができる。腫瘍細胞上でのＰＤＬ１（及び程度は低いがＰＤＬ２）の高発現は、様々な他の固形腫瘍種における予後不良及び生存と相関することが分かっている。更に、ＰＤ１は、悪性黒色腫患者において腫瘍特異的Ｔ細胞拡大を制御することが示唆されている。これらの観察は、ＰＤ１／ＰＤＬ１経路が腫瘍免疫回避において決定的な役割を果たすものであり、治療介入に魅力的な標的と見なし得ることを示唆している。本明細書で使用されるとき、用語「ＰＤ１阻害薬」は、ＰＤ１及び／又はＰＤ１経路の任意の阻害薬を指すことが意図される。例示的ＰＤ１阻害薬としては、限定はされないが、抗ＰＤ１及び抗ＰＤＬ１抗体が挙げられる。特定の実施形態において、チェックポイント阻害薬は抗ＰＤ１抗体である。例示的抗ＰＤ１抗体としては、限定はされないが、ニボルマブ及びペンブロリズマブ（ＭＫ－３４７５）が挙げられる。例えば、ニボルマブは、ＰＤ１受容体とそのリガンドＰＤＬ１及びＰＤＬ２との相互作用、それによる細胞性免疫応答の抑制を破壊する完全ヒト免疫グロブリンＧ４（ＩｇＧ４）ＰＤ１免疫チェックポイント阻害薬抗体である（Ｇｕｏ ｅｔ ａｌ．（２０１７）Ｊ Ｃａｎｃｅｒ ８（３）：４１０－６）。一部の実施形態において、抗ＰＤ１抗体はニボルマブである。例えば、ペンブロリズマブは、ＰＤ１とそのリガンドＰＤＬ１及びＰＤＬ２との間の相互作用を直接遮断するように設計されたＩｇＧ４／κアイソタイプの強力で高度に選択的なヒト化ｍＡｂである。ペンブロリズマブは、健康ヒ

トドナー、癌患者、及び霊長類からの培養血液細胞においてＴリンパ球免疫応答を強力に亢進させる。ペンブロリズマブはまた、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、腫瘍壊死因子α（ＴＮＦα）、インターフェロンγ（ＩＦＮγ）、及び他のサイトカインのレベルを調節することも報告されている。例示的抗ＰＤＬ１抗体としては、限定はされないが、アテゾリズマブ、アベルマブ、及びデュルバルマブが挙げられる。例えば、アテゾリズマブは、非常に多くの種類の悪性細胞上に発現するＰＤＬ１を標的化することによりＰＤ１／ＰＤＬ１相互作用を遮断することが報告されているＩｇＧ１ヒト化ｍＡｂである。ＰＤ１／ＰＤＬ１経路のこの遮断は、抗腫瘍免疫防御機構を刺激し得る（Ａｂｄｉｎ　ｅｔ　ａｌ．（２０１８）Ｃａｎｃｅｒｓ（Ｂａｓｅｌ）１０（２）：３２）。一部の実施形態において、抗ＰＤＬ１抗体はアテゾリズマブである。

【０２０８】

特定の実施形態において、チェックポイント阻害薬は、ＰＤ１／ＰＤＬ１、ＣＴＬＡ４、ＯＸ４０、ＣＤ４０、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＧＩＴＲ、及び／又はＫＩＲを標的化する。特定の実施形態において、チェックポイント阻害薬は、ＣＴＬＡ４、ＯＸ４０、ＣＤ４０、及び／又はＧＩＴＲを標的化する。特定の実施形態において、チェックポイント阻害薬は、阻害抗体又は他の類似の阻害性分子（例えば、阻害性抗ＣＴＬＡ４又は抗ＰＤ１／ＰＤＬ１抗体）で標的化する。特定の他の実施形態において、チェックポイント阻害薬は、標的のアゴニストで標的化する；このクラスの例としては、刺激性標的ＯＸ４０、ＣＤ４０、及び／又はＧＩＴＲが挙げられる。一部の実施形態において、ＯＸ４０、ＣＤ４０、及び／又はＧＩＴＲを標的化するチェックポイント阻害薬は、アゴニスト抗体である。ＯＸ４０に仕向けられるアゴニスト抗体は、制御性Ｔ細胞の抑制を阻害することと、一方でエフェクターＴ細胞機能を亢進させることとの二重の役割を有し得る。アゴニスト抗ＧＩＴＲ抗体はまた、制御性Ｔ細胞によって誘導される抑制に対するエフェクターＴ細胞の抵抗性を高めることも示されている（Ｋａｒａｋｉ　ｅｔ　ａｌ．（２０１６）Ｖａｃｃｉｎｅｓ（Ｂａｓｅｌ）４（４）：３７）。同様に、アゴニストＣＤ４０抗体はＴ細胞依存的抗腫瘍活性も実証している。樹状細胞上でＣＤ４０が活性化すると、腫瘍抗原の交差提示が増加し、結果的に活性化腫瘍標的化エフェクターＴ細胞の数が増加する（Ｅｌｌｍａｒｋ　ｅｔ　ａｌ．（２０１５）Ｏｎｃｏｉｍｍｕｎｏｌ．４（７）：ｅ１０１１４８４）。

【０２０９】

特定の実施形態において、チェックポイント阻害薬はＣＴＬＡ４を標的化する（例えば、抗ＣＴＬＡ４抗体）。特定の実施形態において、ＣＴＬＡ４の標的化は、ナイーブＴ細胞のプライミング及び活性化を促進する。特定の実施形態において、チェックポイント阻害薬はＯＸ４０を標的化する（例えば、抗ＯＸ４０抗体）。特定の実施形態において、ＯＸ４０の標的化は、エフェクターＴ細胞の拡大を亢進させる。特定の実施形態において、チェックポイント阻害薬はＣＤ４０を標的化する（例えば、抗ＣＤ４０抗体）。特定の実施形態において、ＣＤ４０の標的化は、Ｔ細胞の「寛容原性」プライミング及び／又は制御性Ｔ細胞の形成を阻害する。特定の実施形態において、チェックポイント阻害薬はＧＩＴＲを標的化する（例えば、抗ＧＩＴＲ抗体）。特定の実施形態において、ＧＩＴＲの標的化は、制御性Ｔ細胞の活性を阻害する。特定の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量と、ＣＴＬＡ４標的化、ＯＸ４０標的化、ＣＤ４０標的化、及び／又はＧＩＴＲ標的化薬剤とによる併用療法の利益（例えば、少なくとも１つの症状又は疾患進行リスク／速度に及ぼす効果）は相加的である。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量と、ＣＴＬＡ４標的化、ＯＸ４０標的化、ＣＤ４０標的化、及び／又はＧＩＴＲ標的化薬剤とによる併用療法の利益は超相加的（即ち、相乗的）である。

【０２１０】

チェックポイント阻害薬治療戦略は、抗原性が弱い又は低い腫瘍に対するＴ細胞応答のプライミングが治療によって促進される及び／又は亢進するか（例えば、ＣＴＬＡ４）、

又は腫瘍抗原に応答するが、抗原提示の慢性的性質に起因して「枯渇した」状態になったＴ細胞が治療によって回復する及び／又は再活性化する（例えば、ＰＤ１、ＰＤＬ１）という仮説に基づく（Ｃｈｅｎ ａｎｄ Ｍｅｌｌｍａｎ（２０１３）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ３９（１）：１－１０）。好適なチェックポイント阻害療法及び薬剤の例、例えば、抗ＰＤ１、抗ＰＤＬ１、又は抗ＣＴＬＡ４抗体については、当該技術分野において公知である。例えば、国際公開第２００１／０１４４２４号パンフレット 国際公開第２０１３／１７３２２３号パンフレット、国際公開第２０１６／００７２３５号パンフレットを参照のこと。

【０２１１】

チェックポイント阻害薬療法後のこれらのプライミングされたＴ細胞応答と、プライマー免疫系（ｐｒｉｍｅｒ ｉｍｍｕｎｅ ｓｙｓｔｅｍ）が反応し得るネオ抗原を腫瘍細胞に誘導する治療（例えば、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の投与による）との併用は、有益な相乗作用をもたらし得る。式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物から生じるネオ抗原は、Ｔ細胞プライミングのために提示されたことがまだないため、ＣＴＬＡ４阻害薬との併用が特に有益であり得る。一部の実施形態において、治療は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量を投与してネオ抗原の産生を誘導し、その前、それと同時、又はその後に、ＣＴＬＡ４阻害薬の初回投与を続けてＣＤ８ Ｔ細胞プライミングを刺激することを含む。一部の実施形態において、ＣＴＬＡ４阻害薬の追加投与が患者に提供され、例えば、ネオ抗原応答性ＣＤ８集団のプライミング及び／又は活性化が更に刺激される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の追加投与を患者に与えることにより、腫瘍によるネオ抗原提示を増加させることができる。式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量、及びチェックポイント阻害薬療法の反復投与は、同時に、又は時間をずらした間隔で行うことができる。一部の実施形態において、治療は、ＰＤ１／ＰＤＬ１阻害薬共治療を投与することであって、例えばそれにより腫瘍微小環境内で枯渇したネオ抗原標的化Ｔ細胞のエフェクター機能を回復させることを更に含む。

【０２１２】

用語「併用」又は「併用療法」は、本明細書で使用されるとき、投与される薬剤のうちの１つ以上の共作用による有益な（即ち、相加的又は相乗的な）効果を提供することを意図した治療レジメンの一環として、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量を追加の薬剤又は療法（例えば、チェックポイント阻害薬、サイトカイン又はサイトカイン類似体、ネオ抗原ワクチン、ＣＡＲ－Ｔ）と一緒に投与することを指す。一部の実施形態において、併用にはまた、限定はされないが、化学療法剤、抗血管新生剤、及び免疫抑制を低減する薬剤（例えば、第２のチェックポイント阻害薬）を含めた１つ以上の追加の薬剤も含まれ得る。併用の有益な効果としては、限定はされないが、治療剤の併用によって生じる薬物動態学的又は薬力学的共作用が挙げられる。これらの治療剤の併用での投与は、典型的には、定義付けられた期間（例えば、選択の併用に応じて数分間、数時間、数日間、又は数週間）にわたって行われる。

【０２１３】

「併用して」投与される又は「共投与」は、本明細書で使用されるとき、対象が医学的病態（例えば、癌又は新生物障害）に罹患している間に対象に２つ以上の異なる治療がいずれの順序であれ送達されることを意味する。例えば、一部の実施形態では、対象が疾患又は障害と診断された後、且つその疾患又は障害が治癒又は解消する前に、又は対象がそ

の疾患のリスクがあると同定されたとき、しかし対象がその症状を発症する前に、２つ以上の治療が送達される。一部の実施形態において、１つの治療の送達は、第２の治療の送達の開始時になおも行われており、そのため重複がある。一部の実施形態において、第１及び第２の治療は同時に開始される。この種の送達は、本明細書では時に、「同時」、「並行」、又は「併用」送達と称される。他の実施形態では、一つの治療の送達が第２の治療の送達の開始前に終わる。この種の送達は、本明細書では時に、「連続」又は「逐次」送達と称される。

【０２１４】

一部の実施形態において、２つの治療（例えば、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及びチェックポイント阻害薬）は同じ組成物中に含まれる。かかる組成物は、任意の適切な形態で、及び任意の好適な経路によって投与されてもよい。他の実施形態において、２つの治療（例えば、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及びチェックポイント阻害薬）は、別個の組成物で、任意の適切な形態で、及び任意の好適な経路によって投与される。例えば、一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量を含む組成物、及びチェックポイント阻害薬を含む組成物が、並行して、又はいずれの順序であれ異なる時点で逐次的に投与されてもよい；いずれの場合にも、それらは所望の治療的又は予防的効果をもたらすように時間的に十分に近接して投与されなければならない。

【０２１５】

同時送達又は逐次送達のいずれの実施形態においても、併用投与であることにより、治療はより有効であり得る。一部の実施形態において、第１の治療は、第２の治療がない中で第１の治療が投与されたならば見られたであろうよりも有効性が高く、例えば、より少ない第１の治療で（例えば、より低い用量で）等価な効果が見られる。一部の実施形態において、第１の治療は、症状、又は疾患若しくは障害に関連する他のパラメータの低減が、第２の治療がない中で第１の治療を送達して観察されるであろうものよりも大幅となるなど有効性が高くなる。他の実施形態において、同様の状況が第２の治療でも観察される。一部の実施形態において、併用療法の利益（例えば、少なくとも１つの症状又は疾患進行リスク／速度に及ぼす効果）は相加的である。一部の実施形態において、併用療法の利益は超相加的である。

【０２１６】

一部の実施形態において、本開示は、それを必要としている対象及び／又は新生物障害を有する又は有する疑いがある対象において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物；及び少なくとも１つの追加療法（例えば、チェックポイント阻害薬療法、サイトカイン又はサイトカイン類似体、ネオ抗原ワクチン、ＣＡＲ－Ｔ）の治療有効量を対象に投与することにより癌を治療する方法を提供する。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、少なくとも１つのネオ抗原及び／又はＴ細胞応答を誘導する。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の投与は、二本鎖ＲＮＡ免疫応答を誘導する。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の投与は、免疫原性細胞死を誘導する。一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法は、少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、又は少なくとも５つの追加療法を含み得る。例えば、一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及

び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量は、２つのチェックポイント療法と併用して、即ち、２つの異なるチェックポイント阻害薬を使用して投与されてもよい。一部の他の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物は、チェックポイント阻害薬療法及びネオ抗原ワクチンと併用して投与されてもよい。

【０２１７】

併用療法の一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の投与量は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の標準的な投薬量と比べて１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低減される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の標準的な投与レジメンと比べて少なくとも１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低い頻度で投与される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の投与量及び／又は投薬量は、全身毒性の低下及び／又は忍容性の向上をもたらす。

【０２１８】

一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の投与は、少なくとも１つの追加療法の投与前に開始される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の投与は、少なくとも１つの追加療法の投与後に開始される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の投与は、少なくとも１つの追加療法の投与と同時に開始される。

【０２１９】

一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の投与は、初回投与後に少なくとも１回反復される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与に使用される量は、初回投与に使用される量と比べて低減される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与に使用される量は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の標準的な投薬量と比べて低減される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与に使用される量は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の標準的な投薬量と比べて１０％、１５％、２０％、２５

％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低減される。
【０２２０】
一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法の投与は、初回投与後に少なくとも１回反復される。一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法の反復投与に使用される量は、初回投与に使用される量と比べて低減される。一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法の反復投与に使用される量は、少なくとも１つの追加療法の標準的な投薬量と比べて低減される。一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法の反復投与に使用される量は、少なくとも１つの追加療法の標準的な投薬量と比べて１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低減される。
【０２２１】
一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の反復投与は、少なくとも１つの追加療法の反復投与と同時である。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の反復投与は、少なくとも１つの追加療法の反復投与と逐次的であるか、又は時間をずらされる。
【０２２２】
一部の実施形態において、本開示は、それを必要としている対象及び／又は新生物障害を有する又は有する疑いがある対象において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量；及びチェックポイント阻害薬療法を対象に投与することにより癌を治療する方法を提供する。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬療法は、少なくとも１つのチェックポイント阻害薬を投与することを含む。一部の実施形態において、対象は、単独投与時の少なくとも１つのチェックポイント阻害薬に不忍容、不応性、又は難反応性である。一部の実施形態において、対象は、例えば、免疫関連効果判定基準（ｉｍｍｕｎｅ－ｒｅｌａｔｅｄ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ：ｉｒＲＣ）及び／又は免疫関連固形癌効果判定基準（Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ：ｉｒＲＥＣＩＳＴ）を用いて決定したとき、少なくとも１つのチェックポイント阻害薬に不応性又は難反応性であると見なされ得る。例えば、Ｗｏｌｃｈｏｋ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１５（２３）：７４１２－２０；Ｂｏｈｎｓａｃｋ ｅｔ ａｌ．“Ａｄａｐｔａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｅ－Ｒｅｌａｔｅｄ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ：ｉｒＲＥＣＩＳＴ（免疫関連効果判定基準：ｉｒＲＥＣＩＳＴの適応）”（Ａｂｓｔｒａｃｔ ４９５８）ＥＳＭＯ ２０１４を参照のこと。例示的判定基準には、判定される治療が免疫腫瘍学的薬物（例えば、チェックポイント阻害薬）である場合に、治療中に癌患者の腫瘍が改善したとき（「奏効する」）、同じままであるとき（「安定化する」）、又は悪化したとき（「進行する」）を定義するため当該技術分野で用いられているものが含まれ得る。一部の実施形態において、それぞれのチェックポイント阻害薬（例えば、イピリムマブ）について特定される１つ又は２つ以上の有害な（グレード２以上の）事象が対象に見られる場合、その対象は少なくとも１つのチェックポイント阻害薬に不忍容と見なされ得る。一部の実施形態において、例えば、腸炎、肝炎、皮膚炎（中毒性表皮壊死症を含む）、ニューロパチー、及び内分泌病から選択される１つ以上の有害事象が対象に見られる場合、その対象はイピリムマブ治療に不忍容と見なされ得る（Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標）（イピリムマブ）ＦＤＡ表示補足、２０１８）。
【０２２３】
一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬は、ＰＤ１／ＰＤＬ１、ＣＴＬＡ４、ＯＸ４０、ＣＤ４０、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＧＩＴＲ、及び／又はＫＩＲを標的化する。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬は、ＣＴＬＡ４、ＯＸ４０、ＣＤ４

０、及び／又はＧＩＴＲを標的化する。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬は阻害抗体又は他の類似の阻害性分子で標的化する。一部の他の実施形態において、チェックポイント阻害薬はアゴニスト抗体又は他の類似のアゴニスト分子で標的化する。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬は細胞傷害性Ｔリンパ球関連抗原４経路（ＣＴＬＡ４）阻害薬を含む。一部の実施形態において、ＣＴＬＡ４阻害薬は抗ＣＴＬＡ４抗体である。一部の実施形態において、抗ＣＴＬＡ４抗体はイピリムマブである。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬はプログラム死－１経路（ＰＤ１）阻害薬を含む。一部の実施形態において、ＰＤ１阻害薬は抗ＰＤ１抗体である。一部の実施形態において、抗ＰＤ１抗体はニボルマブである。一部の実施形態において、ＰＤ１阻害薬は抗ＰＤＬ１抗体である。一部の実施形態において、抗ＰＤＬ１抗体はアテゾリズマブである。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬はＣＴＬＡ４阻害薬及びＰＤ１阻害薬を含む。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬はＯＸ４０を標的化する。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬はＣＤ４０を標的化する。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬はＧＩＴＲを標的化する。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量と、チェックポイント阻害薬（例えば、ＣＴＬＡ４標的化、ＰＤ１／ＰＤＬ１標的化、ＯＸ４０標的化、ＣＤ４０標的化、及び／又はＧＩＴＲ標的化抗体又は分子）とによる併用療法の利益（例えば、少なくとも１つの症状又は疾患進行リスク／速度に及ぼす効果）は相加的である。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量と、チェックポイント阻害薬（例えば、ＣＴＬＡ４標的化、ＰＤ１／ＰＤＬ１、ＯＸ４０標的化、ＣＤ４０標的化、及び／又はＧＩＴＲ標的化抗体又は分子）とによる併用療法の利益は超相加的（即ち、相乗的）である。

【０２２４】

一部の実施形態において、本開示は、それを必要としている対象及び／又は新生物障害を有する又は有する疑いがある対象において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量；及びサイトカイン又はサイトカイン類似体療法を対象に投与することにより癌を治療する方法を提供する。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体療法は、少なくとも１つのサイトカイン又はサイトカイン類似体を投与することを含む。一部の実施形態において、対象は、単独投与時の少なくとも１つのサイトカイン又はサイトカイン類似体に不忍容、不応性、又は難反応性である。

【０２２５】

一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体はＴ細胞エンハンサーを含む。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体は、ＩＬ－２、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＦＮγ、及び／又はＴＮＦαを含む。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体は、ＩＬ－２、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、及び／又はＩＬ－１５を含む。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体を投与すると、ネオ抗原の誘導及び提示に起因して、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の投与後のＴ細胞プライミングが亢進する。

【０２２６】

一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体はＩＬ－２を含む。一部の実施形態において、ＩＬ－２はエフェクター細胞へのシグナルをブーストしてその拡大を促進する（Ｒｏｓｅｎｂｅｒｇ（２０１４）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９２（１２）：５４５１－８）。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体はＩＬ－１０を含む。一部の実施形態において、ＩＬ－１０はＣＤ８＋Ｔ細胞プライミング及び活性化をブーストする（Ｍｕｍｍ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ２

０（６）：７８１－９６）。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体はＩＬ－１２を含む。一部の実施形態において、ＩＬ－１２は自然免疫応答と適応免疫応答とを結び付けて抗原特異的プライミング及びターゲティングをブーストする（Ｔｕｇｕｅｓ　ｅｔ　ａｌ．（２０１５）Ｃｅｌｌ　Ｄｅａｔｈ　Ｄｉｆｆｅｒ．２２（２）：２３７－４６）。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体はＩＬ－１５を含む。一部の実施形態において、ＩＬ－１５はＴエフェクター（ＣＤ８）細胞プライミング及び／又は活性化をブーストする。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体はＩＦＮγを含む。一部の実施形態において、ＩＦＮγはＩＦＮγのＴエフェクター細胞分泌を補足する。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体はＴＮＦαを含む。一部の実施形態において、ＴＮＦαはＴＮＦαのＴエフェクター細胞分泌を補足する。

【０２２７】

一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の初回用量を対象に投与して、異常スプライシング及びネオ抗原ペプチドの産生を惹起する。タンパク質産生及び抗原提示に十分な時間の経過後、一部の実施形態では、次に対象にサイトカイン又はサイトカイン類似体の初回用量を投与して、エフェクターＴ細胞プライミング及び拡大をブーストし、及び／又は亢進させる。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物とサイトカイン又はサイトカイン類似体との用量間の待機期間は、約２、約３、約４、約５、約６、又は約７日である。一部の実施形態において、待機期間は約３日～約５日である。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体は、ＩＬ－２、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＦＮγ、及び／又はＴＮＦαである。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物とサイトカイン又はサイトカイン類似体との併用療法利益は相加的又は超相加的であり得る。

【０２２８】

一部の実施形態では、Ｔ細胞プライミング及び拡大に十分な期間の経過後、次に対象に、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の第２の用量又は後続用量を投与して、ネオ抗原ペプチドの再提示を惹起する。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体の初回用量と式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の第２の用量又は後続用量との間の待機期間は、約２、約３、約４、又は約５週間である。一部の実施形態において、待機期間は約３週間である。一部の実施形態において、サイトカイン又はサイトカイン類似体の後続用量は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の後続用量の間に投与され、例えば割り込ませてもよい。式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の第２の用量又は後続用量を受けて、一部の実施形態では、免疫系がネオ抗原提示腫瘍細胞に会合し、及び／又は腫瘍細胞死滅を誘発し得る。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量の投与は、この例示的初期治療レジメン後、パルス投与であることができ、即ち、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物は、抗原提示、Ｔ細胞会合及び／又は腫瘍細胞死滅、及び／又は記憶Ｔ細胞集団の回復に十分な長い間隔で（例えば、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎に）投与されてもよい。

【０２２９】
一部の実施形態において、対象は約１５０個以下の突然変異の非同義突然変異荷重を有する。一部の実施形態において、対象は約１００個以下の突然変異の非同義突然変異荷重を有する。一部の実施形態において、対象は約５０個以下の突然変異の非同義突然変異荷重を有する。一部の実施形態において、対象は、新生物障害、例えば、血液学的悪性腫瘍又は固形腫瘍を有するか、又はそれを有する疑いがある。一部の実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、Ｂ細胞悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択される。一部の実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病及び多発性骨髄腫から選択される。一部の実施形態において、固形腫瘍は、乳癌、胃癌、前立腺癌、卵巣癌、肺癌、子宮癌、唾液管癌、黒色腫、結腸癌、及び食道癌から選択される。一部の実施形態において、固形腫瘍は、ＨＥＲ２陽性乳癌、胃腺癌、及び前立腺癌から選択される。
【０２３０】
一部の実施形態において、対象は癌の治療方法を必要としている。一部の実施形態において、癌は血液学的悪性腫瘍又は固形腫瘍である。一部の実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、Ｂ細胞悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択される。一部の実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病及び多発性骨髄腫から選択される。一部の実施形態において、固形腫瘍は、乳癌、胃癌、前立腺癌、卵巣癌、肺癌、子宮癌、唾液管癌、黒色腫、結腸癌、及び食道癌から選択される。一部の実施形態において、固形腫瘍は、ＨＥＲ２陽性乳癌、胃腺癌、及び前立腺癌から選択される。
【０２３１】
一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおりの癌を有する患者は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物とネオ抗原ワクチンとの併用で治療することができる。理論により拘束されるものではないが、単独で、又は免疫チェックポイント阻害薬（ＩＣＩ）分子と併用して使用されるワクチンは、初期試験で有望であったが（Ｏｔｔ ｅｔ ａｌ．（２０１７）Ｎａｔｕｒｅ ５４７（７６６２）：２１７－２１；Ｓａｈｉｎ ｅｔ ａｌ．（２０１７）Ｎａｔｕｒｅ ５４７（７６６２）：２２２－６）、概して患者腫瘍突然変異のシーケンシングが必要である（Ｏｔｔ ｅｔ ａｌ．（２０１７）Ｎａｔｕｒｅ ５４７（７６６２）：２１７－２１；Ａｌｄｏｕｓ ａｎｄ Ｄｏｎｇ（２０１８）Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２６（１０）：２８４２－９）。このように、ワクチンは多くの場合に、十分な数の抗原性の非同義突然変異があるかに依存する。一般に、極めて低い突然変異荷重の腫瘍は僅かな抗原候補しか提供せず、急激に増殖する腫瘍では、患者特異的ワクチンの同定及び生産に使える時間が限られている。
【０２３２】
現在までのところ、大部分の患者に広範な免疫原性があり得るワクチンを開発しようとする試みは、高頻度に突然変異するか、異所的に過剰発現するか、又は増幅するかのいずれかのタンパク質、及び／又は生物内に「自己」タンパク質として存在するタンパク質に焦点が置かれている。加えて、これらのタンパク質は、多くの場合に免疫学的に限定された組織に発現し（例えば、神経内分泌腫瘍型に発現する神経細胞マーカー）、一方、他のものは、胚発生時に正常に発現し得る（例えば、癌胎児性抗原）。従って、かかるタンパク質を抗原として使用するワクチンの有用性は、多くの場合に、抗原のうちの１つ以上が提示される特定の腫瘍系統又はサブセットに限られている。ワクチンの有用性はまた、患者腫瘍試料のシーケンシングによって確認することも必要となり得るが、これには時間がかかり得る。
【０２３３】
更に、これらの抗原が「自己」タンパク質として存在する場合、免疫系がそれを「自己」として認識するようにプライミングされ、ひいては応答しない可能性もあるであろう。又は、その代わりに、免疫系がそうした抗原に対してエフェクター応答を開始可能な場合、その抗原が発現し得る組織におけるオンターゲット副作用につながり得る。これらのいずれの場合にも、鍵となる課題のうちの一つは、多くの抗原ペプチドが「パッセンジャー

」遺伝子（即ち、腫瘍発生の過程で突然変異し又は増幅するが、腫瘍それ自体が生存又は増殖を継続するにおいて決定的な役割は果たさない遺伝子）に由来することである。このように、これらの遺伝子は、腫瘍進行に重大な影響を与えることなくサイレンシングされ得るため、ひいては腫瘍がそれらの抗原に対する免疫応答から「逃れる」ことが可能になり得る。理論によって拘束されることを望むものではないが、この機構は腫瘍進化において役割を果たし得るものであり、ここでは強力な抗原性のあるランダム突然変異が多くの場合に腫瘍発生の初期段階で腫瘍によって「対抗選択」される（Ｄｕｎｎ　ｅｔ　ａｌ．（２００４）Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２２：３２９－６０）。

【０２３４】

加えて、あるエビデンスは、慢性的な抗原提示及び免疫刺激が免疫細胞アネルギー及び枯渇につながり得ることも示している（Ｐａｒｄｏｌｌ（２０１２）Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ　１２（４）：２５２－６４）。ＩＣＩは免疫細胞枯渇表現型を抑制するか（α－ＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１）、又は追加的な免疫細胞応答を促進するか（α－ＣＴＬＡ４）のいずれかであることが示されているとおり、これらの表現型は、現在のＩＣＩ治療の背後にある療法の理論的根拠の基礎をなす。注目すべきことに、α－ＣＴＬＡ４療法では、ある一部の患者が、Ｔ細胞活性化の促進及び自己反応性免疫応答を抑止する免疫寛容機構の破壊に原因を帰し得る重篤な免疫関連有害事象を呈することが報告されている。

【０２３５】

これらの手法（即ち、ネオ抗原に対するデノボ免疫応答を惹起し若しくは亢進させること又は既存の免疫応答のアネルギー若しくは枯渇を解除すること）は両方とも、慢性的免疫活性化に関係している。このように、これらの手法は、アネルギー、編集、及び免疫会合を抑制するように設計された他の腫瘍媒介性機構に対して感受性がある。

【０２３６】

対照的に、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物による治療は、ネオ抗原に相当する新規配列に対する免疫応答を誘導し得る。一部の実施形態において、ネオ抗原の提示により、適応免疫系が会合し、活性化する標的が一層多様となる。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物は選択的スプライシング及び結果として生じるネオ抗原を急性的に誘導可能であることにより、突然変異由来のネオ抗原への慢性的な曝露に起因する免疫系の疲労リスクが低減され、及び／又は腫瘍細胞が療法を回避するように適合する能力が制限され得る。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物をネオ抗原ワクチンと併用して投与すると、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物によって産生されるネオ抗原に対する免疫応答が亢進する。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物は、ワクチン接種の前、その最中、又はその後に投与される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物及び／又はワクチンは、治療の経過中に１回又は２回以上投与されてもよい。一部の実施形態において、治療の経過中にワクチンは１回投与され、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物は２回以上投与される。一部の実施形態において、治療の経過中にワクチンは１回投与され、次に１つ以上のブースターが投与される。

【０２３７】

本明細書で使用されるとき、用語「ネオ抗原ワクチン」は、１つ以上の免疫原性ネオ抗原ペプチド又はｍＲＮＡ、例えば、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なく

とも５つ、又はそれ以上のネオ抗原ペプチドのプール試料を指す。用語「ワクチン」は、疾患（例えば、新生物障害、例えば、血液学的悪性腫瘍又は固形腫瘍）の予防及び／又は治療のため免疫を生じさせる組成物を指す。従って、ワクチンは、免疫原性薬剤を含む医薬品であり、ヒト又は動物においてワクチン接種後に特異的な免疫防御及び保護物質を生じさせるため使用することが意図される。ネオ抗原ワクチンは、薬学的に許容可能な担体、希釈剤、賦形剤、及び／又はアジュバントを更に含むことができる。

【０２３８】

本明細書で使用されるとき、用語「免疫原性」は、免疫応答、例えばＴ細胞応答を誘発することのできる任意の薬剤又は組成物を指す。免疫応答は抗体媒介性又は細胞媒介性、又は両方であり得る。

【０２３９】

一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物が患者に投与され、次に既知のネオ抗原のペプチド又はｍＲＮＡワクチンが投与されることにより、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物によって産生されるネオ抗原に対する免疫応答を亢進させる。一部の他の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物が患者に投与され、その治療によって産生されたネオ抗原に関してスクリーニングされる。その後、それらのネオ抗原のうちの１つ以上を使用して、患者に投与される個別化されたワクチンが作成される。これらの実施形態のいずれにおいても、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物及び／又はペプチド又はｍＲＮＡワクチンは患者に１回又は反復して投与されてもよい。

【０２４０】

一部の実施形態において、ワクチンに好適なネオ抗原は、患者の１つ以上の組織試料からの（例えば、腫瘍生検からの）スプライシングの変化及びロバストな発現を伴う転写物のパネルをスクリーニングすることによって同定し得る。一部の実施形態において、変異体タンパク質配列は、スクリーニングされた試料において、接合部にわたるアミノ酸変化に隣接するタンパク質配列の一部分（最大１２アミノ酸）は保持しながらも異常にスプライシングされたｍＲＮＡ接合部にまたがる翻訳に基づき同定される。一部の実施形態において、これらの接合部にわたるペプチド断片が、例えばＮｅｔＭＨＣ１などのツールを使用してＭＨＣ１アレルに対する高親和性結合に関してスキャンされる（Ｎｉｅｌｓｅｎ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ １２（５）：１００７－１７；Ａｎｄｒｅａｔｔａ ａｎｄ Ｎｅｉｌｓｅｎ（２０１６）Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ ３２（４）：５１１－７）。これらの結果により、ユニークな患者ＨＬＡアレル構成に対する高親和性結合剤と予想されるものとなるようにネオペプチドをフィルタリングし、並びに種々の集団で高頻度を呈するＨＬＡアレルに幅広く結合すると予想されるネオペプチドのプールをアセンブルすることが可能となる（Ｍａｉｅｒｓ ｅｔ ａｌ．（２００７）Ｈｕｍ Ｉｍｍｕｎｏｌ ６８（９）：７７９－８８）。一部の実施形態において、同定されたネオペプチドは、次に、例えば好適な担体又はアジュバントとのコンジュゲーションにより、ワクチンとして製剤化されるか（Ｏｔｔ ｅｔ ａｌ．（２０１７）Ｎａｔｕｒｅ ５４７（７６６２）：２１７－２１）、又はｍＲＮＡとしての送達用に製剤化される（Ｓａｈｉｎ ｅｔ ａｌ．（２０１７）Ｎａｔｕｒｅ ５４７（７６６２）：２２２－６）。

【０２４１】

一部の実施形態において、選択されるネオ抗原は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物に対する個々の患者（ｐａｔｅｎｔ）の腫瘍応答のスクリーニングにより、治療の結果生じる１つ以上のネオ抗原を続くワクチン接種への使用のため

同定することに基づく。他の実施形態において、ネオ抗原は、例えば、異なる患者からの試料パネルのスクリーニングにより、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物によって産生される共通のネオ抗原を同定することに基づき選択され、次に将来の患者にユニバーサルワクチンとして使用される。

【０２４２】

理論により拘束されるものではないが、選択されるネオ抗原は腫瘍突然変異に依存せず、むしろ、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物によって産生され、且つ概して生体によって外来性と認識されるネオ抗原を模倣するため、一部の実施形態では、ユニバーサルネオ抗原ワクチンを使用すれば、各患者の腫瘍のユニークな突然変異状態についてシーケンシング及び分析する必要がなくなり得る。加えて、一部の実施形態では、患者の腫瘍細胞は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物によって産生されるネオ抗原を模倣するものと比較したとき、腫瘍突然変異に依存する１つ以上のネオ抗原の産生から離れて突然変異する可能性がより高いものであり得るため、ネオ抗原ワクチンの使用は特に有効であり得る。これは、大部分の患者にわたって幅広い免疫原性があり得るバルクワクチンの製剤化を可能にし、治療レジームの開始を早め得る。患者は、本明細書に概説されるスケジュールに従いワクチン接種を受け得るとともに、続くワクチン接種の完了前に、例えばネオ抗原ペプチドの発現を誘導するため、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物によって更に治療される可能性がある。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物は、ワクチン接種の前、それと同時、又はその後に患者に投与されてもよい。一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物が患者に投与され、ユニバーサルネオ抗原のパネルに見られる１つ以上のネオ抗原に関してスクリーニングされ、及びその対象において同定された少なくとも１つのユニバーサルネオ抗原を含むユニバーサルネオ抗原ワクチンが接種される。一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物は、ワクチン接種後１回又は２回以上患者に投与されてもよい。式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物及び／又はワクチンは、治療の経過中に１回又は２回以上投与されてもよい。

【０２４３】

一部の実施形態において、ワクチンは１つ又は２つ以上のネオ抗原ペプチド又はｍＲＮＡを含み得る。一部の実施形態において、ワクチンは１つ又は２つ以上のロングネオ抗原ペプチドを含み得る。かかる「ロング」ネオ抗原ペプチドは、一部の実施形態では、樹状細胞などのプロフェッショナル抗原提示細胞において効率的なインターナリゼーション、プロセシング、及び交差提示を受ける。同様に、ロングワクチンペプチドは、他のコンテクストでは、ヒトにおいて細胞傷害性Ｔ細胞を誘導することが示されている（Ｍｅｌｉｅｆ ａｎｄ ｖａｎ ｄｅｒ Ｂｕｒｇ（２００８）Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｃａｎｃｅｒ ８（５）：３５１－６０）。一部の実施形態において、ネオ抗原ペプチドは、ネオ抗原ペプチド配列それ自体と、それに加えて隣接アミノ酸配列を含むまで伸長される。一部の実施形態において、伸長ペプチド配列は、抗原提示細胞、例えば樹状細胞によるタンパク質取込みを促進する。一部の実施形態において、伸長ペプチド配列は、種々のＨＬＡアイソタイプのモデルにおいて効率的な抗原提示及びＴ細胞プライミングを可能にする。一部の実施形態において、長いネオ抗原ペプチド及び／又は伸長ペプチド配列ほど、短いネオ抗原ペプチド及び／又は短いペプチド配列（例えば、約１０アミノ酸長未満又は約５アミノ酸長未

満のペプチド配列）と比較したとき、抗原提示細胞（例えば、樹状細胞）による取込みの増加、抗原提示の増加、及び／又はＴ細胞プライミングの増加を呈する。一部の実施形態において、ロングネオ抗原ペプチドは約５～約５０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ロングネオ抗原ペプチドは約１０～約５０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは約１０～約３５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ロングネオ抗原ペプチドは約１５～約２５アミノ酸長の範囲である。

【０２４４】

一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は約１０～約３５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は約１５～約２５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は約１０～約２０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は基準ペプチド配列（例えば、表３中で下線が付されている例示的基準ペプチド配列のいずれか）と排他的に重複せず、又はそれからならない。

【０２４５】

例示的ロングネオ抗原ペプチドのアミノ酸配列は表３に示す。

【０２４６】

これらの例示的ネオ抗原ペプチドは、プラジエノライドスプライシング調節因子を含有するＡＤＣの投与後に生じるが、しかしながら、類似の作用機序（即ち、類似のスプライシング調節機序）を所与とすれば、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物によって類似のネオ抗原ペプチドが産生され得る。

【０２４７】

【表２】

表2. ネオペプチド

ネオペプチド		配列番号	接合部 (HG19)	遺伝子	イベント種別	観察
1	SPTLPPRSL	1	chr12:49663470-49663610:+	TUBA1C	イントロンリテンション	H1568
2	HPSIKRGLSSL	2	chr12:42729776-42781257:+	PPHLN1	エクソンスキッピング	H1568
3	LLLPHHVL	3	chr12:49663470-49663610:+	TUBA1C	イントロンリテンション	H1568
4	RTAPGVRPPF	4	chr14:35182767-35183743:-	CFL2	イントロンリテンション	H1568
5	RPQKSIQAL	5	chr10:28822963-28823162:+	WAC	イントロンリテンション	H1568
6	APAPPPLPA	6	chr17:80009840-80011149:+	GPS1	イントロンリテンション	H1568
7	RPRPSFPVSL	7	chr7:55087058-55134942:+	EGFR	イントロンリテンション	H1568
8	RPKHGDGFSL	8	chr11:57472287-57472444:-	MED19	イントロンリテンション	H1568
9	GPAPGKTGL	9	chr7:75932393-75933118:+	HSBP1	イントロンリテンション	H1568
10	EAARKGNSL	10	chr1:53480715-53504588:+	SCP2	エクソンスキッピング	H1568
11	RIKEKIEEL	11	chr9:72897499-72912881:+	SMC5	エクソンスキッピング	H1568
12	EIKKRFRQF	12	chr1:28531860-28541450:-	DNAJC8	エクソンスキッピング	H1568
13	HESAAMAET	13	chr11:102272937-102323254:-	TMEM123	エクソンスキッピング	HCC1954
14	ALKLKQVGV	14	chr1:153610924-153617539:+	CHTOP	エクソンスキッピング	H1568
15	DLKKRHITF	15	chr13:41323417-41331008:-	MRPS31	エクソンスキッピング	H1568

【０２４８】

【表３】

16	DVKRNDIAM	16	chr1:41213277-41218822:+	NFYC	エクソンスキッピング	H1568
17	IPSDHILTPA	17	chr6:149718900-149720239:+	TAB2	エクソンスキッピング	H1568
18	TVFSTSSLK	18	chr11:61197654-61213412:+	SDHAF2	エクソンスキッピング	H1568
19	ITSCLLNF	19	chr5:137892555-137893090:-	HSPA9	イントロンリテンション	H1568
20	RASPVRGQL	20	chr7:75677544-75677893:+	MDH2	イントロンリテンション	H1568
21	VVRKPVIAL	21	chr1:36923582-36929406:-	MRPS15	エクソンスキッピング	H1568
22	LLSEKKKIS	22	chr6:31750622-31750872:-	VARS	イントロンリテンション	H1568
23	APASKPRPRL	23	chr19:3573798-3574380:+	HMG20B	イントロンリテンション	H1568
24	RYGQLSEKF	24	chr19:33076813-33078158:+	PDCD5	エクソンスキッピング	HCC1954
25	VYISNVSKL	25	chr3:53920961-53925796:-	SELK	エクソンスキッピング	HCC1954
26	LPTKETPSF	26	chr2:85133241-85133394:+	TMSB10	選択的3'スプライス部位	HCC1954
27	GEAPPPPPA	27	chr17:80223672-80231181:-	CSNK1D	イントロンリテンション	HCC1954
28	LEEISKQEI	28	chr17:27804724-27807385:+	TAOK1	エクソンスキッピング	HCC1954
29	IYNHITVKI	29	chr4:2886393-2896308:+	ADD1	エクソンスキッピング	HCC1954

【０２４９】

表２に掲載される２９個のネオペプチドのタンパク質配列は伸長させることができる。伸長タンパク質配列は、ネオペプチド配列それ自体と、それに加えて隣接アミノ酸配列の両方を組み込む。伸長タンパク質配列は、樹状細胞によるタンパク質の取込みをより良好に促進し、種々のＨＬＡアイソタイプのモデルにおける抗原提示及びＴ細胞プライミングを可能にする。２９個の伸長ネオペプチドのアミノ酸配列を表３に示す。

【０２５０】

【表４】

表3. 伸長ネオペプチドのアミノ酸配列

遺伝子	配列番号	伸長ネオペプチドアミノ酸配列*
TUBA1C	30	VDLEPTVIGELTSVTQVRSQGAGTGGLSWGGSAGHSPTLPPRSLSL LLLPHHVLQMKFALALTASSSTLSNSSQARKMLPITMPEGTTPLA RRSLTSCWTEFASWLTSAPVFRASWFSTALVGELVLGSPRCSWNV SQLIMARSPSWSSPFTRRPRFPQL
PPHLN1	31	APPRSHPSIKRGLSSL
CFL2	32	MVRRARWPGGRGEARKAPRTAPGVRPPF
WAC	33	WVNCLFVSGRAAAGGGGGGAVPPYLELAGPPFLLLTLIRIGLGRR SGRAGGRAGTQCGGERGPGFAAFRPLRPFRRLRVCAVCVRGSAL GRSVGLPRGGAAGAPFSSSPAPHPRRVLCRCLLFLFFSCHDRRGDS QPYQVPAEAGVEGLEGAGGGREGLLLERRPQKSIQALRCNTSETS TADPLKIPGLVPLALSSKV
GPS1	34	MPLPVQVFNLQVTSRGRPGPPRPRAPRHWGRAEVEQGRGACARS RSGTLRAGPPRAARVGGCRAEGASPPWLRAAIGGRRAAPAPPPLP AAHGRGSRPPRR
EGFR	35	QPAQPRTGAPARRPRPRPSFPVSLRSAAPPTGTAGGTGRFVLRPGE SGAGGGGDAWDTGLQARRGTAAGTSGAPNRSQLSSLTFPAQLRR IGVSGRKPGAGGRLGPGSRTCAPRCLPRARRGPGAHPRGGRCPPA ETALFREAEEGTQKYSLPSDPAGQAAF
MED19	36	FRLHTGPVSPVGGRRQMGRPKHGDGFSLQVCSFIMEQNG
HSBP1	37	GVVEITGEPPCSCRGEEEASRAGRAGGVRLKRGSRGPGELNVGPA PGKTGLLIPLLRNWECGSLLRALSAL
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

【０２５１】

【表５】

VARS	50	VDMDFGTGGQGAGPVGRGKDWSCTLAVHLLSEKKKISFSQIDRA WGGSQGTVLDKWGPGVVSELHPSAKEVSVGRNSVESLMTWAS
HMG20B	51	EKGSHEEEVRVPALSWGRPRAPAPASKPRPRLDLNCLWLRPQPIF LWKLRPRPVPAATPLTGPLPL
PDCD5	52	RYGQLSEKFNRRKVMDS
SELK	53	MVYISNVSKLCFSKM
TMSB10	54	NTLPTKETPSFLLNPHTSWVPRPHREAPRLRVGVAAPLQRPLPAL HSH
CSNK1D	55	FGDIYLGEAPPPPPAARRPGPCGCQDQARSRKEVVAPAGSPRKSR HRRIVARTQRPLG
TAOK1	56	GSASDLLEEISKQEISF
ADD1	57	QLIYNHITVKINLQGD

＊下線は、基準転写物リーディングオープンフレームに由来するアミノ酸(即ち、基準ペプチド配列)を示す。

【０２５２】

本明細書で使用されるとき、ネオ抗原ペプチド又はｍＲＮＡワクチンは、その断片が免疫原性の潜在的能力を保持している限り、ネオ抗原ペプチドの断片又はそのコードｍＲＮＡを使用することを包含する。

【０２５３】

一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは少なくとも１つのネオ抗原ペプチドを含む。一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１２、少なくとも１５、又は少なくとも２０のネオ抗原ペプチドを含む。一部の実施形態において、１つ又は複数のネオ抗原ペプチドは約５～約５０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、１つ又は複数のネオ抗原ペプチドは約１０～約５０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは約１０～約３５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、１つ又は複数のネオ抗原ペプチドは約１５～約２５アミノ酸長の範囲である。

【０２５４】

一部の実施形態において、本開示は、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象を、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量；及びネオ抗原ワクチンを対象に投与することにより治療する方法を提供する。ネオ抗原ワクチンは、例えば、ペプチド又はｍＲＮＡネオ抗原ワクチンであってもよい。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物は、ネオ抗原ワクチンの投与前に投与される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物は、ネオ抗原ワクチンの投与後に投与される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物は、ネオ抗原ワクチンの投与と同時に投与される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与は、初回投与後に少なくとも１回反復される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖ

ａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与に使用される量は、初回投与に使用される量と比較したとき低減される。

【０２５５】

一部の実施形態において、本開示は、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象の治療における使用のための、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物と；ネオ抗原ワクチン（例えば、ユニバーサルネオ抗原ワクチン）とを含む併用を更に提供する。一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンはペプチド又はｍＲＮＡネオ抗原ワクチンである。一部の実施形態において、本併用は少なくとも１つの追加療法を更に含む。一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法は、少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、又は少なくとも５つの追加療法を含む。

【０２５６】

一部の実施形態において、本開示は、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象を、（ａ）式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の有効量を対象に投与すること；（ｂ）式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与後に対象において１つ以上のネオ抗原を検出すること；（ｃ）１つ以上のネオ抗原をユニバーサルネオ抗原のパネルと比較すること；及び（ｄ）対象に存在する少なくとも１つのユニバーサルネオ抗原を含むユニバーサルネオ抗原ワクチンを対象に投与することにより治療する方法を更に提供する。一部の実施形態において、ユニバーサルネオ抗原ワクチンは、単独で、又は少なくとも１つの追加療法と併用して投与される。一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法は、少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、又は少なくとも５つの追加療法を含む。

【０２５７】

一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与を含む。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与は、ユニバーサルネオ抗原ワクチンの投与前に開始される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復は、ユニバーサルネオ抗原ワクチンの投与後に開始される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与は、ユニバーサルネオ抗原ワクチンの投与と同時に開始される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与に使用される量は、初回投与に使用される量と比較したとき低減される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の初回投与及び／又は反復投与に使用される量は、ワクチン治療なしに使用されるときの式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の標準的な投薬量と比較したとき低減される。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の初回投与及び／又は反復投与に使用される量は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の標準的な投薬量と比較した

とき、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低減される。

【０２５８】

一部の実施形態において、少なくとも１つの追加療法は、チェックポイント阻害薬（例えば、本明細書に記載される例示的チェックポイント阻害薬のいずれか）を投与することを含む。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬の投与は、ユニバーサルネオ抗原ワクチンの投与及び／又は式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与の前に開始される。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬の投与は、ユニバーサルネオ抗原ワクチンの投与及び／又は式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復の後に開始される。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬の投与は、ユニバーサルネオ抗原ワクチンの投与及び／又は式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の反復投与と同時に開始される。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬の投与は、初回投与後に少なくとも１回反復される。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬の反復投与に使用される量は、初回投与に使用される量と比較したとき低減される。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬の反復投与に使用される量は、チェックポイント阻害薬の標準的な投薬量と比較したとき低減される。一部の実施形態において、チェックポイント阻害薬の反復投与に使用される量は、チェックポイント阻害薬の標準的な投薬量と比較したとき、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低減される。一部の実施形態において、対象は、単独投与時のチェックポイント阻害薬に不忍容、不応性、又は難反応性である。

【０２５９】

また、本明細書には、一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチド又は少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡを含むネオ抗原ワクチンも提供される。一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは少なくとも１つのネオ抗原ペプチドを含む。一部の他の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡを含む。

【０２６０】

また、本明細書には、一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物と；ネオ抗原ワクチン（例えば、ユニバーサルネオ抗原ワクチン）とを含むキットも提供される。一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンはペプチド又はｍＲＮＡネオ抗原ワクチンである。一部の実施形態において、本キットは、限定はされないが、使用説明書；他の薬剤、例えば１つ以上の追加の治療剤；式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又はネオ抗原ワクチンを治療的投与用に調製するための装置、容器、又は他の材料；薬学的に許容可能な担体；及び式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又はネオ抗原ワクチンを患者に投与するための装置、容器、又は他の材料を含めた、１つ以上の追加の構成要素を更に含む。使用説明書には、例えば新生物障害を有する又は有する疑いがある患者における推奨される投薬量及び／又は投与方法を含めた治療上の適用に関する手引きが含まれ得る。一部の実施形態において、本キットには、患者の新生物障害を治療又は予防するための治療上の使用、例えば、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及びネオ抗原ワクチンの使用に関する説明書が更に含まれる。一部の実施形態において、本キットには、少なくとも１つの追加の治療剤（例えば、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩

から選択される少なくとも１つの化合物、及びネオ抗原ワクチンと一緒に投与するためのもの、例えば、チェックポイント阻害薬）が更に含まれる。一部の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、及び／又はネオ抗原ワクチンは、医薬組成物として製剤化される。

【０２６１】

本明細書に開示される方法及び組成物の一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは少なくとも１つのネオ抗原ペプチドを含む。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは約１０～約５０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは約１０～約３５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは約１５～約２５アミノ酸長の範囲である。

【０２６２】

一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは、本明細書に開示される１つ又は２つ以上のネオ抗原配列を含む。

【０２６３】

一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は約１０～約３５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は約１５～約２５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は約１０～約２０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は基準ペプチド配列（例えば、表３中で下線が付されている例示的基準ペプチド配列のいずれか）と排他的に重複せず、又はそれからならない。

【０２６４】

一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、対象に特異的なネオ抗原配列である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、対象向けに個別化されたネオ抗原ワクチンである。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、対象に発現する少なくとも１つのＨＬＡアレルに結合する能力を有する。

【０２６５】

一部の他の実施形態において、ネオ抗原配列はユニバーサルネオ抗原配列である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列はユニバーサルネオ抗原ワクチンである。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、新生物障害に罹患している対象集団中の対象の少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、又は少なくとも４５％に発現する少なくとも１つのＨＬＡアレルに結合する能力を有する。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、新生物障害に罹患している対象集団の少なくとも１％、少なくとも５％、又は少なくとも１０％に存在する腫瘍に対するＴ細胞応答を誘発する能力を有する。

【０２６６】

一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量を投与することにより対象において誘導される少なくとも１つのネオ抗原ペプチドをシーケンシングすることによって同定されている。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量を新生物細胞に接触させることにより誘導されるネオ抗原配列を含む。一部の実施形態において、新生物細胞はインビトロ細胞培養物中に存在する。一部の実施形態において、新生物細胞は対象から入手される。一部の実施形態において、新生物細胞は対象に存在する。

【０２６７】

一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは少なくとも１つのネオ抗原ペプチド又はｍＲＮＡと薬学的に許容可能な担体とを含む。一部の実施形態において、ネオ抗原ペプチ

ド又はｍＲＮＡは、免疫応答を誘発する助けとなるように好適な担体に連結することができる。免疫原性薬剤（例えば、ネオ抗原ペプチド又はｍＲＮＡ）と連結する例示的担体としては、血清アルブミン、キーホールリンペットヘモシアニン、免疫グロブリン分子、チログロブリン、オボアルブミン、破傷風トキソイド、又は他の病原性細菌由来の、例えばジフテリア、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）、コレラ、若しくはＨ．ピロリ（Ｈ．ｐｙｌｏｒｉ）などのトキソイド、又は弱毒化毒素誘導体が挙げられる。免疫応答を刺激する又は亢進させる他の担体としては、サイトカイン、例えば、ＩＬ－１、ＩＬ－１α及びβペプチド、ＩＬ－２、γＩＮＦ、ＩＬ－１０、ＧＭ－ＣＳＦなど、及びケモカイン、例えばＭ１Ｐ１α及びβ及びＲＡＮＴＥＳなどが挙げられる。免疫原性薬剤はまた、例えば、国際公開第９７／１７６１３号パンフレット及び国際公開第９７／１７６１４号パンフレットに記載されるとおりの、組織間輸送を亢進させるペプチドに連結することもできる。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な担体は、ペプチド、血清アルブミン、キーホールリンペットヘモシアニン、免疫グロブリン、チログロブリン、オボアルブミン、トキソイド又は弱毒化トキソイド誘導体、サイトカイン、及びケモカインから選択される。

【０２６８】

一部の実施形態において、ネオ抗原ペプチド又はｍＲＮＡは薬学的に許容可能な担体に連結されてもよい。免疫原性薬剤は、化学的架橋結合によって担体に連結することができる。免疫原性ペプチドを担体に連結するための技法としては、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジル－チオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）及びスクシンイミジル４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（ＳＭＣＣ）（ペプチドがスルフヒドリル基を欠いている場合、これはシステイン残基の付加によって提供されてもよい）を使用したジスルフィド結合の形成が挙げられる。これらの試薬は、それ自体と一つのタンパク質上のペプチドシステイン残基との間にジスルフィド結合を作り出し、他のアミノ酸におけるリジン上のε－アミノ、又は他の遊離アミノ基を介してアミド結合を作り出す。種々のかかるジスルフィド／アミド形成薬剤が、Ｊａｎｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．（（１９８２）Ｉｍｍｕｎ　Ｒｅｖ．６２：１８５）に記載されている。他の二官能性カップリング剤は、ジスルフィド結合よりむしろチオエーテルを形成する。これらのチオエーテル形成薬剤の多くは市販されており、６－マレイミドカプロン酸、２－ブロモ酢酸、及び２－ヨード酢酸、４－（Ｎ－マレイミド－メチル）シクロヘキサン－１－カルボン酸の反応性エステルが挙げられる。カルボキシル基は、それをスクシンイミド又は１－ヒドロキシル－２－ニトロ－４－スルホン酸、ナトリウム塩と組み合わせることにより活性化させることができる。一部の実施形態において、ネオ抗原ペプチド及び薬学的に許容可能な担体はリンカーを介して共有結合的に結び付く。

【０２６９】

ネオ抗原及び他のかかる免疫原性ペプチドはまた、担体との融合タンパク質として発現させることもできる。免疫原性ペプチドは、アミノ末端、カルボキシル末端、又はペプチド内のいずれかの部位で（内部的に）担体に連結することができる。一部の実施形態において、融合タンパク質には免疫原性ペプチドの複数のリピートが存在し得る。一部の実施形態において、ネオ抗原ペプチド及び薬学的に許容可能な担体は融合タンパク質として発現する。

【０２７０】

一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは、少なくとも１つのネオ抗原ペプチド又はそのコードｍＲＮＡと薬学的に許容可能な希釈剤とを含む。一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは、少なくとも１つのネオ抗原ペプチド又はそのコードｍＲＮＡと薬学的に許容可能なアジュバント（例えば、本明細書に記載されるとおりのアジュバント）とを含む。

【０２７１】

本明細書に開示される方法及び組成物の一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡを含む。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡは１つ又は２つ以上のネオ抗原配列をコードする。

【０２７２】
一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は約１０～約５０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは約１０～約３５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は約１５～約２５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は約１０～約２０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列及び／又は抗原性部分は基準ペプチド配列（例えば、表３中で下線が付されている例示的基準ペプチド配列のいずれか）と排他的に重複せず、又はそれからならない。
【０２７３】
一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、対象に特異的なネオ抗原配列である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、対象向けに個別化されたネオ抗原ワクチンである。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、対象に発現する少なくとも１つのＨＬＡアレルに結合する能力を有する。
【０２７４】
一部の他の実施形態において、ネオ抗原配列はユニバーサルネオ抗原配列である。一部の実施形態において、ネオ抗原配列はユニバーサルネオ抗原ワクチンである。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、新生物障害に罹患している対象集団中の対象の少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、又は少なくとも４５％に発現する少なくとも１つのＨＬＡアレルに結合する能力を有する。一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、新生物障害に罹患している対象集団の少なくとも１％、少なくとも５％、又は少なくとも１０％に存在する腫瘍に対するＴ細胞応答を誘発する能力を有する。
【０２７５】
一部の実施形態において、ネオ抗原配列は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量を投与することにより対象において誘導される少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡをシーケンシングすることによって同定されている。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡは、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量を新生物細胞に接触させることにより誘導されるネオ抗原配列をコードする。一部の実施形態において、新生物細胞はインビトロ細胞培養物中に存在する。一部の実施形態において、新生物細胞は対象から入手される。一部の実施形態において、新生物細胞は対象に存在する。
【０２７６】
一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡと薬学的に許容可能な担体とを含む。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡは薬学的に許容可能な担体に連結される。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な担体は、ペプチド、血清アルブミン、キーホールリンペットヘモシアニン、免疫グロブリン、チログロブリン、オボアルブミン、トキソイド又は弱毒化トキソイド誘導体、サイトカイン、及びケモカインから選択される。
【０２７７】
一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは、少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡと薬学的に許容可能な希釈剤とを含む。一部の実施形態において、ネオ抗原ワクチンは、少なくとも１つのネオ抗原ｍＲＮＡと薬学的に許容可能なアジュバント（例えば、本明細書に記載されるとおりのアジュバント）とを含む。
【０２７８】
一部の実施形態において、ネオ抗原ｍＲＮＡは封入剤に封入される。一部の実施形態において、封入剤はネオ抗原ｍＲＮＡを分解から保護し、ワクチン送達を向上させる（ＭｃＮａｍａｒａ　ｅｔ　ａｌ．（２０１５）Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｒｅｓ．２０１５：７９４

５２８）。一部の実施形態において、封入剤はリポソームである。一部の実施形態において、リポソームは、Ｎ－［１－（２，３－ジオレオイルオキシ（ｄｉｏｌｅｏｌｏｘｙ））プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド１（ＤＯＴＡＰ）などのカチオン性リポソームである。一部の実施形態において、封入剤はナノ粒子である。一部の実施形態において、ナノ粒子はネオ抗原ｍＲＮＡをヌクレアーゼ分解から保護し、及び／又は細胞取込み及び／又は送達効率を亢進させる。一部の実施形態において、ナノ粒子は、完全に分解性となるように改変されてもよい。一部の実施形態において、ナノ粒子は、ｐＨ応答性ポリ－（ｂ－アミノエステル）（ＰＢＡＥ）コアがリン脂質シェルに包まれた生分解性コア－シェル構造ナノ粒子である（Ｓｕ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｍｏｌ Ｐｈａｒｍ．８（３）：７７４－８７）。一部の実施形態において、かかるナノ粒子は、インビボでのｍＲＮＡの送達及び抗腫瘍免疫応答の誘発に特に効率的である。

【０２７９】

一部の実施形態において、対象は約１５０個以下の突然変異の非同義突然変異荷重を有する。一部の実施形態において、対象は約１００個以下の突然変異の非同義突然変異荷重を有する。一部の実施形態において、対象は約５０個以下の突然変異の非同義突然変異荷重を有する。一部の実施形態において、対象は、新生物障害、例えば、血液学的悪性腫瘍又は固形腫瘍を有するか、又はそれを有する疑いがある。一部の実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、Ｂ細胞悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択される。一部の実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病及び多発性骨髄腫から選択される。一部の実施形態において、固形腫瘍は、乳癌、胃癌、前立腺癌、卵巣癌、肺癌、子宮癌、唾液管癌、黒色腫、結腸癌、及び食道癌から選択される。一部の実施形態において、固形腫瘍は、ＨＥＲ２陽性乳癌、胃腺癌、及び前立腺癌から選択される。

【０２８０】

本明細書で使用されるとき、「アジュバント」は、付随する免疫原性薬剤、例えばネオ抗原ペプチド又はｍＲＮＡに対する免疫応答を増加させ、増幅し、又は調節する能力を有する物質を指す。特定の実施形態において、本開示のネオ抗原は、アジュバント、即ち、それ自体は適応免疫応答を引き起こさないが、付随するネオ抗原に対する応答を増幅し又は調節する物質と併用して投与することができる。免疫応答を誘発するため、開示されるネオ抗原との併用で種々のアジュバントを使用することができる。一部の実施形態において、１つ又は複数のアジュバントは、応答の定性的形態に影響を及ぼし得るネオ抗原のコンホメーション変化を引き起こすことなくネオ抗原に対する固有の応答を増強するように選択される。一部の実施形態において、１つ又は複数のアジュバントは、Ｔエフェクター（例えば、ＣＤ８）細胞プライミング及び／又は活性化が亢進するように選択される。

【０２８１】

特定の実施形態において、アジュバントは、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、及び硫酸アルミニウムなどのアルミニウム塩（ミョウバン）である。かかるアジュバントは、３－Ｏ－脱アシル化モノホスホリルリピドＡ（ＭＰＬ）又は３－ＤＭＰ、ポリグルタミン酸又はポリリジンなどの重合体又は単量体アミノ酸など、他の特定の免疫賦活剤と共に又はそれ無しで使用することができる。かかるアジュバントは、ムラミルペプチド（例えば、Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－スレオニル－Ｄ－イソグルタミン（ｔｈｒ－ＭＤＰ）、Ｎ－アセチル－ノルムラミル－Ｌ－アラニル－Ｄ－イソグルタミン（ｎｏｒ－ＭＤＰ）、Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－アラニル－Ｄ－イソグルタミニル－Ｌ－アラニン－２－（１’－２’ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ヒドロキシホスホリルオキシ）－エチルアミン（ＭＴＰ－ＰＥ）、Ｎ－アセチルグルコサミニル（ａｃｅｔｙｌｇｌｕｃｓａｍｉｎｙｌ）－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－Ａｌ－Ｄ－イソｇｌｕ－Ｌ－Ａｌａ－ジパルミトキシプロピルアミド（ＤＴＰ－ＤＰＰ））、又は他の細菌細胞壁構成成分など、他の特定の免疫賦活剤と共に又はそれ無しで使用することができる。他のアジュバントは水中油型エマルションであり、（ａ）Ｍｏｄｅｌ １１０Ｙマイクロフルイダイザー（Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ）などのマイクロフルイダイザーを使用してサブミクロン粒子に製剤化された、５％スクアレン、０．５％Ｔｗｅｅｎ ８０、及び０．５％Ｓｐａｎ ８５を含

有する（任意選択で様々な量のＭＴＰ－ＰＥを含有する）ＭＦ５９（国際公開第９０／１４８３７号パンフレット）、（ｂ）サブミクロンエマルションにマイクロ流体化されるか、又はより大きい粒径のエマルションが生成されるようにボルテックスされるかのいずれかの、１０％スクアレン、０．４％Ｔｗｅｅｎ　８０、５％プルロニックブロック化ポリマーＬ１２１、及びｔｈｒ－ＭＤＰを含有するＳＡＦ、及び（ｃ）２％スクアレン、０．２％Ｔｗｅｅｎ　８０、及び１つ以上の細菌細胞壁構成成分であって、モノホスホリルリピドＡ（ＭＰＬ）、トレハロースジミコレート（ＴＤＭ）、及び細胞壁骨格（ＣＷＳ）、例えばＭＰＬ－ＦＣＷＳ（Ｄｅｔｏｘ（商標））からなる群からの成分を含有するＲｉｂｉ（商標）アジュバントシステム（ＲＡＳ）（Ｒｉｂｉ　ＩｍｍｕｎｏＣｈｅｍ）が挙げられる。一部の実施形態において、アジュバントは、Ｓｔｉｍｕｌｏｎ（商標）（ＱＳ２１）などのサポニン、又はＩＳＣＯＭ（免疫刺激複合体）及びＩＳＣＯＭＡＴＲＩＸなどの、それから生成される粒子である。他のアジュバントとしては、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）及び不完全フロイントアジュバント（ＩＦＡ）、サイトカイン類、例えば、インターロイキン類（ＩＬ－１、ＩＬ－２、及びＩＬ－１２）、マクロファージコロニー刺激因子（Ｍ－ＣＳＦ）、及び腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）などが挙げられる。

【０２８２】

アジュバントは免疫原性薬剤（例えば、ネオ抗原ペプチド又はｍＲＮＡ）と共に単一の組成物として投与することができ、又は免疫原性薬剤の投与前、それと同時、若しくはその後に投与することができる。一部の実施形態において、免疫原性薬剤とアジュバントとは同じバイアルに包装して供給することができ、又は別個のバイアルに包装して使用前に混合することができる。一部の実施形態において、免疫原性薬剤及びアジュバントは、意図される治療上の適用を指示する表示を伴い包装することができる。一部の実施形態において、免疫原性薬剤とアジュバントとが別個に包装される場合、包装には、使用前に混合するよう指示する説明が含まれ得る。アジュバント及び／又は担体の選択は、アジュバントを含有する免疫原性製剤の安定性、投与経路、投薬スケジュール、ワクチンを接種される種に対するアジュバントの有効性に依存し、ヒトでは、薬学的に許容可能なアジュバントとは、関連する規制当局によってヒト投与が承認済みのもの、又は承認見込みのものである。例えば、完全フロイントアジュバントはヒト投与に好適でない。しかしながら、ミョウバン、ＭＰＬ又は不完全フロイントアジュバント（Ｃｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．（１９９８）Ａｄｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖ　Ｒｅｖ．３２：１７３－１８６）は、単独で、又は任意選択で、ミョウバン、ＱＳ２１、及びＭＰＬのうちのいずれか、及びこれらのあらゆる組み合わせとの併用で、ヒト投与に好適である。

【０２８３】

一部の実施形態において、本開示は、少なくとも１つのネオ抗原をスクリーニングして同定する方法を更に提供する。より具体的には、一部の実施形態では、本開示は、（ａ）式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量を新生物細胞に接触させること；（ｂ）式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を新生物細胞に接触させた後、少なくとも１つの選択的にスプライスされたｍＲＮＡ転写物を検出すること；（ｃ）少なくとも１つの選択的にスプライスされたｍＲＮＡ転写物から少なくとも１つのペプチドへの翻訳を予測すること；及び（ｄ）少なくとも１つのペプチドを参照プロテオームと比較することによって少なくとも１つのネオ抗原を同定する方法を提供し、ここで少なくとも１つのペプチドが参照プロテオームのいかなるペプチドとも一致しない場合、少なくとも１つのネオ抗原が同定される。一部の実施形態において、本方法は、１つ以上の追加の新生細胞と接触させて少なくとも１つのユニバーサルネオ抗原を同定することを更に含む。一部の実施形態では、１つ以上の追加の新生細胞又は試料（例えば、組織生検）で本方法が繰り返され、（例えば、ネオ抗原ワクチンでの使用に）好適なネオ抗原が確認され、及び／又は１つ以上のユニバーサルネオ抗原が同定される。

【０２８４】
様々な他の実施形態において、本開示は、（ａ）式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量を新生物細胞に接触させること；（ｂ）式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を新生物細胞に接触させた後、潜在的ネオ抗原配列を含む少なくとも１つのペプチドを検出すること；及び（ｃ）少なくとも１つのペプチドを参照プロテオームと比較することによって少なくとも１つのネオ抗原を同定する方法を提供し、ここで少なくとも１つのペプチドが参照プロテオームのいかなるペプチドとも一致しない場合、少なくとも１つのネオ抗原が同定される。一部の実施形態において、本方法は、１つ以上の追加の新生細胞と接触させて少なくとも１つのユニバーサルネオ抗原を同定することを更に含む。一部の実施形態では、１つ以上の追加の新生細胞又は試料（例えば、組織生検）で本方法が繰り返され、（例えば、ネオ抗原ワクチンでの使用に）好適なネオ抗原が確認され、及び／又は１つ以上のユニバーサルネオ抗原が同定される。

【０２８５】
本明細書に記載されるネオ抗原同定方法の一部の実施形態において、少なくとも１つの選択的にスプライスされたｍＲＮＡ転写物を検出することは、ＲＮＡｓｅｑを含む。一部の実施形態において、少なくとも１つの選択的にスプライスされたｍＲＮＡ転写物の翻訳を予測することは、少なくとも１つの転写物に関するパーセントスプライスイン（ｄＰＳＩ）値の変化を定量化することを含む。一部の実施形態において、少なくとも１つの選択的にスプライスされたｍＲＮＡ転写物の翻訳を予測することは、ＲｉｂｏＳｅｑ及び／又はリボソームプロファイリングを含む。

【０２８６】
本明細書に記載されるネオ抗原同定方法の一部の実施形態において、本方法は、予測される主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）結合に関して少なくとも１つのペプチドを評価することを更に含む。一部の実施形態において、予測ＭＨＣ結合は、少なくとも１つのペプチドの未補正親和性予測結合強度を測定することにより決定される。一部の実施形態において、約５００ｎＭ以上の未補正親和性予測結合強度がＭＨＣ結合を示す。一部の実施形態において、予測ＭＨＣ結合は、一連のランダムペプチドに関して予測結合強度の分布を同定し；及び少なくとも１つのペプチドの予測結合強度をその分布と比較することにより決定される。一部の実施形態において、分布の上位２％にある予測結合強度が弱いＭＨＣ結合を示す。一部の実施形態において、分布の上位０．５％にある予測結合強度が強いＭＨＣ結合を示す。

【０２８７】
本明細書に記載されるネオ抗原同定方法の一部の実施形態において、新生物細胞はインビトロ細胞培養物中に存在する。一部の実施形態において、新生物細胞は対象から入手される。一部の実施形態において、新生物細胞は対象に存在する。

【０２８８】
また、本明細書には、一部の実施形態において、（ａ）本明細書に開示される例示的同定方法のいずれかを用いて少なくとも１つのネオ抗原（例えば、少なくとも１つのネオ抗原ペプチド又はそのコードｍＲＮＡ）を同定すること；及び（ｂ）少なくとも１つのネオ抗原を薬学的に許容可能な担体、希釈剤、又はアジュバント（例えば、本明細書に記載される薬学的に許容可能な担体、希釈剤、又はアジュバントのいずれか）と一緒に製剤化することによってネオ抗原ワクチンを作製する方法も提供される。

【０２８９】
一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原及び／又は抗原性部分は約１０～約５０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原ペプチドは約１０～約３５アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原及び／又は抗原性部分は約１５～約２５アミノ酸長の範囲である。一部の

実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原及び／又は抗原性部分は約１０～約２０アミノ酸長の範囲である。一部の実施形態において、少なくとも１つのネオ抗原及び／又は抗原性部分は基準ペプチド配列（例えば、表３中で下線が付されている例示的基準ペプチド配列のいずれか）と排他的に重複せず、又はそれからならない。

【０２９０】

一部の実施形態において、ワクチンに使用される少なくとも１つのネオ抗原は、薬学的に許容可能な担体に連結される。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な担体は、ペプチド、血清アルブミン、キーホールリンペットヘモシアニン、免疫グロブリン、チログロブリン、オボアルブミン、トキソイド又は弱毒化トキソイド誘導体、サイトカイン、及びケモカインから選択される。

【０２９１】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおりの癌を有する患者は、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物と、１つ以上の改変腫瘍ターゲティングＴ細胞（即ち、ＣＡＲ－Ｔ）との併用で治療することができる。従って、一部の実施形態において、本開示は、新生物障害を有する又は有する疑いがある対象を、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の治療有効量；及び改変腫瘍ターゲティングＴ細胞（即ち、ＣＡＲ－Ｔ）を対象に投与することにより治療する方法を提供する。一部の実施形態において、キメラＴ細胞受容体は、同定されたネオ抗原に反応性のある抗原認識配列を使用して改変することができる。

【０２９２】

例えば、一部の実施形態では、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物によって誘導される細胞表面タンパク質の細胞外ドメインの変化を標的化するため、初めに細胞表面発現ネオ抗原タンパク質ドメインを認識する抗体を同定することにより、キメラ抗原反応性Ｔ細胞受容体（ＣＡＲ）が改変され得る。

。

【０２９３】

様々な他の実施形態において、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物から生じるネオ抗原と腫瘍細胞の抗原提示機構を一体に統合する戦略が用いられる。一部の実施形態において、既知の高頻度に出現するＨＬＡアレル（例えば、ＨＬＡ－Ａ＊０２：０１）を含有する細胞を、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物で処理することができ、リガンドミクスによってＭＨＣ１結合ネオ抗原が同定される。一部の実施形態において、これらのペプチドを使用して、同じＨＬＡアレルを発現する健常ドナーからのＴ細胞をプライミングし、及び／又は拡大することができる。一部の実施形態において、かかるＴ細胞を単離し、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）α鎖及びβ鎖をシーケンシングしてコグネイト抗原認識／可変領域を同定することができる。一部の実施形態において、次にコグネイトＣＡＲを改変することができる。

【０２９４】

一部の実施形態において、ＣＡＲ配列は、現在利用可能なプロトコルを用いて患者由来Ｔ細胞集団にクローニングされ、拡大される。一部の実施形態において、改変されたＴ細胞は、次に、式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物による治療の前、それと同時、又はその後に患者の循環中に輸注し戻される。式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物による治療後、一部の実施形態では、腫瘍細胞が、抗原、例えば、改変されたＴ細胞集団によって標的とされる抗原を提示し始め得る。

一部の実施形態において、改変されたＴ細胞集団が抗原提示腫瘍細胞に会合し、それを死滅させることができる。

【０２９５】

本明細書に記載される開示が更に十分に理解され得るようにするため、以下の例を示す。これらの例は例示目的に過ぎず、いかなる形であれ本開示を限定するものと解釈されてはならないことが理解されるべきである。

【実施例】

【０２９６】

実施例１～２６８

概要：マイクロ波加熱はＢｉｏｔａｇｅ　Ｅｍｒｙｓ　Ｌｉｂｅｒａｔｏｒ又はＩｎｉｔｉａｔｏｒマイクロ波を使用して行った。カラムクロマトグラフィーはＣｏｍｂｉｆｌａｓｈ　Ｒｆ２００ｄを使用して行った。溶媒除去はＢｕｅｃｈｉロータリーエバポレータ又はＧｅｎｅｖａｃ遠心エバポレータを使用して行った。分取ＬＣ／ＭＳはＷａｔｅｒｓ自動精製機及び１９×１００ｍｍ　ＸＴｅｒｒａ　５ミクロンＭＳ　Ｃ１８カラムを使用して酸性移動相条件下で行った。ＮＭＲスペクトルはＶａｒｉａｎ　４００ＭＨｚ分光計を使用して記録した。

【０２９７】

反応器（例えば、反応槽、フラスコ、ガラス反応器など）の記載に用語「不活性」が使用されるとき、それは、反応器内の空気が本質的に無水分の又は乾燥した不活性ガス（窒素、アルゴンなど）に置き換えられていることを意味する。

【０２９８】

本開示の化合物の調製に関する一般的な方法及び実験を以下に示す。

本明細書では以下の略語を使用する：

ＭｅＯＨ：メタノール

ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド

ＬＨＭＤＳ：リチウムヘキサメチルジシラジド

ＫＨＭＤＳ：カリウムビス（トリメチルシリル）アミド

ＬＣＭＳ：液体クロマトグラフィー・質量分析法

ＭＳ：質量分析法

ＨＰＬＣ：高圧液体クロマトグラフィー

ＵＰＬＣ：超高性能液体クロマトグラフィー

ＬＣ：液体クロマトグラフィー

１Ｈ　ＮＭＲ：プロトン核磁気共鳴

ＴＢＳＣｌ：ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー

ＨＢＴＵ：ヘキサフルオロホスフェートベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム

ＴＥＡ：トリエチルアミン

ＤＣＭ：ジクロロメタン

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド

ＩＳＣＯ：自動クロマトグラフィー（コンビフラッシュＲＦ２００ｄ）

Ｈｅｘ：ヘキサン

ＥｔＯＡｃ：酢酸エチル

ＤＭＡＰ：ジメチルアミノピリジン

ＮａＯＨ：水酸化ナトリウム

ＭｇＳＯ４：硫酸マグネシウム

ＨＣｌ：塩酸

ＡｃＯＨ：酢酸

ＡＩＢＮ：２，２’－アゾビスイソブチロニトリル

ＮＢＳ：Ｎ－ブロモコハク酸イミド

Ｂｏｃ：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
ＴＢＤＭＳ：ｔ－ブチルジメチルシリル
ＴＢＡＦ：フッ化テトラブチルアンモニウム
ｍＣＰＢＡ：ｍ－クロロペルオキシ安息香酸

【０２９９】

材料：以下の化合物は市販されており、及び／又は有機合成分野の当業者に周知の幾つもの方法で調製することができる。より具体的には、開示される化合物は、本明細書に記載される反応及び技法を用いて調製することができる。以下に記載する合成方法の記載の中では、提案される反応条件は全て、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験期間、及びワークアップ手順の選択を含め、特に指示されない限り当該の反応に標準的な条件となるように選択し得ることが理解されるべきである。有機合成分野の当業者によれば、分子の様々な部分に存在する官能基は、提案される試薬及び反応と適合性のあるものでなければならないことが理解される。反応条件と適合性のない置換基は、当業者には明らかであろうため、従って代替的な方法が指示される。これらの例の出発材料は、市販されているか、又は公知の材料から標準方法によって容易に調製されるかのいずれかである。

【０３００】

ＬＣＭＳ情報：移動相：Ａ（Ｈ２Ｏ中０．１％ギ酸）及びＢ（アセトニトリル中０．１％ギ酸）。グラジエント：Ｂ　１．８分で５％→９５％。カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＢＥＨ　Ｃ１８カラム（１．７ｕｍ、２．１×５０ｍｍ）。

【０３０１】

両方ともに「Ｐｒｏｃｅｓｓ　ｆｏｒ　Ｔｏｔａｌ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　ｏｆ　Ｐｌａｄｉｅｎｏｌｉｄｅ　Ｂ　ａｎｄ　Ｐｌａｄｉｅｎｏｌｉｄｅ　Ｄ（プラジエノライドＢ及びプラジエノライドＤの全合成方法）」と題される米国特許第７，８８４，１２８号明細書及び同第７，８１６，４０１号明細書は、プラジエノライドＢ及びＤの合成方法を記載している。プラジエノライドＢ及びＤの合成はまた、当該技術分野において公知の、及びＫａｎａｄａ　ｅｔ　ａｌ．，“Ｔｏｔａｌ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｐｏｔｅｎｔ　Ａｎｔｉｔｕｍｏｒ　Ｍａｃｒｏｌｉｄｅｓ　Ｐｌａｄｉｅｎｏｌｉｄｅ　Ｂ　ａｎｄ　Ｄ（強力な抗腫瘍性マクロライド、プラジエノライドＢ及びＤの全合成），”Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．４６：４３５０－４３５５（２００７）に記載される方法を用いて実施されてもよい。Ｋａｎａｄａ　ｅｔ　ａｌ．及び「Ｎｏｖｅｌ　Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃａｌｌｙ　Ａｃｔｉｖｅ　Ｓｕｂｓｔａｎｃｅｓ（新規生理活性物質）」と題される国際公開第２００３／０９９８１３号パンフレットは、プラジエノライドＤ（国際公開第’８１３号の１１１０７Ｄ）からＥ７１０７（国際公開第’８１３号の化合物４５）を合成する方法を記載している。対応する米国特許は、Ｋｏｔａｋｅ　ｅｔ　ａｌ．に対する米国特許第７，５５０，５０３号明細書である。

【０３０２】

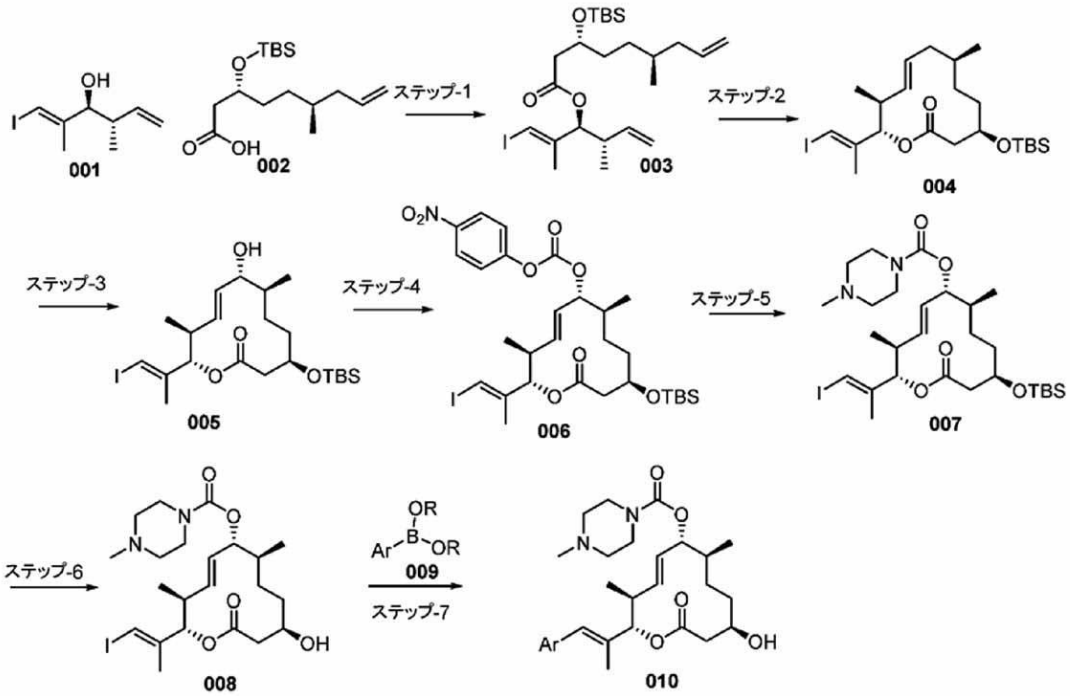
化合物の例示的合成

例示化合物を、Ｃ６位にヒドロキシル基がない中間体が関わる一般スキームＡ、又はＣ６位にヒドロキシル基がある中間体が関わる一般スキームＢのいずれかのとおり調製した。

【０３０３】

一般スキームＡ

【化３０】



ステップ－１：乾燥ＤＣＭ（８４ｍｌ、１２９７．７９８ｍｍｏｌ）中の（３Ｓ，４Ｓ，Ｅ）－１－ヨード－２，４－ジメチルヘキサ－１，５－ジエン－３－オール（００１、５．０３ｇ、１９．９６６ｍｍｏｌ）及び（３Ｒ，６Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－メチルノナ－８－エン酸（００２、５．０ｇ、１６．６３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣ（８．２９ｇ、４３．２６ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．４０７ｇ、３．３２８ｍｍｏｌ）、続いてＴＥＡ（６．９６ｍｌ、４９．９１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で一晩撹拌した。ＬＣＭＳにより、酸の完全な変換が示唆された。この反応物を水でクエンチし、次にＤＣＭ（３×１００ｍｌ）によって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物をＩＳＣＯによって０～２０％グラジエントで精製して、生成物（３Ｒ，６Ｓ）－（３Ｓ，４Ｓ，Ｅ）－１－ヨード－２，４－ジメチルヘキサ－１，５－ジエン－３－イル３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－メチルノナ－８－エノエート（００３、７．５ｇ、１４．０３ｍｍｏｌ、８４％収率）を無色の油として生じさせた。

【０３０４】

ステップ－２：トルエン（１２９６ｍｌ、９．３８ｍＭ）中の（３Ｒ，６Ｓ）－（３Ｓ，４Ｓ，Ｅ）－１－ヨード－２，４－ジメチルヘキサ－１，５－ジエン－３－イル３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－メチルノナ－８－エノエート（００２、６．５ｇ、１２．１５９ｍｍｏｌ）及びベンゾキノン（０．０６６ｇ、０．６０８ｍｍｏｌ）の溶液を１５分間脱気した。次にホベイダ－グラブスＩＩ触媒（０．７６２ｇ、１．２１６ｍｍｏｌ））を加え、窒素下５０℃で６時間撹拌した。この反応混合物をセライトパッドでろ過し、過剰量のトルエンで洗浄し、次に濃縮した。粗反応混合物をＩＳＣＯによって０～２０％Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃで精製して、生成物（４Ｒ，７Ｓ，１１Ｓ，１２Ｓ，Ｅ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１２－（（Ｅ）－１－ヨードプロパ－１－エン－２－イル）－７，１１－ジメチルオキサシクロドデカ－９－エン－２－オン（００４、５．７１ｇ、１１．２７ｍｍｏｌ、９３％収率）をオフホワイトの油として生じさせた。

【０３０５】

ステップ－３：（４Ｒ，７Ｓ，１１Ｓ，１２Ｓ，Ｅ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１２－（（Ｅ）－１－ヨードプロパ－１－エン－２－イル）－７

，１１－ジメチルオキサシクロドデカ－９－エン－２－オン（００４、６．１５ｇ、１１．２７ｍｍｏｌ）をジオキサン（５２０ｍＬ）に溶解して脱気し、二酸化セレン（４．０５ｇ、３６．４７７ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を８０℃に加温し、５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより反応の完了が示唆された。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ３によって洗浄した。Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させて、ろ過し、真空濃縮した。この反応混合物をＩＳＣＯによって０～３０％Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃグラジエントで精製して、（４Ｒ，７Ｓ，８Ｒ，１１Ｓ，１２Ｓ，Ｅ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－８－ヒドロキシ－１２－（（Ｅ）－１－ヨードプロパ－１－エン－２－イル）－７，１１－ジメチルオキサシクロドデカ－９－エン－２－オン（００５、５．５ｇ、１０．５３ｍｍｏｌ）を生じさせた。

【０３０６】

ステップ－４：ＤＣＭ（０．４０６ｇ、４．７８４ｍｍｏｌ）中の（４Ｒ，７Ｓ，８Ｒ，１１Ｓ，１２Ｓ，Ｅ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－８－ヒドロキシ－１２－（（Ｅ）－１－ヨードプロパ－１－エン－２－イル）－７，１１－ジメチルオキサシクロドデカ－９－エン－２－オン（００５、２．５ｇ、４．７８４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（０．１１７ｇ、０．９５７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２．０４６ｍｌ、１４．３５３ｍｍｏｌ）及び４－ニトロフェニルクロロホルメート（１．４４７ｇ、７．１７７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた黄色がかった懸濁液を５時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、ＩＳＣＯによって０～１５％Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃグラジエントで精製して、生成物（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－１０－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（（Ｅ）－１－ヨードプロパ－１－エン－２－イル）－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル（４－ニトロフェニル）カーボネート（００６、３．１５ｇ、４．５８ｍｍｏｌ、９６％収率）を生じさせた。

【０３０７】

ステップ－５：ＤＣＭ（０．２５９ｇ、３．０５４ｍｍｏｌ）中の（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－１０－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（（Ｅ）－１－ヨードプロパ－１－エン－２－イル）－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル（４－ニトロフェニル）カーボネート（００６、２．１ｇ、３．０５４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（０．３７３ｇ、３．０５４ｍｍｏｌ）及び１－メチルピペラジン（０．４５９ｇ、４．５８１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた黄色がかった懸濁液を３時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、０～１５％ＤＣＭ：ＭｅＯＨでＩＳＣＯに適用して、生成物（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－１０－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（（Ｅ）－１－ヨードプロパ－１－エン－２－イル）－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（００７、１．８９ｇ、２．９１ｍｍｏｌ、９５％収率）を生じさせた。

【０３０８】

ステップ－６：メタノール（０．０８９ｇ、２．７７５ｍｍｏｌ）中の（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－１０－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（（Ｅ）－１－ヨードプロパ－１－エン－２－イル）－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（００７、１．８ｇ、２．７７５ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で４－メチルベンゼンスルホン酸水和物（０．５２８ｇ、２．７７５ｍｍｏｌ）を加えた。２時間後、この反応物をＴＥＡ（０．５６０ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）でクエンチした。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭ　３００ｍＬに希釈し、次にブライン（３×５０ｍＬ）によって洗浄した。有機抽出物を濃縮し、０～１５％ＤＣＭ：ＭｅＯＨでＩＳＣＯに適用して、生成物（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－１０－ヒドロキシ－２－（（Ｅ）－１－ヨードプロパ－１－エン－２－イル）－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（００８、１．４ｇ、２．６２ｍｍｏ

ｌ、９４％収率）を生じさせた。

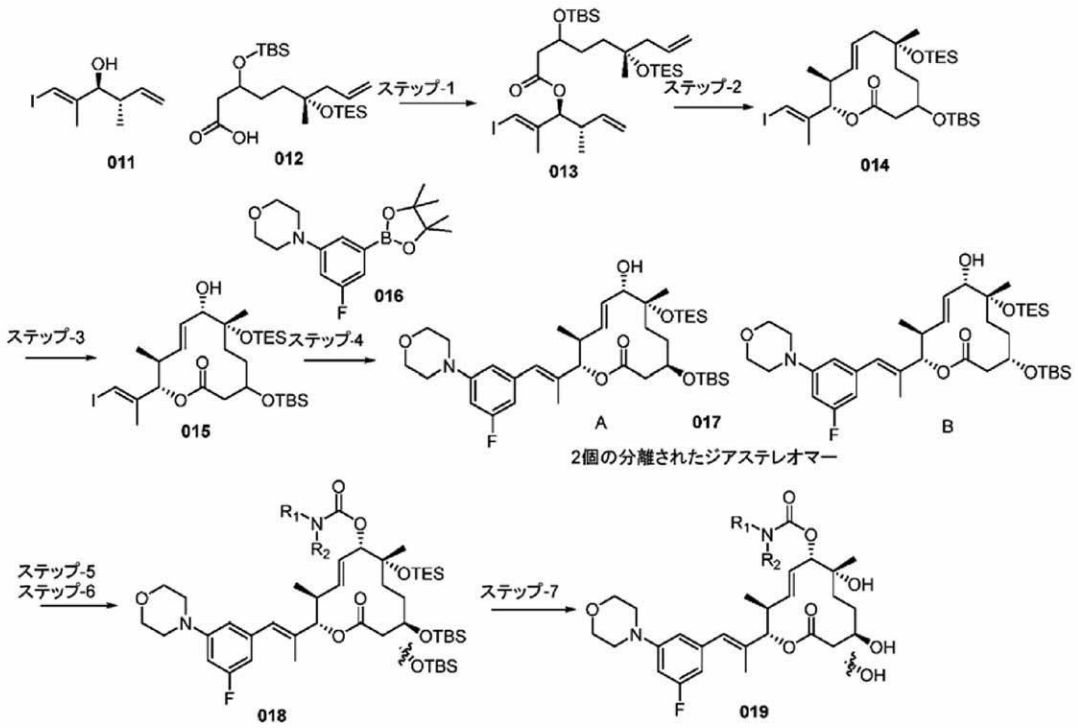
【０３０９】

ステップ－７：（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－１０－ヒドロキシ－２－（（Ｅ）－１－ヨードプロパ－１－エン－２－イル）－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（００９、１５．０ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）及びアリールボロン酸（０１０、０．０３５ｍｍｏｌ）の溶液に、酸化銀（１９ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（０）（３．３ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を６０℃に５時間加熱した。ＬＣＭＳにより、００９の完全な変換が示唆された。この混合物を冷却し、セライトのショートプラグでろ過し、濃縮した。この粗反応混合物を０～１０％ＤＣＭ：ＭｅＯＨでＩＳＣＯに適用して、生成物（０１０、０．０１９ｍｍｏｌ、６８．４％収率）を生じさせた。

【０３１０】

一般スキームＢ

【化３１】



ステップ１～３は、それぞれ、スキーム１のステップ１～３に従う。

【０３１１】

ステップ－４：１，４－ジオキサン／水（３：１）中の０１５及び０１６の撹拌溶液に、３．０当量Ａｇ２Ｏ及び０．１当量テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）を加えた。この混合物を脱気し、１００℃に２時間加熱した。ＵＰＬＣによる完了後、混合物を室温に冷却し、ろ過して、化合物０１７を２つのジアステレオマー（異性体Ａ及びＢ）の混合物として得た。異性体Ａ及びＢをカラムクロマトグラフィーにより０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサングラジエント、次に０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭグラジエントで溶出して別々に分離した。

【０３１２】

ステップ５及び６は、それぞれ、スキーム１のステップ４及び５に従う。

【０３１３】

ステップ－７：メタノール中の０１８の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物を室温で加えた。２時間後、この反応物を過剰量のＥｔ３Ｎでクエンチし、濃縮した。溶液をＥｔＯＡｃで抽出し、ＮａＨＣＯ３及びブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させて、

ろ過し、濃縮した。粗生成物混合物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物０１９を得た。

【０３１４】

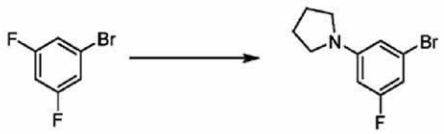
化合物１～８５（表４）を手順１～１０の一般的方法によって調製した。

【０３１５】

臭素化アリール中間体の合成：

手順１．

【化３２】

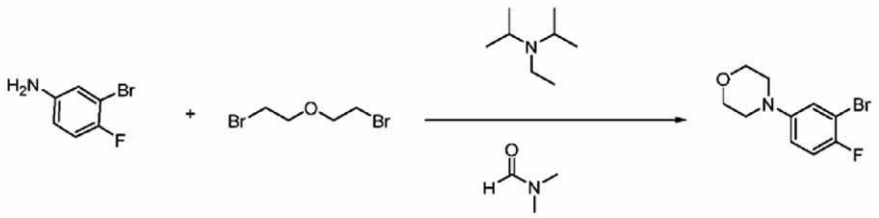


ＤＭＳＯ中の１－ブロモ－３，５－ジフルオロベンゼンに、Ｃｓ２ＣＯ３又はヒューニッヒ塩基（２．５当量）及びアミン（１．５当量）を加えた。この混合物を封管内において所望の温度で１．５時間マイクロ波加熱した。この反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、ろ過し、真空濃縮して、粗生成物を生じさせた。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【０３１６】

手順２．

【化３３】



室温でＤＭＦ中のアミンの溶液に、２－ブロモエチルエーテル（１．２当量）及びヒューニッヒ塩基（３．０当量）を加えた。この混合物を封管内で１４０℃に２４時間マイクロ波加熱した。反応物を冷却し、ＮａＨＣＯ３水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させて、ろ過し、真空濃縮して、粗生成物を生じさせた。この粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【０３１７】

ボロン酸ピナコール中間体の合成：

手順３．

【化３４】



1-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)ピロリジン

1-(3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン

１，４－ジオキサン（０．１Ｍ）中の１－（３－ブロモ－５－フルオロフェニル）ピロリジンの脱気溶液に、酢酸カリウム（２．０当量）、ジボロラン（１．２当量）及びＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）２（０．０５当量）を加えた。反応をＬＣによってモニタしながらこの混合物を加熱還流した。５時間後、水でワークアップすることにより粗生成物が生じた。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより、１－（３－フルオロ－５－（４，４

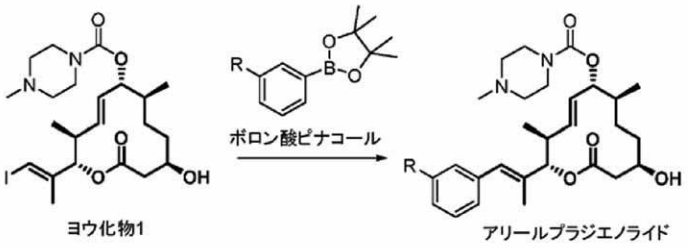
，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピロリジンを得た。

【０３１８】

鈴木カップリング中間体の合成：

手順４．

【化３５】

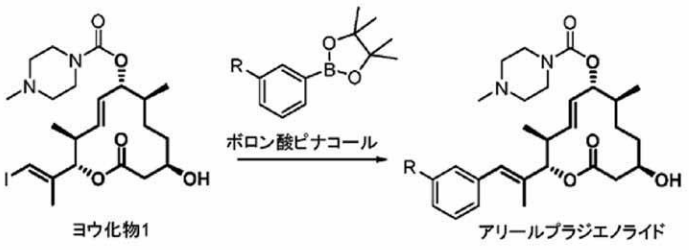


ｐ－ジオキサン中のヨウ化物１及びボロン酸ピナコールの撹拌溶液に、３．０当量酸化銀（又はＫ２ＣＯ３）及び０．１当量テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）を加えた。この混合物を脱気し、８０℃に９０分間加熱した。ＵＰＬＣによる完了後、反応混合物を室温に冷却し、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭグラジエントで溶出して精製することにより、アリールプラジエノライドカップリング生成物を得た。

【０３１９】

手順５：

【化３６】

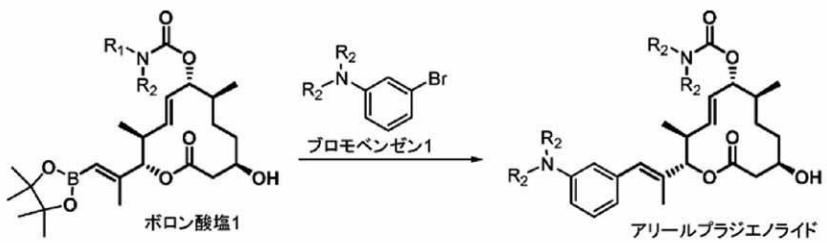


ｐ－ジオキサン／Ｈ２Ｏ（３：１）中のヨウ化物１及びボロン酸ピナコールの撹拌溶液に、２．０当量Ｋ２ＣＯ３及び０．１当量Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２を加えた。この混合物を脱気し、８０℃に１時間加熱した。ＵＰＬＣによる完了後、反応混合物を室温に冷却し、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭグラジエントで溶出して精製することにより、アリールプラジエノライドカップリング生成物を得た。

【０３２０】

手順６．

【化３７】



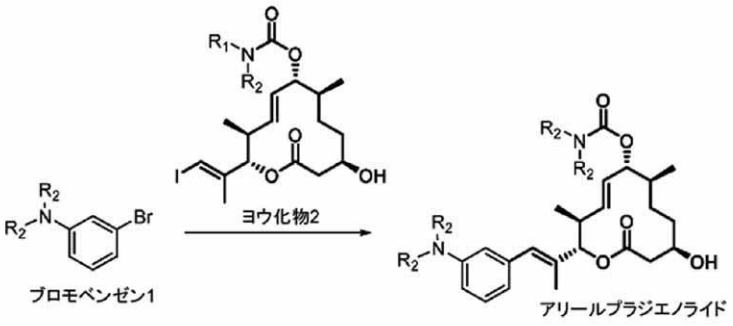
１，４－ジオキサン／水（３：１）中のボロン酸塩（例えば、ボロン酸塩１、上記）及

びブロモベンゼン１の撹拌溶液に、３．０当量炭酸カリウム（又はＡｇ２Ｏ）及び０．１当量Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（又はＰｄｄｐｐｆＣｌ２）を加えた。この混合物を脱気し、１００℃に２時間加熱した。ＵＰＬＣによる完了後、混合物を室温に冷却し、ろ過し、カラムクロマトグラフィーにより０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサングラジエント、次に０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭグラジエントで溶出して精製することにより、アリールプラジエノライドカップリング生成物を得た。

【０３２１】

手順７．

【化３８】



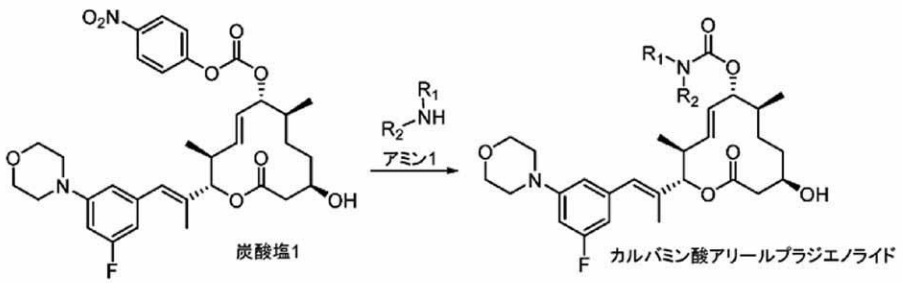
１，４－ジオキサン中の１．５当量ブロモベンゼン１の脱気溶液に、３．０当量酢酸カリウム、２．０当量ジボロラン及び０．２当量Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２を加えた。反応をＬＣによってモニタしながらこの混合物を加熱還流した。５時間後、反応物を冷却した。３．０当量Ａｇ２Ｏ、０．２当量Ｐｄ（ＰＰｈ３）４及び１．０当量ヨウ化物２の溶液を加えた。この混合物を脱気し、８０℃に２時間加熱した。混合物を冷却し、直接シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにかけて、アリールプラジエノライドカップリング生成物を得た。

【０３２２】

アミド化生成物合成：

手順８．

【化３９】

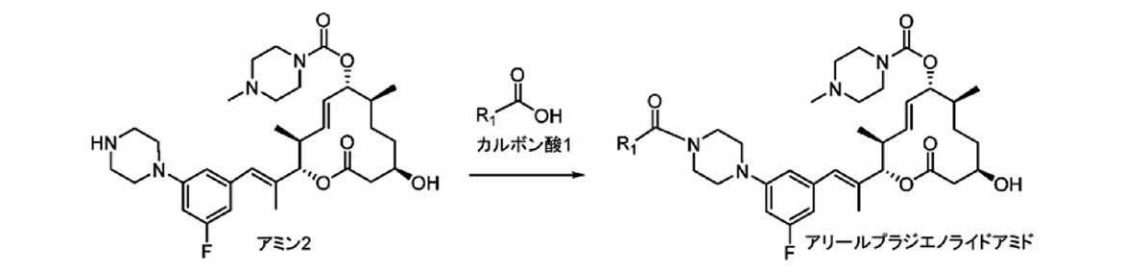


ＤＣＭ中の炭酸塩１の溶液に、３．０当量トリエチルアミン及び２．０当量アミン１であった。得られた黄色がかった懸濁液を、炭酸塩１が消失するまで１２時間撹拌した。この反応混合物を濃縮して粗生成物を生じさせ、カルバミン酸アリールプラジエノライド生成物を液体クロマトグラフィーによって分離した。

【０３２３】

手順９．

【化４０】

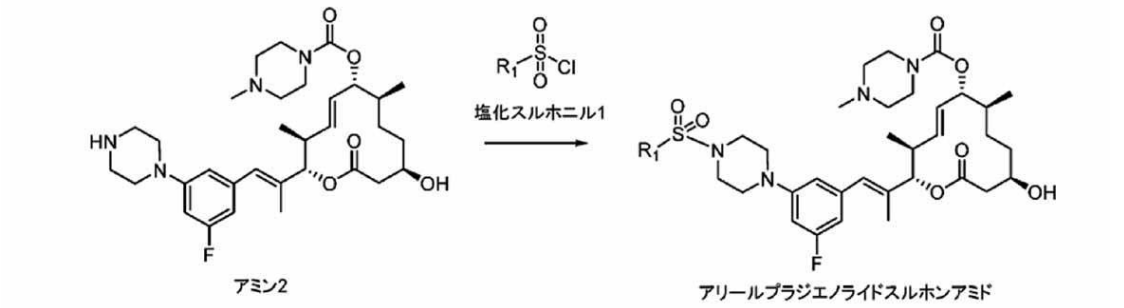


室温でＤＭＳＯ中のアミン２及びカルボン酸１（１．２当量）の溶液に、ＨＢＴＵ（１．２当量）及びトリエチルアミン（１．５当量）を加えた。この溶液を室温で５時間撹拌した。中に水を加えて反応物をクエンチし、次にそれをＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、真空濃縮して、粗生成物を生じさせた。得られたアリールプラジエノライドアミド生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【０３２４】

手順１０．

【化４１】

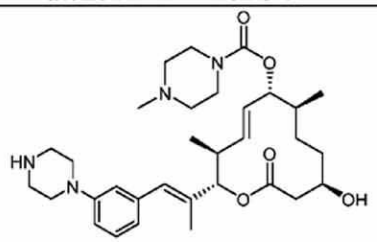
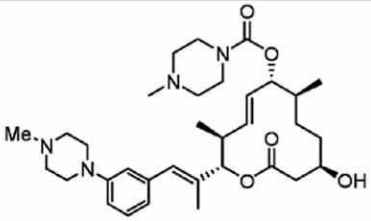
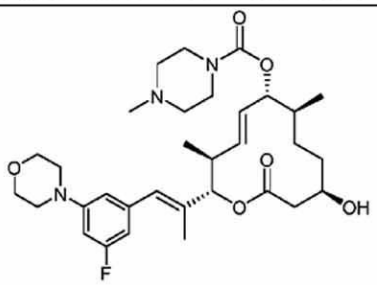


ＤＣＭ中のアミン２の溶液に、１．２当量塩化スルホニル１、３．０当量ヒューニッヒ塩基、及び０．１当量ＤＭＡＰを加えた。この混合物をアミン２が消費されるまで室温で撹拌した。反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させて、ろ過し、濃縮して、粗生成物を生じさせた。アリールプラジエノライドスルホンアミド生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【０３２５】

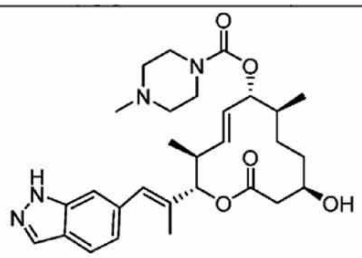
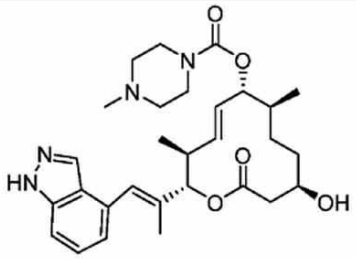
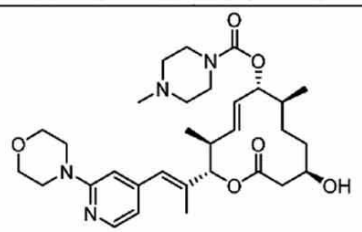
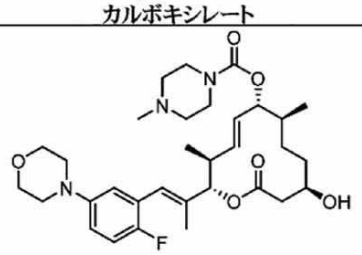
【表６】

表4. 化合物1～85及び265～267の特性

例	構造及びIUPAC化学名	特性
1	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-2-[(E)-1-(3-ピペラジン-1-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.32 - 6.60 (m, 4 H)

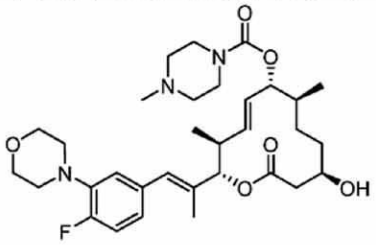
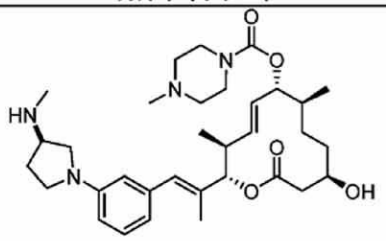
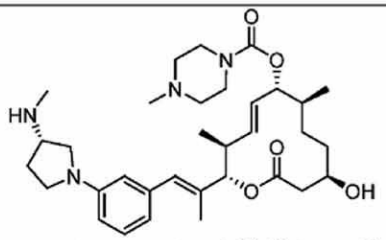
【０３２６】

【表７】

4	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-ヒドロキシ-2-[(E)-1-(1H-インダゾール-6-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-2-[(E)-1-(1H-インダゾール-4-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-(2-モルホリン-4-イルピリジン-4-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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,

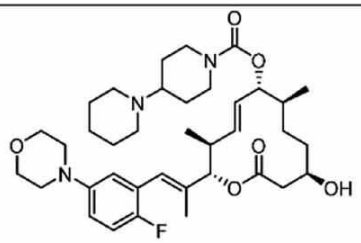
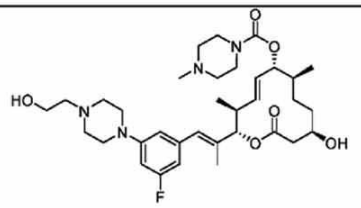
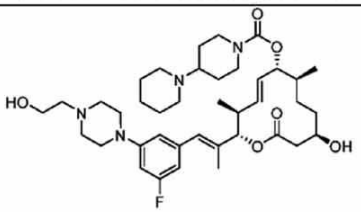
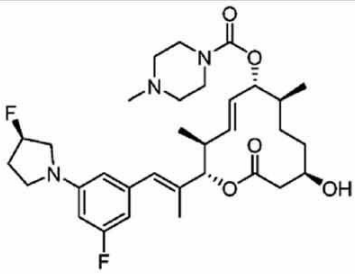
【０３２７】

【表８】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-3-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 583.6 $[M+H]^+$

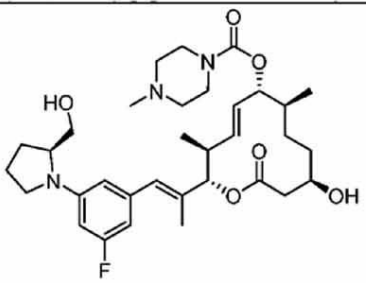
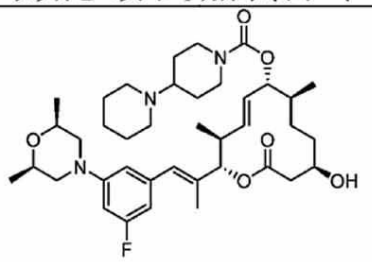
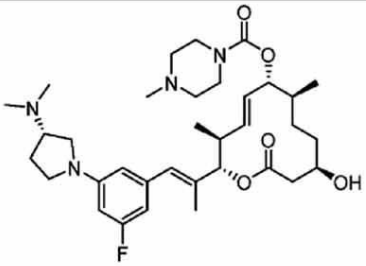
【０３２８】

【表９】

11	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-ピペリジン-1-イルピペリジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 656.5 $[M+H]^+$. ^1H 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-フルオロ-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 631.7 $[M+H]^+$. ^1H 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 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-フルオロ-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-ピペリジン-1-イルピペリジン-1-カルボキシレート	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		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,

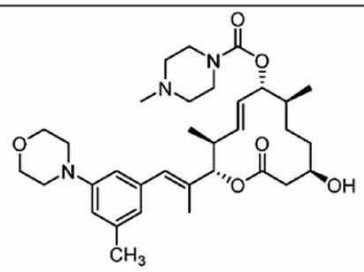
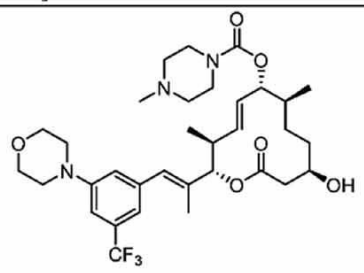
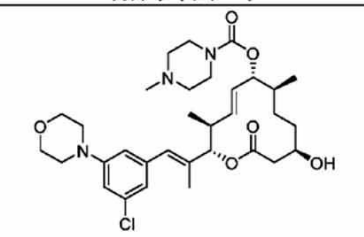
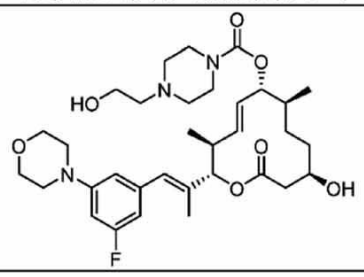
【０３２９】

【表１０】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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 (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-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-ピペリジン-1-イルピペリジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 684.7 $[M+H]^+$. ^1H 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-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 615.7 $[M+H]^+$. ^1H 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)

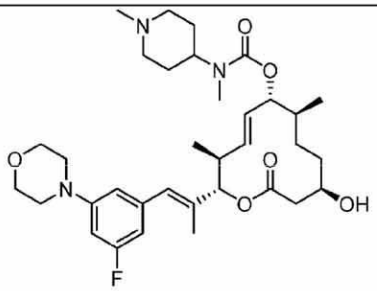
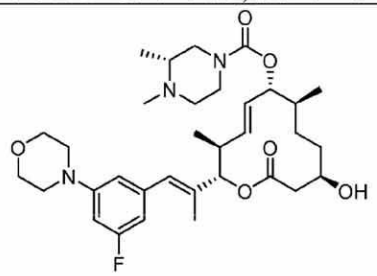
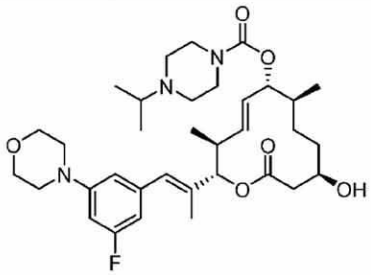
【０３３０】

【表１１】

18	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-(3-メチル-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 584.6 $[M+H]^+$. ^1H 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 (m, 2 H) 6.45 (s, 1 H) 6.51 - 6.71 (m, 3 H)
19	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-[3-モルホリン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 584.6 $[M+H]^+$
20	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-クロロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 604.5 $[M+H]^+$. ^1H 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		LCMS (ESI, m/z), 618.6 $[M+H]^+$. ^1H 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

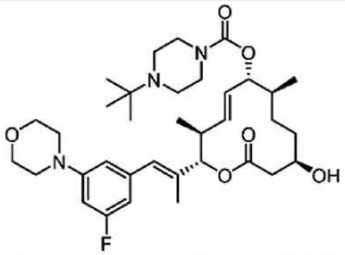
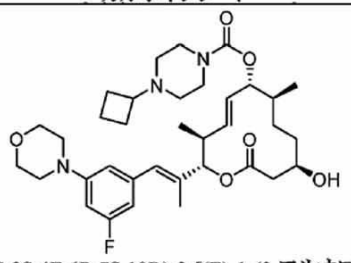
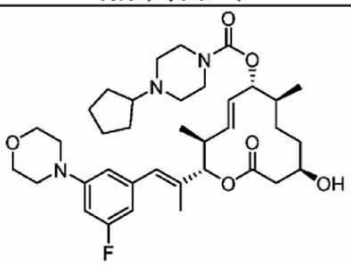
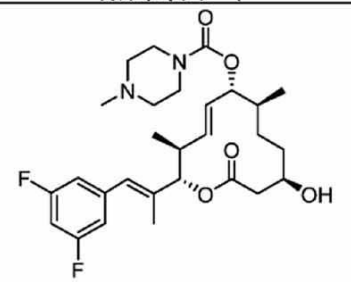
【０３３１】

【表１２】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	(m, 2 H) 6.43 - 6.56 (m, 2 H) 6.60 - 6.70 (m, 2 H)
22	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート	LCMS (ESI, m/z), 616.6 $[M+H]^+$. ^1H 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-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] (3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 602.6 $[M+H]^+$. ^1H 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-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-プロパン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 616.6 $[M+H]^+$. ^1H 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)

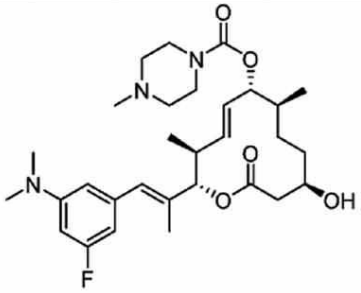
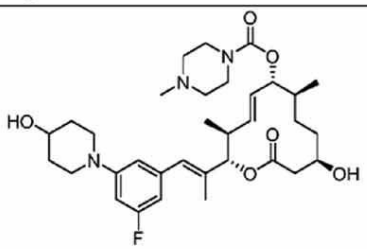
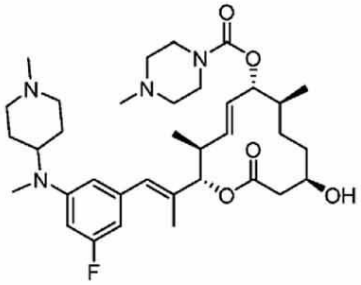
【０３３２】

【表１３】

25	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-シクロブチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-シクロペンチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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,

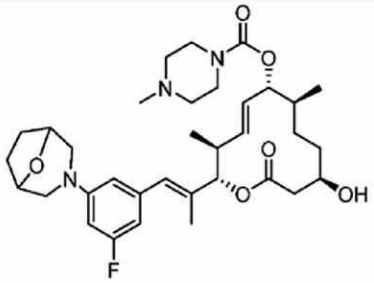
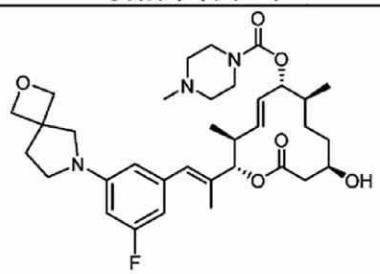
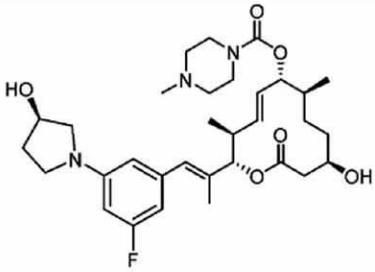
【０３３３】

【表１４】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-(ジメチルアミノ)-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[メチル-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

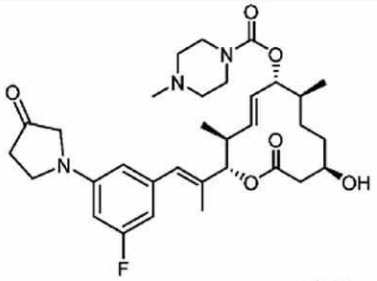
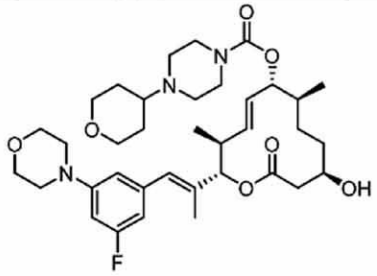
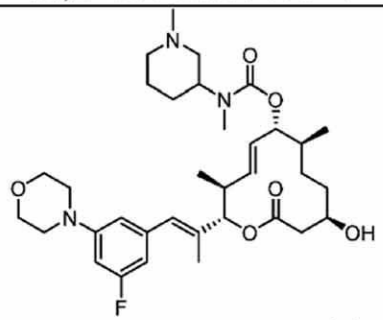
【０３３４】

【表１５】

32	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[(1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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, 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-フルオロ-5-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

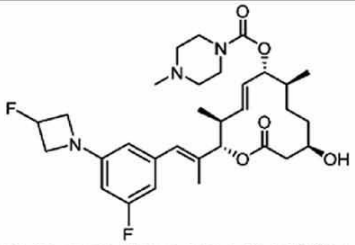
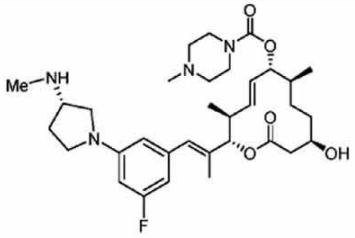
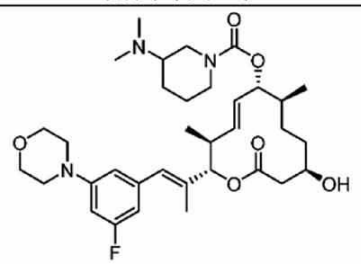
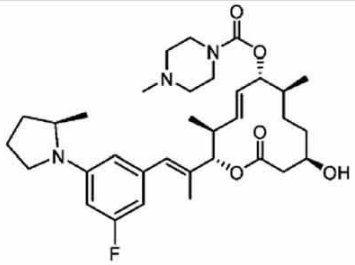
【０３３５】

【表１６】

35	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-(3-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-(オキサン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート	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) 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-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-3-イル)カルバメート	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)

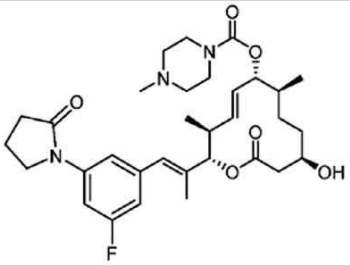
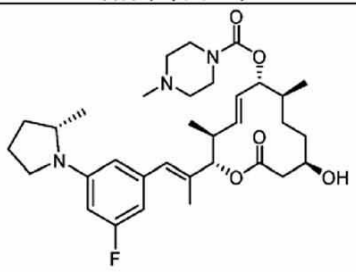
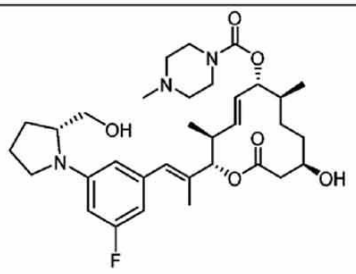
【０３３６】

【表１７】

38	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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 - 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-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート	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		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

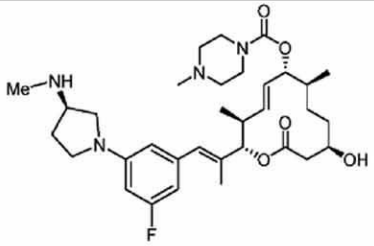
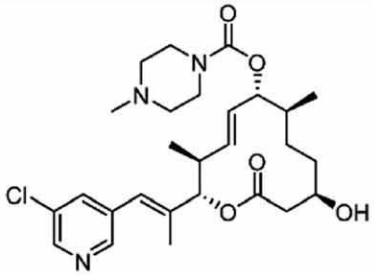
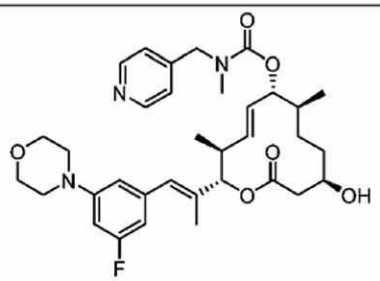
【０３３７】

【表１８】

	[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	- 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-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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 (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-フルオロ-5-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

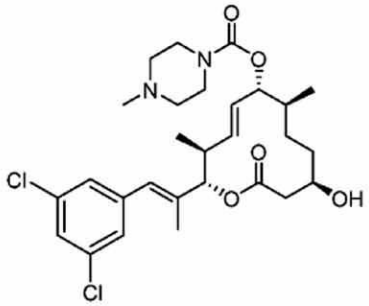
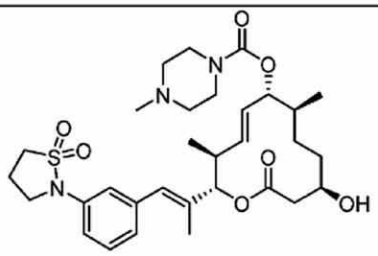
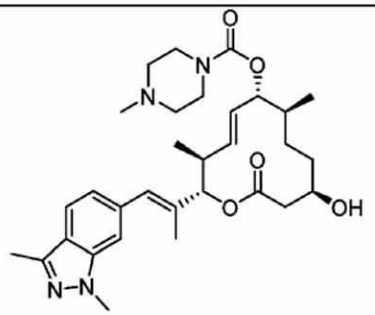
【０３３８】

【表１９】

45	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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 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-クロロピリジン-3-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 520.5 $[M+H]^+$. ^1H 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-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-メチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)カルバメート	LCMS (ESI, m/z), 610.5 $[M+H]^+$. ^1H 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)

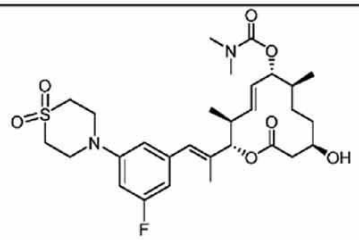
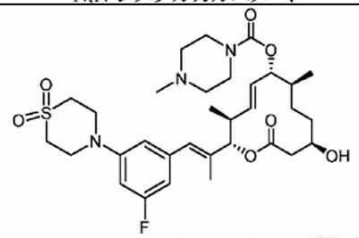
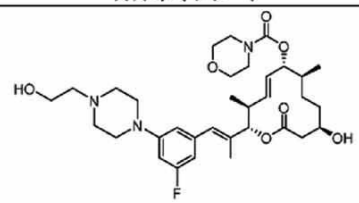
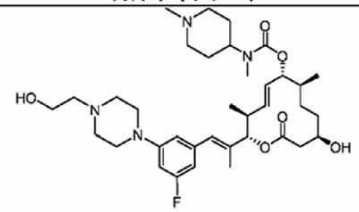
【０３３９】

【表２０】

48	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-ジクロロフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ジオキソ-1,2-チアゾリジン-2-イル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ジメチルインダゾール-6-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

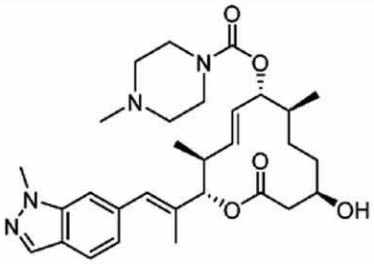
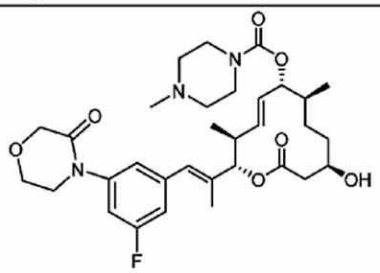
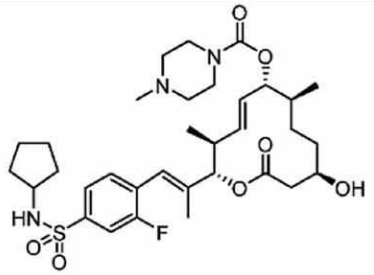
【０３４０】

【表２１】

51	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N,N-ジメチルカルバメート	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-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] モルホリン-4-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート	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

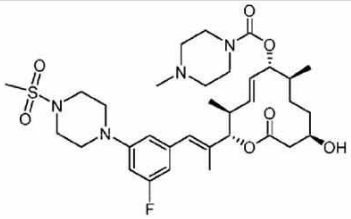
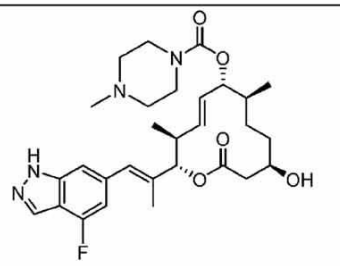
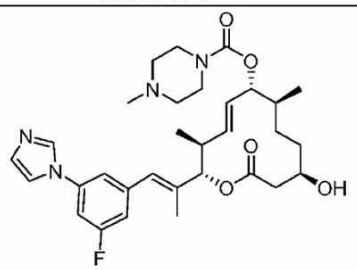
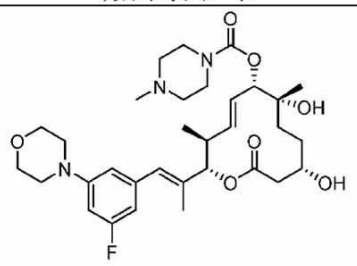
【０３４１】

【表２２】

		(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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-(1-メチルインダゾール-6-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-(シクロペンチルスルファモイル)-2-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

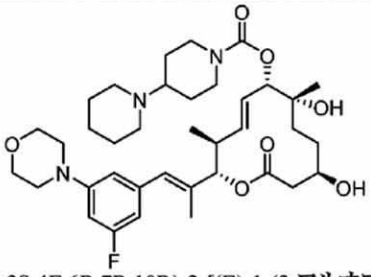
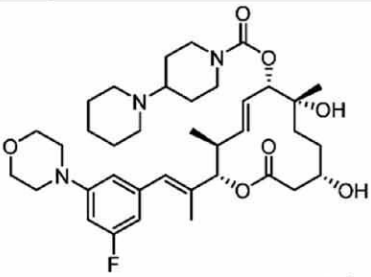
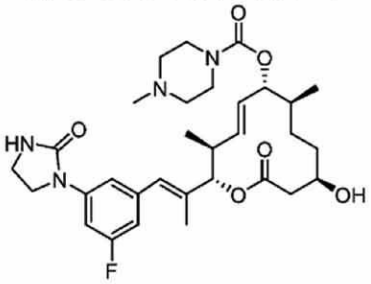
【０３４２】

【表２３】

58	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-(4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-イミダゾール-1-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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

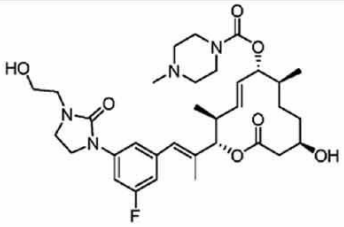
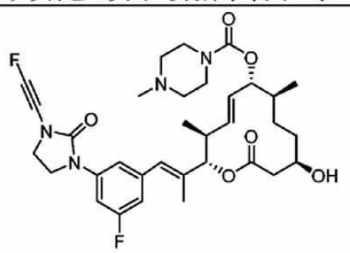
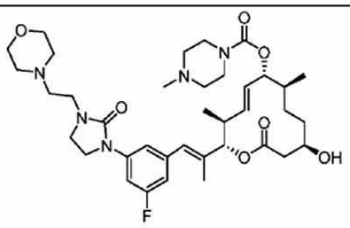
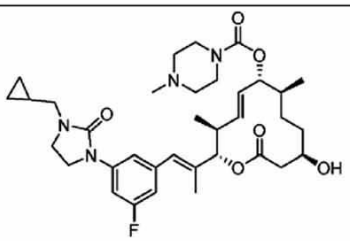
【０３４３】

【表２４】

	[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-7,10-ジヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	H) 6.39 - 6.61 (m, 4 H)
62	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-7,10-ジヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-ピペリジン-1-イルピペリジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-7,10-ジヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-ピペリジン-1-イルピペリジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

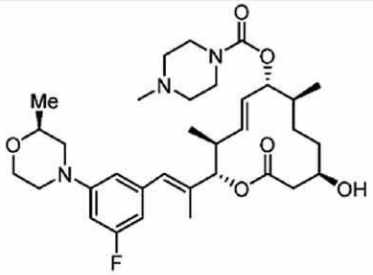
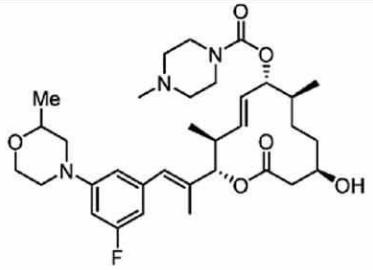
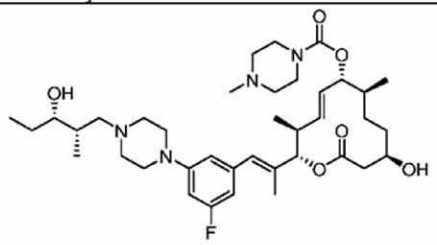
【０３４４】

【表２５】

65	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[3-(2-フルオロエチニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[3-(2-モルホリン-4-イルエチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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

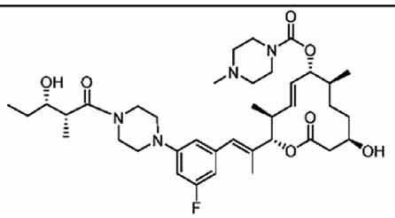
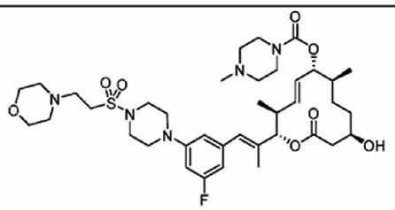
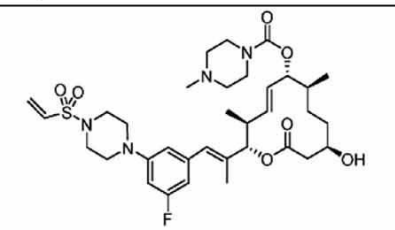
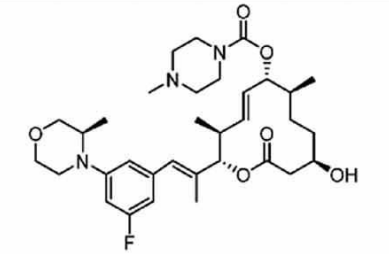
【０３４５】

【表２６】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	(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-フルオロ-5-[(2S)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 602.5 $[M+H]^+$
70	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-(2-メチルモルホリン-4-イル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 602.5 $[M+H]^+$
71	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-[(2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-メチルペンチル]ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 687.7 $[M+H]^+$. ^1H 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)

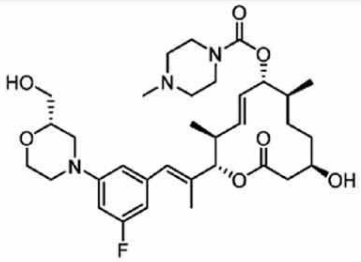
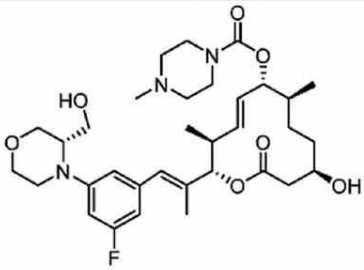
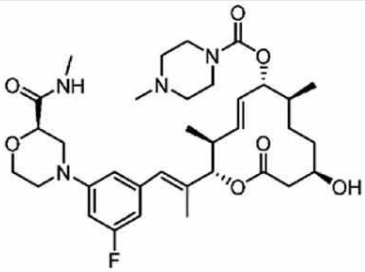
【０３４６】

【表２７】

72	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-[(2R,3R)-3-ヒドロキシ-2-メチルペンタノイル]ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(2-モルホリン-4-イルエチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-エテニルスルホニルピペラジン-1-イル)-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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)

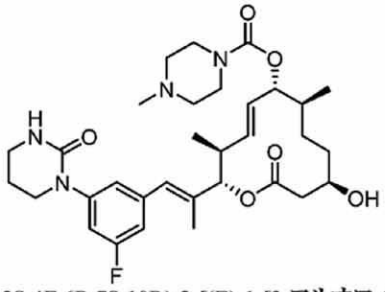
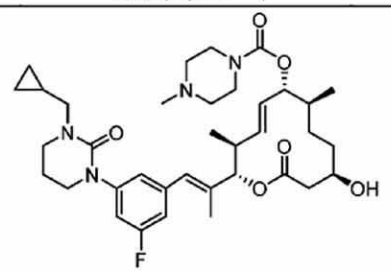
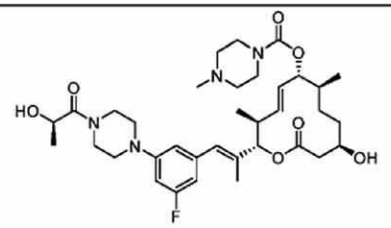
【０３４７】

【表２８】

	[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[(3S)-3-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[(2R)-2-(メチルカルバモイル)モルホリン-4-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

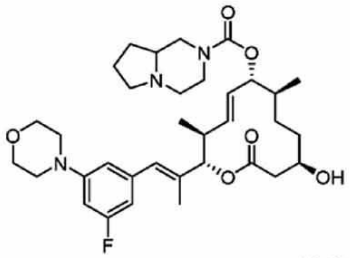
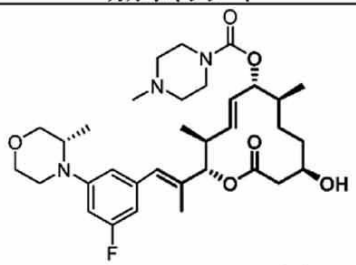
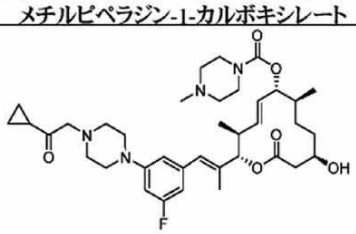
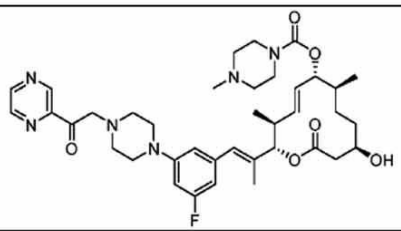
【０３４８】

【表２９】

79	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-(2-オキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-(シクロプロピルメチル)-2-オキソ-1,3-ジアジナン-1-イル]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-[(2R)-2-ヒドロキシプロパノイル]ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

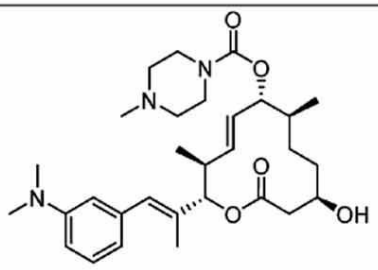
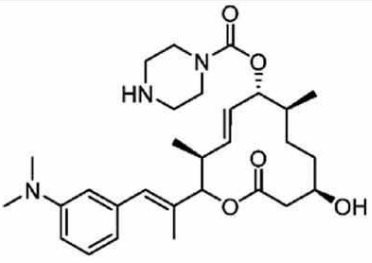
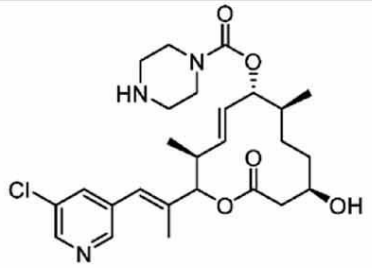
【０３４９】

【表３０】

82	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 3,4,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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 H) 6.34 - 6.56 (m, 4 H)
84	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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 -

【０３５０】

【表３１】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(2-オキソ-2-ピラジン-2-イルエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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	 (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)プロパ-1-エン-2-イル)-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソオキサシクロドデカ-4-エン-6-イル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-(ジメチルアミノ)フェニル)プロパ-1-エン-2-イル)-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソオキサシクロドデカ-4-エン-6-イルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 514.4 $[M+H]^+$.
267	 (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(5-クロロピリジン-3-イル)プロパ-1-エン-2-イル)-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソオキサシクロドデカ-4-エン-6-イルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 506.3 $[M+H]^+$.

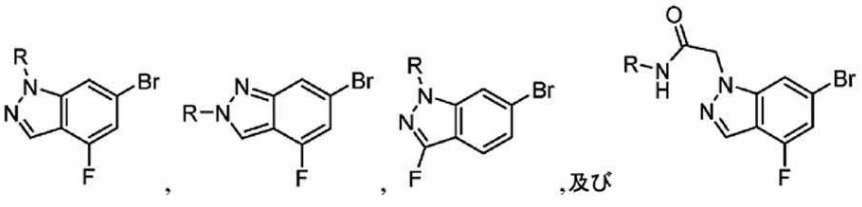
【０３５１】

化合物８６～１６６及び２６４（表５）を手順１１～１９に従うことにより調製した。

インダゾール中間体の合成：

手順１１及び１２を用いて以下の一般式のインダゾール中間体を合成した：

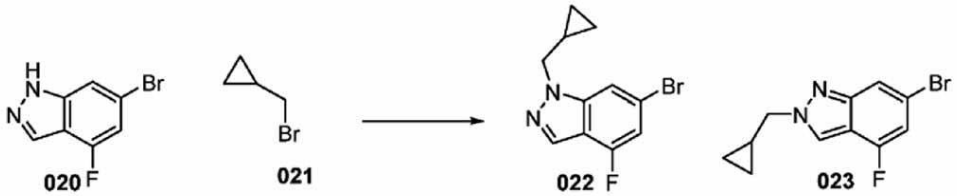
【化４２】



【０３５２】

手順１１．

【化４３】



ＴＨＦ（３．０ｍＬ、０．１５Ｍ）中の６－ブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－インダゾール（０２０、１００ｍｇ、０．４６５ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（３０３ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及び（ブロモメチル）シクロプロパン（０２１、１２６ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を加えた。室温で、この反応混合物を一晩撹拌した。次に反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）によって希釈し、ブラインによって洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、グラジエント０～３０％Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃでＩＳＣＯに適用して両方の異性体を生じさせ、６－ブロモ－１－（シクロプロピルメチル）－４－フルオロ－１Ｈ－インダゾール（０２２、６２ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ、５０％収率）及び６－ブロモ－２－（シクロプロピルメチル）－４－フルオロ－１Ｈ－インダゾール（０２３、２０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ、１７％収率）を回収した。

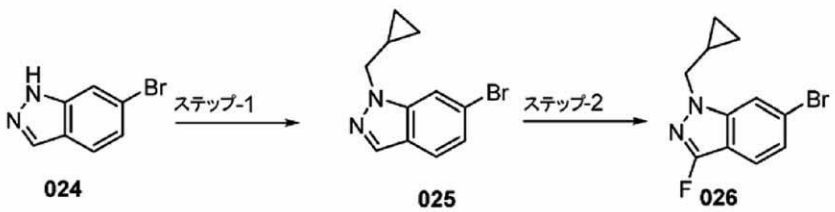
（０２２）ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），２６９．０［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ０．４０－０．５０（ｍ，２Ｈ），０．５７－０．６６（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝６．９０ Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．１６，１．２５ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝１．０７ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝０．７５ Ｈｚ，１Ｈ）．

（０２３）ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），２６９．０［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）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）．

【０３５３】

手順１２．

【化４４】



ステップ－１：ＴＨＦ（３０ｍＬ、０．１２Ｍ）中の６－ブロモ－１Ｈ－インダゾール（０２４、９００ｍｇ、３．６８８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（６６％、２２１ｍｇ、

５．５３２ｍｍｏｌ）を加えた。この溶液を３０分間撹拌し、次に（ブロモメチル）シクロプロパン（５９７ｍｇ、４．４２６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液をＮ２下に室温で１２時間撹拌した。この反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）によって希釈し、ブラインで洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、グラジエント０～２０％Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃでＩＳＣＯに適用して、１－（シクロプロピルメチル）－６－ブロモ－１Ｈ－インダゾール（０２５、４５０ｍｇ、１．５０９ｍｍｏｌ、４０．９％収率）を生じさせた。

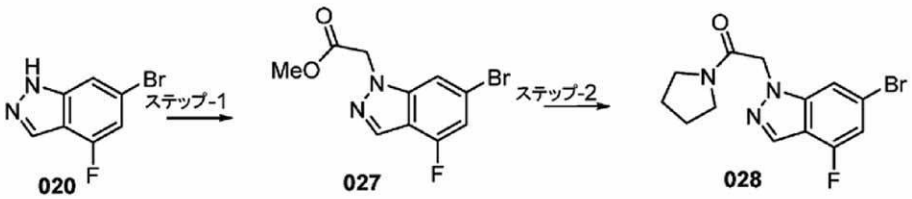
【０３５４】

ステップ－２：室温でＡＣＮ（１．５ｍｌ、０．７８Ｍ）中の１－（シクロプロピルメチル）－６－ブロモ－１Ｈ－インダゾール（０２５、３５０ｍｇ、１．１７４ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸（２００μＬ、３．５ｍｍｏｌ）及びＳＥＬＥＣＴＦＬＵＯＲ（８３２ｍｇ、２．３４８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液をＮ２下に５０℃で１２時間撹拌した。次に反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）によって希釈し、ブラインによって洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、グラジエント０～３０％Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃでＩＳＣＯに適用して、１－（シクロプロピルメチル）－３－フルオロ－６－ブロモ－１Ｈ－インダゾール（０２６、４１ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、１１．０５％収率）を生じさせた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），２６９．０［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）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）．

【０３５５】

手順１３．

【化４５】



ステップ－１：ＴＨＦ（３．０ｍＬ、０．１５Ｍ）中の６－ブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－インダゾール（０２０、１００ｍｇ、０．４６５ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（３０３ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及び２－ブロモ酢酸メチル（１４２ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を加えた。室温で、この反応混合物を一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、ブラインで洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、グラジエント０～３０％Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃでＩＳＣＯに適用して、メチル２－（６－ブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（０２７、１００ｍｇ、０．３４９ｍｍｏｌ、７５％収率）を生じさせた。

【０３５６】

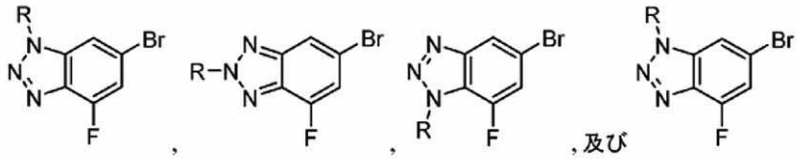
ステップ－２：室温でジクロロメタン（０．３ｍＬ、０．１５Ｍ）中のメチル２－（６－ブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（０２７、１３ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）の溶液に、ピロリジン（３２．２ｍｇ、０．４５３ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＬＣＭＳにより、反応物の完全な変換が示唆された。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、ブラインで洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、グラジエント０～３０％Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃでＩＳＣＯに適用して、２－（６－ブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）－１－（ピロリジン－１－イル）エタノン（０２８、１０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、６７．７％収率）を生じさせた。

【０３５７】

ベンゾトリアゾール中間体の合成：

手順１４及び１５を用いて以下の一般式のベンゾトリアゾール中間体を合成した：

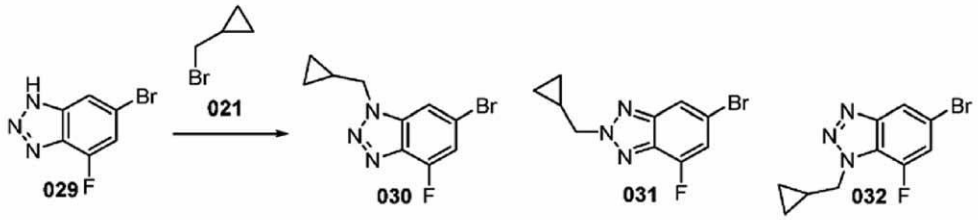
【化４６】



【０３５８】

手順１４．

【化４７】

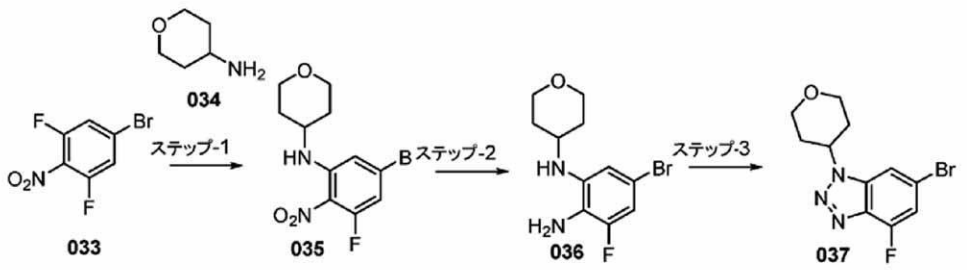


ＴＨＦ（３．０ｍＬ、０．１５Ｍ）中の６－ブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール（０２９、１００ｍｇ、０．４６３ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（３０３ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及び（ブロモメチル）シクロプロパン（０２１、１８７ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を加えた。室温で、この反応混合物を一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、ブラインで洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、グラジエント０～３０％Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃでＩＳＣＯに適用して、５－ブロモ－１－（シクロプロピルメチル）－７－フルオロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール（０３０、４０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、３２％収率）、６－ブロモ－２－（シクロプロピルメチル）－４－フルオロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール（０３１、２０ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ、１６％収率）及び６－ブロモ－１－（シクロプロピルメチル）－４－フルオロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール（０３２、１６ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ、１２％収率）（０３０）を生じさせた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），２７０．０［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ０．３８－０．６１（ｍ，４Ｈ），１．３１－１．４５（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝７．２８Ｈｚ，２Ｈ），７．１８－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１．３８Ｈｚ，１Ｈ）．（０３１）ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），２７０．０［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ０．４０－０．５１（ｍ，２Ｈ），０．５５－０．６７（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝７．７２，７．７２，７．７２，７．７２，４．７７，４．７７Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝７．４０Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．５４，１．３８Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝１．３８Ｈｚ，１Ｈ）．（０３２）ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），２７０．０［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ０．４５－０．５７（ｍ，２Ｈ），０．６４－０．７６（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．４６（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝７．１５Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．２２，１．３２Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１．３８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３５９】

手順１５．

【化４８】



ステップ－１：室温でＴＨＦ（１０ｍＬ、０．２Ｍ）中の５－ブロモ－１，３－ジフルオロ－２－ニトロベンゼン（０３３、５００ｍｇ、２．１０１ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン（０３４、２０２ｍｇ、１．９９６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．３５９ｍｌ、２．５２１ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、グラジエント０～２０％Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃでＩＳＣＯに適用して、Ｎ－（５－ブロモ－３－フルオロ－２－ニトロフェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン（０３５、５４０ｍｇ、１．６９２ｍｍｏｌ、８１％収率）を生じさせた。

【０３６０】

ステップ－２：ＨＣｌ（１Ｍ）ＭｅＯＨ（２．５ｍＬ）中のＮ－（５－ブロモ－３－フルオロ－２－ニトロフェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン（０３５、８０ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ）の溶液に、鉄（２８０ｍｇ、５．０１４ｍｍｏｌ）を加えた。Ｎ２下、この反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより、反応物の完全な変換が示唆された。シリカゲルパッドでろ過し、次に溶媒を蒸発させる。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に再溶解させて、再びシリカゲルパッドでろ過する。粗生成物５－ブロモ－３－フルオロ－Ｎ１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（０３６、６０ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ、８３％収率）を次のステップに直接使用した。

【０３６１】

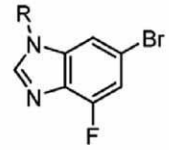
ステップ－３：室温で酢酸（１ｍＬ、０．２Ｍ）中の５－ブロモ－３－フルオロ－Ｎ１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（０３６、６０ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）の溶液に、亜硝酸ナトリウム（３５．８ｍｇ、０．５１９ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳにより、反応の完了が示唆された。この反応混合物を真空にかけ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に再懸濁し、次にブラインによって洗浄した。反応混合物を濃縮し、グラジエント０～４０％Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃでＩＳＣＯに適用して、６－ブロモ－４－フルオロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール（０３７、４２ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ、６７．４％収率）を生じさせた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），３００．３［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ２．０６－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｑｄ，Ｊ＝１２．０９，４．３９Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｔｄ，Ｊ＝１１．９２，２．０１Ｈｚ，２Ｈ），４．０６－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．９７（ｔｔ，Ｊ＝１１．５０，４．１９Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝１．３８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３６２】

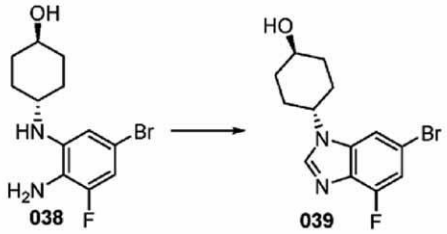
ベンズイミダゾール中間体の合成：

手順１６を用いて以下の一般式のベンゾトリアゾール中間体を合成した：

【化４９】

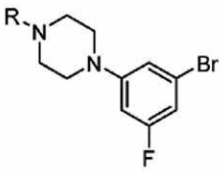


【０３６３】
手順１６．
【化５０】



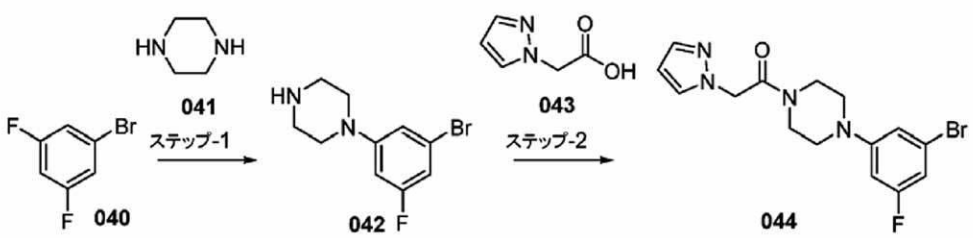
室温でギ酸（３ｍＬ、０．１１Ｍ）中の（１ｒ，４ｒ）－４－（（２－アミノ－５－ブロモ－３－フルオロフェニル）アミノ）シクロヘキサノール（０３８、１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、数滴の濃ＨＣｌを加えた。この反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳにより、反応の完了が示唆された。反応混合物を真空にかけ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に再懸濁し、次にブラインによって洗浄した。反応混合物を濃縮し、グラジエント０～１０％ＤＣＭ：ＭｅＯＨでＩＳＣＯに適用して、（１ｒ，４ｒ）－４－（６－ブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）シクロヘキサノール（０３９、８０ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ、７９％収率）を生じさせた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），３１３．３［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ １．５５－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．９９（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．３０（ｍ，４Ｈ），３．８４（ｔｔ，Ｊ＝１０．８９，４．０５Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．２２（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝９．６６，１．５１Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝１．５１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３６４】
フェニルピペラジン中間体の合成：
手順１７を用いて以下の一般式のフェニルピペラジン中間体を合成した：
【化５１】



【０３６５】
手順１７．

【化５２】



ステップ－１：ＤＭＳＯ（５．０ｍＬ、０．２３Ｍ）中の１－ブロモ－３，５－ジフルオロベンゼン（０４０、２１８ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｋ２ＣＯ３（１８７ｍｇ、１．３５６ｍｍｏｌ）及びピペラジン（０４１、１４６ｍｇ、１．６９４ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を封管内で１４０℃に２４時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）によって希釈し、次にブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。有機層を濃縮し、グラジエント０～３０％ＤＣＭ：ＭｅＯＨでＩＳＣＯに適用して、１－（３－ブロモ－５－フルオロフェニル）ピペラジン（０４２、２３４ｍｇ、０．９０３ｍｍｏｌ、８０％収率）を生じさせた。

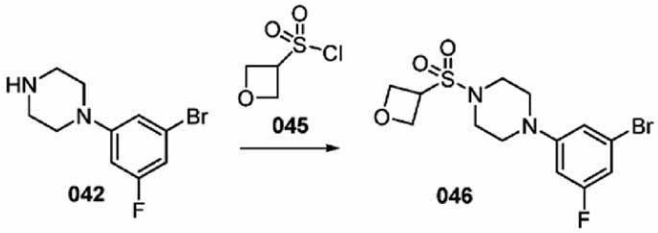
【０３６６】

ステップ－２：室温でＤＭＳＯ（１ｍｌ、０．１７Ｍ）中の１－（３－ブロモ－５－フルオロフェニル）ピペラジン（０４２、４５ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）及び２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸（０４３、３２．９ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＢＴＵ（２３１ｍｇ、０．６０８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（０．０８７ｍｌ、０．６０８ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ）に希釈し、ブラインによって洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、グラジエント０～１０％ＤＣＭ：ＭｅＯＨでＩＳＣＯに適用して、１－（４－（３－ブロモ－５－フルオロフェニル）ピペラジン－１－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノン（０４４、６０ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、９４％収率）を生じさせた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），３６７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）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）．

【０３６７】

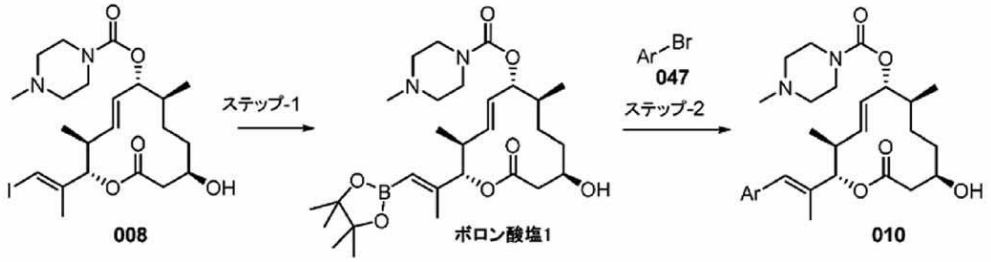
手順１８．

【化５３】



室温でＤＣＭ（１．５ｍＬ、０．１ｍｍｏｌ）中の１－（３－ブロモ－５－フルオロフェニル）ピペラジン（０４２、４０ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（３１．２ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）及びオキセタン－３－スルホニルクロリド（０４５、２５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、５分間撹拌した。次にＤＭＡＰ（０．９４３ｍｇ、７．７１８μｍｏｌ）を加える。この反応混合物を４時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）に希釈し、ブラインによって洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、グラジエント０～１００％Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃでＩＳＣＯに適用して、１－（３－ブロモ－５－フルオロフェニル）－４－（オキセタン－３－イルスルホニル）ピペラジン（０４６、４０

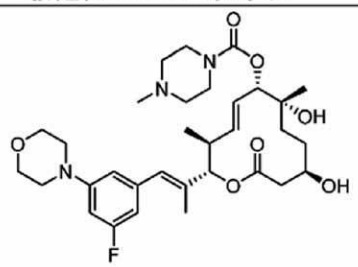
ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、６８．３％収率）を生じさせた。
【０３６８】
ボロン酸塩カップリング生成物の合成：
手順１９．
【化５４】



ステップ－１：ＤＭＳＯ（９．０ｍｌ、０．１Ｍ）中の（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－１０－ヒドロキシ－２－（（Ｅ）－１－ヨードプロパ－１－エン－２－イル）－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（００８、５００ｍｇ、０．９３６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（０）（１０８ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（４７５ｍｇ、１．８７１ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（１８４ｍｇ、１．８７１ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物をＮ２によってフラッシュした後、８０℃に加熱し、３０分間撹拌した。反応物を室温に冷却し、中にＨ２Ｏ（５０ｍＬ）を加えた。この反応混合物をＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）によって抽出した。合わせた有機抽出物をＭｇＳＯ４で乾燥させて、ろ過し、真空下で濃縮した。粗反応混合物を０～１０％ＤＣＭ：ＭｅＯＨでＩＳＣＯに適用して、（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－（（Ｅ）－１－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－１－エン－２－イル）オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（ボロン酸塩１、３６０ｍｇ、０．６７４ｍｍｏｌ、７２．０％収率）を黄色がかった固体として生じさせた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），５３６．４［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）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＝１０．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝１０．５４Ｈｚ，１Ｈ），５．３３－５．４７（ｍ，２Ｈ），５．５６（ｄｄ，Ｊ＝１５．００，９．９８Ｈｚ，１Ｈ）．
【０３６９】
ステップ－２：（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－（（Ｅ）－１－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－１－エン－２－イル）オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート）（ボロン酸塩１、１５ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）及び臭化アリール（０４７、０．０３５ｍｍｏｌ）の溶液に、酸化銀（１９ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（０）（３．３ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を６０℃に５時間加熱した。ＬＣＭＳにより、ボロン酸塩の完全な変換が示唆された。この混合物を冷却し、セライトのショートプラグでろ過し、濃縮した。粗反応混合物を０～１０％ＤＣＭ：ＭｅＯＨでＩＳＣＯに適用して、生成物０１０を生じさせた。
【０３７０】

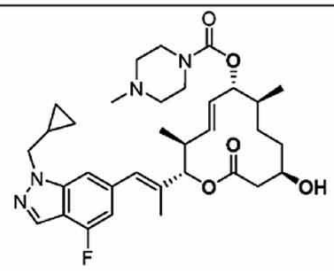
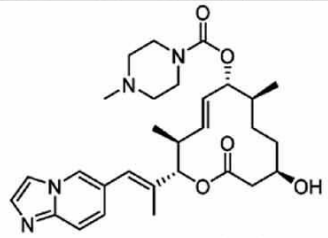
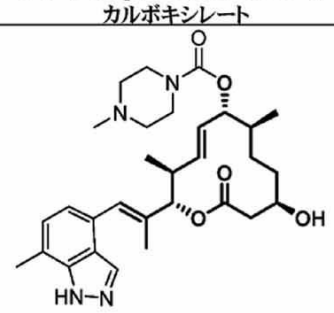
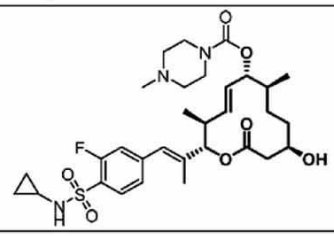
【表３２】

表5. 化合物86～166及び264の特性

例	構造及びIUPAC化学名	特性
86	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-7,10-ジヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

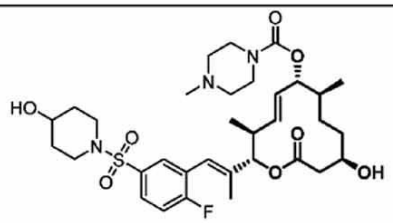
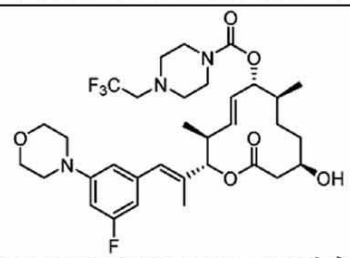
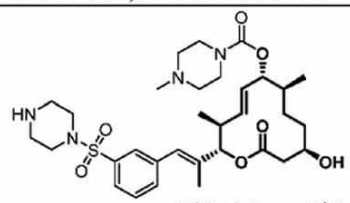
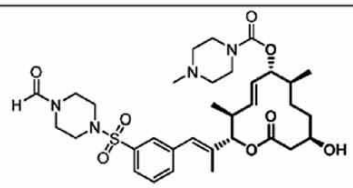
【０３７１】

【表３３】

87	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(シクロプロピルメチル)-4-フルオロインダゾール-6-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-2-[(E)-1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルプロパ-1-エン-2-イル]-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-(7-メチル-1H-インダゾール-4-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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,

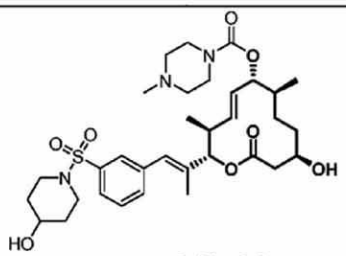
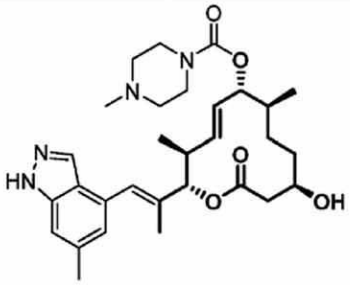
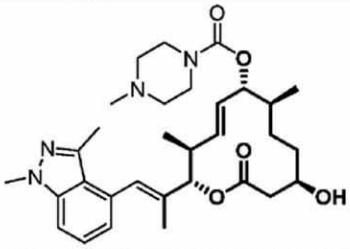
【０３７２】

【表３４】

	(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(シクロプロピルスルファモイル)-3-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	1H), 5.15 (br s, 1H), 5.29 (d, *J*=10.54 Hz, 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-フルオロ-5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)スルホニルフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	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	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-2-[(E)-1-(3-ピペラジン-1-イルスルホニルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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), 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		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),

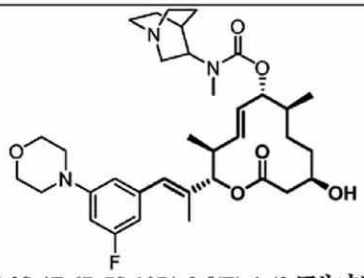
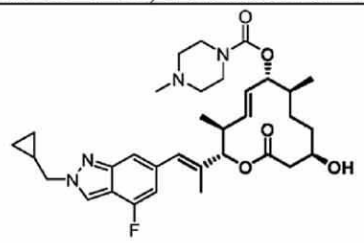
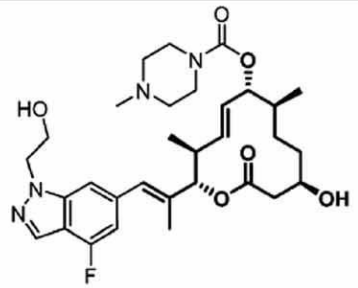
【０３７３】

【表３５】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)スルホニルフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-2-[(E)-1-[3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)スルホニルフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-(6-メチル-1H-インダゾール-4-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)
97	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-ジメチルインダゾール-4-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

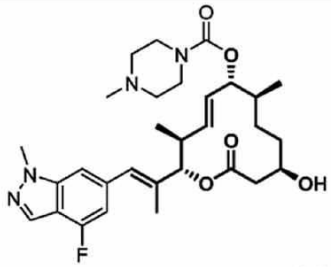
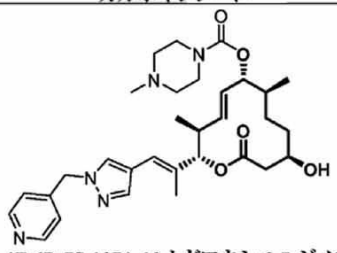
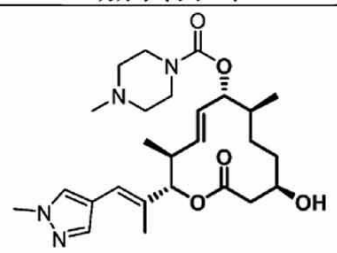
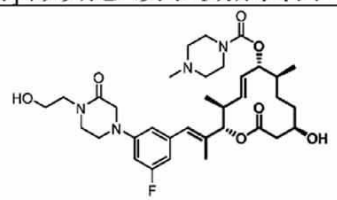
【０３７４】

【表３６】

98	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-N-メチルカルバメート	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-(シクロプロピルメチル)-4-フルオロインダゾール-6-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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, 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-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)インダゾール-6-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

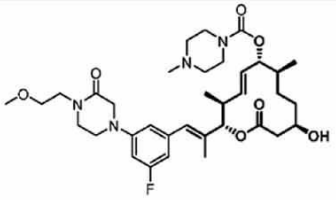
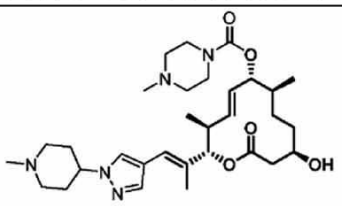
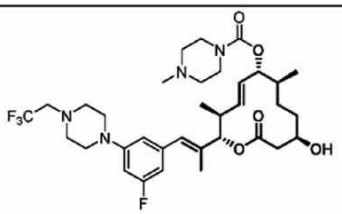
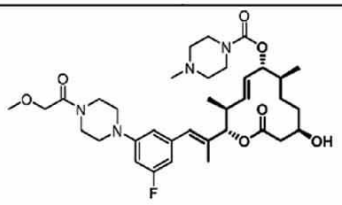
【０３７５】

【表３７】

101	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-6-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-2-[(E)-1-[1-(ピリジン-4-イルメチル)ピラゾール-4-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-(1-メチルピラゾール-4-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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

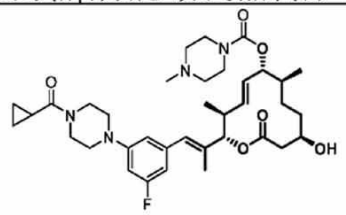
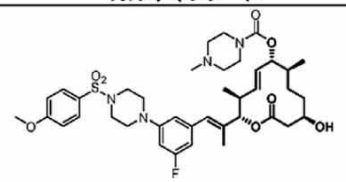
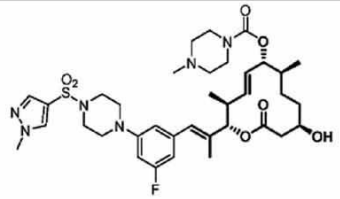
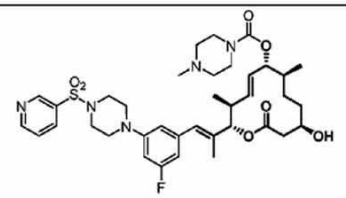
【０３７６】

【表３８】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	(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-フルオロ-5-[4-(2-メトキシエチル)-3-オキソピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-[1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピラゾール-4-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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,

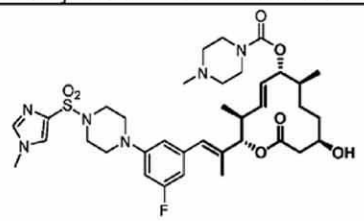
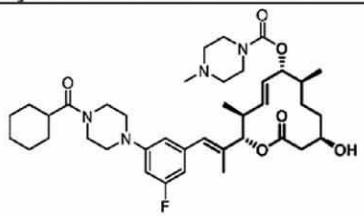
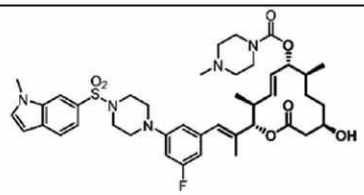
【０３７７】

【表３９】

	[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(2-メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	*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-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(4-メトキシフェニル)スルホニルピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(1-メチルピラゾール-4-イル)スルホニルピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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

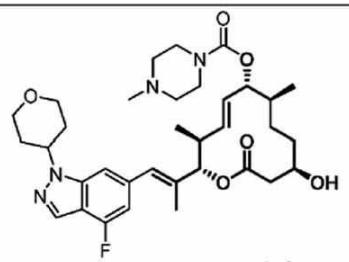
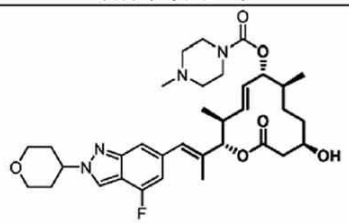
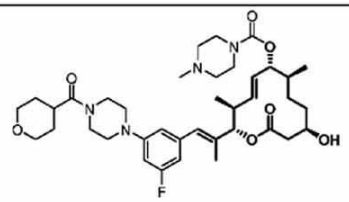
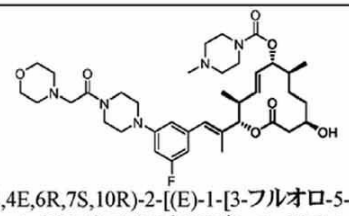
【０３７８】

【表４０】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-(4-ピリジン-3-イルスルホニルピペラジン-1-イル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(1-メチルイミダゾール-4-イル)スルホニルピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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 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-(シクロヘキサンカルボニル)ピペラジン-1-イル]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(1-メチルインドール-6-イル)スルホニルピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

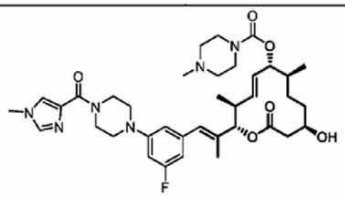
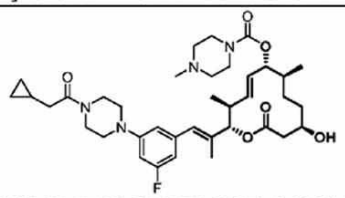
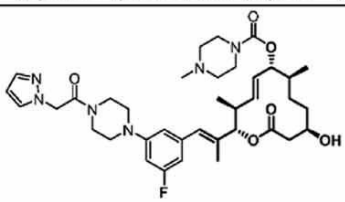
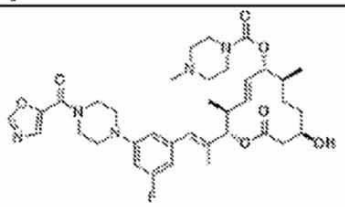
【０３７９】

【表４１】

116	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-フルオロ-1-(オキサン-4-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-2-(オキサン-4-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(オキサン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(2-モルホリン-4-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

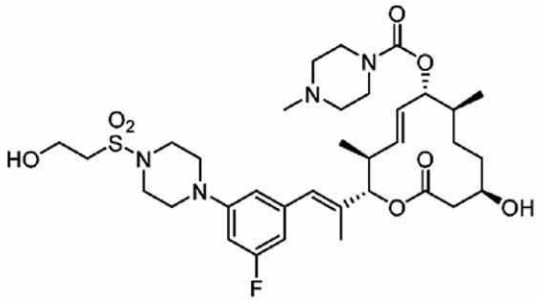
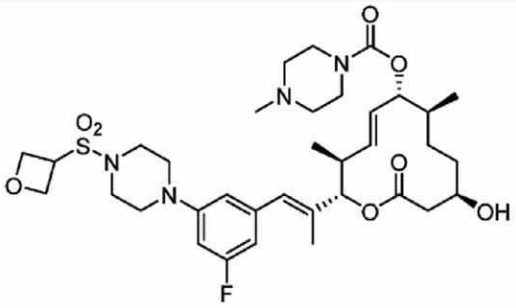
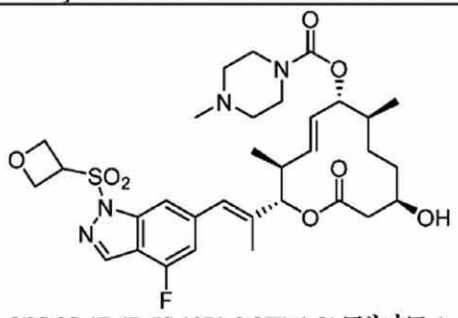
【０３８０】

【表４２】

120	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(1-メチルイミダゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-シクロプロピルアセチル)ピペラジン-1-イル]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(1,3-オキサゾール-5-カルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

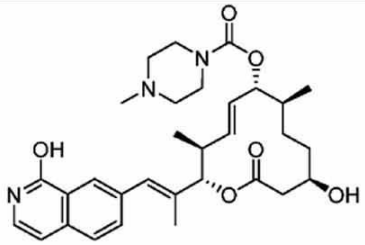
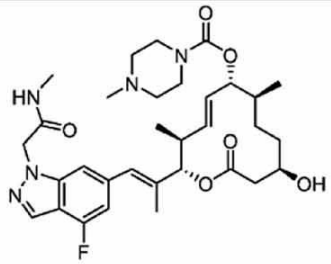
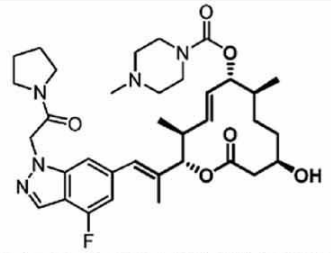
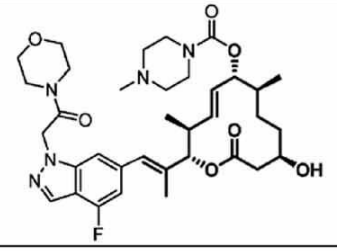
【０３８１】

【表４３】

124	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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 (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-フルオロ-5-[4-(オキセタン-3-イルスルホニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-1-(オキセタン-3-イルスルホニル)インダゾール-6-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

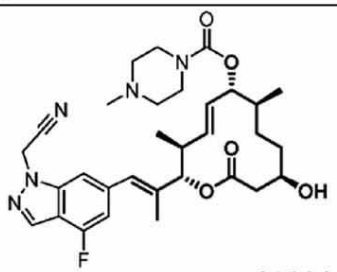
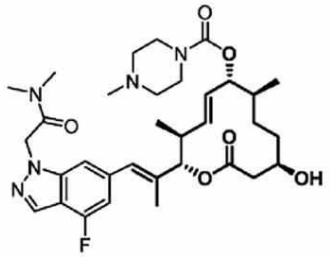
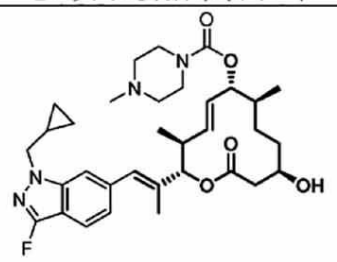
【０３８２】

【表４４】

127	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-ヒドロキシ-2-[(E)-1-(1-ヒドロキシイソキノリン-7-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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, *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-フルオロ-1-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]インダゾール-6-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-1-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)インダゾール-6-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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),

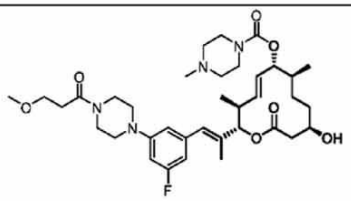
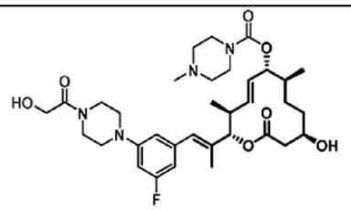
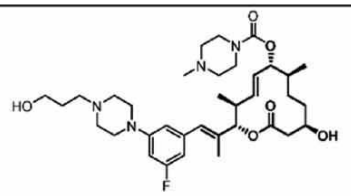
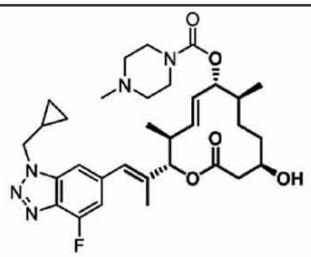
【０３８３】

【表４５】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-フルオロ-1-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)インダゾール-6-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-(シアノメチル)-4-フルオロインダゾール-6-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-4-フルオロインダゾール-6-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-(シクロプロピルメチル)-3-フルオロインダゾール-6-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

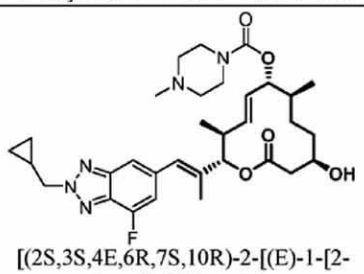
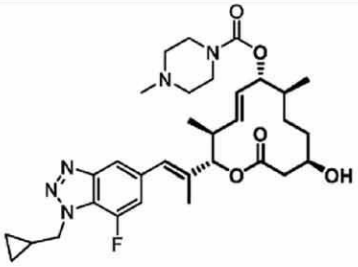
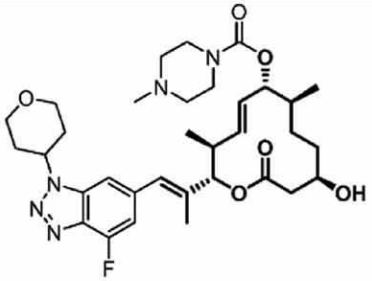
【０３８４】

【表４６】

134	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(3-メトキシプロパノイル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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, 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-フルオロ-5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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,

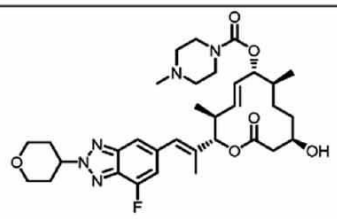
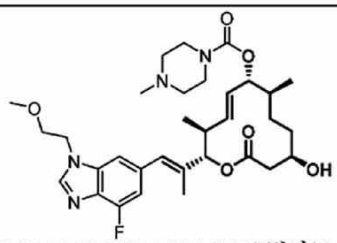
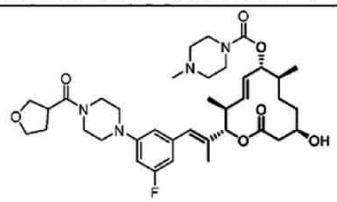
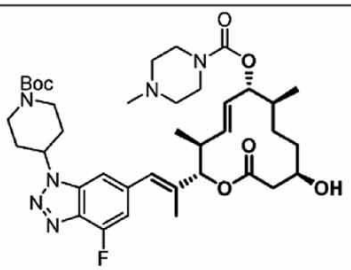
【０３８５】

【表４７】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(シクロプロピルメチル)-7-フルオロベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	*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-(シクロプロピルメチル)-7-フルオロベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-(シクロプロピルメチル)-7-フルオロベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-3-(オキサン-4-イル)ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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 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)

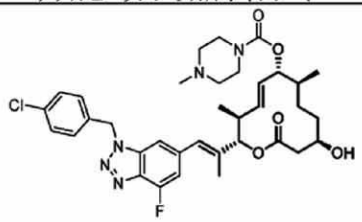
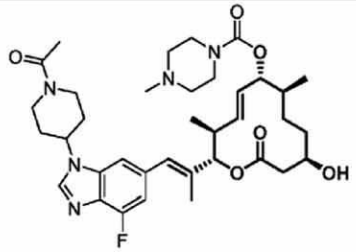
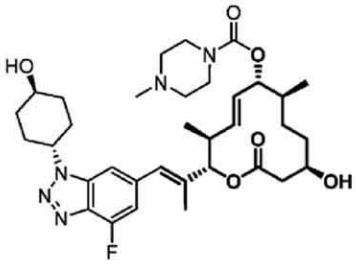
【０３８６】

【表４８】

141	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-フルオロ-2-(オキサン-4-イル)ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(オキソラン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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 (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		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),

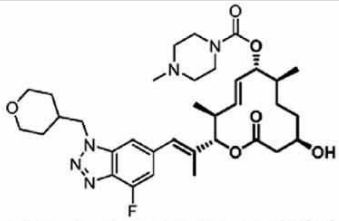
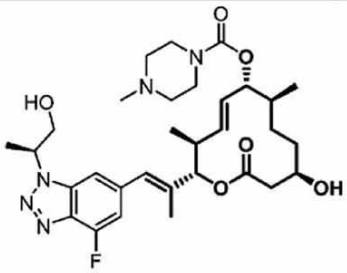
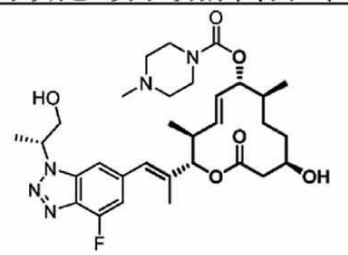
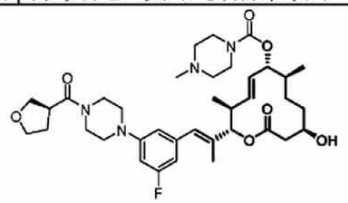
【０３８７】

【表４９】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-フルオロ-3-[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	7.07 (s, 1H)
145	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-7-フルオロベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-アセチルピペリジン-4-イル)-7-フルオロベンズイミダゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

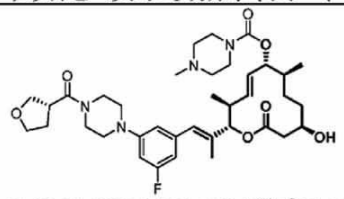
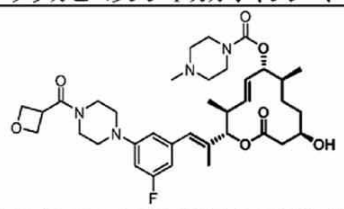
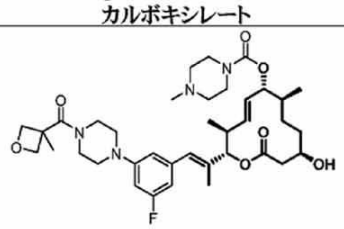
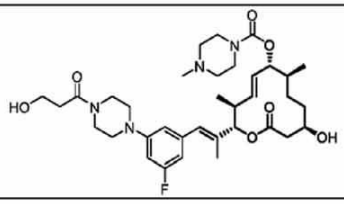
【０３８８】

【表５０】

148	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-フルオロ-3-(オキサン-4-イルメチル)ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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, 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-フルオロ-3-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-3-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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),

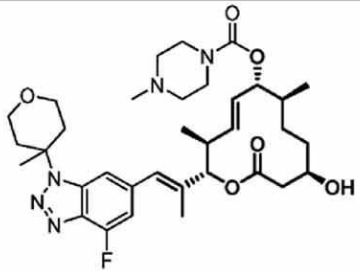
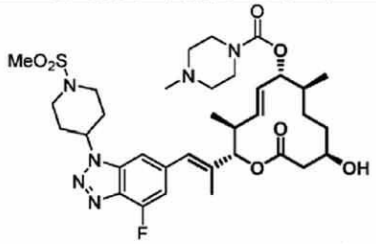
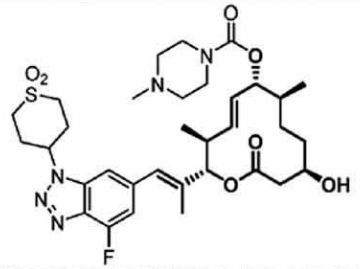
【０３８９】

【表５１】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-[(3S)-オキソラン-3-カルボニル]ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-[(3S)-オキソラン-3-カルボニル]ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(オキセタン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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), 4.70-4.89 (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-フルオロ-5-[4-(3-メチルオキセタン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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-

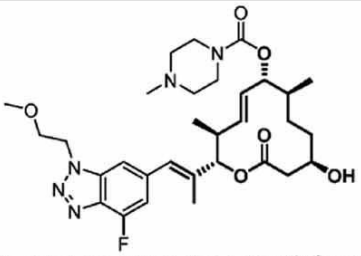
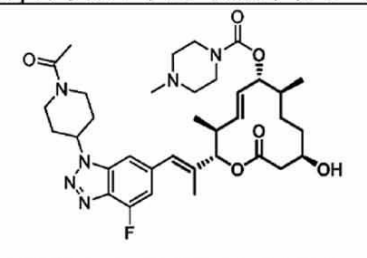
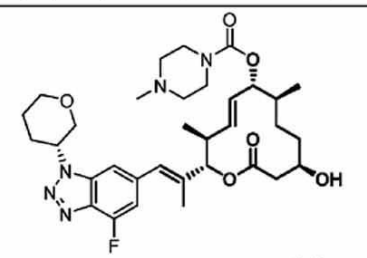
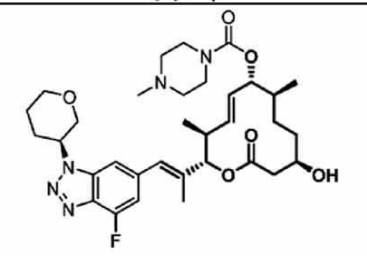
【０３９０】

【表５２】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(3-ヒドロキシプロパノイル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-3-(4-メチルオキサン-4-イル)ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-3-(1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル)ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ジオキソチアン-4-イル)-7-フルオロベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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 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)

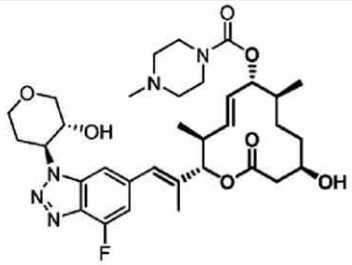
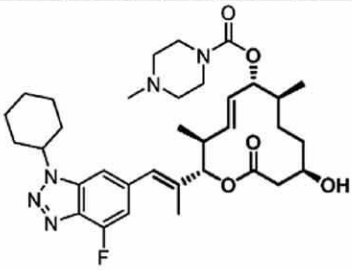
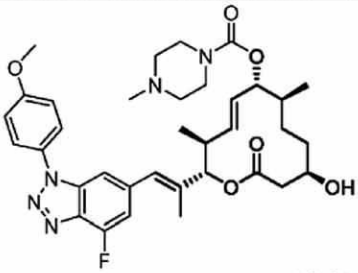
【０３９１】

【表５３】

159	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-フルオロ-3-(2-メトキシエチル)ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-アセチルピペリジン-4-イル)-7-フルオロベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-フルオロ-3-[(3S)-オキサン-3-イル]ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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, 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		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,

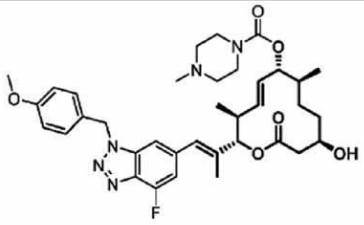
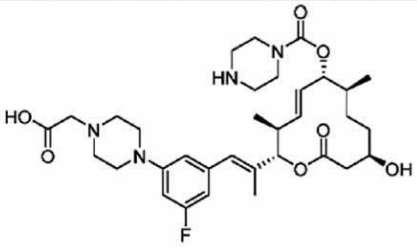
【０３９２】

【表５４】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-フルオロ-3-[(3S)-オキサン-3-イル]ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	*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-フルオロ-3-[(3R,4S)-3-ヒドロキシオキサン-4-イル]ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-シクロヘキシル-7-フルオロベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

【０３９３】

【表５５】

166	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-フルオロ-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-6-(ピペラジン-1-カルボニルオキシ)-1-オキサシクロドデカ-4-エン-2-イル]プロパ-1-エニル]フェニル]ピペラジン-1-イル]酢酸	LC/MS (ESI, m/z), 631.4 $[M+H]^{+\cdot}$ ^1H-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).

【０３９４】

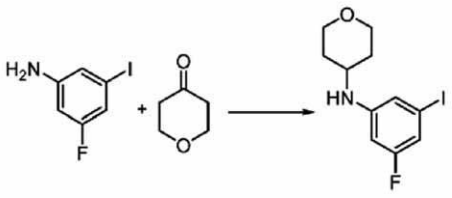
化合物１６７～１９６（表５、表６、表８、表１０、表１２、及び表１４）及びその中間体（表４、表７、表９、表１１、及び表１３）を以下の手順２０～２９の一般的方法によって調製した。

【０３９５】

ボロン酸塩中間体の合成：

手順２０．

【化５５】



047

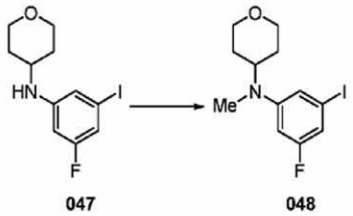
メタノール（５ｍＬ）中の３－フルオロ－５－ヨードアニリン（２５０ｍｇ、１．０５５ｍｍｏｌ）及びジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－オン（２６４ｍｇ、２．６３７ｍｍｏｌ）の溶液を、磁気撹拌子を入れた２５ｍＬ丸底フラスコにチャージした。酢酸（０．１２１ｍＬ、２．１１ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１３３ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を室温で一晩撹拌した。この反応物を１０ｍＬ　１Ｍ　ＮａＯＨ水溶液でクエンチし、１５分間撹拌した。溶液をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させて、ろ過し、真空下で蒸発させた。この粗生成物を３ｇシリカにドライローディングし、カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ順相、２４ｇ　ｇｏｌｄカラム、０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサングラジエント）によって精

製して、Ｎ－（３－フルオロ－５－ヨードフェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン（０４７）（２０８ｍｇ、０．６４８ｍｍｏｌ、６１％）を分離した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　ｐｐｍ　１．４１－１．５５（ｍ，２Ｈ）１．９５－２．０９（ｍ，２Ｈ）３．３８－３．４８（ｍ，１Ｈ）３．５３（ｔｄ，Ｊ＝１１．６１，２．１３Ｈｚ，２Ｈ）３．６５－３．８０（ｍ，１Ｈ）４．０２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．５４Ｈｚ，２Ｈ）６．２０－６．３０（ｍ，１Ｈ）６．７３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１．７６Ｈｚ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ：３２２．６［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０３９６】

手順２１．

【化５６】



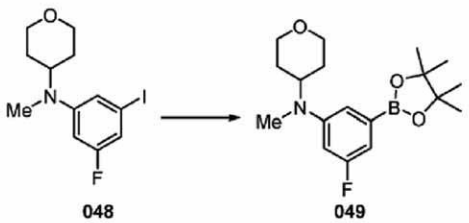
047　　048

アセトニトリル（４ｍＬ）中のＮ－（３－フルオロ－５－ヨードフェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン（０４７）（２０８ｍｇ、０．６４８ｍｍｏｌ）の溶液を、磁気撹拌子を入れた１０ｍＬバイアルにチャージした。炭酸セシウム（４２２ｍｇ、１．２９５ｍｍｏｌ）及びヨードメタン（０．２０３ｍＬ、３．２３９ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルを密封し、撹拌しながら８０℃に一晩加熱した。この反応物を室温に冷却した。固体をろ去し、２０ｍＬ　ＥｔＯＡｃで洗浄し、溶媒を真空下で蒸発させた。この粗材料を３ｇシリカにドライローディングし、カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ順相、２４ｇ　ｇｏｌｄカラム、０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサングラジエント）によって精製して、Ｎ－（３－フルオロ－５－ヨードフェニル）－Ｎ－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン（０４８）（１４３ｍｇ、０．４２７ｍｍｏｌ、６６％）を分離した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　ｐｐｍ　１．６２－１．７２（ｍ，２Ｈ）１．８０－１．９４（ｍ，２Ｈ）２．７９（ｓ，３Ｈ）３．４６－３．５６（ｍ，２Ｈ）３．６８－３．７８（ｍ，１Ｈ）４．０５－４．１４（ｍ，２Ｈ）６．３８－６．４７（ｍ，１Ｈ）６．７４－６．８１（ｍ，１Ｈ）６．８５－６．９０（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ：３３６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０３９７】

手順２２．

【化５７】



048　　049

ビス（ピナコラート）ジボロン（１３０ｍｇ、０．５１２ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１２６ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（３８．８ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）を、磁気撹拌子を入れた１０ｍＬバイアルにチャージした。ＤＭＦ（４ｍＬ）中のＮ－（３－フルオロ－５－ヨードフェニル）－Ｎ－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン（０４８）（１４３ｍｇ、０．４２７ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。バイアルを密封し、１００℃に加熱し、２０時間撹拌した。バイアルを室温に冷却し、５ｍＬ　ＥｔＯＡｃで希釈し、セライトプラグでろ過し、１０ｍＬ　ＥｔＯＡｃで洗浄し、真空下

で蒸発させた。この粗材料を２ｇシリカカラムにドライローディングし、カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ順相、１２ｇ　ｇｏｌｄカラム、０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサングラジエント）によって精製することにより、Ｎ－（３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－Ｎ－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン（０４９）（８２ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ、５７％）を得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　ｐｐｍ　１．３３－１．４０（ｍ，１２Ｈ）１．６４－１．７３（ｍ，２Ｈ）１．８０－１．９４（ｍ，２Ｈ）２．７９－２．８５（ｍ，３Ｈ）３．４８－３．６１（ｍ，２Ｈ）３．７９－３．９０（ｍ，１Ｈ）４．０４－４．１３（ｍ，２Ｈ）６．５４－６．６３（ｍ，１Ｈ）６．８２－６．８９（ｍ，１Ｈ）６．９８－７．０４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ：３３６．３［Ｍ＋Ｈ］＋．

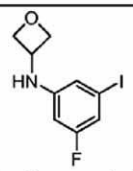
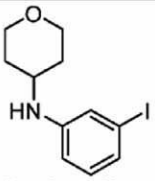
【０３９８】

以下の中間体もまた、手順２０～２２の一般的方法のとおり合成した。

【０３９９】

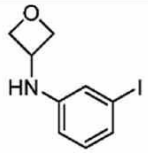
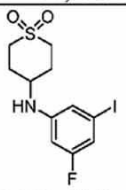
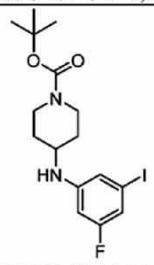
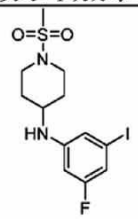
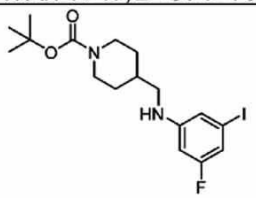
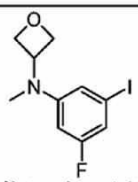
【表５６】

表6. 手順20～22のとおり合成した中間体の特性

中間体	特性
 N-(3-フルオロ-5-ヨードフェニル)オキセタン-3-アミン	^{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-ヨードフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン	^{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 $[M+H]^+$.

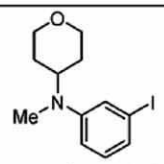
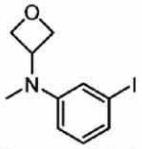
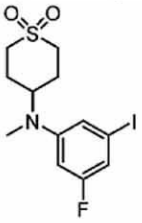
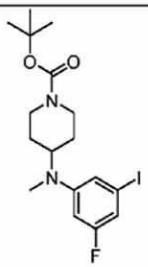
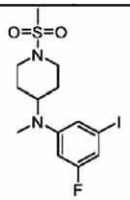
【０４００】

【表５７】

 N-(3-ヨードフェニル)オキセタン-3-アミン	^{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-フルオロ-5-ヨードフェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド	^{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 $[M+H]^+$.
 tert-ブチル 4-((3-フルオロ-5-ヨードフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート	^{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-フルオロ-5-ヨードフェニル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン	^{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 $[M+H]^+$.
 tert-ブチル 4-(((3-フルオロ-5-ヨードフェニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	^{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).
 N-(3-フルオロ-5-ヨードフェニル)-N-メチルオキセタン-3-アミン	^{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 $[M+H]^+$.

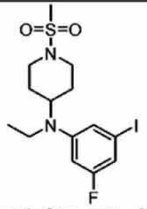
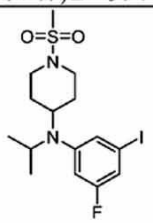
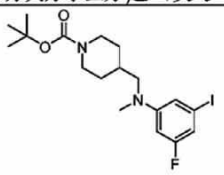
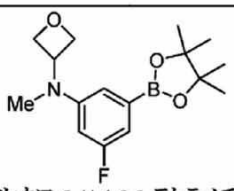
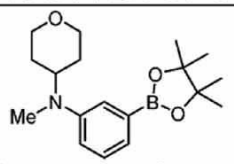
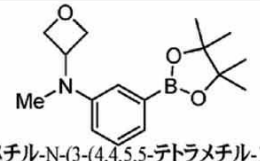
【０４０１】

【表５８】

 N-(3-ヨードフェニル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン	^{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-ヨードフェニル)-N-メチルオキセタン-3-アミン	^{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-フルオロ-5-ヨードフェニル)(メチル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド	LCMS: 384.1 $[M+H]^+$.
 tert-ブチル 4-((3-フルオロ-5-ヨードフェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート:	^{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-フルオロ-5-ヨードフェニル)-N-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン	LCMS: 413.2 $[M+H]^+$.

【０４０２】

【表５９】

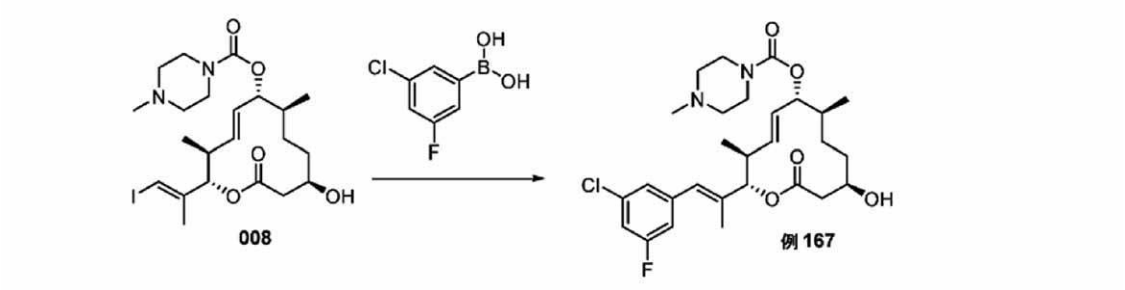
 N-エチル-N-(3-フルオロ-5-ヨードフェニル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.80 - 1.98 (m, 4 H) 2.73 - 2.83 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 3.27 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 3.54 - 3.67 (m, 1 H) 3.93 - 4.03 (m, 2 H) 6.37 (dt, *J*=12.89, 2.02 Hz, 1 H) 6.78 (br d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H). LCMS: 427.7 $[M+H]^+$.
 N-(3-フルオロ-5-ヨードフェニル)-N-イソプロピル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン	LCMS: 441.8 $[M+H]^+$.
 tert-ブチル 4-(((3-フルオロ-5-ヨードフェニル)(メチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	^{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-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-N-メチルオキセタン-3-アミン	^{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-メチル-N-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン	^{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-メチル-N-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)オキセタン-3-アミン:	^{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 $[M+H]^+$.

【０４０３】

ボロン酸塩カップリング生成物の合成：

手順２３．

【化５８】

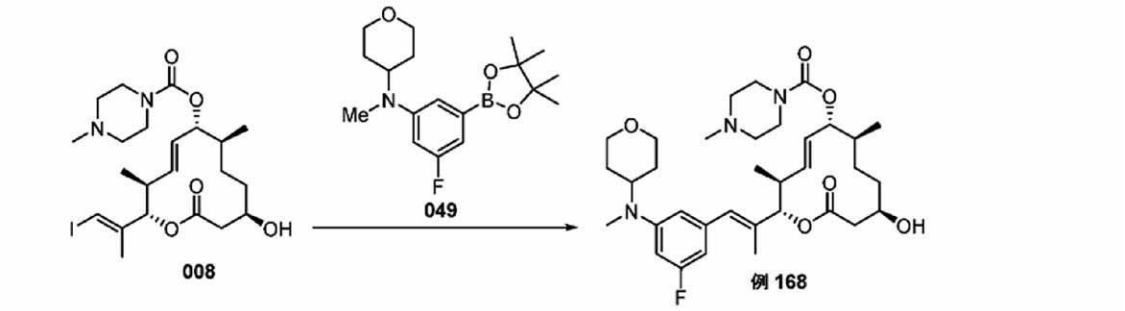


１，４－ジオキサン（１．０ｍｌ）中のヨウ化物（００８）（３９ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）及び（３－クロロ－５－フルオロフェニル）ボロン酸（１５．２７ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）の溶液を、磁気撹拌子を入れた４ｍＬバイアルにチャージした。バイアルをアルゴンで５分間脱気した。酸化銀（Ｉ）（５０．７ｍｇ、０．２１９ｍｍｏｌ）及びパラジウムテトラキス（８．４３ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を加え、８０℃に加熱し、１時間撹拌した。この溶液を室温に冷却し、セライトプラグでろ過し、１５ｍＬ　ＥｔＯＡｃで洗浄し、真空下で濃縮した。この粗材料を１ｇシリカにドライローディングし、カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ順相、１２ｇ　ｇｏｌｄカラム、０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭグラジエント）によって精製して、生成物例１６７（１５．２ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、３９％収率）を提供した。

【０４０４】

手順２４．

【化５９】



１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）中のヨウ化物（００８）（３０ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）及びＮ－（３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－Ｎ－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン（０４９）（２８．２ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）の溶液を、磁気撹拌子を入れた４ｍＬバイアルにチャージした。この溶液を５分間脱気した。酸化銀（Ｉ）（３９．０ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）及びパラジウムテトラキス（６．４９ｍｇ、０．００５６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた分散液を８０℃に加熱し、３時間撹拌した。バイアルを室温に冷却し、セライトプラグでろ過し、１５ｍＬ　ＥｔＯＡｃで洗浄し、真空下で濃縮した。この粗生成物を逆相クロマトグラフィー（ＭｅＣＮ／０．１％ギ酸含有Ｈ２Ｏ）によって精製し、凍結乾燥して、例１６８（２．３ｍｇ、０．００３７ｍｍｏｌ、７％）を生じさせた。

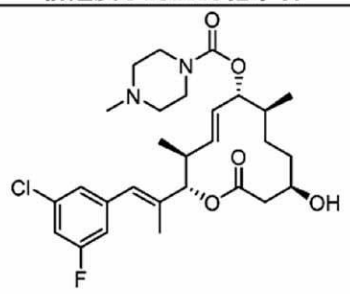
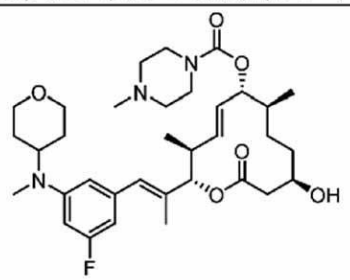
【０４０５】

化合物１６７～１７１を手順２３及び２４の一般的方法のとおり合成した：

【０４０６】

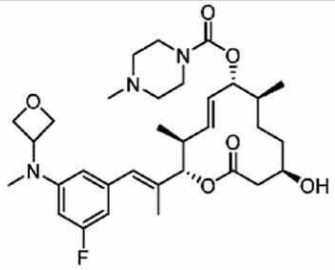
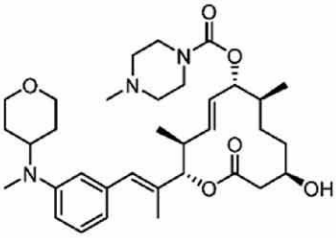
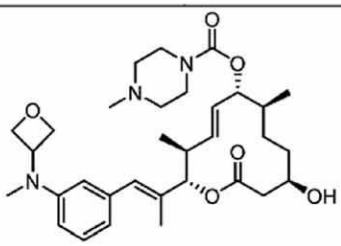
【表６０】

表7. 化合物167～171の特性

例	構造及びIUPAC化学名	特性
167	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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 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-フルオロ-5-[メチル(オキサン-4-イル)アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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 $[M+H]^+$

【０４０７】

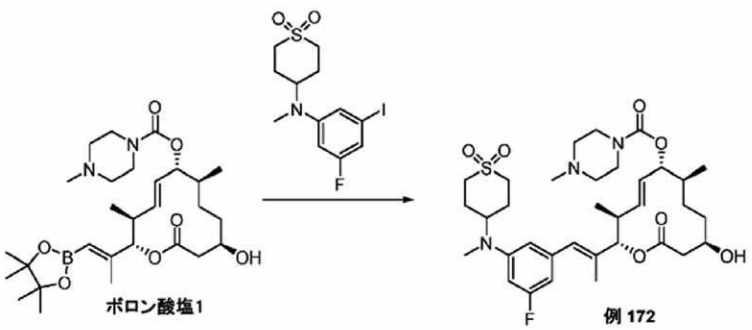
【表６１】

169	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[メチル(オキセタン-3-イル)アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-[3-[メチル(オキサン-4-イル)アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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 (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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-[3-[メチル(オキセタン-3-イル)アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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 $[M+H]^+$

【０４０８】

手順２５．

【化６０】



１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）中のボロン酸塩１（１１ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）及び４－（（３－フルオロ－５－ヨードフェニル）（メチル）アミノ）テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１，１－ジオキシド（１１．８３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ））の溶液を、磁気撹拌子を入れた４ｍＬバイアルにチャージした。この溶液を５分間脱気した。酸化銀（Ｉ）（１４．３１ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）及びパラジウムテトラキス（２．３８ｍｇ、０．００２１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた分散液を８０℃に加熱し、３時間撹拌した。バイアルを室温に冷却し、セライトプラグでろ過し、１５ｍＬ　ＥｔＯＡｃで洗浄し、真空下で濃縮した。この粗生成物を逆相クロマトグラフィー（ＭｅＣＮ／０．１％ギ酸含有Ｈ２Ｏ）によって精製し、凍結乾燥することにより、例１７２（５．１ｍｇ、０．００７７ｍｍｏｌ、３７％）を得た。

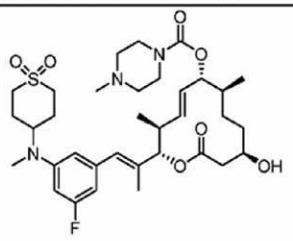
【０４０９】

化合物１７２～１７６を手順２５の一般的方法のとおり合成した：

【０４１０】

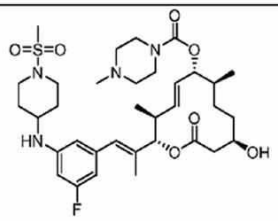
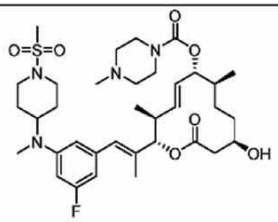
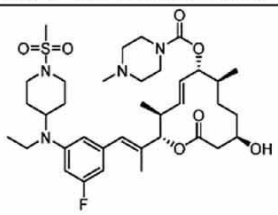
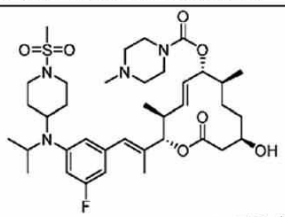
【表６２】

表8. 化合物172～176の特性

例	構造及びIUPAC化学名	特性
172	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1,1-ジオキソチアン-4-イル)-メチルアミノ]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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 $[M+H]^+$

【０４１１】

【表６３】

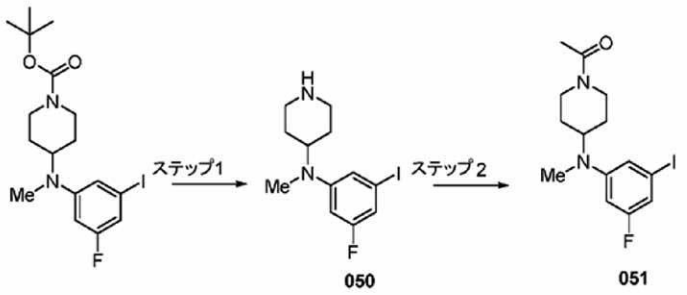
173	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[(1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル)アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS: 679.6 $[M+H]^+$
174	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[メチル-(1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル)アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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, 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-[エチル-(1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル)アミノ]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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-フルオロ-5-[(1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル)-プロパン-2-イルアミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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 $[M+H]^+$

【０４１２】

ピペリジン中間体の合成：

手順２６．

【化６１】



ステップ１：メタノール（１５ｍＬ、３７０．７６５ｍｍｏｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－フルオロ－５－ヨードフェニル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（５９０ｍｇ、１．３５９ｍｍｏｌ）の溶液を、磁気撹拌子を入れた５０ｍＬ丸底フラスコにチャージした。ＨＣｌ（ジオキサン中４．０Ｍ、１．６９８ｍＬ、６．７９３ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させて、Ｎ－（３－フルオロ－５－ヨードフェニル）－Ｎ－メチルピペリジン－４－アミンＨＣｌ（０５０）（５００ｍｇ、１．３４９ｍｍｏｌ、９９％）を入手した。ＬＣＭＳ：３３５．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４１３】

ステップ２：ジクロロメタン（２ｍＬ）中のＮ－（３－フルオロ－５－ヨードフェニル）－Ｎ－メチルピペリジン－４－アミンＨＣｌ（０５０）（５０ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）の溶液を、磁気撹拌子を入れた５ｍＬバイアルにチャージした。Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０５９ｍＬ、０．３３７ｍｍｏｌ）、次に塩化アセチル（０．０１４ｍＬ、０．２０２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。この溶液を水（１０ｍＬ）とＤＣＭ（１０ｍＬ）との間で分配し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（１０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させて、ろ過し、真空下で蒸発させた。粗生成物を２ｇシリカにドライローディングし、カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ順相、２４ｇ　ｇｏｌｄカラム、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサングラジエント）によって精製して、１－（４－（（３－フルオロ－５－ヨードフェニル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（０５１）（２４ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ、４７％）を入手した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　ｐｐｍ　１．６１－１．７３（ｍ，２Ｈ）１．７４－１．９０（ｍ，２Ｈ）２．１５（ｓ，３Ｈ）２．６２（ｔｄ，Ｊ＝１２．７７，２．４５Ｈｚ，１Ｈ）２．７５（ｓ，３Ｈ）３．１１－３．２４（ｍ，１Ｈ）３．６３－３．８０（ｍ，１Ｈ）３．９５（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１３．５５，２．３８Ｈｚ，１Ｈ）４．７６－４．８７（ｍ，１Ｈ）６．４４（ｄｔ，Ｊ＝１２．５８，２．１８Ｈｚ，１Ｈ）６．８２（ｄｔ，Ｊ＝７．５３，１．６９Ｈｚ，１Ｈ）６．８９（ｓ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ：３７７．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

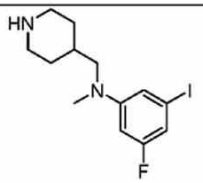
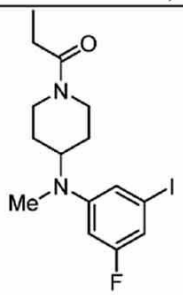
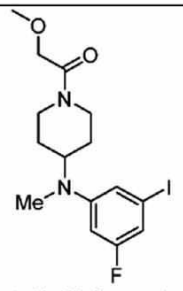
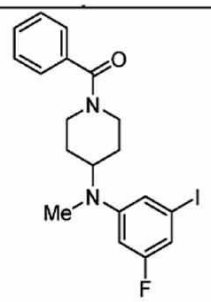
【０４１４】

以下の中間体もまた、手順２６における一般的方法のとおり合成した：

【０４１５】

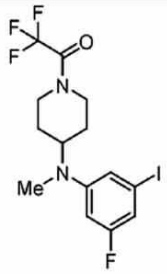
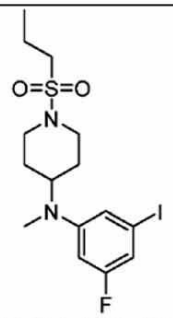
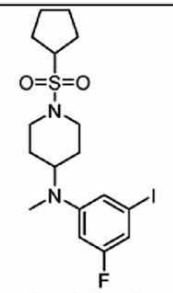
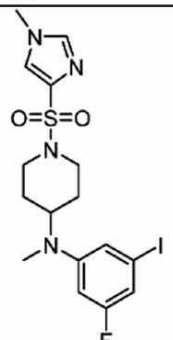
【表６４】

表9. 手順26のとおり合成した中間体の特性

中間体	特性
 3-フルオロ-5-ヨード-N-メチル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)アニリン	更なる精製なしに次に進めた。 LCMS: 349.0 $[M+H]^+$.
 1-(4-((3-フルオロ-5-ヨードフェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン	^{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-フルオロ-5-ヨードフェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-メトキシエタン-1-オン	^{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-フルオロ-5-ヨードフェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(フェニル)メタノン	^{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 $[M+H]^+$.

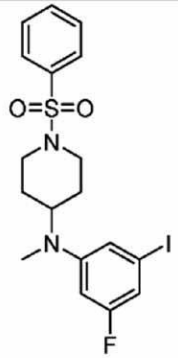
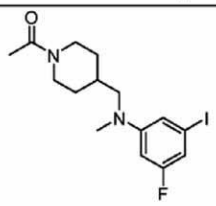
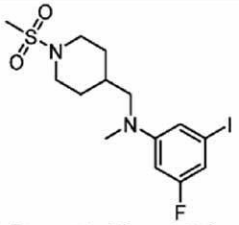
【０４１６】

【表６５】

 2,2,2-トリフルオロ-1-(4-((3-フルオロ-5-ヨードフェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン	^{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-フルオロ-5-ヨードフェニル)-N-メチル-1-(プロピルスルホニル)ピペリジン-4-アミン	^{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-(シクロペンチルスルホニル)-N-(3-フルオロ-5-ヨードフェニル)-N-メチルピペリジン-4-アミン	^{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-フルオロ-5-ヨードフェニル)-N-メチル-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-アミン	^{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 $[M+H]^+$.

【０４１７】

【表６６】

 N-(3-フルオロ-5-ヨードフェニル) -N-メチル-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-アミン	^{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-フルオロ-5-ヨードフェニル) (メチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン	^{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-フルオロ-5-ヨード-N-メチル-N-((1- (メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)アニリン	^{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 $[M+H]^+$.

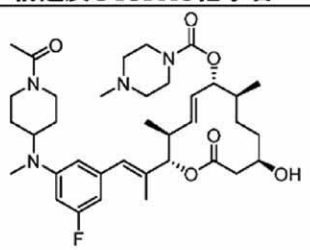
【０４１８】

上記の中間体から手順２３、２４、及び２５の一般的方法を用いて化合物１７７～１８７を作成した：

【０４１９】

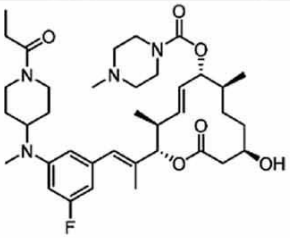
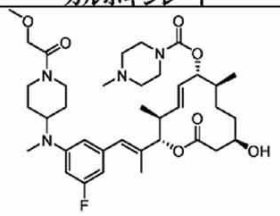
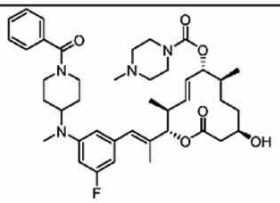
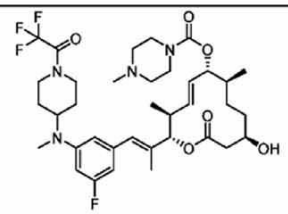
【表６７】

表10. 化合物177～187の特性

例	構造及びIUPAC化学名	特性
177		^{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,

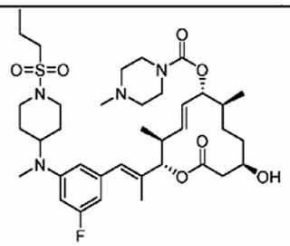
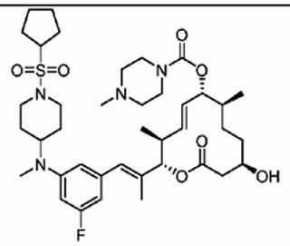
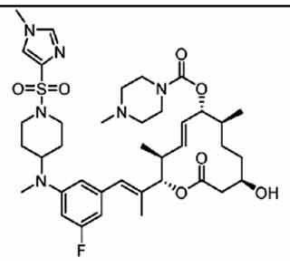
【０４２０】

【表６８】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)-メチルアミノ]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	*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-フルオロ-5-[メチル-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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-フルオロ-5-[[1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-メチルアミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-メチルアミノ]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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		^{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,

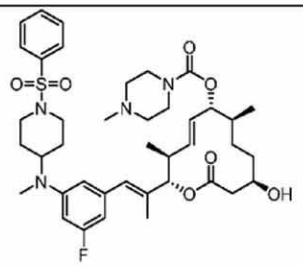
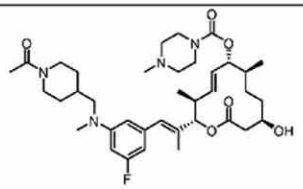
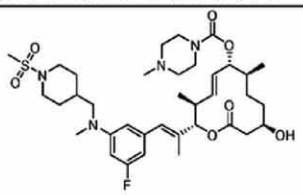
【０４２１】

【表６９】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[メチル-[1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル]アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	1 H) 4.63 (br 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-フルオロ-5-[メチル-(1-プロピルスルホニルピペリジン-4-イル)アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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-シクロペンチルスルホニルピペリジン-4-イル)-メチルアミノ]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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-フルオロ-5-[メチル-[1-(1-メチルイミダゾール-4-イル)スルホニルピペリジン-4-イル]アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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 $[M+H]^+$

【０４２２】

【表７０】

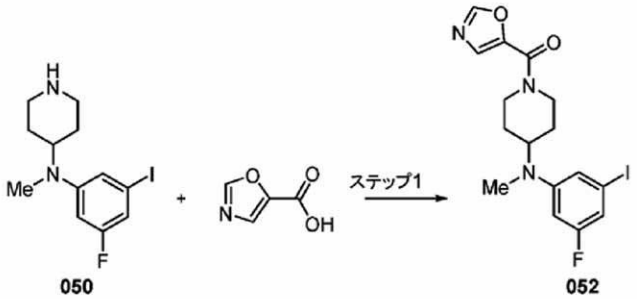
185	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[1-(ベンゼンスルホニル)ピペリジン-4-イル]-メチルアミノ]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 (dd, *J*=17.07, 6.78 Hz, 6 H) 1.17 (br d, *J*=8.41 Hz, 2 H) 1.35 - 1.45 (m, 2 H) 1.65 - 1.73 (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-アセチルピペリジン-4-イル)メチル-メチルアミノ]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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 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-フルオロ-5-[メチル-[(1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル)メチル]アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS: 707.7 $[M+H]^+$

【０４２３】

ピペリジン中間体の合成：

手順２７．

【化６２】



050 052

ＤＭＦ（２ｍＬ）中のピペリジン（０５０）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びオキ

サゾール－５－カルボン酸（２５．４ｍｇ、０．２２４ｍｍｏｌ）の溶液を、磁気撹拌子を入れた４ｍＬバイアルにチャージした。ヒューニッヒ塩基（０．０７８ｍＬ、０．４４９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（６０．２ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）及びＨＯＢＴ（４８．１ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌し、水（１０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）との間で分配した。この溶液をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させて、ろ過し、真空下で蒸発させた。粗材料を２ｇシリカにドライローディングし、カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ順相、１２ｇ　ｇｏｌｄカラム、０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭグラジエント）によって精製して、（４－（（３－フルオロ－５－ヨードフェニル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）（オキサゾール－５－イル）メタノン（０５２）（２４ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ、３７％）を分離した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　ｐｐｍ　１．６８－１．８５（ｍ，２Ｈ）１．８５－１．９６（ｍ，２Ｈ）２．７７（ｓ，３Ｈ）２．９９－３．５１（ｍ，２Ｈ）３．８２（ｔｔ，Ｊ＝１１．５６，４．０６Ｈｚ，１Ｈ）４．３７－５．０２（ｍ，２Ｈ）６．４５（ｄｔ，Ｊ＝１２．５５，２．２６Ｈｚ，１Ｈ）６．８１－６．８７（ｍ，１Ｈ）６．９１（ｓ，１Ｈ）７．６４（ｓ，１Ｈ）７．９６－８．００（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ：４３０．３［Ｍ＋Ｈ］＋．

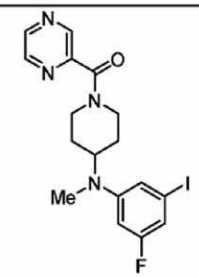
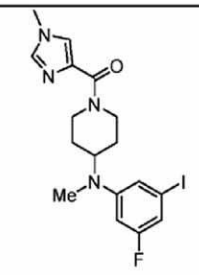
【０４２４】

以下の中間体もまた、手順２７の一般的方法のとおり合成した：

【０４２５】

【表７１】

表11. 手順27のとおり合成した中間体の特性

中間体	特性
 (4-((3-フルオロ-5-ヨードフェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(ピラジン-2-イル)メタノン	^{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-フルオロ-5-ヨードフェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノン	^{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 $[M+H]^+$.

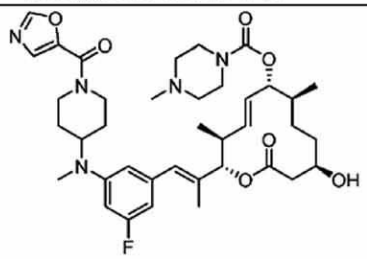
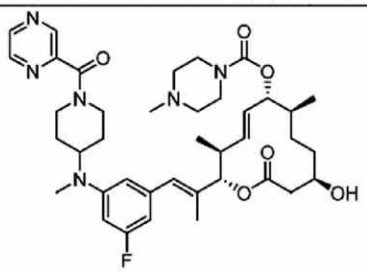
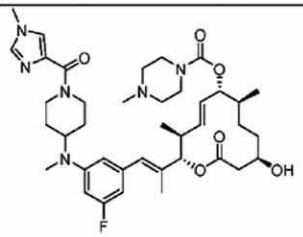
【０４２６】

上記の中間体から手順２５の一般的方法を用いて化合物１８８～１９０を作成した。

【０４２７】

【表７２】

表12. 化合物188～190の特性

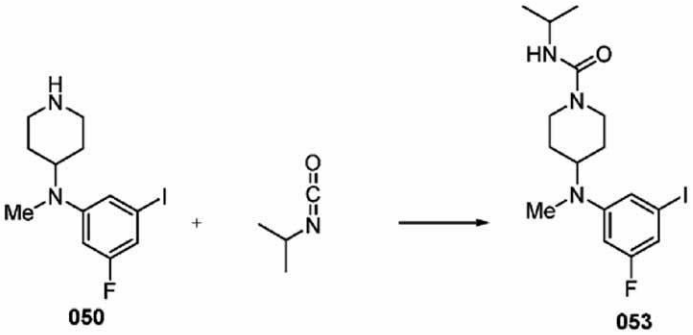
例	構造及びIUPAC化学名	特性
188	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[メチル-[1-(1,3-オキサゾール-5-カルボニル)ピペリジン-4-イル]アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (t, *J*=6.65 Hz, 7 H) 1.15 - 1.21 (m, 2 H) 1.38 - 1.44 (m, 2 H) 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-フルオロ-5-[メチル-[1-(ピラジン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル]アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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-フルオロ-5-[メチル-[1-(1-メチルイミダゾール-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル]アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS: 723.6 $[M+H]^+$

【０４２８】

ピペリジン中間体の合成：

手順２８．

【化６３】



ジクロロメタン（２ｍＬ）中のＮ－（３－フルオロ－５－ヨードフェニル）－Ｎ－メチルピペリジン－４－アミンＨＣｌ（０５０）（５０ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）の溶液を、磁気撹拌子を入れた５ｍＬバイアルにチャージした。Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０３５ｍＬ、０．２０２ｍｍｏｌ）、次に２－イソシアナトプロパン（１７．２２ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌し、真空下で蒸発させた。この粗生成物を２ｇシリカにドライローディングし、カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ順相、２４ｇ　ｇｏｌｄカラム、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサングラジエント）によって精製して、４－（（３－フルオロ－５－ヨードフェニル）（メチル）アミノ）－Ｎ－イソプロピルピペリジン－１－カルボキサミド（０５３）（４５ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ、８０％）を入手した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　ｐｐｍ　１．１９（ｄ，Ｊ＝６．５３Ｈｚ，６Ｈ）１．６６－１．８０（ｍ，４Ｈ）２．７５（ｓ，３Ｈ）２．８１－２．９２（ｍ，２Ｈ）３．５７－３．７３（ｍ，１Ｈ）４．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．４９，６．５９Ｈｚ，１Ｈ）４．０８（ｄｔ，Ｊ＝１３．４０，２．０９Ｈｚ，２Ｈ）４．２７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．０３Ｈｚ，１Ｈ）６．４１（ｄｔ，Ｊ＝１２．６７，２．２６Ｈｚ，１Ｈ）６．７５－６．８２（ｍ，１Ｈ）６．８６（ｓ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ：４２０．７［Ｍ＋Ｈ］＋．

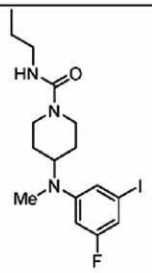
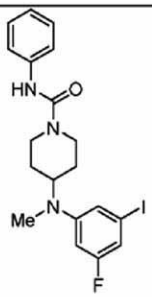
【０４２９】

以下の中間体もまた、手順２８の一般的方法のとおり合成した：

【０４３０】

【表７３】

表13. 手順28のとおり合成した中間体の特性

中間体	特性
 4-((3-フルオロ-5-ヨードフェニル)(メチル)アミノ)-N-プロピルピペリジン-1-カルボキサミド	^{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-フルオロ-5-ヨードフェニル)(メチル)アミノ)-N-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド	^{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 $[M+H]^+$.

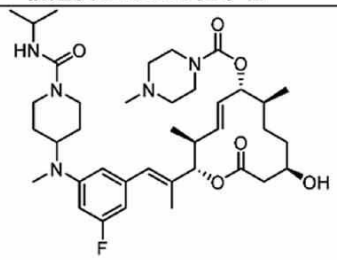
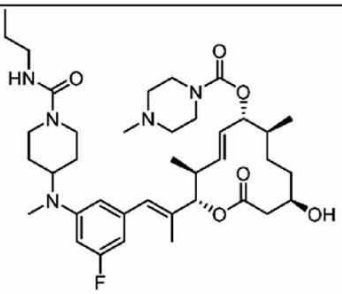
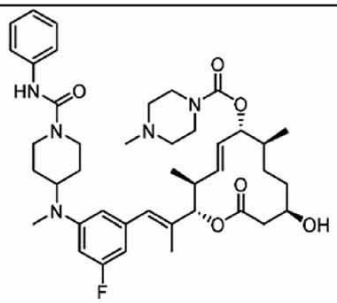
【０４３１】

上記の中間体から手順２５の一般的方法を用いて化合物１９１～１９３を作成した。

【０４３２】

【表７４】

表14. 化合物191～193の特性

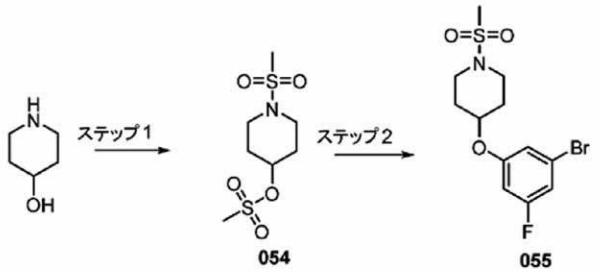
例	構造及びIUPAC化学名	特性
191	 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[メチル-[1-(プロパン-2-イルカルバモイル)ピペリジン-4-イル]アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (t, *J*=7.03 Hz, 6 H) 1.09 (d, *J*=6.53 Hz, 6 H) 1.14 - 1.21 (m, 2 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-フルオロ-5-[メチル-[1-(プロピルカルバモイル)ピペリジン-4-イル]アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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-フルオロ-5-[メチル-[1-(フェニルカルバモイル)ピペリジン-4-イル]アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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 $[M+H]^+$

【０４３３】

ピペリジン中間体の合成：

手順２９．

【化６４】



ステップ１：ＤＣＭ（５ｍＬ）中のピペリジン－４－オール（２００ｍｇ、１．９７７ｍｍｏｌ）の溶液を、磁気撹拌子を入れた２５ｍＬ丸底フラスコにチャージした。ヒューニッヒ塩基（１．０３６ｍＬ、５．９３２ｍｍｏｌ）、次にメタンスルホニルクロリド（０．３３９ｍＬ、４．３５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌し、反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチした。得られた溶液をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させて、ろ過し、真空下で蒸発させると、１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イルメタンスルホネート（０５４）（４０４ｍｇ、１．５７１ｍｍｏｌ）が生じた。

【０４３４】

ステップ２：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－ブロモ－５－フルオロフェノール（２００ｍｇ、１．０４７ｍｍｏｌ）及び１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イルメタンスルホネート（０５４）（４０４ｍｇ、１．５７１ｍｍｏｌ）の溶液を、磁気撹拌子を入れた１０ｍＬバイアルにチャージした。炭酸セシウム（６８２ｍｇ、２．０９４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた分散液を７０℃に加熱し、一晩撹拌した。この反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で分配した。この溶液をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させて、ろ過し、真空下で蒸発させた。粗生成物を２ｇシリカにドライローディングし、カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ順相、２４ｇ　ｇｏｌｄカラム、０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサングラジエント）によって精製して、４－（３－ブロモ－５－フルオロフェノキシ）－１－（メチルスルホニル）ピペリジン（０５５）（１０８ｍｇ、０．３０７ｍｍｏｌ、２９％）を分離した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　ｐｐｍ　１．９７－２．０８（ｍ，４Ｈ）２．８４（ｓ，３Ｈ）３．３６－３．４３（ｍ，４Ｈ）４．４８－４．５８（ｍ，１Ｈ）６．５９（ｄｔ，Ｊ＝１０．４５，２．２４Ｈｚ，１Ｈ）６．８７－６．９３（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ：３５３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

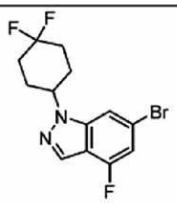
【０４３５】

以下の中間体もまた、手順２９の一般的方法のとおり合成した：

【０４３６】

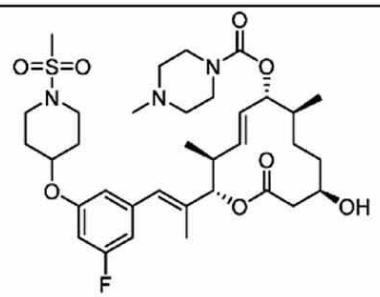
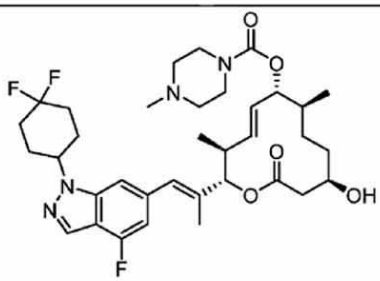
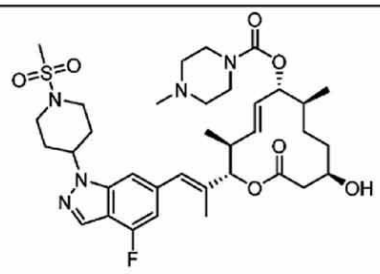
【表７５】

表15. 手順29のとおり合成した中間体の特性

中間体	特性
 6-ブロモ-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル) -4-フルオロ-1H-インダゾール	^{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 $[M+H]^+$.

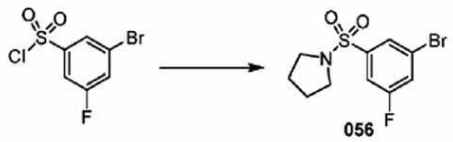
【０４３７】
上記の中間体から手順２５の一般的方法を用いて化合物１９４～１９６を作成した。
【０４３８】
【表７６】

表16. 化合物194～196の特性

例	構造及びIUPAC化学名	特性
194	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-(1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル)オキシフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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-ジフルオロシクロヘキシル)-4-フルオロインダゾール-6-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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) 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-フルオロ-1-(1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{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 $[M+H]^+$

【０４３９】
化合物１９７～２０７を手順３０及び３１の一般的方法のとおり調製した。
【０４４０】
スルホニルピロリジン中間体の合成：
手順３０．

【化６５】



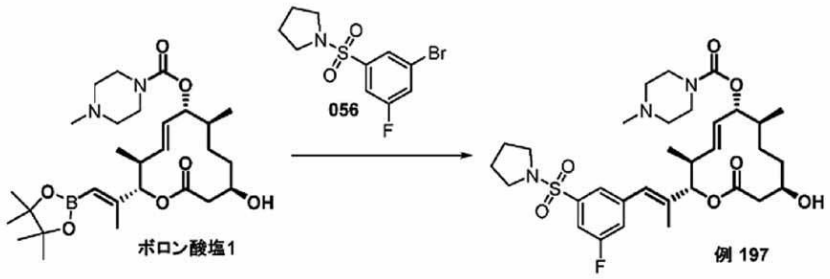
ジクロロメタン（４７１μｌ）中の３－ブロモ－５－フルオロベンゼン－１－スルホニルクロリド（４０ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピロリジン（３０．２μｌ、０．３６６ｍｍｏｌ）を加えた。この反応液を室温で一晩撹拌した。反応液をカラムクロマトグラフィーにより０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサングラジエントで溶出して精製した。これにより、１－（（３－ブロモ－５－フルオロフェニル）スルホニル）ピロリジン（５３．２ｍｇ、１１８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），３０８．０，３１０．０［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ １．８１－１．８９（ｍ，４Ｈ），３．２７－３．３４（ｍ，４Ｈ），７．５０（ｔｄｄ，Ｊ＝７．５３，７．５３，２．３８，１．５１Ｈｚ，２Ｈ），７．７６－７．８３（ｍ，１Ｈ）．

【０４４１】

ボロン酸塩カップリング生成物の合成：

手順３１．

【化６６】

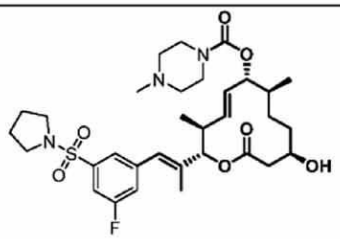
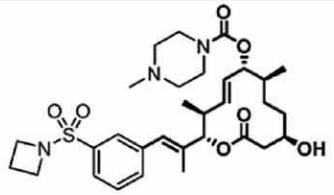
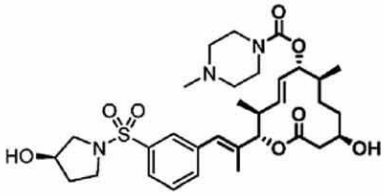
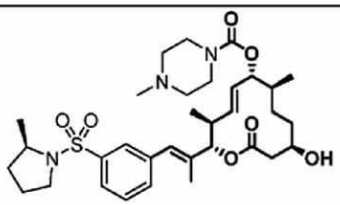


４８０μｌの１，４－ジオキサン及び１０．１１μｌ水中のボロン酸塩１（１５ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）及び１－（（３－ブロモ－５－フルオロフェニル）スルホニル）ピロリジン（０５６）（１２．１１ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、炭酸カリウム（２３．２７ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）及びテトラキスパラジウムトリフェニルホスフィン（１６．２１ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を脱気し、９５℃に２時間加熱した。ＵＰＬＣによる完了後、混合物を室温に冷却し、ろ過し、カラムクロマトグラフィーにより０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサングラジエント、次に０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭグラジエントで溶出して精製した。これにより、例１９７（８．１ｍｇ、４５％）を無色の油として得た。

【０４４２】

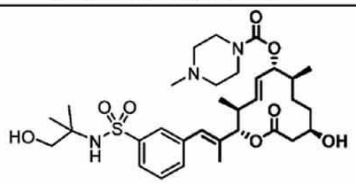
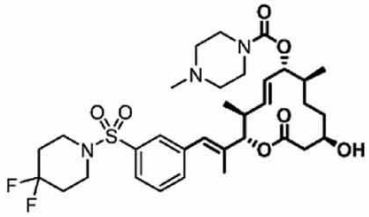
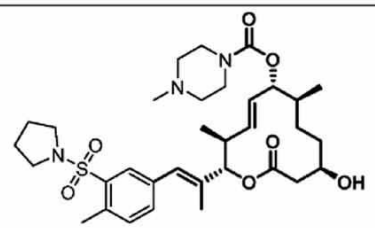
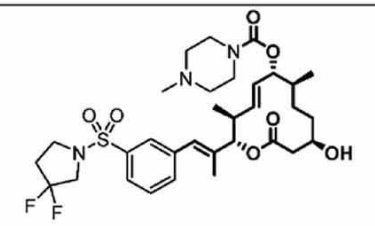
【表７７】

表17. 化合物197～207の特性

例	構造及びIUPAC化学名	特性
197	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-ピロリジン-1-イルスルホニルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-(アゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-2-[(E)-1-[3-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]スルホニルフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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),

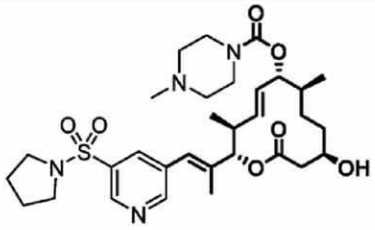
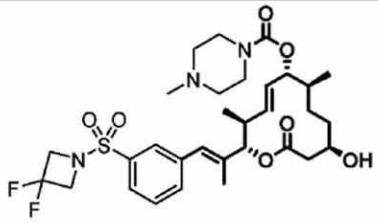
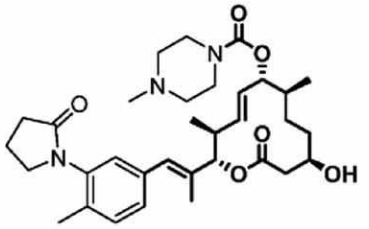
【０４４３】

【表７８】

	[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-[3-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニルフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-2-[(E)-1-[3-[(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)スルファモイル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ジフルオロピペリジン-1-イル)スルホニルフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-(4-メチル-3-ピロリジン-1-イルスルホニルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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

【０４４４】

【表７９】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)スルホニルフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	(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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-2-[(E)-1-(5-ピロリジン-1-イルスルホニルピリジン-3-イル)プロパ-1-エン-2-イル]-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニルフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-[4-メチル-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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)

【０４４５】

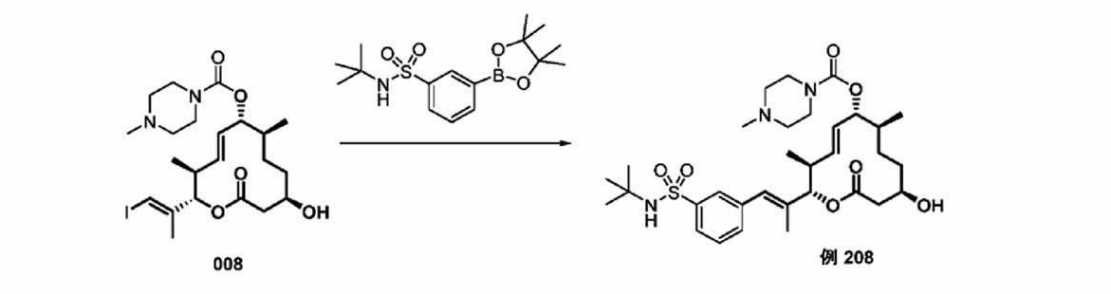
化合物２０８～２１８を手順３２の一般的方法のとおり調製した。

【０４４６】

ボロン酸塩カップリング生成物の合成：

手順３２．

【化６７】

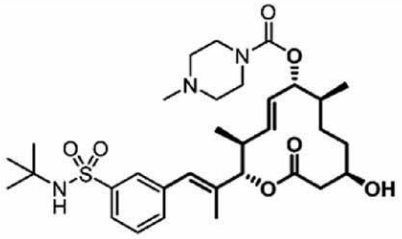
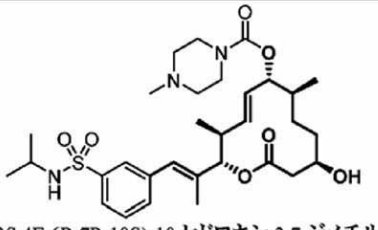


４２６μｌのｐ－ジオキサン中のヨウ化物（００８）（１５ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）及びＮ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゼンスルホンアミド（１１．４３ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、酸化銀（１９．５１ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３．２４ｍｇ、２．８０７μｍｏｌ）を加えた。この混合物を脱気し、８０℃に９０分間加熱した。ＵＰＬＣによる完了後、反応混合物を室温に冷却し、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭグラジエントで溶出して精製することにより、例２０８（２３．３ｍｇ、約１００％）を無色の油として得た。

【０４４７】

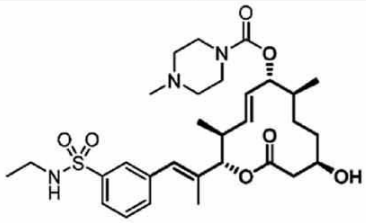
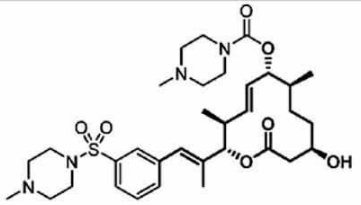
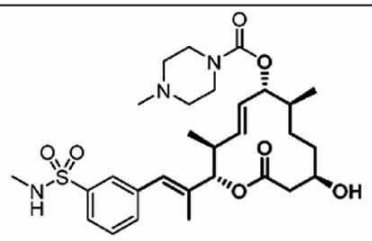
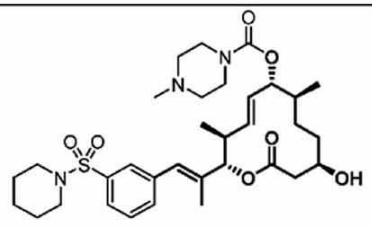
【表８０】

表18. 化合物208～218及び268の特性

例	構造及びIUPAC化学名	特性
208	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-2-[(E)-1-[3-(プロパン-2-イルスルファモイル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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,

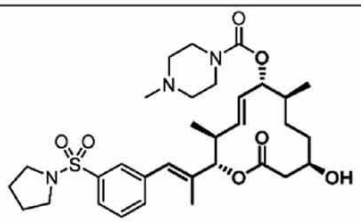
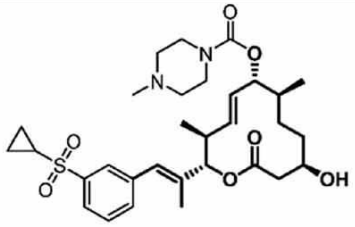
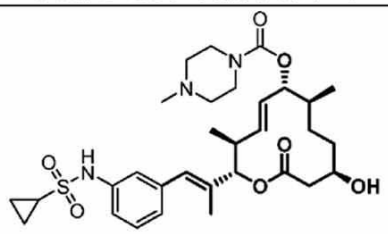
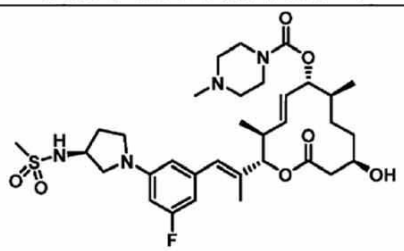
【０４４８】

【表８１】

		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-(エチルスルファモイル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニルフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-[3-(メチルスルファモイル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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-

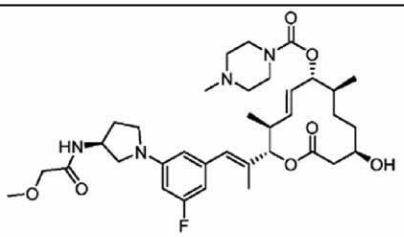
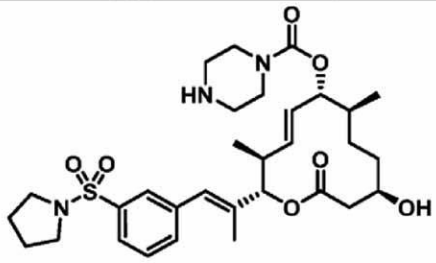
【０４４９】

【表８２】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-2-[(E)-1-(3-ピペリジン-1-イルスルホニルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-2-[(E)-1-(3-ピロリジン-1-イルスルホニルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-シクロプロピルスルホニルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-(シクロプロピルスルホニルアミノ)フェニル]プロパ-1-(エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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		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,

【０４５０】

【表８３】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[(3S)-3-(メタンスルホンアミド)ピロリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[(3S)-3-[(2-メトキシアセチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 659.7 [M+H].
268	 (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-2-((E)-1-(3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)プロパ-1-エン-2-イル)オキサシクロドデカ-4-エン-6-イルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 604.5 [M+H].

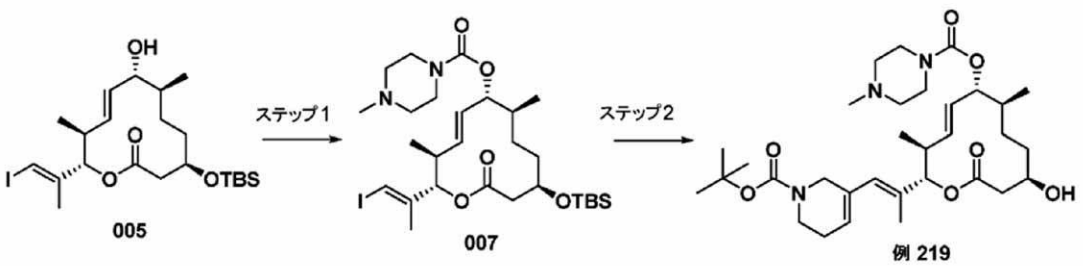
【０４５１】

化合物２１９及び２２０（表１７及び表１８）を手順３３及び３４の一般的方法のとおり合成した。

【０４５２】

手順３３．

【化６８】



ステップ１．バイアルに、ＤＭＡＰ（０．１１７ｇ、０．９５７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（４．７８ｍｌ、０．９５７ｍｍｏｌ）（４Ｒ，７Ｓ，８Ｒ，１１Ｓ，１２Ｓ，Ｅ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－８－ヒドロキシ－１２－（（Ｅ）－１－ヨードプロパ－１－エン－２－イル）－７，１１－ジメチルオキサシクロドデカ－９－エン－２－オン（００５）（０．５ｇ、０．９５７ｍｍｏｌ）をチャージし、４－ニトロフェニルクロロホルメート（０．１９３ｇ、０．９５７ｍｍｏｌ）を合わせ、一晩撹拌した。１－メチルピペラジン（０．１９１ｍｌ、１．７２２ｍｍｏｌ）を加え、次に反応物

を１時間撹拌した。この反応混合物をシリカゲルカラムに直接ローディングし、クロマトグラフィーにかけて、（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－１０－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（（Ｅ）－１－ヨードプロパ－１－エン－２－イル）－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（００７）（０．５６７ｇ、０．８７４ｍｍｏｌ、９１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），６４９．４［Ｍ＋Ｈ］＋．

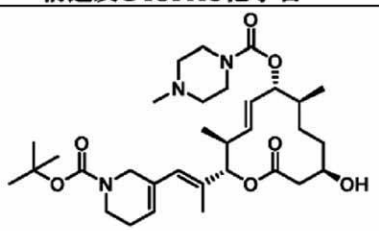
【０４５３】

ステップ２．酸化銀（０．０９８ｇ、０．４２１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（０．０５２ｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）、（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－１０－ヒドロキシ－２－（（Ｅ）－１－ヨードプロパ－１－エン－２－イル）－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（００７）（０．０４５ｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（０．８４２ｍｌ、０．０８４ｍｍｏｌ）を合わせ、窒素で１０分間スパージし、その後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０１９ｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加え、窒素で１０分間スパージし、９０℃で１．５時間撹拌した。この反応混合物をろ過し、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、例２１９（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１２ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、２４．１６％収率）を得た。

【０４５４】

【表８４】

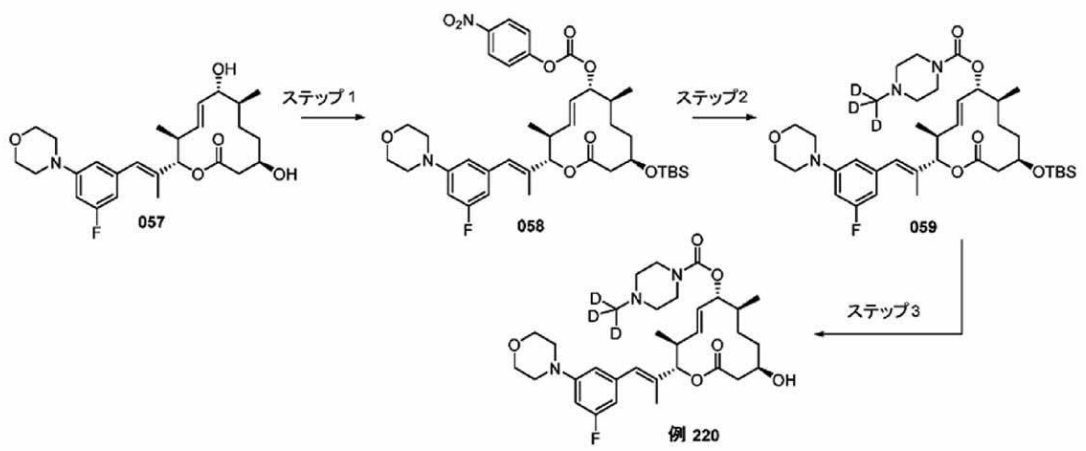
表19. 化合物219の特性

例	構造及びIUPAC化学名	特性
219	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-[(E)-1-[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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).

【０４５５】

手順３４．

【化６９】



ステップ１．ＤＣＭ（２．３８８ｍｌ、０．４７８ｍｍｏｌ）中のアルコール（０５７）（２６５ｍｇ、０．４２３ｍｍｏｌ、８９％収率）の溶液に、ＤＭＡＰ（０．０５８ｇ、０．４７８ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（０．４１７ｍｌ、２．３８８ｍｍｏｌ）、４－ニトロフェニルクロロホルメート（０．１７３ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた黄色がかった懸濁液をＳＭが消えるまで１２時間撹拌し、反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィーにかけて炭酸塩を得た。次にこの生成物をメタノール（４．７８ｍｌ、０．４７８ｍｍｏｌ）に取り込み、トシン酸（０．１８２ｇ、０．９５５ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌した。ＴＥＡ（１ｍＬ）を加え、１０分間撹拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、ＤＣＭ（６ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ３（２ｍＬ）を加え、撹拌し、抽出した。次に水層（ａｑｅｏｕｓ　ｌａｙｅｒ）をＤＣＭ（３×）で逆抽出した。有機層を合わせ、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮乾固して、（０５８）（２６５ｍｇ、０．４２３ｍｍｏｌ、８９％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），６２７．３［Ｍ＋Ｈ］
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）δ　ｐｐｍ　０．０６－０．１２（ｍ，６Ｈ）０．４１－０．４２（ｍ，１Ｈ）０．８５－０．８９（ｍ，４Ｈ）０．９１（ｓ，１０Ｈ）０．９７－１．０５（ｍ，６Ｈ）１．０９－１．１４（ｍ，３Ｈ）１．５９－１．６６（ｍ，２Ｈ）１．６８－１．７７（ｍ，１Ｈ）１．８４－１．８９（ｍ，３Ｈ）１．９５－２．０２（ｍ，１Ｈ）２．０４（ｓ，２Ｈ）２．３６－２．４４（ｍ，１Ｈ）２．５１－２．６５（ｍ，２Ｈ）３．１０－３．１８（ｍ，４Ｈ）３．７９－３．８８（ｍ，４Ｈ）３．８８－３．９５（ｍ，１Ｈ）４．７９－４．８８（ｍ，１Ｈ）５．０７－５．１４（ｍ，１Ｈ）５．４５－５．５７（ｍ，１Ｈ）５．６３－５．７４（ｍ，１Ｈ）６．４２－６．５５（ｍ，４Ｈ）７．３８（ｄ，Ｊ＝９．２９Ｈｚ，２Ｈ）８．２４－８．３０（ｍ，２Ｈ）．

【０４５６】

ステップ２．ＤＣＭ（０．４３４ｍｌ、０．０８７ｍｍｏｌ）中の炭酸塩（０５８）（５０ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（１０．６１ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（０．０７６ｍｌ、０．４３４ｍｍｏｌ）、４－ニトロフェニルクロロホルメート（０．０３２ｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた黄色がかった懸濁液を５時間撹拌し、ｄ３－Ｎ－メチルピペリジン（ｍｅｔｈｙｌｐｉｐｅｒｉｚｉｎｅ）（０．０２７ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、反応が完了するまで（１時間）撹拌した。反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、（０５９）（５８ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ、９５％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），７０５．７［Ｍ＋Ｈ　１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）ｄ　ｐｐｍ　１．０１（ｓ，６Ｈ）１．２３－１．３２（ｍ，２Ｈ）１．５５（ｓ，１１Ｈ）１．７５－１．８４（ｍ，１Ｈ）１．８８（ｄ，Ｊ＝１．２５Ｈｚ，３Ｈ）１．９１－２．０２（ｍ，１Ｈ）２．０２－２．１４（ｍ，１Ｈ）２．２０－２．４６（ｍ，８Ｈ）２．４８－２．７０（ｍ，３Ｈ）３

．１９－３．５６（ｍ，１１Ｈ）３．５７－３．６６（ｍ，１Ｈ）３．６８－３．８０（ｍ，１Ｈ）４．１６－４．２７（ｍ，１Ｈ）４．３９－４．４９（ｍ，１Ｈ）４．８２－４．９４（ｍ，１Ｈ）５．２４－５．２９（ｍ，１Ｈ）５．３６－５．４６（ｍ，１Ｈ）５．５５－５．６６（ｍ，１Ｈ）６．１０－６．２１（ｍ，２Ｈ）６．３４－６．４２（ｍ，１Ｈ）６．４７－６．５５（ｍ，１Ｈ）．

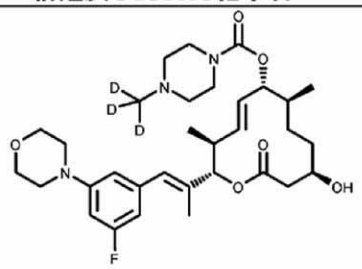
【０４５７】

ステップ３．カルバメート（０５９）（５８ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）、メタノール（８２３μｌ、０．０８２ｍｍｏｌ）、トシン酸（４６．９ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）を合わせ、一晩撹拌した。次にこの反応混合物をＴＥＡ（１ｍＬ）と共に撹拌し、濃縮乾固し、飽和ＮａＨＣＯ３で抽出した。有機層を分離し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させて濃縮乾固し、クロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）にかけて、例２２０（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリノフェニル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－（メチル－ｄ３）ピペラジン－１－カルボキシレート（１７ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、３５．０％収率）を得た。

【０４５８】

【表８５】

表20. 化合物220の特性

例	構造及びIUPAC化学名	特性
220	 [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-(トリジュウテリオメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	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).

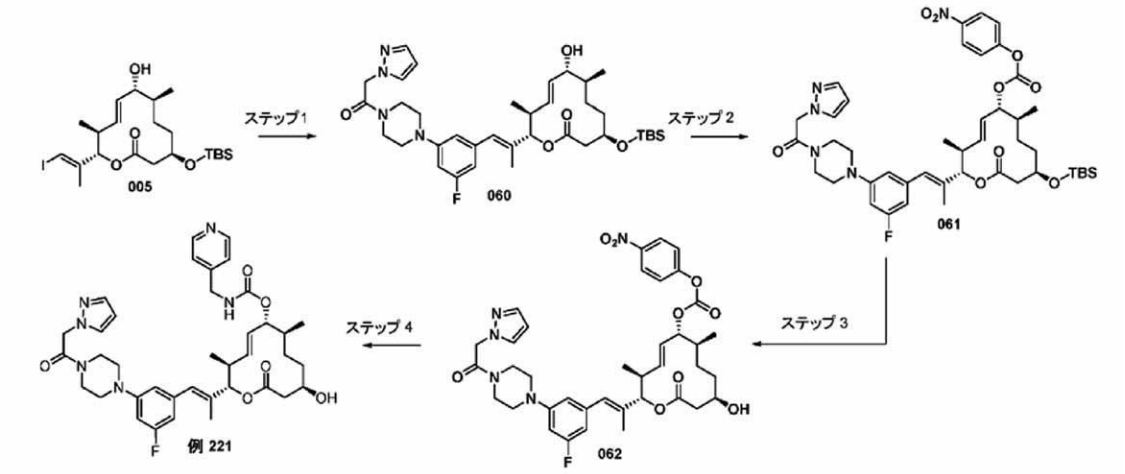
【０４５９】

化合物２２１～２５３を手順３５の一般的方法のとおり合成した。

【０４６０】

手順３５．

【化７０】



ステップ１．ヨウ化物（００５）（０．２ｇ、０．３９３ｍｍｏｌ）、１－（４－（３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノン（０．１７９ｇ、０．４３３ｍｍｏｌ）、酸化銀（０．４５６ｇ、１．９６７ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３．９３ｍｌ、０．３９３ｍｍｏｌ）を合わせ、窒素で約５分間スパージした。Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（０．０６８ｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を窒素で約５分間スパージした。次に反応物を８０℃の油浴に入れ、３時間撹拌した。この反応混合物をろ過し、濃縮し、クロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）にかけて、（０６０）（１７９ｍｇ、０．２６８ｍｍｏｌ、６８．０％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），６８３．５５［Ｍ＋Ｈ］．

【０４６１】

ステップ２．アルコール（０６０）（０．５７５ｇ、０．８４２ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（４．２１ｍｌ、０．８４２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（０．１０３ｇ、０．８４２ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（０．７３５ｍｌ、４．２１ｍｍｏｌ）、４－ニトロフェニルクロロホルメート（０．３０５ｇ、１．５１６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた黄色がかった懸濁液を出発材料が消えるまで１２時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、（０６１）（０．５８ｇ、０．６８４ｍｍｏｌ、８１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），８４８．５　［Ｍ＋］．

【０４６２】

ステップ３．炭酸塩（０６１）（５８０ｍｇ、０．６８４ｍｍｏｌ）、メタノール（６８３９μｌ、０．６８４ｍｍｏｌ）、トシン酸（３９０ｍｇ、２．０５２ｍｍｏｌ）を合わせ、１時間撹拌した。トリエチルアミン（１ｍＬ）を加え、反応物を１５分間撹拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、ＤＣＭ中に溶解させた。粗反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ３と共に１０分間撹拌し、抽出した。有機相を合わせ、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮乾固して、（０６２）（４１０ｍｇ、０．５５９ｍｍｏｌ、８２％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），７３４．４［Ｍ＋Ｈ］．

【０４６３】

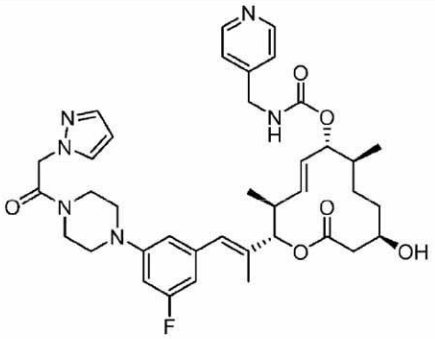
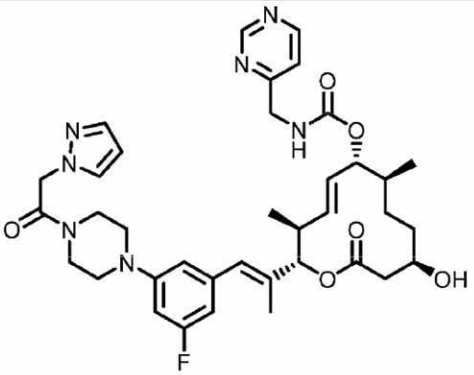
ステップ４．炭酸塩（０６２）（０．０１５ｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（０．２０４ｍｌ、０．０２０ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（７．１４μＬ、０．０４１ｍｍｏｌ）を混合し、アミン（０．００７ｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を一晩撹拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、クロマトグラフィー（逆相ＨＰＬＣ）にかけて、生成物例２２１（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（３－（４－（２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）－５－フルオロフェニル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル（ピリジン－４－イルメチル）

カルバメート（９．４ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、６５．４％収率）を得た。

【０４６４】

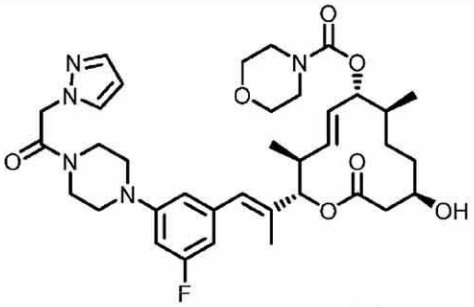
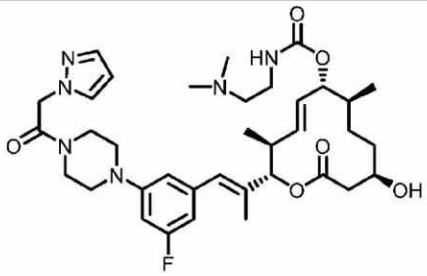
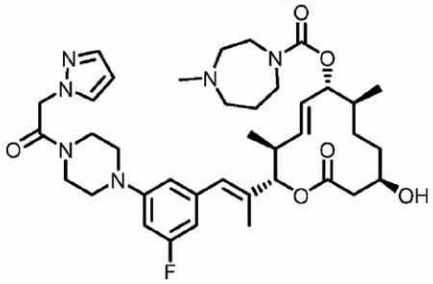
【表８６】

表21. 化合物221～253の特性

例	構造及びIUPAC化学名	特性
221	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-(ピリジン-4-イルメチル)カルバメート	LCMS (ESI, m/z), 703.4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -*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-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-(ピリミジン-4-イルメチル)カルバメート	LCMS (ESI, m/z), 704.5 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -*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)

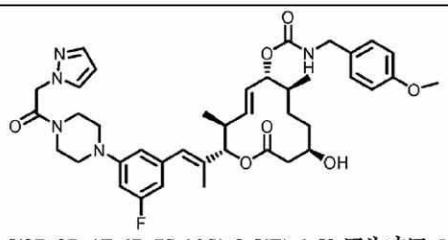
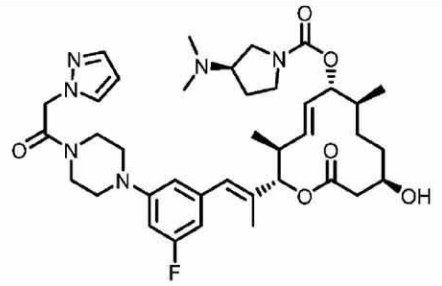
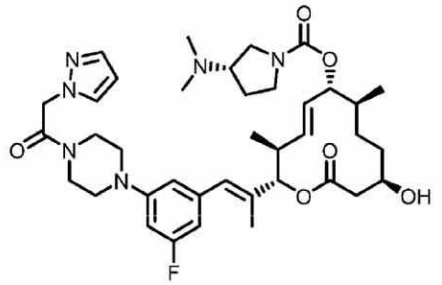
【０４６５】

【表８７】

223	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] モルホリン-4-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 682.4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -*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-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]カルバメート	LCMS (ESI, m/z), 683.6 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -*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-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 709.5 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -*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)

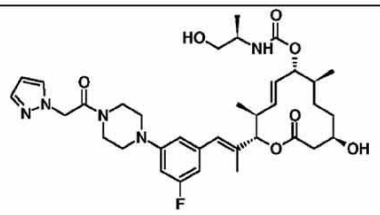
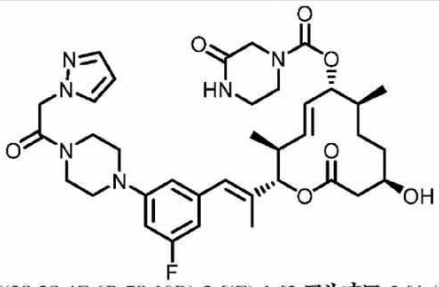
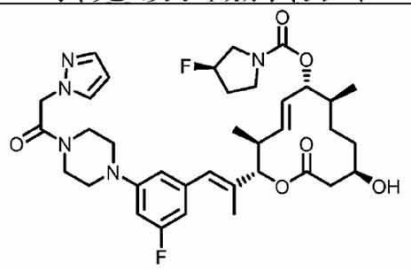
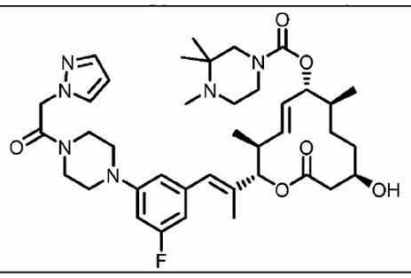
【０４６６】

【表８８】

226	 [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-[(4-メトキシフェニル)メチル]カルバメート	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-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] (3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 710.7 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -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-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] (3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 710.6 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -*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)

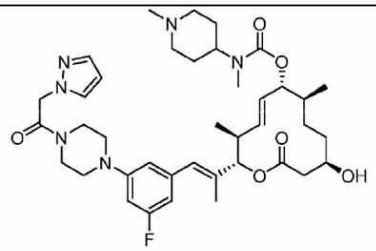
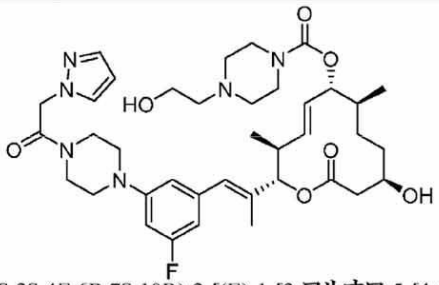
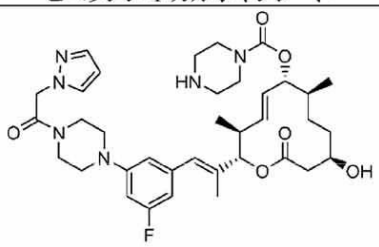
【０４６７】

【表８９】

229	 [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]カルバメート	LCMS (ESI, m/z), 670.4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -*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-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 695.4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -*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-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] (3R)-3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 684.4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -*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 (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		LCMS (ESI, m/z), 723.6 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -*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)

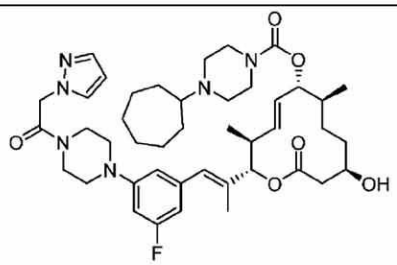
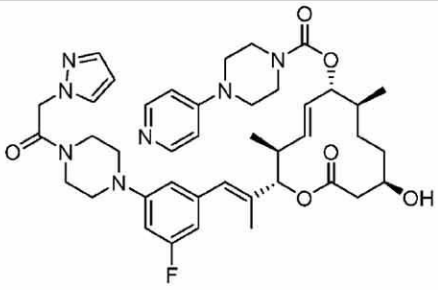
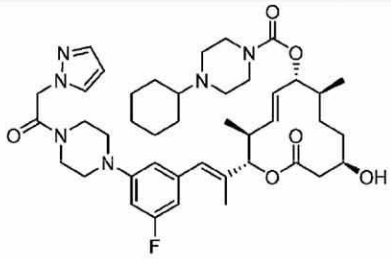
【０４６８】

【表９０】

	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 3,3,4-トリメチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート	LCMS (ESI, m/z), 723.5 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -*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-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 725.5 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -*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-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート	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)

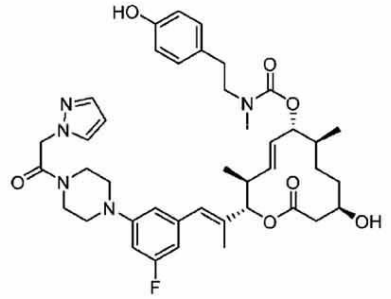
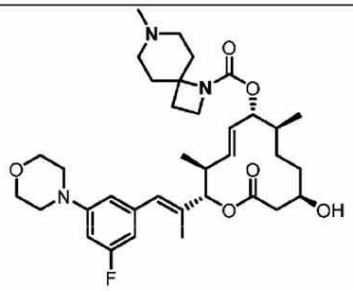
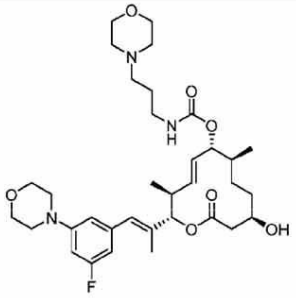
【０４６９】

【表９１】

236	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-シクロヘプチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 758.7 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-*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-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-シクロヘキシルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 763.7 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-*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)

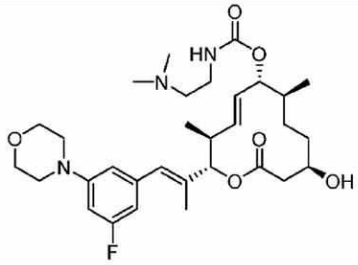
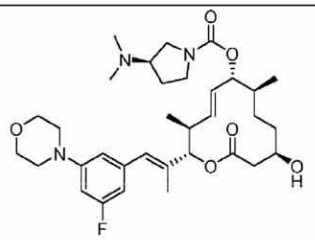
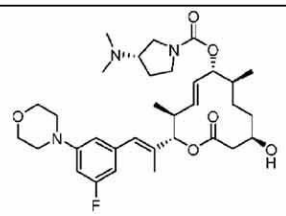
【０４７０】

【表９２】

239	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチルカルバメート	LCMS (ESI, m/z), 746.8 [M+H]
240	 (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリノフェニル)プロパ-1-エン-2-イル)-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル 7-メチル-1,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 628.7 [M+H]
241	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)カルバメート	LCMS (ESI, m/z), 632.4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -*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)

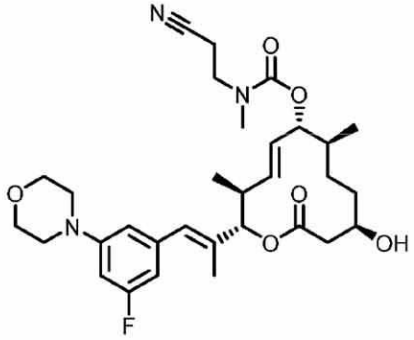
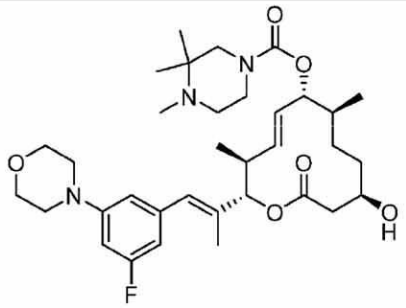
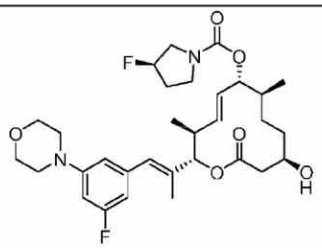
【０４７１】

【表９３】

242	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]カルバメート	LCMS (ESI, m/z), 576.6 [M+H]
243	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] (3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 602.6 [M+H] 1H NMR (400 MHz, メタノール-*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-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] (3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 602.6 [M+H 1H NMR (400 MHz, メタノール -*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)

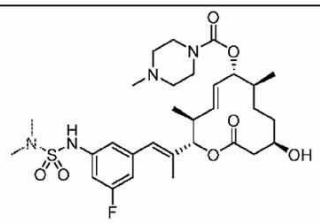
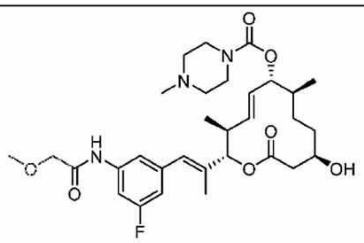
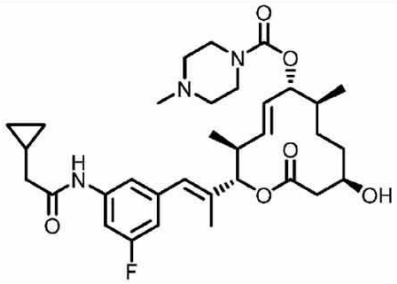
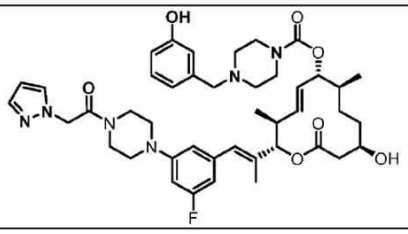
【０４７２】

【表９４】

245	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] N-(2-シアノエチル)-N-メチルカルバメート	LCMS (ESI, m/z), 572.5 [M+H] 1H NMR (400 MHz, メタノール -*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)
246	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 3,3,4-トリメチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 616.6 [M+H] 1H NMR (400 MHz, メタノール -*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-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] (3R)-3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 577.5 [M+H] 1H NMR (400 MHz, メタノール -*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)

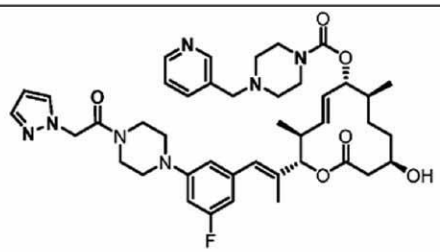
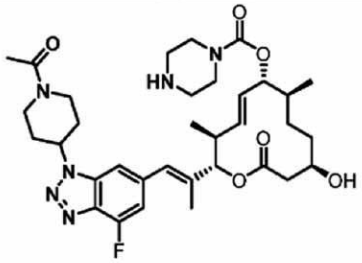
【０４７３】

【表９５】

248	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 625.5 [M+H] 1H NMR (400 MHz, メタノール -*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) 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-フルオロ-5-[(2-メトキシアセチル)アミノ]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 590.6 [M+H] 1H NMR (400 MHz, メタノール -*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-シクロプロピルアセチル)アミノ]-5-フルオロフェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 600.6 [M+H] 1H NMR (400 MHz, メタノール -*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		LCMS (ESI, m/z), 787.7 [M+H]

【０４７４】

【表９６】

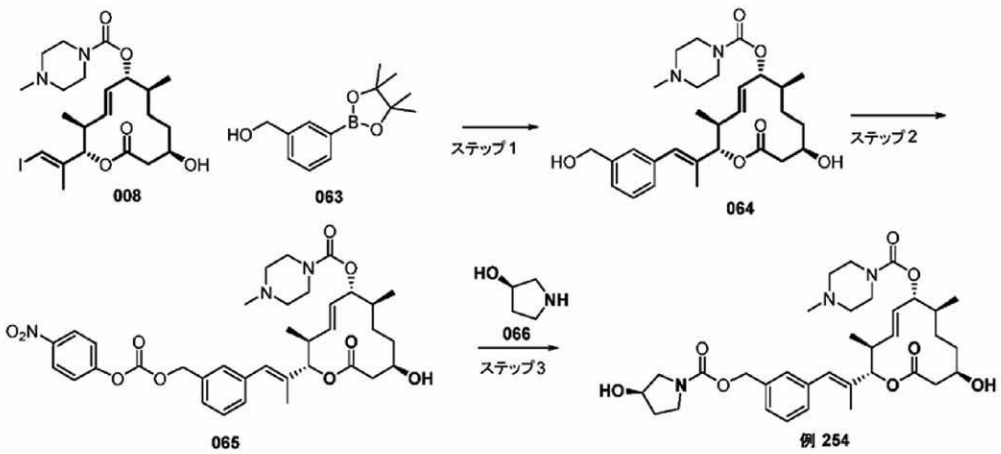
	[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート	
252	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-フルオロ-5-[4-(2-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ESI, m/z), 772.7 [M+H]
253	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-7-フルオロベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート	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)

【０４７５】

化合物２５４～２６１を手順３６の一般的方法のとおり合成した。

手順３６．

【化７１】



【０４７６】

ステップ１：３．４ｍｌのｐ－ジオキサン中のヨウ化物（００８）（１２０ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）及びボロン酸塩（０６３）（６３ｍｇ、０．２６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、酸化銀（１５６ｍｇ、０．６７４ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２５．９ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を脱気し、８０℃に６０分間加熱した。ＵＰＬＣによる完了後、反応混合物を室温に冷却し、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭグラジエントで溶出して精製することにより、（０６４）（５９ｍｇ、５１％収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），５１５．５［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３）ｄ ｐｐｍ １．００（ｍ，６Ｈ）１．１４－１．３６（ｍ，２Ｈ）１．５０（ｍ，１Ｈ）１．６４－１．８４（ｍ，１Ｈ）１．８４－１．９４（ｍ，４Ｈ）２．２９（ｓ，３Ｈ）２．３５（ｂｒ ｓ，４Ｈ）２．４５－２．６６（ｍ，３Ｈ）３．４８（ｂｒ ｓ，４Ｈ）３．５９－３．７６（ｍ，１Ｈ）４．６９（ｓ，２Ｈ）４．８８（ｔ，Ｊ＝１０．０４Ｈｚ，１Ｈ）５．２８（ｄ，Ｊ＝１０．５４Ｈｚ，１Ｈ）５．４０（ｄｄ，Ｊ＝１４．９３，９．６６Ｈｚ，１Ｈ）５．６０（ｄｄ，Ｊ＝１４．９３，９．９１Ｈｚ，１Ｈ）６．５９（ｓ，１Ｈ）７．１８－７．３５（ｍ，４Ｈ）．

【０４７７】

ステップ２：０℃で２ｍｌの１，２－ジクロロエタン中の（０６４）（５９ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（２７．７ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０８３ｍｌ、０．５７３ｍｍｏｌ）、次にＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（２．８ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を０℃で２１時間撹拌した。ＵＰＬＣによって完了が決定された。

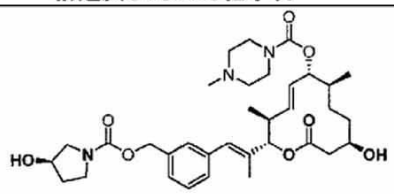
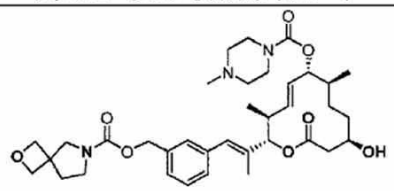
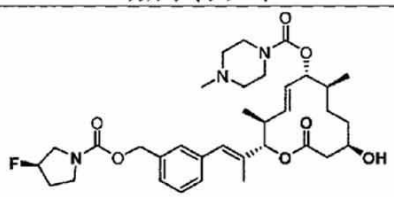
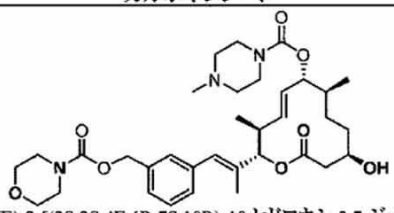
【０４７８】

ステップ３：２００ｕＬの１，２－ジクロロエタン中に（０６５）（約７．８ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）を含有する前のステップからの混合物に、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール（０６６）（４ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で撹拌した。ＵＰＬＣによる完了後、反応混合物を濃縮した。ＨＰＬＣによる精製により、表題化合物例２５４（３．４ｍｇ、４９％収率）を得た。

【０４７９】

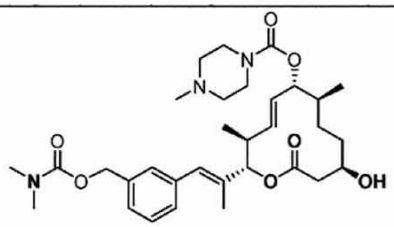
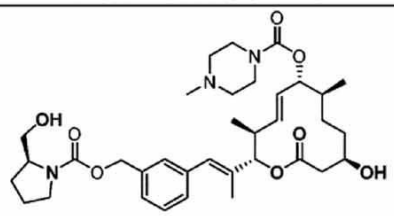
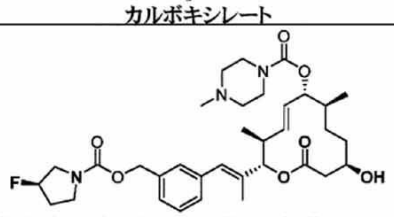
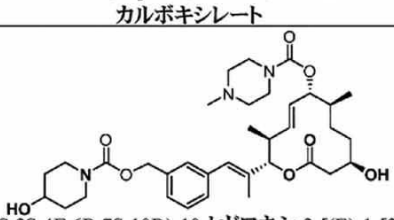
【表９７】

表22. 化合物254～261の特性

例	構造及びIUPAC化学名	特性
254	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-ヒドロキシ-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル]オキシメチル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)オキシ-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-2-イル]プロパ-1-エニル]フェニル]メチル 2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-2-[(E)-1-[2-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-4-イル]プロパ-1-エン-2-イル]-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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	 [3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)オキシ-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-2-イル]プロパ-1-エニル]フェニル]メチルモルホリン-4-カルボキシレート	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).

【０４８０】

【表９８】

258	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(ジメチルカルバモイルオキシメチル)フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-ヒドロキシ-2-[(E)-1-[3-[[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル]オキシメチル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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 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-フルオロピロリジン-1-カルボニル]オキシメチル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-2-[(E)-1-[3-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)オキシメチル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	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).

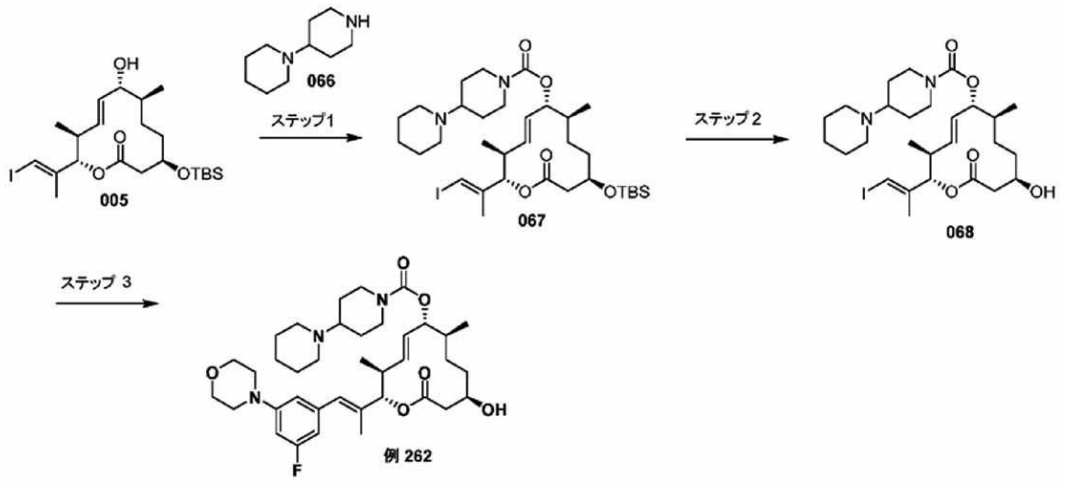
【０４８１】

化合物２６２及び２６３を手順３７及び３８の一般的方法のとおり合成した。

【０４８２】

手順３７．

【化７２】



ステップ１：９ｍｌジエチルエーテル中のＤＭＡＰ（１４０ｍｇ、１．１４８ｍｍｏｌ）、Ｎ１，Ｎ１，Ｎ８，Ｎ８－テトラメチルナフタレン－１，８－ジアミン（２４６ｍｇ、１．１４８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．６６７ｍｌ、４．８７８ｍｍｏｌ）の溶液を室温で６０分間撹拌した。この混合物に、３ｍＬジエチルエーテル中の溶液としてヨウ化物（００５）（５００ｍｇ、０．９５７ｍｍｏｌ）を（２分かけて滴下して）加え、室温で７時間撹拌した。撹拌し終えた時点で、１，４’－ビピペリジン（０６６）（７２５ｍｇ、４．３０６ｍｍｏｌ）を加え、混合物（ｍｉｘｔｕｒｅｄ）を１９時間撹拌した。この混合物を１０：１ヘプタン／ＭＴＢＥで希釈し、有機分を１：１飽和重炭酸ナトリウム溶液／１Ｍ　ＮａＯＨで複数回洗浄した。次に有機分をブラインで洗浄し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによりＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃグラジエントで精製して、（０６７）（６００ｍｇ、８７％）を分離した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）ｄ　ｐｐｍ　０．８８（ｄ，Ｊ＝３．７６Ｈｚ，６Ｈ）１．６８－１．７４（ｍ，１２Ｈ）１．７８（ｄ，Ｊ＝６．７８Ｈｚ，３Ｈ）２．０３（ｍ，１Ｈ）２．１８－２．４２（ｍ，１２Ｈ）２．６１（ｓ，６Ｈ）３．１３－３．３５（ｍ，８Ｈ）３．４７－３．６２（ｍ，２Ｈ）４．６４－４．７１（ｍ，１Ｈ）５．０１（ｍ，１Ｈ）５．６０（ｔ，Ｊ＝９．７２Ｈｚ，１Ｈ）５．９０（ｄ，Ｊ＝１０．６７Ｈｚ，１Ｈ）６．１５－６．３３（ｍ，２Ｈ）８．０８（ｓ，１Ｈ）．

【０４８３】

ステップ２：６ｍｌメタノール中のビピペリジン（０６７）（６００ｍｇ、０．８３７ｍｍｏｌ）の溶液を４－メチルベンゼンスルホン酸水和物（４７８ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）と加え合わせ、２時間撹拌した。撹拌し終えた段階で、過剰量のトリエチルアミンを加え、濃縮した。酢酸エチルに希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、次にブラインで洗浄した。有機分を硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮した。粗混合物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（０６８）（４５６ｍｇ、９０％）をもたらした。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），６０３．４　［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）ｄ　ｐｐｍ　０．９０（ｄ，Ｊ＝６．６５Ｈｚ，３Ｈ）０．９８（ｄ，Ｊ＝６．９０Ｈｚ，３Ｈ）１．１２－１．３０（ｍ，２Ｈ）１．３４－１．５０（ｍ，４Ｈ）１．５７（ｍ，４Ｈ）１．７４－１．８５（ｍ，６Ｈ）１．９０（ｍ，１Ｈ）１．９９（ｓ，１Ｈ）２．３５－２．５４（ｍ，６Ｈ）２．５７－２．７６（ｍ，３Ｈ）３．４８（ｓ，１Ｈ）３．７１（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝６．５３，３．２６Ｈｚ，１Ｈ）４．１６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．０４Ｈｚ，２Ｈ）４．８３（ｔ，Ｊ＝１０．０４Ｈｚ，１Ｈ）５．２５－５．４０（ｍ，２Ｈ）５．４７－５．５５（ｍ，１Ｈ）６．４７（ｄ，Ｊ＝１．００Ｈｚ，１Ｈ）７．２６（ｓ，１Ｈ）．

【０４８４】

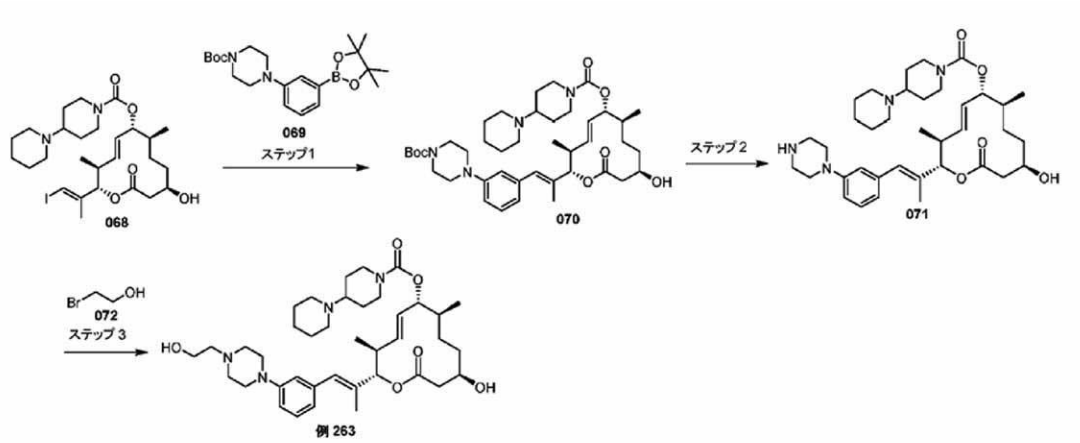
ステップ３：ジピペリジン（０６８）及び４－（３－フルオロ－５－（４，４，５，５

－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）モルホリンを置換することにより表題化合物例２６２をもたらして、手順５に記載される手順に従い例２６２を合成した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），６５６．６［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３）ｄ ｐｐｍ ０．９９（ｍ，６Ｈ）１．１８－１．３１（ｍ，３Ｈ）１．３６－１．５６（ｍ，４Ｈ）１．５９（ｂｒ ｓ，４Ｈ）１．８２（ｍ，４Ｈ）１．８６（ｓ，３Ｈ）１．９１（ｍ，１Ｈ）２．４１（ｍ，１Ｈ）２．４７－２．６５（ｍ，６Ｈ）２．７２（ｍ，２Ｈ）３．１２－３．１７（ｍ，４Ｈ）３．３７（ｂｒ ｓ，１Ｈ）３．７２（ｂｒ ｓ，１Ｈ）３．８２－３．８７（ｍ，４Ｈ）４．０９－４．２６（ｍ，２Ｈ）４．８６（ｔ，Ｊ＝１０．０４Ｈｚ，１Ｈ）５．２３－５．２６（ｍ，１Ｈ）５．３９（ｄｄ，Ｊ＝１５．０６，９．６６Ｈｚ，１Ｈ）５．５８（ｄｄ，Ｊ＝１４．９３，９．９１Ｈｚ，１Ｈ）６．４５－６．５３（ｍ，４Ｈ）．

【０４８５】

手順３８．

【化７３】



ステップ１：ジピペリジン（０６８）及びボロン酸塩（０６９）（３８．７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をジピペリジン（０７０）に置換することにより、手順５に記載される手順に従い化合物を合成した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），７３８．５［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３）ｄ ｐｐｍ ０．９９（ｔ，Ｊ＝６．２７Ｈｚ，６Ｈ）１．１５－１．３６（ｍ，２Ｈ）１．３９－１．５６（ｍ，１３Ｈ）１．６４（ｂｒ ｓ，４Ｈ）１．７４－１．９５（ｍ，７Ｈ）２．１７（ｓ，１Ｈ）２．４６－２．６６（ｍ，８Ｈ）２．７３（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１２．１１Ｈｚ，２Ｈ）３．０４－３．２０（ｍ，４Ｈ）３．５３－３．６１（ｍ，４Ｈ）３．７２（ｂｒ ｓ，１Ｈ）４．１２－４．３２（ｍ，２Ｈ）４．８７（ｔ，Ｊ＝１０．０４Ｈｚ，１Ｈ）５．２７（ｄ，Ｊ＝１０．５４Ｈｚ，１Ｈ）５．３９（ｄｄ，Ｊ＝１４．９３，９．６６Ｈｚ，１Ｈ）５．５９（ｄｄ，Ｊ＝１５．００，９．９８Ｈｚ，１Ｈ）６．５５（ｓ，１Ｈ）６．７８－６．８３（ｍ，３Ｈ）７．２１－７．２７（ｍ，２Ｈ）．

【０４８６】

ステップ２．０℃で７．７ｍｌ ＤＣＭ中のジピペリジン（０７０）（１９ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）（例８、ステップｂ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（４０ｕｌ、０．５１６ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を室温に加温し、２日間撹拌した。撹拌し終えた時点で、反応物をＤＣＭに希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮した。粗製物をＣ－１８カラムでのフラッシュクロマトグラフィーによってアセトニトリル／水グラジエントで精製すると、（０７１）（１１ｍｇ、６７％）がもたらされた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ），３２８．９ ［（Ｍ＋Ｎａ＋Ｈ）／２］＋．

【０４８７】

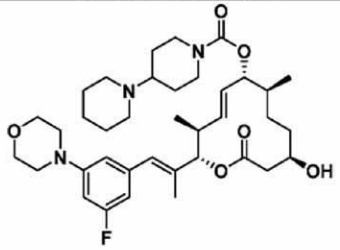
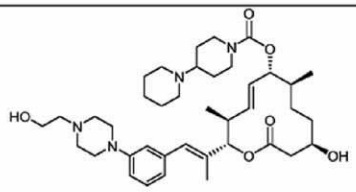
ステップ３．０．２ｍｌ ＤＣＭ中のジピペリジン（０７１）（１１ｍｇ、０．０１７

ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－ブロモエタノール（０７２）（２．４５ｕｌ、０．０３５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（９．６ｕｌ、０．０６９ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物をＬＣ／ＭＳに基づき反応が完了するまで撹拌した。完了した時点で、反応をＤＣＭに希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮した。粗材料をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、表題化合物例２６３（８．４ｍｇ、７１％）がもたらされた。

【０４８８】

【表９９】

表23. 化合物262～263の特性

例	構造及びIUPAC化学名	特性
262	 [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)プロパ-1-エン-2-イル]-10-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-ピペリジン-1-イルピペリジン-1-カルボキシレート	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-ヒドロキシ-2-[(E)-1-[3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-1-エン-2-イル]-3,7-ジメチル-12-オキソ-1-オキサシクロドデカ-4-エン-6-イル] 4-ピペリジン-1-イルピペリジン-1-カルボキシレート	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)

【０４８９】

生物学的方法及び材料

［３Ｈ］標識プラジエノライドプローブによるシンチレーション近接アッセイ（ＳＰＡ）

抗マウスＰＶＴ　ＳＰＡシンチレーションビーズ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）への抗ＳＦ３Ｂ１抗体（ＭＢＬ）のバッチ固定化を以下のとおり調製した：２．５ｍｇの核抽出物につき５μｇ抗ＳＦ３Ｂ１抗体及び１．５ｍｇのビーズを１５０μｌ　ＰＢＳ中に混合した。抗体－ビーズ混合物を室温で３０分間インキュベートし、１８，０００ｇで５分間遠心した。抗体－ビーズ混合物を１．５ｍｇにつき１５０μｌ　ＰＢＳを使用して再懸濁した。ビーズを懸濁し、調製した核抽出物に加えた。スラリーを４℃で２時間、穏やかに混合しながらインキュベートした。次にビーズを１８，０００ｇで５分間遠心することにより回収し、ＰＢＳ＋０．１％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００で２回洗浄した。最後の遠心ステップの後、ビーズを１．５ｍｇにつき１５０μｌのＰＢＳで懸濁した。ＳＦ３ｂ複合体について、以前の記載のとおり合成した（Ｋｏｔａｋｅ　ｅｔ　ａｌ．，２００７）、［３Ｈ］標識プラジエノライドプローブ結合（［３Ｈ］－ＰＢ）に関して試験した。１００μＬ結合反応物を５０μｌビーズスラリーで、様々な濃度のＰＢ又はＰＢ－ＯＨを加えることにより調製し、３０分間プレインキュベートした後、２．５ｎＭ［３Ｈ］－ＰＢを加えた。この混合物を３０分間インキュベートし、ＭｉｃｒｏＢｅｔａ２プレートカウンタ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用してルミネセンスシグナルを読み取った。データの非線形

回帰曲線フィッティングには、Ｐｒｉｓｍ ６（Ｇｒａｐｈｐａｄ）を使用した。
ａ．
ｂ．ＨｅＬａ核抽出物調製（以下のインビトロスプライシング調節アッセイ用）
ｃ．ＨｅＬａ Ｓ３細胞ペレットを低張性緩衝液（１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．９、１．５ｍＭ ＭｇＣｌ２、１０ｍＭ ＫＣｌ、０．２ｍＭ ＰＭＳＦ、及び０．５ｍＭ ＤＴＴ）に懸濁し、懸濁液を合計５パック細胞容積（ｐａｃｋｅｄ ｃｅｌｌ ｖｏｌｕｍｅ：ＰＣＶ）となるようにした。遠心後、上清を廃棄し、細胞を低張性緩衝液で３ＰＣＶとなるようにして、氷上で１０分間インキュベートした。ダウンス型ホモジナイザーを使用して細胞を溶解させて、次に遠心した。上清を廃棄し、１／２パック核容積（ｐａｃｋｅｄ ｎｕｃｌｅａｒ ｖｏｌｕｍｅ：ＰＮＶ）の低塩濃度緩衝液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．９、１．５ｍＭ ＭｇＣｌ２、２０ｍＭ ＫＣｌ、０．２ｍＭ ＥＤＴＡ、２５％グリセロール、０．２ｍＭ ＰＭＳＦ、０．５ｍＭ ＤＴＴ）、続いて１／２ＰＮＶの高塩濃度緩衝液（１．４Ｍ ＫＣｌを使用した点を除いて低塩濃度緩衝液と同じ）でペレットを再懸濁した。核を穏やかに３０分間混合した後、遠心した。次に上清（核抽出物）を保存緩衝液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．９、１００ｍＭ ＫＣｌ、０．２ｍＭ ＥＤＴＡ、２０％グリセロール、０．２ｍＭ ＰＭＳＦ、０．５ｍＭ ＤＴＴ）に透析した。タンパク質濃度は、ＮａｎｏＤｒｏｐ ８０００紫外可視分光光度計（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して決定した。
【０４９０】
ｄ．インビトロスプライシングアッセイ（ＩＶＳ）
Ａｄ２由来（Ｐｅｌｌｉｚｚｏｎｉ ｅｔ ａｌ．，１９９８）配列を全て、５’ＥｃｏＲＩ及び３’ＸｂａＩ制限部位を用いてｐｃＤＮＡ３．１（＋）ベクター（Ｐｒｏｍｅｇａ）にクローニングした。これらのプラスミドをＸｂａＩを用いて線状化し、インビトロ転写反応のＤＮＡ鋳型として使用した。ＦｔｚΔｉ無イントロンプラスミド（Ｌｕｏ ａｎｄ Ｒｅｅｄ，１９９９）をＥｃｏＲＩを用いて線状化した。全てのＲＮＡをインビトロ転写し、次に、それぞれＭＥＧＡＳｃｒｉｐｔ Ｔ７（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）及びＭｅｇａＣｌｅａｒ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）キットを使用して精製した。Ａｄ２変異体プレｍＲＮＡを使用するスプライシング反応については、ＨｅＬａ Ｓ３から調製した８μｇ核抽出物、２ｎｇプレｍＲＮＡ、０．２ｎｇ ＦＴＺΔｉ、及び様々な濃度の例示的ペイロード又はＤＭＳＯを使用して１μＬ反応物を調製した。３０℃で１５分間プレインキュベートした後、１μＬスプライシング活性化緩衝液（０．５ｍＭ ＡＴＰ、２０ｍＭクレアチンリン酸、１．６ｍＭ ＭｇＣｌ２）を加え、反応物を３０℃で９０分間インキュベートした。次に反応物を１３μＬ ＤＭＳＯでクエンチし、ＲＴ－ｑＰＣＲに２５ｎＬを使用した。ＴａｑＭａｎ ＲＮＡ－ｔｏ－ＣＴ １－ｓｔｅｐキット（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、スプライシング反応からのＲＮＡ、Ａｄ２（フォワード：ＡＣＴＣＴＣＴＴＣＣＧＣＡＴＣＧＣＴＧＴ；リバース：ＣＣＧＡＣＧＧＧＴＴＴＣＣＧＡＴＣＣＡＡ；プローブ：ＣＴＧＴＴＧＧＧＣＴＣＧＣＧＧＴＴＧ）及びＦｔｚ（フォワード：ＴＧＧＣＡＴＣＡＧＡＴＴＧＣＡＡＡＧＡＣ；リバース：ＡＣＧＣＣＧＧＧＴＧＡＴＧＴＡＴＣＴＡＴ；プローブ：ＣＧＡＡＡＣＧＣＡＣＣＣＧＴＣＡＧＡＣＧ）ｍＲＮＡプライマー－プローブセットを使用してＲＴ－ｑＰＣＲ反応物を調製した。形成されたスプライシング産物の非線形回帰曲線フィッティングにはＰｒｉｓｍ ６（Ｇｒａｐｈｐａｄ）を使用し、対照（ＤＭＳＯ）試料に対して正規化した。
【０４９１】
細胞株
Ｐａｎｃ １０．０５（ＣＲＬ－２５４７）、Ｐａｎｃ ０５．０４（ＣＲＬ－２５５７）、ＮＣＩ－Ｈ１５６８（ＣＲＬ－５８７６）及びＮＣＩ－Ｈ１６５０（ＣＲＬ－５８８３）はＡＴＣＣから購入した。細胞株は、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）を補足したＲＰＭＩ－１６４０（ＡＴＣＣ ３０－２００１）中に維持した。Ｐａｎｃ株には、加えてインスリン及びＦＢＳを合計１５％まで補足した。
Ｐａｎｃ １０．０５はＳＦ３ｂの野生型であり、一方、Ｐａｎｃ ０５．０４はＳＦ３ｂ

Ｋ７００Ｅ突然変異体であり、ＳＦ３ｂ調節因子に対して差次的感受性を有する。

【０４９２】

ＮＣＩ－Ｈ１５６８細胞はＭＣＬ１を高発現し、ＳＦ３ｂ調節因子処理時にアポトーシスを起こし、一方、ＮＣＩ－Ｈ１６５０はＭＣＬ１に依存せず、従ってＳＦ３ｂ調節因子処理に非感受性であって、細胞分裂停止を示すに過ぎず、しかし致死性は示さない（Ａｉｒｄ ｅｔ ａｌ．，（２０１５）．Ａｂｓｔｒａｃｔ Ｃ８：Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ＭＣＬ１－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｃａｎｃｅｒｓ ｗｉｔｈ ＳＦ３Ｂ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｍｏｄｕｌａｔｏｒｓ（抄録Ｃ８：ＳＦ３Ｂスプライシング調節因子によるＭＣＬ１依存性癌のターゲティング）．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ．１４．Ｃ８－Ｃ８．１０．１１５８／１５３５－７１６３．ＴＡＲＧ－１５－Ｃ８．）。

【０４９３】

化合物調製及び細胞への提示

アッセイ用の化合物を９０％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中のストックとして調製し、純度をＬＣ／ＭＳによって評価し、低容量液体ハンドラー（ＶＩＡＦＬＯ ＡＳＳＩＳＴ及びＶＩＡＦＬＯ ＩＩ電子１６連ピペット、０．５～１２．５μＬ）を使用して１１ポイント片対数段階希釈でＤＭＳＯに段階希釈することにより、全ての試験に使用するマスター用量反応物（ＭＤＲ）ソースを作成した。

【０４９４】

化合物のＭＤＲソースプレートから細胞アッセイ準備プレートへの移送は、低エネルギー音響移送器（ＡＴＳ１００、ＥＤＣ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）によって直接達成した。化合物をアッセイプレートに移送した後、細胞が受ける用量反応範囲は典型的には１０μＭ～１００ｐＭ（５対数）であり、アッセイの最終的なＤＭＳＯ濃度は、一様に０．１％であった。各アッセイプレートが、媒体／ＤＭＳＯ陰性対照、培地単独／陽性対照、並びにボルテゾミブ及びスタウロスポリンの殺傷性対照用量反応物を含んで自己固定された。アッセイ準備プレートはヒートシールし、１ヵ月を越えないうちに使用するまで－２０℃で保管した。

【０４９５】

アッセイ当日、細胞を回収し、３７，５００～２５，０００細胞／ｍＬに希釈し、次にバルク液体試薬ディスペンサーを使用して（Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ（商標）Ｃｏｍｂｉ試薬ディスペンサー、Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃを使用して）５０μＬ（７５０～５００細胞）をアッセイ準備プレートに分注した。ＤＭＳＯ対応０時点（Ｔ０）プレートを読み取り、次に他の全てのプレートをアッセイの終わりまで３７℃、５％ＣＯ２及び９５％相対湿度でインキュベートした。処理の７２時間後、少なくとも１回の倍加が起こったであろう細胞成長に応じて細胞増殖及び生存度アッセイを実施した。

【０４９６】

処理した細胞の抗増殖活性の測定

生存度及び増殖の評価は、マイクロタイタープレートリーダー（Ｅｎｖｉｓｉｏｎ、ＰＥ）を使用した、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）ルミネセンス細胞生存度アッセイ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）を製造者の指示に従い使用した（ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）ルミネセンス細胞生存度アッセイ技術告示製品使用説明書Ｇ７５７０、Ｇ７５７１、Ｇ７５７２、Ｇ７５７３ 文献番号ＴＢ２８８、改訂３／１５）細胞ＡＴＰ含有量の測定によった。

【０４９７】

細胞増殖は、０時点（Ｔ０）シグナルを陽性対照として使用し、プレート内媒体ウェル（ＤＭＳＯ）を陰性対照として使用して判定した。データはパーセント阻害率に変換しており、－１００％～１００％成長の範囲内に含まれ、ここで、－１００％は殺傷性応答に等しく、１００％は無阻害又は最大成長に等しい。０％又はそれに近い細胞成長は、静的応答と見なされる。

【０４９８】

１．結果

【０４９９】
【表１００】

表24. 生物学的アッセイの結果

例	SPA-ATS 幾何平均 IC50 (nM) SF3B1 (WT)	qPCR-IVS-ATS 幾何平均 IC50 (nM) Ad2.1	qPCR-IVS-ATS 幾何平均 IC50 (nM) Ad2.2	比 Ad2.1/2.2	CTGlo-ATS 幾何平均 GI50 (nM) 72時間 PANC0504.1	CTGlo-ATS 平均 最小 応答率% 72時間 PANC0504.1	CTGlo-ATS 幾何平均 GI50 (nM) 72時間 NCIH1568.1	CTGlo-ATS 平均 最小 応答率% 72時間 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

【０５００】

【表１０１】

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

【０５０１】

【表１０２】

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	1946.07	25.144	9024.44	49.516

【０５０２】

【表１０３】

					4		8	
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

【０５０３】

【表１０４】

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

【０５０４】

【表１０５】

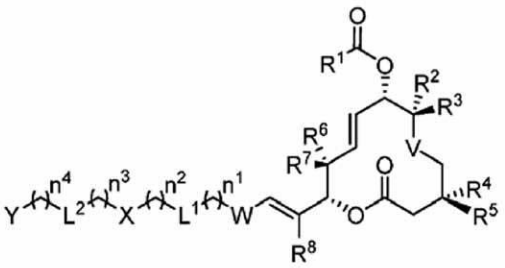
207	3.456	22.522	15.523	1.451	15.083	-92.266	16.872	-63.380
208	1.770	1378.136	25.142	54.813	9.265	-94.342	11.644	-47.371
209	4.781	3132.451	30.034	104.297	16.373	-93.368	12.134	-51.998
210	4.353	10999.791	32.727	336.112	27.842	-96.896	17.045	-51.154
211	11.856	651.389	83.449	7.806	47.630	-91.820	60.600	-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

【０５０５】

【表１０６】

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

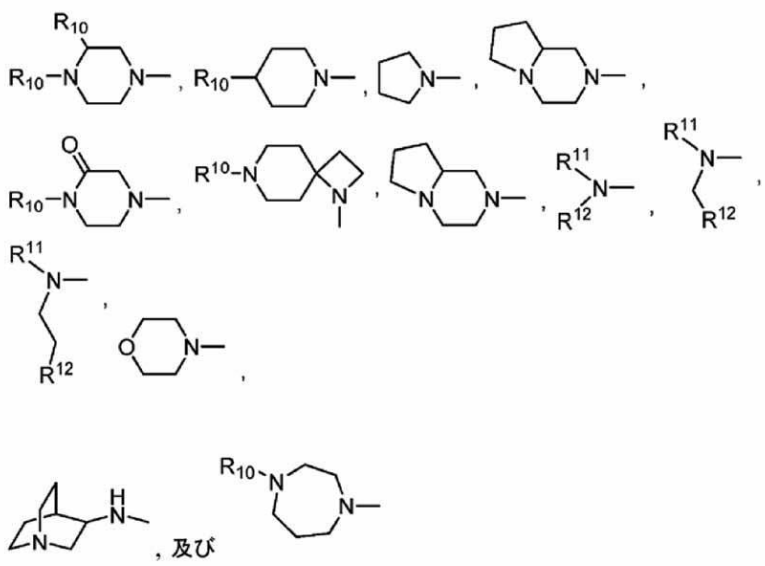
【０５０６】
式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物の投与
　１００μＬのＰＶＳ不含マトリゲル中のＣＴ２６結腸癌細胞（０．２５×１０６；ＡＴＣＣカタログ番号ＣＲＬ－２６３８）を８週齢雌Ｂａｌｂ／ｃマウス（Ｅｎｖｉｇｏ）の右側腹部に皮下移植する。ＣＴ２６腫瘍を平均約１００ｍｍ３になるまで成長させた後、動物を有効性試験に登録する。各治療群には１２匹のマウスが含まれる。マウスを式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、抗ＣＴＬＡ４抗体、又はこれらの併用により、様々な用量で、及び様々な投与経路によって治療する。式Ｉ（式ＩＩａ～ｅ、式ＩＩＩａ、式ＩＶａ、及び式Ｖａを含む）の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物は、５％エタノール及び９５％メチルセルロース溶液（０．５％メチルセルロース）を含有する組成物に製剤化する。抗ＣＴＬＡ４抗体は、ｐＨ７のＰＢＳ中に製剤化する。腫瘍は最長１９日まで週３回測定する。腫瘍容積は、楕円体の公式：腫瘍容積＝（長さ×幅２）／２を用いて計算する。
【０５０７】
他の実施形態：
　実施形態１．式Ｉの化合物：
【化７４】



Ｉ

及びその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物
［式中：
　Ｒ１は、

【化７５】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ジメチルアミノ基、及びメトキシＣ１～Ｃ６アルキル基から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよく；

Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、及びＲ７は、各々独立に、水素、ヒドロキシル基、－Ｏ－Ｒ１０基、及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択され；

Ｒ８、Ｒ９、及びＲ１３は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択され；

Ｒ１０は、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アミノアルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１～Ｃ６アルキルカルボン酸基、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル基、ベンジル基、Ｃ３～Ｃ８ヘテロシクリル基、－ＣＨ２－Ｃ３～Ｃ８ヘテロシクリル基、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ３～Ｃ８ヘテロシクリル基、アシル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＣＤ３、及び－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ１１Ｒ１２基から選択され；

Ｒ１１及びＲ１２は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アミノアルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル基、及びＣ３～Ｃ８ヘテロシクリル基から選択され；

Ｖは、－ＣＨ２－及び－Ｎ（Ｒ９）－から選択され；

Ｗは、３～８員炭素環及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよく；

Ｘ及びＹは、各々独立に、結合、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよく；

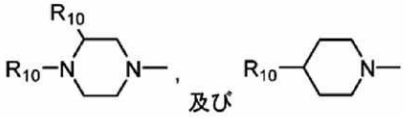
Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－から選択され；及び

各ｎは、独立に、０～４から選択される］。

【０５０８】

実施形態２．Ｒ１が、

【化７６】

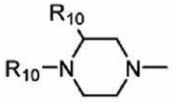


から選択され、この各々は、ハロゲン及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される１～３個の基によって置換されていてもよい、実施形態１の化合物。

【０５０９】

実施形態３．Ｒ１が、

【化７７】

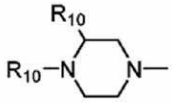


から選択され、これはＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される１～３個の基で置換されていてもよい、実施形態１又は実施形態２の化合物。

【０５１０】

実施形態４．Ｒ１が、非置換の

【化７８】



から選択される、実施形態１～３のいずれか１つの化合物。

【０５１１】

実施形態５．Ｒ２がメチルであり、及びＲ３が水素である、実施形態１～４のいずれか１つの化合物。

【０５１２】

実施形態６．Ｒ４が水素であり、及びＲ５がヒドロキシルである、実施形態１～５のいずれか１つの化合物。

【０５１３】

実施形態７．Ｒ６が水素であり、及びＲ７がメチルである、実施形態１～６のいずれか１つの化合物。

【０５１４】

実施形態８．Ｒ８がメチルである、実施形態１～７のいずれか１つの化合物。

【０５１５】

実施形態９．Ｖが－ＣＨ２－である、実施形態１～８のいずれか１つの化合物。

【０５１６】

実施形態１０．Ｗが、ベンゼン環、ピリジン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インダゾール環、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環、及びイミダゾピリジン環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよい、実施形態１～９のいずれか１つの化合物。

【０５１７】

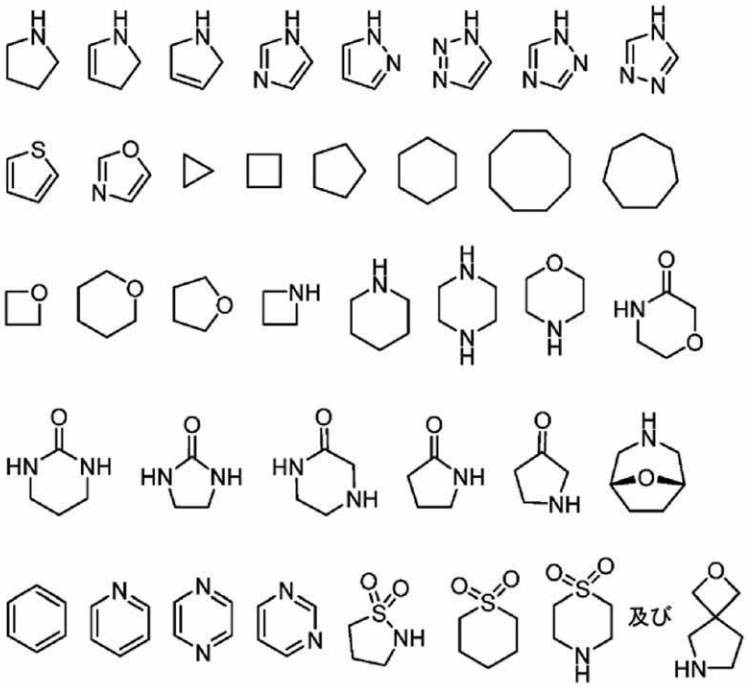
実施形態１１．Ｗがベンゼン環であり、これはハロゲン及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよい、実施形態１～１０の

いずれか１つの化合物。

【０５１８】

実施形態１２．Ｘ及びＹが、各々独立に、結合、

【化７９】

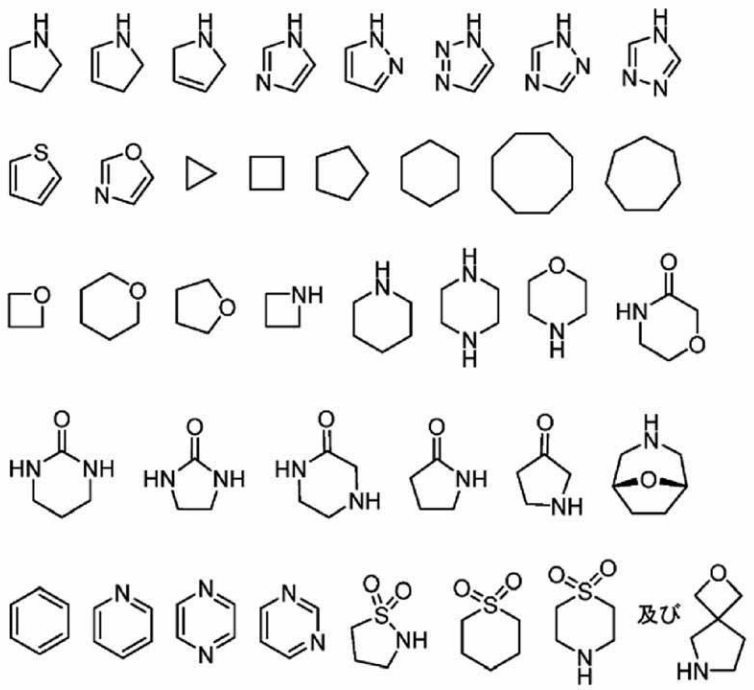


から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、実施形態１～１１のいずれか１つの化合物。

【０５１９】

実施形態１３．Ｙが水素であり、及びＸが、

【化８０】

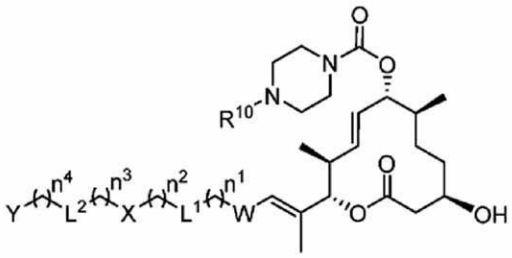


から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、いずれかの実施形態１～１１の化合物。

【０５２０】

実施形態１４．式ＩＩａの化合物：

【化８１】



IIa

及びその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物

［式中：

Ｒ１０は、水素及びメチルから選択され；

Ｗは、３～８員炭素環及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｘ及びＹは、各々独立に、結合、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々

独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；及び

各ｎは、独立に、０～４から選択される］。

【０５２１】

実施形態１５．Ｗが、ベンゼン環、ピリジン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インダゾール環、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環、及びイミダゾピリジン環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよい、実施形態１４の化合物。

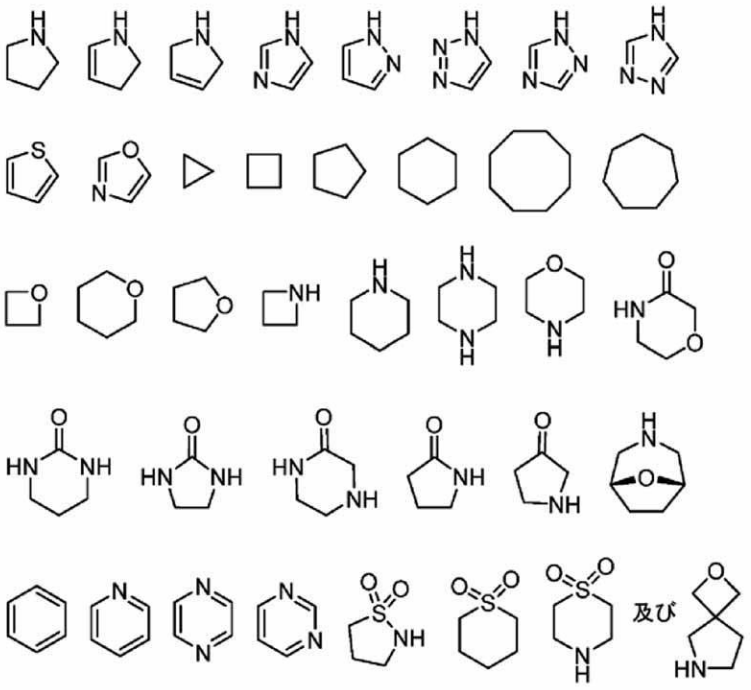
【０５２２】

実施形態１６．Ｗがベンゼン環であり、これはハロゲン及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよい、実施形態１４又は実施形態１５の化合物。

【０５２３】

実施形態１７．Ｘ及びＹが、各々独立に、結合、

【化８２】

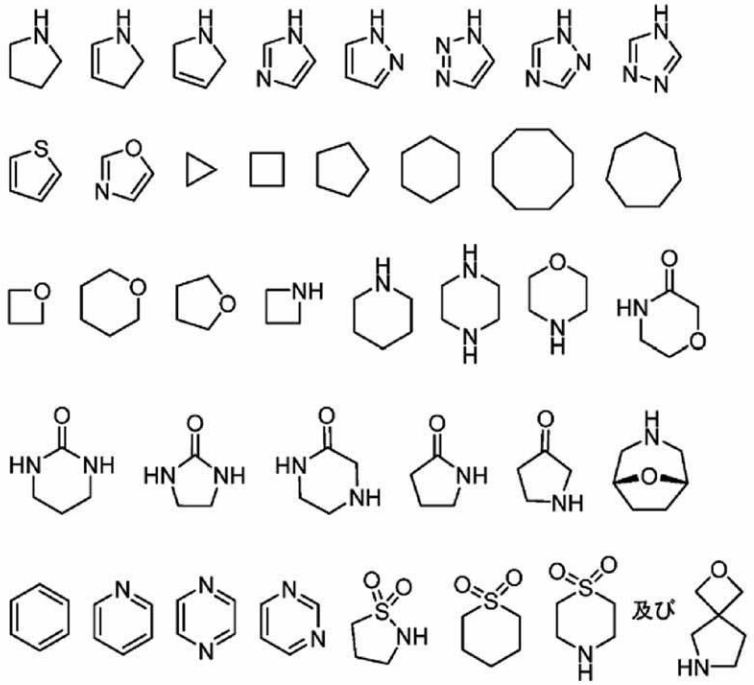


から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、実施形態１４～１６のいずれか１つの化合物。

【０５２４】

実施形態１８．Ｙが水素であり、及びＸが、

【化８３】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、いずれかの実施形態１４～１７の化合物。

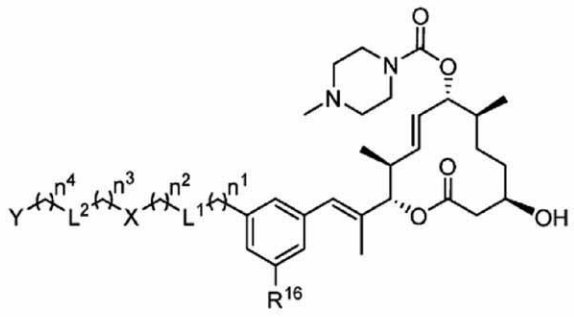
【０５２５】

実施形態１９．Ｙが水素であり、及びＸが結合である、実施形態１４～１７のいずれか１つの化合物。

【０５２６】

実施形態２０．式ＩＩｂの化合物

【化８４】



IIb

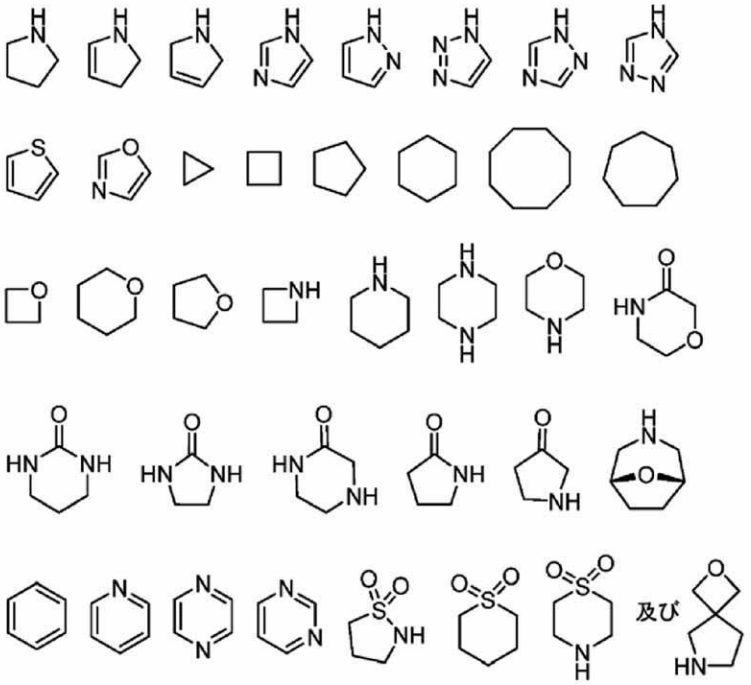
及びその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物

［式中：

Ｒ１６は、水素及びフルオロから選択され；

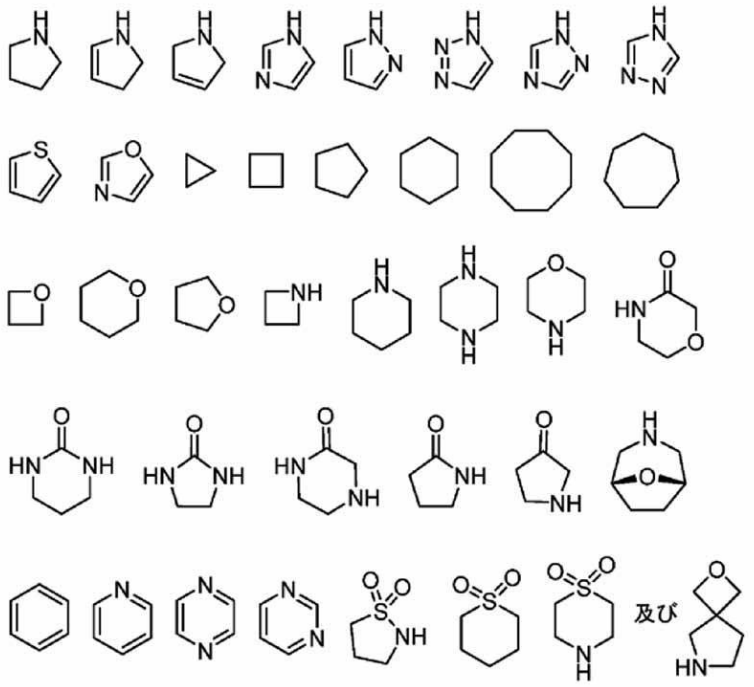
Ｘ及びＹは、各々独立に、結合、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々

独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
　Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；及び
　各ｎは、独立に、０～４から選択される］。
【０５２７】
　実施形態２１．Ｘ及びＹが、各々独立に、結合、
【化８５】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、実施形態２０の化合物。
【０５２８】
　実施形態２２．Ｙが水素であり、及びＸが、

【化８６】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、実施形態２０又は実施形態２１の化合物。

【０５２９】

実施形態２３．Ｙが水素であり、及びＸが結合である、実施形態２０～２２のいずれか１つの化合物。

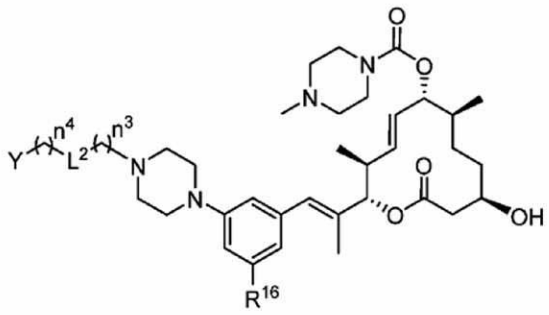
【０５３０】

実施形態２４．Ｒ１６がフルオロである、実施形態２０～２３のいずれか１つの化合物。

【０５３１】

実施形態２５．式ＩＩｃの化合物：

【化８７】



IIc

及びその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物

［式中：

Ｒ１６は、水素及びフルオロから選択され；

Ｙは、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１

～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｌ２は、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；

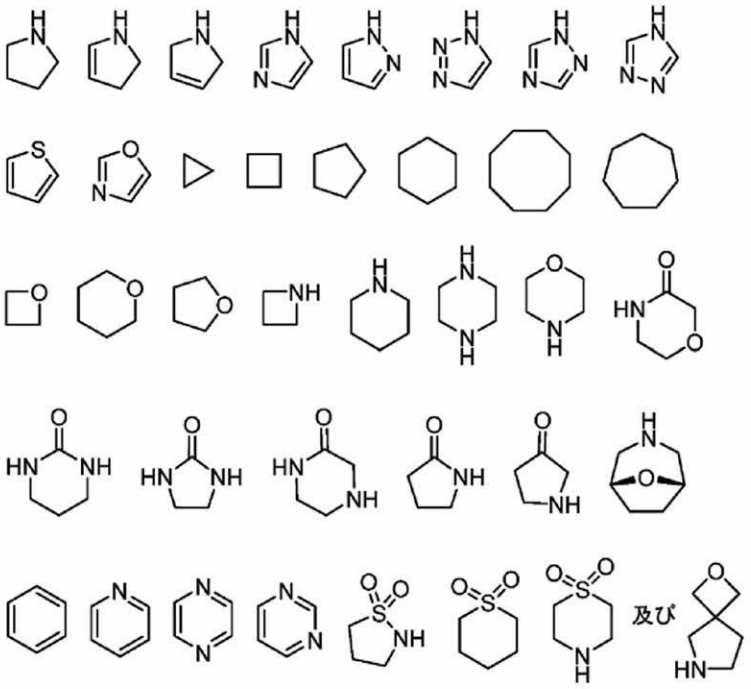
ｎ３は、０であり；及び

ｎ４は、０～４から選択される］。

【０５３２】

実施形態２６．Ｙが、水素、

【化８８】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、実施形態２５の化合物。

【０５３３】

実施形態２７．Ｌ２が結合である、実施形態２５又は実施形態２６の化合物。

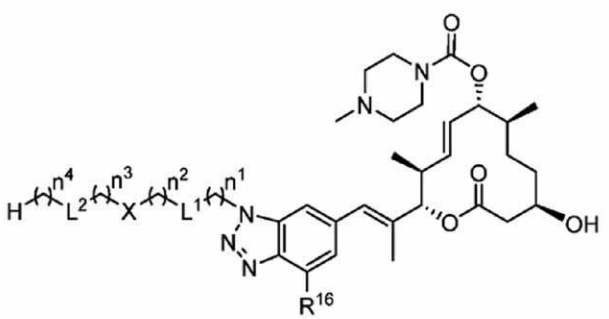
【０５３４】

実施形態２８．Ｒ１６がフルオロである、実施形態２５～２７のいずれか１つの化合物。

【０５３５】

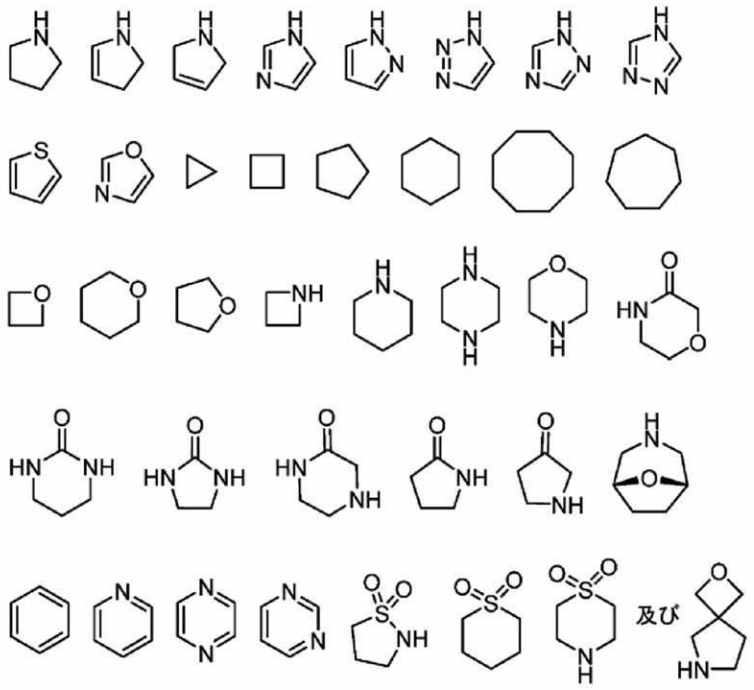
実施形態２９．式ＩＩｄの化合物：

【化８９】



IId

及びその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物
［式中：
Ｒ１６は、水素及びフルオロから選択され；
Ｘは、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；
Ｌ１及びＬ２は、独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；及び
各ｎは、独立に、０～４から選択される］。
【０５３６】
実施形態３０．Ｘが、結合、
【化９０】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロ

キシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、実施形態２９の化合物。

【０５３７】

実施形態３１．Ｘ、Ｌ１、及びＬ２が、各々、結合である、実施形態２９又は実施形態３０の化合物。

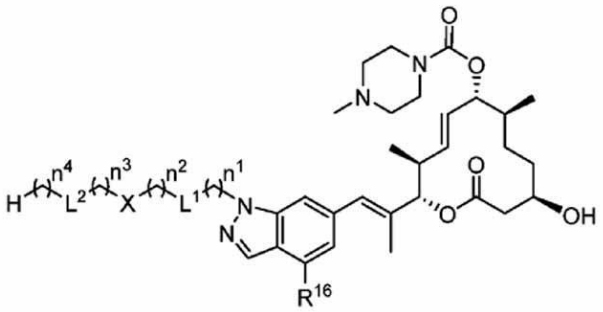
【０５３８】

実施形態３２．Ｒ１６がフルオロである、実施形態２５～２７のいずれか１つの化合物。

【０５３９】

実施形態３３．式ＩＩｅの化合物：

【化９１】



IIe

及びその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物

［式中：

Ｒ１６は、水素及びフルオロから選択され；

Ｘは、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から独立に選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

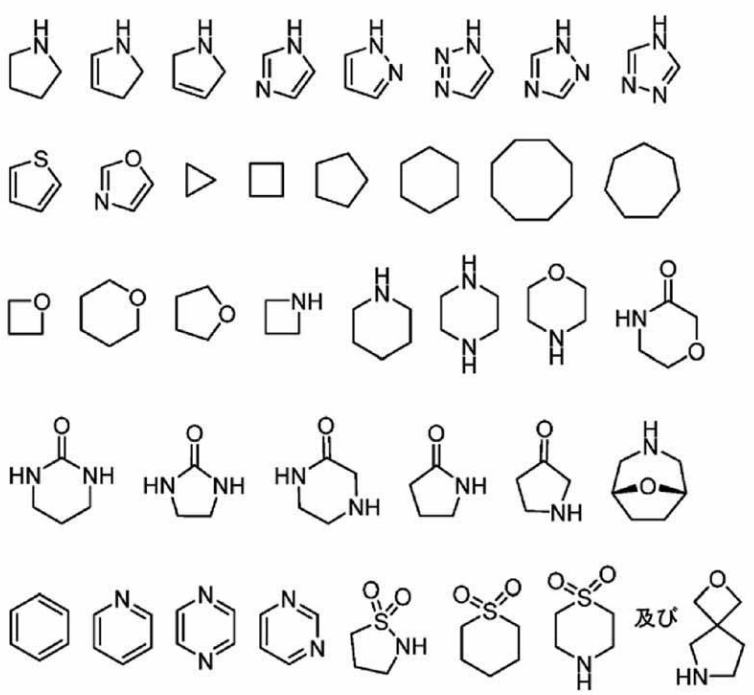
Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；及び

各ｎは、独立に、０～４から選択される］。

【０５４０】

実施形態３４．Ｘが、結合、

【化９２】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、実施形態３３の化合物。

【０５４１】

実施形態３５．Ｘ、Ｌ１、及びＬ２が、各々、結合である、実施形態３３又は実施形態３４の化合物。

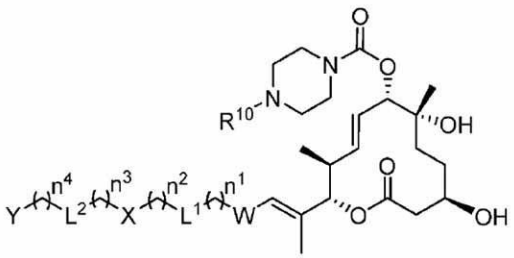
【０５４２】

実施形態３６．Ｒ１６がフルオロである、実施形態３３～３５のいずれか１つの化合物。

【０５４３】

実施形態３７．式ＩＩＩａの化合物：

【化９３】



及びその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物

［式中：

Ｒ１０は、水素及びメチルから選択され；

Ｗは、３～８員炭素環及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｘ及びＹは、各々独立に、結合、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

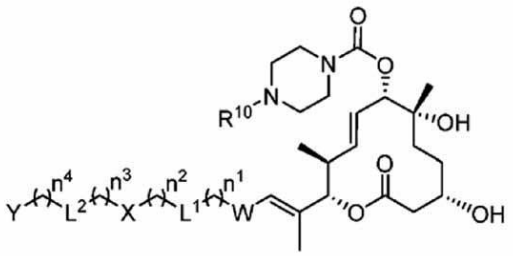
Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；及び

各ｎは、独立に、０～４から選択される］。

【０５４４】

実施形態３８．式ＩＶａの化合物：

【化９４】



IVa

又はその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物

［式中：

Ｒ１０は、水素及びメチルから選択され；

Ｗは、３～８員炭素環及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｘ及びＹは、各々独立に、結合、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；及び

各ｎは、独立に、０～４から選択される］。

【０５４５】

実施形態３９．Ｗが、ベンゼン環、ピリジン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インダゾール環、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環、及びイミダゾピリジン環から選択され、この各々は、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよい、実施形態３８の化合物。

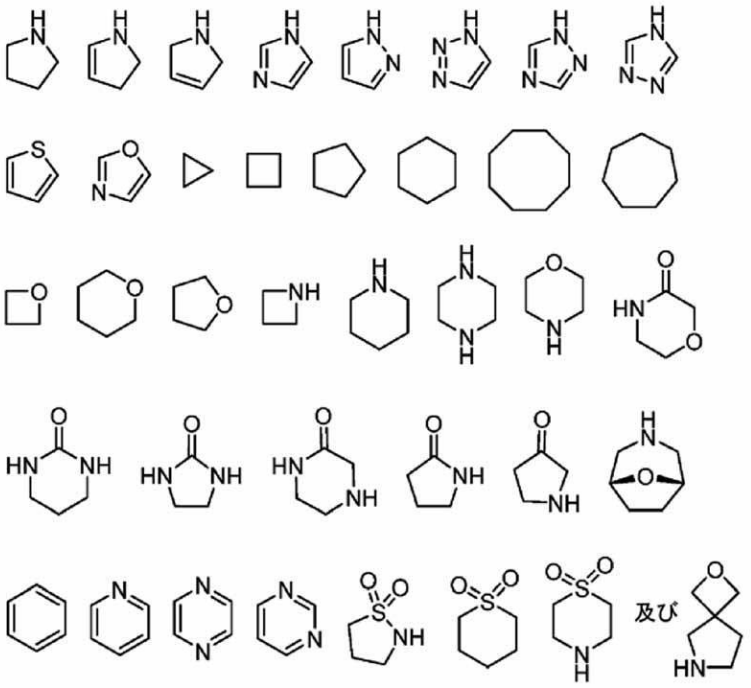
【０５４６】

実施形態４０．Ｗがベンゼン環であり、これはハロゲン及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよい、実施形態３８又は実施形態３９の化合物。

【０５４７】

実施形態４１．Ｘ及びＹが、各々独立に、結合、

【化９５】

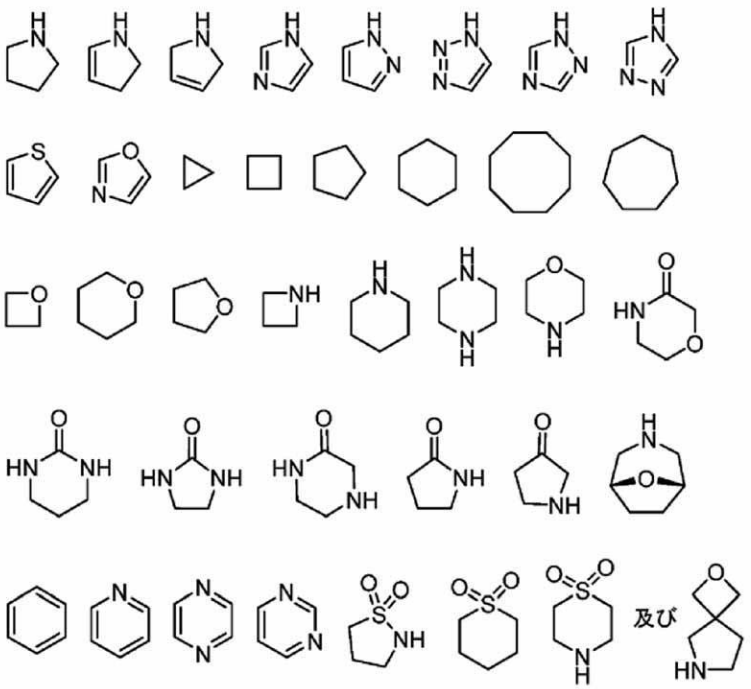


から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、実施形態３８～４０のいずれか１つの化合物。

【０５４８】

実施形態４２．Ｙが水素であり、及びＸが、

【化９６】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、いずれかの実施形態３８～４１の化合物。

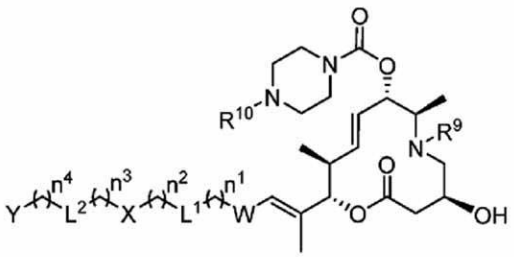
【０５４９】

実施形態４３．Ｙが水素であり、及びＸが結合である、実施形態３８～４２のいずれか１つの化合物。

【０５５０】

実施形態４４．式Ｖａの化合物：

【化９７】



Va

又はその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物

［式中：

Ｒ９は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択され；

Ｒ１０は、水素及びメチルから選択され；

Ｗは、３～８員炭素環及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｘ及びＹは、各々独立に、結合、水素、３～８員炭素環、及び３～８員ヘテロ環から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよく；

Ｌ１及びＬ２は、各々独立に、結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－Ｎ（Ｒ１３）－、－Ｓ（Ｏ２）－、及び－Ｎ（Ｒ１３）－（式中、Ｒ１３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から選択され；及び

各ｎは、独立に、０～４から選択される］。

【０５５１】

実施形態４５．Ｗが、ベンゼン環、ピリジン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インダゾール環、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環、及びイミダゾピリジン環から選択され、この各々は、ハロゲン、－ＮＲ８Ｒ９基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、及びＣ３～Ｃ５シクロアルキル基から独立に選択される１～３個の基によって任意選択で置換されていてもよい、実施形態４４の化合物。

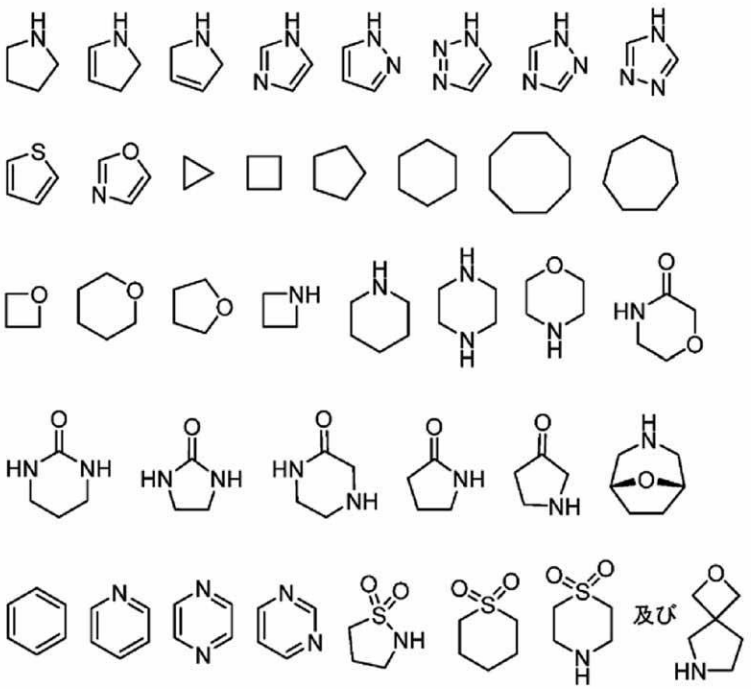
【０５５２】

実施形態４６．Ｗがベンゼン環であり、これはハロゲン及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される１～３個の基で置換されていてもよい、実施形態４４又は実施形態４５の化合物。

【０５５３】

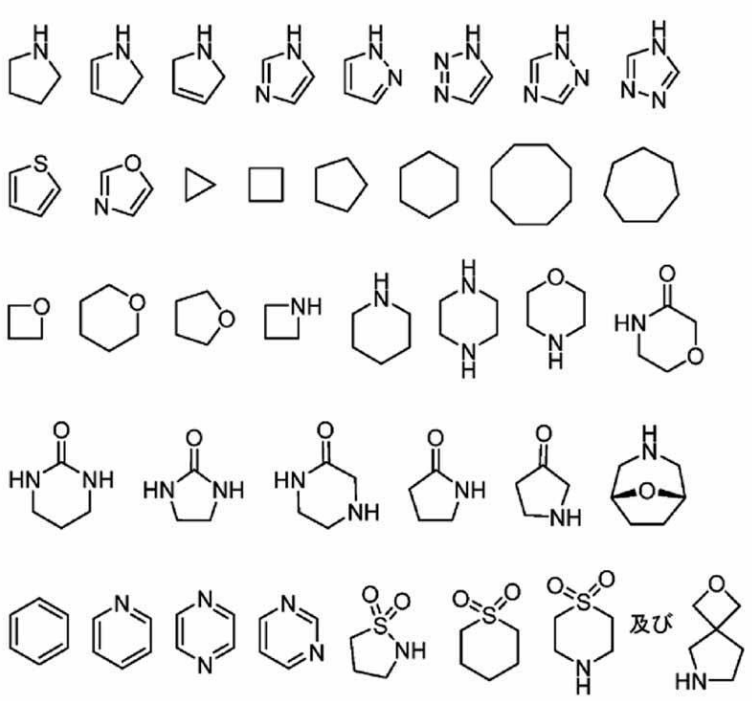
実施形態４７．Ｘ及びＹが、各々独立に、結合、

【化９８】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、実施形態４４～４６のいずれか１つの化合物。

【０５５４】
実施形態４８．Ｙが水素であり、及びＸが、
【化９９】



から選択され、この各々は、ハロゲン、ヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ基、メトキシＣ１～Ｃ６アルキル基、－ＳＯ２－Ｃ１～Ｃ６アルキル基、及び－ＮＲ１４Ｒ１５基（式中、Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立に、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル基から選択される）から独立に選択される１～３個の基で置換されていてもよい、いずれかの実施形態４４～４７の化合物。
【０５５５】
実施形態４９．Ｙが水素であり、及びＸが結合である、実施形態４４～４８のいずれか１つの化合物。
【０５５６】
実施形態５０．
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（３－ピペラジン－１－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－（１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１

－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（２－モルホリン－４－イルピリジン－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（２－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（４－フルオロ－３－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－［（３Ｓ）－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－［（３Ｓ）－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（２－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（３Ｓ）

－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（３－メチル－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－モルホリン－４－イル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－クロロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート；
［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｓ）－３，４－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－プロパン－２－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－シクロブチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－シクロペンチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３，５－ジフルオロフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（ジメチルアミノ）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－

メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（１Ｒ，５Ｓ）－８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（３－オキソピロリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（オキサン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（５－クロロピリジン－３－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）カルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３，５－ジクロロフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１，１－ジオキソ－１，２－チアゾリジン－２－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（１，３－ジメチルインダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１，１－ジオキソ－１，４－チアジナン－４－イル）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１，１－ジオキソ－１，４－チアジナン－４－イル）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］モルホリン－４－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エ

ン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（１－メチルインダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－（シクロペンチルスルファモイル）－２－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（４－メチルスルホニルピペラジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（４－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－イミダゾール－１－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－７，１０－ジヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－７，１０－ジヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［３－（２－ヒドロキシエチル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［３－（２－フルオロエチニル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル］フェニル

］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［３－（２－モルホリン－４－イルエチル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［３－（シクロプロピルメチル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｓ）－２－メチルモルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－メチルモルホリン－４－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－［（２Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルペンチル］ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－［（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルペンタノイル］ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－モルホリン－４－イルエチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－エテニルスルホニルピペラジン－１－イル）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－メチルモルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）モルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）モルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－

１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（メチルカルバモイル）モルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（２－オキソ－１，３－ジアジナン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［３－（シクロプロピルメチル）－２－オキソ－１，３－ジアジナン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシプロパノイル］ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３，４，６，７，８，８ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－メチルモルホリン－４－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（２－シクロプロピル－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－オキソ－２－ピラジン－２－イルエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－７，１０－ジヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（シクロプロピルメチル）－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イルプロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピ

ペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－（シクロプロピルスルファモイル）－３－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［２－フルオロ－５－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（３－ピペラジン－１－イルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－ホルミルピペラジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（６－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（１，３－ジメチルインダゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－３－イル）－Ｎ－メチルカルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［２－（シクロプロピルメチル）－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（４－フルオロ－

１－メチルインダゾール－６－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－［１－（ピリジン－４－イルメチル）ピラゾール－４－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（１－メチルピラゾール－４－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチル）－３－オキソピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－メトキシエチル）－３－オキソピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピラゾール－４－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－メトキシアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（シクロプロパンカルボニル）ピペラジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（４－メトキシフェニル）スルホニルピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルホニルピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（４－ピリジン－３－イルスルホニルピペラジン－１－イル）フェニル］プロパ－１

－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１－メチルイミダゾール－４－イル）スルホニルピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（シクロヘキサンカルボニル）ピペラジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１－メチルインドール－６－イル）スルホニルピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（オキサン－４－イル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－２－（オキサン－４－イル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（オキサン－４－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－モルホリン－４－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１－メチルイミダゾール－４－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（２－シクロプロピルアセチル）ピペラジン－１－イル］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（１，３－オキサゾール－５－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ

－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシエチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（オキセタン－３－イルスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（オキセタン－３－イルスルホニル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－（１－ヒドロキシイソキノリン－７－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－［２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（２－オキソ－２－ピロリジン－１－イルエチル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（シアノメチル）－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（シクロプロピルメチル）－３－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（３－メトキシプロパノイル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ヒドロキシアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－

エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（シクロプロピルメチル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［２－（シクロプロピルメチル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（シクロプロピルメチル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（オキサン－４－イル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－２－（オキサン－４－イル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（２－メトキシエチル）ベンズイミダゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（オキソラン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－４－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（４－クロロフェニル）メチル］－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－７－フルオロベンズイミダゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシク

ロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（オキサン－４－イルメチル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－［（３Ｓ）－オキソラン－３－カルボニル］ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－［（３Ｓ）－オキソラン－３－カルボニル］ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（オキセタン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（３－メチルオキセタン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（３－ヒドロキシプロパノイル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（４－メチルオキサン－４－イル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１，１－ジオキソチアン－４－イル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサ

シクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（２－メトキシエチル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（３Ｓ）－オキサン－３－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（３Ｓ）－オキサン－３－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（３Ｒ，４Ｓ）－３－ヒドロキシオキサン－４－イル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－シクロヘキシル－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－（４－メトキシフェニル）ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［７－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］ベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル（オキサン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル（オキセタン－３－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－［メチル（オキサン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－［メチル（オキセタン－３－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１，１－ジオキソチアン－４－イル）－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［エチル－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）アミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）－プロパン－２－イルアミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－アセチルピペリジン－４－イル）－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－（１－プロパノイルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［［１－（２－メトキシアセチル）ピペリジン－４－イル］－メチルアミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－ベンゾイルピペリジン－４－イル）－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－

５－［メチル－（１－プロピルスルホニルピペリジン－４－イル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－シクロペンチルスルホニルピペリジン－４－イル）－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（１－メチルイミダゾール－４－イル）スルホニルピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［［１－（ベンゼンスルホニル）ピペリジン－４－イル］－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－アセチルピペリジン－４－イル）メチル－メチルアミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）メチル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（１，３－オキサゾール－５－カルボニル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（ピラジン－２－カルボニル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（１－メチルイミダゾール－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（プロパン－２－イルカルバモイル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（プロピルカルバモイル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニ

ル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［メチル－［１－（フェニルカルバモイル）ピペリジン－４－イル］アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）オキシフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－４－フルオロインダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［４－フルオロ－１－（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）インダゾール－６－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－ピロリジン－１－イルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（アゼチジン－１－イルスルホニル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－［（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル］スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）スルファモイル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－（４－メチル－３－ピロリジン－１－イルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］

－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（５－ピロリジン－１－イルスルホニルピリジン－３－イル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［４－メチル－３－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（ｔｅｒｔ－ブチルスルファモイル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－［３－（プロパン－２－イルスルファモイル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（エチルスルファモイル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）スルホニルフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［３－（メチルスルファモイル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（３－ピペリジン－１－イルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－［（Ｅ）－１－（３－ピロリジン－１－イルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－シクロプロピルスルホニルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（シクロプロピルスルホニルアミノ）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－（メタンスルホンアミド）ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（３Ｓ）－３－［（２－メトキシアセチル）アミノ］ピロリジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－２－［（Ｅ）－１－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（トリジュウテリオメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）カルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（ピリミジン－４－イルメチル）カルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］モルホリン－４－カルボキシレート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート；

［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［（４－メトキシフェニル）メチル］カルバメート；

［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プ

ロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル］カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３，３，４－トリメチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－シクロヘプチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１

－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピリジン－４－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－シクロヘキシルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］－Ｎ－メチルカルバメート；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリノフェニル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル７－メチル－１，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（３－モルホリン－４－イルプロピル）カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］Ｎ－（２－シアノエチル）－Ｎ－メチルカルバメート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］３，３，４－トリメチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（ジメチルスルファモイルアミノ）－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｒ，１０Ｓ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［（２－メトキシアセチル）アミノ］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１

０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［（２－シクロプロピルアセチル）アミノ］－５－フルオロフェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－［（３－ヒドロキシフェニル）メチル］ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－フルオロ－５－［４－（２－ピラゾール－１－イルアセチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－（ピリジン－３－イルメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－７－フルオロベンゾトリアゾール－５－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボニル］オキシメチル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［３－［（Ｅ）－２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－６－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）オキシ－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－２－イル］プロパ－１－エニル］フェニル］メチル２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［２－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］ピリジン－４－イル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［３－［（Ｅ）－２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－６－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）オキシ－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－２－イル］プロパ－１－エニル］フェニル］メチルモルホリン－４－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－（ジメチルカルバモイルオキシメチル）フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボニル］オキシメチル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－［３－［［（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－カルボニル］オキシメチル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１

－［３－［（４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル）オキシメチル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－［（Ｅ）－１－（３－フルオロ－５－モルホリン－４－イルフェニル）プロパ－１－エン－２－イル］－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－２－［（Ｅ）－１－［３－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］プロパ－１－エン－２－イル］－３，７－ジメチル－１２－オキソ－１－オキサシクロドデカ－４－エン－６－イル］４－ピペリジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート；
２－［４－［３－フルオロ－５－［（Ｅ）－２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｅ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－６－（ピペラジン－１－カルボニルオキシ）－１－オキサシクロドデカ－４－エン－２－イル］プロパ－１－エニル］フェニル］ピペラジン－１－イル］酢酸；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（３－（ジメチルアミノ）フェニル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（３－（ジメチルアミノ）フェニル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－２－（（Ｅ）－１－（５－クロロピリジン－３－イル）プロパ－１－エン－２－イル）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソオキサシクロドデカ－４－エン－６－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
（２Ｓ，３Ｓ，６Ｒ，７Ｓ，１０Ｒ，Ｅ）－１０－ヒドロキシ－３，７－ジメチル－１２－オキソ－２－（（Ｅ）－１－（３－（ピロリジン－１－イルスルホニル）フェニル）プロパ－１－エン－２－イル）オキサシクロドデカ－４－エン－６－イルピペラジン－１－カルボキシレート；
及びその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物。

【０５５７】
実施形態５１．前記化合物において約８０重量％超を化合物の１つの立体異性体が占める、実施形態１～５０のいずれか１つの化合物。

【０５５８】
実施形態５２．前記化合物において約９０重量％超を化合物の１つの立体異性体が占める、実施形態１～５０のいずれか１つの化合物。

【０５５９】
実施形態５３．前記化合物において約９５重量％超を化合物の１つの立体異性体が占める、実施形態１～５０のいずれか１つの化合物。

【０５６０】
実施形態５４．前記化合物において約９７重量％超を化合物の１つの立体異性体が占める、実施形態１～５０のいずれか１つの化合物。

【０５６１】
実施形態５５．請求項１～５４のいずれか一項に記載の化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を含む医薬組成物。

【０５６２】
実施形態５６．静脈内、経口、皮下、又は筋肉内投与用に製剤化される、実施形態５５の医薬組成物。

【０５６３】

実施形態５７．経口投与用に製剤化される、実施形態５６の医薬組成物。
【０５６４】
実施形態５８．それを必要としている対象における癌の治療方法であって、実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含み、癌が、骨髄異形成症候群、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性骨髄性白血病、結腸癌、膵癌、子宮内膜癌、卵巣癌、乳癌、ぶどう膜黒色腫、胃癌、胆管癌、及び肺癌から選択される、方法。
【０５６５】
実施形態５９．前記癌が、骨髄異形成症候群、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、及び急性骨髄性白血病から選択される、実施形態５８の方法。
【０５６６】
実施形態６０．前記癌が骨髄異形成症候群である、実施形態５８の方法。
【０５６７】
実施形態６１．前記癌が慢性骨髄単球性白血病である、実施形態５８の方法。
【０５６８】
実施形態６２．前記癌が急性骨髄性白血病である、実施形態５８の方法。
【０５６９】
実施形態６３．前記癌が慢性リンパ球性白血病である、実施形態５８の方法。
【０５７０】
実施形態６４．前記癌が急性リンパ芽球性白血病である、実施形態５８の方法。
【０５７１】
実施形態６５．前記癌が子宮内膜癌である、実施形態５８の方法。
【０５７２】
実施形態６６．前記癌が卵巣癌である、実施形態５８の方法。
【０５７３】
実施形態６７．前記癌が乳癌である、実施形態５８の方法。
【０５７４】
実施形態６８．前記癌がぶどう膜黒色腫である、実施形態５８の方法。
【０５７５】
実施形態６９．前記癌が胃癌である、実施形態５８の方法。
【０５７６】
実施形態７０．前記癌が胆管癌である、実施形態５８の方法。
【０５７７】
実施形態７１．前記癌が肺癌である、実施形態５８の方法。
【０５７８】
実施形態７２．前記癌が結腸癌である、実施形態５８の方法。
【０５７９】
実施形態７３．前記癌が膵癌である、実施形態５８の方法。
【０５８０】
実施形態７４．前記癌が、スプライセオソーム遺伝子又はタンパク質における１つ以上の突然変異に関して陽性である、実施形態５８～７３のいずれか１つの方法。
【０５８１】
実施形態７５．前記スプライセオソーム遺伝子又はタンパク質が、スプライシング因子３Ｂサブユニット１（ＳＦ３Ｂ１）、Ｕ２核内低分子ＲＮＡ補助因子１（Ｕ２ＡＦ１）、セリン／アルギニンリッチスプライシング因子２（ＳＲＳＦ２）、ジンクフィンガー（ＣＣＨ型）ＲＮＡ結合モチーフ及びセリン／アルギニンリッチ２（ＺＲＳＲ２）、プレｍＲＮＡプロセシング－スプライシング因子８（ＰＲＰＦ８）、Ｕ２核内低分子ＲＮＡ補助因子２（Ｕ２ＡＦ２）、スプライシング因子１（ＳＦ１）、スプライシング因子３ａサブ

ユニット１（ＳＦ３Ａ１）、ＰＲＰ４０プレｍＲＮＡプロセシング因子４０ホモログＢ（ＰＲＰＦ４０Ｂ）、ＲＮＡ結合モチーフタンパク質１０（ＲＢＭ１０）、ポリ（ｒＣ）結合タンパク質１（ＰＣＢＰ１）、クルックドネックプレｍＲＮＡスプライシング因子１（ＣＲＮＫＬ１）、ＤＥＡＨ（Ａｓｐ－Ｇｌｕ－Ａｌａ－Ｈｉｓ）ボックスヘリカーゼ９（ＤＨＸ９）、ペプチジル－プロリルシス－トランスイソメラーゼ様２（ＰＰＩＬ２）、ＲＮＡ結合モチーフタンパク質２２（ＲＢＭ２２）、核内低分子リボ核タンパク質Ｓｍ　Ｄ３（ＳＮＲＰＤ３）、推定ＡＴＰ依存性ＲＮＡヘリカーゼＤＤＸ５（ＤＤＸ５）、プレｍＲＮＡ－スプライシング因子ＡＴＰ依存性ＲＮＡヘリカーゼＤＨＸ１５（ＤＨＸ１５）、及びポリアデニル酸結合タンパク質１（ＰＡＢＰＣ１）から選択される、実施形態７４の方法。

【０５８２】

実施形態７６．スプライセオソーム遺伝子又はタンパク質がスプライシング因子３Ｂサブユニット１である、実施形態７５の方法。

【０５８３】

実施形態７７．それを必要としている対象における癌の治療方法であって、実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物、及び少なくとも１つの追加療法の治療有効量を前記対象に投与することを含む方法。

【０５８４】

実施形態７８．少なくとも１つの追加療法が、少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、又は少なくとも５つの追加療法を含む、実施形態７７の方法。

【０５８５】

実施形態７９．実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の治療有効量が、式Ｉの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、及び／又は少なくとも１つの追加療法の標準的な投薬量と比べて１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低減される、実施形態７７の方法。

【０５８６】

実施形態８０．実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物、及び／又は少なくとも１つの追加療法が、実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の標準的な投与レジメンと比べて少なくとも１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低い頻度で投与される、実施形態７７～７９のいずれか１つの方法。

【０５８７】

実施形態８１．実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物、及び／又は少なくとも１つの追加療法の投与量及び／又は投薬量が、全身毒性の低下及び／又は忍容性の向上をもたらす、実施形態７７～８０のいずれか１つの方法。

【０５８８】

実施形態８２．実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の投与が、少なくとも１つの追加療法の投与前に開始される、実施形態７７の方法。

【０５８９】

実施形態８３．実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容

可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の投与が、少なくとも１つの追加療法の投与後に開始される、実施形態７７の方法。

【０５９０】

実施形態８４．実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の投与が、少なくとも１つの追加療法の投与と同時に開始される、実施形態７７の方法。

【０５９１】

実施形態８５．実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の投与が、初回投与後に少なくとも１回反復される、実施形態７７～８４のいずれか１つの方法。

【０５９２】

実施形態８６．実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の反復投与に使用される量が、初回投与に使用される量と比べて低減される、実施形態８５の方法。

【０５９３】

実施形態８７．実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の反復投与に使用される量が、実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の標準的な投薬量と比べて低減される、実施形態８５の方法。

【０５９４】

実施形態８８．実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の反復投与に使用される量が、実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の標準的な投薬量と比べて１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低減される、実施形態８５の方法。

【０５９５】

実施形態８９．少なくとも１つの追加療法の投与が、初回投与後に少なくとも１回反復される、実施形態７７～８８のいずれか１つの方法。

【０５９６】

実施形態９０．少なくとも１つの追加療法の反復投与に使用される量が、初回投与に使用される量と比べて低減される、実施形態８９の方法。

【０５９７】

実施形態９１．少なくとも１つの追加療法の反復投与に使用される量が、少なくとも１つの追加療法の標準的な投薬量と比べて低減される、実施形態８９の方法。

【０５９８】

実施形態９２．少なくとも１つの追加療法の反復投与に使用される量が、少なくとも１つの追加療法の標準的な投薬量と比べて１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低減される、実施形態８９の方法。

【０５９９】

実施形態９３．実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の反復投与が、少なくとも１つの追加療法の反復投与と同時である、実施

形態７７～９２のいずれか１つの方法。
【０６００】
実施形態９４．実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の反復投与が、少なくとも１つの追加療法の反復投与と逐次的であるか、又は時間をずらされる、実施形態７７～９２のいずれか１つの方法。
【０６０１】
実施形態９５．少なくとも１つの追加療法が、チェックポイント阻害薬を投与することを含む、実施形態７７～９４のいずれか１つの方法。
【０６０２】
実施形態９６．対象が、単独投与時のチェックポイント阻害薬に不忍容、不応性、又は難反応性である、実施形態９５の方法。
【０６０３】
実施形態９７．チェックポイント阻害薬が、ＣＴＬＡ４、ＰＤ１、ＰＤＬ１、ＯＸ４０、ＣＤ４０、ＧＩＴＲ、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、及び／又はＫＩＲを標的化する、実施形態９５の方法。
【０６０４】
実施形態９８．チェックポイント阻害薬が、ＣＴＬＡ４、ＯＸ４０、ＣＤ４０、及び／又はＧＩＴＲを標的化する、実施形態９５の方法。
【０６０５】
実施形態９９．チェックポイント阻害薬が細胞傷害性Ｔリンパ球関連抗原４経路（ＣＴＬＡ４）阻害薬を含む、実施形態９７又は実施形態９８の方法。
【０６０６】
実施形態１００．ＣＴＬＡ４阻害薬が抗ＣＴＬＡ４抗体である、実施形態９９の方法。
【０６０７】
実施形態１０１．抗ＣＴＬＡ４抗体がイピリムマブである、実施形態１００の方法。
【０６０８】
実施形態１０２．チェックポイント阻害薬がプログラム死－１経路（ＰＤ１）阻害薬を含む、実施形態９７又は実施形態９８の方法。
【０６０９】
実施形態１０３．ＰＤ１阻害薬が抗ＰＤ１抗体である、実施形態１０２の方法。
【０６１０】
実施形態１０４．抗ＰＤ１抗体がニボルマブである、実施形態１０３の方法。
【０６１１】
実施形態１０５．ＰＤ１阻害薬が抗ＰＤＬ１抗体である、実施形態１０２の方法。
【０６１２】
実施形態１０６．抗ＰＤＬ１抗体がアテゾリズマブである、実施形態１０５の方法。
【０６１３】
実施形態１０７．チェックポイント阻害薬がＣＴＬＡ４阻害薬及びＰＤ１阻害薬を含む、実施形態９７又は実施形態９８の方法。
【０６１４】
実施形態１０８．ＣＴＬＡ４阻害薬が抗ＣＴＬＡ４抗体である、実施形態１０７の方法。
【０６１５】
実施形態１０９．抗ＣＴＬＡ４抗体がイピリムマブである、実施形態１０８の方法。
【０６１６】
実施形態１１０．ＰＤ１阻害薬が抗ＰＤ１抗体である、実施形態１０７又は実施形態１０８の方法。
【０６１７】
実施形態１１１．抗ＰＤ１抗体がニボルマブである、実施形態１１０の方法。
【０６１８】

実施形態１１２．ＰＤ１阻害薬が抗ＰＤＬ１抗体である、実施形態１０７又は実施形態１０８の方法。

【０６１９】

実施形態１１３．抗ＰＤＬ１抗体がアテゾリズマブである、実施形態１１２の方法。

【０６２０】

実施形態１１４．少なくとも１つの追加療法が、サイトカイン又はサイトカイン類似体を投与することを含む、実施形態７７～９４のいずれか１つの方法。

【０６２１】

実施形態１１５．対象が、単独投与時のサイトカイン又はサイトカイン類似体に不忍容、不応性、又は難反応性である、実施形態１１４の方法。

【０６２２】

実施形態１１６．サイトカイン又はサイトカイン類似体がＴ細胞エンハンサーを含む、実施形態１１４の方法。

【０６２３】

実施形態１１７．サイトカイン又はサイトカイン類似体が、ＩＬ－２、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＦＮγ、及び／又はＴＮＦαを含む、実施形態１１４の方法。

【０６２４】

実施形態１１８．少なくとも１つの追加療法が改変腫瘍ターゲティングＴ細胞を含む、実施形態７７～９４のいずれか１つの方法。

【０６２５】

実施形態１１９．対象が約１５０個以下の突然変異の非同義突然変異荷重を有する、実施形態７７～１１８のいずれか１つの方法。

【０６２６】

実施形態１２０．対象が約１００個以下の突然変異の非同義突然変異荷重を有する、実施形態７７～１１９のいずれか１つの方法。

【０６２７】

実施形態１２１．対象が約５０個以下の突然変異の非同義突然変異荷重を有する、実施形態７７～１２０のいずれか１つの方法。

【０６２８】

実施形態１２２．癌が血液学的悪性腫瘍又は固形腫瘍である、実施形態７７～１２１のいずれか１つの方法。血液学的悪性腫瘍が、Ｂ細胞悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択される、実施形態１２２の方法。

【０６２９】

実施形態１２３．血液学的悪性腫瘍が、急性骨髄性白血病及び多発性骨髄腫から選択される、実施形態１２２又は実施形態１２３の方法。

【０６３０】

実施形態１２４．固形腫瘍が、乳癌、胃癌、前立腺癌、卵巣癌、肺癌、子宮癌、唾液管癌、黒色腫、結腸癌、及び食道癌から選択される、実施形態１２２の方法。

【０６３１】

実施形態１２５．癌が、骨髄異形成症候群、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性骨髄性白血病、結腸癌、膵癌、子宮内膜癌、卵巣癌、乳癌、ぶどう膜黒色腫、胃癌、胆管癌、及び肺癌から選択される、実施形態７７～１２１のいずれか１つの方法。

【０６３２】

実施形態１２６．少なくとも１つのネオ抗原を誘導する方法であって、実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の治療有効量を新生物細胞に接触させることを含み、それによって少なくとも１つのネオ抗原の産生を誘導する、方法。

【０６３３】

実施形態１２７．新生物細胞がインビトロ細胞培養物中に存在する、実施形態１２６の方法。

【０６３４】

実施形態１２８．新生物細胞が対象から入手される、実施形態１２６又は実施形態１２７の方法。

【０６３５】

実施形態１２９．新生物細胞が対象に存在する、実施形態１２６の方法。

【０６３６】

実施形態１３０．新生物細胞が血液学的悪性腫瘍又は固形腫瘍に由来する、実施形態１２６～１２９のいずれか１つの方法。

【０６３７】

実施形態１３１．血液学的悪性腫瘍が、Ｂ細胞悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択される、実施形態１３０の方法。

【０６３８】

実施形態１３２．血液学的悪性腫瘍が、急性骨髄性白血病及び多発性骨髄腫から選択される、実施形態１３０又は実施形態１３１の方法。

【０６３９】

実施形態１３３．固形腫瘍が、乳癌、胃癌、前立腺癌、卵巣癌、肺癌、子宮癌、唾液管癌、黒色腫、結腸癌、及び食道癌から選択される、実施形態１３０の方法。

【０６４０】

実施形態１３４．新生物障害を有する又は有する疑いがある対象において少なくとも１つのネオ抗原及び／又はＴ細胞応答を誘導する方法であって、実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の治療有効量を対象に投与することを含む、方法。

【０６４１】

実施形態１３５．新生物障害を有する又は有する疑いがある対象の治療方法であって、実施形態１～５４のいずれか１つの化合物及び／又はその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は実施形態５５～５７のいずれか１つの医薬組成物の治療有効量を対象に投与することを含み、少なくとも１つの化合物又は医薬組成物の投与が、少なくとも１つのネオ抗原及び／又はＴ細胞応答を誘導する、方法。

【０６４２】

実施形態１３６．少なくとも１つの化合物又は医薬組成物の投与される量が、少なくとも１つの化合物又は医薬組成物の標準的な投薬量と比べて、少なくとも１つのネオ抗原及び／又はＴ細胞応答の誘導が理由で低減される、実施形態１３５の方法。

【０６４３】

実施形態１３７．少なくとも１つの化合物又は医薬組成物の投与量が、少なくとも１つの化合物又は医薬組成物の標準的な投薬量と比べて１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低減される、実施形態１３６の方法。

【０６４４】

実施形態１３８．少なくとも１つの化合物又は医薬組成物が、少なくとも１つの化合物又は医薬組成物の標準的な投与レジメンと比べて少なくとも１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、７５％、又は９０％低い頻度で投与される、実施形態１３５～１３７のいずれか１つの方法。

【０６４５】

実施形態１３９．少なくとも１つの化合物又は医薬組成物の投与量及び／又は投薬量が、全身毒性の低下及び／又は忍容性の向上をもたらす、実施形態１３５～１３７のいずれか１つの方法。

【０６４６】

実施形態１４０．少なくとも１つの追加療法を投与することを更に含む、実施形態１３４～１１９のいずれか１つの方法。

【配列表】

0007334181000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
C07D 491/107 (2006.01)		C07D	491/107	
C07D 405/12 (2006.01)		C07D	405/12	
C07D 417/10 (2006.01)		C07D	417/10	
A61K 31/541 (2006.01)		A61K	31/541	
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	140
C07D 453/02 (2006.01)		C07D	453/02	
C07D 405/14 (2006.01)		C07D	405/14	
C07D 405/10 (2006.01)		C07D	405/10	
C07D 413/12 (2006.01)		C07D	413/12	
C07D 409/14 (2006.01)		C07D	409/14	
A61K 31/551 (2006.01)		A61K	31/551	
C07D 471/10 (2006.01)		C07D	471/10	101
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/02	
C07D 498/08 (2006.01)		C07D	498/08	
C07D 315/00 (2006.01)		C07D	315/00	
C07D 413/10 (2006.01)		C07D	413/10	
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	108A
C07D 409/12 (2006.01)		C07D	409/12	
A61K 31/5386(2006.01)		A61K	31/5386	
A61K 31/513 (2006.01)		A61K	31/513	
A61K 31/497 (2006.01)		A61K	31/497	
A61K 31/506 (2006.01)		A61K	31/506	
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	45/00	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	D
		A61K	39/395	N
		A61K	39/395	T
		A61K	39/395	E

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/814,824
(32)優先日 平成31年3月6日(2019.3.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/814,828
(32)優先日 平成31年3月6日(2019.3.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

ストーンハム， ボナード ロード ２８
(72)発明者 チョン， チェン
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ベルモント， バーナム ストリート １９
(72)発明者 ブラウン， ライアン
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， サドベリー， バーナム ストリート １９
(72)発明者 エラリー， シェルビー
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ボストン， カナル ストリート １， ユニット ４２２
(72)発明者 サマラクーン， シワンカ
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ウェストウッド， ハイ ストリート １５３
(72)発明者 リュウ， シャン
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ウィンチェスター， マリオン ストリート １０
(72)発明者 プラジャーパティ， スディープ
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， サマーヴィル， ハイランド アヴェニュー ２７０，
アパートメント ５３

(72)発明者　シーハン， メーガン
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， オールストン， ブレイナード ロード ６５， アパートメント ３０９
(72)発明者　ロウ， ジェイソン ティー．
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， イースト ブリッジウォーター， パイン ウッド パス ３０
(72)発明者　パラチノ， ジェームズ
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ウェルスレイ， ビーチウッド ロード ２１
審査官　谷尾 忍
(56)参考文献　特表２０１７－５０５２８２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００７／１１０７０４（WO，Ａ２）
国際公開第０２／０６０８９０（WO，Ａ１）
国際公開第２００８／１１１４６４（WO，Ａ１）
国際公開第２００８／１１１４６６（WO，Ａ１）
米国特許出願公開第２０１４／０２７５０１０（ＵＳ，Ａ１）
MULLER,S. et al.，Synthesis of a Pladienolide B Analogue with the Fully Functionalized Core Structure，Organic Letters，2011年，Vol.13, No.15，p.3940-3943
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ３１５／００
Ａ６１Ｋ ３１／４９６
Ａ６１Ｋ ３１／５３７７
Ｃ０７Ｄ ４０５／０６
Ｃ０７Ｄ ４１３／１４
Ｃ０７Ｄ ４９１／１０７
Ｃ０７Ｄ ４９１／０８
Ｃ０７Ｄ ４０７／１２
Ｃ０７Ｄ ４０５／１２
Ｃ０７Ｄ ４１７／１０
Ａ６１Ｋ ３１／５４１
Ｃ０７Ｄ ４８７／０４
Ｃ０７Ｄ ４７１／０４
Ｃ０７Ｄ ４５３／０２
Ｃ０７Ｄ ４０５／１４
Ｃ０７Ｄ ４０５／１０
Ｃ０７Ｄ ４１３／１２
Ｃ０７Ｄ ４０９／１４
Ｃ０７Ｄ ４０９／１０
Ａ６１Ｋ ３１／５１９
Ａ６１Ｋ ３１／５５１
Ｃ０７Ｄ ４７１／１０
Ａ６１Ｐ ３５／００
Ａ６１Ｐ ３５／０２
Ａ６１Ｋ ４５／００
Ａ６１Ｋ ３９／３９５
Ｃ０７Ｄ ３１３／００
Ｃ０７Ｄ ４９８／０８
Ｃ０７Ｄ ４１３／１０
Ｃ０７Ｄ ４０９／１２
Ａ６１Ｋ ３１／５３８６
Ａ６１Ｋ ３１／５１３
Ａ６１Ｋ ３１／４９７

A61K 31/506
CAplus/REGISTRY(STN)